

[文章编号] 1007-7669(2024)06-0432-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.07

治疗 CKLD5 缺乏症相关癫痫发作药物：加奈索酮

李媛媛^{1,2}, 顾群¹, 黄琳¹

(1. 北京大学人民医院 药学部, 北京 100044; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏南京 211198)

[关键词] 加奈索酮; 细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5; 癫痫; 受体, GABA-A; 治疗结果; 安全

[摘要] 加奈索酮 (ganaxolone) 是美国 Marinas 制药公司研发的一种口服 γ -氨基丁酸 A 型 (GABA_A) 受体正向变构调节剂, 能特异性地调节中枢神经系统中的 GABA_A 受体, 加强时相性和紧张性抑制, 以控制癫痫发作。2022 年 3 月美国食品和药物管理局基于一项重要的 III 期临床试验结果, 批准其作为首个用于治疗细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症的药物。临床试验表明, 加奈索酮耐受性良好, 以该药为基础的治疗方案可有效控制患者癫痫发作频率, 提高生活质量。

[中图分类号] R969.1

[文献标志码] A

Drug for treating CKLD5 deficiency related epileptic seizures: ganaxolone

LI Yuan-yuan^{1,2}, GU Qun¹, HUANG Lin¹

(1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, BEIJING 100044, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing JIANGSU 211198, China)

[KEY WORDS] ganaxolone; cyclin-dependent kinase-like 5; epilepsy; receptors, GABA-A; treatment outcome; safety

[ABSTRACT] Ganaxolone is an oral GABA_A receptor positive variant modulator developed by Marinas Pharmaceuticals in the United States, and it can specifically modulate GABA_A receptors in the central nervous system to enhance temporal and tonic inhibition for seizure control. In March 2022, the U.S. Food and Drug Administration approved it as the first drug to treat cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency based on the results of a major phase III clinical trial. Clinical trials have shown that ganaxolone is well tolerated, and the treatment regimen based on this drug is effective in controlling seizure frequency of patients and improving their quality of life.

细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5) 缺乏症 (CDKL5 deficiency disorder, CDD) 是一种罕见的 X 染色体连锁发育性和癫痫性脑病, 活产婴儿发病率为 1/40 000~1/60 000, 男女比例为 1:4^[1]。CDKL5 基因能产生一种在大脑中高表达的蛋白质, 在神经元树突及轴突的形成过程中发挥关键的作用^[2]。CDKL5 基因突变 (新

生或嵌合体基因衍生的错义、无义、缺失、插入和剪接位点突变)^[2-5] 会改变谷氨酸和 γ -氨基丁酸 A 型 (γ -aminobutyric acid type-A, GABA_A) 受体机制, 进而破坏兴奋-抑制神经元的平衡引起 GABA_A 能信号的减弱, 导致 CDD 的疾病进展, 影响患者神经系统发育^[6]。CDD 是一种发育性和癫痫性脑病, 癫痫是其最常见的初表现, 90% 以上的患者在出生后 3 个

[收稿日期] 2023-01-17 [接受日期] 2024-02-02

[作者简介] 李媛媛, 女, 硕士, 主要从事药物个体化治疗的研究, E-mail: lyy717297@163.com

[责任作者] 黄琳, E-mail: huanglin@pkuph.edu.cn

月内出现癫痫发作, 绝大多数抗癫痫药物控制效果不佳, 且表现出严重精神运动发育落后, 同时具有某些 Rett 样特征如手功能失用、刻板运动、低眼压、胃肠道症状 (如反流、便秘)、睡眠障碍和皮质视觉障碍^[7]。目前仍在使用的历史最久的抗癫痫药物苯巴比妥于 1912 年被开发, 并逐渐被应用到新生儿的临床实践中, 但由于苯二氮草类或苯巴比妥类抗癫痫药物对 CDD 引起的癫痫发作通常是无效或短暂的 (平均有效时间为 6 个月), 且有呼吸抑制和心肌功能损伤等较大不良反应^[8]。因此, 迫切需要寻找一种有效的治疗方案以减轻 CDD 患者癫痫发作的频率、持续时间和严重程度。

加奈索酮 (ganaxolone, 商品名 Ztalmy) 口服混悬剂是首个获批上市治疗 CDD 的 GABA_A 受体正向变构调节剂, 由美国 Marinas 制药公司研发, 2022 年 3 月 18 日美国食品和药物管理局 (FDA) 批准其用于治疗 2 岁及以上年龄的 CDD 相关癫痫发作^[9], 化学结构式见图 1。本文对加奈索酮的药理作用及作用机制、药动学、临床疗效、安全性等进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

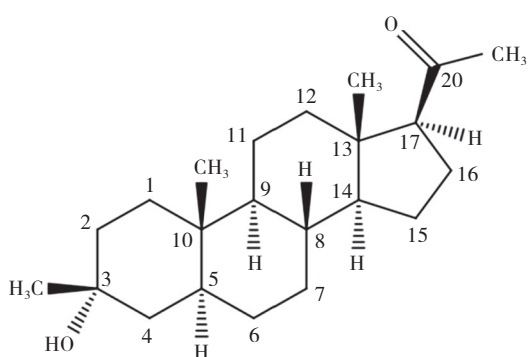


图 1 加奈索酮化学结构式

作用机制 加奈索酮是依照体内的天然抗惊厥神经调节物——神经甾体 allopregnanolone 合成得到的, 属于孕酮类衍生物。与苯二氮草类抗癫痫药物劳拉西泮 (lorazepam, 氯羟去甲安定) 和地西泮 (diazepam, 安定) 一样, 加奈索酮也是 GABA_A 受体激动剂; 但与苯二氮草类药物的作用位点不同, 加奈索酮抑制其与 GABA_A 氯通道配体 t -[³⁵S] 丁基二环磷酸盐 (半数抑制浓度 $IC_{50}=80 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的结合, 增强苯二氮草类位点配体 [³H] 氟硝西泮 (半数效应浓度 $EC_{50}=125 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和 GABA 位点配体 [³H] 蝇草酚 ($EC_{50}=86 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的结合^[8]。由于加奈索酮化学结构中的 3 β -甲基取代基阻止了其在 3 α -羟基部分的代谢和氧化, 因此它不具有激素活性, 也不进行反向转化, 能有效地作用于含有 δ -亚基的 GABA_A 受体, 在加强时相性和紧张性抑制的同时能避免出现其他

GABA_A 受体激动剂如氯巴占 (clobazam, 氧异安定) 产生的相关副作用、快速耐药性等问题^[10]。

加奈索酮体内药理实验表明, 其可以抑制多种动物模型诱发的癫痫发作, 包括戊四唑^[11]、最大电休克^[12]、荷包牡丹碱^[13]、氨茶碱^[14]、氟乙酰胺^[14]、杏仁核^[15]和 60 Hz 角膜点燃^[16], 这表明加奈索酮可以在广泛类型的癫痫发作中发挥治疗作用。

药动学 加奈索酮的药动学特征是吸收迅速, 二相消除, 终末半衰期为 4 h^[17]。给予健康受试者 200、400 和 600 mg 的加奈索酮胶囊, 在给药后 2 到 3 h 内达到峰浓度 (c_{max}), 分别为 27.9、35.7 和 41 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。与禁食条件下相比, 高脂饮食的受试者服用加奈索酮的 c_{max} 和药物-时间曲线下面积 ($AUC_{0-12\text{h}}$) 分别增加了 3 倍和 2 倍。在禁食状态下, c_{max} 与给药剂量成正比^[17]。加奈索酮及其代谢物在口服给药后广泛分布到组织中, 分配系数约为 5。加奈索酮血浆结合率约为 99%, 终末半衰期为 34 h, 主要经 CYP3A4 同工酶代谢, 16 α -羟基-GNX 是其主要代谢产物^[19]。加奈索酮 55% 经粪便排出 (其中含有摄入量 2% 的原型药物), 18% 经尿液排出 (无原型药物)^[20]。

未发现加奈索酮的药动学参数在年龄、性别、种族等因素影响下有明显临床差异。肝肾功能损伤对加奈索酮药动学的影响尚未被研究, 由于加奈索酮通过肝脏途径代谢, 肝功能损伤可能会增加它的血浆浓度^[21]。

用法用量 加奈索酮为口服混悬剂, 规格为 50 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。患者应根据体重和服药时间逐渐加量至维持剂量: 以 7 日为一个周期, 体重在 28 kg 及以下患者在服药第 1 个周期单次剂量为 6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每日 3 次, 此后每个周期单次剂量增加 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 直至服药 3 个周期 (第 22 日) 后以 21 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作为维持剂量至停药前。体重在 28 kg 以上患者在服药第 1 个周期单次剂量为 150 mg (3 mL), 每日 3 次, 每个周期单次剂量增加 150 mg (3 mL) 直至服药 3 个周期 (第 22 日) 后以 600 mg (12 mL) 作为维持剂量至停药前。服用加奈索酮前应均匀摇晃 1 min, 静置 1 min 后随餐服用。在病情得到控制或因不良反应需停止治疗时, 应逐渐减少剂量, 避免突然停药, 以免增加癫痫发作频率和癫痫持续状态的风险^[21]。

临床研究 Marigold 试验 (1042-CDD-3001, NCT03572933) 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 评价了加奈索酮在治疗 2 岁及以上 CDD 患者癫痫发作时的有效性和安全性^[22]。纳入研究的 CDD 患者需满足以下条件: (1) 具有分子学确认的

CDKL5 基因突变; (2) 具有至少两种抗癫痫药物治疗但未得到控制的早发性癫痫发作史; (3) 每 28 日至少有 16 次主要运动性癫痫发作 [双侧强直 (≥ 3 s 持续运动活动)、一般强直-阵挛、双侧阵挛、无张力或局限性至双侧强直-阵挛发作]。本试验共纳入来自 8 个国家的 101 例 CDD 患者, 平均年龄 7 岁 (2~21 岁), 试验包括 8 周筛选期 (确定患者是否符合纳入条件)、6 周基线期 (确定患者癫痫发作频率), 以及 17 周的双盲期和开放标签扩展期。在双盲期, 101 例患者随机分为加奈索酮组 ($n=50$) 和安慰剂组 ($n=51$), 分别给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 加奈索酮或安慰剂, 起始剂量 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (体重 $\leq 28 \text{ kg}$) 或 150 mg (体重 $>28 \text{ kg}$), 与食物同服, 每日 3 次, 其后逐渐加量, 第 22 日达到 $21 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (体重 $\leq 28 \text{ kg}$) 或 600 mg (体重 $>28 \text{ kg}$), 每日 3 次。试验共进行了 109 周。加奈索酮组及安慰剂组分别有 96.0% 和 92.2% 的患者按照方案完成了研究。在整个研究过程中, 主要终点指标是接受加奈索酮治疗后的 28 d 运动性癫痫发作频率中位数的百分比变化。与基线期相比, 加奈索酮组 28 d 运动性癫痫发作频率中位数的百分比变化为 -30.7% [四分位距: $-49.5\% \sim -1.9\%$], 安慰剂组为 -6.9% ($-24.1\% \sim 39.7\%$), 达到了试验的主要终点 ($P=0.0036$)。在开放标签扩展期中, 接受加奈索酮治疗至少 1 年的患者 ($n=48$), 运动性癫痫发作频率中位数降低幅度为 49.6%。次要终点指标是从基线期到双盲期运动性癫痫发作频率减少至少 50% 的患者比例, 以及在双盲期最后一次就诊时患者家属和医师的临床总体印象量表 - 总体改善 (CGI-I) 评分。在双盲期结束时, 加奈索酮组 24% 的患者、安慰剂组 10% 的患者运动性癫痫发作频率至少减少了 50%, 组间无显著差异 ($P=0.0643$), 中位数差异为 14.7% (95%CI: $-4.7 \sim 33.8$)。在患者家属 CGI-I 量表中, 加奈索酮组 63% 和安慰剂组 44% 的患者被评为稍微或明显好转 (OR=1.87, 95%CI: $0.89 \sim 3.91$); 在医师的 CGI-I 量表中, 加奈索酮组 54% 和安慰剂组 42% 的患者被评为稍微或明显好转 (OR=1.41, 95%CI: $0.68 \sim 2.94$)。

一项探索性、开放标签试验 1042-900 (NCT02358538) 评估了加奈索酮辅助治疗几种罕见遗传性癫痫的安全性和有效性^[23]。其中包括 7 例 CDD 患者, 患者每日 3 次口服加奈索酮 $63 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 经过 26 周的治疗, 7 例患者 28 d 运动性癫痫发作频率较基线的中位数百分比变化为 -44.4% ($-85.3\% \sim 99.2\%$)。其中 4 例患者进入到研究的开放标签扩展期, 并在 18 个月内癫痫发作频率持续减少, 直到研究结束。

1042-CDD-3002 (NCT05249556) 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验^[24], 自 2022 年 4 月开始, 预计 2023 年 10 月结束。该研究将评估年龄 6 个月到 2 岁已有标准抗癫痫药物治疗方案的 CDD 患者在将加奈索酮或安慰剂作为辅助治疗时的疗效、安全性和耐受性; 在此期间也将进行药理学评估和群体药理学分析, 为个体化用药提供循证依据。由于加奈索酮在多种动物模型中显示了抗癫痫活性, 其在结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex)、*PCDH19* 基因相关癫痫、癫痫持续状态 (status epilepticus) 等疾病中的抗癫痫作用也在被广泛研究中 (表 1), 有望再获批新的适应证^[8]。

安全性 加奈索酮耐受性良好, 多数不良反应为轻度。最常见的不良反应是中枢神经系统的不良反应, 如嗜睡、头晕、头痛、抽搐、协调异常^[21]。

Marigold 试验^[22]中服用加奈索酮的 43 例 (86%) 患者、服用安慰剂的 45 例 (88%) 患者发生了与治疗相关的不良反应。其中发生率 $\geq 10\%$ 且在加奈索酮组高于安慰剂组的不良反应有嗜睡 (36%)、发热 (18%) 和上呼吸道感染 (10%), 此外, 加奈索酮组中部分患者出现呕吐 (10%)、便秘 (6%)、唾液分泌过多 (6%)、镇静 (6%)、季节性过敏 (6%)、耳部感染 (4%)、皮疹 (4%)、尿路感染 (2%)。加奈索酮组有 6 例 (12%) 患者发生与药物无关的严重不良反应, 安慰剂组有 5 例 (10%)。加奈索酮组中 2 例 (4%)、安慰剂组中 4 例 (8%) 患者因不良反应 (嗜睡、镇静) 停止试验。在双盲阶段没有死亡病例。

1042-0600 (NCT00465517) 是一项为期 18 周的

表 1 进行中的加奈索酮临床试验

临床试验序列号	研究阶段	适应证	干预	状态
NCT04285346	II 期	结节性硬化症	加奈索酮单药	尚未招募
NCT03865732	II 期	<i>PCDH19</i> 基因相关癫痫	加奈索酮 / 安慰剂	尚未招募
NCT05249556	III 期	细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症	加奈索酮 / 安慰剂	尚未招募
NCT05323734	III 期	结节性硬化症	加奈索酮 / 安慰剂	正在招募
NCT04391569	III 期	癫痫持续状态, 惊厥性癫痫持续状态, 非惊厥性癫痫持续状态, 癫痫	加奈索酮 / 安慰剂	正在招募
NCT03572933	III 期	细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5 缺乏症	加奈索酮 / 安慰剂	尚未招募

随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,用于评价加奈索酮辅助治疗成人未控制部分性癫痫发作的疗效和安全性^[25]。加奈索酮组 54 例 (55.1%)、安慰剂组 16 例 (32.7%) 患者发生了与治疗相关的不良反应。加奈索酮组 47 例 (48.0%)、安慰剂组 19 例 (38.8%) 患者出现神经系统障碍。加奈索酮组最常见的不良反应为抽搐 (5.1%)、协调异常 (6.1%)、头晕 (16.3%)、头痛 (8.2%)、感觉减退 (5.1%)、嗜睡 (13.3%)、鼻咽炎 (5.1%)。加奈索酮组有 5 例 (5.1%)、安慰剂组有 4 例 (8.2%) 患者发生与药物无关的严重不良反应。加奈索酮组中 7 例 (7.1%)、安慰剂组中 3 例 (6.1%) 患者因不良反应 (头痛、嗜睡、抽搐) 停止试验。在双盲阶段没有死亡病例。

到目前为止,还没有研究表明加奈索酮会导致细胞突变或致癌,临床前安全药理学研究也没有证据表明其在慢性疾病和人体临床试验相关的剂量下有终末器官毒性。在生殖毒理学研究中,加奈索酮与大鼠或小鼠的胚胎或胎儿畸形无关,也不会显著影响后代的发育^[26]。

药物相互作用 由于加奈索酮主要经过 CYP3A4 代谢,应避免与可抑制或增强 CYP3A4 活性的药物 (如克拉霉素、伏立康唑、利托那韦、利福平、卡马西平、苯妥英等) 联用,必须联用时应注意调整加奈索酮剂量,但不能超过每日最大剂量,并密切关注患者血药浓度^[21]。

对于加奈索酮给药量已经稳定,但需要增加酶诱导性抗癫痫药物 (如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥和扑米酮) 作为辅助治疗的患者,加奈索酮的剂量可能需要增加,但是不能超过每日最大剂量。若同时服用加奈索酮和中枢神经系统抑制剂,可能会增加嗜睡和镇静的风险^[21]。

[参考文献]

- [1] SIRI B, VARESI C, FRERI E, *et al.* CDKL5 deficiency disorder in males: five new variants and review of the literature [J] . *Eur J Neurol*, 2021, 33 : 9–20.
- [2] JAKIMIEC M, PAPROCKA J, SMIGIEL R. CDKL5 deficiency disorder—a complex epileptic encephalopathy [J] . *Brain Sci*, 2020, 10 (2) : 107.
- [3] BARTNIK M, DERWINSKA K, GOS M, *et al.* Early-onset seizures due to mosaic exonic deletions of CDKL5 in a male and two females [J] . *Genet Med*, 2011, 13 (5) : 447–452.
- [4] STOSSER MB, LINDY AS, BUTLER E, *et al.* High frequency of mosaic pathogenic variants in genes causing epilepsy-related neurodevelopmental disorders [J] . *Genet Med*, 2018, 20 (4) : 403–410.
- [5] KRISHNARAJ R, HO G, CHRISTODOULOU J. RettBASE: rett syndrome database update [J] . *Hum Mutat*, 2017, 38 (8) : 922–931.
- [6] WASTERLAIN CG, GLOSS DS, NIQUET J, *et al.* Epileptogenesis in the developing brain [J] . *Handb Clin Neurol*, 2013, 111: 427–439.
- [7] OLSON HE, DEMAREST ST, PESTANA-KNIGHT EM, *et al.* Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: clinical review [J] . *Pediatr Nephrol*, 2019, 97: 18–25.
- [8] LATTANZI S, RIVA A, STRIANO P. Ganaxolone treatment for epilepsy patients: from pharmacology to place in therapy [J] . *Expert Rev Neurother*, 2021, 21 (11) : 1317–1332.
- [9] KNIGHT EMP, AMIN S, BAHI-BUISSON N, *et al.* Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . *Lancet Neurol*, 2022, 21 (5) : 417–427.
- [10] TURKMEN S, BACKSTROM T, WAHLSTROM G, *et al.* Tolerance to allopregnanolone with focus on the GABA — a receptor [J] . *Br J Pharmacol*, 2011, 162 (2) : 311–327.
- [11] BEEKMAN M, UNGARD JT, GASIOR M, *et al.* Reversal of behavioral effects of pentylentetrazol by the neuroactive steroid ganaxolone [J] . *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 284 (3) : 868–877.
- [12] CITRARO R, RUSSO E, di PAOLA ED, *et al.* Effects of some neurosteroids injected into some brain areas of WAG/Rij rats, an animal model of generalized absence epilepsy [J] . *Neuropharmacology*, 2006, 50 (8) : 1059–1071.
- [13] MARES P, KUBOVA H, KASAL A. Anticonvulsant action of a new analogue of allopregnanolone in immature rats [J] . *Physiol Res*, 2010, 59 (2) : 305–308.
- [14] LIPTAKOVA S, VELISEK L, VELISKOVA J, *et al.* Effect of ganaxolone on flurothyl seizures in developing rats [J] . *Epilepsia*, 2000, 41 (7) : 788–793.
- [15] REDDY DS, ROGAWSKI MA. Ganaxolone suppression of behavioral and electrographic seizures in the mouse amygdala kindling model [J] . *Epilepsy Res*, 2010, 89 (2–3) : 254–260.
- [16] REDDY DS, CARVER CM, CLOSSEN B, *et al.* Extrasynaptic γ -aminobutyric acid type A receptor – mediated sex differences in the antiseizure activity of neurosteroids in status epilepticus and complex partial seizures [J] . *Epilepsia*, 2019, 60 (4) : 730–743.
- [17] MONAGHAN EP, NAVALTA LA, SHUM L, *et al.* Initial human experience with ganaxolone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity [J] . *Epilepsia*, 1997, 38 (9) : 1026–1031.
- [18] FITCH WL, SMITH S, SAPORITO M, *et al.* Complex metabolism of the novel neurosteroid, ganaxolone, in humans: a unique challenge for metabolites in safety testing assessment [J] . *Drug*

- MetabDispos, 2023, 51 (6): 753–763.
- [19] BIALER M, JOHANNESSEN SI, KOEPP MJ, *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XV). I. Drugs in preclinical and early clinical development [J]. *Epilepsia*, 2020, 61 (11): 2340–2364.
- [20] ZACCARA G, SCHMIDT D. Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential anti-seizure drugs in clinical development [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 38–48.
- [21] FDA. ZTALMY® (ganaxolone): highlights of prescribing information. (2022–03–18) [2024–01–18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215904s000lbl.pdf.
- [22] ClinicalTrials. NCT03572933 [EB/OL]. (2023–04–14) [2024–01–29]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03572933?cond=NCT03572933&rank=1>.
- [23] SPECCHIO N, MASUOKA L, AIMETTI A, *et al.* Long-term, durable seizure frequency reduction in individuals with CDKL5 deficiency disorder (CDD) treated with ganaxolone [C]. New Orleans, LA: American Epilepsy Society Annual Meeting, 2018.
- [24] ClinicalTrials. NCT05249556 [EB/OL]. (2024–01–19) [2024–01–29]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05249556?cond=NCT05249556&rank=1>.
- [25] ClinicalTrials. NCT00465517 [EB/OL]. (2023–03–15) [2024–01–29]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00465517?cond=%20NCT00465517&rank=1>.
- [26] BIALER M, JOHANNESSEN SI, LEVY RH, *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII) [J]. *Epilepsia*, 2017, 58 (2): 181–221.

[文章编号] 1007-7669(2024)06-0436-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.08

远程智能临床试验的监管策略分析

孙 搏, 陈一飞, 李 刚

(上海药品审评核查中心, 上海 201203)

[关键词] 远程智能临床试验; 监管科学; 技术, 监管; 数字技术

[摘要] 传统的临床试验通常费用昂贵,效率相对低下,还可能造成试验受试者的额外负担。远程智能临床试验(DCT)中使用了大量新技术和方法,有助于提高临床试验的效率。DCT的应用带来多项获益,但同时也为临床试验的监管带来新挑战。本研究通过梳理在临床试验中运用数字化技术的现状和问题,分析欧美国家的监管实践和在DCT方面的监管科学研究,结合国内DCT的发展现状和监管考量,探索对我国DCT的监管策略建议。

[中图分类号] R969

[文献标志码] A

Analysis of regulatory strategies for remote decentralized clinical trials

SUN Bo, CHEN Yi-feng, LI Gang

(Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, SHANGHAI 201203, China)

[KEY WORDS] remote decentralized clinical trials; regulatory science; techniques, administrative; digital technology

[收稿日期] 2023-05-12 [接受日期] 2024-03-06

[基金项目] 上海市市场监督管理局政策研究课题(20220232);上海市药品监督管理局课题(LX-2022-02)

[作者简介] 孙搏,女,高级工程师,博士,主要从事药品审评、核查/检查等相关工作, E-mail: yssunbo@yjj.sh.gov.cn。李刚,男,高级工程师,硕士,主要从事药品审评、核查/检查等相关工作。E-mail: ligang@yjj.sh.gov.cn

[责任作者] 李刚