

瑞德西韦距离新冠肺炎患者还有多远？

——我国的药品加快上市和同情用药规定简介

引言：

自新型冠状病毒肺炎（“**新冠肺炎**”）疫情发生后，确诊病例人数一直在不断上升，死亡病例人数亦不断增长。根据国家卫生健康委员会的最新消息，截至 2 月 11 日 24 时，全国累计确诊病例 44765 例，累计死亡病例 1115 例¹。在新冠肺炎疫情阴霾笼罩之下，新冠肺炎患者和社会都在期盼针对新冠肺炎的特效药出现。

1 月 31 日，《新英格兰医学杂志》(The New England Journal of Medicine)发表了一篇论文，详细介绍了美国首例使用瑞德西韦(Remdesivir)治愈新冠肺炎的案例²。该案例在国内获得广泛关注。瑞德西韦是美国吉利德(GILEAD)公司的在研药物，在全球的任何国家都尚未获得上市批准。根据相关报道，2 月 1 日，国家卫生健康委员会专家组表示已联系美国吉利德公司引入瑞德西韦，并为其申请绿色通道³。2 月 2 日，国家药品监督管理局药品审评中心（“**药品评审中心**”）的网站显示，瑞德西韦在我国的临床试验申请已经获得受理。根据相关报道，瑞德西韦在我国直接进入的是临床试验 III 期⁴，试验将在武汉金银潭医院等多家临床一线接诊新冠肺炎患者的医院中进行，首批新冠肺炎患者重症患者已于 2 月 6 日接受用药⁵。

作为治疗新冠肺炎的潜在特效药，瑞德西韦何时能够上市以及何时能让患者得到使用，成为新冠肺炎患者和全社会关注的焦点。本文将以此为出发点，简要介绍我国的药品加快上市和同情用药方面的规定。

药品加快上市的规定

根据一般的药品上市程序，创新药从研发到上市需要经历临床前研究、I 期、II 期、III 期临床试验以及上市生产审批等程序，这需要数年甚至数十年的时间。即便像瑞德西韦这样直接进入 III 期临床试验，完成临床试验和上市生产审批程序也需要数月甚至几年的时间。这样的时间周期显然无法满足本次疫情这样的突发公共卫生事件的需求。在此情况下，通过特别程序加快药品上市显得尤为必要。而我国的法律法规中就有针对突发公共卫生事件等特殊情况下药品加快上市的规定。

国家市场监督管理总局 2019 年 12 月 10 日发布了《药品注册管理办法（征求意见稿）》（“**《注册办法（征求意见稿）》**”），其中专章对药品加快上市程序进行了规

¹ 中华人民共和国国家卫生健康委员会，《截至 2 月 11 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况》，（2020-02-12），[2020-02-12]，<http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/395f075a5f3a411f80335766c65b0487.shtml>

² The New England Journal of Medicine, First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States, DOI: 10.1056/NEJMoa2001191, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191>

³ 新浪财经，《卫健委专家组已联系美国吉利德公司，并申请 remdesivir 绿色通道》，（2020-02-01），[2020-02-07]，<https://finance.sina.cn/stock/relnews/us/2020-02-01/detail-iimxyqvvy9556545.d.htm>

⁴ 新浪科技，《瑞德西韦临床试验申请获受理》，（2020-02-04），[2020-02-010]，<https://tech.sina.cn/2020-02-04/detail-iimxxste8627137.d.html?from=wap>

⁵ 新华通讯社，《抗病毒药物瑞德西韦临床试验在武汉启动》，（2020-02-06），[2020-02-07]，http://www.xinhuanet.com/mrdx/2020-02/06/c_138759951.htm

定，包括特别审批、附条件批准、优先审评审批、及突破性治疗药物四种程序。其中的特别审批程序、附条件批准、优先审评审批程序在已生效的《中华人民共和国药品管理法》（主席令第三十一号）（“《新药法》”）、《国家食品药品监督管理总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等相关法律法规中都已有的规定，而突破性治疗药物则是征求意见稿中首次出现的新规定。以下就四种药品加快上市程序进行简要介绍。

1. 特别审批程序

SARS 疫情后，2005 年国家食品药品监督管理局颁布了《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》（“《特别审批规定》”），就特别审批程序进行了规定。《注册办法（征求意见稿）》也将特别审批程序纳入了药品加快上市的程序之一，并规定特别审批的情形、程序、时限、要求等按照《药品特别审批程序》规定执行。

根据《特别审批规定》，特别审批程序是在发生突发公共卫生事件时，为使突发公共卫生事件应急所需防治药品尽快获得批准，国家食品药品监督管理局、组织加快药品上市的特别程序。

特别审批程序的核心是加快审批部门在药品上市的各个环节的审批流程和速度。与一般的药品注册上市审批程序相比，其审批的加快主要表现在两个方面。一方面是在许多审批环节规定了审批部门的“24 小时反应机制”。例如，国家食品药品监督管理局应在 24 小时内做出是否受理的决定；注册申请受理后，国家食品药品监督管理局应当在 24 小时内组织对注册申报资料进行技术审评等。另一方面是部分审批流程和环节可以同步进行，以缩短时间。例如技术评审工作可以与现场核查同步进行（而在一般审批程序中，是先进行现场核查，核查完毕后再进行技术评审）。

特别审批程序是专门针对突发公共卫生事件而设立，其具体适用情形包括：(i)中华人民共和国主席宣布进入紧急状态或者国务院决定省、自治区、直辖市的范围内部分地区进入紧急状态时；(ii)突发公共卫生事件应急处理程序依法启动时；(iii)国务院药品储备部门和卫生行政主管部门提出对已有国家标准药品实行特别审批的建议时；(iv)其他需要实行特别审批的情形。可以适用特别审批程序的药品是突发公共卫生事件应急所需防治药品。

2. 附条件批准程序

《新药法》第 26 条对附条件批准程序做出了原则性规定。之后，药品评审中心于 2019 年 11 月 8 日公布的《临床急需药品附条件批准上市技术指导原则（征求意见稿）》以及《注册办法（征求意见稿）》对附条件批准的适用范围、申请程序、上市后要求及未遵守的法律后果进行了细化。

根据《新药法》和上述征求意见稿，在药物临床试验期间，满足特定情形的药品的申请人可以与药品审评中心沟通交流，申请附条件地提前注册药品上市；其目的是为了缩短药物临床试验的研发时间，提早应用于无法继续等待的急需病人。

根据《注册办法（征求意见稿）》，在药物临床试验期间，符合以下情形的药品可以申请附条件批准：

- (i) 治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的；
- (ii) 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；
- (iii) 应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国务院卫生健康主管部门认定急需的其他疫苗，经评估获益大于风险的。

因为是附条件批准，所以药品上市后需遵守一定的条件。根据《注册办法（征求意见稿）》的规定，前述条件主要包括：(i)在上市后需要继续完成研究工作；(ii)持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请的方式报药品审评中心审批。

3. 优先审评审批程序

现行有效的法规中对优先审评审批程序做出规定的主要是 2017 年 12 月 21 日生效的《国家食品药品监督管理总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》（食药监药化管〔2017〕126 号）。此后，药品审评中心 2019 年 11 月 8 日公布的《优先审评审批工作程序（征求意见稿）》对前述意见作了进一步修订。此外，《新药法》和《注册办法（征求意见稿）》中也对优先审评审批程序进行了相应的规定。

根据《新药法》和上述规定及征求意见稿，满足特定条件的药品申请人在提出药品上市许可申请前，经与药品审评中心沟通交流可申请并纳入优先审评审批程序。

根据《注册办法（征求意见稿）》的规定，优先审评审批的优先性主要体现在：(i)优先安排进行核查、检验和通用名称核准等程序；(ii)缩短药品上市注册的审评时限，将药品上市注册审评时缩短为 130 个工作日（临床急需境外已上市罕见病用药优先审评审批程序的审评时限为 70 个工作日），而根据《注册办法（征求意见稿）》，一般药品上市注册审评时限为 200 个工作日。

根据《注册办法（征求意见稿）》的规定，优先审评审批的适用范围包括：(i)临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；(ii)符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格；(iii)疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；(iv)纳入突破性治疗药物程序的药品；(v)符合附条件批准的药品；(vi)国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形。

4. 突破性治疗药物

突破性治疗药物是《注册办法（征求意见稿）》中新规定的，目前还在征求意见稿阶段，尚未正式生效。

根据《注册办法（征求意见稿）》，突破性治疗药物指用于防治严重危及生命的疾病或者严重影响生存质量，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有充分证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药。

被认定为突破性治疗药物的，其可以适用特殊政策以加快药品上市。特殊政策主要表现在两个方面：一是申请人可以在药物临床试验的关键阶段向药品审评中心提出沟通交流申请，并将阶段性研究资料提交药品审评中心从而得到反馈，因此有利于提高审评审批的效率；二是符合条件的还可以申请附条件批准和优先审评审批程序，从而加快药品上市。

我们将上述四种药品加快上市程序的简要对比如下：

程序名称	适用范围	加快上市政策
特别审批	突发公共卫生事件应急所需防治药品	<ul style="list-style-type: none"> 缩短审批时间，如“24小时反应机制”； 部分审批流程和环节同步进行。
附条件批准	公共卫生方面急需、治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，且临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值	可以附条件批准提前上市从而缩短临床试验时间。
优先审评审批	临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；儿童用药；疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；纳入突破性治疗药物程序的药品	<ul style="list-style-type: none"> 优先安排核查、检验和核准通用名称； 缩短药品上市注册审评时限。
突破性治疗药物	防治严重危及生命的疾病或者严重影响生存质量，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有充分证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药	<ul style="list-style-type: none"> 与主管部门及时沟通临床试验情况，提高审评审批效率； 符合条件的可以申请附条件批准和优先审评审批程序。

我们理解本次疫情构成突发公共卫生事件，而且新冠肺炎也属于严重危及生命的疾病，且目前尚无有效治疗手段。通过对比上述四种程序的适用范围，本次疫情显然构成上述四种加快上市程序适用的典型情景（当然某种药品具体是否可以适用，还取决于其是否满足每一项程序的其他具体条件和要求）。由此引发的问题是，如果瑞德西韦同时满足多种加快上市程序的适用条件，其是否可以叠加适用多种程序以进一步加快上市？目前《注册办法（征求意见稿）》只规定了突破性治疗药物可以同时适用附条件批准和优先审评审批程序，除此之外无其他叠加适用的规定。我们理解上述四种加快上市程序的侧重点不同，并不排斥叠加适用；而且四种加快程序适用的情形大都是突发公共卫生事件、防治严重危及生命的疾

病等紧急、危重情形，也有叠加适用的必要和需要。根据相关报道⁶，国家药品监督管理局已针对新冠肺炎的潜在特效药瑞德西韦开通绿色通道。但目前尚未有信息进一步说明“绿色通道”是否属于上述四种加快上市程序中的一种或多种，因此还有待后续进一步观察。

同情用药的规定

尽管有以上药品加快上市规定，但无论程序如何加快，创新药从完成临床试验到生产上市审批还是需要一定的时间。在目前尚无治疗新冠肺炎特效药的情况下，对于急需使用瑞德西韦的患者来说，是无法等到其注册上市的。对于此类患者而言，一种途径是加入临床试验用药物的临床试验组，以获得用药机会。根据临床试验的相关规定，在患者知情同意且符合入组标准的情况下，其可以作为受试者加入临床试验组，从而在临床试验阶段获得使用未经批准上市药物的机会。根据目前的新闻报道，已有共计 761 例新冠肺炎患者将加入瑞德西韦临床 III 期的试验组⁷。

但是，加入临床试验组往往对受试者设置了一定的标准，且入组受试的人数通常亦不能覆盖所有患者。因此，对于无法通过入组试验的患者而言，其仍然面临着无法用药的问题。针对这类患者，另一种可能的途径是同情用药。

同情用药最早起源于美国，早在 20 世纪 70 年代初，美国食品药品监督管理局(FDA)即允许存在危及生命疾病的患者使用研究性药物(Investigational Medical Product)，目前同情用药在日本、欧盟等国家也有适用⁸。根据美国食品药品监督管理局网站的介绍，同情用药是一种可以使用研究性药物的潜在途径；在患者患有严重威胁生命疾病的情况下，如果其不能通过使用已批准上市的药品获得有效治疗，也无法获得加入研究性药物临床试验组的机会，同情用药允许前述患者可以使用处于临床试验阶段的研究性药物⁹。

我国现行有效的法律法规亦有同情用药的相关规定，主要有以下两条：

1. 《新药法》第 23 条

《新药法》第 23 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”。

《注册办法（征求意见稿）》中重申了《新药法》第 23 条的规定，并将其归类为“拓展性使用临床试验用药物”。另外，国家药品监督管理局曾于 2017 年 12 月 15 日公布了《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》，对拓展性同情使用临床试验用药物的目标人群、适用范围和

⁶ 新浪科技，《瑞德西韦「加速」进入三期临床实验，国内申报专利，我们距离新冠病毒特效药诞生还有多远？》，(2020-02-05)，[2020-02-10]，<https://tech.sina.com.cn/roll/2020-02-05/doc-iimxqvz0436082.shtml>

⁷ 同 5

⁸ IQVIA 艾昆纬咨询，《同情用药”政策出台在即，未上市新药能否拯救绝望的患者》，https://mp.weixin.qq.com/s?src=11×tamp=1580911124&ver=2140&signature=i-Jcagcu6xg4HYXmGuksc8x0ZrFORfKTOCyQeoTUYXcyWyabU1EDpJvc6iyn*AsJmC43GS24W8QMd9001zlsA4cjZNEv9vuR3PCL9GS5sJ8uewqXsDtkUF1VCSLVy8C&new=1

⁹ U.S. Food & Drug Administration, Expanded Access | Information for Industry, <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-information-industry>

审批程序都作了详细规定，但前述征求意见稿目前未正式生效。

2. 《药物临床试验质量管理规范》第 15 条

2003 年 9 月 1 日生效的《药物临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理局令第 3 号）第 15 条规定，“临床试验研究者或其指定的代表必须向受试者经充分和详细解释试验的情况后获得知情同意书；但在无法取得本人及其合法代表人的知情同意书的紧急情况下，如缺乏已被证实有效的治疗方法，而试验药物有望挽救生命，恢复健康，或减轻病痛，可考虑作为受试者，但需要在试验方案和有关文件中清楚说明接受这些受试者的方法，并事先取得伦理委员会同意”。

就上述两项规定而言，《药物临床试验质量管理规范》第 15 条规定的是临床试验受试者的特殊情形，即在无法取得患者知情同意的特殊情形下，如符合一定条件，可以考虑将患者作为受试者而使用临床试验用药物。在前述规定下，患者是以受试者的身份获得用药。而《新药法》第 23 条以及《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》的适用是以取得知情同意为前提，并且其用药的对象是不符合临床试验组入组标准的患者，这实际上是将用药范围扩大到受试者以外的患者群体。尽管《新药法》第 23 条与《药物临床试验质量管理规范》第 15 条有上述的差别，但其本质上都是以挽救危急患者生命为出发点的人道主义关怀，所以我们理解其同属于同情用药的范畴。

需要注意的是，同情用药使用的是尚未批准上市的临床试验用药物，而临床试验用药物的安全性和有效性都尚未最终确定，因此，同情用药的适用应当十分审慎，应当有严格、清晰和具体的标准、规范和指引。同情用药虽然有上述法律法规上的基础，但无论是《新药法》第 23 条，还是《药物临床试验质量管理规范》第 15 条，其规定都十分原则。同情用药的细则性规定（如《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》）虽有出台，但目前尚未正式生效。由于细则性规定的缺失，同情用药在具体适用时的申请人条件、审批程序等许多问题仍有待进一步明确。考虑到前述情况，如果瑞德西韦能在临床试验中证明其在治疗新冠肺炎方面的效用和价值，本次疫情中是否会根据同情用药的规定，扩大适用到非受试者的急需患者，值得关注。不排除在本次疫情中，为了挽救重危患者，在规定尚有待完善的情况下，先行探索同情用药的实践，为日后相关规定的完善提供指导或参考。

结语：

2003 年的 SARS 疫情推动了我国医药行业法规在应对突发公共卫生事件方面的发展，促成了药品特别审批程序的出台。相信本次疫情也将推动我国医药行业法规在应对突发公共卫生事件、防治严重疾病、挽救重危患者等特殊情形和需求方面的进一步发展，促进和加速药品加快上市、同情用药等方面的配套法规的落地和完善。



本文作者为柯杰律师事务所张方（合伙人）、蒋梦舒对本文亦有贡献。本文仅供一般性参考，不构成法律意见，不能代替法律意见，也无意对讨论事项进行全面的研究。