



注射用甲苯磺酸瑞马唑仑 (瑞倍宁®)

江苏恒瑞医药股份有限公司

目录

A close-up photograph of a person's hand holding a light blue ballpoint pen, poised to write on a white spiral-bound notebook. The background is softly blurred, showing a white lab coat, suggesting a professional or medical setting.

01 | **药品基本信息**

02 | **安全性信息**

03 | **有效性信息**

04 | **创新性信息**

05 | **公平性信息**

注射用甲苯磺酸瑞马唑仑是恒瑞医药历时10年研发的**具有自主知识产权的1类创新药**，获国家“十二五”重大新药创制专项支持，**6项专利**。于2019年12月获批上市，用于常规胃镜检查的镇静；2020年6月新增获批用于结肠镜检查的镇静。2021年12月上述适应症被纳入国家医保目录。

2021年11月，甲苯磺酸瑞马唑仑获批第三个适应症，用于全身麻醉的诱导和维持。为接受全身麻醉患者提供更安全的麻醉药品。

【说明书适应症/功能主治】本品适用于胃镜、结肠镜检查的镇静。本品也适用于全身麻醉的诱导和维持。

【新增适应症或功能主治】全身麻醉的诱导和维持

【用法用量】1.胃镜、结肠镜检查的镇静：静脉推注，用于消化道内镜诊疗镇静时推荐初始负荷给药剂量为5mg，初始负荷剂量给药1分钟；在初始负荷剂量给药结束后，每间隔1分钟，可以根据需要追加2.5mg/次，每15分钟时间段内追加不推荐超过5次。

全身麻醉诱导：通过静脉持续输注给药，给药速率为6.0mg/kg/h，给药时间≤3min，允许以12.0mg/kg/h追加1min（±5s）。3.

全身麻醉维持：通过静脉持续输注给药，给药起始速率为

1.0mg/kg/h，允许给药速率上调或下调，最大给药速率为

3.0mg/kg/h。（详见说明书）

【注册规格】25mg、36mg

【药品类别】西药

【中国大陆首次上市时间】2019/12/26

【是否为独家】是

【当前是否存在专利纠纷】否

【全球首次上市时间】2019/12/26

【全球首次上市国家】中国

【是否为OTC】否

【参照药品建议】丙泊酚注射液（原研，得普利麻）

【参照药选择理由】1.丙泊酚注射液在国家医保目录中；2.丙泊酚注射液是临床最常用的麻醉镇静药；3.甲苯磺酸瑞马唑仑开展的Ⅲ期全麻临床试验对照药品为丙泊酚注射液（得普利麻，阿斯利康），本品安全性更优。

【年发病患者总数】2020年我国住院患者手术人次约为6700万，其中全麻手术接近2500万人次。





不良反应情况和说明书收载的安全性信息

【不良反应】

甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉的Ⅲ期临床试验中，214例受试者中所有级别的不良反应发生率为71.03%。其中，十分常见（发生率≥10%）的不良反应包括：操作性低血压、心率降低。

【禁忌】

对苯二氮草类药物及本品任何成分过敏的患者、重症肌无力患者、精神分裂症患者、严重抑郁状态患者禁用。

【注意事项】

本品应在维持患者呼吸道畅通的设备、人工通气设备、供氧设备以及其他复苏设备以及其他其他复苏设备随时可及的条件下使用。本品用于胃镜、结肠镜检查的镇静时，应在麻醉医师监护下给药。本品用于全身麻醉的诱导和维持时，只能由专业的麻醉医师给药。其他注意事项详见说明书

【药物相互作用】

本品与其他麻醉剂、镇静催眠药物合并使用时会导致各自药理作用的增强，可能要求降低药物剂量。详见说明书

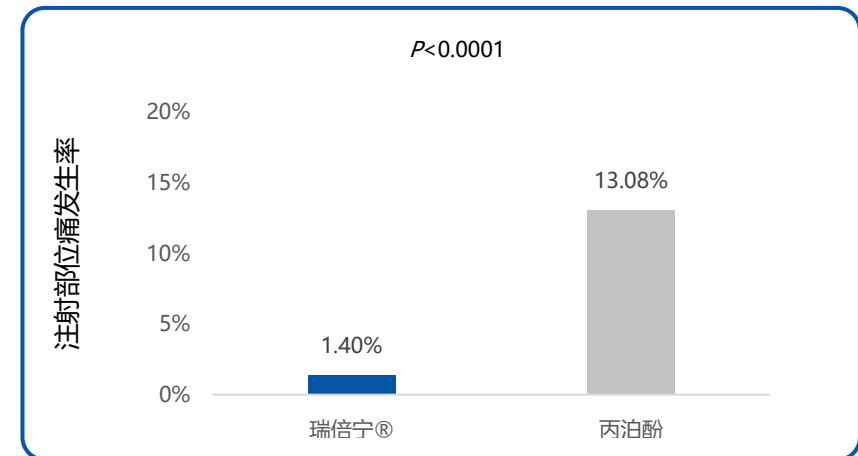
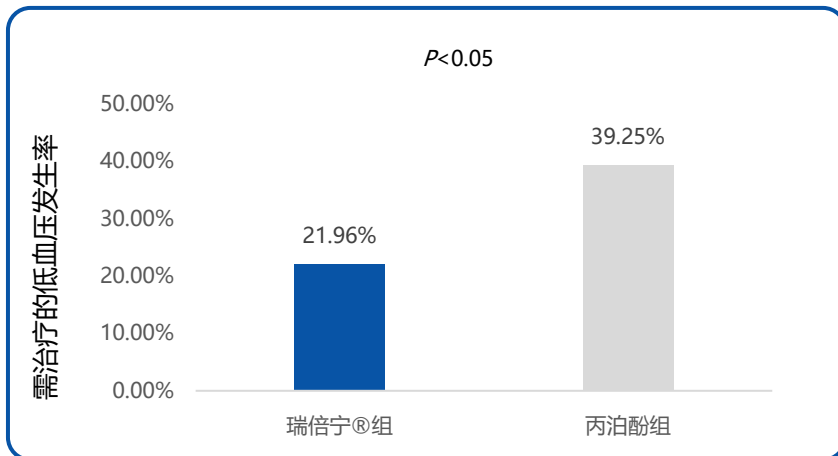
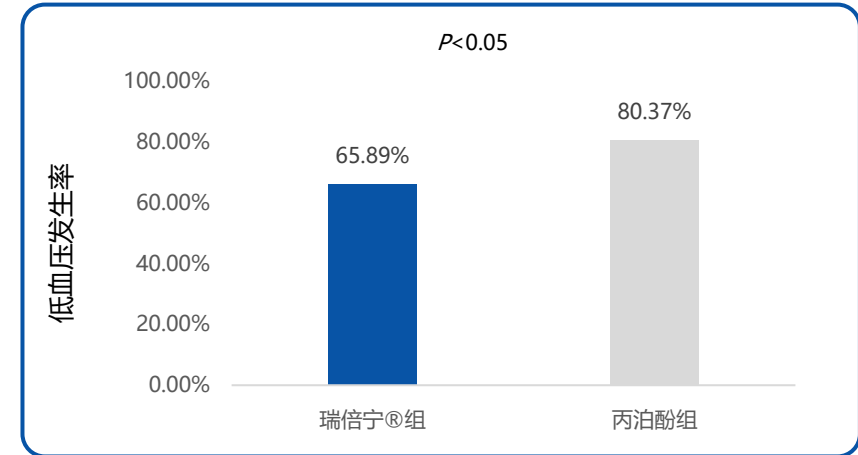
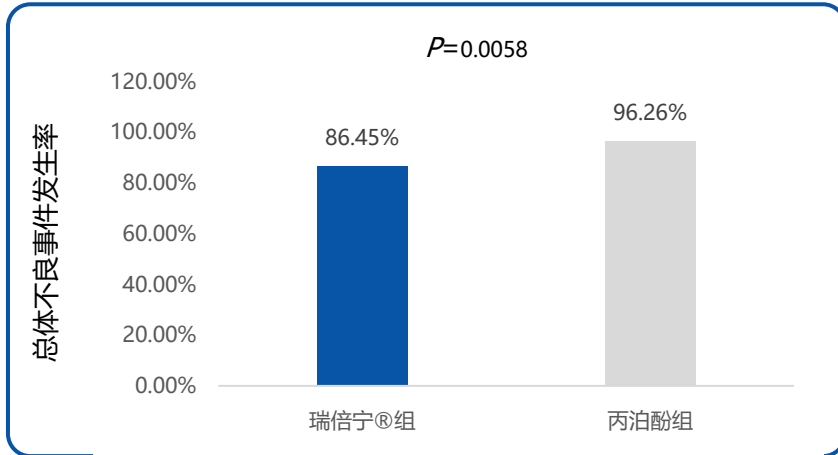
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果

通过查询国家药品监督管理局、欧盟药品管理局、美国食品药品监督管理局等网站，自上市以来各国药监均未发布关于注射用甲苯磺酸瑞马唑仑的安全性警示、黑框警告，撤市等安全性信息。

对注射用甲苯磺酸瑞马唑仑获批上市以来的安全性数据进行综合评估，注射用甲苯磺酸瑞马唑仑在已获批的适应症中获益-风险比仍保持有利。



- 注射用甲苯磺酸瑞马唑仑Ⅲ期临床试验研究显示^[1]，对比丙泊酚注射液（原研），**甲苯磺酸瑞马唑仑注射液痛、低血压及需要治疗的低血压、总不良事件发生率显著低于丙泊酚注射液（原研），具有显著的安全性优势。**

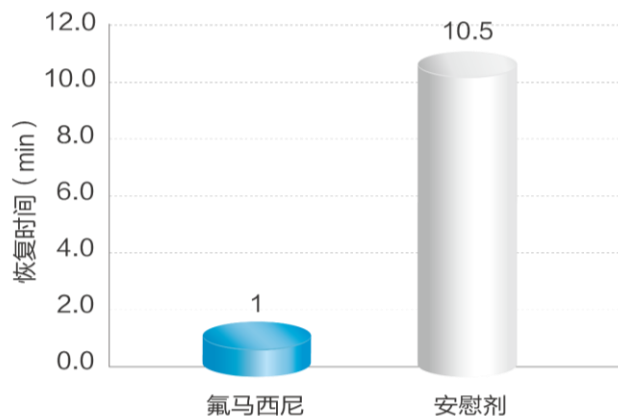
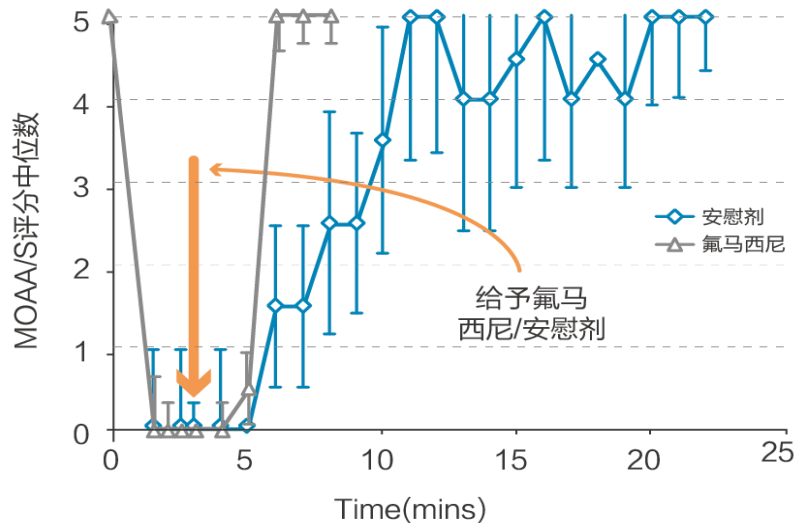


[1]在择期手术中评价注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉有效性和安全性的多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照Ⅲ期临床试验

[2] Worthington MT, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. Anesth Analg, 2013, 117(5): 1093-1100

➤ 镇静作用可被氟马西尼迅速逆转，安全可控^[2]

➤ 精选盐型和辅料，确保药品安全性更优



瑞马唑仑游离碱不稳定，需要成盐改善其理化特性，恒瑞医药在盐型筛选的过程中，在已有文献报道基础上充分考虑了安全性，选择了毒性更低的甲苯磺酸成盐，甲苯磺酸瑞马唑仑具有更好的光学纯度和安全性，该盐在水中可得稳定的I晶型，**降低了成品中有机溶剂残留的风险。**

由于瑞马唑仑原料药易水解，对制剂处方是一个很大的挑战。在处方筛选过程中，研发团队多方调研，集思广益，创新性地设计试验来解决溶媒、冻干配方和工艺等问题，摒弃了动物来源的辅料，选择更安全的、**在注射剂中常用的小分子氨基酸辅料作为赋形剂，确保了制剂的复溶特性和稳定性，也确保了制剂的安全性。**

[1]在择期手术中评价注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉有效性和安全性的多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照III期临床试验

[2] Worthington MT, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. Anesth Analg, 2013, 117(5): 1093-1100



与对照药品疗效方面优势和不足

一、在择期手术中评价注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉有效性和安全性的多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照III期临床试验显示甲苯磺酸瑞马唑仑对比丙泊酚（原研）^[1]：

- 镇静成功率相当：分析FAS，试验组与对照组麻醉镇静成功率分别为98.60%和100.00%，但差异无统计学意义。对PPS分析，所得结论与FAS分析一致。
- 麻醉诱导时间、麻醉苏醒时间以及停止使用麻醉药物到 Aldrete 评分 ≥ 9 分的时间略长，手术开始切皮到手术结束期间 BIS ≤ 60 的百分比两组相当。

二、甲苯磺酸瑞马唑仑在全身麻醉患者中应用的有效性和安全性研究显示甲苯磺酸瑞马唑仑对比丙泊酚注射液^[2]：

- 诱导后 1、3 min、插管后1、3 min，试验组 BIS 值均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明应用甲苯磺酸瑞马唑仑显著稳定了全身麻醉患者的麻醉深度，确保了麻醉过程中的有效性。
- 试验组麻醉起效时间为 (32 ± 3) min，短于对照组的 (36 ± 2) min，差异有统计学意义 ($t=7.8740, P < 0.0001$)。缩短麻醉诱导的时间对接下来插管的顺利进行有重要作用。



《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述

全身麻醉的诱导和维持：注射用甲苯磺酸瑞马唑仑属于苯二氮草类药物，是短效的 GABA_A受体激动剂。具有起效失效迅速，心血管和呼吸系统抑制程度可控，通过血浆酯酶代谢，代谢产物无活性，药物间相互作用的潜在性较低，具有逆转剂等诸多优点，即保留了咪达唑仑、丙泊酚的优点，同时又摒弃其不足。

本品进行的全身麻醉多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照III期临床试验，共321例受试者，瑞马唑仑组214例，丙泊酚组107例。结果显示：麻醉镇静成功率两组差异-1.40%，95%CI为 (-2.98,0.17)，瑞马唑仑非劣效于丙泊酚。其他次要疗效指标结果报道了有别于丙泊酚的临床特征，包括起效时间稍慢（麻醉诱导时间，平均差异约40s）、持续时间略长（麻醉苏醒时间，评价差异约20min）、麻醉过程中的低血压、心动过缓、注射痛发生率较低。以上差异特征，对甲苯磺酸瑞马唑仑临床用药选择有一定指导意义，如对于老年人手术心血管稳定性需求更高的情况，更具优势。

[1]在择期手术中评价注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉有效性和安全性的多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照III期临床试验

[2] 许韩波,黄燕洪,庄琳琳,许春城,黄伟斌,陈晓梅.甲苯磺酸瑞马唑仑在全身麻醉患者中应用的有效性和安全性[J].医疗装备,2021,34(08):48-50.



获国家重点支持

- 中国首个具有自主知识产权的短效镇静催眠药；
- 1类新药
- 国家重大新药创制专项支持
- 被CDE纳入优先审评审批程序
- 拥有药品化合物及其制备方法和用途、盐形等相关专利共6项

分子结构与作用机制创新

- 甲苯磺酸瑞马唑仑在苯二氮草类母环基础上引入了可以水解的丙酸甲酯侧链，使得本品在体内经非特异性酯酶水解代谢，代谢不依赖肝肾功能，并且在体内快速代谢不易蓄积^[1]。
- 镇静作用可被氟马西尼迅速逆转，安全可控^[2]。
- 毒性更低的甲苯磺酸成盐以及使用注射剂中更安全的小分子氨基酸辅料作为赋形剂，使甲苯磺酸瑞马唑仑具有更好化学纯度、光学纯度及安全性。



“重大新药创制”科技重大专项实施管理办公室

国卫科药专项管办〔2015〕121-102003007号

关于“重大新药创制”科技重大专项 “十二五”第四批课题立项的通知

江苏恒瑞医药股份有限公司：

根据“重大新药创制”科技重大专项领导小组《关于重大新药创制科技重大专项（民口部分）“十二五”第四批项目立项的批复》（国科发社〔2014〕138号）及《财政部关于下达卫生计生委重大新药创制科技重大专项 2015 年中央财政经费预算的通知》（财社〔2015〕109号），你单位国家 1.1 类新药注射用甲苯磺酸瑞马唑仑的临床前研发课题（编号：2014ZX09102003-007，资助方式：事后立项事后补款）已获得立项支持，实施期限为 2014 年 1 月至 2014 年 12 月，中央财政经费为 447.00 万元。

请切实落实法人单位责任制，充分发挥责任单位在重大专项过程管理中的组织、协调、服务和监督作用，加强对经费使用的监管，认真组织好课题的实施工作。

安全可控、对特殊人群具有用药优势

- 本品体内代谢不依赖肝肾功能，对肝肾功能受损及肝肾功能发育尚未完善的的患者具有明显优势，且安全性更优，因此对肝肾功能受损及肝肾功能发育尚未完善、老年及肥胖患者具有更强的不可替代性；
- 本品对比丙泊酚可减少不良反应发生率，可降低因处理不良反应而发生的成本^[3]。
- 选用甲苯磺酸成盐，更安全、常用的小分子氨基酸辅料作为赋形剂，确保了制剂的复溶性、稳定性和安全性。

[1] Sneyd J R. Remimazolam: new beginnings or just a me-too?[J]. Anesthesia & Analgesia, 2012, 115(2):217-219.

[2] Worthington MT, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. Anesth Analg, 2013, 117(5): 1093-1100

[3]在择期手术中评价注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉有效性和安全性的多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照III期临床试验



疾病负担情况

- ✓ 全身麻醉是有效保证手术，特别是大型手术顺利实施的必要前提。2020年我国住院患者手术人次约为6700万，其中全麻手术接近2500万人次^[1]。本品有效镇静同时，安全性更优，可减少临床不良反应事件发生^[2]。
- ✓ 甲苯磺酸瑞马唑仑较目录内丙泊酚安全性更高，镇静作用可被氟马西尼迅速逆转，安全可控，弥补了目录内药品安全性的不足^[2,4]。
- ✓ 因安全性更优和代谢不依赖肝肾等特点^[5]，对儿童、老年、肥胖患者以及肝肾功能不全或受损的患者等特殊人群具有用药优势，可以更好满足临床需求。

弥补目录保障短板

符合“保基本”原则

- ✓ 甲苯磺酸瑞马唑仑已进入国家医保目录，从上市到进入医保共降幅74%，用于全身麻醉的本品费用仅占2021年全国居民人均可支配收入的1.0%，居民可负担^[3]，对医保基金的影响较小。
- ✓ 甲苯磺酸瑞马唑仑2019年上市，2021年已进入医保目录，因此对本品具有一定的临床管理经验；
- ✓ 甲苯磺酸瑞马唑仑由麻醉医师在设施齐备的诊室条件下使用，具有明确的临床使用条件和用法用量^[6]。整体而言临床管理难度较低。

临床管理难度较低



[1] 国家卫生健康委员会. 2021中国卫生统计年鉴. 中国协和医科大学出版社.

[2] 在择期手术中评价注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于全身麻醉有效性和安全性的多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照III期临床试验

[3] 国家统计局. (2022, January 17). 2021年居民收入和消费支出情况. 国家统计局政府信息公开.

http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202201/t20220117_1826442.html

[4] Worthington MT, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. *Anesth Analg*, 2013, 117(5): 1093-1100

[5] Sneyd J R. Remimazolam: new beginnings or just a me-too?[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 2012, 115(2):217-219.

[6] 注射用甲苯磺酸瑞马唑仑说明书