

上，發現在試驗組(21 位受試者)及安慰劑組(21 位受試者)並沒有任何顯著的差異，無嚴重不良事件(SAE)發生。

臨床第三期在十七處試驗中心，依藥品優良規範臨床試驗準則(GCP)執行。試驗名稱：以一隨機雙盲、多中心臨床研究，針對缺血性中風復原，比較併用 BNG-1 及 Aspirin 與單獨使用 Aspirin 之功能性結果與安全性。

試驗目的：評估缺血性腦中風病人使用 BNG-1 的有效性及安全性。有效性評估主要是基於功能性復原，安全性則是由不良反應及臨床檢驗值來評估。試驗設計：雙盲、隨機分派、安慰劑控制、台灣多中心。

受試者人數：一共有 150 位缺血性中風病人納入本試驗，隨機分配成 2 組，1 組為試驗組，以試驗藥物 BNG-1 每天 9 公克搭配阿斯匹林每天 100 毫克使用；另 1 組為安慰劑組，以安慰劑每天 9 公克搭配阿斯匹林每天 100 毫克使用。

主要納入條件：

- (1) 年齡在 20 歲到 65 歲 (已滿 20 歲而未滿 66 歲)。
- (2) 經臨床(神經學)診斷為缺血性中風患者且有造成可測量的神經性損傷。
【缺血性中風的定義為因為腦部缺血而造成突然發生的急性神經性缺損且必須經電腦斷層掃描(CT)或核磁共振攝影(MRI)排除為出血性中風】
- (3) 該次缺血性中風徵候發生時間為進入試驗前 10 天內。【中風發生時間定義為神經性缺損發生的基線，若中風發生時間無法確定，譬如，受試者睡覺醒來後發現新的中風徵狀，則上一次病人神經系統正常的時間可定為中風發生時間】
- (4) 美國國家衛生院中風評估量表(NIHSS)的分數介於 8 ~ 22 之間。
- (5) 神經功能評估 Barthel Index < 60 且 Modified Rankin Scale \geq 3。
- (6) 無中風病史或曾患有輕微中風其 MRS \leq 1。
- (7) 經斷層掃描或磁振攝影檢查診斷為缺血性中風。
- (8) 病人或合法代理人可簽署受試者同意書。

主要排除條件：

- (1) 中風之主要徵候在進入試驗前之復原狀況快速。
- (2) 三個月內曾有中風病史，但暫時性缺血性發作(TIA)除外。
- (3) 經斷層掃描或磁振攝影診斷為非缺血性機轉、蜘蛛膜下腔出血、一級顱內或腦室內出血。
- (4) 曾有或疑似有顱內出血或腦部外傷(加入試驗前 3 個月內)或腦瘤。
- (5) 6 個月內經診斷確認有心房纖維性顫動。
- (6) 高血壓(收縮壓 > 185 mmHg，舒張壓 > 110 mmHg)或需靜脈注射降壓劑以控制血壓。
- (7) 3 個月內曾有放射診斷或內視鏡檢查確定有十二指腸潰瘍或胃潰瘍。
- (8) 懷孕或正在哺乳之婦女及無法實施有效避孕方法的有生育能力婦女。

- (9) 血小板數目少於 100,000 個/微升。
- (10) 凝血時間(aPTT)比標準值上限多 2 秒以上。
- (11) 凝血國際標準率(INR) ≥ 1.4 。
- (12) 控制不佳的高血糖狀態(空腹血糖 >200 mg/dL)。
- (13) 過去三個月曾有酒精或藥物濫用。
- (14) 曾對試驗用藥或 Aspirin 有過敏史。
- (15) 神經(非中風)或精神狀態會影響功能性狀態或自我評估(例如:具有自殺傾向)。
- (16) 過去 30 天內有參與過腦部方面的研究、進行侵入性手術或是使用其他臨床試驗藥物。
- (17) 有已知的臨床重大疾病(例如:嚴重的共發性疾病或失智、下消化道出血、易出血體質、肝腎性疾病、癌症或愛滋病)。

試驗程序：

本試驗為隨機、雙盲、多中心、比較性之臨床試驗，針對缺血性腦中風復原，評估使用 Aspirin 與併用 Aspirin 與 BNG-1 之間的有效性與安全性。發生中風 10 天內皆可進入本臨床試驗，病人一進入試驗，即隨機分配至服用 BNG-1 總量 9 公克/一天三次，每 8 小時一次，加上 Aspirin 100 毫克/每天早上一次；或服用 Aspirin 100 毫克/每天早上一次，連續服用四週。之後服用 Aspirin 100 毫克/每天早上一次，在第八週、第十二週各追蹤一次。所有病人在進入試驗後，必須接受四週試驗藥物治療，之後至試驗結束則由研究護士追蹤病人服藥。病人在基準期、第一週、第二週、第四週、第八週及第十二週進行評估。

共完成 129 位併用 Aspirin 缺血性腦中風受試者，病人服用 4 週，給藥結束後，接著後續觀察 8 週評估其療效及藥物安全性。評估指標有三項：一、病患仍存活，二、MRS 小於 3，三、BI 大於等於 60；並以其中 Modified Rankin Scale (MRS) 及 Barthel Index (BI) 作為統計參數，第十二週後，將三個指標均符合界定為有效，來計算有效者之比率，試驗結果，試驗組及安慰劑組兩組之間的有效率（主要療效指標達成率）分別為 56.1%與 23.8%，其差異具有統計上顯著意義($p < 0.0001$)；次要評估指標在單獨比較兩組受試者之 BI 及 MRS 指標在每次回診前後間變化之差異，以 BI 為統計參數，試驗結果，試驗組與安慰劑組兩組之間的 BI 指標達成率未達統計上顯著差異；及單獨比較兩組受試者在試驗各評估點之 MRS 指數上之差異，以 MRS 為統計參數，試驗結果，試驗組與安慰劑組兩組之間的 MRS 指標達成率未達統計上顯著差異。安全性評估：統計顯示，在不良反應事件發生程度上，試驗組 (BNG-1 組)的發生程度(86.4%)低於安慰劑組 (Aspirin 組) (96.8%)，統計上並無顯著差異，且大多屬於輕微到中度之不良反應。這些不良反應是很普遍的存在，在安慰劑組 (Aspirin 組)也出現類似的頻率。在試驗藥物的相關性方面，安慰

劑組 (Aspirin 組)中有 1.8%被判別是與試驗藥物相關的，而試驗組 (BNG-1 組)中則沒有不良事件與試驗藥物相關。惟在第 12 週後之療效與安全性，則並未進行相關之臨床研究。

【用法用量】

成人一次服用一包，一日三次，服用 4 週，飯前或飯後二小時以溫開水送服。
註：BNG-1 與 Aspirin 兩者應隔開至少一小時服用。

【包裝方式】

每包 3 公克，6 -333 包鋁箔袋盒裝。

【儲存條件】

儲存物超過 25°C 或儲存於 25°C 以下。

【警語】

連續使用大於 4 週之臨床效果尚未證實。本品中含黃連及黃芩等寒性中藥，若服藥後有腹痛或下痢等症狀，請與醫師洽談。與其他藥物併用須由醫師指示使用。應注意病患是否正在使用抗凝血劑。

本藥須由醫師處方使用或限由醫師使用

註：在“中藥藥理學”一書中提及人參毒性很小，口服大劑量人參粉可能出現玫瑰疹、搔癢、頭痛、暈眩、體溫升高等副作用；黃芩過服損胃；甘草毒性很低，但病人若長期服用，可見血壓升高。在“中藥臨床應用”一書提及當歸無毒，但若久服多服會造成虛火上升，出現咽喉痛、鼻孔灼熱等症狀；柴胡無毒，凡陰虛所致之咳嗽、潮熱，不宜用柴胡，用於肝火上升所致的頭痛、耳鳴、眩暈，柴胡用量不宜過大，否則會引起症狀加劇，故不宜單味服用。依據“新編中藥大辭典”，天竺黃食用禁忌：灰指甲、鵝掌風等皮膚病患者忌服，孕婦禁用；實證及陰虛陽盛者忌服紅耆。依據“藥性大辭典”記載，黃連的服用禁忌：血少氣虛，致驚悸煩躁；小兒痘瘡陽虛作洩，行漿後泄瀉；老人脾胃虛寒瀉，真陰不足內熱，均忌之。

【副作用】

在臨床第三期試驗時，統計所有 129 位受試者病人(參考結案報告書英文版 Page 94 “Common AEs with Incidence $\geq 5\%$ in Either Group 統計表格)，儘管於身體系統上，發現這些不良反應是很普遍的存在，但這些不良反應對於任一組治療都不是有特異的關聯性，比較試驗組 (BNG-1 組)和安慰劑組之間不良反應發生率也沒有統計上顯著差異。此外，大多數是輕微的及中等的不良反應。

Common AEs with Incidence \geq 5% in Either Group (各組中常見的不良反應發生率 \geq 5%)

Body system (System organ class) (器官系統分類)	BNG-1 (治療組) N=66	Placebo (安慰劑組) N=63
At least One AE	57(86.4%)	61(96.8%)
Blood and lymphatic system disorders (血液與淋巴系統的異常)	10(15.2%)	7(11.1%)
Anaemia(貧血)	3(4.5%)	4(6.3%)
Hyperfibrinogenaemia(高纖維蛋白原血症)	4(6.1%)	1(1.6%)
Cardiac disorders (心臟方面的異常)	3(4.5%)	2(3.2%)
Ear and labyrinth disorders (耳朵和內耳方面的異常)	2(3.0%)	3(4.8%)
Eye disorders (眼睛視力方面的異常)	10(15.2%)	6(9.5%)
Gastrointestinal disorders (腸胃消化系統的異常)	29(43.9%)	30(47.6%)
Abdominal distension(腹脹)	0(0.0%)	4(6.3%)
Abdominal pain upper(上腹部痛)	5(7.6%)	4(6.3%)
Constipation(便秘)	14(21.2%)	13(20.6%)
Diarrhoea(腹瀉)	6(9.1%)	4(6.3%)
General disorders and administration site (全身性的障礙和投藥部位狀況)	14(21.2%)	11(17.5%)
Pyrexia(發燒)	8(12.1%)	3(4.8%)
Hepatobiliary disorders (肝膽系統的異常)	4(9.1%)	2(3.2%)
Immune system disorders (免疫系統的異常)	0(0.0%)	2(3.2%)
Infections and infestations (感染和寄生蟲感染)	21(31.8%)	19(30.2%)
Nasopharyngitis(慢性鼻咽炎)	4(6.1%)	1(1.6%)
Upper respiratory tract infection(上呼吸道感染)	4(6.1%)	2(3.2%)
Urinary tract infection(泌尿道感染)	10(15.2%)	9(14.3%)
Injury, poisoning and procedural complications (損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症)	12(18.2%)	6(9.5%)
Investigations (調查研究)	13(19.7%)	10(15.9%)

Liver function test abnormal(肝功能異常)	6(6.1%)	2(3.2%)
Metabolism and nutrition disorders (代謝和營養方面的異常)	12(18.2%)	12(19.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders (肌肉骨骼和結締組織方面的異常)	31(47.0%)	23(36.5%)
Back pain(背痛)	6(9.1%)	2(3.2%)
Limb discomfort(肢體不適)	6(9.1%)	4(6.3%)
Musculoskeletal pain(肌肉骨骼疼痛)	10(15.2%)	11(17.5%)
Pain in extremity(肢體末端疼痛)	3(4.5%)	4(6.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (良性、惡性和未明示性質的腫瘤)	2(3.0%)	2(3.2%)
Nervous system disorders (神經系統的異常)	20(30.3%)	13(20.6%)
Dizziness(暈眩)	9(13.6%)	5(7.9%)
Headache(頭痛)	8(12.1%)	6(9.5%)
Psychiatric disorders (精神方面異常)	30(45.5%)	22(34.9%)
Anxiety(焦慮症)	5(7.6%)	2(3.2%)
Depression(抑鬱症)	5(7.6%)	6(9.5%)
Insomnia(失眠)	15(22.7%)	14(22.2%)
Renal and urinary disorders (腎臟和泌尿系統的異常)	12(18.2%)	11(17.5%)
Haematuria(血尿)	4(6.1%)	1(1.6%)
Nocturia(夜尿)	4(6.1%)	1(1.6%)
Reproductive system and breast disorders (生殖系統和乳房發生異常)	2(3.0%)	4(6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸道、胸部和縱膈發生異常)	24(36.4%)	23(36.5%)
Cough(咳嗽)	16(24.2%)	13(20.6%)
Rhinitis allergic(過敏性鼻炎)	4(6.1%)	1(1.6%)
Rhinorrhoea(流鼻涕)	5(7.6%)	9(14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚和皮下組織產生異常)	14(21.2%)	19(30.2%)
Rash(皮疹)	8(12.1%)	7(11.1%)
Vascular disorders (血管的異常)	7(10.6%)	3(4.8%)

試驗過程總共有七件嚴重不良事件(SAEs)，其中包括五位病患。這七個嚴重不良事件分別是腦血管意外、導致住院、復健治療、尿滯留以及尿路感染。試驗過程

中出現中風復發的不良事件，在試驗組 (BNG-1 組)有三位，在安慰劑組則未發現。

【注意事項】

臨床第三期試驗時，試驗組是服用 BNG-1 及 Aspirin 四週，安慰劑組只服用 Aspirin。於服用藥物二星期後(week 2)，若比較安慰劑組，試驗組在肝功能指數(SGPT, SGOT)之血液生化值顯示有意義之增加，但之後，增加之 SGPT 及 SGOT 生化值漸漸減少，而回復到接近 baseline 值。雖然，在 week2，試驗組顯示 SGPT 之平均值是 40.81 U/L，接近 SGPT 正常範圍(40 U/L)之上限，然而，SGOT 在 week 2 之平均值是在正常範圍內。

由以上數據顯示，但當服用本藥品時，由醫師評估指示，在服藥期間，應監測肝功能，如肝指數不正常時，即應該由醫師判斷是否立即停藥。針對服用本藥品患者，須監測凝血功能。

註：本品對於未滿 20 歲、超過 65 歲患者、及懷孕婦女、哺乳婦女，安全性及有效證據尚未確立，應避免使用。

製造批號/保存期限：詳見外盒

許可證字號：衛部藥製字第 060064 號

委託者：腦得生生物科技股份有限公司

地 址：台北市信義區基隆路二段 145 號 9 樓

電 話：(02)27389997 (代表號)

製造廠：GMP 藥廠 腦得生製藥有限公司

地 址：桃園市龍潭區聖德里 12 鄰湧光路一段 137 巷 8 號

電 話：(03)4701272 (代表號)