

· 疫情防控专题 ·

美国 FDA “动物（效应）法规”在生物防御药物开发中的应用及启示

王伯阳，高锦，王子东，李杰*（中国人民解放军联勤保障部队药品仪器监督检验总站，北京 100071）

摘要 目的：在应对重大公共卫生事件中，为我国相关生物防御药物的上市审批和应用储备提供参考依据和解决思路。方法：结合审批实例，对美国FDA“动物（效应）法规”的主要内容、应用范围和实施状况进行综述，针对美国和中国现阶段应对重大公共卫生事件的药品审批机制进行讨论。结果与结论：在针对可能发生的生物恐怖袭击事件及重大疫情开展的药物研发中，评价尺度可以与普通药物有所区别，应视情做好相应生物防御药物的战略储备，为应对突发重大公共卫生事件提供系统性支持。

关键词：动物（效应）法规；药物；生物防御

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2020)06-0636-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.06.004

Application and Implications of U.S. FDA "Animal Rule" in the Biodefence Drug Development

Wang Boyang, Gao Jin, Wang Zidong, Li Jie* (General Station for Drug & Instrument Supervision and Control Joint Logistic Support Force, Chinese People's Liberation Army, Beijing 100071, China)

Abstract Objective: To provide reference and solution for approving new drugs and reserves for the bio-defence in tackling major public health emergencies. **Methods:** Combine with the approval instance, the article summarizes the main content, application scope and implementation status of U.S. FDA "animal rule", and discusses the drug approval mechanism in the United States and China in response to major public health emergencies. **Results and Conclusions:** In drug research and development for possible bioterrorism attacks and major epidemics, the evaluation scale could be different from that of common drugs, a strategic reserve of drugs for the bio-defence should be established to provide systematic support for responding to major public health emergencies.

Keywords: animal rule; drugs; bio-defence

生物恐怖袭击事件与重大疫情事件威胁着人类的生存和健康。面对灾难，医学防护和紧急救治是减少人员伤亡的重要手段，加强该类特殊情况下生物防御药物的研发管理，规范相关注册审批程序，提前做好应急储备，对提升应对突发公共卫生

事件的药材保障能力具有重大意义。然而，这些作为“生物战剂”的病原菌，以及引起重大疫情的新型病毒，具有易于隐蔽、传染性强、致死率高等特点，由于伦理学的限制，在事件发生前无法开展相关预防、治疗药物的人体有效性研究，该类药物

的监管审批遇到了难题。1999年10月,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)起草了动物(效应)法规(Animal Rule),该法规于2002年5月正式生效,用于生物恐怖袭击以及重大疫情等特殊情况下药品或生物制品的上市审批^[1]。依据该法规,当临床试验违反伦理学或遇到其他不可行原因时,可通过动物试验对相关药品或生物制品的药效以及安全性进行评价^[2]。2015年10月,FDA发布了基于动物(效应)法规的药品研发指南,根据2002版草案发布后收到的反馈意见对部分条款进行了更新和说明^[3]。本文结合以上文件内容和审批实例,就动物(效应)法规的主要内容、应用范围和实施状况进行综述,针对美国和我现阶段应对重大公共卫生事件的药品审批机制展开讨论,为我国在应对生物恐怖袭击以及重大疫情时,相关生物防御药物的上市审批提供参考借鉴。

1 法规概述

当人类临床药效学研究违反伦理学或触及其他不可行因素时,可以依照动物(效应)法规,根据相关动物试验提供的有效性证据,对药品或生物制品进行注册审批。需要注意的是,在使用动物(效应)法规时,必须满足以下四个条件:(1)致病物质的生理学及毒性机制明确,使用产品可预防或显著降低其毒性;(2)在多个动物种属试验中的效应相同,可根据其结果预测人类对该药物的反应,或使用一个有代表性的动物模型,其特性已被证实,可用于预测人类对该药物的反应;(3)动物试验的研究结果与人类的预期效应相符,通常与提高人类生存率或降低发病率有关;(4)可根据动物试验获得的关联信息,如药代动力学或药效学数据,推算出允许人类使用的有效剂量。

使用动物(效应)法规时,还要满足三个额外要求,包括上市后研究、限制政策和提供标签说明:(1)上市后研究,如果药物有效性是依照动物(效应)法规确证,在符合伦理学和可行性允许的情况下,必须开展上市后研究,继续收集相关安全性评价和临床疗效信息;(2)限制政策,FDA有权采取限制政策以确保审批药物的安全使用,如药物分发限定,即由特定机构或接受特殊培训的卫生从业人员进行药物分发,开展后续回访,并保存相关的销售和使用记录;(3)标签说明。患者拥有知情权,药物标签和使用说明书中应提供相应信

息,告知患者该药物的审批以动物试验研究结果为依据。除此以外,还应包括使用说明、禁忌症、可预见风险、不良反应和药物相互作用等信息。

2 法规注意事项

2.1 动物模型选择

在应用动物(效应)法规时,要始终牢记药物的治疗对象是人类而不是动物,依据动物试验得到的各项数据必须与人体情况相关^[4-5]。其中,药效学试验中的动物模型选择尤为关键,该模型应该能显示出与人体相一致的发病时间、体征表现和病情进展,包括免疫应答强度和药代动力学特性等,尽可能与人体反应相匹配^[6]。此外,动物试验还应设立一个未经处理的对照组,用于发现无治疗情况下的病情发展,以比对治疗进展情况。在试验中,要注意采集药代动力学(Pharmacokinetic, PK)数据,收集每个动物的血液样本,其样本大小和PK采样策略要足以表征相应的用量。动物试验结果应能证明该药物在统计学上优于安慰剂,其治疗效果具有一定的临床意义。

研究发现,在疾病的发展进程和易感性方面,与人类最为接近的是非人灵长类(Non-human Primates, NHP),如食蟹猴、非洲绿猴和恒河猴。除此以外,也可采用小鼠、大鼠和新西兰白兔等,这些易繁殖、价格低、属性多样的小型哺乳动物也可作为动物模型^[7]。在预防吸入性炭疽药物的研究中,就使用过食蟹猴、恒河猴、新西兰白兔和小鼠等动物模型^[8-9];新西兰白兔和食蟹猴感染炭疽后,出现菌血症和毒血症的致死率均与人类相似,可用于预测炭疽感染的治疗效果^[10]。在鼠疫疫苗的研究中,小鼠的发病症状和病情进展均与人体相似^[11]。Janice MR等^[12]研究发现,无论暴露途径如何,感染了委内瑞拉马脑炎病毒的小鼠在发热、病毒血症和淋巴细胞减少等症状表现上都与人体反应相似,可作为委内瑞拉马脑炎病毒疫苗药效学评价的动物模型。无论使用哪种动物模型,申请者都应在研究开始前与FDA进行深入讨论,充分证明使用动物模型的临床症状、病理特征、毒素产物和酶系统等与人类表征相似,并确定研究细节^[13-14]。

2.2 人体有效剂量确定

基于药代动力学、药效学(Pharmacodynamics, PD)研究数据以及其他相关信息选择人体有效剂量,是依据动物(效应)法规提供药物有效性实质

证据、进行药物审批的一个重要组成部分。当无法开展人体有效性试验时,可通过暴露于致病环境中的动物模型,比拟健康人类进行药效学研究,通过观察和比较来选择人体有效剂量。在比较过程中,应充分考虑动物和人类的用药量差异,避免发生人体用药量未达到治疗剂量等情况。

对于新增适应症的上市药物,已建立的PK参数,如药时曲线下面积(AUC)、最大血药浓度(C_{max})、最小血药浓度(C_{min})和稳态血药浓度(C_{ss}),以及与PD参数(适当的生物标志物)关系模型可用于指导相应动物研究,以支持人体剂量选择,如治疗肺炎抗生素的PK/PD信息可用于支持吸入性炭疽和鼠疫适应症的人体剂量选择。对于新研发药物,可使用适当的生物标志物桥联确定人体有效剂量,所选择的生物标志物应与动物研究的疗效终点相关。其中,动物研究的主要疗效终点是存活,次要疗效终点包括治疗时和治疗后不同时间间隔的菌血症,以及解剖时已感染器官或组织(如血液、脾脏、肝脏、脑、淋巴结和脑脊液)中的微生物量。

FDA建议完成治疗后观察一段时间再对主要疗效终点进行评估,如治疗结束后30天对死亡动物开展完整的病理组织学检查(包括执行安乐死的动物)^[15]。需要注意的是,这种药物暴露/反应(E/R)关系是在动物模型中建立,理想的状态是人体的E/R关系与所使用动物模型的E/R关系相似,基于对动物模型中E/R关系桥联人体剂量选择^[7]。

申请者应与FDA进行充分讨论,除了药代动力学和药效动力学研究数据,其他相关信息是否可作为选择人体有效剂量和治疗方案的依据?申请者应掌握该药物的吸收、分布、代谢和排泄特征,针对人类和所选动物开展药物-血浆蛋白结合率监测,同时建议关注针对特定人群的药代动力学数据(例如老年人、孕妇、儿童、肾脏或肝脏功能损害患者)。当根据动物试验结果选择药物服用剂量时,应先了解人类和所选动物在药物吸收、分布、代谢和排泄方面的差异。申请者提供的研究数据应支持以下结论,即通过比较动物药效学研究结果,针对相应适应症确定的人体推荐剂量是安全可靠的剂量。

2.3 药物安全性评价

依据动物(效应)法规,药物安全性研究应

遵循新药安全规定,充分权衡其用药目的与风险。人体安全性评价可以在健康的志愿者中进行,如果待审批药物存在一定的安全风险,需要衡量该风险与预期疗效收益,确保使用的相对安全,在有类似疾病的患者中开展药物安全性评价。人体安全性评价数据量取决于诸多因素,如暴露时间的长短和疾病的严重程度。在根据动物(效应)法规申请新适应症审批时,更改服药剂量和延长服药时间都需要提供额外的安全性评价数据,尤其是原适应症为急性用药,而申请的新适应症为慢性用药时,药物申请者提供的人体安全性评价数据,应涵盖推荐服药剂量和时间所需的相关信息。

在非临床安全研究方面,推荐在两个及以上动物种属间开展非临床安全性试验,以提供动物毒理学试验数据。就药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP)来说,GLP是确保数据质量和完整性的前提,建议申请者在研究启动之前提早了解GLP法规。值得注意的是,无论是人体安全性数据还是非临床安全性数据都应足以支撑整个治疗预期,药物申请者应就以上试验计划提早与FDA进行交流确认。除此以外,动物研究必须遵守相关的法律法规,如动物福利法和美国公共卫生服务政策中的相关条款。

2.4 其他事项

理想情况下,用于动物药效学研究的致病因子及其感染途径,应与引起人类疾病的病原体与致病过程相同,且了解使用剂量与产生毒性作用的人体剂量之间的关系。替代使用时,要提供可在动物体内产生相同致病性的病理学、生理学证据。在微生物学研究方面,申请者应提供敏感性试验程序和方法的具体细节。药敏试验要采用标准化方法,如美国临床和试验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)的推荐方法,如果使用了替代方法,应提供替代方法的研究细节和特点。用药后如果产生了自发耐药性,应尽可能描述其耐药性机制。相关试验必须在符合法规要求的试验室进行,遵循美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)提供的相关生物安全程序。

3 法规审批示例

3.1 新适应症审批

2003年,FDA批准溴吡斯的明用于神经毒气的

治疗,成为首个基于动物(效应)法规确证有效性的药物。2006年,批准羟钴胺素(Cyanokit)用于治疗氰化物中毒。2012-2015年,美国FDA分别批准了左氧氟沙星、环丙沙星和莫西沙星用于鼠疫治疗。2013年,批准七价肉毒杆菌抗毒素注射液用于治疗成人和儿童肉毒杆菌中毒,上市后临床使用结果显示,该药物患者耐受性较好,可有效改善中毒症状,预防肌肉功能丧失,药物有效性得到充分证明^[16]。

2016年2月,FDA以用于预防吸入性炭疽病的拟订药物审批为例发布了一个未实施草案^[17],具体阐述了依据动物(效应)法规开展药物研发的注意事项和指导意见,代表了FDA基于动物(效应)法规的现行想法。草案中拟定的药物适应症为“在已吸入雾化炭疽孢子但仍未出现炭疽病症的情况下,用于吸入性炭疽的预防治疗”。该类抗菌药物均上市多年,在被批准用于吸入性炭疽的预防治疗之前已广泛应用于其他传染性疾病的预防和治疗,治愈数以百万计的患者。这些药物都具有非常丰富的临床使用经验,在许多其他适应症的应用中被证明安全有效,且不良反应明确,如2004年和2015年,FDA先后批准用于治疗吸入性炭疽病的左氧氟沙星和环丙沙星。

FDA强调如果待审批药物已在其他疾病治疗过程中被证明安全有效,那么该药物用于新适应症的治疗建议将更有说服力。现阶段,通过动物(效应)法规确证有效性的3种急性辐射综合征(ARS)治疗药物,非格司亭(Filgrastim)、培非格司亭(Pegfilgrastim)和沙格司亭(Sargramostim),均属于新适应症审批类型。2015年3月,非格司亭通过用于治疗急性辐射综合征造血异常(H-ARS)的新适应症审批,该药物可与造血细胞表面受体特异性结合,促进中性粒细胞的存活、增殖、分化和活化,动物药效学研究结果发现非格司亭可有效降低感染动物死亡率。同年11月,培非格司亭也通过了H-ARS新适应症审批,动物药效学试验和人体药代动力学数据发现其用量与严重中性粒细胞减少症的持续时间相关,由此确定了该药物在新适应症中的人体给药方案。2018年3月,FDA批准了沙格司亭用于治疗H-ARS新适应症,该药物是一种重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF),能够刺激免疫细胞

的生长与活化,主要用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)与再生障碍性贫血等骨髓衰竭性疾病。动物药效学研究数据发现在接受致死剂量全身辐照后48 h用药,试验动物60 d生存率明显升高^[18]。

3.2 新研发药物审批

与新适应症审批不同,在基于动物(效应)法规确证有效性的新研发生物防御药物审批方面,需要建立一个更为复杂的数据体系,以解决研发过程中的各种不确定性,证明药物在人体使用时的安全性和有效性。2001年,美国炭疽攻击事件爆发后,人类基因组科学公司(Human Genome Sciences, HGS)立即启动了一项研发计划,生产用于治疗吸入性炭疽病的单克隆抗体瑞西巴库(Raxibacumab)。该药物可破坏炭疽毒素自身的保护性抗原,有效抑制炭疽毒素的有害作用,促进患者产生内源性抗体,以产生获得性免疫。体外研究发现瑞西巴库与炭疽保护性抗原(PA)具有高度亲和力,可干扰PA与受体结合,阻止炭疽毒素对小鼠和人体巨噬细胞的伤害^[19]。在新西兰白兔和食蟹猴这两个模型的药效学试验中,瑞西巴库被证实可保护感染动物免受炭疽毒素的致命影响,显著提高生存率,延长死亡时间,以上结果均证明了该药物的有效性^[20]。依照动物(效应)法规相关条款,药物有效性可通过动物试验结果进行评估,但必须通过临床试验评价药物安全性,300多名健康成年人的药物安全性研究结果(其中43名接受了双剂量治疗),证明了瑞西巴库批准剂量($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)的使用安全性。

基于人体安全性数据和动物药效学研究结果,美国FDA于2012年批准瑞西巴库与适宜的抗菌药物联用,用于治疗成人和儿童吸入性炭疽感染,在替代疗法不可用或不合适的情况下,可用于预防吸入性炭疽病,成为第一个基于动物(效应)法规确证有效性并获批上市的新药。由于该药物的药效学数据是通过动物试验获得,依照动物(效应)法规要求上市后的研究内容,必须收集上报相应的药物安全性及临床使用数据,例如瑞西巴库使用于一个意外或蓄意的吸入性炭疽感染事件。同年,人类基因组科学公司被葛兰素史克公司(GSK)收购,葛兰素史克公司向FDA提交了一份现场研究方案,当美国疾病控制与预防中心派发使用瑞西巴库时,现场研究将迅速展开,以收集瑞西巴库在突发公共

卫生事件中的重要临床数据,用于评估瑞西巴库治疗炭疽感染的有效性、安全性和药代动力学数据,为炭疽患者的护理和治疗提供更多参考。

现已通过动物(效应)法规确证有效性的新研发生物防御药物均为生物制品。2015年,FDA批准了Emergent Biosolutions公司生产的Bio Thrax炭疽吸附疫苗,这是首个基于动物(效应)法规确证有效性的疫苗^[21]。加拿大Cangene公司生产的炭疽免疫球蛋白静脉注射液(Anthrasil),也在2015年获批成为吸入性炭疽的预防治疗用药。2016年,批准一种直接针对炭疽杆菌的保护性抗原的单克隆抗体Obiltoxaimab与左氧氟沙星、环丙沙星以及多西环素联用,用于治疗吸入性炭疽感染,动物试验结果显示,与单独使用抗菌药物相比,联用方案中的感染动物存活率明显提高^[22-23]。

值得关注的是,瑞西巴库和炭疽免疫球蛋白静脉注射液在获得FDA审批前,都曾作为美国战略储备物资被大量采购,可在紧急情况下经FDA授权使用。目前,我国正在研发的部分疫苗,如鼠疫疫苗,在人体临床试验方面遇到了同样的问题,正在逐步探索借鉴动物(效应)法规的成功经验;而对于已批准上市的抗埃博拉疫苗,监管部门也提出了类似动物(效应)法规上市后研究的要求,当发生疫情时应及时开展Ⅲ期临床试验确认治疗作用。

4 现行应急审批机制

4.1 美国应急审批机制

事实上,除动物(效应)法规外,美国为应对生物恐怖袭击和突发疫情先后制订颁布了多项法规。2004年,FDA开始启用“关键路径创新计划”(Critical Path Initiative, CPI),并将该计划设定为国家战略,用于药品、生物制品、医疗器械和兽药的研发、评价与生产,同年发布的《生物防护项目法案》(Project Bioshield Act)规定,当美国受到恐怖袭击时,FDA应加快审查程序,快速分发药物进行治疗。2013年,美国通过了《大流行和所有灾害的准备再授权法案》,授权FDA在应对突发事件时,如药物的人体有效性试验违反伦理道德或遇到其他不可行原因时,应加强与申请者的交流协作,建立技术咨询会机制,以促进药物研发进程^[24-25]。现行美国新药审评过程包括新药临床试验申请(Investigational New Drug Application, IND)和新药上市申请(New Drug Application,

NDA)两个环节。其中,新药临床试验申请实行“备案制”,临床前研究完成后,新药申请人提交新药临床试验申请,FDA在收到申请后的30天内若无反对意见,申请人即可自行开展临床试验。为提高审评效率,一些药物被列入加速审批范围,可依照紧急使用授权(Emergency Use Authorization, EUA)和严重疾病药物研发加急程序获批使用。

当美国卫生部宣布国家进入公共卫生紧急状态时,由FDA通知启用紧急使用授权和相关要求,其授权使用的产品包括药品、生物制品以及医疗器械。在药物审批方面,可通过紧急授权增加符合相应法规标准的上市药物使用范围(如适应症、使用人群、给药方案等),加快临床试验或申请上市阶段药品,甚至研发阶段药品(已完成动物试验),进入临床试验环节或上市应用,使具有潜在治疗效果的药物及时应用于临床治疗。紧急使用授权的终止由美国卫生部进行判定,依照紧急授权使用的药物在判定终止后不再具有获批资格,可通过相应途径提交新药申请。

严重疾病药物研发加急程序包括加速许可(Accelerated Approval)、优先审评(Priority Review)、快速路径(Fast Track)和突破性治疗(Break through Therapy)四种方式,旨在保证治疗严重疾病、临床用药空缺、有突破性疗效等重要意义的药物尽快上市。其中,加速许可允许在可合理预示治疗效益替代终点的基础上批准新药上市,如果上市后药物的临床疗效与预期不相符,则撤销获批资格;优先审评用于已证实有可能显著改善现有药物安全性和有效性的新药审批;快速路径和突破性治疗主要用于严重危及生命的疾病的新药研发、评估和上市,两者不同点在于,证实有可能满足尚未满足的医疗需要(如获得动物有效性试验数据)即可申请快速路径,而申请突破性治疗必须提供初步的临床数据,证实申请药物在一个或多个临床终点上优于现有药物^[26]。

4.2 我国应急审批机制

我国在药品应急审批方面已设立特别审批、突破性治疗、优先审评审批和附条件批准4个加速通道,以及相关的特殊审批管理规定。2005年11月,国家药监局发布了《药品特别审批程序》,主要用于突发公共卫生事件时防治药品的应急注册审批^[27]。2009年1月,为鼓励新药创新,国家药监

局制定了《新药注册特殊审批管理规定》，对符合条件的新药注册申请实行特殊审批，根据该规定第二十一条“当存在发生突发公共卫生事件的威胁时，以及突发公共卫生事件发生后，对突发公共卫生事件应急处理所需药品的注册管理，按照《药品特别审批程序》办理^[28]”。全球突发新型冠状病毒肺炎疫情，药品审评“加速通道”迅即开启，除特别审批程序外，国家药监局药品审评中心接连发布了《突破性治疗药物工作程序》《优先审评审批工作程序》《临床急需药品附条件批准上市技术指导原则》征求意见稿，并对上述程序的具体执行进行了说明。2020年1月，以上加速程序正式纳入新发布的《药品注册管理办法》^[29]。

突破性治疗程序与FDA的“快速路径”和“突破性治疗”相似，适用范围界定在药物临床试验期间，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改良型新药，可申请突破性治疗药物程序^[30]。优先审评审批程序则界定在药物上市注册申请期间，符合下列情形药品可申请优先审评审批程序：（1）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；（2）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格；（3）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；（4）纳入突破性治疗药物程序的药品；（5）符合附条件批准的药品；（6）国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形^[31]。附条件批准上市是指用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及罕见病的药品、公共卫生方面急需的药品，现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求，但药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值，因临床急需，在规定申请人必须履行特定条件的情况下基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市。其目的是缩短药物临床试验的研发时间，尽早应用于无法继续等待的急需病人。对附条件批准的药品，国家药监局将以《药品注册批件》附件的形式将药品上市所附条件以及申请人承诺的研究和完成期限通知药品上市许可持有人^[32]。

4.3 疫情期间应用进展

依照以上加速程序和相关政策，国家科学技

术部、国家药品监督管理局、中国食品药品检定研究院、中国实验动物学会等相关部门提早介入研发、试验和审评各个环节，建立联合会议制度，积极给予建议指导，大大提升了新型冠状病毒肺炎临床救治药物审评审批效率。在动物试验方面，现已成功构建表达人病毒受体的人源化转基因小鼠、非转基因新型冠状病毒肺炎小鼠、恒河猴和雪貂等动物模型。在新型冠状病毒感染的非人灵长类动物试验中，观察到了与人体相似的疾病症状，包括肺部炎症影像和病毒的载量变化，这对研究新冠病毒的感染机制、发病过程、传播途径具有重大意义。在感染新型冠状病毒（以下简称新冠病毒）的恒河猴动物试验中，发现康复体可以抵抗新冠病毒的再次感染。与非人灵长类动物相比，啮齿类动物对冠状病毒的易感性各有不同，在利用hACE2转基因小鼠建立的新冠病毒感染模型中，观察到感染体体重减轻，出现轻微肺炎的疾病症状^[33]。雪貂由于肺部生理结构与人体相似，常做为研究呼吸道疾病的动物模型，对于新冠病毒的易感性也被证实^[34]。综合使用各类动物模型，模拟人体感染新冠病毒疾病特征，有针对性地开展相关动物试验至关重要。现阶段，以上动物模型已用于药物和疫苗的安全性、有效性评价，为下步临床救治提供了重要基础数据。

在药物研发方面，先后筛选出磷酸氯喹（抗疟上市药物）、瑞德西韦（抗埃博拉病毒感染进口在研药物）、法匹拉韦（治疗流感仿制药物）等抗冠状病毒潜在治疗药物。磷酸氯喹的动物药效学试验结果发现该药物可有效抑制禽流感H5N1鼠肺中的自噬作用，减轻肺泡上皮损伤，现有临床数据也发现对新型冠状病毒肺炎的疗效，并纳入国家卫健委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》^[35]。瑞德西韦在感染MERS-CoV小鼠动物试验中，显示出较好的抗MERS-CoV活性，可改善感染小鼠肺功能、降低肺病毒载量和肺出血表现^[36]，现阶段临床结果也显示出其良好的药物安全性。然而，目前尚未发现可有效治疗新型冠状病毒肺炎的抗病毒药物。药物研发是一个严谨、科学的过程，在根据药物不同情况审定相应临床方案，加紧进入新增适应症临床试验阶段的同时，监管部门也在联防联控机制下，全程跟踪确认临床用药的安全性和有效性。在法匹拉韦的《药品注册批件》中，监管部门描述了法匹拉韦的适应

症：用于治疗成人新型或再次流行的流感（仅限于其他抗流感病毒药物治疗无效或效果不佳时使用），生产企业所在省份的食品药品监督管理局将加强本品的上市后监管，派员跟踪上市后第一批产品生产的全过程，同时要求及时报送后续药学和临床药理方面研究结果。

5 讨论

如何在有效的时间内完成此类生物防御药物的上市审批，快速应对突发公共卫生安全事件，最大程度上降低公众危害，减少人员伤亡，这是此次疫情为药品监管部门提出的切实问题。美国的药品审评制度为有效应对各种可预测的重大公共卫生事件，实现相关预防治疗药物的上市应用提供了切实依据，并将生物防御药物储备提升到了国家战略层面。相比之下，我国的药品审评改革已经初显成效，在进一步完善国家药品应急审批机制，明确突发情况下的应急审批标准和申请步骤，界定更为严格的上市后监管要求的同时，可以借鉴美国FDA动物（效应）法规，提供一个新的解决办法：针对可能发生的生物恐怖袭击事件及重大疫情开展有效预防治疗药物的研发，当开展临床试验违反伦理道德或触及其他不可行因素时，相关生物防御药物的评价尺度可以与普通药物有所区别，在保证可接受的人体安全性基础上，依据体外试验和动物药效学研究结果完成潜在预防治疗药物的上市审批，提前做好如抗冠状病毒药物等生物防御药物的战略储备，为应对突发重大公共卫生事件提供系统性支持。但是，这个办法不是实现快速审批、省略临床研究步骤的翘板，尤其在药效学评价方面，如何科学衡量使用有效性与临床效益，给新时期的药品研发及审批工作提出了更加严格的要求和挑战。

参考文献：

- [1] US FDA. New Drug and Biological Drug Products; Evidence Needed to Demonstrate Effectiveness of New Drugs When Human Efficacy Studies Are Not Ethical or Feasible[J]. *Federal Register*, 2002, 67 (105) : 37988-37998.
- [2] 王全军, 廖明阳, 丁日高. 美国FDA制定的动物（效应）法规“Animal Rule”[J]. *中国新药杂志*, 2007, 16 (23) : 1994-1996.
- [3] FDA. Final Guidance: Product Development under the Animal Rule[S]. 2015.
- [4] FDA. Draft Guidance: Animal Models—Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule[S]. 2009.
- [5] FDA. Public Meeting on the Draft Guidance for Industry. Animal Models—Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule[S]. 2010.
- [6] Snoy PJ. Establishing Efficacy of Human Products Using Animals: the US Food and Drug Administration's ‘Animal Rule’ [J]. *Vet Pathol*, 2010, 47: 774-778.
- [7] 高明, 焦磊, 王秉翔. “动物（效应）法规”在烈性传染病防治药物和生物制品开发中的应用[J]. *中国人兽共患病学报*, 2018, 34 (8) : 737-742.
- [8] Rossi CA, Ulrich M, Norris S, et al. Identification of A Surrogate Marker for Infection in the African Green Monkey Model of Inhalation Anthrax[J]. *Infect Immun*, 2008, 76 (12) : 5790-5801.
- [9] Henning LN, Comer JE, Stark GV, et al. Development of an Inhalational Bacillus Anthracis Exposure Therapeutic Model in Cynomolgus Macaques[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19 (11) : 1765-1775.
- [10] Corey A, Migone TS, Bolmer S, et al. Bacillus Anthracis Protective Antigen Kinetics in Inhalation Spore-challenged Untreated or Levofloxacin/Raxibacumab-treated New Zealand White Rabbits[J]. *Toxins (Basel)*, 2013, 5: 120-138.
- [11] Fellows P, Lin W, Detrisac C, et al. Establishment of A Swiss Webster Mouse Model of Pneumonic Plague to Meet Essential Data Elements Under the Animal Rule[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19 (4) : 468-476.
- [12] Janice MR, Lesley CD, Nancy AN, et al. Comparison of Aerosol and Percutaneous-acquired Venezuelan Equine Encephalitis in Humans and Nonhuman Primates for Suitability in Predicting Clinical Efficacy Under the Animal Rule[J]. *Comparative Medicine*, 2018, 68 (5) : 380-395.
- [13] Janice L, Mario HS, Robert JH. Licensure Strategy for Pre- and Post-exposure Prophylaxis of Biothrax Vaccine: the First Vaccine Licensed Using the FDA Animal Rule[J]. *Expert Review of Vaccines*, 2016, 15 (12) : 1467-1479.
- [14] David WB, Trevor LB, Jason EC. First Vaccine Approval under the FDA Animal Rule[J]. *Npj Vaccines*, 2016, 1: 16013.

- [15] Bregman CL, Alder RR, Morton DG, et al. Recommended Tissue List for Histopathologic Examination in Repeat-dose Toxicity and Carcinogenicity Studies: A Proposal of the Society of Toxicologic Pathology (STP) [J]. Toxicol Pathol, 2003, 31: 252-253.
- [16] Yu PA, Lin NH, Mahon BE, et al. Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin[J]. Clin Infect Dis, 2017, 66: 57-64.
- [17] FDA. Draft Guidance for Industry-Anthrax: Developing Antibacterial Drugs for Prophylaxis of Inhalational Anthrax[S]. 2016.
- [18] 余珊珊, 尹华静, 王庆利. 基于动物(效应)法规批准上市的药物以及动物有效性试验概述[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(22): 1964-1970.
- [19] Chen Z, Moayeri M, Purcell R. Monoclonal Antibody Therapies Against Anthrax[J]. Toxins (Basel), 2011, 3: 1004-1019.
- [20] Migone TS, Subramanian GM, Zhong J, et al. Raxibacumab for the Treatment of Inhalational Anthrax[J]. N.Engl. J. Med, 2009, (361): 135-144.
- [21] Longstreth J, Skiadopoulou MH, Hopkins RJ. Licensure Strategy for Pre-and Post-exposure Prophylaxis of Biothrax Vaccine: the First Vaccine Licensed Using the FDA Animal Rule[J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(12): 1467-1479.
- [22] Bergman KL, Krudys K, Seo SK, et al. Modeling and Simulation in Dose Determination for Biodefense Products Approved Under the FDA Animal Rule[J]. J Pharm Pharm, 2017, 44(2): 153-160.
- [23] Nagy CF, Mondick J, Serbina N, et al. Animal-to-Human Dose Translation of Obiltoximab for Treatment of Inhalational Anthrax Under the US FDA Animal Rule[J]. Clin Translat Sci, 2017, 10(1): 12-19.
- [24] Glen DP, Jules TM. Working with the U.S. Food and Drug Administration to Obtain Approval of Products Under the Animal Rule[J]. Ann. N.Y. Acad. Sci, 2016, 1374: 10-16.
- [25] Drusilla LB. Licensure of Vaccines Using the Animal Rule[J]. Current Opinion in Virology, 2012, 2: 353-356.
- [26] 袁林. 美国药品审评制度研究[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [27] 国家食品药品监督管理局. 药品特别审批程序[S]. 2005.
- [28] 国家食品药品监督管理局. 新药注册特殊审批管理规定[S]. 2009.
- [29] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[S]. 2020.
- [30] 国家药品监督管理局. 突破性治疗药物工作程序(征求意见稿)[S]. 2019.
- [31] 国家药品监督管理局. 优先审评审批工作程序(征求意见稿)[S]. 2019.
- [32] 国家药品监督管理局. 临床急需药品附条件批准上市技术指导原则(征求意见稿)[S]. 2019.
- [33] 石云, 王宁, 邹全明. 新型冠状病毒疫苗研发进展与挑战[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200317-00366.
- [34] Callaway E. Labs Rush to Study Coronavirus in Transgenic Animals-some Are in Short Supply[J]. Nature, 2020, 579(7798): 183.
- [35] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 2020.
- [36] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative Therapeutic Efficacy of Remdesivir and Combination Lopinavir, Ritonavir, and Interferon Beta Against Mers-CoV[J]. Nat. Commun., 2020, 11: 222.

(收稿日期 2019年12月20日 编辑 范玉明)