

行業概覽

除另有所指外，本節所載資料來自各種政府官方刊物及其他刊物，以及我們委託弗若斯特沙利文編製的市場研究報告（「弗若斯特沙利文報告」）⁽¹⁾。我們相信，資料來自適當來源，並已合理謹慎摘錄及轉載有關資料。我們並無理由相信有關資料於任何重大方面屬虛假或含誤導成分，或遺漏任何事實以使其在於何重大方面屬虛假或含誤導成分。我們、聯席保薦人或我們或彼等各自的任何董事、高級職員或代表或任何參與[編纂]的其他人士並無獨立核實有關資料，亦不會對其準確性或完整性發表任何聲明。因此，閣下不應過份依賴有關資料或統計數據。本節所載資料及統計數據可能與中國境內外編製的其他資料及統計數據不一致。董事在作出合理查詢後確認，自弗若斯特沙利文報告日期以來，市場資料並無不利變動以致限制、抵觸本節資料或對該等資料造成重大影響。

糖尿病是一種慢性病，在血液中葡萄糖水平異常升高時發生，該狀況稱為高血糖症。身體不能產生控制血糖水平所需的激素胰島素時，產生1型糖尿病，而身體不能產生足夠的胰島素或有效使用胰島素時，產生2型糖尿病。根據弗若斯特沙利文的資料，2017年全球範圍內約有4.53億糖尿病患者，其中約95%（或4.35億）為2型糖尿病患者，預計到2028年2型糖尿病患者將增至約5.61億。倘得不到及時治療，持續的高血糖症長期可能會導致對各種人體器官的損害，從而導致身體衰弱及潛在致命併發症，如視力喪失、周圍神經病變、腎功能受損、心血管疾病及中風等。弗若斯特沙利文估計，2017年全球2型糖尿病患者中有45.8%未被確診。據美國糖尿病學會稱，2型糖尿病是一種需要全球關注及緊急治療的普遍性疾病。

目前中國是2型糖尿病患者最多的國家，2017年有1.2億患者。根據弗若斯特沙利文的資料，預計到2028年該數字將增至1.6億。2017年，中國2型糖尿病患者中的52.3%未被確診。2017年美國擁有3,000萬2型糖尿病患者，預計到2028年將增至3,400萬。2017年，美國2型糖尿病患者中的22.4%未被確診。

糖尿病給全球醫療系統帶來巨大的經濟負擔。該負擔可以通過直接醫療費用來衡量，其中包括預防及治療糖尿病及其並發症（包括門診及急診護理、住院醫院護理、注射裝置及自我監測消耗品等藥物及醫療用品及長期護理）的支出。根據弗若斯特沙利文的資料，2017年全球糖尿病的醫療保健支出總額為8,500億美元。

2型糖尿病的典型特徵為(i)胰腺中負責產生胰島素的β細胞(β細胞)的漸進損害或功能損傷(通過處置指數，簡稱DI)測量及(ii)身體對胰島素的增加抗性或去敏感性(通過穩態模型評估—胰島素抗性HOMA-IR測量)。

(1) 我們就編製及使用弗若斯特沙利文報告而支付合約金額人民幣480,000元予弗若斯特沙利文。弗若斯特沙利文是一家獨立全球市場研究及顧問公司，在1961年創立於紐約，提供對各行業進行市場評估、競爭標桿分析、策略及市場企劃等服務。編製弗若斯特沙利文報告時，弗若斯特沙利文採納了下列假設：中國社會、經濟及政治環境將於預測期間內保持穩定，將會確保中國醫療行業可持續及穩定發展；中國醫療市場將會按預期增長，乃由於醫療供應增長；且中國政府將會繼續支持醫療改善，並根據其內部數據庫、獨立第三方報告及有聲望行業組織的公開所得數據。其亦根據行業數據、宏觀數據及特定行業相關推動因素的預測數據而進行分析。

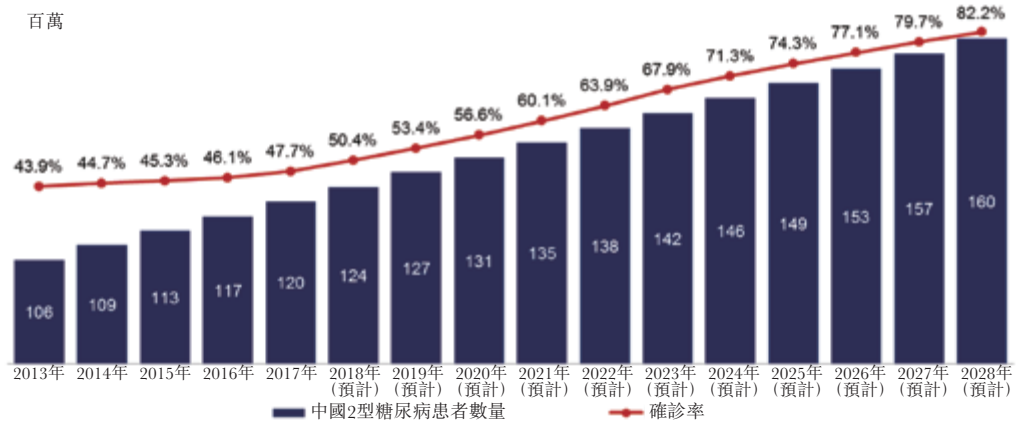
行業概覽

市場概覽

2013年－2028年(預計)中國2型糖尿病患者數量及確診率

中國2型糖尿病患者數量持續增長。2013年至2017年及預計到2028年，2型糖尿病患者的數量從1.06億將增加到1.2億，這是由於人口平均年齡增加、飲食不健康及缺乏體力活動引起的。

此外，隨著社會醫療保險制度的改善、醫療保健支出的增加及醫療保健意識的提升，確診率從2013年的43.9%上升至2017年的47.7%。預計2028年的確診率將達到82.2%，反映政府政策旨在增加對2型糖尿病的診斷及治療。

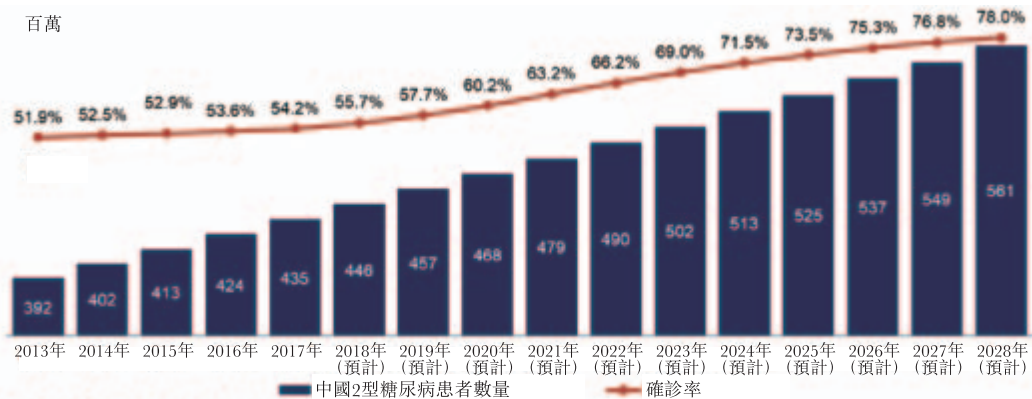


資料來源：世界衛生組織、國際糖尿病聯盟、美國糖尿病學會、弗若斯特沙利文分析

2013年－2028年(預計)全球2型糖尿病患者數量及確診率

全世界大多數糖尿病患者生活在發展中國家。根據弗若斯特沙利文的統計，生活方式及人口老齡化的巨大變化加速了糖尿病的蔓延，2型糖尿病患者數量從2013年的3.92億穩步上升至2017年的4.35億。根據弗若斯特沙利文的資料，全球糖尿病患者數量預計到2028年將達到5.61億。

隨著全球經濟的發展，確診率已從2013年的51.9%上升至2017年的54.2%。此外，隨著全球經濟發展，健康意識日高，如中國這樣的新興市場的糖尿病確診率正在上升，預計2028年確診率將增至78.0%。



資料來源：世界衛生組織、國際糖尿病聯盟、美國糖尿病學會、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

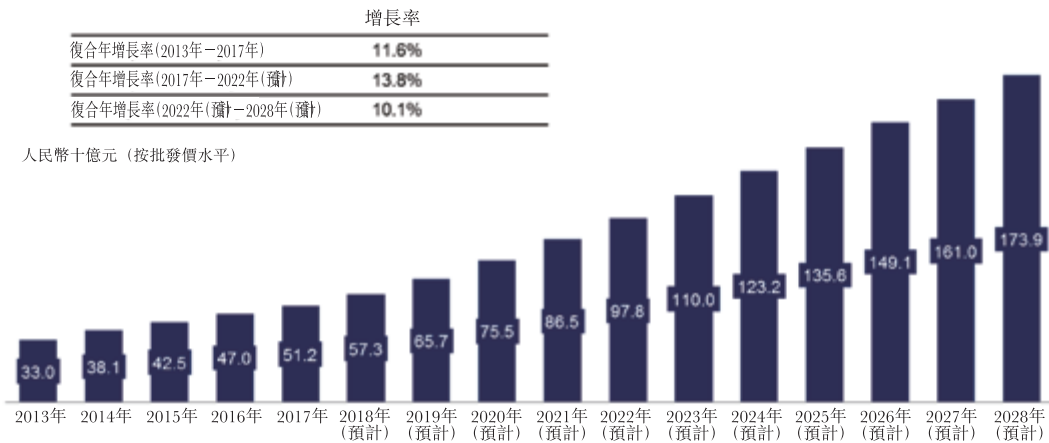
2013年至2017年，美國2型糖尿病患者數量從約28百萬緩增至約30百萬，隨著人口老齡化及長期富裕的生活方式，到2028年，預計將達到約34百萬。

中國糖尿病藥物市場，2013年－2018年(估計)

中國擁有最多糖尿病患者，預計患者數量還將增長。中國市場上的抗糖尿病藥大多為傳統藥物，而DPP-4、GLP-1及SGLT-2抑制劑等創新藥物的銷售收入仍較少。

隨著糖尿病患者收入的不斷增加、國家醫療保險制度的擴大及抗糖尿病創新藥的不斷推出，中國抗糖尿病藥物市場預計將從2017年的人民幣512億元增加到2022年的人民幣978億元(約150億美元)及2028年的人民幣1,739億(約270億美元)，預測美國市場將由2022年的454億美元增至2028年的656億美元。

中國糖尿病藥物市場，2013年－2028年(預計)



資料來源：年度報告、EvaluatePharma、國際糖尿病聯盟、弗若斯特沙利文數據庫、弗若斯特沙利文分析

全球糖尿病藥物市場，二零一三年至二零二八年(估計)

2017年全球抗糖尿病藥物市場達到689億美元，2013年至2017年的復合年增長率為7.4%。隨著主要發達市場的持續創新、糖尿病的流行及胰島素生物仿製藥的廣泛採用，市場將繼續增長及發展。全球抗糖尿病藥物市場預計將從2017年的689億美元增加到2022年的907億美元，並在2028年達到1,377億美元。

全球抗糖尿病市場，2013年－2028年(估計)



資料來源：年度報告、EvaluatePharma、國際糖尿病聯盟、弗若斯特沙利文數據庫、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

市場驅動力及趨勢

醫保目錄中2型糖尿病藥物的覆蓋範圍

在中國，甲類藥可由公共醫療保險全額報銷，而乙類藥僅可部分報銷。目錄中新增了用於治療糖尿病的4種甲類藥及9種乙類藥。除了胰島素外，2017年醫保目錄新增了8種降糖藥物。

以往，將新藥納入醫保目錄需要幾年的時間。根據2017年《關於深化審評審批制度改革鼓勵藥品醫療器械創新的意見》，中國政府提出建立國家藥品價格談判機制，並將新藥納入醫保目錄覆蓋範圍，以支持創新藥物的開發。因此，創新型糖尿病藥物可以更及時地納入醫保目錄。

中國2型糖尿病藥物的其他利好趨勢

根據弗若斯特沙利文的資料，中國市場2型糖尿病藥物的其他趨勢包括：

患者人口不斷增加

快速城市化導致越來越多的中國人形成不健康的飲食及日益久坐不動的生活方式，導致肥胖率上升。此外，中國是一個老齡化社會，2017年65歲以上人口達到1.583億，佔總人口的11.4%。預計65歲以上的人數將繼續增加，從而大大增加糖尿病患者人群，使得2型糖尿病患者的數目增加。

支付能力提高

中國可支配收入快速增長，從2013年的人民幣18,310.8元增至2017年的人民幣25,974.0元。預計該趨勢將持續，從而提升患者為藥物付費的意願及能力。此外，在最新醫保目錄中，新增合共36種糖尿病藥物，其中24種藥物專供治療2型糖尿病患者。政府已經實施了動態藥物清單計劃，我們預計該計劃將包括更多用於2型糖尿病治療的創新藥物。

對慢性病的有利政策

《中國防治慢性病中長期規劃(2017-2025年)》指出，2025年之前的目標是治療4千萬糖尿病患者。醫療改革中建立的分級醫療體系，可加強對糖尿病等慢性病的管理。該體系側重急慢分治，並鼓勵將慢性病的治療下沉到基層醫療機構，以提高可及性及便利性。我們預計該政策將增加定期接受治療的糖尿病患者數量。

行業概覽

治療方法創新

糖尿病是一種慢性疾病，需要長期服藥及頻繁監測血糖。隨著研究及開發，具有新靶點(如葡萄糖激酶及胰高血糖素受體)的創新藥物可解決2型糖尿病治療中尚未得到滿足的臨床需求。療效更好的藥物可以顯著推動中國醫藥市場的擴張。

中國及美國2型糖尿病的治療分析

於2型糖尿病早期階段，患者可以通過改變飲食、鍛煉及服用口服降糖藥物(如二甲雙胍及 α -葡萄糖苷酶抑制劑)來控制血糖水平。然而，10至20年後，幾乎所有的2型糖尿病患者都將需要胰島素，這是由於他們逐漸失去了胰腺中產生胰島素的大部分 β 細胞，因此服用抗糖尿病藥物的2型糖尿病患者中的30%至40%需服用胰島素。

中國2型糖尿病治療

在中國，並無清晰的一線療法方案。根據醫生對患者特定病徵的評估，會建議以二甲雙胍作為基礎治療藥物，而僅在二甲雙胍不耐受的情況下，方以胰島素促泌劑(如磺脲類或格列奈類)或 α -葡萄糖苷酶抑制劑(如阿卡波糖)作為一線療法藥物。倘未能控制升糖指數，患者繼續接受採用第二種口服藥物或注射藥物(例如GLP-1受體激動劑或胰島素)的二聯療法。

美國2型糖尿病治療

相反，在美國，除非有禁忌症，二甲雙胍單藥療法為確診2型糖尿病後的一線療法。倘於大約三個月的單藥療法後未達到HbA1c目標，患者繼續接受二聯療法。倘並未達到HbA1c目標，如果再過三個月後HbA1c仍無法達到目標水平，患者接受三聯療法。倘三聯療法後大約三個月未達到HbA1c目標，患者進行聯合注射治療。

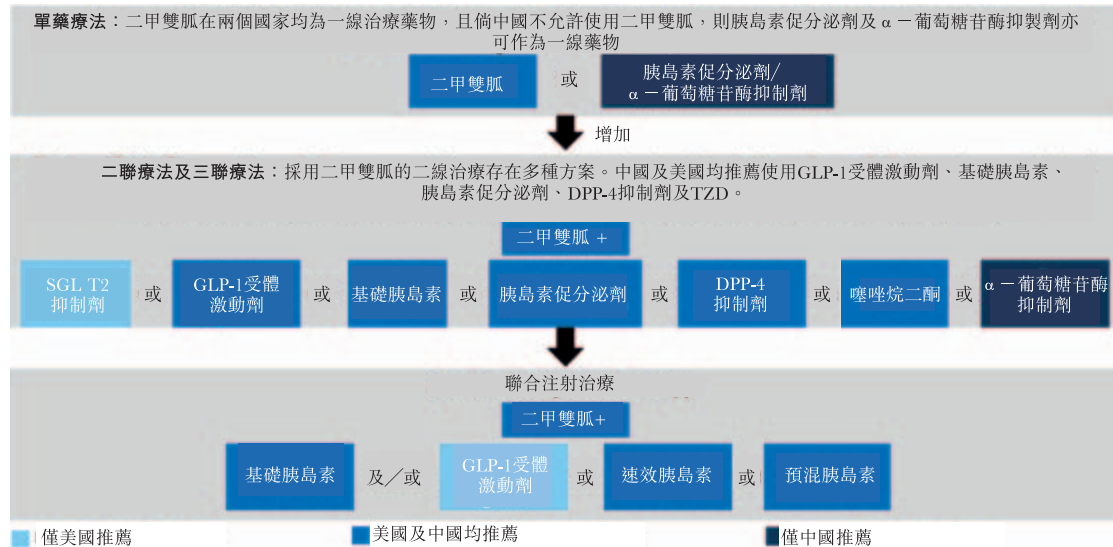
競爭格局

中國與美國2型糖尿病藥物的比較

下面介紹中國及美國2型糖尿病藥物的比較。一個主要區別在於，在中國，倘二甲雙胍不耐受， α -葡萄糖苷酶抑制劑仍被用作一線療法，而在美國， α -葡萄糖苷酶抑制劑不太常見。

行業概覽

中國治療指南不包括 SGLT-2 抑制劑。另外，在美國 GLP-1 受體激動劑僅推薦用作聯合注射療法。

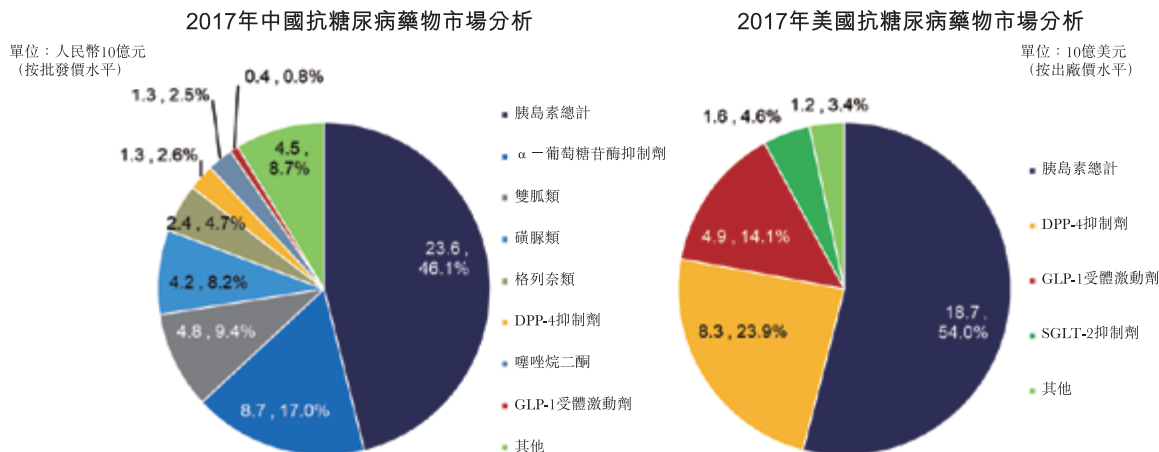


資料來源：中華醫學會、美國糖尿病學會、弗若斯特沙利文分析

美國及中國使用的 2 型糖尿病藥物

2017 年按藥物類別劃分的美國及中國抗糖尿病藥物市場

胰島素均佔中國及美國抗糖尿病藥物市場最大份額，市場份額分別為 46.1% 及 54.0%。α-葡萄糖苷酶抑制劑及雙胍類二甲雙胍亦因其價格相宜、降糖效果顯著、具有餐後降血糖作用，且具有降低心血管疾病風險等其他臨床效益而在中國佔有重大市場份額。除胰島素外，按銷售計，DPP-4 抑制劑及 GLP-1 受體激動劑以及 SGLT-2 抑制劑則為美國市場首三類抗糖尿病藥物，其總銷售額佔市場總份額的 42.6%。

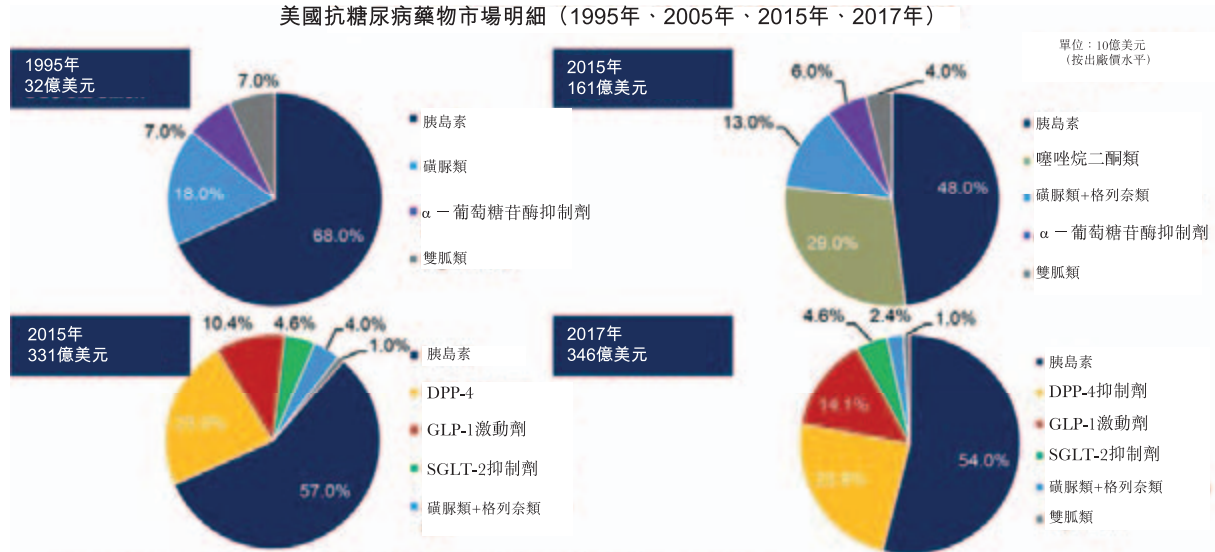


資料來源：年度報告、EvaluatePharma、國際糖尿病聯盟、弗若斯特沙利文數據庫、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

按藥物類別劃分自1995年以來過去美國抗糖尿病藥物市場

1995年至2017年間，胰島素佔抗糖尿病藥物市場上佔最大份額。然而，隨著近年新抗糖尿病藥物陸續進入市場，傳統抗糖尿病藥物的市場份額不斷減少，磺脲類與格列奈類兩者合計以及雙胍類分別僅佔2.4%及1.0%。這些數據顯示，療效良好的創新藥物已搶佔更大市場份額。



資料來源：年度報告、Evaluate Pharma、國際糖尿病聯盟、弗若斯特沙利文數據庫、弗若斯特沙利文分析

資料來源：年度報告、Evaluate Pharma、國際糖尿病聯盟、弗若斯特沙利文數據庫、弗若斯特沙利文分析

中國基礎抗糖尿病藥物的每日成本及報銷比例

按收入計中國市場的基礎抗糖尿病藥均列於醫保目錄且為可報銷藥物，其中5種為甲類藥物可免費用於治療糖尿病患者，其餘為乙類藥，須由患者自行承擔20%-30%的費用。

品牌名稱	通用名稱	藥品規格	日平均成本 (人民幣)	國家報銷藥品目錄類別	可報銷比例
拜糖平	阿卡波糖	30x50 毫克	12.6	甲類	100%
諾和密斯 30	門冬胰島素 30	3 升:300U	6.5	乙類	70%-80%
來得時	甘精胰島素	3 升:300U	17.5	乙類	70%-80%
諾和靈 30R	低精蛋白鋅胰島素	3 升:300U	4.8	甲類	100%
長秀霖	重組甘精胰島素	3 升:300U	13.8	乙類	70%-80%
卡博平	阿卡波糖	30x50 毫克	8.5	甲類	100%
格華止	二甲雙胍	30x0.5 毫克	3.0	甲類	100%
諾和龍	瑞格列奈	30x1 毫克	4.1	乙類	70%-80%
諾和銳	門冬胰島素	3 毫升:300U	7.4	乙類	70%-80%
亞莫利阿瑪爾	格列美脲	15x2 毫克	4.3	甲類	100%
胰妥善	利拉魯肽	3 毫升:18 毫克	27.3 (1.2 毫克/天)	乙類	70%-80%
			41.0 (1.8 毫克/天)		
佳糖維	西格列汀	14x100 毫克	7.6	乙類	70%-80%
福適佳	達格列淨	14x10 毫克	16.3	—	—
降爾糖	艾塞那肽	60x10 微克	57.8 (20 微克/天)	—	—
		60x5 微克	48.3 (10 微克/天)		

資料來源：弗若斯特沙利文分析

行業概覽

美國主流抗糖尿病藥物(按收入劃分)的每日成本

下表反映美國主流抗糖尿病藥物的每日成本。

品牌名稱	通用名稱	藥物規格	2017年零售價 (美元)	平均每日成本 (美元)
蘭德仕	甘精胰島素	5x3ml:300U	481.8	9.2
胰妥善	利拉魯肽	3x3ml:18毫克	993.7	11.0
佳糖維	西他列汀片	30x100毫克	531.2	17.7
優泌樂	重組賴脯胰島素	5x3ml:300U	550.5	10.5
Trulicity	度拉魯肽	4x0.5ml:1.5毫克	822.8	29.3
諾和銳	門冬胰島素	5x3ml:300U	552.3	10.5
諾華	地特胰島素	5x3ml:300U	513.6	9.8
Invokana	卡格列淨片	30x300毫克	569.2	6.3
捷糖穩	西他列汀	60x50毫克:1000毫克	547.8	18.3
安達唐	達格列淨片	30x10毫克	564.8	18.8

資料來源：弗若斯特沙利文分析

複合終點

以往，2型糖尿病患者的標準治療方案強調需要降低HbA1c水平。然而，目前的治療指引建議治療達到「複合終點」，包括不增重、不出現低血糖及減少HbA1c。下表載列所示2型口服及注射2型糖尿病藥物從基線達到複合終點的情況。

藥物/劑量	達到以下患者的比例：			從基線到26周的變化(LS表示LOCF, ITT) ^a		
	HbA1c <7.0%	HbA1c <7.0%， 無體重增加， 無低血糖	HbA1c <7.0%， 無體重增加	HbA1c <7.0%， 無低血糖	HbA1c(%)	體重(kg)
注射						
利拉魯肽 1.8毫克(GLP-1).....	65%	40%	50%	51%	-1.15	-2.27
利拉魯肽 1.2毫克(GLP-1).....	56%	32%	39%	43%	-1.05	-1.69
甘精胰島素(胰島素同類物).	53%	15%	16%	48%	-0.88	1.14
艾塞那肽(GLP-1).....	45%	25%	32%	34%	-0.81	-1.78
口服						
磺脲類.....	48%	8%	15%	33%	-0.86	1.65
噻唑烷二酮.....	34%	6%	9%	23%	-0.54	0.29
西他列汀(DPP-4).....	30%	11%	17%	21%	-0.64	-0.29
安慰劑.....	18%	8%	11%	12%	-0.01	-0.85

行業概覽

ITT，意向治療；LOCF，末次觀察推進法；LS，最小平方。* $p < 0.05$ 使用利拉魯肽 1.8 毫克，與除甘精胰島素外的所有比較藥物相比。

資料來源：《糖尿病、肥胖及代謝(Diabetes, Obesity and Metabolism)》，2012 年第 14 期，77 至 82 頁，B.Zinman, W.E. Schmidt 及其他作者

治療 2 型糖尿病的研發管線

下表載列可能成為治療 2 型糖尿病(GKA 以外)的研發管線。

目標	候選藥物	公司	現況
GPR40	JTT851	日本煙草產業	在美國完成第 II 期
	P11187	Piramal	在美國進行第 I 期
	SHR0534	恒瑞	在中國完成第 I 期
	LY2922470	禮來	在美國及新加坡完成第 I 期
GPR119	PSN821	Prosidion	在南非完成第 II 期
	LEZ763	諾華	在美國完成第 II 期
	DS8500	第一三共株式會社	在美國及日本進行第 II 期
	BMS903452	美國百時美施貴寶公司	在美國完成第 I 期
AMPK	Imeglimin	Poxel	在英國完成第 II 期 在拉脫維亞完成第 II 期
	Bempedoic acid	Esperion Therapeutics	在美國完成第 III 期
口服 GLP-1	Ozempic (Oral)	諾和諾德	在 18 個國家(包括美國及日本等)完成第 III 期
	TTP-273 (GLP-1r)	vTv Therapeutics / 華東醫藥	在美國完成第 II 期 在中國獲授權
	ORMD-0901	Oramed	第一 b 期在美國完成
口服胰島素	口服 HDV 胰島素	Diasome	第 II 期
	ORMD-0801	Oramed	第 II 期在美國完成 第 II 期在以色列完成
	Oshadi Lcp	奧沙迪藥物管理局	第 II 期在以色列完成
SGLT-2	恒格列淨	恒瑞	在中國進行第 III 期
	Sotagliflozin	賽諾菲	在中國申請新藥臨床試驗待審批 歐盟及美國就 T1D 進行 NDA 核查
PPAR	西格列他鈉	微芯	在中國完成第 III 期

資料來源：本公司網站、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析

行業概覽

GKA 開發的研發管線

下表載列 GKA 的開發狀況。

候選藥物	公司	現況
HMS5552	華領醫藥	第 III 期在中國進行、 第 II 期在中國完成概念驗證、第 I 期在美國完成
ADV-1002401	Advinus	在印度進行第 II 期
TMG-123	帝人	在美國進行第 II 期、 在日本進行第 II 期
LY2608204(Globalagliatin)	禮來／亞寶	在美國終止第 II 期、 在中國進行第 I 期
PF-04937319	輝瑞／派格	在美國完成第 II 期、 在日本及新加坡完成第 I 期、 在中國申請試驗性新藥
TTP399(GKI-399)	VTV	在美國完成第 II 期

資料來源：本公司網站、ClinicalTrials.gov、弗若斯特沙利文分析

准入壁壘

GKA 的過往 II 期臨床試驗情況

除 Dorzagliatin 外，尚無其他 GKA 成功完成 II 期臨床試驗或進入 III 期臨床試驗。過往 GKA 候選藥物中發現的缺陷包括（除與每種特定候選藥物化學結構相關的其他根本問題外）缺乏療效、增加低血糖症（危險的低血糖水平）風險導致異常（血脂水平異常）及／或肝毒性。

合成藥物（贊助人）／簡介	臨床研究終止的主要原因
RO4389620/Piragliatin（羅氏） 雙效／全面激活	終止 Piragliatin 的主要原因是於 II 期試驗中發現其產生了大量意料之外的人體代謝物。累積人體代謝物的原因被認為與其化學結構有關，有關化學結構將導致肝細胞受損或發炎，並以肝酶水平升高反映出來。
MK-0941(Merek) 症狀包括暈眩、流汗及胰臟發炎	II 期試驗的結果概要包括血糖控制所得到改善不能持久、低血糖發生率增加，以及三酸甘油酯及血壓升高。參加本研究的患者必須為 2 型糖尿病患者，彼等在接受 HbA1c 水平為 7.5% 至 11.0% 之間的篩選前，以穩定劑量服用每日 ≥ 15 單位的胰島素，持續服用至少六週。由於未能達到持續血糖有效性，研究於第 14 週終止。
AZD-1656 (Astra Zeneca) 雙效／部分激活	研究結果概要包括血糖控制差／效果差以及血清三酸甘油酯含量升高（增加 18%-22%）
AMG 151/ARRY-403 (Array) 雙效／全面激活	研究結果概要包括低血糖情況增加（35.8% 在藥物治療及 23.5% 在安慰劑）及血清三酸甘油酯含量上升（與安慰劑比較，增加 20%）。
PF-04991532（輝瑞） 肝臟選擇性	為期 12 周每日一次 750 毫克的 II 期試驗顯示，HbA1c 水平從基線水平輕微下降 0.7%，功效不及採用每日一次 Sitagliptin 100 毫克。

資料來源：X. Zhu、D. Zhu、X. Li 等人，《糖尿病、肥胖及新陳代謝(Diabetes, Obesity and Metabolism)》，2018 年；余剛，葡萄糖激酶激活劑研究進展，藥學進展，2016, 40(3)