

用于术后镇痛的长效局部麻醉药
临床试验技术指导原则（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 1 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	3
(一) 研究目的	3
(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	8
四、临床试验中的其他关注点	9
(一) 临床药理学研究	9
(二) 剂量探索试验	10
(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	12
(六) 药械组合产品	12
(七) 老年人群试验	12
(八) 儿童试验	13
(九) 起草药品说明书	13
五、参考文献	14
附录	16

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、局部浸润麻醉、筋膜平面阻滞、神经丛阻滞、硬膜外腔神经阻滞、蛛网膜下腔神经阻滞、交感神经阻滞、局部静脉麻醉等方式产生局部麻醉和镇痛作用，主要应用于各类创伤性操作及手术期间或手术、操作后的局部镇痛。目前多数局部麻醉药的镇痛或麻醉作用持续时间为数十分钟至数小时不等。

近年来，随着快速康复外科（Enhanced Recovery After Surgery, ERAS）理念的推广，以及对多模式镇痛和减少阿片类药物使用的临床需求的不断增长，在术后镇痛领域，针对操作定位及神经支配区域相对明确且局限的手术，以实现更高强度且更持久（例如，从数小时延长至 24 小时以上甚至是数天）的局部镇痛，减少联合用药，提高操作效率，缩短住院时间，更好地满足患者术后镇痛及快速恢复日常功能需求为目标的长效局部麻醉药的创新与改良研发日趋活跃。其他研发方向还包括开发能够更好地覆盖围术期局部麻醉及镇痛需求的以及感觉-运动分离效果更佳的长效局部麻醉药等。

本指导原则重点针对用于术后镇痛的创新和改良型长效局部麻醉药的 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)，同时提出临床试验中的其他关注点，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）、国际人用药品注册技术协调会（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的观点，随着对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药物研发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药物及患者了解和使用药物的重要依据。

临床试验是具有内在逻辑性的科学实践过程，基于非临床和既往临床试验积累的知识，在科学问题的引导下，通过试验获得证据，指导后续研发，往复递进。在临床试验阶段，

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临床应用的获益风险评估。

具有可接受的获益风险比是药物获得上市许可的科学标准。由于药物特征、应用目的、创新程度等方面存在差异，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心目标。

药物全生命周期的规划与管理涵盖丰富的目的和任务，涉及不同研发阶段，不仅是药物首次成功上市的关键，也是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用、研发新剂型或途径、优化剂量方案等，以更好的适应临床需求的动态变化，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，长效局部麻醉药的主要治疗目标是提

供与术后预期疼痛强度和预期持续时间相匹配的持续术后镇痛。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，即特定解剖学部位的手术模型，评估药物给药后药效作用期内的持续镇痛效果。对于创新型长效局部麻醉药，建议其目标持续作用时间与现有局部麻醉药相比，达到有临床意义的显著延长。对于基于现有局部麻醉药研发的改良型长效局部麻醉药（例如，现有局部麻醉药的缓控释制剂），除需证明其持续作用时间达到有临床意义的显著延长外，建议目标持续作用时间至少 72 小时，以覆盖术后急性疼痛的高峰期（术后 3 天）。

用于术后镇痛的长效局部麻醉药上市需要完成的临床试验数量与药物机制是否已被验证、所选解剖学部位手术模型和给药方式、临床试验设计的检验效能是否充分等均有关，一般不应少于 2 项实施良好的随机双盲对照试验。

在现有局部麻醉药活性成分的基础上进行研发时，如果 III 期试验选择的解剖学部位手术模型和给药方式来自现有局部麻醉药已证明安全性和有效性的范畴，则建议支持其在该解剖学部位手术模型及给药方式下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 期阶段的临床试验结果可以作为支持性证据。

如果活性成分并非现有局部麻醉药的已知活性成分，或者解剖学部位手术模型和给药方式并非来自现有局部麻醉

药已知活性成分已证明安全性和有效性的范畴，则建议支持该解剖学部位手术模型及给药方式下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 期阶段的临床试验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相似的目标持续作用时间，临床实际使用后的获益风险比并未发生明显改变，后续药物的临床试验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。对于不适合使用安慰剂和阳性药进行三臂对照设计的特殊情况，建议预先就试验设计与药审中心进行沟通。基于现有局部麻醉药活性成分研发的改良型长效局部麻醉药（例如，现有局部麻醉药的缓控释制剂），对其目标持续作用时间的评估建议至少覆盖 72 小时。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。鼓励同时合理设计短于目标持续作用时间的评估时点，以观察药物达到稳定且具有统计学和/或临床意义镇痛效果的时间。

阳性药通常可选择现有的同活性成分速释型或缓/控释

型局部麻醉药，无符合条件的药物可供选择时，也可以选择解剖学部位手术模型及给药方式相同的药物（例如，当前标准治疗方法），必要时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量应符合其药品说明书及临床常规给药策略。基于现有局部麻醉药活性成分研发的改良型长效局部麻醉药（例如，现有局部麻醉药的缓控释制剂），如果选择的阳性药为现有的同活性成分速释型局部麻醉药（不能覆盖预期目标持续作用时间），目标持续作用时间评估时段的疗效数据需能够支持试验药物与安慰剂对比以及与阳性药对比的优效结果。

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

（三）受试者入排标准、合并用药与补救用药

考虑到术后镇痛用长效局部麻醉药通常在手术操作开始前或手术完成但尚未关闭手术切口时给药，因此，III 期试验中通常纳入接受相应解剖部位手术模型及给药方式的患者，对受试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响因素（如：性别、年龄、体重指数、手术种类等）的组间均衡性。

需要关注合并用药与补救用药及其给药方式。建议对临床试验中的合并用药与补救用药进行明确严格的规定。对于

允许使用的合并用药与补救用药，均应明确其使用条件，列出可接受的剂量范围及使用期限。

（四）疗效指标与评估方法

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

需要注意的，术后疼痛的临床试验往往难以完全排除影响疗效判断的混杂因素，单纯参考疼痛评分的曲线下面积（AUC）进行镇痛有效性的评价可能存在一定的局限性，需要结合具体情况考虑，在加强试验控制的同时，必要时，可考虑设定两个或更多主要疗效指标，或结合其他疗效指标进行镇痛效果的综合评估。例如，对于术后需要与强阿片类药物联合使用进行镇痛的特定解剖学部位手术模型，阿片类药

物的使用量可作为关键次要疗效指标。其他次要疗效指标包括：疼痛强度评分-时间曲线，有临床意义的关键时间节点的疼痛评分和/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、补救镇痛药物的使用情况、至首次使用补救镇痛用药的时间、患者功能恢复相关指标、缩短住院时间、减少住院或再入院次数等。鼓励在临床试验开展前与药审中心沟通有效性评价指标。

（五）安全性指标与药物暴露要求

III 期试验中需持续监测不良事件，并重点关注药物相关的不良反应及特殊风险。对于术后镇痛用长效局部麻醉药，建议关注全身风险（例如，中枢神经系统、心血管系统、过敏反应）和局部风险（例如，组织坏死、神经损伤、伤口愈合不良、感染），同时，还需要关注长期或永久性神经功能缺损的可能性，以及由未缓解或持续存在的感觉/运动障碍引发的不良结局（例如，跌倒、康复延迟）。如果涉及合并用药，例如，与速释型局部麻醉药或麻醉佐剂（例如，肾上腺素、地塞米松、碳酸氢钠）一起使用，应关注合并用药的安全性与相容性风险。

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

根据临床实践及治疗需求，术后镇痛用长效局部麻醉药不涉及长期持续给药，其安全性评价不适用于 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临床安全性》。建议此类药物至少达到以下暴露要求，即使用有效治疗剂量或使用高于有效治疗剂量的人数至少 300 例。

四、临床试验中的其他关注点

（一）临床药理学研究

由于局部药物浓度与系统暴露量之间相关性低，局部麻醉药的系统暴露量通常不能直接反映其局部作用（局部镇痛或损伤作用）。系统暴露量的试验数据通常用于此类药物安全性的观察与评估。安全性评估通常基于最高给药剂量、给药浓度、实际给药方式和部位下的局部药物浓度和最大系统暴露量，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药代动力学（Pharmacokinetics, 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解剖部位手术模型和/或给药方式与多种可行解剖部位手术模型和/或给药方式间的平衡，建议定位在临床上确实存在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与暴露量范围探索，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，包括在更多的解剖部位手术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。建议在药物研发早期即深入了解临床需求，并对整体药物研发计划进行布局，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试验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。在某种解剖部位手术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解剖部位手术模型和/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解剖部位手术模型，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，不同解剖部位手术模型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, 在临床试验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试验结果，遵循从成人到 ≥ 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ICHE11（R1）《用于儿科人群的医学产品的药物临床研究》和ICHE11A《儿科外推》，以及其他国内外发布的儿童试验相关指导原则。

（九）起草药品说明书

建议药品说明书中【适应症】根据药物临床试验结果确证的治疗效应及受试者特征进行起草，通常限制在Ⅲ期试验确证有效性的解剖部位手术模型、给药方式、受试者年龄段。【用法用量】内容与【适应症】相对应。同时覆盖术中局部麻醉和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中，不作为新治疗范畴在【适应症】中予以强调。

药品说明书中【适应症】【用法用量】等条目的内容需要根据试验结果进行判定，以最终审批确认的内容为准。申请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目内容提出起草意见。

五、参考文献

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临床安全性[EB/OL]. 1994 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/cc259b6e8ef31d2df27d889439e71e4f>
2. ICH E7. 特殊人群的研究：老年医学[EB/OL]. 1993 年 6 月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/b396b5a05f9f618c8cc7c269a4b085dd>
3. ICH E11（R1）. 用于儿科人群的医学产品的临床研究[EB/OL]. 2017 年 8 月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/8ee2a68cc70580330c6aa7d3d9ebf012>
4. ICH E11A. 儿科外推[EB/OL]. 2024 年 8 月. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/94bf625c9b29e09a68f34c944bdfdfa0>
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》[EB/OL]. 2023 年 3 月. <https://www.cde.org.cn/zdyyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=95951d490542ec981b65e>

20020ae6ced

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术指导原则》[EB/OL].2023 年 6 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=2188cf9574cde1dab1a051aeee0e7cc2>
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素及试验设计要点（试行）》[EB/OL].2025 年 1 0 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b02f383a02ffc9089eedce36dd4412ee>
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原则及考虑要点（试行）》[EB/OL].2025 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4644a30742c0172e9d94257450624a3a>
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撰写要点（试行）》[EB/OL]. 2025 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=cba72026cf190193a1269cc815650a6b>
- 10.FDA. Development of Local Anesthetic Drug Products with Prolonged Duration of Effect (Draft guidance) [EB/OL]. Mar.2023
- 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[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(2): 251-257.

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》[M]. 人民卫生出版社, 2022.235-253

附录

缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称（及定义）
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery	快速康复外科
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	国际人用药品注册技术协调会
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