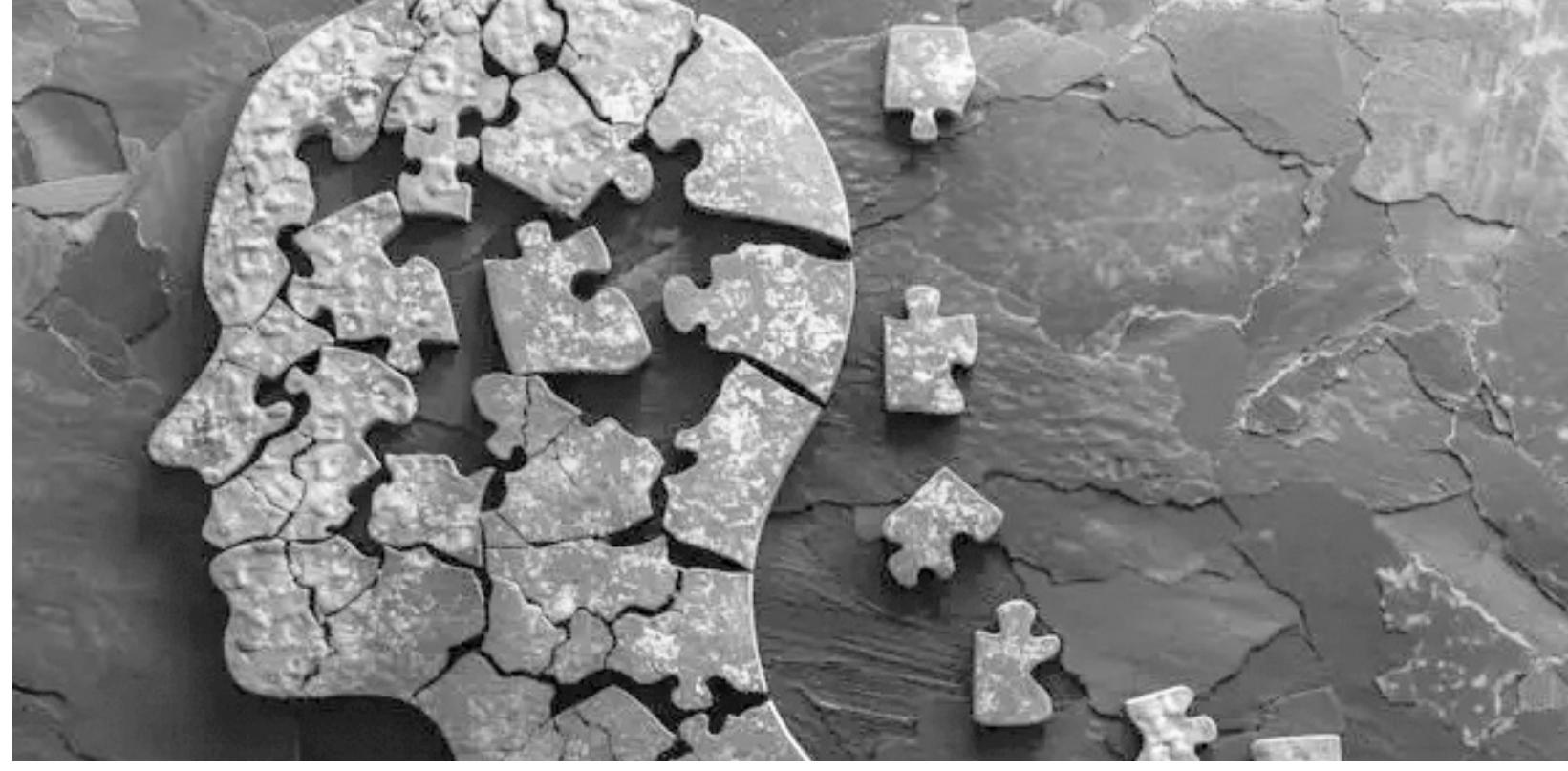


年銷售額上億 爭議不斷 這款藥停產了

近日，據媒體報道，綠谷（上海）醫藥科技有限公司（以下簡稱「綠谷醫藥科技公司」）已停產甘露特鈉膠囊（GV-971），公司將關閉相關辦公區、生產區。此前，已有多地患者在社交平台上反映，醫院內難以開出該藥。

GV-971由中國海洋大學、中國科學院上海藥物研究所、上海綠谷製藥有限公司（以下簡稱「綠谷製藥」）共同研發。綠谷醫藥科技公司負責該藥品的生產和營銷。2019年11月，該藥物獲國家藥監局附條件批准，用於輕度至中度阿爾茨海默病，改善患者認知功能。2021年，該藥物被納入國家醫保目錄。自上市以來，關於該藥物的爭議就一直不斷。

「此次停產是暫時的，GV-971在臨床研究項目中的供應正常，不受此次停產的影



響。」綠谷醫藥科技公司相關人士向表示，GV-971的藥品註冊證到期，目前，正處於註冊審批的最後階段。公司與相關部門保持密切溝通，在持續推進審批進程。獲得新的藥品註冊證之前，企業需要暫停商業化生產。

為何停產？

北京市一家三級醫院精神科的醫生向表示，在他的門診中，使用這款藥物的患者較多，目前，臨床上已無法開出這款藥。

GV-971在國內銷量不低。一名資深醫藥行業人士告訴，這款藥的停產，短期內對這家企業影響會很大。

據媒體報道，2019年，GV-971在國內上市後僅23天，銷售額達1.79億元。據藥融雲全國醫院銷售數據庫，自獲批上市以來，2022年，GV-971在國內醫院端和零售端銷售額分別達到1.70億元、1.56億元。納入醫保後，其單盒價格為296元。國內某三甲醫院神經內科醫生趙誠向表示，進入國家醫保目錄之後，這款藥物的使用人數大幅增加。

據市場監管總局2020年發佈的《藥品

註冊管理辦法》，藥品註冊證書有效期為五年，藥品註冊證書有效期內持有人應當持續保證上市藥品的安全性、有效性和質量可控性，並在有效期屆滿前六個月申請藥品再註冊。

GV-971的註冊證本應在去年11月到期，如今已過去半年多。據國家藥監局藥審中心官網，甘露特鈉膠囊的藥品再註冊申請，於2024年10月25日被受理，目前處於排隊等候狀態。多名受訪者表示，「企業一般都會提前辦理註冊證續期，由此導致停工停產的情況很少見。」

據國家藥監局官網介紹，該藥是以海洋褐藻提取物為原料制備獲得的低分子酸性寡糖化合物，是國內自主研發並擁有自主知識產權的創新藥，獲得國家重大新藥創製科技重大專項支持。

GV-971附條件獲批上市時，國家藥監局要求該藥物申請人，上市後繼續進行藥理機制方面的研究和長期安全性、有效性研究，按時提交有關試驗數據。

關於停產的原因，趙誠分析，可能是這款藥物的上市後臨床研究數據未能達到國家藥監局要求的標準。前述綠谷醫藥科技公司相關人士表示，企業去年5月就已提交註冊證的更新申請。但由於這款藥作用機制比較新，全球對這種作用機制的研究都不夠深入，加上阿爾茨海默病自身的複雜性，藥監部門審批時難免有顧慮。去年4月，GV-971上市後臨床研究的中期數據已對外公佈，公司計劃在今年下半年披露末期數據。

據綠谷醫藥科技公司內部人士提供的數據，GV-971上市後的兩項臨床研究，針對3300例患者進行了為期2年的觀察。初步分析顯示，阿爾茨海默病患者使用GV-971治療1年時，其認知功能和日常生活能力均較最初狀態持續改善。據藥物臨床試驗登記與信息公示平台，前述兩項臨床研究，是為了評估GV-971的長期療效和安全性而開展，已完成受試者招募，首次公示時間均為2021年，目前仍在進行中。但兩項研究並非證據等級更高的隨機對照試驗（RCT）。

記者注意到，在海外一家臨床試驗門戶網站「Clinical Trial Discovery」，去年11月和今年3月，先後更新了這兩項研究的詳細信息。

今年3月更新的臨床研究入組2500人，「試驗描述」一欄中寫道，由於已完成的GV-971臨床研究受試者數量和用藥觀察期有限，且患者篩選有嚴格的納入和排除標準，無法全面觀察和記錄GV-971的不良反應及長期安全性。該研究擬根據國家藥監局關於新藥上市的要求，採用96周強化監測臨床試驗的設計，進一步開展擴大人群的上市後調查，以確定GV-971長期用藥下已知不良反應的發生率，觀察新發不良反應的發生情況，分析不良反應/事件的相關性、發生率、嚴重程度及危險因素。

去年11月更新的上市後臨床研究入組800人，「試驗描述」一欄中寫道，該研究擬在臨床患者中觀察GV-971的長期療效、安全性以及治療後血液和腸道菌群生物標誌物的變化，驗證GV-971的作用機制。

爭議不斷

這款藥物上市後，在作用機制、臨床試驗設計、藥效等方面，爭議不斷。

2019年9月，中國科學院上海藥物研究所耿美玉等人在《細胞研究》上發表一項關於GV-971作用機制的研究。這項研究提到，該藥物能夠抑制腸道菌群失調及其相關的苯丙氨酸/異亮氨酸蓄積，控制神經炎症並逆轉認知障礙。

但這一機制在學術界引發不少質疑。在耿美玉發表研究的同期《細胞研究》上，美國華盛頓大學聖路易斯醫學院神經系統疾病

中心主任大衛·霍爾茲曼曾稱，儘管這項研究揭示了腸道菌群平衡可能是藥物GV-971的作用機制之一，但這並不能排除其他可能的機制。2020年7月，時任首都醫科大學校長饒毅在《細胞研究》上發表一篇評論，提到從未見過任何一種藥物有如此多的靶點治療或緩解一種疾病。

趙誠表示，這款藥的作用機制，國內外已有一定探索，但相關研究還處於初步階段。

關於GV-971的另一個爭議點，便是其Ⅲ期臨床試驗週期過短。2022年5月13日，綠谷製藥發佈公告稱，因新冠疫情帶來的臨床試驗受試者中途退出增加及資金緊張等因素影響，獲美國食品藥品監督管理局（FDA）批准實施的GV-971國際Ⅲ期臨床試驗暫停實施。該臨床試驗原定的開展週期為52周，實際上，僅持續了36周。

今年5月，國家藥監局藥審中心發佈的《阿爾茨海默病藥物臨床試驗技術指導原則》寫道，對於癡呆前的早期阿爾茨海默病患者、輕度至中度阿爾茨海默病患者，臨床試驗通常需持續至少18個月，某些情況下可能需要進行更長時間的研究。

據藥物臨床試驗登記與信息公示平台，除了上述主動暫停的開展36周的Ⅲ期臨床試驗，關於GV-971的另一項研究是治療輕、中度阿爾茨海默病患者的國內IV期臨床試驗。該試驗為多中心的RCT，首次公示時間是2023年6月，仍處於受試者招募階段。

趙誠表示，改變腸道菌群降低炎症，在阿爾茨海默病治療中的應用，仍需更多臨床數據驗證有效性。對醫生來說，重要的是看到更多真實可靠的臨床數據，而不是企業自身的宣傳。臨床研究過程中，許多公司確實投入了大量資金，但最終的數據是否可靠，仍需進一步驗證。

錢昆歐遊打油詩二

老彼得教堂

素樸外觀內華麗，
教堂鐘樓高聳起。
不辭踏近三百階，
慕尼黑市盡眼底。



到臺階的事，她又接著說：「這地方的房子很難找啊，只好將就了。將在前面買塊宅基地了來建校舍。」

「聖希中學」才平靜了一天。星期四上課時，便見到了鄭校長親自出馬，在菲妮的班級的後門外躊躇探頭。今日之來，顯然不想影響同學們上課；菲妮出來後，看到了校長面有「氣」色，趕緊問有何事？鄭校長很嚴肅地說：「你別在班上對謝鑫同學指指點點。」菲妮分辨說：

「沒有啊。」又努力地想了一下，才若有所悟的說：「是有指了她一下，那是因為她把腳伸到通道上了，我講了女孩子要有四正：行正，立正，坐正和臥正。然後指著她伸到過道上的腳說，這是坐不正的體現。」

這樣，既不雅又會絆倒人；說這些全體同學都聽到了，你可以去問。」鄭校長聽了如此的解釋後，是悻悻然地下樓了。望著這個把學生視為上帝，把老師當成女傭似地，可隨時問責的校長背影，菲妮心中湧起了一種憐憫自己的情感來；也湧起了遲早得離開校園的念頭；但現在既然已經選擇了教職，會盡心盡責地教好學生，同時感到，老師的權威一旦日薄西山了，那學校的末日也就不遠了。

家教回來後，蓮子告訴菲妮一個驚人的消息——大督師的督課生近百人了，菲妮驚愕得說不出話來地問道：

(一三四)