

GLP-1行业研究

—老故事与新战场

2023.11

Synthetic Biology Team

CEC CAPITAL
易凯资本有限公司

目录

第一部分：GLP-1药物的老故事

- 1.1 GLP-1是降糖和减肥药物研发的明星靶点
- 1.2 GLP-1药物已成为是糖尿病药物市场的绝对主力
- 1.3 GLP-1明星产品利拉鲁肽（诺和诺德）
- 1.4 GLP-1明星产品度拉糖肽（礼来）
- 1.5 GLP-1明星产品司美格鲁肽（诺和诺德）
- 1.6 GLP-1迭代产品替尔泊肽（礼来）
- 1.7 已上市GLP-1主要产品基本情况整理

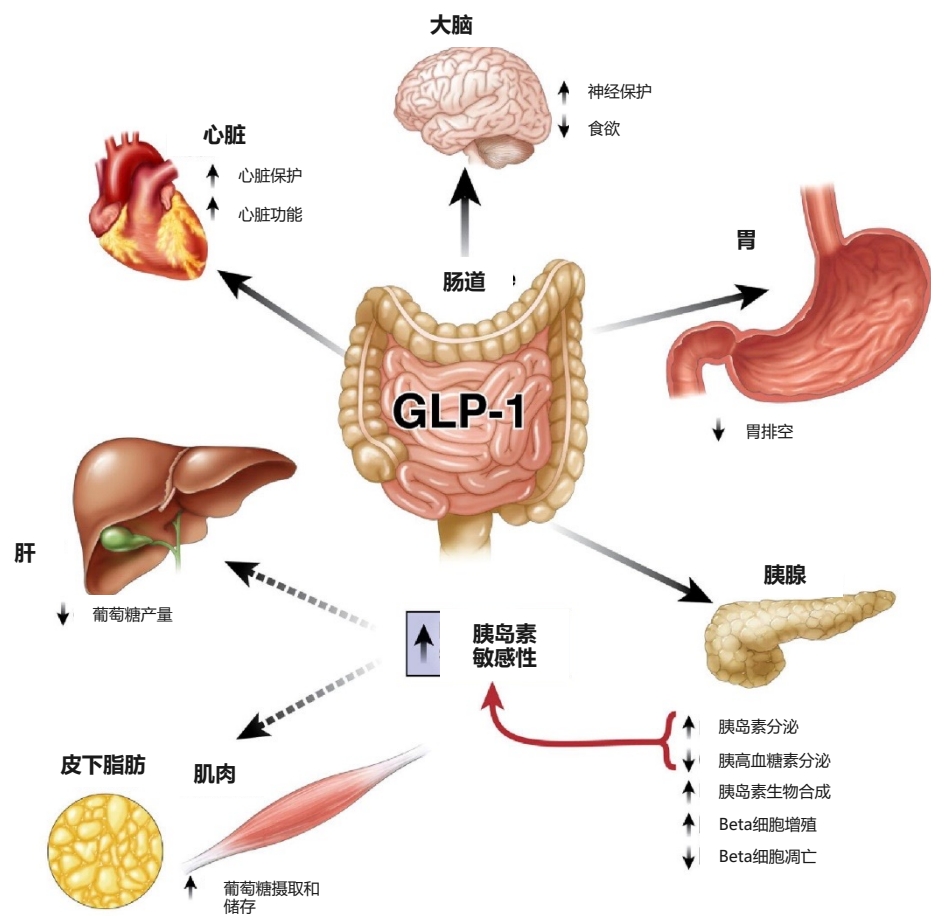
第二部分：GLP-1药物的新战场

第三部分：GLP-1药物的产业链



1.1 GLP-1是降糖和减肥药物研发的明星靶点

- 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-likepeptide-1) 是一种由肠道L细胞分泌的激素，其受体 (GLP-1R) 广泛分布于包括中枢神经系统、心血管系统、肌肉、胃肠道在内的多个器官和组织。GLP-1具有葡萄糖浓度依赖性降糖作用，其受体激动剂 (GLP-1RA) 是人工合成的GLP-1类似物，半衰期更长，能模拟GLP-1的生理作用，是治疗糖尿病与肥胖症的重要药物。



GLP-1受体激动剂

GLP-1受体激动剂是一类降糖药物，目前主要用于成人2型糖尿病的降糖治疗，该类药物通过与GLP-1受体结合来发挥作用，其机制具体如下：

- 促进胰岛素的合成和分泌：GLP-1受体激动剂能够增加胰岛β细胞胰岛素的表达，促进胰岛素合成，并以葡萄糖浓度依赖性的方式促进胰岛素分泌，发挥降糖作用。
- 抑制胰高血糖素的分泌：胰高血糖素作为主要的升糖激素，其水平升高也会引起血糖的升高，GLP-1受体激动剂可以通过与胰岛α细胞上的受体结合抑制胰高血糖素分泌，发挥降血糖作用。
- 抑制食欲，延缓胃排空：GLP-1受体激动剂可以作用于大脑的食欲调节中枢，抑制食欲，并且能够抑制胃排空，增加饱腹感，减少食物的摄入，从而减少葡萄糖的摄入发挥降糖作用。
- 改善胰岛素的敏感性：GLP-1受体激动剂可以促进肝糖原和肌糖原的生成，抑制肝糖原输出，增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取，改善机体对胰岛素的敏感性。

1.2 GLP-1药物已成为是糖尿病药物市场的绝对主力

- 2022年，糖尿病药物总销售额约为600亿美元，而GLP-1市场高速增长，2022年销售额达226亿美元，占降糖药市场的近38%；规模远超过胰岛素的153亿美元，成为目前糖尿病市场最大的驱动力；此外，GLP-1药物在肥胖症的临床治疗中效果显著，同时正尝试探索对于非酒精性脂肪肝、阿尔兹海默症等疾病的治疗，前景广阔。

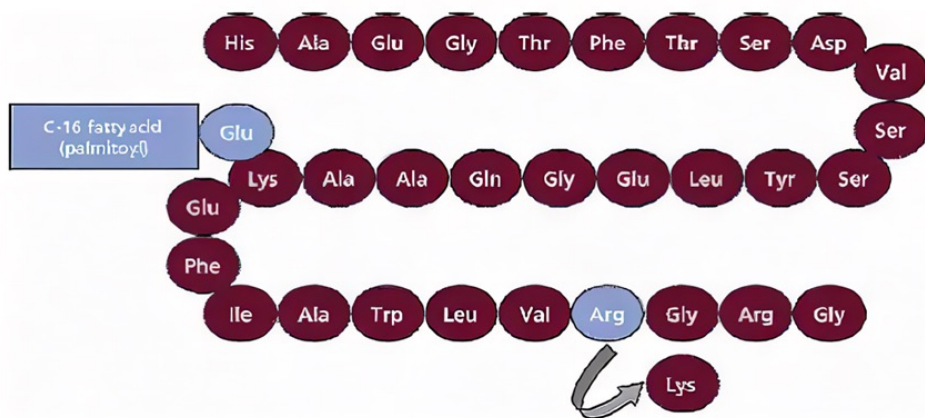
| 序号 | 商品名 | 通用名 | 靶点 | 研发公司 | 2022年销售额（亿美元） |
|----|--------------------------|-------|------------------|-------|---------------|
| 1 | Semaglutide,Ozempic | 司美格鲁肽 | GLP-1R | 诺和诺德 | 84.39 |
| 2 | Dulaglutide,Trulicity | 度拉糖肽 | GLP-1R | 礼来/住友 | 74.40 |
| 3 | Empagliflozin,Jardiance | 恩格列净 | SGLT2 (SCL5A2) | 礼来/BI | 73.00 |
| 4 | Dagliflozin,Farxiga | 达格列净 | SGLT2 (SCL5A2) | 阿斯利康 | 43.81 |
| 5 | Sitagliptin,Januvia | 西格列汀 | DPP-4 | 默沙东 | 28.13 |
| 6 | Insulin glargine,Lantus | 甘精胰岛素 | INSR | 赛诺菲 | 24.14 |
| 7 | Insulin Aspart,NovoRapid | 门冬胰岛素 | INSR | 诺和诺德 | 22.19 |
| 8 | Linagliptin,Trajenta | 利格列汀 | DPP-4 | 礼来/BI | 21.60 |
| 9 | Insulin Lispro,Humalog | 赖脯胰岛素 | INSR | 礼来 | 20.61 |
| 10 | Liraglutide,Victoza | 利拉鲁肽 | GLP-1R | 诺和诺德 | 17.68 |

值得一提的是，替尔泊肽作为礼来推出的首款首批的GLP-1/GIP双受体激动剂，其已获得市场充分认可，2023年上半年销售15.5亿美元，即将取代利拉鲁肽成为销量前十。

1.3 GLP-1明星产品利拉鲁肽（诺和诺德）

- 利拉鲁肽是诺和诺德研发的一种人源GLP-1的类似物，通过在肽前体位置26位的赖氨酸残基上连接带有谷氨酸间隔物的C-16脂肪酸（棕榈酸）和位置34处用精氨酸代替赖氨酸改造而得，与全人源GLP-1同源性达到97%，可作为GLP-1受体激动剂。利拉鲁肽产品分为Victoza（注射，日制剂，针对2型糖尿病）以及Saxenda（注射，日制剂，针对肥胖）

利拉鲁肽是诺和诺德的明星产品

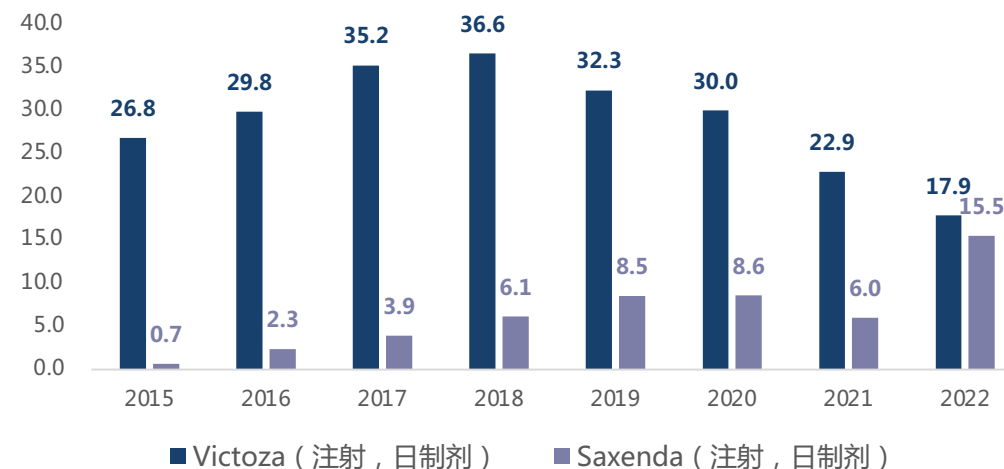


利拉鲁肽半衰期为13小时，26处赖氨酸残基上连接的脂肪酸侧链，可以使利拉鲁肽抵抗二肽基肽酶4（DPP-4）酶降解、与白蛋白紧密结合，体内半衰期显著延长，还可以使利拉鲁肽分子在注射部位自交联成七聚体，从而延缓其释放，使其作用时间可长达接近24小时，每天皮下注射一次并且可在任意时间注射，与进餐无关。

利拉鲁肽于2009年7月首先在欧盟上市，2010年在美国上市，用于治疗2型糖尿病，在美国商品名为Victoza；2011年进入中国市场，商品名为诺和力。

利拉鲁肽2011年进入中国市场，是全球型重磅产品

利拉鲁肽全球销售额变化（亿美元）



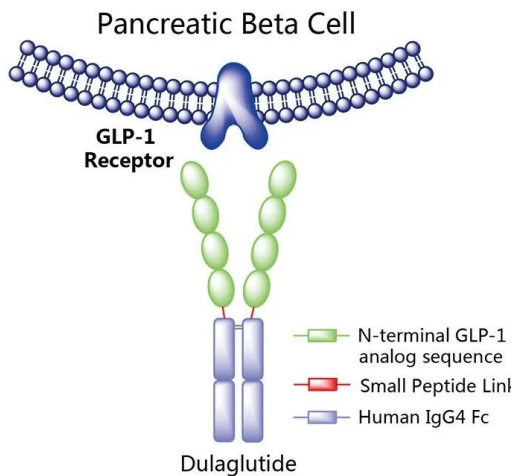
利拉鲁肽由于是人源GLP-1类似物，上市后销售额稳步上升。2017年8月，利拉鲁肽进入国家医保目录，奠定了其在中国的市场基础，直到2018年，利拉鲁肽一直是GLP-1RA领域的王者，但是从2019年开始利拉鲁肽降糖药Victoza销售额开始下降，主要是受到度拉糖肽和司美格鲁肽的冲击影响。

1.4 GLP-1明星产品度拉糖肽（礼来）



- 度拉糖肽是由礼来研发的将GLP-1多肽与抗体Fc片段融合形成的，于2014年首次在美国上市，是一款长效GLP-1受体激动剂，每周给药一次。2019年2月，度拉糖肽在中国获批上市，商品名为度易达，适用于成人2型糖尿病患者的血糖控制，包括单药以及接受二甲双胍和/或磺脲类药物治疗血糖仍控制不佳的患者。度拉糖肽产品为Trulicity（注射，周制剂）。

度拉糖肽不仅可以降低血糖，还有助于保护心肾功能

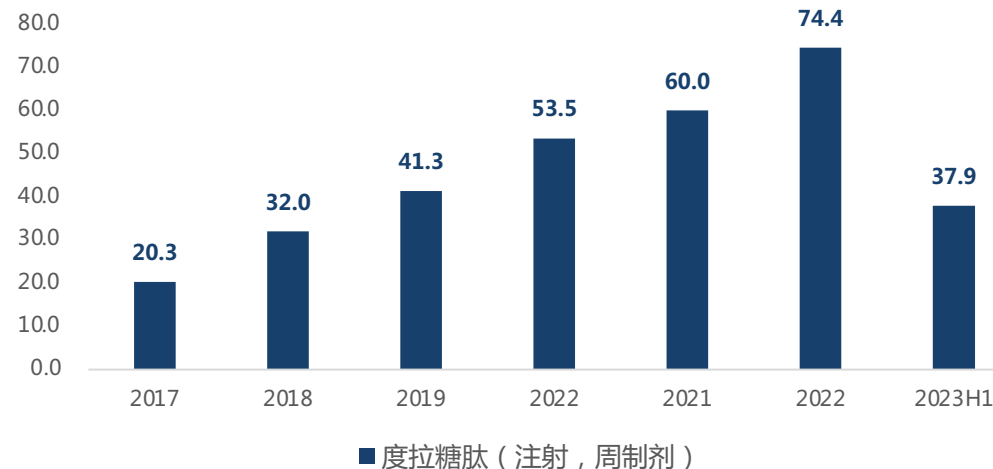


度拉糖肽于2020年2月还被FDA批准用于治疗心血管疾病或存在多种心血管风险因素的2型糖尿病成人患者，降低主要不良心血管事件（MACE）发生风险。

2023年1月，礼来在国内申报了度拉糖肽联合胰岛素治疗成人2型糖尿病的新适应症，基于度拉糖肽联合胰岛素治疗的3期AWARD-CHN3研究，达到主要终点和所有关键次要终点。

度拉糖肽自2014年获得FDA批准以来，市场份额扩张迅速

度拉糖肽全球销售额变化（亿美元）

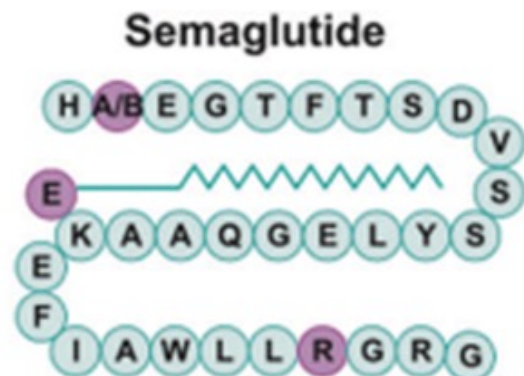


度拉糖肽自2014年获得FDA批准以来，市场份额扩张迅速，2018年销售额约32亿美元，已经接近GLP-1另一款明星产品利拉鲁肽。2019年，度拉糖肽全球销售额达到41.3亿美元，为全球GLP-1销售冠军，占其市场份额39%，并列全球药品销售额TOP100榜第19位，2022年销售额达到74.4亿美元，但是销售额还是被司美格鲁肽超越了。

1.5 GLP-1明星产品司美格鲁肽（诺和诺德）

- 司美格鲁肽是诺和诺德继利拉鲁肽后上市的第二款GLP-1R激动剂，也是继利拉鲁肽后全球第二款获得肥胖和2型糖尿病（T2DM）双适应症的GLP-1R激动剂。
- 司美格鲁肽有注射液和口服制剂两种剂型，分为Ozempic（注射，周制剂，针对2型糖尿病）、Rybelsus（口服，日制剂，针对2型糖尿病）以及Wegovy（注射，周制剂，针对肥胖）

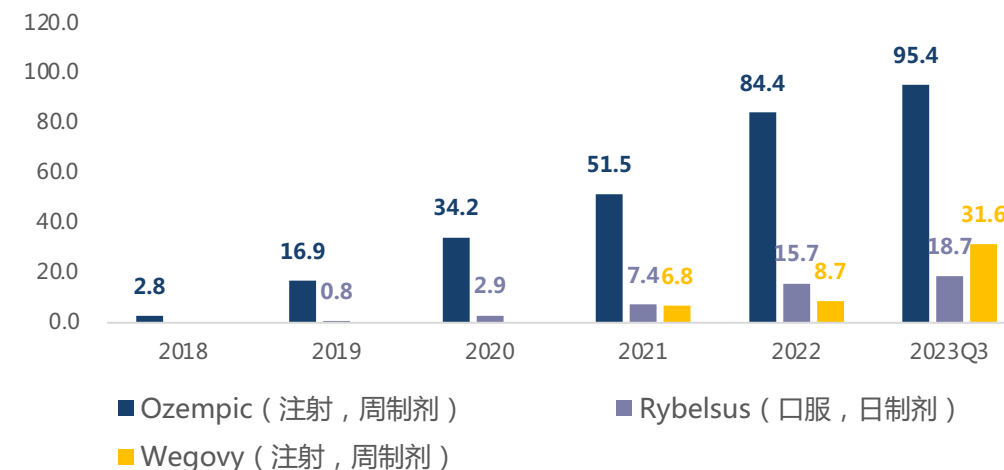
全球第二款获得肥胖和2型糖尿病双适应症的GLP-1R激动剂



司美格鲁肽以人源GLP-1分子为基础，把第8位丙氨酸替换成 α -氨基丁酸和第34位赖氨酸替换成精氨酸，同时第26位赖氨酸通过间隔基连接C18脂肪二酸侧链。经过改造，司美格鲁肽实现了可抵抗DPP-4降解、与白蛋白紧密结合、体内半衰期显著延长，实现每周给药1次，同时保留了高达94%的GLP-1氨基酸序列同源性结构特征，具有较好的安全性。司美格鲁肽是诺和诺德继利拉鲁肽后上市的第二款GLP-1R激动剂，也是继利拉鲁肽后全球第二款获得肥胖和2型糖尿病（T2DM）双适应症的GLP-1R激动剂。

司美格鲁肽年销售额即将逼近200亿美元大关，坐稳GLP-1销冠

司美格鲁肽全球销售额变化（亿美元）



司美格鲁肽自上市以来，销售额急剧上升，去年注射型、口服型降糖药以及减肥针三种剂型司美格鲁肽销售额首次突破百亿美元。司美格鲁肽口服药（商品名Rybelsus）于2019年9月获得FDA批准，用于2型糖尿病患者的血糖控制，成为全球首个获批的口服GLP-1药物。2021年，司美格鲁肽注射液Wegovy被FDA批准用于成人肥胖症。

1.6 GLP-1迭代产品替尔泊肽（礼来）【1/2】



- 替尔泊肽于2022年5月被FDA批准用于改善2型糖尿病成人患者的血糖控制，它是一种长效制剂，每周皮下注射给药一次。并且替尔泊肽于2022年10月19日被FDA授予用于治疗伴有体重相关共病的肥胖或超重成人患者快速通道资格（FTD）。

替尔泊肽是首款获批的GIP/GLP-1受体双重激动剂

Human GIP(1-42)
Y A E G T F I S D Y S I A M L D K I A C K A F V Q W L I A G G P S S G A P P P S N H 2

0.2 nM Affinity

Human GLP-1(7-36)
H A E G T F I S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R N H 2

0.7 nM Affinity

Tirzepatide
Y A i b E G T F I S D Y S I A i b L D K I A C K A F V Q W L I A G G P S S G A P P P S N H 2

C20 diacid-glu-(AEEA)

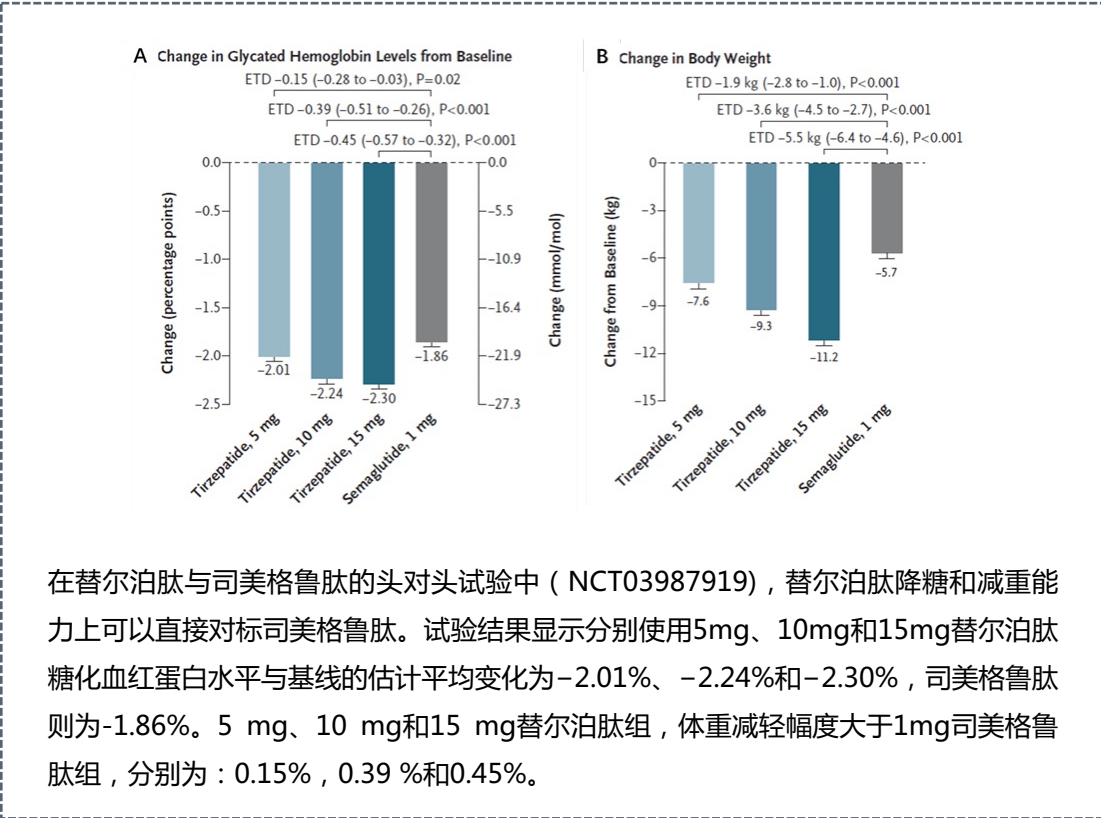
0.2 nM Affinity

2.94 nM Affinity

Key
 GIP Residues (Blue circle)
 GLP-1 Residues (Green circle)
 GIP/GLP-1 Residues (Orange circle)
 Uncommon Residues (Grey circle)

替尔泊肽 (tirzepatide, Mounjaro) 是由礼来研发的首款获批的GIP/GLP-1受体双重激动剂，是一个39个氨基酸的多肽分子，经过对天然的GIP上20位的赖氨酸中，增加了一个20碳的脂肪酸和替换2和13位上的精氨酸为2-氨基异丁酸 (Aib) 修饰而得，阻碍DPP-4降解以及能更好地和白蛋白结合延长半衰期，其半衰期大致为5天。

替尔泊肽降糖和减重能力上直接对标司美格鲁肽



1.6 GLP-1迭代产品替尔泊肽（礼来）【2/2】



- 自2022年第二季度以来，上市刚满近一年替尔泊肽已斩获15.48亿美元的销售额。对比已上市两大 GLP-1 类药物度拉糖肽和司美格鲁肽初上市时的处方增长趋势，替尔泊肽放量速度呈现出强有力的竞争力。

2023年礼来已完成向美国FDA递交替尔泊肽肥胖适应症的上市申请

TIRZEPATIDE: SURMOUNT-3 & SURMOUNT-4 TRIALS DEMONSTRATED SIGNIFICANT AND SUPERIOR WEIGHT LOSS COMPARED TO PLACEBO



SURMOUNT-3

- SURMOUNT-3 evaluated the efficacy and safety of tirzepatide compared to placebo for 72 weeks after a 12-week intensive lifestyle intervention lead-in period
- Participants, after 12 weeks of intensive lifestyle intervention, achieved an additional 21.1% mean weight loss with tirzepatide for a total mean weight loss of 26.6% over 84 weeks
- Safety profile was similar to incretin-based therapies approved for the treatment of obesity and overweight

SURMOUNT-4

- SURMOUNT-4 evaluated the efficacy and safety of tirzepatide compared to placebo for 52 weeks after a 36-week open-label tirzepatide lead-in period
- Participants achieved 21.1% mean weight loss during a 36-week tirzepatide lead-in period and an additional 6.7% mean weight loss during a 52-week continued treatment period, for a total mean weight loss of 26.0% over 88 weeks
- Safety profile was similar to incretin-based therapies approved for the treatment of obesity and overweight

Not for promotional use

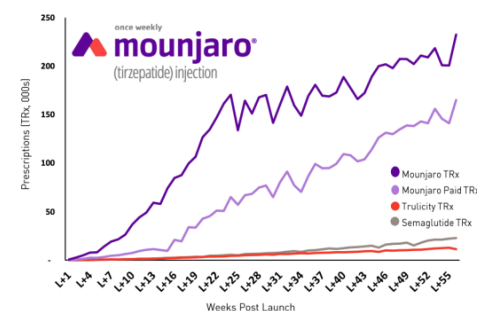
2023 Q2 EARNINGS

17

2023年7月27日，礼来公布了替尔泊肽的SURMOUNT-3和SURMOUNT-4两项试验结果。在SURMOUNT-3研究中，参与者经过12周的强化生活方式干预，使用替尔泊肽实现了21.1%的平均体重减轻，从研究进入开始在84周内总共平均体重减轻了26.6%。SURMOUNT-4研究中，参与者在36周的替尔泊肽导入期内体重减轻了21.1%，在52周的持续治疗期间体重减轻了6.7%，在88周内总平均体重减轻了26.0%。

替尔泊肽放量速度呈现出强有力的竞争力

MOUNJARO U.S. LAUNCH PROGRESS



Mounjaro volume has significantly outpaced prior launches in the type 2 diabetes injectable incretin class

*Internal estimate of weekly paid TRx
IQVIA weekly data for week ending June 30, 2023 [type 2 diabetes injectable incretin class]

Not for promotional use

2023 Q2 EARNINGS

11

- Robust U.S. uptake bolstered by strong efficacy and a positive customer experience
- Access as of July 1st at 73% for patients with type 2 diabetes across total commercial and Part D lives
- Percentage of paid prescriptions rose to 67% in Q2 due to copay program dynamics and improved access
- Original non-covered \$25 copay card ended June 30
- Focus on driving new-to-brand growth while continuing access expansion

自 2022 年 Q2 以来，上市刚满近一年替尔泊肽已斩获 15.48 亿美元的销售额。对比已上市两大 GLP-1 类药物度拉糖肽和司美格鲁肽初上市时的处方增长趋势，替尔泊肽放量速度呈现出强有力的竞争力。

15.5亿美元

2023年H1销售额

1.7 已上市GLP-1主要产品基本情况整理

- 为了改善GLP-1的成药性质，后续通过不同手段开发新型的GLP-1类似物即GLP-1RA，目前有十几种GLP-1RA获批上市，在国内就有8种GLP-1RA获批上市，包括短效/速效制剂贝那鲁肽、艾塞那肽和利司那肽以及长效制剂度拉糖肽和司美格鲁肽注射液等。

| 药物名称 | 商品名 | 研发公司 | 给药方式 | 批准上市 | 适应症 |
|----------|----------|-------------|---------|--------------------------|----------|
| 度拉糖肽 | 度易达 | 礼来 | 皮下、每周一次 | 2014FDA、2019NMPA | 2型糖尿病 |
| 替尔泊肽 | Mounjaro | 礼来 | 皮下、每周一次 | 2022FDA | 2型糖尿病 |
| 艾塞那肽微球 | 百达扬 | 阿斯利康 | 皮下、每周一次 | 2012FDA、2018NMPA | 2型糖尿病 |
| 利司那肽 | 利时敏 | 赛诺菲/Zealand | 皮下、每日一次 | 2013EMA、2016FDA、2017NMPA | 糖尿病 |
| 阿必鲁肽 | Tanzeum | GSK | 皮下、每周一次 | 2014FDA | 2型糖尿病 |
| 贝那鲁肽 | 谊生泰 | 仁会生物 | 皮下、每日三次 | 2017NMPA | 2型糖尿病 |
| 艾塞那肽 | 百泌达 | 礼来和Amylin | 皮下、每日两次 | 2005FDA、2006欧美、2009NMPA | 2型糖尿病 |
| 聚乙二醇洛塞那肽 | 孚来美 | 豪森医药 | 皮下、每周一次 | 2019NMPA | 2型糖尿病 |
| 利拉鲁肽 | Victoza | 诺和诺德 | 皮下、每日一次 | 2010FDA、2011NMPA | 2型糖尿病 |
| 利拉鲁肽 | Saxenda | 诺和诺德 | 皮下、每日一次 | 2014FDA、2015EMA | 肥胖或超重适应症 |
| 司美格鲁肽注射液 | Ozempic | 诺和诺德 | 皮下、每周一次 | 2017FDA、2021NMPA | 2型糖尿病 |
| 司美格鲁肽口服药 | Rybelsus | 诺和诺德 | 口服、每日一次 | 2019FDA | 2型糖尿病 |
| 司美格鲁肽减肥针 | Wegovy | 诺和诺德 | 皮下、每周一次 | 2021FDA | 肥胖症 |

目录

第一部分：GLP-1药物的老故事

第二部分：GLP-1药物的新战场

- 2.1 司美格鲁肽具有极大的适应症拓展潜力
- 2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者
- 2.3 司美格鲁肽生物类似物开发竞速愈发激烈
- 2.4 GLP-1药物产业发展迈入“差异化创新”时代
- 2.5 司美格鲁肽赚来的钱，诺和诺德投了什么？
- 2.6 其他GLP-1赛道相关重要收并购案例

第三部分：GLP-1药物的产业链



2.1 司美格鲁肽（注射剂）极具潜力的适应症拓展空间—最新临床进展【1/4】



| 疾病 | 国家/地区 | 临床进展 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-----------|-------|--------|------------|--------|
| 糖尿病肾病 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 糖尿病肾病 | 中国 | III期临床 | 2019.1.28 | Active |
| 阿尔兹海默症 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 阿尔兹海默症 | 中国 | III期临床 | 2021.3.2 | Active |
| 间歇性跛行 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 间歇性跛行 | 中国 | III期临床 | 2021.3.8 | Active |
| 非酒精性脂肪性肝炎 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 非酒精性脂肪性肝炎 | 中国 | III期临床 | 2021.3.30 | Active |
| 卒中 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 卒中 | 中国 | III期临床 | 2022.11.18 | Active |
| 心肌梗塞 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 心肌梗塞 | 中国 | III期临床 | 2022.11.18 | Active |
| 多囊卵巢综合征 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 多囊卵巢综合征 | 中国 | I期临床 | 2021.11.29 | Active |

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.1 司美格鲁肽（注射剂）极具潜力的适应症拓展空间—最新临床进展【2/4】



| 疾病 | 国家/地区 | 临床进展 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-------------|-------|--------|-----------|--------|
| 射血分数保留的心力衰竭 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 1型糖尿病 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 外周动脉疾病 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 缺血性卒中 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 缺血性卒中 | 中国 | II期临床 | 2023.6.27 | Active |
| 尼古丁成瘾（戒烟） | 全球 | II期临床 | | Active |
| 哮喘 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 酒精成瘾 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 肝纤维化 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 子宫疾病 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 肺结节病 | 全球 | I期临床 | | Active |
| 肺结节病 | 中国 | I期临床 | 2022.5.14 | Active |

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.1 司美格鲁肽（注射剂）极具潜力的适应症拓展空间—最新临床进展【3/4】



| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|------|------|------|-----------|---|
| 心力衰竭 | 安慰剂 | III期 | 积极 | KCCQ-CSS: +16.6 vs +8.7; body weight: -13.3% vs -2.6% |

- 与安慰剂相比，2.4mg Wegovy（司美格鲁肽注射液）显示出心力衰竭相关症状和身体限制的“大幅”减轻。改善了患有射血分数保留型（HFpEF）心力衰竭和肥胖患者的运动功能并减轻了体重。
- STEP试验纳入了HFpEF合并BMI≥30的患者，受试者随机接受司美格鲁肽或安慰剂治疗52周。Novo使用堪萨斯城心肌病问卷临床总结评分（KCCQ-CSS）作为衡量HFpEF症状和身体限制的共同主要终点。在这项包括了529名患者的试验中，在第52周时，司美格鲁肽组患者的问卷得分增加了16.6分，而安慰剂组得分增加了8.7分，p=0.001。
- 研究人员还评估了患者6分钟步行距离测试的变化（次要终点）。司美格鲁肽组步行距离平均增加了21.5米，而安慰剂组仅增加了1.2米。与安慰剂组相比，司美格鲁肽组患者的体重平均减轻了13.3%，C反应蛋白水平降低，表明炎症减轻。
- 诺和诺德表示，司美格鲁肽的安全性与其他研究中显示的安全性相似。司美格鲁肽组报告了35例严重不良事件（13.3%），安慰剂组报告了71例（26.7%）。
- 就在STEP试验的数据发布的几周前，诺和诺德报告了使用相同剂量的司美格鲁肽进行的另一项心血管结果试验的阳性数据，为将该药物的应用范围扩大到心血管疾病领域铺平了道路。8月8日，诺和诺德公布了心血管结局试验SELECT的主要结果。与安慰剂相比，每周一次皮下注射司美格鲁肽（2.4 mg）可将超重或肥胖合并心血管疾病且不伴糖尿病患者的主要不良心血管事件（MACE）降低20%。

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|--------|------|------|------|--|
| 阿尔兹海默症 | 安慰剂 | RCT | | 在对诺和诺德开展的3项大型RCT试验（LEADER，SUSTAIN 6和PIONEER 6）数据的事后分析中，研究发现共有47人被确定患有痴呆症，其中32人服用安慰剂，15人服用GLP-1，研究结果显示使用GLP-1后痴呆的发生率在统计学上显著降低了53% |

2.1 司美格鲁肽具有极大的适应症拓展潜力—进展小结【4/4】

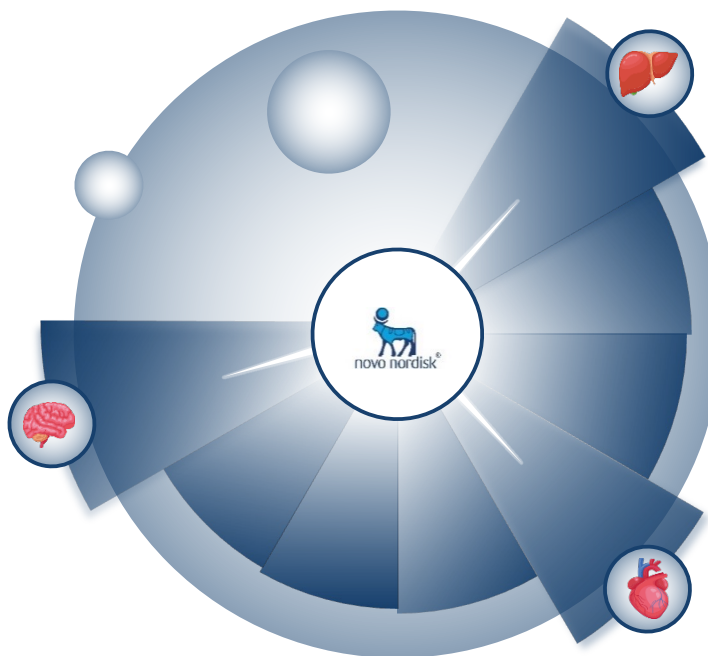
- 司美格鲁肽是GLP-1受体激动剂，与天然GLP-1具有94%的序列同源性。鉴于靶点GLP-1R的“一专多能”，司美格鲁肽不仅表现出显著的降糖和减肥效果，还具有降低收缩压以及保护心血管等作用。截止目前，在全球范围内诺和诺德对司美格鲁肽布局包括NASH、阿尔茨海默病、心血管疾病等22种适应症，均为较大未满足需求的临床领域，共400个临床试验，其中在中国进行14种适应症的研究，进行的临床研究数量为50个。

肾脏保护作用

- SUSTAIN 6研究已证实司美格鲁肽能有效延缓具有心血管高风险的T2DM患者糖尿病肾脏病的发生和发展，并可使新发持续性大量蛋白尿或肾脏病恶化的发生率均显著降低，使肾脏复合终点事件发生风险降低36%，

阿尔兹海默症 (AD)

- 多项临床前研究表明，司美格鲁肽显示出对人神经母细胞瘤 (SH-SY5Y) 细胞系的淀粉样蛋白 β 斑块具有神经保护特性，提示司美格鲁肽可缓解阿尔兹海默病症状。动物模型研究数据提示GLP-1在阿尔兹海默症治疗中发挥了关键作用，包括改善记忆功能和减少磷酸化tau蛋白的积累，司美格鲁肽也被证明可减轻对认知和身体机能有潜在影响的神经炎症。
- 司美格鲁肽目前正在进行两项针对AD患者的安慰剂对照临床三期研究，分别是EVOKE研究 (NCT04777396) 和 EVOKE Plus研究 (NCT04777409)，据了解，目前试验正在进行中，EVOKE试验预计将于2025年9月完成。



非酒精性脂肪肝 (NASH)

- 鉴于GLP-1药物在NASH领域的有效数据，GLP-1RA除了改变降糖和减重领域的竞争格局，还将改变NASH领域的治疗现状。GLP-1可通过增加脂肪酸氧化，改善肝脏的胰岛素敏感性及脂肪肝病变，降低提质量和低血糖发生率，对非酒精性脂肪肝起到明显的改善作用。
- 司美格鲁肽是目前在治疗NASH进展最快的GLP-1RA，处于临床三期研究 (NCT04822181)。

心血管保护作用

- 2020年1月，FDA批准注射用司美格鲁肽用于降低伴有心血管疾病 (CVD) 或多种CVD危险因素的成人二型糖尿病患者的主要心血管事件风险，主要基于SUSTAIN-6研究。该研究入选3297例合并CVD或心血管危险因素的T2DM患者，与安慰剂相比，司美格鲁肽可显著降低主要不良心血管事件达26%。

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—礼来（Orforglipron）【1/2】



- Orforglipron是礼来制药开发的一款可口服的非肽类胰高血糖素样肽-1受体（GLP-1R）激动剂，它的优势是非肽类，在胃肠道不容易被分解，可以与食物一起服用。2018年，礼来与中外制药达成合作，以5000万美元首付款获得处于临床前阶段的该药的全球开发和商业化权益。该产品为胶囊，日制剂。

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-------|-------|--------|-----------|--------|
| 肥胖 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 肥胖 | 中国 | III期临床 | 2023.5.22 | Active |
| 2型糖尿病 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 2型糖尿病 | 中国 | III期临床 | 2023.5.24 | Active |
| 心血管风险 | 全球 | III期临床 | | Active |

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|---------------------|------|------|------|--|
| II型糖尿病 ¹ | 度拉糖肽 | II期 | 积极 | HbA1c: -2.10% vs -1.10% vs -0.43% ; 12mg+ |
| 肥胖 ² | 安慰剂 | II期 | 积极 | weight change at week 36: -14.7% vs -2.3% ; 36mg |
| II型糖尿病 ³ | 安慰剂 | I期 | 积极 | HbA1c: -1.8% vs -0.4% ; 36mg |

- 临床登记号: NCT05048719 : 在第26周, orforglipron的HbA_{1c}的平均变化高达-2.10% (-1.67%安慰剂调整), 而安慰剂为-0.43%, 度拉糖肽为-1.10%。与安慰剂或杜拉格鲁肽相比。12毫克或更高剂量的新型口服非肽GLP-1受体激动剂orforglipron显示HbA_{1c}和体重显著下降。
- 临床登记号: NCT05051579
- 临床登记号: NCT04426474

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—礼来 (Orforglipron) 【2/2】



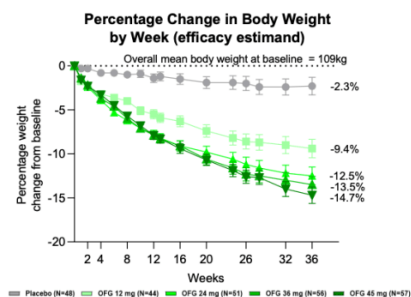
- Orforglipron是礼来制药开发的一款可口服的非肽类胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1R) 激动剂，它的优势是非肽类，在胃肠道不容易被分解，可以与食物一起服用。2018年，礼来与中外制药达成合作，以 5000 万美元首付款获得处于临床前阶段的该药的全球开发和商业化权益。

一种新型的用于治疗肥胖和 2 型糖尿病的 GLP - 1 激动剂

ORFORGLIPRON: PHASE 2 TRIAL IN OBESITY DEMONSTRATED UP TO 14.7% MEAN BODY WEIGHT REDUCTION AT 36 WEEKS



EFFICACY RESULTS



KEY MESSAGES

- In the Phase 2 study of adults with obesity or overweight, 75% of participants achieved body weight reduction of 10% or more
- Safety profile was similar to other GLP-1 receptor agonists
- The ATTAIN Phase 3 program for orforglipron in chronic weight management began 1H of 2023

Not for promotional use

2023 Q2 EARNINGS

14

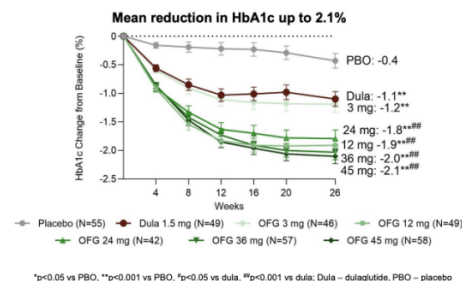
Orforglipron 支持口服一天一次给药。针对肥胖适应症的 II 临床研究结果显示，在肥胖非糖尿病患者中，Orforglipron 治疗 36 周后减重可达 14.7%；而在 2 型糖尿病适应症 II 期临床中，治疗 26 周后糖化 HbA1c 最高降幅达到 2.1%。

一种新型的用于治疗肥胖和 2 型糖尿病的 GLP - 1 激动剂

ORFORGLIPRON: PHASE 2 TRIAL IN TYPE 2 DIABETES DEMONSTRATED MEAN REDUCTION IN HBA1C OF 2.1% IN PEOPLE WITH T2D AT 26 WEEKS



EFFICACY RESULTS



KEY MESSAGES

- Over 90% of participants on the highest three doses achieved HbA1c levels less than 7%, and 18%-34% of participants reached HbA1c less than 5.7%
- Reduction in mean body weight up to 10.1 kg
- Safety profile was similar to other incretin-based therapies
- The ACHIEVE Phase 3 program for orforglipron in type 2 diabetes is underway

Not for promotional use

2023 Q2 EARNINGS

15

迄今，礼来连续启动了 5 项 Orforglipron 治疗 2 型糖尿病以及肥胖患者的大型 III 期临床研究，是同类药物中首个步入临床 III 期阶段的产品。2023年8月11日，礼来已经启动一项国际多中心(含中国)3期临床研究(ATTAIN-1研究)，在肥胖或超重伴体重相关合并症的受试者中评价LY3502970与安慰剂相比的有效性和安全性。

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—礼来 (Retatrutide) 【1/2】



- Retatrutide (RETA) 是一种 葡萄糖依赖性胰岛素性多肽 (GIP)、胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 和胰高血糖素 (GCG) 多重受体激动剂。既往研究显示，每周注射一次 Retatrutide 可显著改善2型糖尿病 (T2D) 患者血糖控制和脂质代谢，还具有强大的减重效果。该产品为注射液，周制剂。

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-----------|-------|--------|----------|--------|
| 2型糖尿病 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 2型糖尿病 | 中国 | III期临床 | 2023.7.3 | Active |
| 肥胖 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 肥胖 | 中国 | III期临床 | 2023.7.3 | Active |
| 阻塞性睡眠呼吸暂停 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 阻塞性睡眠呼吸暂停 | 中国 | III期临床 | 2023.7.3 | Active |
| 心血管疾病 | 全球 | III期临床 | | Active |

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|---------------------|------|------|------|---|
| II型糖尿病 ¹ | 度拉糖肽 | II期 | 积极 | HbA1c: -2.02% vs -1.41% vs -0.01% ; 8 mg (starting dose 4 mg) |
| 肥胖 ² | 安慰剂 | II期 | 积极 | weight change at week 24: -17.5% vs -1.6% ; 8 mg (starting dose 4 mg) |
| II型糖尿病 ³ | 度拉糖肽 | I期 | 积极 | HbA1c (difference): -1.6% vs -0.6% ; 3/6 mg |

■ 1) 临床登记号: NCT04867785 ; 2) 临床登记号: NCT04881760 ; 3) 临床登记号: NCT04143802

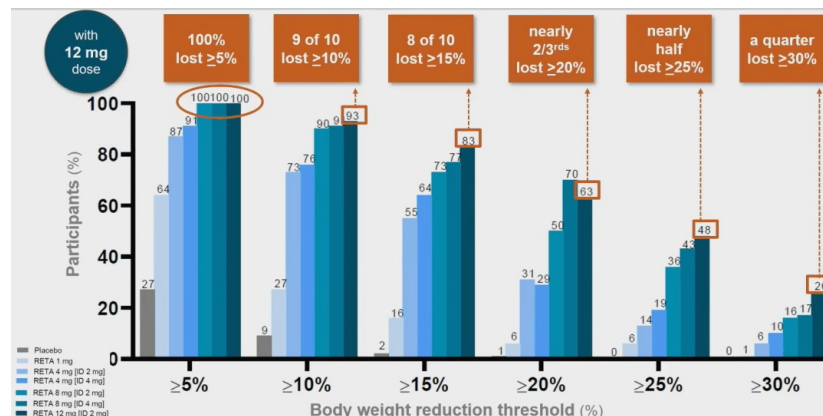
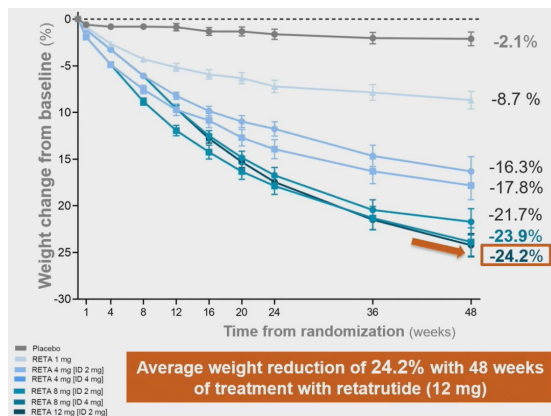
图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市 (Clinical Trials批注标准)

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—礼来 (Retatrutide) 【2/2】

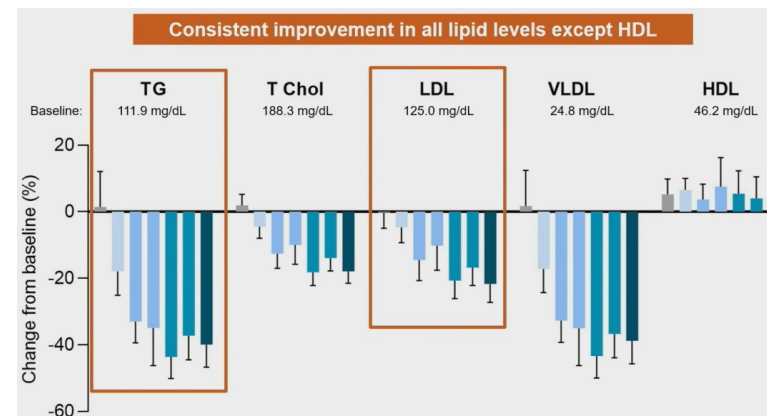


- Retatrutide (RETA) 是一种 葡萄糖依赖性胰岛素性多肽 (GIP)、胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 和胰高血糖素 (GCG) 多重受体激动剂。既往研究显示, 每周注射一次 Retatrutide 可显著改善2型糖尿病 (T2D) 患者血糖控制和脂质代谢, 还具有可被验证的减重效果。

Retatrutide 减重效果创历史新高, 同时在 NAFLD 治疗中表现出良好的有效性和安全性



减重效果



心血管益处

针对肥胖适应症的 II 期临床试验结果显示, 治疗 24 周时, Retatrutide (1mg、4mg、8mg 或 12mg) 在肥胖或超重 (糖尿病除外) 成年患者中达到疗效评估的主要终点, 平均体重减轻 17.5%。在次要终点方面, 在治疗 48 周时, 接受每周注射 12mg Retatrutide 治疗的受试者平均体重减轻 24.2%。在安全性方面, 显示出与其他肠促胰岛素激动剂相当。当前, 在肥胖症领域, 礼来已启动系列 III 期临床 TRIUMPH 研究, 旨在评估 Retatrutide 治疗超重或肥胖并伴有阻塞性睡眠呼吸暂停以及膝骨关节炎等患者的安全性和有效性。同时, 研究人员探究了 Retatrutide 在 NAFLD 亚群中的有效性和安全性。在入组的 338 例患者中, 有 98 例为 NAFLD 患者, 其平均 BMI 相对较高。研究结果显示, 与安慰剂相比, 所有剂量的 Retatrutide 治疗均显示出更强大的肝脏脂肪减少效果, NASH 相关的生物标志物 (K-18 和 Pro-C3) 也明显改善。

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—安进 (AMG133)

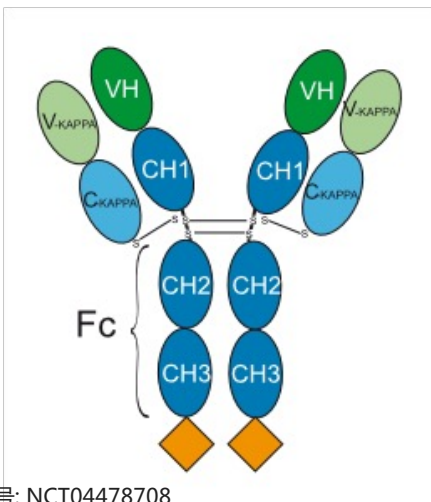


- AMG 133是一种GIP受体拮抗剂/GLP-1激动剂双靶点药物。2022年12月1日，安进的AMG 133药物1期肥胖试验具体数据发布，以给药频次更低、见效更快等特点引发业内关注。
- 礼来的替尔泊肽是一款GLP-1/GIP双靶点激动剂药物，而安进正在开发GIP抗体融合GLP-1药物AMG-133，作用机制为激活GLP-1受体并抑制GIP受体。该产品为注射液，**月制剂**。

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|----|-------|-------|----------|--------|
| 肥胖 | 全球 | II期临床 | | Active |

头对头司美格鲁肽，甘李药业启动GLP-1R激动剂降糖2期临床

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|-----------------|------|------|-----------|--|
| 肥胖 ¹ | 安慰剂 | I期 | 积极 | body weight: -14.52% vs +1.49% ; high dose |



■ 1) 临床登记号: NCT04478708

- AMG133与礼来的GIPR/GLP-1R双重激动剂机制有所不同，作为一款抗体类融合蛋白，AMG133是以GIPR抑制性抗体融合GLP-1，在激活GLP-1R的同时抑制GIPR。
- 公布数据的I期临床是一项双盲临床试验，共募集110位受试者，分别随机接受安慰剂或高、低剂量AMG 133每4周一针的皮下注射（一个月一针，一共三针）。试验结果显示，第85天（约3个月）时，与基线相较，接受低或高剂量AMG 133治疗的患者，其平均体重分别下降了7.2%与14.5%。
- 尽管目前AMG133还尚未进行过广泛的测试，但其以每月一次的给药频率、I期临床试验中优于司美格鲁肽和Tirzepatide的减重疗效已经足够获得市场的广泛关注。相信在未来的一段时间里，减肥药这一蓝海市场将得到大爆发。

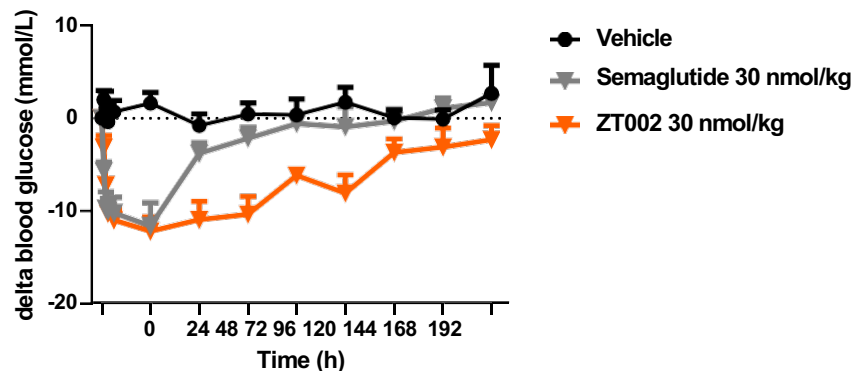
图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—质肽生物 (ZT002)

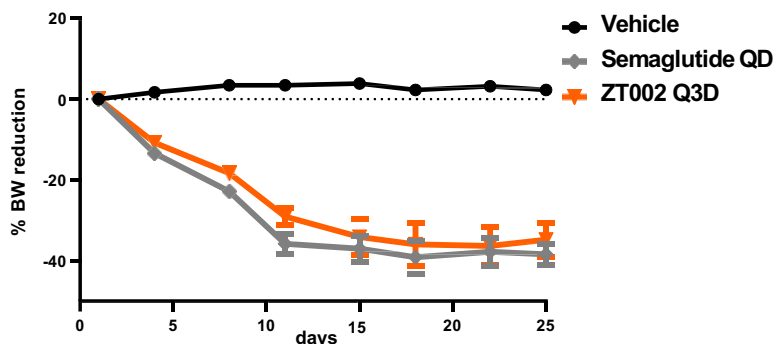
- ZT002作为司美格鲁肽的迭代产品，是全球首创的新型超长效GLP-1受体激动剂，主要适应症为糖尿病和肥胖等代谢疾病。通过分子优化，ZT002分子在目前已知的GLP-1类似物分子中拥有最长的半衰期，有望实现每月仅需注射1次，极大降低了给药频次，可有效提高患者的依从性，减轻患者因频繁注射带来的痛苦。该产品为注射液，**月制剂**。

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|--------|-------|------|-----------|--------|
| 2型糖尿病 | 全球 | I期临床 | 2023.4.6 | Active |
| 肥胖 | 全球 | I期临床 | 2023.4.25 | Active |
| 阿尔茨海默症 | 全球 | I期临床 | 2023.8.10 | Active |

具有国际竞争力的下一代全球超长效GLP-1产品，全球在研半衰期最长的GLP-1产品



- 有效控制糖尿病小鼠(db/db)血糖水平，药效维持时间更长



- 显著降低肥胖小鼠(DIO)体重

ZT002正在澳洲进行I期临床试验，根据I期临床试验阶段性PK数据：

- 半衰期**：与目前市场主流周制剂相比（如司美格鲁肽、度拉糖肽、替西帕肽等），可高出**2-3倍**，实现**每4周给药**
- 安全性**：目前所有受试者**安全性及耐受性良好**
- 药效剂量**：已出现明显药效，**剂量设计合理**

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—勃林格殷格翰 (Survodutide)

- Survodutide是一种胰高血糖素/GLP-1受体双重激动剂，可同时激活GLP-1和胰高血糖素受体。Surdutide由勃林格殷格翰和Zealand Pharma共同开发，目前还在针对非酒精性脂肪性肝炎（NASH）成年患者的II期临床试验中接受评估，已经获得了美国FDA的快速通道资格。该产品为注射剂，周制剂。

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-----------|-------|-------|------------|--------|
| 肥胖 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 肥胖 | 中国 | II期临床 | 2020.12.14 | Active |
| 非酒精性脂肪性肝炎 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 非酒精性脂肪性肝炎 | 中国 | II期临床 | 2021.2.25 | Active |
| 肝纤维化 | 全球 | 申报临床 | | Active |
| 肝纤维化 | 中国 | 申报临床 | 2021.2.25 | Active |

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|--------|-------|------|------|--|
| 肥胖 | 安慰剂 | II期 | 积极 | weight change at week 46: -14.9% vs -2.8% ; 0.6, 2.4, 3.6, 4.8 mg ; 临床登记号: NCT04667377 |
| 肥胖 | 安慰剂 | I期 | 积极 | weight change (difference): -12.37% ; 4.8 mg once weekly ; 临床登记号: NCT04384081 |
| 肥胖 | 安慰剂 | I期 | 积极 | weight change at week 16 (difference): -13.8% ; 临床登记号: NCT03175211 |
| 肥胖 | 安慰剂 | I期 | 积极 | |
| II型糖尿病 | 司美格鲁肽 | II期 | 积极 | HbA1c: -1.88% vs -1.47% vs -0.25% ; 临床登记号: NCT04153929 |

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—信达生物（玛仕度肽）

- 玛仕度肽（IBI362）为信达生物与礼来共同开发的一款GLP-1R/GCGR双重激动剂。可通过激动GLP-1R，从而促进胰岛素的分泌，并且降低血糖和减轻体重。此外还可以还可通过激动GCGR，增加能量消耗，由此减重效果可大幅增强；**注射剂—周制剂**

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-----------|-------|--------|-----------|--------|
| 肥胖 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 肥胖 | 中国 | III期临床 | 2022.10.4 | Active |
| 2型糖尿病 | 全球 | III期临床 | | Active |
| 2型糖尿病 | 中国 | III期临床 | 2022.11.4 | Active |
| 非酒精性脂肪性肝炎 | 全球 | 申报临床 | | Active |
| 非酒精性脂肪性肝炎 | 中国 | 申报临床 | 2023.1.7 | Active |

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|--------|------|------|-----------|---|
| 肥胖 | 安慰剂 | I期 | 积极 | weight change at week 12: -11.7% vs -1.8% ; 24mg ; 临床登记号: NCT04904913 |
| II型糖尿病 | 度拉糖肽 | II期 | 积极 | HbA1c: -1.67% vs -1.35% vs +0.03% ; 9mg ; 临床登记号: NCT04440345 |
| II型糖尿病 | 度拉糖肽 | I期 | 积极 | HbA1c: -2.23% vs -1.98% vs -0.87% ; 9mg ; 临床登记号: NCT04440345 |
| 肥胖 | 安慰剂 | II期 | 积极 | weight change at week 24 (difference): -12.62% ; 2.0-4.0-6.0 mg ; 临床登记号: NCT04904913 |
| 肥胖 | 安慰剂 | I期 | 积极 | weight change at week 12: -6.40% vs +0.60% ; 6.0 mg cohort (2.0 mg weeks 1-4; 4.0 mg weeks 5-8; 6.0 mg weeks 9-12) ; 临床登记号: NCT04440345 |

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—甘李药业 (GZR18)



- GZR18 是甘李药业在研的一种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂，拟用于成年患者的 2 型糖尿病(T2DM)的治疗或肥胖/超重患者的体重管理。临床前数据表明 GZR18 具有降糖和减轻体重的潜力，已完成的部分临床研究证实 GZR18 在人体内具有出色的降糖和减重效果，同时安全性特征良好。目前，GZR18的全球开发已进入II期临床研究阶段。**注射剂—周制剂**

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-------|-------|-------|-----------|--------|
| 肥胖 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 肥胖 | 中国 | II期临床 | 2023.6.7 | Active |
| 2型糖尿病 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 2型糖尿病 | 中国 | II期临床 | 2023.7.10 | Active |

头对头司美格鲁肽，甘李药业启动GLP-1R激动剂降糖2期临床

- 甘李药业于2023年8月宣布公司自主研发的长效GLP-1受体激动剂 (GLP-1 RA) 新药 GZR18分别完成适应症为成人2型糖尿病 (T2DM) 和肥胖/超重的两项中国IIb期临床研究的首例受试者给药。
- 甘李药业本次开展的两项多中心、随机、对照IIb期临床研究，旨在分别评估GZR18注射液在中国成年T2DM患者，以及中国肥胖/超重患者中的疗效和安全性。本次IIb期临床试验为多次给药研究，计划入组成人T2DM受试者225例和成人肥胖/超重受试者260例。
- T2DM 是由胰岛β细胞功能衰退、胰岛素作用缺陷以及胰高血糖素分泌异常等共同作用所导致。GLP-1 RA是 T2DM 治疗领域的一类新型降糖药，可显著改善 T2DM 的一些关键性病理生理缺陷，并具有减少心血管病风险、改善动脉粥样硬化、减轻体重、降低收缩压、改善血脂谱等降糖外获益，为 T2DM 患者带来了新的希望。随着 GLP-1RA 在临床上应用越来越广泛，因其降糖疗效、减重获益以及安全性，获得国内外指南的广泛认可。
- 值得注意的是，该款药物的临床推动正在同时面向中国市场和美国市场，此前，甘李药业GLP-1RA周制剂GZR18在美国正式开启I期临床试验，并已完成首例受试者给药。可以预见，此次国内临床进展的推动使甘李药业向尽快布局GLP-1赛道迈出重要一步，也再次证明了中国企业在生物医药领域的雄厚研发实力。

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市 (Clinical Trials批注标准)

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—恒瑞 (HRS-7535)



- HRS-7535是一种新型口服小分子GLP-1RA。临床前研究发现，在无严格限食的情况下，HRS-7535可明显改善葡萄糖耐量，促进胰岛素分泌，减少摄食量。**片剂—口服**

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-------|-------|-------|-----------|--------|
| 2型糖尿病 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 2型糖尿病 | 中国 | II期临床 | 2023.2.20 | Active |

口服小分子GLP-1药物HRS-7535

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|-------|------|------|-----------|---|
| 2型糖尿病 | 安慰剂 | I期 | 积极 | weight change (day 29): -4.38 vs NA kg ; 120mg ; 临床登记号: NCT05347758 |

- 背景：**HRS-7535是一种新型口服小分子GLP-1RA。临床前研究发现，在无严格限食的情况下，HRS-7535可明显改善葡萄糖耐量，促进胰岛素分泌，减少摄食量。本研究旨在健康受试者中评估SAD和MAD的HRS-7535的安全性、耐受性、PK和PD (NCT05347758)。
- 结果：**参与SAD和MAD的受试者各有24例。两组中治疗期间出现的不良事件 (TEAE) 均为轻度。PK大致成比例。在SAD中，HRS-7535给药范围内的中位达峰时间 (Tmax) 为5.98~5.99h，末端清除半衰期 (t1/2) 为5.28~9.08h。在MAD中，第28天时HRS-7535给药范围内的中位Tmax为5.98~10.98h，几何平均t1/2为6.48~8.42h。在MAD中，使用HRS-7535的受试者第29天时的体重自基线平均下降4.38 kg。
- 结论：**无论SAD还是MAD，HRS-7535均具有可接受的安全性和良好的PK/PD；此外，在健康受试者中还可观察到体重明显下降。这些发现支持HRS-7535在代谢综合征患者中的进一步临床探索。

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市 (Clinical Trials批注标准)

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—恒瑞（HRS9531）



- HRS9531注射液为恒瑞自主研发的靶向GIP和GLP-1的受体激动剂。同靶点药物中礼来的Tirzeptide已于2022年5月在美国获批上市（商品名：Mounjaro），用于治疗2型糖尿病。该产品为注射剂，周制剂。

| 疾病 | 国家/地区 | 临床进度 | 最新阶段开始日期 | 研发状态 |
|-------|-------|-------|-----------|--------|
| 肥胖 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 肥胖 | 中国 | II期临床 | 2023.5.22 | Active |
| 2型糖尿病 | 全球 | II期临床 | | Active |
| 2型糖尿病 | 中国 | II期临床 | 2023.8.2 | Active |
| 其他糖尿病 | 全球 | I期临床 | | Active |
| 其他糖尿病 | 中国 | I期临床 | 2023.5.6 | Active |

GLP-1R/GIPR 激动剂 HRS9531

| 疾病 | 试验方案 | 试验阶段 | 总体评价 | 最优剂量有效性 |
|--------------|------|------|-----------|---|
| 2型糖尿病/ 肥胖 | 安慰剂 | I期 | 积极 | weight change (day 29): -9.3% vs NA ; 2.7/2.7/4.0/5.4 mg ; 临床登记号: NCT05152277 |

图例参考：一格为早期研究、二格为临床前研究、三格为I期临床、四格为II期临床、五格为III期临床a、六格为III期临床、七格为注册流程中、八格为批准上市（Clinical Trials批注标准）

2.3 GLP-1产品后续潜在竞争者—国内其他玩家【1/2】



- 2023年6月8日，华东医药(SZ.000963)的创新口服小分子GLP-1受体激动剂HDM1002片I期临床试验在重庆医科大学附属璧山医院I期临床试验中心完成首例受试者入组及给药。2023年5月中旬，HDM1002片新药临床试验(IND)申请先后获得美国FDA和中国NMPA批准，同意本品开展临床试验。
- 围绕GLP-1靶点，华东医药已率先构筑了包括口服、注射剂在内的长效及多靶点全球创新药和生物类似药相结合的全方位和差异化的产品管线。



- 2023年5月25日，硕迪生物宣布旗下治疗超重或肥胖患者候选药物GSBR-1290，其2a期临床试验已完成首例患者给药，初步数据预计将在2023年10月后公布。
- GSBR-1290是一种靶向胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)的小分子口服药物。GSBR-1290与胰腺β细胞上的GLP-1R结合并激活，促进分泌胰岛素。2a期临床是一项为期12周的随机、双盲、安慰剂对照研究，旨在评估GSBR-1290的安全性、耐受性、药代动力学和药效学特性。



- 苏帕鲁肽是由银诺医药研的一款人源化长效GLP-1受体激动剂，正在2型糖尿病、肥胖和非酒精性脂肪性肝炎等代谢病领域开展研究。
- 苏帕鲁肽已完成在针对2型糖尿病的两项3期24周双盲治疗期的主要疗效终点评估，试验数据显示，苏帕鲁肽单药以及联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者均具有良好的有效性和安全性。



- GMA106适应症主要是肥胖症、非酒精性脂肪肝和糖尿病。该项目已于2021年11月开始在澳洲开展I期临床。2022年11月24日，GMA106在澳洲Ib期临床研究完成第一剂量组全部受试者首次给药。
- 中国生物制药已与鸿运华宁(杭州)生物医药有限公司(下称鸿运华宁)达成合作协议，将共同开发双靶点减重创新药GMA106。

2.3 GLP-1产品后续潜在竞争者—国内其他玩家【2/2】



- XW003 (Ecnoglutide) 是一种具有偏向性的新型长效胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂，正被开发用于治疗肥胖症、2型糖尿病和非酒精性脂肪型肝炎 (NASH) 。XW003现已启动2型糖尿病和肥胖症的III期临床研究。**注射剂—周制剂**
- 临床I期和II期研究数据将显示，Ecnoglutide在治疗超重/肥胖症和2型糖尿病临床研究中具有一定安全性和有效性，同时表现出良好耐受性。

2.2 GLP-1产品后续潜在竞争者—国内肥胖适应症【1/2】

| 商品（管线）名称 | 类别 | 研发机构 | 适应症 | 最高研发阶段（中国） | 靶点 | 主要医院 |
|--------------------------|----|---------|-----|-----------------|-----------------|--------------|
| 贝那鲁肽（菲塑美） | 生物 | 仁会生物 | 肥胖 | 批准上市（2023.7） | GLP-1R | 中国人民解放军总医院 |
| 利拉鲁肽（诺和力） | 生物 | 华东医药 | 肥胖 | 批准上市（2023.3） | GLP-1R | 中南大学湘雅二医院 |
| 司美格鲁肽（Wegovy） | 生物 | 诺和诺德 | 肥胖 | 申请上市（2023.7） | GLP-1R | 中南大学湘雅二医院 |
| 替尔泊肽（Zepbound） | 化药 | 礼来 | 肥胖 | 申请上市（2023.8） | GLP-1R；GIPR | 四川大学华西医院 |
| 司美格鲁肽（Rybelsus） | 生物 | 诺和诺德 | 肥胖 | III期临床（2023.4） | GLP-1R | 中国人民解放军总医院 |
| 玛仕度肽 | 化药 | 信达生物/礼来 | 肥胖 | III期临床（2022.10） | OXM；GLP-1R；GCCR | 北京大学人民医院 |
| cagrilintide+semaglutide | 生物 | 诺和诺德 | 肥胖 | III期临床（2023.7） | amylin；GLP-1R | |
| ecnoglutide | 生物 | 先为达生物 | 肥胖 | III期临床（2022.12） | GLP-1；GLP-1R | 首都医科大学附属朝阳医院 |
| HRS9531 | 化药 | 恒瑞医药 | 肥胖 | II期临床 | GLP-1R；GIPR | 济南市中心医院 |
| survodutide | 化药 | 勃林格殷格翰 | 肥胖 | II期临床 | GLP-1R；GCCR | 北京清华长庚医院 |
| GX-G6 | 生物 | 石药集团 | 肥胖 | II期临床 | GLP-1；GLP-1R | |
| GZR18 | 生物 | 甘李药业 | 肥胖 | II期临床 | GLP-1R | 北京大学人民医院 |
| 诺利糖肽 | 化药 | 豪森药业 | 肥胖 | II期临床 | GLP-1R | 中国人民解放军总医院 |
| 格鲁塔株单抗 | 生物 | 鸿运华宁 | 肥胖 | I/II期临床 | GLP-1；GLP-1R | |
| MDR-001 | 化药 | 德睿智药 | 肥胖 | I/II期临床 | GLP-1R | |
| ZT002 | 生物 | 质肽生物 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1R | 北京医院 |

2.2 新一代GLP-1药物后续潜在竞争者—国内肥胖适应症【2/2】

| 药品名称 | 类别 | 研发机构 | 适应症 | 最高研发阶段（中国） | 靶点 |
|-------------|----|----------|-----|------------|------------------------|
| retatrutide | 化药 | 礼来 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1R ; GCGR ; GIPR |
| BGM0504 | 化药 | 博瑞医药 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1R ; GIPR |
| HEC88473 | 生物 | 东阳光药 | 肥胖 | I期临床 | FGF21 ; GLP-1 |
| MWN101 | 生物 | 民为生物 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1 ; GIP ; glucagon |
| PB-718 | 化药 | 派格生物/天士力 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1R ; GCGR |
| RAY1225 | 化药 | 众生睿创 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1R ; GIPR |
| VCT220 | 化药 | 闻泰医药 | 肥胖 | I期临床 | GLP-1R |

2.3 司美格鲁肽生物类似物开发竞速愈发激烈【1/2】

- 司美格鲁肽注射液的原研企业为诺和诺德，2021年4月获得中国国家药品监督管理局批准，在国内的商品名为诺和泰，其化合物中国专利将于2026年到期。国内药企也早已纷纷瞄准GLP-1类似药物市场。据统计，从GLP-1创新药到司美格鲁肽仿制药，国内药企共有113种相关产品处于临床阶段。

司美格鲁肽的专利、商业护城河极深

■ 化合物专利

FDA橙皮书中的US8129343与US8536122同为司美鲁肽的基础化合物专利，其中国同族专利CN200680006674.6已授权，有效期截至2026年3月19日。中国化合物专利在其授权公告文本的权利要求1就保护了司美鲁肽的结构。

■ 组合物/制剂专利

根据FDA公布的产品说明书，司美鲁肽注射液中含有丙二醇作为其辅料之一。FDA橙皮书中的US8114833保护了含有丙二醇的肽制剂，其中国同族专利CN200480034152.8已授权，有效期截至2024年11月17日。

利用酿酒酵母以胞外分泌方式表达

诺和诺德独有的商业壁垒

■ 口服制剂专利

诺和诺德公司于2011年12月16日要求的中国专利CN201180060463.1于其公开文本的权利要求1要求保护“包含GLP-1激动剂和N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐(SNAC)的用于口服给药的固体组合物”，并于权利要求11将所述的GLP-1激动剂限定为司美鲁肽。

数据来源：易凯资本整理

华东医药第一个向诺和诺德的原研专利提出挑战



中国市场专利大战开打



- 国内药企对GLP-1类药物的巨大市场前景充满期待，关于明星药物司美格鲁肽的专利战随之打响。华东医药第一个向诺和诺德的原研专利提出挑战，于2021年6月10日，向国家知识产权局递交司美格鲁肽的专利无效申请。
- 2022年9月5日，国家知识产权局判定司美格鲁肽核心专利（CN200680006674.6）全部无效。据国家知识产权局无效宣告请求审查决定（第57950号）显示：“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。”

2.3 司美格鲁肽生物类似物开发竞速愈发激烈—中国研发进展【2/2】

| 企业名称 | 合成类型 | 临床进展 | 疾病 |
|------|------|--------|-------|
| 齐鲁制药 | 化学 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 石药集团 | 化学 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 中美华东 | 生物 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 九源基因 | 生物 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 联邦制药 | 生物 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 丽珠制药 | 生物 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 宸安生物 | 生物 | III期临床 | 2型糖尿病 |
| 正大天晴 | 生物 | I期临床 | 2型糖尿病 |
| 质肽生物 | 生物 | I期临床 | 2型糖尿病 |
| 联邦制药 | 生物 | I期临床 | 肥胖 |

2.4 GLP-1药物产业发展迈入“差异化创新”时代—产品创新【1/2】



生物利用度足够高的创新制剂

- **口服剂型**：GLP-1 的小分子口服剂型开发是未来的主要趋势，但这类口服 GLP-1 药物的开发难度极大，全球只有极少数团队掌握了这项技术。
- **复方制剂**：将GLP-1受体激动剂与长效人胰淀素(IAPP)类似物等其他具备协同作用的药物组合成为复方剂型，实现对GLP-1 产品的升级迭代。



超长效—突破每周给药天花板

- 提高类似物分子的半衰期，实现每月仅需注射1次，降低给药频次，可有效提高患者的依从性，减轻患者因频繁注射带来的痛苦，突破包括诺和诺德司美格鲁肽等市场主流产品每周给药的天花板。

GLP-1 差异化创新时代



靶点创新与多靶点协调

- **多靶点协同**：设计以GLP-1 为核心的多靶点激动或拮抗剂，双/多靶点结合治疗潜力大；在GLP-1类三靶点激动剂中，国内、外研发进展最快的是礼来的 Retatrutide，此外还有诺和诺德、赛诺菲的三靶点激动剂“减重”适应症进入 I 期临床试验。

2.4 GLP-1药物产业发展迈入“差异化创新”时代—产能突破【2/2】

- 2023年3月，欧洲药品管理局就GLP-1类药物司美格鲁肽缺货问题发布声明称，GLP-1原料紧缺，不确定何时才能满足市场需求，要求医生优先为糖尿病患者供应，而非为肥胖患者。其还提到，这种短缺将持续整个2023年。礼来高管近期在投资者电话会议也提到，公司在第三季度的大部分时间里都在GLP-1药物替尔泊肽的“供应紧张”。

亟需技术创新突破底层产能掣肘

- GLP-1产业最核心的问题是产能掣肘，多肽药物的工艺生产包括发酵、分离、复性、纯化等多个环节，行业在每个步骤上都存在一些难于解决的瓶颈

行业痛点

工程菌

- 依赖抗生素
- 质粒丢失率高

发酵工艺

- 细菌密度低（OD小于80）
- 重组蛋白表达量1-3g/L

蛋白质复性

- 影响复性过程物理参数不可靠
- 添加剂成本高
- 复性体积大，工艺不易放大
- 复性率低（30%以下）

蛋白质纯化

- 杂质多、纯化步骤多
- 需要有机溶剂，产生环境污染
- 产率低

亟待技术突破

诺和诺德司美格鲁肽主要受制于纯化环节



CDMO合作方



生物发酵+化学合成，自建发酵工厂，并自己配套制剂厂

需求产量**越大** → 纯化周期**越长**

高效蛋白复性技术

高密度发酵工艺

技术创新

工程菌改造技术

蛋白质纯化技术

2.5 司美格鲁肽赚来的钱，诺和诺德投了什么？



- 2023年8月30日，Embark Laboratories宣布诺和诺德已收购Embark Biotech，包括其主要代谢项目，并已进入为期三年的研发合作，以发现和开发治疗肥胖和心脏代谢疾病的新药。



- 根据Embark Biotech的收购协议，诺和诺德获得开发和商业化领先项目的全部权利，而Embark股东将获得1500万欧元（约1600万美元）的预付款，并有资格获得高达4.56亿欧元（约4.96亿美元）的潜在开发、监管和商业化里程碑付款。Embark Biotech正在开发EMB1的激动剂，EMB1是一种以前未描述的脂肪细胞G蛋白偶联受体，通过提高葡萄糖摄取和能量消耗来促进减肥。Embark的还披露了GPR3，一种组成型活性G蛋白偶联受体，称之为“产热脂肪活动的重要调节因子”。

- 2023年8月10日，诺和诺德宣布以高达10.75亿美元的现金收购Inversago Pharma。Inversago Pharma是一家位于加拿大蒙特利尔的生物技术公司，开发基于CB1受体的疗法，用于潜在的肥胖、糖尿病和代谢紊乱相关并发症的治疗。



- 对Inversago的收购包括该公司的主要开发资产INV-202，一种口服CB1反向激动剂。INV-202被设计为优先阻断脂肪组织、胃肠道、肾脏、肝脏、胰腺、肌肉和肺部等外周组织中的受体蛋白CB1，CB1在代谢和食欲调节中发挥重要作用。CB1在食欲调节和其他心脏代谢途径中发挥着重要作用。INV-202在1b期试验中证明了减肥潜力，目前正在糖尿病肾病（DKD）的2期试验中。针对代谢和纤维化疾病，也在开发额外的管线资产。诺和诺德打算研究INV-202治疗肥胖和肥胖相关并发症的潜力。

- 2023年8月5日，诺和诺德和BIOCORP公司宣布，将以每股35欧元的现金价格对BIOCORP所有剩余已发行股票进行强制性简化收购要约，总股本价值约为1.54亿欧元。BIOCORP是一家法国公司，专门从事输送系统和创新医疗设备研发，包括用于笔式注射器的蓝牙智能附加设备Mallya。



- BIOCORP公司在医疗设备和输送系统方面拥有开发、制造及创新能力。该公司的核心产品Mallya是一种用于注射笔的智能传感器，已经于2020年底上市销售。它可以可靠地监测注射剂量，并用于各种领域慢性疾病患者的治疗。自2021年以来，诺和诺德和BIOCORP公司就一直在合作开发和商业化用于糖尿病患者使用的诺和诺德FlexTouch笔的Mallya附加设备，且在2022年和2023年期间，这种合作已扩展到开发用于其他治疗领域的Mallya设备版本。

2.6 GLP-1赛道相关重要交易案例

- 2023年11月9日，阿斯利康宣布和诚益生物就ECC5004 达成一项独家许可协议。根据协议，阿斯利康被授予在除中国以外的所有地区开发和商业化小分子GLP-1RA ECC5004所有适应症的全球独家权利，诚益生物有权与阿斯利康在中国共同开发和商业化ECC5004，并将获得1.85亿美元的预付款。



- ECC5004是每日口服一次的胰高血糖素样肽1受体激动剂（GLP-1RA），目前正在美国健康受试者和2型糖尿病患者中开展I期临床试验。基于ECC5004富有潜力的I期临床数据，阿斯利康相信这种口服 **GLP-1RA 分子**可以为当前的注射疗法提供替代方案，能够作为2型糖尿病等心脏代谢疾病以及肥胖的潜在单一用药，或联合治疗方案。ECC5004 进一步加强了阿斯利康针对肠促胰岛素和非肠促胰岛素途径的现有产品线，包括GLP-1/胰高血糖素双激动剂（AZD9550）和长效胰淀素类似物（AZD6234）。

- 2023年11月23日晚，智飞生物发布公告，拟以现金形式收购重庆宸安生物制药有限公司100%股权。宸安生物，是智睿投资平台于2015年投资孵化的一家依托于重组蛋白技术平台的生物制药企业，聚焦糖尿病、肥胖等代谢类疾病领域，已形成梯次分明的GLP-1类似药物、胰岛素类似物管线布局。



- 据披露，宸安生物6款临床阶段候选药物中，重组利拉鲁肽注射液、德谷胰岛素注射液已完成临床 III 期，位于申报上市阶段。另外一款“重组司美格鲁肽注射液”已位于临床 III 期阶段，研发进度处于国内前列。这次重大企业战略，是智飞生物自2002年以来，首次把业务从疫苗延伸至糖尿病、肥胖等代谢类疾病领域，并以宸安生物为主体拓展进入治疗类生物制药领域。

- 2023年12月4日，罗氏宣布进入最终收购Carmot Therapeutics的阶段。Carmot的产品组合包括处于临床阶段的皮下和口服肠促胰岛素类药物——具有治疗糖尿病和非糖尿病患者肥胖的best-in-class潜力，以及多个临床前项目。



- Carmot的临床产品管线主要包括三款口服和注射的GLP-1，用于治疗糖尿病和非糖尿病患者的肥胖。分别为：CT-388——每周注射一次的GLP-1/GIP双重受体激动剂，用于治疗伴有或不伴有2型糖尿病的肥胖患者，目前处于II期，可作为单药和联合疗法用于减重，并扩展到其他适应症；CT-996——每日口服一次的小分子GLP-1受体激动剂，用于治疗肥胖和2型糖尿病，目前处于I期临床；CT-868——每日皮下注射一次的GLP-1/GIP双重受体激动剂，用于治疗超重或肥胖的1型糖尿病患者，目前处于II期。

目录

第一部分：GLP-1药物的老故事

第二部分：GLP-1药物的新战场

第三部分：GLP-1药物的产业链

3.1 GLP-1药物上游企业正处于高速发展期

3.2 多肽API、CDMO相关企业将会受到市场影响迈入高速发展快车道

3.3 GLP-1药物递送装置将迎来高速增长



3.1 GLP-1类药物上游企业正处于高速发展期—昊帆生物【1/4】

- 国内多肽合成试剂领域昊帆生物处于龙头地位，昊帆生物是国内唯一拥有全系列多肽合成试剂产品的企业。2020年，昊帆生物占缩合试剂的市场份额约为9.54%，占保护试剂与手性消旋抑制试剂份额约为15-30%。

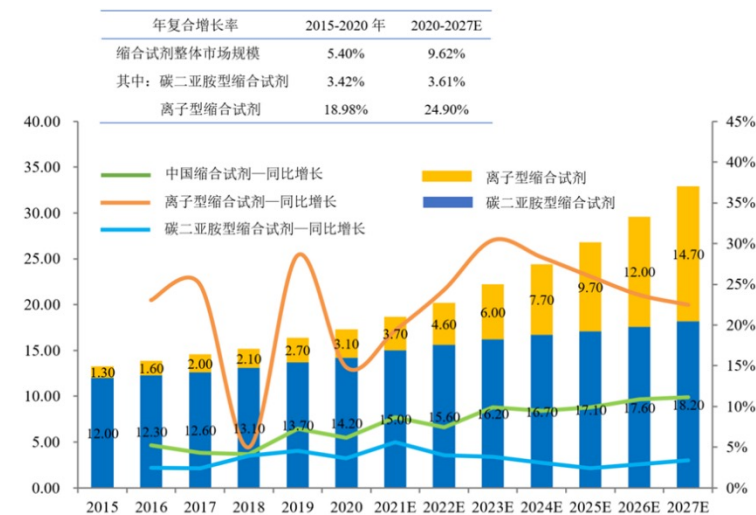
昊帆生物专注于多肽合成试剂的研发、生产与销售

单位：万元

| 业务类别 | 2022 年度 | | 2021 年度 | | 2020 年度 | |
|----------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 | 金额 | 占比 |
| 多肽合成试剂 | 35,090.63 | 78.42% | 28,105.44 | 76.08% | 20,134.37 | 71.31% |
| 通用型分子砌块 | 6,814.43 | 15.23% | 6,915.07 | 18.72% | 6,749.84 | 23.91% |
| 蛋白质试剂 | 2,523.48 | 5.64% | 1,738.47 | 4.71% | 1,338.82 | 4.74% |
| 其他产品 | 317.24 | 0.71% | 184.44 | 0.50% | 11.89 | 0.04% |
| 主营业务收入小计 | 44,745.78 | 100.00% | 36,943.43 | 100.00% | 28,234.92 | 100.00% |
| 其他业务收入 | - | - | 0.73 | 0.00% | - | - |
| 营业收入合计 | 44,745.78 | 100.00% | 36,944.16 | 100.00% | 28,234.92 | 100.00% |

公司是全球为数不多的能够提供**全系列多肽合成试剂的公司之一**，并在竞争壁垒更高的**磷正离子型和脲正离子型产品领域处于市场主导地位**。公司亦是蛋白质交联剂市场的有力竞争者，陆续得到了市场的认可。公司主要客户包括全球合成多肽的著名企业，全球CRO龙头企业，国内生物医药领域的众多知名企业，以及国内领先多家科研院所。

昊帆生物是司美格鲁肽、替尔泊肽的缩合试剂供应商



数据来源：肽研社

缩合试剂是多肽药物、小分子化学药物合成酰胺键时最核心、使用量最大的多肽合成试剂产品。据肽研社统计，2015-2020年，全球缩合试剂市场规模从47.30亿元增长至56.20亿元。碳二亚胺型缩合试剂占绝大部分比例，2020年市场规模为48.70亿元，但离子型缩合剂的增速较快。预计到2027年全球缩合试剂市场规模将达到91.50亿元。

3.1 GLP-1类药物上游企业正处于高速发展期—纳微科技【2/4】

- 纳微科技主要产品包括用于生物制药大规模分离纯化的色谱填料/层析介质微球、用于药品杂质分析检测的色谱柱以及用于控制 LCD 面板盒厚的间隔物微球等，同时能够为客户提供分离纯化技术服务。

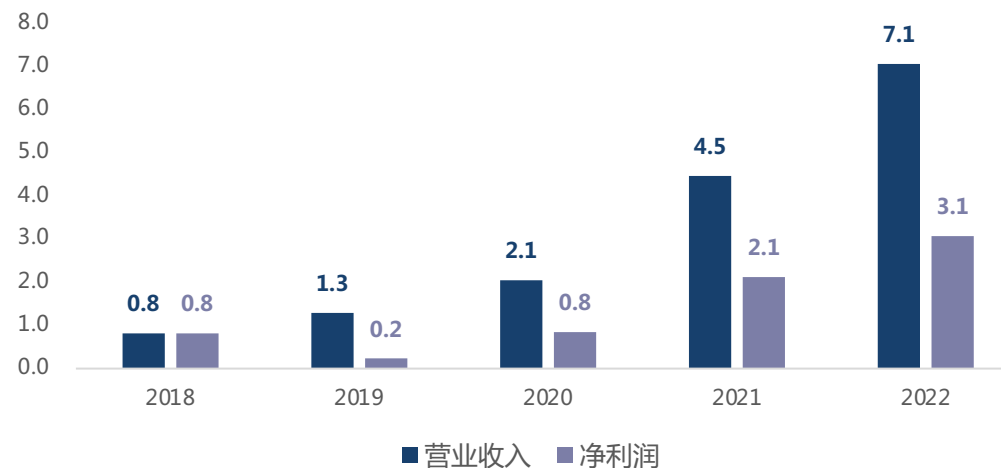
UniSil® 反相色谱硅胶填料



UniSil系列反相色谱是基于纳微科技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、纯度高、收率高等优点。

打破国外在高性能色谱填料和间隔物微球领域长期的技术和产品垄断

纳微科技历年财务情况2018-2022 (亿元)



纳微科技增长势头强劲，营业收入、净利润均保持接近60%的增长速度。在生物医药领域，公司主要为药品大规模生产提供关键的分离纯化材料，包括亲和层析介质、离子交换层析介质、疏水层析介质、聚合物色谱填料和硅胶色谱填料，同时也为药品质量检测 and 科学研究提供分离和分析色谱柱及相关仪器设备。

3.1 GLP-1类药物上游企业正处于高速发展期—蓝晓科技【3/4】



- 蓝晓科技在核心材料创新、新兴应用领域拓展、专业化销售与服务等方面具有综合的技术优势。公司生产的吸附分离材料包括30多个系列200多个品种，提供的吸附分离材料及技术广泛应用于金属资源、生命科学、水处理与超纯化、食品加工、节能环保、化工与催化等应用领域。

蓝晓科技是礼来替尔泊肽产品的主要供应商

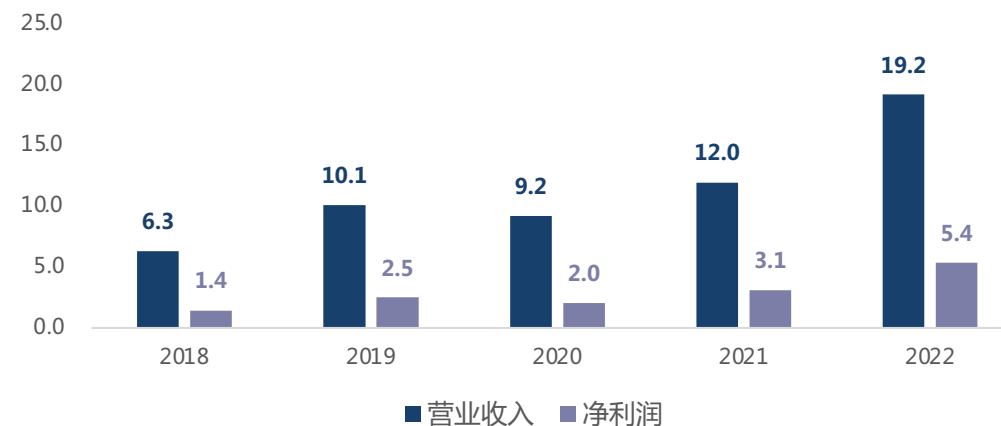
| | 软胶 | 硬胶 |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|
| 常见基质材料 | 琼脂糖、纤维素等 | 硅胶、有机聚合物、多孔玻璃等 |
| 颗粒大小 | 较大 | 可以实现较小的粒径 |
| 优点 | 亲水性好，对蛋白兼容性好，非特异性吸附低 | 刚性好，耐压，装填更紧密，分离效果更佳 |
| 缺点 | 刚性差，不耐压，装柱高度和流动相流速受限 | 非特异性吸附多，聚合物类填料疏水性强，与蛋白兼容性差，需亲水修饰 |
| 代表产品 | Sepharose (Cytiva), Seplife (蓝晓) | Nano系列 (纳微) |

蓝晓科技是礼来替尔泊肽产品的主要供应商。多肽固相合成工艺具备操作简便、高收率及纯度优势，固相合成载体为GLP-1链条中的关键耗材。替尔泊肽正是采用固相合成法。蓝晓科技凭借 seplife 2-CTC 固相合成载体和 sieber 树脂成为全球多肽领域主要供应商。

纳微和蓝晓都是比较擅长硬胶，纳微科技从小分子起家，沿着多肽、胰岛素、抗体、疫苗等线路发展产品。

蓝晓科技高速增长主要受益于固相合成载体品种继续快速放量

蓝晓科技历年财务情况2018-2022 (亿元)



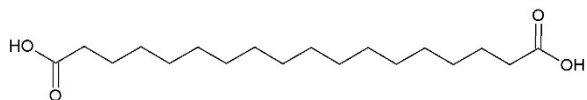
蓝晓科技的产品应用更加广泛，而且在研发上也更注重在不同领域的应用，如AAV载体、细胞培养微载体等等。蓝晓科技在亲和填料已经有规模化的应用，在离子交换填料也正在进行测试。21-22年收入0.4/1亿，但还没有得到大规模使用。

新增的50000L产能逐渐释放，目前产能70000L,产能利用率仅17%，已解决产能瓶颈，随着客户验证完成，未来有望放量。

3.1 GLP-1类药物上游企业正处于高速发展期—凯赛生物【4/4】

- 凯赛生物是中国合成生物学领域的领先企业，“合成生物学第一股”其利用合成生物学技术，生产大宗化工品，用更低的成本替代原来用化工法生产的产品；凯赛生物持续创新突破关键产业化技术，是全球生物法长链二元酸的主导供应商，**是全球唯一可以生产DC18（长链二元酸）的企业。**

十八碳二元酸（DC18）产品与诺和诺德合作



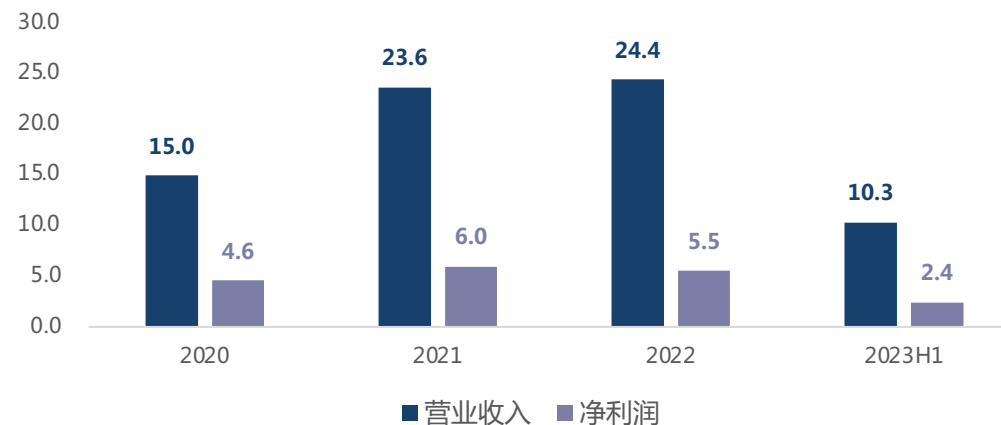
名称：十八碳二元酸、十八烷二酸、DC18
分子式：HOOC(CH₂)₁₆COOH
分子量：314
总酸：98.0%-102.0%
熔点：123°C-127°C
应用：长链聚酰胺、医药中间体等

凯赛生物公司以合成生物学为基础，利用生物化工技术开发传统化学合成法无法生产或成本较高的产品，是全球唯一可生产DC18(18个碳原子的长链二元酸)的企业

凯赛生物的 DC18 产品与诺和诺德合作，助力其研发生产新一代降糖药物索玛鲁肽。司美格鲁肽已经在全球43个国家上市，是为数不多的长效GLP-1抑制剂，降糖和减重效果优于西格列汀、甘精胰岛素U100、度拉糖肽，在减肥方面优于同门药物利拉鲁肽，并可使心血管获益。司美格鲁肽的长效机制得益于使用了凯赛生产的DC18的修饰，增加侧链稳定性。据EvaluatePharma预测，2024年司美格鲁肽注射剂和口服剂全球销售额预计将达到85亿美元。作为全球唯一一家生产DC18的企业，凯赛将充分受益。

受需求端波动凯赛生物业绩承压

凯赛生物历年财务情况2020-2023H1（亿元）



凯赛生物半年报显示报告期内公司实现营业收入10.3亿元，同比下降20.05%；归属于上市公司股东的净利润为2.42亿元，同比下降28.12%；扣非后净利润为2.03亿元，同比下降39.46%。对于上半年业绩下滑，凯赛生物给出的解释是，主要受长链二元酸系列销量受下游需求疲软影响较同期有所下降，一次性成本费用增加所致。受此影响，凯赛生物的管理费用同比上升了38.5%。

数据来源：东方财富

3.2 多肽API、CDMO相关企业将会受到市场影响迈入高速发展快车道【1/2】



- **药明康德—前瞻布局多肽的CDMO龙头**：公司以寡核苷酸和多肽为主的TIDES业务2022年收入为20.37亿元，TIDES业务中多肽和寡核苷酸业务收入15.78亿元，同比增长337%。TIDES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%，收入20.37亿元，同比增长158.2%



- **凯莱英—全面建立多肽全流程一体化平台**：凯莱英提供5~40个氨基酸链状多肽、环状多肽等从毒理批到NDA验证生产的研发分析和生产服务以及提供多肽相关的偶联药物的工艺开发、分析和GMP生产。包含多肽业务的化学大分子板块2022年营收3.73亿元，同比增长138.71%。



- **昂博制药—全球多肽领先生产服务商之一**：其在美国及中国两地cGMP工厂拥有超500名肽领域的专家及从业人员，可通过固相法开发放大和生产高达300kg的GMP级别多肽原料药，也可通过固相和液相合成工艺生产高达50kg的多肽原料药。截止2020年，公司有288个处于不同研发阶段的多肽项目正在进行中。



- **九洲药业—具备多肽药物一站式CDMO服务能力**：公司已建成多肽药物、偶联药物研发技术平台，团队核心成员具备超过15年的多肽研发和管理经验。目前，公司多肽平台已承接并交付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，同时承接了客户高活性偶联药物的研发和生产。



- **诺泰生物—技术领先的多肽药物CDMO和研发企业**：公司自主研发产品包括利拉鲁肽、司美格鲁肽、醋酸兰瑞肽等知名品种。其中奥曲肽、胸腺法新及制剂已获得NMPA批准并通过GMP认证，奥曲肽、兰瑞肽已获得美国DMF并通过完整性审核，依替巴肽已获得美国FDA批准。



- **圣诺生物—领先的多肽药物研发和生产企业**：在多肽原料药和多肽CDMO领域已经具备较强竞争力：圣诺生物2022年公司中多肽原料药和制剂产品销售合计占比约69%，CDMO服务占比约28%。



- **湃肽生物—美容肽原料领先供应商**：国内规模领先的多肽化妆品原料生产企业，覆盖多种多肽原料药/高级医药中间体，具备定制研发能力和生产能力：公司产品管线涵盖亮丙瑞林、司美格鲁肽、利拉鲁肽、利那洛肽等知名品种，是国内市场有能力规模化生产公斤级司美格鲁肽原料药的四家企业之一。

3.2 多肽API、CDMO相关企业将会受到市场影响迈入高速发展快车道【2/2】



- **中肽生化——一体化多肽CDMO服务供应商**：公司从客户定制肽(CRO 拓展GMP多肽研发生产服务，包括多肽类新药和仿制药原料药研发、申报及大规模商业化生产，并进一步延伸至制剂和核酸药物。迄今为止，中肽原料药已辐射全球36个国家和地区，为全球8个商业化项目以及超过100个临床项目提供原料药。



- 2023年8月11日，普利制药表示，其司美格鲁肽原料药已完成小试开发，并满足98%以上纯度要求，目前放大生产车间正在验收，完成后即可开始放大试生产工作；SNAC辅料已开始放大试生产，可面对客户供货。



- 2023年8月10日，奥锐特在互动平台回复，其司美格鲁肽原料药的产品中试已完成，原料药生产线也正在建设中。



- 2023年8月27日，翰宇药业在投资者互动平台表示，其司美格鲁肽原料药已申报美国DMF、司美格鲁肽注射剂及口服制剂美国申报正在积极筹备中、司美格鲁肽在国内申报正在按计划推进；利拉鲁肽原料药已收获海外制药企业商业批订单、利拉鲁肽制剂美国FDA申报已进入最后审评阶段。



- **2023年11月，专注于保护氨基酸及多肽药物中间体企业泰和伟业生物科技有限公司宣布完成近3亿元A+轮融资。由中信证券投资有限公司、茅台金石基金领投，启明创投、弘晖基金、嘉远资本跟投。泰和伟业推出的保护氨基酸系列、非天然保护氨基酸系列、片段肽系列、氨基酸（链接剂）树脂、GLP-1侧链及其原料等上千种产品均属于业内领先水平。**

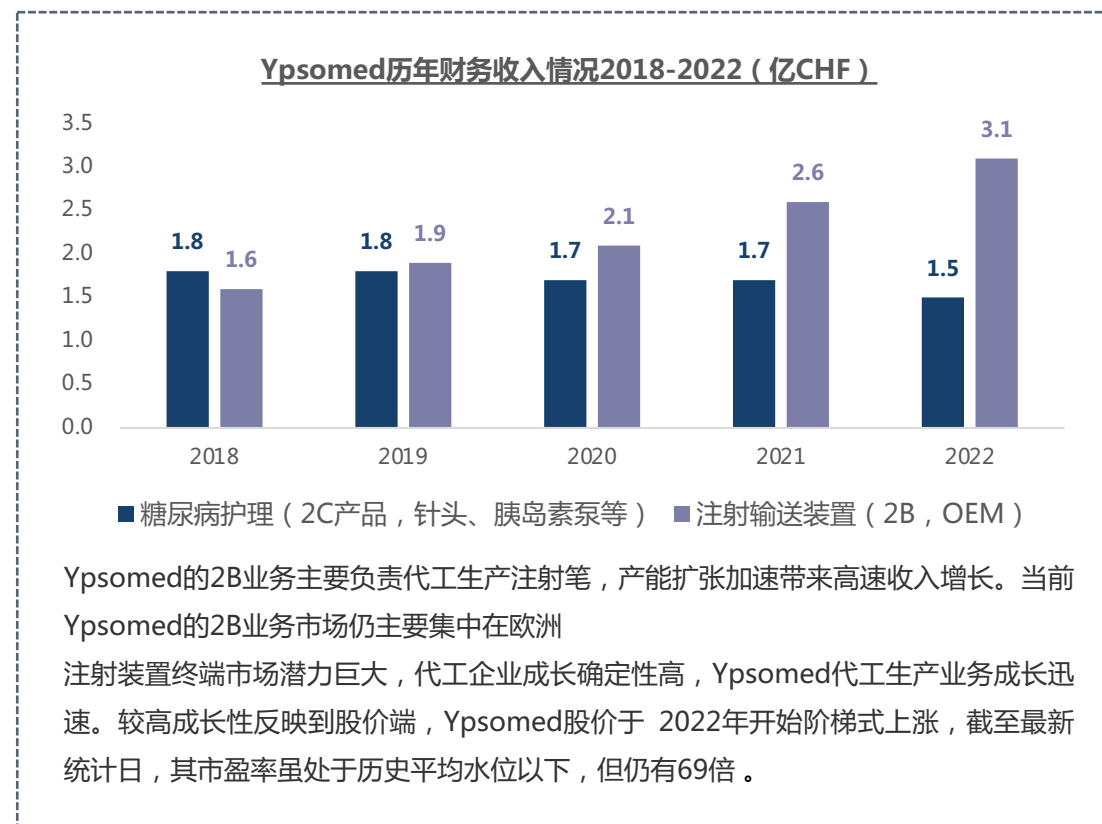
3.3 GLP-1药物递送装置将迎来高速增长—Ypsomed：胰岛素注射笔OEM厂商【1/3】

- Ypsomed掌握胰岛素笔核心工艺流程，提供生产系统到代工产品全流程服务。Ypsomed的2B业务主要负责代工生产注射笔，业务稳步快速成长。2015-2022年YPS代工生产业务收入从1.2亿CHF稳步增长至3.1亿CHF。Ypsomed的主要客户包括辉瑞、赛诺菲、GSK、罗氏和通化东宝等。

掌握胰岛素笔核心工艺流程，提供生产系统到代工产品全流程服务

| | |
|------|---|
| 1985 | <ul style="list-style-type: none"> 为赛诺菲代工OptiPen for Hoechst，是全球最早的胰岛素注射笔之一 |
| 1989 | <ul style="list-style-type: none"> 为辉瑞代工KabiPen for Kabi Pharmacia，是全球第一支用于人类生长激素和双腔魔盒的注射笔 |
| 2010 | <ul style="list-style-type: none"> 为通化东宝代工ServoPen，可重复使用的胰岛素注射笔，在中国作为甘舒霖笔推出 |
| 2014 | <ul style="list-style-type: none"> 为GSK代工LyoTwist Trio，主要用于糖尿病新药注射Tanzeum/Eperzan |
| 2018 | <ul style="list-style-type: none"> 为Teva、旭化成代工YpsoMate推出另外5款1mL自动注射器，包括Teva的Copaxone |

Ypsomed 产能扩张速度持续加快，收入高速增长



3.3 GLP-1药物递送装置将迎来高速增长—全球胰岛素注射笔企业【2/3】



- 诺和笔作为开创者，其胰岛素注射笔不断迭代更新，为成人及儿科患者均提供更简单、方便的治疗方案:给药准确性提高，记忆功能以及笔式设备的便携性等优点能够大大提高患者依从性，智能笔问世后能够结合血糖水平变化情况提供更为个性化的给药方案。**2022年诺和诺德生产7.5亿支注射笔。**



- 礼来紧跟诺和诺德推出胰岛素注射笔，产品同样具备良好优越性能，并引领智能胰岛素注射笔产业发展。2022年礼来推出Tempo Pen，其可连接APP，自动跟踪血糖、胰岛素剂量并提醒患者注射胰岛素，以显示注射后血糖水平变化，能够将剂量信息传输至其他设备和医护人员。

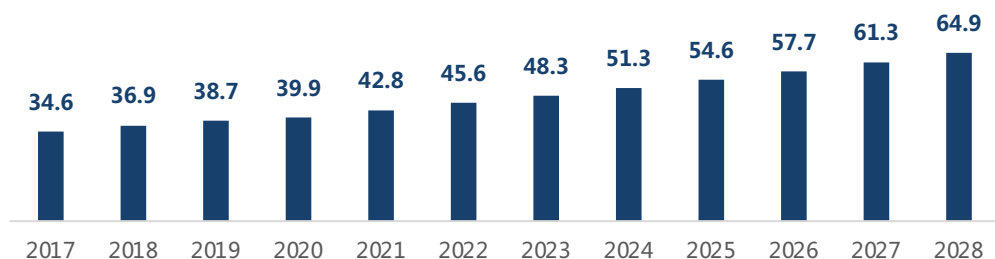


- 1985年赛诺菲推出OptiPen for Hoechst 是世界上最早的胰岛素笔之一，被认为是后代胰岛素笔的先驱。
- 2017年赛诺菲推出IISTAR Pro，其剂量窗口范围大,为1~80U，能够选择精细给药。

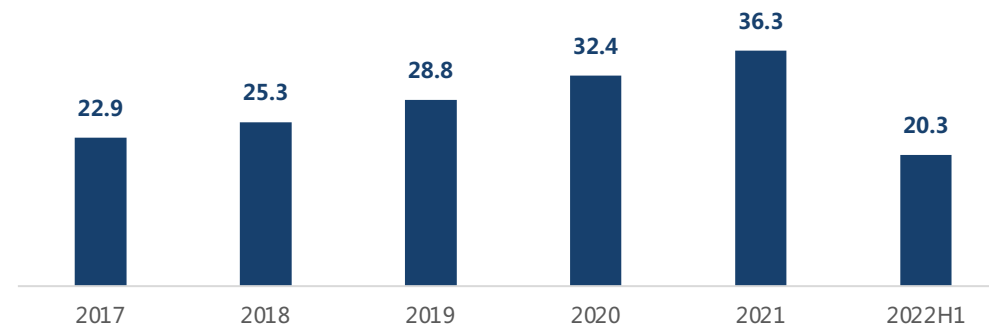


- **全球胰岛素泵领军企业。**2021年6月，美敦力公布了其 InPen 智能胰岛素笔及其长效输液器的积极研究结果。研究结果显示：美敦力的 InPen智能胰岛素笔不仅提供了一种简化的糖尿病管理方法，还可以有效地帮助调节血糖水平并减少低血糖的发生。

全球糖尿病注射笔市场销售情况（亿美元）



中国糖尿病注射笔市场销售情况（亿元）



省时查报告小程序

全网最全、最新、最专业的行研报告库，每天实时更新，超百万份行研报告限时免费下载。



涵盖教育、电商、短视频、房地产、新媒体、区块链、人工智能、5G、互联网、物联网、创业、医疗、金融、零售、餐饮、旅游、汽车等数十个行业。



3.3 GLP-1药物递送装置将迎来高速增长—中国胰岛素注射笔企业【3/3】

| | | | |
|---|---|---|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> 甘李药业产品覆盖相关医疗器械，包括可重复使用的胰岛素注射笔（秀霖笔®）和一次性注射笔用针头（秀霖针®）。2023年甘李与印度本土客户合作注册的3mL甘精胰岛素注射液预填充注射笔在印度获批上市，标志着甘李药业正式获得向印度销售相关产品的商业化许可。 | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> 通化东宝旗下有多个胰岛素相关产品品牌，具有相当规模、拥有专业技术的人胰岛素生产基地，专注胰岛素发展。甘舒霖是通化东宝旗下胰岛素品牌，2010年上市的甘舒霖笔由瑞士YPSOMED公司历经5年研发设计制造而成。 | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> 联邦笔 |  | <ul style="list-style-type: none"> 万邦医药笔式注射器 |
|  | <ul style="list-style-type: none"> 无针注射器QS-P-01 |  | <ul style="list-style-type: none"> 中保康无针注射器 |
|  | <ul style="list-style-type: none"> 重复性笔式注射器、一次性预填充笔式注射器和自动注射器 |  | <ul style="list-style-type: none"> 重复型注射笔产品基于自主专利，设计注射次数为5000次，确保2000次以上精准注射，成功突破进口专利壁垒 |