

“降糖+减肥”“马斯克亲测”……“网红减肥药”司美格鲁肽带火了GLP-1，也彻底激发了国内外药企开发GLP-1类药物的热情，大批药企争先恐后涌入该赛道。然而，这番欣欣向荣的景象背后，却可能暗藏深坑：“内卷”让GLP-1类药物不但研发门槛越来越高，还因日前发布的致癌风险增加了市场的不确定性。

■新快报记者 梁瑜

名人“带货”让GLP-1受体激动剂药物火遍全球

近日，GLP-1类药物被欧洲药品管理局(EMA)标记为有甲状腺癌的潜在风险，引起了业内广泛关注。

国内消费者最初关注司美格鲁肽，是因为特斯拉首席执行官埃隆·马斯克2022年10月在回复网友提问时称，自己通过司美格鲁肽30天成功瘦了9公斤。名人背书和“带货”，司美格鲁肽以“减肥神药”之誉火遍全球。

司美格鲁肽是一类胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物，通过抑制食欲、延迟餐后早期胃排空作用、提高胰岛素功能等多种作用机制达到减重药效，其中食欲抑制是使用这类药物的直接感受，也被认为是减重作用的主要原因。中国目前已批准司美格鲁肽用于治疗肥胖型2型糖尿病的处方药，并已纳入乙类医保。今年6月，诺和诺德的司美格鲁肽注射液“减重”适应症上市申请获受理。业内人士预计，新适应症获得受理到适应症上市可能还需要几个月时间。

迄今为止，FDA已批准了8款GLP-1受体激动剂药物，包括最早上市的艾塞那肽(阿斯利康)，运用较多的利拉鲁肽(诺和诺德)、度拉糖肽(礼来)、司美格鲁肽(诺和诺德)等。它们主要用于2型糖尿病治疗，而利拉鲁肽和司美格鲁肽还在FDA获批了减肥适应症。

司美格鲁肽的生产企业诺和诺德2022年财报显示，其全年总收入1769.54亿丹麦克朗(约合256.46亿美元)，其中GLP-1业务全年收入833.71亿丹麦克朗(约合120.84亿美元)，同比增长56%，主要由司美格鲁肽贡献。另一款GLP-1受体激动剂度拉糖肽的生产企业礼来公布的2022年财报显示，公司全年总营收285.41亿美元，其中GLP-1受体激动剂以15%的增速实现74.4亿美元收入。

国内外药企积极布局GLP-1类减肥药市场

据中企信统计数据显示，2020年全球GLP-1受体激动剂药物市场规模达到131亿美元，占糖尿病药物市场的18.8%，全球GLP-1受体激动剂药物市场将会在2030年增长到407亿美元。

就我国来看，2020年公布的第六次针对糖尿病的大型流行病学调查显示，中国糖尿病患者总人数约为1.298亿。其中2型糖尿病患者超过90%。而《全球营养不良状况报告》显示，中国逾3亿人属于超重和肥胖人群。

近两年，司美格鲁肽的火热出圈，促进了国内外药企积极布局GLP-1类减肥药市场。根据医药魔方NextPharma数据库，截至2023年6月27日，全球有超过150款GLP-1新药在研，适应症覆盖2型糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎、阿尔茨海默症等多种疾病。

在日前召开的美国糖尿病协会(ADA)第83届年会科学会议上，围绕GLP-1领域的行业布局，国内外企业颇有“神仙打架”的势头。据不完全统计，国内外超10家知名药企公布GLP-1类新药最新进展，包括跨国企业礼来、勃林格殷格翰，国内创新企业恒瑞医药、先达达、硕迪生物、银诺医药等。

此外，司美格鲁肽化合物专利将在2026年到期，国内的华东医药、信达生物、石药集团、天境生物、恒瑞医药、甘李药业等多家企业均积极布局GLP-1受体激动剂领域。据Insight数据库，目前国内已有112款GLP-1类新药进入临床阶段。从项目申报数量来看，近三年临床申报已处于爆发期。2016-2020年平均每年该类新药仅申报临床5-6个项目，在今年上半年已有16个项目申报，几乎是去年全年的数量。

大药企退出、致癌风险…… GLP-1赛道面临“降温”



■廖木兴/图

不断拉升的减重比例，让研发门槛越来越高

GLP-1类药物研发门槛已被大大抬高且预计会越来越高。后入局者，想要在GLP-1赛道上挤出生存空间，就必须在疗效上优于已有药物，至少与之相当。

司美格鲁肽虽然占据了先发优势，在GLP-1类药物中知名度最高，但多个大型跨国药企不断刷新的减肥数据，使得赛道后来者的入局门槛日益抬高。礼来的替尔泊肽也已递交上市申请，有望最快在今年底获批作为减肥药上市。其3期临床试验发现，15mg剂量72

周治疗后平均体重减轻高达22.5%(24公斤)，有望成为效果最好的减肥药物。勃林格殷格翰公布了胰高血糖素/GLP-1受体双重激动剂Saxiglutide的II期临床试验数据，46周治疗期结束后，在接受两个最高剂量组中，四成受试者体重下降至少20%。礼来公布的另一款GLP-1R/GIPR/GCGR三靶点激动剂Retinotropide的II期临床试验数据：每周皮下注射一次，持续给药48周后，受试者平均体重减轻24.2%(26.2kg)。而此前上市的药

物减肥效果均在15%左右。

就剂型、靶点等机制来看，随着发展和技术的迭代，GLP-1类药物的竞争门槛也大幅提高。目前已有注射、口服、单靶、双靶、三靶等各类产品在研。据药智网统计数据，全球GLP-1靶点在研管线有184项，其中单靶点、双靶点、三靶点和多靶点的药物数量，分别达到了97项、60项、21项和6项。未来还可能出现更新机制的药物，而且这个过程不会耗费太长时间。

部分跨国药企开始理性止损

一些跨国企业似乎已嗅到了残酷竞争的味道，开始及时止损。

因安全问题，辉瑞在6月26日表示，已更新了小分子GLP-1R激动剂项目的临床计划，决定放弃第二代的Lotiglipron，全力推进第一代的Danuglipron。辉瑞的放弃决定主要基于I期药物相互作用研究的药动学数据，以及在这些I期研究和正在进行的II期研究测量的转氨酶升高结果。

阿斯利康也先后宣布放弃两款GLP-1药物的临床开发。近期，其口服GLP-1R激动剂AZD0186没有达到预期目标，未显示出足够的差异性和超越性，故决定终止该临床研究。早在今年4月，阿斯利康就宣布放弃已经进入IIb/III期阶段的GLP-1/GCGR双靶点激动剂Cotadutide，原因是与已上市的几款药物相比并不具备竞争优势。但阿斯利康并未完全放弃

GLP-1研发，表示将集中资源开发一款同机制但为周制剂药物GLP-1R/GCGR激动剂AZD9550。

业内观察人士表示，在日新月异的GLP-1类药物研发热潮中，由于新药研发流程很长，若后来者急于蹭热度，眼光不够长远、脚步迈得太慢，好不容易研发的产品面世即面临淘汰，付出的心血和金钱都有可能打了水漂，只能紧握棘手的鸡肋，剩下一地鸡毛。

潜在安全性风险也为最热赛道“降温”

近日发布的一则GLP-1类药物被欧洲药品管理局(EMA)标记为甲状腺癌的潜在风险的提醒，也在给GLP-1过度火爆的热潮“降温”，让一股脑冲入或计划冲入赛道的企业不得不静下心来思考风险利弊。

6月22日，据媒体报道，EMA标记为甲状腺癌潜在风险的GLP-1类药物包括司美格鲁肽(商品名：Ozempic、Wegovy)和礼来的替尔泊肽(商品名：Mounjaro)。监管机构要求相关企业在7月26日之前提交更多信息。欧盟药品监管局补充说明，GLP-1药物用于减肥是否也会存在像糖尿病患者使用时一样会增加患甲状腺癌的风险仍需试验证明。

据了解，EMA对GLP-1类药物的安全性警告，源于去年11月发表在《糖尿病护理》杂志上的名

为“GLP-1受体激动剂与甲状腺癌的风险”的研究。研究结果显示，与不使用GLP-1类药物的患者相比，使用GLP-1类药物1-3年或超过3年的患者高甲状腺癌发生率更高。

其实，GLP-1与甲状腺癌渊源已久。司美格鲁肽在临床前试验中就出现了小鼠甲状腺C细胞肿瘤发病率增加的情况。一项发表在《柳叶刀》上的研究也表明，服用利拉鲁肽长达104周的大鼠小鼠，会以剂量依赖性方式导致甲状腺C细胞增生和C细胞肿瘤形成。对此，美国FDA早已对利拉鲁肽药物进行“黑框警告”，警告使用者患甲状腺癌的潜在风险。

然而诺和诺德表示，GLP-1受体激动剂已经用于治疗2型糖尿病超过15年，没有发现司美格鲁肽或利拉鲁肽与甲状腺癌的发

生存在因果关系。

但是，头脑发热抵不过安全性带来的行业阴霾。

美国的安全用药和实践研究所(ISMP)就曾对2011年7月1日到2012年6月30日间向FDA报告的5款GLP-1类药物发生的共1723例严重不良反应事件进行分析，从中发现了831例胰腺炎、105例胰腺癌和32例甲状腺癌。数据经过校正后，研究者发现，相比二甲双胍等糖尿病药物，GLP-1类药物使用者出现胰腺炎的可能性高出了20倍以上，其中注射剂型比口服剂型更高。ISMP专家Thomas Moore曾直言，他担心整个GLP-1类药物的未来都有问题。



扫码获取更多
健康医药资讯