

## · 新药开发 ·

## 药物中的“孤儿”——治疗少见病的药物

蔡青译 王懿校 张紫洞审

18岁的凯蒂学习成绩迅速下降。她自感抑郁和嗜睡,不愿进学校,精力难以集中,过去是瘦长而引人注目,现在出现发胖和身上有异味等。家人和朋友都无法搞清这种变化的原因。经医院体检,发现白细胞计数降低、脾脏肿大。医生确定她的病是由脾肿大引起的,因此迅速让她住院并手术治疗。但在行脾切除手术过程中,医生发现已肝硬化。最终经过会诊,结合精神病和神经病症状,医生认为她患的是威尔逊(Wilson)氏病(肝豆状核变性)。

平时医生们很难见到一例威尔逊氏病,因为在美国仅有8000例。由于太罕见,医生几乎不可能想到它,故该病常被漏诊。威尔逊氏病人遗传有两个隐性基因,这种来自双亲之一的基因能阻止机体清除过量的铜。微量的铜对维持机体正常功能是必需的。此元素在食品中如花椰菜、巧克力和蘑菇中是丰富的。但饮食中过多的铜,不能被机体清除就会在体内堆积而引起毒性。威尔逊氏病如得不到治疗,人体内沉积的铜可对红细胞、肾脏、肝脏、脑、眼等组织造成不可逆的损害和痛苦,最终病人才30岁即可死亡。许多少见病的病人在1981年时是没有什么希望的,因为如癌症等更流行的病可得到更多的研究经费,但自1983年里根总统签署了新的“少见病药物条例”后,此类病人即获得了帮助。

威尔逊氏病常误诊为其他疾病,如肝炎、多发性硬化症、巴金森氏病或精神病等,据估计约仅有1000例已能得到治疗。但幸而某些化验结果及体征可帮助医生将这些

疾病同威尔逊氏病区别开来。一是血浆铜蓝蛋白的缺乏,96%威尔逊氏病人可由血液检测出;二是威尔逊氏病人双眼角膜上有金褐色或绿色环,即凯-弗二氏环。该病其他体征包括声音沙哑、言语不清、手脚僵硬、畸形、震颤、平衡障碍、步行困难、抑郁、情绪激动或性冲动、多涎、肝炎等。当凯蒂最初看医生时,她角膜的凯-弗二氏环非常明显,已从边缘蔓延至瞳孔中心的1/3外周处,肉眼很易观察出。

今天威尔逊氏病实际上只用一两种药物即可有效地治疗。值得注意的是制药工业已经尽力去开发少见病用药物,制药工业方面已宣布现在开发各种新的优秀药物平均要花费125百万美元。

在美国发病人数在200,000以下的称为少见病,据估计此类病约有2,000种。几年前当少见病治疗前景比较暗淡时,而制药工业提供了一些被称为“公共服务性产品”来治疗其中的某些少见病。1964年药物制造协会对会员公司作了一次调查,发现会员公司当时研制出了35种公共服务性产品,到1969年,该协会中的26家公司提供的产品已上升到92种。

几年来,政府卫生行政部门对少见病患者的境况进行了了解,并与医学研究者及某些公司共同工作设法帮助他们。1973年商业价值有限药物协调委员会受权调查少见病药物的需求,并提出促进发展这类药物的奖励办法。联邦政府和民间部门之间建立了非正式联系,这促成FDA成立了“少见病药物

处”，同时民间部门成立了“少见病药物委员会”。

1981年感染另一种少见病图雷特氏综合征(Tourette)的儿童困境在全国范围内传开。此病的特征是不随意性躯体抽搐和发音性抽搐。治疗用氟哌啶醇(haloperidol)是有效的,但不是所有病人都有效。另一种药物是哌迷清(pimozide),在其他国家如加拿大正在应用,但尚未被FDA批准在美国应用。最终到1983年该药才获批准。

图雷特氏综合征的传开产生了巨大冲击,使公众的注意力集中到了少见病上,从而刺激了非官方卫生机构,使它们向国会请求帮助。“少见病药物”这一术语首先见于《美国医院药学期刊》1968年的一篇社论中,题目为“无家可归或孤儿药物”。《少见病药物条例》提案发起人之一、国会议员Henry Waxman评论说:“把治疗少见病药物称为‘孤儿药物’并不是没有意义的,它们与失去双亲的儿童极为相似,它们需要作出特殊的努力”。根据FDA所下的定义,少见病药物包括治疗少见病的药物、生物制品(如疫苗)、医疗器械以及药用食品等。为了提高对少见病药物的重视,FDA于1982年成立了“少见病药物开发处”,任务是鉴定对少见病有效的新技术,确定生产这些产品的厂商。

治疗威尔逊氏病的药物青霉胺至1982年以前已经研制成功。凯蒂服用了此药物,但9个月后出现了蛋白尿,可导致肾衰竭。医师认为,青霉胺疗法中的几种毒性作用中蛋白尿是最常见的一种,约5~10%的病人出现这种情况。因此凯蒂必须停药,结果几个月后又出现了抑郁症。后来改用实验性新药曲恩汀(trietine),该药是由英国剑桥大学的Walshe博士研制的,无青霉胺的毒性作用。凯蒂服用几个月后,抑郁症状完全消失,而且她身体状况不断改善。1986年凯蒂

以优异的成绩毕业于哈佛大学。

1982年FDA“少见病药物开发处”认可了曲恩汀的有效作用,并且开始寻找生产厂商,发布了有关威尔逊氏病的情报和对药物生产的需要。有的药厂同意生产此药,尽管它是一种仅仅挽救总数为100病人的药物。

在1982年曲恩汀仍被认为是实验性新药,只有通过新药审查,证明能在人体上实验,才被允许进行费钱、费时的研究及开发工作。这种为了获得资料证明药物的安全有效,它用去了大部分研究资金。一旦药物被FDA批准是安全有效的,一种药物才能投入应用。

因少见病患者很少,所以用于开发生产治疗少见病的药物的资金比平均水平要低得多。然而,及至80年代初期,许多人认为,在帮助少见病患者方面,政府应该承担更多的责任,FDA与国会协作从联邦政府许可范围内提供了帮助。

《少见病药物条例》经国会两院通过,1983年1月4日里根总统签署成法律。条例规定了几项措施,促进对少见病药物的开发生产工作:

(1) 少见病药物开发者拥有7年的独家使用权或执照,在此期间,没有得到创造者的同意,任何人不得将此种药物投入美国市场。

(2) 少见病药物开发者可申请高达63%的临床研究费作为税金信用贷款。

(3) FDA可帮助生产者制定方案或准则以指导临床研究。

(4) 对于特殊的少见病药物,FDA可以修订某些药物批准要求。例如,由于少见病药物使用的病人太少,故FDA可允许这类药物在相对少的人群中进行。在特殊情况下,FDA还可以对这类药物开发者取消药物应进行长期致癌可能性的要求,理由是少见病患者若不治疗可能在致癌前即已死

亡。

(5) FDA可使少见病药物进入“快通道”，在审批方面给予优先权。

(6) FDA设立2万至7万美元的基金以支持开发者对少见病药物进行临床研究。1987财政年度FDA为此基金提供了350万美元，而1988年则需要400万美元，

《少见病药物条例》取得了很大成功。1985年11月曲恩汀批准时，已有少见病药物12种获批准或正在研制中。到1987年4月，FDA已审批了第100种少见病药物24,25二羟基胆骨化醇(DHCC, 24,25D)，此药治疗由于透析并发症引起的肾病。

#### 尚有其他少见病药物列出如下：

羟乙磺酸戊烷脒(pentamidine ethionate)：治疗卡氏肺囊虫性肺炎，一种机会感染病可侵袭许多艾滋病患者。

地高辛特异抗体片段：常用心脏病药地高辛使用致命的过量时的解毒药。

氯苯吩嗪(clofazimine)：治疗汉森氏病(麻风)耐药性的药物。

甲胎蛋白：第一个标准化的诊断试验药，用以评价睾丸癌治疗的效果，从而有助于改进治疗。

环丙甲羟二羟吗啡酮(Naltrexone)：治疗麻醉药品的成瘾性。

环孢霉素：防止器官移植排斥反应的免疫抑制剂。

去氨加压素(Desmopressin)：治疗中度血友病。

鬼臼乙叉甙(Etoposide)：治疗睾丸癌。

[Pharmacy Time《药学时代》，(6)：93~98, 1989(英文)]

## · 新书信息 ·

### 《医药单位通讯指南》出版

《医药单位通讯指南》由崔熙主编、南京军区药品检验所集体编写。全书收录了约1300个医药单位的名称、地址、邮政编码、电报挂号等有关信息，是广大医药单位和个人进行交流、提高工作效率、增加经济效益的有力助手。本书现已出版，16开本，378页，每本收工本邮资费10元，印数有限，请抓紧购买，款到发书，邮汇信汇均可。邮局汇款至南京市中山东路237号南京军区药品检验所崔熙收。信汇帐号：南京明故宫印刷厂，12144—39716军分处。请在附信中注明订购书名及本数。

### 《大输液研究进展》征订

“全国大输液技术研讨会”于1990年11月在成都召开，会后编印了《大输液研究进展》。该书16开本，534页，约80万字。内容包括专题报告，净化技术，注射用水的制备，过滤灌装，活性炭的应用，输液瓶、胶塞、薄膜的选择与洗涤，热压灭菌，分解产物、微粒异物检测与控制，澄明度检查，pH值控制，含量测定，热原控制与检测，输液的临床应用，药物在输液中的稳定性研究，制备工艺探讨，制剂室设计与改造，GMP管理以及大输液生产设备、检测仪器、原辅材料简介等，基本反映了我国大输液技术研究现状和学术进展。

适用于大输液生产、研究及教学、药学人员，特别适合制剂室、药检室人员参考。对临床安全使用大输液、合理配伍药物、减少异物污染、防止热原反应的发生也有很好指导意义，可供临床医药护人员参考。需要者请与成都空军医院《成空药学》编辑部廖名龙联系，每册18·20元，邮政编码610061。印数有限，欲购从速。

《成空药学》编辑部