

# 中小市值

证券研究报告

2018年12月12日

## 糖尿病患病率持续提升，创新药物或将变革药物市场！

投资评级

行业评级

强于大市(维持评级)

上次评级

强于大市

作者

杨烨辉

分析师

SAC 执业证书编号: S1110516080003  
yangyehui@tfzq.com

吴立

分析师

SAC 执业证书编号: S1110517010002  
wuli1@tfzq.com

郑薇

分析师

SAC 执业证书编号: S1110517110003  
zhengwei@tfzq.com

潘海洋

分析师

SAC 执业证书编号: S1110517080006  
panhaiyang@tfzq.com

林逸丹

联系人

linyidan@tfzq.com

### 我国糖尿病患者人数过亿，药物市场增长迅速

2017 年全球 20-79 岁人群中糖尿病患者人数约为 4.25 亿。我国是世界上糖尿病患者人数最多的国家，患者人数达 1.14 亿，患病率达 10.9%，高于世界平均水平，且患者人数持续增长，预计到 2045 年我国糖尿病患者人数将会增长到 1.2 亿。庞大的患者群体推高糖尿病市场规模，2017 年全球糖尿病总医疗支出高达 7270 亿美元；我国糖尿病药物公立医疗机构市场销售额也从 2013 年的 278 亿元增长至 2016 年的 410 亿元。相比发达国家，我国糖尿病患者数量接近美国的 4 倍，但总医疗支出不足美国的 1/3，折合下来人均支出仅为美国的约 1/12，我国糖尿病医疗支出存在提升潜力。

### 四大巨头瓜分全球市场，胰岛素在糖尿病药物中排名领先

目前诺和诺德、礼来、赛诺菲、默沙东四大巨头占据全球绝大多数市场份额，CR4 超 70%，且预测到 2024 年其市场份额将会进一步提高。在我国，胰岛素和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂药物销售额排名前列，2016 年样本医院糖尿病用药金额药物 Top 10 中，胰岛素类占 4 个。胰岛素主要针对一型糖尿病，经历了一代、二代和三代的发展，目前达到注射时间更灵活，起效更快的效果，但是依旧存在低血糖风险、增重风险、依从性高等缺点。

### 糖尿病研发创新不断，克服胰岛素不足是重要方向

糖尿病相关药物研发的重要方向是克服胰岛素存在的不足，胰岛素改良药物如口服胰岛素、超长效胰岛素致力于克服胰岛素注射频繁、不便等不足，智能化设备如人工胰腺、智能胰岛素贴片降低胰岛素注射难度。除了对目前胰岛素疗法的改良，糖尿病的创新治疗方式尤其值得关注。以 REMD477 项目为例，该疗法以干扰胰高血糖素升高血糖的机制平衡血糖浓度，绕开了胰岛素的困境，I 期临床试验数据显示能够显著减少胰岛素用量，同时也降低了患者的血糖水平。

### 投资建议及标的

糖尿病患者人群庞大且人数不断增加，对糖尿病药物有较大需求。目前糖尿病药物中胰岛素占比大、使用患者依赖度高；随着新药的研发，未来存在出现颠覆胰岛素新药的可能性，重塑糖尿病药物市场。建议关注在糖尿病创新领域布局领先以及在当前糖尿病市场中占据优势的标的。

- ① 九芝堂：布局糖尿病创新疗法领域，持有科信美德股权，REMD-477 对一型糖尿病药物的研发具有替代胰岛素的可能性，解盲结果值得期待。
- ② 通化东宝：国内领军的重组人胰岛素企业，布局三代胰岛素，甘精胰岛素有望明年一季度获批，开启新的业绩增长点。

**风险提示：政策变动风险，医保控费，基层胰岛素竞争激烈，研发进展低于预期，创新药物上市进程低于预期。**

### 行业走势图



资料来源：贝格数据

### 相关报告

- 1 《中小市值-行业点评:全球新型烟草展在上海开幕，加热不燃烧备受热捧!》 2018-12-09
- 2 《中小市值-行业专题研究:“宠物也过双十一”：从双十一看宠物行业新趋势》 2018-11-30
- 3 《中小市值-行业点评:顺灏股份海外布局烟弹业务，新型烟草崛起正当时》 2018-11-21

### 重点标的推荐

股票代码	股票名称	收盘价	投资评级	EPS(元)				P/E			
				2017A	2018E	2019E	2020E	2017A	2018E	2019E	2020E
000989.SZ	九芝堂	11.24	增持	0.83	0.48	0.60	0.68	13.54	23.42	18.73	16.53
600867.SH	通化东宝	14.88	买入	0.41	0.45	0.55	0.70	36.29	33.07	27.05	21.26

资料来源：天风证券研究所，注：PE=收盘价/EPS，来自 wind 一致预期



请务必阅读正文之后的信息披露和免责声明



# 三分钟撬动百万资金

每日免费报告	每日3份	❤️
行业报告（医药、通讯、电子、工程机械、高端制造、建筑房地产、金融、能源化工、消费、食品饮料、酒店旅游等）（增值）	每月更新1000+	❤️
财务分析相关书籍、学习资料（增值）	2.9G（超过500份）	❤️
金融投行财务建模原理全套培训课程（增值）	19G	❤️
股票投资、商业投资相关书籍（增值）	1000本+	❤️
最新热门行业研究（含互联网、金融、人工智能、传媒等）（增值）	每月更新300份+	❤️
国内券商深度研究报告精选（20页+，覆盖热门行业）（增值）	每月更新600份+	❤️

扫描下方二维码，关注公众号，回复“免费报告”，每天免费获取各行业分析报告。与各行业精英面对面交流。



## 百万报告，尽在其中

## 内容目录

1. 糖尿病市场：患者群体庞大，药物市场增长迅速	4
1.1. 糖尿病概述：严重的慢性疾病，医疗手段不可或缺	4
1.2. 糖尿病现状：我国患者多增长快，且确诊、治疗情况不佳	4
1.3. 糖尿病市场广阔：我国医疗支出增速快，但仍与美国有巨大差距	6
2. 糖尿病药物：胰岛素占主导，新型药前景好	7
2.1. 糖尿病药物：种类繁多，一型二型用药有异	7
2.2. 糖尿病药物市场格局：巨头垄断市场，新型药增速快	7
2.2.1. 市场企业竞争格局：四巨头占比超七成	7
2.2.2. 药物类别竞争格局：胰岛素稳占半壁江山，新型药物国内外存在代差	8
2.3. 糖尿病药物优劣势比较	10
2.3.1. 常用非胰岛素药物：绝大多数为口服药物，医保助力新药物国内发展	10
2.3.2. 胰岛素及其类似物：最强力降糖药，三代市场潜力大	12
3. 糖尿病领域研发前沿：克服胰岛素不足是重要研发方向	13
3.1. 胰岛素改良药物：致力于克服胰岛素注射频繁、不便等不足	13
3.1.1. 口服胰岛素：改变胰岛素进入方式	13
3.1.2. 超长效胰岛素：延长胰岛素作用时间，减少注射频率	14
3.2. 智能化设备：减轻胰岛素注射难度	15
3.2.1. 人工胰腺：自动注射胰岛素	15
3.2.2. 智能胰岛素贴片：胰岛素注射轻便化	16
3.3. 糖尿病创新治疗方式	16
3.3.1. 胰高血糖素受体抗体 REMD-477：从胰高血糖素端切入控制血糖浓度	16
3.3.2. 葡萄糖激酶激活剂(GKA) Dorzagliatin：保护β细胞	17
4. 投资建议	17
4.1. 九芝堂（000989）	18
4.2. 通化东宝（600867）	19

## 图表目录

图 1：糖尿病患者人数排名前 10 国家（百万人）	5
图 2：中国糖尿病患者人数持续增长（百万人）	5
图 3：2000-2017 年中国糖尿病患病率趋势	5
图 4：2000-2017 年中国 65 岁及以上老年人口及占总人口比重	5
图 5：各年龄段糖尿病发病率——年龄越大，发病率越高	5
图 6：2017 年我国糖尿病未确诊比例——远高于美国	6
图 7：2010 年我国糖尿病患者知晓率、治疗率、控制率	6
图 8：全球 20-79 岁人群中糖尿病患病总人数（单位：百万人）	6
图 9：全球 20-79 岁人群中糖尿病医疗总支出（单位：十亿美元）	6
图 10：我国糖尿病药物公立医疗机构市场销售额（亿元）	7

图 11: 2017 年中国和美国糖尿病患者人数及医疗支出情况对比.....	7
图 12: 2017 年糖尿病市场份额-按公司.....	8
图 13: 2024 年糖尿病市场份额预测-按公司.....	8
图 14: 2017 年全球降糖药销售额 Top 15 (单位: 亿美元).....	9
图 15: 2016 年样本医院糖尿病药物 Top 10 用药金额 (单位: 亿元).....	9
图 16: 2016 年中国公立医疗机构终端化学药口服降血糖药通用名 TOP20.....	10
图 17: 2011-2016 年国内胰岛素市场企业份额变动趋势-外资占主导.....	13
图 18: 不同类型胰岛素的活性曲线.....	14
图 19: 人工胰腺运作机理.....	15
图 20: 智能贴片上的微针放大图-《科学》杂志 2015 年十大科技图片之一.....	16
图 21: 胰岛素和胰高血糖素的作用原理.....	17
图 21: 九芝堂营收结构-分产品 (2017) (亿元).....	18
图 22: 九芝堂历年营业收入.....	18
图 23: 九芝堂历年归母净利润.....	18
图 24: 通化东宝历年营业收入.....	19
图 25: 通化东宝历年归母净利润.....	19
表 1: 糖尿病诊断标准.....	4
表 2: 糖尿病类型.....	4
表 3: 糖尿病药物分类.....	7
表 4: 当前主要糖尿病用药概览.....	11
表 5: 二代与三代胰岛素对比.....	12
表 6: 2017 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品名录中的胰岛素及其类似物.....	12
表 7: 胰岛素类型与生效时间关系.....	14

## 1. 糖尿病市场：患者群体庞大，药物市场增长迅速

### 1.1. 糖尿病概述：严重的慢性疾病，医疗手段不可或缺

糖尿病是一种由于人体缺乏或无法有效利用胰岛素而造成的慢性疾病。缺少了胰岛素的调节，长期高血糖状态会带来一系列严重的并发症（如心血管疾病、神经病变、肾脏病变和眼部疾病等），甚至危及生命。

1) **糖尿病的诊断**：根据世界卫生组织(WHO)制定的标准，糖尿病通过测定血液中葡萄糖浓度的升高程度来诊断。当血糖浓度达到一定标准，即可诊断为糖尿病。当血糖浓度未达到糖尿病水平，但也高于正常水平时，根据具体诊断测试的不同，可被诊断为糖耐量受损(IGT)或空腹血糖受损(IFG)，称为前驱糖尿病。前驱糖尿病患者将来患上糖尿病的几率较高。

表 1：糖尿病诊断标准

诊断为糖尿病应符合以下至少一个标准	诊断为糖耐量受损（IGT）应同时符合以下两个标准	诊断为空腹血糖受损（IFG）应同时符合以下两个标准
①空腹血糖 $\geq 7.0$ mmol/L	①空腹血糖 $< 7.0$ mmol/L	①空腹血糖在 6.1-6.9 mmol/L 之间
②75g 口服葡萄糖耐量试验之后的两小时血糖 $\geq 11.1$ mmol/L	②75g 口服葡萄糖耐量试验之后的两小时血糖 $\geq 7.8$ 且 $< 11.1$ mmol/L	②75g 口服葡萄糖耐量试验之后的两小时血糖小于 7.8 mmol/L
③随机血糖 $> 11.1$ mmol/L 或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 48$ mmol/mol（等效于 6.5%）		

资料来源：全球糖尿病地图（第 8 版），天风证券研究所

2) **糖尿病的类型**：糖尿病主要分为一型糖尿病、二型糖尿病和妊娠期糖尿病（GDM）三类，除此之外还包括单基因糖尿病和继发性糖尿病等较为罕见的类型。

表 2：糖尿病类型

糖尿病类型	简介
一型糖尿病	人体免疫系统攻击了胰腺中分泌胰岛素的 $\beta$ 细胞，导致人体不分泌或分泌非常少的胰岛素，原因可能与遗传及环境因素有关。患者需每天注射胰岛素以控制血糖。
二型糖尿病	最常见的糖尿病类型，约占所有糖尿病病例的 90%。由于人体胰岛素分泌不足而导致。与一型相比，二型糖尿病发病通常比较缓慢，不会出现急性代谢紊乱，因此往往难以发现。
妊娠期糖尿病	妊娠期间血糖水平升高，通常妊娠结束后即消失，但患者及婴儿未来患上二型糖尿病的概率会显著提高。

资料来源：全球糖尿病地图（第 8 版）、天风证券研究所

3) **糖尿病的预防与治疗**：目前糖尿病尚未有完全治愈的方法，一型糖尿病患者需终身用药，但二型糖尿病可以进行一定程度上的预防。当饮食、运动不能有效控制血糖时，患者则必须使用药物进行治疗。一般来说首选药物是口服降糖药，当患者血糖依然无法稳定控制时，则意味着胰岛  $\beta$  细胞受损，这时候胰岛素是最后也是最重要的治疗手段。

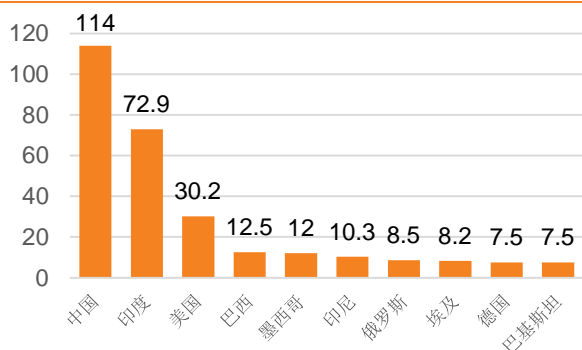
### 1.2. 糖尿病现状：我国患者多增长快，且确诊、治疗情况不佳

**亚洲人的遗传特征导致其糖尿病患病率较高**。中华糖尿病杂志《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》指出二型糖尿病的遗传易感性存在着种族差异，亚洲人患糖尿病的风险比高加索人高出 60%。亚洲糖尿病协会主席在顶级医学期刊《柳叶刀》撰文指出，由于亚洲人在历史上长期分以农耕为生，亚洲人的胰岛功能较差，且胰腺中可能缺乏足够的胰岛  $\beta$  细胞，或者这些细胞存在缺陷。因此对于亚洲人尤其是中国人来说，糖代谢问题尤为关键。



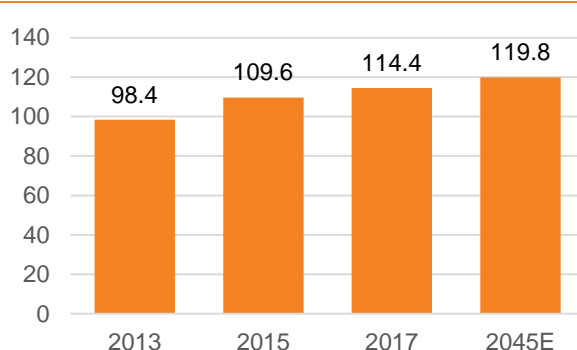
IDF2017 年数据显示，中国是世界上糖尿病患者人数最多的国家，患者人数 1.14 亿，患病率达 10.9%，高于世界平均水平。我国糖尿病患者人数持续增长，据 IDF 估计，到 2045 年将会增长到 1.2 亿。

图 1：糖尿病患者人数排名前 10 国家（百万人）



资料来源：IDF，天风证券研究所

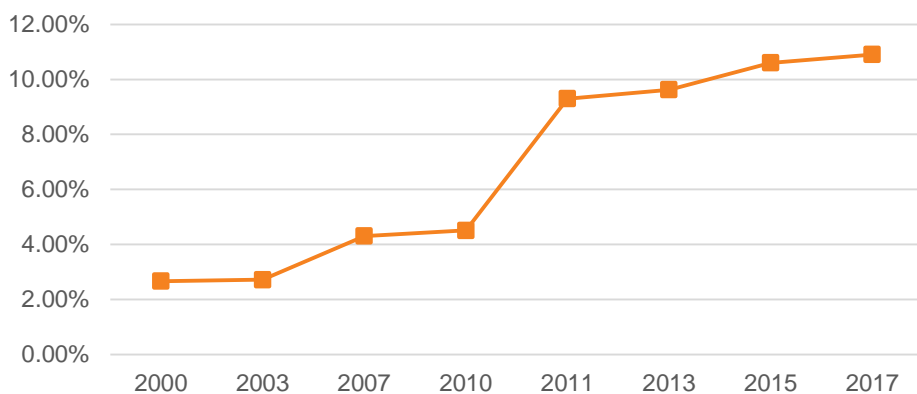
图 2：中国糖尿病患病人数持续增长（百万人）



资料来源：IDF，天风证券研究所

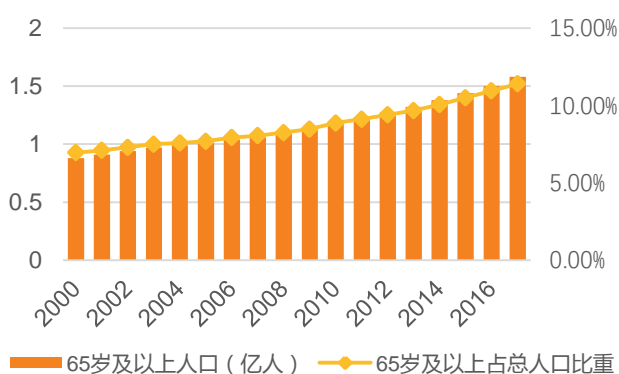
在过去几十年中，我国糖尿病患病率呈现迅速上涨的态势。1980 年全国糖尿病研究协作组对全国 14 省市 30 万人口流行病学调查显示我国糖尿病患病率仅为 0.67%。根据 IDF 数据，2000 年糖尿病患病率为 2.67%，2017 年上升到 10.91%。经济水平提高导致肥胖率增加、人口老龄化等因素均是患病率提升的原因。中国健康和营养调查（CHNS）项目对中国 9 省份居民的调查表明，高经济发展水平省份患病率增长快。中国慢性病及其危险因素监测研究显示年龄越大糖尿病发病率越高，我国快速的人口老龄化进程也将会进一步增加中国的糖尿病患者人群。

图 3：2000-2017 年中国糖尿病患病率趋势



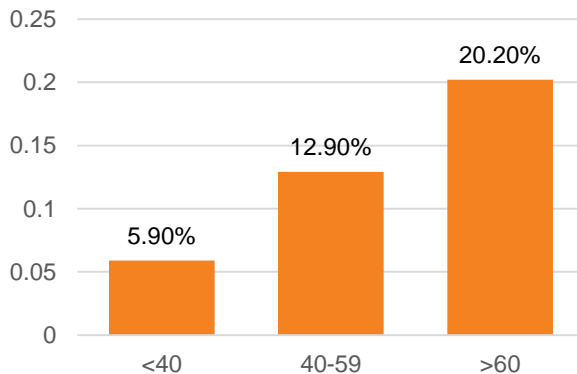
资料来源：全国糖尿病研究协作组，IDF，天风证券研究所

图 4：2000-2017 年中国 65 岁及以上老年人口及占总人口比重



资料来源：中国国家统计局，天风证券研究所

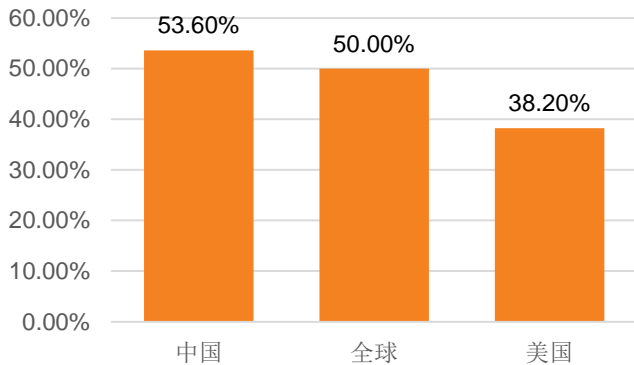
图 5：各年龄段糖尿病发病率——年龄越大，发病率越高



资料来源：中国慢性病及其危险因素监测研究，天风证券研究所

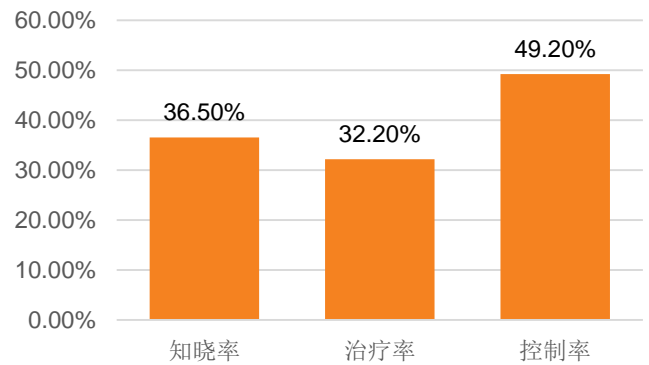
患病率节节攀升的同时，我国糖尿病防治还存在知晓率、治疗率、控制率“三低”的情况。中国疾病预防控制中心 2013 年的研究显示，2010 年我国约 65% 的糖尿病患者不知道自己患有糖尿病，2015 年知晓率提升到 40%。知晓患病的人群中仅有三分之一接受治疗，而其中能较好控制血糖水平的还不到一半。与发达国家相比，我国糖尿病确诊比例的差距更为突出。2017 年，我国糖尿病未确诊比例达 53.6%，远高于美国 38.2% 的水平。

图 6：2017 年我国糖尿病未确诊比例——远高于美国



资料来源：IDF，天风证券研究所

图 7：2010 年我国糖尿病患者知晓率、治疗率、控制率

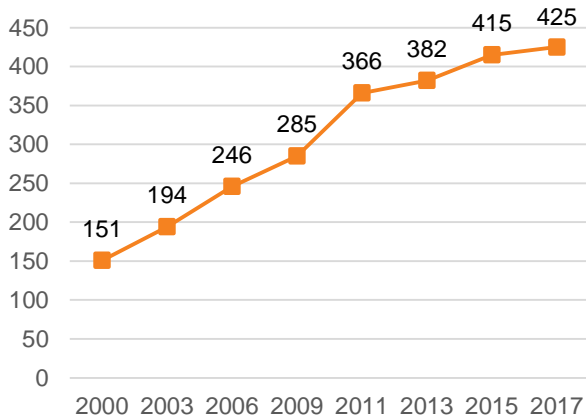


资料来源：中国疾病预防控制中心，天风证券研究所

### 1.3. 糖尿病市场广阔：我国医疗支出增速快，但仍与美国有巨大差距

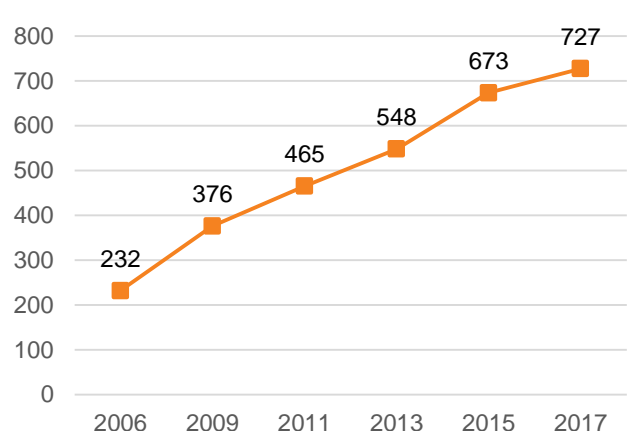
**全球糖尿病市场持续扩大。**糖尿病患者人群的扩大，带来的是巨量的医疗市场。根据 IDF 数据，2017 年全球 20-79 岁人群中糖尿病患病率达 8.8%，患病人数约为 4.25 亿，其糖尿病总医疗支出高达 7270 亿美元。而到 2045 年患病率预计将上升至 9.9%，医疗支出预计将达到 7760 亿美元。EvaluatePharma 2018 年的报告显示**降糖药市场已成为世界第三大药物治疗市场**，占据市场份额 5.6%，比 2016 年排名上升一位，并预计到 2024 年将位列第二，仅次于抗肿瘤药物。

图 8：全球 20-79 岁人群中糖尿病患病总人数（单位：百万人）



资料来源：IDF，天风证券研究所

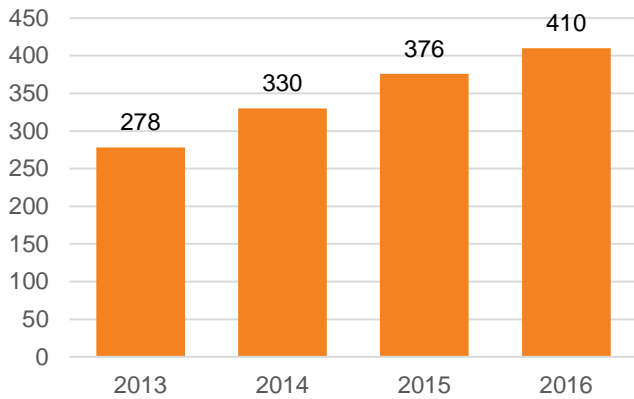
图 9：全球 20-79 岁人群中糖尿病医疗总支出（单位：十亿美元）



资料来源：IDF，天风证券研究所

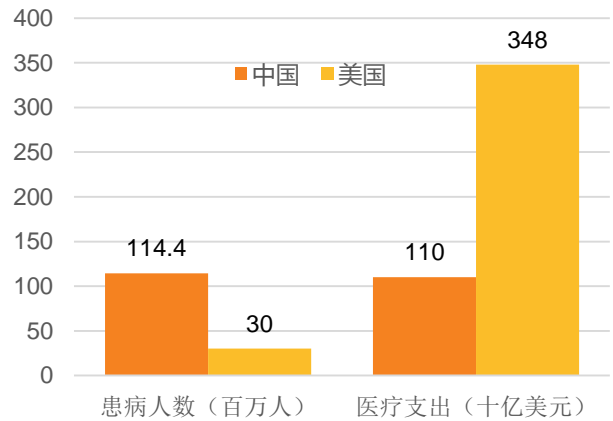
我国正处在经济高速发展阶段，**降糖药市场规模增速更快。**根据米内网数据，2013 年我国糖尿病药物公立医疗机构市场销售额为 278 亿元，2016 年增长至 410 亿元，年复合增长率达 13.83%。**与美国相比，我国糖尿病医疗支出仍有巨大差距。**我国糖尿病患者接近美国的四倍，但总医疗支出仅不到美国的三分之一，折合下来人均支出仅为美国的十二分之一，糖尿病医疗支出具有较大增长潜力。

图 10：我国糖尿病药物公立医疗机构市场销售额（亿元）



资料来源：米内网，天风证券研究所

图 11：2017 年中国和美国糖尿病患者人数及医疗支出情况对比



资料来源：IDF，天风证券研究所

## 2. 糖尿病药物：胰岛素占主导，新型药前景好

### 2.1. 糖尿病药物：种类繁多，一型二型用药有异

药物治疗是糖尿病治疗的重点。除小部分经饮食和运动治疗就能控制病情的二型糖尿病患者以外，绝大多数患者都需要进行药物治疗。适当使用降糖药物对患者的生活质量至关重要。在我国，糖尿病治疗药物有中成药和西药，西药为主要用药。

糖尿病药物通过降低血液中葡萄糖浓度来治疗糖尿病。降糖药物使用方式包括口服和注射。一型糖尿病和二型糖尿病的治疗方法有异：一型糖尿病是由于缺乏胰岛素所致，所以需要长期注射胰岛素来治疗；二型糖尿病是因为细胞抵抗胰岛素的吸收，通常采取以下三种方法治疗：使胰脏增加胰岛素的分泌（促泌剂）、增加细胞对胰岛素的敏感性（双胍类）、减少肠胃吸收葡萄糖的速率（ $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂），但到后期大多数患者胰岛  $\beta$  细胞衰竭的情况下，胰岛素还是必不可少的一环。

表 3：糖尿病药物分类

分类	代表药物
胰岛素促泌剂磺酰脲类	甲苯磺丁脲，格列美脲，格列本脲
胰岛素促泌剂非磺酰脲类	瑞格列奈，那格列奈
双胍类	苯乙双胍，二甲双胍
$\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖
噻唑烷二酮类	罗格列酮，吡格列酮
胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂	艾塞那肽，利拉鲁肽，度拉糖肽
二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂	西格列汀，阿格列汀
SGLT2 抑制剂	达格列净
胰岛素	

资料来源：Diabetes Education Online，天风证券研究所

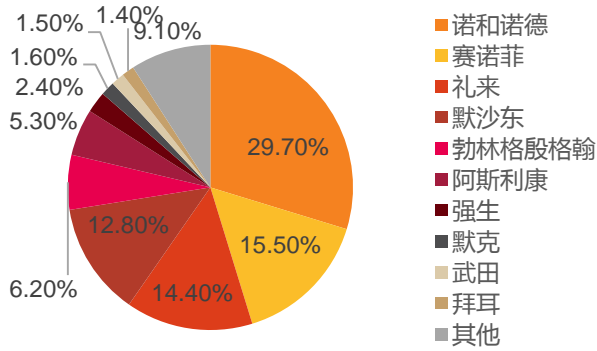
### 2.2. 糖尿病药物市场格局：巨头垄断市场，新型药增速快

#### 2.2.1. 市场企业竞争格局：四巨头占比超七成

全球糖尿病药物市场呈现寡头垄断的局面，诺和诺德、礼来、赛诺菲、默沙东四大巨头占据绝大多数的市场份额，CR4 超 70%。其中诺和诺德长期稳居首位，2017 年市场份额达 29.70%，且预测到 2024 年其市场份额将会进一步提高。

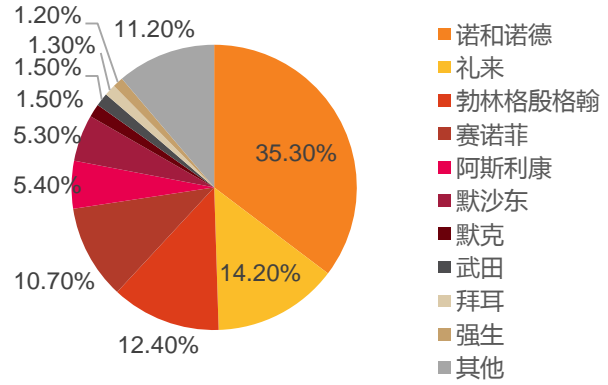


图 12：2017 年糖尿病市场份额-按公司



资料来源：EvaluatePharma，天风证券研究所

图 13：2024 年糖尿病市场份额预测-按公司



资料来源：EvaluatePharma，天风证券研究所

### 全球糖尿病市场四大巨头基本情况：

1) **诺和诺德**：成立九十多年来都集中于糖尿病药物的研发，在胰岛素领域具有无可争议的领先地位，目前胰岛素是其最大的药物收入类别，约占 70% 的份额，其次是 GLP-1，占 26%。在胰岛素方面，诺和诺德不断推陈出新，目前其新药 Tresiba（德谷胰岛素）和 Ryzodeg（德古胰岛素/门冬胰岛素）维持较高增长。新型药物方面，公司当前主打的 GLP-1 药物 Victoza（利拉鲁肽）受到礼来 Trulicity（度拉糖肽）一定程度的冲击，不过其 2017 年底上市的新药 Ozempic（索马鲁肽）备受世界关注。预计短期内诺和诺德的龙头地位仍会继续巩固。

2) **礼来**：世界上首个将胰岛素商品化的公司。2017 年排名第三，但按照目前强劲的上升势头，2018 年有望超越赛诺菲排名第二。其主导产品是优泌林（重组赖脯胰岛素），最近三年全球销售额均超过 20 亿美元。排在第二位的是只需每周注射一次的长效 Trulicity（度拉糖肽），销售额连续两年翻倍。此外，其新上市的 Basaglar（甘精胰岛素类似物）实现了四倍的增长。礼来与其竞争对手相比，新药数量多且表现优秀。

3) **赛诺菲**：赛诺菲同样是糖尿病药物领域的老字号，具有更完整的产品线布局。其龙头产品 Lantus（甘精胰岛素）称霸糖尿病市场十余年，如今面临专利到期的风险，2017 年受到礼来同类产品的冲击销售额迅速下跌。为扭转颓势，赛诺菲加快研发推广一系列糖尿病创新药物。

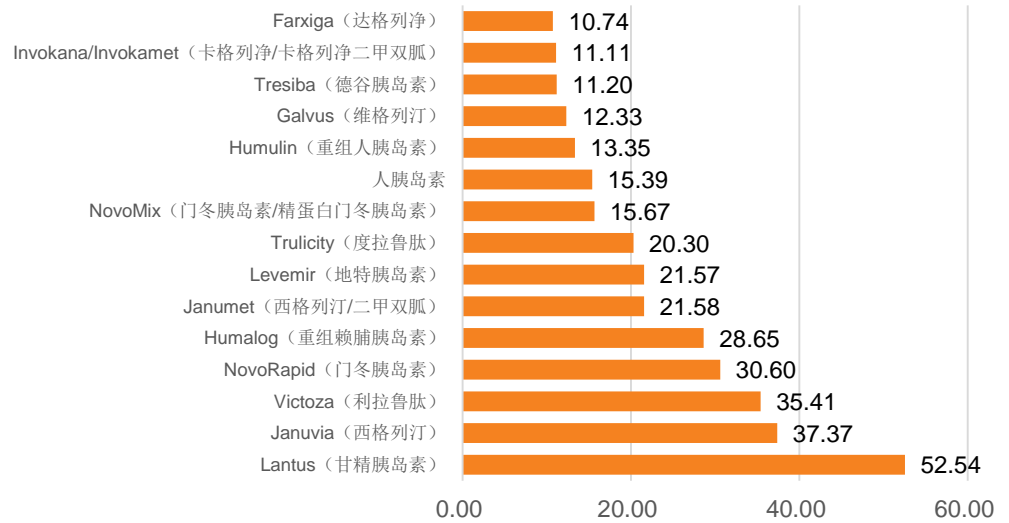
4) **默沙东**：相比于另三家竞争对手，默沙东专注于口服降糖药市场，在 DPP-4 市场具有主导地位。公司主力产品为 Januvia（西格列汀），但随着其专利到期，公司投入巨资研发的更新药物 omarigliptin 又未能在美欧上市，2017 年公司的市场份额遭遇下跌。

### 2.2.2. 药物类别竞争格局：胰岛素稳占半壁江山，新型药物国内外存在代差

#### 1) 全球市场格局：

**胰岛素和新型药物平分秋色**。在 2017 年全球降糖药销售额前 15 名中，胰岛素占 8 个，剩下七个都是新型药物，包括 DPP-4、GLP-1 和 SGLT-2。从数据来看，传统胰岛素产品依然占据很大的市场份额，新型药物中，西格列汀、利格列汀等 DPP-4 抑制剂市场表现稳健，成为继胰岛素之后的第二大降血糖药物；利拉鲁肽、度拉鲁肽等 GLP-1 类保持快速增长势头，过去 10 年 CAGR 达 33.9%；新型药物 SGLT-2 也表现亮眼，是近年来的市场新热点，具有不俗的市场潜力。

图 14：2017 年全球降糖药销售额 Top 15 (单位：亿美元)

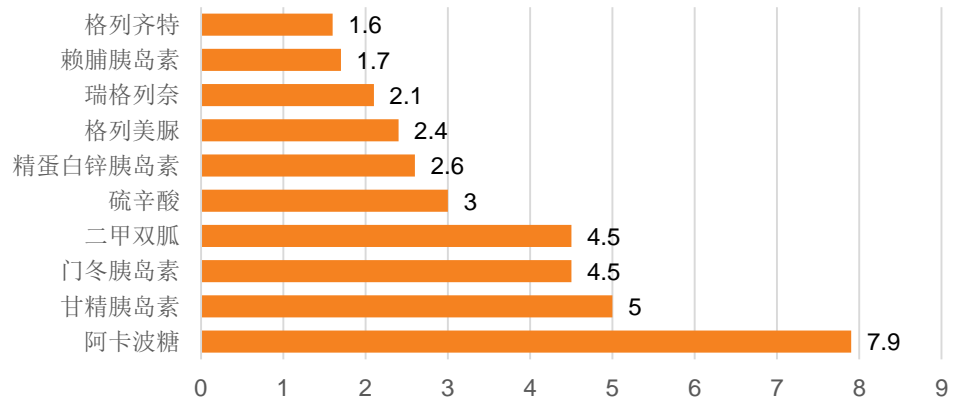


资料来源：前瞻产业研究院，天风证券研究所

## 2) 国内市场格局：

与国际市场不同的是，我国降糖药市场中，**传统口服降糖药占据了胰岛素以外的绝大部分市场，新型药物不受重视。**从药物类别来看，用药金额前十位中，胰岛素类 4 个，双胍类 1 个，促胰岛素分泌剂 3 个， $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 1 个，新型药物包括 DPP-4、GLP-1 和 SGLT-2 皆未能进入前十。

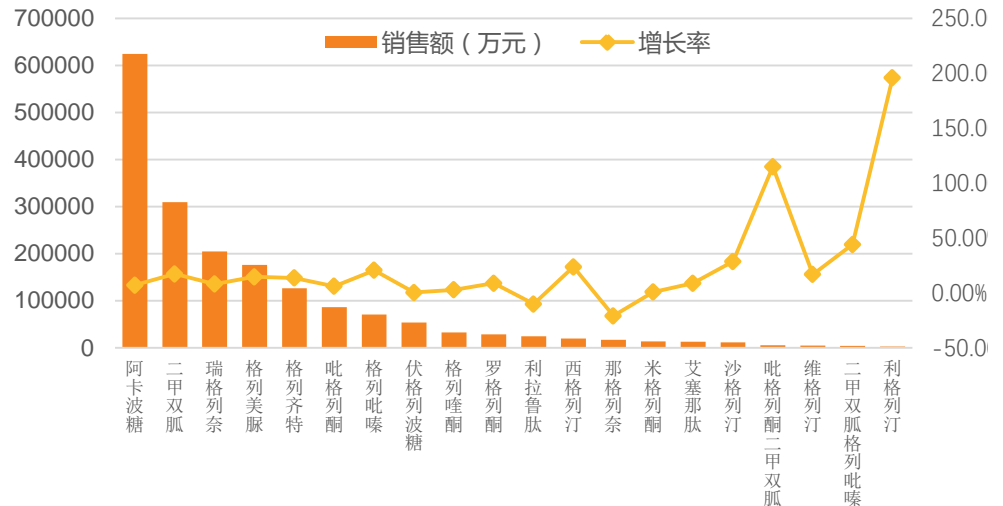
图 15：2016 年样本医院糖尿病药物 Top 10 用药金额 (单位：亿元)



资料来源：米内网，天风证券研究所

**新药物处于市场导入早期，占比有望提升。**在更多的药品专利到期后，国家药监局加快了进口药品的审批程序，同时由于医保目录的更新，新一波糖尿病药物已经开始出现并将改变中国的市场结构。以 DPP-4 类药物为例，其进入国内时间不长，虽然目前市场份额不高，但销售额增速势头迅猛。西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀已进入了 2017 版的医保目录，限二线用药。该产品在全球市场上有着良好的表现，预计后续其在国内的市场份额仍将会逐步提升。

图 16：2016 年中国公立医疗机构终端化学药口服降血糖药通用名 TOP20



资料来源：米内网-中国公立医疗机构终端竞争格局，天风证券研究所

## 2.3. 糖尿病药物优劣势比较

### 2.3.1. 常用非胰岛素药物：绝大多数为口服药物，医保助力新药物国内发展

- 1)  **$\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂**：2016 年进入样本医院的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂共有三种，分别为阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。其中阿卡波糖的作用机制是抑制淀粉类分解为葡萄糖，其效果在以碳水化合物为主食的患者群体中尤为明显，因此阿卡波糖能连续多年在国内糖尿病用药市场排名第一。同时，2017 新版医保名录中阿卡波糖从乙类提升至甲类，预计仍能保持主导地位。
- 2) **双胍类**：双胍类只有一种二甲双胍进入市场。二甲双胍是治疗二型糖尿病的一线药物，价格低廉，不易导致低血糖以及体重增加，还能改善胰岛素敏感性，保护心血管功能，应用极为广泛。国内二甲双胍生产技术成熟，厂家竞争激烈。
- 3) **促胰岛素分泌剂**：该类药物包括磺脲类和非磺脲类，是我国常用的糖尿病药物。但近年来随着新型糖尿病药地位的提高，磺脲类药物的市占率有所下降。非磺脲类药物相较于磺脲类药物起效更快、作用时间更短，并更少发生低血糖。
- 4) **噻唑烷二酮类**：该类药物具有胰岛素增敏效应，但 2007 年起众多机构开始提醒该药存在的副作用：罗格列酮因为会增加心脑血管疾病的风险已经在欧洲市场下架，2010 年美国食品和药品管理局（FDA）也将其列为严格限制使用药品；吡格列酮已经在法国和德国停售，因为该药可能会增加膀胱癌的风险；曲格列酮则已经因为易造成肝炎而下架。所以该类药物在这几年一直是糖尿病学界争论的热点话题。
- 5) **胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂**：该类药物是一种肠促胰素，需要注射使用，可以激动 GLP-1 受体，从而促进胰岛素的分泌。近年来多个单品被证实具有保护心血管的作用，促使其全球销量快速增长，2017 年全球降糖药市场中占比 16% 左右。在国内，GLP-1 受体激动剂市场尚不成熟，占整个降糖药市场份额也很小，但增速很快。一方面是由于进入市场晚，另一方面是因为价格较高，但随着诺和诺德的 Victoza（利拉鲁肽）成为首个进入医保名录的 GLP-1 药物，该类药物未来使用量有望提升。
- 6) **DPP-4 抑制剂**：2017 年全球市场上 DPP-4 抑制剂份额达 26%，是口服降糖药的领军品种。由于价格因素和审批的原因，国内市场尚小，但 17 年新版医保目录新增了 5 个 DPP-4 抑制剂，该类药物有望在国内获得极大增长空间。
- 7) **葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂**：此类药物的作用机制与传统降糖药物不同，它作用于肾脏中帮助葡萄糖的重吸收的 SGLT2 蛋白，使更多的糖通过患者的尿液排除，

使血糖水平下降。截至目前，全球已上市的三种 SGLT-2 单品卡格列净、达格列净、恩格列净都已在我国获批上市。这三个格列净类药物国际市场上表现良好，都是 10 亿美元级别的重磅单品，在我国巨量糖尿病市场中预计也有很大的市场前景。

表 4：当前主要糖尿病用药概览

药物分类	名称	市场地位	作用机理	优势	劣势
α-葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇	阿卡波糖在国内糖尿病药物市场常年稳居第一。2016 年 α-糖苷酶抑制剂在零售药店市场规模为 19 亿元，其中阿卡波糖占比 90%。预计该类药物销售能继续增长并维持主导地位。	通过竞争性抑制 α-葡萄糖苷酶，减慢糖类水解为葡萄糖的速度，减缓小肠消化吸收葡萄糖的速度。	适合饮食结构中碳水化合物摄入较多的国家，如我国。	①为延缓食物吸收，糖类在小肠内分解及吸收时间变长，导致肠道细菌酵解产气增多，易引起患者腹胀、腹痛、腹泻等。②患有肝肾问题的患者用药可能导致代谢障碍。
双胍类	二甲双胍	2016 年零售药店终端的二甲双胍品种销售额为 15 亿元，由于其被用作糖尿病一线治疗用药，预计销售金额会保持稳步增长。	促进组织对葡萄糖的摄取和利用，增进机体对胰岛素的敏感性，降低胰岛素抵抗。	可以改善胰岛素抵抗并降低体重。适合我国二型糖尿病患者胰岛分泌功能较差的特点。	①不能用于重度肾功能不全的患者②对于有慢性缺氧性疾病、晚期肝脏疾病、急性心力衰竭等情况的病人，要限制使用。
促胰岛素分泌剂	磺脲类（格列苯脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮）和非磺脲类（瑞格列奈、那格列奈）	磺脲类是口服降糖药的第二大亚类，2016 年磺脲类在零售药店市场规模为 16.8 亿元。	刺激胰岛 β 细胞胰岛素的分泌，从而增加体内胰岛素水平。	磺脲类降糖作用强，速度快，且价格低廉，易被患者接受。非磺脲类（格列奈类）比磺脲类生效时间更短，降糖方式更安全温和。	磺脲类药物容易增加胰岛 β 细胞负担，导致胰岛功能衰竭，且存在肾毒性。非磺脲类药物缺点主要是价格较高，患者难以承担。
噻唑烷二酮类	罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮	由于副作用的存在，部分医生对这一类药物使用比较谨慎，2017 年上海市样本医院各类糖尿病治疗药物处方张数对比中，噻唑烷二酮类仅占 5.15%。	通过降低胰岛素抵抗来增强胰岛素作用。	直接作用于糖尿病病理因素，提高胰岛素敏感度。能保护胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能，减慢其衰竭的速度。	①肝功能异常、水肿、体重增加和贫血等。②会增加低血糖发生的风险。③罗格列酮会增加心脑血管疾病的风险；吡格列酮可能增加膀胱癌的风险；曲格列酮易造成肝炎。
GLP-1 受体激动剂	艾塞那肽，利拉鲁肽	我国 GLP-1 市场仍处于起步阶段：2016 年国内样本医院 GLP-1 销售额为 6126 万元，同比增长 26.6%。其中利拉鲁肽于 2017 年进入医保目录，预计销售额将大幅增长。	该药是通过激动 GLP-1 受体而发挥降低血糖的作用。	能促进胰岛素分泌、增加胰岛 β 细胞数量，还能够降低体重和收缩压，有益于患者心血管健康。	该药极易被体内的 DPP-4 降解，因此需要持续静脉滴注或者持续皮下注射才能产生疗效，价格昂贵。也容易造成恶心、呕吐等消化道不良反应。
DPP-4 抑制剂	阿格列汀，沙格列汀，利格列汀，西格列汀，维格列汀	2016 年，DPP-4 抑制剂中有四个单品进入国内口服降血糖药 TOP20 榜单。2017 年国家新版医保目录已经纳入 5 个 DPP-4 类单方品种，预计 DPP-4 将有	因 GLP-1 在体内易被 DPP-4 酶降解，因此服用 DPP-4 抑制剂能增加内源性 GLP-1 水平，从	改善胰岛 β 细胞功能障碍，低血糖风险小，不增加体重、无胃肠道反应，安全性及耐受性较高。只需每天一次口服用药，	可能有头痛、鼻咽炎、咳嗽、便秘、头晕和增加出汗量等副作用，但发生率很低。且价格较贵。

	广阔的市场前景。	而控制血糖。	患者依从性好。
SGLT-2 抑制剂 恩格列净、达格列净、卡格列净	2016 年 SGLT2 抑制剂的全球销售额为 25.5 亿美元，占糖尿病药物市场 6% 的份额。三个单品都已在中国上市。	通过抑制 SGLT-2 活性，减少肾脏对葡萄糖的重吸收，增加尿糖排出，从而降低血糖。	极少发生低血糖，并对改善体重和心血管有益处。每天只需口服片剂一次，容易坚持服药。
			该药一直受到安全性的质疑，可能与鼻咽炎、真菌感染以及泌尿生殖系统感染有关，长期用药的安全性有待于进一步观察。

资料来源：动脉网，米内网，天风证券研究所

### 2.3.2. 胰岛素及其类似物：最强力降糖药，三代市场潜力大

胰岛素是一种由胰岛  $\beta$  细胞分泌的蛋白质激素，它能参与调节碳水化合物和脂肪代谢，促使肝脏、骨骼肌将血液中的葡萄糖转化为糖原，从而控制血糖平衡。胰岛素治疗是为了模拟正常的胰岛素分泌水平，但目前仅能做到正常胰岛素水平的近似。

临床应用几十年来，胰岛素也经历了多次的更新换代。根据技术发展水平主要分为三代，动物源胰岛素、重组人胰岛素和重组人胰岛素类似物。第一代胰岛素提取自动物胰脏内，通常用猪胰岛素，但由于与人胰岛素存在的结构差异，因此人体容易出现免疫反应，国内目前仅少数基层医疗机构仍在使用，基本已被淘汰。第二代胰岛素是通过基因工程制造出的重组人胰岛素，其稳定性高于动物源胰岛素，较少发生过敏反应，但在起效时间、峰值时间、持续时间上不能模拟人体自身分泌的天然胰岛素。第三代胰岛素是在人胰岛素的肽链上进行修饰得到的胰岛素类似物，更适合人体生理需要，全面完善二代胰岛素存在的缺点。

表 5：二代与三代胰岛素对比

类别	二代胰岛素	三代胰岛素
发明时间	20 世纪 80 年代	20 世纪 90 年代
代表产品	重组人胰岛素	甘精胰岛素、门冬胰岛素等
优点	减少一代胰岛素过敏反应；价格较低	更快的起效时间；更长的作用时间
缺点	无法模拟人体胰岛素的分泌和浓度周期，必须严格遵守使用时间；容易引起低血糖	价格较高
生产厂家	诺和诺德、通化东宝、礼来、联邦制药、拜尔、万邦医药	有诺和诺德、赛诺菲、礼来、甘李药业、联邦制药

资料来源：中国制药网，上海交通大学附属上海市第一人民医院，天风证券研究所

表 6：2017 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品名录中的胰岛素及其类似物

	药物分类	药品名称	适应症限制
短效	甲	动物源短效胰岛素	
	甲	重组人胰岛素 生物合成人胰岛素	
	乙	短效胰岛素类似物	限一型糖尿病患者；其他短效胰岛素和口服药难以控制的二型糖尿病患者
中效	甲	低精蛋白锌胰岛素	
	甲	动物源中效胰岛素	
	乙	人中效胰岛素	
预混	甲	动物源预混胰岛素	
	甲	普通胰岛素预混	
	乙	胰岛素类似物预混	限一型糖尿病患者；其他短效胰岛素和口服药难以控制的二型糖尿病患者
长效	甲	动物源长效胰岛素	
	甲	精蛋白锌胰岛素	



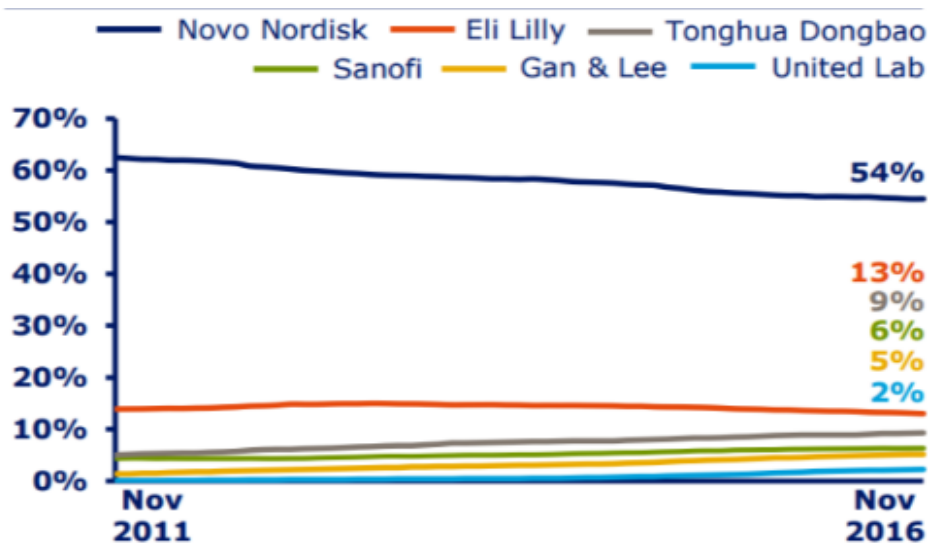
乙 长效胰岛素类似物

限一型糖尿病患者；其他短效胰岛素和口服药难以控制的二型糖尿病患者

资料来源：国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)，天风证券研究所

从国内企业市场来看，**外资一直占据主导地位**，其中诺和诺德常年稳居首位。根据甘李药业招股说明书数据，第一代胰岛素仅有江苏万邦在生产。第二代胰岛素生产企业有礼来、诺和诺德两家外资企业，以及通化东宝、珠海联邦和江苏万邦等本土企业。第三代胰岛素市场则主要由诺和诺德、礼来、赛诺菲三家外企巨头把持。据 2016 年 IMS 数据，全球市场中第三代胰岛素已占据 80%以上的份额。而在我国二代胰岛素和三代胰岛素份额约各占一半，三代胰岛素具有良好的市场发展潜力。

图 17：2011-2016 年国内胰岛素市场企业份额变动趋势-外资占主导



资料来源：诺和诺德 2016 年报告，天风证券研究所

胰岛素及胰岛素类似物是目前应用最为广泛的降糖药物，所有糖尿病患者在不适用口服降糖药后均需改用胰岛素治疗。胰岛素相应的**缺点在于低血糖风险较高，易导致体重增加；且最大的不便为注射给药，严重降低患者依从性，长期注射还容易出现皮肤过敏或脂肪萎缩等副作用。**

### 3. 糖尿病领域研发前沿：克服胰岛素不足是重要研发方向

糖尿病作为一种慢性病，虽然不如癌症等疾病来势凶猛，但却会对患者日常的生活造成很大不便。不仅在饮食方面需要十分注意，而且还需要定期进行胰岛素注射，十分繁琐且带来极大痛苦。而且频繁的胰岛素注射会出现副作用，导致低血糖、胰岛素水肿等一系列症状。而且因为胰岛素直接注射到血液中，只有一部分能到达肝脏，通常导致多余的糖储存在脂肪和肌肉中，从而导致体重增加。因此，注射胰岛素通常被视为最后的手段。

#### 3.1. 胰岛素改良药物：致力于克服胰岛素注射频繁、不便等不足

为了解决当前糖尿病治疗的诸多不便，多年来科学家们致力于对胰岛素进行改良，克服目前胰岛素的不足。新型胰岛素的研究以口服胰岛素和超长效胰岛素为主，其中超长效胰岛素以开发每周一次的胰岛素为目标。

##### 3.1.1. 口服胰岛素：改变胰岛素进入方式

由于胰岛素长期注射的痛苦以及对注射时间的严格要求带来的不方便，自胰岛素发现以来，科学家们就一直在探求更温和和方便的应用胰岛素的方式，包括更少痛苦的注射技术和装置，口服、吸入等新型用药方式等，其中口服胰岛素的进展最为受世人关注。1924 年，世界上就出现了第一篇关于口服胰岛素的论文。其后接近百年，业内持续探索突破胰岛素口服给药的难关，每年发表的论文达数十篇，并有部分进入临床实验阶段。但直到目前，尚未有

口服胰岛素完全通过批准上市销售。

口服胰岛素商用化的最大挑战在于其生物利用率极低。首先，胰岛素是大分子蛋白质，极易被胃肠道蛋白酶及酸性环境降解；其次，它很难穿透肠道上皮被血液吸收。这两大难题带来的是极其高昂的生产成本，多年来拦住了无数研发药企。

诺和诺德于 2012 年宣布投资近 40 亿美元研发口服胰岛素，但仅仅在四年后就宣布终止研究，官方理由是“出于对前期高昂投入商业运作的考虑”。此外，以色列 Oramed、美国 Diasome 等公司也致力于口服胰岛素的研发，但是目前均未有成熟的口服胰岛素产品上市。

### 3.1.2. 超长效胰岛素：延长胰岛素作用时间，减少注射频率

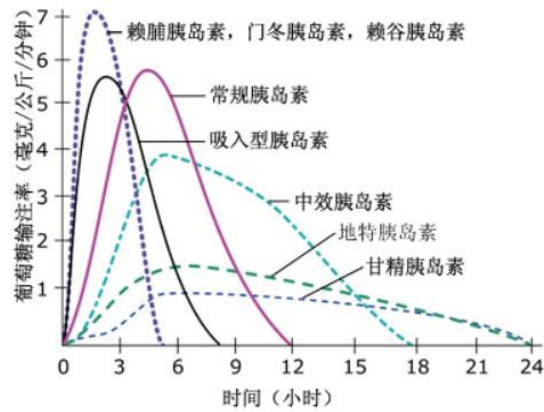
随着口服胰岛素的研究进展不佳，如今药物公司更倾向于研究如何尽量延长胰岛素的注射间隔。胰岛素根据作用时间的差异，可以分为以下几类：速效胰岛素、短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素（包括长效胰岛素类似物）、超长效胰岛素和预混胰岛素（包括预混胰岛素类似物），不同剂型的胰岛素各有特点：速效和短效胰岛素起效快、作用时间短，主要用于补充餐时胰岛素以及糖尿病急性并发症的救治；中、长效胰岛素起效慢、药效持久，通常是与口服降糖药（或短效胰岛素）联用，用于补充基础胰岛素；预混胰岛素可同时提供基础及餐时胰岛素，主要用于餐后血糖升高的二型糖尿病患者。

表 7：胰岛素类型与生效时间关系

胰岛素类型	名称	起效时间	峰值时间	持续时间	控制时间
速效	赖脯胰岛素（优泌乐）	15-30min	30-90min	3-5h	速效胰岛素要求使用胰岛素的 同时吃饭
	门冬胰岛素（诺和锐）	10-20min	40-50min	3-5h	
	谷赖胰岛素（艾倍得）	20-30min	30-90min	1-2.5h	
短效	常规优泌林、诺和灵	30-60min	2-5h	5-8h	短效胰岛素效力覆盖时长为 30-60min，要在此期间用餐
	胰岛素制剂	30-60min	1-2h	2-3h	
中效	NPH（中性鱼精蛋白锌胰岛素）	1-2h	4-12h	18-24h	中效胰岛素效力可覆盖约半天 或一晚上
长效	甘精胰岛素	1-1.5h	无峰值	20-24h	长效胰岛素覆盖约一整天
	地特胰岛素	1-2h	6-8h	12-24h	
超长效	德谷胰岛素	30-90min	无峰值	42h	超长效胰岛素可以提供超过 24 小时的稳定胰岛素水平
预混式	优泌林 70/30	30min	2-4h	14-24h	预混式胰岛素是不同量的中效 和短效胰岛素的混合
	诺和灵 70/30	30min	2-12h	最长 24h	
	诺和锐 70/30	10-20min	1-4h	最长 24h	

资料来源：问上医，天风证券研究所

图 18：不同类型胰岛素的活性曲线



资料来源：Diabetes Education Online，天风证券研究所

目前，长效胰岛素如甘精胰岛素和地特胰岛素已经得到广泛使用。诺和诺德研发生产的新一代超长效德谷胰岛素已于 2017 年 9 月获国家药监局批准在国内上市，每天注射一次，作用持续时间长达 42 小时。与其主要竞争对手甘精胰岛素相比，能更好地维持血糖稳态并显著降低低血糖发生的风险。

科学家们仍然在探索能否发明每周注射一次甚至每月注射一次的新型胰岛素。2015 年第 75 届美国糖尿病协会（ADA）科学年会上，美国 PhaseBio 公司公布其新型超长效胰岛素 PE0139 试验效果良好，展现出持久的作用效果，仅需每周一次给药，目前该药正处在 II a 临床试验阶段。

### 3.2. 智能化设备：减轻胰岛素注射难度

除了胰岛素药物的更新换代，胰岛素治疗装置也从最基础的注射器注射，逐渐发展到胰岛素笔、胰岛素泵等更加方便患者的设备。越来越多的企业致力于将人工智能前沿技术，融合应用到糖尿病管理中，包括设计全自动化的胰岛素注射系统，配合智能化的装置，搭建全面的糖尿病管理数据互联系统。

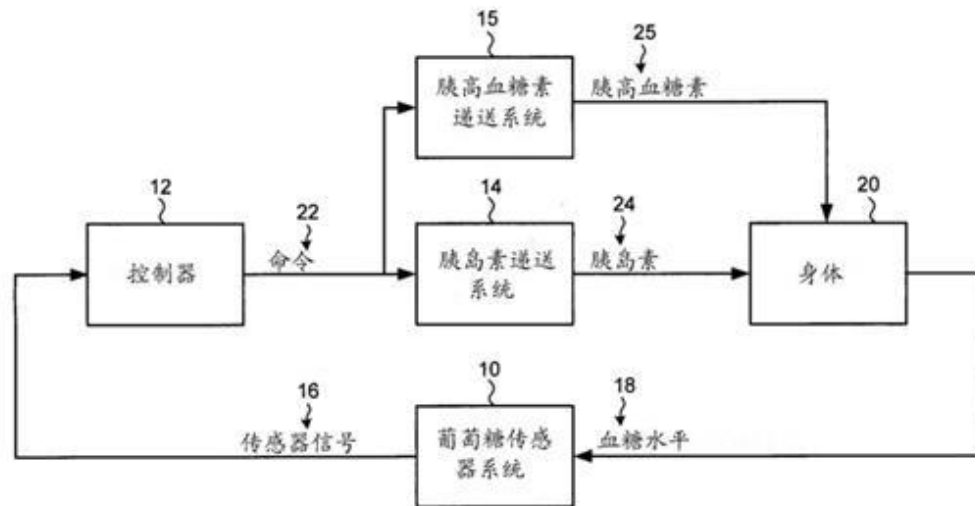
#### 3.2.1. 人工胰腺：自动注射胰岛素

上世纪 70 年代，人工胰腺的概念首次被提出，即采用电子机械的方法来替代胰腺内分泌的功能。“双 C 系统”的诞生使人工胰腺的概念得以落地。“双 C 系统”是指由持续血糖监测仪（Continuous glucose monitors system, CGMS）、持续皮下胰岛素输注系统（Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII）构成的系统。

持续皮下胰岛素输注系统，即“胰岛素泵”，是一种小型程控电子设备，可以挂在腰间，通过一根小软管连接体内。针头通常被埋入皮下组织几毫米处，按照人体需要的剂量将胰岛素持续地推注到使用者的皮下。持续血糖监测仪是一种能够不间断监测血糖水平的仪器，它借助传感器获得血糖数据同时不断向外输出。两种系统整合在一起，加上一个控制系统，即形成闭环胰岛素泵，也就是“人工胰腺”。它能独自完成“血糖监测——治疗决策——调整用量——胰岛素输出”的整个过程，形成一个完整的治疗闭环，不需要患者自行插手。

目前符合这一概念的产品已经上市。2017 年 6 月，美敦力在美国推出 MiniMed 670G “人工胰腺”，是世界上第一个获得监管当局上市许可的闭环胰岛素输注系统。该系统可以 24 小时持续监控血糖水平并自动调节注射药量，患者使用时唯一需要手动操作的步骤就是输入用餐时的碳水化合物摄入量 and 定期对传感器进行校准。该产品登上了《时代周刊》2016 年度 25 大最佳发明榜单。

图 19：人工胰腺运作机理

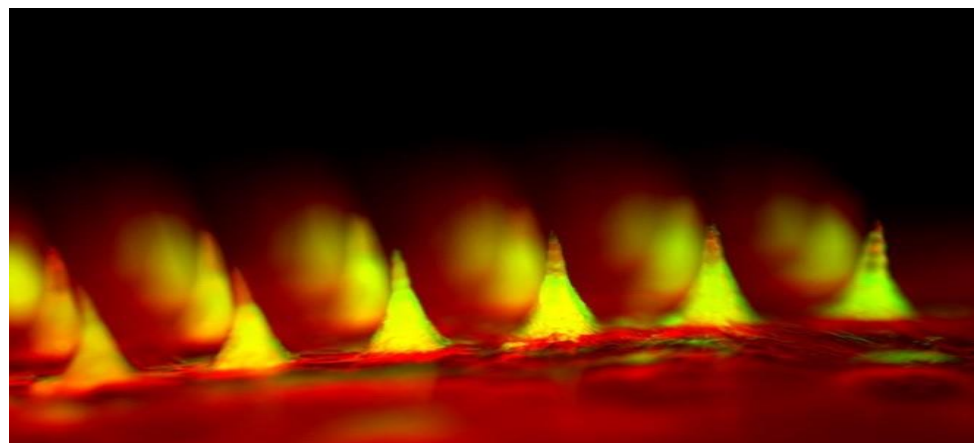


资料来源：IP 创新赢，天风证券研究所

### 3.2.2. 智能胰岛素贴片：胰岛素注射轻便化

2015 年，美国北卡大学华人科学家顾臻教授在《美国国家科学院院刊》(PNAS) 上发文，首次提出了“智能胰岛素贴片”技术。这一技术目的是研发人工仿生的胰岛  $\beta$  细胞囊泡，它能在血糖水平升高时自动释放胰岛素到血液中。这些囊泡被储存在智能贴片上覆盖的 100 多个微针中，微针刺入人体皮下，由于其尺寸非常微小，所以并不会给人体带来痛苦。当血糖浓度过高时，微针中的囊泡会打开释放胰岛素，而当血糖浓度降低后，胰岛素的释放会被抑制，从而实现控制血糖的效果。该技术原理的概念图还入选了《科学》杂志“2015 年十大科技图片”。2017 年 6 月，顾臻教授基于这一技术与他人联合创办的公司 Zenomics 得到港股上市公司微创医疗投资 580 万美元。

图 20：智能贴片上的微针放大图-《科学》杂志 2015 年十大科技图片之一



资料来源：《科学》杂志，天风证券研究所

### 3.3. 糖尿病创新治疗方式

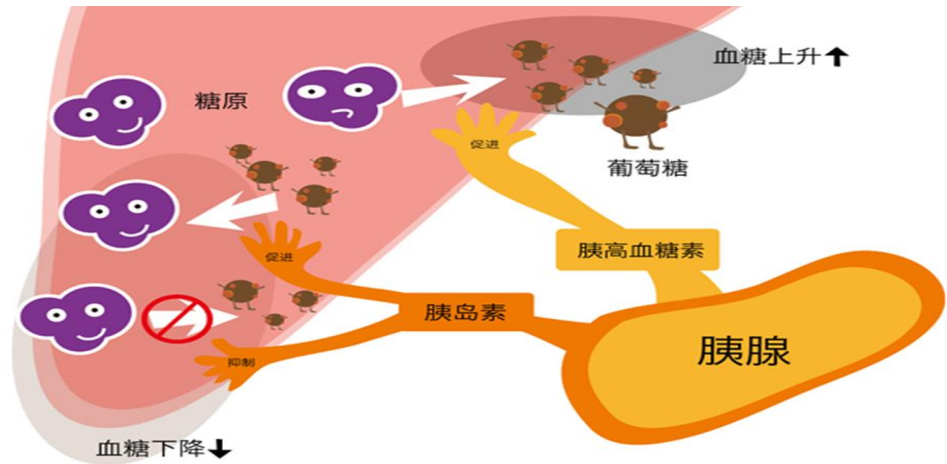
除了对现有的胰岛素进行改良，学术界同样在研究能否在胰岛素分泌、吸收、作用的全过程中找到新的切入点，乃至更新当前的糖尿病治疗学说。目前已有一些新的研究方向显示出不错的治疗效果，并受到资本市场积极关注。

#### 3.3.1. 胰高血糖素受体抗体 REMD-477：从胰高血糖素端切入控制血糖浓度

人体血糖浓度的调节主要是由胰岛素和胰高血糖素两种激素相互制约配合而实现的。胰岛  $\beta$  细胞产生的胰岛素促进血糖的吸收，降低血糖浓度；胰岛  $\alpha$  细胞产生的胰高血糖素促进肝脏糖原分解，从而升高血糖。胰岛  $\beta$  细胞功能受损或缺少，导致胰岛素分泌不足，从而不能有效抑制胰高血糖素的分泌，造成血糖过高。



图 21：胰岛素和胰高血糖素的作用原理



资料来源：中国科学技术协会，天风证券研究所

1975 年，美国科学院院士 Roger H. Unger 提出一个假说：**干扰胰高血糖素升高血糖的机制，降低和阻断其分解糖原生成血糖的过程，从而降低血糖**。根据 REMD Biotherapeutics 公司官网，原生物制药巨头安进公司就该假说设立了胰高血糖素项目，但是并未取得成功。该项目领导成员严海与原安进同事于 2011 年创建美国瑞美德公司( REMD Biotherapeutics )，并获取了安进公司相关项目。REMD-477 是该公司研究平台上的重要研究项目，主要针对一型和二型糖尿病。

目前 REMD-477 在美国完成了 1 型糖尿病的 I 期临床试验和 2 型糖尿病的 I 期临床试验，针对 1 型糖尿病的 I 期试验显示：**病人接受单次注射以后，不但显著减少胰岛素剂量，同时也降低了病人的血糖水平，而且没有造成低血糖的并发症**。根据美国临床试验数据库 (ClinicalTrials) 数据，注射 1 天后，使用 REMD-477 的患者胰岛素使用率比安慰剂组低 26%；治疗后 6 至 12 天，使用 REMD-477 的患者平均每日血糖降低 27 mg / dL，高血糖时间 (> 180 mg / dL) 的百分比降低约 40%。

2017 年，美国糖尿病协会年会中，300 个项目从 3000 多个针对糖尿病的研究项目中脱颖而出，备选为口头报告项目。而 300 个项目中有 6 个研究项目被遴选为主席特选大会报告，严海及其团队所专研的 REMD-477 被选为 6 项中的重要一项，作为 REMD Biotherapeutics 及科信美德研究成果发布了一期实验结果。

### 3.3.2. 葡萄糖激酶激活剂(GKA) Dorzagliatin：保护 β 细胞

华领医药的全球首创糖尿病口服新药 Dorzagliatin ( HMS552 ) 是一种第四代葡萄糖激酶激活剂 ( GKA )，可针对人体血糖平衡传感器葡萄糖激酶的功能损伤进行有效治疗，旨在恢复二型糖尿病患者的葡萄糖稳态平衡。当前的糖尿病口服药物存在最大的弊端在于仅仅降低血糖水平，而未能有效保护制造胰岛素的 β 细胞的损伤，导致大多数患者后期不能维持血糖平衡，仍然需要胰岛素的治疗。而 Dorzagliatin 正是针对这一弊端，避免 β 细胞的恶化，从根源上恢复患者的葡萄糖平衡状态。

2018 年 5 月该药发布 II 期临床实验结果，结果表明它在中国的 2 型糖尿病患者内有着良好的血糖控制益处，安全性与耐受性也有所保障。该药虽还未上市，但其研发公司华领医药受到资本市场热烈追捧，2018 年 3 月完成了 D 轮、E 轮两轮融资，金额为 1.17 亿美元，并已于 2018 年 9 月 14 日于香港上市。

## 4. 投资建议

糖尿病患者人群庞大且人数不断增加，对糖尿病药物有较大需求。目前糖尿病药物中胰岛素占比大、使用患者依赖度高；随着新药的研发，未来存在出现颠覆胰岛素新药的可能性，重塑糖尿病药物市场。建议关注在糖尿病创新领域布局领先以及在当前糖尿病市场中占据优势的标的。

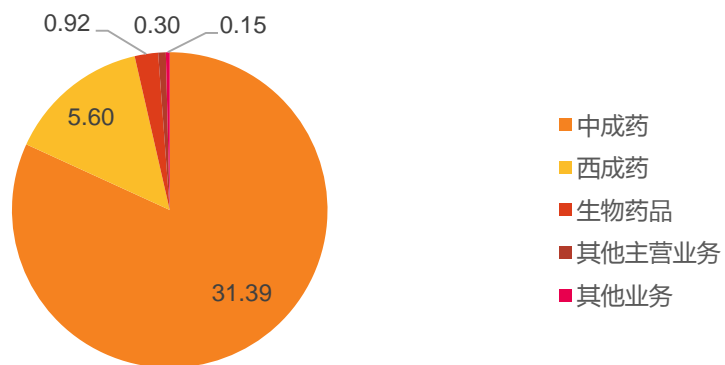


#### 4.1. 九芝堂 (000989)

九芝堂为传统中药品牌，公司前身“劳九芝堂药铺”起源于清顺治七年（公元 1650 年）。现代的九芝堂股份有限公司设立于 1999 年，主营中成药的研发、生产和销售等业务，下辖 16 家子公司，并拥有数百家连锁门店。公司是国内为数不多的同时拥有“中国驰名商标”、“中华老字号”、“国家级非物质文化遗产”称号的企业，并连续四年入选中国最有价值品牌 500 强，于 2000 年 6 月 28 日登陆 A 股主板市场。

**产品类型众多，中成药是主要营收来源。**公司目前已建成疏血通注射液、驴胶补血颗粒、六味地黄丸、足光散、斯奇康、裸花紫珠片等为核心的第一梯队，逍遥丸、小金丸、补肾固齿丸、安宫牛黄丸、杞菊地黄丸等 20 多个为第二梯队的产品梯队。2017 年，公司中成药营收达 31.39 亿元，占总营收 81.81%，且毛利率较高，达到 77.02%。西成药、生物药品营收分别达 5.6 亿元、0.92 亿元。

图 22：九芝堂营收结构-分产品（2017）（亿元）

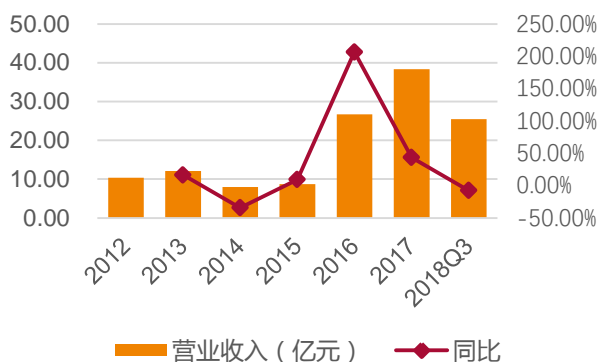


资料来源：公司年报，天风证券研究所

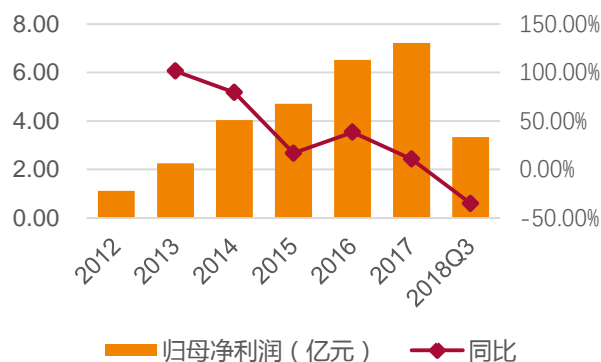
2015 年以来公司营收和利润大幅增长，今年受医保控费等因素导致公司短期业绩承压。2017 年，公司营业收入 38.37 亿元，同比增长 43.49%，归母净利润 7.21 亿元，同比增长 10.68%。在业绩承诺的动力下，公司子公司友搏药业业绩增速快，2016 年友搏净利润为 5.35 亿，2017 年增长至 6.16 亿，推动公司整体业绩提升。今年受新版医保目录和辅助用药目录限制、医保控费、“两票制”等因素影响，公司处方药（特别是中药注射剂疏血通）销量有所下降，导致公司业绩承压，2018 年前三季度，公司实现营业收入 25.48 亿元，同比下降 7.38%；归母净利润 3.34 亿元，同比下降 35.08%。根据全国药品监管工作座谈会，药品注射剂再评价工作计划于 2018 年下半年启动。我们认为，公司单品疏血通在众多第三方研究中体现出安全性良好、疗效突出的优势，随着注射剂再评价的展开，疏血通有望脱颖而出，带动未来业绩回升。

图 23：九芝堂历年营业收入

图 24：九芝堂历年归母净利润



资料来源：公司年报，天风证券研究所 注明：Q3 指前三季度



资料来源：公司年报，天风证券研究所 注明：Q3 指前三季度

**布局糖尿病领域潜力新药，未来前景可期。** REMD-477 针对 1 型糖尿病的一期试验显示病人接受单次注射以后，不但显著减少胰岛素剂量，同时也降低了病人的血糖水平，而且没有造成低血糖的并发症。根据九芝堂公司公告，REMD-477 在美国完成了 1 型糖尿病的 I 期临床试验，取得了阶段性成果，REMD-477 作为一型糖尿病的全新的替代胰岛素的可能性，解盲结果值得期待。

根据公司公告，北京科信美德生物医药科技有限公司拥有 REMD-477 分子的所有适应症的全局专利和商业权益。公司实际持有科信美德共计 5.8% 的股权，虽然目前处于研发阶段，尚未产生净利润，但是 REMD-477 药品一旦成功上市，存在颠覆目前胰岛素一家独大的格局的可能性，公司将有望从中大为受益。

**盈利预测与投资建议。** 公司品牌底蕴较深厚、研发投入处于行业中间水平，在糖尿病药品方面的布局领先，其在研药品有着替代同类药品的潜在实力（但是因其研发进程仍具有不确定性，因此不过多考虑对估值的影响）。预计公司 2018-20 年实现归母净利润 4.16/5.18/5.89 亿元，对应 EPS 为 0.48/0.60/0.68 元。考虑公司产品有望在再评价中脱颖而出，新兴医疗业务布局领先，给予公司 19 年 22 倍估值，目标价 13.2 元，“增持”评级。因 REMD-477 具有良好的应用前景和临床试验超预期的潜力，干细胞前景广阔，建议密切关注 REMD-477 临床试验结果及公司干细胞产品的上市进度。

## 4.2. 通化东宝（600867）

通化东宝药业股份有限公司主要从事生物制品、中成药、化学药的研发和销售，治疗领域以糖尿病、心脑血管为主，是国内最大的国产人胰岛素生产企业。公司主要产品包括重组人胰岛素注射剂（“甘舒霖”，国内第一个基因重组人胰岛素制剂产品）、重组人胰岛素原料药、镇脑宁胶囊等。2018 年前三季度营业收入 20.1 亿元，同比增长 8.43%；归属于上市公司股东的净利润 6.88 亿元，同比增长 6.02%。

图 25：通化东宝历年营业收入

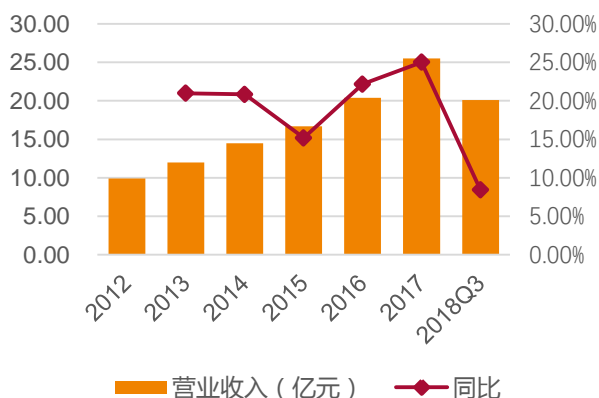
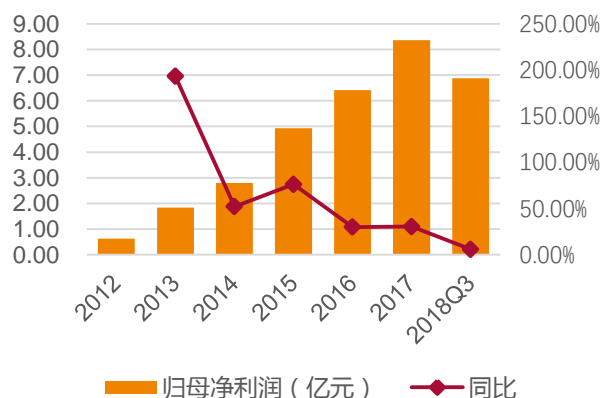


图 26：通化东宝历年归母净利润



资料来源：公司年报，天风证券研究所 注明：Q3 指前三季度

资料来源：公司年报，天风证券研究所 注明：Q3 指前三季度

**公司为国内领军的人胰岛素企业，具有显著的影响力和号召力。**公司目前的胰岛素制剂产品主要是重组人胰岛素系列产品，包括短效、中效重组人胰岛素及二者的混合等多个品种，满足市场上不同糖尿病患者的用药需求。2004 年公司的重组人胰岛素“甘舒霖”正式在国内上市，使中国成为全球除美国和丹麦外第三个可以生产重组人胰岛素的国家，此后公司一直维持国内胰岛素行业的领军地位，国内市场份额占比仅次于外企诺和诺德。2018 年上半年公司重组人胰岛素原料药及注射剂系列产品营业收入 10.85 亿元，同比增长 18.98%，增长势头稳健。

**甘精胰岛素有望明年 1 季度获批，开启新的业绩增长点。**公司重磅的三代胰岛素甘精胰岛素已于 2017 年 10 月申报生产，现处于核查审评阶段，根据审评周期，估计明年 1 季度有望获批，逐步为公司贡献业绩增量，缓解公司单品种后续增长乏力的风险。第三代胰岛素是城市医院主流的胰岛素用药，其中甘精胰岛素又是份额最大的胰岛素类似物（PDB 样本医院数据显示 2016 年甘精胰岛素占比超过 40%，类似物中排第一），有着比二代胰岛素更大的发展空间和潜力，目前国内仅赛诺菲的原研、国产的甘李药业及联邦制药的产品在售，竞争格局良好，未来有望成为公司重要的业绩增长点。

**盈利预测与投资建议。**预计公司 2018-2020 年 EPS 分别为 0.45、0.55、0.70 元，对应 PE 分别为 30、25、20 倍，我们看好糖尿病赛道和公司卡位，对公司后续管线推保持乐观，看好公司长期发展以及打造糖尿病综合解决方案运营商的前景，维持买入评级。

## 分析师声明

本报告署名分析师在此声明：我们具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，本报告所表述的所有观点均准确地反映了我们对标的证券和发行人的个人看法。我们所得报酬的任何部分不曾与，不与，也将不会与本报告中的具体投资建议或观点有直接或间接联系。

## 一般声明

除非另有规定，本报告中的所有材料版权均属天风证券股份有限公司（已获中国证监会许可的证券投资咨询业务资格）及其附属机构（以下统称“天风证券”）。未经天风证券事先书面授权，不得以任何方式修改、发送或者复制本报告及其所包含的材料、内容。所有本报告中使用的商标、服务标识及标记均为天风证券的商标、服务标识及标记。

本报告是机密的，仅供我们的客户使用，天风证券不因收件人收到本报告而视其为天风证券的客户。本报告中的信息均来源于我们认为可靠的已公开资料，但天风证券对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，天风证券及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载的意见、评估及预测仅为本报告出具日的观点和判断。该等意见、评估及预测无需通知即可随时更改。过往的表现亦不应作为日后表现的预示和担保。在不同时期，天风证券可能会发出与本报告所载意见、评估及预测不一致的研究报告。天风证券的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。天风证券没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。天风证券的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

## 特别声明

在法律许可的情况下，天风证券可能会持有本报告中提及公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。因此，投资者应当考虑到天风证券及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突，投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

## 投资评级声明

类别	说明	评级	体系
股票投资评级	自报告日后的 6 个月内，相对同期沪深 300 指数的涨跌幅	买入	预期股价相对收益 20%以上
		增持	预期股价相对收益 10%-20%
		持有	预期股价相对收益 -10%-10%
		卖出	预期股价相对收益 -10%以下
行业投资评级	自报告日后的 6 个月内，相对同期沪深 300 指数的涨跌幅	强于大市	预期行业指数涨幅 5%以上
		中性	预期行业指数涨幅 -5%-5%
		弱于大市	预期行业指数涨幅 -5%以下

## 天风证券研究

北京	武汉	上海	深圳
北京市西城区佟麟阁路 36 号	湖北武汉市武昌区中南路 99 号保利广场 A 座 37 楼	上海市浦东新区兰花路 333 号 333 世纪大厦 20 楼	深圳市福田区益田路 5033 号平安金融中心 71 楼
邮编：100031	邮编：430071	邮编：201204	邮编：518000
邮箱：research@tfzq.com	电话：(8627)-87618889	电话：(8621)-68815388	电话：(86755)-23915663
	传真：(8627)-87618863	传真：(8621)-68812910	传真：(86755)-82571995
	邮箱：research@tfzq.com	邮箱：research@tfzq.com	邮箱：research@tfzq.com