

米開民[®] 注射劑

Mycamine[®] for Injection 50 mg/vial

衛署藥輸字第 024509 號

靜脈輸注(不可靜脈大量注射)

【適應症】

Mycamine 適用於成人與四個月以上的兒童：

- 治療念珠菌血症與其他念珠菌感染。
Mycamine 在因念珠菌感染造成心內膜炎、骨髓炎與腦膜炎的病患中尚未有充分的研究。
- 治療食道念珠菌感染。
- 預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。

注意：Mycamine 對於念珠菌以外之黴菌感染的療效尚未確立。

【用法用量】

本藥限由醫師使用

Mycamine 不可與其他藥物混合或同時輸注。當 Mycamine 與一些其他常用藥物直接混合時，Mycamine 會沈澱。

各種適應症的成人建議劑量列於表 1。

成人每日劑量

表 1：成人患者的 Mycamine 劑量

適應症	建議配製劑量 一天一次
治療念珠菌血症與其他念珠菌感染 [*]	100 mg
治療食道念珠菌感染 [†]	150 mg
預防接受 HSCT 患者的念珠菌感染 [‡]	50 mg

^{*} 念珠菌血症與其他念珠菌感染治療成功的患者，平均治療期 15 天(範圍 10-47 天)。

[†] 食道念珠菌感染治療成功的患者，平均治療期 15 天(範圍 10-30 天)。

[‡] 接受造血幹細胞移植(HSCT)成功預防念珠菌感染的患者，平均用藥期 19 天(範圍 6-51 天)。

無須給予負載劑量，每日投與 Mycamine 劑量三天之後，通常可以達到 85%穩定狀態的血中濃度。

無須根據種族、性別，或有嚴重腎功能不全或輕度、中度或重度肝功能不全而調整劑量。(見特殊族群使用)。

Mycamine 與 mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、sirolimus、nifedipine、fluconazole、voriconazole、itraconazole、amphotericin B、ritonavir 或 rifampin 併用時，無須調整劑量。(見藥物交互作用)

兒童每日劑量

各種適應症和體重的兒童患者建議劑量列於表 2。

表 2：年齡在 4 個月或以上兒童患者的 Mycamine 劑量

適應症	兒童劑量一天一次	
	30 公斤或以下	超過 30 公斤
治療念珠菌血症，急性播散性念珠菌感染，念珠菌腹膜炎和膿瘍	2 mg/kg (每日最高劑量 100 mg)	
治療食道念珠菌感染	3 mg/kg	2.5 mg/kg (每日最高劑量 150 mg)
預防接受 HSCT 患者的念珠菌感染	1 mg/kg (每日最高劑量 50 mg)	

配製、稀釋與製備方法說明

開始配製之前，請仔細閱讀本節完整說明。

配製

配製每 Mycamine 50 mg 小瓶是以無菌操作技術將 5 mL 下列任一相容的溶液加入 Mycamine 小瓶中：

- 0.9% 氯化鈉注射液(不含抑菌劑)
- 5% 葡萄糖注射液

輕輕搖動小瓶，使 Mycamine 粉末溶解，以減少過多泡沫的形成。切勿劇烈振搖小瓶。用肉眼檢查小瓶有無微粒物質。

Mycamine 50 mg 小瓶：配製好的溶液每毫升含有 10 mg 的 micafungin sodium。

和所有注射藥品一樣，配製好的 Mycamine 溶液在使用前，均須用肉眼檢查有無微粒物質或變色。若有沈澱或異物，請勿使用。Mycamine 或用來配製及稀釋的特定材料都不含防腐劑或抑菌劑，因此一切處理過程必須嚴格遵守無菌操作技術。

稀釋與製備

稀釋過的溶液須避光。不需要遮蓋點滴腔與點滴管。

成人患者：

1. 取適量配製好的Mycamine藥液加入100 mL的0.9%氯化鈉注射液或100 mL的5%葡萄糖注射液中。
2. 適當標示藥袋。

兒童患者：

1. 將特定適應症的兒童建議劑量(mg/kg)[見表2]乘以患者體重(kg)來計算Mycamine的總劑量(mg)。
2. 將步驟1算出的劑量(mg)除以配製小瓶的最終濃度(10 mg/mL 50 mg小瓶，來計算所需藥液量(mL)，見下例：

使用50 mg小瓶：

將(從步驟1)算出的劑量除以**10 mg/mL**，來決定所需藥液量(mL)。

3. 抽取由配製Mycamine小瓶計算所需的藥量(mL)
4. 將抽取的藥量(步驟3)加入0.9%氯化鈉注射液或5%葡萄糖注射液靜脈輸液藥袋或注射器中。確定溶液的最終濃度介於0.5 mg/mL至4 mg/mL之間。
注意：為了盡量減少輸液反應的風險，大於 1.5 mg/mL 的濃度應由中央靜脈導管給藥(見不良反應)。
5. 適當標示輸注藥袋或注射器。大於1.5 mg/mL的濃度，需要的話，標示需由中央靜脈導管給藥的特別警語。

Mycamine 不含防腐劑。部分使用過的小瓶要丟棄。

輸注容積與持續時間

Mycamine應只能以靜脈輸注投與，輸注時間大約1小時。較為快速的輸注可能會使組織胺媒介的反應較常發生。

輸注Mycamine之前，原有的靜脈輸注管應先用0.9%氯化鈉注射液沖洗。

兒童患者

Mycamine 應輸注大約 1 小時。為了盡量減少輸注液反應的風險，大於 1.5 mg/mL 的濃度應由中央靜脈靜脈導管給藥(見不良反應)。

【劑型與劑量】

50 mg 單一劑量小瓶

【賦形劑】

Lactose Hydrate, Anhydrous Citric Acid, Sodium Hydroxide.

【禁忌】

禁用於已知對 micafungin、Mycamine 的任何成分或其他 echinocandins 過敏者。

【警語及注意事項】

過敏反應

曾有零星的案例報告接受 Mycamine 的患者發生嚴重過敏(過敏及類過敏)反應(包括休克)。如果發生這些反應，應停止輸注 Mycamine 並予以適當的治療。

血液效應

有一位健康的自願者在接受 Mycamine(200 mg)輸注和口服 prednisolone (20 mg) 治療期間發生急性血管內溶血及血色素尿。此反應是暫時性的，受試者沒有明顯的貧血。接受 Mycamine 治療的患者也有零星的顯著溶血和溶血性貧血的案例報告。接受 Mycamine 治療期間而在臨床或實驗上出現溶血或溶血性貧血跡象的患者，應密切監測這些狀況惡化的跡象，並評估繼續 Mycamine 治療的風險/效益。

肝臟效應

接受 Mycamine 治療的健康自願者和患者曾有肝功能檢驗異常的現象。有些患者有嚴重的潛在疾病，同時使用 Mycamine 和多種藥物後臨床上發生了肝異常，也有些零星的明顯肝功能不全、肝炎及肝衰竭的案例報告。對於在 Mycamine 治療期間肝功能檢驗出現異常的患者，應監測肝功能的跡象，並且評估繼續 Mycamine 治療的風險/效益。

腎臟效應

接受 Mycamine 的患者曾有 BUN 和肌酸酐升高，以及零星明顯的腎功能不全或急性腎衰竭之案例報告。在 fluconazole 對照性臨床試驗中，與藥物有關的腎臟不良反應發生率，接受 Mycamine 治療的患者是 0.4%，接受 fluconazole 治療的患者是 0.5%。對於在 Mycamine 治療期間腎功能試驗出現異常的患者，應監測腎功能惡化的跡象。

【不良反應】

Mycamine 的整體安全性是在 46 個臨床試驗中 3227 位成人及兒童患者和 520 位自願者中評估的，包括侵入性念珠菌症、食道念珠菌感染和預防試驗，這些人接受單一劑量或多劑量 Mycamine，兒童患者的劑量從 0.75 mg/kg 至 10 mg/kg，成人患者的劑量從每日 12.5 mg 至 150 mg 或更多。

臨床試驗是在廣泛多樣化的條件下進行的，因此在 Mycamine 的臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能與其他藥物的臨床試驗發生率直接比較，也可能無法反映在臨床上觀察到的發生率。由臨床試驗得到的不良反應資料，可作為辨別與使用

藥物似乎有關的不良事件以及作為大略估算發生率的基礎。

輸注反應

報告指出，Mycamine 可能會引起由組織胺介導的症狀，包括皮疹、搔癢、顏面腫脹及血管舒張。

注射 Mycamine 50-150 mg/天的劑量，曾有發生注射部位反應的報告，包括靜脈炎和血栓靜脈炎。經由周邊靜脈投與 Mycamine 的患者似乎較常發生這些事件。另外部分患者在較高劑量時，可能會出現白血球下降的情形。

成人臨床試驗經驗

在所有的 Mycamine 臨床試驗中，有 2497/2748 位(91%)成人患者至少經歷過一次治療出現的不良反應。

念珠菌血症與其他念珠菌感染

在一項治療念珠菌血症與其他念珠菌感染的隨機雙盲試驗中，Mycamine 100 mg/天，Mycamine 150mg/天治療組和 caspofungin (負荷劑量 70 mg，隨後 50 mg/天) 治療組各有 183/200 位 (92%)，187/202 (93%)和 171/193 位 (89%) 發生治療出現的不良反應。表 3 列出發生率 ≥5%且較常發生在 Mycamine 治療組的不良反應。

表 3：有念珠菌血症與其他念珠菌感染之成人患者治療出現的*不良反應

系統器官分類 ^y (編碼用辭) [†]	Mycamine 100 mg n (%)	Mycamine 150 mg n(%)	Caspofungin [‡] n (%)
患者數目	200	202	193
胃腸	81 (41)	89 (44)	76 (39)
腹瀉	15 (8)	26 (13)	14 (7)
噁心	19 (10)	15 (7)	20 (10)
嘔吐	18 (9)	15 (7)	16 (8)
代謝與營養	77 (39)	83 (41)	73 (38)
低血糖	12 (6)	14 (7)	9 (5)
高鈉血症	8 (4)	13 (6)	8 (4)
高鉀血症	10 (5)	8 (4)	5 (3)
一般性和投藥部位	59 (30)	56 (28)	51 (26)
發熱	14 (7)	22 (11)	15 (8)
檢驗	36 (18)	49 (24)	37 (19)
血中鹼性磷酸酶增加	11 (6)	16 (8)	8 (4)
心臟	35 (18)	48 (24)	36 (19)

心房纖維顫動	5 (3)	10 (5)	0
--------	-------	--------	---

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配患者

* 靜脈注射期間加3天

‡ MedDRA 第五版

† 在一系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應

‡ 第一天投與 70 mg 之負載劑量，此後每天投與 50 mg (caspofungin)

在第二個治療念珠菌血症與其他念珠菌感染的支持性隨機雙盲試驗中，Mycamine (100 mg/天) 治療組和 AmBisome (3 mg/kg/天) 治療組各有 245/264 位 (93%)和 250/265 位(94%)發生的治療出現之不良反應。在 16 歲以上接受 Mycamine 治療患者中明顯的不良反應，在 Mycamine 治療組和 AmBisome 治療組分別是噁心(10%比 8%)，腹瀉(11%比 11%)；嘔吐(13%比 9%)；肝功能檢驗異常 (4%比 3%)，丙胺酸轉胺酶增加 (3%比 2%)，及血中鹼性磷酸酶增加(3%比 2%)。

食道念珠菌感染

在一項治療食道念珠菌感染的隨機雙盲試驗中，總共有 202/260 位(78%)接受 Mycamine 150 mg/天的治療患者，以及 186/258 位(72%)接受靜脈注射 fluconazole 200 mg/天的治療患者發生不良反應。Mycamine 組有 17 位(7%)，fluconazole 組有 12 位(5%)因為治療出現的不良反應而停藥。表 4 列出發生率≥5%且較常發生在 Mycamine 組的不良反應。

表 4：有食道念珠菌感染之成人患者治療出現的*不良反應

系統器官分類 [‡] (編碼用辭) [†]	Mycamine 150 mg/天 n (%)	Fluconazole 200 mg/天 n (%)
患者數目	260	258
胃腸	84 (32)	93 (36)
腹瀉	27 (10)	29 (11)
噁心	20 (8)	23 (9)
嘔吐	17 (7)	17 (7)
一般性和投藥部位狀況	52 (20)	45 (17)
發熱	34 (13)	21 (8)
神經系統	42 (16)	40 (16)
頭痛	22 (9)	20 (8)
血管	54 (21)	21 (8)
靜脈炎	49 (19)	13 (5)
皮膚與皮下組織	36 (14)	26 (10)
皮疹	14 (5)	6 (2)

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配患者
治療期間加3天。

‡ MedDRA 第五版

† 在一系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應。

預防接受造血幹細胞移植患者發生念珠菌感染

在總共882位安排接受自體或異體造血幹細胞移植的患者中進行一項雙盲研究。
兩個治療組的平均治療期為18天(範圍：1-51天)。

所有接受 Mycamine(382 位)和 fluconazole(409 位)的成人患者在治療期間都發生
至少一種不良反應。Mycamine 組有 15 位(4%)，而 fluconazole 組有 32 位(8%)成
人患者因為治療出現的不良反應停藥。表 5 列出發生率≥15%且較常發生在
Mycamine 組的不良反應。

表 5：在預防造血幹細胞移植的成人患者發生念珠菌感染之臨床試驗期間
的*不良反應

不良事件‡ (編碼用辭)†	Mycamine 50 mg/天 n (%)	Fluconazole 400 mg/天 n (%)
患者數目	382	409
胃腸	377 (99)	404 (99)
腹瀉	294 (77)	327 (80)
噁心	270 (71)	290 (71)
嘔吐	252 (66)	274 (67)
腹痛	100 (26)	93 (23)
血液與淋巴系統	368 (96)	385 (94)
嗜中性白血球減少	288 (75)	297 (73)
血小板減少	286 (75)	280 (69)
皮膚與皮下組織	257 (67)	275 (67)
皮疹	95 (25)	91 (22)
神經系統	250 (65)	254 (62)
頭痛	169 (44)	154 (38)
精神疾患	233 (61)	235 (58)
失眠	142 (37)	140 (34)
焦慮	84 (22)	87 (21)
心臟	133 (35)	138 (34)
心搏過速	99 (26)	91 (22)

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配成人患者

‡ MedDRA 第12.0版

† 在一系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應

在成人臨床試驗中通報率小於5%的其他選定不良反應列舉於下：

- *血液與淋巴系統*：凝血病變、全部血球減少、栓塞性血小板減少性紫斑病
- *心臟*：心跳停止、心肌梗塞、心包膜積水
- *一般性與給藥部位狀況*：輸注反應、注射部位形成血栓
- *肝膽*：肝細胞損傷、肝腫大、黃疸、肝衰竭
- *免疫系統*：過敏、過敏性反應
- *神經系統*：痙攣、腦病變、顱內出血
- *精神疾患*：譫妄
- *皮膚與皮下組織*：蕁麻疹

兒童患者臨床試驗經驗

Mycamine 的整體安全性是在 11 個獨立的臨床試驗 479 位年齡從 3 天至 16 歲的患者中評估的，這些人至少接受一劑 Mycamine。平均治療時間為 24.8 天。總共 246 位患者至少接受一劑 Mycamine 2 mg/kg 或更高的劑量。

在479名兒童患者中，有264位（55%）是男性，319位（67%）是白人，年齡分佈如下：116位（24%）不滿2歲，108位（23%）2歲至5歲，140位（29%）6歲至11歲，115位（24%）12歲至16歲。

在所有的 Mycamine 兒童研究中，有 439/479 位（92%）患者至少經歷過一次治療出現不良反應。

有兩項包括兒童患者的研究是隨機、雙盲、活性藥物對照研究：侵入性念珠菌症和念珠菌血症研究在112位兒童患者中，比較Mycamine（體重在40公斤或以下的患者：2 mg/kg/天，體重大於40公斤的患者：100 mg/天）和AmBisome（3 mg/kg/天）的療效和安全性。Mycamine組有51/56位（91%），AmBisome組有52/56位（93%）患者發生治療出現不良反應。Mycamine組有2位（4%），AmBisome組則有9位（16%）兒童患者因為治療出現不良反應而停藥。

在接受造血幹細胞移植(HSCT)的患者中進行預防研究中，比較Mycamine（體重50公斤或以下的患者：1 mg/kg/天，體重超過50公斤的患者：50 mg/天）和 fluconazole（體重在50公斤或以下的患者：8 mg/kg/天，體重超過50公斤的患者：400 mg/天）的療效。全體91位兒童患者都至少經歷過一次治療出現不良反應。有3位（7%）兒童患者因為不良反應停用Mycamine；有1位（2%）患者停用 fluconazole。

治療中出現的不良反應

以所有 Mycamine 兒童研究以及上述兩項比較研究（念珠菌血症和預防）而言，發生率 $\geq 15\%$ 且較常發生在 Mycamine 治療組的不良反應列於表 6。

表 6：在所有兒童患者、念珠菌血症和其他念珠菌感染（C/IC）患者，並在預防接受造血幹細胞移植患者發生念珠菌感染期間，選定的治療出現的不良反應

系統器官分類 ^y (編碼用辭) [†]	所有使用 Mycamine 治療的患者 n = 479 n (%)	C/IC		預防	
		Mycamine n = 56 n (%)	AmBisome n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Fluconazole n = 48 n (%)

系統器官分類 [‡] (編碼用辭) [†]	所有使用 Mycamfine 治療的患者 n = 479 n (%)	C/IC		預防	
		Mycamfine n = 56 n (%)	AmBisome n = 56 n (%)	Mycamfine n = 43 n (%)	Fluconazole n = 48 n (%)
胃腸	285 (60)	22 (40)	18 (32)	43 (100)	45 (94)
嘔吐	146 (31)	10 (18)	8 (14)	28 (65)	32 (67)
腹瀉	106 (22)	4 (7)	5 (9)	22 (51)	31 (65)
噁心	91 (19)	4 (7)	4 (7)	30 (70)	25 (52)
腹痛	76 (16)	2 (4)	2 (4)	15 (35)	12 (25)
腹脹	29 (6)	1 (2)	1 (2)	8 (19)	6 (13)
一般性和投藥部位	256 (53)	14 (25)	14 (25)	41 (95)	46 (96)
發熱	103 (22)	5 (9)	9 (16)	26 (61)	31 (65)
輸注相關反應	24 (5)	0	3 (5)	7 (16)	4 (8)
皮膚與皮下組織	197 (41)	11 (20)	8 (14)	33 (77)	38 (79)
搔癢	54 (11)	0	1 (2)	14 (33)	15 (31)
皮疹	55 (12)	1 (2)	1 (2)	13 (30)	13 (27)
蕁麻疹	24 (5)	0	1 (2)	8 (19)	4 (8)
呼吸、胸腔與縱膈	194 (41)	9 (16)	13 (23)	30 (70)	33 (69)
鼻出血	45 (9)	0	0	4 (9)	8 (17)
血液與淋巴系統	161 (34)	17 (30)	13 (23)	40 (93)	44 (92)
血小板減少	70 (15)	5 (9)	3 (5)	31 (72)	37 (77)
嗜中性白血球減少	61 (13)	3 (5)	4 (7)	33 (77)	34 (71)
貧血	63 (13)	10 (18)	6 (11)	22 (51)	24 (50)
嗜中性血球減少合併發燒	23 (5)	0	0	7 (16)	7 (15)
檢驗	191 (40)	12 (21)	8 (14)	24 (56)	25 (52)
丙胺酸轉胺酶增加	45 (10)	0	0	7 (16)	1 (2)
尿量減少	18 (4)	0	0	10 (23)	8 (17)
心臟	97 (20)	7 (13)	3 (5)	10 (23)	17 (35)
心搏過速	47 (10)	2 (4)	1 (2)	7 (16)	12 (25)
腎與泌尿道	78 (16)	4 (7)	4 (7)	16 (37)	15 (31)
血尿	18 (4)	0	0	10 (23)	7 (15)
精神	80 (17)	3 (5)	1 (2)	20 (47)	9 (19)
焦慮	35 (7)	0	0	10 (23)	3 (6)

患者基礎：所有接受至少一劑試驗藥物的隨機分配患者

[‡] MedDRA 第 12.0 版

† 在一系統器官類別中，患者可能不只有一種不良反應

在兒童臨床試驗中通報率小於15%的其他選定不良反應列舉於下：

- 肝膽：高膽紅素血症
- 檢驗：肝功能試驗異常
- 腎臟：腎衰竭

上市後的不良反應

Micafungin sodium注射劑上市以後，曾有下列不良反應之報告。因為這些反應來自數目不確定的族群的主動通報，所以無法可靠估計其發生頻率。

- *血液與淋巴系統*：瀰漫性血管內凝血症
- *肝膽*：肝疾患
- *腎與泌尿道*：腎損傷
- *皮膚與皮下組織*：史蒂文生氏-強生症候群、毒性表皮壞死溶解症
- *血管*：休克

藥物交互作用

總共對健康的自願者進行了 14 項臨床藥物交互作用試驗，評估 Mycamine 與 amphotericin B、mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、sirolimus、nifedipine、fluconazole、itraconazole、voriconazole、ritonavir 及 rifampin 之間產生交互作用的可能性。這些研究均未觀察到有改變 Mycamine 藥物動態學的交互作用。

單一劑量或多劑量投與 Mycamine 對 mycophenolate mofetil、cyclosporine、tacrolimus、prednisolone、fluconazole 與 voriconazole 的藥物動態學沒有影響。於 Mycamine 穩定狀態下，sirolimus 的 AUC 比單獨使用 sirolimus 時增加 21%，但是對 Cmax 並無影響。於 Mycamine 穩定狀態下，nifedipine 的 AUC 和 Cmax 分別比單獨使用 nifedipine 時增加 18%和 42%。Itraconazole 的 AUC 與 Cmax 分別增加 22%與 11%。使用 sirolimus、nifedipine 或 itraconazole 的患者，若需併用 Mycamine，應監測 sirolimus、nifedipine 或 itraconazole 的毒性，必要時應減低 sirolimus、nifedipine 或 itraconazole 的劑量。[見臨床藥理學]

Micafungin 與 amphotericin B desoxycholate 併用會增加 amphotericin B desoxycholate 30%的暴露量，這在臨床上可能是有意義的，應該只有在利益明顯大於風險時才可併用，並需嚴密監視 amphotericin B desoxycholate 的毒性。

Micafungin 不是 P 糖蛋白(P-glycoprotein)的受質或抑制劑，因此受 P 糖蛋白介導的藥物運送活性不會受到改變。

【特殊族群使用】

Mycamine 的配置曾在下述各種族群中進行研究。

懷孕

懷孕用藥分級 C 級。Mycamine 並未在孕婦進行適當且控制良好的研究。以兔子進行的動物生殖研究顯示，在人體建議臨床劑量的 4 倍劑量時會導致內臟畸形及流產。然而，動物實驗未必能預測人體反應，所以只有對胎兒之潛在利益明確大於潛在風險時，方可在懷孕期間使用 Mycamine。

對懷孕的兔子施以人體建議臨床劑量的 4 倍劑量時，流產及內臟畸形增多，包括肺分葉異常、左位心、下腔靜脈後輸尿管(retrocaval ureter)、異常右鎖骨下動脈及輸尿管擴張。[見非臨床毒理學]

授乳婦

Micafungin 是否會分泌到人類乳汁中仍未知。Mycamine 投與授乳婦時應小心。

兒童使用

Mycamine 用於年齡未滿 4 個月之兒童患者的安全性與療效尚未確立。

根據從適當且有良好對照的成人和兒童患者的研究得到的證據，以及其他兒童藥物動態學和安全性數據，證實了 Mycamine 用於年齡在 4 個月及以上之兒童患者的安全性和有效性。有兩項隨機、雙盲、活性藥物對照研究調查 Mycamine 用於成人和兒童患者中的安全性和有效性：一項是用於治療侵入性念珠菌感染和念珠菌血症，另一項是用於預防接受造血幹細胞移植的患者發生念珠菌感染[見用法用量，不良反應，臨床藥理學，臨床研究]。

老年人使用

在 Mycamine 的臨床試驗中，共有 418 位受試者的年齡在 65 歲以上，124 位受試者的年齡在 75 歲以上。並未在這些受試者與年輕受試者之間觀察到安全性或有效性的整體差異。其他臨床經驗報導未確認老年患者與年輕患者之間的反應差異，但不能排除有些老年人可能比較敏感。

對 10 位 66 -78 歲的健康受試者投與單一劑量 Mycamine 50 mg 輸注一小時，發現其暴露量和配置在與另 10 位 20-24 歲的健康受試者無顯著的差異。老年人無需調整劑量。

腎功能不全患者使用

腎功能不全患者無須調整 Mycamine 之劑量。血液透析之後無須補充劑量。(見臨床藥理學)。

肝功能不全患者使用

輕度、中度或重度肝功能不全的患者不需調整 Mycamine 的劑量。(見臨床藥理

學)。

種族與性別

Mycamine 無須根據性別或種族而調整劑量。對健康受試者每天投與 150 mg 之劑量 14 天後，micafungin 的 AUC 在女性約比男性大 23%，此乃因女性的體重較輕所致。在白人、黑人及拉丁裔人之間並未見到顯著的差異。Micafungin 的 AUC 在日本人比黑人大 19%，因其體重較輕。

【藥物濫用與依賴性】

沒有證據顯示 Mycamine 會引起心理與生理依賴性、戒斷症狀或反彈效應。

【過量使用】

Mycamine 的蛋白質結合率高，因此不可透析。尚未有發生 Mycamine 過量的案例報告。在臨床試驗中對成人患者反覆每天給予高達 8 mg/kg 的劑量(最高總劑量 896 mg)，對年齡在 4 個月或以上的兒童患者給予高達 6 mg/kg 的劑量，並對年齡不滿 4 個月的兒童患者給予高達 10 mg/kg 的劑量，沒有發生劑量-限度毒性的報告。Mycamine 對大鼠的最小致死劑量是 125 mg/kg，以體表面積換算，相當於成人臨床建議最高劑量(150 mg)的 8 倍，大約是兒童臨床最高劑量(3 mg/kg)的 7 倍。

【性狀】

Mycamine 是一種含有 micafungin sodium，可供靜脈輸注的無菌凍晶產品。

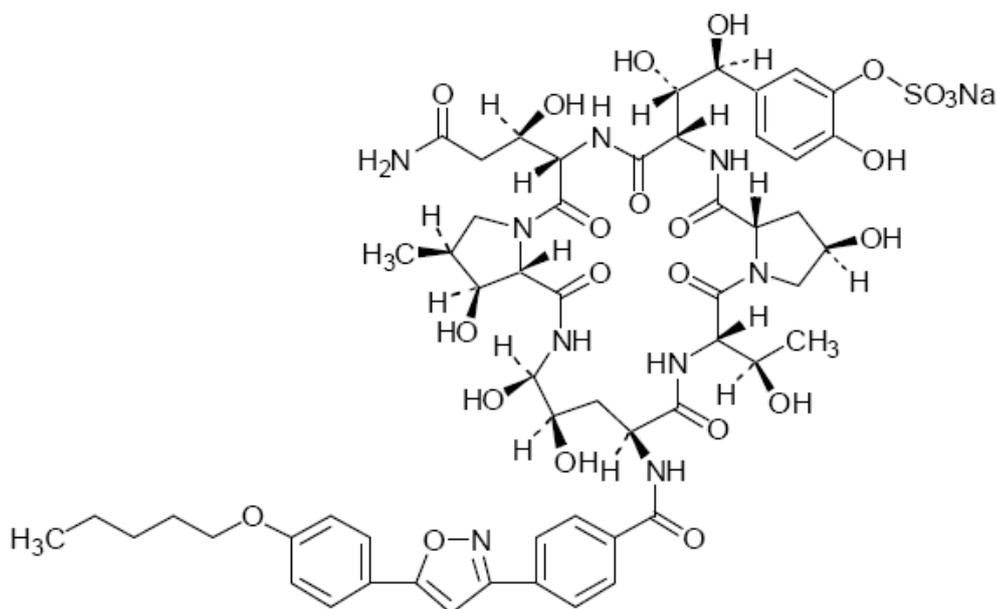
Micafungin sodium 是半合成的脂肽(echinocandin)，由化學上修飾 *Coleophoma empetri* F-11899 的發酵產物而合成的。Micafungin 會抑制黴菌細胞壁的構成要素 1,3-beta-D-glucan 的合成。

每支單一劑量小瓶含有 micafungin sodium 50 mg、乳糖 200 mg、檸檬酸及/或氫氧化鈉(調整 pH 值)。Mycamine 必須用 0.9%氯化鈉注射液或 5%葡萄糖注射液稀釋(見用法用量)。用 0.9%氯化鈉注射液配製後形成的溶液 pH 值為 5-7。

Micafungin sodium 的化學名為：

Pneumocandin A0, 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N²-[4-[5-[4-(pentyloxy)phenyl]-3-isoxazolyl]benzoyl]-L-ornithine]-4-[(4S)-4-hydroxy-4-[4-hydroxy-3-(sulfooxy)phenyl]-L-threonine]-, monosodium salt。

Micafungin sodium 的化學結構式如下：



實驗式/分子式為 $C_{56}H_{70}N_9NaO_{23}S$ ，分子量為1292.26。

Micafungin sodium 是一種對光敏感的吸濕性白色粉末，大量溶於水、等張氯化鈉溶液、N,N-dimethylformamide 和 dimethylsulfoxide，微溶於甲醇，幾乎不溶於乙腈(acetonitrile)、乙醇(95%)、丙酮、乙醚及正己烷(*n*-hexane)。

【臨床藥理學】

作用機轉

Micafungin, 是一種屬於 echinocandin 類的抗黴菌劑 (見臨床藥理學)。

藥物動態學

成人

Micafungin 的藥物動態學是在健康人、造血幹細胞移植接受者、以及有食道念珠菌感染的患者於高達 8 mg/kg 體重的每日最高劑量下測定的。每日 50-150 mg 及 3-8 mg/kg 體重的劑量範圍內，濃度—時間曲線下面積(AUC)與 micafungin 劑量呈線性關係。

對有關的患者群反覆每天投藥之後，穩定狀態的藥物動態學參數列於表7。

表7：Micafungin在成人患者的藥物動態學參數

群體	N	劑量 (mg)	藥物動態學參數 (平均值±標準差)			
			C_{max} (mcg/mL)	AUC_{0-24}^* (mcg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (mL/min/kg)

有 IC 之患者 [†] [第1天] [穩定狀態]	20	100	5.7±2.2	83±51	14.5±7.0	0.359 ±0.179
	20	100	10.1±4.4	97±29	13.4±2.0	0.298 ±0.115
有 EC [§] 之 HIV [‡] 陽 性患者[第1天] [第14或21天]	20	50	4.1±1.4	36±9	14.9±4.3	0.321±0.098
	20	100	8.0±2.4	108±31	13.8±3.0	0.327±0.093
	14	150	11.6±3.1	151±45	14.1±2.6	0.340±0.092
	20	50	5.1±1.0	54±13	15.6±2.8	0.300±0.063
	20	100	10.1±2.6	115±25	16.9±4.4	0.301±0.086
	14	150	16.4±6.5	167±40	15.2±2.2	0.297±0.081
HSCT [¶] 接受者 [第7天]		每公斤				
	8	3	21.1±2.84	234±34	14.0±1.4	0.214±0.031
	10	4	29.2±6.2	339±72	14.2±3.2	0.204±0.036
	8	6	38.4±6.9	479±157	14.9±2.6	0.224±0.064
	8	8	60.8±26.9	663±212	17.2±2.3	0.223±0.081

* 第1天以AUC_{0-infinity} 表示；穩定狀態則以AUC₀₋₂₄表示

[†] 念珠菌血症或其他念珠菌感染

[‡] 人類免疫缺乏病毒

[§] 食道念珠菌感染[¶] 造血幹細胞移植

年齡在 4 個月及以上的兒童患者

Micafungin 的藥物動態學是在 229 位年齡從 4 個月至 16 歲的兒童患者中用群體藥動學測定的。Micafungin 的暴露量在整個研究劑量和年齡範圍中都與劑量成正比。

表 8：Micafungin 在年齡為 4 個月或更大之兒童患者的藥物動態學摘要(平均值±標準差)(穩定狀態)

體重組別	N	劑量 [§] mg/kg	C _{max.ss} [†] (mcg/mL)	AUC ₀₋₂₄ .ss [†] (mcg·h /mL)	t _{1/2} [‡] (h)	CL [‡] (mL/min/kg)
30 公斤或 以下	149	1.0	7.1 +/- 4.7	55 +/- 16	12.5 +/-4.6	0.328 +/- 0.091
		2.0	14.2 +/- 9.3	109 +/- 31		
		3.0	21.3 +/- 14.0	164 +/- 47		
大於 30 公 斤	80	1.0	8.7 +/- 5.6	67 +/- 17	13.6 +/- 8.8	0.241 +/- 0.061
		2.0	17.5 +/- 11.2	134 +/- 33		
		2.5	23.0 +/- 14.5	176 +/- 42		

[§]如果接受成人劑量（50、100、或 150 mg）則為其當量

[†]衍生自群體 PK 模型的模擬

特殊族群

腎功能不全的成人患者

腎功能不全患者無須調整 Mycamine 之劑量。對 9 位有嚴重腎功能不全的成人患者(肌酸酐廓清率小於 30 mL/分鐘)以及 9 位年齡、性別、體重均相配，而且腎功能正常的受試者(肌酸酐廓清率大於 80 mL/分鐘)給與一劑 Mycamine 100 mg 輸注一小時。Micafungin 的血中最高濃度(C_{max})及 AUC 不受嚴重腎功能不全之影響。因 micafungin 與蛋白質結合率高，並不會被透析。血液透析之後無須補充劑量。

肝功能不全的成人患者

對 8 位有中度肝功能不全的成人患者(Child-Pugh 評分 7-9 分)以及 8 位年齡、性別、體重均相配，而且肝功能正常的受試者給與一劑 Mycamine 100 mg 輸注一小時。有中度肝功能不全的患者 micafungin 的血中最高濃度(C_{max})及 AUC 比肝功能正常者大約低 22%。此暴露量的差異，對中度肝功能不全的患者而言仍不需調整 Mycamine 的劑量。

對 8 位有重度肝功能不全的成人患者(Child-Pugh 評分 10-12 分)以及 8 位年齡、性別、種族、體重均相配，而且肝功能正常的受試者給與單一劑量 Mycamine 100 mg 輸注一小時。有重度肝功能不全的患者 micafungin 的平均 C_{max} 及 AUC 比肝功能正常者大約低 30%。重度肝功能不全的患者，代謝物 M-5 的平均 C_{max} 及 AUC 比肝功能正常者大約高 2.3 倍。此暴露量(原形藥與代謝物)與有全身性念珠菌感染的患者相當。因此，對重度肝功能不全的患者無須調整 Mycamine 的劑量。

分佈

在食道念珠菌感染的成人患者以 50 mg 至 150 mg 的劑量範圍測量分佈體積時，micafungin 末端相分佈體積的平均值±標準差是 0.39 ± 0.11 L/kg 體重。

在體外試驗，micafungin 的蛋白質結合率很高(大於 99%)，在 10-100 mcg/mL 的血漿濃度範圍內，蛋白質結合率與血漿濃度無關。主要的結合蛋白質是白蛋白；然而，micafungin 在治療相關濃度下，不會競爭性地取代膽紅素與白蛋白之結合。也有少量的 micafungin 與 α_1 -酸性糖蛋白結合。

代謝

Micafungin 被芳香基硫酸酯酶(arylsulfatase)代謝成 M-1(兒茶酚[catechol]型)，進一步被兒茶酚氧位甲基轉移酶(catechol-*O*-methyltransferase,)代謝成 M-2 (甲氧基[methoxy]型)。M-5 是在細胞色素 P450(CYP)同功酶催化下，由 micafungin 的側鏈(ω -1 位置)經羥基化作用(hydroxylation)所形成的。即使 micafungin 在體外是 CYP3A 的受質，而且是 CYP3A 的弱抑制劑；但在活體內，被 CYP3A 羥基化並不是 micafungin 的主要代謝路徑。Micafungin 在體外既不是 P-糖蛋白的受質，

也不是它的抑制劑。

在四個以健康的自願者為試驗對象的研究中，於 150 mg/天的劑量下，代謝產物與原型藥物暴露量(AUC)的比率 M-1 是 6%，M-2 是 1%，M-5 是 6%。在食道念珠菌症患者中，於 150 mg/天的劑量下，代謝產物與原型藥物暴露量(AUC)的比率 M-1 是 11%，M-2 是 2%，M-5 是 12%。

排泄

對健康自願者投與單一靜脈注射 ¹⁴C-micafungin sodium (25 mg) 之後，評估放射活性的排泄。在投藥後 28 天，總放射活性的平均尿及糞便回收量為投與劑量的 82.5% (76.4 - 87.9%)。糞便排泄是主要排除途徑(28 天時，總放射活性為投與劑量的 71.0%)。

【微生物學】

作用機轉

Micafungin 抑制黴菌細胞壁之必要成份 1,3-beta-D-glucan 的合成，此成分不存在於哺乳動物的細胞中。

抗藥性

有接受 Mycamine 治療的患者因產生抗藥性而失敗的臨床報告，其中部份報告指出，葡萄聚糖合成酶(*glucan synthase enzyme*)組成中的 FKS 蛋白質特定突變，與較高的 MICs 及突破感染(breakthrough infection)有關。

體外與臨床感染的活性

Micafungin對下列大多數念珠菌分離株之體外和臨床感染有效：

白色念珠菌 (*Candida albicans*)

光滑念珠菌(*Candida glabrata*)

季也蒙念珠菌 (*Candida guilliermondii*)

克魯塞念珠菌(*Candida krusei*)

副口炎念珠菌(*Candida parapsilosis*)

熱帶念珠菌(*Candida tropicalis*)

感受性試驗方法

念珠菌對 micafungin 的感受性的判讀標準只適用於使用臨床實驗室標準協會 (CLSI) 肉湯微量稀釋參考法 M27-A3 測定最低抑菌濃度 (MIC；根據部分抑制終點) 和 CLSI 濾紙擴散試驗參考法 M44-A2 進行的試驗；MIC和抑制圈直徑的結果都在24小時讀取。

如果有的話，當地醫院的臨床微生物實驗室應提供抗菌藥品的體外感受性試驗結

果給醫師，作為描述病原感受性的定期報告。這些報告有助於醫師對於抗黴菌藥物治療的選擇。肉湯微量稀釋和濾紙擴散技術的描述如下。

肉湯微量稀釋技術

使用定量法來判定抗黴菌MICs。這些 MICs可提供念珠菌對抗黴菌藥物的感受性。MIC應以標準 CLSI 程序測定^{1,2}。標準化程序是根據標準接種濃度的微量稀釋法(肉湯)及 micafungin 粉末的標準濃度。MIC值應按照表7的標準判讀。

濾紙擴散技術

需要測量抑制圈直徑的定性法，也提供念珠菌對抗黴菌藥物感受性的再現性評估。CLSI 程序³使用標準接種濃度及浸漬了10 mcg micafungin 的濾紙，在第24小時測試念珠菌對 micafungin 的感受性。濾紙擴散法判讀標準列於表9。

表9：Micafungin感受性的判讀標準

病原	24小時肉湯微量稀釋法MIC (mcg/mL)			24小時濾紙擴散法 (抑制圈直徑 mm)		
	具感受性(S)	中間性(I)	抗藥性(R)	具感受性(S)	中間性(I)	抗藥性(R)
白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
熱帶念珠菌 (<i>Candida tropicalis</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
克魯塞念珠菌(<i>Candida krusei</i>)	≤ 0.25	0.5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
副口炎念珠菌 (<i>Candida parapsilosis</i>)	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
季也蒙念珠菌 (<i>Candida guilliermondii</i>)	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
光滑念珠菌 (<i>Candida glabrata</i>)	≤ 0.06	0.12	≥ 0.25	不適用†	不適用†	不適用†

MIC：最低抑菌濃度

† 濾紙擴散抑制圈直徑尚未在此菌株/抗黴菌藥物組合確立

“具感受性”是指，如果抗微生物化合物在血液中通常可以達復原濃度，則此分離菌株可能被抑制。

“中間性”意指在分離菌株引起感染的部位，藥物可被生理性集中，或可使用高

劑量藥物適當地治療。“抗藥性”意指分離菌株在正常劑量療程，藥物通常可達到的濃度下無法被抑制，並且藥物對抗病原的臨床療效尚未在治療研究中確證。

品質管制

標準化感受性試驗程序要求使用品質管制生物體，以監測和確保檢測所用耗材和試劑的準確度和精密度及個別試驗的技術^{1,2,3}。標準 micafungin 粉末和10 mcg 濾紙應提供表10所列之數值範圍。

表10：Micafungin 使用於敏感性試驗結果驗證可接受的品質管制範圍

QC菌株	24小時肉湯微量稀釋法 (MIC mcg/mL)	24小時濾紙擴散法 (抑制圈直徑 mm)
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC† 22019	0.5 – 2.0	14 – 23
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.12 – 0.5	23 – 29
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	不適用‡	24 – 30
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	不適用‡	24 – 31

MIC：最低抑菌濃度

†ATCC是美國菌種中心的註冊商標。

‡這種菌株/抗黴菌劑組合的品質管制範圍尚未確立。

【非臨床毒理學】

致癌性、致突變性與損害生育力

在一項為評估肝細胞病灶的可逆性而設計的大鼠靜脈注射micafungin sodium 6個月，連同18個月恢復期的毒理學研究中，觀察到肝癌與腺瘤。

接受micafungin sodium 32 mg/kg/天(按AUC換算，相當於人體最高建議劑量[150 mg/天]的8倍) 3個月的大鼠，在1或3個月的恢復期之後出現有色的斑塊/區域，多核性肝細胞與改變的肝細胞病灶，而腺瘤是在21個月的恢復期之後觀察到的。接受micafungin sodium同一劑量6個月的大鼠，在12個月恢復期之後出現腺瘤，在18個月的恢復期之後觀察到腺瘤發生率增加；此外，也偵測到癌。一項為期6個月的大鼠研究中，較低的micafungin sodium劑量(相當於人體AUC的5倍) 在18個月的恢復期之腺瘤和癌的發生率比較低。 Micafungin在這些大鼠研究的使用期間(3或6個月)超過Mycamine在患者一般的給藥期間，食道念珠菌感染的治療期通常少於1個月，但預防念珠菌感染可能要超過1個月。

雖然在6個月的大鼠研究中，癌的增多並沒有統計上的意義，但是投予Mycamine以後肝細胞病灶的持續變化，以及恢復期間存在腺瘤與癌，暗示micafungin sodium、肝細胞病灶變化與肝贅瘤之間的因果關係。Mycamine在動物終生致癌性之研究尚未進行，不知道在被研究的大鼠觀察到的肝贅瘤是否會在別的物種出

現，也不知道這種作用有沒有劑量閾值。

以一套標準體外和活體測試(即細菌逆突變測試—鼠傷寒沙門氏桿菌[*S. typhimurium*]、大腸桿菌[*E. coli*]; 染色體變異; 靜脈注射小鼠微核測試) 評估時，micafungin sodium 不會導致突變或使染色體斷裂。

雄性大鼠接受 micafungin sodium 10 mg/kg (按體表面積換算，約為治療食道念珠菌症之建議臨床劑量的 0.6 倍) 或更高的劑量靜脈注射治療 9 週後，副睪管上皮細胞有空泡形成的現象。高劑量(按體表面積換算，約為建議臨床劑量的 2 倍) 導致較高的副睪重量，減少精子的數目。一項對狗進行的 39 週靜脈注射研究在 10 及 32 mg/kg 的劑量(按體表面積折算，大約相當於建議臨床劑量的 2 及 7 倍) 時觀察到細精管萎縮和副睪內精子減少。在 micafungin sodium 的動物實驗沒有觀察到生育力受損。

動物毒理學及/或藥理學

投與高劑量的 micafungin sodium(按 AUC 換算，人體最高建議劑量的 5-8 倍) 3 或 6 個月與肝臟不可逆的變化有關，這些變化可能是惡性腫瘤前的過程。(見非臨床毒理學)

生殖毒理研究

對懷孕的兔子投予 micafungin sodium (在懷孕第 6-18 天靜脈注射給藥)，在 32 mg/kg 的劑量下 (按體表面積換算，相當於建議臨床劑量的 4 倍) 會導致內臟異常與流產。內臟異常包括肺分葉異常、左心性臟器異位、下腔靜脈後輸尿管、右鎖骨下動脈異常、以及輸尿管擴張。

【臨床研究】

治療成人念珠菌血症與其他念珠菌感染

一項隨機雙盲研究評估兩種 Mycamine 劑量值，比較與 caspofungin 用於侵入性念珠菌感染與念珠菌血症患者的療效與安全性。患者隨機每天接受一次靜脈輸注之 Mycamine 100 mg/天或 150 mg/天或 caspofungin (負載劑量 70 mg，然後給予 50 mg 維持劑量)。兩組的患者在接受至少 10 天的靜脈注射治療之後，假使沒有嗜中性白血球減少症，臨床徵候與症狀改善或消除，念珠菌分離株對 fluconazole 具感受性，並有二次至少相隔 24 小時的黴菌培養結果證實為陰性，便可改用口服 fluconazole 治療。將患者依照 APACHE II 分數 (20 或以下或大於 20) 與地理區域分層。念珠菌心內膜炎患者被排除在此項分析之外。結果係以靜脈輸注治療結束時之臨床反應 (可歸咎於念珠菌感染的徵候與症狀，以及放射線造影檢查異常完全消除或改善) 與黴菌學反應 (根除或假定的根除) 為根據的整體治療成功率進行評估。在靜脈注射試驗藥物治療期間死亡視同治療失敗。

在此項研究中，578 位患者中有 111 位(19.2%)在基準日 APACHE II 分數大於 20，而 578 位患者中有 50 位(8.7%)在基準日時嗜中性白血球減少(絕對嗜中性白血球計數低於 500 cells/mm³)。Mycamine 建議劑量 (100 mg/天) 與 caspofungin 的治療結果、復發率與死亡率列於表 11。

表 11：療效分析：研究 03-0-192 在念珠菌血症與其他念珠菌感染患者中的治療成功率

	Mycamine 100 mg/day n (%) %治療差異 (95%CI)	Caspofungin 70/50 mg/天* n (%)
靜脈注射治療結束時治療成功率 [†]	135/191 (70.7) 7.4 (-2.0, 16.3)	119/188 (63.3)
在基準日時嗜中性白血球減少之患者中治療成功率	14/22 (63.6)	5/11 (45.5)
依感染部位區分之治療成功率		
念珠菌血症	116/163 (71.2)	103/161 (64)
膿瘍	4/5 (80)	5/9 (55.5)
急性散佈性 [‡]	6/13 (46.2)	5/9 (55.6)
眼內炎	1/3	1/1
脈絡膜視網膜炎	0/3	0
皮膚	1/1	0
腎	2/2	1/1
胰臟	1/1	0
腹膜	0/1	0
肺/皮膚	0/1	0
肺/脾	0	0/2
肝	0	3/5
腹內膿瘍	0/1	0
慢性散佈性	4/6 (66.7)	2/5 (40)
腹膜炎		
依微生物區分之治療成功 [§]		
白色念珠菌(<i>C. albicans</i>)	57/81 (70.4)	45/73 (61.6)
禿髮念珠菌(<i>C. glabrata</i>)	16/23 (69.6)	19/31(61.3)
熱帶念珠菌(<i>C. tropicalis</i>)	17/27 (63)	22/29 (75.9)
副口炎念珠菌(<i>C. parapsilosis</i>)	21/28 (75)	22/39 (56.4)
克魯塞念珠菌(<i>C. krusei</i>)	5/8 (62.5)	2/3 (66.7)
季也蒙念珠菌(<i>C. guilliermondii</i>)	1/2	0/1

葡萄牙念珠菌(<i>C. lusitaniae</i>)	2/3 (66.7)	2/2
在 6 週內復發率[¶]		
整體	49/135(36.3)	44/119 (37)
培養證實復發	5	4
需要全身性抗黴菌治療	11	5
在追蹤期間死亡	17	16
未評估	16	19
整體試驗死亡率	58/200 (29)	51/193(26.4)
靜脈注射治療期間死亡	28/200 (14)	27/193 (14)

^{*}第 1 天給予負載劑量 70 mg，然後每天給予 50 mg (caspofungin)

[†] 所有接受至少一劑試驗藥物，且被證實患有侵入性念珠菌感染或念珠菌血症的患者。念珠菌心內膜炎患者被排除在此項分析之外。

[‡] 一名患者可能不只有一處器官散佈。

[§] 一名患者可能不只有一種基線感染物種。

[¶] 所有經培養證實復發或在治療後期間需要全身性抗黴菌療法治療疑似或確定念珠菌感染的患者。也包括死亡或未在追蹤期間接受評估的患者。

有兩個眼睛感染案例因為在 Mycamine 靜脈注射治療結束時未做評估，故而在上表中被評定為治療失敗，其在計畫書定義的口服 fluconazole 治療期間被證實為治療成功。

治療成人食道念珠菌感染

在兩項包含763位食道念珠菌感染患者的對照性臨床試驗中，445位經內視鏡檢查證實有念珠菌感染的成人接受Mycamine治療，318位接受fluconazole治療，中位治療期是14天(範圍1-33天)。

一項第三階段隨機雙盲試驗評估Mycamine的效果，該研究在內視鏡檢查證實有食道念珠菌感染的患者中比較Mycamine 150 mg/天(n=260)和靜脈注射 fluconazole 200 mg/天(N = 258)的效果。在這個研究中，大多數患者有HIV感染，CD4細胞數小於100個細胞/mm³。治療結束時，以內視鏡和臨床反應評估結果。內視鏡痊癒的定義是以0-3級的量尺為依據時，內視鏡分級為0級。臨床痊癒的定義是食道念珠菌症的臨床症狀完全消除(吞嚥困難、嚥痛、胸骨後疼痛)。整體治療痊癒的定義是兼具臨床痊癒與內視鏡痊癒。黴菌根除是藉培養，以及藉在治療結束時對內視鏡取得的食道組織切片或刷取的組織學或細胞學評估來決定的。如表12所示，Mycamine治療組與fluconazole治療組患者的內視鏡痊癒、臨床痊癒、整體治療痊癒及黴菌根除類似。

表12：治療結束時食道念珠菌感染的內視鏡、臨床與黴菌學結果

治療結果*	Mycamine 150 mg/天 n=260	Fluconazole 200 mg/天 n=258	% 差異 [†] (95% CI)
內視鏡痊癒	228 (87.7%)	227 (88.0%)	-0.3% (-5.9, +5.3)
臨床痊癒	239 (91.9%)	237 (91.9%)	0.06% (-4.6, +4.8)
整體治療痊癒	223 (85.8%)	220 (85.3%)	0.5% (-5.6, +6.6)
黴菌根除	141/189 (74.6%)	149/192 (77.6%)	-3.0% (-11.6, +5.6)

* 內視鏡與臨床結果是在改良的意圖治療群體中測定的，包括所有接受1劑或多劑研究治療的隨機分配患者。黴菌學結果是在按照計畫書(可評估的)群體中測定的，包括證實有食道念珠菌感染，至少接受10劑研究藥物，而且沒有重大違反計畫書的情況。

[†] 以Mycamine – fluconazole計算

在本研究中，大多數患者(96%)在基準日分離出白色念珠菌(*Candida albicans*)。Mycamine 的療效在少於 10 位有白色念珠菌以外念珠菌的患者中進行評估，這些念珠菌大多與白色念珠菌一起分離出來。

對於治療結束時有整體治療痊癒的患者，在治療後 2 及 4 週評估復發的情況。復發的定義是臨床症狀或內視鏡病灶(內視鏡分級大於 0)的復發。在治療後 2 週或直到 4 週，Mycamine 治療組與 fluconazole 治療組患者的復發率在統計學上沒有顯著的差別，如表 13 所示。

表 13：治療結束時有整體治療痊癒的患者在治療後 2 週及直到 4 週食道念珠菌感染的復發

復發	Mycamine 150 mg/天 n=223	Fluconazole 200 mg/天 n=220	% 差異* (95% CI)
第2週時復發 [†]	40 (17.9%)	30 (13.6%)	4.3% (-2.5, 11.1)
直到第4週復發 [†]	73 (32.7%)	62 (28.2%)	4.6% (-4.0, 13.1)

* 以Mycamine – fluconazole計算；N = 有整體治療痊癒的患者數(治療結束時兼具臨床痊癒與內視鏡痊癒)；

[†] 復發包括死亡或失去追蹤的患者，以及在治療後期間接受全身性抗黴菌治療的患者

在此項研究中，518位患者中有459位(88.6%)在基準日時除了食道念珠菌感染以外，還有口咽念珠菌症。治療結束時，192/230位(83.5%)接受Mycamine治療的患者，以及188/229位(82.1%)接受fluconazole的患者感受到口咽念珠菌症徵候與症狀的緩解。其中，Mycamine組有32.3%，fluconazole組有18.1%(治療差異 = 14.2%；95%信賴區間 [5.6, 22.8])在治療結束後2週症狀復發。復發包括死亡或失去追蹤

的患者，以及在治療後期間接受全身性抗黴菌治療的患者。治療後4週的累積復發率Mycamine組為52.1%，fluconazole組為39.4%(治療差異 = 12.7%；95%信賴區間 [2.8, 22.7])。

預防接受造血幹細胞移植患者的念珠菌感染

一項隨機雙盲臨床試驗在882位[791位成人和91位兒童]進行自體或同基因(46%)或異體(54%)幹細胞移植的患者中，比較Mycamine (50 mg 靜脈注射每天一次)與fluconazole (400 mg靜脈注射每天一次)的效果。所有的兒童患者都接受異體移植，但每組各有兩位除外。隨機分配時，患者潛在惡性病的狀態是：365位患者(41%)有活動性疾病，326位患者(37%)緩解，而195位患者(22%)復發。476位接受異體移植的患者在基準日最常見的潛在疾病為：慢性骨髓性白血病(22%)，急性骨髓性白血病(21%)，急性淋巴性白血病(13%)，非何杰金氏(non-Hodgkin's)淋巴瘤(13%)。404位接受自體移植與同系移植的患者在基準日最常見的潛在疾病為：多發性骨髓瘤(37.1%)，非何杰金氏淋巴瘤(36.4%)，何杰金氏淋巴瘤(15.6%)。在研究期間，882位移植接受者有198位(22.4%)證實有移植體抗宿主疾病(GVHD)，882位移植接受者有475位(53.9%)接受免疫抑制藥物來治療或預防移植體抗宿主疾病。

持續給予研究藥物，直到患者的嗜中性白血球恢復至絕對嗜中性白血球數目(ANC) 500細胞/mm³或更多，或者最多到移植後42天。平均給藥期間為18天(範圍1至51天)。與接受Mycamine的成人患者(期間中位數為18天)相比，接受Mycamine的兒童患者治療時間稍長(期間中位數為22天)。

成功預防的定義是直到研究結束(一般是18天)都沒有證實、可能或疑似的全身性黴菌感染，並且直到研究後4週都沒有證實或可能的全身性黴菌感染。對於嗜中性白血球減少(ANC小於500細胞/mm³)；有原因不明的持續或反覆發燒(同時ANC小於500細胞/mm³)；以及對至少96小時的廣效抗生素治療沒有反應的患者，則診斷為疑似全身性黴菌感染。持續發燒的定義是連續四天發燒超過38°C。反覆發燒的定義是先前至少有一次體溫超過38°C之後，至少有一天體溫達38.5°C或以上；或者先前至少有一次體溫超過38°C之後，至少有二天體溫超過38°C。在研究期間死亡或失去追蹤的移植接受者視同預防性治療失敗。

證實為成功預防者，在接受Mycamine的成人和兒童移植接受者有80.7%，接受fluconazole的成人和兒童移植接受者有73.7%(7.0%差異 [95% CI = 1.5, 12.5])。這個結果與其他研究指標一起列於表14。治療後兩組使用全身性抗黴菌治療的比率都是42%。

證實為突破性念珠菌感染的數目Mycamine組有4例，fluconazole組有2例。

Mycamine對於念珠菌以外的黴菌感染之療效尚未確立。

表 14：由造血幹細胞移植接受者預防念珠菌感染臨床試驗得到的結果

預防結果	Mycamine	Fluconazole
------	----------	-------------

	50 mg/天 (n = 425)	400 mg/天 (n = 457)
成功*	343 (80.7%)	337 (73.7%)
失敗：	82 (19.3%)	120 (26.3%)
一切死亡 [†]	18 (4.2%)	26 (5.7%)
死前有證實/可能的黴菌感染	1 (0.2%)	3 (0.7%)
證實/可能的黴菌感染(未致死) [†]	6 (1.4%)	8 (1.8%)
疑似黴菌感染 [‡]	53 (12.5%)	83 (18.2%)
失去追蹤	5 (1.2%)	3 (0.7%)

* 差異(Mycamine – fluconazole)：+7.0% [95% CI= 1.5, 12.5]

[†] 直到研究結束(治療後4週)

[‡] 直到治療結束

【主要文獻】

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts – Approved Standard – Third Edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2008.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document M44-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087, USA, 2009.

【包裝/儲存與處理】

Mycamine 50mg單一劑量小瓶，包覆避光膠膜，以藍色易拉瓶蓋密封，單支小瓶包裝，10支盒裝。

未開啟的凍晶小瓶必須於室溫25°C(77°F)儲存，容許範圍15-30°C(59-86°F)。[參閱美國藥典室溫控制]

室溫（15-30°C）保存。

本品配製後可儲存在原小瓶內，室溫25°C(77°F)下最多保存24小時。

稀釋的輸液應避光，室溫25°C(77°F)下最多保存24小時。

患者用藥須知

患者應被告知 Mycamine 的潛在利益與風險。患者應被告知 Mycamine 的嚴重不良作用，包括過敏反應（過敏性與類過敏反應，包括休克）、血液學效應（急性血管內溶血、溶血性貧血及血色素尿）、肝臟效應（肝功能試驗異常、肝功能不全、肝炎或肝衰竭惡化）與腎臟效應（BUN 與肌酸酐升高、腎功能不全或急性腎衰竭）。應指示患者，如果出現任何不尋常的症狀，或者任何既有症狀持續或惡化時，應該告知醫療照護提供者。應指示患者，將當時與 Mycamine 併用的藥物告知醫療照護提供者，包括 OTC 藥品。

製造廠

Astellas Pharma Tech Co., Ltd. Takaoka Plant
30 Toidesakae-machi, Takaoka city, Toyama 939-1118, Japan

藥商

台灣阿斯泰來製藥股份有限公司
台北市民生東路三段10號5樓

MYC-I1401-05