

## ·药事管理·

# 罕见病与“孤药”

第二军医大学药学院(上海 200433) 魏水易

### 一、罕见病与“孤药”

罕见病是发病人数占总人口比例很少的疾病。“孤药”(orphan drugs)是指专门治疗罕见病的一类药物,故又称罕见病用药。据调查,总共约有 1000 万至 2000 万美国人患有大约 5000 种已知的罕见病中的一种。目前,罕见病还没有公认的确切定义,但美国最常用的罕见病定义是患者总人数少于 20 万人的疾病。

罕见病多数为遗传疾病,其余为后天获得性疾病。如孤独症、多发性神经纤维瘤、表皮松解大疱病、先天性外胚层发育不良、亨廷顿舞蹈病、弗里德赖希运动失调、马方氏综合症、图雷特综合症、儿童侏儒症、恶性红细胞贫血等。

罕见病患者往往得不到适当的治疗,尤其是缺少对症的药物。专门治疗罕见病的药物,临床用量有限,市场很小,商业价值不大孤药。尽管盈利不多,但开发、研制和审批过程需要花费与常见病药物同样多的时间和经费,因此一般制药企业不愿意研制和生产孤药,药房也不愿意销售这种进出周转期较长的药品。

### 二、美国的“孤药法”

为了鼓励制药企业投资开发和生产孤药,美国联邦政府于 1983 年特地颁布了一项“孤药法”(the Orphan Drug Act)。该法令明文规定,凡第一个开发、生产某种孤药并将其推向市场的厂家,可以获得自该孤药批

准上市之日起七年的市场独占权,在此期间其他制药厂家不得生产相同药物。并且在临床试验经费的税收信贷和审批方面得到特殊照顾。<sup>[1]</sup>

“孤药法”取得意想不到的成功。该法令公布实施之前的 17 年间,美国的制药企业向市场推出了 34 个孤药,另有 24 个正在实验之中。而在该法令颁布之后的 7 年里共创制了已上市的 42 种孤药中的 39 种,还有 301 个孤药正在研制中。在 42 种上市孤药中有 25 个产品年销售不到 1 百万美元,有 3 种罕见病药品的年销售额超过 1 亿美元<sup>[2]</sup>。据统计,有 6 种“巨型炸弹”孤药的利润已经大大超过了其研究开发费用,包括治疗高歇病(家族性脾性贫血)的葡糖脑苷酯(Ceredase)、治疗艾滋病患者肺孢子虫肺炎的戊烷脒气雾剂、治疗贫血的促红细胞生成素、治疗帕金森氏病的丙炔苯丙胺、及两种人生长激素。仅一年时间,每种药物的销售额就使生产该药的企业偿还了将其推向市场的全部研究预算。<sup>[3]</sup>

目前开发研制的许多孤药是通过重组 DNA 技术而研制的生物工程产品,如促红细胞生成素、人生长激素、干扰素、白介素、集落刺激因子(抗肿瘤药物)等。分析家估计其中一种治疗细菌感染引起的脓毒性休克的产品的年销售额可达数亿美元之巨<sup>[4]</sup>。目前已经上市和正在试制之中的孤药有 350 多种,表 1 列出了其中的 133 种。

### 三、关于“孤药法”的争论

为了让罕见病患者有治疗药物可用,激励制药企业开发、生产更多更好的孤药,而颁布实施的“孤药法”造成了孤药生产只此一家的局面,形成了孤药销售的垄断价格,使开发生产孤药的制药公司获得丰厚的利润。这种状况引起一些争论。

反对意见主要来自病家和其他制药企业。病人及其家庭为治疗罕见病付出了昂贵的代价。美国的一项调查表明,罕见病患者的医疗费用每年在 9,500—115,000 美元之间。如为购买治疗高歇病的葡糖脑苷酯,病人家庭每年要花费 30 多万美元;用人生长激素治疗儿童侏儒症,每人的年治疗费为 10,000—30,000 美元,虽然美国只有侏儒儿童 1 万人左右,但生产人生长激素的 Genentech 公司 1989 年的年销售额达 1.23 亿美元。其他制药企业的反对意见认为该法令允许少数药厂按比竞争价高出很多的价格出售孤药,谋取高利,并且限制了竞争<sup>[4]</sup>。持反对意见者甚至请求前美国总统布什签署一项准许开发孤药的公司之间进行竞争的条令,让同时开发相同孤药的公司分享垄断,但遭到拒绝。

赞成“孤药法”的观点也来自药品消费和生产两方面。与治疗罕见病有关的人士认为:为治疗某种罕见病的有效药物每年花费 30 万美元要比没有药物可用好。仅仅因为少数企业从孤药中获得高额利润就损害一种成功的配方太危险。开发和生产孤药的制药公司则声辩道:目前允许开展竞争不公平,因为他们在研制时并不知道市场将会有多大,因而承担了一定的风险。

### 四、“孤药”开发的启示

目前我国制药企业已经大体实现了由计划经济向市场经济的转轨,企业的命运完全取决于其产品在市场的竞争力。而药厂生产何种药品也主要根据市场的需求和产品的销售利润。这势必会造成忽视开发生产量小利薄的罕见病治疗药品的局面。因此,为了维护病人获得治疗的权利,使罕见病患者也有药物可用,在市场经济的条件下,适当的行政干预还是必要的。用立法手段使“孤药”的开发生产者有利可图,刺激制药企业研制、生产“孤药”的积极性,不失为一种可以借鉴的方法。至于作为刺激物的“利润”大到何种程度,应当根据我国的国情具体处理。

表 1 开发和生产中的孤药<sup>[5]</sup>

适应症	药 名	创制者
扑热息痛过量	痰易净 10 IV	Bistol-Myers Squibb
艾滋病	聚核苷酸	HEM Research
	重组人 $\beta$ -干扰素	Triton Biosciences
	双去氧腺苷	美国国家癌症研究所
	双去氧胞苷	Hoffmann-La Roche
	双去氧胞苷	国家癌症研究所
	双去氧肌苷	Bristol-Myers Squibb
	二乙基氮盐酸盐	Merieux 研究所
闭经	可溶性重组人 CD4 (rCD4)	Genentech
	葡聚糖硫酸钠	Ueno 精细化工有限公司
	黄体激素释放激素	Ortho 制药厂
贫血(与 HIV、晚期肾病、早产有关)	somatropin (Norditropin)	Nordisk-USA
	重组人促红细胞生成素	Ortho 制药厂

续表

适应症	药 名	创制者
晚期肾病贫血	重组人促红细胞生成素 重组人促红细胞生成素 (Marogen 灭菌粉末)	Organon Teknika Chugai-Upjohn
抗凝血因子 III 缺乏症	抗凝血因子 III (AT-III) 人抗凝血因子 III 抗凝血因子 III 浓缩物 IV	Cutter 生物制品厂 Kabivittum, AB Hoechst-Roussel
早产儿窒息	咖啡因 (NeoCaf)	儿童制药厂
菌血症	HA-1A (Centoxin)	Centocor
膀胱癌	重组 $\alpha$ -2b 干扰素	Schering-Plough
骨肉瘤	异环磷酰胺 (ifosfamide)	Bristol-Myers Squibb
婴儿肉毒素中毒	人肉毒中毒免疫球蛋白	加州卫生服务部
恶性脑瘤	腺苷, MEDR-340 亚胺醌氨酯 重组 $\alpha$ -2b 干扰素 枯质沙雷氏菌提取物, 多核糖体	Medco Research Warner-Lambert Schering-Plough Cell Technology
烧伤	人表皮生长因子 粒细胞巨噬细胞-克隆刺激因子, 重组 E, rGM-CSF	Ethicon (J&J) Schering-Plough
恶病质	甲地孕酮醋酸酯	Bristol-Myers Squibb
肉碱缺乏症	L-肉碱	Kendall-McGraw 实验室
猝倒	盐酸乙氧苯氧甲吗啉	ICI 制药厂
灼性神经痛	硫酸胍乙啶	CIBA-Geigy
宫颈癌	重组 $\alpha$ -2b 干扰素 二溴卫矛醇, DBD	Schering-Plough Amswiss
南美洲锥虫病	别嘌醇核苷	Burroughs Wellcome
结肠直肠癌	亚叶酸与 5-氟尿嘧啶 trimetrexate 葡糖醛酯 抗 JTAP-72 免疫毒素	Lederle Warner-Lambert Xoma
角膜病	全反视黄酸	Specta 制药社
角膜溃疡	fibronectin, 提自血浆 人 fibronectin, 提自血浆	Chiron (眼药厂) 纽约血液中心
隐小孢子病	螺旋霉素	Rhone-Poulenc 药厂
胱胺酸病	半胱胺 磷酸半胱胺	Warner-Lambert Medea 研究实验室
间质性膀胱炎	戊聚糖聚硫酸钠	Medical Market Specialties
巨细胞病毒感染	巨细胞病毒免疫球蛋白	麻省公共卫生物实验室
供血者组织器官损害	重组人超氧化物歧化酶 重组人超氧化物歧化酶	Chiron Bristol-Myers Squibb
食管癌	聚卟啉	QLT 光治疗剂厂
食管曲张 出血	terlipressin	Ferring AB

续表

适应症	药 名	创制者
	四癸基硫酸钠	Elkins-Sinn
凝血因子 XⅢ 缺乏	凝血因子 XⅢ	Hoescht-Roussel
高歌病	葡萄糖苷酶/ $\beta$ -葡萄糖苷酶	Genzyme 公司
芽胞细胞瘤	人甲胎蛋白碘 131 鼠单克隆抗体	Immunomedics
	人绒毛膜促性腺激素碘 131 鼠单克隆抗体	Immunomedics
闭角型青光眼	盐酸百里胺	10 LAB 制药厂
骨髓移植植入片	ST1-RTA <sup>7</sup> 免疫毒素	Sanofi
宿主病	酞胺哌啶酮(反应停)	儿童制药厂
	CD5-淋巴细胞免疫毒素	Xoma
慢性肉芽肿病	$\gamma$ -1b 干扰素	Genenecth
生长激素缺乏	生长激素释放因子	Hoffmann-LaRoche
	重组人生长激素,注射用成长激素	Genentech
	生长激素(Norditropin)	Nordisk-USA
	生长激素(Saizen)	Serono 实验室
	醋酸 sermorelin	Serono 实验室
头颈癌	葡萄糖醛酸 trimetrexate	Warner-Lambert
偏瘫	氟苯桂嗪	Jaussene 制药厂
血液透析,代替肝素	epoprostenol 前列环素,PGI <sub>2</sub> ,PGX	Burroughs Wellcome
血友病	凝血因子Ⅷa,重组 DNA 起始点	Novo-Nordisk A/S
	单克隆凝血因子Ⅸ	Armour 制药厂
肝癌	人甲胎蛋白碘 131 鼠单克隆抗体	Immunomedics
肝炎	重组 $\alpha$ -2 b 干扰素	Schering-Plough
人乳头状瘤病毒	重组 $\alpha$ -2 b 干扰素	Schering-Plough
	$\alpha$ -n1 干扰素	Burroughs Wellcome
高钙血症	硝酸镉	Lymphomed
高磷酸盐血症	醋酸钙	Braintree 实验室
直立性低血压	盐酸甲氧胺福林	Robert 制药厂
免疫缺陷疾病	重组白介素-2	Cetus
几种合并的免疫缺陷疾病	聚乙二醇腺苷脱氨酶,PEG-ADA	Enzon
卡波济肉瘤	$\alpha$ -n1 干扰素	Burroughs Wellcome
棘阿米巴属角膜炎	0.1% 羟乙磺酸丙氧苯胺	Bausch & Lomb
春天发作的角膜结膜炎	盐酸 levocabastine	10LAB 制药厂
铅中毒	2,3-二巯基琥珀酸,DMSA	Johnson & Johnson
利什曼病	别嘌醇核苷	Burroughs Wellcome
伦诺克斯-噶斯图特综合症	felbamate	Wallace 实验室
麻风	酞胺哌啶酮(反应停)	儿童制药厂
白血病	胺苯吡啶	Warner-Lambert
	氯咪喹酮	Bristol-Myers Squibb
	抗骨髓细胞的阻滞蓖麻蛋白	Immungen

续表

适应症	药 名	创制者
	共轭鼠-mab,CD-33	
	erwinia 左旋天冬酰胺酶	Porton Products Ltd.
	一磷酸 fludarabin	Triton Biosciences
	盐酸去甲氧柔红霉素	Adria 实验室
	重组 $\alpha$ -2 b 干扰素	Schering-Plough
	戊咪二氮卓	Warner-Lambert
	抗 B 细胞阻滞蓖麻蛋白	Immunogen
	共轭鼠 Mab,CD-19	
	重组 $\alpha$ -2 a 干扰素	Hoffmann-La Roche
	鬼臼噻吩武,VM-26	Bristol-Myers Squibb
肺癌	trimetrexate 葡萄糖醛酸酯	Warner-Lambert
淋巴瘤	fludarabin 硫酸盐	Triton Biosciences
	碘 131 淋巴-1 单克隆抗体	Lederle
	抗人 B-细胞淋巴瘤鼠单克隆抗体	IDEC 制药厂
	抗 B 细胞阻滞蓖麻蛋白	Immunogen
	共轭鼠 Mab,CD-19	
	松龙苯芥	Pharmacia
肥大细胞病	色甘酸钠	Fisons 公司
黑色素瘤	ethiofos	U.S.Bioscience
	XMMME-01-RTA	Xoma
多发性硬化病	4-氨基吡啶,4-AP	Rush-Presbyterian-St. Lu kes中心医疗
	重组人 $\beta$ -干扰素	Triton Biosciences
	秋水仙碱	Pharmacontrol
	共聚物 1,COP 1	TAG 制药厂/Lemmon 公司
肌营养不良	氯苯咪啶啉	Platon J. Collip, MD
脊髓发育不良综合症	粒细胞巨噬细胞克隆刺激因子, 重组 E(rGM-CSF)	Schering-Plough
肌阵挛	L-5 羟色胺酸	Bolar 制药厂
发作性睡眠病	盐酸乙氧苯氧甲吗啉	ICI 制药厂
神经囊尾蚴病	吡喹酮	EM 制药厂
中性粒细胞减少症	粒细胞巨噬细胞克隆刺激因子, 重组 E(rGM-CSF)	Schering-Plough
子宫癌	Ethiofos	U.S. Bioscience
	六甲密胺	U.S. Bioscience
	重组 $\alpha$ -2 b 干扰素	Schering-Plough
疼痛	盐酸可乐定	Lymphomed
	硫酸吗啡浓缩物,无防腐剂	Elkins-Sinn
	醋柳酸赖氨酸	Searle
胰腺癌	单克隆抗体 17-1A	Centocor

续表

适应症	药 名	创制者
全脑炎 卡氏肺囊虫肺炎	trimetrexate 葡萄糖醛酸酯	Warner-Lambert
	异丙酯肌苷	Newport 制药厂
	氯林可霉素	Upjohn
	盐酸 ornidyl eflornithine	Marion Merrell Dow
	羟乙磺酸 piritrexim	Burroughs Wellcome
	羟乙磺酸戊烷脒吸入剂	Fisons 公司
化学品中毒	trimetrexate 葡萄糖醛酸酯	Warner-Lambert
	4-methylpyrazole	路易斯安那大学医疗中心 Kenneth E. McMartin
真性红细胞增多症 青春期早熟	氯咪唑酮	Bristol-Myers Squibb
	histrelin	Ortho 制药厂
	醋酸 leuprolide	TAP 制药厂
	醋酸 nafarelin	Syntex
	deslorelin	Roberts 制药厂
肺性高血压 肾脏癌	epoprostenol, 前列环素, PGI <sub>2</sub>	Burroughs Wellcome
	重组 $\alpha$ -2b 干扰素	Schering-Plough
	重组白介素-2	Cetus
	重组 $\alpha$ -2a 干扰素	Hoffmann-La Roche
新生儿呼吸 窘迫综合症	人表面活性剂	加州大学圣地亚哥医学 中心 T. Allen Merritt
	牛肺的盐水灌洗液表面活性提取物	Ony
	表面活性剂 TA 修饰的牛肺表面活 性剂提取物	Ross 实验室
呼吸合胞病毒 下呼吸道疾病	混合的免疫球蛋白气溶胶剂	儿科药物制药厂
视网膜炎色素 身材矮 镰形细胞性贫血	神经节甙酯钠盐	Fidia 制药厂
	重组人生长激素, 注射用	Genentech
	BW 12 C	Burroughs Wellcome
	枸橼酸环己噻卓酯	Medical Market Specialties
	poloxamer 188, N.F.	CytRX 公司
皮肤溃疡	甲硝哒唑, 局部给药	Searle
昏睡病	盐酸 eflornithine	Marion Marrell Doe
软组织肉瘤	异环磷酸胺	Bristol-Myers Squibb
痉挛斜颈	肉毒A毒素	Smith-Kettlewell 眼科研究所
顽固性强直	氯苯氨丁酸, 鞘内给药	Medtronic, Inc.
血小板增多症	氯咪唑酮	Bristol-Myers Squibb
特纳综合症	成长激素	Nordisk-USA
	重组人生长激素, 注射用 somatrem	Genentech
	重组人生长激素, 注射用 somatropin	Genentech
尿毒症骨营养不良	24,2 ——二羟胆钙化醇	Lemmon 公司/TAG 制药厂

续表

适应症	药 名	创制者
室性纤颤	硫酸苯二甲胍	Medco Research
室性过速性心律失常	盐酸 d,1-心得怡	Bristol-Myers Squibb
冯-威氏病	凝血因子 VIIa, 重组 DNA 起始点	Novo-Nordisk A/S
肝豆状核变性病	醋酸锌	Lemmon 公司

参 考 文 献

[1] Meyers AS. Pharm Times, 1990, 56: 56  
 [2] JAMA, 1991, 265: 893

[3] BMJ, 1992, 304: 465  
 [4] Am J Hosp Pharm, 1990 47: 1465, 1468, 1470  
 [5] Groft SC. American Pharmacy, 1990, NS 30: 223

## 按照全军药学情报中心《医院药物情报工作要求》 分类分期建设医院药学情报资料室

解放军 208 医院(长春 130000) 史沛海 付 玲 宁 文

众所周知, 医院药学情报工作是沟通医与药、医药与患者联系的重要途径, 并且在药品评价、指导临床合理用药及临床用药的咨询工作中起重要作用。医院药学工作者不仅是临床用药的供应者, 还应是药物情报的提供者。而建立情报资料室并及时开展药学情报资料的收集是开展临床药学的首要环节。全军药学情报中心拟定了医院药物情报室的最低标准, 为医院收集资料、建立资料室提供了依据。由于我院基础比较薄弱, 我们参照最低标准, 结合工作上的需要, 采取分类渐进办法筹备, 使资料室有了一个雏型, 现将依最低标准分类筹建做法报告如下:

现今, 国内外药学书刊很多, 但归纳起来与临床药学有关的主要不外于下列几个方面。

1. 药品标准和药政法规类 这类书刊包括: 中华人民共和国药典、中国人民解放军制剂规范、中国医院制剂规范、中华人民共和

国卫生部药品标准(中成药 1~5 册、西药 1 册) 吉林省、辽宁省、北京市等地方药品标准; 美国药典(USP XII 版, 九〇年)、英国药典 90(BP)、日本药局方等。中华人民共和国新药审批办法、药品管理法、麻醉药品管理条例精神药品管理条例、毒性药品管理条例、药政法规汇编。此类带有法规性的书籍已有近 20 册。

2. 药理、毒理类 作为药学工作者必须了解和熟悉临床上所用药物的作用、机理、作用特点、毒副作用及相互作用。而药理、毒理类方面的书刊是获取这类药物情报的主要来源。其中使用较多, 是代表性的已有: 陈新谦等主编, 新编药物学(十三版); 李家泰主编, 临床药理学; 中国药物大全编委会编, 中国药物大全(中药、西药); 赵克健编, 中国化学药品大全; 徐叔云主编, 临床用药指南; 国家基本药物; 上海医科大学编, 实用内科学; 上海第一医学院等编, 医用药理学; 总后药材处