

• 新冠肺炎防治专栏 •

新型冠状病毒感染的药物治疗：同情用药及其思考

刘昌孝^{1,2,3}

1. 天津药物研究院 药物评价研究中心, 天津 300462

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

3. 天津滨海食品与药品监管科学研究中心, 天津 300462

摘要：在新型冠状病毒疫情爆发之际，应运而生的“新药”临床试验是一特点；为满足用药需求，对某些患者采用“同情用药”也是一可能的途经。介绍美国、欧盟和世界卫生组织的“同情用药”发展历程和原则。回顾我国的“同情用药”的发展变迁和我国食品药品监督管理局的“同情用药”原则。疫情爆发以来的治疗药物需求在增长，也给商家带来发展的机遇和挑战，带来了临床研究的“热潮”，因此，必须维护新药和新适应症临床试验的科学性是一新课题。在复杂情况下，严谨科学的卫生统计学与流行病学有关的研究，在国家新药临床研究规范（GCP）大原则下，需要牢固树立科学、规范、有序地开展新型冠状病毒肺炎治疗药物临床试验的原则，才能做到战胜“疫情”与“创新”两不误。在疫情急救医疗的非常时期，开展以循证医学研究新药试验项目需要创新、需要科学、需要严谨。只有“戒除浮躁，守正创新”，我国新药临床研究走向世界才有希望。

关键词：新型冠状病毒感染；新型冠状病毒肺炎；药物治疗；同情用药；临床试验

中图分类号：R974

文献标志码：A

文章编号：1674-5515(2020)03-0393-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.001

Drug-therapy for novel coronavirus infection: compassionate use and its implications

LIU Chang-Xiao^{1,2,3}

1. Drug Evaluation and Research Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China,

3. Tianjin Binhai Research Center for Food and Drug Regulatory Science, Tianjin 300462, China

Abstract: During the outbreak of new coronavirus, clinical trials of "new drugs" are characteristic in clinical studies. The use of "compassion use" for some patients is also a possible route to meet the need for therapy. This paper introduces the development process and principles of "compassionate use" in the United States, the European Union, and the world health organization. This paper reviews the development and change of "compassionate use" in China and the principle of "compassionate use" in China's medicinal product administration. Since the outbreak of the epidemic, the demand for therapeutic drugs is growing, and it also brings opportunities and challenges to the development of the business, and brings the "upsurge" of clinical research. Therefore, it is necessary to maintain the scientific nature of clinical trials of new drugs and new indications. In complex situations, rigorous and scientific research on health statistics and epidemiology, it is necessary to firmly establish the principle of scientific, standardized, and orderly clinical trials of new drugs for the therapeutic coronavirus pneumonia diseases, so as to overcome the "epidemic" and "innovation" under the national GCP principle. In the emergency medical treatment of epidemic diseases, the new drug test project based on evidence-based medicine needs innovation, science, and preciseness. Only by "giving up impetuosity and keeping to right innovation", the clinical research of new drugs in China can reach the world.

Key words: novel coronavirus infection; corona virus disease 2019; drug therapy; compassion use; clinical trial

收稿日期：2020-03-07

作者简介：刘昌孝，中国工程院院士，国家药品监督管理局中药监管科学研究中心专家委员会主任。E-mail: liuchangxiao@163.com

新型冠状病毒肺炎(SARS-CoV-2)的药物治疗是新的挑战,可以说目前还没有明确证据支持某一种药物对新型冠状病毒起作用。可能还是综合治疗为主才能应对突如其来的病情的发展,其中中医药在此发挥了重要作用。已有的化学类抗病毒药物和新型药物对新型冠状病毒研发难度大,可能对抗生素治疗肺炎有误区,未来疫苗和抗体药物研发对新型冠状病毒也难达到“远水解近渴”的作用。

各界为寻找能更好抑制冠状病毒的特效药花了很大“功夫”,不但需要筛选对本次新型冠状病毒特异的分子,还需要根据 SARS 病毒、MERS 病毒以及蝙蝠体内的冠状病毒进行后续的优化,再进入开发、临床、上市等复杂过程。即使这样,所得到的药物也不一定完全适应冠状病毒变异后的治疗需要。爆发的冠状病毒疫情对某些患者采用“同情用药”,也可能是一条途径。在此次疫情中,应运而生的“新药”临床试验也是一大特点。

1 美国食品药品监督管理局(FDA)和世界卫生组织(WHO)的“同情用药”发展历程和原则

1.1 美国“同情用药”管理发展历程

美国 FDA 规定的“同情用药”(Compassionate Use),也被称为“扩大使用”(Expanded Access)、“病人使用”(Named-patient Use),指对于患有严重或危及生命疾病的患者,在不能通过现有药品或入选临床试验来得到有效治疗时,可以申请在临床试验之外使用未经上市许可的试验用药物^[1]。

美国的同情用药制度可以追踪到 20 世纪 70 年代,当时开始允许在对包括心血管、病毒性、肿瘤性的严重的、威胁生命的疾病进行治疗时使用试验性药物(Investigational New Drug, IND)。FDA 在 1987 年正式建立治疗性 IND 机制,即允许在无其他合适治疗选择的情况下,允许在试验外的临床中申请使用已经完成了 III 期临床研究,去获得 IND 治疗有效性的证据。1997 年美国的《食品药品管理现代化法》中,对单个患者、中等数量患者、大量患者的“同情用药”都做出了明确规定。根据美国 FDA 官网公布的信息数据,美国药品审评研究中心(CDER)在 2009—2015 年共收到了 7 292 份(年均 1 215 份)药物同情使用申请,申请的获批率约为 99.5%。在 2016 年,美国国会通过《21 世纪治愈法案》(21st Century Cures Act)^[2]中,对“同情用药”作了新的规定,药物研发企业需要在公共网站发布同情用药的实施计划,促进病危或急需治疗的患者

参加同情用药项目。

1.2 美国“同情用药”的原则

FDA 官方网站介绍,“同情用药”的原则是:对于当下处于危及生命的情况或病情严重的患者,如果无其他有效疗法选择(且患者无法注册参与临床试验),可在不参加临床试验的情况下使用尚未获批上市的在研药物。FDA 同时警告说,使用在研药物可能对治疗有效,也可能导致无法预期的严重副作用。因此,“同情用药”目前在美国的使用案例多是针对小规模个案患者,并未用于大规模患者群体。

1.3 WHO 应对疫情需要的“同情用药”

“同情用药”原则也适用于应对传染病疫情的需要,此原则在特殊事件中发挥过作用。WHO 网站介绍,为应对埃博拉疫情,刚果(金)的伦理委员会在 2018 年 6 月就在“同情用药”原则的框架下,批准该国对埃博拉出血热患者使用 5 种在研药物。他们对 66 名患者使用了其中一种在研药物。在管理上,WHO 的指导原则也要求“同情用药”仅适用于临床试验无法立刻展开的情况。

2017 年,欧盟(EA)也发布同情用药指南^[3],不论哪个机构发布的这类指南,均将伦理问题放在重要位置,引起广泛重视^[4]。

FDA “同情性使用”来定义临床试验向“扩大准入”发展,包括未经批准的药物或器械的准入。EA 不是“研究”其产生性能、功效和安全性数据为主要目的。而且美国同情使用医疗产品的提交数量呈上升趋势^[5],见图 1。

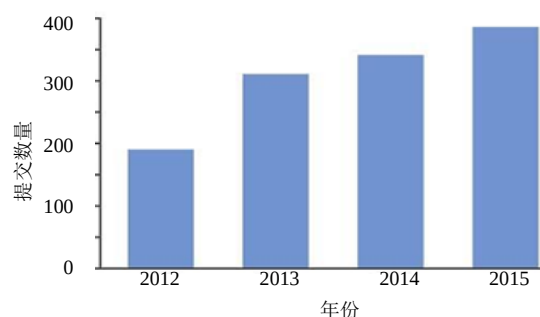


图 1 美国同情使用医疗产品的提交数量

Fig. 1 Number of submissions for compassionate use of medical products in USA

2 我国食品药品监督管理总局(CFDA)的“同情用药”原则规定

2.1 我国的“同情用药”的发展变迁

为确立中国的“同情用药”制度建立,国家食

品药品监督管理局（CFDA）2017年12月20日出台了《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法》（征求意见稿）^[6]。当急需的患者不能通过参加临床试验来获得试验用的新药时，研发企业可以通过向监管部门申请进行“更及时的治疗”。2019年8月新修订的《中华人民共和国药品管理法》^[7]第二十三条规定：“对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药物，经医学观察可能获益，并且符合伦理原则的，经审查、知情同意后可以在开展临床试验的机构内用于其他病情相同的患者。”这一条文标志着同情用药制度在我国正式落地。我国在2019年发布了类似“同情用药”的规定我国规定该准则仅适用于“在开展临床试验的机构内”使用，而并非全国所有医疗机构均可推而广之，相对较为慎重。由于“同情用药”多适用于无法参与临床试验的个案，面对大规模人群，先开展临床随机对照双盲试验是更为稳妥的方法。

2.2 CFDA受理和审查“同情用药”

新《药品管理法》仅提到同情用药需经“审查”，但并未规定由谁审查，如何审查。2019年9月30日公布的《药品注册管理办法》（征求意见稿）^[8]第三十四条重申了新《药品管理法》的规定，同时明确，由伦理委员会进行审查。规定与《同情用药管理办法（征求意见稿）》中关于审查的规定有较大出入，该征求意见稿第五条规定，拓展性临床试验（即同情用药）的注册申请人须向原CFDA药品审评中心提出申请，获批后方可实施。

2.3 明确“同情用药”前提条件

根据征求意见稿，“同情用药”也就是“拓展性同情使用临床试验用药物”，是指在一些情况下，患者不能通过参加临床试验来获得临床试验用药物时，可以允许在开展临床试验的机构内使用尚未得到批准上市的药物给急需的患者。使之成为拓展性同情使用临床试验用药物是临床试验的拓展性临床试验一种形式。

2.4 明确药物的适用范围

可以适用的药物必须是“正在开展临床试验”的药物，这里的“临床试验”应为境内经审批的临床试验。《同情用药管理办法（征求意见稿）》其实已经明确，同情用药实际是临床试验用药的扩展，尽管目前尚无具体的实施审批程序，但后续的实际开展主要还是基于临床试验进行，具体实施主体也应是临床试验的研究者，在这种情况下，如无境内经审批、正在开

展的临床试验，同情用药也将无开展可能。

2.5 明确药物的疾病适用范围

《同情用药管理办法（征求意见稿）》规定，同情用药适用的疾病须属于“危及生命或严重影响患者生活质量需早期干预且无有效治疗手段的疾病”，新《药品管理法》将之限缩为“严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病”。毕竟对未经上市审批的药物直接用于人体涉及患者生命健康的基本人权和医疗伦理方面的风险，新《药品管理法》对适用疾病进行限缩也是可以理解的。

2.6 明确“知情同意”执行主体

同情用药是以未上市药物进行临床治疗，其安全性、有效性的保障均劣于上市药物，因此，患者知情同意比之于上市药物的使用更为关键。适用未上市药物治疗须“经医学观察可能获益”且“符合伦理原则”。但是对于具体衡量标准，新《药品管理法》未作出明确规定。但结合国际上同情用药制度的实践经验，至少应该满足用药对患者造成的风险小于疾病自然发展对患者造成的风险时，才考虑给予同情用药。

2.7 患者“知情同意”

目前就哪些主体负责向患者披露相关信息，取得患者“知情同意”，新《药品管理法》未做规定。考虑到同情用药制度本质上其实是临床试验的扩展，适用同情用药制度进行治疗的患者，身份属性等同于临床试验的受试者，因此同情用药制度项下的披露义务应与临床试验中的披露义务保持一致，由研究者负责，同情用药制度项下不应加重生产研发企业的披露义务。

3 瑞德西韦的同情用药

3.1 瑞德西韦的发展历程并不简单

吉利德公司于2009年筛选出一些列具有抗病毒功能瑞德西韦的结构类似物。按常规，该公司开发此类药物不会晚于2006年，以后围绕病毒进行结构类似物进行研究，发现有一款瑞德西韦结构类似物索磷布韦具有治疗丙肝作用。吉利德公司进一步研究发现瑞德西韦对副粘病毒、肺病毒、冠状病毒（SARS、MERS）以及对抗HIV、埃博拉具有治疗用途研究。至今只见索磷布韦于2014年新药获FDA批准上市，用于丙型肝炎治疗外，再也没有对其他病毒感染治疗获准上市的消息。

3.2 瑞德西韦治疗埃博拉病毒的药物临床试验

吉利德公司开发瑞德西韦治疗埃博拉病毒的药

物临床试验,在随机对照临床试验中,ZMapp ($n=169$,对照组)、抗病毒药物瑞德西韦 ($n=175$)、单克隆抗体组 MAb114 ($n=174$) 和 REGN-EB3 ($n=155$)。在2019年8月的中期分析中,ZMapp组28d死亡率为50%,瑞德西韦组为53%,MAb114组为35%,REGN-EB3组为34%。两个抗体药物 MAb114 和 REGN-EB3 的治疗效果比瑞德西韦好。尽管存在病例数潜在的不平衡,MAb114 和 REGN-EB3 治疗的益处仍然存在。MAb114 和 REGN-EB3 在降低博拉病毒性疾病死亡率方面均优于对照组 ZMapp,也优于瑞德西韦组。到目前该在研药物(IND)除完成了上述治疗埃博拉病毒的 II 期临床试验^[9],至今尚未在全球任何地方获得许可或批准。

3.3 治疗 SARS-CoV-2 的首例:“同情用药”的个案

瑞德西韦是尚未在全球任何地方获批的在研新药(IND)。该药在体外及动物研究中对 SARS 冠状病毒和 MERS 冠状病毒等显示了较好的抑制活性。NEJM 报道美国首例新冠肺炎确诊患者在“同情用

药”原则下使用瑞德西韦后症状明显改善的结果^[10]。这一期间的治疗主要是支持性治疗和患者对症治疗。考虑到临床表现的突然变化和发生医院获得性肺炎的可能性,给予患者万古霉素(负荷剂量 1 750 mg,之后每 8 小时静脉注射 1 g)和头孢吡肟(每 8 小时静脉注射一次)治疗。临床医师将一种试验性抗病毒药进行了特许用药(同情用药)。住院第 7 天晚上,该患者接受了瑞德西韦于研发阶段的新型核苷酸类似物前体药物静脉输注给药,未发生相关不良事件。从此报告可以看出,即使是药物的个案报告,严格按“同情用药”的要求进行治疗,所得结果也会给出正式的临床研究,提供有价值信息,才能具有参考价值。

(1) 有详细患者体征记录:收治入院后,患者出现了持续性干咳,以及恶心和呕吐 2 d;患者自诉无呼吸困难和胸痛,且生命体征都在正常范围内。住院第 2~5 天,除出现间歇性发热伴心动过速之外,患者生命体征基本平稳,见图 2。

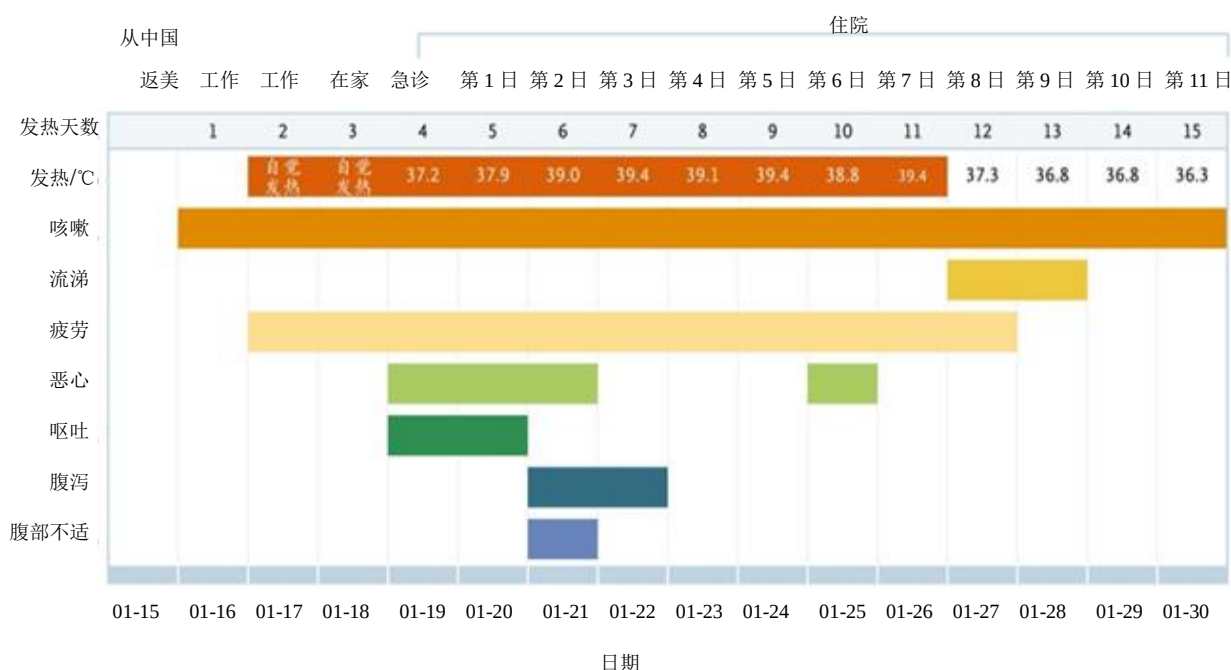


图2 按照患者发病及住院日期列出的症状和最高体温

Fig. 2 Symptoms and maximum body temperature listed by patient onset and date of admission

(2) 有详细的患者实验被检测数据:由于患者处于隔离条件下治疗,必须采用床旁设备进行样本检测,因此患者住院第3天才开始进行全血细胞计数及血清化学检测。患者住院第3天和第5天(发病第7天和第9天)所测定结果见表1。

实验室结果显示各种离子(K、Na、Ca、Cl)、总蛋白(TP)、白蛋白(AB、血中尿素氮(BUN)、二氧化碳(CO₂)、肌酸酐(Creat)、静脉乳酸酐(VL)、总胆红素(TB)和血糖(Glycose)无明显变化,血细胞检查(RC、ANC、ALC)无明显变化,白细

表1 临床实验室结果

Table 1 Clinical laboratory results

检测项目	参考值	第5日	第7日	第9日	第11日	第13日	第14日
WC	3 800~11 000	—	3 120	3 300	5 400	56 500	6 500
RC	4 200 000	—	4 870 000	5 150 000	5 010 000	4 650 000	5 010 000
ANC	1 900~7 400	—	1 750	1 700	3 700	3 800	3 200
ALC	1 000~1 900	—	1 070	1 400	1 400	1 400	2 100
PC	150 000	—	122 000	132 000	151 000	150 000	239 000
HG	13.2~17.0	12.2	14.2	14.8	14.8	13.5	14.5
Na	136~145	134	136	138	138	135	138
K	3.5~5.1	3.3	3.5	3.4	3.4	4.1	3.9
Cl	98~107	99	101	105	108	100	105
CO ₂	20~31	—	26	24	25	23	36
N	5~18	—	9	9	7	12	9
Glucose	65~140	104	103	120	96	148	104
FG	150~450	—	477	—	—	—	—
BUN	9~23	15	10	13	13	22	18
Creat	0.7~1.3	—	1.08	1.06	0.88	1.08	0.84
TP	5.7~8.2	—	6.9	7.1	6.8	6.9	8.3
TB	0.3~1.2	—	1.0	1.1	1.5	0.8	1.0
Procl	<0.05	—	—	<0.05	<0.05	—	—
AST	<23	—	37	77	85	129	89
ALT	10~49	—	68*	105*	119*	219*	203*
AP	48~116	—	50	65	88	137*	165*
LDH	120~246	—	258*	465*	—	—	388*
PT	12.2~14.8	—	11.9	11.9	—	—	12.7
INR	0.9~1.1	—	0.9	0.9	—	—	1.0
CK	62~325	—	352*	332*	—	—	—
VL	0.2~2.0	—	1.1	1.1	—	—	—

胞(WC)减少、轻度血小板(PL)减少,肝功能两项(AST、ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)水平出现升高。笔者认为患者肝功能变化与药物还是与感染所致肝损伤有关还需分析。

(3) 胸片检查:临床给出患者住院第3日的胸片检查显示没有肺部浸润或其他异常。然而,住院第5日的第2次胸片检查显示左下肺叶有肺炎迹象。证明影像学检查结果与患者住院第5日开始出现的呼吸症状改变相吻合。

(4) 病毒的样本检测:患者发病第4日采集的初始呼吸道样本(鼻咽拭子和口咽拭子)检测结果呈SARS-CoV-2阳性(表2)发病第4日的循环阈值(Ct)低(鼻咽样本为18~20,口咽样本为21~

22),因此提示尽管患者的初始症状轻,但这些样本中的病毒载量高。发病第7日采集的2份上呼吸道样本仍呈SARS-CoV-2阳性,并且鼻咽拭子样本的病毒载量仍然高(Ct值,23~24)。发病第7日采集的粪便样本也呈SARS-CoV-2阳性(Ct值,36~38)。发病第11日和第12日采集的鼻咽和口咽样本显示出病毒载量下降趋势。SARS-CoV-2的实时反转录聚合酶链反应检测结果见表2。发病第12日采集的口咽样本呈SARS-CoV-2阴性。

研究者认为对病毒感染临床谱的了解非常有限,需要注意的是这些病例是在其肺炎诊断的基础上确定的。此份病例报告突显出临床医师面对因急性病症状而就诊的患者时,询问清楚近期旅行史或

表 2 SARS-CoV-2 的实时反转录聚合酶链反应检测结果

Table 2 Real-time reverse transcription polymerase chain reaction test results of SARS-CoV-2

检查项目	第 4 日	第 7 日	第 11 日	第 12 日
鼻咽拭子样	+(Ct 18~20)	+(Ct 23~24)	+(Ct 33~34)	+(Ct 37~40)
口咽拭子样	+(Ct 21~22)	+(Ct 32~33)	+(Ct 36~40)	—
血清样	—	—	不确定	不确定
尿样	NT	—	NT	NT
便样	NT	+(Ct 36~38)	NT	NT

NT: 未检出

NT: not detected

与其他患者接触史的重要意义,这样才能确保正确的传播。这一个案报告也突显出医生需要确定与病毒感染相关的临床疾病的全疾病谱、自然史、发病机制,以及病毒的持续时间,有利于指导临床治疗和公共卫生决策。

3.4 新型冠状病毒疫情带来的发展机遇

2020 年 1 月 30 日, NEJM 杂志以简报形式发布了首例应用瑞德西韦以“同情用药”治疗的结果。尽管在治疗后患者病情获得快速好转,但是依然需要进行随机对照临床研究去确证该药和其他药物治疗病毒感染进行有效性和安全性^[10]。Science 近日报道瑞德西韦与抗 HIV 药物应用联合用于新型冠状病毒治疗的可能性^[11]。

这次的武汉新型冠状病毒发展的机遇,与国内几家研发合作瑞德西韦再开发的机会。吉利德公司发表申明寻求合作^[12],公司与中国的合作单位进行的积极沟通,讨论使用瑞德西韦进行治疗的可能性和与监管机构合作在内的后续计划也在进行中。目前在科技部、国家卫健委、CFDA 等多部门支持下,瑞德西韦已完成临床试验的注册审批工作,临床试验也在落实和开展之中。

4 必须维护新药和新适应症临床试验的科学性

全国上下奋战疫情,急需药物给商家带来了发展机遇和挑战,也同时带来了临床研究的“热潮”。由于抗病毒疗法的针对性极强,任何“可能有效”的疗法必须严格试验设计、疗效评价标准、开盲数据统计分析、风险评估依据、基本的医学理论依据等方面做好准备,才能开展临床试验。截止 2020 年 2 月 27 日,在疫情爆发的两个月内,已经有 240 多个临床研究被注册于中国临床试验注册中心(ChiCTR),急患者所急获得史无前例的发展。

在这些项目中,有 163 项为药物和相关产品的

识别和迅速隔离可能有感染风险的患者,减少疾病干预性临床研究,注册的这 163 项中,相当多研究是“老药新用”的重复研究。如以氯喹及其衍生物的研究竟有 15 项。洛匹那韦/利托那韦的研究有 14 项。并且含有联用药物的试验。研发机构踊跃参与也体现了动员该条战线,参与这场人民战“疫情”的情怀。

4.1 ChiCTR 的注册平台

ChiCTR 注册平台的程序和内容完全符合 WHO 国际临床试验注册平台(WHO ICTRP)和国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)的标准。ChiCTR 接受在中国和全世界实施的临床试验注册,将临床试验的设计方案及一些必要的研究信息向公众透明;将注册试验信息提交世界卫生组织国际临床试验注册平台供全球共享。“随着临床研究逐步走向规范化、透明化、国际化和共享化,临床研究注册的重要性和必要性日益显现。……保证涉及卫生保健决策的所有人员……这将提高研究透明度,并最终加强科学证据基础的有效性和价值。所有干预性试验的注册均被视为一种科学、伦理和道德责任”。因此,研发机构在其网站注册的项目必须满足其设计方案、必要的研究信息向公众和透明。经得起同行专家的评议^[13]。

4.2 分析研究的精心设计很重要

发现部分研究对重症患者治疗安全性、有效性评价的临床研究中竟然没有纳入全因死亡率作为测量指标,无论后期进行怎样的统计学分析都无法补救。设计并通过了有缺陷的临床研究机构和研究负责人,看不出真的有能力严格开展临床研究和获得严格研究的结果的可能性。其中部分使用的药品并非国家批准药物,如果这些药物得到临床“试验证实”证实成了神药,无疑将会留下审批“尾巴”。

4.3 医学伦理是临床试验的基本原则

按照药物临床试验的伦理学原则、法规原则和科学原则开展药物临床试验,必须符合伦理学原则、法规原则和科学原则。三大原则缺一不可。其中伦理学原则要求受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。在法规原则上也首先受试者的权益,医学伦理原则的赫尔森基宣言一直在完善^[14],当药物临床试验的科学性、法规性与伦理性发生矛盾时,应把伦理问题摆在首位。

医学伦理中最重要的基本原则之一是保护患者权益的不伤害原则。如果试验前药物安全性在没有前期实验得到证实,此类研究的风险存在不具备临床的基本条件。面对如此高的医学伦理壁垒,就很难证实这些患者在研究前是否都进行了完全知情同意,是否真正了解研究的基础和背景。这样的研究不仅无效,还挤占了大量本有希望的临床研究可获得的资源。疫情过后,得到的结果也许留下难得处理的临床试验的糊涂账。

4.4 新药临床试验不同于一般临床治疗用药

新药临床试验不同于一般临床治疗用药,对疫情紧急试验尚无严格规范。新药临床研究规范(GCP)明确规定:(1)研究者必须详细阅读和了解试验方案的内容,签订临床试验方案并严格按照方案;(2)研究者应及时向伦理委员会递交临床试验方案请求批准;(3)研究者应了解并熟悉试验用药的性质、作用、疗效及安全性,应掌握临床试验进行期间发现的有关的新信息;(4)研究者必须在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行临床试验,以确保受试者的安全,结果正确可靠;(5)研究者应获得所在医院或主管单位的同意,保证负责和完成临床试验;(6)研究者应向受试者说明经伦理委员会同意并取得知情同意书;(7)研究者保障受试者的安全;(8)研究者应保证将数据准确和完整;(9)研究者应接受申办者和药品监督管理部门的监查、稽查、视察,确保临床试验的质量;(10)研究者应与申办者商定有关临床试验的费用并在合同中记载。总之,研究者更需要在实践中学习,提倡自律、严谨科学地设计临床试验、避免严重失误和主导者利益冲突。国家除了制定了“药物临床试验的一般考虑指导原则”和药物临床试验质量管理规范外^[15-16],根据药物治疗用途的差异还发布过不同药物的临床试验管理规范指导原则。笔者经历过我国新药规范研发的最早规范制定工作,

参与我国药物非临床研究质量管理规范(GLP)和GCP的一些起草制定和修改工作,也参与过我国第一批新药临床基地(如北京协和医院、北京医院、解放军总医院和东北一些医院)考核验收工作,深深体会新药临床工作者责任重大。

4.5 戒除浮躁,守正创新,我国新药临床研究走向世界才有希望

在疫情急救医学的非常时期,开展以循证医学研究新药试验项目需要创新、需要科学、需要严谨。按正式双盲对照试验要求不同于个案患者的“同情用药”,特别重视:一是需要招募一定数量的患者;二是由于新冠病毒感染是一种自限性疾病,病例选择很难保证可比性;三是还要开展其他大量检查和实验以开展伴随研究,患者的病情发展难把握;四是以安慰剂给予危重患者,并保证权益和安全符合合理伦理要求的问题。

严谨科学的卫生统计学与流行病学有关的研究在任务艰巨,条件复杂情况下,也很难执行《关于科学、规范、有序地开展 SARS-CoV-2 相关临床试验的建议》^[17],非常同意参与讨论的专家呼吁 6 条建议:(1)研究者需要自律,严谨科学地设计临床试验,避免利益冲突;(2)临床试验必须经过研发单位正常的伦理审查;(3)临床试验设计必须坚持随机、对照、重复的基本原则;(4)在临床试验没有结束时,课题组不应该发布未经审核的研究结果;(5)更需要国家与地方行政部门加强管理,应该科学、规范、有序地组织此类研究实地现场检查、督导与调研;(6)治疗 SARS-CoV-2 药物的疗效应该由权威部门发布,公布有关研究的设计和相关数据,接受科学界与公众监督。

2020 年 2 月 24 日,国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组印发《关于规范医疗机构开展 SARS-CoV-2 药物治疗临床研究的通知》(简称《通知》)^[18],专门针对研究者发起的临床试验提出了要求。这个《通知》的发布使得由研究者发起的临床试验的门槛变高。新的申请行政审批流程和条件,以及临床实施的要求和结果都不能低于“经药品监管部门批准的新冠肺炎适应症的药物临床试验”的要求,即必须满足一些基本要求。如果一种药物在体外试验中在细胞层面产生抑制新冠病毒的活性,或在感染的动物中证明试验治疗有效,同时已经批准上市的药物就可以有充足理由上临床试验。用上市药物作对照主要是它的安全性有一定的

保障, 有大量的临床数据可以参考, 包括药物服用剂量、时长、副作用都有一定依据。否则必须按创新药物的临床试验, 按 I、II、III 期试验要求的步骤开展。

2015 年的“722 风暴”, 当时由于新药报批的临床研究资料的可信性问题, 80%以上新药申请被撤销, 对世界、对社会、对产业造成无可挽回的诚信缺失和经济损失。这个《通知》要求研究者需要自律、严谨科学地设计临床试验、避免利益冲突。为患者康复着想使医学专业人员更应该沉着冷静, 严谨自律践行循证的理由, 因此越是在困难的时候越是要坚守临床试验的底线。

参考文献

- [1] US Food and Drug Administration. Expanded access (compassionate use) [EB/OL]. (2017-07-04) <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ExpandedAccessCompassionateUse>.
- [2] U.S. Department of Health & Human Services 21st Century Cures Act [OL]. <http://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/about/21-century-cures-act/index.html>.
- [3] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. (2017-07-04) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf. Accessed 04 July 2017.
- [4] Borysowski J, Ehni H, Górski A. Ethics review in compassionate use [J]. *BMC Med*, 2017, 15: 136.
- [5] Gail A. Van Norman G A. Expanded patient access to investigational new devices review of emergency and nonemergency expanded use, custom, and 3D-printed devices [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(4): 533-544.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 拓展性同情使用临床试验用药物管理办法》(征求意见稿) [S]. 2017.
- [7] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 [S]. 2019.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法(征求意见稿) [S]. 2019.
- [9] Mulangu S, Dodd L E, Davey Jr R T, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics [J]. *NEJM*, 2019, doi:10.1056/NEJMoa1910993.
- [10] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Eng J Med*, 2020, doi:10.1056/NEJMoa2001191.
- [11] Jon C. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus? [J]. *Science*, 2020, doi:10.1126/science.abb0659.
- [12] Parsey M. Gilead Sciences Statement on the Comproy's ongoing response to the 2019 novel coronavirus [OL]. <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus?from=groupmessage&isappinstalled=0&scene=2&clicktime=1580517424&enterid=1580517424>.
- [13] Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR [OL]. <http://www.chictr.org.cn/about.aspx>.
- [14] World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191-2194.
- [15] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验的一般考虑指导原则 [S]. 2017.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范 [S]. 2003.
- [17] 姜庆五, 郝元涛, 唐金陵, 等. 关于科学、规范、有序地开展新型冠状病毒肺炎相关临床试验的建议 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(3): 301-302.
- [18] 国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组. 关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知 [EB/OL]. (2020-02-24) http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/26/content_5483429.htm.