

全球17年来首个阿尔茨海默病新药获“有条件批准”引发争议——

三问原创新药“九期一”

经济日报·中国经济网记者 沈慧

透视

2019年11月份，国家药品监督管理局有条件批准“九期一”作为治疗阿尔茨海默病的国家I类新药上市后，有舆论发出质疑，引起社会普遍关注。在全球各大制药公司投入数千亿美元研发均告失败、全世界17年来无新药获批的背景下，国家药监局为何要“有条件批准”？该药作用机制是否“靠谱”？临床时间是否太短？记者就相关问题采访了“九期一”研究团队及相关领域专家——

2019年11月份，国家药品监督管理局有条件批准“九期一（甘露特钠胶囊，代号：GV-971）”作为国家I类新药上市后，有舆论质疑研究论文涉嫌造假、试验期过短、药物作用机理阐释不明等，引起社会普遍关注。

近日，经济日报记者就相关问题采访了该药发明人、中科院上海药物所副所长耿美玉等研究团队及相关领域专家。

何为“有条件批准”

“九期一”用于治疗阿尔茨海默病，俗称老年痴呆症，是发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病。数据显示，全球每3秒钟就有一位痴呆症患者产生，全球目前至少有5000万痴呆症患者，预计2050年这个数字将达到1.52亿，其中60%至70%为阿尔茨海默病患者。

然而，发现阿尔茨海默病100多年来，全球用于临床治疗的药物只有5款，分别是他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、氢溴酸加兰他敏、美金刚。过去20多年，全球各大制药公司相继投入数千亿美元研发药物，但均以失败告终。

在此背景下，“九期一”横空出世。

这款被视为中国科学家原创、中国企业投入、拥有完全自主知识产权的药物，是自2003年以来全球第一个被批准用于治疗阿尔茨海默病的新药。

“治疗阿尔茨海默病是世界医学难题，中国能在全世界17年来无新药获批的背景下取得这样的原创性成果，非常难能可贵。”中华医学会副会长、中国工程院院士杨宝峰说。

不过，争议也一同而来。其中一个争议焦点即国家药品监督管理局的“有条件批准”。

“之所以‘有条件批准’，是由于当初向国家药监局递交所有临床资料时，其中一份大鼠104周致瘤毒性试验报告没交上。这是国家新药审批申报过程中必须要有的程序。”耿美玉说，当时整个试验已经完成，但还有一份大鼠致瘤毒性报告未出来，国家药监局要求3个月内把该报告再提交上去，否则就取消新药证书资格。

“上个月也就是12月26日，我们已经把试验报告提交了，该报告显示‘九期一’没有任何致癌风险。”耿美玉称。

作用机制是否“靠谱”

备受争议的另一个焦点，是“九期一”的作用机制。有学者指出，耿美玉

作为通讯作者的文章“号称其发明的药物GV-971能够通过肠道菌群治疗小鼠的阿尔茨海默症”，“不造假是不可能的”。

“科学发现往往伴随着质疑。在科学证明过程中，需要用更多临床数据说话。”耿美玉说。

据了解，“九期一”是以海洋褐藻提取物为原料制备获得的低分子酸性寡糖化合物，是全球首个靶向脑—肠轴的阿尔茨海默病治疗新药。其通过重塑肠道菌群平衡，抑制肠道菌群特定代谢产物异常增多，减少外周及中枢炎症，从而改善认知功能障碍。

“2015年，国际上关于肠道菌群和大脑疾病、肠道菌群和慢性复杂疾病的假说开始流行。我们将研究重点聚焦到‘九期一’是否可以通过肠道菌群发挥作用上。”耿美玉说，过去4年，团队50多人先后用2700多只老鼠做了23次试验。“我们发现，阿尔茨海默病不仅是大脑的神经退行性疾病，更是肠道菌群失调导致全身系统混乱的免疫系统性疾病。这最终导致了神经炎症和老年痴呆的发生。”耿美玉称。

这也得到了国际阿尔茨海默病协会终生成就奖获得者、美国克利夫兰医学中心卢鲁沃脑健康中心主任杰弗里·卡明斯的支持。

杰弗里·卡明斯表示，“肠道菌群失调会加速阿尔茨海默病恶化，菌群失调和脑炎症之间的关系在众多神经退行性疾病，比如帕金森病、精神分裂症、自闭症、肌萎缩症等方面都有相应的作用。”神经炎症已成为治疗阿尔茨海默病的一个主要靶点，一些项目正在研发减轻中枢炎症的药物。

临床时间是否太短

“九期一”获批后，有关三期临床试验时长太短的质疑也较多。有学者认为，“36周太短了，可能需要服用药物两

年(104周)以得到更明确的效果”。

对此，“九期一”中国三期临床主要牵头研究者、上海交通大学医学院附属精神卫生中心教授肖世富解释，根据疾病严重程度和发展阶段，治疗阿尔茨海默病的临床研究分为对症治疗研究和阻止或延缓病程进展的研究，每一类研究都有相应的试验指导原则。

“所有药物研发都是先对症研究，根据中国新药审批原则，对于轻中度阿尔茨海默病，临床二期研究时间至少3个月，临床三期至少6个月。我们的二期研究做了6个月，三期做了9个月，完全超过了新药审批要求。”肖世富说，认为“九期一”试验时长不够，是因为有人将其对比了另一类研究，而“九期一”目前则属于对症治疗研究。

“有些药临床试验3个月或6个月的时候，疗效很微弱，需要将时间拉长到1年甚至两三年。‘九期一’不需要那么长时间。”肖世富称。

据介绍，“九期一”进入临床试验以来，先后有1199例中国受试者分别参加了一、二、三期临床试验研究。其中，三期临床试验由北京协和医院和上海交通大学医学院附属精神卫生中心牵头组织的全国34家三级甲等医院开展，共完成了818例受试者的服药观察。该药也是阿尔茨海默病药物领域全球首个长达9个月的纯安慰剂对照研究。临床试验结果显示，“九期一”有效

率为78%，可以持续、明显改善患者认知功能，且安全性好，不良事件发生率与安慰剂组相当。

“临床观察，GV-971可以改善轻度阿尔茨海默病的认知损害，并可能延缓疾病进程。”“九期一”中国三期临床主要牵头研究者、北京协和医院神经医学教授张振馨说，不过由于“天花板效应”，观察时间不足，加上测量表对轻度患者不够敏感，可能导致GV-971对轻度阿尔茨海默病的疗效显得不如中重度阿尔茨海默病。

“目前没有足够证据证明GV-971能根治阿尔茨海默病，有待延长给药时间，调整剂量，进行标志物的研究，证实延缓疾病进程。”张振馨表示。

上海绿谷制药有限公司宣布，未来拟投入30亿美元，支持“九期一”上市后真实世界研究、国际多中心三期临床研究“绿色记忆”、扩大适应症和机制深入研究等，以进一步验证“九期一”临床价值。

过去20多年，全球各大制药公司相继投入数千亿美元研发药物，但均以失败告终

“九期一（甘露特钠胶囊，代号：GV-971）”

被视为中国科学家原创、中国企业投入、拥有完全自主知识产权的药物

是自2003年以来全球第一个被批准用于治疗阿尔茨海默病的新药



发现阿尔茨海默病100多年来，全球用于临床治疗的药物只有5款

分别是他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、氢溴酸加兰他敏、美金刚



中国农业银行股份有限公司唐山分行与中国信达资产管理股份有限公司河北省分公司 债权转让通知暨债务催收联合公告

根据法律有关规定，以及中国农业银行股份有限公司唐山分行（含辖内各分支行）与中国信达资产管理股份有限公司河北省分公司签署的《不良资产批量转让协议》，中国农业银行股份有限公司唐山分行将其对公告清单所列借款人及其担保人享有的主债权及担保合同项下的全部权利，依法转让给中国信达资产管理股份有限公司河北省分公司。中国信达资产管理股份有限公司河北省分公司作为上述债权的受让方，现公告要求公告清单中所列债务人及其相应的担保人或其继承人立即向中国信达资产管理股份有限公司河北省分公司履行相应合同约定义务。

序号	借款人名称	贷款行	借款合同号	担保人名称	保证合同号	备注
1	唐山市隆惠源商贸有限公司	中国农业银行股份有限公司唐山新华西道支行	13010120150001263; 13010220160000106《借款展期协议》、13010220160000242《借款补充协议》、13010120150001329; 13010220160000108《借款展期协议》、13010220160000241《借款补充协议》、13010120150001617; 13010220160000149《借款补充协议》	唐山鑫汇东盛铁路车辆配件制造有限公司、赵文、赵普欣	13100120160084721	
			13010120150001854; 13010220160000244《借款补充协议》、唐(新华)隆惠源2016补字001号《流动资金借款合同补充协议》	唐山鑫汇东盛铁路车辆配件制造有限公司、赵文、赵普欣; 赵文	13100120160084731; 13100620150001886	
			13010120150001985; 13010220160000239《借款补充协议》	赵文、赵普欣; 赵文	13100120150080794; 13100620150001886	
			13010120150002450; 13010220160000238《借款补充协议》	赵文、赵普欣; 赵文	13100120150096275; 13100620150001886	
			13010120150002681; 13010220160000243《借款补充协议》、唐(新华)隆惠源2016补字002号《流动资金借款合同补充协议》	唐山鑫汇东盛铁路车辆配件制造有限公司、赵文、赵普欣; 赵文	13100120160084726; 13100620150001886	
			13010120150003016; 13010220160000237《借款补充协议》	赵文、赵普欣; 赵文	13100120150121041; 13100620150001886	
			13010120150003252; 13010220160000236《借款补充协议》	赵文、赵普欣; 赵文	13100120150128604; 13100620150001886	
			13010120160000365; 13010220160000235《借款补充协议》	赵文、赵普欣; 赵文	13100120160019118; 13100620150001886	
			13010120160000179; 13010220160000568《借款补充协议》	赵敏川、佟振永、赵洪义、刘学、赵洪义、张翠珍	13100120160012254; 13100120160118156; 13100620160000297	
			13010120150002588; 13010220160000575《借款补充协议》	赵敏川、赵洪义、唐山恒源实业有限公司、刘学、佟振永	13100120150103036; 13100120160118163	
2	唐山市连邦商贸有限公司	中国农业银行股份有限公司唐山新华西道支行	13010120150002587; 13010220160000571《借款补充协议》	唐山市钢丰物资有限公司、赵洪义、张翠珍	13100120180037139; 13100620160000297	
			13010120150001910; 13010220160000348《借款补充协议》、唐(新华)连峰2016补字002号《补充协议》	唐山市成旺化工有限公司、唐山市钢丰物资有限公司、唐山市连邦商贸有限公司、赵洪义	13100120150077042; 13100120180030462; 13100120160095207; 13100620160002143	
			13010120150001891; 13010220160000333《借款补充协议》、唐(新华)连峰2016补字001号《补充协议》	唐山市成旺化工有限公司、赵洪芳、李茂刚	13100120150075985; 13100120150075983; 13100120180030471	
			13010120160001397; 13010220170000471《借款期限变更协议》、13010220170000473《借款期限变更协议》	安凤占、刘庆芳、北京汇广瑞投资管理(有限合伙)、崔建立、刘德旺、许国良、刘子彬、刘耀文、王建华、安光明、刘德良、韩树林、陈立志、蒋凡计、李立斌、庞文雄、王占有、郑立双、王洪伟、刘玉全、梁晓亮、单庆美、高克祥	13100520160013761; 13100620160001652	
4	河北星烁煤业有限公司	中国农业银行股份有限公司玉田县支行	13010120160002116; 13010220170000507《借款期限变更协议》	胡亚宇、刘振国、赵涛、刘金国、陶志明、王健、魏伟、高刚、赵艳明、郑金良、张子健、于贵成、赵九伦、安永亮、翟剑峰、李立斌; 河北星烁煤业有限公司(抵押担保人)		
			13010120170000185; 13010220170000475《借款期限变更协议》	严方、赵宇明、严文、严方	13100120170003745; 13100620150000061	
5	唐山圣昊农业发展有限公司	中国农业银行股份有限公司唐山新华西道支行	13010120170000033	唐山京东房地产开发有限公司、徐耀东、程国玲、唐山惠康医药商场连锁有限公司、邢广亮、张淑艳	13100620150000685; 13100520160006047	
			(建南)农银承字(2008)第035号	河北申氏实业集团有限公司; 孙雪飞、孙雪源、王士梅、孙学	1390120080007770; 139005200700000240	
6	唐山冀东南方药业有限公司	中国农业银行股份有限公司滦南县支行	13010120160000668	河北申氏实业集团有限公司; 孙雪飞、孙雪源、王士梅、孙学; 孙进先	1390120080007871; 139005200700000240; 13906200800000091	
			(建南)农银承字(2008)第036号	唐山市弘诚置业有限公司; 孙雪飞、孙雪源、王士梅、孙学	13905200700000245; 139005200700000240	
7	唐山泽惠商贸有限公司	中国农业银行股份有限公司唐山建南支行	13101200800000704	唐山安信混凝土有限公司; 孙雪飞、孙雪源、王士梅、孙学	13905200700000240; 139005200700000240	
			13101200800000657	唐山安信混凝土有限公司; 孙雪飞、孙雪源、王士梅、孙学	13905200700000240; 139005200700000240	
			13101200700004100	唐山市弘诚置业有限公司; 孙雪飞、孙雪源、王士梅、孙学	13905200700000245; 139005200700000240	
	合计					

深圳市福民合建投资有限公司与中国信达资产管理股份有限公司深圳市分公司 债权转让通知暨债务催收联合公告

根据深圳市福民合建投资有限公司（下称“福民合建”）与中国信达资产管理股份有限公司深圳市分公司（下称“信达公司”）于2020年1月7日签署的编号：信深-B-2020-02《债权转让合同》，信达公司将其对公告清单所列债务人及其担保人享有的主债权及担保合同项下的全部权利，依法转让给福民合建，特公告通知各债务人及担保人。

福民合建作为上述债权的受让方，现公告要求公告清单中所列债务人及其担保人或其继承人、担保人的继承人，从公告之日起立即向福民合建履行主债权合同及担保合同约定的还本付息义务或相应的违约责任。若债务人、担保人因各种原因发生更名、改制、歇业、吊销营业执照或丧失民事主体资格等情形，请相关承接主体、清算主体代为履行义务或履行清算责任。

特此公告。 中国信达资产管理股份有限公司深圳市分公司 深圳市福民合建投资有限公司 2020年1月14日

公告清单					
序号	借款人名称	担保人(包括抵/质押物所有人)	借款合同	担保合同	诉讼案号
1	深圳市大世界集团有限公司	深圳市大世界集团有限公司(现名:深圳市大世界市场管理有限公司)、深圳市大世界市场管理有限公司、深圳市新龙达南深企业有限公司、徐金贵、方月珠、周颖	40000204-2013年(罗湖)字0106号《并购借款合同》	40000204-2013年罗湖(质)字0175号《质押合同》、40000204-2013年罗湖(质)字0176号《质押合同》、40000204-2013年罗湖(质)字0177号《质押合同》、40000204-2013年罗湖(质)字0178号《质押合同》、工银深(个保)罗字2013年第(057)号《最高额保证合同》、工银深(保)罗字2016年第002号《最高额保证合同》	(2018)深仲受字第2339号、(2018)粤0303财保344号
			40000280-2014年(福田)字00013号《流动资金借款合同》、40000280-2014年(福田)字0040号《流动资金借款合同》、40000280-2014年(福田)字0048号《流动资金借款合同》、40000280-2014年(承兑协议)00011号《银行承兑协议》、40000280-2014年(承兑协议)00021号《银行承兑协议》、40000280-2014年(承兑协议)00030号《银行承兑协议》、40000280-2014年(承兑协议)00032号《银行承兑协议》	40000266-2014年(龙华)字0010号《流动资金借款合同》、40000266-2014年(龙华)字0011号《出口发票融资业务总协议》、40000266-2013年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、0400000014-2014年(质)字0221号《质押合同》、40000266-2015年(应质)字0006号《应收账款质押登记协议》、0400000014-2014年(质)字0125号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0136号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0147号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0158号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0174号《质押合同》	(2014)深福法民二初字第5062号、(2014)深福法民二初字第5063号、(2014)深福法民二初字第5064号、(2014)深福法民二初字第5065号、(2014)深福法民二初字第5066号、(2014)深福法民二初字第5067号、(2014)深福法民二初字第5068号、(2016)粤03民终6735-6741号、(2016)粤0304执21174-21180号、(2014)深中法破字第50号
2	深圳洪迪实业有限公司	深圳洪迪实业有限公司、吴洪进、苏素敏	40000280-2014年(福田)字00013号《流动资金借款合同》、40000280-2014年(福田)字0040号《流动资金借款合同》、40000280-2014年(承兑协议)00011号《银行承兑协议》、40000280-2014年(承兑协议)00021号《银行承兑协议》、40000280-2014年(承兑协议)00030号《银行承兑协议》、40000280-2014年(承兑协议)00032号《银行承兑协议》	40000266-2014年(龙华)字0010号《流动资金借款合同》、40000266-2014年(龙华)字0011号《出口发票融资业务总协议》、40000266-2013年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、0400000014-2014年(质)字0221号《质押合同》、40000266-2015年(应质)字0006号《应收账款质押登记协议》、0400000014-2014年(质)字0125号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0136号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0147号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0158号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0174号《质押合同》	(2015)深宝法民二初字第1236号、(2015)深宝法民二初字第1237号、(2015)深宝法民二初字第1268号、(2017)粤0306执6952号、(2017)粤0306执6956号、(2017)粤0306执6954号、(2016)粤03民破102号
			40000266-2014年(龙华)字0010号《流动资金借款合同》、40000266-2014年(龙华)字0011号《出口发票融资业务总协议》、40000266-2013年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、0400000014-2014年(质)字0221号《质押合同》、40000266-2015年(应质)字0006号《应收账款质押登记协议》、0400000014-2014年(质)字0125号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0136号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0147号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0158号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0174号《质押合同》		
3	深圳统信电路电子有限公司	深圳统信电路电子有限公司、统信电路(珠海)有限公司、江苏统信电子科技有限公司、深圳统信光电有限公司、许良理、吴晓云	40000266-2014年(龙华)字0010号《流动资金借款合同》、40000266-2014年(龙华)字0011号《出口发票融资业务总协议》、40000266-2013年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、0400000014-2014年(质)字0221号《质押合同》、40000266-2015年(应质)字0006号《应收账款质押登记协议》、0400000014-2014年(质)字0125号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0136号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0147号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0158号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0174号《质押合同》	40000266-2014年(龙华)字0010号《流动资金借款合同》、40000266-2014年(龙华)字0011号《出口发票融资业务总协议》、40000266-2013年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、0400000014-2014年(质)字0221号《质押合同》、40000266-2015年(应质)字0006号《应收账款质押登记协议》、0400000014-2014年(质)字0125号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0136号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0147号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0158号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0174号《质押合同》	
			40000266-2014年(龙华)字0010号《流动资金借款合同》、40000266-2014年(龙华)字0011号《出口发票融资业务总协议》、40000266-2013年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、40000266-2014年(龙华)字0004号《最高额保证合同》、0400000014-2014年(质)字0221号《质押合同》、40000266-2015年(应质)字0006号《应收账款质押登记协议》、0400000014-2014年(质)字0125号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0136号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0147号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0158号《质押合同》、0400000014-2014年(质)字0174号《质押合同》		