

宜卡-西林瓶、预灌封-中文-说明书-Rev05

130mm

130mm

核准日期:2020年04月23日
修订日期:2023年03月13日
2023年05月25日
2023年09月14日
2023年09月26日
2024年03月12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月龄及以上婴幼儿、儿童及65周岁以上成人。

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1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1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标准,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标准,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:

| EC | PPD | 结果判定 |
|----|-----|--------------------------|
| - | - | 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自体双臂设计,全身不良反应为与本品与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、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、口咽疼痛、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.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自体双臂使用安全,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(1µg/mL、5µg/mL、10µg/mL、20µg/mL)。用药方案:每名受试者接受一个剂量;由低到高剂量依次进行。给药途径:单臂皮试。 | 健康受试者24例 | 18~40周岁健康受试者 |
| 2 | 002 | IIa期 | 安全性/耐受性/剂量探索 | 多中心、随机、开放、对照 | 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:自体双臂皮试。 | 健康受试者56例,肺结核患者88例,共144例 | 18~65周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 | 多中心、随机、盲法、对照 | 试验药物:EC(5µg/mL、10µg/mL)、TB-PPD。用药方案:先采血进行特异性y-IFN(T-SPOT法)检测,再以TB-PPD和EC进行自体双臂皮试。给药途径:自体双臂皮试。 | 肺结核患者96例,非结核性肺部疾病患者9例,共105例 | 18~65周岁肺结核患者、非结核性肺部疾病患者 |
| 4 | 004 | IIb期 | 剂量确定/有效性/安全性 | 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y-IFN(T-SPOT法)检测,再以TB-PPD和EC进行自体双臂皮试,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:自体双臂皮试。 | 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周岁健康受试者 |
| 5 | 005 | III期 | 有效性/安全性 | 随机、盲法、平行对照 | 试验药物:EC(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y-IFN(T-SPOT法)检测,再以TB-PPD和EC进行自体双臂皮试,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:自体双臂皮试。 | 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周岁健康受试者 |
| 6 | 006 | III期 | 有效性/安全性 | 随机、盲法、平行对照 | 试验药物:EC(10µg/mL)、TB-PPD。用药方案:先采血进行特异性y-IFN(T-SPOT法)检测,再以TB-PPD和EC进行自体双臂皮试。给药途径:自体双臂皮试。 | 结核病患者745例,非结核性其他疾病患者345例,共1090例 | 18~65周岁结核病患者、非结核性其他疾病患者 |
| 7 | 007 | III期 | 有效性/安全性 | 随机、盲法、平行对照 | 试验药物:EC(10µg/mL)、TB-PPD。用药方案:先采血进行特异性y-IFN(T-SPOT法)检测,再以TB-PPD和EC进行自体双臂皮试。给药途径:自体双臂皮试。 | 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周岁及以上48例,5周岁以下48例 | 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之间特异度的非劣效检验(非劣效界值为-10%)、EC与TB-PPD之间特异度的非劣效检验(非劣效界值为-10%)。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:

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%) |
| 菌阴肺结核患者人群 | 366/389(94.09%) | 369/389(94.86%) | 360/389(92.54%) | -0.77%(-3.42%,1.73%) | 1.55%(-1.27%,4.48%) |
| 菌阳肺结核患者人群 | 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%,2.95%) | -1.19%(-6.70%,4.00%) |
| 成人肺结核患者人群 | 186/198(93.94%) | 188/198(94.95%) | 181/198(91.41%) | -1.01%(-3.54%,1.44%) | 2.53%(-1.11%,6.35%) |
| 成人单纯肺结核患者人群 | 63/69(91.30%) | 63/69(91.30%) | 64/69(92.75%) | 0.00%(-4.17%,4.23%) | -1.45%(-7.9%,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,ESAT-6和CFP-10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。

预灌封注射器,每支0.1mL,每盒1支。

【有效期】

西林瓶包装:有效期24个月。

预灌封注射器包装:有效期24个月。

【执行标准】

西林瓶包装:YBS00052020

预灌封注射器包装:YBS00272023

【批准文号】

西林瓶包装:国药准字S20200004、国药准字S20200005、

国药准字S20200006

预灌封注射器包装:国药准字S20237004

【上市许可持有人】

名称:安徽智飞龙科马生物制药有限公司

注册地址:安徽省合肥市高新区明珠大道5008号

电话号码:0551-65313395

传真号码:0551-65316165

网址:www.zflongkema.com

【生产企业】

企业名称:安徽智飞龙科马生物制药有限公司

生产地址:合肥市高新区浮山路100号

邮政编码:230088

电话号码:0551-65313395

传真号码:0551-65316165

Email: vaccae@zhifeishengwu.com

网址:www.zflongkema.com

300mm

300mm