

## 医药生物行业

### 糖尿病用药专题研究之 GLP-1 受体激动剂：最具市场潜力降糖药

分析师： 罗佳荣

分析师： 吴文华



SAC 执证号：S0260516090004



SAC 执证号：S0260516090001



021-60750612



021-60750628



luojiarong@gf.com.cn



wuwenhua@gf.com.cn

请注意，罗佳荣并非香港证券及期货事务监察委员会的注册持牌人，不可在香港从事受监管活动。

#### 核心观点：

##### ● GLP-1 受体激动剂具有多重临床优势，治疗地位不断提升

GLP-1 受体激动剂作为新一代降糖药，其降糖效果仅次于胰岛素，具有降糖效果强、低血糖风险低、减肥效果明显和心血管获益等多重临床优势，目前国内外多个 2 型糖尿病防治指南与共识不断强调并提升其在临床治疗的重要性与地位。糖尿病为进展性疾病，而 GLP-1 受体激动剂作为口服降糖药与胰岛素治疗之间的过渡疗法，具有延缓疾病进展的生物学作用，从当前临床应用趋势看，GLP-1 受体激动剂是目前全球最具市场潜力的降糖药。

##### ● 全球 GLP-1 激动剂市场规模近 90 亿美元，国内外产品的代际差异正逐渐缩窄

根据诺和诺德官网披露，近年来全球 GLP-1 受体激动剂市场的复合增长率高达 35.7%，远高于糖尿病用药整体市场以及注射降糖药细分市场的增长率，2018 年全球市场（包含复方制剂）规模约 88.27 亿美元，根据 EvaluatePharma 预测 2022 年全球市场规模将超过 120 亿美元。由于目前 GLP-1 治疗费用较其他降糖药高，其使用呈现出明显的经济地域差异，北美和欧洲分别占据全球 GLP-1 受体激动剂市场的 46%、37%，中国尚处于市场导入早期，仅占全球 1% 市场。但随着国内相关企业研发进度的推进，更具性价比的国产产品以及长效产品预计将会陆陆续续上市，国内外产品的代际差异正逐渐缩窄，届时国内 GLP-1 受体激动剂的市场渗透率将会明显提升。

##### ● 索马鲁肽为当前全球最好的 GLP-1 受体激动剂，新型长效、口服剂型以及多靶点是研发方向

纵观 GLP-1 受体激动剂的研发历程，为了提高患者依从性、降低用药频次、提升疗效（降糖、减重、心血管受益等），长效、口服剂型以及多靶点受体激动剂是重点发展方向。目前，全球已上市的 GLP-1 主要共有 7 款产品，3 款短效剂型（艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽）、4 款长效剂型（艾塞那肽微球、阿必鲁肽、度拉糖肽、索马鲁肽）。索马鲁肽是目前全球最好的长效产品，头对头临床试验中在降血糖、减重、心血管受益等方面均表现出优于西格列汀、甘精胰岛素、长效艾塞那肽甚至度拉糖肽，口服索马鲁肽同样在与恩格列净、西格列汀、利拉鲁肽头对头临床试验中展现出更优的临床效果。此外，多靶点的受体激动剂如 GLP-1/GIP/Glucagon 同样为国际研发的热点，初步临床结果已展现出较 GLP-1 单药更优异的临床效果，重点关注礼来的 GLP-1/GIP 双靶点的 Tirzepatide。

##### ● 国内 GLP-1 受体激动剂药物研发如火如荼，多家企业均有重点布局

国内 GLP-1 药物研发火热，根据 CDE 披露，短效在研产品中已有多个艾塞那肽、利拉鲁肽仿制药以化药进行注册报产，长效在研产品中豪森药业的聚乙二醇洛塞那肽已报产，有望于今年获批上市成为我国第三个长效 GLP-1，礼来的度拉糖肽已于 2019 年 2 月份于国内获批上市，诺和诺德的索马鲁肽正处于临床 3 期中。其他在研管线中有多个 GLP-1 创新药进度较快，比如宝丽健生物的重组促胰岛素分泌素已经完成 III 期临床、石药集团中奇制药的 rE4 正处于 III 期临床中、鸿运华宁的 Glutazumab 处于临床 1 期，恒瑞的 SHR2042（口服）已获临床批件等。

##### ● 投资建议

糖尿病作为全球最大的慢性病种之一，用药市场规模较大，国内多家上市公司均在该领域进行重点布局。我们基于各公司研发管线以及在内分泌领域的渠道优势与商务能力，建议关注：华东医药、通化东宝、乐普医疗、翰宇药业及港股联邦制药、三生制药、东阳光药、石药集团等。

##### ● 风险提示

医保控费压力与日俱增、在研产品进度不达预期、新技术潜在竞争风险

识别风险，发现价值

请务必阅读末页的免责声明

本报告联系人： 孔令岩 021-60750612 konglingyan@gf.com.cn

**重点公司估值和财务分析表**

股票简称	股票代码	评级	货币	股价	合理价值	EPS(元)		PE(x)		EV/EBITDA(x)		ROE(%)	
				2019/3/11	(元/股)	2018E	2019E	2018E	2019E	2018E	2019E	2018E	2019E
恒瑞医药	600276.SH	买入	CNY	70.3	77.35	1.1	1.19	63.91	59.08	39.53	54.88	20.2	21.4
华东医药	000963.SZ	买入	CNY	31.80	-	1.51	1.86	21.06	17.10	13.20	10.89	26.09	30.21

数据来源: Wind、广发证券发展研究中心

## 目录索引

GLP-1 受体激动剂的临床治疗地位与重要性 .....	6
GLP-1 受体激动剂具有多重临床优势，未来应用前景广阔 .....	9
GLP-1 受体激动剂简介及其生物学作用 .....	9
GLP-1 受体激动剂的研发历程：短效→长效→口服 .....	12
GLP-1 受体激动剂在临床疗效方面的全方位对比 .....	17
短效与长效剂型在降血糖方面各有所长，在体重减轻方面后者更具优势 .....	17
心血管受益方面：利拉鲁肽与索马鲁肽具有核心竞争优势 .....	19
索马鲁肽：目前全球最好的 GLP-1 受体激动剂 .....	20
索马鲁肽在降血糖、减重、心血管受益等方面均具有相对优势 .....	20
索马鲁肽口服剂型正处于临床 3 期阶段，未来前景广阔 .....	25
“GLP-1 受体激动剂+基础胰岛素”复方制剂 .....	30
GLP-1 受体激动剂作为新一代降糖药，市场潜力较大 .....	31
全球市场：正处于高速发展期，伴随着众多产品上市迅速扩容 .....	31
国内市场：GLP-1 上市产品与国外的代际差异逐步缩窄，有望迎来扩容 .....	33
国内 GLP-1 受体激动剂研发进展 .....	35
全球研发前沿：多受体激动剂协同效应明显，重点关注礼来的 TIRZEPATIDE .....	37
礼来 TIRZEPATIDE 已步入临床 3 期，降糖、减重效果已崭露头角 .....	40
风险提示 .....	42

## 图表索引

图 1: 不同糖尿病用药临床疗效对比 .....	6
图 2: 近两年全球糖尿病用药结构情况.....	6
图 3: EASDA2018 年共识 .....	7
图 4: 2 型糖尿病高血糖治疗的简易路径.....	8
图 5: 糖尿病患者病情进展中的用药选择以及美英德法四国的用药结构情况 .....	8
图 6: GLP-1 受体激动剂用药患者来源 .....	9
图 7: GLP-1 生物合成路径 .....	10
图 8: GLP-1 分子结构.....	10
图 9: GLP-1 作用机理.....	11
图 10: GLP-1 信号转导通路 .....	11
图 11: GLP-1 药物发展历程.....	12
图 12: 全球已上市 GLP-1 药品结构对比 .....	13
图 13: 利拉鲁肽与索马鲁肽长效机制 .....	14
图 14: 阿必鲁肽长效机制.....	14
图 15: 度拉糖肽长效机制.....	15
图 16: 艾塞那肽微球长效机制 .....	15
图 17: 索马鲁肽口服剂型成药性原理 .....	16
图 18: 索马鲁肽口服剂型相较于注射剂型具有更长的半衰期.....	16
图 19: 索马鲁肽口服剂型中的辅料 SNAC 成本占比较小 .....	17
图 20: Saxenda 上市后各季度销售额 (百万丹麦克朗) .....	18
图 21: 诺和诺德在研减肥药品的临床进度.....	19
图 22: 索马鲁肽减肥适应症的临床 2 期试验结果 .....	19
图 23: 利拉鲁肽降低 MACE 风险 13%.....	19
图 24: 索马鲁肽降低 MACE 风险 26%.....	19
图 25: 索马鲁肽 SUSTAIN 临床 3 期试验结果 .....	21
图 26: 索马鲁肽降血糖效果显著.....	22
图 27: 索马鲁肽治疗组较对照组的 HbA1c 下降至 7% 以下的患者比例明显提升 .....	22
图 28: 索马鲁肽减体重效果显著.....	23
图 29: 索马鲁肽在头对头临床试验中降血糖效果优于度拉糖肽 .....	24
图 30: 索马鲁肽在减重方面优于度拉糖肽.....	24
图 31: 索马鲁肽与度拉糖肽在安全性方面差异性不大.....	25
图 32: 口服索马鲁肽 PIONEER 系列临床试验进展 .....	26
图 33: 口服索马鲁肽 PIONEER 系列临床 3 期试验结果 .....	26
图 34: 口服索马鲁肽的 PIONEER1 临床试验显示出良好的降血糖、减重效果 .....	27
图 35: 口服索马鲁肽在降血糖方面优于恩格列净 .....	27
图 36: 口服索马鲁肽在体重减轻方面优于恩格列净 .....	27
图 37: 口服索马鲁肽在降血糖方面优于利拉鲁肽 .....	28
图 38: 口服索马鲁肽在减重方面优于利拉鲁肽.....	28
图 39: 口服索马鲁肽在降血糖、体重减轻方面优于西格列汀.....	28

图 40: 索马鲁肽口服剂型在 PIONEER 系列试验中表现出良好的降血糖、减重效果 .....	29
图 41: 索马鲁肽口服剂型不良反应控制良好 .....	29
图 42: 基础胰岛素与 GLP-1 联用可明显提升疗效与降低不良反应 .....	30
图 43: 复方 Xultophy 与 Soliqua 未来销售额预测 .....	31
图 44: 全球 GLP-1 受体激动剂市场情况 .....	32
图 45: 未来全球 GLP-1 药物市场规模预测 (百万美元) .....	33
图 46: 2018 年国内糖尿病用药以及 GLP-1 市场销售与竞争格局情况 .....	34
图 47: 多受体激动剂的成药分子结构 .....	38
图 48: GIP 与 GLP-1 体内生成与代谢途径对比 .....	38
图 49: GIP 与 GLP-1 生理机制对比 .....	38
图 50: GLP-1 与 Glucagon 联用效果 .....	39
图 51: 礼来 Tirzepatide 降糖效果显著 .....	41
图 52: 礼来 Tirzepatide 减体重效果显著 .....	41
图 53: 礼来 Tirzepatide 关于 2 型糖尿病适应症的临床开展进度与计划 .....	42
表 1: 全球已上市的主要 GLP-1 受体激动剂产品对比 .....	12
表 2: 已上市 GLP-1 受体激动剂在降糖、减重方面的对比 .....	17
表 3: 短效与长效 GLP-1 受体激动剂的临床效果对比 .....	20
表 4: 全球已上市 GLP-1 与基础胰岛素复方药品对比 .....	30
表 5: 全球已上市 GLP-1 受体激动剂销售情况 (亿美元) .....	31
表 6: 国内已上市 GLP-1 产品情况 .....	33
表 7: 国内不同降糖药的使用成本比较 .....	35
表 8: 国内短效 GLP-1 受体激动剂研发进展 .....	36
表 9: 国内长效 GLP-1 受体激动剂研发进展 .....	37
表 10: 全球多受体激动剂在研情况 .....	39

## GLP-1 受体激动剂的临床治疗地位与重要性

GLP-1受体激动剂作为新一代降糖药，其降糖效果仅次于胰岛素，具有降糖效果强、低血糖风险低、起到减肥效果和使心血管获益等多重优势，临床应用前景广阔。随着对GLP-1受体激动临床疗效的更深入地了解，国内外多个2型糖尿病防治指南与共识不断强调并提升其在临床治疗的地位与重要性。

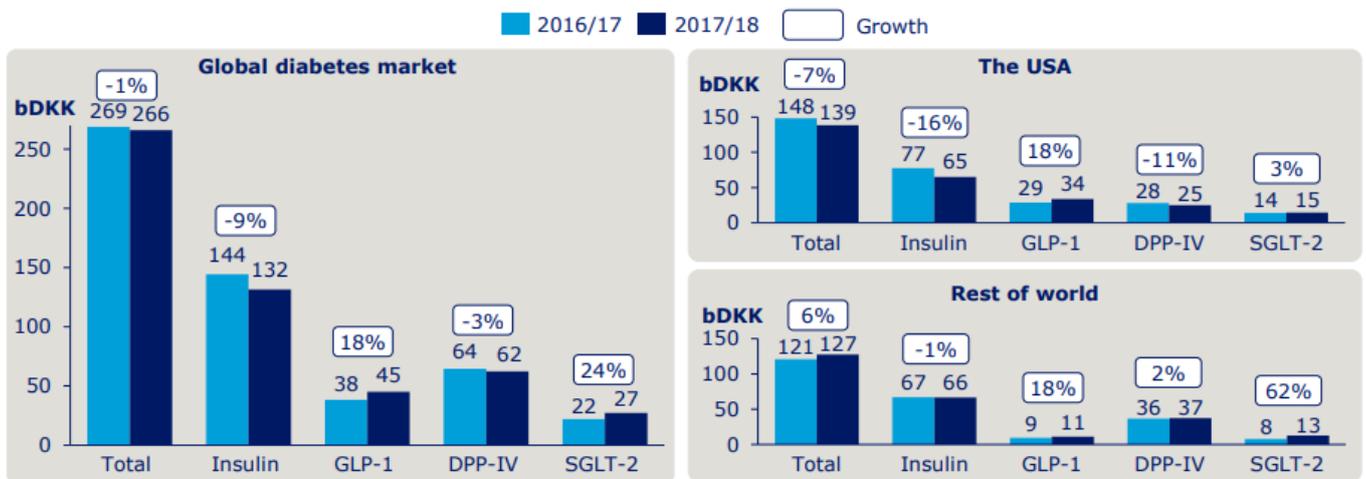
图1：不同糖尿病用药临床疗效对比

Commonly prescribed product classes for the treatment of type 2 diabetes						
Class	HbA <sub>1c</sub> change	Hypoglycaemia risk	Weight change	CVD risk	Dosing (per day)	Contraindication/undesired effects
Metformin	1.5	No	Neutral	Minimal	2 OADs	Kidney, liver
Sulfonylurea	1.5	Yes	Gain	None	1 OAD	Essentially none
TZDs	0.5 - 1.4	No	Gain	Varies	1 OAD	CHF, liver
DPP-IV inhibitors	0.6 - 0.8	No	Neutral	TBD	1-2 OADs	None
SGLT-2 inhibitors	0.5 - 0.9	No	Loss	Varies	1 OAD	Genital infections, urinary tract infections
GLP-1	1.0 - 2.0	No	Loss	Varies	Varies	GI side effects, MTC
Long-acting insulin	1.5 - 2.5	Yes	Gain	TG and HDL	1 injection	Hypoglycaemia
Fast-acting insulin	1.5 - 2.5	Yes	Gain	TG and HDL	1-4 injections	Hypoglycaemia

数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心

从市场潜力的角度来看，根据诺和诺德披露，2017年全球糖尿病用药市场规模约406亿美元（近2700亿丹麦克郎），而GLP-1市场规模近70亿美元，近年来GLP-1受体激动剂市场保持35%左右的复合增速，是糖尿病用药市场最具成长潜力的降糖药之一，随着更多患者依从性更好的长效与口服剂型GLP-1以及多靶点受体激动剂的陆陆续续上市后，未来市场成长空间较大。

图2：近两年全球糖尿病用药结构情况

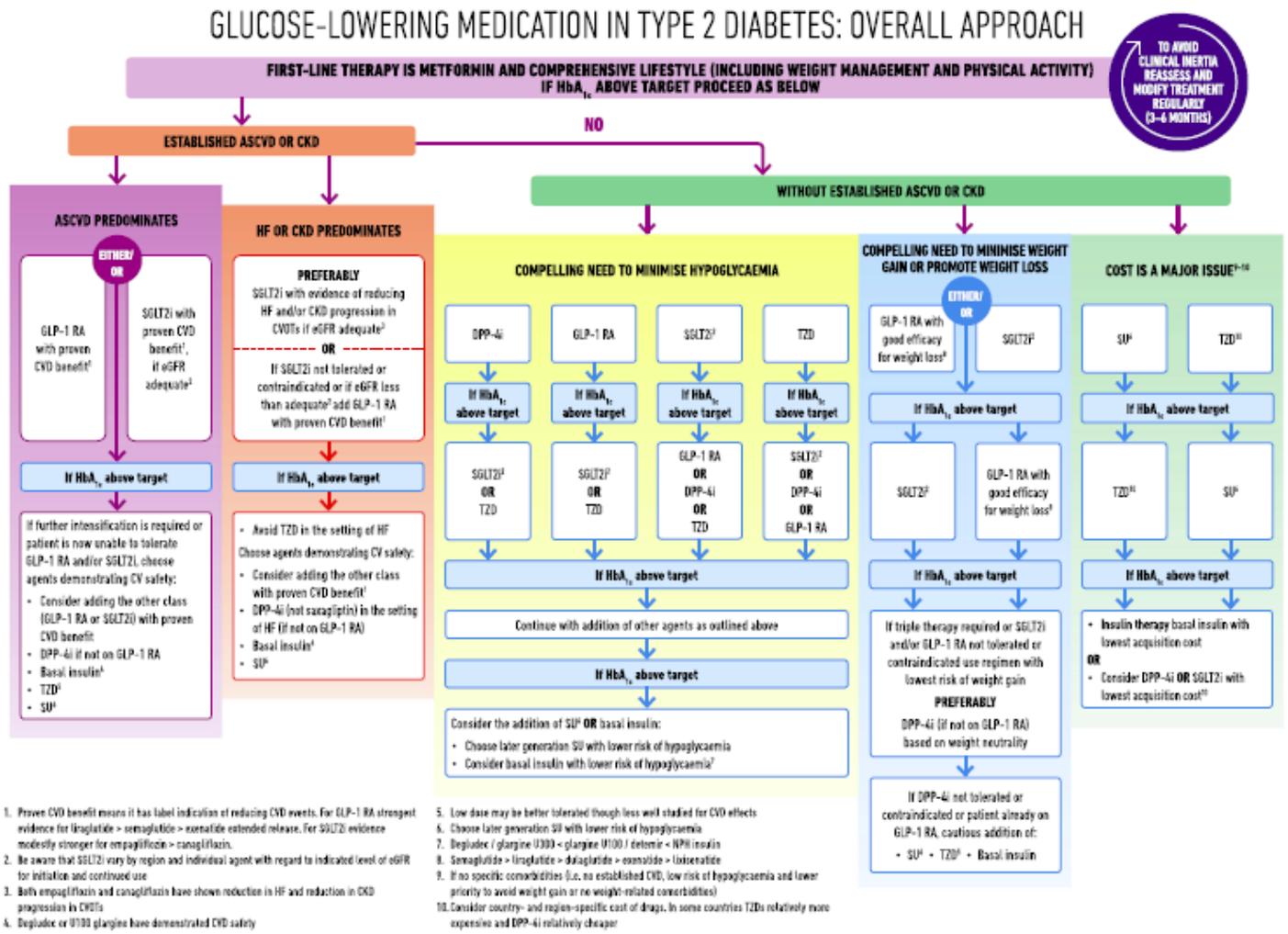


数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心

2018年ADA/EASDA年会正式发布了2型糖尿病高血糖管理共识，该共识是对此前2012年和2015年成人2型糖尿病管理立场声明的更新，其要点如下：既往共识综合评估药物的疗效、低血糖风险、对体重的影响、副作用和成本，除了二甲双胍和生活方式干预作为一线治疗外，二线治疗和三线治疗有多种选择。新共识在治疗流程中仍然保留二甲双胍和生活方式干预作为一线治疗，同时重点评估患者是否有心血管疾病或慢性肾脏疾病。在治疗药物选择上，对于患有心血管疾病的患者，推荐被证实有益于心血管疾病治疗的SGLT2抑制剂或GLP-1受体激动剂。对于患有慢性肾病或心力衰竭的患者，建议使用SGLT2抑制剂。另外，新指南强调GLP-1受体激动剂为注射治疗2型糖尿病的首选用药。

对于没有心血管疾病和慢性肾脏疾病的患者，根据药物的特点和患者的需求来选择，主要基于以下三个因素：低血糖风险、体重增加风险及治疗成本。1) 为避免低血糖，建议给予SGLT2抑制剂、GLP-1激动剂、DPP-4抑制剂和噻唑烷二酮类药物(TZD)；2) 若较为关注体重，建议选择SGLT2抑制剂或GLP-1激动剂，二者具有良好的减重效果；3) 如果治疗成本是考虑的主要问题，磺酰脲类(SU)或噻唑烷二酮类药物(TZD)的最低有效剂量可作为治疗选择，同时应做好患者教育，以便将药物副作用风险降到最低，包括低血糖和体重增加的风险。

图3: EASDA2018年共识

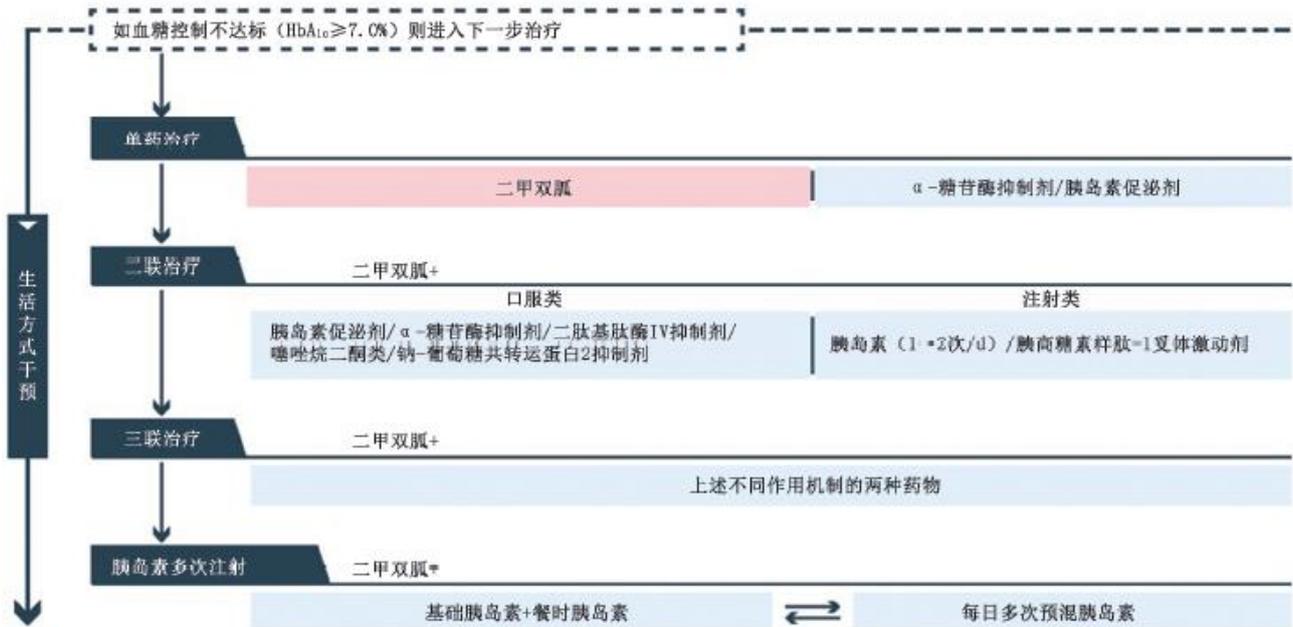


- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVDi
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
- Degludec / glargine U300 > glargine U100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

数据来源: EASDA, 广发证券发展研究中心

2018年1月由中华医学会糖尿病分会修订的《中国2型糖尿病防治指南（2017年版）》发布，重要更新如下：二联用药中，二甲双胍+口服类治疗药物中增加了SGLT-2药物；或者使用二甲双胍+注射类药物（胰岛素或GLP-1激动剂），GLP-1受体激动剂从三联用药提前至二联用药，临床应用的重要性进一步得到提升。

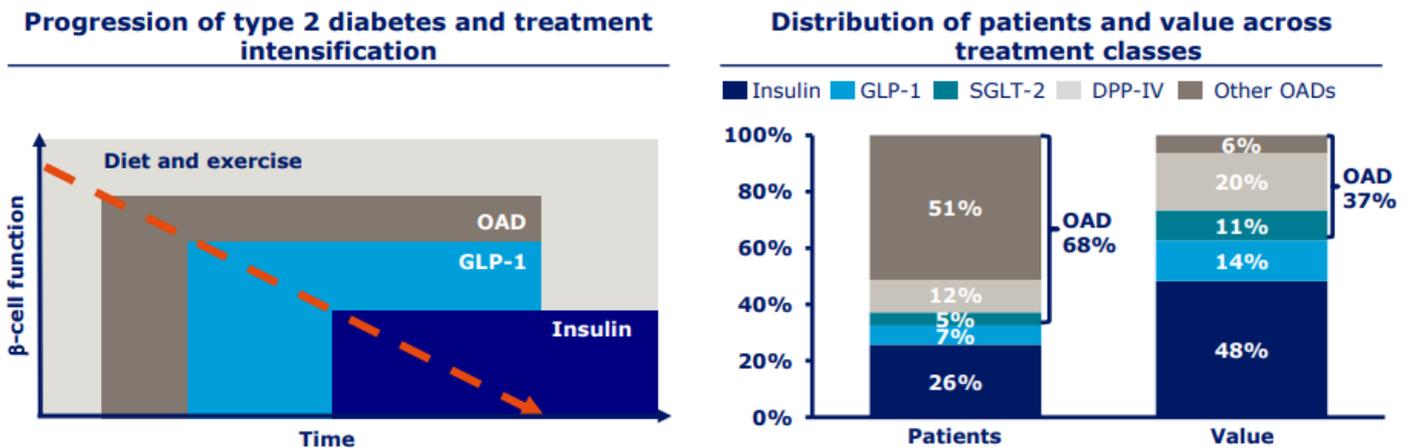
图4：2型糖尿病高血糖治疗的简易路径



数据来源：中国2型糖尿病防治指南(2017年版)，广发证券发展研究中心

糖尿病为进展性疾病，根据不同发病阶段（胰岛β细胞分泌胰岛素的能力逐渐下降直到零），目前临床用药的次序通常是从口服降糖药（包含口服索马鲁肽），到GLP-1受体激动剂，再到胰岛素，根据实际血糖控制情况通常联合用药。美英德法四国是GLP-1受体激动剂发展较早的市场，根据诺和诺德披露，2018年上述四国的糖尿病用药结构中，GLP-1受体激动剂的使用人群比例以及市场份额分别为7%、14%左右，未来市场渗透率仍有较大提升空间。

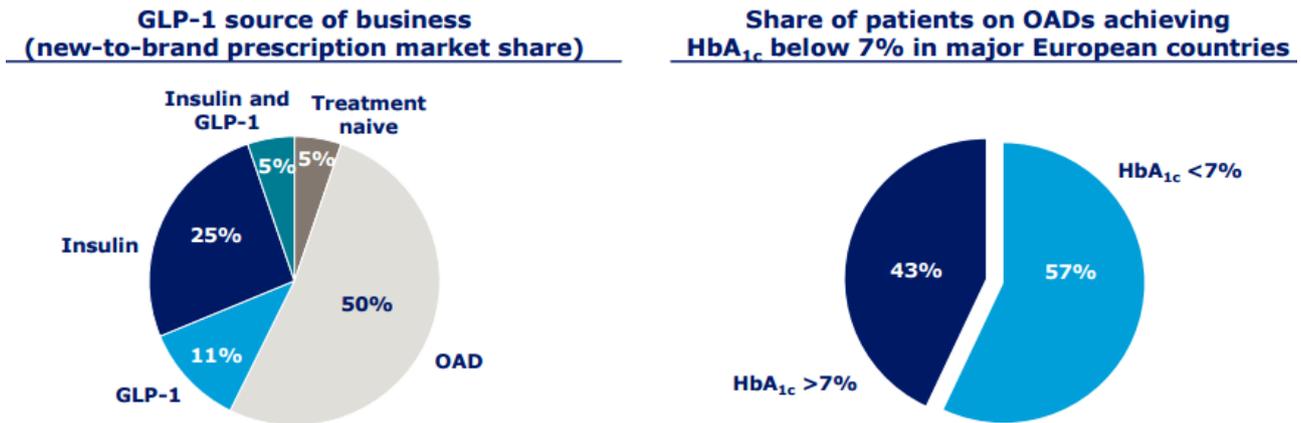
图5：糖尿病患者病情进展中的用药选择以及美英德法四国的用药结构情况



数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心 \*右图的样本数据来源于美国、英国、德国、法国调研结果

一方面，根据2017年IMS调研的样本数据显示，使用口服药后无法控制血糖的患者是GLP-1药物使用者的主要来源（占比50%左右），其次是从早期胰岛素使用者（占比25%左右）转换而来。另一方面，调查显示使用口服降糖药治疗后的患者HbA<sub>1c</sub> ≤ 7.0%（美国糖尿病协会制定标准）的比例仅57%，血糖控制不佳，可与GLP-1受体激动联用达到较好的血糖控制水平，因此基于口服降糖药与早期胰岛素使用人群基数较高，我们判断GLP-1受体激动剂未来可替代的空间较大，市场前景广阔。

图6: GLP-1受体激动剂用药患者来源



数据来源: IMS、诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心 \*样本数据来源于美国、英国、德国、法国调研结果

## GLP-1 受体激动剂具有多重临床优势, 未来应用前景广阔

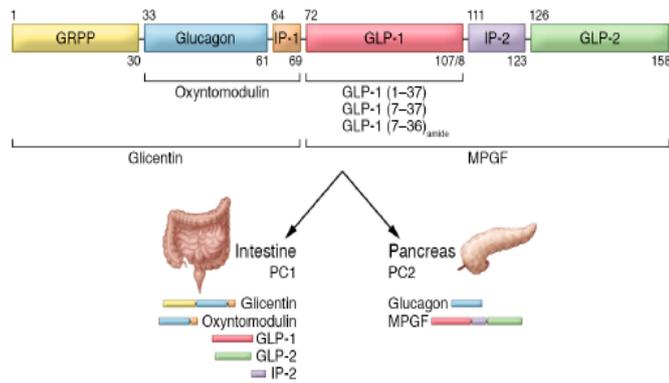
### GLP-1 受体激动剂简介及其生物学作用

GLP-1（胰高血糖素样肽-1，Glucagon-like peptide-1）是由人胰岛高血糖素基因编码并由肠道L细胞分泌的一种肽类激素，属于肠促胰岛素家族，其分泌受进食活动调节，具有血糖浓度依赖性降糖效应。GLP-1和GIP（葡萄糖依赖性促胰岛素多肽）是两种主要的肠促胰岛素，其中前者在2型糖尿病患者（甚至是糖耐量受损人群）中分泌明显减少，因而成为重要的治疗靶标。

GLP-1受体激动剂（GLP-1RA）是一类新型的胰岛素促泌剂，能模拟GLP-1生理作用，延长作用时间。研究表明，该类激动剂降糖效果仅次于胰岛素，具有降糖效果强、低血糖风险低、起到减肥效果和具有心血管获益的优势。

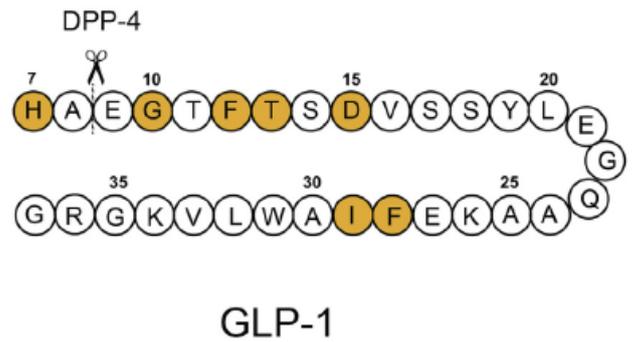
GLP-1和胰高血糖素来源于同一前体胰岛血糖素原，分别由人体的小肠L细胞与胰岛α细胞合成分泌。GLP-1具有生物活性的主要形式是GLP-1（7-37）或GLP-1（7-36），但是极易被二肽基肽酶IV即DPP-IV降解成GLP-1（9-36）形式而失活，半衰期仅1-2分钟。因此，自然原生态的GLP-1没有直接使用价值，成药的GLP-1受体激动剂必须延长其半衰期才能应用于临床，这也成为了各大制药企业在开发GLP-1受体激动剂时追求的目标之一。

图7: GLP-1生物合成路径



数据来源: CNKI, 广发证券发展研究中心

图8: GLP-1分子结构



数据来源: CNKI, 广发证券发展研究中心

**GLP-1受体激动剂可通过多种机制作用于多个器官来达到降血糖、减体重、心血管获益、肾脏保护等生物学作用:**

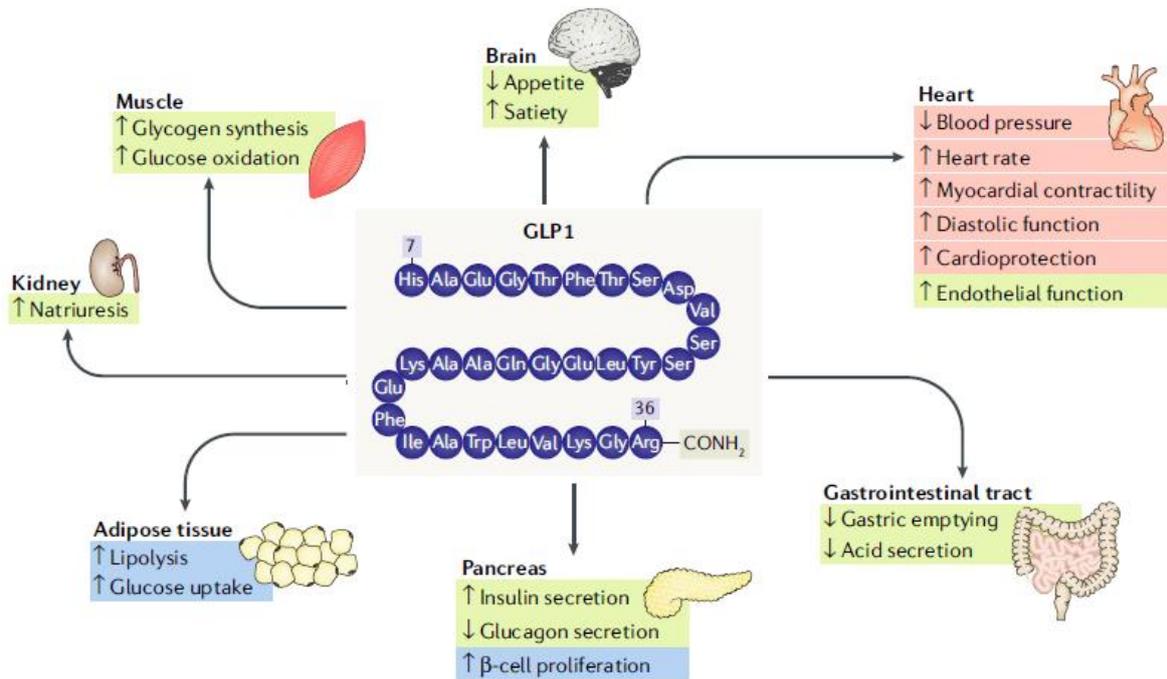
**1) 降血糖:** GLP-1一方面能刺激胰岛 $\beta$ 细胞的增殖和分化并抑制其凋亡,从而增加胰岛 $\beta$ 细胞的数量,促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素的分泌,从而降低血糖;另一方面还可以通过降低肝糖合成输出、加强游离脂肪酸和肌肉糖原的合成与葡萄糖的氧化作用,从而降低血糖。

**2) 减体重:** GLP-1主要通过作用于大脑与胃肠道起到减肥效果,一方面其可降低大脑的进食欲望并使人体的能量消耗加强,另一方面可减缓胃排空增加饱胀感,减少患者进食,从而达到降体重的效果。

**3) 心血管受益与肾脏保护:** GLP-1可通过降血压、加强心肌收缩与肾脏的钠排泄等作用机制从而达到轻度降压、保护肾脏的作用,可降低多重心血管危险因素,有效减少心血管事件的发生。

此外, GLP-1受体激动剂的使用具有无低血糖风险的优势,主要因为GLP-1的降糖效果是血糖依赖型的,即通过葡萄糖依赖方式作用于胰岛 $\beta$ 细胞,促进胰岛素基因的转录,增加胰岛素的生物合成和分泌,但低血糖时作用明显减弱,从而起到安全降糖的作用。

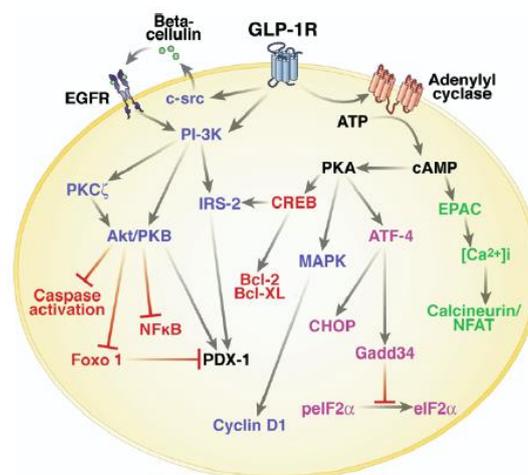
图9: GLP-1作用机理



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

**GLP-1受体激动剂是基于细胞内吞机制的药物开发范例。**GLP-1受体属于B型G蛋白偶联受体家族，GLP-1即配体与受体结合后激活腺苷酸环化酶（AC），从而刺激第二信使cAMP生成而激活下游信号通路。研究表明，GLP-1或其类似物与GLP-1受体结合后快速发生受体介导的细胞内吞，从而将配体内吞入细胞，内吞的快慢及内吞率与配体活性成正比。内吞后，受体仍可再循环回到细胞表面或在细胞内被降解，从而终止由受体引起的下游信号通路转导即受体脱敏，而配体则在细胞内被降解使得血药浓度快速下降，最终导致药效减弱。因此，为了延长药物的疗效时间，可基于适当降低GLP-1激动剂的活性或同时抵抗DPP-4的降解作用。

图10: GLP-1信号转导通路



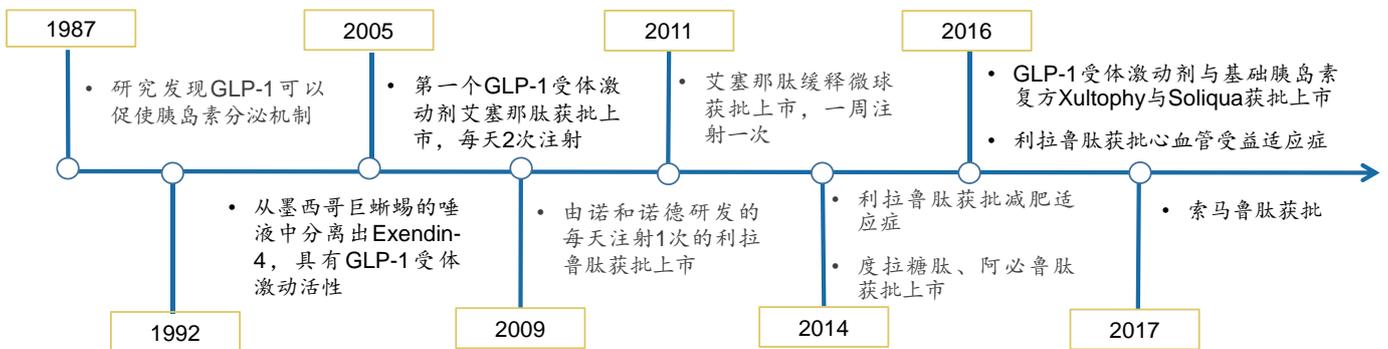
数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

### GLP-1 受体激动剂的研发历程：短效→长效→口服

自1987年发现GLP-1可促进胰岛素分泌后，其成药性有了理论基础。1992年，有研究者在墨西哥巨蜥的唾液中分离得到一种含39个氨基酸，与GLP-1同源性高达53%的多肽即肠促胰岛素类似物Exendin-4，具有GLP-1受体激动活性且半衰期长。2005年第一个GLP-1受体激动剂艾塞那肽获批上市，是Exendin-4的化学合成形式，每天2次皮下注射用于治疗2型糖尿病。2009年一天注射一次的利拉鲁肽获批上市，2014年获批减肥适应症并于2016年获批心血管受益适应症。随后一周一次的长效剂型的艾塞那肽微球、度拉糖肽、阿必鲁肽、索马鲁肽相继获批，大大提升了患者的依从性。此外，2016年11月诺和诺德与赛诺菲的“GLP-1受体激动剂+基础胰岛素”复方Xultophy（德谷胰岛素+利拉鲁肽）与Soliqua（甘精胰岛素+利司那肽）相继获批上市，每天皮下注射一次用于治疗2型糖尿病。

目前，多个企业正在研发患者依从性更好的GLP-1受体激动剂型，比如透皮给药剂型以及口服剂型，目前暂无产品上市。

图11: GLP-1药物发展历程



数据来源：FDA、EMA，广发证券发展研究中心

纵观GLP-1受体激动剂研发历程，为了提高患者依从性、降低用药频次，GLP-1逐渐向长效剂型发展。目前，全球已上市的GLP-1受体激动剂主要共有7款药品，3款短效剂型（艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽）、4款长效剂型（艾塞那肽微球、阿必鲁肽、度拉糖肽、索马鲁肽）。

表 1: 全球已上市的主要GLP-1受体激动剂产品对比

GLP-1 药品名称	批准时间		厂商	规格	使用方法	半衰期	代谢途径
	FDA	EMA					
Exenatide BID	2005	2006	阿斯利康	5-10mg	2次/天	2.4h	肾
Exenatide QW	2012	2011	阿斯利康	2mg	1次/周	NA	肾
Lixisenatide	2016	2013	赛诺菲	10-20mg	1次/天	3h	肾
Liraglutide	2010	2009	诺和诺德	0.6-1.8mg	1次/天	13h	肽酶、肾
Albiglutide	2014	2014	葛兰素史克	30-50mg	1次/周	5d	肽酶、肾
Dulaglutide	2014	2014	礼来	0.75-1.5mg	1次/周	4.7d	肽酶、肾
Semaglutide	2017	2017	诺和诺德	0.25-1mg	1次/周	7d	肽酶、肾

数据来源：FDA、EMA，广发证券发展研究中心 \*暂不列出国内仁会生物获批的贝那鲁肽

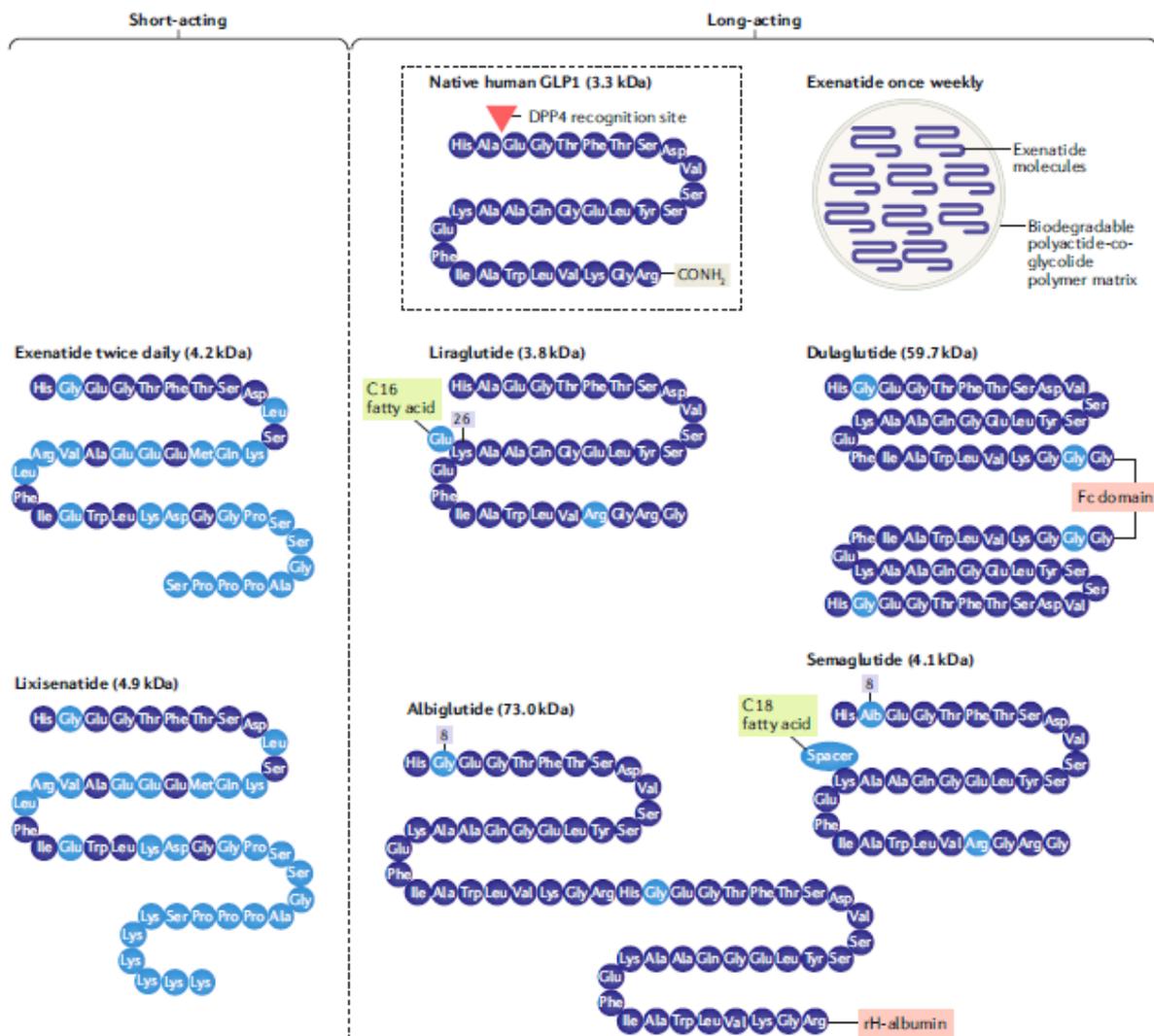
自然原生态的GLP-1没有直接使用价值，成药的GLP-1受体激动剂必须延长半衰期才能应用于临床，这也成为了各大制药企业在开发GLP-1受体激动剂时追求的目标之一。通过对比已上市GLP-1受体激动剂产品延长半衰期的方法，长效机制主要基于以下两个策略：

①通过调整氨基酸序列，在保持活性的同时降低DPP-4对肽链的降解作用：

GLP-1具有生物活性的主要形式是GLP-1 (7-37) 或GLP-1 (7-36)，而肽链N端关键氨基酸His7,Gly10, Phe12, Thr13 and Asp15与受体结合的活性相关，但Ala8与Glu9两个氨基酸之间极易被DPP-4降解成GLP-1 (9-36) 形式而失活。因此通过替代肽链第八位的丙氨酸或第九位的谷氨酸可以降低DPP-4的酶降解作用，从而延长GLP-1受体激动剂的半衰期。已上市产品中，除了索马鲁肽将第八位的丙氨酸替换为氨基异丁酸（非天然氨基酸）外，其他产品均是丙氨酸替换为甘氨酸。

②通过增加GLP-1分子量降低肾脏清除率以延长体内循环时间，并同时提升空间位阻减少酶降解作用：增加分子量的主要途径为对GLP-1肽链进行长链脂肪酸修饰（利拉鲁肽、索马鲁肽）、与人血白蛋白融合（阿必鲁肽）、与Fc蛋白融合（度拉糖肽），或者通过微球缓释技术（艾塞那肽微球）延长体内循环时间。

图12: 全球已上市GLP-1药品结构对比



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

✓ **长链脂肪酸修饰：利拉鲁肽与索马鲁肽**

GLP-1肽链的N端往往与受体结合的活性相关，因此长链脂肪酸修饰往往在肽链的C端进行，其长效机制如下：1) 经过长链脂肪酸修饰的多肽在注射后容易自发的形成低聚物从而缓慢释放至血液循环系统中；2) 经过长链脂肪酸修饰的多肽容易自发的与血液中的白蛋白结合，脂肪链越长与与血清白蛋白结合越紧密，从而增加多肽的分子量与空间位阻，被DPP-4水解与肾脏清除的比例越小，以延长在血液循环中的时间。然而用于修饰的脂肪链越长往往导致GLP-1和受体的结合能力下降，因此需要在长效与活性之间寻求一个平衡，利拉鲁肽是这方面结合较好的范例。

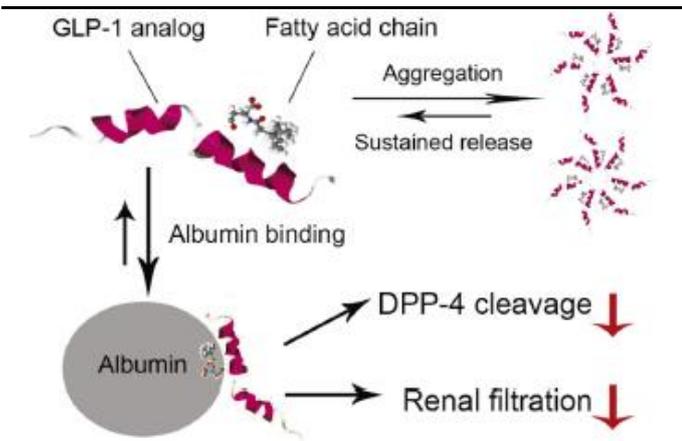
利拉鲁肽VS索马鲁肽：1) 结构上：后者用于修饰的脂肪链更长，拥有更长的半衰期，但与受体结合能力略弱。2) 起效剂量上：虽然后者一周注射一次，但是起始治疗剂量可从0.25mg开始增加至1mg，而利拉鲁肽是从0.6mg开始到1.2mg，后者在起效剂量上具有优势。

✓ **与人血白蛋白结合：阿必鲁肽**

人血白蛋白具有半衰期长、免疫原性低、全身运输能力强等特点，是作为延长药物半衰期较佳的载体之一，其长效机制如下：1) GLP-1受体激动剂与白蛋白结合后可增加多肽的分子量与空间位阻，被DPP-4水解与肾脏清除的比例降低，以延长在血液循环中的时间；2) 白蛋白能够与IgG运输蛋白结合，进而与FC受体结合以减少细胞内的酶降解作用。

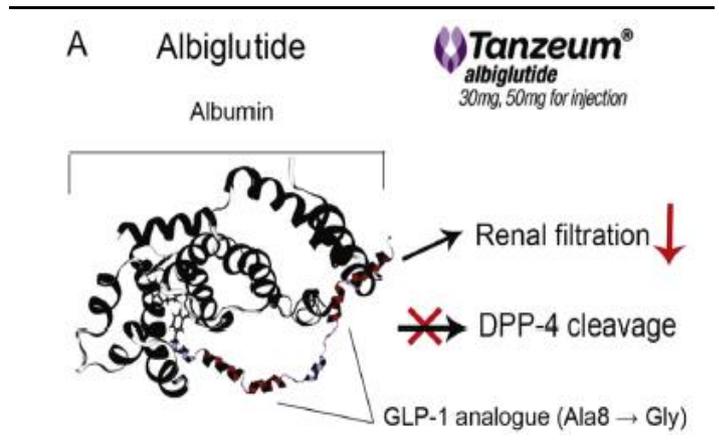
阿必鲁肽的长效机制是一方面与将肽链第八位的丙氨酸替换为甘氨酸以降低DPP-4的酶降解作用有关，另一方面也与白蛋白融合有关，结合后其分子量可达到73kDa（是已上市长效GLP-1受体激动剂中分子量最大的），其半衰期可达到5天左右。

图13: 利拉鲁肽与索马鲁肽长效机制



数据来源：PubMed，广发证券发展研究中心

图14: 阿必鲁肽长效机制



数据来源：PubMed，广发证券发展研究中心

✓ 与Fc蛋白融合：度拉糖肽

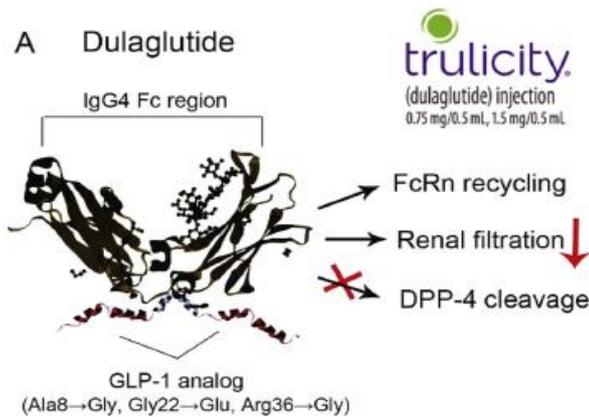
将GLP-1与Fc蛋白融合结合可通过以下机制达到长效效果：1) 在GLP-1激动剂与细胞表面受体结合后内吞到细胞内后，FcRn可以在酸性环境中与Fc结构域结合以保护Fc结构域减缓降解，同时在细胞外中性pH环境中与Fc结构域解离，从而使血药浓度保持较长时间的稳定。2) GLP-1受体激动剂与融合蛋白结合后可增加多肽的分子量与空间位阻，被DPP-4水解与肾脏清除的比例降低，以延长在血液循环中的时间。礼来研发的一周注射一次的度拉糖肽就是基于以上长效机制。

从生产工艺上看，相较于与白蛋白结合，GLP-1受体激动剂与Fc融合蛋白结合可以利用其与蛋白质A结合特性的层析技术，在生产过程中纯化更容易。

✓ 缓释微球技术：长效艾塞那肽

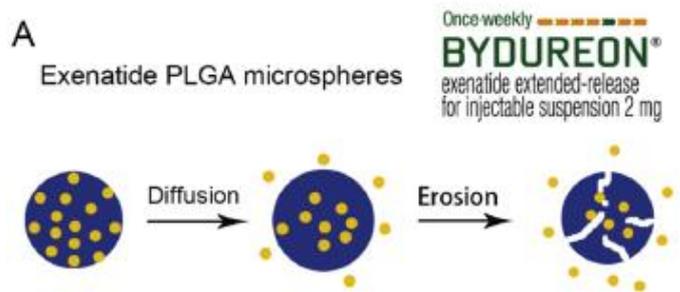
长效艾塞那肽利用微球缓释技术使艾塞那肽在人体内缓慢释放，以达到一周注射一次的效果，从而增强患者的依从性。但从其体内溶出曲线来看，血药浓度较其他长效GLP-1受体激动剂不稳定，不良反应相对较多。

图15：度拉糖肽长效机制



数据来源：PubMed，广发证券发展研究中心

图16：艾塞那肽微球长效机制



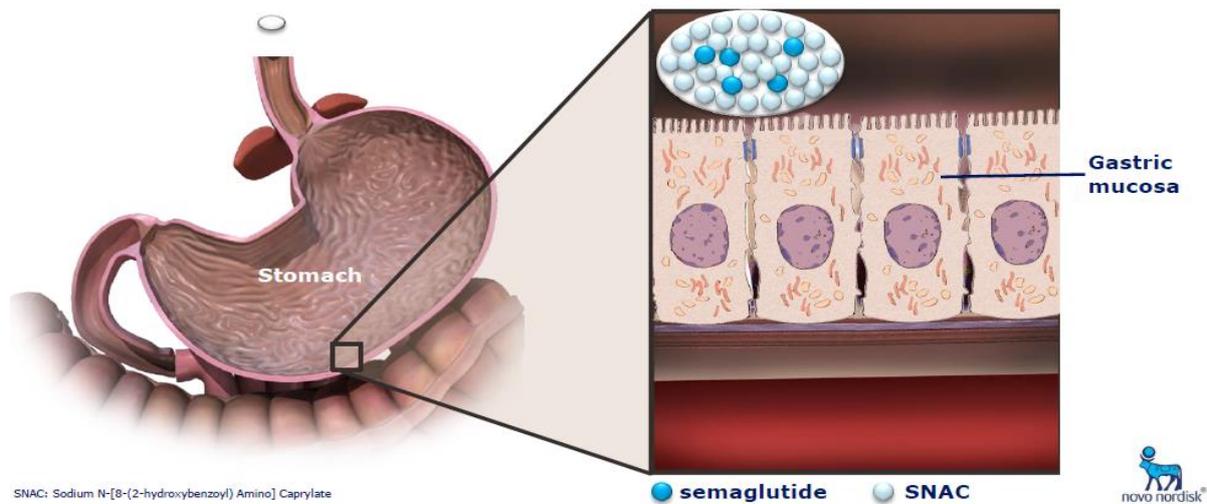
数据来源：PubMed，广发证券发展研究中心

目前，上市的GLP-1受体激动剂产品均为注射剂型，相较于口服降糖药而言患者依从性相对较差，然而GLP-1易被胃肠道中的酶降解，使其口服剂型开发难度极大，各大药企采用不同的载体技术开发口服有效的GLP-1受体激动剂。

诺和诺德正在开发一天服用一次的索马鲁肽口服剂型，通过在制剂中添加一种新型辅料SNAC，实现了真正的口服有效。根据诺和诺德财报披露，目前口服剂型的索马鲁肽正处于临床3期阶段，预计2020年左右可获批上市。

SNAC可与索马鲁肽可逆、非供价结合，促进索马鲁肽顺利透过胃肠道细胞膜。2009年SNAC已被认证为GRAS (generally recognized as safe)，安全性风险较小，且目前已有作为辅料的药物Eligen B12TM (一种维生素产品)上市，印证了其临床使用的可行性。

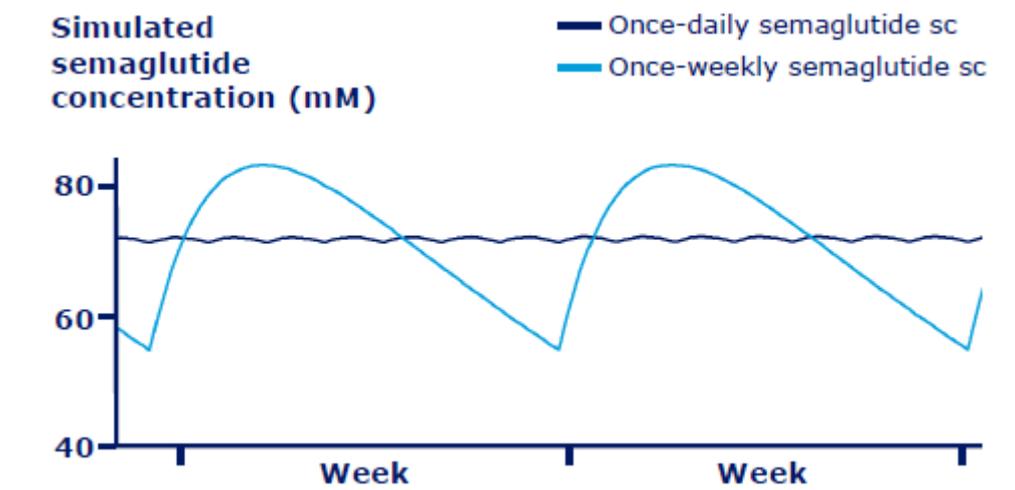
图17: 索马鲁肽口服剂型成药性原理



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

根据诺和诺德披露, 索马鲁肽口服剂型具有多重优势: 1) 更长的半衰期: 如下图所示, 相较于一周注射一次的索马鲁肽, 口服剂型具有更长的半衰期, 且人体内血药浓度更为稳定; 2) 低分子量更利于消化道吸收: 相较于其他GLP-1受体激动剂, 索马鲁肽的分子量较小仅4.1kDa, 更有利于胃肠道吸收, 做成口服剂型的成功率更大; 3) 较好的分子稳定性: 索马鲁肽口服剂型面对胃酸以及胃肠道酶降解作用具有较好的稳定性; 4) 现有临床数据表明, 索马鲁肽口服剂型具有较强的降血糖、减体重效果。

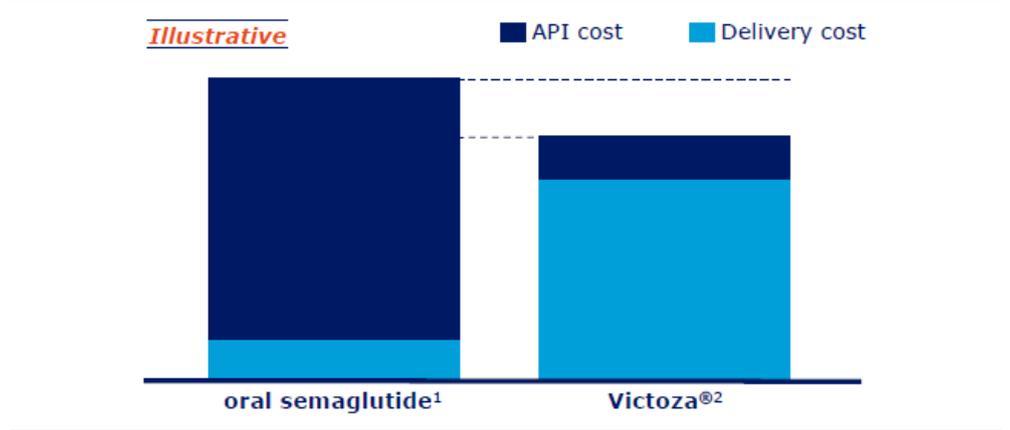
图18: 索马鲁肽口服剂型相较于注射剂型具有更长的半衰期



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

此外, 索马鲁肽口服剂型在成本控制方面较为优秀, 新型辅料SNAC在制剂中的成本占比较小, 整体上每单位的成本略高于利拉鲁肽, 和诺和诺德GLP-1产品线的整体毛利率相当, 展现出良好的成本优势, 为后续商业化的成功奠定基础。但口服索马鲁肽的临床剂量为3mg、7mg、14mg, 相较于注射剂型用量大幅提升, 其生物利用度有待提高。

图19: 索马鲁肽口服剂型中的辅料SNAC成本占比较小



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

此外, 一些生物技术公司为了减少皮下注射带来的不便及刺痛感, 采用不同的技术(如微针、超声等)开发透皮给药的GLP-1受体激动剂, 目前仍在临床或临床前研究阶段, 尚无产品上市。

## GLP-1 受体激动剂在临床疗效方面的全方位对比

短效与长效剂型在降血糖方面各有所长, 在体重减轻方面后者更具优势

降血糖方面, 由于糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)在临床上已作为评估长期血糖控制状况的金标准。根据EASDA 2018年共识披露, 基于现有的临床试验数据, 已上市GLP-1受体激动剂的降血糖效果排序分别为索马鲁肽>度拉糖肽~利拉鲁肽>阿必鲁肽>利司那肽>艾塞那肽, 长效剂型由于半衰期更长、血药浓度稳定, 因此血糖控制方面更具优势。

另外, 对于空腹血糖(FPG)与餐后血糖(PPG)的控制, 短效与长效GLP-1受体激动剂各有所长。1)短效剂型在餐后血糖控制方面具有相对优势: 短效剂型对胃排空作用更强, 从而能够较好的控制餐后血糖, 而长效剂型由于长期持续刺激会导致胃部受体耐受, 因而胃排空作用较弱; 2)长效剂型在空腹血糖控制方面具有相对优势; 由于长效剂型的半衰期更长、血药浓度稳定, 对于空腹血糖控制而言长效剂型更具相对优势。

表 2: 已上市GLP-1受体激动剂在降糖、减重方面的对比

GLP-1 产品	通用名	规格	FPG(mg/dL)	PPG(mg/dL)	HbA <sub>1c</sub> (%)	体重减轻 (kg)
Exenatide (Byetta®)	艾塞那肽	10µg	-18.7	-24.7	-0.9	-3.1
Exenatide QW (Bydureon®)	长效艾塞那肽	2mg	-41.4	NA	-1.53	-2
Lixisenatide (Lyxumia®/Adlyxin®)	利司那肽	10µg	-19.8	-98.5	-0.85	-2
	利拉鲁肽	1.2mg	-15.1	-30.8	-0.84	-2.1

Liraglutide (Victoza®)		1.8mg	-25.6	-37.8	-1.14	-2.5
Semaglutide (Ozempic®)	索马鲁肽	0.5mg	-45	NA	-1.45	-3.7
		1mg	-42	NA	-1.55	-4.53
Dulaglutide (Trulicity®)	度拉糖肽	0.75mg	-26	-41.4	-0.71	-2.36
		1.5mg	-29	-43.4	-0.78	-2.29
Albiglutide (Tanzeum®/Eperzan®)	阿必鲁肽	30mg	-43	NA	-1.04	-0.9
		50mg	-41.4	NA	-1.53	-2

数据来源：FDA、药品说明书，广发证券发展研究中心 \*FPG：空腹血糖；PPG：餐后血糖；HbA1c：糖化血红蛋白

**降体重方面：根据EASDA 2018年共识披露，基于现有临床数据，已上市GLP-1受体激动剂减重效果排序为索马鲁肽>利拉鲁肽>度拉糖肽>艾塞那肽>利司那肽>阿必鲁肽。总体而言，长效GLP-1受体激动剂在减重方面较短效剂型效果更为明显。**

根据利拉鲁肽的3期临床结果，60%的肥胖症患者（BMI≥30）注射利拉鲁肽以后能使患者的体重平均下降5%，而三分之一患者体重的平均降幅能达到10%。基于良好的减重效果，2014年FDA批准了其减肥适应症，商品名为Saxenda。根据诺和诺德年报披露，截止2018年底Saxenda已在全球41个国家上市，18年全球销售额约38.69亿丹麦克朗（近6亿美元）。

图20: Saxenda上市后各季度销售额（百万丹麦克朗）



数据来源：诺和诺德，广发证券发展研究中心

2017年6月23日，诺和诺德公布了一项索马鲁肽II期研究结果，每周1次皮下注射索马鲁肽0.25mg，治疗52周并随访7周后，可使组内基线平均体重为111kg的肥胖患者减重16.2%（-17.8kg），而运动、饮食联合安慰剂组仅减重2.3%。2018年诺和诺德又启动了名为STEP的全球IIIa期研究项目，招募1950例肥胖患者，试验周期68周，预计2020年完成。基于索马鲁肽前期临床试验良好的减重效果，未来预计将成为第二款获批减肥适应症的GLP-1受体激动剂。

图21: 诺和诺德在研减肥药品的临床进度

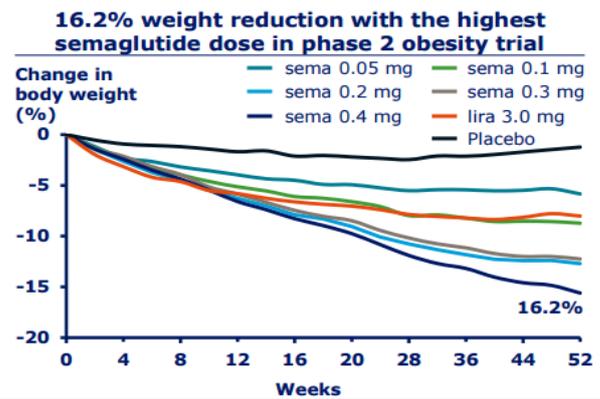
Projects:	2019 expectations
Saxenda®	Launched
semaglutide - QW GLP-1	Phase 3 ongoing
AM833 - amylin analogue	Phase 2 initiation
PYY1562 - PYY analogue	Phase 1 results
NN9277 - GG-co-agonist	Phase 1 results
NN9423 - Tri-agonist 1706	Phase 1 results
PYY1875 - PYY analogue	Phase 1 ongoing

Appetite reduction	Energy expenditure
Appetite reduction and energy expenditure	

数据来源: 诺和诺德, 广发证券发展研究中心

图22: 索马鲁肽减肥适应症的临床2期试验结果



数据来源: 诺和诺德, 广发证券发展研究中心

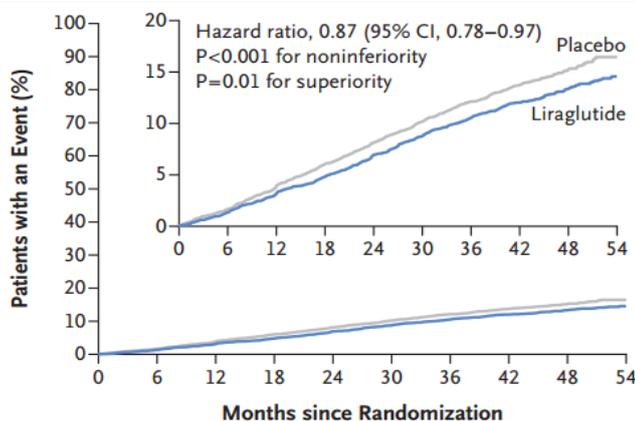
### 心血管受益方面: 利拉鲁肽与索马鲁肽具有核心竞争优势

根据美国ADA披露, 在2型糖尿病患者中心血管疾病是导致患者死亡的严重并发症。根据ADA的一项统计, 在年龄超过65岁以上的糖尿病患者中至少68%是死于心脏病, 而所调查的27049名2型糖尿病患者在使用药物过程中, 共发生2370例严重心血管事件MACE (首次发生心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中)。因此, 具有心血管获益的降糖药在临床使用中具有不可替代的重要地位。

索马鲁肽是继恩格列净、利拉鲁肽之后, 第3个显示具有心血管获益的降糖药:

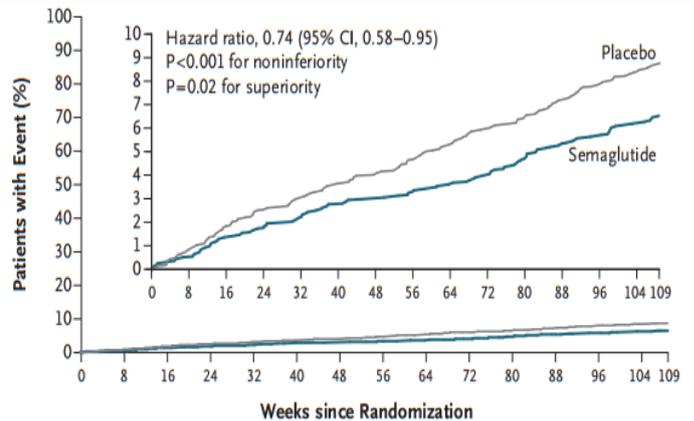
- ✓ **索马鲁肽:** 在名为SUSTAIN 6的临床3期试验中, 表现出良好的心血管受益优势。相比安慰剂, 在治疗2年后索马鲁肽可使主要复合终点的严重心血管事件风险 (MACE) 降低26%; 使非致命性卒中的风险显著降低39%, 使非致命性心肌梗死的风险降低26%, 使心血管死亡风险降低2%。基于SUSTAIN 6临床试验数据, 索马鲁肽已经在全世界31个国家获批心血管受益适应症。
- ✓ **利拉鲁肽:** 在名为LEADER的临床3期试验中, 同样表现出良好的心血管受益优势。相比安慰剂, 在治疗2年后利拉鲁肽可使主要复合终点的严重心血管事件风险 (MACE) 降低13%; 未增加需住院治疗的心衰, 使心血管死亡风险降低22%, 降低全因死亡率15%。

图23: 利拉鲁肽降低MACE风险13%



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

图24: 索马鲁肽降低MACE风险26%



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

**长效GLP-1受体激动剂VS短效受体激动剂小结：**1) 血糖控制方面：在控制糖化血红蛋白与空腹血糖方面长效剂型更具相对优势，在控制餐后血糖方面短效剂型更具相对优势；2) 减重方面：长效剂型更具相对优势；3) 心血管受益方面：利拉鲁肽与索马鲁肽具有核心竞争优势；4) 不良反应方面：长效剂型不良反应发生率低且缓解较快。

由于索马鲁肽在降糖、减重、安全性以及心血管获益方面的出色表现，目前被视为最好的GLP-1受体激动剂，有望接替利拉鲁肽在GLP-1市场上的霸主地位并力压度拉糖肽。

表 3：短效与长效 GLP-1受体激动剂的临床效果对比

类型	短效 GLP-1 受体激动剂	长效 GLP-1 受体激动剂
空腹血糖	中等降低	显著降低
餐后血糖	显著降低	中等降低
空腹促胰岛素分泌	中等增强	显著增强
餐后促胰岛素分泌	显著增强	中等增强
胰高血糖素分泌	降低	降低
胃排空效率影响	显著增强	微弱增强
血压影响	下降	下降
心率影响	无影响或略微增强 (0-2bpm)	中等增强 (2-5bpm)
减重影响	1-5kg	2-5kg
恶心不良反应发生率	20-50%，缓解缓慢 (几周至数月不等)	20-40%，缓解较快 (约 4-8 周)

数据来源：PubMed，广发证券发展研究中心

## 索马鲁肽：目前全球最好的 GLP-1 受体激动剂

索马鲁肽是由诺和诺德研发并于2017年12月6日获得美国FDA批准上市的新一代长效GLP-1受体激动剂，在降糖、减重、心血管受益、安全性等方面均展现出良好的临床优势，更是在与度拉糖肽的头对头临床试验中展现出更优的降糖、降体重效果，被誉为全球最好的GLP-1激动剂。另外，其口服剂型正处于临床3期阶段，预计将于2020年前后获批上市，有望成为第一款口服剂型的GLP-1受体激动剂，大大提升患者的依从性，前景广阔。

### 索马鲁肽在降血糖、减重、心血管受益等方面均具有相对优势

根据诺和诺德披露，在索马鲁肽开展的SUSTAIN系列临床试验与口服降糖药、胰岛素以及其他GLP-1受体激动剂的头对头中展现出良好的临床优势：

1) SUSTAIN 1~5临床试验结果显示，索马鲁肽的降糖和减重效果明显优于安慰剂、西格列汀、甘精胰岛素U100以及长效艾塞那肽。

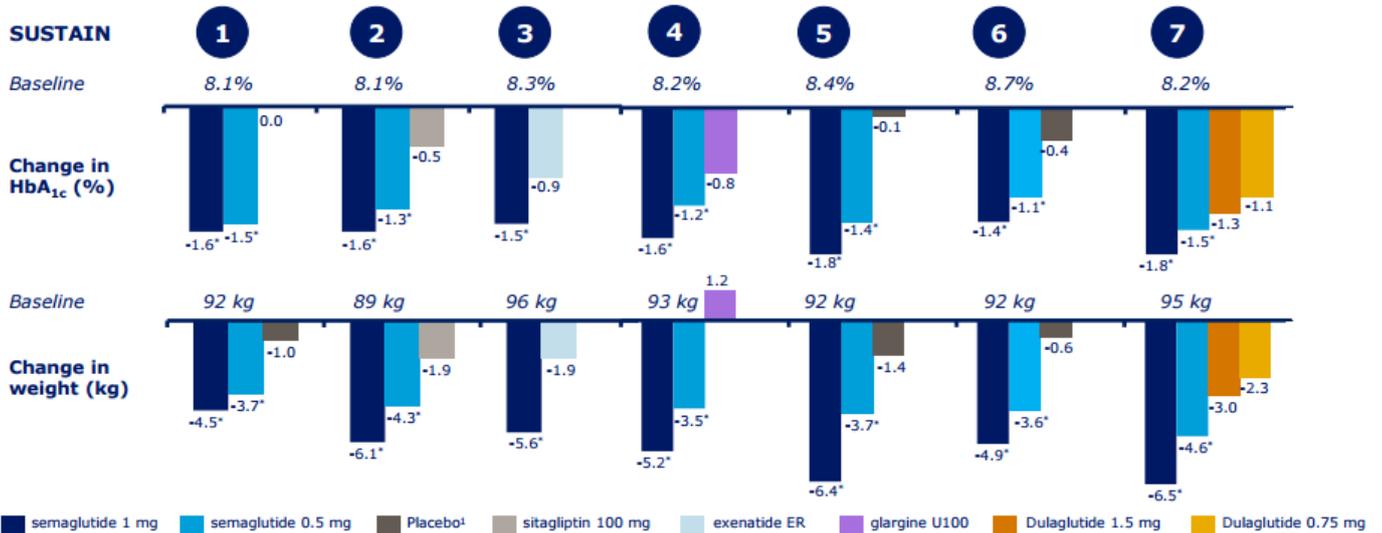
2) SUSTAIN 6临床试验结果表明，索马鲁肽也是继恩格列净、利拉鲁肽之后，第三个显示具有心血管获益的降糖药。相比安慰剂，在治疗2年后索马鲁肽可使主要复合终点的严重心血管事件风险 (MACE) 降低26%。

3) SUSTAIN 7临床试验结果显示，索马鲁肽的降糖、减重效果均优于目前市

场上表现最好的GLP-1降糖新药度拉糖肽。

4) 安全性方面: SUSTAIN 1~7临床试验实验结果表明, 索马鲁肽跟利拉鲁肽、度拉糖肽类似, 不良反应可随时间消失。

图25: 索马鲁肽SUSTAIN临床3期试验结果



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

✓ 降血糖方面

**SUSTAIN 1临床试验 (索马鲁肽VS安慰剂):** 两个规格 (0.5mg与1.0mg) 的索马鲁肽分别与安慰剂组相比, 在治疗第56周时, 安慰剂组的HbA1c降低了0%, 而索马鲁肽 (0.5mg)、(1.0mg) 治疗组降低了1.5%和1.6%, HbA1c相较于基线8.05mmol/L下降至7%以下的患者比别为74%、72%, 具有显著的统计学差异 (P值均<0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。

**SUSTAIN 2临床试验 (索马鲁肽VS西格列汀):** 两个规格 (0.5mg与1.0mg) 的索马鲁肽分别与默沙东的DPP-4抑制剂类口服降糖药西格列汀 (Sitagliptin, 规格: 100mg) 相比, 在治疗第56周时, 西格列汀 (100mg) 治疗组的HbA1c降低了0.7%, 而索马鲁肽 (0.5mg)、(1.0mg) 治疗组降低了1.3%和1.6%, HbA1c相较于基线8.07mmol/L下降至7%以下的患者比别为69%、78%, 具有显著的统计学差异 (P值均<0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。

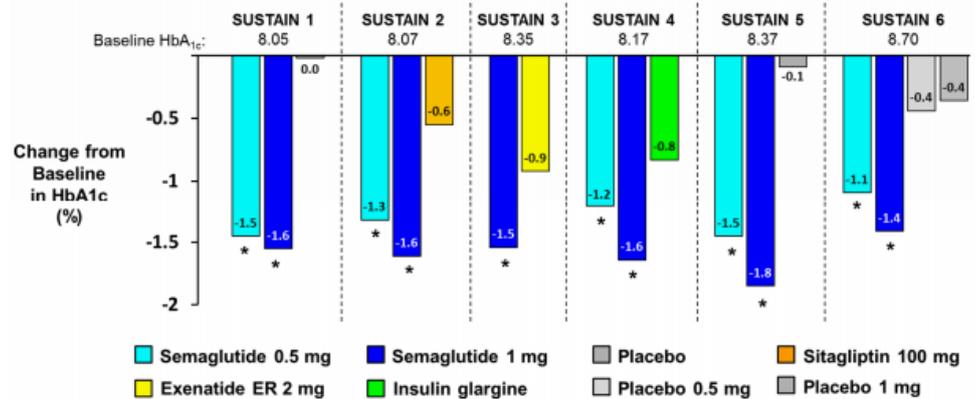
**SUSTAIN 3临床试验 (索马鲁肽VS艾塞那肽):** 索马鲁肽 (1.0mg) 与阿斯利康的GLP-1受体激动剂艾塞那肽 (Exenatide, 规格: 2.0mg) 相比, 在治疗第56周时, 艾塞那肽 (2.0mg) 治疗组的HbA1c降低了0.9%, 而索马鲁肽 (1.0mg) 治疗组的HbA1c降低了1.5%, HbA1c相较于基线8.35mmol/L下降至7%以下的患者比例为67%, 具有显著的统计学差异 (P值均<0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。

**SUSTAIN 4临床试验 (索马鲁肽VS甘精胰岛素):** 两个规格 (0.5mg与1.0mg) 的索马鲁肽与甘精胰岛素 (Insulin Glargine) 相比, 在治疗第30周, 甘精胰岛素治疗组的HbA1c降低了0.8%, 而索马鲁肽 (0.5mg)、(1.0mg) 治疗组的HbA1c分别降低了1.2%和1.6%, HbA1c相较于基线8.35mmol/L下降至7%以下的患

者比例分别为57%、73%，具有显著的统计学差异（P值均<0.0001），对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。

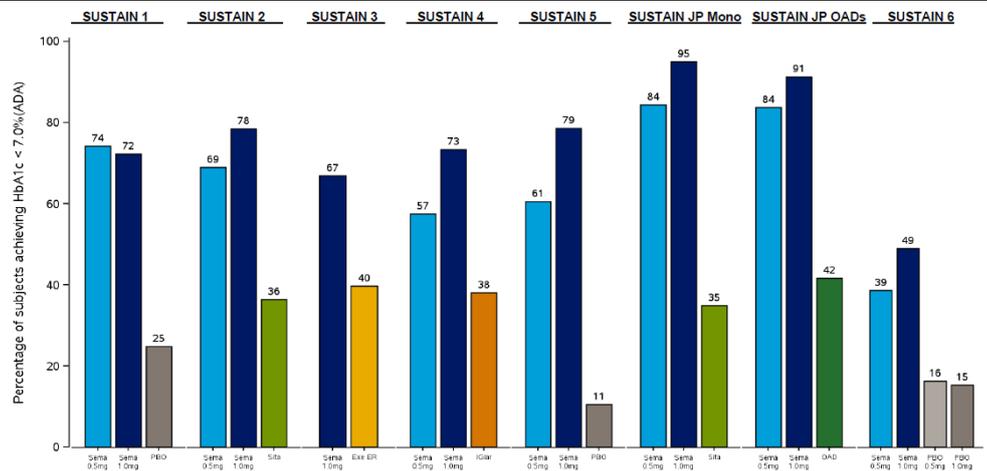
**SUSTAIN 5临床试验（索马鲁肽+基础胰岛素VS安慰剂）：**两个规格（0.5mg与1.0mg）的索马鲁肽与基础胰岛素联用和安慰剂相比，在治疗第30周，安慰剂组的HbA1c降低了0.1%，而索马鲁肽（0.5mg）、（1.0mg）+基础胰岛素治疗组的HbA1c分别降低了1.5%和1.8%，HbA1c相较于基线8.35mmol/L下降至7%以下的患者比例分别为61%、79%，具有显著的统计学差异（P值均<0.0001），对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。

图26: 索马鲁肽降血糖效果显著



数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心

图27: 索马鲁肽治疗组较对照组的HbA1c下降至7%以下的患者比例明显提升



数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心

✓ 减重方面

**SUSTAIN 1临床试验（索马鲁肽VS安慰剂）：**索马鲁肽（0.5mg）、（1.0mg）治疗组与安慰剂组的相比，索马鲁肽的平均减重为3.7kg和4.5kg，相比安慰剂组平均减重1.0kg有了大幅降低。

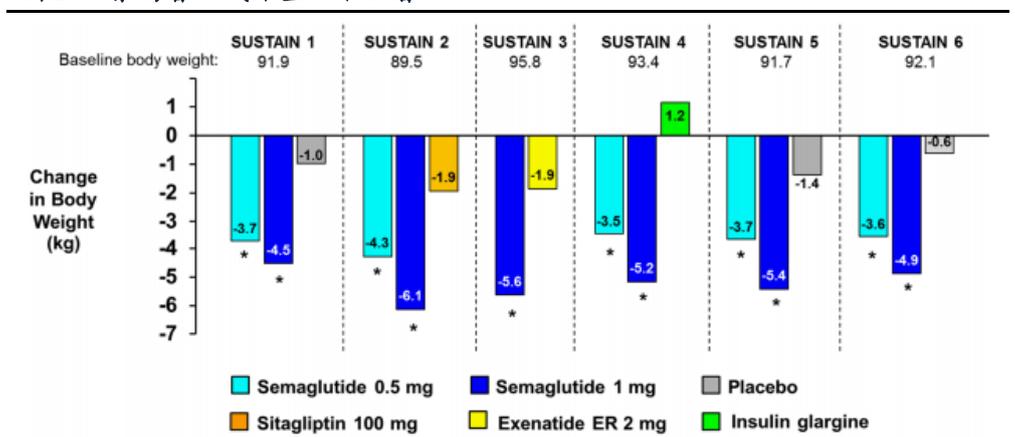
**SUSTAIN 2临床试验（索马鲁肽VS西格列汀）：**索马鲁肽（0.5mg）、（1.0mg）治疗组与西格列汀（100mg）治疗组的对比，索马鲁肽的平均减重为4.3kg和6.1kg，相比西格列汀平均减重1.9kg有了大幅降低。

**SUSTAIN 3临床试验（索马鲁肽VS艾塞那肽）：**索马鲁肽（1.0mg）治疗组与艾塞那肽（2mg）治疗组的对比，索马鲁肽的平均减重为5.6kg，相比艾塞那肽平均减重1.9kg有了大幅降低。

**SUSTAIN 4临床试验（索马鲁肽VS甘精胰岛素）：**索马鲁肽（0.5mg）、（1.0mg）治疗组与甘精胰岛素治疗组的对比，索马鲁肽的平均减重为3.5kg和5.2kg，相比甘精胰岛素增重1.2kg，减重效果明显。

**SUSTAIN 5临床试验（索马鲁肽+基础胰岛素VS安慰剂）：**索马鲁肽（0.5mg）、（1.0mg）+基础胰岛素治疗组的与安慰剂组相比，索马鲁肽+基础胰岛素平均减重为3.7kg和5.4kg，相较于安慰剂减重1.4kg有了大幅降低。

图28：索马鲁肽减体重效果显著



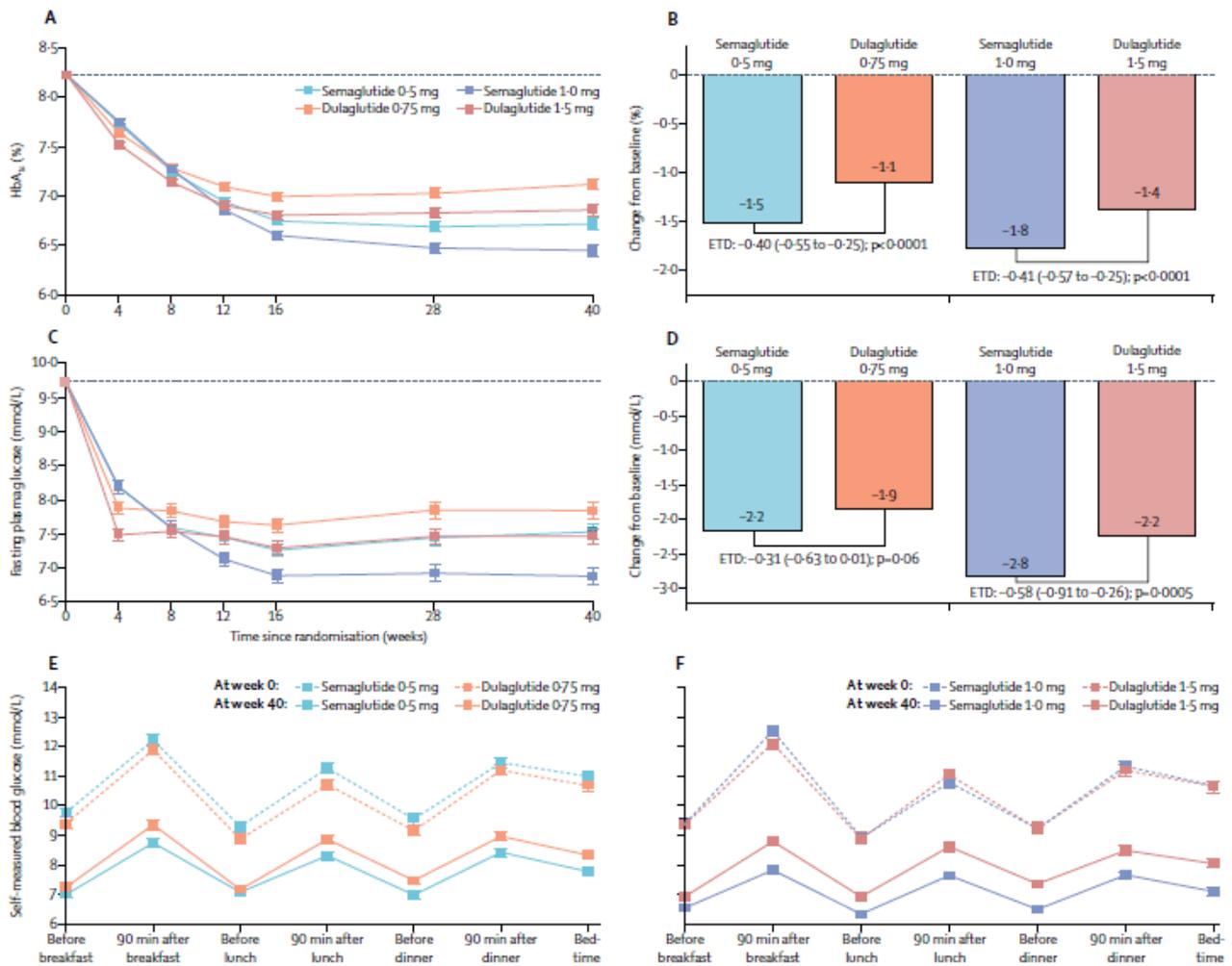
数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心

### ✓ SUSTAIN 7：索马鲁肽VS度拉糖肽

#### （一）降血糖方面：索马鲁肽优于度拉糖肽

在治疗第40周时，度拉糖肽每周一次0.75mg和1.5mg治疗组分别下降1.1%和1.4%，而索马鲁肽每周一次0.5mg和1.0mg治疗组的HbA1c分别下降1.5%和1.8%。根据美国糖尿病协会（ADA）制定的HbA1c≤7.0%的水平标准，索马鲁肽每周一次0.5mg和1.0mg治疗组HbA1c≤7.0%的患者比例分别为68%和79%，而度拉糖肽每周一次0.75mg和1.5mg治疗组的患者比例分别为52%和67%。

图29: 索马鲁肽在头对头临床试验中降血糖效果优于度拉糖肽

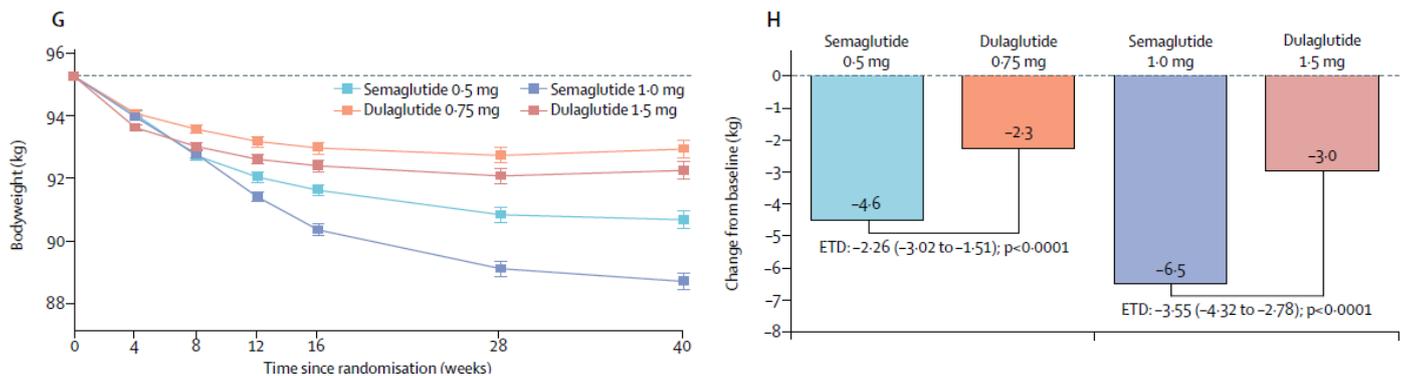


数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

(二) 减重方面: 索马鲁肽优于度拉糖肽

在治疗第40周时, 体重基线为95kg和BMI≥33.5kg/m<sup>2</sup>的患者中, 索马鲁肽每周一次0.5mg和1.0mg分别减重4.6kg和6.5kg, 减重5%以上的患者比例分别为44%和63%; 而度拉糖肽每周一次0.75mg或1.5mg分别减重2.3kg和3.0kg, 减重5%以上的患者比例分别为23%和30%。

图30: 索马鲁肽在减重方面优于度拉糖肽



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

### (三) 安全性方面：索马鲁肽与度拉糖肽差异性不大

索马鲁肽各剂量组最常见的不良事件是胃肠道反应和轻中度恶心，发生率与度拉糖肽相当并随着时间可以消失。索马鲁肽所表现出的安全性与耐受特性良好，各治疗组间在整体不良反应事件以及标准安全参数方面与度拉糖肽组对比并未观察到其它明显差异。

图31：索马鲁肽与度拉糖肽在安全性方面差异性不大

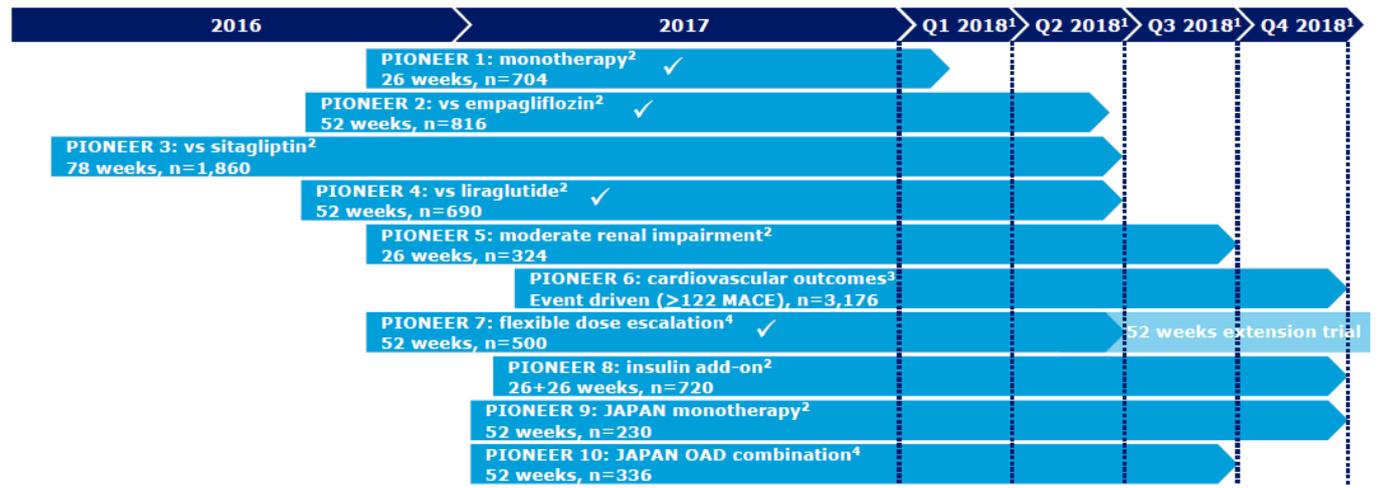
	Semaglutide 0.5 mg (n=301)			Dulaglutide 0.75 mg (n=299)			Semaglutide 1.0 mg (n=300)			Dulaglutide 1.5 mg (n=299)		
	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years	n (%)	Events	Rate of events per 100 patient-years
<b>All adverse events</b>												
Adverse events	204 (68%)	966	412.7	186 (62%)	802	326.2	207 (69%)	1015	439.7	221 (74%)	957	402.6
Serious adverse events	17 (6%)	23	9.8	24 (8%)	34	13.8	23 (8%)	27	11.7	22 (7%)	33	13.9
Fatal events*†	1 (<1%)	1	0.4	2 (1%)	2	0.8	1 (<1%)	1	0.4	2 (1%)	5	2.0
Adverse events leading to premature treatment discontinuation	24 (8%)	46	19.7	14 (5%)	23	9.4	29 (10%)	66	28.6	20 (7%)	51	21.5
Gastrointestinal adverse events leading to premature treatment discontinuation	16 (5%)	27	11.5	6 (2%)	8	3.3	18 (6%)	37	16.0	14 (5%)	37	15.6
Gastrointestinal adverse events	129 (43%)	394	168.3	100 (33%)	257	104.5	133 (44%)	498	215.7	143 (48%)	393	165.4
Severe	9 (3%)	20	8.5	3 (1%)	3	1.2	8 (3%)	13	5.6	8 (3%)	13	5.5
Moderate	40 (13%)	57	24.4	20 (7%)	29	11.8	48 (16%)	122	52.8	39 (13%)	80	33.7
Mild	108 (36%)	317	135.4	85 (28%)	223	90.7	113 (38%)	363	157.2	125 (42%)	300	126.2
<b>Adverse events occurring in ≥5% patients by preferred term</b>												
Nausea	68 (23%)	145	62.0	39 (13%)	66	26.8	63 (21%)	192	83.2	60 (20%)	108	45.4
Diarrhoea	43 (14%)	79	33.8	23 (8%)	42	17.1	41 (14%)	96	41.6	53 (18%)	75	31.6
Vomiting	31 (10%)	51	21.8	12 (4%)	16	6.5	31 (10%)	48	20.8	29 (10%)	40	16.8
Decreased appetite	25 (8%)	26	11.1	9 (3%)	12	4.9	27 (9%)	27	11.7	31 (10%)	36	15.1
Headache	25 (8%)	35	15.0	12 (4%)	20	8.1	22 (7%)	30	13.0	19 (6%)	30	12.6
Lipase increased	20 (7%)	24	10.3	16 (5%)	17	6.9	17 (6%)	17	7.4	17 (6%)	20	8.4
Nasopharyngitis	15 (5%)	16	6.8	17 (6%)	20	8.1	14 (5%)	16	6.9	20 (7%)	24	10.1
Upper respiratory tract infection	14 (5%)	19	8.1	21 (7%)	26	10.6	10 (3%)	11	4.8	16 (5%)	21	8.8
Constipation	16 (5%)	18	7.7	10 (3%)	10	4.1	14 (5%)	14	6.1	15 (5%)	18	7.6

数据来源：PubMed，广发证券发展研究中心

### 索马鲁肽口服剂型正处于临床3期阶段，未来前景广阔

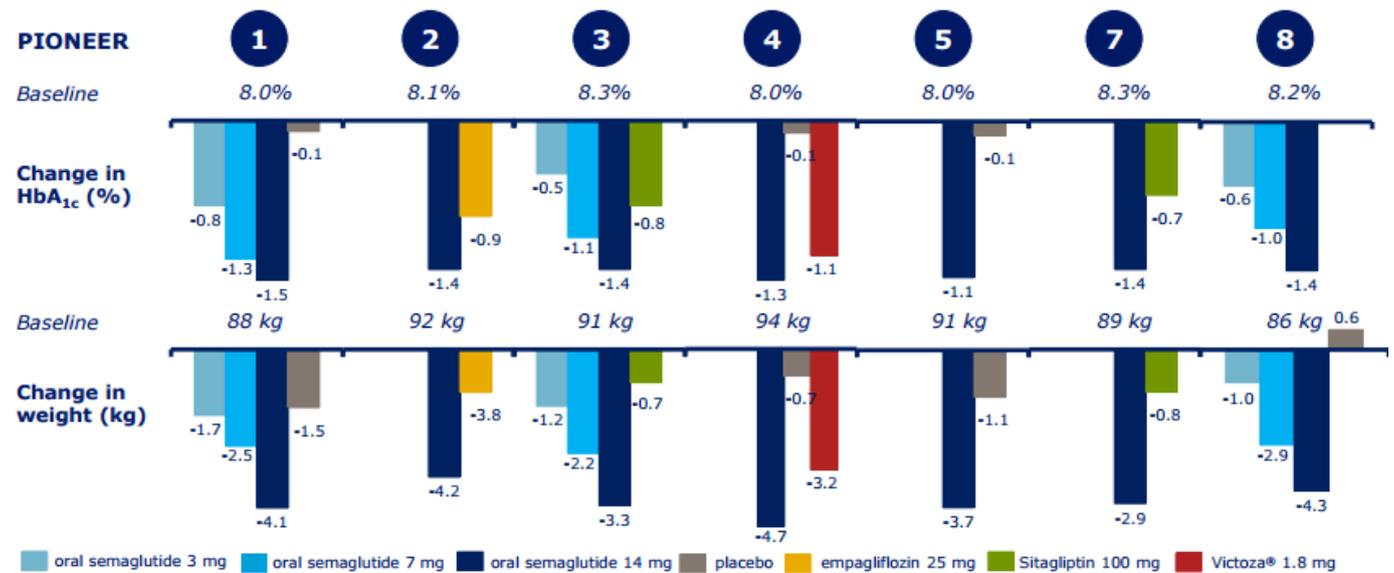
诺和诺德正在开发每日一次的索马鲁肽口服剂型，目前正开展10项名为PIONEER系列临床3期试验，在与全球畅销的SGLT-2抑制剂恩格列净、DPP-4抑制剂西格列汀、GLP-1受体激动剂利拉鲁肽头对头临床试验中展现出更优的降血糖、减体重的效果。此外，FDA已批准口服剂型的索马鲁肽在关于心血管受益适应症的临床试验中可桥接一周注射一次索马鲁肽正在进行的相关临床试验数据，预计2019年中旬将会正式招募临床患者。我们预计索马鲁肽口服剂型将于2019年提请上市申请，2020年有望获批上市。

图32: 口服索马鲁肽PIONEER系列临床试验进展



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

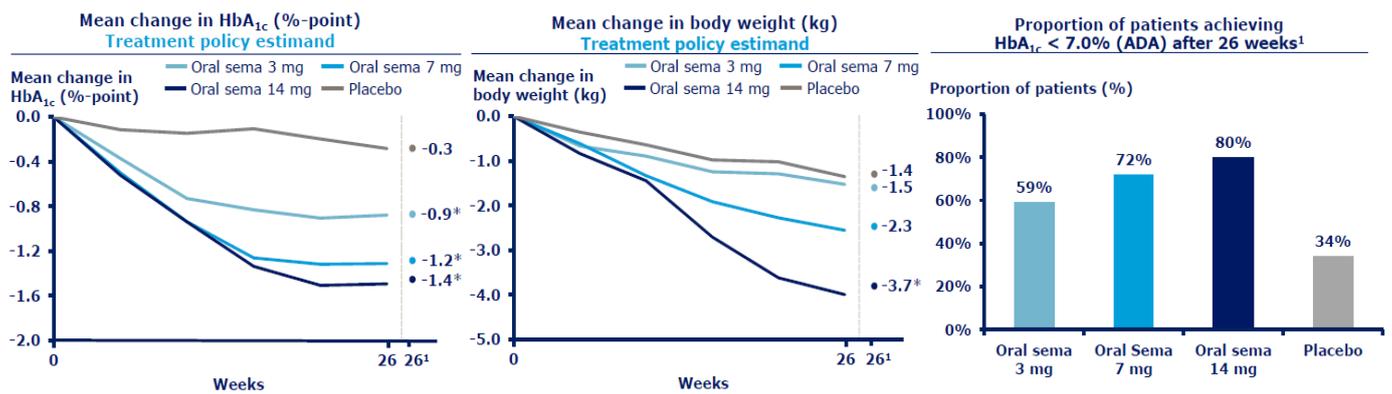
图33: 口服索马鲁肽PIONEER系列临床3期试验结果



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

**PIONEER1临床试验(索马鲁肽VS安慰剂):** 每天口服一次三个规格(3mg、7mg、14mg)的索马鲁肽分别与安慰剂相比, 在患者治疗第26周时, 安慰剂组的HbA<sub>1c</sub>均值降低了0.3%, 而索马鲁肽3mg、7mg、14mg治疗组分别降低了0.9%、1.2%和1.4%, HbA<sub>1c</sub>相较于基线8mmol/L下降至7%以下的患者比别为59%、72%、80%, 具有显著的统计学差异(P值均<0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。减重方面, 相较于基线88kg, 安慰剂组的平均减重1.4kg, 而索马鲁肽3mg、7mg、14mg治疗组分别减重1.5kg、2.3kg和3.7kg(具有统计学差异), 体重下降明显。

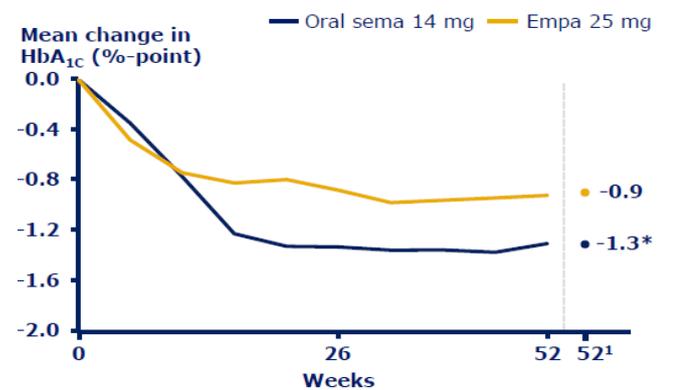
图34: 口服索马鲁肽的PIONEER1临床试验显示出良好的降血糖、减重效果



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

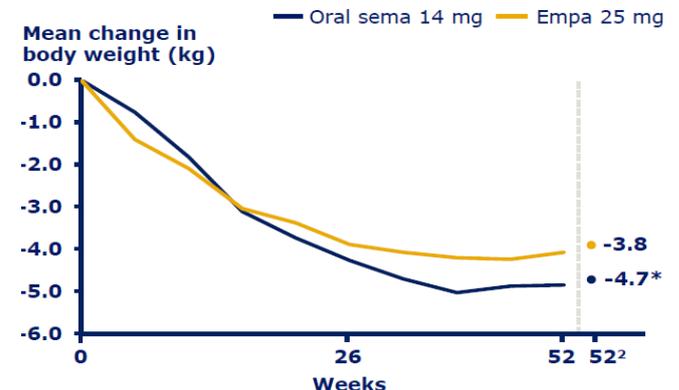
**PIONEER2临床试验(索马鲁肽VS恩格列净):** 每天口服的一次索马鲁肽(14mg)与恩格列净(25mg)相比, 在患者治疗第52周时, 恩格列净治疗组的HbA<sub>1c</sub>均值降低了0.9%, 而索马鲁肽治疗组降低1.3%, 具有显著的统计学差异(P值均<0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。减重方面, 相较于基线91.6kg, 恩格列净治疗组的平均减重3.8kg, 而索马鲁肽治疗组减重4.7kg, 减重效果优于前者。

图35: 口服索马鲁肽在降血糖方面优于恩格列净



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

图36: 口服索马鲁肽在体重减轻方面优于恩格列净

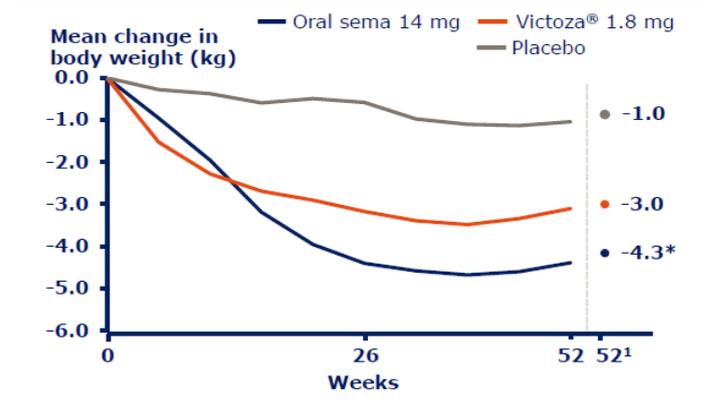
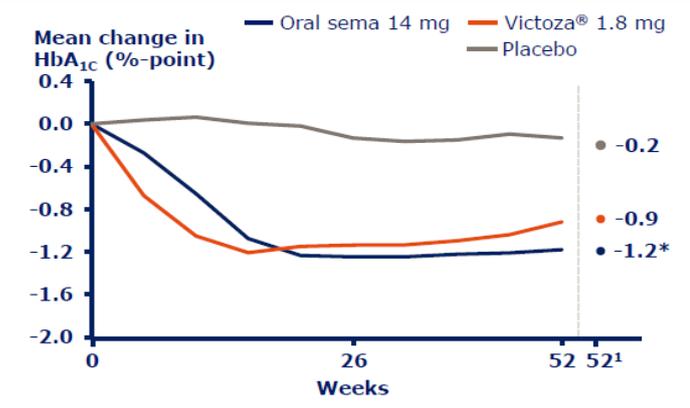


数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

**PIONEER4临床试验(索马鲁肽VS利拉鲁肽):** 每天口服的一次索马鲁肽(14mg)与安慰剂组、利拉鲁肽(1.8mg)相比, 在患者治疗第52周时, 安慰剂组与利拉鲁肽治疗组的HbA<sub>1c</sub>均值分别降低了0.2%、0.9%, 而索马鲁肽治疗组降低1.2%, 具有显著的统计学差异(P值均<0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。减重方面, 相较于基线92.9kg, 安慰剂与利拉鲁肽治疗组的平均减重1kg、3 kg, 而索马鲁肽治疗组减重4.3kg, 减重效果优于前者。

图37: 口服索马鲁肽在降血糖方面优于利拉鲁肽

图38: 口服索马鲁肽在减重方面优于利拉鲁肽

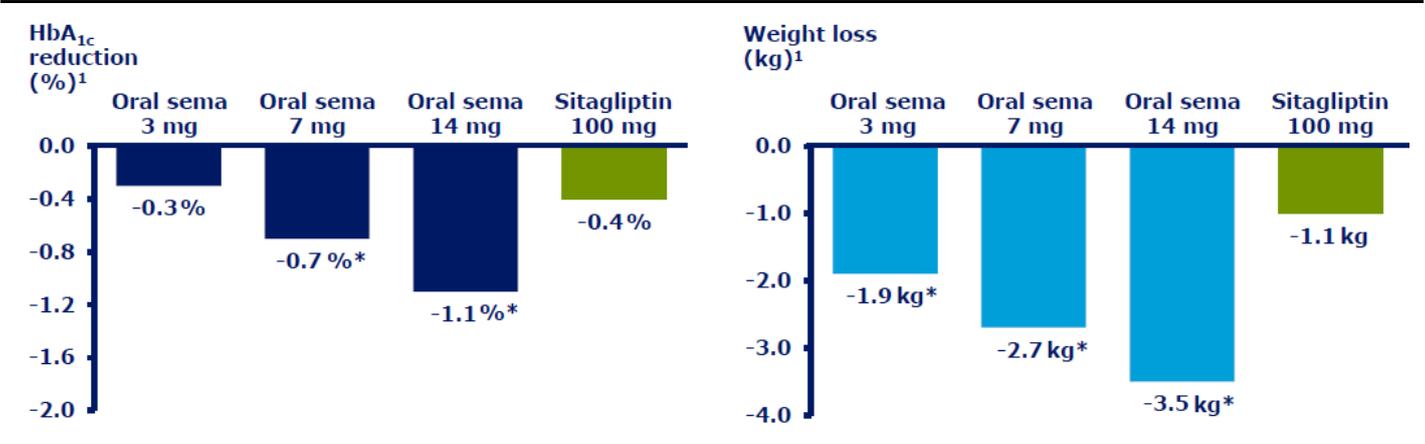


数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

**PIONEER7临床试验 (索马鲁肽VS西格列汀):** 每天口服一次三个规格 (3mg、7mg、14mg) 的索马鲁肽分别与西格列汀 (100mg) 相比, 在患者治疗第52周时, 西格列汀治疗组的HbA1c均值降低了0.4%, 而索马鲁肽3mg、7mg、14mg治疗组分别降低了0.3%、0.7%和1.1%, 具有显著的统计学差异 (P值均 < 0.0001), 对2型糖尿病成年患者的血糖有明显改善。减重方面, 相较于基线 88.9kg, 西格列汀治疗组的平均减重1.1kg, 而索马鲁肽3mg、7mg、14mg治疗组分别减重1.9kg、2.7kg和3.5kg, 体重下降明显。

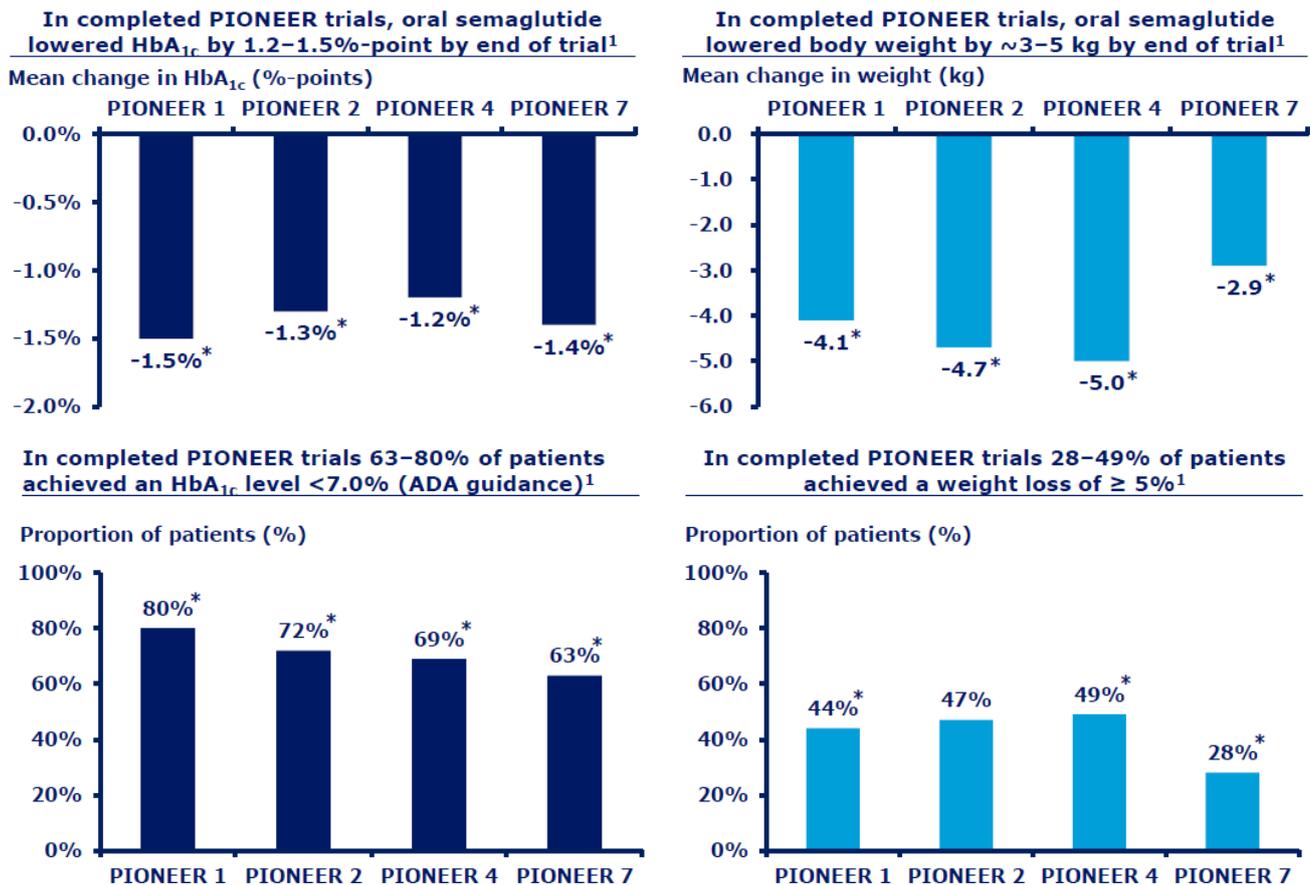
图39: 口服索马鲁肽在降血糖、体重减轻方面优于西格列汀



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

**小结:** 口服索马鲁肽在PIONEER系列临床试验中, 降血糖与减重效果均优于全球畅销的SGLT-2抑制剂恩格列净、DPP-4抑制剂西格列汀、GLP-1受体激动剂利拉鲁肽。1) 降血糖方面, 口服索马鲁肽治疗组在临床终点时的HbA1c平均降幅在1.2-1.5%, 治疗后63%-80%的患者低于美国糖尿病协会 (ADA) 制定的 HbA1c≤7.0%的水平标准; 2) 减重方面, 口服索马鲁肽治疗组在临床终点时的平均减重3-5kg, 28%-49%的患者减重超过5%以上。

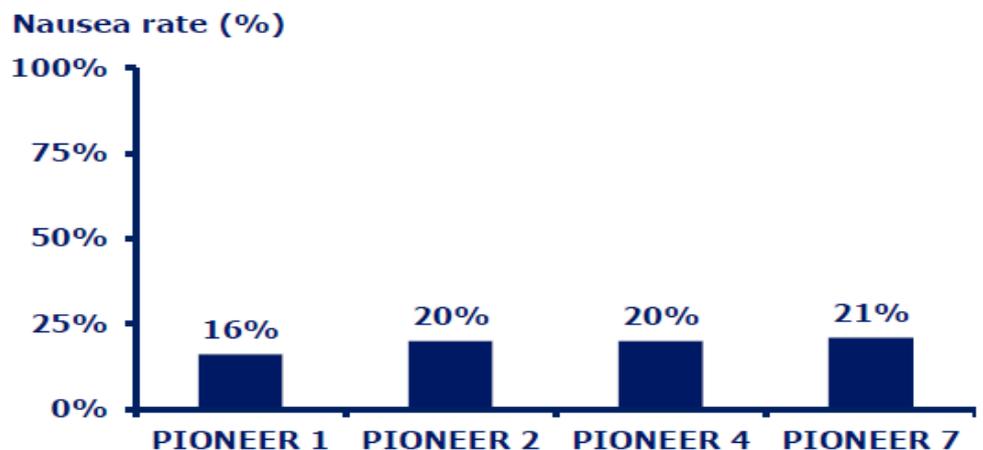
图40: 索马鲁肽口服剂型在PIONEER系列试验中表现出良好的降血糖、减重效果



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

口服索马鲁肽各剂量组最常见的不良事件是胃肠道反应和轻中度恶心, 但随着治疗时间的推进逐步消失。索马鲁肽所表现出的安全性与耐受特性良好, 各治疗组间在整体不良反应事件及标准安全参数方面与度拉糖肽组对比并未观察到其它明显差异。

图41: 索马鲁肽口服剂型不良反应控制良好



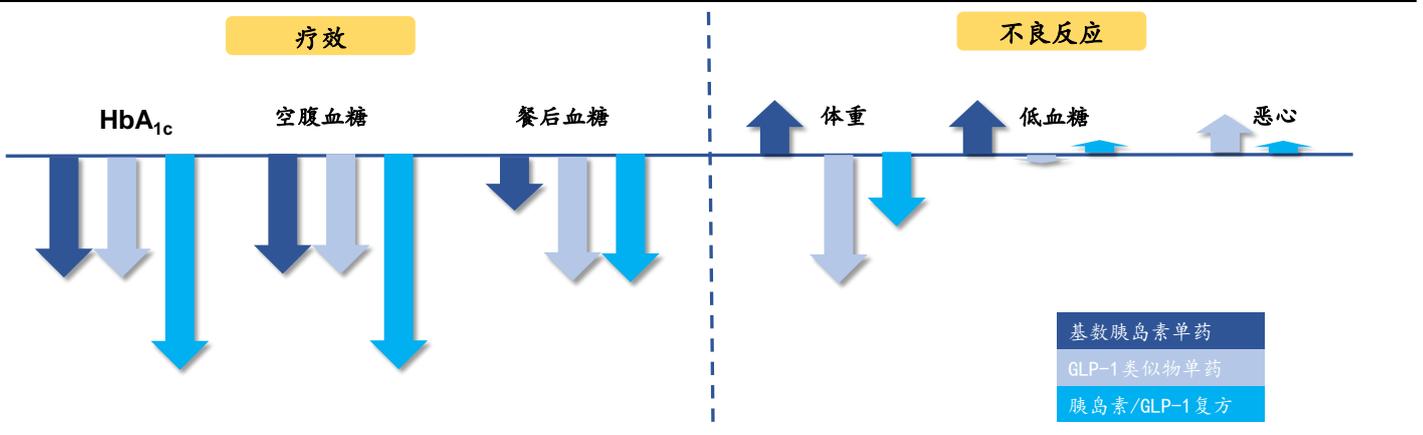
数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

## “GLP-1 受体激动剂+基础胰岛素” 复方制剂

基于GLP-1受体激动剂具有降糖、减重双重临床效果，而胰岛素使用具有低血糖、增重的风险，因此理论上二者联合治疗方案可以克服基础-餐时治疗方案在控制HbA1c、低血糖以及减重方面的不足。

- ✓ **血糖控制“互补”**：基础胰岛素良好的控制空腹血糖，GLP-1良好的控制餐后血糖；
- ✓ **体重变化“中立”**：基础胰岛素使用会增加体重，而GLP-1使用后会减重；
- ✓ **不良反应方面**：基础胰岛素的使用有发生低血糖的风险，而与GLP-1联用的低血糖风险较低（不超过2%），恶心现象较GLP-1单药使用减少；

图42：基础胰岛素与GLP-1联用可明显提升疗效与降低不良反应



数据来源：CNKI，广发证券发展研究中心

根据FDA披露，2016年11月赛诺菲公司的Soliqua（甘精胰岛素+利司那肽）和诺和诺德公司的Xultophy（德谷胰岛素+利拉鲁肽）先后获批上市用于血糖控制不佳的2型糖尿病患者，成为美国率先上市的两个“胰岛素+GLP-1受体激动剂”糖尿病用药的复方组合。

根据其上市说明书披露，每天皮下注射复方制剂展现出良好的临床效果：降糖效果优于单方，减重效果优于胰岛素单方，而恶心等副作用弱于单方。

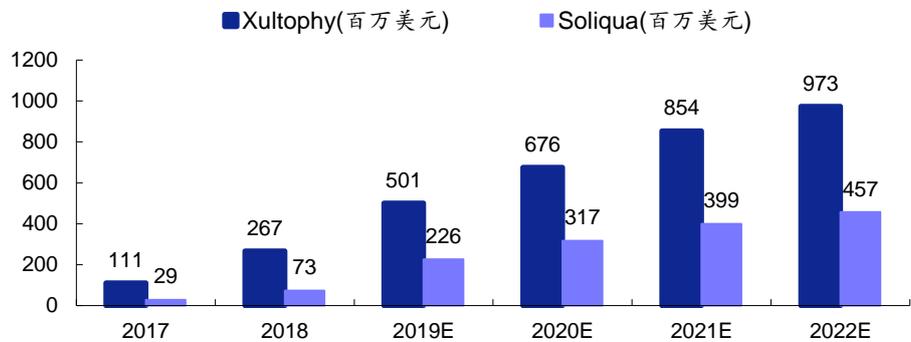
表 4：全球已上市GLP-1与基础胰岛素复方药品对比

商品名	Xultophy	Soliqua
厂商	诺和诺德	赛诺菲
上市时间	2016年11月	2016年11月
复方组分	德谷胰岛素+利拉鲁肽	甘精胰岛素+利司那肽
用法	每天皮下注射1一次	每天皮下注射1一次
<b>临床试验结果</b>		
	<b>复方 VS 胰岛素单方 VS GLP-1</b>	
HbA1c 下降水平	-1.91% VS -1.44% VS -1.28%	-1.63% VS -1.34% VS -0.85%
体重变化	-0.5kg VS +1.6kg VS -3kg	-0.29kg VS +1.11kg VS -2.3kg
恶心发生率	9% VS 4% VS 20%	9.6% VS 3.6% VS 24%

数据来源：FDA，广发证券发展研究中心

根据赛诺菲与诺和诺德年报，2018年复方制剂Xultophy与Soliqua分别实现销售额2.67亿美元、0.73亿美元。基于优异的临床数据，据EvaluatePharma预测，2022年Xultophy销售额预计达到9.7亿美元，Soliqua也有望达到4.6亿美元，未来五年上述两款药物全球销售额将呈现快速增长态势。

图43: 复方Xultophy与Soliqua未来销售额预测



数据来源: 赛诺菲与诺和诺德年报、EvaluatePharma, 广发证券发展研究中心

## GLP-1 受体激动剂作为新一代降糖药，市场潜力较大

### 全球市场：正处于高速发展期，伴随着众多产品上市迅速扩容

根据Bloomberg披露，2018年全球GLP-1受体激动剂（包含复方制剂）市场规模约88.27亿美元，同比增长25.7%，高增长的核心驱动力在于礼来的度拉糖肽销售额由2017年21.59亿美元提升至2018年34.02亿美元（同比大幅增长58%），利拉鲁肽在2016年新增心血管受益适应症的驱动下，2017年、2018年分别实现销售额38.35亿美元、40.27亿美元，仍保持较快增长。

表 5: 全球已上市GLP-1受体激动剂销售情况（亿美元）

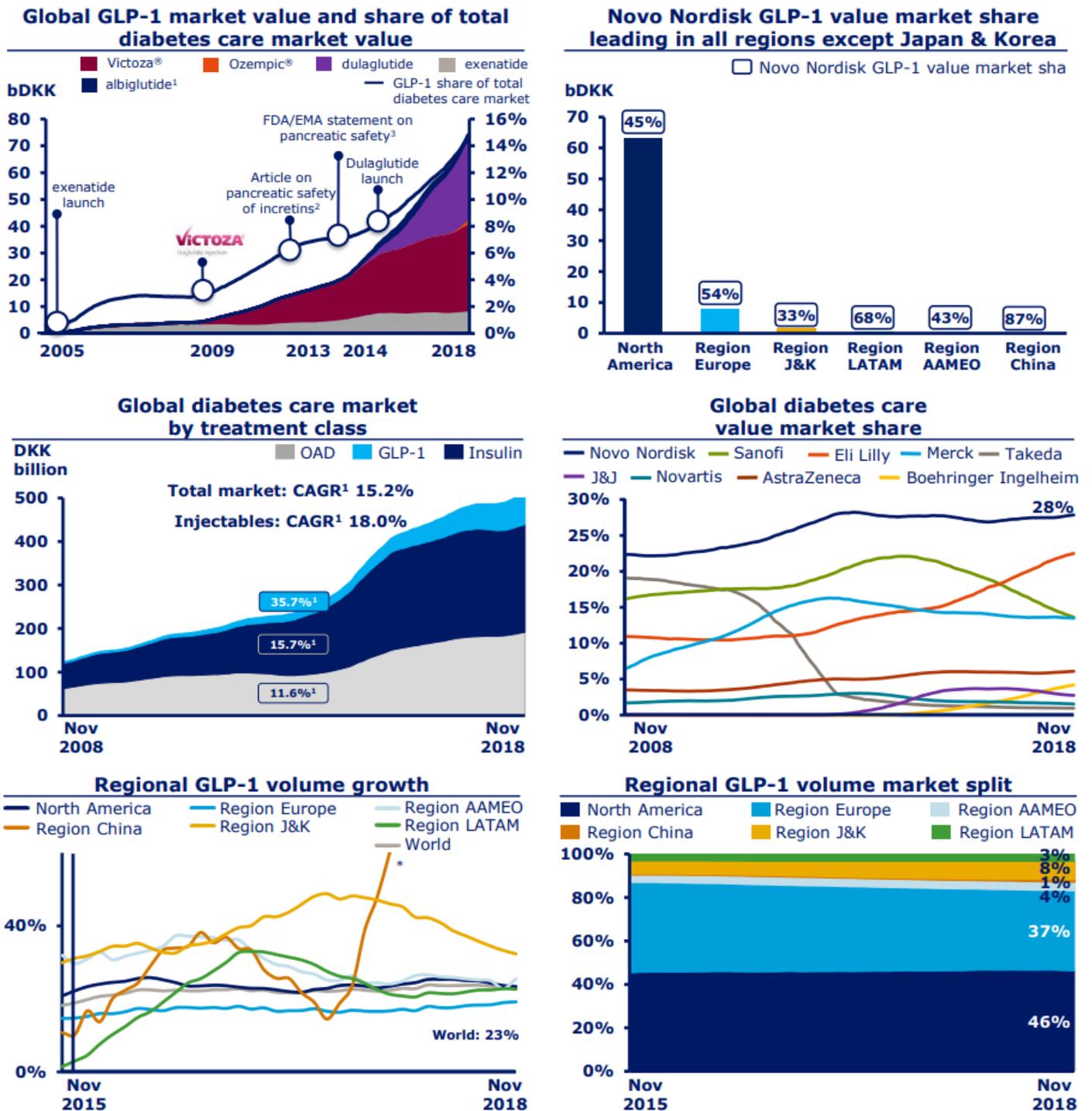
通用名	商品名	公司	2017年销售额及市占率		2018年销售额及市占率	
Exenatide BID	Byetta®	阿斯利康	1.76	2.50%	1.2	1.36%
Exenatide QW	Bydureon®	阿斯利康	5.74	8.16%	6	6.80%
Lixisenatide	Lyxumia®/Adlyxin®	赛诺菲	0.29	0.41%	-	0.00%
Lixisenatide/insulin	Soliqua® 100/33	赛诺菲	0.26	0.37%	0.73	0.83%
Liraglutide	Victoza®	诺和诺德	38.35	54.54%	40.27	45.62%
Liraglutide/insulin degludec	Xultophy® 100/3.6	诺和诺德	1.11	1.72%	2.67	3.02%
Albiglutide	Tanzeum®/Eperzan®	葛兰素史克	1.12	1.59%	0.41	0.46%
Dulaglutide	Trulicity®	礼来	21.59	30.70%	34.02	38.54%
Semaglutide	Ozempic®	诺和诺德	-	-	2.97	3.36%
合计			70.22	100%	88.27	100%

数据来源: Bloomberg, 广发证券发展研究中心 \*索马鲁肽2017年底上市尚未统计

根据诺和诺德披露，近年来全球GLP-1受体激动剂市场的复合增长率高达35.7%，远高于糖尿病用药整体市场以及注射降糖药细分市场的增长率。由于目前GLP-1受体激动剂整体治疗费用较其他降糖药高，其使用量呈现明显的经济地域差异，北美和欧洲分别占据全球GLP-1受体激动剂市场的46%、37%，中国尚处于导

入早期，仅占全球市场的1%。

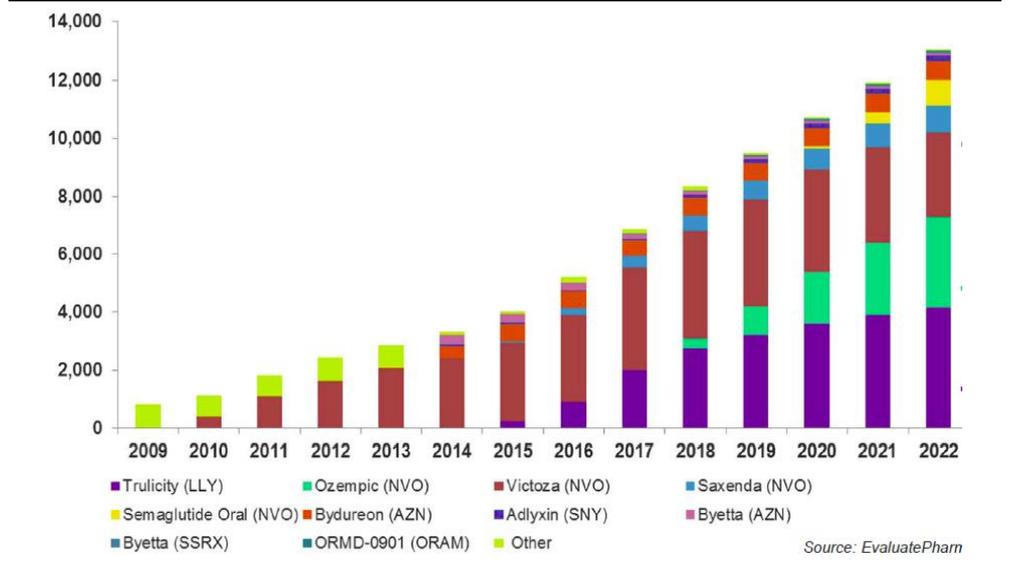
图44: 全球GLP-1受体激动剂市场情况



数据来源: 诺和诺德官网, 广发证券发展研究中心

根据诺和诺德披露, 目前美国糖尿病病人使用GLP-1受体激动剂的比例仅为6%, 随着新型长效及口服产品陆续上市后, 未来GLP-1受体激动剂的潜在成长空间较大。根据EvaluatePharma预测, 在长效剂型度拉糖肽以及索马鲁肽的带动下, 2022年全球GLP-1受体激动剂的市场规模将超过120亿美元。

图45: 未来全球GLP-1药物市场规模预测 (百万美元)



数据来源: EvaluatePharma, 广发证券发展研究中心

**国内市场: GLP-1 上市产品与国外的代际差异逐步缩窄, 有望迎来扩容**

目前, 国内已上市的GLP-1受体激动剂仅艾塞那肽(短效和长效)、利拉鲁肽、贝那鲁肽、利司那肽以及度拉糖肽5个品种, 其中2017年7月利拉鲁肽被纳入国家医保谈判乙类目录, 医保支付价为410元/支, 成为唯一一个纳入医保的GLP-1受体激动剂。贝那鲁肽为国内企业仁会生物的短效GLP-1受体激动剂产品, 一天需要注射三次, 无论从疗效还是注射频次而言, 相较于其他品种并无优势。2018年1月阿斯利康的艾塞那肽微球获批上市, 成为国内第一个一周注射一次的长效GLP-1受体激动剂产品, 2019年2月礼来的度拉糖肽于国内获批上市(商品名为度易达)。从目前国内上市产品结构上来看, 与国外的产品代际差异逐渐缩窄, 市场有望迎来扩容。

此外, 诺和诺德的索马鲁肽已于2017年8月在国内启动三期临床试验, 目前已招募完成, 有望在2021年前后获批上市。

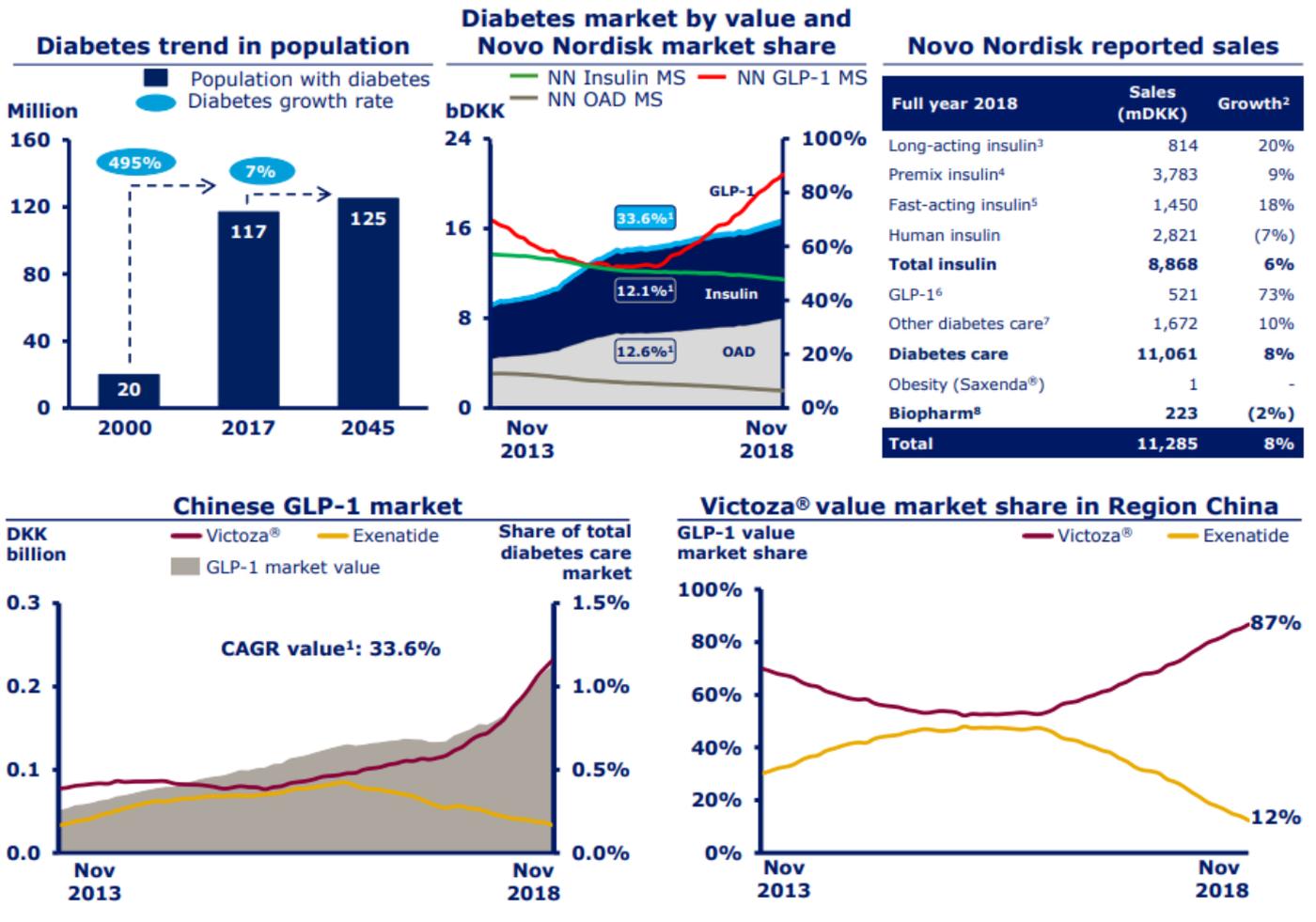
表 6: 国内已上市GLP-1产品情况

产品名称	生产企业	国内上市时间	注射频次	招标价	医保
艾塞那肽	阿斯利康	2009年5月	2次/天	1500元/支/10μg	-
利拉鲁肽	诺和诺德	2011年3月	1次/天	410元/支/18mg	乙类
贝那鲁肽	仁会生物	2016年12月	3次/天	420元/支/4.2mg	-
利司那肽	赛诺菲	2017年10月	1次/天	-	-
艾塞那肽微球	三生制药	2018年1月	1次/周	-	-
度拉糖肽	礼来	2019年2月	1次/周	-	-

数据来源: CDE、药智网, 广发证券发展研究中心

目前，国内GLP-1受体激动剂市场规模仍然较小，但随着国内外产品代际逐渐缩窄以及更多产品纳入医保后，有望迎来快速扩容期。根据诺和诺德披露，2013-2018年国内GLP-1市场复合增长率为33.6%，利拉鲁肽自2017年纳入医保后开始迅速放量，2018年国内销售额为5.21亿丹麦克朗（约5亿元），同比增长73%，占据国内市场约87%的市场份额。

图46：2018年国内糖尿病用药以及GLP-1市场销售与竞争格局情况



数据来源：诺和诺德官网，广发证券发展研究中心

患者依从性差与价格高昂是国内GLP-1受体激动剂市场渗透率低的原因。一方面，在18年1月长效艾塞那肽微球获批之前国内无长效产品，每天注射导致患者依从性较差；另一方面，目前除利拉鲁肽纳入国家乙类医保目录外，其他GLP-1受体激动剂均未纳入且价格大幅高于其他降糖用药，然而糖尿病为慢性需长期用药，对患者的经济承受能力造成较大压力。但随着国内相关企业研发进程的推进，更具性价比的国产产品以及长效产品预计将会陆陆续续上市，叠加未来将会有更多产品纳入医保目录，届时GLP-1受体激动剂的市场渗透率将会有明显提升。

表 7: 国内不同降糖药的使用成本比较

产品名称/ 商品名	阿卡波糖: 卡博平	二甲双胍: 格华止	格列美脲: 亚莫利	DPP-4: 西 格列汀	SGLT-2: 达格列净	GLP-1: 利 拉鲁肽	重组人胰岛 素	胰岛素类似 物
治疗剂量	每次 0.2g (一次 4 片), 每日 3 次	每日服用量 中位数 1.5g 左右	每日平均 1- 2mg	100 mg 每 日一次	每日 5- 10mg, 一 次	每天注射量 1.8mg (18mg/ 支), 平均 每月 3 支	每月 3 支	基础+速效 每日 4 次注 射; 或用预 混, 每日 2 次
治疗费用	18 元/天	5 元/天	5 元/天	8.5 元/天	16 元/天	1230 元/月	130 元/月	中位数 250 元/月
年均用药成 本	6500 元	1800 元	1800 元	3000 元	5800 元	15000 元	1500 元	中位数 3000 元
医保情况	甲类	甲类	甲类	乙类, 限二 线用药	非医保	乙类, 有限 制	甲类	乙类, 有限 制
个人支付	0	0	0	600 元/年	5800 元/年	3000 元/年	0	600 元/年

数据来源: 人社部、PDB、药智网等, 广发证券发展研究中心

## 国内 GLP-1 受体激动剂研发进展

国内 GLP-1 受体激动剂药物研发如火如荼, 短效在研产品中已有多个艾塞那肽、利拉鲁肽仿制药以化药进行注册报产, 长效在研产品中豪森药业的聚乙二醇洛塞那肽已报产, 有望于明年初获批, 成为我国第三个长效 GLP-1 受体激动剂。在研管线中有多个 GLP-1 创新药进度较快, 比如宝丽健生物的重组促胰岛素分泌素已经完成 III 期临床、石药集团中奇制药的 rE4 正处于 III 期临床中、派格生物的聚乙二醇化艾塞那肽处于临床 II 期、恒瑞医药研发的口服 GLP-1 已在美国处于临床 I 期等。

另外, 诺和诺德的利拉鲁肽/德谷胰岛素复方制剂在国内正处于临床 III 期, 预计 2019 年有望报产。

### ✓ 短效 GLP-1 受体激动剂在研情况

伴随着利拉鲁肽中国专利 (CN97198413.1) 与艾塞那肽中国专利 (CN00804847.9) 分别于 2017 年 8 月 21 日、2020 年 1 月 13 日到期, 国内多个企业开始进行注册报产, 竞争较为激烈。目前, 艾塞那肽共有 5 家国内企业报产, 利拉鲁肽共有 1 家报产 (成都圣诺), 以上均以化药形式提交上市申请, 采用固相化学方法进行合成生产。华东医药旗下的九源基因以生物药类型进行临床注册 (通过发酵工艺生产), 目前正处于临床 I 期阶段, 珠海联邦、东阳光药、重庆派金、珠海联邦、通化东宝、正大天晴-润众制药、江苏万邦等企业已提交 IND 申请。

此外, 其他短效 GLP-1 在研产品主要有石药集团中奇制药的 rE4 (III 期临床)、宝丽健生物的重组促胰岛素分泌素 (III 期临床)、豪森药业的诺利糖肽 (I 期临床)、恒瑞医药口服的 SHR2042 (美国 I 期临床), 以及诺和诺德的利拉鲁肽/德谷胰岛素复方制剂 (III 期临床)。根据华东医药公告, 2017 年底其子公司中美华东通过许可协议的签署, 获得美国 vTv Therapeutics LLC 的全球首创药物 TTP273 于中国、韩国、澳大利亚等 16 个国家和地区的知识产权和商业权利的独家许可, TTP273 产品为首创的小分子非肽类口服剂型。目前已在美国完成 2 期临床。

表 8: 国内短效GLP-1受体激动剂研发进展

药物名称	研发企业	用药周期	注册类型	注册或临床进展	最新状态时间
艾塞那肽	青海晨菲制药	2次/天	化药 4	NDA	2018-08-20
	无锡和邦生物	2次/天	化药 4	NDA	2018-07-31
	长春百益制药	2次/天	化药 6	NDA	2015-07-07
	深圳翰宇药业	2次/天	化药 6	NDA	2015-02-11
	成都圣诺	2次/天	化药 3.1	NDA	2013-12-12
利拉鲁肽	成都圣诺	1次/天	化药 3	NDA	2018-10-26
	杭州九源基因	1次/天	治疗用生物制品 7	临床 1 期	2017-11-20
	通化东宝	1次/天	治疗用生物制品 15	IND	2018-10-08
	重庆派金生物	1次/天	治疗用生物制品 10	IND	2018-11-02
	深圳翰宇药业	1次/天	化药 6	IND	2017-09-20
	北京亦庄国际蛋白	1次/天	治疗用生物制品 7	IND (在评审)	2018-03-15
	江苏万邦	1次/天	治疗用生物制品 10	IND (在评审)	2018-02-12
	珠海联邦制药	1次/天	治疗用生物制品 10	IND (在评审)	2018-02-13
	广东东阳光	1次/天	治疗用生物制品 10	IND (在评审)	2017-10-11
	润众制药	1次/天	治疗用生物制品 10	IND (在评审)	2017-09-25
重组胰高血糖素样肽-1受体激动剂注射液	石药集团中奇制药	2次/天	治疗用生物制品	临床 3 期 (尚未招募)	2017-11-27
诺利糖肽(类似利拉鲁肽)	豪森药业	1次/天	化药	临床 1 期	2016-06-07
重组促胰岛素分泌素	宝丽健生物	2次/天	治疗用生物制品 1	临床 3 期完成	2015-06-05
TTP273	华东医药/ vTv Therapeutics	1次/天	-	美国临床 2 期	2017-02-10
SHR2042 (口服)	恒瑞医药	1次/周	化药	-国内已获临床批件 -美国临床 1 期	-
利拉鲁肽/德谷胰岛素	诺和诺德	1次/天	治疗用生物制品	临床 3 期	2017-05-26

数据来源: CDE、药智网、ClinicalTrials等, 广发证券发展研究中心

### ✓ 长效GLP-1受体激动剂研发情况

目前, 诺和诺德的索马鲁肽已于2017年8月在国内启动三期临床试验, 目前已招募完成, 有望在2021年前后获批上市。国产在研产品中, 豪森药业的聚乙二醇洛塞那肽已报产, 有望于年内获批成为我国国内第三个长效GLP-1受体激动剂。另外, 其他国内企业进度较快的有常山药业的艾本那肽(II期临床)、派格生物的聚乙二醇化艾塞那肽(II期临床)、东方百泰的Exendin-4 Fc融合蛋白(I期临床)、贝达药业的BPI-3016(I期临床)、山东绿叶制药的艾塞那肽微球(I期临床), 多以艾塞那肽作为模板进行分子修饰已达到长效的效果。

此外, 浙江鸿运华宁的重组抗人GLP-1受体人源化单克隆抗 (Glutazumab) 为GLP-1R受体抗体/GLP-1融合蛋白, GLP-1受体抗体的作用为靶向到GLP-1受体(可降低不良反应), GLP-1则起到直接激活GLP-1受体下游的信号通路, 是具有开创性的分子结构。目前, Glutazumab正在澳大利亚、新西兰进行IIB临床试验,

国内已于2018年12月开始临床1期试验，未来值得重点关注。

表 9：国内长效GLP-1受体激动剂研发进展

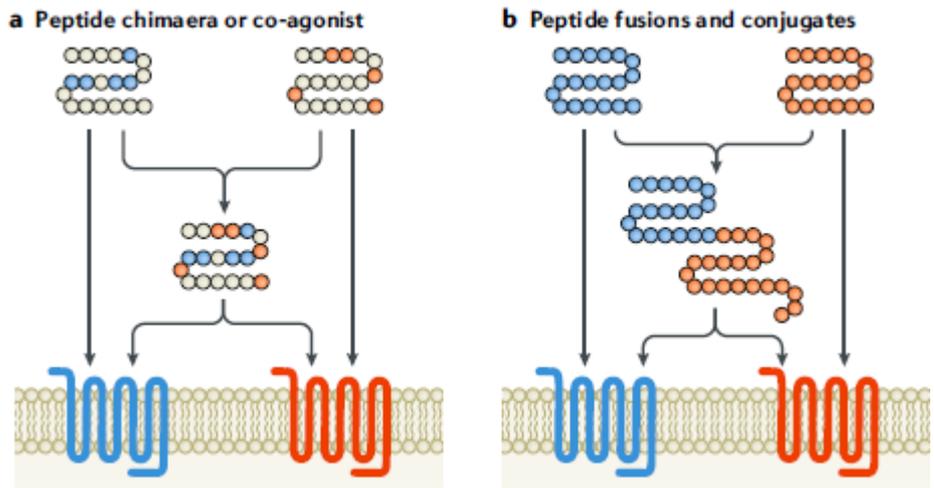
药物名称	研发企业	用药周期	注册类型	注册或临床进展	最新状态时间
聚乙二醇洛塞那肽（类似艾塞那肽）	豪森药业	1次/周	化药 1	NDA	2017-12-04
索马鲁肽	诺和诺德	1次/周	治疗用生物制品	临床 3 期	2017-08-02
艾本那肽（类似艾塞那肽）	常山药业	1次/周	化药 1	临床 2 期	2017-08-22
聚乙二醇化艾塞那肽	派格生物	1次/周	化药 1	临床 2 期	2018-08-20
艾塞那肽微球	山东绿叶制药	1次/周	化药 1.6	临床 1 期	2018-03-28
重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体（Glutazumab）	鸿运华宁生物	1次/1周	治疗用生物制品 1	-国内临床 1 期 -澳大利亚、新西兰（临床 2 期）	-2018-12-17 -2018-08-07
Exendin-4 Fc 融合蛋白	东方百泰	1次/周	治疗用生物制品 1	临床 1 期	2018-06-29
BPI-3016（类似索马鲁肽）	贝达药业	1次/周	化药 1	临床 1 期	2017-07-14
苏帕鲁肽（类似度拉糖肽）	昆药集团银诺医药	1次/周	治疗用生物制品 1	IND	2018-06-08
重组胰高血糖素样肽-1-Fc 融合蛋白注射液	成都金凯生物	1次/周	治疗用生物制品 7	IND	2018-10-08
注射用促胰岛素分泌肽融合蛋白	无锡和邦生物	1次/周	治疗用生物制品 1	IND	2015-03-11
注射用重组人胰高血糖素样肽-1 类似物融合蛋白(酵母)	江苏泰康生物医药有限公司	1次/周	治疗用生物制品 1	IND	2016-11-23
艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白(酵母菌)	浙江华阳药业	1次/周	治疗用生物制品 1	IND	2016-11-30
艾塞那肽微球	齐鲁制药	1次/周	化药 3.1	IND	2016-02-03
艾塞那肽微球	陕西麦科奥特科技	1次/周	化药 2.2	IND(评审中)	2016-12-19

数据来源：CDE、药智网、ClinicalTrials等，广发证券发展研究中心

## 全球研发前沿：多受体激动剂协同效应明显，重点关注礼来的 Tirzepatide

GIP（葡萄糖依赖性促胰岛素多肽）、Glucagon（胰高血糖素）等多种受体激动剂具有结构相似性且在降血糖、减体重等方面具有协同作用，这激发了寻找单分子GLP-1/GIP/Glucagon协同激动剂作为治疗2型糖尿病以及减肥适应症的潜在候选药物研究。目前，国际上已有多个通过嵌合肽或耦合肽的形式合成的GLP-1/GIP、GLP-1/Glucagon、GLP-1/GIP/Glucagon等多受体激动剂步入了临床阶段，在降血糖、减体重方面已经展现出较GLP-1单药更为优异的临床效果。

图47: 多受体激动剂的成药分子结构



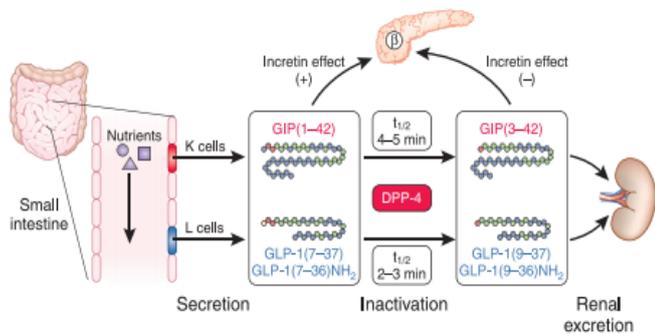
数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

✓ **GLP-1/GIP: 双肠促胰岛素多肽联用, 降糖效果优异**

**GIP与GLP-1**为人体内最主要的两个肠促胰岛素多肽, 具有促进胰岛素分泌的生理功能, 因此理论上二者联用较单药降糖效果更为明显。GIP是由GIP基因编码的153-氨基酸原蛋白衍生而来, 并以42-氨基酸肽的形式循环, 由存在于十二指肠粘膜和胃肠道空肠的K细胞合成的。GIP除了促进胰岛素分泌的作用外, 还可以抑制胰腺β细胞的凋亡并促进其增殖, 并刺激胰高血糖素分泌和脂肪积累。GIP受体在包括中枢神经系统在内的许多器官和组织中都有表达, 使GIP能够参与食欲和饱腹感的调节, 因此还具有减肥的功效。

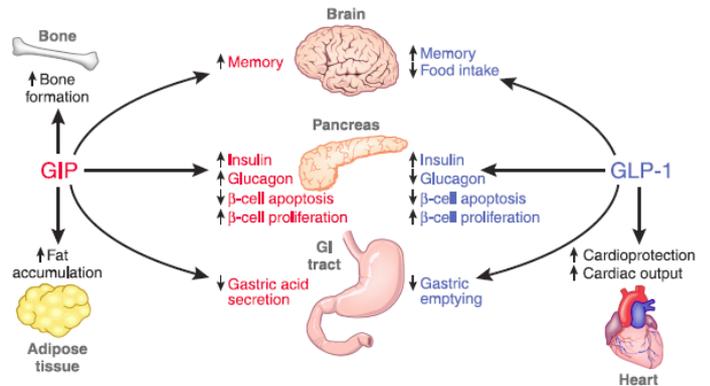
此外, 有研究表明GLP-1与GIP联合激动剂可以使受试者体内的总胆固醇水平平均降低了8%左右, 因此当适当地联合使用时有可能增强GLP-1激动剂已证实的心血管益处。

图48: GIP与GLP-1体内生成与代谢途径对比



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

图49: GIP与GLP-1生理机制对比

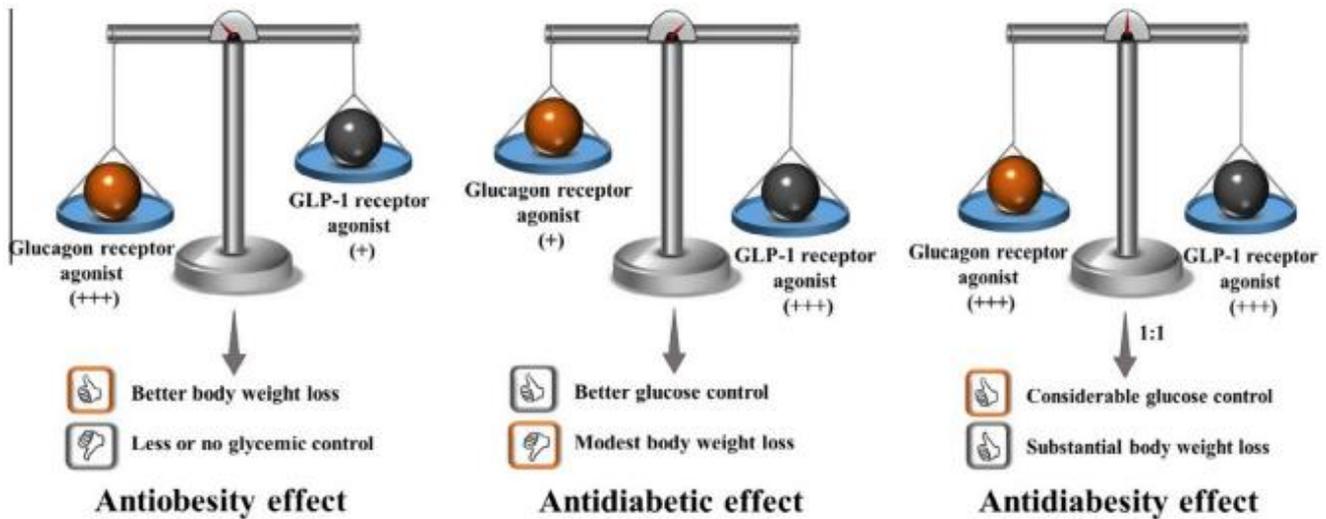


数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

✓ **GLP-1/ Glucagon: 降体重效果明显**

胰高血糖素可通过刺激外周组织的生热来增加能量消耗以及加强肝脏和脂肪组织中的脂解作用起到减肥的效果。有研究表明，长期服用低剂量的GLP-1/ Glucagon联合激动剂与GLP-1单激动剂相比，可在更大程度上减轻体重和改善糖耐量，此外二者联用中GLP-1可以抵消胰高血糖素所带来的血糖升高。

图50: GLP-1与Glucagon联用效果



数据来源: PubMed, 广发证券发展研究中心

综合上述，基于多靶点的受体激动剂联用时在降血糖、减体重方面的优异临床效果，未来市场前景广阔。目前，全球已有多个GLP-1/GIP、GLP-1/ Glucagon、GLP-1/GIP/ Glucagon等多受体激动剂步入了临床阶段，如下表所示。根据ClinicalTrials披露，礼来的LY3298176（Tirzepatide）已步入临床3期，处于全球研发进展的领先地位。

表10: 全球多受体激动剂在研情况

Polygonists	在研药品	公司	研发进展
GLP1-GIP	LY3298176 (Tirzepatide)	Eli Lilly	Phase III
	NN9709 and MAR709	Novo Nordisk	Phase II
	SAR438335	Sanofi	Phase I
	ZP-DI-70	Zealand Pharma	Preclinical
	TAK-094 and SCO-094	Takeda and Scobia Pharma	Preclinical
	Undisclosed	Carmot Therapeutics	Preclinical
GLP1-glucagon	HM12525A and JNJ-64565111	Hanmi Pharmaceuticals and Janssen Pharmaceuticals	Phase II
	MEDI0382	MedImmune	Phase II
	MK-8521	Merck & Co.	Phase II(终止)
	SAR425899	Sanofi	Phase II
	OPK88003, TT401 and LY2944876	OPKO Biologics	Phase II
	NN9277	Novo Nordisk	Phase I
	MOD-6031	OPKO Biologics	Phase I

	ZP2929	Zealand Pharma	Phase I
	BI456906	Boehringer Ingelheim	Phase I
	Undisclosed	Eli Lilly	Phase I
	VPD-107 and SP-1373	Spitfire Pharma	Preclinical
	JNJ-54728518	Janssen Pharmaceuticals	Preclinical
GLP1–glucagon–GIP	HM15211	Hanmi Pharmaceuticals	Phase I
	NN9423	Novo Nordisk	Phase I
	SAR441255	Sanofi	Preclinical

数据来源: ClinicalTrials, 广发证券发展研究中心

### 礼来 Tirzepatide 已步入临床 3 期, 降糖、减重效果已崭露头角

根据礼来财报披露, 在研产品 GIP 与 GLP-1 受体双靶点激动剂 LY3298176 (Tirzepatide) 已完成临床 2 期, IIb 期临床试验结果已在 2018 年 10 月柏林第 54 届欧洲糖尿病协会年会上公布并同时发布在《Lancet》杂志, 临床试验结果显示出了强劲且具有临床意义的降糖和减重效果。

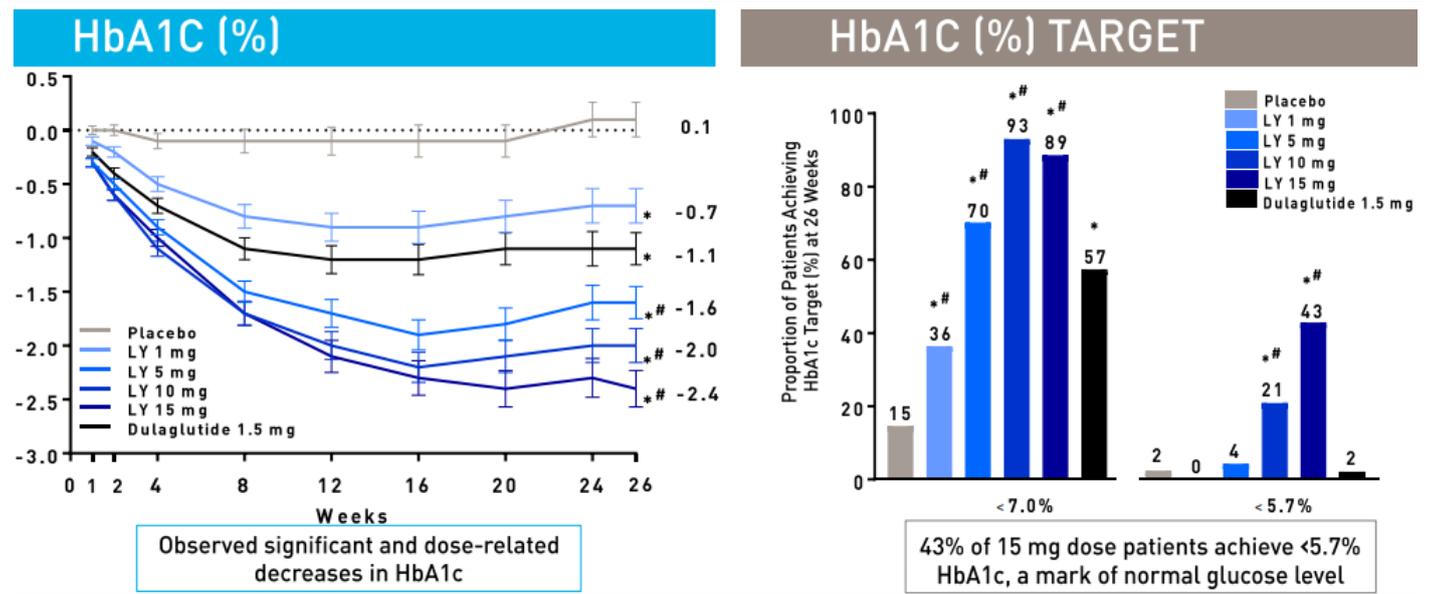
该项 IIb 期研究采用随机、安慰剂对照设计, 为期 26 周 (6 个月), 在 2 型糖尿病患者中比较了 4 种不同剂量 (1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) 的 Tirzepatide、度拉糖肽 (1.5 mg)、安慰剂的疗效差异。主要目标是在第 26 周时评估每周一次 GIP/GLP-1 治疗对 HbA1c 较基线的降低作用是否可优于安慰剂。次要目标包括在第 26 周时体重、空腹血糖 (FPG)、腰围较基线值的变化, 以及体重较基线水平降低  $\leq 5\%$ 、 $10\%$  的患者比例, HbA1c 控制达标的患者比例、血脂实验室数据较基线的变化。

与度拉糖肽和安慰剂相比, GIP/GLP-1 显著改善了所有治疗患者各项临床观察终点:

**HbA1c 下降:** 所有剂量 GIP/GLP-1 组【GIP/GLP-1:  $-1.6\%$  (5 mg),  $-2.0\%$  (10 mg),  $-2.4\%$  (15 mg)】和度拉糖肽治疗组【 $-1.1\%$  (1.5 mg)】患者的血糖相比安慰剂组 ( $+0.1\%$ ) 均较基线有显著改变 (平均绝对降幅)。

**HbA1c 达标:** GIP/GLP-1 高剂量组达成了最显著的 HbA1c 的降幅, 10 mg 和 15 mg 治疗组实现了 HbA1c 水平  $\leq 5.7\%$  的达标, 即无糖尿病的血糖正常范围【 $18\%$  (10 mg) 和  $30\%$  (15 mg)】。此外, 近 90% 的治疗患者达成了 HbA1c 水平  $\leq 7\%$  的目标【GIP/GLP-1:  $69.1\%$  (5 mg),  $90.0\%$  (10 mg) 和  $77.4\%$  (15 mg); 度拉糖肽为  $51.9\%$  (1.5 mg)】。

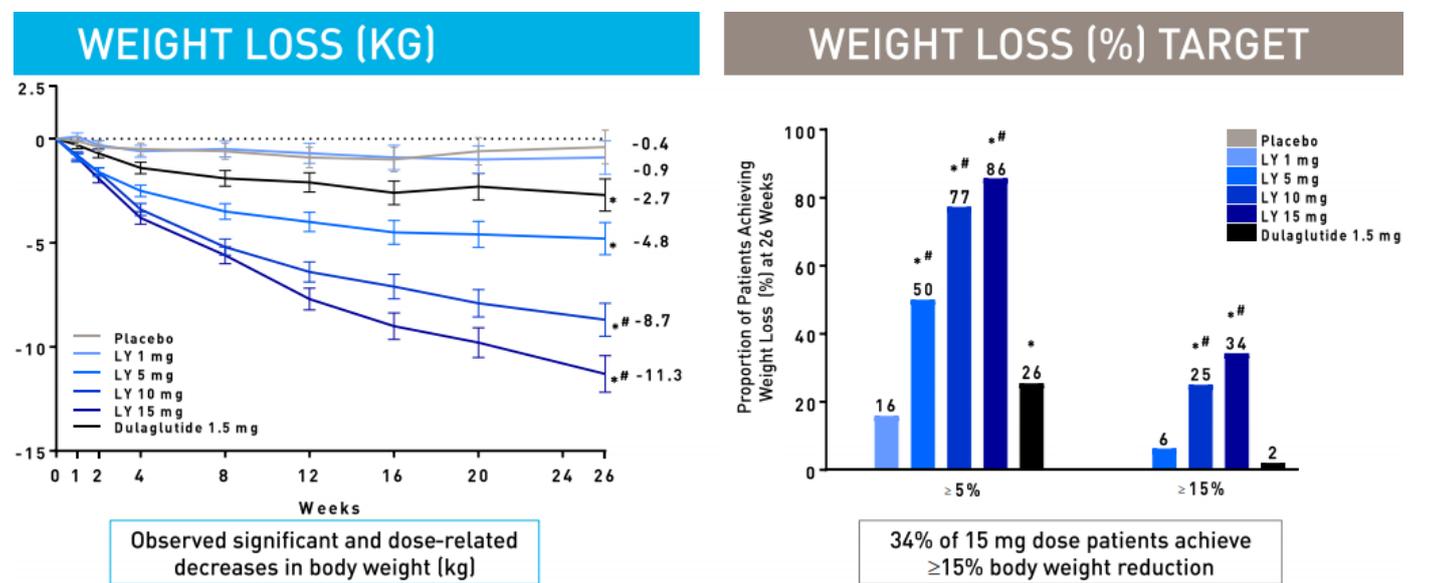
图51: 礼来Tirzepatide降糖效果显著



数据来源: 礼来官网, 广发证券发展研究中心

**减重:** GIP/GLP-1组达成了显著减重【-4.8kg (5 mg), -8.7kg (10 mg) 和-11.3 kg (15 mg)】, 度拉糖肽组也同样能显著减重【-2.7 kg (1.5 mg)】, 而安慰剂组为-0.4 kg。超过1/3的GIP/GLP-1 RA治疗患者【10mg (39.2%), 15 mg (37.7%)】减轻了至少10%以上的体重, 且1/4的GIP/GLP-1 15 mg治疗患者减轻了至少15%以上的体重。

图52: 礼来Tirzepatide减体重效果显著

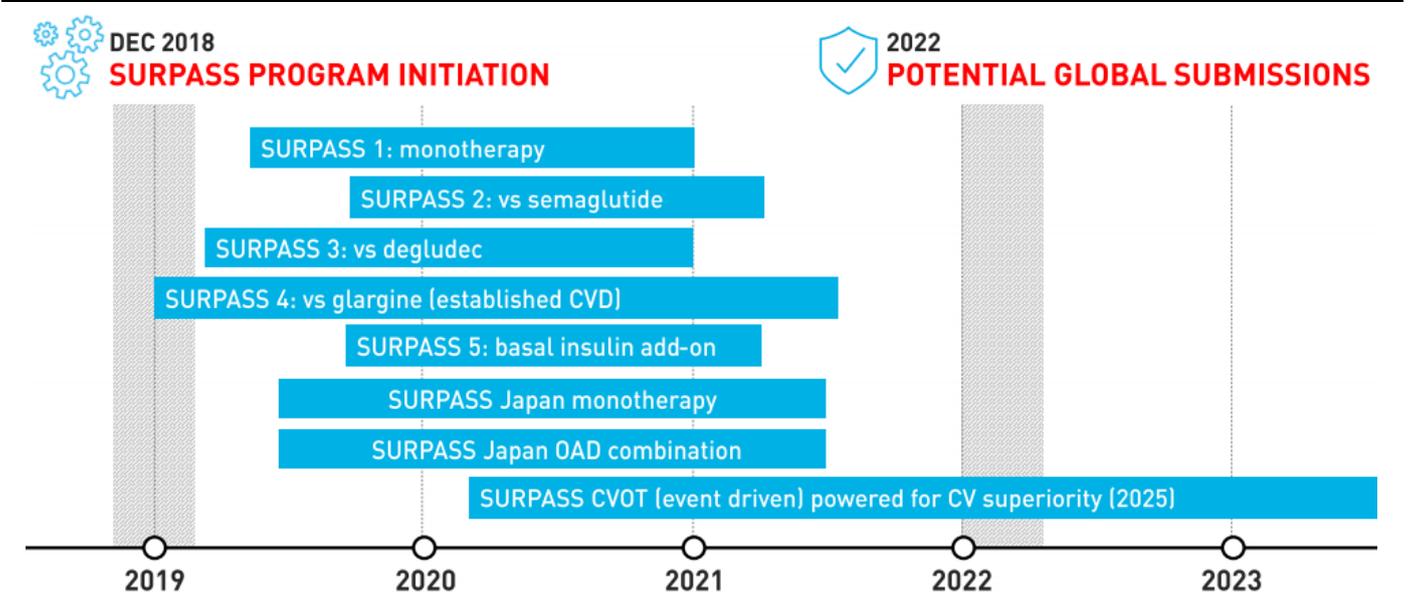


数据来源: 礼来官网, 广发证券发展研究中心

根据礼来2018年报披露, 公司计划开展大型临床3期研究项目SURPASS, 将与甘精胰岛素、度拉糖肽、索马鲁肽开展头对头的临床试验以及与基础胰岛素联用的临床试验, 以便更充分地评估GIP/GLP-1的安全性和疗效。根据ClinicalTrials披露, Tirzepatide与甘精胰岛素的头对头临床试验已于2018年11月开始, 其他3期研

究将逐步在2019年启动，预计2021年将结束大部分临床试验，2022年-2023年有望获批上市。与此同时，礼来也在评估开发GIP/GLP-1用于减肥和其他适应症的策略，预计19年开始减肥适应症的临床3期以及NASH适应症的临床2期试验。

图53: 礼来Tirzepatide关于2型糖尿病适应症的临床开展进度与计划



数据来源: 礼来官网, 广发证券发展研究中心

## 风险提示

医保控费压力与日俱增、在研产品进度不达预期、新技术潜在竞争风险

## 广发医药行业研究小组

- 罗佳荣：首席分析师，上海财经大学管理学硕士，2016年进入广发证券发展研究中心。  
吴文华：资深分析师，华东师范大学金融硕士，2014年进入广发证券发展研究中心。  
孙辰阳：资深分析师，北京大学金融信息工程硕士，2017年进入广发证券发展研究中心。

## 广发证券—行业投资评级说明

- 买入：预期未来12个月内，股价表现强于大盘10%以上。  
持有：预期未来12个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-10%~+10%。  
卖出：预期未来12个月内，股价表现弱于大盘10%以上。

## 广发证券—公司投资评级说明

- 买入：预期未来12个月内，股价表现强于大盘15%以上。  
增持：预期未来12个月内，股价表现强于大盘5%-15%。  
持有：预期未来12个月内，股价相对大盘的变动幅度介于-5%~+5%。  
卖出：预期未来12个月内，股价表现弱于大盘5%以上。

## 联系我们

	广州市	深圳市	北京市	上海市	香港
地址	广州市天河北路183号大都会广场5楼	深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦31层	北京市西城区月坛南街2号月坛大厦18层	上海市浦东新区世纪大道8号国金中心一期16楼	香港中环干诺道中111号永安中心14楼1401-1410室
邮政编码	510075	518026	100045	200120	
客服邮箱	gfyf@gf.com.cn				

## 法律主体声明

本报告由广发证券股份有限公司或其关联机构制作，广发证券股份有限公司及其关联机构以下统称为“广发证券”。本报告的分销依据不同国家、地区的法律、法规和监管要求由广发证券于该国家或地区的具有相关合法合规经营资质的子公司/经营机构完成。

广发证券股份有限公司具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格，接受中国证监会监管，负责本报告于中国（港澳台地区除外）的分销。

广发证券（香港）经纪有限公司具备香港证监会批复的就证券提供意见（4号牌照）的牌照，接受香港证监会监管，负责本报告于中国香港地区的分销。

本报告署名研究人员所持中国证券业协会注册分析师资质信息和香港证监会批复的牌照信息已于署名研究人员姓名处披露。

## 重要声明

广发证券股份有限公司及其关联机构可能与本报告中提及的公司寻求或正在建立业务关系，因此，投资者应当考虑广发证券股份有限公司及其关联机构因可能存在的潜在利益冲突而对本报告的独立性产生影响。投资者不应仅依据本报告内容作出任何投资决策。

本报告署名研究人员、联系人（以下均简称“研究人员”）针对本报告中相关公司或证券的研究分析内容，在此声明：（1）本报告的全部分析结论、研究观点均精确反映研究人员于本报告发出当日的关于相关公司或证券的所有个人观点，并不代表广发证券的立场；（2）研究人员的部分或全部的报酬无论在过去、现在还是将来均不会与本报告所述特定分析结论、研究观点具有直接或间接的联系。

研究人员制作本报告的报酬标准依据研究质量、客户评价、工作量等多种因素确定，其影响因素亦包括广发证券的整体经营收入，该等经营收入部分来源于广发证券的投资银行类业务。

本报告仅面向经广发证券授权使用的客户/特定合作机构发送，不对外公开发布，只有接收人才可以使用，且对于接收人而言具有保密性

务。广发证券并不因相关人员通过其他途径收到或阅读本报告而视其为广发证券的客户。在特定国家或地区传播或者发布本报告可能违反当地法律，广发证券并未采取任何行动以允许于该等国家或地区传播或者分销本报告。

本报告所提及证券可能不被允许在某些国家或地区内出售。请注意，投资涉及风险，证券价格可能会波动，因此投资回报可能会有所变化，过去的业绩并不保证未来的表现。本报告的内容、观点或建议并未考虑任何个别客户的具体投资目标、财务状况和特殊需求，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的投资建议。本报告发送给某客户是基于该客户被认为有能力独立评估投资风险、独立行使投资决策并独立承担相应风险。

本报告所载资料的来源及观点的出处皆被广发证券认为可靠，但广发证券不对其准确性、完整性做出任何保证。报告内容仅供参考，报告中的信息或所表达观点不构成所涉证券买卖的出价或询价。广发证券不对因使用本报告的内容而引致的损失承担任何责任，除非法律法规有明确规定。客户不应以本报告取代其独立判断或仅根据本报告做出决策，如有需要，应先咨询专业意见。

广发证券可发出其它与本报告所载信息不一致及有不同结论的报告。本报告反映研究人员的不同观点、见解及分析方法，并不代表广发证券的立场。广发证券的销售人员、交易员或其他专业人士可能以书面或口头形式，向其客户或自营交易部门提供与本报告观点相反的市场评论或交易策略，广发证券的自营交易部门亦可能会有与本报告观点不一致，甚至相反的投资策略。报告所载资料、意见及推测仅反映研究人员于发出本报告当日的判断，可随时更改且无需另行通告。广发证券或其证券研究报告业务的相关董事、高级职员、分析师和员工可能拥有本报告所提及证券的权益。在阅读本报告时，收件人应了解相关的权益披露（若有）。

## 权益披露

(1) 广发证券（香港）跟本研究报告所述公司在过去 12 个月内并没有任何投资银行业务的关系。

## 版权声明

未经广发证券事先书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复制、刊登、转载和引用，否则由此造成的一切不良后果及法律责任由私自翻版、复制、刊登、转载和引用者承担。