

证券研究报告——创新药盘点系列报告（13）

胰岛素：降糖药旗舰驶向何方

2020-05-13

证券分析师：谢长雁 0755-82133263 xiecy@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980517100003

证券分析师：陈益凌 021-60933167 chenyingling@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519010002

证券分析师：朱寒青 0755-81981837 zhuhhanqing@guosen.com.cn 证券投资咨询执业资格证书编码：S0980519070002

联系人：李虹达 E-MAIL: lihongda@guosen.com.cn

联系人：陈曦炳 E-MAIL: chenxibing@guosen.com.cn



国信证券经济研究所

GUOSEN SECURITIES ECONOMIC RESEARCH INSTITUTE

前言

- **创新药是中国未来医药工业的发展主线。**中国医药工业正从医保扩容的“提量”快速转变为以一致性评价和创新药上市为主线的“提质”过程。2015年以来中国药政和医保体系推出多项改革接轨措施，中国已开始在全球创新药市场中占据相当份额，并成为仅次于美国的全球第二大单一市场；中国创新药市场将成为未来中国医药市场进一步扩容的主要驱动力，也成为全球创新药企业竞争的重要战场。
- **中国创新药研究需要关注产品的研发进度和竞争格局。**由于发展阶段的限制，我国创新药短期在靶点创新上仍然有限，更多的是对海外创新药的快速跟随式创新。Me-too新药的分子发现风险较低，但临床开发和商业化风险相对更高；如果无法体现差异化，后续厂商的商业化价值可能会低于领先厂商。因此我们在这一创新药系列报告中，站在中国乃至全球的产品研发图景中，从研发临床进度和竞争格局出发，对国内外产业和治疗领域的研究方向、市场竞争格局进行深入探讨。
- **上期报告回顾：《创新药盘点系列报告（12）呼吸科吸入制剂：高仿“无人区”的异军突起》：**吸入制剂是治疗呼吸系统疾病哮喘、慢性肺阻塞的首选给药途径，有副作用少，起效快等优点，全球吸入制剂市场进入成熟阶段，200亿左右规模，增速停滞，市场集中度较高，葛兰素史克（GSK），阿斯利康（AZ）和勃林格殷格翰（BI）三家雄踞市场，不乏5亿美元以上的大品种。吸入制剂器械合一，仿制存在技术、临床、审批的极高壁垒，仿制药进展缓慢，竞争格局好。2018年中国吸入制剂市场约108亿，增速10%，进口产品占据近80%份额，目前哮喘和慢阻肺患者治疗药物结构落后，吸入制剂渗透率尚低。国内企业积极布局，国产替代空间巨大。健康元的吸入复方异丙托溴铵溶液获批，开启国内吸入制剂仿制的新篇章幕。投资建议：买入健康元、中国生物制药、恒瑞医药。
- **本期报告：《创新药盘点系列报告（13）胰岛素：降糖药旗舰驶向何方》：**胰岛素作为糖尿病的终极疗法，需求刚性较强，三代胰岛素具有作用机制更接近生理性胰岛素分泌，低血糖风险较低等优势。随着医保力度极大、国产三代胰岛素陆续获批，预计基层胰岛素渗透率与三代胰岛素占比提升。国产替代将成为国内胰岛素行业发展的主要方向，但考虑到技术壁垒较高，一致性评价较难开展，市场竞争格局迅速恶化概率较小，全国性集采可能性较低。综合来看，胰岛素市场有望保持稳健增长，三代胰岛素渗透率有望快速提升，产品价格稳中有降，国产市场份额持续提升。建议买入乐普医疗、通化东宝；建议关注：联邦制药、东阳光药。

创新药盘点系列报告

■ 创新药盘点系列报告（1）——《特立帕肽：骨质酥松药物升级在即》

- 关注特立帕肽：信立泰已经报产，翰宇药业获批临床。首个促进骨形成机制药物，海外销售17亿重磅品种。老龄化及辅助用药替代，国内市场空间巨大。投资建议：关注信立泰、翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（2）——《GLP-1受体激动剂：独领风骚的降糖药》

- 降糖药物升级，众多企业布局。他山之石：疗效好份额高，临床优势逐渐体现。国内市场格局：利拉鲁肽+艾塞纳肽微球，格局变化在即。投资建议：推荐买入三生制药、恒瑞医药、乐普医疗、华东医药、通化东宝，关注翰宇药业。

■ 创新药盘点系列报告（3）——《抗VEGF眼科药物：康柏西普医保纳入亟待放量》

- 关注抗VEGF眼科药物：医保放量在即。中老年人群失明主因：湿性AMD。巨头竞争的百亿全球市场：海外抗VEGF药物分析。疗效优秀+依从性好+进入医保：康柏西普竞争国内市场。投资建议：增持康弘药业

■ 创新药盘点系列报告（4）——《HPV疫苗：重磅放量，存量消化黄金五年》

- 关注HPV疫苗：2,4,9价疫苗陆续获批，9家获批大超预期，重磅品种迎来放量。他山之石：海外重磅品种依托国家支付。未来方向：继续新增毒株数量，边际效益递减。国内格局：9价超预期上市，智飞生物统领存量消化5年黄金期。投资建议：增持智飞生物

■ 创新药盘点系列报告（5）——《SGLT-2抑制剂：口服降糖药的后起之秀》

- 口服降糖药物升级，龙头企业已布局。他山之石：肾糖原控制弥补传统路径，心血管获益减轻并发症风险。国际市场三分天下局面已定，达格列净后军突起。国内格局：中长期有望突破二十亿规模，研发热情高涨。投资建议：推荐买入恒瑞医药、乐普医疗、华东医药

■ 创新药盘点系列报告（6）——《多发性骨髓瘤：小病种、大市场，中国蓝海》

- 国际市场：来那度胺一枝独秀，单克隆抗体迅速增长，CAR-T细胞免疫疗法异军突起；中国市场：一线用药新纳入医保、进口药品大幅降价、国内首仿获批助力市场迎来高速增长。投资建议：推荐买入金斯瑞生物科技，增持双鹭药业、中国生物制药，关注索伦托生物制药等相关公司。

■ 创新药盘点系列报告（7）——《四价流感疫苗：百亿市场潜力》

- 缘起：华兰生物等公司的四价流感疫苗获批上市；流感疫苗是预防流感的基石，未来趋势是快速生产；美国市场流感疫苗已经成熟，四价成为主流；国内市场四价流感疫苗上市或颠覆国内竞争格局。推荐买入华兰生物、以及已经报产鼻喷流感疫苗的长春高新。

创新药盘点系列报告

■ 创新药盘点系列报告（8）——《狂犬病疫苗：从人用转向兽用》

- 缘起：长生生物事件引起广泛关注，此前多家企业布局狂苗。狂犬病在我国发病众多且分布广，多发于农村地区。他山之石：狂犬病可以从源头消除。我国人用狂苗市场长期看可能随着兽用狂苗的推广而萎缩甚至消失。**投资建议：买入长春高新、新三板成大生物。**

■ 创新药盘点系列报告（9）——《EGFR靶向药：小分子单抗各显神通，重磅吡咯替尼来袭》

- 缘起：恒瑞医药重磅药物吡咯替尼获批上市。EGFR是非小细胞肺癌治疗成熟靶点，小分子抑制剂格局较差，单克隆抗体面临生物类似药竞争。**投资建议：买入恒瑞医药、关注贝达药业、艾德生物、科伦药业。**

■ 创新药盘点系列报告（10）——《PD-1的天王山之战：泛肿瘤市场最大药》

- 抗PD-1免疫治疗，将颠覆肿瘤治疗范式；其临床开发，应占领中国特色适应症；其商业化，定义中国肿瘤市场新高度。**投资建议：买入恒瑞医药、复星医药；关注君实生物、信达生物、百济神州。**

■ 创新药盘点系列报告（11）——《进击的疫苗：深度盘点，重磅迭出》

- 国内疫苗行业正处于转变期，重磅品种不断获批上市且快速放量，应重点关注产品线和在研管线中有大品种的头部企业。行业未来的两大推动力在于产品升级和产品渗透率的提升。国内龙头企业还将受益于行业集中度的提升，并拥有进口替代的机会。推荐**买入华兰生物，增持智飞生物、康泰生物、沃森生物。**

■ 创新药盘点系列报告（12）——《呼吸科吸入制剂：高仿“无人区”的异军突起》

- 吸入制剂器械合一，仿制存在技术、临床、审批的极高壁垒，仿制药进展缓慢，竞争格局好。2018年中国吸入制剂市场约108亿，增速10%，进口产品占据近80%份额，目前哮喘和慢阻肺患者治疗药物结构落后，吸入制剂渗透率尚低。国内企业积极布局，国产替代空间巨大。健康元的吸入复方异丙托溴铵溶液获批，开启国内吸入制剂仿制的新篇章幕。**投资建议：买入健康元、中国生物制药、恒瑞医药。**

■ 创新药盘点系列报告（13）——《胰岛素：降糖药旗舰驶向何方》

- 胰岛素作为糖尿病的终极疗法，需求刚性较强，我国糖尿病患者基数大，知晓率治疗率仍有较大提升空间。三代胰岛素具有疗效与安全性优势，目前在我国渗透率仍然较低，中长期来看市场潜力大，目前市场主要为进口品牌占有，随着国产三代胰岛素陆续获批，国产替代将成为国内胰岛素行业发展的主要方向。短期来看，疫情影响下短期内医保资金压力增加，二代胰岛素医保负担较低，可能继续在基层保持稳定增长。区域性胰岛素集采开始试点，长期来看存在降价趋势，但断崖式下跌可能性较小。**建议买入通化东宝、乐普医疗；建议关注：联邦制药、东阳光药。**

报告摘要

■ 我国糖尿病患者基数大，知晓率治疗率仍有较大提升空间

2019年我国糖尿病患病率达到10.9%，但患者知晓率、治疗率、治疗控制率仅为36.5%、32.2%和49.2%，基层糖尿病防治不容乐观。2018年全球糖尿病药物市场规模约860亿美元，其中胰岛素占比近半，过去十年复合增速约16%。2019年国内胰岛素市场规模预计超过200亿元，随着基层健康意识普及，未来糖尿病市场仍有较大提升空间

■ 糖尿病治疗机制多样，胰岛素作为终极疗法，龙头地位稳固

随着糖尿病病程的进展，控制高血糖的治疗强度也不断加强，胰岛素作为胰岛B细胞失去功能后的终极疗法，需求刚性较强。早期口服降糖药可作为胰岛素市场的前置指标，从二甲双胍等样本医院市场规模来看，糖尿病用药渗透率持续提升，后续将持续向胰岛素转化。预计2030年市场规模有望超过500亿元。

■ 三代胰岛素市场潜力大，国产替代进程有望加速

我国三代胰岛素渗透率仍然较低（国内55%vs欧美超80%），中长期来看三代胰岛素具有疗效与安全性优势，将对二代胰岛素形成持续替代。胰岛素整体市场中诺和诺德、赛诺菲、礼来三大龙头市场份额超过80%，三代胰岛素中仅甘精胰岛素国产化程度略高，也仅有25%。随着国产三代胰岛素进入收获期，国产替代进程有望加速。

■ 疫情影响下短期内医保资金压力增加，二代胰岛素医保负担较低

新冠患者治疗、医保基金减征等因素导致短期内医保资金压力提升，尽管整体上医保结余仍相对平衡，但仍需未雨绸缪，预计医保控费力度仍将加大。二代胰岛素的医保负担较低，可能成为基层用药的优先选择。从2019年中标价来看，二代胰岛素中标价在42~50区间，三代速效（预混）胰岛素中标价在70~75元区间，长效胰岛素中标价在145~185元区间。即使考虑到报销比例差异，二代胰岛素医保负担仍然较低。

■ 区域性胰岛素集采开始试点，长期来看存在降价趋势，但断崖式下跌可能性较小

武汉市率先试点胰岛素集采，预计实际降价幅度较为温和，考虑患者依从性、暂无一致性评价、市场格局相对稳定、壁垒相对较高等因素，区域性集采产生价格断崖式下跌可能性相对较小。

■ 风险提示：企业研发进度不及预期、产品获批进度不及预期、产品销售进展不及预期、集采降价风险。

■ 投资建议：建议买入通化东宝（基层渠道销售能力强，甘精胰岛素获批，估值处于历史底部），乐普医疗（心血管全产业链布局，博螯生物甘精胰岛素已报产）；建议关注：联邦制药（第一家同时拥有二三代胰岛素的国产企业，近年来着力提升销售能力），东阳光药（肝炎、糖尿病药物研发储备丰富，可威市场地位稳固）

目录

- 缘起：医保两病覆盖升级，国产三代胰岛素陆续获批
- 糖尿病治疗机制多样，胰岛素龙头地位稳固
- 胰岛素研发历史悠久，新产品层出不穷
- 他山之石：美国高价胰岛素成因及未来研发趋势
- 医保影响用药格局，区域性集采试点开始
- 在研企业进度可期，重点推荐标的
- 投资建议

- 缘起：医保两病覆盖升级，国产三代胰岛素陆续获批

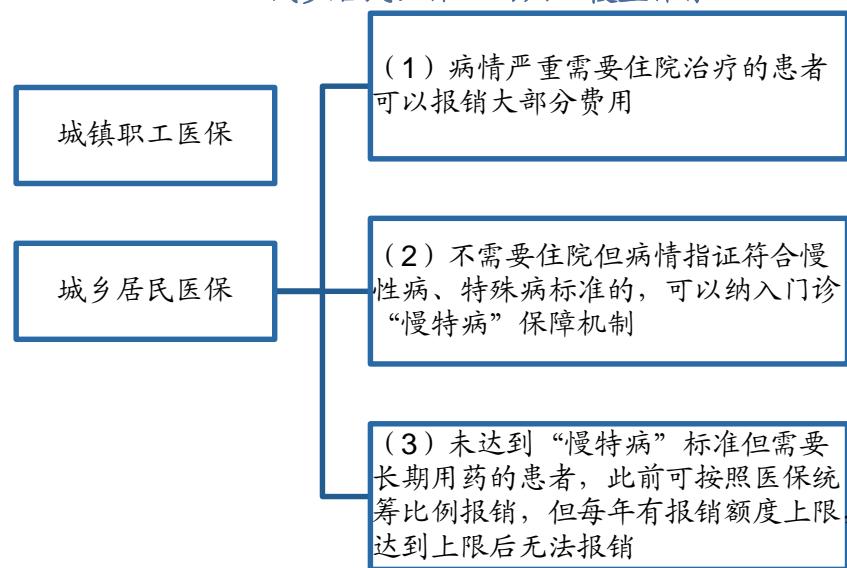
高血压糖尿病门诊用药医保报销比例不低于50%

- **国常会决定提高“两病”报销比例。**2019年9月11日国务院常务会议决定出台城乡居民医保高血压糖尿病门诊用药报销政策。为进一步加强重大慢性病防治，减轻患者用药负担，会议决定对参加城乡居民基本医保的高血压、糖尿病患者，将其在国家基本医保用药目录范围内的门诊用药统一纳入医保支付，报销比例提高至50%以上。
- **四部委联合出台指导意见。**2019年10月10日，国家医保局、财政部、卫生健康委、药监局联合印发了《关于完善城乡居民高血压糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》，明确了“两病”门诊用药的四项保障措施。
- **多层次的“两病”保障体系。**我国医保体系可分为城镇职工医保与城乡居民医保两大体系，本次政策主要针对城乡居民医保覆盖的第三种情况，未达到需要住院或“慢特病”程度的“两病患者”，门诊用药报销比例不低于50%。

《关于完善城乡居民高血压糖尿病门诊用药保障机制的指导意见》具体措施

保障内容	具体措施
保障对象	明确保障对象为参加居民医保、需服药治疗的“两病”患者。
用药范围	明确用药范围为国家基本医保用药目录范围内降血压和降血糖的药品，优先选用目录甲类药品、基本药物、通过一致性评价的品种、集中采购中选药品。
支付比例	明确统筹基金政策范围内支付比例达到50%以上。
现有政策	对于已纳入门诊慢特病保障范围的“两病”患者，继续按现有政策执行，确保群众待遇水平不降低。

城乡居民医保“两病”覆盖体系



资料来源：中国政府网、国信证券经济研究所整理

国产三代胰岛素有望陆续获批

- 2019年12月12日，通化东宝发布公告，其甘精胰岛素注射液获得国家药品监督管理局（NMPA）核准签发的注册批件。公司成为继甘李药业和珠海联邦后第三家获批销售甘精胰岛素的国产企业。
- 多家国产企业在研三代胰岛素，其中博螫生物的甘精胰岛素、甘李药业、通化东宝、海正药业、珠海联邦的门冬胰岛素均已经报产，未来国产三代胰岛素有望陆续获批。

	企业	受理号	任务类型	承办日期	办理状态	状态开始日	审评结论
甘精胰岛素	通化东宝	CXSS1700021	上市申请	2017/12/11	在审评审批中	2017/12/9	批准生产
	江苏万邦生化	CXSS2000009	上市申请	2020/3/19	在审评审批中（在药审中心）	2020/3/17	
	辽宁博螫生物	CXSS1900028	上市申请	2019/7/2	在审评审批中（在药审中心）	2019/7/1	
	浙江海正药业	CXSL1600006	临床试验申请	2016/3/17	制证完毕-已发批件	2017/1/11	批准临床
	宜昌长江药业	CXSL1400035	临床试验申请	2014/4/28	制证完毕-已发批件	2016/8/1	批准临床
门冬胰岛素	甘李药业	CXSS1600003	上市申请	2017/6/2	在审评审批中	2017/5/31	
	通化东宝	CXSS1900018	上市申请	2019/4/16	在审评审批中（在药审中心）	2019/4/15	
	浙江海正药业	CXSS1900038	上市申请	2019/11/5	在审评审批中（在药审中心）	2019/11/4	
	珠海联邦制药	CXSS1700029	上市申请	2018/1/18	在审评审批中	2018/1/16	
	北京双鹭药业	CXSL1700221	临床试验申请	2018/4/26	在审评审批中（在药审中心）	2018/4/25	批准临床
	吉林津升制药	CXSL1700178	临床试验申请	2018/5/7	已发件	2018/9/3	批准临床
	辽宁博螫生物	CXSL1700155	临床试验申请	2018/3/21	在审评审批中（在药审中心）	2018/3/16	批准临床
	宜昌东阳光长江药业	CXSL1500063	临床试验申请	2015/9/9	制证完毕-已发批件	2017/4/7	批准临床
地特胰岛素	华润昂德生物	CXSL1900092	临床试验申请	2019/8/28	在审评审批中（在药审中心）	2019/8/27	
	杭州中美华东制药	CXSL1800007	临床试验申请	2018/2/6	已发件	2018/11/9	批准临床
	通化东宝	CXSL1500039	临床试验申请	2015/9/28	制证完毕-已发批件	2017/10/17	批准临床
	珠海联邦制药	CXSL1300086	临床试验申请	2013/12/17	制证完毕-已发批件	2016/7/14	批准临床
	重庆宸安生物	CXSL1900144	临床试验申请	2019/12/31	在审评审批中（在药审中心）	2019/12/30	批准临床
	正大天晴	CXSL1900074	临床试验申请	2019/7/9	在审评审批中（在药审中心）	2019/7/8	批准临床
德谷胰岛素	珠海联邦制药	CXSL1900062	临床试验申请	2019/7/4	在审评审批中（在药审中心）	2019/7/3	批准临床
	吉林津升制药	CXSL1700063	临床试验申请	2017/8/17	已发件	2018/4/10	批准临床
	海正药业	CXSL1600073	临床试验申请	2016/10/8	制证完毕-已发批件	2017/12/21	批准临床

资料来源：药智数据、国信证券经济研究所整理

- 我国糖尿病防治现状不容乐观，心血管并发症危害重大

糖尿病简述

糖代谢状态分类 (WHO 1999)

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖 (WHO 1999)	
	空腹血糖	糖负荷后2h血糖
正常血糖	<6.1	<7.8
空腹血糖受损 (IFG)	≥6.1, <7.0	<7.8
糖耐量异常 (IGT)	<7.0	≥7.8, <11.1
糖尿病	≥7.0	≥11.1

注: IFG和IGT统称为糖尿病前期

资料来源: 中国2型糖尿病防治指南 (2017), 国信证券经济研究所整理

中国2型糖尿病部分综合控制目标

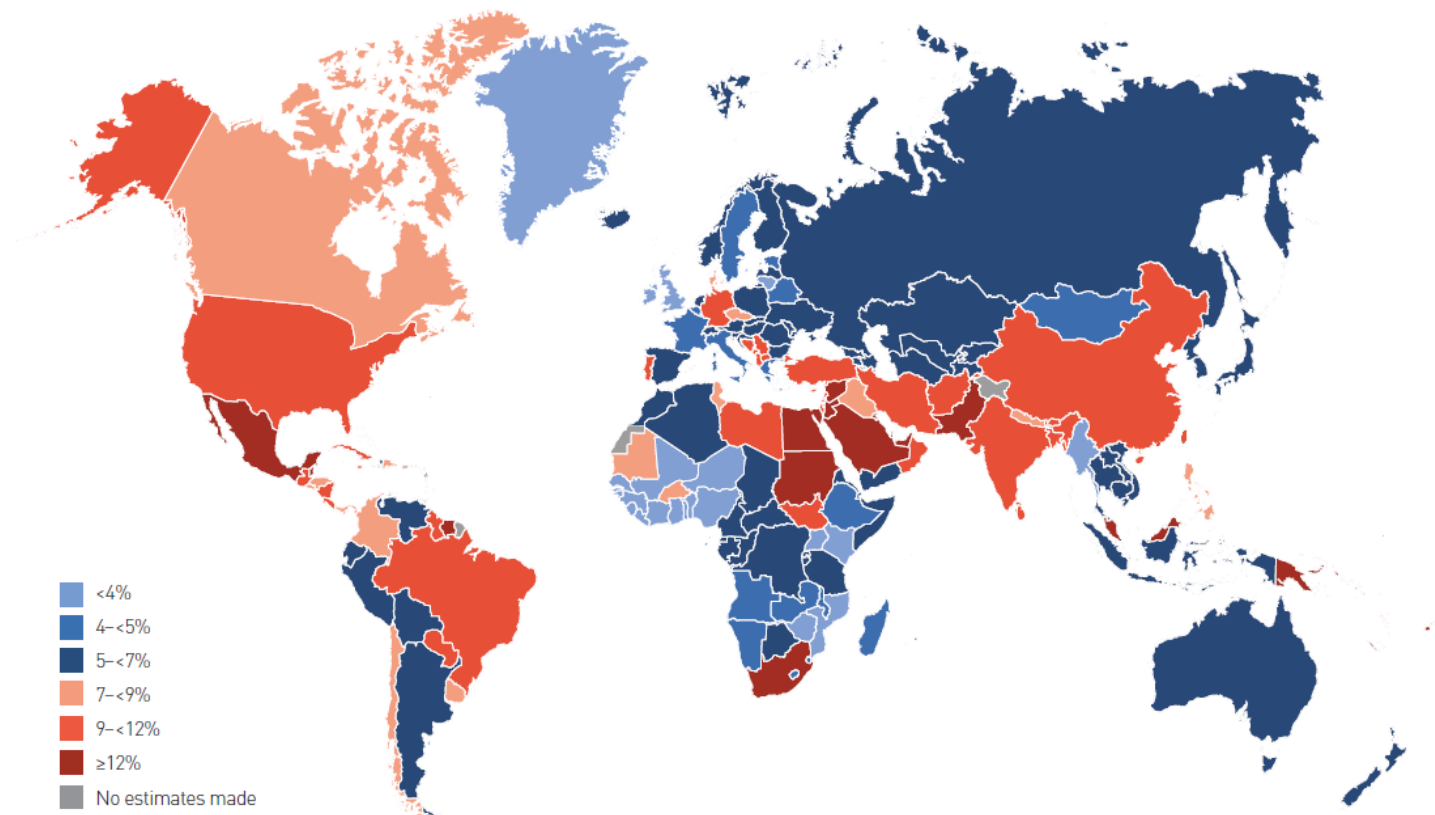
指标	目标值
血糖 (mmol/L)	空腹 4.4~7.0
	非空腹 <10.0
糖化血红蛋白 (%)	<7.0
血压 (mmHg)	<130/80
总胆固醇 (mmol/L)	<4.5
甘油三酯 (mmol/L)	<1.7
体质指数 (kg/m ²)	<24.0

资料来源: 中国2型糖尿病防治指南 (2017), 国信证券经济研究所整理

- 糖尿病 (Diabetes Mellitus) 是指由遗传因素、内分泌功能紊乱或膳食不平衡等各种致病因子作用, 导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。
- 根据WHO的糖尿病病因学分型体系, 糖尿病可分为四大类: 1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病, 其中2型糖尿病患者约占90%。
- 糖尿病诊断标准是可依据静脉血浆血糖或糖化血红蛋白 (HbA1c)。1999年WHO按照静脉血浆葡萄糖浓度进行分类的诊断标准仍然国际通用, 2011年WHO建议在条件具备的国家和地区采用HbA1c诊断糖尿病, 诊断切点为HbA1c≥6.5%。
- 糖尿病是心、脑血管疾患的独立危险因素。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者发生心、脑血管疾病的风险增加2~4倍。糖尿病患者经常伴有高血压、血脂紊乱等心脑血管病变的重要危险因素。
- 2型糖尿病理想的综合控制目标视患者的年龄、并发症、并发症等不同而异。

中国：糖尿病高发地区，发病率超10%

2019年经年龄调整后的成人（20-79岁）糖尿病预测患病率

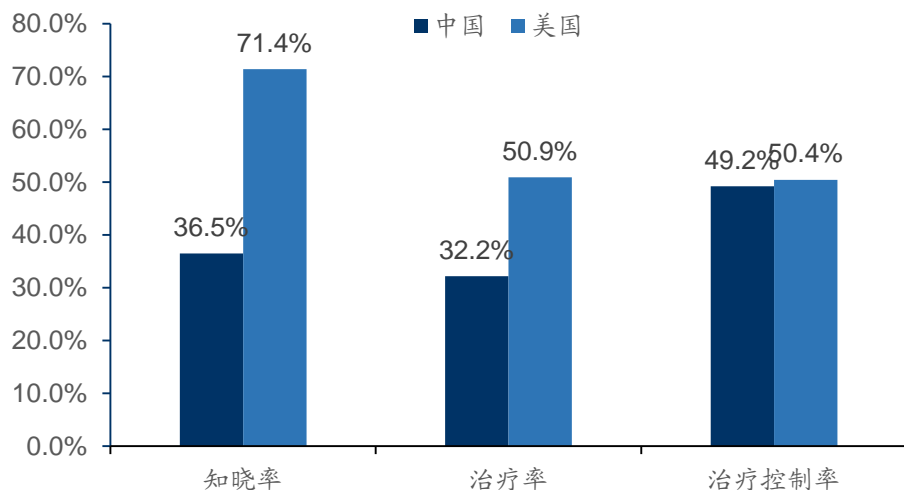


资料来源：IDF Diabetes Atlas, 9th Edition 2019，国信证券经济研究所引用

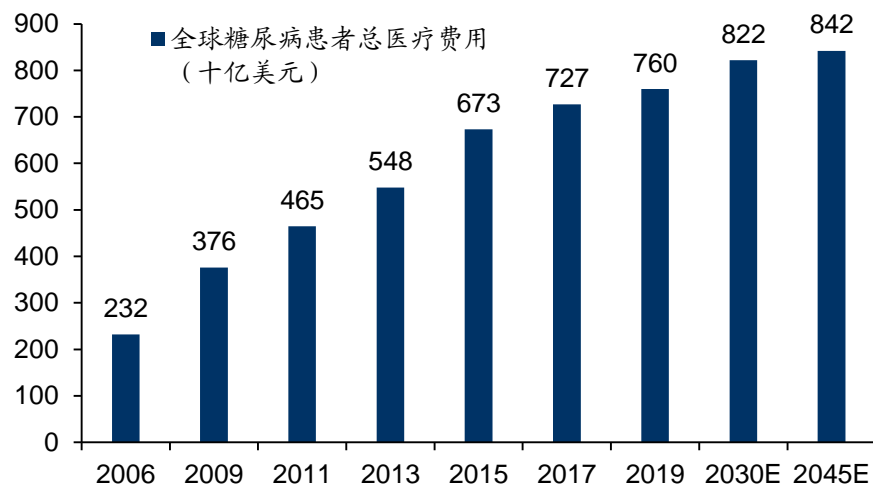
糖尿病防治现状不容乐观

- **患病人数不断攀升，血糖控制效果差。**2017年我国成人糖尿病患者病情知晓率仅为36.5%，治疗率仅为32.2%，治疗的患者中，病情得到有效控制的仅有49.2%，对比美国糖尿病患者知晓率、治疗率、治疗控制率分别达到71.4%、50.9%和50.4%。我国糖尿病防控工作仍然任重道远。
- **基层防治压力提升，肥胖和超重人群易感。**尽管经济发达地区的患病率仍显著高于欠发达地区，但根据最新数据，农村地区糖尿病前期患病率已经高于城市，可以推测未来5~10年，农村糖尿病患病率增长会超过城市。此外，肥胖和超重人群糖尿病患病率升高了2倍，BMI ≥ 30 kg/m²者患病率为21.2%。
- **糖尿病防治费用高企，人均治疗费用较重。**全球糖尿病患者的医疗费用不断提高，2019年达到7600亿美元，而中国的治疗费用每年超过1700亿人民币。据CDS统计，我国普通患者的年平均花费为3726元，而有并发症患者费用每年达到为1.8万元，对生活质量将造成较高的负担。

中美糖尿病流行病学情况对比

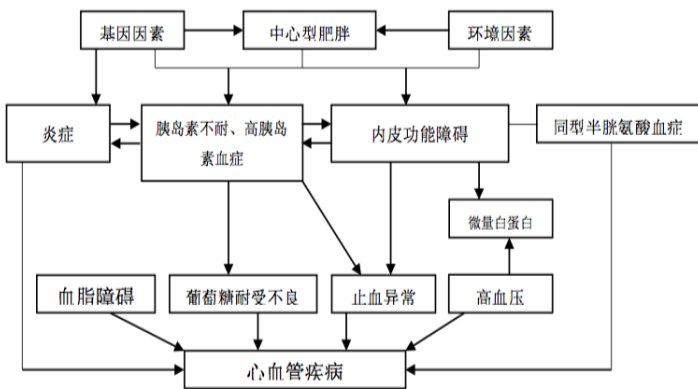


全球糖尿病患者的总医疗费用（十亿美元）



降低心血管并发症风险为糖尿病管理的核心策略

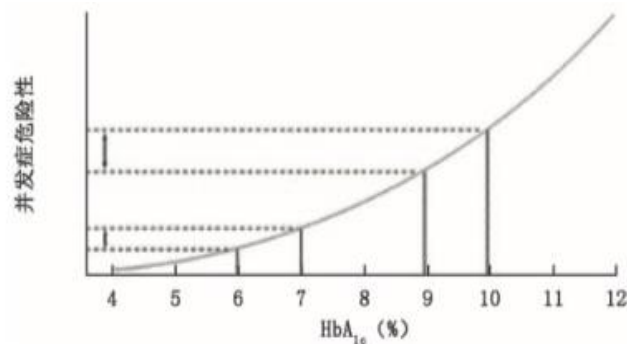
糖尿病传统和非传统因素的相互影响



中国2型糖尿病综合控制目标

指标	目标值
血糖(mmol/L)*	
空腹	4.4~7.0
非空腹	<10.0
糖化血红蛋白(%)	<7.0
血压(mmHg)	<130/80
总胆固醇(mmol/L)	<4.5
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	
男性	>1.0
女性	>1.3
甘油三酯(mmol/L)	<1.7
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	
未合并动脉粥样硬化性心血管疾病	<2.6
合并动脉粥样硬化性心血管疾病	<1.8
体质指数(kg/m ²)	<24.0

糖化血红蛋白(HbA1c)与并发症危险性关系



资料来源: World Journal of Diabetes, 国信证券经济研究所整理

资料来源: 中国2型糖尿病防治指南(2017), 国信证券经济研究所引用

■ 糖尿病患者罹患心血管疾病危险是无糖尿病患者2~4倍。高血压是糖尿病常见并发症,其患病率高达40%~60%,为一般人群中高血压的4~5倍,且发病年龄早,随年龄增长而增加,并且多见于女性和肥胖者。此外,无心肌梗死史的糖尿病患者未来8~10年发生心梗的危险高达20%,大约等同于已患心肌梗死患者再发心梗危险;而患过心梗的糖尿病患者未来再发心梗的危险超过40%。这些数据都说明,糖代谢异常乃至高血糖的患者的心血管疾病风险较高,且危害极大。根据指南所述,72%中国2型糖尿病患者合并高血压、血脂紊乱等心血管危险因素。

■ 降低心血管事件风险始终是糖尿病综合管理的核心策略。2型糖尿病可导致大血管并发症和微血管并发症,前者主要指CVD,包括卒中、心肌梗死(MI)等。根据防治指南的控制目标,可见除了血糖目标值外,还有多项心血管指标,包括降血压、调节血脂、抗血小板、控制体重等。2型糖尿病理想的综合控制目标应视患者的年龄、合并症、并发症等不同而异,且控制指标的任何改善对患者都将有益,可以降低相关危险因素引发并发症的风险。

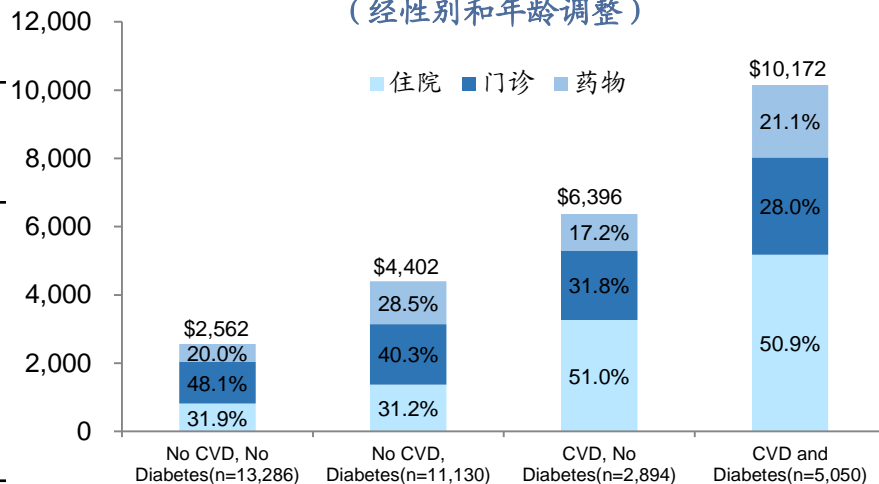
心血管并发症医疗支出巨大，亟需综合防治

T2DM不同并发症造成的额外医疗负担

并发症	统计的研究数量	受试人数	平均医疗支出 (美元/人*年)		心血管并发症治疗 导致的费用增加	
			T2DM患者 +无心血管 并发症	T2DM患 者+心血 管并发症	中位 数 (%)	范围 (%)
心血管疾病	4	30,447	8,310	15,105	112	47~196
冠心病	4	179,812	3,698	7,386	107	59~128
心力衰竭	3	388,308	8,066	16,872	59	11~150
中风	3	16,609	3,755	13,460	322	100~545

资料来源：Value in Health、国信证券经济研究所整理

T2DM与CVD的平均年度医疗支出
(经性别和年龄调整)



资料来源：Diabetes Care、国信证券经济研究所整理

■ 心血管并发症医疗支出巨大，加重糖尿病患者的负担。

2018年美国糖尿病学会（ADA）指南指出，动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）已成为糖尿病的主要死因和医疗花费来源。根据Value in Health的数据，患有心血管并发症的糖尿病患者每人每年支出1.5万美元，相较无心血管并发症的患者费用增加百分比中位数达到112%。对于心力衰竭、冠心病以及中风的数据同样展现了相同的趋势。心血管并发症的治疗支出占到糖尿病治疗总费用的近50%。不仅是物质费用上的负担，罹患并发症也将极大降低糖尿病患者的生活质量，并增加社会整体的医疗负担。

■ 糖尿病亟需综合防治，使用有心血管增益的药物或可降低医疗支出。

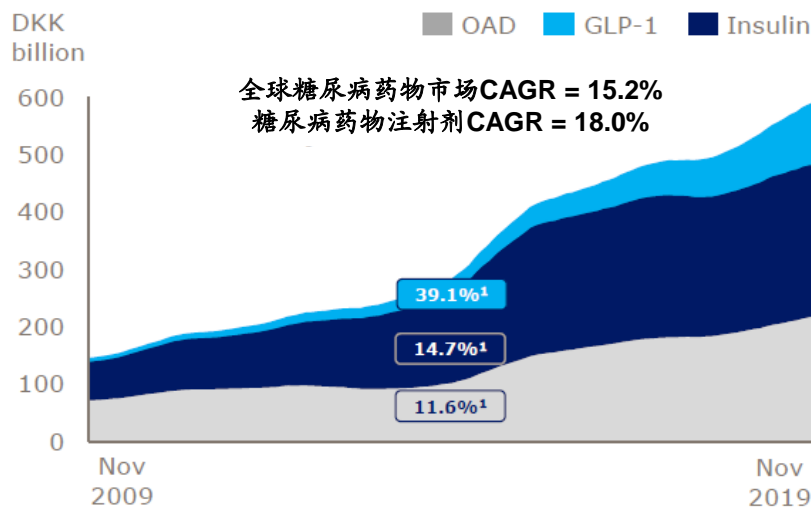
糖尿病是心、脑血管疾患的独立危险因素，指南指出临床证据显示，严格的血糖控制对减少2型糖尿病患者发生心、脑血管疾病及其导致的死亡风险作用有限，特别是那些病程较长、年龄偏大和已经发生过心血管疾病或伴有多个心血管危险因素的患者。而使用SGLT-2抑制剂等可使主要心血管不良事件发生风险及心衰住院率显著下降，从而减少住院和心血管药物方面的支出，对于患者有治疗疗效及卫生经济学上的双重优势。

- 糖尿病治疗机制多样，胰岛素龙头地位稳固

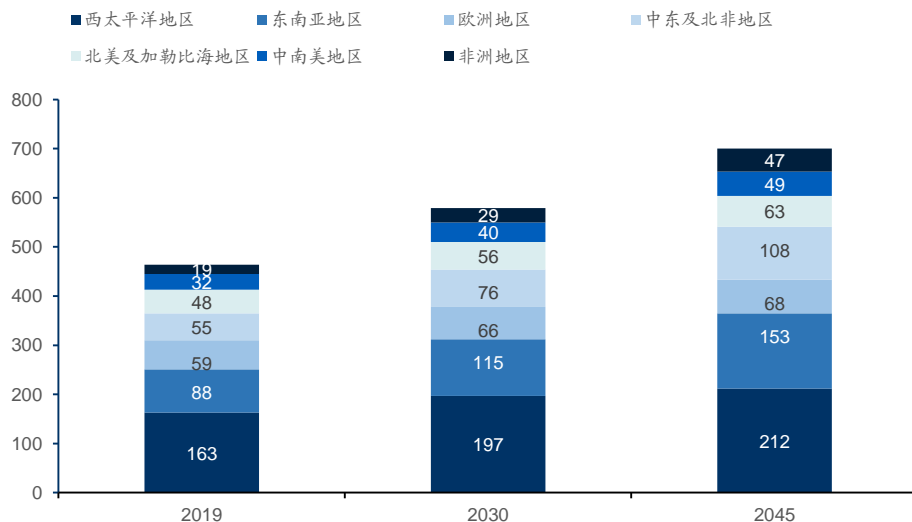
糖尿病市场规模稳健增长

- 全球糖尿病治疗药物市场过去十年保持较高增长，胰岛素（及类似物）与GLP-1RA占比提升。2019年全球糖尿病药物市场规模近860亿美元，其中胰岛素占比近半。2009~2019年，全球糖尿病治疗药物市场年复合增长率为15.2%，其中口服糖尿病药物、胰岛素（及其类似物）和GLP-1RA的CAGR分别为11.6%、14.7%和39.1%。
- 全球糖尿病患者数量预计将持续增加，发展中国家增速较快。根据国际糖尿病联盟（IDF）数据，2019年全球糖尿病患者（20-79岁成人）约4.63亿，预计到2030年和2045年，患者数量分别达到5.78亿和7.00亿。其中增长最快的地区依次是：撒哈拉以南非洲、中东及北非、东南亚、中南美地区。患者数量的持续增加将支撑糖尿病用药市场规模的持续增长。

全球糖尿病治疗市场规模（2009~2019）



全球各地区糖尿病患者数量



资料来源：IQVIA、诺和诺德、国信证券经济研究所整理 注：OAD指口服降糖药（Oral anti-diabetic）DKK:USD = 6.88（2019/12/31）

资料来源：IDF、国信证券经济研究所整理

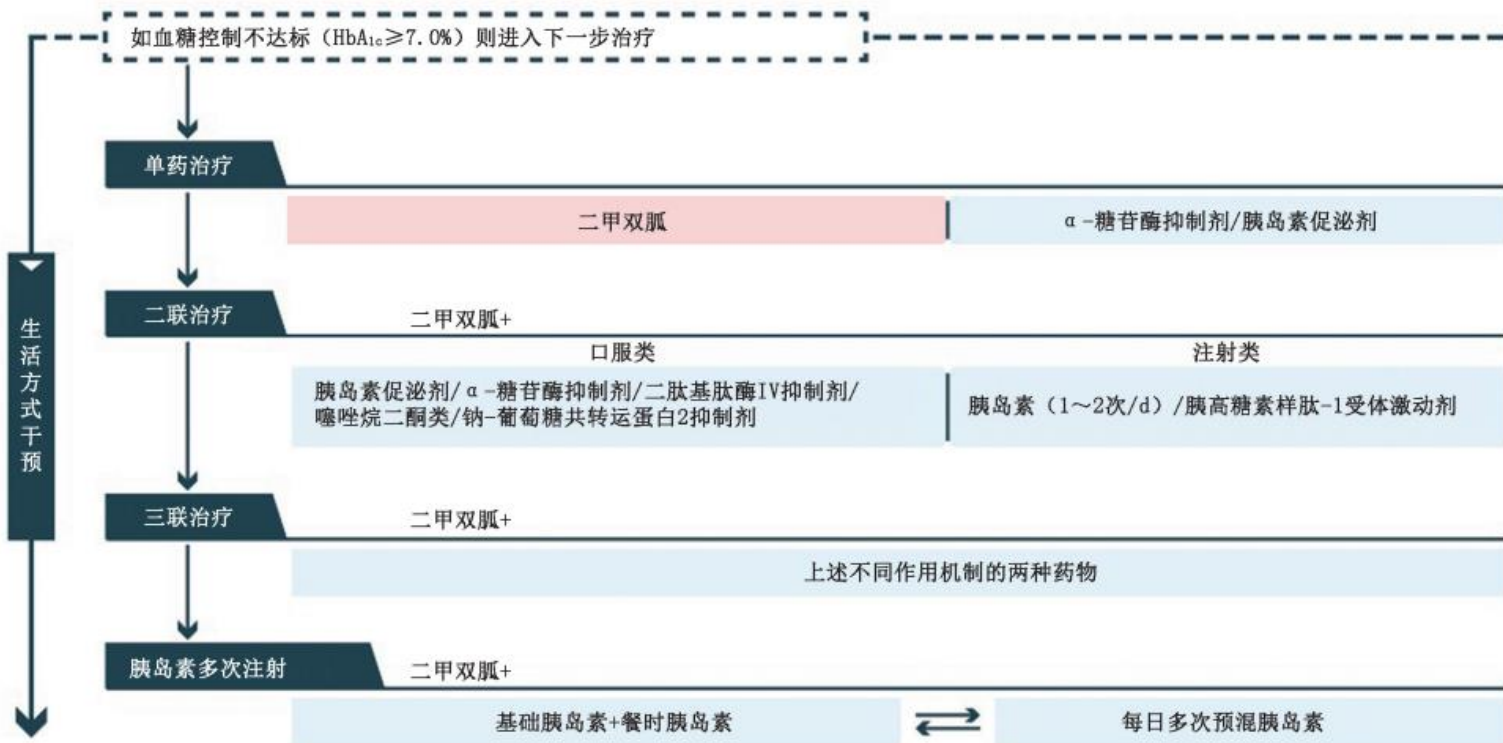
糖尿病治疗机制多样、小类药物众多

种类	磺酰脲类	格列奈类	双胍类	α -葡萄糖苷酶抑制剂	DPP-4抑制剂	SGLT-2抑制剂	GLP-1受体激动剂	胰岛素及其类似物
降糖机制	通过阻断胰岛 β 细胞中的ATP敏感性钾通道来刺激胰岛素释放		减少肝脏中的葡萄糖的产生、增强胰岛素对肌肉和脂肪的作用增加葡萄糖的摄取	抑制 α -葡萄糖苷酶的活性，阻止葡萄糖吸收	抑制DPP-4酶，增加肠降血糖素（GLP-1和GIP）的循环水平，使胰岛素对葡萄糖敏感性增加	抑制SGLT-2活性，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿糖排出	通过响应葡萄糖的摄入刺激胰岛素的分泌，抑制餐后胰高血糖素释放	皮下注射胰岛素替代人体内源性胰岛素相对不足，使受损胰岛细胞得到修复
代表药物	格列美脲	瑞格列奈	二甲双胍	阿卡波糖、米格列醇	西格列汀、维格列汀	卡格列净、恩格列净	艾塞那肽、利拉鲁肽	甘精胰岛素、地特胰岛素
不良反应	低血糖或体重增加，格列奈类引起低血糖的风险和程度较磺脲类药物轻		胃肠道不适，禁用于肾或肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。长期使用缺乏维生素B12	胃肠道不适如腹胀、排气等	胃肠道不适、感染、皮肤过敏、肝肾功能损害等	常见不良反应为生殖泌尿道感染，罕见的不良反应如酮症酸中毒等	胃肠道症状（如恶心），主要见于初始治疗时，可随治疗时间延长逐渐减轻。	低血糖、体重增加、过敏反应、胰岛素性水肿等
剂型	口服					注射		
优缺点	价格便宜，易发生低血糖，体重增加	餐时即服，灵活；价格较高	一线用药，单独应用不引起低血糖，还可降低体重、血压及血脂，具有心血管保护作用	降糖作用较弱，适合于老年人和伴有肾功能损害患者	降糖疗效确切、低血糖风险小、不增加体重；价格较贵	极少发生低血糖，并对改善体重和血压有益处	减轻体重，降低血压、改善 β 细胞功能，低血糖风险低，	迄今为止控制血糖最强有力药物，所有不适合用口服降糖药的糖尿病患者皆可使用
月均费用（\$）	<10	75~120	10~120	45~200	195~380	270~465	675~990	速效：118~235 中效：49~167 长效：74~202

糖尿病治疗路径

- 糖尿病的2型糖尿病是一种进展性的疾病，随着病程的进展，控制高血糖的治疗强度也应随之加强。根据《中国2型糖尿病治疗指南（2017）》，生活方式干预是2型糖尿病的基础治疗措施，应贯穿于糖尿病治疗的始终。如果生活方式干预不能使血糖控制达标，应开始单药治疗，首选二甲双胍，且二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。
- 如单药治疗血糖不达标，则进入二联治疗或三联治疗，若仍不能达标，最终使用胰岛素治疗。

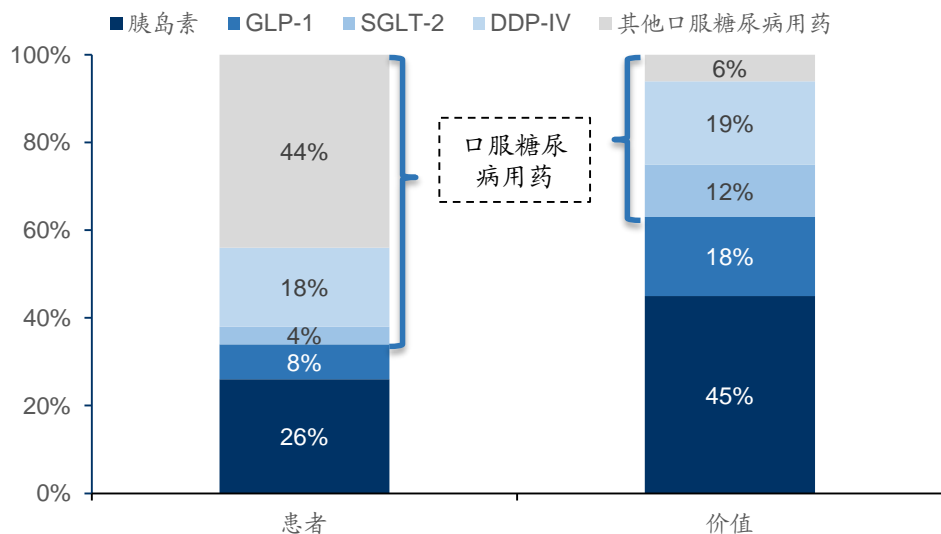
2型糖尿病治疗路径



口服降糖药使用比例最高，胰岛素市场价值最大

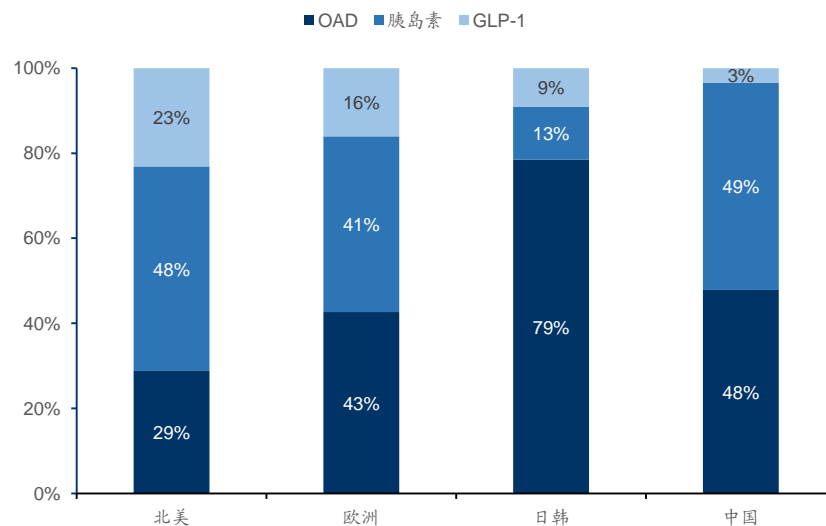
- 全球糖尿病治疗市场中口服用药患者比例较高。根据诺和诺德的数据，使用口服降糖药（含SGLT-2及DDP-4）的患者数量达到66%，而市场份额只占到37%。胰岛素的市值占比达到45%，为各类降糖药中最高。GLP-1RA、SGLT-2、DDP-4等新型降糖药认知程度快速提高，用药人数正在迅速增长，未来有望持续扩大市场份额。
- 中国胰岛素使用占比已接近欧美国家。从降糖药用药结构上，中国市场糖尿病份额达到51%，已经与欧美国家接近，口服降糖药使用比例仍高于欧美国家，未来GLP-1RA仍有较大提升空间。日韩的口服降糖药使用比例较高，32.8亿，

2019年全球糖尿病治疗市场用药结构



资料来源：IQVIA、诺和诺德、国信证券经济研究所整理

2019年全球不同地区糖尿病治疗市场用药结构



资料来源：诺和诺德、国信证券经济研究所整理

全球糖尿病用药趋势：胰岛素刚需难替代

- 预计到2024年全球糖尿病药物TOP10中GLP-1RA将独占鳌头。GLP-1RA近年来市场规模大幅提升，增长势头强劲，利拉鲁肽2018年销售额已经超过甘精胰岛素跃居榜首，但到2022/2023年其专利在大部分国家或地区过期，诺和诺德已经战略转向索马鲁肽及其口服制剂，到2024年二者均有望位列全球糖尿病药物前三甲。
- 胰岛素刚性需求难以替代，仍将占据重要地位。甘精胰岛素多年来蝉联全球糖尿病药物榜首，随着专利到期销售峰值已过，目前呈现下降趋势，但胰岛素作为糖尿病治疗药物的终极疗法，其地位难以替代，预计到2024年，胰岛素仍将在全球糖尿病药物市场TOP10中占据四席。

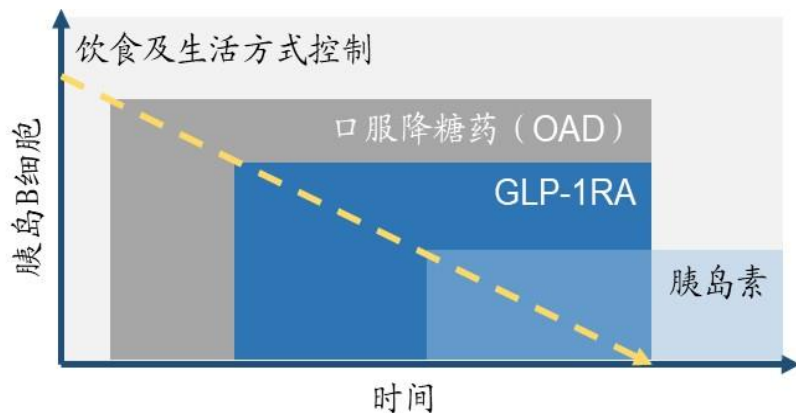
2024年全球TOP10糖尿病药物预测

药物	公司	类别	2018销售额(亿美元)	2024销售额(亿美元)
Trulicity (度拉鲁肽)	Eli Lilly	GLP-1RA	32.0	71.3
Ozempic (索马鲁肽)	Novo Nordisk	GLP-1RA	2.8	52.8
Semaglutide Oral (口服索马鲁肽)	Novo Nordisk	GLP-1RA	-	32.3
Jardiance (恩格列净)	Boehringer Ingelheim/Yuhan	SGLT 2抑制剂	17.5	32.4
NovoRapid (门冬胰岛素)	Novo Nordisk	胰岛素	29.7	24.3
Farxiga (达格列净)	AstraZeneca/Ono Pharmaceutical	SGLT 2抑制剂	14.4	25.9
Tresiba (德谷胰岛素)	Novo Nordisk	胰岛素	12.7	23.6
Lantus (甘精胰岛素)	Sanofi	胰岛素	42.1	21.9
Humalog (赖脯胰岛素)	Eli Lilly	胰岛素	30.0	20.2
Tradjenta (利拉列汀)	Boehringer Ingelheim	DPP IV抑制剂	16.5	15.0

胰岛素是糖尿病患者的终极选择，需求刚性较强

- 各类降糖药物中，胰岛素降低HbA1c的能力最强，其次是口服降糖药二甲双胍与GLP-1抑制剂。但口服降糖药与GLP-1RA的降糖原理主要是减伤葡萄糖的摄取、刺激胰岛素分泌、提高胰岛素利用效率、减少肾小管对葡萄糖的重吸收作用等，但终究要依赖自身的胰岛 β 细胞分泌的胰岛素发挥作用。
- 随着糖尿病病情的进展，胰岛 β 细胞功能下降到一定程度后，胰岛素将成为糖尿病患者的终极选择，需求具有较强的刚性。
- GLP-1RA有改善胰岛 β 细胞的作用，可延缓 β 细胞退化，但最终患者仍需要外来胰岛素。目前人们仍在深入研究糖尿病的病因，其中胰岛 β 细胞功能损坏是其中一种可能的原因，并且持续的血糖控制会导致 β 细胞功能衰退和胰岛素抵抗等问题，而GLP-1RA已被证实可以改善 β 细胞功能，减缓 β 细胞的凋亡。但最终 β 细胞失去功能后，仍需要依赖注射外来胰岛素。

II型糖尿病不同阶段治疗措施



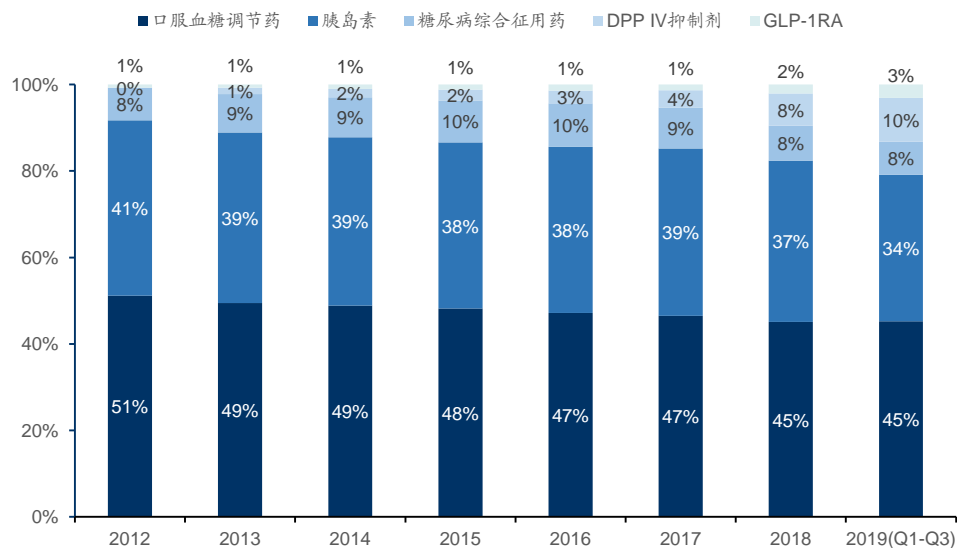
糖尿病处方药物降低HbA1c的程度

药物种类	二甲双胍	胰岛素	DPP-4抑制剂	SGLT-2抑制剂	GLP-1抑制剂	磺酰脲类
降糖效果(%)	1.5	1.5~2.5	0.6~0.8	0.5~0.9	1.0~2.0	0.7

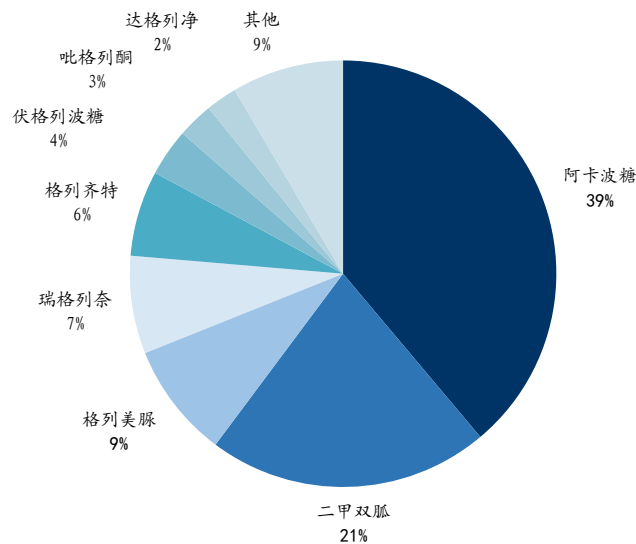
国内糖尿病用药结构：新型降糖药崛起

- 国内糖尿病用药结构以口服降糖药为主，但传统口服降糖药占比不断降低。2018年国内样本医院糖尿病用药结构中，胰岛素占比37%，GLP-1RA占比2%，口服降糖药（含SGLT-2）占比最高达到45%。但传统口服降糖药与胰岛素的占比均呈现下降趋势，DPP-IV、SGLT-2、GLP-1RA等新型降糖药占比持续提升。
- 口服降糖药格局将发生改变，阿卡波糖预计份额将降低。口服降糖药中占比最高的前三甲是阿卡波糖、二甲双胍及格列美脲。阿卡波糖属于α-葡萄糖苷酶抑制剂，可使蔗糖分解成葡萄糖和果糖的速度减慢，从而减缓肠道葡萄糖的吸收，降低餐后血糖。由于降糖能力有限，最初在欧美市场并不被认可，但在进入中国市场连续多年排名国内糖尿病市场第一名，主要原因在于其在国内选择了“糖耐量受损”适应症（IGT），且东方人主食含糖量较高。未来随着SGLT-2等新型口服降糖药陆续纳入医保，且阿卡波糖纳入带量采购，其市场份额预计将会下降。

样本医院糖尿病用药结构



样本医院口服降糖药市场份额



口服降糖药作为胰岛素的先行指标

■ 根据糖尿病治疗路径，胰岛素治疗在口服降糖药无法有效控制血糖时使用，因此口服降糖药可作为胰岛素使用的先行指标。

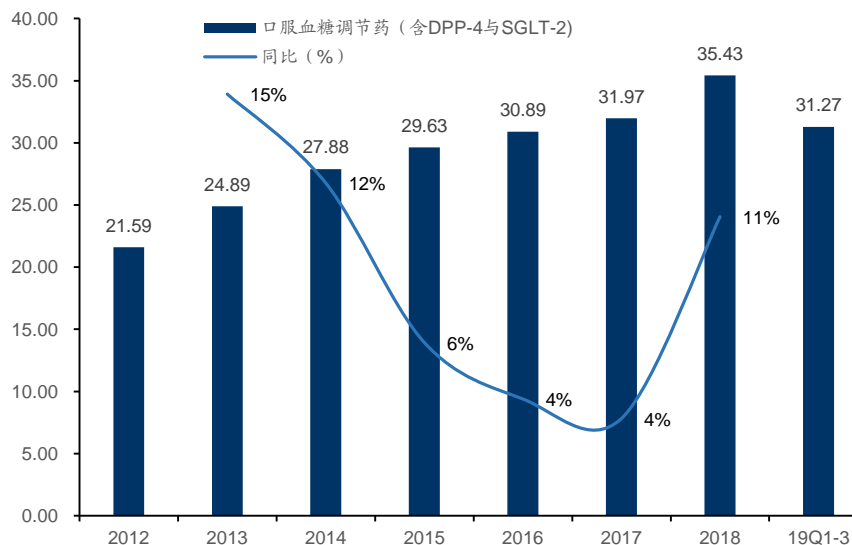
■ 样本医院口服降糖药销售数据在2018年出现反弹，主要原因在于国内上市的5款DPP-4类药物通过2017年医保谈判纳入医保后出现较高增长，带动口服降糖药整体增速大幅提升。

■ 二甲双胍作为糖尿病一线用药，也是口服降糖药中的首选药物，其销售规模对于胰岛素市场有较强指导意义。

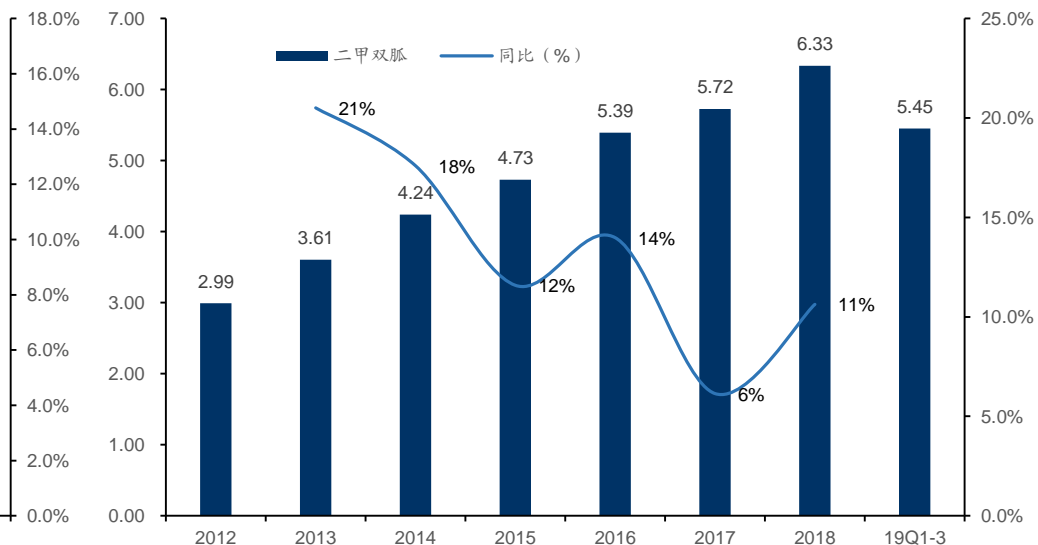
■ 近年来二甲双胍样本医院销售额震荡下行，由于PDB数据来自固定医疗机构渠道，存量患者贡献的增长相对有限，且规律用药后可能分流到药店和基层医疗机构渠道，因而销售增速变化主要反映增量患者。

■ 综合口服降糖药与二甲双胍的销售情况，糖尿病患者的渗透率提升速度可能趋于放缓。但需要注意的是PDB数据来源未纳入基层渠道，而口服降糖药在基层销售的比例可能较高，基层患者渗透率可能仍有提升空间。

口服降糖药样本医院销售规模



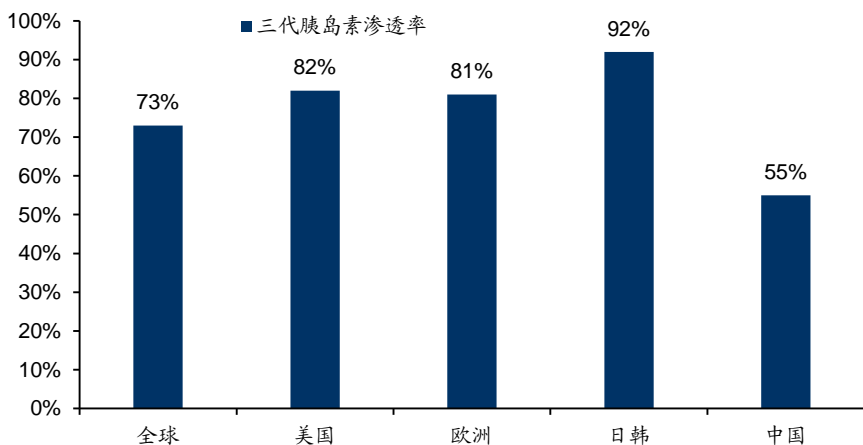
二甲双胍样本医院销售规模



国内胰岛素用药结构：三代胰岛素提升空间较大

- 中国三代胰岛素渗透率较低，对比欧美日韩仍有较大提升空间。2018年全球三代胰岛素渗透率达到73%，欧美国家渗透率在80%以上，日本韩国的渗透率超过90%，而中国的三代胰岛素渗透率仅为55%，随着三代胰岛素纳入医保目录，国内糖尿病用药光谱预计将向欧美日韩靠近，三代胰岛素仍有较大替代空间。
- 甘精、地特胰岛素等长效胰岛素近年来占比持续提升，逐步取代精蛋白重组人胰岛素等二代中长效胰岛素。门冬、赖脯胰岛素等速效胰岛素份额位居前列。未有望对二代预混胰岛素形成替代。

2018年全球各地区三代胰岛素渗透率



资料来源：IQVIA、Novo Nordisk、国信证券经济研究所整理

重点省市公立医院胰岛素及类似物TOP10品牌及市场份额

产品	企业	2013	2014	2015	2016	2017	2018
甘精胰岛素注射液	赛诺菲	21.1%	22.6%	24.5%	25.1%	25.3%	26.7%
门冬胰岛素30注射液	诺和诺德	20.0%	19.8%	19.5%	18.9%	18.5%	17.8%
门冬胰岛素注射液	诺和诺德	6.8%	7.4%	8.3%	9.0%	10.0%	10.5%
赖脯胰岛素注射液	礼来	9.0%	9.5%	9.7%	10.0%	9.8%	9.7%
地特胰岛素注射液	诺和诺德	4.0%	4.7%	4.5%	6.0%	7.2%	8.0%
精蛋白生物合成人胰岛素注射液	诺和诺德	19.4%	16.6%	14.1%	11.8%	9.7%	7.9%
重组甘精胰岛素	甘李药业	4.9%	5.7%	6.7%	7.4%	8.1%	7.8%
精蛋白锌重组人胰岛素注射液	礼来	6.2%	5.3%	4.4%	3.5%	2.8%	2.5%
精蛋白锌胰岛素注射液	江苏万邦	1.4%	1.6%	1.7%	1.9%	2.1%	2.4%
精蛋白重组人胰岛素注射液	通化东宝	1.9%	1.9%	2.0%	2.2%	2.4%	2.3%
合计		94.7%	95.1%	95.3%	95.8%	95.8%	95.6%

资料来源：米内网、国信证券经济研究所整理

胰岛素市场空间测算

类别	临床常用治疗方案	用量	用法	用药成本
人胰岛素 (二代)	方案1: 预混人胰岛素	通常按0.5 u/kg/d 计算用量, 每天注射胰岛素总量在30-40u左右。但实际需根据每个患者病情进行个体化治疗方案设计。	早晚餐前各注射一次 (各50%)	3支/月*12个月*44元/支=1584元/年
胰岛素类 类似物 (三代)	方案1: 基础 (长效) 胰岛素+速效胰岛素		其中基础40% (晚睡前注射), 速效60% (三餐前注射)	14支基础*150元/支+22支速效*70元/支=3640元/年
	方案2: 预混速效胰岛素类似物		早晚餐前各注射一次 (各50%)	36支/年*70元/支=2520元/年

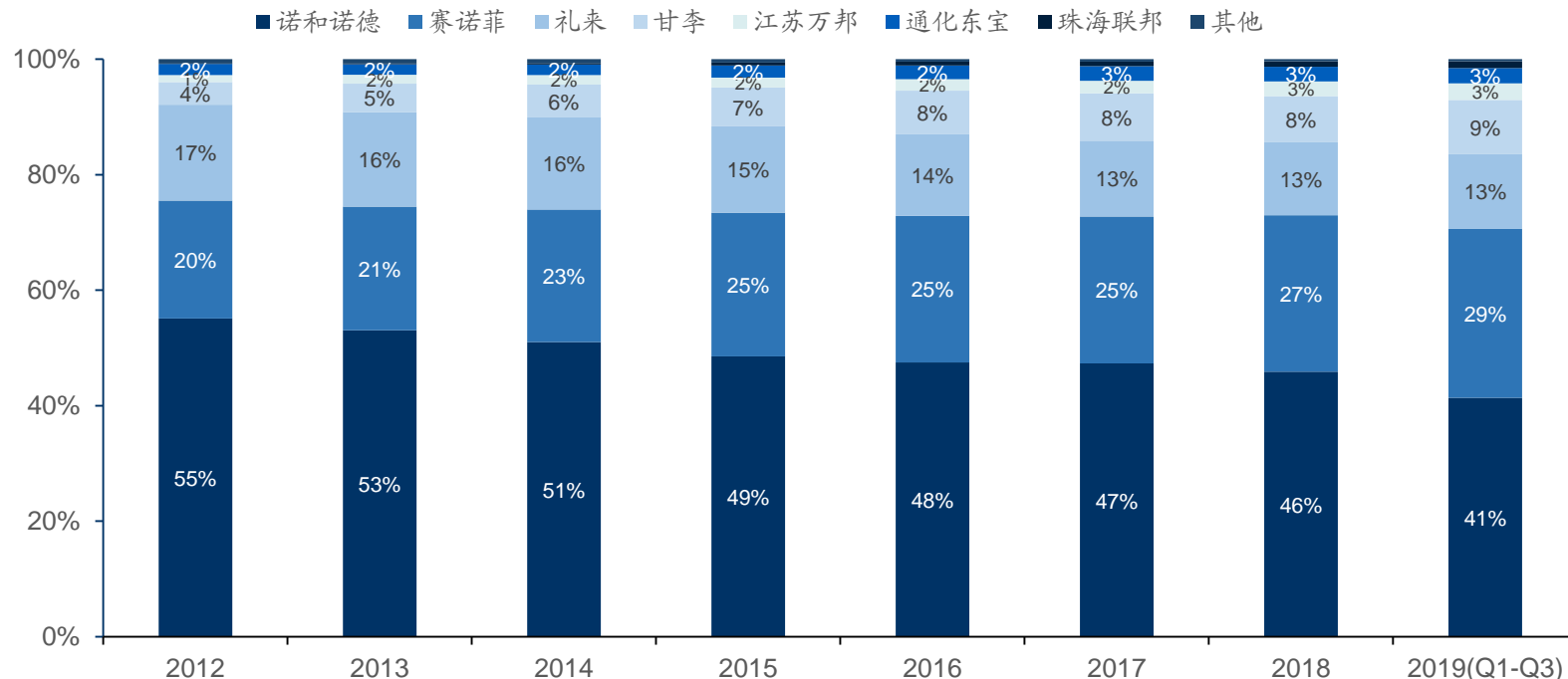
	2019	2025	2030	备注
中国糖尿病患者数量 (百万人)	116.4	128.45	140.5	根据IDF Report 2019
糖尿病治疗率	32.20%	41.10%	50.00%	2030年对标美国治疗率水平
糖尿病治疗人数 (百万人)	37.48	52.79	70.25	
使用胰岛素患者比例	25%	28%	30%	假设2030年提升至30%
使用胰岛素患者数量 (百万人)	9.37	14.78	21.08	
使用三代胰岛素患者比例	45.0%	57.5%	70.0%	假设2030年提升到70%
使用二代胰岛素患者比例	55.0%	42.5%	30.0%	
三代胰岛素年支出 (元)	3000	2900	2800	根据上表三代胰岛素年成本均值
二代胰岛素年支出 (元)	1600	1550	1500	根据上表二代胰岛素年成本均值
三代胰岛素市场规模 (亿元)	126.50	246.49	413.07	
二代胰岛素市场规模 (亿元)	82.46	97.38	94.84	
胰岛素市场规模 (亿元)	208.96	343.87	507.91	



胰岛素市场份额

- **全球三大胰岛素巨头占据国内市场的80%以上。**诺和诺德、赛诺菲与礼来是全球胰岛素霸主，在美国等市场三家企业确立了寡头垄断格局。根据PDB数据，国内胰岛素样本医院市场中，2018年三大巨头市场份额合计达到86%。
- **国产企业市场份额逐年提升。**通化东宝、甘李药业、江苏万邦、珠海联邦等国产企业近年来份额持续提升。样本医院市场中甘李药业的份额在国产企业中最高，达到13%，但考虑到通化东宝主力产品为二代胰岛素可能在基层渠道销售较多，未纳入样本医院统计，对其市场份额可能存在低估。

样本医院胰岛素市场份额



● 胰岛素历史悠久，新产品层出不穷

胰岛素按研发历程可分为三代

■ 从研发历程来看，胰岛素主要分为三代：

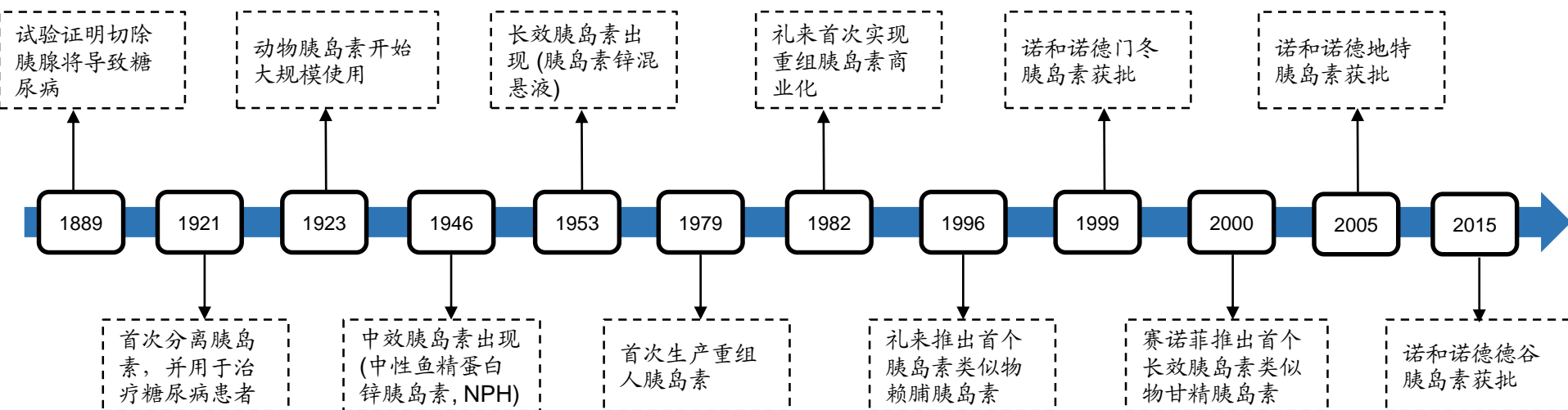
- **动物源胰岛素（第一代）**：从动物胰脏（猪、牛等）中提取，早在1923年即实现了商品化生产，早期胰岛素市场的主要产品；
 - ✓ 优点：使糖尿病患者有药可以救治；
 - ✓ 缺点：副作用较大，存在异源性过敏反应。
- **重组人胰岛素（第二代）**：使用基因工程技术合成的人胰岛素，将人胰岛素基因在大肠杆菌或酵母粉等工具中表达，于1982年实现了商品化生产，并由于具有较高的安全性与有效性，迅速成为了糖尿病的一线用药；
 - ✓ 优点：分子结构与人胰岛素相同，不会引起过敏反应，安全性与有效性较高；
 - ✓ 缺点：无法完全模拟人体胰岛素市场曲线，难以精准调整血糖，有低血糖风险。
- **重组胰岛素类似物（第三代）**：使用基因工程技术对人胰岛素结构进行分子级别的改造（如氨基酸替换、分子局部修饰等），使重组胰岛素类似物能更好地模拟人体分泌胰岛素的模式；
 - ✓ 优点：更符合人体生理性胰岛素分泌曲线，相比二代胰岛素具有更高的安全性与有效性，降低了低血糖风险；
 - ✓ 缺点：合成工艺相对复杂，价格较高。

- ## ■ 根据作用特点的差异，胰岛素还可以分为超短效胰岛素类似物、常规（短效）胰岛素、中效胰岛素（NPH）、长效胰岛素、长效胰岛素类似物、预混胰岛素和预混胰岛素类似物。胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的效能相似，但在减少低血糖发生风险方面胰岛素类似物优于人胰岛素。

胰岛素研发历史

- **胰岛功能的发现：**人类对胰岛素的认识可以追溯到19世纪末，Minkowski & Mering用试验证明了切除胰腺将会导致糖尿病发生
- **胰岛素的使用：**1921年,Banting等人成功分离出胰岛素，并于次年将其用于治疗患者。此后动物胰岛素开始大规模用于治疗糖尿病
- **中效与长效胰岛素出现：**1946年中性鱼精蛋白锌胰岛素被发现，中效胰岛素开始得到使用，1953年长效胰岛素（胰岛素锌混悬液）出现
- **二代胰岛素出现：**基因工程重组人胰岛素于1979年开始出现，1982年礼来首次将其商业化生产，二代胰岛素开始得到大规模使用
- **三代胰岛素出现：**1996年首个胰岛素类似物上市，此后赛诺菲在2000年推出首个长效胰岛素类似物甘精胰岛素，进入21世纪，多个三代胰岛素新品种陆续获批

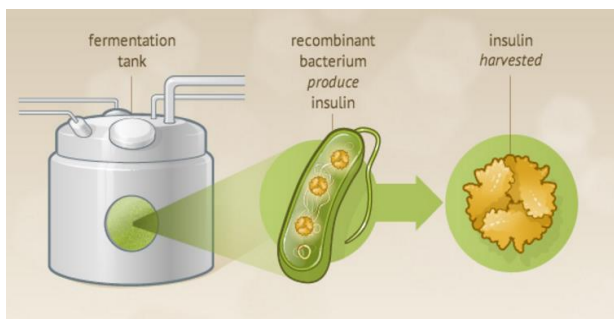
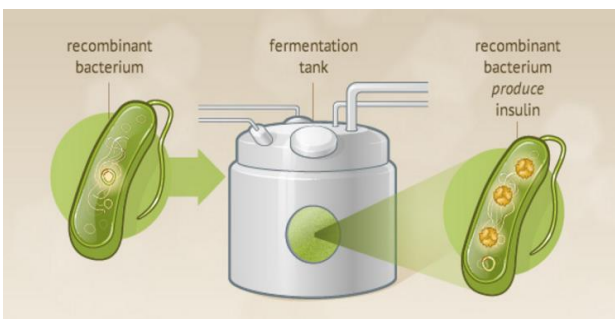
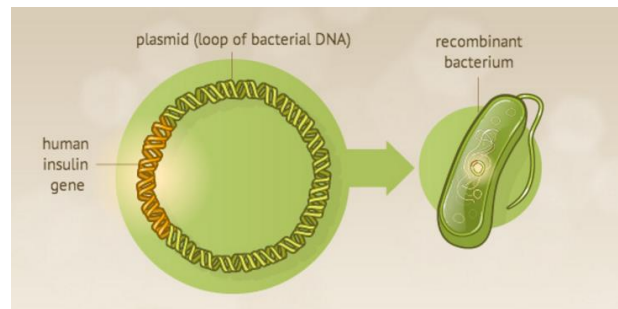
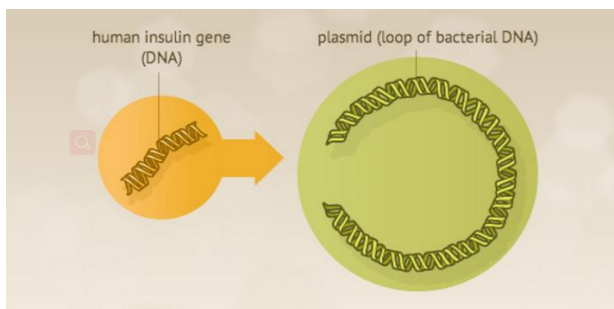
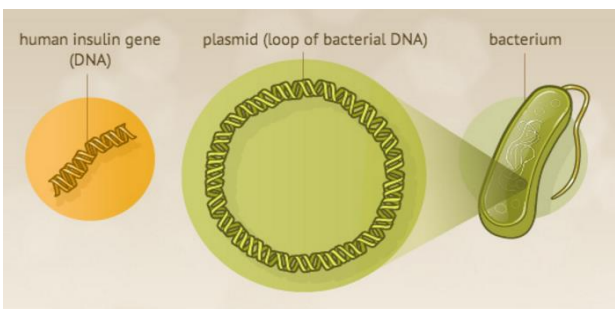
胰岛素研发历史



资料来源：国信证券经济研究所整理

胰岛素生产基本原理

重组人胰岛素生产基本原理



■ 重组人胰岛素生产的简化流程:

- 将合成人胰岛素的基因片段插入质粒后转化至大肠杆菌菌株中，通过高密度发酵后产生胰岛素，进行分离、纯化、干燥、包装

■ 但在实际生产过程中，由于胰岛素属于大分子生物制剂，结构较为复杂，具有一定的技术壁垒。

技术难点

结构复杂

工艺复杂

规模化生产难度大

难点原因

A、B两条链构成（分别含21、30个氨基酸残基），含有3个二硫键

需经过“表达-酶切-复性-纯化”等步骤

表达效率、二硫键配对正确率、产物纯度等关键环节往往需要反复改进以建立成熟的生产体系

工艺复杂（如礼来的胰岛素生产工艺有34个步骤，甘李有17个步骤）使得规模化生产难度较高

胰岛素生产工艺及技术壁垒

■ 胰岛素生产工艺较为复杂，对设备要求较高。以甘李药业的甘精胰岛素注射剂生产过程为例，主要包括原料药生产与制剂生产两大环节。原料车间根据生产工序又可分为：发酵车间和纯化车间，其中发酵车间包括2个工序，纯化车间包括5个纯化工序和1个干燥工序。

■ 整个生产过程可分为3个主要部分：

甘精胰岛素原料药生产的8个工序

● **包涵体生产：**将含有重组甘精胰岛素基因的菌体通过高密度发酵培养，使目的蛋白在菌体内得到高效表达后，对发酵液进行离心，收集发酵液中的菌体、并对菌体进行破碎，对破碎液中的重组甘精胰岛素包涵体进行收集。

● **胰岛素纯化：**重组甘精胰岛素包涵体经过纯化工序1至纯化工序5的多步纯化操作后，以结晶沉淀的形式进行干燥，干燥后获得重组甘精胰岛素干粉。

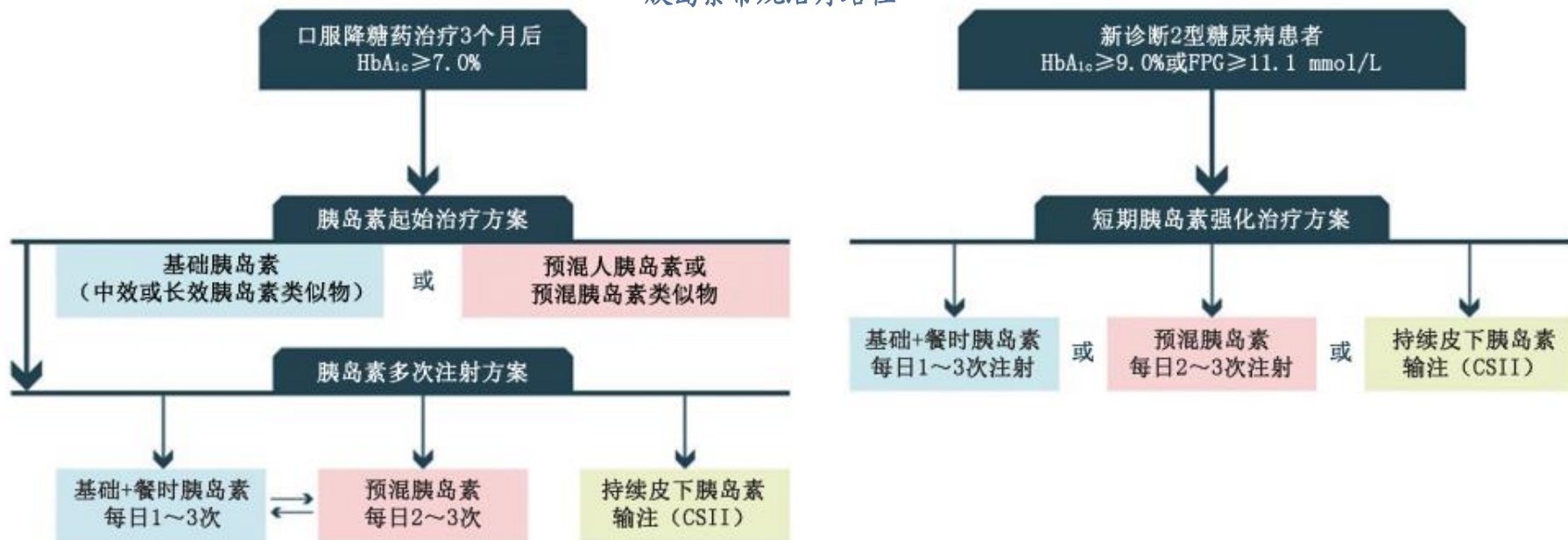
● **制剂生产：**将重组甘精胰岛素干粉加入辅料配制成注射液，经过滤除菌转移至中转罐中，之后于灌装车间分装成3ml/支或10ml/瓶的注射液，注射液经灯检合格后送至包装车间进行包装、入库。

生产工序	具体操作
发酵工序 1	将含有重组胰岛素基因的质粒转化至大肠杆菌菌株中，通过筛选获得符合要求的工作菌种，并将其分批接种到各级发酵罐中进行连续培养，通过高密度发酵获得含有胰岛素的包涵体。
发酵工序 2	发酵结束后，使用连续流离心机对发酵液进行离心，收集菌体细胞。菌体细胞经均质机高压破碎后，通过离心收集含有胰岛素蛋白的包涵体。
纯化工序 1	对胰岛素包涵体蛋白进行一系列变性、复性处理，使胰岛素包涵体蛋白形成正确的二硫键，达到天然胰岛素的结构状态。
纯化工序 2	使用胰蛋白酶在适宜的条件下切开胰岛素原 A 链与 B 链，以及与 B 链 N 端连接的保护肽，使胰岛素原成为具备生物活性的胰岛素。
纯化工序 3~5	通过一系列纯化步骤对胰岛素及杂质进行分离，以获得的符合公司各项质量控制标准的胰岛素产品。
干燥工序	纯化合格的胰岛素，需进行结晶干燥形成干粉，在低温条件下保存。

胰岛素治疗路径

- 1型糖尿病患者 在发病时就需要胰岛素治疗，且需终身胰岛素替代治疗
- 新发病的2型糖尿病患者 如有明显的高血糖症状、发生酮症或酮症酸中毒，可首选胰岛素短期强化治疗。待血糖得到良好控制和症状得到显著缓解后再根据病情确定后续的治疗方案。
- 2型糖尿病患者在生活方式和口服降糖药治疗的基础上血糖仍未达标，应开始胰岛素的起始治疗
 - ✓ 当仅使用基础胰岛素治疗时，保留原有口服降糖药物，不必停用胰岛素促泌剂
 - ✓ 预混胰岛素可根据血糖情况，每日注射1次（晚餐前）或2次（早晚餐1:1）
- 起始治疗血糖控制未达标时采取多次注射方案，研究证明在2型糖尿病患者采用餐时+基础胰岛素（4次/d）与每日3次预混胰岛素类似物进行治疗时，降低HbA1c的效能、低血糖发生率、胰岛素总剂量和对体重的影响在两组间无明显差别。

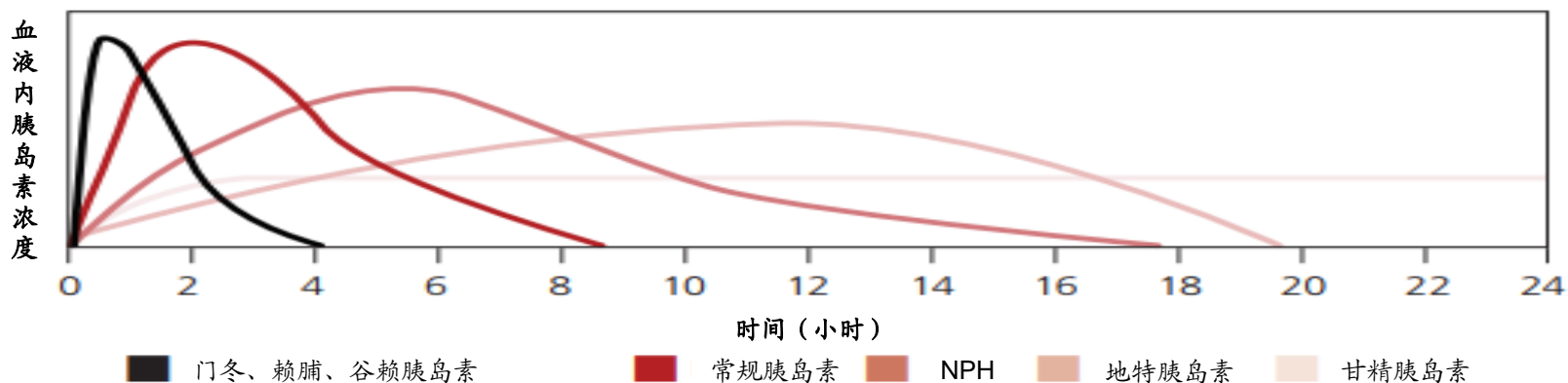
胰岛素常规治疗路径



不同胰岛素作用特点差异

常用胰岛素及其作用特点

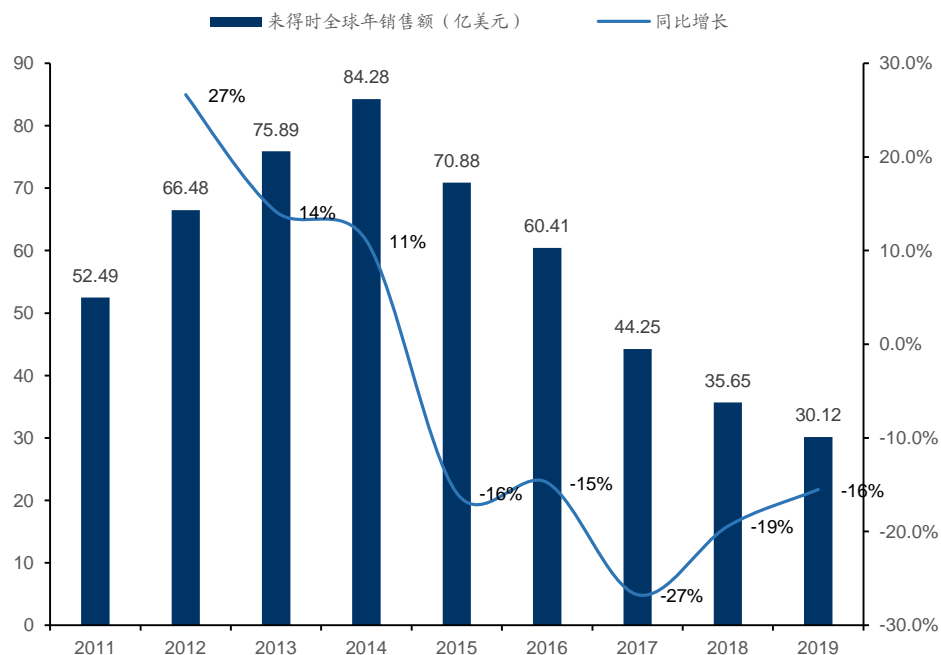
		起效时间	峰值时间	作用持续时间	
常规胰岛素	短效胰岛素 (RI)	15~60	2~4	5~8	
速效胰岛素类似物	门冬胰岛素	10~15	1~2	4~6	
	赖脯胰岛素	10~15	1~1.5	4~5	
	谷赖胰岛素	10~15	1~2	4~6	
中效胰岛素	NPH	2.5~3	5~7	13~16	
长效胰岛素	PZI	3~4	8~10	长达20	
长效胰岛素类似物	甘精胰岛素	2~3	无峰	长达30	
	地特胰岛素	3~4	3~14	长达24	
	德谷胰岛素	1	无峰	长达42	
	预混胰岛素	HI 30R	0.5	2~12	14~24
	50R	0.5	2~3	10~24	
	门冬胰岛素30	0.17~0.33	1~4	14~24	
	赖脯胰岛素25	0.25	0.5~1.17	16~24	
	赖脯胰岛素50, 门冬胰岛素50	0.25	0.5~1.17	16~24	



甘精胰岛素：首款长效胰岛素类似物

■ 甘精胰岛素为首款长效胰岛素类似物。甘精胰岛素的原研厂商为赛诺菲，商品名来得时，于2000年获批，是首款获批的长效胰岛素类似物，凭借强大的临床优势快速放量，也助力赛诺菲成为糖尿病药物三巨头之一。甘精胰岛素多年来位居全球糖尿病药物销售榜首，2014年其达到销售峰值达到84.3亿美元，随着化合物专利过期，近年来销售额有所下滑，2018年实现销售额42.1亿美元，被利拉鲁肽超越，位居糖尿病药物销售额第二。

来得时全球年销售额



资料来源：公司年报、国信证券经济研究所整理

全球糖尿病药物销售排行榜

排名	药品	公司	靶点	18销售额 (亿美元)	17销售额 (亿美元)	增长率
1	利拉鲁肽	诺和诺德	GLP-1RA	44.68	39.09	14.3%
2	甘精胰岛素	赛诺菲	长效胰岛素	42.1	52.23	-19.4%
3	西格列汀	默沙东	DPP-4 抑制剂	36.86	37.37	-1.4%
4	度拉糖肽	礼来	GLP-1RA	31.99	20.3	57.6%
5	重组赖脯胰岛素	礼来	速效胰岛素	29.97	28.65	4.6%
6	门冬胰岛素	诺和诺德	速效胰岛素	29.7	30.6	-2.9%
7	西格列汀二甲双胍	默沙东	DPP-4、PARKAB1	22.28	21.58	3.2%
8	地特胰岛素	诺和诺德	长效胰岛素	17.7	21.57	-17.9%
9	门冬胰岛素/精蛋白门冬胰岛素	诺和诺德	预混胰岛素	15	15.67	-4.3%
10	人胰岛素	诺和诺德	人胰岛素	14.7	15.39	-4.5%

资料来源：公司年报、国信证券经济研究所整理

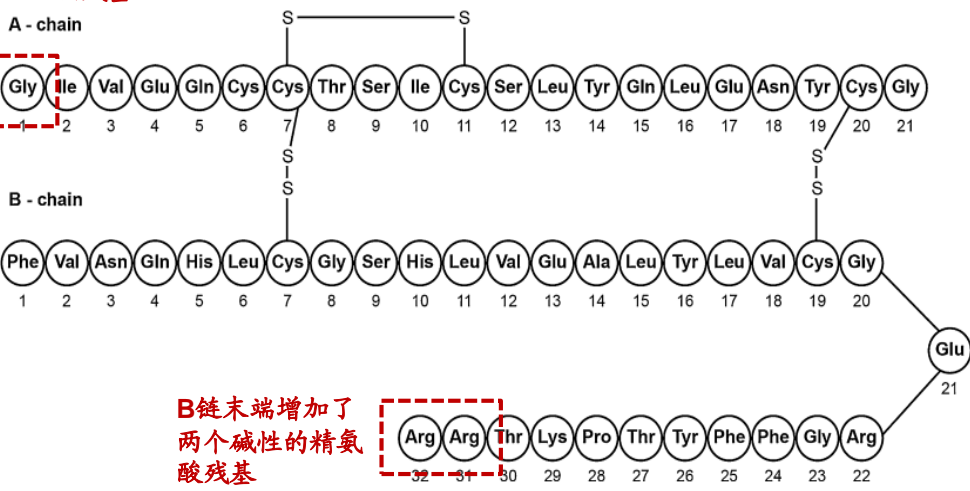
甘精胰岛素：平稳缓慢发挥作用

- **基因工程方法改变晶体结构。**甘精胰岛素的结构相比人胰岛素在双链上分别取代了一个甘氨酸，增加了两个精氨酸，因此而得名“甘精胰岛素”。B链的末端增加两个碱性的精氨酸残基可以将胰岛素的等电点从酸性变成中性，A链末端的天冬酰胺残基使用甘氨酸替代后，可以使晶体的含水量降低。
- **结构修饰影响代谢过程，作用时间超过24小时。**甘精胰岛素注射液注入皮下后，由于等电位点变化，会在中性的皮下组织聚集成稳定的微晶体沉淀，微晶体逐步分解为游离的六聚体、二聚体、单体，最后以单体分子的形式进入血液循环，在肝脏中被代谢酶转换成一种高度活性的代谢产物，从而发挥起到降糖作用。这一代谢过程能够在体内形成动态平衡，从而平稳缓慢进行，从而使得甘精胰岛素发挥降糖作用的有效时间超过24小时。
- **长效胰岛素能够模拟基础胰岛素分泌，与口服降糖药或速效胰岛素配合。**正常人胰岛素的生理性分泌可分为基础胰岛素分泌和进餐后的胰岛素分泌，甘精胰岛素能够模拟基础胰岛素分泌，使空腹时胰岛素水平保持稳定。

A链末端使用甘氨酸替代天冬酰胺残基

甘精胰岛素分子结构变化

理想状况下的胰岛素分泌曲线



B链末端增加了两个碱性的精氨酸残基

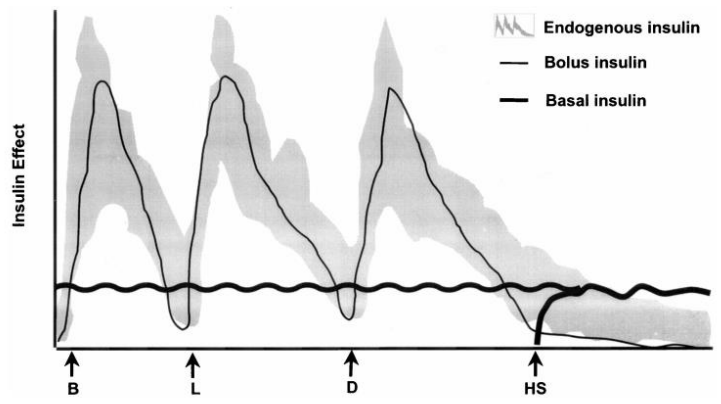


Figure 1. Idealized pattern of insulin secretion for a healthy individual who has consumed 3 standard meals: breakfast (B), lunch (L), and dinner (D). HS, bedtime.⁶

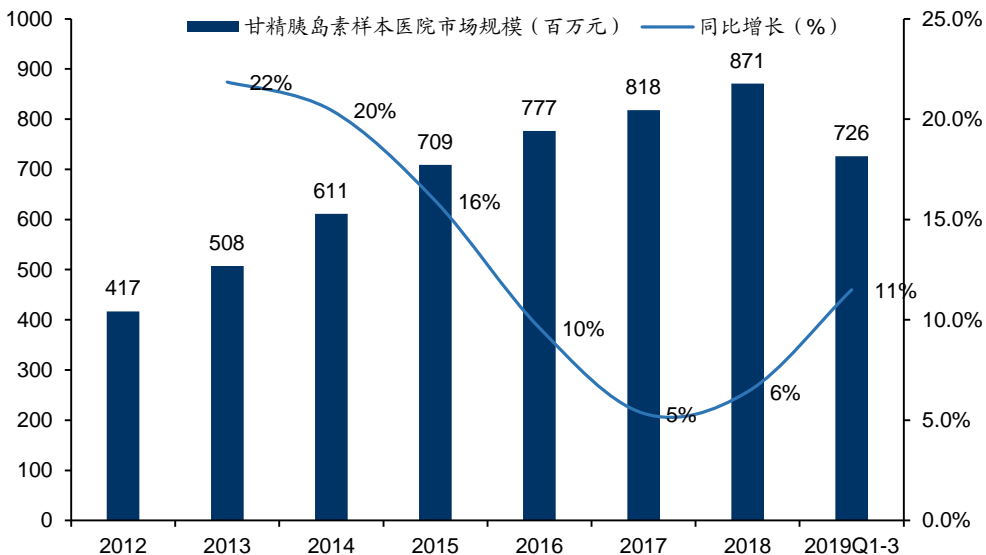
资料来源：国家知识产权局、国信证券经济研究所整理

资料来源：The Journal of the American Board of Family Practice、国信证券经济研究所引用

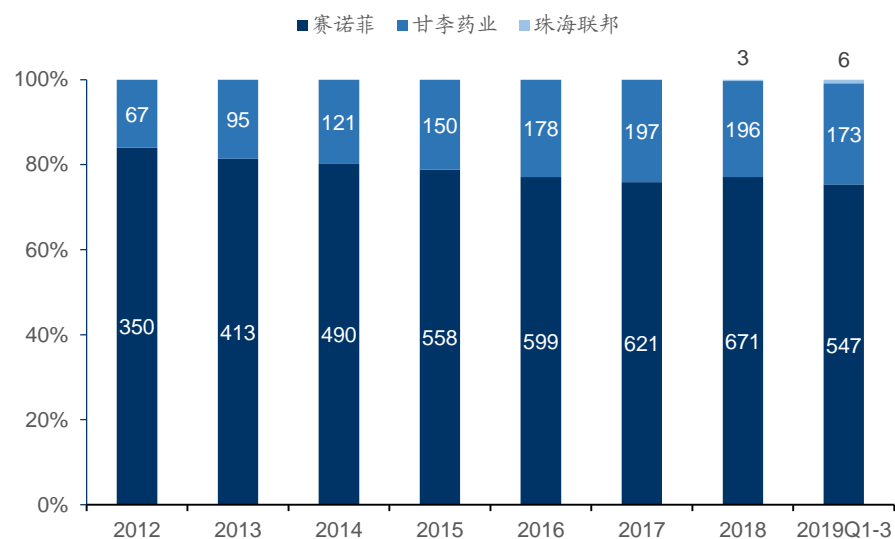
甘精胰岛素：国内市场规模及格局

- 国内甘精胰岛素增速趋稳，对二代胰岛素仍有替代空间。2018年样本医院甘精胰岛素市场规模8.71亿元，预计全国市场规模在35-45亿元，近年来由于降价等因素，增速呈下滑趋势，但目前已逐步趋稳，2019年前三季度样本医院销售同比增长11%，随着联邦制药与通化东宝的产品逐步放量，未来市场仍将保持稳定增长。预计2023年有望接近100亿。
- 国内甘精胰岛素竞争格局较好，国产品种陆续崛起，未来占比将持续提升。目前国内获批生产甘精胰岛素的只有原研厂商赛诺菲、甘李药业、联邦制药与通化东宝（2019年12月获批）。2018年样本医院市场份额中赛诺菲占比77%，甘李药业占比23%，联邦制药占比不足1%，但原研份额近年来下降趋势明显，未来随着国产品种陆续崛起，乐普医疗（旗下博螯生物）、东阳光药等也已经报产，国产市场份额有望持续提升。

样本医院甘精胰岛素市场规模及增速（百万元、%）



样本医院甘精胰岛素市场份额（百万元、%）

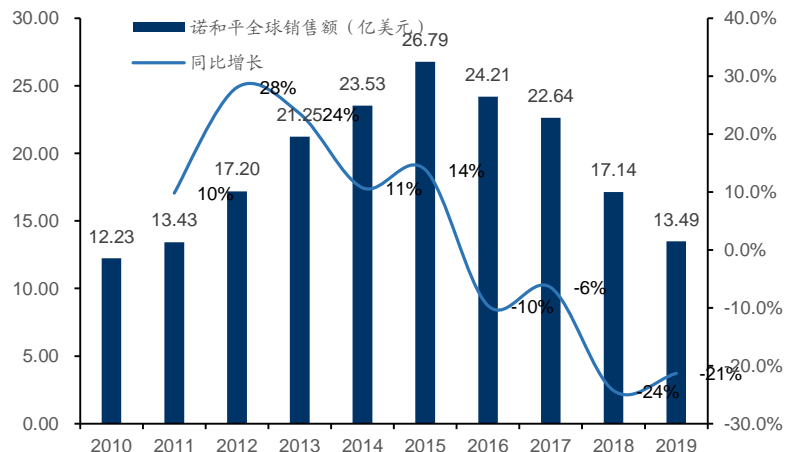


长效胰岛素类似物：诺和诺德加速追赶

■ **地特胰岛素**是一种由诺和诺德研发的长效胰岛素类似物。2004年在欧洲上市，商品名诺和平，成为甘精胰岛素的重要竞争对手。地特胰岛素是将人胰岛素B链30位的苏氨酸去除，同时将14碳脂肪酸连接到B链29位的赖氨酸上，这两处结构变化使其更容易形成六聚体。此外肉豆蔻酸连接到B链29位的赖氨酸上增加了与白蛋白结合能力，使其进入体内后具有缓慢释放的效果，同时保持较好的降糖作用。皮下注射后1.5小时起效，有效作用时间长达24小时左右，血浆浓度平稳，无峰值，峰谷波动小，能够降低低血糖尤其是夜间低血糖的风险。

■ **德谷胰岛素**是一种诺和诺德研发的新一代超长效胰岛素类似物。2012年9月在全球首次获批，商品名为诺和达，具有超过42小时的作用时间，降糖作用平稳。与甘精胰岛素相比，具有较低的日内和日间血糖变异性，以及较低的整体、夜间及严重低血糖发生率。德谷胰岛素每日一次注射，如果遇到不可能在给药的情况，确保相邻两次注射之间至少间隔8小时的每天相同时间前提下，可灵活变动胰岛素给药时间。诺和达于2017年9月在中国市场上市。

地特胰岛素（诺和平）全球销售额（亿美元）



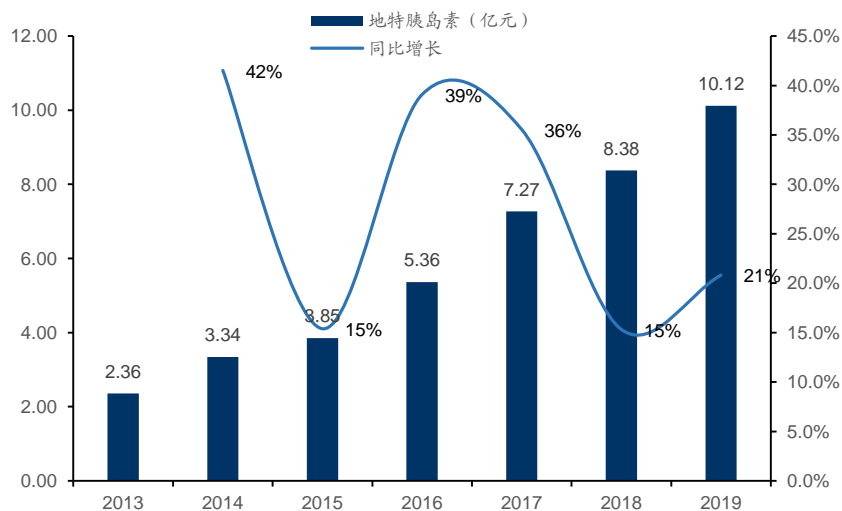
诺和诺德德谷胰岛素销售规模（亿美元）



长效胰岛素类似物：国内市场销售规模

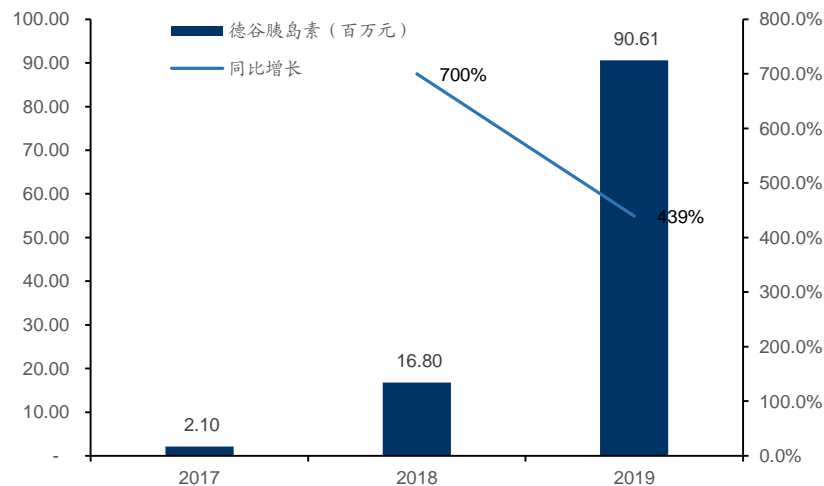
- 地特胰岛素近年来在中国市场销售规模保持较高增长。根据诺和诺德年报数据，2018年地特胰岛素中国市场销售规模8.38亿元，同比增长15%。2018年样本医院销售规模2.02亿元，同比增长14%。
- 德谷胰岛素2017年9月在中国上市以来逐季环比保持较高增长。根据诺和诺德年报数据，2017~2019年德谷胰岛素在中国市场销售规模分别为210、1680、9061万元，保持高速增长。
- 多家国内企业在研地特胰岛素及德谷胰岛素，多处于临床阶段，尚未有企业报产。其中进度较快的企业包括，联邦制药与通化东宝的地特胰岛素分别于2016与2017年获批临床，海正药业的德谷胰岛素也在2017年获批开展临床。

地特胰岛素中国市场销售额及增速（亿元、%）



资料来源：诺和诺德年报、国信证券经济研究所整理

德谷胰岛素中国市场销售额及增速（百万元）

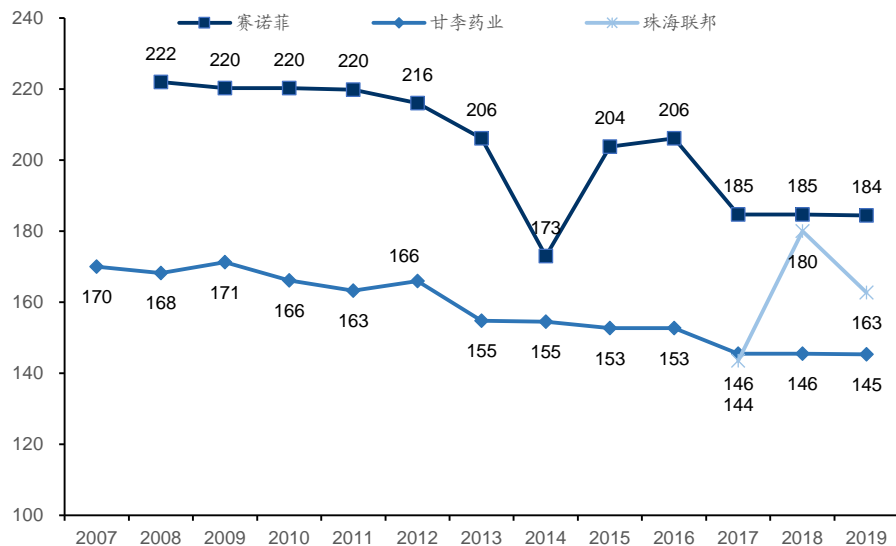


资料来源：诺和诺德年报、国信证券经济研究所整理

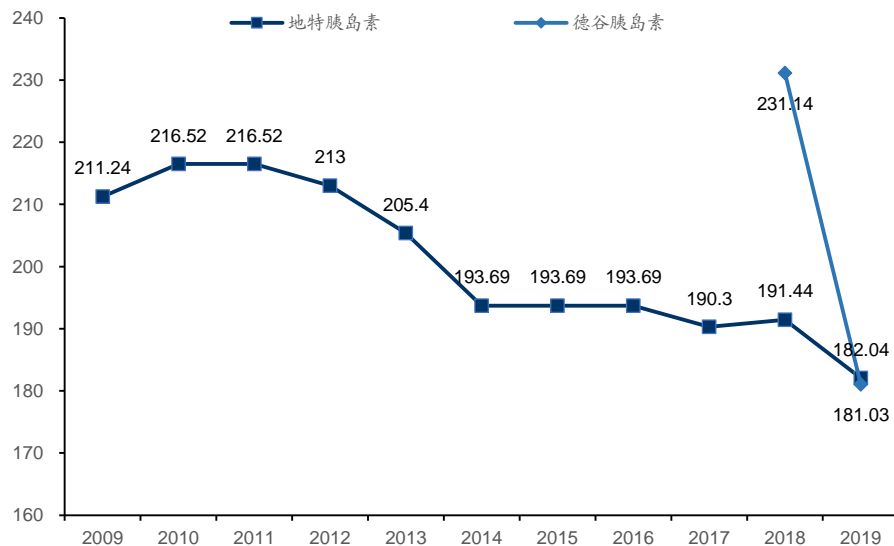
长效胰岛素类似物中标价变化

- 长效胰岛素类似物国内中标价格总体呈下降趋势。过去十年甘精胰岛素与地特胰岛素价格总体均呈现下降趋势，来得时与诺和平在2019年的中标价中位数相比于2009年分别降低了17.12%和14.30%，二者的价格趋势与绝对价格水平均基本保持一致。
- 国产甘精胰岛素中标价中位数约为进口品种的八成，具有价格优势。甘李药业与赛诺菲的甘精胰岛素中标价近年来均呈下降趋势，但总体上国产品种价格约为进口的80%左右。随着通化东宝的甘精胰岛素获批，未来这一市场可能面临更大的价格压力。

甘精胰岛素中标价（中位数）变化



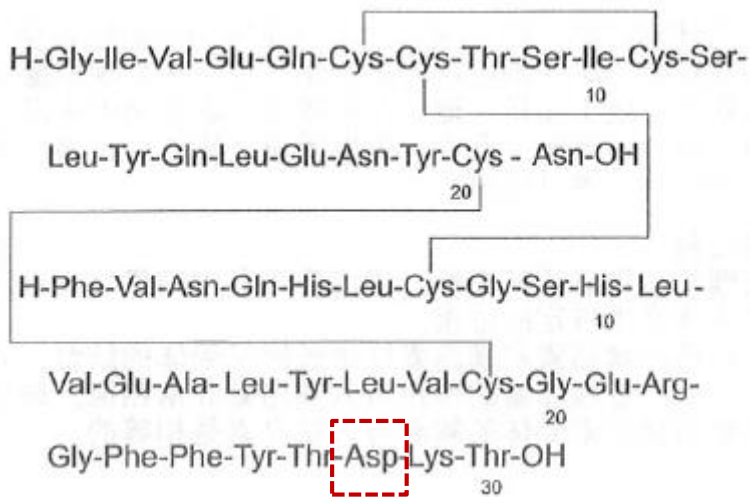
地特胰岛素及德谷胰岛素中标价（中位数）变化



门冬胰岛素：速效胰岛素类似物

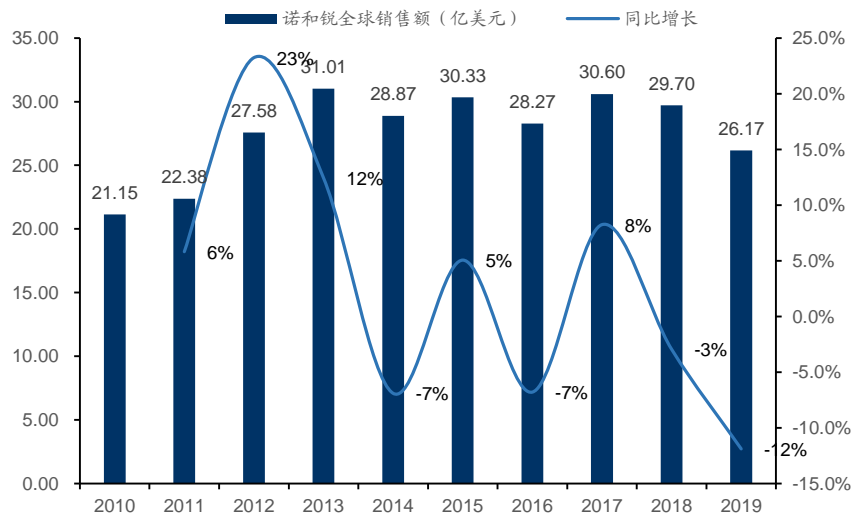
- 门冬胰岛素是一种诺和诺德研发的速效胰岛素类似物。1999年在欧洲上市，商品名为诺和锐。门冬胰岛素将人胰岛素B链第28位的脯氨酸由天门冬氨酸替代，使其形成六聚体的倾向低于人胰岛素，皮下吸收速度更快。近年来由于其专利过期，诺和诺德转向德谷门冬双胰岛素等新一代产品，诺和锐的全球销售额在30亿美元左右波动。
- 速效胰岛素类似物起效较快，能够更好模拟餐时胰岛素的生理性分泌。二代重组人胰岛素皮下注射后吸收与达峰速度较缓慢，与生理性餐时胰岛素的分泌存在差异，易导致餐后高血糖及药物吸收后的低血糖。从使用方式上来看，二代预混胰岛素（低精蛋白重组人胰岛素预混30R等）需在餐前30分钟注射，而预混门冬胰岛素30可紧邻用餐注射。从用药效果来看，门冬胰岛素控制餐后血糖效果优于重组人胰岛素，能够明显缩小餐后血糖波动范围，降低最高血糖水平，缩短餐后达到最高血糖水平的时间，同时显著降低夜间低血糖发生率。

门冬胰岛素结构



资料来源：药品说明书、国信证券经济研究所整理

诺和锐全球年销售额（亿美元）



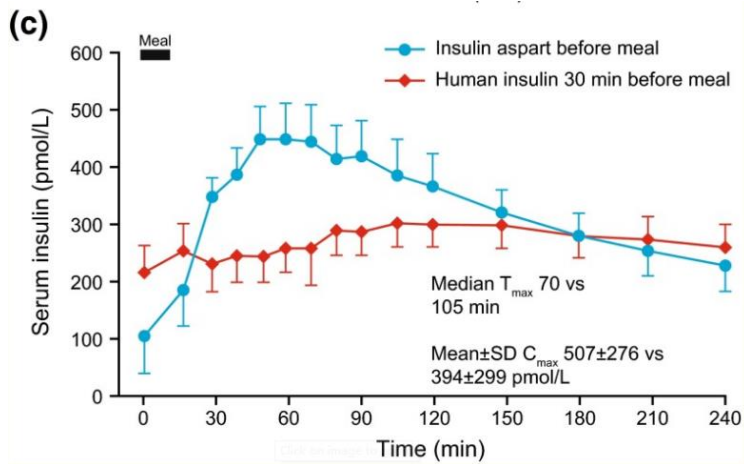
资料来源：公司年报、国信证券经济研究所整理

门冬胰岛素：起效迅速，降低低血糖风险

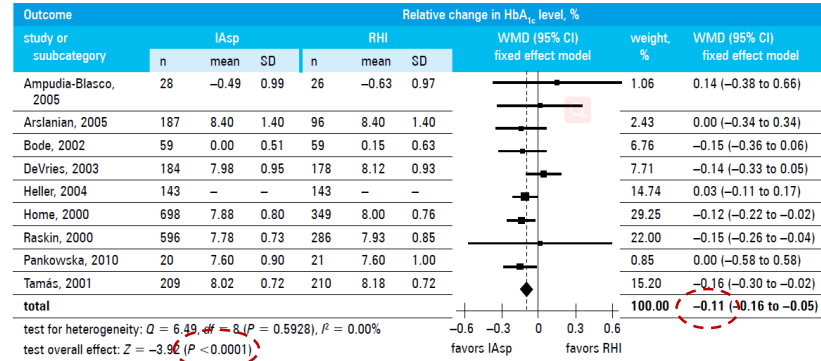
■ 门冬胰岛素起效迅速、血糖改善效果优于人胰岛素、低血糖风险低于人胰岛素。根据一项纳入了16项研究的meta分析 (Wojciechowski et al, 2015)

- ✓ 门冬胰岛素对1型糖尿病患者降低HbA1c的效果显著优于常规人胰岛素，并可显著改善餐后血糖水平
- ✓ 门冬胰岛素对1型糖尿病患者的夜间低血糖的风险显著低于接受常规人胰岛素治疗的1型糖尿病患者，严重低血糖的风险无显著差异。
- ✓ 门冬胰岛素对2型糖尿病患者HbA1c的降低效果显著，改善餐后血糖的效果也显著优于常规人胰岛素

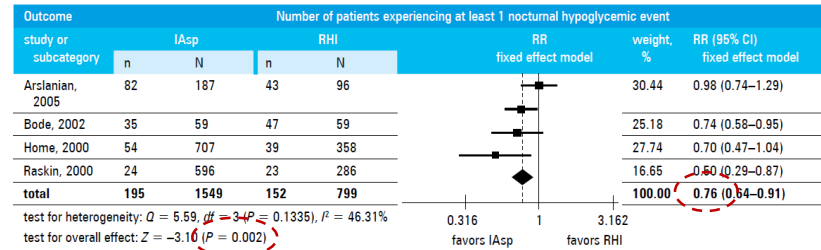
2型糖尿病患者餐前注射门冬胰岛素与餐前30min注射人胰岛素药代动力学曲线对比



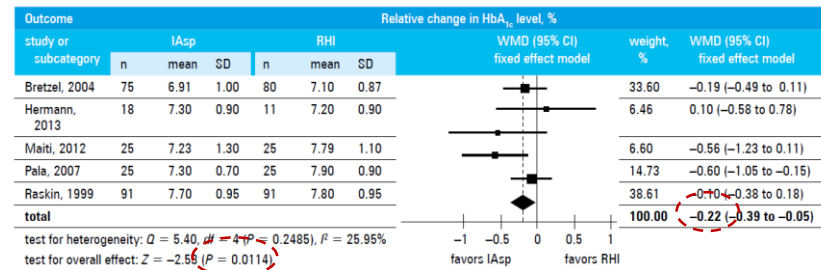
门冬胰岛素降低1型糖尿病患者HbA1c效果的meta分析



门冬胰岛素降低1型糖尿病患者低血糖风险的meta分析



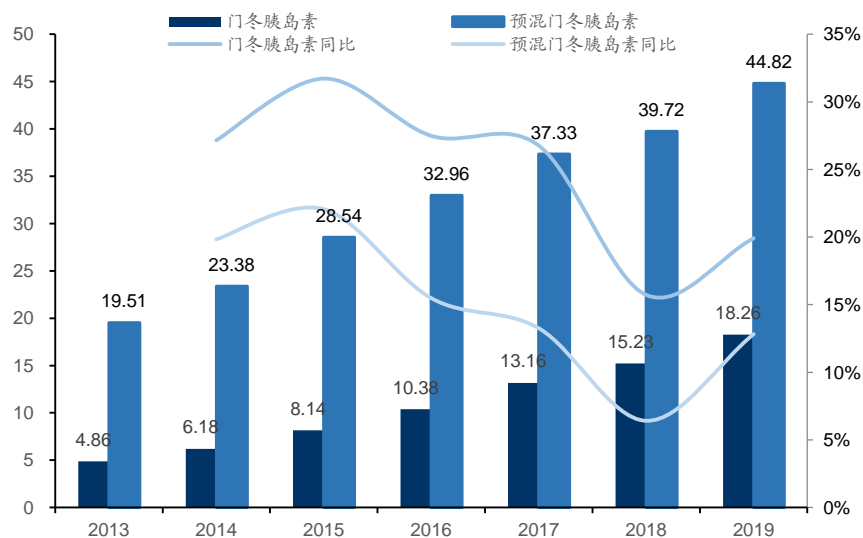
门冬胰岛素降低2型糖尿病患者HbA1c效果的meta分析



门冬胰岛素：国内市场销售规模

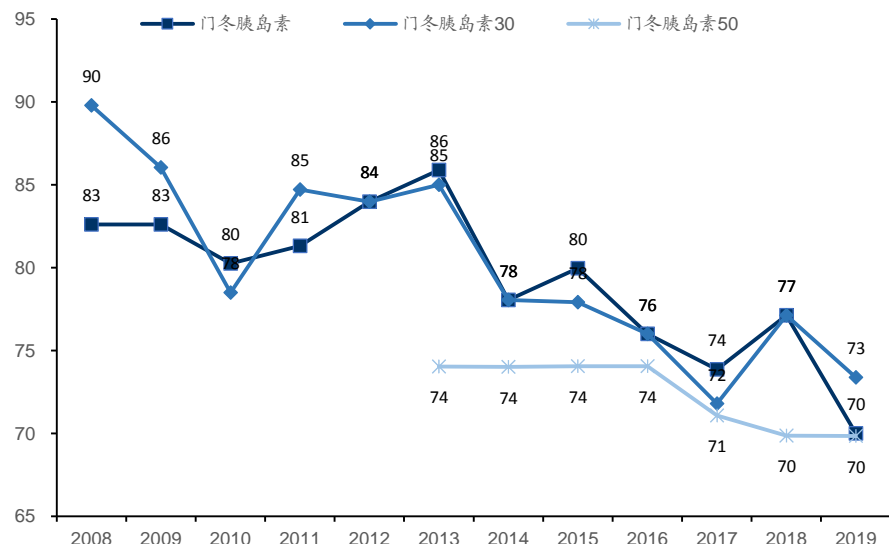
- 门冬胰岛素国内销售额近年来增速下降，19年出现增速反弹。根据诺和诺德年报数据，2019年门冬胰岛素（NovoRapid）与预混门冬胰岛素（NovoMix）在中国市场收入分别为18.26亿元与44.82亿元，同比分别增长20%和13%。
- 门冬胰岛素中标价近年来持续走低。2019年门冬胰岛素与门冬30中标价中位数较2009年分别降低15.66%和18.89%。
- 多家国产企业在研，有望陆续获批。甘李药业、通化东宝、海正药业、联邦制药4家企业已经报产，博螯生物、东阳光药等4家企业在临床阶段。

门冬胰岛素中国市场规模及增速（亿元）



资料来源：诺和诺德年报、国信证券经济研究所整理

门冬胰岛素/30/50中标价（中位数）变化

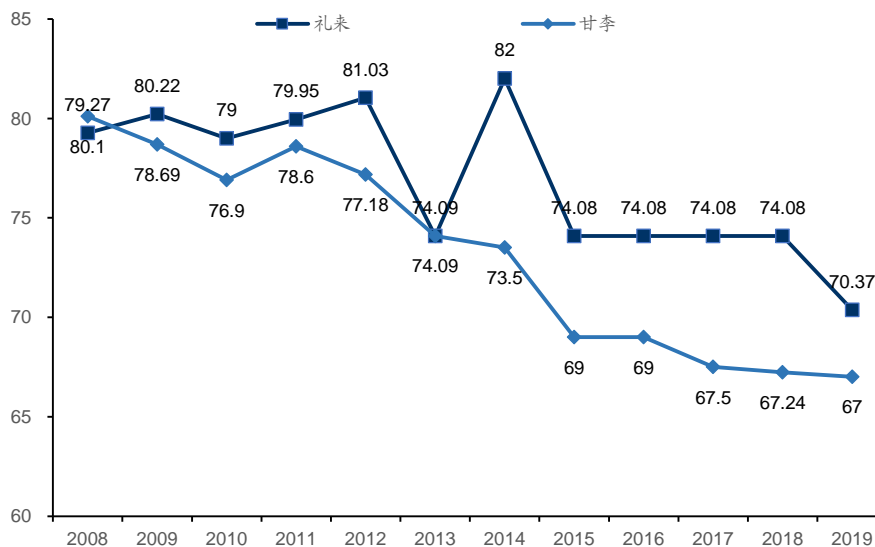


资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

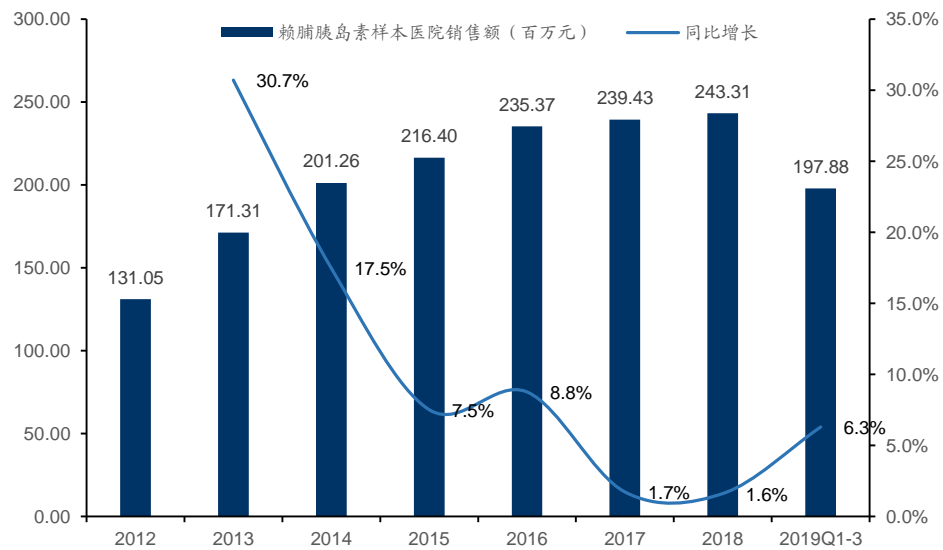
赖脯胰岛素：国内销售趋于稳定

- 赖脯胰岛素是由礼来公司研发的速效胰岛素类似物。1996年上市，商品名为优泌乐。赖脯胰岛素在结构上将人胰岛素B链上第28位脯氨酸与第29位赖氨酸互换，降糖作用强度与人胰岛素基本相同，起效时间与持续时间都更短，15~20分钟内起效，30~60分钟达峰值，降糖作用持续4~5小时。
- 国产与进口产品价格差距不大。甘李药业的重组赖脯胰岛素注射液于2007年获批在国内上市，其产品中标价与礼来的优泌乐差距较小，但二者中标价中位数均保持下降趋势，赖脯胰岛素与门冬胰岛素的价格也基本接近。
- 国内赖脯胰岛素销售规模基本稳定。2018年国内样本医院赖脯胰岛素销售规模2.43亿元，预计全市场销售规模接近12亿元，与门冬胰岛素有较大差距。预计未来赖脯胰岛素市场规模基本保持稳定或低个位数增长。

赖脯胰岛素中标价（中位数）变化



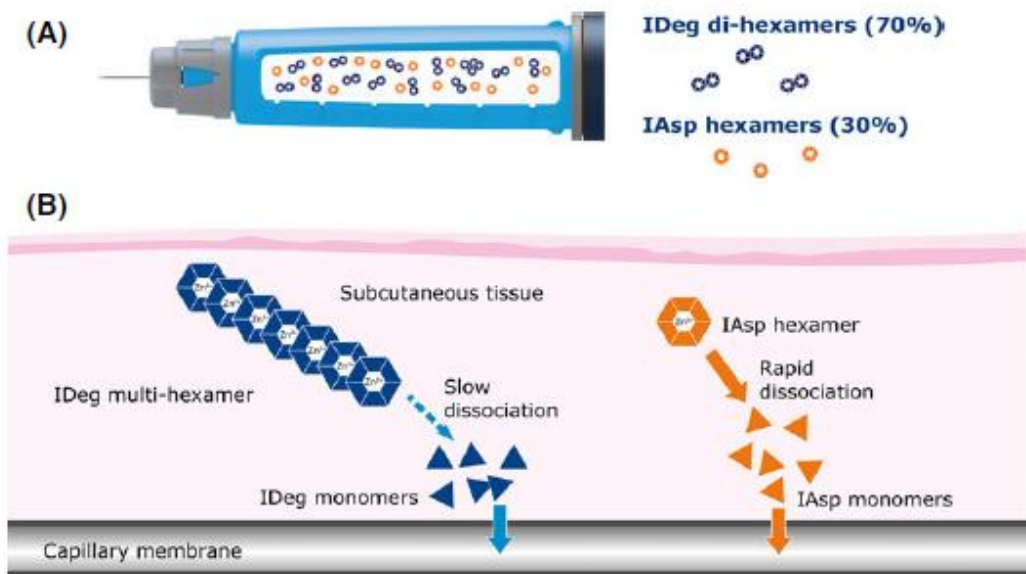
样本医院赖脯胰岛素销售额及增速



资料来源：国家知识产权局、国信证券经济研究所整理

诺和诺德德谷门冬双胰岛素上市

- 2019年5月24日，国家药品监督管理局（NMPA）批准了诺和诺德研发生产的德谷门冬双胰岛素注射液（诺和佳）在中国的上市申请，用于治疗成人2型糖尿病。12月7日，诺和诺德正式宣布诺和佳在中国市场上市。
- 德谷门冬双胰岛素注射液是国内首个获批的可溶性双胰岛素注射液，由70%德谷胰岛素和30%门冬胰岛素两种成分组成，可兼顾基础血糖与餐后血糖控制。
- 优点：门冬胰岛素能够在皮下迅速解离，发挥餐时胰岛素作用；德谷胰岛素在皮下形成多六聚体长链，缓慢解离，发挥平稳的基础胰岛素作用。德谷门冬双胰岛素一方面能够更好地模拟胰岛素分泌的自然生理过程，另一方面也能够通过减少注射次数提高患者的依从性。
- 给药时间：每日一次或每日两次随主餐注射，若每日两次注射，为避免门冬胰岛素剂量叠加，两餐之间至少间隔4小时
- 起效时间：门冬胰岛素药代动力学曲线在注射后14min出现，浓度峰值在72min后出现
- 作用时间：基础组分作用时间超过30小时



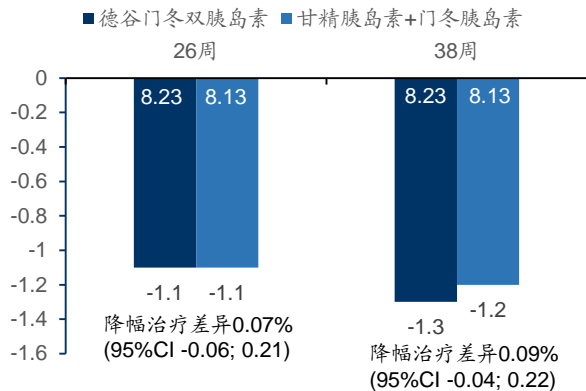
德谷门冬双胰岛素临床证据

德谷门冬双胰岛素VS甘精胰岛素+门冬胰岛素对照研究 (Step by Step研究)

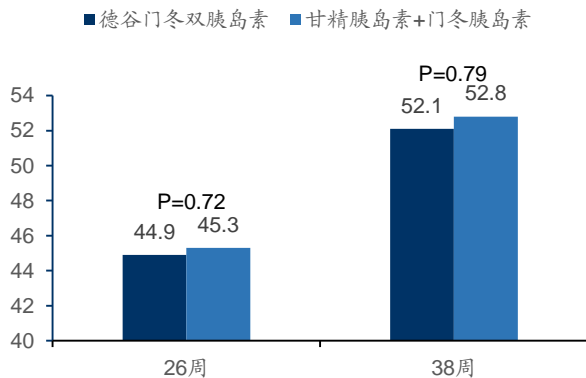
研究设计: 为期38周、随机、开放标签、治疗达标试验, 纳入7个国家532例患者 (入组前使用基础胰岛素 ≥ 90 天 \pm OAD至少90天, HbA1c 7.0~10.0%)。主要终点: 26周后HbA1c自基线的变化, 差异0.4%之间为非劣效

结果: 1) 治疗26周、38周时, 平均HbA1c降幅、餐后血糖增幅均相似; 2) 38周时平均每日注射次数: 德谷门冬双胰岛素组1.62, 甘精+门冬胰岛素组2.85; 3) 终点注射剂量: 83.4U vs 89.3U ($p=0.0317$); 4) 确证性低血糖风险相似; 5) 夜间确证性低血糖风险更低

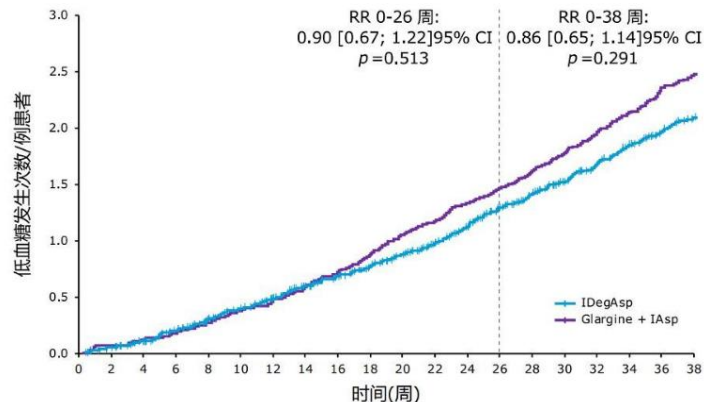
HbA1c(%)较基线的变化



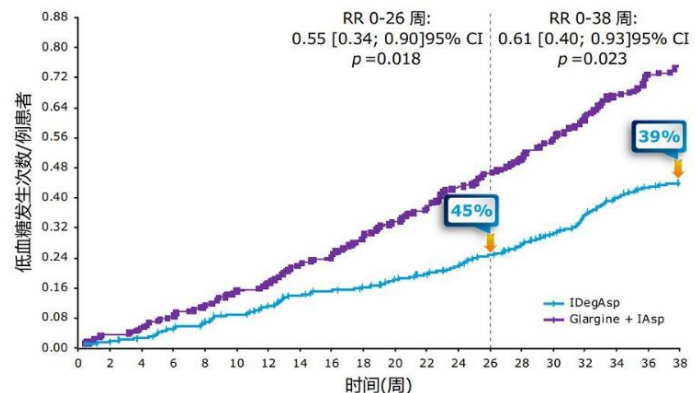
HbA1c<7%的患者比例(%)



严重或确证性低血糖事件



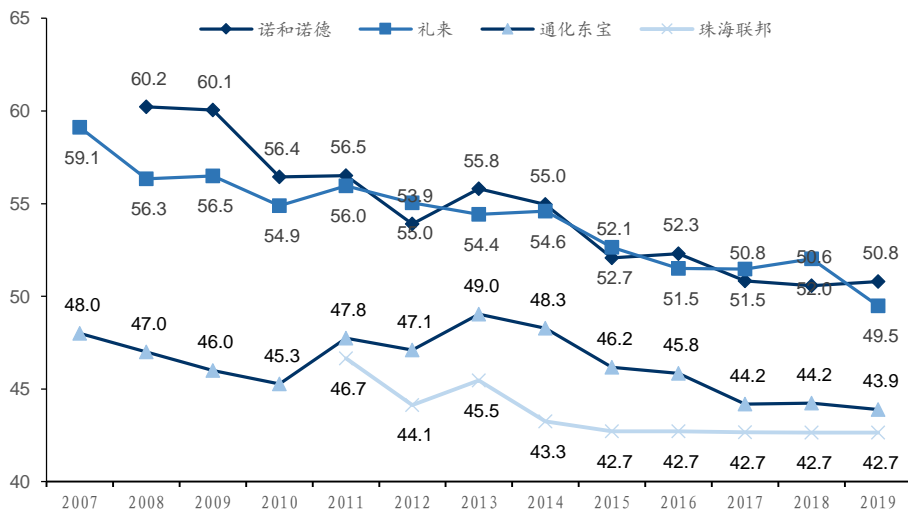
夜间确证性低血糖风险



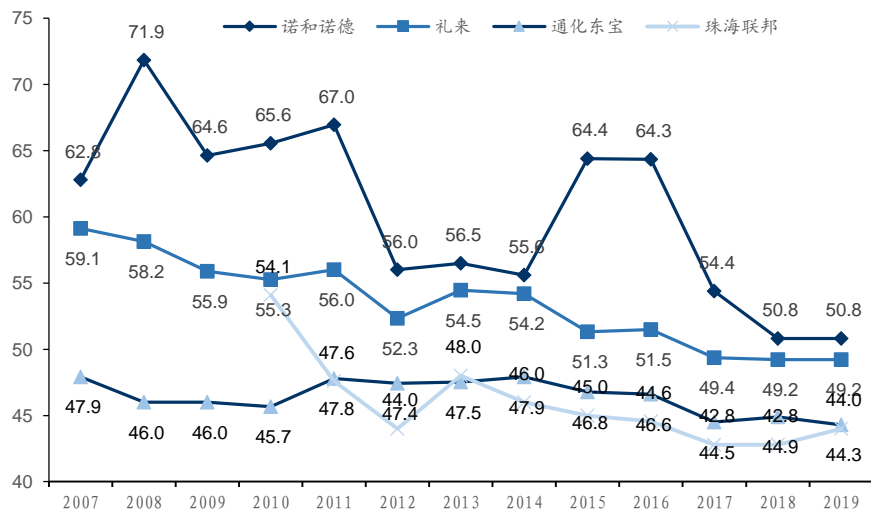
二代胰岛素：价格相对较低，基层渗透率高

- 二代胰岛素性价比较高，尽管性能上较三代胰岛素存在一定劣势，但仍能起到不错的降糖效果。相比于二代胰岛素，三代胰岛素具有起效快（速效）、作用曲线平稳（长效）、低血糖风险低、血糖控制效果较好等优势。但二代胰岛素在性价比上具有较大优势，其在分子结构上与人体分泌胰岛素完全相同，同样能够起到不错的降糖效果，对于价格敏感患者具有较大优势。
- 二代胰岛素医保覆盖较早，基层渗透率高。二代胰岛素纳入了2009年版基药目录，在2018年新版目录纳入三代胰岛素前，二代胰岛素在基层市场取得了较高的渗透率。近10年来价格稳中有降，降幅在8~10%左右。
- 近年来三代胰岛素渗透率不断提升，对二代胰岛素市场空间形成一定挤压。近年来在诺和诺德、礼来等跨国药企的学术推广下，三代胰岛素的渗透率持续提升；同时随着三代胰岛素纳入基药目录，其对二代胰岛素的替代呈现加速趋势。但考虑到医保资金压力，尤其是今年抗击疫情占用了较多医保资金，高性价比的二代胰岛素仍有较强竞争力。

重组人胰岛素中标价（中位数）



精蛋白重组人胰岛素中标价（中位数）



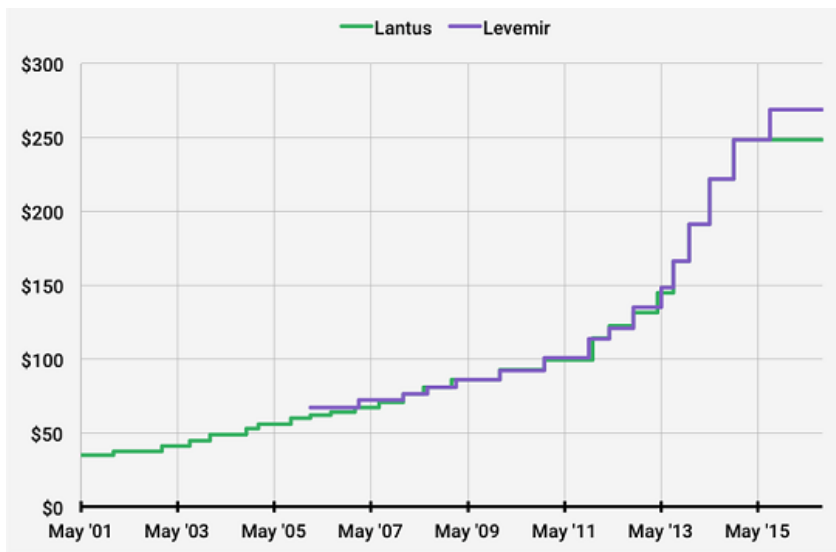
资料来源：药智网、国信证券经济研究所整理

- 他山之石：美国高价胰岛素成因及未来研发趋势

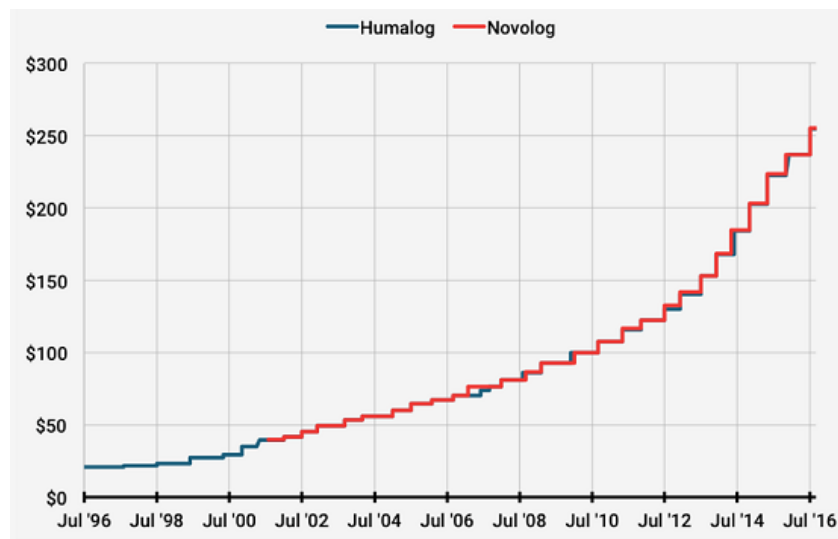
美国高价胰岛素成因

- 美国胰岛素价格居高不下，与中国市场形成强烈对比。根据Truven Health Analytics数据统计，三代胰岛素产品在美国上市以来，价格持续攀升。2016年来得时（甘精胰岛素）价格增至2001年的6倍以上，优泌乐（赖脯胰岛素）2016年价格是1996年的近10倍。
- 高价胰岛素为美国糖尿病患者带来巨大负担。根据Reuters数据，2012年1型糖尿病患者人均医疗支出约为2864美元，这一数字在2016年达到5705美元。
- 美国胰岛素价格持续走高主要原因在于市场几乎完全被诺和诺德、礼来、赛诺菲三大巨头垄断。相比之下，国内市场胰岛素除三大进口厂商外，通化东宝、甘李药业、联邦制药、江苏万邦等国产企业均占有一定的市场份额，且在二代与三代胰岛素均有国产企业参与竞争。

1996~2016美国长效胰岛素零售价格变化



1996~2016美国长效胰岛素零售价格变化



美国高价胰岛素成因

- 美国寡头格局的形成，深层原因可能包括：销售因素推动产品升级、新型胰岛素专利保护、生物类似物监管限制等因素。
- 受市场销售策略、学术推广等因素影响，三代胰岛素在美国使用比例较高，市场渗透率达到**82%**。跨国企业通过不断推出新产品，宣传新产品的性能优势，实现对旧产品的替代，在胰岛素总体的价格不断提升的同时，也压缩了二代胰岛素的市场份额。
- 三代胰岛素的专利保护带来主要竞争壁垒。有效的专利保护策略使得来得时、诺和锐、优泌乐等重磅品种在美国市场难遇竞争对手，具有强大的议价话语权。
- 各公司在专利过期前不断推出升级品种，以“延长”专利期。赛诺菲在Lantus专利过期前开始推广有效成分同为甘精胰岛素的Toujeo，诺和诺德在Levemir专利接近过期前开始推广新一代产品Tresiba。
- 生物仿制药监管政策导致美国胰岛素仿制药上市艰难。生物药结构复杂，仿制药与原研药在安全性与有效性上的一致性评价难度较大。因此“仿制”胰岛素不能按照生物类似物获批，只能以新药进行申请，这大大加大了其上市难度，例如来得时专利过期后，礼来推出甘精胰岛素Basaglar作为新药获批，而非生物类似物。
- FDA政策调整，提高低成本生物类似物及可互换蛋白质药物上市效率。2019年12月FDA发布新声明，对某些申请上市的胰岛素仿制药不需要进行比较性临床免疫原性研究，这一政策目标主要为了加快低价胰岛素上市，从而增加市场竞争度。

诺和诺德及礼来糖尿病药物专利期限

公司	商品名	化合物	美国	德国	中国	日本
诺和诺德	Levemir	地特胰岛素	2019	2019	已过期	2019
	Victoza	利拉鲁肽	2023	2023	已过期	2022
	Tresiba	德谷胰岛素	2029	2028	2024	2027
	Ryzodeg	德谷胰岛素/门冬胰岛素	2029	2028	2024	2024
	Xultophy	德谷胰岛素/利拉鲁肽	2029	2028	2024	2024
	Fiasp	超速效门冬胰岛素	2030	2030	2030	2030
	Ozempic	索马鲁肽	2031	2031	2026	2031
礼来	Jardiance	恩格列净	2025			
	Trajenta/Jentadueto	利格列汀二甲双胍	2023			
	Trulicity	度拉鲁肽	2024			

糖尿病药物研发方向：超长效与口服

■ 诺和诺德是全球胰岛素行业领导者，是最早进入中国市场的胰岛素跨国企业，也是全球糖尿病药物研发领头羊之一。

■ 从诺和诺德的产品线布局与研发管线来看，未来糖尿病药物的研发方向：**超长效注射剂、胰岛B细胞保护用药、口服剂型**

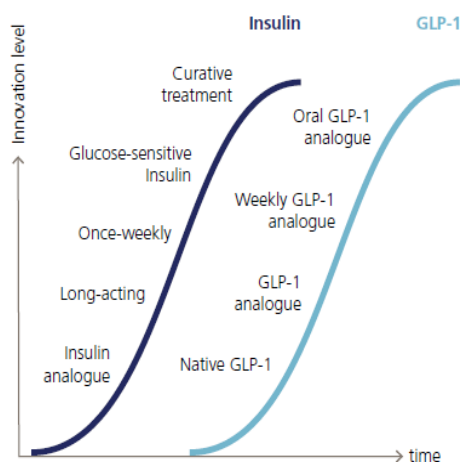
■ **GLP-1的研发方向：长效与口服。** GLP-1对胰岛B细胞具有一定保护作用，能够延缓糖尿病进程。目前诺和诺德也在研一种新型的具有胰岛B细胞保护作用的药物NN9828。

■ **胰岛素研发方向：超长效胰岛素、血糖敏感型胰岛素、治愈性疗法。** 超长效胰岛素能够提高胰岛素使用的便利性，提高患者依从度，诺和诺德在研的LAI287是一种**每周注射一次的基础胰岛素类似物**。

诺和诺德糖尿病药物产品线



胰岛素与GLP-1研发曲线



诺和诺德在研糖尿病治疗药物管线

项目	适应症	项目描述
临床I期	Icosema (LAI Sema) (NN1535)	2型糖尿病
	Insulin 965 (NN1965)	1/2型糖尿病
临床II期	Anti-IL-21 GLP-1 T1D (NN9828)	1型糖尿病
	LAI287 (NN1436)	1型/2型糖尿病
临床IV期	Rybelsus (NN9924)	2型糖尿病

赛诺菲宣布退出糖尿病药物研发

- 赛诺菲是全球三大胰岛素生产企业之一，其重磅产品甘精胰岛素（来得时）于2000年在FDA获批，来得时的销售峰值出现在2014年，达到84.3亿美元，赛诺菲凭借之一产品获取了全球40%的胰岛素市场。
- 赛诺菲的糖尿病治疗药物产品线覆盖了二代及三代胰岛素、GLP-1受体激动剂、格列美脲等产品：
 - ✓ Lantus（甘精胰岛素，100 U/ml）：全球首个长效胰岛素类似物
 - ✓ Toujeo（甘精胰岛素，300 U/mL）：Lantus的升级版，
 - ✓ Amaryl（格列美脲）：口服磺酰脲类降糖药
 - ✓ Apidra（谷赖胰岛素，100 U/ml）：速效胰岛素类似物
 - ✓ Insuman（重组人胰岛素，100 U/ml）：短效或中效重组人胰岛素
 - ✓ Lyxumia/Adlyxin（利司那肽）：GLP-1RA类药物
 - ✓ Soliqua 100/33（甘精胰岛素 100 U/ml/利司那肽 33 μg/ml）：复方糖尿病药物，适用于接受基础胰岛素（每日小于60单位）或利司那肽治疗仍无法充分控制其血糖水平的2型糖尿病成人患者
- 2019年12月10日，赛诺菲首席执行官Paul Hudson宣布公司将退出在糖尿病和心血管领域的药物研发。Hudson表示将对公司的研发方向进行重大调整，集中资源优先发展研发管线中增长最强劲的产品，包括癌症免疫疗法、疫苗，重点发展Dupixent（针对过敏性疾病的IL-4Rα抗体药物）等六大重点产品，同时退出糖尿病官和心血管疾病的研究和开发。这将节省约22亿欧元的研发开支。
- 糖尿病领域超越现有疗法的新药研发难度巨大，龙头药企重心转向肿瘤领域。作为全球胰岛素市场的三大巨头之一，赛诺菲退出糖尿病药物的研发可能对行业未来前景带来一丝隐忧。糖尿病与心血管等慢性病药物市场虽然拥有巨大的患者群体，但现有药物已经能够提供较为显著的治疗效果，且由于专利过期大量治疗性药物在全球范围内价格极低。这一领域新药若想要诞生能够大幅改善预后（例如SGLT-2类降低心血管并发症风险）、或大幅提高使用便利性与患者依从性（例如长效降脂药物PCSK9抑制剂每六个月给药一次），研发难度巨大。龙头药企积极转向肿瘤领域。

给药方式的变革：从药械结合到吸入与口服

- **胰岛素需要特定设备进行注射，具有药械结合特点。**直接口服胰岛素将被消化酶分解而无法发挥作用，静脉注射或肌肉注射将导致吸收过快、胰岛素浓度过高产生低血糖风险（静脉注射仅用于部分糖尿病急性并发症救治），因而胰岛素给药多采取注射给药方式：
 - ✓ **皮下注射：**最常见的胰岛素给药方式，可使用普通注射器或笔式注射器（胰岛素笔），后者使用更为便捷，各胰岛素生产商的胰岛素笔与笔芯需配套使用；
 - ✓ **胰岛素泵：**胰岛素泵持续进行皮下给药，同时可通过微处理器控制输注剂量，模拟生理胰岛素的释放模式，但其价格相对较高（胰岛素泵价格2~8万元，耗材100~200元/月），导致其使用率仍然不高。
- **胰岛素笔使用方便、疼痛感较低、价格相对合理，目前普及度已经大幅提升。**胰岛素笔通常由笔帽、笔芯、笔芯架、针头、机械装置等部件组成，笔芯为含有胰岛素的可替换容器。胰岛素笔的优势在于：1) 剂量更加精确，每次可调整1个单位；2) 相比普通注射器携带更加方便，使用较为便捷；3) 疼痛感较低，笔尖针头比普通注射器针头更细，有利于降低疼痛感。胰岛素笔的缺点在于：1) 注射部位皮肤可能红肿发热，皮下有硬结；2) 长期使用皮下脂肪纤维化增生，可能造成药物吸收效果下降。
- **不同厂商的胰岛素药物需配合对应的胰岛素笔使用，且各厂商多为胰岛素笔申请专利。**目前国内市场上主要的胰岛素笔有诺和笔（诺和诺德）、优伴笔（礼来）、得时笔（安万特）、东宝笔（通化东宝）。不同厂商胰岛素笔需配合各自生产笔芯使用，且各厂商多为胰岛素笔申请专利，根据Lancet杂志文章，对比美国2004年与2014年胰岛素相关专利，2004年尚无器械相关专利，而2014年胰岛素笔专利数量占比近半。胰岛素笔专利成为跨国企业构建其产品专利壁垒的一部分。
- **近年来多种新型给药方式不断被探索，贴皮给药、无针注射、口服给药、吸入给药等方式均有相关产品上市，但暂未对给药方式带来根本性变化。**

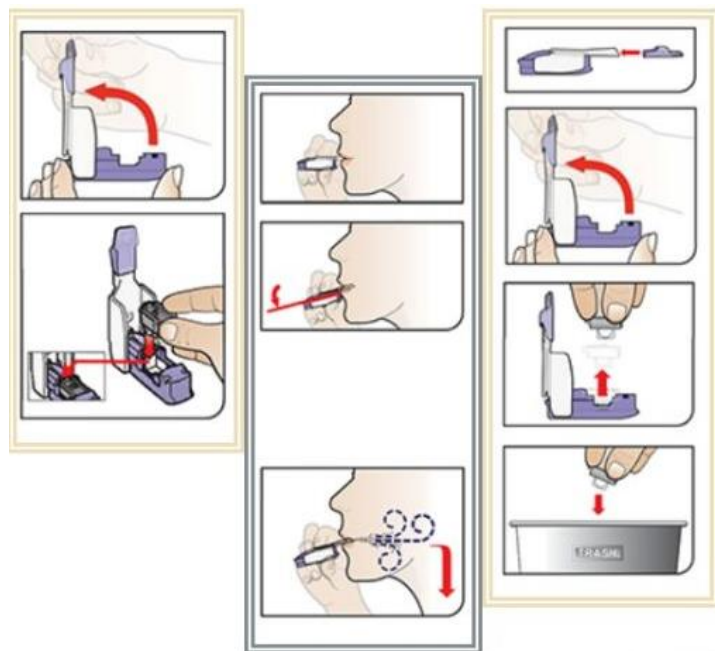
吸入胰岛素：艰难的探索之路

- 吸入给药曾经被认为是取代胰岛素注射的重要方向。由于注射胰岛素带来的疼痛感、操作不便、皮下脂肪纤维化等问题，非注射给药方式始终在探索中。吸入给药避免了口服导致蛋白酶对胰岛素的分解，成为可能替代注射的重要方向。
- 辉瑞与Mannkind曾先后获批两种吸入胰岛素药物Exubera与Afrezza，但市场反应均较为平淡。前者上市一年后便很快退市，后者仍在艰难地进行市场推广，销售额远不及预期
- 全球第一款吸入胰岛素产品Exubera于2006年获FDA批准上市。对2500例患者平均20个月的研究显示，Exubera控制血糖的疗效与注射胰岛素相近，并能够减轻注射的痛苦。但是其生物利用度仅相当于注射胰岛素的10%；同时吸入剂量和效率难以精准控制；并有导致肺癌的风险报告。最终其销量远不及预期，辉瑞在2007年10月宣布终止销售Exubera。
- Mannkind在Exubera折戟、诺和诺德与礼来宣布停止吸入胰岛素研发后仍坚定地研发Afrezza。2014年6月FDA批准其上市。Afrezza吸取Exubera的教训，提高了药物生物利用度（相当于门冬胰岛素的30%），使用不同剂量的药盒更精准地控制剂量，改善了产品外观更为小巧便捷，但其2015年的销售额仅有700万欧元。
- 吸入胰岛素存在着固有缺陷：生物利用度低，需加大给药量，成本高于注射胰岛素，患者需检测肺部功能，长期用药的副作用。

Afrezza吸入装置与不同剂量药盒



Afrezza吸入胰岛素使用方法



口服胰岛素：曙光初现？道阻且长？

- 口服给药是胰岛素研发的长期追求，有望大幅提升患者依从性与生活质量。自从胰岛素问世以来研发人员始终在探索能够实现口服给药的方法。口服胰岛素最直接的收益在于给药的便捷性大幅提升，患者能够避免每日注射导致的副作用与疼痛感，用药依从性有望大幅提升，患者生活质量能够得到改善。
- 近百年来一直阻碍口服胰岛素的两大难关仍未被征服：生物利用度较低与药效学个体化差异较大。吸入胰岛素的前车之鉴说明，实现非注射给药仅仅是第一步，药物生物利用率较低可能导致需要加大剂量进而可能导致潜在的副作用。作为一种长期使用的维持生命药物，安全性与稳定性对于胰岛素来说至关重要。
- 诺和诺德放弃OI338GT项目后再度参与口服胰岛素研究。2019年2月，麻省理工学院、布莱根妇女医院及诺和诺德的研究人员在《Science》杂志上发表文章，提出了一种新型口服胰岛素产品。药物胶囊携带一只由胰岛素构成的小探针，与一个由糖片压住的弹簧装置相连，当胶囊进入胃部后能调整自身方向以保证它与胃壁组织接触，在胃酸溶解糖片后弹簧将胰岛素构成的小探针射入到胃壁中，实现对胰岛素的输送。
- 诺和诺德曾出于前期投入的考虑放弃口服胰岛素项目。诺和诺德于2012年宣布将投资近40亿美元研发口服胰岛素，预计在8~10年内上市。但2016年10月公司宣布终止OI338GT的研究，官方理由是“出于对前期高昂投入商业运作的考虑”。此后在2017年ADA（美国糖尿病协会科学年会）及EASD（欧洲糖尿病研究学会年会）上公布的OI338GT的IIa期临床试验数据显示，在控制血糖水平上与甘精胰岛素有效性接近。
- 以色列Oramed公司带来口服胰岛素的新希望。Oramed自2006年10月开始对口服胰岛素胶囊进行研究，截至2019年11月已在美国、南非、以色列完成22个临床研究。2019年11月12日，Oramed公布了IIb临床研究结果，表明ORMD-0801具有确切的降低糖化血红蛋白的疗效，同时还显示了其可靠的安全性。
- ORMD-0801在中国获批临床，目前处于临床I期入组阶段。Oramed与合肥天麦生物合作的ORMD-0801中国临床试验获批开展，2019年9月完成第一例受试者入组。ORMD-0801能否在口服胰岛素上带来新的突破仍有待后续观察。

- 医保影响用药格局，区域性集采试点开始

医保谈判纳入多种新型药物，糖尿病用药格局面临调整

- **2019医保谈判完成，肿瘤、糖尿病等治疗用药的降幅平均达到65%左右。** 2019年11月28日，国家医保局、人力资源社会保障部印发《关于将2019年谈判药品纳入<国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录>乙类范围的通知》（医保发〔2019〕65号），正式公布了谈判药品准入结果。阿卡波糖、GLP-1RA、SGLT-2抑制剂等糖尿病用药均通过谈判纳入医保目录。
- **三大SGLT-2抑制剂、多种GLP-1RA均谈判成功，糖尿病药物用药格局可能发生改变。** 阿斯利康的达格列净、勃林格殷格翰的恩格列净、杨森制药的卡格列净均于2017年先后进入中国市场，此次均通过谈判进入医保，价格均降至全球最低价，其中达格列净降价幅度73%，其余两品种未公布支付标准。2017年医保目录纳入了国内上市的5款DPP-4抑制剂，分别是西格列汀、阿格列汀、利格列汀、沙格列汀和维格列汀的口服常释剂型，而SGLT-2抑制剂未被医保覆盖，导致过去两年SGLT-2放量受到抑制。随着此次多个GLP-1受体激动剂和SGLT-2抑制剂进入医保，糖尿病药物格局可能发生重大变化，心血管益处更佳的SGLT-2抑制剂与降糖效果更佳的GLP-1受体激动剂均有望快速放量。

2019通过医保谈判进入医保目录的糖尿病治疗药物

药品名称	剂型	公司名称	规格	单位中标价格（支、片、粒）	支付标准（元）	降幅
阿卡波糖	咀嚼片	华东医药	50mg	2.69	*	
艾塞那肽	注射剂	阿斯利康	5ug 10ug 2mg（冻干）	1420.00 1715.70 1488.00	*	
利拉鲁肽	注射剂	诺和诺德	3ml:18mg/支，预填充注射笔	410.00	*	
利司那肽	注射剂	赛诺菲	10ug(0.2ml) 20ug(0.2ml)	357.96 376.00	*	
达格列净	口服常释剂型	阿斯利康	5mg 10mg	16.29（10mg）	2.56 4.36	73.23%
恩格列净	口服常释剂型	勃林格殷格翰	10mg	17.81	*	
卡格列净	口服常释剂型	西安杨森	100mg	15.96	*	

2019医保目录对胰岛素全面覆盖

- **2019年医保目录调整，新纳入了长效胰岛素类似物“德谷胰岛素”。**德谷胰岛素由诺和诺德公司研发，商品名“诺和达”，2012年9月在全球获批，2018年3月在国内上市。
- **医保目录对各类胰岛素产品基本实现了全面覆盖，但三代胰岛素存在报销限制。**三代短效胰岛素和预混胰岛素报销限1型糖尿病患者，或其他短效胰岛素或口服药难以控制的2型糖尿病患者，三代长效胰岛素报销限1型糖尿病患者，或中长效胰岛素难以控制的2型糖尿病患者。

2019医保目录胰岛素其类似物部分

分类	报销类别	药品名称	备注	分类	报销类别	药品名称	备注
短效	甲	重组人胰岛素		预混	甲	精蛋白锌胰岛素(30R)	
	甲	生物合成人胰岛素			甲	30/70混合重组人胰岛素	
	甲	胰岛素			甲	50/50混合重组人胰岛素	
	乙	重组赖脯胰岛素	限1型糖尿病患者；限其他短效胰岛素或口服药难以控制的2型糖尿病患者		甲	精蛋白生物合成人胰岛素(预混30R)	
	乙	谷赖胰岛素			甲	精蛋白生物合成人胰岛素(预混50R)	
	乙	赖脯胰岛素			甲	精蛋白重组人胰岛素(预混30/70)	
乙	门冬胰岛素	甲			精蛋白重组人胰岛素混合(30/70)		
中效	甲	低精蛋白锌胰岛素			甲	精蛋白重组人胰岛素混合(50/50)	
	甲	精蛋白锌重组人胰岛素			甲	精蛋白锌重组人胰岛素混合	
	甲	精蛋白重组人胰岛素			甲	精蛋白重组人胰岛素混合(40/60)	
	乙	精蛋白生物合成人胰岛素			乙	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合(50R)	限1型糖尿病患者；限其他短效胰岛素或口服药难以控制的2型糖尿病患者
长效	甲	精蛋白锌胰岛素			乙	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合(25R)	
	乙	重组甘精胰岛素	限1型糖尿病患者；限中长效胰岛素难以控制的2型糖尿病患者	乙	门冬胰岛素30		
	乙	地特胰岛素		乙	门冬胰岛素50		
	乙	甘精胰岛素					
	乙	德谷胰岛素	限中长效胰岛素难以控制的2型糖尿病患者				

部分省市试点集采，但预计难以出现断崖式降价

- **武汉集采首次纳入胰岛素。**2019年12月，武汉市2019年第一批药品集中带量采购实施细则及采购目录发布，胰岛素首次被纳入区域性集采。
- **按照胰岛素作用时间及配比不同进行分组。**分组带量议价时遵循以下分组原则：
 - 不同规格的同类胰岛素归为同一议价组
 - 预混比例不同的胰岛素归为同一议价组
 - 带预充装置和不带预充装置（笔芯等）的胰岛素归为同一议价组
- **生物类似物一致性评价开展难度较大，预计全国范围集采实施概率较低。**同为长效胰岛素，不同产品的药代动力学曲线差异较大，峰值时间降糖效果也存在差异，即便同属甘精胰岛素，不同厂商的产品的有效性与安全性比较也存在一定难度，全国范围的胰岛素集采预计开展难度较大。
- **降价预期不高，实际降价幅度预计较为有限。**议价规则上，报价低于全国省级挂网最低价5%时，以70%为约定采购量；低于全国最低价10%时，以90%为采购量。可见本次集采对降价的预期相对并不高，预计实际执行的降价幅度也较为有限。
- **区域性胰岛素集采试点可能继续推进，但安全性、有效性、患者依从性等问题仍有待解决，预计价格断崖式下跌可能性较低。**胰岛素目前暂无一致性评价，且市场格局相对稳定、壁垒较高、患者更换品牌成本相对较大。预计在医保控费的大趋势下，区域性的胰岛素集采试点仍可能推进，但对降价幅度不宜过度悲观。然而无论是否落实集采，从历史数据来看，胰岛素价格走低仍然是长期趋势，但预计不会出现断崖式下跌。

武汉市2019药品集采胰岛素分组及约定采购量

组别	通用名	约定采购量(支)
短效	重组、生物合成人胰岛素	42016
	30/70混合重组人胰岛素	
	50/50混合重组人胰岛素	
	精蛋白重组人胰岛素(预混30/70)	
预混	精蛋白重组人胰岛素混合(30/70)	477301
	精蛋白重组人胰岛素混合(50/50)	
	精蛋白重组人胰岛素混合(40/60)	
	精蛋白生物合成人胰岛素(预混30R)	
	精蛋白生物合成人胰岛素(预混50R)	
	精蛋白锌重组人胰岛素混合	
中效	精蛋白锌重组人胰岛素	2770
长效	精蛋白重组人胰岛素	15708
	精蛋白生物合成人胰岛素	
类似物短效	谷赖胰岛素	242007
	赖脯胰岛素	
	门冬胰岛素	
类似物预混	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合(50R)	633704
	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合(25R)	
	门冬胰岛素30	
类似物长效、超长效	门冬胰岛素50	292184
	重组甘精胰岛素	
	地特胰岛素	
	甘精胰岛素	
	德谷胰岛素	

疫情占用医保资金，二代胰岛素医保负担较低

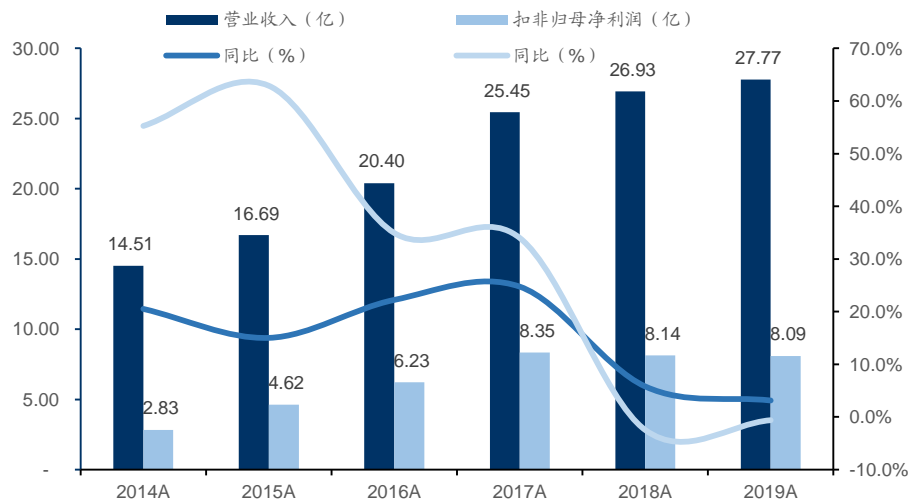
- **2019年末新冠疫情爆发，医保及财政补助提供免费治疗。**新冠疫情为国内各项经济活动带来较大冲击，对患者也造成较大经济负担。2020年1月22日，国家医保局联合财政部宣布：对于新冠患者发生的医疗费用，在医保结算完毕后，个人支付的费用由财政给予补助，即新冠肺炎免费治疗。重症患者人均治疗费用超过15万元，少数危重症患者治疗费用达到几十万元，甚至超过百万元，医保均按规定予以报销。
- **新冠患者治疗医保支付总额超10亿元。**4月11日，国家医保局医药服务管理司司长熊先军表示，截止4月6日，我国确诊住院患者结算51983人，涉及总费用11.18亿元，医保支付7.46亿元；疑似患者结算涉及总费用3.68亿元，医保支付2.45亿元。二者合计医保支付共9.91亿元，此外仍有部分已治愈但尚未结算的患者，及仍在治疗的患者，且其中重症比例较高，最终治疗支出总额将进一步提升。
- **医保基金减半征收，预计减负1500亿元。**2月22日国家医保局、财政部、国家税务总局提出，在确保基金收支中长期平衡的前提下，可从今年2月起对参保单位减半征收职工医保费，最长实施5个月，预计可为企业减负1500亿元左右。
- **医保基金仍有较强支撑能力，但长远考虑仍需未雨绸缪。**2019年医保基金收入约9000亿元，支出约7000亿元，当期结余约2000亿元。截至2019年底，职工医保统筹基金累计结存约13000亿元，可支付月数超过22月。医保基金总体结存金额相对充足，具有较强支撑能力，但考虑到近年来医保支出持续增长，医保压力持续加大，从长远考虑加强医保控费仍为大势所趋。
- **二代胰岛素的医保负担较低，医保资金面临压力下，可能成为基层优先选择。**从2019年中标价来看，二代胰岛素中标价集中在42~50元区间，三代胰岛素中速效（预混）胰岛素中标价在70~75元区间，长效胰岛素中标价在145~185元区间。即使考虑到二代与三代胰岛素分别纳入甲类和乙类医保，二者报销比例有所差异，二代胰岛素的医保负担仍然较低，在医保资金受疫情影响面临压力的情况下，二代胰岛素需求可能提升。

● 重点企业布局

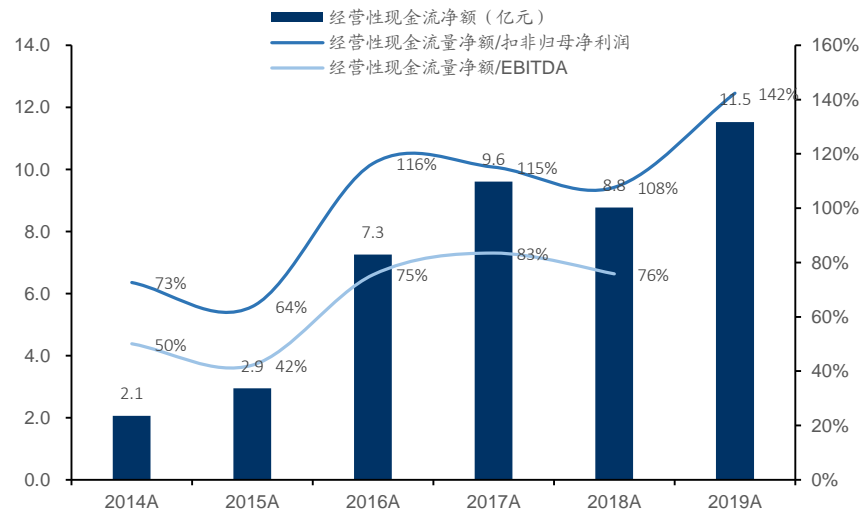
通化东宝：二代恢复增长，甘精获批注入新动力

- 国产二代胰岛素龙头，基层销售能力较强。通化东宝是国内第一家成功研发重组人胰岛素的企业，公司产品主要以二代胰岛素为主，具有较强的基层销售能力。
- 二代胰岛素恢复良性增长，非主营业务拖累业绩。公司2019年营收27.77亿元（+3.13%），归母净利润8.11亿元（-3.27%），扣非归母净利润8.09亿元（-0.61%）。业绩基本与去年持平，收入端主要受房地产及建材板块拖累，二代胰岛素收入恢复到14%的良性增长区间。市场推广等因素导致销售费用率提升对净利率有所影响。
- 甘精胰岛素获批，成长注入新动力。2019年12月12日，通化东宝发布公告，其甘精胰岛素注射液获得国家药品监督管理局（NMPA）核准签发的注册批件。公司成为继甘李药业和珠海联邦后第三家获批销售甘精胰岛素的国产企业。凭借公司多年来在胰岛素市场的积累与布局，有望实现甘精胰岛素的快速放量。
- 现金流持续改善，业绩有望反弹。2018年Q3以来公司主动降低渠道库存，导致短期业绩低点。随着现金流持续改善，新产品开始导入市场提供增量业绩贡献，公司2020年业绩有望实现反弹。

通化东宝收入利润变化情况



通化东宝经营性现金流情况



通化东宝：加大研发投入，即将进入收获期

■ 在研管线丰富，新产品陆续进入收获期。2019年公司研发投入1.99亿元（+32.02%），研发支出占营业收入比例达到7.17%，保持逐年提升。公司研发管线储备丰富，且逐步进入收获期：门冬胰岛素2020年1月收到发补通知，5月11日已上报补充材料；门冬胰岛素50计划今年3季度报产，门冬胰岛素30的III期临床预计今年2季度入组完成；利拉鲁肽已于2018年9月获批临床，目前入组进度已超过50%。磷酸西格列汀片及西格列汀二甲双胍片均已报产，且于2019年末受到发补通知。

■ 公司作为国产胰岛素龙头企业，近年来研发投入持续增加，以甘精胰岛素代表的新产品已经陆续进入收获期。

通化东宝研发项目进展

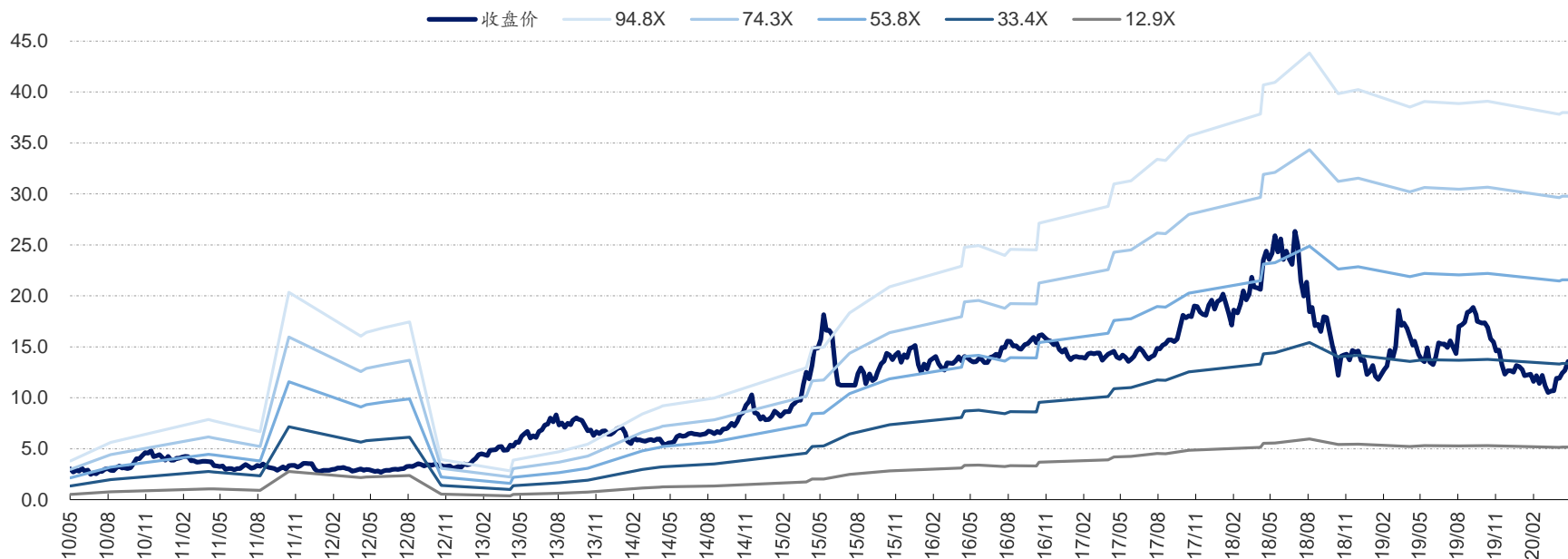
类别	药物	进展	备注
胰岛素类似物	甘精胰岛素注射液	获批上市	2019年12月6日获批，2020年2月4日首批产品投放市场
	门冬胰岛素注射液	已报产	2019年4月10日收到发补通知
	门冬胰岛素30注射液	III期临床研究	临床入组阶段，预计2020年2季度完成全部病例的入组
	门冬胰岛素50注射液	III期临床研究	最后一例受试者已出组，现在处于数据收集整理阶段，拟定于2020年3季度申报生产。
	地特胰岛素注射液	已获得临床批件	2017年10月获得临床批件，现处于临床试验筹备阶段
	重组赖脯胰岛素注射液	已获得临床批件	2018年9月获得临床批件，现已启动临床试验
	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液25R	已获得临床批件	2018年9月获得临床批件，现已启动临床试验
	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液50R	已获得临床批件	2018年9月获得临床批件，现已启动临床试验
	超速效型胰岛素类似物（THDB0206）	临床前	已完成处方筛选工作，进行了注册批的生产及临床前药理学和药理毒理研究，预计2020年下半年申报临床试验
	胰岛素基础餐时组合（THDB0207）	临床前	预计2020年3季度完成注册批生产，进行临床前药理学及相关委外研究
GLP-1	利拉鲁肽注射液	已获得临床批件	病例入组阶段，现已入组超过50%
	度拉糖肽注射液	临床前	完成了临床申报用三批中试生产、质量研究、药效学药代动力学研究及药物安全性评价
口服降糖药	瑞格列奈片	完成临床前药理学研究	预计2020年年内通过生物等效性试验，并完成申报研究
	瑞格列奈二甲双胍片	获批临床	等待部门确定参比制剂后开展进一步的生物等效性研究
	琥珀酸曲格列汀原料药及其片剂	获批临床	2019年上半年完成了临床前的补充药理学研究，并对临床样品进行了生产，目前正在开展相关的临床试验
	磷酸西格列汀片	已报产	2019年11月收到发补通知，准备发补意见的相关材料
	西格列汀二甲双胍片	已报产	2019年12月收到发补通知，准备发补意见的相关材料
	恩格列净	临床前	已完成了该项目原料药中试研究

资料来源：公司公告、国信证券经济研究所整理

通化东宝：估值处于历史底部，维持买入评级

- **核心竞争力：**1) 渠道销售能力强，公司深耕胰岛素市场多年，在基层积累了丰富的渠道资源和优秀的销售团队；2) 产品线完整，公司是少数具备二代与三代胰岛素完整产品线的生产企业，各类产品能够优势互补，为患者提供更多产品选择；3) 产能优势：公司已建成年产 3000 公斤的吨级胰岛素原料药生产线。
- **风险提示：**1) 公司渠道优势集中在基层市场，三代胰岛素目前主要市场在上线医院，甘精胰岛素能否在基层实现放量仍有待观察；2) 胰岛素带量采购导致的大幅降价风险。
- **估值处于历史底部，维持买入评级。**公司作为国产胰岛素龙头，渠道库存周期接近调整完毕，新产品兑现周期初现曙光，当前整体估值水平偏低，随着业绩持续恢复有较大弹性空间。预计20~22年归母净利润达到 9.71/11.47/13.98亿，同比增长19.6/18.2/21.9%，维持“买入”评级。

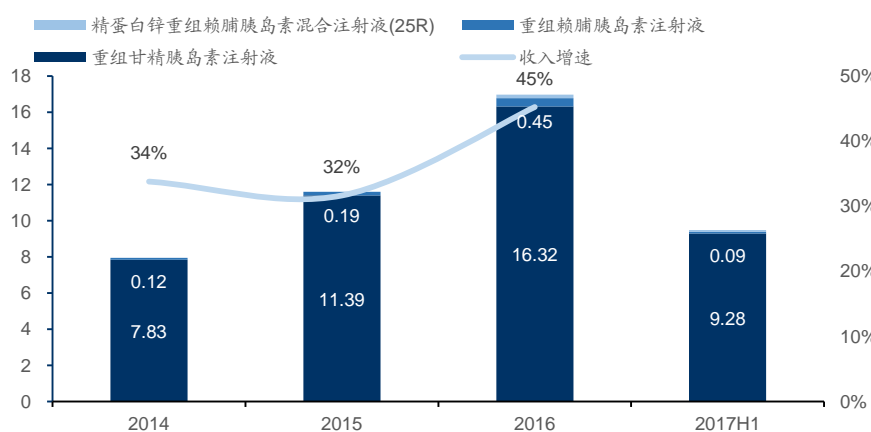
通化东宝历史股价走势与PE Band



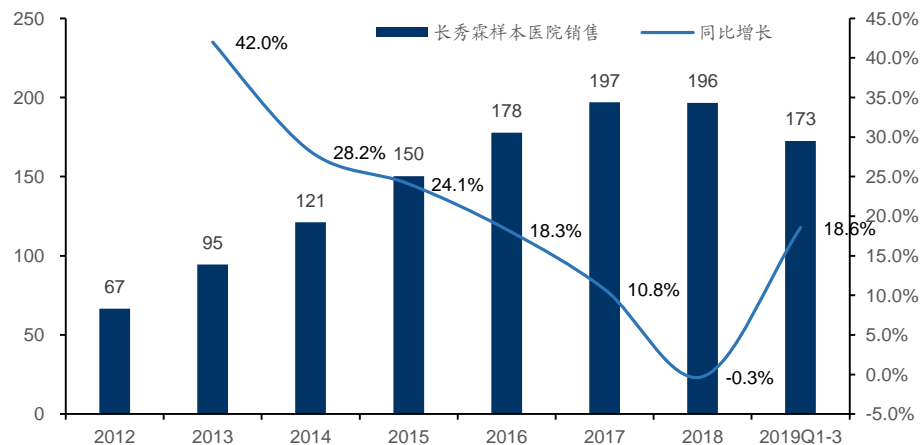
甘李药业：国产甘精胰岛素领导者

- 研发国内首个甘精胰岛素及赖脯胰岛素产品，国产三代胰岛素领导者。甘李药业成立于1998年，专注于胰岛素类似物的研发、生产和销售。2005年公司研发的国内首支长效胰岛素类似物长秀霖（重组甘精胰岛素注射液）上市，2007年国内第一支速效胰岛素类似物速秀霖（重组赖脯胰岛素注射液）上市，2014年国内第一支预混胰岛素类似物速秀霖25（精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液25R）上市，公司在三代胰岛素领域完成了长效、速效及预混胰岛素的全面布局，但甘精胰岛素始终是公司增长的核心产品，占比95%始终以上。
- 长秀霖上市时间较早，甘精胰岛素市场份额接近四分之一。2013~2018年长秀霖样本医院销售增速持续下滑，与糖尿病用药光谱整体变迁及甘精胰岛素进口及国产产品价格持续走低有关，但对比公司营业收入，放大系数在2014~2017年间不断提高，可能与公司销售向基层拓展有关。市场格局上看，2018年公司占甘精胰岛素市场的22.57%，未来仍有不断提升空间。
- 产品结构相对单一，IPO进度不及预期。公司IPO于2018年4月获发审委通过，但至今未能上市。主要原因可能在于公司主营产品过于单一，对长秀霖依赖较强，同时应收账款较高，现金流状况不理想等因素相关。

2014~2017H1甘李药业收入构成（亿元）



长秀霖样本医院销售额及增长率（百万元）



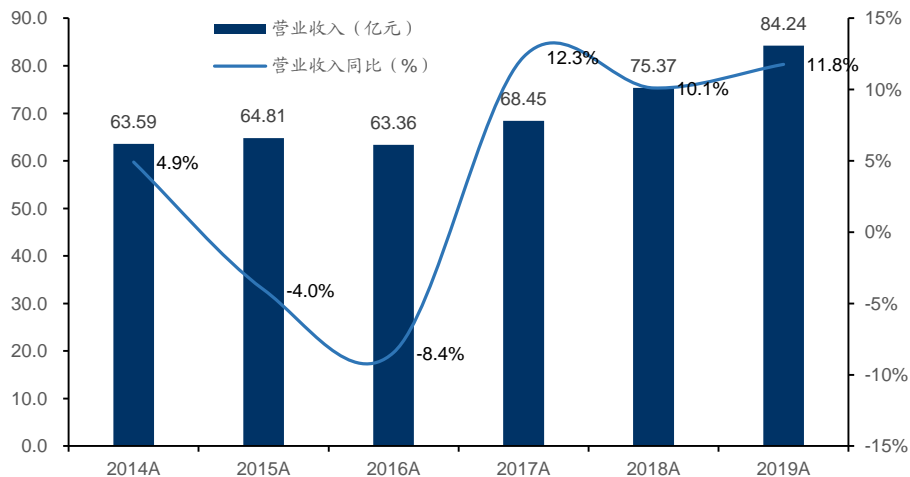
资料来源：公司招股说明书（申报稿）、国信证券经济研究所整理

资料来源：PDB、国信证券经济研究所整理

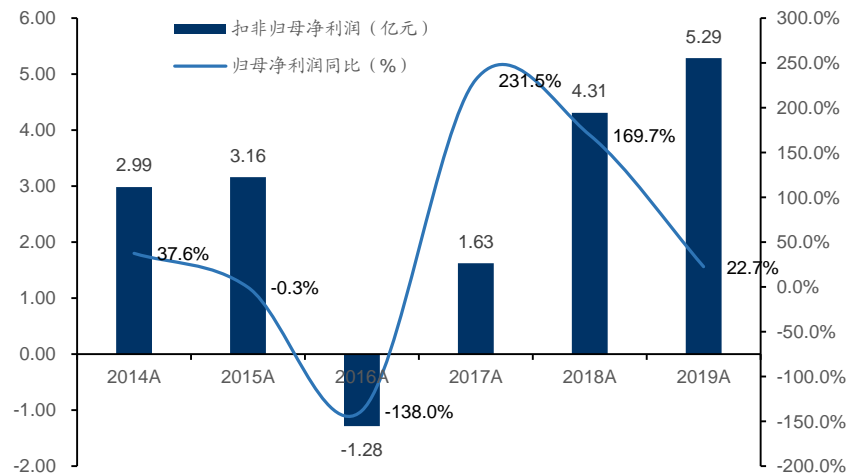
联邦制药：原料药企稳，胰岛素发力

- **昔日抗生素龙头，今朝胰岛素明星。**联邦制药主要从事抗生素制剂产品及用于生产该产品的原料药及中间体的生产及销售，是中国抗生素产品的主要制造商之一。公司的二代、三代胰岛素产品分别于2011年和2017年上市销售，成为国内第一家同时生产和销售二代、三代胰岛素产品的企业。
- **原料药价格导致业绩较大波动。**15~16年公司业绩大幅下滑，主要受到6-APA中间体价格位于低位、金融工具减值等因素影响。随着原料药中间体的价格回暖、甘精胰岛素17年获批上市，公司业绩呈回暖态势。疫情影响下全球原料药需求上涨，部分海外生产企业由于疫情原因供给不足，原料药短期价格上涨，预计对公司2020年业绩可能产生积极影响。

联邦制药收入及增速（亿元）



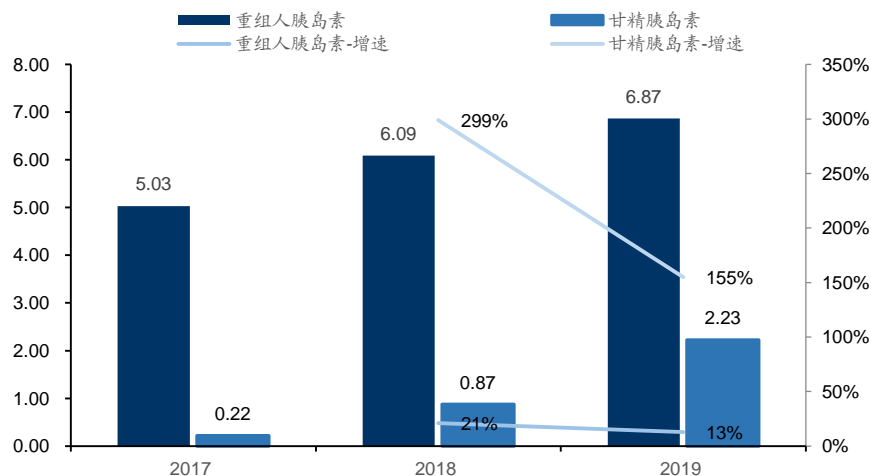
联邦制药扣非归母净利润及增速（亿元）



联邦制药：原料药企稳，胰岛素发力

- **三代胰岛素快速放量，二代胰岛素平稳增长。**2019年公司二代胰岛素实现收入6.87亿元，同比增长13%，保持平稳增长，甘精胰岛素收入2.23亿元，同比增长155%，继续维持较高增速，胰岛素在收入中占比逐年提升，由2017年的7.7%提升到2019年的10.8%。
- **提升销售能力，加强市场推广力度。**公司近年来在医院市场及基层市场均快速扩充了胰岛素销售团队，目前销售人员预计超过4000人。2019年公司重点开展了“双优行动”系列学术推广项目，在20个城市举办21期，超过8000名基层医务人员参与。
- **持续加强研发，门冬胰岛素已报产。**公司的门冬胰岛素注射液和门冬30注射液已报产，公司预期在2020年内获批。此外在利拉鲁肽、索马鲁肽等GLP-1领域，公司已进行了研发布局。

联邦制药胰岛素收入及增速（亿元）



联邦制药胰岛素研发进度及上市预期

	临床前	临床申请	临床试验	上市申请	预计获批时间
门冬胰岛素注射液	√	√	√	√	2020
门冬30注射液	√	√	√	√	2020
利拉鲁肽注射液	√	√	√		2023
德谷胰岛素注射液	√	√	√		2025
门冬50注射液	√	√			2022
德谷/门冬胰岛素	√				2024
德谷胰岛素/利拉鲁肽	√				2024
索马鲁肽注射液	√				2027
口服GLP-1	√				-

乐普医疗：心血管药械龙头，糖尿病布局完整

- 乐普医疗是国内心血管领域产品线布局最为全面的平台型企业，在糖尿病领域对口服降糖药、GLP-1RA、胰岛素等多种产品进行了布局。公司已经对博螯生物实现控股，后者的甘精胰岛素已经报产，门冬胰岛素及二代胰岛素也在临床阶段；公司对DDP-4及SGLT-2等新型口服降糖药进行了布局；通过参股圣诺生物，布局GLP-1RA类药物，目前短效艾塞那肽已经报产。
- 在糖尿病慢病管理领域不断改进注射针、血糖仪等器械产品。公司改进及量产了无针无创胰岛素注射器和血糖仪，质量稳定，精准度高；在心血管智能器械布局上，研发布局连续血糖监测器械。
- 博螯生物甘精胰岛素达到里程碑节点，乐普完成对其控股。辽宁博螯生物制药有限公司（博螯生物）是一家以研发、生产胰岛素系列产品为一体的制药企业。公司技术水平上已突破胰岛素的高难度生产壁垒，甘精胰岛素收率和纯度都已达到国内行业领先水平。2019年7月2日，博螯生物的甘精胰岛素原料药及注射液申报上市申请获受理，乐普医疗对博螯生物的收购达到里程碑节点，于2019年8月实现对其控股（持股55%），并将于2020年最终拥有博螯生物75%股权。
- 门冬胰岛素及二代胰岛素产品线进入临床。博螯生物目前在研品种包括胰岛素长效类似物甘精胰岛素（已报产）、速效类似物门冬胰岛素（临床试验中）等三代胰岛素，以及及精蛋白锌重组人胰岛素30R（获批临床）等二代胰岛素。
- 公司有望成为第四家国产甘精胰岛素获批企业。凭借乐普医疗在心血管领域的渠道布局与销售优势，公司的胰岛素产品有望实现快速放量，为乐普医疗贡献业绩增量。

东阳光药：创新药管线丰富，降糖领域布局完整

■ **东阳光药（1558.HK）**东阳光药是东阳光集团旗下的国内药品制剂平台，生产销售产品涉及抗病毒、内分泌和代谢类疾病和心血管疾病等领域，包括磷酸奥司他韦、苯溴马隆、替米沙坦、苯磺酸氨氯地平等。其中磷酸奥司他韦（可威）是抗流感一线用药，于2018年列入了国家基药目录，该品种贡献了公司主要的收入来源。

■ **公司在研管线丰富，重点方向集中在肝炎、糖尿病等领域。**

- 糖尿病领域二代胰岛素2018年6月已报产，预计2020年将获批，甘精胰岛素即将报产，公司预计有望2021年获批。
- 在新型降糖药研发领域，公司以16.46亿元向东阳光集团下属广东东阳光药业收购焦谷氨酸荣格列净和利拉鲁肽在研项目，其中SGLT-2类药物荣格列净将开展III期临床，GLP-1RA类药物利拉鲁肽将开展I-III期临床。
- 肝炎领域抗丙肝药物磷酸依米他韦与索非布韦联用疗法完成III期临床并申报生产，伏拉瑞韦与磷酸依米他韦联用疗法进入III期临床，预计2020年报产。

东阳光药糖尿病内分泌产品研发进展

产品	进度	预计上市时间
重组人胰岛素注射液	已提交新药上市申请	2020
精蛋白重组人胰岛素注射液（预混30R）	临床III期	2021
甘精胰岛素注射液	临床III期	2021
门冬胰岛素注射液	临床I期	2022
门冬胰岛素30注射液	临床III期	2022
西格列汀二甲双胍	已申报	2020
利格列汀	已申报	2020
西格列汀	已申报	2021
利格列汀二甲双胍	已申报	2020
阿格列汀	已申报	2020

● 投资建议

财务及估值对比

可比公司营运能力及成长性对比

公司名称	通化东宝	乐普医疗	联邦制药	东阳光药
营运能力				
营业收入 (亿元)	27.77	77.96	84.24	62.24
销售净利率	29.15%	22.11%	7.62%	30.64%
销售毛利率	74.02%	72.23%	43.15%	85.19%
销售费用率	30.56%	27.86%	17.54%	37.93%
管理费用率	8.48%	14.49%	8.79%	8.16%
财务费用率	0.49%	3.59%	3.33%	3.29%
研发费用率	2.81%	6.98%	4.37%	2.61%
成长性				
过去三年营业收入成长率	17.28%	31.92%	9.14%	107.86%
过去三年归母净利润成长率	19.38%	32.75%	90.76%	93.28%
未来三年营收成长性	16.47%	22.32%	5.85%	13.46%
未来三年归母净利润成长性	21.43%	29.06%	14.30%	11.69%
杜邦分析				
ROE	16.22%	23.06%	9.62%	43.52%
权益乘数	1.07	1.99	2.35	2.14
总资产周转率	0.51	0.50	0.56	0.86
归母净利润/净利润	100.19%	100.09%	100.00%	100.60%
净利润/利润总额	85.00%	83.55%	76.25%	84.05%
利润总额/息税前利润	98.62%	88.15%	74.98%	91.73%
息税前利润/营业总收入	34.78%	30.03%	13.32%	39.74%

可比公司估值对比

代码	公司简称	股价 2020/5/12	总市值 亿元	EPS				PE				ROE		PEG		投资评级
				19A	20E	21E	22E	19A	20E	21E	22E	19A	20E			
600867	通化东宝	13.42	273	0.40	0.48	0.56	0.69	33.6	28.0	24.0	19.4	16.2	1.4	1.4	买入	
300003	乐普医疗	38.95	694	0.97	1.24	1.63	2.09	40.2	31.4	23.9	18.6	23.1	1.1	1.1	买入	
3933.HK	联邦制药	7.15	125	0.37	0.46	0.55	0.70	17.7	14.2	11.9	9.4	9.6	0.6	0.6	无评级	
1558.HK	东阳光药	28.8	128	4.32	5.24	6.02	6.61	6.1	5.0	4.4	4.0	43.5	0.3	0.3	无评级	

投资建议

■ 我国糖尿病患者基数大，知晓率治疗率仍有较大提升空间

2019年我国糖尿病患病率达到10.9%，但患者知晓率、治疗率、治疗控制率仅为36.5%、32.2%和49.2%，基层糖尿病防治不容乐观。2018年全球糖尿病药物市场规模约860亿美元，其中胰岛素占比近半，过去十年复合增速约16%。2019年国内胰岛素市场规模预计超过200亿元，随着基层健康意识普及，未来糖尿病市场仍有较大提升空间

■ 糖尿病治疗机制多样，胰岛素作为终极疗法，龙头地位稳固

随着糖尿病病程的进展，控制高血糖的治疗强度也不断加强，胰岛素作为胰岛B细胞失去功能后的终极疗法，需求刚性较强。早期口服降糖药可作为胰岛素市场的前置指标，从二甲双胍等样本医院市场规模来看，糖尿病用药渗透率持续提升，后续将持续向胰岛素转化。预计2030年市场规模有望超过500亿元。

■ 三代胰岛素市场潜力大，国产替代进程有望加速

我国三代胰岛素渗透率仍然较低（国内55%vs欧美超80%），中长期来看三代胰岛素具有疗效与安全性优势，将对二代胰岛素形成持续替代。胰岛素整体市场中诺和诺德、赛诺菲、礼来三大龙头市场份额超过80%，三代胰岛素中仅甘精胰岛素国产化程度略高，也仅有25%。随着国产三代胰岛素进入收获期，国产替代进程有望加速。

■ 疫情影响下短期内医保资金压力增加，二代胰岛素医保负担较低

新冠患者治疗、医保基金减征等因素导致短期内医保资金压力提升，尽管整体上医保结余仍相对平衡，但仍需未雨绸缪，预计医保控费力度仍将加大。二代胰岛素的医保负担较低，可能成为基层用药的优先选择。从2019年中标价来看，二代胰岛素中标价在42~50区间，三代速效（预混）胰岛素中标价在70~75元区间，长效胰岛素中标价在145~185元区间。即使考虑到报销比例差异，二代胰岛素医保负担仍然较低。

■ 区域性胰岛素集采开始试点，长期来看存在降价趋势，但断崖式下跌可能性较小

武汉市率先试点胰岛素集采，预计实际降价幅度较为温和，考虑患者依从性、暂无一致性评价、市场格局相对稳定、壁垒相对较高等因素，区域性集采产生价格断崖式下跌可能性相对较小。

■ 风险提示：企业研发进度不及预期、产品获批进度不及预期、产品销售进展不及预期、集采降价风险。

■ 投资建议：建议买入通化东宝（基层渠道销售能力强，甘精胰岛素获批，估值处于历史底部），乐普医疗（心血管全产业链布局，博螯生物甘精胰岛素已报产）；建议关注：联邦制药（第一家同时拥有二三代胰岛素的国产企业，近年来着力提升销售能力），东阳光药（肝炎、糖尿病药物研发储备丰富，可威市场地位稳固）

国信证券投资评级

类别	级别	定义
股票 投资评级	买入	预计6个月内，股价表现优于市场指数20%以上
	增持	预计6个月内，股价表现优于市场指数10%-20%之间
	中性	预计6个月内，股价表现介于市场指数±10%之间
	卖出	预计6个月内，股价表现弱于市场指数10%以上
行业 投资评级	超配	预计6个月内，行业指数表现优于市场指数10%以上
	中性	预计6个月内，行业指数表现介于市场指数±10%之间
	低配	预计6个月内，行业指数表现弱于市场指数10%以上

分析师承诺

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正，结论不受任何第三方的授意、影响，特此声明。

风险提示

本报告版权归国信证券股份有限公司（以下简称“我公司”）所有，仅供我公司客户使用。未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式使用、复制或传播。任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以我公司向客户发布的本报告完整版本为准。本报告基于已公开的资料或信息撰写，但我公司不保证该资料及信息的完整性、准确性。本报告所载的信息、资料、建议及推测仅反映我公司于本报告公开发布当日的判断，在不同时期，我公司可能撰写并发布与本报告所载资料、建议及推测不一致的报告。我公司或关联机构可能会持有本报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。我公司不保证本报告所含信息及资料处于最新状态；我公司将随时补充、更新和修订有关信息及资料，但不保证及时公开发布。

本报告仅供参考之用，不构成出售或购买证券或其他投资标的的要约或邀请。在任何情况下，本报告中的信息和意见均不构成对任何个人的投资建议。任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。投资者应结合自己的投资目标和财务状况自行判断是否采用本报告所载内容和信息并自行承担风险，我公司及雇员对投资者使用本报告及其内容而造成的一切后果不承担任何法律责任。

证券投资咨询业务的说明

本公司具备中国证监会核准的证券投资咨询业务资格。证券投资咨询业务是指取得监管部门颁发的相关资格的机构及其咨询人员为证券投资者或客户提供证券投资的相关信息、分析、预测或建议，并直接或间接收取服务费用的活动。

证券研究报告是证券投资咨询业务的一种基本形式，指证券公司、证券投资咨询机构对证券及证券相关产品的价值、市场走势或者相关影响因素进行分析，形成证券估值、投资评级等投资分析意见，制作证券研究报告，并向客户发布的行为。



国信证券经济研究所

GUOSEN Guosen Securities Economic Research Institute

全球视野 本土智慧
GLOBAL VIEW LOCAL WISDOM

