

多肽产业链报告： GLP-1多肽药物催化，行业迎来拐点

证券分析师：朱国广

执业证书编号：S0600520070004

联系邮箱：zhugg@dwzq.com.cn

证券分析师：周新明

执业证书编号：S0600520090002

证券分析师：徐梓煜

执业证书编号：S0600522080001

2023年08月22日

- **多肽具有特异性好，疗效突出，安全性高，免疫原性低，透膜性好及成本相对较低等优势，在治疗性药物中占据重要地位。**多肽的合成仍以化学固相合成为主，液相合成为辅，同时随着基因工程技术的引入，生物合成法在大规模多肽合成中也慢慢开始出现。国内多肽产业链条齐备，具有全球竞争优势，上游的原材料、合成试剂等主要以昊帆生物、纳微科技为代表，而国内多肽CDMO代表性企业有药明康德、凯莱英等，凭借其优秀的研发能力、交付效率、合规管理体系等在多肽CDMO市场竞争中逐渐显现优势，多肽原料药领域翰宇制药、诺泰生物和圣诺生物也布局完善，而在上游的多肽合成试剂、色谱填料等领域，昊帆生物、纳微科技和蓝晓科技具有先发优势。
- **多肽药物市场空间广阔，多肽原料药主要看重重磅原研药专利到期，多肽创新药主要看新品种放量和在减肥适应症上的应用。**根据Frost & Sullivan数据，2020年全球肽类市场规模达628亿美元，中国市场也有85亿美元，市场空间庞大。以糖尿病领域的利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽和Tirzepatide等为代表的重磅产品其原研药2022年销售超200亿美元，其中利拉鲁肽在中国专利已到期，司美格鲁肽和度拉糖肽在中国的专利也将于2026年到期，有望带来多肽仿制药的研发热潮。而随着司美格鲁肽的减肥适应症与2021年获批和Tirzepatide在减肥上表现的突出疗效，多肽在减肥领域将有望实现放量。多肽产业链迎来行业上行周期。
- **如何把握多肽产业链投资机会？**
- **我们认为，多肽药物产业链迎来发展良机，从以下几个维度建议关注：**
 1. 多肽药物产量增加，带动上游设备、耗材、合成试剂等需求量增长，产业链上游建议关注：昊帆生物、纳微科技、键凯科技和蓝晓科技等；
 2. 多肽创新药研发变热，多肽CDMO公司明显受益，其中药明康德和凯莱英产业优势明显，建议关注；同时，重磅多肽原研药专利到期也将促进多肽原料药企业的需求增长，建议关注翰宇药业、诺泰生物圣诺生物等；
 3. GLP-1多肽药物给下游制药企业带来需求，重磅药物利拉鲁肽、司美格鲁肽和度拉糖肽陆续将专利到期，建议关注相关品种提前布局企业，建议关注华东医药、丽珠制药、双鹭药业等。
- **风险提示：**市场竞争加剧的风险；受到监管及环保处罚的风险；新药研发不及预期；汇兑损益风险等。



- **一、多肽合成工艺技术成熟，国内玩家后来者居上**

- **二、国内多肽合成产业链齐备，具有全球竞争优势**

- **三、多肽类减肥药疗效突出，市场需求大，有望成为行业未来增长点**

- **四、多肽偶联药物方兴未艾，未来具有较大增长空间**

- **五、投资策略及标的**

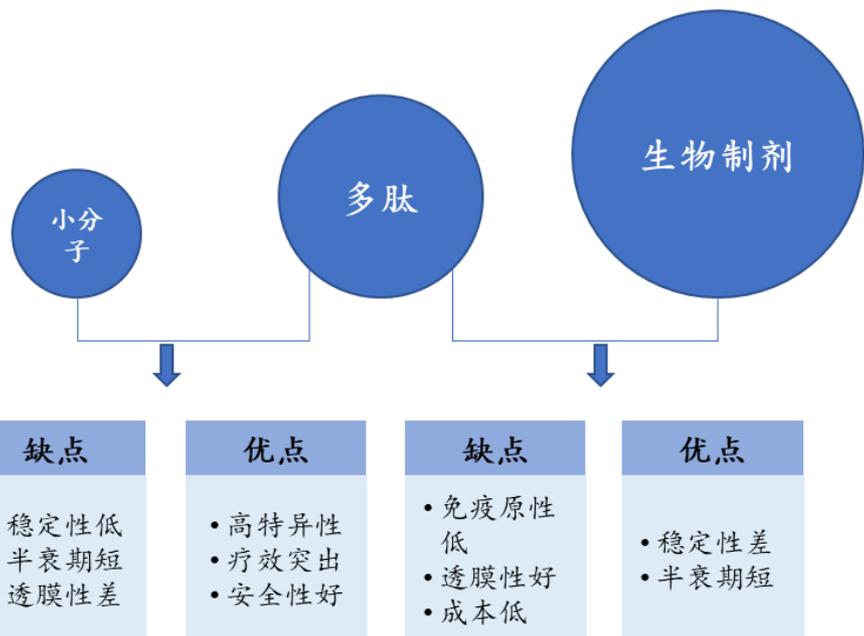
- **六、风险提示**

一、多肽合成工艺技术成熟，国内玩家后来者居上

1. 多肽合成工艺技术成熟，国内玩家后来者居上

- 多肽分子量一般介于小分子和抗体之间，因此，多肽药物相比小分子和以抗体为代表的生物制剂具有其独特的优势，使得其成为了药物开发中的重要组成部分之一。
- 固相合成法是目前多肽药物合成工艺的主流。多肽药物量产通常需要考虑技术应用、生产工艺、生产成本、质量管理和环保要求等。多肽药物的合成工艺主要分为化学合成法与生物合成法，化学合成法一般通过氨基酸缩合反应实现，主要包括固相合成法与液相合成法，前者主要用于合成中、长肽，后者主要用于合成短肽。生物合成法主要包括酶解法、发酵法、基因工程法等。目前，固相合成法相对较为成熟，已上市的多肽药物大多数采用该工艺路线。

多肽药物相比小分子和生物制剂的优缺点



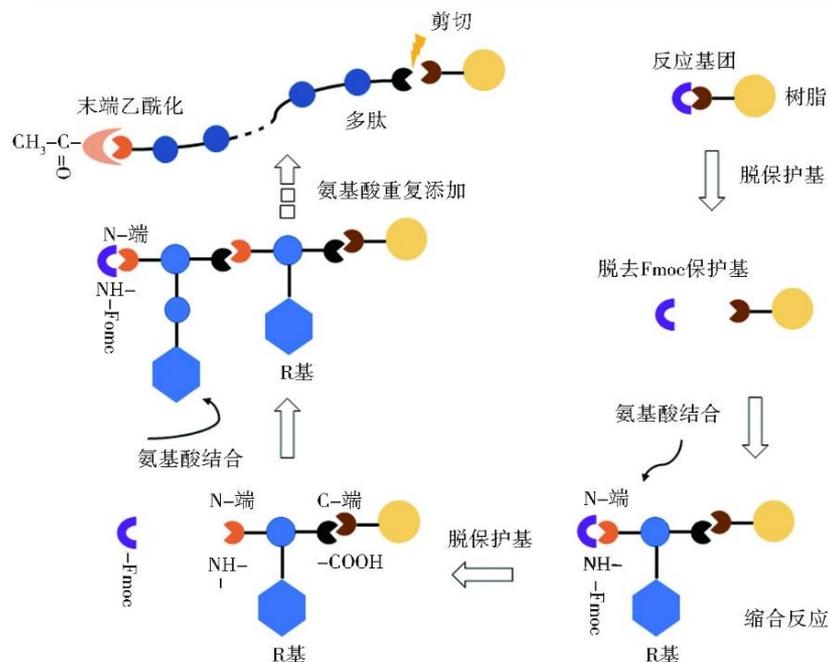
多肽合成工艺概览

分类	合成方法	优势	难点
化学合成法	液相合成法	纯度高、易于纯化、成本低	复杂繁琐，费时费力
	固相合成法	简化反应、能实现自动化、降低损耗	合成序列短、耗时较长、纯度较低、成本较高、试剂毒性
生物合成法	发酵法	成本低	应用范围窄、分离纯化难度大
	基因重组法	表达定向性强、安全性高、成本低	不易分离、产率低、不易规模化生产
	酶解法	反应条件温和、选择性高	分离难度大、产量低

1.1. 化学合成法：固相合成成为主、液相合成成为辅

- **固相合成法：是当前最为常用的多肽合成工艺，发展较为成熟。**1963年，Merrifield提出了经典固相多肽合成方法（SPPS），这标志着多肽合成进入一个新时代。经过数十年的发展，如今固相合成法形成了Boc方法与Fmoc合成法为主的成熟体系。固相合成法的主要思路是将目标肽的第一个氨基酸的羧基通过共价键与固相载体（一般是树脂）相结合，再以该氨基酸的氨基为起点，脱去氨基保护基和过量的第二个氨基酸的羧基发生酰化反应，不断重复这一步骤，最终得到目标肽。不同的固相合成法的主要差异在于氨基保护基的不同，Boc方法以Boc作为氨基保护基，苄醇类作为侧链保护基，Fmoc方法则以Fmoc作为氨基保护基。与Boc方法相比，Fmoc合成法具有酸性稳定、反应条件温和、副反应少、产率高等优势，因此在多肽固相合成领域的应用越来越广泛。固相合成法的优势在于简化了每步反应的后续处理，因而能够实现自动化，同时也能避免手工操作和物料转移的损失。但它也存在诸如合成序列短、耗时较长、纯度较低、成本较高、试剂毒性大等缺陷。

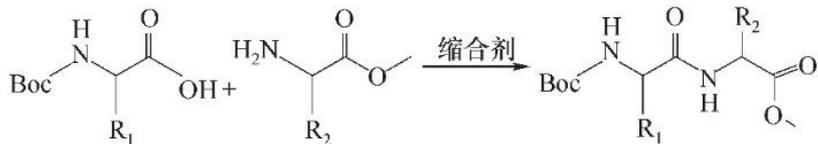
固相合成路线——以Fmoc合成法为例



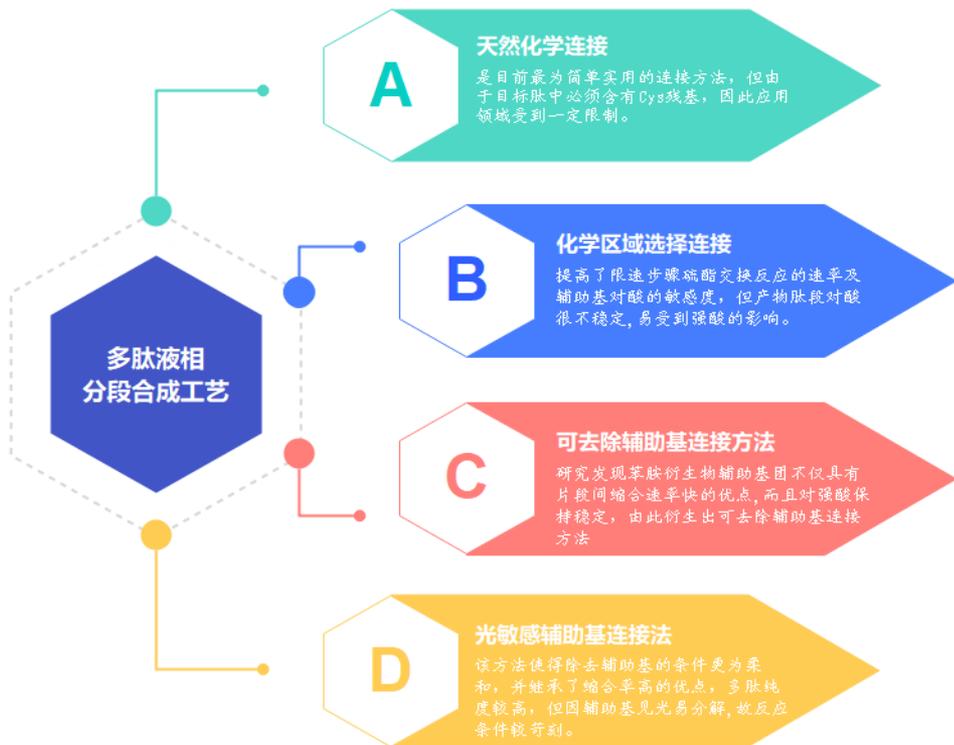
1.1. 化学合成法：固相合成为主、液相合成为辅

➤ **液相合成法：应用广泛，优缺点分明。**液相合成法可以细分为逐步合成法与分段合成法。逐步合成法一般从多肽的C端开始，不断添加单个氨基酸直至合成目标肽，一般用于合成短肽或各种生物活性多肽片段。分段合成法是近年来发展较为迅速的多肽合成法，因其化学专一性在长肽合成领域的作用越来越突出。分段合成法的核心思想在于先将目标肽合理地分为若干片段，合成这些片段后再进行缩合连接，最终得到目标肽。分段合成的主要连接方式包括天然化学连接、化学区域选择连接、可去除辅助基连接、光敏感辅助基连接、施陶丁格连接和正交化学连接。液相合成法具有纯度高、易于纯化、成本低等优势，但较为复杂繁琐，费时费力。同时，由于分段合成技术的基础天然化学链接必须依赖于半胱氨酸(Cys)残基，因此运用也存在一定局限性。

液相合成基本原理



液相分段合成常用方法



1.1. 生物合成法：开发周期长，因肽而异

- **酶解法**：一般通过生物酶将大分子蛋白质降解为活性多肽，可以保持多肽的天然绿色属性，保持蛋白质原有的营养价值。但由于酶解后得到的多肽分离难度大，因此不适合合成特定多肽。目前酶解法并不是多肽合成常用的方法，更适用于食品、化妆品、饲料等行业。
- **发酵法**：通过微生物的代谢获取天然多肽的方法，其生产成本较低，但应用范围较窄，能够独立合成的聚氨基酸只有 ϵ -聚赖氨酸(ϵ -PL)、 γ -聚谷氨酸(γ -PGA) 和蓝细菌肽。
- **基因工程法**：利用DNA重组技术，以DNA模板控制多肽的合成，需要将基因片段转移到细胞中进行重组表达，一般适合长肽的制备。**它具有表达定向性强、安全性高、成本低等优点，但也存在开发周期长、不易分离、产率低、不易规模化生产等缺陷。**

主要公司多肽合成能力

公司	合成能力	产量	产品
药明康德	拥有全面的多肽工艺开发经验与固相和液相化学能力，掌握液相多肽合成、酶催化等最新技术，可以生产从毫克到千克全面的合成规模	拥有总体积超过10,000升的多肽固相合成仪，和1,000多人的研发团队	线性肽、大环肽、修饰肽和基于多肽的复杂偶联物
昂博制药	全球最大的多肽生产基地之一，能够使用固相合成方法、液相合成方法、固液混合合成方法生产多种多肽仿制药与原料药	可以满足从克到300千克的年产量	比伐卢定、依替巴肽、亮丙瑞林等等
翰宇制药	能够实现几乎所有已上市多肽药物原料药的开发和生产，并对长链多肽原料药的开发具有独到的技术优势	2022年原料药产量达70.7Kg，客户肽产量达7.7千克	制剂为注射用胸腺五肽、注射用胸腺法新、等八种产品，原料药包括特利加压素、依替巴肽等
圣诺生物	共拥有授权专利43项，掌握了长链肽偶联技术、单硫环肽规模化生产技术等核心技术	多肽原料药年产量约为408kg	16个自主研发的多肽类原料药品种，多种多肽制剂，如醋酸奥曲肽注射液、依替巴肽注射液
凯莱英	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	可以提供5-40个氨基酸从毒理批到NDA验证生产的研发分析和克级到十公斤级生产服务	服务项目项目覆盖GLP-1、抗病毒、抗菌、抗肿瘤、老年黄斑等治疗领域
诺泰生物	建立了基于固液融合的行业领先的核心技术平台，掌握了一系列核心技术，获得各类发明专利53项，拥有规格全面的固相多肽合成反应器与制备行分离纯化设备，八条涵盖多个级别的多肽生产线	大多数多肽原料药已实现规模化生产，利拉鲁肽等多个长链修饰多肽药物的单批次产量超过5公斤	包括利拉鲁肽、索玛鲁肽、胸腺法新、依替巴肽、比伐卢定、奥曲肽、兰瑞肽、西曲瑞克、阿托西班等

二、国内多肽合成产业链齐备，具有全球竞争优势

2. 国内多肽合成产业链齐备，具有全球竞争优势

- 多肽产业链可以大致分为：1) 上游的相关原料、设备厂商，国内代表企业如昊帆生物、纳微科技、蓝晓科技等；2) 中游的多肽CDMO、原料药制造商，国内代表企业如药明康德、凯莱英、诺泰生物等；3) 下游的多肽药物研发的制药企业，国内代表企业如圣诺生物、仁会生物等。国内多肽产业链主要优势体现在：
1. **充足的人才储备和成本优势**：中国拥有庞大的人口基数，每年理工科毕业生人数与海外留学归国人员较多，使得中国同样具有数量众多的高素质人才。工程师红利使得国内企业能够以较低成本雇佣高素质的科研人员，驱动产业发展。
 2. **完善的工业产业链和知识产权保护**：相比欧美地区，中国有完善的工业体系、最丰富和最复杂的产业链，同时固定资本投入上的高效和成本节约都是国内企业特有的优势；而相比于印度仿制药大国，与国际接轨的专利保护体系和ICH新药研发体系是帮助国内企业赢得海外药企信赖的坚实基础。

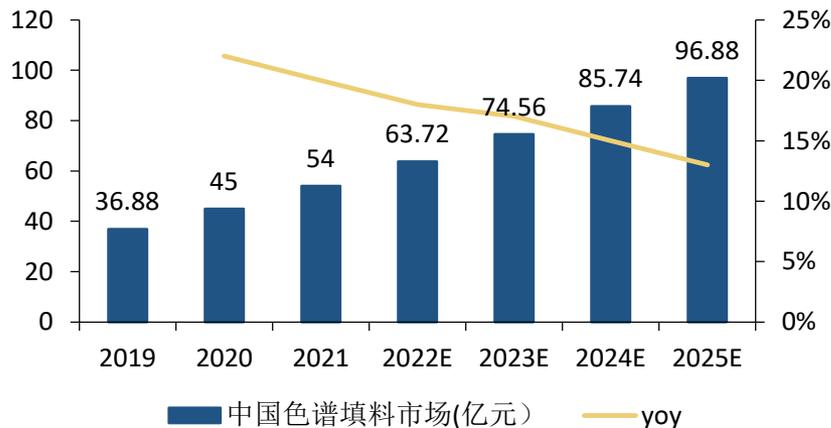
多肽药物产业链



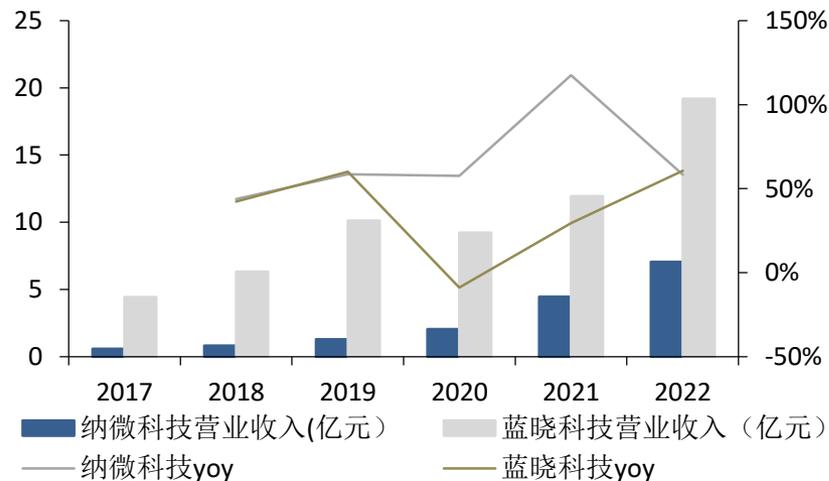
2.1. 上游色谱填料/层析介质赛道蓄势待发，国产替代大潮汹涌而来

- **色谱填料/层析介质赛道增速十分迅猛，国产替代的趋势不可阻挡。** 色谱填料/层析介质主要用于多肽药物生产工艺中的分离纯化，是必不可少的一步。根据华经产业研究院数据，下游医药制造的蓬勃需求有效推高了色谱填料/层析介质的市场容量，2019年中国的色谱填料/层析介质市场总额约为36.88亿元，2021年则达到了54亿元，年均复合增长率达到了21%，预计2025年国内市场将达到近百亿。由于海外公司起步较早，因此国内的色谱填料/层析介质市场长期受 Cytiva (GE)、Tosoh、bio-rad等海外公司主导。2020年以来，受疫情对国际供应链冲击的影响，国内各大医药企业纷纷将目光投向了本土厂商如纳微科技、蓝晓科技、博格隆等等，色谱填料/层析介质国产替代率明显提升。纳微科技与蓝晓科技2017年的营业收入分别为0.57亿元与4.44亿元，2022年则分别达到了7.06亿元与19.2亿元，年均复合增长率分别为147.7%与115.1%。国内厂商在规模增长的同时，生产技术也在不断精进，部分产品已经能与进口产品相媲美。纳微科技率先实现了国产粒径高度均一的单分散球形硅胶色谱填料的制备与规模生产，同时也突破了制备大粒径单分散聚合物色谱填料的技术。

中国色谱填料市场总额



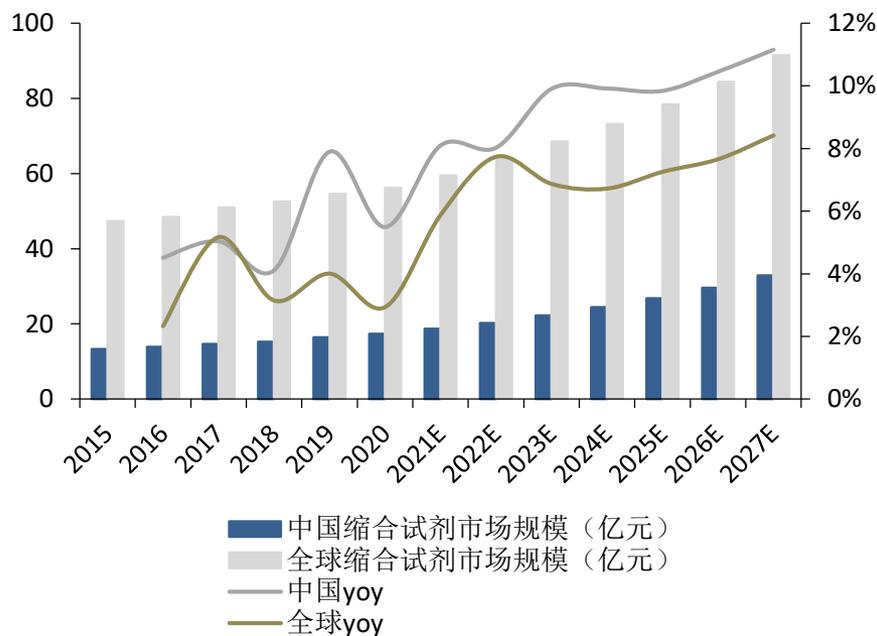
蓝晓科技与纳微科技主营业务收入



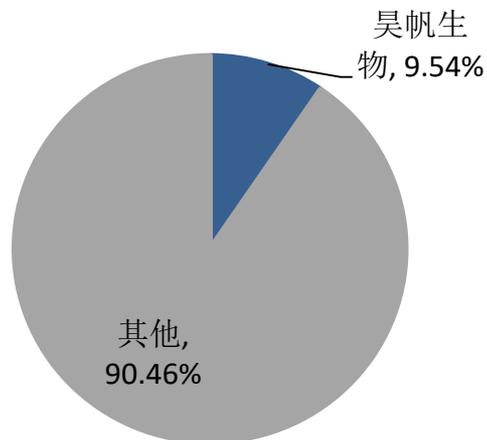
2.2. 上游多肽合成试剂：行业龙头一枝独秀，各大玩家精益求精

- 国内多肽合成试剂领域昊帆生物处于龙头地位，其余厂商依赖特定的专精产品。多肽合成试剂主要可以分为缩合试剂、保护试剂与手性消旋抑制试剂。根据肽研社与昊帆生物招股书，2020年中国缩合试剂的市场规模达17.3亿元，保护试剂与手性消旋抑制试剂市场规模约为4.2-8.4亿元。目前国内的合成试剂厂商多数侧重于某一单一品类，昊帆生物是国内唯一拥有全系列多肽合成试剂产品的企业。2020年，昊帆生物占缩合试剂的市场份额约为9.54%，占保护试剂与手性消旋抑制试剂份额约为15-30%。

中国缩合试剂市场规模



昊帆生物在中国缩合试剂市场的份额 (2020年)



2.2. 上游多肽合成试剂：行业龙头一枝独秀，各大玩家精益求精

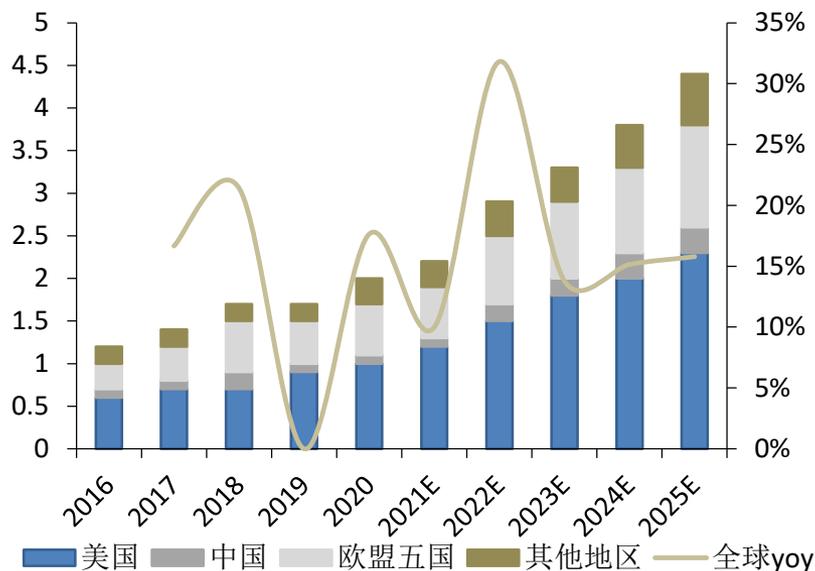
中国多肽合成试剂主要企业

企业名称	侧重领域	成立时间	注册资本（万元）	细分领域排名情况
昊帆生物	全系列多肽合成试剂产品	2003.12.2	8,100.00	全系列多肽合成试剂产品的供应能力，碳二亚胺型缩合试剂产品以外协采购为主，经加工处理后以高标准的产品质量满足下游客户的需求；磷正离子型和脲正离子型缩合试剂产品国内市场占有率第一；现有Boc和Fmoc系列保护试剂产品近50种；自主研发生产的HOAt等手性消旋抑制试剂产品性能优异，产品丰富度处于行业前列
山东汇海医药化工有限公司	碳二亚胺型缩合试剂	2005.10.17	8,000.00	山东金城医药股份有限公司(股票代码300233.SZ)的全资子公司，现有DCC、DIC、EDC等3种碳二亚胺型缩合试剂产品，DCC产品国内外市场份额较高
浙江普康化工有限公司	碳二亚胺型缩合试剂	2003.4.23	3,900.00	现有14种碳二亚胺型缩合试剂，其中DIC产品国内市场份额较高
淄博天堂山化工有限公司	碳二亚胺型缩合试剂	2002.8.13	380.00	主要产品DCC和DIC产能分别为600吨和50吨，是DCC、DIC产品的主要供应商之一
常州吉恩药业有限公司	保护试剂BOC酸酐	2006.8.22	20,000.00	“氨基酸保护剂”被认定为江苏省名牌产品，BOC酸酐产品市场占有率较高
宁夏金象医药化工有限公司	保护试剂-BOC酸酐	2011.3.10	3,000.00	主营产品有二碳酸二叔丁酯(BOC酸酐、DIBOC)，BOC酸酐产品在国内占有较高的市场份额
常州市湖滨医药原料有限公司	手性消旋抑制试剂	1998.1.4	80.00	主要生产HOBt等手性消旋抑制试剂，产品种类相对单一
浙江野风药业股份有限公司	手性消旋抑制试剂	1996.8.21	7,500.00	产品中HOBt为手性消旋抑制试剂，其主营业务为特色原料药及医药中间体的研发、生产和销售，HOBt产品的收入占比不高

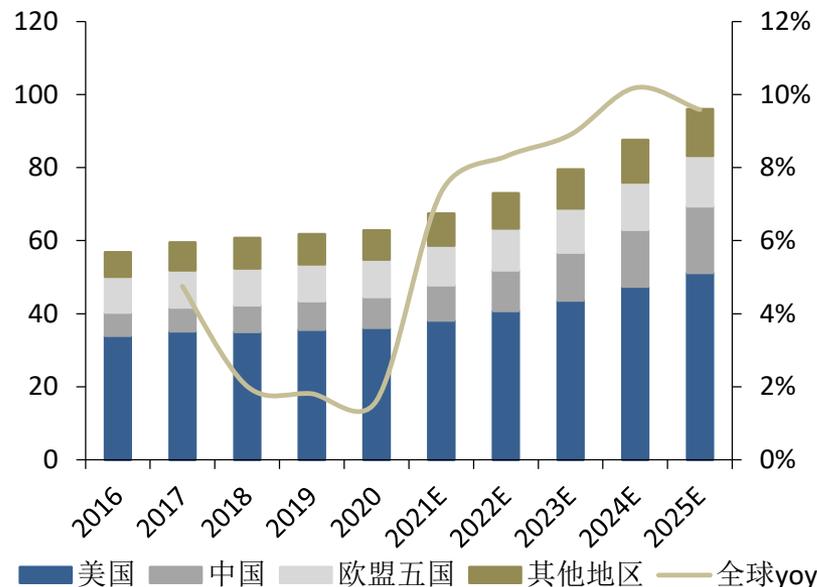
2.3. 中游：多肽CDMO方兴未艾，大有可为

- **多肽CDMO领域玩家逐渐入局，肽类药物研发火热带动需求增长，推动行业扩容。**根据Frost & Sullivan数据，2020年全球多肽CDMO市场规模达20亿美元，其中中国市场约为1亿美元。目前，国内多肽CDMO行业仍处新兴阶段，主要企业如专注于多肽领域的翰宇药业、圣诺生物、诺泰生物等和平台型CDMO企业药明康德、凯莱英。受下游多肽药物需求的推动，多肽CDMO未来增长空间巨大。Frost & Sullivan数据显示，2020年全球多肽药物市场总规模已达628亿美元，在2025年预计能接近千亿市场规模。

全球分地区多肽CDMO市场规模（十亿美元）



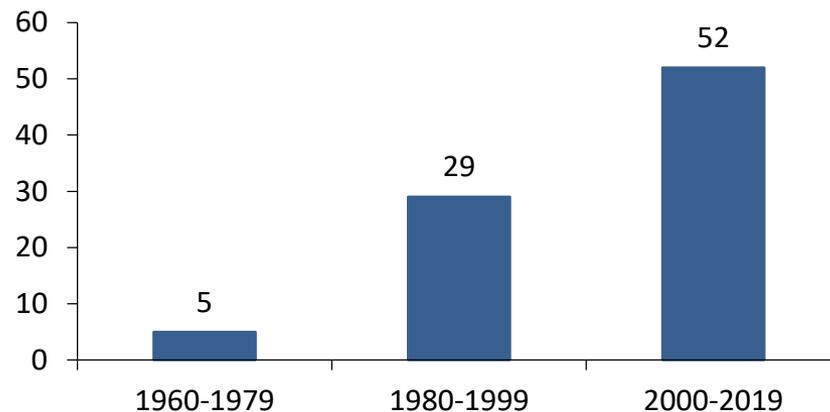
全球分地区多肽药物市场规模（十亿美元）



2.4. 下游：多肽创新药研发火热，重磅多肽药物专利到期，原料药盈利转折点

➢ **多肽创新药迎来第三波发展浪潮，多肽产业链乘风而起。** Frost & Sullivan数据显示，2020年全球医药市场总规模为12988亿美元，其中肽类药物为628亿美元，仅占4.83%。而从FDA的多肽药物获批情况来看，2000-2019年多肽药物获批数量达到新高的52个，远高于此前的40年。而多肽药物国内市场可笼统分为外资药企与本土药企，外资药企产品线丰富，能与公司其他产品形成良好的协同效应，同业竞争较小；本土药企的产品则多为国外专利已过期的仿制药，争集中在胸腺五肽、胸腺法新、生长抑素等大宗多肽品种。

近60年FDA多肽药物获批数量 (个)



多肽药物主要里程碑事件



近60年FDA多肽药物获批数量 (个)

外资公司	多肽产品	本土公司	多肽产品
益普生	注射用双羟萘酸曲普瑞林、醋酸兰瑞肽缓释注射液	翰宇药业	依替巴肽、注射用缩宫素、醋酸曲普瑞林等
诺和诺德	德谷胰岛素利拉鲁肽注射液、司美鲁肽注射液、德谷门冬双胰岛素注射液、德谷胰岛素注射液	双成药业	注射用比伐芦定、注射用胸腺五肽、注射用胸腺法新
阿斯利康	利那洛肽胶囊、注射用艾塞那肽微球、利那洛肽胶囊	海南中和	注射用胸腺法新、醋酸奥曲肽注射液
礼来	人胰岛素注射液、赖脯胰岛素注射液、精蛋白人胰岛素混合注射液	丽珠集团	醋酸奥曲肽、胸腺肽注射液等

2.4. 下游：多肽创新药研发火热，重磅多肽药物专利到期，原料药盈利转折点

➢ 过专利期多肽仿制药仍有大空间，多款专利到期重磅多肽药物为多肽仿制药提供后续动力。从已过专利期的多肽原料药来看，仍不乏年销售额10亿美元以上的大品种，包括利拉鲁肽。醋酸奥曲肽和利那洛肽等。同时，司美格鲁特和度拉糖肽两个重磅品种中国专利也将于2026年到期，其中司美格鲁肽2022年销售额超百亿美元，而度拉糖肽2022年销售额也达到了74亿美元，国内部分企业已进入研发阶段，有望给多肽仿制药市场带来机遇。

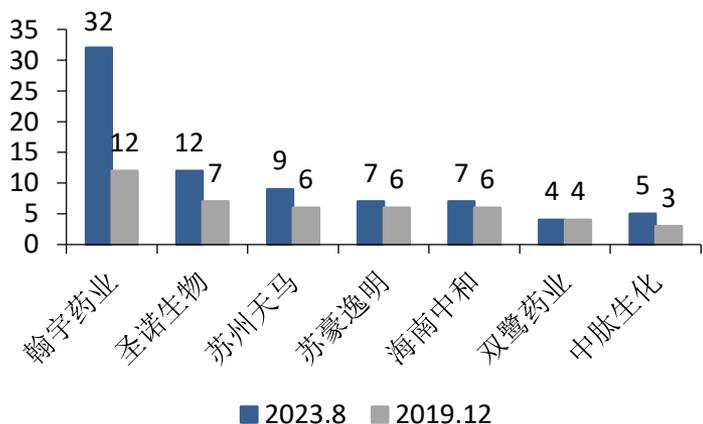
过专利期重磅多肽药物销售情况

药品	公司	适应症	2022销售额 (亿美元)
醋酸格拉替雷	Teva (梯瓦)	多发性硬化症	6.91
利拉鲁肽	NovoNordisk (诺和诺德)	成人II型糖尿病, 肥胖症	37.19
醋酸奥曲肽	Novartis (诺华)	肢端肥大症, 神经内分泌癌	12.38
利那洛肽	AbbVie (艾伯维)	胃肠道疾病	10.35
特立帕肽	EliLilly (礼来)	骨质疏松症	6.13
艾塞那肽	AstraZeneca (阿斯利康)	成人II型糖尿病	2.80
醋酸戈舍瑞林	AstraZeneca (阿斯利康)	前列腺癌, 乳腺癌等	9.27

GLP-1多肽重磅药物专利到期时间

商品名	通用名	适应症	公司	专利到期年份			
				美国	中国	日本	欧盟
Victoza	利拉鲁肽	糖尿病	诺和诺德	到期	到期	到期	到期
Saxenda	利拉鲁肽	肥胖	诺和诺德	2023	到期	到期	2023
Xultophy	德谷胰岛素/利拉鲁肽	糖尿病	诺和诺德	2029	2024	2024	2028
Ozempic	司美格鲁肽	糖尿病	诺和诺德	2032	2026	2031	2031
Rybelsus	司美格鲁肽	糖尿病	诺和诺德	2032	2026	2031	2031
Wegovy	司美格鲁肽	肥胖	诺和诺德	2032	2026	2031	2031
Trulicity	度拉糖肽	糖尿病	礼来	2027	2026	2029	2029
Mounjaro	替尔泊肽	糖尿病	礼来	2036	未公开	2040	2037

国内主要多肽原料药企业多肽原料药备案登记情况 (件)

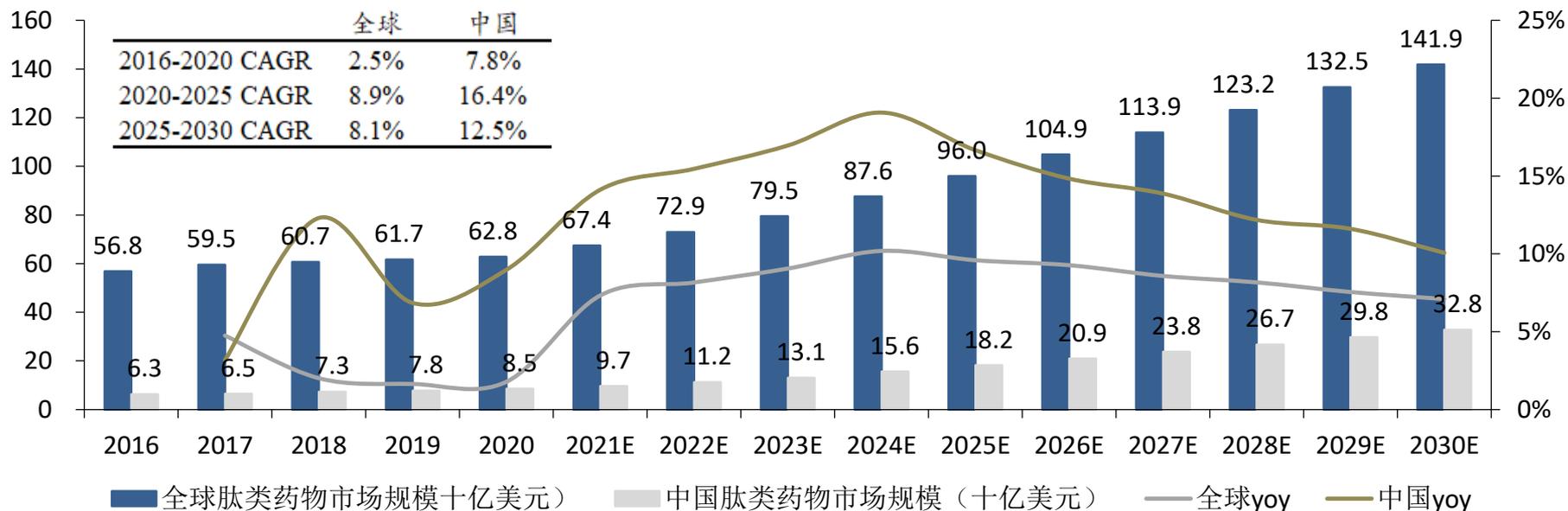


三、多肽类减肥药疗效突出，市场需求大，有望成为行业未来增长点

3. 多肽类减肥药疗效突出，市场需求大，有望成为行业未来增长点

- 以胰岛素、GLP-1多肽药物为代表的肽类药物疗效突出，销售迅速增长，全球多肽类药物市场规模有望加速扩容。随着司美格鲁肽、度拉糖肽等GLP-1多肽药物销售快速增长，全球肽类药物市场规模有望加速扩容，根据Frost & Sullivan数据，全球和中国肽类药物市场规模在2020-2025年CAGR将分别达到8.9%和16.4%，全球肽类药物市场规模也有望从2020年的628亿美元增长到2025年的960亿美元，中国肽类药物市场规模从2020年85亿美元增长到2025年的182亿美元，全球和中国多肽产业将迎来春天。

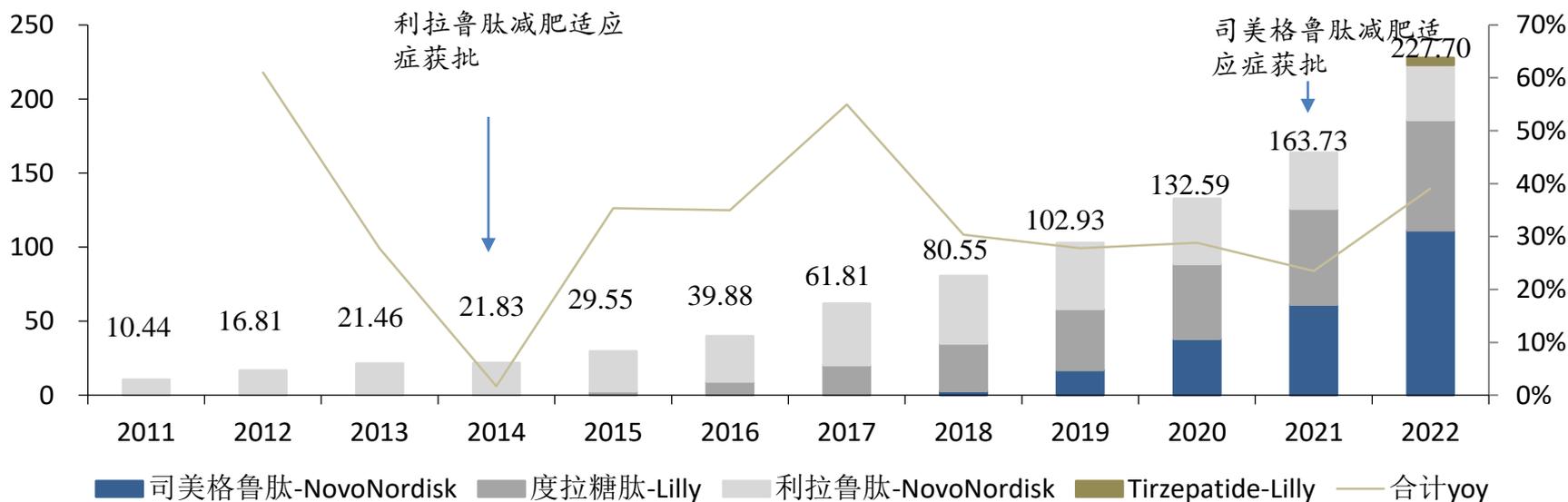
全球和中国肽类药物市场规模 (2016-2030E)



3. 多肽类减肥药疗效突出，市场需求大，有望成为行业未来增长点

- **GLP-1多肽原研药2022年销售额破200亿美元，糖尿病患者血糖控制临床需求叠加超重患者减重需求，GLP-1多肽药物市场空间将进一步扩容。**目前全球糖尿病患者基数庞大，以司美格鲁肽、度拉糖肽为代表的GLP-1多肽药物畅销全球，礼来的Tirzepatide开始放量，同时伴随司美格鲁肽的减肥适应症获批和替尔泊肽在减肥适应症上的优异数据，GLP-1多肽药物在未来的几年内有望快速放量，从而带动多肽产业链需求。

GLP-1多肽原研药历年销售情况（亿美元）



3. 多肽类减肥药疗效突出，市场需求大，有望成为行业未来增长点

➤ **GLP-1多肽药物减重效果突出，全球肥胖和超重人群基数大，减肥药市场需求旺盛。**根据WHO数据，2016年，在18岁以上成年人中，全球肥胖（定义为成人BMI≥30 kg/m²）和超重（定义为成人BMI≥25 kg/m²）的人群比例分别为13%和39%，且肥胖是心血管等慢性疾病的重要诱因，严重影响生活质量，到2030年全球肥胖人数预计将超过10亿人，肥胖将成为全球大流行的慢性疾病。近年来，多款GLP-1多肽药物显示出了良好的减重效果，其中利拉鲁肽和司美格鲁肽均已获批用于治疗肥胖。根据联合国发布的数据，全球人口已达80亿，在庞大的超重和肥胖人群中，减重市场空间广阔，GLP-1多肽减肥药将打开多肽药物的长期空间。

历史获批减重药物及减重效果突出的临床管线

药物	公司	批准时间	减重效果（安慰剂/试验药）	副作用
线粒体解耦剂 DNP	斯坦福大学	1933-1938 (美国)	-	体温过高，心动过速，发烧，呼吸急促，死亡
拟交感神经类 二乙基安非他酮	Merrell National Drug	1959年至今 (欧盟)	-	恶心，便秘，失眠，头痛，紧张和刺激，癫痫发作
甲基苯丙胺	雅培实验室	1947-1979 (美国)	-	接近于滥用和上瘾的风险
苯甲氧喹啉	汽巴-嘉基公司	1956年至今 (美国)	-	恶心、腹泻、口干
苯二甲氨基	卡尼克实验室	1959年至今 (美国)	-	恶心、腹泻、口干
苯丙醇胺	汤普森医疗	1960-2000 (美国)	-	出血性卒中
芬氟拉明和右芬氟拉明	惠氏公司	1973-1997 (美国)	-2.8%/-5.4%	心脏瓣膜功能不全和肺动脉高压
凯瑟碱（非伪麻黄碱） (53.3mg,OD,口服)	默制药	1975年至今 (欧盟, 仅供短期使用)	-2.4%/-6.6%至9.9% (剂量依赖)	心动过速，血压升高，烦躁不安，睡眠障碍，抑郁
西布曲明(10mg,外径)	雅培实验室	1997-2010 (美国, 欧盟)	+0.7%/-1.7%	非致死性心肌梗死和中风（对于已有CVD的患者）
芬特明(15-30mg,OD,口服)	特瓦制药	1959年至今 (美国, 仅供短期使用)	-1.7%/-6.6%至-7.4% (剂量依赖)	心悸，血压升高
多药物组合 彩虹丸	克拉克等	1961-1968 (美国)	-	失眠，心悸，焦虑，心率和血压升高，死亡
CB1受体阻断剂 利莫那班(20mg,外径)	赛诺菲	2006-2009 (欧盟)	-1.6%/-6.4%	抑郁，自杀意念
胰腺脂肪酶抑制剂 奥利司他(120mg TID,口服)	罗氏制药	1999年至今 (美国, 欧盟)	-6.1%/-10.2%	肝损伤，胃肠道症状
血清素激动剂 氟卡塞林(10mg,BID,口服)	阿里那制药	2012-2020 (美国)	-2.2%/-5.8%	抑郁，自杀意念，心悸，胃肠症状，癌症风险增加
拟交感神经/抗惊厥药 芬特明/托吡酯ER(剂量滴定) (15mg/ 92mg, OD,口服)	维沃克斯	2012年至今 (美国)	-1.2%/-7.8%至-9.3% (剂量依赖)	抑郁，自杀意念，心血管事件，记忆丧失，出生缺陷
阿片类受体拮抗剂/多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 纳曲酮SR/安非他酮SR(剂量滴定) (32mg/ 360mg, BID,口服)	奥西珍医疗	2014年至今(美国, 欧盟)	-1.3%/-5.0%至-6.1% (剂量依赖)	癫痫发作，心悸，短暂性血压升高
GLP1R激动剂 利拉鲁肽（剂量滴定）（3.0 mg, OD, 皮下注射）	诺和诺德	2014年至今 (美国, 欧盟)	-2.6%/-8%	恶心/呕吐、腹泻、便秘、胰腺炎、胆结石
司美格鲁肽（2.4mg, 每周一次, 皮下注射）	诺和诺德	2021 (美国)	-2.4%/-14.9%	恶心/呕吐、腹泻、便秘
利拉鲁肽（剂量滴定）（3.0 mg, OD, 皮下注射）	中美华东	2023年至今 (中国)	-	-
Tirzepatide (10 mg/15 mg, QW, 皮下注射)	礼来	临床III期 (pre-NDA)	-3.2%/-12.8% 至-14.7%	恶心/呕吐、腹泻、便秘
Retatrutide (1-12 mg, QW, 皮下注射)	礼来	临床III期	-2.1%/-8.7至-24.2%	恶心/呕吐、腹泻、便秘

3. 多肽类减肥药疗效突出，市场需求大，有望成为行业未来增长点

➤ **司美格鲁特和Tirzepatide 放量空间大，其在减肥领域应用是未来主要看点。**根据司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽和Tirzepatide在美国的销售价格和用量规则，经我们计算推测，上述多肽2022年用量分别约为44.5吨、7.5吨、135.3吨和4.7吨，由于不同地区存在价格差异，上述用量仅作为参考。司美格鲁特的减肥适应症2021年获FDA批准，而其减肥适应症（商品名OZEMPIC®）在2022年的司美格鲁肽销售量占比不足4%，仍有非常大的提升空间。Tirzepatide 2022年获FDA批准用于治疗糖尿病，其减肥适应症也处于NDA阶段，该产品还处于早期放量阶段，凭借其突出的控糖疗效和减重效果，有望成为重磅产品。

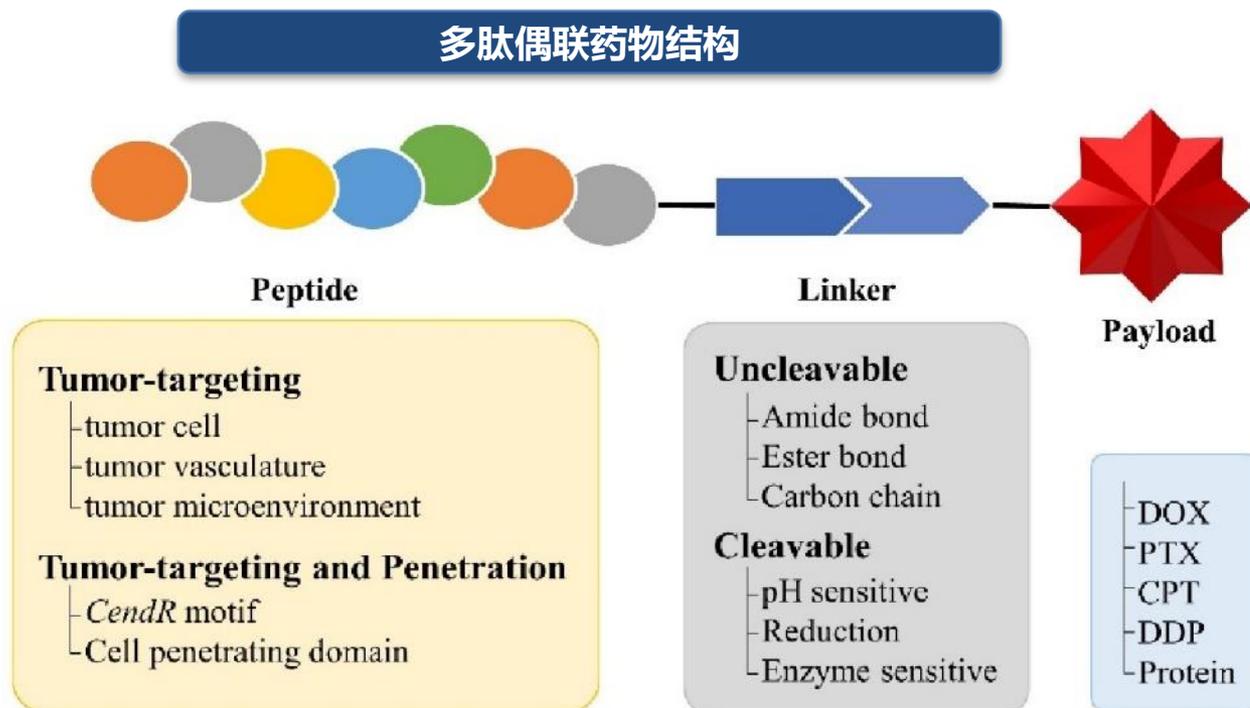
GLP-1多肽药物用量

药品/商品名	适应症	剂型	用法	年用量
司美格鲁肽				
OZEMPIC	II型糖尿病	注射剂	起始剂量为0.25mg，每周一次，持续四周，四周后增加剂量至0.5mg，每周一次；如果需要额外的血糖控制，在0.5 mg剂量至少4周后，将剂量增加到每周一次1mg；如果需要额外的血糖控制，在服用1mg剂量至少4周后，将剂量增加到2mg，每周1次	26mg-104mg
RYBELSUS	II型糖尿病	药片	起始剂量每次3毫克，持续30天，每天一次；在3mg剂量30天后，将剂量增加到7mg，每天一次；如果在服用7mg剂量至少30天后需要额外的血糖控制，剂量可增加至14mg，每日一次	2555mg-5110mg
WEGOVY	减肥	注射剂	起始剂量为0.25毫克，每周一次，持续4周。每隔4周增加剂量，直至剂量达到2.4 mg	88.4mg-124.8mg
利拉鲁肽				
SAXENDA	减肥	注射剂	起始剂量为每天0.6毫克，持续一周。每隔一周剂量0.6mg，直到剂量达到3mg	1050mg-1092mg
VICTOZA	II型糖尿病	注射剂	起始剂量为0.6mg，每日一次；周后增加至1.2mg，每日一次；果有需要，可以在一周后继续增加至1.8mg，每日一次	547.5mg-655.2mg
XULTOPHY 100/3.6	II型糖尿病	注射剂	每个XULTOPHY 100/3.6剂量单位含有1葡萄糖苷胰岛素和0.036 mg利拉鲁肽；荐起始剂量为16单位，最大剂量为50单位	最大为18250单位
替泊尔肽				
MOUNJARO	II型糖尿病	注射剂	推荐起始剂量为2.5mg，每周一次；周后增加至5mg，每周一次；如要，每四周后可再次增加2.5mg，每周一次；推大剂量为15mg每周	260mg-780mg
度拉糖肽				
TRULICITY	II型糖尿病	注射剂	推荐起始剂量0.75mg，每周一次；如有需要，可以增加至1.5mg；成人推荐最大剂量为4.5mg，儿童推荐最大剂量为1.5mg	78mg-234mg

四、多肽偶联药物方兴未艾，未来具有较大增长空间

4. 多肽偶联药物方兴未艾，未来具有较大增长空间

- **多肽偶联药物 (Peptide-drug conjugates, PDC) 是继抗体偶联药物 (Antibody-drug conjugates, ADC) 药物之后最具发展潜力的偶联药物。** PDC被定义为通过特殊的连接物与具有特定功能的肽序列共价连接的药物，其结构由多肽、连接子、药物三部分组成。PDC多用于治疗癌症，也适用于炎症、细菌感染病、糖尿病等治疗。
- **在继承了ADC药物靶向性的基础上，PDC相较于ADC具有显著的优势。** 首先，PDC中的肽分子体积较小，载药量高，更容易穿透肿瘤基质进入肿瘤细胞。其次，多肽分子具有高度可生物降解性，不会引发免疫原性反应。并且，PDC的短肽特性使其结构更加灵活，易于修饰和偶联，可与化学药物、蛋白质药物、多肽药物等多种药物偶联制备靶向药物，显著降低脱靶毒性。从生产实践上说，肽片段的生产工艺简单，更易于规模化生产。



4. 多肽偶联药物方兴未艾，未来具有较大增长空间

- 多肽偶联药物的研发仍处于蓄力期，未来预期有较大的发展前景。截至目前，共有两种PDC获FDA批准上市。Lutathera于2018年1月获批上市，用于治疗生长抑素抑制剂受体阳性的胃肠胰神经内分泌肿瘤，2021年全球销售额达4.75亿美元。Pepaxto (Melflufen)于2020年2月被FDA批准加速上市，用于多发性骨髓瘤。根据医药魔方相关数据，目前全球共有94种多肽偶联类药物处于临床研究阶段，表4中列出了部分药物。

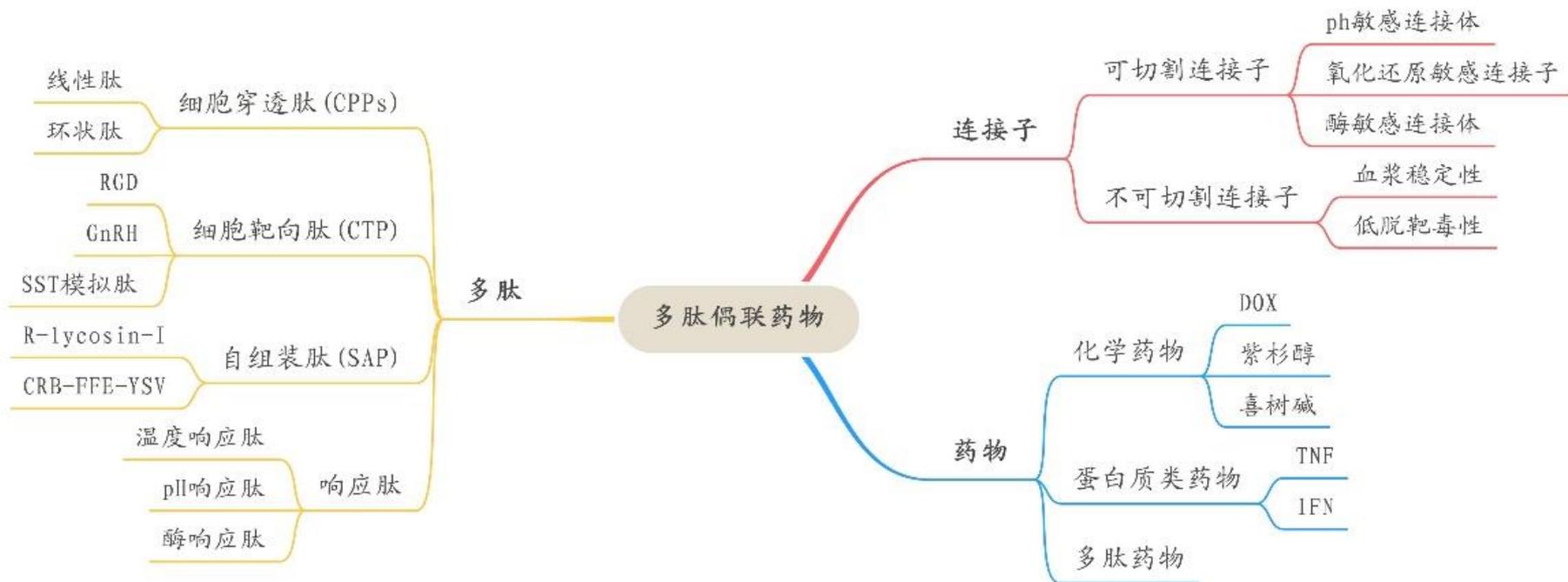
临床阶段的多肽偶联药物（部分）

药品名	适应症	多肽	连接子	药物	临床阶段
ANG-1005	各种类型的癌症	Angiopep-2	琥珀酸	紫杉醇	临床III期
唑帕瑞林阿霉素	各种类型的癌症	D-Lys6-LHRH	酰胺	阿霉素	已停止
NGR-hTNF	恶性胸膜	CNGRCG	酰胺	hTNF	临床III期
CBX12	各种类型的癌症	pH-Low insertion peptide	细胞内可切割连接子	Exatecan	临床I/II期
BCY-8245	各种类型的癌症	Peptide targeting Nectin-4	可切割连接子	Monomethyl auristatin E	临床I/II期
BT1718	非小乳腺癌、细胞性肺癌和固体性肺癌	MT1-MMP 结合剂	二硫化物	DM1	临床I/II期
BTP-277	内分泌癌和小细胞肺癌	fCYwKTC C (2,7 SS)	二硫化物	DM1	临床I/II期
G-202	实体肿瘤	DγEγEγEγE	酰胺	Thapsigargin	临床II期
CBP1008	晚期实体瘤	CB-20BK	酰胺	MMAE	临床I期
TH-1902	抗癌药物	TH9P01	琥珀酸	Docetaxel	临床I期
SOR-C13	晚期恶性肿瘤	叶酸	酰胺	MMAE	临床I期

4. 多肽偶联药物方兴未艾，未来具有较大增长空间

- **多肽偶联技术不断完善，各大公司深度布局。**与抗体偶联药物生产的复杂性相比，多肽偶联药物可以利用固相合成方法大规模生产。目前多肽偶联有三种常用方式：与多肽N端的氨基酸偶联、与多肽C端氨基酸偶联、与多肽半胱氨酸偶联，具体技术包括EDC/carbodiimide等。PDC未来的广阔市场吸引了多家药企布局，包括药明康德、凯莱英等CDMO企业与翰宇药业、诺和诺德等制药药企。

多肽偶联药物结构分类



五、投资策略及标的

- 我们认为，多肽药物产业链迎来发展良机，从以下几个维度建议关注：
1. 多肽药物产量增加，带动上游设备、耗材、合成试剂等需求量增长，产业链上游建议关注：昊帆生物、纳微科技、键凯科技和蓝晓科技等；
 2. 多肽创新药研发变热，多肽CDMO公司明显受益，其中药明康德和凯莱英产业优势明显，建议关注；同时，重磅多肽原研药专利到期也将促进多肽原料药企业的需求增长，建议关注翰宇药业、诺泰生物圣诺生物等；
 3. GLP-1多肽药物给下游制药企业带来需求，重磅药物利拉鲁肽、司美格鲁肽和度拉糖肽陆续将专利到期，建议关注相关品种提前布局企业，建议关注华东医药、丽珠制药、双鹭药业等。

六、风险提示

- **1) 市场竞争加剧的风险：**多肽CDMO及原料药产能仍处于产能扩张期，存在产能过剩导致市场竞争加剧的风险；
- **2) 受到监管及环保处罚的风险：**环保规则存在监管收紧风险；
- **3) 新药研发进展不及预期：**新药临床推进和商业化上市存在较大不确定性；
- **4) 汇兑损益风险：**多肽产业链具有全球属性，汇率波动影响公司业绩。

东吴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。

本研究报告仅供东吴证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，本公司及作者不对任何人因使用本报告中的内容所导致的任何后果负任何责任。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。

在法律许可的情况下，东吴证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

市场有风险，投资需谨慎。本报告是基于本公司分析师认为可靠且已公开的信息，本公司力求但不保证这些信息的准确性和完整性，也不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

本报告的版权归本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。经授权刊载、转发本报告或者摘要的，应当注明出处为东吴证券研究所，并注明本报告发布人和发布日期，提示使用本报告的风险，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权或未按要求刊载、转发本报告的，应当承担相应的法律责任。本公司将保留向其追究法律责任的权利。

东吴证券投资评级标准

资评级基于分析师对报告发布日后6至12个月内行业或公司回报潜力相对基准表现的预期（A股市场基准为沪深300指数，香港市场基准为恒生指数，美国市场基准为标普500指数，新三板基准指数为三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）），具体如下：

公司投资评级：

买入：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准在15%以上；

增持：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准介于5%与15%之间；

中性：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准介于-5%与5%之间；

减持：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准介于-15%与-5%之间；

卖出：预期未来6个月个股涨跌幅相对基准在-15%以下。

行业投资评级：

增持：预期未来6个月内，行业指数相对强于基准5%以上；

中性：预期未来6个月内，行业指数相对基准-5%与5%；

减持：预期未来6个月内，行业指数相对弱于基准5%以上。

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议。投资者买入或者卖出证券的决定应当充分考虑自身特定状况，如具体投资目的、财务状况以及特定需求等，并完整理解和使用本报告内容，不应视本报告为做出投资决策的唯一因素。

东吴证券研究所
苏州工业园区星阳街5号
邮政编码：215021
传真：（0512）62938527
公司网址：<http://www.dwzq.com.cn>

东吴证券 财富家园