·综 述·

突发公共卫生事件的特殊临床用药管理

孙萍萍[1]，黄凯文[2]，吴久鸿[3]，黎曙霞[4*]

（1. 中山大学附属第一医院药物临床试验机构，广东广州 510080；2. 南方医科大学顺德医院药物临床试验机构，广东佛山 528427；3. 北京卫生经济学会药物经济学专业委员会，北京 100101；4. 中山大学附属第一医院药学部，广东广州 510080）

摘要：将潜在、有效的药物向临床一线及时推放和广泛使用以及合理应用特殊药物，是突发公共卫生事件中特殊临床用药管理的难点。该文全面梳理了中国针对突发公共卫生事件中，已上市药物超说明书应用管理和未上市药物加速审批应用于临床的相关政策与法规，为突发公共卫生事件中相关特殊药物临床应用管理提供参考，并为应对突发公共卫生事件之药物的战略性研制提供思路与方法。

关键词：突发公共卫生事件；新型冠状病毒肺炎；超说明书用药；优先审评；附条件批准；同情用药

中图分类号：R954；R129 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）08-986-07

DOI：10.13683/j.wph.2022.08.005

Management of special clinical drugs on public health emergencies

SUN Pingping[1], HUANG Kaiwen[2], WU Jiuhong[3], LI Shuxia[4*]

（*1. Good Cinical Practice Office, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzou 510080, Guangdong Province, China;*

2. Good Cinical Practice Office, Sunde Hospital of Southern Medical University, Foshan 528427, Guangdong Province, China;

3. Pharmacoeconomic Committee of Beijing Health Economics Association, Beijing 100101, China;

4. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzou 510080, Guangdong Province, China）

Abstract: It is a difficult for the management of special clinical drugs in public health emergencies to push potential and effective drugs to the clinical front line in time and use them widely and reasonably. This article comprehensively combs the relevant policies and regulations of China for the application management of off-label application of marketed drugs and the accelerated approval of unlisted drugs in the clinical application in public health emergencies, provides reference for the clinical application management of relevant special drugs in public health emergencies, and provides ideas and methods for the strategic development of drugs in response to public health emergencies.

Key words: public health emergency; corona virus disease 2019（COVID-19）; off-label use; priority review; conditional approval; compassionate use

当突发公共卫生事件导致人民群众的生命与健康受到危害时，紧急救治的难点不仅是药品短缺，更多的情况是无药可用。2019 年底，在武汉突然爆发的新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）是历史上从未有过的一种冠状病毒。疫情爆发之初，国内外均无确切及有效的针对性抗病毒药物治疗。随着越来越多的 COVID-19 感染者出现各种呼吸道症状以及全身机能的恶化甚至死亡，政府机构、医护人员、科研工作者及工业界同仁均在努力寻找解决之道，如目前已上市的药物是否可以超出说明书范围应用到患者身上，应用前需要完

收稿日期：2022-05-17

作者简介：孙萍萍，主管药师，硕士，研究方向：医院药学。

通信作者：黎曙霞，主任药师，博士，研究方向：医院药学。

成哪些“手续”，还有目前正在研发且还未获批上市的药物能否快速获批进入临床应用，以及疫情之下有无绿色通道可加速该类治疗药物的审评等。

围绕以上这些问题，本文全面梳理了我国针对突发公共卫生事件中，已上市药物的超说明书应用管理和未上市药物加速应用于临床的相关政策与法规，为突发公共卫生事件中相关的特殊药物临床应用管理提供参考，并为应对突发公共卫生事件的药物之战略性研制提供思路与方法。

1 已上市药物的超说明书使用与管理

1.1 超说明书用药的一般处理

超说明书用药是指临床实际对药物的用法，未在国家药品监督管理部门批准的药物说明书范围内，包括使用的适应证、用药剂量、用药疗程、给药途径或适应人群等。在突发公共卫生事件中受伤的患者，由于疾病谱涉及多学科且病情多危重复杂，常合并多器官功能损害，导致药物的分布、代谢及治疗效果等与普通患者存在较大差异。在突发公共卫生事件中，使用超说明书用药无法避免。临床医生应在遵循国家、地方政府及医院有关法规前提下，进行超说明书用药。广东省药学会发布的《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》[1] 中指出，超说明书用药应满足以下 5 个条件：①在影响患者生活质量或危及生命的情况下，无合理的可替代药品；②用药目的不是试验研究；③有合理的医学实践证据；④经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准；⑤保护患者的知情权。2021 版的《中华人民共和国医师法》第二十九条规定：医师应当坚持安全有效、经济合理的用药原则，遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药。在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医生取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。当突发公共卫生事件，且临床上有合理的医学实践证据需超说明书用药时，医生应遵循医院相关规定，提出用药申请并提供权威的循证医学依据，经医院相关部门批准后，告知患者并签署超说明书用药知情同意书后使用。

1.2 超说明书用药临床研究

新药从研发到上市一般需要耗时 10 年以上，显然无法及时应对尚无有效治疗手段的突发公共卫生事件。为达到应急需求，可利用已上市的药物开展临床研究，即在现有的药物适应证范围之外拓展新的适应证和开发新的用途，寻找快速、明确且具有潜在治疗作用的药物，争取早日进入临床应用 [2]。

连花清瘟胶囊（Lianhua Qingwen capsules）适用于治疗流行性感冒，属热毒袭肺证。COVID-19 疫情全球爆发后，患者在无针对性药物治疗的情况下，钟南山院士团队牵头组织，并启动了以连花清瘟胶囊为代表的随机对照临床研究 [3]。证实在常规治疗基础上联合连花清瘟胶囊口服 14 d，可显著提高 COVID-19 的发热、乏力及咳嗽等临床症状的改善率，肺部影像学病变明显改善，症状的持续时间缩短，临床治愈率提高，遏制病情恶化的同时药物安全性又高。

1.3 超说明书用药临床研究管理

应对突发公共卫生事件而开展的临床研究，超说明书用药一定需严谨及审慎，以患者利益最大化为至高原则，规范申请流程及实施过程（患者知情同意），避免不必要的医疗风险和患者风险。

2020 年 2 月 24 日国务院应对 COVID-19 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新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》[4]，对于中国突发公共卫生事件中临床研究的管理提出明确要求。临床研究所得的真实、有效且规范的数据结果，也可以用于注册申报。2020 年 4 月 12 日，国家药品监督管理局（national medical products administration，NMPA）批准连花清瘟胶囊增加

COVID-19 为适应证，在说明书的功能主治项中增加了“在 COVID-19 的常规治疗中，可用于轻型、普通型引起的发热、咳嗽及乏力”的内容。

1.4 超说明书的临床试验

若直接以申报新适应证注册为目的，已上市药品需向 NMPA 申请开展临床试验。例如原本用于治疗疟疾的药物磷酸氯喹（chloroquine phosphate），在 COVID-19 疫情爆发时，部分厂家选择向 NMPA 申请开展临床试验，而部分厂家选择直接在医疗机构开展临床研究。

2 中医药

自 COVID-19 疫疫情发生后，在早期缺乏特效药和疫苗的情况下，中医药凭借对瘟疫的扶正祛邪的治疗原则，深入发掘古代经典名方，结合临床实践，形成现代中医药治疗 COVID-19 的诊疗方案。经过在武汉抗疫的临床一线众多院士及专家筛选研究，金花清感颗粒（Jinhua Qinggan granules）、连花清瘟胶囊 / 颗粒、血必净注射液（Xuebijing injection）、清肺排毒汤（Qingfei Paidu decoction）、化湿败毒方（Huashibaidu decoction）及宣肺败毒方（Xuanfeibaidu decoction），这“三药三方”证实治疗 COVID-19 有效，极大地提高了治愈率、降低了病亡率 [5]。

中医药在我国医疗体系中的价值和地位正在改变。2020 年 5 月 20 日至 5 月 22 日，中华人民共和国国家发展和改革委员会颁布《公共卫生防控救治能力建设方案》，根据我国实际国情，探索建立中西医结合的应急工作机制，充分发挥中医药“简、便、验、廉”的优势，改善中医药在疫情防控救治的基础条件，探索将中医药纳入公共卫生应急防控体系中 [6]。

3 医疗机构制剂的跨机构使用

医疗机构制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂。一般情况下，医疗机构的制剂在市场上没有供应，且只能提供给本医疗机构就诊的患者。

在应急情况下，医疗机构可临时扩大医院制剂的生产量，或委托有资质的企业与制剂室加工生产，以满足因患者急剧增多形成的药物需求，缓解市场药物供应不足的困难，医疗机构派出执行医疗救援任务的医疗队，可使用本院制剂临时应用于灾（疫）情救治。发生突发公共卫生事件或临床急需而市场没有供应时，需要调剂使用的，属省级辖区内医疗机构制剂调剂的，必须经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门批准；属 NMPA 规定的特殊制剂以及省、自治区、直辖市之间医疗机构制剂调剂使用的，必须经 NMPA 批准 [7]。

4 未上市药物的临床试验加速审评审批与“同情用药”管理

4.1 加速审评审批通道

为鼓励创新和临床急需药品的加速上市，2020 版《药品注册管理办法》增设了《药品加快上市注册程序》一章，设立了 4 个加快通道：突破性治疗药物程序、优先审评审批程序、特别审批程序以及附条件批准上市程序 [8]。这 4 个通道覆盖了临床试验申请和上市许可申请的全过程，可以在研发申报不同阶段申请多种加快程序。其中与突发公共卫生事件关系密切的是药物特别审批程序和附条件批准上市程序。

4.1.1 药品特别审批程序

药品特别审批程序是指存在突发公共卫生事件发生时以及突发公共卫生事件发生后，为使突发公共卫生事件应急所需防治药品尽快获得批准，对突发公共卫生事件应急处理所需药品进行特别审批的程序和要求。NMPA 负责对突发公共卫生事件应急所需防治药物的临床试验、生产和进口等事项进行审批；省、自治区及直辖市药品监督管理部门受 NMPA 委托，负责突发公共卫生事件应急所需防治药物的现场核查及试制样品的抽样工作 [9]。

突发公共卫生事件应急所需药物及预防用生物

制品未在国内上市销售的，应当按照药品注册管理的有关规定和要求，向 NMPA 提出注册申请。在获准进行药物临床试验后，应当严格按照《药物临床试验通知书》的相关要求开展临床试验，并严格执行《药物临床试验质量管理规范》有关规定。在 2020 年全球抗击 COVID-19 疫情以来，NMPA 按照药品特别审批程序，快速批准了磷酸氯喹、瑞德西韦（remdesivir）及法维拉韦（favipiravir）等多种药品用于 COVID-19 防治的临床试验。

瑞德西韦从 2020 年 2 月 2 日受理申请，至 2020 年 2 月 4 日获批在中国开展治疗 COVID-19 的临床试验，仅用了 3 d 时间，表明了政府部门在应对重大突发公共卫生事件的高效率 [10]。

4.1.2 附条件批准上市

根据 2019 年修订的《中华人民共和国药品管理法》第二十六条“对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准，并在药品注册证书中载明相关事项”。2020 年 11 月 19 日，国家药品审评中心发布《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》。明确附条件批准上市主要适用于已有数据证实 / 显示疗效并能预测其临床价值的治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病 / 公共卫生方面急需的药品。应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗，基于Ⅲ期临床试验期中分析数据，经评估获益大于风险的也可附条件批准上市 [11]。

附条件批准上市的目的是缩短药物临床试验的研发时间，使其尽早应用于无法继续等待的危重疾病或公共卫生方面急需药物的患者。支持附条件批准上市的临床试验数据质量应符合人用药品技术要求国际协调理事会以及国内相关技术指导原则的要求和标准。在获得附条件批准上市后，药品上市许可持有人需按照药品注册证书中所附的特定条件，开展新的或继续正在进行的临床试验，这些临床试验通常是以确认预期的临床获益为目的的确证性临床试验，为常规上市提供充足证据。

截至 2021 年 3 月 21 日，中国已有 4 款新冠疫苗获批了附条件上市。其中，由军事科学院陈薇院士团队研发的腺病毒载体疫苗，Ⅲ期临床试验期中分析数据结果显示，在单针接种疫苗 28 d 后，疫苗对所有症状的总体保护效力为 65.28%。2021 年 2 月 24 日，该疫苗的附条件上市申请获得受理，次日即被批准附条件上市 [12]。

中国首家获批的新冠疫苗是国药集团中国生物北京生物制品研究所有限责任公司的新型冠状病毒灭活疫苗（Vero 细胞），于 2020 年 12 月 30 日获得附条件注册申请 [13]。基于该疫苗在国外进行的Ⅲ期临床试验期中分析数据显示，对 18 至 59 岁人群具有高保护效力（78.1%）。2021 年 5 月 7 日 WHO 将中国国药新冠疫苗列入“紧急使用清单”，成为中国首个获得 WHO 认可的新冠疫苗 [14]。紧随其后，2021 年 6 月 1 日，由中国北京科兴中维生物技术有限公司研发的新冠灭活疫苗亦被列入 WHO 紧急使用清单，并支持该疫苗在全球范围内推广 [15]。中国疫苗持续助力全球抗疫，新冠疫苗研发成功后，中国已经向 120 个国家和国际组织提供了约 22 亿剂疫苗 [16]。

2022 年 2 月 11 日，新冠病毒治疗药物奈玛特韦片 / 利托那韦片（nirmatrelvir/ritonavir）组合包装附条件获批在中国进口注册 [17]。奈玛特韦片 / 利托那韦片为口服小分子新冠病毒治疗药物，用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度 COVID-19 患者，例如伴有高龄、慢性肾脏病（chronic kidney disease）、糖尿病（diabetes mellitus）、心血管疾病以及慢性肺部疾病等重症高风险因素的患者。NMPA 要求上市许可持有人继续开展相关研究工作，限期

完成附条件的要求，及时提交后续研究结果。目前第一批进口药已经在吉林、上海、广州等地投入使用，并且纳入医保支付范围。

4.2 临床试验管理

突发公共卫生事件期间，药物临床试验从启动、实施到完成研究报告均需要一些特殊考虑。药品监督管理部门需与申办者和研究者共同讨论制定相关措施，以完善特殊时期的药物临床试验管理工作。

2020 年 7 月 14 日，国家药品审评中心发布《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则（试行）》，明确疫情期间药物临床试验仍应优先保护受试者的权利和利益。参加临床试验的所有人员应按照国家发布的 COVID-19 疫情防控工作要求采取个人防护措施。参与临床试验的各方应严格遵循药物临床试验质量管理规范的各项要求，确保试验数据真实性、完整性及可靠性。申办者应加强临床试验期间药物警戒体系建设[18]。

该原则特别指出，经药品特别审批程序中批准开展的 COVID-19 药物临床试验，药品审评中心组织制定每日简要研究信息报告模板。申办者应按照相关要求，向药品审评中心每日报告临床试验进展及安全性汇总信息，并主动开展风险评估，制定相应风险控制措施。若当日无进展或新的信息，也需简单说明。药品审评中心对申办者每日报告的临床试验进展、安全性信息以及风险控制措施开展风险识别和评估，可根据审查情况，要求申办者调整报告周期，及时递交研发期间安全性更新报告，必要时提出风险控制建议或者风险沟通交流。

4.3 同情用药

当患者病情危重或危及生命时，若无其他有效治疗方法，且患者无法参与临床试验，可在患者不参加临床试验的情况下，使用尚未获批上市的在研药物。美国将这种做法称为同情用药。2020 年 2 月，美国研究人员根据同情用药原则对 53 例确诊的 COVID-19 患者使用尚未在全球任何国家获批上市的在研药物瑞德西韦，患者在注射瑞德西韦后，有 25 例患者症状较前明显减轻，最后予以出院[19]。同情用药原则在应对非洲传染病疫情中也发挥过作用。据 WHO 网站介绍，2018 年 6 月刚果（金）伦理委员会为应对埃博拉病毒（Ebola virus），根据同情用药原则，批准使用 5 种在研药物治疗埃博拉出血热患者[20]。

2019 年修订的《中华人民共和国药品管理法》第二十三条指出，“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。”在中国突发公共卫生事件中，对危重且尚无有效治疗手段的患者可拓展性同情使用临床试验用药物。拓展性同情使用临床试验用药物是指在一些情况下，患者无法通过参加临床试验来获得临床试验用药物时，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。

中国的同情用药强调在开展临床试验的机构内使用试验用药物，而非全部医疗机构，谨慎性更好。NMPA 规定拓展性同情用药需要得到国家药监局药品审评中心的审批，审批时间为 30 d[21]。在突发公共卫生事件下，该程序可能无法满足现实需求。同情用药的申请、审批以及临床实施等方面还有待建立、完善配套措施和规范。另一方面，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。

5 结语

当突发公共卫生事件时，疾病的爆发可危及生命健康，甚至当下没有有效治疗手段。在此情况下，可权衡利弊，积极利用现有资源，根据药物作用机制、药理活性以及疾病的病理生理，在已上市药物中进行新增适应证筛选，对于超出药品说明书范围使用

药物进行探索性治疗，应按照 2021 版《中华人民共和国医师法》第二十九条之规定执行；同时支持医疗机构积极开展有关“老药新用”的临床研究，以促进有潜在治疗作用的药物尽早进入临床应用；在获得药品监督管理部门批准的前提下，可跨机构应用医疗机构制剂；未上市药物可应急开展临床试验、同情用药以及获得优先审评审批。

参考文献：

[1] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[EB/OL]. [2022-04-30]. http://www.sinopharmacy.com.cn/download/15.html.

[2] Fung A, Yue X, Wigle PR, *et al*. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States[J]. Intractable Rare Dis Res, 2021, 10(4): 238-245.

[3] Hu K, Guan WJ, Bi Y, *et al*. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial[J]. Phytomedicine, 2021, 85: 153242.

[4] 国务院应对新型冠状病毒感染的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]. [2022-04-30]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/26/content_5483429.htm.

[5] 国家中医药管理局. 这些中医药方剂治疗新冠肺炎有效，“三药三方”书写中药抗疫方案[EB/OL]. [2022-04-30]. http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/meitibaodao/2020-03-18/14048.html.

[6] 国家发展和改革委员会, 国家卫生健康委, 国家中医药局. 关于印发公共卫生防控救治能力建设方案的通知[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/zcfb/tz/202005/t20200522_1228686.html?code=&state=123.

[7] 国家食品药品监督管理总局. 医疗机构制剂注册管理办法(试行)[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjylqx/20150126123501296.html.

[8] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2022-04-30]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.

[9] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局药品特别审批程序(局令第21号)[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20051118010101724.html.

[10] 徐九洋, 曹彬. 瑞德西韦治疗新型冠状病毒肺炎患者临床试验在武汉启动[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, (3): E011.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批准上市技术指导原则(试行)(2020年第41号)[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d1716db06f90c3adf134de337373b22c.

[12] CanSinoBIO. NMPA accepts the application for conditional marketing authorization of CanSinoBIO's COVID-19 vaccine convidecia™[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.cansinotech.com/html/1///179/180/651.html.

[13] 国家药品监督管理局. 国家药监局附条件批准国药中生北京公司新型冠状病毒灭活疫苗(Vero细胞)注册申请[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/gggzjzh/20201231193329157.html.

[14] World Health Organization. WHO lists additional COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.who.int/news/item/07-05-2021-who-lists-additional-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations.

[15] World Health Organization. WHO validates sinovac COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.who.int/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations.

[16] 李晓骁, 赵益普, 沈小晓, 等. 中国疫苗持续助力全球抗疫[N]. 人民日报, 2022-05-04(3).

[17] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急附条件批准辉瑞公司新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装进口注册[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/yqyjzxd/yqyjxd/20220212085753142.html.

[18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c09dd72f2c5c7241506fa5fbeb80fcd2.

[19] Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al*. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19[J]. N Engl J Med, 2020, 382(24): 2327-2336.

[20] World Health Organization. At one-month mark in Ebola outbreak, the focus shifts to remote areas[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.who.int/news/item/09-06-2018-at-one-month-mark-in-ebola-outbreak-the-focus-shifts-to-remote-areas.

[21] 食品药品监管总局办公厅. 拓展性同情使用临床试验用药物管理办法(征求意见稿)[EB/OL]. [2022-04-30]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20171220170101778.html.

(编辑：沈佳婕)

