

用于术后镇痛的长效局部麻醉药临床试验  
技术指导原则  
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 9 月

## 目录

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 一、概述.....                  | 1  |
| 二、研发策略及试验设计的基本原则 .....     | 2  |
| 三、III 期试验的关键设计要素 .....     | 4  |
| （一）研究目的 .....              | 4  |
| （二）试验总体设计 .....            | 5  |
| （三）受试者入排标准、合并用药与补救用药 ..... | 6  |
| （四）疗效指标与评估方法 .....         | 7  |
| （五）安全性指标与药物暴露要求 .....      | 7  |
| 四、临床研究中的其他关注点 .....        | 8  |
| （一）临床药理学研究 .....           | 8  |
| （二）剂量探索试验 .....            | 9  |
| （三）数据外推 .....              | 10 |
| （四）复方术后镇痛用长效局部麻醉药 .....    | 11 |
| （五）支持术中局部麻醉作用的给药方式 .....   | 11 |
| （六）药械组合产品 .....            | 11 |
| （七）老年人群试验 .....            | 12 |
| （八）儿童试验 .....              | 12 |
| （九）起草药品说明书 .....           | 13 |
| 五、参考文献.....                | 13 |
| 附录.....                    | 15 |

## 一、概述

局部麻醉药通过阻断神经冲动的发生和传导，使相应神经支配区域出现暂时性、可逆性的感觉丧失，在患者清醒状态下，用于减轻躯体局部区域的疼痛。局部麻醉药可通过表面麻醉、浸润麻醉、区域阻滞（外周神经阻滞、椎管内麻醉、交感神经阻滞）、局部静脉麻醉、关节腔内注射等方式给药，主要应用于小型外科手术及门诊短时操作（例如，皮肤肿块切除、拇外翻截骨术、痔切除术、活组织检查、静脉穿刺），妇产科与分娩相关手术（例如，宫腔镜手术、无痛分娩、剖宫产），骨科与创伤手术（例如，骨折内固定术、关节手术），胸腹部腔镜手术和其他小型专科手术（例如，牙科手术、肛肠手术、整形手术）。

临床常用的局部麻醉药根据作用持续时间可大致分为以下几类，包括：短效局部麻醉药（例如，普鲁卡因、氯普鲁卡因），持续作用时间通常 $\leq 1$ 小时；中效局部麻醉药（例如，利多卡因、甲哌卡因），持续作用时间约1-3小时；长效局部麻醉药（例如，布比卡因、罗哌卡因），持续作用时间约4-8小时。

近年来，随着多模式镇痛和减少阿片类药物使用理念的推广，用于术后镇痛的长效局部麻醉药的改良研发日渐增多，即针对操作定位及神经支配区域相对明确且局限的手术，通过延长局部麻醉药的作用时间，实现局部区域更长时间的持

续镇痛，减少联合用药，提高操作效率，缩短住院时间，满足患者术后镇痛及快速恢复日常功能的需求。并且，目标持续作用时间已不再满足 $\geq 24$ 小时，逐步覆盖72小时术后急性疼痛高峰期，甚至设计96小时或120小时目标持续作用时间，以满足更广泛术式及更高术后疼痛强度的用药需求。

本指导原则重点针对用于术后镇痛的长效局部麻醉药III期试验的关键设计要素提出相关考虑（并未包含试验方案的全部设计要素），同时提出临床研究中的其他关注点，旨在规范此类药物的临床试验设计，提高研发的质量与效率。

对于创新药物临床试验需要遵从的一般原则在本指导原则中不再赘述。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则内容仅代表药品技术审评机构当前观点，随着疾病认识的深入和药物研发的进展，相关内容需持续完善。参考本指导原则制定研发策略或进行试验设计并不能替代在临床研究各关键节点与药审中心的沟通交流，对于本指导原则未能覆盖的内容及可能存在的局限性，鼓励申请人与药审中心积极沟通，达成共识。

## 二、研发策略及试验设计的基本原则

药物研发贯彻以临床需求为导向的理念，把为患者提供更优（更有效、更安全、更便利）治疗选择作为整体研发目

45 标。研发策略与试验设计始终围绕为药品说明书提供所需信  
46 息这一目的，试验数据将以药品说明书为载体成为医生处方  
47 药物及患者了解和使用药物的重要依据。

48 临床研究是具有内在逻辑性的科学实践过程，基于非临  
49 床和既往临床研究积累的知识，在科学问题的引导下，通过  
50 研究获得证据，指导后续研发，往复递进。在临床研究阶段，  
51 通常从考察药物的人体耐受性及体内吸收代谢过程开始，过  
52 渡到对药物治疗效应的探索与确证，进而完成支持药品进入  
53 临床应用的获益风险评估。

54 具有可接受的获益风险比是药物获得上市许可的科学  
55 标准。由于药物特征、应用目的、创新程度等方面存在差异，  
56 不同药物的研发策略及试验设计可能不尽相同，但获得上市  
57 许可的科学标准是统一的，即均应满足获益风险评估这一核  
58 心目标。

59 药物全生命周期的规划与管理涵盖丰富的目的和任务，  
60 涉及不同研发阶段，不仅是药物首次成功上市的关键，也是  
61 持续提升药物价值的途径，包括扩展新适应症或特殊人群应  
62 用、研发新剂型或途径、优化剂量方案等，以更好的适应临  
63 床需求的动态变化，满足患者对药品治疗获益持续提升的期  
64 待。在药物上市前研究阶段即开始考虑全生命周期的安排并  
65 进行研究证据的储备是可行的，为后续扩展应用范围或满足  
66 人群多样性治疗需求提速增效。

### 三、III 期试验的关键设计要素

用于术后镇痛的长效局部麻醉药 III 期试验的关键设计要素包括以下几个方面（并未包含试验方案的全部设计要素）：

#### （一）研究目的

从临床需求角度，长效局部麻醉药用于术后镇痛的主要应用场景是在术后多日内（取决于术后疼痛强度的治疗需求）实现稳定镇痛，因此，此类药物 III 期试验的研究目的应与临床治疗目标一致，精准定位于主要应用场景，即术式模型，采用疼痛评估量表，以目标持续作用时间为主要评估时点，评估药物给药期内稳定镇痛的效果。建议目标持续作用时间至少 $\geq 72$ 小时，覆盖术后急性疼痛高峰期（术后 3 天）。

获得至少两个不同术式模型（给药方式相同或不同）的安全性和有效性评价证据是用于术后镇痛的长效局麻药申报注册的一般要求。

由于改良目标是定位在延长术后镇痛作用时间，因此，通常是在已知长效局部麻醉药活性成分的基础上进行研发，例如，布比卡因和罗哌卡因，III 期试验选择的术式模型、给药方式也常来自长效局部麻醉药已证明安全性和有效性的范畴。在已知活性成分的长效局部麻醉药基础上进行研发时，如果术式模型及给药方式不变，则支持该术式模型及给药方式有效性评估的主要研究证据来自至少一项独立 III 期试验，

II 期阶段的临床研究结果可以作为支持性证据。如果活性成分并非已知活性成分的长效局部麻醉药，或者术式模型及给药方式发生变化，则有效性评估的主要研究证据来自至少两项独立的 III 期试验，II 期阶段的临床研究结果可以作为支持性证据。

如果已有多个相同活性成分的长效局部麻醉药通过科学系统的研究证明了目标持续作用时间，临床实际使用后的获益风险比并未发生明显改变，后续药物的临床研究策略可以着重在提供差异化的有临床意义的创新证据、提供额外临床获益的证据，包括有效性、安全性、便利性、特殊人群适用性等方面。

## （二）试验总体设计

III 期试验通常采用随机、双盲、安慰剂和阳性药对照设计，评估一次给药后能维持的镇痛作用时间，即目标持续作用时间（至少 72 小时）。目标持续作用时间（至少 72 小时）是评估此类药物镇痛疗效的首要评估时点。对于镇痛类药物，更早更快起效也是具有临床价值的重要评估维度。鼓励同时设计短于目标持续作用时间（至少 72 小时）的评估时点（例如，给药 30 分钟、1 小时、6 小时、12 小时、24 小时、48 小时），以观察药物的起效时间及达到稳定且具有统计学和/或临床意义镇痛效果的时间。

阳性药通常选择同活性成分速释型或缓/控释型局部麻

111 醉药，无符合条件的药物可供选择时，也可以选择术式模型  
112 及给药方式相同的药物（例如，当前标准治疗方法），必要时  
113 可同时包含这两类药物作为阳性药。试验中阳性药的用法用  
114 量应符合其药品说明书及临床常规给药策略。如果阳性药本  
115 身并非能够覆盖目标持续作用时间的长效局部麻醉药，目标  
116 持续作用时间（至少 72 小时）评估时点的疗效数据需能够支  
117 持试验药物与安慰剂对比及与阳性药对比的优效结果。

118 某些情况下，III 期试验中会采用试验药物多个剂量方案  
119 组对照设计，评估不同浓度、剂量和/或给药方式的差异，以  
120 支持最优获益风险比的剂量方案确定。

### 121 **（三）受试者入排标准、合并用药与补救用药**

122 考虑到术后镇痛用长效局部麻醉药通常在手术操作开  
123 始前或手术完成但尚未关闭手术切口时给药，因此，III 期试  
124 验中通常纳入接受相应术式模型及给药方式的患者，对受试  
125 者的基线疼痛强度不做限制，但应关注对疼痛评价有明显影  
126 响因素（如：性别、年龄、手术种类等）的组间均衡性。

127 需要关注合并用药与补救用药及其给药方式，例如，患  
128 者自行通过 PCA 泵给予阿片类药物。建议对临床试验中的  
129 合并用药与补救用药进行明确严格的规定。对于允许使用的  
130 合并用药与补救用药，均应明确其使用条件，列出可接受的  
131 剂量范围及使用期限。



#### 132     **（四）疗效指标与评估方法**

133         在术后镇痛用长效局部麻醉药的 III 期试验中，常采用  
134     量表评分作为评估药物有效性的方法，常用视觉模拟量表  
135     （VAS）或数字评定量表（NRS）。疗效评价通常选择疼痛评  
136     分的曲线下面积（AUC）为主要指标，并分别在静息和运动  
137     两种功能状态下测量疼痛强度。一般可以静息状态下的疼痛  
138     评分 AUC 为主要疗效指标，同时测量并分析运动状态下的  
139     疼痛评分 AUC。AUC 方法通过对指定时间范围内各时间点的  
140     疼痛评分进行加权平均计算，权重由每次疼痛评分之间的  
141     时间间隔决定。该方法的特点包括：能够呈现疼痛评分随时  
142     间的变化，支持灵活安排观察时间（例如，在治疗早期使用  
143     短间隔以观察起效时间），通过在使用补救用药前记录非计  
144     划的疼痛评分来综合考虑补救用药对疗效的影响等。

145         次要疗效指标包括：阿片类药物的使用量（可作为关键  
146     次要疗效指标）、其他镇痛药物的使用情况、至首次使用补救  
147     镇痛用药的时间、患者功能恢复相关指标、缩短住院时间、  
148     减少住院或再入院次数等。

#### 149     **（五）安全性指标与药物暴露要求**

150         III 期试验中需持续监测不良事件，并重点关注药物相关  
151     的不良反应及特殊风险。对于术后镇痛用长效局部麻醉药，  
152     建议关注全身风险（例如，过敏反应、中枢神经系统、心血  
153     管系统）和局部风险（例如，感染、组织坏死、神经损伤、

154 伤口裂开), 同时, 还需要关注长期或永久性神经功能缺损的  
155 可能性, 以及由未缓解或持续存在的感觉/运动障碍引发的不良  
156 结局(例如, 跌倒、康复延迟)。如果涉及合并用药, 例如,  
157 与速释型局部麻醉药或麻醉佐剂(例如, 肾上腺素、地塞米  
158 松、碳酸氢钠)一起使用, 应关注合并用药的安全性与相容  
159 性风险。

160 如果已有相同活性成分或类似药理机制的术后镇痛用  
161 长效局部麻醉药批准上市, 在后续药物的 III 期试验设计中  
162 应对已知/潜在安全性风险指标进行强化监测, 并着重对比分  
163 析。

164 根据临床实践及治疗需求, 术后镇痛用长效局部麻醉药  
165 不涉及长期持续给药, 其安全性评价不适用于 ICH E1《人群  
166 暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全  
167 性》。建议此类药物至少达到以下暴露要求, 即使用有效治疗  
168 剂量或使用高于有效治疗剂量的人数至少 300 例。

#### 169 四、临床研究中的其他关注点

##### 170 (一) 临床药理学研究

171 由于局部药物浓度与系统暴露量之间相关性低, 局部麻  
172 醉药的系统暴露量通常不能直接反映其临床疗效(局部镇痛  
173 作用)。系统暴露量的试验数据通常用于此类药物安全性的  
174 观察与评估。安全性评估通常基于最高给药剂量、实际给药  
175 方式和部位下的最大系统暴露量, 应考虑末次给药后药物完

全清除所需的时间，以确定安全性监测的持续时长。

给药剂量、给药方式以及给药部位的血供程度不同，术后镇痛用长效局部麻醉药的系统性 PK 特征可能存在差异。拟应用于多个不同给药部位或采用不同的给药方式时，对每种给药部位和给药方式进行 PK 表征，证明 PK 表征的可预测性，是较为合理的研究策略，如果不考虑逐一研究，应阐明将数据外推到未直接研究的给药部位或给药方式的合理性。

在现有临床实践中，测定局部麻醉药的局部药物浓度并表征局部 PK 特征可能具有挑战性。如果计划表征药物的局部 PK 特征，需要提出可靠的方法学或策略用于准确测量局部药物浓度，建议与药审中心进行沟通讨论。

## （二）剂量探索试验

剂量探索试验可以参考 III 期试验的设计要点，同时，建议特别关注与临床用药场景的匹配度以及探索研究的广度。首先，需要考虑临床确有需求的术式模型和/或给药方式与多种可行术式模型和/或给药方式间的平衡，建议定位在临床上确实存在  $\geq 72$  小时持续镇痛需求的治疗范围，选择能够发挥药物最佳获益风险比且兼顾操作便利性与围手术期合并用药风险的给药方式。另外，建议进行充分的剂量/暴露量范围探索，考虑局部给药体积和给药浓度，平衡起效时间和目标持续作用时间等，为 III 期试验设计提供的给药方案应尽可能

明确、相对固定，且方便计量及操作。

### （三）数据外推

术后镇痛用长效局部麻醉药逐步扩展广泛临床应用领域是具有合理性的，包括在更多的术式模型及给药方式上探索与确证适宜的给药方案，以满足各类有术后多日镇痛需要的临床实践场景的药物可及性。建议在临床研究早期即深入了解临床需求，并对整体临床研究计划进行布局，科学合理的安排各阶段的临床试验进程，以尽可能利用有限的临床研究资源支持相对更广泛的临床实践场景的覆盖。

药物在不同组织（例如，表皮、真皮、肌肉、神经周围组织、骨骼）和/或不同解剖腔室（例如，关节囊、腹腔、胸腔）通过不同给药方式所产生的镇痛持续时间（或镇痛强度）会有差异。在某种术式模型和给药方式上探索得到的给药方案可以支持相应的 III 期试验设计，但通常难以直接通过数据外推支持用于其他术式模型和/或其他给药方式的有效性，目标持续作用时间不一定能够达成。采用选择术后疼痛严重程度最高的术式模型，采用最难将药物充分吸收的给药方式进行剂量探索，得到药物局部镇痛作用的“边界”，然后将数据外推至疼痛程度较轻或吸收更充分的给药方式的做法，其思路与指导临床合理用药不匹配，所得到的结果在实际使用中产生的不确定性较高，并不是合理的策略选择。

在讨论外推的可能性时，常见的研究证据来源包括：药

效学机制证据，体外释放曲线、生物利用度等的一致性证据，不同术式模型或解剖结构的药效一致性证据等。

#### **（四）复方术后镇痛用长效局部麻醉药**

在单一活性成分术后镇痛用长效局部麻醉药已覆盖的临床实践范畴内，如果临床需求不明确或无法预期明显的临床优势，不建议考虑研发复方术后镇痛用长效局部麻醉药。复方术后镇痛用长效局部麻醉药研发方向较为局限，目前仅可见在多靶点/机制协同减毒增效模式上的探索（例如，长效局部麻醉药联合非甾体抗炎药），需要结合临床实际需求（包括药物可及性提高后带来的临床需求变化）及复方成分的优势特点等综合考虑。

#### **（五）支持术中局部麻醉作用的给药方式**

临床实践中，可能涉及术后镇痛用长效局部麻醉药的使用同时覆盖术中局部麻醉和术后长效镇痛两个功能阶段，特别是对于目标持续作用时间较长、药效强度较强的药物，覆盖两个功能阶段是具有合理性的。此方式的特征通常表现在给药时间的差异，以及术中局部麻醉效力的评估，在临床研究过程中应开展相应的探索与确证。

#### **（六）药械组合产品**

术后镇痛用长效局部麻醉药可能涉及配套器械组合。在研发过程中，尽可能早的明确制剂形式和/或给药装置，包括是否同步开发配套器械组合或使用现有上市器械。如涉及，

建议与药审中心沟通讨论，包括药械组合使用或使用现有上市器械的必要性、合理性，器械的可获得性及操作标准一致性，具体操作流程等。

### （七）老年人群试验

对于涉及老年患者广泛使用的药物，需要在研发策略及试验设计中对老年患者的用药体验及获益风险评估有所考虑。根据临床实践及治疗需求，术后镇痛用长效局部麻醉药研发可以参照 ICH E7《特殊人群的研究：老年医学》指南要求，允许在包括老年人群的年龄层中开展临床试验。涉及老年人群的试验或者考虑适老化设计时，可以参考《老年人群参与创新药临床试验的关键要素及试验设计要点（试行）》《创新药研发中涉及适老化设计时的一般原则及考虑要点（试行）》《药品说明书中涉及老年人群用药信息的撰写要点（试行）》。

### （八）儿童试验

儿童也是局部麻醉药的使用人群，在一些手术或操作中，儿童应用此类药物的机会可能更多。因此，术后镇痛用长效局部麻醉药研发常规包括儿童应用的扩展。建议结合非临床研究及前期临床研究结果，遵循从成人到 $\geq 12$ 岁青少年，再到不满 12 岁儿童的基本模式。在考虑研发策略及试验设计时，可以参考 ICH E11 (R1)《用于儿科人群的医学产品的药物临床研究》和 ICH E11A《儿科外推》，以及其他国内外发

264 布的儿童试验相关指导原则。

## 265 (九) 起草药品说明书

266 建议药品说明书中【适应症】根据药物临床试验结果确  
267 证的治疗效应及受试者特征进行起草，通常限制在 III 期试  
268 验确证有效性的术式模型、给药方式、受试者年龄段。【用法  
269 用量】内容与【适应症】相对应。同时覆盖术中局部麻醉和  
270 术后长效镇痛两个功能阶段的信息体现在给药方式的描述  
271 中，不作为新治疗范畴在【适应症】中予以强调。

272 药品说明书中【适应症】【用法用量】等条目的内容需要  
273 根据试验结果进行判定，以最终审批确认的内容为准。申请  
274 人可以在申报上市前的沟通交流中针对药品说明书关键条  
275 目内容提出起草意见。

## 276 五、参考文献

- 277 1. ICH E1. 人群暴露程度：评估非危及生命性疾病长期治疗药物的  
278 临床安全性. 1994 年 10 月.
- 279 2. ICH E7. 特殊人群的研究：老年医学. 1993 年 6 月.
- 280 3. ICH E11 (R1). 用于儿科人群的医学产品的药物临床研究. 2017  
281 年 8 月.
- 282 4. ICH E11A. 儿科外推. 2024 年 8 月.
- 283 5. 国家药品监督管理局.《化药复方药物临床试验技术指导原则》  
284 2023 年 3 月
- 285 6. 国家药品监督管理局.《非阿片类术后镇痛新药临床试验设计技

- 286 术指导原则》.2023 年 6 月
- 287 7. 国家药品监督管理局. 《老年人群参与创新药临床试验的关键要  
288 素及试验设计要点（试行）》.待发布
- 289 8. 国家药品监督管理局. 《创新药研发中涉及适老化设计时的一般  
290 原则及考虑要点（试行）》. 待发布
- 291 9. 国家药品监督管理局. 《药品说明书中涉及老年人群用药信息的  
292 撰写要点（试行）》. 待发布
- 293 10. FDA. Development of Local Anesthetic Drug Products with  
294 Prolonged Duration of Effect (Draft guidance). Mar.2023
- 295 11. 贺渝淼, 李默晗, 马超, 黄宇光. 超长效镇痛药物的研发与转化  
296 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(2): 251-257.
- 297 12. 中华医学会麻醉学分会. 《2020 版中国麻醉学指南与专家共识》  
298 [M].人民卫生出版社, 2022.235-253



| 缩略语 | 英文全称                                                                                                             | 中文全称（及定义）       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| GCP | Good Clinical Practice                                                                                           | 药物临床试验质量管理规范    |
| ICH | The International Council for<br>Harmonisation of Technical<br>Requirements for Pharmaceuticals<br>for Human Use | 人用药品技术要求国际协调理事会 |
| VAS | Visual analog scale                                                                                              | 视觉模拟量表          |
| NRS | Numerical Rating Scale                                                                                           | 数字评定量表          |
| AUC | Area under the curve                                                                                             | 曲线下面积           |
| PK  | Pharmacokinetics                                                                                                 | 药代动力学           |