

密多邁杏凍晶注射劑 MITONCO for Inj. 10mg

衛部藥輸字第028315號

使用禁忌(Mitomycin-C 對下列病人禁止使用)：
對本品曾有嚴重過敏反應的病人

【性狀】

1. 成分：本品每瓶含有 10mg 力價的 Mitomycin-C，使用前要先溶解成注射液。

2. 產品性狀：

品名	密多邁杏凍晶注射劑
顏色	藍紫色粉末
PH 值	6.0~8.0
滲透壓比值	以 25ml 0.9% Normal Saline 調製後比值約 1

3. 賦形劑：D-mannitol、Nitrogen

【適應症】

胃癌、膀胱癌(灌注使用)、肺癌、肉瘤、白血病等症狀之緩解。

【劑量和用法】

1. 間隔投與法：通常成人 1 日 Mitomycin-C 4~6mg(力價)，每週 1-2 次靜脈注射。

2. 連日投與法：通常成人 1 日 Mitomycin-C 2mg(力價)，每日靜脈注射一次。

3. 大量間隔投與法：通常成人 1 日 Mitomycin-C 10~30mg(力價)，每隔 1~3 週或更久靜脈注射一次。

4. 與其它抗癌劑併用：通常成人 1 日 Mitomycin-C 2~4mg(力價)，每週 1~2 次與其它抗癌劑併用投與。Mitomycin-C 必要時可動脈內、肋膜腔內或腹腔內注射，通常成人 1 日 2~10mg(力價)，可依年齡、症狀適宜增減。(注射液之調製法)

每 2mg (力價)Mitomycin-C 用 5ml Normal Saline 加以溶解。

5. 膀胱癌：

用於預防再發：通常 1 天或隔日一次，以 Mitomycin-C 4~10mg(力價)注入於膀胱內。

用於治療時：通常 1 天 1 次，以 Mitomycin-C 10~40 mg (力價)注入於膀胱內。
可依年齡、症狀適宜增減。

【注意事項】

1. 小心使用(以下病人應小心使用 Mitomycin-C)

- 1) 肝或腎功能不良的病人(可能加重不良反應)
- 2) 骨髓機能抑制的病人(使用本品可能加重骨髓機能抑制的病情)
- 3) 合併感染的病人(使用本品可能因骨髓機能抑制而使感染加重)
- 4) 患有水痘之病人(可能出現致命性疾病)

2. 重要注意事項：

- 1) 因可能會引起骨髓機能抑制等嚴重不良反應，病人必須經常做臨床檢查(血液檢查，肝機能及腎機能檢查等)，以便隨時監控病情，如發現有異常時，須做減量或停藥等適當處理，另長期使用時，不良反應可能會增強，也可能會延長，因此須慎重投藥。
- 2) 必須小心注意感染症及出血傾向之發生及惡化。
- 3) 併用其它抗癌劑時，須注意發生急性白血病或骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)的可能。
- 4) 投與小孩時應小心使用，特別注意不良反應之發生。
- 5) 如有必要投與小孩或有生殖能力之患者，必須考慮對性腺之影響。

3. 藥物交互作用：

Mitomycin-C 與下列藥物同時投與時應小心使用

藥物	病徵，症狀及治療	機制及危險因素
其他抗癌劑放射治療	骨髓機能抑制等嚴重副作用可能會加重	同時投與的藥物不良反應相互加重
Vinca alkaloids 類抗癌劑 vindesine sulfate	可能引起呼吸短促及支氣管痙攣	作用機制不明

4. 不良反應：

再評估期間從文獻中蒐集到的 329 例中主要不良反應包括有白血球減少症，發生率 40.2%(323 個病人中有 130 例)，血小板減少症發生率 24.7%(304 個病人中有 75 例)，厭食症 21.8%(266 個病人中有 58 例)，噁心/嘔吐 15.4%(266 個病人中有 41 例)，身體不適 5.6%(266 個病人中有 15 例)。體重減輕 5.5%(329 個病人中有 18 例)，出血傾向 3.6%(329 個病人中有 16 例)，貧血 3.0%(329 個病人中有 10 例)。

(再評價終了時)

1) 嚴重的不良反應：

- (1) 可能引起溶血性尿毒症和微血管病性溶血性貧血。
病人需接受定期檢驗，如發現伴有破碎紅血球之貧血，血小板減少和腎功能不良時，須做適當處理如停止用藥。
- (2) *可能引起嚴重腎臟病如急性腎衰竭
必須密切觀察病人，如果 BUN、creatinine、creatinine clearance 等有異常變化時，須做適當處理如停止治療。
- (3) 可能引起骨髓造血機能抑制如全部血球減少、白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少、出血和貧血等。
病人需接受定期檢驗，如發現不正常病徵，須做適當處理如減低劑量或停止用藥。
- (4) 可能引起間質性肺炎、肺纖維症(伴有發燒、咳嗽、呼吸困難、肺部 X 光異常和嗜伊性白血球增多)等。如有以上症狀，治療須停止，同時做適當處置如投與副腎皮質賀爾蒙製劑。
- (5) 可能發生休克或嚴重性過敏反應(anaphylaxis)，病人應接受密切的觀察。若有搔癢、皮疹、熱潮紅、出汗、呼吸困難和血壓下降等症狀，須立即停止治療，同時做適當處置。
- (6) 肝動脈投藥可能引起肝臟和膽管疾病(膽管炎、膽管壞死、實質性肝病等)。藥物分佈區域應以攝影或其他方式來確認，如有異狀應停止治療，並做適當處置。

2) 其他不良反應：

下表列出的不良反應可能會發生，病人應接受密切的觀察，如有異狀做應做適當處置如降低劑量或終止用藥

	≥5%	0.1%到 5%之間	發生率不明
腎臟		蛋白尿	血尿、水腫、高血壓
肝臟			肝傷害
消化系統	厭食、噁心/ 嘔吐	口炎	腹瀉、便秘、腹部不適
過敏		皮疹	
泌尿系統 (膀胱灌注時)	膀胱炎、血尿		*尿急、*排尿困難、 *頻尿、*膀胱刺激、 膀胱萎縮
其他	身體不適	禿髮	發燒

5. 用於高齡者：

因高齡者通常生理機能較低，骨髓功能更易受抑制，且抑制期可能延長，也容易發生腎功能障礙，所以投藥時必須小心觀察病人情況，特別注意劑量及投與間隔。

6. 用於懷孕、生產或授乳期婦女：

1) Mitomycin-C 不推薦使用於懷孕或可能懷孕的婦女。動物(小鼠)實驗顯示此藥會造成畸形胎，如胎兒生長抑制、顎裂、尾部發育不全、頷骨發育不全、缺趾等。

2) 產後授乳婦女時應停止授乳，因有關的安全性尚待確立。

7. 使用於小孩

Mitomycin-C 使用於早產兒、新生兒、嬰兒、幼兒或小孩的安全性尚未被確認。

8. 使用時應注意事項：

1) 投與時應注意

- (1) 靜脈注射可能會引起血管痛、靜脈炎、血栓等，因此對注射部位，注射方法等須十分注意，注射速度應緩慢。
- (2) 靜脈注射而藥液漏出血管外時，可能會引起注射部位之硬結、壞死等，因此應小心注射，使藥液不漏出血管外。
- (3) 因動脈注射可能導致動脈周圍皮膚異常，如疼痛、發紅、紅斑、水泡、糜爛、潰瘍等皮膚疾病，甚至引起皮膚、肌肉壞死。如出現這種症狀時，應立即中止投與，做適當處置。

(4) 肝動脈投予時，藥液流到目標部位之外的其他部位的動脈，可能會引起胃、十二指腸潰瘍、出血、穿孔等。所以應透過攝影或其他方法來確定導管末端的位置和藥物分佈區域，注意導管是否脫離目標區及注入的速率，如有以上症狀發生，應停止投藥，並做適當處置。

[參考「重要注意事項」4)、5)]

2) 藥液調製

Mitomycin-C 的藥效可能因溶解液的 pH 值太低而減弱，藥液製成後儘快使用，避免與低 pH 值的注射液混合。

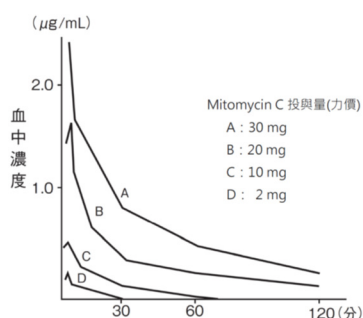
9. 其他注意事項：

1) 有報告以動物做實驗，用小鼠做皮下注射和用大鼠做腹膜內注射後發現會引起各類腫瘤。

【藥物動力學】

1. 血中濃度¹⁾：

癌症病人一次靜注 Mitomycin-C 2~30 mg/body 一次血中濃度變化如下：



藥物動力學¹⁾

劑量	半衰期(min)		AUC _{0~∞} (μg/mL min)
	T _{1/2 α}	T _{1/2 β}	
10mg/body	1.3	32.9	10.0
20mg/body	4.7	41.2	42.8
30mg/body	5.2	50.2	98.9

美國的研究數據²⁾

劑量 (mg/m ²)	n	CL (mL/min/m ²)	V ₁ (L/m ²)	V ₂ (L/m ²)
6~8	9	314.7	9.0	23.0
10~12	9	320.8	9.6	32.2
15~20	12	355.6	10.1	23.6

2. 藥物分佈：

●組織分佈(小鼠的實驗數據)¹⁾

Mitomycin-C 以 8mg/kg 的劑量靜脈注射投與癌症的老鼠 5 分鐘後檢測各組織濃度最高為肺部，依次為皮膚、腎、肌肉、心臟、小腸、脾、腫瘤部位、胃、肝。

●蛋白結合率(以平衡透析法)

濃度(μg/ml)	0.1	1.0	10.0
結合率(%)	12.8	9.4	8.4

3. 代謝(美國所做的體外研究資料)³⁾

Mitomycin-C 大部分在肝臟、腎臟中被代謝為還原物。之後被活化或去活化。

4. 排泄⁴⁾

癌症患者一次注射 10~30 mg/body Mitomycin-C 之後的 4 小時內所檢測到未被代謝的 Mitomycin-C 為投與劑量的 4.3-8.8%。

【臨床實驗】⁵⁾⁻⁷⁾

日本 49 所醫療機構所做之臨床結果概述如下：

在 2680 個可評估的病例中有效率為 39.1%(1049/2680)，(所謂有效是依 Kamofsky 評斷標準被判為 1-A 或以上等級者，或依日本癌治療協會標準被歸類為緩解及情況近似被認定有效者)(1982 年藥物再評估資料)

Mitomycin-C 單獨使用時之有效率為 39.4%(488/1239)

個別癌症之有效率如下表所列：

病名	有效率*	(responded / treated)
胃癌	29.7%	(131 / 441)
肺癌	36.7%	(87 / 237)
慢性白血病	95.0%	(19 / 20)

Mitomycin-C 與其他治療方式結合使用時之有效率為 38.9% (561/1441)，各注射途徑之有效率分別為靜脈注射 35.8% (867/2419)，動脈注射 66.5% (129/194)，膀胱灌注為 79.1% (53/67)。

【藥理學】

1. 抗癌作用：^{8), 9)}

Mitomycin-C 以 1~2 mg/kg 劑量用腹膜內注射方式投與不同癌症的小鼠與大鼠，顯示很強的、廣泛的抗癌作用，包括 Ehrlich's carcinoma、Sarcoma180、Leukemia p388、Yoshida's sarcoma 等。

2. 作用機轉：^{10), 11)}

Mitomycin-C 的抗癌作用被認定是因它能與癌細胞的 DNA 結合，Mitomycin-C 與雙鏈 DNA 做橫跨結合而抑制 DNA 的複製。Mitomycin-C 已被證實對處於 G1 後期到 S 前期的分裂細胞非常敏感。

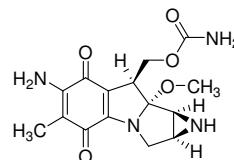
【物理化學】

非專利名稱：Mitomycin-C

化學名：(1aS,8S,8aR,8bS)-6-amino-4,7-dioxo-8a-methoxy-5-methyl-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydroazirino[2',3':3,4] pyrrolo[1,2-a]indol-8-ylmethyl carbamate

分子式：C₁₅H₁₈N₄O₅ = 334.33

結構式：



性狀：Mitomycin-C 為藍紫色結晶或結晶性粉末。

溶解性：極易溶於 N-N-Dimethylacetamide，微溶於水或甲醇，極微溶於酒精(99.5)。

安定性：Mitomycin-C 結晶在常溫下安定，水溶液對 pH 的變化較敏感，pH 8.0 安定，pH 降為 7.0 或更低時就變為不安定。

分配系數：Log_poct = -0.53

[測定法：以振搖法和 n-octanol/ pH 7.4 緩衝溶液測定]

【儲存與包裝】

儲存

本品應儲存於 25°C 以下陰涼處。

本品開封、調劑後儲存於原包裝 25°C 以下環境，可存放 24 小時。

包裝

密多邁杏凍晶注射劑注射劑 10 mg(力價)/瓶：每盒 1 瓶

【參考資料】

- 1) Fujita, H.: Gann to kagakuryohou (Jpn Center Chemother.), **9**, 1362, 1982
- 2) Hazel G.A., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol, **8** (2), 189, (1982)
- 3) Szybalski W., et al.: Fed. Proc., **23**, 946, (1964)
- 4) Fujita, H., et al.: Gann no Rinsho (Jpn J. Cancer Clin.), **80**, 1966
- 5) Takemasa, Y., et al.: Shindan to Chiryo (Diagnosis and Treatment), **57**, 1832, 1969
- 6) Sakabe, T., et al.: Nichidai Ikagu Zasshi, **29**, 352, 1970
- 7) Furue, H., et al.: Gann no Rinsho (Jpn J. Cancer Clin.), **16**, 896, 1970
- 8) Sugiura K.: Cancer Res., **19**, 438, 1959
- 9) Kanamori H., et al.: J. Antibiotics, Ser. A., **10**, 120, (1957)
- 10) Szybalski W, et al.: Proc. N. A. S., 50, 355, (1983)
- 11) Ohara H, et al.: GANN, **63**, 317, (1972)

藥商：韋淳貿易股份有限公司

地址：104 台北市松江路 65 號 4 樓

電話：02-25006378

製造廠：Korea United Pharm. Inc.

地址：107 Gongdan-ro, Yeonsoo-myeon, Sejong-si, Republic of Korea.