

2018 年 04 月 16 日

生物医药

# 糖尿病系列报告：从国内外临床用药代差看中国降糖药市场发展趋势

■全球降糖药市场发展趋势：GLP-1 类似物和 SGLT-2 抑制剂正在快速放量：从海外临床应用趋势看，GLP-1 类似物正在快速崛起，是最具成长潜力的降糖药。但糖尿病作为多发病机制的进展性疾病，胰岛素仍是后期治疗的刚性需求药物。我们判断未来 GLP-1 类似物和胰岛素两者将长期并存。口服降糖药中，SGLT-2 抑制剂相较于目前应用最广泛的 DPP-4 抑制剂，尽管降糖效果大致相当，但 SGLT-2 抑制剂被证实存在心血管获益，同时有减重效果，近两年来增长迅速，有望不断侵袭 DPP-4 的市场。

■中国降糖药市场与海外存在严重代差，新医保有望加快升级换代：支付能力、诊疗水平、临床推广不足等因素导致国内临床所用降糖药与海外存在严重代差。DPP-4 抑制剂及利拉鲁肽进入 2017 版医保目录，三大 SGLT-2 抑制剂加快批准进入国内市场，国产 GLP-1 类似物和各种胰岛素产品的陆续上市等多重因素正在重构国内降糖药市场格局。

■重要降糖药品类目前国内研发进展：国产 GLP-1 类似物创新药聚乙二醇洛塞那肽（豪森药业）已报产，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 也处于 III 期临床中。利拉鲁肽仿制药中进展领先的是华东医药（2017 年 11 月启动 I 期临床）和翰宇药业（2017 年 9 月获批临床，按 6 类化药仿制药申报，其它企业均按生物制品申报）。SGLT-2 抑制剂领域，恒瑞医药的恒格列净进展最快，处于 III 期临床中，是潜力重磅品种。DPP-4 抑制剂领域，五大进口品种均已在国内上市，而国产创新药和仿制药研发扎堆，上市速度是竞争关键，瑞格列汀（恒瑞医药，III 期）、DBPR108（石药集团，II 期）目前领先。

■投资建议：糖尿病作为最大的慢性病种之一，用药市场巨大，国内多家上市公司均在该领域进行重点布局。我们基于各公司产品管线和在内分泌领域的渠道优势（成熟渠道或新建渠道的潜在能力）**重点推荐**：通化东宝（600867.SH，买入-A 评级）、恒瑞医药（600278.SH，增持-A 评级）、华东医药（000963.SH，买入-A 评级）、乐普医疗（300003.SZ，买入-A 评级）。**建议关注**：甘李药业（A 股 IPO 已过会）、翰宇药业；及港股联邦制药、三生制药、东阳光药、石药集团、绿叶制药等。

■风险提示：临床试验失败导致产品研发及上市进度不达预期；竞争加剧导致药品降价风险；生物制剂生产技术门槛高，规模化生产难度大，导致可能存在的产品质量风险及产能受限。

## 行业深度分析

证券研究报告

投资评级 领先大市-A  
维持评级

首选股票	目标价	评级
600867 通化东宝	27.90	买入-A
000963 华东医药	79.00	买入-A
300003 乐普医疗	38.00	买入-A

### 行业表现



资料来源：Wind 资讯

%	1M	3M	12M
相对收益	4.04	-0.05	-11.74
绝对收益	-0.53	-9.14	-0.71

徐衍鹏

分析师

SAC 执业证书编号：S1450517120002  
xuyip1@essence.com.cn  
021-35082113

崔文亮

分析师

SAC 执业证书编号：S1450517040006  
cuiwl@essence.com.cn  
010-83321412

### 相关报告

把握结构性机会，短中期密切关注业绩超预期和年报业绩落地支撑盈利向上的个股 2018-03-18

## 内容目录

1. 全球降糖药市场发展趋势: GLP-1 类似物和 SGLT-2 抑制剂正在快速放量 .....	4
1.1. 临床降糖药发展趋势判断 .....	4
1.2. 全球降糖药市场格局 .....	4
1.3. 口服降糖药: DPP-4 和 SGLT-2 抑制剂成为主要用药 .....	5
1.3.1. DPP-4 抑制剂是目前海外临床应用最多的 OAD 药物 .....	5
1.3.2. SGLT-2 抑制剂正加快放量 .....	7
1.4. GLP-1 类似物处于高速增长期 .....	9
1.4.1. GLP-1 类似物降糖作用机制 .....	9
1.4.2. 全球 GLP-1 类似物市场格局 .....	10
1.4.3. GLP-1 药物使用者的来源 .....	11
1.4.4. GLP-1 类似物之间的竞争 .....	12
1.4.5. GLP-1 类似物与胰岛素的复方制剂 .....	14
1.5. 全球胰岛素市场格局 .....	14
1.6. 不同类别降糖药的临床效果比较 .....	15
1.7. 全球降糖药领域龙头药企的 2017 年销售成绩 .....	15
2. 中国降糖药市场与海外存在严重代差, 新医保有望加快升级换代 .....	16
2.1. 中国糖尿病临床诊疗的特点 .....	16
2.2. 国内降糖药市场与海外存在严重的代差 .....	16
2.3. 新医保有望加快国内降糖药物的升级换代 .....	17
2.3.1. 国内口服降糖药市场: DPP-4 药物增长加快 .....	17
2.3.2. GLP-1 类似物处于市场导入早期, 竞争日趋激烈 .....	18
2.3.3. 国产胰岛素保持快速增长, 不断进口替代 .....	19
3. 重要降糖药品类目前国内研发进展 .....	21
3.1. GLP-1 类似物 .....	21
3.2. SGLT-2 抑制剂 .....	21
3.3. DPP-4 抑制剂 .....	22
4. 投资建议 .....	22
4.1. 通化东宝 (600867.SH, 买入-A 评级) .....	22
4.2. 恒瑞医药 (600278.SH, 增持-A 评级) .....	22
4.3. 华东医药 (000963.SH, 买入-A 评级) .....	23
4.4. 乐普医疗 (300003.SZ, 买入-A 评级) .....	23
5. 风险提示 .....	24

## 图表目录

图 1: 糖尿病不同阶段的用药选择 .....	4
图 2: 全球三大类降糖药的市场格局变化 .....	5
图 3: 2017 年全球 TOP15 降糖药销售额 (亿美元) .....	5
图 4: 五大 DPP-4 抑制剂比较 .....	7
图 5: SGLT-2 抑制剂的降糖作用机制 .....	8
图 6: 2015 年至今各季度的卡格列净与达格列净销售额 .....	9
图 7: 三大 SGLT-2 药物的销售额 (百万美元) .....	9
图 8: GLP-1 类似物的降糖作用机制 .....	10
图 9: 不同国家和地区的 GLP-1 药物销量快速增长 .....	10

图 10: GLP-1 药物在全球降糖药市场份额 .....	11
图 11: 全球 GLP-1 市场规模及格局变化情况 .....	11
图 12: 新增 GLP-1 使用者的来源 .....	12
图 13: 索马鲁肽 III 期临床头对头试验结果 .....	13
图 14: 索马鲁肽在降血糖和减重方面的效果优于度拉糖肽 .....	13
图 15: 口服索马鲁肽的 II 期临床试验结果 .....	14
图 16: 全球不同地区胰岛素销量增长率及市场格局 .....	14
图 17: Novo Nordisk 系列产品的使用患者群体数量 .....	15
图 18: 不同类别降糖药比较 .....	15
图 19: 国内样本医院口服降糖药市场格局 .....	17
图 20: 国内样本医院 DPP-4 类药物市场规模 (百万元) .....	18
图 21: 国内样本医院 DPP-4 类药物销售金额 (百万元) .....	18
图 22: 国内样本医院口服降糖药物销售额增长率 .....	18
图 23: 国内样本医院 DPP-4 类药物销售额增长率 .....	18
图 24: 国内样本医院 GLP-1 类药物市场规模 (百万元) .....	19
图 25: 国内样本医院 GLP-1 类药物销售金额 (百万元) .....	19
图 26: 中国 GLP-1 类似物市场格局 .....	19
图 27: 中国市场胰岛素销量增长情况 .....	20
图 28: 中国市场胰岛素市场规模增长情况 .....	20
图 29: 国内样本医院不同类胰岛素市场规模 (百万元) .....	20
图 30: 国内样本医院不同类胰岛素销售额增长率 .....	20
表 1: 国内上市的 DPP-4 抑制剂复方制剂 .....	6
表 2: 已上市的 GLP-1 类似物比较 .....	12
表 3: 国内不同降糖药的使用成本比较 .....	17
表 4: 国内 GLP-1 类似物相关创新药研发进展 .....	21
表 5: 国内 SGLT-2 抑制剂相关创新药研发进展 .....	21
表 6: 国内在研 1.1 类 DPP-4 抑制剂 (截至 2017 年 7 月) .....	22

## 1. 全球降糖药市场发展趋势: GLP-1 类似物和 SGLT-2 抑制剂正在快速放量

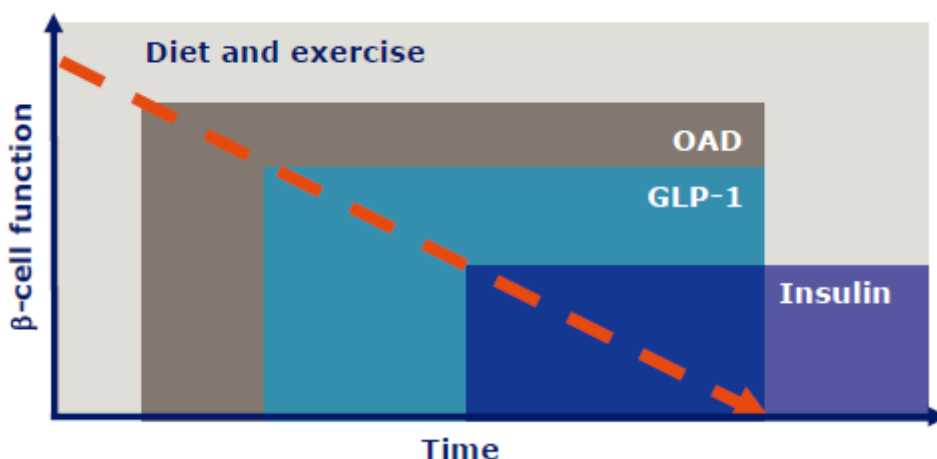
### 1.1. 临床降糖药发展趋势判断

根据糖尿病不同发病阶段（胰岛β细胞分泌胰岛素的能力逐渐下降直到零），目前临床用药通常从口服降糖药（OAD），到 GLP-1 类似物药物，再到胰岛素，根据实际血糖控制情况通常联合用药。

从欧美发达国家市场来看，我们对未来临床降糖药的发展趋势总的判断如下：

- GLP-1 类似物正在快速崛起，是最具成长潜力的降糖药；
- 胰岛素仍是最后杀手锏，糖尿病作为多发病机制的进展性疾病，目前临床尚难逆转其进程，因此胰岛素的使用仍然是临床刚性需求；
- 未来 GLP-1 类似物和胰岛素两者将长期并存；如果看更长远，考虑到 GLP-1 类似物对疾病进展的延缓，未来可能胰岛素的市场份额会逐渐萎缩直到一个稳定水平；
- 口服药市场最近十年来经历巨大变化，新一代的 DPP-4 抑制剂一枝独秀，成为仅次于二甲双胍后的用药主力；而近 5 年进入市场的 SGLT-2 抑制剂也有望成为明日之星。另外口服 GLP-1 类似物发展迅速，如果能够证实在临床实用价值（生物利用度、性价比等），有望重构降糖药市场格局。

图 1：糖尿病不同阶段的用药选择



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

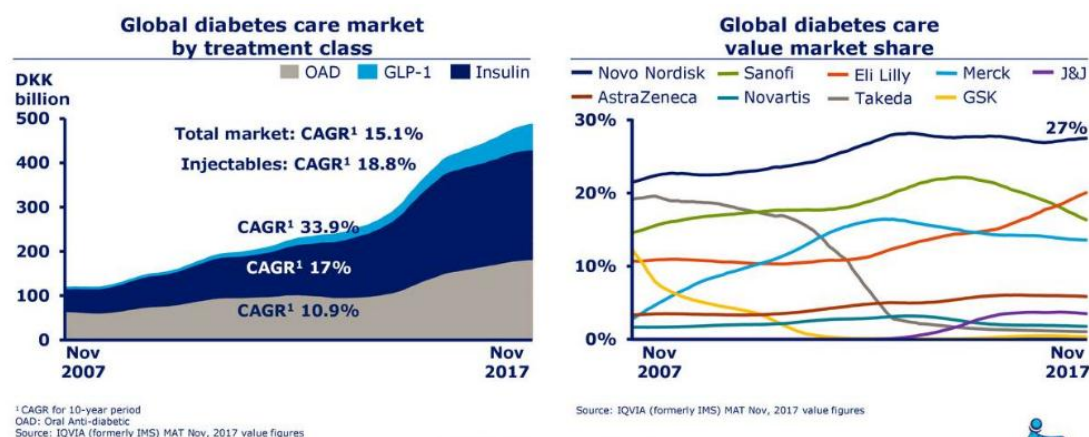
### 1.2. 全球降糖药市场格局

从 2017 年全球市场数据来看，胰岛素仍占据半壁江山，GLP-1 类保持快速增长势头（过去 10 年 CAGR 达 33.9%），新的口服药如 SGLT-2 的出现也使得 OAD 类保持稳定增长。从市场份额来看诺和诺德、礼来、赛诺菲、默克 4 家企业保持行业领先地位。

2017 年全球降糖药销售额前 15 名中，胰岛素 8 个，DPP-4 类 3 个，GLP-1 类 2 个，SGLT-2 类 2 个。从趋势来看，GLP-1 类和 SGLT-2 类销售排名上升明显，并有望持续，改变未来几年榜单排名。



图 2：全球三大类降糖药的市场格局变化



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

图 3：2017 年全球 TOP15 降糖药销售额（亿美元）

序号	公司	药品	2017
1	赛诺菲	Lantus (甘精胰岛素)	52.54
2	默沙东	Januvia (西格列汀)	37.37
3	诺和诺德	Victoza (利拉鲁肽)	35.41
4	诺和诺德	NovoRapid (门冬胰岛素)	30.60
5	礼来	Humalog (重组赖脯胰岛素)	28.65
6	默沙东	Janumet (西格列汀二甲双胍)	21.58
7	诺和诺德	Levemir (地特胰岛素)	21.57
8	礼来	Trulicity (度拉鲁肽)	20.30
9	诺和诺德	NovoMix(门冬胰岛素/精蛋白门冬胰岛素)	15.67
10	诺和诺德	人胰岛素	15.39
11	礼来	Humulin (重组人体胰岛素)	13.35
12	诺华	Galvus (维格列汀)	12.33
13	诺和诺德	Tresiba (德谷胰岛素)	11.20
14	强生	Invokana/Invokamet (卡格列净/卡格列净二甲双胍)	11.11
15	阿斯利康	Farxiga(达格列净)	10.74

资料来源：医药魔方、安信证券研究中心

### 1.3. 口服降糖药：DPP-4 和 SGLT-2 抑制剂成为主要用药

糖尿病的临床治疗史上先后出现包括磺脲类、格列奈类、二甲双胍类、噻唑烷二酮类，α葡萄糖苷酶抑制剂，及近十年上市的主要品类 DPP-4 和 SGLT-2 类。从上面全球降糖药排行榜也可以看出在国外成熟市场除了二甲双胍作为全球公认的一线用药被广泛使用（价格便宜，市场规模相对较小）外，目前临床用药以已初步完成 DPP-4 和 SGLT-2 类对早期品种的替代。

#### 1.3.1. DPP-4 抑制剂是目前海外临床应用最多的 OAD 药物

DPP-4 抑制剂作用相对温和，降糖效果不如 GLP-1，因此一般与其它 OAD 药物联用。无明

显诱发低血糖、体重增加、心脑血管疾病相关疾病/心血管事件的风险，安全性远胜于早期 OAD 药物。目前已上市的 DPP-4 抑制剂包括：

- ✓ 西格列汀（捷诺维）：2006 年第一个获 FDA 批准，2009 年入中国；
- ✓ 维格列汀（佳维乐）：2007 年欧盟批准 2011 年进入中国；
- ✓ 沙格列汀（安立泽）：2009 年美国上市，2011 年进入中国；
- ✓ 利格列汀（欧唐宁）：2011 年美国上市，2013 年中国上市；
- ✓ 阿格列汀（尼欣那）：2013 年美国及中国上市。

作为促胰岛素分泌剂，DPP-4 抑制剂与其它口服药的联用是临床主要选择之一。国内现有的 DPP-4 抑制剂复方制剂包括：

表 1：国内上市的 DPP-4 抑制剂复方制剂

药品名称	公司名称	药品规格	国家/地区	注册证号	发证日期	商品名称
西格列汀二甲双胍片(I)	MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd	磷酸西格列汀 50mg（以游离碱计）和盐酸二甲双胍 500mg	新加坡	H20140774	2014-10-18	捷诺达
西格列汀二甲双胍片(II)	MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd	磷酸西格列汀 50mg（以游离碱计）和盐酸二甲双胍 850mg	新加坡	H20140775	2014-10-18	捷诺达
利格列汀二甲双胍片(I)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5 mg 与盐酸二甲双胍 500 mg	瑞士	H20170162	2017-03-22	欧双宁
利格列汀二甲双胍片(I)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5 mg 与盐酸二甲双胍 500 mg	瑞士	H20170161	2017-03-22	欧双宁
利格列汀二甲双胍片(I)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5 mg 与盐酸二甲双胍 500 mg	瑞士	H20170160	2017-03-22	欧双宁
利格列汀二甲双胍片(II)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5 mg 与盐酸二甲双胍 850 mg	瑞士	H20170165	2017-03-22	欧双宁
利格列汀二甲双胍片(II)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5 mg 与盐酸二甲双胍 850 mg	瑞士	H20170163	2017-03-22	欧双宁
利格列汀二甲双胍片(II)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5 mg 与盐酸二甲双胍 850 mg	瑞士	H20170164	2017-03-22	欧双宁
沙格列汀二甲双胍缓释片(II)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 500mg	瑞典	H20170254	2017-05-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(II)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 500mg	瑞典	H20170253	2017-05-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(III)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 2.5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	H20170256	2017-05-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(III)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 2.5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	H20170255	2017-05-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(I)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	H20170252	2017-05-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(I)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	H20170251	2017-05-18	安立格
利格列汀二甲双胍片(II)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5mg 与盐酸二甲双胍 850mg	瑞士	H20170333	2017-06-13	欧双宁
西格列汀二甲双胍片(II)	MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd	磷酸西格列汀 50mg(以游离碱计)和盐酸二甲双胍 850mg	新加坡	H20171019	2017-06-12	
西格列汀二甲双胍片(I)	MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd	磷酸西格列汀 50mg(以游离碱计)和盐酸二甲双胍 500mg	新加坡	H20171018	2017-06-12	捷诺达
沙格列汀二甲双胍缓释片(I)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	H20171049	2017-06-30	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(II)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 500mg	瑞典	H20171050	2017-06-30	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(III)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 2.5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	H20171051	2017-06-30	安立格
西格列汀二甲双胍片(III)	MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd	磷酸西格列汀 50mg(以游离碱计)和盐酸二甲双胍 850mg	新加坡	J20171012	2017-06-16	捷诺达
西格列汀二甲双胍片(I)	MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd	磷酸西格列汀 50mg(以游离碱计)和盐酸二甲双胍 500mg	新加坡	J20171013	2017-06-16	捷诺达
二甲双胍维格列汀片(II)	Novartis Pharma Schweiz AG	每片含盐酸二甲双胍 850mg 和维格列汀 50mg	瑞士	H20171034	2017-06-23	宜合瑞

二甲双胍维格列汀片(III)	Novartis Pharma Schweiz AG	每片含盐酸二甲双胍 1000mg 和维格列汀 50mg	瑞士	H20171035	2017-06-23	宜合瑞
沙格列汀二甲双胍缓释片(III)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 2.5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	J20171032	2017-07-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(II)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 500mg	瑞典	J20171034	2017-07-18	安立格
沙格列汀二甲双胍缓释片(I)	AstraZeneca AB	每片含沙格列汀 5mg 与盐酸二甲双胍 1000mg	瑞典	J20171033	2017-07-18	安立格
利格列汀二甲双胍片(II)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH	每片含利格列汀 2.5mg 与盐酸二甲双胍 850mg	瑞士	J20171039	2017-08-14	欧双宁

资料来源：药智网、安信证券研究中心

从五大 DPP-4 抑制剂的临床数据来看，在有效性和安全性方面明显胜于磺脲类药物（SU）。其中，阿格列汀是唯一证实长期疗效优于格列吡嗪的 DPP-4 抑制剂，且不增加体重及低血糖风险。

图 4：五大 DPP-4 抑制剂比较

	阿格列汀 <sup>10*</sup> 25mg	西格列汀 <sup>12*</sup> 100mg	沙格列汀 <sup>13**</sup> 5mg	利格列汀 <sup>14*</sup> 5mg	维格列汀 <sup>15*</sup> 50mg bid
研究时间	104周	104周	104周	104周	104周
基础药物	二甲双胍	二甲双胍	二甲双胍	二甲双胍	二甲双胍
对照药物	格列吡嗪	格列吡嗪	格列吡嗪	格列美脲	格列美脲
磺脲平均剂量	5.2mg	9.2mg	15mg	3.0mg	4.6mg
HbA1c 降幅(%)	-0.72*	-0.54*	-0.41**	-0.35*	-0.1*
DPP-4 抑制剂	-0.59*	-0.51*	-0.35**	-0.53*	-0.1*
SU	优效性	非劣性	非劣性	非劣性	非劣性
% HbA1c ≤7%比例					
DPP-4 抑制剂	48.5**	63*	23.1 †	30**	36.9*
SU	42.7**	59*	22.7 †	35 **	38.3*
Δ 体重 (kg)					
DPP-4 inhibitor	-0.89***	-1.6***	-1.5***	-1.4	-0.3
SU	+0.95***	-0.7***	+1.3***	+1.3	+1.2
低血糖					
DPP-4 抑制剂	1.4%**	5.3%**	3.5%**	7%**	2.3**
SU	23.2%**	34.1%**	38.4%**	36%**	18.2**

\* 符合方案分析集(PPS); \*\* 全方案分析集(FAS); † 完成试验者集

资料来源：丁香园

### 1.3.2. SGLT-2 抑制剂正加快放量

尽管 DPP-4 抑制剂是目前全球口服降糖药中市场份额最大的一类药物，但后起之秀 SGLT-2 抑制剂更加出色的临床表现，近几年已经表现出快速放量的赶超趋势。

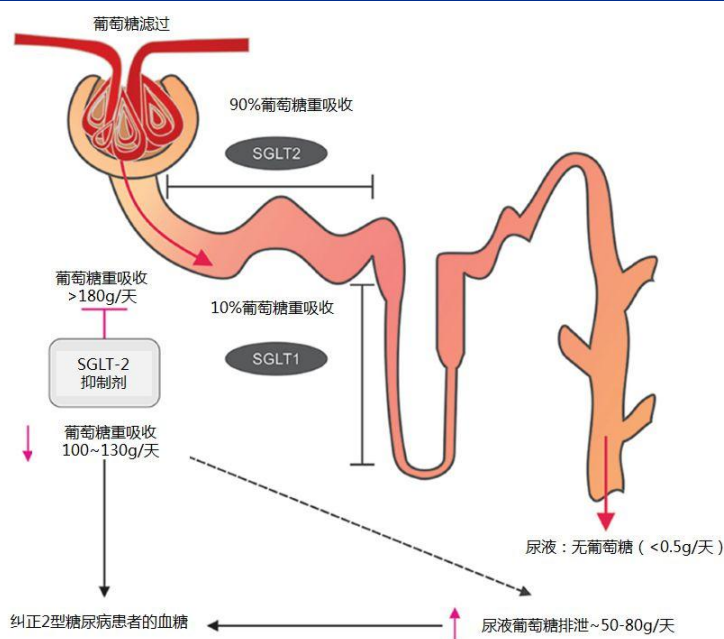
SGLT-2 抑制剂通过抑制肾脏中的葡萄糖的重吸引而控制血糖，作用机制独特，因此具备多种临床优势。钠依赖的葡萄糖运载体(SGLTs) 是一类在小肠黏膜和肾脏近曲小管中发现的转运基因家族，肾脏重吸收葡萄糖的过程主要由 SGLTs 介导。其中，SGLT-2 起主导作用。它主要分布在肾脏近曲小管 S1 段，是一种低亲和力、高转运能力的转运体，在肾脏近曲小管完成肾小球滤过液中 90%葡萄糖的重吸收。

因此 SGLT-2 抑制剂具备以下特点：

- ✓ 特异性分布在肾脏，对其他组织、器官无显著影响；
- ✓ 独特的不依赖于胰岛素分泌的降糖途径使胰岛素抵抗的糖尿病患者仍可受益；
- ✓ 不易发生低血糖风险、不增加糖尿病患者体重等。



图 5: SGLT-2 抑制剂的降糖作用机制



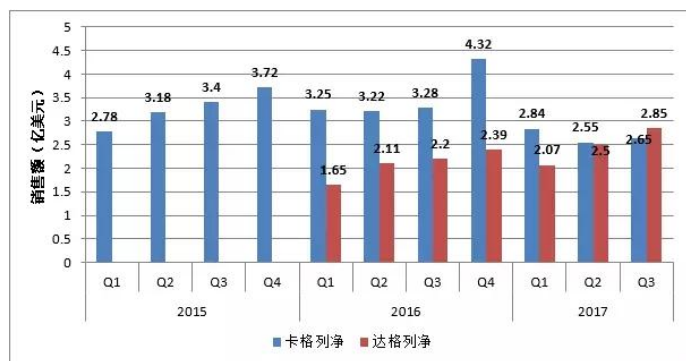
资料来源: 中华医学网、安信证券研究中心

近十年来 FDA 对降糖药要求提高, 降低心血管风险成为降糖药的重要评价标准之一, 而 SGLT-2 抑制剂在这方面显示出临床优势。目前全球上市的 SGLT-2 抑制剂药物, 主要包括达格列净、卡格列净、恩格列净三种。

- ✓ **达格列净:** 全球最早在欧洲上市, 尽管在美国市场落后于卡格列净, 但上市后一直保持稳健增长。2017 年第 3 季度, 达格列净以 2.85 亿美元的全球销售额赶超卡格列净。根据 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 信息, 评价达格列净降低 2 型糖尿病患者心血管风险的国际多中心 DELARE 临床试验尚在进行中 (包括中国的 CTR20150102), 预期将于 2018 年下半年获得完全的分析结果。
- ✓ **卡格列净:** 2013 年最早在美国上市, 2015 年销售额即突破 13 亿美元。但受价格的持续走低与竞品带来的压力、部分临床所致损伤造成的诉讼影响等, 2017 年以来销售出现下滑。2017 年 6 月公布的 [CANVAS](#) 大规模临床试验证实了卡格列净可显著降低 2 型糖尿病患者的心血管疾病风险, 后续获得新标签后 (2017.10 月强生公司已向 FDA 提出申请) 有望促进其销售增长。
- ✓ **恩格列净:** 2016 年 12 月被 FDA 批准新适应症, 用于降低伴有心血管疾病的成人 2 型糖尿病患者的心血管死亡风险, [成首个被证明具有明确心血管获益](#), 并获得 FDA 批准其标签的降糖药。受其利好, 2017 年销售加快增长, 达到 4.48 亿美元。在一项名为 [EMPA-REG OUTCOME](#) 的临床研究显示, 恩格列净的治疗与全因死亡、心血管死亡、心血管病变、心力衰竭、肾功能下降和终末期肾病发生的风险下降相关, 提示恩格列净对合并心血管疾病的糖尿病患者具有心血管及肾脏保护作用。

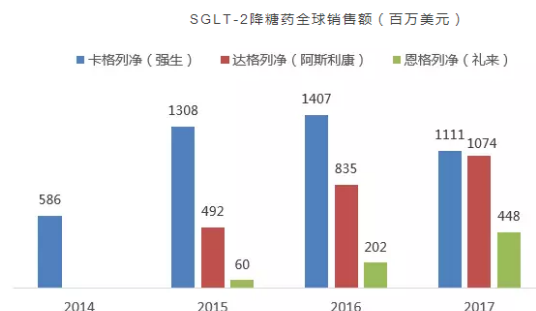


图 6：2015 年至今各季度的卡格列净与达格列净销售额



资料来源：医药地理

图 7：三大 SGLT-2 药物的销售额（百万美元）



资料来源：医药魔方数据

### DPP-4 抑制剂与 SGLT-2 抑制剂的比较：（分别用 D 和 S 表示）

- ✓ **降糖**：S 不依赖胰岛素，D 部分依赖，所以理论上 S 的控糖效果可能更好；但实际的临床试验结果统计分析表明两者在降糖方面并没有显示出显著的差别。在空腹血糖控制上，S 显示出更好的效果，这也与它们的作用机制相吻合。单用胰岛素控糖不达标，分别与 S 或 D 联用时，临床显示 S 表现出更好的降糖效果和减重效果；
- ✓ **心血管获益**：S 中恩格列净、卡格列净表现出明确的心血管获益
- ✓ **减重**：S 减重，D 是中性，不增加体重；
- ✓ **低血糖风险**：两者都不增加低血糖风险，现有临床试验结果统计显示在与胰岛素合用时两者没有显著差别；
- ✓ **D 上市已十余年**，产品种类多，在海外临床应用非常成熟，医生熟知度和处方率都比较高；S 上市时间短（专利普遍到 2025 年以后过期），价格相对要高一些；
- ✓ **关于临床用药风险**：两类药物中都有部分产品在过去被 FDA 多次警告有相关副作用，如 D 类中有涉及严重或致残性关节痛、心衰，S 类中涉及泌尿生殖系统感染风险、骨折和下肢截肢风险、酮症酸中毒风险等。这些都是大量临床应用中发现的相对罕见的风险，并不会否定药物的临床效果。实际上随着 S 类中产品获得心血管受益的证据在临床不断被认知，相关产品的销售均呈现加快增长趋势。

Evaluate Pharma 预测 SGLT-2 抑制剂的市场份额将会在 2022 年左右超越 DPP-4 抑制剂，成为市场最大的 OAD 药物。

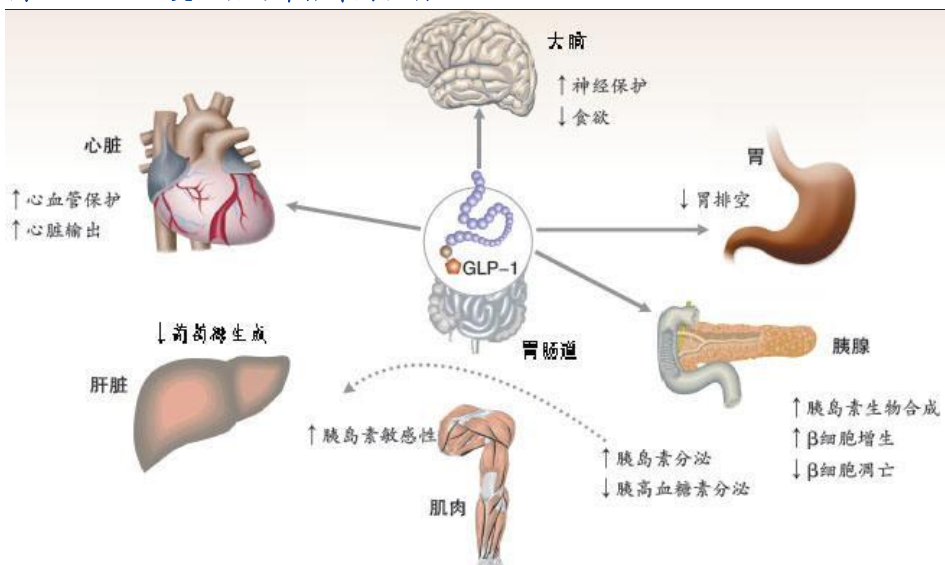
## 1.4. GLP-1 类似物处于高速成长期

### 1.4.1. GLP-1 类似物降糖作用机制

GLP-1 类似物降糖作用机制主要涉及包括增加胰腺内胰岛素分泌、减少肝糖元分解、减缓胃排空和在大脑中产生饱腹感四个方面。因而 GLP-1 药物能够综合产生优异的降糖效果、无低血糖风险、可减轻体重作用及心脑血管获益的独特效果，在临床应用中定位于介于 OAD 和胰岛素之间的过渡阶段使用，并且可与其它药物联用，成为过去五年增长最快，也是未来最具成长潜力的降糖药物。

目前全球获批的 GLP-1 类似物药物共有 7 种，其中临床应用最主要为利拉鲁肽、度拉糖肽，2017 年底获得 FDA 批准的索马鲁肽显示最出色的临床效果，将是未来的潜力重磅药物。

图 8: GLP-1 类似物的降糖作用机制

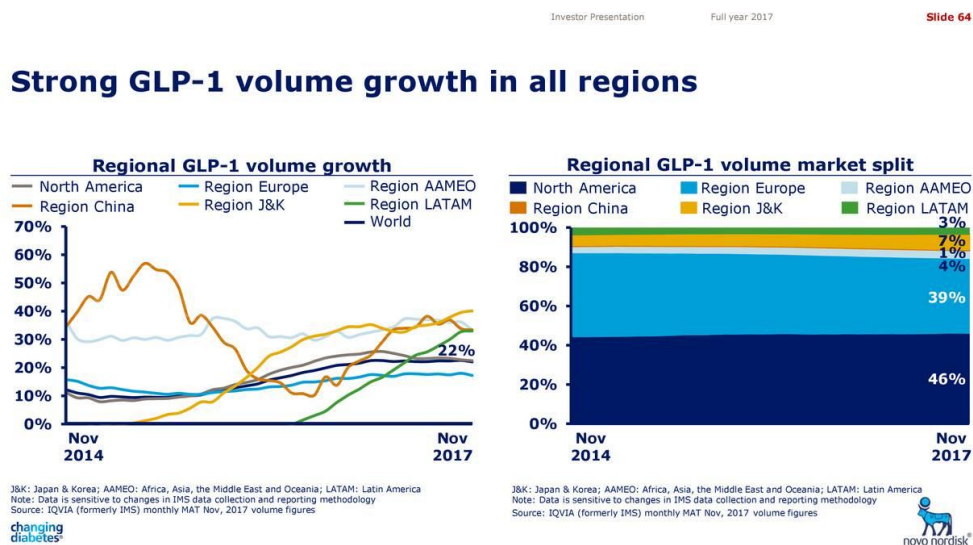


资料来源: 丁香园

#### 1.4.2. 全球 GLP-1 类似物市场格局

2017 年全球 GLP-1 药物的销量增长率平均在 20-30%左右, 中国则为 30%左右。其中北美和欧洲占据近 80%的份额, 中国尚处于导入早期, 仅占全球 1%市场。

图 9: 不同国家和地区的 GLP-1 药物销量快速增长

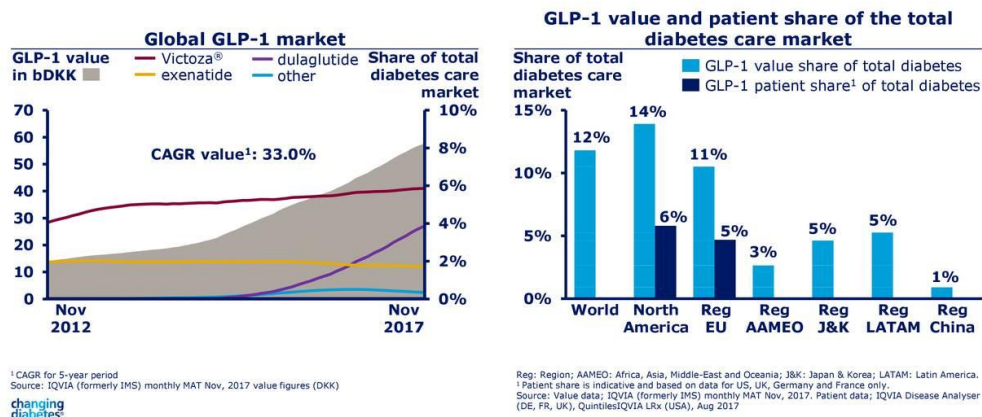


资料来源: Novo Nordisk、安信证券研究中心

从全球的用药趋势来看, GLP-1 药物已经开始追赶胰岛素, 2017 年其市场规模达到 500 亿丹麦克朗 (1 丹麦克朗=1.0387 人民币), 占全球糖尿病药物市场的 12%。不同地区 GLP-1 药物占整体降糖药市场的份额分别为: 北美 14%, 欧洲 11%, 日韩 5%, 中国 1%。根据 IMS 数据, 在美国 GLP-1 药物的使用量只有胰岛素的 30%左右, 美国是 GLP-1 发展最早的市场, 所以占比高一些, 全球来看整体 GLP-1 市场还处于较早期发展阶段, 空间巨大。

图 10: GLP-1 药物在全球降糖药市场份额

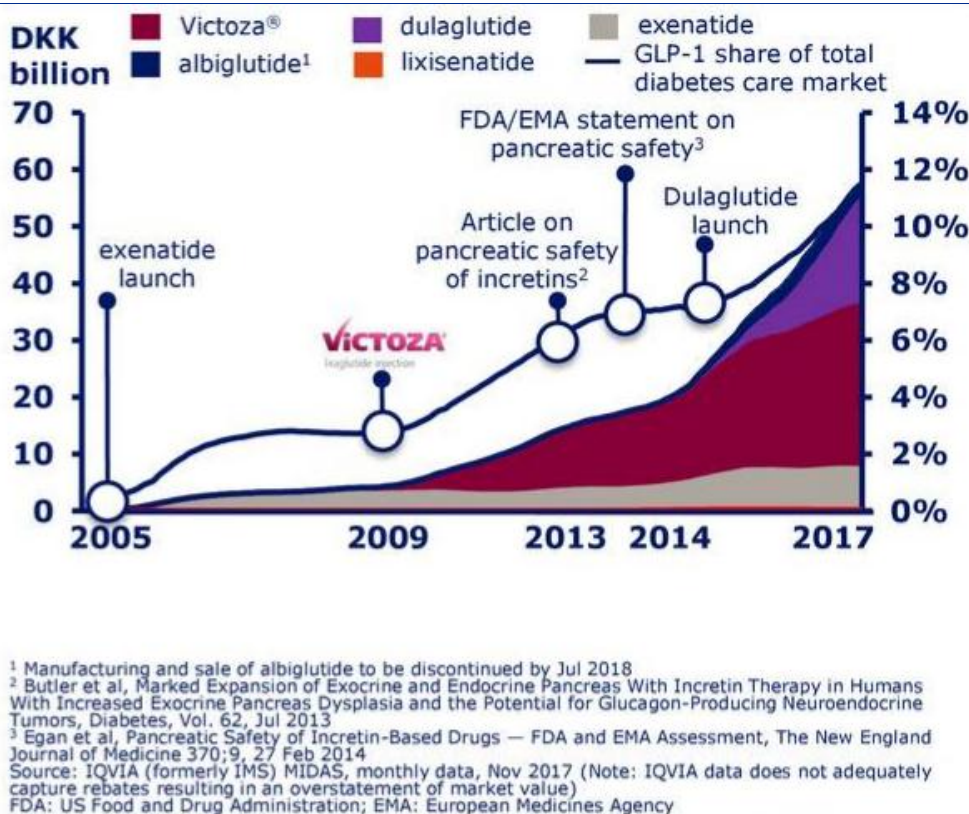
### The GLP-1 segment accounts for 12% of the global diabetes care market value



资料来源: Novo Nordisk、安信证券研究中心

过去几年 GLP-1 药物市场的增长主要依靠利拉鲁肽（全球第二款上市 GLP-1 受体激动剂、也是第 2 个被证明具有心血管获益的降糖药）、度拉糖肽（2014 年获 FDA 批准，一周注射一次；2016 年公布与利拉鲁肽的头对头比较试验，证明非劣效）。

图 11: 全球 GLP-1 市场规模及格局变化情况



资料来源: Novo Nordisk、安信证券研究中心

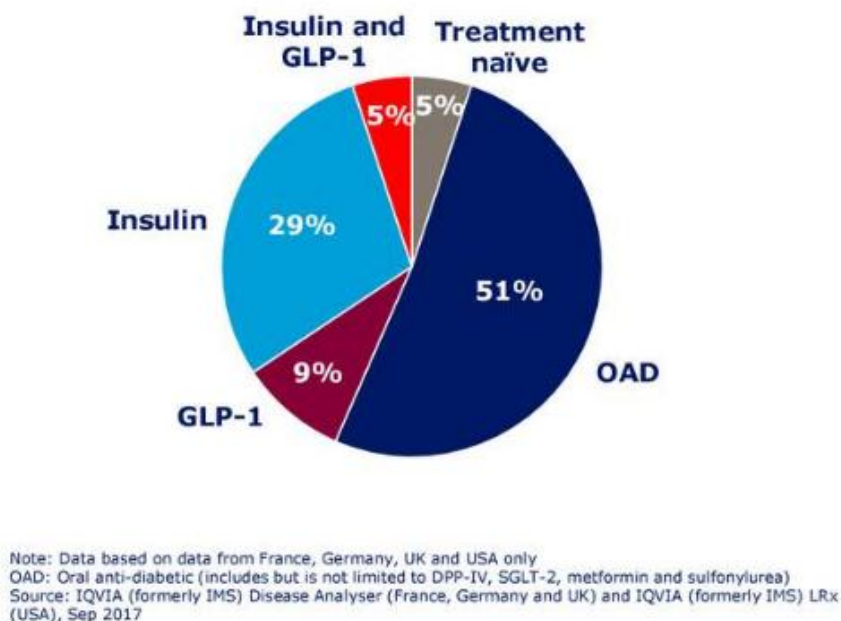
#### 1.4.3. GLP-1 药物使用者的来源

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（根据法德英美四国占比超过 51%），其次是从胰岛素使用者转换而来，这显示 GLP-1 类药物在降糖药市场上的巨大机会。在美国服用口服降糖药的病人平均经过 7 年左右时间开始注射胰岛素；而只使用基础胰岛素（空腹量）的病人有过半难以达到控糖目标，与 GLP-1 合用两者具有协同效应，可产



生更好的降糖效果，更小的副作用。

图 12：新增 GLP-1 使用者的来源



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

#### 1.4.4. GLP-1 类似物之间的竞争

作为最具增长潜力的降糖药物，GLP-1 类似物生产企业围绕降糖、心血管获益、减重、患者使用依从性（注射频率）等方面展开激烈的竞争，其中利拉鲁肽、度拉糖肽和索马鲁肽是目前的最大赢家。

表 2：已上市的 GLP-1 类似物比较

药物名称	企业	上市时间	特点	市场表现
艾塞那肽	阿斯利康	2005 年（短效） 2012 年（长效）	蜥蜴唾液中分离出的 GLP-1 类似物，与 GLP-1 大约有 53% 的同源性	2016 年，短效艾塞那肽全球销售额为 2.54 亿美元，长效艾塞那肽为 5.78 亿美元
利拉鲁肽	诺和诺德	2010 年（短效）	跟入 GLP-1 有 97% 同源性，大大降低免疫原性；降糖效果较好，并可减重，降低心血管风险（是继恩格列净后第 2 个被证明具有心血管获益的降糖药）	2017 年销售收入继续大涨 16%，达到 231.73 亿丹麦克朗（约 38 亿美元，降糖领域）；另外减肥领域实现销售 25 亿丹麦克朗
阿必鲁肽	GSK	2014 年（长效）	头对头试验显示，降糖疗效不及利拉鲁肽	2016 年销售额只有 1.85 亿美元
度拉糖肽	礼来	2014 年（长效）	头对头试验显示，疗效非劣于利拉鲁肽	2016 年然后以来爆发式增长，2017 年销售超 20 亿美元
利西那肽	赛诺菲	2013 年欧洲 2016 年美国（短效）	降糖、减重效果与利拉鲁肽相比并无优势	市场表现平平
贝那鲁肽	仁会生物	2017 年中国上市（短效）	全人源，短效，每天注射 3 次	2017 年销售预计过千万元
索马鲁肽	诺和诺德	2017 年（长效）	被认为是目前全球最好的 GLP-1 激动剂	未来几年有望爆发式增长

资料来源：公司公告、米内网、安信证券研究中心；短效为每天一次（个别产品多于一次），长效为一周一一次

#### 索马鲁肽

索马鲁肽于 2017 年 12 月 6 日获得美国 FDA 批准上市，由诺和诺德研发，被誉为全球最好的 GLP-1 激动剂，其 8 个主要临床试验结果如下：

- ✓ SUSTAIN 1~5：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 及长效艾塞那肽；
- ✓ SUSTAIN 7：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

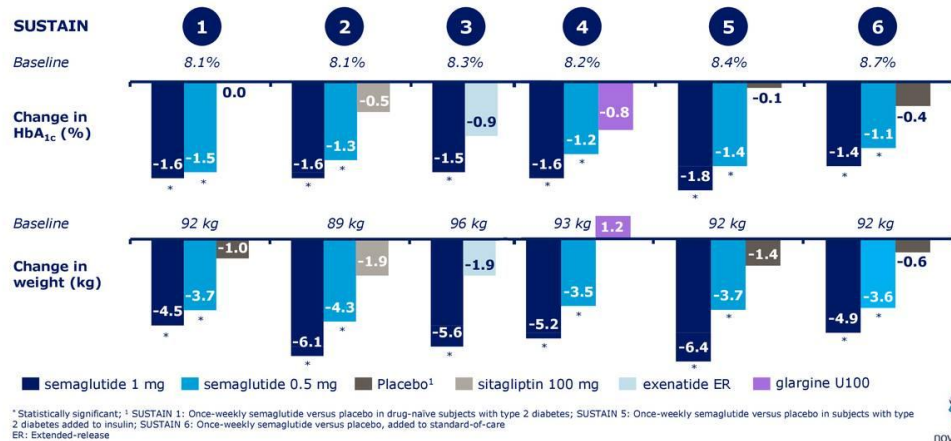


GLP-1 降糖新药度拉糖肽。在减重方面，索马鲁肽也表现出了比减肥药 Saxenda(利拉鲁肽)更好的效果(15% vs 10%);

- ✓ 安全性：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。在安全性方面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 13：索马鲁肽 III 期临床头对头试验结果

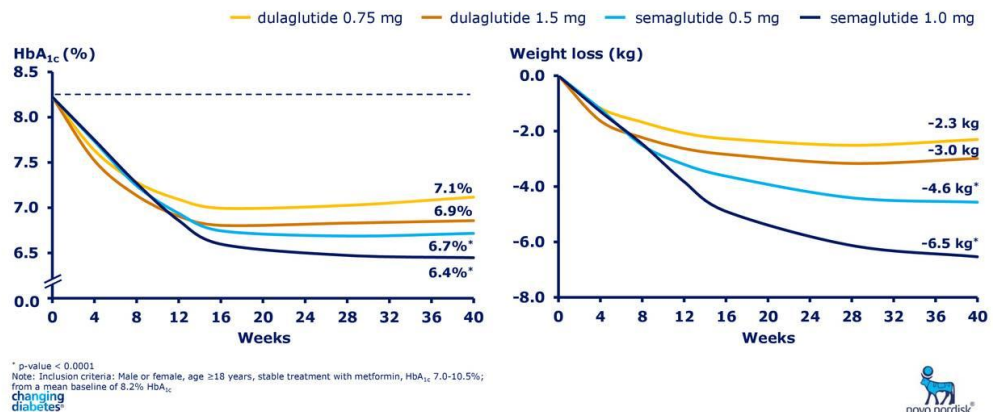
### SUSTAIN phase 3a trials with semaglutide successfully completed



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

图 14：索马鲁肽在降血糖和减重方面的效果优于度拉糖肽

### Semaglutide demonstrated superiority on both glucose control and weight loss vs dulaglutide in SUSTAIN 7 trial



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

口服索马鲁肽：II 期临床降糖和减重效果明显，正处于 III 期临床

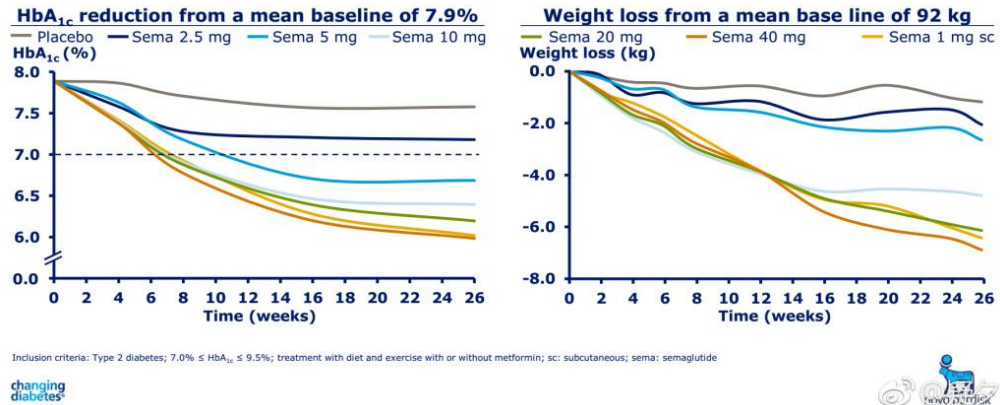
2014 年开展的 II 期临床试验中，口服索马鲁肽与皮下注射索马鲁肽组及安慰剂对照，结果如下：

- ✓ 降糖：口服索马鲁肽组的 HbA1c 水平较安慰剂组显著降低，剂量依赖性的估计的治疗差异范围：-0.4%~-1.6% (2.5 mg 组与安慰剂组相比，P=0.01；其他高剂量组与安慰剂组相比，P<0.001)；
- ✓ 减重：与安慰剂 (-1.2 kg) 组比，口服索马鲁肽组和皮下注射索马鲁肽组 (-6.4 kg) 的体重显著减轻 (剂量依赖范围：-2.1~-1.2 kg)，10 mg 及以上剂量组较安慰剂组体重减

轻更显著（剂量依赖的 ETD 范围：-0.9~ -5.7 kg;  $P<0.001$ ）。

图 15：口服索马鲁肽的 II 期临床试验结果

### Oral semaglutide reduced HbA<sub>1c</sub> and body weight in a 26-week phase 2 trial in type 2 diabetes



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

目前口服索马鲁肽正处于临床三期，有望在 2019 年获批。一旦成功上市，将会对目前的 OAD 和 GLP-1 市场格局都产生重大改变。但口服索马鲁肽的生物利用度仍有待提高，目前的针剂是每周用药一次，每针剂量在 1.0mg 以下；而口服是一天一片，每片 10-20mg，剂量远高于注射剂，只有生物利用度进一步提高（诺和诺德采用了 Emisphere 公司的 Eligen® 技术开发 GLP-1 类似物口服制剂）后才能更好地发挥降糖效果，并控制成本。

#### 1.4.5. GLP-1 类似物与胰岛素的复方制剂

GLP-1 类似物与基础胰岛素复方制剂也是重要的发展方向。2016 年，赛诺菲公司的 Soliqua（甘精胰岛素 100U/mL+利西那肽）和诺和诺德公司的 Xultophy（德谷胰岛素+利拉鲁肽）均获得 FDA 批准用于血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者，成为美国市场一起率先上市的两个“胰岛素+GLP-1 受体激动剂”糖尿病药物复方组合。2017 年 Xultophy 销售额为 1.2 亿美元，同比增长 252%。市场预期到 2021 年 Xultophy 的销售额有望达到 12 亿美元，而 Soliqua 销售额也将超过 5 亿美元。

#### 1.5. 全球胰岛素市场格局

从全球胰岛素市场来看，2017 年欧美发达国家和地区胰岛素销量继续保持稳定略有增长，增速在 5% 以下；而中国和拉美地区的销量增速领先，超过 10%。在市场份额方面，中国 2017 年销量只占全球 10%，仍有很大提升空间。

图 16：全球不同地区胰岛素销量增长率及市场格局

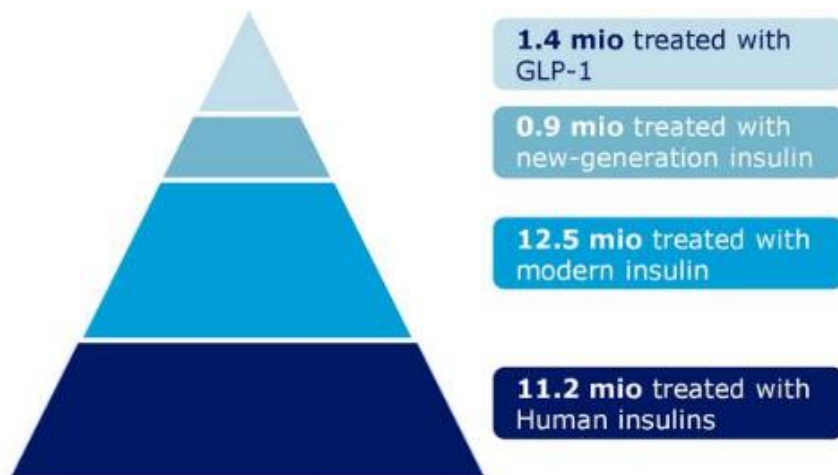
#### Stable global insulin volume growth



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

诺和诺德作为全球降糖药领域的龙头企业,无论在胰岛素还是 GLP-1 领域均处于全球领先地位。根据公司公告数据,目前使用公司胰岛素产品的患者数量接近 2500 万人,其增长主要来自中国等地区的市场拓展。(另外,使用公司 GLP-1 产品的患者数量仅为 140 万人,显示未来有巨大的发展空间)

图 17: Novo Nordisk 系列产品的使用患者群体数量



资料来源: Novo Nordisk

## 1.6. 不同类别降糖药的临床效果比较

通过比较各类药物的临床使用效果,在降糖能力方面,二甲双胍、磺脲、GLP-1、胰岛素相对较强,其中,磺脲类和胰岛素会容易导致低血糖的风险。GLP-1 和 SGLT-2 有减重作用,同时这两类中也有部分产品已获得心血管获益标签,是未来降糖药市场最具有成长潜力的品种。

图 18: 不同类别降糖药比较

Investor Presentation

Full year 2017

Slide 43

## Medications used for the treatment of type 2 diabetes

Commonly prescribed product classes for the treatment of type 2 diabetes

Class	HbA <sub>1c</sub> change	Hypoglycaemia risk	Weight change	CVD risk	Dosing (pr. 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

Note: TG and HDL: Beneficial effect on triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol; CHF: Congestive heart failure; GI: Gastro intestinal; MTC: Medullary thyroid cancer; TZD: thiazolidinediones; OAD: Oral anti-diabetic; TBD: to be defined.  
Sources: Adapted from: Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2006; 29:1963-1972; Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2007;30:753-759; Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2008;31:173-175. ADA. Diabetes Care. 2008;31:S12-S54. WeiChoi PI. 1/2008.

changing diabetes



资料来源: Novo Nordisk、安信证券研究中心

## 1.7. 全球降糖药领域龙头药企的 2017 年销售成绩

(以下信息来自于各公司 2017 年报)

### 诺和诺德

拥有降糖领域的 4 个主力产品(地特胰岛素、德谷胰岛素、利拉鲁肽、索马鲁肽),从目前



产品管线来看，仍是行业第一位。

- ✓ Tresiba (德谷胰岛素): 新一代基础胰岛素, 2015 年 9 月获 FDA 批准上市后, 市场渗透率不断提升, 2017 年销售收入达到 73.27 亿丹麦克朗 (约 12 亿美元), 同比增长 81%。与甘精胰岛素或者其他基础胰岛素相比, 德谷胰岛素在同等程度或更有效地控制血糖的同时, 低血糖尤其是夜间低血糖风险显著下降, 临床优势显著。德谷胰岛素在 2017 年获得 CFDA 批准文号, 预计在 2018 年正式推向中国市场销售;
- ✓ Victoza (利拉鲁肽): 2017 年在降糖领域销售收入达到 231.73 亿丹麦克朗 (约 38 亿美元, 同比增长 18%)。利拉鲁肽在美国市场不断向基层渠道渗透, 平均价格略有下降, 但覆盖人群数量稳步增长。2018 年有望继续保持稳定的增长。
- ✓ Saxenda (利拉鲁肽): 用于减肥适应症目前已经在 25 个国家获批, 2017 年销售收入 25.62 亿丹麦克朗 (约 4 亿美元), 同比增长 62%;
- ✓ 2017 年公司胰岛素系列产品在中国市场销售同比增长 3%, 估计其胰岛素类似物继续保持 15% 左右的增速, 而重组人胰岛素则在基层市场继续下滑。

礼来

- ✓ Trulicity (度拉糖肽): 2017 年实现翻倍增长, 近 3 年的全球销售额分别是 2.49/9.26/20.30 亿美元, 成为礼来业绩增长的最大驱动力;
- ✓ Jardiance (恩格列净): 由礼来和勃林格殷格翰合作开发, 2017 年加快增长, 全球销售收入 4.48 亿美元, 增长 122%。其中美国市场 1.57 亿美元 (+173%), 美国以外市场 2.90 亿美元 (+101%);
- ✓ 生物类似药 Basaglar (甘精胰岛素注射液): 2017 年销售额 4.32 亿美元 (+402%), 超出市场预期; Basaglar 已经在新增病人中拿到 25% 的份额;
- ✓ 口服 GLP-1: 礼来的口服 GLP-1 目前落后于诺和诺德, 主要还是需要解决生物利用度的问题。

默克

- ✓ Januvia (西格列汀): 2017 年全球销售额 37.37 亿美元, 同比下滑 4%;
- ✓ Janumet (西格列汀二甲双胍): 2017 年全球销售额 21.58 亿美元, 同比下滑 2%;

赛诺菲

- ✓ 赛诺菲 2017 年在中国市场销售增长强劲, 同比增长 15.1%, 主要受益于甘精胰岛素的持续增长;
- ✓ Toujeo: 赛诺菲新一代基础胰岛素, 在 2017 年与同类产品诺和诺德 Tresiba 的大型头对头试验中, 达到主要终点 (评估 Toujeo 对 HbA1c 水平的影响是否与 Tresiba 相似)。Sanofi 计划在 2018 年提供该研究的全部结果。

## 2. 中国降糖药市场与海外存在严重代差, 新医保有望加快升级换代

### 2.1. 中国糖尿病临床诊疗的特点

- ✓ 诊疗率低, 诊断晚, 治疗达标率低, 导致中后期病人较多, 对胰岛素的需求较为刚性;
- ✓ 作为慢性病长期用药, 支付能力严重影响药物的使用; 尤其在患者群体庞大的基层, 而新农合的报销范围和力度又远低于城镇职工;
- ✓ 临床治疗理念简单, 仍然主要考虑降血糖, 没考虑其它指标, 而实际上从海外临床及监管部门指导方向来看, 已经把心血管获益作为一个甚至比降糖更优先的考量因素;
- ✓ 新类型的降糖药临床推广尚处于较早期, 多数临床医生倾向于处方更为熟悉的早期品种 (也与过去医保覆盖不够、原研药企推广力度缺乏有关), 尽管这些品种在降糖效果及安全性方面远不如新的药物品类。

### 2.2. 国内降糖药市场与海外存在严重的代差

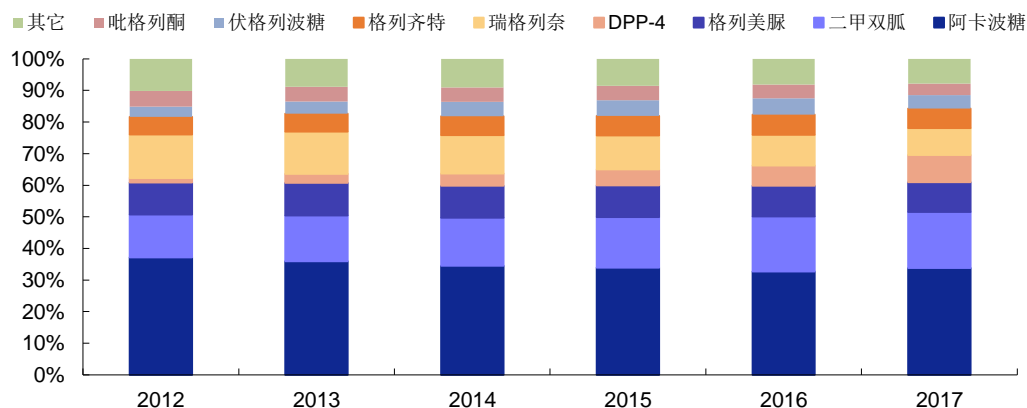
上述特点导致国内降糖药市场与海外存在严重的代差, 以口服降糖药中二甲双胍、阿卡波糖、格列美脲与胰岛素显主流用药产品, 特别是在基层, 又以重组人胰岛素为主。而在欧美国家



和地区,口服降糖药除二甲双胍外,使用最多的为 DPP-4 和 SGLT-2 类药物;注射剂中 GLP-1 类似物近几年高速增长,临床应用日益广泛;胰岛素中又基本以胰岛素类似物(速效、长效)和新一代超长效胰岛素为主。

通过分析 PDB 样本医院数据可知,过去五年来国内 OAD 药物市场份额前三位由阿卡波糖、二甲双胍、格列美脲牢牢占据,2017 年三者市场份额分别为 33.8%、17.7%、9.3%,合计近 60%。而 DPP-4 药物 2017 年的份额只有 8.6%。

图 19: 国内样本医院口服降糖药市场格局



资料来源: PDB、安信证券研究中心

## 2.3. 新医保有望加快国内降糖药物的升级换代

2017 年国内糖尿病药物领域发生诸多变化: 5 大 DPP-4 抑制剂西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀均进入乙类医保; GLP-1 激动剂利拉鲁肽通过谈判降价进入医保; 3 大 SGLT-2 抑制剂恩格列净、达格列净、卡格列净获 CFDA 批准上市, 并被纳入 2017 版《中国 2 型糖尿病防治指南》。同时国内企业在这些领域研制的创新药及仿制药也有望在未来几年陆续上市, 随着市场推广力度的加大, 叠加医保支持, 国内降糖药物市场有望加快升级换代。

表 3: 国内不同降糖药的使用成本比较

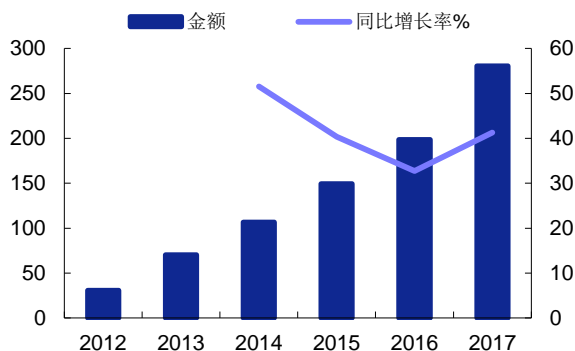
	阿卡波糖: 卡博平	二甲双胍: 格华止	格列美脲: 亚莫利	DPP-4: 西格列汀	SGLT-2: 达格列净	GLP-1: 利拉鲁肽	重组人胰岛素	胰岛素类似物
剂量	每次 0.2g (一次 4 片), 每日 3 次	每日服用量中位数 1.5g 左右	每日平均 1-2mg	100 mg 每日一次	每日 5-10mg, 一次	每天注射量 1.8mg (每支 18mg), 平均每月 3 支	每月 3 支	基础+速效每日 4 次注射; 或用预混, 每日 2 次
每日/月成本	18 元/天	5 元/天	5 元/天	8.5 元/天	16 元/天	1230 元/月*	130 元/月	中位数 250 元/月
年均用药成本	6500 元	1800 元	1800 元	3000 元	5800 元	15000 元	1500 元/年	中位数 3000/年
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

资料来源: 安信证券研究中心; 各品类选取市场常见品牌平均中标价粗略计算; \*新医保 410 元/支的标准; \*\*假设乙类个人支付 20%, 不考虑医保限额等其它因素;

### 2.3.1. 国内口服降糖药市场: DPP-4 药物增长加快

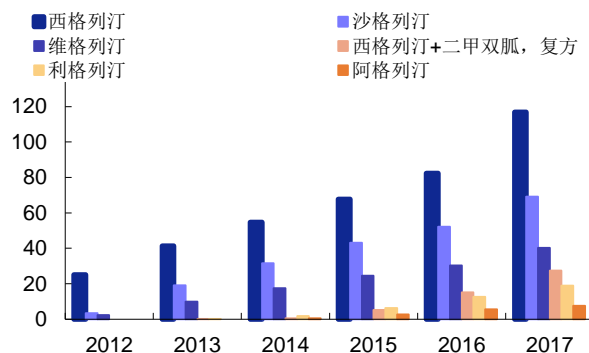
过去几年国内 DPP-4 药物稳定增长, 2017 年被纳入医保后增长呈现加快趋势, PDB 样本医院销售额达到 2.8 亿元, 同比增长达 41%, 估计全国市场规模在十几亿元。西格列汀和沙格列汀份额领先。而其它 OAD 药物中, 二甲双胍和阿卡波糖均实现 7% 左右的增长 (考虑到增量主要来自基层, 全国市场规模增长高于此); 样本医院其它口服降糖药市场规模则保持稳定或负增长。国内 OAD 市场的升级换代正在进行时。

图 20: 国内样本医院 DPP-4 类药物市场规模 (百万元)



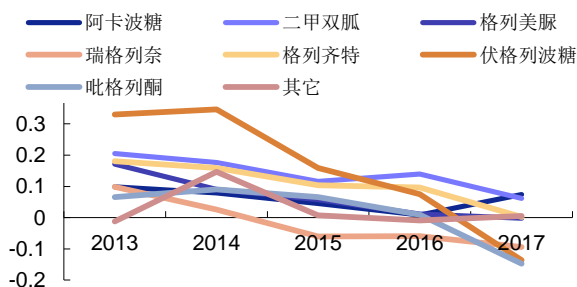
资料来源: PDB、安信证券研究中心

图 21: 国内样本医院 DPP-4 类药物销售金额 (百万元)



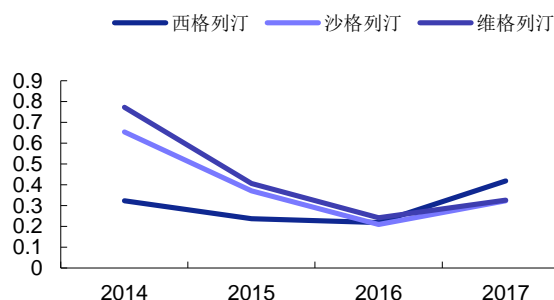
资料来源: PDB、安信证券研究中心

图 22: 国内样本医院口服降糖药物销售额增长率



资料来源: PDB、安信证券研究中心

图 23: 国内样本医院 DPP-4 类药物销售额增长率



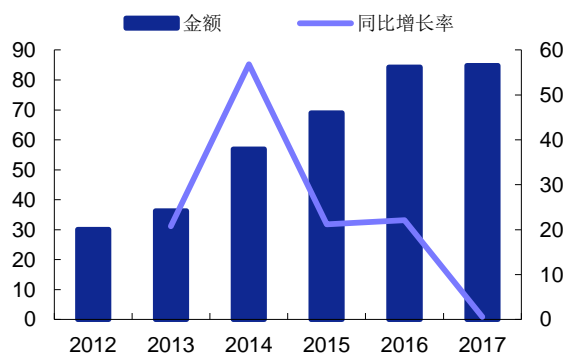
资料来源: PDB、安信证券研究中心

### 2.3.2. GLP-1 类似物处于市场导入早期, 竞争日趋激烈

GLP-1 类似物由于价格极高, 国内尚处于导入早期。2017 年 PDB 样本医院销售额仅 8400 万元, 估计整体规模仅 2~3 亿元左右。目前已在国内上市的 GLP-1 药物只有艾塞那肽(短效和长效)、利拉鲁肽、贝那鲁肽、利西那肽四种。

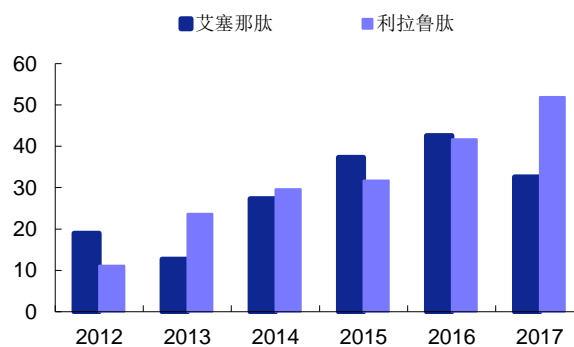
- ✓ 艾塞那肽: 短效艾塞那肽(百泌达) 2009 年在国内上市, 价格较高 (2017 年国内最低中标价为 1233 元) 制约了其销量增长, 2017 年在样本医院销售额下滑。长效艾塞那肽(艾塞那肽微球)在 2018 年 1 月获得 CFDA 批准上市, 成为国内首个获批上市的长效 GLP-1 类似物;
- ✓ 利拉鲁肽: 2017 年通过谈判进入乙类医保目录, 医保支付标准 410 元/支。按平均每月 3 支的使用量, 每年总成本约 15000 元, 假设个人支付 20%, 仅需支付 3000 元左右, 成本大幅降低。作为目前全球临床使用最多的 GLP-1 药物, 预计未来几年也将继续领跑国内市场, 并实现销售快速放量;
- ✓ 贝那鲁肽: 国产新药, 需一天注射三次, 价格、疗效与利拉鲁肽相比没有任何优势;
- ✓ 利西那肽: 2017 年 9 月获得 CFDA 批准上市, 由于在国际市场的表现反响平平, 降糖、减重效果与利拉鲁肽相比并无优势, 估计在国内也同样无法影响到利拉鲁肽的市场地位。

图 24：国内样本医院 GLP-1 类药物市场规模（百万元）



资料来源：PDB、安信证券研究中心

图 25：国内样本医院 GLP-1 类药物销售金额（百万元）



资料来源：PDB、安信证券研究中心

图 26：中国 GLP-1 类似物市场格局



资料来源：Novo Nordisk、安信证券研究中心

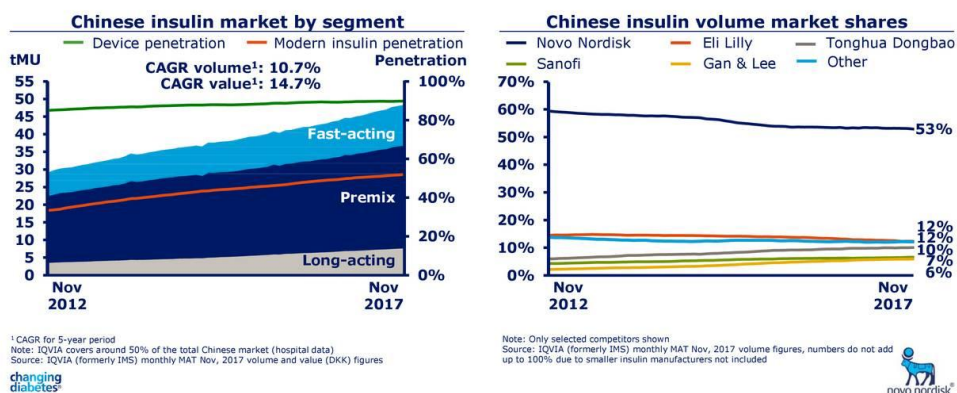
另外，两款明星 GLP-1 药物：诺和诺德的索马鲁肽于 2017 年 8 月已在中国启动三期临床试验，有望在 2019 年获批上市；礼来的度拉糖肽则已经以含有中国数据的国际多中心试验结果向 CDE 申请免临床，并被纳入优先审评，最快有望在 2018 年底获批上市。

### 2.3.3. 国产胰岛素保持快速增长，不断进口替代

根据 IMS 数据，2017 年（截至 11 月）中国胰岛素市场继续保持快速增长，过去 5 年的销售量 CAGR 为 10.7%，销售额 CAGR 为 14.7%；胰岛素类似物渗透率不断提升，销量占比已超过 50%，销售额占比在 70% 左右。市场格局方面，胰岛素销量占比排名依次为诺和诺德（53%）、礼来（12%）、通化东宝（10%）、赛诺菲（7%）、甘李（6%）；胰岛素销售额占比排名依次为诺和诺德（50%）、赛诺菲（17%）、礼来（12%）、甘李（11%）、通化东宝（6%）。以甘李药业、通化东宝、联邦制药为主要国产胰岛素厂家多种胰岛素产品陆续上市推向临床，凭借价格及在基层市场的营销优势不断对进口产品进行替代。

图 27: 中国市场胰岛素销量增长情况

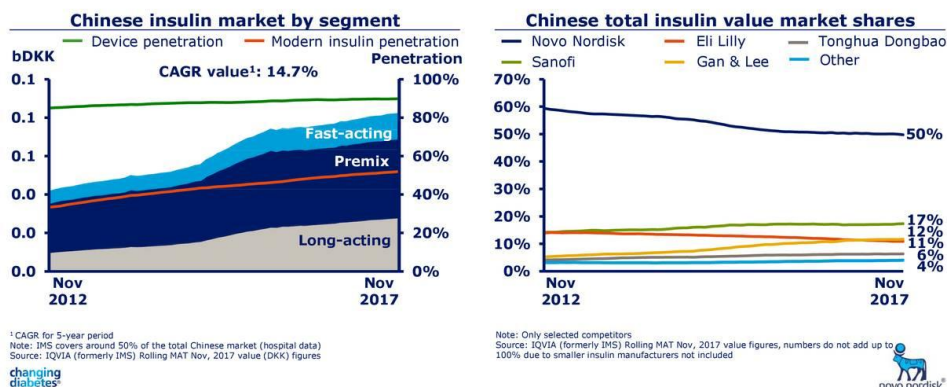
### Solid volume growth in the Chinese insulin market



资料来源: Novo Nordisk、安信证券研究中心

图 28: 中国市场胰岛素市场规模增长情况

### Continued value growth in the Chinese long-acting insulin segment



资料来源: Novo Nordisk、安信证券研究中心

从 PDB 样本医院数据来看, 2017 年重组人胰岛素整体市场规模略有下滑, 主要与价格更便宜的国产品加快进口替代有关。胰岛素类似物市场规模保持稳定增长, 其中, 长效胰岛素销售额增长 8.7%, 速效胰岛素增长 4.8%。

图 29: 国内样本医院不同类胰岛素市场规模 (百万元)

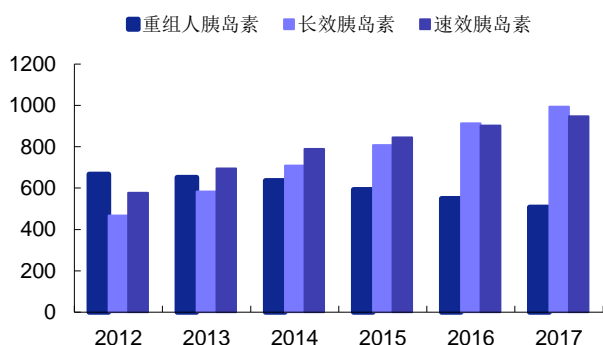
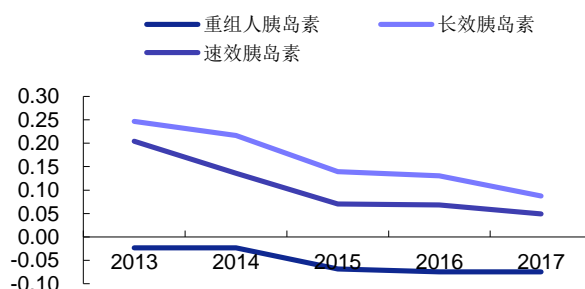


图 30: 国内样本医院不同类胰岛素销售额增长率





资料来源：PDB、安信证券研究中心

资料来源：PDB、安信证券研究中心

### 3. 重要降糖药品类目前国内研发进展

#### 3.1. GLP-1 类似物

GLP-1 类似物药物研发火热，创新药中进展最快的包括：豪森药业的聚乙二醇洛塞那肽已报产，最快有望今年获批，将成为我国第二个长效 GLP-1 药物；宝丽健生物的重组促胰岛素分泌素也已经完成 III 期临床；石药集团中奇制药的 rE4 也处于 III 期临床中。另外，恒瑞医药研发的口服 GLP-1 类似物也已在申报临床，也是潜力品种。

表 4：国内 GLP-1 类似物相关创新药研发进展

药物名称	研发企业	产品特点	目前进展
聚乙二醇洛塞那肽	豪森药业	长效 (PEG 化)，一周一次，化药 1.1 类	2017 年 12 月提交 NDA
重组促胰岛素分泌素	宝丽健生物	短效	Phase III 完成
索马鲁肽	诺和诺德	长效，一周一次	Phase III
重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (rE4)	石药集团中奇制药	短效	Phase III
重组抗人 GLP-1 受体人源化单克隆抗体	鸿运华宁生物医药工程有限公司	--	Phase II
艾本那肽	常山生化药业	长效，按化药 1.1 类申报	Phase II
聚乙二醇化艾塞那肽	派格生物医药	短效，按化药 1.1 类申报	Phase I 完成
诺利糖肽	豪森药业	短效，按化药 1.1 类申报	Phase I
exendin-4 Fc 融合蛋白	东方百奥肽	长效	Phase I
BPI-3016	贝达药业	长效，按化药 1.1 类申报	Phase I
度拉糖肽	礼来	长效	IND 申请
苏帕鲁肽	昆药集团银诺医药	长效融合蛋白	IND 申请

资料来源：安信证券研究中心整理

除了创新药外，GLP-1 仿制药竞争也非常激烈。艾塞那肽中国专利已于 2016 年过期，利拉鲁肽中国专利 CN97198413.1 将于 2017 年 8 月 21 日失效。主要的仿制企业包括：

- ✓ 艾塞那肽：6 类仿制药（翰宇药业、长春百益、成都圣诺，均已报产在审评中）、2 类新药（齐鲁制药，微球，获批临床）、1 类新药（绿叶制药，缓释微球，I 期临床中）；
- ✓ 利拉鲁肽：华东医药-九源基因（2017 年 11 月启动 I 期临床）、翰宇药业（2017 年 9 月获批临床，按 6 类化药仿制药申报，其它企业均按生物制品申报）；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。

#### 3.2. SGLT-2 抑制剂

SGLT-2 抑制剂领域目前可查询到有 6 个国产创新药在研，其中恒瑞医药的恒格列净进展最快，处于 III 期临床中。SGLT-2 抑制剂在国外上市时间也不长（专利要到 2025 年以后陆续到期），但是未来最有潜力的 OAD 药物，恒瑞医药通过 fast-follow 策略跟进，进展较快，有望在未来 2 年内上市，在仿制药大量上市前与进口药共同在国内临床推广占据先发优势，是潜在重磅品种。

表 5：国内 SGLT-2 抑制剂相关创新药研发进展

企业名称	药物名称	注册分类	研究进展
恒瑞医药	恒格列净	化药 1.1	Phase III
东阳光药业	荣格列净	化药 1.1	Phase I
上海艾力斯医药科技	艾格列净	化药 1.1	获得 IND
天津药物研究院	泰格列净	化药 1.1	获得 IND
山东轩竹医药	加格列净	化药 1.1	获得 IND
江苏万邦生化	万格列净	化药 1.1	获得 IND

资料来源：CDE、药智网、安信证券研究中心整理

### 3.3. DPP-4 抑制剂

DPP-4 抑制剂领域的 5 大品种在海外临床应用时间比较长，2017 年进入国家医保目录后可以预见未来几年这 5 大品种将引领国内 DPP-4 药物市场。同时，未来 5 年它们的中国专利都将陆续到期（维格列汀 2019 年专利到期，沙格列汀 2021 年专利到期，西格列汀 2022 年专利到期，利格列汀 2023 年专利到期），国内企业目前扎堆研制，后面还会有大量国产仿制药上市，竞争将会异常激烈。国内也有多个企业在研发 DPP-4 抑制剂创新药，除进展较快的瑞格列汀、DBPR108 有望在仿制药大量上市前获得一定市场空间（但也要面临 5 大进口产品的竞争），留给后续创新药的空间并不大。

表 6：国内在研 1.1 类 DPP-4 抑制剂（截至 2017 年 7 月）

药品	公司	阶段
瑞格列汀	恒瑞医药	III 期
DBPR108	石药集团； 健亚生物； 国家卫生研究院(台湾)	II 期
艾格列汀	绿叶制药	I 期
贝格列汀	豪森药业	I 期
依格列汀	轩竹医药	I 期
优格列汀	苑东生物	I 期
复格列汀	复创医药；信立泰	I 期
澳格列汀	长澳医药	申报临床
哌诺沙星	轩竹医药	申报临床
盛格列汀	盛世泰科	申报临床
HD118	华东医药	申报临床
HSK7653	海思科	申报临床

资料来源：医药魔方数据、安信证券研究中心

## 4. 投资建议

糖尿病作为最大的慢性病种之一，用药市场巨大，国内多家上市公司均在该领域进行重点布局。我们基于各公司产品管线和在内分泌领域的渠道优势（成熟渠道；新建渠道的潜在能力）

**重点推荐：**通化东宝（600867.SH，买入-A 评级）、恒瑞医药（600278.SH，增持-A 评级）、华东医药（000963.SH，买入-A 评级）、乐普医疗（300003.SZ，买入-A 评级）。

**建议关注：**翰宇药业、甘李药业（A 股 IPO 已过会）；及港股联邦制药、三生制药、东阳光药、石药集团、绿叶制药等。

**重点推荐：**

#### 4.1. 通化东宝（600867.SH，买入-A 评级）

国内胰岛素领域龙头企业，深耕国内市场十余年，形成营销渠道优势和品牌优势。公司在糖尿病领域布局产品管线丰富，已有重组人胰岛素在国内企业中处龙头地位；甘精胰岛素已于 2017 年报产，有望于 2018 年下半年获批，门冬胰岛素完成 III 期临床即将报产；另外，地特胰岛素已获批临床，赖脯胰岛素和利拉鲁肽已申报 IND。丰富的产品线陆续上市后有望充分发挥公司的渠道优势，实现协同效应。

**投资建议：**我们预计公司 2017-2019 年的收入增速分别为 22.99%、23.89%、24.90%，净利润增速分别为 34.45%、24.13%、28.91%，EPS 分别为 0.50、0.62、0.81 元，对应 PE 分别为 50、41、32 倍。维持买入-A 的投资评级，6 个月目标价为 27.90 元，相当于 2018 年 45 倍的动态市盈率。

**风险提示：**甘精胰岛素上市进展低预期；产品降价风险。

#### 4.2. 恒瑞医药（600278.SH，增持-A 评级）

作为国内创新药龙头企业，公司过去在抗肿瘤、麻醉等多个领域证明了其产品研发和营销渠道布局的强大实力，糖尿病领域是公司近几年重点布局管线，并将陆续迎来收获期。其糖尿病研发管线中潜力重磅品种包括：恒格列净（SGLT-2 抑制剂，III 期临床中，潜力巨大）、口服 GLP-1 类似物（申报临床，潜力巨大）、瑞格列汀（DPP4 抑制剂，III 期临床中，有一定潜力）、吡格列酮（GPR40 激动剂，I 期临床）、长效胰岛素（申报临床），公司产品线布局在国内处领先地位。未来随着产品逐渐上市，公司在内分泌领域的营销队伍也在筹建中，未来在糖尿病用药市场有望跻身国内第一梯队。

**投资建议：**我们预计公司 2017-2019 年的收入增速分别为 20.80%、19.30%、19.50%，净利润增速分别为 20.74%、19.67%、18.87%；EPS 分别为 1.11、1.33、1.58 元，对应 PE 分别为 73、61、51 倍。维持增持-A 的投资评级。

**风险提示：**临床试验失败导致产品上市进展低预期；新产品销售不达预期。

#### 4.3. 华东医药（000963.SH，买入-A 评级）

公司拥有国内领先的营销和学术推广队伍，口服降糖药阿卡波糖领域占据国内近三成市场，并通过渠道下沉仍保持近 30% 的快速增长，公司也由此建立起对国内内分泌科渠道的良好覆盖。近年来公司加快布局降糖药产品，利拉鲁肽已启动 I 期临床，进度在国内领先；同时引进口服 GLP-1 小分子制剂 TTP273，在 GLP-1 类似物领域构建“注射剂+口服”双管线。其它布局管线包括 DPP-4 抑制剂（引进 1 类新药 HD118，2018 年 1 月国内获批临床）、SGLT-2 抑制剂（仿制卡格列净、卡格列净二甲双胍，获批临床）、胰岛素类似物（地特胰岛素已报临床，门冬胰岛素和德谷胰岛素在临床前）。公司的渠道优势为丰富的产品梯队未来销售放量提供保障，进一步打开中长期发展空间。

**投资建议：**我们预计公司 2018-2020 年的净利润分为 22.04、27.17、33.35 亿元，增速分别为 24 %、23%、23%，预计净利润三年复合增速有望达 23%，对应当前股价 PE 分别为 30、24、20 倍。维持买入-A 的投资评级，6 个月目标价 79 元，相当于 2018 年 35 倍的动态市盈率。

**风险提示：**阿卡波糖降价及在临床面临 DPP-4 抑制剂等的竞争加剧风险；公司主打产品百令胶囊被列入辅助用药遭限制的风险。

#### 4.4. 乐普医疗（300003.SZ，买入-A 评级）

公司以心血管支架起家，目前已在心血管领域构建“器械+药品”的集合平台，营销优势使得其整合药品实现高速增长。借鉴此前经验，近几年公司向抗肿糖、糖尿病等领域布局平台建设，目前已初步形成降糖药产品梯队。公司目前布局的降糖药包括：艾塞那肽仿制药（自成都圣诺引，已报产在审评中），胰岛素类似物（已公告拟控股的博螯生物，其在研产品甘精胰岛素正在开展 III 期临床试验，有望 2019 年报产；门冬胰岛素已报临床）。另外公司在今年 3 月公告拟收购 Waterstone Cayman 25% 股权，旗下控股公司华世通在研管线中包括阿格列汀和卡格列净仿制药及 GLP-1 类创新药。公司在糖尿病领域的平台建设正在稳步推进中，多元化布局保障持续快速发展。

**投资建议：**我们预计公司 2018~2020 年净利润增速分别为 37%、36%、34%，EPS 分别为 0.69/0.94/1.26 元，相对当前股价，PE 分别为 48X、35X、26X。维持买入-A 的投资评级，6 个月目标价为 38 元。

**风险提示：**新产品上市进展低预期；降价风险；内分泌领域渠道建设低预期。

#### 建议关注：

- **甘李药业**（国内胰岛素类似物龙头企业，A 股 IPO 已过会，即将上市）；
- **联邦制药**（2017 年重组人胰岛素销售超过 5 亿元，甘精胰岛素销售超 2000 万元，门冬胰岛素已报产）；信息来源：公司 2017 年报；
- **三生制药**（正在加快布局糖尿病管线，拥有短效和长效艾塞那肽注射液、2017 年收购礼来重组人胰岛素优泌林的中国区权益）；

- **东阳光药**（重组人胰岛素已完成 III 期临床待报产，精蛋白重组人胰岛素注射液（预混 30R）、甘精胰岛素、门冬胰岛素 30 处于 III 期临床中，门冬胰岛素处 I 期临床中）；信息来源：公司 2017 年报；
- **石药集团**（短效 GLP-1 类似物 rE4 处于 III 期临床，DPP-4 抑制剂创新药 DBPR108 处于 II 期临床）；信息来源：CDE 网站；
- **绿叶制药**（艾塞那肽缓释微球、DPP-4 抑制剂创新药艾格列汀均处于 I 期临床中）；信息来源：CDE 网站；
- **翰宇药业**（独家以化药申报的利拉鲁肽仿制药已获批临床，艾塞那肽仿制药已报产）；信息来源：CDE 网站。

## 5. 风险提示

- ✓ 临床试验失败导致产品研发及上市进度不达预期；
- ✓ 竞争加剧导致药品降价风险；
- ✓ 生物制剂生产技术门槛高，规模化生产难度大，导致可能存在的产品质量风险及产能受限。

### ■ 行业评级体系

#### 收益评级：

领先大市 — 未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 10%以上；

同步大市 — 未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-10%至 10%；

落后大市 — 未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 10%以上；

#### 风险评级：

A — 正常风险，未来 6 个月投资收益率的波动小于等于沪深 300 指数波动；

B — 较高风险，未来 6 个月投资收益率的波动大于沪深 300 指数波动；

### ■ 分析师声明



## ■ 销售联系人

上海联系人	葛娇妤	021-35082701	gejy@essence.com.cn
	朱贤	021-35082852	zhuxian@essence.com.cn
	许敏	021-35082953	xumin@essence.com.cn
	孟硕丰	021-35082788	mengsf@essence.com.cn
	李栋	021-35082821	lidong1@essence.com.cn
	侯海霞	021-35082870	houhx@essence.com.cn
	林立	021-68766209	linli1@essence.com.cn
	潘艳	021-35082957	panyan@essence.com.cn
	刘恭懿	021-35082961	liugy@essence.com.cn
	孟昊琳	021-35082963	menghl@essence.com.cn
北京联系人	温鹏	010-83321350	wenpeng@essence.com.cn
	田星汉	010-83321362	tianxh@essence.com.cn
	王秋实	010-83321351	wangqs@essence.com.cn
	张莹	010-83321366	zhangying1@essence.com.cn
	李倩	010-83321355	liqian1@essence.com.cn
	高思雨	021-35082350	gaosy@essence.com.cn
	姜雪	010-59113596	jiangxue1@essence.com.cn
	周蓉	010-83321367	zhourong@essence.com.cn
	胡珍	0755-82558073	huzhen@essence.com.cn
	范洪群	0755-82558044	fanhq@essence.com.cn
深圳联系人	巢莫雯	0755-82558183	chaomw@essence.com.cn
	黎欢	0755-82558045	lihuan@essence.com.cn

## 安信证券研究中心

### 深圳市

地 址： 深圳市福田区深南大道 2008 号中国凤凰大厦 1 栋 7 层

邮 编： 518026

### 上海市

地 址： 上海市虹口区东大名路638号国投大厦3层

邮 编： 200080

### 北京市

地 址： 北京市西城区阜成门北大街 2 号楼国投金融大厦 15 层

邮 编： 100034