

临床研究

镇江巴布膏 I 期临床人体耐受性试验^{*}

李艳芬¹ 王瑞华¹ 米博¹ 窦宪² 黄宇虹^{1**}

(1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250; 2. 江苏七〇七天然制药有限公司, 江苏 镇江 212002)

摘要:目的 观察镇江巴布膏在健康人体的耐受性和安全性, 为制定本品的 II 期临床试验给药方案提供安全的剂量范围。方法 采用单中心、随机、仿盲、安慰剂对照设计, 进行了 0.366g 到 1.464g 四个剂量组的每日一次的单次给药耐受性试验。在单次给药安全性评价后, 完成了 1.098g、1.464g 两个剂量组的每日一次连续给药 7 天的多次给药耐受性试验。共观察了 40 例健康受试者的一般情况、实验室检查、敷贴时间、皮肤刺激性、附着能力评分及不良事件情况。结果 镇江巴布膏敷贴单次和多次给药试验, 所有受试者生命体征均正常, 实验室部分指标用药后转为异常, 试验期间无严重不良事件发生、无合并用药; 单次给药试验组有 3 例, 安慰剂组有 4 例, 累积给药有 6 例发生轻度不良事件, 均未经处理, 自行恢复或持续。结论 健康人体对镇江巴布膏 0.366g ~ 1.464g/天剂量范围内单、多次给药耐受性良好, 最大耐受剂量为 1.464g/天, 镇江巴布膏可以连续敷贴 7 天, 每天贴敷时间为 24 小时。

关键词: 镇江巴布膏; 健康受试者; 耐受性; 安全性

中图分类号: R289.57 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2019)06-0105-05

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2019.06.028

镇江橡胶膏收载于《卫生部药品标准》中药成方制剂第十五册, 是由生马钱子、生川乌、生草乌、乌梢蛇等 23 味药材组成的中药制剂, 具有祛风止痛、活血消肿的功效。用于风湿引起的四肢麻木、关节疼痛、肌肉酸痛及跌打损伤^[1]。由于橡胶膏在使用中会引起疼痛和不适, 有时还会出现严重的过敏反应, 因此, 按中药、天然药物第 8 类的要求, 江苏七〇七天然制药有限公司, 将镇江橡胶膏改剂型为镇江巴布膏。本项目取得了 CFDA 临床批件(批件号 2012L00036), 按照国家相关法规规定^[2,3], 在天津中医药大学第二附属医院国家药物临床试验机构进行了 I 期临床人体耐受性试验研究, 研究经天津中医药大学第二附属医院医学伦理委员会审批通过(批件号: 2014-048-02)。

1 材料与方法

镇江巴布贴(膏), 规格 7 × 10cm²/贴, 批号为

140701、140702、140703、140704, 含药剂量分别为 0.366g、0.732g、1.098g、1.464g(以生药量计); 镇江巴布贴(膏)安慰剂, 规格、批号同试验贴膏, 外形、颜色与试验贴膏相同, 气味略有差异, 均由江苏七〇七天然制药有限公司提供。

1.1 受试者选择

1.1.1 纳入标准 健康志愿者, 男女各半, 年龄 18 ~ 50 岁, 体重指数在 19 ~ 24kg/m² 范围内。无烟酒嗜好, 体格检查、实验室检查血液细胞学、血液生化、尿便常规、凝血功能、心电图、胸片、B 超等检查合格, 尿妊娠阴性(女性), 志愿签署知情同意书, 知情同意书签署过程符合 GCP 规定^[4]。

1.1.2 排除标准 有严重的心、肝、肾等重要脏器疾病; 精神或躯体上的残疾者; 敷贴部位皮肤破损者; 实验室检查、功能检查结果异常且有临床意义者; 3 个月内献血或参加其他临床试验者; 有酒

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81573741); 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2018ZX09734-002)

** 作者简介: 黄宇虹, 研究员。E-mail: hyh101@126.com

精及药物滥用史;妊娠期、月经期、哺乳期、准备受孕妇女;过敏体质,对研究用药及同类药品有过敏病史者;有既往巴布膏过敏史者。

1.2 试验设计与随机分组

1.2.1 试验设计 镇江巴布膏为外用贴剂,在使用过程中可能出现皮肤瘙痒、疼痛、斑疹等不良反应,为避免研究及评价过程中来自研究者、受试者的主观偏移,客观评价镇江巴布膏的人用安全性,故采用随机、仿盲、安慰剂对照设计。

1.2.2 随机分组 按剂量和性别分层区组随机化方法,借助 SAS9.2 统计软件的 proc plan 过程语句,给定种子数,设定总随机数,产生受试者所接受处理(试验药和安慰剂)的随机安排(即随机编码表)。每一剂量受试者按发放药物的顺序给药。如第 1 组第 1 名受试者使用 1-1 编号的药物;第 2 组第 3 名受试者使用 2-3 编号的药物,依此类推。

1.3 剂量确定与分组给药

1.3.1 单次给药耐受性试验 ①起始剂量的确定:由于本品毒理研究中未发现不良反应,故选择原剂型“镇江橡胶膏”临床常用量的 1/2 剂量,“镇江橡胶膏”每贴浓度为 0.732g 生药/70 cm²,故起始剂量为 0.366g 生药/70 cm²。②最大剂量的确定:镇江巴布膏是由“镇江橡胶膏”改剂而来,在后续的使用中需要按照原剂型的药量,并探索最大人体耐受剂量,临床常用量为每贴浓度 0.732g 生药/70cm²,故此次研究的最大剂量设计为“镇江橡胶膏”临床常用量的 2 倍,即 1.464g 生药/70cm²。③剂量递增方案:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]和费氏递增法(改良的 Fibonacci 法),设计剂量递增方案,见表 1。每名受试者只能接受一个剂量的,从最低剂量开始,一次只能进行一个剂量组的研究,低剂量完成并经安全性评估后方可进行下一个较高剂量。④分组与给药:组 1 到组 4 分别入选 4 例、4 例、6 例、6 例受试者,每组均设 2 例安慰剂,共 28 例受试者(男女各半)进入研究。按表 1 剂量给药,撕去覆盖薄膜,贴敷左/右前臂屈侧,每日 1 次,统一在 8:00AM 用清水清洁皮肤后进行敷贴,至次日 8:00AM。

表 1 单次给药耐受性试验剂量递增方案

组号	1	2	3	4
乙肝免疫耐受组	20	16.72 ± 3.13 *	41.56 ± 1.76 *	71.14 ± 2.36 *
递增比例	起始量	100%	50%	33%
用药量(g)	0.366	0.732	1.098	1.464
试验药(20 例)	4	4	6	6
安慰剂(8 例)	2	2	2	2
合计	6	6	8	8

1.3.2 多次给药耐受性试验

①剂量确定:单次给药耐受性试验未出现不良反应的最大剂量,称为“最大耐受量”,即下降一个剂量进行多次给药耐受性试验。如试验中出现明显的不良反应,则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,则上升一个剂量进行一组试验。②分组与给药 分为低剂量组(1.098g)和高剂量组(1.464g),每组各 6 人,共 12 人,男女各半,均为试验药。选择低剂量组先开始进行临床试验,第 1 天,将巴布膏均分为 5 等分小条,撕去覆盖薄膜,贴敷左/右前臂屈侧,统一在 8:00AM 清水清洁皮肤后进行敷贴,分别于敷药后第 6h、9h、12h、18h、24h 揭开,观察不同作用时间的不良反应;第 2-7 天每天 1 贴(8:00AM 进行),敷贴在同一部位,每次敷贴至次日 8:00AM。

1.4 观察评价指标

1.4.1 人口学特征 性别、年龄、职业、身高、体重。

1.4.2 安全性检查 试验前后体温、脉搏、呼吸、血压、血尿常规、便常规 + 潜血、肝肾功能、凝血、心电图、B 超、胸片、乙肝、丙肝、梅毒等;出现的不良事件症状、体征、处理、结局等,重点观察详细记录局部皮肤过敏性反应,如瘙痒、红斑、丘疹、水疱等刺激性反应的发生和严重程度。

1.4.3 敷贴耐受时间 观察记录第一次药贴掉落时间、最长可耐受敷贴时间。

1.4.4 皮肤刺激性、附着力评分 参照 FDA 发布经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性临床试验的设计及评分系统。^[5]

①皮肤刺激性评分系统:皮肤反应:0 分:未见

刺激性;1 分:轻微红斑,刚刚能观察到;2 分:明显的红斑,肉眼易见,轻微水肿或轻微丘疹反应;3 分:红斑和丘疹;4 分:明显水肿;5 分:红斑、水肿和丘疹;6 分:水泡;7 分:强烈反应,分布范围查过测试部位。其它反应:A:皮肤表面轻微发亮;B:皮肤表面明显发亮;C:皮肤表面发亮,伴有脱皮和皲裂;D:皮肤表面发亮,伴有裂纹;E:整个或部分黏贴部位被覆一层渗出物干膜;F:小的斑点性糜烂和/或痂。

②附着力评分系统:0 分: $\geq 90\%$ 附着(基本没有翘离皮肤);1 分: $\geq 75\%$ 至 $<90\%$ 附着(仅有一些边缘翘离皮肤);2 分: $\geq 50\%$ 至 $<75\%$ 附着

(不多于一半翘离皮肤);3 分: $<50\%$ 附着,但没有脱落(多于一半翘离皮肤,但没有脱落);4 分:贴片脱落(贴片完全脱离皮肤)。

1.5 统计学方法 采用 SAS9.2 软件进行统计分析。所有的统计检验均采用双侧检验,P 值小于 0.05 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单次给药耐受性结果及分析 单次给药 4 组(组 1:0.366g、组 2:0.732g、组 3:1.098g、组 4:1.464g)28 例受试者全部完成研究和安全性检查,无脱落剔除病例。

2.1.1 不良事件/反应情况 结果,见表 2。

表 2 单次给药耐受性试验不良事件/不良反应列表

分组	编号	药物	发生时间	表现	程度	结局	与药物关系
组 1	2	安慰剂	给药第 2 天	血沉 34mm/h	轻度	30mm/h	可能无关
组 1	6	试验药	给药第 2 天	尿常规 WBC 镜检 100 个/ul	轻度	未复查	可能无关
组 2	8	安慰剂	给药第 2 天	敷贴部位红斑	轻度	消失	可能有关
组 2	9	试验药	给药 9 小时 27 分	敷贴部位皮肤瘙痒、皮疹	轻度	消失	很可能有关
组 3	14	试验药	给药第 2 天	敷贴部位皮肤轻微红斑	轻度	消失	可疑
			给药第 2 天	尿常规 WBC 镜检 80 个/ul	轻度	正常	可能无关
组 3	16	安慰剂	给药第 2 天	TBIL、DBIL 升高	轻度	正常	可能无关
组 3	19	安慰剂	给药第 2 天	敷贴部位皮肤瘙痒、红斑	轻度	消失	可能有关

备注:所有不良事件/反应均未经处理,消失、回复或持续;14 号受试者诉离院后自己触碰敷贴部位后出现轻微红斑,故与药物关系判断为“可疑”。

2.1.2 心电图及 QT/QTc 间期变化 试验药组和安慰剂组受试者敷药前后心电图正常/异常情况比较没有明显变化,经比较无统计学差异($P>0.05$)。受试者敷药前后 QT/QTc 间期值均没有明显变化($P>0.05$);组间 QT/QTc 间期值没有明显差别,所有受试者 QT/QTc 间期值均在正常范围以内($P>0.05$)。

2.1.3 敷贴耐受时间 验药组 4 有 1 例受试者药贴中途掉落,敷贴时间 22 小时 52 分钟,包括安慰剂组在内余 27 例受试者无中途掉落者,敷贴时间均为 24h。

2.1.4 皮肤刺激系统评分 结果,见表 3

表 3 单次给药皮肤刺激评分

分组	编号	药物	皮肤刺激(皮肤反应)评分
组 2	8	安慰剂	2
组 2	9	试验药	1
组 3	14	试验药	1
组 3	19	安慰剂	1

备注:其余受试者皮肤刺激(皮肤反应)评分均为 0 分;所有受试者皮肤刺激(其他反应)评价均为 A(皮肤表面轻微发亮)。

2.1.5 附着力评分 结果,表4。

表4 单次给药附着力评分[n(%)]

	n	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
试验药	20	12(60)	7(35)	0(0)	0(0)	1(5)
安慰剂	8	2(25)	4(50)	2(25)	0(0)	0(0)

表5 多次给药耐受性试验不良事件/不良反应列表

分组	编号	药物	发生时间	表现	程度	结局	与药物关系
低剂量组	30	试验药	给药第1天	敷贴部位皮肤瘙痒、红斑、单发小丘疹	轻度	消失	可能有关
低剂量组	32	试验药	给药第2天	左侧手臂敷贴处皮肤红斑	轻度	消失	可能有关
高剂量组	35	试验药	给药第8天	mAlb、CK-MB 异常升高	轻度	正常	可疑
高剂量组	36	试验药	给药第8天	APTT 异常升高	轻度	正常	可疑
高剂量组	38	试验药	给药第8天	TBIL、DBIL、APTT 异常升高	轻度	正常	可疑
高剂量组	39	试验药	给药第4天	敷贴处皮肤瘙痒、红斑	轻度	消失	可能有关
			给药第8天	APTT 异常升高	轻度	正常	可疑

备注:所有不良事件/反应均未经处理,消失或回复。

2.2.2 心电图及 QT/QTc 间期变化 各组受试者敷药前后心电图正常/异常情况比较无明显差异(P>0.05)。敷药前后 QT/QTc 间期值均没有明显变化(P>0.05);组间 QT/QTc 间期值也无明显差别(P>0.05)。低剂量组有 1 例男性受试者敷药后 QTc 间期值 451ms(敷药前 443ms),超过正常值范围。

2.2.3 敷贴耐受时间 低剂量组有 1 例受试者第 1 天敷药后 18h 药贴中途掉落,高剂量组有 1 例受试者第 2 天敷药后 18h 药贴中途掉落。其余 10 例受试者每日敷贴均为 24h。

2.2.4 皮肤刺激系统评分 结果,见表6。

表6 多次给药皮肤刺激评分

分组	编号	药物	出现时间	皮肤刺激(皮肤反应)评分
低剂量组	30	试验药	给药第1天	2
低剂量组	32	试验药	给药第2天	1
高剂量组	39	试验药	给药第4天	1

备注:其余受试者皮肤刺激(皮肤反应)评分均为 0 分;多次给药所有 12 例受试者其它皮肤反应均为 A(皮肤表面轻微发亮)。

备注:试验组评分 4 分者在敷贴后 22 小时 52 分脱落。

2.2 多次给药耐受性结果及分析 多次给药低剂量组(1.098g)和高剂量组(1.464g)12 例受试者全部完成研究和安全性检查,无脱落剔除病例。

2.2.1 不良事件/反应情况 结果,见表5。

2.2.5 附着力评分 结果,见表7。

表7 多次给药附着力评分(%)

	N	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
	例(次) (%)	例(次) (%)	例(次) (%)	例(次) (%)	例(次) (%)	例(次) (%)
低剂量组	6	6(46) (76.67%)	5(11) (18.33%)	1(1) (1.67%)	0(0) (0%)	1(2) (3.33%)
高剂量组	6	6(46) (73.33%)	4(11) (18.33%)	2(3) (5%)	1(1) (1.67%)	1(1) (1.67%)

备注:多次给药附着力评分访视时点分别为第 1 天敷贴后 6h、9h、12h、18h、第 2-7 天每天早晨 8 点,即每例受试者评价 10 次。

3 讨论

综合耐受性试验临床观察、不良事件评估、实验室安全性检查等,本研究得出:健康受试者单次敷贴镇江巴布膏剂量范围为 0.366g~1.464g/d,最大耐受剂量为 1.464g/d,多次敷贴给药剂量范围为 1.098g~1.464g/d,最大耐受剂量为 1.464g/d;镇江巴布膏可以连续敷贴时间 7d,每天贴敷时间为 24h;镇江巴布膏可能的不良反应为局部皮肤过敏反应(红斑、丘疹、皮疹、瘙痒等)以及皮肤刺激反应(皮肤表面轻微发亮),在 II、III 期临床试验

期间应注意监测血沉和 APTT、TBIL、DBIL、mAlb、CK-MB 情况及心电图变化。

I 期耐受性试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,本研究参照 FDA 发布的“经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性临床试验的设计及评分系统”,采用了随机、防盲、安慰剂对照设计,对改剂型的镇江橡胶膏进行了中国健康受试者的耐受性及安全性观察,为该药贴 II 期给药提供了安全的剂量范围、可能的不良反应及重点监测指标,并首次按 ICH E14 对该品种心脏毒性评价指标 QTc 进行了考察。

根据 GCP 要求,所有受试者签署了知情同意书志愿受试,评价了镇江巴布膏的耐受性和安全性。根据本研究结果和不良事件/反应分析,敷贴后皮肤反应可见红斑、丘疹、瘙痒、皮疹,但均未经处理,自行恢复。多次给药组 3 例皮肤系统症状表现较轻微,临床实施过程中请示包括 PI 在内的专家研究后,在严密观察监测受试者一般情况的前提下,进行了后续敷贴,未出现类似表现,出组安全性检查未见有临床意义的异常值。揭盲后显示单次给药组有 2 例使用安慰剂者出现了红斑、皮疹,与多次给药受试者皮肤表现有相似之处,分析与药贴辅料有一定相关性。单次给药皮肤过敏反应出现在组 2 和组 3,每组试验药、安慰剂各 1 例,组 4 未出现皮肤反应,考虑皮肤过敏反应属于 I 型超敏反应,过敏原使机体产生了抗体,当相同过敏原再次进入时,与抗体相结合而产生过敏反应,这种过敏反应与致敏原剂量关系不大,但与受试者体质具有相关性。本研究中试验药与安慰剂皮肤过敏反应特点提示,皮肤过敏反应的发生可能与药贴辅料、赋形剂有相关性。建议 II 期扩大样本的 RCT 研究设计对皮肤表现进行进一步系统观察。对一些实验室异常指标,尤其是试验药出现,安慰剂未出现的,如 mAlb、CK-MB、APTT 等指标进行重点监测。

川乌、草乌、马钱子系镇江巴布膏中的主药,据文献报道,川乌和草乌中所含的乌头碱既是其有效成分又是其毒性成分,川乌草乌中的乌头碱、

中乌头碱、次乌头碱,马钱子中的马钱子碱(布鲁生)、番木鳖碱(土的宁)是引起心脏毒性的药成分^[6-10]。尽管试验中仅有 1 例受试者发生 QTc 间期疗后异常情况,心脏毒性仍然是 II 期重点监测的不良反应。

巴布膏作为外用透皮贴剂,已在欧美、日、韩等国大量使用。巴布膏采用高分子水溶性基质,基质中含有一定量的水,能使皮肤角质层软化,有利于药物透皮吸收,其透气性、保湿性、抗老化性均优于传统的硬膏剂^[11]。本研究结果亦显示了巴布膏良好的附着力、敷贴时间与较小的皮肤刺激反应。

参考文献

- [1] 陈清华,耿秋霞,汤小伟. HPLC 法测定镇江橡胶膏中土的宁及马钱子碱的含量[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(2): 175-176
- [2] 任德全. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 7-28
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2007-07
- [4] 瞿明杰,高蕊,翁维良,等. 中药新药临床试验伦理审查应关注的问题[J]. 中国医学伦理学, 2014, 27(2): 183-185
- [5] 王庆利,张凤琴,赵德恒. FDA 发布经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性临床试验的设计及评分系统[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(6): 459-461
- [6] 曹国琼,张永萍,徐剑,等. 乌头的药理与毒理作用及减毒的研究进展[J]. 贵州农业科学, 2013, 41(2): 61-64
- [7] 刘强强,郭海东,徐策,等. 川乌毒理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(8): 110-112
- [8] 陈一坚,孔繁智. 中药心脏毒性的研究概况[J]. 浙江中医杂志, 2008, 43(8): 490-492
- [9] 宋海波,杜晓曦,马钱子不良反应的文献研究及其危险因素分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(7): 411-416
- [10] 张晓朦,林志健,张冰. 乌头类中药的风险-效益评估[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2221-2224
- [11] 贾伟,高文远. 中药巴布剂的研究现状[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 7-11

(收稿日期:2019-03-15 编辑:杨芳艳)