

静脉全身麻醉药的临床评价技术指导原则

2022 年 5 月

目 录

一、概述	4
二、一般考虑	5
(一) 受试者安全	5
(二) 临床药理学研究.....	6
(三) 关于适应症的考虑	7
三、早期临床试验	9
(一) 研究人群	9
(二) 试验设计	10
(三) 试验药物	11
(四) 药代动力学	11
(五) 暴露-效应关系	12
(六) 安全性评价	13
四、确证性临床试验	14
(一) 受试者	14
(二) 试验设计	14
(三) 有效性评估指标.....	14
(四) 安全性评估	16
五、特殊人群的考虑	17

参考文献： 18

一、概述

静脉全身麻醉药（以下简称“静脉全麻药”）是指通过静脉注射给药，用于外科手术或手术室外有创诊疗操作（如胃镜、支气管镜等各类腔镜的检查和治疗，各种介入治疗、电休克治疗和重症监护室内的治疗）等全身麻醉（以下简称“全麻”）的诱导及维持或镇静的药物。

静脉全麻药的使用目的是使患者或被检查者在接受外科手术或各项诊疗操作前和过程中抗焦虑、镇静、麻醉、顺行性遗忘等，因此，理想的静脉全麻药应具有起效快、可控性好、维持平稳、个体差异小、对生命体征和全身各系统器官影响小、恢复迅速、术后不良反应少、局部刺激性小等优点。目前，临床已有多个在有效性和安全性方面各具特点的静脉全麻药被广泛应用，但尚未达到理想的标准，因此，仍然有不断研发更加接近理想标准的创新静脉全麻药的临床需求^[1]。

本指导原则仅讨论通过静脉途径给药，以抑制中枢神经系统、影响患者意识状态和生理反射为主要效应的全麻与镇静药，不涵盖临床麻醉中可能用到的以镇痛或肌松为主要效应的其他类型的药物。

本指导原则主要适用于在我国研发的静脉全麻与镇静创新药，供药品研发单位和临床研究单位参考，对于需要开

展验证性临床试验的仿制药，也可以参考本指导原则中的技术标准进行试验方案优化。

应用本指导原则时，应同时参考人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他境内外已发布的相关技术指导原则^[2-6]。

本指导原则仅代表药品监管部门当前对于此类药物临床评价的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。用于临床麻醉与镇静的药物仍在不断创新与改进中，随着神经基础科学和临床麻醉技术的进展，不排除未来出现改变现有临床麻醉与镇静方法格局的创新药物，例如在相同的剂量范围内同时满足多种临床需求的药物，其临床评价方法和要求也可能相应调整。本指导原则中的相关内容将被不断完善与更新。

二、一般考虑

（一）受试者安全

由于静脉全麻药具有抑制中枢神经系统、影响患者意识状态和生理反射的药理作用，因此，在开展首个健康人作为受试者的临床试验时，即可能出现受试者意识消失，伤害性刺激下的逃避反射消失和保护性反射消失（如吞咽反射和呛

咳反射等），以及不同程度的循环和呼吸系统抑制。上述作用严重时，可危及受试者的生命安全。因此，对于此类药物，从首个人体临床试验开始就应有专业麻醉医师参与，并且仅在医疗场所内进行^[3,7]。

（二）临床药理学研究

现代静脉全麻药在临床的广泛使用得益于此类药物药代动力学和药效动力学理论对临床用药的指导。根据暴露/效应特征，静脉全麻药可在不同剂量水平下获得不同的效应水平，因此，为满足不同类型手术或操作对镇静水平的要求，需要对不同临床情形下的最优剂量进行充分探索。同时，由于此类药物具有明显的个体间暴露/效应差异，即使在同一临床情形下，也难以采用固定剂量确保不同个体达到符合各自手术或操作要求的镇静水平，往往需要根据个体所需的目标意识水平进行剂量调整。在对刺激强度变化大、持续时间长的手术进行全身麻醉时，涉及更为精准的个体剂量调整要求^[8,9]。

通常，进入符合手术或操作要求的临床镇静或麻醉状态时，需要使用多种不同效应的药物，协同配合，达到镇静、镇痛、肌松、控制血压等目的。例如，全麻与镇静药一般无镇痛作用，但可以增强麻醉性镇痛药的镇痛效应，反之，麻醉性镇痛药也可以增强全麻与镇静药的镇静效应。因此，在

静脉全麻和镇静药的临床研究阶段，应系统全面地评价可能联合使用的不同作用机制药物的科学合理组合，提供支持联合用药安全性和有效性的研究证据。建议在早期临床试验阶段开展药物相互作用研究，评价联合使用时的药代动力学和药效动力学特征，为联合使用时的剂量合理性提供依据。此外，静脉全麻药的效应可能被一些已上市的药物逆转，也建议在早期临床试验中进行评价。

以诊疗为目的使用的抗生素、造影剂等也是常见的联合用药。与这些药物联合使用是否需要开展独立的药物相互作用研究，建议根据非临床研究和 I 期临床研究结果评估是否存在协同或拮抗作用的倾向，在 II 期临床试验前作出判断。

（三）关于适应症的考虑

1、全身麻醉的诱导与维持

静脉全麻药在全身麻醉的诱导和维持中的作用是使患者丧失对伤害性刺激的有意识反应，以保证患者不知晓手术刺激，且无自主反应。理想的静脉全麻药应能够满足不同刺激强度和时长的完整手术操作要求。

除非作用机制表明拟开发药物仅可作用于临床麻醉的某个特定阶段，否则，建议获得完整的全身麻醉诱导和维持的研究数据，以充分评估其获益与风险。如确属仅能用于全身麻醉诱导或全身麻醉维持特定阶段的药物，应提供在临床

应用中与其他麻醉镇静药序贯使用的有效性和安全性数据，以及在特定阶段替代另一种药物或被另一种药物替代的科学合理依据。

临床实践中存在各种复杂的手术情况，除一般的中等时长手术以及对麻醉药物分布无明显影响的常规手术外，还应当对拟开发药物在长时程麻醉（例如时长超过3小时）、影响效应器官（例如颅脑）手术、影响分布容积的手术（例如需要体外循环的心脏手术）等特殊情况下的剂量调整以及有效性和安全性进行考察。

2、非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉

全身麻醉和重症监护病房（ICU）镇静以外的各种诊断或手术操作中的镇静（或麻醉）所涉及的范围非常广泛，例如支气管镜、结肠镜、胃镜、膀胱镜、宫腔镜等腔镜的检查和治疗，不需要全麻的门诊表浅手术，如眼科、口腔科、耳鼻喉科、皮肤科手术等，以及各种介入检查与治疗、电休克治疗、放疗和影像检查时的镇静等。在这些诊断或手术操作中使用全麻与镇静药的主要目的是消除患者的焦虑和不适，提供满足临床需求的镇静水平，为麻醉和手术创造适宜的诊疗条件。由于诊断或手术操作的刺激强度、时间长短、医患双方对于镇静程度的要求，以及诊疗环境等方面均存在广泛的差异，镇静类型从轻度镇静到深度镇静均可包含在内，因

此，这些应用场景下的全麻与镇静药的用法用量、联合用药等可能存在差异^[7]。在开发此类药物时，需要在两种（含）以上不同镇静程度要求的诊疗操作中开展剂量探索及确证研究，例如深度镇静可选择支气管镜，轻中度镇静选择结肠镜、胃镜等。

3、重症加强治疗（ICU）患者的镇静

在为 ICU 患者进行气管插管和/或机械通气时，使用静脉全麻药的目的是减轻或消除患者的焦虑、躁动或谵妄，改善睡眠障碍，诱导遗忘。

静脉全麻药长时间输注时，药物的时-量相关半衰期与短时给药可能有明显的不同，从而影响其预期苏醒时间等重要临床指标的判断。ICU 患者的镇静镇痛治疗一般为较长时程，对于深度镇静患者，还需每日唤醒。随着在 ICU 时间的延长，唤醒后的负荷剂量、调整范围等均可能需要调整。开发 ICU 镇静的适应症，需要提供相对较短（如预期需要 ICU 镇静 72 小时内）和较长（72 小时以上）时间给药的剂量及有效性和安全性数据^[10]。

三、早期临床试验

（一）研究人群

I 期临床试验可选择健康受试者。

II 期临床试验根据拟开发的适应症选择具有相应的镇静或麻醉需求的受试者。

静脉全麻药的早期临床试验筛选受试者时，在符合一般要求的基础上，需注意排除有家族性麻醉意外史者，诸如恶性高热、麻醉药物过敏等；排除预计有通气和/或插管困难者。

试验前，受试者必须按照全身麻醉的常规要求进行准备。

(二) 试验设计

I 期临床试验应包括安慰剂对照，推荐设计阳性药对照。如拟开发药物与现有药物的化学结构和/或作用靶点相似，可以现有药物作为阳性对照，观察拟开发药物相对作用特点。剂量爬坡终止标准可包括达到一定比例受试者满足预设的镇静评分。

II 期临床试验应充分考虑麻醉失败的判断标准和补救方案。结合临床使用实际情况，首次给药后一般可以允许追加试验药物，但追加剂量一般不超过其首次剂量的 50%，一般建议固定每次的追加剂量。相邻两次追加药物之间的时间间隔应充分考虑药物的代谢特点和临床实际需求。试验药物追加次数应该设置上限，若超过此上限仍不能达到气管插管、手术或诊疗操作所需的麻醉深度时，应判定为镇静/麻醉

失败。为保证患者权益和安全，镇静/麻醉失败的受试者应该立即退出试验，改用本医疗机构常用的麻醉方法作为补救方案，继续完成手术或诊疗操作。

(三) 试验药物

临床中对于静脉全麻药的剂量准确性要求高，因此，在早期临床试验中应对完整的临床给药方案进行探索，包括试验药物的注射总量、体积、输注速度、配制方法等，在评估给药量时，还应考虑静脉通路的无效腔体积对给药总量的影响。

(四) 药代动力学

针对不同使用目的，常用的静脉全麻药的临床给药方式包括单次静脉注射（包括追加注射）和持续输注等。在早期临床试验中，可以考虑根据不同使用目的分阶段开展多个研究以获得相应的药代动力学和药效动力学数据。

静脉全麻药的 I 期临床药代动力学研究一般采用血和尿液样本进行浓度测定，考察药物的暴露量和代谢消除情况。如果存在特殊的排泄途径（如经呼吸排除），还应当对相应的生物样本进行取材测定。

静脉血样本采集部位应与注射部位在不同侧的肢体。

通常，以血浆药物浓度为基础建立静脉全麻药的药代动力学模型。由于药物在体内的分布过程（如血液与效应器

官、脂肪、肌肉等组织之间的分配)及消除过程(如在血浆或外周组织中广泛代谢)中受到各种因素的影响,同一受试者动脉血和静脉血的血药浓度及其达峰时间、暴露量等药代参数也可能存在明显的不同。血浆并非麻醉药物的效应部位,药物效应常常滞后于血浆浓度变化,在动静脉血药浓度存在明显差异的情况下,应提供动静脉血的药代动力学比较数据。

静脉全麻药持续输注的时-量半衰期可能随输注时间延长而增加,如拟开发需长时程输注的适应症,药代动力学研究中注意对时-量半衰期随时间变化情况进行研究。

(五) 暴露-效应关系

静脉全麻药的临床研究中会观察到其引起的不同程度的镇静或麻醉效应,对保护性反射和生命体征的影响作用,以及其他药理作用,如镇痛或肌松作用等。

在 I 期临床试验中,应充分地考察静脉全麻药的效应特征、效能、 EC_{50} 、 EC_{95} 、起效剂量、起效时间、作用持续时间和意识完全恢复时间等表征其有效性的参数,以及这些参数在个体之间的变异程度。

尽可能在“剂量爬坡试验”阶段,获得较完整的试验药物在健康受试者中的量-效关系曲线。同时,建议从安全性和有效性两个方面分析并建立暴露-效应关系。在满足药代动力学

研究要求的基础上，可考虑在关键安全性和药效学意义的时点采集血样本。例如，有效性可关注镇静麻醉深度评分和/或 BIS 值与血药浓度的关系，安全性可关注 Q-T 间期显著延长的时点。在 II 期临床试验中，也可在患者中进行关键安全性和药效学意义的时点的暴露-效应关系研究。

（六）安全性评价

静脉全麻药作用于中枢神经系统，其有效剂量与引起中枢神经系统、呼吸系统、循环系统不良反应的剂量常常高度重合，但在起效时间和持续时间等方面可能存在差异，例如，中枢神经系统的不良反应可在意识恢复后发生，呼吸抑制也可能在意识恢复后再次发生。在早期临床试验的安全性评价中，应充分考虑此类情况，并做相应监测与评估。

受试者的苏醒速度和苏醒质量对观察试验药物的中枢神经系统损伤作用，以及评估其主要药效作用的消除非常重要。建议在早期临床试验中设计与记忆功能、认知功能、运动协调功能、肌张力等相关的评价指标，例如记忆恢复时间、指鼻试验等。

当观察到肌张力异常、惊厥、全身抽搐等较为严重的中枢神经系统不良反应或肾上腺皮质功能抑制等内分泌功能异常时，如果严重程度明显高于对照药，应谨慎考虑是否继续开发。

四、确证性临床试验

(一) 受试者

全身麻醉诱导与维持和非气管插管患者中的镇静/麻醉的 III 期临床试验中，一般选择接受常规手术/诊疗操作的受试者，18-65 岁，ASA 分级 \leq II 级，吸空气时指脉搏氧饱和度 (SpO_2) \geq 95%。如果在早期临床试验中，已获得了更广泛人群较为充分的安全性数据，可适当放宽入选标准，开展针对更大年龄跨度或特殊手术患者（例如 ASA 分级 III-IV 级）中的临床试验。

ICU 镇静一般不作为首个适应症开发。

(二) 试验设计

建议采用多中心、随机、盲法、阳性药平行对照设计。

应尽可能采用双盲设计。若双盲实施困难，可通过非盲研究者和盲态研究者分开操作的方式进行处理。试验方案应对盲法设计的依据、盲态保持的方法及措施等进行规定。

(三) 有效性评估指标

评价静脉全麻药有效性常用的量表或客观检查指标包括反映意识水平的镇静深度评分（MOAA/S 评分）、反映患者躁动-镇静状态的 RASS 评分、反映麻醉深度的脑电双频指

数（BIS）、睫毛反射消失和对伤害性刺激的保护性反射等。如采用伤害性刺激（伦理上可接受的）的方法，应尽量使伤害性刺激的性质和强度相同，且刺激程度可量化。随着临床评价方法的研究进展，也可根据适应症选择信效度好、公认的其他评价量表或客观指标，建议提前与药监机构进行沟通，以达成共识。试验方案应明确有效性评价的评估时间/频率。

1、主要疗效评估指标

目前常用的主要疗效评估指标举例如下：

类别	应用场景	主要疗效评估指标	指标含义 (同时满足各项所列的全部条件)
(1)	全身麻醉的诱导	诱导成功率	麻醉诱导成功：给药后5分钟内可达到MOAA/S \leq 1，未使用补救药物，完成气管插管和/或切皮等刺激。
	全身麻醉的维持	维持成功率	麻醉维持成功：无苏醒和术中知晓，无非预期的肢体活动，未使用补救药物。
	全身麻醉的诱导和维持	麻醉成功率	麻醉成功：麻醉诱导成功，麻醉维持成功。
(2)	非气管插管的手术/操作中的镇静和麻醉	镇静成功率	镇静成功：达到目标镇静评分值；根据操作要求确定达到目标镇静评分的时间要求，如胃、结肠镜5min；完成诊疗过程，无替代补救药物。

(3)	ICU 患者的镇静	镇静成功率	(1) 研究期间未使用补救镇静药； (2) 研究给药期间，受试者处于目标镇静水平的时间不低于整个研究给药时间的 70%。
-----	-----------	-------	---

2、次要疗效评估指标

根据静脉全麻药的临床作用特点或预期优势特征选择次要疗效评估指标。

常用的次要疗效评估指标包括起效时间、维持时间、麻醉镇静深度维持能力、操作期间受试者的体动反应、心率和血压（收缩压、舒张压、平均动脉压等）波动、苏醒时间、苏醒质量（恢复期定向力、记忆力、运动协调能力等）、达到离开麻醉恢复室标准的时间、常见的麻醉后效应、手术医师满意度、麻醉医生满意度和患者满意度等。ICU 镇静的试验中，还包括对受试者焦虑、躁动以及谵妄等的评价。

起效时间、维持时间、苏醒时间的评估应充分，试验方案应明确其判断标准，例如，“苏醒”被事先定义为全麻时采用连续三次 MOOA/S 评分为 5 分。

（四）安全性评估

全身麻醉诱导与维持的 III 期临床试验应对受试者血压、

呼吸等重要生理功能指标的平稳性进行评价，例如，在气管插管、切皮（或其他操作）、缝皮、拔管等关键时点的变化程度，并应与对照药进行比较。评价麻醉维持效果的确证性临床试验，应在麻醉复苏室中不同时间点进行 Aldrete 评分。

用于非气管插管患者中的镇静/麻醉适应症特别是可能用于门诊检查、日间手术时，应对受试者脱离医疗环境后的监护要求、麻醉后可操作机械设备等的时间进行评价。

ICU 镇静的 III 期临床试验中应关注肌张力、血流动力学平稳性、静脉炎等发生情况，并与对照药进行比较。关注对于影响预后的精神症状发生情况。

五、特殊人群的考虑

静脉全麻药是为配合个体诊断或治疗等操作或手术目的主动施予，全年龄段、各种生理状态、身体健康水平的人群均存在临床需求。由于年龄、性别、身体质量指数、肝肾功能等可能影响药物的分布、代谢和排泄，建议在研发此类药物过程中，针对药代、药效可能存在差异的人群进行必要的研究，如儿童、老年人群和肥胖人群等。

参考文献:

- (1) 王斌,刘进.近 10 年全球新型静脉麻醉药物临床研发动态.药学进展,2017,41(5): 569-573
- (2) 《药物临床试验质量管理规范(2020 年)》国家药监局,国家卫生健康委 2020 年第 57 号公告
- (3) 《药物 I 期临床试验管理指导原则(试行)》,国家食品药品监督管理局,国食药监注[2011]483 号
- (4) 《药物临床试验的一般考虑指导原则》总局关于发布药物临床试验的一半考虑指导原则的通告(2017 年第 11 号)
- (5) 《麻醉药品和精神药品管理条例》(国务院令 442 号,2019-11-01)
- (6) 《创新药临床药理学研究技术指导原则(征求意见稿)》,关于公开征求《创新药临床药理学研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知
- (7) 中华医学会麻醉学分会区域麻醉镇静管理专家共识工作小组.区域麻醉镇静管理专家共识.中华麻醉学杂志,2017,37(1): 12-20
- (8) 中华医学会麻醉学分会全凭静脉麻醉专家共识工作小组.全凭静脉麻醉专家共识.中华麻醉学杂志,2016,36(6): 641-649.
- (9) 许文妍,董希玮,张马忠.麻醉药的药代/药效学模型及其临床应用.药学进展,2017,41(5): 355-360
- (10) 中华医学会重症医学分会.中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南.中华重症医学电子杂志,2018,4(2): 90-111