

医药生物

降糖减肥双线开花，GLP-1RA 开启成长新周期

➤ GLP-1RA 开启千亿美元黄金赛道

胰高血糖素样肽-1受体激动剂（GLP-1RA）已逐渐成为2型糖尿病治疗的主流选择，2022年全球GLP-1降糖市场规模接近200亿美元，同比增长31%。在更受关注的减肥适应症上，诺和诺德的司美格鲁肽展现出比传统减肥药更优的疗效、安全性和给药频次，使得GLP-1RA一跃成为减肥药赛道最热门的靶点，掀起了全球新一轮的减肥药物研发热潮。根据辉瑞预测，到2030年全球GLP-1RA整体市场规模将超过900亿美元，有望开启生物医药新成长周期。

➤ 提升使用者依从性与产品疗效成GLP-1RA升级迭代主要路径

如何提升使用者依从性与产品疗效成为GLP-1RA药物行业的核心竞争壁垒。GLP-1RA药企主要通过①长效化，将给药频次从每日2-3次降到每日1次、每周1次甚至更低；②口服化，将注射给药方式改为口服给药这两种手段来提升使用者对产品的依从性。为了挑战司美格鲁肽在GLP-1RA赛道的王者地位，行业另一个重点技术发展方向是基于GLP-1R与其他靶点的协同作用，开发多靶点激动/拮抗剂和复方制剂，从而在降糖减重等疗效上实现进一步突破。

➤ GLP-1减重赛道竞争趋白热化，玛仕度肽有望成重磅药物

跨国药企领跑GLP-1减重赛道，国内产品具备潜力。诺和诺德司美格鲁肽占据先发优势，礼来的替尔泊肽也已递交上市申请，在未来1-2年内将占据全球GLP-1减重市场主要份额。多靶点产品中信达生物的玛仕度肽、安进的AMG-133和礼来的Retatrutide均具备成为最强减肥针潜力。礼来和辉瑞差异化布局了口服小分子激动剂，共有三款产品临床进度和潜力靠前。司美格鲁肽生物类似药则有望凭借更低的成本和售价，在未来抢占国内低端GLP-1市场。

➤ 投资建议

随着减肥适应症获批和新一代产品临床推进，全球GLP-1RA药物陆续进入收获期，国内也有数款创新药和仿制药进入III期临床。我们看好：（1）具备自主研发能力、核心产品有望成为同类最佳的创新药企，建议关注信达生物、恒瑞医药；（2）司美格鲁肽国内核心专利到期在即，建议关注生物类似药进度靠前且具备销售能力的药企如华东医药、联邦制药、丽珠集团；（3）受下游需求驱动的多肽原料药和CXO企业，建议关注诺泰生物、圣诺生物。

风险提示

产品研发不及预期；不良反应风险；市场竞争加剧；药品降价风险；行业空间测算偏差风险。

重点推荐标的

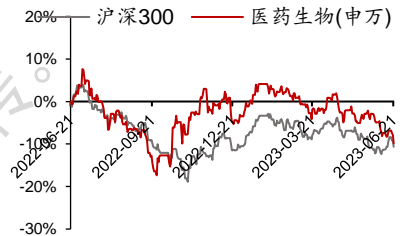
| 简称 | EPS | | | PE | | | CAGR-3 | 评级 |
|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|----|
| | 2023E | 2024E | 2025E | 2023E | 2024E | 2025E | | |
| 信达生物 | -0.81 | -0.43 | 0.08 | -35.38 | -66.20 | 365.88 | - | - |
| 恒瑞医药 | 0.75 | 0.87 | 0.99 | 61.95 | 53.43 | 46.77 | 17.45% | 买入 |

数据来源：公司公告，iFinD，国联证券研究所预测，股价取2023年6月21日收盘价

投资建议： 强于大市(维持评级)

上次建议： 强于大市

相对大盘走势



分析师：郑薇
 执业证书编号：S0590521070002
 邮箱：zhengwei@glsc.com.cn

相关报告

- 1、《关注中药、诊疗复苏及创新主线医药生物》2023.05.03
- 2、《关注中药、诊疗复苏及创新主线医药生物》2023.05.02
- 3、《关注有突破性进展的创新药，及诊疗量复苏医药生物》2023.04.22

正文目录

| | | |
|-----|-----------------------------|----|
| 1 | GLP-1: 降糖和减肥药物研发的明星靶点 | 4 |
| 1.1 | GLP-1RA 药物发展历史 | 4 |
| 1.2 | GLP-1 行业技术发展趋势 | 5 |
| 2 | GLP-1RA 开启千亿美元黄金赛道 | 9 |
| 2.1 | GLP-1RA 将成全球降糖药主流, 国内市场空间广阔 | 9 |
| 2.2 | 司美格鲁肽掀起减肥热潮, 数百亿美元减重市场亟待开启 | 14 |
| 3 | GLP-1 减肥药赛道竞争趋白热化 | 16 |
| 3.1 | 多款 GLP-1RA 产品逐鹿最强减肥药 | 17 |
| 3.2 | 国内布局 GLP-1RA 相关药企 | 21 |
| 4 | 风险提示 | 24 |

图表目录

| | |
|--|----|
| 图表 1: GLP-1 的生物学机制 | 4 |
| 图表 2: GLP-1RA 药物发展历史 | 4 |
| 图表 3: GLP-1 药物研发里程碑 | 5 |
| 图表 4: 短效和长效 GLP-1 药物对比 | 6 |
| 图表 5: GLP-1RA 结构改造技术路线 | 6 |
| 图表 6: 诺和诺德/Emisphere 的 Eligen® 口服剂型递送平台 | 7 |
| 图表 7: 以 GLP-1 为核心的多靶点协同调节人体代谢过程 | 8 |
| 图表 8: 2016-2025E 全球糖尿病患者数 | 9 |
| 图表 9: 2016-2025E 中国糖尿病患者数 | 9 |
| 图表 10: 全球糖尿病药物市场规模 | 10 |
| 图表 11: 中国糖尿病药物市场规模 | 10 |
| 图表 12: 9 类糖尿病药物 | 10 |
| 图表 13: 全球 GLP-1RA 降糖市场规模 (十亿美元) | 11 |
| 图表 14: 中国 GLP-1RA 降糖市场规模 (十亿元) | 11 |
| 图表 15: 2020 年全球糖尿病药物市场格局 | 11 |
| 图表 16: 2020 年中国糖尿病药物市场格局 | 11 |
| 图表 17: GLP-1RA 产品规格和美国销售价格 | 12 |
| 图表 18: 部分 GLP-1RA 药物全球销售情况 (年度) | 12 |
| 图表 19: 部分 GLP-1RA 药物全球销售情况 (季度) | 12 |
| 图表 20: 国内已上市 GLP-1RA 规格及售价 | 13 |
| 图表 21: 中国 GLP-1RA 产品样本医院销售数据 (百万元) | 13 |
| 图表 22: 2016-2030E 全球肥胖症患者人数 (百万人) | 14 |
| 图表 23: 2016-2030E 中国肥胖症患者人数 (百万人) | 14 |
| 图表 24: 近三十年撤市减肥药情况 | 15 |
| 图表 25: 2019-2022 年 GLP-1RA 减重药物销售情况 | 15 |
| 图表 26: 全球 GLP-1 减肥药物管线分布 | 16 |
| 图表 27: 在研 GLP-1RA 减肥药管线梳理: 单靶点药物 (不完全统计) | 17 |
| 图表 28: 在研 GLP-1RA 减肥药管线梳理-多靶点激动/抑制剂+复方制剂 (不完全统计) | 19 |
| 图表 29: 信达生物 GLP-1RA 管线布局 | 21 |
| 图表 30: 华东医药糖尿病管线布局 | 22 |

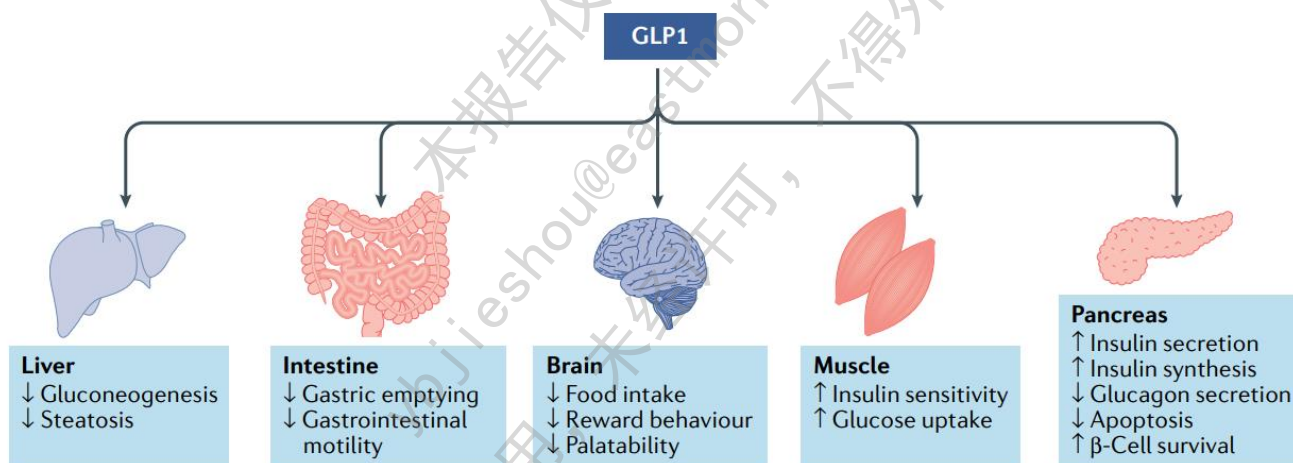
| | |
|--------------------------------------|----|
| 图表 31：华东医药 GLP-1RA 管线布局（减重适应症） | 22 |
| 图表 32：恒瑞医药糖尿病管线布局 | 23 |
| 图表 33：恒瑞医药 GLP-1RA 管线布局（减重适应症） | 23 |
| 图表 34：鸿运华宁 GLP-1RA 管线布局（减重适应症） | 24 |

本报告仅供
ybjieshou@eastmoney.com
邮箱所有人使用，未经许可，不得外传。

1 GLP-1：降糖和减肥药物研发的明星靶点

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种由肠道 L 细胞分泌的激素，其受体 (GLP-1R) 广泛分布于包括中枢神经系统、心血管系统、肌肉、胃肠道在内的多个器官和组织。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，是治疗糖尿病与肥胖症的重要药物。此外，GLP-1RA 亦对心血管系统、肾脏、中枢神经系统等有保护作用。

图表 1：GLP-1 的生物学机制



来源：Anti-obesity drug discovery: advances and challenges, Nature Reviews, 国联证券研究所

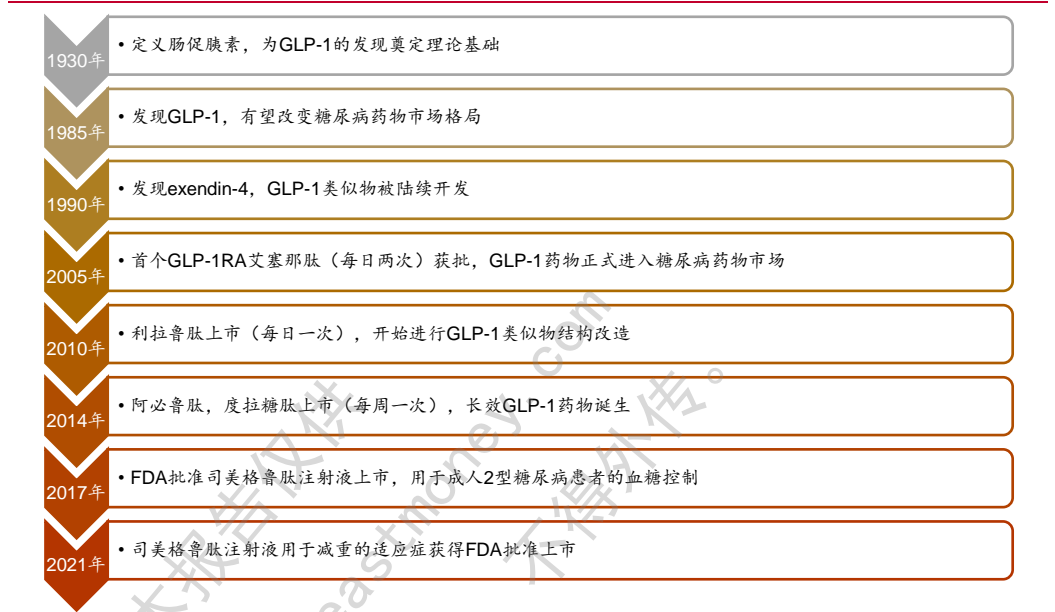
1.1 GLP-1RA 药物发展历史

自天然 GLP-1 发现后，GLP-1RA 药物经历了从短效 GLP-1 药物到长效 GLP-1 药物的转变过程，在适应症上也从 II 型糖尿病拓展到减重，并有望进一步扩展到慢性心血管疾病、慢性肾炎、非酒精性脂肪肝和阿尔兹海默症等。

1985 年，天然 GLP-1 首次被发现，其以葡萄糖依赖性方式增加胰岛素分泌的机理可弥补当时糖尿病治疗方案可能造成低血糖的缺陷。然而，GLP-1 的半衰期极短，分泌 2min 后就会被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 降解，基于此人们设计了 DPP-4 抑制剂。1990 年 Exendin-4 被发现，它是一种在希拉毒蜥唾液中发现的激素，具有促胰岛素分泌和抗高血糖活性，相比 GLP-1 具有更长的半衰期。2005 年，Exendin-4 人工合成成品艾塞那肽作为首款 GLP-1RA 药物获批上市，拉开了 GLP-1RA 赛道竞争的帷幕。

2009-2010 年，诺和诺德的利拉鲁肽在欧美获批治疗 2 型糖尿病，成为首个一天一次给药的 GLP-1RA 注射液。之后礼来基于融合蛋白技术开发了首个一周一次给药的 GLP-1RA 药物度拉糖肽，并在 2014 年获得 FDA 批准上市。2017 年诺和诺德则成功地在利拉鲁肽基础上推出了重磅产品——司美格鲁肽，也是迄今最成功的长效 GLP-1RA 产品，在强效降糖和减重的同时兼具心血管获益。作为回应，礼来则在 2022 年推出了全球首款 GLP-1/GIP 双激动剂替尔泊肽。

图表 2：GLP-1RA 药物发展历史



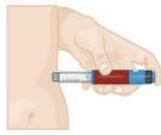




来源：The incretin hormone GLP-1 and mechanisms underlying its secretion, journal of diabetes, FDA 官网，国联证券研究所

1.2 GLP-1 行业技术发展趋势

纵观 GLP-1 药物发展史，提高患者依从性和提升产品疗效这两条主线贯穿了其升级和迭代历程。早期的 GLP-1RA 药物如艾塞那肽和贝那鲁肽需每日注射 2-3 次，频繁的给药频次和注射给药方式给患者在临床使用上带来了不佳的体验。目前提高 GLP-1RA 药物患者依从性的开发思路主要包括：①**长效化**，将给药频次从每日 2-3 次降低到每日 1 次、每周 1 次甚至更低；②**口服化**，将注射给药方式改为口服给药。

图表 3：GLP-1 药物研发里程碑

| 药物 | 天然 GLP-1 | GLP-1 受体激动剂 | | | |
|-------------------------|---|---|---|---|---|
| | | 短效多肽 | 长效多肽 | 口服多肽 | 口服小分子 |
| 临床里程碑 | Nauck et al. 1993 | Fineman et al. 2003 | Nauck et al. 2006 | Davies et al. 2017 | Saxena et al. 2021 |
| 批准使用 | NA | 2005 | 2009 | 2019 | 暂无 |
| 半衰期 (t _{1/2}) | ~2 min | ~3 h | 1 周 | 1 周 | ~4-8h |
| 给药方式 | 静注或皮下连续推注 | 皮下注射 (2-3 次/天) | 皮下注射 (1 次/天、1 次/周) | 口服 (1 次/天) | 口服 (1-2 次/天) |
| 分子量 (Da) | ~3,298 | ~4,187-4,860 | ~4,114-73,000 | ~4,114 | ~556 |
| 临床使用要求 | 连续输注 | 主要作用于餐后血糖 | 主要作用于空腹血糖 | 晨起空腹服用，服药半小时内不能进食/饮水/服用其他药物 | 服用药物与是否进食无关 |
| |  |  |  |  |  |
| 代表性药物 | GLP-1 | 艾塞那肽、贝那鲁肽 | 利拉鲁肽、司美格鲁肽、替尔泊肽、聚乙二醇洛塞那肽 | 口服司美格鲁肽 (Rybelsus) | LY3502970、danuglipron、PF-07081532 |

来源：Another milestone in the evolution of GLP-1-based diabetes therapies, Nature Medicine, 国联证券研究所

长效化

目前的 GLP-1 药物可分为短效 GLP-1 药物（如艾塞那肽和利司那肽）与长效 GLP-1 药物（例如利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽等）两类。短效药物主要通过抑制胃排空来降低餐后血糖水平，而长效药物对空腹血糖水平有更强的作用，这主要通过其促胰岛素和抑制胰高血糖素分泌的作用介导。两类药物均有较好的降血糖作用，但凭借更好的患者依从性，长效药物有望成为市场主流。

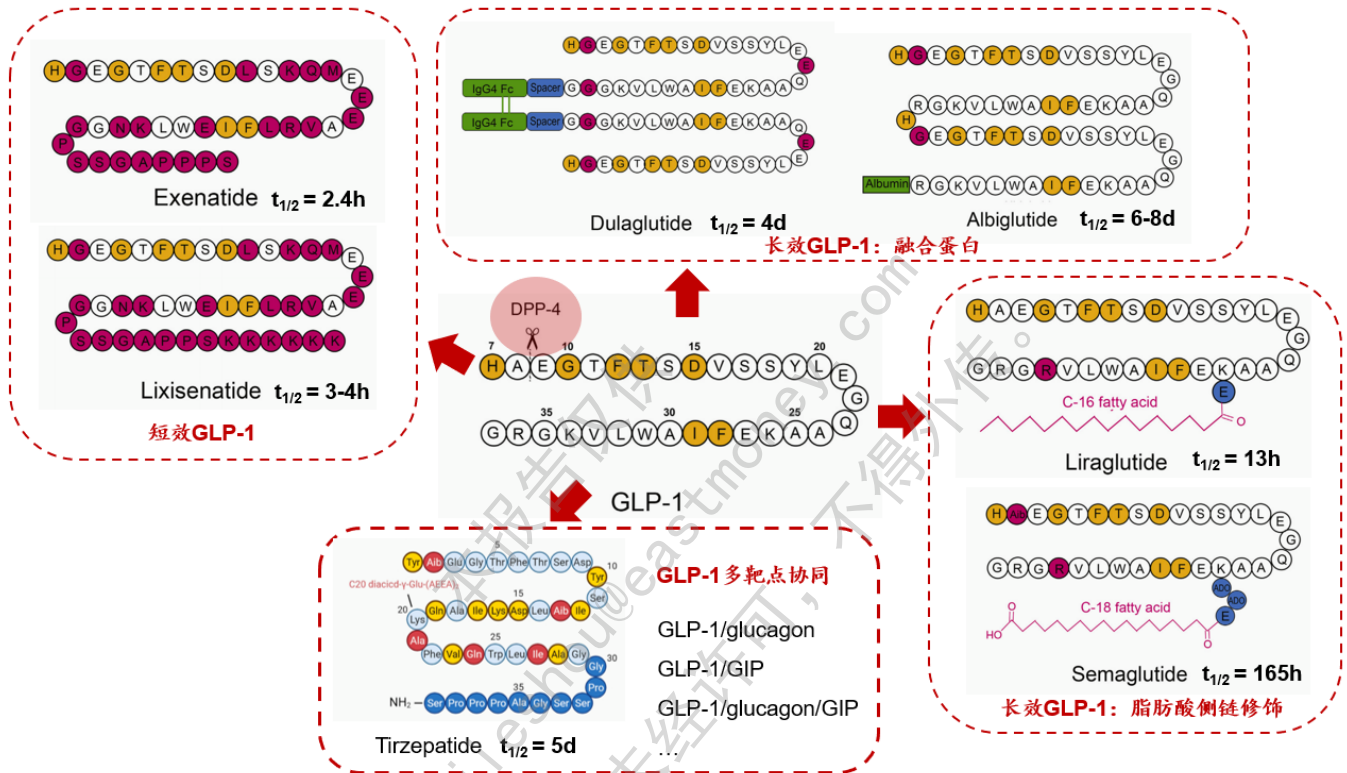
图表 4：短效和长效 GLP-1 药物对比

| 指标 | 短效 GLP-1 药物 | 长效 GLP-1 药物 |
|------|-------------|-------------|
| 作用机制 | 空腹胰岛素分泌 | 中度刺激 |
| | 餐后胰岛素分泌 | 降低 |
| | 胰高血糖素分泌 | 降低 |
| 临床作用 | 胃排空率 | 延迟 |
| | 空腹血糖 | 中度降低 |
| | 餐后高血糖 | 显著降低 |
| | 血压 | 降低 |
| | 心率 | 无影响或适度增加 |
| | 减重 | 1-5kg |
| | 胃肠道不良反应 | 20-50% |
| | | 2-5bpm |

来源：GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus, Adv. Exp. Med. Biol., 国联证券研究所

常见的 GLP-1RA 长效化改造方式包括化学结构修饰、改变制剂途径和给药装置等。化学结构修饰途径主要包括：①通过对酶切位点进行定点修饰，以减少 DPP-4 的快速降解；②通过与白蛋白、抗体或聚乙二醇（PEG）等聚合物结合，增加药物相对分子质量，减少肾脏快速滤过；③通过与脂肪酸偶联，增加对白蛋白的亲和力，以延长药物作用时间。制剂途径和给药装置并不改变药物本身，而是通过改变药代动力学和药效学性质，如通过微球结构以延长药物作用时间。

图表 5：GLP-1RA 结构改造技术路线

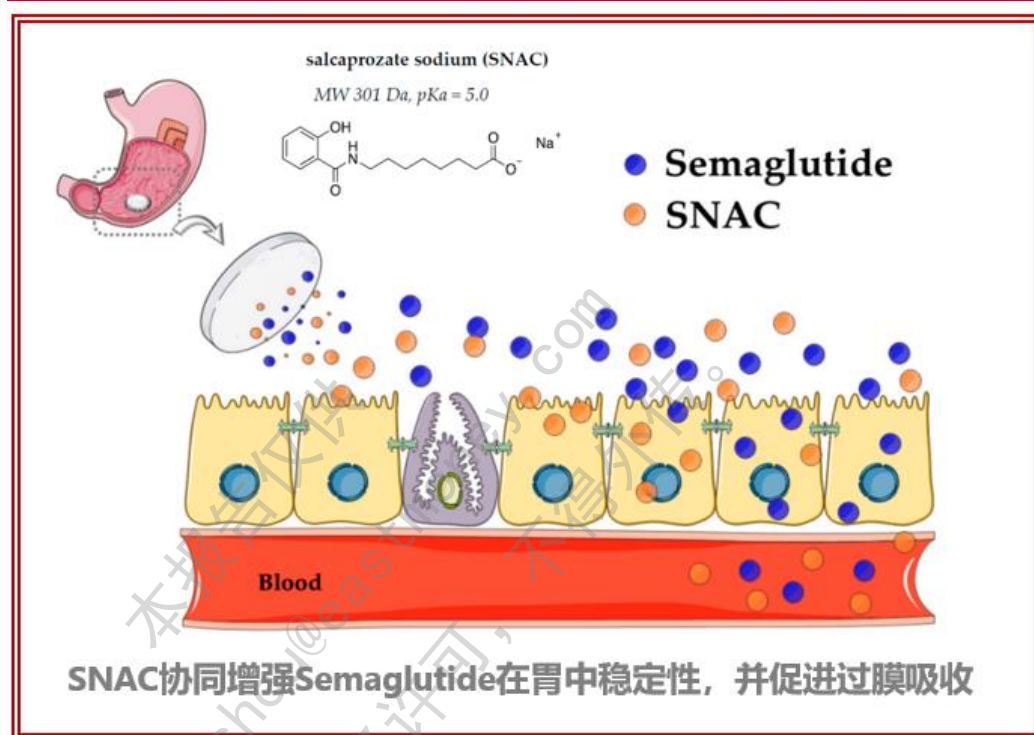


来源: Battle of GLP-1 delivery technologies, Advanced Drug Delivery Reviews; Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP, Drug Design, Development and Therapy, 国联证券研究所

口服化

在口服制剂方面，目前唯一上市的口服 GLP-1RA 为诺和诺德的司美格鲁肽（Rybelsus），通过在原多肽分子基础上加入吸收促进剂 N-(8-[2-羟基苯甲酰基]-氨基)辛酸钠（SNAC）实现（1）短暂提升胃内局部 pH 值，减少胃蛋白酶对多肽药物的降解；（2）与多肽药物形成疏水性离子对（Hydrophobic ion pairs, HIP），改善透膜能力，从而增加口服多肽给药途径的生物利用度。作为一款标志性的口服多肽药物，司美格鲁肽的研发思路值得后续多肽口服制剂借鉴。

图表 6：诺和诺德/Emisphere 的 Eligen® 口服剂型递送平台



来源：Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C10), Pharmaceuticals, 国联证券研究所

此外，口服小分子 GLP-1RA 药物的开发亦在持续推进中。小分子激动剂的开发起步早，但进展相对缓慢，由于 GLP-1R 的 N 端胞外域结构复杂，且需要发生特定的构象改变才能活化，因此开发小分子 GLP-1R 激动剂的难度较大，目前还没有相关产品上市。

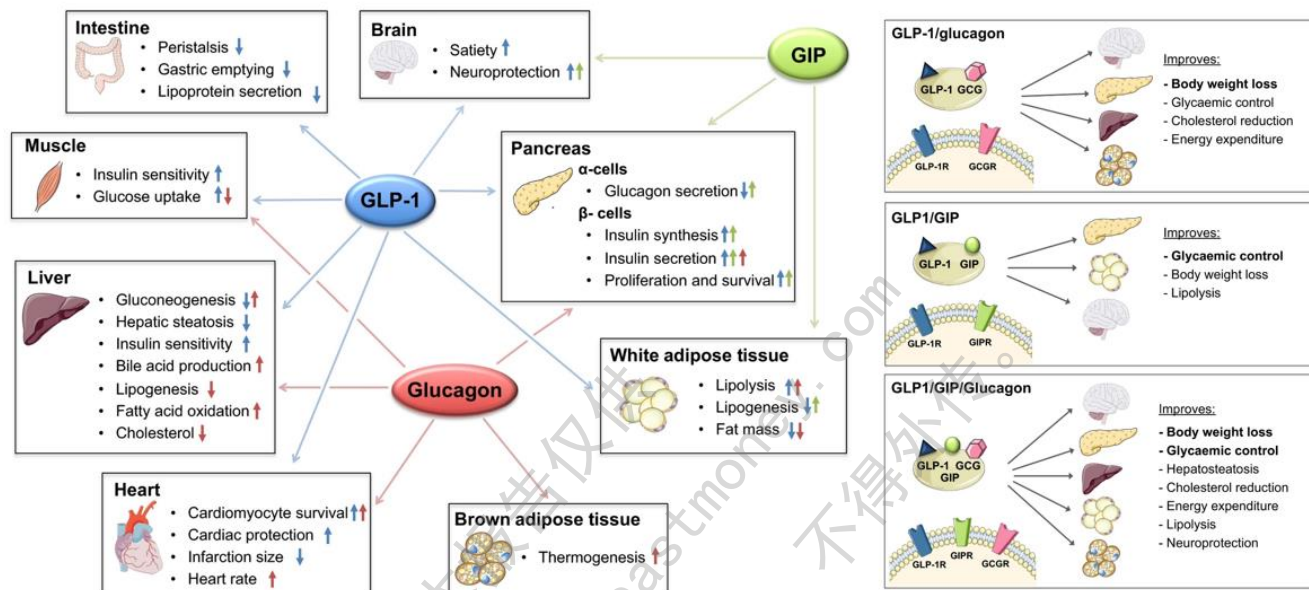
在提升 GLP-1 产品疗效方面，考虑 GLP-1 受体在体内多个组织和器官广泛分布，且疗效与安全性已得到充分验证，可与其他受体协同调节关键靶组织的代谢；目前主要通过 ①多靶点协同，设计以 GLP-1 为核心的多靶点激动或拮抗剂；②复方制剂，将 GLP-1 受体激动剂与长效人胰淀素(IAPP)类似物等其他具备协同作用的药物组合成为复方剂型，实现对 GLP-1 产品的升级迭代。

多靶点协同

GLP-1 受体 (GLP-1R) 在人体的血糖平衡调节、脂肪代谢、食物摄入等过程中起到关键调节作用，除此之外，胰高血糖素受体 (GCGR)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体 (GIPR)、成纤维细胞生长因子 21 受体 (FG 21R) 等也在这些代谢过程中扮演了重要的角色。

例如 GLP-1R、GIPR 和 GCGR 均存在于胰腺 β 细胞中，在调节血糖平衡的过程中，可通过激活 GLP-1R 和/或 GIPR 和/或 GCGR 改善 β 细胞功能，保护胰岛的同时提高胰岛素分泌，控制血糖。GLP-1R 受体的激活可影响中枢神经产生厌食感，以及延缓胃排空来降低食物摄入，而激活 GCGR 可起到减少脂肪生成和提高脂肪转化为热能的效果，因此 GLP-1R/GCGR 双激动剂可在减少食物摄入的同时提升能耗，从而实现更好的减重效果。

图表 7：以 GLP-1 为核心的多靶点协同调节人体代谢过程



来源：Peptide-based multi-agonists: a new paradigm in metabolic pharmacology, J Intern Med., 国联证券研究所

除了 GLP-1R/GCGR 双靶点药物之外，GLP-1R/GIPR 双靶点、GLP-1R/GIPR/GCGR 三靶点药物等也属于 GLP-1 多靶点协同药物开发的重点方向。

复方制剂

基于 GLP-1 的复方制剂组合疗法也可带来更多临床获益。如胰淀素（Amylin，又称胰淀粉样多肽 IAPP）可通过减少胰高血糖素分泌降低餐后血糖。与 GLP-1 类似，胰淀素类似物也可通过作用于中枢神经产生厌食感，以及减缓胃排空诱导饱腹感，从而实现减重效果。长效人胰淀素（IAPP）类似物可与 GLP-1 受体激动剂组成复方制剂，用于 II 型糖尿病和肥胖的治疗。除了已上市的两款胰岛素与 GLP-1 受体激动剂复方剂型外，目前在研的复方制剂主要包括 GLP-1 和 GIP、GLP-1 和 GCGR 等组合。

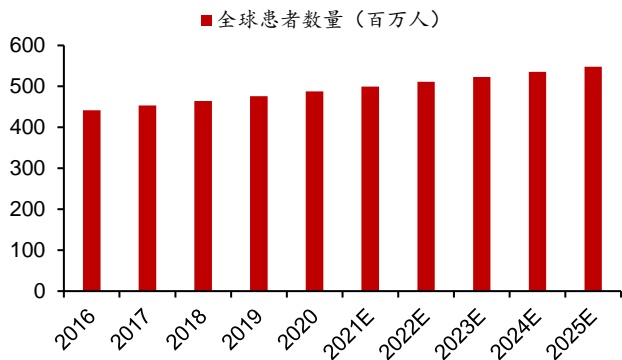
2 GLP-1RA 开启千亿美元黄金赛道

2.1 GLP-1RA 将成全球降糖药主流，国内市场空间广阔

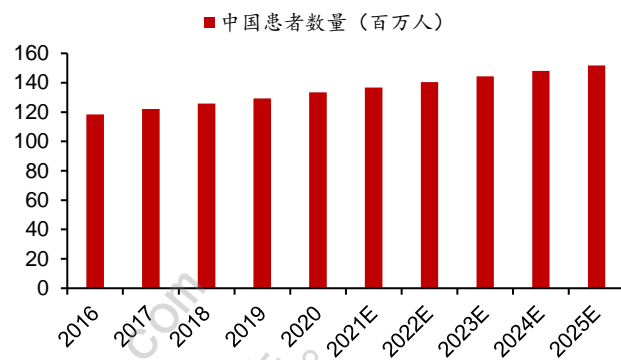
糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病，是全球高发的慢性疾病，根据疾病机理的不同，可以分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病和其他类型糖尿病。其中，2 型糖尿病最常见，占比在 90% 以上。根据弗若斯特沙利文报告，全球糖尿病患者数量由 2016 年 4.4 亿人增长至 2020 年 4.9 亿人，中国糖尿病患者数量由 2016 年 1.2 亿人增长至 2020 年 1.3 亿人。

图表 8：2016-2025E 全球糖尿病患者数

图表 9：2016-2025E 中国糖尿病患者数



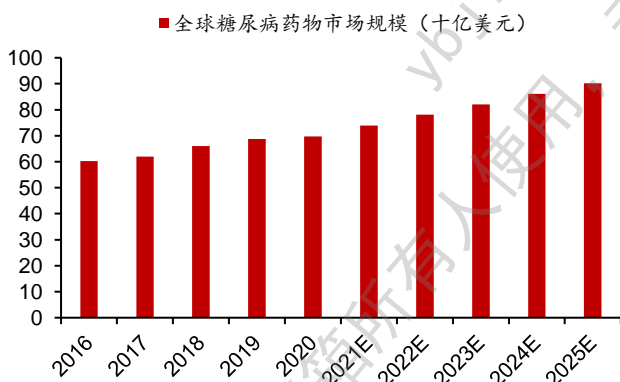
来源：弗若斯特沙利文，派格生物招股书，国联证券研究所



来源：弗若斯特沙利文，派格生物招股书，国联证券研究所

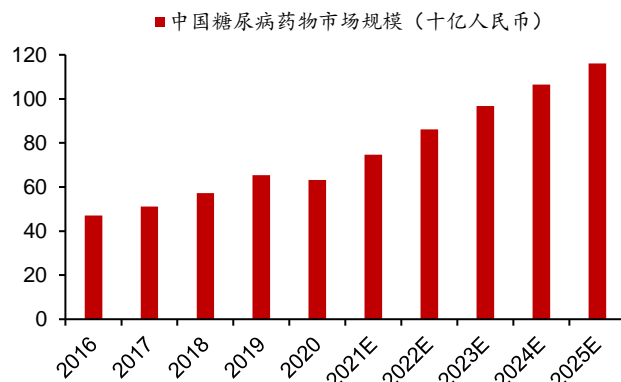
全球糖尿病药物市场规模庞大。根据弗若斯特沙利文报告，全球糖尿病药物市场规模由 2016 年的 602 亿美元增长到 2020 年的 697 亿美元，到 2025 年，全球抗肿瘤药物市场规模预计达到 902 亿美元，2020-2025 年 CAGR 预计为 5.3%。中国糖尿病药物市场规模由 2016 年的 470 亿元增长到 2020 年的 632 亿元，到 2025 年，中国糖尿病药物市场规模预计达到 1161 亿元，2020-2025 年 CAGR 预计为 12.9%。

图表 10：全球糖尿病药物市场规模



来源：弗若斯特沙利文，派格生物招股书，国联证券研究所

图表 11：中国糖尿病药物市场规模



来源：弗若斯特沙利文，派格生物招股书，国联证券研究所

目前全球主要的糖尿病治疗药物共有九类：胰岛素类、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂类、磺脲类、噻唑烷二酮类 (TZDs)、格列奈类、GLP-1RA 类、DPP-4 抑制剂类和 SGLT-2 抑制剂类。胰岛素使用时间最久，但其注射给药频繁并有增重和低血糖风险，近几年市场规模下降。传统口服药中，二甲双胍是糖尿病初期首选产品，一般会与其它糖尿病治疗药物联用； α -糖苷酶抑制剂降低糖化血红蛋白的幅度较小；SGLT2 抑制剂容易导致泌尿系统感染；磺酰脲类、格列奈类、TZDs 都有低血糖和增重风险。

GLP-1RA 在降糖领域具备比较优势：GLP-1RA 降低糖化血红蛋白水平在非胰岛素产品中表现极为亮眼，更长的半衰期使其可以实现一周甚至更长时间给药一次。同时，GLP-1 的降糖作用是血糖依赖型，因此发生低血糖的风险极低。此外，GLP-1RA 还有食欲控制、减肥和心血管获益作用，成为当前降糖药物的新选择。

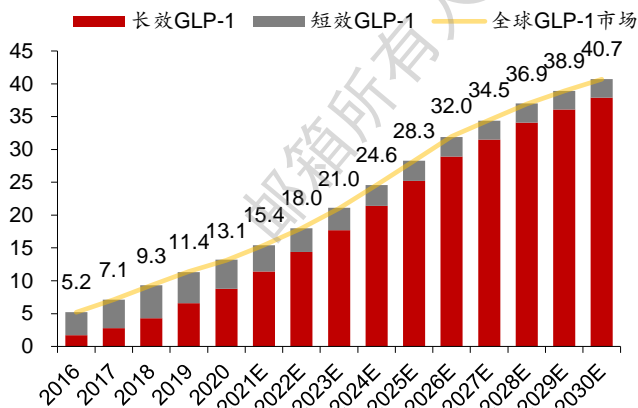
图表 12：9 类糖尿病药物

| 给药方式 | 种类 | HbA1c 降幅 | 低血糖症状 | 体重变化 | 综合获益结局 | 不良反应 |
|-------|-----------|-----------|-------|------|--------------------------------------|---------------------------|
| 注射类药物 | 胰岛素 | 1.5%-3.5% | 是 | 增重 | 无 | 低血糖 |
| | GLP-1R | 1%-2% | 否 | 减重 | 心血管获益 无低血糖风险 保护胰岛β细胞 | 胃肠道反应 |
| | 二甲双胍 | 0.7%-1.0% | 否 | 中性 | 与主要心血管事件的显著下降相关 | 胃肠道反应 |
| | α-糖苷酶抑制剂 | 0.5% | 否 | 减重 | 阿卡波糖可减少 IGT 向糖尿病转变的风险 | 胃肠道反应 |
| 口服类药物 | 磺脲类药物 | 1.0%-1.5% | 是 | 增重 | 与糖尿病微血管病变和大血管病变发生的风险下降相关 | 低血糖 |
| | 格列奈类 | 0.5%-1.5% | 是 | 增重 | 无 | 低血糖 |
| | TZDs | 0.7%-1.0% | 否 | 增重 | 与骨折和心力衰竭风险增加相关 | 水肿 |
| | DPP-4 抑制剂 | 0.4%-0.9% | 否 | 中性 | 不增加心血管病变发生风险 | 无 |
| | SGLT2 抑制剂 | 0.5%-1.0% | 否 | 减重 | 使主要心血管不良事件、心衰住院率和肾脏事件复合终点发生发展的风险显著下降 | 泌尿系统和生殖系统感染及与血容量不足相关的不良反应 |

来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所

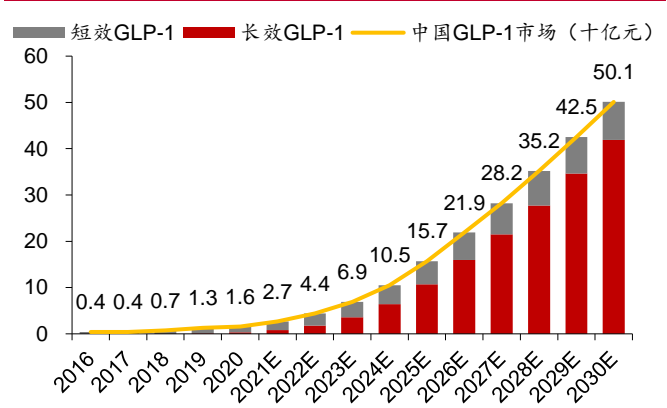
凭借上述优势，GLP-1RA 药物在糖尿病市场的占比不断提升。根据弗若斯特沙利文数据，2016-2020 年全球 GLP-1RA 市场由 52 亿美元增长至 131 亿美元，复合增长率为 25.9%，中国 GLP-1RA 市场从 4 亿元增长至 16 亿元，复合年增长率高达 46.9%，远高于糖尿病用药整体市场增长率。到 2030 年，全球 GLP-1RA 降糖市场规模有望超 400 亿美元，中国市场有望超 500 亿元。

图表 13：全球 GLP-1RA 降糖市场规模（十亿美元）



来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所

图表 14：中国 GLP-1RA 降糖市场规模（十亿元）

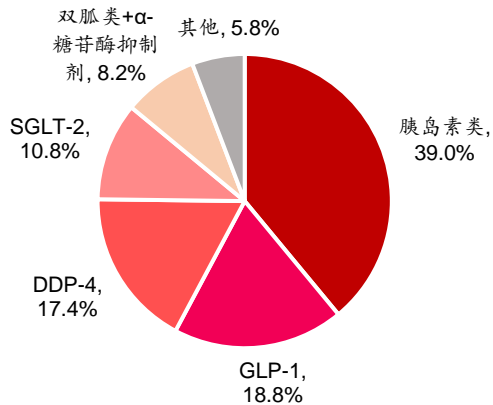


来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所

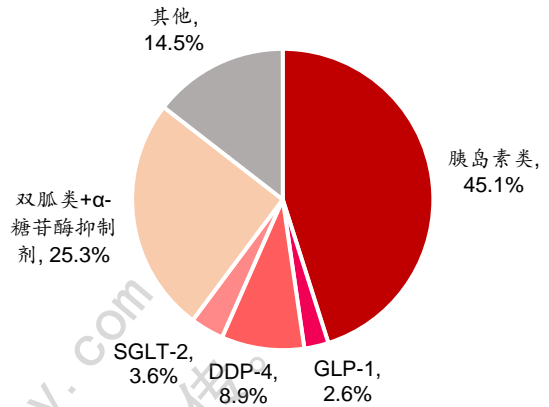
GLP-1RA 成为全球降糖药主流，中国市场空间广阔：2020 年 GLP-1 药物在全球糖尿病市场的占比已经达到 18.8%，市场份额仅次于胰岛素类；而由于 GLP-1RA 药物进入中国市场较晚，目前仍处于市场培育期，在糖尿病市场的占比仅为 2.6%，参考全球市场格局，未来增长空间广阔。

图表 15：2020 年全球糖尿病药物市场格局

图表 16：2020 年中国糖尿病药物市场格局



来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所



来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所

全球来看，目前已上市的 GLP-1RA 降糖药物主要为利拉鲁肽 (Victoza)、度拉糖肽 (Trulicity)、司美格鲁肽 (Ozempic & Rybelsus) 与替尔泊肽 (Mounjaro)。上市药物多为注射剂，其中利拉鲁肽需每日给药，其余注射剂均为每周给药一次，司美格鲁肽的口服剂型 Rybelsus 需每日给药一次。按照美国市场定价计算，降糖用 GLP-1RA 的月化费用均在 1,000 美元上下；减重用 GLP-1RA 的定价更高，月化费用超过 1,400 美元。

图表 17: GLP-1RA 产品规格和美国销售价格

| GLP-1 产品 | 规格 | 定价 (\$) | 推荐剂量与给药方式 | 月化费用 (\$) |
|--------------------|---|------------------------------|----------------------------------|-----------|
| 利拉鲁肽 (Victoza) | 18 mg/3 mL | 1,185.5/9 mL | 1.8 mg 注射，一天一次 | 1,185.5 |
| 利拉鲁肽 (Saxenda) | 18 mg/3 mL | 1,430.01/15 mL | 3 mg 注射，一天一次 | 1,430.01 |
| 度拉糖肽 (Trulicity) | 0.75, 1.5, 3, 4.5 mg/0.5 mL | 989.72/2 mL | 0.75, 1.5, 3, 4.5 mg 注射，一周一次 | 989.72 |
| 司美格鲁肽注射 (Ozempic) | 2 mg/1.5 mL, 4 mg/3 mL, 8 mg/3 mL | 994.86/3 mL | 0.5, 1, 2 mg 注射，一周一次 | 994.86 |
| 司美格鲁肽注射 (Wegovy) | 0.25, 0.5, 1 mg/0.5 mL; 1.7, 2.4 mg/0.75 mL | 1,430.01/2 mL; 1,430.01/3 mL | 从 0.25 mg 开始爬坡到 2.4 mg 维持剂量，一周一次 | 1,430.01 |
| 司美格鲁肽口服 (Rybelsus) | 3, 7, 14 mg | 31.63/片 | 口服，一天一次，每次一片 | 948.84 |
| 替尔泊肽 (Mounjaro) | 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 mg/0.5 mL | 1,086.76/2 mL | 5, 10, 15 mg 注射，一周一次 | 1,086.76 |

来源：drugs.com，国联证券研究所

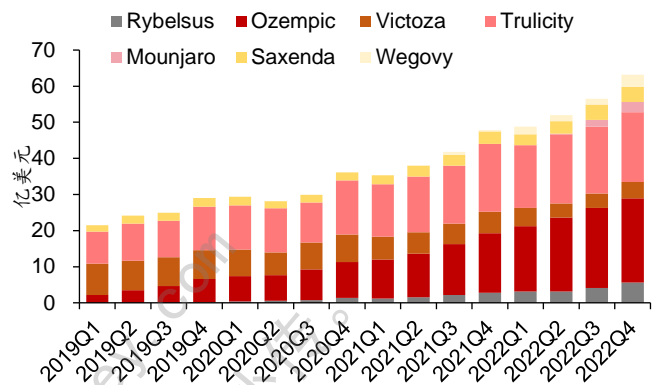
凭借出色的疗效和良好的患者体验度，司美格鲁肽自上市以来快速打开市场，2019-2022 年销量不断增长，2022 年 Ozempic、Rybelsus 销售额分别同比增长了 58%、108%。替尔泊肽 (Mounjaro) 于 2022 年 5 月获美国 FDA 批准上市，2022 年销售额为 4.8 亿美元。受新一代产品司美格鲁肽和替尔泊肽冲击，利拉鲁肽与度拉糖肽在 GLP-1 药物中的销量占比均有所下降。

图表 18: 部分 GLP-1RA 药物全球销售情况 (年度)

图表 19: 部分 GLP-1RA 药物全球销售情况 (季度)

| (亿美元) | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 同比增长 |
|--------------------|------|------|-------|-------|------|
| 利拉鲁肽 (Victoza) | 32.9 | 28.7 | 23.9 | 17.5 | -27% |
| 度拉糖肽 (Trulicity) | 41.3 | 50.7 | 64.7 | 74.4 | 15% |
| 司美格鲁肽注射 (Ozempic) | 16.8 | 32.6 | 53.4 | 84.2 | 58% |
| 司美格鲁肽口服 (Rybelsus) | 0.1 | 2.9 | 7.6 | 15.9 | 108% |
| 替尔泊肽 (Mounjaro) | - | - | - | 4.8 | - |
| 总计 | | | 149.7 | 196.7 | 31% |

来源：彭博社，国联证券研究所



来源：彭博社，国联证券研究所

国内目前共有 7 款 GLP-1RA 降糖产品上市，分别为 3 款短效药物与 4 款长效药物，均为医保乙类药品。其中，司美格鲁肽（诺和泰）稳定在 0.5mg/周剂量后的月化费用为 478 元；礼来的度拉糖肽（度易达）与江苏豪森的聚乙二醇洛塞那肽月化费用较低，分别约为 149-298 元与 110-187 元；阿斯利康的艾塞那肽（百泌达）月化费用最高，约为 14,440-24,480 元。

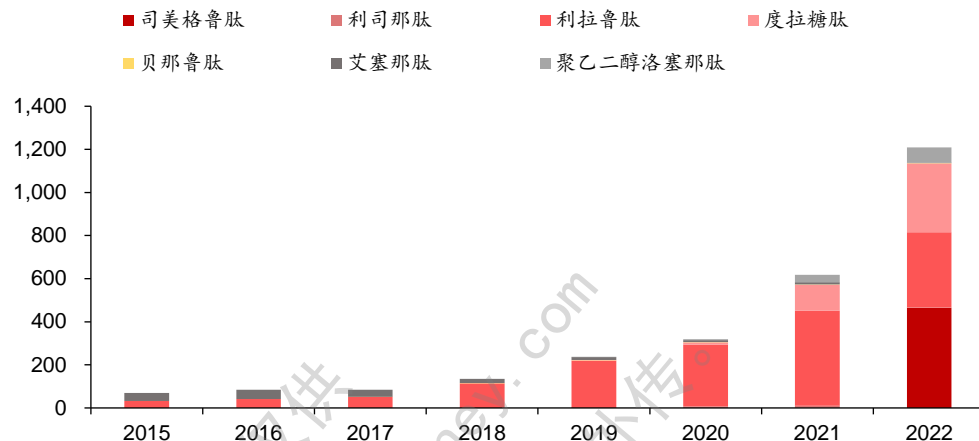
图表 20：国内已上市 GLP-1RA 规格及售价

| GLP-1 产品 | 公司 | 规格 | 中标价格 (¥) | 用法 | 月化费用 (¥) | 医保类别 |
|-------------|------|---------------|----------|--|---------------|------|
| 贝那鲁肽 (谊生泰) | 仁会生物 | 4.2 mg/2.1 mL | 191 | 0.1 mg 两周-0.2 mg 稳态/一日三次 | 818.57 | 乙类 |
| 利司那肽 (利时敏) | 赛诺菲 | 20 µg/0.2 mL | 268 | 10 µg 两周-20 µg 稳态/一日一次 | 8,040 | 乙类 |
| 艾塞那肽 (百泌达) | 阿斯利康 | 10 µg | 240/408 | 5-10 µg 稳态/一日两次 | 14,400-24,480 | 乙类 |
| 利拉鲁肽 (诺和力) | 诺和诺德 | 18 mg/3 mL | 315.27 | 0.6 mg 一周-1.2 mg 稳态 or 一周-1.8 mg 稳态、一日一次 | 630.54-945.81 | 乙类 |
| 度拉糖肽 (度易达) | 礼来 | 1.5 mg/支 | 149 | 0.75-1.5 mg/一周一次 | 149-298 | 乙类 |
| 司美格鲁肽 (诺和泰) | 诺和诺德 | 2 mg/1.5 mL | 478 | 0.25 mg 四周-0.5 mg 稳态 or 四周-1 mg 稳态、一周一次 | 478-956 | 乙类 |
| 聚乙二醇洛塞那肽 | 江苏豪森 | 0.2 mg/0.5 mL | 110 | 0.1-0.2 mg/一周一次 | 110-187 | 乙类 |

来源：药智数据，药品说明书，国联证券研究所

国内目前主流的 GLP-1 降糖药物为司美格鲁肽、利拉鲁肽和度拉糖肽。其中，礼来的度拉糖肽在 2021 年 1 月 4 号进医保，2021 年销售额为 1.17 亿美元；诺和诺德的司美格鲁肽注射液在 2021 年 4 月 27 号上市，12 月 1 号进医保，2021 年销售额为 4,600 万美元，2022 年销售额为 3.11 亿美元；利拉鲁肽 2021 年全年销量为 2.23 亿美元，2022 年全年销量为 2.09 亿美元。2022 年 9 月，替尔泊肽已申请国内上市，若成功获批，有望实现快速放量。

图表 21：中国 GLP-1RA 产品样本医院销售数据 (百万元)



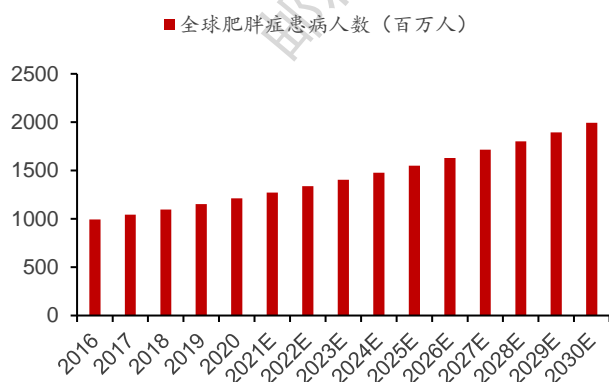
来源：PDB，国联证券研究所

2.2 司美格鲁肽掀起减肥热潮，数百亿美元减重市场亟待开启

随着全球经济的快速发展与人民生活水平的提高，肥胖问题日趋严重。根据世界卫生组织（WHO）的定义，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， $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ 。当 $BMI \geq 25$ 时为超重， $BMI \geq 30$ 时为肥胖。据弗若斯特沙利文估计，到 2025 年全球将有肥胖人口 15.5 亿，2020-2025 年 CAGR 为 5.1%。

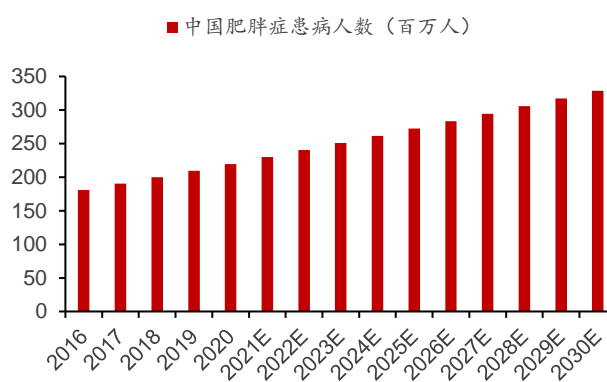
我国是全球肥胖人口最多的国家，且呈现逐渐上升趋势。《中国居民营养与慢性病状况报告（2020 年）》显示：我国成年居民超重肥胖超过 50%；成年人（ ≥ 18 岁）中超重和肥胖比率分别为 34.3% 和 16.4%。据弗若斯特沙利文估计，到 2025 年中国约有肥胖人口 2.7 亿，2020-2025 年 CAGR 为 4.4%。

图表 22：2016-2030E 全球肥胖症患者人数（百万人）



来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所

图表 23：2016-2030E 中国肥胖症患者人数（百万人）



来源：弗若斯特沙利文，中国食品药品网，国联证券研究所

随着肥胖人群的不断增长，减重需求日益旺盛，全球减肥药市场规模不断扩增。根据 GlobalData 估计，受 GLP-1RA 全球研发热潮和相关产品在减肥适应症上的亮眼临床数据驱动，到 2031 年全球减肥药物市场规模将达到 371 亿美元，2021-2031 年 CAGR 为 31.3%。中国减肥药市场也有望实现快速增长，未来空间广阔。

目前全球范围内批准用于减肥的药物品类较少，主要包括奥利司他（Orlistat）、

安非他酮、纳曲酮/安非他酮复方缓释剂（Contrave）、芬特明（Phentermine）、芬特明/托吡酯（topiramate）、利拉鲁肽和司美格鲁肽。其中奥利司他是美国 FDA 目前批准的唯一一个 12 岁以上青少年可以长期使用的减肥药，也是我国唯一获批的成人减肥药物。

一直以来减肥药的安全问题频发，近 30 年有 6 款减肥药物因严重不良反应等问题而全球撤市，安全有效的减肥药物的缺乏使得庞大的市场需求一直未得到充分满足。目前的减肥药物也有不同程度的不良风险问题，如安非他酮会导致神经精神系统紊乱，芬氟拉明可能导致心脏瓣膜疾病、肺动脉高压等。GLP-1RA 药物严重副作用发生率较小，同时具有心血管代谢获益作用，安全性良好。

图表 24：近三十年撤市减肥药情况

| 药品 | 上市时间 | 退市时间 | 退市原因 | 撤市范围 |
|------|------|------|---------------|------|
| 芬氟拉明 | 1973 | 1997 | 增加心脏瓣膜病变风险 | 全球 |
| 苯丙醇胺 | 1960 | 1998 | 增加脑出血发生率 | 全球 |
| 麻黄碱 | 1968 | 2003 | 导致致死性心律失常 | 全球 |
| 利莫那班 | 2005 | 2009 | 导致抑郁、自杀风险增加 | 全球 |
| 西布曲明 | 1997 | 2010 | 引发心血管疾病 | 全球 |
| 氯卡色林 | 2012 | 2020 | 癌症风险增高 | 全球 |
| 安非拉酮 | 1959 | 2022 | 具有成瘾性，导致肺动脉高压 | 欧盟 |

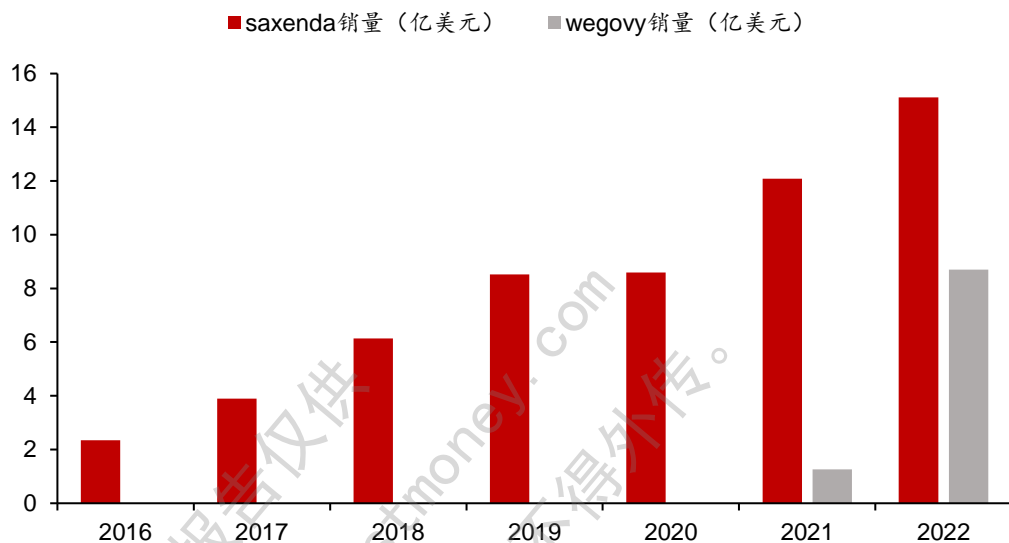
来源：FDA，欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会，国联证券研究所

在临床上，GLP-1RA 显示出了良好的减肥效果。根据 III 期临床数据，每天使用 3mg 利拉鲁肽的 II 型糖尿病肥胖症患者，坚持 56 周后，平均体重相较接受安慰剂的受试者减轻约 4.3%。而接受司美格鲁肽（Wegovy, 2.4mg）治疗的临床试验肥胖症患者在 68 周内平均体重相较接受安慰剂的受试者减轻约 12.5%。综合药效与安全性考虑，GLP-1RA 尤其是长效 GLP-1RA 会是更优的减肥药物。

从全球减重市场来看，利拉鲁肽（Saxenda）自 2014 年上市以来，销售额稳定增长，2022 年销售额 15 亿美元，同比增长 24%。2021 年 6 月 5 日，司美格鲁肽注射液（Wegovy）获批上市，2021 年销售额为 1.21 亿美元，2022 年销售额达到 8.7 亿美元，同比增长 593%。在国内，司美格鲁肽减重适应症也已于今年 6 月申报上市，2024 年有望商业化，从而满足国内快速增长的 GLP-1 减重需求。

根据沙利文数据，到 2030 年中国有 3.29 亿肥胖人群，保守估计肥胖人群的 1/10 即 3,290 万人有通过 GLP-1 药物减肥的需求，每人每年消费 4 针（对应 4 个月用量），年消费 1.316 亿针。按照目前司美格鲁肽 500 一针计算，我们测算到 2030 年中国 GLP-1 减肥药市场规模将有望达到 658 亿元。

图表 25：2019-2022 年 GLP-1RA 减重药物销售情况



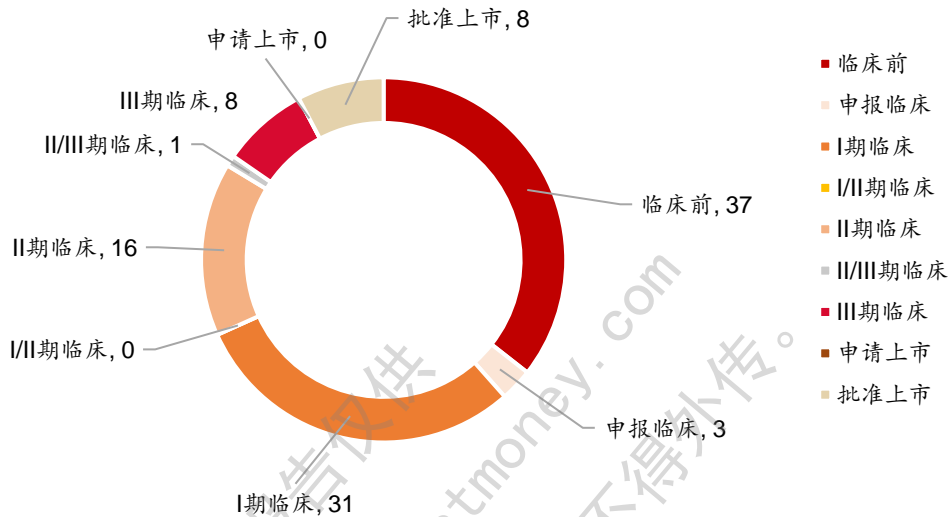
来源：彭博社，国联证券研究所

除了已获批的降糖和减重适应症，GLP-1RA 目前还在探索的适应症包括降低心血管风险、非酒精性脂肪肝（NASH）、慢性肾病（CKD）、阿尔茨海默症（AD）等，未来有望进一步扩大 GLP-1 药物的疆域。专注于 GLP-1 小分子激动剂研发的跨国药企辉瑞也做出预测，到 2030 年全球 GLP-1RA 整体市场规模将超过 900 亿美元，未来有望成长为一个媲美 PD-1 抗肿瘤药物的超级赛道。

3 GLP-1 减肥药赛道竞争趋白热化

除了已上市的利拉鲁肽和司美格鲁肽，目前全球有多款 GLP-1RA 减重药物处在临床研究阶段，赛道竞争趋向白热化。根据医药魔方数据统计，目前全球共有 104 条 GLP-1 减肥药管线，其中 8 款产品已上市，9 款处于关键 II/III 期临床阶段，47 款处于 I/II 期临床阶段，临床前和申报临床的则有 40 款。按照分子设计类型来分，GLP-1 单靶点的药物有 44 款，包括 GLP-1RA 注射液和口服小分子；剩余的 60 款是以 GLP-1 为核心的多靶点激动/拮抗剂产品和复方制剂。

图表 26：全球 GLP-1 减肥药物管线分布



来源：医药魔方数据，国联证券研究所

3.1 多款 GLP-1RA 产品逐鹿最强减肥药

在这些产品中，诺和诺德的司美格鲁肽占据了先发优势，礼来的替尔泊肽于 2022 年 5 月在美国上市，二者在国内即将上市或申报上市，在未来 1-2 年内有望占据全球市场主要份额。多靶点产品中信达生物的玛仕度肽、安进的 AMG-133 和礼来的 Retatrutide 均具备成为最强减肥针潜力。礼来和辉瑞则差异化布局了口服小分子激动剂，共有三款产品临床进度和潜力靠前。

3.1.1 单靶点 GLP-1R 药物

诺和诺德的司美格鲁肽注射液（Wegovy）占据先发优势，其减重适应症也已于今年 6 月在国内申报上市。在研的 GLP-1R 单靶点激动剂包括瀚森药业的聚乙二醇洛塞那肽、恒瑞药业的诺利糖肽、甘李药业的 GZR18 等，那些展现更强临床减重效果的 GLP-1R 单靶点激动剂未来将有望向司美格鲁肽（Wegovy）发起冲击。

口服司美格鲁肽减重效果更强，有望成诺和诺德下一款重磅减肥药：口服司美格鲁肽（Rybelsus, 50mg）的肥胖症患者在 68 周内平均体重相较安慰剂降低约 15.6%，展现了比司美格鲁肽（Wegovy, 2.4mg）更优的减重效果。鉴于司美格鲁肽（Wegovy）国内核心专利在 2026 年 3 月 20 日即将到期，拥有更长产品生命周期和更强减重效果的口服司美格鲁肽未来有望成为诺和诺德在 GLP-1 赛道布局的核心产品。

图表 27：在研 GLP-1RA 减肥药管线梳理：单靶点药物（不完全统计）

| GLP-1 产品 | 剂型 | 公司 | 研发阶段 (中国) | 研发阶段 (全球) | 减重百分比 (相比安慰剂) |
|-------------------|-----|------|--------------|--------------|-------------------|
| 注射液 | | | | | |
| 利拉鲁肽 | 注射液 | 诺和诺德 | NA | 批准上市 | 56 周：-4.3%（糖尿病患者） |
| 司美格鲁肽 (Wegovy) | 注射液 | 诺和诺德 | III 期 | 批准上市 | 68 周：-12.5% |
| 贝那鲁肽 | 注射液 | 仁会生物 | 申请上市 | 申请上市 | |

| | | | | | |
|---------------------------|------|---------------------|--------|----------|----------------------------------|
| 艾塞那肽 | 注射液 | 礼来; AZ; BMS | NA | III 期 | |
| 聚乙二醇洛塞那肽 | 注射液 | 豪森药业 | NA | II/III 期 | |
| 诺利糖肽 | 注射液 | 恒瑞医药 | II 期 | II 期 | |
| GZR18 | 注射液 | 甘李药业 | II 期 | II 期 | |
| 聚乙二醇化艾塞那肽 | 注射液 | 派格生物; 天士力 | 申报临床 | 申报临床 | |
| ZT002 | 注射液 | 质肽生物 | 申报临床 | 申报临床 | |
| SHR2042 | 注射液 | 恒瑞医药 | 申报临床 | 申报临床 | |
| SPN009 | 注射液 | 诺泰生物 | NA | 临床前 | |
| 口服制剂 | | | | | |
| 司美格鲁肽 (Rybelsus) | 口服多肽 | 诺和诺德 | III 期 | III 期 | 68 周: -15.6% |
| Orforglipron (LY3502970) | 口服制剂 | 礼来 | NA | III 期 | 32 周, -14-15% |
| Lotiglipron (PF-07081532) | 口服制剂 | 辉瑞; Sosei | NA | II 期 | 4-6 周: -5.2%(糖尿病)~-5.5%(非糖尿病) |
| Danuglipron (PF-06882961) | 口服制剂 | 辉瑞 | NA | II 期 | 16 周: 120 mg bid, -4.17 kg (糖尿病) |
| GSBR-1290 | 口服制剂 | 硕迪生物 | NA | II 期 | |
| MDR-001 | 口服制剂 | 德睿智药 | I/II 期 | I/II 期 | |
| K-757 | 口服制剂 | Kallyope | NA | I 期 | |
| K-833 | 口服制剂 | Kallyope | NA | I 期 | |
| CT-996 | 口服制剂 | Carmot Therapeutics | NA | I 期 | |
| SAL0112 | | 信立泰 | 申报临床 | 申报临床 | |
| VCT220 | | 闻泰医药 | 申报临床 | 申报临床 | |
| SHR-2042 | | 恒瑞医药 | 申报临床 | 申报临床 | |
| TT-OAD2 | | 礼来 | NA | 临床前 | |
| ECC5004 | | 诚益生物 | NA | 临床前 | |
| XW004 | | 先为达生物 | NA | 临床前 | |

来源: 医药魔方, 国联证券研究所

小分子口服 GLP-1RA 开发礼来暂领先辉瑞:礼来的 Orforglipron (LY3502970)、辉瑞的 Danuglipron (PF-06882961) 及 Lotiglipron (PF-07081532) 临床进展较快。Orforglipron 针对肥胖症的 II 期临床试验结果显示, 在肥胖非糖尿病患者中, Orforglipron 治疗 36 周后减重可达 14~15%。Danuglipron 治疗糖尿病的 IIb 期临床数据于 2023 年 5 月 22 日发表在 JAMA, 经过 16 周治疗, 相较于安慰剂组, 80mg 和 120mg 剂量组的 Hb1Ac 分别下降 0.94% 和 1.16%, 体重分别降低 2.04kg 和 4.17kg, 整体安全耐受性较好。

3.1.2 多靶点 GLP-1R 药物

礼来 GLP-1R/GIPR 双激动剂替尔泊肽有望后来居上:如前所述, 在以 GLP-1R 为核心的双靶点药物开发上, GLP-1R/GIPR 以礼来的双激动剂替尔泊肽 (Tirzepatide, 商品名 Mounjaro) 临床进度最为领先, 其降糖适应症在 2022 年 5 月经美国 FDA 批准上市, 减重适应症已滚动递交上市申请, 有望于今年在美国获批。国内也即将递交减重适应症上市申请。

在针对 BMI>30 或 BMI>27 伴随 1 项体重相关并发症的肥胖或超重成年人患者的 III 期临床 SURMOUNT-1 中，接受了 15mg 替尔泊肽治疗的患者在 72 周内平均体重相较接受安慰剂的受试者减轻约 17.8%，展现了比司美格鲁肽 2.4mg 注射液更好的减重效果。公司也在 III 期临床 SURMOUNT-5 中头对头比较替尔泊肽与司美格鲁肽，进一步验证替尔泊肽在减重适应症上的优越性。

作为度拉糖肽的升级款产品，我们认为替尔泊肽将逐渐替代度拉糖肽，实现快速放量，并在未来凭借更优的临床减重效果，抢占司美格鲁肽的市场份额。

安进 GLP-1R 激动/GIPR 拮抗药物 AMG-133 或成最强减肥针：除了替尔泊肽之外，值得关注的 GLP-1R/GIPR 双靶点药物还包括安进的 AMG-133。与礼来 GLP-1R/GIPR 双靶点激动剂不同，AMG-133 采用了在 GIPR 抗体上融合 GLP-1 多肽的分子设计，在激活 GLP-1R 的同时抑制 GIPR，同时也获得了更长的半衰期，可实现每月一次的给药频次。

从作用机理来说，尽管 GLP-1R/GIPR 双激动可协同作用于胰腺β细胞，进一步增强对血糖平衡调节的能力，但 GIPR 受体激动会促进脂肪生成，从而产生增重效果。激活 GLP-1R 的同时拮抗 GIPR 的分子设计理论上会产生更好的减重效果。30≤BMI≤40 的肥胖患者在接受每四周给药一次，共计 3 次 12 周的 AMG-133 治疗后，高剂量组（420mg）相较安慰剂组体重降低 16.01%，与替尔泊肽治疗 36 周的效果相当，且未观察到明显的副作用，展现了 GLP-1 减重“Best-in-Class”药物潜力。

图表 28：在研 GLP-1RA 减肥药管线梳理-多靶点激动/抑制剂+复方制剂（不完全统计）

| GLP-1 产品 | 作用靶点 | 公司 | 研发阶段 (中国) | 研发阶段 (全球) | 减重百分比 (相比安慰剂) |
|--------------------|----------------|-------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| 双靶点激动/抑制剂 | | | | | |
| Mounjaro (替尔泊肽) | GLP-1R/GIPR | 礼来 | III 期 | III 期 | 72 周：-17.8% |
| AMG 133 | GLP-1R/GIPR 拮抗 | 安进 | 无申报 | II 期 | 12 周：-16.01% |
| CT-868 | GLP-1R/GIPR | Carmot Therapeutics | 无申报 | II 期 | |
| HRS9531 | GLP-1R/GIPR | 恒瑞医药 | II 期 | II 期 | |
| RAY1225 | | 众生睿创 | I 期 | I 期 | |
| VK2735 | GLP-1R/GIPR | Viking Therapeutics | 无申报 | I 期 | |
| GMA106 | GLP-1R/GIPR | 鸿运华宁；中国生物 制药 | | I 期 | |
| BGM0504 | GLP-1R/GIPR | 博瑞医药 | I 期 | I 期 | |
| HS-20094 | GLP-1R/GIPR | 豪森药业 | | 申报临床 | |
| HZ012 | GLP-1R/GIPR | 和泽医药 | | 申报临床 | |
| P29 | GLP-1R/GIPR | 和泽医药 | | 申报临床 | |
| SCO-094 | GLP-1R/GIPR | SCOHA Pharma; Takeda; 华东医药 | 临床前 | | |
| HZ010 | GLP-1R/GIPR | 和泽医药，道尔生物 (华东医药) | | 临床前 | |
| 双靶点激动/抑制剂 | | | | | |
| | GLP-1R/GCGR | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|--|-------|-------|------------------------------------|
| Mazdutide (IBI362) | GLP-1R/GCGR | 信达生物, 礼来 | III 期 | III 期 | 24 周: -15.4% |
| Cotadutide (MEDI0382) | GLP-1R/GCGR | MedImmune (AstraZeneca) | | II 期 | 战略性放弃日制剂 Cotadutide, 转向周制剂 AZD9550 |
| BI456906 | GLP-1R/GCGR | Boehringer Ingelheim; Zealand Pharma | II 期 | II 期 | 46 周: -14.9% |
| Efinopegdutide (JNJ-64565111) | GLP-1R/GCGR | Hanmi; MSD; J&J | | II 期 | 26 周: -10.0% |
| Pemvidutide | GLP-1R/GCGR | Altimmune | | II 期 | 24 周: -9.7% |
| ZP2929 | GLP-1R/GCGR | Boehringer Ingelheim; Zealand Pharma | | I 期 | |
| DR10624 | GLP-1R/GCGR | 道尔生物 | | I 期 | |
| G3215 | GLP-1R/GCGR | Imperial College London | | I 期 | |
| DD01 | GLP-1R/GCGR | 信立泰; D&D Pharmatech | | 临床前 | |
| 三靶点激动剂 | | | | | |
| Retatrutide (LY3437943) | GLP-1R/GIPR/GCGR | 礼来 | I 期 | III 期 | 48 周: -22%-24% (礼来预测) |
| Efocipegtrutide (HM15211) | GLP-1R/GIPR/GCGR | Hanmi | 无申报 | I 期 | |
| MWN101 | GLP-1R/GIPR/GCGR | 民为生物 | I 期 | I 期 | |
| DR10624 | FGF21/GLP-1R/GCGR | 道尔生物 | 无申报 | I 期 | |
| DR10625 | FGF21/GLP-1R/GIPR | 道尔生物 | 临床前 | 临床前 | |
| 复方制剂 | | | | | |
| CagriSema (Cagrilintide+司美格鲁肽) | 胰淀素 (Amylin) 类似物/GLP-1R | 诺和诺德 | 申报临床 | III 期 | 20 周: -17.1% (减重绝对值) |
| NN9389 | GLP-1R/GIP | 诺和诺德 | | I 期 | |
| PB-718 | GLP-1R/GCGR | 派格生物; 天士力 | I 期 | I 期 | |

来源: 医药魔方, 公司官网, 国联证券研究所

信达生物领衔 GLP-1R/GCGR 激动剂开发: 目前信达生物和礼来合作的 GLP-1/GCGR 双靶点激动剂玛仕度肽 (Mazdutide) 研发进度领先, 已在国内进入减重适应症 III 期临床。其 II 期临床数据显示, 24 周后的减重幅度相对于安慰剂可达 15.4%。近期勃林格殷格翰也公布了其与 Zealand Pharma 合作开发的 BI456906 的 II 期临床结果, 在 46 周内可让 $32.70 \leq \text{BMI} \leq 40$ 的肥胖患者减重 14.9%。除此之外, 包括默沙东、强生和阿斯利康在内的跨国药企、国内药企信立泰也纷纷积极布局这个赛道。

礼来在 GLP-1R/GIPR/GCGR 三靶点药物开发上一骑绝尘: 礼来的 GLP-1R/GIPR/GCGR 三靶点激动剂 Retatrutide (LY3437943, 又简称 GGG) 已启动 III 期临床, 该产品的降糖效果、减重效果更优于 Tirzepatide。据公司预计, 48 周后的减重幅度相对于安慰剂可达 22-24%。韩美药品、民为生物和道尔生物的三靶点激动剂

也处于临床早期开发阶段。

3.1.3 GLP-1R 药物复方剂型

诺和诺德 CagriSema 减重效果亮眼：在开发 GLP-1R/GIPR、GLP-1R/GCGR 和 GLP-1R/GIPR/GCGR 等多靶点激动剂相继折戟后，诺和诺德将 GLP-1 注射液产品的布局重点放在复方制剂上。目前公司开发的 CagriSema（Cagrilintide+司美格鲁肽）在 I 期临床中展现的减重效果明显优于 Semaglutide 单药，其中 2.4mg Cagri+2.4mg Sema 在 20 周减重达到 17.1%，高于 2.4mg Sema 组的 9.8%。

3.2 国内布局 GLP-1RA 相关药企

国内厂家起步相对较晚，未来有望通过差异化布局抢占市场。在创新药赛道，信达生物与礼来合作研发的玛仕度肽进度居前，其 II 期临床展示潜在同类最佳产品疗效，有望在 2025 年商业化放量；恒瑞医药、华东医药和鸿运华宁等公司也布局多款创新药产品；仿制药赛道，华东医药的利拉鲁肽生物类似药（利鲁平）已获批上市，华东医药、联邦制药、丽珠医药的司美格鲁肽类似药处于 III 期临床阶段，未来有望通过更低的成本和售价抢占低端市场。

3.2.1 信达生物

信达生物成立于 2011 年，致力于开发、生产和销售肿瘤、自身免疫、代谢、眼科等重大疾病领域的创新药物。公司已有 8 个产品获得批准上市，3 个品种在 NMPA 审评中，6 个新药分子进入 III 期或关键性临床研究，另外还有 18 个新品种已进入临床研究。

在 GLP-1RA 领域，公司和礼来合作的 GLP-1/GCGR 双靶点激动剂玛仕度肽（Mazdutide）已在国内进入 III 期临床阶段，研发进度国内领先。玛仕度肽既能通过激动 GLP-1R 促进胰岛素分泌、降低血糖和减轻体重，还可通过激动 GCGR 增加能量消耗增强减重疗效，同时改善肝脏脂肪代谢。

图表 29：信达生物 GLP-1RA 管线布局

| GLP-1 激动剂类型 | 药品名称 | 靶点 | 作用机制 | 研发机构 | 研发阶段 (全球) | 研发阶段 (中国) | 效果 |
|-------------|---------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------|--------------|--------------|---|
| 双靶点 | Mazdutide (玛仕度肽) | GCGR; GLP-1R; OXM | GLP-1R/ GCGR 激动剂; OXM 类似物; | 信达生物 ; Eli Lilly | III 期临床 | III 期临床 | 相比安慰剂, 9mg 剂量在 12 周 和 24 周分别减重 9.9% 和 15.4% |

来源：公司官网，医药魔方，国联证券研究所

从已公布的 II 期临床数据来看，玛仕度肽 9 mg 治疗方案在平均 BMI 为 34.3kg/m² 的中国肥胖人群治疗 24 周后的减重幅度相对于安慰剂可达 15.4%（14.7kg），可与目前疗效最优的 GLP-1 受体激动剂类多靶点药物乃至减重手术相媲美，且体重在 24 周时仍呈现持续下降的趋势。我们预计信达生物和礼来合作的玛仕度肽（Mazdutide）将于 2025 年获批上市，到 2029 年销售峰值有望达到 100 亿元。

3.2.2 华东医药

华东医药成立于 1993 年，是一家集医药研发、生产、经销为一体的大型综合性医药公司，目前业务覆盖医药全产业链，同时拓展医药商业和医美产业。公司在糖尿病领域有完善的产品布局，涵盖胰岛素及类似物、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂及 GLP-1 受体激动剂等多管线。

图表 30：华东医药糖尿病管线布局



来源：华东医药 2022 年年报，国联证券研究所

围绕 GLP-1R 靶点，华东医药已构筑了包括口服、注射剂在内的长效及多靶点全球创新药和生物类似药相结合的全方位和差异化的产品管线。创新药方面，公司自研/引进了多款单/双/三靶点的 GLP-1RA，产线布局全面。仿制药方面，2023 年 3 月 28 日，公司首个 GLP-1 生物类似药产品利拉鲁肽注射液（糖尿病）获批上市，为国内首个获得批准的 GLP-1 生物类似药；利拉鲁肽（减重）、司美格鲁肽等项目正处于临床阶段。

图表 31：华东医药 GLP-1RA 管线布局（减重适应症）

| GLP-1 激动剂类型 | 药品名称 | 靶点 | 作用机制 | 用法 | 研发阶段 (全球) | 研发阶段 (中国) |
|-------------|---------------|---------------------|---------------------------------|------------|------------------|-------------------|
| 生物类似药 | 利拉鲁肽 | GLP-1R | GLP-1R 激动剂 | 皮下注射，一天一次 | - | 申请上市 |
| 生物类似药 | 司美格鲁肽 | GLP-1R | GLP-1R 激动剂 | 皮下注射，一周一次 | - | III 期临床 (II 型糖尿病) |
| GLP-1 小分子 | TTP273 | GLP-1R | GLP-1R 激动剂 | 片剂，口服，一天一次 | II 期临床 (II 型糖尿病) | II 期临床 (II 型糖尿病) |
| 三靶点 | DR10624 | FGF21; GLP-1R; GCGR | GLP-1R 激动剂; GCGR 激动剂; FGF21 类似物 | 皮下注射，一周一次 | I 期临床 | |
| GLP-1 小分子 | HDM1002 | GLP-1R | GLP-1R 激动剂 | 片剂，口服，一天一次 | I 期临床 (II 型糖尿病) | I 期临床 (II 型糖尿病) |
| 双靶点 | HZ010/DR10627 | GLP-1R;GIPR | GIPR 激动剂; GLP-1R 激动剂 | 皮下注射，一周一次 | 临床前 | |
| 双靶点 | SCO-094 | GLP-1R;GIPR | GIPR 激动剂; GLP-1R 激动剂 | 皮下注射，一周一次 | 临床前 | |
| 三靶点 | DR10625 | FGF21; GLP-1R; GIPR | GLP-1R 激动剂; GIPR 激动剂; FGF21 类似物 | 皮下注射，一周一次 | 临床前 | |

来源：医药魔方，国联证券研究所

除了华东医药之外，联邦制药、丽珠医药的司美格鲁肽类似药也处于 III 期临床阶段，我们相信这几家生物类似药临床进度靠前，且具备销售推广能力的药企未来有望通过更低的成本和售价抢占 GLP-1 的低端市场。

3.2.3 恒瑞医药

恒瑞医药成立于 1997 年，是一家从事创新和高品质药品研制及推广的制药企业，是国内知名的抗肿瘤药、手术用药和影像介入产品的供应商。公司已有 12 款创新药获批上市，研发管线丰富，广泛布局多个治疗领域，现有 60 多个创新药正在开发。公司持续开拓全球市场，加强国际合作，将产品销往全球 40 余个国家。公司在糖尿病领域布局完善，产品涵盖 SGLT-2 抑制剂、DPP-4 抑制剂、胰岛素及 GLP-1 受体激动剂等。

图表 32：恒瑞医药糖尿病管线布局

| 治疗领域 | 药品名称/药品代号 | 靶点 | 单药/联合 | IND | I 期 | II 期 | III 期 | NDA |
|-------|-----------|-----------|---------------|-----|-----|------|-------|-----|
| 2型糖尿病 | 脯氨酸恒格列净 | SGLT-2 | 联合（二甲双胍+瑞格列汀） | | | | | |
| 2型糖尿病 | 瑞格列汀 | DDP-4 | 单药 | | | | | |
| 2型糖尿病 | 瑞格列汀 | DDP-4 | 联合（二甲双胍） | | | | | |
| 2型糖尿病 | 瑞格列汀 | DDP-4 | 联合（二甲双胍+恒格列净） | | | | | |
| 2型糖尿病 | INS068 | 胰岛素 | 单药 | | | | | |
| 糖尿病 | HR17031 | 胰岛素/GLP-1 | 单药 | | | | | |
| 2型糖尿病 | HRS9531 | / | 单药 | | | | | |
| 糖尿病 | SHR-1816 | / | 单药 | | | | | |
| 2型糖尿病 | HRS-7535 | / | 单药 | | | | | |
| 2型糖尿病 | HRX0701 | / | 单药 | | | | | |
| 肥胖 | 诺利糖肽 | / | 单药 | | | | | |

来源：公司官网，国联证券研究所

在 GLP-1RA 领域，目前公司布局了多款候选药物，包括 GLP-1/GIP 双靶点、GLP-1/GCGR 双靶点、口服多肽和口服小分子激动剂。诺利糖肽是一个经棕榈酸修饰的 GLP-1 类似物，其减重适应症正处于临床 II 期阶段，已完成的药剂量递增的试验显示，与目前已上市的 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽等相比，诺利糖肽不良反应发生率较低。HR17031 是诺利糖肽与胰岛素的复方制剂，其糖尿病适应症目前正处于 II 期临床阶段。

图表 33：恒瑞医药 GLP-1RA 管线布局（减重适应症）

| GLP-1 激动剂类型 | 药品名称 | 靶点 | 作用机制 | 用法 | 研发阶段（全球） | 研发阶段（中国） | 备注 |
|-------------|----------|----------------|------------------------|-----------|----------|----------|---------------|
| 诺利糖肽/胰岛素复方 | HR17031 | insulin;GLP-1R | GLP-1R 激动剂；insulin 类似物 | 皮下注射 | II 期临床 | II 期临床 | 仅糖尿病适应症临床 |
| 小分子 | HRS-7535 | GLP-1R | GLP-1 激动剂 | 片剂，口服 | II 期临床 | II 期临床 | 仅糖尿病适应症临床 |
| 双靶点 | HRS9531 | GLP-1R;GIPR | GLP-1 激动剂, GIP 激动剂 | 皮下注射 | II 期临床 | II 期临床 | |
| GLP-1 | 诺利糖肽 | GLP-1R | GLP-1R 激动剂 | 皮下注射，一天一次 | II 期临床 | II 期临床 | 我们预计 2025 年上市 |
| GLP-1 | SHR2042 | GLP-1 | GLP-1 类似物 | 片剂，口服多肽 | 申报临床 | 申报临床 | - |
| 双靶点 | SHR1816 | GLP-1;GCGR | GCGR/GLP-1 受体融合蛋白 | 皮下注射 | 临床前 | 临床前 | - |

| | | | | | |
|-------|---------------------|-----------------|-----|-----|---|
| GLP-1 | WO2021197464 GLP-1R | GLP-1R 激动剂 皮下注射 | 临床前 | 临床前 | - |
|-------|---------------------|-----------------|-----|-----|---|

来源：医药魔方，Pharmaceutical Research，国联证券研究所

3.2.4 鸿运华宁

鸿运华宁(杭州)生物医药有限公司创立于 2010 年,是一家处于临床开发阶段,致力于心血管、代谢系统及癌症等重大疾病领域的国际化企业。公司核心成员主要来自于美国安进、百时美施贵宝、美国国立卫生研究院等大型跨国药企和著名研发机构,专业背景和实践经验丰厚。公司拥有国际领先的 GPCR 抗体技术平台以及全球独创的多特异性药物 M-Body 技术平台,在研 21 个新品种,适应症涉及心血管、代谢系统和癌症等重大疾病领域。

GLP-1 方面,公司自主研发的格鲁塔林单抗(GMA102/105)是全球第一个直接作用于 GLP-1R 的抗体类候选药物,具有和 GLP-1 受体双重结合位点,是会产生信号通路偏好性(Bias)的抗体新分子。与现有 GLP-1 类药物相比,临床结果显示格鲁塔林单抗的安全性有明显提高,有望成为作用时间更长、疗效更好、耐受性更好的治疗 2 型糖尿病的抗体新药。

图表 34: 鸿运华宁 GLP-1RA 管线布局(减重适应症)

| GLP-1 激动剂类型 | 药品名称 | 靶点 | 作用机制 | 用法 | 研发阶段 (全球) | 研发阶段 (中国) |
|----------------|--------|--------------|----------------------|------------|--------------|--------------|
| GLP-1 | GMA105 | GLP-1 | GLP-1 受体激动剂 | 皮下注射, 一周一次 | - | II 期临床 |
| 双靶点 | GMA106 | GIPR, GLP-1R | GIPR 拮抗剂, GLP-1R 激活剂 | 皮下注射, 两周一次 | I 期临床 | |

来源：医药魔方，国联证券研究所

公司开发的 GLP-1R 激活/GIPR 拮抗剂 GMA106, 与安进的 AMG-133 机理类似, 可实现每两周以上给药一次, 也于近日将其大中华区的独家开发和商业化权益授权给中国生物制药。

3.2.5 GLP-1RA 产业链相关公司

随着 GLP-1RA 在降糖和减肥适应症上的逐步获批, 以及在非糖尿病患者的心衰、非酒精性脂肪肝(NASH)等适应症上的应用潜力, GLP-1RA 有望开启生物医药新一轮增长周期。受下游 GLP-1 创新药企与仿制药企的需求驱动, 在 GLP-1 多肽原料药研发与 CDMO 上拥有深厚技术积累, 在原料药生产技术与产能、多肽侧链修饰技术等相关产业链环节上具备竞争优势的企业, 如凯莱英、九洲药业、诺泰生物、圣诺生物等也有望获益。我们将在系列深度报告-GLP-1 多肽产业链研究中进一步介绍。

4 风险提示

产品研发不及预期: 创新药研发周期长、投入高、研发过程不可控, 可能面临临床开发中止或试验失败等情况, 导致研发不及预期。

不良反应风险: 药品存在不良反应风险, 由于患者体质不同, 可能发生严重不良反应, 造成药品市场流失。

市场竞争加剧：GLP-1 药物市场吸引了大量企业进入，市场竞争也随之加剧，业内企业需要提升临床研发速度，快速攻占市场。

药品降价风险：随着医疗制度的改革，集采与医保谈判不断推进，未来可能导致药品价格不断下降。

行业空间测算偏差风险：市场空间测算是基于一定前提假设，存在假设条件不成立、市场发展不及预期等因素导致市场空间测算结果偏差。

本报告仅供
ybjieshou@eastmoney.com
邮箱所有人使用，未经许可，不得外传。

分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的所有观点均准确地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法。我们所得报酬的任何部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

评级说明

| 投资建议的评级标准 | | 评级 | 说明 |
|--|------|------|--------------------------------|
| 报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除外）。评级标准为报告发布日后 6 到 12 个月内的相对市场表现，也即：以报告发布日后的 6 到 12 个月内的公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。其中：A 股市场以沪深 300 指数为基准，新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以摩根士丹利中国指数为基准；美国市场以纳斯达克综合指数或标普 500 指数为基准；韩国市场以柯斯达克指数或韩国综合股价指数为基准。 | 股票评级 | 买入 | 相对同期相关证券市场代表指数涨幅 20% 以上 |
| | | 增持 | 相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于 5%~20% 之间 |
| | | 持有 | 相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于 -10%~5% 之间 |
| | | 卖出 | 相对同期相关证券市场代表指数跌幅 10% 以上 |
| | 行业评级 | 强于大市 | 相对同期相关证券市场代表指数涨幅 10% 以上 |
| | | 中性 | 相对同期相关证券市场代表指数涨幅介于 -10%~10% 之间 |
| | | 弱于大市 | 相对同期相关证券市场代表指数跌幅 10% 以上 |

一般声明

除非另有规定，本报告中的所有材料版权均属国联证券股份有限公司（已获中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）及其附属机构（以下统称“国联证券”）。未经国联证券事先书面授权，不得以任何方式修改、发送或者复制本报告及其所包含的材料、内容。所有本报告中使用的商标、服务标识及标记均为国联证券的商标、服务标识及标记。

本报告是机密的，仅供我们的客户使用，国联证券不因收件人收到本报告而视其为国联证券的客户。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但国联证券对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，国联证券及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，国联证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。

国联证券的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。国联证券没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。国联证券的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

特别声明

在法律许可的情况下，国联证券可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。因此，投资者应当考虑到国联证券及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

版权声明

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

联系我们

无锡：江苏省无锡市太湖新城金融一街 8 号国联金融大厦 9 层

电话：0510-82833337

传真：0510-82833217

北京：北京市东城区安定门内大街 208 号中粮置地广场 4 层

电话：010-64285217

传真：010-64285805

上海：上海市浦东新区世纪大道 1198 号世纪汇广场 1 座 37 层

电话：021-38991500

传真：021-38571373

深圳：广东省深圳市福田区益田路 6009 号新世界中心 29 层

电话：0755-82775695