

行业指导原则

偏头痛—

急性治疗药物的开发

指导原则草案

本指南仅供征求意见

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指南草案有效性的通知后60天内提交。以电子形式提交至下述网站<http://www.regulations.gov>，以书面形式提交至下述地址：Division of Dockets Management（HFA-305），Food and Drug Administration，5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852。所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的文件编号。

有关于本文草案的问题，可联系Eric Bastings（301-796-1039）。

美国卫生和人类服务部
食品药品监督管理局
药品评价与研究中心（CDER）

2014年10月

临床/医学

行业指导原则

偏头痛—

急性治疗药物的开发

从以下部门可得到额外的副本:

药品信息资源处沟通办公室

药物评价与研究中心

食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201

Silver Spring, MD 20993-0002

Tel: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714; E-mail: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生和人类服务部

食品药品监督管理局

药品评价与研究中心 (CDER)

2014年10月

临床/医学

目录

I 引言	4
II 背景	5
III 开发项目	5
A 试验人群	5
B 有效性的考虑	6
1 试验设计	6
2 试验人群和入选标准	7
3 剂量的选择	7
4 伴随用药	7
5 疗效终点	8
6 试验流程和评估时间安排	9
7 统计学考虑	9
C 安全性考虑	9
D 其他考虑	10
1 儿科研究	10
2 标签的考虑	11

行业指导原则¹

偏头痛—

急性治疗药物的开发

本草案一经定稿即代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指南不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指南的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指南标题页所列的相应电话号码。

I 引言

该指南的目的是协助申办方临床开发治疗偏头痛的药物，²特别是介绍了 FDA 当前对支持偏头痛急性治疗的整体开发项目和临床试验设计的看法。该指南的草案预期集中于神经病学产品、制药的申办方、学术界和公众之间的连续讨论。³该指南没有讲解适用于减少偏头痛发作频率的药物的研发问题。该问题将在未来的一篇指导文件中单独讲解。

该指南不包含统计学分析或临床试验设计的一般问题讨论。这些议题分别在 ICH 行业指南 *E9 临床试验统计学原则* 和 *E10 临床试验中对照组和相关问题选择* 中讨论。⁴

带格式的：段落间距段前：0.5 行，不调整西文与中文之间的空格

带格式的：段落间距段前：1.5 行

¹该指南由食品药品监督管理局药物评价与研究中心（CDER）的神经病学产品部撰写。

²出于该指南的目的，所有提到的药物包括人用药和治疗性生物制品，除非另有说明。

³除了咨询性的指导文件外，鼓励申办方联系该部门讨论在偏头痛急性治疗药物开发过程中出现的具体问题

⁴我们定期更新指南。为确保您拥有最新版的指南，请查看 FDA 药物指南网页 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

包含不具约束力的建议
草案——非执行版本

包括该指南在内的 FDA 指导文件不会设立法律强制性职责。相反，指南描述了管理部门对一个议题的当前看法，仅作为一种推荐，除非引用了特定的监管或法令要求。在 FDA 指导文件中“应该”一词表示建议或推荐，而不是要求。

II 背景

偏头痛是一种慢性神经血管性疾病，以经常严重头痛反复发作为特征，一般表现出恶心和对光与/声音敏感。成年患者偏头痛发作通常持续 4 到 72 小时。偏头痛通常为单侧跳动性疼痛，体力活动后加重。国际头痛协会（IHS）拟定的标准要求，在至少 5 次发作中结合这些特征中的一部分及其相关症状，来确定偏头痛这一诊断。⁵

偏头痛有两种亚型：无先兆的偏头痛（也称为普通型偏头痛）和有先兆的偏头痛（也称为典型偏头痛）。有先兆的偏头痛通常在头痛出现之前先出现局部神经学症状或者有时两者同时出现。无先兆的偏头痛没有这些局部神经学症状。有些患者可能同时存在两种偏头痛的亚型。

治疗偏头痛的药理学方法包括药物治疗急性偏头痛发作（偏头痛的急性治疗）和药物减少偏头痛发作频率（预防性治疗）。该指导文件讲解了偏头痛急性治疗药的开发项目。

III 开发项目

A 试验人群

健康的成年志愿者或偏头痛患者可在最初的 1 期试验中入选。由于偏头痛患者多数为女性，因此在开发早期入选采取有效避孕措施的育龄期女性很重要。

偏头痛发生率的峰值出现在青春期且在幼儿中不常见，因此需根据儿科研究平等法案对年龄为 6 岁或以上的儿童进行儿科研究。由于申办方须在 2 期会议结束后 60 天内提交儿科研究计划，因此鼓励申办方在开发早期开始讨论儿科临床开发计划。⁶申办方应参考食品药品监督管理局安全与创新法案（FDASIA）修订的儿科研究平等法案。⁷

⁵见 See <http://ihs-classification.org/en/>

带格式的：段落间距段前：0.5 行

带格式的：段落间距段前：0.5 行，
不调整西文与中文之间的空格

带格式的：段落间距段前：0.5 行

带格式的：段落间距段前：0.5 行

B 有效性的考虑

申办方应考虑该适应症的常用疗效标准。通常需要开展两项充分且对照良好的试验来支持批准一种新的分子实体（见提供人用药物和生物制品有效性临床证据的行业指导原则）。对于已经获准用于偏头痛急性治疗的药物，一项充分且对照良好的试验可能足以支持批准新的用药途径或治疗新的子人群（例如，儿科人群）。

1 试验设计

一般而言，有效性试验应采用随机、双盲、安慰剂对照、平行组设计。尽管单剂量水平与安慰剂比较可用于支持一种药物的有效性，但通常优选至少对两个剂量进行研究。除了安慰剂对照之外，也应考虑采用阳性对照（即，批准用于急性治疗偏头痛的药物），从而评估试验的分析敏感性。针对分析敏感性采用阳性对照无法提供大量的证据来支持说明书和推广（labeling and promotion）的比较性说明，除非该试验的设计旨在支持这一目标。

应在方案中规定药物治疗的时间安排。尽管偏头痛专家通常建议在急性偏头痛发作过程中尽可能早地进行药物治疗，但应获得证据来支持该研究药物可以治疗中度或重度偏头痛，因为许多患者很快达到该疼痛水平。因此，在注册试验中，偏头痛患者应在出现中度或重度偏头痛的最早时间使用研究药物。收集充分的有关偏头痛的基线信息（即，头痛的严重程度，是否存在相关症状，单侧或双侧头痛，运动后加重，跳动性或非跳动性）进而能够证明治疗的头痛实际为急性偏头痛，这一点也很重要。除了关键的有效性试验之外，也可在轻度疼痛阶段开展试验评估治疗急性偏头痛后药物的反应，并可在说明书中描述。

⁶见食品药品监督管理局 2012 年安全与创新法案（FDASIA）（国际公法 112-144）修订的联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C Act）；21 U.S.C. 355B）儿科研究平等法案（Public Law 108-155；section 505B(e)(2)(A)）。
⁷ 见 FDASIA（国际公法 112-144）修订的儿科研究平等法案（Public Law 108-155；FD&C Act 的 505B 部分；21U.S.C. 355B）

（http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=108_cong_public_laws&docid=f:publ155.108）。儿科研究平等法案经食品药品监督管理局 2007 年修订法案（FDAAA）标题 IV 儿科研究平等法案（2007）修订

（<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentsToTheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>） and FDASIA <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>）

通常，有效性试验应评估单剂量研究药物治疗单次急性发作的有效性。为了评估再次给药（例如，偏头痛症状复发或缓解不完全的情况）的安全性与其有效性，患者应再次被随机到研究药物组或对照组。应谨慎选择再次给药之前的间隔，并考虑到药物的药代动力学。

2 试验人群和入选标准

根据确定的 HIS 标准，临床试验中入选的患者应被诊断为有或无先兆的偏头痛。偏头痛初次诊断之时的年龄应小于 50 岁，从而减少入选患者同时存在其他诊断的机会。距离首次诊断的时间至少为 1 年。对于同时存在其他类型头痛的患者（例如，紧张型头痛），如果患者可区别其他头痛和偏头痛，则这类患者也可入选试验。也可允许使用用于减少偏头痛发作频率的伴随治疗，前提条件是该治疗在患者入选于试验之前已稳定至少 3 个月。如果试验人群包括采用和未采用减少偏头痛发作频率的伴随治疗，则应按采用/未采用这类伴随治疗进行随机分层。

3 剂量的选择

第一项对照试验应对一个剂量范围进行探索，从而描述量效关系并为最终有效性试验提供剂量选择的依据。应收集高于和低于看似最佳剂量时的部分数据，并努力确定可提供理想治疗效果的最低剂量。在任何可行的情况下获取有关患者的药物血浆水平数据是合理的。基于具体的患者特征（例如，体重，肾功能），确定血浆浓度（暴露）-反应关系可有助于支持给药建议。

4 伴随用药

在早期试验开展期间并直到充分了解了药物的代谢，应避免使用伴随用药。假定预期没有重要的药物间相互作用，可在试验后期使用减少偏头痛发作频率的伴随用药。如果停用偏头痛的预防性治疗药，则应在进入试验之前至少 1 个月完全停药。

患者在使用研究药物治疗之前至少 24 小时避免使用任何止痛药或其他急性偏头痛治疗药，从而减少混淆因素，这一点很重要。必须允许使用急救药物，但应鼓励患者在初次治疗之后且使用急性药物之前至少等待 2 小时。急救药物可包括患者常用的急性偏头痛治疗药，除非该药与研究药物之间存在不利的相互影响（例如，应在研究性 5-HT₁激动剂或血管活性药治疗的 24 小时内避免使用麦角类生物碱或 5-HT₁激动剂）。

5 疗效终点

由于偏头痛是一种除了头痛之外还伴随着其他一些症状（即恶心，畏光，声音恐怖）的复杂疾病，因此仅对头痛产生药物效应被认为不足以获批治疗急性偏头痛。在过去的 20 年中，偏头痛急性治疗药物的批准包括证明对 4 个复合型终点的作用：疼痛，恶心，畏光和声音恐怖。近来已考虑基于对头痛和恶心这一复合型终点的作用进行批准。另一种方法包括让患者预期性鉴别其最烦扰的除头痛以外的偏头痛相关症状。采用该方法，两个复合型主要终点将是（1）给药后 2 小时没有头痛，（2）给药后 2 小时对最烦扰的偏头痛相关症状证明有效。不管被确定为最烦扰症状的相关症状如何，应将所有三个重要的偏头痛相关症状（即，恶心，畏光和声音恐怖）作为次要终点进行评估。

一般要求患者自我报告当前的头痛状态和相关症状，由此测量偏头痛相关的头痛和相关症状。采用 4 分 Likert 量表评估头痛（即，0=无，1=轻度，2=中度，3=重度），同时采用二选一量表（有或没有）评估相关症状。

在有效性试验中还应评估以下次要终点：

- 治疗后不同时间点获得“无头痛”的概率。对于该分析，记录首次发现无头痛的时间尤其重要。
- 在初次治疗后 24 小时内需要额外药物治疗（增加一次给药或急救用药）的概率。
- “持续无疼痛”的患者比例，即在给药后 2 小时无头痛且在使用研究药物后 24 小时内（24 小时持续无疼痛）或 48 小时内（48 小时持续无疼痛）未使用急救药物和无头痛复发。不应将持续无疼痛的患者比例作为主要终点，因为有可能在截至 2 小时时间点时无疼痛患者比例产生显著影响但对单独的偏头痛症状（包括疼痛）没有显著药物效果。
- 疼痛复发的发生率，是指当患者在使用研究药物后 2 小时无疼痛时，给药后 48 小时内任何程度的头痛复发。

6 试验流程和评估时间安排

治疗观察期应至少 48 小时，包括在观察期内预定时间点进行数据收集（例如 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24 和 48 小时）。对于门诊患者的试验，应指导患者在头痛日记中记录所有数据。基于行业指南-*患者报告的结局指标：为支持标签说明而在医药产品开发中的应用*中描述的建议，用于目标人群的头痛日记应定义明确且可靠。

7 统计学考虑

典型的主要疗效分析应比较使用研究药物后 2 小时各治疗组无头痛（头痛评分=0）的患者比例和给药后 2 小时各治疗组无“最烦扰的相关症状”的患者比例。没有必要对这两个复合型主要终点的多重比较进行校正，因为两者必须显示具有统计学显著性的治疗效应。

申办方应进行一项分析来比较获得头痛缓解（定义为基线期头痛为 2 级或 3 级，治疗后在预定时间点变为 0 级或 1 级）的患者比例。

次要终点的选择应基于试验目标和标签中的预期说明。通常，次要终点不应反映对主要终点的影响，应测量不同的方面或药物作用。预先定义次要终点很重要，并包括一个统计学计划处理多重比较。

C 安全性考虑

急性偏头痛的治疗被认为是一种长期的间歇性治疗。因此，安全性数据库应采用与长期使用药物一样的通用规则，包括开展至少一项长期安全性试验，患者可在该试验中采用研究药物治疗所有的急性发作。

因为 3 期试验通常在门诊患者中进行，对给药进行严密医学监督的 1 期和 2 期的早期阶段提供最佳机会获取在接近给药之时的生命体征与实验室数据。这些试验应包括以适当的间隔时间进行生命体征、血液学、血清生化、尿分析和 12 导联心电图检查。生命体征和心电图检查应在研究药物和主要代谢物预期出现 C_{max} 的时间左右进行。在最短的 2 期和 3 期门诊患者试验中，应进行基线和给药后生命体征与实验室评估。在长期的 3 期试验中以适当的间隔采集安全性数据，并考虑到研究药物和这种类型的其他药物的非临床和早期人体用药经验。

**包含不具约束力的建议
草案——非执行版本**

对新分子实体应用 ICH 行业指南-E1 评估临床安全性的人群暴露程度：针对预期用于非危及生命疾病的长期治疗药物中的安全性推荐。成年患者应每个月至少平均治疗两次偏头痛发作，从而被计入长期安全性数据库。我们预期建立一个在至少 300 名患者中用药 6 个月和在 100 名患者中用药 1 年的长期间歇性治疗的数据库。安全性经验应是在相关剂量和给药频率下得出的经验，包括在上市拟定的最高剂量和最高用药频率下得出的大量经验。

如果怀疑或者确定药物具有血管活性，则可能需要在已感人群（例如，具有已知冠心病的患者）中进行附加的安全性试验。建议咨询审评部门。

申办方应评估药物超量使用的头痛发生率，这种情况发生在患者增加急性偏头痛用药的频率。

D 其他考虑

1 儿科研究

偏头痛在儿童中相对常见。我们有理由认为成年患者和儿科患者中偏头痛的临床实质显著不同，且不可假定对成年人有效的药物也会对儿童有效。因此，需要在儿科患者中开展研究。由于偏头痛在年龄小于 6 岁的儿童中罕见，因此一般批准对该年龄组豁免开展临床试验。由于申办方须在 2 期会议结束后 60 天内提交儿科研究计划，因此鼓励申办方在开发早期开始讨论儿科临床开发计划。⁸ 儿科研究应评估 6-17 岁的患者。由于疾病特征随着青春期的变化而发生改变，因此儿科研究应纳入充足数量的年龄在 6-11 岁和 12-17 岁的患者，从而充分鉴别该药在这两个年龄组的安全性与有效性特征。偏头痛的诊断应基于 HIS 标准。我们建议申办方参见根据 FDASIA⁹ 修订的儿科研究平等法案，回顾提交儿科研究初步计划所需的条件。¹⁰

⁸见 FDASIA（国际公法 112-144）修订的儿科研究平等法案（Public Law 108-155；FD&C Act 的 505B 部分；21 U.S.C. 355B）

⁹见 FDASIA（国际公法 112-144）修订的儿科研究平等法案（Public Law 108-155；FD&C Act 的 505B 部分；21 U.S.C. 355B）（http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=108_cong_public_laws&docid=f:publ155.108）。儿科研究平等法案由 FDAAA 标题 IV 儿科研究平等法案 2007（<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>）和 FDASIA（<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>）修订。

¹⁰见行业指南-儿科研究计划：初步儿科研究计划和修订的儿科研究计划的提交内容与程序。定稿时，该指南将代表 FDA 对该议题的当前看法。

带格式的：段落间距段前：0.5 行

**包含不具约束力的建议
草案——非执行版本**

在启动临床有效性研究之前，应评估药物在儿科人群中的药代动力学并与成年患者中的药代动力学进行比较。这有助于对儿科有效性与安全性研究进行正确的剂量选择。同时也应根据需要开发与年龄相适应的儿科制剂。

申办方可考虑以下两个关于儿科有效性研究项目的意见：

- (1) 开展单独的有效性研究，一项在 12 到 17 岁的患者中进行，另一项在 6 到 11 岁的患者中进行。
- (2) 在年龄为 6 到 17 岁的患者中开展单项有效性试验，且 6 到 11 岁和 12 到 17 岁这两个患者亚组的数量充足，进而能够充分鉴别该药在各亚组中的有效性（与安全性）。

由于在偏头痛儿科研究中安慰剂可产生较高的缓解率，因此应考虑一项加强策略从而增加证明药物疗效的机会。在数项儿科试验中被证明成功的一种方法是，在偏头痛发作期间首先对所有患者使用单盲的安慰剂，然后仅对那些在单盲安慰剂给药后 30 分钟未获得疼痛缓解的患者进行随机分组，分配至研究药物组或安慰剂组。同样，也仅仅纳入通常偏头痛发作持续至少 3 小时的患者。在使用研究药物后 2 小时无疼痛的患者比例应为主要终点。儿科研究不需要评估疼痛和另一症状（即，复合型终点）的方法。应将偏头痛相关的症状作为次要终点进行评估。在儿科研究中没有必要将其他终点作为复合型终点进行评估。同时也应评估上述对成人试验适用的其他次要终点。

应开展一项为期 1 年的长期儿科安全性试验。一般而言，如果该药已在成年患者中被批准使用，则儿科安全性数据库应包括至少 200 名患者平均每个月治疗一次偏头痛发作总共用药 6 个月和 75 名患者平均每个月治疗一次偏头痛发作总共用药 1 年的数据库。该研究应评估治疗对生长、认知和内分泌发育的影响。

2 说明书的考虑

在过去的 20 年中，FDA 已批准数种新药在美国上市治疗急性偏头痛。其中多数为 5-HT_{1B/1D} 受体拮抗剂，因此属于色胺类药物。色胺类药物的主要安全性问题与其导致冠状或外周动脉收缩的能力有关，可能会导致严重的不良心脏或外周血管事件。因此，FDA 已对色胺类药物采用了特定标准或说明书分类。未来具有相似药理学活性的研究药物也会被定为类别说明书，除非药物显示没有血管收缩效应。同样，其他具有血管收缩效应潜能的不同药理学分类的新药可能也将被进行类似的贴标。

带格式的：段落间距段前：0.5 行

带格式的：不调整西文与中文之间的空格

对这类药物成员之一最近批准的说明书应形成具有相似作用机制或具有潜在血管收缩效应的新药说明书的基础或模板。无论何时，只要有任何关于药物安全使用方面的附加信息，都应在说明书的适当部分收录，即使该指导文件可能并没有描述该信息。

以下说明书部分的推荐内容适用于所有适合治疗急性偏头痛的新药：

- **适应症和使用**

这一部分的内容应简洁明了，并陈述该药适用于有先兆或无先兆偏头痛的急性治疗。

- **用法用量**

该部分应收录以下信息：

—治疗同一次急性发作（即，如果在用药后 2 小时偏头痛发作并未缓解或在短暂的改善后又再次出现）的最小给药间隔时间。仅在新药申请中包含支持重复给药安全性与有效性的信息时，才应在标签中描述再次给药的信息。

—可安全治疗的 30 天内急性偏头痛发作的平均次数（基于长期安全性试验的数据）。

- **警告与注意事项**

该部分应包括药物过量使用所致头痛的描述，如下所示：

药物过量使用所致的头痛

急性偏头痛药物的过量使用（例如，麦角胺，色胺类，阿片类或一组药物在一个月内使用天数达 10 天或以上）可能导致头痛加重（即，药物过量使用所致的头痛）。药物过量使用所致的头痛可能表现为像偏头痛一样的每日头痛或表现为偏头痛发作的频率明显增加。可能有必要对患者进行解毒治疗，包括停用过量使用的药物和治疗停药症状（通常包括短暂的头痛加重）。

- **临床研究**

该部分应描述获得疗效证据的有效性试验。主要有效性分析的结果应在单个表格中呈现，单独显示各项试验的结果并显示量效信息。一般而言，不应介绍活性参比剂的数据，除非基于充分并适当评估药物对照性疗效的临床试验，该信息代表了大量的证据。

该部分也应包括采用 Kaplan-Meier 生存分析法绘制的图形，显示在初次给

**包含不具约束力的建议
草案——非执行版本**

药后前 2 小时内获得初步头痛缓解的概率估计值。可采用来自相似设计的对照试验的混合疗效数据来绘制这些图形。如果这些为剂量-反应数据，则应显示出来。同时也应包括描述量效关系的简单声明和在重要亚组（例如，性别，年龄和种族）中疗效的简要声明。