

GLP-1 “新一代神药”潜质尽显，中国版“诺和诺德”花落谁家

投资要点：

- **GLP-1 类药物是代谢疾病治疗的“基石药物”**：人体天然 GLP-1（胰高血糖素样肽-1）及 Exendin-4（艾塞那肽）的发现掀起了 GLP-1 激动剂的研发热潮，GLP-1 在生理上多种器官和病理上多种代谢疾病中发挥重要作用。GLP-1 激动剂药物在多种代谢疾病中药效显著，且安全性良好：治疗 2 型糖尿病的降糖效果显著，市场份额增速最快；最安全的长效减重药，具有可预期的巨大需求；领先的肝纤维化缓解率，有望成为 FDA 批准首批上市的 NASH 治疗药物。
- **市场前景持续看好的代谢慢病治疗药物**：2020 年全球糖尿病治疗药物市场规模为 1000 万亿美元以上，中国糖尿病市场规模预计 2030 年达到 2590 亿元，其中 GLP-1 预计占比 19.9%，复合年均增长率 41.5%。2015-2020 年诺和诺德利拉鲁肽销售收入持续高速增长，目前已占到减重治疗市场一半以上的市场份额，预计 2022 年全球肥胖症市场将达到 34.4 亿美元。目前主要国家和地区尚未有治疗 NASH 的药物获批，是未开拓的蓝海领域，未来 5 年 GLP-1 在 NASH 适应症获批后，将为 GLP-1 药物带来极大增量空间。
- **推陈出新，新一代 GLP-1 产品突出重围**：GLP-1 药物经历了半衰期改善的长效化、口服剂型产品的研发成功。但脂肪酸修饰的 GLP-1 具备更好的中枢神经系统药物效果，具有减重、AD 等适应症拓展潜力。另外当前口服剂型的 GLP-1 产品生物利用度较低，在成本和治疗效果上仍然存在较大改善空间。此外，小分子激动剂如果在有效性和安全性方面产生突破，受益于小分子的成本经济性，将带来新的竞争格局。
- **中国代谢疾病标杆性企业需立足中国走向全球**：能够与跨国药企比拼，为全球代谢疾病患者带来更优异产品的企业，和提早布局国际市场的企业，才是未来可以预期的立足中国、走向全球，成为全球代谢疾病标杆性的潜力企业。

目 录

1. 前言.....	4
2. GLP-1 的发现之旅.....	4
3. GLP-1：代谢疾病治疗的“基石药物”.....	5
3.1 GLP-1 在生理上多种器官和病理上多种代谢疾病中发挥重要作用.....	5
3.2 GLP-1 治疗 2 型糖尿病：降糖效果显著，市场份额增速最快.....	6
3.3 GLP-1 治疗肥胖症：最安全的长效减重药，可预期的巨大需求.....	9
3.4 NASH 治疗：领先的肝纤维化缓解率，有望成为首批美国获批上市的 NASH 药物.....	10
4. GLP-1 推陈出新，新一代产品突出重围.....	11
4.1 脂肪酸修饰的 GLP-1 具备长效作用和多适应症拓展优势.....	12
4.2 GLP-1 口服剂型极大改善患者用药感受.....	12
4.3 安全有效小分子激动剂更具经济性.....	12
4.4 复方制剂构成的组合疗法带来更多临床获益.....	13
5. 结语.....	14

图表目录

图 1 GLP-1 药物发展历程.....	4
图 2 GLP-1 参与多种代谢相关生理活动.....	5
图 3 ADA 糖尿病治疗指南.....	7
图 4 中国糖尿病药物市场规模预测.....	8
图 5 2015-2020 年诺和诺德减重用药物利拉鲁肽销售收入.....	10
图 6 主要在研药物对 NASH 患者缓解率.....	10
图 7 主要在研药物对 NASH 患者纤维化改善率.....	11
图 8 全球 NASH 治疗药物市场规模预测.....	11

表格目录

表 1 临床证据显示 GLP-1 药物在多种代谢疾病中效果显著.....	6
表 2 降糖药临床数据比较.....	7
表 3 2019 年全球降糖药 top10.....	8
表 4 中国和世界主要降糖药品种市场份额对比.....	9
表 5 GLP-1 药物相对其他减重药物具有明显临床优势.....	9

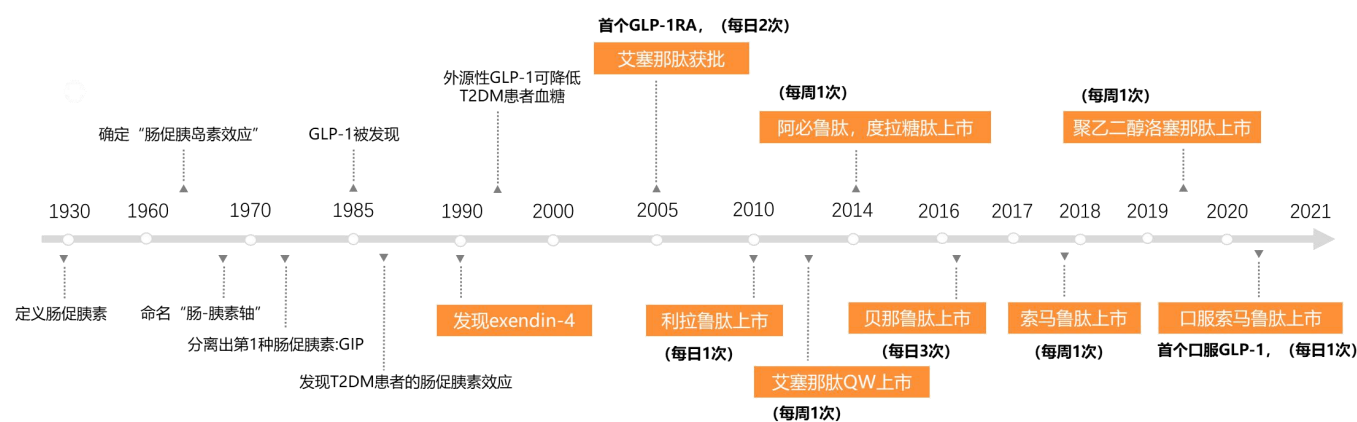
1. 前言

2020 年全球制药企业销售数据显示，精耕于代谢性慢病治疗的诺和诺德以 202.4 亿美元的收入表现排名全球制药企业第 17 名。与其他巨头相比，诺和诺德在售的药品种类和在研的管线数目均较少，其靓丽的业绩却超越了很多制药企业。主要原因之一为：诺和诺德研发的 GLP-1（胰高血糖素样肽-1）药物是同类最佳，GLP-1 药物对 2 型糖尿病治疗临床获益使其市场销量迅速增长。而其他代谢性疾病新适应症的拓展将为 GLP-1 药物打开更广阔的市场空间。

2. GLP-1 的发现之旅

GLP-1 是人体肠道 L 细胞分泌的一种肠促胰岛素分泌激素，从 GLP-1 诞生开始，人们对于它的成药就寄予厚望。受限于天然 GLP-1 在人体内半衰期只有 1-2min 而缺乏实际应用价值，GLP-1 昙花一现后便销声匿迹。

图 1 GLP-1 药物发展历程



资料来源：NCBI，点石资本

20 世纪 90 年度初，约翰·恩（John Eng）发现成年希拉毒蜥每年只需要进食 3 到 4 次，其体内的激素 Exendin-4 可在蜥蜴一次进食后长期控制其血糖水平。希拉毒蜥的 Exendin-4 激素，结构与人体内的 GLP-1 有很大的相似度，可与人 GLP-1 受体相结合，拥有调节人体血糖的能力。与此同时 Exendin-4 结构的差异性，使其不容易被人体内二肽基肽酶-IV(DPP-4)降解，导致其在人体内存续时间略长。

艾塞那肽（Exendin-4）改善了半衰期短的成药性问题，引起糖尿病药物市场的极大关注，但因为非人源结构会产生抗体，存在影响用药安全性和有效性的隐患。此后丹麦的诺和诺德研发人员尝试其他方法让 DPP-4 “刀

下留人”，研究发现结合白蛋白的 GLP-1 类似物利拉鲁肽 (Liraglutide)，它的部分结构与人体 GLP-1 一致，但脆弱容易受到攻击的侧链被结合的白蛋白掩盖，由此延长了半衰期。

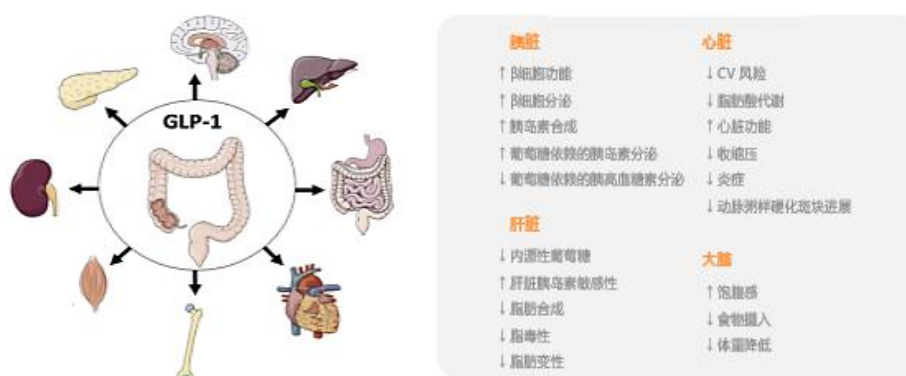
在由 226 名二型糖尿病患者参加的临床试验中，只需每日注射一次利拉鲁肽就可以实现对血糖的良好控制，由此诞生了全球最畅销的降糖药之一诺和力（利拉鲁肽降糖用药的商品名）、度拉糖肽、索马鲁肽等明星产品，大大提高了患者的依从性和幸福感，为全世界的糖尿病和肥胖症患者带来了福音。

3. GLP-1：代谢疾病治疗的“基石药物”

3.1 GLP-1 在生理上多种器官和病理上多种代谢疾病中发挥重要作用

GLP-1 受体激动剂与 GLP-1 受体结合，参与机体多种代谢相关生理活动，包括刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化，促进胰岛素的分泌，抑制 α 细胞不适当的胰高血糖素分泌，延缓胃排空，抑制食欲，增加肝胰岛素敏感性，降低脂肪变性和改善肝组织。

图 2 GLP-1 参与多种代谢相关生理活动



资料来源：NCBI，点石资本

GLP-1 药物在多种代谢疾病中效果显著，可作为“代谢基石药物”获得全面临床获益，除了称霸降糖药领域，它还在积极开拓肥胖症、NASH（非酒精性脂肪性肝炎）等疆土，“神药”潜质尽显。

2 型糖尿病、肥胖症和 NASH 的致病机理有紧密联系。80% 以上的 NASH 患者处于超重或肥胖状态，其中 72% 的患者血脂异常，44% 的患者被诊断为糖尿病。GLP-1 受体激动剂纠正多重病理生理缺陷，其优势愈加突显，为患者带来多方面的临床获益。此外 GLP-1 与阿尔兹海默症的减少

脑部葡萄糖代谢的下降、抗炎作用有关。礼来曾对度拉糖肽的 Rewind 试验进行事后分析，发现接受度拉糖肽的患者认知障碍降低 14%。

表 1 临床证据显示 GLP-1 药物在多种代谢疾病中效果显著

代谢疾病类型	临床表现	GLP-1 药理作用	临床效果
糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> 高血糖 	<ul style="list-style-type: none"> 胰岛β细胞促进胰岛素分泌，同时还作用于α细胞抑制胰高血糖素分泌 	<ul style="list-style-type: none"> 降糖效果：HbA1c(%) 降低 1.1-1.5，并且有体重降低和心血管获益证据（索马鲁肽（0.5 mg））
肥胖症	<ul style="list-style-type: none"> 高体脂 	<ul style="list-style-type: none"> GLP-1 分泌不足是导致肥胖的生理机制之一。GLP-1 可以抑制中枢食欲、延缓胃排空，产生减肥的功效 	<ul style="list-style-type: none"> 减重效果：68周减重效果达到-18.2kg，减重约17%（索马鲁肽III期临床数据）
NASH	<ul style="list-style-type: none"> 肝脂肪囤积 肝纤维化 	<ul style="list-style-type: none"> GLP-1 增加肝脏对胰岛素的敏感性，降低脂肪变性和改善肝组织的作用 	<ul style="list-style-type: none"> NASH 缓解率：66.7% NASH 患者缓解，在同适应症在研药物中缓解率最高（索马鲁肽II期临床数据）
脑功能障碍	<ul style="list-style-type: none"> 脑功能退化 β-淀粉样蛋白累积 Tau 蛋白累积 	<ul style="list-style-type: none"> GLP-1 与减少脑内葡萄糖代谢的下降、抗炎作用有关；在阿尔茨海默症（AD）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 蛋白的累积 	<ul style="list-style-type: none"> 基于临床前模型数据、真实世界的研究数据、大型心血管试验数据的分析，诺和诺德已开展口服索马鲁肽治疗 AD 的III期研究项目

资料来源：诺和诺德，clinicaltrials，点石资本

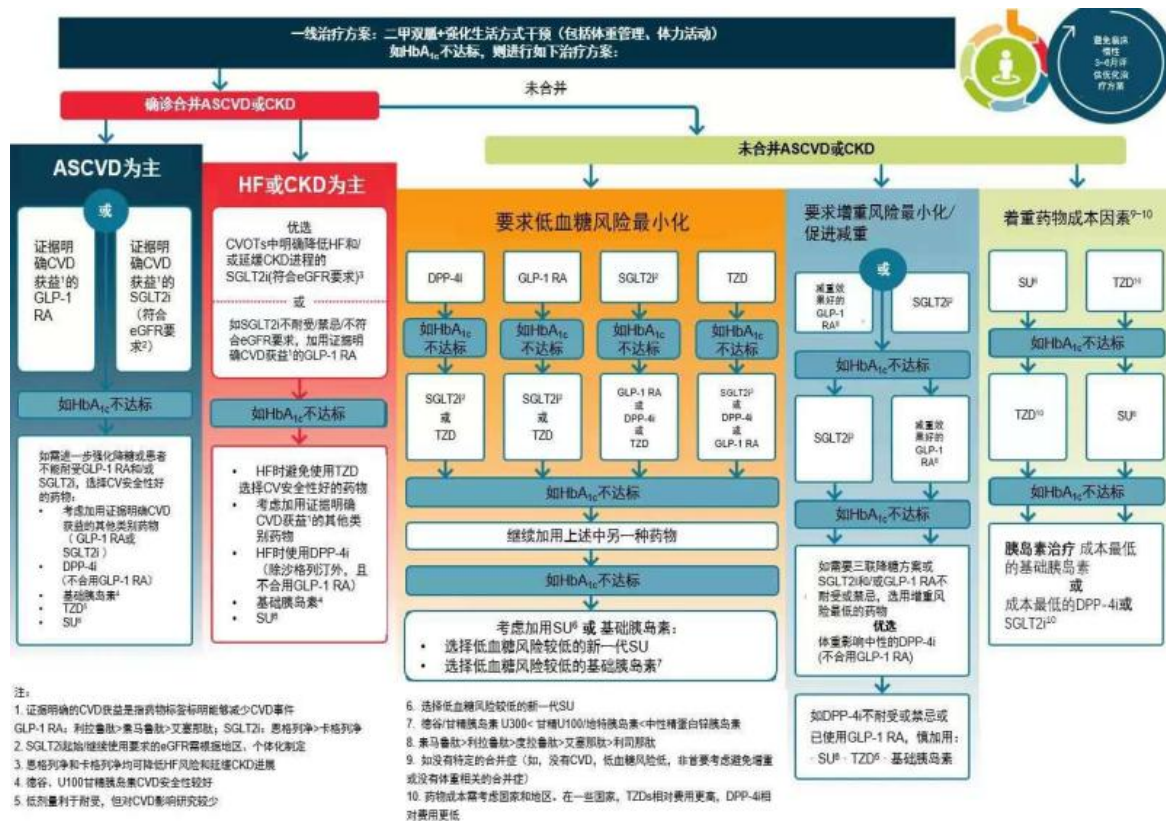
从市场的角度看，根本需求已从亟需解决的患者使用药物的依从性问题转变为对于难治慢病的用药方案的开发问题。所以，伴随未来肥胖症、心血管疾病、NASH 等适应症的陆续获批，GLP-1 药物的增长空间被持续看好。GLP-1 的多重机制疗效，显著额外临床获益以及长期用药安全性具备长期优势，使得 GLP-1 药物市场未来可期。

以诺和诺德为代表的各大药厂积极拓展包括肥胖症、CKD、间歇性跛行、NASH、心血管疾病、AD 等适应症。国内先为达生物、仁会生物、和派格生物较早布局肥胖症、NASH 等疾病。

3.2 GLP-1 治疗 2 型糖尿病：降糖效果显著，市场份额增速最快

GLP-1 降糖效果显著且临床获益明显，多项指南优先推荐其治疗 2 型糖尿病，地位仅次于二甲双胍。良好的药物安全性帮助糖尿病患者实现控糖有利，“长治久安”。

图 3 ADA 糖尿病治疗指南



资料来源：ADA 糖尿病治疗指南，点石资本

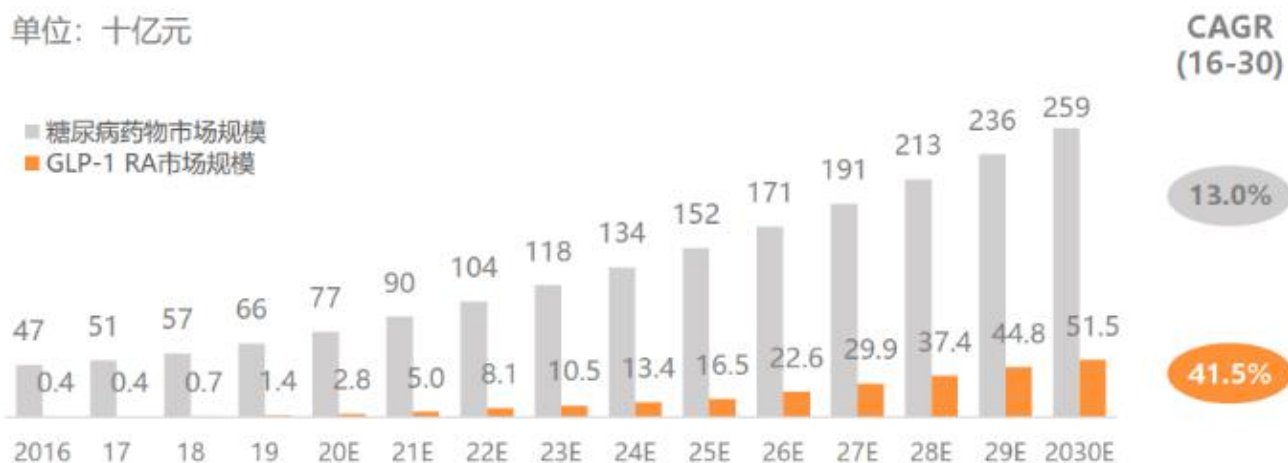
表 2 降糖药临床数据比较

给药方式	种类	HbA1c 降低水平	体重变化	综合获益结局	常见不良反应
注射类药物	胰岛素及其类似物	较强，与剂量相关	增重	-	低血糖
	GLP-1 受体激动剂	1.0%~2.0%	减重	部分具有心血管获益作用及安全性	胃肠道反应
口服类药物	二甲双胍	1.0%~1.5%	减重	与主要心血管事件的显著下降相关	胃肠道反应
	α-糖苷酶抑制剂	0.5%	中性或减重	阿卡波糖可减少 IGT 向糖尿病转变的风险	胃肠道反应
	磺脲类药物	1.0%~1.5%	增重	与糖尿病微血管病变发生的风险下降相关	低血糖
	格列奈类	0.5%~1.5%	增重	-	低血糖
	TZDs	0.7%~1.0%	增重	与骨折和心衰风险增加相关	水肿
	DPP-4 抑制剂	0.4%~0.9%	中性或轻度增加	不增加心血管病发生风险	胃肠道反应、皮肤反应
SGLT-2 抑制剂	0.5%~1.0%	减重	具有心血管获益作用及安全性	生殖泌尿道感染	

来源：仁会招股说明书，中国产业信息网，点石资本

中国糖尿病市场规模预计 2030 年达到 2590 亿元，其中 GLP-1 预计占比 19.9%，复合年均增长率 41.5%，进一步抢夺口服降糖药及部分胰岛素市场份额。

图 4 中国糖尿病药物市场规模预测



资料来源：Frost & Sullivan，点石资本

目前 GLP-1 已成为全球最畅销的降糖药：2 款 GLP-1 分列 2019 年全球降糖药 Top5 的前 2。

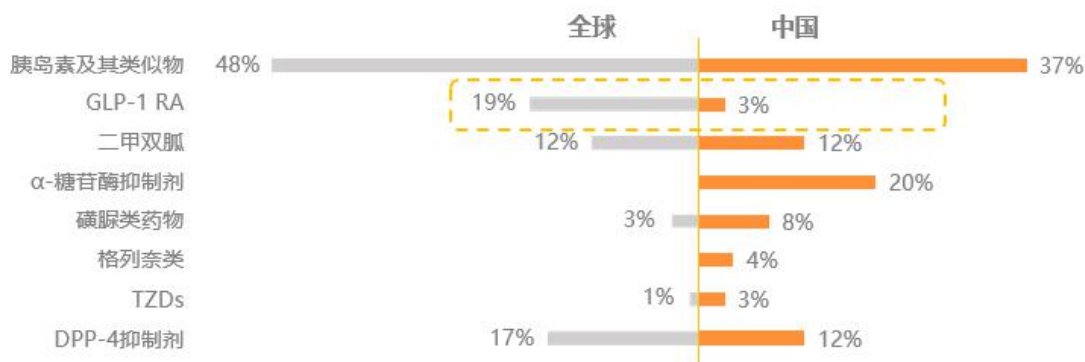
表 3 2019 年全球降糖药 top10 (单位：亿美元)

排名	商品名	通用名	类别	企业	2019年收入	增长率
1	Trulicity	度拉鲁肽	GLP-1	礼来/住友	41.28	21.34%
2	Victoza	利拉鲁肽	GLP-1	诺和诺德	36.30	-9.86%
3	Januvia	西格列汀	DPP-4	默沙东	34.82	-5.53%
4	Lantus	甘精胰岛素	Insulin	赛诺菲	33.85	-15.52%
5	Jardiance/Glyxambi	恩格列净	SGLT2	礼来	33.63	46.22%
6	NovoRapid. Penfill.	门冬胰岛素	Insulin	诺和诺德	29.89	-3.74%
7	Humalog	赖脯胰岛素	Insulin	礼来	28.21	-5.87%
8	Trajenta	利格列汀	DPP-4	礼来/BI	23.43	10.26%
9	Janumet	西格列汀/二甲双胍	DPP-4	默沙东	20.41	-8.39%
10	Ozempic/Rybelsus	索马鲁肽	GLP-1	诺和诺德	16.85	493.31%

来源：各公司年报，点石资本

对比国外，糖尿病治疗方案更加注重心血管、肥胖并发症综合控制，GLP-1 市场份额已快速提升至 19%；国内正处于 GLP-1 药物培育阶段，未来提升空间巨大。

表 4 中国和世界主要降糖药品种市场份额对比



来源：Evaluate Pharmaceutical, 米内网, 点石资本

3.3 GLP-1 治疗肥胖症：最安全的长效减重药，可预期的巨大需求

全球肥胖人数持续增长，治疗市场空间广阔。GLP-1 分泌不足是导致肥胖的生理学机制之一。临床数据显示，GLP-1 减重效果显著，诺和诺德的索马鲁肽减重效果优于已上市的其他减重药物。

由于患者需要长期服药，减重药物的长期安全性被尤其强调。GLP-1 在减重临床研究中显示出了更好的安全性，已成为减重药物领域的新突破。另外，GLP-1 为患者带来降压、心脑血管、肝肾保护等多重获益，更能满足患者的个体化差异和多元化需求。

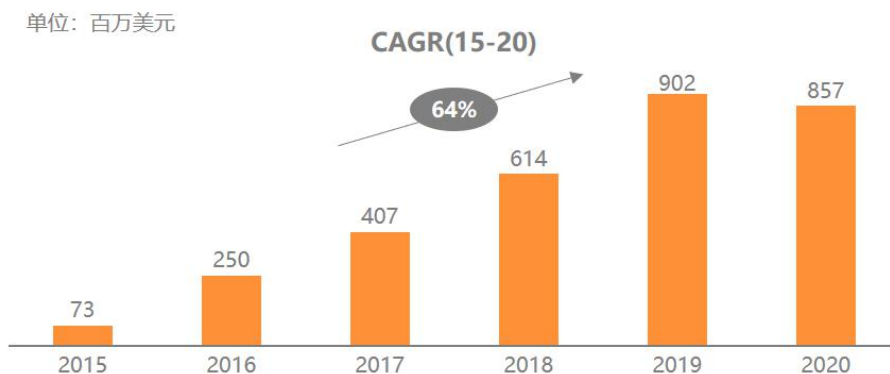
表 5 GLP-1 药物相对其他减重药物具有明显临床优势

通用名	作用机制	主要副作用	给药方式	FDA批准时间	国内上市情况	减重效果 (体重下降%)
索马鲁肽	GLP-1 激动剂	胃肠道	口服/注射	申请中	非上市	16.9
利拉鲁肽	GLP-1 激动剂	肠胃气胀、腹胀和腹泻	注射	2014	非上市	4.5
氟卡色林	5-HT 受体激动剂	头痛、头晕、疲劳、口干、便秘、上呼吸道症状以及糖尿病患者的低糖血症	口服	2012	非上市	3.6
芬特明托吡酯	拟交感神经食欲抑制剂/GABA 受体调节剂	周围神经病变（暂时），消化不良，失眠，便秘和口干	口服	2012	非上市	6.6
安非他酮纳曲酮	DA 和 NE 受体拮抗剂/阿片类受体拮抗剂	恶心，便秘，头痛，呕吐，头晕，口干和腹泻	口服	2014	非上市	4.8
奥利司他	胃肠道和胰脂肪酶抑制剂	肠胃气胀、腹胀和腹泻	口服	1999	上市	3.1

来源：仁会招股说明书, Clinical trail, 诺和诺德年报, 点石资本

预计 2022 年全球肥胖症市场将达到 34.4 亿美元。2015-2020 年诺和诺德利拉鲁肽销售收入持续高速增长，目前已占到减重治疗市场一半以上的市场份额。

图 5 2015-2020 年诺和诺德减重用药物利拉鲁肽销售收入

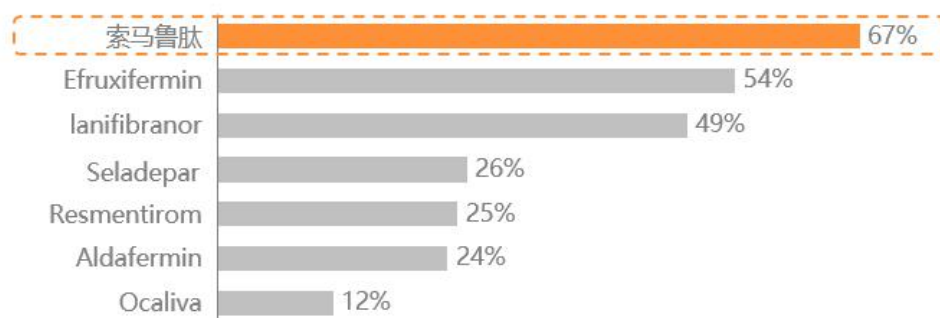


资料来源：诺和诺德年报，点石资本

3.4 NASH 治疗：领先的肝纤维化缓解率，有望成为首批美国获批上市的 NASH 药物

NASH 是发生炎症和纤维化的 NAFLD，约有 15%~25% 的 NAFLD 患者会发展为 NASH。目前 NASH 治疗领域一药难求，研究表明 GLP-1 对 NASH 的缓解率和改善率效果良好。

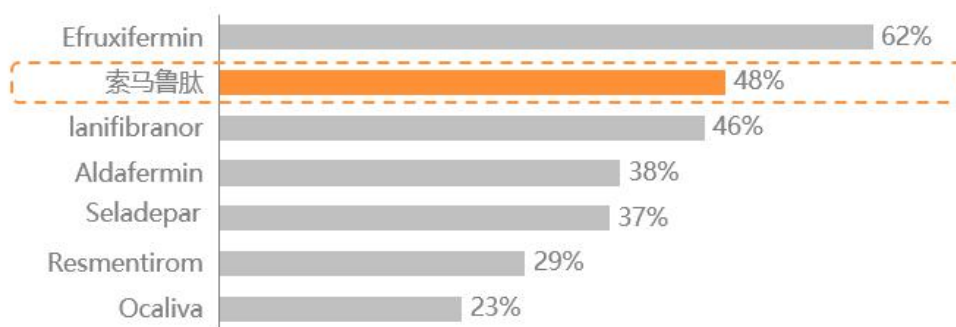
图 6 主要在研药物对 NASH 患者缓解率



资料来源：Clinicaltrials，点石资本

诺和诺德的索马鲁肽 NASH 患者纤维化缓解率达到 67%，改善率达到 48%，有望成为首批获批上市的 NASH 药物。

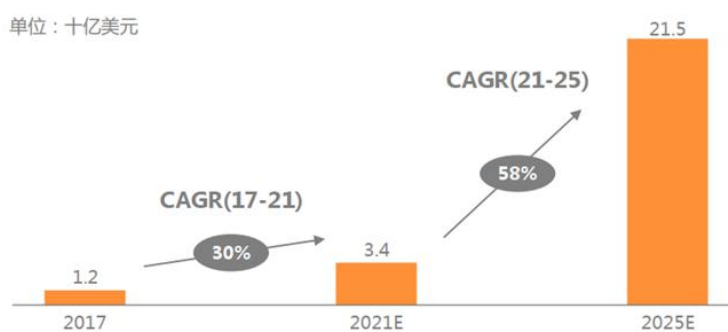
图 7 主要在研药物对 NASH 患者纤维化改善率



资料来源：Clinicaltrials, 点石资本

美国 NASH 患者人数约为 1500-3000 万，中国 NASH 患者人数约为 5000 万。目前主要国家和地区尚未有治疗 NASH 的药物获批，重度肝硬化只能通过肝移植治疗，是未开拓的蓝海领域。根据 Research and Markets 预测，未来 5 年相关新药上市后，NASH 治疗药物市场规模增速加快。

图 8 全球 NASH 治疗药物市场规模预测



资料来源：Research And Markets, 点石资本

4. GLP-1 推陈出新，新一代产品突出重围

随着技术升级，GLP-1 这类药物，从最早来动物来源的艾塞那肽，到人源性的 GLP-1 利拉鲁肽，再到与口服递送系统制剂工艺结合生产的口服索马鲁肽，经历了短效、长效、周制剂、口服制剂的迭代升级。

发展至今，为了提升患者依从性和减重等适应症的接受度，以及提升治疗效果，长效和口服制剂以及与其他靶点药物组合的复方制剂是新一代 GLP-1 药物的升级方向。

4.1 脂肪酸修饰的 GLP-1 具备长效作用和多适应症拓展优势

GLP-1 药物从诞生之初，半衰期较短一直是困扰该药发展的关键问题。长效化技术包括替换 GLP-1 活性片段的氨基酸，如度拉糖肽，阿必鲁肽，索马鲁肽；融合 Fc 蛋白和白蛋白形式，如度拉糖肽，阿必鲁肽；通过 PEG，脂肪酸修饰，糖基等化学修饰，如利拉鲁肽，索马鲁肽。

以上长效化技术催生多种 GLP-1 产品，但并非所有 GLP-1 药物具备拓展适应症潜质。临床上只有脂肪酸修饰的 GLP-1 药物（例如：利拉鲁肽/索马鲁肽）在中枢神经系统中产生足够的药物浓度。脂肪酸修饰的 GLP-1 “入脑”能力，使其具备抑制食欲，降低内脏脂肪蓄积（治疗肥胖），抑制和减少肝脂肪合成，减轻肝脏炎症（治疗 NASH）等药效。

4.2 GLP-1 口服剂型极大改善患者用药感受

GLP-1 治疗效果好，临床获益显著，但目前大多数 GLP-1 产品是注射剂产品。代谢疾病多为慢性病，糖尿病需要终身服药，肥胖症患者对长期注射方式给药的接受的较差。区别于注射剂型的 GLP-1，口服剂型产品 GLP-1 药物，将极大改善患者的药物使用感受。口服索马鲁肽作为全球第一款口服 GLP-1 受体激动剂，2019 年 9 月获得 FDA 批准在美上市，上市首年销售额就达到了 750 万美元。相继击败恩格列净、西格列汀，与利拉鲁肽降糖效果相当，减重效果更好。特别需要指出的是，口服剂型在肥胖症治疗中，患者的接受度和依从性远远优于注射制剂。

但是，口服索马鲁肽生物利用度仅约 1%，在成本和治疗效果上仍然存在较大改善空间。

4.3 安全有效小分子激动剂更具经济性

在制药领域，小分子替代大分子永远是一个时髦的话题。小分子激动剂一个明显优势在于它可以口服给药，增加患者的依从性。但索马鲁肽的口服片剂已上市，增加了这个优势能否成立的不确定性。另外，小分子在成本方面相比蛋白类药物更具经济性。

因此，GLP-1 小分子激动剂在众多的多肽类 GLP-1 类似物中突围成功，需要具备更好的安全性，有效性和经济性。

小分子 GLP-1 受体激动剂的开发起步早，但是进展缓慢。由于 GLP-1 受体有一个较大的 N 端胞外域，其正构位点呈面积较大、较深的 V 状结构，而且受体需要发生特定的构象改变才能活化，因此开发小分子 GLP-1R 激动剂是一件相当困难的事情，因此性能优良的苗头分子变得“一票难求”。

目前辉瑞公司研发的 PF-06882961 临床效果较好，但有一定的心脏毒性风险。华东医药于 2017 年底 license in 美国 vTv 公司 GLP-1 受体小分子激动剂 TTP273，TTP273 美国 II 临床试验数据显示并未有减重效果，目前未有进一步临床进度公告。

4.4 复方制剂构成的组合疗法带来更多临床获益

GLP-1 作为代谢疾病治疗中的“基石药物”，显示对 2 型糖尿病、肥胖症等多种疾病治疗效果。在糖尿病治疗中，GLP-1 注射药物的临床使用阶段处于口服降糖药到注射胰岛素的过渡阶段，并且对于心血管疾病高风险患者，GLP-1 药物因心血管获益特点是该部分患者首选之一，用于预防和治疗相关并发症。GLP-1 药物与 GIP 靶点药物结合，可以获得更好的降糖治疗效果，推迟胰岛素药物的首次使用时间；GLP-1 药物与长效胰岛素结合，可以提高胰岛素敏感性，改善单纯胰岛素治疗不理想和胰岛素带来的体重增加情况。

在减重治疗和 NASH 治疗中，GLP-1 结合新靶点，同样可获得更好的治疗效果，替代手术治疗或满足现有临床需求。

5. 结语

全球代谢疾病患病率近十年出现了惊人的增长,大部分是由现代生活方式导致的。无法根治的慢性病有着极大未被满足的医疗需求,诺和诺德以胰岛素起家,精耕于 GLP-1 受体激动剂, GLP-1 药物作为全球最畅销降糖药,2020 年全球市场已突破 100 亿美元。Saxenda (利拉鲁肽的减重剂型) 作为减重适应症的 GLP-1 药物, 凭借其出色的安全性和药效, 2019 年销售额达到 9 亿美元, 2020 年已经占据了全球肥胖处方药市场的 65%。

GLP-1 药物凭借代谢疾病“基础用药”的临床地位不断开拓新的适应症, 在已有巨量市场规模基础上将获得更广阔的增量。国内 GLP-1 药物尚处于培植阶段, 相关新药研发企业潜力巨大。随着 GLP-1 药物国内临床地位的提高和纳入医保的利好政策落地, 市场规模必然获得快速增长。伴随国内 GLP-1 药物市场增长同步的是国内在该领域入局的研发企业, 目前有先为达生物、银诺医药、仁会生物等参与者。依据我们对该赛道的行业分析, 在脂肪酸修饰长效化 GLP-1、生物利用度更高的口服多肽 GLP-1 和安全高效的小分子激动剂产品方面有优势的企业必然在竞争中脱颖而出, 并且结合多数代谢疾病慢病的特点, 能在竞争中获得优势的企业在为患者带来治疗价值的同时必然获得较好的业绩。

而中国版“诺和诺德”, 不仅仅是中国的代谢疾病龙头企业, 更是定位全球的创新型代谢疾病药物开发企业。因此在这些代谢疾病研发企业中, 能够有与跨国药企比拼, 为全球代谢疾病患者带来更优异产品的企业, 和对国际市场提早布局的企业, 才是未来可以预期的立足中国、走向全球, 成为全球代谢疾病标杆性的潜力企业。