

必醫你舒® 0.2 KE 注射劑

PICIBANIL® 0.2 KE

衛署藥輸字第 019928 號

必醫你舒® 0.5 KE 注射劑

PICIBANIL® 0.5 KE

衛署藥輸字第 019927 號

必醫你舒® 1 KE 注射劑

PICIBANIL® 1 KE

衛署藥輸字第 019923 號

必醫你舒® 5 KE 注射劑

PICIBANIL® 5 KE

衛署藥輸字第 019924 號

**【禁忌】**(不可使用於下列之病人)

- (1) 曾因本劑而發生休克的病人
- (2) 曾因苯甲基青黴素 (Benzylpenicillin Potassium) 而發生休克的病人〔本劑含有苯甲基青黴素〕

**【原則禁忌】**(原則上下列病人不可投與，但有特別需要時可審慎投與) 曾對本劑或青黴素類抗生素有過敏病史的病人〔本劑含有苯甲基青黴素〕

**【成份組成】**

每一小瓶中含有

藥劑名稱		必醫你舒®				
		0.2KE	0.5KE	1KE	5KE	
成份・含量	有效成份	冷凍乾燥粉末 <sup>*1</sup> (mg)	0.56	1.4	2.8	14
	添加物	乾燥菌體量 (mg)	0.02 (相當於0.2 KE)	0.05 (相當於0.5 KE)	0.1 (相當於1 KE)	0.5 (相當於5 KE)
		Magnesium sulfate hydrate (mg)	0.02	0.05	0.10	0.48
		DL-Methionine (mg)	0.04	0.10	0.20	1.00
		Maltose hydrate (mg)	17.69	17.23	8.37	1.34
		Benzylpenicilline potassium (單位)	540	1,350	2,690	13,470
		Monobasic potassium phosphate、Sodium hydroxide、Sodium chloride				
劑型		凍晶注射劑(無色透明小瓶)				
顏色・形狀		白色~類白色的凍晶乾燥粉末				
pH 值 <sup>*2</sup>		6.0~7.5				
滲透壓比 <sup>*2</sup>		約1				

※1: Lyophilized powder containing the cells of Streptococcus pyogenes Su strain (A group type 3) treated with benzylpenicillin Potassium。

※2: 加入溶解液懸浮溶解後(滲透壓比乃是對於生理食鹽水之比率)

**【適應症】**

- 消化器癌(胃癌、肝臟癌、膽道癌、大腸癌)
- 頭頸部癌(上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌)
- 甲狀腺癌
- 肺癌

**【用法・用量】**

本藥限由醫師使用

- (1) 靜脈注射：
    - 用量：初期劑量為每星期2~3次，每次0.2~1 KE，隨時注意病人之狀況而酌量增減。欲增量時，宜做階梯式漸增法。維持量為每星期2~3次，每次1~3 KE。
    - 用法：將上記各劑量(KE)，以2 ml生理食鹽水或5%葡萄糖液懸濁溶解，做靜脈內注射，或與輸入液、補液等混合而做靜脈點滴。
  - (2) 局部用法：
    - 通常將1次量5-10 KE以2 ml生理食鹽水懸濁溶解，每日或數日1次注入腫瘍內或腫瘍邊緣。
  - (3) 漿膜腔內用法：
    - 通常將1次量5-10 KE以2 ml生理食鹽水懸濁溶解，每星期2~3次投與漿膜腔內。
  - (4) 肌肉內與皮下投藥法：
    - 用量：初次劑量由0.2~0.5 KE開始，每日或隔日1次，並隨時觀察病人之狀態，每3~5次後以階梯式逐漸增量，維持量為每次1~5 KE，每週1~3次。
    - 用法：將上記各劑量(KE)，以2 ml生理食鹽水適當地懸濁溶解，做肌肉與皮下注射。
- ※ 惟同一天內對於同一病人不得進行2種以上途徑之投藥。

**【使用注意事項】**

〈與用法用量有關的使用注意事項〉  
不同病人使用本劑可能產生不同反應，包括發燒症狀等，故「用於消化器癌病人及肺癌病人癌性胸、腹水的減少時」、「用於其他藥劑治療無效的頭頸部癌(上顎癌、喉頭癌、咽喉癌、舌癌)及甲狀腺癌時」建議從少量投與開始，並一邊觀察病人的狀態，再一邊慢慢增加藥量。

**1. 謹慎投與**(下列病人應慎重投與)

- (1) 患有心臟、腎臟疾病的病人〔動物之毒性實驗顯示，大量使用時會引起類似溶血性鏈球菌感染症的現象。(例如心障礙、腎障礙、澱粉樣變性病等)〕
- (2) 曾對Cephem類抗生素發生過敏的病人。
- (3) 本人或父母，兄弟姐妹中有人具有容易引發支氣管氣喘、發疹、蕁麻疹等過敏體質的病人。

**2. 重要之基本注意事項**

- (1) 由於無法精確地預測使用此藥是否可能造成休克或過敏，因此必須採取以下處理措施。
  - 1) 因為此藥含有青黴素，因此，病人於用藥前，須充分問診，以確認他們是否對抗生素有過敏史等，必要時，以苯甲基青黴素稀釋液作皮膚反應測試。
  - 2) 醫療設施應能立即提供急救處理，以確保當病人發生休克現象時，能立即獲得適當處理。
  - 3) 使用本藥期間，病人必須保持安靜的狀態，並仔細觀察病人全身的狀態，同時必須做好立即能採取急救應變的準備。
  - 4) 停藥一段期間之後再使用本劑時，須從少量開始謹慎投與。

(2) 本劑為培養基中不會繁殖的生菌，係將全菌體連續投與在生體內的藥劑，所以必須十分注意不良反應等。

### 3. 不良反應

**惡性腫瘤**：根據不良反應調查顯示，在總計26,027件案例中，有8,312案例（31.9%）發生13,092件有不良反應，主要之不良反應有發燒6,019件（23.1%），注射部位疼痛2,893件（11.1%），注射部位發紅（包含硬塊、腫脹之現象）1,198件（4.6%），全身倦怠848件（3.3%）、食慾不振789件（3.0%）等。（不良反應發生率報告終了時：1982年3月）

**淋巴管瘤**：根據不良反應調查顯示，在總計352件案例中，有333案例（94.6%）發生1,049件不良反應，主要之不良反應有發燒303件（86.1%），注射部位腫脹279件（79.3%），注射部位發紅210件（59.7%），CRP上升80件（22.7%），WBC上升64件（18.2%），注射部位疼痛18件（5.1%）等。（日本複審終了時：2008年10月）

#### （1）嚴重的不良反應

- 休克或急性過敏反應**：因為可能發生休克或過敏現象，仔細觀察後若發現有異常時，須立即中止投與並做適當的處理。
- 間質性肺炎**：因可能發生間質性肺炎或病情更惡化，仔細注意觀察當發現有發熱、咳嗽、呼吸困難以及胸部X光檢查異常時，應立即中止投與並投與副腎皮質荷爾蒙劑等並做適當的處理。
- 急性腎不全**：因可能發生急性腎不全，仔細注意觀察當發現有BUN、肌酸酐上升、尿量的減少等現象時，應立即中止投與並做適當的處理。

#### （2）其他不良反應

如發現有以下不良反應時，請做減少藥量、停止用藥等適當的處理。

	發生率不明	發生率≥ 5%	發生率< 5%
<b>過敏症</b> <sup>※3</sup>	<b>紫斑</b>		<b>搔癢感、發疹</b>
<b>局部反應</b>		<b>局部疼痛、腫脹</b> <sup>※4</sup> 、 <b>發紅</b> <sup>※5</sup>	<b>發熱、硬塊</b>
<b>血液</b>		<b>白血球增加</b> <sup>※6</sup>	<b>血小板增加、貧血</b>
<b>肝臟</b> <sup>※3</sup>			<b>GOT、GPT上升、ALP上升</b>
<b>消化系統</b>			<b>食慾不振、噁心、嘔吐、下痢等</b>
<b>腎臟</b>	<b>BUN上升、肌酸酐上升、尿量減少</b>		<b>蛋白尿</b>
<b>其他</b>		<b>發燒</b> <sup>※7</sup> <b>CRP上升</b> <sup>※8</sup>	<b>全身倦怠、頭痛、關節痛、CK（CPK）上升等</b>

當發生如粗體字所示之不良反應時，請中止投與。

※3：如發生異常現象時，立即中止投與並予以適當的處理。

※4：79.3%（淋巴管瘤）

※5：59.7%（淋巴管瘤）

※6：18.2%（淋巴管瘤）

※7：23.1%（惡性腫瘤），86.1%（淋巴管瘤）

※8：22.7%（淋巴管瘤）

#### 4. 對高齡者的投與

一般而言，高齡者的生理功能已降低，因此須注意用量。

#### 5. 對孕婦、產婦、授乳婦的投與

對於孕婦或有可能已懷孕的婦女，必須只有在治療上判斷其有益性超過危險性時才可投與。（目前關於懷孕時的用藥安全性尚未確定）

#### 6. 使用上的注意事項

#### （1）調製時

請取2 ml生理食鹽水以懸濁溶解小瓶內之凍晶乾燥粉末。

#### （2）注射時

- 肌肉內或皮下投藥時，注射部位有時會出現疼痛、發紅、硬塊，應避免反覆注射在同一部位。
- 淋巴管瘤投藥時，應採取以下注意事項：
  - 給藥後病人應小心監控，因常有報告顯示會有局部反應如腫脹、發燒、白血球上升等。
  - 應盡量給予最低劑量且小心觀察病人，因為注射後局部腫脹可能會導致壓迫氣管或喘鳴（特別是注射到頸部）。

#### （3）肌肉內注射時

肌肉內注射時，為避免對組織、神經等產生影響，須注意下列事項：

- 注意避開神經分佈部位。
- 將注射針頭刺入後，若有劇烈疼痛或發生血液逆流現象時，須立即將針頭拔出，改從不同部位再行注射。
- 用於嬰幼兒時，必須使用最小必要劑量。

#### 7. 其他注意事項

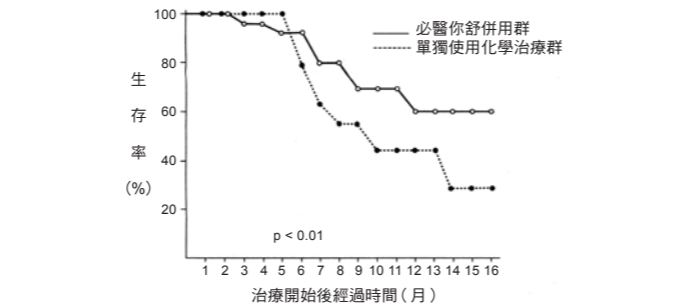
曾發生有因本劑大量注射在局部或漿膜腔內，而出現遲發性休克（1~數小時後）的報告

### 【臨床試驗】

#### 1. 與化學治療法併用以延長存活期

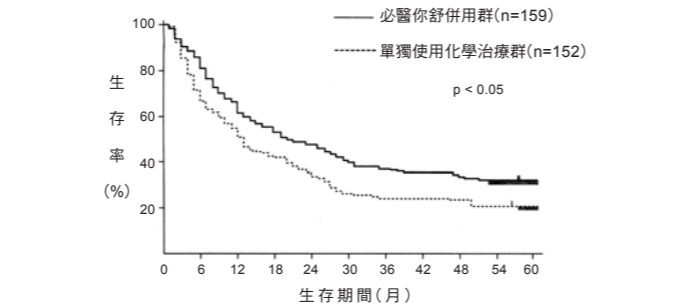
#### （1）胃癌（手術例）<sup>1)</sup>

以非治癒切除胃癌病人46例為分析對象的隨機分組比較試驗中，與單獨作化學治療法比較，發現化學治療法與本劑肌肉內注射（先從0.2 KE開始，於4週內逐漸增加到2 KE。以後每週一次施予2 KE之劑量）併用時較能延長存活期（圖1）。



#### （2）原發性肺癌

以可接受手術的肺癌病人311例為分析對象的隨機分組比較試驗中，與單獨使用化學治療法比較，發現化學治療法與本劑肌肉內注射（先從0.2 KE開始，逐漸增加到2 KE。以後維持每週一次2 KE之劑量）併用時較能延長存活期（圖2）<sup>2)</sup>而且，以非切除肺癌病人73例為分析對象的隨機分組比較實驗中，與單獨使用化學治療法比較，也發現化學治療法與本劑（肌肉內注射或皮下注射先從0.2 KE開始注射，逐漸增加至2 KE，以後維持劑量2 KE）併用時較能延長存活期<sup>3)</sup>。



#### 2. 癌性胸、腹水的減少

(1) 因消化器官癌症的進展或復發而產生腹腔積水的病例134例中，使用本劑注射於腹腔內後，發現76例（56.7%）的病人腹腔積水現象消失，8例（6.0%）的病人腹腔積水現象減緩<sup>4)</sup>。

(2) 因肺癌的進展而產生胸腔積水之病例25例中，單獨使用本劑注射於胸腔內或併用化學治療法後，發現17例（68.0%）之病人胸腔積水現象消失，6例（24.0%）之病人胸腔積水現象減少<sup>5)</sup>。

#### 3. 其他藥劑治療無效的頭頸部癌、甲狀腺癌<sup>6)</sup>

針對患有各種頭頸部癌病例52例，甲狀腺癌病例10例，初次注射本劑5 KE之後，每週2~3次維持量10 KE注射在腫瘤內及腫瘤邊緣確定其具有功效。

癌症病名	評估病人比例數	反應率
頭頸部癌	52	17.3%
甲狀腺癌	10	20.0%

#### 4. 淋巴管瘤<sup>7)</sup>

對於淋巴管瘤病人經使用本劑0.5 KE/10 ml或1.0 KE/10 ml以20 ml為上限，局部注射於腫瘤內後，確定其具有功效。

評估期間	評估病人比例數	反應率
使用後2個月	53	75.5%
使用後6個月	48	85.4%

### 【藥效藥理】

#### 1. 對實驗腫瘤的效果

(1) 對自發性腫瘤的效果
根據小鼠的自發性腫瘤<sup>8)</sup>及methylcholanthorene 誘發腫瘤實驗中<sup>9)</sup>，注射本劑於各種腫瘤內或肌肉內，發現有抑制腫瘤增殖的效果。

#### （2）對同系腫瘤的效果

在小鼠<sup>10)</sup>及大白鼠<sup>11)</sup>的同系腫瘤實驗中，將本劑注射腹腔內各有延長存活期及縮小腫瘤的效果。而且，將本劑注射於天竺鼠<sup>12)</sup>的同系腫瘤內，也可達到縮小腫瘤的效果。

#### （3）與化學治療法併用的效果<sup>13)</sup>

對小鼠的L1210腫瘤，與化學治療法單獨群相較之下，本劑與抗惡性腫瘤製劑fluorouracil一起併用時，確定較有延長存活期的效果。

#### 2. 作用機轉

#### （1）對腫瘤細胞的作用<sup>14)</sup>

本劑對於腫瘤細胞確實有直接抑制增殖的作用。

#### （2）對生體免疫反應的作用

投與本劑時可導致嗜中性白血球、巨噬細胞、淋巴球數之增加（人類<sup>15)</sup>），溶化嗜中性白血球（大白鼠<sup>16)</sup>），巨噬細胞（人類<sup>15)</sup>），NK細胞（人類<sup>17)</sup>）以及CTL細胞之誘導（大白鼠<sup>18)</sup>），而且也會因上述細胞的增殖及活性化而產生如IL-1，IL-2（小鼠<sup>19)</sup>），IL-8（人類<sup>20)</sup>），IL-12（小鼠21）），IFN-r（小鼠22）），TNF-α（人類<sup>20)</sup>），G-CSF（人類<sup>20)</sup>），GM-CSF（人類<sup>20)</sup>）等細胞激素，最主要是可認定為乃因本劑的投與而可活化各種宿主生體免疫功能反應而有抗腫瘤效果。

#### （3）對於淋巴管瘤的作用機轉<sup>23,24)</sup>

將本劑局部注射在淋巴管瘤，可引起發炎反應繼而誘導與發炎相關的巨噬細胞等及產生具有促進對內皮細胞通透性的TNF等細胞激素，藉此可促進淋巴液的排出而使管腔縮小（人類）。

#### 【有效成分的物理化學性質】

性狀：白色或類白色的凍晶乾燥吸溼性粉末，稍有特異味道。加入生理食鹽水振動混合後產生白色混濁或稍為白濁之懸浮液。

#### 【處理上的注意事項】

注意：溶解後的注射液須儘速使用。

貯存：保存在10℃以下，避免冷凍。

使用期限：標示在外盒、標籤上（製造日期後2年）

#### 【包裝】

各100支以下小瓶盒裝。

#### 【主要文獻】

- 東海胃癌術後免疫化學療法共同研究班：癌與化學療法，**3**（4）:715（1976）
- Watanabe, Y. et al: J. Biol. Response Mod，**6**(2): 169（1987）
- 能美一政，他：廣島醫學，**38**(4): 405（1985）
- Torisu, M. et al.: Surgery，**93**(3): 357（1983）
- 長尾啟一，他：癌與化學療法，**6**(5): 1161（1979）
- 澤木修二：耳鼻咽喉科展望，**32**(S-6): 455（1989）
- 荻田修平，他：日本小兒外科學會雜誌，**31**（1）: 29（1995）
- 鈴木成生，他：中外製藥（株）基礎報告（1969）
- 光井碩樹，他：中外製藥（株）基礎報告（1975）
- 石田名香男，他：Biotherapy，**4**(2): 155（1990）
- 北川恒代：癌與化學療法，**2**(6): 985（1975）
- 本庄三知夫：日本癌治療學會誌，**17**(5): 1284（1982）
- Koshimura, S. et al.: Cancer Treat Rep.，**61**(1): 17（1977）
- Okamoto, H. et al.: Jpn. J. Microbiol.，**11**(4): 323（1967）
- Katano, M. et al.: Surgery，**93**(3): 365（1983）
- Watabe, S. et al.: J. Natl. Cancer Inst.，**72**(6): 1365（1984）
- Uchida, A. et al.: Int. J. Cancer，**31**: 1（1983）
- Hojo, H. et al.: Gann，**72**(5): 692（1981）
- Ichimura, O. et al.: Int. J. Immunopharmacol.，**7**(2): 263（1985）
- Tsuchiya, I. et al.: Cytokine，**5**(6): 595（1993）
- Fujimoto, T. et al.: J. Immunol.，**158**(12): 5619（1997）
- Saito, M. et al.: Cell. Immunol.，**78**: 379（1983）
- 荻田修平，他：診療與新藥，**31**(11): 1971（1994）
- 土橋康成，他：京都府立醫科大學雜誌，**102**(9): 1055（1993）

參考仿單：JPI 201412



藥 商：台灣中外製藥股份有限公司

地 址：10548台北市松山區敦化北路260號3樓

製造廠：Ukima Plant of Chugai Pharma Manufactruing Co., Ltd.

廠 址：5-1, Ukima 5-Chome, Kita-Ku, Tokyo, Japan.