

SFDA 新药临床试验批件：XXXX 号

XXXX 注射液

I 期临床人体耐受性试验方案（供修改稿）

试验单位：XXXX

试验负责：XXXX

申办单位：XXXX

方案设计：郑青山，孙瑞元

版本日期：20020815

XXX 注射液 I 期临床人体耐受性试验方案

1 研究背景

XXX 注射液具有养血活血，益气通脉之功效；主治胸痹(冠心病心绞痛)心血瘀阻证，症见胸部刺痛，绞痛，固定不移，入夜更甚，时或心悸不宁，舌质暗紫脉沉弦；以及心肌梗塞、脑血栓及其后遗症、脑供血不足。

1.1 制备工艺、质量标准及稳定性概述

本方由 XX 和 XXX 两味中药组成，剂型设计为中药注射剂（输液），由于两者有效部位的结构与理化性质不同，故采用 XX、XXX 分别提取纯化再合并配液的工艺。在质量控制上采用 HPLC 和薄层扫描法定量分析 XX 素、原儿茶醛及 XXX 甲苷含量；以葡萄糖和半乳糖醛酸为对照品测定了多糖含量，分析了氨基酸组分，严格控制并检测了制剂中的不溶性微粒、澄明度、蛋白质、鞣质、草酸盐、树脂、钾离子、重金属、砷盐、总固体、炽灼残渣的项目，用薄层法定性分析并鉴别了制剂中 XX 和 XXX 成分，并在此基础上制定了“XXX 注射液质量标准”。XXX 注射液样品常温考察三个月，各项指标均符合质量标准规定，说明本品具有良好的稳定性。

1.2 临床前药效学研究概述

XXX 注射液可以改善心肌缺血；抑制心率增快扩张外周血管、增强心功能；降低脑梗塞重量、脑含水量，大剂量降低脑毛细血管通透性；抗血小板聚集、降低血液黏度和纤维蛋白原、改善血液流变性等活血化瘀的作用；拮抗垂体后叶素的作用。

1.3 临床前毒理学研究概述

动物急性毒性实验表明：小鼠静脉注射的 LD_{50} 为 98.4g 生药/kg；小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 128.7g 生药/kg。

动物长期毒性研究结果表明：用含生药材 8.1、16.2 和 32.4g/kg 的剂量给 SD 大鼠连续腹腔注射 XXX 注射液六周，除大剂量组动物有活动减少、毛松乱、精神萎靡不振、腹泻、瘦弱等现象，未见其他明显毒性反应。XXX 注射液用 12.96、6.48 和 3.24g/kg 的剂量给 Beagle 犬注射六周，经一般体征、心电图、体重、脏器系数、血液学检查、血液生化、病理组织学检查等观察和检测，并与同期的空白对照组比较，大剂量长期用药除少数犬有一定的不适，以及与本品的活血化瘀、抗血小板聚集及可能的增强免疫功能等药效作用有关的指标有明显正常改变外，未见明显毒性反应，提示本品使用较为安全。

根据国家食品药品监督管理局 XXXX 号批文的要求，按照国家相关法规和伦理学要求，以及 XXX 注射液的组成、功能主治、药效学、毒理学研究资料，对 XXX 注射液进行 I 期临床耐受性试验，并制定本方案。

2 试验目的

选择健康人为受试者，从安全的初始剂量开始，观察人体对 XXX 注射液的耐受性，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。

3 受试者选择、排除与试验终止

3.1 纳入标准

1. 健康志愿者。
2. 年龄在 19~45 岁，男女兼有。
3. 体重在标准体重的±10%范围内 [标准体重 (kg) = 0.7 × (身高 cm - 80)]。
4. 心、肝、肾、血液等检查指标均在正常范围。
5. 根据 GCP 规定，获取知情同意，志愿受试。

3.2 排除标准

1. 妊娠期、哺乳期妇女。
2. 重要脏器有原发性疾病。
3. 精神或躯体上的残疾患者。
4. 怀疑或确有酒精、药物滥用病史。
5. 根据研究者的判断，具有较低入组可能性（如体弱等）。
6. 过敏体质，如对两种或以上药物或食物过敏史者；或已知对本药组分有过敏者。
7. 试验前患有疾病（如失眠症），正在应用其他预防和治疗的药物者。

3.3 终止试验标准

1. 在剂量递增过程中出现了严重不良反应（危及生命，或影响正常的一般性工作和生活），虽未达到最大剂量，亦应终止试验。
2. 如半数受试者出现轻度不良反应（如 3/6，4/8），应终止试验。
3. 在达到最大剂量时，虽未出现不良反应，亦应终止试验。

3.4 退出标准

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

3.5 剔除标准

1. 不符合纳入标准
2. 符合排除标准者
3. 一次药未用者
4. 无任何记录者

4 试验设计与实施

4.1 试验程序

1. 为完成本研究方案规定的各项要求，研究人员应遵照 GCP 及有关标准操作规程。
2. 伦理委员会审定 I 期临床研究方案和知情同意书。
3. 通过体检初选自愿受试者，然后进一步全面检查，合格者入选。
4. 试验开始前，对合格入选的受试者签订知情同意书。

5. 单次耐受性试验
6. 累积性耐受性试验
7. 数据录入与统计分析
8. 总结分析

4.2 单次给药耐受性试验设计

小鼠静注给药的 LD50 为 98.4 g/kg 生药;大鼠长毒试验(iv, 42 天)出现毒性剂量为 16.2g/kg 生药;犬长毒试验 (iv, 42 天) 出现毒性的剂量为 12.96 g/kg 生药。按成人 60 kg 计算, 现确定本试验的剂量:

1. 初试剂量确定: 根据改良 Blach well 法计算, 取小鼠 LD50 的 1/600 换算为人用剂量为 9.8 g 生药, 相当于注射液 (36g 生药/250ml) 约 68 ml。结合可操作性, 初试剂量为 65 ml /日/人。

2. 最大剂量确定: 根据犬长毒出现毒性剂量, 取其 1/10, 人用剂量约 77g 生药, 结合可操作性, 最大人用剂量为 500 ml /日/人。

3. 剂量递增方案: 见表 1, 参照费氏递增法 (改良 Fibonacci 法) 递增, 递增比例和递增剂量见图 1-2。每个受试者只接受一个相应的剂量。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 个以上剂量组的试验。如出现较重不良反应时或如半数受试者出现轻度不良反应, 即使未达到最大剂量, 均应停止试验。

表 1 剂量递增方案

组号	1	2	3	4	5	6
递增比例	起始量	100%	67%	50%	35%	30%
药材量/g	9.8	19.6	32.7	49.1	66.3	77.0
用药量/ml	65	135	230	340	450	500
受试者数	2	4	6	6	6	6

每组男女各半

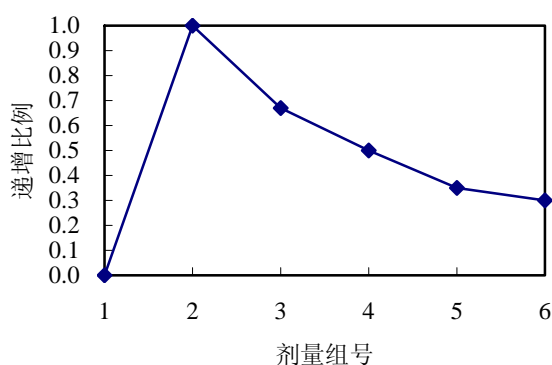


图 1 各组剂量递增比例

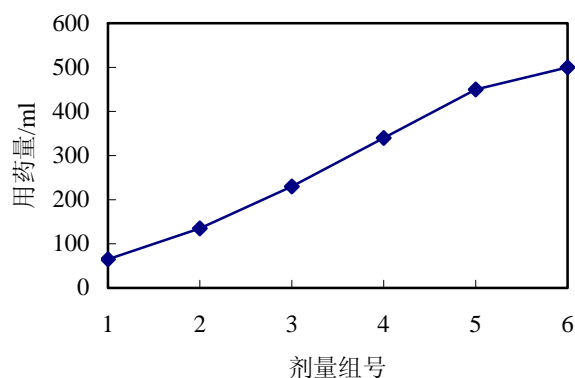


图2 各组递增剂量

4. 试验例数：30 例，男女各半。

5. 入组方法：由于受试者均按 60 kg 成人用药，为排除体重因素对耐受性的影响，故将体重大小随机编号，按随机顺序号入组用药（表 2）。

6. 实施中的调整：如第 5 组（450 ml）组已出现严重不良反应（或半数出现轻度不良反应），则原第 6 组（500 ml）组不再试验，该组 3 位男性和 3 位女性受试者按顺序号转入第 4，3，2 组三组，使每各增加 1 位男性和 1 位女性。

表 2 受试者根据体重不同按用药顺序号入组

用药顺序号	男性		女性		
	随机号	体重顺序号	用药顺序号	随机号	体重顺序号
1	2	14	1	2	15
2	11	11	2	10	10
3	23	6	3	26	2
4	24	9	4	29	5
5	53	10	5	38	4
6	58	15	6	43	9
7	59	3	7	56	11
8	68	13	8	63	7
9	70	7	9	63	8
10	82	2	10	69	12
11	83	1	11	79	3
12	91	5	12	83	14
13	98	8	13	91	1
14	99	4	14	91	13
15	100	12	15	92	6

上表中，男性体重排在第 14 位，女性排在第 15 位者首先用药。

4.3 累积性（多次给药）耐受性试验设计

1. 剂量：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 个剂量进行多累积性试验。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。例如，表 1 中第 5 组为未出现不良反应的最大剂量，则选用次组（第 4 组）进行累积性试验，如第 4 组未出现不良反应，则另一组剂量按第 5 组剂量进行；如第 4 组出现明显的不良反应，则用第 3 组剂量进行下一组试验。

2. 疗程：每日一次，连续静滴 7 天。

3. 受试者例数：2 组共 12 人，男女各半。

4.4 试验药品与给药

1. 试验药品：XXX 注射液，由 XXX 药业有限公司提供，规格：500 ml。批号：XX。经 XXX 药品检验所检验，试验用药须符合临床研究用质量标准（草案），批号需与检验批号一致。

2. 给药方法：

(1) 单剂量组受试者试验前禁食 12 h，试验当日经各项指标检查后，统一在 8: 00AM 开始静滴。

(2) 累积剂量组受试者试验前禁食 12h，试验当日经各项指标检查后，统一在 8: 00AM 开始静滴。连续用药 7 天。

4.5 观察指标

(1) 人口学特征：性别，年龄，身高，体重，职业。

(2) 一般情况：观察试验前和试验后不同时间点心率、心律、呼吸、血压、体温。

(3) 实验室检查：观察试验前后不同时间血液学检查（红细胞计数、血红蛋白含量、红细胞比积、白细胞计数、血小板计数、凝血酶时间、凝血酶原时间、凝血酶原时间标准化比率、部分凝血活酶时间、纤维蛋白原）、尿常规（白细胞、红细胞、蛋白测定）、大便常规及隐血试验、肝功能（ALT），肾功能（BUN、Cr）；ECG。

(4) 其他检查：观察试验前乙肝全项、胸透、B 超（肝、胆、脾、胰）。

(5) 不良反应观察：具体见后。

5 不良事件

1. 主要记录受试者用药后主观症状及理化检查。准确记录受试者不良事件出现时间、程度、持续时间及处理经过。

2. 明确判断不良事件与本试验的关系：根据卫生药品不良反应监察中心制订的标准（参见《中药新药临床研究指导原则（试行）》P21），按“肯定、很可能、可能、可疑、不可能”五级分类法。

3. 确定不良事件的程度：根据 GCP 附录 2 名词释义中“药品不良反应”、“不良事件”、“严重不良事件”的定义。*轻度（不处理，不停药），*中度（停药，不处理），*重度（停药，对症处理），*危重（住院治疗，抢救）。

4. 重点观测的不良反应：根据临床前研究资料，以及对上市的同类药的不良反应文献检索（XX 注射液 16 篇和 XXX 注射液 8 篇），发现 1995-2000 年所报告的 XXX 注射液 44 例不良

反应，以过敏反应为多，占 59.1%，其中过敏性休克 5 例；XX 注射液也以过敏反应为主。因此，本试验过程中，应重点观测用药过程中的情况：过敏反应、局部刺激、心悸、胸闷、血压、心率等（必要时较大剂量可在静滴期间加做 ECG 检查）；试验中应注意对消化系统表现（流涎、恶心、呕吐等）及实验前后肝、肾及造血功能的变化。女性受试者应观察对月经的影响。如试验过程中出现过敏、休克、呼吸循环衰竭等按相应的抢救方法进行治疗。

5. 报告制度：出现重度不良事件时，研究者填写“严重不良事件报告表”，在 72h 内分别报告国家药品监督管理局药品注册司、安全监管司和省级药品监督管理局、申办者及伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。紧急情况，包括特别严重或致死的不良事件，应以最快的通讯方式（包括电话、传真、E-mail 等）（写明具体人名和联系电话）。申办者还应及时向各有关参研单位通报，并保证满足所有法律法规要求的报告程序。

6. 不良反应观察时间：对试验中出现不良反应者，应观察和随访至症状或体征及相应理化检查恢复至正常。

6 试验的质量控制与保证

所有研究过程均应建立标准化操作规程。

1. 研究单位资格：临床研究单位必须是国家药品监督管理局确定的具有 I 期临床条件的药品临床研究基地。

2. 研究人员资格：研究人员必须是经过临床试验培训的医师，并在高级专业人员的指导下进行工作。

3. 实验室的质控措施：实验室要建立实验观测指标的标准操作规程和质量控制程序。

4. I 期临床病房试验质控措施：

(1) 试验前检查 I 期临床病房必须符合规范化要求，保证抢救设备齐全。

(2) 临床试验开始前对研究者（包括护理人员）进行试验方案的培训。

(3) 操作人员检查仪器功能良好无故障，并进行仪器试运行。

(4) 由专业的护理人员给受试者用药。

(5) 试验期间定时统一用餐，宜清淡饮食，饮料用纯净水或温开水，不用碳酸饮料。

(6) 试验用药由专业培训的护理人员负责保管，专柜上锁，室温保存。剩余试验用药单独存放，并在《临床试验用药使用记录表》上登记剩余数量，并于临床试验结束时，集中退还申办者或销毁。

(7) 采用卧位血压，血压测量方法：使用汞柱式血压计，袖带置于右上臂，以 Korotkoff 第一相的汞柱数值为收缩压，以 Korotkoff 第五相的汞柱数值为舒张压，取舒张压差值小于 5mmHg 的两次血压数值的平均值。对每一受试者由同测压者使用同一台仪器测血压。

6. 监查员：由申办者任命监查员，保证临床试验中受试者的权益得到保障，试验记录与报告的数据真实、准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案、《药品临床试验管理规范》和有关法规。

7 伦理学要求

临床试验开始前制定试验方案，本方案由研究者与申办者共同商定并签字，报伦理委员会

审批后实施。若本方案在临床试验实际执行过程中出现问题，需要对本方案进行修订，修订的试验方案再次报请伦理委员会批准后实施。如发现涉及试验用药品的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

临床试验开始前，研究者必须向受试者提供有关临床试验的详细情况，包括试验性质、试验目的、可能的受益和危险、可供选用的其它治疗方法以及受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后表示同意，并签署“知情同意书”后方可开始临床试验。

8 数据管理和统计分析

1. 数据的采集：①研究者必须保证数据真实、完整、准确。②研究记录所有项目均需填写，不得空项、漏项（无记录的空格划斜线）；做任何更正时只能划线，旁注改后的数据，说明理由，由研究者签名并注明日期，不得擦涂、覆盖原始记录。③实验室检查项目齐全。试验病例完成观察后3天内将研究记录等资料交研究负责人审核，10天内将研究病历交项目负责人。

2. 数据的监查：监查员审核每份原始研究记录表，并逐份填写“监查员审核页”，确认临床试验数据记录及时、准确、规范、完整。监查员每次访视后书写“临床试验监查报告”。

3. 数据检查和录入：由统计单位数据管理员校对录入，如有疑问，填写疑问表返回监查员，由研究者对疑问表中的问题进行书面解答并签名，交回数据管理员，输入数据库。疑问表应妥善保管。

4. 统计分析：由统计人员完成，内容包括：①由于受试人数较少，单例的结果应结合专业分析。②统计受试者入选数量，脱落和剔除病例情况，人口统计学和其他基线特征及安全性分析。③描述性统计分析，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。完成统计后提交统计报告书。

5. 资料存档：总结结束后将原始研究资料存档。

9 试验总结

由I期临床试验的主要研究者做出总结。内容包括：

1. I期临床试验的安全剂量范围；
2. 推荐II期临床研究的剂量和理由；
3. 未发生不良反应的剂量；
4. 发生不良反应的剂量；
5. 发生中度不良反应的剂量；

6. 不良反应分析：不良反应的性质、危害程度、发生时间、持续时间、有无前期征兆等。个别受试者出现的重要不良反应，应及时进行剂量相关性分析；对出现的不良反应，应进行反应的程度与剂量依赖关系分析；对不良反应发生的时间应注意观察是渐次加重还是自行缓解，对受试者进行自身前后对比分析。

10 资料保存

为保证国家食品药品监督管理局和申办者的评价与监督，研究者应保存所有研究资料，包括对所有受试者的确认（能有效地核对不同的记录资料，如CRF和医院原始记录）、所有原始的有

签名的知情同意书、所有CRF、药品分发的详细记录等。保留期5年。

11 申办者及主要研究者、项目负责人联系地址及电话

1. 申办者

负责人（签名）： 日期： 年 月 日

临床监查员（签名）： 日期： 年 月 日

地址：

联系电话：

邮政编码：

2. 临床试验研究单位

XXX医院

试验中心负责人（签名）： 日期： 年 月 日

项目负责人（签名）： 日期： 年 月 日

联系电话：

12 方案的修改

本方案经伦理委员会批准后，若在实施过程中需修改，由负责单位主要研究者撰写“方案修改说明书”，并签字，同时需请报请伦理委员会批准后方可实施。

参考文献

1. SDA. 药品临床试验管理规范，1999年9月
2. SDA. 新药审批办法，1999年4月
3. SDA. 中药新药研究的技术要求，1999年11月
4. SDA. 药品临床研究的若干规定，2000年7月
5. 郑筱萸 主编. 中药新药临床研究指导原则（试行）. 中国医药科技出版社，2002年第1版
6. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准. 国家中医药管理局 ZY/001.6 1995:126