基于外推的抗癫痫药儿科临床研究策略

郑媛媛，郝国祥，吴月娥，赵　维*

（山东大学齐鲁医学院药学院临床药学系，临床药理研究所，国家药监局创新药物临床研究与评价重点实验室，山东济南 250012）

摘要：抗癫痫药物（AED）是治疗儿童癫痫的基石和首选手段，然而在儿童人群中通过随机对照临床试验评价其有效性困难，造成儿童 AED 新药研发明显滞后。该研究综述了外推理念在儿童 AED 研发中应用的理论基础、发展历史和现状，以及基于外推理念的儿童 AED 临床研究策略。结果显示，局灶性癫痫发作（FOS）治疗药物的成人有效性向 1 个月以上儿童患者的外推已被接受。儿童外推计划应包括：儿童适宜性剂型的开发、儿童药动学（PK）研究和长期安全性研究的合理设计以及采用模型引导的方法筛选儿童剂量。

关键词：外推；抗癫痫药；儿童人群；临床研究；局灶性癫痫发作

中图分类号：R985　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1634-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.018

Extrapolation-based Clinical Trial Design Strategies for Pediatric Antiepileptic Drugs

ZHENG Yuanyuan, HAO Guoxiang, WU Yuee, ZHAO Wei*

(*National Medical Products Administration Key Lab. for Clinical Research and Evaluation of Innovative Drugs, Institute of Clinical Pharmacology, Dept. of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012*)

ABSTRACT: Antiepileptic drugs(AED) are the cornerstone and first-choice of the treatment for childhood epilepsy. However, due to the difficulty of evaluating efficacy by randomized controlled trials in the pediatric population, the development of new AEDs for children is delayed. This paper reviews the evidence, history and current thoughts of applying extrapolation method into the development of pediatric AEDs. Besides, the extrapolation-based strategies for pediatric clinical trial design are also illustrated. The results show that the efficacy of drugs treating focal onset seizures(FOS) currently could be extrapolated from adults to pediatric patients 1 month of age and older. The pediatric extrapolation plans should include: the development of pediatric formulations, the rational design of pediatric pharmacokinetics(PK) study and long-term safety study, as well as model-informed dose selection for antiepileptic drugs in pediatrics.

Key Words: extrapolation; antiepileptic drug; pediatric population; clinical trial; focal onset seizures

癫痫（epilepsy）常由多种病因引起，以反复的癫痫发作为主要特征[1]，是儿童期最常见的慢性神经系统疾病之一。有 0.5%～1%的儿童面临癫痫的威胁[2]。癫痫的预后与癫痫发作的控制直接相关[3]。未控制的癫痫发作可能损害患儿的认知功能和智力水平[4—5]，从而严重影响患儿的社会生活[6]。抗癫痫药物（antiepileptic drugs，AED）是治疗儿童癫痫的基石和首选手段，可通过控制癫痫发作改善患儿的生活质量[3,7]。癫痫发作的改善对于降低癫痫患儿猝死的风险具有重要意义[8]。然而，由于癫痫的预后受自然病史、病因、病情和治疗情况等多方面因素的影响，研究显示，在接受现有 AED 规范、合理的治疗下，仍有相当比例的患儿癫痫发作不能得到有效控制[1,9]。此外，现有 AED 可能引起镇静、

收稿日期：2022-07-28

基金项目：国家自然科学基金面上项目(82173897)、国家级一流本科专业建设点“临床药学”(2020ZG25)

作者简介：郑媛媛(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：临床药学。

通信作者：赵　维(1982—)，男，博士，教授，从事临床药学与临床药理学研究。

E-mail：zhao4wei2@hotmail.com

头晕、共济失调、记忆障碍、注意力异常以及体质量改变等不良反应，一些还可能引起特异质反应，安全性问题不容忽视[1,8—11]。儿童 AED 面临着巨大的市场缺口，新药研发势在必行。

有效性和安全性评价是包括 AED 在内的所有药物面世前必须跨过的门槛[12]。早期儿童 AED 通过随机对照临床试验（randomized controlled trial，RCT）证实有效性和安全性后获批上市[13—14]。然而，与成人相比，在儿童中开展 RCT 困难重重。伦理挑战、实际操作困难以及不同阶段儿童生长和发育的显著差异等因素阻碍了儿童临床试验的开展[15—16]。自 20 世纪 90 年代出现第一个儿童 AED 的 RCT 后，儿童研究相对于成人进展缓慢[16]。此外，在获得充足的成人经验之前，即完成成人 II 期或III期临床试验之前，AED 的儿童临床研究通常不会开始[14]。儿童 AED 的研发明显滞后于成人，在儿童中 AED 的超说明书用药现象十分普遍，增加了儿童治疗结局的不确定性[17]。

探索解决儿童临床研究困境的新策略、加速儿童 AED 研发，已成为备受关注的话题。多年的经验显示，在成人中证明有效的 AED 最终在儿童中也会被证明有效[18]。充分利用已知的成人数据，通过建模和模拟，避免不必要的研究、简化临床研究步骤、缩短研发时间的外推理念[15]，在儿童 AED 的研发中发挥着越来越重要的作用。本研究旨在综述外推理念在儿童 AED 研发中应用的理论基础、发展历史和现状，并探讨基于外推理念的儿童 AED 临床研究策略，为儿童 AED 开发提供参考。

1 外推理念在儿童 AED 研发中应用的理论基础

广义的数据外推是指将已知的研究信息和结论，通过科学的研究方法扩展到未知人群，从而减少在未知人群中不必要的研究[15,19]。在儿童 AED 的临床研究中，对外推的讨论聚焦于成人有效性数据向儿童的外推。这种外推基于两个人群之间的相似性，同时需要解决不确定性[15]。通常，相似性的评估应回答以下问题：在成人和儿童之间，疾病进程、治疗反应以及药物的体内暴露 - 效应关系是否相似；不确定性程度则决定了临床试验设计的选择。

癫痫的标志是反复的癫痫发作[9]。针对不同的癫痫发作类型，AED 的有效性可能不同[1]，癫痫治疗领域的有效性外推不能笼统而谈。根据起病部位，癫痫发作可分为局灶性癫痫发作（focal onset seizures，FOS）和全面性癫痫发作（generalized onset seizures）[20]。其中 FOS 较为常见，约占全部类型的 60%[21]。超过一半的儿童 RCT 纳入 FOS 患者（如表 1 所示，数据来自 Clinical Trial 网站，筛选条件为：“epilepsy”“children”“RCT”“completed”“interventional”，排除非药物疗法及主要终点不是基于控制癫痫发作效果的研究，截至时间为 2022 年 7 月 27 日），可用于定量分析的研究数量相对较多[16,18]。对癫痫治疗领域儿童外推的讨论集中在 FOS。

1.1 支持 FOS 儿童外推的证据

随着外推理念在儿童药物研发中的快速发展以及癫痫领域知识的不断更新，越来越多的生物学证据和临床证据支持 FOS 在成人患者和儿童患者的疾病进程、治疗反应以及暴露 - 效应关系方面具有相似性。

1.1.1 疾病相似性

癫痫发作发生的基础是神经兴奋和抑制之间不平衡[22]，表现为癫痫发作和发作性放电。在成熟大脑和不成熟大脑中，FOS 的病理生理学机制相似[23]。有充足的生物学证据支持影响 FOS 发生和播散的主要神经发育事件在 2 岁之前完成[24—25]，如 γ 氨基丁酸 A 型受体（$GABA_A$ 受体）、*N*- 甲基 -D- 门冬氨酸（NMDA）受体和 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异噁唑（AMPA）受体的成熟等[26]。2 岁以上儿童的症状学和脑电图特征与成人相似。另外，在成人和儿童中，引起 FOS 的病因亦有相当程度的重叠[25]。

1.1.2 治疗反应相似性

临床研究为 FOS 治疗反应相似性提供了证据支持。在成人和儿童患者的 FOS 研究中，AED 的有效性终点相似且具有可比性[18]，主要包括癫痫发作相对于基线降低的中位百分比（去除安慰剂效应）以及具有临床显著反应（通常为癫痫发作频率

表 1　研究 AED 控制癫痫发作的疗效的儿童 RCT[1)]

Tab.1　Pediatric RCTs on AED Efficacy of Seizures Control

类别	适应证	儿童 RCT		纳入儿童或青少年的成人 RCT[2)]	
		数量	比例/%	数量	比例/%
癫痫发作	FOS	13	59.1	31	52.5
	全面性强直-阵挛性发作癫痫	0	0	7	11.9
	局灶性或全面性发作	0	0	3	5.1
	未区分发作类型	0	0	6	10.2
癫痫综合征	儿童良性癫痫伴中央颞部棘波	1	4.5	0	0
	特发性全面性癫痫	0	0	3	5.1
	Lennox-Gastaut 综合征	0	0	7	11.9
	婴儿痉挛症	3	13.6	0	0
	Unverricht-Lundborg 病	0	0	2	3.4
	Dravet综合征	3	13.6	0	0
	癫痫脑病	2	9.1	0	0
合计	—	22	100.0	59	100.0

注：[1)] 查询时间截至 2022 年 7 月 27 日；[2)] 纳入儿童或青少年的研究定义为纳入人群的年龄下限低于 18 岁。

降低 50%）的患者比例。在成人中有效的药物，在儿童中也显示出了显著的治疗反应[18,25,27]。

在癫痫发作小鼠模型中的评估显示，AED 对未成熟小鼠的有效性与对成熟小鼠相似[24]。另外，并无研究发现某种 AED 在未成熟小鼠中应用时，出现疗效降低或使小鼠癫痫发作加重[25]。

1.1.3　暴露 - 效应关系相似性

AED 在 FOS 中的有效性评估基于癫痫发作的改善而非控制病因[1,10,24]，有效性的外推主要基于疾病和治疗反应的相似性[24]，暴露 - 效应关系的分析充实了外推的证据。美国 FDA 比较了 8 种 AED 在批准剂量下在儿童和成人体内的暴露、效应、安慰剂效应和暴露 - 效应关系。结果显示，在成人和儿童中，癫痫发作相对于基线降低的中位百分比（安慰剂校正）总体上相似，且批准剂量下血药浓度的中位值相似，安慰剂效应无显著差异，基于模型分析得出了暴露 - 效应关系相似的结论。但目前可供分析的 2 ～ 4 岁患儿数据少，并且缺乏 1 个月至 2 岁患儿的数据[27]。

2　外推理念在儿童 AED 研发中的发展与应用现状

随着支持 AED 有效性外推证据的逐渐积累，研究者与监管部门对 AED 有效性外推的认识经历了从不接受到接受并逐渐向更低年龄儿童外推的过程。

2.1　FOS 治疗药物向儿童外推的历史变革

最初，外推尚未作为儿童药物研究的默认策略进入人们的视野，如何开展儿童 RCT 以证实 AED 的有效性是学者和监管部门热切关注的话题。1981 年美国 FDA 发布的指南阐述了当时关于 AED 临床评估方法的认识，认为儿童 RCT 的设计可与成人相似[14]。1989 年，国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy，ILAE）的 AED 药临床评估指南也对儿童 AED 研究进行了阐述，指出开展儿童研究的主要目的是通过安慰剂对照的 RCT 评估新药的疗效[28]。然而，在儿童中开展 RCT 面临着重重阻力，1980—1990 年未见儿童 RCT[16]，且无儿童 AED 新药上市（表 2）。新药获批成人适应证后，在儿童中常超说明书应用。

1992 年，FDA 首次提出了数据外推应用至儿科领域的概念，以推动儿童药物研发[19]。随后，在 1994 年的研讨会中（报告发表于 1996 年），美国国立卫生研究院（National Institutes of Health，NIH）首次对 FOS 治疗药物向儿童外推表示了支持态度，认为如果一种药物在成人 FOS 中证明有效，且在儿童中有合适的安全性和药动学（PK）特征，则可以批准 FOS 儿童患者应用该药[29]。但由于当时支持外推的证据尚不充足，在之后的十几年期间，药品监管部门并未接受 AED 外推，FDA 仍要求在儿童中开展和成人相似的 AED 研发项目[30]。1990—2010 年，有 5 种 AED 在美国获批儿童 FOS 适应证（表 2），均基于至少 1 项 RCT 结果[31—35]。

对已上市 AED 在 FOS 成人和儿童患者中有效性的比较，提供了支持儿童外推的证据[16]。随着

表 2 治疗成人和儿童 FOS 的上市 AED 概况

Tab.2 Overview of the Marketed AED for Treatment of FOS in Adult and Pediatric Patients

时间	成人AED		儿童AED	
	药物名称	合计/个	药物名称	合计/个
1980—1990	氨己烯酸 唑尼沙胺	2	无	0
1990—2000	非尔氨酯 加巴喷丁 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	5	托吡酯	1
2000—2010	奥卡西平 普瑞巴林 拉考沙胺 醋酸艾司利卡西平	4	加巴喷丁 奥卡西平 拉莫三嗪 左乙拉西坦	4
2010—2020	依佐加滨 吡仑帕奈 布瓦西坦 苯巴那酯	4	氨己烯酸 醋酸艾司利卡西平 拉考沙胺 布瓦西坦 普瑞巴林 吡仑帕奈	6

证据的积累，FOS 治疗药物向儿童外推逐渐得到监管部门的认可。2009 年，EMA 主办的儿科癫痫专家会议达成了共识，FOS 治疗药物的有效性可以在 4 岁以上儿童中外推 [21]。2010 年，EMA 发布了 AED 研发指南，其中对儿童 AED 研发中应用外推的范围进行了阐述，即在剂量已建立的条件下，难治性 FOS 的成人有效性试验结果可以在一定程度上向 4 岁以上儿童外推 [9]。该指南仍是现行版本。2012 年，原国家食品药品监督管理局（SFDA）发布了《癫痫治疗药物临床研究试验技术指导原则》，其中关于 FOS 治疗药物向儿童外推的认识与 EMA 一致 [36]。但此时，对于 AED 外推程度缺乏具体清晰的阐述。

2015 年，FDA 向所有开发治疗 FOS 药物的制药公司发送了一封一般意见函，指出接受治疗 FOS 的 AED 疗效数据从成人向 4 岁以上儿童的外推，同时应提供的数据包括已获批的成人适应证、为建立儿童剂量开展的 PK 分析和儿童长期安全性研究 [37]。随后，为阐述当时关于 FOS 治疗药物有效性外推的认识，即在 4 岁以上儿童中的有效性可完全外推的认识，2018 年 FDA 发布了一份指南草案 [38]。由于此时已有充足证据证明在 2 岁以上 FOS 儿童患者中，疾病进程和治疗反应和成人相似 [24—25]，2019 年 FDA 更新了接受外推的年龄范围，发布了《Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures: Full Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients 2 Years of Age and Older Guidance for Industry》[39]。

目前，扩大 FOS 治疗药物外推范围的探索并未就此止步。新生儿癫痫发作与成人和儿童不同 [40]，应视为单独的疾病实体 [41]，婴儿癫痫发作是否也是如此呢？2020 年度的癫痫研究圆桌会议（Research Roundtable for Epilepsy，RRE）讨论了治疗婴儿 FOS 药物的有效性是否具有从大龄儿童中外推的可能性 [41]。会中，儿科癫痫专家和研究人员分享数据，认同以下观点：1 个月至 2 岁的儿童在 FOS 的潜在病理生理学、癫痫发作的特点和症状、脑电图特点、疾病进展、治疗反应与大龄儿童相似 [27,41]。据此，RRE 推荐在 FDA 指南的基础上扩大外推的年龄范围。2021 年 2 月，FDA 再次更新认识，接受治疗 FOS 药物的成人有效性向 1 个月以上儿童的外推 [27]。FOS 治疗药物有效性数据向儿童外推的历史变革见图 1。

2.2 基于外推理念批准的儿童 AED

2017 年，FDA 批准了醋酸艾司利卡西平在 4 岁以上儿童中添加治疗和单药治疗 [42]，这是首个 AED 基于外推理念批准儿童适应证的例子。此后，陆续有多个 AED 基于外推获批儿童适应证，包括：拉考沙胺（2017 年）、普瑞巴林（2018 年）、布瓦西坦（2018）[42]。目前这 3 个药物均已申报在 1 个月以上儿童中应用并获批适应证 [43—45]。

3 基于外推理念的儿童 AED 临床研究策略思考

3.1 总体流程

基于目前国际上对于癫痫治疗领域儿童外推的认识，开展儿童 AED 的临床研究可分为 2 种情况（如图 2 所示）：接受外推和不接受外推。如果需研究的药物已在成人 FOS 患者中获批适应证，即已建立成人有效性，那么在 1 个月以上 FOS 患儿中的有效性研究可以豁免，只需开展儿童 PK 研究

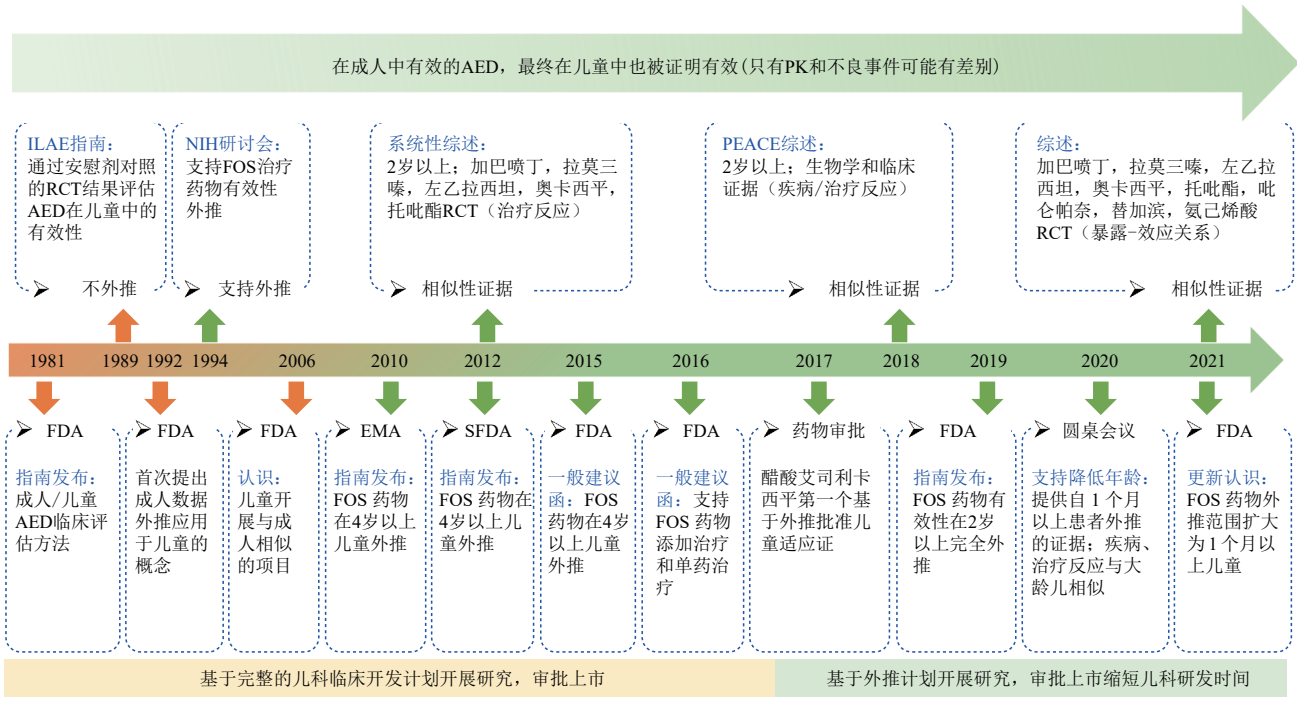


图 1　FOS 治疗药物有效性数据由成人外推至儿童的历史变革

Fig.1　The Evolution of Extrapolation of Efficacy Data in Adult to Pediatric Patients in the Treatment of FOS

和长期安全性研究。在其他癫痫发作类型或年龄依赖性癫痫综合征的患儿或 1 个月以下 FOS 患儿中，AED 的有效性不能从成人数据中外推，故在成人（健康成人或患者）中证明安全性后，应开展儿童有效性、安全性和 PK 研究。

另外，AED 的临床研究应考虑应用情景，即区分添加治疗和单药治疗。通常，AED 添加治疗的评估先于单药治疗[9]。若一种 AED 已在相应年龄 FOS 患者中建立了添加治疗的有效性和安全性，则可以外推单药治疗的应用[37]。因而，获批儿童添加治疗适应证后，只需确定单药治疗的剂量，使其达到与添加治疗时疗效相似的暴露量。其中，添加治疗时合并 AED 与研究药物之间的药物 - 药物相互作用是考量的关键。如果不存在相互作用，或存在的相互作用均不会导致具有临床意义的剂量调整，则在单药治疗时可直接应用添加治疗的剂量（如图 3 所示）[37]。

3.2　儿童适宜剂型的考虑

儿童 ADE 研发需要考虑采用儿童适宜剂型。

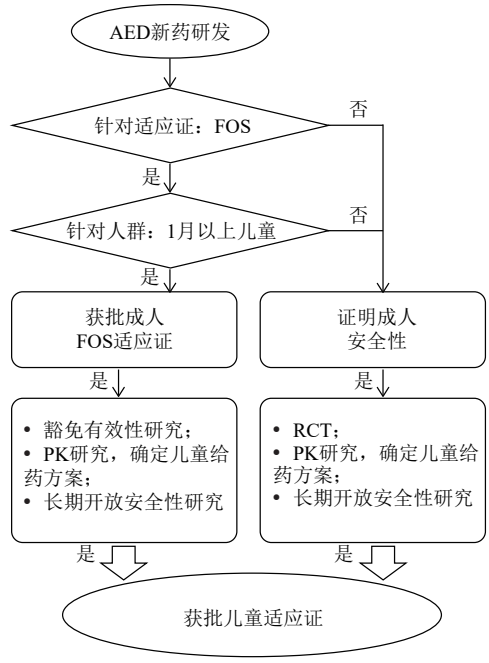


图 2　基于外推理念的儿童 AED 临床评估流程图

Fig.2　The Framework of Extrapolation-based Clinical Evaluation for Pediatric AED

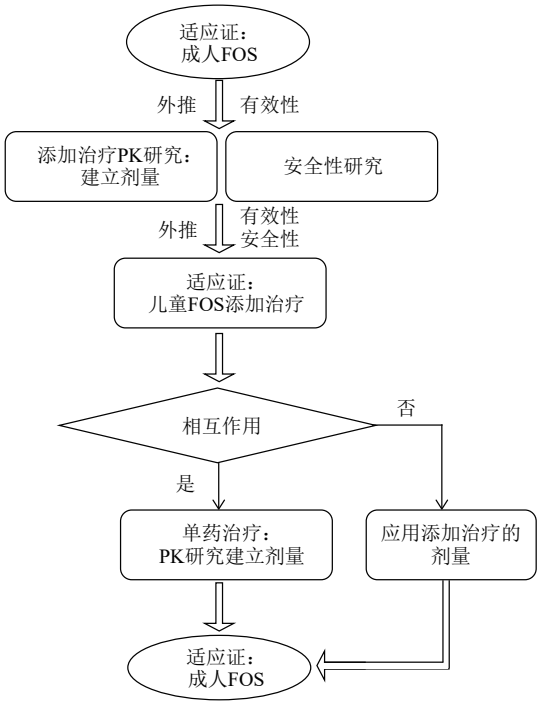


图 3 FOS 添加治疗外推单药治疗的示意图

Fig.3 Schematic Diagram of the Extrapolation from Add-on Therapy to Monotherapy in FOS

儿童的生理及心理学特点与成人存在差异，儿童 AED 的剂型应充分考虑给药途径的便利性、儿童中药物相关的毒性风险以及口味导致的依从性问题等[39,46]。在筛选剂量时，应考虑不同剂型之间生物利用度的差异。

目前上市的儿童 AED 常用剂型包括片剂（含缓释片）、混悬剂、口服溶液、胶囊、注射剂等（如表 3 所示）。相对于片剂和胶囊，口服溶液和混悬剂可更准确、方便地调整剂量，但对口感和贮存条件可能有更高的要求[46]。AED 需长期服药，开发缓释剂型可降低服药频率，提高患儿依从性。在患儿暂时无法口服的情况下，可应用注射剂，但需要评估注射剂型的耐受性和安全性[44,47]。

3.3 儿童有效剂量的筛选

基于外推理念筛选儿童剂量通常采用建模和模拟的方法。群体药代动力学（population pharmacokinetics，PPK）分析作为一种定量分析方法可有效整合多个临床研究的数据并进行整体分析，在儿童研究中得到了广泛应用[48]。通过 PPK 分析筛选剂量可以考虑暴露量匹配的方法[37,49]，即基于成人和儿童的 PPK 模型进行模拟，选择能够达到与成人相似暴露的儿童剂量。目标暴露的选择基于在成人中开展的暴露 - 效应分析，除须考虑有效性外，还应不超过儿童的耐受性范围[39]。来自前瞻性儿童临床研究的数据可用来验证预测结果，

表 3 已上市 AED 批准的儿童剂型

Tab.3 The Approved Pediatric Formulations of Marketed AEDs

类别	儿童剂型	FDA 批准药物[1)]	国内上市药物[2)]
口服固体制剂	普通片剂	卡马西平，扑米酮，布瓦西坦，氯硝西泮，氨己烯酸，非尔氨酯，加巴喷丁，拉莫三嗪，托吡酯，氯巴占，左乙拉西坦，醋酸艾司利卡西平，吡仑帕奈	苯妥英钠，卡马西平，丙戊酸钠，氯硝西泮，拉莫三嗪，托吡酯，左乙拉西坦，奥卡西平，拉考沙胺
	分散片	—	拉莫三嗪
	包衣片	奥卡西平，卢非酰胺，拉考沙胺	—
	口崩片	拉莫三嗪	—
	咀嚼片	苯妥英钠，卡马西平	—
	缓释片	卡马西平，拉莫三嗪，左乙拉西坦，奥卡西平	左乙拉西坦
	普通胶囊	普瑞巴林，乙琥胺，加巴喷丁，丙戊酸	加巴喷丁
	微粒胶囊	托吡酯	—
	缓释胶囊	苯妥英钠，托吡酯，丙戊酸	—
口服液体制剂	口服溶液	乙琥胺，布瓦西坦，普瑞巴林，拉考沙胺，氨己烯酸，加巴喷丁，左乙拉西坦，丙戊酸	左乙拉西坦
	口服溶液用散剂	氨己烯酸	—
	口服混悬剂	苯妥英钠，卡马西平，非尔氨酯，拉莫三嗪，氯巴占，左乙拉西坦，奥卡西平，卢非酰胺，吡仑帕奈	—
注射剂	注射剂	布瓦西坦，拉考沙胺	丙戊酸钠，左乙拉西坦，拉考沙胺

注：[1)] 数据来自 FDA 网站“Medication Guides”版块；[2)] 数据来自药品审评中心（CDE）网站“化学药品目录集”版块。

儿童尤其是婴儿可以考虑适应性设计[50]。

3.4 儿童安全性的建立

AED的安全性数据外推尚未达成共识[39]。AED可能引起剂量相关的、暴露相关的以及可能与成熟度相关（特异性）的不良事件，WADSWORTH等认为除特异性不良事件外，大多数情况有外推的可能性，但由于AED对生长和认知发育的影响在成人研究中易被忽略，长期安全性研究在儿童中不可或缺[11]。长期安全性研究通常采用开放性设计，应在PK研究之后开展（可作为PK研究的扩展），剂量应不低于PK研究确定的有效剂量水平[39]。除特殊情况外，研究周期应至少为6个月[39]。

4 结语与展望

本研究综述了外推理念在儿童AED研发中应用的理论基础、发展历史和现状，以及基于外推理念的儿童AED临床研究策略。目前认为AED在成人FOS中的疗效数据可以向1个月以上的儿童外推，儿童AED外推计划的设计应考虑：儿童适宜性剂型的开发、儿童PK研究和长期安全性研究的合理设计以及采用模型引导的方法筛选儿童剂量。目前关于AED儿童外推的讨论集中在FOS，儿童癫痫外推学术联盟（The Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation，PEACE）在积极推动全面性强直-阵挛性发作（primary generalized tonic-clonic seizures，PGTC）的儿童外推研究，但关于PGTC的儿童研究较少，现在尚不足以得出接受PGTC儿童外推的结论，寻找支持治疗反应相似性的证据成为关键诉求[25]。外推理念对于加速儿童获得AED具有十分重要的科学意义和社会意义。然而，外推方法并不能解决所有问题，针对不适宜外推的年龄依赖性的癫痫综合征，创新临床试验设计的探索尤为重要。

参考文献：

[1] 中国抗癫痫协会, 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2015年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 11-90.

[2] GOGOU M, CROSS J H. Seizures and epilepsy in childhood [J]. *Continuum* (Minneap Minn), 2022, **28**(2): 428-456.

[3] BEGHI E, GIUSSANI G, SANDER J W. The natural history and prognosis of epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2015, **17**(3): 243-253.

[4] HOLMES G L. Effect of seizures on the developing brain and cognition [J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2016, **23**(2): 120-126.

[5] NEYENS L G, ALDENKAMP A P, MEINARDI H M. Prospective follow-up of intellectual development in children with a recent onset of epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 1999, **34**(2/3): 85-90.

[6] DING D, ZHOU D, SANDER J W, *et al*. Epilepsy in China: major progress in the past two decades [J]. *Lancet Neurol*, 2021, **20**(4): 316-326.

[7] PERUCCA P, SCHEFFER I E, KILEY M. The management of epilepsy in children and adults [J]. *Med J Aust*, 2018, **208**(5): 226-233.

[8] National Institute fro Health and Care Excellence. Epilepsies in children young people and adults [EB/OL]. (2022-04-27) [2022-09-03]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813.

[9] EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders [EB/OL]. (2010-07-22) [2022-07-27]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf.

[10] LÖSCHER W, SCHMIDT D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma [J]. *Epilepsia*, 2011, **52**(4): 657-678.

[11] WADSWORTH I, JAKI T, SILLS G J, *et al*. Clinical drug development in epilepsy revisited: a proposal for a new paradigm streamlined using extrapolation [J]. *CNS Drugs*, 2016, **30**(11): 1011-1017.

[12] ARZIMANOGLOU A, BEN-MENACHEM E, CRAMER J, *et al*. The evolution of antiepileptic drug development and regulation [J]. *Epileptic Disord*, 2010, **12**(1): 3-15.

[13] GAROFALO E. Obtaining pediatric indications for new anti-epileptic drugs: how and when [J]. *Epilepsy Res*, 2006, **68**(1): 38-42.

[14] FDA. Guidelines for the clinical evaluation of antiepileptic drugs (adults and children) [EB/OL]. (1981-01-01) [2022-07-27]. https://www.fda.gov/media/71165/download.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则[EB/OL]. (2017-05-18) [2022-07-27]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=836cb4dbe6962972b14a7030b6aae972.

[16] CHIRON C, DULAC O, PONS G. Antiepileptic drug development in children: considerations for a revisited strategy [J]. *Drugs*, 2008, **68**(1): 17-25.

[17] 杨圣海, 王 珺, 王立文, 等, 癫痫儿童抗癫痫药使用情况及超说明书用药的调查分析[J]. 中国医药导报, 2018, **15**(11): 45-48.

[18] PELLOCK J M, CARMAN W J, THYAGARAJAN V, *et al*. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children: a systematic review [J]. *Neurology*, 2012, **79**(14): 1482-1489.

[19] 张慧敏, 刘霭明, 朱文烽, 等. 成人用药数据外推至儿科人群的科学决策过程和法规依据研究进展分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, **24**(1): 49-56.

[20] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, *et al*. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, **58**(4): 512-521.

[21] EMA. Conclusions of the Paediatric Epilepsy Experts Group Meeting [EB/OL]. (2010-04-29) [2022-07-27]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/other/conclusions-paediatric-epilepsy-experts-group-meeting_en. pdf.

[22] STAFSTROM C E, CARMANT L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, **5**(6): a022426.

[23] SWANN J W, SMITH K L, BRADY R J. Localized excitatory synaptic interactions mediate the sustained depolarization of electrographic seizures in developing hippocampus [J]. *J Neurosci*, 1993, **13**(11): 4680-4689.

[24] PELLOCK J M, ARZIMANOGLOU A, D'CRUZ O, *et al*. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥2 years of age with focal seizures: The case for disease similarity [J]. *Epilepsia*, 2017, **58**(10): 1686-1696.

[25] ARZIMANOGLOU A, D'CRUZ O, NORDLI D, *et al*. A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation [J]. *Paediatr Drugs*, 2018, **20**(3): 249-264.

[26] TYZIO R, REPRESA A, JORQUERA I, *et al*. The establishment of GABAergic and glutamatergic synapses on CA1 pyramidal neurons is sequential and correlates with the development of the apical dendrite [J]. *J Neurosci*, 1999, **19**(23): 10372-10382.

[27] MEHROTRA S, BHATTARAM A, KRUDYS K, *et al*. Extrapolation of efficacy from adults to pediatric patients of drugs for treatment of partial onset seizures: a regulatory perspective [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, **112**(4): 853-863.

[28] Anon. Guidelines for clinical evaluation of antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1989, **30**(4): 400-408.

[29] SHERIDAN P H, JACOBS M P. The development of antiepileptic drugs for children. Report from the NIH workshop, Bethesda, Maryland, February 17-18, 1994 [J]. *Epilepsy Res*, 1996, **23**(1): 87-92.

[30] KATZ R. FDA update [J]. *Epilepsy Res*, 2006, **68**(1): 85-94.

[31] FDA. Clinical review for TOPAMAX [EB/OL]. (1999-07-23) [2022-07-27]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/99/20505S1_Topamax. cfm.

[32] FDA. Clinical review for NEURONTIN [EB/OL]. (2000-10-12) [2022-07-27]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-216_20-235S15_20-882S2_21-129S5_Neurontin. cfm.

[33] FDA. Clinical review for TRILEPTAL [EB/OL]. (2000-01-14) [2022-07-27]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/99/21-014_Trileptal. cfm.

[34] FDA. Label of LAMICTAL [EB/OL]. (2003-01-17) [2022-07-27]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2003/020241s008lbl. pdf.

[35] FDA. Label of KEPPRA [EB/OL]. (2005-06-21) [2022-07-27]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2005/021035s040,021505s007lbl. pdf.

[36] 国家食品药品监督管理局. 癫痫治疗药物临床研究试验技术指导原则. [EB/OL]. (2012-05-15) [2022-07-27]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=10e222c5cf0efc9759ce3853c613a6d0.

[37] FDA. Cross-discipline team leader review for APTIOM. [EB/OL]. (2017-09-13) [2022-07-27]. https://www. fda. gov/media/109082/download.

[38] FDA. Drugs for treatment of partial onset seizures: full

extrapolation of efficacy from adults to pediatric patients 4 years of age and older guidance for industry(draft guidance)[EB/OL]. (2018-04-18)[2022-07-27]. https://www.regulations.gov/document/FDA-2018-D-0178-0002.

[39] FDA. Drugs for treatment of partial onset seizures: full extrapolation of efficacy from adults to pediatric patients 2 years of age and older guidance for industry[EB/OL]. (2019-09-06)[2022-07-27] https://www.fda.gov/media/130449/download.

[40] PRESSLER R M, CILIO M R, MIZRAHI E M, *et al*. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures[J]. *Epilepsia*, 2021, **62**(3): 615-628.

[41] Epilepsy Foundation. Infantile seizure and innovative data capture, including electronic seizure diaries. 2020, Research Roundtable for Epilepsy(RRE)[EB/OL]. (2020-05)[2022-07-27]. https://www.epilepsy.com/sites/default/files/atoms/files/2020%20RRE%20Summary.pdf.

[42] FDA. Extrapolation of adult efficacy data leads to pediatric indications for 4 seizure drugs[EB/OL]. (2018-09)[2022-07-17] https://www.fda.gov/media/125463/download.

[43] FDA. Package insert for VIMPAT[EB/OL]. (2021-10-14)[2022-07-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022253s049,022254s039,022255s031lbl.pdf.

[44] FDA. Clinical review for BRIVIACT[EB/OL]. (2021-08-27)[2022-07-27]. https://www.fda.gov/media/152421/download.

[45] FDA. Package insert for LYRICA[EB/OL]. (2019-05-23)[2022-07-27]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021446s036,022488s014lbl.pdf.

[46] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-07-27]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b24aa57426796f1624dff698b233ba05.

[47] KRAUSS G, BEN-MENACHEM E, MAMENISKIENE R, *et al*. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures[J]. *Epilepsia*, 2010, **51**(6): 951-957.

[48] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-07-11)[2022-07-27]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d70358ce5fa15ef1f567e1a0837b9de1.

[49] SUNKARANENI S, LUDWIG E, FIEDLER-KELLY J, *et al*. Modeling and simulations to support dose selection for eslicarbazepine acetate therapy in pediatric patients with partial-onset seizures[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2018, **45**(4): 649-658.

[50] MULUGETA Y, BARRETT J S, NELSON R, *et al*. Exposure matching for extrapolation of efficacy in pediatric drug development[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, **56**(11): 1326-1334.