

日本罕用药制度及其对中国的启示 ——基于对日本罕用药可及性的评价

丁志琛, 韦 冠*, 丁锦希**

(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

摘要 以日本罕用药制度为参考蓝本,在系统解析日本罕用药制度的基础上,从审批前资格认证、审批上市过程以及上市后监管等方面剖析日本罕用药制度,并对其进行评价。研究表明,日本较为完备的一套罕用药制度收效甚好,有效地促进了罕用药的研发及其可及性的提高,由此为我国罕用药制度的构建提供借鉴意义和理论依据。

关键词 罕见病用药;日本;数据保护;制度评价

中图分类号 R95 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)01-0118-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140122

Orphan drug regime in Japan and enlightenment on China: based on evaluation of orphan drug access in Japan

DING Zhichen, WEI Guan*, DING Jinxi **

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract With Japan as the target for reference and on the basis of systematic analysis of orphan drug regime in Japan, this paper analyzed orphan drug regime in Japan from the aspects of pre-approval designation, approving and marketing phase and post-marketing administration, and also provided the corresponding operating performance evaluation. The study results indicated that the mature orphan drug system in Japan has yielded good effects in that it has effectively facilitated orphan drug R&D and improved the access, thereby providing referable and valuable theoretical foundation for the construction of orphan drug regime in China.

Key words orphan drug; Japan; data protection; system evaluation

This study was supported by the National Social Science Foundation of China(No. 13BFX120)

药品研发过程具有高投入、高风险、周期长的特点,罕见病用药的研发亦是如此。由于罕见病用药缺乏价格弹性且药品需求量小,导致了其市场容量和商业投资回报率较低,市场导向作用机制失灵^[1]。2011年4月20日,国内首个罕见病一次性临床研究药理基地——上海新华医院和北京协和医院获得国家食品药品监督管理总局批准,参加了罕见病葡萄糖脑苷脂沉积病(又名戈谢病)的国际多中心Ⅲ期临床研究,这被视作我国罕见病治疗领域的一大突破^[2]。

罕见病又称稀有疾病或“孤儿病”,罕见病用药也被称为“孤儿药”,是指用于诊断、预防或治疗致命或非常严重罕见疾病的药物。WHO将罕见病定义为患者人数占总人口的0.065%~0.1%之间的疾病或病变。目前,国际上已确认的罕见病有六至八千种,约占人类疾病10%,按此发生率计算,我国各类罕见病患者总数应超过千万人。不同国家对罕见病的定义不尽相同,在欧盟是指发病率低于0.05%的疾病,在美国是指全国患病人数少于20万例,在日本是指全国患病人数少于5万的疾

* 收稿日期 2014-01-05 通信作者 * Tel: 13801599777 E-mail: wg001@cpu.edu.cn

** Tel: 025-86185198 E-mail: dingjinxi@aliyun.com

基金项目 国家社会科学基金资助项目(No. 13BFX120)

病。然而,罕见病在中国尚没有明确的定义。长期以来,我国对罕见病的研究与治疗还处于初级阶段,研究罕见病的机构及专家较少,大部分罕见病患者长期被误诊、漏诊,不能得到及时有效的治疗。此外,罕见病治疗药物的研发起步也较晚。因此,完善我国罕见病用药(罕用药)相关制度事关罕见病患者健康利益,是当前药政重要课题之一。

以美国、欧盟、日本为代表的许多国家均针对罕用药推出了多项倾斜政策,发挥其杠杆和激励效应,为罕用药保驾护航,并取得了较为可观的效果。本文从日本相对较为完善的罕用药相关制度出发,剖析其具体内容及实施效果从而加以借鉴。

1 日本罕用药制度简介

日本政府对罕用药的监管起源于1973年实施的一项对于罕用药研发的资金支持政策^[3]。1985年,日本厚生劳动省(MHLW)首次发布了关于罕用药的通告,该通告详细阐述了申请时可减少提交的数据以及优先审评的程序。1990年,日本科学委员会再次强调了罕用药的重要性。1993年,日本正式实施了《罕用药管理制度》,并修正了日本《药事法》以鼓励罕见病用药的开发。2002年重新修正的《药事法》则引入了关于罕用药研发及认定的具体条款^[4]。

1.1 罕用药界定

日本《药事法》第77条第2款对罕用药做了以下3项规定^[5-6]:

1) 针对患者人数少于5万(发病率小于0.04%)的严重疾病,医疗上急需,开发成功的可能性很大;

2) 目前在日本还没有其他治疗方法的疾病,或是该药物的安全性和有效性优于目前临床所采用的药;

3) 申请时需要提交详尽的产品开发计划和支持该药物在日本上市的科学依据。

此外,一些被认为具有高度必要性的罕用药在日本可被认定为“特殊罕用药”,例如,抗艾滋病的罕用药就可以得到比其他罕用药更高的优待,日本有规定:抗艾滋病罕用药的申请者可以直接递交英文版的美国新药申请文件包,而对一般罕用药而言,该申请文件必须以日语形式提交,此外,还给予特殊罕用药绝对的审批快速通道,即仅在4个月内

完成审批^[7]。

1.2 制度目标

罕用药因患者少,市场容量较小,企业研发源动力不足,因此,推行罕用药制度的根本目的就是通过一整套措施调动药品研发商对罕用药的研发热情,从而促进罕用药的发展,保障罕见病人群的生命健康权益。

1.3 法律体系

罕用药是以罕见病为目标,用于预防、治疗、诊断这类疾病且商业投资回报低的药物^[8]。国际上有关罕用药的立法始于美国在1984年制定的《罕用药法案》。此后,各国多效仿美国以立法的形式对罕用药加以规制。其中,日本《药事法》中第77条第2款对罕用药的定义、资格认定、资格撤销等方面做出规定,此外,1993年颁布的《罕用药管理制度》规定了一系列促进罕用药发展的优惠措施。

1.4 执法机构

2004年以前,日本罕用药的安全性及有效性的审查由厚生劳动省下属的两个中心:药品和医疗器械审评中心(PMDEC)和药品安全性与研究组织(OSPR)共同负责。目前,日本罕用药的认定与上市审批主要由厚生劳动省(MHLW)及其下设的药品与医疗器械管理局(PMDA)负责,其中,MHLW总体负责罕用药的认定和上市审批,其下设机构之一——药品评价与许可署(ELD)负责在罕用认定和上市批准过程中提供咨询服务,而PMDA负责提供免费的专家咨询和建议。此外,2005年4月设立的独立行政法人机构——国家生物药品创新协会(NIBIO)主要负责罕用药的研发资助、税收优惠授权以及认定后研究咨询服务^[4]。

2 日本罕用药制度剖析

2.1 审批前资格认定制度

在日本,罕用药若要获得各项优惠政策,需要满足两个前提条件:一是被认定为“罕用药”;二是获得药品审批部门的上市批准^[9]。

日本MHLW负责受理并最终决定一个药品是否能够被认定为罕用药。主要概括为5个阶段:

(1) 听证阶段

申请者需首先向MHLW提交认定前听证的申

请, MHLW 下设的 ELD 同意申请后, 即安排听证, 该认定听证会通常持续 30 分钟。

(2) 正式申请阶段

听证过后, 如无特别异议, 申请者需向 MHLW 递交一份正式的认定申请。

(3) 审查评价阶段

MHLW 将材料转交给 PMDA, 由其对罕用药进行审查并评价。

(4) 咨询阶段

PMDA 审查评价合格后, MHLW 将征询药事和食品卫生委员会(PAFSC)的意见。评价及许可署负责给予有关认定和申请的咨询指导, NIBIO 负责提供许可程序, 税收许可程序以及认可后有关试验和研究的免费咨询, PMDA 负责提供免费专家咨询建议。

(5) 告知阶段

如 PAFSC 亦认可该药符合罕用药的认定标准, 则 MHLW 将会指定该药品为罕用药并同时通知其申请者。而 ELD 署长也会通过政府公告向公众告知有关该罕用药的认定情况^[6]。

然而, 罕用药资格的认定并非一劳永逸, 随着科技水平的进步以及对某些罕见病机制研究的深入, 当某些罕见病在若干年后患者数量增加, 不再被视为罕见病, 或是已经拥有了较为成熟完善的治疗手段, 则其相应用药也随之失去了罕用药的资格, 从而不再享受相应的优惠政策。此外, 如若发现罕用药认定过程中有不正当行为或罕用药企业在再审查期内未按规定开展临床试验时, 其“罕用药”资格也将被撤销。

罕用药认定是一种旨在促进对被忽视疾病的研发投入的公共政策措施, 也就是说, 在市场规则下, 某些具有社会价值的商品(如罕用药)无法得到市场的青睐, 公共管理机构则通过罕用药认定程序这一工具来矫正这些市场规则^[10]。

2.2 上市审批过程中的优惠制度

与其他新药一样, 罕用药的上市审批也需要经历申请、审核、授权以及上市后监测阶段, 不同的是, 罕用药在上市审批流程中享有一定程度政策优惠。

2.2.1 优先审评制度 根据日本《药事法》第 14 条第 7 款的规定, 用于治疗严重疾病且优于目前已有的治疗方法的药品或医疗器械可享有优先审评

的优惠政策。优先审评准入条件中定义的严重疾病主要指: 对生命有重大影响(致死性)的疾病或病情进展是不可逆的, 严重影响日常生活的疾病。优于目前已有治疗方法主要指: 目前无有效的治疗、预防方法或在安全性、有效性、患者肉体及精神负担等方面优于目前已有治疗方法。而要证明其医疗上的价值, 必须至少要有到Ⅱ期的临床实验结果^[11]。

PMDA 优先审评程序规定, 优先审评申请须在提交药品注册申请(NDA)时一并提出, 经 PMDA 组织专家就其是否符合准入条件进行审评后报送 MHLW, 由医药食品安全局审查管理署最终审定是否适用优先审评, 并将结果告知 PMDA 及申请者。一旦进入优先审评程序, 该申请则可优先获得同 PMDA 直接交流的机会, 提高审评效率。

罕用药因其治疗人群范围小也享受该项特权。一般药物审评工作需耗时 16 个月, 而罕用药优先审批耗时则仅为 10 个月, 且减免评审费用。从 2006 ~ 2010 年日本药品有限审评期限中位值^[12]的比较不难发现, 优先审批的效率逐年提高, 加速了罕用药的上市时间, 有效提高了罕用药的可获得性。

2.2.2 资金支持制度 罕见病用药研究的全过程, 从临床前试验到临床试验, 均可享受来自 NIBIO 基金资助。基金用于支付试验和研究的直接成本, 总额不超过研究总费用的 50%, 时间不超过 3 年。

此外, 对研发企业的资助方面, 日本采取政府与企业事先协议制度, 企业获利超过一定额度后, 按一定比例返还政府, 所返还的金额最高不超过所获得资助额。这样既减轻了政府的负担, 同时也反哺政府有利于其回收更多资金从而进行更多的资助。具体来讲, 当罕用药年销售额超过 1 亿日元时, 制药商需要连续 10 年向 NIBIO 返还销售超额的 1% 作为对其的贡献和回馈, 而 NIBIO 将把这笔钱用于资助更多其他的罕用药生产企业。

2.3 上市后制度

与其他新药一样, 罕用药上市后立即进入监测期, 接受 MHLW 的再审查和再评价。而在此期间, 罕用药仍享有税收优惠以及市场独占权的优待政策。

2.3.1 税收优惠制度 日本给予罕用药减税额为扣除资助基金后罕见病用药开发全部费用的6%,但不得超过公司税的10%。从1999年开始,政策更加优惠:如果当年总研究费用超过过去5年中3年的年总研究费用平均值,当年总研究费用的15%可从公司税中减免,最高达公司税的12%。

2.3.2 数据保护制度 所谓数据独占^[13]是指在一定时间内,仿制药企业除非获得原研药企业的授权,否则不能引用原研药企业的资料来证明自己产品的疗效及安全性以取得药品注册主管部门的批准;药品注册主管部门也不能依赖先前审查原研药企业的资料时所获知的知识,允许仿制药企业不须报送全套技术资料,而仅仅进行生物等效性试验即核准仿制药。

由于TRIPS协议中第39.3条并未就数据保护措施做出直接、明确的规定,各国根据本国国情对该条款做了相应的国内法转化,灵活地将其运用到本国药品管理规制实践中。日本认为数据保护和数据独占实质上是完全等同的,巧妙地将其与上市后监测制度相绑定,间接地实施了数据保护制度,同时贯穿了“独占性”的理念。因此,日本并未提出明确的数据保护制度概念,而是将其嵌套在《药事法》所规定的“再审查”制度中,借以平衡新药研发企业和仿制药制造商之间的利益。而日本数据保护制度的本质目的在于重新确认药品的安全性和有效性。日本《药事法》中第14条第4款规定:已获得新药批准的一方在新药上市后必须进行再审查从而确定其安全性。此外,只有在再审查期限过后,才可批准仿制药上市申请。由此,仿制药上市时间则被法定滞后,而新药原研商则可以在此期间内回收之前的研发成本。

再审查期间内,原研药厂商享有数据独占保护权。新药上市后,日本MHLW将发布“批准概要”(Summary Basis of Approval),其中包含新产品的所有必要信息。再审查结束后,仿制药申报者只需验证药品规格及实验方法,并进行稳定性、生物等效性等试验即可,节约了大量的临床前及临床研究成本。因此,日本数据保护的独占权力是附义务的权利,原研药厂商负有确证创新药物安全有效性的责任^[11]。

日本对第一个被认定为罕用药并获得上市

批准的药品,再审查期延长至10年,在此期间,除非第二家申请者重复了所有的研究项目,且不能把第一家的资料作为参考,否则不批准第二家的上市申请。在日本罕用药的数据保护制度中,如果该罕用药是创新药,则保护的是该创新药的所有数据;如果该罕用药是已批准的药品增加罕见病适应证,则保护的是该罕见病适应证的相关数据。

2.3.3 医保定价制度 日本的药品价格规制主要是通过药价基准制度实现的。“药价基准”(Yakka Kijyun)系日本的医疗保险药品目录,该用药目录规定了日本医疗保险药物的范围,具有“品目表”功能,同时也规定了所使用药物的结算价格,具有“价格表”功能。“药价基准”规定的是由政府确定的药品零售价格,即在国家医疗保险体系下保险机构付给医疗机构的补偿价格。

日本实行全民医疗保险制度,根据日本《国民健康保险法》的规定,所有日本国民都纳入承保范围。国家和地方财政对医疗保险给予不同比例的补贴;且日本《药事法》规定,凡是适用于医疗保险的医疗用药品,不能被自由设定价格,而是由MHLW统一定价。

由于未纳入医疗保险目录的药品不能报销,日本患者一般不购买医保目录之外的药品,导致医保目录以外药品的市场容量极小。因此在日本,几乎所有药品均纳入医疗保险目录,由政府主导制定价格^[14]。

作为实行全民医保的国家,日本在药品价格管理方面采取了政府定价与医疗保险体系相结合的方式,其中设有分类管理、价格管制、上市后再审核等机制,对创新药物、仿制药品实行不同的价格核算方法。在创新药物的定价核算过程中,定价部门根据创新程度的不同给予新药不同程度的加算率。

日本大多数新批准的罕用药是通过成本计算方法定价的,但是如果已有类似药品上市,那么该新药的价格设定则要以类似药品价格为标准,并根据新药的疗效,创新性以及市场容量的大小进行加算定价。罕用药则可以享受5%的有用性加算率,以及10%~20%的市场性加算率。在日本,除非该药有创新、更有效或市场价值有限,否则,新药价格一般不能高于已上市的同类药物价格^[5]。

例如,日本藤本制药公司生产的用于治疗复发难治性多发性骨髓瘤的药物——沙利度胺(100 mg胶囊),于2008年被认定为罕用药,因其具有有用性,获得5%的加算率,又因其具有可市场化的特性,而该制药公司在市场容量很小的情况下,响应患者和学术团体的要求,积极努力开发该药,因此又享受了20%的市场性加算率,最终获得的单位定价为6 570.40日元。

由此可见,罕用药在医保定价环节亦享有特权,一定程度上调动了罕用药研发企业的主观能动性,促进了罕用药的“面市”进程。

3 日本罕用药制度评价

日本罕用药管理制度涵盖了一系列的激励措施,使得制药研发公司降低整体研发投入成本的同时利用垄断的市场地位收回之前的研发成本,有效地促进了日本罕用药的发展。然而,实施该罕用药管理制度的社会效益如何?本文将针对罕用药的可及性进行分析评价。

WHO指出药物可及性(drug accessibility)代表人人有可承受的价格,能安全地获得高质量以及可接受的药品,并方便地获得合理使用药品相关信息的机会^[15]。合理可靠的卫生供应体系、持续供给的必要经费保障、可支付的药品价格及药品的合理选择和使用是保证药物可及性的基本条件^[16]。实施罕用药独占制度的意义不仅在于使罕见病患者有药可医,更重要的是它能产生巨大的社会影响,提高药品可及性,推动医药科技进步,如基因技术、DNA芯片技术、蛋白质组学、药物基因组学和数据挖掘技术等新兴科技在罕用药研发领域中的成功应用^[10]。广义的药物可及性还包括可获得性、可支付性、可供应性以及合理用药等多个方面,影响药物可及性的因素主要包括药品费用、收入水平、社会保障制度以及文化知识^[17~18]。龚时薇等^[8]提出罕用药可及性评价包括5个关键性指标:可获得性、可利用性、可供应性、可负担性和系统反应性。

由于罕见病患者人数较少,市场容量较小,商业投资回报率较低,对于此类药品的开发投入明显不足。因此,罕用药可及性更强调医药卫生系统能满足罕见病患者用药需要的能力,主要包含可获得性和可支付性两方面。

3.1 可获得性

龚时薇等^[8]认为,药品可获得性的含义是指是否有令人满意的产品被开发,是药品从无到有的过程,包括药品的基础研究阶段和药品被发现、研制并上市的过程。据此,罕用药的可获得性即是指罕见病患者能否及时获得所需的有效治疗药品,评价指标包括罕用药上市数量、罕用药上市时间、罕用药生产厂商数量。创新药物研发旨在生产出在疗效上优于现存药物,且不良反应发生率减少、程度降低的新型治疗药物^[19]。新药上市意味着挽救生命和改善生活质量,其贡献价值比普通药物更优,鉴于日本是医药工业强国,本文采用日本罕用药认定数和上市批准数作为二级指标评价日本药品的可获得性(图1,2)。

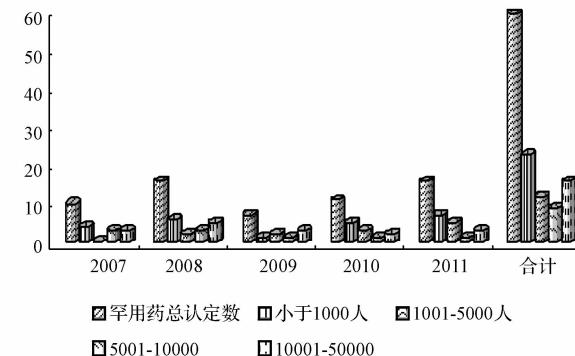


图1 2007~2011年日本罕用药认定情况统计表

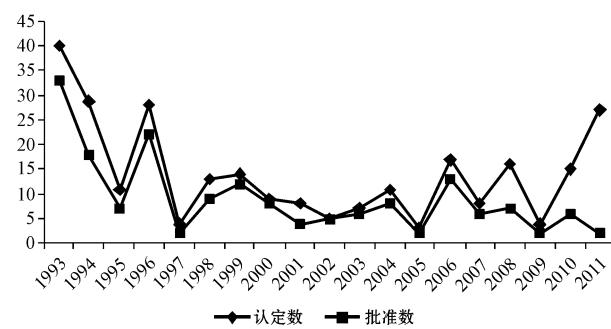


图2 1993~2011年日本罕用药认定及上市批准情况

从图1可见,日本罕用药认定数逐年波动,整体呈上升趋势。其中,具体认定数量随罕用药的“罕见”程度的加重而相应增加,使得患“极罕见病”的患者亦能享受到相应的药物治疗,很好地改善了罕用药的可获得性。

由图2可知,1993年日本《罕用药管理制度》颁布之际,日本罕用药数量激增,此后逐渐回落,有起有伏,数量有增有减,但总体态势趋于平稳,因

此,日本罕用药可获得性尚佳。

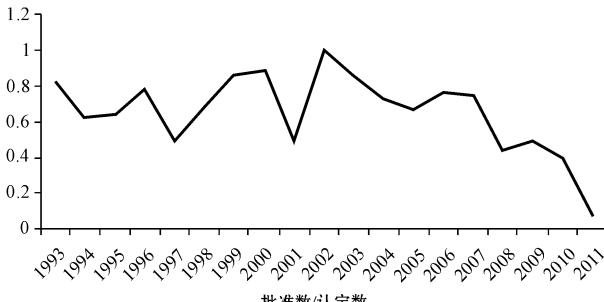


图3 1993~2011年日本罕用药批准数/认定数

3.2 可支付性

可支付性是指罕用药的价格能否被罕见病患者所接受,评价指标包括罕用药的销售价格、是否纳入国家医保目录。

罕用药被认为是市场价值有限的药物,享有国家医保目录(NHI)的定价优惠,但价格还是受到严格限制,日本的“全民医保”制使得所有获批上市的罕用药在被列入国家医保目录后,由政府替罕见病患者买单,极大地减轻了罕见病患者的医疗负担,从而保障了罕用药的可支付性。此外,“全民医保”亦有效地抵消了“数据保护”所导致的药品高价这一负面效应,使得罕用药能够在较短的时间内分配给那些最需要但是又没有支付能力的人群,提高了卫生资源配置的效率以及社会福利。

3.3 负面效应

《日本罕用药管理制度》实施以来,在社会效益上均取得了较为显著的效果,但仍显现出一些负面效应,具体表现在:其一,日本罕用药界定范围过于狭窄,使得部分在其他国家获得罕用药资格的药品难以在日本得到罕用药资格认定,从而无法得到应有的数据保护,其可及性受到一定影响,此外,日本罕用药认定标准中要求其有较高的研发成功率,这一界定更倾向于一种罕用药引进的制度设计,使得日本罕见病新药的贡献率下降;其二,再审查费用较高。尽管长达十年的市场独占期延缓了仿制药的上市,但如此长的再审查期限也同时意味着制药企业必须支付普通药品两倍的额外上市后监测费用,此外,根据日本《药事法》规定,罕用药年销售额如超过一亿日元,则数据独占期会相应减少,与此同时,制药企业需连续十年内向政府资助方支付年利润的1%作为对资助的回馈。由此,制药企业不得不权衡利弊,一定程度上也阻碍了罕用药的

研发进程^[7]。

4 日本罕用药制度借鉴

综上,日本《罕用药管理制度》的颁布实施为罕用药的发展提供了一条便捷通道,使得罕用药从资格认定、上市审批、上市后监测到定价和医保补偿等环节都享受不同程度的优惠政策,在有力地促进罕用药可及性的同时保障了其可支付性。日本与我国同属大陆体系法系,在社会文化等方面均有相似之处,其先进的制度经验的完善的体制值得我国借鉴。

4.1 完善监管法律体系

2009年初,我国《新药注册特殊审批管理规定》颁布实施,将罕见病用药审批列入特殊审批范围。然而,目前为止,我国仍无自主研制生产的罕见病药物上市。究其原因,行政管理法规效力不足是重要因素之一。因此,在罕用药研发促进方面,立法是当务之急,用立法来激励罕用药的研发是目前最为行之有效的措施。

通过立法,规范从罕用药界定、认定、撤销、批准上市,到后期上市后监测等一整套流程的操作行为,同时应引入一系列带动并促进罕用药研发的政府倾斜政策,其中可以借鉴日本的经验,对我国药品上市后监测程序加以改造、优化,形成药品数据保护制度,从而引导具有较强科研能力的企业独辟蹊径,从竞争“白热化”的普药市场转向罕用药领域。

4.2 设立执法审批机构

在药监局下设专门的罕用药管理办公室,建立罕用药信息公布平台,发布有关罕用药认定、撤销、审批、资金支持以及不良反应监测等最新动态信息,并由该部门筹资建立罕用药基金委员会等,对罕用药研发过程给予资金支持,政策建议及引导以及罕见病医疗保险的管理活动。

4.3 设立上市前资格认定制度

我国目前还尚未对罕用药的认定标准加以法律界定,建议由相关当局牵头,起草制定《罕用药管理办法》,在广泛实证调研的基础上,结合国内具体国情,赋予罕用药以明确定义,并严格规范、细化罕用药的认定程序等细节,例如:可将罕见病和罕用药作为单独的病种和药品列入医保范围和《医保药品目录》,或单设《罕见病医保药品目录》

等,建立起一套罕用药上市前资格认定制度,从而为罕用药的后续研发、发展提供制度保障。

4.4 构建上市审批制度

与一般新药不同,罕用药的研发需要国家财政方面的支持政策作为激励措施,调动制药企业的研发积极性。因此,制定一套能够起到有效激励作用同时又不加重国家财政负担的基金支持制度尤为必要。此外,罕用药的上市审批程序可纳入“特殊审批”中,加速审批进程,缩短罕用药上市时间,从而提高罕见病患者的福祉。

4.5 完善上市后配套制度

罕用药的监管还需要相关配套政策的补充,从而得以强化和完善。例如,对罕用药研发企业的税收征收可做一些调整和让步,以税收减免作为对企业积极研发罕用药的奖励和补偿。此外,罕用药的定价以及医疗保险均可专设特殊通道,或设立专门的罕见病商业保险的形式作为医保的补充,让患者自付医疗费用部分尽可能降低^[20]。

参 考 文 献

- [1] Ding JX, Luo XW, Wang YW. Evaluation of Japanese data protection system from the perspective of economics—the empirical analysis based on the performance of reexamination policy on Japanese innovative drugs[J]. *Shanghai Med Pharm J(上海医药)*, 2011, **32**(12):615–620.
- [2] 唐闻佳.“孤儿药”谁来“抱”?罕见病患者看到未来曙光[EB/OL]. (2012-03-02) <http://sh.eastday.com/m/20120302/ula6397098.html>
- [3] Minghetti PM, Giudici EM, Montanari L. A proposal to improve the supply of orphan drugs[J]. *Pharmacol Res*, 2000, **42**(1):33–37.
- [4] Uchida K. Orphan drugs in Japan[J]. *Drug Inf J*, 1996, **30**(1):171–175.
- [5] Tao Y, Bu YF, Zhang C, et al. Orphan drug management systems in Japan(日本的罕用药管理制度)[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2002, **37**(6):468–470.
- [6] Shah RR. Chapter 11 Regulatory framework for the treatment of orphan diseases [EB/OL]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11567/>.
- [7] Scott DL, Alder S, Usui E, et al. Orphan drug programs/policies in Australia, Japan, and Canada[J]. *Drug Inf J*, 2001, **35**(1):11–13.
- [8] Gong SW. Management strategies of improving orphan drugs accessibility in China(促进我国罕见病患者药品可及性的管理策略研究)[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and technology, 2008.
- [9] Yang L, Chen YW, Huang Z, et al. Research on the orphan drug exclusivity system[J]. *Chin Pharm Aff(中国药事)*, 2010, **24**(1):49–52.
- [10] Villa S, Compagni A, Reich MR. Orphan drug legislation: lessons for neglected tropical diseases[J]. *Int J Health Plann Manage*, 2009, **24**(1):27–42.
- [11] Zhang KJ. Interpretation and reflection on fast tract review in drug registration in developed countries[J]. *China Prescr Drug(中国处方药)*, 2009, (90):66–67.
- [12] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Profile of services 2013-2014 [EB/OL]. [2013-12-20]. http://www.pmda.go.jp/english/about/pdf/profile_of_services.pdf.
- [13] MSF. Data exclusivity in international trade agreements: What consequences for access to medicines[EB/OL]? [2013-12-20] <http://www.citizen.org/documents/DataExclusivityMay04.pdf>.
- [14] Guo Y, Zhang HL, Chen J, et al. Drug price policies in Japan and its enlightenment to China (日本药品价格政策研究及对我国的启示)[J]. *China J Pharm Econ(中国药物经济学)*, 2010(4):63–67.
- [15] Tao Y, Shao YF, Zhang C, et al. History and current status of orphan drug administration in the U.S. (美国罕用药管理的历史与现状)[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2001, **36**(9):634–636.
- [16] Guan XD, Shi LW. Establishment of national essential drug policies(建立我国国家基本药物政策的研究)[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2009, **44**(2):158–160.
- [17] Li HT. Discussing the drug's accessibility in China[J]. *Chin Health Serv Manage(中国卫生事业管理)*, 2009, **26**(9):612–614.
- [18] Feng JH. The crises of public health, access to pharmaceuticals and its parallel import[J]. *J Law Appl(法律适用)*, 2004, (12):15–18.
- [19] Ding JX, Zhao M. The comparative study on supervision and incentive policies of Sino-US during the innovative drug R&D[J]. *China J New Drug(中国新药杂志)*, 2009, **18**(5):387–392.
- [20] Wu SY, Zhang K. Establishment of rare disease research and preventive strategies(关于建立罕见病研究和防治策略的思考)[J]. *Chin Health Resour(中国卫生资源)*, 2011, **14**(5):317–319.