doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2022.10.002

·新冠肺炎治疗药物研发进展专题·

全球新型冠状病毒肺炎治疗药物临床试验注册现状调查*

卢 岩,陈 娟,严 舒,杨潇逸,欧阳昭连△

(中国医学科学院医学信息研究所,北京 100020)



专家简介:卢岩,女,助理研究员,毕业于沈阳药科大学,药学(药事管理学方向)硕士研究生。2018年至今就职于中国医学科学院医学信息研究所,主要研究方向为医药领域情报学。作为课题负责人主持北京协和医学院教育基金会项目"新冠疫苗全球科研进展监测体系构建研究",参与省部级或企业委托项目近10项。近3年以第一作者发表论文6篇,参编专著5部,独立承担或参与完成研究报告10余份。

摘要:**目的** 调查全球新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)治疗药物临床试验注册情况及临床试验在药物审批中的证据支持情况。**方法** 采集整理ClinicalTrials.gov中全球新冠肺炎治疗药物临床试验注册数据,检索日期为2021年12月10日,采用文献计量学方法,从试验注册数量、试验完成及结果发布情况、研究类型及方法等角度对临床试验注册现状进行分析;采用文献调研法,对药物审批中临床试验证据进行梳理。**结果** 全球已开展新冠肺炎治疗药物临床试验1 861项,30.52%开展于美国,申办者以高校/医院和企业为主。其中,26.11%已完成,4.73%已发布试验结果;79.96%是随机对照试验,38.85%是多中心试验;28.64%处于Ⅲ期,其结果为药物审批提供了重要证据支持。**结论** 全球各国均积极开展新冠肺炎治疗药物临床试验,积累了有价值的临床证据。

关键词:新型冠状病毒肺炎;治疗药物;临床试验;临床证据;文献计量学

中图分类号:R95;R969.4 **文献标志码**:A **文章编号**:1006－4931(2022)10－0008－06

Worldwide Status of Clinical Trial Registration of Anti－COVID－19 Drugs

LU Yan, CHEN Juan, YAN Shu, YANG Xiaoyi, OUYANG Zhaolian

(Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020)

Abstract: **Objective** To investigate the worldwide status of clinical trial registration of anti－coronavirus disease 2019 (COVID－19)

*基金项目:国家自然科学基金[L1924064];中国医学科学院医学与健康科技创新工程[2021－I2M－1－056];北京协和医学院教育基金会项目[2021DLX005,2021DLX006]。

第一作者:卢岩,女,满族,硕士研究生,助理研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)dreamy_luyan@163.com。

△通信作者:欧阳昭连,女,博士,研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)zoeouyang@163.com。

lines.nih.gov/overview/clinical－spectrum/.

[20] ROMMASI F, NASIRI MJ, MIRSAIEDI M. Antiviral drugs proposed for COVID－19: action mechanism and pharmacological data[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(11): 4163－4173.

[21] YOUSEFI H, MASHOURI L, OKPECHI SC, et al. Repurposing existing drugs for the treatment of COVID－19/SARS－CoV－2 infection: A review describing drug mechanisms of action[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 183: 114296.

[22] ABOUELELA ME, ASSAF HK, ABDELHAMID RA, et al. Identification of Potential SARS－CoV－2 Main Protease and Spike Protein Inhibitors from the Genus *Aloe*: An In Silico Study for Drug Development[J]. Molecules, 2021, 26(6): 1767.

[23] CHOUDHARY V, GUPTA A, SHARMA R, et al. Therapeutically effective covalent spike protein inhibitors in treatment of SARS－CoV－2[J]. J Proteins Proteom, 2021, 12(4): 257－270.

[24] PLANTE JA, LIU Y, LIU J, et al. Spike mutation D614G alters SARS－CoV－2 fitness[J]. Nature, 2021, 592(7852): 116－121.

[25] DEJMEK M, KONKOLOVA E, EYER L, et al. Non－Nucleotide RNA－Dependent RNA Polymerase Inhibitor That Blocks SARS－CoV－2 Replication[J]. Viruses, 2021, 13(8): 1585.

[26] LEE CC, HSIEH CC, KO WC. Molnupiravir－A Novel Oral Anti－SARS－CoV－2 Agent[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(11): 1294.

[27] GOLDMAN JD, LYE D, HUI DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid－19[J]. N Engl J Med, 2020, 383(19): 1827－1837.

[28] SALAMA C, HAN J, YAU L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid－19 Pneumonia[J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 20－30.

[29] MARCONI VC, RAMANAN AV, DE BONO S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID－19 (COV－BARRIER): a randomised, double－blind, parallel－group, placebo－controlled phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(12): 1407－1418.

[30] 国家药品监督管理局.国家药监局应急批准腾盛华创医药技术(北京)有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液(BRII－196)及罗米司韦单抗注射液(BRII－198)注册申请[EB/OL].(2021－12－08)[2021－12－15].https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20211208212528103.html.

(收稿日期:2021－12－15;修回日期:2022－05－12)

and the evidence support for clinical trials in drug approval. **Methods** Clinical trial data of anti - COVID - 19 drugs treatment were collected and sorted out from "ClinicalTrials. gov" on December 10, 2021. Bibliometric methods were used to analyze the status of clinical trial registration of anti - COVID - 19 drugs from the perspectives of quantity, trial completion and result release, study types and design. Literature research method was used to sort out clinical trial evidence in drug approval. **Results** There were 1 861 clinical trials of anti - COVID - 19 drugs in worldwide, 30. 52% of which were carried out in the United States, and the sponsors were mainly universities / hospitals and enterprises. Among them, 26. 11% have been completed, 4. 73% have released trial results, 79. 96% were randomized controlled trials, and 38. 85% were multicenter trials, 28. 64% were in phase Ⅲ, and the results of phase Ⅲ clinical trials provided important evidence support for drug approval. **Conclusion** Countries around the world are actively carrying out clinical trials of anti - COVID - 19 drugs, and have accumulated valuable clinical evidence.

Key words: coronavirus disease 2019; therapeutic drugs; clinical trials; clinical evidence; bibliometrics

2020 年 3 月 11 日，世界卫生组织（WHO）评估认为新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎）具有大流行特征。截至 2022 年 5 月 11 日，全球新冠肺炎确诊病例超 5. 18 亿，死亡人数超 625 万[1]，造成了前所未有的公共卫生和经济危机。新冠肺炎流行伊始，全球各国相继启动新冠肺炎治疗药物研发、筛选和临床研究工作，涵盖化学药（阻止病毒进入宿主细胞的药物、阻断病毒复制过程的药物和阻断病毒蛋白生成的药物等）、中药（口服制剂、注射剂等）和生物制品（重组蛋白质与多肽药物、抗体治疗和细胞治疗等）[2]。目前，美国食品药物管理局（FDA）已批准或紧急使用授权（EUA）吉利德公司的瑞德西韦、辉瑞公司的 Paxlovid 和罗氏制药公司的托珠单抗等多款新冠肺炎治疗药物，我国国家药品监督管理局（NMPA）于 2021 年 12 月 8 日应急批准腾盛华创医药技术（北京）有限公司安巴韦单抗（BRII - 196）和罗米司韦单抗（BRII - 198）联合疗法的注册审批，上述两药成为我国首款获批的自主知识产权新型冠状病毒中和抗体联合治疗药物；此外，欧盟、日本等国家 / 地区已批准包括瑞德西韦等在内的多款新冠肺炎治疗药物。药物临床试验的目的是确定药物的疗效与安全性，是新药获批上市的最关键一步。现基于 ClinicalTrials. gov 临床试验注册数据，调查新冠肺炎治疗药物临床试验注册情况，梳理获批的新冠肺炎治疗药物的临床试验证据，为该类药物研发和临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1. 1 数据来源

检索策略：以“COVID - 19”和“（Drug OR（Biological NOT（Biological sample OR Biological sampling OR Biological collection OR Biological hazard OR Biological data））） NOT（Vaccine OR Dietary Supplement OR Diagnostic Test）”为检索式，分别输入 ClinicalTrials. gov[3-6] 的“Condition or disease”和“Intervention / treatment”字段，进行合并检索，纳入所有国家 / 地区的数据，检索日期为 2021 年 12 月 10 日。

纳入标准：受试者为新冠肺炎患者，干预措施为药物，包括化学药、中药和治疗用生物制品，主要目的为治疗新冠肺炎。

排除标准：受试者为新冠肺炎患者，但干预措施是维生素、益生菌等膳食补充剂，针灸、瑜伽及虚拟护理和远程监控等行为干预，或血液等生物样本采集且主要目的为诊断新冠肺炎；受试者为新冠肺炎合并糖尿病、高血压等其他疾病患者，研究目的为评估药物治疗其他疾病的疗效；扩展使用（针对患有立即威胁生命的疾病或严重疾病 / 症状的患者获得试验性医疗产品，在没有可比较或令人满意的替代疗法可供选择时，用于临床试验以外的治疗[7]）；其他不符合纳入标准的临床试验。

1. 2 方法

采用文献计量学方法，借助 Excel 软件，从临床试验注册数量年度分布、地区和国家分布、申办者类型构成、试验完成情况及结果发布情况、研究类型及方法等角度，调查全球新冠肺炎治疗药物临床试验注册情况；采用文献调研法，梳理安巴韦单抗和罗米司韦单抗联合疗法、莫努匹韦、瑞德西韦和 Paxlovid 等新冠肺炎治疗药物获批时依据的临床试验。

本研究定义的临床试验年份是指试验开始年份，地区和国家是指临床试验开展地，试验完成情况、结果发布情况、研究类型及方法根据 ClinicalTrials. gov 中相应字段，其将试验分期划分为 0 期、Ⅰ期、Ⅰ / Ⅱ期、Ⅱ期、Ⅱ / Ⅲ期、Ⅲ期、Ⅳ期及 N / A（未能明确分期）。本研究中将 Ⅰ / Ⅱ期和 Ⅱ期合并为 Ⅱ期，Ⅱ / Ⅲ期和 Ⅲ期合并为 Ⅲ期。

2 结果

2. 1 检索结果

初始获得新冠肺炎治疗药物临床试验 2 328 项，最终纳入 1 861 项，占 ClinicalTrials. gov 中新冠肺炎相关临床试验的 26. 13%。详见图 1。

2. 2 新冠肺炎治疗药物临床试验注册情况

年度分布及地区分布：截至 2021 年 12 月 10 日，在 ClinicalTrials. gov 注册的新冠肺炎治疗药物临床试验共 1 861 项，其中 70. 55% 开始于 2020 年，54. 70% 开展于

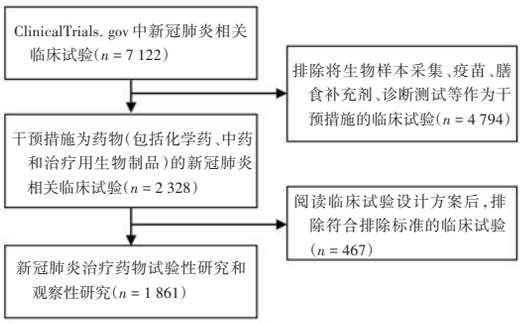


图1 临床试验检索流程

Fig. 1 Retrieval flowchart of clinical trials

美洲,与全球新冠肺炎确诊病例分布情况基本一致,详见表1(由于部分临床试验开始年份数据缺失,故"年度分布"项仅展示2020年及2021年的数据;由于有国际多中心临床试验,同一临床试验在不同地区会重复统计,故不同地区的临床试验存在重叠)。全球共103个国家开展新冠肺炎治疗药物临床试验,其中美国、巴西、西班牙和法国开展临床试验数量均超过100项,我国以92项暂居第6。详见表2。

表1 全球新冠肺炎治疗药物临床试验注册数量年度及地区分布[项(%)]

Tab. 1 Annual and regional distribution of the number of clinical trial registrations of anti-COVID-19 drugs in worldwide [item (%)]

项目		数量
年度分布	2020年	1 313(71. 32)
(n = 1 841)	2021年	528(28. 68)
大洲分布	美洲	1 018(54. 70)
(n = 1 861)	欧洲	854(45. 89)
	亚洲	445(23. 91)
	非洲	132(7. 09)
	大洋洲	21(1. 13)

表2 全球新冠肺炎治疗药物临床试验注册数量排名前20的国家[项(%),n = 1 861]

Tab. 2 Top 20 countries in worldwide in terms of the number of clinical trial registrations of anti-COVID-19 drugs [item (%), n = 1 861]

序号	国家	数量	序号	国家	数量
1	美国	568(30. 52)	11	加拿大	61(3. 28)
2	巴西	138(7. 42)	12	德国	57(3. 06)
3	西班牙	130(6. 99)	13	阿根廷	54(2. 90)
4	法国	113(6. 07)	14	印度	44(2. 36)
5	墨西哥	99(5. 32)	15	哥伦比亚	39(2. 10)
6	中国	92(4. 94)	16	土耳其	38(2. 04)
7	意大利	82(4. 41)	17	比利时	35(1. 88)
8	英国	79(4. 25)	18	南非	34(1. 83)
9	埃及	70(3. 76)	19	韩国	33(1. 77)
10	俄罗斯	64(3. 44)	20	以色列	33(1. 77)

申办者类型构成:全球共1 153个机构、组织或个人发起新冠肺炎治疗药物临床试验,48. 22%是高校/医院,34. 26%是企业,详见图2。巴黎公共援助医院(法国)、坦塔大学(埃及)、美国国家过敏和传染病研究所(美国)等多所高校/医院积极发起新冠肺炎治疗药物临床试验。Sorrento Therapeutics公司(美国)、再生元制药公司(美国)、辉瑞公司(美国)等多家企业加入新冠肺炎治疗药物的研发行列,并发起多项临床试验。

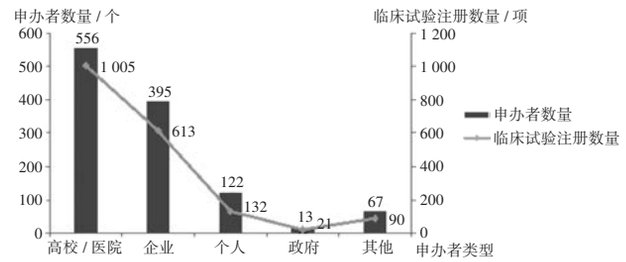


图2 全球新冠肺炎治疗药物临床试验申办者类型构成

Fig. 2 Type and composition of the sponsors applying for clinical trials of anti-COVID-19 drugs in worldwide

完成及结果发布情况:1 861项新冠肺炎治疗药物临床试验中,26. 11%已完成,4. 73%已在ClinicalTrials. gov中发布结果,详见表3。已发布结果的新冠肺炎治疗药物临床试验的主要完成日期和发布日期的间隔中位数为8个月,明显短于该数据库中所有已发布结果的临床试验的2个日期间隔的中位数(2. 0年)[8]。究其原因,为使临床试验结果更快、更大范围地指导新冠肺炎临床治疗,临床试验责任方加快了结果提交,同时/或者美国国家医学图书馆(NLM)加速了结果审查及发布。

表3 全球新冠肺炎治疗药物临床试验完成及结果发布情况[项(%),n = 1 861]

Tab. 3 Status of completion and results release of anti-COVID-19 drugs in worldwide [item (%), n = 1 861]

项目		数量
试验完成情况	完成	486(26. 11)
	未完成	1 136(61. 04)
	暂停	15(0. 81)
	终止	120(6. 45)
	撤回	104(5. 59)
结果发布情况	是	88(4. 73)
	否	1 773(95. 27)

研究类型及方法:1 861项新冠肺炎治疗药物临床试验中,95. 06%是实验性研究,其中79. 96%是随机对照试验,循证医学证据级别高。在1 769项新冠肺炎治疗药物实验性研究中,792项处于Ⅱ期,533项处于Ⅲ期。多个临床试验机构合作可提高临床试验结果可信度及临床试验效率[9],全球新冠肺炎治疗药物临床试验中有38. 85%为多中心试验,详见表4。参加机构最多

表4 全球新冠肺炎治疗药物临床试验研究类型及方法［项(%)，n = 1 861］

Tab. 4 Study types and design of clinical trials of anti-COVID-19 drugs in worldwide［item (%), n = 1 861］

项目		数量
研究类型	实验性研究	1 769(95.06)
	随机对照试验	1 488(79.96)
	非随机对照试验	87(4.67)
	单组研究	190(10.21)
	其他	4(0.21)
	观察性研究	92(4.94)
	队列研究	56(3.01)
	病例对照研究	13(0.70)
	其他	23(1.24)
试验分期	0期	34(1.83)
	Ⅰ期	174(9.35)
	Ⅱ期	792(42.56)
	Ⅲ期	533(28.64)
	Ⅳ期	126(6.77)
	N/A	110(5.91)
多中心试验	是	723(38.85)
	否	1 138(61.15)

的临床试验有366个机构；有9.67%为国际多中心临床试验，参与国家最多的临床试验有29个国家。

2.3 新冠肺炎治疗药物审批的临床试验证据

正式批准上市的药品：1）安巴韦单抗和罗米司韦单抗联合疗法于2021年12月8日在我国获批上市，依据为一项随机对照试验[10]。2）莫努匹韦于2021年11月4日在英国获批上市，成为第一个获批治疗新冠肺炎的口服抗病毒药物，依据为一项随机对照试验[11]。3）瑞德西韦于2020年10月22日在美国获批上市，成为第一个获批治疗新冠肺炎的药物，依据为3项随机对照试验[12]，其中1项临床试验结果发表于《美国医学会杂志》，2项临床试验结果发表于《新英格兰医学杂志》。详见表5。

获得EUA的药品：1）Paxlovid于2021年12月22日在美国获得EUA，依据为一项随机对照试验[14]。2）托珠单抗于2021年6月24日在美国获得EUA，依据为4项随机对照试验[15]，其中1项临床试验结果发表于《柳叶刀》，2项临床试验结果发表于《新英格兰医学杂志》。3）索托维单抗于2021年5月26日在美国获得EUA，依据为1项随机对照试验[16]，其临床试验结果发表于《新英格兰医学杂志》。4）巴尼韦单抗和埃特司韦单抗双抗体疗法于2021年2月9日在美国获得EUA，依据为2项随机对照试验[17]，临床试验结果分别发表于《新英格兰医学杂志》《美国医学会杂志》。5）REGEN-COV于2020年11月21日在美国获得EUA，依据为2项随机对照试验[18]，临床试验结果均发表于《新英格兰医学杂志》。6）巴瑞替尼+瑞德西韦联合治疗于2020年11月19日在美国获得EUA，2021年7月28日，FDA对此进行修订，授权巴瑞替尼单独用于治疗新冠肺炎患者，依据为2项随机对照试验[19]，临床试验结果分别发表于《新英格兰医学杂志》《柳叶刀-呼吸医学》。详见表6。

表5 全球正式批准上市的新冠肺炎治疗药物临床试验证据

Tab. 5 Evidences of clinical trials for anti-COVID-19 drugs officially approved for marketing in worldwide

序号	药品名称	获批时间/国家	临床试验证据	适用范围
1	安巴韦单抗和罗米司韦单抗联合疗法	2021-12-08/中国	NCT04518410	用于治疗轻型和普通型且伴有进展为重型(包括住院或死亡)高风险因素的成人和青少年(12~17岁，体质量≥40 kg)患者[13]
2	莫努匹韦	2021-11-04/英国	NCT04575597	用于治疗可能进展为重型并可能需要住院的轻度至中度患者[11]
3	瑞德西韦	2020-10-22/美国	NCT04280705,NCT04292899,NCT04292730	用于治疗需要住院的12岁及以上、体质量至少40 kg的患者[12]

表6 全球获得EUA的新冠肺炎治疗药物临床试验证据

Tab. 6 Evidences of clinical trials for anti-COVID-19 drugs obtained EUA in worldwide

序号	药品名称	获批时间/国家	临床试验证据	适用范围
1	Paxlovid	2021-12-22/美国	NCT04960202	用于治疗伴有进展为重型高风险因素的成人和儿童(12岁及以上、体质量至少40 kg)患者[14]
2	托珠单抗	2021-06-24/美国	NCT04381936,NCT04320615,NCT04372186,NCT04409262	用于治疗正在接受全身皮质类固醇并需要辅助供氧、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合的患者[15]
3	索托维单抗	2021-05-26/美国	NCT04545060	用于治疗轻度至中度患者[16]
4	巴尼韦单抗和埃特司韦单抗双抗体疗法	2021-02-09/美国	NCT04427501,NCT04497987	轻度至中度患者治疗或暴露后预防[17]
5	REGEN-COV	2020-11-21/美国	NCT04425629,NCT04452318	轻度至中度患者治疗或暴露后预防[18]
6	巴瑞替尼	2020-11-19/美国	NCT04401579,NCT04421027	用于治疗需要辅助供氧、无创或有创机械通气或体外膜肺氧合的住院成人和2岁及以上儿童、轻度至中度患者[19]

3 讨论

为应对新型冠状病毒的快速突变，除坚持做好个人防护并接种新型冠状病毒疫苗外，开展新冠肺炎治疗药物临床试验以尽快发现有效治疗药物至关重要。本研究结果显示，全球超1/4的新冠肺炎相关临床试验是评估新冠肺炎治疗药物的安全性和有效性，“老药新用”和创新药物研发两种思路在新冠肺炎治疗药物临床试验中均有体现。

临床试验注册情况，新冠肺炎治疗药物临床试验多始于2020年，开展于美洲，其中美国数量最多；新冠肺炎治疗药物临床试验申办者以高校/医院为主，企业表现较突出；在新冠肺炎治疗药物临床试验中，超1/4已完成，已完成临床试验中约1/5提交了临床试验结果；绝大多数新冠肺炎治疗药物临床试验是实验性研究，其中Ⅱ期临床试验数量最多，Ⅲ期临床试验数量接近1/3。需关注的是，多中心试验在新冠肺炎治疗药物临床试验中占比较大（约1/10为国际多中心临床试验）。

关于药物审批的临床试验证据，安巴韦单抗和罗米司韦单抗联合疗法、莫努匹韦、瑞德西韦等新冠肺炎治疗药物的获批，至少依据了1项Ⅲ期临床试验结果数据。

本研究的局限性在于，仅从ClinicalTrials. gov中提取新冠肺炎治疗药物临床试验注册数据。该数据库存在检索字段不完整、大部分信息非结构化等问题，加之部分临床试验研究者选择在WHO国际临床试验注册平台的一级注册中心（包括中国临床试验注册中心）、Citeline Trialtrove等临床试验注册平台进行注册[20]，因此本研究中依据的临床试验数据集未能包含全球所有的新冠肺炎治疗药物临床试验，研究结果或与真实世界研究存在偏差。但本研究中分析了全球新冠肺炎治疗药物临床试验注册概况，并梳理出新冠肺炎治疗药物审批所依据的临床试验，可为企业进行新冠肺炎治疗药物研发，医师开展新冠肺炎治疗药物临床研究，资助机构进行研究资金有效分配，以及公众了解新冠肺炎治疗药物相关信息，提供有价值的参考。

参考文献

[1] Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Global Map [EB/OL]. (2022-05-11)[2022-05-11]. https://coronavirus.jhu.edu/map.html.

[2] 穆 鑫，赵 颖，张 兰，等. 我国治疗新冠肺炎药物临床研究现状浅析[J]. 中国临床药理学与治疗学，2020，25(8)：869-877.

[3] ClinicalTrials. gov. ClinicalTrials. gov Background [EB/OL]. [2021-12-26]. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background.

[4] CHEN B, JIN H, YANG Z, et al. An approach for transgender population information extraction and summarization from clinical trial text [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2019, 19(Suppl 2): 62.

[5] XU J, LEE HJ, ZENG J, et al. Extracting genetic alteration information for personalized cancer therapy from ClinicalTrials. gov[J]. J Am Med Inform Assoc, 2016, 23(4): 750-757.

[6] 李嘉裕，李会娟，李承龙，等. 中美欧日药物临床注册试验类型、设计及完成情况的比较[J]. 中国循证医学杂志，2021，21(7)：845-850.

[7] 袁 妮，周 娜，蒋 蓉，等. 探索我国罕见病患者药物可及的新途径：疫情下的同情用药制度[J]. 中国新药杂志，2020，29(18)：2041-2048.

[8] ZARIN DA, FAIN KM, DOBBINS HD, et al. 10-Year Update on Study Results Submitted to ClinicalTrials. gov[J]. The New England Journal of Medicine, 2019, 381(20): 1966-1974.

[9] 殷 环，张 婷，李陈晨，等. 我国新型冠状病毒肺炎临床试验的特点[J]. 中国感染控制杂志，2020，19(8)：671-678.

[10] 腾盛博药. 腾盛博药宣布中国首个新冠病毒中和抗体联合治疗药物获国家药监局批准上市[EB/OL]. (2021-12-09)[2021-12-26]. http://cn.briibio.com/news-detial.php?id=499#news.

[11] MHRA. Summary of Product Characteristics for Lagevrio [EB/OL]. (2021-12-20)[2021-12-25]. https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio.

[12] FDA. FDA Approves First Treatment for COVID-19[EB/OL]. (2020-10-22)[2021-12-25]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19.

[13] 国家药品监督管理局. 国家药监局应急批准腾盛华创医药技术（北京）有限公司新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液（BRII-196）及罗米司韦单抗注射液（BRII-198）注册申请[EB/OL]. (2021-12-08)[2021-12-26]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/yqyjzxd/yqyjxd/20211208212528103.html.

[14] FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Paxlovid [EB/OL]. (2021-12-22)[2021-12-25]. https://www.fda.gov/media/155052/download.

[15] FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization of Actemra (Tocilizumab) [EB/OL]. (2021-06-24)[2021-12-25]. https://www.fda.gov/media/150345/download.

[16] FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization of Sotrovimab [EB/OL]. (2021-10-19)[2021-12-25]. https://www.fda.gov/media/149535/download.