日本拓展性临床试验制度对我国同情用药制度的启示Δ

王　乾[1*]，尹　玉[1]，蒋　丰[1]，田　侃[2#]，喻小勇[2]，杨浩宇[1]（1.南京中医药大学卫生经济管理学院，南京　210023；2.南京中医药大学养老服务与管理学院，南京　210023）

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1038-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.03

摘　要　我国同情用药制度正处于初步探索阶段，尚未颁布正式的管理办法与具体的实施细则，有待进一步优化和完善。日本通过拓展性临床试验制度实现了未批准药品的提前使用，在信息获取、目标患者、知情同意、申请主体、实施计划书、拒绝给药的处理，以及药品费用、实施期限、意外损害补偿、拓展性临床试验批准后资料审查等方面有明确的规定。其中，当企业以“制度正当性事由”拒绝给药时，主治医师还可向日本厚生劳动省提出申请，由厚生劳动省进行许可评估，最大化为患者争取药品。这一“拒绝给药”的再处理，是日本独有的规定，尽最大可能保障了药品可及性。本文通过分析日本拓展性临床试验制度，建议我国可通过进一步搭建同情用药信息平台、发挥医师主导作用、保障企业利益、重视伦理审查，以及对药品费用支付问题进一步明晰，以完善和优化我国同情用药制度。

关键词　拓展性临床试验制度；同情用药制度；药品可及性；日本

Enlightenment of Japan expanded access clinical trial system to China's compassionate drug use system

WANG Qian[1], YIN Yu[1], JIANG Feng[1], TIAN Kan[2], YU Xiaoyong[2], YANG Haoyu[1] (1. School of Health Economics and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. College of Elderly Care Service and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT　The system of compassionate drug use in China is in the preliminary exploration stage, and the formal management methods and specific implementation rules have not been promulgated, which needs to be further optimized and perfected. Japan realizes the advanced use of unapproved drugs by expanded access clinical trial system, and makes clear provisions on information acquisition, target patient, informed consent, subject of application, implementation plan, handling of refusal to administer medication, drug expenses, implementation deadline, compensation for accidental damages, post-approval data review after expanded access clinical trials. When the enterprise refuses to give drugs because of the "legitimacy reasons of the system", the attending physician can also apply to the Ministry of Health, Labor and Welfare, and the Ministry of Health, Labor and Welfare will conduct the licensing evaluation to maximize the drug for patients. This "refusal to administer" reprocessing is a unique regulation in Japan, which ensures the accessibility of drugs to the greatest extent possible. Based on the analysis of the expanded access clinical trial system in Japan, it is found that our country could further build the information platform for compassionate drug use, play the leading role of physicians, protect the interests of enterprises, pay attention to the ethical review, and make drug cost payment problems further clear in order to improve and optimize the system of compassionate drug use.

KEYWORDS　expanded access clinical trial system; compassionate drug use system; drug accessibility; Japan

药物临床试验在科学性和严谨性上有较严格的要求，是证明药物安全性和有效性的必经环节[1]。拓展同情使用临床试验又简称为“拓展性临床试验”（expanded access clinical trials，EACTs）或“同情用药”，是指患有严重衰弱性疾病或生命垂危的患者在无其他许可药物时进行替代的治疗性措施。这一制度缩短了患者获药时间，为危重症患者开启“绿色通道”，提供尚未批准上市的药物。其本质是一种特殊性质的新药临床试验，特殊性主要表现在试验对象特殊，试验过程更易产生损害性风险。为保障患者用药安全，不同国家也在纷纷探索和完善相关政策和实施细则，如美国为“药物拓展使用”[2]、英国为“药品早期可及计划”[3]、澳大利亚为“药品临时使用授权”[4]等。

我国同情用药制度起步较晚，2017年国务院办公厅发布《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》，意见第七条中明确表明支持“拓展性临床试验”[5]；随后国家食品药品监督管理总局发布了《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》，对患者、申请人、适用条件、审批原则进行了初步规定[6]。2019年8月新修订的《药品管理法》第二章第二十三条增加了拓展性临床用药条款，并对其适用原则和操作程序作出概括性说明，这标志着我国首次以立法形式确立

Δ**基金项目**　江苏省社会科学基金后期资助项目（No.20HQ019）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药事管理。电话：025-85811760。E-mail：1413602552@qq.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师，硕士。研究方向：卫生法、药事管理。电话：025-85811760。E-mail：tiankane@aliyun.com

了同情用药制度[7]。目前，我国已在同情用药相关政策部署上作出了努力，但因规定过于原则化，实践中仍存在诸多困惑。与其他国家相比，日本EACTs制度与我国同情用药制度确立有一定的相似性：一是日本与我国同情用药制度均是21世纪初逐渐发展而来，起步较晚；二是日本已产生了多起使用试验药物的案例，已建立了相关的管理制度和实施细则，这也为我国提供了些许思考。基于此，本文梳理了日本EACTs制度的申请条件、实施流程及其他相关规定，以期推动我国同情用药制度的完善与发展。

1 日本EACTs制度简介

1.1 制度宗旨

2016年1月日本颁布EACTs制度——《人道主义视角下的临床试验规定》[8]，以帮助危重症患者尽早获取药品，解决药品审评审批周期长而致患者用药时间滞后的问题。同时日本厚生科学审议会上确定了EACTs制度的使用前提：(1)致死性疾病或日常生活障碍患者；(2)目前已无其他有效治疗方法；(3)平衡未批准药品或医疗器械的使用风险和预期效益；(4)不符合未批准药品的临床试验参加标准；(5)不阻碍未批准药品或医疗器械的研发审批。为保证患者用药安全，日本从以上5个方面确定了EACTs的纳排标准。

1.2 制度沿革

通过对日本医疗器械审评机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）官网（https://www.pmda.go.jp/）检索发现，1960年日本《药品医疗器械法》规定药物临床使用应从质量、有效性和安全性角度出发。为了治疗无替代药物的致死性疾病，日本EACTs制度打破了原有规定的药物使用途径。2004年，日本为确保未批准上市的药物在EACTs实施过程中的安全性，将《药物临床试验管理规范》（*Good Clinical Practice*，GCP）进行了修改，明确EACTs应在GCP条例规定的临床试验规范下进行，即纳入群组开展治疗。自2011年开始，日本从人道主义视角为危重症患者争取新药，但因缺乏制度支撑，仅能在有限范围内为患者争取到未批准药品；2013年，日本允许国外上市的药品介入治疗；2014年，《日本再兴战略（修订）》规定，要确保最先进的医疗技术、药品迅速被获得，并明确了相关途径。此后，由于缺乏规范管理未批准药品的制度，日本药品监管部门着重从以下视角完善EACTs制度：监管、产品信息安全、质量、药品可及性、支付成本。2016年3月，日本EACTs制度正式实行，以不影响药物临床试验开展为前提，以减少严重副作用、患者健康损害为目的，日本借鉴有同样宗旨制度的欧美国家，进一步完善从人道主义视角提供未批准药物的制度；同年7月，医疗器械和再生医疗等产品正式实施EACTs制度。相关政策见表1。

2 日本EACTs实施现状

检索日本PMDA官网可知，从2020年3月－2022年9月，日本PMDA官网公布了11个EACTs[8]（见表2）。经

表1 日本EACTs部分相关政策颁布情况

文件名称	文号	主要内容
GCP	2004年第171号令	确定EACTs名称，规定伦理审查委员、申请人、医师职责，明确试验药品管理、费用补偿、知情同意等其他事项
《人道主义视角下的临床试验规定》	2016年1月22日（药生审查发）第7号	对EACTs适用条件、实施计划、实施过程、注意事项进行说明
《人道主义视角下的临床试验与患者申请疗养的关系》	2016年3月4日（药生审查发）第3号	规定患者申请未批准药物疗养的实施路径
《人道主义视角下的医疗器械与再生医药品的临床试验实施》	2016年7月21日（药生审查发）第1号	增加未批准药品、医疗器械在临床试验中的使用说明

表2 2020年3月—2022年9月日本PMDA官网公布的11个EACTs的基本信息

实施日期	试验成分编号	目标疾病	临床试验报告主体
2020-03-09	LOXO-292	局部进展或转移性固体肿瘤与网织红细胞活化异常	CMIC CMO CO.,LTD. Shizuoka Plant
2020-06-01	Alpha-1 MP	α_1-抗胰蛋白酶缺乏症	西班牙格里福斯股份有限公司
2020-11-27	ALN-AS1	急性肝卟啉病	CMIC CMO CO.,LTD. Shizuoka Plant
2020-12-10	TAK-743	12岁以上的Ⅰ型或Ⅱ型日本遗传性血管性水肿	日本武田药品工业股份有限公司
2021-05-07	ASG-22CE	尿路上皮癌	日本安斯泰来制药集团
2021-05-12	ONO-4538	原发灶不明癌症	日本近畿大学医院中川和彦教授
2021-12-01	BI 655130 Ⅳ	急性脓疱性银屑病（泛发型）	日本勃林格殷格翰股份有限公司
2021-12-01	ATB200	糖原贮积病Ⅱ型	CMIC CMO CO.,LTD. Shizuoka Plant
2021-12-01	AT2221	糖原贮积病Ⅱ型	CMIC CMO CO.,LTD. Shizuoka Plant
2022-01-26	TAS-116	被判断为对伊马替尼、舒尼替尼和瑞戈非尼不耐受的胃肠道间质瘤	日本大鹏药品工业株式会社
2022-03-01	GSK2857916	复发性、难治性多发性骨髓瘤	葛兰素史克（日本）股份有限公司

检索整理发现，11个EACTs中涉及肿瘤药物试验较多（5个，占45.45%）；且在实施EACTs中包含11种药物，涉及肿瘤、代谢、内分泌、罕见病等多种疾病，具体情况见表3。

表3 日本EACTs分类及对应的试验次数及占比

分类	项目	试验次数	占比/%
疾病	肿瘤	5	45.45
	血液疾病及免疫系统类疾病	1	9.09
	静脉注射内分泌、营养和代谢疾病	4	36.36
	罕见病	1	9.09
药物	肿瘤药物	5	45.45
	银屑病治疗药物	1	9.09
	代谢及内分泌系统药物	4	36.36
	罕见病药物	1	9.09

3 日本EACTs制度相关管理规定

3.1 EACTs的申请

3.1.1 信息获取 根据患者病情，主治医师若需获取EACTs药物信息，可通过PMDA官网公布的药物信息进行筛选，获取目标药物的信息。网站内容主要包括相关文件说明、临床试验药物信息、临床试验联系人姓名及联系方式、药物临床试验阶段及实施期限。

3.1.2 目标患者 患者在不符合药物临床试验纳入标准时，EACTs是决定患者能否获取最后治疗机会的重要因素。从确保患者安全性视角出发，医师有必要对并发症、疾病的病期、危重性等项目进行慎重研究。因此，EACTs相较于药物临床试验，在参照已实施或正在实施的药物临床试验纳入标准前提下，即使放宽纳入标准，

在医学、药学、伦理学上也应为可接受范围内的患者。

3.1.3　知情同意　为保障EACTs顺利实施，主治医师应向患者尽告知义务，说明试验实施过程的具体情况，如试验方法、预期效果、不可预知风险等，在患者知情同意的前提下，签署书面知情同意书（或口头承诺），当患者无法作出知情同意回应时，由代理人负责签署协议书。

3.1.4　申请主体　日本EACTs制度申请主体以主治医师为主，主治医师提出申请，患者与主治医师填写EACTs申请表，登记申请EACTs的基本信息，主要填写内容有申请人、日期、临床试验编号、疾病、申请厂商名称、试验类别等，并将试验信息登记表作为临床试验计划书的附件提交，最终由药品研发企业委托医疗机构实施EACTs。

3.1.5　实施计划书　关于EACTs，实施EACTs的医疗机构必须事先提交临床试验计划报告，在临床试验计划报告的封面右上方用红色标记（用圆圈将“扩”字圈起来），并在备注栏中写上“拓展性临床试验”，同时写上药物临床试验的计划申报受理号。在接受EACTs的实施要求之前，主治医师需制定实施计划书。如果在制定EACTs的实施计划中，企业判断该患者不符合纳入标准的情况下，会根据制定实施计划书的具体申请内容，向患者的主治医师回答不符合EACTs的理由，并详细说明拒绝纳入试验的原因。

3.1.6　拒绝给药处理　当企业拒绝主治医师的申请用药请求时，须给出拒绝理由，即EACTs企业答复书（见表4）。若企业回复以“制度正当性事由”为由不实施EACTs，主治医师如果对企业的答复和判断不服，可进一步向厚生劳动省申请实施EACTs，同时提交研究委托书（主要内容见表5），说明患者符合纳入标准原因及实施EACTs的必要性等，附上EACTs企业答复书。

表4　日本EACTs企业答复书内容要求

类别	内容
基本信息	主治医师姓名、地址，日期，患者姓名、单位名称、住址、联系电话、邮箱
实施项目信息	企业名称、临床试验编号、药品名称（通用名或商品名）、开发中（药物临床试验）的适应疾病名
拒绝原因	制度正当性事由（未患有对生命严重影响疾病）、绝对事由（治疗药物充足或不缺乏）、时期事由（不符合药物临床试验纳入标准）、个别事由（患者病情严重，参与EACTs风险大于预期收益）、其他 展开说明详细情况

表5　日本EACTs研究委托书内容要求

类别	内容
基本信息	委托试验医师姓名、日期、医疗机构名称、住址、邮编、联系电话、邮箱
产品信息	企业名称、临床试验成分符号、药品名称（通用名或商品名）、开发中（药物临床试验）的适应疾病名
申请理由	疾病名称、现治疗或已批准药物治疗不足的理由（目前使用的治疗药物的名称，疗效不充分或不适用的原因）、不能参加药物临床试验的原因、参与EACTs的科学依据

3.2　EACTs的实施

从风险管理和实施效率的角度考虑，日本的EACTs在药物临床试验范围内实施，即不进行个案单独治疗，与药物临床试验的受试者并行给药治疗。由于EACTs的药物是未批准上市销售的药物，从确保患者安全性的角度考虑，原则上应由药物临床试验的责任医师在已实施或正在实施的医疗机构实施；责任医师及医疗机构对试验用药需充分了解，并对该药物的副作用等具有充分的认识和经验。

日本主治医师根据患者病情确认使用药物信息，制定实施计划书向企业征询用药意见。临床试验实施的责任医师与企业探讨患者参与EACTs实施的可能性，若患者符合EACTs实施的相关条件，企业作出同意实施EACTs的答复，责任医师将含有企业答复意见的试验计划书提交至PMDA进行备案，由临床试验医疗机构向患者实施EACTs，不需要厚生劳动省审查批准。日本EACTs实施路径与其他国家的不同之处在于“拒绝给药处理”后增加了厚生劳动省审议会议环节。若企业以“制度正当性事由”拒绝，但主治医师认为患者符合条件，主治医师可向厚生劳动省提交参与EACTs的研究委托书，厚生劳动省会对患者是否符合“制度正当性事由”进行评估，如认为适用，会要求药物临床试验实施企业重新考虑实施EACTs（具体实施流程见图1）。

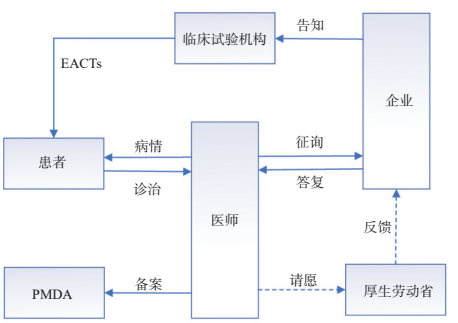


图1　日本EACTs实施流程图

3.3　日本EACTs的其他规定

3.3.1　药品费用　日本EACTs试验费用支付原则规定费用由患者承担，但EACTs仅要求患者承担制造、运输、管理和保存试验药物费用或以同类同效药物的费用标准作为参考。另外，鉴于EACTs与普通临床试验不同，因此不需要向患者支付受试者补偿费。在EACTs实施前须告知患者费用支付明细，并在充分说明费用情况后取得患者同意。

3.3.2　实施期限　若该药品最终未获得批准上市，则认为药物有效性不被认可，申请将被驳回或者EACTs将终止；若药品最终批准上市，EACTs自动进入正常用药环节，并严格按照《药品生产销售后调查和试验执行标准的部法令》（2004年厚生劳动省第171号令）第2条第4款所述的生产销售后临床试验情况进行。

3.3.3　意外损害补偿　EACTs是在GCP试验范围内实施，日本GCP部法令第14条、第15-9条均提到对试验者采取适当意外补偿措施，如签订保险合同。实施EACTs的医疗机构应制定程序书，试验者出现健康损害时，应根据试验计划内容、试验药物种类、疾病特征等因素进行适当补偿。

3.3.4　EACTs批准后资料审查　由于EACTs的实施风险通常高于普通临床试验，因此，从评估其安全性的角

度考虑，申请批准后，在审查过程中EACTs实施医疗机构应至少根据PMDA审查部的指示对其内容进行一次统计和报告。但是，厚生劳动省的审查部考虑EACTs与普通临床试验不同，从伦理视角保护患者隐私，因此，不会进行频繁的回访工作。此外，包含与生产销售后使用的患者安全性相关的信息，可能会在附件中进行必要的记载。

4 我国EACTs制度制定中应重视的要点和思考

4.1 搭建同情用药信息平台，保障药品可及性

日本有相对完善的同情用药信息公开平台，在PMDA通过简单检索即能获取完善的药品信息，包括主要临床试验信息、EACTs信息及临床试验联系人方式，从而有效地保障了医患获取同情用药的信息渠道[8]。医师在对患者病情充分了解的前提下，可对官方公示的药物信息进行合理判断，根据患者的基本情况判断是否符合GCP临床试验的纳入标准，如不符合，可进一步考虑EACTs，这较大程度地简化了前期准备的繁琐流程。另外，未批准上市的药品在获取信息途径方面有一定难度，提供试验用药信息路径至关重要，从而实现患者层面药品可及。我国要尽快搭建同情用药信息平台，依托药品审评中心官方网站增设同情用药专栏，对国内外新药临床试验动态实时更新，将同情用药从申请到审批再到应用所需材料公开说明，确保医患及时掌握现有药物信息，并能公平、及时、便捷地用上“救命药”。

4.2 发挥医师主导作用，提高医师责任感

由于职业特殊性，医师在医患关系中直接与患者接触，熟悉患者用药基本情况与疾病特征，能准确甄别患者治疗用药，在医疗救治中发挥主导作用。在EACTs中，日本医师作为申请参与主体，需要向企业说明患者病症情况，征求企业用药意见，同时主治医师要与试验实施机构针对特例患者讨论其参与EACTs的可行性，如未通过EACTs申请，主治医师需进一步向厚生劳动省申请，由官方审查是否符合该制度，得出最终是否符合EACTs入组的结论。日本主治医师在整个EACTs过程中，始终保持着与各方主体联系沟通的职责，但我国目前《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》规定，申请开展EACTs的主体为药品生产企业，药品生产企业尽管了解新药适应证及药物属性，但对患者的病情并不了解。因此，从同情用药行动主体的能动性角度出发，建议将主治医师作为申请主体，另将药品生产企业作为“守门人”，双重审核患者与新药的适配度，同时应对主治医师申请资格作一定限定，如职称、从医经验等，从而降低患者用药风险。

4.3 保障企业利益，鼓励企业承担社会责任

EACTs属于新药试验阶段的例外试验，提供试验用药不是企业的法定义务[9]。不论是欧美还是日本提供未批准药品的决定权均交给企业，但从伦理视角考虑，EACTs实施的必要性是保护人的健康权，如果在实施EACTs过程中发生不必要的风险，将严重影响企业下次提供新药的意愿。因此，为激发企业和研发机构提供新药的动力，积极承担社会责任，我国可从以下两个方面进一步保障企业权益：（1）对提供未批准药品的企业给予适当资金支持，可参考同类药品价格由患者承担部分基础药品费用，再由医保基金适当补偿；（2）为减少风险，将EACTs纳入新药试验的Ⅱ、Ⅲ期临床阶段，与新药临床试验同步进行。建议同情用药制度可以在具体实施条例中增加鼓励企业提供试验用药条款，明确声明同情用药的数据结果不影响企业新药的审评审批过程，明晰试验实施过程中各方责任，以此保障企业研发、提供新药的积极性，鼓励企业承担社会责任。

4.4 重视伦理审查，确保患者用药安全

日本在EACTs实施之前，医师要将EACTs的实施条件、潜在风险、预期效果等详细情况告知患者，遵守知情同意原则，并严格按照临床试验实施。另外，如果患者被企业拒绝实施EACTs，主治医师可进一步提交材料向厚生劳动省申请复议，由厚生劳动省进一步讨论伦理与制度的适配性，并于PMDA官网公布结果。我国《药品管理法》第二十三条明确规定，“符合伦理原则，经审查、知情同意后方可开展临床试验”。目前，我国已初步形成伦理审查机制，由于同情用药是非常规用药行为，建议将用药选择权落实至患者，有必要将已开展试验的不良反应、生存期、死亡率等情况告知患者，帮助患者完成理性选择[10]；同时，应加强对同情用药实施过程中安全性风险的动态监测，及时收集数据和实时报告，做好应急风险的准备工作和保障机制，明确试验实施方案调整、暂停以及终止机制。另外，为保障患者用药安全，建议相关部门联合加强对EACTs药品的安全性、有效性审查，对临床试验计划书、不良反应监测、知情同意等实施细则应进一步作出明确规定。

4.5 药品费用支付问题的探讨

由于EACTs与普通注册临床试验目的不同，前者属于企业非法定行为，是以治病救人为目的；而后者则是企业新药上市前必须进行的药品临床试验环节，是以验证药品有效性、安全性为目的，由此产生的药品费用支付问题需进一步探讨。日本在EACTs中允许药品生产企业定价，在成本核算定价后与患者联系，也需要患者知情同意。为减轻患者药品费用负担，药价制定不会超过日本药价基准，日本也会对参与EACTs的患者进行一定补偿。我国《拓展性同情使用临床试验用药物管理办法（征求意见稿）》规定，原则上不进行药品收费，由于企业的药品研发需耗费高额的成本，应着重考虑企业的成本问题。我国同情用药在未来的应用中能否让患者适度承担部分费用，以及国家是否设立专项基金给予患者补偿，值得进一步思考。

（下转第1075页）