

·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。^[1]

“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^[2]。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。^[3]

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^[4]。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^[4]。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^[5]

| 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 β -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 α -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 α -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 α -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 |
| 脱胺酸病 | 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/ β -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 ⁷ 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 | γ -1b 干扰素 | Genenech |
| 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 ₂ ,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 α -2 b 干扰素 | Schering-Plough |
| 人乳头状瘤病毒 | 重组 α -2 b 干扰素 | Schering-Plough |
| | α -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 | α -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 α -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 α -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 β -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 α -2 b 干扰素 | Schering-Plough |
| 疼痛 | 盐酸可乐定 | Lyphomed |
| | 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 ₂ | Burroughs Wellcome |
| | 重组 α -2b 干扰素 | Schering-Plough |
| | 重组白介素-2 | Cetus |
| | 重组 α -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

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

解放军 208 医院(长春 130000) 史沛海 付 玲 宁 文

众所周知,医院药学期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期报资料的收集是开展临床药学的首要环节。全军药学期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,国内外药学期刊很多,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,新编药理学(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