

GLP-1RA 药物 下一站药王

——生物制品

申港证券
SHENGANG SECURITIES

投资摘要:

GLP-1 同时具备糖尿病治疗和减肥效果。GLP-1 受体激活能够刺激胰岛素释放,并且能以葡萄糖依赖性方式抑制胰高血糖素的分泌,还能延缓胃排空、增加饱腹感、减少食物摄入,从而发挥降低血糖和减重的作用。

降糖减肥药市场规模持续增长。我国是全球糖尿病第一大国,心血管疾病是糖尿病第一并发症,具备减肥与保护心脏的降糖药 GLP-1RA 在我国市场潜力巨大。

GLP-1RA 临床地位不断提升。GLP-1 的发掘开拓了糖尿病治疗的新靶点, GLP-1 RA 不仅可以降糖,还带来心血管、血压、血脂、体重多重临床获益,随着高级别循证医学证据的不断丰富,其在糖尿病治疗路径中的重要地位愈加明确。

GLP-1 受体激动剂竞争升级。从最初的动物来源到人源性的 GLP-1 RA,长效化、多靶点、口服制剂、与胰岛素混合疗法已经成为目前 GLP-1 受体激动剂药物的研发趋势。

进口药占据主要市场。国内 99% 的 GLP-1RA 市场由国外企业诺和诺德的利拉鲁肽和阿斯利康的艾塞那肽垄断。利拉鲁肽中国专利即将到期,预计 2023 年将会有国产仿制药上市。仿制药一旦获批上市,价格将冲击原研,推动我国 GLP-1 类药市场份额快速提升。

中国研发势头强劲。GLP-1RA 已经逐渐在我国引起重视,中国的医药和医美公司开始布局研发。随着品种专利的陆续到期,国内药品制备工艺的不断提升,医保准入带来的高销量优势,该品种在国内将有更大的发力空间。

建议关注:

华东医药(000963):华东医药利拉鲁肽仿制药采用了与诺和诺德不同的生产工艺,已经申请上市,在国内厂家中处于第一梯队。作为糖尿病领域龙头,华东医药在 GLP-1 靶点上还布局了司美格鲁肽注射液、DR10624 (长效三靶点激动剂)、HDM1003 (GLP-1R 和 GIPR 靶点双重激动剂) 等多个差异化产品。

恒瑞医药(600276):糖尿病是恒瑞布局仅次于肿瘤的领域,深度和广度兼具。早期临床项目中就包括长效胰岛素/GLP-1 复方制剂 HR17031;恒瑞子公司拓界生物布局了 GLP-1/GIP 双靶点激动剂。国内扎堆 GLP-1 药物赛道,恒瑞有强大的研发实力和商业化优势。

信达生物(1801.HK):信达生物的 IBI362 为 GLP-1/GCG 双重受体激动剂,在抑制食欲的同时,也可以增加能量消耗,进而起到更好的减重效果。目前处于临床 III 期,从公布的临床数据来看具有同类最佳的潜力。目前虽然 GLP-1 靶点同质化竞争较多,但是临床进度领先,拥有新作用机制的双重靶点,会为相应公司带来差异化竞争优势。

诺泰生物(688076):中国的制剂研发众多,相关的原料药企业也受到资本的青睐。诺泰生物的司美格鲁肽原料药产品历经多年研发,现具有公斤级的生产规模,是其布局的优势品种之一。

风险提示:临床疗效未达预期风险、疫情影响临床试验进度上市推迟的风险、市场竞争加剧,销售不达预期的风险等。

评级

增持(首次)

2023 年 02 月 15 日

曹旭特

分析师

SAC 执业证书编号: S1660519040001

内容目录

1. GLP-1 综述	4
1.1 概念	4
1.2 GLP-1R 激动剂的发展史	4
1.3 GLP-1 受体激动剂的强势崛起	6
1.4 GLP-1R 研发难点及策略	8
1.5 GLP-1 受体激动剂的不良反应及应对	9
1.6 GLP-1RA 其他适应症潜力	10
2. 糖尿病综述	10
2.1 糖尿病分类	10
2.2 糖尿病的诊断	11
2.3 糖尿病的危害	11
2.4 糖尿病的治疗	12
3. 肥胖综述	15
3.1 肥胖的治疗	15
3.2 GLP-1RA 具备良好的减肥效果	17
4. 中国的 GLP-1 研发格局及市场潜力	18
4.1 已经上市的产品	18
4.2 中国 GLP-1 受体激动剂类药物研发格局	19
4.3 市场潜力预测	19
4.4 GLP-1RA 是礼来和诺和诺德市值飙升的最大助力	21
5. 重点关注公司	22
5.1 信达生物	22
5.2 华东制药	23
5.3 恒瑞医药	23
5.4 诺泰生物	24
6. 风险提示	24

图表目录

图 1: GLP-1 的生理功能	4
图 2: GLP-1 RA 的发现和临床进展时间线	4
图 3: 司美格鲁肽在 GLP-1 RA 药物中表现优异	5
图 4: Tirzepatide 结构和在 GIPR 和 GLP1RGLP-1 靶点上作用的第一步分子信号反应	6
图 5: GLP-1RA 改善 T2DM 的 6 种病理生理机制	7
图 6: GLP-1RA 药物心血管结局研究	7
图 7: 不同 GLP-1 药物提升半衰期得策略	8
图 8: GLP-1 融合到白蛋白或 IgG 可延长半衰期	8
图 9: SNAC 协助 Semaglutide 穿过胃壁	9
图 10: 司美格鲁肽的潜在治疗作用	10
图 11: 糖尿病的分类	10
图 12: 糖尿病的诊断标准	11
图 13: 糖尿病的主要并发症	12
图 14: 糖尿病管理理念及血糖监测技术变迁	12
图 15: 不同靶点降糖药物对比	14
图 16: 临床上 2 型糖尿病诊疗路径	15
图 17: 超重和肥胖的标准	16
图 18: GLP-1 体重调节的多重生理作用	17
图 19: 2000 年-2045 年成人糖尿病人数预测	20
图 20: 2006 年-2045 年糖尿病支出费用预测	20
图 21: 2021 年糖尿病患者最多的十个国家及其健康支出情况	20
图 22: 截至 2022 年底全球主要跨国药企市值	22
图 23: 信达 IBI362 的减重效果	22
表 1: 多靶点 GLP-1 类药物	5
表 2: 胰岛素与 GLP-1 类药物降糖特点的比较	7
表 3: 与肥胖相关的疾病	16
表 4: 目前上市的减肥药功效及副作用	17
表 5: GLP-1RA 药减肥效果比较	18
表 6: GLP-1 上市产品	18

表 7: GLP-1 RA 药物进入医保情况.....	19
表 8: 中国公司主要的几个 GLP-1 临床在研情况.....	19

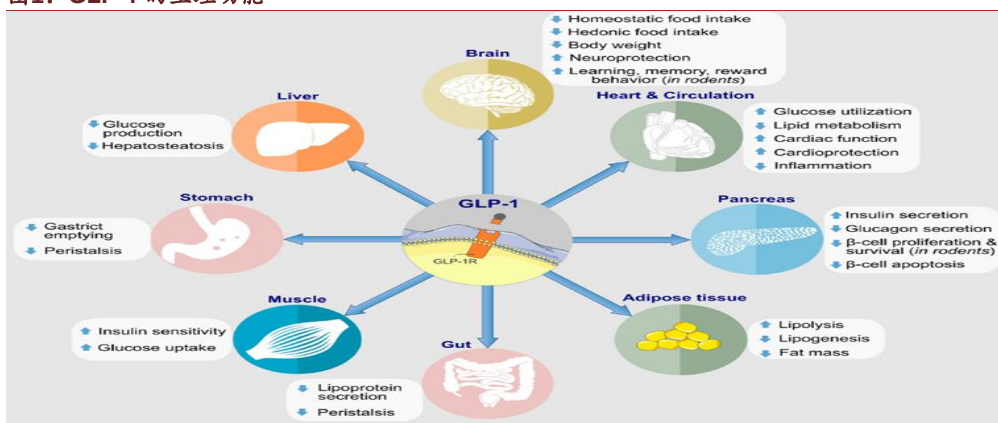
1. GLP-1 综述

1.1 概念

胰高血糖素样肽-1 受体 (Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 是一种肠促胰岛素, 由胰高血糖素原基因转录、翻译及加工而成。主要由空肠、回肠和盲肠的 L 细胞分泌, 和它在肠道, 胰腺, 肝脏, 脑等器官的受体 GLP-1R 结合后, 导致一系列的 signaling cascade, 最终导致胰岛素的分泌, 从而降低血糖。GLP-1 最主要的靶器官是胰腺, 对 β 细胞和 α 细胞进行双重调节:

- ◆ 可以通过葡萄糖依赖方式作用于胰岛 β 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。
- ◆ 刺激 β 细胞的增殖和分化, 抑制 β 细胞凋亡, 从而增加胰岛 β 细胞数量, 抑制胰高血糖素的分泌, 抑制食欲及摄食, 延缓胃内容物排空等。

图1: GLP-1 的生理功能



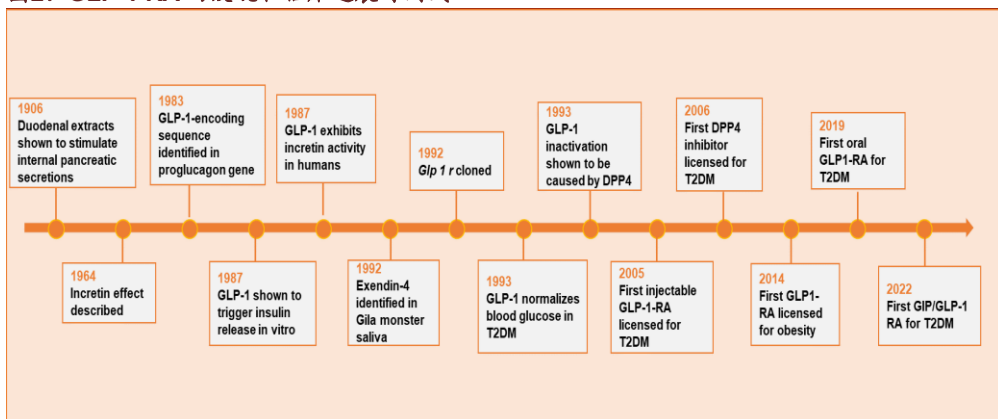
资料来源: Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 1;13:838410, 申港证券研究所

GLP-1 半衰期特别短。在体内易被二肽基肽酶-4 (DPP-4) 降解, 失去活性, 限制了其在临床上的使用。

1.2 GLP-1R 激动剂的发展史

自从 GLP-1 降低血糖的作用被发现以来, GLP-1 成为很多药企研究的热门靶点。

图2: GLP-1 RA 的发现和临床进展时间线



资料来源: Nat Metab 3, 142-148 (2021), 礼来官网, 申港证券研究所

司美格鲁肽是由诺和诺德开发的新型长效 GLP-1 RA，目前已经获批的适应症包括糖尿病和肥胖：

- ◆ 2017 年 12 月 FDA 批准司美格鲁肽用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。
- ◆ 2021 年 6 月 FDA 批准司美格鲁肽用于慢性体重管理，适用于伴有至少一种体重相关合并症的肥胖（BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ ）或超重（BMI $\geq 27\text{kg/m}^2$ ）成人。

司美格鲁肽在 GLP-1RA 家族中表现优异。在 3 期 SUSTAIN 系列临床研究证实了降糖疗效及安全性，有效改善糖尿病患者高血糖、低血糖、血糖波动。

图3：司美格鲁肽在 GLP-1 RA 药物中表现优异



资料来源：药融圈，申港证券研究所

在中国，司美格鲁肽于 2021 年 4 月上市，目前获批的适应症仅为 2 型糖尿病。为了进一步改善患者的用药便利性和依从性，诺和诺德公司又研发了首个可口服的司美格鲁肽片剂，成为 FDA 批准使用的第一个口服 GLP-1 RA，为全球糖尿病患者带来福音。

近年来随着 GLP-1R、GIPR、GCGR 等靶点的双重激动剂日益体现突出的临床优势，多靶点 GLP-1 药物成为一个新的重点开发方向，也成为主导者们争夺市场的新王牌。

表1：多靶点 GLP-1 类药物

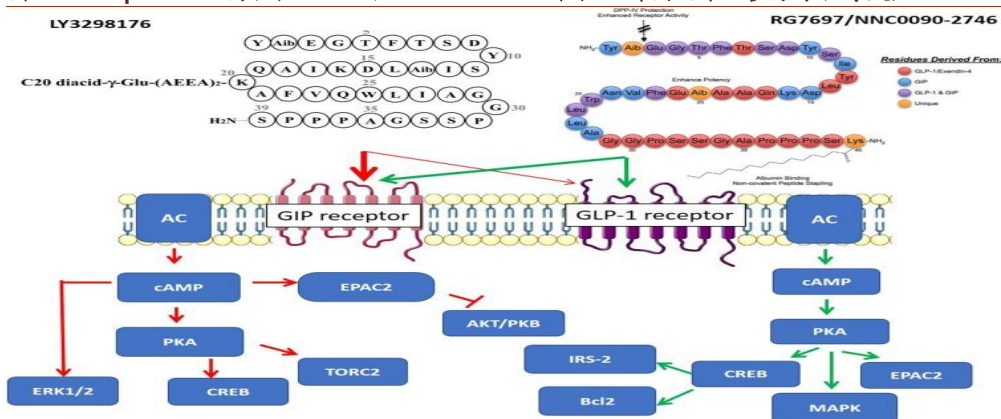
药品名称	作用靶点	研发进度	研发公司
Tirzepatide 注射液	GIP/GLP-1R	上市	礼来
AMG-133	GIP/GLP-1R	临床 I 期	安进
IBI-362 注射液	GCGR/GLP-1R	临床 III 期	信达
BI456906	GCG/GLP-1R	临床 II 期	勃林格殷格翰
HEC88473	GLP1R/FGF21	临床 I 期	东阳光
Cotadutide 注射液	GCG/GLP-1R	临床 I 期	阿斯利康
HZ010	GIP/GLP-1R	临床 I 期	和泽医药
HS-20094 注射液	GIP/GLP-1R	临床获批	豪森制药
GMA106	GIP/GLP-1R	临床获批	鸿运华宁

资料来源：佰傲谷，申港证券研究所

其中最值得关注的是礼来开发的新型每周一次的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP，又名：胃抑制多肽）受体和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体双重激动剂 tirzepatide。Tirzepatide 是一种单一分子，可激活人体的 GIP 和 GLP-1 受体。GIP 和 GLP-1 均为天然的肠促胰岛素激素，能够促进胰岛素分泌。tirzepatide 将 2

种促胰岛素的作用整合至一个单分子中，代表了治疗 2 型糖尿病的一类新型药物。

图4: Tirzepatide 结构和在 GIPR 和 GLP1R/GLP-1 靶点上作用的第一步分子信号反应



资料来源: Diabetes Metab Syndr Obes. 2019 Sep 30;12:1973-1985., 申港证券研究所

Tirzepatide 三期全球临床开发项目 SURPASS 结果显示，与对照相比，tirzepatide 提供了卓越且一致的血糖（A1C）降低。此外，在关键次要终点方面，与所有对照相比，tirzepatide 治疗组表现出显著更大程度的体重减轻。

2022 年 5 月 13 号，礼来宣布 FDA 批准 Mounjaro (tirzepatide) 注射液用于改善 2 型糖尿病 (T2D) 成人患者的血糖控制。该药是 FDA 批准的第一个也是唯一一个 GIP/GLP-1 受体激动剂，该药同时代表着近十年来获批上市的首个新一类降糖药物。

另一个研发方向是和基础胰岛素制成复方制剂，因长期使用基础胰岛素，会伴有体重增加，进而引起胰岛素抵抗及低血糖风险等诸多不良作用。

1.3 GLP-1 受体激动剂的强势崛起

胰岛素的发现开启了人类健康和糖尿病治疗的全新时代，糖尿病从一种可致命的疾病到现在成为可控的慢性疾病，胰岛素的发现起到了决定性作用。在近 100 年里，胰岛素一直是治疗糖尿病的一线药物。其治疗意义在于对生理性胰岛素分泌缺陷的补充或替代，在糖尿病治疗路径中始终占有非常重要的地位。

2019 年，美国糖尿病协会(American Diabetes Association - ADA) 和欧洲糖尿病协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)推出了新的医治标准指南。指南建议不将胰岛素作为 2 型糖尿病的一线治疗，并将 GLP-1 受体激动剂在大多数情况下作为糖尿病的首选注射疗法。

其依据概括为如下三方面：

- ◆ GLP-1 具有与胰岛素类似降糖功效，而 GLP-1 是以血糖依赖的形式降糖的，因此发生低血糖的风险极低。
- ◆ 大多数 2 型糖尿病患者是肥胖患者，在胰岛素注射治疗中伴随的体重进一步增加，会加剧患者机体代谢紊乱以及糖尿病相关并发症，而导致的死亡风险。而 GLP-1 不仅没有胰岛素治疗伴随的增加体重的副作用，还有减肥功效。
- ◆ GLP-1 具有心血管保护功能，心血管获益为长期 GLP-1 治疗提供了卓越的临床

依从性，这是胰岛素和其他口服降糖药所不具备的优势。

表2：胰岛素与 GLP-1 类药物降糖特点的比较

	低血糖风险	患者体重	心血管获益	胰岛 B 细胞保护	肾脏获益
胰岛素	高	增加	无	无	无
GLP-1 类药物	无	减少	有	有	有

资料来源：生物谷，申港证券研究所

GLP-1RA 独特的葡萄糖浓度依赖降糖机制使其发生低血糖的风险较低。临床研究发现利拉鲁肽和司美格鲁肽的低血糖风险均极低。

GLP-1 的发掘开拓了糖尿病治疗的新靶点，GLP-1 RA 可改善糖尿病发病机理经典“八重奏”——八大病理生理机制中的六种。

图5：GLP-1RA 改善 T2DM 的 6 种病理生理机制



资料来源：Diabetes Care. 2013 Aug;36 Suppl 2(Suppl 2):S127-38. 申港证券研究所

GLP-1 RA 可以带来心血管、血压、血脂、体重方面的改善，特别是在多项心血管结局研究（Cardiovascular Outcomes Trials, CVOT）中，利拉鲁肽和度拉糖肽表现出的良好心血管获益。

图6：GLP-1RA 药物心血管结局研究

中国上市的GLP-1RA中已完成的CVOT研究结果汇总

	ELIXA ¹	EXSCEL ²	LEADER ³	REWIND ⁴
研究药物	利司那肽	艾塞那肽周制剂	利拉鲁肽	度拉糖肽
患者例数	6068	14752	9340	9901
中位随访时间	2.1年	3.8年	2.1年	5.4年
主要结果	研究证实近期发生过急性冠脉综合征的T2DM患者增加使用利司那肽不增加主要心血管事件或其它严重不良事件	研究证实对于既往有或无CVD的T2DM患者，使用艾塞那肽或安慰剂对于主要心血管不良事件的发生率无显著差别	研究证实利拉鲁肽可降低T2DM患者心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中（3P-MACE）的发生率	研究证实度拉糖肽是首个且唯一提供心血管一级及二级预防（心血管高危因素或合并CVD的T2DM患者）证据的GLP-1RA

注：贝那鲁肽、洛塞那肽暂无CVOT研究证据

资料来源：中华内科杂志《GLP-1RA 用于治疗 2 型糖尿病的临床专家共识》，申港证券研究所

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。

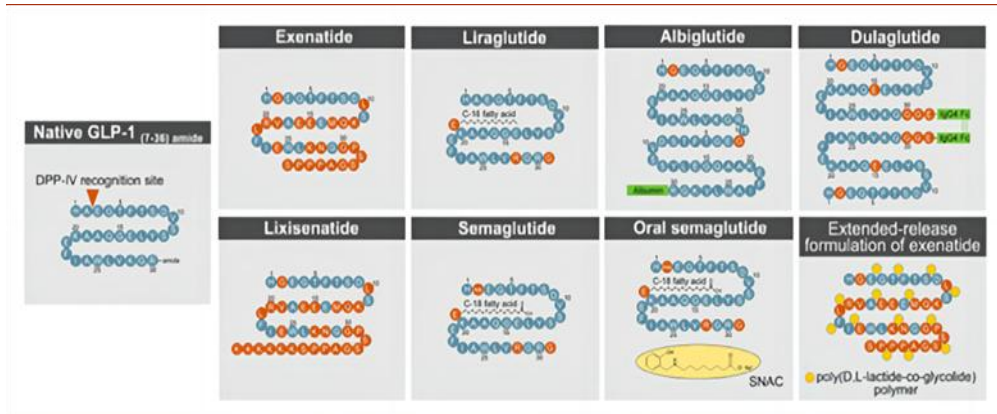
1.4 GLP-1R 研发难点及策略

GLP-1R 激动剂需要降低进入人体内的免疫原性。GLP-1RA 根据分子结构特点，可分为人源性和非人源性两类：

- ◆ 基于人 GLP-1 结构的 GLP-1RA：包括利拉鲁肽、度拉糖肽及贝那鲁肽，其氨基酸序列与人 GLP-1 的同源性较高 ($\geq 90\%$)，其中贝那鲁肽与人 GLP-1 的同源性为 100%。
- ◆ 基于 exendin-4 结构的 GLP-1RA：包括艾塞那肽、艾塞那肽微球（周制剂）、利司那肽及聚乙二醇洛塞那肽，这些药物的氨基酸序列与人 GLP-1 的同源性约为 50%。

GLP-1R 激动剂的最大难点就是过短的半衰期，目前的激动剂从总体结构上看都属于 GLP-1 类似物，不同就在于使用了不同的手段提高半衰期。

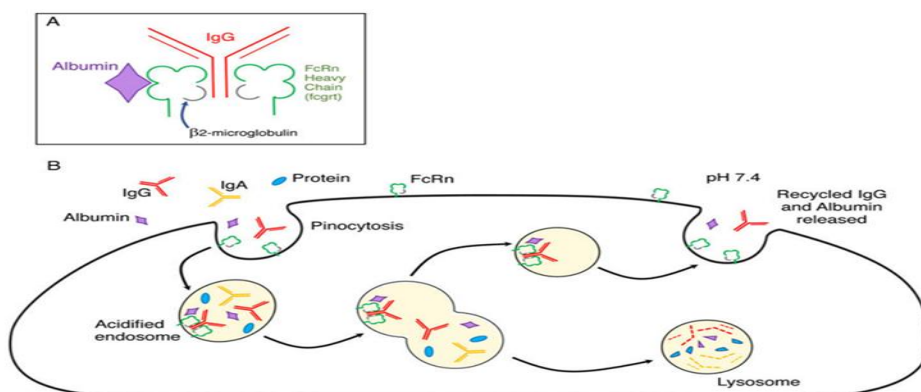
图7：不同 GLP-1 药物提升半衰期得策略



资料来源：申港证券研究所，Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Mar 1;13:838410.

- ◆ 防止 DPP-4 降解。这是最常用的方法，它的策略是在第二个 N 端氨基酸位置（Ala8）进行修饰，以防止 DPP-4 降解。这种结构修饰已应用于艾塞那肽、利昔那肽、司美格鲁肽、杜拉鲁肽和阿比鲁肽。
- ◆ 与白蛋白结合。Albiglutide（葛兰素史克）是由两个 GLP-1 分子与人类白蛋白融合而成，增加了 GLP-1 的水解稳定性，并减慢了肾脏清除，半衰期延长到 120h。白蛋白以 pH 依赖的方式与新生儿 Fc 受体（FcRn）结合，从而避免被降解。药物被内皮细胞内吞后，由于内吞体中为弱酸性，白蛋白与 FcRn 结合，GLP-1 跟随白蛋白从溶酶体中分离出来，并返回质膜，再次进入全身循环。

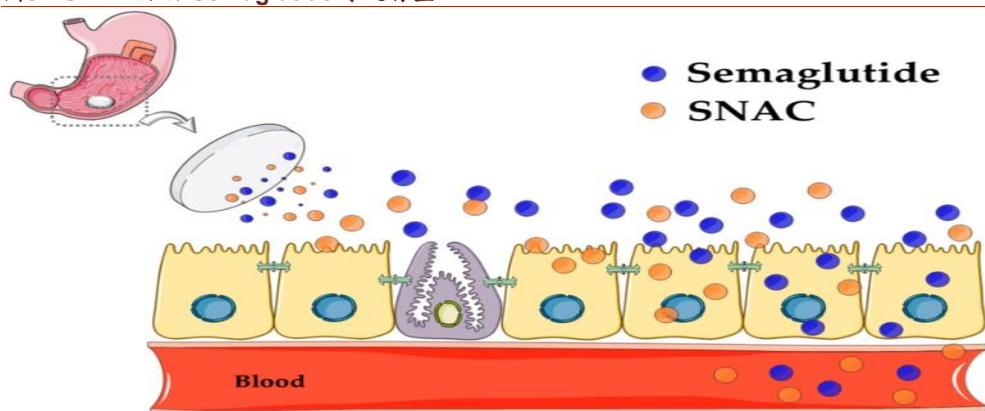
图8：GLP-1 融合到白蛋白或 IgG 可延长半衰期



资料来源：申港证券研究所，Am J Transplant. 2019 Jul;19(7):1881-1887.

- ◆ **脂肪酸酰化。**通过将特定氨基酸残基进行脂肪酸酰化，促进分子自缔合，从而延长药物从注射部位的扩散时间，此外，脂肪酸部分可以人血清白蛋白（HSA）发生可逆的非共价结合，减缓肾脏清除。该策略已应用于利拉鲁肽和司美格鲁肽，半衰期分别达到 12h 和 160h。
- ◆ **聚乙二醇化。**聚乙二醇（PEG）是一种水溶性惰性聚合物，可降低药物的肾脏清除率，延长半衰期，此外，还能增强水溶性，防止蛋白质水解。PEG 和药物分子之间的连接可以是稳定的，也可以是可降解的，后者通常用于前药。最重要的是，它不影响结合蛋白的折叠稳定性。豪森医药的洛塞那肽（PEG-Loxenate）用的就是这种策略。
- ◆ **与 Fc 融合。**前面已经讲到 GLP-1 与白蛋白融合，能够逃避溶酶体降解。类似的方法，将 GLP-1 与 IgG 融合能够达到同样的效果。这一策略已应用于杜拉鲁肽，即将两个 GLP-1 分子融合到 IgG4 的 Fc 片段，增加了半衰期，同时由于分子量的增加，减少了肾脏消除。
- ◆ **缓释剂。**Bydureon®（阿斯利康）是艾塞那肽的缓释（ER）制剂，只需要一周一次给药。通过将艾塞那肽（exendin-4）掺入直径为 0.06 mm 的可生物降解微球中实现缓释。
- ◆ **口服制剂。**GLP-1 受体激动剂口服产品的难处在于 GLP-1 易被胃肠道中的酶降解，目前在研产品的解决方案是采用不同的载体技术开发口服有效的 GLP-1 受体激动剂。诺和诺德将索马鲁肽和 SNAC 结合实现了口服给药，该药物成为全球第一款口服并获批上市的 GLP-1 受体激动剂产品。

图9：SNAC 协助 Semaglutide 穿过胃壁



资料来源：申港证券研究所，Pharmaceutics. 2019 Feb 13;11(2):78.

- ◆ 在 Rybelsus®（诺和诺德）中，Semaglutide 与 N-[8-（2-羟基苯甲酰）氨基辛酸钠（SNAC）形成非共价连接，SNAC 保护多肽免受酶和酸的降解，并加速其在胃中的定点释放和吸收。

1.5 GLP-1 受体激动剂的不良反应及应对

GLP-1 受体激动剂类药物可能引起的不良反应及应对方案：

- ◆ **胃肠道反应：**恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应比较常见，一般随着治疗时间的延长而逐渐耐受。临床上使用一般是从小剂量开始，逐渐加大剂量，不耐受者及时停药并更改成其他治疗方案。GLP-1RA 不适合伴随着严重胃肠道疾病的

T2DM 患者。

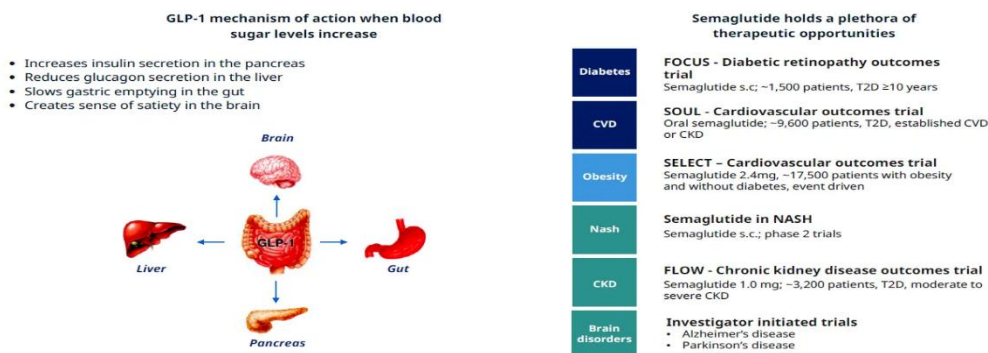
- ◆ 低血糖风险：GLP-1RA 单独使用的时候很少发生低血糖风险，但是与胰岛素、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物联用时会增加低血糖风险。此时可以考虑停用二甲双胍外的药物，并且减少其剂量。
- ◆ 可能的急性胰腺炎风险：虽然临床上尚未报告 GLP-1RA 相关的急性胰腺炎的发生，但出于安全性考虑，不建议有胰腺炎病史的 T2DM 患者使用 GLP-1RA。

1.6 GLP-1RA 其他适应症潜力

GLP-1R 激动剂正在引领全球降糖药的时代变革，目前药企对 GLP-1 RA 的研究非常火热。很多科学研究已经证实 GLP-1 受体还在消化道以外的器官中表达，随着 GLP-1 参与各种疾病的病理机制逐渐清晰，适应症将逐渐拓展到肾病、心血管疾病、NASH 等更广泛的疾病领域。

图10：司美格鲁肽的潜在治疗作用

GLP-1 effect dependent on blood glucose level



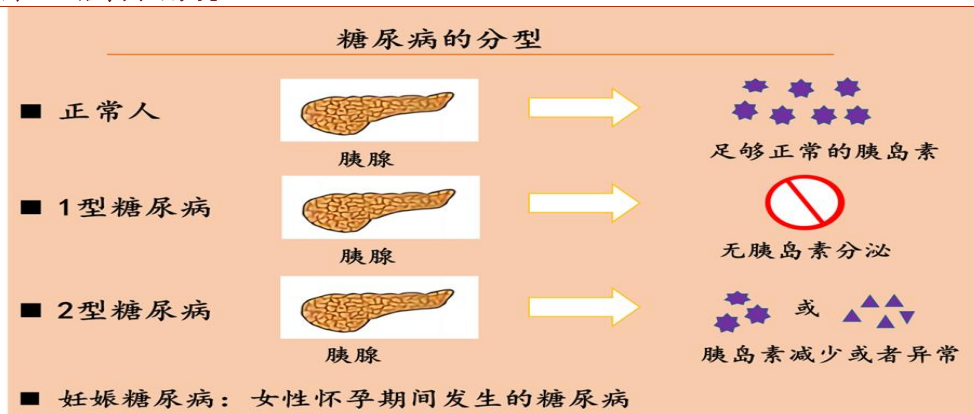
资料来源：佰傲谷，知乎：胰岛素百年史，申港证券研究所

2. 糖尿病综述

2.1 糖尿病分类

糖尿病是一组因胰岛素绝对或相对分泌不足以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低，引起蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。糖尿病最主要的特征是高血糖。根据发病机制，糖尿病可分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病等。

图11：糖尿病的分类



资料来源：元哲咨询，申港证券研究所

- ◆ 1 型糖尿病，又称胰岛素依赖型糖尿病，是一种代谢紊乱综合征，其特征是由于胰岛素绝对缺乏引起的高血糖。常常是由于人体胰岛 B 细胞不能正常分泌胰岛素导致的。可能原因一个是遗传，另外一个自身免疫缺陷。
- ◆ 2 型糖尿病，也叫成人发病型糖尿病（adult-onset diabetes），是一种慢性代谢疾病，占糖尿病患者 90% 以上，多在 35~40 岁之后发病。常常是由于遗传和生活习惯导致的。
- ◆ 妊娠糖尿病是孕妇在怀孕期间发生的糖尿病。由于胎儿对葡萄糖的需求量增加，肾小管对糖的再吸收率不能相应增加，导致部分孕妇排糖量增加；另外，妊娠中晚期，孕妇体内拮抗胰岛素的物质增多，使得孕妇机体对胰岛素的敏感性下降，导致胰岛素分泌不足。

2.2 糖尿病的诊断

糖尿病是一种全身性慢性病变，目前确定一个人是否患有糖尿病，是依据静脉血浆葡萄糖或糖化血红蛋白（glycated hemoglobin A1c，HbA1c）测定结果诊断，具体糖尿病的诊断标准如下：

- ◆ 典型的糖尿病症状：烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降等
- ◆ 随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ ，或空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ，或 HbA1c $\geq 6.5\%$

图12：糖尿病的诊断标准

糖尿病的诊断标准	
诊断标准	静脉血浆葡萄糖（mmol/L） /糖化血红蛋白（%）
(1) 典型糖尿病症状（烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降）加上随机血糖或加上	≥ 11.1
(2) 空腹血糖或加上	≥ 7.0
(3) 葡萄糖负荷后 2h 血糖或加上	≥ 11.1
(4) 糖化血红蛋白	≥ 6.5
糖尿病典型症状者，需改日复查确认	

资料来源：《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》，健康界，申港证券研究所

糖化血红蛋白（HbA1c）是糖尿病诊断和治疗的重要生物标记物，HbA1c 在临床上已作为评估长期血糖控制状况的“金标准”，也是临床决定是否需要调整治疗的重要依据。标准的 HbA1c 检测方法的正常参考值为 4%~6%，在治疗之时建议每 3 个月检测 1 次，一旦达到治疗目标可每 6 个月检查 1 次。

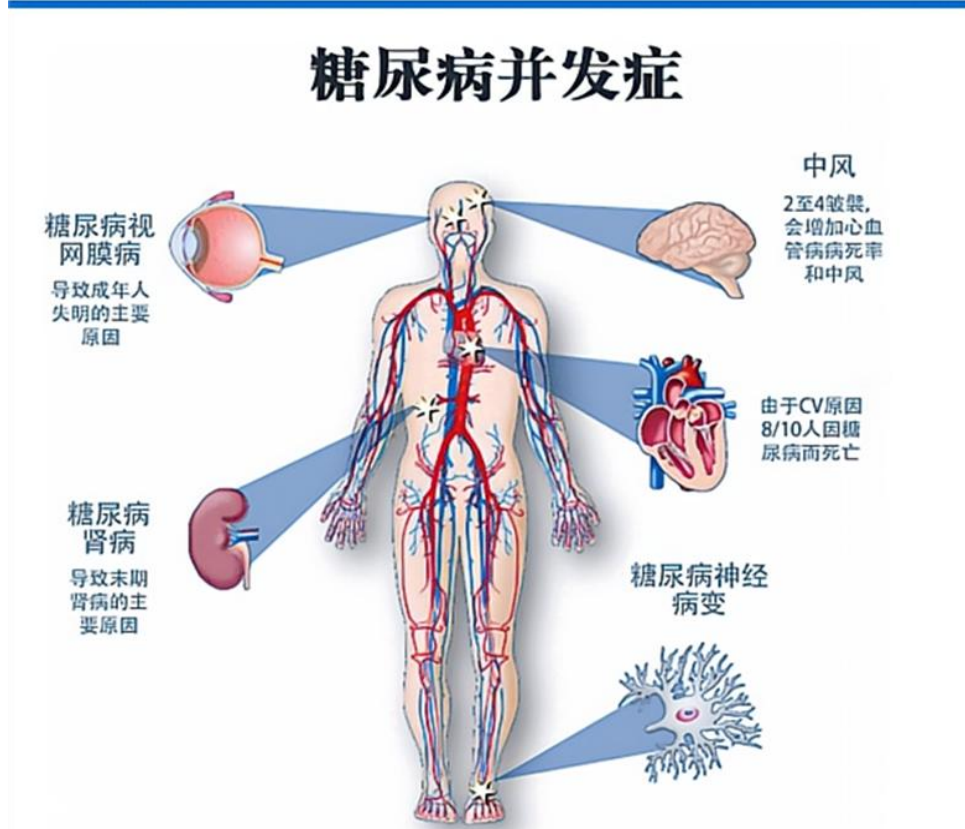
糖尿病治疗最重要的临床终点，也是糖化血红蛋白含量低于 7% 的人数比例。然而，这个指标并不代表血糖恢复正常。

2.3 糖尿病的危害

糖尿病的危害主要包括以下几个方面：

- ◆ 引起高血糖危象：包括糖尿病酮症酸中毒和高血糖高渗综合征
- ◆ 引起糖尿病视网膜病变：影响视力，最终可导致失明
- ◆ 引起糖尿病肾病：蛋白尿，肾功能衰竭
- ◆ 引起心血管危害：冠心病、脑卒中
- ◆ 引起周围神经病变：出现肢体麻木、疼痛
- ◆ 引起糖尿病足：出现足部感染、溃疡和深层组织破坏

图13：糖尿病的主要并发症



资料来源：搜狐网：糖尿病的朋友一定要知道的十个事实，申港证券研究所

糖尿病的死亡主要是由其并发症引起的，其中心血管疾病是 T2DM 患者最主要的死亡原因。

2.4 糖尿病的治疗

国内外糖尿病的管理指南经过了几十年的变迁，从指南的变迁来看，糖尿病的管理理念也发生了转变。

图14：糖尿病管理理念及血糖监测技术变迁



资料来源：腾讯网：步步为赢！GLP-1RA 地位变迁之路，中港证券研究所

从上个世纪八九十年代，从单纯的降糖或者强化降糖这种理念，过渡到**关注心肾结局、关注心血管并发症、关注患者的致死率和致残率**作为我们的终级管理目标。

2 型糖尿病的常用治疗药物主要的作用机制包括：

- ◆ 减缓、减少葡萄糖被吸收进入血液
- ◆ 降低血液中葡萄糖的浓度
- ◆ 直接促进 Insulin/胰岛素分泌
- ◆ 间接促进 Insulin/胰岛素分泌
- ◆ 提高身体细胞对 Insulin/胰岛素的敏感度
- ◆ 增加身体细胞对葡萄糖的需求
- ◆ 减少肾脏对葡萄糖的重吸收

目前临床上主要使用的 2 型糖尿病治疗药物大致分为如下 10 类：

- ◆ 双胍类：二甲双胍是 2 型糖尿病的基础用药和首选药物，其作用机理是抑制肝糖生成，抑制葡萄糖的肠道吸收。
- ◆ 磺脲类药物：属于胰岛素促泌剂，主要药理作用是通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，增加胰岛素合成，从而降低血糖。代表药物：格列美脲、格列齐特、格列吡嗪等。
- ◆ 噻唑烷二酮类药物：主要通过增加肌肉、肝脏、脂肪等一些作用靶点对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。代表药物：吡格列酮、罗格列酮。
- ◆ 格列奈类药物：非磺脲类胰岛素促泌剂，主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖。代表药物：瑞格列奈、那格列奈、米格列奈。
- ◆ α -糖苷酶抑制剂类药物：通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖。代表药物：阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇。
- ◆ GLP-1 受体激动剂类药物：GLP-1RA 的降糖作用是通过多器官、多靶点作用机制实现的。其主要降糖机制包括：改善胰岛 β 细胞功能，增加胰岛素的生物合成，同时抑制胰高糖素分泌；抑制肝糖输出，抑制肝内脂质合成，减少肝脂肪

变性，增加肝脏胰岛素敏感性；延缓胃排空，减少食物摄入等。代表药物：艾塞那肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽等。

- ◆ **二肽基肽酶-4 (DPP4) 抑制剂类药物**：通过抑制 DPP-4 的活性，减少 GLP-1 在体内的失活，使内源性 GLP-1 水平升高。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌，抑制胰高糖素分泌，从而达到降低血糖的作用。代表药物：西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀等。
- ◆ **钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制类药物**：通过选择性抑制肾近曲小管上皮细胞膜管腔侧 SGLT-2，阻止葡萄糖重吸收并通过排出过量的葡萄糖以达到降低血糖的目的。代表药物：恩格列净、达格列净、卡格列净、艾托格列净。
- ◆ **胰岛素类药物**：通过注射直接发挥降低血糖作用。根据作用特点的差异，胰岛素又可分为超短效胰岛素类似物、常规（短效）胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素、长效胰岛素类似物、预混胰岛素、预混胰岛素类似物以及双胰岛素类似物。代表药物：门冬胰岛素、赖脯胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素、精蛋白重组人胰岛素等。
- ◆ **葡萄糖激酶激活剂 (GKA) 药物**：通过修复 β 细胞葡萄糖敏感性，重塑血糖稳态。代表药物：华堂宁（多格列艾汀片，dorzagliatin）。

糖尿病作为一种慢性终身性疾病，治疗过程漫长且对疾病管理要求高，不同的靶点降糖药作用机制不同，很多时候需要考虑联合用药。

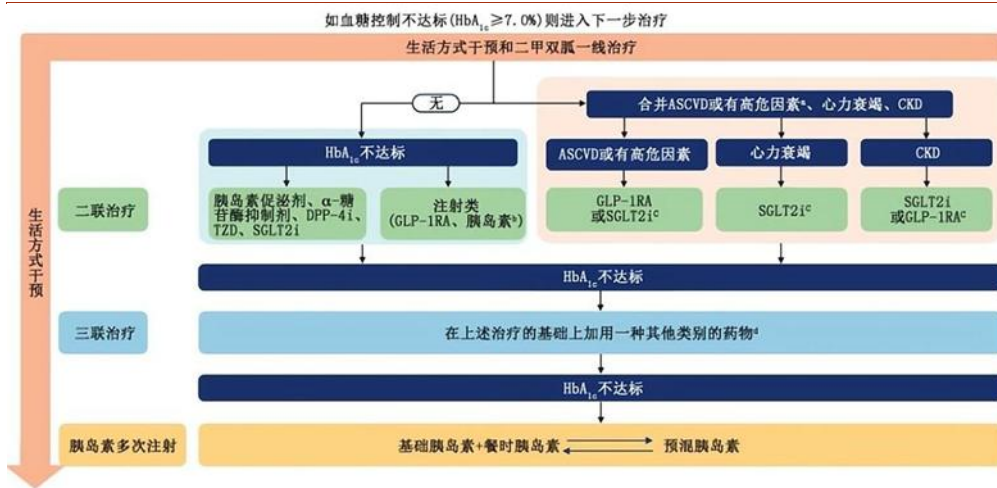
图15：不同靶点降糖药物对比

药物类别	疗效			安全性	给药方式
	HbA1c 下降	体重	心血管		
双胍类	1.0%~1.5%	减重	减少风险	胃肠道反应	口服
磺脲类	1.0%~1.5%	体重增加	下降血管病变风险	低血糖	
格列奈类	0.5%~1.5%	体重增加	/	低血糖	
TZD	0.7%~1.0%	体重增加	减少卒中和心肌梗死再发生的风险	水肿、骨折和心力衰竭风险增加	
α -糖苷酶抑制剂	0.5%	中性或轻度减重	不增加受试者主要复合心血管终点事件风险，但能减少 IGT 向糖尿病转变的风险	胃肠道反应	
DPP-4i	0.4%~0.9%	中性	不增加 T2DM 患者 3P 或 4P 主要心血管不良事件 (MACE) 风险及死亡风险	胃肠道反应	
SGLT2i	0.5%~1.2%	减重	在一系列大型心血管结局及肾脏结局的研究中显示了心血管及肾脏获益，肾脏获益	泌尿系统和生殖系统感染	注射
GLP-1RA	0.5%-1.8% 司美格鲁肽 1.0mg 治疗 T2D 患者 40 周降低 HbA1c 达 1.8%	显著减重	降低 3P+MACE 12%，减少肾脏复合终点 17%	胃肠道反应	
GLP-1R/GIPR	HbA1c 降低达 2.6% (Tirzepatide 头对头击败司美格鲁肽 1.0mg)	显著减重	/	胃肠道反应	

资料来源：医药魔方，申港证券研究所

二甲双胍是2型糖尿病患者的基础用药。如无禁忌且能耐受药物者，二甲双胍应贯穿药物治疗的全程。生活方式干预和二甲双胍是二型糖尿病患者的一线治疗。临床指南中广泛推荐在新药开发的早期考虑试验药物与二甲双胍联合用药的可行性，开展与二甲双胍联合用药对药代动力学影响研究。

图16：临床上2型糖尿病诊疗路径



资料来源：《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》，医脉通，申港证券研究所

GLP-1RA 制剂在最初 2009 年上市的时候处于三线治疗的地位，随着 GLP-1RA 制剂在临床中积累的证据越来越多，特别是最近几年 GLP-1RA 周制剂积累了一些降糖之外的心血管获益的证据，使 **GLP-1RA 制剂的临床地位越来越高**。

2020 年中华医学会糖尿病学分会（CDS）指南中，GLP-1RA 成为二线降糖用药之一或合并 ASCVD/高危因素和慢性肾病（CKD）患者的二线首选之一。

2022 年 ADA 指南中依旧保持了二甲双胍一线用药的地位，然而与以往不同，二甲双胍已经不是唯一的一线用药，指南推荐 GLP-1RA、SGLT-2i 可用于部分二型糖尿病患者的起始治疗，尤其是在合并动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）或高危因素的糖尿病患者，并且可根据降糖需求选择是否联用二甲双胍。

2023 版 ADA（美国糖尿病协会）糖尿病诊疗标准指出：

- ◆ 对于 2 型糖尿病患者，可选择时，GLP-1 受体激动剂优于胰岛素。
- ◆ 如果使用胰岛素，建议与 GLP-1 受体激动剂联用，以提高有效性和持久性，以及减重和低血糖益处。

同时 ADA 指南指出 GLP-1RA 类药物从单药治疗用药仅次于二甲双胍，联合治疗用药，特别是对合并 ASCVD 和 ASCVD 高危因素/CKD/HF 人群，**推荐起始就用 GLP-1 或 SGLT-2i 药物治疗**。

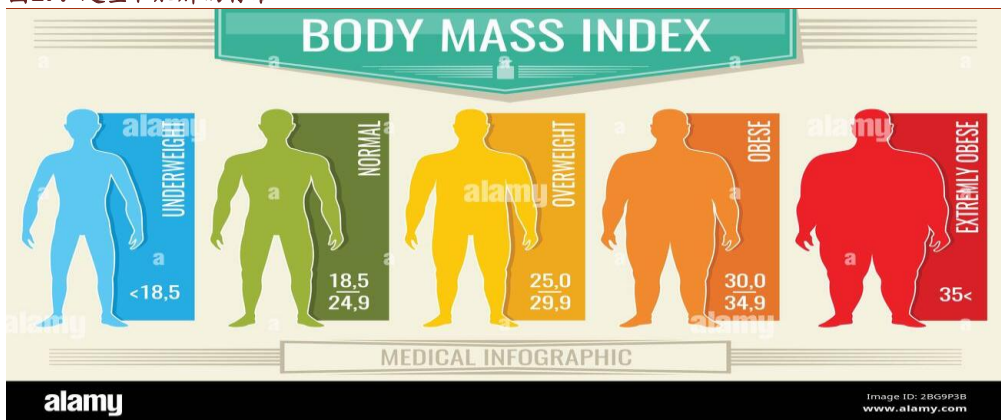
3. 肥胖综述

3.1 肥胖的治疗

超重和肥胖的定义是可损害健康的异常或过量脂肪累积。**身体质量指数（BMI）**

是国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准，通常用于对成人进行超重和肥胖分类。其定义为按公斤计算的体重除以按米计算的身高的平方（ kg/m^2 ）。

图17：超重和肥胖的标准



资料来源：Alamy Stock Vector, 申港证券研究所

世卫组织对成人做出的超重和肥胖定义如下：

- ◆ 身体质量指数等于或大于 25 时为超重
- ◆ 身体质量指数等于或大于 30 时为肥胖

身体质量指数升高会显著提高多种合并症的风险，进而影响预期寿命或者导致生活质量下降。如：

- ◆ 心血管疾病（主要是心脏病和中风）
- ◆ 糖尿病
- ◆ 肌肉骨骼疾患（特别是骨关节炎——关节的一种高度致残退行性疾病）
- ◆ 某些癌症（包括子宫内膜、乳腺、卵巢、前列腺、肝脏、胆囊、肾脏和结肠）

肥胖与 21 种跨多器官、多系统的非重叠性疾病的发生率升高密切相关。在较为严重的肥胖患者中，这些疾病的发生率及死亡率明显上升。

表3：与肥胖相关的的疾病

内分泌系统疾病	所有成人发病的糖尿病	感染性疾病	细菌感染
	高血压		痛风
	心绞痛	骨骼肌肉系统疾病	骨关节炎
	心肌梗死		疼痛
心血管系统疾病	心力衰竭	呼吸系统疾病	哮喘
	心律失常	恶性肿瘤	肾癌
	脑梗死	皮肤疾病	皮肤感染和湿疹
	深静脉血栓/肺栓塞形成	血液系统疾病	贫血
消化系统疾病	胰腺炎	泌尿生殖系统疾病	肾衰竭
	肝病	神经系统疾病	睡眠呼吸暂停

资料来源：2022 学术前沿合集，申港证券研究所

美国内分泌协会（ACE）曾呼吁将“肥胖”改为“脂肪组织过多引起的慢性疾病（adiposity-based chronic disease, ABCD）”来帮助医生及患者将关注点由体重超

标转移到肥胖相关并发症上，将肥胖作为一种慢性病进行管理。

肥胖的临床干预主要有生活方式干预、减肥药物、减重手术等三种手段。饮食和运动为主的生活方式干预是控制体重的基石，但在实践中单纯依靠生活方式干预来减肥和长期维持体重，其效果并不理想。减重手术非常有效且较少反弹，但患者和临床的负担也最大，因此仅适用于部分重度肥胖患者。

随着减肥药物的效果提升以及安全性得到验证，肥胖患者对于药物治疗的接受程度也开始提高。

表4：目前上市的减肥药功效及副作用

英文商品名	中文通用名	成分机理与功效
Saxenda	利拉鲁肽	GLP-1R 激活剂，食欲抑制，减重 5%-10%
Wegovy	司美格鲁肽	GLP-1R 激活剂，食欲抑制，减重 17%
Xenical	奥利司他	脂肪酶抑制，副作用肠道反应，减重 5%
Belviq	氯卡色林	5-HT 受体激动剂，存在癌症风险撤回
Adipex-P	芬他明+托吡酯	抑制食欲，减重 5%-10%，但是效果无法维持
Contrave	安非他酮-纳曲酮	抑制食欲，减重 2%-6%，有心血管副作用

资料来源：医药学术，申港证券研究所

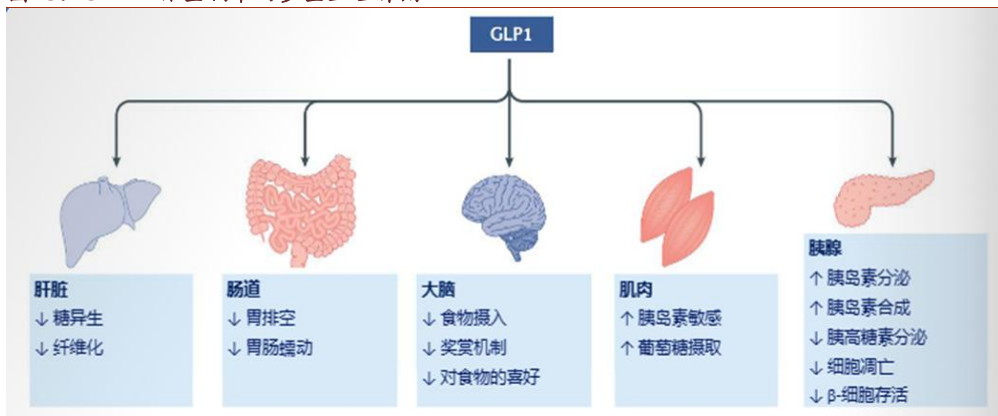
奥利司他（Orlistat），是目前唯一经国家食品药品监督管理局批准在国内销售和使用的减肥药，但是其药物副作用大、停药后的反弹明显。在国内市场减肥药还是一片蓝海市场，医药企业正在积极布局研发。

3.2 GLP-1RA 具备良好的减肥效果

早期已有部分减肥药物获批并在实际临床使用，但真正引领减肥市场的是以利拉鲁肽和司美格鲁肽为代表的 GLP-1RA 药物，GLP-1RA 改写了整个减肥药市场的竞争格局。

GLP-1 受体激动剂类药物可以通过多重作用发挥体重调节作用：

图18：GLP-1 体重调节的多重生理作用



资料来源：2022 学术前沿合集，申港证券研究所

中山大学附属医院翁建平教授团队的研究发现，在肥胖模型中，GLP-受体激动剂的减重作用在初期（前 2 周）与摄食减少有关，之后食欲恢复正常而体重继续减轻。经过深入的机制研究，其研究证实，GLP-1 受体激动剂可直接作用于脂肪组织、促进脂肪动员和白色脂肪棕色化，从而加快脂肪的“燃烧”利用，达到持续

减重的效果。

尽管目前索马鲁肽、司美格鲁肽、替西帕肽等多款降糖药都有减重功效，但降糖药不等于减肥药，并非所有的 GLP-1 降糖药都有减重功能，例如礼来的降糖药度拉糖肽，降糖效果和司美格鲁肽很接近，但基本不减重。

表5：GLP-1RA 药减肥效果比较

公司	产品	开发阶段	减重效果
诺和诺德	利拉鲁肽	上市	5%-10%
诺和诺德	司美格鲁肽	上市	约 17%
礼来	替西帕肽	降糖已上市；减重临床三期	约 23%
安进	AMG133	临床一期	14.52%

资料来源：医药学术，申港证券研究所

2014 年 12 月，利拉鲁肽注射液成为第一个获批减肥适应证的 GLP-1 类降糖药，被引入美国市场。2021 年，FDA 同样批准了司美格鲁肽（Wegovy）的肥胖适应证。国内仿制药中，华东医药进展最快，其利拉鲁肽注射液（肥胖或超重适应证）的上市许可申请已获得受理，有望于 2023 年中获批上市。

4. 中国的 GLP-1 研发格局及市场潜力

4.1 已经上市的产品

从 2005 年首个 GLP-1 受体激动剂（GLP-1RA）艾塞那肽获得 FDA 批准到口服司美格鲁肽上市，GLP-1 受体激动剂已经经过了数次迭代。如今全球已有超过 10 款上市。

表6：GLP-1 上市产品

公司	药品名	药品英文名	商品名	海外上市时间	中国上市时间	用法	适应症
阿斯利康	艾塞那肽	Exenatide	Byetta	2005	2009	bid sq	2 型糖尿病
	艾塞那肽缓释剂		Bydureon	2012	2017	qw sq	2 型糖尿病
诺和诺德	利拉鲁肽	Liraglutide	Victoza	2009	2011	qd sq	2 型糖尿病
			Saxenda	2014		qd sq	减肥
	利拉鲁肽+德谷胰岛素		Xultophy	2014		qd sq	2 型糖尿病
	司美格鲁肽	Semaglutide	Ozempic	2017	2021	qw sq	2 型糖尿病
礼来			Rybelsus	2019		pd po	2 型糖尿病
			Wegovy	2021		qw sq	减肥
	度拉糖肽	Dulaglutide	Trulicity	2014	2019	qw sq	2 型糖尿病
赛诺菲	替西帕肽	Tirzepatide	Mounjaro	2022		qw sq	2 型糖尿病
	利司那肽	Lixisenatide	Lyxumia	2013	2018	qd sq	2 型糖尿病
豪森药业	利司那肽+甘精胰岛素		Soliqua			qd sq	2 型糖尿病
GSK	阿必鲁肽	Albiglutide	Tanzeum	2014	未上市	qw sq	2 型糖尿病
仁会生物	贝那鲁肽		谊生泰	未上市	2016	tid sq	2 型糖尿病
豪森药业	聚乙二醇洛塞那肽		孚来美	未上市	2019	qw sq	2 型糖尿病

资料来源：Insight 数据库，钛媒体，申港证券研究所

GLP-1RA 已成为全球最畅销降糖药，市场份额仅次于胰岛素，正在加速实现胰岛素市场替代。而在中国，由于 GLP-1RA 短期内受市场认知度不足和费用较高影响，占比还较低，潜力更大。

随着 GLP-1 类药物在指南中的地位不断提高以及医保支付力度加强，已有 6 款 GLP-1RA 被纳入医保目录，中国 GLP-1 药物市场份额将会快速提升。

表7：GLP-1 RA 药物进入医保情况

公司	药品名	是否进入国家医保	首次进国家医保时间	纳入医保类别
诺和诺德	利拉鲁肽	是	2017	乙类
阿斯利康	艾塞那肽	是	2019	乙类
赛诺菲	利司那肽	是	2019	乙类
仁会生物	贝那鲁肽	是	2020	乙类
礼来	度拉糖肽	是	2020	乙类
诺和诺德	司美格鲁肽	是	2021	乙类

资料来源：雪球，医药魔方，申港证券研究所

4.2 中国 GLP-1 受体激动剂类药物研发格局

短期来看，国内 GLP-1 受体激动剂类药物的市场空间有限。但作为降糖药物的重要研发方向，抢占市场先机很重要。

表8：中国公司主要的几个 GLP-1 临床在研情况

公司	药品名称	临床阶段	适应症
信达生物	IBI362 注射液	临床 III 期	2 型糖尿病；肥胖
恒瑞医药	诺利糖肽注射液	临床 II 期	2 型糖尿病；肥胖
恒瑞医药	HR17031	临床 II 期	2 型糖尿病
华东医药	TTP273	临床 II 期	2 型糖尿病
昆药集团银诺医药	苏帕鲁肽	临床 III 期	2 型糖尿病
鸿运华宁	重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体注射液	临床 III 期	2 型糖尿病；肥胖
派格生物	聚乙二醇化艾塞那肽注射液	临床 III 期	肥胖
常山药业	艾本那肽	临床 III 期	2 型糖尿病
韩美医药	Efpeglenatide	临床 III 期	2 型糖尿病
石药集团	TJ103	临床 II 期	2 型糖尿病
先为达生物	利拉鲁肽	BE 试验	2 型糖尿病
九源基因	司美格鲁肽	临床 III 期	2 型糖尿病
中美华东	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病
正大天晴	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病
瀚宇药业	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病
通化东宝	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病
健翔生物	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病
圣诺生物	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病，肥胖
宸安生物	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病，肥胖
东阳光药业	利拉鲁肽	上市申请中	2 型糖尿病；肥胖
联邦制药	利拉鲁肽	临床 III 期	2 型糖尿病
宸安生物	利拉鲁肽	临床 III 期	2 型糖尿病
东阳光药业	利拉鲁肽	临床 III 期	2 型糖尿病
万邦生化	利拉鲁肽	临床 III 期	2 型糖尿病，肥胖

资料来源：药物临床试验登记与信息公示平台，药媒体，雪球，制药在线，申港证券研究所

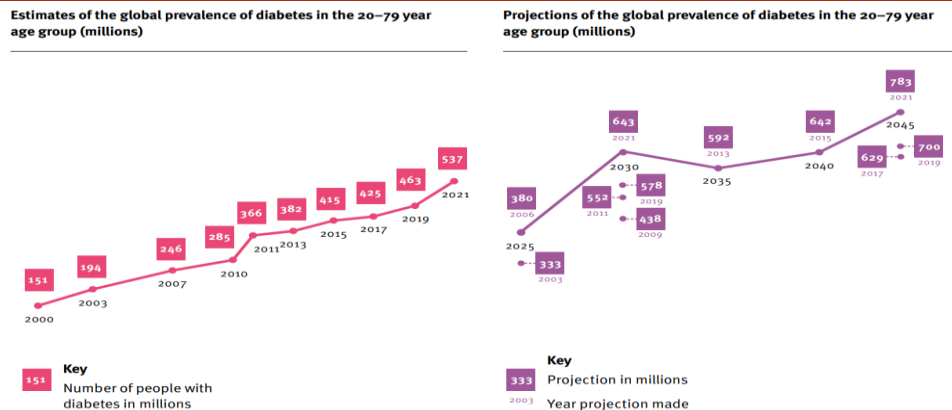
目前，国内已有多家在申请利拉鲁肽上市，杭州九源基因司美格鲁肽的研发已经到临床 III 期。

4.3 市场潜力预测

糖尿病已经成为威胁全球健康的主要慢性疾病。《2021 IDF 全球糖尿病地图》显示，2021 年全球成年糖尿病患者人数达到 5.37 亿，约十分之一的成年人受到影响。相

比 2019 年，糖尿病患者增加了 7400 万，增幅达 16%，凸显出全球糖尿病患病率的惊人增长。2021 年我国糖尿病患者人数 1 亿 4000 万，位居世界第一。过去的 10 年间，我国糖尿病患者人数由 9000 万增加至 1 亿 4000 万，增幅达 56%。

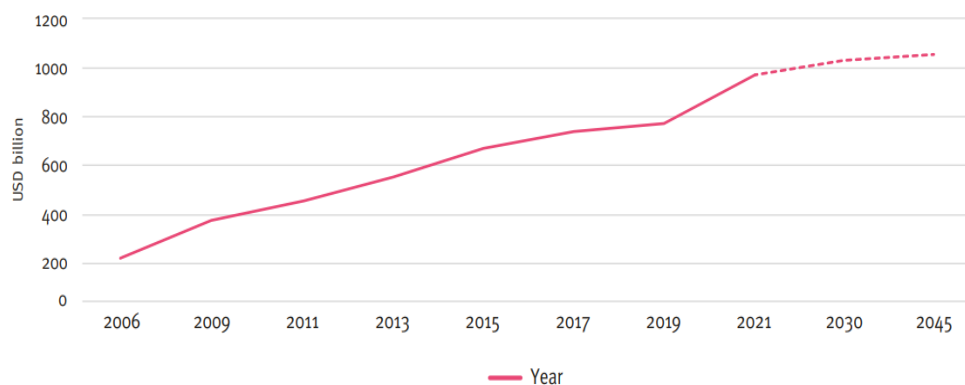
图19：2000 年-2045 年成人糖尿病人数预测



资料来源：2021IDF 全球糖尿病地图，申港证券研究所

由于 2 型糖尿病人的依从性差和人口老龄化趋势，近年来患病人数和发病率持续上升，庞大的患者人群使得 2 型糖尿病的新药研发成为近年来国内外药企关注的热点。

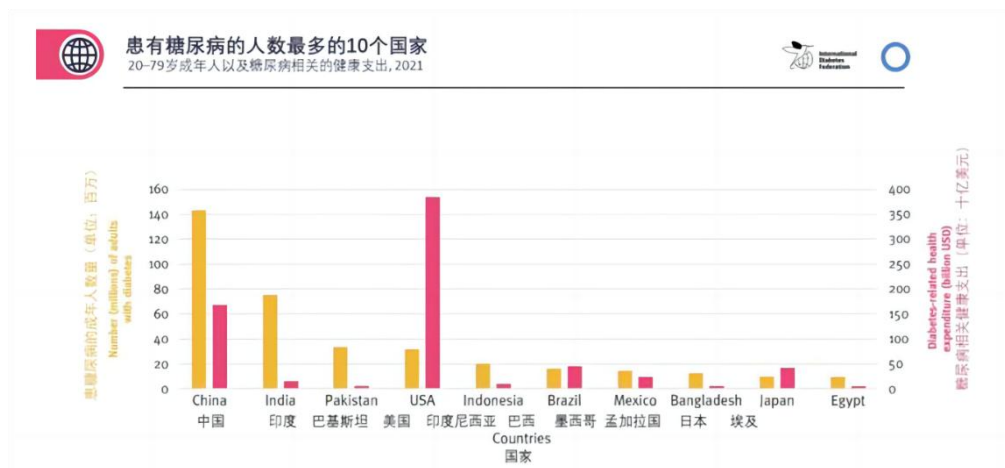
图20：2006 年-2045 年糖尿病支出费用预测



资料来源：2021IDF 全球糖尿病地图，申港证券研究所

根据《2021IDF 全球糖尿病地图》数据，2021 年糖尿病造成的全球卫生支出估计为 9660 亿美元，相比过去 15 年增长了约 316%。中国的糖尿病患者最多，美国的健康支出最多。由下图可以看出，中国糖尿病相关的健康支出在 2021 年时超过 600 亿美金。

图21：2021 年糖尿病患者最多的十个国家及其健康支出情况



资料来源：2021IDF 全球糖尿病地图，知乎，申港证券研究所

中国的糖尿病相关的医疗支出 GLP-1 的市场份额还非常小，随着胰岛素集采冲击，叠加 GLP-1 市场的高速增长，**GLP-1 受体激动剂将成为未来几年国内降糖药市场的主要推动力。**

根据诺和诺德公司披露的数据，近年来，全球 GLP-1RA 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用降糖药细分市场的增长率。

2023 年 2 月 1 日，诺和诺德发布 2022 年财报，中国市场销售额 162 亿元人民币，其中 GLP-1 销售额 37 亿元人民币，同比增长 88%，胰岛素销售额 103 亿元人民币，同比下滑 22%，主要是胰岛素集采后价格大幅下降。

欧美发达国家，GLP-1 市场已经占到降糖药的 30% 左右，而中国 GLP-1 市场起步较晚且价格敏感性高，从 2018 年利拉鲁肽进入医保后，中国 GLP-1 市场迎来了爆炸式增长，然而市场也仅占到降糖药的 6%，还有很大的增长空间。

糖尿病市场的增长尚未看到尽头，GLP-1 受体激动剂的潜力还包括更加诱人的减肥市场。

超重和肥胖的许多原因是可以预防和逆转的。然而，目前还没有哪个国家能够扭转这一流行病的蔓延趋势。

肥胖会诱发如糖尿病、高血压和缺血性心脏病等多种疾病，人们对减肥药有着强烈的需求。

一场关于肥胖药物的战争，正在全球医药行业打响。减肥药物有望复刻上世纪 80 年代的降压药，成为医药领域下一个值得期待的**增长点**。

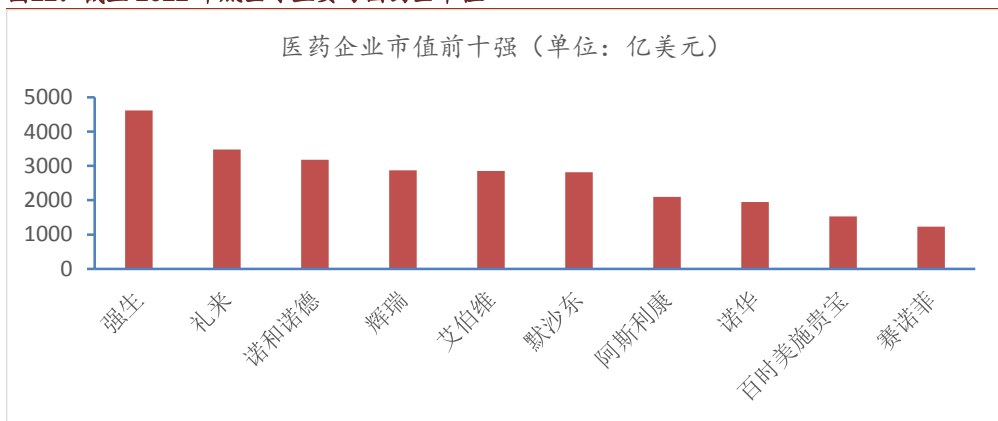
4.4 GLP-1RA 是礼来和诺和诺德市值飙升的最大助力

资本市场已经押注降糖药和减肥药的广阔市场。糖尿病领域的“双寡头”诺和诺德和礼来的市值均超过 3000 亿美元。

在跨国药企中，市值超 3000 亿美元的医药企业只有强生和礼来、诺和诺德三家公司。强生除了制药业务还有医疗器械和消费品业务，如果只看制药业务就能看出

礼来和诺和诺德强大之处。

图22：截至 2022 年底全球主要跨国药企市值



资料来源：东方财富网，申港证券研究所

礼来与诺和诺德与其他同体量的公司相比，在售产品种类少，在研的管线简单。无论从营收规模还是增速来看，都轮不到礼来、诺和诺德这样的公司站在强生之后。但投资人看上这两家药企就在于他们在糖尿病和肥胖治疗领域的闪亮表现。

5. 重点关注公司

5.1 信达生物

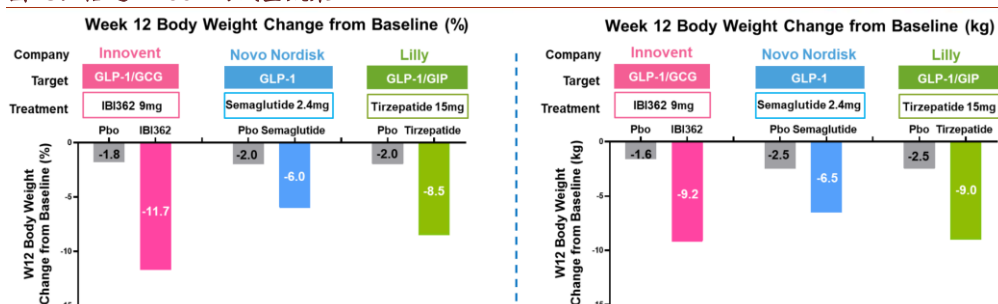
GLP-1 类产品几乎是降糖药领域天花板的存在，差不多“卷”到头了，未来继续往前发展的主流方向，大家公认只能是双靶点甚至是三靶点药物了。

IBI362 是信达生物制药与礼来制药 (Eli Lilly) 共同推进的一款与哺乳动物 OXM 类似的长效合成肽 (OXM3)，是非常具有竞争力的 GLP-1R 和 GCGR 双重激动剂分子。

除了 GLP-1R 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，IBI362 还可能通过 GCGR 的激活为超重/肥胖人群带来包括脂肪性肝病和脂代谢等在内的整体代谢情况改善。

IBI362 作为中国第一个进入临床的 GLP-1R/GCGR 双重激动剂周制剂，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显示，给药 12 周后，9mg 队列中接受治疗的受试者平均体重较基线下降 11.7%。

图23：信达 IBI362 的减重效果



资料来源：信达生物公司公告，申港证券研究所

值得一提的是，这是全球首个减重幅度在给药 12 周即超过 11.5% 的减肥单药，已经开始显露出 Best-in-class 的潜质。

国内减重市场作为新兴市场有重大潜力，目前虽然 GLP-1 靶点同质化竞争较多，但是临床进度领先，拥有新作用机制的双重靶点，会为相应公司带来差异化竞争优势。

5.2 华东制药

华东医药重金押注内分泌治疗领域，在糖尿病领域形成了创新靶点和差异化仿制药产品的全方位布局。

华东医药利拉鲁肽糖尿病跟减肥适应症两款产品已经提交上市申请，有望于 2023 年获批上市，成为首家获批糖尿病、肥胖双适应症的企业。这是首款报产的国产利拉鲁肽生物类似药，与原研药诺和力的生产工艺不相同。仿制药一旦在国内获批上市，价格将冲击原研药，增加 GLP-1RA 市场份额。

除了仿制药，2017 年华东医药全资子公司杭州中美华东从美国 vTv Therapeutics LLC 获得用于治疗 2 型糖尿病的全球首创药物 TTP273 在中国、韩国、澳大利亚等 16 个国家和地区知识产权和商业权利的独家许可。

作为糖尿病领域龙头，华东医药在 GLP-1 靶点上还布局了司美格鲁肽注射液、DR10624（长效三靶点激动剂）、HDM1003（GLP-1R 和 GIPR 靶点双重激动剂）等多个差异化产品。

华东医药重金投入到内分泌领域研发，以实现华东医药在内分泌领域领先的市场竞争力及国际化布局，未来必将是这个赛道的主要玩家之一。

5.3 恒瑞医药

恒瑞作为国内创新药领域的龙头公司，拥有目前国内最全面的创新药研发管线，在糖尿病领域公司也是全面布局、多点开花。

早期临床项目中就包括长效胰岛素/GLP-1 复方制剂 HR17031、瑞格列汀+二甲双胍复方制剂 HRX0701、恒格列净+二甲双胍复方制剂 HR20033 等项目。

早些年恒瑞还开发过口服 GLP-1 类似物 SHR-2042 和吡格列酮，均已进入 1 期临床。

从生物新药/改良新领域，恒瑞开发了长效胰岛素 INS068、超速效胰岛素 HR011408、长效胰岛素/GLP-1 复方制剂 HR17031 和 GLP-1 类似物诺利糖肽。

在如今降糖药领域研发的热门方向双靶点激动剂方面，恒瑞同样做了布局。从专利公开来看，恒瑞子公司拓界生物布局了 GLP-1/GIP 双靶点激动剂。

恒瑞在“靶点前移”策略的介绍中也明确提到，要开发 GCGR & GLP-1R 双重激

动剂。

目前国内已经出现扎堆 GLP-1 药物赛道的现象，可以预见未来也将出现其他专利到期的多肽药物仿制药研发的激烈角逐，恒瑞凭借着其强大的研发实力和商业化优势，未来也将是此领域的重要参与者。

5.4 诺泰生物

2022 年 1 月 10 日，国家药监局药品审评中心官网公示信息显示，诺泰生物注册申报的司美格鲁肽原料药上市申请获受理。中国的制剂研发众多，相关的原料药企业也受到资本的青睐。诺泰生物的司美格鲁肽原料药产品历经多年研发，现具有公斤级的生产规模，是其布局的优势品种之一。国家药监局药审中心的公示信息显示，此次受理的是诺泰生物 1 公斤/袋的规格。

多肽的半衰期短且不稳定，导致多肽药物生产壁垒较高。随着多肽合成技术的提高和制剂技术的进步，全球多肽药物数量得以快速增加。据凯莱英药闻数据显示，截至 2023 年 1 月，全球获批的多肽类药物约 180 种，另外还有多种靶点多肽类新药在三期临床。

现阶段，国内药企在多肽药物领域的布局，主要以研发 GLP-1 受体激动剂为主，而且出现了扎堆现象。

6. 风险提示

临床疗效未达预期风险、疫情影响临床试验进度上市推迟的风险、市场竞争加剧，销售不达预期的风险等。

分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人独立研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处，不受任何第三方的影响和授意。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

免责声明

申港证券股份有限公司（简称“本公司”）是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性和完整性，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。

申港证券研究所已力求报告内容的客观、公正，但报告中的观点、结论和建议仅供参考，不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者不应单纯依靠本报告而取代自身独立判断，应自主作出投资决策并自行承担投资风险，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。本公司并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相关的其他任何损失承担任何责任。

本报告所载资料、意见及推测仅反映申港证券研究所于发布本报告当日的判断，本报告所指证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会产生波动，在不同时期，申港证券研究所可能会对相关的分析意见及推测做出更改。本公司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头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。

本报告仅面向申港证券客户中的专业投资者，本公司不会因接收人收到本报告而视其为当然客户。本报告版权归本公司所有，未经事先许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如转载或引用，需注明出处为申港证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改，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、发布、转载和引用者承担。

行业评级体系

申港证券行业评级体系：增持、中性、减持

增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5% 以上
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上

市场基准指数为沪深 300 指数

申港证券公司评级体系：买入、增持、中性、减持

买入	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 15% 以上
增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%~15% 之间
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上