

揭秘53项新冠肺炎治疗临床研究 | 第一现场

研发客

- 全部 53 项研究中，多数申请者研究机构或临床诊疗单位
- 可以检索到的老药拓展新适应症的研究有 23 项，中药有关的研究 20 项，未上市药品及细胞治疗药物研究 10 项
- 受试者人数在 100 人以下的研究占比 54%，100~300 人和 300 人以上的研究占比均为 23%
- 有些临床研究没有将核酸转阴作为首要终点评价指标

截至 2020 年 2 月 9 日，在中国临床试验注册中心网站上搜索“新型冠状病毒”，可以检索到注册研究 60 项，以“2019-nCov”在 ClinicalTrials.gov 上搜索，可以查询到的研究有 18 项。在这些研究中，与药物干预（包括细胞治疗）有关的共 53 项，它们都有怎样的特点？

1. IIT 占大多数

IIT (Investigator initialed trial) 即由研究者发起的临床研究，这类研究过往经常被用于发现已上市药物的新适应症或者比较同一疾病多种临床治疗手段的优劣。在新型冠状病毒肺炎 (Novel coronavirus pneumonia, NCP) 的临床研究中，IIT 大展身手。

全部 53 项研究中，只有个位数项的研究申请者明确为企业，其他均为研究机构或临床诊疗单位。据中国生物技术发展中心中国人类遗传资源行政许可事项 2020 年第一批应急快速审评项目结果显示，包括万众瞩目的瑞德西韦研究，其申办方也非吉利德公司，而是中日友好医院和中国医学科学院这两家临床科研机构。

这与 NCP 的疾病特点有关，引发该疾病的 2019-nCov 是一种全新的病原体，没有药物为抵御该病毒事先预备，科研人员对该病毒的特点、药物作用靶点等信息的了解并不充分，同时治疗需求又非常急迫，这些因素都导致研究的设计需要灵活多变，并在短时间内集中大量资源。

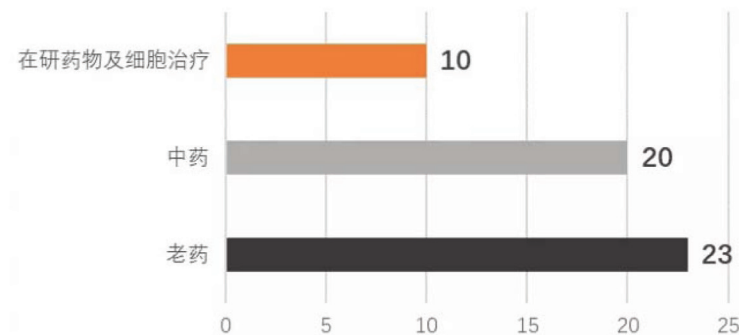
因此，IIT 能在这一情况下发挥优势，让各种类型的治疗药物都有机会被试验纳入。在与埃博拉疫情相关的临床研究中，也可以看到如美国国立卫生研究院（简称 NIH）、军事医学科学院等研究机构的身影。这些研究不一定以药品注册上市为目的，却可以在短时间内为临床治疗提供有限的参考数据。

而相关法规的规定，也促进了疫情发生后 IIT 的开展。国家药监局药品审评中心化药临床一部部长杨志敏曾在《审评中心对现阶段研究者发起的临床试验 (IIT) 的认识》一文中提到，中国的 IIT 基本管理模式与美国类似，对于已上市药物，在不增加受试者用药风险或用药风险已有文献或临床实践支持的 IIT，可以通过伦理委员会批准开展 IIT 研究。但增加新适应症的 IIT，美国 FDA 的法规中仅部分适用于前述情况，而此次有多个已上市产品迅速展开新冠肺炎适应症的 IIT，亦与新《药品管理法》提到的“发生重大灾情、疫情或者其他突发事件时，依照《中华人民共和国突发事件应对法》的规定，可以紧急调用药品”有关。

2. 大量中药和老药新用研究

中药和老药（包括未在中国获批但在欧美日获批的品种）在研究中占大部分。可以检索到的老药拓展新适应症的研究有 23 项，中药有关的研究 20 项（包括方剂、中成药和中药注射剂等），未上市药品及细胞治疗药

临床研究药品类型分布



数据汇总&图表制作 | 施樱子

物研究 10 项。

在老药相关研究中，多数研究与小分子抗病毒药有关，涉及品种超过 10 个，这些产品的原有适应症包括艾滋病、流感、乙肝等，其中以抗 HIV 药物数量最多。而被最多研究设为研究对象的药品是洛匹那韦 / 利托那韦，其在 11 项研究中作为试验药或对照药出现，研究形式包括单独用药、联合用药等，这可能与该产品被较早列入新冠肺炎诊疗指南有关，也与其作用机制提到的特异性抑制冠状病毒 3CL 蛋白酶有关。

而在抗病毒机制以外的药物中，被研究较多的产品是氯喹，该产品是治疗疟疾的老药，曾经拯救过无数人的生命。目前已有部分医院将其广泛应用于新冠肺炎的临床治疗，主要源于其被全球无数患者证明过的良好的安全性，同时其生产供应广泛。

在未上市品种中，与直接抗病毒有关的新化合物实体只有两个，除了吉利德的瑞德西韦，还有歌礼的 ASC09。在 NCP 治疗研究中，歌礼采用的是 ASC09 / 利托那韦复方片。根据歌礼官网的介绍，ASC09 是一种蛋白酶抑制剂，首先开发的适应症是抗 HIV，单药已经完成 IIa 期临床研究。

目前 ASC09 / 利托那韦复方片正在浙江大学附属第一医院开展一项由 160 人参与的临床研究，ASC09 / 利托那韦直接与洛匹那韦 / 利托那韦对照，这项研究预计于 5 月 31 日结束，另外还有一项 60 人的小规模研究在武汉同济医院开展。作为国内企业的创新抗病毒药独苗，其研究结果非常值得期待。

3. 百人以下受试者研究超过半数

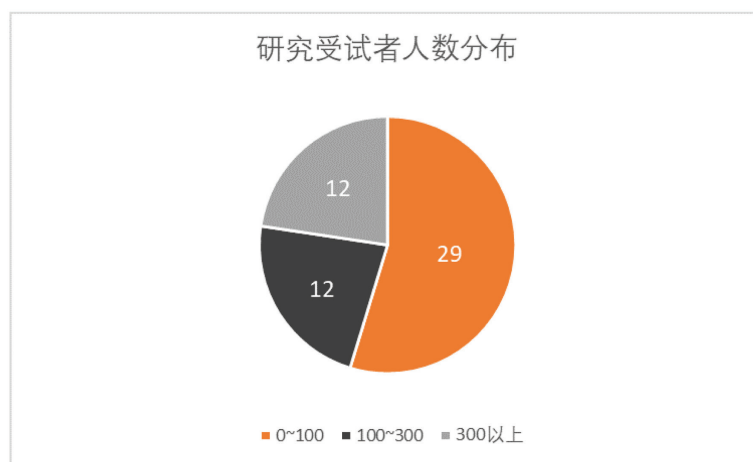
在 53 个研究中，受试者人数在 100 人以下的研究有 29 项，占比 54%，100~300 人和 300 人以上的研究各有 12 项，占比均为 23%。

多数研究的受试者人数较少，这与 IIT 的特点有关。研究者个人难以开展大规模的临床试验；同时也与疫情的紧迫性有关，更多的 IIT 并不以药品注册上市为目的，仅是为了获得用药后疾病进展的趋势，这些研究在登记平台上填写的研究阶段也多为 I 期或者是探索性研究 / 预实验。

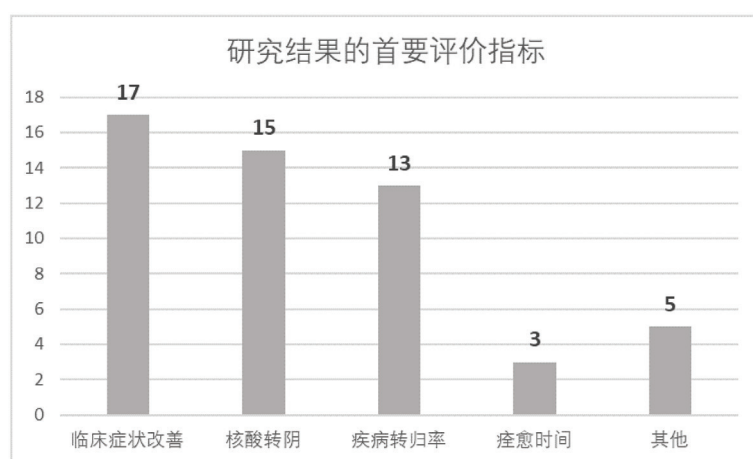
4. 核酸转阴不一定是首要终点评价指标

在新冠肺炎疫情中，确诊病例数统计一直以 PCR 检测下的核酸阳性作为唯一指标，而这一指标坊间一直议论纷纷。最早的话题是核酸检测的速度赶不上新增病例数，之后检测速度不断加快，话题又转向了是否要将核酸阳性作为确诊的金标准，这源于个别病例最初的多次核酸检测结果都呈阴性。

在临床研究终点指标方面，不同研究者有各自不同的选择。核酸转阴在全部研究的首要终点指标中占比仅为 28%，不到 1/3，前述两个未上市新产品的临床研究都没有将核酸转阴作为首要终点评价指标。



数据汇总&图表制作 | 施樱子



数据汇总&图表制作 | 施樱子

5. 这次用不上，研究也要继续

在这些研究中，结束日期在 2020 年 6 月 1 日之前的只有 14 项。根据专家的预计和之前 SARS 的经验，新冠肺炎疫情很有可能会在夏天到来之前结束。

许多人期待研究的结果能马上应用于此次的患者救治，部分产品存在这种可能，但大多数产品或许难以在疫情结束之前完成研究。

疫情开始之后，有一项研究被监管部门批准应用于临床，是广州市第八人民医院研发的“肺炎一号方”，广东省药监局已批准其用于广东省内 30 家定点医院轻症患者的治疗使用，该方剂由 16 味中药组成，曾在 50 位轻症患者中开展研究。

除此以外的其他药品，暂时还无法预测是否会在疫情结束之前获得阳性结果，但这并不意味着与 NCP 相关的研究在疫情结束以后就要全部停止。有部分业界人士对此前 SARS 疫情结束后绝大多数研究也宣告终止深表遗憾。这已不是冠状病毒第一次袭击人类，按照这样的趋势未来很可能还会卷土重来，如果有下一次，期待与其相关的科学研究不再是一片空白。

幸运的是，已经有科研人员意识到了持续关注冠状病毒药物研发的重要性，并且提出针对冠状病毒的特异性靶点蛋白开发鸡尾酒疗法，下一次即使病毒变异了，我们也不用如此慌张。