

拓展性临床试验制度的国际现状及对我国的启示[△]

姚峥嵘*,阮未艾,王艳翠,张 或(南京中医药大学卫生经济管理学院,南京 210023)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)14-1665-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.14.01

摘要 目的:为完善我国拓展性临床试验制度建设提供参考。方法:从制度建立、适用范围与原则、申请审批情况等3个方面介绍国际拓展性临床试验制度的实施经验,进一步分析我国拓展性临床试验制度的沿革及面临的挑战,并提出相关建议。结果与结论:美国、英国、澳大利亚以及欧盟等国家/地区拓展性临床试验制度的发展已较为成熟。而当前我国尚未正式出台拓展性临床试验制度的具体政策,在实施中也面临诸多挑战,如用药风险等带来的伦理问题,发起申请的阻力与收益间难以平衡而产生的发起者困境,以及风险评估责任方未明、审批时间紧急等导致的审查难点较多等。建议我国可通过完善现有法律法规,加强信息公开与风险预案工作,明确制度运行过程中的责任划分等措施予以应对;同时可借鉴国际现有模式,搭建我国拓展性临床试验管理体系,针对“单个患者紧急情况”“单个患者非紧急情况”和“两人以上群组患者”等不同申请类型设置相应的申请路径并发动各方力量合力监管,以促进拓展性临床试验制度的完善和落实。

关键词 拓展性临床试验;同情用药;现状;挑战;启示

International Status of the Extended Clinical Trial System and Its Enlightenment to China

YAO Zhengrong, RUAN Weiai, WANG Yanhui, ZHANG Yu (School of Health Economics and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving extended clinical trial system in China. METHODS: The implementation experience of the international extended clinical trial system was introduced from three aspects: system development, application scope and principles, application and approval; the evolution and challenges of the system in China were further analyzed, and relative suggestions were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: The development of international extended clinical trial system in the United States, the United Kingdom, Australia and the European Union had been relatively mature. The specific system had not formally been established in China, and the implementation of the system faced many challenges, such as the ethical problems caused by drug use risk, the sponsor dilemma caused by the difficult balance between the resistance of initiating application and the benefits, the difficulty of review caused by the unknown responsible party of risk assessment and the urgent time of approval. It can be dealt with by the following measures: improving the existing laws and regulations, strengthen information disclosure and risk prevention work, make clear the division of responsibilities in the process of system operation. Meanwhile, based on the existing international model, the management system of the expanded clinical trials in China is established. Corresponding application paths are set up for different application types such as “single patient emergency”, “single patient non emergency” and “two or more patients group”, and all parties should be mobilized to supervise so as to promote the improvement and implementation of the extended clinical trial system.

KEYWORDS Extended clinical trial; Compassionate use; Status; Challenge; Enlightenment

2020年初,美国医务人员将仍处于临床试验阶段的核苷类抗病毒药物瑞德西韦(remdesivir)用于治疗新型冠状病毒肺炎。这一举措将拓展性临床试验制度带入了大众的视野^[1]。美国对拓展性临床试验制度的最新定义是“患有立即威胁生命的疾病或严重疾病的患者在没有其他替代疗法时,获取研究性药物以进行临床试验之外治疗的措施”^[2]。

[△] 基金项目:教育部人文社会科学研究规划基金项目(No.16YJA-820022)

* 教授,博士。研究方向:药事管理与医药法规。电话:025-85811689。E-mail:yaozhengrong@njucm.edu.cn

作为一种特殊的用药途径,各国广泛开展的拓展性临床试验制度给许多“无药可用”的患者带来了希望,在艾滋病、癌症、罕见病、其他严重或危及生命的疾病的治疗中发挥了积极作用^[1]。我国相关制度建设起步较晚。2017年,中共中央办公厅、国务院办公厅虽印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(以下简称为“《意见》”),首次提出了支持拓展性临床试验的原则性要求^[3],但未出台具体的操作细则。基于此,笔者梳理了国外拓展性临床试验制度的发展现状,分析了我国相关制度的沿革及挑战,以期为我国健全拓展性临床试验制度提供参考。

1 国外拓展性临床试验制度简介

身患罕见病或是疾病终末期的患者往往寄希望于“特效药”,若该药物仍处于临床试验阶段,则参与临床试验可成为获得“特效药”的重要机会。但在现实情况下,患者却可能因种种原因未能参与药物临床试验,例如,由于终末期患者身体极其虚弱,相关监测指标不符合临床试验的入选要求而被拒绝入组;或是患者担心被分配到对照组、丧失使用新药的机会而不愿参与,等等^[4]。基于上述原因,为满足危重患者迫切的治疗愿望、提高试验药物的可及性,拓展性临床试验制度便应运而生。

20世纪70年代以来,拓展性临床试验及其衍生制度在全球多个国家被相继确立,但在不同国家的名称与形式不尽相同。例如,美国对药物的拓展使用集中体现为“同情用药制度(compassionate use, CU)”,又称“拓展性使用(expanded access, EA)”;欧盟相关的制度包括“命名患者用药计划(named patient programme, NPP)”和“同情用药计划(compassionate use programme, CUP)”;英国则设有“药品早期可及计划(early access to medicines scheme, EAMS)”;而在法国、加拿大和澳大利亚的表现形式则分别为“药品临时使用授权(temporary authorization for use, ATU)”“特别准入程序(special access program, SAP)”“特别准入计划(special access scheme, SAS)”等。

1.1 制度建立过程

早在1962年,美国FDA便允许制药企业为患者提供未经批准上市的研究性药物,但缺乏具体法规支撑,直至1987年,EA制度正式建立;1997年,FDA又对相关规范进行了修订,进一步明确了EA的分类及操作流程^[5]。加拿大在1966年通过修订《食品药品条例》(*Food and Drug Regulations*)允许制药企业将未经批准的药物用于医疗紧急情况;后发布《药品特别准入计划指南》(*Special Access Program for Drugs: Guidance Document for Industry and Practitioners*),并于2013年进行修订,但该指南仅作为行业指导文件,不具有法律效力,其明确了SAP的政策目标、适用范围,以及相关卫生工作者及药品制造商的责任^[6-7]。而在欧洲,法国于1992年颁布了第92-1279号法案,确立了ATU制度,又于1994年在原药品管理局内设立了ATU委员会^[8];英国于1994年通过法定文书首次提出了相关制度的实施方式,并于2014年正式启动EAMS;意大利于2003年颁布了《临床试验应用治疗药物法》(*Therapeutic Use of Medicinal Products Subjected to Clinical Trials*),对拓展性临床试验制度进行了具体规定^[9]。目前,欧盟27个国家/地区中,已有17个颁布了专门的拓展性用药的法规和程序,且大部分国家/地区在2010年前就出台了相关政策与法规,

当前制度实施已相对成熟^[10]。

1.2 适用范围与原则

由于试验用药物未被确认上市且未被证实其临床使用的合法性和较全面的安全性,尚不适宜广泛应用,因此确定适用范围是各国在制定拓展性临床试验制度之初的首要任务。例如,欧盟规定实施拓展性临床试验的药物必须用于治疗患有慢性、严重衰竭性或危及生命疾病的患者群体,并且该疾病在成员国内尚无合适的治疗方案,或已有上市药物无法满足治疗需求的情况^[11]。纵观各国拓展性临床试验的管理规范,其普遍适用条件包括:(1)患者患有当前尚无其他有效治疗手段的严重疾病或是罕见病;(2)患者因各种原因不能参加相应药物的临床试验;(3)患者使用试验用药物的收益大于风险。

1.3 当前申请及审批情况

在已建立拓展性临床试验相关制度的国家中,申请参加拓展性临床试验的患者不在少数。以美国为例(表1),美国FDA对“单人非紧急患者”“单人紧急患者”“中等数量患者”和“治疗使用”这4类拓展性临床试验申请量的统计数据显示,2015财年以来,该国包括普通药品和生物制品在内的EA申请总量持续高于1300例^[12]。新型冠状病毒肺炎疫情发生以来,美国政府大力支持同情使用瑞德西韦,可以推测这将很大程度上促使2020财年EA申请量的激增。另一方面,该制度申请的通过率一向较高,即使2018财年申请通过率出现了下滑,也超过了95%。澳大利亚每年也有超过6万份SAP申请^[13];而法国的ATU制度则在3年内推动了2万多名罕见病患者的拓展性用药治疗^[8]。可见,拓展性临床试验在全球范围内发挥着积极的作用。

表1 美国2015—2019财年4类拓展性临床试验审批情况(份)

Tab 1 Approval of 4 types of extended clinical trials in the united states in fiscal year 2015-2019 (pieces)

财年	单人非紧急患者		单人紧急患者		中等数量患者		治疗使用		合计		
	申请数量	通过数量	申请数量	通过数量	申请数量	通过数量	申请数量	通过数量	申请数量	通过数量	通过率, %
2015	779	774	499	494	48	46	2	2	1328	1316	99.10
2016	1025	1019	563	563	42	38	4	2	1634	1622	99.27
2017	1151	1143	541	531	47	45	2	2	1741	1721	98.85
2018	1048	974	528	528	20	18	2	2	1598	1522	95.24
2019	1184	1180	507	506	23	20	6	3	1720	1709	99.36

2 我国实施拓展性临床试验制度的沿革及面临的挑战

2.1 我国实施拓展性临床试验制度的沿革

2017年10月发布的《意见》中明确提出,我国要“支

持拓展性临床试验”^[13]；同年12月，原国家食品药品监督管理总局药品审评中心组织起草并发布了《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》（以下简称“《征求意见稿》”），对我国拓展性临床试验的适用情形、发起人和审查程序作了详细的规定^[14]。但遗憾的是，该《征求意见稿》尚停留在征求意见阶段，至今仍未出台正式的管理办法。2019年底，新修订《药品管理法》开始实施，其中第23条对拓展性使用临床试验用药物的适用条件和程序也作了概括性规定，首次从法律层面确立了我国的拓展性临床试验制度^[15]，但在配套措施出台前该项制度的可操作性仍然较差，且目前国内尚无拓展性临床试验的成功实践。2020年3月，《医疗器械拓展性临床试验管理规定（试行）》出台，对医疗器械拓展性临床试验的质量与风险控制、费用管理、过程监管等提出了较为具体的要求^[16]，具有较强的可操作性，可以看作是我国规范拓展性临床试验制度的初步实践。

2.2 我国实施拓展性临床试验制度面临的挑战

2.2.1 伦理问题 一方面，拓展性临床试验中使用的在研药物尚未获得上市批准，用药过程中可能会出现无法预期的严重不良反应，且与普通临床试验受试者相比，申请拓展性临床试验的患者鉴于自身病情危重、合并用药情况更复杂、并发症更多等原因，使得其面临的风险更高^[17]；同时，由于拓展性临床试验的发起主要取决于患者意愿，患者愿意参加拓展性临床试验在一定程度上表明其愿意承担相应的风险，这就对患者用药前知情同意权的行使提出了更高的要求，因此医患双方需要在试验开展前就风险及获益进行充分沟通，同时也需要试验方制定完善的风险预案以应对用药过程中的意外损害^[18]。另一方面，临床试验设置对照组的意义在于更客观、准确地获得药物安全性与有效性数据，当符合临床试验入组条件的患者为避免被分配至对照组而选择以拓展性临床试验直接获得药物时，可能在一定程度上打破了药物组与对照组之间的平衡，影响临床试验的开展；同时，参与拓展性临床试验的患者不一定符合普通临床试验的入组条件，一旦出现不良反应很难明确是药物还是患者自身条件所致，且严重的不良反应甚至可能影响到该药的上市进度^[19]。从这一伦理角度而言，满足终末期或是罕见病患者的个人治疗需求将有可能损害更大一部分患者群体的治疗利益。

2.2.2 发起者困境 对于发起者而言，“付出很有可能大于收益”是开展拓展性临床试验时不可忽视的阻力。一方面，虽然我国《征求意见稿》中明确指出，“拓展性临床试验的研究数据一般不作为注册申请的主体资料，可以作为支持性的安全性数据包含在注册申报的资料

中”^[14]，但当企业作为发起人时，其直接动力和根本目的就是为获得更多有利数据以支持其药品上市，即使如此，用药成本、额外的风险等仍让诸多企业对发起拓展性临床试验望而却步；多数国家要求由医师发起单人拓展性临床试验申请^[1]，而作为发起者的医师不仅要承担潜在的药物和法律风险，更可能面对复杂的医患问题。另一方面，拓展性临床试验的目的是治疗“无药可用”的特殊患者，不同于普通的药品审批，其申请往往要求发起人在尽可能短的时间内填写申报大量材料，无论发起人是制药企业或是医师，这都将耗费其许多精力^[4]。上述种种困难都将发起人陷于是否要申请拓展性临床试验的顾虑当中，不利于该制度的有效推进。

2.2.3 审查难点较多 由于拓展性临床试验使用的是安全性和有效性未经证实的药物，保证拓展性临床试验的收益大于风险是其基本原则，因此用药前首先需要进行合理的风险评估。当前只有美国、西班牙和意大利等少数国家要求拓展性临床试验开展时必须获得伦理委员会的批准^[9]，而我国目前并没有对风险评估的责任方进行明确，这有可能导致作为尝试性治疗方案的拓展性临床试验缺乏充分必要的有力证明，无疑给实际审查造成了一定的阻碍；而医师和企业分别作为病情判断和药物供应的第一责任人，在评估责任不明的情况下其风险显而易见，发起者可能因此降低其积极性，从而影响审查开展。

由于用药情况特殊，理论上要求拓展性临床试验的审查尽可能快速、高效地完成，但这在需要兼顾研究的安全性、有效性及风险评估的实际工作中很难做到。《征求意见稿》中明确指出，拓展性临床试验审核期限为30天^[14]，但实际上部分危重患者的生存时间可能尚不足1个月，不排除审核通过前患者已经死亡的情况。如何将这种不确定性极强的用药风险降到最低，同时让危重患者尽快得到有效治疗，是审查工作面临的巨大挑战。

3 对我国拓展性临床试验管理的思考与建议

3.1 完善法规及配套指南，推进制度落实

目前我国已在法律层面确立了拓展性临床试验用药制度，接下来需要及时修订《药品管理法实施条例》，尽快对现有《药品管理法》中的有关内容作出详细说明；国家药品监督管理局也应加快对《征求意见稿》的二次意见征求或终稿敲定，让制度尽快落到实处。

在有具体条例可依前，可供参考的实施规范将有效提高制度运行的效率，笔者认为这一规范可以来自于业内的普遍共识。以同样作为非常规用药行为的超说明书用药为例，我国虽然未从法律层面规范超说明书用药行为，但各行业学会或各医院内部为保证用药的安全性

都有相关规定。例如,自2010年起,广东药学会每年更新的《超药品说明书用药目录》已逐渐成为行业普遍认可并参照使用的规范^[20]。这提示,在推进拓展性临床试验制度落实的过程中,来自第三方机构/组织的行业共识也有望起到积极作用。

3.2 加强信息公开与风险预案工作,化解伦理难题

伦理问题主要出自于两个方面的考虑:一是如何解决符合临床试验入组条件的患者倾向于选择拓展性临床试验而不愿入组的情况;二是接受拓展性临床试验用药治疗的患者出现不良反应是否会对药品上市造成影响。

部分患者出于对药物疗效的过高期待而忽视了在研药物的危险性,所以向大众普及药物临床试验知识、提供更多信息、树立正确的用药观念是真正落实患者知情同意权的第一步。目前,国内可检索临床试验信息的平台较少,包括“药物临床试验登记与信息公示平台”、部分临床试验机构官方网站以及以“京东健康(临床试验患者招募中心)”应用程序(APP)为代表的非官方招募平台等^[21-22]。但部分官方平台存在信息更新不及时的问题,而非官方平台合作的制药企业范围有限,可供患者对比选择的项目数量不多,同时平台与制药企业间合作的商业性质可能会对其可信度产生一定的影响。整体而言,我国尚缺乏信息完备、可信度高的信息公示平台,普通患者主动寻求合适的拓展性临床试验方案仍相对困难。建议由官方搭建专门平台,以增加信息的公开透明度,这既能确保患者对拓展性临床试验的正确理解,又可提高患者获取用药信息的效率与准确性。此外,临床试验研究者应充分做好受试者的知情同意工作;对于对照组受试者,应在试验结束并证实药物的疗效与安全性后,确保其能及时使用该药物进行治疗。此外,为应对严重不良反应的发生,伦理委员会在伦理审查阶段就需要进行风险评估并制定应急预案,明确不良反应发生后的应急措施,同时评估制药企业的药物警戒能力,若不良反应较少则仅作备案记录,不影响上市进程;但若出现多例严重不良反应则应在药品上市前作进一步的安全性评价。

3.3 明确制度运行中的责任划分,打破发起者困境

在制定拓展性临床试验管理规定时应明确受试者、研究者(医师)、制药企业及临床试验机构四方的权责,这样才能尽可能地规避风险,实现各方利益最大化。

有学者针对患者、医疗机构及制药企业的诉求开展了调研,发现患者的诉求在于疾病能够得到有效治疗,发生风险后能够得到及时的权益保护;而医疗机构的诉求在于不承担额外的责任且操作过程应尽量简单;企业

的诉求包括两个方面,首先是在新药注册中获益,至少不会对注册产生负面影响,其次是不愿承担额外的费用和责任^[23]。结合现有研究^[24],笔者认为患者的权利应包括知情同意权和治疗权,在咨询主治医师后决定选择何种治疗方案,但同时需要承担相应的选择风险;医师的权利应包括获得临床试验数据,同时也有监督患者治疗、及时上报不良反应的责任;制药企业的权利应包括获得试验数据并将其作为支持药品上市的附加材料,以及拒绝授权临床试验药物用于单人拓展性临床试验的申请,其责任包括提供必要的前期试验数据及药品信息、对研究者进行培训、配发及回收药品、监督并上报不良反应以及定期上报试验情况等;临床试验机构及其伦理委员会的权利包括对拓展性临床试验进行审核、用药监督,以及在发现不合理情况时随时中止并决定是否重启等,同时也要承担审查过程中风险评估的责任。在签订临床试验协议的过程中有必要设定一系列免责条款,以帮助医师、制药企业及临床试验机构规避一定的法律风险;同时,该协议还应对于不良反应发生后的责任划分和赔偿/补偿问题作出明确指示。此外,还可通过保险公司、信托基金等第三方平台分担风险,承担一定的治疗或风险补偿费用,化解拓展性临床试验开展中的各项经济难题。

3.4 建立有效的准入及监管制度,突破审查难点

3.4.1 按类别搭建不同的审批通道 从各国经验看,大部分国家/地区规定可将拓展性临床试验的申请分为不同的类别,并根据不同的类别决定发起者及发起条件。目前比较有影响力的主要是以美国为代表的“患者数量”界定准则、以澳大利亚为代表的“疾病严重程度及药物安全性”判断办法和以加拿大为代表的“药物需求缓急程度”界定办法,其中采用患者数量的多少作为拓展性临床试验分类标准的国家/地区最多^[5,7,11,13]。笔者认为仅考虑“疾病严重程度”和“药物需求缓急程度”在判断时容易产生争议,我国可参照美国的相关做法将符合申请原则的患者按数量进行分类,分别是单个患者申请以及两人以上类似情况的群组患者申请,其中单个患者申请可再划分为紧急患者和非紧急患者,即将申请审批类别分为“单个患者紧急情况”“单个患者非紧急情况”和“两人以上群组患者”等3种。在此基础上,还应扩大当前的发起者范围,允许单个患者拓展性临床试验申请由医师在获得患者知情同意的情况下发起,两人及以上的群组患者申请可由制药企业(注册申请人)发起。通过分类可以让申请及审批都更具有目的性,针对不同类别的申请采取不同的要求和审批通道,有助于提高审批效率。

3.4.2 建立灵活多元的审查体系 建立高效审查体系的核心是在保证审查路径和提交材料规范性的同时,对紧急情况的申请也可灵活机动应对。

首先,需要明确《征求意见稿》中对申请药物“初步具有有效性及安全性”的概念,此处可参考《意大利拓展性同情使用伦理指南》中的要求,即申请药物初步具有有效性及安全性是指“评估药物有效性的Ⅲ期临床试验正在进行或已经完成;当在疾病使患者的生命处于危险状态的特殊情况下,可以使用只完成了Ⅱ期临床试验的药物;现有的试验数据足以对药物的有效性和耐受性形成有利的意见”^[9],即一般情况下,申请药物需满足“Ⅲ期临床试验正在进行或已经完成”,而对于情况危急的患者应降低用药的安全性标准。

其次,参考国外相关经验,笔者认为我国可以将审查路径分为3种——①单个患者的用药申请在紧急情况下可通过紧急审查通道以加快审查:医师在向制药企业提出药物授权申请的同时,由临床试验机构内的伦理委员会进行初步的风险评估,当明确“收益大于风险”后提交省级伦理委员会进行二次评估并给出审核证明,最后由医师将上述审核证明连同药物临床试验信息及企业授权书交至国家药品监督管理局备案,患者即可开始使用药物;此后,医师应在开始用药的5日内完善材料信息,通过紧急审查平台提交至国家药品监督管理局审核公示。②单个患者非紧急的用药申请则由医师发起,在获得企业授权后再交由国家药品监督管理局审核。③两人以上群组患者的用药申请则由企业提交至国家药品监督管理局审查。后两类属前瞻性用药申请,国家药品监督管理局需在30日内给出审查结果并公示。这3种不同路径的共同前提是获得患者的知情同意。基于以上思考,笔者结合国际现有经验以及我国国情,对我国拓展性临床试验管理的流程提出构想,如图1所示。

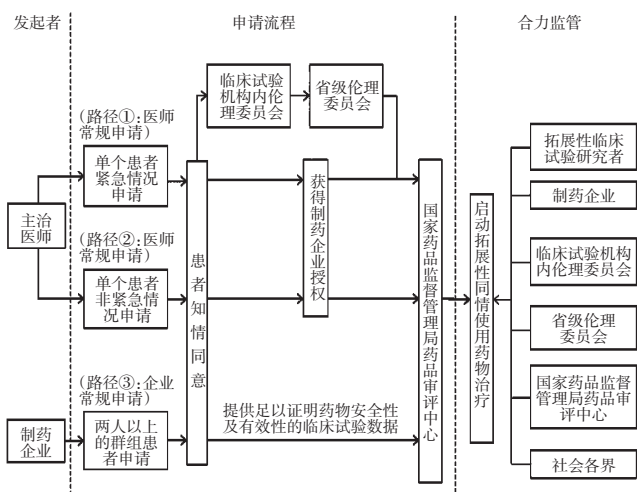


图1 拓展性临床试验管理流程图

Fig 1 Flowchart of extended clinical trial management

最后,为实现高效审查路径,还需要各机构设立专门的部门或小组,譬如为节省医师准备材料的时间,临床试验机构内可以设立专门小组协助整理、填写申请材料,如澳大利亚和加拿大均允许药剂师或其他医务人员代为发起申请^[7,13];同时,建议国家药品监督管理局药品审评中心下设拓展用药处,省级药品监督管理局也应增设相关部门协助审核及监督工作。

3.4.3 多方参与,形成监管合力 拓展性临床试验一旦开始就需要各方关注、合力监管,医师、制药企业及临床试验机构需及时监督并上报患者的不良反应,对于慢性疾病应控制给药周期,做到定期上报用药情况;机构内伦理委员会、省级伦理委员会以及国家药品监督管理局应将相关监管监察工作纳入常规临床试验检查工作。同时,应建立拓展性临床试验公示制度,接受社会监督,可参考医疗器械拓展性临床试验的规定,公示至少包括伦理委员会意见、拓展性临床试验开展的必要性、拓展性临床试验方案摘要等,做到多方监管;一旦出现不良反应应及时处理,在试验中止后应立即回收药品,确保用药的可溯源性,除非伦理委员会同意,否则不得自行重启试验。

4 结语

拓展性临床试验制度在世界范围内的受益者越来越多,是当前“患者中心”理论发展的必然结果,也符合本次新型冠状病毒肺炎疫情及未来其他突发公共卫生事件对药品灵活监管的要求。搭建合理的拓展性临床试验制度有益于“无药可用”的危重患者,也是对药品上市前安全性和有效性的进一步检验。当然,其风险仍不可忽视,因此还需要更多研究与专家共识,尽可能规避风险,促进符合我国国情社情的拓展性同情使用临床试验制度的完善和落实。

参考文献

- [1] 周吉银,李红英.新型冠状病毒肺炎疫情下拓展性临床试验的伦理审查挑战[J].中国医学伦理学,2020,33(6):677-683.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. Expanded access[EB/OL]. (2019-05-06) [2020-12-24]. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-information-industry#ExpandedAccess>.
- [3] 中共中央办公厅,国务院办公厅. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. (2017-10-08) [2021-05-13]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [4] 薛晓,王岳.美国药品尝试权立法的历史沿革及思考[J].

中国药房,2019,30(18):2455-2460.

- [5] 孙宇昕,魏芬芳,冯霄婵,等.美国临床试验用药物扩大使用制度沿革与发展[J].中国新药杂志,2017,26(16):1880-1886.
- [6] Government of Canada. Special access program for drugs: guidance document for industry and practitioners[EB/OL].(2020-10-14)[2021-06-09]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance.html>.
- [7] 任磊,葛其南,舒丽芯.加拿大药品特别准入计划对我国同情用药制度的启示[J].中国现代应用药学,2020,37(6):659-663.
- [8] 任磊,柴逸峰,张黎,等.法国药品临时使用授权制度对我国同情用药制度的启示[J].中国新药与临床杂志,2020,39(8):463-467.
- [9] 王助衡,王卫粮,赵婷婷,等.2018年意大利拓展性同情使用伦理指南介绍[J].中国医学伦理学,2019,32(10):1369-1373.
- [10] European Union. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council[EB/OL].(2001-11-06)[2020-12-24]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1578645252858&from=EN>.
- [11] 蒋蓉,张宁,邵蓉.欧盟临床试验药物拓展使用管理制度分析[J].中国新药与临床杂志,2020,39(5):281-285.
- [12] U.S. Food and Drug Administration. Expanded access: compassionate use submission data[EB/OL].(2020-03-16)[2020-12-24]. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-compassionate-use-submission-data#CDER>.
- [13] 任磊,张丽杨,韩丹,等.澳大利亚药品特别准入计划对完善我国同情用药制度的启示[J].中国药房,2020,31(12):1409-1413.
- [14] 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[EB/OL].(2017-12-15)[2021-06-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhqyj/20171220170101169.html>.
- [15] 全国人民代表大会.中华人民共和国药品管理法[S].2019-08-26.
- [16] 国家药监局,国家卫生健康委.国家药监局 国家卫生健康委关于发布医疗器械拓展性临床试验管理规定(试行)的公告:2020年第41号[EB/OL].(2020-03-14)[2021-05-13]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5522552.htm.
- [17] 刘胜男,冀召帅,刘璇,等.新型冠状病毒肺炎治疗中超说明书用药与同情用药[J].医药导报,2020,39(12):1655-1660.
- [18] 杨悦.新型冠状病毒肺炎疫情下拓展性临床试验制度实施层面的关键问题[J].临床药物治疗杂志,2020,18(3):6-10.
- [19] 赵晨阳,杨焕,高晨燕.美国拓展性使用试验药物的现状及对我国的启示[J].中国新药杂志,2019,28(15):1836-1840.
- [20] 广东省药学会.超药品说明书用药目录:2020年版新增用法[J].今日药学,2020,30(9):577-583.
- [21] 药物临床试验登记与信息公示平台.平台建设的历史[EB/OL].(2020-12-23). <http://www.chinadrugtrials.org.cn/snippet/434.html>.
- [22] 新华财经.京东健康上线“临床试验患者招募中心” 数字化精准匹配临床试验患者[EB/OL].(2021-06-09)[2021-06-10]. http://www.banyuetan.org/qyzx/detail/20210609/1000200033137541623234484819111059_1.html.
- [23] 郭术廷,王安婷,林峰,等.医疗器械拓展性临床试验法规比较分析[J].中国食品药品监管,2020(6):34-42.
- [24] 仲宣惟,韩若斯,李波.美国同情用药制度对我国的启示[J].中国药事,2020,34(12):1414-1421.

(收稿日期:2020-12-24 修回日期:2021-06-20)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅