



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

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

目录

- 01 | 药品基本信息
- 02 | 安全性信息
- 03 | 有效性信息
- 04 | 经济性信息
- 05 | 创新性信息
- 06 | 公平性信息



1. 药品基本信息



甲苯磺酸瑞马唑仑基本信息

【通用名】注射用甲苯磺酸瑞马唑仑

【注册规格】25mg、36mg

【说明书适应症】本品适用于非气管插管手术/操作中的镇静和麻醉。本品也适用于全身麻醉的诱导和维持。

【现行医保目录的医保支付范围】限：1.胃镜、结肠镜检查的镇静；2.全身麻醉的诱导和维持。

【用法用量】

用于非气管插管手术/操作中的轻、中度镇静（如胃镜、结肠镜检查的镇静）：
静脉推注，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。

用于非气管插管手术/操作中的深度镇静和麻醉（如支气管镜诊疗麻醉）：
麻醉诱导：通过静脉注射给药，负荷剂量为0.3mg/kg，给药时间≤1min，可追加≤0.2mg/kg，给药时间为30~60s。

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。视镇静需要，可静脉注射≤0.15mg/kg/次，给药时间≤30s，每次追加至少间隔60s。（全身麻醉用法用量详见说明书）

【药品类别】西药

【全球首次上市国家】中国

【全球/中国首次上市时间】2019-12-26

【是否为独家】是

【是否为OTC】否

疾病基本信息

2015-2017年，麻醉病例年增长率为11.32%：手术室麻醉病例年增长9.29%，手术室外麻醉病例年增长15.64%，**2017年手术室外麻醉病例数为1730万，手术室外麻醉占比与非插管全麻占比在多数类型医院均出现上升^[1-2]。**

临床未满足的需求

目前临床常用的镇静药品（例如参照药品丙泊酚）具有较高的临床用药风险，安全性存在一定隐患，**甲苯磺酸瑞马唑仑安全性更优，是麻醉镇静更安全的选择，弥补临床未满足的需求。**

参照药品建议：丙泊酚注射液（原研）

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期临床试验对照药品为丙泊酚注射液（得普利麻，阿斯利康），在满足麻醉镇静效果相同的同时，安全性更优。

[1]Zhang C, Wang S, Li H, et al. Anaesthesiology in China: A cross-sectional survey of the current status of anaesthesiology departments[J]. 2021

[2]马爽,申乐,黄宇光.2020年度国家卫健委麻醉专业质控中心工作报告[J].麻醉安全与质控,2021,5(03):125-131.



1.药品基本信息



2022年12月，注射用甲苯磺酸瑞马唑仑第四个适应症“支气管镜诊疗麻醉”适应症获批上市，结合“胃镜、结肠镜检查镇静”适应症，说明书中适应症合并改写为“非气管插管手术/操作中的镇静和麻醉”。

国家药监局药审中心关于发布《静脉全身麻醉药的临床评价技术指导原则》的通告（2022年第26号）

发布日期：20220523

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

第 8 页/共 18 页

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^[1]。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。

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。^[1]

甲苯磺酸瑞马唑仑适应症获批时间



根据指导原则合并

非气管插管手术/操作中的镇静和麻醉

[1]国家药监局药审中心，《静脉全身麻醉药的临床评价技术指导原则》，2022.5.23



2.安全性信息

说明书收载安全性信息

【不良反应】

甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗麻醉的Ⅲ期临床试验中，216例受试者中所有级别的不良反应发生率为68.98%。十分常见(≥10%)的不良反应包括：低血压、注射部位痛；常见(发生率1%~10%)的不良反应包括：咳嗽、麻醉剂并发症、呼吸抑制、血压降低、血氧饱和度降低等；偶见(0.1%~1%)的不良反应包括：高血压、心动过缓、呕吐等。

【禁忌】

对苯二氮䓬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】

详见附件。

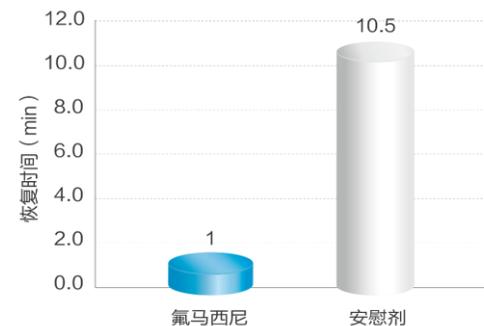
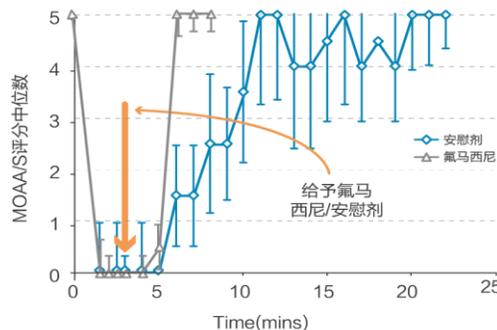
【药物相互作用】

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。详见附件。

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，各国药监均未发布关于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。对瑞马唑仑获批上市以来的安全性数据进行综合评估，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。

镇静作用可被氟马西尼迅速逆转，安全可控^[1]



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。**

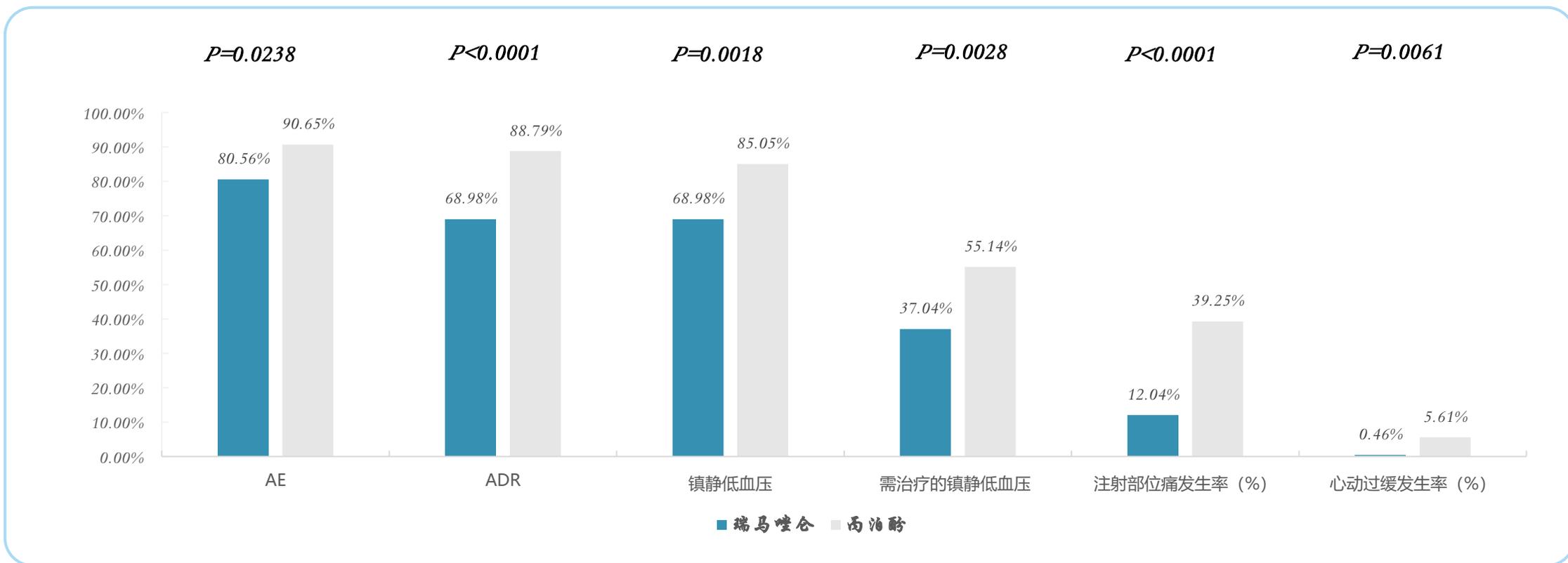
[1]Worthington MT, et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. Anesth Analg, 2013, 117(5): 1093-1100.



2.安全性信息

注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于非气管插管手术/操作中的深度镇静和麻醉（支气管镜诊疗镇静） III 期临床试验显示^[1]：

- 总体AE 及 ADR 在两组间的发生率，试验组显著低于临床最常用的麻醉镇静药品丙泊酚($P < 0.05$) ；
- 研究重点关注的镇静低血压、需治疗的镇静低血压，甲苯磺酸瑞马唑仑发生率显著低于丙泊酚($P < 0.05$) 。



➢ 镇静低血压定义：甲苯磺酸瑞马唑仑或丙泊酚注射液初始剂量开始给药至受试者苏醒期间收缩压 ≤ 80 mmHg 或较基线期降低 $> 20\%$

➢ 需治疗的镇静低血压：甲苯磺酸瑞马唑仑或丙泊酚注射液初始剂量开始给药至受试者苏醒期间血压下降需要使用升压药物治疗

[1]注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗镇静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.有效性信息



与对照药品疗效方面优势和不足

注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗镇静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^[1]:

- ✓ 基于FAS，试验组镇静成功率为99.07%，对照组为98.13%，统计学检验试验组非劣效于对照组。
(P=0.4703)
- ✓ 基于PPS，试验组镇静成功率为99.04%，对照组镇静成功率98.02%，统计学检验试验组非劣效于对照组。
(P=0.4476)



《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述

本品开展的一项评价甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗镇静有效性和安全性的III期确证性临床研究，采用多中心、随机、单盲、阳性药物平行对照、非劣效设计，对照药为丙泊酚。试验共纳入330例支气管镜诊疗的受试者（试验组220例，对照组110例）。

结果显示：甲苯磺酸瑞马唑仑组镇静成功率及95%CI为99.07%（96.70，99.89），丙泊酚组为98.13%（93.41，99.77），两组率差及95%CI为0.94（-1.90%，3.80%）。非劣效界值为8%，提示甲苯磺酸瑞马唑仑组非劣效于丙泊酚组。

甲苯磺酸瑞马唑仑组镇静诱导平均时间为84.5±43.2秒，丙泊酚组为74.1±36.6秒。甲苯磺酸瑞马唑仑组镇静苏醒平均时间为17.7±8.0分钟，丙泊酚组为10.5±5.5分钟。甲苯磺酸瑞马唑仑组停止使用试验药物到Aldrete评分≥9分的平均时间为19.9±9.4分钟，丙泊酚组为12.5±6.6分钟。

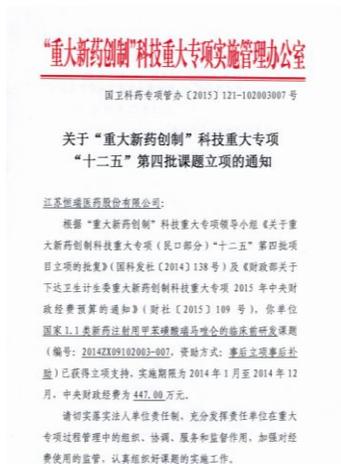
有效性结论：甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗镇静有效性明确，甲苯磺酸瑞马唑仑组镇静成功率非劣效于丙泊酚组。

[1]注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗镇静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



5.创新性信息

- 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。**

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，且对呼吸、循环的安全性更优，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]。**

[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]注射用甲苯磺酸瑞马唑仑用于支气管镜诊疗镇静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



6.公平性信息



公共健康影响

非插管麻醉使患者在麻醉过程中保持自主呼吸，避免了插管过程中的损伤以及机械通气引起的损伤，不需或较少使用神经肌肉阻滞剂，避免其残留作用，**更有助于加快患者术后康复、提高患者的生存质量，减轻患者的经济负担。**

符合保基本原则

本品已进入医保目录，从上市到目前共降幅79%，**用于非气管插管手术/操作中的深度镇静和麻醉（如支气管镜诊疗麻醉）的本品费用仅占2022年全国居民人均可支配收入的0.2%^[1]**，居民可负担，对医保基金的影响较小。

弥补目录短板

目录内丙泊酚临床使用对患者的循环抑制风险发生率较高，本品循环比丙泊酚更稳定，对患者更有优势，**同时本品代谢不依赖肝肾，对肝肾功能不全或受损的患者具有优势^[2]**，可以更好满足临床需求，弥补目录其他麻醉镇静药品安全性不足的短板。

临床管理难度低

1.本品2019年上市，2021年已进入医保目录，因此对本品已具有一定的临床管理经验；2.本品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，临床滥用风险小，临床管理难度低^[3]**。3.适应症表述清晰明确，医保经办审核方便。

[1]国家统计局. (2023, 1.17). 2022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/sj/zxfb/202302/t20230203_1901715.html

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

[3] 注射用甲苯磺酸瑞马唑仑说明书