

# 合规产品稀缺 肉毒毒素市场“四强”争霸

本报记者 张悦 曹学平 北京报道

作为医美机构的“拓客之匙”，肉毒毒素市场的竞争越发火热。

韩国肉毒毒素产品乐提葆的国内代理商为四环医药控股集团(00460.HK,以下简称“四环医药”)。6月7日,中国整形美容协会行业发展与自律监督委员会文件显示,为推动正品渠道信息溯源,

## 获批产品少

当前国内获批产品较少,上市时间较长的肉毒毒素应用人数相对较多,近年新上市的产品仍处于市场拓展阶段。

Frost&Sullivan 数据显示,按销售额(出厂价)计,2020年国内医疗美容肉毒毒素产品市场规模为39亿元,预计2025年将达到114亿元。

栾琪介绍,肉毒毒素的全称为A型肉毒毒素,在医美领域主要有三大用途。首先是去除面部表情带来的动态纹,包括抬头纹、川字纹、鱼尾纹、鼻背纹等,肉毒毒素在全球范围内最早获批的适应症即为眉间纹。其次,肉毒毒素可以使肌肉收缩,通过肌肉萎缩达到瘦脸、瘦腿、瘦肩等目的。最后,肉毒毒素

## 审批周期长

东方证券研报显示,肉毒毒素整体审批周期至少6年。

肉毒毒素赛道中大型制药、精鼎医药、爱美客等众多企业仍在“摩拳擦掌”。药物临床实验登记与信息公示平台显示,多家企业适应症为眉间纹、眼角纹等的注射用A型肉毒毒素正在进行或已完成实验。东方证券研报显示,肉毒毒素整体审批周期至少6年。

肉毒毒素产品的技术壁垒之

联合乐提葆品牌方等开展医疗美容机构合规产品“扫码验真”试点工作。四环医药方面向《中国经营报》记者表示,公司将持续遵从国家政策、配合相关政府职能部门,积极响应水货、假货相关管控措施。

肉毒毒素赛道作为医美热门赛道,在已获批产品耕耘市场的同时,也不断有更多参与者。

近期,爱美客技术发展股份有

限公司(300896.SZ,以下简称“爱美客”)公告显示,公司与韩国Huons Bio Pharma Co.,Ltd.(以下简称“Huons BP”)签订经销合作框架协议,约定以研发注册方式引进Huons BP的肉毒毒素产品,并在约定经销区域(指中国)内作为Huons BP指定的唯一合法经销商进行产品进口和经销。

爱美客方面向记者介绍,相

比其他医美产品,注射肉毒毒素项目具备频次高、价格亲民等特点,同时具备应用部位范围广、可与多个项目联用的“百搭性”属性,是医美机构向顾客营销其他服务的重要一环。

就未来肉毒毒素市场发展等问题,记者采访到西安市第三医院皮肤科副主任医师栾琪医生。栾琪表示,由于我国对毒麻药品等医

疗领域的器械、药品、耗材管控较为严格,长时间以来肉毒毒素审批方面政策较紧。除了与毒麻药品的定位和性质有关,获批产品较少的原因还包括产品临床实验周期较长、市场中已有肉毒毒素产品应用等。随着市场培训到位、渠道正规化、产品正规化,肉毒毒素临床应用的广度和人数均会不断增加,产品前景会更为广阔。

肉毒毒素。

2021年,中国整形美容协会发布的《医疗美容舆情报告》显示,非法产品源头仍在进行大量信息发布,其中包括代号“粉毒”“白毒”等肉毒毒素产品。

栾琪表示,当前对于医疗美容的监管较为到位,但在生活美容方面,大量质控不明的水货、假货走私到国内,无法保证药品冷链运输和冷藏保存,或会导致药物效价的变化。在注射时无法准确评估产品的情况,可能会给患者带来咬肌萎缩、颊部凹陷、面部肌肉僵硬等多种副作用。

配作用,产品上市后也将进一步丰富公司在医美行业的产品类型。爱美客在注射填充剂产品方面已位于领先地位,未来肉毒毒素产品上市后治疗方案会更加完善,形成产品组合化优势。

此外,通过与Huons BP的合作,有望加强后续相关产品研发的协同性,有利于不同适应症、不同规格的产品补充。

## 竞争格局初形成

肉毒毒素作为与玻尿酸并驾齐驱的医美“大品种”,其竞争优势以及市场发展趋势并没有改变。

目前,肉毒毒素四强争霸的格局仍在发展。

记者线上咨询了北京市某医美机构的除皱项目,客服人员表示,30U国产除皱,衡力活动价格499元、乐提葆780元、保妥适1280元、吉适980元。瘦脸项目注射的剂量有50U、70-100U等,价格也有所提升。

四环医药2021年年报显示,乐提葆产品全年销售收入为3.99亿元。中泰证券研报显示,乐提葆自2021年2月上市至年底累计销量40万+瓶,长期预计乐提葆2023年国内市占率达到25%,收入规模超23亿元。

就未来肉毒毒素市场发展,四环医药对记者表示,疫情因素对于医美中下游市场存在一定影响,但肉毒毒素作为与玻尿酸并驾齐驱的医美“大品种”,其竞争优势以及市场发展趋势并没有改变。公司目标定位在乐提葆上市3年内取得国内超过20%的市场份额。

对于未来肉毒毒素市场存在同质化竞争的观点,四环医药则表示,肉毒毒素等医美产品解决的是同类问题,产品效果、质量以及产品性能等方面必须达到行业最高标准。因而市场竞争并非要做到产品的差异化,而是将产品做到与全球前沿产品品质一致的同时,可具备价格、品牌定位等方面的差异和特点。

四环医药介绍,临床数据点评显示,乐提葆与已获批上市的保妥适比较,在疗效、受试者自我评估、满意度评级等方面均没有统计学差异,乐其提葆的临床效果及弥散度显示其与保妥适拥有同等有效性与安全性。

# 陈庚辉:创新药“出海”碰壁大多源于经验不足

本报记者 陈婷 曹学平 深圳报道

“桃李春风一杯酒,江湖夜雨十年灯。Rare but True!”

在美国食品药品监督管理局(以下简称“FDA”)批准 Dermavant Sciences公司的VTAMA(中文通用名“本维莫德”)乳膏上市之际,本维莫德的主要发明人陈庚辉在朋友圈发布了上述动态。

事实上,不止“十年灯”,从发现化合物分子到药品获得FDA批文,陈庚辉历经20年有余。其间,本维莫德在2019年5月获国家药监局批准上市,2020年12月被纳入国家医保目录。

“从药物的‘零点’开始到进入医保,相当于跑完了个全程马拉松,甚至还多跑了一段。”近日,陈庚辉在接受《中国经营报》记者专访时表示,其目前已亲身参与本维莫德的再开发,但仍非常关注靶点AhR(Aryl hydrocarbon Receptor,芳香烃受体)的研究发展。

“创新,是在和上帝打交道,有太多的不确定性。失败是正常,做成了是意外和运气。”在陈庚辉看来,如今,中国的创新药水平持续提高,“出海”碰壁大多源于经验不足,“安全和有效是两个关键标准。如何获得监管部门的认可,需要充分的沟通、熟悉游戏规则等。经验,是摔出来的。”

## 发现:不走寻常路

上世纪90年代,正在加拿大西蒙弗雷泽大学(Simon Fraser University)攻读生物学博士的陈庚辉,其所在团队从一种土壤线虫的共生细菌代谢产物中分离出一种芪类小分子化合物。根据其生物学活性,此化合物最终被用来研究治疗银屑病。

银屑病俗称“牛皮癣”。中医有句古话,“内不治喘,外不治癣”,用来比喻这两种疾病难以治疗。据陈庚辉介绍,本维莫德此次获FDA批准的适应症为斑块状银屑病,在国内亦称“寻常型”银屑病,该类型的患者占比约95%。其中,针对90%的中轻度患者,一线治疗以外用药为主。

过去,治疗银屑病的外用药主要为糖皮质激素、以卡泊三醇

## 奔忙:挑战“金标准”

虽说化合物的发现是“难得的”“幸运的”,但到了临床研究阶段,也总是“艰难的”“繁重的”。

为推进临床研究,陈庚辉再次背起双肩包,奔赴在寻找实验室、牵头人的路上。

一天,陈庚辉来到北京大学人民医院,当时的他看准了“皮肤科临床大咖”——北京大学人民医院皮肤科主任张建中。张建中自然见过不少前来向他推荐“神药”的人,“我开始也特别怀疑他讲的是

## 转身:仍痴心于技术

至此,如同陈庚辉所言,作为药物发明人和研发领导者,自己已经跑完一个全马,甚至还多跑了一段。此时的他,选择“归零”。2021年,陈庚辉离开了自己创立的公司。

不过,本维莫德的故事仍在继续。这些年来,本维莫德的开发权在国内外几经转手,目前为Dermavant Sciences持有,即为现在的VTAMA乳膏。

2022年5月24日,FDA正式批

(Calcipotriol)为代表的维生素D<sub>3</sub>衍生物。“卡泊三醇被发明出来后,大幅提升了使用效果,因此,维生素D<sub>3</sub>衍生物在当时甚至成为了非激素类药物的‘金标准’,但它的使用也有潜在的副作用。”陈庚辉说。

事实上,沿着前人的思路,当时的陈庚辉也曾想将上述发现的化合物制成体内用药,但在随后的研究中发现,该药在进入人体后很快被代谢,无法发挥理想效果。

“问题”出现的同时又制造了新的问题。要想解决代谢障碍,摆在陈庚辉面前的是另一道技术难题。不过,陈庚辉转念一想,代谢快意味着系统的暴露量低,引起系统产生副作用的可能性也随之变小,“将它天然的缺点变成优点,加上化合物分子小且具有脂溶性,容

否是真的,心想这是不是忽悠,会不会是骗子。”张建中曾在接受媒体采访时表示。

不过,无惧前面的数次闭门羹、不轻言放弃的陈庚辉,最终凭借专业与执着说服了张建中,由其担任本维莫德临床试验的牵头人。

此后的2009-2016年,张建中领导了本维莫德在国内的I期、II期和III期临床试验,合计超过1200例患者参加。

准VTAMA乳膏上市,距其在中国上市约3年时间。Dermavant Sciences官网显示,这一项批准使VTAMA乳膏成为FDA批准的同类产品中第一种也是唯一一种无类固醇的外用药物。

这一消息再次勾起了陈庚辉这二十多年的回忆。在半年多来未更新的朋友圈中,他将发现化合物的照片、专利文件截图、与国内批文的合影,以及Tapinarof乳膏的

易被皮肤吸收,我们决定将这款药改为皮肤外用。”

至此,这款“first-in-class”(全球首创1类新药)药物的技术路线确定。但这一切,还都只是开始。

1999年,陈庚辉与同窗李健雄及其导师John M. Webster在加拿大创立Welichem Biotech公司(以下简称“加拿大公司”),拿到本维莫德的专利批件,开始对其进行研发。

2000年9月,本维莫德的知识产权进行分离,陈庚辉创立了深圳天济药业有限公司(以下简称“深圳公司”),拥有该药的大中华区开发权益,加拿大公司拥有除大中华区以外的开发权益,两边同步开展对本维莫德的研究,陈庚辉也奔波于两地之间。

而就在2003年,SARS病毒肆

值得一提的是,在III期临床试验中,应国家药监局药品审评中心要求,本维莫德须与卡泊三醇进行“头对头”双盲试验。

这场“对决”的结果,就藏在揭盲会一个小小的信封中,但这时,在陈庚辉和张建中心里却有一块沉重的石头。信封剪开,石头落地了。结果显示,本维莫德具有显著的临床优势。

临床试验进行的同时,陈庚辉也开始为本维莫德的后续发展做

图片放在一起,表达万千思绪。

作为药物研发者,陈庚辉表示,现在的他依然非常关注本维莫德的进一步开发,以及AhR靶点的研究进展,而对于其多年的新药研制经验,如今依旧有不少国内外同行向其“取经”,“能帮就帮,能尽量解答就解答。”陈庚辉说。

与此同时,陈庚辉也时刻关注着中国创新药的“出海”进展。记者注意到,近年来,部分创新药企



本维莫德发明人、研发领导者陈庚辉

本报资料室/图

虐全球,给公共卫生防疫体系带来一场巨大的挑战,同时促进了人们对新药研制的关注度,甚至出现一股海归成立创新药企的小浪潮,贝达药业、百奥泰等均在这时成立。那一年,陈庚辉40岁。

到了2007年,深圳公司、加拿大公司的临床前试验均已完成,当年,加拿大公司就拿到了药物临床批件,且公司已于两年前提前在多伦多

打算。

2010年,陈庚辉成立北京文丰天济医药科技有限公司,负责本维莫德的临床研究开发;2015年成立广东中昊药业有限公司,负责产业化工作。

一切准备就绪,2016年8月,本维莫德正式提交注册申请。此时,临床研究时期那堆成一座小山的药剂盒,以及早已高出陈庚辉一个头的资料,浓缩成六个大的文件箱,用小车运往业务受理大厅,准

陆续就旗下产品向FDA递交上市申请,但今年以来,仅有传奇生物的CAR-T细胞疗法产品获批。

对此,陈庚辉表示,这一方面反映了当前的中国创新药水平在不断提高,将会有越来越多的企业到国际舞台上竞争,眼下的挫折大多因为经验不足,“证明产品安全、有效,并没有写在纸上的绝对标准,这就需要与监管部门进行充分的沟通,确认什么样的指标能够支

交易所上市。

新药研发是一个漫长的过程。直至2007年年底,陈庚辉还带着两大摞、垒起来有半等身高的资料,奔走在申请国内临床批件的路上。最后,这一成果的取得在该药物专利后的第十年(即2009年)实现。

2009年,陈庚辉从加拿大公司离职,全身心投入本维莫德的国内研究开发事业,“重头戏”即将开始。

各接受监管机构的数轮严格审查、核查。

两年半后,六大箱文件再次蜕变成一纸证书,这款原本以化学名词(苯蒽莫德)命名的乳膏也正式改名为“本维莫德”,用于局部治疗成人轻至中度稳定性寻常型银屑病。

一年后,国产1类新药本维莫德乳膏被纳入2020版国家医保准入谈判药品目录,备受银屑病患者关注。

持“安全”和“有效”,从而驱动临床试验。另一方面,除了安全有效性评价试验,一些注册法规等管理性工作也要做足,避免出现差错。”

“注册申请环节非常复杂,因此不能将目前遇挫的结果简单化看待,认为是企业、产品自身水平低。在我看来,最大的因素还是经验不足,哪个地方没做好就总结教训。在哪里摔倒,就在哪里重新站起来。”陈庚辉说。