



宜昌人福药业
YICHANG HUMANWELL

人福医药

注射用磷丙泊酚二钠 (磷丙芬®)

宜昌人福药业有限责任公司

2024年 7月



目录

CONTENTS

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



01 药品基本信息

- ◆ **通用名称:** 注射用磷丙泊酚二钠
- ◆ **注册规格:** 0.5g (按C₁₃H₁₉Na₂O₅P计)
- ◆ **是否为OTC药品:** 否
- ◆ **适应症:** 本品为静脉用全身麻醉剂, 用于成人全身麻醉的诱导。
- ◆ **用法用量:** 成人麻醉诱导剂量建议为20mg/kg。
- ◆ **中国大陆首次上市时间:** 2021.05
- ◆ **全球首个上市国家/地区及上市时间:** 中国 (2021.05)
- ◆ **目前大陆地区同通用名药品的上市情况:** **独家1.1类新药**

参照药品建议: **环泊酚注射液**

【参照药品选择理由】

- 环泊酚注射液为目前临床**常用静脉麻醉药**, 根据米内网2023年数据, 环泊酚在静脉麻醉药中**市场规模处于前三位**, 市场占比达14.59%。
- 环泊酚注射液为医保目录内产品。

磷丙泊酚二钠VS参照品优势

1、持续时间: 磷丙 (29.1min) vs环泊酚 (6min) [1]

表 1 常见镇静药物 PK-PD 的比较

| 参数 | 丙泊酚 ^[2-3] | 丙泊酚(磷丙泊酚二钠代谢) | 环泊酚 ^[4-5] | 咪达唑仑 ^[2] | 瑞马唑仑 ^[2] |
|----------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| t _{1/2} (h) | 0.7 | 7.9 | 2.1 | 2-6 | 0.7 |
| 睫毛反射消失时间 | 9-51 s | 3 min | NA | 3-5 min | 1-3 min |
| BIS 值<60 持续时间(min) | 2.1 | 29.1 | 6 | NA | NA |

注: t_{1/2}为终末端消除半衰期, BIS 为脑电双频谱指数, NA 为未查到数据

2、有效性: 镇静成功率相当^[2]

表 2-5 麻醉诱导成功率联赛表

| | | |
|---------------------|--------------------|---------------------|
| 磷丙泊酚二钠 | 0.60 (-1.68, 2.88) | 0.56 (-0.91, 2.03) |
| -0.60 (-2.88, 1.68) | 环泊酚 | -0.04 (-2.75, 2.67) |
| -0.56 (-2.03, 0.91) | 0.04 (-2.67, 2.75) | 丙泊酚 |

注: 若连续型变量 95%CI 包含 1, 则结果无统计学意义

3、安全性: 磷丙在严重不良事件发生率^[2]

表 2-6 严重不良反应事件发生率联赛表

| | | |
|--------------------|---------------------|---------------------|
| 磷丙泊酚二钠 | -1.10 (-2.51, 0.31) | -0.46 (-2.73, 1.81) |
| 1.10 (-0.31, 2.51) | 环泊酚 | 0.64 (-2.03, 3.31) |
| 0.46 (-1.81, 2.73) | -0.64 (-3.31, 2.03) | 丙泊酚 |

注: 若连续型变量 95%CI 包含 0, 则结果无统计学意义

[1] 中华麻醉学杂志, 2023, 43(8):912-915.

[2] 注射用磷丙泊酚二钠与环泊酚的网状 Meta 分析



01 药品基本信息

1. 所治疗疾病基本情况、未满足的治疗需求：

- ✓ 丙泊酚前体药物，缓慢释放，麻醉维持循环系统稳定
- ✓ 唯一的水溶性丙泊酚制剂，完全避免乳剂不良反应
- ✓ 特别适用于老年手术患者、胰腺炎等特殊人群
- ✓ 注射痛的发生率显著低于丙泊酚

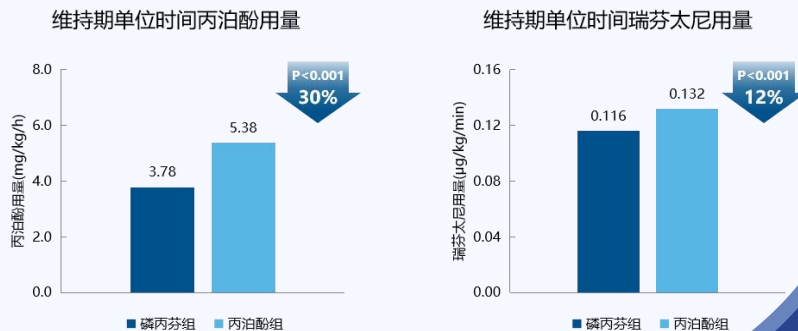
大陆地区发病率、年发病患者总数：

- ✓ 2015-2020，中国手术室内麻醉3575.61万例/年，年平均增长率为7.33%^[1]。据此估算，2024年中国手术室内麻醉病例达到约5500万例。

2. 麻醉诱导与麻醉维持是紧密结合、不可分割的：

- ✓ 麻醉药的主要作用是维持麻醉状态，手术中不允许出现非麻醉状态。
- ✓ 判断麻醉状态的金标准是BIS < 60，MOAAS ≤ 1。从BIS和MOAAS判断，磷丙泊酚二钠的维持时间是环泊酚的5倍。
- ✓ 长效麻醉药能**节约**整台手术镇静镇痛药物用量。
- ✓ 三期临床数据中，**全身静脉麻醉手术的平均麻醉时长为133min。**
- ✓ 武汉市部分大型三甲、二甲、私立医院**手术麻醉系统真实世界数据**显示，手术室内全身麻醉平均手术时间为**143.81 ± 101.97分钟。**

麻醉诱导使用磷丙泊酚二钠，在**维持期间平均每小时可节省1.6mg/kg丙泊酚和0.96μg/kg瑞芬太尼**^[2]



[1] Lancet Reg Health West Pac. 2021;12:100166.及中华医学会麻醉学分会调研数据

[2] Front Pharmacol. 2021;12:687894.



02 安全性信息

1. **不良反应发生情况：**上市后监测到**1例**药品不良反应（皮肤瘙痒），**低于环泊酚的121例**不良反应。未检测到药品安全风险信号，未发生药品不良反应聚集性事件。

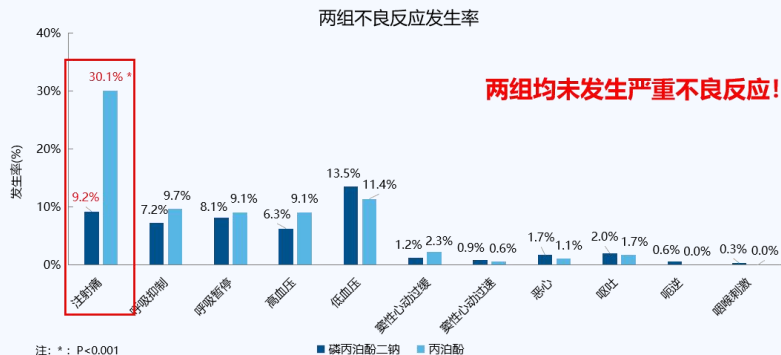
2. 与目录内同类药品安全性方面的主要优势和不足：

- 与环泊酚相比，根据药品说明书，环泊酚注射液“是一种不含防腐剂的脂肪乳剂，利于微生物生长”，同时“对大豆过敏者禁用”。**磷丙制剂不含脂肪乳。**
- 与丙泊酚相比，磷丙注射痛发生率更低，对呼吸和循环影响更小。
- 与依托咪酯相比，磷丙注射痛和肌颤发生率更低，可避免肾上腺皮质功能的抑制。
- 根据磷丙的作用特点，对比临床常用的镇静药物，**磷丙在老年患者、胰腺炎患者中具有不可替代的优势。**

3. 说明书收载的安全性信息：

十分常见（≥10%）的不良反应包括异常感觉、血压降低、注射部位痛；

4. Ⅲb期临床试验^[1]中，磷丙泊酚二钠用于麻醉诱导的安全性良好，给药时注射痛发生率显著低于丙泊酚。



[1] 宜昌人福药业注射用磷丙泊酚二钠Ⅲb期临床试验.

02 安全性信息

- 1. 磷丙泊酚二钠制剂中不含脂肪乳。可**减少脂肪乳相关副作用**，同时可用于对脂肪乳过敏及高脂血症等脂代谢紊乱患者，能填补医保目录空白。

制剂不含脂肪乳，无脂肪乳相关副作用

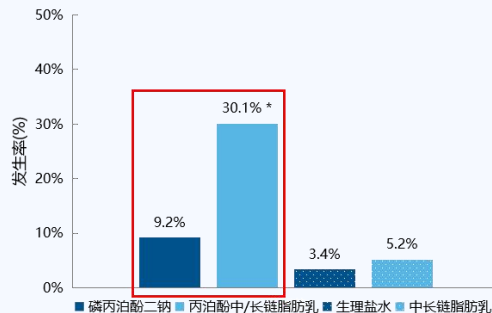
| | 磷丙泊酚二钠 | 丙泊酚 (中/长链脂肪乳) | |
|-----|----------------------|---|-----|
| 溶解度 | 461.46 mg/ml (易溶) | 0.124 mg/ml (微溶) | 溶解度 |
| 辅料 | 甘露醇 | 大豆油、中链甘油三酸酯、 蛋黄卵磷脂、甘油、油酸、 氢氧化钠、注射用水 | 辅料 |

脂肪乳相关副作用：**过敏反应、细菌污染风险、高甘油三酯血症等。**

- 2. 与丙泊酚相比，磷丙泊酚二钠具有**注射痛发生率低、对心率影响小、呼吸相关不良事件发生率低等，安全性优势^[1]**。(见右图)

注射痛发生率低^[2]

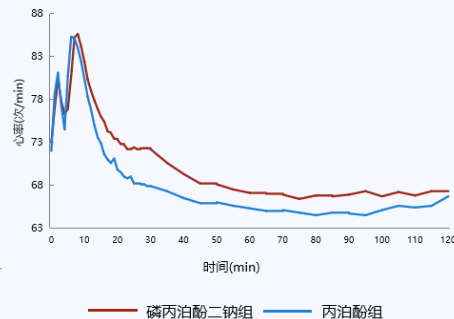
静脉注射不同药物的注射痛发生率



注: * : P<0.001

对心率影响小^[2]

单次静脉注射磷丙泊酚二钠(20mg/kg)与丙泊酚(2mg/kg)用于麻醉诱导的心率变化



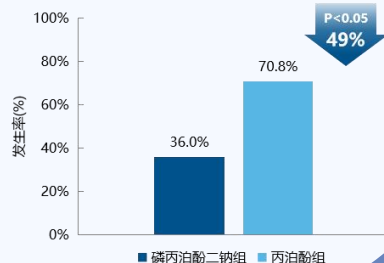
呼吸相关不良事件发生率低^[2]

IIIa期临床试验中呼吸相关不良事件的对比

| 组别 | 磷丙泊酚二钠 | 丙泊酚 |
|------------|-----------|------------|
| 剂量 | 20 mg/kg | 2 mg/kg |
| N | 25例 | 24例 |
| 呼吸相关不良事件例数 | 9例 | 17例 |

注：呼吸相关不良事件包含呼吸抑制、呼吸暂停等。

两组呼吸相关不良事件发生率



[1] 中华麻醉学杂志,2023,43(8):912-915.

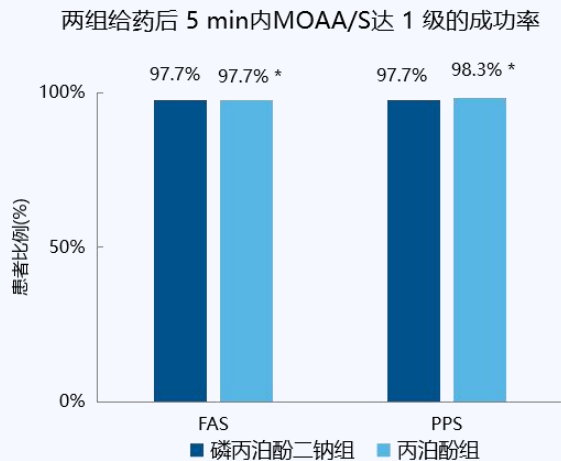
[2] 宜昌人福药业注射用磷丙泊酚二钠III期临床试验.

03 有效性信息

◆ 临床试验^[1]中与对照药品疗效方面的主要优势和不足

1. 磷丙泊酚二钠镇静成功率与丙泊酚相比无显著差异，镇静效果非劣效于丙泊酚。

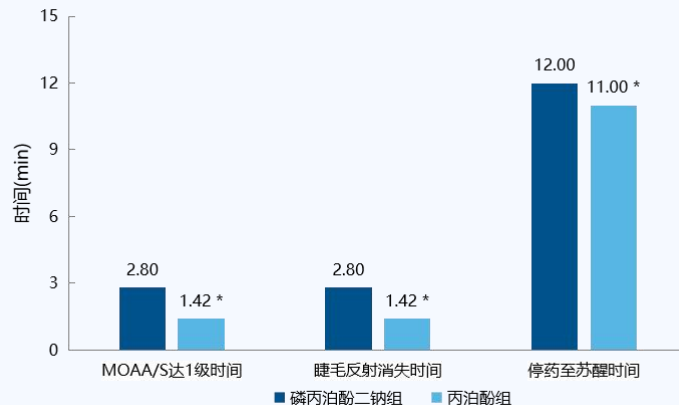
主要疗效指标 给药后 5 min内MOAA/S评分达 1 级的成功率



2. 麻醉诱导的起效时间及停药至苏醒时间均略长于丙泊酚组，然而该差异在临床可接受范围。

次要疗效指标 MOAA/S达 1 级时间、睫毛反射消失时间、停药后至苏醒时间

两组MOAA/S达 1 级时间、睫毛反射消失时间、停药后至苏醒时间(min)



[1] Front Pharmacol. 2021;12:687894.



03 有效性信息

◆ 国家药品审评中心出具的《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述：

本品完成了两项II期试验和一项III期试验。根据临床试验得出如下结论：

- (1) 本品是水溶性的丙泊酚前药，在体内代谢成丙泊酚，麻醉效应作用明确。
- (2) 本品完成的临床试验结果体现了本品的前药特征及临床使用特点，试验结果提示，在进行择期手术的受试者中使用20 mg/kg 注射用磷丙泊酚二钠进行全麻诱导的镇静效果与使用2mg/kg 丙泊酚中/长链脂肪乳注射液相当，但起效略慢（约1-2min），麻醉维持时间略长（约1-2min）*。
*此处麻醉维持时间是指患者在后续维持期间联合使用丙泊酚和瑞芬太尼至手术结束后完全苏醒的时间，注射用磷丙泊酚二钠组和丙泊酚中/长链脂肪乳注射液组的中位苏醒时间分别为 12min 和 11min。（国家药品审评中心于2024年6月17日，在原《技术审评报告》中增加了批注）

备注：“麻醉维持时间略长（约1-2min）”不等同于“药物的作用时间”，磷丙泊酚二钠作用时间为29.1min^[1]。

◆ 临床指南/诊疗规范推荐：

《磷丙泊酚二钠临床应用指导意见》^[1]：研究提示，磷丙泊酚二钠在麻醉诱导至维持过程中的**药效衔接更为平稳**，其药效**持续时间长**，可**节省后续镇静镇痛药物的用量**，满足实际临床需求的同时符合药物经济学要求。

[1] 中华麻醉学杂志,2023,43(8):912-915.



04 创新性信息

◆ 创新点

- ✓ 磷丙泊酚二钠荣获**国家“重大新药创制”科技重大专项资助**；
- ✓ 中国麻醉领域完全自主知识产权的1类创新药；
- ✓ 中国“产学研”转化典型案例；
- ✓ 拥有2项发明专利；
- ✓ 克服丙泊酚乳剂热动力学的不稳定，避免加工成乳剂产生的降解以及因乳剂辅料导致患者的心脑血管风险和过敏风险等。

◆ 该创新带来的疗效或安全性方面的优势：

不良反应少，安全性更高

- ✓ 为丙泊酚前体药物，缓慢释放，麻醉维持循环系统稳定；
- ✓ 水溶性制剂，完全避免乳剂制剂不良反应；
- ✓ 特别适用于老年手术患者、胰腺炎等特殊人群；
- ✓ 注射痛的发生率显著低于丙泊酚。

◆ 应用创新：

- 磷丙泊酚二钠麻醉**作用时间长**，可**减少诱导期的药物追加和维持期的药物用量**，**麻醉诱导到麻醉维持阶段的衔接更从容平顺**^[1,2]。
- 磷丙泊酚二钠呼吸相关不良事件发生率低^[2]，对心率的抑制作用更轻^[1]。
- 丙泊酚的注射痛是临床麻醉实践中的第七大问题^[3]，磷丙泊酚二钠的注射痛发生率较丙泊酚中/长链脂肪乳降低58%~73%^[1,4]，提高了患者的舒适性和依从性。
- 注射用磷丙泊酚二钠不含脂肪乳，可避免丙泊酚、环泊酚等乳剂中脂肪乳使用的风险^[1,2,4]。

[1] Front Pharmacol. 2021;12:687894.

[2] 中华麻醉学杂志,2023,43(8):912-915.

[3] Indian J Pharmacol. 2016;48(6):617-623.

[4] Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;119(1):93-100.



05 公平性信息（一）

◆ 弥补药品目录短板：

- **磷丙泊酚二钠作为国内首款长效静脉麻醉药**，作用平稳，**维持时间可达29.1min**，为长时间的手术麻醉提供更优的用药选择，可填补**目录内无长效麻醉药**的空白。
- 磷丙泊酚二钠是粉针剂，避免了目前临床常用的环泊酚等乳状麻醉药品的脂肪乳剂相关不良反应（注射痛、高脂血症等），**可增加老年患者、胰腺炎患者等特殊人群手术麻醉用药的选择**，可填补目录空白。

◆ 临床管理难度低：

- 磷丙泊酚二钠作为静脉全身麻醉药，不会滥用，医保审核清晰，**不会增加临床管理难度**。

◆ 符合保“基本”原则

- 全身静脉麻醉是医保覆盖的重点范畴，是**参保人麻醉诊疗基本需求**。磷丙泊酚二钠可作为临床麻醉用药新选择，**满足更多患者的临床用药需求**，从药品使用替代角度上，**可节省医保基金**。