

临床研究

糖克软胶囊 I 期临床人体耐受性研究

胡思源, 王 卉, 贾景蕴, 刘新桥, 李桂伟, 张玉琴

(天津中医药大学第一附属医院 I 期临床研究室, 天津 300193)

摘要:目的 观察健康受试者单次和连续口服糖克软胶囊的耐受性和安全性,为 II 期临床试验提供安全的剂量范围。方法 42 名受试者分为单次给药组和连续给药组。单次给药组分别口服糖克软胶囊 1、2、4、6、9、12 粒;连续给药组根据单次给药“最大耐受量”,下降 1 个剂量进行累积性试验,连续给药 7 d。给药前后检查心电图、血常规、尿常规、便常规、肝肾功能等,观察可能出现的不良反应。结果 单次给药组服药 9 粒(0.9 g),3 例出现自觉发热、脸麻、心慌、汗出或头晕等轻度不良反应,连续给药组未发现不良反应。结论 人体一次性给予糖克软胶囊不超过 0.6 g 或连续服药不超过 0.6 g/d,是安全的。

关键词 糖克软胶囊;糖尿病;I 期临床研究;耐受性;安全性

中图分类号:R285.6

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)06-0369-03

糖克软胶囊是上海中药制药技术有限公司研制开发的治疗糖尿病的中药第 5 类新药,由中药五味子经提取加工制成。根据国家食品药品监督管理局 2004L05093 号药物临床研究批件,按照《药物临床试验质量管理规范》、《药品注册管理办法》等法规,以及《中药新药临床研究指导原则》^[1],糖克软胶囊的功能主治、药效学、毒理学研究资料,天津中医药大学第一附属医院 I 期临床研究室于 2005 年 9~10 月对该药进行了 I 期临床人体耐受性研究,现将试验结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 受试者选择标准

1.1.1 纳入标准

受试者年龄 18~50 岁,男女各半;体质量在标准体质量的 $\pm 10\%$ 范围内;无烟酒嗜好;血尿便常规、心电图、肝肾功能等检查指标均在正常范围;自愿受试并签署知情同意书,获得知情同意书过程应符合 GCP 规定。

1.1.2 排除标准

体检不合格者;4 周内参加过其他药物临床试验;3 个月内用过已知对人体脏器有损害的药物;正在应用其他预防和治疗药物者;有重要的原发疾病,试验前 1 年内曾患有严重疾病;怀疑或确有酒精、药物滥用史;过敏体质,如对 2 种或以上药物或食物有过敏史者;或已知对本药组分有过敏者;妊娠期、哺

乳期妇女;法律规定的残疾患者(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾);根据研究者判断,具有降低入组可能性(如体弱等),或使入组复杂化的其他病变。

1.1.3 终止试验标准

在剂量递增过程中出现了严重不良反应,影响正常工作、学习和生活,或出现过敏反应者;半数受试者出现轻度不良反应;达到最大剂量时,虽未出现不良反应,亦应中止试验。

1.1.4 受试者退出标准

受试者依从性差,不能按时按量用药;使用其他影响耐受性判断的药物或食物;受试者不愿意继续进行临床试验,向主管医生提出退出者。

1.1.5 受试者的剔除标准

受试者选择不符合纳入标准,符合排除标准;未曾使用试验用药;在入组之后没有任何数据。

1.2 单次给药耐受性试验

1.2.1 剂量设计

初始剂量确定:参照糖克软胶囊临床前药效学、毒理学实验数据,小鼠单次 ig 给药的 LD_{50} 为 3.559 g/kg,大鼠 ig 给药的 LD_{50} 为 5.128 8 g/kg;大鼠长毒实验出现毒性剂量大于 1.0 g/kg,出现副反应剂量为 500 mg/kg;Beagle 犬长毒试验出现副反应剂量为 200 mg/kg;按改良 Blach well 法,根据动物急性毒性实验 LD_{50} 的 1/600 及动物长期毒性实验中

出现毒性剂量的1/60,选择以上剂量的最小值作为最小初始剂量,按成人体质量60 kg计算,设计本项试验的剂量。受试者每天的起始剂量估算为 $(5.93 \text{ mg/kg}) \times 60 \text{ kg} = 355.8 \text{ mg}$,结合药效学试验和临床预试结果等,确定为100 mg,即0.1 g/d。

最大剂量的估算:鉴于Beagle犬长毒实验中出现个别生化指标变化情况,结合国家药物临床研究批件中“严格控制本品用量上限”的意见精神,根据Beagle犬出现副反应剂量 $(200 \text{ mg/kg}) \times 10 = 20 \times 60 \text{ kg} = 1200 \text{ mg/d}$ 确定为最大剂量,即受试者最大剂量确定为1.2 g/d。

1.2.2 剂量递增方案

参照改良Fibonacci法递增,综合考虑糖克软胶囊的制剂工艺、规格情况及便于实际操作,剂量递增方案见表1。

表1 单次给药耐受性试验剂量递增方案

组别	递增比例/%	有效提取物量/(g·d ⁻¹)	糖克软胶囊/粒	受试者/例
1	—	0.1	1	2
2	100	0.2	2	4
3	100	0.4	4	6
4	67	0.6	6	6
5	50	0.9	9	6
6	30	1.2	12	6

1.2.3 分组试验

将合格的志愿受试者30人按体质量顺序随机分6组,男女各半。试验从低剂量开始,上一剂量组1/2受试者(2/4,3/6)未出现不良反应,方可进行下一剂量组的试验,不能同时进行2个剂量组的试验。试验达到最大剂量仍无不良反应时,即可结束。若剂量递增到出现终止试验标准时,虽未达到最大剂量,也应结束试验。每个受试者只接受一个相应的剂量,不得再次使用其他剂量。

1.3 累积性(多次给药)耐受性试验

将合格的志愿受试者随机分配至各试验组,每组6例,男女各半。预做2个剂量组,单次给药耐受性试验未出现不良反应的剂量称为“最大耐受量”,下降1个剂量进行累积性试验,如试验中出现明显的不良反应,则再下降一个剂量进行另一组试验;如试验中未见明显的不良反应,则上升一个剂量(即用最大耐受量)进行一组试验。观察7 d。

1.4 观察指标

1)一般情况:性别、年龄、身高、体质量、职业。
2)体格检查:观察试验前和试验后各时间点的心率、心律、呼吸、血压、体温,以及全面体格检查。
3)理化

检查:包括血常规、尿常规、大便常规(含潜血)、肝功能(TBil、DBil、ALT、AST、A、G、ALP、 γ -GT)、肾功能(BUN、Cr)、空腹血糖、餐后2 h血糖(多次给药组病人)、心电图等指标;单次给药组给药前及给药后第2天检查,连续给药组给药前、给药后第4天及第8天各检查一次。筛选指标(仅给药前做):乙肝表面抗原、胸透、B超(肝、胆、脾、胰、肾)。4)不良反应观察指标,大鼠长期毒性试验提示:糖克软胶囊高、中、低3个剂量组均出现不同程度的可逆性流涎、脱毛、尿淋漓、体质量增长缓慢和饮水增多现象,实验时应加强监测。设计耐受性反应观察表:不适主诉(皮肤瘙痒、出汗、头痛、头昏、鼻衄、鼻塞、牙龈出血、流涎、烦躁、失眠、嗜睡、乏力、胸痛、胸闷、咳嗽、气急、哮喘、心悸、食欲减退、恶心、呕吐、上腹不适、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、便血、腰酸、腰痛),体征(一般情况、巩膜黄染、皮疹、皮下出血、紫绀)。

1.5 统计方法

定性指标以频数表、百分率或构成比描述;定量指标以均数,标准差,或最大值、最小值、中位数描述。单次给药组的数据进行给药前后的自身检验。连续给药组的数据采用重复测量分析。数据库和统计软件分别采用Access2003、SAS6.12。

2 结果

2.1 单次给药的耐受性

单次给药组共设6个剂量组,给药剂量分别为0.1、0.2、0.4、0.6、0.9、1.2 g糖克软胶囊,其中0.9 g剂量组的6名受试者中共有4例出现不良事件,其中3例为药物不良反应,达到中止试验的标准,停止了单次给药试验;1.2 g剂量组未进行入选给药。因此单次给药试验共观察受试者为24例,脱落1例(脱落原因为化脓性扁桃体炎)。

受试者男女各12例,各组性别相当,年龄、身高、体质量等相近,无重要的既往史和药物过敏史,各组体温、静息心率、呼吸、血压符合试验方案规定的入选受试者标准。试验中合并化脓性扁桃腺炎的受试者合并使用了希刻劳、扑热息痛,其余受试者无合并用药。

在0.9 g剂量组的6例受试者中,共有4例发生不良事件,其中3例为用药后1 h自觉发热(体温未升高),伴有自觉脸麻、心慌、汗出或头晕等,严重程度均为轻度,不需治疗措施而自愈,持续时间最长不超过1 h,此3例均被研究者判定为药物不良反应。另外1例为发生化脓性扁桃腺炎,经研究者判

断与试验用药无关。其余各剂量组均未观察到不良事件或不良反应。所有受试者的各系统体格检查及生命体征在给药前后均未发现有异常改变。

在实验室检查中,共6例受试者出现试验后异常。其中,血常规异常2例,1例发生在0.6 g剂量组,为血小板异常升高(由 $3.05 \times 10^{11}/L$ 升高至 $3.15 \times 10^{11}/L$),另1例为发生化脓性扁桃腺炎,血白细胞、中性粒细胞增高,血红蛋白降低;尿常规异常加重1例,发生在0.4 g剂量组,为潜血土变为++,患者女性处于月经期;血清尿素氮药后异常升高3例,1例发生在0.6 g剂量组,2例发生在0.9 g剂量组,分别从5.24、6.55、6.26 mmol/L升高至7.28、7.46、7.15 mmol/L,均在临床可接受范围内。上述异常,经研究者判断均与试验药物无关。治疗前后各组计量指标自身比较,差异均无统计学意义。

上述结果表明,当一次性给以糖克软胶囊不超过0.6 g时,在人体应用是安全的;当一次性给药达到0.9 g时,在人体应用可能引起自觉发热、脸麻等不良反应。

2.2 连续给药的耐受性

连续给药共2组,每组各6名受试者,给药剂量分别为每次0.4、0.6 g糖克软胶囊,每日1次,脱落1例,脱落原因为受试者自动要求退出。受试者男女各半,年龄、身高、体质量等相近,无重要的既往史和药物过敏史,两组体温、静息心率、呼吸、血压符合试验方案规定的人选受试者标准。

两组均未发现不良事件。所有受试者的各系统体格检查及生命体征在给药前后均未发现有异常改变。在实验室检查中,共4例受试者出现试验后异常。其中,1例血常规异常,为血红蛋白略升高,由给药前的158 g/L,变为给药时、给药后的161 g/L、155 g/L,发生在0.4 g/d组,异常减轻;3例尿常规异常,2例发生在0.4 g/d剂量组,其中1例为尿白细胞由+++变为+,异常减轻,另1例为治疗后潜血+,正值月经期,第3例发生在0.6 g/d剂量组,

为标本污染,治疗后白细胞+。上述异常,经研究者判断与试验用药无关。所有的生命体征、实验室指标[除 $L(F=5.43, P=0.013)$ 、 $PLT(F=6.79, P=0.006)$ 外的时序变化,差异均无统计学意义。这些结果表明,连续给药不超过每次0.6 g/d时,糖克软胶囊在人体应用是安全的。

3 讨论

糖克软胶囊属中药第5类新药,由特定条件下经 CO_2 超临界提取的五味子油组成。据报道,五味子挥发油对中枢神经系统有调节作用^[2]。服用五味子制剂后出现全身发热感、舌燥、异味、胃部不适^[3],及面色潮红、脸部浮肿、胸闷、喘憋急躁等症^[4]。

本次I期人体安全性试验结果表明,糖克软胶囊单次给药0.1、0.2、0.4、0.6 g剂量组未出现不良反应,0.9 g剂量组半数(3/6)出现了轻度的不良反应,表现为用药后1 h自觉发热(体温未升高)、脸麻、心慌、汗出、头晕等,符合五味子及其提取物的预期不良反应,故认为单次给药最大安全剂量为每次0.6 g。连续给药0.4、0.6 g组(每日1次)全部病例均未出现不良反应,故连续给药最大安全剂量为每次0.6 g/d。

综上所述,当人体一次性给予糖克软胶囊不超过0.6 g或连续服药不超过0.6 g/d,该药在人体内是安全的。因此推荐该药II期临床试验给药剂量为每日均不超过0.6 g,分2~3次口服,试验中应密切观察该药物可能引起的毒性反应。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 第1版. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [2] 张胜娜, 吴素香. 南北五味子挥发油化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2007, 30(1): 118-120.
- [3] 曲志善, 宋杰, 李兰芝, 等. 五味子核油胶囊治疗慢性活动性肝炎30例疗效分析[J]. 白求恩医科大学学报, 1984, 10(4): 409-413.
- [4] 李来秀, 林新, 苏珍, 等. 参芪五味子片致不良反应1例[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(5): 640.

(收稿日期 2009-09-16)

本刊启事

本刊入编“中国核心期刊(遴选)数据库”和“CNKI中国期刊全文数据库”,作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付,不再另行发放。作者如不同意将文章入编上述数据库,投稿时敬请说明,我们将另行处理。