

核准日期: 2025年07月15日
修改日期: 2025年07月23日

重组人白蛋白注射液(水稻)说明书

请仔细阅读说明书并在医生或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 重组人白蛋白注射液(水稻)
商品名称: 奥福民
英文名称: Recombinant Human Albumin Injection (*Oryza Sativa*)
汉语拼音: Chongzu Ren Baidanbai Zhushuye (Shuidao)

【成份】

本品主要成份为重组人白蛋白。
辅料: 辛酸钠、氯化钠、碳酸氢钠和/或盐酸、注射用水。

【性状】

本品为略粘稠、黄色至棕色澄明液体, 无浑浊。

【适应症】

肝硬化低白蛋白血症($\leq 30\text{g/L}$)的治疗。

【规格】

10g/瓶(20%, 50mL)

【用法用量】

本品采用静脉输注。
本品使用时应依据患者的疾病严重程度、有效循环情况和蛋白质损失情况, 结合临床治疗需要由医生决定给予的剂量、输注速率等。通常在开始15分钟内, 应缓慢滴注并观察患者反应, 之后可根据临床调整滴注速度。血容量正常的患者, 滴注速度一般不超过2mL/分钟为宜。
每天20g连续14天以上尚无数据支持。

【不良反应】

本品在四项临床试验中(分别为I期临床试验HY1001、I期临床试验US-HY1001、II期随机对照临床试验US-China-HY1001和III期随机对照临床试验HY1001-2022-P3)评价了其安全性。共有375例受试者接受至少一次本品给药, 其中肝硬化低白蛋白血症患者339例, 88例接受10g/天, 251例接受20g/天。III期临床试验中164例肝硬化低白蛋白血症患者接受本品20g/天静脉输注, 平均暴露时间为6.6(2.86)天, 最长连续给药14天。
合并分析2项受试者为肝硬化低白蛋白血症患者的临床研究(N=546), 本品常见的不良反应按系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)汇总见表1。

表1 本品发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应

系统器官分类(SOC)	本品 (N=339) n (%)	人血白蛋白 (N=207) n (%)
首选术语(PT)		
各类检查		
白细胞计数降低	8(2.4)	8(3.9)
血胆红素升高	6(1.8)	9(4.3)
血纤维蛋白原降低	6(1.8)	7(3.4)
血小板计数降低	9(2.7)	4(1.9)
中性粒细胞计数降低	8(2.4)	4(1.9)
心电图QT间期延长	4(1.2)	3(1.4)
肾脏及泌尿系统疾病		
蛋白尿	9(2.7)	8(3.9)
代谢及营养类疾病		
低钾血症	9(2.7)	3(1.4)
皮肤及皮下组织类疾病		
瘙痒	6(1.8)	2(1)
血液及淋巴系统疾病		
贫血	8(2.4)	3(1.4)
免疫系统疾病		
超敏反应	6(1.8)	0

免疫原性

患者在接受治疗后可能会产生抗药抗体(ADA)和抗宿主细胞蛋白(HCP)抗体。

ADA检测: II期临床试验中, 10g/天剂量组本品和人血白蛋白组分别有3例(3.5%)和1例(4.5%)受试者给药后ADA滴度显示1~5倍的增加, 20g/天剂量组本品有6例受试者ADA阳性。III期临床试验中, 本品和人血白蛋白组分别有2例(1.3%)和1例(0.6%)受试者出现ADA阳性。

抗HCP抗体检测: II期临床试验中本品和人血白蛋白10g/天剂量组有1例(4.5%)受试者抗HCP抗体阳性。III期临床试验中本品和人血白蛋白组分别有8例(5.0%)和6例(3.8%)受试者出现抗HCP抗体阳性。

【禁忌】

- 对本品中的主要成份或任何辅料过敏者禁用。
- 既往人血白蛋白过敏者禁用。

【注意事项】

- 在使用本品的过程中, 密切观察生命体征、尿量和电解质等实验室数据, 必要时监测血流动力学指标。如果出现超敏反应, 则应立即停止输注。应密切监护患者生命体征, 并采取有效的措施, 必须警惕发生过敏性休克的风险。如出现休克, 应立即开始抗休克的标准治疗。
- 本品的胶体渗透压相当于血浆渗透压的4倍, 输注本品时应确保足够的水化。应关注生命体征及实验室指标以避免循环超负荷。注意及时补水以免脱水。
- 本品含130~160mmol/L钠, 不高于2mmol/L钾。根据需要进行监测患者的电解质情况, 并采取适当措施恢复或维持电解质平衡。
- 当大剂量使用本品或快速输注时可能会发生高血容量。在出现心血管容量超负荷的临床症状时, 比如头痛、呼吸困难、血压升高、颈静脉充盈、中心静脉压升高、肺水肿, 应立即停止输注本品并重新评估患者。
- 对于失代偿性心力功能不全、高血压、食管胃底静脉曲张、肺水肿、出血倾向、严重贫血、肾性和肾后性无尿的患者, 使用后可能会带来特定的危险, 临床使用本品时需特别注意。
- 对于有病理性的毛细血管通透性增加的患者, 应结合病因治疗, 不宜单独给予本品。
- 本品尚未开展中重度肾功能不全受试者的临床研究。对于存在肾功能不全的患者, 临床医生根据患者的症状、体征、实验室检查综合评估利弊。
- 本品使用注意: 性状改变或瓶子有裂纹、瓶盖松动等情况不可使用。需使用单独输液通路, 使用前用生理盐水冲管。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

未进行该项试验且无可靠参考文献。

【儿童用药】

本品尚未开展用于儿童的临床研究。

【老年用药】

临床上的老年患者用药经验有限。在2项受试者为肝硬化低白蛋白血症患者的临床试验中, 共335例患者使用10g/天或20g/天本品, 年龄 ≥ 65 岁患者有77例, 其中有9例年龄 ≥ 75 岁。本品临床试验结果显示, 老年患者的安全性和有效性与一般人群未见明显区别。
老年患者使用本品时, 特别应评估循环容量和患者的心脏功能情况, 而不仅仅是依据血浆白蛋白水平决定用药剂量。

【药物相互作用】

临床前体外实验表明, 本品结合华法林和肝素的能力和人血白蛋白相当。未开展本品的药代动力学药物相互作用研究。

本品需单独使用, 不可与溶液外的其它药物混合, 不得与血管收缩药、蛋白质水解产物或含有乙醇的溶液混合。合并使用其他药物时建议在医生的指导下慎用。

【药物过量】

大量使用或快速输注本品可能引起脱水、循环负荷增加、充血性心力功能衰竭和肺水肿。一旦出现循环超负荷的临床迹象(头痛、呼吸困难和颈静脉充盈), 应立即停止输注。

【临床药理】

药代动力学

美国I期研究(US-HY1001)PK数据显示: 单次静脉输注本品剂量分别为20mg/kg、40mg/kg、80mg/kg、140mg/kg和200mg/kg, 因PK参数药物浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-∞})、半衰期(t_{1/2})、清除率(CL)和表观分布容积(Vd)无法计算, 故只对从0时到最后一个可准确测定浓度时点的药物浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})、峰浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max})、平均血药浓度(C_{avg})进行了统计: 安慰剂和20mg/kg剂量组的平均AUC_{0-t}相当, 较高剂量组的平均AUC_{0-t}略高。所有剂量的平均C_{max}和C_{avg}几乎趋于一致。平均T_{max}在103.63h到386.41h之间。本品不同剂量组间不成比例也不呈线性。结果提示: 单次静脉输注本品20mg/kg、40mg/kg、80mg/kg、140mg/kg和200mg/kg的平均药时曲线平坦, 不同剂量组间及同一剂量组给药前与给药后血药浓度相似, 各个剂量组之间无明显差异。

中国II期研究(US-China-HY1001)PK数据显示: 每日给予本品和人血白蛋白治疗, 最长给药时间为14天, 在结束治疗时10g/d本品组和人血白蛋白组的血清白蛋白稳态给药间隔内的血药浓度(C_{rough})分别为38.05g/L和37.35g/L。20g/d的本品组和人血白蛋白组结束治疗时的血清白蛋白C_{rough}分别为39.02g/L和40.37g/L。基于第2天到第15天的所有谷值计算每个受试者的白蛋白谷浓度参数(平均值、最大值、最小值和中位数), 当本品和人血白蛋白剂量分别为10g/d时, 平均C_{rough}分别为34.44g/L和33.01g/L。当本品和人血白蛋白剂量分别为20g/d时, 平均C_{rough}分别为35.25g/L和36.67g/L。当输注剂量均为10g/d时, 本品和人血白蛋白治疗期间的平均谷浓度(C_{min})分别为29.40g/L和27.55g/L。当输注剂量均

为 20g/d 时, 本品和人血白蛋白的平均 C_{min} 分别为 29.47g/L 和 30.36g/L。结果提示: 多次给予本品和人血白蛋白后, 在治疗结束和随访时的血清白蛋白暴露水平相当, 且治疗期间 PK 参数均具有可比性。

特殊人群

年龄、体重、性别、种族
尚未考察年龄、体重、性别、种族对本品药代动力学的影响。

儿科人群

尚未在 18 岁以下患者中开展临床研究。

肝功能不全患者

本品尚未针对肝功能不全受试者开展药代动力学研究。中国 II 期研究 (US-China-HY1001) 纳入人群为失代偿期肝硬化患者, 与健康受试者的 PK 特征基本一致。

肾功能不全患者

本品尚未针对肾功能不全受试者开展药代动力学研究。

药理学

本品在扩容、改善胶体渗透压方面与人血白蛋白无明显差异, 对于人血白蛋白的其他生理作用尚未开展相应的对比研究, 尚不能确认其与人血白蛋白具有完全相同的作用。

【临床试验】

在一项多中心、随机、双盲、非劣效、阳性对照 III 期临床试验 (HY1001-2022-P3) 中评价了本品的疗效和安全性。纳入肝硬化低白蛋白血症患者 (血清白蛋白浓度 $\leq 30g/L$), 受试者按照 1:1 随机分配, 分层因素包括有无腹水和基线血清白蛋白水平 ($ALB \leq 25g/L$ 或 $25g/L < ALB \leq 30g/L$), 接受本品或者人血白蛋白 20g, 每日一次, 静脉输注, 最长给药 14 天。达到 35g/L 及以上或者达到最长给药天数, 将结束给药, 随访至治疗结束后 30 天。主要疗效指标为血清白蛋白达到或超过 35g/L 受试者比例, 次要疗效指标包括血清白蛋白达到或超过 35g/L 的时间, 以及血清白蛋白、血浆胶体渗透压、腹水深度相比基线的变化等。

共纳入肝硬化低白蛋白血症患者 326 例 (RAS), 试验组 164 例、对照组 162 例。受试者平均年龄为 55.8 岁, 66.5% 为男性。196 例 (60.1%) 为肝硬化腹水患者, 试验组 99 例、对照组 97 例。两组基线血清白蛋白分别为试验组 26.482 (2.462) g/L、对照组 26.357 (2.784) g/L。

主要疗效指标显示本品 148 例 (90.24%) 和人血白蛋白组 155 例 (95.68%) 受试者血清白蛋白浓度达到 35g/L 及以上, 两组率差为 -6.98%, 单侧 97.5% 置信区间下限为 -12.52%, 大于非劣效界值 -16%, 本品在肝硬化低白蛋白血症患者中提升血清白蛋白水平的疗效非劣效于人血白蛋白。次要疗效指标试验组和对照组血清白蛋白浓度达到 35g/L 的中位达标时间分别为 7 天 (NA, NA) 和 7 天 (5.0, 7.0), P 值 = 0.2627。治疗结束时至结束后随访 30 天内各访视点 (EOT、EOT+7d、EOT+14d、EOS) 血清白蛋白水平、腹水、血浆胶体渗透压等相比基线的变化两组相当, 用药后 30 天内临床疗效维持方面两组相当。

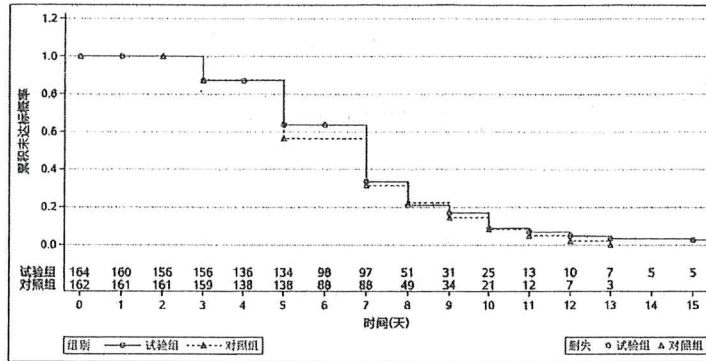


图 1 治疗期间血清白蛋白达标时间 Kaplan-Meier 图 (RAS)

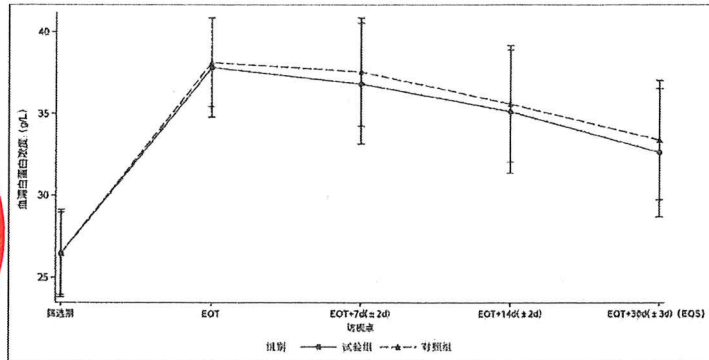


图 2 治疗结束后 (EOT) 血清白蛋白浓度变化折线图



【药理毒理】

药理作用

本品是采用 DNA 重组技术, 以水稻胚乳细胞作为生物反应器生产的重组人白蛋白。

毒理研究

遗传毒性

本品的细菌回复突变 (Ames) 试验、染色体畸变试验以及体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠给予本品最高剂量达 2g/kg, 未见对亲代生育力及早期胚胎发育的明显影响。

妊娠大鼠静脉输注本品最高达 3g/kg, 可引起母体摄食量减少, 未见明显的胚胎 - 胎仔毒性和致畸作用。妊娠兔静脉输注本品剂量达 2g/kg, 可引起母体死亡及流产, 未见明显的胚胎 - 胎仔毒性和致畸作用。

妊娠大鼠于妊娠第 6 天至胎仔出生后第 21 天静脉输注本品 0.5、1、2g/kg/天, 未见明显母体毒性, 未见对子代生长发育的明显影响。妊娠第 20 天及胎仔出生后第 12 天给药, 胎仔血清可检出本品, 浓度水平约为母体的 0.02-0.1%。胎仔出生后第 13 天各剂量组母鼠乳汁中均检测出本品, 约为血清药物浓度的 5%。提示本品不会透过或极少量透过胎盘屏障, 可能会通过乳汁途径排泄。

致癌性

尚未开展致癌性研究。

【贮藏】

2-8°C, 避光保存。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶, 注射液用覆聚四氟乙烯 / 六氟丙烯的共聚物膜氯化丁基橡胶塞, 抗生素瓶用铝塑组合盖。10g (20%, 50mL) / 1 瓶 / 盒。

【有效期】

药品有效期 18 个月。

药品开启后立即使用, 通过静脉给药, 限 4 h 内输注完成。

【执行标准】

YBS00452025

【批准文号】

国药准字 S20250039

【上市许可持有人】

名称: 武汉禾元生物科技股份有限公司
注册地址: 武汉东湖新技术开发区神墩五路 268 号
邮政编码: 430020
电话和传真号码: 027-59403931, 传真: 027-59301898
网址: <http://www.oryzogen.com>

【生产企业】

企业名称: 武汉禾元生物科技股份有限公司
生产地址: 武汉东湖新技术开发区神墩五路 268 号