

神经病理性疼痛治疗药物临床试验
技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年09月

目 录

一、概述	1
二、研发策略及试验设计的基本原则	2
三、III 期试验的关键设计要素	3
(一) 试验总体设计	3
(二) 受试者入排标准	4
(三) 疗效指标与评估方法	5
(四) 安全性指标与药物暴露要求	7
四、临床研究中的其他关注点	8
(一) 试验数据外推	8
(二) 阳性药对照设计	8
(三) 观察快速起效作用	9
(四) 老年人群试验	9
(五) 儿童试验	10
(六) 起草药品说明书	10
五、参考文献	12
附录	14

1 一、概述

2 神经病理性疼痛（NP）是损伤或疾病影响到躯体感觉神
3 经系统所引起的一种慢性疼痛，其表现类型包括烧灼痛、放
4 射痛、刺痛、电击样痛等，伴随感觉迟钝或痛觉过敏等。情
5 绪变化、睡眠障碍、疲乏等也是神经病理性疼痛常见伴发症
6 状，对患者社会功能造成不利影响。

7 基于损伤或疾病的解剖位置，神经病理性疼痛可分为周
8 围神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛。周围神经病理性
9 疼痛较为常见，包括带状疱疹后神经痛（PHN）、糖尿病性
10 周围神经病理性疼痛（DPNP）、三叉神经痛、化疗诱发的周
11 围神经病变（CIPN）、术后或创伤后神经病理性疼痛等。中
12 枢神经病理性疼痛通常包括脊髓损伤后神经痛、卒中后神经
13 痛、帕金森病相关的中枢性疼痛等。

14 神经病理性疼痛的治疗涉及控制病因及缓解疼痛。钙离
15 子通道药物（例如，加巴喷丁、普瑞巴林、苯磺酸美洛加巴
16 林、苯磺酸克利加巴林）和钠离子通道药物（例如，卡马西
17 平）常用于神经病理性疼痛的治疗。

18 本指导原则重点针对神经病理性疼痛治疗药物 III 期试
19 验的关键设计要素提出相关考虑（并未包含试验方案的全部
20 设计要素），同时提出临床研究中的其他关注点，旨在规范
21 此类药物的临床试验设计，提高研发的质量与效率。

22 对于创新药物临床试验需要遵从的一般原则在本指导

23 原则中不再赘述。应用本指导原则时，请同时参考药物临床
24 试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会
25 （ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

26 本指导原则内容仅代表药品技术审评机构当前观点，随
27 着疾病认识的深入和药物研发的进展，相关内容需持续完善。
28 参考本指导原则制定研发策略或进行试验设计并不能替代
29 在临床研究各关键节点与药审中心的沟通交流，对于本指导
30 原则未能覆盖的内容及可能存在的局限性，鼓励申请人与药
31 审中心积极沟通，达成共识。

32 二、研发策略及试验设计的基本原则

33 药物研发贯彻以临床需求为导向的理念，把为患者提供
34 更优（更有效、更安全、更便利）治疗选择作为整体研发目
35 标。研发策略与试验设计始终围绕为药品说明书提供所需信
36 息这一目的，试验数据将以药品说明书为载体成为医生处方
37 药物及患者了解和使用药物的重要依据。

38 临床研究是具有内在逻辑性的科学实践过程，基于非临
39 床和既往临床研究积累的知识，在科学问题的引导下，通过
40 研究获得证据，指导后续研发，往复递进。在临床研究阶段，
41 通常从考察药物的人体耐受性及体内吸收代谢过程开始，过
42 渡到对药物治疗效应的探索与确证，进而完成支持药品进入
43 临床应用的获益风险评估。

44 具有可接受的获益风险比是药物获得上市许可的科学

45 标准。由于药物特征、应用目的、创新程度等方面存在差异，
46 不同药物的研发策略及试验设计可能不尽相同，但获得上市
47 许可的科学标准是统一的，即均应满足获益风险评估这一核
48 心目标。

49 药物全生命周期的规划与管理涵盖丰富的目的和任务，
50 涉及不同研发阶段，不仅是药物首次成功上市的关键，也是
51 持续提升药物价值的途径，包括扩展新适应症或特殊人群应
52 用、研发新剂型或途径、优化剂量方案等，以更好的适应临
53 床需求的动态变化，满足患者对药品治疗获益持续提升的期
54 待。在药物上市前研究阶段即开始考虑全生命周期的安排并
55 进行研究证据的储备是可行的，为后续扩展应用范围或满足
56 人群多样性治疗需求提速增效。

57 三、III 期试验的关键设计要素

58 神经病理性疼痛治疗药物 III 期试验的关键设计要素包
59 括以下几个方面（并未包含试验方案的全部设计要素）：

60 （一）试验总体设计

61 III 期试验通常采用随机、双盲、安慰剂对照设计，治疗
62 期至少 12 周。12 周也是疗效指标的首要评估时点。根据研
63 究目的的不同，在 12 周访视完成后，受试者可继续接受盲
64 态试验药物治疗或者通过设置扩展期使总治疗期达到 52 周，
65 以确保足够的暴露量用于评估药物的安全性特征和疗效持
66 久性。

67 药物用于周围神经病理性疼痛和用于中枢神经病理性
68 疼痛的有效性和安全性应分别通过 III 期试验进行确证。针
69 对周围神经病理性疼痛（不包括病因及发病机制存在异质性的
70 的疾病模型），可以在带状疱疹后神经痛（PHN）和糖尿病
71 性周围神经病理性疼痛（DPNP）两个疾病模型上分别开展
72 至少一项 III 期试验，其独立试验结果可以支持各自适应症的
73 的申报，同时，两项试验结果可以共同用于治疗周围神经病
74 理性疼痛的获益风险评估。针对中枢神经病理性疼痛，可以
75 考虑在一项 III 期试验中同时纳入多种不同病因所致中枢神
76 经病理性疼痛的患者，较常被选用的疾病模型是脊髓损伤后
77 神经痛和卒中后神经痛。在药物镇痛机制相对明确，且临床
78 研究证据能够满足治疗周围神经病理性疼痛和中枢神经病
79 理性疼痛获益风险评估标准的情况下，可以考虑扩展适应症
80 至神经病理性疼痛的可能性。

81 **（二）受试者入排标准**

82 建议重点关注 III 期试验受试者入选标准中涉及年龄、
83 疾病诊断与疼痛程度评估的内容。

84 受试者年龄应能满足人群代表性。试验中通常纳入 ≥ 18
85 岁患者，对年龄上限可不做限制。如果考虑对年龄上限加以
86 限制，建议在试验方案中详细说明理由和依据。

87 神经病理性疼痛的诊断主要依据病史、临床症状和体征，
88 受试者应符合原发疾病及所致神经病理性疼痛的相关诊断

89 标准。

90 疼痛程度评估至少包括疼痛持续时间和疼痛强度两个
91 维度。试验中通常纳入疼痛持续时间 ≥ 3 个月，且近期疼痛严
92 重程度和临床治疗没有实质性变化的患者。带状疱疹后神经
93 痛（PHN）的试验可以纳入疼痛持续时间 ≥ 1 个月的患者。试
94 验中通常纳入疼痛强度达到中度至重度严重程度标准的患
95 者，可以通过视觉模拟量表（VAS） $\geq 40\text{mm}$ 或数字评定量表
96 （NRS） ≥ 4 分来筛选。

97 建议重点关注的排除标准包括：使用任何可改变疼痛感
98 知的药物治疗或非药物治疗（例如，抗抑郁或抗焦虑药物、
99 有麻醉/镇静作用的药物、物理或手术镇痛方法、心理治疗）；
100 合并使用可能影响疾病进展的药物（例如，降糖药、抗病毒
101 药物）；可能干扰疼痛评价的神经或精神疾病；处于神经病
102 理性疼痛原发疾病进展或不稳定阶段。与排除标准相关的药
103 物或治疗，如果无法避免使用，应在方案中规定试验期间维
104 持治疗不变且剂量稳定。

105 **（三）疗效指标与评估方法**

106 III期试验中常用的主要疗效指标是每周平均每日疼痛
107 评分（ADPS），并以考察12周末ADPS评分相对于基线的
108 变化值作为III期试验的主要研究目的。ADPS是基于受试者
109 每日疼痛日记中的记录（采用VAS或NRS）计算连续7天
110 每日疼痛评分的均值，均值越高，表明疼痛程度越重。在访

111 视点，ADPS 评分相对于基线的变化值为负值时，表示疼痛
112 程度下降，负值的绝对值越大，表明疼痛程度的下降幅度越
113 大。每日疼痛日记的记录方法通常采用每日晨起服药前回顾
114 过去 24 小时的平均疼痛情况并赋分的方式，产生前 1 天的
115 日疼痛评分。若采用其他记录方法，应在试验方案中予以说
116 明。

117 根据研究与评价目的，选择其他疗效指标及相应的评估
118 方法。针对疼痛程度变化的评估，建议纳入 ADPS 计算的应
119 答率指标（ADPS 评分相对于基线下降 $\geq 30\%$ 和下降 $\geq 50\%$ 的
120 受试者比例）作为次要疗效指标。通常对于患者个体来说，
121 治疗前后 ADPS 评分下降 $\geq 30\%$ 被认可为药物治疗有效，
122 $\geq 50\%$ 被认可为症状明显缓解；考虑到疼痛症状表现的多样性和
123 ADPS 方法的局限性，也建议至少纳入一个多维度疼痛评
124 估量表作为次要疗效指标，例如，简化麦吉尔疼痛问卷
125 （SF-MPQ）、神经病理性疼痛量表（NPS）、神经病理性疼痛
126 症状量表（NPSI）。

127 针对其他伴发的情绪、躯体、社会功能及整体症状缓解
128 程度的评估，主要采用定式或半定式量表进行评定，例如，
129 每周平均每日睡眠干扰评分（ADSIS）、医疗结局研究-睡眠
130 量表（MOS-SS）、医院焦虑抑郁量表（HADS）、生活质量问
131 卷（SF-36）、欧洲五水平五维度健康量表（EQ-5D-5L）、患
132 者总体印象变化（PGIC）。

133 (四) 安全性指标与药物暴露要求

134 III 期试验中需持续监测不良事件，并重点关注药物相关
135 的不良反应及特殊风险。对于神经病理性疼痛治疗药物，如
136 果具有潜在的中枢神经系统效应，应在试验中观察认知功能
137 变化、警觉性、滥用潜力等方面的风险，建议参照《药物非
138 临床依赖性研究技术指导原则》和《药物临床依赖性研究技
139 术指导原则（试行）》进行研究安排，也应特别关注药物对
140 神经病理性疼痛原发疾病可能产生的影响（例如，影响血压
141 或血糖控制）。

142 观察期设置通常包含完整给药期及停药后一段时间。在
143 观察期间设计实施的安全性评估指标可以是一致的，也可以
144 针对不同评估时点增加或减少部分指标，取决于安全性评估
145 目的与内容。

146 根据临床实践及治疗需求，神经病理性疼痛治疗药物的
147 安全性评价需遵从 ICH E1《人群暴露程度：评估非危及生命
148 性疾病长期治疗药物的临床安全性》中药物暴露量和暴露时
149 间的要求。若使用“人/年”标准，应避免纳入大量短期治疗患
150 者（仅为快速累积人/年数据），而导致长期药物暴露不足
151 的问题，漏检重要的迟发不良反应（例如，6 个月后出现的肝
152 毒性）。

153 四、临床研究中的其他关注点

154 (一) 试验数据外推

155 神经病理性疼痛治疗药物研发中，可能涉及剂量探索试
156 验结果的外推。当药物的镇痛机制在不同疾病模型间具有相
157 似性时，可能会选择在一个代表性疾病模型中完成剂量探索
158 试验，试验结果用于支持多个疾病模型的 III 期试验剂量选
159 择与方案设计。以上策略通常适用于镇痛机制相对明确（包
160 括已有同机制药物获得同适应症范围的批准）的药物，并且
161 剂量探索试验数据提示其具有较为清晰的剂量效应关系。

162 已批准用于治疗其他疾病的药物扩展用于神经病理性
163 疼痛适应症时，其在已批准适应症上获得的试验结果通常无
164 法直接用于支持神经病理性疼痛适应症的申报。需要首先考
165 虑在神经病理性疼痛患者上进行剂量探索，或者采用定量药
166 理学或统计学方法（例如，建模模拟、适应性设计等）支持
167 III 期试验剂量选择的合理性。

168 (二) 阳性药对照设计

169 疼痛是带有主观感受性质的状态，个体症状表现差异较
170 大，采用主观评估工具进行个体疼痛感受的评估带来药物剂
171 量方案评价及获益风险评估的复杂性。目前，普瑞巴林治疗
172 神经病理性疼痛的获益风险特征已在临床上获得共识，相应
173 活性成分的药物满足境内与境外可及性，在剂量探索试验中，
174 除了设计安慰剂对照之外，同时纳入普瑞巴林制剂作为阳性

175 药对照（协助判断剂量效应关系及有效剂量范围的参照药）
176 具有合理性，可以提升剂量探索结果的可参考价值。

177 **（三）观察快速起效作用**

178 快速起效是体现神经病理性疼痛治疗药物临床价值的重要
179 重要维度。在已有上市药物可供治疗选择的情况下，实现镇
180 痛效应更强或更快已成为新药研发中明确的治疗定位。剂量
181 探索试验通常具有相对灵活的设计，可以为观察药物的快速
182 起效作用提供有利条件。剂量探索试验的主要疗效指标
183 （ADPS）及主要疗效评估时点（12周）通常与III期试验保
184 持一致，同时，可以在剂量探索试验中，设计给药后短期内的
185 的访视点，例如，第4周和第8周，观察药物的起效时间，
186 并作为III期试验疗效指标访视点设计的参考。

187 **（四）老年人群试验**

188 对于涉及老年患者广泛使用的药物，需要在研发策略及
189 试验设计中对老年患者的用药体验及获益风险评估有所考
190 虑。根据临床实践及治疗需求，神经病理性疼痛治疗药物研
191 发可以参照ICH E7《特殊人群的研究：老年医学》指南要求，
192 允许在包括老年人群的年龄层中开展临床试验。

193 涉及老年人群的试验或者考虑适老化设计时，可以参考
194 《老年人群参与创新药临床试验的关键要素及试验设计要
195 点》《创新药研发中涉及适老化设计时的一般原则及考虑要
196 点》《药品说明书中涉及老年人群用药信息的撰写要点》。

197 (五) 儿童试验

198 神经病理性疼痛在儿童中也有发病，但其病因及发病机
199 制较为复杂，涉及遗传性疾病、生长发育障碍和创伤后疼痛
200 等，也存在着与年龄和性别相关的症状变化。根据目前临床
201 实践，儿童中神经病理性疼痛的治疗主要以原发病控制为主，
202 同时实施疼痛对症治疗（包括心理治疗等干预措施），对于
203 符合持续性慢性疼痛特征的患者，可能涉及给予神经病理性
204 疼痛治疗药物，但多限制在 12 岁及以上青少年人群。

205 目前可供参考的支持儿童应用的研发策略及试验设计要
206 点较为有限，因此，申请人在研发神经病理性疼痛治疗药物
207 时，若考虑进行儿童应用扩展，建议尽早与药审中心进行沟
208 通。

209 (六) 起草药品说明书

210 建议药品说明书中【适应症】根据药物临床试验实际纳
211 入的疾病模型及受试者特征进行起草。采用带状疱疹后神经
212 痛（PHN）和糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）两项
213 试验结果共同支持周围神经病理性疼痛适应症的申报时，
214 【适应症】可以体现该药物用于治疗周围神经病理性疼痛，
215 但需同时写明试验中采用的疾病模型名称。【用法用量】内
216 容应与【适应症】中写明的疾病模型名称相对应，如果不同
217 疾病模型的剂量方案一致，可以合并撰写。

218 药品说明书中【适应症】【用法用量】等条目的内容需要

219 根据试验结果进行判定，以最终审批确认的内容为准。申请
220 人可以在申报上市前的沟通交流中针对药品说明书关键条
221 目内容提出起草意见。

222 五、参考文献

- 223 [1] ICH E1. 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗
224 药物的临床安全性. 1994 年 10 月.
- 225 [2] ICH E7. 特殊人群的研究: 老年医学. 1993 年 6 月.
- 226 [3] 国家药品监督管理局. 《老年人群参与创新药临床试验的
227 关键要素及试验设计要点》. 待发布
- 228 [4] 国家药品监督管理局. 《创新药研发中涉及适老化设计时
229 的一般原则及考虑要点》. 待发布
- 230 [5] 国家药品监督管理局. 《药品说明书中涉及老年人群用药
231 信息的撰写要点》. 待发布
- 232 [6] 樊碧发, 朱谦, 张达颖等. 周围神经病理性疼痛诊疗中国
233 专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(05):321-328.
- 234 [7] 吴大胜, 陶蔚, 朱谦等. 神经病理性疼痛评估与管理中国
235 指南(2024版)[J].中国疼痛医学杂志,2024,30(01):5-14.
- 236 [8] 程志祥, 吕岩, 刘先国等. 中国神经病理性疼痛诊疗指南
237 (2024版)[J].中华疼痛学杂志,2024,20(04):484-508.
- 238 [9] 《中华医学杂志》社皮肤科慢病能力提升项目专家组, 中
239 国医师协会疼痛科医师分会, 国家远程医疗与互联网医
240 学中心皮肤科专委会. 带状疱疹相关性疼痛全程管理专
241 家共识[J].中华皮肤科杂志,2021,54(10):841-846.
- 242 [10] 耿莹, 赵德恒, 杨焕等. 神经病理性疼痛药物的临床研
243 究设计考虑要点[J].中国临床药理学杂

244 志,2014,30(04):366-368.

245 [11] EMA. Guideline on the clinical development of medicinal

246 products intended for the treatment of pain. 2016年12月.

247

缩略语表

缩略语	英文全称	中文全称
ADPS	Average Daily Pain Score	每周平均每日疼痛评分
ADSI	Average Daily Sleep Interference Score	每周平均每日睡眠干扰评分
CIPN	Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy	化疗诱发的周围神经病变
DPNP	Diabetic Peripheral Neuropathic Pain	糖尿病性周围神经病理性疼痛
EQ-5D-5L	European Quality of Life -5 Dimensions 5-Level Questionnaire	欧洲五水平五维度健康量表
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	医院焦虑抑郁量表
ICH	International Council for Harmonisation	国际人用药品注册技术协调会
MOS-SS	Medical Outcomes Study Sleep Scale	医疗结局研究-睡眠量表
NP	Neuropathic Pain	神经病理性疼痛
NPS	Neuropathic Pain Scale	神经病理性疼痛量表
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory	神经病理性疼痛症状量表
NRS	Numerical Rating Scale	数字评定量表
PHN	Postherpetic Neuralgia	带状疱疹后神经痛
PGIC	Patient Global Impression of Change	患者总体印象变化
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey	健康调查简表
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire	简化麦吉尔疼痛问卷
VAS	Visual Analogue Scale	视觉模拟量表