

· 全球药讯 ·

GLOBAL PHARMACEUTICAL
INFORMATION



全球糖尿病药物市场概览

李子艳, 王春丽, 黄瑶庆, 高柳滨*

(中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203)

[摘要] 当前, 糖尿病药物市场已经成为仅次于肿瘤用药的第二大药品市场。在全球市场上, 糖尿病药物种类繁多, 除了占据主导地位的胰岛素和传统的 α -葡萄糖苷酶抑制剂、磺酰脲类、双胍类和格列奈类等降糖药之外, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、二肽基肽酶IV (DPP IV) 和钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 等新靶点糖尿病药物近年来在临床上也得到了广泛的应用, 并成为了市场热点。综述近5年全球及中国糖尿病药物市场概况, 重点介绍糖尿病新药 GLP-1 受体激动剂、DPP IV 抑制剂、SGLT-2 抑制剂等的市场态势, 以期为我国糖尿病新药研发布局提供参考。

[关键词] 糖尿病药物; 药物市场; GLP-1 受体激动剂; DPP IV 抑制剂; SGLT-2 抑制剂

[中图分类号] R977.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2021) 10-0793-08

Report on Global Sales of Antidiabetic Drugs

LI Ziyan, WANG Chunli, HUANG Yaoqing, GAO Liubin

(Intelligence Research Department, Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Currently, the antidiabetic drug market has become the second largest drug market only to that of anti-tumor drugs. There are many types of antidiabetic drugs on the market. In addition to the dominant insulin and its analogues and traditional drugs such as α -glucosidase inhibitors, sulfonylureas, biguanides and glinides, new target antidiabetic drugs such as GLP-1 agonists, DPP IV inhibitors and SGLT-2 inhibitors have also been widely used clinically in recent years and have become a hot spot on the market. This paper summarizes the global sales of antidiabetic drugs in the past 5 years, and highlights the market trend of GLP-1 receptor agonists, DPP IV inhibitors and SGLT-2 inhibitors, in order to provide reference for antidiabetic drug innovation in China.

[Key words] antidiabetic drug; drug market; GLP-1 receptor agonist; DPP IV inhibitor; SGLT-2 inhibitor

当前, 全球糖尿病患者人数和患病率达到新高, 形势严峻。2019年11月14日, 国际糖尿病联盟 (IDF) 发布了第9版全球糖尿病地图 (IDF Diabetes Atlas), 2019年全球糖尿病 (20~79岁) 粗患病率为9.3%, 预计2030年和2045年将达10.2%和10.9%; 当前1/11的成年人患糖尿病, 全球患者人数4.63亿, 比2017年增加了3800万, 预计到2030年, 糖尿病患者会达到5.78亿; 此外, 全球还有1/2糖尿病患者约2.32亿人未得到诊断^[1]。

在中国, 中华医学会内分泌学分会滕卫平教授牵头开展了一项中国糖尿病最新流行病学调查^[2], 根据美国糖尿病协会 (ADA) 诊断标准, 当前中国成年人糖尿病患病率为12.8%, 估计糖尿病患者总数为1.298亿 (男性为7040万、女性为5940万), 糖尿病前期患病率为35.2%, 糖尿病和糖尿病前期人群合计近一半成人血糖异常。

从疾病危害来看, 2019年全球约有420万人 (20~79岁) 死于糖尿病或其并发症, 相当于每8秒有1个人死于糖尿病, 约占全球全死因死亡的11.3%。糖尿病所致死亡中, 46.2%的患者年龄小于60岁。2020年12月19日, 《柳叶刀》杂志在线发布了一份重磅报告^[3], 全面回顾了糖尿病及其并发症带来的健康负担。对40~60岁中年人群而言, 患糖尿病

接受日期: 2021-06-29

项目资助: 中国科学院战略性先导科技专项 (No. XDA12050201)

*** 通信作者:** 高柳滨, 研究员;

研究方向: 药事情报研究;

Tel: 021-50806600-1218; **E-mail:** lbgao@simm.ac.cn

意味着预期寿命平均减少4~10年。在中国,2000年确诊糖尿病的50岁患者相较于同龄人平均损失了9年寿命。此外,糖尿病患者死于心血管疾病、肾脏疾病和癌症的风险增加1.3~3倍。糖尿病使心血管疾病的风险增加了2.3倍,多达30%的糖尿病患者都会死于心血管疾病。在调整其他风险因素后,与普通人群相比,糖尿病患者的癌症风险增加1.2~2.0倍,34.6%的糖尿病患者会出现糖尿病性视网膜病变,糖尿病患者非创伤性下肢截肢的可能性是普通人群的7~30倍。

从现有的糖尿病防治指南来看,生活方式干预是糖尿病的基础治疗措施,应贯穿于糖尿病治疗的始终,如果单纯生活方式不能使血糖控制达标,应开始药物治疗。当前糖尿病治疗主要药物包括磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP IV) 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2) 抑制剂等。全球快速增长的糖尿病患者数量刺激制药业不断加大糖尿病治疗性药物的研发,而糖尿病的新药研发

集中于2型糖尿病治疗药物。从近期糖尿病药物研发新进展来看, Poxel 公司与住友制药联合研发的新机制药物 Twymeeg (imeglimin hydrochloride) 在日本获批^[4]、礼来的CD3单克隆抗体teplizumab^[5]及首个干细胞疗法VX-880用于1型糖尿病治疗^[6]、诺华的突破性药物激活素II型受体单克隆抗体bimagrumab可改善胰岛素抵抗^[7]、与诊断治疗相关的新型生物标记物如胆固醇^[8]及 β -淀粉样前体蛋白(APP)切割酶1(beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, BACE1)^[9]的发现与确认、新型胰岛 β 细胞调控因子inceptor信号通路的研究发现^[10]等,都将为新型糖尿病治疗药物的开发带来新希望。

1 近5年全球糖尿病药物市场

从糖尿病治疗药物全球市场来看,2016—2020年全球糖尿病药物市场稳定增长,其中2020年超过1000亿美元,高达1058亿美元(见图1)。美国、日本、中国成为全球糖尿病药物市场的前三强国家,美国2020年糖尿病药物市场销售额高达720亿美元,约占全球市场的68%,位居第2位的日本,市场销售额仅为45亿美元,约占全球市场的4.25%。

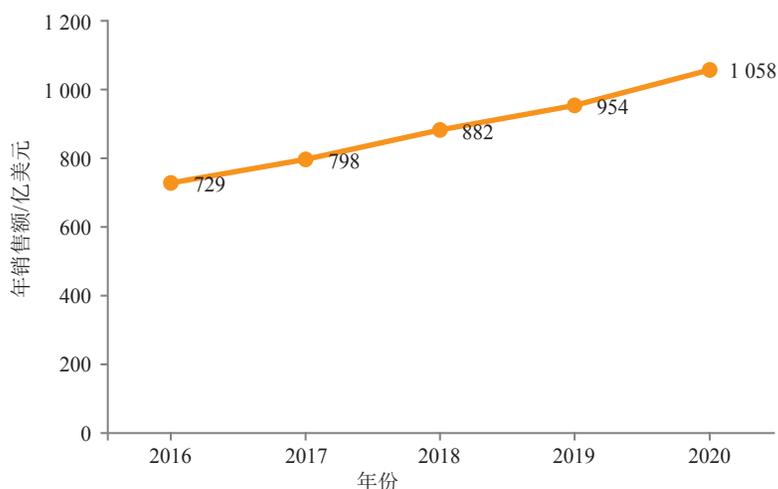


图1 2016—2020年全球糖尿病治疗药物销售情况

Figure 1 Global sales of antidiabetic drugs from 2016 to 2020

从2016—2020年各类糖尿病药物年销售额来看,全球市场逐年稳步增长(见图2)。2020年人胰岛素及其类似物占市场主导地位(占比39.7%),相比2019年的44%有所下降,该类药物存在逐年小幅下降趋势;其次为GLP-1激动剂

(21.2%)、DPP IV抑制剂(17.6%)和SGLT-2抑制剂(14.3%),三者合计约占53.1%,相比2019年的48%有所增长。双胍类药物虽然仍为临床一线用药,但近几年药物销售额增长缓慢,增长速度不及新兴产品,近2年还出现下滑趋势。磺脲类及 α -

葡萄糖苷酶抑制剂、格列酮类、格列奈类传统降糖药近几年均呈下降趋势, 尤其是 α -葡萄糖苷酶抑制剂相比 2019 年下降明显。

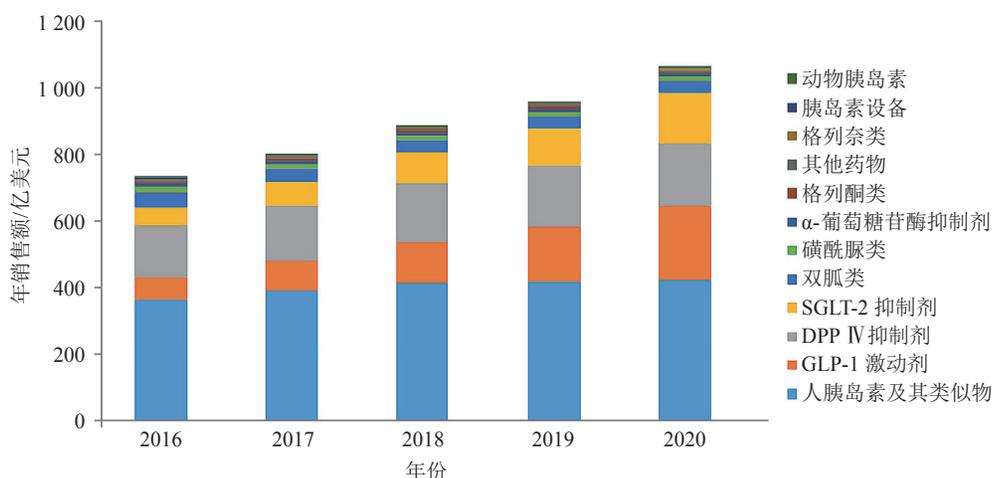


图 2 2016—2020 年全球不同类别糖尿病治疗药物销售情况

Figure 2 Global sales of different categories antidiabetic drugs from 2016 to 2020

从 2016—2020 年全球各类糖尿病药物的 5 年复合增长率来看, GLP-1 激动剂和 SGLT-2 抑制剂市场增速明显, 分别达 35.6% 和 34%; 传统药物格列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂降糖药呈现明显的降低趋势, 分别负增长 5.6% 和 7.7% (见图 3)。

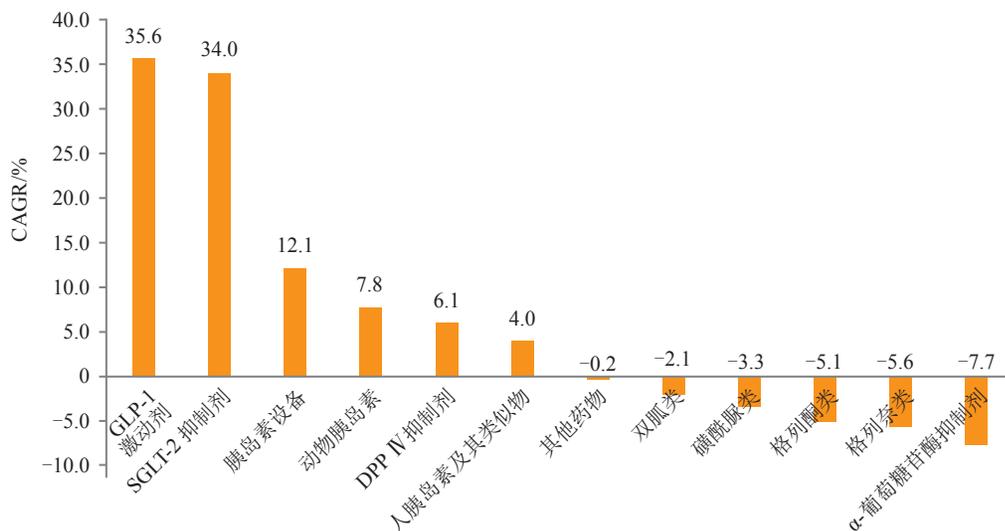


图 3 2016—2020 年全球各类糖尿病药物销售额 5 年复合增长率 (CAGR)

Figure 3 Global compound annual growth rate (CAGR) for the sales of different categories of antidiabetic drugs from 2016 to 2020

从 2016—2020 年销售额 Top20 的产品看, 胰岛素类与新型糖尿病药物 DPP IV 抑制剂、GLP-1 激动剂、SGLT-2 抑制剂约各占一半, 传统药物只有二甲双胍及其与其他药物联用入榜 (见表 1)。其中, 胰岛素占比 45%, DPP IV 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂平分秋色, 各占约 15%。

从单个产品来看, Top20 产品中共计有 18 个药物销售额超过 10 亿美元, 成为重磅炸弹药物。GLP-1 激动剂度拉糖肽成为非胰岛素类药物销售冠军, 2020 年全球销售额超过 100 亿美元, 高达 101 亿美元。西格列汀位居 DPP IV 抑制剂销售额榜首, 2020 年销售额达 77.8 亿美元。恩格列净销售额位居

SGLT-2 抑制剂榜首, 2020 年其全球销售额为 70.2 亿美元, 比 2019 年新增 21.4 亿美元。

值得一提的是, 在 2018 年乃至之前的 7 年时间, 诺和诺德的利拉鲁肽一直占据 GLP-1 受体激动剂的销售榜首, 2018 年稍逊于度拉糖肽, 2019 年终于让位于礼来的度拉糖肽。然而, 作为当前世界上最大的糖尿病药物公司, 诺和诺德的索马鲁肽是其潜力

重磅药物。索马鲁肽于 2017 年 12 月获美国 FDA 批准上市, 在 2019 年 9 月其口服剂型获 FDA 批准, 成为 GLP-1 受体激动剂首个口服药物。索马鲁肽 2019 年即取得 25.6 亿美元的销售额, 进入 Top20 榜单, 位居 GLP-1 受体激动剂第 3 位, 2020 年索马鲁肽销售额又创新高, 高达 62.9 亿美元, 前景可期。

表 1 2016—2020 年全球糖尿病药物 Top20 产品销售情况
Table 1 Global sales of Top 20 antidiabetic drugs from 2016 to 2020

编号	商品名	通用名	公司	年销售额/百万美元				
				2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
1	Lantus	甘精胰岛素 (insulin glargine)	赛诺菲	12 013	11 193	10 254	9 880	10 169
2	Trulicity	度拉糖肽 (dulaglutide)	礼来	1 314	3 037	5 105	7 315	9 843
3	Januvia	西格列汀 (sitagliptin)	默克	5 981	6 382	7 108	7 448	7 787
4	Novorapid	门冬胰岛素 (insulin aspart)	诺和诺德	5 953	6 833	7 263	7 301	7 072
5	Jardiance	恩格列净 (empagliflozin)	勃林格殷格翰	829	1 873	3 015	4 882	7 025
6	Ozempic	索马鲁肽 (semaglutide)	诺和诺德	0	0	401	2 559	6 289
7	Humalog	赖脯胰岛素 (insulin lispro)	礼来	5 363	5 907	6 190	5 819	5 411
8	Victoza	利拉鲁肽 (liraglutide)	诺和诺德	3 790	4 404	5 251	5 363	5 062
9	Tresiba	德谷胰岛素 (insulin degludec)	诺和诺德	765	1 753	2 706	3 406	3 744
10	Janumet	二甲双胍 + 西格列汀 (metformin+sitagliptin)	默克	2 951	3 230	3 556	3 608	3 675
11	Levemir	地特胰岛素 (insulin detemir)	诺和诺德	4 231	3 996	4 015	3 667	3 323
12	Forxiga	达格列净 (dapagliflozin)	阿斯利康	1 277	1 687	2 285	2 513	3 201
13	Tradjenta	利格列汀 (linagliptin)	勃林格殷格翰	1 919	2 206	2 442	2 498	2 593
14	Abasaglar	甘精胰岛素 (insulin glargine)	礼来	49	730	1 804	2 220	2 317
15	Novomix	门冬胰岛素 + 胰岛素天冬氨酸鱼精蛋白结晶 (insulin aspart+insulin aspart protamine crystalline)	诺和诺德	1 994	2 093	2 026	1 903	1 805
16	Invokana	卡格列净 (canagliflozin)	强生	2 182	2 163	1 931	1 397	1 433
17	Bydureon	艾塞那肽 (exenatide)	阿斯利康	1 203	1 274	1 415	1 315	1 253
18	InsHumulinReg	基础人胰岛素 (insulin human base)	礼来	789	901	979	981	1 008
19	HumalogMix	赖脯胰岛素 + lispro 鱼精蛋白 (insulin lispro+insulin lispro protamine)	礼来	1 268	1 222	1 178	1 050	971
20	Synjardy	恩格列净 + 二甲双胍 (empagliflozin + metformin)	勃林格殷格翰	42	146	328	602	867

2 近 5 年中国糖尿病药物市场

从 2016—2020 年糖尿病药物中国市场来看, 市场总量逐年稳步增长, 从 2016 年的 29.2 亿美元增至 2020 年的 41.5 亿美元 (见图 4), 2020 年居全球第 3 位, 与日本的 45 亿美元接近, 但只有美国市场的 5.8%、全球市场的 3.9%。在中国市场, 与全球市场新型药物占主导地位的情况明显不同, 胰岛素类和传统药物占全部糖尿病药物的 85.5%, 新兴产品约占 14.4%, 比 2019 年的 9.9% 略有提升。从具体数据看, 2020 年人胰岛素及其类似物占 45%, α -葡萄糖苷酶抑制剂占 9.8%、双胍类占 11% 和磺脲

类占 6.4%, DPP IV 制剂占 8.8%、GLP-1 激动剂占 2.8% 和 SGLT-2 抑制剂占 2.9%。

目前, 中国布局了多个自主研发的 2 型糖尿病治疗新药 (见图 5), 已上市产品有 2 个, 分别是上海仁会生物制药研发的人胰岛素类似物重组人胰岛素类似物那鲁肽和江苏豪森聚乙二醇洛塞那肽。处于新药申请阶段的药物有 4 个, 分别是微芯生物的西格列汀他钠、恒瑞的恒格列净和瑞格列汀、华领医药合作开发的多扎格列汀。另有轩竹医药的加格列净、盛世泰科生物医药技术 (苏州) 的磷酸盛格列汀等药物处于 III 期临床研究阶段; 杭州中美华东制药合

作开发的 TTP-273、天津药物研究院的泰格列净在内的 14 个药物处于 II 期临床研究阶段, 另有 23 个糖尿病药物处于 I 期临床。此外, 中药治疗糖尿病也是重要研究方向。2020 年 3 月 17 日, 北京五和

博澳药业中药——桑枝总生物碱片, 获国家药品监督管理局 (national medical products administration, NMPA) 批准上市, 该药用于治疗 2 型糖尿病, 是我国近 10 年首个批准的糖尿病中药新药^[11]。

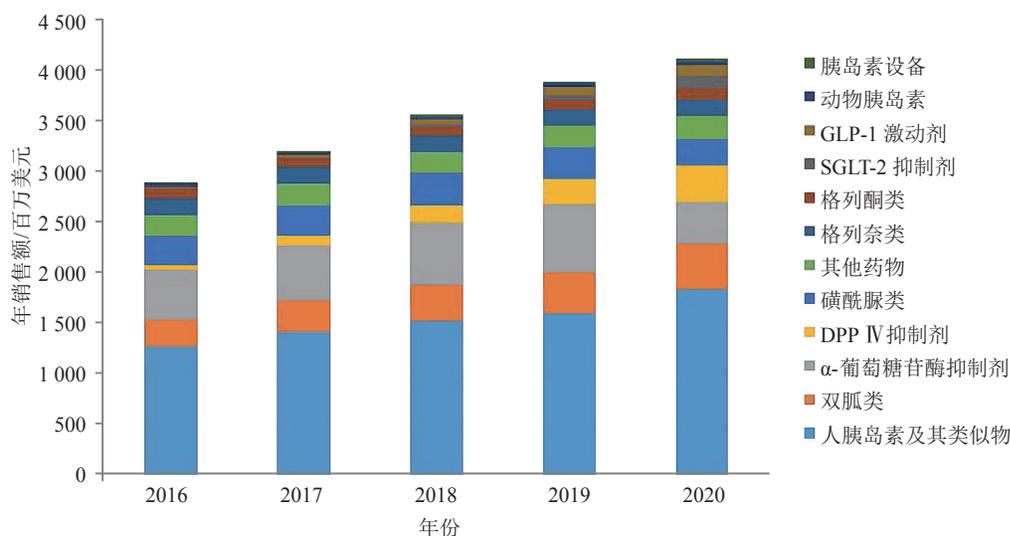


图 4 2016—2020 年中国不同类别糖尿病治疗药物销售情况

Figure 4 Sales of different categories of antidiabetic drugs launched in China from 2016 to 2020

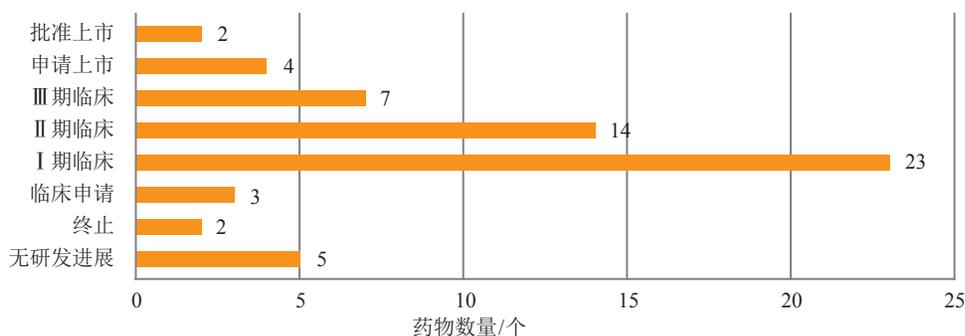


图 5 中国 1 类 2 型糖尿病药物研发管线

Figure 5 Drug development pipeline of class 1 type 2 antidiabetic drugs in China

3 近 5 年糖尿病创新药物市场

据统计, 2010 年至今 FDA 共批准了 12 个糖尿病新药 (new molecular entity, NME), 包括 5 个 GLP-1 激动剂、4 个 SGLT-2 抑制剂、2 个 DPP IV 抑制剂和 1 个长效胰岛素, 2017—2021 年 FDA 无治疗糖尿病的新分子实体获批^[12]。从 GLP-1 受体激动剂、DPP IV 抑制剂、SGLT-2 抑制剂 3 类糖尿病创新药物的全球与中国市场来看, GLP-1 激动剂和 SGLT-2 抑制剂在全球市场快速增长, DPP IV 抑制剂相对平稳, 小幅增长; 在中国市场, 这 3 类药物进口、仿制进展迅速, 受纳入医保目录的利好促进, 销售前景可期。

GLP-1 受体激动剂类降糖药包括短效和长效, 目前全球已经上市了 9 个 GLP-1 受体激动剂 (4 个短效、5 个长效), 国内已上市 7 个 (4 个短效、3 个长效) (见表 2)。短效 GLP-1 受体激动剂类降糖药分别是艾塞那肽 (每日 2 次)、利拉鲁肽 (每日 1 次)、利司那肽 (每日 1 次)、贝那鲁肽 (每日 3 次); 长效 GLP-1 受体激动剂类降糖药包括每周给药 1 次的注射用艾塞那肽微球、度拉糖肽, 以及 2019 年 5 月 6 日获批的豪森医药的聚乙二醇洛塞那肽 (该药是首个上市的国产长效 GLP-1 制剂, 也是国内第 3 个获批的长效 GLP-1 受体激动剂)。

据艾昆纬 (IQVIA) 公司数据, 近 5 年全球 GLP-1 受体激动剂年销售额逐年稳步增长, 从 2016 年的 66.5 亿美元增至 2020 年的 225 亿美元, 占全球糖尿病药物市场份额由 2016 年的 9.1% 升至 2020 年的 21.2%。2020 年全球 GLP-1 受体激动剂销售额前 3 位分别是礼来的度拉糖肽 (98 亿美元)、诺和诺德的索马鲁肽 (63 亿美元) 及利拉鲁肽 (50 亿美元)。

在中国, 2017 年 7 月利拉鲁肽被纳入医保乙类

目录, 成为被纳入医保的唯一 GLP-1 受体激动剂; 2019 年 11 月底, 2019 版医保目录新增艾塞那肽注射液和利司那肽注射液; 2020 年 12 月 28 日, 国家医疗保障局正式发布 2020 年国家医保目录^[13], 礼来的度拉糖肽、仁会生物的贝那鲁肽和豪森的聚乙二醇洛塞那肽均进入医保目录。至此, 共有 6 款 GLP-1 受体激动剂被纳入医保目录, 只有阿必鲁肽、索马鲁肽尚未进入中国市场。

表 2 全球已上市 GLP-1 受体激动剂

Table 2 Globally launched GLP-1 receptor agonist

编号	药品名	通用名	原研公司	上市国家及时间	中国进口上市
1	艾塞那肽 (短效)	exenatide	Amylin, 阿斯利康	美国: 2005-04-28 欧盟: 2006-11-20	是
2	利司那肽 (短效)	lixisenatide	Zealand Pharma, 赛诺菲	欧盟: 2013-02-01 美国: 2016-07-28	是
3	利拉鲁肽 (短效)	liraglutide	诺和诺德	欧盟: 2009-06-30 日本: 2010-01-20 美国: 2010-01-25	是
4	贝那鲁肽 (短效)	beinaglutide	上海仁会生物制药	中国: 2016-12-19	-
5	艾塞那肽 (长效)	exenatide	阿斯利康	欧盟: 2011-06-16 美国: 2012-01-27	是
6	阿必鲁肽 (长效)	albiglutide	GSK	欧盟: 2014-03-21 美国: 2014-04-15	无
7	度拉糖肽 (长效)	dulaglutide	礼来	美国: 2014-09-18 欧盟: 2014-11-21 日本: 2015-07-03	是
8	索马鲁肽 (皮下, 长效) 索马鲁肽 (口服)	semaglutide	诺和诺德	美国: 2017-12-05 美国: 2019-09-20	无
9	乙二醇洛塞那肽 (长效)	PEG-loxenatide	江苏豪森医药	中国: 2019-05-06	-

目前全球已有 12 款 DPP IV 抑制剂上市 (见表 3), FDA 共批准了 4 款, 分别是西格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀。据 IQVIA 数据, 近 5 年全球 DPP IV 抑制剂市场平稳, 小幅增长, 从 2016 年的 153 亿美元增至 2020 年的 187 亿美元, 占全球糖尿病药物市场份额略有下降, 从 2016 年的 21% 降至 2020 年的 17.7%。在中国, 西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀这 5 款药物已在中国进口上市, 目前国内均有它们的仿制药获批: 2020 年 2 月, 正大天晴首仿默沙东的西格列汀; 2020 年 7 月, 广东东阳光首仿礼来和勃林格殷格翰的利格列汀。此外, 2017 版国家医保目录将这 5 个药首次纳入, 2019 版国家医保目录继续保留了这 5 个药, 并新增除阿格列汀外的其他 4 个品种和二甲双胍联用。

目前共有 8 种 SGLT-2 抑制剂上市 (见表 4),

分别为: 达格列净、卡格列净、伊格列净、鲁格列净、托格列净、恩格列净、艾托格列净、瑞格列净, 加上相关复方制剂, 全球共有 18 个品种获批, 竞争十分激烈。近 5 年全球 SGLT-2 抑制剂销售额快速增长, 从 2016 年的 52 亿美元增至 2020 年的 151 亿美元, 占比由 2016 年的约 7.1% 升至 2020 年的 14.3%。从单个药物来看, 前三强恩格列净、达格列净、卡格列净是超过 10 亿美元的重磅药物。勃林格殷格翰的恩格列净位居榜首, 其销售额从 2016 年开始后来居上, 屡破新高, 在 2018 年突破 30 亿美元, 2020 年高达 70.3 亿美元, 是第 2 名阿斯利康的达格列净 (32 亿美元) 的 2 倍多, 强生的卡格列净位居第 3 位, 其销售额为 14.3 亿美元。

在中国, 2017 年才批准 SGLT-2 抑制剂进口上市, 目前达格列净、卡格列净、恩格列净、艾托格列净这 4 款药物已在中国进口上市。2019 年

SGLT-2 抑制剂首次被纳入国家医保目录, 具体药物是达格列净、卡格列净和恩格列净。2020 版最新医保目录中, 艾托格列净被纳入, 上市 (2020 年 7 月获批进口中国) 不到半年便谈判成功。在仿制药方面, 2019 年 12 月 20 日, 江苏豪森药业的仿制药卡

格列净片获批, 成为首个国产仿制 SGLT-2 抑制剂, 2020 年豪森药业又仿制了恩格列净。豪森药业成功实现糖尿病领域 DPP IV (维格列汀片)、GLP-1 (聚乙二醇洛塞那肽注射液)、SGLT-2 (卡格列净片) 热门靶点药物的全布局。

表 3 全球已上市 DPP IV 抑制剂

Table 3 Globally launched DPP IV inhibitor

编号	药品名	通用名	原研公司	上市国家及时间	中国进口上市	中国仿制上市
1	西格列汀	sitagliptin	Ono 制药, 默克	美国: 2006-10-16	是	正大天晴 (2020-02) 广东东阳光 (2020-07)
2	维格列汀	vildagliptin	诺华	欧盟: 2007-09-26 日本: 2010-01-20	是	豪森 (2019-03)、齐鲁 (2019-03); 2020 有北京 泰德等 6 家公司
3	沙格列汀	saxagliptin	百时美施贵宝, 阿斯利康	美国: 2009-07-31	是	江苏奥赛康 (2019-01) 正大天晴 (2020-09)
4	阿格列汀	alogliptin	Syrrx 公司, 武田	日本: 2010-04-06 美国: 2013-01-25	是	亚宝 (2019-11)、江苏德 源 (2020-04)、江苏华世 通 (2020-04)
5	利格列汀	linagliptin	礼来, 勃林格殷格翰	美国: 2011-05-02 日本: 2011-07-01	是	广东东阳光 (2020-07)
6	替格列汀	tenegliptin	三菱田边制药	日本: 2012-09-01	否	否
7	安奈格列汀	anagliptin	日本三和化学研究所, kova	日本: 2012-11-01	否	否
8	吉格列汀	gemigliptin	LG 生命科学	韩国: 2012	否	否
9	曲格列汀	trelagliptin	武田	日本: 2015-05-01	否	否
10	奥格列汀	omarigliptin	默克	日本: 2015-09-28	否	否
11	依沃格列汀	evogliptin	Dong-A ST Co. Ltd.	韩国: 2016-03-02	否	否
12	戈索格列汀	gosogliptin	辉瑞	俄罗斯: 2017-06-30	否	否

表 4 全球已上市 SGLT-2 抑制剂

Table 4 Globally launched SGLT-2 inhibitor

编号	药品名	通用名	原研公司	上市国家及时间	中国进口上市	中国仿制上市
1	达格列净	dapagliflozin	百时美施贵宝, 阿斯利康	欧盟: 2012-11-12 美国: 2014-01-08	是	否
2	卡格列净	canagliflozin	田边三菱制药, 杨森	欧盟: 2013-11-14 美国: 2013-03-29	是	江苏豪森 (2019-12) 正大天晴 (2020-10)
3	伊格列净	ipragliflozin	安斯泰来	日本: 2014-01-17	否	否
4	鲁格列净	luseogliflozin	大正, 诺华	日本: 2014-03-24	否	否
5	托格列净	tofogliflozin	中外制药, 赛诺菲, 兴和	日本: 2014-03-24	否	否
6	恩格列净	empagliflozin	礼来, 勃林格殷格翰	欧盟: 2014-05-22 美国: 2014-08-01 日本: 2014-12-26	是	江苏豪森 (2020-07) 四川科伦 (2020-08)
7	艾托格列净	ertugliflozin	辉瑞, 默克	美国: 2017-12-19	是	否
8	瑞格列净	remogliflozin	印度 Glenmark	印度: 2019-04-26	否	否

4 结语

从目前全球糖尿病药物研发特点来看, 当前糖尿病领域现有药物丰富, 与疾病相关的突破性进展很多, 但多为基础性研究, 涉及如疾病病理机制、潜力靶标、生物标志物等, 离具体的创新药物还比较远。近几年无糖尿病新分子实体获 FDA 批准, 糖尿病新药研发困难。此外, 处于临床研究阶段后期

的 2 型糖尿病药物主要是 GLP-1 激动剂和 SGLT-2 抑制剂类的 me-too 药物, 新靶点多处于早期研发阶段, 从未来的研发趋势上看, 联合用药、剂型创新、提高 SGLT-2 药物耐受性可能是三大主要发展方向: 联合用药的复方制剂是近 2 年上市的以及晚期的研发项目热点之一; 提高患者依从性, 胰岛素、GLP-1 激动剂的口服和吸入剂型依然是研发关注的

热点; SGLT-2 抑制剂是当前最具心血管益处的糖尿病药物, 是开发的热点, 针对 SGLT-2 靶点开发的新型药物, 主要是为了解决目前上市药物的耐受性问题, 已经上市的多个列净类药物均有引起生殖器和尿路感染的问题。

从全球糖尿病药物市场来看, 目前糖尿病领域各大制药公司竞争激烈, 作为糖尿病领域最主要的产品胰岛素类药物, 有多款产品专利到期。此外, 当前生物仿制药技术正发展迅猛, 其他新型糖尿病药物如 GLP-1、SGLT-2 也快速发展, 多个重磅胰岛素产品如赛诺菲的甘精胰岛素、诺和诺德的门冬胰岛素等市场表现均有所下滑; DPP IV 抑制剂面临与胰岛素类相同的困境, DPP IV 抑制剂销售冠军西格列汀专利将在 2022 年第 3 季度到期, 在仿制药和 GLP-1 类药物的强力竞争下, 未来也面临挑战; GLP-1 是市场上快速增长的一类药物, 礼来的度拉糖肽的销售额每年保持高速增长, 但诺和诺德的口

服药索马鲁肽前景可期, 索马鲁肽将成为诺和诺德最大的增长动力; SGLT-2 抑制剂是具有显著心血管益处的口服降糖药, 阿斯利康的达格列净和礼来、勃林格殷格翰共有的恩格列净最受期待。

中国糖尿病患者人数多年来都是全球首位, 预计 2045 年中国将有 7 亿糖尿病患者, 此外, 未被诊断的糖尿病人数中国也是位居全球第 1, 如何从药物研发的角度保障中国患者的用药是值得考虑的问题。当前, 中国糖尿病药物市场与全球相比, 存在明显差异。我国目前降糖药市场中, 除胰岛素以外仍以传统口服降糖药为主, 新型药物尚处发展初期。我国糖尿病药物研发如何兼顾原研与仿制、全新与 me-too 类创新, 都需要提前根据市场、政策和需求制定策略。随着新型药物市场推广逐渐成熟、医保目录更新对新型药物的纳入、以及药品专利到期、国家对进口药品加快审批等多种因素, 未来我国糖尿病药物市场结构也将发生改变。

[参考文献]

- [1] IDF. IDF diabetes atlas-9th edition [EB/OL]. (2019-11-15) [2021-06-21]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Li Y, Teng D, Shi X, *et al*. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross-sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 28(369): m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [3] Chan J C N, Lim L L, Wareham N J, *et al*. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives[J]. *Lancet*, 2021, 396(10267): 2019–2082.
- [4] Poxel, Sumitomo Dainippon Pharma. Poxel and Sumitomo Dainippon Pharma announce the approval of Twymeeq® (imeglimin hydrochloride) for the treatment of type 2 diabetes in Japan [EB/OL]. (2021-06-23) [2021-06-23]. <https://www.businesswire.com/news/home/20210622006160/en>.
- [5] Said Z. Upcoming market catalysts in Q3 2021[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(7): 497. DOI: 10.1038/d41573-021-00108-5.
- [6] Vertex. Vertex announces FDA fast track designation and initiation of a phase 1/2 clinical trial for VX-880, a novel investigational cell therapy for the treatment of type 1 diabetes [EB/OL]. (2021-03-10) [2021-06-23]. <https://news.vrtx.com/press-release/vertex-announces-fda-fast-track-designation-and-initiation-phase-1-2-clinical-trial-vx>.
- [7] Anon. Monoclonal antibody drops fat, ups muscle in obesity, diabetes [EB/OL]. (2021-01-25) [2021-06-23]. <https://www.medscape.com/viewarticle/944602>.
- [8] Ben Aissa M, Lewandowski C T, Ratia K M, *et al*. Discovery of nonlipogenic ABCA1 inducing compounds with potential in Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(1): 143–154.
- [9] Bao H, Liu Y, Zhang M, *et al*. Increased β -site APP cleaving enzyme 1-mediated insulin receptor cleavage in type 2 diabetes mellitus with cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(7): 1097–1108.
- [10] Ansarullah, Jain C, Far F F, *et al*. Inceptor counteracts insulin signalling in β -cells to control glycaemia[J]. *Nature*, 2021, 590(7845): 326–331.
- [11] 五和博澳药业. 我国首个降血糖原创天然药物桑枝总生物碱片获批上市 [EB/OL]. (2020-03-27) [2021-06-21]. <https://news.sina.com.cn/c/2020-03-27/doc-iimxyqwa3507609.shtml>.
- [12] FDA. Novel drug approvals for 2021 [EB/OL]. (2021-06-07) [2021-06-21]. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>.
- [13] 国家医疗保障局人力资源和社会保障部. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020年)》的通知 [EB/OL]. (2020-12-25) [2021-06-21]. <http://cdsnp.nhfpc.gov.cn/druglist/show6192.html>.