

艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊人体生物等效性试验

知情同意书 知情告知页

亲爱的志愿受试者, 我们诚挚邀请您参加艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊人体生物等效性试验, 本知情同意书将提供一些信息以帮助您决定是否参加此项临床研究。您参加本项研究是自愿的, 本次研究已通过本研究机构伦理审查委员会审查。请您仔细阅读, 如有任何疑问请向负责该项研究的研究者提出。

一、研究概况

艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(商品名: 耐信®)是由 AstraZeneca 公司开发的质子泵抑制剂。2003 年, 艾司奥美拉唑镁肠溶片在中国获得批准上市, 规格 20mg、40mg。艾司奥美拉唑为胃壁细胞中质子泵的特异性抑制剂。艾司奥美拉唑是奥美拉唑的 S-异构体, 通过特异性的质子泵抑制作用减少胃酸分泌。艾司奥美拉唑为弱碱性药物, 在壁细胞泌酸微管的高酸环境中浓集并转化为活性形式, 从而抑制该部位的 H⁺/K⁺-ATP 酶(质子泵), 对基础胃酸分泌和刺激的胃酸分泌均产生抑制。临床上广泛应用于胃食管反流性疾病(GERD)的治疗。

试验药物名称: 艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊

- 规格: 40 mg
- 批号: 171019201
- 有效期: 2020 年 10 月 18 日
- 生产厂商: 正大天晴药业集团股份有限公司

参比药物名称: 艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(商品名: 耐信®)

- 规格: 40mg
- 批号: HM0166
- 有效期至: 2019 年 07 月
- 生产厂商: AstraZeneca

二、研究目的

本试验目的是以正大天晴药业集团股份有限公司提供的艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊为受试制剂, 按有关生物等效性试验的规定, 与 AstraZeneca 公司生产的艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®, 参比制剂)进行人体生物利用度与生物等效性试验。

三、入选标准

- 1) 试验前签署知情同意书、并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解;
- 2) 能够按照试验方案要求完成研究;
- 3) 年龄为 18~50 周岁男性和女性受试者(包括临界值);
- 4) 男性受试者体重不低于 50 公斤、女性受试者体重不低于 45 公斤。体重指数(BMI)=体重(kg)/身

高 2 (m2), 体重指数在 18~28 范围内 (包括临界值);

- 5) 健康状况: 无精神异常, 无心血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统、泌尿系统、内分泌系统及代谢异常等病史。
- 6) 生命体征、体格检查、实验室检查、心电图及影像学检查正常或异常无临床意义。
- 7) 女性血妊娠试验未怀孕, 且受试者 (包括男性受试者) 自给药前 2 周至最后一次使用研究药物后 3 个月内无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施;
不符合上述条件之一者, 不得作为志愿受试者入选。

四、排除标准

- 1) 既往患有神经精神系统、呼吸系统、心血管系统、消化道系统、血液淋巴系统、肝肾功能不全、内分泌系统、骨骼肌肉系统疾病或其他疾病, 且研究者判断该既往病史可能对药物代谢或安全性产生影响。
- 2) 有吞咽困难或任何影响药物吸收的胃肠道疾病史。
- 3) 有晕针、晕血史者。
- 4) 对艾司奥美拉唑镁及其代谢物或其辅料过敏者。
- 5) 试验前 3 个月每日吸烟量多于 5 支者。
- 6) 有吸毒和/或酗酒史 (每周饮用 14 个单位的酒精: 1 单位=360 ml 啤酒或 45 ml 酒精量为 40% 的烈酒或 150 ml 葡萄酒)。
- 7) 在服用研究药物前 2 个月内献血或大量失血 (> 450 mL)。
- 8) 在服用研究药物前 28 天服用了任何改变肝酶活性的药物 (如肝药酶抑制剂氯丙嗪、西咪替丁、环丙沙星、甲硝唑等; 肝药酶诱导剂巴比妥类药物、卡马西平、利福平、地塞米松等)。
- 9) 在服用研究药物前 14 天内服用了任何处方药、非处方药、任何维生素产品或草药。
- 10) 试验期间需要使用烟、酒及含咖啡因的饮品, 或某些可能影响代谢的食物 (包括火龙果、芒果、柚子、和/或黄嘌呤饮食等), 或试验前饮食或运动习惯有重大变化, 或其他影响药物吸收、分布、代谢、排泄等因素者。
- 11) 在服用研究用药前 2 个月内服用过研究药品或参加了药物临床试验。
- 12) 生命体征检查结果异常且有临床意义。
- 13) 临床实验室检查异常且有临床意义。
- 14) 心电图异常且有临床意义。
- 15) 胸部 X 射线检查异常且有临床意义。
- 16) 肝炎 (包括乙肝和丙肝) 及艾滋病、梅毒筛选阳性。
- 17) 女性受试者在筛查期或试验过程中正处在哺乳期或血清妊娠结果阳性。

- 18) 毒品筛查阳性者或在过去五年内有药物滥用史或试验前 3 个月使用过毒品者。
 - 19) 采血困难或不能耐受静脉穿刺采血。
 - 20) 在研究前筛选阶段或研究用药前发生急性疾病。
 - 21) 受试者无法或不能遵从病房管理规定。
 - 22) 受试者因个人原因无法完成试验。
 - 23) 其他研究者判断不适合入选的情况。
- 符合上述条件之一者, 不得作为志愿受试者入选。

五、试验方法

本研究为在健康成年受试者中进行的随机、开放、单剂量、四周期、重复交叉空腹及餐后状态下生物等效性试验。试验分为空腹及餐后状态下生物等效性试验, 受试者人数分别为 32 例、32 例。

一、空腹试验

空腹组共 32 例, 随机分为 A、B 两组, 每组人数相等。A 组服药顺序为每周期分别服用艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R; B 组服药顺序为每周期分别服用艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T, 每周期至少洗脱 2 天。

空腹组交叉给药方案

给药周期	A 组	B 组
第一周期	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)
第二周期	参比制剂 (R)	受试制剂 (T)
第三周期	受试制剂 (T)	参比制剂 (R)
第四周期	参比制剂 (R)	受试制剂 (T)

空腹组受试者筛选入组后, 服药前隔夜空腹至少 10 个小时, 在每周期给药第 1 天按照随机表, 服用相应受试制剂或参比制剂 1 片, 用 240 mL 温水送服。

在给药前 0h (60min 内) 及给药后 15min、30min、45min、1h、1.5h、2h、2.5h、3h、3.5h、4h、5h、6h、8h、10h、12h 共 16 个时间点采集静脉血, 每次取血 4mL 至预冷的含 EDTA-K² 抗凝剂真空采血管中, 所有离心后血浆样品在冰浴中将被分成两份, 所有的血浆样品先送往-40°C 冰箱, 并于 24h 内转移至-70°C±10°C 冰箱中, 以供药代动力学分析。在服药前 1 小时内及给药后 0.5、2、6、12h 测受试者坐位生命

体征(包括体温、脉搏及血压)。

二、餐后试验

餐后组共 32 例, 随机分为 C、D 两组, 每组人数相等。C 组服药顺序为每周期分别服用艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R; D 组服药顺序为每周期分别服用艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊(耐信®) R、艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊 T, 每周期至少洗脱 2 天。

餐后组交叉给药方案

给药周期	C 组	D 组
第一周期	受试制剂(T)	参比制剂(R)
第二周期	参比制剂(R)	受试制剂(T)
第三周期	受试制剂(T)	参比制剂(R)
第四周期	参比制剂(R)	受试制剂(T)

餐后组受试者在隔夜空腹至少 10 个小时后, 在服药前 30min 开始进食高脂餐(800-1000kcal), 控制进餐速度, 服药前结束即可, 然后按照随机表, 服用相应受试制剂或参比制剂 1 片, 用 240 mL 温水送服。

在给药前 0h(60min 内)及给药后 15min、30min、45min、1h、1.5h、2h、2.5h、3h、3.5h、4h、5h、6h、8h、10h、12h 共 16 个时间点采集静脉血, 每次取血 4mL 至预冷的含 EDTA-K² 抗凝剂真空采血管中, 所有离心后血浆样品在冰浴中将被分成两份, 所有的血浆样品先送往-40℃冰箱, 并于 24h 内转移至-70℃±10℃冰箱中, 以供药代动力学分析。在服药前 1 小时内及给药后 0.5、2、6、12h 测受试者坐位生命体征(包括体温、脉搏及血压)。

六、受试者的受益和风险

以下数据为根据艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊原研说明书显示其副作用及注意事项, 仅供参考:

1、在艾司奥美拉唑的临床试验中已确定或怀疑有下列不良反应, 这些反应均没有剂量相关性。

常见反应	(>1/100, <1/10)	头痛、腹痛、腹泻、腹胀、恶心/呕吐、便秘
少见反应	(>1/1000, <1/100)	皮炎、瘙痒、荨麻疹、头昏、口干
罕见反应	(>1/10000, <1/1000)	过敏性反应, 如血管性水肿, 过敏反应, 肝转氨酶升高

在消旋体(奥美拉唑)的使用中曾观察到下列不良反应, 因而在艾司奥美拉唑的使用中也可能发生。

中枢和外周神经系统: 感觉异常, 嗜睡, 失眠, 眩晕。可逆性精神错乱, 激动, 易攻击, 抑郁和幻觉,

主要存在于严重疾病患者。

内分泌: 男子女性型乳房。

胃肠道: 口腔炎和胃肠道念珠菌病。

血液学: 白细胞减少症, 血小板减少症, 粒细胞缺乏症, 全血细胞减少症。

肝脏: 脑病(先前有严重肝病者); 黄疸或非黄疸性肝炎; 肝衰竭。

肌肉骨骼: 关节痛, 肌无力和肌痛。

皮肤: 皮疹, 光过敏, 多形性红斑, 史蒂文斯-约翰逊综合征, 中毒性上皮坏死, 脱发。

其他: 不适。过敏反应, 如: 发热, 支气管痉挛, 间质性肾炎。多汗, 外周水肿, 视力模糊, 味觉障碍和低钠血症。

为确保您的安全, 医生会严密观察您的身体变化, 将研究过程中出现的任何改变和新近明确的不良反应都会如实地告诉您。

本次试验将采取埋置留置导管的方法采血, 局部可能会有轻微的不适。采血会产生轻微疼痛, 采血的部位可能会出现疼痛或者淤血, 采血的部位也有可能出现感染(但这种情况非常罕见)。

I 期临床试验研究室备有医疗抢救设备和急救药品, 试验期间您将获得有经验的医护人员的医学监护, 认真监测您有可能发生的不良事件。一旦发生不良事件, 您将会得到及时、恰当的处理; 您的医生将会严密观察或随访您在住院期间及随访期间所发生的任何不良事件, 直至恢复正常, 正大天晴药业集团股份有限公司将承担并支付相关的检查和治疗费用。

在试验过程中, 如果任何重大的新研究结果或风险可能影响您决定是否继续参加试验, 我们会及时通知您。任何与试验相关的新发现都会尽快通知您。您可以与您信任的医生、朋友或家人讨论这些信息和您的健康状况, 以决定是否参加本研究。这些反应都是自发报告, 来自样本量不确定的人群, 因此无法可靠估计这些不良反应的发生率。

您在用本试验中的研究用药的过程中, 可能对您的健康有所影响, 但是在试验期间我们中心医护人员会对您的健康状况进行严密监控, 确保您的健康。在研究结束后您还可以得到一定的补贴。您提供的宝贵信息, 将为试验药物的治疗提供帮助, 为人类健康事业做出重要贡献。

七、参加该项研究对志愿者日常生活的影响

当您决定是否参加本研究时, 请仔细考虑如上所列的检查和随访对您的日常工作、家庭生活等可能的影响。考虑每次回访的时间与交通问题。若您对试验涉及的检查和步骤有任何疑问, 可以向我们咨询。

在研究期间您必须遵守研究方案的规定, 试验过程中应严格依据医生和护士的要求完成试验, 认真配合给药、体检和样本采集工作, 不得擅自离开病房。

日常饮食: 在入住 I 期临床试验研究室期间, 受试者只能食用研究中心提供的统一标准饮食和水, 相互之间不能分享食物和自带食物。筛选体检至试验结束期间禁止抽烟、饮酒和食用含有黄嘌呤或咖啡因的食

物或饮料, 如: 火龙果、芒果、葡萄柚、巧克力、咖啡或茶等, 并禁止剧烈运动。

参加本次临床试验后您或您的配偶需采取有效的避孕措施, 需在给药前 2 周至最后一次研究药物给药后 3 个月内没有生育计划。

八、试验安全性及保障

本项试验研究已获得国家食品药品监督管理总局批准, 并通过长春中医药大学附属医院医学伦理委员会的审查, 符合人体试验伦理标准。试验期间, 您将由经验丰富且经药物临床试验机构 (GCP) 培训的临床医生、护士全程监护, 试验病房内备有相应的应急设备和抢救措施。

九、补贴

正大天晴药业集团股份有限公司将承担您在研究期间与研究相关的辅助检查费用。由于您的参与将为我们获得药物的临床数据与相关信息。因试验占用了您的工作、学习时间或给您带来的不便, 我们将给予您一定的经济补贴 (具体包括交通补贴及药代动力学采血补贴。)。

十、有关研究药物的信息

如果在研究过程中有了研究药品的新信息, 且此信息有可能影响您继续参加本研究的意愿, 负责研究的医生会把此信息及时通知您。

十一、研究资料的保密

本研究资料将保存在长春中医药大学附属医院及正大天晴药业集团股份有限公司, 试验报告将送交中国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 及正大天晴药业集团股份有限公司, 您的病历和签字的知情同意书也有可能被正大天晴药业集团股份有限公司、CFDA 或其它卫生部门、政府机构、伦理委员会审查。虽然研究结果可能会被发表, 但不会在这些发表物中泄露您的身份。

在 CFDA 或其它卫生部门稽查过程中, 可能会致电向您了解试验的有关情况, 需要您的配合。

十二、赔偿

如果您已参加了本研究, 并且按照研究方案用药, 出现由研究药物引起的不良事件, 且需要紧急救治, 医生会给予您及时的治疗, 正大天晴药业集团股份有限公司将提供与此相关的经济补偿。志愿者因参与该试验造成的相关损害或导致死亡, 其诊疗费和相应的经济赔偿按我国现行法律法规由正大天晴药业集团股份有限公司承担。

十三、自愿参加/退出研究

只有在您自愿同意的情况下才会被纳入本研究, 您有权拒绝参加本研究。如果您在任何时候因为任何原因要求退出本研究, 请与您的研究者联系, 并完成最后一次检查所要求回答的问题, 以便研究者能完成最后一次检查要求的所有检查项目。无论您参加或拒绝参加本研究, 或中途退出研究的决定均不会影响到您应有的任何权利及利益。如果您有疑问, 可以根据如下联系方式来联系我们。

联系人: 柳正植, 联系电话: 15843064122

若您在试验中受到不公正待遇, 可向伦理委员会投诉 (0431-86177876)。

知情同意书签字页

临床研究项目名称: 艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊健康人体生物等效性试验

申办者: 正大天晴药业集团股份有限公司

这份知情同意书包含有重要信息, 如果有任何问题, 请咨询我们的工作人员。
阅读完知情同意书后请回答下列问题 (是或否):

1. 这份文件使用的语言你是否能够理解? ☐是 / ☐否
2. 你是否能够完全理解这份知情同意书的内容? ☐是 / ☐否
3. 是否给你足够的时间提问? ☐是 / ☐否
4. 是否所有的问题你都得到了满意的回答? ☐是 / ☐否
5. 关于这个试验你是否得到了足够的信息? ☐是 / ☐否
6. 是否是自愿参加试验, 没有迫于研究医生
或研究工作人员的压力? ☐是 / ☐否
7. 是否知道在试验过程中随时可以退组,
而不需要任何原因? ☐是 / ☐否

如果你对以上问题回答了“否”, 或者你不能够回答以上问题中的任何一个, 你不应该签署这份知情同意书。

谨以签署本同意书确认我同意参加本临床试验,同时我确知我不会因为参加本临床试验而损伤任何法律权利。并收到一份经我本人和医生签名及签署日期的知情同意书副本。

受试者姓名

身份证号

日期

_____年____月____日____时 ____分

联系电话

医生声明

我确认已向受试者解释了本试验的详细情况,包括其权力以及可能的受益和风险,并给其一份经其本人和我签名及签署日期的知情同意书副本。

研究者签名: _____

联系电话: _____

知情同意开始时间: _____年____月____日____时 ____分

知情同意结束时间: _____年____月____日____时 ____分