

核准日期:2020年04月23日
修订日期:2023年03月13日
修订日期:2023年05月25日

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】

通用名称:重组结核杆菌融合蛋白(EC)

商品名称:宜卡®

英文名称: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)的稀释制剂,经与国家评估参考品标记化达到一致。

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】

本品应呈无色澄清液体,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】

西林瓶包装:每瓶0.3mL、0.5mL、1.0mL。每次人用剂量为0.1mL,含5U重组结核杆菌融合蛋白(EC)。

预灌封注射器:每支0.1mL。每次人用剂量为0.1mL,含5U重组结核杆菌融合蛋白(EC)。

【用法用量】

1.本品单独使用:采取孟都氏法注射于前臂掌侧皮内,每次注射本品0.1mL(5U)。

2.本品与TB-PPD联用:先采取孟都氏法于左前臂掌侧皮内注射本品0.1mL(5U),观察5分钟无异常后,在右前臂掌侧按照TB-PPD说明书皮内注射TB-PPD 0.1mL(5IU)。

3.结果判定

3.1本品单独使用:本品在注射后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+纵径)/2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。

具体结果判读如下:

EC	PPD	结果判读
-	-	未接种卡介苗或卡介苗接种后阴转,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:心动过缓或过速、皮疹、瘀点、头晕、呼吸急促、烦躁不安、过敏反应。

罕见:灼烧感、瘙痒症、接触性皮炎、触痛、寒战、胸痛、口干、口腔疼痛、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例全身过敏性皮疹,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)入选了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.本品西林瓶或预灌封注射器针管有裂纹,针头护帽松动,制品内有异物者不可使用。

2.本品西林瓶开启后或预灌封注射器针头护帽开启后应在半小时内使用。

3.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周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】

本品在境内共完成的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	研究设计和对照类型	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	单中心、随机、开放,无对照	试验药物:EC (1 μg/mL, 5 μg/mL, 10 μg/mL, 20 μg/mL)。 用药方案:每名受试者接受一个剂量;由低向高剂量组依次进行。 给药途径:单臂皮试。	18~40岁健康受试者 24例	健康受试者 18~40岁健康受试者
2	002	II期	安全性/剂量探索	多中心、随机、开放、对照	试验药物:EC (1 μg/mL, 5 μg/mL, 10 μg/mL, 20 μg/mL)、TB-PPD、卡介苗安慰剂。 用药方案:每名受试者先在左臂皮内注射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。	18~65岁健康受试者 56例,肺结核患者88例,共144例	健康受试者 18~65岁健康受试者和肺结核患者
3	003	II期	剂量确定有效性/安全性	多中心、随机、盲法、对照	试验药物:EC (5 μg/mL, 10 μg/mL)、TB-PPD。 用药方案:先采血进行特异性γ-IFN (T-SPOT)法检测,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比例随机选择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。	18~65岁的肺结核患者 96例,非结核性肺部疾病患者9例,共192例	肺结核患者 18~65岁的肺结核患者、非结核性肺部疾病患者
4	004	II期	剂量确定有效性/安全性	随机、盲法、对照	试验药物:EC (5 μg/mL, 10 μg/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)法检测,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比例随机选择卡介苗或卡介苗安慰剂接种者111例,卡介苗接种受试者111例	18~65岁的健康受试者 785例,卡介苗接种受试者111例,卡介苗接种受试者111例	健康受试者 18~65岁的健康受试者
5	005	III期	有效性/安全性	随机、盲法、平行对照	试验药物:EC (10 μg/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)法检测,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比例随机选择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。	18~65岁的健康受试者 1564例,卡介苗接种受试者181例,卡介苗接种受试者181例	健康受试者 18~65岁的健康受试者
6	006	III期	有效性/安全性	随机、盲法、平行对照	试验药物:EC (10 μg/mL)、TB-PPD。 用药方案:先采血进行特异性γ-IFN (T-SPOT)法检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试。 给药途径:同体双臂皮试。	18~65岁的结核病患者 745例,非结核性其他疾病患者345例,共1090例	结核病患者 18~65岁的结核病患者、非结核性其他疾病患者
7	007	III期	有效性/安全性	随机、盲法、平行对照	试验药物:EC (10 μg/mL)、TB-PPD。 用药方案:先采血进行特异性γ-IFN (T-SPOT)法检测,再以TB-PPD和EC进行同体双臂皮试。 给药途径:同体双臂皮试。	18周岁以下的结核病患者 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48例。	结核病患者 18周岁以下的结核病患者和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,对其接种卡介苗安慰剂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例临床诊断结核病患者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%)	724/791 (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%)	608/667 (92.59%)	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 (88.86%)	248/278 (89.21%)	-1.80% (-4.81%,1.40%)	2.16% (-5.77%,4.2%)
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 (92.24%)	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 (94.59%)	181/198 (91.41%)	-1.01% (-3.54%,1.44%)	2.53% (-11.11%,6.35%)
成人单纯肺外结核患者人群	63/69 (91.30%)	63/69 (92.75%)	64/69 (91.74%)	0.00% (-1.74%,2.99%)	-1.45% (-7.97%,5.92%)
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	

<tbl_r cells="6" ix="3" maxcspan="1" maxrspan="1" used