

新型冠状病毒肺炎防治临床试验注册项目的分析与思考

翟优^{1,2}, 黄倩^{1,2}, 吴梅佳^{1,2}, 刘健^{1,2}, 赵青威^{1,2*} (1.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003; 2.浙江省药物临床研究与评价重点实验室, 杭州 310003)

摘要: **目的** 通过多维度分析已注册新型冠状病毒感染肺炎防治的临床研究信息, 为疫情防控时期其他临床研究的开展提供数据和经验。 **方法** 检索中国临床试验注册中心网站(Chictr.org.cn)和美国国立卫生研究院临床试验注册平台(ClinicalTrials.gov), 根据临床试验研究设计、研究类型、中心数、组长单位所在地及受试人群等方面评价已注册项目整体情况, 并从研究对象层面探讨现有药物及非药物治疗相关试验情况。 **结果** 截至2020年2月7日, 共有45项临床试验完成注册, 其中41项(占91.1%)为药物治疗临床研究, 涉及抗病毒药物治疗、激素治疗、中药/中成药治疗的项目分别为18, 2和21项。随机对照临床试验是注册项目中常见的研究设计, 在已统计数据中, 44项(占97.8%)为干预性研究, 组长单位地域多在湖北、北京、浙江、广东等地, 样本量≤100例的占比较大(51.1%)。 **结论** 在疫情全面暴发且尚无特效救治药物的情况下, 临床试验的迅速开展, 为积极寻求药物治疗方案并战胜疾病提供了更多可能。

关键词: 新型冠状病毒; 肺炎; 临床试验

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)04-0385-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.001

引用本文: 翟优, 黄倩, 吴梅佳, 等. 新型冠状病毒肺炎防治临床试验注册项目的分析与思考[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 385-389.

Analysis and Consideration on Clinical Trials of COVID-19

ZHAI You^{1,2}, HUANG Qian^{1,2}, WU Meijia^{1,2}, LIU Jian^{1,2}, ZHAO Qingwei^{1,2*} (1. The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Drug Evaluation and Clinical Research, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To multi-dimensional analyze registration information of clinical trials of COVID-19, so as to provide data and experience for other clinical trials during the epidemic control period. **METHODS** Overall situation of registered projects was objectively evaluated in terms of clinical trial design, study type, number of centres, the location of the group leader, and subject population by searching through both of the Chinese Clinical Trial Registry site(Chictr.org.cn) and the National Institutes of Health clinical trial registration platform(ClinicalTrials.gov). In addition, from the perspective of the research object, the related trials of both listed medication and non-medication treatments were discussed. **RESULTS** By February 7, 2020, a total of 45 clinical trials had been registered, of which 41(91.1%) were medication therapy clinical trials. The number of items involved in antiviral therapy, hormone therapy, and traditional Chinese medicine treatment was 18, 2 and 21, respectively. Randomized controlled clinical trials were the common study designs in registered programs and 44(97.8%) were intervention studies among the statistics. Most of the group leaders were located in Hubei, Beijing, Zhejiang and Guangdong, and the proportion of sample size within 100 cases(≤100) was relatively large(51.1%). **CONCLUSION** In the absence of specific medication treatment for the current outbreak, the rapid development of clinical trials of the therapeutic drugs can provide a more favourable chance of seeking suitable drug treatment options and suppress the pandemic.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; pneumonia; clinical trial

2019年12月以来, 湖北省武汉市陆续发现新型冠状病毒感染的肺炎病例, 我国其他地区及境外也相继出现。截至目前, 全国已有超过数万人确诊感染新型冠状病毒肺炎, 死亡人数逐步上升,

国家健康卫生委员会已将其定为乙类传染病, 并按照甲类传染病的预防控制措施进行管理^[1]。2020年2月11日, 世界卫生组织(WHO)正式将新型冠状病毒感染的肺炎命名为“COVID-19”, 国际病

基金项目: “十三五”浙江省中医药(中西医结合)重点学科建设计划(2017-XK-A35)

作者简介: 翟优, 男, 硕士, 药师 Tel: (0571)87236596 E-mail: youzhai@zju.edu.cn
Tel: (0571)87236596 E-mail: qwzhao@zju.edu.cn

*通信作者: 赵青威, 女, 博士生, 主任药师

毒分类委员会将该新型冠状病毒命名为“SARS-CoV-2”。SARS-CoV-2 与曾经引起全球性破坏的严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)同为 β 属冠状病毒,是第7个可以感染人类的高致病性冠状病毒^[2]。

COVID-19 主要通过飞沫和接触传播,可通过相应临床表现、实验室检查及胸部影像学进行鉴别诊断。潜伏期为1~14 d,多为3~7 d,主要临床症状为发热、乏力、干咳、伴或不伴有鼻塞、流涕等上呼吸道症状。重型患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者将快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍^[3-6]。SARS-CoV-2 感染具有潜伏期长、传染性强、传播途径多样、发病症状易混淆、无确凿治疗手段等特点,其疫情扩散对现有的公共医疗资源构成了极大挑战。对于 COVID-19 患者,临床上主要根据疾病进程及临床表现进行支持治疗、有效氧疗、对症治疗及试用相关抗病毒药物,当前尚无确凿有效的对应治疗方案^[6]。现有已上市的药物在用于人感染 SARS-CoV-2 治疗时缺乏有效性数据支持,且目前尚无来自随机对照临床试验(randomized controlled clinical trial, RCT)证据支持的特效治疗药物可供选择。面对如此严峻的疫情,一线医务工作者和临床研究从业者致力于将临床前研究成果向临床应用的科学转化,参考2005年针对突发公共卫生事件应急处理所需药品提出特别审批程序和要求发布的《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》和首次明确“同情用药”程序的《中华人民共和国药品管理法(2019 修订)》^[7-9],已有大批应对 COVID-19 防治的临床试验项目完成注册并将逐步开展。为了准确提供全面、及时的临床试验信息,本研究检索了当前已注册的临床试验并进行了多维度分析,以期为疫情防控特殊时期临床试验的开展提供经验和借鉴。数据提取和分析由2名人员独立完成,复核后如存在分歧通过讨论或征求第三者的意见解决。采用自制的数据提取表提取并分析数据。

1 针对 COVID-19 防治的临床试验项目注册情况

截至2020年2月7日,在WHO国际临床试

验注册平台下属一级注册机构中国临床试验注册中心网站(Chictr.org.cn)和美国国立卫生研究院(NIH)临床试验注册平台(ClinicalTrials.gov)上注册的用于防治 COVID-19 的临床试验共计45项,见表1。其中非药物治疗临床试验4项,药物治疗临床试验41项(抗病毒药物治疗临床试验18项,激素治疗临床试验2项,中药/中成药单用或联合辅助治疗临床试验21项)。从疫情发生以来,随着疫情的持续进展,确诊病例数和死亡病例数的不断增多,临床试验注册数也随之增加,2月1日至2月6日为其集中申请的高峰期,见图1。

表1 用于新型冠状病毒感染防治的临床试验注册情况
Tab. 1 Registration of clinical trials for the prevention and treatment of SARS-CoV-2

项目分类	非药物治疗	药物治疗		
		抗病毒药物治疗	激素治疗	中药/中成药单用或联合辅助治疗
项目数	4	18	2	21
研究设计	RCT	3	14	2
	非 RCT	1	4	0
研究类型	观察性研究	0	0	0
	干预性研究	4	18	2
中心数	单中心	3	13	1
	多中心	1	5	1
组长单位所在地	北京	1	2	1
	湖北	2	7	0
	广东	0	3	0
	浙江	0	3	0
	其他省份及地区	1	3	1
样本量	0~100	4	8	2
	101~300	0	6	0
	≥301	0	4	0
受试人群	成人	3	14	2
	儿童	0	0	0
	儿童/成人	1	4	0

注:以上数据来源于 Chictr.org.cn 和 ClinicalTrials.gov 网站,数据收集截至2020年2月7日12:00 AM(仅汇总使用药物或其他治疗手段的临床试验项目)。

Note: the data was collected from Chictr.org.cn and ClinicalTrials.gov Date(only of clinical trials using drugs or other therapies) were collected as of February 7, 2020 at 12:00 AM.

1.1 按研究设计划分

在临床试验中,RCT 被公认为是评价治疗措施的疗效与安全性的金标准。在牛津循证医学中心制定的证据等级中,RCT 证据强度最高^[10]。在已注册的临床试验项目中,RCT 共计34项,非

RCT 11 项。非药物治疗临床试验中, RCT 3 项, 非 RCT 1 项。药物治疗临床试验中, RCT 31 项, 非 RCT 10 项。

1.2 按研究类型划分

将研究类型根据是否进行人为主动干预方案设计划分为观察性研究和干预性研究, 45 项已注册临床试验中仅有 1 项为观察性研究[1 项单中心“盐酸阿比多尔用于医务人员新型冠状病毒(2019-nCoV)暴露后预防的观察性研究”], 其余 44 项均为干预性研究。

1.3 按中心数、组长单位所在地以及受试人群等划分

所有已注册临床试验中, 多中心临床试验 12 项, 单中心临床试验 33 项, 其中单中心临床试验所需病例数基本<300 例。按发起研究的组长单位所在地进行划分, 位列新型冠状病毒感染肺炎确诊病例数前 3 的省份湖北省、浙江省和广东省为临床试验项目注册数最多的 3 个省份, 分别为 18 项、6 项和 5 项。北京共有 9 项临床试验完成注册。其余省份完成 7 项临床试验注册, 主要集中于与湖北省交接的四川省、湖南省以及 2 个直辖市重庆和上海。将已完成注册的临床试验按照受试人群年龄范围(儿童、成人、儿童和成人)进行划分, 分别为 1 项、30 项和 14 项。

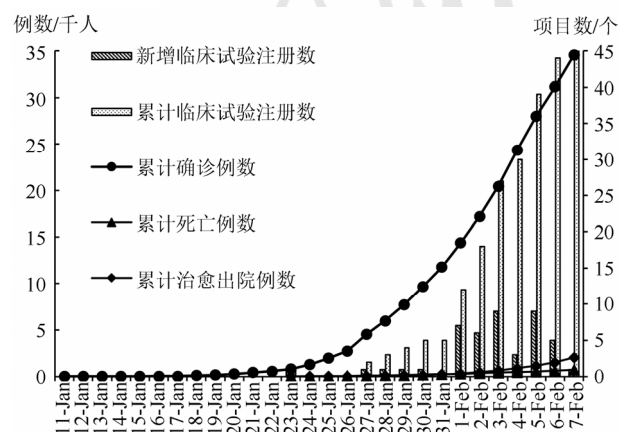


图1 累计注册临床试验数量随疫情进展的增长趋势

Fig. 1 Increasing trend of registered clinical trials as the epidemic progresses

2 用于 COVID-19 的药物临床试验

在目前计划或已开展的临床试验治疗用药中, 有参照我国《药品管理法》对“同情用药”规定老药新用的已批准上市药物, 也有尚未上市但已有病例观察案例发表于权威医学期刊《新英格兰医学杂志》(NEJM)的在研新药, 更有一大批

依据传统中医理论为疾病治愈带来了可能性的传统中药方剂和中成药。

2.1 基于潜在临床疗效的老药新用

抗疟疾药物氯喹在体外实验中表现出了良好的抗 SARS-CoV-2 活性, 但其抗病毒作用机制尚未明确, 可能是通过抑制冠状病毒与人体细胞血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体的结合, 起到抑制病毒侵入的作用^[11]。目前已有 3 项相关的临床试验完成注册, 分别以羟氯喹、氯喹及其磷酸盐作为试验药物, 来探讨其在治疗 COVID-19 的有效性和安全性。以上临床试验中, 除了 1 项试验是以单药给药或联和洛匹那韦/利托那韦给药作为治疗手段以外, 其余 2 项试验均使用单药给药治疗方案, 日均给药剂量为 0.2~1.0 g。

目前已注册临床试验中涉及最多的药物, 主要集中于抗艾滋病病毒药物(如洛匹那韦/利托那韦、达芦那韦/考比司他等)和抗流感病毒药物(如法匹拉韦、奥司他韦、阿比多尔等)这 2 类之中。在 18 项抗病毒药物临床试验中, 12 项研究将以上 2 类药物作为具有潜在疗效的研究主体。其中, 在 MERS 治疗中已进入 II/III 期临床研究阶段的洛匹那韦/利托那韦和在埃博拉病毒治疗中进入 II 期临床研究阶段的法匹拉韦最受研究人员的青睐。基于 SARS-CoV-2 和艾滋病毒的蛋白酶结构具有高度一致性的研究结果, 作为 HIV-1/2 蛋白酶抑制剂的洛匹那韦/利托那韦(复方片中利托那韦为增效剂, 可以抑制 CYP3A 介导的洛匹那韦代谢, 从而提高血浆中洛匹那韦的药物浓度)已被国家卫健委最新发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)》收录为候选药物^[9], 共计 7 项临床试验对其寄予信心。同样作为 HIV 蛋白酶抑制剂的达芦那韦/考比司他被 2 项临床试验选择为试验药物。而法匹拉韦作为一种可抑制 RNA 病毒复制的 RNA 聚合酶抑制剂, 也已被 3 项完成注册的临床试验选择为试验药物, 即将进行进一步的疗效确证。阿比多尔在俄罗斯、乌克兰等国家已有 10 余年的临床应用经验, 被俄罗斯国家药典委员会推荐给成年人和儿童作为甲型流感病毒和乙型流感病毒的治疗药和预防药。阿比多尔可通过抑制病毒脂膜与宿主细胞的融合从而阻断病毒的复制, 其空间结构类似于奥司他韦, 但抗病毒效果尚未得到国际公认, 在面对此次 SARS-CoV-2 感染的重大疫情时, 也有 2 项临床试验基于体外

抗病毒试验结果将其设定为试验药物。另有 2 项临床试验聚焦于一种新型 Cap 依赖型核酸内切酶抑制剂巴洛沙韦酯, 该药于 2018 年被 FDA 批准上市, 用于治疗 12 岁及以上不超过 48 h 的无并发症的急性流感患者, 是近 20 年以来 FDA 批准的第 1 个具有新型作用机制的抗流感新药。

使用激素类药物的大剂量激素冲击疗法曾经在治疗早期 SARS 患者时因其严重的后遗症而备受争议。在此次疫情已注册的临床试验中, 共计 2 项研究涉及激素类药物。其中一项单中心、随机、平行对照试验以洛匹那韦/利托那韦+ α -干扰素联合或不联合糖皮质激素(甲泼尼龙: 静脉注射, $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 持续 5 d)疗法展开试验, 评价激素应用于重度 SARS-CoV-2 感染的疗效与安全性, 探索最优治疗模式。另一项多中心、随机、平行对照试验则以糖皮质激素(甲基强的松龙 40 mg , bid, 持续 5 d)+标准护理治疗组和标准护理组进行对照, 评价疗效和安全性。以上 2 项研究均以 SARS-CoV-2 感染的重型、危重型 COVID-19 患者作为入组对象, 且糖皮质激素的使用剂量和持续使用时间均以不引起激素后遗症为目标, 足见激素类药物在本次 SARS-CoV-2 感染的临床实践中已被谨慎对待。

2.2 崭露头角的未获批在研新药

由 Gilead 公司开发的在研新药瑞德西韦(Remdesivir)是一种核苷酸类似物, 通过抑制 RNA 聚合酶(RdRp)竞争性抑制剂, 其三磷酸核苷酸产物 Remdesivir-TP 可以与 RdRp 竞争底物 ATP, 从而干扰病毒 RNA 的合成。瑞德西韦尚未在全球任何地区获得上市许可。在已完成的治疗埃博拉病毒感染的 II 期临床试验中, 其治疗效果相较其他试验组(ZMapp 组和单克隆抗体 MAb114 组)欠佳^[12], 但在用于 COVID-19 患者的治疗时表现出一定的可能性^[13]。NEJM 上关于美国首例 COVID-19 确诊病例诊疗过程以及临床表现的病例报告佐证了瑞德西韦在治疗 COVID-19 时可能具有显著的疗效, 但其有效性和安全性必须经过 RCT 研究才能得到进一步验证^[14]。由中日友好医院作为组长单位牵头的 2 项瑞德西韦的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究将分别入组轻、中型肺炎患者 308 例和重型肺炎患者 452 例。试验将于近日开始, 试验周期预计为 3 个月。

同样尚未获批的 ASC09/利托那韦复方片由国

内致力于抗病毒药物研发的礼来制药研制, 已开展的 II 期临床试验结果已初步证实其在治疗艾滋病时具有良好的抗病毒活性。一项多中心、随机、平行对照试验以 ASC09/利托那韦复方片(代号 ASC09F)组和洛匹那韦/利托那韦组作对照, 旨在评价其对 COVID-19 轻、中型确诊病例的疗效及安全性。

2.3 传统中医理论支持下的中药和中成药

疫情发生以来, 国家卫健委要求积极发挥中医药作用, 加强中西医结合, 先后有 24 个省市自治区在国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》基础上, 结合区域和人群特点, 发布了本地区的 COVID-19 防治方案^[13]。而以中药/中成药单用或联合辅助治疗作为治疗组的临床试验也已完成注册 21 项, 其数量已经超过了常规抗病毒药物治疗临床试验和激素治疗临床试验之和, 入组患者基本以 SARS-CoV-2 感染的轻、中型肺炎患者为主。连花清瘟胶囊/颗粒(2 项)、双黄连口服液(1 项)、热毒宁注射液(1 项)、痰热清注射液(1 项)和血必净注射液(1 项)5 个中成药/中药注射剂共计完成 6 项临床试验的注册申报。14 项临床试验未明确研究用具体中药成分。另有一项单中心、病例对照试验以 1~18 岁健康未成年人为研究对象, 评估固表解毒灵加减对预防儿童 COVID-19 的临床疗效, 该研究是目前已注册临床试验中唯一一项仅以未成年人为研究对象的临床试验。

3 用于 COVID-19 的非药物临床试验

面对 COVID-19 的肆虐, 部分研究者将关注点放在非药物治疗手段上, 用于治疗稳定期慢性呼吸系统疾病的肺康复综合疗法和作为国家级非物质文化遗产的太极拳也因此成为临床试验的研究主体。这 2 项单中心、随机、平行对照试验均将受试人群设定为 SARS-CoV-2 感染后病毒核酸检测已转阴的康复期肺炎患者, 分别探讨肺康复疗法和传统太极拳对该受试人群肺功能和生存质量的影响, 并以圣乔治呼吸问卷、日常生活活动能力评定和不良事件发生率作为主要评价指标。

4 结语

21 世纪以来, 以动物作为自然宿主的疫情从未间断, 人类经历了 SARS、甲型 H1N1 流感、MERS、H7N9 型禽流感以及此次的 COVID-19 等多种呼吸道传染病。SARS-CoV-2 传播范围广、传

染性强,在当前尚无特效药用于临床治疗也无疫苗用于民众预防的情况下,一系列针对此次疫情的临床试验接连注册开展,这无疑大大提高了我们战胜疫情的可能性。在疫情进展过程中,快速获得科学、完整、有效的临床研究数据以加速药物的临床应用,从而在短时间内战胜疫情是此时临床研究的近期目标。然而在与病毒和疫情的赛跑中,不仅应关注时效性,也必须关注临床试验的科学性和伦理性,将数据质量和患者权益置于首位,在追求大众潜在获益的同时平衡受试者的风险。因此,如何在临床试验中平衡用药的风险性值得重视。

此外,从此次临床试验项目统计来看,以中药为主体的临床研究具有较大的占比。可见在人类面临突发重大疾病时,中医理论与治法的创新为攻克疾病提供了治疗的潜在选择。同时中医药以其“治未病”的思想,在实践应用中,注重防治结合,在“未病先防、已病防变、愈后康复”的过程中发挥作用^[15]。以中药/中成药为研究主体的临床试验的发展,为求证中医中药科学理论,发扬中华传统药物优势提供了更为广阔的平台。但由于缺乏循证医学研究证据,许多中成药说明书上不良反应一项均写着“尚不明确”,笔者认为在这样的情况下开展研究同样需要充分考虑有效性和安全性。

最后,也有观点认为现阶段的大部分临床研究在研究设计上缺乏严格而统一的研究框架、参数标准和评价体系,且在伦理性上可能存在争议。但是,笔者依然认为基于现阶段有限的注册信息,尚无法从研究设计的科学性、安全性监测指标的合理性等方面进行全面而客观的有效评价,依赖于进一步研究信息和结果的公开。

REFERENCES

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会网站[OL]. <http://www.nhc.gov.cn/>.

- [2] 刘昌孝,王玉丽,闫凤英. 认识新型冠状病毒肺炎,关注疫情防控药物研发[J/OL]. 中国抗生素杂志: 1-10 [2020-02-06]. <https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.006858>.
- [3] 靳英辉,蔡林,程真顺,等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(标准版)[J/OL]. 解放军医学杂志: 1-20 [2020-02-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1056.r.20200201.1338.003.html>.
- [4] 华中科技大学同济医学院附属同济医院救治医疗专家组. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[J/OL]. 医药导报: 1-9 [2020-02-06]. Doi:10.11855/j.issn.0577-7402.2020.01.01
- [5] 欧阳芬,吴荷玉,杨英,等. 基于武汉新型冠状病毒肺炎快速传播的应对措施[J/OL]. 全科护理: 1-2 [2020-02-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/14.1349.R.20200131.1319.002.html>.
- [6] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)[S]. 2020.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品特别审批程序[J]. 齐鲁药事, 2005(12): 705-707.
- [8] XIAO Y, WANG L F, SONG M X. Research on the examination and approval mechanism of emergency medicine in public health emergencies [J]. Pharm Clin Chin Mater Med(中药与临床), 2016, 7(3): 64-66.
- [9] 中华人民共和国药品管理法(2019 修订) [S]. 2019.
- [10] HOWICK J, CHALMERS J, GLASZIOU P, et al. The 2011 Oxford CEBM evidence levels of evidence (introductory document) [OL]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [11] KEYAERTS E, VIJGEN L, MAES P, et al. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(1): 264-268.
- [12] MULANGU S, DODD L E, DAVEY R T JR, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics [J]. N Engl J Med, 2019. Doi:10.1056/NEJMoa1910993.
- [13] COHEN J. Can an anti-HIV combination or other existing drugs outwit the new coronavirus [J]. Science, 2020. Doi:10.1126/science.abb0659.
- [14] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 Novel Coronavirus in the United States [J]. N Engl J Med, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [15] 郑文科,张俊华,杨丰文,等. 中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎各地诊疗方案综合分析[J/OL]. 中医杂志: 1-4 [2020-02-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200206.1113.002.html>.

收稿日期: 2020-02-12

(本文责编: 曹粤锋)