

申请分类：新药  
注册分类：中药 6 类

(四) 临床试验资料  
资料编号 32

药品名称：清脑宣窍滴丸  
项目名称：III期临床试验知情同意书

以安慰剂对照评价清脑宣窍滴丸  
治疗中风病(缺血性脑卒中，瘀血阻络合风火上扰证)  
恢复早期安全性和有效性随机、双盲、多中心临床试验

临床试验组长单位	北京中医药大学东直门医院
联系电话	010-84015528
组长单位主要研究者	杨保林
组长单位机构办负责人	吴圣贤
版本号	ICF2019-07-BDY-06-V01
版本日期	2019年03月15日
申请机构(盖章)	北京同仁堂股份有限公司 北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂
联系人	金孝博
联系电话	010-87632545
通信地址	北京市丰台区南三环中路 20 号(100079)
电子信箱	yjyglb@tongrentang.com



## 清脑宣窍滴丸III期临床研究

### 知情同意书---告知页

#### 尊敬的女士/先生：

我们将邀请您参加一项新药清脑宣窍滴丸III期临床研究。该项研究用于评价清脑宣窍滴丸治疗中风病(缺血性脑卒中，瘀血阻络合风火上扰证)恢复早期患者整体结局的安全性和有效性。

在您决定是否参加本项临床研究之前，请仔细阅读以下内容，它可以帮助您了解研究的内容、意义、程序，了解参加临床研究后可能给您带来的益处和风险。如果您有任何疑问请及时提出，您的医生会为您解答，您也可以和您的亲属、朋友一起商量。如果您在充分知情后同意参加本项研究，请您在本知情同意书的签字页上签字。以下是本项临床研究的介绍。

#### 一、研究背景和研究目的

##### (一) 研究背景

1. 相关背景：清脑宣窍滴丸是北京同仁堂股份有限公司、北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂研制的中药6类新药，由栀子、三七、冰片三味中药经提取分离制成的滴丸制剂，具有清热解毒、宣窍活络之功效，适用于中风病(缺血性脑卒中，瘀血阻络合风火上扰证)恢复早期。

##### 2. 临床前研究

对 Beagle 犬的长期毒性实验结果与结论：受试药对 Beagle 犬的一般状况、血象检查、心电图各项指标无明显影响。受试药在临床拟用剂量 20 倍以上，可能引起血清中 TP、T-BIL、CREA 的异常升高，TP、T-BIL 从第 4 周开始显著升高，CREA 从第 13 周开始显著升高，持续至 39 周，是肝肾的代谢功能产生毒性变化。剖检大体观察，肝脏、肾脏、脾脏颜色明显加深，肝、肾脏器系数显著性升高。病理学检查提示，用药 13 周时各给药组未见病理性器官损害，给药 26 周后，高剂量开始出现肝细胞萎缩及嗜酸性变，汇管区纤维组织增生，炎细胞浸润，中剂量出现肝汇管区炎细胞浸润，肝小叶内肉芽肿形成。至给药 39 周后，高、中剂量出现肝细胞水变性脂肪变性。停药后，损伤呈逐步恢复状态，有一定的蓄积毒性。

##### 3. 前期临床研究介绍

II 期临床试验结论：清脑宣窍滴丸治疗中风病(缺血性脑卒中，瘀血阻络合风火上扰证)恢复早期功能结局、整体结局疗效优于安慰剂组；在方案规定治疗剂量下基本无毒副作用，安全性好，建议进行 III 期临床试验，推荐剂量：试验低剂量。

III 期临床试验结论：清脑宣窍滴丸治疗目标适应症，即中风病恢复早期(急性后期)，疗效优于对照药及安慰剂；完成试验例数 551 例，观察到 17 例与试验药物有关的不良事件/不良反应，表现为打嗝、皮肤瘙痒、耳鸣、便秘、腹胀、腰肌劳损、消化不良、食欲不振、眼干、乏力、口干、心悸、心慌、泌尿系感染，均无需对症处理，可自行缓解；在方案规定剂量下服用，未发生与试验药物有关的重要医学不良事件，尤其未观察到肝肾毒性，安全性好。

清脑宣窍滴丸已于 2011 年 6 月至 2015 年 1 月期间完成 II 期、III 期临床试验，试验结果，安全有效。现拟根据国家食品药品监督管理总局最新发布的《中药新药治疗中风临床研究技术指导原则》(2015. 11) 重新进行 III 期临床试验，旨在更进一步评价该药的安全性与有效性。

##### (二) 试验药物

##### 1. 试验药

清脑宣窍滴丸，由栀子、三七、冰片组成，具有清热解毒、宣窍活络之功效，适用于中风病(缺血性脑卒中，瘀血阻络合风火上扰证)恢复早期。

## 2. 对照药

清脑宣窍滴丸模拟剂，即安慰剂，由既无药效、又无毒副作用的中性物质构成的、形似药的制剂。安慰剂一般是由无药理作用的物质构成，其外观、形状、颜色和气味等都和真药几乎相同。

### （三）研究目的

临床研究是新药上市前必经的关键环节，通过对人类受试者(病人或健康志愿者)的临床研究，进行新药的安全性、有效性和不良反应的科学性评价，进而为新药的上市提供依据。

本次临床研究的目的：确证性评价清脑宣窍滴丸治疗中风病(缺血性脑卒中，瘀血阻络合风火上扰证)恢复早期患者整体结局的安全性和有效性。

### （四）研究方法

本次临床研究采用随机、双盲、安慰剂对照，多中心临床试验方法，对照药为安慰剂。试验用药物由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂提供。此次临床研究共需要 536 例受试者。整个试验过程安排 5 次访视，如果您决定参加本研究，医生将检查您是否符合参加本研究的条件，询问您的健康情况和有关疾病情况，医生还将免费对您进行相应的体格检查。如果您符合入选条件，您将有 3/4 的机率被随机分配到试验组，1/4 的机率被随机分配到安慰剂组。本试验用药周期为 12 周，发病后 6 月(180 天)末随访。

### （五）参加临床研究的单位

北京中医药大学东直门医院、保定市第一中医院、唐山市人民医院、秦皇岛市第二医院、哈励逊国际和平医院、延安大学咸阳医院、郑州人民医院、山西医科大学第二医院、岳阳市二人民医院、湖南省中医药研究院附属医院、湖南中医药大学第二附属医院、南华大学附属第二医院、佛山市中医院、西南医科大学附属中医医院、广西中医药大学第一附属医院、吉林省神经精神病医院、江苏省中西医结合医院、泰州市中医院、南京市中医院、徐州市中心医院、潍坊市中医院等

### （六）批准研究

本研究已经获得国家食品药品监督管理局药物临床试验批件(批件号：2008L11182)

## 二、病例的纳入/排除标准

### （一）纳入标准

(1) 通过适当的神经学检查和足够的诊断程序，除了有临床症状体征和病史的要求外，还需要有明确的影像学支持的证据。

(2) 须经影像学(CT 或 MRI)证实 OCSP 临床分型为完全前循环梗死(TACI)或部分前循环梗死(PACI)。

(3) 首次中风(缺血性脑卒中)患者；复发性中风的患者于本次发病前已经完全或基本恢复正常(mRS  $\leq$  1 分)。

(4) 符合中风病(缺血性脑卒中)中经络中医诊断标准，病程 15 天~30 天。

(5) 6 分 $\leq$ NIHSS 评分 $\leq$ 20 分，其中肢体(上肢或/和下肢)功能缺损评分 $\geq$ 2 分。

(6) 中医辨证为瘀血阻络合风火上扰证，具备主症 $\geq$ 2 项，次症 $\geq$ 4 项。

(7) 年龄 40~75 岁。

(8) 自愿入组后即停用方案规定以外的治疗脑梗死中西药物。

(9) 患者及家属知情同意，自愿受试，获得知情同意过程符合 GCP 规定。

### （二）排除标准

(1) 缺少明确的影像学诊断证据者或影像学诊断证据不充分，无法确定诊断者。

(2) 中风病(缺血性脑卒中)类型：腔隙性脑梗死、分水岭脑梗死、脑出血及蛛网膜下腔出血者；脑干、小脑等后循环梗死或出血，脑室出血等；溶栓治疗后的脑梗死患者；心源性脑梗死、其它明确病因型的脑梗死；脑栓塞、无症状性脑梗死者。

(3) 病情较轻的患者：轻微脑中风或轻微神经功能缺损者；非致残或者症状迅速改善的小中风患者，包括短暂性脑缺血发作(TIA)、可逆性脑缺血发作(RIND)等。

(4) 病情较重的患者：出现昏迷者；有吞咽困难者；占位效应明显，有中线结构移位的CT或MRI征象；CT示大面积脑梗死者(涉及多于1个脑叶面积或超过大脑中动脉1/3供血区)。

(5) 孕妇及哺乳妇女、妊娠试验阳性或待定者。

(6) 法律规定的残疾患者(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾)。

(7) 怀疑或确有酒精、药物滥用史者，不能配合试验者(如吸毒者)。

(8) 过敏体质者；对阿司匹林过敏或不耐受及本药成分过敏者。

(9) 本次发病前因为各种疾病和体质造成不能独立完成日常活动者(如厕、穿衣、吃饭、做饭等)。

(10) 合并严重心、肺、肝、肾功能损害及造血、代谢系统等严重原发性疾病不适宜本治疗或本治疗有加重基础疾病可能者； $PLT < 90 \times 10^9/L$ ， $ALT$ 、 $AST >$ 正常值上限的1.5倍， $Scr >$ 正常值上限。

(11) 合并高血压病：经抗高血压治疗，收缩压 $>160\text{mmHg}$ 或舒张压 $>100\text{mmHg}$ 的持续性高血压病患者。

(12) 合并糖尿病：合并糖尿病患者，使用降糖药后空腹血糖 $<2.78\text{mmol/L}$ 或 $>16.67\text{mmol/L}$ 者；或糖尿病引发神经功能缺损、周围神经病变及糖尿病坏疽者。

(13) 合并有冠心病心肌梗死病史、严重心功能不全者，房颤患者、心脏瓣膜病或心脏瓣膜置换术后患者。

(14) 合并有其他影响肢体活动功能病者，治疗前合并有跛行、类风湿性关节炎、痛风性关节炎等引起的肢体活动功能障碍者。

(15) 并发症：影响药物评价的并发症：包括中风后抑郁、焦虑、痴呆、癫痫、肩周炎，中风(缺血性脑卒中)后消化道出血，脑梗死后并发脑出血；脑出血后的梗死患者。

(16) 相似病种：有非血管因素导致神经系统症状的CT或MRI证据；有颅内新生物或动静脉畸形、动脉瘤、神经肿瘤病史或者目前仍患有者，或影像学可见的脑神经肿瘤者；脑外伤、多发性硬化症、脑内寄生虫、癫痫发作、癔病性瘫痪、脑淀粉样血管病等患者。

(17) 存在研究者认为该试验将会给患者带来重大危害情况者。

(18) 近3个月内参加过其他药物临床试验者。

### 三、如果您准备参加此项临床研究需要做什么？

不同类型的临床试验，其运作过程也不一样。临床试验组成员有医生、护士、社会工作者和一些相关专家。在开始试验时，受试者要接受一系列常规检查，如血、尿常规，生化检查、心电图检查等，研究者要核对参加者的健康情况，合格后给特定的治疗处置；在试验过程中，受试者要认真地配合研究者，以保证其安全和数据的真实性；在试验结束后，研究者还要和受试者保持联系，以取得更多信息资料。

(一) 受试者筛选

(二) 此项临床研究的步骤

您在签署知情同意后，进行相应的临床症状、体征评价及各量表的评价和实验室指标(血、尿常规+尿沉渣定量(或镜检)，肝功能(仅包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、碱性磷酸酶(AKP))，尿白蛋白与尿肌酐比值(UACR)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过

率估算值(eGFR)、尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)，空腹血糖，凝血指标和12导联静息心电图)检测，研究者认为有妊娠可能者，还需做妊娠试验(血HCG)检测，如果您符合入选标准，将发放1~4周的治疗期药物；服用治疗期药物4周末，对临床症状、体征及NIHSS进行评价，同时进行安全性检测，包括尿常规+尿沉渣定量(或镜检)、肝功能五项、尿白蛋白与尿肌酐比值(UACR)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率估算值(eGFR)、尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)检测，凝血指标，同时发放5~8周的治疗期药物；服用治疗期药物8周末，对临床症状、体征及NIHSS进行评价，同时发放9~12周的治疗期药物；服用治疗期药物12周末，对临床症状、体征及各项量表进行评价，并再次进行实验室指标(血、尿常规+尿沉渣定量(或镜检)，肝功能(仅包括ALT、AST、TBIL、γ-GT、AKP)，尿白蛋白与尿肌酐比值(UACR)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率估算值(eGFR)、尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(NAG)，空腹血糖，凝血指标和12导联静息心电图)检测。

### (三) 药物的用法、用量

试验组：清脑宣窍滴丸，15丸/次，3次/日。

安慰剂组：清脑宣窍滴丸模拟剂，15丸/次，3次/日。

### (四) 需要您配合的事项

严格按照时间窗进行访视，配合用药及相关检查，每次访视时请将剩余药物带来交给您的医生。

## 四、参加此项研究可能的风险和受益

### (一) 风险

尽管目前未发现该治疗药物有严重不良反应，但与其他任何药物一样都存在个体差异和不可预知性，如果在研究中您的病情发生新的变化或出现任何不适及意外情况，请您及时通知您的医生，医生将对此做出判断和进行医疗处理。在研究期间，如果医生发现本项研究所采取的治疗措施无效，将会终止研究，改用其他可能有效的治疗措施。

如果在临床试验过程中出现不良反应，医生将给予及时合理的诊治，申办者也将对试验相关的、需要诊治的不良反应提供治疗的费用和相应的经济补偿。

### (二) 受益

您和社会将可能从本项研究中受益。此种受益包括您的病情有可能获得改善。以及本项研究可能帮助进一步确证该药物的有效性及安全性，从而可能帮助开发出一种新治疗方法，以用于患有相似病情的其他病人。

## 五、有关费用

您参加本项临床研究除了按时来医院复诊外，无需任何额外花费，您将得到与本次试验研究相关的3次检查和药物，在研究期间将获得医生的医疗服务。申办者将支付您参加本项研究期间所做的与研究有关的所有费用。

如果发生与试验药物相关的伤害，申办者将支付相关的医疗费用。如果因严重不良反应需要治疗，申办者还将提供相应的经济补偿费。

如果您同时合并其他疾病所需的治疗和检查，不在免费的范围之内。

## 六、治疗本疾病的其他方法

奥扎格雷钠、依达拉奉、胞二磷胆碱、疏血通、丹芪偏瘫胶囊、脑血栓片等。

## 七、个人信息的保密

您的医疗记录(包括研究病历及理化检查报告、病例报告表)将按照规定保存在医院。我们将采用代码的方式代替您的名字，医生会将实验室检查结果记录在您的研究病历上。国家药品监督管理部门、

伦理委员会、研究者和申办者代表将被允许查阅您的医疗记录。任何有关本项研究结果的公开报告将不会披露您的个人身份。我们将在允许的范围内，尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

除本研究以外，有可能在今后的其他研究中会再次利用您的医疗记录。

## 八、更多信息的获取

在参加临床试验前，您应该尽可能地多了解临床试验的情况。下面这些问题也许对您有用。其中一部分问题的答案可以在知情同意书中找到。比如本研究的目的是什么？什么样的人能参加此临床试验？为什么研究者认为此治疗更有效呢？都要进行什么实验检查和治疗呢？和目前进行的治疗比，本临床试验有什么风险、副作用和效益？此临床试验如何影响日常生活呢？此临床试验要多久才能完成呀？谁为本治疗付费呢？我要支付其他费用吗？试验结果给我看吗？

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题。您的医生将给您留下医院和自己的电话号码以便能回答您的问题。

如果您对参加此项临床研究有任何抱怨，请联系伦理委员会。

如果在研究过程中有任何重要的新信息，可能影响您继续参加研究的意愿时，您的医生会及时通知您。

## 九、您的权益

1. 您不必为了治疗您的疾病而必须选择参加本项研究，还有很多其他替代的治疗药物和方法。
2. 是否参加本项研究完全取决于您的自愿，您可以拒绝参加此项研究，或在研究过程中的任何时间退出研究，都不会影响您和医生之间的关系。
3. 您有权在任何时间、任何情况下退出本研究而不影响您继续进行其它治疗，您的权益会得到充分的保障。但是，当退出试验时，您可能被询问有关您使用试验药物的情况，如果医生认为需要，您也可能被要求进行实验室检查和体格检查，来保障您的安全。

如果您选择参加本项研究，我们希望您能够坚持完成全部研究过程。

## 十、您现在该做什么

是否参加本次临床研究由您自己决定，您可以和您的家人讨论后再做出决定。

在您做出参加本次研究的决定前，请尽可能向您的医生询问有关问题，直至您对本项研究完全理解。

感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本项研究，请告诉您的医生或研究助理，他们会为您安排一切有关研究的事务。

请您保留这份资料。

## 清脑宣窍滴丸III期临床研究

### 知情同意书---签字页

#### 受试者声明

1. 我已阅读了上述有关本研究的介绍，而且有机会就此研究与医生讨论并提出问题。医生已将相关的医学术语做了明确的解释，我所询问的所有问题均得到了通俗易懂的解答。我理解我可以拒绝加入研究或在任何时候和情况下中止和退出研究，医疗待遇和权利不受影响。

2. 我知道参加本研究的受益和风险。我知道参加研究是自愿的，我确认已有充足的时间对此进行考虑，而且明白：

(1) 我可以随时向医生咨询更多的信息；

(2) 我可以随时退出本研究，而不会受到歧视和报复，医疗待遇与权益不会受到影响；

(3) 我同样清楚，如果我中途退出研究，特别是由于药物的原因使我退出研究时，我若将病情变化告诉医生，完成相应的体检和理化检查，这将对我本人和整个研究十分有利。

(4) 如果因病情变化需要采取任何其他药物治疗，我会事先征求医生的意见，或在事后如实告诉医生；

(5) 我同意在需要的时候由国家药品监督管理部门、伦理委员会、研究者、申办者代表查阅我的研究资料。

我决定同意参加本项研究，并保证尽量遵从医嘱，我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

受试者签名：

受试者法定代理人签名：

受试者电话：

法定代理人与受试者关系：

法定代理人联系电话：

日 期：

---

#### 研究者声明

我确认已向受试者本人（和/或法定代理人）解释了本试验的详细情况，包括其权利以及可能的风险和受益，并就受试者本人提出的任何问题给予了充分的解答，受试者本人已得到满意的答复并表示理解。

研究者签名：

联系电话（手机）：

日 期：

伦理委员会联系电话：