

中国原创新药打破全球17年沉寂

标志着上海在抗阿尔茨海默病新药研发这一领域处于全球“领跑”位置

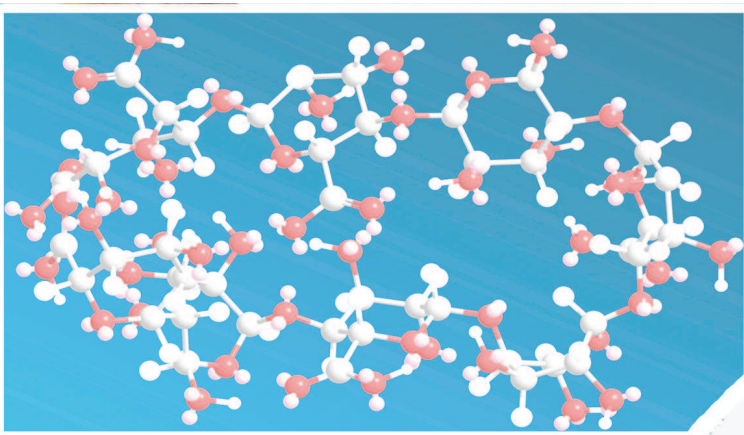
22年不离不弃，张江“药谷”育出全新“中国方案”

——全球首个治疗阿尔茨海默病糖类新药诞生的背后

“九期一” 研发历程



- 1997年——耿美玉团队发现“九期一”有效物质
- 2006年——“九期一”获得中国药物临床试验批件
- 2008年——“九期一”完成一期临床研究
- 2009年——绿谷制药获得“九期一”全球开发许可权
- 2013年——“九期一”完成二期临床研究
- 2014年——“九期一”启动临床三期研究
- 2018年——“九期一”完成临床三期研究；递交新药上市申请并获受理
- 2019年——“九期一”新药证书获批；“九期一”作用机制发表



“九期一”（甘露特钠）化学结构式。
耿美玉率领的“九期一”研发团队在绿谷研究院讨论工作。
(均中科院上海药物研究所供图)



文匯时评

攻下「时代最困难医学挑战」，上海有何秘诀

樊丽萍

科技创新每一个进击的脚步，都是对全人类福祉作出的“增量”。在人类与阿尔茨海默病的抗争史上，中国科学家写下了浓墨重彩的一笔，作出了具有里程碑意义的贡献！

打破17年阿尔茨海默病治疗在全球无新药上市的沉寂，11月2日，国家药品监督管理局批准国家1类新药“九期一”（甘露特钠：GV-971）上市。

新药问世，将给大批患者带来医治顽疾的新曙光，让人倍感自豪的是，“九期一”留着“上海研发”的烙印。这款新药的上市，不仅填补了抗阿尔茨海默病药物全球市场的空白，也标志着上海在这一领域处于全球“领跑”位置，更是上海科创中心建设征程上的一项标志性成果。

当下的上海，正加快向具有全球影响力的科创中心进军。毋庸多言，真正的科创高地，其全球影响力正是体现在每一次攀登科技“珠峰”所留下的足迹之中，由此不断涌现“从0到1”的突破性成果，占领真正的科技制高点。

抗阿尔茨海默病新药的研发，是当今世界一个群雄逐鹿的科技制高点。这种疾病被公认为“这个时代最困难的医学挑战之一”。因此，向此目标进军、出现在这条药物研发国际赛道上的，均是具有雄厚研发实力的著名医疗机构和跨国制药巨头。这一领域过去17年未有新药上市这一事实背后，尽显无奈；为了占领制高点，国际制药巨鳄已投入成百上千亿美元，但始终未有突破。

故此，此次“九期一”的问世才更加令人振奋，这是上海创新策源能力提升的重要标志。

为了专注原创新药研发，以中国科学院上海药物研究所耿美玉研究员为代表的一批科学家甘坐冷板凳，持续攻关22个春秋，原始创新之难可见一斑。中国科学家聚焦国家战略和国际前沿，接续奋斗、敢于挑战、“板凳甘坐十年冷”的勇气和毅力更让人敬佩。

生物医药是上海科创中心建设重点聚焦的三大战略性产业领域之一。上海要成为生物医药创新高地，加快形成生物技术和医药产业创新集群，助力我国从医药大国走向医药强国，就必须紧紧抓住和用好新一轮世界科技革命和产业变革机遇，不能等待、不能观望、不能懈怠。只有坚持不懈走源头创新之路，不断加强资源整合，增强人才集聚，才能进一步提升创新能力。

值得一提的是，此次抗阿尔茨海默病新药“九期一”的获批上市，不仅展示出上海在生物医药科技研发领域的“高度”，还体现出上海城市“温度”。

众所周知，一款原创新药从最初研发到多轮临床试验，再到严格审批，直至最后造福患者，整个过程“道阻且长”。此次“九期一”走上上市路，也标画出上海制度创新所取得的显著成效。

为助力这款原创新药早上市，上海在全国率先开展允许生产许可和上市许可“分离”的药品上市许可持有人制度改革试点——通过制度层面的破冰，打通生物医药创新研发“最后一公里”。

和“九期一”获批投产、有望造福全球患者同样值得期待的是，未来将有更多原创新药、好药可以沿着这条最新开辟的“绿色通道”，实现药品上市提速。

一流科技创新成果从最初播种、发芽到落地开花，需要一流制度环境作为“土壤”。“九期一”就像一朵盛开的鲜花，开在上海加快建设具有全球影响力的科技创新中心的征途上——无限美好，充满希望。

■本报首席记者 许琦敏

“一路走来非常孤独。”整整22年，要做一一个真正的原创新药，注定要走一条超越传统、挑战权威之路。多年来，耿美玉心中仿佛总有一个模糊的背影，在一条崎岖的道路上，慢慢往前走。

“一路走来全靠坚持。”22年来，有过无数迷茫、艰辛和无助，但耿美玉从未想过放弃。“只要看到实验有进展，我相信总有一天，能够将GV-971做成药，为全世界阿尔茨海默病患者带来福音。”

带着这份坚持，耿美玉从中国海洋大学来到位于上海张江的中国科学院上海药物研究所，在有中国“新药研发天堂”之称的土地上，完成了漫长而艰难的新药研发之路。

2019年11月2日21时05分，国家药品监督管理局正式批准国家1类新药“九期一”（GV-971的商品名）上市。作为全球首个治疗阿尔茨海默病的糖类药物，“九期一”不仅为阿尔茨海默病患者研发开辟了新路径，有望引领糖类药物研发新的浪潮，而且对提升我国原创新药研究领域的国际地位具有深远意义。

“中国方案”挑战“最没尊严的疾病”

有一种疾病，能够慢慢“擦除”记忆，让人变得喜怒无常、无知无识，最后生活无法自理。那就是阿尔茨海默病（AD），世界公认“最没有尊严的疾病”。目前，全球约有5000万AD患者，而中国就有1000万AD患者。

然而，医生和科学家对这一人类文明的灾难束手无策。在日本东京大学深造时，耿美玉就发现，引起阿尔茨海默病的关键分子Aβ蛋白有个“帮凶”，这个糖类分子伴侣可促进Aβ蛋白聚集，毒性加剧，损伤神经元细胞。

“如果可以找到一种糖分子，抢在分子伴侣之前‘拥抱’Aβ蛋白，是否能减小毒性，从而延缓阿尔茨海默病的病情发展呢？”1997年，耿美玉带着这个想法回国，在中国

“九期一”本月投产年内有望全国上市

本报讯（首席记者许琦敏）中国原创、国际首个靶向脑—肠轴的阿尔茨海默病治疗新药“九期一”通过国家药监局优先审评审批程序，今晚获准在中国大陆上市。记者昨从中国海洋大学、上海市政府举行的新闻发布会获悉，首批“九期一”将于本月7日投产，年内有望全国上市，未来将惠及全球患者。

“九期一”由中国科学院上海药物研究所研究员耿美玉率领的团队坚持22年，在中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所与上海绿谷制药有限公司接续努力下研发成

功。它的上市，填补了国际上这一领域17年无新药上市的空白，是上海科创中心建设的重要标志性成果，也是上海创新策源能力不断提升的重要标志。

目前，上海绿谷制药有限公司已做好生产、销售的各项准备，同时将启动“九期一”上市研究和真实世界研究，并正在积极推进国际多中心临床研究项目，期望早日惠及全球患者。

上海市委常委、副市长吴清出席发布会并讲话。

海洋大学建立实验室，搭建起筛选平台，从大量糖分子中寻找“梦中情人”——它既能减小Aβ蛋白的毒性，保护神经元，又能通过血脑屏障，在体内发挥作用。

幸运的是，课题组很快在海藻提取物中发现了一种与理想完美匹配的寡糖分子，经过改造后，GV-971诞生了，这个名字正是为了纪念原创新药寂寞长跑的开始——1997年团队组建之后获得的第一个活性分子。

终于，在阿尔茨海默病治疗“中国方案”浮出水面：肠道菌群失衡引起体内炎症，这些外周免疫细胞侵袭大脑之后，导致了AD相关的神经炎症，最终引发阿尔茨海默病。这正是“九期一”起效背后的全新作用机理。

著名药物化学家、中国科学院院士陈凯先表示，传统药物研发是在有明确病源体，比如细菌、病毒等侵袭的基础上发展起来的，在疾病谱已经发生巨大改变、多诱发因素慢性病成为人类健康主要威胁的今天，“九期一”的诞生带来了新药研发的理念性变革。

“坚持”是22年科研长跑的最大关键词

来到上海，可谓耿美玉人生最正确的决

定之一。在中国海洋大学完成临床前研究后，2006年5月，耿美玉通过中国科学院“百人计划”，来到我国新药研发“国家队”——中国科学院上海药物研究所。

刚搬到张江的上海药物所，正围绕“出新药”的目标，在张江大展身手：打造药物研发创新链，建立起一系列药物研发平台，构筑张江“药谷”创新原动力。

“新药研发有三个层次，最低层次是仿制药，第二是模仿新药，最高层次才是原创新药。”陈凯先说，只有从发现病理机制开始的创新药，才能被称为原创新药，用别人发现的机制来研制药物只能算模仿创新。而原创新药需要突破现有认识局限，更需要大无畏的勇气。

这条路很孤独，无数次演讲和交流中，同行难以置信的眼神令耿美玉黯然神伤。这条路并不孤独，在上海药物所，在张江，在上海，她无时无刻不在各方的关怀之中。

在上海的这十几年，耿美玉几乎没有为经费发过愁，来自国家、中国科学院、上海市的经费源源不断地向她的实验室“输血”，与上海药物所签订战略合作协议的上海绿谷制药有限公司则承担了所有的临床试验经费，还补足了大量基础研究经费缺口。

“这么多年，也有资金紧张想要放弃的时

候，可想到这是在做一个伟大的药，咬咬牙也就坚持下去了。”上海绿谷董事长吕松涛说，看到耿美玉对GV-971的那种热情、兴奋与执着，他深信，成功一定会在某一天到来。

在22年的漫长探索中，直到今年9月以前，耿美玉没有发表过一篇与GV-971相关的论文，每年除了农历除夕休息一天，她几乎每天都在实验室度过的。

去年10月，“九期一”三期临床结果在西班牙巴塞罗那举行的一次国际会议上得到世界权威专家高度认可；今年9月，耿美玉与合作者的论文在国际生命科学一流期刊《细胞研究》发表，国际顶级专家撰写评论给予高度评价；前天，“九期一”终于拿到新药上市批文。

然而，对于一个前无古人的原创新药，上市只是又一个起点：在完全真实的世界中，面对更大的患者人群，“九期一”药效究竟如何？特殊人群会对药物有不同反应？为此，药物上市后的临床试验即将开启，“九期一”还将在患者和市场的考验中不断完善。

糖药物时代的大门正缓缓开启

“九期一”的意义或许还不止于一个全球首发原创新药的诞生。作为全球首个治疗阿尔茨海默病的糖类药物，它开启了糖药物研究的时代大门。

糖、蛋白质、核酸，并称“构成生命的三大基础物质”。大多数的生命活动都与糖分子相关，而糖分子的结构复杂程度远超过蛋白质分子。而且，糖链的排列组合与空间变化的可能性呈几何级增长。糖科学的研究难度之大，使科学家遭遇了前所未有的挑战，糖药物的研发需要全新的手段、方法。

目前，上海已前瞻布局了糖类药物研发重大专项。“我国在糖类药物研发的关键技术体系和研发模式上已经走到了世界前列，有望走出一条中国原创新药的原创道路——糖之路。”耿美玉透露，她和合作伙伴正酝酿在国际上发起“糖药物科学”国际大科学计划，希望能够主导世界糖药物研究的话语权，改变以往一直以参与者身份出现的局面。

土地资源稀缺的上海而言，意义重大。

诞生于中国科学院上海药物研究所的GV-971，正是上海推行MAH的一大成果。得益于MAH，GV-971可委托上海绿谷制药有限公司生产，可谓在上市路上再获“加速度”。也是基于该政策，今年4月，上海绿谷制药与张江天慈共享制药平台签订合作协议，委托张江天慈生产GV-971。这为上海绿谷扩大产能，做好“九期一”的生产、销售、市场投放等工作打下基础。

为加速中国新药研发进度，2016年，国务院印发《药品上市许可持有人制度试点方案》，以便让高校科研机构的临床研究成果直接转化成商业产品。上海正是药品上市许可人制度的试点城市。记者从市药监局获悉，试点以来，新政大大激发了上海本土的医药创新研发活力，集聚起一大批创新研发企业和生产企业“结对”试点，由此助推一批本土研发企业成为估值超过10亿美元的“独角兽”。

短短一年，“九期一”如何走通上市路



中国邮政发行的纪念邮票。(上海发布)

■本报首席记者 唐闻佳

2018年11月向国家药监局递交上市申请，2019年11月正式获批上市——短短一年，中国原创新药“九期一”走通了上市路。这背后的“加速度”是如何跑出的？

“为了让患者更快用上新药，在GV-971的上市路上，国家药品监督管理局和上海市药品监督管理局通力合作，在各个环节主动跨前服务。”上海市药品监督管理局局长闻大翔介绍，与一般新药上市至少需要两三年相比，GV-971不到一年就完成了从受理到审批的全过程，得益于国家药品审批“提速”改革。同时，市

药监局积极推进GV-971上市工作，在产品注册、资料申报、审评核查等方面协调指导，过程实现了提前介入、滚动提交、随到随审、并联审批和同步核查，大大缩短了审批时间。

值得一提的是，GV-971获批也是上海试点药品上市许可持有人制度（MAH）推动创新研发成果快速上市的成功案例。以往，我国药品注册与生产两大环节必须“捆绑”在一起。将两者分离后，药品研发机构、科研人员可以集中精力搞研究，然后委托药厂生产。

“研发机构可以作为持有人，委托有条件的生产企业来帮忙生产。这个举措将大大促进研发机构的创新活力。”闻大翔分析，这对



在上海绿谷制药有限公司实验室内，科研人员对GV-971样本进行药物分析实验。

本报记者 袁婧摄