

• 专论 •

罕见病用药现状分析

田 苗, 田 红, 解学星, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 罕见病用药指用于治疗、诊断和预防罕见病或罕见症状的药物。近年来罕见病用药的研发逐渐成为一个可获利的研发策略, 受到高度关注和重视。从目前国外罕见病药品市场情况、参与罕见病药物研发的公司和重点品种、美国和欧盟等发达国家和地区罕见病药物的指定和批准情况等方面对罕见病用药的现状与发展趋势进行简述。通过借鉴这些国家和地区罕见病药物发展的成功经验, 为制定中国罕见病药物开发的刺激措施提出建议, 为相关研发人员提供参考。

关键词: 罕见病; 罕见病用药; 市场销售; 研发情况; 发展现状

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)07-0701-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.001

The development of orphan drugs

TIAN Miao, TIAN Hong, XIE Xue-xing, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Centre of Pharmaceutical Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The orphan drug is a pharmaceutical product aimed at curing, diagnosing, and preventing rare diseases or disorders. The research and development of orphan drugs has been a profitable development strategy gradually, and has drawn people's special attentions in recent years. This article highlights the trends in prescription sales for orphan drugs, orphan products and company performance, and the designation and approval analysis in US and Europe. The successful implementation experiences of developed countries in this field have provided suggestions for the establishment of incentive measures for facilitating orphan drugs in China.

Key words: rare diseases; orphan drugs; marketing and sales; R&D; development status

罕见病 (rare diseases) 又称稀有疾病或“孤儿病”, 是指发病率低、患病人数相对很少的疾病。自 2009 年起每年 2 月的最后一天被国际上定为国际罕见病日。世界卫生组织 (WHO) 将罕见病定义为患病人数占总人口 0.65%~0.1% 的疾病或病变, 不同国家对罕见病的定义会根据各国总人口以及发病率而有所不同^[1]。据美国 FDA 在 2011 年世界罕见病日会议上报道, 全球的罕见病患者已超过 2.5 亿, 共有约 7 000 种罕见病已经被发现, 其中 50% 以上影响到儿童, 约 80% 属于遗传疾病^[2]。在美国, 约有 3 000 万罕见病受累人群, 欧洲约有 2 400~3 600 万人, 占欧盟 25 国总人口的 6%~8%^[2-3]。罕见病在中国目前还没有明确的定义。由于我国人口众多, 如果按照 WHO 对罕见病的定义, 即使发病率较低

的罕见疾病, 在我国总的患病人数也非常可观。

罕见病用药指用于治疗、诊断和预防罕见病或罕见症状的药物, 也被称为“孤儿药” (orphan drugs)。在目前确认的约 7 000 种罕见病中, 绝大部分都是无药可治的, 只有少数有药可治, 但是价格非常昂贵, 多数患者都难以承受。从 20 世纪 80 年代以来, 孤儿药的开发问题开始逐渐引起社会的关注, 有很多国家和地区还成立了罕见病相关机构或组织, 制定了专门的法律法规以促进孤儿药的开发, 其中最核心的内容就是孤儿药的独占制度^[4]。美国在 1983 年率先对罕见病用药进行了立法, 随后日本、欧盟及其他一些国家和地区也相继出台了关于罕见病用药的相关政策, 鼓励企业对罕见病用药的研发^[5]。

有关罕见病用药方面的法案通过提供税收抵

收稿日期: 2014-04-24

作者简介: 田 苗, 女, 药物化学专业, 研究方向为医药信息。Tel: (022)23006868 E-mail: tianm@tjipr.com

免、监管费免除、优先审查、授予一定时间的市场独占权等一系列特殊政策对从事罕见病用药开发的企业予以鼓励和援助^[6]。在研发收入和产出方面,由于罕见病用药临床试验规模明显小于非罕见病用药,临床花费上的差异使得孤儿药的投资回报率为 10.3 倍,而非孤儿药的投资回报率为 6 倍^[7]。而且,由于需求尚未被满足,研发的竞争不是很激烈,且附加值高,近年来罕见病用药的研发逐渐成为一个可获利的研发策略,成了一些大型制药企业以及崭露头角的新兴生物公司探索的新商业模式,受到高度关注和重视。

1 市场现状

1.1 销售情况

近年来,罕见病用药市场发展态势十分迅猛,自 2008 年以来陆续有罕见病用药的销售额达到了“重磅炸弹”水平。2012 年全球畅销药 500 强销售总额为 4 274 亿美元,其中有 94 个有罕见病适应症的药物(90 个获 FDA 批准为孤儿药),销售额为 830 亿,同比 2011 年增长了 6.4%,见表 1。据 Evaluate Pharma 预测,2018 年世界罕见病用药市场规模将增长到 1 270 亿美元,复合增长率在 2012~2018 年将达到 7.4%,是全球处方药市场增长率的 2 倍。到 2018 年,罕见病用药的市场份额将占到全球处方药市场(除去通用名药物)的 15.9%^[7]。

表 1 全球罕见病用药的销售额

Table 1 Sales of orphan drugs around world

年份	销售额/亿美元
2005 年	330
2006 年	380
2007 年	460
2008 年	560
2009 年	610
2010 年	690
2011 年	780
2012 年	830

1.2 生产企业

通常情况下,罕见病药物即使市场很小,但因具有较高的定价,也可增加市场销售额,进而吸引着制药企业进入该领域。如今,辉瑞、罗氏、诺华等制药巨头已经开始越来越多地介入,纷纷抢占市场先机。另外,还有很多以开发孤儿药见长的公

司,如美国著名的孤儿药巨头 Celgene、希腊的 Genesis Pharma 及瑞典的 Swedish Orphan 等^[8]。

2012 年,诺华的孤儿药销售额达到 109 亿美元,销售额主要来源于治疗慢性粒细胞白血病的伊马替尼(imatinib, Gleevec)和尼罗替尼(nilotinib, Tasigna),销售额分别为 46.75、9.98 亿美元,在未来几年仍将统治孤儿药市场,预计 2018 年销售额可达 118 亿美元。罗氏以 90 亿美元屈居第二,其中治疗非霍奇金淋巴瘤的单克隆抗体利妥昔单抗的销售额为 67.32 亿美元。辉瑞以 54 亿美元排名第三,主要的孤儿药产品舒尼替尼(sunitinib, Sutent)用于治疗对标准疗法没有响应或不能耐受之胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞癌^[7],见表 2。

表 2 2012 年孤儿药销售额排名前 10 的公司

Table 2 Top 10 companies of orphan drug sales in 2012

排名	公司	销售额/亿美元
1	诺华	109
2	罗氏	90
3	辉瑞	54
4	Celgene	49
5	拜耳	42
6	Merck kGaA	30
7	Biogen Idec	29
8	Sanofi	29
9	Eli Lilly	26
10	Baxter International	25

不难看出孤儿药存在着很大的开发诱惑,更少的竞争、快速跟踪监管的审查过程及成本较低的后发展等优势都使得药品公司纷纷看好孤儿药的开发,逐渐开始涌向孤儿药市场。

2 研发现状

2.1 受理及批准情况

美国在 1983 年开始正式实施罕见病用药促进政策后,孤儿药开发增长速度非常可观。在罕见病法案实施之前的 10 年内,仅有不足 10 个孤儿药上市,而到 2013 年底获得 FDA 上市批准的孤儿药已达到 373 个,2014 年上半年也已经批准了 9 个孤儿药(以药品通用名计,合并适应症)^[9-10]。从 FDA 过去 10 年的新药审批数据来看,孤儿药的个数逐渐上升到 1/3 之多。在过去 6 年,孤儿药每年的批准数量能占获批新药总数的 33%~37%。同样,日本、

欧盟开始实施罕见病用药政策后,也可以看到很多已获得指定及批准的孤儿药品种。

2.1.1 美国、欧盟、日本的孤儿药指定情况 美国孤儿药指定数量从 2002 年的 64 个逐年上升,2013 年达到 260 个。截止 2014 年 6 月 17 日,FDA 共指定孤儿药 3 109 个^[10]。欧盟 2013 年指定了 124 个孤儿药,较 2012 年略有减少,截止到 2014 年 6 月共指定 1 284 个品种^[11]。日本的孤儿药指定数量也有上升趋势,2012 年有 31 个药物被指定,到 2013 年底共认定了 319 个孤儿药^[12],见图 1。美国、欧盟、日本等国家和地区罕见病用药受理及批准情况反映出了罕见病用药制度建设的积极性和有效的推动作用。

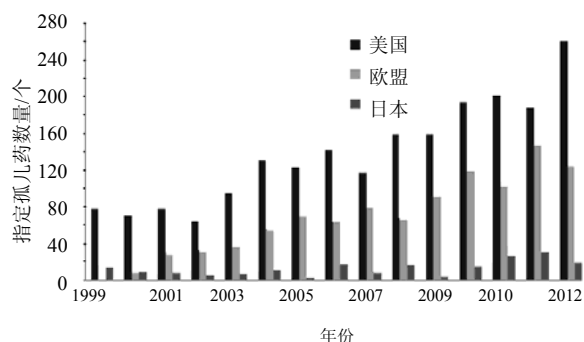


图 1 美国、欧盟、日本的孤儿药指定情况

Fig. 1 Designation of orphan drugs in USA, EU, and Japan

2.1.2 FDA 及欧盟批准的孤儿药 用于治疗罕见病的新药通常被认为是具有高度创新性的产品。2005—2013 年,FDA 批准的罕见病新分子实体药物(NMEs)和通过原创生物产品许可申请(BLAS)获准的生物药品共 73 个,其中罕见病生物制剂就占了罕见病新药总数的 30%,可见生物制剂仍然是治疗罕见病的重要力量。2013 年 FDA 批准的 27 个新药中,有 9 个属于孤儿药,占总数的 33%^[10]。

欧盟于 2000 年开始实施孤儿药制度,相对美国和日本落后数年。但截止 2013 年底,欧盟也已有 67 种孤儿药被审核通过^[11]。见表 3。

2.2 开发类型

根据其开发类型,可以将目前已上市的罕见病用药分为 3 类:开发类型 I,最初以罕见病用药批准上市,此后又扩大了其他适应症;开发类型 II,仅以罕见病用药批准上市,未扩大适应症;开发类型 III,最初以非罕见病用药品种批准上市,此后又开发出新的罕见病治疗适应症^[8]。

2.2.1 开发类型 I 开发类型 I 是最初以罕见病中指定疾病用药上市,此后又扩大药物疗效、适应症的一类药品。此类型中最为多见的是恶性肿瘤治疗药物,尤其是血液系统的恶性肿瘤。其他比较常见的适应症如肺动脉高压、器官移植排异反应、HIV 相关疾病等。

表 3 FDA 及欧盟批准的孤儿药

Table 3 Orphan drugs approved by FDA and EU

国家	2005 年/个	2006 年/个	2007 年/个	2008 年/个	2009 年/个	2010 年/个	2011 年/个	2012 年/个	2013 年/个
FDA	7	7	6	4	9	6	11	14	9
EU	3	7	13	6	5	3	5	10	7

2012 年全球畅销药 500 强中,有多个药物属于开发类型 I 的罕见病用药,其中不乏一些“重磅炸弹”级的品种。销售额超过 60 亿美元的 3 个大型制剂,均为 1998 年以前上市的具有代表性意义的抗体药物(依那西普、英夫利西单抗、利妥昔单抗)。另外还有一些具有代表性的小分子靶向药物,如 2001 年上市的甲磺酸伊马替尼和 2006 年上市的舒尼替尼、达沙替尼等^[13-14]。

酪氨酸激酶受体抑制剂伊马替尼是开发类型 I 的代表性药物,于 2001 年 12 月 20 日被批准作为慢性骨髓性白血病的一线用药,随后又在美国、欧盟、日本被批准用于肥大细胞增生症、嗜伊红细胞增多

症、慢性嗜酸细胞性白血病、骨髓异常增生综合症、隆凸性皮肤纤维肉瘤、转移性胃肠道间质瘤等多种罕见病适应症。

日本武田公司的硼替佐米于 2013 年 5 月获批用于治疗多发性骨髓瘤,目前已在包括中国在内的 83 个国家上市,在 2012 年的全球销售额已经突破 20 亿美元。目前本品用于治疗滤泡型非霍奇金淋巴瘤也处于注册前状态,治疗套细胞瘤已处于 III 期临床,用于进展期结直肠癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌等多种实体瘤处于 I、II 期临床试验中。由于硼替佐米对多种肿瘤,尤其是血液肿瘤中的多发性骨髓瘤、套细胞型淋巴瘤及其他 B 细胞

类型淋巴瘤(弥漫大 B 细胞型、滤泡细胞型、小淋巴细胞型/慢性淋巴细胞白血病、边缘区淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤有较强的抗肿瘤活性,因而它的临床应用前景将非常广泛。

培美曲塞在 2004 年刚刚获得批准时主要针对间皮瘤的治疗,在 2008 年该药又被批准应用于非小细胞肺癌,使得它的市场得到极大拓展。随后,培美曲塞的销售额持续增长,2012 年达到 25 亿美元。Eli Lilly 公司一直在尝试使用培美曲塞结合其他癌症疗法治疗各种癌症。2009 年,该药又获 FDA 批准用于某些肺癌的维持治疗。

近年来,随着各种肿瘤发病率不断增加、病因逐渐被揭示以及产品适应症的扩充,企业站在投资回报的角度考虑选择癌症作为罕见病研发策略也是一种非常合理和明智的策略^[15]。这些治疗癌症的孤儿药,由于具有治疗多种癌症的潜力,因而有很多都具有良好的市场前景。

2.2.2 开发类型 II 此类型的孤儿药是指最初以罕见病用药批准上市,上市后并未继续扩大适应症。此类药物以治疗遗传性疾病和难治性疾病为特点,比较多的是感染性、代谢性、中枢神经系统疾病等。感染性疾病中主要以 HIV 相关药物为主。代谢性疾病中粘多糖病、戈谢病、Fabry 病等遗传性代谢疾病用药占据主要地位。中枢神经系统用药主要有弥漫性硬化症、儿童癫痫等治疗药物。

开发类型 II 所含治疗遗传性缺陷疾病药物较多,根据对 FDA 已经批准的孤儿药分析可以发现,目前对于大多数极罕见的遗传性缺陷疾病多采用酶替代疗法,药物以生物制剂为主,通常价格也非常昂贵。如治疗法布瑞病、戈谢病、粘多糖贮积病等疾病的药物大多都是蛋白制剂。

属于开发类型 II 的大型制剂有治疗多发性骨髓瘤的药物醋酸格拉替雷和干扰素 β_{1a} , 2012 年销售额分别为 39.96、29.13 亿美元。另外还有治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH,一种罕见的血液疾病)的药物依库珠单抗(eculizumab, Soliris), 2012 年销售额达到 11.34 亿美元。该产品被称作全球最贵的药物,因为患者的治疗费用高达 40 万美元/年,而且患者需要终生用药^[16]。

治疗戈谢病最有效的药物治疗是酶替代治疗, FDA 目前共批准了 5 个品种,均用于 I 型戈谢病治疗。其中有 2 个品种属于 Celgene 公司,即阿糖苷酶(alglucerase, Ceredase)和伊米苷酶(imiglucerase,

Cerezyme)。伊米苷酶是一种基因重组的阿糖苷酶制剂,2012 年全球 7 大药品市场伊米苷酶的销售额为 8.14 亿美元。本品改善贫血、血小板减少症、恶病质和缩小肝和脾肿大的程度与阿糖苷酶相类似,适用于 I 型戈谢病。 α -维拉苷酶注射剂(velaglucerase alfa, Vpriv)是美国 Shire 公司开发的一种水解性溶酶体特异性葡萄糖脑苷脂酶,于 2010 年 2 月 26 日获美国 FDA 批准上市,用于儿童和成人的 I 型戈谢病的长期酶替代治疗^[17]。辉瑞与 Protalix 公司的他利苷酶 α (taliglucerase alfa, Elelyso) 于 2012 年获 FDA 批准。他利苷酶 α 是一种植物细胞表达的葡萄糖脑苷酯酶,为 FDA 批准的首个以植物细胞为基础的酶替代疗法。2003 年获批的美格鲁特(miglustat, Zavesca)是治疗戈谢病的首例小分子药物,用于无法以酶替代治疗的成年患者。国内目前只进口了一种用于治疗戈谢病的药物,即健赞公司的伊米苷酶注射剂。

2.2.3 开发类型 III 开发类型 III 最初以非罕见病药获得批准,上市后又获得了罕见病指定批准或增加了新的罕见病适应症。受到各国对罕见病不同定义的影响,或是在罕见病制度实施的先后原因,一些最初以非罕见病药物上市的品种后来又在其他国家或地区被批准为罕见病用药。如抗 HIV 药物在美国批准上市后,又在日本被批准为孤儿药。

烷化剂盐酸苯达莫司汀最早于 1971 年在德国获批用于治疗浆细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等,但并不是作为孤儿药上市。FDA 于 2008 年 3 月 21 日批准 Cephalon 公司的盐酸苯达莫司汀作为孤儿药用于慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。2013 年 11 月 27 日 FDA 批准苯达莫司汀用于治疗无痛性 B-细胞非霍奇金淋巴瘤适应症。由于孤儿药的资格,苯达莫司汀的专有权可以持续到 2015 年 10 月,再加上这款药物作为儿科药物又享有 6 个月专有权,保护期可持续到 2016 年 4 月。

另外,制药企业在进行新药研发的同时也开始对一些老药进行新的探索,希望能够发现不一样的性质和作用,因此一些用于治疗常见病的药物也有可能用于罕见病。这些产品的临床安全性已经确定,研发过程也可以免除已有的毒理学和药动学评价,因此可以大大缩短开发的时间和研发成本等。

诺华公司的药物依维莫司于 2003 年 10 月获 FDA 批准用于治疗器官移植排斥,之后又在 2010—2012 年被批准用于多种罕见病的治疗,如室管膜下

巨细胞星形细胞瘤伴随结节性硬化症, 进行性神经内分泌瘤及肾血管肌脂瘤和结节性硬化症。类似情况的还有抗生素类药物妥布霉素, 最早于 1997 年获批, 在 2013 年又获得 FDA 批准, 用于治疗罕见病囊性纤维化。

另外一个典型的例子是沙利度胺。沙利度胺是一种谷氨酸衍生物, 最初作为镇静剂用于治疗早期妊娠反应, 1961 年因强烈的致畸作用而退出市场。1998 年 7 月, 沙利度胺又作为罕见病治疗药物获批用于麻风结节性红斑。随后的研究发现, 沙利度胺具有抗血管新生、免疫调节及调节细胞因子分泌作用, 可直接作用于骨髓细胞和基质细胞^[15]。沙利度胺于 2006 年 5 月获 FDA 批准用于治疗多发性骨髓瘤。

2.3 治疗领域及适应症

建立孤儿药项目的最初动机是针对极其罕见的基因疾病, 但目前来说, FDA 对于孤儿药的定义已经超出了治疗某种特定疾病的药物范围^[18]。孤儿药也并非都是治疗一些闻所未闻的罕见病, 有相当一部分孤儿药是用于治疗常见病中的一些罕见的亚型, 尤其是针对一些细分后出现的罕见癌症和肿瘤。只要药物能有效治疗一小群常见病患者, 就可以被指定为孤儿药。

2.3.1 FDA 批准孤儿药的治疗领域及适应症 在 2006—2012 年, FDA 批准肿瘤适应症罕见病药物数量占了总罕见病药物数量的 33%。2013 年有相当比例的孤儿药同时也是癌症药物 (6 个癌症药物)。对 FDA 已经批准的孤儿药治疗领域进行分析, 发现遗传疾病和恶性肿瘤是两大主要的治疗领域, 其他依次为先天性代谢缺陷、神经系统疾病、血液和免疫疾病以及风湿病等疾病领域^[10], 见表 4。

对具体的适应症进行分析发现, FDA 批准的药物较多的适应症基本上也是以恶性肿瘤为主, 如急/慢性淋巴细胞性白血病 (18 个)、急/慢性髓性白血病 (11 个)、多发性骨髓瘤 (7 个)、黑色素瘤 (7 个)、非霍奇金淋巴瘤 (6 个) 等。另外, 治疗各种生长激素缺乏的激素替代药物占据了很大的份额 (13 个), 而肺动脉高压 (12 个)、血友病 (9 个)、多发性硬化症 (7 个)、戈谢病 (5 个)、囊性纤维化 (4 个) 等罕见疾病也是关注的热点。

另外, 根据美国药品研究和制造商协会 (PhRMA) 2013 年发布的数据统计^[19], 目前共有 452 个处于临床试验阶段及注册状态的罕见病药物, 这

表 4 FDA 批准孤儿药的治疗领域

Table 4 Therapeutic area of orphan drugs approved by FDA

治疗领域	孤儿药数量/个
遗传疾病	68
血液系统癌症	59
肿瘤	56
自身免疫系统疾病	33
感染性疾病	32
神经系统疾病	31
呼吸系统疾病	24
生长障碍	22
消化系统疾病	14
血液系统疾病	13
代谢疾病	11
眼科疾病	11
中毒	11
皮肤癌	10
心血管疾病	8
器官移植	7
皮肤疾病	2
其他	33

个数字一直稳步增长, 从 1989 年首次报道的 133 种, 增长到 1991 年的 176 种, 再到 2007 年的 303 种。其中 1/3 以上的在研药物用于治疗罕见肿瘤, 包括癌症罕见病药物 105 个, 血癌药物 65 个, 皮肤癌药物 15 个, 以及癌症相关疾病药物 10 个。其他比较集中的研究领域包括遗传疾病 (85 个)、神经系统疾病 (32 个)、感染性疾病 (28 个) 以及自身免疫系统疾病 (18 个)。

2.3.2 欧盟指定的孤儿药排名前 10 的适应症 欧盟所给出的孤儿药资格认定中有 18.5% 针对极其罕见病; 急性髓性白血病在欧盟是获得最多孤儿药资格认定的罕见病。其他指定药品数量较多的适应症有非霍奇金淋巴瘤、恶性胶质瘤、胰腺癌、囊性纤维化、卵巢癌、多发性骨髓瘤等^[7], 见表 5。

3 发展现状

我国是拥有 13 亿人口的大国, 按 WHO 定义的罕见病发生率, 我国罕见病患者已超过千万, 存在巨大的市场需求。但是由于目前国内缺乏针对罕见病药物研发生产相应的补偿和激励机制, 以及国外的生产和研发企业无法在中国找到足够的市场, 绝大多数孤儿药都存在短缺现象。

表 5 欧盟指定的孤儿药排名前 10 的适应症
Table 5 Indications of top 10 orphan drugs approved by EU

适应症	孤儿药数量/个
急性髓性白血病	45
非霍奇金淋巴瘤	38
神经胶质瘤	37
胰腺癌	35
囊性纤维化	35
卵巢癌	28
多发性骨髓瘤	27
肾细胞癌	27
肝癌	21
慢性淋巴细胞性白血病	20

近年来,随着研究的深入,我国对罕见病的重视程度也在逐渐提高。罕见病患者的生存现状已开始引起我国社会各界的关注,已有多项“两会”提案呼吁建立国家罕见病医疗保障制度。2009 年我国食品药品监督管理局颁布的《新药注册特殊审批管理规定》及 2013 年发布的《国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》中,都规定对罕见病新药的注册申请实行特殊审批,优先办理,体现了我国政策正在逐渐向国际接轨^[20-21]。另外,各种针对罕见病药物的专家研讨会的举办、罕见疾病防治协会的成立以及与国外大型制药企业的罕见病领域研究合作的建立都在不同程度上促进了社会各界对罕见病的关注。

虽然我国目前还没有针对孤儿药的法律法规实施,但并不是说完全没有国内企业涉足该领域。事实上一些罕见病适应症的药物已经有国内企业在生产。目前获得 FDA 上市批准的 206 个小分子药物中,我国进口的产品共有 61 个,国内公司生产的产品共有 84 个,另外还有 40 个无进口和国产的品种也已经有国内企业申报。这些药物主要是针对各类恶性肿瘤,生产和研发较集中的罕见病适应症包括肺动脉高压、多发性骨髓瘤、Lennox-Gastaut 综合征、急/慢性淋巴细胞性白血病、急/慢性髓性白血病、多发性硬化症、骨肉瘤等。如治疗肺动脉高压的安立生坦、他达拉非,治疗多发性骨髓瘤的来那度胺、沙利度胺、硼替佐米,治疗白血病的达沙替尼、伊马替尼等药物均已有多家企业生产和申报。这些数据表明我国的制药企业也已经开始寻找新的研发着力点,逐渐开拓孤儿药市场,未来也将会有

越来越多的企业关注罕见病和孤儿药。

4 结语

孤儿药的研发在欧美,尤其是美国近年来的快速发展是有多种原因的,其中很重要的一点是相关法规的制定、实施,在政策上对孤儿药的研发进行鼓励和引导,在经济上也有补偿机制。因此,孤儿药的生产和开发颇受重视,大型制药公司也已经开始越来越多地进入孤儿药领域。

与发达国家相比,我国有关罕见病种类及发病率的数据统计、对疾病发病机制的研究以及孤儿药的开发均处于落后状态。所以在未来发展中,希望我国能够首先科学的界定罕见病和孤儿药,尽快制定《罕见疾病防治法》,建立孤儿药独占制度,效仿国外法规授权孤儿药拥有者附加的市场垄断权、新药定价、税收优惠政策等,打通市场机制;改变孤儿药引进政策,变被动为主动,确保患者可以在国内得到及时救治;同时将罕见病纳入医疗保障体系,使得孤儿药进入医保药品目录,切实减轻罕见病患者的负担^[22]。

而对于我国的制药企业来讲,罕见病药物的研发是一种挑战,但同时也是一种机遇。一方面,对罕见疾病的关注是制药企业主动承担社会责任的体现,能够给我国的罕见病患者带来希望和福音。另一方面,相对于常见病多发病,罕见病药物研发的企业较少,市场还存在着巨大的潜力,一旦有了国家的政策支持,将会有很好的发展前景。希望将来在政府和企业的共同努力下,尽快找到适合我国罕见病药物发展的道路,为罕见病患者早日带来福音,让孤儿药不再孤单。

参考文献

- [1] Randhawa G K. Orphan diseases and drugs [J]. *Indian J Pharmacol*, 2006, 38(3): 171-176.
- [2] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Rare diseases take spotlight in annual event [EB/OL]. (2011-02-24) [2014-04-09]. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm244408.htm>.
- [3] European Commission. Rare diseases [EB/OL]. [2014-04-09]. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/portal/index_en.htm.
- [4] 杨莉,陈玉文,黄哲,等. 罕用药独占制度研究 [J]. *中国药事*, 2010, 24(1): 49-52.
- [5] Campos-Castello J, Ponsot G, Feillet F, et al. Orphan drugs and orphan diseases [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2000, 4(3): 141-149.
- [6] Minghetti P M, Giudici E M, Montanari L. A proposal to

- improve the supply of orphan drugs [J]. *Pharmacol Res*, 2000, 42(1): 33-37.
- [7] Orphan Drug Report 2013 [R]. Evaluate Pharma, 2013.
- [8] 刘晓琳, 张海波, 张 鹏. 国外罕见病用药市场开发现状(上) [J]. 中国医药技术经济与管理, 2010, 11, 32-40.
- [9] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Developing products for rare diseases & conditions [EB/OL]. [2014-06-18]. <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>.
- [10] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Search orphan drug designations and approvals [DB/OL]. (2012-12-02) [2014-06-18]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/OOPD_Results_2.cfm.
- [11] European Medicines Agency. Rare disease (orphan) designations [DB/OL]. [2014-04-18]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
- [12] NIBIO. [DB/OL]. [2014-04-18]. http://www.nibio.go.jp/shinko/s_jyokyo.html.
- [13] Pharmaceutical DataBase. [DB/OL]. [2014-06-01]. <http://pdb.pharmadl.com/default.aspx>
- [14] Thomson Reuter Cortellis. [DB/OL]. [2014-06-01]. <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/ngg/login.do>.
- [15] 石 头, 雷诺岛. 491 个研发中的罕见病药物 [N]. 医药经济报, 2012-1-2(A11).
- [16] 全球最贵单抗孤儿药到重磅药的进化 [J/OL]. 米内网. [2013-12-10]. http://www.menet.com.cn/Articles/IEconomy/201312/201312100848374837_106902.shtml.
- [17] 姜 楠, 宫 平. Velaglucerase alfa (Vpriv) [J]. 中国药物化学杂志, 2010, 20(4): 329-329.
- [18] 闫 洁. 美欧制药公司纷纷看好罕见病药物开发 [N]. 中国科学报, 2014-04-10(3).
- [19] PhRMA. Medicines in Development Rare Diseases 2013 [R]. 2013.
- [20] 国家食品药品监督管理局出台《新药注册特殊审批管理规定》[EB/OL]. (2009-01-09) [2014-04-15]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/35168.html>.
- [21] 国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见 [EB/OL]. (2013-02-22) [2014-04-15]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/78576.html>.
- [22] 谷景亮, 鲁艳芹, 张 睿, 等. 实现我国罕见病药物可及策略研究 [J]. 卫生软科学, 2013, 27(6): 325-327.