

什麼原因導致高活性藥品化合物(HPC, HPAPI)的佔比成長?

依 2021 數據，HPC 的佔比約 41%(OEL<10ug/m³)。比 2013 成長 15%+。自 2018 至 2021 年初，分析 FDA 或 EMA 批准的所有新化學藥品(NCE)。分析顯示並支持此數據：所有高活性小分子 NCE 中佔比約 45.5%(溯及已上市藥品，不含開發中藥品)。許多社會和技術原因，導致 HPC 藥品佔比成長。原因如下(但不限於)：

- **更關注腫瘤學和能延長壽命的藥品**：隨全球平均壽命延長至 72+歲，與年齡相關的疾病治療法的需求也在成長。眾所周知，延長壽命會增加罹癌風險。如：2020 FDA 批准的 53 個新藥中，批准 19 個與癌症治療有關的新藥(35.8%)，截至 2021，28 個新藥批准中有 12 個與癌症治療有關(42.9%)。然，腫瘤學藥品雖具有相當大的治療劑量，然低劑量可能影響生殖和發育(符合 HPC 定義)。另，偶聯抗體(antibody drug conjugate, ADC)化合物藥品開發亦需處理高活性 warhead 化合物，如：mertansine 或 raptansine。
- **優化具針對性(Targeting)候選藥品的篩選**：已優化藥品的發現技術，故只選擇最好的候選藥品，這些候選藥品通常最具針對性和最有效的性質。
- **優化臨床及上市前的安全性研究**：研究期間，能優化(更徹底)評估潛在不良反應。如：幾乎每種新藥在上市前需評估心臟毒性(cardiac toxicity)、電腦模擬研究(in silico)、體外(in vitro)和臨床研究(in vivo)的進步，使得批准藥品上市前，偵測出顯著藥品不良反應，成為可能。
- **優化收集、審查和分析藥品的安全性**：世界各地監管機構要求定期更新藥品安全報告(PSUR)。在授權上市後的規定期間內，定期評估藥品的風險-收益平衡。PSUR 是辨識藥品潛在安全問題的積極手段。偵測來自一個或多個信息源，信息顯示存在新的(潛在)關聯，或與已知關聯藥品的新面向。提高對不良反應的認識，導致以前非 HPC 的藥品可能重新分類為 HPC。
- **優化資料庫和搜尋的技術**：雖可能不明顯，然優化資料庫和搜尋技術，可提高(與藥品相關)危害信息(hazard information)的"可發現性"。如：2017/5 宣佈，PubMed 優化搜尋演算法，資料庫使用搜尋演算法，以機器學習並重新排列，使(重返的)熱門文章提高相關性。另，即使是常用的搜尋引擎(如：Google)亦會頻繁優化搜尋算法，提高搜索結果的相關性並消除劣質信息。優化搜索相關性和質量，提高發現安全性和副作用相關重要信息(關乎 OEL 和 HBEL)的可能性。使用專有的 AI 工具、使用機器學習和對"灰色文獻"深度學習技術來"發現"數據(這些很難由傳統搜尋技術找到)。
- **優化確保由合格職業毒理學專家對化合物進行徹底的評估**：EMA 發佈"共用設施(備)製造不同藥品時，需基於 HBEL 執行風險辨識"指南前，監管未要求需由毒理學專家評估 HBEL。然 2015 後，由 EMA、PIC/S、ANVISA 和 WHO 要求所有 HBEL 需由毒理學專家評估，提高 OEL 和 HBEL 的徹底性和質量。

對製藥業的影響?

越來越高的活性化合物巨大影響製藥產業，原因含如下內容(但不限於)：

- **有限的製造空間和產能**：更好的設施(備)設計、工程管控和 HVAC 系統及高構建和驗證成本。故，有限的製造空間和產能，會延長交貨期。
- **增加對高密閉/圍堵(containment)製藥設備的需求**：使用如：硬質(hard wall)和軟質(flexible)隔離器、高密閉閥和連接器。此可能帶來更長的交貨期和調度/排程(scheduling)挑戰。另，由於 covid-19 大流行和供應鏈不順暢(中斷)，需更長時間補充(所需)1 次性的物品。
- **優化現有的製藥設備**：增加密閉/圍堵或工程管控。
- **需更靈敏的分析方法**：執行職業衛生空氣監測(亦稱為 OEL 測試)，及密閉/圍堵驗證和清潔驗證。
- **需更嚴格的清潔方法和原位清潔(CIP)設備的可及性**。
- **使用專用設備**：由於化合物的高活性，當無法清潔驗證時，可能需專用設備、製造套件(suites)或全面的風險管理計劃。
- **增加培訓**：增加作業員培訓需求、增加工業衛生分析需求及更複雜/完善的 SOP。

Reference: [2021 data: What percentage of drug compounds are highly potent? \(affyility.com\)](https://www.affyility.com/2021-data-what-percentage-of-drug-compounds-are-highly-potent/)