

重塑降糖减重治疗格局，推动市场持续扩容

—— GLP-1产业链深度报告（一）

证券分析师：张静含 A0230522080004

研究支持：陈田甜 A0230122080010

2023.11.26



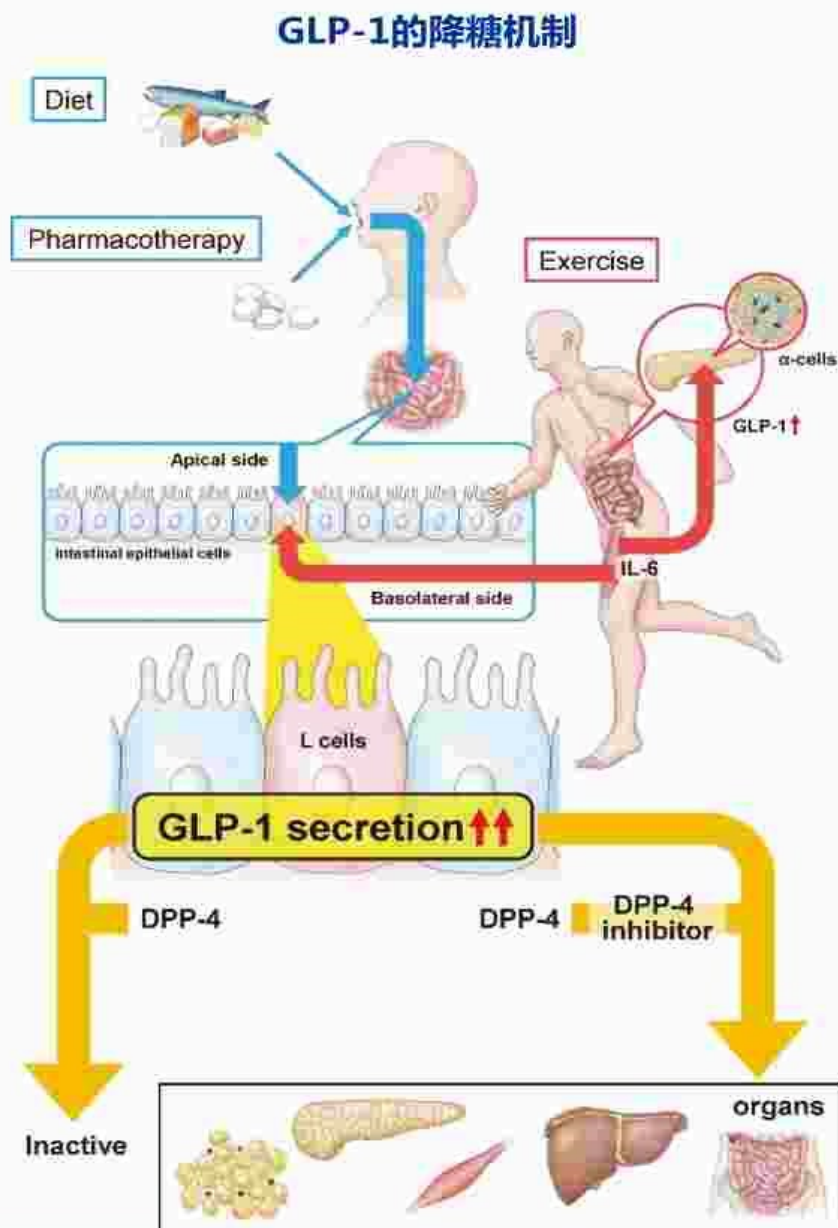
- **GLP-1类药物催生全球千亿市场，中国尚处于产品导入期。** 诺和诺德的司美格鲁肽、礼来的替尔泊肽上市后迅速放量，2023年前三季度，司美格鲁肽销售额已达到1002亿丹麦克朗，替尔泊肽达到30亿美元。根据辉瑞的测算，2030年，在美国地区，仅糖尿病加减重两个适应症对应的GLP-1类药物市场规模合计约900亿美元，随着未来新适应症获批，GLP-1全球市场预计超千亿。中国GLP-1药物市场尚处于产品导入期，在糖尿病市场中，中国GLP-1类药物渗透率仅10%，远低于北美洲的32%，考虑到我国庞大的慢病患者基数，市场未来增长可期。
- **GLP-1类药物降糖减重效果突出，各大药企纷纷入局。** 在2型糖尿病治疗中，从多器官获益的角度，GLP-1类药物是最理想的降糖药物。在肥胖治疗中，目前可选择的减肥药种类较少，且因安全性问题使用受限。GLP-1类药物是目前减重效果最好，安全性也较好的药物类型。诺和诺德率先攻克降糖、减重两大市场，礼来紧随其后，替尔泊肽在2022年降糖适应症上市后，2023年11月减重适应症也得以获批。在头部药企领头下，国内外药企纷纷入场GLP-1市场。
- **多靶点、口服给药、适应症拓展、长效化与降低副作用是GLP-1类药物重要的研发方向。** 1) 目前GLP-1与GIP和/或GCGR靶点联合是研发热点，双靶点如信达的玛仕度肽（GLP-1/GCGR）、博瑞医药的BGM0504（GLP-1/GIP）。三靶点如礼来的Retatrutide，减重效果突出，目前处于III期临床。2) 口服给药能提升患者依从性，小分子药物在生物利用度和生产成本上比多肽药具有优势，目前进展最快的为礼来的Orforglipron，处于III期临床阶段。3) 头部药企开始将GLP-1类药物用于糖尿病并发症、肥胖相关疾病、NASH、阿尔茨海默病等疾病治疗，丰富药物使用场景。4) 降低使用频率能很高提升患者依从性，目前上市和在研产品多为一周一次注射，AMG-133为1个月使用1次的超长效制剂。5) 药物使用可能伴随着肌肉流失，催生增肌药物市场，如礼来的AzelaApra或Bimagrumab与GLP-1类药物联用。
- **相关标的：信达生物、恒瑞医药、博瑞医药、华东医药、翰森制药、通化东宝等。**
- **风险提示：** 临床试验结果不及预期的风险、产品放量不及预期的风险、出现重大不良反应事件的风险等。

主要内容

1. 重磅GLP-1类药物催生千亿市场，中国尚处于产品导入期
2. GLP-1类药物降糖减重效果突出，各大药企纷纷入局
3. 多靶点、口服给药、适应症拓展、长效化与降低副作用是GLP-1类药物重要的研发方向
4. 风险提示

■ GLP-1通过葡萄糖浓度依赖性方式降低血糖






- 正常人在进食后，在营养物质特别是碳水化合物的刺激下，回肠和结肠中的L细胞分泌胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 入血，并以葡萄糖浓度依赖性的方式促进胰岛β细胞分泌胰岛素，对餐后血糖的控制贡献率达到60-70% (仁会生物招股书)，空腹状态下GLP-1浓度极低。
- 除胰岛β细胞外，GLP-1的受体广泛分布于全身多个器官和组织，通过多种降糖机制稳定血糖。如作用于胃部，通过抑制胃肠道蠕动，延缓胃排空；作用于中枢神经系统 (特别是下丘脑)，增加饱腹感，抑制食欲；作用于肝脏，抑制肝糖输出；促进胰岛素刺激外周组织对葡萄糖的摄取 (增加胰岛素敏感性) 等。



■ GLP-1类药物发展过程中， 延长半衰期是重点

- 天然GLP-1半衰期很短，约2分钟，分泌入血后容易被二肽基肽酶4（Dipeptidyl peptidase-4，DPP-4）降解。因此开发GLP-1受体激动剂（GLP-1 RA）首要需解决半衰期短的问题，延长GLP-1作用时间。2005年首款短效GLP-1 RA艾塞那肽（AstraZeneca）获FDA批准上市，半衰期约3小时，需要一天多次皮下注射。2009年首款长效GLP-1 RA利拉鲁肽（Novo Nordisk）上市，一日一次皮下注射即可。在此之后，还有艾塞那肽微球、阿必鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽（注射液）等多款长效药物上市，允许一周一次皮下注射。2019年首款口服的长效GLP-1 RA司美格鲁肽（片剂）（Novo Nordisk）上市，半衰期也能达到一周，剂量为一天一次口服。目前尚无口服小分子GLP-1 RA药物上市。

GLP-1类药物发展历程

Compound	Native GLP-1	Short-acting GLP-1 RAs	Long-acting GLP-1 RAs	Oral peptide GLP-1 RAs	Oral small-molecule GLP-1 RAs
Clinical milestone	Nauck et al. 1993	Fineman et al. 2003	Nauck et al. 2006	Davies et al. 2017	Saxena et al. 2021
Approval for clinical use	NA	2005	2009	2019	?
$t_{1/2}$	~ 2 min	~ 3 h	1 week	1 week	~ 4-8 h
Administration	i.v. or s.c. (continuous)	s.c. BD-QD	s.c. QD-QW	p.o. QD	p.o. BD-QD
Molecular weight (Da)	~ 3,298	~ 4,187-4,860	~ 4,114-73,000	~ 4,114	~ 556
Clinical features	Requires continuous infusion	Predominant effect on postprandial plasma glucose	Predominant effect on fasting plasma glucose	Minimum interval of 30 min between drug intake and subsequent meal	No interval between drug intake and meal necessary
					

■ GLP-1类药物发展过程中，延长半衰期是重点

- 目前上市的GLP-1 RAs根据药物结构可以分为非人源和人源GLP-1类药物。**非人源药物是基于希拉毒蜥的Exendin-4结构进行开发**，包括艾塞那肽、利司那肽、洛塞那肽，存在免疫原性的问题。剩下几款上市药物均为人源GLP-1类药物，基于天然GLP-1的30个氨基酸的肽类结构开发，**通过不同的修饰手段改变天然GLP-1结构**，避免被DPP-4快速降解，增加分子量减少肾脏清除，从而延长半衰期，降低使用频率。常用的包括**氨基酸序列替换**（如将DPP-4剪切位点的氨基酸替换）、**脂肪酸链修饰**（如利拉鲁肽、司美格鲁肽、替尔泊肽）、**融合蛋白技术**（如度拉糖肽、阿必鲁肽）、PEG化或PEG微球（如洛塞那肽、艾塞那肽缓释微球）。因GLP-1肽链的N端需与受体结合，因此修饰位点一般在靠近C端的位置。

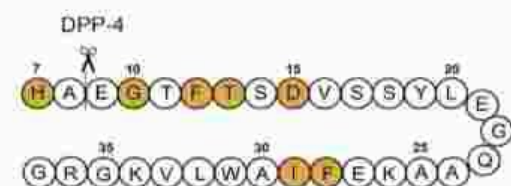
已上市的GLP-1类药物汇总

药物	商品名	FDA	EMA	NMPA	公司	使用频次	作用时间	半衰期	分子结构
艾塞那肽	Byetta	2005	2006	2009	AstraZeneca	2次/日（注射）	短效	2.4小时	Exendin-4
利拉鲁肽	Victoza	2010	2009	2011	Novo Nordisk	1次/日（注射）	长效	13小时	脂肪酸链修饰的GLP-1结构
	Saxenda（减重）	2014	2015	/					
艾塞那肽微球	Bydureon	2012	2011	2018	AstraZeneca	1次/周（注射）	长效	2.4小时（缓释）	PEG微球+Exendin-4
利司那肽	Lyxumia	2016	2013	2018	赛诺菲	1次/日（注射）	短效	3小时	Exendin-4基础上进行氨基酸修饰
阿必鲁肽（撤市）	Tanzeum	2014	2014	/	GSK	1次/周（注射）	长效	5天	融合白蛋白的GLP-1结构
度拉糖肽	Trulicity	2014	2014	2019	Eli Lilly	1次/周（注射）	长效	5天	融合Fc片段的GLP-1结构
	Ozempic	2017	2018	2021		1次/周（注射）			
司美格鲁肽	Rybelsus	2019	2020	/	Novo Nordisk	1片/日（口服）	长效	1周	SNAC+脂肪酸链修饰的GLP-1结构
	Wegovy（减重）	2021	2022	/		1次/周（注射）			
贝那鲁肽	谊生泰	/	/	2016	仁会生物	3次/日（注射）	速效	11分钟	重组GLP-1
洛塞那肽	孚来美	/	/	2019	豪森药业	1次/周（注射）	长效	6天	PEG修饰的Exendin-4
替尔泊肽	Mounjaro	2022	2022	/	Eli Lilly	1次/周（注射）	长效	5天	脂肪酸链修饰的GLP-1/GIP结构
	Zepbound（减重）	2023	/	/					

GLP-1类药物发展过程中， 延长半衰期是重点

- 利拉鲁肽是首款人源GLP-1类药物，在天然肽链的基础上，在第26位的赖氨酸上修饰了十六烷酰基脂肪酸，与白蛋白可逆性结合，使其免受蛋白酶降解。司美格鲁肽则是在第26位上修饰了1,18-十八烷二酸，这是迄今为止测试过对白蛋白亲和力最高的脂肪酸之一，因此半衰期能达到1周时间。替尔泊肽是GLP-1/GIP受体共激动剂，由39个氨基酸序列构成，①在天然GIP结构上进行修饰，保留了天然GLP-1结构中受体相互作用的N端Gly10、Phe12、Thr13、Asp15、Phe28。通过改变肽链骨架结构达到双重激动作用。②采用艾塞那肽的结构延长C末端。③第20位的赖氨酸上修饰了1,20-二十烷二酸，增强与白蛋白的亲和力。

部分已上市的GLP-1类药物结构



天然GLP-1

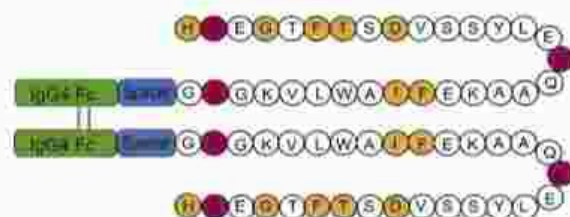
30个氨基酸组成的肽类激素



艾塞那肽



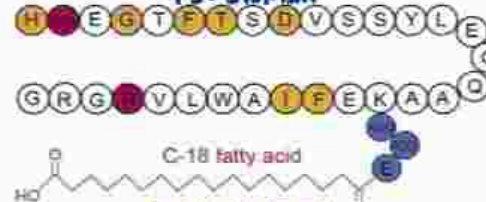
利拉鲁肽



度拉糖肽



利司那肽



司美格鲁肽

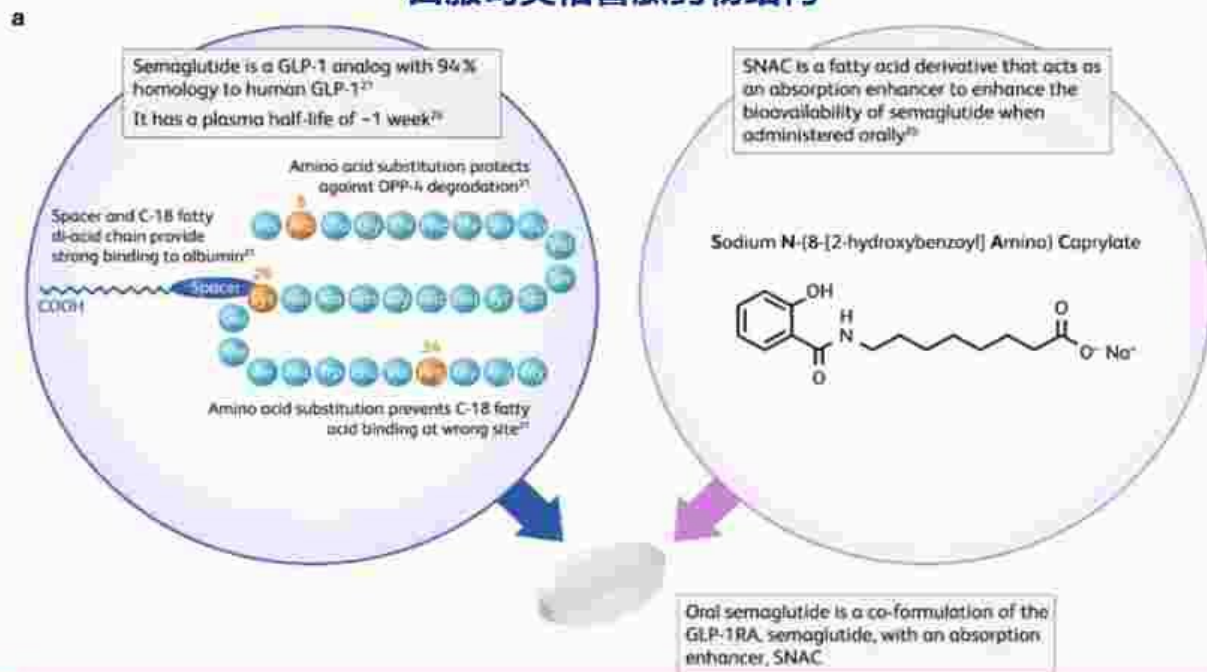


替尔泊肽

■ SNAC结构实现多肽类药物口服新剂型

- 多肽药物口服后经胃肠道会被各种消化酶降解，因此多数GLP-1类药物都是皮下注射剂。司美格鲁肽口服药是全球第一款口服的GLP-1类药物，在原有注射剂结构上添加了渗透促进剂8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠 (sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl amino)] caprylate, SNAC) 结构，以克服胃肠道屏障。SNAC促进药物吸收的机制包括：促进司美格鲁肽单体化，增强渗透性；SNAC具有亲脂性，可有效插入到胃上皮细胞膜，改变胆固醇磷脂和蛋白质完整性，影响细胞膜流动性；**有效增加药物周围局部 pH 值，阻止胃蛋白酶降解多肽**，在细胞膜表面借助浓度梯度使司美格鲁肽穿透胃黏膜后吸收入血。

口服司美格鲁肽药物结构



1.2 重磅GLP-1类药物上市，催生全球千亿市场

■ 重磅GLP-1 RA药品上市，迅速扩容市场

- 从2018年司美格鲁肽上市后，因此优越疗效及一周一次的给药频率，利拉鲁肽销售额持续下滑，其中主要是应用于糖尿病适应症的诺和力销售额下滑，2022年在糖尿病及减重两大商品销售额基本相当，分别为123亿和107亿丹麦克朗，合计230亿丹麦克朗。司美格鲁肽上市后持续放量，2023前三季度销售额已实现1002亿丹麦克朗，其中减肥适应症的Wegovy成为司美格鲁肽产品新增长引擎。度拉糖肽为周制剂，上市后快速放量，后因未攻克减重适应症以及司美格鲁肽上市，增长趋于平缓，2023前三季度实现销售额55亿美元，基本与去年同期持平。替尔泊肽于2022年5月美国获批上市，2023前三季度销售额已达到30亿美元，是礼来GLP-1类药物板块新增长驱动力。

主要GLP-1类药物销售额

DKK mn	商品名	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023Q1-3
利拉鲁肽		18,487	21,623	25,735	28,202	27,613	24,355	22,068	22,998	15,552
YoY			17%	19%	10%	-2%	-12%	-9%	4%	-6%
	诺和力	18,027	20,046	23,173	24,333	21,934	18,747	15,054	12,322	6,878
	YoY		11%	16%	5%	-10%	-15%	-20%	-18%	-22%
	Saxenda	460	1,577	2,562	3,869	5,679	5,608	7,014	10,676	8,674
	YoY		243%	62%	51%	47%	-1%	25%	52%	18%
司美格鲁肽					1,796	11,287	23,084	39,929	77,237	100,222
YoY						528%	105%	73%	93%	86%
	Ozempic				1,796	11,237	21,211	33,705	59,750	65,653
	YoY					526%	89%	59%	77%	58%
	Rybelsus					50	1,873	4,838	11,299	12,840
	YoY						3646%	158%	134%	82%
	Wegovy							1,386	6,188	21,729
	YoY								346%	492%
US mn	商品名	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023Q1-3
度拉糖肽	Trulicity	249	926	2,030	3,199	4,128	5,068	6,472	7,440	5,463
			272%	119%	58%	29%	23%	28%	15%	-1%
替尔泊肽	Mounjaro								483	2,958
										1355%

1.2 重磅GLP-1类药物上市，催生全球千亿市场

■ 2型糖尿病及肥胖治疗贡献千亿GLP-1药物治疗市场

- 根据诺和诺德演示材料，2022年全球GLP药物市场规模约为1.57千亿丹麦克朗，2018-2022年复合增速为26.7%。其中诺和诺德在GLP-1类药物市场中市占率第一，据公司测算数据，截至2023年5月，市占率达到54%。
- 根据辉瑞的测算，2030年美国GLP-1 RAs药物治疗市场预计将超过900亿美元，其中用于2型糖尿病（T2DM）治疗市场预计为350-400亿美元，用于肥胖治疗市场约为500-550亿美元。根据公司对部分人群抽样调查的结果，糖尿病治疗和肥胖治疗市场均有超60%的患者倾向于口服治疗，因此假设整体GLP-1 RAs药物治疗市场中口服药物市场份额约为30%，则美国口服GLP-1 RAs药物市场规模在2030年预计将达到255-285亿美元。

全球GLP-1类药物市场规模



2030年美国GLP-1类药物市场规模测算（辉瑞）

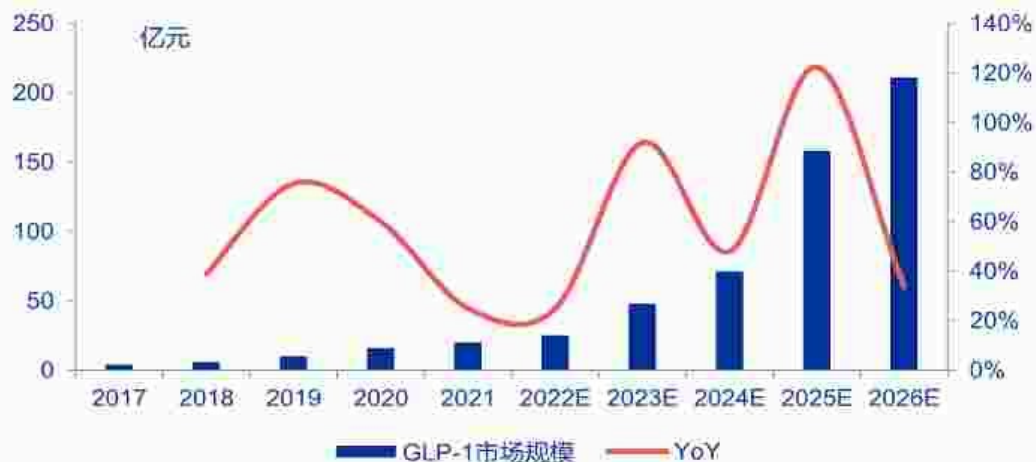


1.3 中国GLP-1类药物市场尚处于产品导入期

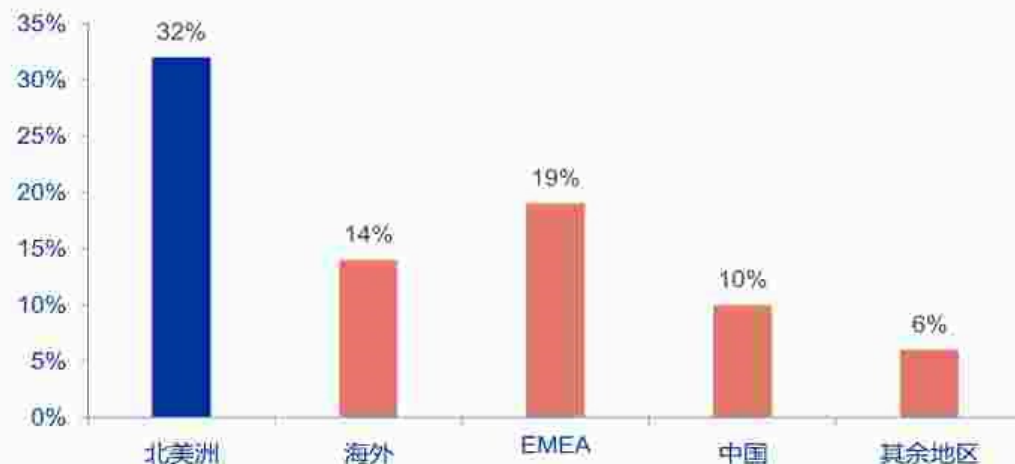
■ 中国GLP-1类药物市场尚处于产品导入期，产品渗透率低

- 根据头豹研究院测算，中国GLP-1药物市场规模从2017年的4.1亿元，增长到2021年的20亿元，复合增速为48.6%。随着2021年4月注射用司美格鲁肽在中国获批上市，以及海外口服司美格鲁肽和礼来的替尔泊肽获批上市，未来中国GLP-1药物可及性将大大提高，这些药物也将带动行业规模快速扩张，预计从2022年的25亿元，以70.5%的复合增速，增长到2026年的211.1亿元。
- 目前我国GLP-1类药物在糖尿病治疗市场中渗透率仍然较低，北美地区渗透率最高，达到32%，其次是EMEA（欧洲、中东、非洲）地区为19%，我国仅为10%，未来提升空间还很大。

中国GLP-1类药物市场规模



不同地区GLP-1类药物在糖尿病市场占有率

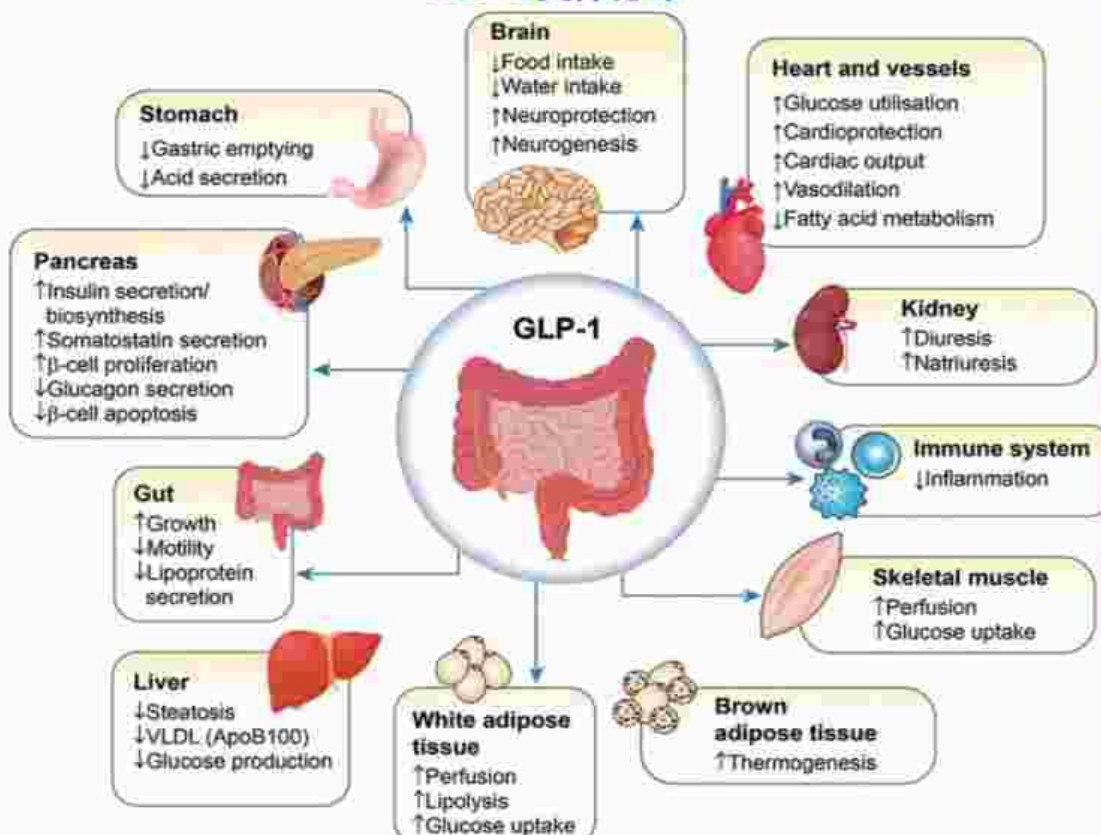


1.4 GLP-1受体分布广泛，药物潜在应用场景丰富

GLP-1受体分布广泛，目标市场空间广阔

- GLP-1受体分布广泛，包括胰腺、胃肠道、肝脏、肾脏、脂肪组织、骨骼肌、心血管、中枢神经系统、免疫系统等。目前司美格鲁肽研究比较充分，进展较快的适应症包括糖尿病、心血管疾病、肥胖、NASH、慢性肾病、外周动脉病变、阿尔茨海默病和心衰等。

GLP-1受体分布



司美格鲁肽适应症

糖尿病	司美格鲁肽注射剂、口服剂型已获批上市用于T2DM治疗
心血管疾病	司美格鲁肽注射剂获批上市用于减少T2DM患者MACE事件风险
肥胖	司美格鲁肽注射剂获批上市用于减重
NASH	司美格鲁肽，皮下注射 II期阳性结果，IIIa期 (ESSENCE) 正在进行
慢性肾病	司美格鲁肽，皮下注射 (1mg) III期 (FLOW) 完成---T2DM+中重度CKD
外周动脉病变	司美格鲁肽，皮下注射 (1mg) III期 (STRIDE) ---T2DM+PAD
阿尔茨海默病	司美格鲁肽，口服 (14mg) III期 (EVOKE/+) ---早期AD (MCI/轻度痴呆)
心衰	司美格鲁肽，皮下注射 (2.4mg) III期 (STEP) 完成---肥胖相关性HFpEF±T2DM

资料来源：《糖尿病治疗》，诺和诺德，申万宏源研究

1.4 GLP-1受体分布广泛，药物潜在应用场景丰富

■ GLP-1受体分布广泛，目标市场空间广阔

- 根据诺和诺德2023Q2演示材料，GLP-1 RAs针对的慢性代谢性疾病目标患者基数大，但目前治疗手段控制不佳，全球未满足临床需求较大。如糖尿病全球预计有5.37亿患者，其中血糖控制良好的比例仅占15%。全球肥胖人群预计超7.64亿，但接受治疗的比例仅2%。GLP-1药物的目标患者具有一定重合度，一名患者可能同时患有肥胖、2型糖尿病、心血管疾病和心衰，肥胖可能会导致高血糖、高血压、心脏功能不全等疾病。因此**对于患有多种合并症的患者，GLP-1类药物更具有优势。**

GLP-1类药物适应症对应患者人群

百万人	预估患者人数	血糖控制良好比例
糖尿病	537	15%
百万人	预估患者人数	接受治疗比例
肥胖	> 764	~2%
百万人	预估患者人数	CVD相关死亡
心血管疾病	~420	~2千万/年
百万人	预估患者人数	诊断率
非酒精性脂肪性肝炎	~15-40	~20%
百万人	预估患者人数	诊断率
慢性肾病	~200	~20%
百万人	预估患者人数	
阿尔茨海默病	~85	

GLP-1类药物目前适应症人群有部分重合



主要内容

1. 重磅GLP-1类药物催生千亿市场，中国尚处于产品导入期
2. GLP-1类药物降糖减重效果突出，各大药企纷纷入局
3. 多靶点、口服给药、适应症拓展、长效化与降低副作用是GLP-1类药物重要的研发方向
4. 风险提示

■ 糖尿病属于高需求、高支出的大适应症，中国疾病负担仅次于美国

- 根据IDF统计数据，2021年全球成年糖尿病患者（20-79岁）有5.37亿人，患病率为10.5%。预计2030年将有6.43亿人患糖尿病（患病率11.3%），2021-2030年复合增速为2.0%，2045年人数将增加至7.83亿人（患病率12.2%）。2021年全球糖尿病支出约为9,660亿美元，随着患病人数持续增加，预计2030年全球支出为10,280亿美元，复合增速为0.7%，2045年支出预计为10,540亿美元。
- 2021年中国成年糖尿病患者**总支出为1,653亿美元**，全球排名第二，仅次于美国，主要源于我国糖尿病患病人数众多，2021年全国共有**1.4亿患者**，全球排名第一，占全球患病人数的26.2%，因此人均花费仅1,174美元，远低于美国（1.18万美元）、德国（6,661美元）、英国（5,859美元）等国家。

全球不同地区糖尿病患者人数



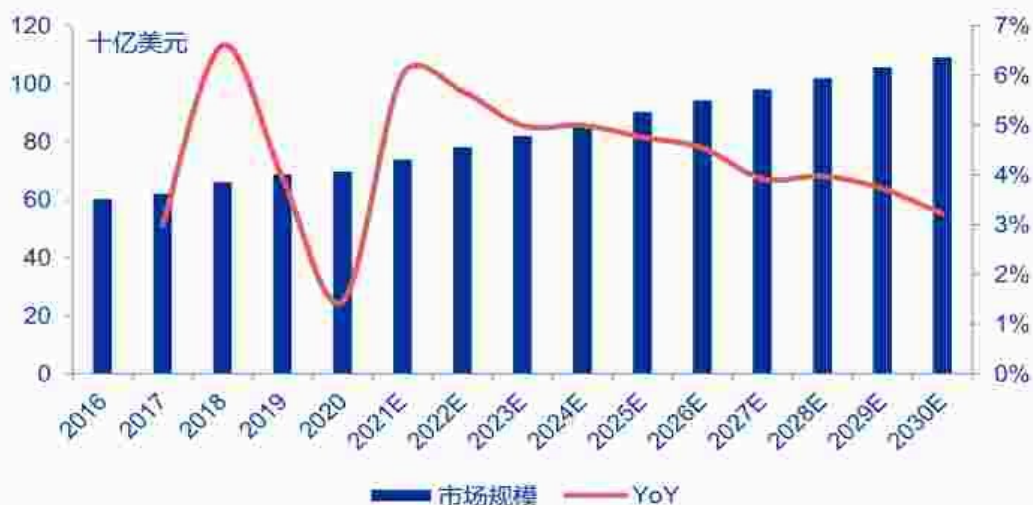
不同地区糖尿病患病及相关支出情况

排名 (总支出)	国家	患病人数 (万人)	相关总支出 (十亿美元)	相关人均支出 (美元)
1	美国	3,222	380	11,779
2	中国	14,087	165	1,174
3	巴西	1,573	43	2,729
4	德国	620	41	6,661
5	日本	1,101	36	3,239
6	英国	400	23	5,859
7	法国	394	23	5,760
8	墨西哥	1,412	20	1,412
9	西班牙	514	16	3,006
10	意大利	447	15	3,281

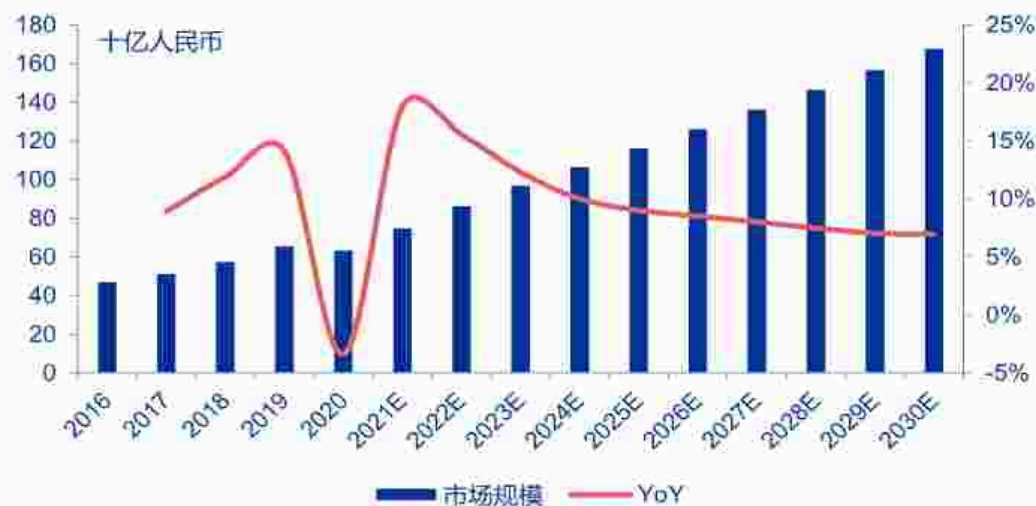
■ 糖尿病属于高需求、高支出的大适应症，中国疾病负担仅次于美国

- 弗若斯特沙利文数据显示，2020年全球糖尿病药物市场规模为697亿美元，预计2025年将达到902亿美元，年复合增速为5.3%，2030年市场规模将扩大至1,091亿美元，2025-2030年复合增速为3.9%。
- 我国目前糖尿病市场患病人数众多，但因药物可及性等问题，在药物上的人均支出还较低，随着药物可及性提升，在我国庞大糖尿病患者基数下，整体市场增速可观。2020年弗若斯特沙利文数据显示，我国糖尿病用药市场规模为632亿元，2025年将达到1,161元，复合增速达到12.9%，为全球增速的2倍多。发展至2030年，市场规模预计将为1,675亿元，2025-2030年复合增速为7.6%。

全球糖尿病药物市场规模 (2016-2030E)



中国糖尿病药物市场规模 (2016-2030E)



2.1.2 GLP-1类药物为最理想2型糖尿病治疗药物

■ 糖尿病治疗药物种类众多，针对葡萄糖摄取、吸收、清除等多种途径

- 目前临床可选择的糖尿病治疗药物较多，分为胰岛素类、双胍类、磺酰脲类、格列奈类、 α -糖苷酶抑制剂类、噻唑烷二酮（TZD）类、DPP-4抑制剂类、SGLT-2抑制剂类、GLP-1类，以及不同药物组合的复方制剂。

主要糖尿病治疗药物

分类	药物机制	代表类药物	
胰岛素及其类似物	胰岛素及其类似物的分类主要由在人体中的作用时间决定。相比于人胰岛素，胰岛素类似物在皮下注射后的起效时间、作用峰值、作用持续时间更接近自身分泌的胰岛素，低血糖风险更低且用药依从性更好	门冬胰岛素、甘精胰岛素	
非胰岛素类 糖尿病药物	双胍类药物	改善高血糖的作用机制主要包括抑制肝脏葡萄糖的产生，促进肌肉中葡萄糖的吸收，延缓葡萄糖经由胃肠道的吸收，增加胰岛素敏感性，增加周围组织葡萄糖的无氧酵解，以及抑制肝、肾过度的糖原异生	二甲双胍
	磺酰脲类药物(SU)	通过与 β 细胞表面受体相结合，刺激 β 细胞释放胰岛素从而降低血糖。同时促进肝糖原合成，并减缓肝脏葡萄糖向血液中的释放速率	格列齐特
	格列奈类药物	与磺酰脲类药物机制相似，作用于胰岛B细胞以促进胰岛素分泌。相比磺酰脲类药物吸收更迅速，服药后1小时左右即可达到峰值，其半衰期较短，在1.5小时以内可快速消除，该特点使其能够模仿生理性胰岛素分泌	瑞格列奈
	口服 a-糖苷酶抑制剂	通过抑制肠黏膜上的 α -葡萄糖苷酶，使淀粉分解为葡萄糖的速度减缓，减少和延缓小肠对葡萄糖的吸收，以降低血糖，对餐后高血糖的作用比较明显	阿卡波糖
	TZDs类药物	通过激动过氧化物酶体增殖体活化受体(PPARY)，增加脂肪细胞、肝细胞及骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性，促进胰岛素靶细胞对血糖的摄取、转运和氧化利用，同时降低血糖	碳酸吡格列酮
	DPP-4抑制剂	可抑制胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)的灭活，提高内源性GLP-1和GIP的水平，促进胰岛B细胞释放胰岛素，同时抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素，从而提高胰岛素水平，降低血糖	西格列汀、沙格列汀
	SGLT-2抑制剂	抑制近端小管的转运蛋白-钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)活性，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿液葡萄糖排泄，从而降低血糖	卡格列净、恩格列净
	复方制剂	通过结合两种不同作用机制的药物起到更好的降糖效果	二甲双胍/瑞格列奈复方制剂
注射 药物	GLP-1受体激动剂	与其受体特异性结合后，通过环腺苷酸信号途径发挥血糖依赖性的肠促胰岛素分泌作用:以葡萄糖依赖方式作用于胰岛B细胞，促进胰岛B细胞新生、再生和增殖;抑制胰岛3细胞凋亡，改善胰岛B细胞功能;增强B细胞对胰岛素的敏感性;减缓胃排空，减少食物摄入量，抑制不适当的餐后胰高血糖素释放	利拉鲁肽、司美格鲁肽

2.1.2 GLP-1类药物为最理想2型糖尿病治疗药物

■ 从多脏器获益角度，GLP-1类药物为最理想2型糖尿病治疗药物

- GLP-1类药物不仅能降糖，还有减重、心血管获益、肾脏保护等作用。根据《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》，合并动脉粥样硬化性心血管疾病（Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD）或心血管风险高危的2型糖尿病患者，不论其HbA1c是否达标，只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用具有ASCVD获益证据的GLP-1RA或SGLT2抑制剂。2型糖尿病在糖尿病患者中占比96%，常合并肥胖，多数糖尿病药物会使得体重增加，目前证据证明能减重的仅有GLP-1RA或SGLT2抑制剂两类药物，其中GLP-1的降糖效果比SGLT2i更好，因其为葡萄糖浓度依赖性机制，因此在单独使用时无低血糖风险，最常见的不良反应为胃肠道反应。因此从疗效、安全性以及多脏器获益的角度来看，GLP-1类药物是目前最理想的2型糖尿病治疗药物。

主要糖尿病治疗药物疗效

药物类型	疗效 (HbA1c改变)	低血糖风险	体重变化	心血管影响		适用人群
				动脉粥样硬化	心力衰竭	
双胍类	高 (1.5)	无	正常	潜在受益	中性	一线用药和药物联合中的基本用药
磺酰脲类	高 (1.5)	有	增加	中性	中性	有一定胰岛功能的患者
TZDs类药物	高 (0.5-1.4)	无	增加	潜在受益	提升风险	胰岛素抵抗的患者
DPP-4抑制剂	中 (0.6-0.8)	无	正常	中性	潜在风险	餐后高血糖患者
SGLT-2抑制剂	中 (0.5-0.9)	无	降低	受益	降低风险	合并ASCVD、HF或CKD患者优先选择
GLP-1受体激动剂	高 (1.0-1.8)	无	降低	受益/中性	中性	合并ASCVD或CKD患者优先选择
长效胰岛素	高 (1.5-2.5)	有	增加	中性	中性	生活方式改善或口服降糖药联合治疗后血糖仍未达标
速效胰岛素	高 (1.5-2.5)	有	增加	中性	中性	标

2.1.2 GLP-1类药物为最理想2型糖尿病治疗药物

■ GLP-1类药物治疗在糖尿病领域渗透率还较低

- 从处方量的角度，目前GLP-1类药物占比仅5%，但因整体单价高于其他降糖尿，因此销售额占比39%。
- 在美国，司美格鲁肽月均治疗费用为936美元，替尔泊肽略贵一点，为1,023美元。在中国，司美格鲁肽经过集采招标后，月花费为646元。

全球不同降糖药市场份额



GLP-1类药物 (糖尿病适应症) 月治疗费用

药品名称	商品名	剂量和浓度	WAC/盒 (\$)	月治疗费用 (\$)	招标价/支 (¥)	月治疗费用 (¥)
艾塞那肽	Byetta	0.25mg/mL*1.2 mL*1支	825	825	240	240
		0.25mg/mL*2.4mL*1支	825	825	408	408
艾塞那肽微球	Bydureon	2mg/0.85ml*0.85ml*4支	803	803	496	496
利拉鲁肽	Victoza	6 mg/mL*3ml*2支	745	1117	284	851
		6 mg/mL*3ml*3支	1117	1117	284	851
度拉糖肽	Trulicity	0.75/1.5/3/4.5)mg/0.5 mL*1支	222	887	123	493
		(0.75/1.5/3/4.5)mg/0.5 mL*4支	931	931	123	493
司美格鲁肽	Ozempic	(2/4/8)mg/3ml*1支	936	936	479/812	479/812
	Rybelsus	(3/7/14)mg*30片	936	936	/	/
替尔泊肽	Mounjaro	(2.5/5/7.5/10/12.5/15)mg/0.5ml*4支	1023	1023	/	/
贝那鲁肽	谊生泰	2.1ml:4.2mg(42000 U)	/	/	191	764
洛塞那肽	孚来美	0.5ml:0.1mg/0.5ml:0.2mg	/	/	110/187	440/748

2.1.3 重磅降糖药物-司美格鲁肽（诺和诺德）

■ Ozempic : T2DM中HbA1c最高降幅达到2.2% , 体重最多降低6.9kg

- 2017年美国上市，用于成人2型糖尿病血糖控制，减少成人2型糖尿病MACE事件风险（SUSTAIN 6），起始剂量为0.25mg，维持剂量为1mg，最大使用剂量为2mg。

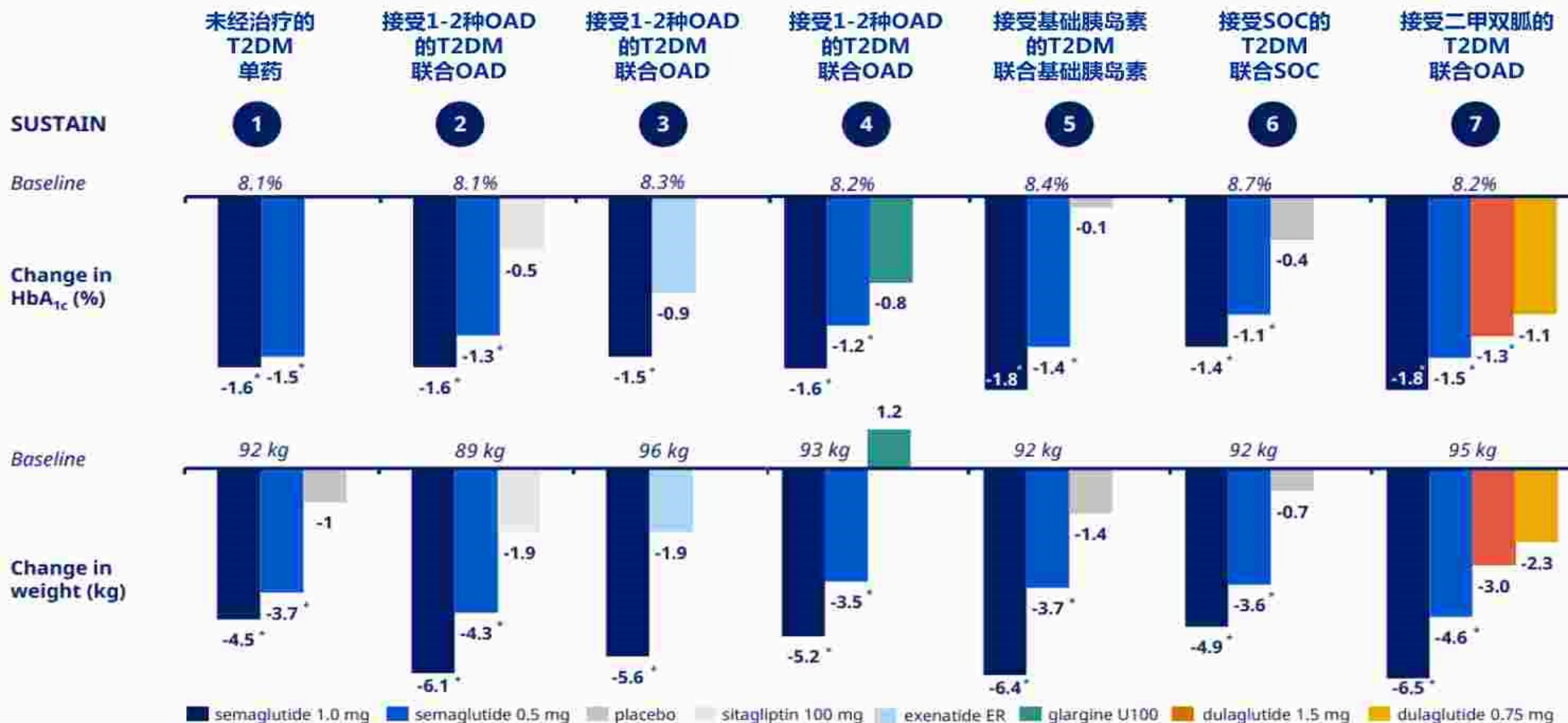
司美格鲁肽（注射剂）治疗T2DM相关临床试验结果

试验	分期	入组人数	方案	对照	HbA1c (%)	体重变化
SUSTAIN 1	IIIa期	388	s.c./qw*30w	0.5mg vs 1.0mg vs 安慰剂	-1.45% vs -1.55% vs -0.02%	-3.73kg vs -4.53kg vs -0.98kg
SUSTAIN 2	IIIa期	1231	s.c./qw*56w	0.5mg vs 1.0mg vs 西格列汀	1.3% vs -1.6% vs -0.5%	-4.3kg vs -6.1kg vs -1.9kg
SUSTAIN 3	IIIa期	809	s.c./qw*56w	1.0mg vs 艾塞那肽微球	-1.5% vs -0.9%	-5.6kg vs -1.9kg
SUSTAIN 4	IIIa期	1089	s.c./qw*30w	0.5mg vs 1.0mg vs 甘精胰岛素	-1.21% vs -1.64% vs -0.83%	-3.47kg vs -5.17kg vs +1.15kg
SUSTAIN 5	IIIa期	397	s.c./qw*30w	0.5mg vs 1.0mg vs 安慰剂	-1.4% vs -1.8% vs -0.1%	-3.7kg vs -6.4kg vs -1.4kg
SUSTAIN 6	III期	3297	s.c./qw*104w	0.5mg vs 1.0mg vs 安慰剂	-1.1% vs -1.4% vs -0.4%	-3.6kg vs -4.9kg vs -0.7kg
SUSTAIN 7	IIIb期	1201	s.c./qw*40w	0.5mg vs 1.0mg vs 度拉糖肽	-1.5% vs -1.8% vs -1.4%	-4.6kg vs -6.5kg vs -3.0kg
SUSTAIN 8	IIIb期	788	s.c./qw*52w	1.0mg vs 卡格列净	ETD=-0.49%	ETD=-1.06kg
SUSTAIN 9	III期	302	s.c./qw*30w	1.0mg+SGLT2i vs SGLT2i+安慰剂	ETD=-1.42%	ETD=-3.81kg
SUSTAIN 10	IIIb期	577	s.c./qw*30w	1.0mg vs 利拉鲁肽	-1.7% vs -1.0%	-5.8kg vs -1.9kg
SUSTAIN 11	IIIb期	1748	s.c./qw*52w	1.0mg vs 门冬胰岛素	-1.5% vs -1.2%	-4.1kg vs +2.8kg
SUSTAIN China	IIIa期	868	s.c./qw*30w	0.5mg vs 1.0mg vs 西格列汀	-1.4% vs -1.7% vs -0.9%	-2.9kg vs -4.2kg vs -0.4kg
SUSTAIN FORTE	IIIb期	961	s.c./qw*40w	1.0mg vs 2.0mg	-1.9% vs -2.2%	-6.0kg vs -6.9kg

2.1.3 重磅降糖药物-司美格鲁肽（诺和诺德）

- Ozempic：在T2DM患者中，降糖和减重效果均优于常用的糖尿病治疗药物

SUSTAIN 1-7临床试验结果



2.1.3 重磅降糖药物-司美格鲁肽（诺和诺德）

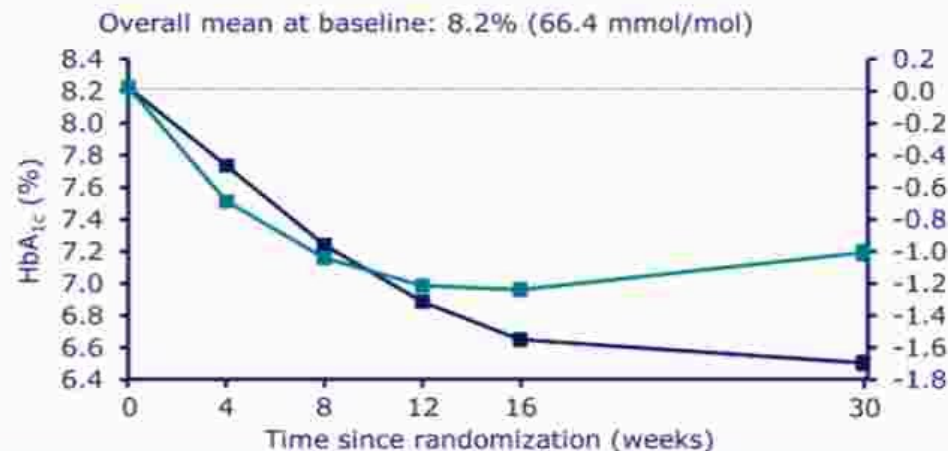
SUSTAIN 10重要临床结果汇总

■ 降糖减重均优于利拉鲁肽（SUSTAIN 10）

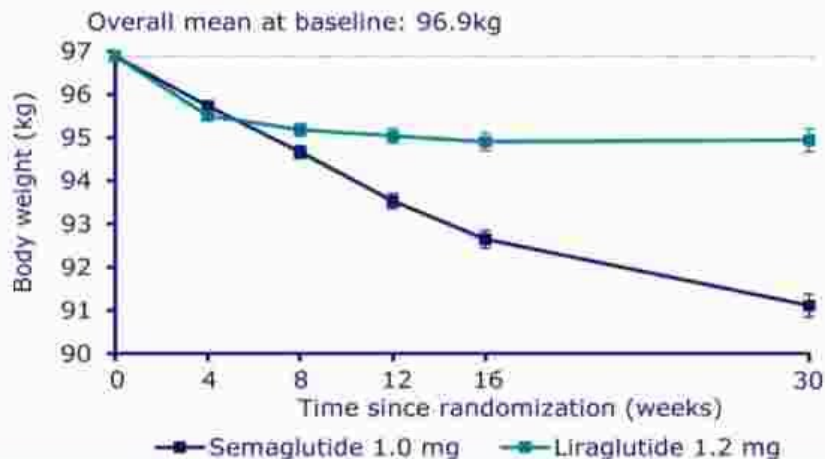
- 试验设计为使用1-3种口服降糖药的T2DM，用药30周，与1.2mg（维持剂量）利拉鲁肽头对头研究。结果显示1.0mg的司美格鲁肽HbA1c降幅达到1.7%，显著优于利拉鲁肽（1.0%），且血糖达标率为利拉鲁肽的1倍。在体重控制上，司美格鲁肽组体重减轻5.8kg，利拉鲁肽组减轻1.9kg。
- 不良反应：胃肠道反应上，司美格鲁肽发生率比利拉鲁肽高，通常发生在前12周，且通常症状较轻且持续时间不长。因不良反应导致停药的患者比例司美格鲁肽组更高，但是严重的治疗相关的不良利拉鲁肽组更高

	司美格鲁肽 (1mg, qw)	利拉鲁肽 (1.2mg, qd)
基线		
HbA1c	8.2%	8.3%
体重	96.6kg	97.2kg
BMI	33.7	33.7
临床结果		
HbA1c变化	-1.7%	-1.0%
HbA1c < 7.0%占比	80%	46%
HbA1c < 6.5%占比	58%	25%
体重变化	-5.8kg	-1.9kg
体重减轻≥5%	56%	18%
体重减轻≥10%	19%	4%
AE		
胃肠道反应	43.9%	38.3%
AE导致停药	11.4%	6.6%
严重的治疗相关不良反应	5.9%	7.7%

HbA1c变化情况 (SUSTAIN 10)



体重变化情况 (SUSTAIN 10)

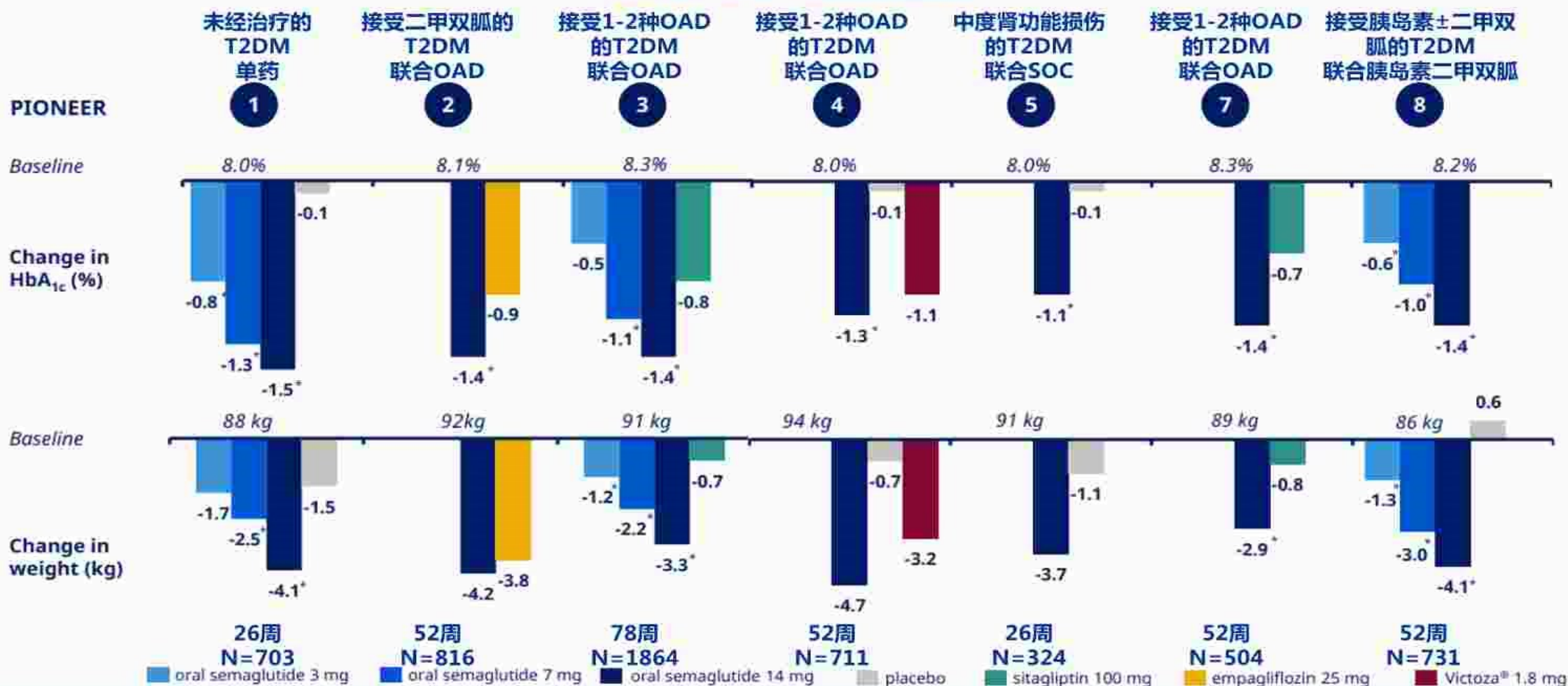


2.1.3 重磅降糖药物-司美格鲁肽（诺和诺德）

■ Rybelsus：全球第一款口服多肽类GLP-1 RA

- 2019年被FDA批准用于T2DM患者进行血糖控制，口服剂量为起始3mg，维持7mg，最大剂量14mg。在T2DM患者中降糖减重效果明显优于卡格列净、恩格列净、利拉鲁肽。在合并有中度肾功能损伤中，除降糖减重效果外，司美格鲁肽能降低尿白蛋白/肌酐比值，不减少eGFR。

PIONEER 1-5/7-8临床试验结果



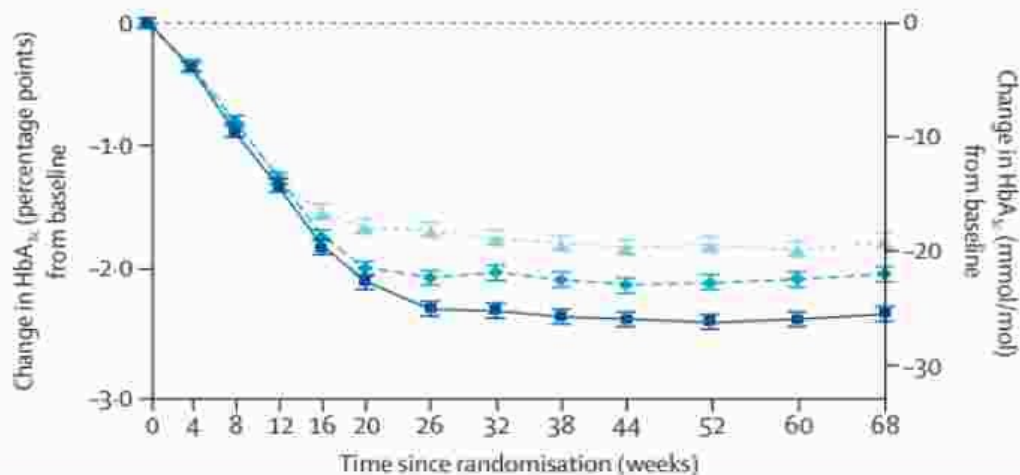
PIONEER PLUS重要临床结果汇总

	14mg	25mg	50mg
基线			
HbA1c	8.9%	9.0%	8.9%
体重	96.4kg	96.6kg	96.1kg
BMI	33.7	34.1	33.7
临床结果			
HbA1c变化	-1.5%	-1.9%	-2.2%
HbA1c < 7.0%占比	47%	60%	74%
HbA1c < 6.5%占比	32%	47%	62%
体重变化	-4.5kg	-7.0kg	-9.2kg
AE			
不良反应	76%	79%	80%
胃肠道反应	42%	53%	54%
AE导致停药	10%	12%	13%

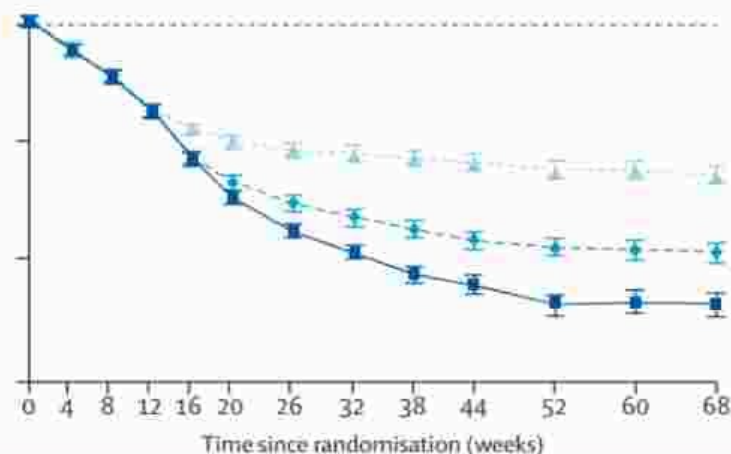
■ PIONEER PLUS：加大剂量效果不输注射剂

- 试验设计为使用1-3种口服降糖药的T2DM，用药68周，比较不同剂量的Rybelsus疗效和安全性。结果显示加大剂量能有更高的HbA1c达标率，且体重降幅也随着剂量增加而增加。50mg时，HbA1c降幅达到2.2%，与2mg注射剂数据相当。且体重减轻效果更明显，达到9.2kg。
- 安全性上，胃肠道反应在高剂量组更常见，但多数是轻中度。

HbA1c变化情况 (PIONEER PLUS)



体重变化情况 (PIONEER PLUS)



2.1.4 重磅降糖药物-替尔泊肽（礼来）

■ 替尔泊肽：第一个上市的双靶点GLP-1类药物

- 2022年5月获FDA批准用于成人2型糖尿病，从2.5mg起始，最大剂量15mg。SURPASS系列试验中替尔泊肽15mg降HbA1c最高达到2.6%（司美格鲁肽2mg为2.2%），体重降幅最高可达12.9kg（司美格鲁肽2mg为6.9kg）。与司美格鲁肽（1mg）、德谷胰岛素、甘精胰岛素等药物相比，在降糖减重上均有明显有效性结果。

替尔泊肽治疗T2DM相关临床试验结果

试验	分期	基线 HbA1c	基线体重 (kg)	入组人数	方案	对照	HbA1c变化	体重变化
SURPASS 1	III期	7.9%	85.9	478	s.c./qw*40w	5mg vs 10mg vs 15mg vs 安慰剂	-1.9% vs -1.9% vs -2.1% vs 0%	-7.0kg vs -7.8kg vs -9.5kg vs -0.7kg
SURPASS 2	III期	8.3%	93.7	1879	s.c./qw*40w	5mg vs 10mg vs 15mg vs 司美格鲁肽（1mg）	-2.1% vs -2.4% vs -2.5% vs -1.9%	-7.8kg vs -10.3kg vs -12.4kg vs -6.2kg
SURPASS 3	III期	8.2%	94.3	1444	s.c./qw*52w	5mg vs 10mg vs 15mg vs 德谷胰岛素	-1.9% vs -2.2% vs -2.4% vs -1.3%	-7.5kg vs -10.7kg vs -12.9kg vs +2.3kg
SURPASS 4	III期	8.5%	90.3	2002	s.c./qw*52w	5mg vs 10mg vs 15mg vs 甘精胰岛素	-2.2% vs -2.4% vs -2.6% vs -1.4%	-7.1kg vs -9.5kg vs -11.7kg vs +1.9kg
SURPASS 5	III期	8.3%	95.2	475	s.c./qw*40w	(5mg vs 10mg vs 15mg)+甘精胰岛素 vs 安慰剂	-2.2% vs -2.6% vs -2.6% vs -0.9%	-6.2kg vs -8.2kg vs -10.9kg vs +1.7kg

2.1.4 重磅降糖药物-替尔泊肽 (礼来)

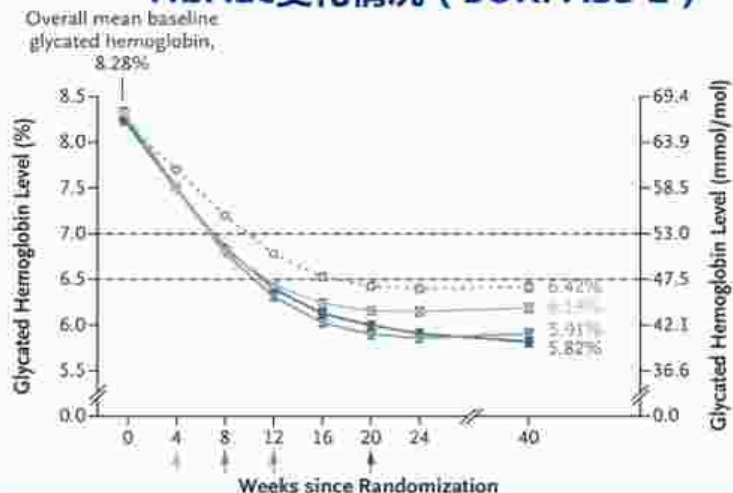
■ 减重效果尤其优于1mg司美格鲁肽 (SURPASS 2)

- 试验招募了1879名2型糖尿病患者，在二甲双胍的基础上，注射替尔泊肽或司美格鲁肽40周。在降糖和减重上，3个剂量组均显著优于1mg司美格鲁肽，尤其在减重上，替尔泊肽效果尤为突出。GIP靶点有调节脂质代谢的作用，甘油三酯和极低密度脂蛋白在替尔泊肽组显著降低，总胆固醇和低密度脂蛋白观察到明显差异。

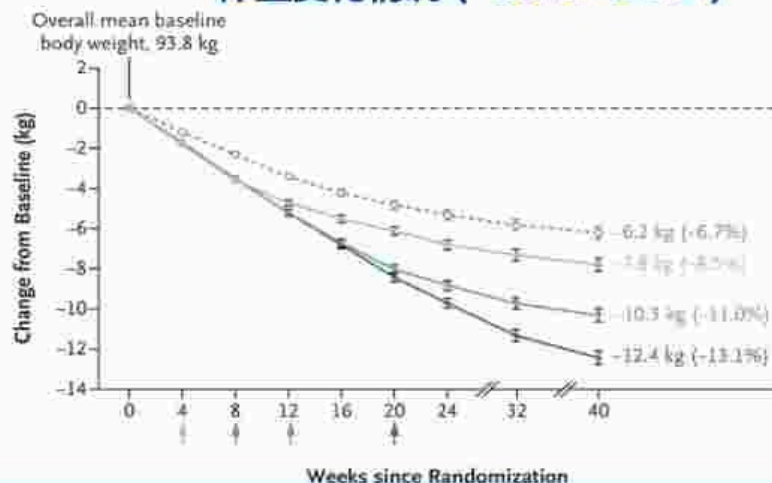
SURPASS 2重要临床结果汇总

	替尔泊肽 (5mg)	替尔泊肽 (10mg)	替尔泊肽 (15mg)	司美格鲁肽 (1mg)
基线				
HbA1c	8.32%	8.30%	8.26%	8.25%
体重	92.5kg	94.8kg	93.8kg	93.7kg
BMI	33.8	34.3	34.5	34.2
临床结果				
HbA1c变化	-2.0%	-2.2%	-2.3%	-1.9%
HbA1c < 7.0%占比	82%	86%	86%	79%
HbA1c < 6.5%占比	69%	77%	80%	64%
体重变化	-7.8kg	-10.3kg	-12.4kg	-6.2kg
体重减轻 ≥ 5%	65%	76%	80%	54%
体重减轻 ≥ 10%	34%	47%	57%	24%
甘油三酯变化	-19.0%	-24.1%	-24.8%	-11.5%
总胆固醇变化	-5.5%	-6.0%	-6.3%	-4.8%
低密度脂蛋白变化	-7.7%	-5.6%	-5.2%	-6.4%
AE				
胃肠道反应	40.0%	46.1%	44.9%	41.2%
严重不良反应	7.0%	5.3%	5.7%	2.8%
AE导致停药	6.0%	8.5%	8.5%	4.1%

HbA1c变化情况 (SURPASS 2)



体重变化情况 (SURPASS 2)



2.1.4 重磅降糖药物-替尔泊肽（礼来）

- 安全性和耐受性良好，胃肠道反应主要为轻中度，且多发生于剂量递增阶段。

SURPASS 1-5 临床试验安全性结果

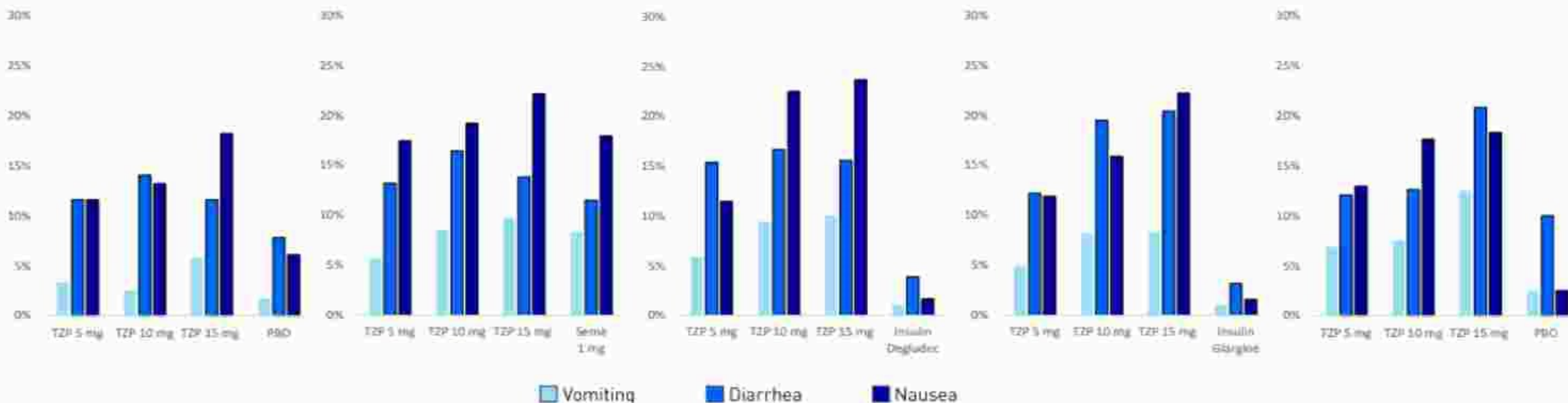
SURPASS-1
vs. placebo
(40 weeks)

SURPASS-2
vs. semaglutide 1mg
(40 weeks)

SURPASS-3
vs. insulin degludec
(52 weeks)

SURPASS-4
vs. insulin glargine
(52 weeks)

SURPASS-5
add on to insulin glargine
(40 weeks)



2.1.5 中国GLP-1用于糖尿病治疗竞争格局

中国企业GLP-1新药在2型糖尿病领域的研发格局（临床阶段）

药物	靶点	分期 (T2DM)	公司	项目最新进展时间	药物	靶点	分期 (T2DM)	公司	项目最新进展时间
艾塞那肽	GLP-1	上市	AstraZeneca/三生制药	2023-06-07	UBT251	GLP-1/GIP/GCGR		联邦制药 (港)	2023-09-20
贝那鲁肽	GLP-1	上市	仁会生物	2023-08-21	HSK34890	GLP-1		海思科	2023-10-04
洛塞那肽	GLP-1	上市	豪森药业 (港)	2023-05-04	KN056	GLP-1		康宁杰瑞 (港)	2023-07-19
维派那肽	GLP-1	申请上市	派格生物	2023-09-27	MWN101	GLP-1/GIP/GCGR		乐普生物 (港)/民为生物	2023-06-30
Ecnoglutide	GLP-1		先为达/凯因科技	2023-08-31	HDM1002	GLP-1		华东医药	2023-10-03
Mazdutide	GLP-1/GCGR	III期	Lilly/信达生物 (港)	2023-06-27	AP026	GLP-1/FGF21		安源生物/正大天晴	2023-10-09
格鲁塔珠单抗	GLP-1		鸿运华宁	2023-07-25	SAL0112	GLP-1		信立泰	2023-01-10
艾本那肽	GLP-1		常山药业/常山生化/ConjuChem	2023-09-19	VCT220	GLP-1		闻泰医药	2023-09-09
苏帕鲁肽	GLP-1	II/III期	银诺医药/智享生物	2023-10-08	ECC5004	GLP-1		诚益生物	2023-06-16
HEC88473	GLP-1/FGF21		东阳光	2023-08-17	DR10627	GLP-1/GIP	II期	道尔生物/华东医药/和泽医药	2023-02-21
BGM0504	GLP-1/GIP		博瑞医药	2023-10-10	XW014	GLP-1		先为达	2022-10-10
TG103	GLP-1		Genexine/石药集团 (港)/天境生物/天士力	2023-10-08	ZT002	GLP-1		质肽生物	2023-09-11
GZR18	GLP-1		甘李药业	2023-09-20	XW004	GLP-1		先为达	2022-04-13
HRS9531	GLP-1/GIP		恒瑞医药/盛迪医药	2023-09-19	促胰岛素分泌肽融合蛋白	GLP-1		兰州生物制品研究所	2022-11-22
HS-20094	GLP-1/GIP		豪森药业	2023-10-10	HL08	GLP-1		华兰生物	2023-03-01
HRS-7535	GLP-1		恒瑞医药/盛迪医药	2023-06-25	DD01	GLP-1/GCGR		信立泰/D&D Pharmatech	2021-09-27
HR17031	GLP-1/INSR	II期	恒瑞医药	2023-09-01	SCO-094	GLP-1/GIP		Scohia Pharma/华东医药/武田制药	2023-02-22
RGT-075	GLP-1		锐格医药	2022-05-19	8MW0411	GLP-1		泰康生物/迈威生物	2021-06-18
重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白	GLP-1		昂大久力/华阳药业	2021-04-15	促胰岛素分泌肽融合蛋白	GLP-1		和邦生物	2023-05-12
JY09	GLP-1		东方百泰生物/精益泰翔	2023-08-18	THDBH110	GLP-1		通化东宝/药明康德/东宝紫星	2023-11-09
诺利糖肽	GLP-1		恒瑞医药/豪森药业 (港)	2023-04-26					
TTP273	GLP-1		vTv Therapeutics/华东医药/大元制药	2021-09-30					
Pegapamodutide	GLP-1/GCGR		Lilly/OPKO Health/Transition Therapeutics/领康立迈	2021-09-14					
GSR-1290	GLP-1		Gasherbrum/硕迪生物 (美)	2023-09-29					

■ 减重任务艰巨且重

- 2020年，根据世界肥胖联盟数据，全球有38%的人BMI在25以上，且超重/肥胖率持续攀升，预计到2035年，全球有超40亿人超重或肥胖，即全球一半以上的人。
- 中国2019年成人的超重和肥胖率分别为34.3%和16.4%，但也在持续增加。其中青少年肥胖问题严峻，根据世界肥胖联盟测算，2020-2035年，青少年肥胖患者年增速为6.6%，成年人则为5.4%。

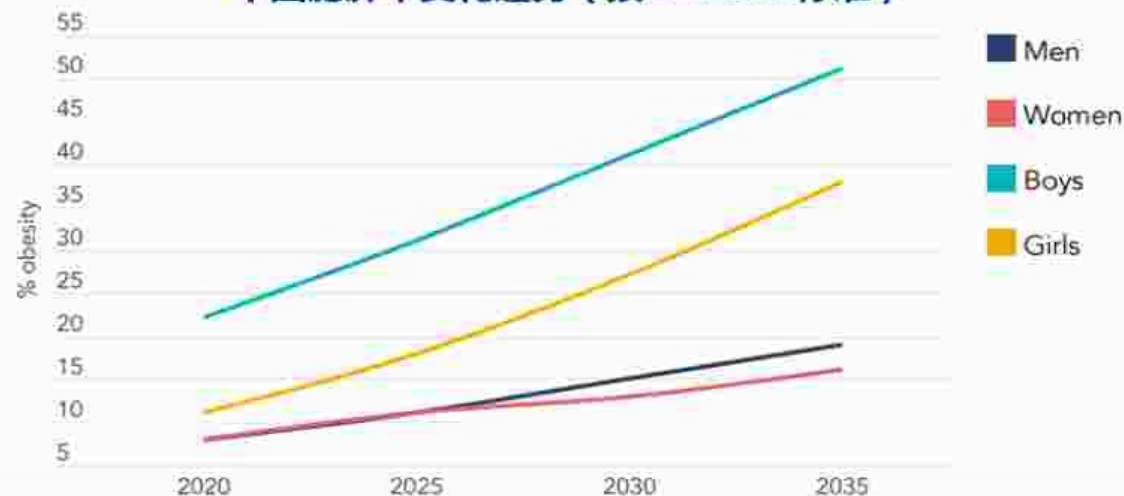
超重/肥胖诊断标准

诊断标准	超重	肥胖
世界卫生组织	$25 \leq \text{BMI} < 30$	$\text{BMI} \geq 30$
中国	$24 \leq \text{BMI} < 28$	$\text{BMI} \geq 28$

全球超重/肥胖率

亿人	2020	2025	2030	2035
超重/肥胖人数 (BMI \geq 25)	26.03	30.41	35.07	40.05
肥胖人数 (BMI \geq 30)	9.88	12.49	15.56	19.14
超重/肥胖比例	38%	42%	46%	51%
肥胖比例	14%	17%	20%	24%

中国肥胖率变化趋势 (按BMI \geq 30标准)



2.2.1 全球肥胖/超重比例持续攀升，市场潜力巨大

■ GLP-1 RA为目前已上市减重效果最好、安全性较好的药物类型

- 常见的非GLP-1类减重药物包括奥利司他、芬特明/托吡酯、安非他酮/纳曲酮。后两种药物直接作用于中枢，其中芬特明是拟交感神经药物，增加儿茶酚胺含量以抑制食欲，但有增加心脏病发病率及升高血压的风险；托吡酯阻断中枢钠离子通道，目前单药主要用于抗癫痫治疗；安非他酮是去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂，单药主要用于抗抑郁和戒烟辅助治疗，纳曲酮是阿片受体拮抗剂，两者协同作用于下丘脑饥饿中枢。奥利司他是GLP-1类药物上市前常用的减肥药，是我国唯一一款上市的非GLP-1类减肥药，通过抑制胃肠道脂肪酶，抑制脂肪水解成可吸收的游离脂肪酸和单酰基甘油。

主要减重药物情况

药品	商品名	原研企业	靶点	机制及不良反应	剂型	上市时间
奥利司他	XENICAL (120mg)	Cheplapharm	胃肠道脂肪酶抑制剂	抑制脂肪分解吸收 腹泻、胀气、油性大便等，存在罕见的严重肝损伤	普通胶囊剂	FDA：1999-4 EMA：1998-7 NMPA：2000-10
	ALLI (60mg)	GSK			普通胶囊剂	FDA：2007-2 EMA：2007-7
芬特明/托吡酯	QSYMIA	VIVUS	增加儿茶酚胺类递质含量	中枢性抑制食欲 头晕、便秘、口干、手脚刺痛、睡眠困难等，心血管疾 病&干血压患者慎用，高剂量抑郁焦虑风险增加	缓释/控释片	FDA：2012-7
安非他酮/纳曲酮	CONTRAVE	Nalpropion	去甲肾上腺素/多巴胺再 摄取抑制剂 阿片受体拮抗剂	中枢性抑制食欲 头晕、便秘、腹泻、血压心率增加、失眠、肝损伤等， 可能增加自杀风险	缓释/控释片	FDA：2014-9 EMA：2015-3
利拉鲁肽	SAXENDA	Novo Nordisk	GLP1R	GLP-1受体激动剂，抑制食欲、延缓胃排空、增加饱腹感 恶心呕吐、腹泻、便秘、头痛，可能增加胰腺炎风险	注射剂	FDA：2014-12 EMA：2015-3
司美格鲁肽	WEGOVY		GLP1R			FDA：2021-6 EMA：2022-1
赛美拉肽	IMCIVREE	Rhythm	MC4R	仅用于基因检测证实的3中罕见遗传病导致的肥胖患者	注射剂	FDA：2020-11 EMA：2021-7

2.2.1 全球肥胖/超重比例持续攀升，市场潜力巨大

■ GLP-1 RA为目前已上市减重效果最好、安全性较好的药物类型

- 根据发表在柳叶刀上的meta分析，对比已上市的几款减肥药，奥利司他因不良反应而停药比例最小，但减重效果也是最小的，相较于单纯的生活方式控制，能额外减重3.16%。安非他酮/纳曲酮以及芬特明/托吡酯安全性较差，且有中枢神经系统相关的不良反应。
- 利拉鲁肽和司美格鲁肽减重效果和安全性均较好，不良反应中主要以胃肠道反应为主。其中司美格鲁肽是五种药物中减重效果最佳的药物，根据meta分析的结果，相较于生活方式控制能额外减重11.41%，减重超10%的患者比例能有61.2%。肥胖患者常有其他共患病，88%BMI超过27的美国人都有肥胖相关的合并症。GLP-1类药物在降糖、心血管保护等上均有一定作用。

已上市的减重药物疗效与安全性对比

美国超重&肥胖患者合并症发生情况

减重方式	相较于基线减重%	体重减少≥5%	体重减少≥10%	因不良反应而停药%
生活方式控制	3.4%	26.6%	10.6%	4.9%
奥利司他	6.5%	49.7%	22.3%	8.2%
安非他酮/纳曲酮	7.5%	64.6%	38.0%	12.2%
芬特明/托吡酯	11.4%	74.4%	53.5%	11.0%
利拉鲁肽	8.1%	64.0%	36.2%	11.2%
司美格鲁肽	14.8%	78.1%	61.2%	9.3%

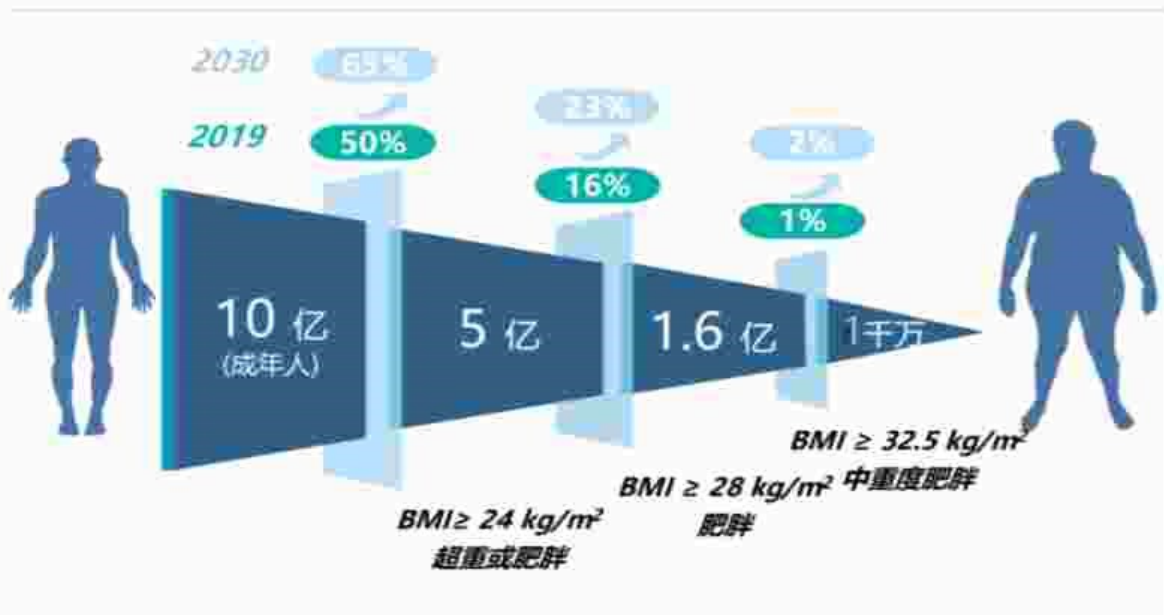
BMI	27-30	30-35	35-40	≥40	合计
无肥胖相关合并症	16%	12%	9%	8%	12%
有肥胖相关合并症	84%	88%	92%	90%	88%
代谢综合征	48%	50%	56%	61%	52%
动脉粥样硬化性心血管疾病	8%	10%	10%	10%	9%

2.2.1 全球肥胖/超重比例持续攀升，市场潜力巨大

中国是全球超重/肥胖人数最多的国家，但减肥药物单一且渗透率低

- 中国有约5亿超重/肥胖的成年人，其中超重人群有3.4亿，肥胖人群有1.6亿，其中中重度肥胖（BMI \geq 32.5）有1000万人。目前中国唯一上市可使用的减肥药是奥利司他，但不良反应限制了其广泛临床应用，根据信达生物演示材料，目前我国超重/肥胖患者药物治疗渗透率 $<$ 1%。而减重手术因高额费用、体重反弹、手术并发症以及侵入性创伤等原因，在我国渗透率约0.25%。中国约50%糖尿病患者合并超重或肥胖，且BMI越高的患者，糖尿病的患病率越高，因此在我国使用GLP-1类药物治疗具有明显优势。

中国肥胖或超重患者人群基数庞大



BMI指数越高，糖尿病患病率越高

中国 ~50% 糖尿病患者

合并超重或肥胖



中国人群T2DM患病率:

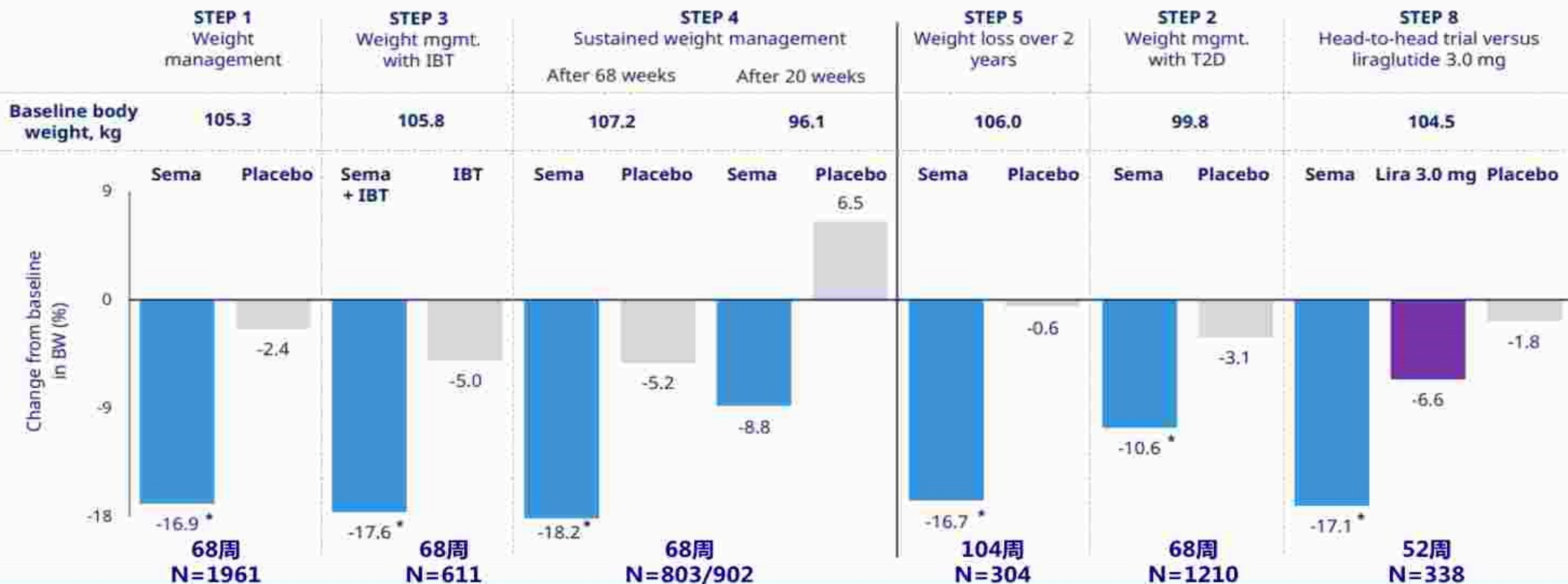
- BMI $<$ 25人群: 8.8%;
- 25 \leq BMI $<$ 30 人群: 13.8%;
- BMI \geq 30 人群: 20.1%.

2.2.2 重磅减肥药-司美格鲁肽 (Wegovy)

■ Wegovy : 司美格鲁肽2.4mg持续使用68周能减重16.9%-18.2%

- STEP系列研究从2018年启动III期临床，到2021年6月美国批准上市。其中STEP 1/3/4/为非糖尿病的超重/肥胖患者，使用2.4mg司美格鲁肽，持续使用68周（16周滴定）的患者中观察到最佳疗效为减重18.2%。
- 与利拉鲁肽（3.0mg）头对头研究显示（STEP 8），司美格鲁肽减重效果明显优于利拉鲁肽。

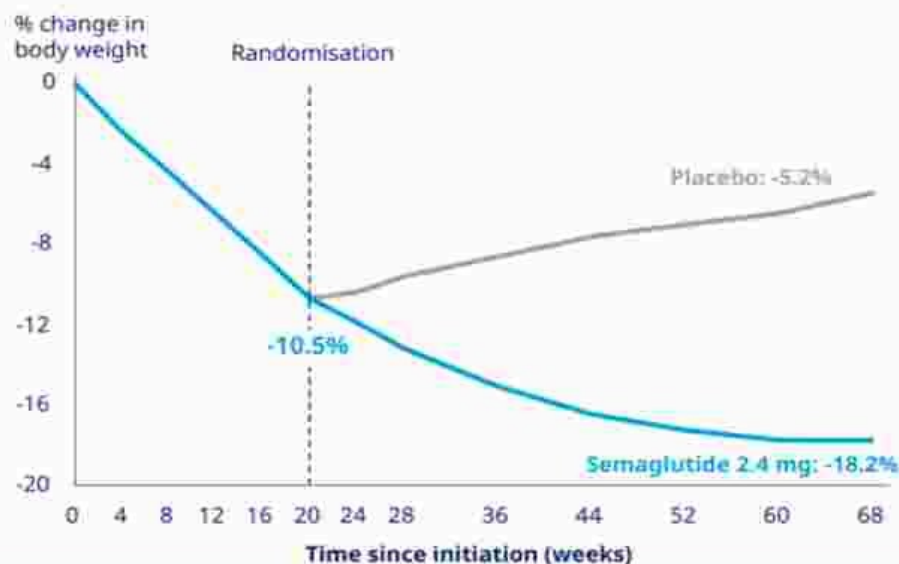
STEP系列研究临床试验结果



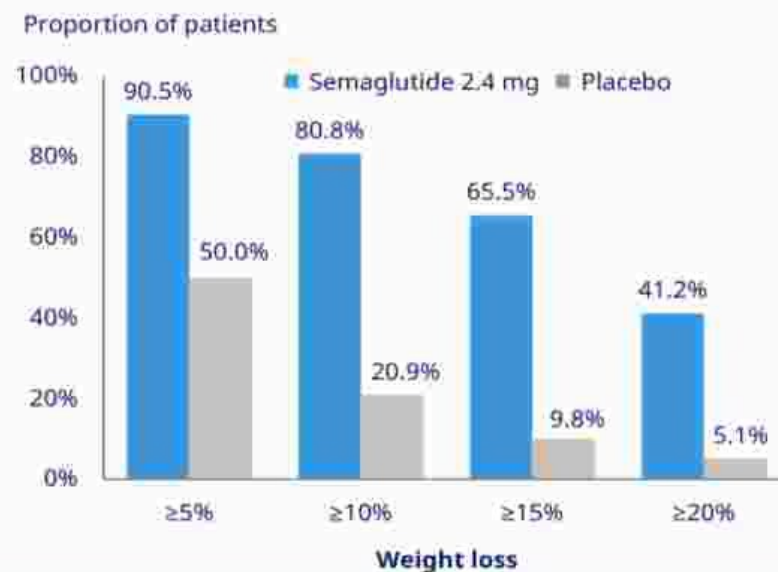
■ STEP 4 : 坚持使用68周有助于持续减轻体重

- 803名成人BMI ≥ 30 /BMI ≥ 27 且至少合并一种体重相关合并症（不包含T2DM）患者先接受20周司美格鲁肽治疗（16周滴定+4周维持）+生活方式干预，平均减重10.5%。随后进行随机分组，20周后停用司美格鲁肽换用安慰剂的患者中出现了体重反弹，继续使用司美格鲁肽的受试者体重持续降低，在剩下的48周内，平均额外减轻7.9%，使用68周合计减轻18.2%（17.8kg）。

较基线体重减轻幅度 (STEP 4)



体重达标患者比例 (STEP 4)

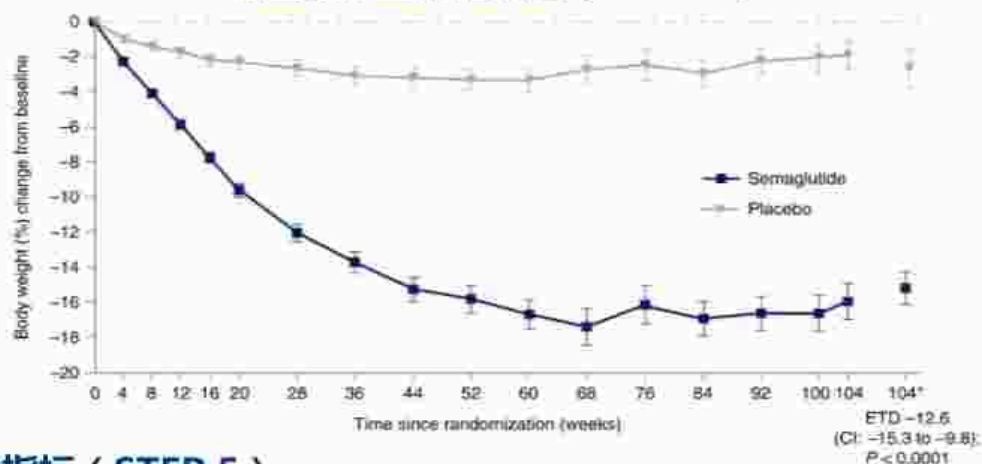


2.2.2 重磅减肥药-司美格鲁肽 (Wegovy)

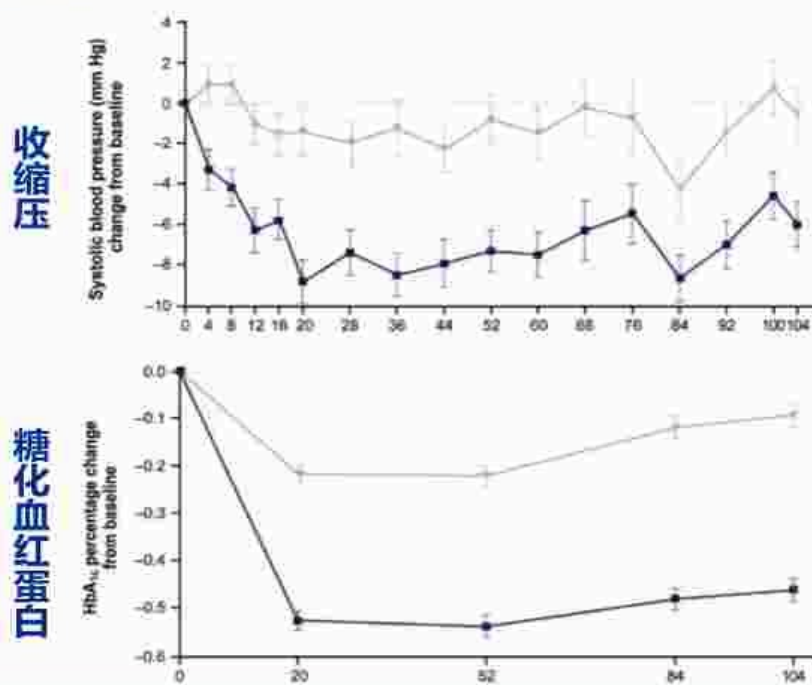
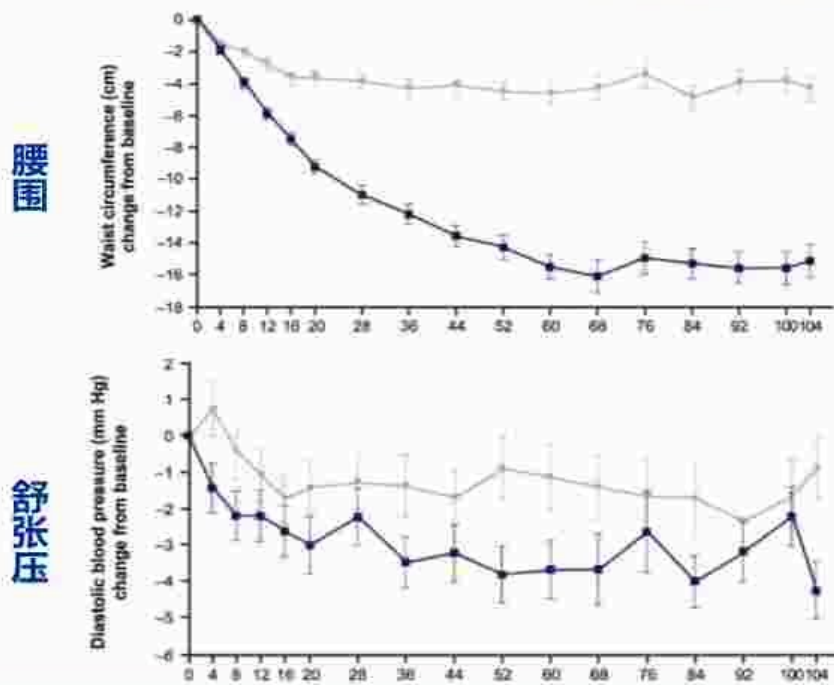
STEP 5：持续使用司美格鲁肽2年，体重减轻效果可维持，且患者耐受性良好

- 使用104周减重15.2%，在使用约60周达到药物平台期，持续使用不会反弹，依然能维持减重效果。在腰围、血压和血糖指标上看到类似效果，但不同指标平台期出现时间不同。

较基线体重减轻幅度 (STEP 5)



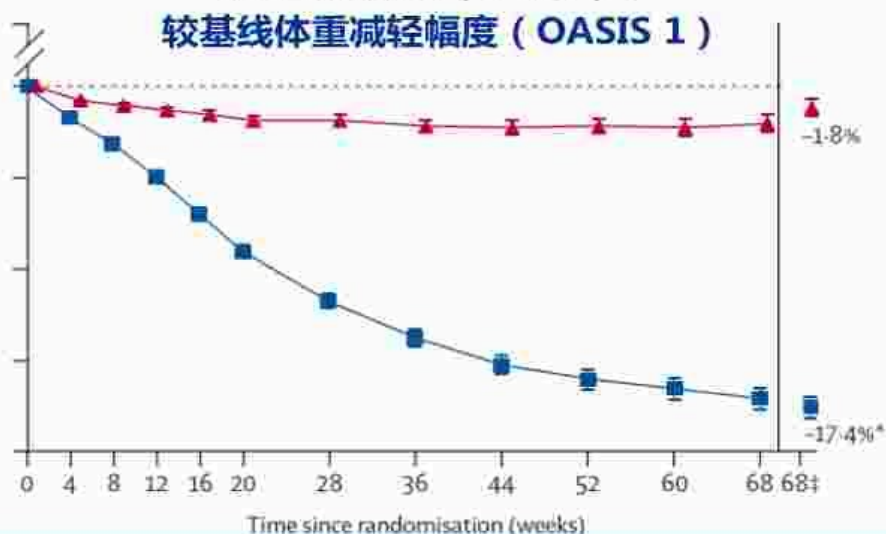
长期使用司美格鲁肽的代谢性指标 (STEP 5)



2.2.2 重磅减肥药-司美格鲁肽（口服）

■ OASIS 1：口服司美50mg/天，依然有良好的减重效果

- 2023年5月公布OASIS 1结果，口服司美从3mg*4周开始滴定，经过7/14/25mg *4周后，达到维持剂量50mg，50mg使用52周后，体重减轻17.4%。
- 预计今年在美国和欧洲申报上市。OASIS 2招募198名东亚受试者（68周），目前正在进行中。OASIS 3招募200名中国患者（44周），预计2025年结束。OASIS 4为25mg剂量的研究（64周）。



OASIS 1重要临床试验结果汇总

	司美格鲁肽	安慰剂
基线		
HbA1c	5.6%	5.6%
体重	104.5kg	106.2kg
BMI	37.3	37.7
临床结果 (试验产品估计值)		
体重变化%	-17.4%	-1.8%
体重减轻≥5%	89%	24%
体重减轻≥10%	75%	12%
体重减轻≥15%	58%	5%
临床结果		
体重变化%	-15.1%	-2.4%
BMI变化	-6%	-0.9%
腰围变化	-13%	-3.0%
HbA1c变化	-0.2%	0.1%
AE		
胃肠道反应	80.2%	46.2%
AE导致停药	5.7%	3.6%
胃肠道反应导致停药	3.6%	1.5%



2.2.3 重磅减肥药-替尔泊肽

■ 替尔泊肽：10/15mg使用72周能减重19.5%-20.9%，加上强化生活方式干预后能达到26.6%

- 目前SURMOUNT-1~4已有数据读出，试验1为基础研究，肥胖患者10/15mg替尔泊肽使用72周后能减重19.5%-20.9%。试验2为T2DM+肥胖的患者，10/15mg替尔泊肽使用72周后能减重12.8%-14.8%。**试验3**先进行12周的强化生活方式干预，体重减轻 $\geq 5\%$ 的患者接受后续72周治疗，替尔泊肽后续治疗共减轻21.1%，加上前序导入期合计26.6%。**试验4**比较使用替尔泊肽36周后停药与继续使用的差异，在前36周，药物减轻体重21.1%，后续52周额外又减轻了6.7%（合计88周减轻26%），安慰剂组额外增重了14.0%。

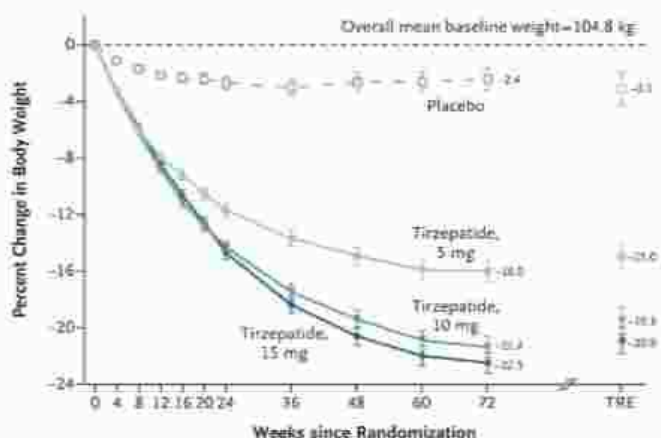
SURMOUNT系列研究

试验	入组人数	试验剂量	用药时间	试验方案	适应症	预计数据读出时间	试验结束时间
SURMOUNT-1	2539	5/10/15mg	72周（+2年额外治疗时间）	vs 安慰剂	肥胖	2022	2024-7
SURMOUNT-2	938	10/15mg	72周	vs 安慰剂	肥胖+T2DM	2023H1	√
SURMOUNT-3	806	最大耐受剂量（10/15mg）	84周	12周IBT导入后用药；vs 安慰剂	肥胖	2023-7	√
SURMOUNT-4	783	最大耐受剂量（10/15mg）	88周	36周TZP导入期；vs 安慰剂	肥胖	2023-7	√
SURMOUNT-5	~700	最大耐受剂量（10/15mg）	72周	vs 司美格鲁肽（2.4mg）	肥胖	2025	2024-12
SURMOUNT-MMO	~15000	最大耐受剂量（5/10/15mg）	至多5年	vs 安慰剂	超重+40岁以上的心血管疾病/心血管疾病高危因素	2027	2027-10

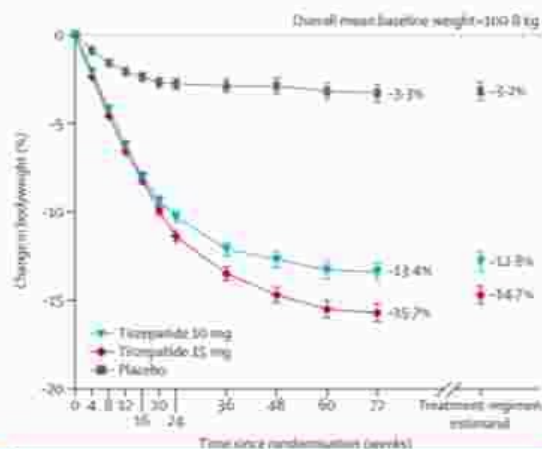
2.2.3 重磅减肥药-替尔泊肽

■ SURMOUNT-1/2：无论是否有糖尿病，接受替尔泊肽10mg/15mg均能显著减轻体重

较基线体重减轻幅度 (SURMOUNT-1)



较基线体重减轻幅度 (SURMOUNT-2)



SURMOUNT-1/2重要临床试验结果汇总

	SURMOUNT-1			SURMOUNT-2			
	替尔泊肽 (5mg)	替尔泊肽 (10mg)	替尔泊肽 (15mg)	安慰剂	替尔泊肽 (10mg)	替尔泊肽 (15mg)	安慰剂
基线							
HbA1c	无糖尿病				8.0%	8.1%	7.9%
体重	102.9kg	105.8kg	105.6kg	104.8kg	100.9kg	99.6kg	101.7kg
BMI	37.4	38.2	38.1	38.2	36	35.7	36.6
临床结果							
体重变化%	-15.0%	-19.5%	-20.9%	-3.1%	-12.8%	-14.7%	-3.2%
体重减轻≥5%	85%	89%	91%	35%	79%	83%	33%
体重减轻≥10%	69%	78%	84%	19%	61%	65%	10%
体重减轻≥15%	48%	67%	71%	9%	40%	48%	3%
体重减轻≥20%	30%	50%	57%	3%	22%	31%	1%
腰围变化	-14%	-17.7%	-19%	-4.0%	-11%	-13%	-3.3%
HbA1c变化					-2.1%	-2.1%	-0.5%
AE							
严重的胃肠道反应	1.7%	3.1%	3.3%	1.1%	1.6%	3.2%	1.3%
AE导致停药	4.3%	7.1%	6.2%	2.6%	4.0%	7.0%	4.0%
胃肠道反应导致停药	1.3%	2.8%	2.9%	0.3%	1.0%	2.9%	0.0%

2.2.4 中国GLP-1用于减重治疗竞争格局

中国企业GLP-1新药在减重领域的研发格局（临床阶段）

药物	靶点	分期 (减重)	公司	项目最新 进展时间	药物	靶点	分期 (减重)	公司	项目最新 进展时间
贝那鲁肽	GLP-1		仁会生物	2023-08-21	苏帕鲁肽	GLP-1		银诺医药/智享生物	2023-10-08
艾塞那肽	GLP-1		AstraZeneca/三生制药	2023-06-27	UBT251	GLP-1/GIP/GCGR		联邦制药(港)	2023-09-20
Mazdutide	GLP-1/GCGR	III期	Lilly/信达生物(港)	2023-06-27	HSK34890	GLP-1		海思科	2023-10-04
Ecnoglutide	GLP-1		先为达/凯因科技	2023-08-31	HEC88473	GLP-1/FGF21		东阳光	2023-08-17
TG103	GLP-1		Genexine/石药集团(港)/天境生物/ 天士力	2023-10-08	MWN101	GLP-1/GIP/GCGR		乐普医疗/乐普生物(港) /民为生物	2023-06-30
GSBR-1290	GLP-1		Gasherbrum/硕迪生物(美)	2023-09-29	RAY1225	GLP-1/GIP		众生药业/众生睿创	2023-05-19
诺利糖肽	GLP-1		恒瑞医药/豪森药业(港)	2023-04-26	VCT220	GLP-1	I期	闻泰医药	2023-05-18
HS-20094	GLP-1/GIP		豪森药业(港)	2023-10-10	XW014	GLP-1		先为达	2022-10-10
HRS9531	GLP-1/GIP	II期	恒瑞医药/盛迪医药	2023-09-19	ZT002	GLP-1		质肽生物	2023-09-11
GZR18	GLP-1		甘李药业	2023-09-20	DR10624	GLP-1/GCGR/FGF21		道尔生物/华东医药	2023-09-08
BGM0504	GLP-1/GIP		博瑞医药	2023-10-10	XW004	GLP-1		先为达	2022-04-13
格鲁塔珠单抗	GLP-1		鸿运华宁	2023-07-25	GMA106	GLP-1/GIP		鸿运华宁/中国生物制药 (港)	2023-06-13
MDR-001	GLP-1	I/II期	德睿智药	2023-06-19	PB-718	GLP-1/GIP		派格生物/天士力	2023-07-19

2.2.4 中国GLP-1用于减重治疗竞争格局

中国企业GLP-1新药在减重领域的研发格局（临床前）

药物	靶点	分期 (减重)	公司	项目最新 进展时间	药物	靶点	分期 (减重)	公司	项目最新 进展时间
维派那肽	GLP-1		派格生物	2023-09-27	CY-5	GLP-1/GIP		中国药科大学	2021-01-01
HDM1002	GLP-1		华东医药	2023-10-03	LDM-3	GLP-1/GCGR		浙江大学/润宠归美生物 /苏州西山中科药物 研究开发有限公司	2020-04-15
HZ012	GLP-1/GIP	批准临床	道尔生物/华东医药/和泽医药	2023-07-11	PP18	GLP-1/GCGR		华北理工大学附属医院	2019-09-07
SAL0112	GLP-1		信立泰	2023-01-10	DR10601	GLP-1/GCGR		道尔生物/华东医药	2018-08-27
SHR-2042	GLP-1		恒瑞医药	2019-03-05	SM GLP-1	GLP-1		诚益生物	2022-10-31
SCO-094	GLP-1/GIP	申请临床	Scohia Pharma/华东医药 /武田制药	2023-02-22	YGX1	GLP-1		研健新药研发有限公司	2023-07-17
HDM1005	GLP-1/GIP		华东医药	2023-04-14	XW015	GLP-1		先为达	2023-01-31
MWN109	GLP-1/GIP/GCGR		乐普医疗/乐普生物(港)/民 为生物	2023-03-16	TE-8105	GLP-1	临床前	免疫功坊	2023-05-23
QL1005	GLP-1/GDF15		质肽生物	2023-01-19	Next Gen GSB	GLP-1/GIP		硕迪生物	2022-12-26
Peptide 3b	GLP-1/GCGR/NPY2R		郑州大学	2022-12-21	GSBR-3rd Gen	GLP-1		硕迪生物	2022-09-26
ECC5004	GLP-1		诚益生物	2023-06-16	GSBR-2nd Gen	GLP-1		硕迪生物	2022-09-26
GLP-1R/Y2R激动剂	GLP-1//NPY2R	临床前	广西壮族自治区肿瘤防治研 究所	2022-10-10	ZT007	GLP-1/GFRAL		质肽生物	2023-03-06
SPN009	GLP-1		诺泰生物	2023-04-22	SPN007	GLP-1/GIP		诺泰生物	2021-11-05
FY002	GLP-1		福元医药	2022-06-20	BEBT-808	GLP1		必贝特医药	2021-11-02
DR10625	GLP-1/GIP/FGF21		道尔生物	2021-04-12	DR10619	GLP1/GCGR/FGF21		道尔生物/华东医药	2018-05-23
GLP-1R激动剂	GLP-1		山西医科大学	2021-01-26	RAY001	GLP-1/GIP/GCGR		众生药业	2021-08-28

主要内容

1. 重磅GLP-1类药物催生千亿市场，中国尚处于产品导入期
2. GLP-1类药物降糖减重效果突出，各大药企纷纷入局
3. 多靶点、口服给药、适应症拓展、长效化与降低副作用是GLP-1类药物重要的研发方向
4. 风险提示

3 多靶点、口服给药、适应症拓展、长效化与降低副作用是GLP-1类药物重要的研发方向

■ 多靶点：

- GIP降低服药后的恶心感，提高GLP-1类药物使用的剂量，减少滴定时间
- GCGR对脂肪代谢有作用

■ 口服给药：

- 多肽+SNAC
- 小分子

■ 适应症拓展：

- 司美格鲁肽：肥胖+心血管保护、NASH、T2DM+CKD、T2DM+ PAD、AD、肥胖相关的射血分数保留的心衰
- 替尔泊肽：NASH、阻塞型睡眠呼吸暂停综合征、肥胖相关的射血分数保留的心衰、CKD±T2DM

■ 更长效制剂：

- AMG-133为1次/月注射

■ 降低副作用：

- GLP-1类药物使用时最常见的副作用为胃肠道反应，此外还有可能导致肌肉流失
- 礼来与BioAge Labs开发的AzelaPra，礼来收购Versanis获得Bimagrumab

3.1 研发趋势：多靶点

全球GLP-1单靶点药物竞争格局（II期及以上）

GLP-1单靶点：海外侧重于小分子化药研发，国内积极布局单靶注射剂

- 海外单靶小分子进展较快的是礼来的Orforglipron，已有II期临床数据读出，糖尿病及肥胖适应症均处于III期。
- 国内单靶药物在糖尿病领域进度较快，多款药物处于III期或申请上市阶段，如苏帕鲁肽（对标度拉糖肽）、维帕那肽（Exendin-4结构）、艾本那肽（Exendin-4结构）。在减肥领域较靠前的包括TG103、Ecnoglutide、GZR18，其中TG103因采用抗体类融合蛋白技术延长半衰期，允许1-2周注射1次。

药品	靶点	药物类型	公司	适应症	最高阶段
苏帕鲁肽	GLP-1	抗体类融合蛋白	银诺医药/智享生物	糖尿病 肥胖 NASH	申请上市 I期 I期
维派那肽	GLP-1	多肽	派格生物	糖尿病 肥胖	申请上市 批准临床
TG103	GLP-1	抗体类融合蛋白	Genexine/石药集团/天境生物/天士力	糖尿病 肥胖 NASH AD	II期 III期 批准临床 批准临床
Orforglipron	GLP-1	化药	礼来/中外制药	糖尿病 肥胖 CVD预防	III期 III期 III期
Ecnoglutide	GLP-1	多肽	先为达/凯因科技	糖尿病 肥胖 NASH AD	III期 III期 I期 临床前
格鲁塔珠单抗	GLP-1	单抗	鸿运华宁	糖尿病 肥胖	III期 I/II期
艾本那肽	GLP-1	多肽	常山药业/ConjuChem	糖尿病	III期
GZR18	GLP-1	多肽	甘李药业	糖尿病 肥胖	II期 II期
GSBR-1290	GLP-1	化药	硕迪生物/Gasherbrum	糖尿病 肥胖	II期 II期
HRS7535	GLP-1	化药	恒瑞医药/盛迪医药	糖尿病	II期
RGT-075	GLP-1	化药	锐格医药	糖尿病	II期
Danuglipron	GLP-1	化药	辉瑞	糖尿病 肥胖 NASH	II期 II期 I期
诺利糖肽	GLP-1	多肽	恒瑞医药/豪森药业	糖尿病 肥胖	II期 II期
Avexitide	GLP-1	多肽	Eiger	低血糖症 高胰岛素血症	II期 II期
TTP273	GLP-1	化药	华东医药/vYv/大元制药	糖尿病	II期

3.1 研发趋势：多靶点

GLP-1多靶点：集中于与GIP和GCGR联合

- GLP-1+GIP：已有上市药物替尔泊肽，国内跟进药企多集中于此类联用，如博瑞医药、恒瑞医药、豪森药业等。AMG-133为GIP拮抗剂，且通过抗体类融合蛋白方式实现1月皮下注射1次。诺和诺德专门开发了一款GIP类似物NNC-0480-0389与司美格鲁肽联用。
- GLP-1+GCGR：进度靠前的为勃林格殷格翰的Survodutide及信达的玛仕度肽，减重适应症均处于III期。
- GGG：进展到至少II期阶段的为礼来的retatrutide，目前肥胖适应症已到III期，韩美制药的efocipegtrutide针对NASH处于II期。

全球GLP-1多靶点药物竞争格局（II期及以上）

药品	靶点	药物类型	公司	适应症	最高阶段
Survodutide	GLP-1/GCGR	多肽	勃林格殷格翰/Zealand	糖尿病 肥胖	II期 III期
Retatrutide	GLP-1/GIP/GCGR	多肽	礼来	糖尿病/CKD 肥胖/CVD/OSAHS	II期 III期
玛仕度肽	GLP-1/GCGR	多肽	信达生物/礼来	糖尿病/肥胖 NASH	III期 批准临床
CagriSema	GLP-1/Amylin类似物	多肽	诺和诺德	糖尿病/肥胖	III期
IcoSema	GLP-1/INSR	多肽	诺和诺德	糖尿病 肥胖	III期 批准临床
VK2735	GLP-1/GIP	多肽	Viking	肥胖 NASH	II期 I期
HEC88473	GLP-1/FGF21	抗体类融合蛋白	东阳光	糖尿病 肥胖、NASH	II期 I期
BGM0504	GLP-1/GIP	多肽	博瑞医药	糖尿病/肥胖	II期
HRS9531	GLP-1/GIP	化药	恒瑞医药/盛迪医药	糖尿病、肥胖	II期
HS-20094	GLP-1/GIP	多肽	豪森药业	糖尿病、肥胖	II期
Dapigliutide	GLP-1/GLP-2	多肽	Zealand	肥胖 短肠综合征	II期 I期
AMG-133	GLP-1/GIP	抗体类融合蛋白	安进	肥胖	II期
HR17031	GLP-1/INSR	多肽	恒瑞医药	糖尿病	II期
FDA SEMA-OW GIP	GLP-1/GIP	多肽	诺和诺德	糖尿病	II期
Pemvidutide	GLP-1/GCGR	多肽	Atimmune/Spitfire	糖尿病 肥胖、NASH	I期 II期
CT868	GLP-1/GIP	多肽	Carmot	糖尿病 肥胖	II期 I期
efocipegtrutide	GLP-1/GIP/GCGR	多肽	韩美制药	肥胖 NASH 特发性肺纤维化	I期 II期 临床前
Efinopegdutide	GLP-1/GCGR	多肽	韩美制药/默沙东/强生	糖尿病/肥胖/NASH 肾衰竭	II期 I期
Pegapamodutide	GLP-1/GCGR	多肽	礼来/OPKO/Transition/LeaderMed	糖尿病	II期

3.1 研发趋势：多靶点

药物	适应症	研究	分期	入组人数	对照	基线 (试验组)	体重变化%	其他重要终点结果
利拉鲁肽	肥胖	SCALE Maintenance	III期	422	3.0mg vs 安慰剂 (56w)	100.4kg BMI=36	-6.2% vs -0.2%	体重变化(kg) : -6.0 vs -0.1
	肥胖	NCT01272219		3731	3.0mg vs 安慰剂 (56w)	106.2kg BMI=38.3	-8.0% vs -2.6%	体重变化(kg) : -8.4 vs -2.8
	肥胖 +T2DM	SCALE Diabetes		846	3.0mg vs 1.8mg vs 安慰剂 (56w)	105.7-105.8kg BMI=37.0-37.1	-6.0% vs -4.7% vs -2.0%	体重变化(kg) : -6.4 vs -5.0 vs -2.2
	肥胖 +青少年	NN8022-4180		251	3.0mg vs 安慰剂 (56w)	99.3kg BMI=35.3	-2.65% vs +2.37%	BMI变化(kg/m2) : -0.23 vs -0.00 体重变化(kg) : -2.26 vs +2.25
司美格鲁肽 (注射)	肥胖	STEP 1	III期	1961	2.4mg vs 安慰剂 (68w)	105.4kg BMI=37.8	-14.9% vs -2.4%	体重变化(kg) : -15.3 vs -2.6
	肥胖	STEP 3		611	2.4mg vs 安慰剂 (68w)	106.9kg BMI=38.1	-16.0% vs -5.7%	体重变化(kg) : -16.8 vs -6.2
	肥胖 +T2DM	STEP 2		1210	2.4mg vs 1.0mg vs 安慰剂 (68w)	99.9-99.0kg BMI=35.9-35.3	-9.6% vs -7.0% vs -3.4%	体重变化(kg) : -9.7 vs -6.9 vs -3.5
	肥胖 +青少年	STEP TEENS		201	2.4mg vs 安慰剂 (68w)	109.9kg BMI=37.7	-14.7% vs +2.7%	BMI变化(%) : -16.1 vs +0.6 BMI变化(kg/m2) : -5.8 vs +0.1
司美格鲁肽 (口服)	肥胖	OASIS 1	III期	667	50mg vs 安慰剂 (68w)	104.5kg BMI=37.3	-15.1% vs -2.4%	体重变化(kg) : -15.5 vs -2.5
	肥胖 +T2DM	PIONEER PLUS		2294	50mg vs 25mg vs 14mg (68w)	96.1-96.6kg BMI=33.7-34.1	-8.5% vs -7.3% vs -4.7%	体重变化(kg) : -8.0 vs -6.7 vs -4.4
替尔泊肽 (注射)	肥胖	SURMOUNT-1	III期	2539	15mg vs 10mg vs 5mg vs 安慰剂 (68w)	105.6-105.8-102.9kg BMI=38.1-38.2-37.4	-20.9% vs -19.5% vs -15.0% vs -3.1%	
	肥胖 +T2DM	SURMOUNT-2		938	15mg vs 10mg vs 安慰剂 (68w)	99.6-100.9kg BMI=35.7-36.0	-14.7% vs -12.8% vs -3.2%	体重变化(kg) : -14.9 vs -12.9 vs -3.2
Orforglipron (小分子)	肥胖	NCT05051579	II期	272	12-45mg vs 安慰剂 (36w)	108.7kg BMI=37.9	-9.4% ~ -14.7% vs -2.3%	
Retatrutide	肥胖	NCT04881760	II期	338	12/8/4/1mg vs 安慰剂 (48w)		-24.2% vs -22.8% vs -17.1% vs -8.7% vs -2.1%	
Mazdutide	肥胖	NCT04904913	II期	248	6.0mg vs 4.5mg vs 3.0mg vs 安慰剂 (24w)	89.4kg	-11.6% vs -10.6% vs -7.2% vs +1.1%	体重变化(kg) : -9.9 vs -9.1 vs -6.4 vs +1.1
CagriSema +T2DM	肥胖	NCT04982575	II期	92	vs 司美格鲁肽 (2.4mg) vs Cagrilintide (32w)	106kg	-15.6% vs -5.1% vs -8.1%	
Cagrilintide	肥胖	NCT03856047	II期		vs 利拉鲁肽 vs 安慰剂 (26w)		-6.0 ~ -10.8% vs -9.0% vs -3.0%	
Ecnoglutide	肥胖	NCT05111912	II期	206	vs 利拉鲁肽 (24w)	99.6kg BMI=34.9	-11.1% vs %	
pemvidutide	肥胖	NCT04561245	I期		vs 安慰剂 (12w)		-10.3% vs -1.6%	
AMG133	肥胖	NCT04478708	I期		vs 安慰剂 (12w)		-14.5% vs +1.49%	

3.2 研发趋势：口服小分子

GLP-1小分子：礼来进展最快，国内药企表现亮眼

- 对于糖尿病及肥胖这类慢性代谢性疾病，口服药物具有给药方便、患者依从性高的优势。目前GLP-1类口服药物分为多肽和小分子两类。
 - 多肽类：以Rybelsus为代表，在多肽基础上加上SNAC，解决口服多肽生物利用度低的问题。但此类方法增加了研发成本与生产成本，Rybelsus与注射剂Ozempic月治疗费用相同。
 - 小分子类：以Orforglipron为代表，全新开发一款作用于GLP-1靶点的小分子药。口服小分子生物利用度高，生产成本低，在需长期使用的慢病患者中具有明显优势。目前尚无上市的小分子GLP-1药物上市，需重点关注其减重效果是否与皮下注射产品相当，以及长期使用的安全性问题。
- 目前在GLP-1小分子管线中，进展最快的礼来和辉瑞，分别处于III期和II期阶段。国内进展较快的企业包括恒瑞医药、华东医院、硕迪生物，其余企业大多仍处于I期。

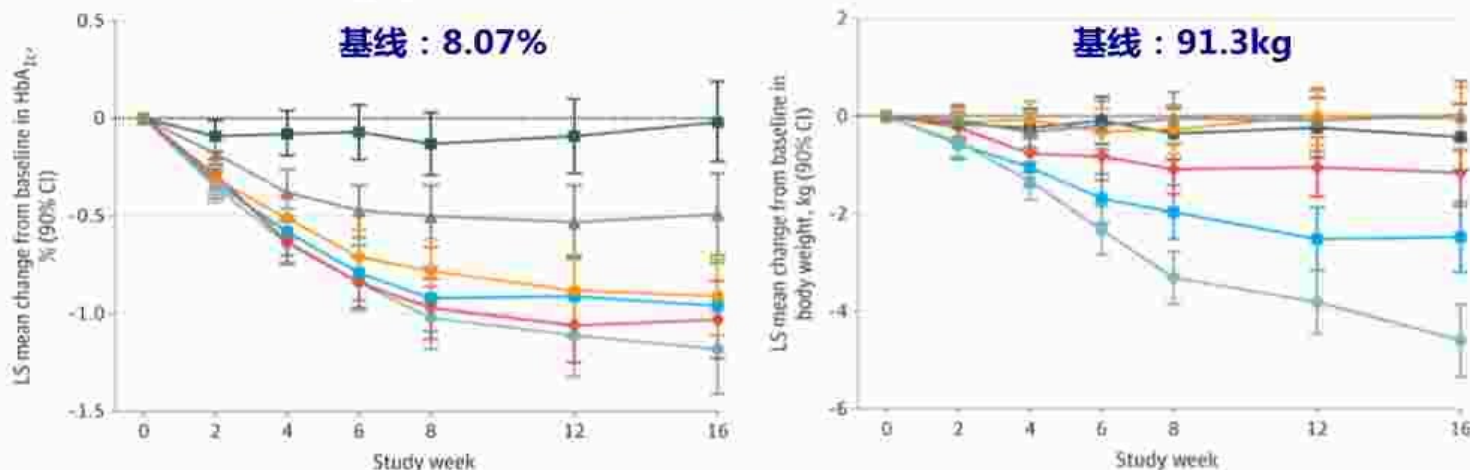
全球GLP-1口服小分子药物竞争格局（临床阶段）

药品	公司	适应症	最高阶段
Orforglipron	礼来/中外制药	糖尿病/肥胖/CVD预防	III期
Danuglipron	辉瑞	糖尿病/肥胖 NASH	II期 I期
HRS-7535	恒瑞医药/盛迪医药	糖尿病	II期
TTP273	华东医药/vYv/大元制药	糖尿病	II期
GSBR-1290	硕迪生物/Gasherbrum	糖尿病 肥胖	II期 II期
MDR-001	德睿智药	糖尿病 肥胖	批准临床 I/II期
THDBH110	通化东宝/药明康德/东宝紫星	糖尿病	I期
TERN-601	Terns Pharmaceuticals	肥胖 NASH	I期 临床前
HDM1002	华东医药	糖尿病 肥胖	I期 I期
HSK34890	海思科	糖尿病 肥胖	I期 I期
PF-06954522	辉瑞/Sosei Heptares	糖尿病	I期
CT-996	Carmot Therapeutics	糖尿病 肥胖	I期 I期
ID110521156	Ildong Pharmaceutical	糖尿病	临床前
SAL0112	信立泰	糖尿病 肥胖	I期 批准临床
VCT220	闻泰医药	糖尿病 肥胖	I期 I期
ECC5004	诚益生物/阿斯利康	糖尿病 肥胖 NASH	I期 临床前 临床前
XW014	先为达	糖尿病 肥胖 NASH	I期 I期 批准临床

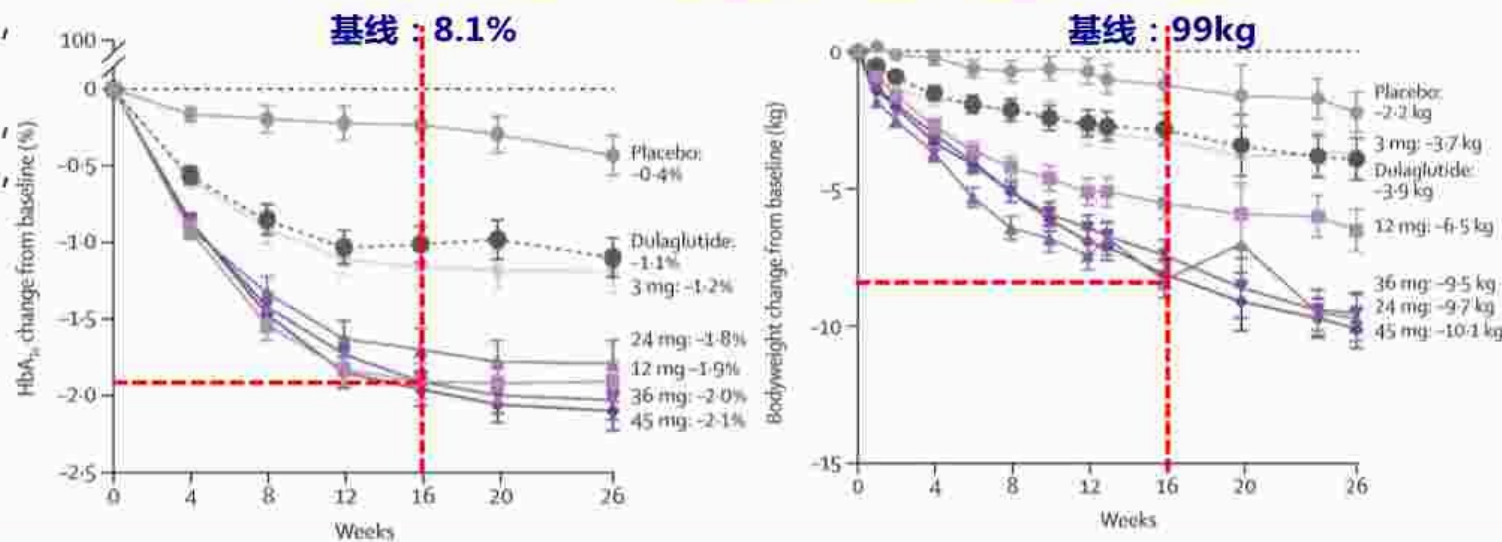
口服小分子疗效比较

- Danuglipron针对2型糖尿病和肥胖患者IIb期研究显示，**每天2次口服16周**，剂量梯度包括2.5/10/40/80/120mg，HbA1c降幅在0.49%~1.18%，体重减轻0.06kg~4.60kg，剂量越高，降幅越大。针对肥胖患者的II期临床已于2023年10月完成，尚无数据公布。
- Orforglipron针对2型糖尿病和肥胖患者II期研究显示，**每天1次口服26周**，剂量梯度包括3/12/24/36/45mg，HbA1c降幅在1.2%~2.1%，体重减轻3.7kg~10.1kg。针对肥胖患者的II期临床结果显示45mg使用36周能减轻14.7%。针对糖尿病和肥胖患者的III期临床正在进行中，预计分别与2025年1月和6月完成试验。

Danuglipron用于T2DM患者降糖（左）与减重（右）效果



Orforglipron用于T2DM患者降糖（左）与减重（右）效果



3.3 研发趋势：适应症扩展

■ 积极拓展适应症，丰富GLP-1类药物使用场景

- GLP-1受体分布广泛，糖尿病肥胖临床常有合并症，为GLP-1类药物进行适应症拓展提供理论基础。目前司美格鲁肽在适应症拓展方面进展较快。根据适应症可以分为：①糖尿病并发症：司美在糖尿病肾病、糖尿病外周血管病变、糖尿病视网膜病变等均有布局，其中FLOW（糖尿病肾病）研究因中期数据良好试验提前终止。②肥胖相关：III期STEP-HFpEF针对肥胖相关HFpEF，结果显示司美能显著改善肥胖相关HFpEF患者生活质量、体力活动能力以及代谢炎症状态。针对肥胖患者的心血管事件二级预防的SELECT临床试验已于2023Q3在欧美申报上市。③其他：针对NASH和阿尔茨海默病的三个大型III期临床正在进行中。

司美格鲁肽临床适应症布局情况

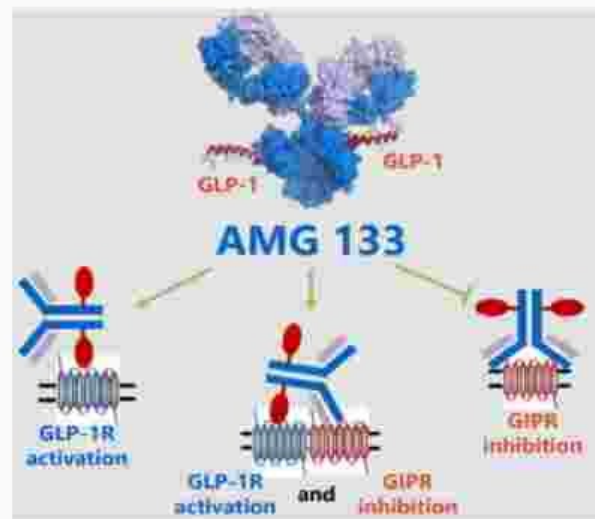
适应症	关键III期临床试验	试验（预计）完成日期	重要时间线
2型糖尿病	上市		
2型糖尿病患者心血管事件二级预防	上市		
肥胖	上市		
肥胖患者心血管事件二级预防	SELECT	2023/6/29	结果已公布；23Q3欧美申报
HFpEF合并肥胖	STEP-HFpEF	2023/4/18	结果已公布
HFpEF合并肥胖和2型糖尿病	STEP-HFpEF DM	2023/10/11	
慢性肾病+2型糖尿病	FLOW	2023/10/10	中期结果已公布，2024H1出最终结果
非酒精性脂肪性肝炎	ESSENCE	2029/7/20	第一部分（72周）2024年有望完成，结合II期结果可申报
PAD+2型糖尿病	STRIDE	2024/7/5	2023-7招募已完成
阿尔茨海默病	evoke evoke+	2026/10/23	预计2025年有数据读出
糖尿病视网膜病变	FOCUS	2027/11/7	2023-7招募已完成

3.4 研发趋势：更长效制剂

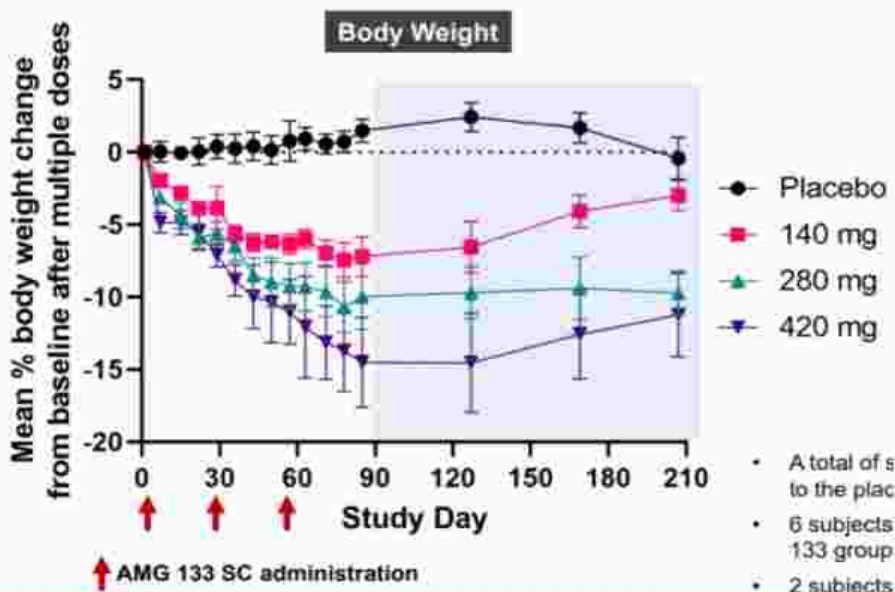
■ AMG-133：每月给药的更长效注射剂

- 安进开发的AMG-133是GIPR抗体融合GLP-1的抗体多肽偶联药物，半衰期更长，**给药频率为每月注射一次**。
- I期临床结果显示，420mg每周一次皮下注射，给药12周后，患者体重下降能达到14.52%，且患者在停止治疗后，**减肥效果仍然能较大程度得到维持，停药后继续观察，在第210天相较基线仍减重11.2%**。
- 目前II期针对超重/肥胖患者临床试验已入组完毕，预计2024年下半年公布数据。2023年11月20日，AMG 133在中国获批临床，拟开发用于体重控制。

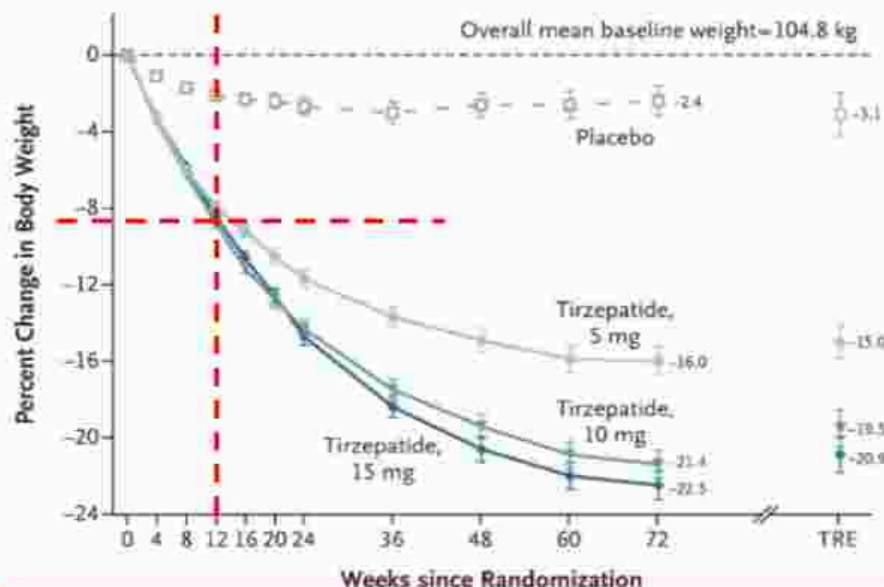
AMG-133药物结构



AMG-133 I期临床减重效果



替尔泊肽较基线体重减轻幅度 (SURMOUNT-1)



重点公司估值表

证券代码	证券简称	总市值 (亿元) 2023/11/24	归母净利润 (亿元)				PE	
			2023E	2024E	2025E	2022E	2023E	2024E
600276.SH	恒瑞医药	2,994	46.40	56.02	68.21	65	53	44
688166.SH	博瑞医药	159	-	-	-	-	-	-
000963.SZ	华东医药	717	29.47	35.73	43.25	24	20	17
600867.SH	通化东宝	243	10.51	12.29	14.31	23	20	17
1801.HK	信达生物	645	-10.86	-6.30	2.50	-	-	258
3692.HK	翰森制药	800	27.44	30.92	35.28	29	26	23

注：归母净利润均取自wind一致性预测（截至2023-11-24），信达生物、翰森制药原市值为港币，已转换为亿元人民币表示
归母净利润单位为亿元人民币

资料来源：Wind，申万宏源研究

主要内容

1. 重磅GLP-1类药物催生千亿市场，中国尚处于产品导入期
2. GLP-1类药物降糖减重效果突出，各大药企纷纷入局
3. 多靶点、口服给药、适应症拓展、长效化与降低副作用是GLP-1类药物重要的研发方向
4. 风险提示

4 风险提示

- **临床试验结果不及预期的风险。** 目前大多数GLP-1类药物尚处于临床试验阶段。在临床试验过程中，若发生非预期的严重不良事件或临床疗效达不到预期，可能导致暂停甚至终止临床研究，影响研发进度或导致研发失败。
- **产品放量不及预期的风险。** 新药销售需有效的市场推广策略与健全的营销网络，即使药物成功上市也存在放量不及预期的风险。
- **出现重大不良反应事件的风险。** GLP-1类药物使用广泛，且多数使用者为慢性病患者，在长期使用过程中可能存在临床试验随访中未发现的重大不良事件。慢性病患者多数有合并用药，可能出现药物相互作用导致的不良反应等风险。

信息披露

证券分析师承诺

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注册为证券分析师，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。本人不曾因，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。

与公司有关的信息披露

本公司隶属于申万宏源证券有限公司。本公司经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可。本公司关联机构在法律许可情况下可能持有或交易本报告提到的投资标的，还可能为或争取为这些标的提供投资银行服务。本公司在知晓范围内依法合规地履行披露义务。客户可通过 compliance@swsresearch.com 索取有关披露资料或登录 www.swsresearch.com 信息披露栏目查询从业人员资质情况、静默期安排及其他有关的信息披露。

机构销售团队联系人

华东A组	茅炯	021-33388488	maojiong@swsresearch.com
华东B组	谢文霓	18930809211	xiewenni@swsresearch.com
华北组	肖霞	15724767486	xiaoxia@swsresearch.com
华南组	李昇	15914129169	lisheng5@swsresearch.com

A股投资评级说明

证券的投资评级：

以报告日后的6个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入 (Buy)	：相对强于市场表现20%以上；
增持 (Outperform)	：相对强于市场表现5% - 20%；
中性 (Neutral)	：相对市场表现在 - 5% - + 5% 之间波动；
减持 (Underperform)	：相对弱于市场表现5% 以下。

行业的投资评级：

以报告日后的6个月内，行业相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好 (Overweight)	：行业超越整体市场表现；
中性 (Neutral)	：行业与整体市场表现基本持平；
看淡 (Underweight)	：行业弱于整体市场表现。

本报告采用的基准指数：沪深300指数

港股投资评级说明

证券的投资评级：

以报告日后的6个月内，证券相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

买入 (BUY)	：股价预计将上涨20%以上；
增持 (Outperform)	：股价预计将上涨10-20%；
持有 (Hold)	：股价变动幅度预计在-10%和+10%之间；
减持 (Underperform)	：股价预计将下跌10-20%；
卖出 (SELL)	：股价预计将下跌20%以上。

行业的投资评级：

以报告日后的6个月内，行业相对于市场基准指数的涨跌幅为标准，定义如下：

看好 (Overweight)	：行业超越整体市场表现；
中性 (Neutral)	：行业与整体市场表现基本持平；
看淡 (Underweight)	：行业弱于整体市场表现。

本报告采用的基准指数：恒生中国企业指数 (HSCEI)

我们在此提醒您，不同证券研究机构采用不同的评级术语及评级标准。我们采用的是相对评级体系，表示投资的相对比重建议；投资者买入或者卖出证券的决定取决于个人的实际情况，比如当前的持仓结构以及其他需要考虑的因素。投资者应阅读整篇报告，以获取比较完整的观点与信息，不应仅仅依靠投资评级来推断结论。申银万国使用自己的行业分类体系，如果您对我们的行业分类有兴趣，可以向我们的销售员索取。

法律声明

本报告由上海申银万国证券研究所有限公司（隶属于申万宏源证券有限公司，以下简称“本公司”）在中华人民共和国境内（香港、澳门、台湾除外）发布，仅供本公司的客户（包括合格的境外机构投资者等合法合规的客户）使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。有关本报告的短信提示、电话推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司<http://www.swsresearch.com>网站刊载的完整报告为准，本公司并接受客户的后续问询。本报告首页列示的联系人，除非另有说明，仅作为本公司就本报告与客户的联络人，承担联络工作，不从事任何证券投资咨询服务业务。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、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本公司特别提示，本公司不会与任何客户以任何形式分享证券投资收益或分担证券投资损失，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。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所引致的任何损失负任何责任。市场有风险，投资需谨慎。若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记，未获本公司同意，任何人均无权在任何情况下使用他们。

简单金融 · 成就梦想

A Virtue of Simple Finance



申万宏源研究微信订阅号



申万宏源研究微信服务号

上海申银万国证券研究所有限公司
(隶属于申万宏源证券有限公司)

张静含
zhangjh@swsresearch.com