

# 癫痫治疗药物临床研究试验技术指导原则

二〇一二年五月

# 癫痫治疗药物临床研究试验技术指导原则

## 一、前言

以自发/不明原因的反复癫痫发作（即癫痫发作并非由全身短暂性、代谢性或中毒性疾病所激发）为特征的癫痫包括了一大组各种各样的临床状况，它们在发病年龄、癫痫发作类型（一例受试者只有一种或有多种类型）、病因背景、导致残障、预后和治疗效果方面存在差异。

全球超过 5000 万成人和儿童患有癫痫。发病率最高的两个人群是儿童和老年人（65 岁以上）。总人群中癫痫的患病率估计为每 1000 人中有 4-8 例。

临床上反复癫痫发作是该疾病的主要标志。癫痫发作分为多种类型，癫痫发作的国际分类如下：全面性、部分性/部分性（可继发全面性发作）以及无法分类的癫痫发作。<sup>1</sup>

除了癫痫发作类型之外，脑电图检测使我们确定具体的癫痫综合征，后者在癫痫和癫痫综合征的国际分类中列出。其中有许多是年龄依赖性的。脑影像学检查可能有助于病因学诊断。

与局部脑功能障碍相关的，局部起源的癫痫发作占有病例的大约 60%，包括了症状性（病变明确）、隐源性（未发现病变但可能为症状性）和特发性。全面性癫痫发作占有病例的大约 30%，通常无病变且有遗传背景，也有症状性或隐源性的。其余 10% 的分类不明确。

---

<sup>1</sup> 癫痫和癫痫发作类型的分类方法正在进行修订 (ILAE-国际抗癫痫联合会)。其中包括可能用“局部性”代替“部分性”，因为部分性暗示不完全。

发生于儿童的大部分癫痫都是临床表现受到脑成熟进程影响的年龄依赖性癫痫综合征。最常见的儿童特发性部分性癫痫（例如良性癫痫伴中央颞区棘波）和癫痫综合征（例如 West 综合征/婴儿痉挛症、Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、肌阵挛-站立不能性癫痫和慢波睡眠期持续性棘慢波）都是这种情况。儿童和成人癫痫之间的另外一项重要差异是，由于癫痫所产生的影响（所谓的癫痫性脑病），一些综合征在认知方面具有重要的预后意义。如果未在早期进行适当治疗的话，发生于儿童期的部分性非特发性癫痫也可能对认知发育产生重要影响。一些年龄依赖性癫痫综合征在成年期不会持续存在（例如 West 综合征或良性癫痫伴中央颞区棘波）。

抗癫痫药（AEDs）为主要的治疗方法。新诊断患者中大约 60% 在服用单一 AED（单药治疗）之后可以无癫痫发作。另外 10%-20% 可以在接受多药治疗后达到无癫痫发作。因此大约 30% 患者的病情未得到满意的控制，此外许多患者发生了显著的不良反应。

过去 20 年中开发了多种新型 AEDs，其目的是改善现有 AED 疗法的获益/风险平衡。常规状况下所有新型 AEDs 都在对难治性患者（之前的治疗无效）开展的添加治疗研究中进行了评估。通常状况下，在这些研究中，20%-40% 部分性癫痫患者的癫痫发作频率降低了 50% 或以上，与之相比安慰剂组患者降低了 2%-25%。但是，仅少数患者达到无癫痫发作，而这个应该是最终目标。不同的癫痫发作类型和癫痫综合征决定了不同的有效性和耐受性特征。例如某一特定药物可能改善一种癫痫类型/癫痫发作类型，但是加重另外一种。

AEDs 可能具有不同的有效性范围。

- 在癫痫发作类型方面，大部分 AEDs 都对部分性癫痫发作（伴有或不伴有继发全面性发作）有效。某些 AEDs 具有更广泛的有效性范围，包括部分性和许多全面性癫痫发作类型。某些药物的有效性局限于一种或两种癫痫发作类型，例如只对失神性癫痫发作有效。
- 在癫痫综合征方面，重要的是一方面要了解与某一特定综合征相关的哪些癫痫类型（以及如何）受到了特定药物的影响。另一方面，某一癫痫发作类型在不同的综合征中可能并不显示相同的反应性，特别是在某些年龄依赖性状况下。此外，某些 AEDs 可能加重某些癫痫发作类型，同时对并存的其他癫痫发作类型有效。

当考虑在新诊断的患者中开展试验时，了解新药的有效性范围很重要。治疗开始时许多患者的确切综合征和癫痫发作类型可能并未完全明了，因此只有试验药物显示广泛的有效性范围时这些患者才能被入选。

考虑到大部分临床研究都是在部分性癫痫发作（伴有或不伴有继发全面性发作）患者中开展的，因此需要注意的是对大部分抗癫痫药的有效性范围的了解都有限。对其他癫痫发作类型开展的随机对照临床试验很少。此外，试验中患者的入选工作通常都是基于癫痫发作类型而不是癫痫综合征，虽然后者具有预后意义。

## 二、适用范围

本指导原则的目的是帮助申请者了解癫痫治疗药物临床试验中存在的具体问题。范围限于癫痫发作的药物治疗。

### 三、正文

#### (一) 癫痫发作类型和癫痫综合征的选择

通常状况下, 部分性癫痫发作是首要目标, 因为它们的发病率最高, 而且其中有相当比例未得到良好控制。需要对所有部分性癫痫发作和继发全面性癫痫发作分别进行有效性评估。

探讨对其他癫痫综合征/癫痫发作类型的有效性是可取的。虽然现有的动物模型未能涵盖所有的癫痫发作类型/癫痫综合征, 但临床前数据可以帮助建立药物应用于临床的相关假说。

应该对下列综合征分别进行探讨: 特发性全面性癫痫、症状性/隐源性全面性癫痫, 包括某些特定发生于儿童的综合征 (例如 West 或婴儿痉挛症、Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、肌阵挛-站立不能性癫痫等)。探讨这些癫痫综合征需要分析某一药物对特定状况下的各癫痫发作类型所产生的有效性, 例如痉挛、全面性强直-阵挛性、失神性、肌阵挛性、强直性或失张力性癫痫发作等。

受试者入选工作可以是基于某一特定综合征的癫痫发作类型 (例如见于青少年肌阵挛癫痫的原发性全面强直阵挛癫痫发作), 或者是基于不同综合征的癫痫发作类型 (例如见于特发性全面性癫痫和症状性全面性癫痫 (例如 Lennox-Gastaut 综合征) 的原发性全面强直阵挛癫痫发作), 也可以是基于综合征。采用基于癫痫发作类型的方法时, 应对综合征做出仔细定性, 以便进行进一步评估。

只有证明某一药物对某一癫痫综合征的所有癫痫发作类型都有效, 或者至少对综合征的最严重及“致残性”癫痫发作类型有效, 且不会加重其他癫痫发作类型的前提下才能声明该药物对该综合征有全面的抗

癫痫疗效。也可探讨对综合征的其他临床特征（例如 EEG 或认知功能转归）产生的影响，如果计划做出上述声明的话，将需要研究这些情况。如果声明对脑病进程本身有效的话，应该显示对认知、交流、EEG 都有效，而不仅是对癫痫发作频率有效。

## （二）癫痫临床试验的特点

### 1. 添加治疗研究

新型抗癫痫药的初始评估程序包括在接受充分剂量适当药物治疗后仍然有癫痫发作的患者中确定新药在降低癫痫发作频率方面的有效性。

但是无法通过添加治疗研究全面评估一种新药的抗癫痫作用。添加治疗研究中并用的抗癫痫药和试验药物之间发生干扰很常见，原因有多种，例如药代动力学相互作用、药效学相互作用、叠加毒性效应等。因此，可能很难将叠加在药物真实作用之上的这些变化所产生的相对影响区分开。应在两个方向上考虑可能发生的相互作用，合并用药与试验药物，以及试验药物与之前已经接受的合并用药。

因此，最好在之前仅服用一种或两种 AEDs（将其血浆浓度稳定在适当水平）的患者中开展添加治疗试验。要求对合用的 AEDs 和试验药物的血浆浓度进行监测，目的是排除药代动力学相互作用对疗效产生的干扰。如果发现维持治疗期内无法保持合并用药不变的话（例如发生了叠加不良事件），有效性分析计划应事先考虑如何处理合用 AEDs 做出或未做出剂量调整的患者。

此外，对于安全性分析，通常很难确定某一不良事件应归因于试验药物、合用抗癫痫药/活性代谢物血浆浓度变化、药效学作用还是叠加

毒性效应。

确定了新药与其他药物联用时的有效性之后，非常重要的一点是评估单药治疗情况下药物的有效性。

## **2.单药治疗研究**

药物开发过程中，为尽早获得新药对单药治疗的上市许可，也应在允许的情况下尽早开展单药治疗研究。

单药治疗研究的有效性评估要求有时间足够长的随机、对照临床试验。根据癫痫发作类型和癫痫综合征的不同，试验时间也可能存在差异。

对于部分性癫痫发作，将单药治疗用于（困难治性部分性癫痫）接受术前评估的患者时可能获得一些短期有效性数据，但是它们与长期临床用药之间不具有相关性。

一些添加治疗研究的目的可能是获得多药治疗转换为单药治疗后的数据。这些数据不能支持单药治疗的适应症，但其存在或缺乏具有提示意义。

## **3.剂量**

提交的资料中应包括固定剂量探索研究，用以证明确证性临床试验中采用的剂量和说明书中的剂量建议是合理的。提交的资料中应有充分数据说明新药（及其活性代谢物）的血浆浓度与有效性和安全性之间的关系。

在临床实践中，采取添加治疗及单药治疗时，常对新型抗癫痫药进行滴定，直至观察到最佳效应，或者直至达到最大耐受剂量或最大允许剂量。如果推荐的剂量方案包括了滴定的话，应评估剂量提高对有效性所产生的附加价值。

对难治性患者进行的添加治疗研究中的剂量应答关系可能不适用于单药治疗。这一情况可能不仅是因为药效学和药代动力学相互作用，还因为大部分新诊断的患者具有较轻、对治疗应答较好的癫痫类型。因此可能需要在单药治疗情况下单独进行剂量探索研究。

#### **4.开发用于儿童的 AEDs**

50%的癫痫始发于 18 岁之前，其中 1/4 是难治性的，会对社会和认知功能产生严重影响。发生于儿童期的癫痫和发生于成人的癫痫不同，尤其表现为癫痫发作发生于结构和功能正在成熟过程中的脑，发生并不见于成人患者的癫痫发作/癫痫类型，以及发生作为年龄依赖性癫痫综合征一部分的癫痫发作。随着时间的推移，癫痫综合征的特征可能保持不变也可能发生变化。此外，广义上讲癫痫可能影响儿童正常发育。

两种情况说明：

(1) 部分性癫痫（特别是隐源性和症状性）和特发性全面性癫痫（伴失神、肌阵挛和/或全面性抽搐癫痫发作），在这些情况下 AEDs 的有效性可能在儿童和成人中相似。发生于 4 岁以上儿童的部分性癫痫与发生于青少年和成人的部分性癫痫具有相似的临床表现。对于难治性部分性癫痫，在成人中进行的有效性试验的结果可以某种程度上外推至儿童，前提条件是要确定剂量。

对于婴幼儿（即 1 个月-4 岁），新药一旦已经在较年长的儿童人群中显示了有效性，则通过视频脑电图监测应答情况以进行短期疗效评估可能已经足够。

(2) 仅见于儿童的癫痫/癫痫综合征（例如 West 综合征、Dravet 综合征、肌阵挛-站立不能性癫痫、Lennox-Gastaut 综合征和慢波

睡眠期持续性棘慢波的癫痫综合征)：在注册儿童的这些适应症之前，必须在这一人群中获得充分数据。新药可能对年龄依赖性癫痫发作/癫痫综合征有效，但是可能对发生于成人的癫痫发作类型无效。应依照癫痫综合征的特征和转归标准讨论最短研究时间。

由于并非所有人群都能从新药获益，因此重点是确定可能获益的人群。建议在确定儿童用药剂量之后尽早使这些患者参与探索性添加治疗研究。这些研究最好是包含所有儿童癫痫综合征类型（不论其在成人中是否常见）的大型先导性研究，研究中依照综合征和/或年龄段进行分层，这样即可获得关于人群药代动力学的初步信息，以及关于安全性和有效性的初步数据。分析此类试验的结果时应谨慎，鉴于对多种综合征进行了研究，因此对任何特定综合征所显示的有效性都具有一定的偶然性，都必须通过一项或多项随机对照临床试验进行确认。

出于安全性方面的考虑，应对至少 100 例接受研究药物治疗的儿童患者进行至少 1 年的随访。此外应该设计短期和长期研究来观察对脑发育、学习、智力、生长、内分泌功能和青春期可能产生的影响。其中一些研究可能需要持续到上市后阶段。

## **5.开发用于老年人的 AEDs**

65 岁以上人群中癫痫的发病率和患病率明显升高，应予特别关注。临床试验中应对已患有癫痫多年和新发病的老年患者予以不同的考虑。AED 用于新诊断老年患者的有效性和安全性可能与用于年轻人的情况不同，原因如下：

主要是症状性：继发于阿尔茨海默病或其他神经退行性疾病、脑肿瘤、脑血管意外等；对使用标准剂量药物后伴发的不良反应的易感性提

高，特别是在认知功能、警觉性和心血管系统方面；与老年人因合并疾病而常用的其他合并用药之间发生药代动力学和/或药效学相互作用。

因此，很重要的一点是确定药物用于老年受试者后的药代动力学行为是否不同于年轻人。

Ⅲ期临床数据库中应包含足够数量的老年患者。应在患癫痫多年的老年患者和新发病的老年患者之间做出区分，药物用于这些患者的疗效存在差异。

应评估安全性，特别是对这一年龄组的认知功能和镇静方面的影响。还应评估试验药物的相互作用，特别是与这一年龄组的常用药（预期会产生 PK/PD 相互作用）之间的相互作用。根据获得的数据，可能需要在这一人群中进行特殊有效性和安全性试验。试验结果（或缺乏这些数据）具有提示意义，需要在说明书中标明。

### （三）有效性评估

#### 1. 有效性评估应该主要基于癫痫发作频率/发生率

在添加治疗试验中，应该预先定义确定癫痫发作频率的观察期（例如每 4 周内的癫痫发作次数）。研究方案中应规定两项重要变量：一项重要变量是将终点数据二分为应答者/非应答者，应答者指的是癫痫发作频率至少达到预先定义的降低幅度的患者（例如常用的是降低 50%）；另外一项变量是将癫痫发作频率的实际变化进行参数化（参见章节 3.4）。

儿童研究中的终点原则上与成人研究相同，但是在证明合理的情况下也可接受其他的应答者定义（例如 IGE 中未发生肌阵挛发作的天数）。通过这些主要变量和次要变量可以全面研究治疗后癫痫发作频率变化的分布情况。此外还应评估潜在癫痫发作加重或出现新的癫痫发作类型

(例如 25%或以上)。

采用单药治疗 (成人和儿童)

- a) 对于新诊断患者, 主要有效性变量应该是基于至少 6 个月 (不包括剂量递增阶段) 无癫痫发作的患者比例。但是, 试验周期应至少达到 1 年, 目的是评估安全性和有效性的维持情况。
- b) 转换为单药治疗时, 治疗保留时间可能是一项可以接受的主要结果变量。

次要有效性变量可以是关于:

- c) 在添加治疗设计中: 无癫痫发作的患者比例是一项非常重要的变量; 还应对应答者分布情况进行评估 (即 >25% 恶化, 无变化-25%; 改善 25%, 25%-50%, 50%-75%, >75%)。
  - d) 根据治疗保留时间 (测定有效性和耐受性失败的总和) 可以评估药物的全临床有效性。申请者应该证明, 所定义的有效性失败 (例如第 n 次癫痫发作) 的退出标准是合理的。
  - e) 癫痫发作严重程度, 包括癫痫发作持续时间、是否有警示症状、意识丧失、跌倒、受伤、癫痫发作后精神混乱状态或局部神经功能缺损等。
  - f) 基于药物血浆浓度测定值的剂量/有效性研究。
  - g) 经过验证的情况下, 用于衡量社会和工作能力的量表。
  - h) 附加次要终点可以是一个复合评定量表, 将癫痫发作频率、癫痫发作类型和不良事件使用一个分数做出加权和表示。
  - i) 特定综合征的 EEG 表现 (即慢波睡眠期持续性棘慢波)
- 这些量表需要经过全面验证。

## 2.有效性的其他评估方法

临床上的癫痫发作次数是用于说明癫痫的主要指标，因此也是用于说明疗效的主要指标。通常由患者和/或看护人记录癫痫发作次数。如果癫痫发作非常频繁（例如失神）或临床上难以定量的话，建议设计更加精密的癫痫发作频率定量工具，例如定量 EEG 记录或采用视频/EEG 的遥测术。

### （四）统计分析

建议参考临床试验统计学相关指导原则。

有效性分析通常是基于 ITT 原则，在患者接受固定剂量研究药物或安慰剂/对照药期间（即维持剂量）证明优效性。

如果研究人群包括了无法分类的癫痫发作患者的话，应对这些患者进行密切随访，如果后来可以对这些患者做出分类的话，应在次要分析中评估这些患者对结果是否有重要影响。

由于癫痫发作频率通常呈明显偏态分布，因此应该仔细考虑癫痫发作频率的参数化及主要分析的选择。应对建模假设（例如 ANOVA 中分布的正态性）做出验证。

对有效性进行的主要分析应该是未校正的。支持性分析中应考虑已知会对转归产生影响的因素（例如病因、癫痫发作类型、基线癫痫发作频率、癫痫发作严重程度、癫痫综合征）。应总结合并使用的抗癫痫药，并且评估和讨论其对有效性可能产生的影响。

在评估比较少见的癫痫发作类型（全面性癫痫发作）、对癫痫综合征的有效性、以及对症状性和隐源性癫痫发作的有效性差异时，预期单一研究没有足够的统计学效力检测出真实的疗效。应通过对各项研究进

行荟萃分析来评估对于这些癫痫发作的有效性。这些（荟萃）分析应预先包含在单独的研究方案和统计分析计划中，包括证明各项单独研究中观察到的效应具有同质性（一致性）的计划，目的是确定合并分析的有效性。

## （五）开发策略和步骤-临床研究方法

### 1.临床前数据

候选抗癫痫药的神经生物学作用方式可能很重要，因为它可能提示药物可能对哪些癫痫发作类型和癫痫综合征有效。对于特定的不良事件风险也可能具有预测作用。例如某些药物是专门围绕某一特定机理设计的：增强 GABA 抑制作用；而其他则是扩展了现有的药物种类，它们多少具有一些众所周知的临床前特征。通过系统性筛选发现的其他候选药可能需要确定其作用方式。应在多个实验模型中研究药物的有效性特征，包括伴有失神的全面性癫痫模型。很重要的一点是确定正在开发的药物究竟是仅具有抗癫痫发作活性，还是也具有抗癫痫发生的潜力。

如果临床开发用于所有儿童（特别是 4 岁以下的年龄组）的抗癫痫药的话，应研究药物对发育中的啮齿类动物的大脑所产生的潜在神经毒性效应。

### 2.人体药效学数据

并无用于研究抗癫痫药的专门的人体药效学模型。因此，就有效性而言，药效学研究可以提供的证据并不明确。但是可以考虑 EEG 上的光敏性反应，或者研究对癫痫发作期间 EEG 癫痫放电产生的影响。

应在健康志愿者、一般患者人群、特别是儿童和老年人中研究对某些参数（例如认知和/或记忆和/或学习和/或睡眠和/或心理功能和/或反

应时间)产生的药理学作用。研究应包括一个活性药物对照组。应该应用已知对于镇静/中枢神经系统抑制作用具有敏感性的神经心理学测验。

特殊声明(例如心理刺激作用)必须有特别为此类目的设计的、采用适当临床和实验室测定项目的对照临床试验的支持。

### **3.药代动力学**

应全面说明新药的药代动力学。应对吸收、生物利用度、蛋白结合率、分布和消除途径(包括涉及的代谢物和酶)做出定性。这些研究通常与药物相互作用研究密切相关。提交资料中应有充分数据说明新产品(包括活性代谢物)的血浆浓度与有效性和安全性之间的关系。目的是为了确定新药的用量参考范围,以及评估药物或其活性代谢物的血浆浓度轻微变化的临床意义。因此,评估有效性以及出现显著不良反应时应检测血浆浓度。

在儿童中研究年龄和成熟情况对药代动力学的影响具有特别的重要性。限制这一类型试验的侵入性非常重要(例如抽取少量血样,对稀少样本采取群体方法,尽量减少样本数量和招募的患者人数)。但是,不应损害估算值的可靠性和精确度。

### **4.相互作用**

应依照相互作用指导原则进行药代动力学体外和体内相互作用研究,特别关注试验药物和临床实践中同时使用的其他抗癫痫药之间的相互作用。

开始关键临床研究之前应已知新抗癫痫药对研究中合用的抗癫痫药药代动力学所产生的影响。应该研究试验药物和临床实践中同时使用的任何其他抗癫痫药之间的预期的药效学相互作用。

必须确定与避孕药之间的潜在相互作用。此外还应研究与酒精和中枢神经系统活性物质之间的潜在药效学相互作用。

## **5. 临床研究方法**

### **5.1 研究人群和患者选择**

临床试验入选的患者应依照癫痫发作的国际分类以及癫痫和癫痫综合征的国际分类进行分类。

对于新诊断患者，应明确其癫痫发作类型、综合征类型及病因。如果研究人群在入选时包括无法分类的癫痫发作患者，建议对这些患者进行密切随访，如果后来可以对这些患者做出分类，应该确认这些患者的错误分类对转归没有影响。

试验的入选和排除标准应对人群做出明确定义且符合研究目的。研究方案中应说明诊断标准，并证明其合理性。此外，负责记录癫痫发作的人员（患者、亲属、研究者）必须明确识别所研究的癫痫发作类型。建议通过一定的培训项目来确保癫痫发作记录的可靠性。

### **5.2 治疗性探索性研究**

此阶段的目的是确定可能从新型抗癫痫药获益的患者，获得关于安全性的初步信息，以及确定适当的治疗剂量范围和剂量方案。这些研究对于探索试验药物用于各种癫痫发作类型和癫痫综合征之后的有效性范围也很重要。探索性研究的设计应该足以提供适当信息以确定是否推进到确证性试验，如果是，还应提供信息以确定研究人群和实验性治疗的剂量。

由于这一阶段在临床开发计划中是探索性的，因此允许采用多种设计。例如随机、安慰剂对照、平行或交叉研究，“富集”设计(enrichment

designs), 对正在接受术前评估的难治性癫痫患者开展的对照研究, 以及开放性添加治疗研究。

在探索性研究中, 主要有效性指标可以是癫痫发作频率降低和/或距离第一次或第 n 次癫痫发作的时间。还应测定癫痫发作模式的变化。应该特别注意定量癫痫发作频率的提高及新癫痫发作类型的出现。

某些研究中应该系统性记录精神运动性行为, 不论它是否与药物的抗癫痫潜力相关。

### **5.3 疗效确证性研究**

#### **添加治疗研究**

关键性添加治疗研究应该采用随机、双盲、安慰剂对照、平行组设计。随着更多的抗癫痫药获得批准用于添加治疗适应症, 活性药对照试验也可考虑。

有效性终点应该基于治疗维持期和基线期之间癫痫发作频率的变化。首先应该评估对于所有部分性癫痫发作的有效性。其次应对全面强直阵挛癫痫发作进行单独分析。如果预先定义的话, 也可通过对多项添加治疗研究进行荟萃分析来达到这一目的。

研究应该包括一个基线期, 一个滴定期 (适用情况下) 和一个维持期。试验药物和并用抗癫痫药的任何剂量变化都必须做出详细记录。

#### **基线期**

基线癫痫发作频率应该足够高, 基线期持续时间应该足够长, 以便检测出治疗期内癫痫发作频率的降低和升高。必须考虑到癫痫发作频率的自发性波动; 例如基线癫痫发作频率和平常癫痫发作频率存在明显差异的患者不应入选。

基线期开始之前应对合并使用的抗癫痫药进行优化，并且达到稳定。如果在试验开始之前将合并使用的抗癫痫药停药的话，应设定足够长的洗脱期，以免发生 PK/PD 遗留效应。

### 滴定期

滴定期（适用情况下）内可以将试验药物的剂量升高，直至最大耐受剂量或最大预定剂量。研究方案中应该仔细、明确地定义最佳效应和不耐受的判定标准。

由于相互作用的缘故，可能也有必要对合并使用的抗癫痫药进行剂量调整。应预先在研究方案中做出定义，并且监测血浆浓度。

滴定期结束时患者的剂量应该达到稳定，可能是个体最佳剂量，也可能是最大预定剂量。

为了确定临床有效剂量范围的下限以及最佳有效剂量，建议对一个以上的剂量组进行研究。在这些研究中，应将患者滴定到某一固定剂量组，之后在整个维持期内维持这一剂量。

采用添加治疗时需要测定血浆浓度，目的是确认观察到的效应/不良事件究竟是可归因于试验药物，还是可归因于合并使用的抗癫痫药的血浆浓度变化。

### 维持期

维持期内试验药物和合并用药应尽可能保持稳定。维持期应至少持续 12 周，目的是确定有效性是否是短期。

应获得与潜在撤药和/或反跳效应相关的数据。

应通过持续或延伸添加治疗研究获得长期数据，目的是评估长期用药情况下耐受性的消失，以及安全性的维持。认为至少应进行为期 1 年

的研究。

### 单药治疗研究

#### a) 新诊断和近期诊断的患者

可能需要在单药治疗背景下进行剂量探索研究。评估剂量应答关系的一种可能的方法是采用研究方案规定的剂量滴定方案，其中向上滴定取决于疗效。

单药治疗研究应为随机、双盲、活性药对照试验，目的是证明与公认的标准药物（最佳用药状况下）相比，试验药物至少达到了类似的获益/风险平衡。考虑到 AEDs 的有效性差异，不能采用较劣效的治疗方案或不充足的剂量。在单药治疗研究中，分析的敏感度可能是一个问题。基于疗效逐步固定剂量递增可能是一种确保分析敏感度的方案。申请者需要证明劣效性边界的合理性。

主要终点应该是无癫痫发作的患者比例。总随访期应至少达到一年，这样做是出于安全性原因，也为了确认维持无癫痫发作的患者比例不低于这一人群的预期比例。

对于不确定是否应开始使用抗癫痫药的受试者，可以考虑其他的单药治疗研究，例如随机延迟开始试验和/或安慰剂对照试验。

在确定血浆浓度与有效性及不良事件发生率之间的关联方面，监测血浆浓度可能也有用。

#### b) 转换为单药治疗的研究

应采用随机、对照试验。申请者应对所选择的对照治疗做出论证。

这些数据不能支持单药治疗适应症，因为转换为单药治疗的研究中的患者不能代表仅接受单药治疗的患者，即新确诊癫痫且所患癫痫类型对试

验药的反应性极可能较好的患者。因此，可以将转换为单药治疗的研究视为原理研究的证据。转换为单药治疗后的数据对于患者治疗具有提示意义。

#### **5.4 特殊情况**

鼓励开发用于其他癫痫综合征的抗癫痫药。但是，由于临床试验经验很少，因此总体而言无法提出具体建议。在发生于儿童的特殊癫痫综合征、失神癫痫发作和癫痫持续状态方面做一些讨论。

对于发生于儿童的特殊癫痫综合征，应该依照具体综合征的特点讨论试验不同阶段的时间长度、具体终点以及包含少量人群的试验设计和分析。

对于失神癫痫发作，可以考虑将（采用 EEG 监测终点）短期、随机、安慰剂对照、撤药试验作为概念研究的证据。应补充监测（临床和 EEG）无失神癫痫发作的长期、随机有效性研究。最好是采用随机、安慰剂对照、平行组研究。可以补充随机撤药阶段（以确定持续治疗产生的益处）或一项单独的随机撤药研究。在长期开放标签安全性研究中，可以使用重复 EEG 监测来确认有效性的维持情况。

已有关于新生儿癫痫的研究很少，无法提出具体建议。关于癫痫持续状态的研究很少。对于癫痫持续状态 1 期临床研究，活性药物对照临床试验是一种可选择的方案。对于 2 期和 3 期，可以考虑添加治疗研究。

#### **（六）安全性方面**

##### **1. 一般考虑事项**

与任何其他药物类似，应对肝脏、血液和皮肤病进行密切监测和详细记录。对于 AEDs 而言，应特别关注代谢和内分泌功能，以及以下类型可能的不良事件。

## **1.1 癫痫发作加重**

人们逐渐意识到 AED 有时可能使癫痫加重，设计临床试验时应将这一可能性考虑在内。癫痫发作加重可能包括癫痫发作频率提高（通常是特定的癫痫发作类型，例如失神或肌阵挛癫痫发作）或出现新的癫痫发作类型。应当尽量确定其原因，例如：在癫痫发作类型或综合征方面药物选择不当；病情自发性波动；有或没有用药过量的情况下发生中毒；调整了合并用药。无法做出解释的情况下，可以考虑是异常反应（指对某一癫痫发作类型通常有效的 AED，在用药后却看似使病情加重）。应尽可能早地确定癫痫发作加重的可能性以及相关的癫痫发作类型和/或综合征，以明确药物的适当应用。

## **1.2 中枢神经系统不良事件**

应该特别关注中枢神经系统不良事件（例如涉及认知、思维过程、记忆、嗜睡、情绪和行为反应、精神病或抑郁症状、自杀行为/观念、步态紊乱、语言、协调或眼球震颤）的发生和恶化。应通过短期药效学研究探讨对儿童认知功能的影响。

应该特别关注新药逐渐停药之后反跳性癫痫发作的发生和/或行为变化。应该获得与潜在撤药和/或反跳效应相关的数据。应在添加治疗/单药治疗研究中进行密切监测下的撤药评估，这一期间将试验药物和安慰剂撤药。为安慰剂和活性药研究组中将要停止治疗的受试者设定一个随机撤药阶段（采用快速和慢速逐渐停药方案）将具有非常重要的提示意义。

应对视觉功能（包括视野缺损）进行临床研究。如果预期这一领域会出现问题的话，有必要采用适当的眼科学方法对视觉功能进行系统性研究。

## 2.长期安全性

应在上市后继续开展研究，目的是发现长期用药情况下的异常效应、长期不良反应、疗效变化和/或非预期的相互作用、可能发生的癫痫发作加重、暴露于试验药物的女性的怀孕相关信息。

为了了解疾病产生的长期影响以及药物对发育产生的潜在不良效应（基于药物作用机理），在儿童中开展长期比较性观察性研究可能具有重要意义。这些长期研究的设计将需要考虑到年龄和基础疾病对认知力产生的影响。

### （七）注册条件

新 AEDs 的临床研究和注册可以采用一种逐步推进的方法：

基于确证性添加治疗试验的肯定性结果获准添加治疗适应症。但是，在缺乏单药治疗有效性研究的情况下不能认为新 AEDs 的临床开发计划已经完整。

在新诊断或新近诊断的患者中证实新药的有效性和安全性之后将获准单药治疗适应症。这一背景下其他单药治疗临床研究数据可提供支持，例如可将转换为单药治疗的临床研究视为概念研究的证据，但是如果支持新诊断癫痫这一适应症，它不能替代典型的单药治疗研究。