

脑络泰注射液 I 期临床耐受性试验

贾景蕴, 胡思源*, 王 卉, 刘新桥, 李桂伟

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静脉滴注脑络泰注射液的耐受性和安全性, 为 II 期临床试验给药提供安全的药物剂量范围。**方法:** 筛选 36 名健康受试者, 分别用单次及连续给药观察该药的安全性和耐受性。**结果:** 单次给药和多次给药均未出现不良反应。**结论:** 健康人体对脑络泰注射液的耐受性较好, 临床使用比较安全。推荐的 II 期临床试验剂量为不超过 20 mL, 每日 1 次。

关键词: 脑络泰注射液; I 期临床研究; 耐受性; 安全性

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2010)05-0393-03

Phase I trial on human tolerability of Naoluotai Injection

JIA Jing-yun, HU Si-yuan, WANG Hui, LIU Xin-qiao, LI Gui-wei

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

Abstract **Objective:** It is to observe the tolerance and safety for health volunteers after being injected Naoluotai Injection once or continuously, so as to assess and provide the safety range for clinic use of drugs for phase II. **Methods:** Selecting 36 health volunteers to observe the tolerance and safety with injection once or continuously, respectively. **Results:** Neither once nor continuous injection appeared adverse reaction. **Conclusion:** Health body has a good tolerance for Naoluotai Injection, and it is safe to use this drug. The recommended dose is 20 mL once per day in phase II in clinical trial.

Key words Naoluotai Injection; Phase I clinical study; tolerability; safety

脑络泰注射液由山东新时代药业有限公司研制开发, 是用于治疗脑中风的中药第 7 类新药, 由栀子、水蛭经提取加工制成。根据国家食品药品监督管理局 2005L03718 号药物临床研究批件, 按照《药物临床试验质量管理规范》^[1]、《药品注册管理办法(试行)》^[2]、《中药新药临床研究指导原则》^[3]、《中药新药临床研究的技术要求》^[4], 依据脑络泰注射液的功能主治、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 12 月—2006 年 1 月对该药进行了 I 期临床人体耐受性研究, 现报告试验结果。

1 资料与方法

1.1 受试者选择标准

1.1.1 纳入标准

年龄 18~50 岁, 男女各半; 体质量在标准体质量的 $\pm 10\%$ 范围内, 标准体质量 (kg) = (身高 cm-

80) $\times 0.7$; 无烟酒嗜好; 血尿常规、便常规+隐血、肝肾功能、心电图、乙肝表面抗原、胸透等项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; 四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, 试验前一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过敏者, 或已知对本药组分过敏者; 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

收稿日期: 2010-05-16

作者简介: 贾景蕴, 女, 从事新药临床研究。E-mail: yfyjdb@163.com Tel: (022)27432276

*通讯作者 胡思源, 博士, 主任医师, 研究方向为新药临床研究。Tel: (022)27432276

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2/4,3/6)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 试验设计

1.2.1 单次给药初试剂量确定^[4]

参照脑络泰注射液临床前药效学、毒理学实验数据,根据改良 Blach well 法计算,即计算出2种动物(啮齿类与非啮齿类动物各1种)LD₅₀的1/600以及亚毒性剂量的1/60的剂量,从该4种剂量中选择最小剂量作为本试验的初试剂量,结合临床可操作性,初试剂量确定为3g/(d·人),即注射液3mL/(d·人)。

1.2.2 最大剂量确定

根据 Beagle 犬长期毒性试验出现毒性剂量[3g/(kg·d)],取其1/10作为人用最大剂量,即[3g/(kg·d)]×(1/10)×(60kg/人)=18g/(d·人),即18mL/(d·人)。临床前试验提示本品毒性较小,考虑临床推荐用量,最大剂量确定为20g/(d·人),即注射液20mL/(d·人)。

1.2.3 单次给药剂量递增方案

参照改良 Fibonacci 法递增,即初试剂量为3mL,其后按顺序递增的剂量比例(%)为+100,+67,+50,+33,即为6、10、15、20mL,共5个剂量组。第1剂量组2人,第2剂量组4人,其余各组6人,均为男女各半。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。从小剂量开始,每个剂量观察结束后,才可用下一剂量。不可同时进行2个及以上剂量组的试验。如剂量递增过程中出现了终止试验标准,即使未达到最大剂量,也应停止试验。

1.2.4 单次给药给药方法

脑络泰注射液加入0.9%盐水250mL中静脉滴注,30~40滴/min,统一在早餐后30min给药,

每天1次。

1.2.5 多次给药剂量确定

分为2个剂量组,每组6人,男女各半,共计12人。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个剂量进行多次给药累积性试验。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1组试验。根据单次给药耐受性试验结果,2个剂量分别为15mL/(d·人)和20mL(d·人)。

1.2.6 多次给药给药方法

脑络泰注射液加入0.9%盐水250mL中静脉滴注,30~40滴/min,统一在早餐后30min给药,连续给药7d。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况

观察试验前和试验后不同时间点的体温、心率、心律、呼吸、血压。

1.3.2 体格检查

试验前后做全面体格检查。

1.3.3 理化检查

观察指标:血常规、尿常规、大便常规(含潜血)、肝功能(ALT、AST、TBiL、DBiL、A、G、ALP、γ-GT)、肾功能(BUN、Cr)、凝血酶时间、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、血糖、心电图。筛选指标(仅给药前做):乙肝表面抗原、胸透。

1.3.4 不良反应观察

一般药理学试验结果提示本品可能具有一定的降压作用,长期毒性试验结果提示本品可能对凝血系统(特别是降低血小板数)和血糖(使血糖降低)有一定的影响,故试验期间应密切观测本品对血压、血小板及血糖的影响,特别要注意防止自发性出血的发生。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),静脉滴注穿刺局部及静脉血管情况(红、肿、热、痛、静脉血管炎性变化)。

1.4 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。多次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 Access 2003、SAS 6.12。

2 结果

2.1 单次给药

单次给药组分为 5 个剂量组, 共计纳入健康受试者 24 例, 男女各 12 例, 试验期间未发生脱落或剔除情况。各组性别相当, 年龄、身高、体质量等相近, 无重要的既往疾病史和药物过敏史, 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。临床试验期间, 受试者均按方案要求用药, 无不良事件及无合并用药情况。用药后临床理化检查结果显示, 有 3 例受试者出现试验后异常, 其中 2 例发生在第 3 组 (10 mL), 1 例为 TBIL、DBIL 轻度上升, 另 1 例为 DBIL 轻度上升; 第 3 例发生在第 5 组 (20 mL), 受试者 AST 轻度上升。上述异常值均在临床可接受范围内, 参考试验前指标, 判定为无临床意义。

2.2 多次给药

单次给药组分为 2 个剂量组, 共计纳入健康受试者 12 例, 男女各 6 例, 试验期间未发生脱落或剔除情况。各组性别相当, 年龄、身高、体质量等相近, 无重要的既往疾病史和药物过敏史, 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。临床试验期间, 受试者均按方案要求用药, 无不良事件及无合并用药情况。在理化检查中, 第 2 组 (20 mL) 有 1 例受试者的 Cr 轻度上升, 经研究者判断, 异常值在临床可接受范围内, 参考试验前指标, 判定为无临床意义。

3 讨论

脑络泰注射液是中药第 7 类新药, 由栀子、水蛭经提取加工制成。水蛭具有破血逐瘀的功效, 该药物临床前毒性试验显示, 高、中剂量组动物的凝血时间明显延长, 血小板数减少, 故此在本次 I 期临床研究中除一般安全性指标外, 增加了凝血指标的检测。

本次临床研究结果显示, 单次给药 5 个剂量组和多次给药 2 个剂量组共计纳入健康受试者 36 例, 男女各半, 全部按试验方案要求完成临床研究, 均未出现不良事件和不良反应。对用药前后体温、心率、呼吸、血压, 一般体格检查, 以及心电图、血、尿、便常规+OB、肝肾功能、凝血三项等指标的检测, 各组指标均在正常范围内; 小部分实验室指标, 如单次给药组 Cr 的给药前后比较和连续给药组 GT、TP、ALB、Cr 的时序变化虽有统计学意义, 但除连续组中 1 例受试者 Cr 数轻度上升外, 所有化验值均在正常范围内, 经研究者判断无临床意义。

综上所述, 脑络泰注射液一次性用药不超过 20 mL 或连续静点不超过 20 mL / (次·d) 时, 在人体应用是安全的, 因此推荐脑络泰注射液的 II 期临床试验剂量为每次不超过 20 mL。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 (试行) [S]. 2002
- [3] 国家中医药管理局. 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.
- [4] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究的技术要求 [S]. 1999