

阿尔茨海默病防治之痛

本报记者 高瑜静 北京报道

“阜阳急寻：七旬老人走失”“紧急扩散：井陘一老人早上走失”“寸滩派出所救助走失老人”……一条条带有着急担心的消息，不时出现在各类社交媒体平台上。这些从全国各地发出的消息中，所寻找的走失老人有一个共同点，都是老年痴呆患者。

老年痴呆即阿尔茨海默病(以下简称AD)，是一种渐进性的大脑功能衰退性疾病。由于该病的发病原因和机制至今尚未明确，现有的药物和认知行为治疗仅有助于减缓症状，而没有治愈的方法，因此被视为继心血管疾病、恶性肿瘤、脑卒中之后，威胁老年健康的“第四大杀手”。

老年痴呆造成的记忆障碍、认知异常、执行功能障碍、失语等问题，不仅严重影响老年人的生活质量，还让患者家属不同程度地承受着经济负担和情绪压力。与此同时，老年痴呆症导致的社会总费用开支与日俱增，也让该病成为全球公共健康和社会保健挑战之一。

近年，各国药企纷纷斥巨资投身于老年痴呆治疗性药物研发，大都铩羽而归。

随着老龄化发展，我国的老年痴呆患者绝对数量将呈上升趋势。有数据统计显示，目前我国65岁及以上人群老年痴呆患病率在5.56%左右，患者数量约为900多万。日渐庞大的患者群，使得老年痴呆防治成为新时代老龄事业建设中的重点所在。



有数据统计显示，目前我国65岁及以上人群阿尔茨海默病患病率在5.56%左右，患者数量约为900多万。

本报资料室/图

社会经济负担沉重

在阿尔茨海默病的疾病负担中，门诊费、住院费等直接医疗费用仅占总花费的32.51%，剩下的67.49%均为非直接医疗费用。

正值全国第十个“敬老月”，在今年以“孝老爱亲向上向善”为主题的宣传活动中，增强广大老年人的获得感、幸福感，成为核心议题。现实生活中，伴随年纪增长出现的病症往往被忽视。

想不起最近发生的事情，叫不上熟悉物品的名称，甚至忘记怎么刷牙洗脸……这些在传统认知中被视为年纪大了“老糊涂”的现象，正是阿尔茨海默病的初期症状。

由于老年痴呆症的发展是不可逆的，目前能干预的医疗手段是延

缓病情。然而，现实生活中很多老人将一系列认知障碍归因为“老糊涂”不是病，加之部分患者有“病耻感”，不愿意就诊。待病症发展到中晚期，患者无端猜忌、莫名生气、不认识身边的亲人、走失、甚至无法自理，严重影响生活。

宣武医院神经内科主任贾建平教授及其团队2018年发表论文《阿尔茨海默病在中国以及世界范围内疾病负担的重新评估》，文中指出，在阿尔茨海默病的疾病负担中，门诊费、住院费等直接医疗费

用仅占总花费的32.51%，剩下的67.49%均为非直接医疗费用，这些费用包括就医的交通住宿费、家庭正规护理费以及照护者的精神痛苦和意外受伤等。2015年，中国阿尔茨海默症患者的年人均花费为19144.36美元(约合人民币13万元)，我国阿尔茨海默症所致社会经济负担总额达到1677.4亿美元(约合人民币11406亿元)。预计到2030年，我国阿尔茨海默症经济负担将达到2.54万亿美元(折合人民币约17万亿元)。

与日俱增的社会总费用开支，也让老年痴呆症成为全球公共健康和社会保健挑战之一。

“在过去的20多年间，全球药企累计投入了6000多亿美元用于AD药物研发，然而，截至目前320个药物相继折戟。据美国AD协会预测，如有一款针对AD病因或者缓解病程进展的新药，未来五年可将重度AD患者减少50%，2050年AD患者将减少80%”，中国科学院上海药物研究所研究员耿美玉对《中国经营报》记者说道。

对抗遗忘“炼金术”

很长时间以来，我国临床治疗AD大多依赖进口药物。近年来我国药企逐步推进AD治疗药物的仿制与剂型创新。

一直以来，老年痴呆症被誉为最难突破的领域之一，获批新药数量极少。目前，包括多奈哌齐、加兰他敏、美金刚、卡巴拉汀在内为数不多的5个药物，是获得FDA批准的治疗轻、中度老年痴呆症的一线药物。

从1987年开始，医学界建立了基于β淀粉样蛋白假说和Tau蛋白假说的理论基础，开发了AD症相关靶点进行药物研发。后来，诸多药企也都围绕这两个理论基础进行通路开发。

2016年以来，罗氏、礼来、武田等制药巨头纷纷斥资开展老年痴

呆治疗药物的研发，最终纷纷折戟在III期临床阶段。2016年底，礼来宣告solanezumab(Aβ清除剂)III期失败。随后，强生宣布终止BACE抑制剂atabeceptatII的III期项目。2018年1月，辉瑞宣布放弃阿尔茨海默病领域的药物研发。2019年1月，罗氏宣布Crenezumab III期临床失败。

“过去的25年间，针对AD病因治疗的药物研发均以失败告终，这说明目前一药一靶的研发策略存在很大的局限性。事实上，AD是一个病程漫长、病理机制十分复杂的疾病。早在患者出

现临床症状的前20年，患者脑内已经出现病理改变。同时，AD的发病机制非常复杂，除了一直以来大家所关注的Aβ沉积、神经纤维缠结以外，神经炎症、代谢紊乱等多系统功能异常都共同参与介导了AD的发生、发展。”中国科学院上海药物研究所研究员耿美玉说道。

自1997年起，耿美玉带领研发团队研究老年痴呆症的发病机制。历经22年研究发现，“甘露寡糖二酸(GV-971)”能抑制β淀粉样蛋白，还可以通过调控肠道菌群降低脑内炎症反应，能够靶向AD发

病的多个环节。

“以GV-971为探针，我们发现了老年痴呆不仅是大脑内部的淀粉样蛋白折叠错误诱导的神经疾病，也不仅仅是蛋白决定措施介导的局部性神经炎症，是一个多系统紊乱的复杂疾病。”耿美玉说道。

事实上，很长时间以来，我国临床治疗AD大多依赖进口药物。近年来我国药企逐步推进AD治疗药物的仿制与剂型创新。例如，绿叶制药开发利斯的明透皮贴剂，是基于卡巴拉汀活性成分开发的AD治疗产品。

浙江拟取消GMP/GSP认证 新《药品管理法》落地

本报记者 伍月明 广州报道

作为新修订的《药品管理法》的亮点之一，取消GMP/GSP认证已经在浙江拉开大幕。12月1日后，浙江成为首个不再受理GMP/GSP认证的省份。

近日，新修订的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)经十三届全国人大常委会第十二次会议表决通过，将于2019年12月1日起施行。

《药品管理法》自1984年颁布以来，2001年2月修订，除在2013年12月和2015年4月因“放管服”改革对个别条款作了修改以外，此次是18年以来进行的首次全面修订。

对照之前的版本，新修订的《药品管理法》修改内容涉及取消GMP/GSP认证、重新定义假劣药、全面实施药品上市许可持有人制度等多处，鲜明地提出药品管理应当以人民健康为中心。

此次大量的修订条款将给企业带来怎样的直接影响?政策着力点、聚焦的核心在哪里?

GMP/GSP认证要取消

10月8日，浙江省药监局发布《关于药品GMP/GSP认证有关事项的公告》。

公告显示，自2019年12月1日起，不再受理药品GMP(药品生产质量管理规范)、GSP(药品经营质量管理规范)认证相关事项。已取得《药品GMP证书》的药品生产企业，其证书有效期至2020年6月1日后的，浙江省药监局从2019年10月20日起，不再受理药品GMP认

实施药品上市许可持有人制度

在新《药品管理法》的修订中，除了GMP/GSP认证取消这一亮点外，还存在多个上市许可持有人制度、药品的追溯等影响药企的举措。

其中，药品管理法明确国家对药品实施上市许可持有人制度，上市许可持有人依法对药品研制生产、经营使用全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责。同

惩罚性赔偿更严

除了上述要点以外，《药品管理法》中扩大了惩罚性赔偿的适用范围，并明确惩罚性赔偿的数额。

记者注意到，药品管理法从5个方面体现了最严厉的处罚：一是综合运用多种处罚措施，包括没收、罚款、责令停产停业整顿、吊销许可证件、一定期限内不受理许可申请、从业禁止、行政拘留措施等。二是大幅度提高罚款额度，对生产假药

证相关事项。

值得注意的是，此次GMP/GSP认证取消作为新《药品管理法》的亮点之一，浙江省此举无疑是打响药品审核改革落实的第一枪。

早在1995年，我国开始实施药品GMP认证制度，最初施行是企业自愿认证。从1998版开始，根据不同剂型分布分批强制通过认证。此后新版GMP更是被业内称为“史上最严格认证”，使得整个中国制药行业的生产质

量管理水平得到了大幅度提高。不过，要注意的是，尽管新《药品管理法》取消GMP/GSP认证，但据原国家食品药品监督管理总局以往公布的数据来看，监管趋严。2015年共收回140张GMP证书，2016年全国共收回171张GMP证书，2017年全国共收回157张GMP证书；2018年1月1日~6月30日(以公布计)全国共收回105张(97家)GMP证书。

那么，取消GMP/GSP认证对

时，规定上市许可持有人要建立质量保证体系，对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测、报告及处理等全过程、各环节都要负责。

这项制度全面实施，对于强化药品安全监管，落实企业的主体责任，有什么意义? “新法确实更为严格。”一位从事

量管理水平的企业人士如是评价，这次药品管理法从药品研发、注册、生产、流通、经营等全过程多个环节进行了修订和完善。修订内容更有针对性，也更加符合当前药品行业发展需要。如要求建立药品溯源体系，强化药品上市许可持有人责任等等。

在上述人士看来，特别是药品管理法拟规定药品质量首负责任制，为

于药企来说，是否意味着降低监管标准?

《中国经营报》记者对此采访了部分药企人士。有业内人士提出，整个医药行业同质化严重，产能严重过剩，面临着转型升级，在这个过程中，GMP和GSP认证所带来的巨大成本，反而成了产业升级过程中的两座大山。GMP/GSP认证取消后，将有可能降低相关企业在申报方面的时间成本，但从长远看来并

不是对行业降低审核标准。

北京鼎臣医药管理咨询中心创始人史立臣在接受记者采访时表示，过去整个行业形成了重认证轻监管的风气。一些企业拿到相应的认证以后，往往出现怎么降低成本怎么干的行为。这几年国家不断强化飞行检查，细化了国家省市药监局的责任分工，日常监管逐渐代替了认证监管。这样来看GMP认证等存在的意义有所削弱。

为了更好地保护患者的用药安全，强化药品经营和流通环节，各个单位的责任意识，改变过去药品出现质量事故责任不清，患者无从追溯的难题。全国人大常委会法制工作委员会行政法室主任袁杰则公开表示，新引进的药品上市许可持有人制度有一个重大的好处，就是从制度设计上鼓励创新。除了生产企业以

关口前移早预防

实际上，近年来国家出台多项政策举措，以改善老年痴呆患者的诊治环境。

数据显示，中国阿尔茨海默病患者中，有49%的病例被误认为是自然老化现象，仅21%的患者得到规范诊断，19.6%接受了药物治疗。

尽管现在可以通过脑脊液检查、脑部影像、认知评估等医疗手段对患者进行诊断，但是对于一些空巢老人而言，很难察觉到病情变化。

据中南大学湘雅医院科普文章介绍，“每年有10%左右的患有抑郁症的老人会转变为老年痴呆患者；独居、丧偶老人，社会活动少、休闲娱乐少且性格较为内向的老人容易成为老年痴呆高危人群。”

2019年9月，国家卫健委印发的《阿尔茨海默病预防与干预核心信息》提示，“老年人若出现阿尔茨海默病早期迹象，家人应当及时陪同到综合医院的老年病科、神经内科、精神心理科、记忆门诊或精神卫生专科医院就诊。”

实际上，近年来国家出台多项政策举措，以改善老年痴呆患者的诊治环境。

2015年发布的《全国精神卫生工作规划(2015-2020年)》，明确将抑郁症、老年痴呆症等常见精神障碍作为工作重点，关注老

年人群的心理行为问题，探索常见精神障碍防治模式。

今年4月，在国家卫健委老龄健康司实施的老年人心理关爱项目中提出，对项目点常住65岁及以上老年人，以集中或入户的形式开展心理健康评估，了解老年人常见心理问题。对评估结果显示疑似存在早期老年痴呆症、中度及以上心理行为问题和精神障碍的老年人，建议其到综合医院的心理健康门诊就医；必要时建议其到神经科或精神科做进一步检查，以明确诊断及及时治疗，实现疾病的早发现、早诊断、早治疗。

今年7月公布的《健康中国行动(2019-2030年)》，从干预健康影响因素、维护全生命周期健康、防控重大疾病等三方面，提出了包括老年健康促进行动在内的15项专项行动，制定了共124项行动目标。其中，在老年健康促进行动中，特别提到“到2022年和2030年，65岁及以上人群老年痴呆患病率增速下降”的目标要求，增强全社会的老年痴呆预防意识，推动预防关口前移。

值得注意的是，2019年8月公布的新版国家医保药品目录中，老年痴呆用药利斯的明透皮贴调入目录。

浙江拟取消GMP/GSP认证 新《药品管理法》落地

为了更好地保护患者的用药安全，强化药品经营和流通环节，各个单位的责任意识，改变过去药品出现质量事故责任不清，患者无从追溯的难题。

全国人大常委会法制工作委员会行政法室主任袁杰则公开表示，新引进的药品上市许可持有人制度有一个重大的好处，就是从制度设计上鼓励创新。除了生产企业以

外，科研机构有能力创新出新的产品，要让他能够获得产品上市以后的巨大收益。

“药品管理法的修订主要是围绕这几个方面，生产环节更为便利，监管环节更加趋严，加强信息透明，加快药品的审批，提高药品的生产质量，便于监管。”易观医疗行业分析师陈乔珊对此表示。

或者免于处罚。

医药行业业内人士在接受《中国经营报》记者采访时表示：“现行法律对假药劣药范围的界定比较宽泛，既有根据药品质量界定的假药劣药，又有未经审批生产的药品等按假药劣药论处的情形，不利于精准惩治。通过修订，更加清晰地界定假药和劣药，便于执法部门监管。”