

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

# 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<sup>®</sup>

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 $\geq 15\text{mm}$  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 22.5 $\mu\text{g}$ 。

## 【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 ( $\geq 10\%$ )，常见 ( $1\% \sim 10\%$ ，含  $1\%$ )，偶见 ( $0.1\% \sim 1\%$ ，含  $0.1\%$ )，罕见 ( $0.01\% \sim 0.1\%$ ，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 $\geq 15\text{mm}$  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	48	8852.1	0.542	56.2

		(0.155,0.364)			(0.409,0.720)	(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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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	对照组	开放治疗组	试验组	对照组	开放治疗组

	(n=162)	(n=167)	(n=33)	(n=158)	(n=159)	(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%)	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%)	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	总有效率
----	--------	------

	吸收率	空洞关闭率	
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℃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

地 址：合肥市高新区浮山路 100 号

**【生产企业】**

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: [vaccas@zhifeishengwu.com](mailto:vaccas@zhifeishengwu.com)

网 址： [www.zflongkema.com](http://www.zflongkema.com)