

申报目录类别：基本医保目录、商保创新药目录



琥珀酸安维吡啶片（耄安通[®]）

用于轻、中度阿尔茨海默病症状的治疗

注册规格：2mg | 4mg（主规格4mg）

中国首个具有完全自主知识产权的双胆碱酯酶抑制剂

化药1类创新药 · 双重靶点（AChE + BuChE）疗效更好 · 安全性更优

通化金马药业集团股份有限公司

AD发病率与死亡率均显著上升、人口老龄化加剧，AD患者家庭医护费用不断攀升

→ 有效性高、安全性高的ChEI对症治疗药物亟需纳入医保目录 ←

AD疾病基本情况

- AD是老年人失智、失能、死亡的主要原因，占全部痴呆60%–70%
- AD起病隐匿、进行性发展，以记忆力减退为首发，逐渐丧失生活能力
- 核心病理为胆碱能神经元大量丢失→突触功能受损→认知功能进行性下降
- AD早期就诊率较低，多数患者确诊时已处于轻中度阶段

中国AD发病情况

- 60岁以上AD患病率为1.12%，发病率随年龄升高，女性患病率显著高于男性
65岁以上达5%，75岁以上达15%，85岁以上达30%
- AD患者已超1700万，居全球首位。2030年将达2500万，升至居民死因第5位
- 疾病负担沉重且持续加剧，预计到2030年医护成本将升至3.2万亿元

未满足的治疗需求

ChEI对症治疗轻中度AD是权威指南推荐的一线治疗（A级证据、I类推荐），但目录内药品存在明确未满足需求：

一、疗效存在天花板，长程治疗获益受限

现有ChEI药品面临效能瓶颈，高剂量没有带来持久和更大获益，药品随疗程延长部分患者出现明显的疗效衰减。

二、耐受性较差，容易中断治疗，加速疾病进程与照护负担

现有ChEI外周胆碱能不良反应突出，治疗依从性受限。若治疗中断不仅丧失症状控制，并可加速患者病情发展。

三、长时间无同机制新药上市，患者用药选择受限

近20多年AD轻中度治疗领域无全新ChEI分子实体上市，DMT药物因费用高、需Aβ确认、用药门槛大，大部分患者无法获益

四、临床需求亟待填补

部分患者因疗效不佳或不良反应无法耐受现有药物，需更优效安全的新选择。

[1] Birks JS, et al. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018.

[2] Eisai Inc. ARICEPT® (donepezil hydrochloride) Prescribing Information. FDA Label, 2018.

[3] Rogers SL, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology, 1998.

[4] 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2025

[5] 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020年版）

[6] 首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心、中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心、国家卫生健康委能力建设和继续教育中心、中国人口与发展研究中心、《中国阿尔茨海默病蓝皮书》项目组、中国阿尔茨海默病蓝皮书（精简版）[J].中华医学杂志,2024

基本信息

通用名称	琥珀酸安维吡啶片		
注册分类	化药1类		
注册规格	(1) 2mg, (2) 4mg; (主规格为4mg)		
适应症	用于轻、中度阿尔茨海默病症状的治疗		
用法用量	口服，餐后服用。 初始服用剂量为一次 2mg，一日 3 次，该剂量应至少维持 1~2 周。第三周开始服用剂量为一次 4mg，一日 3 次。		
中国大陆首次上市时间	预计2026年7月 (已完成技术审评)	同通用名药品上市情况	独家产品、无
全球首次上市时间及国家	中国 预计2026年7月	是否OTC	否
申报目录类别	基本医保目录、商保创新药目录		
核心专利	中国化合物、晶型专利；欧洲PCT、美国和日本晶型专利		

参照药信息

参照药通用名及剂型

多奈哌齐口服常释剂型

参照药规格

10mg/片

参照药用法用量

1次/片, 1次/日

选择依据

- 1、同适应症同机制：多奈哌齐为国内外权威指南一致推荐的轻中度AD一线用药，与本品同为胆碱酯酶抑制剂，治疗定位一致。
- 2、临床应用最广泛：多奈哌齐上市近30年，是目录内处方量最大的AD对症治疗药物。
- 3、数据同源可比：本品III期临床试验以多奈哌齐（安理申）为阳性对照药，安全性和有效性数据直接参照。
- 4、医保目录覆盖：1997年纳入国家医保乙类目录，支付标准明确，可及性充分。

本品与已上市的同类药物相比的优势

1、机制创新

首个八氢吡啶骨架的双胆碱酯酶抑制剂，双靶点覆盖 (AChE+BuChE) 轻、中度AD患者，疗效提升、疗效窗口更宽，不蓄积，安全性更高。

2、有效性提升

本品III期临床试验中多维终点优效，在认知、日常功能及全局印象等方面均达到统计学优效，获益较同类药品更完整。延长期数据呈现疗效维持趋势，本品具备更稳健的长期治疗效应。

3、安全性提升

相较于已上市ChEI常见且频发的胃肠道、肝脏和心脏等外周胆碱能不良反应，本品具有更优的外周耐受性，无肝损风险且胃肠道和心脏不良反应发生率低。

双盲期ADR 29.13%，轻度为主，整体安全性良好 | | 54周延长期无新增风险，确证长期用药安全

一、本品III期双盲期和延长期安全性分析

表1 III期临床试验双盲期安全性数据

类别	双盲期		
	试验组	安慰剂组	阳性药组
不良反应	29.13%	31.67%	35.83%
不良事件	79.55%	80.00%	85.83%
严重不良反应	0.28%	0.83%	0.00%
严重不良事件	5.04%	7.50%	8.33%
导致脱落的不良反应	1.40%	3.33%	0.83%

表2 III期临床试验延长期安全性数据

类别	双盲期 (6个月)	延长期 (1年)
不良反应	29.13%	27.71%
不良事件	79.55%	80.72%
严重不良反应	0.28%	0.00%
严重不良事件	5.04%	6.02%
导致脱落的不良反应	1.40%	0.00%

本品III期临床试验双盲期核心数据显示：

- 不良反应的发生率低于安慰剂组，组间无统计学意义。
- 未发生显著高于安慰剂组和阳性药组的不良反应类型。
- 本品不良反应以轻度为主，严重程度可控，总体可耐受。
- 本品SADR发生率低，且为可逆性事件。转归为已缓解，未造成持续性损害。

本品III期临床试验延长期数据显示：

- 不良反应发生率低于双盲期，未因暴露时间延长出现累积性增加。
- 延长期心脏、肝脏、胃肠道主要脏器不良反应发生率均未超过双盲期，未出现新发安全性信号，且以轻度、可耐受、可缓解的事件为主。数据支持琥珀酸安维吡啉片12mg/d连续服用54周的安全性特征与短期安全观察结果一致，未因暴露时间延长而增加安全性风险。
- 延长期不良反应的严重程度以轻度为主，未出现严重不良反应，总体可耐受。

二、III期临床试验双盲期间胆碱酯酶抑制剂重点关注常见不良反应情况

表1 III期临床试验双盲期重要脏器不良反应

类别	双盲期不良反应		
	试验组	安慰剂	阳性药组
胃肠系统	1.96%	1.67%	5.00%
心脏器官	10.08%	13.33%	15.83%
肝脏系统	3.08%	2.50%	3.33%

表2 III期临床试验延长期重要脏器不良反应

类别	延长期不良反应
	试验组
胃肠系统	1.20%
心脏器官	9.64%
肝胆系统	3.61%

- **胃肠系统**：双盲期和延长期不良反应的发生率和发生类型处于低水平，无因胃肠道反应导致的停药病例。
- **心脏器官**：不良反应大部分为轻度。ΔQTcF<10ms，风险可控，无新增风险信号。
- **肝脏系统**：双盲期和延长期不良反应的发生率处于低水平，绝大多数为轻度，无需停药。肝脏不良反应是已知的、可逆的，风险可控。

三、本品各临床试验累计 1556 例受试者安全性汇总，本品总体安全可控

项目	发生率 (%)
总不良反应	12.08
严重不良反应	0.13
导致脱落的不良反应	0.77
肝毒性不良反应	3.53
心脏毒性不良反应	5.01

注：对6项I期临床试验、1项II期临床试验、1项III期临床试验、以及1项单臂、开放，安全性临床试验总体分析，共1556例受试者服用了琥珀酸安维吡啶片

- ✓ **琥珀酸安维吡啶片不良反应以轻度为主；心脏与肝脏不良反应符合已知类效应且未见严重损伤；胃肠道不良反应发生率较低，总体安全可控。**

四、本品与目录内ChEI不良反应等安全性要素对比

维度	琥珀酸安维吡啶片	目录内ChEI
胃肠道	偶见，发生率在ChEI中最低	多奈哌齐恶心11~19%、呕吐6~10%；卡巴拉汀恶心47%、呕吐31%、腹泻19%；加兰他敏恶心24%、呕吐13%
心脏	心脏ADR 5.01%；窦性心动过缓2.63% ΔΔQTcF<10ms，无临床QT风险；基本均为轻度。	ChEI类共性问题：心动过缓、QT间期延长。 多奈哌齐窦性心动过缓报道率2~12.5%
肝脏	肝脏相关ADR 3.53%，ALT≥3×ULN仅1.5%，未观察到严重肝损伤。	ChEI类均有肝毒性报道； 多奈哌齐罕见肝炎、卡巴拉汀ALT升高、加兰他敏肝酶升高
停药率	因不良反应脱落仅1.40%	多奈哌齐10mg组30周完成率约68%（约1/3退出）
滴定周期	2周短滴定，快速达维持剂量	多奈哌齐4~6周；卡巴拉汀≥4周；加兰他敏4周
联合用药	CYP1A2代谢，与美金刚及瑞舒伐他汀无显著相互作用	多奈哌齐经CYP2D6/3A4代谢

注：目录内ChEI药品数据来自FDA发布的最新药品说明书

ADAS-Cog 较安慰剂改善 3.35 分 (P<0.001) | | 63.7%患者改善≥3分 | | 10周起效 · 54周持续改善3.55分

一、本品III期临床试验显示治疗26周，ADAS-Cog组间差改善3.35分

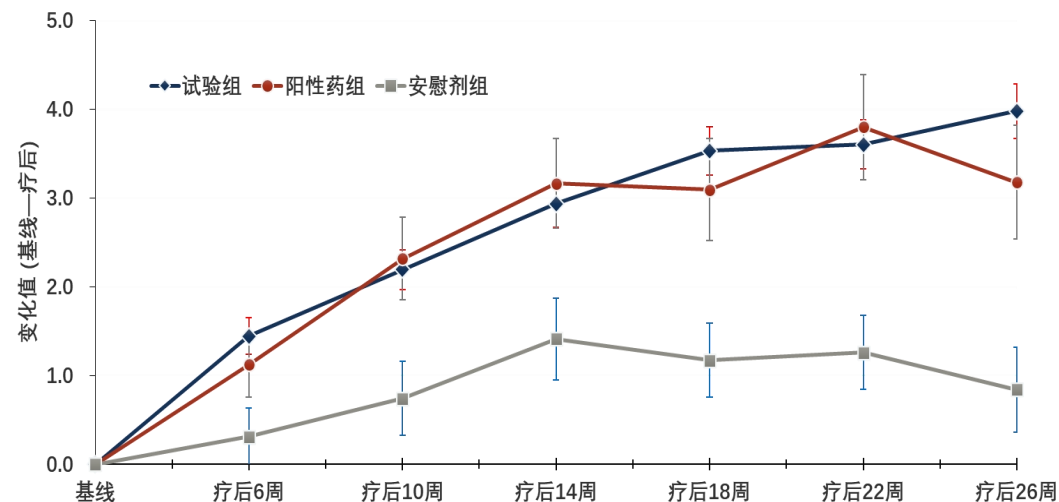
双盲期 (治疗6个月)				延长期	
AD相关评估量表		试验组较安慰剂改善	P值	较基线	
主要疗效指标	ADAS-Cog	认知功能	3.35	< 0.0001	3.55分
次要疗效指标	CIBIC-plus	总体变化	-0.36	= 0.002	
	ADCS-ADL	日常生活功能	-2.23	= 0.015	

■ 按MMRM统计口径：本品ADAS-Cog总分相对基线变化值，两组（试验组-安慰剂组）LS 均值差及95%CI为3.05 (2.04, 4.06) 分。

二、多项敏感性分析证明试验组优效成立，结果稳健

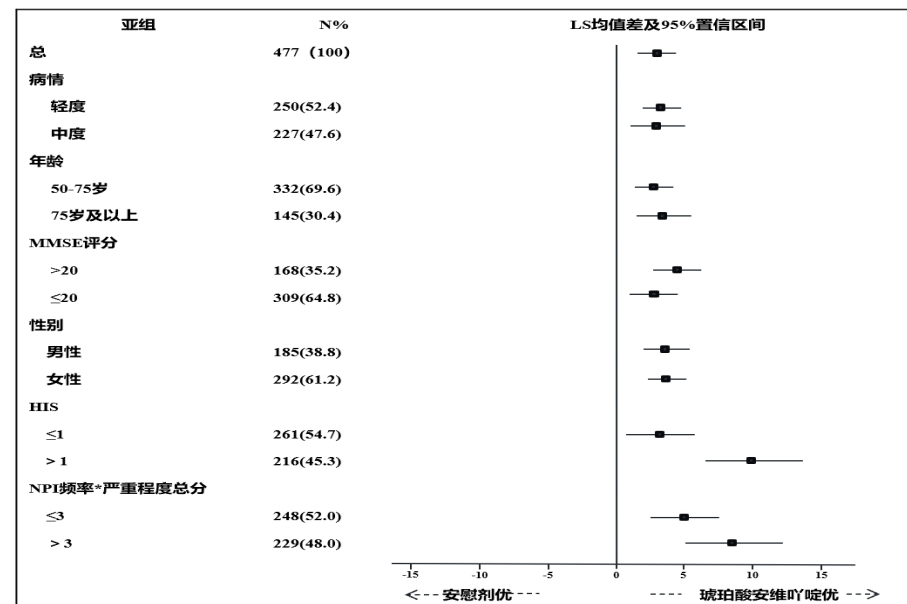
统计方法	效应估计值	95%CI	P值
重复测量混合效应模型-FAS	3.05	2.07, 4.05	<0.0001
协方差分析-FAS	3.35	1.99, 4.71	<0.001
敏感性分析-1 (缺失数据均值替代)	3.34	1.86,4.82	<0.001
敏感性分析-2 (MCMC多重数据缺失填补)	2.9	1.56,4.24	<0.001

总结：采用两个数据集、四种统计方法、五种缺失数据填补方法进行统计分析，各统计分析方法以及缺失数据填补方法均显示本品ADAS-Cog改善值优于安慰剂，且这种优势不受疾病严重程度、年龄、不同MMSE评分、性别、基线HIS总分、基线NPI症状频率乘以严重程度评分的影响。结论具有稳健性。



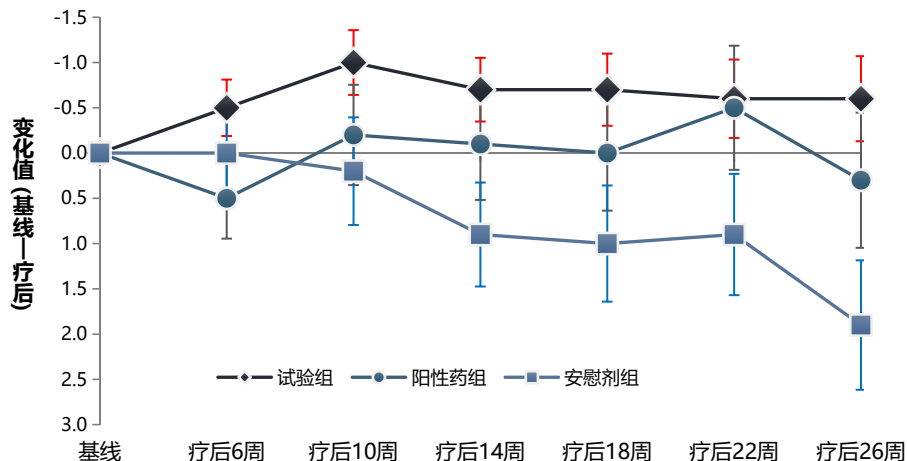
图：III期临床试验双盲期主要疗效指标ADAS-Cog三组比较

三、本品III期亚组分析显示与主分析结论一致



本品次要指标CIBIC-Plus和ADCS-ADL较安慰剂均显著改善

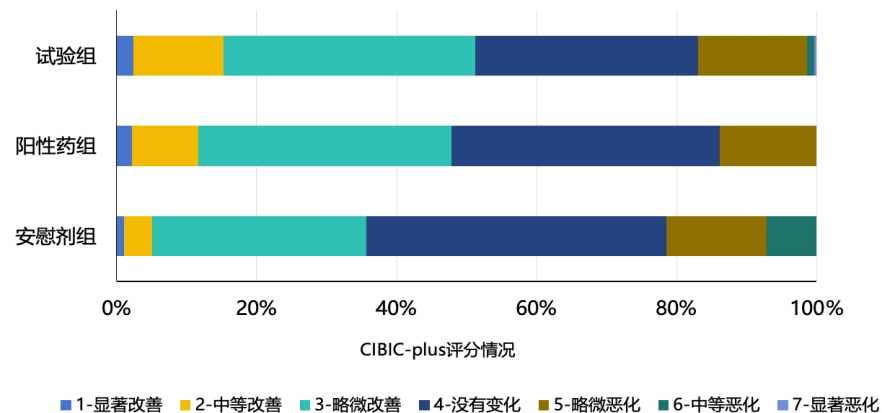
四、III期临床试验次要疗效指标ADCS-ADL三组比较



图：III期临床试验双盲期次要疗效指标 ADCS-ADL 三组比较

✓ 本品与安慰剂组比较，ADCS-ADL组间差改善-2.23分，具有统计学意义

五、III期临床试验次要疗效指标CIBIC-Plus三组比较



✓ 本品与安慰剂组比较，CIBIC-Plus组间差改善-0.36分，具有统计学意义
 ✓ 显著、中等和略微改善比率均高于安慰剂组

六、延长期ADAS-Cog改善情况：

- ✓ 本品III期54周延长期结果显示，ADAS-Cog较基线持续改善3.55分，表明在AD这一进行性恶化疾病中，本品可延缓认知功能的长期下降，具有临床价值。
- ✓ 延长期受试者为26周双盲期ADAS-Cog改善≥2分且自愿继续用药者，继续接受本品治疗至54周。

胆碱酯酶抑制剂是目前国内外权威指南一致推荐用于轻中度阿尔茨海默病对症治疗的一线标准用药
 本品获批后将极大可能的被相关指南共识推荐

年份	指南/共识名称	国家/地区	推荐意见	推荐等级
2025	阿尔茨海默病药物治疗指南	中国	推荐用于明确诊断的AD患者明确指出ChEI存在量效关系，中重度AD患者可选用高剂量ChEI作为治疗药物	A级证据，I类推荐
2025	老年认知功能障碍慢病管理指南	中国	对轻中度AD患者的认知改善疗效明确，可延缓病程进展，重度AD患者使用仍有认知获益	A级证据，I类推荐
2025	阿尔茨海默病源性认知障碍早期诊疗专家共识	中国	适用于轻度至中度AD患者，此类患者大脑中的乙酰胆碱水平降低导致认知功能受损，这些药物可抑制胆碱酯酶活性，提高乙酰胆碱水平，从而改善认知功能	A级证据，I类推荐
2023	阿尔茨海默病中西医结合诊疗指南	中国	对于轻中度AD痴呆期患者，临床医生在与患者或家属充分讨论可能的获益和风险后，应首先提供胆碱酯酶抑制剂治疗	A级证据，I类推荐

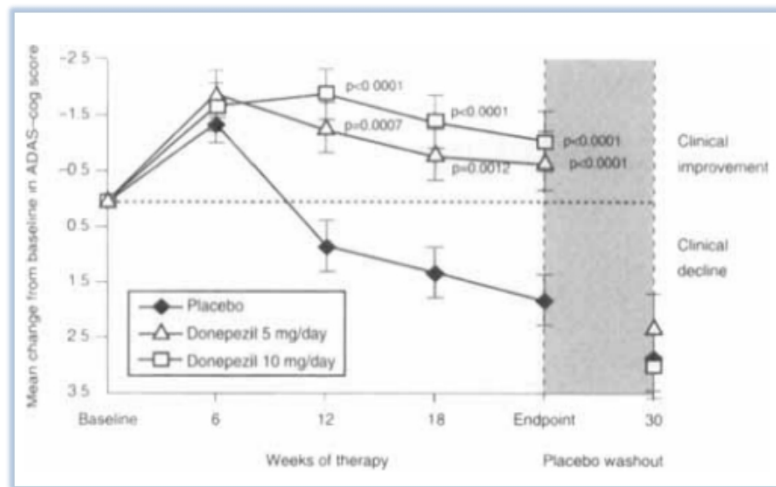
本品ADAS-Cog改善值横向和纵向维度比较

- ✓ 本品III期双盲期较安慰剂改善3.35分的幅度，高于同类ChEI文献报道水平
- ✓ 本品III期双盲期较基线改善4.06分，阳性药较基线改善3.28分。本品改善幅度在数值上优于阳性药（4.06 vs 3.28），表明可带来更优的认知获益趋势

表：本品 III期临床试验ADAS-Cog改善值和目录内ChEI药品RCT研究中改善值

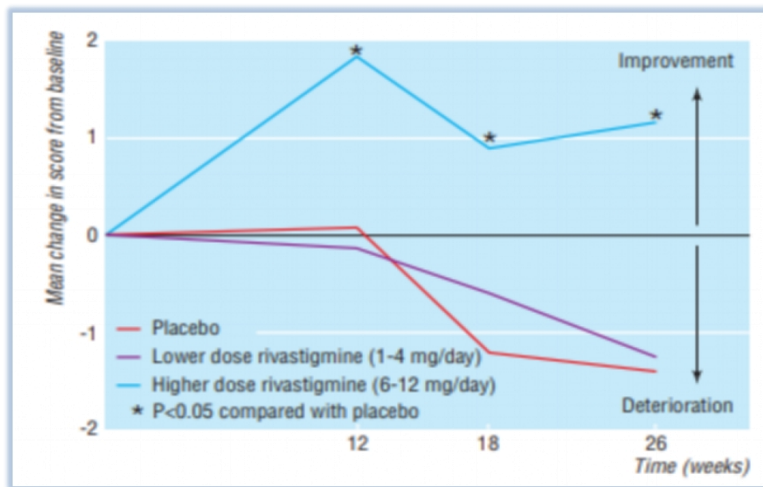
类别	琥珀酸安维吡啶	多奈哌齐	卡巴拉汀	加兰他敏
日服用量	12mg	5mg 10mg	1~4mg 6~21mg	24mg 32mg
治疗周期	26周	24周	26周	6个月
较安慰剂改善	12mg: 3.35	5mg: 2.49 10mg: 2.88	1~4mg: 0.17 6~21mg: 2.58	24mg: 2.90 32mg: 3.10

本品26周疗ADAS-Cog修正均数较安慰剂组改善3.35分，优于多奈哌齐24周、卡巴拉汀26周、加兰他敏6个月的评估值变化。



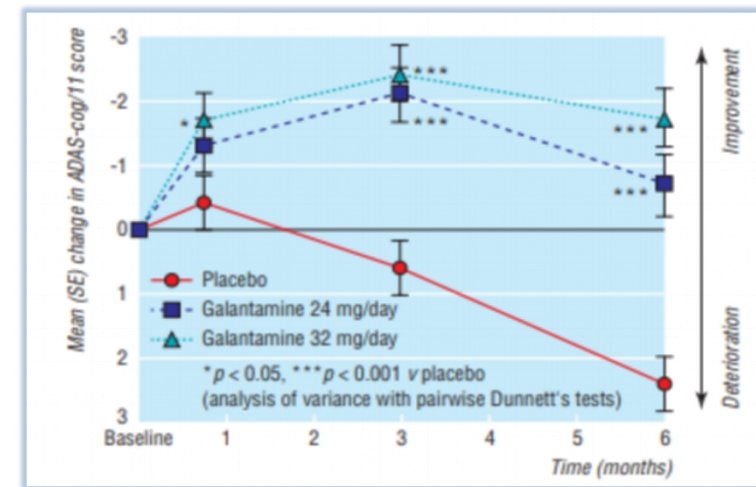
多奈哌齐ADAS-Cog

Rogers SL. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology. 1998.



卡巴拉汀ADAS-Cog

Rösler M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ. 1999.



加兰他敏ADAS-Cog

Wilcock GK. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. BMJ. 2000.

化药1类创新药 | 全球首个八氢吡啶骨架双靶点ChEI | 化合物专利保护 (中国+国际PCT授权)

化药1类

现行注册分类标准

化合物专利

中国+国际PCT授权

重大新药创制

"十三五"科技重大专项

化学结构与靶点创新

✓ 结构创新

本品以氨基吡啶为母核，完全氢化吡啶环合成八氢氨基吡啶新骨架，消除平面芳香性，从结构层面根除DNA嵌入风险，保留核心药效基团。

✓ 靶点创新

首个八氢氨基吡啶骨架双胆碱酯酶抑制剂，对AChE和BuChE均具较强抑制能力。

✓ 病理生理学基础

AD病程中BuChE代偿性升高，双靶点覆盖较单纯AChE抑制疗效窗口更宽。

✓ 与目录内ChEI的靶点对比：

通用名	靶点分类
琥珀酸安维吡啶片	AChE+BuChE双重抑制
多奈哌齐	选择性AChE抑制
卡巴拉汀	AChE+BuChE(共价结合)
加兰他敏	AChE+烟碱受体

创新带来的临床获益

精准覆盖现有药物疗效不足与耐受性差痛点，属于主流疗法框架内的迭代优化升级

疗效优势：本品III期主要疗效指标ADAS-Cog较安慰剂改善3.35分(P<0.001)

次要指标 CIBIC-Plus(P=0.002)、ADCS-ADL(P<0.05)均显著改善

改善≥3分比例63.7% (阳性药54.35%)；54周延长期疗效持续

安全优势：III期ADR 29.13%，常见ADR类型一致但发生率更低；

胃肠道、心脏和肝脏ADR发生率低，均为轻度，未发现验证肝损伤

与常用药美金刚及瑞舒伐他汀联用无显著相互作用，共病患者可安心联用

本品耐受性更优，提高患者长期使用的依从性

药代优势

✓ 药代动力学特点

- 吸收迅速，血药浓度达峰时间为0.7~1.2小时，食物对吸收无显著影响
- 代谢迅速，消除半衰期约为2~3小时，多剂量第7天达稳态，无明显蓄积
- 主要经CYP1A2代谢，并经尿液排泄
- 老年人与成年人药代动力学参数无明显差异，无需调整用药剂量

专利保护

2003年化合物专利(中国)→晶型2019、2020年(中国)→2022年日本→2023年欧洲→2024年美国

本品为20年来首个全新ChEI分子，为迭代优化药物

弥补目录内同类药品疗效与耐受性不足，不新增治疗赛道，不扩大覆盖范围，医保基金影响可控

一、所治疗疾病对公共健康的影响

- AD是老年人失智失能死亡主因，占痴呆60%~70%，死因升至第5位。我国约1700万患者，年照护支出超万亿元，老龄化下负担持续攀升。
- 本品为20年来首个全新ChEI分子，可延缓认知下降、延长自理时间、减轻照护负担、降低医保及长护支出，助力健康中国2030目标。

二、符合“保基本”原则

- 我国AD患者持续增长，目录内ChEI均上市超20年且存在疗效和安全局限，纳入本品可保障基本用药需求。
- 本品与目录内ChEI适应症一致，属存量迭代药物，不新增赛道、不扩大覆盖，基金增量可控。人群明确，诊断清晰，无滥用风险。
- 延缓认知及改善生活能力可降低长期照护支出，全病程费用合理可控，符合保基本原则。

三、弥补目录短板

- 目录内ChEI存在疗效天花板和耐受性双重局限，部分患者因疗效不佳或无法耐受而无更优替代，需长期用药患者空白更突出。DMT仅适用Aβ阳性早期，大部分AD无法覆盖。
- 本品为双靶点ChEI，在标准治疗框架下实现疗效与耐受性改善，为不能充分获益者提供迭代选择，弥补目录内缺乏更优替代的空白，满足临床分层治疗需求。

四、临床管理难度

- 适应症明确（轻中度AD），用法清晰（2周滴定期后4mg tid固定维持），剂量调整空间有限，超适应症用药风险极低。
- 本品为胆碱酯酶抑制剂，无精神兴奋或成瘾效应，无临床滥用风险。
- AD诊断有国际和国家标准，经办审核有据可查。
- 属ChEI类标准治疗，临床路径成熟，管理难度低。

创新性

- 全新分子:** 全球首个八氢氨吡啶骨架双ChEI, 与目录内ChEI有本质差异, 属化药1类创新药
- 双靶机制:** 同时抑制AChE和BuChE, 覆盖更广泛胆碱能代谢路径, 为20年来首个新化学结构的ChEI类药物
- 国家背书:** 列入"十三五重大新药创制"科技重大专项, 获国家创新政策与资金双重支持
- 自主知识产权:** 化合物专利中国2003年授权, 晶型专利国际PCT覆盖美欧日主要市场, 保护完整有效

有效性

- III期优效:** 主要指标ADAS-Cog改善3.35分($P < 0.001$), 起效迅速(10周即改善), 26周疗效明显
- 长期获益:** 54周延长期ADAS-Cog持续改善3.55分, 长期治疗认知获益可持续维持
- 全面改善:** 次要指标CIBIC-Plus整体改善和ADCS-ADL延缓功能均显著改善; NPI有改善趋势。
- 获益明确:** 63.7%患者ADAS-Cog改善 ≥ 3 分; 与目录内ChEI现有数据相比改善更为显著, 弥补疗效天花板

公平性

- 弥补目录空白:** 目录内ChEI均上市超20年, 期间无全新分子进入, 存在疗效上限和耐受性瓶颈
- 存量替代定位:** 作为ChEI类迭代药物, 不新增赛道、不扩大覆盖, 基金影响可控
- 公共健康重大:** 我国60岁以上AD约1700万, 年照护支出超万亿元, 延缓认知下降可减轻社会和医保负担
- 临床管理便利:** 适应症明确、诊断清晰、适用面广、无滥用风险

安全性

- III期安全性优:** 总ADR 29.13%, 与安慰剂31.67%相当, 低于目录内同类。因ADR脱落仅1.40%, 长期依从性好
- 总体胃肠安全:** 胃肠ADR偶见(1556例), 发生率在目录内ChEI中最低。
- 总体心脏更佳:** 心脏ADR 5.01%(1556例), 基本均为轻度
 $\Delta QTcF < 10ms$, 无临床QT风险
- 总体肝脏可靠:** 肝脏ADR 3.53%(1556例), ALT $\geq 3 \times ULN$ 仅1.5%, 无严重肝损伤

琥珀酸安维吡啶片 (毫安通®)

全球首个八氢氨吡啶骨架双胆碱酯酶抑制剂 · 20年来首个全新ChEI分子 · 疗效确切安全可控 · 填补目录空白基金影响可控