



中信证券研究部

核心观点



甘坛焕
药品首席分析师
S1010522070002



韩世通
药品和创新产业链
首席分析师
S1010522030002



陈竹
医疗健康产业首席
分析师
S1010516100003

GLP-1 受体激动剂行业

评级 **强于大市（首次）**

胰高糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂布局最多的适应症为 2 型糖尿病和肥胖症。中国为全球拥有成人糖尿病患者最多的国家，我们预计未来患病人数会持续增长；目前国内 GLP-1 受体激动剂处方率较低，随着国内 GLP-1 受体激动剂渗透率的逐步提升，国内降糖用 GLP-1 受体激动剂的市场空间广阔。肥胖症市场空间广阔，竞争格局清晰，目前国内仅一款药物获批用于肥胖症。国内超重/肥胖人数持续增长，减肥药物存在较大临床需求。我们预计 GLP-1 受体激动剂上市后将快速放量。目前多款创新药处于临床 3 期，仿制药已处于上市申报阶段，国产 GLP-1 受体激动剂领域将迎来收获期，给予 GLP-1 受体激动剂行业“强于市”评级。

■ **GLP-1 受体激动剂具有降糖减肥双疗效，药企布局研发的热情高涨。**天然 GLP-1 与其受体（GLP-1R）结合后可产生多样的生物效应，例如减轻神经炎症，促进神经生长、改善心脏功能、抑制食欲、延缓胃排空、调节血脂代谢、减少脂肪沉积等。但过短的半衰期阻碍 GLP-1 在体内长时间发挥作用，因此拥有更长半衰期的 GLP-1 受体激动剂（又称 GLP-1RA）将存在较多临床需求。目前全球已有多款 GLP-1 受体激动剂获批上市，众多药企加入 GLP-1 受体激动剂赛道，据 insight 数据库，目前全球共有 289 个 GLP-1 受体激动剂处于临床前至批准上市阶段，其中国内为 149 个；该类药物的研发适应症主要分布于 2 型糖尿病（188 个）、肥胖症（93 个）和糖尿病（48 个），本篇报告内容主要聚焦于 2 型糖尿病及肥胖适应症。

■ **糖尿病患者基数大，GLP-1 受体激动剂空间广阔。**糖尿病是一种严重的慢性疾病，其中 2 型糖尿病占比超过 90%以上，为最常见的类型。根据海外临床指南（《Standards of Medical Care in Diabetes-2023》），降糖药分为 8 类，与其他类别的降糖药相比，GLP-1 受体激动剂的降糖效果优异，具备多种额外临床获益以及无导致低血糖的风险，综合来看更值得推荐使用。根据诺和诺德公告，目前 GLP-1 受体激动剂的销售额仍处于高速放量期，全球 2017-2021 年 CAGR 达 19%，远超整体糖尿病药物市场增速（4%）。根据 PDB 数据库，GLP-1 受体激动剂在样本医院销售额也呈现高速增长态势（2016-2022 年 CAGR 约 56%）。另外，目前国内 GLP-1 受体激动剂的处方率仍然较低，仅为 2%，存在大量提升空间。我国糖尿病患者基数庞大，根据 IDF 数据，目前中国的成人糖尿病患者数量排名第一，患病人数预计在 2030 年将达 1.6 亿。随着糖尿病患者人群增多和 GLP-1 受体激动剂渗透率提升，我国 GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域潜力巨大。根据弗若斯特沙利文预测（转引自中国食品药品网），国内降糖用 GLP-1 受体激动剂市场规模预计在 2030 年将达到 501 亿元，其中长效 GLP-1 受体激动剂将占据大部分市场份额。

■ **减重百亿级蓝海市场，静待 GLP-1 受体激动剂采摘。**患者超重/肥胖主要通过 BMI 指标进行诊断。超重/肥胖将增加个体患有非传染性疾病的风险。根据我国治疗指南（《中国居民肥胖防治专家共识》），药物治疗的使用条件较为复杂，且目前仅有奥利司他可供选择，因此减肥类药物治疗的普遍度不及海外。多款减肥药于海外上市后因其不良反应被撤销使用，而 GLP-1 受体激动剂减肥效果、安全性较为优异，并具有其他临床获益，因此被国外肥胖症临床指南推荐。据 Symphoney Health 预测（转引自 Bloomberg），该类物质在美国各类主流减肥药物中零售处方量占比持续攀升，2022 年处方量合计（利拉鲁肽和司美格鲁肽）占比超过 80%，而奥利司他占比仅为 0.68%，GLP-1 受体激动剂在肥胖适应症中极具前景。从全球销售额端看（据诺和诺德公司公告），2016-2022 年减肥

用 GLP-1 受体激动剂销售额持续上升，2022 年全球销售额约 169 亿丹麦克朗（24 亿美元左右）。未来随着国内超重/肥胖的患者人数持续增加，减肥用药物市场规模将随之扩大，我们测算 2030 年我国减肥用 GLP-1 受体激动剂的市场规模将达到 383 亿元。GLP-1 受体激动剂拥有较好的减肥作用和安全性，待获批后有望快速抢夺国内市场份额。

- **全球多款重磅 GLP-1 受体激动剂领域产品接连上市，国内 GLP-1 受体激动剂即将迎来收获期。**目前全球最为重磅的两款 GLP-1 受体激动剂是诺和诺德的司美格鲁肽和礼来的替尔泊肽。司美格鲁肽注作为全球第二款获批 2 型糖尿病和肥胖双适应症的药物，降糖和减肥效果显著优于之前上市的 GLP-1 产品，销售额持续增长，2022 年全球销售额达到 658 亿丹麦克朗（约 94 亿美元）。替尔泊肽为礼来重磅推出产品，据目前临床数据看，其减肥和降糖效果均优于司美格鲁肽，未来市场潜力巨大。针对 2 型糖尿病适应症，目前多款国产 GLP-1 周制剂创新药处于临床 3 期。针对肥胖适应症，目前已有 2 款国产日制剂 GLP-1 在上市申报阶段，多款周制剂创新药在临床 3 期阶段，因此国产 GLP-1 有望成为国内第一个获批该适应症的药物，具备先发优势。
- **GLP-1 终端销售的持续放量，多肽 CDMO 和原料药企业，以及上游供应链中的固相合成载体以及溶剂厂商有望受益。**终端销售额的快速放量带动了 GLP-1 产品对应 API 的需求量：根据诺和诺德年报数据，2021 年司美格鲁肽的 API 需求量是 2019 年的 4 倍；而根据 Polypeptide 公告数据，2020 年全球多肽 API 中高达 65% 的市场是通过外采购入，因此我们认为拥有合规大产能的多肽 CDMO 厂商以及仿制药原料药供应商有望显著受益 GLP-1 受体激动剂的持续放量。此外，化学合成在 GLP-1 受体激动剂产品制备上采用比例有望提升；以化学合成技术为基础，我们认为能进入 GLP-1 受体激动剂重磅级产品上游产业链的固相合成载体，以及溶剂厂商亦有望受益。
- **风险因素：**竞争加剧风险；研发进度不及预期或失败的风险；药品降价风险；销售情况不及预期风险；政策超风险预期。
- **投资策略：**GLP-1 受体激动剂行业处于快速成长期，其 2 型糖尿病和肥胖症两大主流适应症市场前景广阔，国产 GLP-1 领域将迎来收获期，目前多款创新药处于临床 3 期，仿制药已处于上市申报阶段。我们综合梳理出两条投资主线：一、拥有临床进展较快的 GLP-1 受体激动剂创新药，疗效不弱于现有重磅产品，中长期受益标的，重点推荐信达生物。二、拥有临床进展较为靠前的 GLP-1 受体激动剂仿制药，且现有产品与 GLP-1 存在高度协同效应的公司，重点推荐华东医药和通化东宝。三，受益于多肽重磅药物持续放量的多肽 CDMO 和原料药企业，以及上游供应链的固相合成载体及溶剂厂商，重点推荐药明康德。首次覆盖，给予 GLP-1 受体激动剂行业 “强于大市” 评级。

重点公司盈利预测、估值及投资评级

| 简称 | 代码 | 收盘价 | EPS | | | | PE | | | | 评级 |
|------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|------|----|
| | | | 21 | 22E | 23E | 24E | 21 | 22E | 23E | 24E | |
| 信达生物 | 1801.HK | 34.90 | -2.04 | -1.42 | -0.63 | -0.14 | -17 | -25 | -55 | -249 | 买入 |
| 华东医药 | 000963.SZ | 46.60 | 1.32 | 1.44 | 1.76 | 2.26 | 35 | 32 | 26 | 21 | 买入 |
| 通化东宝 | 600867.SH | 11.80 | 0.66 | 0.79 | 0.61 | 0.68 | 18 | 15 | 19 | 17 | 买入 |
| 药明康德 | 603259.SH | 77.86 | 1.72 | 2.97 | 3.40 | 4.36 | 45 | 26 | 23 | 18 | 买入 |

资料来源：Wind，中信证券研究部预测

注：股价为 2023 年 4 月 3 日收盘价（信达生物的收盘

价为港元）

目录

| | |
|---|-----------|
| 投资聚焦 | 6 |
| 投资逻辑..... | 6 |
| 风险因素..... | 7 |
| GLP-1 受体激动剂具有降糖减肥双疗效，众多药企争相布局..... | 8 |
| GLP-1R 激活后能产生多元的生物效应，其安全性和成药性已得到验证 | 8 |
| 众多药企布局 GLP-1R 靶向药物，主要集中于 2 型糖尿病和肥胖症 | 9 |
| 糖尿病患者基数大，GLP-1 受体激动剂空间广阔..... | 10 |
| 糖尿病患者 2 型糖尿病占比极高，GLP-1 药物整体疗效卓越 | 10 |
| 糖尿病患者基数大，潜在市场空间广阔 | 14 |
| GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域潜力巨大，长效制剂是未来该领域的主导产品 | 15 |
| 减重百亿级蓝海市场，静待 GLP-1 受体激动剂采摘 | 19 |
| 超重和肥胖会增加患者健康风险，GLP-1 受体激动剂获指南推荐 | 19 |
| 国内获批的减肥药较少，GLP-1 受体激动剂前景光明 | 22 |
| 肥胖症患者基数大，国内肥胖药市场空间广阔..... | 26 |
| 全球多款重磅 GLP-1 领域产品接连推出，国内减肥用 GLP-1 受体激动剂即将迎来收获期 | 30 |
| 司美格鲁肽：利拉鲁肽的继任产品，第二款降糖减肥双适应症 GLP-1 | 30 |
| 替尔泊肽：礼来的下一代重磅产品，有望成为新一代降糖药销量冠军 | 34 |
| 针对 2 型糖尿病和肥胖适应症，国产 GLP-1 谁将突围而出？ | 38 |
| 伴随 GLP-1 受体激动剂药物终端不断放量，国内多肽合成产业链有望大幅受益..... | 40 |
| 伴随市场教育，GLP-1 受体激动剂新品放量节奏不断加快 | 40 |
| 受益 GLP-1 受体激动剂终端快速放量，多肽合成产业链有望呈爆发之势 | 41 |
| 重点公司 | 45 |
| 信达生物：国内 GLP-1 受体激动剂新药中进展最快，IBI-362 降糖和减重效果出众 | 45 |
| 华东医药：在糖尿病领域有良好的患者基础，GLP-1 类似物上市后有望迅速放量 | 48 |
| 通化东宝：国内二代胰岛素的龙头企业，围绕 GLP-1 受体激动剂领域深度布局 | 50 |
| 风险因素 | 51 |
| 投资策略 | 52 |

插图目录

| | |
|---|----|
| 图 1: GLP-1 及它可以引出的生物效应..... | 8 |
| 图 2: GLP-1 从发现到临床开发的时间线..... | 9 |
| 图 3: 全球和国内 GLP-1 受体激动剂进度 (截止至 2023 年 2 月 23 日)..... | 10 |
| 图 4: 全球研发适应症分布 (包括从临床前到批准上市) (截止至 2023 年 2 月 23 日)..... | 10 |
| 图 5: 肠道激素在葡萄糖稳态中的作用..... | 12 |
| 图 6: 2 型糖尿病患者高血糖治疗的简易路径..... | 12 |
| 图 7: 2 型糖尿病患者高血糖治疗路径..... | 13 |
| 图 8: 2017 到 2021 年全球糖尿病药物市场增长情况..... | 15 |
| 图 9: 诺和诺德 2022 全年按治疗领域分区的销售额和增长率..... | 15 |
| 图 10: 2017-2022 年 11 月 GLP-1 受体激动剂在糖尿病市场的渗透率..... | 16 |
| 图 11: 欧美市场患者用药选择及药品市场份额..... | 16 |
| 图 12: 2016 年至 2022 年样本医院九大类糖尿病药物销售额 (单位: 百万元)..... | 17 |
| 图 13: 2016 年至 2022 年样本医院中九类主要糖尿病药物销售额占比 (单位: %)..... | 17 |
| 图 14: 按产品分类降糖 GLP-1 受体激动剂的全球销售额占比情况 (单位: 百万美元)..... | 18 |
| 图 15: 按规格和注射频次划分降糖 GLP-1 受体激动剂的全球销售额占比情况..... | 18 |
| 图 16: 全球 GLP-1 药物在糖尿病领域的市场规模 (单位: 十亿美元)..... | 18 |
| 图 17: 国内 GLP-1 药物在糖尿病领域的市场规模 (单位: 十亿元)..... | 18 |
| 图 18: GLP-1 在中枢调控摄食中的作用机理..... | 20 |
| 图 19: 超重/肥胖成年人规范化治疗流程图..... | 21 |
| 图 20: 在成人肥胖症患者中的诊断和药物治疗: AACE/ACE 框架..... | 22 |
| 图 21: 2016 到 2022 年美国主流减肥药零售处方量预测 (单位: 个)..... | 24 |
| 图 22: 2022 年美国主流减肥药零售处方量预测占比情况 (单位: %)..... | 24 |
| 图 23: 全球 GLP-1 受体激动剂在减肥领域的销售额 (单位: 十亿丹麦克朗)..... | 25 |
| 图 24: 2022 年全球 GLP-1 受体激动剂在肥胖症上的市场格局 (单位: %)..... | 25 |
| 图 25: 2012 年至 2022 年奥利司他样本医院销售额 (单位: 百万元)..... | 26 |
| 图 26: 全球肥胖症患者人数 (单位: 百万人)..... | 27 |
| 图 27: 中国肥胖症患者人数 (单位: 百万人)..... | 27 |
| 图 28: 预测 2030 年中国成年人 (≥18 岁) 超重/肥胖患病率及其导致的医疗费用..... | 27 |
| 图 29: 2016 年至 2022 年 Q1-Q3 全国居民人均可支配收入 (单位: 元)..... | 28 |
| 图 30: 2016 年至 2022 年 Q1-Q3 全国居民人均支出 (单位: 元)..... | 28 |
| 图 31: 司美格鲁肽分子结构..... | 31 |
| 图 32: SUSTAIN 系列试验..... | 32 |
| 图 33: 司美格鲁肽和度拉糖肽各剂量组 HbA1c 水平较基线变化的..... | 33 |
| 图 34: 司美格鲁肽和度拉糖肽各剂量组减重水平较基线变化的..... | 33 |
| 图 35: STEP 系列试验..... | 33 |
| 图 36: 司美格鲁肽注对比利拉鲁肽的减重效果..... | 34 |
| 图 37: 全球司美格鲁肽销售额 (单元: 十亿丹麦克朗)..... | 34 |
| 图 38: GLP-1 受体激动剂国内销售额情况 (单位: 百万元)..... | 34 |
| 图 39: 替尔泊肽的分子结构..... | 35 |
| 图 40: SURPASS 试验..... | 36 |
| 图 41: 替尔泊肽和司美格鲁肽各剂量组 HbA1c 水平较基线的变化..... | 37 |
| 图 42: 替尔泊肽和司美格鲁肽各剂量组减重水平较基线的变化..... | 37 |
| 图 43: 替尔泊肽和安慰剂组较基线体重的变化..... | 38 |

| | |
|---|----|
| 图 44: 替尔泊肽和安慰剂组达到目标体重变化的比例 | 38 |
| 图 45: 不同 GLP-1 受体激动剂产品的销售额 (亿美元) | 41 |
| 图 46: GLP-1 受体激动剂产品原料药的生产方式 | 42 |
| 图 47: 司美格鲁肽 API 需求量变化 | 43 |
| 图 48: 全球多肽 API 的市场规模及外包情况 | 43 |
| 图 49: 替尔泊肽的 GMP 生产方式 | 44 |
| 图 50: 替尔泊肽对于注射笔、API 以及合成中间体的需求量 (按 100 亿美元终端市场估算) | 44 |
| 图 51: 部分国内多肽合成以及上游固相合成载体、溶剂、氨基酸生厂商的产能及能力建设情况 | 45 |
| 图 52: 信达生物成立以来重大事件概览 | 46 |
| 图 53: 司美格鲁肽较基线的减重效果 | 48 |
| 图 54: 替尔泊肽较基线的减重效果 | 48 |
| 图 55: 华东医药糖尿病领域全产品线布局 (研发进度截止至 2022 年 4 月) | 49 |
| 图 56: 通化东宝历史大事记 | 50 |
| 图 57: 通化东宝糖尿病领域管线布局 | 51 |

表格目录

| | |
|---|----|
| 表 1: 糖尿病类型 | 11 |
| 表 2: 糖尿病的诊断标准 | 11 |
| 表 3: 降糖药物主要特性汇总 | 14 |
| 表 4: 全球和国内 20-79 周岁人群中糖尿病患者数据 | 14 |
| 表 5: 2020 年全球销量 Top 10 降糖药 | 16 |
| 表 6: 2022 年样本医院 Top10 降糖药 | 16 |
| 表 7: 中国成人超重或肥胖诊断标准临界值 | 19 |
| 表 8: 国内肥胖治疗的三级预防策略 | 20 |
| 表 9: 减肥药物获批史 | 23 |
| 表 10: 奥利司他的特征 | 25 |
| 表 11: 2030 年我国国内超重/肥胖的合并患病率预测 | 26 |
| 表 12: GLP-1 类减肥药合计市场规模 | 28 |
| 表 13: GLP-1 受体激动剂在肥胖人群中的市场规模 | 29 |
| 表 14: GLP-1 受体激动剂在超重人群中的市场规模 | 30 |
| 表 15: 国内已上市的降糖用 GLP-1 受体激动剂药物 | 30 |
| 表 16: 替尔泊肽和度拉糖肽各剂量组 HbA1c 水平和减重效果变化 | 37 |
| 表 17: 国内 2 型糖尿病适应症 GLP-1 受体激动剂创新药临床申报情况 (截止至 2023 年 2 月 21 日) | 38 |
| 表 18: 国内肥胖适应症 GLP-1 受体激动剂临床申报情况 (截止至 2023 年 2 月 21 日) | 39 |
| 表 19: 不同多肽生产方式的对比 | 42 |
| 表 20: Mazdutide、度拉糖肽和安慰剂各剂量组的 HbA1c 水平和减重效果变化 | 47 |
| 表 21: Mazdutide 和安慰剂各剂量组的减重效果变化 | 47 |
| 表 22: 国内利拉鲁肽和司美格鲁肽仿制药临床申报情况 (截止至 2023 年 2 月 21 日) | 49 |
| 表 23: 重点跟踪公司盈利预测 | 53 |

■ 投资聚焦

投资逻辑

GLP-1 受体激动剂处于快速成长期，其 2 型糖尿病和肥胖两大主流适应症市场前景广阔，1) 糖尿病领域，根据诺和诺德公司公告，全球 GLP-1 受体激动剂处于高速放量期，2016 年到 2021 年销售额 CAGR 达到 19%，远超整个糖尿病药物市场的增幅。另外根据 insight 数据库微信公众号，2022 年全球药品销售额 TOP100 中，有 3 款 GLP-1 受体激动剂入围其中，最高排名 13，合计销售额超过 176 亿美金。可见降糖用 GLP-1 受体激动剂潜力十足。根据诺和诺德公司公告，目前国内市场 GLP-1 受体激动剂处方渗透率低，仅为 2%，拥有较大提升空间，再加上国内糖尿病患者人数预计会持续上升，因此看好未来 GLP-1 受体激动剂的潜在市场空间。2) 肥胖领域，国内肥胖/超重的人数持续增加，而下游的减肥用药物市场也会随之扩大，目前国内唯一获批用于减肥的药物是奥利司他，减肥效果一般，该领域存在较大临床未满足需求。在海外已有 2 款 GLP-1 受体激动剂获批用于减肥，副作用较为安全，得到广泛认可，销售额表现优异，根据 Symphony Health（转引自 Bloomberg）GLP-1 受体激动剂在 2022 年美国主流减肥药物预测零售处方量中的占比超过 80%以上。虽然国内尚未有获批的减肥用 GLP-1 受体激动剂，但是已有 2 款国产药物处于申请上市阶段，该领域即将迎来收获期。按照创新药、仿制药以及上游制造链，我们综合梳理三条投资主线：

一、拥有临床进展较快的 GLP-1 受体激动剂创新药，疗效不弱于现有重磅产品，中长期受益标的。重点推荐信达生物，其 GLP-1 化合物（IBI-362）在减肥和二型糖尿病的适应症上均处于临床 3 期，减肥和降糖疗效优异，间接对比疗效不亚于重磅产品，我们预测有望在 2024-2025 年获批上市。

二、拥有临床进展较为靠前的 GLP-1 受体激动剂仿制药，且现有产品与 GLP-1 受体激动剂存在高度协同效应的公司。重点推荐华东医药和通化东宝。华东医药已围绕糖尿病领域，全方面的布局覆盖糖尿病治疗路径中的药物，借助公司在口服降糖药的患者基数，其 GLP-1 受体激动剂上市后有望快速放量。另外，公司的利拉鲁肽仿制药是目前减肥适应症中进度最快的 2 个药物之一，处于申报阶段，预计在今年获批，具有先发优势。通化东宝是国内胰岛素的龙头企业，旗下产品从口服降糖药到胰岛素治疗均有覆盖，作为国内第二款申报 2 型糖尿病上市的利拉鲁肽，凭借着公司多年深耕内分泌科室的基础，产品待上市后有望迅速放量。

三、GLP-1 受体激动剂终端销售的持续放量，多肽 CDMO 和原料药企业，以及上游供应链中的固相合成载体以及溶剂厂商有望受益；重点推荐药明康德。

终端销售额的快速放量带动了 GLP-1 受体激动剂产品对应 API 的需求量：根据诺和诺德年报数据，2021 年司美格鲁肽的 API 需求量是 2019 年的 4 倍；而根据 Polypeptide 公告数据，2020 年全球多肽 API 中高达 65%的市场是通过外采购入，因此我们认为拥有合规大产能的多肽 CDMO 厂商以及仿制药原料药供应商有望显著受益 GLP-1 受体激动剂的持续放量。

生物发酵和化学合成是当前 GLP1-RA 产品主要生产方式。我们判断化学合成在 GLP-1 受体激动剂产品制备上采用比例有望提升。在多肽固相合成生产中，固相合成载体以及相应溶剂（DMF、乙腈以及二氯甲烷等）均是重要原材料。

综上，首次覆盖 GLP-1 受体激动剂行业给予“强大于市”评级。

风险因素

竞争加剧风险；研发进度不及预期或失败的风险；药品降价风险；销售情况不及预期风险；政策超预期。

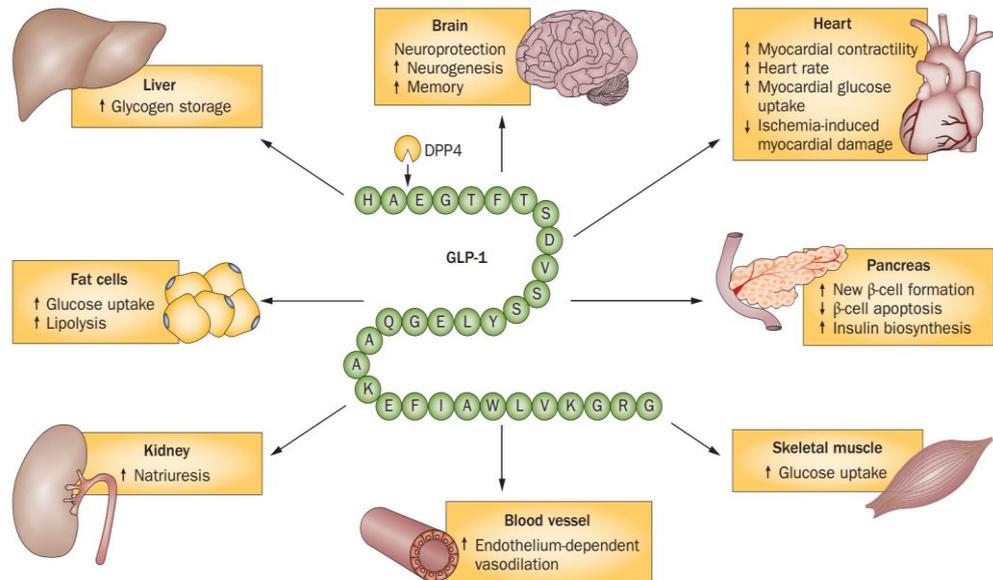
GLP-1 受体激动剂具有降糖减肥双疗效，众多药企争相布局

GLP-1R 激活后能产生多元的生物效应，其安全性和成药性已得到验证

天然 GLP-1 半衰期短，主要由 3 类组织分泌。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是一个由 30-31 个氨基酸组成的多肽，人体中主要以 GLP-1(7-36 酰胺)和 GLP-1(7-37 酰胺)这两种活性形式存在，其中 GLP-1 (7-36 酰胺)的存在比例更高一点。GLP-1 在人体中主要由 3 类组织分泌，分别为在远端肠的肠内分泌 L 细胞、胰腺 α 细胞和中枢神经系统。天然的 GLP-1 有非常短的半衰期，大致为 1-2 分钟，不同的物种之间存在差异。二肽基肽酶(DPP4)在人体中广泛存在，其通过对 GLP-1 的 N-端进行裂解产出非活性的 GLP-1，之后在不到 1 分钟内肾会排出该代谢物，导致天然 GLP-1 半衰期过短。

GLP-1 受体具有多种生物效应，能应用于降糖和减肥。GLP-1 受体 (GLP-1R) 是一个由 463 个氨基酸组成的 G 蛋白偶联受体，广泛地分布于身体各种组织内，比如胰岛 β 细胞、胰管、胃粘膜、肾、肺、心脏、皮肤、免疫细胞和下丘脑中。因此 GLP-1 可通过和各处的 GLP-1R 结合，在人体中产出各类生物效应，包括减轻神经炎症，促进神经生长、改善心脏功能、抑制食欲、延缓胃排空、调节血脂代谢、减少脂肪沉积等。基于 GLP-1 受体激动剂多样的生物效应，使得它可用于糖尿病和肥胖症。但是过短的半衰期限制了 GLP-1 正常生理作用的发挥和临床应用，因此半衰期更长的 GLP-1 有更大的临床需求。

图 1: GLP-1 及它可以引出的生物效应



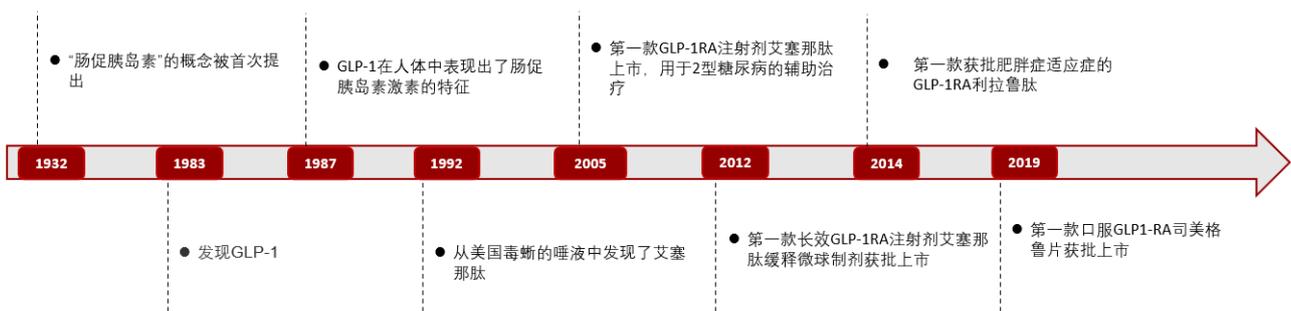
资料来源: 《GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus》 (2012, Meier)

GLP-1 从发现到成药历经二十多年。“肠促胰岛素”代表着在生理环境下可以刺激或有助于刺激胰腺激素分泌的肠道激素,该概念是在 1932 年被首次提出。GLP-1 发现于 1983

年，在 1987 被发现在人体中表现出肠促胰岛素的特征。1992 年，John Eng 博士从美国毒蜥的唾液中发现一种跟 GLP-1 性质相似但降解更慢的物质，并命名其为 Exendin-4（艾塞那肽）。1996 年，艾塞那肽被 Amylin Pharmaceuticals 看中并与 John Eng 博士签订下授权协议，开启了研发之路，最终在 2005 年获得 FDA 的批准成功上市，成为全球首款 GLP-1 受体激动剂，用于 2 型糖尿病的辅助治疗，每天注射 2 针。

GLP-1 受体激动剂根据半衰期的长短又分为短效 GLP-1 受体激动剂和长效 GLP-1 受体激动剂。后续，Amylin 对艾塞那肽进行了新剂型的开发，并成功研发出艾塞那肽缓释剂型，并在 2012 年获得 FDA 的批准成功上市，成为全球首款长效 GLP-1 受体激动剂，每周注射一次。诺和诺德的 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽在 FDA 的批准下于 2010 年上市，用于治疗 2 型糖尿病，并在 2014 年获批肥胖适应症，成为全球首款用于减肥的 GLP-1 受体激动剂。从首款 GLP-1 受体激动剂上市至今，中间有不少的 GLP-1 受体激动剂获批上市，多年的研发历程，足以证明了 GLP-1 靶点的成药性、安全性和多样的临床疗效。

图 2：GLP-1 从发现到临床开发的时间线

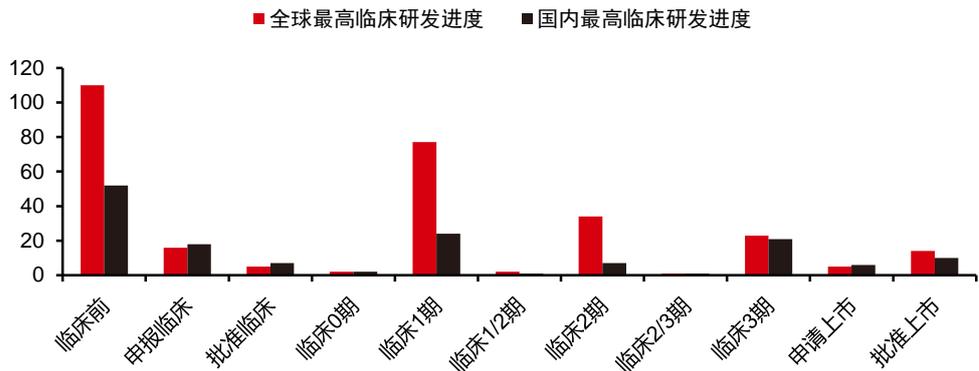


资料来源：《Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1》（2021，Gribble and Reimann），中信证券研究部

众多药企布局 GLP-1R 靶向药物，主要集中于 2 型糖尿病和肥胖症

全球和国内在研的 GLP-1 受体激动剂数量较多。根据 insight 数据库，全球目前以 GLP-1R 为靶点的药物（从临床前到批准上市）共有 289 个，其中国内有 149 个药物，占比达到了 52%。目前国内存在大量的 GLP-1R 在研药企，竞争较为激烈。目前国内进度比较快的，已进入临床 2/3 期、临床 3 期、申请上市和已上市的药物（包括单靶和多靶点药物和不同剂型）共有 38 个，其中新药有 18 个，其余均是改良新药或类似药。在这 18 个新药中，由国内企业主导或合作研发的共有 8 个药物。

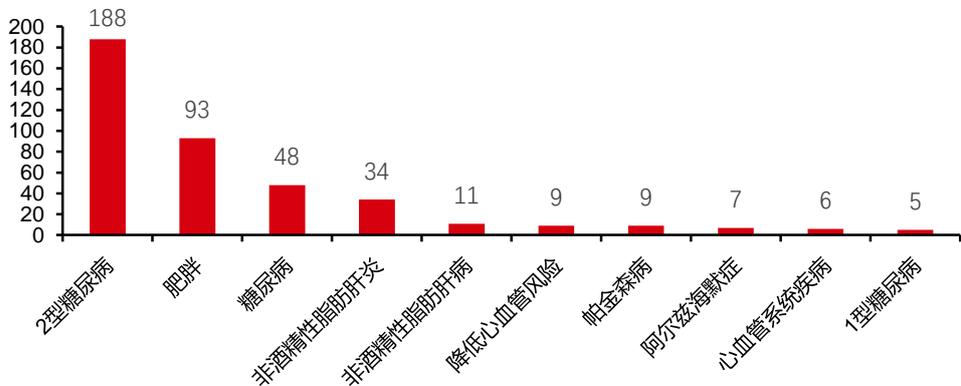
图 3：全球和国内 GLP-1 受体激动剂进度（截止至 2023 年 2 月 23 日）



资料来源：insight 数据库，中信证券研究部

GLP-1 受体激动剂潜在适应症广泛，2 型糖尿病和肥胖为主流适应症。由于 GLP-1 和 GLP-1R 的结合能产生多种生物效应，GLP-1 受体激动剂的潜在适应症广泛。从全球研发适应症分布的角度看，研发排名前三的适应症分别为 2 型糖尿病、肥胖和糖尿病。根据 insight 数据库，研究 2 型糖尿病、肥胖和糖尿病适应症的 GLP-1 受体激动剂分别有 188 个、93 个和 48 个。目前国内进展较快的药物（临床 2/3 期到批准上市）也是主要布局在 2 型糖尿病和减肥适应症上，因此后续的报告会从上述两个适应症入手。

图 4：全球研发适应症分布（包括从临床前到批准上市）（截止至 2023 年 2 月 23 日）



资料来源：insight 数据库，中信证券研究部

糖尿病患者基数大，GLP-1 受体激动剂空间广阔

糖尿病患者 2 型糖尿病占比极高，GLP-1 受体激动剂药物整体疗效卓越

2 型糖尿病是最常见的糖尿病类型。糖尿病是一种严重的慢性疾病，由体内血糖水平过高所致，其发生原因为身体不能够产生或分泌不足胰岛素，抑或人体不能有效使用体内产生的胰岛素。糖尿病可以主要分为 3 类，其中 1 型糖尿病普遍发生在孩童时期；2 型糖尿病（T2DM）普遍发生在 40 岁以后，在整个糖尿病患者的占比超过 90%；妊娠糖尿病主要发生在怀孕期间。除了以上三类还有一些特殊的不常见糖尿病。

表 1：糖尿病类型

| 类型 | 机理 |
|-------|---|
| 一型糖尿病 | 是一种自身免疫性疾病，胰脏中的 β 细胞被自身的免疫系统给摧毁，导致无法正常生产胰岛素。 |
| 二型糖尿病 | 发病与遗传和生活方式因素有关，主要由于人体无法有效利用胰岛素所致，超重和肥胖患者拥有更高患病风险。 |
| 妊娠糖尿病 | 由于孕妇体内部分荷尔蒙的变化所致，胎盘在怀孕期间会产生一种不同类型的激素，影响胰岛素水平，从而导致怀孕期间高血糖。 |

资料来源：《A review Literature on science of Diabetes mellitus》(2019, Maurya et al.)，IDF 联盟，中信证券研究部

糖尿病严重损害患者健康，4 类检测可用于诊断糖尿病。根据 IDF 联盟，4 类测试可被用于诊断糖尿病，分别为空腹血糖测试、口服葡萄糖耐量试验、糖化血红蛋白 (HbA1c) 测试和随机血糖检测，当测试结果高于下述诊断标准，个体会被认定为糖尿病。但是，对于未出现症状的高血糖患者，2 个检测结果异常才能被诊断为糖尿病患者。由于糖尿病患者长期处在高血糖状态，血管病变的可能性也会增加，导致各类组织和器官的血液供应受限，带来功能障碍和器官衰竭，如心血管疾病、神经病变、肾病等并发症。

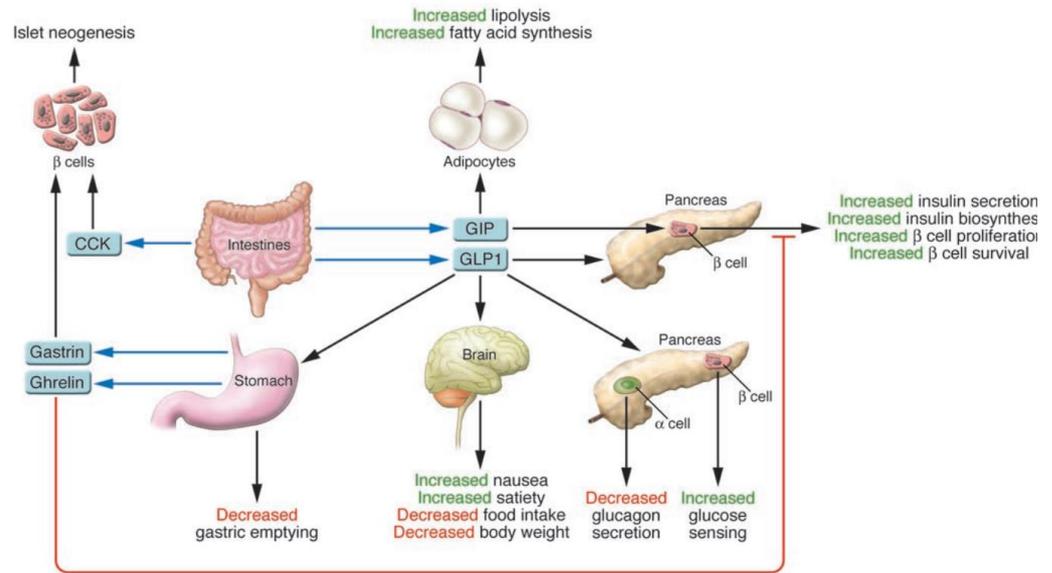
表 2：糖尿病的诊断标准

| 检测 | 糖尿病 |
|-----------|---------------------------------|
| 空腹血糖测试 | $\geq 7.0\text{mmol/L}$ |
| 口服葡萄糖耐量试验 | $\geq 11.1\text{mmol/L}$ |
| HbA1c 测试 | $\geq 48\text{mmol/mol}$ 或 6.5% |
| 随机血糖检测 | $\geq 11.1\text{mmol/L}$ |

资料来源：IDF 联盟，中信证券研究部

GLP-1 在葡萄糖稳态中起到重要作用，通过多重方式实现对血糖的控制。GLP-1 是肠促胰岛素，它是由在远端回肠、直肠和结肠的 L 细胞在进餐摄入和吸收葡萄糖、蛋白质和脂肪后分泌的物质。GLP-1 在葡萄糖稳态中起到重要作用，GLP-1 与胰腺 β 细胞上的 GLP-1 受体结合后，主要通过激活环磷酸腺苷 (cAMP) 依赖的蛋白激酶 A (PKA) 信号通路，进而促进含有胰岛素囊泡胞吐，释放到循环中协助降低血糖水平。GLP-1 除了以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌，还会抑制不适当的餐后胰高血糖素释放；增加肌肉和脂肪组织葡萄糖摄取；降低肝脏葡萄糖生成；改善胰岛素敏感性；和延缓胃排空（放缓对葡萄糖的吸收）、减轻饥饿感并减少食物摄入量，通过多种方式实现对人体内葡萄糖的控制。

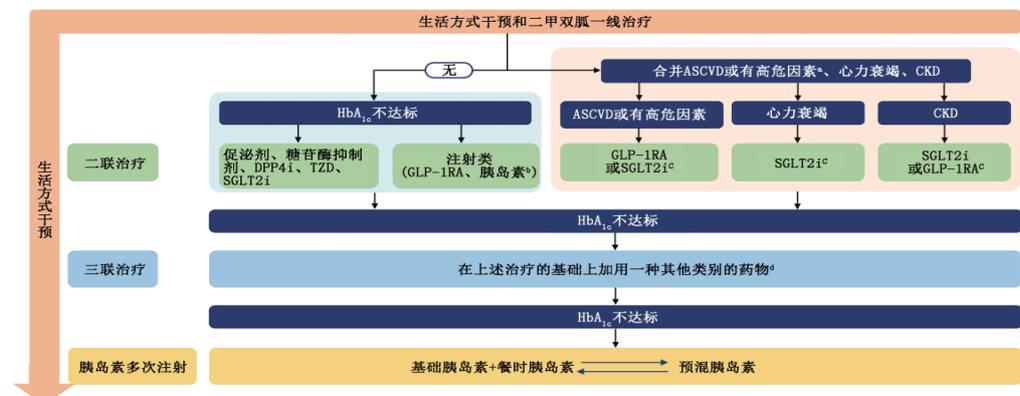
图 5：肠道激素在葡萄糖稳态中的作用



资料来源：《The role of gut hormones in glucose homeostasis》（2007, Drucker）

在国内 2 型糖尿病治疗路径中，GLP-1 受体激动剂被首推用于患有 ASCVD 或 CDK 并发症的患者。2021 年 4 月中华医学会糖尿病学分会发布了《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》，其中包含 T2DM 患者治疗的简易路径：T2DM 患者的一线治疗为生活方式干预和二甲双胍。对于一线治疗后，仍血糖未达标的 T2DM 患者，应根据其病情特点选择二联药物，进行二联治疗。对于合并动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）或心血管风险高危的需要从 GLP-1 受体激动剂或 SGLT2i 中选择；合并心力衰竭或慢性肾病的患者首选 SGLT2i，但后者，可考虑选用 GLP-1 受体激动剂。在二联治疗后，3 个月内患者如果不能有效控制血糖，病人应开始三联治疗，即在二联治疗的基础上加用一种不同机制的降糖药物。最后，当患者在三联治疗后血糖仍不达标，治疗方案则应被调整为多次胰岛素治疗（基础胰岛素加餐时胰岛素或每日多次预混胰岛素）。

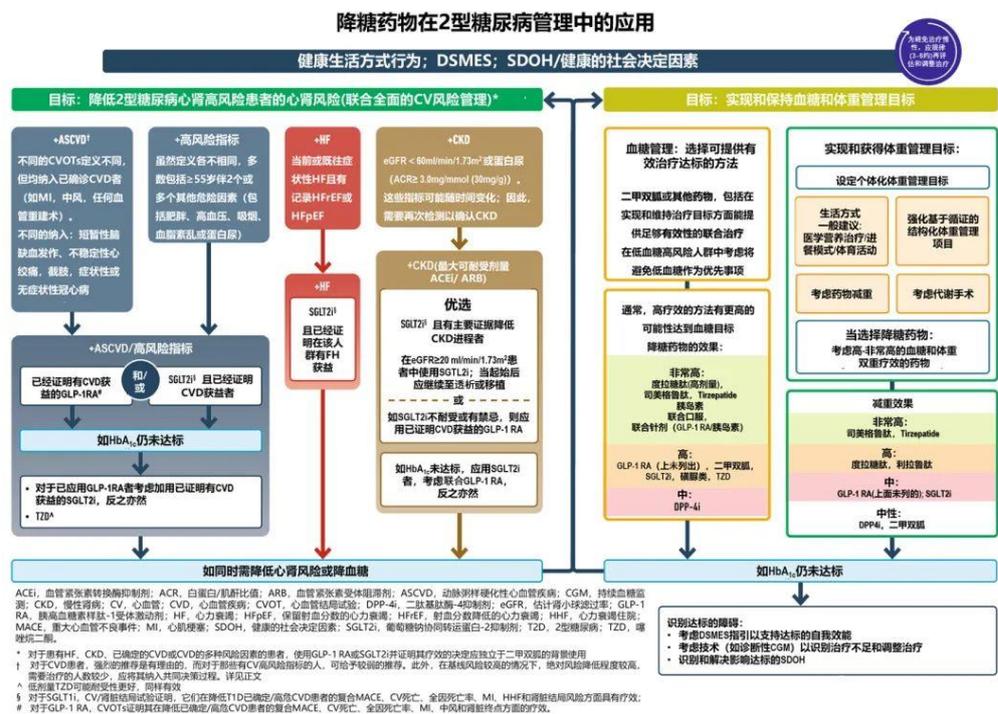
图 6：2 型糖尿病患者高血糖治疗的简易路径



资料来源：中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）（2021，中华医学会糖尿病学分会）注：ASCVD 指动脉粥样硬化性心血管疾病；CDK 指慢性肾病

海外指南中 GLP-1 类似物的使用范围更加广泛。2022 年 12 月美国糖尿病协会发布了《Standards of Medical Care in Diabetes-2023》。该指南，提出了个别区别于上述“2 型糖尿病药物治疗路径图”的地方：当患者被诊断出 T2DM 时需开始药物治疗，除非有禁忌症；体重管理是 2 型糖尿病患者降糖管理的重要组成部分，降糖治疗方案应考虑支持体重管理目标的策略；部分患者在开始治疗时，可以考虑早期联合治疗；对于 T2DM 成人患者，GLP-1 受体激动剂优于胰岛素；如果使用胰岛素、建议与 GLP-1 受体激动剂联合使用，以提高疗效和治疗效果的持久性；对于血糖未达标的 T2DM 患者应尽早强化治疗。国内的指南一般会综合考虑海外指南和现有文献。在目前的海外指南下药物治疗有望早开始，提升药物市场空间，其中 GLP-1 受体激动剂的重要性也得到了进一步的认证。

图 7：2 型糖尿病患者高血糖治疗路径



资料来源：《Standards of Medical Care in Diabetes-2023》（2022, ElSayed et al.），中文版来自医脉通内分泌科微信公众号（转引自 CK 医学）

GLP-1 受体激动剂降糖效果突出，临床获益性多样。根据美国糖尿病协会发布的《Standards of Medical Care in Diabetes-2023》，降糖药物主要被分为 8 类分别为二甲双胍、SGLT-2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、GIP/GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂、噻唑烷二酮类、磺脲类和胰岛素。从降糖效果看，GLP-1 受体激动剂、GIP/GLP-1 受体激动剂和胰岛素的效果最优，均属于高效—非常高效的范围。从低血糖发生的可能性看，除了磺脲类和胰岛素类两类药物有潜在致低血糖的风险，其余药物均无该风险。从体重变化维度看，GLP-1 受体激动剂和 GIP/GLP-1 受体激动剂的减重效果突出。从对心血管影响和肾功能影响来看，仅仅只有 GLP-1 受体激动剂和 SGLT-2 抑制剂有该方面的临床获益。长期处于高血糖状态对身体的各类器官都是潜在的风险，额外的临床获益对于患者而言是有益的。综合来看，GLP-1 受体激动剂类药物的各方面表现突出，值得推荐使用。

表 3：降糖药物主要特性汇总

| | 降糖疗效 | 低血糖症状 | 体重变化 | 心血管影响 | | 肾功能影响 |
|-----------------|----------------|---------|-------------|---|-----------------------------|---|
| | | | | MACE | 心衰 | DKD 进展 |
| 二甲双胍 | 高效 | × | 不变（潜在适度减轻） | 潜在获益 | 中性 | 中性 |
| SGLT-2 抑制剂 | 中效-高效 | × | 减重（中效） | 获益： 卡格列净、恩格列净 | 获益： 卡格列净、达格列净、恩格列净、艾托格列净 | 获益： 卡格列净、达格列净、恩格列净 |
| GLP-1 受体激动剂 | 高效-非常高效 | × | 减重（中效-非常高效） | 获益： 度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽（SQ） 中性： 艾塞那肽（周制剂）、利司那肽 | 中性 | 在 CVOTs 中，肾脏获益由白蛋白驱动： 度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽注（SQ） |
| GIP/GLP-1 受体激动剂 | 非常高效 | × | 减重（非常高效） | 研究中 | 研究中 | 研究中 |
| DPP-4 抑制剂 | 中效 | × | 不变 | 中性 | 中性（潜在风险，沙格列汀） | 中性 |
| 噻唑烷二酮类 | 高效 | × | 增重 | 潜在获益： 吡格列酮 | 风险增加 | 中性 |
| 磺脲类 | 高效 | ✓ | 增重 | 中性 | 中性 | 中性 |
| 胰岛素 | 人胰岛素 胰岛素类似物 | 高效-非常高效 | ✓ | 增重 | 中性 | 中性 |

资料来源：《Standards of Medical Care in Diabetes-2023》（2022, ElSayed et al.），中文翻译参考自医脉通内分泌科微信公众号，中信证券研究部。注：MACE 代指主要心血管不良事件；DKD 代指糖尿病肾病；CVOT 代指心血管结局研究；SQ 代表注射剂。

糖尿病患者基数大，潜在市场空间广阔

糖尿病为 21 世纪全球增长最快的公共健康问题之一。根据 IDF Diabetes Atlas (10th edition)，2021 年全球 20-79 岁人群中 5.37 亿名糖尿病患者，该数字预计会在 2030 年达到 6.43 亿人；全球未被诊断的糖尿病患者约为 2.40 亿人，未被诊断率高达 44.7%。受到城市化、老龄化、超重和肥胖患病率增加还有中国人 T2DM 的遗传易感性的影响¹，我国糖尿病患者人数显著增加，根据 IDF Diabetes Atlas (10th edition)，我国是拥有全球成人糖尿病患者最多的国家；2021 年国内 20-79 岁人群中糖尿病患者人数为 1.4 亿人，预计在 2030 年将达到 1.6 亿人；虽然国内糖尿病的患者基数大，但是未被诊断率仍然较高，达到 51.7%，这意味着随着我国糖尿病患者的诊断率逐渐升高，我国糖尿病市场空间也会逐步扩大。

表 4：全球和国内 20-79 周岁人群中糖尿病患者数据

| | 全球 | 中国 |
|----------------------|-------|-------|
| 糖尿病患者人数（百万人） | 2000A | 22.6 |
| | 2011A | 90.0 |
| | 2021A | 140.9 |
| | 2030E | 164.1 |
| | 2045E | 174.4 |
| 患病率（%） | 2021A | 13.0 |
| | 2030E | / |
| | 2045E | / |
| 2021-2030 患者人数的 CAGR | 2.03% | 1.71% |

¹ 《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》（2021，中华医学会糖尿病学分会）

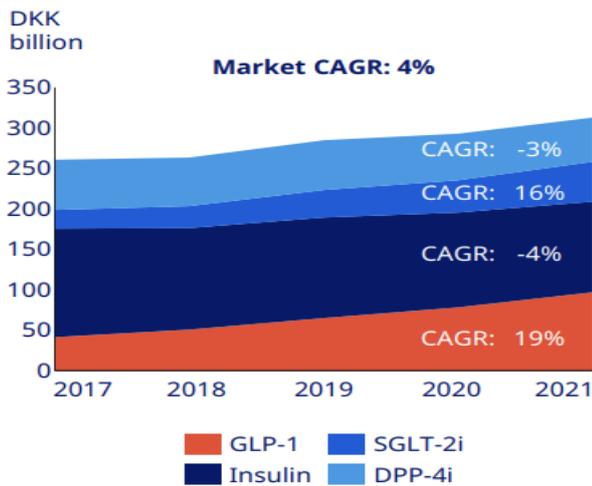
| | 全球 | 中国 |
|-----------------------|-------|-------|
| 2030-2045 患者人数的 CAGR | 1.33% | 0.41% |
| 2021 年未被诊断的糖尿病患者（百万人） | 240 | 72.8 |
| 2021 年未被诊断率 | 44.7% | 51.7% |
| 2021 年死于糖尿病的人数 | 6.7 | 1.4 |

资料来源：IDF Diabetes Atlas (10th edition) (含预测)，中信证券研究部

GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域潜力巨大，长效制剂是未来该领域的主导产品

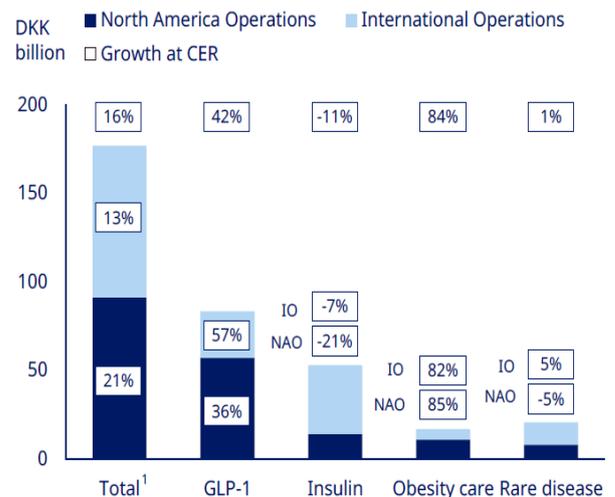
在糖尿病领域中，GLP-1 受体激动剂的放量是全球趋势。根据诺和诺德公司公告，从 2017 年到 2021 年全球四类糖尿病药物（GLP-1、胰岛素、SGLT-2 抑制剂和 DPP-4 抑制剂）的销售情况来看，GLP-1 受体激动剂的 CAGR 达到 19%，增长率不仅为四类药物中最高的，也远超过整个糖尿病药物市场的增幅。另外，从诺和诺德的 2022 全年各领域的销售额和增长率分析，公司胰岛素的销售额无论在北美还是其他海外国家都逐步下行，而 GLP-1 受体激动剂却在高速上升。结合上述情况来看，降糖用 GLP-1 受体激动剂的放量是全球趋势，其具有良好的市场潜力。

图 8：2017 到 2021 年全球糖尿病药物市场增长情况



资料来源：诺和诺德公告

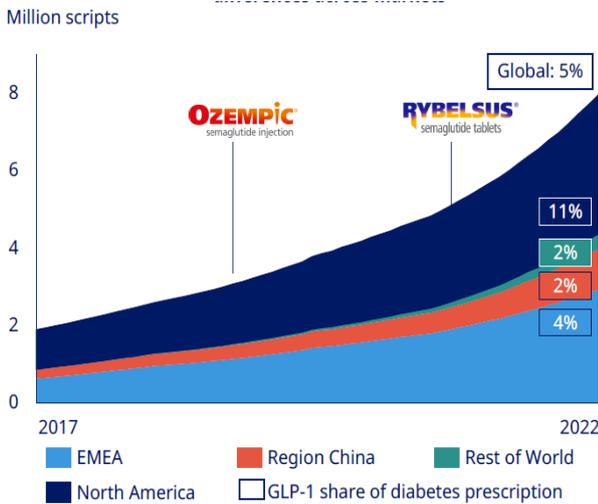
图 9：诺和诺德 2022 全年按治疗领域分区的销售额和增长率



资料来源：诺和诺德公告

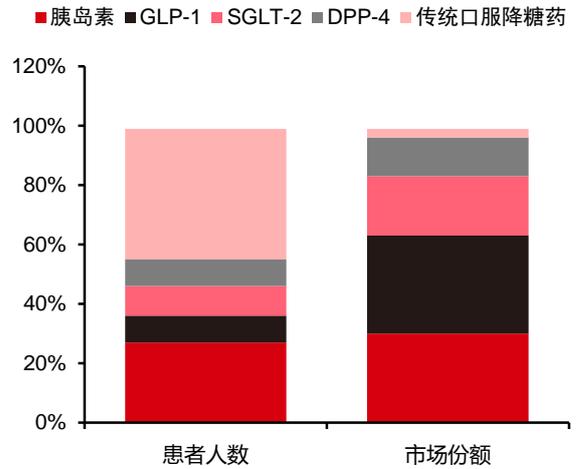
国内 GLP-1 受体激动剂未来潜在增长空间大。根据诺和诺德公司公告，GLP-1 受体激动剂在欧美患者（包含：美国、英国和法国）中使用的人数占比为 9%，按销售额计算其市场占比能达到 33%，且处于快速攀升阶段，可见 GLP-1 受体激动剂的市场很大；到 2022 年 11 月为止，全球 GLP-1 受体激动剂在糖尿病药物中的处方量占比为 5%，其中北美渗透率最高达到 11%，而大中华地区（包含中国内陆、中国台湾和中国香港）的处方占比仅为 2%。综上所述，考虑到海外发达国家 GLP-1 受体激动剂的渗透率和增长态势，及目前国内 GLP-1 受体激动剂的渗透率水平仍然较低的情况，未来我国的 GLP-1 药物在糖尿病领域的潜在增长空间较大。

图 10: 2017-2022 年 11 月 GLP-1 受体激动剂在糖尿病市场的渗透率



资料来源: 诺和诺德公告

图 11: 欧美市场患者用药选择及药品市场份额



资料来源: 诺和诺德公告, 中信证券研究部 注: 患者用药选择及药品市场份额仅根据美国、德国、法国市场数据。

海外 GLP-1 受体激动剂为降糖药中的销售额冠军，其国内销售额存在提升空间。根据药春秋微信公众号，2020 年全球销量 Top 10 降糖药中有 3 款 GLP-1 受体激动剂，分别为度拉鲁肽、索马鲁肽（又名司美格鲁肽）和利拉鲁肽。以上 3 款药物均入榜 2022 年全球药品销售额 TOP100（转引自 insight 数据库公众号），合计销售额超过 176 亿美元，其中排名最高的降糖用司美格鲁肽（Ozempic）销售额为 84.55 亿美元，而其他排名超过司美格鲁肽的药物均非降糖药。从上述数据中可以看出，GLP-1 受体激动剂在降糖领域极具前景，有望成为降糖药中的佼佼者。根据 PDB 数据库，2022 年样本医院 Top10 降糖药中有三款 GLP-1 受体激动剂，最高排名第二，因此单从样本医院端数据看，国内降糖药 GLP-1 受体激动剂仍存在提升空间。

表 5: 2020 年全球销量 Top 10 降糖药

| 序号 | 通用名 | 类别 | 企业名称 | 2020 年销售额 (亿美元) |
|----|-----------|--------|-------|-----------------|
| 1 | 度拉鲁肽 | GLP-1 | 礼来/住友 | 53.56 |
| 2 | 恩格列净 | SGLT-2 | 礼来/BI | 38.54 |
| 3 | 索马鲁肽 | GLP-1 | 诺和诺德 | 35.10 |
| 4 | 西格列汀 | DPP-4 | 默沙东 | 33.06 |
| 5 | 利拉鲁肽 | GLP-1 | 诺和诺德 | 31.03 |
| 6 | 甘精胰岛素 | 胰岛素 | 赛诺菲 | 29.90 |
| 7 | 门冬胰岛素 | 胰岛素 | 诺和诺德 | 28.00 |
| 8 | 赖脯胰岛素 | 胰岛素 | 礼来 | 26.26 |
| 9 | 利格列汀 | DPP-4 | 利拉/BI | 24.00 |
| 10 | 西格列汀/二甲双胍 | DPP-4 | 默沙东 | 19.71 |

资料来源: 药春秋微信公众号, 中信证券研究部 注: BI 代表勃林格殷格翰药业。

表 6: 2022 年样本医院 Top10 降糖药

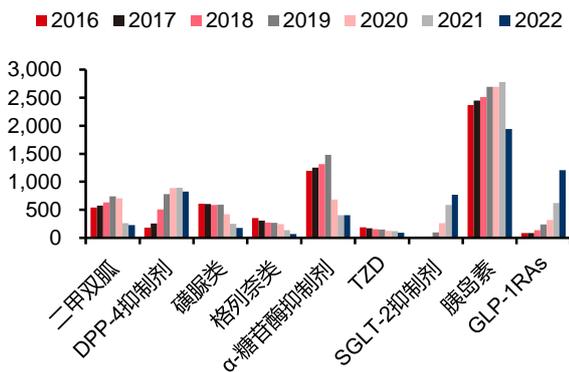
| 排名 | 产品名称 | 企业名称 | 类别 | 2022 年样本医院销售额 (亿元) |
|----|----------|------|--------|--------------------|
| 1 | 达格列净片 | 阿斯利康 | SGLT-2 | 6.01 |
| 2 | 司美格鲁肽注射液 | 诺和诺德 | GLP-1 | 4.65 |
| 3 | 磷酸西格列汀片 | 默沙东 | DPP-4 | 3.68 |

| 排名 | 产品名称 | 企业名称 | 类别 | 2022 年样本医院 销售额 (亿元) |
|----|---------------|------|-------|------------------------|
| 4 | 利拉鲁肽注射液 | 诺和诺德 | GLP-1 | 3.49 |
| 5 | 甘精胰岛素注射液 | 赛诺菲 | 胰岛素 | 3.27 |
| 6 | 度拉糖肽注射液 | 礼来 | GLP-1 | 3.20 |
| 7 | 利格列汀片 | BI | DPP-4 | 3.02 |
| 8 | 门冬胰岛素 50 注射液 | 诺和诺德 | 胰岛素 | 1.92 |
| 9 | 西格列汀二甲双胍片(II) | 默沙东 | 复方 | 1.78 |
| 10 | 德谷门冬双胰岛素注射液 | 诺和诺德 | 胰岛素 | 1.75 |

资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

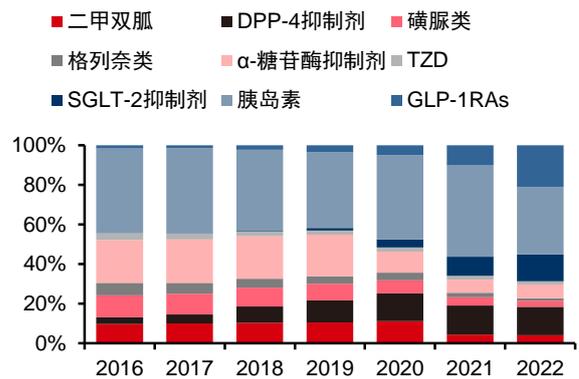
GLP-1 受体激动剂销售额迅速增长，市场认可度不断提高。根据 PDB 数据库，2016 年到 2022 年，样本医院九大类糖尿病药物中 GLP-1 受体激动剂的销售额基本呈上升趋势，其销售额从 2016 年的 8432 万元增至 2022 年的 12.09 亿元，6 年复合年均增长率达到 55.87%，为八类药物中最高的（不包含 SGLT-2 抑制剂，由于缺少 2016 年的数据）；另外在样本医院中，根据销售额占比情况分析，GLP-1 受体激动剂类药物从 2016 年的 1.51% 上升到了 2022 年的 21.16%。无论是从销售额还是销售占比看，GLP-1 受体激动剂类药物都处于高速的上升期，显示出国内该类药物在糖尿病领域的接受和认可程度在逐渐升高。

图 12：2016 年至 2022 年样本医院九大类糖尿病药物销售额（单位：百万元）



资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

图 13：2016 年至 2022 年样本医院中九类主要糖尿病药物销售额占比（单位：%）



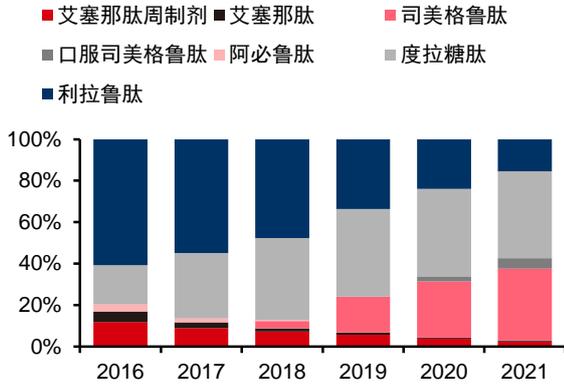
资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

利拉鲁肽的市场份额受到度拉糖肽和司美格鲁肽侵蚀，长效周制剂 GLP-1 受体激动剂主导是未来发展趋势。根据 Bloomberg，GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域的全球销售额占比情况（按产品划分）来看，诺和诺德的利拉鲁肽（商品名：Victoza）在 2016 年的销售额占比达到 60.80% 后，持续下滑，2021 年占比仅为 15.51%；礼来的度拉糖肽（商品名：Trulicity）后来居上，从 2016 年起销售额占比持续提升，达到峰值 42.26% 后开始缓慢下降；司美格鲁肽（商品名：Ozempic）自 2018 上市后，仅花费 3 年时间占比就达到 34.73%，表现出超高的增长率。整体来看，利拉鲁肽的市场占比受到了度拉糖肽和司美格鲁肽的冲击。

从 GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域的全球销售额占比情况（按照注射频率和剂型划分）来看，GLP-1 受体激动剂周制剂的销售额占比持续提升，而日制剂的销售额占比持续下降，在 2021 年 GLP-1 受体激动剂周制剂的市场份额更是达到 79.15%。从全球的发展

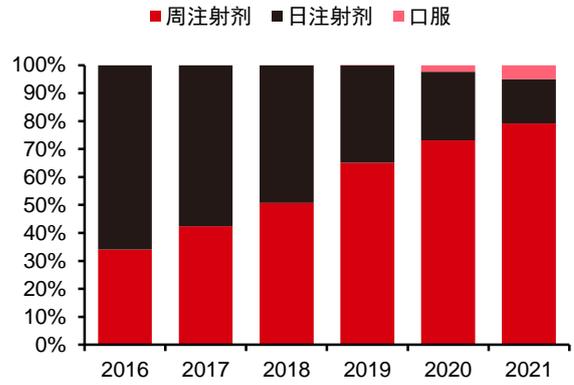
趋势来看，未来主要的销售焦点主要还是在长效 GLP-1 受体激动剂注射剂上，短效 GLP-1 受体激动剂的市场份额会逐步缩水，而口服剂型作为新剂型，凭借其便利性有望市场份额维持较高上升态势。

图 14：按产品分类降糖 GLP-1 受体激动剂的全球销售额占比情况（单位：百万美元）



资料来源：Bloomberg，中信证券研究部

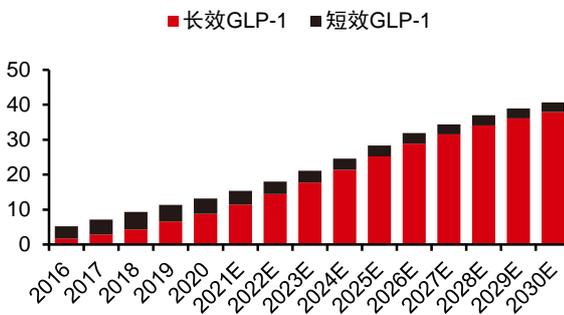
图 15：按规格和注射频次划分降糖 GLP-1 受体激动剂的全球销售额占比情况



资料来源：Bloomberg，中信证券研究部

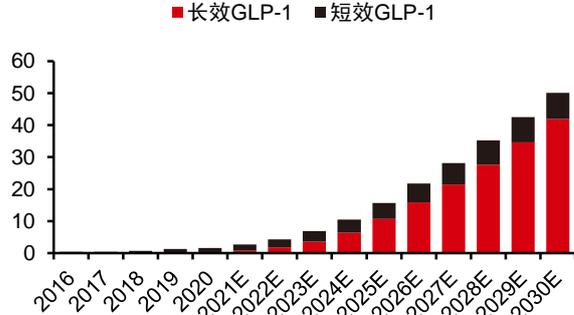
GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域极具增长潜力，未来市场空间广阔。根据弗若斯特沙利文分析（转引自中国食品药品网），全球 GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域 2020 年的整体市场规模为 131 亿美元，其中短效的 GLP-1 受体激动剂和长效 GLP-1 受体激动剂的市场规模分别为 44 和 88 亿美元，整个市场预计在 2025 年达到 283 亿美元。国内 GLP-1 受体激动剂在糖尿病领域 2020 年整体的市场规模约为 16 亿人民币，其中短效 GLP-1 受体激动剂和长效 GLP-1 受体激动剂的市场规模分别为 13 亿元和 3 亿元左右。短效和长效 GLP-1 受体激动剂预计在 2025 年达到 50 亿元、107 亿元的市场规模，合计整体市场规模约为 156 亿元。预计 2020-2025E 短效 GLP-1 的 CAGR 为 30.5%，而长效 GLP-1 受体激动剂的 CAGR 为 100.6%。从长期来看，长效 GLP-1 受体激动剂较短效 GLP-1 受体激动剂的市场增长潜力更大。

图 16：全球 GLP-1 药物在糖尿病领域的市场规模（单位：十亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文分析（含预测，转引自中国食品药品网），中信证券研究部

图 17：国内 GLP-1 药物在糖尿病领域的市场规模（单位：十亿元）



资料来源：弗若斯特沙利文分析（含预测，转引自中国食品药品网），中信证券研究部

■ 减重百亿级蓝海市场，静待 GLP-1 受体激动剂采摘

超重和肥胖会增加患者健康风险，GLP-1 受体激动剂获指南推荐

超重和肥胖症与多种危害生命的疾病相关。根据 WHO，超重和肥胖被定义为会对健康造成威胁的异常或过量的脂肪蓄积，最根本的发生原因是机体摄入和消耗的热量不平衡所致。超重和肥胖最主要的危害在于可以导致严重的健康后果，即使一个人只是轻微超重，患上下述非传染性疾病的风险也会增加，并且随着 BMI 的上升，这些风险也呈上升趋势。超重和肥胖是多种慢性疾病的主要风险因素，例如：1) 心血管疾病（主要是心脏病和中风）；2) 糖尿病及其相关疾病；3) 肌肉骨骼疾病，尤其是骨关节炎；4) 多种癌症（包含子宫内膜癌，乳房癌，卵巢癌，前列腺癌，肝癌，胆囊癌，肾癌和结肠癌）。

BMI 是最广泛使用的肥胖症诊断标准。平均体质量指数（BMI）由于其便捷性和可行性，是最广泛使用的肥胖指标。根据 WHO 的检测标准，超过 25.0 kg/m² 被认为超重，而 BMI 超过 30.0 kg/m² 被认为是肥胖，但是由于中国人在同等的 BMI 下，较白人拥有更高的体脂率、更高的心血管疾病风险和全因死亡率，中国人的超重和肥胖定义标准与 WHO 标准不一。根据国内的组织，在中国人群中 BMI 超过 24.0 kg/m² 为超重，而 BMI 超过 28.0 kg/m² 被认为是肥胖。

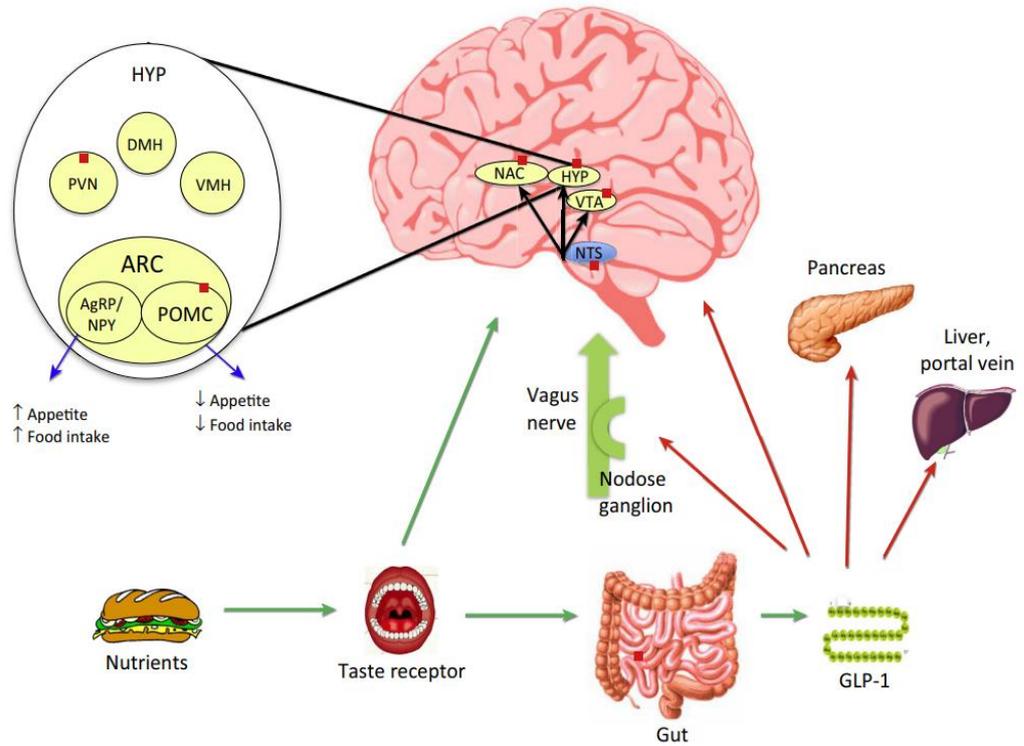
表 7：中国成人超重或肥胖诊断标准临界值

| 分类 | 体质指数 (kg/m ²) | |
|----|---------------------------|-----------|
| | WHO | 中国 |
| 超重 | 25.0~29.9 | 24.0~27.9 |
| 肥胖 | ≥30.0 | ≥28.0 |

资料来源：《中国居民肥胖防治专家共识》（2022，中国营养学会肥胖防控分会等），中信证券研究部。WHO：世界卫生组织；IDF：国际糖尿病联合会；CDS：中国糖尿病学会

GLP-1 通过调控中枢系统，影响胃口和食物摄入。在进食时，肠道 L 细胞会分泌 GLP-1。GLP-1 通过接触在肝门静脉神经纤维或在腹部的迷走神经（结状节）中的 GLP-1R 与大脑沟通。随后，GLP-1 通过肠胃道传入的迷走神经纤维激活孤束核(NTS)中生产 GLP-1 的神经纤维。NTS 的神经纤维投射遍及多个食物摄入调节区域，其中大多数区域都含有 GLP-1R，例如中脑腹侧被盖区(VTA)、伏隔核(NAC)和下丘脑。GLP-1R 存在于整个下丘脑中，特别是在室旁核 (PVN)和弓状核(ARC)中，其中位于 ARC 抑制食欲的前阿黑皮素(POMC)神经元群中 GLP-1R 密度更大。GLP-1 通过刺激 POMC 神经元和间接抑制 AgRP / NPY 神经元来增加饱腹感和减少饥饿，以此减少食物的摄入从而促进减肥。另外 GLP-1 可能也通过影响味觉来控制食欲。

图 18: GLP-1 在中枢调控摄食中的作用机理



资料来源:《Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes》(2017, Muscogiuri et al.)

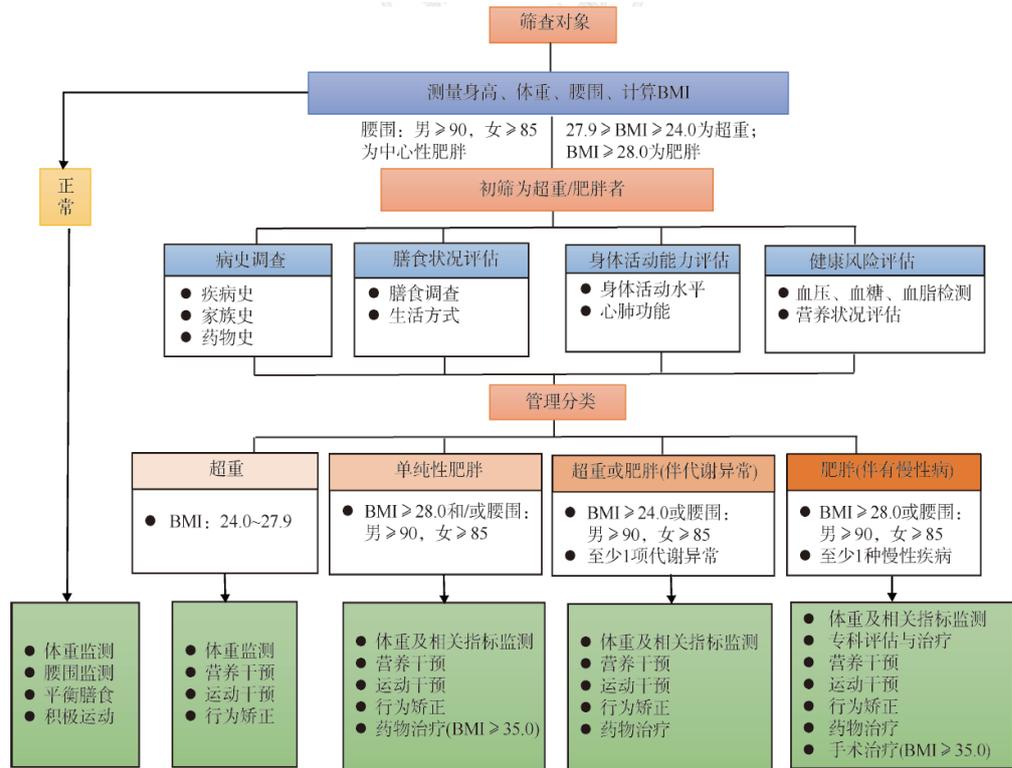
国内减肥药物治疗使用保守，仅限在成年人中使用。国内肥胖的防治遵守着三级预防策略。在《中国居民肥胖防治专家共识》中，生活方式干预（主要包含营养、运动和行为方式干预）被推荐为肥胖的一线治疗手段；虽然药物治疗是肥胖治疗的重要手段之一，但在国内其使用是比较保守，且可选择的减重药物有限，因此国内药物治疗不像在美国和欧洲地方那样使用普遍。在生活方式干预效果不佳时，经评估伴有明显胰岛素抵抗时使用，或其他相关代谢异常的患者可考虑用药减重。目前国内药物治疗，主要在成年人中应用，暂无儿童使用的药。目前国内唯一获批减肥适应症的是奥利司他，SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂均只被建议用于肥胖或超重的糖尿病患者。

表 8: 国内肥胖治疗的三级预防策略

| | |
|-------------|---|
| 一级预防 | 针对容易发生肥胖的高危人群，通过生活方式干预，以预防超重和肥胖的发生，例如，通过科普教育、改造环境，促进健康的饮食和规律运动等行为 |
| 二级预防 | 通过筛查，对已经确诊为超重和肥胖的个体进行并发症评估，通过积极的生活方式干预阻止体重的进一步增加，并防止肥胖相关并发症的发生，必要时可考虑使用药物减轻体重 |
| 三级预防 | 采用生活方式干预、膳食管理联合减重治疗的方式，实现减轻体重或改善肥胖相关并发症、预防疾病进一步发展目标，必要时可采用代谢性手术治疗。 |

资料来源:《中国居民肥胖防治专家共识》(2022, 中国营养学会肥胖防控分会等), 中信证券研究部

图 19：超重/肥胖成年人规范化治疗流程图



注：根据《中国肥胖预防和控制蓝皮书(2019)》相关流程图进行了改进；BMI:体质指数(kg/m²)；腰围的单位为cm

资料来源：《中国居民肥胖防治专家共识》（2022，中国营养学会肥胖防控分会等），中信证券研究部

海外肥胖指南中药物治疗使用普遍，GLP-1 受体激动剂为主要推荐。根据《2016 年美国临床内分泌医师学会/美国内分泌学会肥胖症综合管理临床实践指南》（2016, Garvey et al.），当患者的 BMI 超过 27 kg/m² 无论伴不伴有并发症，均可考虑药物治疗。另外根据《2022 AGA 临床实践指南：成人肥胖患者的药物干预》（2022, Grunvald et al.），若生活方式干预减重效果不佳，推荐增加药物治疗。4 个被推荐用于治疗的药物分别为司美格鲁肽 2.4mg、利拉鲁肽 3.0mg、芬特明/托吡酯缓释制剂，以及纳洛酮缓释/安非他酮缓释制剂，以上药物均可长期使用，具有中等或较大程度的减重作用和较小或不显著的危害性；对于患有肥胖或超重并伴有相关并发症的成年人中，AGA 建议不要使用奥利司他。目前国内唯一获批的减肥药物是奥利司他，随着国内的指南逐渐和海外指南接近，这意味着未来国内 GLP-1 受体激动剂类药物在减肥适应症的应用潜力大。

图 20：在成人肥胖症患者中的诊断和药物治疗：AACE/ACE 框架

| DIAGNOSIS AND MEDICAL MANAGEMENT OF OBESITY | | | | |
|--|---|---|-------------------------------------|--|
| DIAGNOSIS | | COMPLICATION-SPECIFIC STAGING AND TREATMENT | | |
| Anthropometric Component (BMI kg/m ²) | Clinical Component | Disease Stage | Chronic Disease Phase of Prevention | Suggested Therapy (based on clinical judgment) |
| <25 <23 in certain ethnicities waist circumference below regional/ethnic cutoffs | | Normal weight (no obesity) | Primary | • Healthy lifestyle: healthy meal plan/ physical activity |
| 25–29.9 23–24.9 in certain ethnicities | Evaluate for presence or absence of adiposity-related complications and severity of complications | Overweight stage 0 (no complications) | Secondary | • Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions |
| ≥30 ≥25 in certain ethnicities | <ul style="list-style-type: none"> • Metabolic syndrome • Prediabetes • Type 2 diabetes • Dyslipidemia • Hypertension • Cardiovascular disease | Obesity stage 0 (no complications) | Secondary | <ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions • Weight-loss medications: Consider if lifestyle therapy fails to prevent progressive weight gain (BMI ≥27) |
| ≥25 ≥23 in certain ethnicities | <ul style="list-style-type: none"> • Nonalcoholic fatty liver disease • Polycystic ovary syndrome • Female infertility • Male hypogonadism • Obstructive sleep apnea • Asthma/reactive airway disease | Obesity stage 1 (1 or more mild to moderate complications) | Tertiary | <ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions • Weight-loss medications: Consider if lifestyle therapy fails to achieve therapeutic target or initiate concurrently with lifestyle therapy (BMI ≥27) |
| ≥25 ≥23 in certain ethnicities | <ul style="list-style-type: none"> • Osteoarthritis • Urinary stress incontinence • Gastroesophageal reflux disease • Depression | Obesity stage 2 (at least 1 severe complication) | Tertiary | <ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle therapy: Reduced-calorie healthy meal plan/physical activity/ behavioral interventions • Add weight-loss medication: Initiate concurrently with lifestyle therapy (BMI ≥27) • Consider bariatric surgery: (BMI ≥35) |

a. All patients with BMI ≥25 have either overweight or obesity stage 0 or higher, depending on the initial clinical evaluation for presence and severity of complications. These patients should be followed over time and evaluated for changes in both anthropometric and clinical diagnostic components. The diagnoses of overweight/obesity stage 0, obesity stage 1, and obesity stage 2 are not static, and disease progression may warrant more aggressive weight-loss therapy in the future. BMI values ≥25 have been clinically confirmed to represent excess adiposity after evaluation for muscularity, edema, sarcopenia, etc.

b. Stages are determined using criteria specific to each obesity-related complication; stage 0 = no complication; stage 1 = mild to moderate; stage 2 = severe.

c. Treatment plans should be individualized; suggested interventions are appropriate for obtaining the sufficient degree of weight loss generally required to treat the obesity-related complication(s) at the specified stage of severity.

d. BMI ≥27 is consistent with the recommendations established by the US Food and Drug Administration for weight-loss medications.

Abbreviation: BMI = body mass index.

资料来源：《American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity》（2016, Garvey et al.）

国内获批的减肥药较少，GLP-1 受体激动剂前景光明

GLP-1 受体激动剂减肥效果突出，副作用较为可控。肥胖的药物发展曲折，历史漫长，许多减肥药曾经被寄予厚望，最后均因出现安全问题被禁用。纵观整个减肥药物发展史，海外获批的减肥药物众多，出现过各种类别的减肥药物，例如线粒体解偶联剂、拟交感神

经药、大麻素 1 受体 (CB1) 拮抗剂、脂酶抑制剂、血清素 (5-HT) 受体激动剂和 GLP-1 受体激动剂等。但是大部分的药物由于极为严重的不良反应, 在获批后被纷纷被撤回使用, 例如严重的心血管副作用 (西布曲明、氟苯丙胺、盐酸右芬氟拉明和彩虹丸)、自杀倾向 (利莫那班)、存在药物依赖和滥用风险 (甲基苯丙胺)。在这些获批的药物中, 可以看出 GLP-1 受体激动剂类药物的副作用是其中较为温和的, 并未出现极其严重的不良反应。从减肥效果来看, GLP-1 受体激动剂为表现较为突出的一类药物, 尤其是司美格鲁肽和安慰剂相比减重超过 10%。

表 9: 减肥药物获批史

| 药物 | 企业 | 获批时间 | 减重 (安慰剂/药物) | 副作用 |
|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 线粒体解偶联剂 | | | | |
| DNP (2, 4 -二硝基酚) | 斯坦福大学 | 1933-1938 (美国) | / | 高热,心跳过速,发烧,呼吸急促,死亡 |
| 拟交感神经药 | | | | |
| Diethylpropion / afepamone (二乙胺苯丙酮) | Merrell National Drug | 1959-现在 (欧洲) | | 恶心,便秘,失眠,头痛、 焦虑和疼痛、癫痫 |
| Methamphetamine (甲 基苯丙胺) | 雅培 | 1947-1979 (美国) | | 存在滥用上瘾的风险 |
| Phenmetrazine (芬美 曲素) | Ciba-Geigy Corp | 1956-现在 (美国) | / | 恶心,腹泻,口干 |
| Phendimetrazine (苯甲 曲素) | Carnick Laboratories | 1959-现在 (美国) | | 恶心,腹泻,口干 |
| Phenylpropanolamine (苯丙醇胺) | Thompson Medical | 1960-2000 (美国) | | 脑出血 |
| Fenfluramine and dexfenfluramine (芬氟拉 明&右芬氟拉明) | 惠氏 | 1973-1997 (美国) | -2.8% / -5.4% | 心脏瓣膜严重受损以及肺 动脉高压 |
| Cathine (nor-pseudoephedrine) (去甲伪麻黄碱-伪麻黄 碱) | Riemser Pharma | 1975-现在 (欧洲, 仅限 短期使用) | -2.4% / -6.6% 到 9.9% (剂量相关) | 心动过速,血压升高,不 安、睡眠障碍、抑郁 |
| Sibutramine (西布曲明) | 雅培 | 1997-2010 (美国, 欧洲) | +0.7% / -1.7% | 非致命性心肌梗死和中风 (在预先存在心血管疾病的 个体) |
| Phentermine (芬特明) | 梯瓦制药 | 1959-现在 (美国, 仅限 短期使用) | -1.7% / -6.6% 到 -7.4% (剂量相关) | 心悸,血压升高 |
| 药物组合 | | | | |
| Rainbow pills (彩虹丸) | Clark & Clark 及其他 | 1961-1968 (美国) | / | 失眠,心悸,焦虑,心率和 血压升高,死亡 |
| 大麻素 1 受体 (CB1) 拮抗剂 | | | | |
| Rimonabant (利莫那 班) | 赛诺菲 | 2006-2009 (欧洲) | -1.6% / -6.4% | 抑郁,自杀意念 |
| 脂酶抑制剂 | | | | |
| Orlistat (奥利司他) | 罗氏 | 1999-现在 (美国, 欧洲) | -6.1% / -10.2% | 肝损伤、消化道症状 |
| 血清素(5-HT)受体激动剂 | | | | |
| Lorcaserin (氯卡色林) | Arena Pharmaceuticals, Eisai | 2012-2020 (美国) | -2.2% / -5.8% | 抑郁,自杀意念,心悸, 肠胃症状,癌症风险增加 |
| 拟交感神经药 / 抗惊厥药 | | | | |
| Phentermine / topiramate ER (芬特明 / 托吡酯缓释剂) | Vivus | 2012-现在 (美国) | -1.2% / -7.8% 到 9.3% (剂量相关) | 抑郁,自杀意念,心血管 事件,记忆损失,出生缺 陷 |
| 5-HT_{2C}血清素激动剂 | | | | |
| Naltrexone SR / | Orexigen | 2014-现在 (美国, 欧洲) | -1.3% / -5.0% / -6.1% | 癫痫,心悸,短暂的血压 |

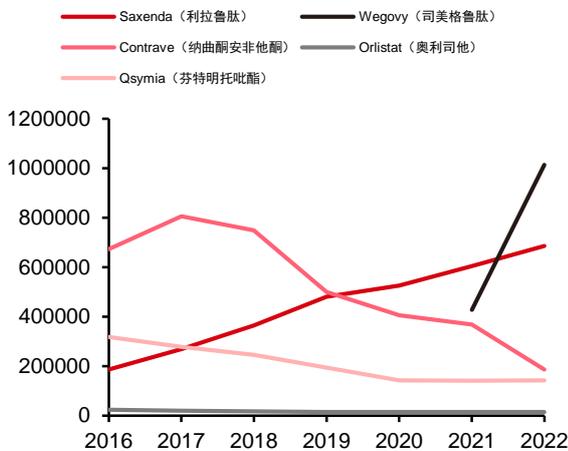
请务必阅读正文之后的免责条款和声明

| 药物 | 企业 | 获批时间 | 减重（安慰剂/药物） （剂量相关） | 副作用 |
|--------------------------------|------|----------------|----------------------|---------------------|
| bupropion SR（纳曲酮 / 安非他酮缓释复合制剂） | | | | 升高 |
| 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂 | | | | |
| Liraglutide（利拉鲁肽） | 诺和诺德 | 2014-现在（美国，欧洲） | -2.6% / -8% | 恶心/呕吐、腹泻、便秘、胰腺炎、胆结石 |
| Semaglutide（司美格鲁肽） | 诺和诺德 | 2021（美国） | -2.4% / -14.9% | 恶心/呕吐、腹泻、便秘 |

资料来源：《Anti-obesity drug discovery: advances and challenges》（2022, Müller et al.），中信证券研究部

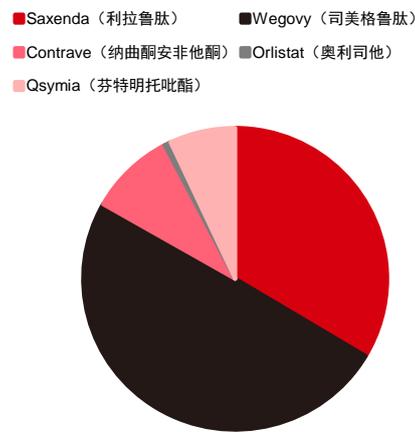
美国 GLP-1 类似物在减肥适应症中零售处方量最高，未来国内 GLP-1 受体激动剂有望成为该适应症中的佼佼者。根据 Symphony Health 预测，从 2016 年到 2022 年主流减肥药零售处方量来看，GLP-1 受体激动剂处方量持续增长；单从 2022 年各类主流减肥药的零售处方量占比情况来看，占比最高的 2 款减肥药均为 GLP-1 受体激动剂，分别约为 49.67%（司美格鲁肽注）和 33.56%（利拉鲁肽），合计占比超过 80%，而奥利司他的处方量占比仅为 0.68%。从上述数据中可以看出，GLP-1 受体激动剂在减肥适应症仍处于上升期而奥利司他已处于衰弱期。与国外市场相比，目前国内仅有奥利司他通过国家药监局批准的用于减肥适应症，因此减肥药市场竞争格局较为良好；鉴于 GLP-1 受体激动剂优异的减肥效果和国外减肥药的发展趋势，该类药物在国内上市后有望快速夺得市场份额，拿到较好的销售额，未来 GLP-1 受体激动剂有望成为肥胖适应症上的领军药物。

图 21：2016 到 2022 年美国主流减肥药零售处方量预测（单位：个）



资料来源：Symphony Health（含预测，转引自 Bloomberg），中信证券研究部

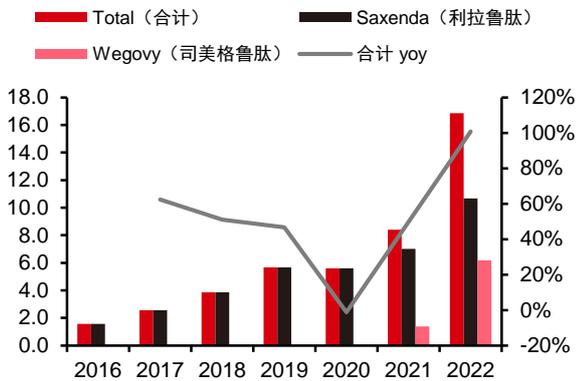
图 22：2022 年美国主流减肥药零售处方量预测占比情况（单位：%）



资料来源：Symphony Health（含预测，转引自 Bloomberg），中信证券研究部

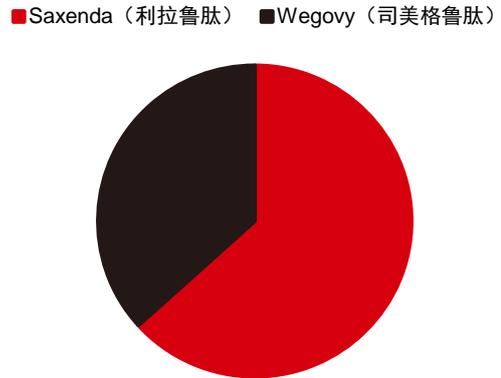
减肥用 GLP-1 受体激动剂全球上市后销售持续增长，司美格鲁肽上市后迅速占据市场份额。根据诺和诺德公司公告，整体 GLP-1 受体激动剂在减肥领域销售额呈上升趋势；利拉鲁肽在减肥适应症的销售自 2016 年起持续增长，2020 年受到新冠疫情冲击销售额首次呈负增长，但在 2021 年增速开始恢复，在 2022 年增速达到 50% 以上，销售额为 107 亿丹麦克朗（15.2 亿美元左右）。司美格鲁肽作为周制剂、减肥效果突出，自 2021 年上市后销售额直接达到约 14 亿丹麦克朗，在 2022 年销售额增长超过三倍，达到 62 亿丹麦克朗（8.8 亿美元左右），证明其在市场上的潜力巨大，未来有望快速替代利拉鲁肽的位置。从全球销售额来看，减肥用 GLP-1 受体激动剂前景良好。

图 23: 全球 GLP-1 受体激动剂在减肥领域的销售额 (单位: 十亿丹麦克朗)



资料来源: 诺和诺德公告, 中信证券研究部

图 24: 2022 年全球 GLP-1 受体激动剂在肥胖症上的市场格局 (单位: %)



资料来源: 诺和诺德公告, 中信证券研究部

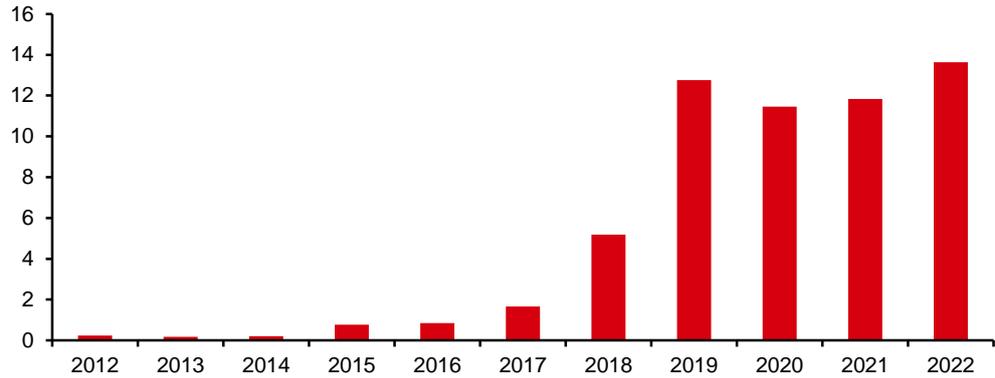
国内奥利司他销量维持稳定, 人们对减肥药物治疗存在需求。 奥利司他是目前国内唯一获批减肥适应症的药物, 2000 年在国内上市, 2005 年年底更改为非处方药, 其非处方药适应症为: 用于肥胖或体重超重患者 (体重指数 ≥ 24) 的治疗。根据 PDB 数据库, 在样本医院中, 其销售额从 2012 年到 2019 年呈急速上升趋势, 此后其销售额在 1100 多万元区间波动, 在 2022 年达到最高销售额 1363 万元左右。根据药智网, 2019 年中国奥利司他总销售额为 12.7 亿元, 整体以线上销售为主, 线上渠道占比约 79%。奥利司他并不包含在国家医保中, 属于自费药物, 而医院渠道作为非主流渠道仍持续稳定的销售额, 证明了消费者对于减肥药存在需求, 愿意为其自费。

表 10: 奥利司他的特征

| | 奥利司他 |
|--------------|---|
| 国内上市时间 | 2000 年 |
| 原研药企 | 罗氏 |
| 是否在医保内 | 否 |
| 使用说明 | 当餐内含有脂肪时, 在餐前、餐中或餐后 1 小时内以水送服 1 粒胶囊。每日不得超过 3 粒。 |
| 年度费用 (单位: 元) | 7728 |

资料来源: insight 数据库, 药智网, 中信证券研究部。奥利司他通用名下的药物较多, 其使用说明大同小异, 因此使用了以上版本。年度费用是按照每日三餐计算的, 使用了近期中标价最低的湖南明瑞制药有限公司的奥利司他胶囊, 每盒药物 168 元, 一盒中共有 24 粒药物。计算方式: $3 \text{ 餐} \times 365 \text{ 天} / 24 \text{ 粒} \approx 46 \text{ 盒}$, 每盒 168 元, 共计 7728 元。

图 25：2012 年至 2022 奥利司他样本医院销售额（单位：百万元）



资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

肥胖症患者基数大，国内肥胖药市场空间广阔

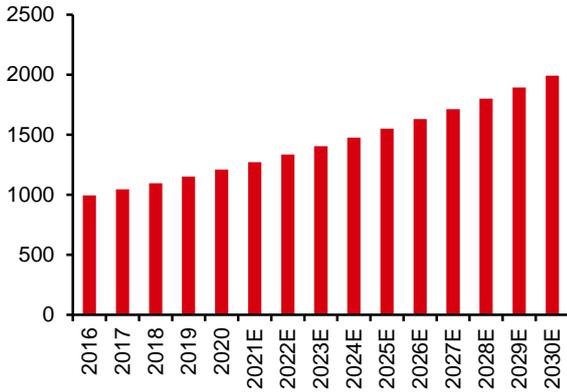
肥胖问题在国内和全球愈演愈烈，对患者和医疗卫生系统造成巨大负担。随着社会经济快速发展、居民生活水平的不断提高，生活方式和膳食结构也发生了重大改变，造成全球及国内肥胖问题愈加凸显。在过去的 20 年间，国内超重率、肥胖率迅速攀升。根据《中国居民肥胖防治专家共识》（2022，中国营养学会肥胖防控分会等），国内 50% 以上的成年人和约 20% 的学龄儿童超重或肥胖；在部分城市中，儿童青少年超重、肥胖率已达 40%。据弗若斯特沙利文分析（转引自中国食品药品网），我国的肥胖症患者人数预计在 2030 年达到 3.29 亿人；全球肥胖症患者人数将在 2030 年达到 19.92 亿人。肥胖问题的持续加剧，增加了居民卫生保健服务成本，也造成医疗卫生体系负担的加重，据《Health policy and public health implications of obesity in China》预测 2030 年，中国归因于超重/肥胖的医疗费用将达 4180 亿元人民币左右，约占全国医疗费用总额的 21.5%。

表 11：2030 年我国内超重/肥胖的合并患病率预测

| | 超重/肥胖的合并患病率 2030E |
|-------------------|-------------------|
| 成人（≥18 岁） | 65.3% |
| 学龄前儿童及青少年（7-17 岁） | 31.8% |
| 学龄前儿童（≤6 岁） | 15.6% |

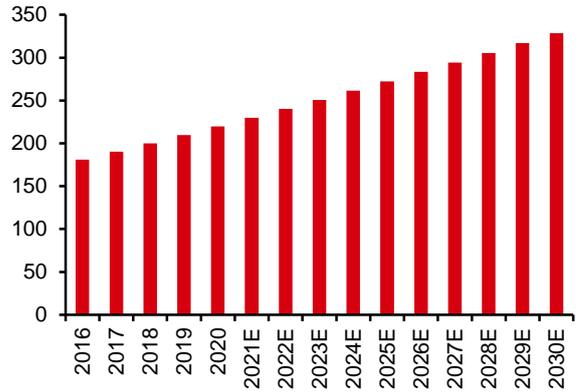
资料来源：《Health policy and public health implications of obesity in China》预测（转引自《中国居民肥胖防治专家共识》（2022，中国营养学会肥胖防控分会等）），中信证券研究部

图 26: 全球肥胖症患者人数 (单位: 百万人)



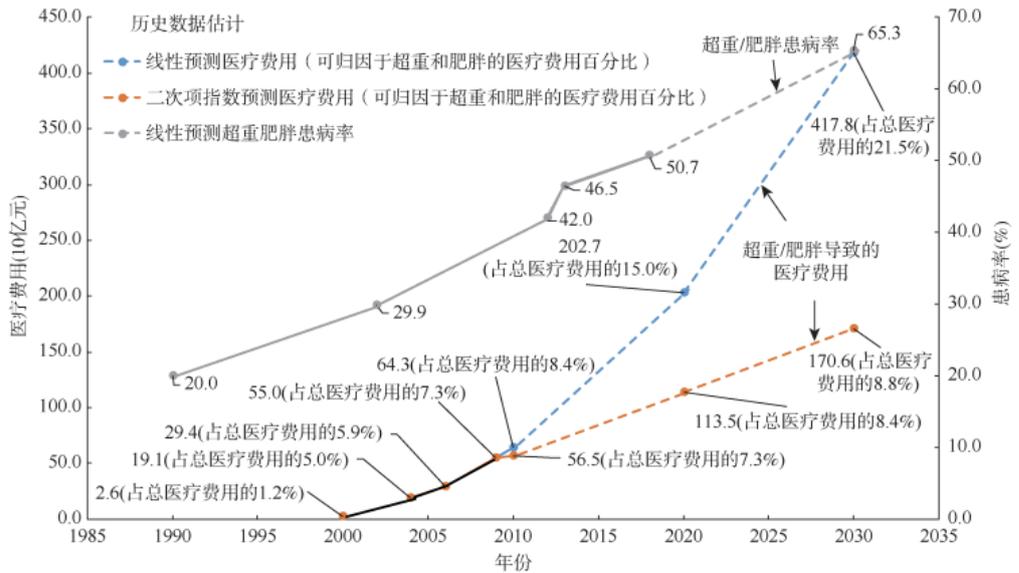
资料来源: 弗若斯特沙利文 (含预测, 转引自中国食品药品网), 中信证券研究部

图 27: 中国肥胖症患者人数 (单位: 百万人)



资料来源: 弗若斯特沙利文 (含预测, 转引自中国食品药品网), 中信证券研究部

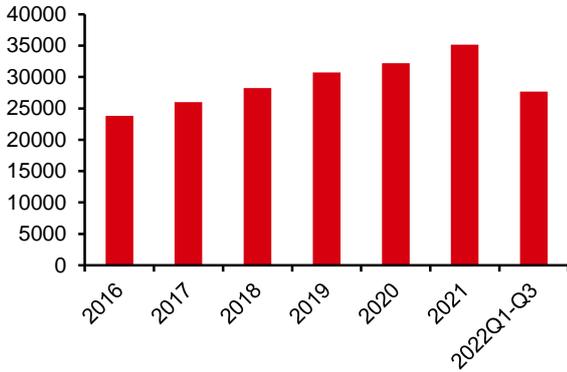
图 28: 预测 2030 年中国成年人 (≥18 岁) 超重/肥胖患病率及其导致的医疗费用



资料来源: 《Health policy and public health implications of obesity in China》预测 (转引自《中国居民肥胖防治专家共识》(2022, 中国营养学会肥胖防控分会等))

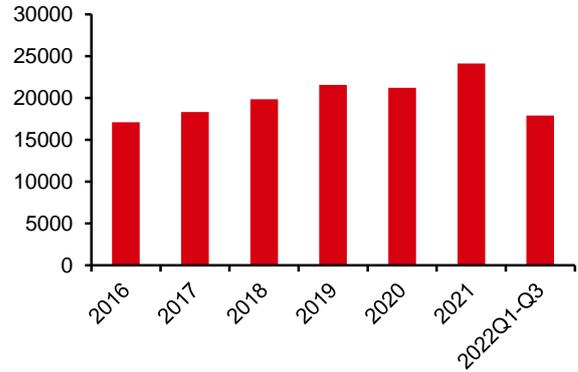
居民可支付收入逐年升高, 预计减肥药消费意愿会有所加强。根据国家统计局, 2016 年我国居民的人均可支配收入为 23821 元 (中位数: 20883 元), 在 2021 年达到了 35128 元 (中位数: 29975 元), 2016 年到 2021 年的 CAGR 为 8.08%, 无论是人均可支配收入还是中位数都显示了国民消费能力的增强; 2016 年和 2021 年全国居民人均支出金额约占人均可支配收入的 70% 左右, 显示了人民的消费意愿处在不错的水平。奥利司他并未被纳入国家医保中, 在国内肥胖症暂时未被官方认证为慢性病, 因此大概率减肥适应症的药物预计仍会是自费药物, 民众的消费能力的增强有利于减肥药的销售。

图 29：2016 年至 2022 年 Q1-Q3 全国居民人均可支配收入（单位：元）



资料来源：国家统计局，中信证券研究部

图 30：2016 年至 2022 年 Q1-Q3 全国居民人均支出（单位：元）



资料来源：国家统计局，中信证券研究部

减肥用 GLP-1 受体激动剂百亿级蓝海市场。据我们测算，我国 GLP-1 受体激动剂类减肥药的市场规模预计在 2030 年达到 383 亿元左右，其中在肥胖人群中的市场规模约 255 亿元，在超重人群中的市场规模约 129 亿元。

表 12：GLP-1 类减肥药合计市场规模

| | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|-------------------|-------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 肥胖人群中的市场规模（亿元） | 0.62 | 11.28 | 39.41 | 90.39 | 141.25 | 193.27 | 228.71 | 254.75 |
| 超重人群中的市场规模（亿元） | 0.23 | 5.59 | 14.10 | 37.81 | 54.32 | 90.84 | 109.66 | 128.73 |
| 合计市场规模（亿元） | 0.85 | 16.87 | 53.51 | 128.20 | 195.57 | 284.11 | 338.37 | 383.48 |

资料来源：中信证券研究部预测

预计 2030 年 GLP-1 受体激动剂在肥胖人群中的市场规模约 255 亿元，按照下述假设：

- 1) 按照国家统计局，2021 年我国大陆人口数为 14.12 亿人，假设到 2030 年我国人口数维持在 14 亿人；
- 2) 根据《Prescribing trends and clinical characteristics of patients starting antiobesity drugs in the United States》(2021, Suissa K et al.)，肥胖药物的使用人群主要分布在 18 岁到 74 岁之间；据国家统计局的样本，我国 20-74 岁的人群比例为 76.9%；
- 3) 根据《中国居民肥胖防治专家共识》(转引自《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》)，2018 年国内肥胖患病率为 16.4%，假设未来该比例会每年增长 0.3%；
- 4) 根据《Pharmacotherapy for Obesity—Trends Using a Population Level National Database》(2020, Elangovan A, Shah R, Smith ZL.)，美国 2019 年肥胖人群用药比例约 3%，因此假设我国的药物干预比例会在 2030 年达到 2.5%；
- 5) 根据 Symphony Health 预测，美国 2022 年主流减肥药零售处方量占比中 GLP-1 受体激动剂占比超过 80%，因此假设我国 GLP-1 受体激动剂的使用比例会在 2030 年达到 85%；

6) 假设 2023 年到 2025 年 GLP-1 受体激动剂的市场平均价为 800 元/支，后续每年下降 5%；

7) 随着国内减肥用 GLP-1 受体激动剂的逐步获批和普及，每人每年使用支数会达到 9 支。

表 13: GLP-1 受体激动剂在肥胖人群中的市场规模

| 肥胖人群中的市场规模 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| 人口数 (亿人) | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| 20-74 岁成人比例 | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% |
| 成人肥胖比例 | 17.9% | 18.2% | 18.5% | 18.8% | 19.1% | 19.4% | 19.7% | 20.0% |
| 成人超重人数 (亿人) | 1.93 | 1.96 | 1.99 | 2.02 | 2.05 | 2.09 | 2.12 | 2.15 |
| 药物干预比例 | 0.40% | 0.80% | 1.10% | 1.40% | 1.70% | 2.00% | 2.30% | 2.50% |
| GLP-1 使用比例 | 5% | 30% | 45% | 60% | 70% | 75% | 80% | 85% |
| 成人使用人数(百万人) | 0.04 | 0.47 | 0.99 | 1.70 | 2.45 | 3.13 | 3.90 | 4.57 |
| 平均价格/针 (元) | 800 | 800 | 800.0 | 760.0 | 722.0 | 685.9 | 651.6 | 619.0 |
| 降价幅度 | | | | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% |
| 平均年度使用次数 | 2 | 3 | 5 | 7 | 8 | 9 | 9 | 9 |
| 销售额 (亿元) | 0.62 | 11.28 | 39.41 | 90.39 | 141.25 | 193.27 | 228.71 | 254.75 |

资料来源：中信证券研究部测算

预计 2030 年 GLP-1 受体激动剂在肥胖人群中的市场规模约 129 亿元，按照下述假设：

1) 按照国家统计局，2021 年我国大陆人口数为 14.12 亿人，假设到 2030 年我国人口数维持在 14 亿人；

2) 根据《Prescribing trends and clinical characteristics of patients starting antiobesity drugs in the United States》(2021, Suissa K et al.)，肥胖药物的使用人群主要分布在 18 岁到 74 岁之间；据国家统计局的样本，我国 20-74 岁的人群比例为 76.9%；

3) 根据《中国居民肥胖防治专家共识》(转引自《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》)，2018 年国内肥胖患病率为 16.4%，假设未来该比例会每年增长 0.3%；

4) 根据《Pharmacotherapy for Obesity—Trends Using a Population Level National Database》(2020, Elangovan A, Shah R, Smith ZL.)，美国 2019 年肥胖人群用药比例约 3%。超重人群用药的条件较肥胖人群更加严格，因此假设我国超重人群的药物干预比例会在 2030 年达到 1.5%；

5) 根据 Symphony Health 预测，2022 年主流减肥药零售处方量占比中 GLP-1 受体激动剂占比超过 80%，因此假设我国 GLP-1 受体激动剂的使用比例会在 2030 年达到 85%；

6) 假设 2023 年到 2025 年 GLP-1 受体激动剂的市场平均价为 800 元/支，后续每年下降 5%；

7) 随着国内减肥用 GLP-1 受体激动剂的逐步获批和普及，每人每年使用支数会达到

4 支。

表 14: GLP-1 受体激动剂在超重人群中的市场规模

| 超重人群中的市场规模 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| 人口数 (亿人) | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| 20-74 岁成人比例 | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% | 76.9% |
| 成人超重比例 | 35.8% | 36.1% | 36.4% | 36.7% | 37.0% | 37.3% | 37.6% | 37.9% |
| 成人超重人数 (亿人) | 3.9 | 3.9 | 3.9 | 3.9 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.1 |
| 药物干预比例 | 0.15% | 0.30% | 0.50% | 0.70% | 0.90% | 1.10% | 1.30% | 1.50% |
| GLP-1 渗透率 | 5% | 30% | 45% | 60% | 70% | 75% | 80% | 85% |
| 成人使用人数(百万人) | 0.03 | 0.35 | 0.88 | 1.66 | 2.51 | 3.31 | 4.21 | 5.20 |
| 平均价格/支 | 800.0 | 800.0 | 800.0 | 760.0 | 722.0 | 685.9 | 651.6 | 619.0 |
| 降价幅度 | | | | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% |
| 平均年度使用次数 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| 销售额 (亿元) | 0.23 | 5.59 | 14.10 | 37.81 | 54.32 | 90.84 | 109.66 | 128.73 |

资料来源: 中信证券研究部测算

全球多款重磅 GLP-1 领域产品接连推出，国内减肥用 GLP-1 受体激动剂即将迎来收获期

国内共有 8 款上市 GLP-1 受体激动剂。根据医药魔方，目前国内上市的 GLP-1 受体激动剂分别有艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽、艾塞那肽微球、度拉糖肽和司美格鲁肽，其中贝那鲁肽和聚乙二醇洛塞那肽为国产 GLP-1 受体激动剂，均用于 2 型糖尿病治疗。在上市 GLP-1 受体激动剂中周制剂共有 4 款，占总数的一半，可以看出长效周制剂是未来发展趋势。从年化费用来看，目前 GLP-1 受体激动剂普遍都在 5000 元以上，其中司美格鲁肽的年化费用约为 10725 元。

表 15: 国内已上市的降糖用 GLP-1 受体激动剂药物

| | 贝那鲁肽 | 艾塞那肽 | 利司那肽 | 利拉鲁肽 | 艾塞那肽微球 | 度拉糖肽 | 聚乙二醇洛塞那肽 | 司美格鲁肽 |
|---------------|-----------|-----------|---------------|--------------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| 商品名 | 谊生泰 | 百泌达 | 利时敏 | 诺和力 | 百达扬 | 度易达 | 孚来美 | Ozempic |
| 生产厂家 | 仁会生物 | 阿斯利康 | 赛诺菲 | 诺和诺德 | 阿斯利康 | 礼来 | 豪森 | 诺和诺德 |
| 国内获批时间 | 2016 年 | 2009 年 | 2018 年 | 2011 年 | 2017 年 | 2019 年 | 2019 年 | 2021 年 |
| 分子结构 | 重组的 GLP-1 | Exendin-4 | 改构的 Exendin-4 | 改构的 GLP-1 | Exendin-4 | 改构的 GLP-1 | 改构的 Exendin-4 | 改构的 GLP-1 |
| 结构同源性 | 100% | 53% | 50% | 97% | 53% | 90% | 53% | 94% |
| 作用时间 | 速效 | 短效 | 短效 | 长效 | 长效 | 长效 | 长效 | 长效 |
| 半衰期 | 11min | 2-4h | 2.7-4.3h | 11-15h | --- | 120h | 104-121h | 165h |
| 使用方法 | 一日三次 | 一日两次 | 一日一次 | 一日一次 | 一周一次 | 一周一次 | 一周一次 | 一周一次 |
| T2DM 年化费用 (元) | 9932 | 5136 | 6590 | 7882 - 11350 | 25805 | 7748 | 5720 | 10725 |

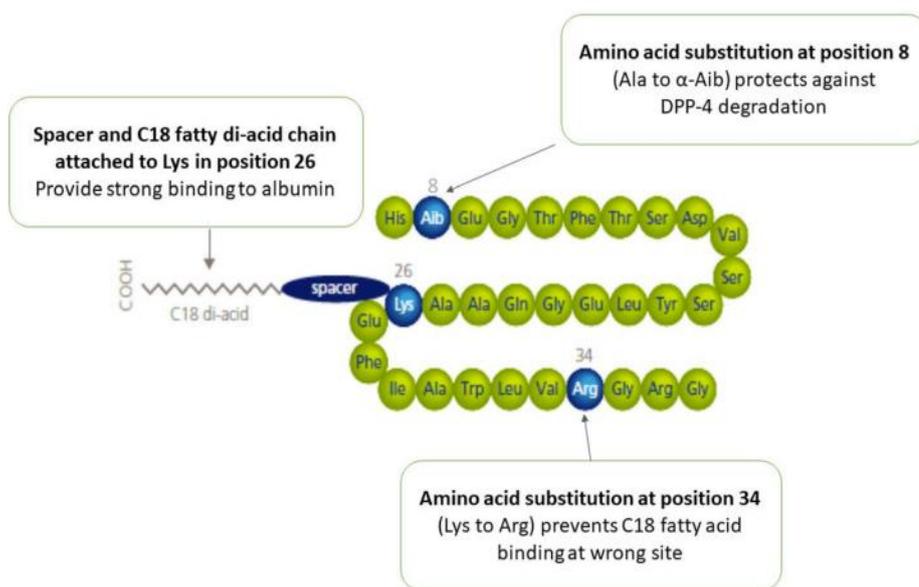
资料来源: 医药魔方, 中信证券研究部测算。注: 年化费用中使用最新中标价或中标价众数来计算。

司美格鲁肽: 利拉鲁肽的继任产品, 第二款降糖减肥双适应症 GLP-1

司美格鲁肽拥有较长的半衰期, 可作为周制剂使用。司美格鲁肽是诺和诺德继利拉鲁

肽后上市的 GLP-1 受体激动剂，亦是全球第二个获得肥胖症和 T2DM 双适应症的 GLP-1 受体激动剂。较利拉鲁肽，司美格鲁肽的半衰期更长为 165 小时（接近 7 天），可以每周注射一次。其分子结构与天然的 GLP-1 有 94% 的同源性，仅在 3 处修饰，第一处是在 34 位上的 Lys 变成了 Arg，第二处是在 26 位的 Lys 上增加了一个 18 碳的脂肪酸；18 碳的脂肪酸会增强分子和白蛋白结合的能力，通过阻碍司美格鲁肽被酶降解以及延缓肾代谢，延长其在体内的半衰期；第三处是在 8 位上，Ala 被换成了 α -Aib，通过妨碍 DPP-4 对 GLP-1 受体激动剂的降解，延长半衰期。

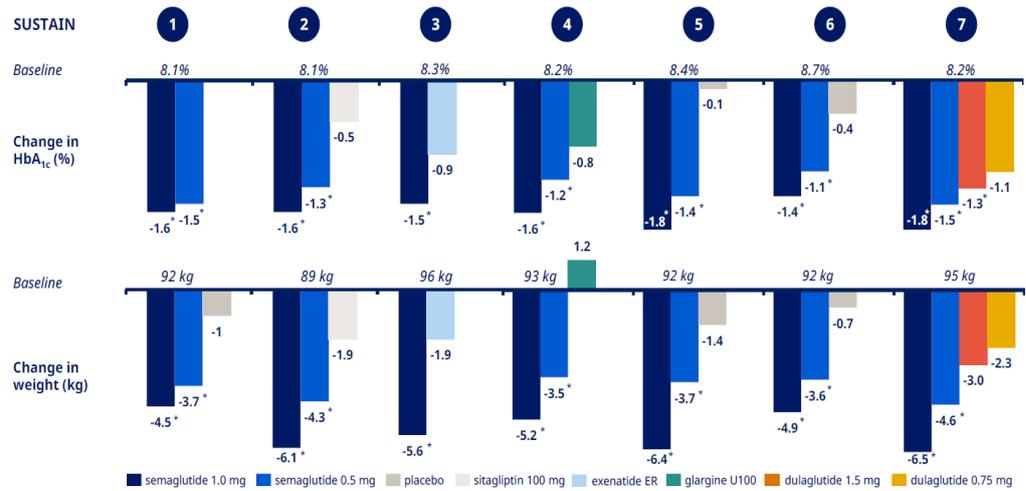
图 31：司美格鲁肽分子结构



资料来源：《A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus》（2020, Kalra and Sahay）

司美格鲁肽降糖效果优越。诺和诺德对司美格鲁肽注射液进行了一系列的试验（SUSTAIN 系列），对照组从口服降糖药、GLP-1 受体激动剂到胰岛素均有涉及，无论哪个试验，司美格鲁肽的降糖和减肥疗效均获得有统计学意义的结果，证明司美格鲁肽注射液的疗效显著。在 SUATAIN1 - SUATAIN6 试验中，对照组的 HbA1c 下降了 0.1%-0.9%，服用司美格鲁肽的组 HbA1c 下降了 1.1%-1.8%，优于对照组。

图 32: SUSTAIN 系列试验



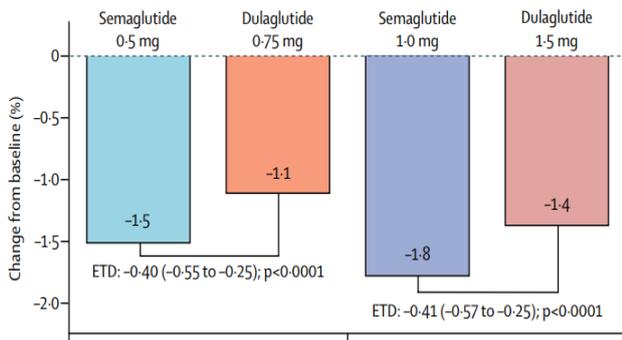
* Statistically significant; SUSTAIN 1: QW sema vs placebo in drug-naive people with T2D; SUSTAIN 2: QW sema vs sitagliptin 100 mg QD in people with T2D added to 1-2 OADs; SUSTAIN 3: QW sema vs QW exenatide ER 2.0 mg in people with T2D added to 1-2 OADs; SUSTAIN 4: QW sema vs QD insulin glargine in people with T2D added to 1-2 OADs; SUSTAIN 5: QW sema vs placebo in people with T2D added to insulin; SUSTAIN 6: QW sema vs placebo, added to standard-of-care; SUSTAIN 7: QW sema vs QW dulaglutide 75 mg and 150 mg in people with T2D added to 1-2 OADs. ER: Extended-release; QW: once-weekly; QD: once-daily; sema: semaglutide; T2D: type 2 diabetes; OAD: oral anti-diabetic

资料来源：2022 年诺和诺德投资者演示材料，中信证券研究部。注：*代表有统计学意义；semaglutide 为司美格鲁肽；sitagliptin 代表西格列汀；exenatide ER 代表艾塞那肽微球；glargine 代表甘精胰岛素；dulaglutide 代表度拉糖肽；QW 代表每周一次；QD 代表每日一次；

司美格鲁肽对比度拉糖肽拥有更好的调控血糖和减重的作用。SUSTAIN 7 是一项针对服用二甲双胍单药后，血糖仍控制不良（HbA1c 7.0–10.5%）的 T2DM 患者的一项多中心的 3 期随机、平行、开放试验研究，对比司美格鲁肽或度拉糖肽在二甲双胍患者中的疗效。该实验共有 1201 患者参与，其中患者是以 1:1:1:1 的比例随机分配到司美格鲁肽 0.5 mg，度拉糖肽 0.75 mg，司美格鲁肽 1.0 mg，或度拉糖肽 1.5 mg 四组中。结果显示，和基线对比使用 0.5 mg 和 1.0 mg 的司美格鲁肽治疗的患者，HbA1c 分别下降了 1.5% 和 1.8%，都显著优于度拉糖肽（p 值<0.0001）。

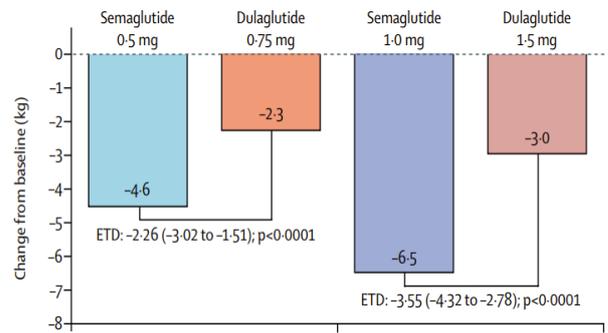
司美格鲁肽在帮助患者减重方面也显示出优势。接受 0.5mg 和 1.0mg 司美格鲁肽治疗的患者分别平均减掉了 4.6 公斤和 6.5 公斤（度拉糖肽组为 -2.3 公斤和 -3.0 公斤），均在统计学上有意义（p 值<0.0001）。另外，司美格鲁肽两个剂量组分别有 44% 和 63% 的人减掉了 5% 的体重。从安全性和耐受性来看，两者的表现相似，两药物最常见的不良事件均为胃肠道不良反应，在司美格鲁肽两个剂量上的发生率分别为 43%、44%，而在度拉糖肽剂量组的发生率为 33% 和 48%。

图 33: 司美格鲁肽和度拉糖肽各剂量组 HbA1c 水平较基线变化的



资料来源:《Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial》(2018, Pratley et al.)

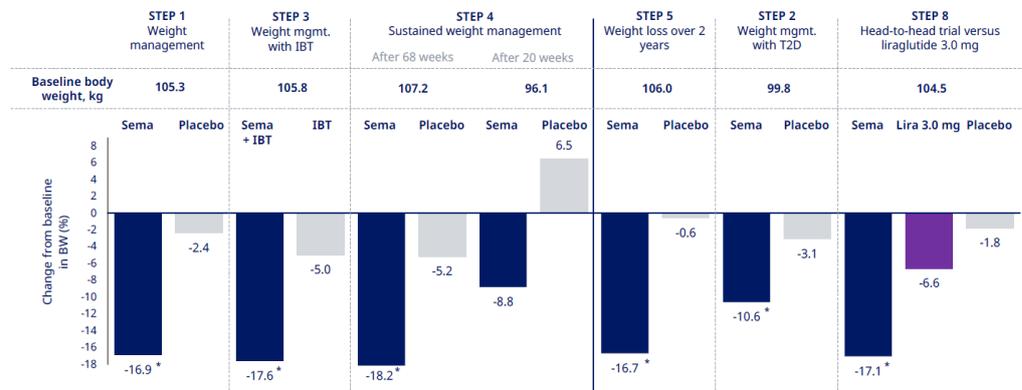
图 34: 司美格鲁肽和度拉糖肽各剂量组减重水平较基线变化的



资料来源: Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial》(2018, Pratley et al.)

司美格鲁肽减肥效果显著。在减重方面, 诺和诺德也对司美格鲁肽进行了一系列的试验 (STEP 系列), 较安慰剂、体重管理以及服用利拉鲁肽的组别, 司美格鲁肽组均展现出优于对照组的效果, 尤其在 STEP5 实验中, 司美减重效果达到 16.7%, 而对照组仅为-0.6%, 两者减重差距达到 16.1%。

图 35: STEP 系列试验

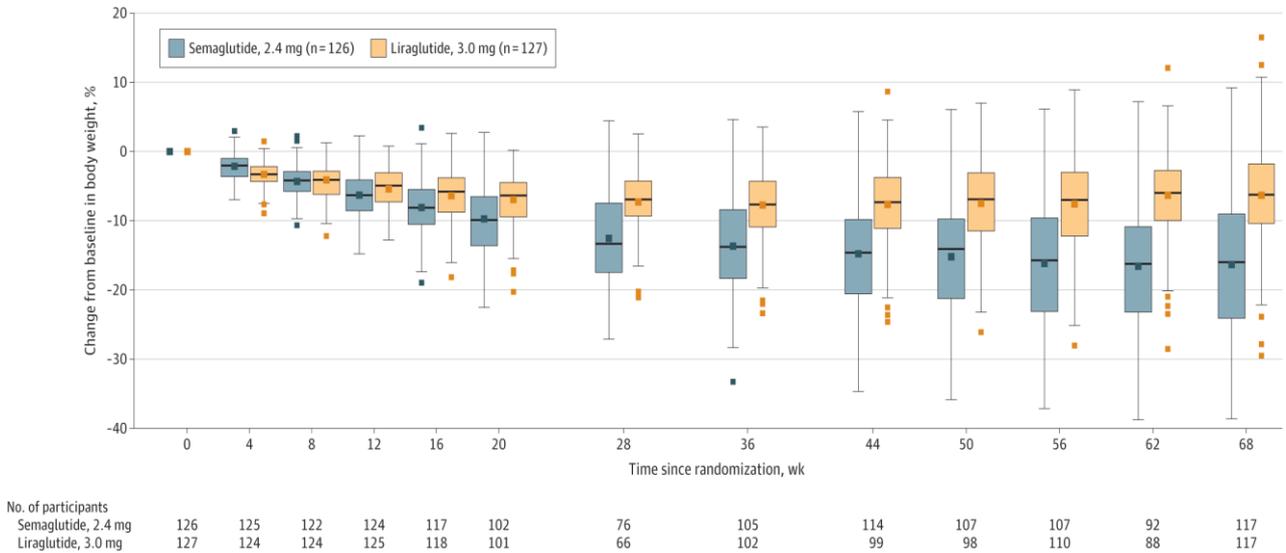


资料来源: 2022 年诺和诺德投资者演示材料, 中信证券研究部。注: *代表有统计学意义; IBT 代表行为疗法减肥; Sema 代表司美格鲁肽; Lira 代表利拉鲁肽; BW 代表体重; T2D 代表二型糖尿病; Mgmt.代表管理

司美格鲁肽的减重效果显著优于利拉鲁肽。STEP 8 (对比司美格鲁肽和利拉鲁肽在患者中减重效果) 是一项 68 周、随机、开放标签、美国多中心的临床 3b 期试验, 共入组了 338 例肥胖患者 (BMI ≥ 30 kg/m², 或 BMI ≥ 27 kg/m² 并伴有至少一个肥胖相关的并发症)。该实验中有 4 队列, 分别为 2.4mg 司美格鲁肽及对应安慰剂组和 3.0mg 利拉鲁肽及对应安慰剂组, 按照 3:1:3:1 的比例分配。在第 68 周, 相较于基线司美格鲁肽的减重效果达到 -15.8%, 而利拉鲁肽为 -6.4%, 司美格鲁肽的减重效果显著优于利拉鲁肽 (P 值 < 0.001)。另外, 服用司美格鲁肽后减重达到 10%、15% 和 20% 患者人群远多于服用利拉鲁肽的患者群, 达到统计学显著差异 (P 值 < 0.001)。从安全性和耐受性来看, 不良事件发生率较高, 最常见的不良事件均为胃肠道不良反应, 在患者人群中发生率分别达到

84.1%（司美格鲁肽）和 82.7%（利拉鲁肽）。

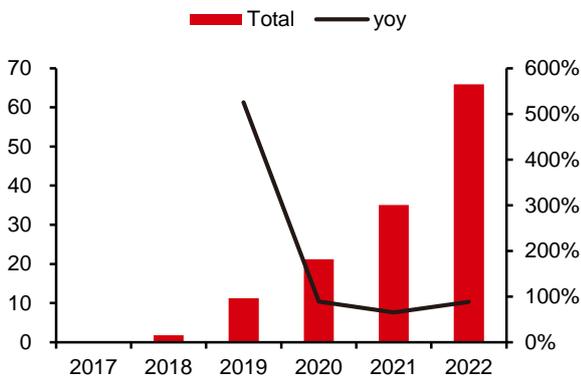
图 36：司美格鲁肽注对比利拉鲁肽的减重效果



资料来源：《Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial》（2022, Rubino et al.）

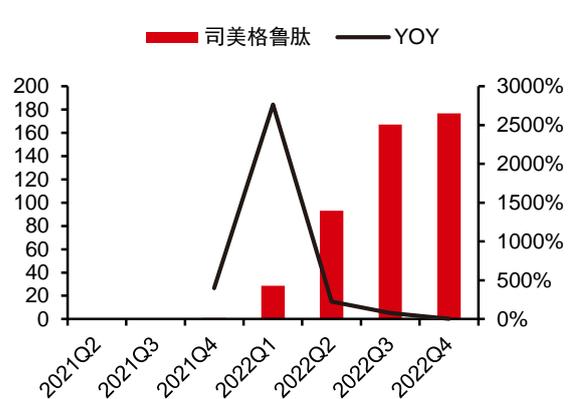
司美格鲁肽自上市后国内外销售情况较好。根据诺和诺德官网，司美格鲁肽（包含 2 型糖尿病和减肥适应症）的全球销售额持续增长，2022 年整体（降糖+减肥适应症）销售额达到 659 亿丹麦克朗（等于 94 亿美元左右）。根据 PDB 数据库，司美格鲁肽自国内上市以后，每个季度销售金额也持续上升，在 2022Q4 达到 1.77 亿元。根据 2022 年全球药品销售额 TOP100（转引自 insight 数据库微信公众号），司美格鲁肽（降糖）上市不到 5 年，仅依靠 2 型糖尿病适应症销售额排名就达到 13 名，展示出重磅 GLP-1 受体激动剂的前景。

图 37：全球司美格鲁肽销售额（单位：十亿丹麦克朗）



资料来源：诺和诺德官网，中信证券研究部

图 38：GLP-1 受体激动剂国内销售额情况（单位：百万元）



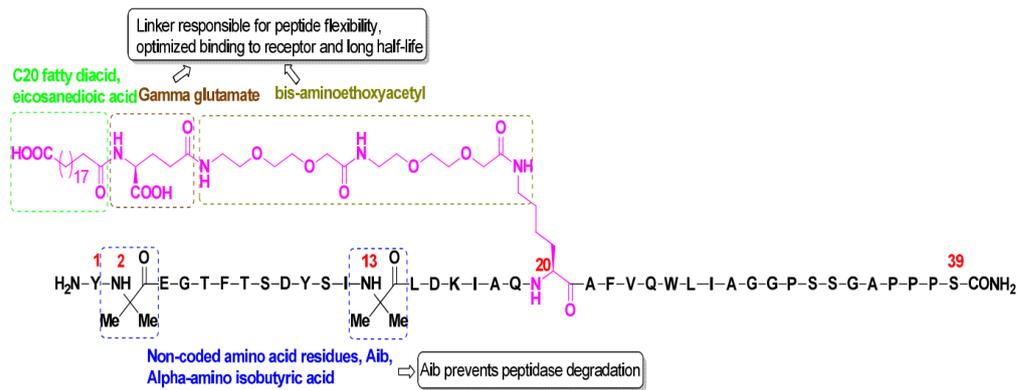
资料来源：PDB 数据库，中信证券研究部

替尔泊肽：礼来的下一代重磅产品，有望成为新一代降糖药销量冠军

请务必阅读正文之后的免责条款和声明

替尔泊肽双适应症均获得 FDA 授予的快速通道资格。替尔泊肽（Tirzepatide）是礼来继度拉糖肽后研发的重磅 GLP-1 和 GIP 双靶激动剂，于 2022 年 5 月在美国上市，到 2022 年底销售额就达到 4.8 亿美元。替尔泊肽申报 T2DM 和肥胖症均获得了 FDA 的快速审批资格认可。替尔泊肽是一个 39 氨基酸长的多肽分子，其结构主要基于天然的 GIP 进行修饰，修饰包括：在 20 位的 Lys 上增加了一个 20 碳的脂肪酸、在 2 和 13 位上 Arg 都被替换成了 α -Aib，阻碍 DPP-4 降解以及能更好的和白蛋白结合延长半衰期，其半衰期大致为 5 天。

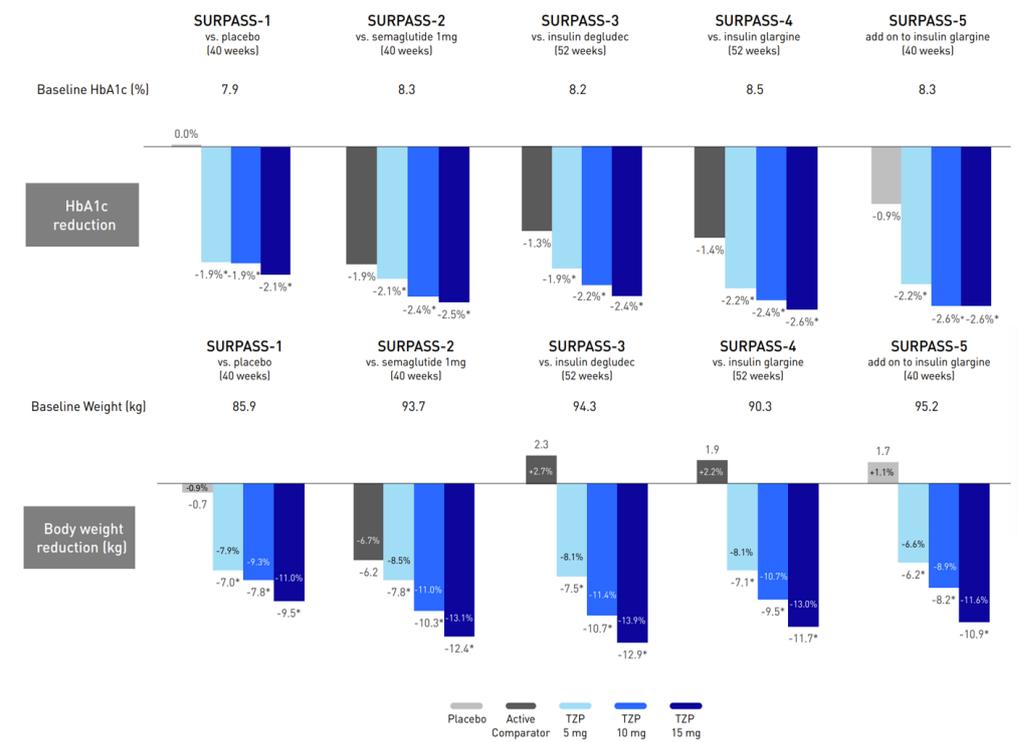
图 39：替尔泊肽的分子结构



资料来源：《Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review》（2022, Chavda et al.）

替尔泊肽降糖效果优秀。礼来对替尔泊肽进行了一系列的试验（SURPASS 系列），对照组有安慰剂、司美格鲁肽、德谷胰岛素、甘精胰岛素，无论是哪个实验，替尔泊肽的降糖和减肥疗效均获得有统计学意义的结果，证明其疗效优秀。在 SURPASS 系列试验中，除 SURPASS-2 外，替尔泊肽组的 HbA1c 水平下降了 1.9%-2.6%，而对照组下降了 0%-1.4%，两者差距明显。

图 40: SURPASS 试验

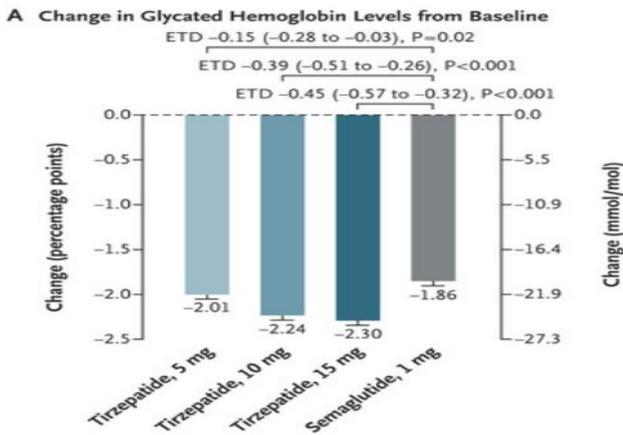


资料来源：礼来官网，中信证券研究部。注：*代表有统计学意义；semaglutide 为司美格鲁肽；insulin degludec 代表德谷胰岛素；insulin glargine 代表甘精胰岛素；TZD 代表替尔泊肽。

降糖效果优于度拉糖肽和司美格鲁肽，目前为全球疗效最优的 GLP-1 受体激动剂。1) SURPASS-2 是一项为期 40 周的随机、开放标签临床试验，在每天至少接受 1500 mg 二甲双胍治疗却仍血糖那个控制不良的成人 2 型糖尿病患者中，比较了替尔泊肽或者司美格鲁肽治疗的有效性和安全性。总计 1879 名患者参与了临床，以 1:1:1:1 的比例被分入 4 个实验组分别为替尔泊肽 5mg/10mg/15mg 和司美格鲁肽 1mg。所有三个剂量的替尔泊肽 (5 mg, 10 mg 和 15 mg) 均实现 HbA1c 和减重统计学上显著优于司美格鲁肽。替尔泊肽和司美格鲁肽组的不良反应相似，其中恶心、腹泻、呕吐最多见。

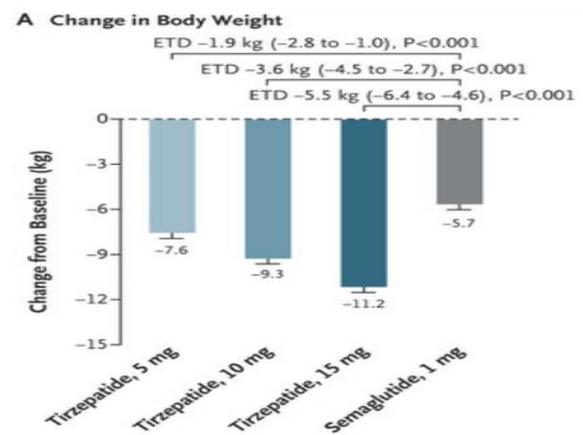
2) 公司一项在日本进行的临床，针对停用口服降血糖药单药或未经治疗的成人 2 型糖尿病患者，比较了替尔泊肽或者度拉糖肽治疗的有效性和安全性。替尔泊肽三个剂量的 HbA1c 降低效果均明显优于度拉糖肽组的患者 (P 值 < 0.001)，减轻体重的作用也是替尔泊肽的效果更优。替尔泊肽剂量组的严重不良反应在 5%到 6.33%之间，其安全性特征与其他 GLP-1 受体激动剂一致。

图 41: 替尔泊肽和司美格鲁肽各剂量组 HbA1c 水平较基线的变化



资料来源:《Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes》(2021, Frías et al.)

图 42: 替尔泊肽和司美格鲁肽各剂量组减重水平较基线的变化



资料来源:《Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes》(2021, Frías et al.)

表 16: 替尔泊肽和度拉糖肽各剂量组 HbA1c 水平和减重效果变化

| | 试验组 1 | 试验组 2 | 试验组 3 | 对照组 |
|-----------------------|---|-------------|-------------|---------|
| 干预药 | 替尔泊肽 (5mg) | 替尔泊肽 (10mg) | 替尔泊肽 (15mg) | 度拉糖肽 |
| HbA1c (52-week) | -2.37% | -2.55% | -2.82% | -1.29% |
| | 试验组 1 VS 对照组: LSMD=-1.09 (95%CI, -1.27 to -0.90), P<0.001 | | | |
| | 试验组 2 VS 对照组: LSMD=-1.27 (95%CI, -1.45 to -1.08), P<0.001 | | | |
| | 试验组 3 VS 对照组: LSMD=-1.53 (95%CI, -1.71 to -1.35), P<0.001 | | | |
| body weight (52-week) | -5.8 kg | -8.5 kg | -10.7 kg | -0.5 kg |
| | 试验组 1 VS 对照组: LSMD=-5.2 (95%CI, -6.4 to -4.1), P<0.001 | | | |
| | 试验组 2 VS 对照组: LSMD=-7.9 (95%CI, -9.1 to -6.8), P<0.001 | | | |
| | 试验组 3 VS 对照组: LSMD=-10.1 (95%CI, -11.3 to -9.0), P<0.001 | | | |
| SAE | 5.03% | 6.33% | 4.38% | 8.81% |

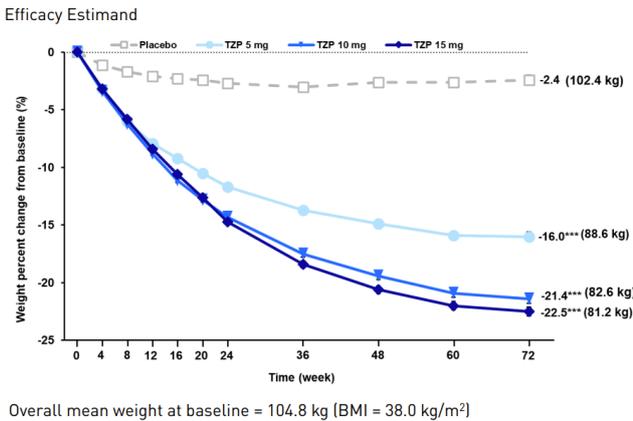
资料来源: insight 数据库 (转引自 A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes), 中信证券研究部

替尔泊肽减重效果出众, 15mg 剂量组较基线平均减重达到 22.4%。 SURMOUNT-1 是替尔泊肽在减肥适应症的一项多中心的 3 期双盲、随机、安慰剂对照研究, 总共纳入 2539 名 BMI ≥ 30 kg/m² 或 ≥ 27 kg/m² 且至少拥有一种体重相关的并发症 (不包括 T2DM) 的成年人。患者被分成 4 队列, 以 1:1:1:1 的比例随机分组, 分为替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 与安慰剂组。参与者会每周接受一次注射, 到 72 周为止。

据临床数据, 治疗 72 周时, 替尔泊肽的平均体重降幅 (和绝对值) 在 5 mg、10mg 和 15mg 剂量组分别为 16.0% (16 公斤), 21.4% (22 公斤), 和 22.5% (24 公斤), 而安慰剂组的体重降幅仅为 2.4% (2 公斤)。此外, 替尔泊肽各剂量组体重降幅超过 5% 的受试者分别为 89% (5 mg 组) 和 96% (10 mg 和 15 mg 组), 而安慰剂对照组仅为 28%。

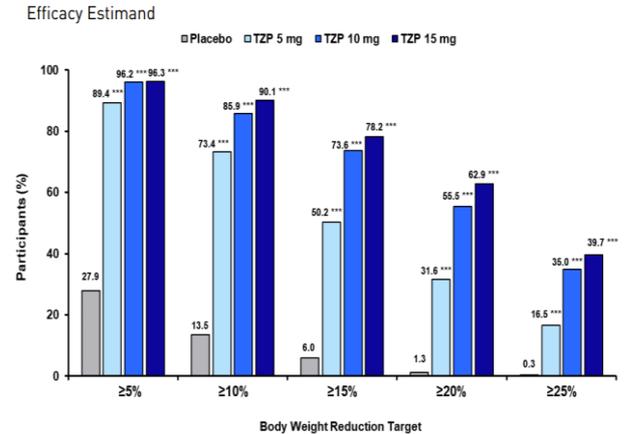
上述数据都昭示着替尔泊肽减肥效果优越。替尔泊肽的总体安全性和耐受性良好, 最常报告的不良事件与胃肠道有关 (通常为轻度至中度)。对于接受替尔泊肽治疗的受试者, 恶心、腹泻、呕吐和便秘的发生率高于安慰剂组。

图 43: 替尔泊肽和安慰剂组较基线体重的变化



资料来源: 礼来官网

图 44: 替尔泊肽和安慰剂组达到目标体重变化的比例



资料来源: 礼来官网

针对 2 型糖尿病和肥胖适应症，国产 GLP-1 谁将突围而出？

国内有 6 款创新药处于临床 3 期。在 2 型糖尿病领域，国内已经有 8 款上市的 GLP-1 受体激动剂。国内处于临床阶段（申请上市到批准临床）的创新药共有 30 款（不包含研发终止的新药和复方药物），7 款处于临床 3 期（礼来的替尔泊肽已申报上市），其中国内企业主导的 3 期临床创新药共有 6 款，包括信达的 Mazdutide、派格生物的 PB-119、先为达生物的 Ecnoglutide、鸿运华宁的格鲁塔珠单抗、银诺医药的苏帕鲁肽、常山生化的艾本那肽，且以上药物均为周制剂（格鲁塔珠单抗为双周制剂）。司美格鲁肽和替尔泊肽为目前控糖效果最好的 GLP-1 受体激动剂，拥有优异的疗效和先发优势，我们预计将是后续上市的国产 GLP-1 受体激动剂强劲的竞争对手。

表 17: 国内 2 型糖尿病适应症 GLP-1 受体激动剂创新药临床申报情况（截止至 2023 年 2 月 21 日）

| 靶点 | 注射/服用频率 | 药品成分 | 研发机构 | 研发进展 | 首次公示日期 |
|--------------|---------|-------------------|--------------|-----------------------|------------|
| GLP1R GIPR | 每周一次 | 替尔泊肽 | 礼来制药 | 申请上市 | 2022/9/7* |
| GLP1R | 每周一次 | PB-119 | 派格生物 | 临床 III 期 | 2020/7/15 |
| GLP1R | 每周一次 | 艾本那肽 | 河北常山生化 | 临床 III 期 | 2021/1/11 |
| GLP1R | 每周一次 | 苏帕鲁肽 | 上海银诺医药 | 临床 III 期 | 2021/6/25 |
| GLP1R | 每两周一次 | 格鲁塔珠单抗 | 鸿运华宁 | 临床 III 期 | 2021/7/30 |
| GCGR GLP1R | 每周一次 | Mazdutide | 信达生物, 礼来制药 | 临床 III 期 | 2022/11/4 |
| GLP1R | 每周一次 | Ecnoglutide | 杭州先为达生物 | 临床 III 期 | 2022/12/12 |
| GLP1R | 每日一次 | 诺利糖肽 | 江苏恒瑞医药 | 临床 II 期 | 2019/2/12 |
| GLP1R | 每周一次 | JY09 | 北京东方百泰生物 | 临床 II 期 | 2019/10/31 |
| GLP1R | 每周一次 | 重组艾塞那肽-人血清白蛋白融合蛋白 | 浙江华阳药业 | 临床 II 期 | 2020/4/30 |
| GLP1R | 口服每日一次 | TTP273 | 杭州中美华东制药 | 临床 II 期 | 2020/11/19 |
| GLP1R | 每周一次 | TJ103 | 石药集团百克(山东)生物 | 临床 II 期 | 2021/9/24 |
| GLP1R INSR | 每日一次 | HR17031 | 江苏恒瑞医药 | 临床 II 期 | 2022/4/14 |
| GLP1R | 每周一次 | GZR18 | 甘李药业 | 临床 I/II 期: 2 型糖尿病, 肥胖 | 2022/6/16 |
| GLP1R | 每日一次 | BPI-3016 | 贝达药业 | 临床 I 期 | 2017/7/14 |
| GLP1R | 每周一次 | 促胰岛素分泌肽融合蛋白 | 无锡和邦生物 | 临床 I 期 | 2019/7/31 |
| GLP1R | / | 8MW0411 | 迈威(上海)生物 | 临床 I 期 | 2019/10/14 |

请务必阅读正文之后的免责条款和声明

| | | | | | |
|---------------------|--------|-------------|---------------------------|--------|------------|
| GLP1R | 每周一次 | HL08 | 华兰生物 | 临床 I 期 | 2021/4/22 |
| GLP1R | 口服每日二次 | Danuglipron | 辉瑞制药 | 临床 I 期 | 2021/4/29 |
| GLP1R FGFR21 | 每周一次 | HEC88473 | 东莞市东阳光生物 | 临床 I 期 | 2021/5/27 |
| GLP1R | 每两周一次 | 促胰岛素分泌肽融合蛋白 | 兰州生物制品研究所 | 临床 I 期 | 2021/8/6 |
| GLP1R GIPR | 每周一次 | HS-20094 | 江苏豪森药业 | 临床 I 期 | 2022/2/16 |
| GLP1R GIPR | / | DR10627 | 浙江和泽医药 | 临床 I 期 | 2022/10/31 |
| GLP1R | 口服 | VCT220 | 苏州闾泰医药 | 临床 I 期 | 2022/12/14 |
| GLP1R | 口服 | SAL0112 | 深圳信立泰药业 | 临床 I 期 | 2022/12/21 |
| GLP1R GIPR | / | BGM0504 | 博瑞生物医药 | 临床 I 期 | 2023/1/17 |
| GLP1R | / | SHR-2042 | 江苏恒瑞医药 | 批准临床 | 2019/3/5 |
| GLP1R GIPR GCGR | / | retatrutide | 礼来制药 | 批准临床 | 2021/5/6 |
| GLP1R FGFR21 | / | AP026 | 安源医药 | 批准临床 | 2022/12/14 |
| GIPR GLP1R | / | SCO-094 | Scohia Pharma, 华东医药, 武田药品 | 申请临床 | / |

资料来源: insight 数据库, 中信证券研究部

国产短效 GLP-1 受体激动剂仿制药有望先行上市, 信达生物的长效 GLP-1 受体激动剂进度领先。目前全球获批的肥胖症 GLP-1 受体激动剂仅有诺和诺德的利拉鲁肽(商品名: Saxenda)和司美格鲁肽(商品名: Wegovy), 而国内目前尚未有 GLP-1 受体激动剂获批肥胖适应症。根据 insight 数据库, 目前国内进展最快的药物是上海仁会生物的贝那鲁肽和华东医药的利拉鲁肽仿制药, 以上均为日制剂以及均处于申报阶段。诺和诺德的司美格鲁肽在国内临床进展靠前, 其作为周制剂, 减肥效果优越, 综合实力强劲, 目前已完成 3 期国际多中心临床(共入组 300 例国内患者)。目前来看后续进展较快的周制剂 GLP-1 受体激动剂有礼来的替尔泊肽(已完成国内 3 期临床试验)以及信达和礼来合作的 Mazdutide。Mazdutide 目前已开始临床 III 期, 为国内企业主导的进度最快的 GLP-1 受体激动剂减肥药, 有望成为第一款上市的减肥用国产 GLP-1 受体激动剂, 具有先发优势。

表 18: 国内肥胖适应症 GLP-1 受体激动剂临床申报情况(截止至 2023 年 2 月 21 日)

| 靶点 | 注射频率 | 药品成分 | 研发机构 | 研发最高进展 | 首次信息公布日期 |
|---------------------|------|-------------|--|----------------|------------|
| GLP1R | 每日三次 | 贝那鲁肽 | 上海仁会生物 | 申请上市 | 2022/3/14* |
| GLP1R | 一天一次 | 利拉鲁肽 | 华东医药, Julphar Gulf Pharmaceutical Industries | 申请上市 | 2022/7/14* |
| GLP1R | 一天一次 | 利拉鲁肽 | 江苏万邦生化, 复星医药 | 临床 III 期 | 2020/8/10 |
| GLP1R | 每周一次 | 司美格鲁肽 | 诺和诺德 | 临床 III 期 (MCT) | 2020/10/28 |
| GLP1R GIPR | 每周一次 | 替尔泊肽 | 礼来 | 临床 III 期 | 2021/2/20 |
| GCGR GLP1R | 每周一次 | Mazdutide | 信达生物, 礼来 | 临床 III 期 | 2022/10/4 |
| GLP1R | 一天一次 | 利拉鲁肽 | 北京双鹭药业, 重庆浦诺维 | 临床 III 期 | / |
| GLP1R | 一天一次 | 诺利糖肽 | 恒瑞医药, 豪森药业 | 临床 II 期 | 2021/3/8 |
| GLP1R GCGR | 每周一次 | BI 456906 | 勃林格殷格翰制药, Zealand Pharma | 临床 II 期 (MCT) | 2021/4/7 |
| GLP1R | 每周一次 | TJ103 | Genexine, 石药集团, 天境生物, 天士力医药 | 临床 II 期 | 2022/3/9 |
| GLP1R | 每周一次 | GZR18 | 甘李药业 | 临床 I/II 期 | 2022/6/15 |
| GLP1R | 每周一次 | 格鲁塔珠单抗 | 鸿运华宁 | 临床 I/II 期 | 2022/6/27 |
| GLP1R | 一天一次 | 利拉鲁肽 | 北京诺博特生物 | 临床 I 期 | 2021/4/29 |
| GLP1R FGFR21 | 每周一次 | HEC88473 | 东莞市东阳光 | 临床 I 期 | 2021/5/27 |
| GLP1R | 每周一次 | Ecnoglutide | 先为达生物, 北京凯因科技 | 临床 I 期 | 2021/12/31 |
| GLP1R GIPR GCGR | 每周一次 | retatrutide | 礼来 | 临床 I 期 | 2022/9/27 |
| GLP1R GIPR | 每周一次 | BGM0504 | 博瑞生物医药 | 临床 I 期 | 2023/1/17 |

请务必阅读正文之后的免责条款和声明

| 靶点 | 注射频率 | 药品成分 | 研发机构 | 研发最高进展 | 首次信息公布日期 |
|--------------|------|----------|--------|--------|------------|
| GLP1R | 一天一次 | 利拉鲁肽 | 先为达生物 | 批准临床 | 2019/9/26 |
| GLP1R | / | PB-119 | 派格生物医药 | 批准临床 | 2021/6/2 |
| GLP1R GIPR | / | HS-20094 | 豪森药业 | 批准临床 | 2021/7/29 |
| GLP1R | 每周一次 | 度拉糖肽 | 乐普医药 | 批准临床 | 2021/10/19 |
| GLP1R GIPR | / | GMA106 | 鸿运华宁 | 批准临床 | 2022/3/2 |
| GLP1R | / | SAL0112 | 信立泰 | 批准临床 | 2022/8/16 |
| GLP1R | 一天一次 | 口服司美格鲁肽 | 诺和诺德 | 批准临床 | 2022/9/6 |
| GLP1R | 每周一次 | 司美格鲁肽 | 珠海联邦制药 | 申请临床 | / |

资料来源：insight 数据库，中信证券研究部。注：*代表 CDE 承办时间；MCT 代表国际多中心试验

■ 伴随 GLP-1 受体激动剂药物终端不断放量，国内多肽合成产业链有望大幅受益

伴随市场教育，GLP-1 受体激动剂新品放量节奏不断加快

市场的教育和循证医学的助力，促使 GLP-1 受体激动剂新品放量节奏显著加快。2005 年全球首个 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽获批上市，后续陆续有 10 多款同靶点产品获批上市。伴随着以诺和诺德和礼来为代表的 MNC 药企对于患者和医生的教育以及迭代产品带来更好的疗效，GLP-1 受体激动剂产品的营收天花板被不断打开，放量节奏也在不断加快。

——2005 年上市的艾塞那肽销售峰值仅为 8 亿美元。

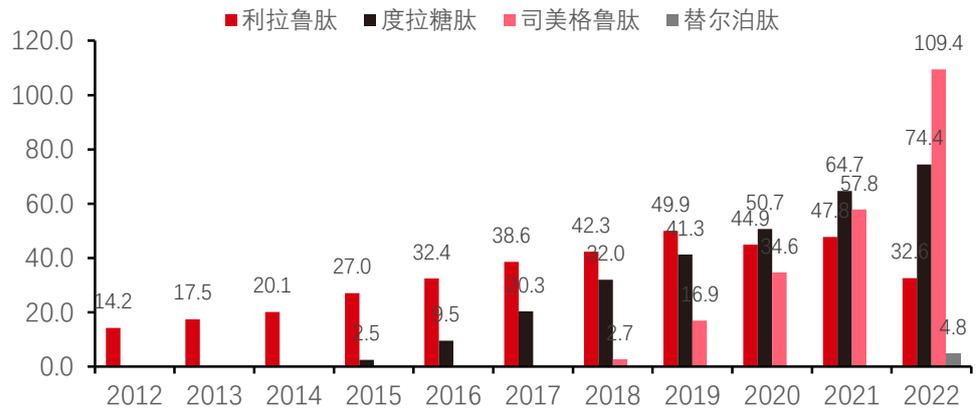
——2009 年上市的利拉鲁肽（包含糖尿病和减肥所有制剂）销售峰值在 2019 年达到 50 亿美元。

——2014 年上市的度拉糖肽，在和利拉鲁肽头对头实验中证明了非劣效，凭借周制剂优势，快速放量，2022 年营收 74 亿美元。

——2017 年 12 月上市的司美格鲁肽在放量速度进一步加快，2022 年营收（包含糖尿病和减肥所有制剂）109 亿美元。

——2022 年 5 月获批上市的替尔泊肽用时仅 8 个月就达到 4.8 亿美元营收，而司美格鲁肽在上市后的第一年（2018 年）全年营收仅 2.7 亿美元，替尔泊肽有望进一步抬升 GLP-1 受体激动剂单品的销售天花板。

图 45：不同 GLP-1 受体激动剂产品的销售额（亿美元）

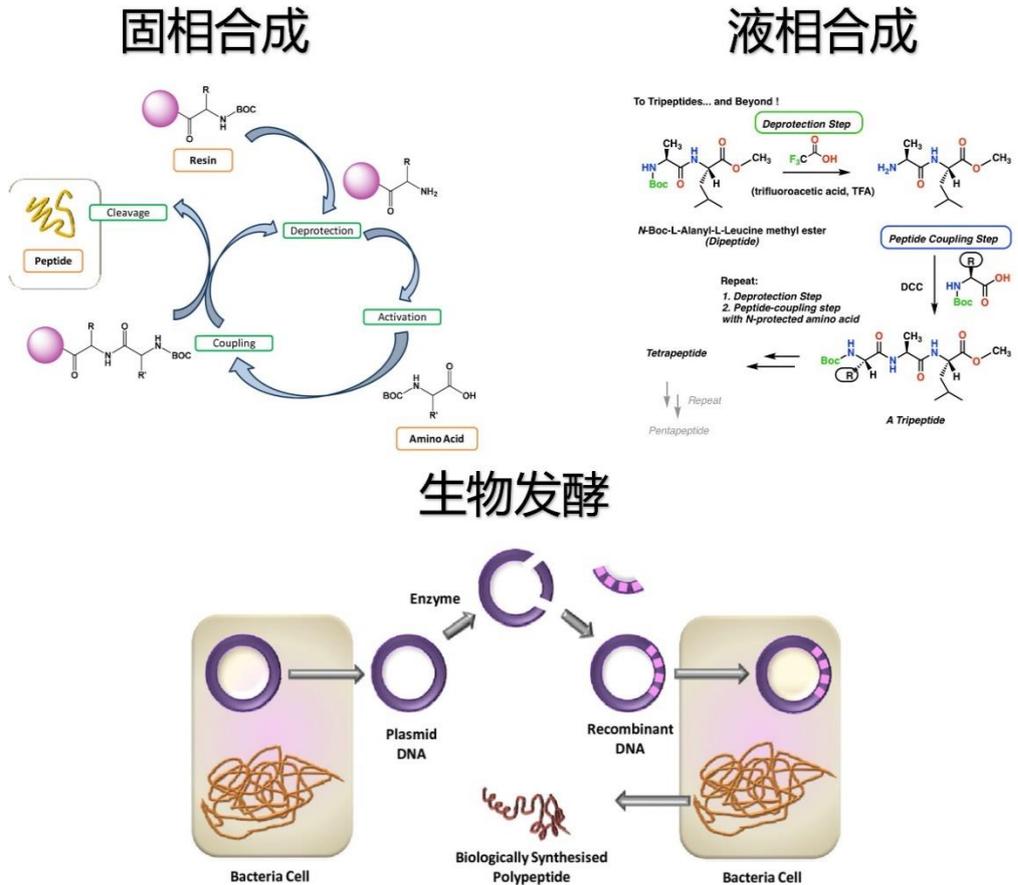


资料来源：各公司财报，中信证券研究部（注：丹麦克朗兑美元汇率统一为 0.15）

受益 GLP-1 受体激动剂终端快速放量，多肽合成产业链有望呈爆发之势

生物发酵和化学合成是当前 GLP-1 受体激动剂产品主要生产方式。包含利拉鲁肽、司美格鲁肽以及替尔泊肽在内的重磅 GLP-1 受体激动剂产品均属于多肽类药物，其生产方式主要可以分为生物发酵和化学合成两种。生物发酵指的是通过 DNA 重组技术，将编码多肽的 DNA 重组到表达载体中，利用微生物（例如大肠杆菌）进行发酵表达生产，诺和诺德原研的利拉鲁肽和司美格鲁肽均采用这类方法制备肽段主链。另外一种是通过化学合成的方式，利用各个氨基酸的逐步脱水键合形成长肽链，主要有固相合成和液相合成，固相合成相比于液相合成最大的区别在于使用了固相合成载体，代表产品有艾塞那肽和替尔泊肽。

图 46：GLP-1 受体激动剂产品原料药的生产方式



资料来源：《Peptide-Based Polymer Therapeutics》（2014，Castano, Conejos-Sanchez, Vicent）

化学合成在 GLP-1 受体激动剂产品制备上采用比例有望提升。生物发酵和化学合成方法有着各自的优劣势。从肽链包含的氨基酸个数考虑，利用重组 DNA 进行发酵的方式在制备长肽链（超过 30 个氨基酸）时具有成本优势。化学合成方法中，液相合成适合短肽链（小于 10 个氨基酸）制备，固相合成适合中长肽（不超过 50 个氨基酸）制备。但对于 GLP-1 受体激动剂多肽产品来说，为了防止在体内被 DPP-4 蛋白酶酶解，会采用非天然氨基酸 Aib（DNA 不能编码）进行替换；另一方面，为了延长药物半衰期，会在侧链进行化学修饰（例如脂肪酸和 PEG 修饰）。礼来公司最新获批的替尔泊肽，由于含有 2 个 Aib 以及化学修饰，采用化学合成（液相合成和固相合成混合模式）进行制备。

表 19：不同多肽生产方式的对比

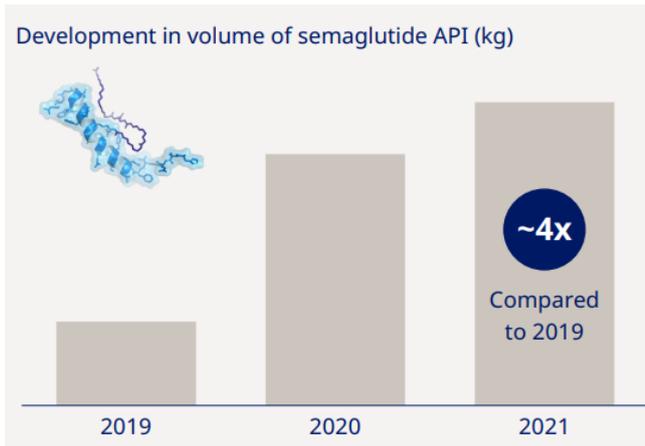
| | 化学合成法 | | 生物发酵法 |
|----------------|----------------------------|--------------------|--------------------------------|
| | 固相合成 | 液相合成 | DNA 重组技术 |
| 肽链氨基酸数量的适用范围 | 10-50 个 | <10 个 | >30 个 |
| 优点 | 操作简便、易于自动化、收率和纯度较高 | 成本低、保护基选择多、合成规模易放大 | 表达定向强、生产成本低、无残留溶剂 |
| 缺点 | 难以监控每个步骤、投料过量、成本高、不易规模化 | 过程繁琐、费时费力、合成肽链产率低 | 开发周期长、提取纯化困难、产率低以及基因表达研发难度大 |
| 代表性 GLP1-RA 产品 | 替尔泊肽（固相+液相混合模式）、艾塞那肽（固相模式） | | 司美格鲁肽（DNA 重组技术）、利拉鲁肽（DNA 重组技术） |

资料来源：《多肽药物制备工艺研究进展》（郑龙, 田佳鑫, 张泽鹏等），Organic Process Research & Development, 中信证券研究部

请务必阅读正文之后的免责条款和声明

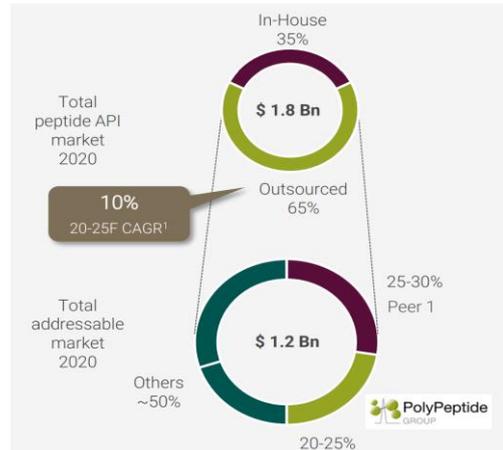
GLP-1 受体激动剂产业链中多肽合成、上游供应链固相合成载体以及溶剂厂商有望受益。终端销售额的快速放量带动了 GLP-1 受体激动剂产品对应 API 的需求量，根据诺和诺德年报数据，2021 年司美格鲁肽的 API 需求量是 2019 年的 4 倍。根据 Polypeptide 公告数据，2020 年全球多肽 API 有 18 亿美元市场，其中高达 65% 的市场是通过外采（CDMO 和仿制药供应商）购入，自产仅有 35%。我们认为拥有合规大产能的多肽合成厂商有望显著受益 GLP-1 受体激动剂产业链，包括多肽 CDMO 厂商以及仿制药供应商。

图 47：司美格鲁肽 API 需求量变化



资料来源：诺和诺德官网，中信证券研究部

图 48：全球多肽 API 的市场规模及外包情况



资料来源：Polypeptide 官网，中信证券研究部

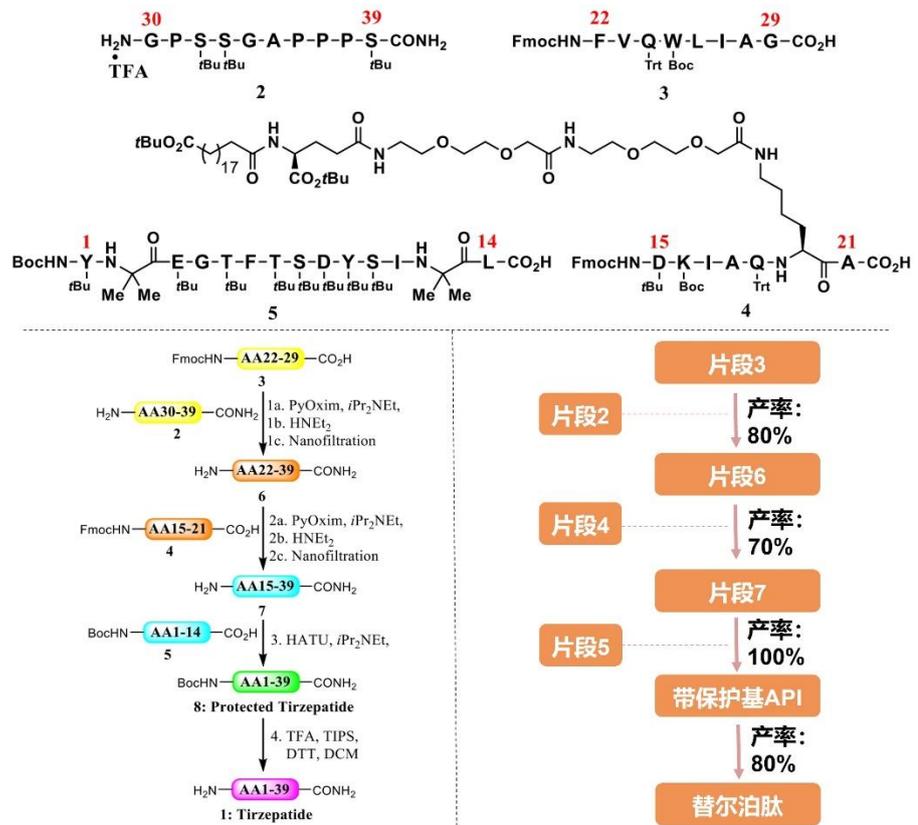
以假设礼来替尔泊肽终端销售额 100 亿美元对多肽 API、注射笔和中间体的需求量进行估算。替尔泊肽初始四周治疗剂量为 2.5mg/0.5mL，后续无需额外血糖控制，维持治疗均采用 5mg/0.5mL 的规格（替尔泊肽实际制剂有 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、12.5mg 和 15mg 多个规格）。我们只以 5mg/0.5mL 的规格进行估算，当前定价为每四周需花费 ~1087 美元（价格来源于 Drug.com），包含 4 支注射笔制剂。

——不考虑大容量带来的折价，每 mg 的价格约为 54.4 美元，百亿美元终端市场对应替尔泊肽 API 的需求量约为 1800kg。

——按照 4 支 5mg/0.5mL 需花费~1087 美元来估算，每支注射笔价格 272 美元，百亿美元，对于注射笔的需求量在 3680 万支。

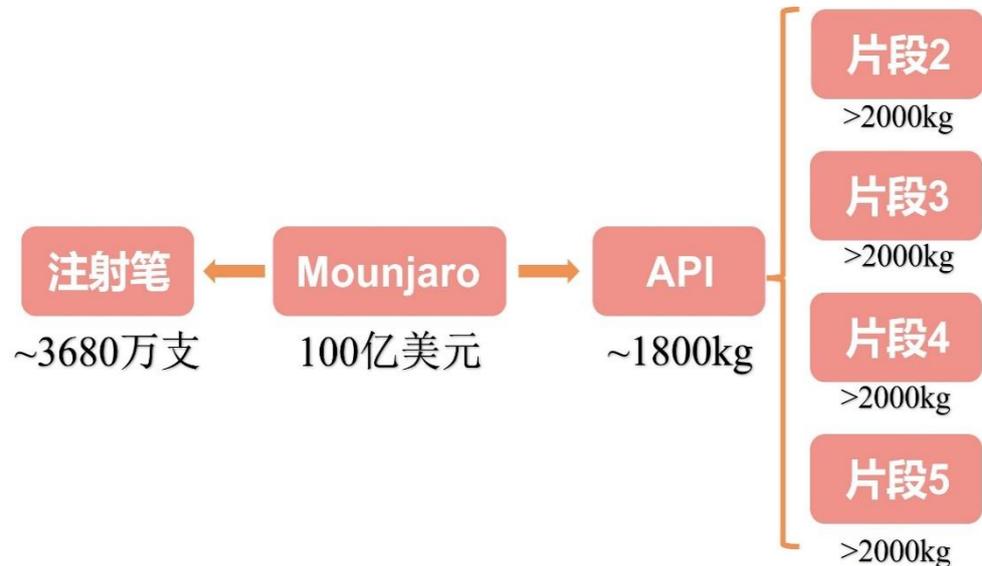
——替尔泊肽 GMP 合成的工艺分成四个主要的片段，根据《Kilogram-Scale GMP Manufacture of Tirzepatide Using a Hybrid SPPS/LPPS Approach with Continuous Manufacturing》（2021, Frederick et al.）的产率数据，我们估计，百亿美元终端市场对应合成替尔泊肽 API 所需要的四个不同片段年需求量预计都超过 2000kg。

图 49：替尔泊肽的 GMP 生产方式



资料来源：Organic Process Research & Development

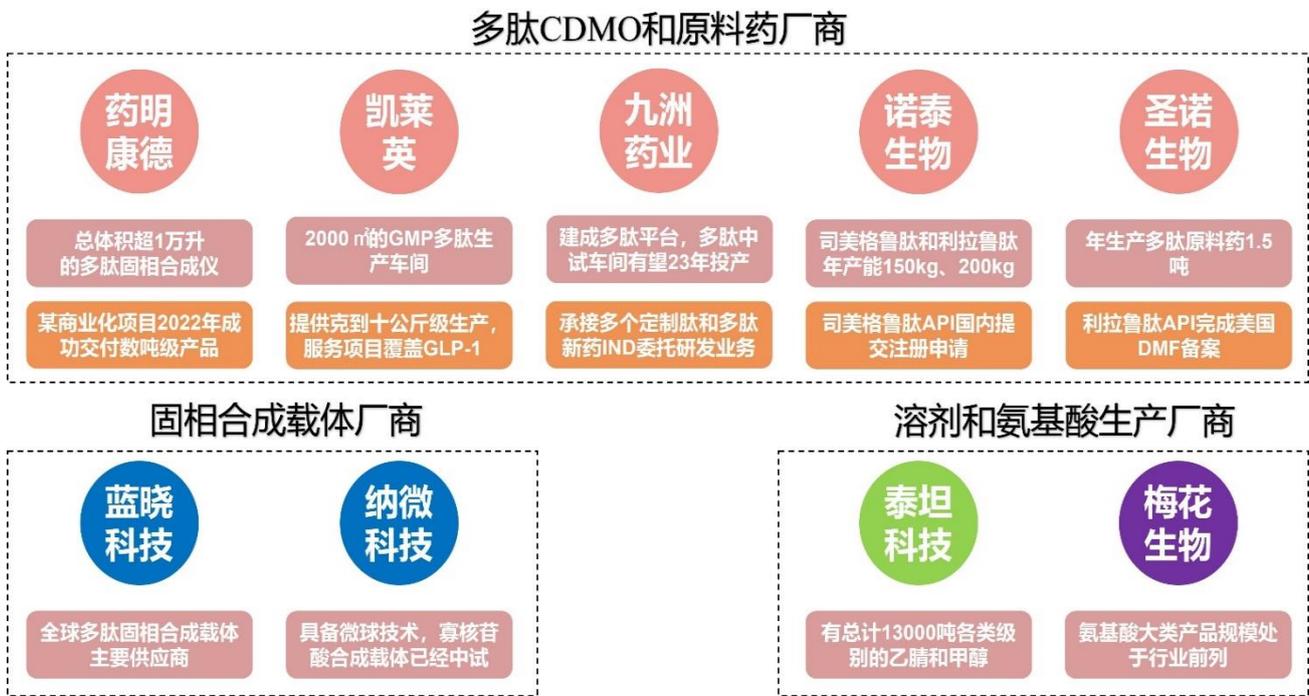
图 50：替尔泊肽对于注射笔、API 以及合成中间体的需求量（按 100 亿美元终端市场估算）



资料来源：礼来官网，Organic Process Research & Development，中信证券研究部估测

原研的司美格鲁肽采用 DNA 重组技术合成主链，但从国内厂商当前司美格鲁肽原料药的布局来看，以固相合成技术为主，其中天吉生物、诺泰生物以及健翔生物公布的司美格鲁肽原料药均是采用固相合成技术生产。替尔泊肽在合成四个中间体片段时，也需要采用固相合成技术。在多肽固相合成生产中，固相合成载体以及相应溶剂（DMF、乙腈以及二氯甲烷等）均是重要原材料。对于固相合成载体来说，当前的负载量普遍在 0.5-0.7mmol/g，对于分子量为 1000Da 的多肽中间体来说，生产 1 吨的产品，我们估计固相合成载体的理论需求量接近 2 吨；而根据诺泰生物的环境影响资料“《寡核苷酸单体产业化生产项目环境影响报告书》”，生产 1000kg 的司美格鲁肽（索马鲁肽）原料药每年约需要 2.18 吨的乙腈溶剂和 1.27 吨的 DMF 溶剂。我们认为 GLP-1 受体激动剂重磅级产品持续放量，上游产业链的固相合成载体以及溶剂厂商亦有望受益。比如其中，药明康德 TIDES 业务中，多肽和寡核苷酸的 D&M 业务 2022 年营收 15.78 亿元，同比增长 337%；凯莱英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 139%。

图 51：部分国内多肽合成以及上游固相合成载体、溶剂、氨基酸生厂商的产能及能力建设情况



资料来源：各公司官网和公告，中信证券研究部

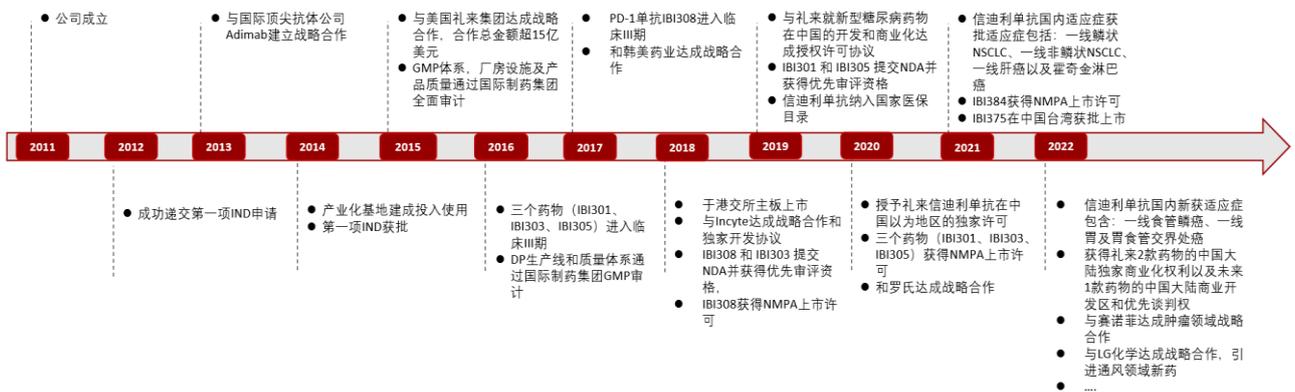
重点公司

信达生物：国内 GLP-1 受体激动剂新药中进展最快，IBI-362 降糖和减重效果出众

信达生物是创新驱动型生物制药公司，覆盖多种疾病领域和药物类型。信达生物成立于 2011 年，2018 年在港股主板挂牌上市，是一家致力于开发、生产和销售用于治疗肿瘤等重大疾病的创新药物的公司。公司具备从药物发现、开发、生产及商业化的全套能力。经历十多年的耕耘，公司就已建立起一条包括 36 个新品种的产品链，涉及肿瘤、代谢

疾病、自身免疫等多个疾病领域。公司研发实力强劲，目前共有 8 个上市产品、3 个处于 NMPA 审评的品种、7 个入选国家“重大新药创制”专项的品种、6 个进入临床 III 期和关键性临床研究的新药以及 19 个进入临床研究的新品。公司的药品种类较为多元化，从单克隆抗体、双特异性抗体、CAR-T、ADC 到小分子药等均有涉及。

图 52：信达生物成立以来重大事件概览



资料来源：信达生物公告，信达生物官网，中信证券研究部。注：...代表以上及更多

IBI-362 为国内潜在的 First-in-Class 的 OXM3。公司在 2019 年 8 月与礼来就 Mazdutide (IBI-362) 达成授权许可协议，拥有其在大中华区域的开发和商业化权利。该分子是长效胃泌酸调节素(OXM)类似物，能同时结合并激活 GLP-1 受体和胰高血糖素受体 (GCGR)，用于调控血糖和减肥，除此之外有望带来额外临床益处，例如增加能量消耗和改善肝脏脂肪代谢等效应等。IBI-362 是周制剂，通过添加脂肪酰基侧链延长作用时间。目前在国内该分子，无论是 2 型糖尿病和肥胖适应症均处于临床 3 期，进度位列前茅。

IBI-362 降糖效果不亚于度拉糖肽。IBI362 二期临床共有 252 个患者参与，患者被分为 5 组，分别为 Mazdutide 3.0mg / 4.5mg / 6.0mg、度拉糖肽 1.5mg 和安慰剂组，每周接受一次给药，连续给药 20 周。给药 20 周后，各剂量组 HbA1c 水平较基线变化的最小二乘均值分别为-1.41% (3.0 mg)、-1.67% (4.5 mg) 和-1.54% (6.0 mg)，度拉糖肽 1.5 mg 组为-1.35%，安慰剂组为 0.03%；Mazdutide 组 HbA1c < 7.0%的受试者比例分别为 62.8% (3.0 mg)、74.4% (4.5 mg)和 78.3% (6.0 mg)；度拉糖肽 1.5 mg 组为 69.8%，安慰剂组为 20.0%。与安慰剂组的 HbA1c 水平对比，IBI-362 的 3 个剂量组都是统计学上有差别 (P<0.0001)，代表该药物降糖效果明显。

另外，在各剂量组中服用 IBI-362 后的超过 60%的患者都实现了 HbA1c < 7.0%。从 2 期临床数据来看，IBI-362 的降糖效果不低于度拉糖肽；在减重方面优于度拉糖肽，试验组 3 的体重变化对比度拉糖肽和安慰剂组的均出现了统计学上有意义的差别 (P<0.0001)。IBI-362 的总体安全性和耐受性良好。无受试者因不良事件提前退出研究。研究期间未发生重度低血糖事件。最常报告的治疗期不良事件包括食欲减退、恶心、呕吐和腹泻，多为轻度或中度且呈一过性特征。

表 20: Mazdutide、度拉糖肽和安慰剂各剂量组的 HbA1c 水平和减重效果变化

| | 试验组 1 | 试验组 2 | 试验组 3 | 对照组 1 | 对照组 2 |
|----------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 干预药 | Mazdutide | Mazdutide | Mazdutide | 度拉糖肽 | 安慰剂 |
| 剂量 | 3.0 mg | 4.5 mg | 6.0 mg | 1.5 mg | / |
| HbA1c (20-week) | -1.41% (95%CI, -1.70 to -1.13) | -1.67% (95%CI, -1.95 to -1.39) | -1.54% (95%CI, -1.83 to -1.25) | -1.35% (95%CI, -1.63 to -1.07) | 0.03% (95%CI, -0.25 to 0.31) |
| | 试验组 1 VS 对照组 2: $p < 0.0001$ 试验组 2 VS 对照组 2: $p < 0.0001$ 试验组 3 VS 对照组 2: $p < 0.0001$ | | | | |
| HbA1c (< 7.0%) | 62.8% | 74.4% | 78.3% | 69.8% | 20.0% |
| Body weight (20-week) | | | -7.14% (95%CI, -8.49 to -5.79) | -2.69% (95%CI, -4.02 to -1.37) | -1.38% (95%CI, -2.70 to -0.06) |
| | 试验组 3 VS 对照组 1: $p < 0.0001$ 试验组 3 VS 对照组 2: $p < 0.0001$ | | | | |
| body weight (下降 \geq 5%) | | | 52.2% | 14.0% | 0% |

资料来源: 信达生物公司官网, insight 数据库, 中信证券研究部

IBI-362 减肥效果出众, 和代表性 GLP-1 受体激动剂非直接对比疗效显示非劣。在 2022 年 6 月, 信达生物公布了 IBI-362 在国内超重或肥胖受试者的 II 期临床数据。本次参加实验的共有 248 位患者, 患者被分为 4 组 (Mazdutide 3.0 mg、4.5 mg 或 6.0 mg 或安慰剂), 持续给药 24 周, 每周一次, 最后共 230 例受试者 (92.7%) 完成 24 周主要终点访视。给药 24 周后, 各剂量组体重水平较基线变化的最小二乘均值分别为 -7.21% (3.0 mg 组)、-10.56% (4.5 mg 组)、-11.57% (6.0 mg 组) 和 1.05% (安慰剂组)。服用 IBI-362 的列队较对照组的 p 值均达到了统计学上显著, 代表 IBI-362 药物的减肥效果是毋庸置疑的。服用 IBI-362 的患者在低剂量组达到体重较基线下降 10% 的人较少, 其余两个剂量组均在 50% 左右。

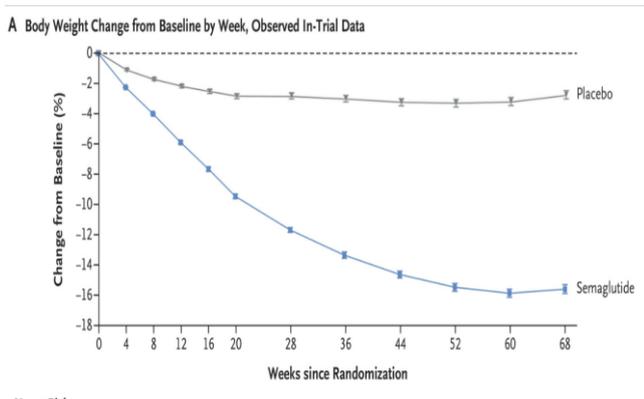
非直接对比, 根据司美格鲁肽和替尔泊肽的临床数据结果, 在 24 周以上两个药物较基线减重目测在 -10% 到 -15% 左右, 而 IBI-362 (4.5mg 和 6.0mg) 的减重效果也在该范围内, 证明其在减肥上的效果并不逊色于上述两个药物。根据安全性方面, 耐受性良好。仅 1 例受试者因 AE 提前终止治疗, 经研究者判定与研究药物无关。

表 21: Mazdutide 和安慰剂各剂量组的减重效果变化

| | 试验组 1 | 试验组 2 | 试验组 3 | 对照组 |
|------------------------------------|--|--------------------|--------------------|-----------------|
| 干预药 | Mazdutide | Mazdutide | Mazdutide | 安慰剂 |
| 剂量 | 3.0 mg | 4.5 mg | 6.0 mg | 1.5 mg |
| body weight (change from Baseline) | -7.21% (-6.35 kg) | -10.56% (-9.07 kg) | -11.57% (-9.85 kg) | 1.05% (1.08 kg) |
| | 试验组 1 VS 对照组: LSMD difference = -8.26% (95%CI, -10.12 to -6.40), $P < 0.0001$ 试验组 2 VS 对照组: LSMD difference = -11.60% (95%CI, -13.43 to -9.77), $P < 0.0001$ 试验组 3 VS 对照组: LSMD difference = -12.62% (95%CI, -14.47 to -10.76), $P < 0.0001$ | | | |
| body weight (下降 \geq 5%) | 58.1% | 82.5% | 80.3% | 4.8% |
| body weight (下降 \geq 10%) | 19.4% | 49.2% | 50.8% | 0% |

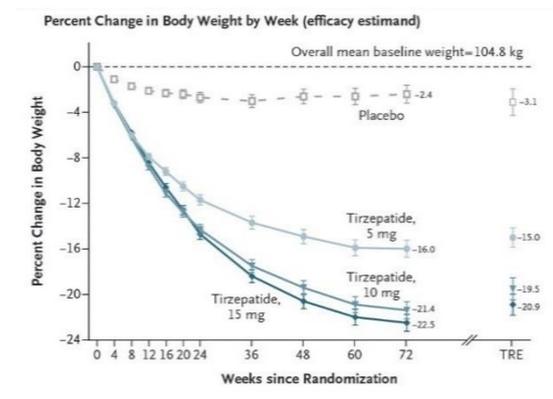
资料来源: 信达生物公司官网, insight 数据库, 中信证券研究部。注: LSMD 代表了最小二乘法

图 53：司美格鲁肽较基线的减重效果



资料来源：《Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity》（2021, Wilding et al.）

图 54：替尔泊肽较基线的减重效果



资料来源：《Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity》（2022, Jastreboff et al.）

综合来说：IBI-362 化合物靶点设计存在差异化，是目前国内推进速度是最快的 GLP-1 受体激动剂，从目前来看其在 T2DM 和超重/肥胖适应症上均取了较好的效果，不亚于目前上市的 GLP-1 受体激动剂中疗效突出的药物（T2DM：度拉糖肽；肥胖适应症：司美格鲁肽）。作为潜在国内第一家上市的 OXY3 类似的长效合成肽，配上不错的疗效，看好 IBI-362 的市场前景。

华东医药：在糖尿病领域有良好的患者基础，GLP-1 类似物上市后有望迅速放量

华东医药是综合性的医药公司，医药工业、医药商业和医美板块三轮驱动。华东医药创建于 1993 年，总部位于浙江杭州，于 1999 年 12 月在深交所上市。公司的业务覆盖医药全产业链，主营业务分为 3 块，分别为医药工业、医药商业和医美板块，其中医药工业板块多年深耕专科、慢病用药及特殊用药领域的研发、生产和销售，目前已形成以慢性肾病、移植免疫、内分泌、消化系统等领域为主的核心产品管线，也在上述治疗领域建立了良好的品牌效应和雄厚的市场基础；医药商业板块涵盖了医药批发、医药零售、以冷链为特色的第三方医药物流和医药电商等业务，深耕浙江，在浙江省医药服务及全国排名前列；医美板块，公司拥有多款在研和上市产品，已形成综合化产品集群，产品数量和覆盖领域均居行业前列。经过 20 多年的发展，公司已发展成为集医药研发、生产、经销为一体的大型综合性医药上市公司。

公司糖尿病领域管线布局全面，为 GLP-1 受体激动剂上市奠定良好基础。公司在糖尿病领域已经布局了较为全面的产品管线，深度覆盖糖尿病患者的整个治疗路径，从最初治疗的口服降糖药到最终治疗胰岛素及类似物均有相应的布局。GLP-1 受体激动剂的上市会进一步补充公司在糖尿病领域的上市产品。另外凭借着已有的糖尿病患者基础，公司的 GLP-1 受体激动剂有望获批后迅速打开市场。

图 55：华东医药糖尿病领域全产品线布局（研发进度截止至 2022 年 4 月）



资料来源：华东医药公司公告

公司的利拉鲁肽和司美格鲁肽在国内具有先发优势。根据 insight 数据库，从目前的临床进展来看，公司的利拉鲁肽和司美格鲁肽均是国产生物类似药中进展最快的。公司的利拉鲁肽已于 2021 年申报了 2 型糖尿病，在 2022 年申报了肥胖适应症，具有先发优势。目前国内原研利拉鲁肽的活性成分专利已经过了专利保护期，待公司的药品获批后有望成为第一款国产利拉鲁肽仿制药和首个获批减肥适应症的 GLP-1 受体激动剂。另外，公司持股公司的司美格鲁肽类似物已经处于临床 3 期，进度领先，原研的国内活性成分专利应在 2026 年过期，但 2022 年原研的核心专利被国家知识产权局判定全部无效。目前诺和诺德已就上述判决向北京市的知识产业法院上诉，假设未来法庭维持原判，公司的司美格鲁肽仿制药有望在 1-2 年内实现迅速上市。凭借着公司在糖尿病领域和医美领域的深厚基础，公司的 GLP-1 受体激动剂上市后，预计将为公司提供较大的业绩增量。

表 22：国内利拉鲁肽和司美格鲁肽仿制药临床申报情况（截止至 2023 年 2 月 21 日）

| 药物 | 企业 | 在研状态 | 最高状态适应症 | 进展时间 |
|-------|------------|----------|------------|------------------------|
| 利拉鲁肽 | 中美华东制药 | 申请上市 | 2 型糖尿病, 肥胖 | 2021-09-02 |
| 利拉鲁肽 | 通化东宝 | 申请上市 | 2 型糖尿病 | 2022-06-08 |
| 利拉鲁肽 | 翰宇药业 | 申请上市 | 2 型糖尿病 | 2022-07-28 |
| 利拉鲁肽 | 正大天晴 | 申请上市 | / | 2022-10-21 |
| 利拉鲁肽 | 东阳光药业 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病 | 2020-03-27 |
| 利拉鲁肽 | 珠海联邦 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病 | 2020-06-22 |
| 利拉鲁肽 | 万邦生化, 复星医药 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病, 肥胖 | 2020-07-23, 2020-08-10 |
| 利拉鲁肽 | 宸安生物 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病 | 2021-01-28 |
| 利拉鲁肽 | 双鹭药业 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病, 肥胖 | 2021-05-20 |
| 利拉鲁肽 | 先为达生物 | 临床 I 期 | 2 型糖尿病 | 2020-09-13 |
| 利拉鲁肽 | 健翔生物 | 临床 I 期 | 2 型糖尿病 | 2021-04-12 |
| 利拉鲁肽 | 诺博特生物 | 临床 I 期 | 肥胖 | 2021-04-29 |
| 利拉鲁肽 | 圣诺生物 | BE 试验 | 2 型糖尿病 | 2021-07-05 |
| 利拉鲁肽 | 和泽医药 | 临床申请 | / | 2023-02-15 |
| 利拉鲁肽 | 诺泰澳赛诺生物 | 临床前 | 2 型糖尿病 | / |
| 司美格鲁肽 | 九源基因 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病 | 2022-06-06 |

请务必阅读正文之后的免责条款和声明

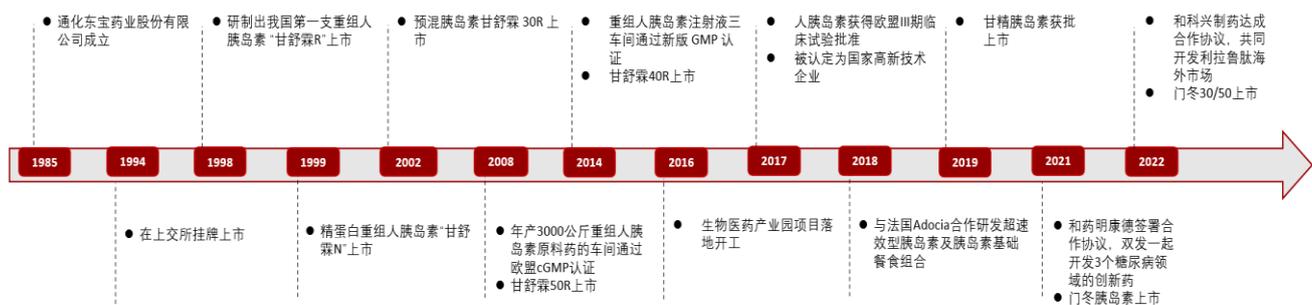
| 药物 | 企业 | 在研状态 | 最高状态适应症 | 进展时间 |
|-------|----------------|----------|----------------|------------|
| 司美格鲁肽 | 丽珠集团 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病,降低心血管风险 | 2022-11-18 |
| 司美格鲁肽 | 珠海联邦制 | 临床 III 期 | 2 型糖尿病 | 2023-02-15 |
| 司美格鲁肽 | 重庆派金生物, 中美华东制药 | 临床 I 期 | 2 型糖尿病 | 2022-07-28 |
| 司美格鲁肽 | 宸安生物 | BE 试验 | 2 型糖尿病 | 2022-11-08 |
| 司美格鲁肽 | 质肽生物医药 | 批准临床 | 2 型糖尿病,降低心血管风险 | 2022-12-26 |
| 司美格鲁肽 | 齐鲁制药 | 批准临床 | 2 型糖尿病 | 2023-01-18 |
| 司美格鲁肽 | 石药集团 | 申请临床 | / | 2022-09-23 |
| 司美格鲁肽 | 天士力医药集团 | 临床前 | 2 型糖尿病 | / |
| 司美格鲁肽 | 通化东宝 | 临床前 | 2 型糖尿病 | / |
| 司美格鲁肽 | 诺泰澳赛诺生物 | 临床前 | 2 型糖尿病 | / |

资料来源: insight 数据库, 中信证券研究部。注: 斜体代表着华东医药有持股

通化东宝: 国内二代胰岛素的龙头企业, 围绕 GLP-1 受体激动剂领域深度布局

国内糖尿病领域的先行者, 深耕该领域多年。通化东宝始建于 1985 年, 1994 年在 A 股上市, 是一家集药品研发、生产及销售为一体的药品生产企业。公司的治疗领域以糖尿病及内分泌、心脑血管为主, 尤其是在糖尿病领域, 多年来公司积累了深厚的实力, 在 1998 年公司成功研制出我国第一支重组人胰岛素——“甘舒霖”, 打破我国长期依赖国外进口的局面, 使我们国家成为继美国和丹麦后的第三个能生产重组人胰岛素的国家。在 2019 年公司的第一款三代胰岛素成功上市, 实现二代+三代胰岛素产品布局, 完善公司胰岛素治疗管线的完整度。

图 56: 通化东宝历史大事记



资料来源: 通化东宝公司公告, 通化东宝公司官网, 中信证券研究部

公司的糖尿病药物治疗领域布局全面, 持续围绕以糖尿病为核心的管线延伸。公司用于治疗糖尿病领域的产品, 涵盖糖尿病患者的整个药物治疗生命周期, 从口服降糖药到注射剂均有布局。目前公司获批的口服降糖药和胰岛素分别为 3 款和 9 款; 糖尿病领域在研产品达到 12 款, 可以看出公司围绕糖尿病领域进行了积极的布局。凭借公司在糖尿病领域的品牌影响力, 再加上公司的利拉鲁肽是国内第二款报产 2 型糖尿病适应症的, 待该产品上市后, 其销量有望实现高速增长。此外公司对索马鲁肽(又名司美格鲁肽)和 GLP-1R 双靶药物 (THDBH120 针对 GIPR/GLP-1R) 都有所探索, 目前索马鲁肽处于临床前阶段

而 THBDH120 在临床申报阶段，为后续持续发展打下基础。

图 57：通化东宝糖尿病领域管线布局



资料来源：通化东宝公告，通化东宝官网，中信证券研究部

■ 风险因素

1) 竞争加剧风险

目前 GLP-1 靶向在研药物众多，随着新产品的不断上市，行业竞争格局可能会加剧恶化，导致 GLP-1 受体激动剂的利润空间被压缩。

2) 研发进度不及预期或失败的风险

药品研发存在较大风险，从药物发现到获批上市的整个过程不仅耗时长，还存在较大的不确定性，随时药物都有可能面临研发失败或者临床结果不及预期的可能性，给公司的业绩带来不利影响。

3) 药品降价风险

集中带量采购需要至少三家企业拥有同样的药品才可进行。多款 GLP-1 仿制药面临上市，因此后续存在集采降价风险，影响公司业绩的利润水平。

4) 销售情况不及预期风险

国内 GLP-1 受体激动剂在 2 型糖尿病和肥胖症的使用仍处于导入期，需要市场推广来提升产品的渗透率，若推广不及预期，会影响产品的销售情况。

5) 政策超预期风险

目前减肥药物是自费药物，若国内后续把该类药物纳入医保或集采范围内，会对相关企业的业绩带来不利影响。

■ 投资策略

GLP-1 受体激动剂处于快速成长期，其 2 型糖尿病和肥胖两大主流适应症市场前景广阔，1) 糖尿病领域，根据诺和诺德公司公告，全球 GLP-1 受体激动剂处于高速放量期，2016 年到 2021 年销售额 CAGR 达到 19%，远超整个糖尿病药物市场的增幅。另外根据 insight 数据库微信公众号，2022 年全球药品销售额 TOP100 中，有 3 款 GLP-1 受体激动剂入围其中，最高排名 13，合计销售额超过 176 亿美金。可见降糖用 GLP-1 受体激动剂潜力十足。根据诺和诺德公司公告，目前国内市场 GLP-1 受体激动剂处方渗透率低，仅为 2%，拥有较大提升空间，再加上国内糖尿病患者人数预计会持续上升，因此我们看好未来 GLP-1 受体激动剂的潜在市场空间。2) 肥胖领域，国内肥胖/超重的人数持续增加，而下游的减肥药物市场预计也将随之扩大，目前国内唯一获批用于减肥的药物是奥利司他，减肥效果一般，该领域存在较大临床未满足需求。在海外已有 2 款 GLP-1 受体激动剂获批用于减肥，副作用较为安全，得到广泛认可，销售额表现优异，根据 Symphony Health（转引自 Bloomberg）GLP-1 受体激动剂在 2022 年美国主流减肥药物预测零售处方量中的占比超过 80% 以上。虽然国内尚未有获批的减肥用 GLP-1 受体激动剂，但是已有 2 款国产药物处于申请上市阶段，该领域即将迎来收获期。按照创新药、仿制药以及上游制造链，我们综合梳理三条投资主线：

一、拥有临床进展较快的 GLP-1 受体激动剂创新药，疗效不弱于现有重磅产品，中长期受益标的。重点推荐信达生物，其 GLP-1 化合物（IBI-362）在减肥和二型糖尿病的适应症上均处于临床 3 期，其减肥和降糖疗效优异，间接对比疗效不亚于重磅产品，我们预计有望在 2024-2025 年获批上市。

二、拥有临床进展较为靠前的 GLP-1 受体激动剂仿制药，且现有产品与 GLP-1 受体激动剂存在高度协同效应的公司。重点推荐华东医药和通化东宝。华东医药已围绕糖尿病领域，全方面的布局覆盖糖尿病治疗路径中的药物，借助公司在口服降糖药的患者基数，其 GLP-1 受体激动剂上市后有望快速放量。另外，公司的利拉鲁肽仿制药是目前减肥适应症中进度最快的 2 个药物之一，处于申报阶段，根据公司公告，预计在今年获批，具有先发优势。通化东宝是国内胰岛素的龙头企业，旗下产品从口服降糖药到胰岛素治疗均有覆盖，作为国内第二款申报 2 型糖尿病上市的利拉鲁肽，凭借着公司多年深耕内分泌科室的基础，产品待上市后有望迅速放量。

三、GLP-1 受体激动剂终端销售的持续放量，多肽 CDMO 和原料药企业，以及上游供应链中的固相合成载体以及溶剂厂商有望受益；重点推荐药明康德。

终端销售额的快速放量带动了 GLP-1 受体激动剂产品对应 API 的需求量：根据诺和诺德年报数据，2021 年司美格鲁肽的 API 需求量是 2019 年的 4 倍；而根据 Polypeptide 公告数据，2020 年全球多肽 API 中高达 65% 的市场是通过外采购入，因此我们认为拥有合规大产能的多肽 CDMO 厂商以及仿制药原料药供应商有望显著受益 GLP-1 受体激动剂的持续放量。

生物发酵和化学合成是当前 GLP1-RA 产品主要生产方式。我们判断化学合成在 GLP-1 受体激动剂产品制备上采用比例有望提升。在多肽固相合成生产中，固相合成载体以及相应溶剂（DMF、乙腈以及二氯甲烷等）均是重要原材料。

综上，首次覆盖 GLP-1 受体激动剂行业给予“强大于市”评级。

表 23：重点跟踪公司盈利预测

| 简称 | 代码 | 收盘价 (元) | EPS (元) | | | | PE | | | | 评级 |
|------|-----------|------------|---------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|------|----|
| | | | 21A | 22E | 23E | 24E | 21A | 22E | 23E | 24E | |
| 信达生物 | 01801.HK | 34.90 | -2.04 | -1.42 | -0.63 | -0.14 | -17 | -25 | -55 | -249 | 买入 |
| 华东医药 | 000963.SZ | 46.60 | 1.32 | 1.44 | 1.76 | 2.26 | 35 | 32 | 26 | 21 | 买入 |
| 通化东宝 | 600867.SH | 11.80 | 0.66 | 0.79 | 0.61 | 0.68 | 18 | 15 | 19 | 17 | 买入 |
| 药明康德 | 603259.SH | 77.86 | 1.72 | 2.97 | 3.40 | 4.36 | 45 | 26 | 23 | 18 | 买入 |

资料来源：Wind，中信证券研究部预测

注：股价为 2023 年 4 月 3 日收盘价（信达生物的收盘价为港元）

■ 相关研究

- 医疗健康产业事件点评—配置证调整目录落地，深入推进医疗新基建 (2023-03-22)
- 【中信证券医药】—2023 年美国癌症研究协会年会 (AACR) 国内上市药企数据发布计划 (2023-03-20)
- 【中信证券医药】—重点品种样本医院销售额统计 (大分子药) (截至 2022Q4) (2023-03-11)
- 药品和创新产业链科学仪器行业深度研究报告—大国重器科学仪器，冬藏春生锋芒渐露 (2023-03-06)
- 医药创新供应链投资机遇—医药上游加速成长，创新汇聚专新特新 (2023-03-06)
- 药品和创新产业链细胞基因治疗 CDMO 行业深度研究报告—细胞基因疗法千帆竞发，研发生产外包踏浪前行 (2023-03-05)
- 医疗健康行业中医药子行业点评—全方位振兴中医药发展 (2023-03-01)
- 医疗健康行业重大事项点评—柬埔寨实验用猴供应受阻，看好国内临床前 CRO 龙头全球市场份额持续提升 (2023-02-24)
- 医疗健康行业重大事项点评—科技强国战略，多重政策驱动，持续推荐科研上游 (2023-02-23)
- 医疗健康行业重大事项点评—首次检出本土 XBB.1.5，关注后新冠时代的疫情产业链机会 (2023-02-20)
- 医疗健康行业重大事项点评—第八批集采正式启动，料对头部药企影响有限 (2023-02-20)
- 医疗健康行业药店纳入门诊统筹事件点评—定点药店纳入门诊统筹，政策利好龙头药店 (2023-02-16)
- 医疗健康行业中医药子行业点评—创新中医药注册审批持续提速 (2023-02-15)
- 医疗健康行业胰岛素行业点评—胰岛素集采风险基本出清，创新研发不断加速 (2023-02-09)
- 医疗健康行业辅助生殖行业事项点评—辅助生殖逐步纳入医保，行业渗透率有望提升 (2023-02-06)
- 医疗健康产业南北资金流向盘点—三大核心主线驱动，南北向资金持续加码医药板块 (2023-02-01)
- 【中信证券医药】—重点品种样本医院销售额统计 (小分子药) (截至 2022Q3) (2023-01-30)
- 【中信证券医药】—重点品种样本医院销售额统计 (截至 2022Q3) (2023-01-30)
- 【中信证券医药】—融资、IND、生物医药上游公司估值跟踪—页通-20230117 (2023-01-17)
- 医药行业景气度盘点专题—新冠防控放开，关注短期防疫与长期复苏 (2022-12-27)
- 医药行业创新药前沿专题—从难治到突破，EGFR 20 外显子插入突变正被攻克 (2022-12-27)
- 医药行业创新药前沿专题—三期临床首获突破，百亿美元 NASH 市场新药可期 (2022-12-21)

分析师声明

主要负责撰写本研究报告全部或部分内容的分析师在此声明：(i) 本研究报告所表述的任何观点均精准地反映了上述每位分析师个人对标的证券和发行人的看法；(ii) 该分析师所得报酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来均不会直接或间接地与研究报告所表述的具体建议或观点相联系。

一般性声明

本研究报告由中信证券股份有限公司或其附属机构制作。中信证券股份有限公司及其全球的附属机构、分支机构及联营机构（仅就本研究报告免责条款而言，不含 CLSA group of companies），统称为“中信证券”。

本研究报告对于收件人而言属高度机密，只有收件人才能使用。本研究报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。本研究报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。中信证券并不因收件人收到本报告而视其为中信证券的客户。本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断并自行承担投资风险。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但中信证券不保证其准确性或完整性。中信证券并不对使用本报告或其所包含的内容产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他损失承担任何责任。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可跌可升。过往的业绩并不能代表未来的表现。

本报告所载的资料、观点及预测均反映了中信证券在最初发布该报告日期当日分析师的判断，可以在不发出通知的情况下做出更改，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与中信证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。中信证券并不承担提示本报告的收件人注意该等材料的责任。中信证券通过信息隔离墙控制中信证券内部一个或多个领域的信息向中信证券其他领域、单位、集团及其他附属机构的流动。负责撰写本报告的分析师的薪酬由研究部门管理层和中信证券高级管理层全权决定。分析师的薪酬不是基于中信证券投资银行收入而定，但是，分析师的薪酬可能与投行整体收入有关，其中包括投资银行、销售与交易业务。

若中信证券以外的金融机构发送本报告，则由该金融机构为此发送行为承担全部责任。该机构的客户应联系该机构以交易本报告中提及的证券或要求获悉更详细信息。本报告不构成中信证券向发送本报告金融机构之客户提供的投资建议，中信证券以及中信证券的各个高级职员、董事和员工亦不为（前述金融机构之客户）因使用本报告或报告载明的内容产生的直接或间接损失承担任何责任。

评级说明

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

特别声明

在法律许可的情况下，中信证券可能（1）与本研究报告所提到的公司建立或保持顾问、投资银行或证券服务关系，（2）参与或投资本报告所提到的公司的金融交易，及/或持有其证券或其衍生品或进行证券或其衍生品交易，因此，投资者应考虑到中信证券可能存在与本研究报告有潜在利益冲突的风险。本研究报告涉及具体公司的披露信息，请访问 <https://research.citicsinfo.com/disclosure>。

法律主体声明

本研究报告在中华人民共和国（香港、澳门、台湾除外）由中信证券股份有限公司（受中国证券监督管理委员会监管，经营证券业务许可证编号：Z20374000）分发。本研究报告由下列机构代表中信证券在相应地区分发：在中国香港由 CLSA Limited（于中国香港注册成立的有限公司）分发；在中国台湾由 CL Securities Taiwan Co., Ltd. 分发；在澳大利亚由 CLSA Australia Pty Ltd.（商业编号：53 139 992 331/金融服务牌照编号：350159）分发；在美国由 CLSA（CLSA Americas, LLC 除外）分发；在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.（公司注册编号：198703750W）分发；在欧洲经济区由 CLSA Europe BV 分发；在英国由 CLSA（UK）分发；在印度由 CLSA India Private Limited 分发（地址：8/F, Dalamal House, Nariman Point, Mumbai 400021；电话：+91-22-66505050；传真：+91-22-22840271；公司识别号：U67120MH1994PLC083118）；在印度尼西亚由 PT CLSA Sekuritas Indonesia 分发；在日本由 CLSA Securities Japan Co., Ltd. 分发；在韩国由 CLSA Securities Korea Ltd. 分发；在马来西亚由 CLSA Securities Malaysia Sdn Bhd 分发；在菲律宾由 CLSA Philippines Inc.（菲律宾证券交易所及证券投资者保护基金会）分发；在泰国由 CLSA Securities (Thailand) Limited 分发。

针对不同司法管辖区的声明

中国大陆：根据中国证券监督管理委员会核发的经营证券业务许可，中信证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。

中国香港：本研究报告由 CLSA Limited 分发。本研究报告在香港仅分发给专业投资者（《证券及期货条例》（香港法例第 571 章）及其下颁布的任何规则界定的），不得分发给零售投资者。就分析或报告引起的或与分析或报告有关的任何事宜，CLSA 客户应联系 CLSA Limited 的罗鼎，电话：+852 2600 7233。

美国：本研究报告由中信证券制作。本研究报告在美国由 CLSA（CLSA Americas, LLC 除外）仅向符合美国《1934 年证券交易法》下 15a-6 规则界定且 CLSA Americas, LLC 提供服务的“主要美国机构投资者”分发。对身在美国的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所述任何观点的背书。任何从中信证券与 CLSA 获得本研究报告的接收者如果希望在美国交易本报告中提及的任何证券应当联系 CLSA Americas, LLC（在美国证券交易委员会注册的经纪交易商），以及 CLSA 的附属公司。

新加坡：本研究报告在新加坡由 CLSA Singapore Pte Ltd.，仅向（新加坡《财务顾问规例》界定的）“机构投资者、认可投资者及专业投资者”分发。就分析或报告引起的或与分析或报告有关的任何事宜，新加坡的报告收件人应联系 CLSA Singapore Pte Ltd，地址：80 Raffles Place, #18-01, UOB Plaza 1, Singapore 048624，电话：+65 6416 7888。因您作为机构投资者、认可投资者或专业投资者的身份，就 CLSA Singapore Pte Ltd. 可能向您提供的任何财务顾问服务，CLSA Singapore Pte Ltd 豁免遵守《财务顾问法》（第 110 章）、《财务顾问规例》以及其下的相关通知和指引（CLSA 业务条款的新加坡附件中证券交易服务 C 部分所披露）的某些要求。MCI（P）085/11/2021。

加拿大：本研究报告由中信证券制作。对身在加拿大的任何人士发送本研究报告将不被视为对本报告中所评论的证券进行交易的建议或对本报告中所载任何观点的背书。

英国：本研究报告归属于营销文件，其不是按照旨在提升研究报告独立性的法律要件而撰写，亦不受任何禁止在投资研究报告发布前进行交易的限制。本研究报告在英国由 CLSA（UK）分发，且针对由相应本地监管规定所界定的在投资方面具有专业经验的人士。涉及到的任何投资活动仅针对此类人士。若您不具备投资的专业经验，请勿依赖本研究报告。

欧洲经济区：本研究报告由荷兰金融市场管理局授权并管理的 CLSA Europe BV 分发。

澳大利亚：CLSA Australia Pty Ltd（“CAPL”）（商业编号：53 139 992 331/金融服务牌照编号：350159）受澳大利亚证券与投资委员会监管，且为澳大利亚证券交易所及 CHI-X 的市场参与主体。本研究报告在澳大利亚由 CAPL 仅向“批发客户”发布及分发。本研究报告未考虑收件人的具体投资目标、财务状况或特定需求。未经 CAPL 事先书面同意，本研究报告的收件人不得将其分发给任何第三方。本段所称的“批发客户”适用于《公司法（2001）》第 761G 条的规定。CAPL 研究覆盖范围包括研究部门管理层不时认为与投资者相关的 ASX All Ordinaries 指数成分股、离岸市场上市证券、未上市发行人及投资产品。CAPL 寻求覆盖各个行业中与其国内及国际投资者相关的公司。

印度：CLSA India Private Limited，成立于 1994 年 11 月，为全球机构投资者、养老基金和企业提供股票经纪服务（印度证券交易委员会注册编号：INZ00001735）、研究服务（印度证券交易委员会注册编号：INH00001113）和商人银行服务（印度证券交易委员会注册编号：INM00010619）。CLSA 及其关联方可能持有标的公司的债务。此外，CLSA 及其关联方在过去 12 个月内可能已从标的公司收取了非投资银行服务和/或非证券相关服务的报酬。如需了解 CLSA India “关联方”的更多详情，请联系 Compliance-India@clsa.com。

未经中信证券事先书面授权，任何人不得以任何目的复制、发送或销售本报告。

中信证券 2023 版权所有。保留一切权利。