



美国FDA有关药品紧急授权的做法与启示

韩丹, 高文, 王璐暖, 孙蕊, 郭明明, 舒丽芯

The approaches and implications of emergency drug authorization by the U.S. FDA

HAN Dan, GAO Wen, WANG Lunuan, SUN Rui, GUO Mingming, SHU Lixin

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202309044>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

中外药品应急审批制度对比研究

Comparative study on pharmaceutical emergency approval systems in China and other countries

药学实践与服务. 2024, 42(8): 359-364 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310015](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310015)

应急状态下药品专利强制许可的几点思考

Some thoughts on compulsory licensing of pharmaceutical patents in emergency situations

药学实践与服务. 2024, 42(7): 310-314 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202309047](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202309047)

基于联合库存的公立医院多院区药品采购模式分析

Analysis of drug procurement model of multiple areas based on joint inventory in public hospitals

药学实践与服务. 2024, 42(7): 315-318 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401002](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401002)

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

药学实践与服务. 2024, 42(10): 411-418 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202403049](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202403049)

基于FAERS数据库的艾塞那肽微球不良事件信号挖掘与研究

Mining and research on the adverse event signal of exenatide microspheres based on FAERS database

药学实践与服务. 2024, 42(10): 445-450 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202403057](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202403057)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药事管理 ·

美国 FDA 有关药品紧急授权的做法与启示

韩丹¹, 高文¹, 王璐暖¹, 孙蕊², 郭明明¹, 舒丽芯¹ (1. 海军军医大学药理学系军队药材保障论证中心, 上海 200433; 2. 武警甘肃省总队医院, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] **目的** 本文旨在通过深入分析美国食品药品监督管理局(FDA)在药品紧急使用授权方面的实践, 为我国药品特别审批制度的完善提供有益参考。**方法** 回顾性分析了美国 FDA 在 2020 年 1 月至 2023 年 6 月期间新型冠状病毒感染肺炎(COVID-19)治疗药物的紧急使用授权决策过程。**结果** 在 COVID-19 流行期间, FDA 共批准了 15 个 COVID-19 治疗药物和 4 个 COVID-19 疫苗的紧急使用授权, 包括上市药品扩大适应证、试验药物紧急使用授权、紧急使用授权后撤销、紧急使用授权后上市等情形。FDA 采取了一系列加快药物审批的措施, 包括利用已有的临床试验数据、省略动物药效实验、合并临床试验阶段、采用替代性终点指标等。**结论** FDA 在药品紧急使用授权方面的一些做法, 特别是将监管科学方法引入紧急使用授权中, 并对紧急使用授权的药品制定主动监测机制等, 值得我国借鉴。建议参考 FDA 在药品紧急使用授权制度方面的经验, 进一步优化和完善我国的药品特别审批制度。

[关键词] 美国食品药品监督管理局; COVID-19; 紧急使用授权; 药品特别审批

[文章编号] 2097-2024(2024)12-0533-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202309044

The approaches and implications of emergency drug authorization by the U.S. FDA

HAN Dan¹, GAO Wen¹, WANG Lunuan¹, SUN Rui², GUO Mingming¹, SHU Lixin¹ (1. Military Medicinal Materials Support Demonstration Center, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. General Hospital of Armed Police Force, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective** To provide valuable insights for improving China's special drug approval system by conducting an in-depth analysis of the practices of the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in granting Emergency Use Authorizations (EUAs) for drugs. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the FDA's EUA decision-making process for COVID-19 therapeutics between January 2020 and June 2023. **Results** During the COVID-19 pandemic, the FDA adopted a series of regulatory science approaches to facilitate rapid approval of COVID-19 therapeutic drugs. The FDA granted EUA for a total of 15 COVID-19 therapeutic drugs and 4 COVID-19 vaccines, including expanded indications for marketed drugs, EUA for investigational drugs, revocation of EUA, and marketing after EUA. The main methods for the rapid approval of EUA drugs by the FDA included the use of existing clinical trial data, omission of animal efficacy testing, merging of phase 1 and phase 2 clinical trials, and the use of clinical outcomes as surrogate endpoints, among other regulatory science methods. **Conclusion** The practices of the FDA in Emergency Use Authorization (EUA) of drugs, particularly its incorporation of regulatory scientific methods into the EUA process and the establishment of proactive monitoring mechanisms for drugs granted EUA, are worthy of emulation by China. It is suggested that China consider the experience of the FDA in the EUA system for drugs to further optimize and improve its special approval system for drugs.

[Key words] FDA; COVID-19; emergency use authorization; drug special approval

2020年3月11日,世界卫生组织宣布新型冠状病毒肺炎(COVID-19)成为全球大流行病^[1]。由于在应对之初没有针对性治疗药物,各国均出现了不同程度的恐慌,面对 COVID-19 疫情的紧急情

况,迫切需要找到预防和治疗的药物来应对疫情的发展。鉴于传统的临床治疗药物注册审批流程所需要的时间较长,因此,在紧急情况下批准使用有限证据的药物已经成为全球各个国家监管机构控制疾病流行的重要举措^[2]。然而,面对突发公共卫生事件,如何在确保药品安全、有效的基础上实现快速审批,是全球药品监管机构共同面临的挑战。

药品监管科学作为一门新兴学科,是药品监管部门推进药品监管科学理论和实践的重要引领和

[基金项目] 军队生物安全专项(A3703022001)

[作者简介] 韩丹, 硕士, 讲师, 研究方向: 药材保障, Email: handanxuan@163.com

[通信作者] 舒丽芯, 博士, 教授, 研究方向: 军队药材政策研究, Email: lukyshu@sina.com

指导, 现已被美国 FDA 确定为 21 世纪发展的重点学科。药品科学监管要求监管部门提供严格的临床试验设计和评估标准, 以确保批准的药品符合质量安全性和有效性的要求^[3]。在 COVID-19 大流行期间, 美国 FDA 引入监管科学工具, 紧急授权了一批 COVID-19 的治疗药物, 对疫情防控和疾病诊疗发挥了积极作用。本文从监管科学的视角, 回顾性分析美国 FDA 紧急使用授权(EUA)的经验做法, 旨在为我国药品监管机构建立紧急使用授权制度提供参考。

1 资料与方法

收集美国 FDA 官方网站 2020 年 1 月至 2023 年

6 月期间发布的有关获得紧急使用授权的 COVID-19 治疗药物和疫苗相关信息。在此基础上, 对美国 FDA 紧急使用授权的药品情况进行分类和归纳, 分析探讨快速审批的原因。

2 美国 FDA 紧急使用授权的实践

在 COVID-19 流行期间, 美国 FDA 加快了 COVID-19 相关疫苗和药物的审批流程, 截止 2023 年 6 月, FDA 共批准了 15 个 COVID-19 治疗药物(表 1)和 4 个疫苗(表 2)的紧急使用授权^[4-5]。这些紧急使用授权的药品, 涵盖了已上市药品扩大适应证、试验药物紧急使用授权、紧急使用授权后撤销、紧急使用授权后上市 4 种情形。

表 1 美国 FDA 在 COVID-19 流行期间获批紧急使用授权的治疗药物*

序号	药物名称	申请公司	申请时间	获批时间	审批时间 (t/d)	EUA 状态	类型
1	羟氯喹和氯喹	多家公司	/	2020年3月28日	/	已撤销	上市药品扩大适应证
2	瑞德西韦/Remdesivir	吉利德科学公司	2020年3月30日	2020年5月1日	32	已上市	试验药物
3	COVID-19恢复期血浆	/	/	2020年8月23日	/	已撤销	试验药物
4	巴尼韦单抗/Bamlanivimab	美国礼来制药公司	2020年10月6日	2020年11月9日	34	已撤销	试验药物
5	巴瑞替尼/Baricitinib	美国礼来制药公司	2020年10月15日	2020年11月19日	35	EUA	上市药品扩大适应证
6	Baricitinib联合Remdesivir	美国礼来制药公司和吉利德科学公司	2020年10月8日	2020年11月19日	44	EUA	试验药物
7	Casirivimab和Imdevimab联合使用	Regeneron Pharmaceutical公司	2020年11月16日	2021年2月9日	85	EUA	试验药物
8	索曲韦单抗/sotrovimab	英国葛兰素史克公司和Vir公司	2021年3月24日	2021年5月26日	63	已撤销	试验药物
9	托珠单抗/tocilizumab	Genentech基因泰克公司	2021年4月20日	2021年6月24日	65	EUA	上市药品扩大适应证
10	替沙格韦单抗/西加韦单抗(tixagevimab/cilgavimab)	阿斯利康制药有限公司	2021年9月30日	2021年12月8日	69	EUA	试验药物
11	奈玛特韦/利托那韦Paxlovid	辉瑞公司	2021年11月5日	2021年12月22日	47	EUA	试验药物
12	莫诺拉韦/Monolaurin	默沙东公司	2021年10月8日	2021年12月23日	76	EUA	试验药物
13	贝特洛韦单抗/bebtelovimab	美国礼来制药公司	2022年1月7日	2022年2月11日	35	已撤销	试验药物
14	阿那白滞素/Anakinra	Swedish Orphan Biovitrum(Sobi)公司	2022年2月10日	2022年11月8日	271	EUA	上市药品扩大适应证
15	韦洛利单抗/Vilobelimab	InflaRx NV公司	2022年9月29日	2023年4月4日	187	EUA	试验药物

注: *数据来源于美国FDA官网。

表 2 美国 FDA 在 COVID-19 流行期间获批紧急使用授权的疫苗*

序号	疫苗名称	申请公司	申请时间	获批时间	审批时间 (t/d)	EUA 状态	类型
1	mRNA疫苗BNT162b2疫苗	辉瑞公司和BioNTech	2020年11月20日	2020年12月11日	21	已上市	试验药物 EUA
2	mRNA-1273疫苗	莫德纳公司	2020年11月30日	2020年12月18日	18	已上市	试验药物 EUA
3	腺病毒载体疫苗Ad26. COV2. S	强生公司	2021年2月4日	2021年2月27日	23	EUA	试验药物 EUA
4	重组蛋白疫苗NVX-CoV2373/Nuvaxovid	Novavax公司	2021年12月23日	2022年7月13日	163	EUA	试验药物 EUA

注: *数据来源于美国FDA官网。

2020年1月22日,我国国家基因科学数据中心发布了2019新型冠状病毒数据库,收录了全球范围内已公开发表的新型冠状病毒基因序列数据^[6]。以此为时间起点,本文记录了美国FDA紧急使用授权了15个COVID-19药物的申请情况,审评时间中位数80 d,最短32 d,最长271 d。此外,4个疫苗也向美国FDA提交了EUA申请,审评时间中位数56 d,最短18 d,最长163 d。目前有1个药品通过完整的上市许可(瑞德西韦),注册审评耗时76 d,还有2个疫苗通过完整的上市许可,注册审评耗时93~244 d不等,中位数169 d。

3 讨论

为应对COVID-19疫情,全球多个国家启动了药品应急审批程序,仅2年左右的时间就有多个COVID-19药品获批紧急使用。以往药品从研发到上市大致需要8~15年,甚至更长时间,例如麻疹疫苗的上市耗时9年,脊髓灰质炎疫苗的上市耗时20年。下面对美国FDA紧急使用授权药品快速获批的原因进行探讨。

3.1 利用已有临床试验数据

瑞德西韦是一种广谱抗病毒药物,在治疗埃博拉病毒感染方面已经进行了多项临床试验,FDA将这些数据与COVID-19临床试验结果相结合,更快地评估瑞德西韦在COVID-19治疗中的有效性和安全性^[7]。在COVID-19流行之前,血浆治疗已经被广泛应用于治疗其他病毒感染,如甲型流感、严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)等,这些疾病的临床试验已经探究了血浆治疗的有效性和安全性,临床试验数据可以为评估血浆治疗COVID-19的效果和安全性提供参考^[8-9]。需要注意的是,借鉴临床试验数据仅适用于具有相似特征、风险因素和结果的疾病,美国FDA仍需要根据临床试验中的具体细节和数据质量来评估数据是否有效,决定是否应该将其纳入决策过程中。

3.2 省略动物药效实验步骤

mRNA-1273疫苗是莫德纳公司开发的创新型mRNA疫苗,其研发、注册和生产方式与传统疫苗有显著的区别。传统疫苗通常使用减毒或灭活的病原体或抗原,激活免疫系统产生抗体。mRNA疫苗通过基因序列的设计指导细胞产生特定蛋白质,从而激活免疫反应。一旦mRNA被利用,其分解和清除过程消除了对人体的安全隐患。由于不需要进行繁琐的菌株筛选,且感染路径明确、设计

过程简单,mRNA-1273疫苗省略了临床前动物实验,从研发启动到进入人体临床试验,只用了不到十周的时间,缩短了开发周期^[10]。莫德纳公司在mRNA疫苗领域拥有成熟的技术平台和评价体系,尽管mRNA-1273疫苗省略了动物药效学试验,但其在临床前仍进行了动物安全性评价试验,并未完全跳过动物试验阶段,而是根据疫苗的特点和研发进度,合理地选择了试验内容和阶段。

3.3 合并临床试验阶段

在COVID-19流行期间,美国FDA在特定情况下允许将第I期和第II期临床试验结合在一起进行,以便更快地收集有效性和安全性数据,做出是否继续进行更大规模第III期临床试验的决策。巴瑞替尼是一种治疗风湿性关节炎和其他自身免疫疾病的药物,在COVID-19流行期间,该药物被重新利用,评估其在COVID-19患者中的有效性和安全性,确定是否需要调整剂量或使用方式。FDA允许巴瑞替尼的开发商将第I期和第II期临床试验结合在一起进行,以在短时间内收集更多的临床试验数据,更快地决定是否需要进行更大规模的第III期临床试验^[11]。

3.4 采用替代性终点指标

疫苗主要通过体内引发免疫反应来发挥保护作用,免疫学替代终点可作为评价疫苗效力的替代终点,与临床终点(感染或发病)相关的可以预测疫苗效力的疾病中间指标也可作为评价疫苗效力的替代终点。目前,针对COVID-19的疫苗的关键III期临床试验主要终点是COVID-19的发生率,即评估疫苗在减少感染方面的效力,次要终点包括疫苗的免疫原性,即评估疫苗在引发免疫反应方面的效果^[12]。这些终点主要基于疫苗的保护能力和安全性进行评估。根据美国FDA发布的《预防新冠肺炎疫苗的紧急使用授权》行业指南,确定了评估临床试验免疫原性终点的检测方法^[13]。尽管到目前为止还没有发现预测COVID-19疫苗保护效力的免疫标志物,但根据疫苗结构,中和抗体可能是免疫原性的相关指标。

4 对我国药品特别审批的启示

4.1 建立紧急使用授权制度

我国由于缺少相应的药品紧急使用法规,一些包括治疗新型冠状病毒在内的药物只能扩大使用范围或滞留在申报阶段,未能及时有效地惠及大众。2022年5月公布的《中华人民共和国药品管理法实施条例》修订草案征求意见稿第一百零一条

提及药物紧急使用问题,但现行的《中华人民共和国药品管理法》及《中华人民共和国药品管理法实施条例》没有涉及该问题。这种情况导致我国在药品紧急使用审批上与一些发达国家和地区存在一定差距,因此,亟需借鉴美国FDA的经验,结合我国国情,建立起一套完善的紧急使用授权制度。首先,完善药品紧急使用的上位法,目前只有疫苗被列入紧急使用授权药品清单中,建议扩大紧急使用授权药物类型,在《药品管理法》中纳入治疗性药品紧急使用授权条款。其次,在《传染病防治法》《突发事件应对法》《药品管理法》和《疫苗管理法》中明确规定紧急使用授权的启动程序。再次,在我国现行药品特别审批制度的基础上,制定药品紧急使用授权制度程序,建议简化程序,加快授权进程。

4.2 将监管科学工具引入到紧急使用授权决策过程

美国FDA紧急使用授权药品的快速批准部分得益于药品监管科学的方法。为应对突发公共卫生事件所带来的药物研发模式及制药产业发展模式的变化,药品评价和监管的工具和标准也在不断创新。在安全性评价工具和标准方面,出现了新的生物标志物或替代终点、临床试验网络和主方案等证明疗效的工具和方法^[14]。采用替代终点加速疫苗研发上市属于监管科学的范畴,也是一种研发和审评策略。我国应从动物模型资格认定、临床试验设计、临床试验富集、临床结局指标认定、药品的安全性和有效性评价等多方面借鉴“新工具”,结合我国药品特别审批制度和实际情况,作为监管科学框架中的“创新部件”,组装进入我国的紧急使用授权制度中。

4.3 实施紧急使用授权药品主动监测机制

美国FDA紧急使用授权的药品旨在满足突发公共卫生事件的药品可及性需求,但同时也可能使公众在安全性研究不充分的情况下面临风险。以2021年3月欧洲多国停用阿斯利康公司生产的COVID-19疫苗为例,有报道称少数接种者出现了血栓事件^[15]。因此对于紧急使用授权产品,FDA发布面向医疗专业人员的产品说明,确保医务人员获知产品适应证、禁忌证、剂量和不良事件联系等信息,同时还应发布面向使用者的产品说明,确保使用者充分了解该产品的已知和潜在的风险和效益。对于我国的紧急使用授权的药品,应制定类似的主动监测机制,确保紧急使用授权药品的安全性和有效性得到及时跟踪和评估,并定期向公众发布相关数据和信息。

【参考文献】

- [1] BRANSWELL H, JOSEPH A. WHO declares the coronavirus outbreak a pandemic[EB/OL].(2020-03-11)[2023-06-15]. <https://www.statnews.com/2020/03/11/who-declares-the-coronavirus-outbreak-a-pandemic>.
- [2] 仲宣惟, 韩若斯, 李波. 中美应对突发公共卫生事件医药产品应急政策分析与思考[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(23): 1979-1984.
- [3] 李峰, 何辉. 新形势下药品监管科学的内涵与发展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(16): 1921-1925.
- [4] FDA. Emergency Use Authorization[EB/OL].(2020-02-18)[2023-06-15]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.
- [5] FDA. Emergency Use Authorization-Archived Information[EB/OL].(2023-05-31)[2023-06-15]. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization-archived-information>.
- [6] 国家基因科学数据中心. 2019新型冠状病毒数据库[EB/OL].(2020-01-30)[2023-06-10]. <https://ngdc.cncb.ac.cn/?lang=zh>.
- [7] TRAN A, WITEK T J Jr. The emergency use authorization of pharmaceuticals: history and utility during the COVID-19 pandemic[J]. *Pharm Med*, 2021, 35(4): 203-213.
- [8] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2757-2765.
- [9] MARKS P W, MARSTON H D, BADEN L R. End of a declared public health emergency—implications for U. S. emergency use authorizations[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(13): 1153-1155.
- [10] ZUCKERMAN D M. Emergency use authorizations(EUAs) versus FDA approval: implications for COVID-19 and public health[J]. *Am J Public Health*, 2021, 111(6): 1065-1069.
- [11] CASSIDY C, DEVER D, STANBERY L, et al. FDA efficiency for approval process of COVID-19 therapeutics[J]. *Infect Agent Cancer*, 2020, 15(1): 73.
- [12] KHEHRA N, PADDA I, JAFERI U, et al. Tozinameran (BNT162b2) vaccine: the journey from preclinical research to clinical trials and authorization[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2021, 22(5): 172.
- [13] SHARFSTEIN J M, GOODMAN J L, BORIO L. The US regulatory system and COVID-19 vaccines[J]. *JAMA*, 2021, 325(12): 1153.
- [14] 杨悦. 美国药品监管科学研究[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [15] 德、法、意等国暂停使用阿斯利康疫苗. 人民网[EB/OL].(2021-03-16)[2023-06-15]. <http://world.people.com.cn/n1/2021/0316/c1002-32053006.html>.

[收稿日期] 2023-09-19 [修回日期] 2024-05-06
[本文编辑] 崔俐俊