基于《第一批罕见病目录》的我国罕见病药物上市情况分析Δ

彭菲菲*，蒋君好，鲍宇健，郑　航#（重庆医科大学药学院，重庆　400016）

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）11-1291-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.02

摘　要　目的　考察我国罕见病药物的上市现状、一般特征以及时间发展趋势。**方法**　基于《第一批罕见病目录》收纳的121种罕见病，从国家药品监督管理局药品审评中心和药智网数据库中获取相应适应证药物的名称和批准上市信息，提取相关特征变量进行描述性统计分析。**结果**　截至2022年12月31日，该目录收纳的121种罕见病中，有治疗药物上市的仅有32种，共涉及79个罕见病药物。其中，46.84%的药物是国产药，有88.61%的药物被批准成人和儿童都可用；化药占比为67.09%，注射剂占比为59.49%；按解剖学、治疗学及化学分类系统（ATC）分类，A类（消化系统用药）是最多的，占比为20.25%。每年上市的罕见病药物数量在2021年最多，2018－2021年总体呈上升趋势，2022年呈下降趋势。每年上市的罕见病药物中，按ATC分类，L类（抗肿瘤药及免疫用药）在2021年上市的数量最多，为5个；按剂型分类，口服制剂在2022年上市的数量最多，注射剂在2021年上市的数量最多。**结论**　近年来我国罕见病药物上市数量不断增长，但是还远不能满足患者需求，并且上市的国产罕见病药物还非常缺乏。应进一步加快罕见病药物的研发，促进罕见病药物的进口与仿制。

关键词　罕见病；罕见病药物；第一批罕见病目录；上市情况；发展趋势

Analysis of the marketing of rare disease drugs in China based on *the First Batch of Rare Disease Catalog*

PENG Feifei, JIANG Junhao, BAO Yujian, ZHENG Hang (School of Pharmaceutical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the marketing status, general characteristics, and time trends of rare disease drugs in China. **METHODS** Based on 121 kinds of rare diseases included in *the First Batch of Rare Disease Catalog*, the names and marketing approval information of corresponding drugs with indications were obtained from the databases of the Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration and Yaozhi.com, and the relevant characteristic variables were extracted for descriptive statistical analysis. **RESULTS** As of December 31, 2022, only 32 of 121 rare diseases have therapeutic drugs available for treatment on the market in China, and 79 rare disease drugs have been approved. Among them, 46.84% of the drugs are domestic drugs, 88.61% of the drugs are approved for use in both adults and children; 67.09% are chemicals and 59.49% are injections. According to the ATC classification, Category A (digestive system drugs) is the most, accounting for 20.25%. The number of rare disease drugs on the market each year is the highest in 2021, with an overall upward trend from 2018 to 2021 and a downward trend in 2022. Among rare disease drugs on the market each year, according to the ATC classification, the number of Category L (antineoplastics and immune inhibitors) will be the largest in 2021, being 5. By dosage form, oral medicines were marketed in the largest number in 2022, and injectable medicines in 2021. **CONCLUSIONS** In recent years, the number of approved rare disease drugs in China has been continuously increasing, but it is still far from meeting the needs of patients, and there is still a lack of domestically approved rare disease drugs. We should further accelerate the research and development of rare disease drugs, and promote the import and replication of rare disease drugs.

KEYWORDS　rare disease; rare disease drugs; the first batch of rare disease catalog; marketing; trend

罕见病是一种发病率低、发病机制复杂甚至不明的疾病，多数为慢性疾病，常在儿童期发病，各国对其定义尚未完全统一[1]。罕见病药物又称罕见病用药、孤儿药，是指用于预防、诊断和治疗罕见病的药物。由于罕见病患病人数少、诊断困难、自然史不明以及罕见病药物市场空间不大、研发成本很高、临床试验招募和开展困难等原因，罕见病药物的研发是一个世界性难题，仅有约1%的罕见病具备有效的治疗药品[2]。

2018年5月，国家卫生健康委员会、科技部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局五部门联合发布了《第一批罕见病目录》，涵盖了共121种罕见病[3]。据公开文献流行病学数据测算，该目录所收录的121种罕见病在我国约影响300万名患者[4]。截至2020年11月，在我国《第一批罕见病目录》纳入的121种罕见病中，仅有74种罕见病在美国、欧盟或日本等地有

Δ**基金项目**　重庆市科技计划项目（No.Q20230022）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：2021120856@stu.cqmu.edu.cn

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：scnczh1979@sina.com

以之为适应证的治疗产品上市销售[5]。长期以来，我国罕见病药物研发能力较弱，罕见病创新药物供应主要依靠进口，且上市数量远远不能满足临床需求。近年来，随着国家和公众对罕见病药物供应情况和可及性的关注度越来越高，我国发布了一系列促进罕见病药物研发、加快罕见病药物进口审批的政策和法规。

目前关于国内外罕见病药物上市情况的研究较多，但是系统分析我国进口和国产罕见病药物上市情况的研究还较少。本研究基于《第一批罕见病目录》所收录的121种罕见病，分析在我国上市的进口和国产罕见病药物的上市情况、一般特征以及时间发展趋势，为罕见病药物供应和开发的政策制定者和研究者提供决策参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究包含的罕见病药物是基于我国《第一批罕见病目录》中的罕见病名称，从国家药品监督管理局药品审评中心（https://www.cde.org.cn/）和药智网（https://www.yaozh.com）中查询到的以这些疾病名称为适应证的获批上市的药品。查询期限从建库到2022年12月31日。共查到79个不同通用名的罕见病药物在我国上市。

1.2 数据提取

对于通过上述方法查询到的罕见病药物，提取其上市批准日期、剂型、生产厂家、药物类型、来源（国产或进口）、适应证人群以及解剖学、治疗学及化学分类系统（anatomical therapeutic chemical，ATC）分类等特征变量。其中，剂型分为“注射剂”和“口服制剂”；药物类型分为“化药”和“生物制品”；公司注册地分为“美国”“中国”“其他”；适应证人群分为“成人和儿童”“仅儿童”“仅成人”。ATC分类是世界卫生组织对药品的官方分类系统，第一级分类由一位字母构成，表示解剖学上的分类。其中，A类为消化系统用药，L类为抗肿瘤药及免疫用药，B类为血液系统用药，N类为神经系统用药，C类为心血管系统用药，H类为非性激素和胰岛素类的激素类系统用药，M类为肌肉-骨骼系统用药，V类为杂类，G类为生殖泌尿系统用药和性激素。

1.3 数据分析

采用描述性统计方法，分析罕见病药物在我国的上市情况、一般特征和时间发展趋势。本文对罕见病药物的上市情况以通用名来进行分析。数据分析应用SPSS Statistics 21.0软件，图表制作应用Microsoft Excel 365软件。

2 结果

2.1 基于《第一批罕见病目录》的我国罕见病药物上市情况

《第一批罕见病目录》收纳的121种罕见病中，89种（73.55%）疾病在我国至今仍然没有治疗药物上市。而在我国有治疗药物的32种罕见病中，多发性硬化拥有最多的已上市药物，共9个；其次是血友病，共8个（表1）。

表1 我国有治疗药物的罕见病的药物数量情况

序号	疾病名称	治疗药物数量/个	序号	疾病名称	治疗药物数量/个
1	多发性硬化	9	17	Noonan综合征	2
2	血友病	8	18	脊髓性肌萎缩症	2
3	进行性肌营养不良	7	19	谷固醇血症	1
4	肝豆状核变性	5	20	非典型溶血性尿毒症	1
5	肌萎缩侧索硬化	5	21	Castleman病	1
6	特发性肺动脉高压	4	22	Erdheim-chester病	1
7	系统性硬化症	4	23	遗传性大疱性表皮松解症	1
8	原发性肉碱缺乏症	3	24	高苯丙氨酸血症	1
9	遗传性血管性水肿	3	25	低磷性佝偻病	1
10	黏多糖贮积症	3	26	尼曼-皮克病	1
11	法布里病	2	27	阵发性睡眠性血红蛋白尿	1
12	戈谢病	2	28	卟啉病	1
13	纯合子家族性高胆固醇血症	2	29	Prader-Willi综合征	1
14	亨廷顿病	2	30	原发性轻链型淀粉样变	1
15	特发性肺纤维化	2	31	视网膜色素变性	1
16	视神经脊髓炎	2	32	视网膜母细胞瘤	1

注：79种上市的罕见病药物中，依库珠单抗注射液可用于非典型溶血性尿毒症、阵发性睡眠性血红蛋白尿2种疾病，乙磺酸尼达尼布软胶囊可用于特发性肺纤维化、系统性硬化症2种疾病，故本表中的治疗药物总数量为81种。

表2统计了拥有国产或进口药物的罕见病占比，以及国产或进口的药物占比。结果发现，“只有进口药”的药物占比最大，为50.63%；“只有进口药”的疾病占比也最大，为46.88%。进一步分析发现，有7种罕见病只有国产药，包括肝豆状核变性、遗传性大疱性表皮松解症、卟啉病、Prader-Willi综合征、进行性肌营养不良、视网膜色素变性、视网膜母细胞瘤。

表2 拥有国产或进口药物的罕见病占比及其国产或进口的药物占比

类别	有治疗药物的罕见病（n=32）		治疗药物（n=79）	
	数量/种	占比/%	数量/个	占比/%
只有国产药	7	21.88	31	39.24
只有进口药	15	46.88	40	50.63
两者都有	10	31.25	8	10.13

2.2 基于《第一批罕见病目录》的我国上市罕见病药物的一般特征

如表3所示，截至2022年12月31日，基于《第一批罕见病目录》，我国共批准了79个不同通用名的罕见病药物。79个罕见病药物中，有53.16%是进口药；有46.84%的药物公司注册地为中国；化药占比为67.09%；注射剂的占比较大，为59.49%；有88.61%的药物批准为成人和儿童都可用。按ATC分类，A类占比最高，为20.25%；随后是L类（17.72%）和N类（17.72%）。2018年以前在我国上市的药物占43.04%。

2.3 时间发展趋势

2.3.1 我国每年上市的罕见病药物数量及发展趋势

截至2022年12月31日，我国每年上市的罕见病药

表3　我国上市罕见病药物的一般特征

项目	分类	数量/个	占比/%
来源	进口	42	53.16
	国产	37	46.84
公司注册地	中国	37	46.84
	美国	12	15.19
	其他	30	37.97
药物类型	化药	53	67.09
	生物制品	26	32.91
ATC分类	A	16	20.25
	L	14	17.72
	N	14	17.72
	B	11	13.92
	C	9	11.39
	H	5	6.33
	M	4	5.06
	V	4	5.06
	G	2	2.53
剂型	注射剂	47	59.49
	口服制剂	32	40.51
治疗人群	成人和儿童	70	88.61
	仅成人	8	10.13
	仅儿童	1	1.27
我国上市时间	2018年之前	34	43.04
	2018年及之后	45	56.96

物数量和进口罕见病药物数量均在2021年最多，2018－2021年总体呈上升趋势，2022年呈下降趋势；每年上市的国产罕见病药物数量在1995、1996、2005、2022年最多，均为5个，总体发展呈波动趋势，如图1所示。

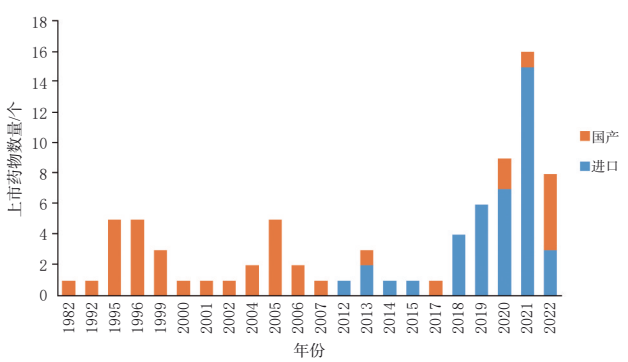


图1　我国罕见病药物的每年上市数量及发展趋势（1982—2022年）

2.3.2　我国每年上市的不同ATC分类的罕见病药物数量及发展趋势

图2数据显示，L类在2021年上市的数量最多，为5个，其在2022年也上市了4个；其次是N类，在2021年上市的数量最多，为4个。其他类别无明显趋势特征。

2.3.3　我国每年上市的不同药物类型的罕见病药物数量及发展趋势

由图3可知，化药和生物制品在2021年上市的数量都是最多的，两种类型药物的上市数量均在2018－2021年总体呈上升趋势，2022年呈下降趋势。

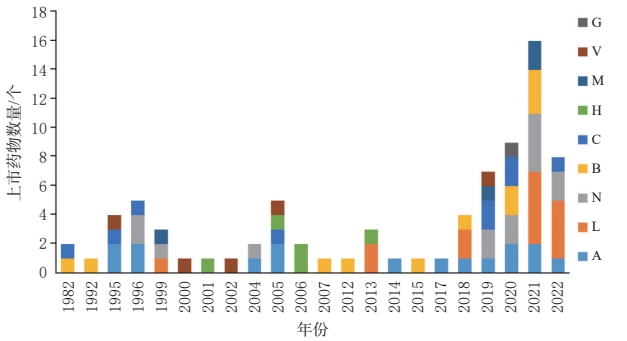


图2　我国不同ATC分类的罕见病药物的每年上市数量及发展趋势（1982—2022年）

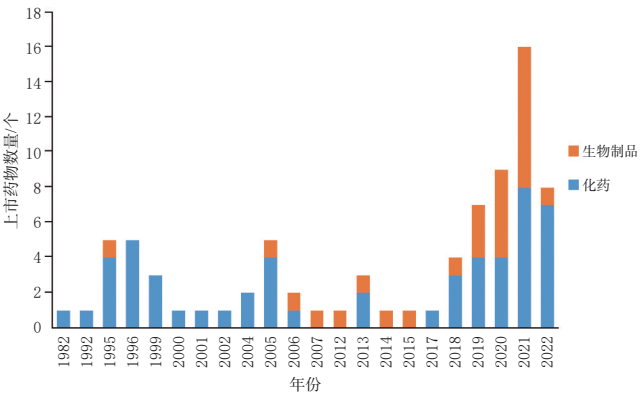


图3　我国不同药物类型的罕见病药物的每年上市数量及发展趋势（1982—2022年）

2.3.4　我国每年上市的不同剂型的罕见病药物数量及发展趋势

注射剂和口服制剂的上市数量总体呈波动趋势，其中口服制剂在2022年的上市数量最多，注射剂在2021年的上市数量最多，如图4所示。

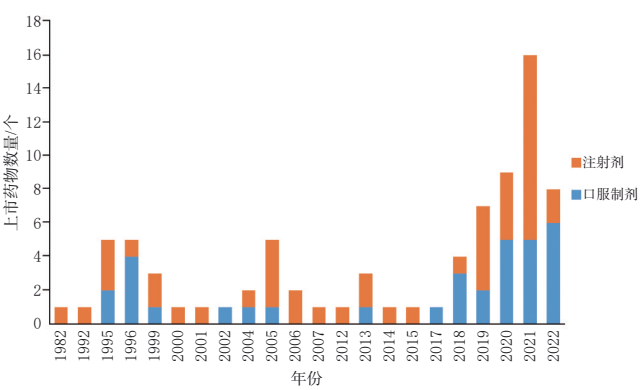


图4　我国不同剂型的罕见病药物的每年上市数量及发展趋势（1982—2022年）

3　讨论与建议

3.1　我国上市罕见病药物数量明显增加

本文基于《第一批罕见病目录》，深入分析了在我国获批上市的罕见病药物的一般特征以及时间发展趋势。结果发现，2018－2021年，我国罕见病药物上市数量无论是生物制品还是化药、口服制剂还是注射剂都

呈逐年上升趋势，且2021年我国罕见病药物上市数量最多。

2018年，我国发布了《第一批罕见病目录》，在一定程度上促进了我国罕见病治疗药物的上市。同年，国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会联合发布的《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》明确提出，罕见病药物可提交境外获得的临床试验数据，直接申请药品上市注册；符合《药品注册管理办法》及相关文件要求的，可直接批准进口[6]。2019年国家药品监督管理局药品审评中心第二批临床急需境外新药的公示名单包含13个治疗罕见病的药物[1]。这些政策都是2018－2021年我国罕见病药物上市数量增多的原因。

另外，进口罕见病药物数量在2018－2021年也呈逐年上升趋势。2017年起，国家鼓励短缺药品的研制和生产，对临床急需的罕见病新药予以优先审评审批[7]，这大大加快了国外罕见病药物的进口。境外已上市新药可以通过“临床急需”或者经国家药品监督管理局药品审评中心评估满足安全有效且无种族差异的要求而豁免临床试验，纳入优先审评程序，进而缩短其在国内的上市时间，有效解决了“境外有药，境内无药”的困境。目前，引进境外已上市罕见病药物已成为提升我国罕见病药物可及性的主要路径。2022年受新冠疫情等众多不确定因素的影响，全球新药获批数量较往年减少，罕见病药物上市数量也同步下降。

值得注意的是，在2012年之前，我国上市的罕见病药物几乎全为国产药，且大部分为辅助用药，而在2012年之后，进口罕见病药物开始在我国上市，并且多为生物制品。总的来说，在这些上市罕见病药物中，国产药的数量远大于进口药，这主要是来自我国生产的大量仿制药[8]。对已上市罕见病药物进行仿制也是提高药物可及性的重要手段[9]。2019年10月和2021年2月，国家卫生健康委员会联合科技部、工业和信息化部、国家药品监督管理局等部门分别发布了《第一批鼓励仿制药品目录》和《第二批鼓励仿制药品目录》，2批鼓励仿制药品目录共涉及49个药物（按通用名），其中有9个是《第一批罕见病目录》中的疾病治疗药物[10]。近年来，国内药企开始逐步进军罕见病领域，但是目前其对罕见病药物的研发仍以仿制为主，虽然部分药企积极引进国外早期研发药物，但是仍需加大创新药研发力度，以满足患者的各种需求。

3.2 我国已上市的罕见病药物仍不能满足临床需求

本研究对上市罕见病药物的特征分类分析发现，化药依然是我国上市罕见病药物的主要药物类型，上市药物中治疗领域最多的为消化系统用药、抗肿瘤药及免疫用药、神经系统用药等常见的治疗领域，注射剂药物数量远远多于口服制剂。对于治疗人群分类来说，接近九成的罕见病药物是成人和儿童都可用的。与成人相比，儿童罕见病更常见、危害更大，往往会危及患者生命。有研究显示，5 018种记录了发病时间的罕见病中，近80%为遗传病，50%～75%的患者在出生时或儿童期即可发病，35%的罕见病在1岁前起病[11]。然而，与成人不同，由于伦理和实际原因（如患者人数较少、用药剂型和数量需要根据不同年龄来确定等），使得儿童药物的临床试验更难以开展。因此，我国对于儿童罕见病治疗药物的研发力度还远远不能满足临床需求。

本研究还发现，《第一批罕见病目录》收录的121种罕见病中，仅有32种有治疗药物，其中近一半没有国产药，这也再次表明引进境外已上市药物是目前提升我国罕见病药物可及性的重要路径。然而，近3/4的罕见病还是无药可治，这表明目前我国罕见病药物的上市情况还远远没有满足患者的临床需求。虽然治疗药物数量较多的多发性硬化、血友病、进行性肌营养不良以及特发性肺动脉高压都是在我国发病率较高的罕见疾病，但是其他发病率较高的罕见病（如白化病、苯丙酮尿症和β-酮硫解酶缺乏症等）却仍没有治疗药物上市。这主要是因为这些罕见病的发病机制不明确、临床试验周期长且结果难以预判、药物研发成本高等。还有一些疾病（如苯丙酮尿症）则是处于“境外有药、境内无药”的困境，这主要是因为部分类别药品的进口监管政策不明确，企业缺乏研发、仿制及生产罕见病药物的动力[12]，使其在面临不确定的市场和收益时选择放弃我国市场。可见，我国罕见病药物的研发与进口仍然任重道远。

3.3 对策与建议

为了进一步推进罕见病的治疗工作，提高罕见病药物的可及性，首先，最紧迫的是出台相关政策，对进口罕见病药物的审批流程、临床试验等方面进行改进，加快国外已有罕见病药物的批准上市，让更多的进口罕见病药物进入我国市场。其次，建议相关部门出台政策来鼓励国内企业对优质罕见病药物进行仿制，让我国罕见病患者有更多药可用。再次，应该积极探索罕见病的发病机制及有效的治疗药物，把满足特定条件、迫切需求的罕见病药物纳入临床急需的药物清单中[11]。同时，在鼓励药物创新的大背景下，制定对罕见病药物开发的激励机制，以此来推动我国罕见病药物的创新；并且加大力度关注儿童罕见病患者群体，积极推动儿童罕见病药物创新。最后，还需要完善罕见病目录更新机制，定期补充、更新罕见病目录，让临床对罕见病患者做到早发现、早治疗，以此来满足更多的罕见病患者的临床需求。另外，对于制药企业来说，我国的罕见病药物研发还处于起步阶段，需要加大自主创新的力度，提升罕见病新药在我国的研发速度；同时，应着眼于世界，加强国际合作与沟通，从而在未来的世界药品市场上建立起自身的比较优势[13]。

4 结论

近年来，特别是在2018年5月国家发布了《第一批罕见病目录》以及一系列促进政策之后，我国罕见病药物上市数量不断增长，但是还远不能满足我国罕见病患者的临床需求，并且上市的国产罕见病药物还非常缺乏。因此，还需进一步加快国外已有罕见病药物的进口，鼓励国内企业仿制高质量罕见病药物，加快罕见病新药的研发速度，扩大罕见病目录，让我国罕见病患者有更多的治疗选择，使我国医药创新研发水平更上一层楼。

参考文献

[1] 王雪，赵聪，许淑红，等. 我国罕见病用药可及性现状分析[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(8)：1026-1032.
WANG X，ZHAO C，XU S H，et al. Analysis of the rare disease drugs availability in China[J]. Chin J Clin Pharmacol，2021，37(8)：1026-1032.

[2] 刘鑫，李建涛，张鹏霄，等. 中国罕见病药物现状及与国外对比分析研究[J]. 中国药学杂志，2019，54(10)：839-846.
LIU X，LI J T，ZHANG P X，et al. Current status of orphan drugs in China and comparative analysis with foreign countries[J]. Chin Pharm J，2019，54(10)：839-846.

[3] 国家卫生健康委员会医政医管局. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2018-05-11)[2019-12-30]. http://www.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument.jsp?dispatchDate=&staticUrl=/yzygj/s7659/201806/.
Medical Administration Bureau of the National Health Commission. Notice on the publication of the first list of rare diseases[EB/OL]. (2018-05-11)[2019-12-30]. http://www.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument.jspdispatchDate=&staticUrl=/yzygj/s7659/201806/.

[4] 吴诗瑜，张勘. 中国建立罕见病研究和防治策略的机遇与未来挑战[J]. 上海医药，2011，32(10)：502-504.
WU S Y，ZHANG K. Opportunities and future challenges of establishing research and prevention strategies for rare diseases in China[J]. Shanghai Med Pharm J，2011，32(10)：502-504.

[5] 邵文斌，李杨阳，王菲，等. 中国罕见病药品可及性现状及解决建议[J]. 中国食品药品监管，2019(2)：8-15.
SHAO W B，LI Y Y，WANG F，et al. Current situation and solutions of drug accessibility for rare diseases in China[J]. China Food Drug Adm Mag，2019(2)：8-15.

[6] 国家药品监督管理局，国家卫生健康委员会. 关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告[EB/OL]. (2018-05-23)[2020-12-22]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20180523110601517.html.
National Medical Products Administration，National Health Commission. Announcement on optimizing matters related to drug registration review and approval[EB/OL]. (2018-05-23)[2020-12-22]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20180523110601517.html.

[7] 中共中央办公厅，国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL]. (2017-10-08)[2020-12-22]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
General Office of the CPC Central Committee，General Office of the State Council. Opinions on deepening the reform of the review and approval system and encouraging innovation of pharmaceutical and medical devices[EB/OL]. (2017-10-08)[2020-12-22]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.

[8] 周盛明，李嘉瑶，周静，等. 中国罕见病用药可负担性评价[J]. 中国药业，2021，30(1)：9-15.
ZHOU S M，LI J Y，ZHOU J，et al. Evaluation of the affordability of orphan medical products in China[J]. China Pharm，2021，30(1)：9-15.

[9] 朱楚玉，孙维阳，常峰，等. 我国罕见病药品价格水平和可负担性研究[J]. 中国药房，2021，32(8)：897-903.
ZHU C Y，SUN W Y，CHANG F，et al. Study on the price and affordability of rare disease drugs in China[J]. China Pharm，2021，32(8)：897-903.

[10] 俞颖慧，杨树俊，周斌. 我国罕见病药物优先审评审批情况简析[J]. 中国医药工业杂志，2023，54(2)：277-282.
YU Y H，YANG S J，ZHOU B. Brief analysis of priority review of rare disease drugs in China[J]. Chin J Pharm，2023，54(2)：277-282.

[11] 王敏，范平安，王志远，等. 美国罕见病药物资格认定及批准上市情况分析[J]. 中国药事，2021，35(12)：1406-1413.
WANG M，FAN P A，WANG Z Y，et al. Analysis of orphan drug designation and marketing approval in the United States[J]. Chin Pharm Aff，2021，35(12)：1406-1413.

[12] 刘清扬，刘鑫，王少红，等. 基于《第一批罕见病目录》的罕见病药物可及性研究[J/OL]. 协和医学杂志，2023：1-10[2023-08-23]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.R.20230823.1447.002.html.
LIU Q Y，LIU X，WANG S H，et al. Research of accessibility of rare disease drugs based on *The First Rare Disease Catalogue*[J/OL]. Med J Peking Union Med Coll Hosp，2023：1-10[2023-08-23]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.R.20230823.1447.002.html.

[13] 李亚茹，丁红，苏霞. 罕见病药物研究现状分析与展望[J]. 国际药学研究杂志，2017，44(2)：107-111.
LI Y R，DING H，SU X. Analysis and prospect of status of orphan drug research[J]. J Int Pharm Res，2017，44(2)：107-111.

（收稿日期：2023-11-02　修回日期：2024-03-25）
（编辑：刘明伟）