

核准日期：2025 年 5 月 13 日

修改日期：

安瑞克芬注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：安瑞克芬注射液

商品名称：思舒静

英文名称：Anrikefon Injection

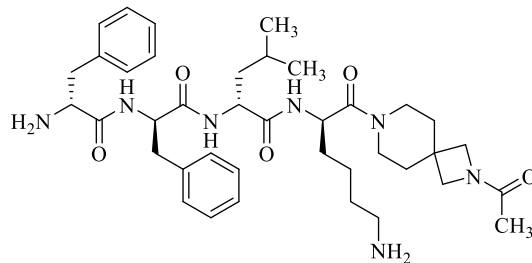
汉语拼音：Anruikefen Zhusheye

【成份】

本品活性成份为安瑞克芬。

化学名称：7-（D-苯丙氨酰基-D-苯丙氨酰基-D-亮氨酰基-D-赖氨酰基）-2-乙酰基-2, 7-二氮杂螺[3.5]壬烷

化学结构式：



分子式：C₃₉H₅₇N₇O₅

分子量：703.93

辅 料：冰醋酸、醋酸钠、注射用水。

【性状】

本品为无色至微黄色的澄明液体。

【适应症】

1. 本品适用于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛。
2. 本品用于维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒成人患者。

【规格】

1ml：0.1mg

【用法用量】

用法：

建议按照体重计算单次给药剂量并进行 5~20 倍稀释后静脉给予本品。

用于腹部手术后的轻、中度疼痛：建议每次给药时间为 2min 左右。

用于维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒成人患者：推荐按照干体重计算单次给药剂量，在正常透析结束或患者提前下机后尽快给药（1h 内）。药物可通过透析的静脉回路在冲洗回路期间给予，使用适量的生理盐水（至少 10ml）冲洗给药管路。如遇特殊情况不能通过透析的静脉回路给予药物时，可从不含瘘管的手臂或含瘘管手臂的非内瘘血管进行给药。

使用前，应使用酒精喷洒或酒精棉签清洁安瓿颈部。打开安瓿后，应立即抽入无菌注射器，稀释后迅速开始注射。打开使用后的安瓿必须废弃。稀释后的安瑞克芬注射液仅应在 24 小时内使用，超时应废弃，不得冷冻。

稀释剂相容性：本品与 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍相容性良好。

用量：

成年人：

用于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛：成人单次推荐剂量为 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，术后视需要一天可给药 1~3 次，间隔 8 小时给药 1 次。按照体重计算单次给药剂量并进行稀释后静脉给药。

用于维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒成人患者：成人推荐剂量为 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1 周 3 次、透析后静脉回路给药。按照干体重计算单次给药剂量。

婴幼儿/青少年：

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

老年人：

无需根据年龄进行剂量调整，参见【老年用药】部分。

肝功能不全患者：

肝功能不全患者无需进行剂量调整。

肾功能不全患者：

用于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛：轻度和中度肾功能不全患者无需进行

剂量调整，重度肾功能不全患者的使用剂量调整为肾功能正常患者临床治疗剂量的 1/2。

【不良反应】

以下描述了在临床研究中观察到的判断为可能由安瑞克芬引起的不良反应及发生率。由于临床研究是在各种不同条件下进行的，在一个临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究中观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结：

全身麻醉下行腹部手术患者术后镇痛的临床研究

本品在腹部手术术后患者中的安全性数据来自于 2 项用于全身麻醉下行腹部手术患者术后镇痛的 III 期临床研究（HSK21542-301 和 HSK21542-303）。

在腹部腔镜手术术后镇痛（HSK21542-301）研究中，共 136 例受试者接受例本品 1.0 μ g/kg 给药，135 例受试者接受安慰剂给药。安瑞克芬常见（ $\geq 1\%$ ）不良反应包括：恶心（5.1%）、呕吐（2.2%）、血促甲状腺激素降低（3.7%）、游离三碘甲状腺原氨酸降低（1.5%）、血钾降低（2.2%）。

表 1 列出了腹部腔镜手术术后镇痛研究中任意一组发生率 $\geq 1\%$ 的各系统不良反应的发生情况。

表 1 腹部腔镜手术术后镇痛研究中各系统不良反应的发生情况

（任意一组发生率 $\geq 1\%$ ）

不良反应	安瑞克芬组 (N = 136)	安慰剂组 (N = 135)
胃肠道系统疾病		
恶心	5.1%	11.1%
呕吐	2.2%	12.6%
腹部不适	0	1.5%
各类检查		
血促甲状腺激素降低	3.7%	0
游离三碘甲状腺原氨酸降低	1.5%	0
血钾降低	2.2%	0.7%
代谢及营养类疾病		
低钾血症	0.7%	1.5%

各类神经系统疾病		
头晕	0	1.5%

在腹部手术术后镇痛（HSK21542-303）研究中，共 129 例受试者接受本品 1.0 μ g/kg 给药，129 例受试者接受盐酸曲马多注射液，129 例受试者接受安慰剂。安瑞克芬常见（ $\geq 1\%$ ）不良反应包括：恶心（7.8%）、呕吐（8.5%）、血促甲状腺激素降低（8.5%）、游离三碘甲状腺原氨酸降低（3.9%）、游离甲状腺素升高（2.3%）、低钾血症（2.3%）。

表 2 列出了腹部手术术后镇痛研究中任意一组发生率 $\geq 1\%$ 的各系统不良反应的发生情况。

表 2 腹部手术术后镇痛研究中各系统不良反应的发生情况
(任意一组发生率 $\geq 1\%$)

不良反应	安瑞克芬组 (N = 129)	曲马多组 (N = 129)	安慰剂组 (N = 129)
胃肠系统疾病			
恶心	7.8%	41.1%	17.8%
呕吐	8.5%	37.2%	13.2%
各类检查			
血促甲状腺激素降低	8.5%	0	0
游离三碘甲状腺原氨酸降低	3.9%	0.8%	0.8%
游离甲状腺素升高	2.3%	0	0.8%
代谢及营养类疾病			
低钾血症	2.3%	4.7%	4.7%
皮肤及皮下组织类疾病			
多汗	0	2.3%	0

以上 2 项研究中均未发生 ≥ 3 级的不良反应，亦未见严重不良反应和因不良反应提前退出研究的情况。

维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒成人患者的随机对照临床研究

本品的安全性数据来自于 1 项用于治疗维持性血液透析患者的慢性肾脏疾病相关的中重度的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，该研究包

括双盲治疗期 12 周和开放治疗期 40 周，双盲治疗期受试者随机接受 HSK21542 注射液/安慰剂的治疗，开放治疗期所有受试者均接受 HSK21542 注射液治疗。共有 502 例受试者暴露于本品（0.3 μg/kg、1 周 3 次、透析后静脉回路给药），其中 392 例受试者服用本品达到至少 24 周的暴露，176 例受试者服用本品达到至少 12 个月的暴露。

双盲治疗期

在双盲治疗期有 275 例受试者接受了本品，270 例受试者接受了安慰剂。HSK21542 组和安慰剂组分别有 71 例 (25.8%)和 47 例 (17.4%)受试者发生了不良反应，其中严重不良反应的发生率 HSK21542 组和安慰剂组分别为 0.7%和 0.4%。表 3 中列出了双盲治疗期本品发生率≥1%的所有不良反应。

表 3 双盲治疗期中常见（≥1.0%）不良反应发生情况

不良反应	HSK21542 组 (N=275)	安慰剂组 (N=270)
	例数 (%)	例数 (%)
血管与淋巴管类疾病		
低血压	12 (4.4)	5 (1.9)
透析低血压	7 (2.5)	7 (2.6)
各类神经系统疾病		
头晕	14 (5.1)	7 (2.6)
感觉减退	4 (1.5)	0 (0.0)
各类检查		
淋巴细胞计数降低	4 (1.5)	1 (0.4)
游离甲状腺素降低	3 (1.1)	1 (0.4)
胃肠系统疾病		
恶心	4 (1.5)	3 (1.1)
代谢及营养类疾病		
高钾血症	3 (1.1)	2 (0.7)
全身性疾病及给药部位各种反应		
胸部不适	3 (1.1)	4 (1.5)
虚弱	4 (1.5)	1 (0.4)
精神病类		

不良反应	HSK21542 组 (N=275)	安慰剂组 (N=270)
	例数 (%)	例数 (%)
失眠	3 (1.1)	3 (1.1)
眼器官疾病		
视物模糊	3 (1.1)	2 (0.7)

开放治疗期

开放治疗期有 442 例受试者接受了本品，有 92 例 (20.8%)受试者发生了不良反应，其中严重不良反应的发生率为 0.9%。表 4 中列出了开放治疗期本品发生率≥1%的所有不良反应。

表 4 开放治疗期中常见 (≥1.0%) 不良反应发生情况

不良反应	例数 (%)
血管与淋巴管类疾病	
低血压	26 (5.9)
透析低血压	16 (3.6)
各类神经系统疾病	
头晕	13 (2.9)
代谢及营养类疾病	
高甘油三酯血症	5 (1.1)
高钾血症	5 (1.1)
精神病类	
失眠	5 (1.1)

≥65 岁人群的安全性信息

在双盲治疗期有 38 例≥65 岁的受试者接受了本品，51 例≥65 岁的受试者接受了安慰剂。HSK21542 组和安慰剂组分别有 11 例 (28.9%)和 6 例 (11.8%)≥65 岁的受试者发生了不良反应。表 5 中列出了双盲治疗期≥65 岁的受试者发生的所有不良反应。

表 5 双盲治疗期≥65 岁的受试者不良反应发生情况

不良反应	HSK21542 组 (N=38)	安慰剂组 (N=51)
	例数 (%)	例数 (%)
血管与淋巴管类疾病		
低血压	4 (10.5)	0
透析低血压	0	1 (2.0)
各类神经系统疾病		
头晕	2 (5.3)	1 (2.0)
心脏器官疾病		
室性期外收缩	0	1 (2.0)
窦性心动过缓	0	1 (2.0)
各类检查		
γ-谷氨酰转移酶升高	0	1 (2.0)
淋巴细胞计数降低	1 (2.6)	0
胆汁酸增多	1 (2.6)	0
代谢及营养类疾病		
食欲减退	1 (2.6)	0
高脂血症	0	1 (2.0)
胃肠系统疾病		
恶心	1 (2.6)	1 (2.0)
腹泻	1 (2.6)	0
全身性疾病及给药部位各种反应		
虚弱	2 (5.3)	0
胸部不适	0	1 (2.0)
皮肤及皮下组织类疾病		
过敏性皮炎	1 (2.6)	0
血液及淋巴系统疾病		
高球蛋白血症	0	1 (2.0)

在开放治疗期有 65 例≥65 岁的受试者接受了本品。共 16 例（24.6%）≥65 岁的受试者发生了不良反应。表 6 中列出了开放治疗期≥65 岁的受试者发生的所有不良反应。

表 6 开放治疗期≥65 岁的受试者不良反应发生情况
第 7 页 / 共 17 页

不良反应	例数 (%)
血管与淋巴管类疾病	
低血压	11 (16.9)
透析低血压	2 (3.1)
各类神经系统疾病	
头晕	2 (3.1)
短暂性脑缺血发作	1 (1.5)
代谢及营养类疾病	
高甘油三酯血症	1 (1.5)
各类检查	
γ -谷氨酰转移酶升高	1 (1.5)
心电图 Q 波异常	1 (1.5)
心电图 QT 间期延长	1 (1.5)
血小板计数降低	1 (1.5)
胃肠系统疾病	
牙龈出血	1 (1.5)
耳及迷路类疾病	
眩晕	1 (1.5)
血液及淋巴系统疾病	
高球蛋白血症	1 (1.5)

【禁忌】

对本品活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

- 1、由于静脉注射（IV）给药以外的其他给药方式（如关节内给药、肌肉注射、硬膜内给药）的研究缺乏，因此不推荐使用其他给药方式。
- 2、使用本品后可能会出现催乳素、甲状腺功能等内分泌指标异常，因此建议用药期间对相关指标进行适当监测。
- 3、本品可能会引起嗜睡、头晕等症状，因此建议正在使用本品的患者不要从事汽车驾驶及机械操作等需集中精力的活动。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品尚未开展孕妇及哺乳期妇女用药的临床研究（动物研究数据参见【药理毒理】）。

目前安瑞克芬对孕妇的安全性尚不明确，建议孕妇慎用。仅在对母体及胎儿的潜在获益大于风险时才可以考虑使用本品，应告知患者可能对母体和胎儿产生的危害。

目前尚不清楚安瑞克芬是否经人母乳分泌，对新生儿的安全性尚不明确，建议哺乳期妇女在使用本品期间停止母乳喂养。

【儿童用药】

尚无 18 岁以下患者应用安全性和有效性资料。

【老年用药】

本品在术后镇痛 II 期和 III 期的安慰剂对照研究中，接受安瑞克芬注射液的 ≥65 岁的老年患者共 21 例，所有患者剂量均未调整。对于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛适应症，本品的对照临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上的受试者，以确定他们的反应是否与年轻受试者不同。

本品在维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒成人患者的 III 期临床研究中，接受过 HSK21542 注射液的老年患者（≥65 岁）共 76 例，疗效与总体人群一致。老年患者的安全性见【不良反应】。

开展的群体药代动力学分析显示，年龄对本品的暴露量影响预期无临床意义（见【临床药理】）。

【药物相互作用】

体外研究表明，安瑞克芬在人肝细胞不发生代谢转化，在治疗剂量下，对 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 无诱导作用；对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5 无抑制作用。

体外研究表明，安瑞克芬不是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、P-糖蛋白（P-gp）、有机阴离子转运多肽（OATP）1B1、OATP1B3、有机阴离子转运体（OAT）1、OAT3、有机阳离子转运体（OCT）2、多药及毒性化合物外排转运体（MATE）1 和 MATE2-K 的底物，治疗剂量下对上述转运体没有抑制作用。

【药物过量】

截止目前，本品在腹部手术术后镇痛临床研究中共 1 例受试者发生药物过

量，该受试者在第 2 次给药过程中由于手腕活动，造成输液管堵塞，导致药物过量 0.16 mL（含安瑞克芬约 1.888 μ g），未发生不良反应。

基于在维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒成人患者中开展的临床试验，共有 13 例受试者发生药物过量，均未发生不良事件。

在 I 期健康受试者剂量爬坡研究中的最大给药剂量为 3.375 μ g/kg，主要发生的不良反应为异常感觉（66.7%，4/6），其次为血尿酸升高（33.3%，2/6），其余不良反应为头晕、尿白细胞阳性和尿白细胞酯酶阳性，发生率均为（16.7%，1/6）。以上不良反应均为轻度，且未经任何处理自行恢复。

一旦发生药物过量，应根据患者临床表现或检查结果给予对症处理以及适当支持治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

C-QT 建模分析结果表明，安瑞克芬注射液在治疗剂量下无 QTc 延长风险。

药代动力学

在中国健康成年受试者单次静脉给予 0.2~3.375 μ g/kg 安瑞克芬注射液，药物暴露与剂量呈线性特征。健康受试者单次 2 min 或 15 min 静脉注射 1 μ g/kg 安瑞克芬注射液后，峰浓度（C_{max}）分别为 10.2 ng/mL 和 8.13 ng/mL，药时曲线下面积（AUC_{0-t}）分别为 10.13 ng*h/mL 和 9.89 ng*h/mL。本品注射时长为 2 min 或 15 min，其暴露水平无明显差异。群体药代动力学结果表明，本品在健康受试者和腹部手术术后镇痛患者中药代动力学特征相似。维持性血液透析慢性肾脏疾病相关的瘙痒患者每周给予 3 次 0.3 μ g/kg 安瑞克芬注射液后，药物在患者体内基本无蓄积。

分布：健康成年受试者单次静脉给予 0.2~3.375 μ g/kg 安瑞克芬注射液后，表观分布容积为 227~274 mL/kg。维持性血液透析慢性肾脏疾病相关的瘙痒患者每周给予 3 次 0.3 μ g/kg 安瑞克芬注射液后，表观分布容积为 1.3 L/kg。全血和血浆中总放射性物质浓度比均值在 0.46~0.54 之间，表明 [¹⁴C]安瑞克芬及其相关物质不倾向于分配到血细胞中。安瑞克芬与人的血浆蛋白结合率为 14.3%，且无浓

度依赖。

代谢：健康成年受试者单次静脉注射 $[^{14}\text{C}]$ 安瑞克芬后，原形是血浆中的主要循环物质，单个代谢物的血浆总放射性占比 $\leq 1.07\%$ 。尿液和粪便中安瑞克芬也主要以原形形式存在。维持性血液透析患者给予安瑞克芬注射液后，在给药后的血浆、尿液和粪便中仅检测到安瑞克芬。

排泄：健康成年受试者单次静脉给予 $0.2\sim 3.375\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 安瑞克芬注射液，平均 $t_{1/2}$ 范围为 $1.39\sim 2.24\ \text{h}$ 。经肾的尿排泄是安瑞克芬的主要排泄途径，尿排泄率和粪便排泄率分别为 $46.30\pm 12.02\%$ 和 $35.60\pm 5.66\%$ 。

血液透析慢性肾脏疾病相关的瘙痒患者每周给予 3 次 $0.3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 安瑞克芬注射液后，平均 $t_{1/2}$ 为 $26.3\ \text{h}$ 。原形经粪便排泄是安瑞克芬注射液在血液透析患者中的主要排泄途径。粪便、尿液和透析液中排泄率分别为 $74.7\pm 13.2\%$ 、 $0.621\pm 0.871\%$ 和 $0.119\pm 0.292\%$ 。

特殊人群

肾功能不全患者

本品用于腹部手术后疼痛的群体药代动力学结果表明，轻度（ $N=159$ ）和中度（ $N=13$ ）肾功能不全受试者相比于肾功能正常受试者（ $N=281$ ）的 AUC 分别增加 7.88% 和 73.8% ， C_{max} 基本无变化，整体暴露水平在肾功能正常受试者整体暴露范围内。

用于支持腹部手术后疼痛的肾功能不全受试者药代动力学研究表明，健康受试者和不同程度肾功能不全受试者静脉给予 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 安瑞克芬注射液后，与肾功能正常（ $90\leq\text{GFR}<130\ \text{mL}/\text{min}$, $N=8$ ）的受试者相比，轻度（ $60\leq\text{GFR}<90\ \text{mL}/\text{min}$, $N=8$ ）、中度（ $30\leq\text{GFR}<60\ \text{mL}/\text{min}$, $N=8$ ）和重度（ $15\leq\text{GFR}<30\ \text{mL}/\text{min}$, $N=9$ ）肾功能不全受试者血浆中 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别增加 27.02% 、 62.79% 和 121.64% ， C_{max} 基本不受肾功能损伤程度影响。本品用于治疗腹部手术后疼痛时，轻度和中度肾功能不全患者无需进行剂量调整，重度肾功能不全患者使用时应进行剂量调整。（参见【用法用量】）。

肝功能不全患者

本品用于腹部手术后疼痛的群体药代动力学分析结果表明，轻度（ $N=43$ ）、中度（ $N=11$ ）、重度（ $N=15$ ）肝功能不全受试者相比于肝功能正常受试者（ $N=447$ ）AUC 分别增加 13.6% 、 51.2% 和 30.5% ，轻度、中度、重度肝功能不全受试者的

AUC 范围均在肝功能正常受试者 AUC 范围内。肝功能不全患者无需进行剂量调整。

本品用于维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关瘙痒的群体药代动力学分析结果表明，轻度和中重度肝功能不全的维持性血液透析患者相比于肝功能正常的维持性血液透析患者 AUC 分别增加 33%和 78%，肝功能不全患者无需进行剂量调整。

性别

群体药代动力学分析结果表明，性别对安瑞克芬的 PK 特征无明显影响。

老年

本品用于腹部手术后疼痛的群体药代动力学分析结果表明，老年人(≥65 岁)相比于非老年人(<65 岁) AUC 增加 38.5%，无需根据年龄进行剂量调整。

本品用于维持性血液透析患者的慢性肾脏疾病相关瘙痒的群体药代动力学分析结果表明，老年人(≥65 岁)相比于非老年人(<65 岁) AUC 增加 4%，无需根据年龄进行剂量调整。

遗传药理学

本品未对基因多态性开展研究。

【临床试验】

腹部腔镜手术术后镇痛：

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究中，ASA 分级 I-II 级、年龄 18-70 岁的择期全身麻醉下行腹部腔镜手术的患者共有 271 例受试者随机入组并至少接受一次研究药物给药，安瑞克芬组 136 例，安慰剂组 135 例。本品给药方式为静脉注射，术后每 8h 给药一次，共给药 3 次。本品给药剂量为 1.0μg/kg，给药时间为 2min。

研究结果显示：在 FAS 分析中，安瑞克芬组和安慰剂组术后首次给药后 0-24h 静息疼痛的时间加权的 SPID (SPID_{0-24h}) 的最小二乘均值分别为-39.1 分*h 和-27.4 分*h，两组最小二乘均值差值及其 95% 置信区间 (CI) 为-11.7 (-17.0, -6.5)。在 FAS 分析中，安瑞克芬组的镇痛持续时间有长于安慰剂组的趋势 (均值：22.0 h vs 20.3 h)；受试者术后镇痛满意度评分 (均值：9.0 分 vs 8.4 分) 及

研究医生术后镇痛满意度评分（均值：8.9 分 vs 7.8 分）有高于安慰剂组的趋势；术后首次给药后 0-24h 内使用补救镇痛药的受试者比例（33.1% vs 46.7%）和补救镇痛药平均累计使用量（均值：2.3 mg vs 2.9 mg）有低于安慰剂组的趋势。PPS 与 FAS 分析结论一致。

表 7 腹腔镜手术术后镇痛的 SPID_{0-24h}（疗效终点）结果-FAS

疗效指标 SPID _{0-24h} (分*h)	安瑞克芬组 (N=136)	安慰剂组 (N=135)
平均值	-39.1	-27.4
较安慰剂组的差值及其 95%置信区间	-11.7 (-17.0, -6.5)	/
较安慰剂组的 P 值	<0.0001	/

腹部手术术后镇痛：

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂/阳性对照的 III 期临床研究中，ASA 分级 I-II 级、年龄 18-70 岁的择期全身麻醉下行腹部手术（包括腹腔镜手术）的患者共 387 例随机入组并至少接受一次研究药物给药，安瑞克芬组 129 例、曲马多组 129 例、安慰剂组 129 例。本品给药方式为静脉注射，术后每 8h 给药一次，共给药 3 次。本品给药剂量为 1.0μg/kg，给药时间为 2min。

研究结果显示：在 FAS 分析中，安瑞克芬组、曲马多组和安慰剂组 SPID_{0-24h} 的最小二乘均值分别为-64.0 分* h、-62.9 分* h、-45.9 分* h。安瑞克芬组与安慰剂组 SPID_{0-24h} 最小二乘均值差值及其 95% CI 为-18.1(-24.4, -11.9) 分* h，曲马多组与安慰剂组 SPID_{0-24h} 最小二乘均值差值及其 95% CI 为-17.0 (-23.2, -10.7) 分* h、安瑞克芬组与曲马多组 SPID_{0-24h} 最小二乘均值差值及其 95% CI 为-1.1(-7.4, 5.1) 分* h。在 FAS 分析中，安瑞克芬组、曲马多组和安慰剂组的镇痛持续时间均值分别为 21.04 h、21.32 h 和 18.18 h；受试者术后镇痛满意度评分均值分别为 8.7 分、8.5 分和 8.2 分，研究医生满意度评分均值分别为 8.6 分、8.4 分和 7.6 分；首次用药后 0-24h 内使用补救镇痛药物受试者比例分别为 40.3%、35.7% 和 71.3%，0-24h 补救镇痛药平均累计使用量分别为 29.8mg、29.3mg 和 61.6mg。

表 8 腹部手术术后镇痛的 SPID_{0-24h}（疗效终点）结果-FAS

疗效指标 SPID _{0-24h} (分*h)	安瑞克芬组 (N=129)	曲马多组 (N=129)	安慰剂组 (N=129)
平均值	-64.0	-62.9	-45.9

较安慰剂组的差值及其 95% 置信区间	-18.1 (-24.4, -11.9)	-17.0 (-23.2, -10.7)	/
较安慰剂组的 P 值	<0.0001	<0.0001	/
较曲马多组的差值及其 95% 置信区间	-1.1 (-7.4, 5.1)	/	/
较曲马多组的 P 值*	0.0001	/	/

非劣效界值为-11.03 分^h

成人维持性血液透析的慢性肾脏疾病相关中重度瘙痒

一项评价 HSK21542 注射液用于维持性血液透析患者的慢性肾脏疾病相关的中重度瘙痒的有效性及安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，入组年龄 ≥18 周岁，每周 3 次规律血液透析（含血液透析滤过）且至少持续 3 个月，并且给药前 6 个月内在不同的透析日中至少有两次单室尿素清除指数（sp Kt/V）≥1.2，或至少有两次尿素下降率（URR）≥65%，或有一次 sp Kt/V ≥1.2 且有一次 URR ≥65% 的终末期肾病患者，同时满足 NRS 瘙痒强度评分 >5 分的中重度瘙痒患者。

研究分为两个阶段。第一阶段为确证性研究阶段，以安慰剂为对照，受试者 1:1 随机至 HSK21542 组和安慰剂组，0.3 μg/kg、1 周 3 次、于每次血液透析结束后静脉回路给药，连续给药 12 周。主要终点为比较本品与安慰剂之间第 12 周时每日最严重瘙痒强度数字评分 NRS（WI-NRS）的周平均值较基线改善 ≥4 分的受试者比例。结果显示：本品和安慰剂组第 12 周 WI-NRS 周平均值较基线改善 ≥4 分的受试者的比例及其 95%CI 分别为：37.2%(31.253%, 43.169%)，安慰剂组为 15.0% (10.631%, 19.354%)，两组率差及率差的 95%CI 为 22.2% (14.872%, 29.565%)。HSK21542 组第 12 周 WI-NRS 周平均值较基线改善 ≥4 分的受试者比例高于安慰剂组，且存在显著的统计学差异（图 1）。

第二阶段是开放阶段。完成 12 周双盲治疗期研究并且未发生重大安全性问题的受试者可自愿进入为期 40 周的开放治疗期，在开放治疗期，所有受试者均接受 HSK21542 注射液的治疗。443 例（89.1%）受试者参加开放治疗期。试验结果显示：第 52 周 5-D 总分较基线变化均值（标准差）为-7.7 (3.27)。说明连续使用 HSK21542 注射液可持续缓解受试者瘙痒（图 2）。

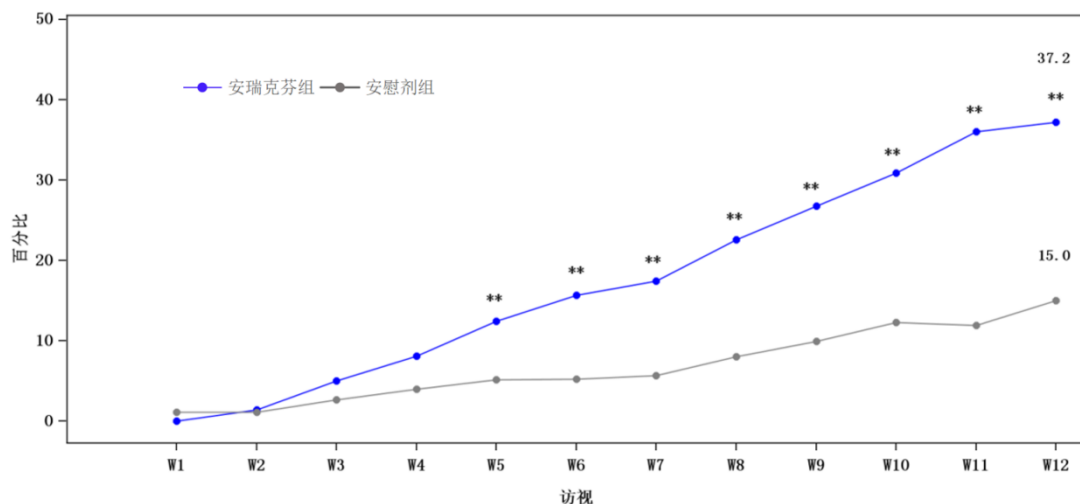


图1 每周 WI-NRS 较基线改善≥4分的受试者比例

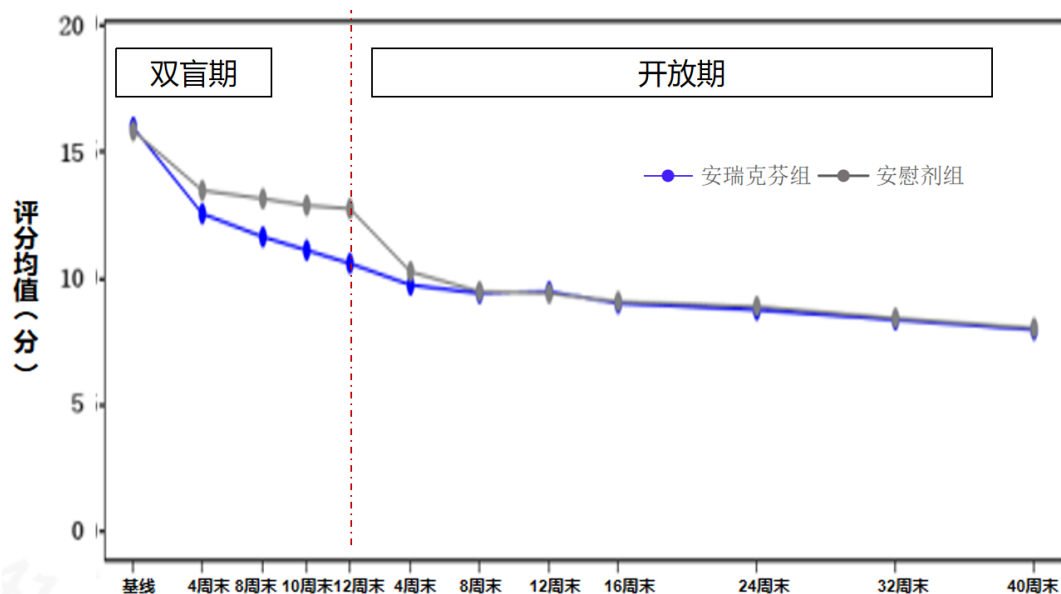


图2 各时间点 5-D 瘙痒量表总分较基线的变化

【药理毒理】

药理作用

本品为一种选择性 κ 阿片受体 (KOR) 激动剂。

毒理研究

遗传毒性

本品 Ames 试验、体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 4 周至交配结束、

雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天静脉注射本品 1、3、10 mg/kg/天, ≥ 1 mg/kg/天剂量下可见雌鼠性周期天数延长、交配成功天数延长、性周期紊乱(主要表现为发情期和/或发情间期延长)发生率升高, 未见对雄性生育力和早期胚胎发育的不良影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠于器官发生期(妊娠第 6~17 天)静脉注射本品 0.2、1、4 mg/kg/天[以 AUC 计, 约为最大推荐剂量(MRHD) 1 μ g/kg 的 19、82、358 倍], 4 mg/kg/天剂量下可见胸椎椎体骨化不全发生率升高, 胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 1mg/kg/天。妊娠兔于器官发生期(妊娠第 7~19 天)静脉注射本品 0.3、1、2 μ g/kg/天(以 AUC 计, 约为 MRHD 的 0.1、0.3、0.8 倍), 2 μ g/kg/天剂量下可见子宫重量有降低趋势、总丢失率和有吸收胎孕兔百分率有升高趋势。

大鼠围产期毒性试验中, 雌性大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天静脉注射本品 0.2、1、4 mg/kg/天(以 AUC 计, 约为 MRHD 的 17、59、250 倍), 未见母体毒性和子代发育毒性。本品可透过大鼠血乳屏障进入乳汁。

致癌性

大鼠每天 1 次连续两年皮下注射本品 0.1、0.5、2.5 mg/kg/天(以 AUC 计, 雄鼠暴露量约为 MRHD 的 16、107、1609 倍, 雌鼠约为 10、60、425 倍), RasH2 转基因小鼠每天 1 次连续 6 个月皮下注射本品 0.4、2、10 mg/kg/天(以 AUC 计, 雄鼠暴露量约为 MRHD 的 31、142、669 倍, 雌鼠约为 23、112、593 倍), 均未见致癌性。

【贮藏】

密闭, 不超过 25 $^{\circ}$ C 保存。

【包装】

中硼硅玻璃安瓿, 4 支/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

YBH08362025

【批准文号】

国药准字 H20250014

【上市许可持有人】

名称：海思科医药集团股份有限公司

注册地址：西藏山南市泽当镇三湘大道 17 号

邮政编码：856000

电话号码：028-67250636

网址：<http://www.haisco.com>

药物警戒热线电话：400-888-7653

【生产企业】

企业名称：辽宁海思科制药有限公司

生产地址：辽宁省兴城市曹庄工业园区

邮政编码：125107

电话号码：0429-5693818

传真号码：0429-5693818

网址：<http://www.haisco.com>