

半枝莲总黄酮胶囊的 I 期临床人体耐受性和安全性研究

王 卉, 胡思源*, 贾景蕴

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: **目的** 观察健康受试者单次和连续口服半枝莲总黄酮胶囊的耐受性和安全性, 为 II 期临床试验给药提供安全的剂量范围。**方法** 筛选 36 名受试者, 随机分为单次给药组和连续给药组, 单次给药组分别口服半枝莲总黄酮胶囊 2、4、6、9 粒, 连续给药组分别每次口服 2 粒、3 粒, tid, 连续给药 7 d。观察临床症状、体征, 实验室指标 (包括血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、心电图等), 记录可能出现的不良反应。**结果** 半枝莲总黄酮胶囊在单次 6 粒/次和连续 3 粒/次 tid 应用时, 可能引起一过性腹泻的不良反应; 上述剂量范围可能不会引起生命体征以及其他实验室指标的改变。**结论** 在观察剂量内, 受试者对半枝莲总黄酮胶囊的耐受性和安全性较好。推荐 II 期临床试验剂量为单次用药不超过 9 粒或连续给药不超过 3 粒/次, tid。

关键词: 半枝莲总黄酮胶囊; I 期临床研究; 耐受性; 安全性

中图分类号: R286.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)03-0245-04

Human tolerance and safety of total flavonoids of Scutellaria barbata Capsule in Phase I clinical study

WANG Hui, HU Si-yuan, JIA Jing-yun

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To evaluate the tolerance and safety of total flavonoids of Scutellaria barbata capsule by single or multiple oral doses in healthy volunteers, and to assess the safety range of clinical use of drugs and given-drug project in phase II clinical trial. **Methods** Thirty-six healthy volunteers were randomly divided into either single-dose or multiple-doses groups. In single-dose group, subjects received oral doses of 2, 4, 6 and 9 capsules; While in multiple-doses group, subjects received 2 or 3 capsules, thrice per day, for 7 d. The safety profiles and tolerability were evaluated by observing the symptoms, vital sign, and laboratory parameters including blood, urine routine, stool routine, liver and kidney function, ECG, and so on, at the same time, the adverse reactions which may occur were recorded. **Results** Slight diarrhea transient may occur in volunteers with single dose of 6 capsules and multiple doses of 3 capsules, thrice per day. The above-mentioned dose range may not cause changes in vital signs and other laboratory parameters. **Conclusion** Total flavonoids of Scutellaria barbata capsule is safe and well-tolerated at the doses observed. Recommended phase II clinical trial dose is proved to be single dose of 9 capsules and successive dose of 3 capsules, thrice per day.

Key words: total flavonoids of Scutellaria barbata capsule; phase I clinical study; tolerance; safety

半枝莲总黄酮胶囊是北京安宁康泰医药科技开发中心开发的治疗急性咽炎、急性扁桃体炎等上呼吸道感染疾病的中药第 5 类新药, 由半枝莲经提取、加工而成。根据国家食品药品监督管理局 2005L02631 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]和半枝莲总

黄酮胶囊的功能主治、药效学、毒理学研究资料, 天津中医药大学第一附属医院 I 期临床研究室对该药进行了 I 期临床人体耐受性研究。

1 资料与方法

1.1 受试者选择标准

1.1.1 纳入标准 健康志愿者; 年龄 18~50 岁, 男女各半; 体质量在标准体质量的 ±10% 范围内 [标准

收稿日期: 2011-11-24

基金项目: 国家“十二五”重大新药创制科技重大专项课题 (2011ZX09302-006-03)

作者简介: 王 卉, 女, 主治医师, 硕士学历, 从事中药新药临床评价工作。Tel: (022)27432276 E-mai: yfyjdb@163.com

*通讯作者 胡思源, 博士, 主任医师, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: (022)27432275

[标准体质量 = (身高 - 80 cm) × 0.7]; 血常规, 尿常规, 大便常规 (含隐血), 肝肾功能, 心电图, 乙肝表面抗原, 胸透, B 超肝胆脾等指标均在正常范围内; 自愿受试并签署知情同意书, 获得知情同意书过程符合 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, 如对两种或以上药物或食物过敏者; 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 (如 3/6) 出现轻度不良反应; 达到试验设计的最大剂量时, 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; 资料统计分析前, 由统计人员及主要研究者讨论判断是否剔除。

1.2 单次给药试验

1.2.1 剂量设计 参照半枝莲总黄酮胶囊临床前药效学、毒理学实验数据, 小鼠 ig 给药急性毒性试验的半数致死量 (LD_{50}) 为 (10.06 ± 0.90) g/kg; 大鼠的长期毒性实验 ig 给药 840 mg/kg·d 剂量可以认为是基本安全剂量; Beagle 犬的长期毒性试验确认无毒反应的安全剂量为 1 260 mg/kg·d; 按成人体质量 60 kg 计算, 设计本项试验的剂量。

起始剂量的估算: 以改良 Blach well 法估算。小鼠 ig 给药急毒试验 LD_{50} : $10\ 060$ mg/kg × $1/600$ × 60 kg/人 = $1\ 006$ mg/人; 大鼠的长期毒性试验基本安全剂量: 840 mg/kg × $1/60$ × 60 kg/人 = 840 mg/人; Beagle 犬长期毒性试验安全剂量: $1\ 260$ mg/kg × $1/60$ × 60 kg/人 = $1\ 260$ mg/人。以上数值取其最小值, 确定为 840 mg/(d·人), 结合该药物每粒含半枝莲总

黄酮 300 mg, 将起始剂量定为 2 粒 [0.6 g/(d·人)]。

最大剂量的估算: 根据“动物长毒试验中引起中毒症状或脏器出现可逆性变化剂量 1/10”要求, 结合该药长期毒性试验中, 大鼠 ig 给药 840 mg/(kg·d) 剂量可以认为是基本安全剂量; Beagle 犬无毒反应的安全剂量为 1 260 mg/(kg·d), 取其低值进行计算, 即: 840 mg/(kg·d) × $1/10$ × 60 kg/人 = $5\ 040$ mg/(d·人) 确定为最大剂量, 即 16 粒 [4.8 g/(d·人)]。

1.2.2 剂量递增方案 参照改良 Fibonacci 法递增, 结合考虑半枝莲总黄酮胶囊制剂工艺、规格情况及便于实际操作, 根据其临床推荐剂量初始剂量为 2 粒/d·人, 其后按顺序递增的剂量比例为 +100%, +50%, +50%, 即为 4、6、9 粒, 共 4 个剂量组, 每组 6 人, 均为男女各半。试验从低剂量开始, 上一剂量组 1/2 受试者 (3/6) 服药后观察期及随访期未出现不良反应, 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, 试验即可结束。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) 给药试验

将 12 名合格的健康受试者随机分配至各剂量组, 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。连续观察 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: 血常规包括白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (HB)、血小板 (PLT)、中性粒细胞 (N)、淋巴细胞 (L), 尿常规, 大便常规 (含潜血)、肝功能包括总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、白蛋白 (A)、球蛋白 (G)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ 谷氨酰转肽酶 (γ -GT), 肾功能包括尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr), 空腹血糖 (GLU), 心电图。单次组给药前及给药后第 2 天检查; 连续组给药前、

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，半枝莲总黄酮 2 520 mg/(kg·d) ig 给药对大鼠胃肠功能有明显影响，对大鼠肝脏功能可能存在毒性，试验时应加强有关情况的监测。女性受试者应观察对月经的影响。

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 试验流程与观察时点

受试者招募体检、随机分组：试验前 24~72 h 完成受试病例的理化筛选检查。合格者试验前 1 d 晚入住 I 期临床试验病房。

试验期及随访：(1) 单次给药组：单次给药受试者一般在 I 期病房内连续观察 24 h，门诊随访观察 3 d。耐受性反应观察：给药前 30 min（早 7:30）、给药后第 30 min、1、2、3、4、8、12、24 h 观察记录一般情况和耐受性观察指标。理化检查指标于给药前、给药后 24 h 检查。(2) 多次给药组：多次给药在 I 期病房内连续观察 7 d，门诊随访观察 3 d。耐受性反应观察：第 1 天于给药前 30 min（早 7:30）、给药后 1、2、4、8、12 h，第 2~7 天每天早 8 时、晚 8 时，第 8 天早 8 时观察记录生命体征情况，并随时观察耐受性指标。理化检查：给药前、给药后第 4 天及第 8 天各一次。出现不良反应随时记录。对试验中出现不良反应者，应随访至症状或体征消失，相应理化检查恢复正常。

1.6 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、SAS8.2。

2 结果

2.1 单次给药的耐受性及安全性

在单次 6 粒组的 6 例受试者中，共有 2 例受试者发生轻度腹泻，持续时间分别为 15、30 min，不需治疗而自愈，经研究者判定与试验用药的关系均为可能有关，为药物不良反应。其余各剂量组均未

观察到不良反应。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，单次给药组 2 粒组有 1 例用药后 ALB 轻度增高，4 粒组有 1 例用药后 TP、ALB 轻度增高，1 例用药后 ALB 轻度增高，6 粒组有 1 例用药后血中性粒细胞轻度增高，9 粒组有 1 例用药后淋巴细胞、血小板轻度增高，参考试验前测定值，经研究者判断，均无临床意义，与试验药物无关。在所有实验室指标的时序变化中，单次给药组用药前/后均值的变化如下，WBC ($5.93/6.37 \times 10^9/L$)、PLT ($248.08/235.25 \times 10^9/L$)、TBIL ($12.758/10.508 \mu\text{mol/L}$)、DBIL ($4.09/3.29 \mu\text{mol/L}$)、ALT ($9.871/12.787 \text{ U/L}$)、AST ($16.55/16.196 \text{ U/L}$)、 γ -GT ($15.529/17.25 \text{ U/L}$)、ALP ($72.221/80.525 \text{ U/L}$)、ALB ($48.529/50.967 \text{ g/L}$)，差异均有统计学意义。在所有生命体征的时序变化（即给药前后）中，单次给药组受试者的心率均值 ($66.04/73.13$)、呼吸均值 ($17.75/18.83$)，用药后均较用药前在正常范围内升高，差异有统计学意义。

上述结果表明，半枝莲总黄酮胶囊一次性给药不超过 9 粒时，在人体应用是安全的；当一次性给药达到 6 粒时，在人体应用可能引起一过性腹泻等不良反应。

2.2 连续给药的耐受性及安全性

连续给药组共 2 组，低剂量组给药剂量为每日 2 粒/次 tid，高剂量组是 3 粒/次 tid。在连续高剂量组的 6 例受试者中，有 1 例受试者发生轻度腹泻，持续时间为 4 h，不需治疗而自愈，经研究者判定与试验用药的关系为可能有关，为药物不良反应。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，连续给药低剂量组（2 粒/次，tid）组有 1 例用药 4 d 后 ALB 轻度增高，连续高剂量组（3 粒/次，tid）有 1 例用药 4 d 后 ALB 轻度增高、Cr 轻度降低，1 例用药 4 d 后 ALB 轻度增高、用药 7 d 后 L、DBIL、ALB 均轻度增高，有 1 例用药前及用药 4 d、7 d 后 N 均轻度降低、L 均轻度增高，有 1 例用药前及用药 4 d、7 d 后 L 均轻度增高、用药 7 d 后中性粒细胞轻度降低，2 例用药 4 d、7 d 后淋巴细胞均轻度增高，参考试验前测定值，经研究者判断，均无临床意义，与试验药物无关。在所有实验室指标的时序变化中，连续给药组用药前/中/后均值的变化，L ($35.43/38.27/38.6\%$)、TBIL

(12.16/9.68/13.72 $\mu\text{mol/L}$)、DBIL (4.84/4.02/5.12 $\mu\text{mol/L}$)、ALT (8.89/12.94/11.92 U/L)、AST (13.53/15.12/17.13 U/L)、ALP (68.34/62.76/59.85 U/L)、GLU (4.74/4.2/4.43 mmol/L) 等指标, 差异均有统计学意义。

这些结果表明, 连续给药不超过 3 粒/次、tid 时, 研究用药物在人体应用是安全的。当连续给药达到 3 粒/次、tid 时, 研究用药物在人体应用可能引起腹泻等不良反应。

3 讨论

半枝莲总黄酮胶囊属中药第 5 类新药, 由半枝莲提取, 主要成分为半枝莲总黄酮, 半枝莲具有清热解毒、散瘀、止血、定痛等作用, 性味辛、平, 在广州部队《常用中草药手册》中指出半枝莲“微苦, 凉”^[2], 大量应用对于脾胃虚弱者可能导致胃脘不适、腹泻等症状^[3]。本次 I 期人体安全性试验结果显示, 单次给药 4 个剂量组和连续给药 2 个剂量组共计入组 36 例受试者, 男女各半, 全部按试验方案要求完成临床研究。其中, 半枝莲总黄酮胶囊单次给药 6 粒剂量组出现了 2 例轻度的不良反应, 连续给药 3 粒/次、tid 剂量组出现 1 例不良反应, 上述 3 例均为一过性腹泻, 持续时间分别为 15 min、30 min 及 4 h, 严重程度均为轻度, 符合半枝莲的预期不良反应。

对用药前后生命体征 (体温、心率、呼吸、血压), 一般体格检查, 以及心电图、血、尿、大便常规+OB、肝肾功能等指标的检测, 各组指标均在正常范围内波动。单次给药组心率、呼吸用药前后差

异有统计学意义, 但因样本量较小, 且变化不大, 经研究者判断, 无临床意义; 在所有实验室指标的时序变化中, 单次给药组及连续给药组分别出现 WBC、PLT、L 及 TBIL、DBIL、ALT、AST、ALP、ALB、GLU 等指标用药前后差异有统计学意义。经研究者分析认为, WBC、PLT、L、TBIL、DBIL、ALP、ALB 等指标本身波动大, ALT、AST、GLU 用药前后无显著变化, 因样本量较小, 且以上指标均在正常值范围内波动, 故均无临床意义。在 II、III 期扩大样本量后的临床试验中, 应注意对以上指标的观察。

上述结果提示, 半枝莲总黄酮胶囊在 6 粒/次及 3 粒/次、tid 连续应用时, 可能引起一过性腹泻的不良反应; 上述剂量范围可能不会引起生命体征以及其他实验室指标的改变。

当一次性用药不超过 9 粒或连续给药不超过 3 粒/次、tid, 研究用药物在人体应用是安全的。因此推荐半枝莲总黄酮胶囊的 II 期临床试验剂量为一次性用药不超过 9 粒或连续给药不超过 3 粒/次、tid, 试验中应密切观察该药物可能引起的腹泻等胃肠道反应。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 783.
- [3] 李佩文, 郝迎旭, 崔惠娟. 处方中应用大剂量半枝莲的毒性观察 [J]. 中国医药学报, 1987, (4): 36-37.