

附件

# 非阿片类术后镇痛新药临床试验设计 技术指导原则

2023年6月

# 目 录

<b>一、概述</b> .....	<b>1</b>
<b>二、总体考虑</b> .....	<b>2</b>
<b>三、早期临床试验</b> .....	<b>4</b>
<b>四、确证性临床试验</b> .....	<b>6</b>
(一) 试验设计 .....	6
(二) 入选人群特征 .....	7
(三) 有效性评价指标 .....	9
(五) 安全性评价 .....	12
<b>五、参考文献</b> .....	<b>12</b>

# 非阿片类术后镇痛新药临床试验设计技术指导原则

## 一、概述

手术后疼痛（postoperative pain）是手术后即刻发生的急性伤害性疼痛，包括躯体痛和内脏痛，通常持续不超过3-7天，创伤大的手术或需较长时间功能锻炼的关节置换等手术，有时需镇痛数周。手术后短期内疼痛控制不充分可影响患者的循环、呼吸、消化、泌尿系统和功能，影响患者睡眠，不利于术后恢复，甚至可能发展为慢性疼痛。

传统上，镇痛药物分为阿片类和非阿片类两大类。阿片类镇痛药根据镇痛强度不同又可分为强阿片药和弱阿片药。对于轻、中度术后疼痛，非阿片类镇痛药物及弱阿片药单药或联合使用即可实现满意镇痛，而术后中、重度疼痛常需要使用强阿片类药物。强阿片类药物用于中、重度疼痛疗效确切，但也存在一些对于部分患者难以耐受的不良反应，例如呼吸抑制、过度镇静、恶心、呕吐、便秘、尿潴留、皮肤瘙痒等，同时还存在致躯体和精神依赖的倾向。因此，开发疗效显著、安全性好且无药物依赖风险的非阿片类创新镇痛药物具有明确的临床价值。

为科学引导和规范我国非阿片类术后镇痛新药的临床研究，在借鉴国内外相关技术指导原则的基础上，制定我国

非阿片类术后镇痛新药临床试验设计技术指导原则，提高临床试验设计的科学性并明确有关技术要求。

本指导原则供药品研发单位和临床研究单位参考，主要适用于开发目标为术后镇痛的阿片类新药的临床试验设计。作用于外周阿片受体、不影响中枢神经系统的术后镇痛药物的临床试验设计也可参考本指导原则。需要开展桥接性研究的仿制阿片类镇痛药物也可以参考临床试验设计的技术要点。

应用本指导原则需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<sup>[1-5]</sup>。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。

## 二、总体考虑

### 临床定位

目前，术后轻、中度疼痛可通过单药或联合使用阿片类镇痛药物或弱阿片类药物达到满意疗效，以治疗轻中度术后疼痛为开发目标的创新阿片类药物，应单药能达到充分控制疼痛的效果。

目前还没有单一药物能在无明显不良反应的情况下有效控制中、重度术后疼痛。创新非阿片类药物如以术后中、重度疼痛为开发目标，鼓励开发单药即可达到满意疗效的药物；如单药效能不足，与阿片类药物联合使用也是可以接受的开发策略。联合阿片类治疗中重度疼痛的创新药物的开发目标包括：缓解联合方案中任意单药不能控制的疼痛（即联合用药可在某一种疼痛模式中疗效超过任何一种药物单独的疗效），或减少阿片类药物使用量进而降低相关不良反应。应当注意，在减少阿片类药物使用量的研究策略中，需要证明阿片减少量可带来有临床意义的阿片相关不良反应降低或有助于术后功能恢复等获益，例如有助于术后早期恢复（胃肠功能、尿潴留发生率降低、自主运动等）或缩短脱离医疗监护所需的时间<sup>[6]</sup>。

### 临床试验总体要求

术后疼痛药物临床试验中所选择的患者的手术类型以下称为“模型”。

一般认为可以缓解轻中度疼痛并不意味着可能缓解中重度疼痛。但是，若证明在中重度疼痛中有效，可以合理预期其在轻中度疼痛中有效，但缓解不同疼痛强度的剂量合理性需要研究数据支持。

对于已有相同作用机制上市的非阿片类镇痛药物，躯体

疼痛和躯体/内脏混合性疼痛模型中各自确证一种即可支持其“术后镇痛”的适应症。新作用机制的镇痛药物可根据其靶点选择适当的模型，确定其适用范围。

术后镇痛药物上市需要完成的临床试验数量与药物机制是否已被验证、拟申报适应症范围、所选模型及临床试验设计的检验效能是否充分等均有关，难以规定具体的数量，但一般不应少于2个实施良好的随机双盲对照试验。

### **三、早期临床试验**

新作用机制创新药应参考《创新药临床药理学研究技术指导原则》开展系统研究。

#### **药代动力学研究**

首次人体研究一般选择健康受试者，同期开展耐受性和药代动力学研究。需要注意疼痛可引起机体的生理功能变化，进而影响药物的体内分布和代谢，因此，临床开发过程中应关注目标人群中的药代动力学与健康受试者中可能存在差异。此外，特殊给药途径如椎管内给药等可根据伦理要求选择术后疼痛患者。

目前无公认可推荐的代表疼痛的生物标志物。鼓励开发适合于拟开发药物作用机制或适用人群的生物标志物。

#### **探索研究**

量效关系研究是证明镇痛药物有效性的重要组成部分。

鼓励作用于外周的非阿片类镇痛药物开展暴露效应关系的研究。量效关系研究中，需注意各剂量组和对照组之间影响疼痛评价的人群特征如性别、年龄、受教育程度等的构成比的均衡性。

鼓励在早期研究阶段尽可能探索药物适用的镇痛模型，明确药物的镇痛效能，起效时间、维持时间等，为 III 期临床试验选择模型提供依据。不同的外科手术和人群具有不同的术后疼痛特征，即疼痛的性质（躯体或内脏疼痛）、疼痛强度及其变化过程（峰值强度大小、峰值出现时间、疼痛持续时间）在不同的手术、患者之间存在明显的异质性。一般认为，同质化人群的检验效率更高，因此在确证性研究中常采用有代表性的几种手术模型。

对于不同手术，术后疼痛缓解不足或不适当的后果不同<sup>[7]</sup>。例如：一般术后疼痛具有自发缓解的倾向，但也有一些因疾病和手术损伤原因引起疼痛慢性化的倾向；对一些特定手术围术期护理的各种要求不同，例如强调早期运动，以提高手术后的恢复能力等。因此，确证性试验的有效性和安全性观察指标、观察时间、补救用药选择等关键试验参数需在不低于现有标准的基础上个性化讨论，特别是在开发新作用机制或适用于新治疗理念的药物时。应当在探索性试验中进行充分研究。

在结构类似或同靶点药物基础上开发的新药，对于已知

的安全性风险，包括自身的药理效应、与其他药物相互作用的风险以及如果涉及改变给药途径或部位带来的新风险均应在早期研究阶段进行相关的研究<sup>[8]</sup>。

## **四、确证性临床试验**

### **(一) 试验设计**

随机、双盲、安慰剂对照是镇痛药物临床试验的公认标准设计。

#### **随机**

性别、年龄、手术种类等对疼痛评价有明显的影响，临床试验随机中应注意组间的均衡性。

#### **对照**

确证性临床试验中以安慰剂作为对照是必要的。由于疼痛评价的主观性，单独选择阳性药对照的、非劣效临床试验可能得出非劣效于实际无效的药物的结论，因此，一般不接受仅以阳性药物作为对照的非劣效假设的确证性研究。然而，随着临床可选择的镇痛药物的数量增加，为反映新开发药物与现有可选择药物特别是相同作用机制的已上市药物的相对有效性和安全性特征，有阳性药物对照的临床研究在总体临床开发计划中是必要的，鼓励在确证性临床试验中开

展安慰剂和阳性药对照的三臂研究。

## 补救用药

出于临床试验伦理考虑，镇痛药物的临床研究必须允许使用补救药物。统计计划中应根据研究目的充分考虑补救用药的伴发事件并制定合理的处理策略。以疼痛改善量作为主要疗效指标评价药物有效性时，应当以补救药物在组间均衡或试验组补救药物使用量低于对照组为前提。补救用药的使用量、使用时间、频次，作为间接反映药物作用特点的指标。

## 观察时间

急性术后疼痛一般持续3-7天，短半衰期药物一般需要多次给药，应当观察多次给药的有效性和安全性。有效性观察的时间取决于模型疼痛的一般变化规律，最短不能少于24小时，一般建议有效性评价48小时及以上。安全性评价一般应当持续至受试者脱离医疗监管环境后，且距末次给予试验药物不低于3-7个消除半衰期，或根据药物的非临床、早期临床安全性信息确定。对于一些特殊的药物，例如手术切口局部给药需要考察局部愈合情况的，应当满足相应的要求。

## (二) 入选人群特征

临床研究入选人群同质化可提高模型检验的灵敏度<sup>[9]</sup>，但临床试验中过于狭窄的人群范围将难以代表临床实践中

更广泛的人群。

确证性研究的模型一般应当包括躯体性疼痛和内脏性疼痛模型，也可根据产品特点选择适当的模型。

### 模型选择

手术种类与疼痛强度存在关联，一些手术的术后患者发生中重度疼痛的比例更高<sup>[10,11]</sup>，从而可能降低临床试验筛选失败率。类型不同的手术合并可能由于异质性而降低检验效能。选择临床试验的模型需要综合考虑药物的作用机制、模型的筛选成功率、检验效能等因素。常用的模型举例见表1。申办者也可根据药物的特点选择或开发新的临床试验模型，如果拟选择的模型的疼痛特征和检验效能等信息不够充分，应在早期临床试验阶段中进行充分研究。

表 1 常见术后镇痛有效性研究的疼痛模型举例

疼痛强度		轻中度疼痛 (一般 NRS≤6 , VAS≤60mm)	中重度疼痛 (一般 NRS≥4 , VAS≥40mm)
疼痛模型	躯体疼痛	皮肤小手术	骨科大手术如全膝、全髋关节置换术(重度); 膝关节及膝关节以下下肢手术、肩背部手术、 颌面外科手术(中度)
	躯体/ 内脏混 合痛	微创(腹腔镜) 腹部/妇科手术* 腹股沟疝修补 术、静脉曲张	开腹/开胸手术, 大血管(主动脉)手术 子宫切除术

\*一些腹腔镜手术例如胰腺癌根治术等 IV 级手术后疼痛强度可能达到中重度。

### （三）有效性评价指标

镇痛效果通常是镇痛药物最核心的评价内容<sup>[12]</sup>。镇痛药物的临床试验中应该测量疼痛强度。

疼痛总是主观的，在具备足够认知和表达能力的儿童<sup>[13]</sup>和成人患者中，应当使用患者自我报告的疼痛强度评估进行镇痛效应的测量。通常，应当测量静息和运动状态的疼痛强度。

应当注意，对于年龄、文化水平和背景各异的人群，疼痛测量工具的使用偏好和信效度等不同<sup>[14]</sup>，所使用的测量工具的适用性应为公认信效度高或在 II 期研究阶段进行探索验证。

对于无自我报告能力的婴幼儿、认知障碍患者、持续镇静患者等，尽管已开发了一些医务人员或看护者评价的测量工具，这些工具由于评价者之间的差异用作评价镇痛效果的信效度没有被广泛接受。这些人群中，他评量表可作为参考信息进行测量。

术后镇痛药物的起效时间、作用维持时间是评价药物作用特点的重要参数。根据给药时机的不同，目前有一些不同测量方法。例如术中或术前给药的药物，可采用首次补救镇痛或自控镇痛泵按压的时间等间接测量的方法，作为药物失去疗效的标志；对于疼痛发生后给药的情况，也可以依据患

者的直接评价进行测量，例如“双秒表法”。鼓励开发适合于药物自身特点的测量方法。

术后疼痛的临床试验往往有多个影响疗效判断的混杂因素，有时需要采用两个或多个主要疗效指标进行镇痛有效性的评价。鼓励在临床试验开展前与监管机构沟通有效性评价指标。

## 1、主要疗效指标

### 以疼痛强度评分为基础的主要疗效指标

术后疼痛一般在一段时间内持续存在，呈现逐渐减弱的趋势，偶尔因诱发因素增强，少部分患者转化为慢性疼痛。在疼痛消失前患者所体验的“疼痛量”的变化具有临床意义。主要疗效指标通常应当直接反映术后一段时间的“疼痛量”的变化。最常用的指标是时间加权疼痛强度评分差值和（SPID，sum of pain intensity difference）。术前或术中给药的情况下，无法采集可靠的基线疼痛强度评分，因而不能计算疼痛强度差值，仅能得到疼痛强度评分的时间加权积分（AUC）。AUC也是常用的主要疗效指标。

这些以疼痛评分为基础的有效性评价指标均可能受到补救药物因素的影响。在进行统计分析时需要考虑使用窗口期最差观测值结转（wWOFCF）等方法进行校正后的敏感性分析。以AUC值作为主要评价指标时，还可能混杂其他影响疼痛评分的药物（例如在手术结束前使用的其他镇痛、镇静药

物)因素, 需要结合具体情况考虑, 必要时, 可考虑设定两个或更多主要疗效指标。例如在 AUC 以外, 增设阿片类药物使用量、反映延迟疼痛开始的时间的相关指标等。注意, 延迟疼痛开始的时间是否具有临床意义需结合其他预防性镇痛药物的作用时间和组间均衡性等因素判断。

### **以吗啡使用量为基础的主要疗效指标**

术后中、重度疼痛中与强阿片类药物联合使用, 以减少强阿片类药物使用量为目标的创新非阿片类镇痛药临床试验中, 阿片类药物使用量(通常为吗啡)可作为主要疗效指标之一。这种情况下, 不应牺牲患者的疼痛体验来降低吗啡使用量, 试验组的疼痛强度评分应非劣效于对照组。目前具有临床意义的吗啡节约量界值尚未确定, 因此, 临床研究还需要阿片类药物相关不良反应有临床意义的发生率或程度降低。

在无法可靠地获得患者自我评估的疼痛强度数据时, 由医务人员按需给药或患者自控给药的吗啡减少量可作为替代指标。

## **2、次要疗效指标**

所有确证性研究均应提供疼痛强度评分-时间曲线, 曲线的形态可以直观反映试验药与安慰剂的效应差异。有临床意义的关键时间节点的疼痛评分差值和/或 AUC、关键时间节点的疼痛强度评分、关键时间点轻、中、重度疼痛强度受试

者比例、补救药物使用量、首次使用时间等反映药物作用特点指标可为药效学评价提供参考。

### **(五) 安全性评价**

已有相似结构或同作用靶点的非阿片类镇痛药物的，临床试验中需充分关注结构或机制相关的不良反应。例如局麻药特征性不良反应心血管不良反应、神经系统不良反应，NSAID 类药物可能相关的出凝血、伤口愈合、肾功能、心血管、肝功能等不良反应。与阿片类药物合用时，阿片类药物相关的不良反应如镇静、呼吸抑制、恶心、呕吐、腹胀、尿潴留、睡眠障碍等不良事件的发生率也应当关注。

改变给药途径的改良型新药的研究中，与给药方式改变带来给药局部（如手术切口）不良反应和制剂变更引起药代变化从而可能带来的药理作用相关不良反应（如局麻药相关不良反应）也是关注重点。

## **五、参考文献**

1. 国家药品监督管理局.国家卫生健康委员会.《药物临床试验质量管理规范（2020年）》.2020年4月.

2.国家食品药品监督管理局.《药物I期临床试验管理指导原则（试行）》.2011年12月.

3.国家食品药品监督管理总局.《药物临床试验的一般考

虑指导原则》.2017年1月.

5.国家药品监督管理局药品审评中心.《创新药临床药理学研究技术指导原则》.2021年12月.

6. Henrik Kehlet, Postoperative Opioid Sparing to Hasten Recovery. *Anesthesiology* 2005; 102:1083–5

7. Development of evidence-based recommendations for procedure-specific pain management: ROSPECT methodology *Anaesthesia* 2019, 74, 1298–1304 G. P. Joshi, 1 M. Van de Velde, 2,3 H. Kehlet, 3,4 and on behalf of the PROSPECT Working Group Collaborators

8. THE CLINICAL ASSESSMENT OF ANALGESIC DRUGS D.W. LITTLEJOHNS & D.W. VERE *Br. J. clin. Pharmac.* (1981), 11, 319-332

9. Farrar, J. Advances in clinical research methodology for pain clinical trials. *Nat Med* 16, 184–1293 (2010).  
<https://doi.org/10.1038/nm.2249>

10. Heterogeneity in meta-analyses of treatment of acute postoperative pain: a review, *British Journal of Anaesthesia* 111 (6): 897–906 (2013)

11. Pain Intensity on the First Day after Surgery A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures  
*Anesthesiology* 2013; 118:934-44

12. 成人术后急性疼痛专家共识, 临床麻醉学杂志, 2017, 33 (9) : 911-917

13. K.A. Birnie et al. PAIN, 160 (2019) 5–18  
Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents:a systematic review and quality assessment of measurement properties

14. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)万丽、赵晴等 《中华疼痛学杂志》2020年16卷3期177-187页