



重组结核杆菌融合蛋白(EC)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:重组结核杆菌融合蛋白(EC)
商品名:宜卡®
英文名:Recombinant Mycobacterium Tuberculosis Fusion Protein(EC)
汉语拼音:Chongzu Jieheganjun Ronghe Danbai(EC)

【成份】

本品系由高效表达结核杆菌ESAT6-CFP10基因的大肠杆菌,经发酵、分离和纯化后获得的重组结核杆菌融合蛋白(EC)制成,含适宜稳定剂,不含抗生素。每1ml含50U重组结核杆菌融合蛋白(EC)的稀释剂,经与国家评估参考品标准化达到一致。

主要有效成份:重组结核杆菌融合蛋白(EC)。

辅料成份:磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、苯酚、聚山梨酯80。

【性状】

本品应呈无色澄明液体,无不溶物或杂质。

【适应症】

本品适用于结核杆菌感染诊断,推荐用于6月龄及以上婴儿、儿童及65周岁以下成人。

本品皮试结果不受卡介苗(BCG)接种的影响,可用于辅助结核病的临床诊断。

【规格】

每瓶0.3ml、0.5ml、1.0ml,每次1人用剂量为0.1ml,含50U重组结核杆菌融合蛋白(EC)。

【用法用量】

1. 本品单独使用:吸取本品0.1ml(5U),采取孟都氏法注射于前臂掌侧皮内。
2. 本品与TB-PPD联用:分别吸取本品0.1ml(5U)与TB-PPD 0.1ml(5IU),先采取孟都氏法于左前臂掌侧皮内注射本品,观察5分钟无异常后在右前臂掌侧皮内注射TB-PPD。
3. 结果判定

3.1 本品单独使用:本品于注射后48~72小时检查注射部位反应,测量记录红晕和硬结的横径及纵径的毫米(mm)数,以红晕或硬结大者为准,反应平均直径(横径与纵径之和除以2)不低于5mm为阳性反应。凡有水泡、坏死、淋巴管炎者均属强阳性反应。

3.2 本品与TB-PPD联用:于注射后48~72小时检查双臂注射部位反应,本品以红晕或硬结大者为准,TB-PPD以硬结为准,测量记录红晕和硬结的横径和纵径的毫米(mm)数,以红晕或硬结平均直径不低于5mm为阳性反应。凡有水泡、坏死、淋巴管炎者均属强阳性反应。

具体结果判定如下:

PPD	EC	结果判读
-	-	未接种卡介苗或卡介苗接种后阴性,且未感染结核杆菌
+	-	卡介苗接种后,维持阳性
+/-	+	结核杆菌感染

【不良反应】

本品在境内完成了7项临床试验(研究编号001~007),共3854例受试者注射本品,其中结核病患者861例,非结核性其他疾病患者443例,健康受试者1984例,近期(11周-13周)接种卡介苗健康受试者361例,及接种卡介苗安慰剂健康受试者205例。绝大多数临床研究采用与TB-PPD同体双臂设计,全身不良反应为本品与TB-PPD联合使用时的观察数据。

按国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的发生率表示为: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%),对本品不良反应描述如下。

1. 结核病及非结核性其他疾病患者不良反应

全身不良反应:
常见:疼痛、发热、乏力、头痛。
偶见:心动过缓或过快、皮疹、瘀点、头晕、呼吸急促、烦躁不安、超敏反应。
罕见:灼烧感、瘙痒症、接触性皮炎、触痛、寒战、胸痛、口干、咽喉疼痛、发热感、皮肤疼痛、眼部损伤、淋巴结炎、过敏性皮炎。

局部不良反应:
十分常见:注射部位瘙痒。
偶见:注射部位痛、注射部位血管炎、注射部位肿胀。
罕见:注射部位出血、注射部位荨麻疹、注射部位坏死、注射部位青肿、注射部位变色。

2. 健康受试者不良反应
全身不良反应:
常见:发热。
偶见:头痛、恶心、疲乏、肌痛、腹泻、呕吐、感觉异常。
罕见:胸部不适、头晕、食欲下降、瘙痒。
局部不良反应:
常见:注射部位瘙痒、注射部位痛。

偶见:注射部位皮疹。

罕见:注射部位出血。

3. 强阳性反应

本品能引起结核杆菌感染者注射部位特异的皮肤变态反应,凡局部出现水泡、坏死、淋巴管炎者均属强阳性反应。III期临床试验(研究编号005、006、007)结果显示,本品注射后局部水泡的发生率为3.82%(123/3221),坏死的发生率为0.06%(2/3221),淋巴管炎的发生率为3.26%(105/3221)。

4. 相关的严重不良事件

本品III期临床试验(研究编号006)观察到1例全身过敏反应,判定为可能与注射本品有关的严重不良事件。

5. 本品二次皮试的安全性

本品III期临床试验(研究编号005)入组了318例卡介苗接种健康人群,161例卡介苗安慰剂接种健康人群,分别在卡介苗或卡介苗安慰剂接种前以及接种后84天,进行了两次皮试。安全性观察数据显示,全身反应主要为发热,局部不良反应主要为注射部位瘙痒、注射部位痛,发生率较第一次皮试未见明显增加。

【禁忌】

患急性传染病(如麻疹、百日咳、流行性感冒、肺炎等)、急性眼结膜炎、急性中耳炎、广泛皮肤病者及过敏体质者暂不宜使用本品。

【注意事项】

1. 注射器及针头应当专用,不可作其他注射之用。
2. 本品西林瓶有裂纹、制品内有异物者不可使用。
3. 本品西林瓶开启后应在半小时内使用。
4. 合并有严重疾病、急性发热性疾病者使用本品请遵医嘱。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚不明确。

【儿童用药】

对本品在6月龄以下儿童的安全性和有效性尚待进一步评价。

【老年用药】

本品尚未获得65岁以上老年人群的临床研究数据。

【药物相互作用】

本品临床试验显示本品与TB-PPD同体双臂使用安全,详见【不良反应】。

【药物过量】

尚不明确。

【临床试验】

本品在境内共完成了7项临床试验(研究编号001~007),汇总如表1。

表1. 本品国内完成临床试验汇总

序号	研究编号	研究分期	研究目的	试验药物、用药方案、给药途径	受试者人数	受试者基本情况
1	001	I期	安全性/耐受性	试验药物:EC(1μg/ml,5μg/ml,10μg/ml,20μg/ml)。用药方案:每名受试者接受一个剂量,由低到高剂量组依次进行。给药途径:单臂皮试。	健康受试者24例	18~40岁健康受试者
2	002	II期	安全性/剂量探索	试验药物:EC(1μg/ml,5μg/ml,10μg/ml,20μg/ml)、TB-PPD、EC安慰剂。用药方案:每个受试者先左臂皮内注射TB-PPD或EC安慰剂,再右臂注射EC,每人接受一个剂量EC,从低剂量到高剂量依次进行。给药途径:同体双臂皮试。	健康受试者56例,肺结核患者68例,共144例	18~65岁健康受试者和肺结核患者
3	003	IIb期	剂量确定/有效性/安全性	试验药物:EC(5μg/ml,10μg/ml)、TB-PPD。用药方案:先采血进行特异性γ-IFN(T-SPOT)检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试。给药途径:同体双臂皮试。	肺结核患者96例,非结核性肺部疾病患者96例,共192例	18~65岁肺结核患者、非结核性肺部疾病患者
4	004	IIb期	随机、盲法、对照	试验药物:EC(5μg/ml,10μg/ml)、TB-PPD、卡介苗、卡介苗安慰剂。用药方案:先采血进行特异性γ-IFN(T-SPOT)检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试,筛选出三种手段检测结果均为阴性人群;盲法1:1比例随机进行卡介苗或卡介苗安慰剂接种,12周后同前采血检测和双臂皮试。给药途径:同体双臂皮试。	健康受试者786例,卡介苗接种受试者111例,卡介苗安慰剂接种受试者111例	18~65岁健康受试者
5	005	III期	有效性/安全性	试验药物:EC(10μg/ml)、TB-PPD、卡介苗、卡介苗安慰剂。用药方案:先采血进行特异性γ-IFN(T-SPOT)检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试,筛选出三种手段检测结果均为阴性人群;盲法2:1比例随机进行卡介苗或卡介苗安慰剂接种,12周后同前采血检测和双臂皮试。给药途径:同体双臂皮试。	健康受试者1564例,卡介苗接种受试者318例,卡介苗安慰剂接种受试者161例	18~65岁健康受试者
6	006	III期	有效性/安全性	试验药物:EC(10μg/ml)、TB-PPD;用药方案:先采血进行特异性γ-IFN(T-SPOT)检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试。给药途径:同体双臂皮试。	结核病患者745例,非结核性其他疾病患者345例,共1090例	18~65岁结核病患者、非结核性其他疾病患者
7	007	III期	有效性/安全性	试验药物:EC(10μg/ml)、TB-PPD;用药方案:先采血进行特异性γ-IFN(T-SPOT)检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试。给药途径:同体双臂皮试。	结核病患者46例,非结核性其他疾病患者50例,共96例,其中5周岁及以下46例,5周岁以上48例	18周岁以下的结核病患者、非结核性其他疾病患者

本品有效性和安全性确证的III期临床研究包括3项临床试验(研究编号005、006、007)。为了评价EC用于结核杆菌感染的诊断准确性,把以上研究中临床诊断的结核病患者作为结核杆菌感染的金标准,以EC、T-SPOT、TB-PPD的阳性检出率为灵敏度进行EC与T-SPOT之间、EC与TB-PPD之间灵敏度的非劣效检验(非劣效界值为-10%);把以上研究中在健康受试者中筛选的EC、T-SPOT、TB-PPD检测结果均为阴性者作为结核杆菌未感染者的金标准,对其接种卡介苗12周后的人群再进行此三种方法检测,以EC、T-SPOT、TB-PPD的阴性符合率为特异度进行EC与T-SPOT之间特异度的非劣效检验(非劣效界值为-10%)、EC与TB-PPD之间特异度的优效检验。为了评价EC在结核杆菌感染的诊断上是否受到卡介苗接种的影响,把以上研究中在健康受试者中筛选的EC、T-SPOT、TB-PPD检测结果均为阴性者作为结核杆菌未感染者的金标准,对其接种卡介苗12周后的人群再进行此三种方法检测,以EC、T-SPOT、TB-PPD的阴性符合率为特异度进行EC与T-SPOT之间特异度的非劣效检验(非劣效界值为-10%)、EC与TB-PPD之间特异度的优效检验。

1. 诊断结核杆菌感染的灵敏度结果

对791例临床诊断结核病人的临床研究结果显示:EC对该人群的诊断灵敏度(阳性检出率)为90.64%,T-SPOT的诊断灵敏度为91.15%,TB-PPD的诊断灵敏度为90.90%。EC与T-SPOT间灵敏度的差值(95%可信区间)为-0.51%(-2.39%,1.36%),EC与TB-PPD间灵敏度的差值(95%可信区间)为-0.26%(-2.36%,1.80%),可信区间下限均大于-10%。具体数据见表2:

表2. EC用于结核杆菌感染人群诊断的灵敏度

人群分类	灵敏度(阳性检出率)			灵敏度的差值(95%可信区间)	
	EC	T-SPOT	TB-PPD	EC&T-SPOT	EC&TB-PPD
结核病患者人群	717/791 (90.64%)	721/791 (91.15%)	719/791 (90.90%)	-0.51% (-2.39%,1.36%)	-0.26% (-2.36%,1.80%)
成人肺结核患者人群	608/667 (91.15%)	616/667 (92.35%)	608/667 (91.15%)	-1.20% (-3.22%,0.75%)	0.00% (-2.25%,2.25%)
菌阳肺结核患者人群	366/389 (94.09%)	369/389 (94.86%)	360/389 (92.54%)	-0.77% (-3.42%,1.79%)	1.55% (-1.27%,4.48%)
菌阴肺结核患者人群	242/278 (87.05%)	247/278 (88.85%)	248/278 (89.21%)	-1.80% (-4.81%,1.40%)	-2.16% (-5.77%,1.42%)
初治肺结核患者人群	531/583 (91.08%)	536/583 (91.94%)	530/583 (90.91%)	-0.86% (-2.91%,1.21%)	0.17% (-2.25%,2.58%)
复治肺结核患者人群	77/84 (91.67%)	80/84 (95.24%)	78/84 (92.86%)	-3.57% (-10.11%,2.35%)	-1.19% (-6.70%,4.00%)
成人肺外结核患者人群	186/198 (93.94%)	188/198 (94.95%)	181/198 (91.41%)	-1.01% (-3.54%,1.44%)	2.53% (-1.11%,6.35%)
成人单纯肺外结核病人	63/69 (91.30%)	63/69 (91.30%)	64/69 (92.75%)	0.00% (-4.17%,4.29%)	-1.45% (-7.97%,4.92%)
儿童结核病患者人群	38/46 (82.61%)	35/46 (76.09%)	39/46 (84.78%)	6.52% (-4.76%,18.18%)	-2.17% (-13.33%,9.30%)

2. 诊断结核杆菌感染的特异度结果

将健康受试者1564例进行EC、T-SPOT、TB-PPD检测,其中479例三种方法检测均为阴性人群中,有318例接种了卡介苗(2例结果缺失),有161例接种了卡介苗安慰剂。对161例卡介苗安慰剂接种者的临床研究结果显示:EC在该人群中的诊断特异度(阴性符合率)为88.20%,T-SPOT的诊断特异度为93.17%,TB-PPD的诊断特异度为60.87%。EC与T-SPOT间特异度的差值(95%可信区间)为-4.97%(-9.32%,-0.62%),可信区间下限大于-10%。EC与TB-PPD间特异度的差值(95%可信区间)为27.33%(19.25%,35.40%),可信区间下限大于0。具体数据见表3:

表3. EC用于结核杆菌未感染人群诊断的特异度

人群分类	特异度(阴性符合率)			特异度的差值(95%可信区间)	
	EC	T-SPOT	TB-PPD	EC&T-SPOT	EC&TB-PPD
健康受试者中三种方法检测阴性后接种卡介苗安慰剂者	142/161 (88.20%)	150/161 (93.17%)	98/161 (60.87%)	-4.97% (-9.32%,-0.62%)	27.33% (19.25%,35.40%)

注:本品在11周-13周内第二次皮试出现注射复强反应率11.80%,与T-SPOT的6.83%相近,低于TB-PPD的39.13%。

3. 卡介苗接种后诊断结核杆菌感染的特异度结果

将健康受试者1564例进行EC、T-SPOT、TB-PPD检测,其中479例三种方法检测均为阴性人群中,有318例接种了卡介苗(2例结果缺失),有161例接种了卡介苗安慰剂。对316例卡介苗接种者的临床研究结果显示:EC在该人群中的诊断特异度(阴性符合率)为92.72%,T-SPOT的诊断特异度为95.25%,TB-PPD的诊断特异度为26.58%。EC与T-SPOT间特异度的差值(95%可信区间)为-2.53%(-5.06%,0.00%),可信区间下限大于-10%。EC与TB-PPD间特异度的差值(95%可信区间)为66.14%(60.76%,71.52%),可信区间下限大于0。具体数据见表4:

表4. EC用于结核杆菌未感染人群卡介苗接种后诊断的特异度

人群分类	特异度(阴性符合率)			特异度的差值(95%可信区间)	
	EC	T-SPOT	TB-PPD	EC&T-SPOT	EC&TB-PPD
健康受试者中三种方法检测阴性后接种卡介苗者	293/316 (92.72%)	301/316 (95.25%)	84/316 (26.58%)	-2.53% (-5.06%,0.00%)	66.14% (60.76%,71.52%)

4. 非结核性其他疾病患者的检测结果

对394例临床诊断非结核性其他疾病患者的临床研究结果显示:EC对该人群检测的阳性检出率为26.90%;T-SPOT检测的阳性检出率为21.32%;TB-PPD检测的阳性检出率为40.36%。具体数据见表5:

表5. EC用于非结核性其他疾病患者的检测结果

人群分类	阳性检出率		
	EC	T-SPOT	TB-PPD
非结核性其他疾病患者	106/394 (26.90%)	84/394 (21.32%)	159/394 (40.36%)

【药理毒理】

本品为ESAT6-CFP10融合蛋白,ESAT6和CFP10是结核分枝杆菌的特异性抗原,在卡介苗和大多数非结核分枝杆菌中缺失。动物试验显示,本品作为迟发型皮肤变态反应检测试剂,能够鉴别卡介苗接种与结核杆菌感染。

【贮藏】

于2~8°C避光保存和运输。

【包装】

西林瓶,每瓶0.3ml、0.5ml、1.0ml,每盒1瓶。

【有效期】

有效期24个月。

【执行标准】

YBS00052020

【批准文号】

国药准字S20200004

国药准字S20200005

国药准字S20200006

【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

电话:0551-65313395

【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