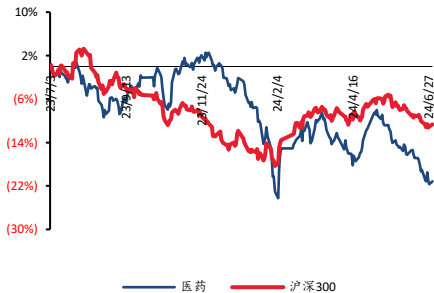


医药

行业深度：GLP-1RA 研无界、惠众病，具备长期投资价值

■ 走势比较



■ 子行业评级

生物医药 III

无评级

相关研究报告

<< GLP-1RA 热辣滚烫，降糖减肥双雄业绩与市值齐飞 >>--2024-02-18
<< 国产 GLP-1RA 精彩亮相 2024 ADA >>--2024-06-30

证券分析师：谭紫媚

电话：0755-83688830

E-MAIL: tanzm@tpyzq.com

执业资格证书编号：S1190520090001

研究助理：郭广洋

电话：15601950558

E-MAIL: guogy@tpyzq.com

一般证券业务登记编号：S1190123090014

报告摘要

《科学》杂志将GLP-1类药物评选为2023年度十大科学突破之首。凭借出色的疗效与不断增长的用药需求，GLP-1RA 正吸引着大量资本押注和国内外企业布局，我们认为此赛道值得长期关注与投资。

● GLP-1 RA 药物兼具降糖和减重功能，市场空间有多大？

GLP-1RA 药物两个适应症都是长期慢性疾病，具备巨大的市场潜力。另外，GLP-1RA 还具备心血管获益机制，目前的用药线数一直在往前推进。未来 GLP-1RA 类药物如果解决了供应短缺的问题并被纳入医保，其广泛使用将会对糖尿病、肥胖、心血管疾病和整个医疗保健支出产生重要影响。

我们认为 GLP-1RA 作为代谢病治疗格局改变者，在中国有巨大的市场潜力。到 2030 年，在 T2DM 领域 GLP-1RAs 市场规模有望达到 667 亿元，占到降糖市场空间的 50% 以上；在减重领域 GLP-1RAs 市场规模有望达到 455 亿元，占到减重市场空间的 90% 以上。

● GLP-1RA 药物未来的发展方向有哪些？

药物的临床进度、差异化设计以及出色的药物疗效，都是影响 GLP-1 竞争格局的重要因素。

我们认为，短期将会出现两类有竞争力的产品：一类是多靶点药物，即双靶点或者三靶点多肽类的注射类药物；另一类是口服的小分子 GLP-1 受体激动剂，对于肥胖症和糖尿病的患者来说，口服的小分子 GLP-1 带来更低的成本、更好的便利性和患者依从性，还有潜在的复方用药的选择性。而多适应症的拓展是 GLP-1RA 药物远期发展的驱动因素。

● 减重药物市场竞争激烈，重点关注什么样的公司？

GLP-1RA 药物国内外研发火热，未来存量市场的竞争或为激烈。然而，对于疗效确切、质量优异的原创新药，市场的接受度是比较高的。建议关注研发能力强、进行 FIC 布局，同时注重专利布局和创新迭代的医药研发企业，尤其是进行 GLP-1 多靶点、长效、口服制剂和多适应症拓展研发的相关公司。

此外，GLP-1RA 类药物具备一定的消费属性，积极发展互联网销售的企业有望占据更大优势。

投资建议：建议关注相关创新药标的，包括华东医药、信达生物、新诺威、恒瑞医药和甘李药业。

风险提示：行业政策风险；研发失败风险；竞争格局恶化风险；技术颠覆风险等。

目录

一、 GLP-1RA 为当前降糖减重研发的热门药物.....	5
(一) GLP-1RA 药物具备多重降糖和减重机制.....	5
(二) 潜力巨大，糖尿病和减重领域均充满想象力.....	7
(三) 研发火热，但双寡头垄断格局短期不会变.....	15
(四) 供不应求，产能问题亟需解决.....	20
二、 GLP-1RA 未来的研发方向多元化.....	22
(一) 惠众病，多适应症拓展是重要增长点.....	22
(二) 双靶点和多靶点药物的开发.....	26
(三) 口服和长效制剂是主要的剂型优化方向.....	27
(四) 降低副反应，开发 GLP-1RA 伴侣.....	29
三、 中国企业陆续进场布局 GLP-1RA.....	32
(一) 华东医药全方位布局，处于国内第一阵营.....	32
(二) 信达生物玛仕度肽有望成为 FIC.....	34
(三) 新诺威整合石药集团 GLP-1 资产，化学合成司美格鲁肽具备竞争优势.....	36
(四) 恒瑞医药依靠着强大的销售能力有望在减重市场中领先.....	37
(五) 甘李药业 GZR18 减重效果亮眼.....	39
四、 投资建议.....	41
五、 风险提示.....	41

图表目录

图表 1: GLP-1 的多重代谢作用.....	5
图表 2: GLP-1 调节体重的多重生理作用.....	5
图表 3: GLP-1RA 类药物的发展历程.....	6
图表 4: 2000 年-2045 年成人糖尿病人数预测.....	8
图表 5: 2018 年至 2032 年预估中国 T2DM 患病人数.....	8
图表 6: 各类药物降糖的作用机制.....	9
图表 7: 临床上 2 型糖尿病诊疗路径.....	10
图表 8: 2018 年到 2032 年预计中国 T2DM 药物市场规模.....	11
图表 9: 肥胖症医疗负担沉重.....	11
图表 10: 肥胖与 21 种疾病相关.....	11
图表 11: 减重的幅度与疾病的改善效果.....	12
图表 12: FDA 批准的减重药物盘点.....	12
图表 13: 目前主流 GLP-1 及其联合靶点临床数据汇总.....	13
图表 14: 司美格鲁肽减重效果可以长时间维持.....	14
图表 15: GLP-1 调节体重的多重生理作用.....	14
图表 16: 2018 年到 2032 年预估中国超重/肥胖症药物市场规模.....	14
图表 17: 几种主要的 GLP-1RA 药物销量.....	16
图表 18: 代谢疾病中，肥胖症的临床试验增长最为迅猛.....	17
图表 19: 肥胖药物的临床进度、靶标以及给药途径分布.....	18
图表 20: 20-23 年诺和诺德在糖尿病市场份额占比.....	19
图表 21: 20-23 年诺和诺德糖尿病领域的销售额.....	19
图表 22: 礼来替尔泊肽的成药历史.....	19
图表 23: 替尔泊肽上市后强劲的处方增长.....	20
图表 24: 替尔泊肽的销售额同比增长迅猛.....	20
图表 25: GLP-1 作用器官及其机制.....	22
图表 26: 司美格鲁肽的潜在治疗作用.....	23
图表 27: 司美格鲁肽有效减少心血管疾病风险.....	23
图表 28: 司美格鲁肽用于 NASH 人群的大型临床试验.....	24
图表 29: GLP-1R 类药物治疗 NASH 的管线布局.....	25
图表 30: GLP-RA 通过多种途径共同作用，改善脑部的神经退行性变.....	25
图表 31: AMG 133 是一款 GLP-1 受体激动剂和 GIPR 拮抗剂.....	26
图表 32: 多靶点药物机制.....	27
图表 33: 目前主要的多肽口服递送平台.....	27
图表 34: 礼来的 Orforglipron 的 II 期临床数据.....	29
图表 35: GLP-1 药物引发的不良反应.....	30
图表 36: 预防肌肉损失的药物.....	31
图表 37: 国内多肽产业链完整齐备.....	32
图表 38: 华东医药 GLP-1 类药物布局.....	33
图表 39: 信达生物玛仕度肽作用机制.....	34
图表 40: 玛仕度肽第 32 周和 48 周的减重效果.....	35
图表 41: 体重下降 ≥5% 的比例分布.....	35
图表 42: 玛仕度肽 9mg 高剂量组减重较基线差值达 18.6%.....	36
图表 43: 恒瑞医药 GLP-1 类药物布局.....	38
图表 44: 恒瑞医药 HRS9531 在 6.0 毫克剂量组减重效果显著.....	38

图表 45：恒瑞医药 HRS9531 减重效果大于 15%的人群占比高达 53.1% 39

一、GLP-1RA 为当前降糖减重研发的热门药物

2023 年 12 月 15 日，《Science》公布 2023 年度科学突破（Science’s 2023 Breakthrough of the Year）为胰高血糖素样肽-1（GLP-1）激动剂药物。除了能让数百万人减重外，GLP-1RA 类药物还可能对包括心力衰竭和肾病在内的疾病有令人信服的益处。

胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种由 31 个氨基酸残基组成的内源性肠促胰岛素激素，由胰高血糖素原基因转录、翻译及加工而成。GLP-1 具有葡萄糖浓度依赖性降糖作用，其受体激动剂（GLP-1RA）能模拟 GLP-1 的生理作用，是降糖和减重药物研发的明星靶点。

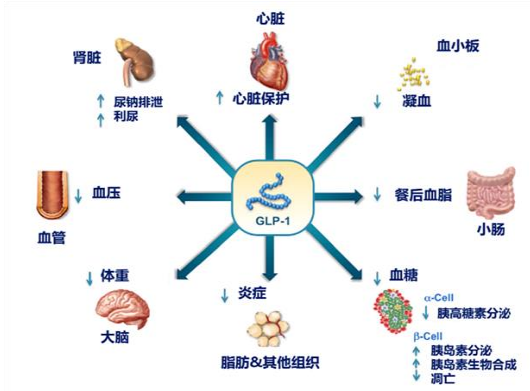
(一)GLP-1RA 药物具备多重降糖和减重机制

1. GLP-1RA 具备多重机制发挥降糖和减重的功效

GLP-1 主要由空肠、回肠和盲肠的 L 细胞分泌，最主要的靶器官是胰腺：当血浆葡萄糖浓度足够高时，肠道来源的 GLP-1 与胰腺 β 细胞上的 GLP-1R 结合，激活 cAMP 依赖的 PKA 信号通路，进而促进胰岛素颗粒胞吐释放。近些年的研究发现，人类不仅有肠源性的 GLP-1，还有胰源性和脑源性的 GLP-1。GLP-1 和它在肠道，胰腺，肝脏，脑等器官的受体 GLP-1R 结合后，导致一系列的信号级联放大反应，最终促进胰岛素的合成和分泌，从而降低血糖。

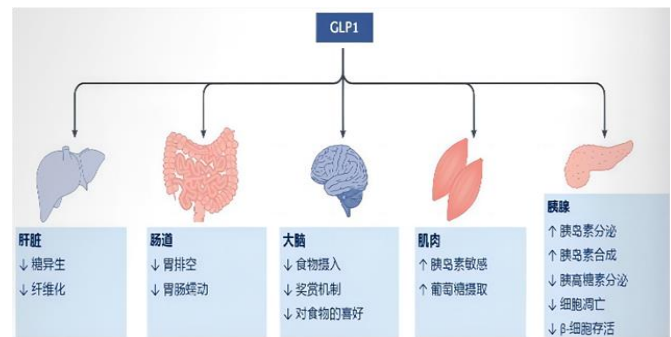
胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RAs)可与 GLP-1Rs 结合，可发挥与 GLP-1 相同的作用，因此 GLP-1RA 同样具有多重降糖机制。

图表1: GLP-1 的多重代谢作用



资料来源：诺和诺德医学资讯，太平洋证券整理

图表2: GLP-1 调节体重的多重生理作用



资料来源：诺和诺德医学资讯，太平洋证券整理

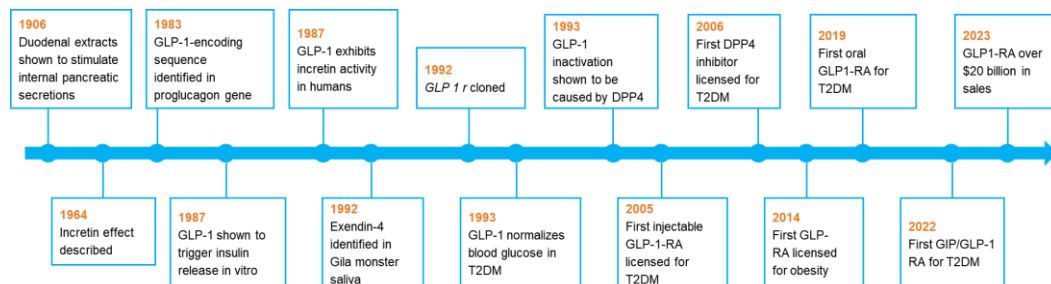
GLP-1RA 不仅可以促进胰岛素分泌、发挥降糖作用，还可有效延缓胃排空、降低肠道运动性，激活下丘脑的神经通路和食欲调节区域使食欲下降、减少食物摄入，从而治疗肥胖。

2. GLP-1R 从难成药到现象级靶点

从 GLP-1 发现到首款药品——注射剂艾塞那肽上市，历经 20 余年，再到 2019 年首款 GLP-1RA 的口服制剂司美格鲁肽片成功问世，改变了糖尿病患者每天/每周必须注射药物的情况，给 GLP-1RA 的研发角逐吹响了冲锋号。

肠道因素在调节胰腺内分泌中的潜在作用在 1906 年就被提出，60 年代国外学者在研究糖尿病时发现肠促胰岛素效应：口服葡萄糖的促胰岛素分泌作用明显强于静脉注射葡萄糖，提示肠道可能存在某些衍生因子对糖更敏感，能够促进胰岛素分泌——这些衍生因子被称为肠促胰岛素。

图表3：GLP-1RA 类药物的发展历程



资料来源：Nat Metab 3, 142-148 (2021)，礼来官网，太平洋证券整理

20 世纪 70 年代，科学家发现了第一个肠促胰岛素：葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide 或 GIP)。然而，GIP 作为药物在糖尿病患者身上对胰岛素水平几乎没有任何影响。

GLP-1 是第二个被发现的肠促胰岛素。当血糖水平正常时，GLP-1 不会刺激胰岛素的释放，这一特性使其不易引发低血糖，而低血糖是胰岛素治疗的最危险、最普遍的副作用。但是，天然 GLP-1 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。

1992 年发现的 Exendin-4 与此前被发现的 GLP-1 性质相似，能够刺激胰岛素分泌，并且降解时间较人体 GLP-1 长得多。

2005 年，首个 GLP-1 药物艾塞那肽 (Exenatide) 获得许可用于治疗二型糖尿病。皮下注射的艾塞那肽在体内的半衰期为 2-3 小时，需要一天注射两次。

2010 年，诺和诺德的第一款 GLP-1 药物利拉鲁肽 (Liraglutide) 在美国被批准上市，给药方式

为每日一次皮下注射。2014年12月，利拉鲁肽被FDA批准治疗肥胖症，成为第一个获批治疗肥胖症的GLP-1RA药物。

2014年9月，度拉糖肽(Trulicity)在美国获批上市，用于治疗二型糖尿病。

2017年12月，利拉鲁肽的升级版司美格鲁肽(Ozempic)被FDA批准用于治疗2型糖尿病，一周注射一次。2021年6月，司美格鲁肽被FDA批准用于治疗肥胖适应症。

2022年5月，礼来的Mounjaro(tirzepatide，替尔泊肽)注射液被FDA批准用于改善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。2023年11月，该药减重适应症获批。

2023年，GLP-1RA类药物的销售额已经超过200亿美元，距离K药的销售额仅一步之遥。GLP-1从发现到应用，用了40年的时间从概念验证到成为席卷世界的药物。

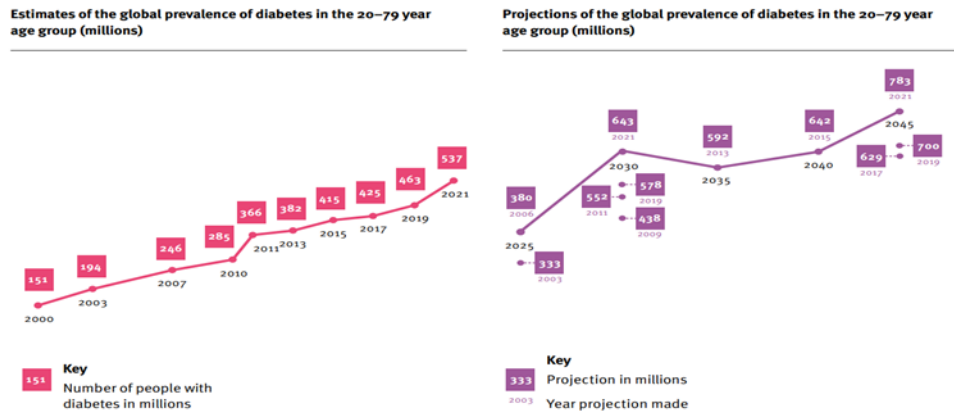
(二)潜力巨大，糖尿病和减重领域均充满想象力

GLP-1RA自2005年起用于治疗2型糖尿病，在2014年批准用于减重，两个适应症都具备巨大的市场潜力。

1. 糖尿病领域：逐渐向前线推进

糖尿病是一种全球范围内的流行病，影响着主要的身体器官，如心脏、肾脏、血管和神经等，被认为是慢病之王。根据第10版《全球糖尿病地图》的统计，糖尿病是21世纪发展最快的全球突发卫生事件之一。据估计，2021年有5.37亿人患有糖尿病，约十分之一的成年人受到影响；预计2030年这一数字将达到6.43亿，2045年达到7.83亿。糖尿病导致的直接医疗支出已经接近1万亿美元。

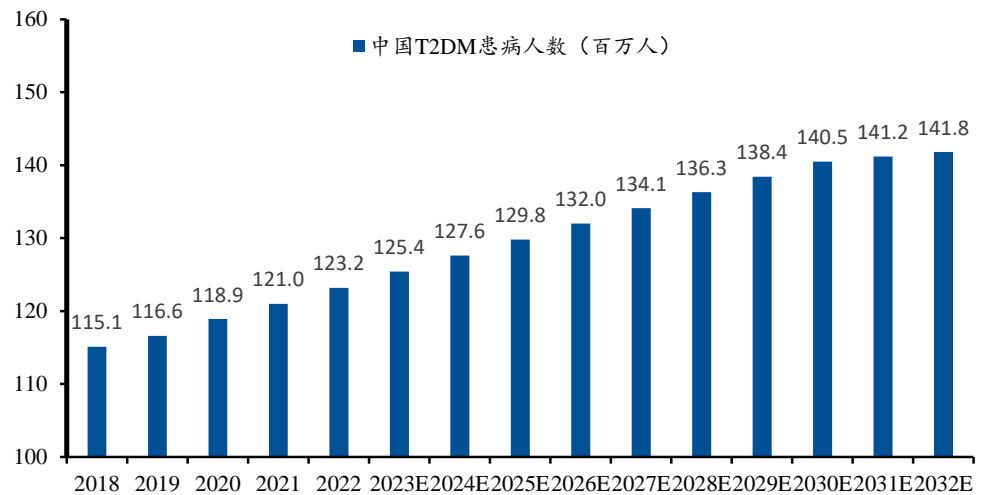
图表4：2000年-2045年成人糖尿病人数预测



资料来源：2021IDF 全球糖尿病地图，太平洋证券整理

糖尿病人群中，T2DM（2型糖尿病患者）占比90%以上。中国2型糖尿病患病率及并发症发病率高，根据首部“中国糖尿病地图”的数据，我国2型糖尿病总体患病率已达到14.92%。糖尿病流行特点包括“重男轻女”、“嫌贫爱富”、“挑肥拣瘦”、“家族传承”，老年、儿童糖尿病患病率均在增加，可以预见未来糖尿病的患者数量还会继续平稳增长。

图表5：2018年至2032年预估中国T2DM患病人数

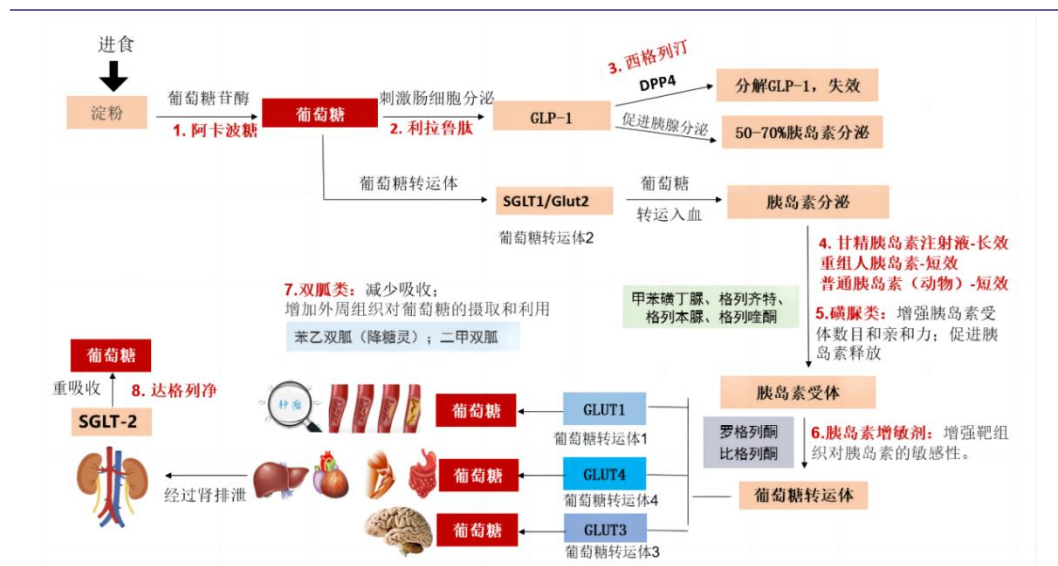


资料来源：国际糖尿病联合会，灼识咨询，太平洋证券整理

糖尿病是一种长期慢性疾病，控制高血糖的策略是综合性的，包括生活方式管理、血糖监测、

糖尿病教育和应用降糖药物等措施。传统的降糖药物主要有胰岛素、二甲双胍、磺脲类、格列奈类、二肽基肽酶IV抑制剂(DPP-4i)、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮(TZD)等药物。这些药物虽然能够有效地控制血糖，也能够减少急性高血糖事件、减少微血管并发症的发生，但是**并不能减少糖尿病大血管并发症的发生**。而钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)和 GLP-1 受体激动剂药物，不仅可以降低血糖，还可以减少心脑血管疾病的发生，具有划时代的意义。特别是 GLP-1RA，近年来随着其优异的降糖减重效果显现，从而受到了高度关注。

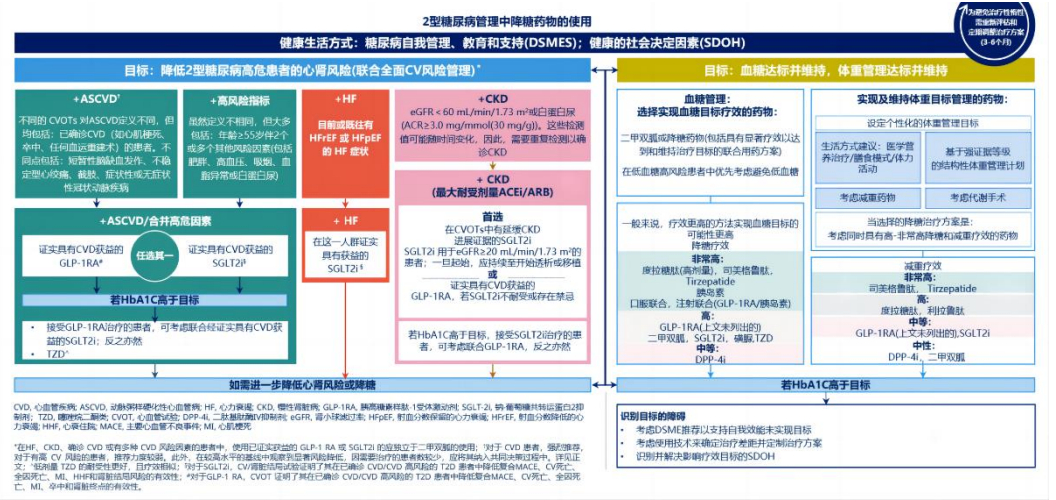
图表6：各类药物降糖的作用机制



资料来源：久安医药集团，太平洋证券整理

从降糖效果来看，胰岛素可以获得无限接近正常血糖的疗效，大部分降糖药物可获得 1%左右的糖化血红蛋白降糖幅度。GLP-1 单靶点药物可到达 1.6%的糖化血红蛋白降糖幅度，GLP-1 多靶点药物可到达 2%的降糖幅度。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 制剂的临床地位不断提升。

图表7：临床上2型糖尿病诊疗路径

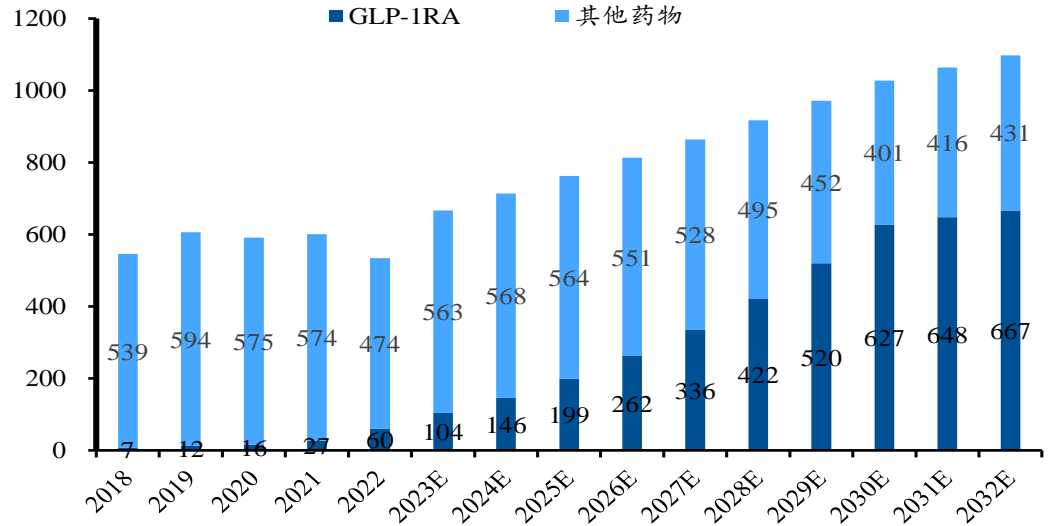


资料来源：2024 ADA 指南, 诺和诺德医学资讯, 太平洋证券整理

根据灼识咨询的数据，中国 T2DM 药物市场预期将由 2022 年的人民币 534 亿元增长至 2032 年的人民币 1098 亿元，年复合增长率为 7.5%。中国目前的抗糖尿病药物市场主要由传统药物占据，新型药物 DPP-4、GLP-1 和 SGLT-2 带来的销售收入比例尚不及全球其他国家。

GLP-1RA 已于国际市场上取得显著的市场认可，已超过胰岛素，成为 2023 年全球应用最广泛的 T2DM 治疗药物，在中国亦有光明的前景。根据灼识咨询的数据，中国 T2DM GLP-1RA 的市场规模由 2018 年的人民币 7 亿元扩大至 2022 年的人民币 60 亿元，年复合增长率为 69.7%，预计到 2032 年将增长至人民币 667 亿元，年复合增长率为 27.1%。

图表8：2018 年到 2032 年预计中国 T2DM 药物市场规模



资料来源：国际糖尿病联合会，灼识咨询，太平洋证券整理

2. 减重领域：市场空间巨大

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重市场。全球范围内，肥胖症已成为一项重大的公共卫生威胁。在过去三十年间，肥胖患病率持续攀升。根据诺和诺德的数据，2022 年全球有 6.5 亿人患有肥胖症，预计到 2025 年将影响到全球 10 亿成年人口。在中国，预计肥胖患者数将从 2021 年的 1.84 亿人增长到 2045 年的 4.79 亿人。

图表9：肥胖症医疗负担沉重



资料来源：诺和诺德官网，太平洋证券整理

图表10：肥胖与 21 种疾病相关

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
心血管系统疾病	高血压	骨骼肌肉系统疾病	痛风
	心绞痛		骨关节炎
	心肌梗死		炎症痛
	心力衰竭	呼吸系统疾病	哮喘
	心律失常	恶性肿瘤	胃癌
消化系统疾病	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
	胰腺炎	泌尿生殖系统疾病	肾衰竭
	肝病	神经系统疾病	睡眠障碍(睡眠呼吸暂停)

资料来源：诺和诺德医学资讯，太平洋证券整理

诺和诺德医学资讯显示，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。例如，肥胖人群患慢性肾病的风险是体重正常人群的 3-4 倍，肥胖也是肾癌的高危因素之一。尽早进行肥胖管理，也能减少其在未来可能导致的沉重医疗负担。

图表11：减重的幅度与疾病的改善效果



资料来源：恒瑞 2023 年 R&D Day 资料，太平洋证券整理

减重手段大致分类三类：第一类是生活方式改变，包括饮食控制、运动等；第二类则是以胃旁路手术为代表的减重手术，手术后大部分人可以长期保持 15-30%的减重效果；然而减重手术存在多种潜在副作用、并发症风险，只适用于小部分严重肥胖的人群；第三类是药物介入。

图表12：FDA 批准的减重药物盘点

公司	药物名称	靶点	给药途径
Currax Pharmaceuticals	Contrave	阿片受体	口服
Eli Lilly	Mounjaro	GLP-1 类	皮下
KVK TECH	Lomaira	其他	口服
Novo Nordisk	Wegovy	GLP-1 类	皮下
Novo Nordisk, University of Pennsylvania	Saxenda	GLP-1 类	皮下
Rhythm Pharmaceuticals	Imcivree	MC4R	皮下
Roche, GSK	Xenical	胃和胰脂肪酶	口服

资料来源：药明康德，太平洋证券整理

早期已有部分减重药物获批并在实际临床使用，但真正引领减重市场的药物是 GLP-1RA：被 FDA 批准用于肥胖症治疗的司美格鲁肽 2.4mg 版，在临床试验中取得了减重 14.9% 的优异效果；礼来的替尔泊肽 15mg 剂量下，受试者平均体重降幅可达 20.9%，减重效果堪比手术。GLP-1RA 改写了整个减重药市场的竞争格局。

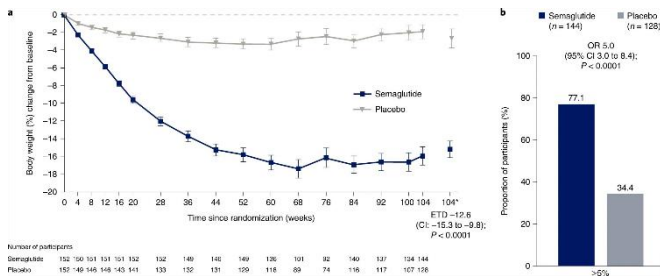
图表13：目前主流 GLP-1 及其联合靶点临床数据汇总

药品名称	利拉鲁肽	司美格鲁肽	口服司美格鲁肽	GLP-1R/Amylin CagriSema	口服小分子 Orforglipron	GLP-1R/GCGR 玛仕度肽	GLP-1R/GIPR 替尔泊肽	GLP-1R/GIPR/GCGR Retatrutide
制药公司	诺和诺德	诺和诺德	诺和诺德	诺和诺德	礼来	礼来/信达	礼来	礼来
状态	已上市	已上市	已上市	III期	III期	III期	已上市	III期
试验代号	NCT00781937	STEP 1 NCT03548935	OASIS1 NCT05035095	NCT04982575	NCT05051579	NCT04904913	SURMOUNT-1 NCT04184622	NCT04881760
给药时间	56W	68W	68W	32W	36W	48W	72W	48W
剂量	3mg	2.4mg	50mg	Cagrilintide 2.4mg/ Semaglutide 2.4mg	45 mg	9mg	15mg	12mg
减重效果	7.5%	14.9%	15.1%	15.6%	14.7%	18.6%	20.9%	24.2%
试验代号	NCT00294723	STEP 2 NCT03552757	PIONEER 1 NCT02906930	NCT04982575	NCT05048719	NCT04965506	SURPASS-1 NCT03954834	NCT04867785
给药时间	52W	68W	26W	32W	26W	20W	40W	24W
剂量	1.8mg	2.4mg	14mg	Cagrilintide 2.4mg/ Semaglutide 2.4mg	45mg	6mg	15mg	12mg
降糖效果	1.14%	1.6%	1.1%	2.2%	2.10%	1.67%	2.07%	2.02%

资料来源：Tina 公众号，太平洋证券整理

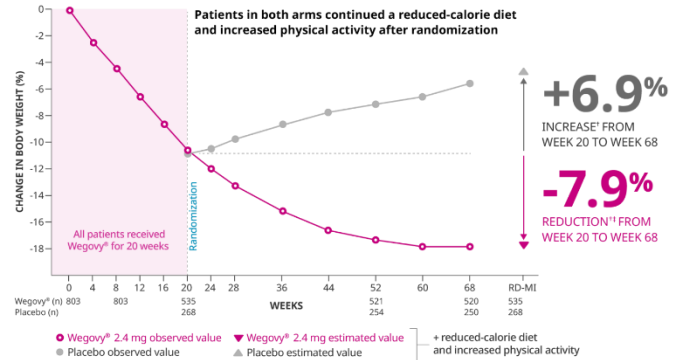
然而 GLP-1RA 药物要想维持减重效果，需要持续用药。在一项临床三期试验中，肥胖症患者在使用司美格鲁肽 20 周后，一半继续用药、另一半停药；一年后，停药组平均体重反弹达三分之二。诺和诺德官方表示，停止使用司美格鲁肽的患者有可能在大约 5 年内恢复到原来的体重。只要停药就会反弹，这种减重机制药物会源源不断地为公司带来现金流。

图表14: 司美格鲁肽减重效果可以长时间维持



资料来源: Nat Med, 太平洋证券整理

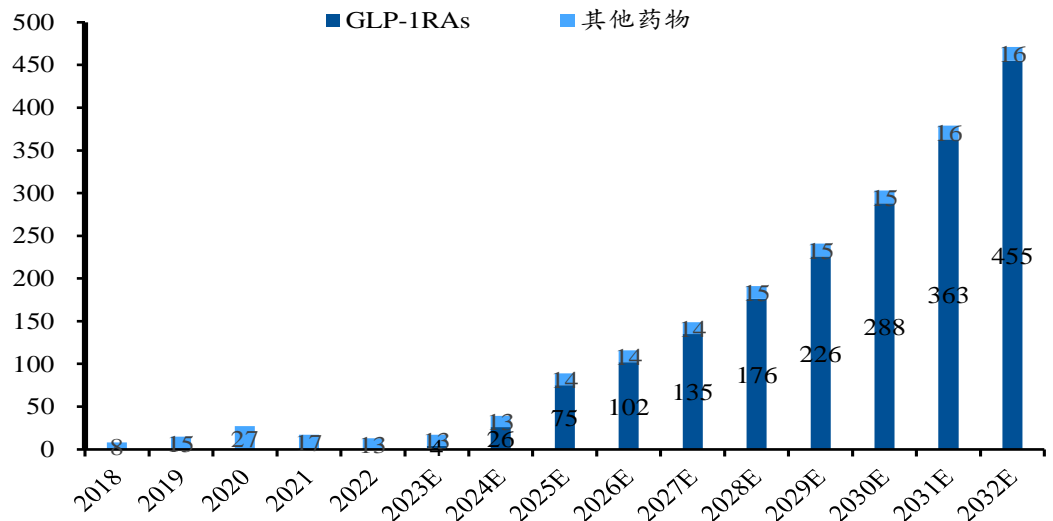
图表15: GLP-1 调节体重的多重生理作用



资料来源: 诺和诺德官网, 太平洋证券整理

根据灼识咨询的数据, 中国的超重及肥胖症药物市场预期将由 2022 年的人民币 13 亿元扩大至 2032 年的人民币 472 亿元, 年复合增长率为 43.7%。在该市场中, GLP-1 类药物凭优异的减重效果, 增长将较其他药物类别更为迅猛, 预计 GLP-1RAs 市场规模将由 2023 年的人民币 4 亿元增加至 2032 年的人民币 455 亿元。

图表16: 2018 年到 2032 年预估中国超重/肥胖症药物市场规模



资料来源: 灼识咨询, 太平洋证券整理

未来 GLP-1RA 类药物如果解决了供应短缺的问题并被纳入医保, 其广泛使用将会对糖尿病、肥胖、心血管疾病和整个医疗保健支出都产生重要影响。我们认为 GLP-1RA 作为代谢疾病治疗格局改变者, 在中国有庞大的投资机会。

(三)研发火热，但双寡头垄断格局短期不会变

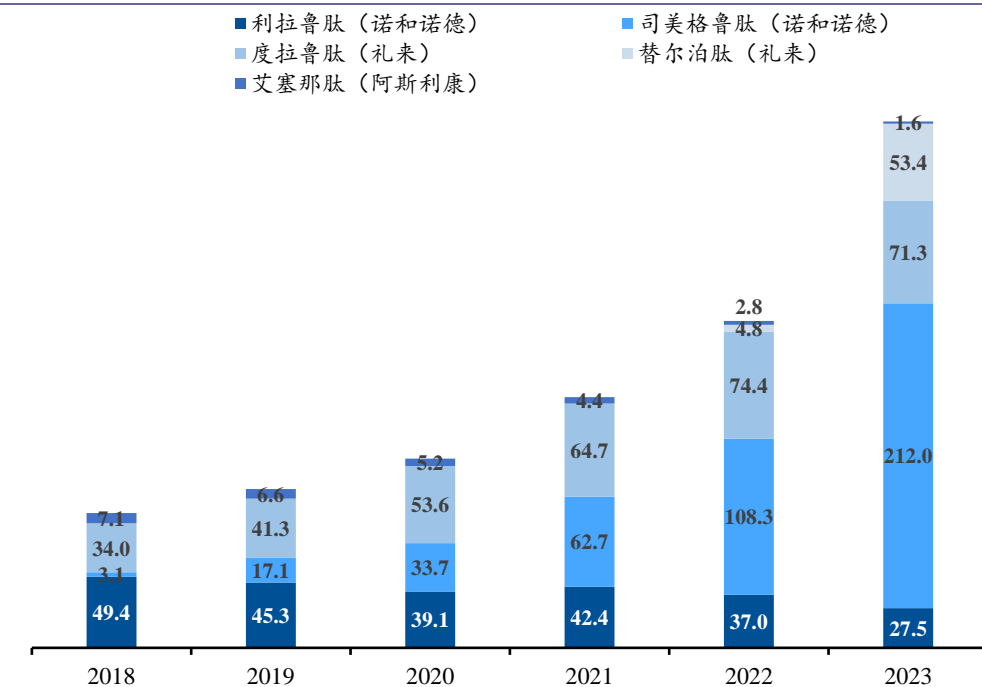
1. GLP-1RA 已成诺和诺德和礼来业绩增长强劲的催化剂

诺和诺德是首家获准销售用于减重的 GLP-1 药物的公司，礼来的替尔泊肽是首个 GLP-1/GIPR 双靶点药物，上市后迅速放量。诺和诺德和礼来作为“降糖减重”双雄，2023 年的业绩均增长迅猛，其股价也水涨船高，成为全球市值最高的两家制药公司。

1) **诺和诺德**：2023 年，Rybelsus（口服司美格鲁肽）销售额 27.21 亿美元，Ozempic（注射司美格鲁肽）销售额 138.92 亿美元，Wegovy（减重版司美格鲁肽）销售额 45.49 亿美元，司美格鲁肽的销售额合计达 212 亿美元。除了司美格鲁肽，诺和诺德的 GLP-1 还包括上一代的利拉鲁肽，Victoza（利拉鲁肽降糖）和 Saxenda（利拉鲁肽减重）也分别实现销售额 12.57 亿美元和 14.93 亿美元。此外，Wegovy 于 2024 年 3 月 8 日获得美国 FDA 批准用于心血管疾病，成为首个可以帮助患有心血管疾病、肥胖或超重的成年人预防危及生命的心血管事件的减重药物。

2) **礼来**：公司聚焦于糖尿病、肥胖症和心血管代谢疾病，肿瘤，神经科学，以及免疫学四大核心领域。从业绩贡献来看，糖尿病是其核心业务，有“减重神药”之称的 GLP-1 替尔泊肽成为带动公司业绩增长的关键因素。礼来 2023 年财报显示，全年营收实现 20% 的同比增长，达到 341.24 亿美元，其中重磅药物替尔泊肽实现营收 53.4 亿美元，另一款糖尿病药物度拉糖肽实现营收 71.33 亿美元，这两款产品贡献超过 120 亿美元的销售额，占公司营收比重 35.95%。

图表17：几种主要的 GLP-1RA 药物销量



资料来源：各公司历年财报，太平洋证券整理

2. GLP-1RA 研发火热，新产品必须差异化竞争才有可能脱颖而出

司美格鲁肽和替尔泊肽关注度提升之后，围绕减重药物的临床试验活动明显加速。根据 IQVIA 发布的报告，2023 年针对肥胖症的临床试验相较于 2022 年同比增长了 68%，与五年前相比增加了将近一倍，尤其是 GLP-1R 药物赛道日趋拥挤。

图表18：代谢疾病中，肥胖症的临床试验增长最为迅猛

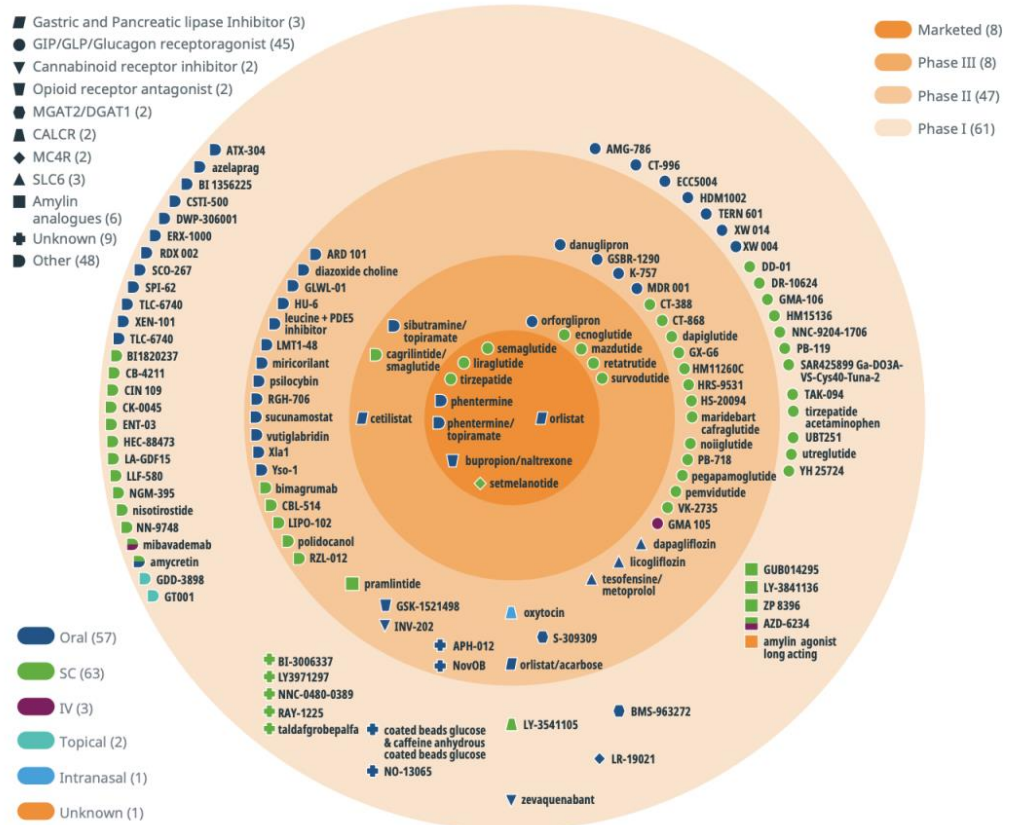


资料来源：IQVIA，太平洋证券整理

目前的肥胖症药物的研发管线共计 124 个，其中仅有 8 个获批上市，61 个尚处于临床 I 期开发阶段、不确定性还很大。而 GIP/GLP 胰高血糖素受体激动剂是主流，占据了所有在研药物的 35% 份额，显示出业界对这一靶点的高度关注和投资热情。此外，在整个药物研发管线中，约有 50% 的药物侧重于皮下给药方式，46% 则为口服制剂，这意味着便于患者使用的给药途径正逐渐成为药物开发的重点方向，以期提供更为便捷且易于接受的治疗方法来应对日益严重的肥胖症问题。

在日益繁荣的 GLP-1 受体激动剂药物研发中，新产品必须差异化竞争才有可能脱颖而出。如果过度依赖“me too”策略很难成功，研发具有新型靶点和作用机制的“me better”药物才是更为明智的选择。

图表19：肥胖药物的临床进度、靶标以及给药途径分布



资料来源：IQVIA，太平洋证券整理

3. 双寡头垄断格局短期不会变

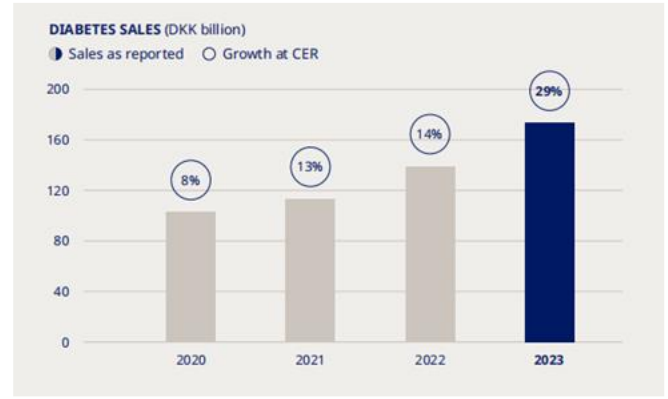
尽管竞争日益激烈，但诺和诺德仍然是GLP-1市场的领导者，其2023年的市场份额为54.8%。在Ozempic和Rybelsus的加持下，诺和诺德继续扩大了在糖尿病领域的领导地位，整体市场份额提高至33.8%，同比增长1.9 pct。

图表20: 20-23 年诺和诺德在糖尿病市场份额占比



资料来源: 诺和诺德年度报告, 太平洋证券整理

图表21: 20-23 年诺和诺德糖尿病领域的销售额

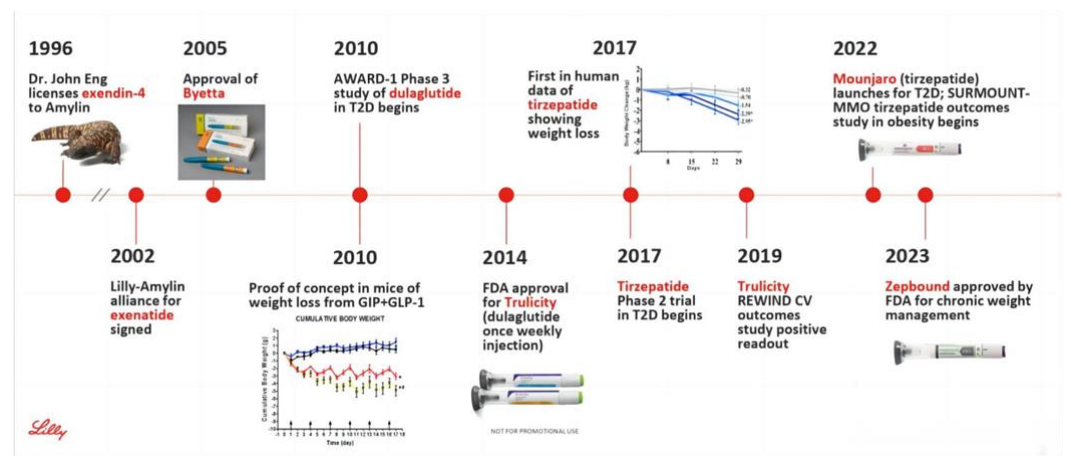


资料来源: 诺和诺德年度报告, 太平洋证券整理

礼来正在拓展 GLP-1 领域的市场，替尔泊肽在 2023 年 10 月公布的一项三期临床试验结果显示减重效果优于司美格鲁肽。在为期 12 周的强化生活方式干预（低热量饮食、运动和医学咨询）后接受替尔泊肽治疗 72 周，总计 84 周时间里，肥胖/超重的非糖尿病受试者的体重平均减轻 26.6%。

替尔泊肽不仅定价比司美格鲁肽低 20%，礼来还允许患者通过远程医疗提供商获得减重药、糖尿病处方，上线新网站 Lilly Direct 为患者提供送药上门服务，增大药物的可及性。减重药品市场逐渐开始向消费形态转变。

图表22: 礼来替尔泊肽的成药历史

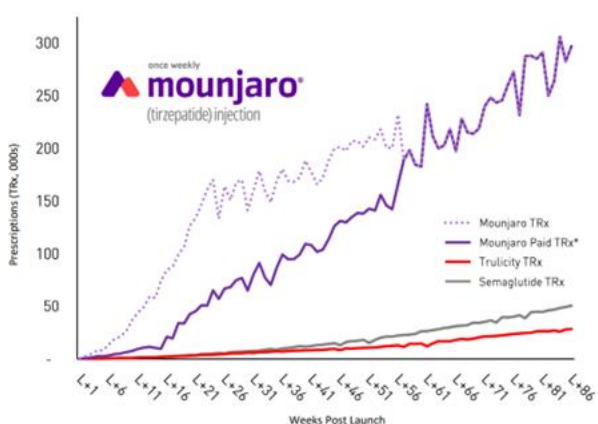


资料来源: 药时代, 礼来官网, 太平洋证券整理

替尔泊肽虽然在上市时间上未能占得先机，但是在开处方数量方面大大超出了以往推出的同类产品。2023 年 11 月美国食药监局（FDA）批准减重适应症后，一个多月的时间内替尔泊肽贡献 1.76 亿美元的营收，展现出了良好的销售前景。2023 年第四季度，替尔泊肽的销售额是 22 亿美元，比 2022 年第四季度销售额增加了 19 亿美元，主要销售市场在美国。

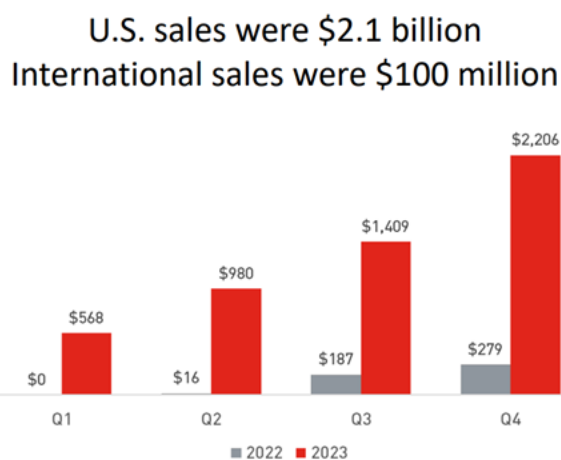
除了减重领域，礼来还将其适应症往心血管风险、睡眠呼吸暂停等方向发展。

图表23：替尔泊肽上市后强劲的处方增长



资料来源：礼来年度报告，太平洋证券整理

图表24：替尔泊肽的销售额同比增长迅猛



资料来源：礼来年度报告，太平洋证券整理

减重代谢是先发优势特别明显的领域，礼来和诺和诺德产品市场准入早、占有率高，而且在未来相当长的一段时间内有望持续占领大部分的市场，给后来者带来相当高的准入门槛。

(四)供不应求，产能问题亟需解决

新型减重药市场持续火爆，诺和诺德和礼来作为市场上的两大巨头，预计 2024-2025 年其 GLP-1RA 药物仍将供不应求。下一个阶段将是产能的比拼，未来哪家药企的供应能力能够突破产能瓶颈，将在激烈的市场竞争中占据上风。

2024 年 2 月 5 日，Novo Holdings（诺和诺德控股股东）宣布计划以 165 亿美元收购 Catalent，并将 Catalent 位于意大利阿纳尼、美国布卢明顿、比利时布鲁塞尔的三个灌装工厂和相关资产以 110 亿美元出售给诺和诺德。此次收购是诺和诺德全球产能扩张的重要一步。目前，诺和诺德在丹麦、美国、中国、法国和巴西等地均设有生产基地，其中丹麦和美国设有原料药工厂、可以同

时进行片剂和注射剂的生产与包装，其他地区主要负责注射液的灌装与包装。诺和诺德公司在 JPM 大会上强调，诺和诺德在未来几年将持续建设产能。

礼来在 2023 年财报中也特别提及 GLP-1 药物的产能问题：公司将继续执行生产扩张计划，2024 年下半年的产量将出现显著增长，可销售剂量的 GLP-1 药物产量将比 2023 年同期至少增加 1.5 倍。但考虑到强劲的需求以及全面投入生产所需的时间，礼来正准备将灌装过程外包给制药商。2023 年底，礼来宣布在位于北卡罗来纳州的工厂投资 4.5 亿美元，为包括 GLP-1 药物在内的产品提供额外的药物填充、设备组装和包装能力。2024 年 3 月 5 日，礼来分别与美国韧力公司 National Resilience 和意大利制药公司 BSP Pharmaceuticals 就注射笔的制剂灌装达成合作生产的协议。

2023 年 9 月，药明康德也宣布扩增 CDMO 产能，将在 2024 年实现多肽产能翻倍增长。相较于诺和诺德司美格鲁肽采取发酵和固相合成的方式，礼来的替尔泊肽采用化学合成生产，更容易通过外包扩大产能以解决产能供应的问题。药明康德作为礼来减重用替尔泊肽的原料药供应商之一，在诺和诺德收购 Catalent 后，礼来在 Catalent 的产能可能会转移走一部分，药明康德有望承接部分生产订单。

二、GLP-1RA 未来的研发方向多元化

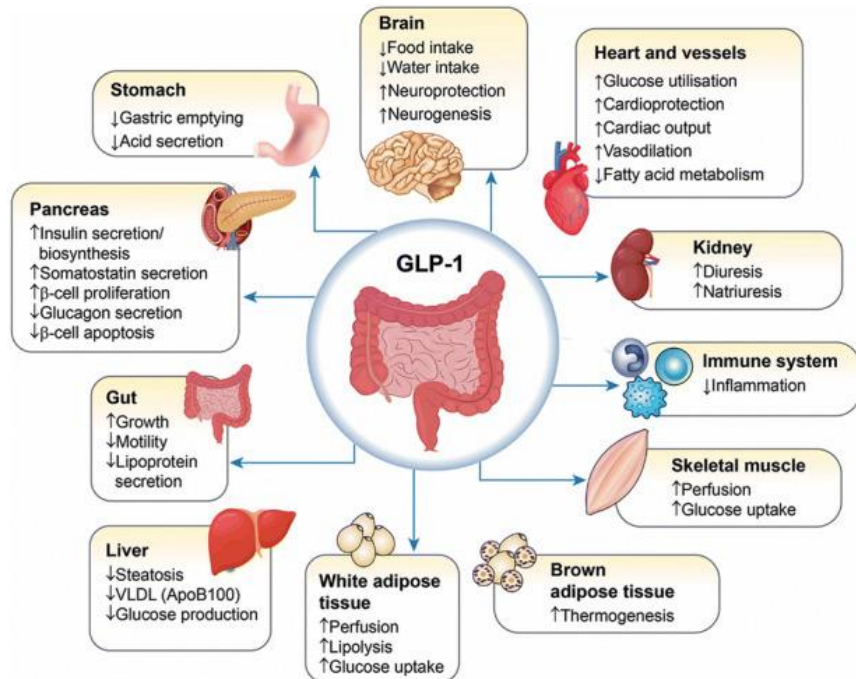
从长期发展路径来看，多适应症的拓展是 GLP-1RA 药物持续发展的重要驱动因素。从中短期的研发策略来看，我们认为可能会出现两大类比较有竞争力的产品、并有望占据大部分市场：

(1) **多靶点药物，即双靶点或者三靶点多肽类的注射类药物。**从替尔泊肽的处方爬坡数据可以看出，疗效更好的多靶点制剂市场份额在不断攀升。(2) **口服的小分子 GLP-1 受体激动剂。**对于肥胖症和糖尿病的患者来说，口服的小分子 GLP-1 带来更低的成本、更好的便利性和患者依从性，还有潜在的复方用药选择性。

(一) 惠众病，多适应症拓展是重要增长点

在糖尿病和减重方面的应用以外，GLP-1RA 药物的下一个增长点在于新适应症的拓展。随着 GLP-1 参与各种疾病的病理机制逐渐清晰，很多研究已证实 GLP-1 受体还在消化道以外的器官中表达，因此，GLP-1 类相关药物的适应症也在逐渐拓展到肾病、心血管疾病、NASH（非酒精性脂肪性肝炎）等更广泛的疾病领域。

图表25：GLP-1 作用器官及其机制

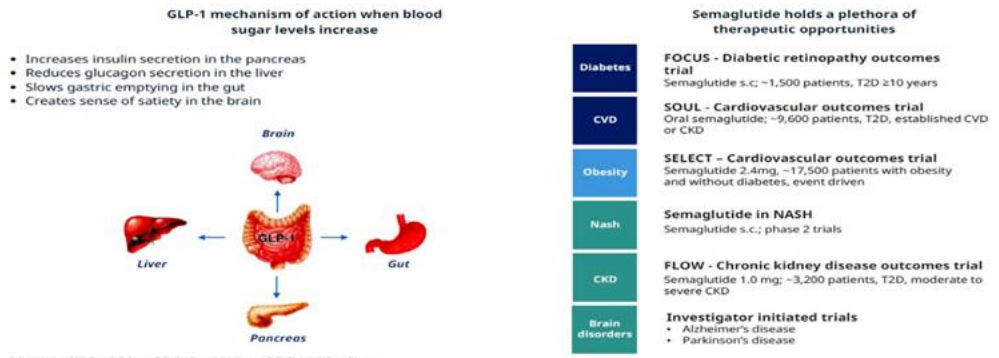


资料来源：Diabetes Ther，太平洋证券整理

对 GLP-1RA 多适应症拓展最积极的公司当属诺和诺德。从减重适应症开始，司美格鲁肽的临床应用边界就在不断被拓展，其在心脏病、中风、慢性肾病等领域的临床研究均相继传来好消息：

图表26：司美格鲁肽的潜在治疗作用

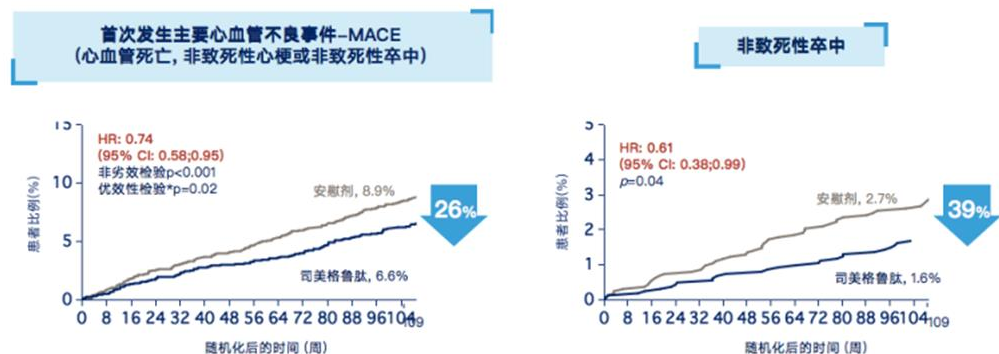
GLP-1 effect dependent on blood glucose level



资料来源：佰傲谷，太平洋证券整理

1) **心血管疾病领域**：2023 年 11 月，诺和诺德公布了司美格鲁肽对心血管健康的影响，并公布了III期 SELECT 试验的结果。数据显示，与安慰剂相比，在标准治疗的基础上注射 2.4 毫克 Wegovy，可使主要心血管不良事件减少 20%。

图表27：司美格鲁肽有效减少心血管疾病风险



资料来源：GLP-1 减重宝典，太平洋证券整理

2024 年 3 月 9 日，Wegovy 在美国获批扩大适应症范围，可用于降低患有心血管疾病和肥胖/超重的成人心血管死亡、心脏病发作和中风的风险，成为用于辅助患有心血管疾

病及肥胖/超重的成年人预防重大心血管事件的首款减重药物。

在强有力的证据支持下，中国国家药品监督管理局也批准了司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病和心血管疾病，使其成为中国唯一一款针对心血管适应症的 GLP-1RA 周制剂。

- 2) **肾病领域：**2024 年 3 月 5 日，诺和诺德公布了来自 FLOW——肾脏结局试验的主要结果。2023 年 10 月 FLOW 临床由于中期数据优异而提前终止。这项双盲试验在 2 型糖尿病合并慢性肾病(CKD)患者中在标准治疗的基础上，评估司美格鲁肽 1.0mg 与安慰剂相比预防肾损害进展以及降低肾脏和心血管疾病死亡风险的疗效。

试验达成其主要终点：相较于安慰剂，司美格鲁肽 1.0 mg 显著延缓肾脏疾病进展，同时降低心血管和肾脏死亡风险 24%，优效性假设成立，降幅具有统计学意义。复合主要终点包括五个成分以衡量 CKD 的进展和肾病及心血管疾病导致的死亡风险；主要终点中的 CKD 和心血管疾病成分都对风险降低做出了贡献。此外，确证性次要终点也证实了司美格鲁肽 1.0mg 相较于安慰剂的优效性。

- 3) **NASH 疾病领域：**非酒精性脂肪性肝炎(NASH) 特征为肝脏内过度积累脂肪沉积。由于 NASH 领域长期以来存在高度未满足的医疗需求，这引起了各大制药公司的日益关注。诺和诺德 2023 年启动的针对 NASH 的临床试验数量相较于 2019 年增长了 84%，并且大部分处于早期临床开发阶段。

图表28：司美格鲁肽用于 NASH 人群的大型临床试验

研究	人群	阶段	人数	试验药物	周期	主要终点	研究结果
NN9931-4296	F1-F3 NASH	phase 2	320	试验组:司美格鲁肽 0.1mg/0.2mg/0.4mg; 对照组:安慰剂	72 周	脂肪性肝炎缓解比例, 肝纤维化未恶化	40%、36%、59% vs.17%
GS-US-454-5533	F2-F3 NASH	phase 2	108	司美格鲁肽单药 2.4mg; 司美格鲁肽+cilofexor; 司美格鲁肽+firsocostat; 司美格鲁肽+cilofexor+firsocostat	24 周	安全性	耐受性良好
NN9931-4492	F4 NASH	phase 2	71	试验组:司美格鲁肽 2.4mg; 对照组:安慰剂	48 周	肝纤维化改善且 NASH 未恶化	未达到统计学差异
ESSENCE	F2-F3 NASH	phase 3	1200	试验组:司美格鲁肽 2.4mg; 对照组:安慰剂	P1:72 周 P2:240 周	P1:脂肪肝炎消退且无纤维化恶化、纤维化改善且无肝炎恶化 P2:首次肝脏相关临床事件	正在进行

资料来源：耀海生物，太平洋证券整理

除了诺和诺德，其他跨国药企也在正积极投入资源探索 GLP-1 治疗 NASH 的潜力，这一领域的研发活跃度持续提高。

图表29：GLP-1R 类药物治疗 NASH 的管线布局

公司	候选药物	靶点	临床进度	给药周期	NASH 缓解且纤维化无恶化（治疗组 vs 安慰剂）	纤维化改善>1 阶段且 NASH 无恶化（治疗组 vs 安慰剂组）
礼来	Tirzepatide	GLP-1R/GIPR	II 期	52 周	73.9%vs12.6%	有临床意义（未达到统计学显著）
勃林格殷格翰	Survodutide	Glucagon/GLP-1	II 期	48 周	83.0%vs18.2% p<0.0001	数据尚未公布
阿斯利康	AZD9550	GLP-1R/GCGR	I 期	24 周	-	-
默沙东	Efinopegdutide	GLP-1/GCGR	II 期	24 周	改善肝脏脂肪含量优于司美	-

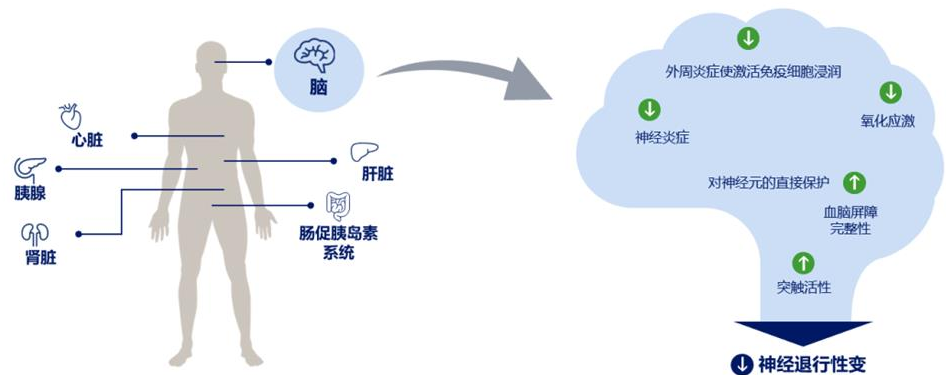
资料来源：歌礼医药公开资料，国际肝病，太平洋证券整理

4) **神经系统疾病**：GLP-1 信号通路可改善认知过程、促进神经保护和神经递质释放。因此，GLP-1 受体被认为是探索神经保护和增强认知药物的有效靶点。

多项研究表明，GLP-1RA 可降低 2 型糖尿病患者的痴呆风险，改善阿尔茨海默病患者的认知功能，具有治疗阿尔茨海默病的潜力。

还有研究认为 GLP-1RA 对癫痫的治疗有益、GLP-1RA 可降低脑缺血造成的细胞损伤，故 GLP-1RA 类药物在神经系统疾病治疗中的潜在价值，有待进一步研究。

图表30：GLP-RA 通过多种途径共同作用，改善脑部的神经退行性变



资料来源：诺和诺德医学资讯，太平洋证券整理

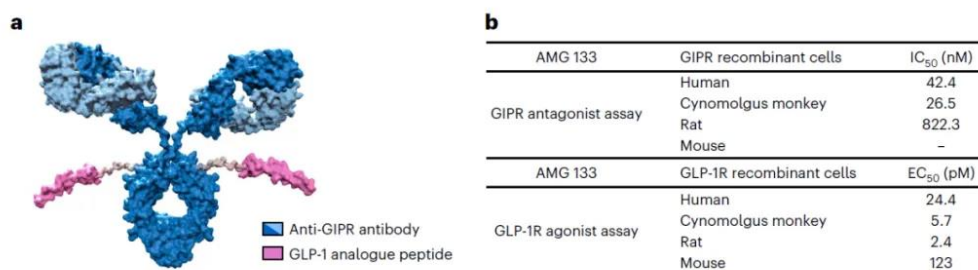
除此之外，司美格鲁肽在治疗心衰、外周动脉疾病等适应症探索均已进入III期临床阶段。随着 GLP-1 类药物在多项前期临床研究中展现积极性结果以及相关基础研究的深入，GLP-1 类药物应用前景值得期待。

(二)双靶点和多靶点药物的开发

多靶点是 GLP-1 类药物研发的一个重要方向。以 GLP-1R 为基础的双靶点和多靶点激动剂在降糖和减重领域逐渐火热，与 GLP-1 联合的靶点主要包括胃抑制肽受体(GIPR)、胰高血糖素受体(GCGR)、胰淀素(Amylin)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21R)。通过协同发挥降血糖、降压、减脂、改善代谢的作用，不同组合通过作用于不相同的生物过程发挥不一样的药理效应，来实现减重和其他代谢调控的精准平衡。

双靶点以 GLP-1R/GIPR 和 GLP-1R/GCGR 两类为主：前者国外已有上市产品，国内多处于 I 期或临床前阶段；后者国外最快 3 期，国内多处于 I 期跟随阶段。其中，安进公司的 AMG-133 在靶向胃抑制肽受体(GIPR)的单克隆抗体的特定位点上偶联了两个 GLP-1 类似物，既是 GLP-1 受体激动剂也是 GIP 受体拮抗剂，与礼来的替尔泊肽双重激动剂不同。其 Phase 1 的临床试验结果显示，每月只需 1 针，最高剂量用药 12 周后体重减轻达 14.5%（约 26 斤），并表现出停药后反弹不明显的特点，因此受到了业内广泛重视。安进 AMG-133 有望成为规则改变者。

图表31：AMG 133 是一款 GLP-1 受体激动剂和 GIPR 拮抗剂











资料来源：Nature Metabolism，太平洋证券整理

GLP-1、GCG、GIP 相互之间具有鲜明的协同作用，因此多个医药公司也开始研发 GLP-1/GCG/GIP 三受体激动剂。现在 GIP/GLP-1/GCG 三受体激动剂已进入临床试验阶段并展现出更强劲的减重效果。从临床数据来看，礼来的三靶点 Retatrutide (GLP-1R/GIPR/GCGR) 已经到达

了 24.2%的减重幅度、2.02%的糖化血红蛋白降糖幅度，是目前最强的 GLP-1 组合，预计最早于 2027 年上市。未来会有更多的公司去探索多重受体激动剂在 2 型糖尿病、肥胖等疾病中的作用。

图表32：多靶点药物机制

	GLP-1	GIP	Glucagon
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Appetite ↓ ↓ Food reward ↓ ↑ Neuroprotection ↑* ↑ Neurogenesis ↑* 	<ul style="list-style-type: none"> ↑↓ Appetite ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Appetite ↓
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Energy expenditure 	<ul style="list-style-type: none"> ↑↓ Energy expenditure 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Energy expenditure ↑
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Cardioprotection ↑ ↑ Heart rate ↑ ↑ Vasodilation ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Heart rate ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Heart rate ↑
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin sensitivity ↑ ↑ Glucose uptake ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin sensitivity ↑ ↑ Glucose utilization ↑ ↓ Lipid accumulation ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Glucose uptake ↓
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Glucose production ↓ ↓ Steatosis ↓ ↓ VLDL ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Glucose production ↓ ↑ Glucose uptake ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Glucose production ↑ ↓ Lipogenesis ↓ ↑ Fatty acid oxidation ↑ ↓ Cholesterol ↓
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Gastric emptying ↓ ↓ Acid secretion ↓ 	No major effect	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Gastric emptying ↓
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin secretion ↑ ↓ Glucagon secretion ↓ ↑ β cell proliferation ↑ ↓ β cell apoptosis ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin secretion ↑ ↑ Glucagon secretion ↑ ↑ β cell proliferation ↑ ↓ β cell apoptosis ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Insulin secretion ↑
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Glucose uptake ↑ ↑ Lipolysis ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Glucose uptake ↑ ↑ Fatty acid uptake ↑ ↑ Lipogenesis ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipolysis ↑

备注：蓝色：小鼠，红色：人体
资料来源：诺和诺德医学资讯，太平洋证券整理

(三)口服和长效制剂是主要的剂型优化方向

代谢性疾病作为慢性病，口服制剂是重要的研发方向。GLP-1 受体激动剂是多肽类药物，主流用药方法是皮下注射。相对于注射剂型，口服药可以增加患者使用便捷性与用药依从性，也可以消除部分患者对于注射剂的恐惧。然而口服容易被胃液以及胃肠道中的各种酶降解，生物利用度低，因此口服而不被降解的 GLP-1 类药物是研发的新热点。但是全球具备研发出 GLP-1RA 口服小分子的医药公司寥寥无几。

图表33：目前主要的多肽口服递送平台

公司	口服递送技术	药品名	状态
诺和诺德	Eligen	Rybelsus	2019 年上市
Chiasma	TPE	Mycapssa	2020 年上市
Oramed Pharmaceuticals	POD	ORMD-0801	NDA

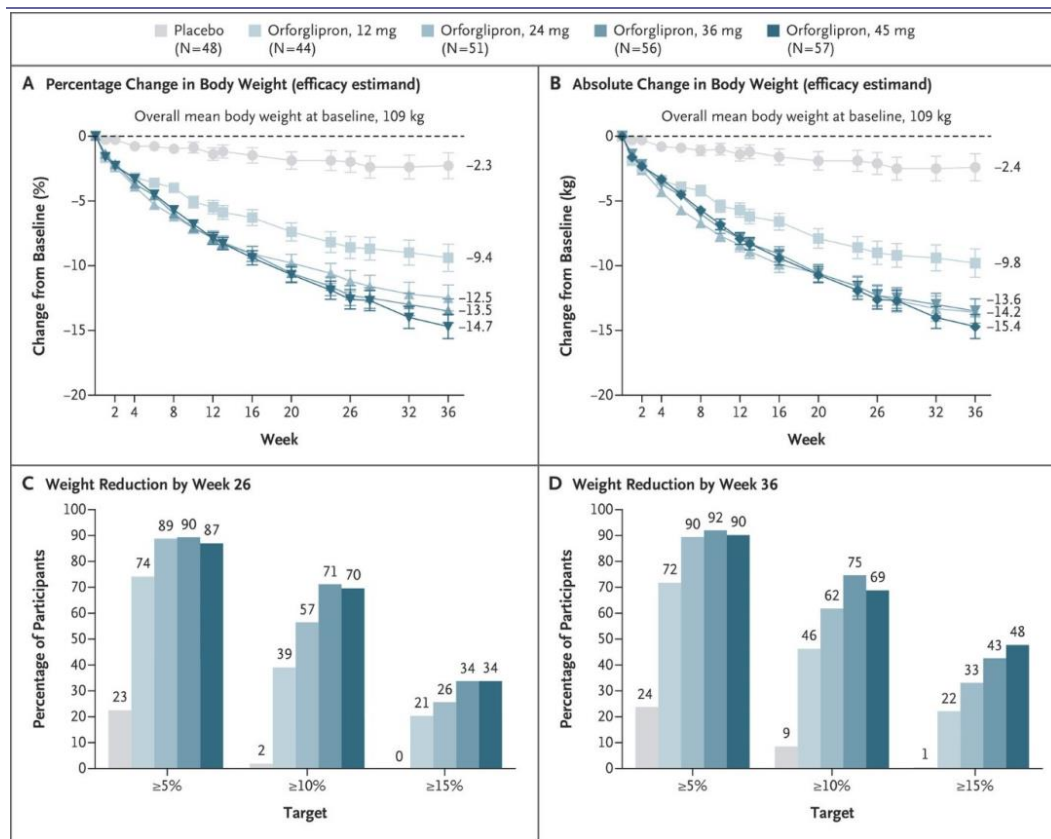
Enteris BioPharm	Peptelligence	TBR1A	NDA
		Ovarest	Phase II
Merrion Pharmaceuticals	GIPET	NN1953	Phase II
		NN1952	Phase I
Entera Bio	口服递送平台	EB613	Phase II
		EB612	Phase II
Diabetology	Axcess	Capsulin	Phase II

资料来源：医药魔方，太平洋证券整理

诺和诺德拥有专利技术 Eligen，第一个口服多肽制剂是司美格鲁肽(Rybelsus)，于 2019 年 FDA 批准上市。多肽口服需要应对复杂的消化环境，生物利用度低、临床用量大，50mg 才能达到司美格鲁肽 2.4mg 注射剂的减重效果，从而增加了制造成本；并且患者用药期间饮食有限制，需要早晨空腹服药，一段时间后方可进食。

更多的目光投向口服小分子领域，礼来的 Orforglipron 可以做到每日 1 次、无饮食限制的优势，更具便利性和患者依从性。II 期临床数据显示 45mg 可以获得 14.7% 的减重效果，与 2.4mg 的司美格鲁肽注射液效果相当，降糖效果可达糖化降低 2.1%，目前正在进行与口服司美格鲁肽的头对头 III 期试验。

图表34：礼来的 Orforglipron 的 II 期临床数据



资料来源：NEJM，太平洋证券整理

诚益生物的 GLP-1RA 小分子 ECC5004 和礼来 Orforglipron 具备相似的机制，除了每日 1 次、无饮食限制，还可以做到 10mg 低剂量，进一步降低制造成本。因此，阿斯利康以 1.85 亿美元的首付款，高达 18.25 亿美元的临床、注册和商业化里程碑付款引进了该药。

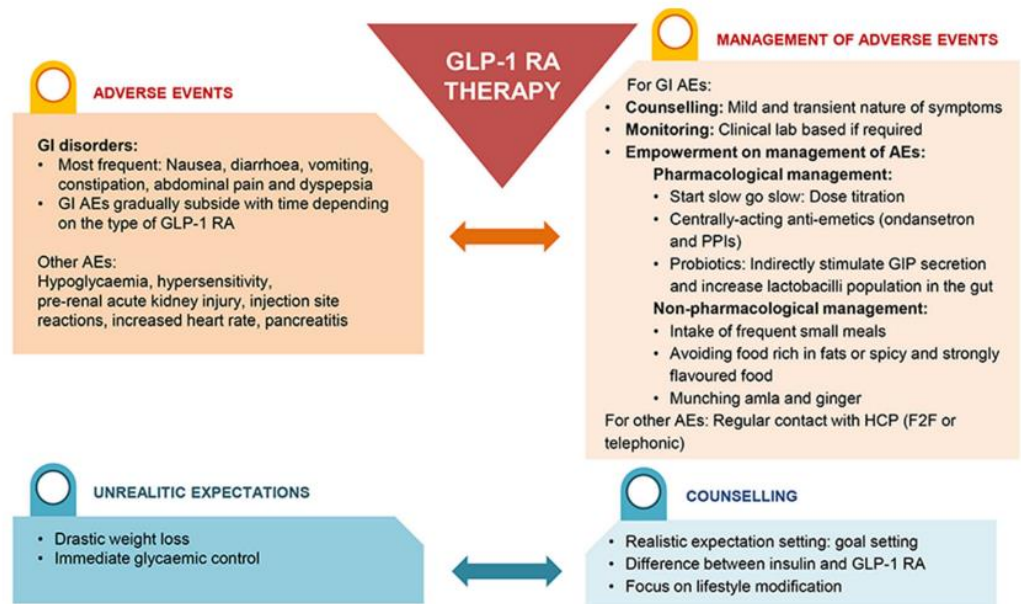
另一个研发方向是和基础胰岛素制成复方制剂。长期使用基础胰岛素会伴有体重增加，进而引起胰岛素抵抗及低血糖风险等诸多不良作用。随着新型递送技术和创新化学策略的整合，肽类药物和胰岛素混合将成为一个热点研发方向。

(四)降低副作用，开发 GLP-1RA 伴侣

GLP-1RA 药物有不可忽视的副作用，常见的副作用包括：全身性副作用、胃肠道反应、急性胰腺炎、低血糖（联用时）、甲状腺 C 细胞肿瘤风险、糖尿病视网膜病变、急性肾损伤、精神抑郁症状、减重质量问题（增加患心血管疾病、骨质疏松症的风险）。此外，短期内体重明显下

降也可能产生副作用：比如营养素不足引起的脱发、骨量较少、贫血等；有些女性也有可能出现月经紊乱。甚至皮肤和整形学界提出了一个新概念“司美格鲁肽脸”：由于注射司美格鲁肽，人的脂肪迅速减少，面部皮肤下垂且暗沉干燥，太阳穴、脸颊、泪沟、下颌线和鼻唇沟等部位的皱纹凸显，更加“显老”。

图表35：GLP-1 药物引发的不良反应



资料来源：Diabetes Ther. 2019 Oct;10(5):1645-1717. 太平洋证券整理

针对减重药带来的副作用，不少公司开始开发减重药伴侣，以对抗体重急剧下降的副作用，以瓜分千亿美元的减重市场，其中保证肌肉质量正在成为肥胖医学的一个热门新领域。

图表36: 预防肌肉损失的药物

Sponsor	Drug	Target	Details
University of Texas Health Science Center at San Antonio	Metformin	AMPK activator	Phase 2; NCT02570672
Biophytis	Ruvembri (BIO101)	MAS receptor agonist	Phase 2b
BioAge	Azelaprag (BGE-105) + Mounjaro	Apelin receptor agonist + GLP-1/GIP receptor agonist	Phase 2
Biohaven	Taldefgrobep alfa	Myostatin inhibitor	Phase 3 for spinal muscular atrophy
Immunis	IMMUNA	Non-cell-based secretome product	Phase 1/2a; NCT05211986
Juvena	JUV-161	Non-cell-based secretome product	IND-enabling
MyMD	MYMD-1	TNF inhibitor	Phase 2

资料来源: Nat Biotechnol, 太平洋证券整理

减重药内卷加剧，未来的减重药市场或将更关注可持续体重管理，而非单一减重，即在控制患者减掉脂肪、减少肌肉流失的同时，保持理想体重指数。开发减重药伴侣，意味着全新的增量空间，也是医药公司研发的新机遇。

三、 中国企业陆续进场布局 GLP-1RA

GLP-1 赛道备受瞩目，中国的医药和医美公司开始布局研发，且国内多肽产业链逐渐完整齐备、积累供应链优势。随着 GLP-1 品种专利的陆续到期，有望在国内迎来更大的发力空间。

图表37：国内多肽产业链完整齐备



资料来源：医药魔方，太平洋证券整理

Insight 数据库显示，我国 GLP-1 类药物总立项数已经超过了 700 个，从单靶点到双靶点、从多肽类药物到小分子口服药等都有立项。复星医药、华东医药、正大天晴等药企重点布局利拉鲁肽，九源基因、丽珠集团、联邦生物、石药集团等企业布局司美格鲁肽仿制药研发。此外，恒瑞医药、信达生物、甘李药业、常山药业、科兴制药、通化东宝等都已入场。

(一) 华东医药全方位布局，处于国内第一阵营

华东医药是国内减重赛道第一阵营，利拉鲁肽注射液“利鲁平”于 2023 年 3 月 30 日获批“2 型糖尿病”适应症；2023 年 7 月 4 日获批“肥胖或超重”适应症，成为首款国产 GLP-1“减重针”。

目前华东医药产品管线达 46 项，其中围绕 GLP-1 靶点已构筑包含口服、注射液在内的长效及多靶点创新药/类似物产品共 9 款，包括 1 款上市、6 款临床在研、2 款临床前。

图表38：华东医药 GLP-1 类药物布局

靶点	药物名	类型	适应症	最快进度
GLP-1	利拉鲁肽类似物	多肽	2型糖尿病；减重	上市
	TTP273片	小分子	2型糖尿病	临床2期
	HDM1002	小分子	2型糖尿病	临床1期（中/美）
	司美格鲁肽类似物	多肽	2型糖尿病	临床2期
GLP-1R/GIPR	SCO-094	双靶点激动剂	2型糖尿病；减重；NASH	英国临床1期
	HDM1005	长效双靶点激动剂	2型糖尿病；减重	临床前
	DR10627	双靶点激动剂	糖尿病；NASH	临床1期
	DR10628	双靶点激动剂	糖尿病；NASH	临床前
GLP-1R/GCGR/FGF21R	DR10624	三靶点激动剂	2型糖尿病；减重；NASH	新西兰/中国临床1期

资料来源：华东医药，药智网，太平洋证券整理

1) HDM1002：口服小分子 GLP-1RA

HDM1002 可强效激活 GLP-1 受体，诱导环磷酸腺苷(cAMP)产生，具有强效的改善糖耐受、降糖和减重作用并且显示出良好的安全性。其糖尿病适应症已在中国和美国获批 IND，国内目前处于Ib 期临床阶段。

2) HDM1005：GLP-1R/GIPR 双靶点长效激动剂

HDM1005 属于双特异性抗体，是一种长效多肽双靶点激动剂，适应症为糖尿病、肥胖，已进入临床阶段。临床前研究显示，HDM1005 可通过激活 GLP-1 受体和 GIP 受体，促进胰岛素释放，抑制食欲，发挥显著的改善糖耐量、降糖和减重效果；同时，现有数据显示 HDM1005 具有良好的成药性和安全性。

3) DR10624：全球首款进入临床的 GLP-1R/GCGR/FGF21R 三靶点激动剂

DR10624 为全球首创的 GLP-1R/GCGR/FGF21R 长效三重激动剂，用于超重或肥胖人群的体重管理。于 2023 年 9 月在中国获批临床，目前正开展 I 期单次给药剂量递增研究。

4) DR10628：GLP-1R/GIPR 双靶点激动剂

适应症为糖尿病、非酒精性脂肪肝(NASH)等代谢疾病。DR10628 的脂肪酸链更长，因此体内半衰期更长，临床拟每周给药一次。

除此之外，华东医药也布局了司美格鲁肽生物类似药，其糖尿病适应症目前已完成临床III期受试者入组，预计 2024 年内完成III期临床。

(二)信达生物玛仕度肽有望成为 FIC

玛仕度肽(IBI362)是信达生物与礼来共同推进的一款 GLP-1R/GCGR 双重激动剂。两家公司于 2019 年合作，在中国共同开发和商业化该药物。玛仕度肽是全球首个处于 NDA 阶段的新一代 GLP-1R/GCGR 双靶点激动剂，首个减重适应症已递交上市申请，五项临床 3 期研究和更多研究进行中。

图表39：信达生物玛仕度肽作用机制

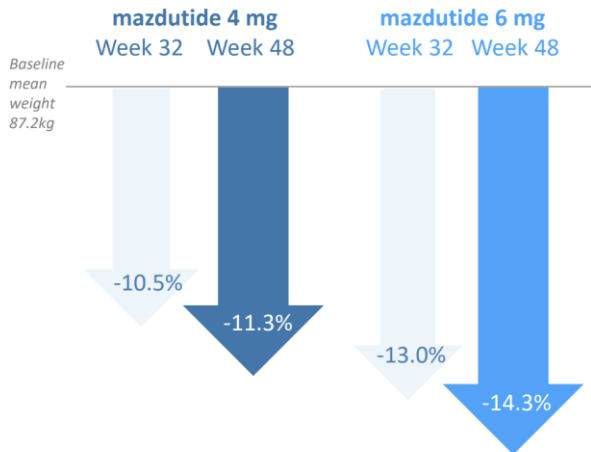


资料来源：信达生物，太平洋证券整理

玛仕度肽类似于哺乳动物胃酸调节素，是一种长效合成肽。通过利用脂肪酰基侧链，它可以延长作用持续时间，从而实现每周给药一次。其作用机制类似于胃酸调节素 (OXM)，涉及 GLP-1R 和 GCGR 的结合和激活。

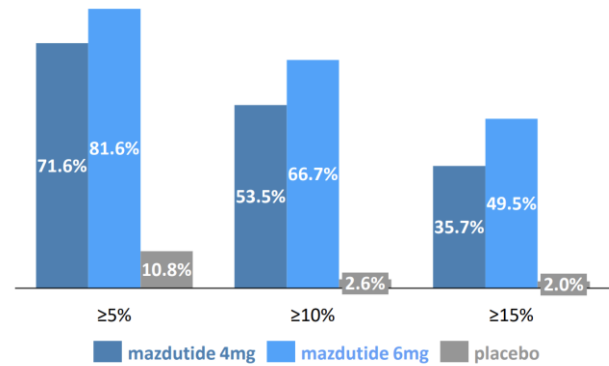
在 2024 年 ADA 大会上，信达生物公布了其 GLP-1R/GCGR 双重激动剂玛仕度肽的临床结果，结果包括减重 III 期注册临床 GLORY-1 研究、玛仕度肽 9 mg 高剂量减重 II 期临床研究。在中国超重或肥胖成人受试者中的首个 III 期临床研究(GLORY-1)两个主要研究终点均顺利达成：治疗 32 周后，相比安慰剂组，玛仕度肽 4 mg、6 mg 剂量组分别减重 10.5%、13.0%。关键次要终点，在第 32 周和 48 周时体重较基线的百分比变化，以及体重较基线降幅 $\geq 5\%$ 、 $\geq 10\%$ 和 $\geq 15\%$ 的受试者比例上，玛仕度肽 4 mg 和 6 mg 均优于安慰剂($P < 0.001$)。

图表40：玛仕度肽第 32 周和 48 周的减重效果



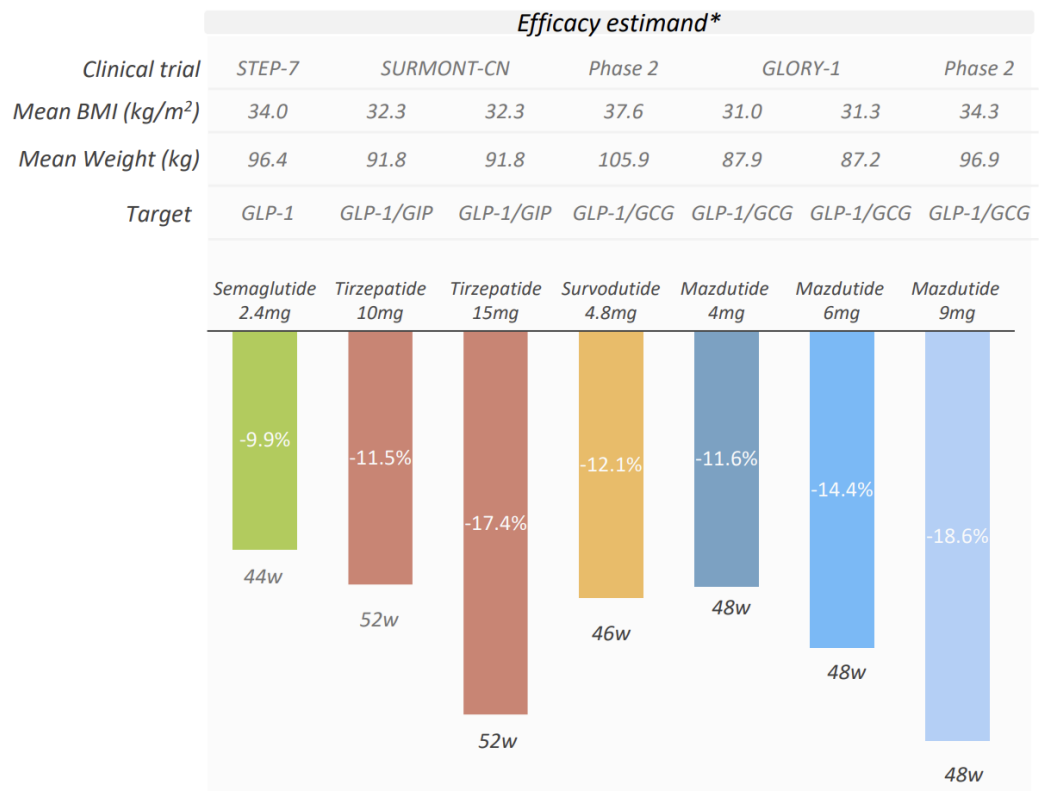
资料来源：信达生物，太平洋证券整理

图表41：体重下降≥5%的比例分布



资料来源：信达生物，太平洋证券整理

信达生物还公布了玛仕度肽 9mg 高剂量 II 期临床的最新数据，治疗 24 周减重 15.4%，肝脏脂肪减少 73.3%。玛仕度肽 9mg 显示出强大的体重减轻和显著的肝脏益处。此前，根据信达生物公布的玛仕度肽高剂量 9mg 在中国肥胖受试者中的 II 期临床研究结果，治疗 48 周后，玛仕度肽 9mg 组体重较基线的平均百分比变化与安慰剂组的治疗差值达-18.6%，平均变化值与安慰剂组的差值达-17.8 kg。

图表42：玛仕度肽 9mg 高剂量组减重较基线差值达 18.6%


资料来源：信达生物，太平洋证券整理

玛仕度肽在已开展的 17 项临床研究中已累计超过 1,500 人的暴露量，为中国肥胖和糖尿病防治提供了高质量的循证医学证据。2024 年 2 月，玛仕度肽的首个 NDA 获 NMPA 受理，用于成人肥胖或超重患者的长期体重控制，有望为患者提供更多的用药选择。

(三)新诺威整合石药集团 GLP-1 资产，化学合成司美格鲁肽具备竞争优势

2024 年 1 月 25 日，新诺威（300765.SZ）披露重组预案，其拟通过发行股份及支付现金方式购买石药集团百克（山东）生物制药股份有限公司 100% 股权。

新诺威对石药百克的并购完成后，将进入 GLP-1 减重药的上市公司行列。石药百克在研管线中，GLP-1 类药物 TG103 注射液的肥胖/超重适应症正在进行 3 期临床，司美格鲁肽注射液 2 型糖尿病适应症正在进行 3 期临床，预计从 2026 年起陆续获批上市。

2024 年 1 月，Clinicaltrials.gov 网站显示，石药百克启动了 GLP-1-Fc 融合蛋白 TG103(SYSA1803)对比度拉糖肽治疗 2 型糖尿病患者的头对头 III 期临床试验(SYSA1803-009)。TG103(SYSA1803)注射液是创新型长效重组人源胰高血糖素样肽-1(GLP-1)Fc 融合蛋白，为胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1R) 激动剂。TG103 具有两周注射 1 次的超长效潜能，优势明显，有望在糖尿病、减重等领域造福广大病患。

TG103 于 2023 年 8 月第一次进入 III 期临床阶段，首发适应症为肥胖。除了已经推进至 III 期阶段的肥胖和 2 型糖尿病适应症，石药百克也正在探索将 TG103 用于治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)和阿尔兹海默病的潜力。

2024 年 3 月，石药集团开发的司美格鲁肽注射液已获中国国家药品监督管理局(NMPA)批准，可在中国开展用于减少热量饮食和增加体力活动的基础上对成人超重或肥胖患者的体重管理适应症的临床试验。这也是该产品继成人 2 型糖尿病患者的血糖控制后，获批临床试验的第 2 个适应症。

石药集团的司美格鲁肽注射液属于中国化药注册分类 2.2 类，原料完全通过化学合成法制备，采用先进的合成、纯化和表征技术，制备出的原料纯度更高，避免了生物发酵过程引入的宿主蛋白等免疫原性物质，并保证了杂质水平不高于 DNA 重组技术制备的司美格鲁肽。杂质谱对比研究结果显示，与 DNA 重组技术制备的司美格鲁肽注射液相比，该产品杂质水平更低且 2-8℃长期储存条件下无新杂质产生。临床前研究结果显示，该产品与 DNA 重组技术制备的司美格鲁肽注射液具有相似的生物活性和减重效果；在食蟹猴体内具有一致的代谢特征和安全性，无全身过敏反应且局部耐受性良好。目前全球尚无化学合成的司美格鲁肽产品上市，石药集团的司美格鲁肽注射液极具临床开发价值。

新诺威吸纳了石药集团的 GLP-1 管线后，有望为未来的发展注入新动力。

(四)恒瑞医药依靠着强大的销售能力有望在减重市场中领先

恒瑞医药在糖尿病领域布局多年，已有恒格列净、瑞格列汀两款 1 类创新药及恒格列净二甲双胍缓释片(I)(II)一款 2 类新药获批上市。围绕 GLP-1 靶点，恒瑞医药同样布局多款药物，目前有 5 款产品在布局，涵盖了口服、双靶点、复方制剂等产品类型，临床产品在顺利推进中。

图表43: 恒瑞医药 GLP-1 类药物布局

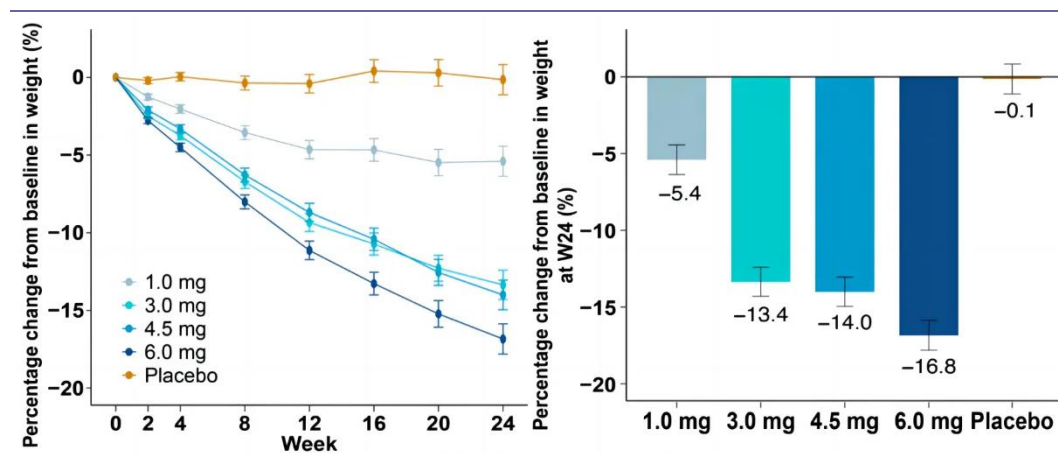
靶点	药物名	类型	适应症	最快进度
GLP-1R	诺利糖肽	多肽	2型糖尿病; 减重	临床3期
	HRS-7535	小分子	2型糖尿病	临床2期
	HR17031	多肽, 复方制剂	糖尿病	临床2期
GLP-1R/GIPR	HRS9531	双靶点激动剂	2型糖尿病, 减重	临床2期
GLP-1R/GCGR	HR-1816	多靶点激动剂	糖尿病	临床1期

资料来源: 恒瑞医药, 猎药人俱乐部, 太平洋证券整理

HRS9531 是恒瑞医药自主研发的新型 GLP-1/GIP 双重受体激动剂，可通过同时激动 GLP-1 和 GIP 受体，发挥葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌、抑制食欲和改善胰岛素敏感性等作用，帮助降低血糖和减轻体重。目前该药物最高研发阶段在临床 III 期（肥胖）。

在 2024 年 ADA 年会上，恒瑞医药首次披露了 HRS9531 的最新临床 II 期数据。治疗 24 周后，HRS9531 注射液 1.0 mg、3.0 mg、4.5 mg 和 6.0 mg 剂量组体重自基线分别下降 5.4%、13.4%、14.0%、16.8%，而安慰剂组仅下降 0.1%。

图表44: 恒瑞医药 HRS9531 在 6.0 毫克剂量组减重效果显著

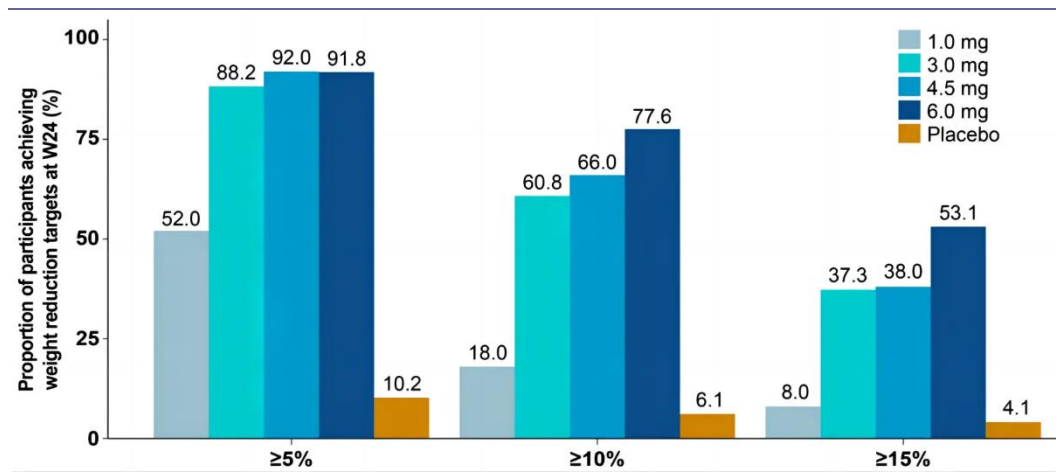


资料来源: 恒瑞医药, 猎药人俱乐部, 太平洋证券整理

在次要治疗终点方面，在 4 个剂量组中，治疗 24 周后体重较基线减轻 $\geq 5\%$ 的参与者比例分别为 52.0%、88.2%、92.0%、91.8%，安慰剂组为 10.2%。此外，HRS9531 组的腰围和收缩压较

基线下降 12.7 cm 和 8.3 mmHg，安慰剂组仅下降 1.8 cm 和 0.4 mmHg。HRS9531 也改善了血糖、甘油三酯(TG)、谷丙转氨酶(ALT)、尿酸等指标，优于安慰剂。

图表45：恒瑞医药 HRS9531 减重效果大于 15%的人群占比高达 53.1%



资料来源：恒瑞医药，猎药人俱乐部，太平洋证券整理

安全性方面，大多数不良事件(AEs)为轻度或中度，最常见的不良事件为恶心、腹泻、食欲下降和呕吐，主要发生在剂量递增期间。HRS9531 的总体安全性和耐受性与其他 GLP-1 激动剂一致。

在 HRS9531 注射液的基础上，恒瑞医药进一步开发其口服制剂，期望能改善 GLP-1 类产品的给药便利性、提高患者依从性和接受度。2024 年 5 月，口服 HRS9531 片开展用于 2 型糖尿病和体重管理的临床试验获得国家药品监督管理局核准签发的《药品临床试验批准通知书》。目前全球范围内尚无口服同类产品上市。

(五)甘李药业 GZR18 减重效果亮眼

甘李药业在糖尿病治疗药物市场在售仅有胰岛素类的产品，在研的产品方向以胰岛素产品的优化和热门靶点产品开发为主，其中，长效 GLP-1RA 产品 GZR18 注射液已进入第二期临床试验。

GZR18 是甘李药业开发的一款注射频率为每周 1 次的 GLP-1R 激动剂。2021 年 10 月 22 日，GZR18 首次获国家药监局批准开展临床试验。2023 年 6 月，GZR18 推进至 II 期临床阶段。2023 年 7 月 10 日，甘李药业在药物临床试验登记与信息公示平台登记了一项 II 期临床试验，旨在评

估 GZR18 对比司美格鲁肽（诺和泰）治疗 2 型糖尿病患者的有效性和安全性。在 2024 年 ADA 年会上，甘李药业披露了其自主研发的 GLP-1 受体激动剂 GZR18 在中国肥胖/超重人群中 Ib/IIa 期临床研究结果。

该研究是一项在中国肥胖/超重患者中开展的随机、双盲、安慰剂对照的多次剂量递增研究，该研究主要评估受试者接受每周(QW)或每两周(Q2W)一次 GZR18 注射液治疗后的安全性、耐受性、药代动力学和有效性。该研究总共入组 36 名肥胖受试者，按 3:1 的比例随机接受 1.5 毫克至 30 毫克的 GZR18 注射液或安慰剂组治疗，总治疗周数 35 周。

研究结果显示，GZR18 注射液在中国肥胖受试者中的减重疗效优于安慰剂。治疗 35 周后，GZR18 QW 组体重较基线的平均变化差值为-16.5 kg(95%CI: -19.9 kg, -13.1 kg)；体重与安慰剂组的差值达-18.6%(95%CI: -25.5%, -11.6%)。虽然不是头对头的研究，但与已上市同类产品公布的减重数据相比，GZR18 在相似给药周期中的减重效果优于司美格鲁肽和双靶点的替尔泊肽。同时，GZR18 Q2W 组体重较基线的平均变化差值为-11.3 kg(95%CI: -15.4 kg, -7.2 kg)；与安慰剂组的平均变化差值达-13.5%(95%CI: -21.0%, -6.0%)。

此外，在次要终点方面，GZR18 QW 组体重较基线降低 $\geq 5\%$ 、10%、15%的受试者比例分别为 100.0%、90.0%和 80.0%；GZR18 Q2W 组体重较基线降低 $\geq 5\%$ 、10%、15%的受试者比例分别为 71.4%、71.4%和 42.9%，而安慰剂组无受试者体重降幅达到 5%及以上。

安全性方面，GZR18 注射液在肥胖受试者中表现出良好的耐受性。在治疗期间最常报告的不良事件(AE)为胃肠道相关不良事件，且全部为轻、中度。这与 GLP-1 类药物的常见反应一致，且主要发生在剂量递增早期。本研究未发生严重低血糖事件，未发生与试验用药品有关的严重不良事件。

研究结论：一周一次的 GZR18 给药可实现优异的减重效果，疗效与同类单靶点或者多靶点 GLP-1 受体激动剂可比（非头对头）。GZR18 两周给药也显示了优异的疗效。

甘李药业一项在中国成年肥胖/超重受试者中评价 GZR18 注射液疗效和安全性的多中心、安慰剂对照、随机、双盲、30 周的 II 期临床研究正在进行中。该研究入组 338 名超重或肥胖成年人，探索更宽的剂量范围和给药频率。目前，该研究所有受试者均已出组，初步研究数据进一步验证了 Ib/IIa 的研究结果，特别是双周给药取得了积极的效果。

在 GZR18 注射液的基础上，甘李药业开发了其口服剂型，GZR18 片采用了先进的口服化给药技术，促进药物在胃内的吸收，通过抵抗胃蛋白酶降解，从而延长药物半衰期，提高 GZR18 片的生物利用度。2024 年 4 月，GZR18 片完成适应症为 2 型糖尿病的一项中国 I 期临床试验的首例受试者给药。

四、投资建议

GLP-1RA 药物国内外研发非常热，未来存量市场的竞争或较为激烈。然而，对于疗效确切、质量肯定的原创新药，市场的接受度是比较高的。建议关注研发能力强、进行 FIC 布局，同时注重专利布局和创新迭代的医药研发企业，尤其是进行 GLP-1 多靶点、长效、口服制剂和多适应症拓展的公司。此外，GLP-1RA 类药物具备一定的消费属性，积极发展院外途径，互联网销售的企业也将占据更大的优势。

建议关注相关创新药公司标的：华东医药、信达生物、新诺威、恒瑞医药、甘李药业。

五、风险提示

行业政策风险：医药行业作为严监管的行业，政策的变动可能会导致药物价格出现大幅的波动；对销售渠道的监管趋严也可能对公司的经营产生影响。

研发失败的风险：新药研发会经历漫长的临床研发过程，不确定性高，存在一定的研发失败风险。

竞争格局恶化风险：行业内众多公司参与相关的产品研发，随着产品的陆续获批，市场竞争将进一步加剧，存在销售不及预期的风险。

技术颠覆的风险：全球生物制药行业持续发展，新技术、新方法的出现可能会削弱目前的技术平台及候选药物的竞争力，会对相关的公司业务产生不利影响。

重点推荐公司盈利预测表

代码	名称	最新评级	EPS				PE				股价 2024/07/24
			2023	2024E	2025E	2026E	2023	2024E	2025E	2026E	
000963.SZ	华东医药	买入	1.6	1.9	2.2	2.6	25.6	15.1	13.0	11.4	28.75
600276.SH	恒瑞医药	买入	0.7	0.9	1.0	1.2	67.1	48.4	40.9	33.8	41.40
01801.HK	信达生物	买入	(0.7)	(0.4)	(0.2)	0.8	(60.9)	(94.4)	231.4	45.9	40.05
603087.SH	甘李药业	买入	0.6	1.1	1.9	2.5	91.9	37.8	22.3	17.0	42.61
300765.SZ	新诺威	买入	0.7	0.5	0.6	0.7	56.7	46.2	39.4	36.5	25.21

资料来源：Wind 资讯，太平洋研究院整理

投资评级说明

1、行业评级

看好：预计未来 6 个月内，行业整体回报高于沪深 300 指数 5% 以上；

中性：预计未来 6 个月内，行业整体回报介于沪深 300 指数 -5% 与 5% 之间；

看淡：预计未来 6 个月内，行业整体回报低于沪深 300 指数 5% 以下。

2、公司评级

买入：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅在 15% 以上；

增持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 5% 与 15% 之间；

持有：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 -5% 与 5% 之间；

减持：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅介于 -5% 与 -15% 之间；

卖出：预计未来 6 个月内，个股相对沪深 300 指数涨幅低于 -15% 以下。

公司地址

北京市西城区北展北街 9 号华远企业号 D 座二单元七号

上海市浦东南路 500 号国开行大厦 17 楼 太平洋证券

深圳市福田区商报东路与莲花路新世界文博中心 19 层 1904

广州大道中圣丰广场 988 号 102 太平洋证券



研究院

中国北京 100044

北京市西城区北展北街九号

华远·企业号 D 座

投诉电话： 95397

投诉邮箱： kefu@tpyzq.com

重要声明

太平洋证券股份有限公司具有经营证券投资咨询业务资格，公司统一社会信用代码为：91530000757165982D。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映分析人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。