

从强效降糖药到神奇减肥药：GLP-1 风云再起

基本结论

- 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂能够通过激动胰高血糖素样肽-1 受体，发挥肠促胰岛素的作用而产生降糖效果，是一类既能降血糖，又能降低体重的促胰岛素分泌药物，还在心血管保护作用中表现出优势。
- GLP-1 受体是治疗 2 型糖尿病及肥胖症最有效的靶点之一，目前在 AD 方面的临床试验也在开展。GLP-1 受体激动剂处在 2 型糖尿病诊疗指南的二联治疗的行列中，度拉糖肽和司美格鲁肽是临床应用最广泛的两种 GLP-1 受体激动剂。2014 年，利拉鲁肽被美国 FDA 批准用于肥胖症治疗，拉开了 GLP-1 受体激动剂用于肥胖症治疗的序幕。礼来 GIP/GLP-1 双重激动剂 tirzepatide 在国内临床获批。
- GLP-1 药物市场前景广阔，成长潜力大。经过初步推算，GLP-1 药物在糖尿病患者中应用市场空间预计将超过 250 亿人民币，GLP-1 药物在肥胖症患者中应用市场空间将超过 200 亿人民币。
- 除 GLP-1 单靶点药物以外，全球在研的多靶点激动剂大部分集中在 GLP-1R/GIPR、GLP-1R/GCGR 领域。其中，GLP-1R/GIPR 领域由礼来的替西帕肽领衔，已获得 FDA 批准上市。GLP-1R/GIPR/GCGR 三靶点激动剂可能表现出更强劲的疗效，礼来和韩美药业已将各自的产品推进至 II 期临床试验。
- 国内已上市的 8 款 GLP-1 受体激动剂，占据市场份额最多的是诺和诺德的司美格鲁肽及礼来的度拉糖肽。目前国内除已上市的 8 款 GLP-1 受体激动剂外，Tirzepatide (礼来) 已申报 NDA；还有 6 款药物进展较快处于临床 III 期，包括 IBI362 (信达生物)、苏帕鲁肽 (银诺医药)、格鲁塔株单抗 (鸿运华宁)、聚乙二醇化艾塞那肽 (派格生物)、艾本那肽 (常山生化)、Efglenatide (韩美药品) 等。主要适应症为糖尿病、减重以及非酒精性脂肪性肝炎等。另外 GX-G6 (石药集团)、ecnoglutide (先为达生物)、HR170331 (恒瑞医药)、TTP273 (中美华东) 等药物处于临床 II 期。此外，利拉鲁肽中国专利已到期，华东医药、翰宇医药、通化东宝已提交上市申请，其中华东医药已提交肥胖适应症上市申请。司美格鲁肽中国专利将于 2026 年到期，九源基因、中美华东、丽珠集团跟进研发。
- 上游 CDMO 方面，药明康德 (合全药业)、凯莱英的多肽研发平台重磅项目推进不断，诺泰生物具有专家团队领衔的多肽及小分子药物的 CDMO 平台，圣诺生物、昂博制药也是多肽药物研发及生产方面的领导者，九洲药业也在积极拓展相关业务布局。

王班 分析师 SAC 执业编号: S1130520110002
(8621)60870953
wang_ban@gjzq.com.cn

王维肖 联系人
wangweix@gjzq.com.cn

投资建议

- 建议关注全球及国内 GLP-1 领域研发进展，关注相关药企及其产业链投资机会。
- 建议关注：信达生物，恒瑞医药，石药集团，华东医药，药明康德等。

风险提示

- 产品研发不及预期风险，市场竞争加剧风险，新冠疫情发展变化风险，产品产能不及预期风险，政策风险等。

内容目录

GLP-1 靶点、作用机制及主要竞争格局	5
GLP-1 受体在体内分布广泛.....	5
含 GLP-1 在内的多受体激动剂作用机制.....	5
GLP-1 受体激动剂单靶点竞争格局.....	7
GLP-1 受体多靶点产品研发百舸争流.....	8
GLP-1 是 2 型糖尿病治疗的明星靶点.....	8
慢病之王糖尿病.....	8
全球约 10%的人口为糖尿病患者.....	9
新型降糖药物 GLP-1 受体激动剂.....	10
GLP-1 药物糖尿病领域市场空间预测.....	14
GLP-1 受体激动剂转战肥胖症	14
肥胖人群逐渐增加，肥胖严重影响人类健康.....	14
GLP-1 受体激动剂减肥效果显著.....	17
GLP-1 药物肥胖症领域市场空间预测.....	18
GLP-1 受体激动剂从降糖减脂到治疗阿尔兹海默症.....	18
国内外公司 GLP-1 创新药研发进展.....	19
礼来 tirzepatide 首次实现药物减重超 20 %.....	21
信达生物 GLP-1R/GCGR 双激动剂 IB1362 启动治疗肥胖临床 III 期研究	22
银诺医药苏帕鲁肽两项 III 期临床完成患者入组	23
鸿运华宁 GMA105 减肥适应症 Ib/II 期完成首例给药	24
派格生物长效 GLP-1 受体激动剂聚乙二醇艾塞那肽启动 III 期临床.....	24
先为达 GLP-1 候选药物 Ecnoglutide 达到 II 期临床主要终点.....	25
恒瑞医药长效+口服 GLP-1 药物 SHR-2042 以及 GCGR 抗体/GLP-1 融合蛋白 SHR-1816 均在国内获批临床.....	25
正大天晴 FGF21/GLP-1 双功能蛋白 AP026.....	25
辉瑞两款小分子口服 GLP-1 受体激动剂减重数据积极.....	25
国内多肽产业链全景梳理.....	27
药明康德（合全药业）是全球领先的一体化多肽平台.....	27
凯莱英具有完善领先的多肽等化学大分子全流程一体化 CDMO 平台.....	27
诺泰生物是国内头部专家领衔的多肽及小分子药物 CDMO 企业.....	28
圣诺生物是国内一流的专业化多肽类药物开发者.....	29
昂博制药是全球肽 CDMO 领导者	29
九洲药业已建成多肽研发平台和制剂 CDMO 平台	30
基本结论	31
投资建议	31
风险提示	31

图表目录

图表 1: GLP-1 受体激动剂作用机制.....	5
图表 2: GLP-1 与胰岛淀粉样蛋白具有协同作用.....	6
图表 3: GLP-1 受体激动剂与基础胰岛素的作用互补.....	6
图表 4: GIP 的生理效应.....	7
图表 5: GIP 与 GLP-1 受体相互作用治疗代谢紊乱的潜在机制.....	7
图表 6: GCG 和 GLP-1 双受体激动剂作用机制:	7
图表 7: 国内的 GLP-1 受体激动剂竞争格局.....	8
图表 8: 多靶点 GLP-1 全球竞争格局.....	8
图表 9: II 型糖尿病发病机制	9
图表 10: 2021-2045 年全球和每个地区的糖尿病患者人数 (20-79 岁) (百万人)	9
图表 11: 2000-2045 年中国糖尿病患者人数 (百万人)	10
图表 12: 2 型糖尿病诊疗路径.....	10
图表 13: GLP-1 受体激动剂类降糖药全球销售收入(亿美元).....	11
图表 14: 司美格鲁肽和度拉糖肽药理性质对比.....	12
图表 15: 司美格鲁肽和度拉糖肽 HbA _{1c} 降幅比较.....	12
图表 16: 司美格鲁肽和度拉糖肽低剂量血糖降幅对比.....	12
图表 17: 司美格鲁肽和度拉糖肽高剂量血糖降幅对比.....	12
图表 18: 司美格鲁肽和度拉糖肽安全性比较.....	13
图表 19: 司美格鲁肽包括心血管结局试验在内的长期对照 IIIa 期试验的不良反 应.....	13
图表 20: 司美格鲁肽主要不良反应事件发生情况.....	14
图表 21: GLP-1 受体激动剂长效制剂推荐.....	14
图表 22: GLP-1 药物糖尿病领域市场空间预测.....	14
图表 23: 肥胖诊断标准.....	15
图表 24: 2022-2025 年中国肥胖人群预测.....	15
图表 25: 肥胖症诊疗指南.....	16
图表 26: 2016-2020 全球减肥药市场规模 (亿美元)	16
图表 27: 2016-2021 中国减肥药市场规模 (亿元)	16
图表 28: 减肥药物竞争格局.....	17
图表 29: 利拉鲁肽与司美格鲁肽临床数据比较.....	17
图表 30: 司美格鲁肽与度拉糖肽减重数据对比.....	18
图表 31: GLP-1 药物肥胖症领域市场空间预测.....	18
图表 32: GLP-1 在 AD 中的神经保护机制.....	19
图表 33: 国内外 GLP-1 创新药在研情况.....	20
图表 34: 国内 GLP-1 生物类似药企业在研情况.....	21
图表 35: tirzepatide 减重临床数据.....	22

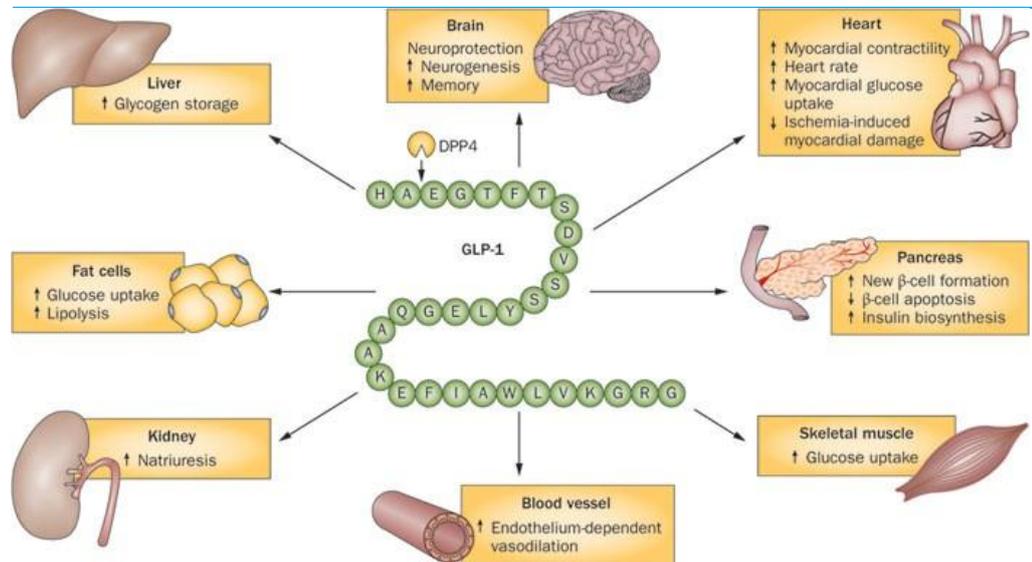
图表 36: IBI362 低剂量减重 (II 期临床数据)	23
图表 37: IBI362 高剂量组减重 (Ib 临床数据)	23
图表 38: IBI362 高剂量组腰围变化 (Ib 临床数据)	23
图表 39: PB-119 血糖降幅临床数据.....	24
图表 40: PB-119 空腹血糖降幅临床数据.....	24
图表 41: PF-07081532 降糖临床数据.....	26
图表 42: PF-07081532 减重临床数据.....	26
图表 43: danuglipron 降糖临床数据.....	26
图表 44: danuglipron 减重临床数据.....	26
图表 45: 合全药业全自动高通量多肽合成仪配置.....	27
图表 46: 凯莱英多肽生产设施.....	28
图表 47: 诺泰生物多肽药物 CDMO/CMO 具备的能力	29
图表 48: 圣诺生物核心技术及应用情况.....	29
图表 49: 昂博制药中美生产基地.....	30

GLP-1 靶点、作用机制及主要竞争格局

GLP-1 受体在体内分布广泛

- 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂属于肠促胰素类药物。GLP-1 主要由回肠和结肠中的 L 细胞分泌，以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛β细胞分泌胰岛素，参与机体血糖稳态调节。
- 人体分泌的 GLP-1 半衰期很短，仅为 1~2min，分泌到血液循环后易被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 快速降解而失去促胰岛素分泌的活性。为了充分发挥 GLP-1 的“天然”作用，药物研发人员对其结构进行修饰，开发了一系列 GLP-1 受体激动剂。GLP-1 受体激动剂可发挥与天然 GLP-1 相同的生物学作用，还能避免被降解失去活性，从而延长作用时间，发挥调节血糖，治疗糖尿病的作用。
- GLP-1 受体广泛分布于全身多个器官或组织，除胰腺外还包括中枢神经系统、胃肠道、心血管系统、肝脏、脂肪组织、肌肉等，因此 GLP-1 受体激动剂具有多重降糖机制。包括促进胰岛素生物生成和分泌；增加胰岛素敏感性；抑制胰高血糖素分泌；抑制β-细胞凋亡，促进β-细胞增殖；减少肝糖输出；抑制食欲，增加饱腹感；延缓胃排空和胃肠蠕动。

图表 1: GLP-1 受体激动剂作用机制

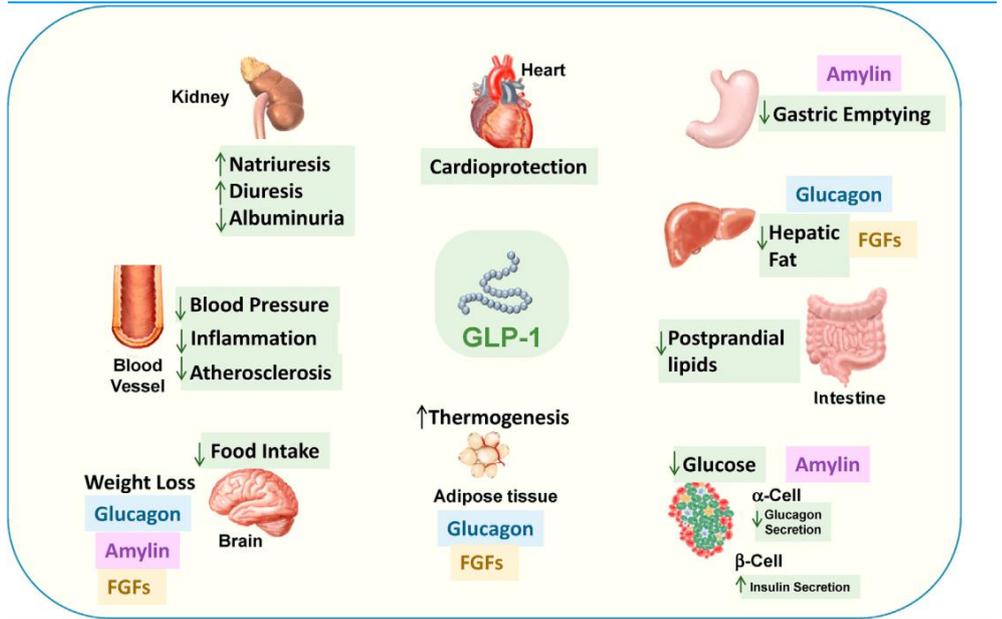


来源: PubMed, 国金证券研究所

含 GLP-1 在内的多受体激动剂作用机制

- 由于 GLP-1 受体分布广泛，可以与其他受体共同调节关键靶组织的代谢且 GLP-1 受体激动剂的疗效与安全性已经得到证实，所以开发含 GLP-1 在内的多受体激动剂也备受关注。
- 目前，已有多种有潜力的分子在临床前或临床试验中与 GLP-1 受体激动剂联合制成复方制剂或多受体激动剂，例如长效人胰淀素(IAPP)类似物、胆囊收缩素 A 受体(CCK1R)激动剂、成纤维细胞生长因子 21(FGF 21)、胰高糖素(GCG)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)、胰岛素、多肽 YY (PYY) 及胃酸调节素等。在众多未来新星中，重点介绍已上市或进入临床后期开发阶段的候选药物。
- GLP-1 与胰岛淀粉样蛋白 (amylin) 均可减缓胃排空，同时还均可作用于中枢神经系统上的受体，从而降低食欲，最终起到降低血糖与体重的作用。如果能将 GLP-1 和胰岛淀粉样蛋白结合在一个单独的分子中，同时激动二者的受体，就产生青出于蓝而胜于蓝的药效。

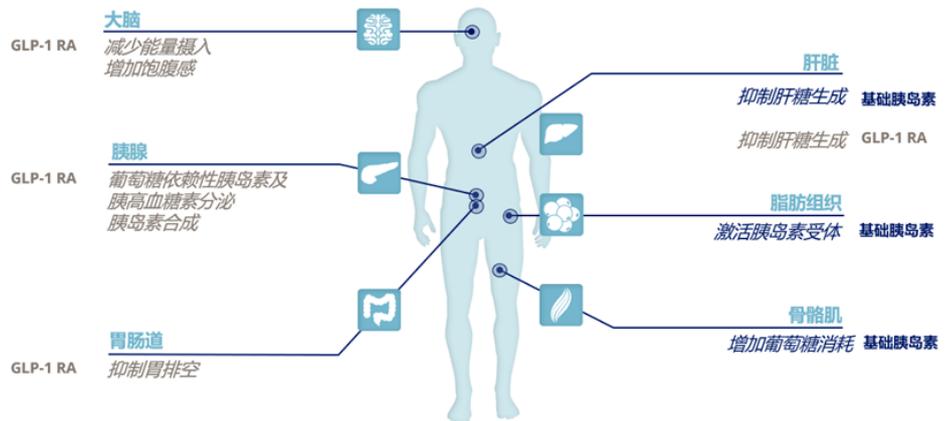
图表 2: GLP-1 与胰岛淀粉样蛋白具有协同作用



来源: PubMed, 国金证券研究所

- 胰岛素与 GLP-1 受体激动剂合剂: 胰岛素与 GLP-1 受体激动剂均具有降低血糖的作用。而胰岛素应用可能带来体重增加的副作用, 这又恰好能被 GLP-1 受体激动剂的减重作用所“纠正”。这种作用机制上的互补, 可以在增强降糖效果的同时避免体重增加带来的各种代谢问题。目前已经有两种胰岛素与 GLP-1 受体激动剂合剂获得了 FDA 的上市批准: 德谷胰岛素/利拉鲁肽复方制剂 (IDegLira) 与甘精胰岛素/利司那肽复方制剂 (iGlarLixi)。

图表 3: GLP-1 受体激动剂与基础胰岛素的作用互补

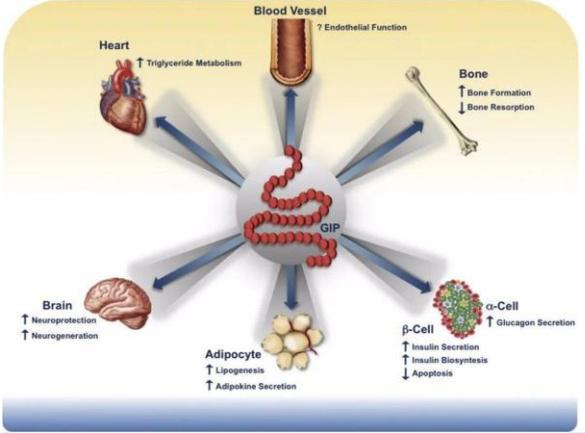


来源: PubMed, 国金证券研究所

- GLP-1/GIP 双受体激动剂: 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 是一种 42 个氨基酸组成的多肽, 由主要位于近端小肠的 K 细胞分泌, 是第一个被发现的肠促胰岛素。在早期的研究中, T2DM 患者急性输注 GIP 引发的促胰岛素分泌效应减弱, 限制了其作为药物开发靶点的可能性。但近年来的研究发现, T2DM 患者在接受降糖药物治疗, 改善血糖控制后, GIP 的促胰岛素作用可以得到恢复。此外, GIP 能作用于骨和脂肪组织, 抑制骨的重吸收, 并促进脂肪细胞的脂质合成, 进而影响脂代谢与脂肪分布, 其效应独立于胰岛素作用; GIP 还可能通过激活下丘脑中的 GIPR+神经元, 减少食

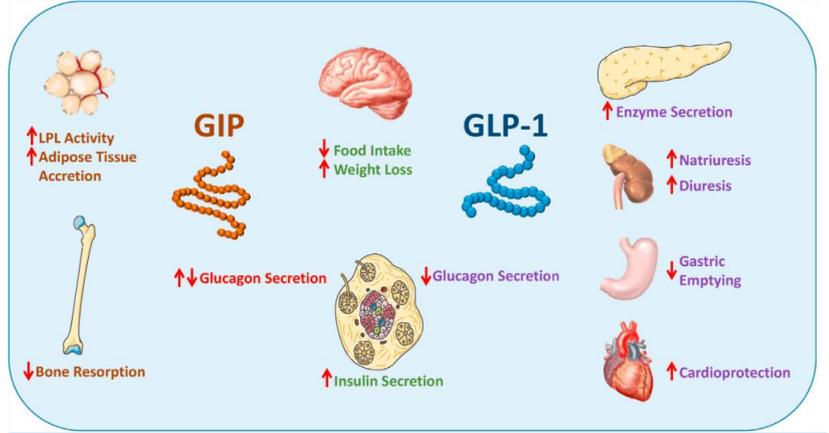
物摄入，减轻体重。因此，GLP-1 与 GIP 两种肠促胰素的联合给药是一种具有潜力的治疗策略。同时激动二者受体的单分子双重激动剂是主要的研发方向之一，已经进入临床阶段的药物包括 Tirzepatide 以及 NN9389，均在临床研究中表现出降糖与减脂的获益。

图表 4: GIP 的生理效应



来源: PubMed, 国金证券研究所

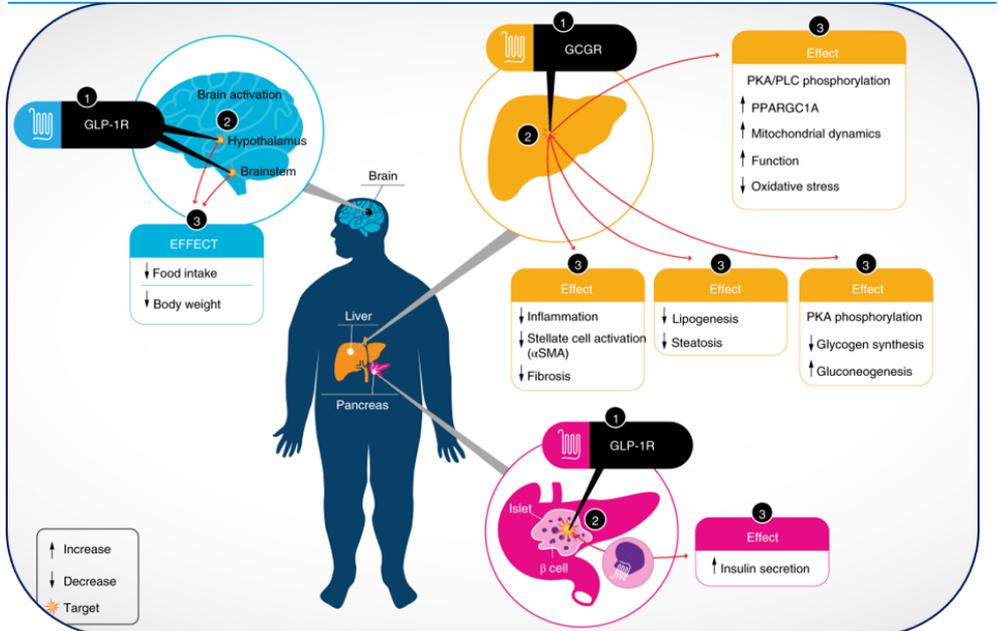
图表 5: GIP 与 GLP-1 受体相互作用治疗代谢紊乱的潜在机制



来源: PubMed, 国金证券研究所

- GCG 和 GLP-1 双受体激动剂：胰高糖素（GCG）由胰岛 α 细胞分泌，其主要生理作用是迅速升高血糖水平。但是胰高糖素同样可通过结合胰高糖素受体（GCGR）和 GLP-1 受体，来发挥抑制食物摄入，进而减轻体重的作用。这一作用与其肝脏脂质合成路径中多种酶的磷酸化和抑制相关。BI 456906 作用于大脑、肝、胰腺等器官组织上的 GLP-1 和 GCG 受体产生疗效，进而为肥胖、T2DM 及伴有 NASH 共病的患者提供了一种新的治疗可能。

图表 6: GCG 和 GLP-1 双受体激动剂作用机制:



来源: PubMed, 国金证券研究所

GLP-1 受体激动剂单靶点竞争格局

- 近十余年来，降糖药物的研发取得重大进展，多种新型降糖药物陆续上市，其中在国内已有 8 款 GLP-1 受体激动剂上市。四款为短效注射剂，包括需

要每日 1~3 次皮下注射的短效注射剂，艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽和利司那肽。另外四款为长效注射剂，分别是艾塞那肽微球、度拉糖肽、洛塞那肽和司美格鲁肽。

- 另外司美格鲁肽（索马鲁肽）的口服片剂在 2020 年 6 月 29 日在日本上市，这是首个上市口服 GLP-1 药物，而国内上市的 GLP-1 药物均为注射剂型，2022 年 5 月 27 日，司美格鲁肽片在中国申报上市获受理，是国内首个申报上市的 GLP-1 受体激动剂口服制剂。

图表 7: 国内的 GLP-1 受体激动剂竞争格局

药品	艾塞那肽	利拉鲁肽	贝那鲁肽	利司那肽	艾塞那肽微球	度拉糖肽	洛塞那肽	司美格鲁肽
企业	阿斯利康	诺华诺德	上海仁会生物制药	赛诺菲	阿斯利康	礼来	江苏豪森	诺和诺德
上市时间	2009年	2011年	2016年	2017年	2017年	2019年	2019年	2020年
进入医保时间	国家2019	国家2017	国家2020	国家2019	国家2019	国家2020	国家2020	国家2021
适应症	本品用于改善2型糖尿病患者血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺脲类、以及二甲双胍联合磺脲类，血糖仍控制不佳的患者。（2009年5月）	本品适用于成人2型糖尿病患者控制血糖；适用于单用二甲双胍或磺脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者，与二甲双胍或磺脲类药物联合应用。（2011年03月）适用于降低伴有心血管疾病的2型糖尿病成人患者的主要心血管不良事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中）风险。（2020年5月）	2型糖尿病（2016年12月）	2型糖尿病（2017年10月）	用于改善2型糖尿病患者血糖控制；适用于单用二甲双胍、磺脲类以及二甲双胍联合磺脲类血糖仍控制不佳的患者（2018年1月）	本品适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制；单药治疗仅靠饮食控制和运动血糖控制不佳的患者。联合治疗在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍、或磺脲类药物、或二甲双胍联合磺脲类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者。	本品配合饮食控制和运动，单药或与二甲双胍联合，用于改善2型糖尿病患者血糖。（2019年5月）	辅助饮食和运动以改善2型糖尿病患者（T2DM）患者的血糖控制
用法用量	每日两次	每日一次	每日三次	每日一次	每周一次	每周一次	每周一次	每周一次

来源：医药魔方，国金证券研究所

GLP-1 受体多靶点产品研发百舸争流

- GLP-1 受体激动剂一直是糖尿病领域的研发热点，也是目前全球市场占有率最高的非胰岛素类糖尿病药物，多款明星产品如度拉糖肽、司美格鲁肽等在 2021 年都有不错的业绩表现。因此，迭代产品 GLP-1 受体多靶点激动剂的开发也成为热门竞争方向。
- 目前，全球在研的多靶点激动剂大部分集中在 GLP-1/GIPR、GLP-1/GCGR 领域。其中，GLP-1/GIPR 领域由礼来的替西帕肽领衔，已获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市。不仅是双靶点激动剂，GLP-1/GIPR/GCGR 三靶点激动剂也有可能表现出更强劲的疗效，礼来和韩美药业已将各自的产品推进至 II 期临床试验。此外，GLP-1 还有与 GCGR、FGF21R、GLP-2R 等结合成单分子的双受体、三受体激动剂的可能性。
- 礼来的替西帕肽在 GLP-1 /GIP 双重受体激动剂开发上一骑绝尘，临床上具有显著降血糖及减重的效果。或许由于礼来在 GLP-1/GIPR 领域的领先优势，其他跨国药企的布局似乎更偏向于开发 GLP-1/GCG 双重受体激动剂。

图表 8: 多靶点 GLP-1 全球竞争格局

药物	公司	靶点	适应症	最高研发进展（全球）	最高研发进展（中国）	在研适应症（国内）
替尔泊肽	礼来	GLP-1R, GIPR	肥胖,慢性肾病, 2型糖尿病, NASH, 心力衰竭	批准上市	申请上市	2型糖尿病; 超重/肥胖; 合并肥胖的射血分数保留性心力衰竭
LY3437943	礼来	GLP-1R, GIPR, GCGR	肥胖, 2型糖尿病	II期临床	I期临床	超重或肥胖
IBI362	礼来, 信达生物	GLP-1R, GCGR	肥胖, 2型糖尿病	II期临床	II期临床	NA
NN9389	诺华诺德	GIP, GLP-1R	肥胖, 2型糖尿病	II期临床	I期临床	2型糖尿病
cotadutide	阿斯利康	GLP-1R, GCGR, OXM	糖尿病肾病, 肥胖, 2型糖尿病, 肝纤维化, 非酒精性脂肪性肝炎	II/III期临床	I期临床	非酒精性脂肪性肝炎
BI 456906	勃林格殷格翰	GLP-1R, GCGR	肥胖, 2型糖尿病, 非酒精性脂肪性肝炎, 肝纤维化	II期临床	II期临床	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和纤维化患者; 肥胖或超重患者
efinopegdutide	默沙东, 韩美药品	OXM, GLP-1R, GCGR	肥胖, 2型糖尿病, 非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	I期临床	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)
MEDI4166	阿斯利康	PCSK9, GLP-1	2型糖尿病, 高胆固醇血症	II期临床	无申报	
permidutide	Altimmune	GLP-1R, GCGR	肥胖, 非酒精性脂肪性肝炎	II期临床	无申报	
德谷胰岛素+利拉鲁肽	诺和诺德	GLP-1R, Insulin	用于治疗血糖控制不佳的成人型糖尿病患者, 在饮食和运动基础上联合其他口服降糖药改善血糖	2021年 中国	批准上市	

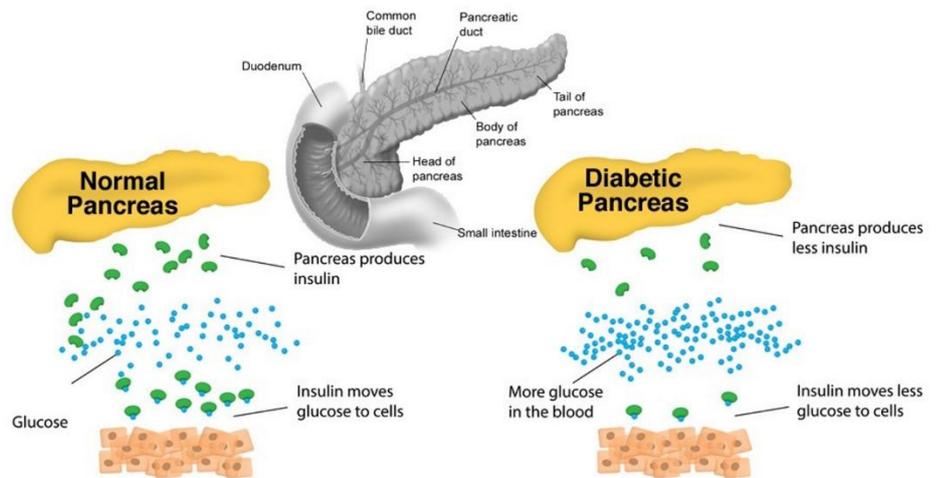
来源：医药魔方，国金证券研究所

GLP-1 是 2 型糖尿病治疗的明星靶点

慢病之王糖尿病

- 糖尿病是一组常见的以葡萄糖和脂肪代谢紊乱、血浆葡萄糖水平增高为主要临床特点的一组代谢内分泌疾病。
- 根据美国糖尿病学会发布的《2020 年糖尿病医学诊疗标准》，糖尿病分为四类：1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病和特殊类型糖尿病。其中 2 型糖尿病最为常见，占我国糖尿病患者的 95% 以上。2 型糖尿病的病因为胰岛素抵抗以及胰岛素的代偿性分泌不足。2 型糖尿病患者确诊前可长无明显临床症状。

图表 9: II 型糖尿病发病机制

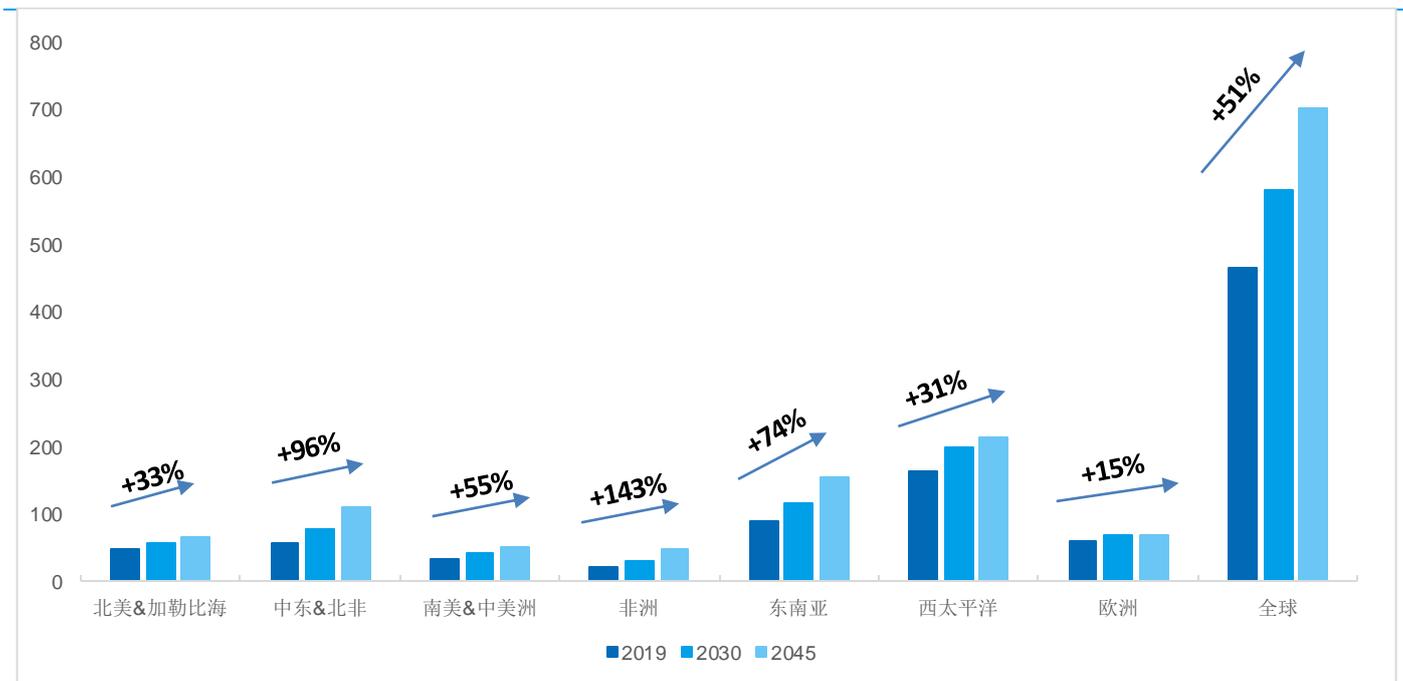


来源: PubMed, 国金证券研究所

全球约 10% 的人口为糖尿病患者

- 全球共有 4.63 亿人患有糖尿病，平均每 10 个成人（20-79 岁）中有 1 个患有糖尿病，预计到 2030 年糖尿病病人达到 5.8 亿人，到 2045 年糖尿病人数跃升至 7 亿人。

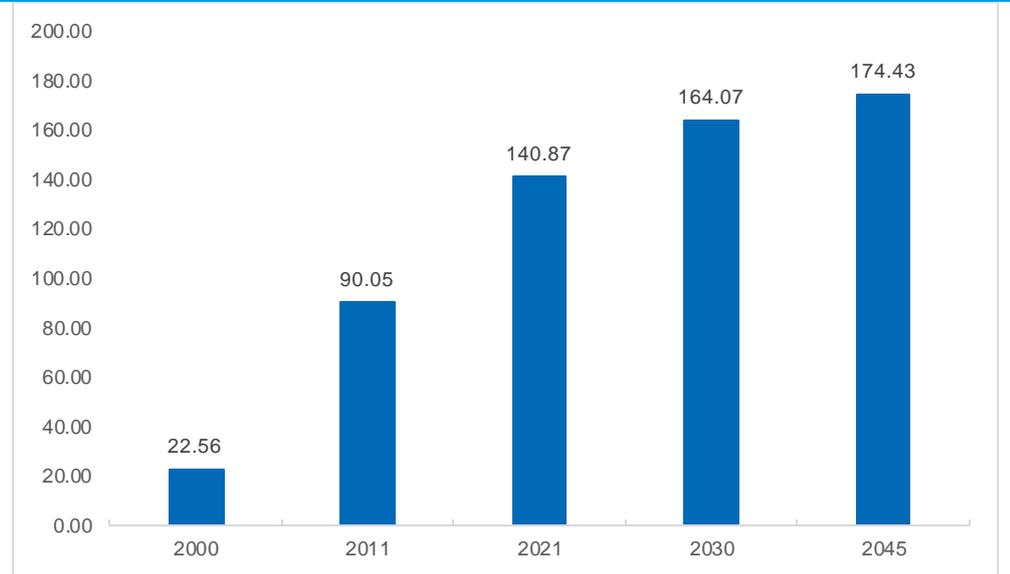
图表 10: 2021-2045 年全球和每个地区的糖尿病患者人数 (20-79 岁) (百万人)



来源: IDF2020 年第九版《全球糖尿病概览》，国金证券研究所

- IDF 地图数据显示，过去的 10 年间（2011 年~2021 年），我国糖尿病患者人数由 9000 万增加至 1.4 亿，增幅达 56%，其中约 7283 万名患者尚未被确诊，比例高达 51.7%。未来 20 余年，虽然我国糖尿病患病率增速会趋于平稳，但患者总数将增加到 2030 年的 1.64 亿和 2045 年的 1.75 亿。

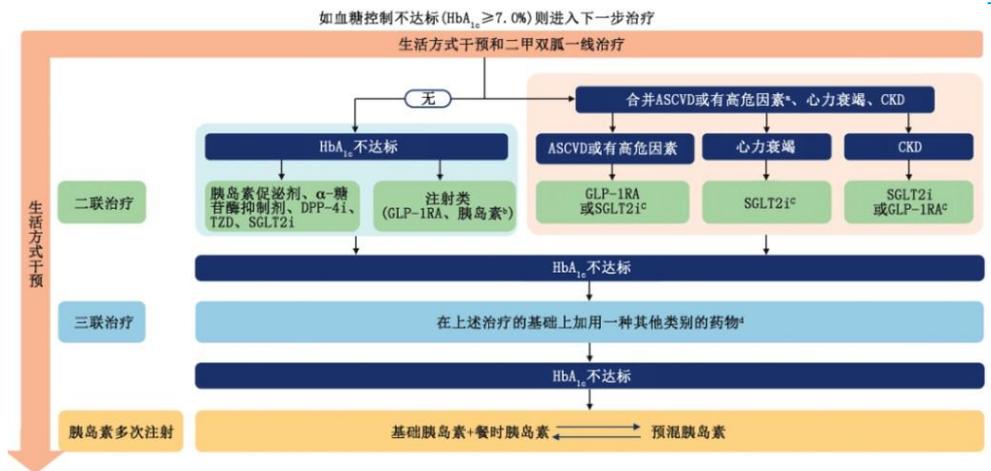
图表 11: 2000-2045 年中国糖尿病患者人数 (百万人)



来源：2021IDF 全球糖尿病地图，国金证券研究所

- 对于 2 型糖尿病，若无禁忌证且可耐受，一线疗法仍是二甲双胍+全面的生活方式干预。1) 对于伴有动脉粥样硬化性疾病的糖尿病患者，推荐在二甲双胍+全面生活方式干预的基础上加用 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂。2) 对于以心衰和肾功能不全为主的糖尿病患者，荐在二甲双胍+全面生活方式干预的基础上联合应用 SGLT-2 抑制剂，如不能耐受 SGLT-2i，则联用 GLP-1 受体激动剂。3) 对于 2 型糖尿病不合并上述疾病者，则口服药物不受限制，以血糖及糖化血红蛋白达标为最重要指标。4) 胰岛素治疗

图表 12: 2 型糖尿病诊疗路径

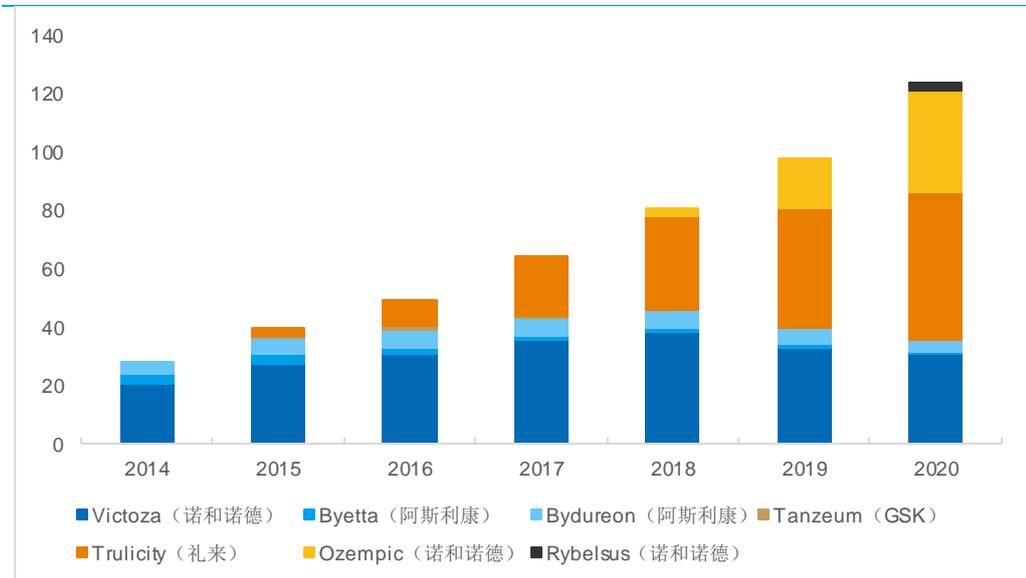


来源：中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版），国金证券研究所

新型降糖药物 GLP-1 受体激动剂

- 通过 2 型糖尿病诊疗路径可以看到，胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1 受体) 是治疗 2 型糖尿病最有效的靶点之一。目前 GLP-1 受体激动剂处在 2 型糖尿病诊疗指南的二联治疗的行列中。
- 尽管有几种 GLP-1 受体激动剂药物在临床上已批准用于 T2DM 的治疗，但目前上市药物的局限性限制了其广泛应用。有些 GLP-1 受体激动剂为短效注射剂型的肽类药物，患者需要频繁注射，体验感不佳，因此患者更偏爱长效注射剂型。
- 目前我国上市的 GLP-1 受体激动剂长效制剂包括艾塞那肽微球、洛塞那肽、度拉糖肽和司美格鲁肽共 4 种，其中度拉糖肽和司美格鲁肽是临床应用最广泛的两种 GLP-1 受体激动剂。
- 目前全球范围内已经批准上市的 GLP-1 类药物有 8 款，每周注射 1 次的长效制剂有 5 款。市场上最主流的 GLP-1 药物主要是 Victoza (利拉鲁肽，每日注射 1 次)、Trulicity (度拉糖肽，每周注射 1 次)、Ozempic (司美格鲁肽，每周注射 1 次)、Bydureon (艾塞那肽微球，每周注射 1 次)。这 8 款产品 2020 年全球市场规模大约为 124 亿美元，诺和诺德和礼来合计占比 95%。礼来 Trulicity 和诺和诺德 Ozempic 目前处于快速增长期。

图表 13: GLP-1 受体激动剂类降糖药全球销售收入(亿美元)



来源：医药魔方，国金证券研究所

- 重点对比市场上降血糖作用最显著的两个 GLP-1 受体激动剂长效注射剂。
- SUSTAIN 7 是两个 GLP-1 受体激动剂长效制剂——司美格鲁肽和度拉糖肽的“头对头”临床试验。司美格鲁肽和度拉糖肽均属于 GLP-1 受体激动剂长效制剂，但二者延长半衰期机制、半衰期和分子量大小不同。

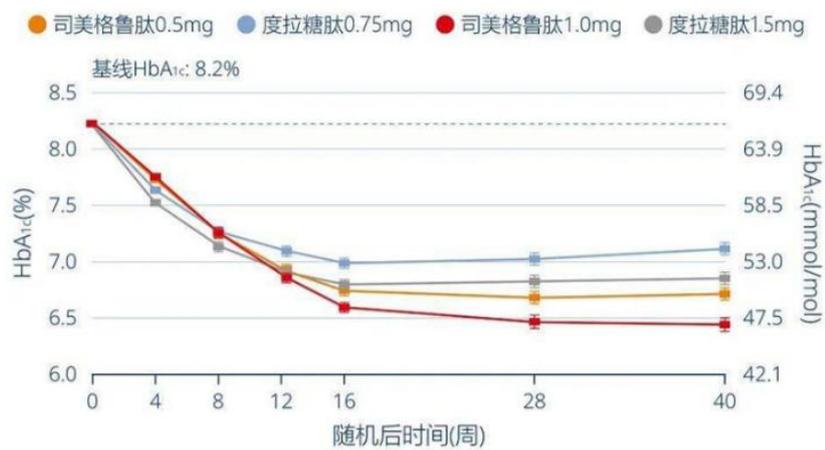
图表 14: 司美格鲁肽和度拉糖肽药理性质对比



来源: PubMed, 国金证券研究所

- 经过 40 周的治疗, 司美格鲁肽降 HbA_{1c} 达 1.8%, HbA_{1c} 达标率高达 79%, 同时显著降低空腹血糖、平均 7 点自我监测血糖、降低舒张压、提高复合达标率, 均显著优于度拉糖肽。
- 司美格鲁肽治疗 40 周显著降低 HbA_{1c} 水平达 1.8%, 优于度拉糖肽。

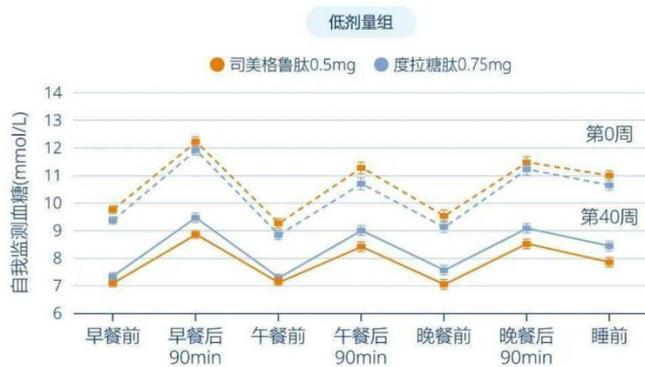
图表 15: 司美格鲁肽和度拉糖肽 HbA_{1c} 降幅比较



来源: lancet, 国金证券研究所

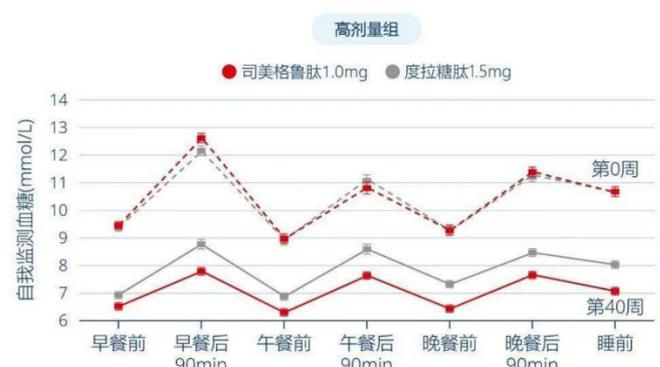
- 司美格鲁肽治疗 40 周后平均 7 点自测血糖降幅显著大于度拉糖肽, 降血糖效果更显著: 低剂量组 -2.4 VS -2.0(p=0.0014); 高剂量组 -3.0 VS -2.3(p<0.0001)。

图表 16: 司美格鲁肽和度拉糖肽低剂量血糖降幅对比



来源: Lancet, 国金证券研究所

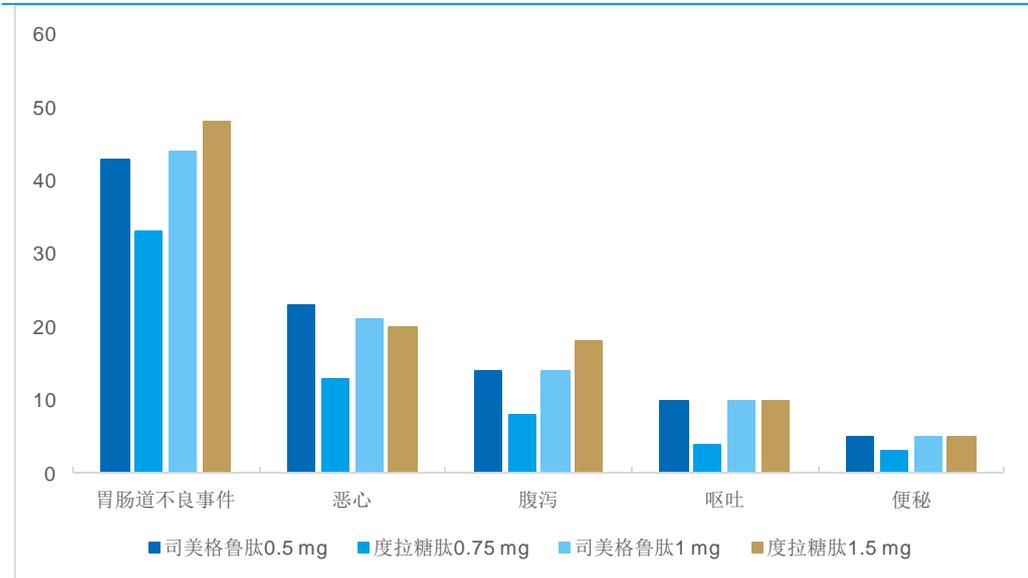
图表 17: 司美格鲁肽和度拉糖肽高剂量血糖降幅对比



来源: Lancet, 国金证券研究所

- 通过头对头实验比较，司美格鲁肽和度拉糖肽安全性相似，恶心是最常见的不良事件，多呈轻中度不良反应。

图表 18: 司美格鲁肽和度拉糖肽安全性比较



来源: PubMed, 国金证券研究所

- 司美格鲁肽可能具有诱发甲状腺 C 细胞肿瘤风险: 在啮齿类动物中，司美格鲁肽可引起甲状腺 C 细胞肿瘤。尚不清楚司美格鲁肽能否导致人类甲状腺 C 细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌 (MTC)，因为临床或非临床研究均无法确定其与人类的相关性。司美格鲁肽不得用于有 MTC 既往史或家族史患者以及 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者 (MEN 2)。应告知患者可能的 MTC 风险及甲状腺肿瘤的症状。
- 导致停用司美格鲁肽的最常见的不良事件为胃肠道事件。司美格鲁肽 0.5mg 组和 1mg 组分别有 17.0%和 19.9%的患者发生恶心，12.2%和 13.3%的患者腹泻，6.4%和 8.4%的患者呕吐。大多数事件的严重程度为轻度至中度，且持续时间短。分别有 3.9%和 5%的患者因不良事件停药。这些事件最常在治疗的最初几个月内报告。

图表 19: 司美格鲁肽包括心血管结局试验在内的长期对照 IIIa 期试验的不良反应

MedDRA 系统器官分类	十分常见	常见	偶见	罕见
免疫系统疾病			过敏反应	速发过敏反应
代谢及营养类疾病	低血糖 (与胰岛素或磺脲类药物合用)	低血糖 (与口服抗糖尿病药物合用)	食欲下降	
各类神经系统疾病		头晕	味觉倒错	
眼器官疾病		糖尿病视网膜病变并发症		
心脏器官疾病			心率升高	
胃肠道系统疾病	恶心腹泻	呕吐腹痛腹胀便秘消化不良胃炎胃食管反流病打嗝胃肠气胀	急性胰腺炎	
肝胆系统疾病		胆石症		
全身性疾病及给药部位各种反应		乏力	注射部位反应	
各类检查		脂肪酶升高淀粉酶升高体重降低。		

来源: 司美格鲁肽药品说明书, 国金证券研究所

- 司美格鲁肽组最常见的不良反应是胃肠道反应，通常为恶心、便秘、腹泻和呕吐，但大多持续时间较短，且多为轻中度，司美格鲁肽组发生的概率为 41.9% (224/535 例)，安慰剂组发生的概率为 26.1% (70/268 例)。

图表 20: 司美格鲁肽主要不良反应事件发生情况

	2.4mg 司美格鲁肽组 (N=535)	安慰剂组 (N=268)
发生不良反应	435(81.3%)	201(75.0%)
发生严重不良反应	41(7.7%)	15(5.6%)
不良反应导致停药	13(2.4%)	6(2.2%)
死亡	1(0.2%)	1(0.4%)
腹泻	77(14.4%)	19(7.1%)
恶心	75(14.0%)	13(4.9%)
便秘	62(11.6%)	17(6.3%)
鼻咽炎	58(10.8%)	39(14.6%)
胃肠道反应	224(41.9%)	70(26.1%)
精神疾病	46(8.6%)	35(13.1%)
心血管疾病	26(4.9%)	30(11.2%)
过敏反应	26(4.9%)	11(4.1%)

来源: PubMed, 国金证券研究所

- 市场上多款 GLP-1 受体激动剂长效制剂可供选择, 其中度拉糖肽和司美格鲁肽的降糖以及减重效果最好值得一提的是, 两个药物均具有心血管保护机制。

图表 21: GLP-1 受体激动剂长效制剂推荐

长效制剂	单药治疗	降糖	减重	优质达标	心血管获益	其他代谢获益	装置简便	医保报销
艾塞那肽微球		✓	✓			✓		✓
洛塞那肽	✓	✓					✓	✓
度拉糖肽	✓✓	✓✓	✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓
司美格鲁肽		✓✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	✓

来源: Insight, 国金证券研究所

GLP-1 药物糖尿病领域市场空间预测

- 据 2021 IDF 全球糖尿病地图统计, 目前国内 2 型糖尿病人数为 1.1 亿人, 假设 GLP-1 药物渗透率为 2%, 则 GLP-1 在糖尿病领域使用人数为 563.5 万人。假设 GLP-1 药物随着普及率和使用率的增长, 每支的平均单价为 300 元, 每年使用 52 支, 依从性为 70%, 则年治疗费用达到 1.1 万元。在以上假设下, GLP-1 药物在糖尿病患者中应用市场空间将达到 281.3 亿元。

图表 22: GLP-1 药物糖尿病领域市场空间预测



来源: 2021 IDF 全球糖尿病地图, 国金证券研究所

GLP-1 受体激动剂转战肥胖症

肥胖人群逐渐增加, 肥胖严重影响人类健康

- 肥胖症是指机体脂肪总含量过多和/或局部含量增多及分布异常，是由遗传和环境等多种因素共同作用而导致的慢性代谢性疾病。肥胖主要包括 3 个特征：脂肪细胞的数量增多、体脂分布的失调以及局部脂肪沉积。无明显病因者称单纯性肥胖症，有明确病因者称为继发性肥胖症。
- 肥胖诊断标准：BMI 是衡量肥胖的常用指标：目前常用的体重指数（body mass index）简称 BMI，又译为体质指数。研究表明，大多数个体的体重指数与身体脂肪的百分含量有明显的相关性，能较好地反映机体的肥胖程度。以体重指数对肥胖程度的分析，国际上通常用世界卫生组织（WHO）制定的体重指数界限值，即体重指数在 24.0~28.0 为超重，大于等于 28 为肥胖。

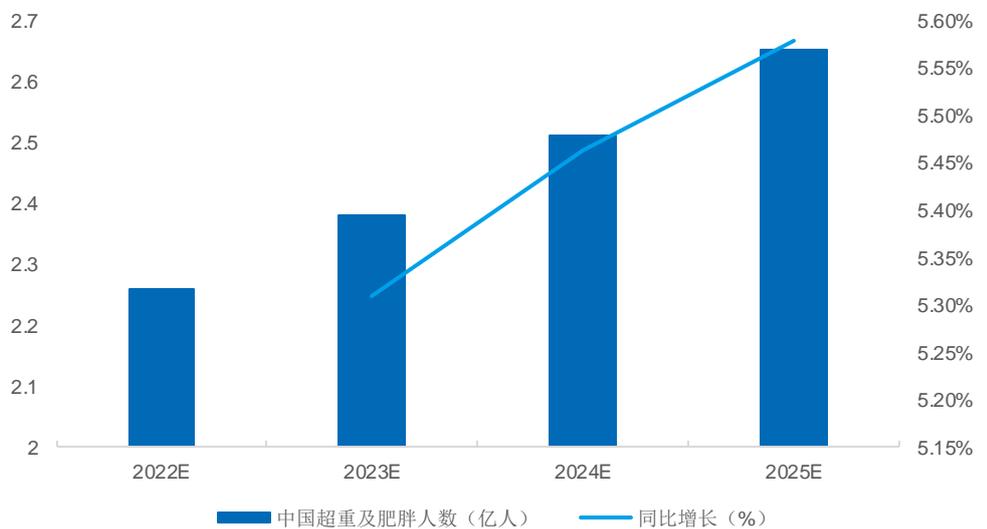
图表 23: 肥胖诊断标准

分类	BMI 值 (kg/m ²)
肥胖	≥ 28.0
超重	24.0~<28.0
体重正常	18.5~<24.0
体重过低	<18.5

来源：WHO，国金证券研究所

- 随着我国经济的飞速发展，国民生活水平不断提升，但近年来由于不良的饮食习惯以及体力活动的减少，预计未来我国超重及肥胖人数将继续呈增长趋势，预计 2022 年中国超重及肥胖人数将达到 2.26 亿人，2025 年中国超重及肥胖人数将突破 2.65 亿人，肥胖相关并发症有很多，包括 2 型糖尿病、心脏病、阻塞性睡眠呼吸暂停、慢性肾病、非酒精性脂肪肝和癌症。肥胖患者由于形体不美，容易出现自卑、忧郁、焦虑等心理障碍，很显然，肥胖已成为影响人们健康的重要因素，因此预防肥胖的发生就显得极为必要。

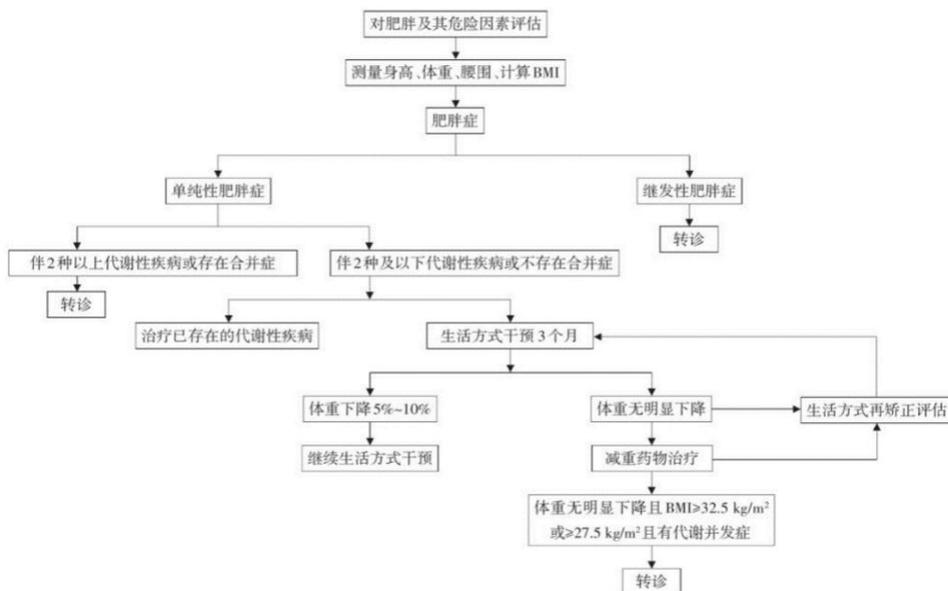
图表 24: 2022-2025 年中国肥胖人群预测



来源：弗若斯特沙利文，国金证券研究所

- 肥胖症治疗的两个主要环节是减少热量摄取及增加热量消耗。强调以行为、饮食、运动为主的综合治疗，必要时辅以药物或手术治疗。继发性肥胖症应针对病因进行治疗。各种并发症及伴随病应给予相应的处理。

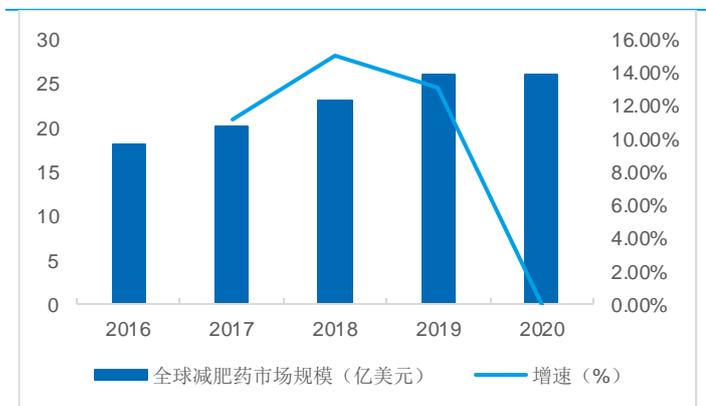
图表 25: 肥胖症诊疗指南



来源: 肥胖症基层诊疗指南(2019版), 国金证券研究所

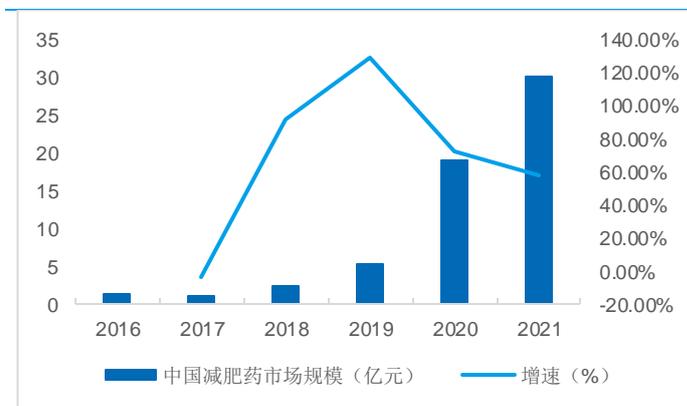
- 减肥药接受度持续提高。减肥药是具有减肥瘦身作用的药品。随着审美观念的改变，衍生出来的一种能够使人们达到目的药品。因其能让身体更快的减肥效果而受到减肥需求者的喜爱。根据弗若斯特沙利文统计，2016-2020年，全球减肥药物市场规模由 18.0 亿美元增长至 26.0 亿美元，CAGR 为 7.6%；2016-2021 年，中国减肥药物市场规模由 2016 年的 2.6 亿元增长至 2021 年的约 30 亿元，CAGR 达 50.3%。

图表 26: 2016-2020 全球减肥药市场规模 (亿美元)



来源: 弗若斯特沙利文, 国金证券研究所

图表 27: 2016-2021 中国减肥药市场规模 (亿元)



来源: 弗若斯特沙利文, 国金证券研究所

- 目前市场上主要的减肥药有以下几种: 奥利司他(罗氏), 芬特明托吡酯(vivus), 纳曲酮安非他酮(武田制药), 利拉鲁肽(诺和诺德), 司美格鲁肽(诺和诺德)。

图表 28: 减肥药物竞争格局

产品	奥利司他	芬特明托吡啶	纳曲酮安非他酮	利拉鲁肽	司美格鲁肽
商品名	Xenical	Qsymia	Contrave	Saxenda	Wegovy
公司	罗氏	Vivus	武田制药	诺和诺德	诺和诺德
FDA获批	1999	2012	2014	2014	2021
适用人群	成人及12岁以上青少年	成人及12岁以上青少年	成人	成人	成人
用法用量	120mg, 3次/日	7.5毫克芬特明/46毫克托吡啶, 1次/日	8毫克纳曲酮/90毫克安非他酮, 2次/日	3.0mg, 1次/日	2.4mg, 1次/周
给药方式	口服	口服	口服	皮下注射	皮下注射
中国最快进度	2003年获批	申报临床	未获批临床	申报上市	三期已完成
来源	lancet	NCT 00554216	NCT 00532779	NCT 01272219	NCT 03548935
基线	BMI 28-47	BMI > 35	BMI:36.2±4.5(纳曲酮-安非他酮); 36.1±4.3(安慰剂)	BMI:38.3±6.4(利拉鲁肽组); 38.3±6.3(安慰剂组)	BMI:37.8±6.7(司美格鲁肽组); 38.0±6.5(安慰剂组)
方案	奥利司他vs安慰剂	高剂量vs低剂量vs安慰剂	纳曲酮-安非他酮vs安慰剂	利拉鲁肽vs安慰剂	司美格鲁肽vs安慰剂
减重效果	52周: -10.2% vs -6.1%	56周结果: -10.92% vs -5.1% vs -1.55%	56周: -6.2% vs -2.1%	56周: -8.0% vs -2.6%	68周: -14.9% vs -2.4%
安全性	NA	AE发生率: 84.54% vs 80% vs 72.9% SAE发生率: 2.54% vs 2.5% vs 2.73%	AE发生率: 85.9% vs 75.2% SAE发生率: 3.8% vs 2.3%	AE发生率: 80.3% vs 63.3% SAE发生率: 6.2% vs 5.0%	AE发生率: 89.7% vs 86.4% SAE发生率: 9.8% vs 6.4%
副作用	油斑: 26.6% vs 1.3% 便秘: 22.1% vs 6.7% 脂性/油性便: 20.0% vs 2.9% 排便失禁: 7.7% vs 0.9%	便秘发生率14% vs 7.9% vs 6.8% 上呼吸道感染: 12.3% vs 15.8% vs 10.9% 失眠: 7.83% vs 5% vs 4.87%	便秘发生率: 19.1% vs 7.1% 上呼吸道感染: 11.2% vs 8.7% 腹泻发生率: 5.5% vs 3.7%	便秘发生率: 40.2% vs 14.7% 上呼吸道感染: 8.6% vs 9.8% 腹泻发生率: 20.9% vs 9.3%	便秘发生率: 23.4% vs 9.5% 上呼吸道感染: 8.7% vs 12.2% 腹泻发生率: 31.5% vs 15.9%
心血管影响	NA	该药物可增加心率, 未知本药对心率的影响是否会增高患者心脏病或中风发作的风险。因此, 最近(过去六个月内)或不稳定型心脏病、中风患者不推荐使用Qsymia	临床试验中, 纳曲酮/安非他酮与静息心率和平均血压升高有关	与安慰剂组相比, 利拉鲁肽在心脏代谢危险因素方面有更大的改善, 包括: 腰围: -8.2% vs -3.9%; 空腹血糖: -7.1% vs +0.1%; 收缩压: -4.2% vs -1.5%; 舒张压: -2.6% vs -1.9%	与安慰剂组相比, 司美格鲁肽在心脏代谢危险因素方面有更大的改善, 包括: 腰围: -13.54% vs -4.13%; 空腹血糖: -8.35% vs -0.48%; 收缩压: -6.16% vs -1.06%; 舒张压: -2.83% vs -0.42%

来源: 医药魔方, 国金证券研究所

GLP-1 受体激动剂减肥效果显著

- GLP-1 是目前减肥市场上最热门的靶点。2014 年, 利拉鲁肽被美国 FDA 批准用于肥胖症治疗, 拉开了 GLP-1 受体激动剂用于肥胖症治疗的序幕。近年来, GLP-1 受体靶点正在成为减重药研发的主流方向, GLP-1 受体激动剂在降低血糖的同时还可以通过抑制食欲来降低体重, 实现减肥, 已有临床证明了其良好的减重效果和安全性优势。最初 GLP-1 受体激动剂的首选适应症为二型糖尿病, 近年来, GLP-1 受体激动剂展现出了优异的减重能力, 商业价值正在进一步扩大。
- 目前全球范围内已经获批的 GLP-1 受体激动剂减肥药, 只有诺和诺德的利拉鲁肽、司美格鲁肽, 中国尚无 GLP-1 受体激动剂减肥药上市。多款 GLP-1 受体激动剂处于临床在研阶段。
- 将利拉鲁肽与司美格鲁肽 III 期临床试验对比, 司美格鲁肽在减重方面表现更为优秀, 体重减轻的比例更高。对比两药不良反应的发生率, 对于 ≥ 1 次不良反应的发生率两药相当。

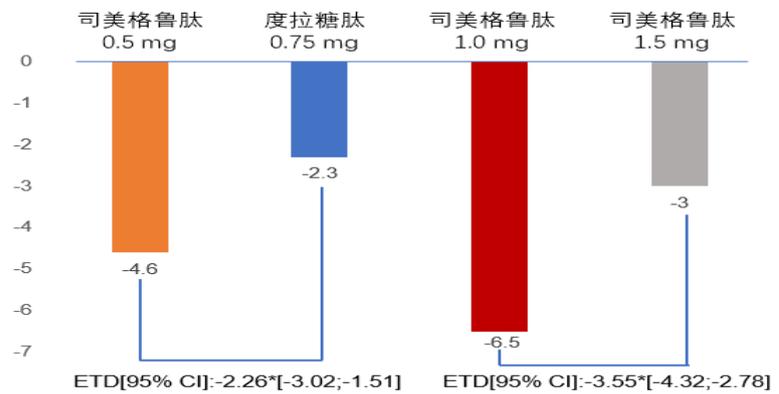
图表 29: 利拉鲁肽与司美格鲁肽临床数据比较

药物	利拉鲁肽(Saxenda)	司美格鲁肽(Wegovy)
公司	诺和诺德	诺和诺德
临床试验阶段	III期临床	III期临床
临床试验人数	3731	1961
入组标准	BMI > 30; 或BMI < 27且患有经过治疗或未治疗的血脂异常或高血压的成年人	BMI > 30;或BMI < 27且至少患有一种与体重相关的并发症(不包括糖尿病)
方案	3 mg vs 安慰剂	2.4 mg vs 安慰剂
用药周期	56周	68周
体重减轻比例(%)	8.0 vs 2.6	14.9 vs 2.4
本重减轻 ≥ 5%人数占比(%)	63.2 vs 27.1	86.4 vs 31.5
体重减轻 ≥ 10%人数占比(%)	33.1 vs 10.6	69.1 vs 12.0
体重减轻 ≥ 15%人数占比(%)	14.4 vs 3.5	50.5 vs 4.9
不良事件发生情况(%)		
> 1次不良事件发生率	80.3 vs 63.3	89.7 vs 86.4
恶心	40.2 vs 14.7	44.2 vs 17.4
便秘	20.0 vs 8.7	23.4 vs 9.5
腹泻	20.9 vs 9.3	31.5 vs 15.9
呕吐	16.3 vs 4.1	24.8 vs 6.6
腹痛	5.2 vs 3.5	10 vs 5.5
消化不良	9.5 vs 3.1	10.3 vs 3.5

来源: Insight, 国金证券研究所

- 司美格鲁肽与度拉糖肽在减重方面均有较其他已上市 GLP-1 受体激动剂更好的表现，因此在临床应用也比较广泛。将两者 III 期临床数据对比发现，司美格鲁肽减重达 6.5kg，显著优于度拉糖肽。

图表 30: 司美格鲁肽与度拉糖肽减重数据对比



来源: Lancet, 国金证券研究所

GLP-1 药物肥胖症领域市场空间预测

- 据《中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年)》数据显示，中国成人的超重比例为 34.3%，肥胖的比例为 16.4%，2021 年中国肥胖人数为 2.3 亿人，假设国内成人肥胖比例每年逐步增长 5%，肥胖症药物干预比例为 8%，GLP-1 渗透率为 30%，则 GLP-1 肥胖症使用人群为 9.02 百万人。针对肥胖症司美格鲁肽注射液的起始剂量为 0.25mg，每周一次；4 周后，应增至 0.5mg，每周一次治疗至少 4 周后，剂量可增至 1mg/每周一次；则一年需要使用 15 支，人均年度治疗费用 2700 元，在以上假设下，GLP-1 药物在肥胖患者中应用市场空间将达到 243.6 亿人民币。

图表 31: GLP-1 药物肥胖症领域市场空间预测

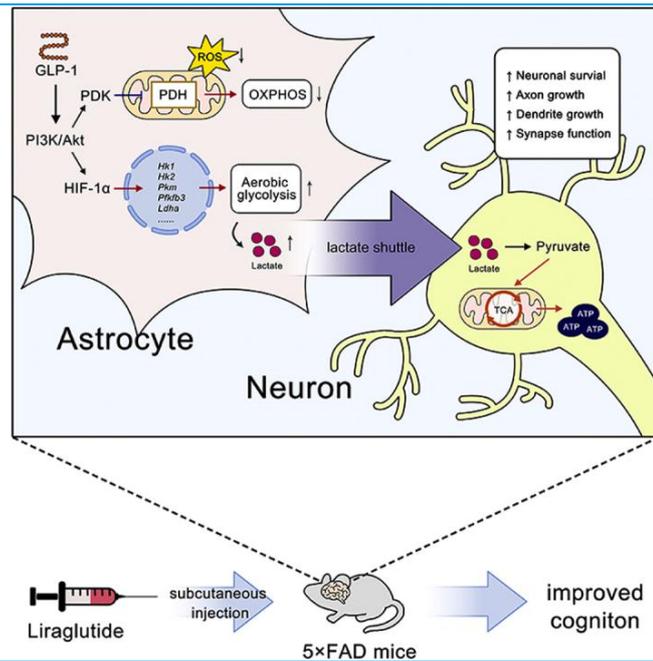


来源: 《中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年)》，国金证券研究所

GLP-1 受体激动剂从降糖减脂到治疗阿尔兹海默症

- 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的特征是 β -淀粉样蛋白(A β)肽的过量生产，一直以来 A β 毒性被认为是 AD 的主要原因，近年来研究人员发现脑能量不足和代谢改变对 AD 的影响不容小觑。近日有研究探讨了 GLP-1 在 AD 中的糖酵解调节作用，并揭示其神经保护机制。研究发现 GLP-1 通过增强有氧糖酵解和减少氧化磷酸化作用改善 5 \times FAD 小鼠的认知功能水平和大脑中的氧化应激，并且可缓解 A β 诱导的星形胶质细胞糖酵解下降，从而导致氧化磷酸化 (OXPHOS) 水平下降以及活性氧(ROS) 的产生。其机制涉及 GLP-1 激活 PI3K/Akt 通路。该研究揭示了 GLP-1 调节星形细胞糖酵解的能力，提供了 GLP-1 在 AD 中的神经保护机制并为 AD 的能量调节治疗提供了可行性的支持。

图表 32: GLP-1 在 AD 中的神经保护机制



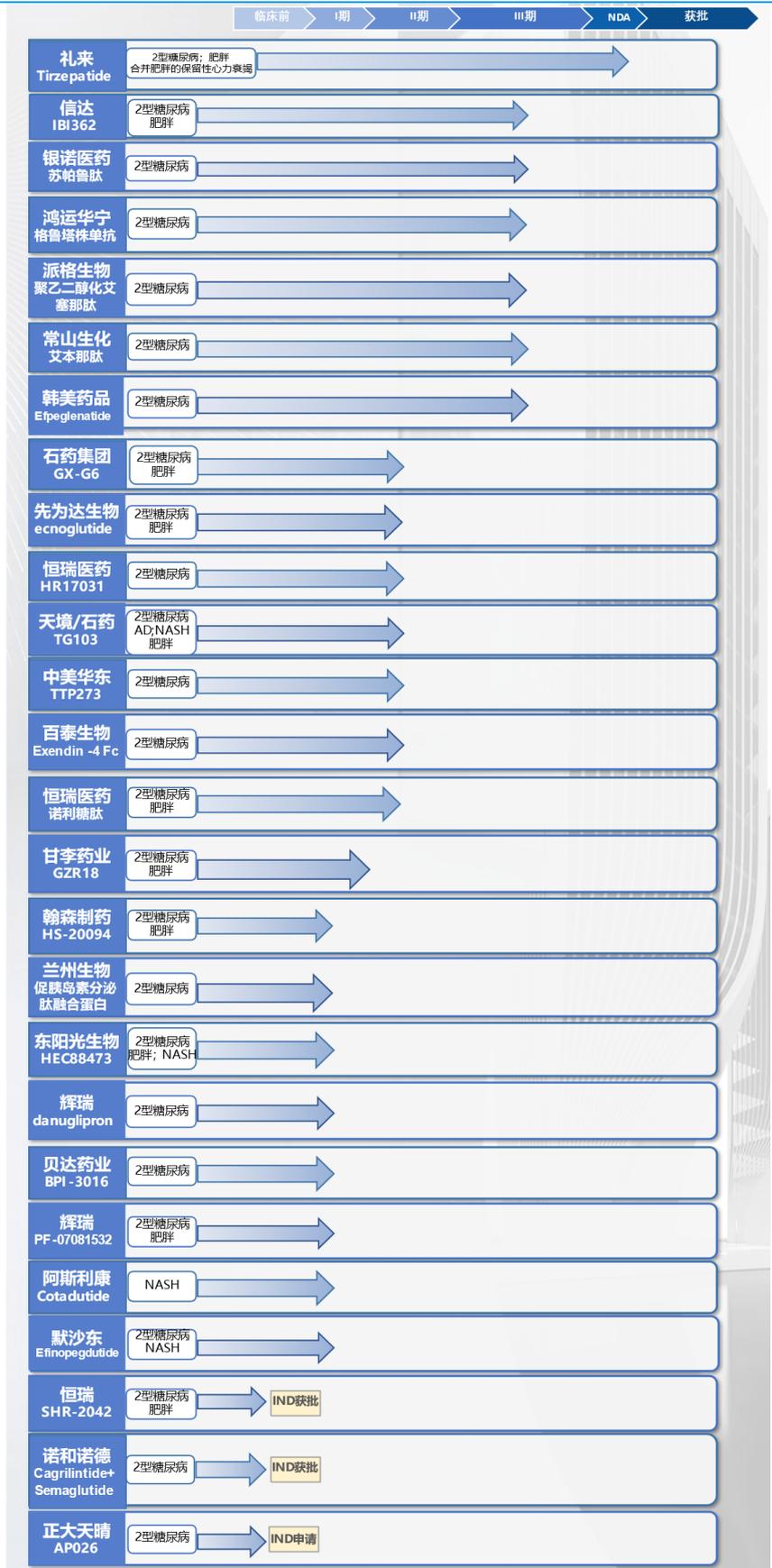
来源: PubMed, 国金证券研究所

- Clinical Trials 显示: 诺和诺德的司美格鲁肽在海外开展 AD 的国际多中心 III 期临床, 2021 年 11 月诺和诺德 GLP-1 司美格鲁肽片剂在中国启动 III 期临床, 针对轻度阿尔兹海默症。
- 国内公司也积极布局 GLP-1 的 AD 适应症, 目前天境生物与石药百克的 GLP-1 药物 TG103 适应症为 AD、非酒精性脂肪肝、2 型糖尿病及肥胖。其中 2 型糖尿病及肥胖适应症进展到临床 II 期,

国内外公司 GLP-1 创新药研发进展

- 国内多家企业布局 GLP-1 受体激动剂。目前国内除已上市的 8 款 GLP-1 受体激动剂外, Tirzepatide (礼来) 已申报 NDA; 还有 6 款药物进展较快处于临床 III 期, 包括 IBI362 (信达生物)、苏帕鲁肽 (银诺医药)、格鲁塔株单抗 (鸿运华宁)、聚乙二醇化艾塞那肽 (派格生物)、艾本那肽 (常山生化)、Efpeglenatide (韩美药品) 等。主要适应症为糖尿病、减重以及非酒精性脂肪性肝炎等。另外 GX-G6 (石药集团), ecnoglutide (先为达生物), HR170331 (恒瑞医药), TTP273 (中美华东) 等药物处于临床 II 期。
- 目前全球已有多个在研的多受体激动剂进入了临床阶段, 这类药物通过嵌合肽或耦合肽的方式合成了 GLP-1/GIP、GLP-1/Glucagon、GLP-1/GIP/Glucagon 等多受体激动剂, 从已有的数据结果来看, 这些在研新药在降糖、减重方面的临床效果较单纯的 GLP-1 激动剂类药物更加优秀。

图表 33: 国内外 GLP-1 创新药在研情况



来源: 医药魔方, 国金证券研究所

- GLP-1 的生物类似药物研发方面，利拉鲁肽中国专利已到期，华东医药，翰宇医药，通化东宝已提交上市申请，其中华东医药已提交肥胖适应症上市申请。司美格鲁肽中国专利将于 2026 年到期，九源基因、中美华东、丽珠集团跟进研发。

图表 34：国内 GLP-1 生物类似药企业在研情况

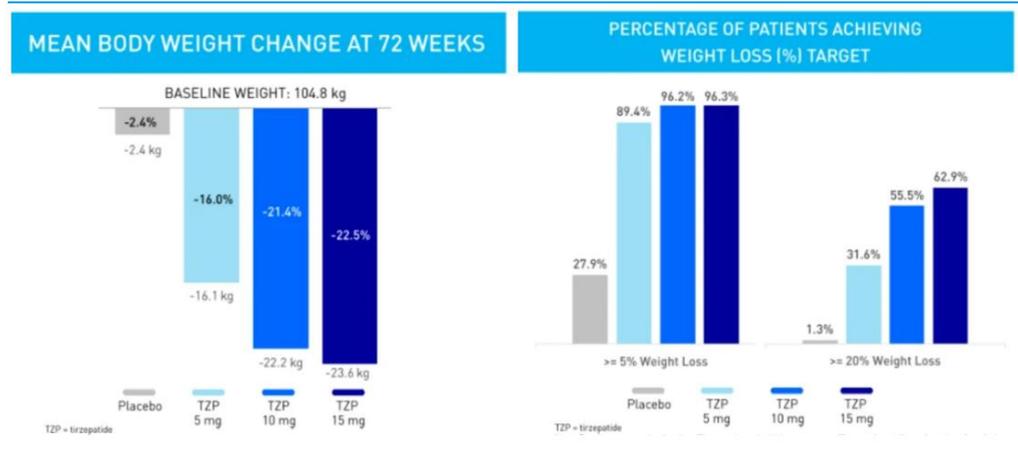
企业	药物	在研进展（国内）	适应症	用法用量
通化东宝	利拉鲁肽	上市申请中	2型糖尿病	每天一次
翰宇药业	利拉鲁肽	上市申请中	2型糖尿病	每天一次
中美华东	利拉鲁肽	上市申请中	2型糖尿病	每天一次
正大天晴	利拉鲁肽	上市申请中	2型糖尿病	每天一次
联邦制药	利拉鲁肽	III期临床	2型糖尿病	每天一次
宸安生物	利拉鲁肽	III期临床	2型糖尿病	每天一次
东阳光药业	利拉鲁肽	III期临床	2型糖尿病	每天一次
万邦生化	利拉鲁肽	III期临床	2型糖尿病，肥胖	每天一次
双鹭药业	利拉鲁肽	III期临床	2型糖尿病	每天一次
健翔生物	利拉鲁肽	上市申请中	2型糖尿病	每天一次
圣诺生物	利拉鲁肽	上市申请中	2型糖尿病，肥胖	每天一次
先为达生物	利拉鲁肽	BE试验	2型糖尿病，肥胖	每天一次
诺博特生物	利拉鲁肽	BE试验	2型糖尿病；肥胖	每天一次
九源基因	司美格鲁肽	III期临床	2型糖尿病	每周一次
中美华东	司美格鲁肽	I期临床	2型糖尿病	每周一次
丽珠集团	司美格鲁肽	I期临床	2型糖尿病	每周一次
宸安生物	司美格鲁肽	IND获批	2型糖尿病	每周一次
联邦生物	司美格鲁肽	IND获批	2型糖尿病	每周一次
齐鲁制药	司美格鲁肽	IND申请	2型糖尿病	每周一次
质肽生物	司美格鲁肽	IND申请	2型糖尿病	每周一次
石药集团	司美格鲁肽	IND申请	2型糖尿病	每周一次

来源：医药魔方，国金证券研究所

礼来 tirzepatide 首次实现药物减重超 20%

- 2022年4月28日，礼来公布其 GLP-1/GIP 双激动剂 tirzepatide 治疗肥胖症或超重群体的全球 3 期临床试验 SURMOUNT-1 的关键数据。结果显示，tirzepatide（5 mg、10 mg、15 mg）治疗组患者第 72 周时减重效果均显著优于安慰剂对照组，同时接受最高剂量（15 mg）tirzepatide 治疗的亚组平均体重降低 22.5%（约 24 公斤），其中 63% 的受试者体重降低至少 20%。新闻稿指出，这是在 3 期临床试验中首个将体重平均降低超过 20% 的在研药物。
- SURMOUNT-1 研究是 tirzepatide 在肥胖患者中开展的第一项全球 III 期多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照试验，共入组 2539 名伴有至少一种疾病（高血压、血脂异常、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或心血管疾病，但不伴有糖尿病）的肥胖或超重患者。
- 试验结果显示，在治疗 72 周之后，tirzepatide 5 mg、10 mg、15 mg 和安慰剂组，受试者体重较基线分别平均减轻 16.0%（16.1kg）、21.4%（22.2kg）、22.5%（23.6kg）和 2.4%（2.4kg），减重超过 5% 的患者比例分别为 89.4%、96.2%、96.3% 和 28%。同时，5mg 组 32% 的个体减重超过 20%，10mg 组这一比例为 56%，15mg 组为 63%。

图表 35: tirzepatide 减重临床数据



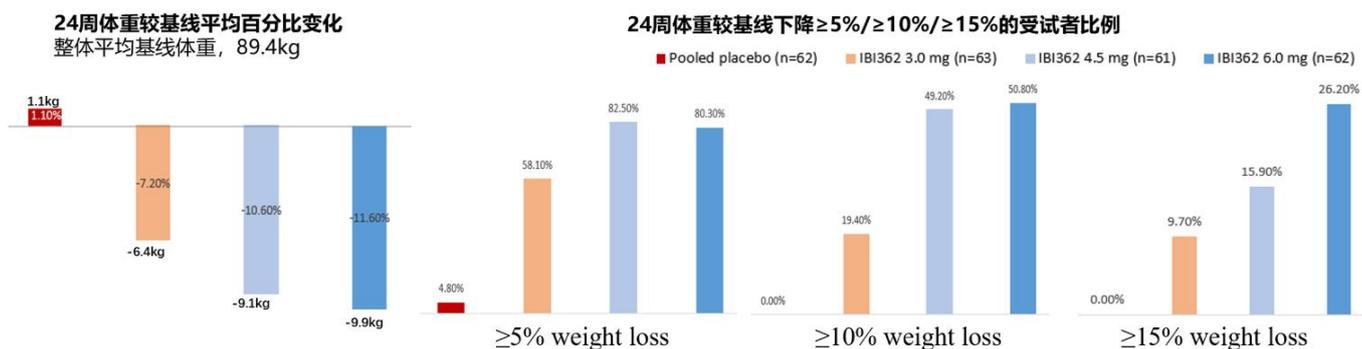
来源：礼来公司官网，国金证券研究所

- 除了药物疗效好以外，tirzepatide 在安全性和耐受性方面的表现也非常的出彩。因为 tirzepatide 的特征与其它基于肠促胰岛素的减肥疗法相似。因此最常见的不良事件为胃肠道反应，并且通常为轻度至中度。在整个治疗过程中呕吐、恶心等不良反应的患者比例均在百分之十以下。

信达生物 GLP-1R/GCGR 双激动剂 IBI362 启动治疗肥胖临床 III 期研究

- IBI362 (Mazdutide) 是信达生物与礼来共同推进研发的一款胃酸调节素创新化合物 (OXM3)。作为一种与哺乳动物胃酸调节素类似的长效合成肽，mazdutide 利用脂肪酰基侧链延长作用时间，允许每周给药一次。mazdutide 的作用被认为是通过 GLP-1 受体和 GCGR 的结合和激活介导的，与 OXM 具有相似作用机制，因此预计其可以改善葡萄糖耐量并减轻体重。除了 GLP-1 受体激动剂具有的促进胰岛素分泌、降低血糖和减轻体重等作用外，mazdutide 还可能通过 GCGR 的激活具有增加能量消耗和改善肝脏脂肪代谢等效应。IBI362 目前还在开展 2 型糖尿病的临床试验，并计划开展治疗非酒精性肝炎的临床试验。
- 2022 年 6 月，信达生物公布了 IBI362 低剂量组治疗肥胖症的临床 II 期试验结果。这项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究计划招募 320 名 18~75 周岁的肥胖症患者，每周一次皮下注射不同剂量的 IBI362，主要终点为 IBI362 连续给药 24 周体重较基线的变化。
- 临床 II 期试验结果显示，患者体重相对基线百分比变化的最小二乘均值分别为 -7.21% (-6.35 kg, 3.0 mg 组)、-10.56% (-9.07 kg, 4.5 mg 组)、-11.57% (-9.85 kg, 6.0 mg 组) 和 1.05% (1.08 kg, 安慰剂组)。6.0mg 组体重较基线下降 ≥ 5% / ≥ 10% / ≥ 15% 的受试者比例分别为 80.3% / 50.8% / 26.2%。

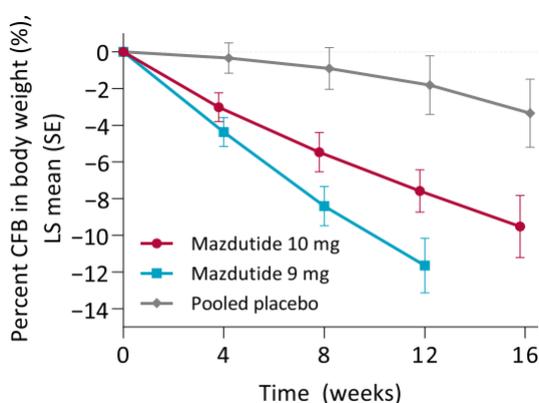
图表 36: IBI362 低剂量减重 (II 期临床数据)



来源: 信达公司官网, 国金证券研究所

- 2022年10月17日, 信达生物 mazdutide (IBI362) 在中国超重或肥胖受试者中的多次给药剂量递增的 Ib 期临床研究的高剂量队列结果。
- IBI362 的两种剂量方案均显著降低了体重, 其中 9mg 剂量方案的降低更为明显。从基线到第 12 周, 9mg 队列中接受 IBI362 的参与者体重变化的平均百分比为 11.7%, 而接受安慰剂的参与者体重变化的平均百分比为 1.8%。给药 16 周后, 10 mg 队列中接受 IBI362 治疗的受试者平均体重较基线下降 7.62 kg (百分比降幅 9.5%), 而接受安慰剂的参与者为体重下降百分比为 3.3%。除了体重的下降, IBI362 9mg 显著降低了腰围。

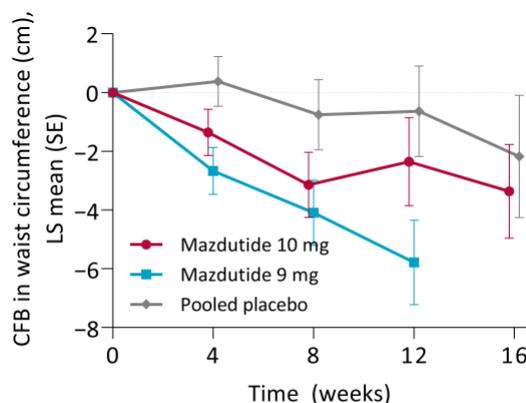
图表 37: IBI362 高剂量组减重 (Ib 临床数据)



9 mg cohort	3.0 mg	6.0 mg	9.0 mg	
10 mg cohort	2.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg

来源: PubMed, 国金证券研究所

图表 38: IBI362 高剂量组腰围变化 (Ib 临床数据)



9 mg cohort	3.0 mg	6.0 mg	9.0 mg	
10 mg cohort	2.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10.0 mg

来源: PubMed, 国金证券研究所

银诺医药苏帕鲁肽两项 III 期临床完成患者入组

- 苏帕鲁肽注射液是由上海银诺医药研发的中国首个国产且具自主知识产权的人源长效 GLP-1 药物, 1-2 周注射一次, 有望用于治疗 2 型糖尿病及相关代谢性疾病。
- 今年 7 月, 银诺医药宣布完成两项 III 期临床千余例患者入组计划。其中, YN011-301 “苏帕鲁肽注射液在饮食和运动干预后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的有效性和安全性临床研究”项目由南京大学医学院附属鼓楼医院牵头组织, 朱大龙教授担任项目的首席研究者。YN011-302 “苏帕鲁肽注射液在二甲双胍治疗后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者中的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的有效性和

安全性临床研究”项目由上海交通大学附属第六人民医院牵头组织，首席研究者为中国工程院院士贾伟平教授。

- 一项随机、双盲、安慰剂对照、多剂量递增研究评估了苏帕鲁肽在 T2D 患者中的安全性、PK/PD 和疗效。40 名受试者以 4:1 的比例随机分配接受苏帕鲁肽 (1, 2, 3 和 4mg) 或安慰剂，其中 4mg 组接受 1mg 的适应性剂量以减少胃肠道反应。PK 结果显示，Supa 的 T1/2 为~207h，中位 Tmax 为 60~84h。PD 结果显示，治疗 7 周后，苏帕鲁肽显著降低了空腹血糖，HbA1c 降低 1.3% 并减轻体重。AE 主要是轻度至中度胃肠道症状。没有一个受试者产生抗药物抗体，整体耐受性良好。

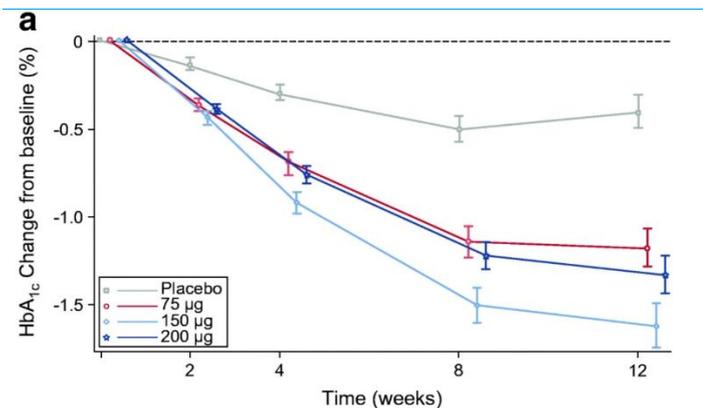
鸿运华宁 GMA105 减肥适应症 Ib/II 期完成首例给药

- GMA105 注射液是由鸿运华宁自主研发的全球唯一一款具有激动 GLP-1 受体作用的人源化单克隆抗体，其 GLP-1 部分与天然人 GLP-1 序列相似性约为 90%，可抵抗二肽基肽酶 4 (DPP-4) 的降解，分子量大可降低肾清除，延长了半衰期，允许每周给药一次 (肥胖症) 或每两周给药一次 (T2DM)。
- GMA105 具有两个适应症，对于 2 型糖尿病的临床进展到临床 III 期，对于超重或肥胖的适应症开展临床 II 期。截至目前，鸿运华宁已累计拥有三款处于临床试验阶段的超长效 GLP-1 受体激动剂药物，分别是 GMA102 (处于临床 III 期)、GMA105 (处于临床 II 期)、GMA106 (处于临床 I 期)。
- 2022 年 9 月 20 日，GMA105 注射液在中国肥胖受试者中的 Ib/II 期临床研究完成首例受试者给药。本研究是一项在中国超重或肥胖受试者中开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行 Ib/II 期临床研究，计划对超重或肥胖受试者，按照 2:1 的比例随机接受 GMA105 注射液或 GMA105 安慰剂注射液，连续治疗 20 周。计划先开展剂量探索研究。评价 GMA105 注射液 80mg 剂量组和 80mg 剂量滴定组的安全性和 PK 特征；GMA105 注射液 80mg 或安慰剂连续治疗 4 周后由 SRC 评估决定 80mg 剂量组或 80mg 剂量滴定组进入扩展研究阶段，进一步评价 GMA105 注射液的有效性和安全性。

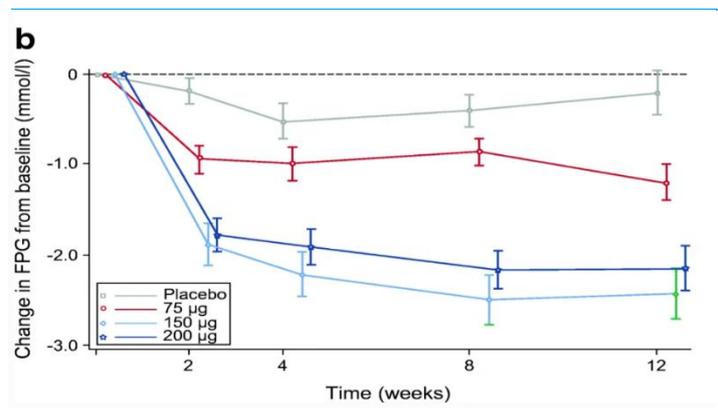
派格生物长效 GLP-1 受体激动剂聚乙二醇艾塞那肽启动 III 期临床

- PB-119 是在艾塞那肽基础上进行聚乙二醇化修饰，延长药物半衰期、最终实现一周一次皮下注射给药即可平稳有效控制血糖水平。派格拥有该化合物的中国专利和国际专利，并在中国和美国同步开展临床研究。
- PB-119 在治疗初型 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性：在这项 II 期随机、安慰剂对照、双盲研究中，随机分配了 251 名患者到四个治疗组，以 1:1:1:1 的比例接受皮下安慰剂或三种皮下剂量的 PB-119 (75, 150 和 200 μg) 之一，持续 12 周。
- HbA_{1c} 与安慰剂相比，所有测试的 PB-119 剂量均具有优越的疗效，空腹血糖较安慰剂组在 12 周的治疗中均有显著的降低。并且在未经治疗的中国 2 型糖尿病患者中安全且耐受性良好。

图表 39: PB-119 血糖降幅临床数据



图表 40: PB-119 空腹血糖降幅临床数据



来源: PubMed, 国金证券研究所

来源: PubMed, 国金证券研究所

先为达 GLP-1 候选药物 Ecnoglutide 达到 II 期临床主要终点

- 2022 年 8 月 3 日, 先为达宣布其 GLP-1 候选药物 XW003 (Ecnoglutide) 在中国成年 2 型糖尿病患者中进行的为期 20 周的 II 期临床试验达到主要终点。研究表明, 持续 20 周每周皮下注射 XW003 表现出良好的安全性和耐受性, 并对主要疗效终点糖化血红蛋白的降低产生显著效果, 达到试验终点。
- 该项研究是一项在中国进行的多中心、随机化、安慰剂对照的 II 期临床试验, 超过 20 家具有糖尿病临床研究资质的医院参与。试验累计入组 145 名成年 2 型糖尿病 (T2D) 受试者, 评估在经至少 3 个月饮食运动控制或口服降糖药物治疗仍未有效控制疾病的 2 型糖尿病受试者中的有效性和安全性。这些患者被分为四个研究队列, 分别接受每周一次皮下注射剂量为 0.4mg、0.8mg、1.2mg 的 XW003 以及安慰剂治疗 20 周。受试者的基线平均糖化血红蛋白 (HbA1c) 为 8.55%。
- 经过 20 周的治疗后, 接受 0.4mg、0.8mg 和 1.2mg XW003 的受试者 HbA1c 与基线相比分别降低了 1.8%、1.9% 和 2.4%, 而接受安慰剂的受试者则为 0.5% ($P < 0.0001$)。20 周治疗期结束时, 1.2mg XW003 队列中 88% 的受试者达到了 $HbA1c \leq 7.0\%$, 而安慰剂队列为 21%, 72% 的受试者达到了 $HbA1c \leq 6.5\%$, 而安慰剂组为 9%。尽管本研究中受试者的基线体重相对较低, 但各剂量组均可显著降低体重, 且呈剂量依赖性。同时 XW003 还改善了多个代谢和心血管疾病相关参数, 包括空腹血糖和餐后血糖水平、腰围, 血压和转氨酶, 有望为患者带来全面获益。
- XW003 总体安全且耐受性良好, 各治疗组的不良事件 (AE) 发生率相似, 没有与治疗相关的严重不良事件 (SAE) 或严重低血糖事件的发生。治疗相关的不良事件为轻度至中度, 最常见的是胃肠道副作用, 包括腹泻、恶心、便秘和食欲减退, 均为轻度或中度。在接受 XW003 治疗的受试者中, 与药物有关的不良事件导致的停药率低于 1%。

恒瑞医药长效+口服 GLP-1 药物 SHR-2042 以及 GCGR 抗体/GLP-1 融合蛋白 SHR-1816 均在国内获批临床

- 长效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物 SHR-2042 在 2018 年获批临床, 主要用于 2 型糖尿病及肥胖症的治疗, 长效口服制剂在用药频率和患者依从性上占据优势。目前全球主要的 GLP-1 激动剂均为注射剂, 仅索马鲁肽的口服剂型于 2019 年 3 月由诺和诺德宣布向 FDA 提交了两项新药上市申请 (NDA)。因此恒瑞对于口服 GLP-1 类似物的研发处于领先地位, 若成功上市, 将开辟新的市场。
- 2020 年 6 月 25 日, 恒瑞医药首个 GPCR 抗体专利公开, GCGR 抗体/GLP-1 融合蛋白, SHR-1816 已经启动了治疗糖尿病的 I 期临床试验。鸿运华宁开发了 GIPR 抗体/GLP-1 融合蛋白与 GCGR 抗体/GLP-1 融合蛋白。GLP-1 同样融合到轻链的 N 端或 C 端。恒瑞医药研发的 GCGR 抗体/GLP-1 结构稍有不同, GLP-1 被融合到重链的 N 端。

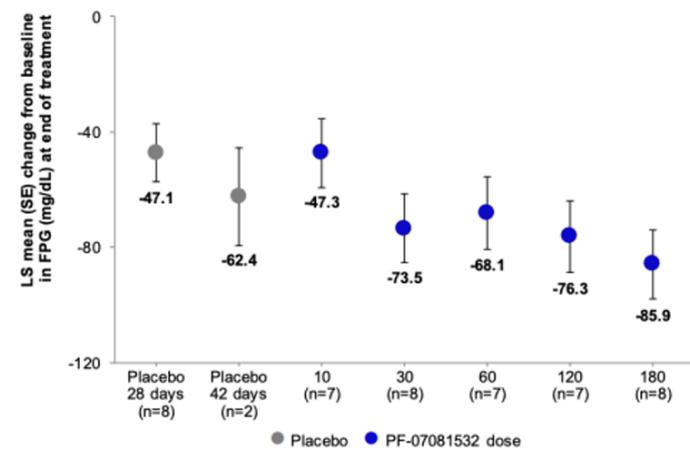
正大天晴 FGF21/GLP-1 双功能蛋白 AP026

- AP026 是 FGF21/GLP-1 双功能蛋白, 利用安源特有的连接子平台技术与抗体 Fc 端融合, 能够有效增加分子在血液中的稳定性。基于 GLP-1 代谢领域中已经展示出的良好效果以及 FGF21 的强大潜力, 该药物有望成为 NASH、II 型糖尿病等代谢领域的重要参与者。在临床前研究中, 相较于现有的降糖类治疗药物, 该产品体现出更适用于糖尿病治疗的优势, 有望成为糖尿病领域中下一个重磅药物。目前 AP026 正在新西兰开展 I 期临床, 国内已提交临床申请。

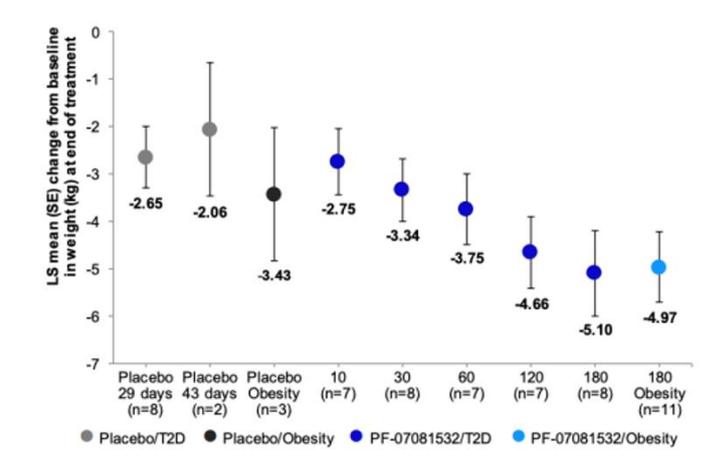
辉瑞两款小分子口服 GLP-1 受体激动剂减重数据积极

- 9月22日，辉瑞公布了其研发的两款小分子 GLP-1 受体激动剂 danuglipron 和 PF-07081532 的最新临床试验数据。相比大分子 GLP-1 类似物，小分子 GLP-1 受体激动剂服用方式更简便。其中 PF-07081532 是在 danuglipron 基础上进行优化，具有更长的半衰期，能够每日一次口服用药。
- 本次公布的数据来自 PF-07081532 在 2 型糖尿病患者和肥胖症患者中进行的临床 1b 期试验，共招募 6 个队列，其中 2 型糖尿病患者不同剂量组（10-180mg）5 个队列，最高剂量组（180mg）还招募了肥胖症患者。
- 试验结果显示，接受每日一次 PF-07081532 治疗 6 周后，2 型糖尿病患者的空腹血糖水平显著下降，接近正常水平的阈值。此外，在 2 型糖尿病和肥胖症患者中，PF-07081532 以剂量依赖的方式降低患者的体重，其中最高剂量组中 2 型糖尿病和肥胖患者在接受治疗 4-6 周后体重平均比基线降低约 5.1kg 和 4.97kg。

图表 41: PF-07081532 降糖临床数据



图表 42: PF-07081532 减重临床数据

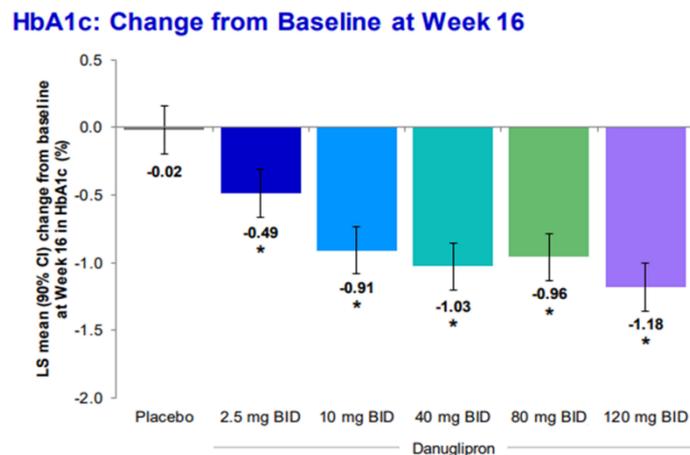


来源：辉瑞公司官网，国金证券研究所

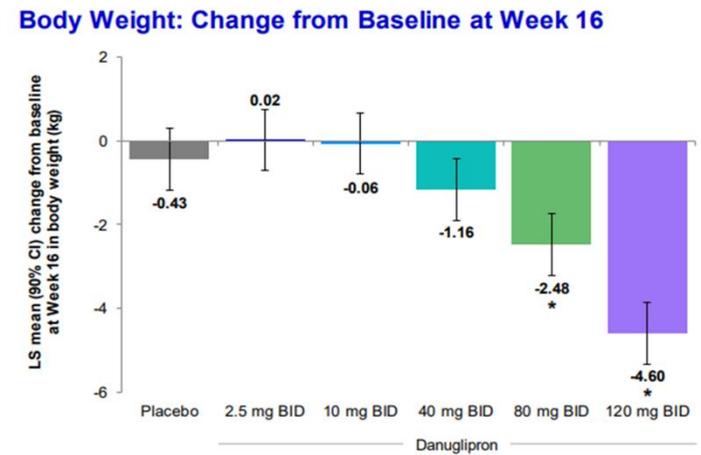
来源：辉瑞公司官网，国金证券研究所

- 本次公布的试验结果还包括 danuglipron 在 2 型糖尿病患者中开展的临床 2b 期试验最新数据。在接受治疗 16 周之后，所有剂量组患者的糖化血红蛋白（HbA1c）水平相比安慰剂组均显著降低。最高两个剂量组（80mgBID 和 120mgBID）中患者的 HbA1c 水平相比基线降低 0.96% 和 1.18%，而安慰剂组则降低 0.02%。

图表 43: danuglipron 降糖临床数据



图表 44: danuglipron 减重临床数据



来源：辉瑞公司官网，国金证券研究所

来源：辉瑞公司官网，国金证券研究所

国内多肽产业链全景梳理

- 多肽药物以慢病治疗为主，目前，国际上的多肽药物主要分布在 7 大疾病治疗领域，包括糖尿病、肿瘤、罕见病、胃肠道、骨科、免疫、心血管疾病等，其中糖尿病、肿瘤和罕见病是拉动多肽药物市场快速发展的“三驾马车”，其余四个领域也不乏重磅品种上市，代表性品种包括利拉鲁肽、度拉糖肽、索玛鲁肽、亮丙瑞林、特立帕肽、奥曲肽、艾塞那肽等。多肽类药物的相关产业链需求贯穿新药发现、研发、开发和商业化的全过程，国内相关企业主要有药明康德（合全药业）、凯莱英、诺泰生物、圣诺生物、昂博制药、九洲药业等。

药明康德（合全药业）是全球领先的一体化多肽平台

- 2012 年起，WuXi STA 多肽平台为全球 1000 + 客户提供定制多肽服务。WuXi STA 拥有一支由 2000+ 名科学家组成的行业领先的工艺开发团队，还拥有最先进的设备。关于多肽原料药工艺开发，WuXi STA 在常州基地配备了国际标准的设备和仪器，提供足够的能力和灵活性，更好地满足客户的需求。WuXi STA 具备一体化的多肽工艺开发能力拥有全面的多肽工艺开发经验，包括线性肽、环肽、修饰肽、固相和液相化学能力、多肽偶联经验，如 PPMO（多肽共轭的吗啉代反义寡核苷酸）和肽毒素偶联物。
- 2022 前三季度，化学业务板块内寡核苷酸和多肽药物的 D&M 服务客户数量达到 97 个，同比提升 98%，服务分子数量达到 155 个，同比提升 101%，服务收入达到人民币 11.0 亿元，同比增长 406%。化学业务板块持续加快产能建设，2022 年前三季度，药明康德开始陆续投产用于 GMP 生产的常州三期，包括一个研发中心和五个生产车间。2022 年 7 月，常州基地的又一全新寡核苷酸及多肽生产大楼正式投入运营，进一步提升大规模生产能力，将更好地满足全球合作伙伴在寡核苷酸及多肽药物开发方面日益增长的需求。

图表 45：合全药业全自动高通量多肽合成仪配置

 <p>CEM Liberty Blue</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最快达每个位置5分钟 • 微波合成仪 • 12通道 • 按序合成 • 0.1-0.2 mmol 	 <p>Biotage Syro II</p> <ul style="list-style-type: none"> • 高通量合成仪 • 24/48/96通道 • 平行合成 • 适用于SAR筛选 • 25 umol
 <p>CSBio合成仪</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3通道 • 平行合成 • 0.2-0.5 mmol 	 <p>Symphony X</p> <ul style="list-style-type: none"> • 高通量合成仪 • 24通道 • 平行合成 • 0.1-0.2 mmol

来源：药明康德公司官网，国金证券研究所

凯莱英具有完善领先的多肽等化学大分子全流程一体化 CDMO 平台

- 凯莱英位于天津的化学大分子药物平台拥有 100 名以上经验丰富的研发/分析人员（其中博士硕士占比超过 60%），配备了 1200 m² 的研发实验室、装备有多条生产线的 2000 m² 的 GMP 生产车间和 600 m² 装备有符合 OEB5 等级隔离器的 GMP 高活实验室。经过多年深耕，凯莱英目前拥有固相/液相合成、色谱分离、膜浓缩/纯化、冻干和喷雾干燥等多肽技术平台，并基于连续反应和生物转化实现了绝大多数高质量复杂非天然氨基酸关键原料

的供应。除此之外，基于 QbD 理念的工艺和分析开发和基于 Scale Down Model 的工艺转移，有力地支持验证生产和 NDA 申报。凯莱英已经和 30 余家国内外领先的生物制药公司在多肽领域建立了稳定的合作关系。

- 凯莱英提供传统多肽、伪肽、多肽-药物偶联物及聚合物-药物偶联物 (“PDC”) 的一站式开发及生产服务。服务项目覆盖 GLP-1、抗病毒、抗菌、抗肿瘤、老年黄斑等治疗领域。除了传统的多肽药物，凯莱英对于包含多肽连接体以及 MMAE/MMAF 以及类似物的 Drug Linker、多肽-药物偶联体、高分子-药物偶联体等高活多肽分子的工艺开发、分析开发以及 GMP 生产也具备丰富的经验。2022 年底凯莱英即将建成专属于化学大分子的 12,000 m² 研发中心和 9,500m² GMP 车间。
- 2022 年上半年，凯莱英在毒素-连接体、固-液多肽合成、多肽-药物偶联体、药用高分子、高分子-药物偶联体和阳离子脂质等技术能力方面持续提升，报告期内承接新项目超 20 个，包括 RDC 前体，PDC、脂质、树状大分子等项目；完成 2 个验证生产项目，6 个验证生产项目进行，扩充了多个商业化脂质 GMP 库存；新增 3 条满足 OEB5 和细胞毒生产的隔离器投入使用。

图表 46: 凯莱英多肽生产设施



来源：凯莱英公司官网，国金证券研究所

诺泰生物是国内头部专家领衔的多肽及小分子药物 CDMO 企业

- 诺泰生物凭借符合国际法规市场标准的生产质量管理体系和 EHS 体系、多肽药物和小分子化药的合成与规模化大生产核心技术、先进的生产设备、设施，为客户提供符合下游制剂生产要求的原料药供应服务，主要客户包括硕腾公司和前沿生物等。
- 诺泰生物在多肽原料药领域的竞争力体现为建立了固液融合的多肽规模化生产技术平台，根据氨基酸的活性，选择不同的酸活化试剂、控制反应条件，消除或降低酰胺键形成时的消旋效应；同时，设计保护基策略和结晶纯化工艺，使合成效率最大化，如诺泰生物在利拉鲁肽、艾博韦泰等长链修饰多肽药物的单批次产量已超过 5 公斤，比伐芦定的单批次产量已超过 12.5 公斤，达到行业先进水平。因此，诺泰生物基于在多肽原料药领域已初步验证的技术优势（侧链化学修饰多肽、长链修饰多肽数公斤级大生产能力等），有望进一步拓展多肽 CDMO 业务。

图表 47: 诺泰生物多肽药物 CDMO/CMO 具备的能力

项目	具体情况
固相多肽合成反应器	5L、10L、20L、50L、150L、300L、500L、1000L，系国内固相合成多肽反应器规格最全的企业之一，可以承接各类多肽合成规模的 CDMO/CMO 项目
制备型分离纯化设备	2cm、5cm、15cm、20cm、45cm 国内国外知名企业提供的制备纯化色谱仪，其中 Novasep45cm、20cm、15cm 的制备液相若干台套，为国内投资高端纯化设备最大的多肽企业之一
生产线丰富	涵盖 10g 级、100g 级、公斤级、10 公斤级的多功能多肽生产线 8 条，可以承接各类需求的多肽药物 CMO 业务能力
全序列固相合成技术	公司储备了各类序列的多肽合成技术，最长序列达 50 个氨基酸，产品纯度 99% 以上
固液相结合的多肽合成技术	侧链修饰、糖基化、酯化、甲基化、磷酸化、硫酸盐化多肽合成技术，融合了小分子化药的液相合成技术与常规多肽固相合成技术，在困难序列合成、消旋控制、合成效率上具有较强优势
特殊靶点多肽的生产技术	多肽靶向偶联药物 (peptide drug conjugate, PDC) 技术，具备将特殊靶点多肽偶联到治疗性药物上，可以服务全球靶向治疗药物开发

来源：诺泰生物公司公告，国金证券研究所

圣诺生物是国内一流的专业化多肽类药物开发者

- 圣诺生物从事多肽类药物规模化生产技术的研发，积累了先进的多肽合成和修饰技术和经验，成功研发多个国内外市场的热门原料药品种，同时对外提供药学研究及定制生产服务，拥有的多肽原料药品种数量和对外服务项目数量在国内名列前茅。凭借自身在多肽药物合成路线设计、工艺研发、产业链平台以及技术人员经验等方面的优势，经过多年积累，圣诺生物掌握了长链肽偶联技术、单硫环肽规模化生产技术、多对二硫环肽合成技术、聚乙二醇化修饰、脂肪酸修饰等多肽合成和修饰类自主核心技术，成功解决了多个多肽原料药品种规模化生产的技术瓶颈。
- 凭借多肽合成和修饰核心技术优势，圣诺生物在多肽药物研发生产领域获得较高的知名度和认可度，先后为派格生物、百奥泰制药、八加一等新药研发企业和科研机构提供了 30 余个项目的药学研究及定制生产服务，其中 1 个品种获批上市进入商业化阶段，6 个多肽创新药进入临床试验阶段。圣诺生物挑选在国内外具有较大市场容量及较强市场竞争力的多肽仿制药品种进行研发，已掌握 15 个品种原料药的规模化生产技术，其中 7 个品种在国内取得生产批件、8 个品种获得美国 DMF 备案 (激活状态)，延伸开发的 7 个多肽制剂品种在国内取得了 11 个生产批件，产品涵盖免疫系统疾病、肿瘤、心血管、慢性乙肝、糖尿病及产科疾病等多肽药物发挥重要作用的领域。

图表 48: 圣诺生物核心技术及应用情况

核心技术	类别	应用产品
长链肽偶联技术	合成	恩夫韦肽、艾塞那肽
困难序列偶联技术	合成	艾塞那肽、胸腺法新
多肽片段偶联技术	合成	胸腺法新、比伐芦定、依替巴肽、利拉鲁肽
单硫环肽规模化生产技术	合成	卡贝缩宫素
多对二硫键环肽合成技术	合成	齐考诺肽、利那洛肽
碳环肽规模化生产技术	合成	药学研究服务
侧链基团的聚乙二醇化修饰、脂肪酸修饰等	修饰	利拉鲁肽、药学研究服务
磷酸化/磺酸化修饰技术	修饰	在研产品

来源：圣诺生物公司公告，国金证券研究所

昂博制药是全球肽 CDMO 领导者

- 昂博制药成立于 2005 年，是全球四大肽类药物 CDMO 之一，专注于肽开发及生产，目前已经成功研发出各类多肽新药。根据披露，截至 2020 年 12 月 31 日，昂博制药已为全球客户提供了 200 多个新药 NCE 项目。昂博制药拥有一支由 500 多名肽类专家、化学家及行业专业人员组成的专责团队，并在美国南卡罗来纳州北奥古斯塔及中国上海建有实验室和生产设施，

目前昂博制药已服务多元化且强大的客户群，涵盖前景广阔的早期生物技术公司以及全球领先的制药及生物技术公司。

- 在美国的位于南卡罗莱纳州北奥古斯塔的工厂总建筑面积约为 82,566 平方，主要负责肽 CDMO 业务的纯化及质量保证与控制，以及在研肽类生物等效药产品及在研肽类生物类似药产品的研发。截至 2020 年 12 月 31 日，美国工厂拥有 10 条肽纯化生产线，其设备规格介乎 20 厘米至 100 厘米不等，使他们每年可生产 300 千克以上的成品肽。
- 中国的工厂位于上海，主要负责大规模生产粗肽，以运往美国设施作进一步纯化。截至 2020 年 12 月 31 日，中国工厂拥有 71 个规格介乎 20 升至 5000 升的反应器，及 6 条肽纯化生产线。

图表 49: 昂博制药中美生产基地



南卡罗来纳州，北奥古斯塔工厂（美国总部）

总部美国工厂共有约200名员工，美国工厂的大型扩建工程即将完工。工厂总建筑面积约为84,550平方英尺。新建筑的落成将使我们拥有可以提高美国工厂纯化、配方和最终产品研发能力的实验室车间。

中国上海工厂

在中国上海，有350名化学研究员正在从事驱动我们业务的化学合成工作。目前上海在建规模为26,487平方米的生产新工厂，这将使我们的合成生产能力增加一倍以上。我们最新的商业大楼有六条额外的大型生产线。

来源：昂博制药公司官网，国金证券研究所

九洲药业已建成多肽研发平台和制剂 CDMO 平台

- 九洲药业新药 CDMO 主要为满足国内外创新药研发公司在新药临床前 CMC 研究、临床阶段研究、商业化及上市后产品可持续供应等各阶段的需求，服务内容涵盖小分子新药原料药、制剂和多肽药物，在严格的 IP 政策下为客户开展工艺研发、质量研究、注册申报、商业化生产和上市后持续工艺改进等工作，通过与客户签订合同定制研发服务协议来确定服务范围和交付内容。
- 2022 上半年，九洲药业已建成多肽平台，团队核心成员具备超过 15 年的多肽研发和管理经验。多肽平台已承接多个新药研创公司的定制肽和多肽新药 IND 委托研发业务，单个订单规模超千万级；同时根据九洲药业五年战略规划，加快推进核酸等新技术领域布局。

基本结论

- 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂能够通过激动胰高血糖素样肽-1 受体, 发挥肠促胰岛素的作用而产生降糖效果, 是一类既能降血糖, 又能降低体重的促胰岛素分泌药物, 还在心血管保护作用中表现出优势。
- GLP-1 受体是治疗 2 型糖尿病及肥胖症最有效的靶点之一, 目前在 AD 方面的临床试验也在开展。GLP-1 受体激动剂处在 2 型糖尿病诊疗指南的二联治疗的行列中, 度拉糖肽和司美格鲁肽是临床应用最广泛的两种 GLP-1 受体激动剂。2014 年, 利拉鲁肽被美国 FDA 批准用于肥胖症治疗, 拉开了 GLP-1 受体激动剂用于肥胖症治疗的序幕。礼来 GIP/GLP-1 双重激动剂 tirzepatide 在国内临床获批。
- GLP-1 药物市场前景广阔, 成长潜力大。经过初步推算, GLP-1 药物在糖尿病患者中应用市场空间预计将超过 250 亿人民币, GLP-1 药物在肥胖症患者中应用市场空间将超过 200 亿人民币。
- 除 GLP-1 单靶点药物以外, 全球在研的多靶点激动剂大部分集中在 GLP-1R/GIPR、GLP-1R/GCGR 领域。其中, GLP-1R/GIPR 领域由礼来的替西帕肽领衔, 已获得 FDA 批准上市。GLP-1R/GIPR/GCGR 三靶点激动剂可能表现出更强劲的疗效, 礼来和韩美药业已将各自的产品推进至 II 期临床试验。
- 国内已上市的 8 款 GLP-1 受体激动剂, 占据市场份额最多的是诺和诺德的司美格鲁肽及礼来的度拉糖肽。目前国内除已上市的 8 款 GLP-1 受体激动剂外, Tirzepatide (礼来) 已申报 NDA; 还有 6 款药物进展较快处于临床 III 期, 包括 IBI362 (信达生物)、苏帕鲁肽 (银诺医药)、格鲁塔株单抗 (鸿运华宁)、聚乙二醇化艾塞那肽 (派格生物)、艾本那肽 (常山生化)、Efpeglenatide (韩美药品) 等。主要适应症为糖尿病、减重以及非酒精性脂肪性肝炎等。另外 GX-G6 (石药集团), ecnoglutide (先为达生物), HR170331 (恒瑞医药), TTP273 (中美华东) 等药物处于临床 II 期。此外, 利拉鲁肽中国专利已到期, 华东医药, 翰宇医药, 通化东宝已提交上市申请, 其中华东医药已提交肥胖适应症上市申请。司美格鲁肽中国专利将于 2026 年到期, 九源基因、中美华东、丽珠集团跟进研发。
- 上游 CDMO 方面, 药明康德 (合全药业)、凯莱英的多肽研发平台重磅项目推进不断, 诺泰生物具有专家团队领衔的多肽及小分子药物的 CDMO 平台, 圣诺生物、昂博制药也是多肽药物研发及生产方面的领导者, 九洲药业也在积极拓展相关业务布局。

投资建议

- 建议关注全球及国内 GLP-1 领域研发进展, 关注相关药企及其产业链投资机遇。
- 建议关注: 信达生物, 恒瑞医药, 石药集团, 华东医药, 药明康德等。

风险提示

- 产品研发不及预期风险。创新药研发存在临床试验数据不及预期方向。受疫情及防疫政策影响, 国内外的临床试验患者招募存在不及预期风险, 试验进展及随访存在不及预期风险, 试验数据分析进度存在不及预期风险。
- 市场竞争加剧风险。GLP-1 领域市场潜力大, 国内外药企有多项在研产品布局, 随着研发及上市申报的推进, 存在市场竞争加剧的风险, 进而导致销售不及预期风险。
- 新冠疫情发展变化风险。全球新冠疫情可能随时发生变化, 存在出现新的变异株风险, 疫情存在加重或消失风险, 疫情严重程度存在变化风险, 疫情防控政策存在变化风险。

- 产品产能不及预期风险。GLP-1 产品多数为多肽类产品，与传统小分子药物相比，产品生产和产能建设有一定技术壁垒，存在产能不及预期风险。
- 政策变化风险等。国内医药行业受政策严格监管，创新药及生物类似药的研发、上市、销售等环节均受政策影响，药品审评审批政策、医保政策、准入政策、集采政策等存在变化的风险。

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级（含C3级）的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路1088号

紫竹国际大厦7楼

北京

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街3号4层

深圳

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳市福田区中心四路1-1号

嘉里建设广场T3-2402