

多种微量元素注射液（Ⅲ） （安达文®）

费森尤斯卡比华瑞制药有限公司

CONTENTS 目录

01 | 基本信息

02 | 有效性

03 | 安全性

04 | 创新性

05 | 公平性

01 基本信息

【通用名】 多种微量元素注射液(Ⅲ)

【注册规格】 10ml

【中国大陆首次上市时间】 2021-07

【全球首个上市国家/地区, 上市时间】 瑞典, 2014-01-16

【是否为OTC药品】 否

【是否为独家】 是

【大陆地区同通用名药品上市情况】 无

【适应症】 满足患者静脉营养时对微量元素的基本和中等需要

【用法用量】

- 成人：对微量元素有基本和中等需要的患者，推荐剂量为一日 10ml (一支)。对于肾功能受损、肝或轻微的胆汁淤积患者，应调整剂量。
- 体重 ≥15kg的儿童：按 0.1ml /kg体重 /天给药。

【参照药品建议】 无

【参照药品选择理由】

表 多种微量元素注射液代际更新

	一代产品	二代产品	三代产品
药品通用名	多种微量元素注射液 (I) (儿童专用) 多种微量元素注射液 (II) (成人专用)	多种微量元素注射液 (成人专用)	多种微量元素注射液(III) (成人与儿童均可适用)
中国上市时间	1985	2011	2021-07
医保目录	√	√	2023申请纳入
包装材料	玻璃安瓿瓶	玻璃瓶	聚丙烯安瓿瓶

□ 前两代成人参比制剂申请未通过

- 前两代产品多种微量元素注射液 (II) 与多种微量元素注射液因不符合国际专家共识而未通过参比制剂申请

□ 本品是唯一的成人参比制剂

- 本品有效性与安全性符合国际专家共识，是当前唯一的成人多种微量元素注射液参比制剂，可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量

□ 本品同时适用于成人与儿童，便于临床使用与管理

□ 本品完全符合最新国际指南推荐

- 本品微量元素含量完全符合2022 ESPEN及2019 ASPEN指南推荐，配方实现升级优化，有效性与安全性更优

01 基本信息

前两代成人产品的参比制剂申请因不符合国际专家共识，审议未通过^{1,2}

70-31	多种微量元素注射液 (II)	Concentrate for solution for infusion	10ml	Fresenius Kabi AB	未进口原研药品	欧盟上市	经一致性评价专家委员会审议，拟申请参比制剂不符合目前国际专家共识，审议未通过。
53-104	多种微量元素注射液	Concentrate Of Trace Elements Solution For Infusion	40ml	Laboratoire Aguettant	原研进口		本品已于第 47 批审议未通过并于药审中心网站进行公示。收到企业提出异议申请后，再次经一致性评价专家委员会审议，认为本品不符合目前国际专家共识，专家维持原结论，审议未通过。

1 CDE 《化学仿制药参比制剂目录（第七十批）》（征求意见稿）；
2 CDE 《化学仿制药参比制剂目录（第五十三批）》（征求意见稿）

本品有效性与安全性符合国际专家共识，纳入第六十二批参比制剂目录³

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
62-28	多种微量元素注射液 (III)	Multi-Trace Elements Injection (III)	10ml	Fresenius Kabi Norge AS	国内上市的原研药品	原研进口

3 CDE 《化学仿制药参比制剂目录（第六十二批）》（征求意见稿）

微量元素缺乏将导致疾病进展，影响临床结局

- ① 微量元素是人体新陈代谢不可或缺的重要营养素
- ② 各疾病状态下，由于微量元素营养摄入不足、吸收障碍、以及创伤应激增加所带来的消耗增加等，大多数需要营养支持的患者都存在不同程度的多种微量元素缺乏
- ③ 多种微量元素缺乏可导致疾病进展，影响临床结局，如免疫功能受损，增加炎症，伤后愈合减慢等

本品满足医保目录产品未满足的临床需求

本品是唯一的成人参比制剂

- 可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量

本品同时适用于成人与儿童

- 相较于前两代产品，便于临床使用与管理

本品完全符合最新国际指南推荐

- 各元素含量完全符合2022 ESPEN及2019 ASPEN指南推荐，有效性与安全性更优

02 有效性——国内外权威指南一致推荐

2022 ESPEN 《微营养素指南》

◆ 推荐元素与含量

家庭或长期肠外营养每日微量元素推荐量：钴10-15 μ g，铜0.3-0.5mg，氟0-1mg，碘130 μ g，铁1.1mg，锰55 μ g，钼19-25 μ g，硒60-100 μ g，锌3-5mg

2019 ASPEN 《向成人患者提供微量营养素的静脉注射：专家共识文件》

◆ 推荐元素与含量

微量元素每日推荐量：锌39-100 μ mol (2.5-6.5mg)，铜4.7-9.6 μ mol (300-610 μ g)，硒0.25-1.25 μ mol (20-100 μ g)，锰1-1.8 μ mol (55-100 μ g)，铁1-1.2mg，铬0.2-0.3 μ mol (10-15 μ g)，碘0.5-1.2 μ mol (70-150 μ g)

2023 CSPEN 《中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南（2023版）》



◆ 推荐意见

推荐意见55：PN处方中应添加常规剂量的多种维生素和微量元素及电解质；添加时应考虑与营养液中其他成分相容性和制剂的稳定性

本品是微量元素含量**唯一完全符合国际最新指南推荐**的多种微量元素注射液

02 有效性

与同类产品相比实现“两增”，提高产品临床获益

元素	一代产品	二代产品	三代产品
	多种微量元素注射液 (II) ($\mu\text{mol}/10\text{ml}$)	多种微量元素注射液 ($\mu\text{mol}/40\text{ml}$)	多种微量元素注射液 (III) ($\mu\text{mol}/10\text{mL}$)
碘	1	0.012	1 
硒	0.4	0.887	1 

1 增加碘含量，稳定患者甲状腺功能

□ 本品碘含量 (1 μmol) 合理且完全符合指南推荐*

- 一项研究对4种肠外营养液 (PN) 进行了评估。用分光光度法测量这些溶液中的碘含量，并与标签上的含量进行比较。发现PN配方含有少量的、未标记的碘，平均为27 $\mu\text{g}/\text{L}$ (约0.2 μmol ，未达到2022 ESPEN推荐量)。研究者认为需要长期完全静脉营养 (TPN)的病人可能有碘缺乏的风险¹。
- 2022ESPEN指南推荐，接受PN的成年患者的每日碘需求量估计为130 μg (约1 μmol)。低于推荐量带来的缺碘问题，可能导致甲状腺肿大，甲状腺功能减退以及自主性甲状腺结节等风险。

*与二代产品相比

2 增加硒含量，提高患者抗病毒免疫力

□ 本品硒含量 (1 μmol) 合理且完全符合指南推荐*

- 一项文献综述汇总了7项家庭肠外营养研究，共103例患者，静脉硒摄入量32-200 $\mu\text{g}/\text{d}$ ，结果发现为使血浆浓度达到目标范围，静脉补硒应至少达到60-100微克/天 (0.76~1.27 $\mu\text{mol}/\text{天}$)²。
- 2022ESPEN指南推荐，在PN中每天静脉注射60-100 μg 硒 (即0.76~1.27 μmol) 足以使血浆浓度进入目标范围。低于推荐量带来的缺硒问题，可能导致病毒感染毒性和发病率的增加以及患癌症和2型糖尿病风险的增加

*与一代产品相比

03 安全性

与同类产品相比实现“三减”，降低患者安全风险

元素	一代产品 多种微量元素注射液 (II) ($\mu\text{mol}/10\text{ml}$)	二代产品 多种微量元素注射液 ($\mu\text{mol}/40\text{ml}$)	三代产品 多种微量元素注射液 (III) ($\mu\text{mol}/10\text{mL}$)
锰	5	3.646	1 ↓
氟	50	76.30	50 ↓
铜	20	7.55	6 ↓

1 减少锰含量，降低患者神经毒性风险

□ 锰含量 (5 μmol) 风险较高

- 一项研究报告表明，9例注射多种微量元素注射液（锰含量 $5\mu\text{mol}$ ）的患者中，复查时发现3名患者血锰严重超出正常范围，其中2名患者出现神经系统症状以及影像学改变¹。

□ 本品锰含量 (1 μmol) 合理且完全符合指南推荐

- 一项前瞻性研究，对接受家庭肠外营养（HPN）的患者提供0、1、2或 $20\mu\text{mol}$ 锰/天的全肠外营养液，之后测定全血和血浆中锰的浓度等检测，发现接受HPN的成年患者锰的最佳剂量是 $1\mu\text{mol}/\text{d}$ （即 $55\text{ug}/\text{d}$ ）²。
- 2022ESPEN指南推荐，PN患者锰治疗量 $1\mu\text{mol}/\text{d}$ （即 $55\text{ug}/\text{d}$ ）。

2 减少氟含量，降低患者氟骨症风险

□ 本品氟含量 (50 μmol) 合理且完全符合指南推荐*

- 一项回顾性研究表明，接受家庭肠外营养（ 3.4 ± 1.2 次/周）患者每天提供0.9或 1.47mg 的氟，包含口服总氟摄入量平均为 $8.03\pm 7.71\text{mg}/\text{天}$ ，102/120患者血清氟超过了正常水平，两名患者有氟中毒的症状，如小腿裂缝，骨间钙化，或股骨颈骨质疏松³。
- 2022ESPEN指南推荐，PN患者氟治疗量 $0.95\text{mg}/\text{d}$ （即 $50\mu\text{mol}/\text{d}$ ）。

*与二代产品相比

3 减少铜含量，降低患者器官功能受损风险*

□ 本品铜含量 (6 μmol) 合理且完全符合指南推荐

- 一项回顾性研究，对长期家庭肠外营养（HPN）患者的肠外微量元素剂量、血清浓度和监测频率进行研究，发现 $1\text{mg}/\text{天}$ （约 $15.75\mu\text{mol}$ ）的铜输注使几乎四分之一患者血清浓度超过正常范围⁴。
- 2022ESPEN指南推荐，PN患者铜治疗量 $0.3-0.5\text{mg}/\text{d}$ （ $4.7\sim 7.9\mu\text{mol}/\text{d}$ ）。

*长期铜中毒可能导致器官衰竭，首先影响肾脏和肝脏，也影响心脏和大脑

¹ Clin Nutr. 1998 Oct;17(5):227-30.

² Am J Clin Nutr. 2002 Jan;75(1):112-8.

³ Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6):1429-37.

⁴ JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011 Nov;35(6):736-47.

03 安全性

与同类产品相比:

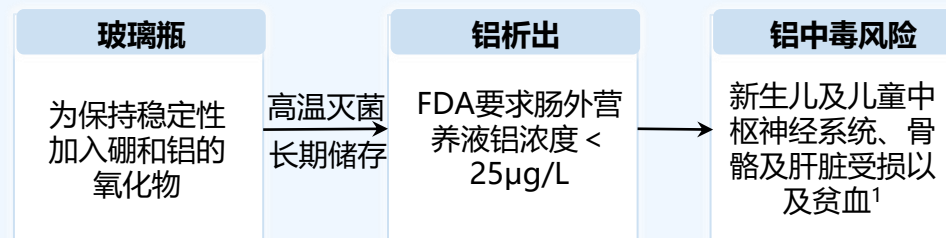
1. 本品独有的聚丙烯包材, 无玻璃瓶铝污染风险

	一代产品	二代产品	三代产品
药品通用名	多种微量元素注射液 (I) 多种微量元素注射液 (II)	多种微量元素注射液	多种微量元素注射液(III)
上市时间	1985	2011	2021-07
包装材料	玻璃安瓿瓶	玻璃瓶	聚丙烯安瓿瓶★

3. 同类产品包材需更新迭代

我司欧洲上市多种微量元素注射液 (I), 商品名派达益儿, 为儿童专用产品参比制剂。中国国产因无聚丙烯包装生产线, 无法满足铝的安全性要求, 于2011年注销批准文号。

2. 玻璃瓶铝污染原因及危害



- 为防止患者铝中毒, FDA于2001年修订《关于在肠外营养中使用铝的规定》, 明确要求铝含量不得超过25µg/L, 且需要在标签、包装和说明书中注明。于2004年7月正式生效¹。
- 一项肠外营养液玻璃瓶包装的铝析出研究表明, 含有微量元素的玻璃瓶包装产品, 经121°C, 30min高温灭菌后, 铝浓度高达1129~1854µg/L²。

说明书刊载的安全性信息

【不良反应】

尚未见关于本品不良反应的报道。如有疑似不良反应, 应及时报告。

【禁忌】

1. 对本品任何成份过敏的患者。
2. 总胆道梗阻患者、严重胆汁郁积患者 血胆红素水平 >140µmol/l)。
3. 威尔森病、血色素沉着病患者。
4. 体重低于 15kg的儿童。
5. 本品中某一成份在患者血液中浓度过高者。

国内外不良反应发生情况

- 本品2014年1月首次在瑞典获批上市, 2021年7月在中国获批上市, 至今没有出现因安全性原因撤回或暂停上市许可, 在广泛临床应用未发现明显的安全风险, 其临床获益/风险评估结果积极。
- 2018年6月至2023年5月期间, 患者暴露量约为304万患者日, 共收到了41例个例安全性报告, 涉及113例不良事件, 多为非严重事件且患者转归均为痊愈。

04 创新性：5.1类原研药品，参比制剂身份

□ 创新程度

本品是唯一的成人参比制剂

✓ 本品有效性与安全性符合国际专家共识，是当前唯一的成人多种微量元素注射液参比制剂，可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量（前两代成人参比制剂申请未通过）

本品同时适用于成人与儿童

✓ 相较于前两代产品，本品可同时适用于成人与儿童，便于临床使用与管理

本品完全符合最新国际指南推荐

✓ 本品完全符合最新国际指南（2022 ESPEN及2019 ASPEN）推荐，配方相较同类产品进行了升级优化，微量元素实现“两增三减”（增加了碘和硒的含量，减少了锰、氟、铜的含量）

改善辅料，适用于不耐受果糖患者

✓ 本品辅料为木糖醇与注射用水，相较于一代产品，不含山梨醇，可适用于不耐受果糖患者，使用范围更广泛、更安全

□ 应用创新

无玻璃瓶导致的铝中毒风险

✓ 本品包材为聚丙烯安瓶。相较之下，前两代产品包材均为玻璃瓶，而在高温灭菌/长期储存后铝将从玻璃瓶中析出，患者潜在铝中毒风险，铝中毒将导致**新生儿及儿童中枢神经系统、骨骼及肝脏受损以及贫血**¹

无滴注速率限制

✓ 本品易于调节患者输注时间。而一代产品通常要求输注时间在6至8小时或8小时以上

理化性质稳定

✓ 本品稀释后理化稳定性经证明可在 25°C放置 24小时

储藏便利

✓ 相较于前两代产品，本品不要求避光储存，对温度耐受性更高（30°C VS 25°C），且有效期更长（36个月VS24个月）

¹ Journal of pediatric gastroenterology and nutrition,2010,50(2).

05 公平性

■ 对公共健康的影响

- 微量元素是人体新陈代谢不可或缺的重要营养素
- 各疾病状态下，由于微量元素营养摄入补足、吸收障碍、以及创伤应激增加所带来的消耗增加等，大多数需要营养支持的患者都存在不同程度的多种微量元素缺乏
- 多种微量元素缺乏可导致疾病进展，影响临床结局，如免疫功能受损，增加炎症，伤后愈合减慢等

■ 弥补目录短板

□ 本品是唯一的成人参比制剂

- 本品有效性与安全性符合国际专家共识，是当前唯一的成人多种微量元素注射液参比制剂，可用作仿制药参比标杆，提高仿制药质量（前两代成人参比制剂申请未通过）

□ 本品同时适用于成人与儿童

- 相较于前两代产品，本品可同时适用于成人与儿童，便于临床使用与管理

■ 符合“保基本”原则

- 本品是同时适用于成人和儿童，且唯一完全符合最新国际指南（2022 ESPEN及2019 ASPEN）推荐的第三代多种微量元素注射液，疗效与安全性更优，可有效弥补现有治疗方案的不足，更好的满足多种微量元素缺乏患者的用药需求

■ 提高临床便利性，不存在滥用风险

□ 经营养风险筛查后使用，无滥用风险

- 本品使用时要求稀释后与肠外营养液合用，肠外营养治疗在临床使用上具有严格的营养风险筛查，诊断标准清晰，指标明确，易于审核，无滥用与超说明书用药风险，临床管理难度低

□ 理化性质稳定，储藏便利

- 本品稀释后理化性质稳定性经证明可在25℃放置24小时，无需避光保存，储藏便利，便于管理

多种微量元素注射液（Ⅲ）（安达文®）

- **本品是唯一的成人参比制剂**（目录内前两代成人产品申请参比制剂均未通过）
- **本品同时适用于成人与儿童**，便于临床使用与管理
- **本品微量元素含量完全符合最新国际指南推荐**（2022 ESPEN及2019 ASPEN），配方升级优化，实现“两增三减”，有效性与安全性更优