

# 给药方式小创新 制药企业大获益

文 Max Cambras、Sue St. Sure、Nurry Hong、Helen Chen

近年来，各类生物制剂和新兴疗法不断出现，其中单克隆抗体类药物、靶向疗法等在治疗癌症等重大疾病领域被寄予厚望，但这类新疗法的出现也对传统的给药方式构成了挑战，仅靠吃药丸的方式无法使这些药物和疗法发挥最大效果，如何创新给药方式成为了制药企业不得不面对的问题。

随着生物制剂的兴起，仅靠药丸治病的日子渐行渐远。制药企业陆续推出更好更精准的治疗药物，并通常需要采用注射、静滴或其他非传统方式给药。

给药方式并非时髦术语，但至少有三点使其对制药公司至关重要：生物类似物市场竞争愈加激烈、在研品种面临剂型研发挑战、应用生物制剂的疾病领域和病人群体不断增加。创新的给药方式不仅可以改善病人用药体验，提升这些新治疗方法的效果和安全性，还可以帮助制药公司扩大销量和市场份额。

然而找到合适的给药方式并非易事，许多公司依旧采用碎片化的方法，往往导致产品上市被延迟。问题在于，在研发后期才确定给药方式会面临很大挑战，药物和新型可行的给药方式应在药品研发初期同时进行。其实，在一期临床试验中就应该克服剂型的挑战，在二期临床后期应该确定使用的医疗器械。不然，即使通过了食品药品监督管理局的批准，制药公司也会发现其药品很难被病人接受或者长期使用。

## 传统口服模式无法发挥疗效

提起在家服用的药物，病人总会想到药丸。但如今药丸或者说口服的服药方式已经无法适应创新药物或疗法的要求。

首先，虽然小分子化合物的研发已足够成熟，大多数药品都可以做成口服制剂，但像胰岛素这样的小型稳定蛋白质和像单克隆抗体（单抗）那样复杂的蛋白质，都因分子量太大无法简单口服，需要通过其他方式给药。而单抗或者其他大型蛋白类药品的临床应用正变得越来越广泛。尽管单抗一度主要用于治疗自身免疫性疾病和癌症（如治疗类风湿的阿达木单抗、治疗乳腺癌的赫赛汀），许多其他治疗领域正陆续被开发。例如，已上市治疗哮喘的奥马珠单抗（商品名索雷尔 Xolair），治疗高胆固醇血症的 PCSK9s 和治疗偏头疼的 CGRPs 也在后期的临床试验中。其他治疗糖尿病、阿尔茨海默症等疾病的药物也在陆续研发中。单抗最初用于癌症和自身免疫性疾病的治疗，但目前的研发已拓展到心血管、胃肠道、呼吸和感染领域，适应

症可能从今天的 115 增加到未来的 160 个，应用生物制剂的病人群体呈现多样化趋势。因此开发出一种适合这类药物的给药方式迫在眉睫。

其次，许多在研药物会遇到技术瓶颈，也需要重新考虑给药方式。因为这些药品往往很精细，会黏在容器上（特别是那些标准的弹簧自主注射器）。这些药物浓度虽低但用量很大，同时降解速度也快。如今正在开发的所有蛋白质中有 15%–20% 面临剂型挑战，而且在研发早期，这个数字会更高。面临剂型挑战的药企在研发初期就应考虑如何给药，甚至在分子工程早期就应考虑，不然，就算获批，销售也会欠佳。

第三，药丸或者传统的口服方式使得药物难以直接输送到相应位置。尤其是随着靶向治疗病种的增加，直接输送非常难以实现，如直达肺部或穿越血脑屏障。这是目前生物制剂在治疗精神和神经类疾病中所面临的巨大阻碍。比如近期 ArmaGen 和希雷公司签署一项有关酶置换疗法合作，该疗法将穿越血脑屏障，治疗由亨氏综合征引起的进行性神经并发症。此外，纳米颗粒研发也很热，如辉瑞、罗氏、默克和其他一些药企近期与 Bind Therapeutics 公司签署合作，利用新兴企业的纳米技术平台开发靶向给药的产品。

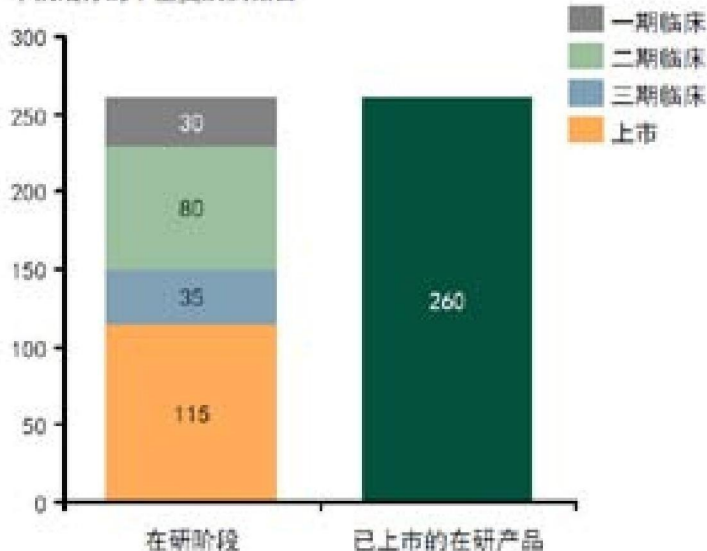
### 给药方式将成为 病人选择产品时的重要标准

虽然给药方式似乎只是一个小细节，但创新给药方式将使药企从多方面获益。首先，他们的药品将更精准定位作用靶点；其次，他们能让患者更容易地自行给药；再次，由于药品服用更加简便，病人接受度会提升；最后，病人坚持服药即药品忠诚度也会提高。给药策略考虑周全，将使生物制药收获更多病人群体、更好的产品接受度和更低的成本。

但从病人的角度来看，习惯口服的病人会坚持自己注射单抗吗？约 1/4 的类风湿患者因为疼痛和自我注射的压力而拒绝或者推迟

## 单克隆抗体的兴起和广泛应用

单抗治疗的不重复疾病数目



来源：艾意凯咨询研究与分析

使用生物制剂。病人若无症状，或从未打针输液，则更可能拒绝生物制剂，例如，慢性高胆固醇血症患者会比类风湿患者更不愿意采用自我注射。老弱病人和儿童在使用时还会有特殊注意事项。

但随着推动生物类似物法规的出台，以及病人和医疗保险机构对药品价值定位的更高要求，我们相信给药方式的创新会成为一个日益重要的差异化标志。

以胰岛素为例，类似产品疗效普遍类似，病人并不会特殊偏好，而如果此时在给药器械上做出改进，则是很大的竞争优势。我们认为，生物类似物的蓬勃发展很可能要依赖给药方式的突破。例如类风湿用药市场在 2014 年达 80 亿美元，为诸多药企提供了施展的平台，无论是像雅培和安进这样的市场领导者，抑或是像杨森生物这样的新进入者，都在给药方面推陈出新吸引类风湿患者和医生；银屑病和人生长激素市场也开始更多围绕医疗器械进行竞争，默克雪兰诺发明了一种智能注射器，可以提前确定思真（重组人

创新治疗的益处



来源：艾意凯咨询研究与分析

生长激素）的用量，以争取儿童生长激素缺乏症的市场份额。

药企应为病人带来更能接受的给药方式

在一项涉及全球前 20 家生物药企的调研中，结果显示病人的接受度和使用的持久性是其产品面临的最大的挑战。解决问题的方法就是开发新的给药方式，给药方式与药品研发一样，需要药企和生物技术公司给予足够重视。虽然这些高管们意识到他们需要这样一个战略，但很少有人知道怎么去开发。

首先要考虑的是，给药策略对公司未来的发展是否重要。包括要考虑到在竞争激烈的市场中公司是否已有自行给药的生物制剂，抑或有计划进入该市场？是否有产品用在有特殊需求的病人群体中，如老年人、儿童，甚至是不喜欢注射的病人？另外，在研产品中是否有生物制剂面临如冻干、浓缩、阻断或凝结等剂型挑战？如果这些问题的答案都是肯定的，那给药策略对公司的重要性不言而喻。

其次，一次性解决方案和提供长期服务的给药技术平台是两种截然不同的选择方向。问题的关键是要权衡前期成本和整体收益。对只有一两个药品可以受益于创新技术的公司而言，前期成本很可能超过未来收益。而

AKI ZGT

对于有着全产品线的公司来说，收益规模使技术创新不仅可行而且超值。

最后，还要结合在研药品种类选择适合的给药技术。是自行注射还是输液，在研产品以何种方式使用是开发给药方式时需要重点考虑的。考虑到公司可能有多款产品，或许也可以重点开发一到两个技术，以最大化收益。

尽管仅有一两种药品面临给药挑战的公司可以找到一次性的解决方案，但许多公司往往需要更宽泛的给药战略。知名的案例莫过于罗氏在癌症治疗中的创新给药方式，罗氏设计出微型输液器输送肿瘤药，让病人可以在家治疗，这使得罗氏在生物类似物的竞争中脱颖而出，也解决了病人想要在家里而不是去诊所治疗的需求。

找到合适的给药方式至关重要，但绝非易事。生物制药公司高管需要在申请前期就考虑给药方式可能存在的挑战，并找出最适合在研产品的给药方式。那些只考虑治疗方式本身，而忽视解决病人如何用药和遵医嘱的公司会在研发后期遇到风险。相反，那些走在给药技术前沿的公司，如应用纳米技术和微粒等新剂型或使用如微型针和微型注射器等新器械，将成为未来的赢家。□

（作者单位：艾意凯咨询公司）