MV-西林瓶-普通-中文-说明书-Rev02-2023.10.09

130mm

300 mm

核准日期：2006年05月26日
修订日期：2013年08月12日
2019年10月17日
2021年06月08日
2023年05月25日
2023年10月05日

注射用母牛分枝杆菌说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：注射用母牛分枝杆菌
商品名称：微卡®
英文名称：Mycobacterium Vaccae for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Muniu Fenzhiganjun
【成份】
本品系用母牛分枝杆菌培养后收集的菌体，经高压均质、灭活后加入稳定剂冻干制成。
主要有效成份：母牛分枝杆菌菌体蛋白。
辅料成份：谷氨酸钠、蔗糖、氯化钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠。
【性状】
本品为白色疏松状粉末，复溶后为澄明液体。
【适应症】
1. 本品适用于15～65岁结核分枝杆菌潜伏感染人群，预防潜伏感染人群发生肺结核疾病。本说明书的潜伏感染人群系指参照相关《中华人民共和国卫生行业标准》，采用TB-PPD皮肤试验结果强阳性（硬结平均直径≥15mm或局部出现水泡、坏死）且经X线胸片检查排除活动性肺结核者。
2. 本品也可作为联合用药，用于结核病化疗的辅助治疗。
【规格】
复溶后1.0mL/瓶。每1次人用剂量1.0mL，含母牛分枝杆菌菌体蛋白22.5μg。
【用法用量】
启开本品西林瓶的铝塑组合盖，用1.0mL灭菌注射用水稀释，摇匀后，臀部肌肉深部注射。
1. 预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病
推荐每次给药1瓶，间隔2周给药1次，共给药6次。
2. 结核病化疗的联合治疗
肺结核患者化疗一周后，可联合使用本品，每隔2～3周给药1次，每次1瓶。初治肺结核疗程6个月，复治及难治性肺结核患者可酌情延长，或遵医嘱。
【不良反应】
1. 用于预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病
中国境内完成的Ⅲ期保护效力临床试验共入组了10000名15～65岁结核分枝杆菌潜伏感染的受试者，其中4998名受试者至少注射了1剂次本品。对本品的安全性观察自首次给药到给药全部完成后30天，严重不良事件的观察至首次给药后720天。
按照国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的分类描述本品临床试验中观察到的不良反应的发生率：十分常见（≥10%），常见（1%～10%，含1%），偶见（0.1%～1%，含0.1%），罕见（0.01%～0.1%，含0.01%），十分罕见（<0.01%）。
全身不良反应：
十分常见：发热。
常见：头痛、咳嗽、乏力、烦躁。
偶见：变态反应。
局部不良反应：
十分常见：给药部位疼痛。
常见：给药部位发红、肿胀、瘙痒。
偶见：给药部位硬结。
2. 用于结核病化疗的联合治疗
中国境内完成的Ⅱ期临床试验共入组568例18～65岁经痰结核分枝杆菌检查阳性（直接涂片或集菌法或培养法，连续3次至少一次阳性）而确诊的初治、复治或难治活动性肺结核患者，335名受试者至少注射了1剂次本品。对本品的安全性观察，门诊病人至少观察30分钟，注射三天后观察局部有无红、肿、溃疡形成。
全身不良反应：
常见：发热。
偶见：皮疹。
局部不良反应：
常见：硬结。
【禁忌】
1. 对本品任何成分过敏者或过敏体质者。
2. 患急性发热性疾病、急性或渐进性肝病或肾病、严重心脏病、严重高血压、心肌损害、显著血管硬化、心内膜炎患者。
3. 妊娠期妇女。
4. 极度衰弱及重症贫血者。
【注意事项】
1. 以下情况者慎用：家族或个人有惊厥、癫痫、脑病和神经系统症状或体征病史者；有严重药物过敏史者、过敏体质者；有并发症的糖尿病、有症状的艾滋病、恶性肿瘤患者。
2. 本品未对肝肾功能异常的患者进行过规范的临床试验，因此肝肾功能异常患者慎用；如必须使用，请权衡利弊，并密切观察用药后的肝肾功能变化。
3. 处于发热、急性病、慢性病急性发作期者应暂缓给药本品。
4. 本品应谨慎用于患有血小板减少症或凝血障碍者，因为肌肉注射后可能存在出血风险。
5. 本品在溶解摇匀后使用。如有凝块、异物、药瓶有裂纹及超过有效期均不得使用。
6. 注意本品肌肉注射的深度；注射过浅可能导致局部红肿、硬结。不得作皮内注射、皮下注射或静脉注射。
7. 如果发生过敏反应或类过敏反应，应及时采取适当的治疗措施，包括使用肾上腺素等药物。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
目前尚未获得孕妇及哺乳期妇女使用本品的临床试验数据。若该人群需使用本品，建议与医生共同获益/风险评估后决定。
【儿童用药】
本品用于预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病，尚未获得15周岁以下儿童使用数据。
用于结核病化疗的辅助治疗，对于5周岁以上儿童，无需调整剂量，具体用法用量同成年人。儿科治疗中对于5周岁以下儿童应酌减剂量。或遵医嘱。
【老年用药】
本品用于预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病，尚未获得65周岁以上老人使用数据。
用于结核病化疗的辅助治疗时，老年患者无需调整剂量，或遵医嘱。
【药物的相互作用】
与其它药物伴随使用：具有免疫抑制作用的药物，包括免疫抑制剂、化疗药物、抗代谢药物、烷化剂、细胞毒素类药物、皮质类固醇类药物等，可能会降低机体对本品的免疫应答。
如正在或近期曾使用过任何疫苗或药物，为避免可能的药物间相互作用，使用本品前建议咨询专业医师。
【药物过量】
尚不明确。
【临床试验】
1. 预防结核分枝杆菌潜伏感染人群发生肺结核疾病
在中国境内完成的一项随机、双盲、对照的Ⅲ期保护效力临床试验中，共入组10000例15～65岁TB-PPD皮肤试验结果强阳性（硬结平均直径≥15mm或局部出现水泡、坏死），且经X线胸片检查排除活动性肺结核的受试者，其中分别有4998和4996例至少注射了1剂本品和安慰剂。进入有效性分析FAS数据集试验组4698例（93.96%），对照组4730例（94.60%）。首次给药后第6、12、24、30个月对所有受试者进行临床终点事件访视，每次访视均拍摄胸部X光片，并按照肺结核诊断标准对观察期间发生的疑似结核病例采痰涂片/培养检查结核杆菌。
FAS数据集包括所有遵循意向性分析原则，进入随机化、注射至少1剂本品，且入组时未发生结核病例的所有受试者。
1.1 保护效力
依据《肺结核诊断标准（WS288-2008）》的结核病病例定义，间隔2周给药1次，全程给药6次后本品预防新发结核病的保护效力见表1。

表1. 新发病例的发病密度和保护率（FAS集）

	试验组			对照组			保护率(95%CI)
	发病数	人年数	发病密度(95%CI)	发病数	人年数	发病密度(95%CI)	
新发结核病例	28	8847.8	0.316 (0.219,0.458)	53	8847.6	0.599 (0.458,0.784)	47.2 (16.5,66.6)
病原学确诊病例	7	8858.8	0.079 (0.038,0.166)	8	8878.5	0.090 (0.045,0.180)	12.3 (-141.8,68.2)
痰涂片或痰培养阳性	7	8858.8	0.079 (0.038,0.166)	8	8878.5	0.090 (0.045,0.180)	12.3 (-141.8,68.2)
临床诊断病例	21	8852.7	0.237 (0.155,0.364)	45	8855.2	0.508 (0.379,0.681)	53.3 (21.6,72.2)
新发菌阴病例	21	8852.7	0.237 (0.155,0.364)	45	8855.2	0.508 (0.379,0.681)	53.3 (21.6,72.2)

鉴于肺结核诊断标准于2017年进行更新，涉及将分子生物学检测纳入确诊病例标准、调整结核菌素试验标准等改变。按照新的诊断标准，预防新发结核病的保护效力见表2。

表2. 新发病例的发病密度和保护率（FAS集）

	试验组			对照组			保护率(95%CI)
	发病数	人年数	发病密度(95%CI)	发病数	人年数	发病密度(95%CI)	
新发结核病例	29	8846.3	0.328 (0.228,0.472)	64	8838.2	0.724 (0.567,0.925)	54.7 (29.8,70.8)
病原学确诊病例	8	8858.3	0.090 (0.045,0.181)	16	8872.2	0.180 (0.110,0.294)	49.9 (-17.0,78.6)
痰涂片或痰培养阳性	7	8858.3	0.079 (0.038,0.166)	8	8878.5	0.090 (0.045,0.180)	12.3 (-141.8,68.2)
核酸检测阳性	1	8863.2	0.011 (0.002,0.080)	8	8879.8	0.090 (0.045,0.180)	87.5 (-0.1,98.4)
临床诊断病例	21	8851.7	0.237 (0.155,0.364)	48	8852.1	0.542 (0.409,0.720)	56.2 (26.9,73.8)
新发菌阴病例	21	8851.7	0.237 (0.155,0.364)	48	8852.1	0.542 (0.409,0.720)	56.2 (26.9,73.8)

1.2. 免疫原性
本品进行了免疫原性和免疫机制的探索性研究。900例受试者分别于首次给药前和全程给药后1个月采集静脉血检测血清中IgG抗体水平；其中60例受试者同时采集抗凝静脉血进行分别针对特异性γ-IFN水平的酶联免疫法（ELISA）和酶联斑点免疫法（ELISPOT）的检测。
研究结果显示给药后试验组IgG总抗体阳性率和抗体水平均高于对照组，且具有统计学差异，但给药3次与给药6次两组未见统计学差异；ELISPOT法检测结果显示，给药后试验组γ-IFN阳性率高于对照组，未体现统计学差异。ELISA法检测结果显示，给药后试验组和对照组γ-IFN阳性率均无显著性差异；有关本品的免疫机制与免疫学评价方法将在后续进一步深入研究。
2. 用于结核病化疗的联合治疗
在中国境内完成的一项配对随机、对照的Ⅱ期临床试验中，共入组568例18～65岁经痰结核分枝杆菌检查阳性（直接涂片或集菌法或培养法，连续3次至少一次阳性）而确诊的初治、复治或难治活动性肺结核患者。
380例初治肺结核患者中，试验组171例接受4个月化疗疗程和从化疗第2周末开始的6个月本品联合治疗，对照组171例接受6个月化疗疗程治疗，开放治疗组（未配对）38例接受4个月化疗疗程和从化疗第2周末开始的6个月本品联合治疗；
98例复治肺结核病例中试验组37例接受6个月化疗疗程和从化疗第2周末开始的6个月本品联合治疗，对照组37例接受6个月化疗疗程治疗，开放治疗组（未配对）24例前3个月只行化疗，后6个月接受化疗和本品联合治疗；
90例难治肺结核病例中试验组28例接受6个月化疗疗程和从化疗第2周末开始的6个月本品联合治疗，对照组28例接受6个月化疗疗程治疗；开放治疗组（未配对）34例前3个月只行化疗，后6个月接受化疗和本品联合治疗。
以上入组病例在治疗开始后第1、3、5个月末胸透1次（病灶明显恶化者摄胸片）。治疗开始前及治疗开始后第2、4、6月末、疗程结束后1个月拍摄胸部X光片。
2.1 临床有效性
2.1.1 342例初治肺结核病例的联合治疗效果见表3、表4。结果表明，试验组在本品治疗1个月和2个月后痰菌涂片阴转率和痰菌培养阴转率均显著高于对照组，P<0.001；开放治疗组的痰菌涂片阴转率和痰菌培养阴转率与试验组比较，无显著差别（P>0.05），但显著高于对照组（P<0.01）。治疗6个月后，各组总有效率无显著差异，各组空洞关闭率无显著差异（P>0.05）。

表3. 初治肺结核患者中试验组、对照组及开放治疗组有效性-痰菌阴转情况

治疗月份	痰菌阴转情况					
	痰菌涂片阴转率			痰菌培养阴转率		
	试验组(n=162)	对照组(n=167)	开放治疗组(n=33)	试验组(n=158)	对照组(n=159)	开放治疗组(n=36)
1月	60(37.0%)	30(18.0%)	8(24.2%)	74(46.8%)	32(20.1%)	15(41.7%)
2月	128(79.0%)	89(53.3%)	24(72.4%)	136(86.0%)	109(68.6%)	29(80.6%)
3月	150(92.6%)	147(88.0%)	31(93.9%)	148(93.7%)	147(92.5%)	34(94.4%)
4月	152(93.8%)	161(96.4%)	32(97.0%)	150(94.9%)	156(98.1%)	36(100.0%)
5月	156(96.2%)	162(97.0%)	33(100.0%)	156(98.7%)	157(98.7%)	36(100.0%)
6月	159(98.1%)	164(98.2%)	33(100.0%)	158(100.0%)	157(98.7%)	36(100.0%)

表4. 初治肺结核病例中试验组、对照组和开放治疗组有效性-病灶变化情况

分组	病灶变化情况(吸收率)		总有效率
	吸收率	空洞关闭率	
试验组	144/171(84.2%)	82/97(84.5%)	168/171(98.2%)
对照组	153/171(89.5%)	65/85(76.5%)	169/171(98.8%)
开放治疗组	26/38(68.4%)	17/19(89.5%)	38/38(100.0%)

注：病灶变化情况（吸收率）统计为病灶出现全吸、显吸及吸收的情况。

2.1.2 对98例复治肺结核病例的联合治疗效果见表5、表6。治疗后3个月，试验组痰菌涂片阴转率和培养阴转率均高于对照组，开放治疗组痰菌阴转情况与试验组相似。治疗结束后，试验组和对照组的吸收率（包括全吸、显吸、吸收的总和）相同，其中试验组病灶完全吸收率为18.9%、对照组为5.4%，试验组优于对照组。试验组总有效率高于对照组。

表5. 复治肺结核病例中试验组和对照组有效性指标-痰菌阴转情况

治疗月份	痰菌阴转情况					
	痰菌涂片阴转率			痰菌培养阴转率		
	试验组(n=36)	对照组(n=37)	开放治疗组(n=19)	试验组(n=25)	对照组(n=29)	开放治疗组(n=24)
1月	8(22.2%)	6(16.2%)	—	6(24.0%)	6(20.1%)	—
2月	24(66.7%)	15(40.5%)	—	7(28.0%)	9(31.0%)	—
3月	27(75.0%)	20(54.1%)	5(26.3%)	16(64.0%)	13(44.8%)	3(12.5%)
4月	34(94.4%)	34(91.9%)	13(68.4%)	18(72.0%)	18(62.1%)	6(25.0%)
5月	36(100.0%)	36(97.3%)	11(57.9%)	24(96.0%)	26(89.7%)	12(50.0%)
6月	36(100.0%)	36(97.3%)	14(73.7%)	24(96.0%)	27(93.1%)	18(75.0%)
7月	—	—	16(84.2%)	—	—	22(91.7%)
8月	—	—	16(84.2%)	—	—	22(91.7%)
9月	—	—	16(84.2%)	—	—	22(91.7%)

表6. 复治肺结核病例中试验组、对照组和开放治疗组有效性指标

分组	病灶变化情况		总有效率
	吸收率	空洞关闭率	
试验组	36/37(97.3%)	12/33(36.4%)	37/37(100.0%)
对照组	36/37(97.3%)	6/26(23.0%)	32/37(86.5%)
开放治疗组	20/24(83.3%)	9/14(64.3%)	20/24(83.3%)

注：病灶变化情况（吸收率）统计为病灶出现全吸、显吸及吸收的。

2.1.3 对90例难治肺结核病例的联合治疗效果见表7、表8。开始治疗后，试验组的痰菌涂片阴转率和痰菌培养阴转率均高于对照组（P<0.05）；开放治疗组痰菌涂片阴转率和痰菌培养阴转率逐月提高，治疗9个月后痰菌阴转率分别达到44.1%和41.2%。治疗结束后，试验组空洞关闭率、病灶吸收率及总有效率均高于对照组（P<0.05）；开放治疗组与试验组比较，空洞关闭率、病灶吸收率及总有效率无显著差别（P>0.05）。

表7. 难治肺结核患者中试验组、对照组有效性-痰菌阴转情况

治疗月份	痰菌阴转情况					
	痰菌涂片阴转率			痰菌培养阴转率		
	试验组(n=28)	对照组(n=28)	开放治疗组(n=34)	试验组(n=28)	对照组(n=28)	开放治疗组(n=34)
1月	3(10.7%)	0(0.0%)	—	4(14.3%)	2(7.1%)	—
2月	5(17.9%)	2(7.1%)	—	9(32.1%)	2(7.1%)	—
3月	10(35.7%)	4(14.3%)	1(2.9%)	11(39.3%)	3(10.7%)	1(2.9%)
4月	9(32.1%)	5(17.9%)	4(11.8%)	11(39.3%)	5(17.9%)	1(2.9%)
5月	12(42.9%)	6(21.4%)	6(17.6%)	13(46.4%)	5(17.9%)	1(2.9%)
6月	12(42.9%)	6(21.4%)	4(11.8%)	13(46.4%)	5(17.9%)	3(8.8%)
7月	—	—	5(14.7%)	—	—	7(20.6%)
8月	—	—	12(35.3%)	—	—	14(41.2%)
9月	—	—	15(44.1%)	—	—	14(41.2%)

表8. 难治肺结核病例中试验组、对照组和开放治疗组有效性指标

分组	病灶变化情况(吸收率)		总有效率
	吸收率	空洞关闭表	
试验组	22/28(78.6%)	10/39(25.6%)	15/28(53.6%)
对照组	14/28(50.0%)	-3/13	3/28(10.7%)
开放治疗组	22/34(64.7%)	8/28(28.6%)	14/34(41.2%)

注：对照组无一空洞关闭，疗程进行到4个月时增加2个，6个月时增加1个，共计3个。
病灶变化情况（吸收率）统计为病灶出现全吸、显吸及吸收的情况。

2.2 免疫原性
本试验进行了免疫原性和免疫机制的探索性研究。568例活动性肺结核中，其中63例初治肺结核病例（试验组32例和对照组31例），24例复治肺结核病例（开放治疗组），86例难治肺结核病例（试验组26例、对照组26例和开放治疗组34例）完成治疗前、治疗后6个月T细胞亚群测定。
研究结果表明，初治肺结核中患者接受本品6个月的联合治疗后，试验组肺结核患者治疗后CD3及CD4较治疗前显著升高（P<0.05）、CD8较治疗前显著降低（P<0.001）、CD4/CD8比值显著升高（P<0.001），对照组T细胞亚群的变化与试验组近似，试验组与对照组之间无显著性差别（P>0.05）。复治性肺结核患者接受本品6个月的联合治疗后，各类型肺结核患者试验组治疗后CD3及CD4较治疗前升高、CD8较治疗前降低、CD4/CD8比值治疗后升高，治疗前后差别显著（P<0.001）；在联合用药组和对照组间治疗前后抗结核抗体无显著性差别（P>0.05）。难治性肺结核患者联合用药组T细胞亚群CD3及CD4较治疗前显著升高（P<0.001）、CD8较治疗前显著降低（P<0.001）、CD4/CD8比值显著升高（P<0.001），联合用药组与对照组间CD3及CD4、CD8、CD4/CD8比值三项指标均差别显著（P<0.001）。
【药理毒理】
药理作用：药效学试验显示，注射用母牛分枝杆菌具有双向免疫调节功能。能提高正常小鼠腹腔巨噬细胞产生过氧化氢、一氧化氮水平及促进T淋巴细胞增殖反应；可明显抑制结核菌感染豚鼠反应；对免疫功能低下小鼠淋巴细胞转化、巨噬细胞吞噬功能具有明显增强作用。
毒理研究：以3种不同剂量经肌肉途径注射小鼠，分别为人用剂量5000倍、2500倍、1250倍，均未引起小鼠的异常症状及死亡。对大鼠以相当于人用剂量的78倍和1560倍给药，对犬以相当于人用剂量的4倍和100倍给药，结果显示，在上述剂量下，大鼠和犬在一般行为、血液学、生化学和病理学等指标方面均未见毒性反应。
【药代动力学】
本品药效成分系多种生物活性物质的混合物，未进行该项试验，国外也无相关参考文献。
【贮藏】
于2~8°C避光保存和运输。
【包装】
西林瓶，1瓶/盒。
【有效期】
24个月。
【执行标准】
YBS00382021
【批准文号】
国药准字S20010003

【上市许可持有人】
名　　称：安徽智飞龙科马生物制药有限公司
注册地址：安徽省合肥市高新区明珠大道5008号
电话号码：0551 - 65313395
传真号码：0551 - 65316165
网　　址：www.zflongkema.com

【生产企业】
企业名称：安徽智飞龙科马生物制药有限公司
地　　址：合肥市高新区浮山路100号
邮　　编：230088
电　　话：0551 - 65313395
传真号码：0551 - 65316165
Email: vaccae@zhifeishengwu.com
网　　址：www.zflongkema.com

130mm

ZFSW The Biologics Company

ZFSW The Biologics Company