

# **抗癫痫药物临床研究指导原则 (成人及儿童)**

**Clinical Evaluation of Antiepileptic Drugs  
(adults and children)**

1997 年 2 月美国 FDA 发布  
2009 年 11 月 药审中心组织翻译  
优时比贸易（上海）有限公司翻译  
百华协会审核  
药审中心最终核准

# 目 录

成人部分 .....	1
I. 前言 .....	1
II. Ia 期研究 .....	1
A. 研究者 .....	1
B. 受试者和试验场所 .....	1
C. 观察 .....	1
D. 疗程 .....	1
E. 研究设计 .....	1
F. 药物动力学 .....	1
G. 初步有效性研究 .....	2
III. Ib 期和 II 期研究 .....	2
A. 目的 .....	2
B. 研究者 .....	2
C. 试验场所 .....	2
D. 患者 .....	2
E. 排除标准 .....	3
F. 观测指标 .....	3
G. 治疗持续的时间 .....	3
H. 研究方案设计 .....	3
I. 酶诱导和药物相互作用的研究 .....	4
IV. III 期临床研究 .....	4
A. 目的 .....	4
B. 研究者 .....	4
C. 研究场所和受试者 .....	4
D. 观察 .....	5
E. 治疗周期 .....	5
F. 试验设计 .....	5
儿科部分 .....	6
I. 前言 .....	6
II. 临床研究 .....	6

# 抗癫痫药物临床研究指导原则

## (成人及儿童)

“药物临床评价总论”是与本指导原则密切相关的篇章，在阅读本指导原则之前，应先阅读“药物临床评价总论”。其内容适用于大多数药物研究，在各特定药物的专门指导原则中将不再赘述。

### 成人部分

#### I. 前言

本指导原则主要论述用于癫痫长期治疗的药物。对用于急性状态（例如癫痫持续状态、撤药性惊厥、高热惊厥等等）治疗药物的评价，需要对相关建议进行必要的修改。

#### II. Ia 期研究

(见“药物临床评价总论”)

##### A. 研究者

I 期研究应由在新化合物的安全评价方面有经验的研究者承担。

##### B. 受试者和试验场所

“健康的”成年男性志愿者是适合的受试者。治疗前需进行体格检查、神经系统和实验室检查以保证是“健康”的。

受试者应在一个封闭的环境中进行密切观察，需要至少戒酒两周，应用其他药物者应停用一定时间以避免残存药物的影响。在试验期间应禁酒，不服用其他药品。

已知有癫痫发作者一般不应纳入 Ia 期研究中。但是，如果开发的是一种有前景的但有明显不良反应的药品，此时有可能需要采用发作频率高和预后差的难治性病人。

##### C. 观察

试验期间，除了常规临床和实验室观察外，还应当进行神经系统检查

##### D. 疗程

试验药品给药最终应当达到至少 4 周

##### E. 研究设计

多剂量研究应单盲，有时可以双盲。强烈推荐采用安慰剂对照，这样可消除患者主观症状报告的偏差。

##### F. 药物动力学

I 期研究必须提供试验药物在给药剂量下具有合理的生物利用度的证据。这可以通过

吸收和排泄研究获得。（详见“药物临床评估总论”）。

### G. 初步有效性研究

不推荐

## III. Ib 期和 II 期研究

### A. 目的

研究目的必须清楚阐述。

### B. 研究者

研究者应该是对癫痫药物具有丰富的临床评估和管理经验的医生，而且应当有适当的辅助设施。

### C. 试验场所

I b 期和 II 期初期研究的受试者应该在试验前住院观察一段时间，直至达到药理学和临床稳定。对某些类型的病人、药品或研究设计，有必要做进一步住院观察。

在 II 期后研究中，为使观察更接近临床并能纳入严重程度不同的癫痫患者，门诊癫痫患者可以入组。

### D. 患者

癫痫发作不能完全控制的患者可以作为 I b 期和 II 期研究的受试者。对适当剂量的标准治疗无满意疗效的病人，如果有记录表明其依从性良好，或其血药浓度在恰当范围之内，可以入选。

当前治疗可以很好控制病情的患者，不适合作为 I b 期和 II 期研究的受试者，除非当前的药物治疗出现过多的副作用。

选择患者时应考虑的因素如下：

1. 根据国际癫痫发作分类（包括脑电图）的标准进行分类。在对所研究的发作类型进行选择时，应该考虑动物发作模型，从而有助于选择发作类型完全一致的患者群。某种特定的发作类型，会发展为全身性强直阵挛性发作<sup>①</sup>，该类患者可以入组。

2. 发作类型的数量。首选只有一种发作类型的患者。具有多种发作类型的患者通常被用于将来的研究。如果在研究人群中可能出现不同的发作类型，那么应该预先选择可以测量的终点指标，以便区分有效性。

3. 当前的治疗方法。正在使用的治疗方法最好仅包含 1 种药物（不多于 2 种），其剂量应在近几个月内保持恒定。从未接受过治疗的失神发作患者可以选择用于 II 期试验。

4. 年龄。I b 期和 II a 期最好采用成年受试者，除非所研究的发作类型局限于年幼期，比如失神、婴儿痉挛或弛缓发作（跌倒，运动不能性发作）。选择其他发作类型癫痫的儿童入组时，必须基于患儿现有药品疗效极端不佳，或仅在伴有较大副作用时方可控制病情的前提下，采用这类受试者进行研究要从法律和伦理上进行充分评估。

5. 有无大脑损伤。如果存在损伤则要考虑损伤的类型和自然病史。

---

<sup>①</sup> 该术语在本指导原则中可以和癫痫大发作互换。

## E. 排除标准

1. 合并用药（除了合并抗癫痫用药），可能干扰对研究药物的安全性和疗效的评估。
2. 存在伴发疾病。在药物试验开始前，应检查患者以排除有可能导致癫痫发作的其他病因。进行试验室检查，记录受试者的治疗前状况。需要注意的是，接受长期治疗的癫痫患者部分检查结果可能会偏离可接受的正常值。

## F. 观测指标

疗效评估必须客观记录，其中包括：

1. 癫痫发作频率。
2. 无发作间期的延长，如，癫痫发作丛的时间间隔。
3. 总发作时间减少（这个参数仅曾经成功用在失神发作的测量）。
4. 功能改善。
5. 不良反应发生率减少。在患者以前用药存在不良反应时，新药物的疗效可通过不良反应的减少得到验证，即使癫痫发作无改善。
6. 病灶性癫痫泛化的减少。这一参数尚无法量化使用，但是，这种定性检测是定量数据的有效补充。

应特别关注这些疗效指标的记录方法。通常应首先了解试验开始前的发作频率。应根据发作频率和研究设计确定观察的时间长短。理想状态下应选择可客观监测的频繁发作患者。

除全面强直阵挛发作外，对其他发作类型我们强烈推荐采用新的定量方式。如对于失神发作，自动测量记录传导，在反映药物导致的发作频率变化上的精确度远远优于以往的临床观察或患者报告，可提高研究的效率。

脑电图和心理测试是有价值的，但不强制使用，除非有特定的适应症要进行这些测试。

强烈推荐对受试者试验前使用的抗癫痫治疗药物进行血清水平检测。如受试者继续服用原来的抗癫痫药物，那么，除了检测受试药物血药浓度外，也应对这些药物进行每周两次的血药浓度检测。

应该进行常规的“安全性”实验室监测，即，血液学（包括血小板的评估），肾脏，肝脏和其他必要的监测。应进行详细的临床观察，特别关注思维过程的紊乱，步态，说话的能力，协调性，眼球震颤和嗜睡。

受试者在前四周至少每周评估一次，在随后的八周每两周评估一次。

## G. 治疗持续的时间

在Ⅱ期初的研究证明试验药品相对安全和有效后，研究的给药观察时间应该延长到3至6个月。如果能够对受试者保持严密的监控，受试者不需要住院。

## H. 研究方案设计

I期后期和Ⅱ期初期的研究方案设计比Ⅱ期后期的研究方案更严格。

小样本的探索性试验和预试验不需要设盲。但预试验的目的要有明确描述。

在Ⅱb期的研究中，应保留交叉和替代设计方法，此时应当能够获得一些证据，说明试验药物对人类癫痫发作有效。1一般地，在I期后期和Ⅱ期初期的研究中，应该是新药

与现有药物治疗合并应用。如前所述，现有治疗应该是一种药物，不能超过两种药物，II 期后期研究设计上可以更为灵活。

在 II 期后期的试验设计中可以增加这样的设计，即当加用试验药物后癫痫发作获得良好控制后，考虑撤除现有的治疗。对于交叉和替代研究，应密切监测血药浓度，并可能需要住院密切观察。应采取恰当的安全防护措施，预防癫痫持续状态的出现，一旦发生必须马上救治。

在 II 期后期的试验中，一旦积累了足够的有效性证据，可以将试验药物作为单一用药治疗新病人，以确定单药治疗效果。

只要可能，应当在患者的试验药物达到预期的治疗药物浓度的前提下，客观的评价癫痫的控制情况。对于那些达到了治疗药物浓度范围，发作情况仍无法改善的患者，可以增加剂量，直至出现第一个影响继续增加剂量的副作用迹象为止。

如果疗效评估方法不是主观判断，或不受观察错误的影响，可以做单盲设计，但通常还是需要安慰剂对照。

应当向熟悉癫痫药物当前临床试验设计方法的统计专家咨询，以帮助进行试验设计、确定样本大小、正确对受试者分组和进行数据分析。

## I. 酶诱导和药物相互作用的研究

需要承认的是，在 I 期临床试验晚期和 II 期试验的早期，试验用药物可以和其他药物合并使用，如巴比妥类；这类药物潜在酶诱导活性，改变或拮抗代谢酶活性，药物之间存在相互抑制或相互协同。通过检测当前使用的治疗药物的血药浓度，可以观察 II 期临床试验中的药物相互作用。因此，高度推荐检测试验药物的血清水平。

## IV. III 期临床研究

### A. 目的

应明确陈述研究的目的。

### B. 研究者

研究者应为接受过培训的有资质者，并且应当有评价抗癫痫药物的经验。

### C. 研究场所和受试者

虽然 III 期临床试验的受试者通常是门诊患者，但是在某个阶段肯定需要涉及到住院病人。在撤药或替代的研究设计中，可能需要采取住院或适当的留观观察。

III 期临床研究需要涉及发作类型不同患者人群，理由如下：（1）癫痫发作的类型有很多种，（2）许多患者有不止一种类型的癫痫发作，（3）一种已知类型的癫痫发作可能发生在各种人群，且有各种不同临床特征，（4）一种药物不可能缓解各种类型的癫痫发作。研究药物应当在最可能有效的癫痫发作类型和那些存在不止一种癫痫发作类型的患者中进行试验。药物应当在足够数量的具有各类特征的患者中进行试验，这样才能保证试验结果能够推而广之到那些最终可能会使用该药物的人群。

使用当前药物获得良好控制的患者不应入选 III 期试验，除非当前用药的副作用过多。

若药物上市后将用于儿童患者，一般应对儿童进行药物临床试验的安全性和有效性的研究。

在药物试验开展之前，患者需接受检查，排除导致癫痫发作的其他可以治疗的病因。应对患者按所有可以确定的参数进行分类，并按照研究设计进行随机化。三个重要参数应给予考虑：

1. 按癫痫发作国际分类法对发作类型进行分类。
2. 患者年龄。
3. 具有或不具有脑部损伤。如果有，应考虑损伤的类型和病史。

#### D. 观察

数据收集的准确性是非常重要的。对每项指标均应进行量化分析。除全身强直阵挛发作外的其他发作，推荐使用更新的量化方法。如遥感测量，对于揭示药物所致的失神发作频率的变化情况比临床观察或患者报告更为准确，可以使研究设计更有效。

推荐在适宜的时间间隔内测定该研究药物和合并服用的抗癫痫药物的血清水平。应获得更多的该研究药物的治疗浓度和中毒浓度范围的信息。应模拟使用实际条件，研究试验药物与常用抗癫痫药物的相互作用。

如果先前研究显示，药物对 EEG 和情绪因素有影响（如，药物的精神效应），应在给药前和给药中进行脑电图和心理测试。

应定期进行常规“安全性”实验室检查（造血，肾功能和肝功能）和其它任何指定项目。

#### E. 治疗周期

为评价长期有效性和安全性，某些研究可延长到 6 个月或更长（1 年或更长）。

#### F. 试验设计

临床 III 期将会有很多不同种类研究，包括从小样本、良好控制、双盲比较药品疗效的研究，直到在类似临床抗癫痫药物使用条件下进行的大样本、开放研究。

为评估药物对较少见类型癫痫的疗效，需要合作研究以获得更充足的数据。

III 期临床试验中可以采用的设计种类有许多种。下面举例说明：

在临床 II 期确立测试药品的最小有效剂量，将该剂量药物添加到现有的药物治疗，并且逐渐增加剂量，以达到设计好的癫痫发作控制点，或直到发生不良反应导致无法增加剂量。此后持续给予这一有效剂量直到结束。当受试者稳定后，则将治疗过程中的癫痫发作频率与治疗前的频率进行比较。发作稳定后，将尝试撤去其他此前服用的抗癫痫药物，同时继续对发作控制率进行比较。

应完成足够的对照试验。有几种对照方法可以采用，例如：

1. 历史性对照：将采用新药治疗的结果，与有详细记录的未治疗的病人的结果进行比较，或与采用原有药物治疗的结果进行比较。鉴于某些受试者可能会对新药反应更好，所以临床研究持续时间应至少半年，最好 1 年。

2. 活性药物对照

短期研究中可以采用活性药物对照。将新药的疗效与已知药物进行对照。受试者不知

道服用的是新药还是已上市的药。应采用双盲对照方法。应采取措施能够在发生紧急事件时能够破盲，因为试验药物可能对紧急事件的发生起作用。

### 3. 安慰剂对照：

如果试验设计是将新药添加到现有治疗药物之上，建议采用安慰剂对照。

采用现有药物控制不好的失神性发作或全身性发作的住院病人或脑损伤病人，III 期临床试验可以设计成交叉或替代治疗方案，即采用试验药物替代上市药物。此类临床研究要设置足够措施以阻止或治疗癫痫持续状态。

临床研究设计中，不推荐对已知癫痫发作患者使用安慰剂作为唯一药物。如果想要将全身性强直阵挛发作患者的所有治疗方法都停掉，需要有充分的论证，并有特殊的指征。在某些类型的癫痫（如严重的婴儿阵挛或失神发作），有可能单独给予安慰剂。此时需要住院观察。

## 儿科部分

（在阅读本部分之前，应当首先回顾一下“婴儿与儿童药物临床评价总则”。）

### I. 前言

癫痫与年龄具有某种特殊关联，某些类别的癫痫只发生在儿童。此外，估计有 75% 的癫痫发作始于童年时期。事实上，由于所有抗癫痫药最终都会给儿童服用，所以，应当考虑开展上市后研究，评价药品对大脑生长发育及认知功能的影响。

### II. 临床研究

除非将研究的类别限于儿童癫痫，例如失神发作、婴儿痉挛症或运动不能发作，否则不应当把儿童纳入 II 期后或 III 期的临床研究。即使需要将儿童纳入研究，也应当首先在成人中进行安全性研究。在 II 期后或 III 期试验之前，如欲纳入患有其它癫痫发作类型的儿童，应选择那些采用当前药品无法控制，或者能够控制癫痫但副作用过大的患儿。对这类药物试验，必须进行全面的法律与伦理学评估。如果在 I 期和 II 期初临床研究纳入儿童患者，则这些儿童患者必须住院治疗或在研究机构内进行专门的密切观察。

对于研究设计，参见指导原则的成人部分。研究应当包含不同年龄和发作类型的婴儿与儿童。除安全性和疗效研究之外，还应当进行药动学研究。

研究设计应当包括测试学习能力级别及成绩在内。采用的试验应当与“儿童精神药物临床评价指导原则”中所示试验相类似。

建议咨询生物统计专家来设计更有效率的研究，它可以最大限度地提高从最少的受试者中获得的信息量。