

附件 1

中药新药用于紧张型头痛的临床疗效评价

技术指导原则

(征求意见稿)

2023年9月

目 录

一、概述	1
二、基于“三结合”理念的研发整体考虑	2
（一）中医药理论	2
（二）人用经验	3
（三）临床试验	4
三、预防性治疗的临床研究设计需关注的问题	4
（一）研究设计和对照选择	5
（二）受试者选择	5
（三）疗程与观测时点设计	7
（四）有效性评价	7
（五）安全性评价	9
（六）合并用药及治疗	9
（七）质量控制	10
四、与监管机构的沟通	11

1 中药新药用于紧张型头痛的临床疗效评价

2 技术指导原则

3 一、概述

4 紧张型头痛（tension-type headache, TTH）是原发性头
5 痛最常见的类型之一，典型特征为双侧轻中度压迫样或紧箍
6 样头痛，部分患者伴有颅周压痛，日常活动后不加重，其发
7 病机制不明，多由长期焦虑、抑郁、紧张、疲劳、不良姿势
8 等因素引起。国际头痛分类-第三版（International
9 Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3）将
10 紧张型头痛分为偶发性、频发性、慢性以及很可能的紧张型
11 头痛等4类，其中频发性和慢性紧张型头痛可严重影响生活
12 质量。该病呈反复发作，随着发作频率增加，常合并焦虑、
13 抑郁等心理障碍。

14 紧张型头痛一般归属于中医内伤头痛的范畴。中医药对
15 紧张型头痛的治疗，在减少发作频率、减轻疼痛程度、改善
16 中医证候相关的其他症状或状态（如：焦虑、抑郁、失眠）
17 等方面，具有治疗作用和独特优势。

18 紧张型头痛临床治疗主要分为两大类，一类定位快速止
19 痛，以快速缓解疼痛为目的；另一类定位预防性治疗，以减
20 少头痛发作频率为主要目的。基于中药新药研发“源于临床，
21

22 回归临床”的特点，结合现阶段中药治疗紧张型头痛以预防
23 性治疗为主的临床实践情况，本指导原则将重点阐述中药新
24 药用于紧张型头痛预防性治疗的临床研究技术要求。

25 本技术指导原则旨在“中医药理论、人用经验和临床试验
26 相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”）下，
27 为紧张型头痛的中药新药研发思路、方案设计和实施等方面
28 提供指导，在具体的药物研发过程中，应当贯穿以患者为中
29 心的药物研发（PFDD）理念，鼓励应用患者报告结局
30 （PRO/ePRO）等能够体现中医药临床疗效特点的新工具、新
31 方法。本指导原则的技术要求是基于中药临床治疗的总体认
32 识而提出的，在具体品种的研发过程中，还需结合品种的中
33 医药理论、人用经验情况进行有针对性的研究设计，以体现
34 治疗优势和特点。

35 二、基于“三结合”理念的研发整体考虑

36 中医临床实践是中药研发的重要环节，鼓励申请人在临
37 床实践过程中，不断发现、探索、总结品种处方用于紧张型
38 头痛的疗效特点和临床应用优势，拟定功能主治和临床定位。
39 研发过程中，鼓励申请人持续分析、评估已有中医药理论和
40 人用经验资料对拟定功能主治的有效性和安全性的支持情
41 况。

42 （一）中医药理论

43 在用于紧张型头痛的中药新药研发过程中，中医药理论
44 有重要的指导作用。头痛病位在头，但与肝、脾、肾三脏及
45 气、血、经络有密切关系。紧张型头痛的不同病因下，证候
46 的表现和病机特点不同，在疾病诊断的同时，中医证候分型
47 能最大程度地保证纳入患者的同质性，体现中医辨证论治的
48 特点。目前暂无较为公认的针对紧张型头痛的中医证候及辨
49 证分型，临床研究多参考“头风病”或“内伤头痛”进行辨
50 证，鼓励研究者根据处方组成特点，结合临床实践经验，确
51 定合适的中医证候，保持“理法方药”的一致性。

52 (二) 人用经验

53 用于注册申请的人用经验，应当确立适用人群的治则治
54 法并固定中药处方，在中医临床实践中，通过预先的研究设
55 计，合理利用中医临床诊疗实践过程产生的信息，形成高质
56 量的人用经验，研发的具体策略和路径可参照《基于人用经
57 验的中药复方制剂新药临床研究指导原则（试行）》。

58 在获取人用经验数据的过程中，需要关注以下问题：

59 重要指标：应当根据中医药理论提示，尽量收集重要的
60 基线数据、可以体现中药治疗优势的有效性指标、药物的起
61 效时间、用药疗程等信息。

62 鉴别诊断：紧张型头痛和其他类型头痛易于混淆，应当
63 做好不同类型头痛的鉴别诊断。

64 数据质量：紧张型头痛的疼痛发作情况无法完全依靠信
65 息量较少的门诊病历记录，除了门诊病历记录外，还需要采
66 用头痛日志的形式记录，以保证数据的完整性。为保障数据
67 收集的质量，提高患者的依从性，应当采取相应的质量控制
68 措施，包括头痛日志的设计（含内容设计和系统设计）、患者
69 的宣教、数据管理计划制定、SOP 制定和实施等。

70 样本量：因预防给药的周期较长，患者脱落率高和数据
71 完整度差的情形可能较为常见，在样本量估计时需充分考虑
72 这些因素的影响。

73 （三）临床试验

74 需关注中医药理论和人用经验对方案设计的支持作用。
75 根据中药新药预期的有效性、安全性特点明确适宜的临床定
76 位和纳入人群，如疾病分型的选择、头痛发作频率、病情严
77 重程度、头痛部位和性质、合并其他类型头痛情况等受试者
78 特征，合理制定临床试验方案，以验证中药新药的有效性与
79 安全性。

80 以上为“三结合”理念下紧张型头痛中药新药研发的一
81 般思路，对于无中医药理论和/或人用经验支持的中药新药，
82 可采用药物研发的常规路径，其临床试验方案也可参照本技
83 术指导原则进行设计。

84 三、预防性治疗的临床研究设计需关注的问题

85 (一) 研究设计和对照选择

86 应当采用随机、双盲、平行对照的试验设计，预防性治
87 疗的临床试验推荐使用安慰剂对照。

88 (二) 受试者选择

89 1. 诊断标准、疾病分型及证候分型

90 应当采用现行公认的紧张型头痛诊断标准。因紧张型头
91 痛不同分型在发病机制、病情严重程度以及伴随治疗等方面
92 存在较大的差异，药物研发时应当考虑上述差异对试验方案
93 设计和试验结果的影响。

94 偶发性紧张型头痛对患者的健康和功能几乎没有影响，
95 通常非药物治疗即可缓解，故一般不建议纳入此类人群开展
96 新药研究。针对预防性治疗的紧张型头痛多选择频发性或慢
97 性人群开展研究，但两者在头痛发作频次、病情严重程度、
98 观测时点等方面存在差异，若拟同时观察频发性和慢性紧张
99 型头痛的患者，建议分别开展试验，或将其作为分层随机因
100 素。

101 中医证候的诊断应当尽量选用有一定研究基础的诊断
102 标准或量表，并关注证候分型诊断和评价的不同。

103 2. 头痛持续时间及发作频率

104 每次头痛发作在未给予任何干预措施的情况下，持续
105 时间应当 ≥ 30 分钟，头痛发作频率每 4 周应当 ≥ 3 天（慢性

106 紧张型头痛每 4 周应当 ≥ 15 天)。

107 3.病程及基线观察期

108 由于紧张型头痛的诊断缺乏客观指标，为保证诊断的准
109 确性，最初诊断紧张型头痛时间至少应当在入组前 12 个月，
110 以排除继发性头痛或与紧张型头痛类似的其它头痛。为了确
111 认患者符合入组标准以及患者发作的特征和频率，应当在基
112 线期回顾并收集至少近 3 个月头痛发作情况，并进行为期 1
113 个月的前瞻性基线数据采集，基线期推荐使用头痛日志记录
114 头痛发作情况，包括每次发作的起止时间、疼痛程度、疼痛
115 部位、疼痛性质、是否具有伴发症状等情况。

116 4.发病年龄

117 紧张型头痛首次发病年龄一般不超过 50 岁，50 岁以上
118 患者头痛发作很可能由其他潜在疾病所致，故建议入组患者
119 最初诊断为紧张型头痛的年龄应当不超过 50 岁。

120 5.合并其他类型头痛

121 对于同时存在其他类型头痛的患者，如果可正确区分紧
122 张型头痛和其他类型头痛，这类患者也可纳入临床研究，但
123 需限定其它类型头痛发作的频率，如不宜高于每 4 周 1 次。

124 6.排除人群

125 应当排除其他类型头痛，如偏头痛、颈源性头痛、药物
126 过度使用性头痛、归因于“鼻窦炎”的头痛以及颅内外感染、

127 器质性病变所导致的头痛患者等。建议排除存在中、重度焦
128 虑、抑郁的患者，以避免精神心理疾病存在的躯体化症状对
129 准确诊断的影响。应当排除需要治疗的精神类疾病、认知障
130 碍、其他严重慢性疼痛、严重原发性疾病患者。排除镇静/止
131 痛药物依赖者、过敏体质者以及妊娠或哺乳期妇女。

132 (三) 疗程与观测时点设计

133 疗程应当根据研发目的和处方特点，结合前期人用经验
134 进行设计，疗程一般不少于 12 周。治疗期间至少每 4 周访
135 视 1 次。

136 根据研究目的，治疗结束后一般至少随访 4 周，以评估
137 其远期疗效的稳定性以及潜在的安全性风险。

138 (四) 有效性评价

139 1. 主要疗效指标

140 应当评估每 4 周头痛天数较基线的变化情况，并以最后
141 4 周头痛天数较基线的变化作为主要疗效指标。研究者可基
142 于患者的头痛日志，获取头痛天数的数据。

143 头痛日应当明确定义，一般认为受试者经历至少 1 次符
144 合诊断标准的紧张型头痛，持续时间至少 30 分钟；或进行急
145 性止痛治疗的当天，无论疼痛的持续时间如何，均被认为是
146 1 个头痛日。

147 2. 次要疗效指标

148 (1) 应答率

149 应答率是指，主要疗效指标较基线水平至少改善 50%以
150 上患者的比例。应答率作为评价人群获益的指标，是评价药
151 物疗效的支持性依据，建议作为关键的次要疗效指标。

152 (2) 头痛强度

153 头痛强度通常用量表评估，建议采用 4 分量表（0 为无
154 头痛、1 为轻度头痛、2 为中度头痛、3 为剧烈头痛）、视觉
155 模拟量表（visual analogue scale, VAS）、数字评估量表
156 （numerical rating scale, NRS）等进行测量。

157 (3) 头痛持续时间

158 头痛持续时间通常来源于患者记录的头痛日志，用于定
159 义头痛日和计算头痛曲线下面积（AUC），应当评估每次头痛
160 发作的平均持续时间较基线的变化。

161 (4) 头痛曲线下面积（AUC）

162 头痛曲线下面积的计算方式，推荐采用观测期内每日记
163 录的头痛持续时间 × 头痛强度总和。

164 (5) 中医证候疗效

165 可采用中医证候评价量表评估中医证候的变化情况。评
166 价中医证候变化的中医证候量表应当能够反映疾病特点和
167 证候动态变化特征。中医证候疗效可以采用减分率按二分类
168 资料进行统计比较分析。

169 (6) 应急止痛药的使用

170 受试者使用急性/补救药物治疗急性头痛的天数较基线
171 的变化。

172 (7) 患者报告结局

173 紧张型头痛临床研究主要疗效指标通常由患者报告，其
174 它的 PRO 工具也可以作为次要疗效指标。研发者可基于中
175 医药治疗紧张型头痛的特点及前期的人用经验，充分挖掘中
176 药在改善其他症状或状态（如：焦虑、抑郁、失眠）等方面
177 的优势。

178 (五) 安全性评价

179 建议结合处方特点，评估长疗程用药的安全性。例如，
180 处方含有活血化瘀类或具有止痛功效的药物时，需要结合用
181 量和配伍，具体分析长疗程用药的出血或成瘾风险。

182 需要关注的是，对于紧张型头痛的预防性治疗，不良事
183 件往往发生在药物产生疗效之前，并可能导致治疗的终止。
184 因此，应当重视不良事件与药物关系的评估，特别是导致治
185 疗终止的不良事件。

186 (六) 合并用药及治疗

187 临床研究期间应当禁止使用紧张型头痛预防治疗的药
188 物、具有类似治疗功效的中药汤剂或制剂，以及针灸、推拿
189 按摩等具有缓解疼痛作用的治疗方法。

190 可允许使用应急止痛药物，但应当在临床试验方案预先
191 说明应急止痛药物的使用情形和用药方法，包括服用药物的
192 类别、用药时间、剂量、次数等；并预先规定服用应急止痛
193 药后针对有效性评价影响的统计分析方法。

194 (七) 质量控制

195 良好设计的头痛日志有利于保证全面收集用于有效性
196 评价的关键信息，应当在方案中制定详细的质量控制措施，
197 至少需记录：每天是否有头痛发作，每次头痛发作的起止时
198 间、强度，是否服用应急止痛药物（药物名称、用药时间、
199 剂量、次数），不良事件（发生时间、持续时间、次数、严重
200 程度等以及开放性记录）。基线期用于诊断的头痛日志，还应
201 当记录每次头痛发作的部位、性质、伴随症状、日常活动是
202 否加重头痛等，以保证为鉴别诊断提供有关头痛发作特征的
203 充分依据。

204 鼓励使用带有时间戳功能的电子日志，并限定受试者提
205 交数据以及研究者审阅的时间，以避免因时间间隔过长导致
206 产生回忆偏倚，同时也应当尽量避免患者因操作负担过重或
207 过于复杂而使患者填写电子日志的依从性降低，数据质量下
208 降。

209 对于头痛日志的记录方法，应当在患者入组时通过讲解、
210 发放手册、视频演示等多途径做好宣教，确保患者能够准确

211 理解和记录头痛日志，并保证相关信息的真实、准确和及时。
212 对于头痛发作天数、发作次数的计算方法，以及试验期间禁
213 止使用的药物清单等，方案应当预先作出明确规定，并在临
214 床试验实施前做好研究者培训和一致性评价。

215 **四、与监管机构的沟通**

216 鼓励申请人在研发关键节点，针对品种研发存在的关键
217 技术问题，按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》
218 《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则
219 （试行）》，与监管机构进行沟通交流。