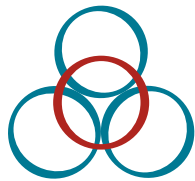


香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告之內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示概不就因本公告全部或任何部份內容而產生或因倚賴該等內容而引致之任何損失承擔任何責任。



四环医药
SihuanPharm

Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.

四環醫藥控股集團有限公司

(於百慕達註冊成立的有限公司)

(股份代號：0460)

自願公告

**馬來酸桂哌齊特注射液
率先完成上市後大型臨床確證性研究**

四環醫藥控股集團有限公司(「本公司」或「四環醫藥」，連同其附屬公司，統稱「本集團」)董事會(「董事會」)欣然宣佈，本集團率先完成「馬來酸桂哌齊特注射液(克林澳)」(「馬來酸桂哌齊特注射液」或「本產品」)治療急性缺血性腦卒中的上市後確證臨床研究(「本研究」)。本研究的成功完成使本產品成為獲得上市後大型臨床研究確證的品種，證明本產品可有效改善腦卒中患者預後，減少致殘率和改善腦血循環。

本集團積極響應中國國家食品藥品監督管理總局(「國家藥監總局」)的開展注射劑再評價的要求，以及依據國家藥監總局(食藥監辦藥化管函[2015]233號)、北京市食品藥品監督管理局(京食藥監藥注[2015]29號)文件的要求，本研究是本集團根據上述要求開展的一個大規模確證臨床研究。本研究採用循證等級高的隨機、雙盲、對照(RCT)研究設計，以評估本產品治療急性缺血性腦卒中的有效性與安全性。

本研究共歷時三年，自二零一六年四月二十五日獲得首家倫理批准，二零一六年八月十二日首例受試者入組，並於二零一九年四月二十日召開研究總結會。本集團投入巨大的資源，克服上市後研究臨床研究機構承接率低、急性發病受試者較難招募、安慰劑對照、受試者病情較重知情同意失敗率高等不利因素，於本研究投入近億元，成功完成研究並結題。本研究的完成，使得本產品可率先於國家藥監總局規定的時間限(二零一九年十二月三十一日)前完成補充申請的申報工作，從而可以在市場繼續銷售，保障了本產品使用患者的治療持續性。

本研究由中華醫學會神經病學分會現任主任委員及北京協和醫院神經內科崔麗英教授牽頭，多家全國頂尖醫院(包括北京協和醫院、宣武醫院、北京醫院、北醫三院、解放軍總醫院、北京大學第一醫院、吉林大學第一醫院及北京軍區總醫院等全國知名的三級醫院)參與。這為本研究科學、嚴謹、高質量地完成奠定了堅實的學術基礎，也同時最大限度地推進方案執行和保障療效評價的科學性和一致性。本研究中，先後四次召開了全國性的研究者的方案、GCP及量表一致性評價培訓會，總計培訓參研人員近400人，良好的培訓效果也對提高研究質量發揮了非常重要的作用。

本研究共納入了一共1,301病例年齡界於18至80歲的急性缺血性腦卒中發病48小時內的中重度患者，接受為期14天的研究藥物治療並完成第90天隨訪和評估。本研究結果顯示，在主要療效終點第90天的mRS數據顯示，本產品組顯著優於對照組。該研究終點反映了患者的殘疾程度和預後，是目前國際上通用的評估腦卒中患者預後的標準。該結果提示本產品顯著降低致殘率，從而大大減少患者家庭和社會的經濟負擔；次要療效終點Barthel指數的評估結果，亦顯示本產品組顯著優於對照組。該研究終點反映患者生活自理能力，提示本產品可明顯提高患者回歸社會的能力。本研究的另一次要療效終點NIHSS評分結果顯示，本產品組與對照組相比無統計學的顯著差異。研究者就其原因分析認為NIHSS評分主要用於評估發病時的神經功能損傷程度，在反映患者預後方面其客觀性不如mRS指標，所以造成NIHSS和mRS兩指標之間出現結果的不一致。另外，

安全性方面，本研究中未發現本產品新的不良事件，其不良事件發生率跟對照組無明顯差異。二零一六年由國家藥品審評中心委託解放軍不良反應監測中心郭代紅教授開展了本產品安全性自動監測研究，11,665例患者的數據研究同樣顯示本產品安全性良好。本研究的結果擬在國際卒中領域的權威雜誌上發表。

急性腦卒中作為一種發病率高、致殘率高、病死率高及併發症多的疾病，已成為當前中國居民健康的重大威脅。《2018中國衛生健康統計提要》數據顯示，二零一七年腦血管病佔中國居民疾病死亡比例在農村人群為23.18%，城市人群為20.52%，這意味着每5位死亡者中就至少有1人死於腦卒中，並且其3個月和1年時死亡／殘疾率分別為37.1%和33.8%。在美國心臟病的死亡率是腦卒中的4至5倍；而在中國情況相反，腦卒中的發病率近20年來逐年增加，其死亡率是心臟病的2至3倍。目前國內外治療急性缺血性腦卒中藥物缺乏且現有藥物缺乏臨床循證證據，《中國急性缺血性腦卒中診治指南2018》也建議進一步開展臨床研究尋找有利於改善腦血循環的藥物或方法。而本研究結果顯示，本產品促進卒中患者90天後功能恢復效果顯著，這意味着通過本產品的有效治療，大大減少了腦卒中患者的致殘率，將使更多患者正常回歸社會。

本產品是弱鈣離子拮抗劑，其既可以有效改善腦缺血區域的血供，又可以避免其他鈣離子拮抗劑導致的血壓過低引起缺血部位的低灌注。本產品由中國醫學科學院研製成功，並於二零零二年註冊上市，17年來已經積累了近600萬人次的臨床使用經驗。本研究的結果成功驗證了本產品治療缺血性腦卒中的臨床療效，為可有效改善腦卒中患者預後，減少致殘率和改善腦血循環的藥品。

本研究通過科學設計，嚴格管理，驗證了本產品治療急性缺血性腦卒中的有效性和安全性。該產品也將憑藉其確證性的療效，使更多患者、家庭、社會受益的同時，重塑腦卒中治療領域的新格局。

本公告為本集團自願發佈的公告，目的是使廣大投資者瞭解本集團最新業務發展情況，並不含有關於使用任何藥物、外科設備、治療或口服產品的廣告或意圖。

承董事會命
四環醫藥控股集團有限公司
主席兼執行董事
車馮升醫生

香港，二零一九年五月三十一日

於本公告日期，本公司的執行董事為車馮升醫生(主席)、郭維城醫生(副主席兼行政總裁)、蔡耀忠先生、張炯龍醫生及陳燕玲女士；本公司的非執行董事為金鎮夏先生；及本公司的獨立非執行董事為辛定華先生、曾華光先生及朱迅博士。