

核准日期:

修订日期:

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）的稀释制剂，经与国家评估参考品标化达到一致。

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 1 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：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。

具体结果判读如下：

PPD	EC	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、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、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 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 μ g/ml、5 μ g/ml、10 μ g/ml、20 μ g/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。	健康受试者 24 例	18~40 周岁健康受试者
2	002	II a 期	安全性/剂量探索	多中心、随机、开放、对照	试验药物: EC (1 μ g/ml、5 μ g/ml、10 μ g/ml、20 μ g/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 88 例, 共 144 例	18~65 周岁健康受试者和肺结核患者
3	003	II b 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 μ g/ml、10 μ g/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。	肺结核患者 96 例、非结核性肺部疾病患者 96 例, 共 192 例	18~65 周岁的肺结核患者、非结核性肺部疾病患者
4	004	II b 期	剂量确定/有效性/安全性	随机、盲法、对照	试验药物: EC (5 μ g/ml、10 μ g/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 周岁的健康受试者
5	005	III 期	有效性/安全性	随机、盲法、平行对照	试验药物: EC (10 μ g/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 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 周岁的健康受试者
6	006	III 期	有效性/安全性	随机、盲法、平行对照	试验药物: EC (10 μ g/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。	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 μ g/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。	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%)	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 群	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，ESAT-6 和 CFP-10 是结核分枝杆菌的特异性抗原，在卡介菌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℃ 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】

【批准文号】

【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: vaccac@zhifeishengwu.com

网 址: www.zflongkema.com