

中药新药用于紧张型头痛的临床疗效评价 技术指导原则（试行）

一、概述

紧张型头痛是原发性头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样头痛，部分患者伴有颅周压痛，日常活动后不加重。国际头痛分类-第三版将紧张型头痛分为偶发性、频发性、慢性以及很可能的紧张型头痛 4 类，其中频发性和慢性紧张型头痛反复发作，严重影响生活质量。紧张型头痛临床治疗主要分为两大类，一类定位于急性期治疗，以快速缓解疼痛为目的；另一类定位于预防性治疗，以减少头痛发作频率为主要目的。

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

基于中药新药研发“源于临床，回归临床”的特点，本技术指导原则旨在“中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”）下，为用于紧张型头痛的中药新药研发提供指导，在具体的药物研

发过程中，应当贯穿以患者为中心的药物治疗理念，鼓励应用患者报告结局等能够体现中医药临床疗效特点的新工具、新方法。本技术指导原则的技术要求是基于中药临床治疗的总体认识而提出的，在具体品种的研发过程中，还需结合品种的中医药理论、人用经验情况进行有针对性的研究设计，以体现治疗优势和特点。

二、基于“三结合”理念的研发整体考虑

中医临床实践是中药研发的重要环节，鼓励申请人在临床实践过程中，不断发现、探索、总结品种处方用于紧张型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。研发过程中，鼓励申请人持续分析、评估已有中医药理论和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况。

（一）中医药理论

在用于紧张型头痛的中药新药研发过程中，中医药理论有重要的指导作用。头痛病位在头，但与肝、脾、肾三脏及气、血、经络有密切关系。紧张型头痛的不同病因下，证候的表现和病机特点不同，在疾病诊断的同时，中医证候分型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证分型，临床研究多参考“内伤头痛”进行辨证，鼓励研究

者根据处方组成特点，结合临床实践经验，确定合适的中医证候，保持“理法方药”的一致性。

（二）人用经验

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

在获取人用经验数据的过程中，需要关注以下问题：

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

鉴别诊断：紧张型头痛和其他类型头痛易于混淆，应当做好头痛的鉴别诊断。

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

样本量：因预防性治疗的周期较长，患者脱落率高和数

据完整度差的情形可能较为常见，应当保证经数据治理后有足够的样本量。

（三）临床试验

需关注中医药理论和人用经验对方案设计的支持作用。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位和纳入人群，如疾病分型的选择、头痛发作频率、病情严重程度、头痛部位和性质、合并其他类型头痛情况等受试者特征，合理制定临床试验方案，以验证中药新药的有效性与安全性。

以上为“三结合”理念下紧张型头痛中药新药研发的一般思路，对于无中医药理论和/或人用经验支持的中药新药，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术指导原则进行设计。

三、预防性治疗的临床研究设计需关注的问题

（一）研究设计和对照选择

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

（二）受试者选择

1. 诊断标准、疾病分型及证候分型

应当采用现行公认的紧张型头痛诊断标准。因紧张型头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

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设计和试验结果的影响。

偶发性紧张型头痛对患者的健康和功能几乎没有影响，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性人群开展研究，但两者在头痛发作频率、病情严重程度、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型头痛的患者，原则上应当分别开展试验。

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

2.头痛持续时间及发作频率

每次头痛发作在未给予任何干预措施的情况下，持续时间应当 ≥ 30 分钟，头痛发作频率每4周应当 ≥ 3 个头痛日(慢性紧张型头痛每4周应当 ≥ 15 个头痛日)。

3.病程及基线观测期

由于紧张型头痛的诊断缺乏客观指标，为保证诊断的准确性，最初诊断紧张型头痛时间至少应当在入组前12个月，以排除继发性头痛或与紧张型头痛类似的其他头痛。为了确认患者符合入组标准以及患者发作的特征和频率，应当在基线期回顾并收集至少近3个月头痛发作及药物治疗情况，并进行为期1个月的前瞻性基线数据采集(导入期)，推荐使用

头痛日志记录头痛发作情况，包括每次发作的起止时间、疼痛程度、疼痛部位、疼痛性质、是否具有伴发症状等情况。

4.发病年龄

紧张型头痛首次发病年龄一般不超过 50 岁，50 岁以上患者头痛发作很可能由其他潜在疾病所致，故入组患者最初诊断为紧张型头痛的年龄原则上不超过 50 岁。

5.合并其他类型头痛

原则上应当排除同时存在其他类型头痛的患者，如偏头痛、丛集性头痛、新发每日持续头痛、药物过度使用性头痛、颈源性头痛、高血压引起的头痛、归因于“鼻窦炎”的头痛、枕神经痛以及颅内感染、器质性病变所导致的头痛等。鉴于紧张型头痛合并偏头痛的情况较为多见，如果患者可正确区分紧张型头痛和偏头痛，中医证候分型一致的情况下，这类患者也可纳入临床研究，但需限定偏头痛发作的频率，如不宜高于每 4 周 1 次，并分析其对疗效的影响。

6.其他排除人群

一般需排除存在中、重度焦虑、抑郁的患者，以避免精神心理疾病存在的躯体症状对准确诊断的影响。排除需要治疗的精神类疾病、认知障碍、其他严重慢性疼痛、严重原发性疾病等患者。排除镇静/止痛药物依赖者、过敏体质者以及妊娠或哺乳期妇女。

如患者在导入期之前的 3 个月内，为了降低紧张型头痛发作频率而开始使用或更改伴随用药的患者，原则上应当予以排除。如入组了该部分患者，应分析对于有效性评价的影响。

（三）疗程与观测时点设计

一般需设置至少 1 个月导入期。

频发性紧张型头痛的疗程一般为 8-12 周，慢性紧张型头痛的疗程一般不少于 6 个月。具有中医药理论、人用经验支持的中药新药，疗程的设计应当结合处方特点和前期人用经验来确定。

应当至少每 4 周进行 1 次访视。根据研究目的，治疗结束后一般至少随访 4 周，以评估其远期疗效的稳定性以及潜在的安全性风险。

（四）有效性评价

1. 主要疗效指标

应当评估每 4 周头痛日较基线的变化情况，并以观测期内最后 4 周头痛日较基线的变化作为主要疗效指标。研究者可基于患者的头痛日志，获取头痛日的数据。

头痛日应当明确定义，一般认为 1 个自然日内受试者经历至少 1 次符合诊断标准的紧张型头痛，持续时间至少 30 分钟；或进行急性止痛治疗的当天，无论疼痛的持续时间如何，

均被认为是 1 个头痛日。

2.次要疗效指标

(1) 应答率

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

(2) 头痛强度

头痛强度通常用量表评估，建议采用 4 分量表（0 为无头痛、1 为轻度头痛、2 为中度头痛、3 为剧烈头痛）、视觉模拟量表（VAS）、数字评估量表（NRS）等进行测量。应当基于 1 个头痛日内最严重一次的疼痛程度，评估每 4 周头痛强度的平均值较基线的变化情况。

(3) 头痛持续时间

头痛持续时间通常来源于患者记录的头痛日志，可用于定义头痛日和计算头痛曲线下面积。应当基于 1 个头痛日内持续最长一次的疼痛时间，评估每 4 周头痛发作的平均持续时间较基线的变化情况。

(4) 头痛曲线下面积

头痛曲线下面积的计算方式，推荐采用观测期内头痛持续时间 × 头痛强度总和。可以考虑基于每次发作或者每周/每 4 周发作的平均情况进行计算，如：头痛持续时间选择每 4

周各头痛日内最严重一次疼痛程度的平均值，头痛强度选择每4周各头痛日内持续最长一次的疼痛时间的平均值。

（5）应急止痛药的使用

受试者使用应急/补救治疗药物的天数、用药量较基线的变化。

（6）其他指标

紧张型头痛临床研究主要疗效指标通常由患者报告，其他的患者报告结局工具也可以作为次要疗效指标。

研发者可基于中医药治疗紧张型头痛的特点及前期的人用经验，充分挖掘中药在改善其他症状/状态（如：焦虑状态、抑郁状态、失眠症状）或者中医证候疗效等方面的优势。

（五）安全性评价

建议结合处方特点，评估长疗程用药的安全性。例如，处方含有活血化瘀类药物时，需要结合用量和配伍，具体分析长疗程用药的出血风险等。

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

（六）合并用药及治疗

在导入期和药物治疗期间，一般需禁止使用紧张型头痛

预防性治疗药物、具有抗焦虑或抗抑郁作用的药物、具有类似治疗功效的中药汤剂或制剂，以及其他可能具有预防作用的治疗方法。

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

所有合并用药及治疗应当予以详细记录。

（七）质量控制

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

鼓励使用带有时间戳功能的电子日志，并限定受试者提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

过于复杂而使患者填写电子日志的依从性降低，数据质量下降。

对于头痛日志的记录方法，应当在患者入组时通过讲解、发放手册、视频演示等多途径做好宣教，确保患者能够准确理解和记录头痛日志，并保证相关信息的真实、准确和及时。

对于头痛发作天数、发作次数、发作持续时间的计算方法（尤其是针对可能出现的“疼痛持续至第2个自然日”等特殊情形），以及试验期间禁止使用的药物清单等，方案应当预先作出明确规定，并在临床试验实施前做好研究者培训和一致性评价。

四、急性期治疗的临床研究需关注的问题

中医古籍中有采用鼻腔局部给药快速治疗头痛的文献记载，目前用于紧张型头痛急性期治疗的中药研发不常见，如拟研发该定位下的新药，鼓励研究者基于临床实践特点以及快速缓解疼痛的目的合理设计临床试验方案。

与预防性治疗的定位相比较，急性期治疗的临床研究在试验流程和观测时点的安排、疗效评价等方面存在较大差异。急性期治疗的临床研究一般在患者入组后下一次头痛发作时立即给药。在一定观察期内，设置尽可能多的观测时点，观察药物疗效特点。主要疗效指标通常可选择使用研究药物后一定时间内无头痛患者的比例，可根据药物特点，考虑将

头痛持续时间、头痛缓解时间、不同时间点的无头痛患者的比例、持续无头痛患者比例、头痛复发情况、应急治疗药物使用情况等作为次要疗效指标。

五、与监管机构的沟通

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