# 推动浙江省糖尿病药物产业发展的专利分析与建议[1]

杭州九源基因工程有限公司 广州奥凯信息咨询有限公司　课题组

**摘要：**糖尿病高发已成为全球性的尤其是中国的重大公共卫生难题，已成为继心脑血管疾病及肿瘤之后，严重威胁人类健康的第三大疾病。本文通过专利分析、文献和实地调研的方法，剖析国内外糖尿病治疗药物的发展态势，通过专利预警分析以指导省内企业在糖尿病药物关键技术领域突破国外垄断和规避专利风险，结合我省在糖尿病药物产业发展及相关企业在该研发领域的技术优势，从“产业链安全”角度提出推进产业发展的对策建议。

糖尿病高发已成为全球性的尤其是中国的重大公共卫生难题，已成为继心脑血管疾病及肿瘤之后，严重威胁人类健康的第三大疾病。根据最新流行病学调查，我国成人糖尿病患病率已上升至 12.8%，糖尿病患者人数高达 1.298 亿[2]，居全球首位,我国庞大的糖尿病患病人群将对我国社会与公共卫生构成严重挑战。

2019年9月11日，国务院常务会议决定对参加城乡居民基本医保的高血压、糖尿病患者，将其在国家基本医保用药目录范围内的门诊用药统一纳入医保支付，报销比例提高至50%以上。作为第一大慢性病管理，糖尿病患者长期用药的经济负担重是制约患者用药可及性的关键影响因素，这需要国内制药厂商早日突破技术和专利障碍，早日实现国产药物上市。但跨国药企在我国进行了复杂的糖尿病药物专利布局，专利涉及的产业链极为复杂且隐蔽，稍有不慎即有可能踏入专利陷阱。

在这一宏观背景下，基于糖尿病治疗领域的广阔市场和重大需求，迫切需要整合专利信息、工程技术、人才等资源，围绕糖尿病药物产业链的不同环节，聚焦企业核心技术和产品，结合企业的产业链定位和创新水平，以专利运营提升企业竞争力为目标开展糖尿病药物专利预警分析，以指导省内企业在糖尿病药物关键技术领域开展技术研发突破国外垄断，大幅提升企业自主创新能

---

1 本文为 2020年浙江省知识产权预警分析项目《糖尿病药物产业专利预警分析项目》部分成果;

2 Li Yongze, et al.,BMJ 2020;369:m997.DOI:10.1136/bmj.m997;

力和国际市场竞争力，为糖尿病药物产业技术创新和转型升级等方面水平提升提供科学依据。

## 一、国内外糖尿病药物产业发展态势

目前临床常用治疗糖尿病的药物按照作用机制的不同，可以分为胰岛素及其类似物、GLP-1 受体激动剂（GLP-1RA）、化学口服降糖药（包括双胍类降糖药、促胰岛素分泌剂、胰岛素增敏剂、α-糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4（DPP-IV）抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2（SGLT-2）抑制剂等），以及用于糖尿病眼科并发症的抗 VEGF 单抗药物等。

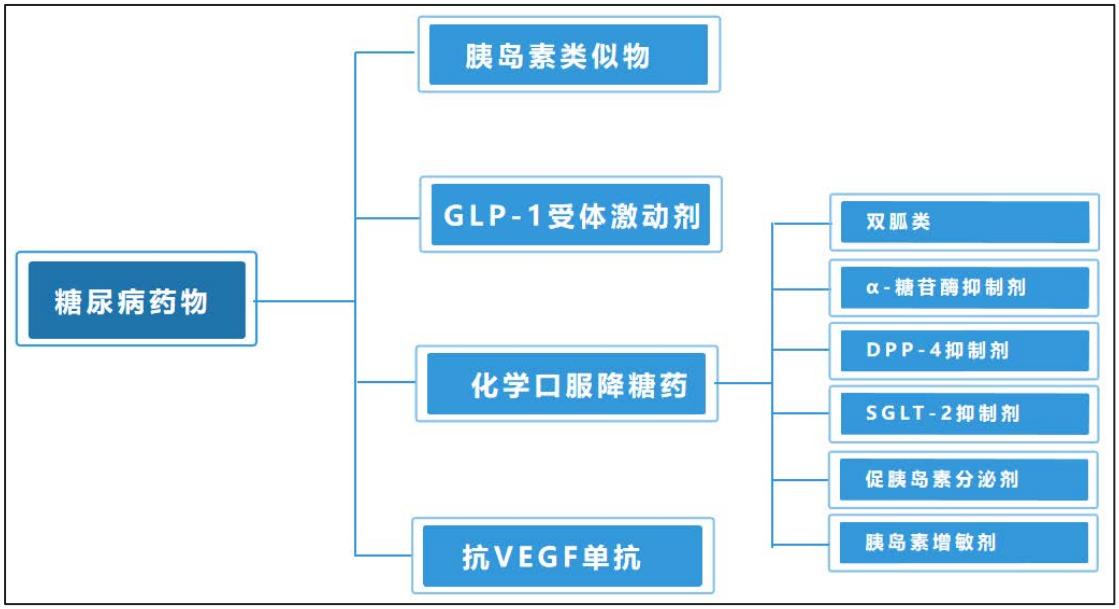


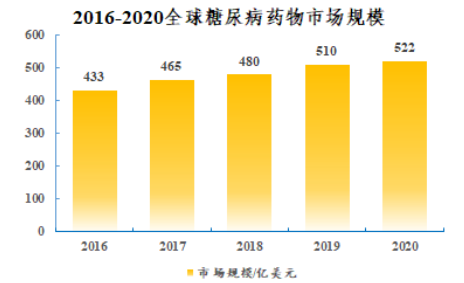

**图 1 糖尿病药物分类**

2020 年全球糖尿病市场规模超过 520 亿美元，相比 2019 年增幅 2.3%，但降糖药市场结构发生巨大变化。从全球降糖药类别来看，胰岛素受类似药冲击首次跌破 200 亿美元为 195 亿美元，但从占比来看，仍然占到全球糖尿病药物市场的 46.7%。SGLT2 抑制剂市场规模达到 68 亿美元，随着肾脏保护和心血管适应症获批，未来几年将迎来进一步放量，以其为代表的化学口服降糖药占比约 35.7%。而 GLP-1 受体激动剂保持了高速增长，2020 年市场规模 137 亿美元，增幅 22%，预计今后将超过胰岛素成为第一大降糖药品类。

**图 2 全球糖尿病市场规模**

**2020年全球降糖药排行(前10名/亿美元)**

| 分类 | 通用名 | 销售额（亿美元） | |
|---|---|---|---|
| | | 2020 | 2019 |
| GLP-1 | 度拉糖肽 | 53.56 | 41.28 |
| SGLT-2 | 恩格列净 | 38.54 | 33.63 |
| GLP-1 | 司美格鲁肽 | 35.10 | 18.60 |
| DPP-4 | 西格列汀 | 33.06 | 34.82 |
| GLP-1 | 利拉鲁肽 | 31.03 | 36.30 |
| Insulin | 甘精胰岛素 | 29.91 | 33.85 |
| Insulin | 门冬胰岛素 | 28.02 | 29.89 |
| Insulin | 赖脯胰岛素 | 26.26 | 28.21 |
| DPP-4 | 利格列汀 | 24.00 | 23.43 |
| DPP-4 | 西格列汀/二甲双胍 | 19.71 | 20.41 |



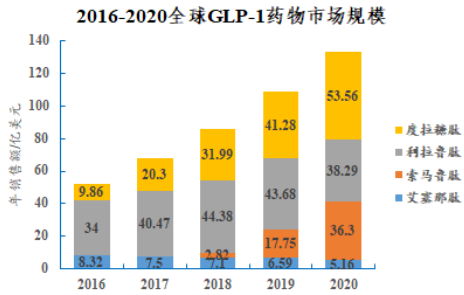




**图 3 GLP-1 激动剂药物市场规模**

而国内糖尿病药物的组成结构则与全球结构明显不同，例如：（1）从市场份额第一的药物看，全球范围内，胰岛素及其类似物的市场份额占比第一，接近一半，而我国份额最大的则是化学口服降糖药，占比高达 60%；（2）从 GLP-1 受体激动剂市场份额看，全球达到了 17%，我国仅有 2%，远低于全球水平。然而，对于患者来说，长效和口服 GLP-1 可大幅提高用药依从性，因此，GLP-1 药物是当下的药企研发主流，也是未来潜在的糖尿病治疗用药新潮。

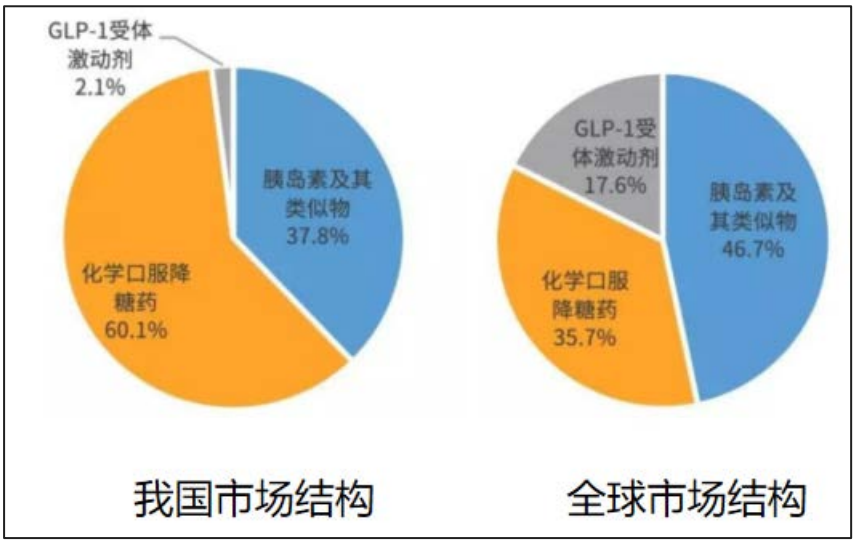



**图 4　全球及我国糖尿病市场结构**

国内市场，GLP-1 受体激动剂凭借降糖、降低心血管风险等诸多优势，逐渐受到国内医生的青睐，逐步替代传统化学口服降糖药，占领相当一部分糖尿病治疗药物市场。虽然当前国内 GLP-1 药物仅有 2%市场规模，但 2020 年利拉鲁肽、艾塞那肽、贝那鲁肽、洛赛那肽、度拉糖肽以及利司那肽 6 款药物均进入医保目录，预计整体 GLP-1 药物市场将飞速增长，2030 年达到 515 亿元人民币。

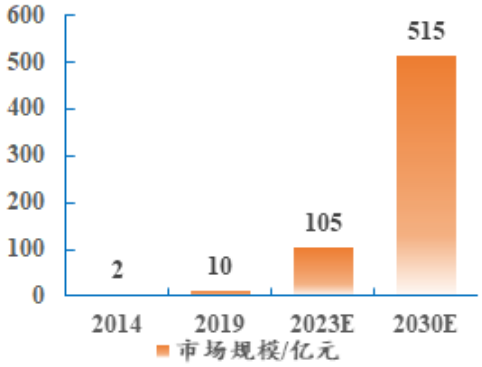



**图 5 国内降糖药物市场趋势**　　**图 6 国内 GLP-1 药物市场发展趋势**

而随着我国居民收入的增长、医生用药习惯的改变以及医疗政策调整带来的糖尿病治疗药物价格大幅下降等因素的综合影响下，预测我国糖尿病药物市场发展趋势如下：

（1）我国胰岛素及其类似物市场规模将由 2018 年的 199.4 亿元升至 2030

年的 336.1 亿元，年复合增长率 4.4%；

（2）GLP-1 受体激动剂将在II型糖尿病治疗领域逐步替代传统化学口服降糖药，预计到 2030 年我国 GLP-1 受体激动剂销售额将达到 515 亿元，占糖尿病治疗药物整体市场规模的 30 %以上；

（3）未来用药结构将从“阿卡波糖、二甲双胍”为主转向“DPP-IV 抑制剂”和 SGLT-2 抑制剂为主，预计到 2030 年 DPP-IV 抑制剂在化学口服降糖药的市场规模占比将达到 42%，阿卡波糖和二甲双胍的市场规模占比将分别降至 20%和 12%；

（4）对于 2 型糖尿病患者，病程 10 年以上者的糖尿病视网膜病变发生率为 23％，病程 15 年以上者为 60％，其中 10％为严重的增殖性视网膜病变。但我国已批准的 3 种用于治疗眼底疾病的抗 VEGF 药物如雷珠单抗、康柏西普和阿柏西普上市以来总渗透率仅 2%。随着生物类似药的逐步上市以及集采招标政策带来的降价压力，将有越来越多的眼底病变的糖尿病患者会采用抗 VEGF 药物治疗，显示未来眼部血管病变治疗市场具有巨大的市场增长空间。

这些数据反映出中国糖尿病治疗用药选择正在改变和升级，这一趋势未来 3～5 年将更为显著。

## 二、浙江省发展糖尿病药物产业的优势与存在的问题

### （一）优势与机遇

**1、具有较完善的糖尿病药物全产业链体系。**省内糖尿病药物产业集群趋势明显，主要集中在杭州钱塘新区高端生物医药产业平台、绍兴滨海新区高端生物医药产业平台、台州医药产业集聚区等重点园区，产业集聚程度不断提高。已有多家药企介入GLP-1受体激动剂药物、胰岛素类似物、抗VEGF单抗药物和口服化学药物等领域研发，正蓄势突破技术壁垒。例如杭州九源基因工程有限公司在GLP-1受体激动剂药物开发处于全国领先地位，首先开发成功GLP-1药物激动剂药物利拉鲁肽和司美格鲁肽并率先进入临床研究，有望争取首仿上市；杭州中美华东制药有限公司是国内糖尿病领域的龙头企业，已建立强大的糖尿病药物销售队伍和相应的销售渠道，建成年产50吨阿卡波糖原料药和10亿片阿卡波糖片生产线，对当前主流的降糖药产品实现了全覆盖，已拥有商业化及在研产品二十余款，包括α-糖苷酶抑制剂、DPP-IV抑制剂、SGLT-2药物、雷珠单

抗、GLP-1受体激动剂（与九源合作）、GLP-1/GIP双重激动剂、胰岛素及其类似物（与九源合作）等多项市场主流药物。海正药业正在进行门冬胰岛素、德谷胰岛素、甘精胰岛素和口服化学降糖药的开发，显示省内企业在糖尿病药物领域已形成覆盖上中下游完善的产业链。

**2、具备良好的创新生态。**政策方面，2018 年我省新出台的“科技新政 50 条”，提出将打造生命健康世界科技创新高地；浙江省医药产业发展“十四五”规划指出，到 2025 年，全省医药产业总产值力争达到 4000 亿元；建成千亿级先进制造业集群，布局 10 个以上“新星”产业群。2021 年，杭州市发布了《关于加快生物医药产业高质量发展的若干意见》，在支持创新药品研发方面给予单个品种最高可达 3000 万元的资金支持，改良型新药给予单个品种最高可达 1200 万元资金支持。在资金链方面，浙江生物医药产业 PE/VC 投资活跃，支持省内生物医药产业步入创新活跃期。例如鸿运华宁公司开发的用于治疗糖尿病的 I 类新药 GLP-1 受体抗体 GMA102 是 GLP-1 领域和 GPCR 抗体领域的重要创新，目前正处于临床 I/II 期研究，显示了很好的潜力，鸿运华宁已围绕 GMA102 相关技术进行专利布局。上市公司华东医药引入 GLP-1/GIP 双靶点激动剂 SCO-094 和口服 GLP-1 化学药物 TTP273，4.9 亿收购道尔生物 75%股权布局基于 GLP-1R、GIPR、FGF21R 靶点的双靶点及三靶点药物，显示省内有实力的药企已经不满足单纯的仿制，正在积极介入糖尿病创新药物的研发前沿。

**（二）问题与挑战**

需要引起重视的是，尽管目前国内糖尿病市场增长的份额基本被DPP-IV抑制剂、GLP-1受体激动剂、SGLT-2抑制剂和长效胰岛素类似物占据，而这些药物目前基本上被外资所控制，显示着中国的糖尿病药物市场正逐渐被外资品牌所主导，国内药企竞争力不强，这里面有多方面的原因：

1、专利壁垒限制。跨国药企在我国进行了复杂的糖尿病药物专利布局，专利涉及的产业链极为复杂且隐蔽，涉及化合物、工艺、晶型、适应症和药物组合物等，稍有不慎即有可能踏入专利陷阱。由于专利限制，如GLP-1受体激动剂药物利拉鲁肽、度拉糖肽和索玛鲁肽的关键专利分别陆续将于2024-2026年到期，第3代胰岛素德谷胰岛素的关键专利将于2026年到期，DPP-IV抑制剂西格列汀、利格列汀、曲格列汀关键专利陆续将于2024-2026年到期，SGLT-2抑制剂

达格列净、卡格列净、恩格列净分别将于2025-2027年到期。尽管国内已有多家企业提交仿制申请，部分已获批准，但由于专利限制尚未形成销售额，或者就晶型专利、生产工艺专利和组合物专利等进行旷日持久的专利无效诉讼中，宣示本土企业在该领域的竞争中全面落后。

**表 1 与新一代糖尿病治疗药物相关的中国关键专利**

| 活性成分名称 | 专利号 | 专利权人 | 法律状态 |
|---|---|---|---|
| 利拉鲁肽 | CN200480034152.8 | 诺和诺德股份有限公司 | 授权，但已被九源公司全部无效 |
| 司美格鲁肽 | CN200680006674.6 | 诺和诺德公司 | 授权，有效期截至 2026 年 3 月 |
| 度拉糖肽 | CN200480015953.X | 伊莱利利公司 | 授权，有效期截至 2024 年 6 月 |
| 德谷胰岛素 | CN200680053516.6 | 诺沃-诺迪斯克有限公司 | 授权，有效期截至 2026 年 12 月 |
| Tirzepatide | CN201680005007.X | 伊莱利利公司 | 授权，有效期截至 2036 年 1 月 |
| 雷珠单抗 | CN98805910.X | 基因技术股份有限公司 | 2018 年 4 月已专利到期 |
| 阿柏西普 | CN201310118971.1 | 瑞泽恩制药公司 | 2020 年 5 月已专利到期 |
| 康柏西普 | CN200510073595.4 | 成都康弘生物科技有限公司 | 授权，有效期截至 2025 年 6 月 |
| Brolucizumab | CN200980124313.5 | 诺华有限责任公司 | 授权，有效期截至 2029 年 6 月 |
| 达格列净 | CN200780024135.X | 阿斯利康(瑞典)有限公司 | 授权，有效期截至 2027 年 6 月 |
| 卡格列净 | CN200780043154.7 | 田边三菱制药株式会社 | 授权，但已被无效，行政诉讼中 |
| 恩格列净 | CN201310368328.4 | 勃林格殷格翰国际有限公司 | 授权，但已被正大天晴公司全部无效 |
| 沙格列汀 | CN01806315.2 | 阿斯利康有限公司 | 授权，有效期截至 2021 年 3 月 |
| 利格列汀 | CN03819760.X | 勃林格殷格翰制药两合公司 | 授权，有效期截至 2023 后 8 月 |
| 西格列汀 | CN200480017544.3 | 先灵公司 | 授权，但已被无效，行政诉讼中 |
| 阿格列汀 | CN201110006009.X | 武田药品工业株式会社 | 授权，有效期截至 2024 年 12 月 |
| 曲格列汀 | CN200680042380.9 | 武田制药 | 授权，有效期载至 2026 年 9 月 |

2、技术壁垒限制。治疗糖尿病或其并发症的蛋白药物例如胰岛素、GLP-1受体激动剂和抗VEGF单抗药物具有相当高的技术壁垒，即使相关药物的专利已经陆续到期，但由于生物类似药的开发存在细胞株构建问题、发酵工艺导致

的蛋白糖基化比例问题、发酵规模和成本问题、纯化工艺收率问题等一系列技术难题，导致国内的生物类似药迟迟未见申报上市。典型的治疗眼底疾病的抗VEGF药物如雷珠单抗和阿柏西普，虽然核心专利已陆续到期，但是细胞株构建和发酵工艺问题导致开发进度滞后，齐鲁制药、华东医药和上海联合赛尔等公司开发的雷珠单抗以及山东博安生物和迈威（上海）生物开发的阿柏西普生物类似药均还处于临床研究阶段，距离上市至少还有2-3年时间。

3、本土企业创新能力不足。由于糖尿病药物属于典型的慢病长期用药，患者基数大，单个患者治疗成本低，但产品粘性大，价格敏感度低，从而导致销售渠道壁垒高。对于药企来说，糖尿病市场新药研发壁垒高（竞品多，对疗效和安全性要求高），还要和现有标准药物进行头对头的非劣性比较，这也导致了该类药物的临床病例动辄几千几万例起，开发周期长，临床费用高昂。这些因素导致了国内药企在开发糖尿病新药时基本以跟踪和Me-too类药物为主，鲜见有企业介入创新靶点和创新机制的研究，而对于创新靶点GLP/GIP受体双靶点/三靶点激动剂、创新给药途径如司美格鲁肽的口服制剂和口服GLP-1化药、一周给药一次的长效胰岛素类似物及其复方制剂等方面，省内只有寥寥几家如华东医药和鸿运华宁等公司进入该新领域。而这些创新药物由于跨国公司严密的专利布局，关键专利基本于2030年后才陆续到期。已于2021年6月1日实行的新专利法第四十二条规定给予创新药不超过五年的专利期限补偿，新药批准上市后总有效专利权期限不超过十四年。这体现国家保护真正的药物创新，并通过产业政策压缩仿制药市场空间，迫使企业重视源头创新。但由于国内在人才培养机制、基础研究、产学研衔接机制等方面存在诸多不足，使得糖尿病创新靶点药物的研发和转化方面不尽如人意。

## 三、推动我省糖尿病药物产业发展的对策建议

### （一）加强政府引导，配套产业政策支持，培育优势企业

基于我国是世界糖尿病第一大国国情，糖尿病患病率达 12.8%，糖尿病患者人数高达 1.298 亿的严峻形势，我国庞大的糖尿病患病人群将对我国社会与公共卫生构成严重挑战。我国糖尿病行业市场规模巨大，2020 年市场规模达到 769 亿元，随着中国糖尿病患者的支付能力的增加、中国医保制度的完善和糖尿病创新药物的不断发展，未来仍有更大的上升空间，因此必须重视糖尿病药物的产业链

安全，确保对当前主流的降糖药产品实现全覆盖供应和国产替代化，保证省内老百姓基本的降糖治疗需求。

鉴于我省糖尿病药物相关企业在数量和技术实力上和全国其他省市相比仍存在一定差异，为缩短差距和响应国家重点发展医药产业号召，建议省市政府可以加大对我省糖尿病领域龙头企业的支持，壮大龙头企业队伍，引导龙头企业带动中小型相关企业共同发展，强化金融支持，推动联合体发展，带动产业集群，促进浙江省糖尿病产业全面振兴发展。具体表现为：

（1）加大糖尿病产业项目支持力度。省市政府对糖尿病大品种设立专题项目，以支持糖尿病产业龙头企业开展科技研究开发和科技成果转化，同时糖尿病产业龙头企业申报省市级科研项目时，同等条件下给予优先支持。

（2）推动糖尿病产业联盟联合体发展。除了政策层大力支持外，希望政府可以构建糖尿病产业联盟，并由龙头企业牵头，各产业相关的中小型企业跟进，促进相关市场主体抱团发展。

（3）加大对糖尿病产业龙头企业的贴息扶持。糖尿病产业产业化龙头企业用于正常生产经营所产生的银行贷款按照同期贷款基准利率的予以贴息，并设置贴息上限。

（4）鼓励糖尿病产业龙头企业挂牌上市融资。对在主板、中小企业板、创业板、科创板等上市或在全国股转系统挂牌的企业，给予奖励政策。

**（二）以 GLP-1 受体激动剂药物为突破口，支持优势细分行业发展**

GLP-1 受体激动剂属于新型降糖药物之一，在国内越来越受到内分泌科医生的重视，其除了具有明确的降糖作用外，还具有减轻体重、降低收缩压、改善血脂、心血管和肾脏保护等降糖外的获益。代表药物如司美格鲁肽被誉为“史上最好的降糖药”，可以实现一周给药一次，除已被美国 FDA 批准用于降糖和减肥两个适应症外，诺和诺德公司还正在进行治疗非酒精性脂肪肝（NASH）和阿尔兹海默症的临床 III 期研究。除注射剂外，还开发了口服片剂和联合一周一次胰岛素的复方制剂，围绕司美格鲁肽诺和诺德公司正在规划一个超百亿美元的重磅药物市场蓝图。

GLP-1 受体激动剂的临床意义不仅在于其良好的疗效和安全性，更重要的是让糖尿病的治疗理念从单纯的血糖达标演变为兼顾控糖、减重和心血管获益，该药物的临床广泛使用可以延缓疾病进程，降低其他降糖药物的使用量，这对于我国庞大的糖尿病患病人群基数和日益高涨的医保费用支出而言具有极重要的现实意义，将为中国糖尿病的精准防治贡献力量。

省内部分企业在 GLP-1 受体激动剂药物细分领域已具备国内领先的技术竞争优势，例如杭州九源基因在 GLP-1 受体激动剂药物开发方面已突破技术壁垒和专利壁垒，利拉鲁肽已经和中美华东合作于 2021 年 9 月首家申报生产；司美格鲁肽首家获得临床批件并率先进入临床研究，有望在化合物专利 2026 年到期后实现首仿上市；此外，九源公司在口服制剂开发、减肥适应症开发、复方制剂开发方面均处于国内第一方阵。

鉴于 GLP-1 受体激动剂药物的重要临床价值和含金量极高的经济价值，出于产业链安全角度应高度重视该类产品的用药可及性和国产品替代，建议省市政府制定 GLP-1 受体激动剂药物发展规划，以司美格鲁肽和利拉鲁肽为突破口培育优势企业发展，将浙江省建设成为全国 GLP-1 受体激动剂药物的研发、生产和出口重镇。

**（三）重视生物类似药的开发，做大做强胰岛素产业**

最近几年，国家通过医保谈判引入临床高价值品种，保证患者用药可及性的同时，力争节省国家医保药物费用支出；通过集采招标“以量换价”推动药费大幅下降。双管齐下的政策已经深刻影响着整个医药行业，促使行业转型升级，优胜劣汰。

在糖尿病药物领域，省内企业已开发上市的大部分是传统口服降糖化药，技术优势和成本优势相比全国并不占优，省内龙头企业华东医药 30 亿元销售额的降糖药阿卡波糖还因国家集采落标及医保谈判原因降价，导致收入及毛利同比有所下降，影响公司净利润同比下降。而在新一代降糖药如 DPP-IV 抑制剂西格列汀、利格列汀、曲格列汀，SGLT-2 抑制剂达格列净、卡格列净、恩格列净等仿制药竞争中，省内企业在专利挑战和开发注册方面全面落后于恒瑞医药、正大天晴、江苏豪森和齐鲁制药等头部企业，难以做到前三家仿制上市，在今后的集采

招标中将面临非常被动的局面。

全面审视糖尿病药物市场的发展趋势，建议省市政府调整行业发展思路，宜高度重视糖尿病治疗药物细分领域中的生物类似药例如胰岛素和抗 VEGF 单抗发展，制定相关产业建设扶持政策。由于生物类似药的开发具有相当高的技术壁垒，即使进口重磅药物的专利已到期，国内能够开发上市的产品也寥寥无几，这决定了今后生物类似药即使进入集采招标，其降价幅度也不会象化药那般惨烈，相关企业仍具有较高的利润空间。例如胰岛素中的门冬胰岛素、地特胰岛素、甘精胰岛素的专利早已到期，德谷胰岛素的专利也即将到期，但是国内几百亿的胰岛素市场除了甘李药业占据部分份额，绝大部分市场仍然被诺和诺德、礼来和赛诺菲所控制。

全球胰岛素药物的市场容量约为 200 多亿美元，虽然因受到 GLP-1 受体激动剂药物的冲击胰岛素药物市场增长趋缓，但从药物作用机理来看，胰岛素类药物占据不可替代的重要地位，且目前在整个糖尿病药物市场中占比最高。由于胰岛素工业必须依靠技术和规模取胜，涉及高表达菌株的构建和大规模发酵工业配套，省内企业如华东医药、九源基因和海正医药在胰岛素生物类似药开发上已具备了很好的基础。因此，浙江省可以鼓励相关企业，积极建设胰岛素类药物生产基地，提高产能，建立面向全国甚至全世界的生产供应中心，全面实现胰岛素基本用药的覆盖式供应。

**（四）制定政策鼓励创新降糖药物的开发**

生物类似药和化药仿制药的开发通过专利挑战和技术攻关可以实现，其目的是通过国产替代保证药物可及性和产业链安全，通过竞争降价提升全国老百姓的福祉。但另一方面应注意到，药物工业的未来在于创新药，要不断通过技术创新解决目前临床尚未满足的医疗需求，全面提升患者的健康水平。

因此，建议省市政府应针对糖尿病治疗领域的创新靶点和创新机制药物设立专项课题，例如司美格鲁肽口服制剂及复方制剂的改良型新药、GLP-1/GIP 双靶点激动剂和针对糖尿病足溃疡的创新治疗药物等，以支持糖尿病细分行业龙头企业、新创企业开展科技研究开发和科技成果转化，同时在申报省市级科研项目时，同等条件下给予优先支持。鼓励高学历高层次人才和专家到糖尿病产业龙头企业

工作。糖尿病产业龙头企业引进国内外顶尖人才、国家级领军人才、省级领军人才等，省市政府可以给予奖励政策等。

**课题组成员：**徐飞虎，关今韬，李静雅，孙汉栋，王同映

**执笔人：**徐飞虎