

登记号	CTR20130022	试验状态	已完成
申办者联系人	殷怡	首次公示信息日期	2015-02-28
申办者名称	/UCB Pharma SA/Schwarz Pharma Produktions-GmbH/Schwarz Pharma Produktions-GmbH 比利时优时比制药有限公司上海代表处/		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20130022
适应症	部分性癫痫
试验通俗题目	评价用于部分性癫痫成人患者的 III 期研究
试验专业题目	评价拉考沙胺作为联合治疗用于部分性癫痫成人患者（伴或不伴继发性全面性发作）的有效性和安全性研究 III 期
试验方案编号	EP0008
受理号	企业选择不公示
药物名称	拉考沙胺片
药物类型	化学药物

二、申办者信息

申办者名称	/UCB Pharma SA		
	/Schwarz Pharma Produktions-GmbH		
	/Schwarz Pharma Produktions-GmbH		
	比利时优时比制药有限公司上海代表处/		
联系人姓名	殷怡		
联系人电话	010-83496229	联系人 Email	yi.yin@ucb.com
联系人邮政地址	北京市朝阳区建国门外大街 2 号银泰中心写字楼 3803 室	联系人邮编	100022
经费来源	完全自筹		

三、临床试验信息

1、试验目的	
评估 LCM 合并 1 到 3 种 AED(s) 添加治疗(伴或不伴 VNS) 目前具有不可控癫痫部分性发作对日本和中国受试者(伴或不伴继发性全面性发作) 的有效性。评估 LCM 的安全性及耐受性, LCM 有效性及安全性与剂量的关系及稳态时的血药浓度。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	III 期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
试验范围	国际多中心试验
3、受试者信息	
年龄	16 岁至 70 岁
性别	男+女
健康受试者	无

入选标准	<p>1. 受试者或其父母或其法定代法在机构审核委员会 (IRB) / 独立的伦理委员会 (IEC) 认可的书面知情同意书上签名并注明日期。必要时, 由未成年者 (即, 小于 20 周岁的日本受试者及小于 18 周岁的中国受试者) 在知情同意书或特别同意表上签名并注明日期。</p> <p>2. 根据研究者判断, 认为受试者/法定代表可靠并能依从本方案 (例如, 能理解并完成日记), 访视计划及用药安排</p> <p>3. 最低体重为 40kg</p> <p>4. 受试者尽管先前使用过至少 2 种 AEDs 药物 (同时或次第) 治疗, 必须在前 2 年内观察到有癫痫部分性发作, 并且在进入基线期前的 8 周期间观察到每 28 天平均至少有 4 次部分性发作且“无癫痫发作”持续时间不长于 21 天。对于简单部分性发作, 仅对那些具有运动症状的案例进行评估是否满足入选标准</p> <p>5. 受试者必须使用稳定剂量的至少 1 种, 但不超过 3 种 AEDs 治疗 (同期稳定进行的 VNS 并不计为 AED)。VNS 应在进入研究前放置了至少 6 个月。同期合并用 AED 治疗剂量及 VNS 设定必须在进入基线期前至少 4 周期间内保持稳定</p> <p>6. 受试者的脑电图 (EEG) 及大脑 CT 扫描图或大脑 MRI 检查结果与根据国际癫痫发作分 (1981) (见 17.1 部分) 级诊断的癫痫部分性发作吻合。在筛查访视前获得的 EEG 和大脑 CT 扫描或大脑 MRI 检查结果均可以接受, 不管这些结果是何时获得的。若在筛查访视时未进行 EEG 及大脑 CT 扫描或大脑 MRI 检查, 则应在访视 2 前或访视 2 时完成该项评估并获得评估结果</p> <p>7. 受试者必须使用稳定剂量的至少 1 种, 但不超过 3 种 AEDs 治疗 (同期稳定进行的 VNS 并不计为 AED)。VNS 应在进入研究前放置了至少 6 个月。同期合并用 AED 治疗剂量及 VNS 设定必须在进入基线期前至少 4 周期间内保持稳定</p> <p>8. 受试者尽管先前使用过至少 2 种 AEDs 药物 (同时或次第) 治疗, 必须在前 2 年内观察到有癫痫部分性发作, 并且在进入基线期前的 8 周期间观察到每 28 天平均至少有 4 次部分性发作且“无癫痫发作”持续时间不长于 21 天。对于简单部分性发作, 仅对那些具有运动症状的案例进行评估是否满足入选标准</p> <p>9. 受试者的脑电图 (EEG) 及大脑 CT 扫描图或大脑 MRI 检查结果与根据国际癫痫发作分 (1981) (见 17.1 部分) 级诊断的癫痫部分性发作吻合。在筛查访视前获得的 EEG 和大脑 CT 扫描或大脑 MRI 检查结果均可以接受, 不管这些结果是何时获得的。若在筛查访视时未进行 EEG 及大脑 CT 扫描或大脑 MRI 检查, 则应在访视 2 前或访视 2 时完成该项评估并获得评估结果</p> <p>10. 根据研究者判断, 认为受试者/法定代表可靠并能依从本方案 (例如, 能理解并完成日记), 访视计划及用药安排</p> <p>11. 受试者或其父母或其法定代法在机构审核委员会 (IRB) / 独立的伦理委员会 (IEC) 认可的书面知情同意书上签名并注明日期。必要时, 由未成年者 (即, 小于 20 周岁的日本受试者及小于 18 周岁的中国受试者) 在知情同意书或特别同意表上签名并注明日期。</p> <p>12. 最低体重为 40kg</p>
------	--

排除标准	1. 受试者曾经参与过本研究或受试者曾经在 LCM 有关研究中进行治疗
	2. 受试者在访视 1 前 4 周内服用以下常规影响中枢神经系统的药物之一：抗精神分裂症制剂，精神兴奋剂，单胺氧化酶(MAO)抑制剂，巴比妥酸盐类(除抗惊厥药物外)，麻醉性镇痛药，溴化钾，溴化钠，溴化钙及普瑞巴林及批准用于癫痫治疗的草药
	3. 受试者过去 2 年内有慢性酒精或药物滥用史
	4. 受试者处于某种医疗或精神状态，研究者认为该种状态可能会危害受试者健康或危害受试者参与本研究的能力
	5. 受试者具有已知的严重过敏反应或严重血液病史
	6. 受试者患有急性或亚急性进行性中枢神经系统疾病
	7. 受试者有长期意图自杀史(包括实际尝试、中断的尝试或尝试未遂)或在过去的 6 个月内有自杀意念
	8. 受试者对本方案研究药物的任何成分有已知的超敏反应
	9. 处于妊娠期或哺乳期的女性受试者。育龄期女性受试者（未有子宫切除或双侧卵巢切除史）若在参与研究期间使用医学上接受的避孕方法亦有资格进入本研究。她们必须理解并接受参与本研究期间应避免妊娠。没有妊娠可能的女性受试者(进行过节育手术或绝经后至少 2 年的受试者)亦有资格进入本研究
	10. 访视 1 时，受试者的 ALT、AST 或总胆红素水平 ≥ 2 倍 ULN 或碱性磷酸酶水平 ≥ 3 倍 ULN
	11. 访视 1 时，受试者肾功能损伤(即，肌酐清除速度[CLcr]低于 30mL/min)。肌酐清除速度将由以下方法进行评估：成年男性：CLcr = (140-年龄) x 体重(单位 kg)/(72 x 血清中的肌酐(单位 mg/dL)) 成年女性：CLcr = ([140-年龄] x 体重(单位 kg)/[72 x 血清中的肌酐(单位 mg/dL)]) x 0.85
	12. 受试者患有病态窦房结综合征，无起搏器或第二度/第三度房室(AV)传导阻滞，或任何其他的临床显著 ECG 异常
	13. 受试者有已知的钠通道病，如 Brugada 综合症
	14. 在过去的 3 个月受试者曾发生心肌梗塞
	15. 受试者有纽约心脏病学会评级 III 级或 IV 级心衰
	16. 受试者当前或过去有易与癫痫发作相混淆的假性发作、转换性障碍或其他非癫痫发作事件的诊断
	17. 受试者在访视 1 前的 8 周内由于聚簇而无法计数的癫痫发作(即，每次发作持续时间小于 30min，且每次发作时期起点和终点无法分辨)
	18. 受试者有原发性全面性癫痫发作病史
	19. 在访视 1 前 12 个月内，受试者有癫痫持续状态病史
	20. 在访视 1 前 2 年时期内，受试者进行过癫痫手术
	21. 受试者接受非尔氨酯伴随治疗或在访视 1 前 6 个月内曾接受非尔氨酯伴随治疗
	22. 受试者在过去的 6 个月曾接受氨己烯酸治疗
	23. 受试者在基线期前 4 周已进行生酮饮食治疗

24. 受试者处于某种医学状态，预期该状态可能会影响药物吸收、分布、代谢或排泄
25. 受试者 8 周前在各自国家已参与其他在研医疗产品 (IMP)，未批准的药品或医疗器械或实验性医疗器械的研究，或当前正在参与其他 IMP 或医疗器械研究
26. 受试者过去 2 年内有慢性酒精或药物滥用史
27. 受试者 8 周前在各自国家已参与其他在研医疗产品 (IMP)，未批准的药品或医疗器械或实验性医疗器械的研究，或当前正在参与其他 IMP 或医疗器械研究
28. 受试者曾经参与过本研究或受试者曾经在 LCM 有关研究中进行治疗
29. 受试者在访视 1 前 4 周内服用以下常规影响中枢神经系统的药物之一：抗精神分裂症制剂，精神兴奋剂，单胺氧化酶 (MAO) 抑制剂，巴比妥酸盐类 (除抗惊厥药物外)，麻醉性镇痛药，溴化钾，溴化钠，溴化钙及普瑞巴林及批准用于癫痫治疗的草药
30. 受试者处于某种医学状态，预期该状态可能会影响药物吸收、分布、代谢或排泄
31. 受试者在基线期前 4 周已进行生酮饮食治疗
32. 受试者在过去的 6 个月曾接受氨己烯酸治疗
33. 受试者接受非尔氨酯伴随治疗或在访视 1 前 6 个月内曾接受非尔氨酯伴随治疗
34. 在访视 1 前 2 年时期内，受试者进行过癫痫手术
35. 在访视 1 前 12 个月内，受试者有癫痫持续状态病史
36. 受试者有原发性全面性癫痫发作病史
37. 受试者在访视 1 前的 8 周内由于聚簇而无法计数的癫痫发作 (即，每次发作持续时间小于 30min，且每次发作时期起点和终点无法分辨)
38. 受试者当前或过去有易与癫痫发作相混淆的假性发作、转换性障碍或其他非癫痫发作事件的诊断
39. 受试者有纽约心脏病学会评级 III 级或 IV 级心衰
40. 在过去的 3 个月受试者曾发生心肌梗塞
41. 受试者有已知的钠通道病，如 Brugada 综合征
42. 受试者患有病态窦房结综合征，无起搏器或第二度/第三度房室 (AV) 传导阻滞，或任何其他临床显著 ECG 异常
43. 访视 1 时，受试者肾功能损伤 (即，肌酐清除速度 [CLcr] 低于 30mL/min)。肌酐清除速度将由以下方法进行评：成年男性： $CLcr = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{单位 kg}) / (72 \times \text{血清中的肌酐}(\text{单位 mg/dL}))$ 成年女性： $CLcr = ([140 - \text{年龄}] \times \text{体重}(\text{单位 kg}) / [72 \times \text{血清中的肌酐}(\text{单位 mg/dL})]) \times 0.85$
44. 访视 1 时，受试者的 ALT、AST 或总胆红素水平 ≥ 2 倍 ULN 或碱性磷酸酶水平 ≥ 3 倍 ULN
45. 处于妊娠期或哺乳期的女性受试者。育龄期女性受试者 (未有子宫切除或双侧卵巢切除史) 若在参与研究期间使用医学上接受的避孕方法亦有资格进入本研究。她们必须理解并接受参与本研

	究期间应避免妊娠。没有妊娠可能的女性受试者(进行过节育手术或绝经后至少 2 年的受试者)亦有资格进入本研究		
	46. 受试者对本方案研究药物的任何成分有已知的超敏反应		
	47. 受试者有长期意图自杀史(包括实际尝试、中断的尝试或尝试未遂)或在过去的 6 个月内有自杀意念		
	48. 受试者患有急性或亚急性进行性中枢神经系统疾病		
	49. 受试者处于某种医疗或精神状态,研究者认为该种状态可能会危害受试者健康或危害受试者参与本研究的能力		
	50. 受试者具有已知的严重过敏反应或严重血液病史		
目标入组人数	国际多中心试验: 总体 540 人中国 405 人		
实际入组人数	国际多中心试验: 总体 548 人, 中国 406 人;		
4、试验分组			
试验药	序号	名称	用法
	1.	拉考沙胺片	片剂; 规格 50mg; 口服, 一天二次, 每次 50mg (在滴定期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 100mg (在滴定期第 2~4 周、维持期 12 周和过渡期 2 周); 200mg 低剂量组。
	2.	拉考沙胺片	片剂; 规格 50mg; 口服, 一天二次, 每次 50mg (在滴定期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 100mg (在滴定期第 2 周、过渡期 2 周和递减期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 150mg (在滴定期第 3 周); 口服, 一天二次, 每次 200mg (在滴定期第 4 周和维持期 12 周); 400mg 高剂量组。
	3.	拉考沙胺片	片剂; 规格 50mg; 口服, 一天二次, 每次 50mg (在滴定期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 100mg (在滴定期第 2~4 周、维持期 12 周和过渡期 2 周); 200mg 低剂量组。
	4.	拉考沙胺片	片剂; 规格 50mg; 口服, 一天二次, 每次 50mg (在滴定期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 100mg (在滴定期第 2 周、过渡期 2 周和递减期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 150mg (在滴定期第 3 周); 口服, 一天二次, 每次 200mg (在滴定期第 4 周和维持期 12 周); 400mg 高剂量组。
	5.	拉考沙胺片	片剂; 规格 100mg; 口服, 一天二次, 每次 100mg (在滴定期第 2~4 周、维持期 12 周和过渡期 2 周); 200mg

			低剂量组。	
	6.	拉考沙胺片	片剂, 规格 100mg; 口服, 一天二次, 每次 100mg (在滴定期第 2 周、过渡期 2 周和递减期第 1 周); 口服, 一天二次, 每次 150mg (在滴定期第 3 周); 口服, 一天二次, 每次 200mg (在滴定期第 4 周和维持期 12 周); 400mg 高剂量组。	
	7.	拉考沙胺片	对于完成维持期并选择进入扩展研究(EP0009)的受试者, 在过渡期的 2 周内, 须以双盲形式从期维持期剂量过渡到 200mg/天。	
	8.	拉考沙胺片	完成滴定期的受试者将进入 12 周的维持期	
	9.	拉考沙胺片	对于 LCM 400mg/天组的受试者, 剂量将由每周 100mg/天逐渐增加至第 4 周初的 400mg/天	
	10.	拉考沙胺片	在 4 周的滴定期, LCM 100mg/天, 2 次/天进行服用。LCM 200mg/天组的受试者在滴定期的第 1 周将接受 LCM100mg/天, 并在剩下的 3 周接受 LCM 200mg/天给药。	
	11.	拉考沙胺片	对于滴定期或维持期退出本研究或完成维持期但未选择进入 EP0009 研究的受试者, 需经历递减期。在递减期的 3 周内, LCM 将以双盲形式逐渐减少	
对照药	序号	名称	用法	
	1.	安慰剂	片剂, 口服, 一天二次, 在滴定期 4 周、维持期 12 周和递减期第 1 周。	
	2.	安慰剂	片剂, 口服, 一天二次, 在滴定期 4 周、维持期 12 周和递减期第 1 周。	
	3.	安慰剂	在滴定期, 维持期, 过渡期和减量期均服用安慰剂	
5、终点指标				
主要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率的变化	在剂量维持期每 28 天评价	有效性指标
	2	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率的变化	在剂量维持期每 28 天评价	
次要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	癫痫部分性发作频率相对	在剂量维持期每	有效性指标

		于基线期频率减少 $\geq 50\%$	28 天	
	2	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率的变化百分比	在剂量维持期每 28 天	有效性指标
	3	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率的变化	在治疗期（即，滴定期+维持期）内，每 28 天	有效性指标
	4	受试者自发报告或研究者观察到的 AEs	试验全程	安全性指标
	5	体重变化	每次访视	安全性指标
	6	血液学、临床化学及尿液分析参数变化	每次访视	安全性指标
	7	2-导联心电图	每次访视	安全性指标
	8	生命体征测量值变化	每次访视	安全性指标
	9	由于 AEs 而退出研究的受试者	试验全程	安全性指标
	10	体重变化	每次访视	
	11	生命体征测量值变化	每次访视	
	12	2-导联心电图	每次访视	
	13	血液学、临床化学及尿液分析参数变化	每次访视	
	14	由于 AEs 而退出研究的受试者	试验全程	
	15	受试者自发报告或研究者观察到的 AEs	试验全程	
	16	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率的变化	在治疗期（即，滴定期+维持期）内，每 28 天	
	17	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率减少 $\geq 50\%$	在剂量维持期每 28 天	
	18	癫痫部分性发作频率相对于基线期频率的变化百分比	在剂量维持期每 28 天	
6、数据安全监察委员会（DMC）	无			
7、为受试者购买试验伤害保险	有			

四、第一例受试者入组日期

2012-09-30	国内
2012-09-28	国际

五、试验终止日期

2014-08-06	国内
2014-05-28	国际

六、研究者信息

1、主要研究者信息					
姓名	洪震， 医学学士		职称	副教授	
电话	13916666552		Email	hongzhen@medmail.com.cn	
邮政地址	上海市乌鲁木齐中路 12 号		邮编	200041	
单位名称	复旦大学附属华山医院				
2、各参加机构信息					
序号	机构名称	主要研究者	国家	省（州）	城市
1	复旦大学附属华山医院	洪震	中国	上海	上海
2	四川省人民医院	孙红斌	中国	四川	成都
3	昆明医学院第一附属医院	王文敏	中国	云南	昆明
4	四川大学华西医院	鄢波	中国	四川	成都
5	重庆医科大学附属第一医院	王学峰	中国	重庆	重庆
6	广州医学院第一附属医院	陈俐	中国	广东	广州
7	广州医学院第二附属医院	廖卫平	中国	广东	广州
8	广东省人民医院	周晓红	中国	广东	广州
9	哈尔滨医科大学附属第一医院	张黎明	中国	黑龙江	哈尔滨
10	江西省人民医院	张昆南	中国	江西	南昌
11	南昌大学第二附属医院	邓丽影	中国	江西	南昌
12	中山大学	周列民	中国	广东	广州

	附属第一医院				
13	浙江医科大学附属邵逸夫医院	胡兴越	中国	浙江	杭州
14	吉林大学白求恩第一医院	孟红梅	中国	吉林	长春
15	中山大学附属第三医院	胡学强	中国	广东	广州
16	第四军医大学西京医院	邓艳春	中国	陕西	西安
17	武汉大学中南医院	刘煜敏	中国	湖北	武汉
18	山东大学齐鲁医院	焉传祝	中国	山东	济南
19	河北医科大学第二附属医院	王维平	中国	河北	石家庄
20	赵合庆中国医科大学附属第一医院	何志义	中国	辽宁	沈阳
21	苏州大学附属第二医院	赵合庆	中国	江苏	苏州
22	上海长征医院	赵忠新	中国	上海	上海
23	华中科技大学同济医学院附属协和医院	孙圣刚	中国	湖北	武汉
24	上海交通大学附属瑞金医院	陈生弟	中国	上海	上海
25	中国人民解放军北京军区总医院	张微微	中国	北京	北京
26	温州医学	徐惠琴	中国	浙江	温州

	院附属第一医院				
27	东南大学附属中大医院	张志珺	中国	江苏	南京
28	厦门大学附属中山医院	郑维红	中国	福建	厦门
29	大连医科大学附属第二医院	尹琳	中国	辽宁	大连
30	中国海洋大学附属青岛市市立医院	孙红斌	中国	山东	青岛
31	山西医科大学第一医院	孙美珍	中国	山西	太原
32	第四军医大学西京医院		中国	陕西	西安
33	中山大学附属第三医院		中国	广东	广州
34	吉林大学白求恩第一医院		中国	吉林	长春
35	浙江医科大学附属邵逸夫医院		中国	浙江	杭州
36	中山大学附属第一医院		中国	广东	广州
37	南昌大学第二附属医院		中国	江西	南昌
38	江西省人民医院		中国	江西	南昌
39	哈尔滨医科大学附属第一医院		中国	黑龙江	哈尔滨
40	山东大学		中国	山东	济南

	齐鲁医院				
41	上海长征医院		中国	上海	上海
42	苏州大学附属第二医院		中国	江苏	苏州
43	中国医科大学附属第一医院		中国	辽宁	沈阳
44	广东省人民医院		中国	广东	广州
45	广州医学院第二附属医院		中国	广东	广州
46	广州医学院第一附属医院		中国	广东	广州
47	重庆医科大学附属第一医院		中国	重庆	重庆
48	四川大学华西医院		中国	四川	成都
49	昆明医学院第一附属医院		中国	云南	昆明
50	中国海洋大学附属青岛市市立医院		中国	山东	青岛
51	山西医科大学第一医院		中国	山西	太原
52	河北医科大学第二附属医院		中国	河北	石家庄
53	武汉大学中南医院		中国	湖北	武汉
54	四川省人民医院		中国	四川	成都
55	大连医科大学附属第二医院		中国	辽宁	大连
56	厦门大学附属中山		中国	福建	厦门

	医院				
57	东南大学 附属中大 医院		中国	江苏	南京
58	温州医学 院附属第 一医院		中国	浙江	温州
59	华中科技 大学同济 医学院附 属协和医 院		中国	湖北	武汉
60	上海交通 大学附属 瑞金医院		中国	上海	上海
61	中国人民 解放军北 京军区总 医院		中国	北京	北京

七、伦理委员会信息

序号	名称	审查结论	审查日期
1	复旦大学附属华山医院伦理委员会	同意	2012-08-28
2	复旦大学附属华山医院伦理审查委员会		2013-01-15

八、试验状态

已完成
