

医药行业专题研究

# GLP-1 药物蓬勃发展，产业链机遇全景梳理



## 摘要及投资建议

- ◆ 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂能够通过激动胰高血糖素样肽-1受体, 发挥肠促胰岛素的作用而产生降糖效果, 是一类既能降血糖, 又能降低体重的促胰岛素分泌药物, 还在心血管保护作用中表现出优势。
- ◆ GLP-1受体是治疗2型糖尿病及肥胖症最有效的靶点之一, GLP-1受体激动剂处在2型糖尿病诊疗指南的二联治疗的行列中, 度拉糖肽和司美格鲁肽是临床应用最广泛的两种GLP-1受体激动剂。2014年, 利拉鲁肽被美国FDA批准用于肥胖症治疗, 拉开了GLP-1受体激动剂用于肥胖症治疗的序幕。GLP-1药物市场前景广阔, 成长潜力大。经过我们初步推算, **预计到2030年中国GLP-1药物治疗糖尿病的市场空间将超过200亿人民币, 治疗肥胖的市场空间也将超过200亿人民币。**
- ◆ 国内已上市的8款GLP-1受体激动剂, **占据市场份额最多的是诺和诺德的司美格鲁肽及礼来的度拉糖肽。**目前国内除已上市的GLP-1受体激动剂外, Tirzepatide (礼来) 已申报NDA; 还有6款药物进展较快处于临床III期, 主要适应症为糖尿病、减重以及非酒精性脂肪性肝炎等, 包括**IBI362 (信达生物)**等。另外**GX-G6 (石药集团)**, **ecnoglutide (先为达生物)**, **HR170331 (恒瑞医药)**, TTP273 (中美华东) 等药物处于临床II期。此外, 利拉鲁肽中国专利已到期, **其中华东医药国产利拉鲁肽已获批, 翰宇医药, 通化东宝**已提交上市申请。司美格鲁肽中国专利将于2026年到期, 九源基因、**中美华东、丽珠集团**跟进研发。
- ◆ 除GLP-1单靶点药物以外, 全球在研的多靶点激动剂大部分集中在GLP-1R/GIPR、GLP-1R/GCGR领域。其中, GLP-1R/GIPR领域由礼来的替西帕肽领衔, 已获得FDA批准上市。GLP-1R/GIPR/GCGR三靶点激动剂可能表现出更强劲的疗效, 礼来和韩美药业已将各自的产品推进至II期临床试验。
- ◆ 上游CDMO方面, 药明康德 (合全药业)、凯莱英的多肽研发平台重磅项目推进不断, 诺泰生物具有专家团队领衔的多肽及小分子药物的CDMO平台, 圣诺生物、昂博制药也是多肽药物研发及生产方面的领导者, 九洲药业也在积极拓展相关业务布局, 产业链上游方面昊帆生物及蓝晓科技布局较早、目前已经有相当体量的收入并随着下游产品放量而快速增长。

### 投资建议:

- ◆ 建议关注全球及国内GLP-1领域研发进展, 关注相关药企及其产业链投资机遇。
- ◆ 建议关注: 信达生物、恒瑞医药、华东医药、通化东宝、诺泰生物、药明康德等。

### 风险提示:

- ◆ 产品研发不及预期风险, 市场竞争加剧风险, 产品产能不及预期风险, 政策风险, 仿制药风险, 集采风险。



01

GLP-1靶点介绍

02

GLP-1市场前景广阔

03

GLP-1新星：司美格鲁肽

04

GLP-1竞争格局

05

国内多肽产业链梳理

06

风险提示

CONTENTS

目录



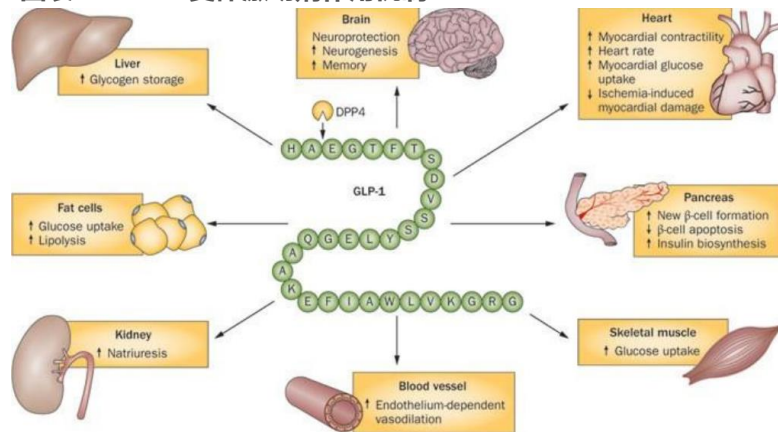
# 01. GLP-1靶点介绍

01

# GLP-1 具有血糖调节作用，受体在体内分布广泛

- ◆ 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂属于肠促胰素类药物。GLP-1 主要由回肠和结肠中的 L 细胞分泌，以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛β细胞分泌胰岛素，参与机体血糖稳态调节，降低胰高血糖素的分泌，延缓胃排空，改善外周胰岛素抵抗。
- ◆ 人体分泌的 GLP-1 半衰期很短，仅为 1~2min，分泌到血液循环后易被二肽基肽酶 4 (DPP-4) 快速降解而失去促胰岛素分泌的活性。为了充分发挥 GLP-1 的“天然”作用，药物研发人员对其结构进行修饰，开发了一系列 GLP-1 受体激动剂。GLP-1 受体激动剂可发挥与天然 GLP-1 相同的生物学作用，还能避免被降解失去活性，从而延长作用时间，发挥调节血糖，治疗糖尿病的作用。
- ◆ GLP-1 受体广泛分布于全身多个器官或组织，除胰腺外还包括中枢神经系统、胃肠道、心血管系统、肝脏、脂肪组织、肌肉等，因此 GLP-1 受体激动剂具有多重降糖机制。包括促进胰岛素生物生成和分泌；增加胰岛素敏感性；抑制胰高血糖素分泌；抑制β-细胞凋亡，促进β-细胞增殖；减少肝糖输出；抑制食欲，增加饱腹感；延缓胃排空和胃肠蠕动。

图表：GLP-1 受体激动剂作用机制



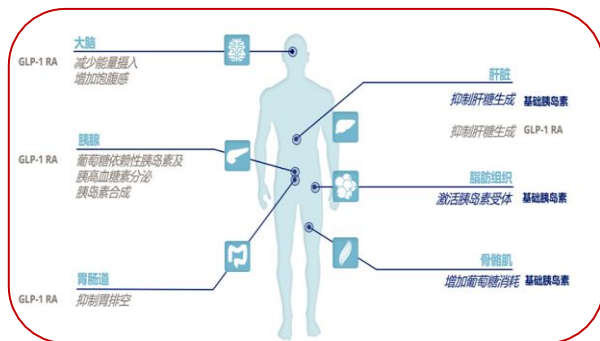
资料来源：PubMed，民生证券研究院

01

# 含 GLP-1 在内的多受体激动剂作用机制

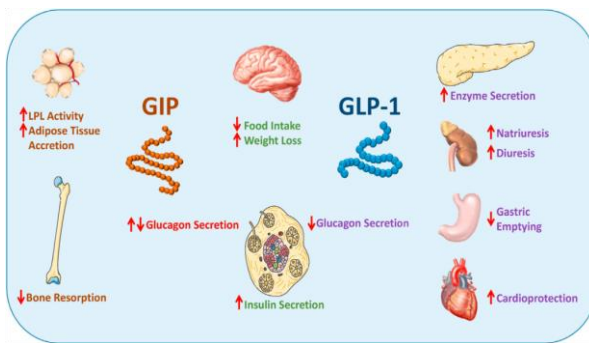
- ◆ 由于 GLP-1 受体分布广泛，可以与其他受体共同调节关键靶组织的代谢且 GLP-1 受体激动剂的疗效与安全性已经得到证实，所以开发含 GLP-1 在内的多受体激动剂也备受关注。
- ◆ 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）是一种42个氨基酸组成的多肽，由主要位于近端小肠的K细胞分泌，是第一个被发现的肠促胰素。胰高糖素（GCG）由胰岛α细胞分泌，其主要生理作用是迅速升高血糖水平。
- ◆ 目前，已有多种有潜力的分子在临床前或临床试验中与 GLP-1 受体激动剂联合制成复方制剂或多受体激动剂，例如胰岛素与GLP-1受体激动剂合剂；GLP-1/GIP双受体激动剂；GCGR 和 GLP-1 双受体激动剂等。

图表：GLP-1与基础胰岛素的作用互补



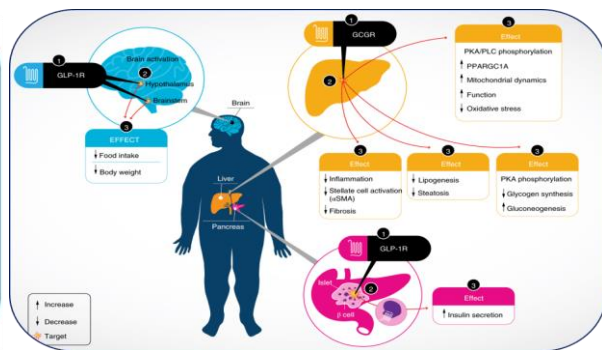
资料来源：PubMed，民生证券研究院

图表：GIP与GLP-1受体相互作用的潜在机制



资料来源：PubMed，民生证券研究院

图表：GCGR 和 GLP-1 双受体激动剂作用机制

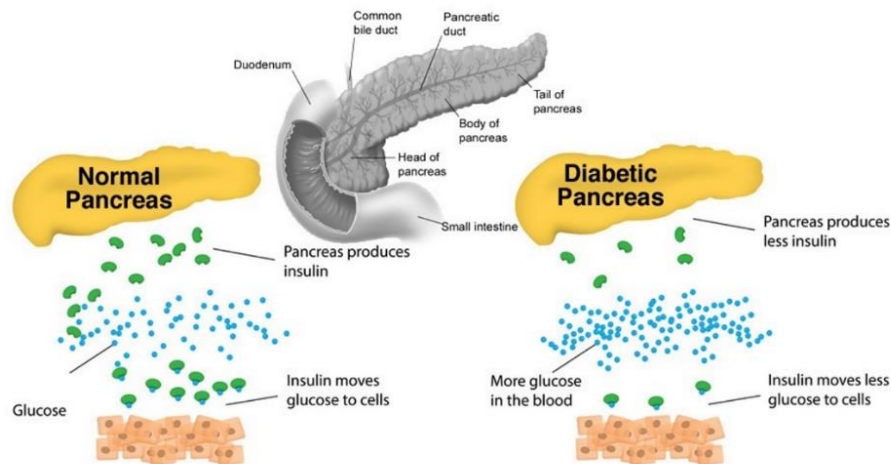


资料来源：PubMed，民生证券研究院

## 02. GLP-1市场前景广阔

- ◆ 糖尿病是一组常见的以葡萄糖和脂肪代谢紊乱、血浆葡萄糖水平增高为主要临床特点的代谢内分泌疾病。
- ◆ 根据美国糖尿病学会发布的《2020年糖尿病医学诊疗标准》，糖尿病分为四类：1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病和特殊类型糖尿病。
- ◆ 其中2型糖尿病最为常见，占我国糖尿病患者的90%以上。2型糖尿病的病因是胰岛素抵抗以及胰岛素的代偿性分泌不足。2型糖尿病患者确诊前可长无明显临床症状。

图表：2型糖尿病发病机制



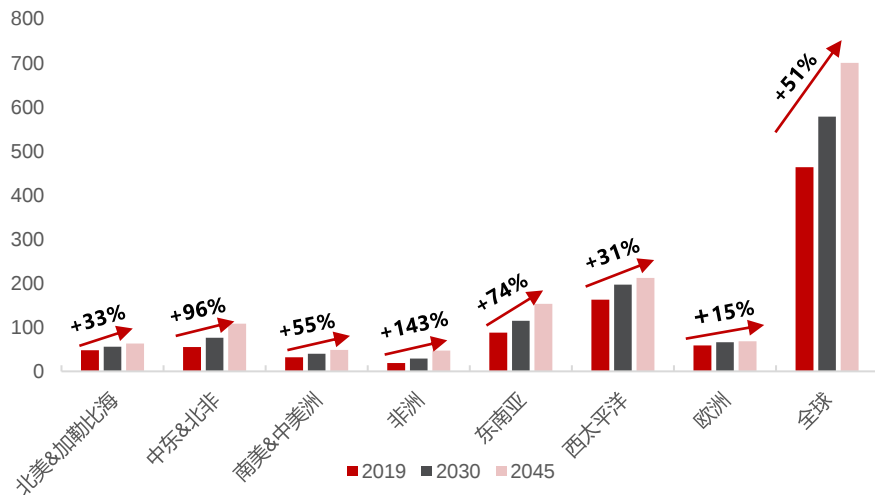
资料来源：PubMed，民生证券研究院

02

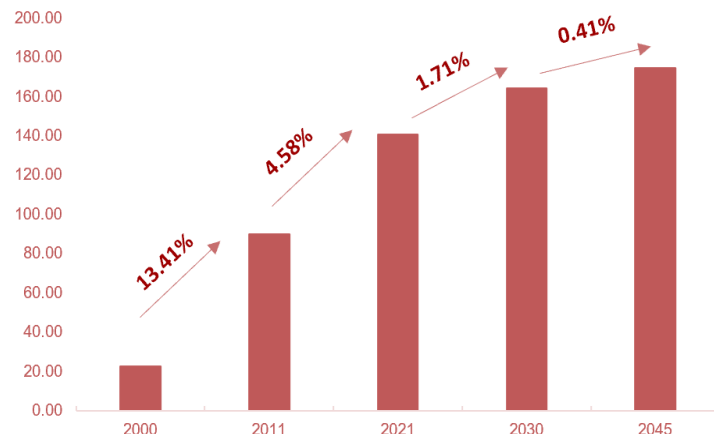
## 全球约10%的人口为糖尿病患者

- ◆ IDF《全球糖尿病地图（第10版）》显示，2021年，20-79岁的成年人中有5.37亿（10.5%）糖尿病患者——每10个人中就有1个糖尿病患者。据IDF预测，糖尿病总人数预计到2030年将增至6.43亿（11.3%），到2045年将增至7.83亿（12.2%）。
- ◆ IDF《全球糖尿病地图（第10版）》显示，过去的10年间（2011年~2021年），我国糖尿病患者人数由9000万增加至1.4亿，增幅达56%，其中约7283万名患者尚未被确诊，比例高达51.7%。据IDF预测，未来20余年，虽然我国糖尿病患病率增速会趋于平稳，但患者总数将增加到2030年的1.64亿人和2045年的1.74亿人。

图表：2019-2045年全球和每个地区的糖尿病患者人数（20-79岁）（百万人） 图表：2000-2045年中国糖尿病患者人数（百万人）



资料来源：IDF2020年第九版《全球糖尿病概览》，民生证券研究院



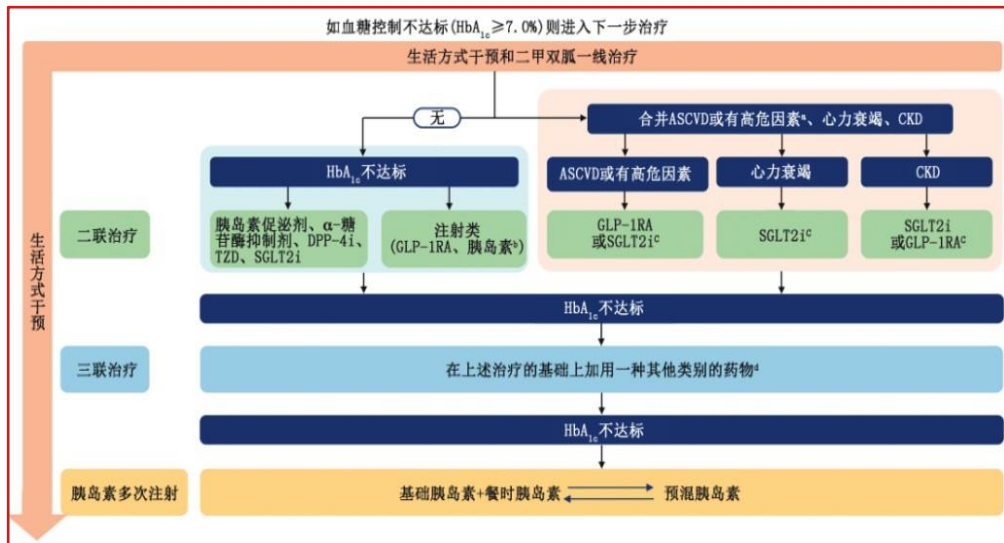
资料来源：IDF2020年第九版《全球糖尿病概览》，民生证券研究院

02

# GLP-1是2型糖尿病推荐疗法

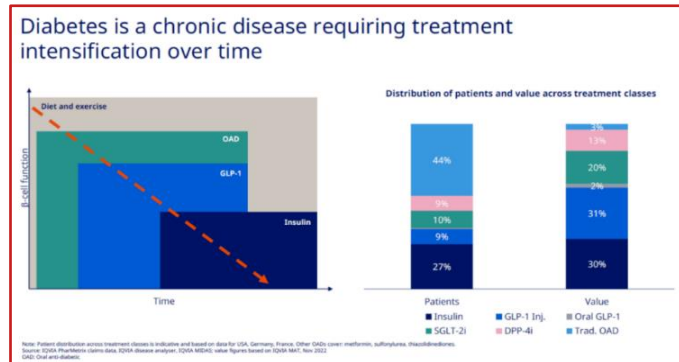
- ◆ 对于2型糖尿病，若无禁忌证且可耐受，一线疗法仍是二甲双胍+全面的生活方式干预。
- 1) 对于伴有动脉粥样硬化性疾病的糖尿病患者，推荐在二甲双胍+全面生活方式干预的基础上加用SGLT-2抑制剂或GLP-1受体激动剂。
  - 2) 对于以心衰和肾功能不全为主的糖尿病患者，存在二甲双胍+全面生活方式干预的基础上联合应用SGLT-2抑制剂，如不能耐受SGLT-2i，则联用GLP-1受体激动剂。
  - 3) 对于2型糖尿病不合并上述疾病者，则口服药物不受限制，以血糖及糖化血红蛋白达标为最重要指标。
  - 4) 胰岛素治疗。

图表：2 型糖尿病诊疗路径



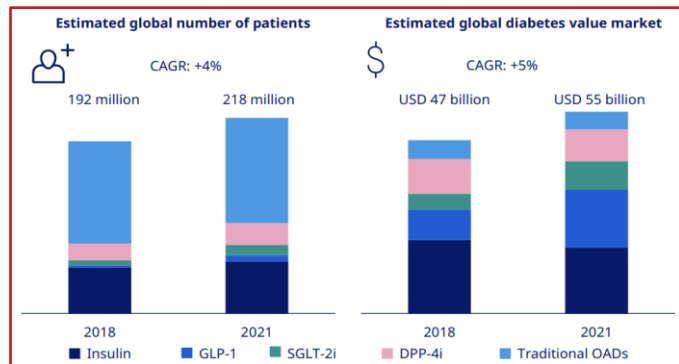
资料来源：中国2型糖尿病防治指南（2020年版），民生证券研究院

图表：2 型糖尿病常用药物市场份额（全球）



资料来源：诺和诺德公告，民生证券研究院

图表：GLP-1和SGLT-2带动市场增长



资料来源：诺和诺德公告，民生证券研究院

## 肥胖人群逐渐增加，肥胖严重影响人类健康

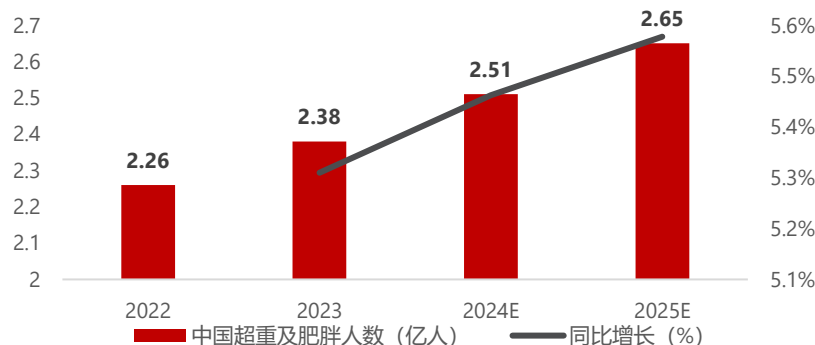
- ◆ 肥胖症是指机体脂肪总含量过多和/或局部含量增多及分布异常，是由遗传和环境等多种因素共同作用而导致的慢性代谢性疾病。肥胖主要包括3个特征：脂肪细胞的数量增多、体脂分布的失调以及局部脂肪沉积。无明显病因者称单纯性肥胖症，有明确病因者称为继发性肥胖症。BMI是衡量肥胖的常用指标，国际上通常用世界卫生组织制定的体重指数界限值，即体重指数在24.0~28.0为超重，大于等于28为肥胖。
- ◆ 随着我国经济的飞速发展，国民生活水平不断提升，但近年来由于不良的饮食习惯以及体力活动的减少，智研咨询预计未来我国超重及肥胖人数将继续呈增长趋势，2022年中国超重及肥胖人数将达到2.26亿人，预计2025年中国超重及肥胖人数将突破2.65亿人，肥胖相关并发症有很多。肥胖患者由于形体不美,容易出现自卑、忧郁、焦虑等心理障碍，肥胖已成为影响人们健康的重要因素。

图表：肥胖诊断标准

| 分类   | BMI值 (kg/m <sup>2</sup> ) |
|------|---------------------------|
| 肥胖   | ≥28.0                     |
| 超重   | 24.0~<28.0                |
| 体重正常 | 18.5~<24.0                |
| 体重过低 | <18.5                     |

资料来源：WHO，民生证券研究院

图表：2022-2025年中国超重及肥胖人群（亿人）



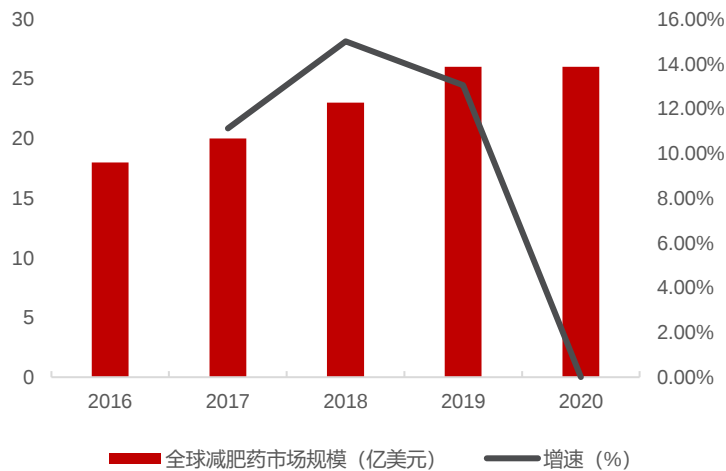
资料来源：智研咨询，民生证券研究院

02

## 肥胖人群逐渐增加，肥胖严重影响人类健康

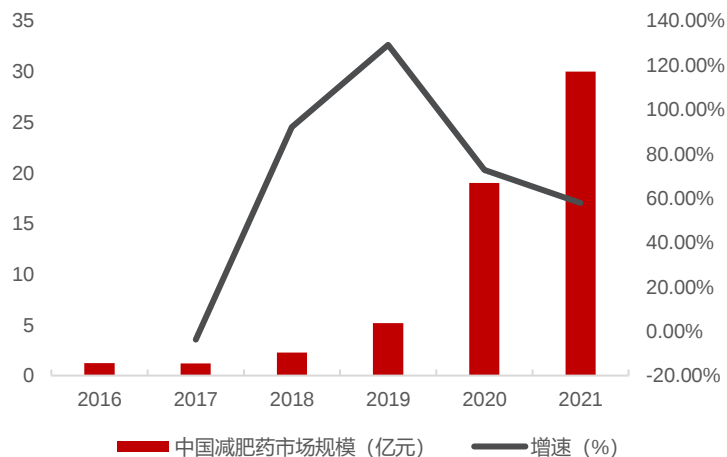
- ◆ 随着审美观念的改变，减肥药接受度持续提高。因其能让身体更快的减肥效果而受到减肥需求者的喜爱。根据弗若斯特沙利文统计，2016-2020年，全球减肥药物市场规模由18.0亿美元增长至26.0亿美元，CAGR为7.6%；2016-2021年，中国减肥药物市场规模由2016年的2.6亿元增长至2021年的约30亿元，CAGR达50.3%。

图表：2016-2020全球减肥药市场规模（亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文，民生证券研究院

图表：2016-2020中国减肥药市场规模（亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文，民生证券研究院

02

## 肥胖人群逐渐增加，相关治疗药物陆续上市

- ◆ 目前市场上主要的治疗肥胖药物有以下3种：奥利司他（罗氏），利拉鲁肽（诺和诺德），司美格鲁肽（诺和诺德）。2014年利拉鲁肽被美国FDA批准用于肥胖症治疗，拉开了GLP-1受体激动剂用于肥胖症治疗的序幕。中国尚无上市的GLP-1减肥药。

图表：治疗肥胖常见药物

| 产品     | 奥利司他                                                                                  | 利拉鲁肽                                                                                                         | 司美格鲁肽                                                                                                                  |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 商品名    | Xenical                                                                               | Saxenda                                                                                                      | Wegovy                                                                                                                 |
| 公司     | 罗氏                                                                                    | 诺和诺德                                                                                                         | 诺和诺德                                                                                                                   |
| FDA获批  | 1999                                                                                  | 2014                                                                                                         | 2021                                                                                                                   |
| 适用人群   | 成人及12岁以上青少年                                                                           | 成人                                                                                                           | 成人                                                                                                                     |
| 用法用量   | 120mg, 3次/日                                                                           | 3.0mg, 1次/日                                                                                                  | 2.4mg, 1次/周                                                                                                            |
| 给药方式   | 口服                                                                                    | 皮下注射                                                                                                         | 皮下注射                                                                                                                   |
| 中国最快进度 | 2003年获批                                                                               | 申报上市                                                                                                         | 三期已完成                                                                                                                  |
| 来源     | lancet                                                                                | NCT 01272219                                                                                                 | NCT 03548935                                                                                                           |
| 基线     | BMI 28-47                                                                             | BMI:38.3±6.4(利拉鲁肽组);<br>38.3±6.3(安慰剂组)                                                                       | BMI:37.8±6.7(司美格鲁肽组);<br>38.0±6.5(安慰剂组)                                                                                |
| 方案     | 奥利司他vs安慰剂                                                                             | 利拉鲁肽vs安慰剂                                                                                                    | 司美格鲁肽vs安慰剂                                                                                                             |
| 减重效果   | 52周: -10.2% vs -6.1%                                                                  | 56周: -8.0% vs -2.6%                                                                                          | 68周: -14.9% vs -2.4%                                                                                                   |
| 安全性    | NA                                                                                    | AE发生率: 88.1% vs 70.8%<br>SAE发生率: 6.2% vs 3.9%                                                                | AE发生率: 80.5% vs 68.2%<br>SAE发生率: 9.8% vs 6.4%                                                                          |
| 副反应    | 油斑: 26.6% vs 1.3%<br>便秘: 22.1% vs 6.7%<br>脂性/油性便: 20.0% vs 2.9%<br>排便失禁: 7.7% vs 0.9% | 便秘发生率: 40.2% vs 14.7%<br>上呼吸道感染: 8.6% vs 9.8%<br>腹泻发生率: 20.9% vs 9.3%                                        | 便秘发生率: 23.4% vs 9.5%<br>上呼吸道感染: 8.7% vs 12.2%<br>腹泻发生率: 31.5% vs 15.9%                                                 |
| 心血管影响  | NA                                                                                    | 与安慰剂组相比，利拉鲁肽在心脏代谢危险因素方面有更大的改善，包括：腰围：-8.2% vs -3.9%；空腹血糖：-7.1% vs +0.1%；收缩压：-4.2% vs -1.5%；舒张压：-2.6% vs -1.9% | 与安慰剂组相比，司美格鲁肽在心脏代谢危险因素方面有更大的改善，包括：腰围：-13.54% vs -4.13%；空腹血糖：-8.35% vs -0.48%；收缩压：-6.16% vs -1.06%；舒张压：-2.83% vs -0.42% |

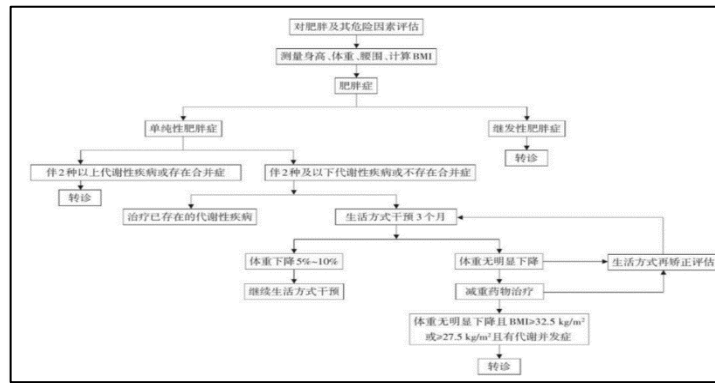
资料来源：医药魔方，民生证券研究院

02

## 肥胖人群逐渐增加，肥胖严重影响人类健康

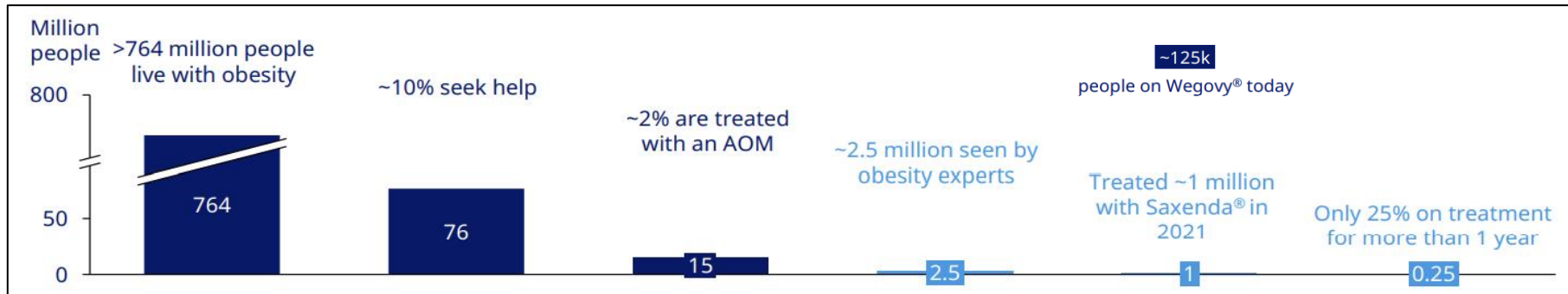
- ◆ 肥胖症治疗的两个主要环节是减少热量摄取及增加热量消耗。强调以行为、饮食、运动为主的综合治疗，必要时辅以药物或手术治疗。继发性肥胖症应针对病因进行治疗。各种并发症及伴随病应给予相应的处理。

图表：肥胖症诊疗指南



资料来源：肥胖症基层诊疗指南（2019版），民生证券研究院

图表：肥胖患者治疗方式（百万人）



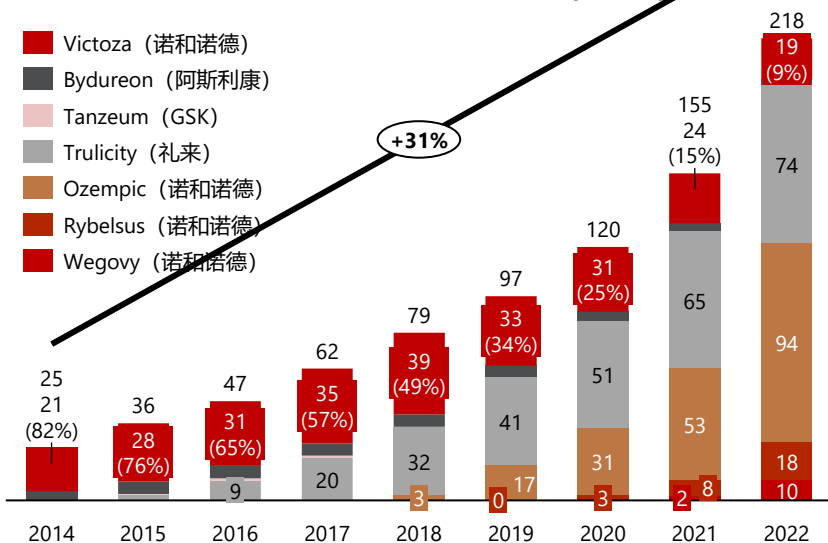
资料来源：诺和诺德官网，民生证券研究院

02

## GLP-1受体激动剂全球销售额

- ◆ 目前全球范围内已经批准上市的GLP-1类药物有8款，每周注射1次的长效制剂有5款。市场上最主流的GLP-1药物主要是Victoza（利拉鲁肽，每日注射1次）、Trulicity（度拉糖肽，每周注射1次）、Ozempic（司美格鲁肽，每周注射1次）、Bydureon（艾塞那肽微球，每周注射1次）。这8款产品2022年全球市场规模大约为218亿美元，诺和诺德和礼来合计占比98.7%。礼来Trulicity和诺和诺德Ozempic和Rybelsus目前处于快速增长期。
- ◆ 此外，根据礼来2023年第一季度财报数据，Tirzepatide在2023年Q1收获了5.68亿美元的销售额。

图表：GLP-1受体激动剂类降糖药全球销售收入(亿美元)



资料来源：医药魔方，民生证券研究院

图表：GLP-1产品规格及美国价格下的月治疗费用

| 公司   | 药物    | 产品        | 价格(美元)   | 规格                              | 剂型   | 用法用量         | 月治疗费用(美元) |
|------|-------|-----------|----------|---------------------------------|------|--------------|-----------|
| 诺和诺德 | 利拉鲁肽  | Victoza   | 793.50   | 18mg/3ml, x2                    | 注射剂型 | 每天0.6-1.8mg  | 794-2381  |
| 诺和诺德 | 司美格鲁肽 | Ozempic   | 950-1000 | 各种规格, 2-8mg/支                   | 注射剂型 | 每周0.25-1mg   | 950-1000  |
| 诺和诺德 | 司美格鲁肽 | Rybelsus  | 948.84   | 3-14mg/tab, x30                 | 口服剂型 | 每天3-14mg     | 949       |
| 礼来   | 度拉糖肽  | Trulicity | 943.05   | 0.75mg/0.5ml, x4                | 注射剂  | 每周0.75-1.5mg | 943-1886  |
| 诺和诺德 | 司美格鲁肽 | Wegovy    | 1430.01  | 0.25mg/0.5ml - 2.4mg/0.75ml, x4 | 注射剂型 | 每周0.25-2.4mg | 1430      |
| 诺和诺德 | 利拉鲁肽  | Saxenda   | 1430.01  | 18mg/3ml, x5                    | 注射剂型 | 每天0.6mg-3mg  | 1430-7150 |

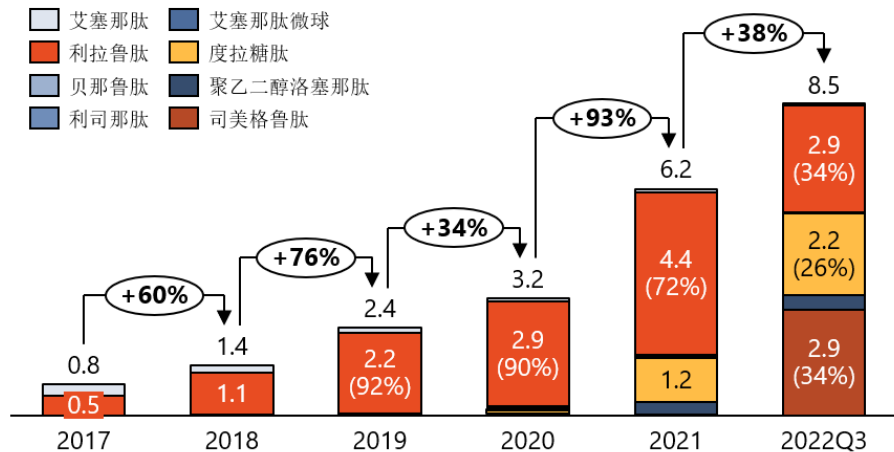
资料来源：drug.com，民生证券研究院

02

## GLP-1受体激动剂国内销售额

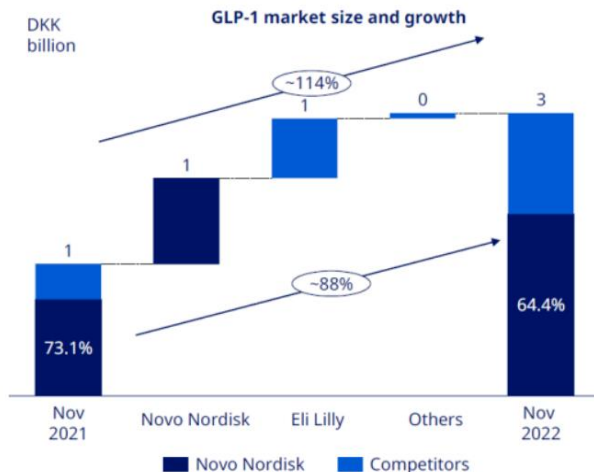
- ◆ PDB样本医院销售数显示，利拉鲁肽，度拉糖肽以及上市较晚的司美格鲁肽是国内GLP-1主要使用的药品。
- ◆ 根据诺和诺德年报，2022年1-11月中国GLP-1销售额37亿丹麦克朗，约合36亿人民币，同比增长88%，占中国市场份额64.4%，由此推算2022年国内GLP-1市场规模为57亿元人民币。

图表：国内的GLP-1受体激动剂销售额（万元）



资料来源：PDB，民生证券研究院

图表：2022年11月中国GLP-1市场增速及诺和诺德市场份额



资料来源：诺和诺德官网，民生证券研究院

# 02

## 2030年中国GLP-1药物糖尿病领域市场空间预测

- ◆ 据2021 IDF全球糖尿病地图预测，2030年目前国内糖尿病患者人数为1.64亿，则2型糖尿病患者人数为1.48亿人，考虑到全球市场GLP-1渗透率已达到9%，保守假设中国市场GLP-1药物渗透率在2030年达到5%，则GLP-1在糖尿病领域使用人数可达到738万人。
- ◆ 目前长效GLP-1药物的每周费用为149-560元，预计到2030年随着仿制药上市，长效GLP-1的平均价格会有所下降，我们假设平均价格降至每周100元。假设糖尿病患者依从性为70%，则年治疗费用达到3640元（每天10元左右）。
- ◆ 在以上假设下，到2030年，中国GLP-1药物治疗糖尿病的市场空间预计将达到269亿元。

图表：GLP-1药物糖尿病领域市场空间预测

| 人数            |      | ×                                                                                 | 年治疗费用     |      | =                                                                                   | 市场空间  |
|---------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 糖尿病人数（百万）     | 164  |                                                                                   | 平均单价（元/周） | 100  |                                                                                     |       |
| 2型糖尿病比例       | 90%  |  | 平均年使用周数   | 52   |  | 269亿元 |
| 2型糖尿病患者人数（百万） | 148  |                                                                                   | 依从性       | 70%  |                                                                                     |       |
| GLP-1渗透率      | 5%   |                                                                                   | 年治疗费用（万元） | 0.36 |                                                                                     |       |
| 使用人数（百万）      | 7.38 |                                                                                   |           |      |                                                                                     |       |

资料来源：2021 IDF全球糖尿病地图，民生证券研究院测算

# 02

## 2030年中国GLP-1药物肥胖症领域市场空间预测

- ◆ 智研咨询预测，2030年中国超重及肥胖人数将达到2.65亿人，我们保守假设到2030年中国超重及肥胖人数保持为2.65亿人。考虑到肥胖疾病认知度较低，保守假设超重及肥胖患者中采用药物干预比例仅为3%；考虑到减肥领域药物极少，预计未来市场主要由GLP-1推动，我们假设GLP-1在减肥药物中的渗透率为85%；由此计算，到2030年中国潜在的使用GLP-1的超重及肥胖症人数可达到6.76亿人。
- ◆ 目前长效GLP-1药物的每周费用为149-560元，预计到2030年GLP-1用于糖尿病的平均价格降至每周100元，考虑在美国司美格鲁肽和利拉鲁肽针对减肥的规格比针对糖尿病的规格价格高出约50%，我们假设到2030年中国GLP-1用于减肥的平均价格为每周150元。假设超重及肥胖患者的用药依从性为50%，则人均年度治疗费用3900元。
- ◆ 在以上假设下，GLP-1药物在肥胖患者中应用市场空间将达到264亿元。

图表：GLP-1药物肥胖症领域市场空间预测

| 人数        |      | × | 年治疗费用      |      | = | 264亿元 |
|-----------|------|---|------------|------|---|-------|
| 肥胖人数 (百万) | 265  |   | 平均单价 (元/周) | 150  |   |       |
| 药物干涉比例    | 3%   |   | 平均年使用周数    | 52   |   |       |
| 用药人数 (百万) | 7.95 |   | 依从性        | 50%  |   |       |
| GLP-1渗透率  | 85%  |   | 年治疗费用 (万元) | 0.39 |   |       |
| 使用人数 (百万) | 6.76 |   |            |      |   |       |

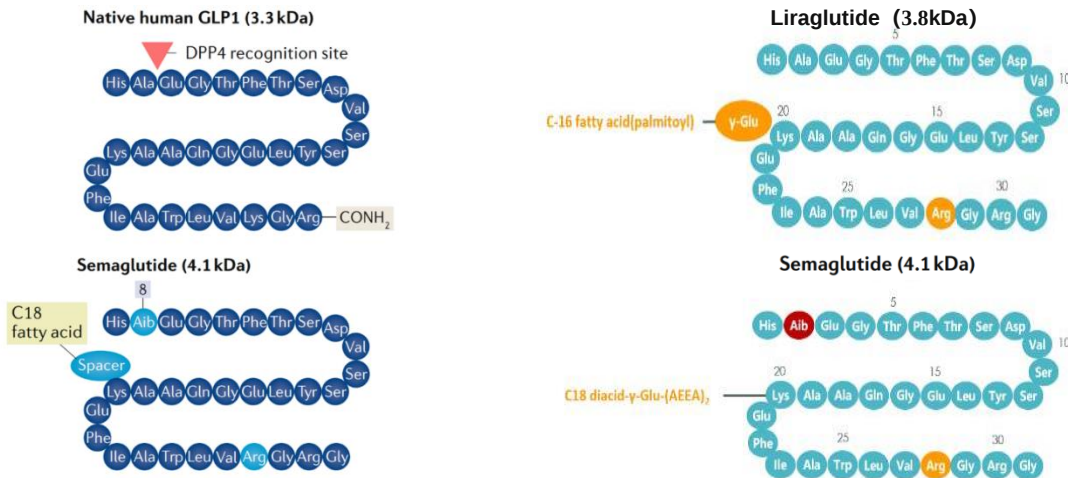
资料来源：智研咨询，民生证券研究院测算

## 03. GLP-1新星：司美格鲁肽

## 03 司美格鲁肽VS利拉鲁肽结构优化，更接近人源GLP-1结构

- ◆ 司美格鲁肽 (semaglutide) 是一种GLP-1类似物，与人GLP-1有94%的序列同源性。相较于天然GLP-1，司美格鲁肽在结构上：第8位丙氨酸被 $\alpha$ -氨基异丁酸取代，可抵抗DPP-4降解；第26位赖氨酸通过间隔基连接C-18脂肪二酸侧链，与白蛋白紧密结合；第34位赖氨酸被精氨酸取代，防止C-18脂肪二酸结合到错误位置。
- ◆ 由此，司美格鲁肽实现每周一次注射的频率，大大减少了注射次数，提高患者依从性。司美格鲁肽代谢方式类似大分子蛋白，没有特定的代谢器官，而是在组织中广泛代谢，因此用药不受肝肾功能影响。
- ◆ 从结构上来看，相对于利拉鲁肽 (Liraglutide)，司美格鲁肽最大的改变是赖氨酸侧链上增加了两个AEEA，并把棕榈酸换成了十八烷二酸，同时将第8位丙氨酸换成了Aib，大大延长了司美格鲁肽的半衰期。

图表：GLP-1药物结构对比



资料来源：PubMed，民生证券研究院

03

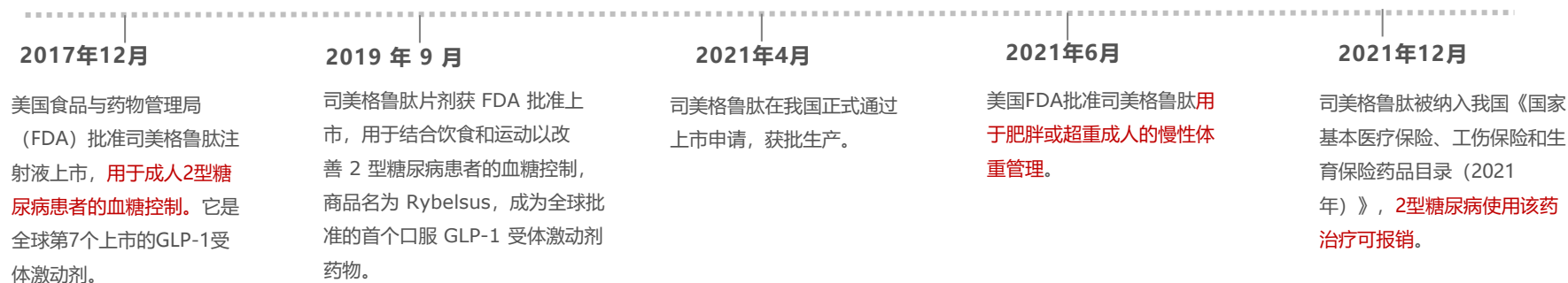
## 糖尿病领域的跨界新星：司美格鲁肽

- ◆ 2017年12月，司美格鲁肽注射液（商品名：Ozempic）获FDA批准上市，用于治疗2型糖尿病。2019年9月，司美格鲁肽口服剂型（商品名：Rybelsus）获FDA批准治疗2型糖尿病。
- ◆ 2021年4月，司美格鲁肽首次在中国获批上市，用于辅助饮食和运动以改善2型糖尿病（T2DM）患者的血糖控制。
- ◆ 2021年6月，司美格鲁肽的减肥适应症（商品名：Wegovy）获FDA批准上市，成为首个也是唯一用于体重管理的每周1次GLP-1受体激动剂。

图表：司美格鲁肽产品示意图



图表：司美格鲁肽发展历程



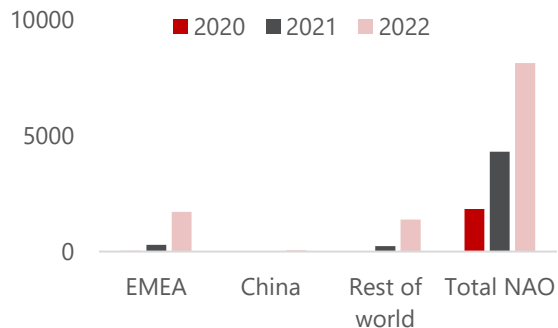
资料来源：医药魔方，民生证券研究院

03

## 糖尿病邻域的跨界新星：司美格鲁肽

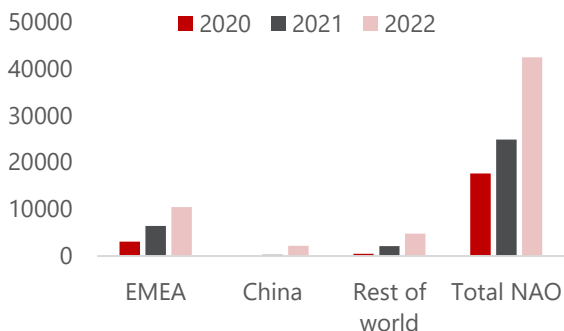
- ◆ 司美格鲁肽上市地区广，在欧洲、中东、非洲、中国、北美等地区均有销售，根据诺和诺德公司年报显示，诺和诺德的GLP-1产品在2022年总销售额达到120亿美元，同比增长高达56%。
- ◆ **Ozempic（诺和泰/司美格鲁肽注射针，糖尿病适应症）**：Ozempic是长效GLP-1受体激动剂，Ozempic一周仅需注射一次，大大提升患者的使用体验，2017年12月，注射用司美格鲁肽（周制剂）首次在美国获批上市，于2021年4月29日在中国获批上市。该产品2022年全球销售额为84.65亿美元，同比增长77%。
- ◆ **Rybelsus（司美格鲁肽口服制剂）**：Rybelsus是长效GLP-1受体激动剂司美格鲁肽的口服制剂，2019年9月司美格鲁肽口服制剂首次在美国上市，于2022年5月27日在中国申报上市。该产品2022年全球销售额为16.00亿美元，同比增长134%。
- ◆ **Wegovy（司美格鲁肽注射针，减肥适应症）**：2021年6月，司美格鲁肽的减肥适应症（商品名：Wegovy）获FDA批准上市，成为首个也是唯一用于体重管理的每周1次GLP-1受体激动剂。该产品2022年全球销售额为8.77亿美元，同比增长346%。

图表：Rybelsus各地区销售额（百万丹麦克朗）



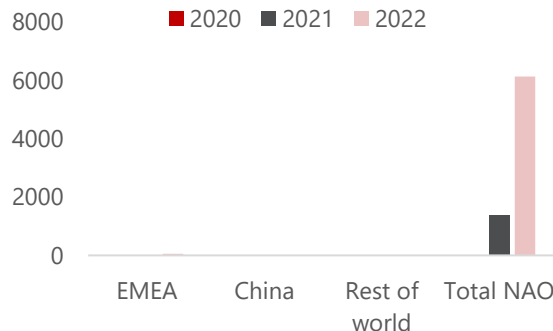
资料来源：诺和诺德官网，民生证券研究院

图表：Ozempic各地区销售额（百万丹麦克朗）



资料来源：诺和诺德官网，民生证券研究院

图表：Wegovy各地区销售额（百万丹麦克朗）



资料来源：诺和诺德官网，民生证券研究院

03

# 司美格鲁肽 vs 度拉糖肽

- ◆ 重点对比市场上降血糖作用最显著的两个GLP-1受体激动剂长效注射剂。
- ◆ 司美格鲁肽和度拉糖肽均属于GLP-1受体激动剂长效制剂，但二者延长半衰期机制、半衰期和分子量大小不同。

图表：司美格鲁肽和度拉糖肽药理性质对比

|           | 司美格鲁肽  | 度拉糖肽    |
|-----------|--------|---------|
| 分子结构      |        |         |
| 半衰期       | 7天     | 4.7天    |
| GLP-1 同源性 | 94%    | 90%     |
| 分子量       | 4.1KDa | 59.7KDa |

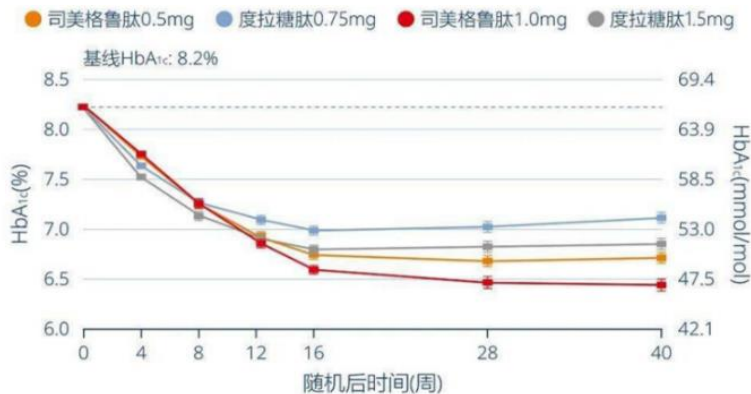
资料来源：PubMed，民生证券研究院

03

## 司美格鲁肽 vs 度拉糖肽

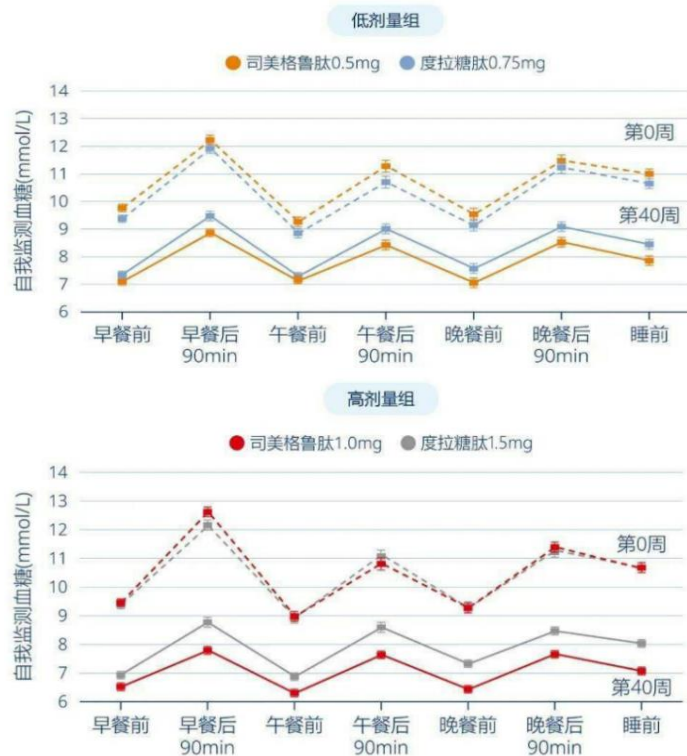
- ◆ SUSTAIN 7是两个GLP-1受体激动剂长效制剂——司美格鲁肽和度拉糖肽的“头对头”临床试验。
- ◆ 经过40周的治疗，司美格鲁肽降HbA<sub>1c</sub>达1.8%，HbA<sub>1c</sub>达标率高达79%，同时显著降低空腹血糖、平均7点自我监测血糖、降低舒张压、提高复合达标率，均显著优于度拉糖肽。
- ◆ 司美格鲁肽治疗40周显著降低HbA<sub>1c</sub>水平达1.8%，优于度拉糖肽。司美格鲁肽治疗40周后平均7点自测血糖降幅显著大于度拉糖肽，降血糖效果更显著：低剂量组-2.4 VS -2.0(p=0.0014)；高剂量组-3.0 VS -2.3(p<0.0001)。

图表：司美格鲁肽和度拉糖肽HbA<sub>1c</sub>降幅比较



资料来源：PubMed，民生证券研究院

图表：司美格鲁肽和度拉糖肽血糖降幅对比

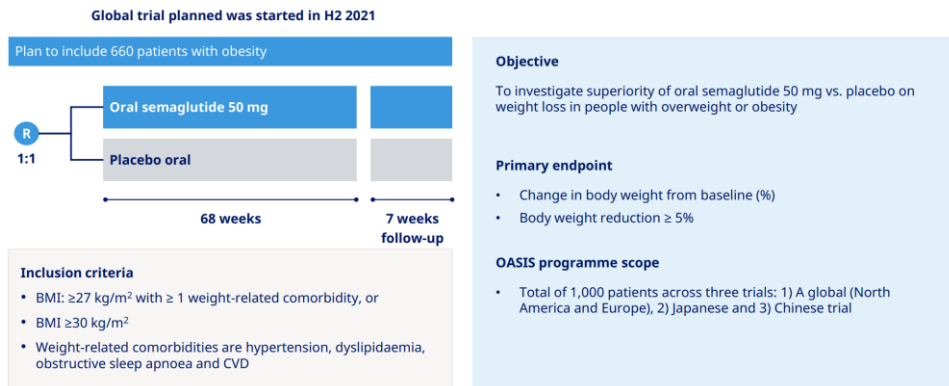


资料来源：PubMed，民生证券研究院

# 司美格鲁肽新规格50mg片剂减肥III期研究成功，拟今年申报上市

- ◆ 2023年5月22日，诺和诺德公布司美格鲁肽50mg片剂的减重IIIa期OASIS 1研究数据。该研究共纳入667例伴有一种或多种并发症的肥胖或超重成人患者，旨在评估口服司美格鲁肽（50mg，每日1次）对比安慰剂的减重效果和安全性。试验组和对照组患者在接受治疗时都需要生活方式干预。研究的主要终点为第68周患者的体重变化百分比和减重 $\geq 5\%$ 的患者比例。
- ◆ 具体结果如下：从试验药物角度（所有患者均坚持接受司美格鲁肽50mg片剂治疗）评估时：患者的平均基线体重为105.4kg。司美格鲁肽50mg组患者的体重减轻17.4%，而安慰剂组患者的体重则减轻1.8%，具有统计学意义。此外，89.2%接受司美格鲁肽50mg治疗的患者在68周后减重 $\geq 5\%$ ，而安慰剂组这一比例则为24.5%。从治疗策略角度（不管患者是否坚持接受司美格鲁肽50mg片剂治疗）评估时：司美格鲁肽50mg组患者的体重减轻15.1%，而安慰剂组患者的体重则减轻2.4%，具有统计学意义。另外，84.9%接受司美格鲁肽50mg治疗的患者在68周后减重 $\geq 5\%$ ，而安慰剂组这一比例则为25.8%。此外，司美格鲁肽50mg片剂具有良好的安全性和耐受性。最常见的不良事件是胃肠道反应，且绝大多数为轻度到中度，并随着时间的推移而减少，与GLP-1受体激动剂类药物一致。

图表：司美格鲁肽50 mg片剂 III期实验设计思路



资料来源：诺和诺德官网，民生证券研究院

- ◆ 2023年6月3日，CDE官网显示，诺和诺德的司美格鲁肽注射液的上市申请正式获药监局受理，预计本次申报上市的适应症：作为低卡路里饮食和增加体力活动的辅助治疗用于初始体重指数（BMI） $\geq 30\text{kg/m}^2$ （肥胖），或 $\geq 27\text{kg/m}^2$ 且 $< 30\text{kg/m}^2$ （超重）并且伴有至少一种与超重相关合并症的成人患者。
- ◆ 2022年8月，诺和诺德司美格鲁肽注射液已完成国内登记的减肥适应症III期临床（登记号：CTR20202040）。该研究是一项随机、双盲、国际多中心的III期临床，旨在评估与安慰剂组相比，每周1次皮下注射的司美格鲁肽（2.4mg）在超重/肥胖同时患有或未患有2型糖尿病患者中的有效性和安全性。国内共入组300例患者，国际为375例。试验的主要终点为第44周时体重较基线的变化（%）和44周后达到体重减轻 $\geq 5\%$ 的患者比例。次要终点包括44周后达到体重减轻 $\geq 10\%$ ，体重减轻 $\geq 15\%$ ，以及第44周时腰围、收缩压、身体功能评分与身体功能领域评分的变化等。

图表：司美格鲁肽注射液减肥适应症上市申请获批受理

| 信息公开                                                                                                                                                      |             |          |         |      |      |                                                                |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|---------|------|------|----------------------------------------------------------------|------------|
| 当前位置：信息公开 >> 受理品种信息                                                                                                                                       |             |          |         |      |      |                                                                |            |
| 受理品种信息                                                                                                                                                    |             |          |         |      |      |                                                                |            |
| <div> <div>受理品种目录浏览</div> <div>在审品种目录浏览</div> </div>                                                                                                      |             |          |         |      |      |                                                                |            |
| <div> <div>年度：2023</div> <div>药品类型：全部</div> <div>申请类型：全部</div> <div>受理号：请输入受理号</div> <div>药品名称：请输入药品名称</div> <div>企业名称：请输入企业名称</div> <div>查询</div> </div> |             |          |         |      |      |                                                                |            |
| 序号                                                                                                                                                        | 受理号         | 药品名称     | 药品类型    | 申请类型 | 注册分类 | 企业名称                                                           | 承办日期       |
| 1                                                                                                                                                         | JXSS2300045 | 司美格鲁肽注射液 | 治疗用生物制品 | 进口   | 3.1  | Novo Nordisk A/S/Novo Nordisk (China) Pharmaceuticals Co.,Ltd; | 2023-06-03 |
| 2                                                                                                                                                         | JXSS2300044 | 司美格鲁肽注射液 | 治疗用生物制品 | 进口   | 3.1  | Novo Nordisk A/S/Novo Nordisk (China) Pharmaceuticals Co.,Ltd; | 2023-06-03 |
| 3                                                                                                                                                         | JXSS2300043 | 司美格鲁肽注射液 | 治疗用生物制品 | 进口   | 3.1  | Novo Nordisk A/S/Novo Nordisk (China) Pharmaceuticals Co.,Ltd; | 2023-06-03 |
| 4                                                                                                                                                         | JXSS2300042 | 司美格鲁肽注射液 | 治疗用生物制品 | 进口   | 3.1  | Novo Nordisk A/S/Novo Nordisk (China) Pharmaceuticals Co.,Ltd; | 2023-06-03 |
| 5                                                                                                                                                         | JXSS2300041 | 司美格鲁肽注射液 | 治疗用生物制品 | 进口   | 3.1  | Novo Nordisk A/S/Novo Nordisk (China) Pharmaceuticals Co.,Ltd; | 2023-06-03 |

资料来源：CDE官网，民生证券研究院

# 03 司美格鲁肽在中国的专利（原专利授权2026年到期）

- 针对诺和诺德司美格鲁肽在中国专利CN101133082B的专利权将于2026年到期，国家知识产权局于2022年9月5日作出第57950号无效宣告请求审查决定，宣告专利权全部无效。诺和诺德已经就国家知识产权局的这一决定上诉至北京知识产权法院，后续将进入知识产权诉讼阶段。
- 宣告专利权全部无效的法律依据为专利法第22条第3款，决定要点为在“当权利要求请求保护具体化合物，而说明书仅记载了从通式化合物中筛选具有某种优良技术效果的目标化合物的具体筛选方法，并未结合所述筛选方法公开通式所包含的任一化合物的实验结果数据，且依据现有技术难以确认该具体化合物具备所述优良技术效果的情况下，申请人补充提交的实验数据证明的该具体化合物所具有的相应技术效果属于难以从原始申请文件公开的内容中得到的技术效果。”
- 针对涉案专利的专利权，请求人（杭州中美华东制药有限公司）再请求宣告涉案专利权利要求全部无效时提交了涉案专利复审阶段的第80658号审查决定和15个证据。专利权人（诺和诺德公司）针对上述无效宣告请求提交了答复意见、16个反证以及2个公知常识性证据。

图表：司美格鲁肽专利已被国家知识产权局宣布无效

|                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
|                        |                       |
| 100031                 | 发文日：<br>2022年09月14日   |
|                        |                       |
| 申请号或专利号：200680006674.6 | 发文序号：2022090801252210 |
| 案件编号：4W114092          |                       |
| 发明创造名称：酰化的 GLP-1 化合物   |                       |
| 专利权人：诺和诺德公司            |                       |
| 无效宣告请求人：杭州中美华东制药有限公司   |                       |

## 无效宣告案件审查状态通知书

专利权人：

国家知识产权局已于 2022 年 09 月 05 日对上述专利权的无效宣告请求作出如下审查决定：

宣告专利权全部无效。

附：决定正文 14 页。

资料来源：国家知识产权局官网，民生证券研究院

# 司美格鲁肽的各国专利将于2026年后陆续到期

## ➤ 化合物专利

- 虽然诺和诺德司美格鲁肽（Ozempic）的中国专利遭遇华东医药挑战，但该药物在日本和欧洲获专利保护直至2031年，美国则为2032年。
- 司美格鲁肽口服制剂（Rybelsus）以及司美格鲁肽注射针，减肥适应症（Wegovy）专利在中国将于2026年到期，在日本和欧洲为2031年，美国则为2032年。
- 司美格鲁肽在奥地利、巴西、加拿大、丹麦、伊朗、匈牙利、以色列等国家发布化合物专利。

➤ 除了活性成分专利外，诺和诺德还持有制造工艺、配方或用途方面的其他专利。

图表：司美格鲁肽在各国专利到期时间

## Patent status for products with marketing authorisation

The patent expiry dates for the products are shown in the table on the right. The dates provided are for expiry in the US, China, Japan and Europe of patents on the active ingredient, unless otherwise indicated, and include actual and estimated extensions of patent term, when applicable. For several products, in addition to the active ingredient patent, Novo Nordisk holds other patents on manufacturing processes, formulations or uses that may be relevant for exclusivity beyond the expiration of the active ingredient patent. Furthermore, regulatory data protection and/or orphan exclusivity may apply.

|                                                   | US                    | China                 | Japan                 | Europe <sup>a</sup>   |
|---------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Diabetes care</b>                              |                       |                       |                       |                       |
| Human insulin and Modern insulins <sup>8</sup>    | Expired               | Expired               | Expired               | Expired               |
| Victoza <sup>9,10</sup>                           | 2023                  | Expired               | Expired               | 2023                  |
| Tresiba <sup>9</sup>                              | 2029                  | 2024                  | 2027                  | 2028                  |
| Ryzodeg <sup>9</sup>                              | 2029                  | 2024                  | 2024 <sup>11</sup>    | 2028                  |
| Xultophy <sup>9</sup>                             | 2029                  | 2024                  | 2024 <sup>11</sup>    | 2028                  |
| Fiasp <sup>9</sup>                                | 2030 <sup>12</sup>    | 2030 <sup>12</sup>    | 2030 <sup>12</sup>    | 2030 <sup>12</sup>    |
| Ozempic <sup>9</sup>                              | 2032                  | 2026 <sup>13</sup>    | 2031                  | 2031                  |
| Rybelsus <sup>9</sup>                             | 2032 <sup>14</sup>    | 2026 <sup>14,15</sup> | 2031 <sup>14</sup>    | 2031                  |
| Zegalogue <sup>9</sup>                            | 2035                  | 2033                  | 2033                  | 2033                  |
| <b>Obesity care</b>                               |                       |                       |                       |                       |
| Saxenda <sup>9</sup>                              | 2023                  | Expired               | Expired               | 2023                  |
| Wegovy <sup>9</sup>                               | 2032                  | 2026 <sup>11</sup>    | 2031                  | 2031                  |
| <b>Rare Disease</b>                               |                       |                       |                       |                       |
| Norditropin <sup>9</sup> (Simplexx <sup>9</sup> ) | Expired               | Expired               | Expired               | Expired               |
| Sogroya <sup>9</sup>                              | 2034                  | 2031                  | 2036                  | 2036                  |
| NovoSeven <sup>9</sup>                            | Expired <sup>15</sup> | Expired <sup>15</sup> | Expired <sup>15</sup> | Expired <sup>15</sup> |
| NovoEight <sup>9</sup>                            | No patent             | No patent             | No patent             | No patent             |
| NovoThirteen <sup>9</sup> (TRETEN <sup>9</sup> )  | Expired               | No patent             | No patent             | No patent             |
| Refixia <sup>9</sup> (REBINYN <sup>9</sup> )      | 2028                  | 2027                  | 2032                  | 2027                  |
| Esperoct <sup>9</sup>                             | 2032                  | 2029                  | 2034                  | 2034                  |
| Vagifem <sup>9</sup> 10 mcg                       | Expired               | No patent             | Expired               | Expired               |

8. Patent status varies from country to country. The figures in the table are based on Germany. 9. Modern insulins are NovoRapid<sup>®</sup> (NovoLog<sup>®</sup>), NovoMix<sup>®</sup> 30 (NovoLog<sup>®</sup> Mix 70/30), Levemir<sup>®</sup> and NovoHorm<sup>®</sup> (Prandin<sup>®</sup>). 10. We have granted and pending patents covering the Victoza<sup>®</sup> formulation. These patents generally expire in November 2024, except for the US where the formulation patent expires in February 2026. 11. Patent term extension until 2027 may apply. 12. Formulation patent; active ingredient patent has expired. 13. Patent was subject to invalidation actions and has been held invalid by the Patent Office. This decision has been appealed to the Beijing IP Court. 14. Tablet formulation and once-daily treatment regimen are protected by additional patents expiring in 2031-2034. 15. Room temperature-stable formulation patent until 2023 in China, Japan and Germany and, until 2025, in the US.

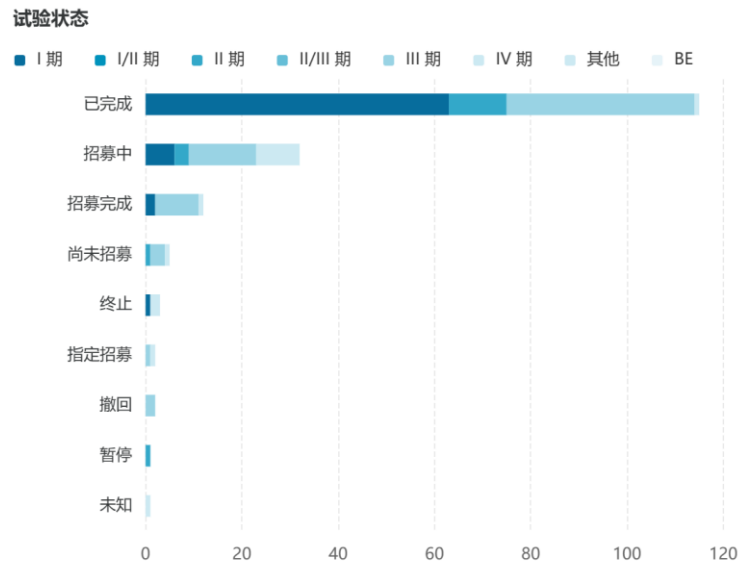
资料来源：诺和诺德2022年年报，民生证券研究院

03

## 诺和诺德司美格鲁肽的临床布局

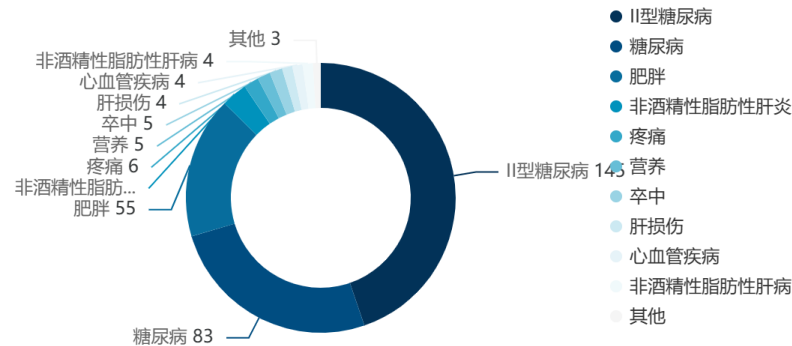
- ◆ 诺和诺德司美格鲁肽在全球有广泛的适应症开发布局，目前共涉及205项临床试验，司美格鲁肽除II型糖尿病以及肥胖适应症以外，在非酒精性脂肪性肝炎、疼痛、卒中等方面均有布局。
- ◆ 其中已完成I期临床63个，II期临床12个，III期临床39个，IV期临床1个；另外招募患者入组的临床试验32个，招募完成的实验12个，尚未招募患者的临床试验5个。

图表：司美格鲁肽在全球的临床布局



资料来源：医药魔方，民生证券研究院

图表：司美格鲁肽临床布局适应症一览



资料来源：医药魔方，民生证券研究院

## 司美格鲁肽产能不足，诺和诺德将采取定期供应

- 3月13日，欧洲药品管理局（EMA）发出药物短缺警告：诺和诺德生产的糖尿病药物Ozempic将面临较长时间的短缺，EMA预计这种短缺将持续整个2023年。
- Ozempic可用于治疗控制不充分的2型糖尿病成人患者，目前市场上也将其作为减肥药物Wegovy的替代品。欧洲药品管理局表示，糖尿病患者的用药短缺可能加剧。虽然这一药品的供应仍将继续增加，但不确定何时才能到满足市场需求的地步。该机构要求医生优先为糖尿病患者注射Ozempic，而不是将其作为减肥药物出售。
- 早在2022年10月19日，欧洲药品管理局就曾表示因需求持续增加已经导致Ozempic间歇性缺货，短缺将持续至2023年，建议有断药风险的患者安全地切换到另一种GLP-1类药物或其他替代药物。近日发出的警告可被看作短缺延长的更新说明。
- 诺和诺德也曾在2022年财报中披露，由于需求高于预期与制造商的临时产能限制，对Ozempic在内的部分产品采取定期供应的举措。
- 诺和诺德司美格鲁肽的第一家合同制造商为全球CDMO龙头Catalent。2021年10月，Catalent位于比利时布鲁塞尔的工厂因灌装线上的污染管控不当遭到FDA指控，一定程度上加剧了Wegovy的供应困境。2023年4月诺和诺德与第二家合同制造商签约，承诺增加Wegovy的供应。

图表：EMA发出Ozempic短缺警告

### Ozempic (semaglutide) solution for injection in pre-filled pen: supply shortage update

Dear Healthcare Professional,

Novo Nordisk A/S [affiliate to include country specific information to reflect global or local company name] in agreement with the European Medicines Agency and the <National Competent Authority> would like to inform you of the following:

#### Summary:

- Increased demand for Ozempic has led to shortages which are expected to continue throughout 2023. While supply will continue to increase, it is uncertain when it will be sufficient to fully meet current demand.
- Delayed awareness of the out-of-stock situation may result in patients missing the required doses, which may have clinical consequences such as hyperglycaemia.
- You are urged to ensure that patients using Ozempic are made aware of this issue and that patients at risk of running out of Ozempic are safely switched to another glucagon-like peptide-1 receptor agonist, or other suitable alternatives based on your clinical judgement.
- Ozempic is only indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise. Any other use, including for weight management, represents off-label use and currently places the availability of Ozempic for the indicated population at risk.

资料来源：诺和诺德2022年年报，时代周报，民生证券研究院

## 04. GLP-1竞争格局

# GLP-1受体激动剂国内已上市药物竞争格局

- ◆ 在国内已有8款GLP-1受体激动剂上市。四款为短效注射剂，分别是艾塞那肽、利拉鲁肽、贝那鲁肽和利司那肽。另外四款为长效注射剂，分别是艾塞那肽微球、度拉糖肽、洛塞那肽和司美格鲁肽。
- ◆ 2022年5月27日，司美格鲁肽片在中国申报上市获受理，是国内首个申报上市的GLP-1受体激动剂口服制剂。

图表：国内的GLP-1受体激动剂竞争格局

| 药品       | 艾塞那肽                                                       | 利拉鲁肽                                                                                                                                                       | 贝那鲁肽     | 利司那肽   | 艾塞那肽微球                                                         | 度拉糖肽                                                                                                        | 洛塞那肽                                   | 司美格鲁肽                  |
|----------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| 企业       | 阿斯利康                                                       | 诺华诺德                                                                                                                                                       | 上海仁会生物制药 | 赛诺菲    | 阿斯利康                                                           | 礼来                                                                                                          | 江苏豪森                                   | 诺和诺德                   |
| 中国上市时间   | 2009年                                                      | 2011年                                                                                                                                                      | 2016年    | 2017年  | 2017年                                                          | 2019年                                                                                                       | 2019年                                  | 2020年                  |
| 进入医保时间   | 国家2019                                                     | 国家2017                                                                                                                                                     | 国家2020   | 国家2019 | 国家2019                                                         | 国家2020                                                                                                      | 国家2020                                 | 国家2021                 |
| 适应症      | 本品用于改善2型糖尿病患者的血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺酰脲类，以及二甲双胍合用磺酰脲类，血糖仍控制不佳的患者。 | 本品适用于成人2型糖尿病患者控制血糖：适用于单用二甲双胍或磺酰脲类药物最大可耐受剂量治疗后血糖仍控制不佳的患者，与二甲双胍或磺酰脲类药物联合应用。（2011年03月）<br>适用于降低伴有心血管疾病的2型糖尿病成人患者的主要心血管不良事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中）风险。（2020年5月） | 2型糖尿病    | 2型糖尿病  | 用于改善2型糖尿病患者的血糖控制，适用于单用二甲双胍、磺酰脲类以及二甲双胍合用磺酰脲类血糖仍控制不佳的患者（2018年1月） | 本品适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制：单药治疗仅靠饮食控制和运动血糖控制不佳的患者。联合治疗在饮食控制和运动基础上，接受二甲双胍、或磺酰脲类药物、或二甲双胍联合磺酰脲类药物治疗血糖仍控制不佳的成人2型糖尿病患者。 | 本品配合饮食控制和运动，单药或与二甲双胍联合，用于改善2型糖尿病患者的血糖。 | 辅助饮食和运动以改善2型糖尿病患者的血糖控制 |
| 用药频次     | 每日两次                                                       | 每日一次                                                                                                                                                       | 每日三次     | 每日一次   | 每周一次                                                           | 每周一次                                                                                                        | 每周一次                                   | 每周一次                   |
| 周治疗费用（元） | 48                                                         | 287                                                                                                                                                        | 420      | 250    | 496                                                            | 149                                                                                                         | 295                                    | 560                    |

资料来源：医药魔方，民生证券研究院

# GLP-1受体激动剂减肥效果显著

- ◆ 司美格鲁肽与度拉糖肽在减重方面均有较其他已上市GLP-1受体激动剂更好的表现，因此在临床应用也比较广泛。将两者III期临床数据对比发现，司美格鲁肽减重达6.5kg，显著优于度拉糖肽。

图表：GLP-1药物减重数据对比

| 公司              | 诺和诺德                                     | 诺和诺德                                   | 礼来                                                     |                          |                          | 信达生物                    |                          |                          |                 |
|-----------------|------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| 药物              | 利拉鲁肽(Saxenda)                            | 司美格鲁肽(Wegovy)                          | 替尔泊肽 (tirzepatide)                                     |                          |                          | IBI362 (Mazdutide)      |                          |                          |                 |
| 靶点              | GLP-1                                    | GLP-1                                  | GLP-1/GIP                                              |                          |                          | GLP-1/GCGR              |                          |                          |                 |
| 临床试验阶段          | III期临床                                   | III期临床                                 | III期临床试验SURMOUNT-1                                     |                          |                          | 临床II期                   |                          |                          |                 |
| 临床试验人数          | 3731                                     | 1961                                   | 2539                                                   |                          |                          | 320                     |                          |                          |                 |
| 入组标准            | BMI≥30; 或 BMI≤27且患有经过治疗或未治疗的血脂异常或高血压的成年人 | BMI≥30;或BMI≤27且至少患有一种与体重相关的并发症(不包括糖尿病) | 伴有至少一种疾病（高血压、血脂异常、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或心血管疾病，但不伴有糖尿病）的肥胖或超重患者。 |                          |                          | 18-75周岁的肥胖症患者           |                          |                          |                 |
| 用药周期            | 56周                                      | 68周                                    | 72周                                                    |                          |                          | 24周                     |                          |                          |                 |
| 方案              | 3mg vs 安慰剂                               | 2.4mg vs 安慰剂                           | 5mg vs 安慰剂                                             | 10mg vs 安慰剂              | 15mg vs 安慰剂              | 3mg vs 安慰剂              | 4.5mg vs 安慰剂             | 6mg vs 安慰剂               | 9mg             |
| 体重减轻            | 7.4% vs 3%                               | 14.9% vs 2.4%                          | 15kg VS 3.1kg (-16.0%)                                 | 19.5kg vs 3.1kg (-21.4%) | 20.9kg vs 3.1kg (-22.5%) | 6.4kg vs 1.1kg (-7.20%) | 9.1kg vs 1.1kg (-10.60%) | 9.9kg vs 1.1kg (-11.60%) | 14.7kg (-15.4%) |
| 本重减轻≥5%人数占比(%)  | 62.3% vs 34.4%                           | 86.4% vs 31.5%                         | 89.61% vs 27.87%                                       | 96.18% vs 27.87%         | 96.32% vs 27.87%         | 58.1% vs 4.8%           | 82.5% vs 4.8%            | 80.3% vs 4.8%            | 81.7%           |
| 体重减轻≥10%人数占比(%) | 33.9% vs 15.4%                           | 69.1% vs 12.0%                         | 73.35% vs 13.54%                                       | 85.85% vs 13.54%         | 90.08% vs 13.54%         | 19.4% vs 0%             | 49.2% vs 0%              | 50.8% vs 0%              | 65.0%           |
| 体重减轻≥15%人数占比(%) | NA                                       | 50.5% vs 4.9%                          | 50.24% vs 5.98%                                        | 73.61% vs 5.98%          | 78.24% vs 5.98%          | 9.7% vs 0%              | 15.9% vs 0%              | 26.2% vs 0%              | 31.7%           |

资料来源：PubMed，FDA label，Clinicaltrials.gov，民生证券研究院

- ◆ 国内多家企业布局GLP-1受体激动剂。
- ◆ 目前国内除已上市的8款GLP-1受体激动剂外，Tirzepatide（礼来）已申报NDA；还有6款药物进展较快处于临床III期，包括IBI362（信达生物）、诺利糖肽（恒瑞医药）等。另外GX-G6（石药集团），ecnoglutide（先为达生物），HR170331、HRS-7535、HRS9531（恒瑞医药），TTP273（中美华东）等药物处于临床II期。

图表：GLP-1单靶点药物研发进展

| 药品                       | 公司         | 最高研发进度                       | 适应症                | 靶点             |
|--------------------------|------------|------------------------------|--------------------|----------------|
| 诺利糖肽                     | 恒瑞医药       | Phase III（中国）                | 肥胖                 | GLP-1R         |
| 苏帕鲁肽                     | 银诺医药       | Phase III（中国）                | 糖尿病                | GLP-1R         |
| 格鲁塔株单抗                   | 鸿运华宁       | Phase III（中国）                | 糖尿病                | GLP-1R         |
| 聚乙二醇化艾塞那肽                | 派格生物       | Phase III（中国）                | 糖尿病                | GLP-1R         |
| 艾本那肽                     | 常山生化       | Phase III（中国）                | 糖尿病                | GLP-1R         |
| Efpeglenatide            | 韩美药品       | Phase III（中国）                | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| TG103                    | 石药集团       | Phase II（中国）                 | 超重、肥胖；2型糖尿病        | GLP-1R         |
| ecnoglutide              | 先为达生物      | Phase III（中国）                | 肥胖/超重；2型糖尿病        | GLP-1R         |
| HR17031                  | 恒瑞医药       | Phase II（中国）                 | 糖尿病                | GLP-1R；insulin |
| HRS-7535                 | 恒瑞医药       | Phase II（中国）                 | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| TTP273                   | 华东医药       | Phase II（中国）                 | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| Exendin-4 Fc融合蛋白注射液      | 百泰生物       | Phase II（中国）                 | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| GZR18                    | 甘李药业       | Phase II（中国）                 | 肥胖；2型糖尿病           | GLP-1R         |
| HR20014                  | 恒瑞医药       | Phase I（中国）                  | 糖尿病                | 胰岛素复方          |
| 促胰岛素分泌肽融合蛋白              | 兰州生物制品研究院  | Phase I（中国）                  | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| HEC88473                 | 东阳光生物      | Phase I（中国）                  | 非酒精性脂肪性肝炎；肥胖；2型糖尿病 | GLP-1R, FGFR21 |
| danuglipron              | 辉瑞         | Phase I（中国）                  | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| BPI-3016                 | 贝达药业       | Phase I（中国）                  | 2型糖尿病              | GLP-1R         |
| PF-07081532              | 辉瑞         | Phase I（全球）                  | 糖尿病；减重             | GLP-1R         |
| Cotadutide               | 阿斯利康       | Phase I（中国）<br>Phase III（全球） | 非酒精性脂肪性肝炎          | GLP1R/GCGR     |
| Cagrilintide+Semaglutide | 诺和诺德       | IND获批（中国）<br>Phase III（全球）   | 肥胖或超重              | amylin；GLP-1R  |
| HDM1002                  | 华东医药       | IND获批（中国）                    | 成人2型糖尿病            | GLP-1R         |
| DR10624                  | 道尔生物（华东医药） | Phase I（中国）                  |                    | GLP-1R         |

资料来源：医药魔方，民生证券研究院

# GLP-1受体多靶点产品研发百舸争流

图表：GLP-1多靶点药物研发进展

- ◆ 目前，全球在研的多靶点激动剂大部分集中在GLP-1/GIPR、GLP-1/GCGR领域。其中，GLP-1/GIPR领域由礼来的替西帕肽领衔，已获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市。不仅是双靶点激动剂，GLP-1/GIPR/GCGR三靶点激动剂也有可能表现出更强劲的疗效，礼来和韩美药业已将各自的产品推进至II期临床试验。此外，GLP-1还有与GCGR、FGF21R、GLP-2R等结合成单分子的双受体、三受体激动剂的可能性。
- ◆ 礼来的替西帕肽在GLP-1 /GIP双重受体激动剂开发上一骑绝尘，临床上具有显著降血糖及减重的效果。或许由于礼来在GLP-1/GIPR领域的领先优势，其他跨国药企的布局似乎更偏向于开发GLP-1/GCGR双重受激动剂。

| 药物               | 公司          | 靶点                   | 适应症         | 国内研发进展  |
|------------------|-------------|----------------------|-------------|---------|
| 替西帕肽             | 礼来          | GLP-1R; GIPR         | II型糖尿病      | NDA     |
|                  |             |                      | 肥胖          | III期    |
|                  |             |                      | 阻塞性睡眠呼吸暂停   | III期    |
|                  |             |                      | 射血分数保留的心力衰竭 | III期    |
| Mazdutide/IBI362 | 信达生物        | GLP-1R; GCGR         | 肥胖          | III期    |
|                  |             |                      | II型糖尿病      | III期    |
| BI 456906        | 勃林格殷格翰      | GLP-1R; GCGR         | 肥胖          | II期     |
|                  |             |                      | NASH        | I期      |
|                  |             |                      | 肝纤维化        | I期      |
| HRS9531          | 恒瑞医药        | GLP-1R; GIPR         | 肥胖          | II期     |
| SHR-1816         | 恒瑞医药        | GLP-1R; GCGR         | II型糖尿病      | I期      |
| BGM0504          | 博瑞生物        | GLP-1R; GIPR         | II型糖尿病      | I期      |
|                  |             |                      | 肥胖          | I期      |
| HS-20094         | 豪森药业        | GLP-1R; GIPR         | II型糖尿病, 肥胖  | II期     |
| cotadutide       | 阿斯利康        | GLP-1R; GCGR; OXM    | NASH        | II/III期 |
| efinopegdutide   | 默沙东, 韩美药品   | GLP-1R; GCGR; OXM    | NASH        | I期      |
| TB001            | 图徽安创科技      | GLP-1R; GCGR         | 肝纤维化        | Ib期     |
| HZ010            | 和泽医药        | GLP-1R; GIPR         | II型糖尿病      | I期      |
| LY3437943        | 礼来          | GLP-1R; GIPR; GCGR   | 肥胖          | I期      |
|                  |             |                      | II型糖尿病      | I期      |
| RAY1225          | 众生睿创        | GLP-1R; GIPR         | 肥胖          | I期      |
|                  |             |                      | II型糖尿病      | I期      |
| DR10624          | 道尔生物 (华东医药) | GLP-1R; GCGR; FGF21R |             | I期      |
| P29              | 和泽医药        | GLP-1R; GIPR         | II型糖尿病      | IND获批   |
| GMA106           | 鸿运华宁        | GLP-1R; GIPR         | 肥胖          | IND获批   |
| MWN101           | 民为生物        | GLP-1R; GIPR; GCGR   | 肥胖          | IND申请   |
| THDBH121         | 东宝紫星        | GLP-1R; GIPR         | II型糖尿病      | IND申请   |
| HX-100101-1      | 鸿绪生物        | GLP-1R; GIPR         |             | IND申请   |

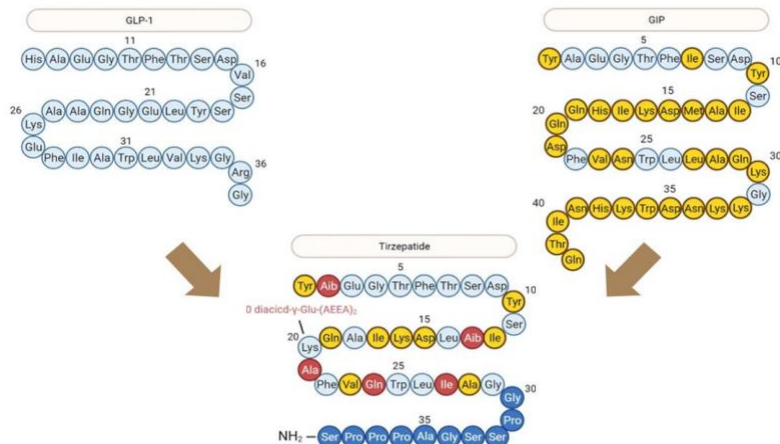
资料来源：医药魔方，民生证券研究院

04

## 替尔泊肽蓄势待发，双靶GLP-1RA将引领减重领域

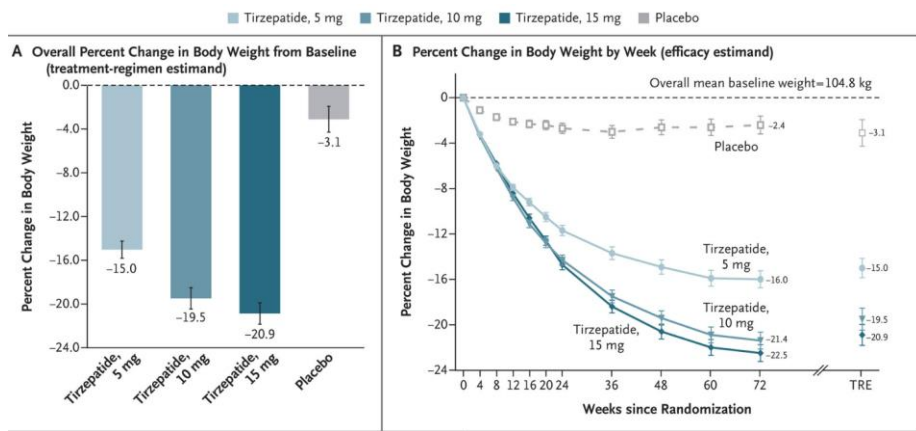
- ◆ 礼来研发的替尔泊肽是一种每周注射一次的葡萄糖依赖性GIP和GLP-1受体双重激动剂。2022年5月，替尔泊肽获得FDA批准，用于治疗2型糖尿病，成为首款获得FDA批准的GIP和GLP-1受体激动剂。替尔泊肽的“战场”远不止于降糖，该药物在肥胖、心力衰竭、睡眠呼吸暂停等适应症上均有战略布局。2022年10月6日，礼来宣布，替尔泊肽被FDA授予快速通道指定，用于治疗成人肥胖或超重以及体重相关的并发症。
- ◆ 礼来公布的替尔泊肽治疗不伴有糖尿病的肥胖患者的3期SURMOUNT-1研究结果显示，与安慰剂比替尔泊肽(5mg, 10mg, 15mg)治疗组患者第72周时减重效果均显著优于安慰剂组，平均减重最高达到20.9%。替尔泊肽也成为首个在3期临床试验中将体重平均减轻超过20%的在研药物。替尔泊肽SURMOUNT结果相比单靶点为GLP-1R的司美格鲁肽在临床上更具有减重优势，在安全性方面，最常报告的不良反应事件与肠胃道相关，多为轻度至中度。

图表：替尔泊肽由GIP和GLP-1整合而来



资料来源：PubMed，民生证券研究院

图表：SURMOUNT-1研究中72周时各剂量替尔泊肽的减重情况



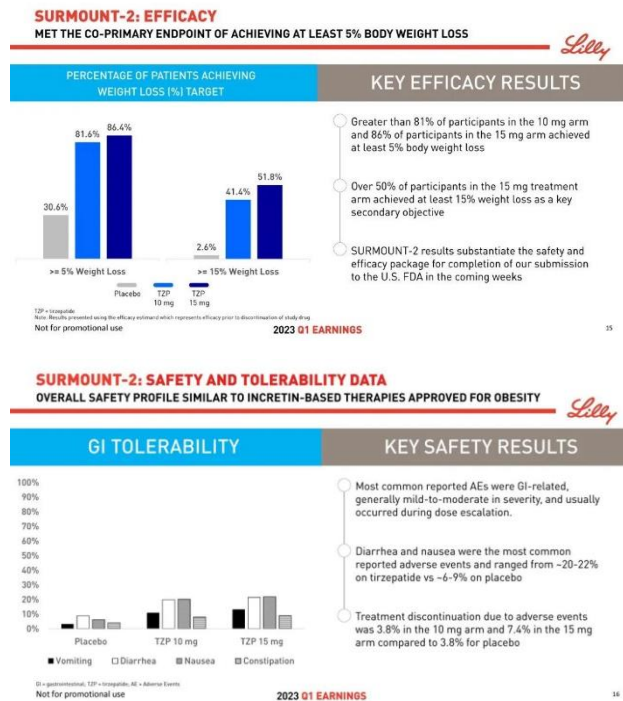
资料来源：PubMed，民生证券研究院

04

# 礼来tirzepatide III期结果显示，减重超过30斤

- ◆ 2023年4月27日，礼来公布了Tirzepatide治疗肥胖或超重的2型糖尿病成人患者的SURMOUNT-2研究数据。该研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究，旨在评估每周1次Tirzepatide (10mg, 15mg) 用于肥胖或超重的2型糖尿病成人患者的有效性与安全性。
- ◆ 该研究共纳入938例受试者，平均基线体重为100.7kg，基线A1C为8.0%。患者按1:1:1接受Tirzepatide 10mg、15mg或安慰剂。共同主要终点为Tirzepatide 10mg和15mg剂量组在第72周时降低体重的百分比效果以及减重5%以上的患者比例。
- ◆ 这次所公布的SURMOUNT-2试验共有938位患者入组，分别随机接受10 mg、15 mg tirzepatide或安慰剂的治疗。数据显示，在经过72周后，接受10 mg与15 mg tirzepatide治疗亚组的平均体重分别降低13.4% (13.5公斤) 与15.7% (15.6公斤)，而安慰剂组患者在此一数值上则为3.3% (3.2公斤)。此外，有81.6% (10 mg) 与86.4% (15 mg) tirzepatide组患者体重至少降低5% (共同主要终点)，而仅有30.5%安慰剂组患者达到此一标准。同时，有41.4% (10 mg) 与51.8% (15 mg) tirzepatide组患者体重至少降低15%，而安慰剂组患者在此数值上仅有2.6%。
- ◆ 安全性方面，该药物最常见的副作用为胃肠方面的问题，但多属于轻、中度。在较高剂量下 (15 mg)，分别有21.9%、21.5%、13.2%与9.0%患者出现恶心、腹泻、呕吐与便秘情形。因不良事件导致患者治疗中止的比率分别为3.8% (10 mg)、7.4% (15 mg) 和3.8% (安慰剂)。

图表：tirzepatide有效性及安全性III期临床数据



资料来源：礼来官网，民生证券研究院

# 礼来全力探索口服小分子可行性，巩固减肥市场地位

- ◆ 礼来在减肥市场上的口服剂型同样有所布局，2018年以5000万美元首付款从Chugai手中买进口服小分子GLP-1R激动剂LY3502970 (Orforglipron) 的全球开发和商业化权益，希望在具有巨大潜力的GLP-1R市场的各类剂型均有所布局，进一步巩固减肥市场中的市场份额。
- ◆ 相对于口服肽类，Orforglipron明显优势就是服用过程不受食物或水的限制。此前礼来公布的临床研究结果也足够出色，对于不伴有2型糖尿病的肥胖患者而言，Orforglipron在36周时能使患者体重减轻14%~15%，而对于伴有2型糖尿病的肥胖患者而言，Orforglipron在26周时能减重9.6%。

图表：口服小分子GLP-1R激动剂LY3502970临床结果

## ORFORGLIPRON (Oral GLP-1R NPA)

INITIATING PHASE 3 IN TYPE 2 DIABETES & CHRONIC WEIGHT MANAGEMENT



### CHRONIC WEIGHT MANAGEMENT

(Phase 2 preliminary analysis)

In patients with obesity who do not have type 2 diabetes, following 36 weeks of treatment, we estimate<sup>1</sup> that orforglipron will achieve:

- Weight reduction of approximately 14% - 15%
- Safety and tolerability profile consistent with GLP-1R pharmacology

### TYPE 2 DIABETES

(Phase 2 results)

In patients with type 2 diabetes, following 26 weeks of treatment, orforglipron achieved:

- Dose-dependent reduction in HbA1c up to 2.1%
- Dose-dependent weight reduction up to 9.6%
- Safety and tolerability profile consistent with GLP-1R pharmacology

Orforglipron could achieve HbA1c lowering and weight reduction similar to injectable GLP-1 receptor agonists with the convenience of once-daily oral dosing, without food or water restrictions

Data represent change from baseline.  
<sup>1</sup>Estimates reflect modelled projections of final results based on interim analysis. Last patient visit has occurred.  
Note: GLP-1R NPA (LY3502970) is licensed from Chugai; GLP-1R NPA=GLP-1 receptor non-peptidic agonist.

Not for promotional use

2023 GUIDANCE

7

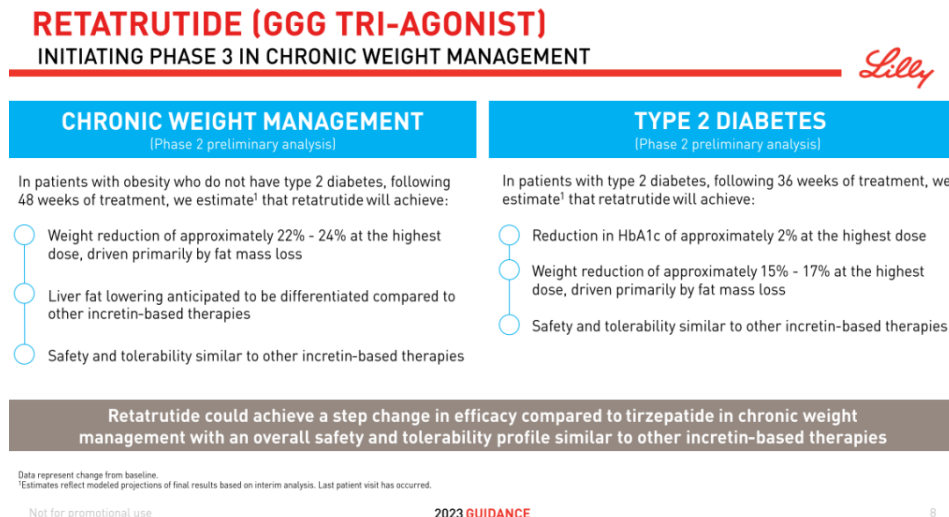
资料来源：礼来官网，民生证券研究院

## 04

# 礼来升级三靶点药物，占领未来高地

- ◆ 5月31日，礼来登记了一项减肥新III期临床试验（TRIUMPH-3），实力探索GLP-1R/GCGR/GIPR激动剂Retatrutide（LY3437943）用于伴有心血管疾病的肥胖患者的潜力，率先踏入全球GLP-1三靶点III期临床阶段。
- ◆ 礼来表示，三靶点候选药物Retatrutide的减重能力较双靶点药物Tirzepatide更出色。其中，针对不伴有2型糖尿病的肥胖患者II期临床结果显示，接受Retatrutide治疗48周后，最高剂量组患者体重降低22%-24%，这主要归功于脂肪含量的减少；而针对2型糖尿病，Retatrutide最高剂量组患者Hb1Ac降低2%的同时，体重减轻约15%-17%，总体安全性与耐受性和其他肠促胰岛素疗法相似。

图表：三靶点候选药物Retatrutide临床结果



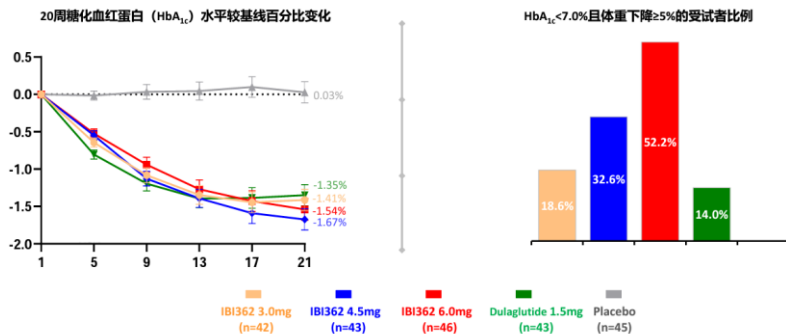
资料来源：礼来官网，民生证券研究院

04

# 信达生物GLP-1R/GCGR双激动剂IBI362 临床数据

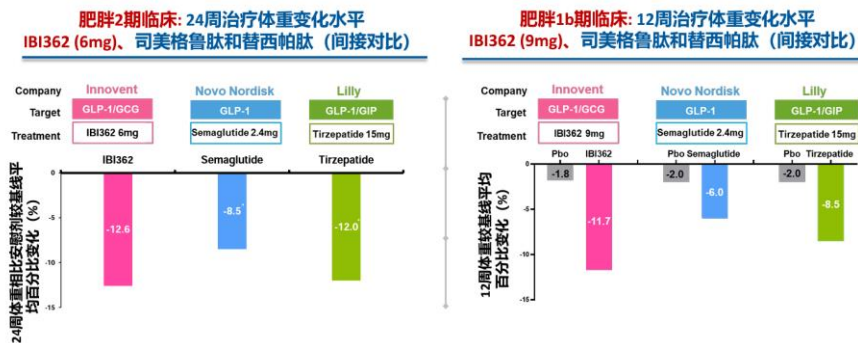
- ◆ 2022年6月，信达生物公布了IBI362**低剂量组**治疗肥胖症的临床II期试验结果。这项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究计划招募320名18~75周岁的肥胖症患者，每周一次皮下注射不同剂量的IBI362，主要终点为IBI362连续给药24周体重较基线的变化。
- ◆ 糖尿病II期临床显示：20周治疗糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）降低水平较基线平均下降1.5%，具体来看，**3.0 mg**的IBI362治疗20周后糖化血红蛋白水平较基线下降**1.41%**，**4.5 mg**的IBI362治疗20周后糖化血红蛋白水平较基线下降**1.67%**，**6.0 mg**的IBI362治疗20周后糖化血红蛋白水平较基线下降**1.54%**。IBI362 对比安慰剂和度拉糖肽相比HbA<sub>1c</sub><7.0%且体重下降≥5%的受试者比例更高，6.0 mg的IBI362治疗后HbA<sub>1c</sub><7.0%且体重下降≥5%的受试者高达52.2%。
- ◆ 肥胖II期临床24周治疗体重变化水平IBI362（6 mg）、司美格鲁肽和替西帕肽间接对比结果显示：IBI362 治疗后体重较基线下降最多。肥胖Ib期临床12周治疗体重变化水平IBI362（9 mg）、司美格鲁肽和替西帕肽间接对比结果显示同样IBI362 治疗后体重下降最多。
- ◆ 2022年11月，IBI362中国超重或肥胖的III期临床完成首例入组。

图表：20周治疗糖化血红蛋白（HbA<sub>1c</sub>）降低水平和体重变化水平



资料来源：信达生物官网，民生证券研究院

图表：IBI362 24周治疗后体重变化水平



资料来源：信达生物官网，民生证券研究院

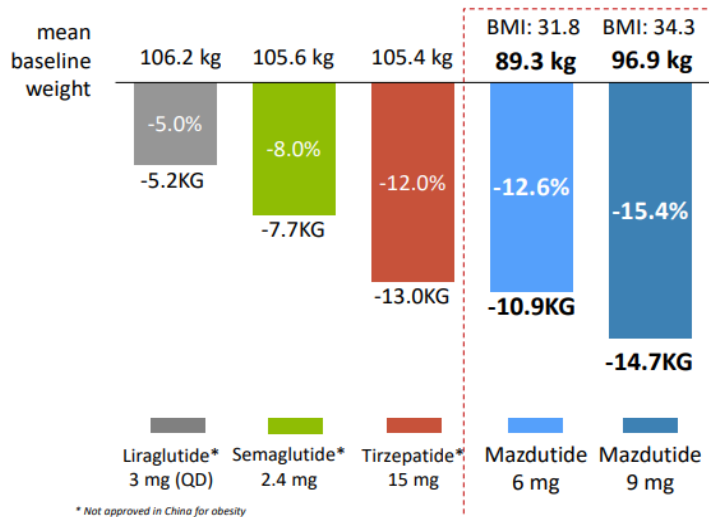
## 信达生物GLP-1R/GCGR双激动剂IBI362 II期数据

- ◆ 2023年5月，信达生物公布了IBI362高剂量组（9mg）在中国肥胖受试者的II期临床研究中达到了24周主要研究终点。该项II期研究共入组了80例患者（60例试验组，20例安慰剂），患者平均年龄34岁，基线平均体重96.9kg，BMI 34.3kg/m<sup>2</sup>
- ◆ 研究结果显示，IBI362 9 mg在中国肥胖受试者中的减重疗效优于安慰剂，**治疗24周IBI362 9mg组体重较基线的平均百分比变化与安慰剂组的差值达-15.4%**（95%CI: -18.8%, -11.9%），**P<0.0001**；**体重较基线的平均变化与安慰剂组差值为-14.7 kg**（95%CI: -17.9 kg, -11.5 kg），**P<0.0001**。
- ◆ 同时，IBI362 9 mg组分别有81.7%、65.0%、31.7%和21.7%的受试者体重较基线下降至少5%、10%、15%和20%，而安慰剂组无受试者体重降幅达到5%及以上。
- ◆ 安全性方面，截至主要终点，IBI362 9 mg组耐受性和安全性良好，脱落率低于安慰剂组，无受试者因不良事件提前终止治疗，无严重不良事件发生。除COVID-19感染外，最常发生的治疗期不良事件为胃肠道相关不良事件，且大多数为轻度或中度并为短暂一过性。
- ◆ 该项试验会继续扩展用药至48周。

图表：IBI362高剂量减重II期临床数据

### Indirect comparison of GLP-1 class drugs

#### Placebo-adjusted mean body weight reduction at Week 24



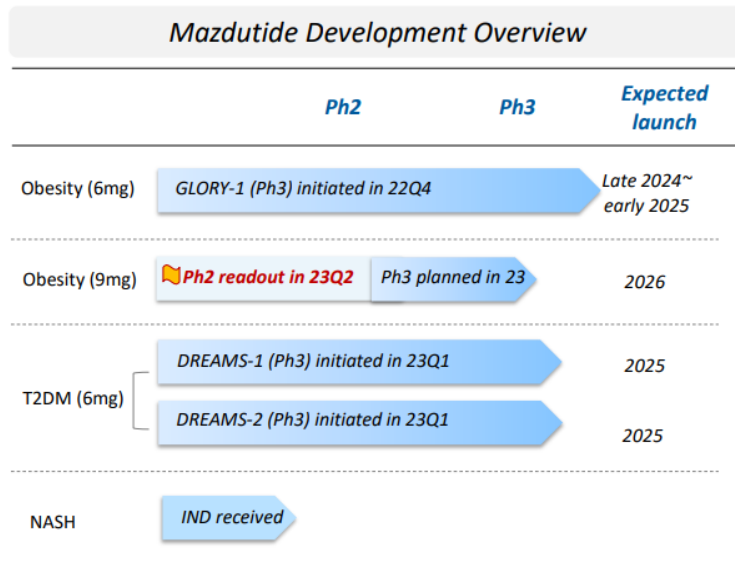
资料来源：信达生物官网，民生证券研究院

**04**

# 信达生物GLP-1R/GCGR研发概览

- ◆ 信达生物针对IBI362具有独特的临床开发策略，以解决不同人群的需求。根据信达生物官网，6mg剂量对肥胖和超重人群有很好的减重效果，临床III期已于22年Q4启动，预计2024年-2025年初上市。9 mg剂量主要针对中度至重度肥胖人群，临床II期计划在23年Q2读出数据，2023年继续开展III期临床试验，预计2026年上市。

图表：IBI362研发概览



资料来源：信达生物官网，民生证券研究院

- **Potential best-in-class therapy to change treatment regimen for huge obese and overweight population**
- **Unique clinical development strategy to address needs of different population**
  - 6mg for obesity and overweight: Phase 3 ongoing since 22Q4; robust weight loss effect for broad obese and certain overweight population
  - 9mg for obesity: Phase 2 achieved primary endpoint in 23Q2 with potentially bariatric surgery equivalent efficacy for moderate to severe obesity
  - 6mg T2DM: Phase 3 ongoing since 23Q1; both weight loss and glycemic control for long-term disease management benefits of diabetes

04

## 辉瑞口服小分子GLP-1受体激动剂2b期临床结果发布

- ◆ 2023年5月，辉瑞（Pfizer）公司发布了在研口服GLP-1受体激动剂danuglipron的2b期临床试验结果。接受最高剂量danuglipron治疗患者的HbA1c降低1.16个百分点，体重减少4.17公斤。这项随机双盲，含安慰剂对照的2b期临床试验包含411名2型糖尿病成人患者。他们接受了不同剂量的danuglipron或安慰剂的治疗。试验结果显示，316名参与者完成治疗。治疗16周后，与安慰剂组相比，**所有剂量的danuglipron均显著降低患者的HbA1c和空腹血糖水平**。16周时，**接受剂量为80 mg和120 mg（每日两次）的danuglipron治疗的患者组体重显著低于安慰剂组，体重下降分别为2.04公斤和4.17公斤**。安全性方面，常见的不良反应为恶心、腹泻和呕吐。
- ◆ 辉瑞公司同时还在开发另一款口服GLP-1受体激动剂PF-07081532，在danuglipron基础上优化的PF-07081532具有更长的半衰期，支持每日一次的口服使用。

图表：Danuglipron的IIb期临床试验结果发布

JAMA  
Network | Open.

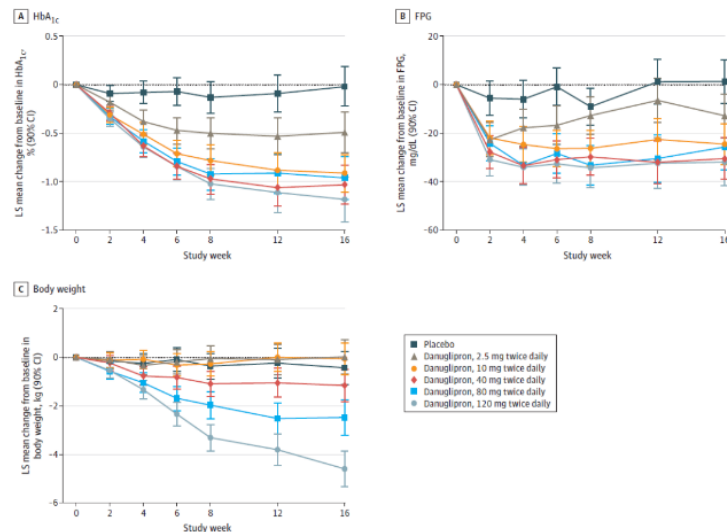
Original Investigation | Diabetes and Endocrinology

### Efficacy and Safety of Oral Small Molecule Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Danuglipron for Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Clinical Trial

Aditi R. Saxena, MD, MMSc; Juan P. Frias, MD; Lisa S. Brown, BS, MT(ASCP); Donal N. Gorman, PhD; Szilard Vasas, MD; Nikolaos Tsamandouras, PhD; Morris J. Birnbaum, MD, PhD

资料来源：PubMed，民生证券研究院

图表：Danuglipron的IIb期临床试验疗效结果



资料来源：PubMed，民生证券研究院

图表：GLP-1药物研发进展

| 企业         | 药物    | 在研进展（国内） | 适应症      | 用法用量 |
|------------|-------|----------|----------|------|
| 中美华东（华东医药） | 利拉鲁肽  | 获批上市     | 2型糖尿病，肥胖 | 每天一次 |
| 翰宇药业       | 利拉鲁肽  | 上市申请中    | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 通化东宝       | 利拉鲁肽  | 上市申请中    | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 正大天晴       | 利拉鲁肽  | 上市申请中    | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 健翔生物       | 利拉鲁肽  | 上市申请中    | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 圣诺生物       | 利拉鲁肽  | 上市申请中    | 2型糖尿病，肥胖 | 每天一次 |
| 联邦制药       | 利拉鲁肽  | III期临床   | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 宸安生物       | 利拉鲁肽  | III期临床   | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 东阳光药业      | 利拉鲁肽  | III期临床   | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 万邦生化       | 利拉鲁肽  | III期临床   | 2型糖尿病，肥胖 | 每天一次 |
| 双鹭药业       | 利拉鲁肽  | III期临床   | 2型糖尿病    | 每天一次 |
| 先为达生物      | 利拉鲁肽  | BE试验     | 2型糖尿病，肥胖 | 每天一次 |
| 诺博特生物      | 利拉鲁肽  | BE试验     | 2型糖尿病；肥胖 | 每天一次 |
| 九源基因       | 司美格鲁肽 | III期临床   | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 中美华东       | 司美格鲁肽 | I期临床     | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 丽珠集团       | 司美格鲁肽 | I期临床     | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 宸安生物       | 司美格鲁肽 | IND获批    | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 联邦生物       | 司美格鲁肽 | IND获批    | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 齐鲁制药       | 司美格鲁肽 | IND申请    | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 质肽生物       | 司美格鲁肽 | IND申请    | 2型糖尿病    | 每周一次 |
| 石药集团       | 司美格鲁肽 | IND申请    | 2型糖尿病    | 每周一次 |

资料来源：医药魔方，民生证券研究院

- ◆ GLP-1的生物类似药物研发方面，利拉鲁肽中国专利已到期，华东医药，翰宇医药，通化东宝已提交上市申请。
- ◆ 司美格鲁肽中国专利将于2026年到期，九源基因、中美华东、丽珠集团跟进研发。
- ◆ 华东医药于2021年6月递交司美格鲁肽CN101133082B的专利无效申请。国家知识产权局于2022年9月5日作出审查决定，宣告专利权全部无效，目前处于专利持有人上诉期，专利授权状态尚未发生变化。

## 05. 国内多肽全产业链梳理

## 05 司美格鲁肽供100 万糖尿病患者使用所需的原料药估算

### ➤ 100万糖尿病患者使用所需的司美格鲁肽注射剂（Ozempic）原料药数量：

- ◆ 司美格鲁肽注射剂说明书用法用量：司美格鲁肽的起始剂量为 0.25 mg 每周一次。4 周后，应增至 0.5 mg 每周一次。在以 0.5 mg 每周一次治疗至少 4 周后，剂量可增至 1mg 每周一次，不推荐每周剂量超过 1 mg。
- ◆ 假设每个病人用药满一年，按照以上用法用量计算，则总用量为47 mg/人/年。
- ◆ 100万人一年需要司美格鲁肽47kg，假设原料药的损耗为5%，则**100万糖尿病患者需要司美格鲁肽原料药49.5kg。**

### ➤ 100 万糖尿病患者使用所需的司美格鲁肽口服制剂（RYBELSUS）原料药数量：

- ◆ 司美格鲁肽口服制剂说明书用法用量：每天一次以3 mg开始服用RYBELSUS，持续30天。 3 mg剂量服用30天后，将剂量增加到每天一次7 mg。如果在7 mg剂量下至少30天后需要额外的血糖控制，则剂量可以增加至每天一次14 mg。
- ◆ 假设每个病人用药满一年，按照以上用法用量计算，则总用量为4570mg/人/年。
- ◆ 100万人一年需要司美格鲁肽4570kg，假设原料药的损耗为5%，则**100万糖尿病患者需要司美格鲁肽原料药4810.5kg。**

## 05 司美格鲁肽供100 万肥胖患者使用所需的原料药估算

### ➤ 100 万肥胖患者使用所需的司美格鲁肽注射剂（Wegovy）原料药数量：

- ◆ 司美格鲁肽注射剂说明书用法用量：1-4周皮下注射 0.25 mg，5-8周皮下注射0.5 mg，9-12周皮下注射1 mg，13-16周皮下注射1.7mg，第17周之后2.4 mg剂量维持，每周注射一次。
- ◆ 假设每个病人用药满一年，按照以上用法用量计算，则总用量为100.2 mg/人/年。
- ◆ 100万人一年需要司美格鲁肽100.2kg，假设生产过程中原料药的损耗为5%，则**100万肥胖患者需要司美格鲁肽注射剂原料药105.5 kg。**

### ➤ 100 万肥胖患者使用所需的司美格鲁肽口服制剂（50 mg，暂未上市）原料药数量：

- ◆ 司美格鲁肽口服制剂临床III期用法用量：1-4周每天口服3 mg，5-8周每天口服7 mg，9-12周每天口服14 mg，13-16周每天口服25 mg，17-68周之后50 mg剂量维持。
- ◆ 假设每个病人用药满一年，按照以上用法用量计算，则总用量为14022 mg/人/年。
- ◆ 100万人一年需要司美格鲁肽14022kg，假设原料药的损耗为5%，则**100万肥胖患者需要司美格鲁肽片剂原料药14760kg。**

图表：国内多肽产业链全景图



- 总体积超过10000升的多肽固相合成仪
- 多肽某商业化项目2022年成功交付数吨级产品
- 常州多肽生产大楼投产



- 具备多肽药物研发及规模化大生产能力
- 司美格鲁肽API、利拉鲁肽API、利拉鲁肽注射液获CDE受理
- 替尔泊肽API处于小试阶段

### 多肽CDMO供应商



- 2000m<sup>2</sup> GMP生产车间、1200 m<sup>2</sup> 研发实验室、600m<sup>2</sup> GMP高活实验室
- 从传统多肽扩展到多肽-药物偶连体、高分子-药物偶连体等高活多肽分子



- 多肽原料药年产能408kg
- 产能扩建中，完成后多肽原料药年产能将提升至766kg、多肽创新药CDMO 92kg
- 利拉鲁肽API获得美国DMF备案



- 多肽研发平台承接多个定制肽和多肽新药IND委托研发业务，单个品种营收达千万级别
- 瑞博苏州多肽GMP车间投产，多肽生产区年产能达到约100kg



- 拥有多条生产线，承接从大到小任何规模的项目，可以做到从克到300kg/年的产量

### 多肽合成试剂、载体及纯化填料供应商



- 昊帆生物-国内品种最全、供应量最大的多肽合成试剂供应商



- 蓝晓科技-全球多肽固相合成载体的主要提供商



- 纳微科技-多肽纯化色谱填料

资料来源：各公司官网，各公司年报，民生证券研究院

# 05 药明康德（合全药业）是国内一流的一体化多肽CRDMO平台

- ◆ 2012年起，WuXi STA多肽平台为全球1000+客户提供定制多肽服务。WuXi STA拥有一支由2000+名科学家组成的行业领先的工艺开发团队，还拥有最先进的设备。关于多肽原料药工艺开发，公司在常州基地配备了国际标准的设备和仪器，提供足够的能力和灵活性，更好地满足客户的需求。公司具备一体化的多肽工艺开发能力拥有全面的多肽工艺开发经验，包括线性肽、环肽、修饰肽、固相和液相化学能力、多肽偶联经验，如PPMO（多肽共轭的吗啉代反义寡核苷酸）和肽毒素偶联物。
- ◆ 2022年TIDES业务（主要为寡核苷酸和多肽）的D&M服务客户数量达到103个，同比提升81%，服务分子数量达到189个，同比提升91%，服务收入达到15.78亿元，同比增长337%。截至2023年2月底，公司拥有27条寡核苷酸生产线，总体积超过10000升的多肽固相合成仪，和1000多人的寡核苷酸和多肽研发团队。
- ◆ 化学业务板块持续加快产能建设。2022年和全药业陆续投产用于GMP生产的常州三期，包括一个研发中心和五个生产车间。2022年7月常州基地的又一全新寡核苷酸及多肽生产大楼正式投入运营，进一步提升大规模生产能力，将更好地满足全球合作伙伴在寡核苷酸及多肽药物开发方面日益增长的需求。

图表：合全药业寡核苷酸平台



资料来源：合全药业官网，民生证券研究院

图表：合全药业多肽平台



资料来源：合全药业官网，民生证券研究院

## 05 凯莱英已建成多肽研发平台，具备多肽全流程CDMO能力

- ◆ 凯莱英位于天津的化学大分子药物平台拥有100名以上经验丰富的研发/分析人员（其中博士硕士占比超过60%），配备了1200m<sup>2</sup>的研发实验室、装备有多条生产线的2000m<sup>2</sup>的GMP生产车间和600m<sup>2</sup>装备有符合OEB5等级隔离器的GMP高活实验室。目前公司拥有固相/液相合成、色谱分离、膜浓缩/纯化、冻干和喷雾干燥等多肽技术平台，并基于连续反应和生物转化实现了绝大多数高质量复杂非天然氨基酸关键原料的供应。此外基于QbD理念的工艺和分析开发和基于Scale Down Model的工艺转移，有力地支持验证生产和NDA申报。公司已经和30余家国内外领先的生物制药公司在多肽领域建立了稳定的合作关系。
- ◆ 公司提供传统多肽、伪肽、多肽-药物偶联物及聚合物-药物偶联物（PDC）的一站式开发及生产服务。基于固相/液相合成以及组合技术，公司可提供5~40个氨基酸链状多肽、环状多肽、天然多肽修饰、含二硫键线状/链状多肽、环状订书肽/硫醚肽等从毒理批到NDA验证生产的研发分析和克级到十公斤级生产服务，服务项目覆盖GLP-1、抗病毒、抗菌、抗肿瘤、老年黄斑等治疗领域。除了传统的多肽药物，公司对于包含多肽连接体以及MMAE/MMAFI以及类似物的Drug Linker、多肽-药物偶连体、高分子-药物偶连体等高活多肽分子的工艺开发、分析开发以及GMP生产也具备丰富的经验。
- ◆ 多肽、多肽-药物偶连体等业务持续增长，客户范围不断扩大。2022年公司化学大分子板块（寡核苷酸、多肽、毒素-连接体、辅料等）承接新项目超40个，完成3个验证生产项目，5个验证生产项目进行，化学大分子项目完成12000m<sup>2</sup>的研发中心和9500m<sup>2</sup>的GMP 生产厂房建设。

图表：凯莱英多肽平台



资料来源：凯莱英官网，民生证券研究院

## 九洲药业已建成多肽研发平台和制剂CDMO平台

- ◆ 公司新药CDMO主要为满足国内外创新药研发公司在新药临床前CMC研究、临床阶段研究、商业化及上市后产品可持续供应等各阶段的需求，服务内容涵盖小分子新药原料药、制剂和多肽药物，在严格的IP政策下为客户开展工艺研发、质量研究、注册申报、商业化生产和上市后持续工艺改进等工作，通过与客户签订合同定制研发服务协议来确定服务范围和交付内容。
- ◆ 2022年公司已建成多肽平台，团队核心成员具备超过15年的多肽研发和管理经验。多肽平台已承接多个新药研创公司的定制肽和多肽新药IND委托研发业务，单个订单规模超千万级；同时根据公司五年战略规划，加快推进核酸等新技术领域布局。
- ◆ 瑞博苏州多肽生产区约2000m<sup>2</sup>，采用一流的生产设备和国际标准的PCS自动化控制系统进行设计，多肽工艺专用单体设备均由系统全自动控制并实时记录数据，公用工程系统均接入PCS系统，设备自动化程度，GMP质量管理体系在行业内具有显著优势。多肽生产区可根据项目需求，完成固液相结合的合成、多重环化、侧链修饰、纯化分离、冻干等工序，年产能达到约100kg。2023年4月21日，瑞博苏州新建中试车间首批多肽产品顺利下线，标志着公司具备了多肽药物从定制合成到注册申报再到法规化生产一站式服务能力。

图表：瑞博（苏州）制药有限公司



资料来源：九洲药业年报，九洲药业官网，民生证券研究院

图表：九洲药业杭州研发中心示意图



资料来源：九洲药业年报，九洲药业官网，民生证券研究院

# 05 诺泰生物是头部专家领衔的多肽及小分子药物CDMO企业

- ◆ 公司凭借符合国际法规市场标准的生产质量管理体系和EHS体系、多肽药物和小分子化药的合成与规模化大生产核心技术、先进的生产设备、设施，为客户提供符合下游制剂生产要求的原料药供应服务，主要客户包括硕腾公司和前沿生物等。公司稳步推进原料药及制剂的研发及注册申报工作，目前司美格鲁肽API、利拉鲁肽API和利拉鲁肽注射液已经获CDE受理，司美格鲁肽、利拉鲁肽等多个品种已支持国内外知名制药公司的制剂在美国、欧洲或国内提交注册申报。
- ◆ 公司在多肽原料药领域的竞争力体现为建立了固液融合的多肽规模化生产技术平台，根据氨基酸的活性，选择不同的酸活化试剂、控制反应条件，消除或降低酰胺键形成时的消旋效应；同时，设计保护基策略和结晶纯化工艺，使合成效率最大化，如公司在利拉鲁肽、艾博韦泰等长链修饰多肽药物的单批次产量已超过5公斤，达到行业先进水平。因此，公司基于在多肽原料药领域已初步验证的技术优势（侧链化学修饰多肽、长链修饰多肽数公斤级大生产能力等），有望进一步拓展多肽CDMO业务。
- ◆ 连云港生产基地主要从事多肽及小分子化药原料药、制剂以及少量医药中间体的生产，现有2个多肽原料药生产车间、5个小分子化药原料药生产车间和2个制剂生产车间，多个车间已通过中国、美国的GMP认证。

**图表：公司多肽药物CDMO/CMO具备的能力**

| 项目           | 具体情况                                                                                         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 固相多肽合成反应器    | 5L、10L、20L、50L、150L、300L、500L、1000L，系国内固相合成多肽反应器规格最全的企业之一，可以承接各类多肽合成规模的CDMO/CMO项目            |
| 制备型分离纯化设备    | 2cm、5cm、15cm、20cm、45cm国内外知名企业提供的制备纯化色谱仪，其中Novasep45cm、20cm、15cm的制备液相若干套，为国内投资高端纯化设备最大的多肽企业之一 |
| 生产线丰富        | 涵盖10g级、100g级、公斤级、10公斤级的多功能多肽生产线8条，可以承接各类需求的多肽药物CMO业务能力                                       |
| 全序列固相合成技术    | 公司储备了各类序列的多肽合成技术，最长序列达50个氨基酸，产品纯度99%以上                                                       |
| 固液相结合的多肽合成技术 | 侧链修饰、糖基化、酯化、甲基化、磷酸化、硫酸盐化多肽合成技术，融合了小分子化药的液相合成技术与常规多肽固相合成技术，在困难序列合成、消旋控制、合成效率上具有较强优势           |
| 特殊靶点多肽的生产技术  | 多肽靶向偶联药物（peptide drug conjugate, PDC）技术，具备将特殊靶点多肽偶联到治疗性药物上，可以服务全球靶向治疗药物开发                    |

资料来源：诺泰生物年报，诺泰生物官网，民生证券研究院

## 圣诺生物是国内一流的专业化多肽类药物开发者

- ◆ 公司从事多肽类药物规模化生产技术的研发，积累了先进的多肽合成和修饰技术和经验，成功研发多个国内外市场的热门原料药品种，同时对外提供药学研究及定制生产服务，拥有的多肽原料药品种数量和对外服务项目数量在国内名列前茅。凭借自身在多肽药物合成路线设计、工艺研发、产业链平台以及技术人员经验等方面的优势，经过多年积累，公司掌握了长链肽偶联技术、单硫环肽规模化生产技术、多对二硫环肽合成技术、聚乙二醇化修饰、脂肪酸修饰等多肽合成和修饰类自主核心技术，成功解决了多个多肽原料药品种规模化生产的技术瓶颈。
- ◆ 凭借多肽合成和修饰核心技术优势，公司在多肽药物研发生产领域获得较高的知名度和认可度，先后为派格生物、百奥泰制药、八加一等新药研发企业和科研机构提供了30余个项目的药学研究及定制生产服务，其中1个品种获批上市进入商业化阶段，6个多肽创新药进入临床试验阶段。公司挑选在国内外具有较大市场容量及较强市场竞争力的多肽仿制药品种进行研发，已掌握15个品种原料药的规模化生产技术，其中7个品种在国内取得生产批件、8个品种获得美国DMF备案（激活状态），延伸开发的7个多肽制剂品种在国内取得了11个生产批件，产品涵盖免疫系统疾病、肿瘤、心血管、慢性乙肝、糖尿病及产科疾病等多肽药物发挥重要作用的领域。
- ◆ 产能：目前全厂实际产能408kg/a。公司实施了“多肽创新药CDMO、原料药产业化项目”，利用现有104B、106、107、108、105车间生产原料药358kg/a（胸腺五肽200kg/a、依替巴肽20kg/a、阿托西班30kg/a、比伐芦定100kg/a、泊沙康唑8kg/a）、多肽创新药CDMO 92kg/a。项目建成后，全厂原料药生产产能将提升至766kg/a，研发多肽创新药CDMO 92kg/a。

图表：公司多肽药物CDMO/CMO具备的能力

| 核心技术                | 类别 | 应用产品                |
|---------------------|----|---------------------|
| 长链肽偶联技术             | 合成 | 恩夫韦肽、艾塞那肽           |
| 困难序列偶联技术            | 合成 | 艾塞那肽、胸腺法新           |
| 多肽片段偶联技术            | 合成 | 胸腺法新、比伐芦定、依替巴肽、利拉鲁肽 |
| 单硫环肽规模化生产技术         | 合成 | 卡贝缩宫素               |
| 多对二硫键环肽合成技术         | 合成 | 齐考诺肽、利那洛肽           |
| 碳环肽规模化生产技术          | 合成 | 药学研究服务              |
| 侧链基团的聚乙二醇化修饰、脂肪酸修饰等 | 修饰 | 利拉鲁肽、药学研究服务         |
| 磷酸化/磺酸化修饰技术         | 修饰 | 在研产品                |

资料来源：圣诺生物年报，圣诺生物官网，环评报告，民生证券研究院

# 昂博制药是全球肽CDMO领导者

- ◆ 昂博制药成立于2005年，是全球四大肽类药物CDMO之一，专注于肽开发及生产，目前已经成功研发出各类多肽新药。根据公司相关披露，截至2020年12月31日，公司已为全球客户提供了200多个新药NCE项目。公司拥有一支由500多名肽类专家、化学家及行业专业人员组成的专责团队，并在美国南卡罗来纳州北奥古斯塔及中国上海建有实验室和生产设施，目前公司已服务多元化且强大的客户群，涵盖前景广阔的早期生物技术公司以及全球领先的制药及生物技术公司。
- ◆ 在美国的位于南卡罗来纳州北奥古斯塔的工厂总建筑面积约为82566平方，主要负责肽CDMO业务的纯化及质量保证与控制，以及在研肽类生物等效药产品及在研肽类生物类似药产品的研发。截至2020年12月31日，美国工厂拥有10条肽纯化生产线，其设备规格介乎20厘米至100厘米不等，使他们每年可生产300千克以上的成品肽。
- ◆ 中国的工厂位于上海，主要负责大规模生产粗肽，以运往美国设施作进一步纯化。截至2020年12月31日，中国工厂拥有71个规格介乎20升至5000升的反应器，及6条肽纯化生产线。

图表：公司中美生产基地



## 南卡罗来纳州，北奥古斯塔工厂（美国总部）

总部美国工厂共有约200名员工，美国工厂的大型扩建工程即将完工。工厂总建筑面积约为84,550平方英尺。新建筑的落成将使我们拥有可以提高美国工厂纯化、配方和最终产品研发能力的实验室车间。



## 中国上海工厂

在中国上海，有350名化学研究员正在从事驱动我们业务的化学合成工作。目前上海在建规模为26,487平方米的生产新工厂，这将使我们的合成生产能力增加一倍以上。我们最新的商业大楼有六条额外的大型生产线。

资料来源：昂博制药官网，民生证券研究院

# 05 昊帆生物是国内多肽合成试剂行业龙头，自产产能持续提升

- ◆ 昊帆生物成立于2003年，总部坐落于苏州高新区，是一家为全球医药研发及原料药生产企业提供特色原料的高新技术企业。公司能提供全系列多肽合成试剂研发与产业化服务，可为下游客户提供160余种结构新颖、质量优异的多肽合成试剂产品，是目前国内甚至国际上多肽合成试剂领域供应量最大、品种最全的供应商。公司凭借在产品杂质控制、供应及时、稳定、产品结构新型、种类丰富等方面的优势，与巴亨、药明康德、凯莱英、康龙化成、博腾股份、恒瑞医药等众多知名企业建立良好合作关系，市场占有率不断提升。
- ◆ 多肽合成试剂是多肽药物和小分子化学药物合成中，在构建酰胺键时发挥重要作用的专用化学试剂，其对于提高酰胺键合成效率、产品纯度和产物收率均有重要作用。公司以缩合试剂销售为主，在HATU、HBTU、TBTU、PyBOP等多个合成工艺更为先进、产品附加值更高、竞争壁垒更高的磷正离子型和脲正离子型产品领域处于市场主导地位。根据中国生化制药工业协会的调研，公司在磷正离子型和脲正离子型多肽合成试剂细分领域市场占有率排名国内第一。
- ◆ 自产产能：安徽昊帆年产350吨项目于2021年6月进入试生产阶段，截至2021年底已经生产HBTU、TBTU、PyBOP等产品87.02吨，2022年上述产品自产产量为203.17吨，2022全年产能为350吨。2021年安徽昊帆产能利用率较低，2022年产能利用率已提升至58.05%，公司HATU、HBTU、TBTU、PyBOP等主要产品自产规模不断扩大，自产比例不断提升。

图表：公司在缩合试剂领域的技术储备及竞争力

| 产品类别 | 发行人的技术储备      | 竞争力                                                          |
|------|---------------|--------------------------------------------------------------|
| 缩合试剂 | 亲水性缩合试剂生产技术   | 发行人利用该项技术可以生产水溶性的缩合试剂，突破了缩合试剂忌水的限制，扩大了公司产品的使用范围，提高了公司产品的竞争力  |
|      | 聚合物负载缩合试剂制备技术 | 该技术将缩合试剂负载到高聚物上，极大地简化了使用缩合试剂的后处理，提升产品的竞争力                    |
|      | 反应性蒸馏技术       | 该技术可以使得反应与蒸馏两个过程同步实现，突显了发行人在生产高沸点缩合试剂产品方面的竞争优势               |
|      | 活性磷酸酐制备技术     | 该项技术帮助发行人实现了技术壁垒和附加值更高的磷酸类缩合试剂的小试研究，发行人已获“正丙基磷酸的合成方法”发明专利的授权 |

资料来源：昊帆生物招股说明书，昊帆生物官网，民生证券研究院

图表：多肽合成试剂的产量（吨）、销量（吨）及产销率（%）

| 类别   | 2020    | 2021   | 2022   |
|------|---------|--------|--------|
| 产量   | 592.67  | 751.82 | 973.96 |
| 内部耗用 | 134.16  | 60.58  | 159.16 |
| 对外销售 | 462.76  | 613.24 | 728.29 |
| 产销率  | 100.72% | 89.63% | 91.12% |

资料来源：昊帆生物招股说明书，昊帆生物官网，民生证券研究院

## 05 蓝晓科技是全球多肽固相合成载体主要供应商，质量稳定可靠

- 蓝晓科技专业从事吸附分离材料的研发、生产和销售，提供以特种吸附分离材料为核心的配套系统装置和整体解决方案。总部位于西安高新区蓝晓科技园，在西安、渭南、鹤壁、比利时等地分别建有吸附分离材料生产基地、系统设备及集成装置生产区、危废资源化回收园区等。年产吸附分离材料5万方，提供系统装置100余套。
- 固相合成载体指用于固相有机合成过程中的一类带有特定功能基团的聚合物珠粒，是功能化高分子材料的重要技术方向之一。固相合成载体在有机小分子、多肽、糖类、核酸、蛋白合成方面发挥重要作用，具有产物易分离纯化、实现一次性平行合成多种化合物，表现出了经典液相合成无法比拟的优越性。
- 公司是全球多肽固相合成载体核心生产企业与主要提供商。公司拥有丰富的产品品系以及严格而完善的生产管理与质量控制体系，产品质量稳定可靠，相关产品在国内外知名药企与多肽CDMO企业中已规模化使用，目前公司的多肽固相合成载体成为固相合成多肽行业内众多企业的共同选择。2022年以来，固相合成载体产品已签订单总额数亿元，公司凭借seplife 2-CTC固相合成载体和sieber树脂已成为多肽领域的主要供应商。
- 根据蓝晓科技2022年报统计，GLP-1类糖尿病及肥胖症治疗药物2021年全球市场规模约为160亿美元，2030年有望增长至约400亿美元，为公司的固相合成载体业务提供了广阔的发展空间。

图表：蓝晓科技多肽固相合成载体

| 名称                            | 功能基团 | 应用                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polystyrene resin             |      | <p>广泛应用于多肽、蛋白质合成领域。</p> <p>如：心血管药物：比伐卢定（Bivalirudin）和依替巴肽（Eptifibatide）的合成</p> <p>糖尿病药物：艾塞那肽（Exenatide）和利拉鲁肽（Liraglutide）</p> <p>提高免疫力药物：胸腺五肽和胸腺法新</p> <p>抗肿瘤药物：布舍瑞林（Buserelin），戈舍瑞林（Goserelin）和奥曲肽（Octreotide）等</p> <p>骨质疏松症：鲑鱼降钙素（Calcitonin）等</p> |
| Merrifield resin              |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2-Chlorotrityl Chloride resin |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wang resin                    |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Aminomethyl resin             |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| MBHA resin                    |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Rink amide resin              |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Rink amide-AM resin           |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Rink amide-MBHA resin         |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sieber amide resin            |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PAM resin                     |      |                                                                                                                                                                                                                                                      |

资料来源：蓝晓科技年报，蓝晓科技官网，民生证券研究院

# 05 纳微科技是国产色谱填料龙头，为多肽纯化提供新思路

- 纳微科技是专注于高精度、高性能和高附加值微球材料开发和生产的高新技术企业。产品主要用于生物医药领域的药物分离纯化，是全球极少数可以同时大规模生产超纯硅胶、杂化硅胶、PS、PMMA单分散色谱填料的企业。公司产品打破了国外垄断，成为全球色谱行业的领军企业之一。
- 公司从100多种多肽纯化填料库中筛选了多种不同纯化模式中纯化效果较好的填料，组成多种综合纯化成本低的多肽色谱纯化工艺方案。由于多肽分子具有末端羧基、氨基和侧链可解离集团，分子会随环境pH变化呈现不同带电状态，因此多数合成肽可通过离子交换纯化；同时由于多肽主体结构肽键和疏水侧链的疏水性差异，加之缓冲液离子对效应对于净电荷的屏蔽，可以通过反相色谱纯化，包括聚合物反相色谱和C18硅胶反相色谱。此外针对使用需求量大、市场价值高的胰岛素、索马鲁肽、利拉鲁肽等药物，公司还定制开发了更具性能优势的专用硅胶色谱填料。

图表：纳微科技的合成多肽色谱纯化工艺方案

| 填料类型                               | 作用机制                                                                                                                                                                       | 具体产品                                                                                                                                                                                                                             | 成本 | 使用顺序   |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 多肽的离子交换纯化<br>Uni-50XS<br>NanoQ-15L | 传统工艺中，固相合成树脂水解下来的粗品先以大粒径反相硅胶（30-100μm）进行粗纯，但是由于粗品盐含量高，样品在反相硅胶的保留会大打折扣，导致制备上样量低，制备峰型变形，纯度提升效果差。公司选用高分辨率的小粒径离子交换色谱填料捕获合成肽粗品，通过使用100%水相流动相稀释样品的形式大量上样而不流穿，且可以通过梯度洗脱达到较好的纯化效果。 | UniQ-50XS是一款单分散聚甲基丙烯酸酯基架的强阴离子交换色谱填料，填料粒径50μm，具有极好的粒径分布和高分辨率，尤其适合合成多肽的捕获。该填料应用于胸腺法新的捕获，具有载量高、耐高盐、选择性好、纯度提升明显和收率高等特点。Nano系列色谱填料是一款单分散聚苯乙烯基架的精细离子交换色谱填料。其中30μm粒径可用于蛋白和多肽的中间纯化，10μm和15μm可用于精纯。其中NanoQ-15L在蓝铜胜肽的纯化中，可以直接满足高纯度产品的纯化需求。 | 最低 | 优先     |
| 多肽的聚合物反相纯化<br>UniPS 10-300         | 粗品经捕获步骤后，纯度提升的同时含有一定量的缓冲盐，经精细（10-40μm）聚合物反相色谱填料纯化后可得到纯度90%以上的产品。聚合物反相填料最大特点是化学稳定性好，可通过各种强清洗手段（强酸、强碱和有机溶剂等）对多肽尤其是长链多肽带来的色谱柱筛板和填料微孔的污染和堵塞进行清洗，使用寿命可达数年。                      | UniPS是以高交联度聚苯乙烯为基架的单分散聚合物反相色谱填料，可选粒径从3μm到50μm，广泛应用于植提，多肽，造影剂，胰岛素等纯化领域。尤其在多肽纯化中具备类似C18硅胶的纯化性能，并且耐酸碱等强再生条件，展现出超长的使用寿命。如UniPS 10-300在亮丙瑞林的纯化中，展现出类似C18硅胶的分纯化性能。                                                                     | 居中 | 次选     |
| 多肽的反相硅胶纯化<br>UniSil 10-120 C18     | 在离子交换或反相聚合物纯化的基础上，多肽纯度得到大幅提升且不能满足要求的情况下，C18反相硅胶可以作为最后精纯的选择。此时因产品纯度已经很高，无关杂质的污染少，且盐含量低，此时再选用反相硅胶纯化时，工艺载量高，满足纯化要求的同时填料寿命也有大幅提升。                                              | UniSil系列反相色谱是基于公司独特的高纯度多孔硅胶基球生产的单分散色谱填料，具有多种键合相、粒径和孔径选择。在胰岛素、GLP-1、合成多肽和小分子纯化领域应用广泛，生产级别案例极多。如UniSil 10-120 C18在纯化特利加压素的应用上，展现出载量高、选择性好、纯度好、收率高等优点。                                                                              | 最高 | 最后精纯把关 |

资料来源：纳微科技官网，民生证券研究院

## 06. 风险提示

- ◆ 产品研发不及预期风险。创新药研发存在临床试验数据不及预期方向。国内外的临床试验患者招募存在不及预期风险，试验进展及随访存在不及预期风险，试验数据分析进度存在不及预期风险。
- ◆ 市场竞争加剧风险。GLP-1领域市场潜力大，国内外药企有多项在研产品布局，随着研发及上市申报的推进，存在市场竞争加剧的风险，进而导致销售不及预期风险。
- ◆ 产品产能不及预期风险。GLP-1产品多数为多肽类产品，与传统小分子药物相比，产品生产和产能建设有一定技术壁垒，存在产能不及预期风险。
- ◆ 政策变化风险等。国内医药行业受政策严格监管，创新药及生物类似药的研发、上市、销售等环节均受政策影响，药品审评审批政策、医保政策、准入政策等存在变化的风险。
- ◆ 仿制药风险。创新药产品待专利到期后存在仿制药上市风险，仿制药上市后存在抢占原研药物市场份额的风险。
- ◆ 集采风险。仿制药产品及专利过期的创新药产品存在纳入集采风险。若参与集采，存在价格大幅下降，集采约定量不及预期风险，若不参与集采同样存在销售量大幅下降的风险。已集采产品存在集采续约中，价格再度下降，或者集采续约中竞争加剧而失去原有市场份额的风险。

# THANKS 致谢

## 医药研究团队：



### 分析师 王班

执业证号：S0100523050002

邮件：wangban@mszq.com



### 研究助理 王维肖

执业证号：S0100123050028

邮件：wangweixiao@mszq.com

## 民生证券研究院：

上海：上海市浦东新区浦明路8号财富金融广场1幢5F； 200120

北京：北京市东城区建国门内大街28号民生金融中心A座18层； 100005

深圳：广东省深圳市福田区益田路6001号太平金融大厦32层05单元； 518026

分析师声明:

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并登记为注册分析师，基于认真审慎的工作态度、专业严谨的研究方法与分析逻辑得出研究结论，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。本报告清晰准确地反映了研究人员的研究观点，结论不受任何第三方的授意、影响，研究人员不曾因、不因、也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

评级说明:

| 投资建议评级标准                                                                                                       | 评级   | 说明               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| 以报告发布日后的12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的涨跌幅为基准。其中：A股以沪深300指数为基准；新三板以三板成指或三板做市指数为基准；港股以恒生指数为基准；美股以纳斯达克综合指数或标普500指数为基准。 | 推荐   | 相对基准指数涨幅15%以上    |
|                                                                                                                | 谨慎推荐 | 相对基准指数涨幅5%～15%之间 |
|                                                                                                                | 中性   | 相对基准指数涨幅-5%～5%之间 |
|                                                                                                                | 回避   | 相对基准指数跌幅5%以上     |
|                                                                                                                | 推荐   | 相对基准指数涨幅5%以上     |
|                                                                                                                | 中性   | 相对基准指数涨幅-5%～5%之间 |
|                                                                                                                | 回避   | 相对基准指数跌幅5%以上     |

免责声明:

民生证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。

本公司 境内客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。本报告仅为参考之用，并不构成对客户投资建议，不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，客户应当充分考虑自身特定状况，不应单纯依靠本报告所载的内容而取代个人的独立判断。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容而导致的任何可能的损失负任何责任。

本报告是基于已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，且预测方法及结果存在一定程度局限性。在不同时期，本公司可发出与本报告所刊载的意见、预测不一致的报告，但本公司没有义务和责任及时更新本报告所涉及的内容并通知客户。

在法律允许的情况下，本公司及其附属机构可能持有报告中提及的公司所发行证券的头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或正在争取提供投资银行、财务顾问、咨询服务等相关服务，本公司的员工可能担任本报告所提及的公司的董事。客户应充分考虑可能存在的利益冲突，勿将本报告作为投资决策的唯一参考依据。

若本公司以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构独自为此发送行为负责。该机构的客户应联系该机构以交易本报告提及的证券或要求获悉更详细的信息。本报告不构成本公司向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议。本公司不会因任何机构或个人从其他机构获得本报告而将其视为本公司客户。

本报告的版权仅归本公司所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式、任何目的进行翻版、转载、发表、篡改或引用。所有在本报告中使用的商标、服务标识及标记，除非另有说明，均为本公司的商标、服务标识及标记。本公司版权所有并保留一切权利。