



비만 치료에서 semaglutide의 효능 및 안전성에 대한 고찰

한승훈¹ · 박태은^{1*}

¹우석대학교 약학대학

Review of Efficacy and Safety of Semaglutide in the Management of Obesity

Seunghoon Han¹ and Tae Eun Park^{1*}

¹College of Pharmacy, Woosuk University, Wanju 55338, Republic of Korea

ABSTRACT

This review examines the pivotal clinical trials that evaluated the efficacy and safety of semaglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, in the management of obesity. The reported findings underscore significant and sustained weight loss achieved with semaglutide in diverse patient groups, although gastrointestinal disorders occurred frequently, leading to therapy discontinuation. Overall, the studies demonstrated the potential of semaglutide as a therapeutic option not only for type 2 diabetes but also for obesity. The treatment landscape in obesity is evolving, as reflected in changing regulatory approvals and clinical guidelines, suggesting a paradigm shift toward personalized approaches in this chronic disease states to achieve optimal treatment outcomes for patients.

KEYWORDS: GLP-1 receptor agonist, obesity, semaglutide, type 2 diabetes

비만은 지방이 정상보다 더 많이 축적된 상태를 일컫으며, 대한비만학회의 비만 진료지침에 따르면 성인 비만은 체질량지수 (body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상으로 정의된다.¹⁾ 국내 비만 유병률은 2009년에 29.7%에서 2019년 36.3%로 꾸준히 증가하였는데 특히 남자가 여자에 비해 더 큰 상승률을 보였다. 비만은 2형당뇨병, 이상지질혈증, 심근경색, 뇌졸중 및 고혈압과 같은 여러 질환의 발생 위험인자로 알려져 있다.²⁾ 대한비만학회의 비만 진료지침은 식사치료, 운동치료 및 행동치료를 비만의 기본 치료방법으로 제시하고 있다. 약물치료는 이러한 비약물치료로 체중감량에 실패한 BMI 25 kg/m² 이상인 환자에게 권장하고 있다.¹⁾

최근 혈당강하제의 비만치료 효과가 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 임상연구를 통해 밝혀지며 주목을 받고 있다. 여러 혈

당강하제 중에서 metformin, sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) 억제제 및 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 유사체가 체중을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 특히 GLP-1 유사체는 다른 2형당뇨병 치료제에 비해 더 강력한 체중감소 효과를 가지고 있다.³⁾ GLP-1과 glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)는 인크레틴 호르몬으로 혈당조절과 식욕조절에 관여한다. 특히 GLP-1은 췌장에 작용하며 혈당농도에 비례하여 인슐린을 분비하고 글루카곤 분비는 억제하여 저혈당을 일으키지 않고 혈당강하 효과를 가진다. 또한 위에 작용하여 위 배출시간을 지연시키고 시상하부에 작용하여 식욕감소와 포만감을 증가시켜 체중감소 효과를 나타낸다.⁴⁾ 하지만 GLP-1은 체내에서 DPP-4 효소에 의해 비활성화되며 이로 인해 지속시간은 최대 수분 이내이다.^{5,6)} GLP-1 유사체는 이러한 단점을 개선한 것

*Correspondence to: Tae Eun Park, 443 Samnye-ro, Samnye-eup, Wanju, Jeollabuk-do, 55338, Republic of Korea
Tel: +82-63-290-1572, Fax: +82-63-290-1561, E-mail: tpark@woosuk.ac.kr

Received 23 January, 2024; Revised 3 March, 2024; Accepted 5 March, 2024

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 GLP-1과 같은 기전을 통해 체중감소 효과를 나타내어 비만 치료제로 쓰일 수 있다.

GLP-1 유사체 중 semaglutide 피하주사제는 오젠폍(Ozempic[®])이라는 상품명으로 2017년에 미국 식품의약품청(Food and Drug Administration, FDA)으로부터 2형당뇨병 치료제로 허가를 받았고, 2021년에 위고비(Wegovy[®])라는 상품명으로 비만치료제로도 허가를 받았다.^{7,8)} 우리나라에서는 2형당뇨병 치료제인 오젠폍과 비만치료제인 위고비가 각각 2022년과 2023년에 허가를 받았다.^{9,10)} 또한 semaglutide는 GLP-1 유사체 중 유일하게 경구제로 개발되어 리벨서스(Rybelsus[®])라는 이름으로 2형당뇨병 치료제로서 FDA 승인을 2019년, 국내에서는 2022년에 허가를 받았다.^{11,12)} 경구 semaglutide는 아직 비만치료제로 허가받지 않았으나 활발히 연구되고 있다.

본 중설에서는 semaglutide의 체중감량 효과와 안전성을 살펴보고, 이를 바탕으로 semaglutide의 임상적 사용에 대해 논의하고자 한다. Semaglutide의 체중감량 효과와 안전성에 관한 연구는 약물의 제형, 대조군의 성격 등에 따라 분류하며, 각 연구에서 살펴본 당화혈색소(HbA1c) 강하효과에 대해서는 언급하지 않는다. 또한, 최신 국내·외 당뇨 및 비만 진료지침을 통해 2형당뇨병이 있거나 없는 비만 환자에서 semaglutide의 임상적 의의를 살펴보고자 한다.

Semaglutide 피하주사제의 체중감량 효능 및 안전성

Semaglutide 피하주사제의 체중감량 효능 및 안전성을 평가하기 위해 여러 무작위배정 3상 연구가 진행되었다. Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN) 연구는 2형당뇨병이 있는 성인에게 주 1회 피하주사한 semaglutide 0.5 또는 1 mg을 위약(SUSTAIN 1, 5 및 9), 기타 GLP-1 유사체(SUSTAIN 3, 7 및 10), 또는 SGLT2 억제제(SUSTAIN 8)와 비교하여 HbA1c 강하 및 체중감량 효능을 평가하였다.¹³⁻¹⁹⁾ Semaglutide Treatment Effect in People with

Obesity (STEP) 연구는 2형당뇨병이 없는 과체중 또는 비만인 성인에게 semaglutide 2.4 mg을 주 1회 피하주사로 투여하여 HbA1c 강하 및 체중감량 효능을 위약(STEP 1, 3 및 5) 또는 기타 GLP-1 유사체(STEP 8)와 비교하였으며, 일부 연구(STEP TEEN)에서 비만 청소년을 대상으로 한 결과도 보고되었다.²⁰⁻²⁵⁾ SURPASS 연구는 GLP-1/GIP 이중 효현제인 tirzepatide의 HbA1c 강하 및 체중감량 효능을 평가하였으며 이중 SURPASS 2 (A study of Tirzepatide [LY3298176] versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants with Type 2 Diabetes) 연구가 semaglutide와 tirzepatide를 비교하였다(Fig. 1).²⁶⁾

위약대비 연구

SUSTAIN 1

치료경험이 없고 기저 HbA1c가 7~10%이며 선별검사 전 최소 30일 동안 식이요법과 운동만으로 치료한 18세 이상의 2형당뇨병 환자 338명을 대상으로 30주간 semaglutide 0.5, 1 mg, 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투여하였다. 기저에서 30주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 그 결과 semaglutide 0.5, 1 mg 및 위약의 평균 체중감량은 각각 3.73, 4.53, 0.98 kg으로 서로 유의한 차이를 보였다. 또한 기저체중 대비 5% 이상 체중을 감량한 비율도 semaglutide 0.5, 1 mg 및 위약이 서로 유의한 차이(37 vs. 45 vs. 7%)를 보였으며, 10% 이상 체중을 감량한 비율(8 vs. 13 vs. 2%)도 마찬가지였다. 따라서 semaglutide는 위약에 비해 2형당뇨병 환자의 체중을 더 효과적으로 감소시켰다(Table 1).¹³⁾

SUSTAIN 5

기저 insulin 및/또는 metformin으로 치료를 받고 있고 HbA1c가 7~10%인 18세 이상의 2형당뇨병 환자 397명을 대상으로 30주간 semaglutide 0.5, 1 mg, 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투

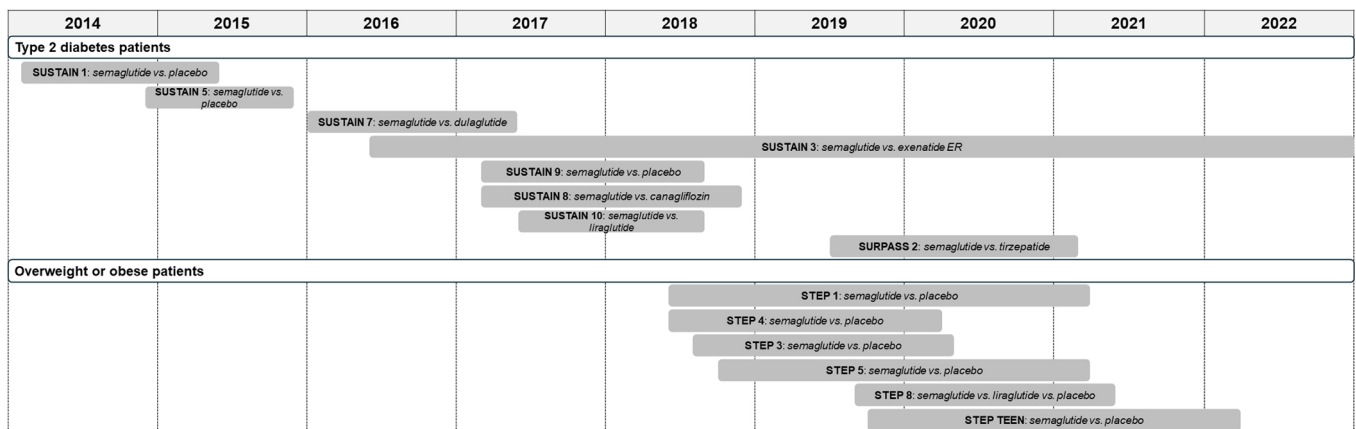


Fig. 1 Studies on once weekly semaglutide subcutaneous injection for weight loss by publication year

Table 1. Efficacy and safety of once weekly semaglutide subcutaneous injection for weight loss^{13,20,22-26}

Trial	Study population	Trial duration	Study drugs	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥15%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥20%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
Compared to placebo										
SUSTAIN 1	Adults with T2DM	30 weeks	Semaglutide 0.5 mg (n=128)	-3.73 kg (-2.75, 3.7) (7.88, 3.65 to 17.04, <i>p</i> <0.0001)	8 (3.6, 1.09 to 11.95, <i>p</i> =0.0363)	-	-	-	38	4
			Semaglutide 1 mg (n=130)	-4.53 kg (-3.56, 4.5) (12.01, 5.53 to 26.07, <i>p</i> <0.0001)	13 (6.23, 19.8 to 19.61, <i>p</i> =0.0018)	-	-	-	38	3
			Placebo, reference (n=129)	-0.98 kg	7	2	-	-	15	<1%
SUSTAIN 5	Adults with T2DM	30 weeks	Semaglutide 0.5 mg (n=132)	-3.7 kg (-2.31, 3.33 to -1.29, <i>p</i> <0.0001)	42 (5.91, 3.08 to 11.31, <i>p</i> <0.0001)	9 (3.18, 1.05 to 9.63, <i>p</i> <0.05)	-	-	27.3	-
			Semaglutide 1 mg (n=131)	-6.4 kg (-5.06, 6.08 to -4.04, <i>p</i> <0.0001)	66 (16.59, 8.52 to 32.3, <i>p</i> <0.0001)	26 (12.8, 4.51 to 36.33, <i>p</i> <0.05)	-	-	37.4	-
			Placebo, reference (n=133)	-1.4 kg	11	3	-	-	9.02	-
SUSTAIN 9	Adults with T2DM	30 weeks	Semaglutide 1 mg (n=151; n=150 for adverse events)	-4.7 kg (-3.81, 4.7 to -2.93, <i>p</i> <0.0001)	49.9 (12.45, 5.77 to 26.84, <i>p</i> <0.0001)	15.1 (10.11, 2.8 to 36.59, <i>p</i> =0.0004)	-	-	37.3	6.7
			Placebo, reference (n=151)	-0.9 kg	8.2	1.4	-	-	13.2	0
STEP 1	Overweight or obese adults without T2DM	68 weeks	Semaglutide 2.4 mg (n=1,306)	-14.85% (-12.44, -13.37 to -11.51, <i>p</i> <0.0001)	86.4 (11.2, 8.9 to 14.2, <i>p</i> <0.0001)	69.1 (14.7, 11.1 to 19.4, <i>p</i> <0.0001)	50.5 (19.3, 12.9 to 28.8, <i>p</i> <0.0001)	32 (26.9, 14.2 to 51)	74.2	4.5
			Placebo, reference (n=655)	-2.41%	31.5	12	4.9	1.7	47.9	0.8

Table 1. Continued

Trial	Study population	Trial duration	Study drugs	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥15%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥20%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
STEP 4	Overweight or obese adults without T2DM	68 weeks	Continued semaglutide 2.4 mg (n=535) Switched to placebo, reference (n=268)	-7.9% (-14.8, -1.6 to -13.5, <i>p</i> <0.0001) 6.9%	-	-	-	41.9	-	-
STEP 3	Overweight or obese adults without T2DM	68 weeks	Semaglutide 2.4 mg (n=407) Placebo, reference (n=204)	-16% (-10.3, -12 to -8.6, <i>p</i> <0.001) -5.7%	86.6 (6.1, 4 to 9.3, <i>p</i> <0.001) 47.6	75.3 (7.4, 4.9 to 11, <i>p</i> <0.001) 27	55.8 (7.9, 4.9 to 12.6, <i>p</i> <0.001) 13.2	35.7 (13.7, 6.2 to 30.3, <i>p</i> <0.001) 3.7	82.2	63.2
STEP 5	Overweight or obese adults without T2DM	104 weeks	Semaglutide 2.4 mg (n=152) Placebo, reference (n=152)	-15.2% (-12.6, -15.3 to -9.3, <i>p</i> <0.0001) -2.6%	77.1 (5, 3 to 8.4, 61.8 (7.2, 4 to 13.2, <i>p</i> <0.0001) 20, <i>p</i> <0.0001) to 41.9)	52.1 (9.4, 4.4 to 52.1 (9.4, 4.4 to 36.1 (12.8, 3.9	36.1 (12.8, 3.9	82.2	82.2	3.9
STEP TEEN	Obese adolescents	68 weeks	Semaglutide 2.4 mg (n=134; n=133 for adverse events) Placebo, reference (n=67)	-15.3 kg (-17.7, -21.8 to -13.7) 31, <i>p</i> <0.001) 2.4 kg	62 (23, 8.3 to 63.7) 88)	53 (25.8, 7.6 to 88)	37 (20, 4.6 to 86.3)	62	62	2
					18	8	5	3	42	1

Table 1. Continued

Trial	Study population	Trial duration	Study drugs	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥15%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥20%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
Compared to other GLP-1 analogues										
SUSTAIN 3	Adults with T2DM	56 weeks	Semaglutide 1 mg (n=404)	-5.6 kg (-3.78, -4.58 to -2.98, <i>p</i> <0.0001)	52 (<i>p</i> <0.0001)	21 (<i>p</i> <0.0001)	-	-	41.8	5.7
			Exenatide ER 2 mg once weekly, reference (n=405)	-1.9 kg	17	4	-	-	33.3	2.7
SUSTAIN 7	Adults with T2DM	40 weeks	<i>Low dose</i> Semaglutide 0.5-4.6 mg (n=301)	-2.26, -3.02 to -1.51, <i>p</i> <0.0001)	44 (2.4, 1.65 to 3.47, <i>p</i> <0.0001)	14 (4.79, 2.38 to 9.65, <i>p</i> <0.0001)	-	-	43	5
			<i>High dose</i> Dulaglutide 0.75 mg once weekly, reference (n=299)	-2.3 kg	23	3	-	-	33	2
			Semaglutide 1 mg (n=300)	-6.5 kg (-3.55, -4.32 to -2.78, <i>p</i> <0.0001)	63 (3.03, 2.11 to 4.34, <i>p</i> <0.0001)	27 (4.55, 2.73 to 7.59, <i>p</i> <0.0001)	-	-	44	6
			Dulaglutide 1.5 mg once weekly, reference (n=299)	-3 kg	30	8	-	-	48	5

Table 1. Continued

Trial	Study population	Trial duration	Study drugs	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 5\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 10\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 15\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 20\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
SUSTAIN 10	Adults with T2DM	30 weeks	Semaglutide 1 mg (n=290; n=289 for adverse events)	-5.8 kg (-3.83, -4.57 to -3.09, <i>p</i> <0.0001)	56 (p<0.0001)	19 (p<0.0001)	-	-	43.9	7.6
			Liraglutide 1.2 mg once daily, reference (n=287)	-1.9 kg	18	4	-	-	38.3	3.8
STEP 8	Overweight or obese adults without T2DM	68 weeks	Semaglutide 2.4 mg (n=126)	-15.8% (-9.4, -12 to -6.8, <i>p</i> <0.001)	87.2	70.9 (6.3, 3.5 to 55.6 (7.9, 4.1 to 38.5 (8.2, 3.5 to 11.2, <i>p</i> <0.001)	15.4, <i>p</i> <0.001)	19.1, <i>p</i> <0.001)	84.1	0.8
			Liraglutide 3 mg once daily, reference (n=127)	-6.4%	58.1	25.6	12	6	82.7	6.3
SURPASS 2	Adults with T2DM	40 weeks	Placebo (n=85)	-	-	-	-	-	55.3	1.2
			Tirzepatide 5 mg once weekly (n=470)	-7.8 kg (-1.7, -2.6 to -0.7, <i>p</i> <0.001)	68.5	35.79	15.18	-	40	-
			Tirzepatide 10 mg once weekly (n=469)	-10.3 kg (-4.1, -5 to -3.2, <i>p</i> <0.001)	82.35	52.94	27.67	-	46.1	-
			Tirzepatide 15 mg once weekly (n=469)	-12.4 kg (-6.2, -7.1 to -5.3, <i>p</i> <0.001)	86.21	64.87	39.87	-	44.9	-
			Semaglutide 1 mg, reference (n=468; n=469 for adverse events)	-6.2 kg	58.44	25.32	8.66	-	41.2	-

Table 1. Continued

Trial	Study population	Trial duration	Study drugs	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥15%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥20%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
Compared to SGLT-2 inhibitor										
SUSTAIN 8	Adults with T2DM	52 weeks	Semaglutide 1 mg (n=394; n=392 for adverse events)	-5.3 kg (-1.06, -1.76 to -0.36, <i>p</i> =0.0029)	51.1 (1.22, 0.9 to 1.66, <i>p</i> =0.21)	22.3 (2.99, 1.89 to 4.75, <i>p</i> <0.0001)	6.8 (7.45, 2.45 to 22.6, <i>p</i> =0.0004)	-	47	7
			Canagliflozin 300 mg once daily, reference (n=394)	-4.2 kg	46.6	8.9	0.9	-	28	1

CI: confidence interval; ER: extended release; ETD: estimated treatment difference; GI: gastrointestinal; GLP-1: glucagon-like peptide-1; OR: odds ratio; SGLT-2: sodium-glucose transport protein 2; T2DM: type 2 diabetes mellitus

여하였다. 기저에서 30주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 그 결과 semaglutide 0.5, 1 mg 및 위약의 평균 체중감량은 각각 3.7, 6.4, 1.4 kg으로 서로 유의한 차이를 보였다. 또한 기저체중 대비 5% 이상 체중을 감량한 비율도 semaglutide 0.5, 1 mg 및 위약이 서로 유의한 차이(42 vs. 66 vs. 11%)를 보였으며, 10% 이상 체중을 감량한 비율(9 vs. 26 vs. 3%)도 마찬가지였다. 결과적으로 기저 insulin에 semaglutide의 추가는 혈당이 적절하게 조절되지 않은 2형당뇨병 환자의 체중을 효과적으로 감소시켰다(Table 1).¹⁴⁾

SUSTAIN 9

90일간 SGLT2 억제제 단일요법 또는 metformin이나 sulfonylurea를 SGLT2 억제제와 병용 중인 HbA1c 7~10%의 18세 이상 성인 302명을 대상으로 30주간 semaglutide 1 mg 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투여하였다. 기저에서 30주차까지의 체중변화를 2차 평가변수로 분석하였으며, semaglutide와 위약의 평균 체중감량은 각각 4.7, 0.9 kg으로 서로 유의한 차이를 보였다. 기저에서 30주차까지의 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 사전에 임상치료 목표치로 설정하였으며, 위약군보다 semaglutide 군에서 유의하게 더 많은 참가자가 5 (49.9 vs. 8.2%) 또는 10% (15.1 vs. 1.4%) 이상의 체중감소를 달성하였다. 따라서 SGLT2 억제제 요법에 semaglutide의 추가는 혈당이 적절하게 조절되지 않은 2형당뇨병 환자의 체중을 효과적으로 감소시켰다(Table 1).¹⁵⁾

STEP 1

2형당뇨병이 없고 BMI가 30 kg/m² 이상인 18세 이상의 성인 1,961명을 대상으로 생활습관 교정과 함께 68주간 semaglutide 2.4 mg 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투여하였다. 1차 평가변수는 기저에서 68주차까지의 체중 변화율과 5% 이상의 체중감량 달성율이었다. 기저에서 68주차까지의 10 또는 15% 이상 체중감량 달성율은 2차 평가변수에 포함되었다. Semaglutide와 위약의 평균 체중감량은 각각 14.85, 2.41%로 서로 유의한 차이를 보였다. 또한 위약군보다 semaglutide 군에서 유의하게 더 많은 참가자가 5 (86.4 vs. 31.5%), 10 (69.1 vs. 12%) 또는 15% (50.5 vs. 4.9%) 이상의 체중감소를 달성하였다. 따라서 과체중 또는 비만인 사람에게 주 1회 2.4 mg의 semaglutide와 생활습관 교정은 임상적으로 적절한 지속적인 체중감소와 유의한 관련이 있었다(Table 1).²⁰⁾ STEP 1의 사후 하위그룹 분석에서 semaglutide는 기저 BMI 35 kg/m² 미만 및 35 kg/m² 이상, 동반질환이 한 가지 이상, 당뇨병 전단계, 그리고 당뇨병 전단계이면서 심혈관질환 고위험군 모두에서 유의미한 체중감량을 보였다.²⁷⁾ STEP 1 참여자를 대상으로 한 확장연구에서는 semaglutide 투약 중지 후 체중변화를 추적하였다. 68주간 진행된 STEP 1 연구를 완료한 후 7주간의 휴약기를 거친 327명에 대해 45주간 추가

적인 연구를 진행하여 총 120주에 해당하는 결과를 분석하였다. 치료 중단 후 semaglutide 군과 위약군은 각각 감량한 체중의 11.6과 1.9%의 체중을 회복하여 순손실은 각각 5.6과 0.1%였다. 따라서 semaglutide가 위약보다 더 효과적으로 체중감소를 유지하였으나 치료를 중단하는 경우 일부 체중을 회복하기 때문에 체중감량을 위해서는 장기적인 투여가 필요하다.²⁸⁾

STEP 4

이 연구는 STEP 1의 확장연구와 비슷하게 semaglutide로 인한 체중감량 효과의 지속성에 대해 평가하였다. 2형당뇨병이 없고, 과거에 적어도 한 번 이상 체중감량을 실패하였으며, BMI가 30 kg/m² 이상이거나, 27 kg/m² 이상이면서 하나 이상의 합병증을 가진 18세 이상 성인 902명을 포함하였다. 모든 참가자는 처음에 semaglutide 0.25 mg을 주 1회 피하주사로 투여받았고, 16주차까지 매 4주마다 용량을 증량하여 주 1회 2.4 mg의 유지용량에 도달한 뒤 20주차까지 약물투여를 지속하였다. 20주차 후, 주 1회 semaglutide 2.4 mg 유지용량에 도달한 803명의 참가자는 무작위로 48주 동안 semaglutide를 지속하거나 위약으로 전환되었다. 1차 평가변수는 무작위배정이 실시된 20주차부터 68주차까지의 체중 변화율이었다. Semaglutide를 지속하는 경우 20주차부터 68주차까지 체중이 평균 7.9% 감소하였으나 위약으로 전환된 경우 평균 6.9% 증가하였고 두 군은 유의한 차이를 보였다. 따라서 과체중 또는 비만인 성인 중 semaglutide 2.4 mg을 주 1회 피하주사로 투여하는 20주간의 준비기간을 마친 경우 위약으로 전환하는 것과 비교하여 semaglutide를 유지한 결과 다음 48주 동안 체중이 지속적으로 감소하였다.²¹⁾

STEP 3

이 연구는 2형당뇨병이 없고, BMI가 27 kg/m² 이상이면서 하나 이상의 합병증이 있거나, BMI가 30 kg/m² 이상인 18세 이상 성인 611명을 대상으로 수행되었다. 참가자는 semaglutide 2.4 mg 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투여받았으며, 모두 처음 8주 동안 저칼로리 식이요법과 68주 동안 집중행동요법(예: 30회의 상담)을 병행하였다. 1차 평가변수는 기저에서 68주차까지의 체중 변화율과 5% 이상의 체중감량 달성율이었다. 기저에서 68주차까지의 10 또는 15% 이상 체중감량 달성율은 2차 평가변수에 포함되었다. 기저체중과 비교하여 semaglutide 군은 위약군보다 유의하게 더 큰 평균 체중감소를 보였다(16 vs 5.7%). 또한 위약군보다 semaglutide 군에서 유의하게 더 많은 참가자가 기저체중의 5 (86.6 vs. 47.6%), 10 (75.3 vs. 27%) 또는 15% (55.8 vs. 13.2%) 이상의 체중감소를 달성하였다. 따라서 집중행동요법 및 초기 저칼로리 식이요법과 함께 과체중 또는 비만인 성인에게 68주 동안 주 1회 semaglutide 2.4 mg의 투여는 위약보다 더 효과적으로 체중을 감소시켰다(Table 1).²²⁾

STEP 5

이전 STEP 연구는 최대 68주 동안 수행되었으나 STEP 5는 104주 동안 수행되었다. BMI가 30 kg/m² 또는 27 kg/m² 이상 이면서 하나 이상의 합병증을 가진 2형당뇨병이 없는 18세 이상 성인 304명에게 semaglutide 2.4 mg 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투여하였다. 1차 평가변수는 기저에서 104주차까지의 체중 변화율과 5% 이상의 체중감량 달성율이었다. 기저에서 104주차까지의 10 또는 15% 이상 체중감량 달성율은 2차 평가변수에 포함되었다. Semaglutide와 위약의 평균 체중감량은 각각 15.2, 2.6%로 서로 유의한 차이를 보였다. 또한 위약군보다 semaglutide군에서 유의하게 더 많은 참가자가 5 (77.1 vs. 34.4%), 10 (61.8 vs. 13.3%) 또는 15% (52.1 vs. 7%) 이상의 체중감소를 달성하였다. 따라서 비만 또는 적어도 하나의 체중 관련 동반질환이 있는 과체중 성인에게 104주간의 semaglutide 투여는 효과적인 체중감소를 보였다(Table 1).²³⁾

STEP TEEN

이 연구는 비만(BMI 95 백분위수 이상) 또는 과체중(BMI 85 백분위수 이상) 및 적어도 하나의 체중 관련 동반질환이 있는 12세에서 18세 미만의 청소년을 포함하였다. 모든 참가자는 첫 12주간 생활습관교정을 받은 후 68주 동안 semaglutide 2.4 mg 또는 위약을 주 1회 피하주사로 투여받았다. 치료기간 이후 7주간 추적기간이 지속되었는데 이 기간동안 참가자들은 semaglutide 또는 위약을 투여받지 않았다. 1차 평가변수는 BMI의 변화율이었으며, 2차 평가변수는 5% 이상의 체중감량 달성율이었다. 기저에서 68주차까지 BMI의 평균 변화율은 semaglutide군에서 -16.1%, 위약군에서 0.6%였다(추정 차이 -16.7, 95% confidence interval [CI] -20.3 to -13.2, p<0.001). 또한, semaglutide군에서는 체중이 평균 15.3 kg 감소하였으나 위약군에서는 평균 2.4 kg 증가하였고 두 군의 차이는 유의하였다. 위약군보다 semaglutide군에서 유의하게 더 많은 참가자가 5% 이상의 체중감소를 달성하였다(73 vs 18%). 따라서 비만이 있는 청소년을 주 1회 semaglutide 2.4 mg과 생활습관교정으로 치료하는 경우 생활습관교정만 적용하는 것보다 체중이 더 효과적으로 감소하였다(Table 1).²⁴⁾

기타 GLP-1 유사체 대비 연구

SUSTAIN 3 (vs. exenatide)

선별검사 전 최소 90일간 metformin 1,500 mg 이상(±최대용량의 절반 이하의 thiazolidinedione 또는 sulfonylurea)으로 치료를 받고 있고 HbA1c가 7~10.5%인 19세 이상의 2형당뇨병 환자 813명을 대상으로 56주간 semaglutide 1 mg 또는 exenatide ER 2 mg을 주 1회 피하주사로 투여하였다. 기저에서 56주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평

가변수로 분석하였다. Semaglutide와 exenatide ER의 평균 체중감량은 각각 5.6, 1.9 kg으로 서로 유의한 차이를 보였다. 또한 기저체중 대비 5% 이상 체중을 감량한 비율(52 vs. 17%)도 semaglutide와 exenatide ER이 서로 유의한 차이를 보였으며, 10% 이상 체중을 감량한 비율(21 vs. 4%)도 마찬가지였다. 따라서 주 1회 주사하는 GLP-1 유사체인 semaglutide와 exenatide ER을 비교하였을 때 혈당이 적절하게 조절되지 않은 2형당뇨병 환자에서 semaglutide가 더 효과적으로 체중감량을 달성하였다 (Table 1).¹⁶⁾

SUSTAIN 7 (vs. dulaglutide)

이 연구는 선별검사 전 최소 90일간 큰 용량변화 없이 metformin 1,500 mg 이상으로 치료를 받고 있고 HbA1c가 7~10.5%인 18세 이상 2형당뇨병 환자 1,201명을 저용량군(semaglutide 0.5 mg, dulaglutide 0.75 mg)과 고용량군(semaglutide 1 mg, dulaglutide 1.5 mg)으로 나누어 각 약물을 40주간 주 1회 피하주사로 투여하였다. 기저에서 40주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. Semaglutide는 dulaglutide에 비해 저용량군(4.6 vs. 2.3 kg)과 고용량군(6.5 vs. 3 kg) 모두에서 평균 체중감량이 유의하게 더 컸다. 또한 기저체중 대비 체중감량을 5 또는 10% 이상 달성한 참가자의 비율도 semaglutide가 모든 비교군에서 dulaglutide 보다 유의하게 더 높았다. 따라서 어느 용량을 사용하든 주 1회 투여하는 semaglutide는 dulaglutide에 비해 혈당이 적절하게 조절되지 않은 2형당뇨병 환자에서 더 효과적인 체중감량을 보였다(Table 1).¹⁷⁾

SUSTAIN 10 (vs. liraglutide)

선별검사 전 최소 90일간 큰 용량변화 없이 1,500 mg 이상의 metformin 및/또는 최대용량 절반 이상의 sulfonylurea 또는 SGLT2 억제제를 복용 중이고, HbA1c가 7~11%인 18세 이상의 2형당뇨병 환자 577명을 대상으로 30주간 주 1회 semaglutide 1 mg 또는 1일 1회 liraglutide 1.2 mg을 피하주사로 투여하였다. 기저에서 30주차까지의 체중변화를 2차 평가변수로 분석하였으며, semaglutide는 liraglutide 보다 기저체중 대비 평균 체중감량(5.8 vs. 1.9 kg)이 유의하게 더 컸다. 기저에서 30주차까지의 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 사전에 임상치료 목표치로 설정하였으며, 기저체중 대비 5% 이상 체중감량을 달성한 참가자의 비율(56 vs. 18%)이 liraglutide 군보다 semaglutide 군에서 유의하게 더 높았고 10% 이상 체중감량을 달성한 비율(19 vs. 4%)도 마찬가지였다. 따라서 우리나라에서 비만치료제로써 semaglutide 보다 먼저 허가받은 GLP-1 유사체인 liraglutide와 비교했을 때 semaglutide가 더 효과적으로 체중을 감소시켰다 (Table 1).¹⁸⁾

STEP 8 (vs. liraglutide)

2형당뇨병이 없고 BMI 30 kg/m² 이상이거나 27 kg/m² 이상 이면서 체중과 관련된 합병증을 가졌으며 과거에 적어도 한 번 이상 체중감량을 실패한 18세 이상의 참가자 338명을 대상으로 진행된 연구이다. 참가자들은 4~6주마다의 전문상담과 일일 기본 열량소비량 대비 500 kcal 적은 식사요법, 그리고 주 150 분 이상의 운동을 기저요법으로 받았으며, 주 1회 semaglutide 2.4 mg, 1일 1회 liraglutide 3 mg, 또는 위약을 68주간 피하주사로 투여받았다. GLP-1 유사체에 내약성이 부족한 참가자의 경우 semaglutide 2.4 mg을 1.7 mg으로 감량하고 liraglutide 3 mg은 중단 후 재투여하였다. 1차 평가변수는 기저에서 68주차까지의 체중 변화율이었고, 2차 평가변수는 10, 15 또는 20% 이상의 체중감량 달성률이었다. 5% 이상의 체중감량 달성률은 미리 지정된 탐색적 평가변수였다. Semaglutide 2.4 mg은 liraglutide 3 mg 보다 유의하게 더 큰 평균 체중감량(15.8 vs. 6.4%)을 보였다. 또한 기저체중 대비 20% 이상 감량한 참가자의 비율(38.5 vs 6%)도 semaglutide 2.4 mg 군이 liraglutide 3 mg 군보다 유의하게 더 높았으며, 5, 10 또는 15% 이상 감량한 비율도 마찬가지였다. 이 연구에서는 STEP 10 보다 더 큰 semaglutide와 liraglutide의 용량을 더 긴 기간동안 사용하였지만 여전히 semaglutide가 더 효과적으로 체중을 감소시켰다(Table 1).²⁵⁾

SURPASS 2 (vs. tirzepatide)

선별검사 전 최소 90일간 체중변화가 크지 않음($\pm 5\%$), 1,500 mg 이상의 metformin으로 치료를 받고 있으나 HbA1c가 7~10.5%이며 BMI가 25 kg/m² 이상인 18세 이상 2형당뇨병 환자 1,879명을 대상으로 진행된 연구이다. Tirzepatide 5, 10 또는 15 mg, 또는 semaglutide 1 mg을 주 1회 피하주사로 40주간 투여하였다. 기저에서 40주차까지의 체중변화와 5, 10 또는 15% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 그 결과 semaglutide은 tirzepatide 5, 10 및 15 mg과 비교했을 때 유의하게 더 적은 평균 체중감량(6.2 vs. 7.8 vs. 10.3 vs. 12.4 kg)을 보였으며, 기저체중 대비 체중감량률 5 (58.44 vs. 68.5 vs. 82.35 vs. 86.21%), 10 (25.32 vs. 35.79 vs. 52.94 vs. 64.87%) 또는 15% (8.66 vs. 15.18 vs. 27.67 vs. 39.87%) 이상 달성한 비율도 더 적었다. 따라서 GLP-1 뿐만 아니라 GIP에 이중으로 작용할 때 체중감량 효과가 더 큰 것을 알 수 있다(Table 1).²⁶⁾

SGLT2 억제제 대비 연구

SUSTAIN 8 (vs. canagliflozin)

추정 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 이상이며 선별검사 전 최소 90일간 1,500 mg 이상의 metformin을 안정적으로 복용 중이고 HbA1c가 7~10.5%인 18세 이상의 2형당뇨병 환자 788 명에게 52주간 semaglutide 1 mg 주 1회 피하주사 또는 canagliflozin 300 mg 1일 1회 경구 투여하였다. 기저에서 52주차까

지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 또한 사후분석을 통해 15% 이상 체중감량 달성율을 평가하였다. 그 결과 semaglutide은 canagliflozin 보다 유의하게 더 큰 평균 체중감량(5.3 vs. 4.2 kg)을 나타냈다. 또한 기저체중 대비 체중감량률 5 (51.1 vs. 46.6%), 10 (22.3 vs. 8.9%) 또는 15% (6.8 vs. 0.9%) 이상 달성한 참가자의 비율도 semaglutide 군이 canagliflozin 군보다 더 높았다. 따라서 혈당이 적절하게 조절되지 않은 2형당뇨병 환자에서 GLP-1 유사체가 SGLT2 억제제보다 더 효과적으로 체중을 감소시켰다(Table 1).¹⁹⁾

피하주사 semaglutide의 안전성

모든 연구에서 semaglutide의 흔한 이상반응은 경증-중등도의 위장관 장애였으며 이러한 이상반응으로 인해 위약군, 기타 GLP-1 유사체군 및 SGLT2 억제제군보다 semaglutide 군에서 더 많은 참가자가 치료를 중단하였다.¹³⁻²⁴⁾ 그러나 예외적으로 주 1회 semaglutide 2.4 mg와 1일 1회 liraglutide 3 mg를 비교한 STEP 8에서 liraglutide 군의 위장관 장애로 인한 시험 중단률이 semaglutide 군보다 더 높았는데 이는 주 1회 semaglutide 1 mg과 1일 1회 liraglutide 1.2 mg을 비교한 SUSTAIN 10과는 상반된 결과이다.^{18,25)} 또한 주 1회 tirzepatide 5, 10 및 15 mg과 주 1회 semaglutide 1 mg를 비교한 SURPASS 2에서 tirzepatide가 모든 용량에서 semaglutide 보다 더 높은 위장관 장애 발생률을 보였다(Table 1).²⁶⁾ Semaglutide와 비교된 혈당강하제 중 특이한 이상반응이 보고된 경우는 SUSTAIN 3의 exenatide ER 군에서 나타난 주사부위 결절(12.1%)이며, SUSTAIN 8에서는 요로생식기계 감염률과 심각도가 semaglutide 군보다 canagliflozin 군에서 더 높았다.^{16,19)}

Semaglutide 경구제의 체중감량 효능 및 안전성

피하주사제와 마찬가지로 semaglutide 경구제에 대해서도 체중감량 효능 및 안전성에 대한 무작위배정 3상 임상연구가 진행되었다. Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) 연구는 2형당뇨병 환자에서 경구 semaglutide의 HbA1c 강하, 체중감량 등에 대해 평가하였고 현재까지 총 10건의 연구가 보고되었다. PIONEER 1, 5 및 8에서 주 1회 경구 투여하는 semaglutide 3, 7 또는 14 mg을 위약과 비교하였고, PIONEER 2, 4, 9 및 10에서 기타 GLP-1 유사체(liraglutide, dulaglutide) 또는 SGLT2 억제제(empagliflozin)와 비교하였다. 또한 PIONEER 1~8은 다국적 참가자를 대상으로 한 반면 PIONEER 9와 10은 일본인을 대상으로 실시되었다. PIONEER 연구에서 유효성은 두 가지 추정치를 통해 평가되었다. 치료방침 추정치 (treatment policy estimand)는 위약과 비교한 경구 semaglutide의 치료효과를 반영하며, 잠재적으로 위약과 경구 semaglutide의 사용이 중단되거나 다른 혈당강하제의 추가 또는 변경이 뒤

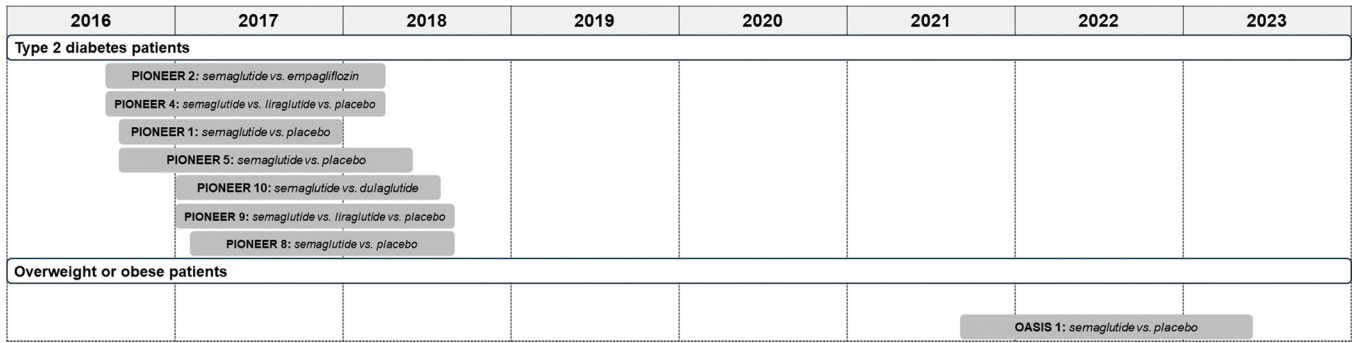


Fig. 2. Studies on once weekly oral semaglutide for weight loss by publication year

파를 수 있다. 반면에 시험제품 추정치(trial product estimand)는 모든 환자가 계획된 전체 연구기간 동안 치료약물 사용을 유지하고 다른 혈당강하제를 사용하지 않았다는 가정하에 모든 무작위배정 환자에 대한 치료효과를 평가한다.²⁹⁻³⁵⁾ PIONEER 연구와 달리 OASIS 연구는 2형당뇨병이 없는 비만 환자에서 경구 semaglutide 50 mg 주 1회 투여의 체중감량 등에 대해 평가하였고, 최근 OASIS 1 위약 대조, 3상 임상연구가 완료되어 체중감량 효능에 대한 결과가 보고되었다(Fig. 2).³⁶⁾

위약대비 연구

PIONEER 1

식이요법과 운동으로 조절되지 않는 HbA1c 7~9.5%의 2형당뇨병이 있는 703명의 18세 이상 환자에게 26주간 semaglutide 3, 7 또는 14 mg, 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하였다. 기저에서 26주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가에 따르면 semaglutide 3, 7 및 14 mg은 체중을 각각 1.5, 2.3, 3.7 kg 감량하였으며, 세 군의 차이는 유의하였다. 그러나 이 중에서 semaglutide 14 mg만 위약에 비해 체중을 유의하게 감소시켰다. 시험제품 추정치 평가에 따르면 semaglutide 3, 7 및 14 mg은 체중을 각각 1.7, 2.5, 4.1 kg 감량하였으며, 세 군의 차이는 유의하였다. 그러나 이 중에서 semaglutide 7과 14 mg이 위약에 비해 체중을 유의하게 감소시켰다. 따라서 혈당이 적절하게 조절되지 않은 2형당뇨병 환자에서 경구 semaglutide의 여러 용량 중 14 mg 1일 1회 단독요법이 위약보다 더 효과적인 체중감량을 보였다(Table 2).²⁹⁾

PIONEER 5

추정 사구체여과율이 30~59 mL/min/1.73 m²이고, 지난 90일 동안 metformin 및/또는 sulfonylurea, 또는 기저 insulin 및/또는 metformin을 투여받은 324명의 18세 이상 2형당뇨병 환자에게 26주 동안 기저약물과 함께 semaglutide 14 mg 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하였다. 기저에서 26주차까지의 체중변화와 5

또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가에 따르면 semaglutide 14 mg과 위약은 각각 체중을 3.4, 0.9 kg 감소시켰으며, 서로 유의한 차이를 보였다. 시험제품 추정치 평가에 따르면 semaglutide 14 mg 및 위약이 각각 체중을 3.7, 1.1 kg 감소시켰으며, 서로의 차이는 유의하였다. 따라서 경구 semaglutide는 중등도의 신장애가 있는 2형당뇨병 환자에서 효과적으로 체중을 감량하였다(Table 2).³⁰⁾

PIONEER 8

선별검사 최소 90일 전 2형당뇨병을 진단받고 HbA1c가 7~9.5%이며 1일 10단위 이상의 기저, 기저-식전 또는 혼합형 insulin을 투여하는 18세 이상인 환자 731명에게 52주간 semaglutide 3, 7 또는 14 mg, 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하였다. 만약 metformin을 병용하는 경우 선별검사 전 최소 90일 동안 1일 1,500 mg 이상 또는 최대 내약 용량을 유지해야만 연구에 참여할 수 있었다. 기저에서 52주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가에 따르면 semaglutide 3, 7 및 14 mg과 위약은 체중을 각각 0.8, 2, 3.7, 0.5 kg 감소시켰으며, 서로 유의한 차이를 보였다. 시험제품 추정치 평가에서도 semaglutide가 위약보다 유의하게 더 많은 체중을 감량하였다. 결과적으로 경구 semaglutide는 2형당뇨병 환자에서 metformin 병용과 관계없이 insulin 요법에 추가하였을 때 체중을 효과적으로 감소시켰다(Table 2).³⁵⁾

OASIS 1

이 연구는 2형당뇨병이 없고, BMI가 27 kg/m² 이상이면서 하나 이상의 합병증이 있거나, BMI가 30 kg/m² 이상인 18세 이상 환자 667명에게 생활습관교정과 함께 68주간 semaglutide 50 mg 또는 위약을 1일 1회 경구 투여하였다. 1차 평가변수는 기저에서 68주차까지의 체중 변화율과 5% 이상의 체중감량 달성율이었다. 기저에서 68주차까지의 10 또는 15% 이상 체중감량 달성율은 2차 평가변수에 포함되었다. 그 결과 semaglutide 50 mg

Table 2. Efficacy and safety of once weekly oral semaglutide compared to placebo for weight loss in adults with type 2 diabetes ^{29, 30, 35, 36}

Trial	Trial duration	Study drugs	Treatment policy estimand				Trial product estimand				GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
			Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)		
PIONEER 1	26 weeks	Semaglutide 3 mg (n=175)	-1.5 kg (-0.1, -0.9 to 0.8, <i>p</i> =0.87)	19.6 (1.3, 0.73 to 2.33, <i>p</i> =0.37)	2.4 (1.88, 0.34 to 10.44, <i>p</i> =0.47)	-1.7 kg (-0.2, -1.7 to 0.6, <i>p</i> =0.71)	21.3 (1.27, 0.7 to 2.31, <i>p</i> =0.43)	2.7 (1.44, 0.27 to 7.63, <i>p</i> =0.67)	1.7	2.3	
			-2.3 kg (-0.9, -1.9 to 0.1, <i>p</i> =0.09)	19.6 (1.3, 0.73 to 2.33, <i>p</i> =0.37)	8.1 (7.74, 1.68 to 35.72, <i>p</i> =0.009)	-2.5 kg (-1, -1.8 to -0.2, <i>p</i> =0.01)	21.3 (1.27, 0.7 to 2.31, <i>p</i> =0.43)	8.7 (5.26, 1.22 to 22.72, <i>p</i> =0.03)	2.3	5	
			-3.7 kg (-2.3, -3.1 to -1.5, <i>p</i> <0.001)	41.3 (3.74, 2.18 to 6.41, <i>p</i> <0.001)	14.4 (12.92, 2.98 to 56.07, <i>p</i> <0.001)	-4.1 kg (-2.6, -3.4 to -1.8, <i>p</i> <0.001)	44.3 (4.17, 2.38 to 7.29, <i>p</i> <0.001)	15.4 (10.89, 2.63 to 44.98, <i>p</i> =0.001)	5.1	7.4	
		Placebo, reference (n=175)	-1.4 kg	14.9	1.2	-1.5 kg	15.7	1.5	0.6	2.2	
PIONEER 5	26 weeks	Semaglutide 14 mg (n=163)	-3.4 kg (-2.5, -3.2 to -1.8, <i>p</i> <0.0001)	-	-	-3.7 kg (-2.7, -3.5 to -1.9, <i>p</i> <0.0001)	-	-	-	-	
			Placebo, reference (n=161)	-0.9 kg	-	-1.1 kg	-	-	-	-	-
PIONEER 8	52 weeks	Semaglutide 3 mg (n=184)	-0.8 kg (-1.3, -2.4 to -0.3, <i>p</i> =0.0101)	17.2 (3.63, 1.66 to 7.93, <i>p</i> =0.0012)	2.3 (2.85, 0.48 to 17.04, <i>p</i> =0.2514)	-1 kg (-1.6, -2.6 to -0.7, <i>p</i> =0.0009)	25 (4.52, 1.83 to 11.17, <i>p</i> =0.001)	2.8 (8.34, 0.51 to 137.4, <i>p</i> =0.1378)	4.9	4.9	
			-3.7 kg (-4.3, -3.6 to -1.4, <i>p</i> <0.0001)	28.1 (7.12, 3.35 to 15.12, <i>p</i> <0.0001)	9.9 (13.48, 2.67 to 68.08, <i>p</i> =0.0016)	-2.9 kg (-3.5, -4.5 to -2.6, <i>p</i> <0.0001)	35.7 (9.83, 4.07 to 23.74, <i>p</i> <0.0001)	13.9 (41.03, 2.77 to 607.6, <i>p</i> =0.0069)	6.6	8.8	
			adverse events)								
		Placebo, reference (n=184)	-3.7 kg (-4.3, -5.3 to -3.2, <i>p</i> <0.0001)	39.4 (11.96, 5.69 to 25.14, <i>p</i> <0.0001)	12.4 (17.71, 3.55 to 88.25, <i>p</i> =0.0004)	-4.3 kg (-4.9, -5.9 to -3.9, <i>p</i> <0.0001)	48.7 (16.83, 7.03 to 40.27, <i>p</i> <0.0001)	17.4 (65.58, 4.47 to 962.4, <i>p</i> =0.0023)	10.5	13.3	
		Placebo, reference (n=184)	0.5 kg	5.2	0.6	0.6 kg	5	0	0.5	2.7	

CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; GI: gastrointestinal; OR: odds ratio

은 위약보다 유의하게 더 큰 평균 체중감량(15 vs. 2.4%)을 보여주었다. 또한 기저체중 대비 5% 이상 체중감량을 달성한 참가자의 비율(85 vs. 26%)도 semaglutide 군이 위약군보다 유의하게 더 높았으며, 10, 15 또는 20% 이상 체중감량을 달성한 비율도 마찬가지였다. 따라서, 과체중이거나 비만인 환자에게 경구 semaglutide 50 mg을 투여하는 경우 효과적인 체중감량을 기대할 수 있으며 이는 semaglutide 2.4 mg를 피하주사로 주 1회 투여하는 것과 유사한 효과이다(Table 3).³⁶⁾

기타 GLP-1 유사체 대비 연구

PIONEER 4 (vs. liraglutide)

이 연구에서는 1,500 mg 이상의 metformin (\pm SGLT2 억제제)으로 치료받고 있는 HbA1c 7~9.5%의 18세 이상 2형당뇨병 환자 711명에게 52주간 경구 semaglutide 14 mg, 피하주사 liraglutide 1.8 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하였다. 기저에서 52주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가에 따르면 semaglutide, liraglutide 및 위약은 평균 체중을 각각 4.3, 3, 1 kg 감량하였으며, 서로 유의한 차이를 보였다. 시험제품 추정치 평가를 사용한 경우 semaglutide, liraglutide 및 위약은 평균 체중을 각각 5, 3.1, 1.2 kg 감량하였으며, 이 역시 서로 유의한 차이를 보였다. 또한 기저체중 대비 5 또는 10% 이상 감량한 참여자 비율도 두 평가에서 semaglutide 군이 liraglutide 군 또는 위약군보다 유의하게 더 컸다. 따라서 2형당뇨병 환자에게 경구 semaglutide 14 mg을 투여하는 경우 liraglutide 3 mg 피하주사보다 더 효과적으로 체중을 감소시켰다(Table 4).³¹⁾

PIONEER 9 (vs. liraglutide)

이 연구는 선별검사 30일 이전에 2형당뇨병을 진단받았으며 30일 이상 최대 용량의 절반 이하의 안정적인 일일 용량으로 단일 경구 혈당강하제를 복용 중이면서 HbA1c가 6.5~9.5%이거나, 식단조절과 운동요법으로만 2형당뇨병을 관리 중이면서 HbA1c가 7~10%인 243명의 20세 이상 환자를 포함하였다. 참가자에게 52주간 경구 semaglutide 3, 7 또는 14 mg, 피하주사 liraglutide 0.9 mg, 또는 위약을 1일 1회 투여하였다. 기저에서 52주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가와 시험제품 추정치 평가에서 semaglutide의 모든 용량은 위약과 비교하여 유의하게 더 큰 평균 체중감량 효과를 보였다. 그러나 liraglutide와 비교하였을 때는 시험제품 추정치 평가에서 semaglutide 14 mg만이 유의하게 더 큰 평균 체중감량 효과를 보였다. 환자 중 5% 이상의 체중을 감량한 비율 또한 마찬가지로 평가 방법에 상관없이 semaglutide 14 mg만 liraglutide 또는 위약보다 유의하게 더 높게 나타났다. 따라서 경구 혈당강하제를 기저에 복용하고 있거나 그렇지 않은 2형당뇨병 환자에게 경구 semaglutide

14 mg을 투여하는 경우 liraglutide 0.9 mg 피하주사보다 더 효과적으로 체중을 감소시켰다(Table 4).³⁴⁾

PIONEER 10 (vs. dulaglutide)

선별검사 전 60일간 안정된 용량으로 sulfonylurea, glinide, thiazolidinedione, alpha-glucosidase 억제제, 또는 SGLT2 억제제 중 한 가지를 복용 중이며 HbA1c가 7~10.5%인 458명의 20세 이상 2형당뇨병 환자에게 경구 semaglutide 3, 7 또는 14 mg, 또는 피하주사 dulaglutide 0.75 mg을 52주간 1일 1회 투여하였다. 기저에서 52주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가에 따르면 semaglutide 3, 7, 14 mg 군 및 dulaglutide 군에서 기저체중 대비 5% 이상 감량한 참여자 비율은 각각 6, 16, 22, 6%였다. 이 중에서 dulaglutide 군과 비교하여 유의한 차이를 보이는 군은 semaglutide 14 mg 군이 유일하였다. 시험제품 추정치 평가에서는 semaglutide 3, 7, 14 mg 군 및 dulaglutide 군에서 기저체중 대비 5% 이상 감량한 참여자 비율은 각각 5, 17, 25, 7%였으며, semaglutide 7과 14 mg 군이 dulaglutide 군과 유의한 차이를 보였다. 따라서 기저에 혈당강하제를 복용 중인 2형당뇨병 환자에게 경구 semaglutide 14 mg을 추가하는 경우 dulaglutide 0.75 mg을 추가하는 것보다 더 효과적인 체중감량을 달성하였다(Table 4).³³⁾

SGLT2 억제제 대비 연구

PIONEER 2 (vs. empagliflozin)

선별검사 전 90일간 1,500 mg 이상의 metformin을 안정적인 용량으로 복용하면서 HbA1c가 7~10.5%인 성인 2형당뇨병 환자 822명에게 semaglutide 14 mg 또는 empagliflozin 25 mg을 52주간 1일 1회 경구 투여하였다. 기저에서 52주차까지의 체중변화와 5 또는 10% 이상 체중감량 달성율을 2차 평가변수로 분석하였다. 치료방침 추정치 평가에 따르면 semaglutide 군의 평균 체중감량(-3.8 vs. -3.6 kg)이나 기저체중 대비 5% 이상 감량한 참여자의 비율(40.4 vs. 39.2%)이 empagliflozin 군과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 시험제품 추정치 평가의 경우 semaglutide 군의 평균 체중감량(-4.7 vs. -3.8 kg)이 empagliflozin 군보다 유의하게 더 컸으나, 기저체중 대비 5% 이상 감량한 참여자의 비율(47.1 vs. 42.1%)의 차이는 유의하지 않았다. 이러한 혼합된 결과에 따라 2형당뇨병 환자가 기저에 복용 중인 metformin과 병용 시 semaglutide 14 mg은 empagliflozin 25 mg에 비해 체중감량 효과가 우수하지 않았다(Table 4).³²⁾

경구 semaglutide의 안전성

모든 연구에서 경구 semaglutide의 흔한 이상반응은 경증-중등도의 위장관 장애였으며 이러한 이상반응으로 인해 위약군, 기타 GLP-1 유사체군 및 SGLT2 억제제군보다 semaglutide 군

Table 3. Efficacy and safety of once weekly oral semaglutide compared to placebo for weight loss in overweight or obese adults without type 2 diabetes³⁶

Trial	Trial duration	Study drugs	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 5\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 10\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 15\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 20\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)
OASIS 1	68 weeks	Semaglutide 50 mg (n=334)	-15.1% (-12.7, -14.2 to -11.3, <i>p</i> <0.0001)	85 (12.6, 8.5 to 18.7, <i>p</i> <0.0001)	69 (14.7, 9.6 to 22.6, <i>p</i> <0.0001)	54 (17.9, 10.4 to 30.7, <i>p</i> <0.0001)	34 (18.5, 8.8 to 38.9, <i>p</i> <0.0001)	80	4
		Placebo, reference (n=295)	-2.4% (n=317)	26	12	6	3	46	2

CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; GI: gastrointestinal; OR: odds ratio

Table 4. Efficacy and safety of once weekly oral semaglutide compared to other antidiabetic drugs for weight loss in adults with type 2 diabetes³¹⁻³⁴

Trial	Trial duration	Study drugs	Treatment policy estimand			Trial product estimand			GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)	
			Mean body weight change from baseline, kg, (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 5\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 10\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 5\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 10\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)		
Compared to other GLP-1 analogues										
PIONEER 4	52 weeks	Semaglutide 14 mg (n=285)	-4.3 kg	44.7	16	-5 kg	49.3	18	7.7	8
		Liraglutide 1.8 mg once daily (n=284)	-3 kg (-1.3, -2.1 to -0.5, <i>p</i> =0.0019)	24.5 (2.38, 1.65 to 3.43, <i>p</i> <0.000)	7 (2.31, 4.01, <i>p</i> =0.0028)	-3.1 kg (-1.8, -2.6 to -1, <i>p</i> <0.000)	12 (2.65, 3.89, <i>p</i> <0.0001)	8 (2.91, 5.13, <i>p</i> =0.0002)	6	6
		Placebo (n=142)	-1 kg (-3.3, -4.3 to -2.4, <i>p</i> <0.0001)	12 (5.64, 3.17 to 10.02, <i>p</i> <0.0001)	3 (5.74, 15.36, <i>p</i> =0.0005)	-1.2 kg (-3.8, -4.8 to -2.7, <i>p</i> <0.000)	12 (6.34, 12.07, <i>p</i> <0.000)	4 (8.39, 25.26, <i>p</i> =0.0002)	2.1	2

Table 4. Continued

Trial	Trial duration	Study drugs	Treatment policy estimand			Trial product estimand			GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)		
			Mean body weight change from baseline, kg, (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 5\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 10\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 5\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of $\geq 10\%$, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)			
PIONEER 9	52 weeks	Semaglutide 3 mg (n=49)	<i>Vs. Placebo</i>			-	-	30.6	2		
			0 kg (1, -0.1 to 2.1, <i>p</i> =0.0818)	3 (0.51, 0.07 to 3.85, <i>p</i> =0.5149)	-					-0.3 kg (0.3, -0.8 to 1.4, <i>p</i> =0.5918)	4 (0.71, 0.14 to 3.52, <i>p</i> =0.6788)
			<i>Vs. liraglutide</i>							-	-
Semaglutide 7 mg (n=49)		<i>Vs. placebo</i>			-	-	24.5	2			
		0 kg (-0.4, -1.5 to 0.7, <i>p</i> =0.4636)	3 (0.54, 0.07 to 4.07, <i>p</i> =0.5539)	-					-0.3 kg (-0.3, -1.5 to 0.8, <i>p</i> =0.5636)	4 (0.64, 0.12 to 3.33, <i>p</i> =0.5966)	
		<i>Vs. liraglutide</i>							-	-	
Semaglutide 14 mg (n=48)		<i>Vs. placebo</i>			-	-	29.2	2.1			
		-0.6 kg (-1, -2.1 to 0.1, <i>p</i> =0.0702)	12 (1.7, 0.37 to 7.79, <i>p</i> =0.4977)	-					-0.8 kg (-0.9, -2 to 0.3, <i>p</i> =0.1401)	12 (1.4, 0.36 to 5.5, <i>p</i> =0.6287)	
		<i>Vs. liraglutide</i>							-	-	
Placebo (n=49)		<i>Vs. placebo</i>			-	-	10.2	0			
		-2.8 kg (-1.8, -2.9 to -0.7, <i>p</i> =0.0019)	41 (7.77, 1.96 to 30.73, <i>p</i> =0.0035)	-					-2.6 kg (-2, -3.1 to -0.9, <i>p</i> =0.0003)	39 (5.97, 1.91 to 18.66, <i>p</i> =0.0021)	
		<i>Vs. liraglutide</i>							-	-	
Liraglutide 0.9 mg once daily (n=49; n=48 for adverse events)		<i>Vs. placebo</i>			-	-	25	0			
		-2.8 kg (-3.2, -4.2 to -2.1, <i>p</i> <0.0001)	41 (8.27, 2.08 to 32.86, <i>p</i> =0.0027)	-					-2.6 kg (-2.7, -3.8 to -1.5, <i>p</i> <0.0001)	39 (5.36, 1.55 to 18.51, <i>p</i> =0.0079)	
Liraglutide 0.9 mg once daily (n=49; n=48 for adverse events)		<i>Vs. placebo</i>			-	-	10.2	0			
		-1 kg	6	-					-0.6 kg	8	
Liraglutide 0.9 mg once daily (n=49; n=48 for adverse events)		<i>Vs. placebo</i>			-	-	25	0			
		0.4 kg	5	-					0	7	

Table 4. Efficacy and safety of once weekly oral semaglutide compared to other antidiabetic drugs for weight loss in adults with type 2 diabetes³¹⁻³⁴

Trial	Trial duration	Study drugs	Treatment policy estimand				Trial product estimand					
			Mean body weight change from baseline, kg, (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Mean body weight change from baseline (ETD, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥5%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	Proportion achieving body weight reduction of ≥10%, % (OR, 95% CI, <i>p</i> -value)	GI adverse events (%)	GI adverse events leading to premature treatment discontinuation (%)		
PIONEER10	52 weeks	Semaglutide 3 mg (n=131)	-	6 (0.89, 0.25 to 3.16, <i>p</i> =0.8542)	-	5 (0.73, 0.19 to 2.71, <i>p</i> =0.6334)	-	-	-	2		
			Semaglutide 7 mg (n=132)	-	16 (2.94, 0.96 to 9.01, <i>p</i> =0.0589)	-	17 (3.26, 1.07 to 9.94, <i>p</i> =0.0376)	-	-	-	3	
				Semaglutide 14 mg (n=130)	-	22 (4.23, 1.41 to 12.7, <i>p</i> =0.0102)	-	25 (5.14, 1.71 to 15.46, <i>p</i> =0.0035)	-	-	-	4
					Dulaglutide 0.75 mg once daily, reference (n=65)	-	6	-	7	-	-	-
Compared to SGLT-2 inhibitor												
PIONEER 2	52 weeks	Semaglutide 14 mg (n=411; n=410 for adverse events)	-3.8 kg (-0.2, -0.9 to 0.5, <i>p</i> =0.6231)	40.4 (1.04, 0.78 to 1.39, <i>p</i> =0.7801)	-4.7 kg (-0.9, -1.6 to -0.2, <i>p</i> =0.0114)	47.1 (1.27, 0.94 to 1.73, <i>p</i> =0.1161)	-	36.4	-	8		
			Empagliflozin 25 mg once daily, reference (n=410; n=409 for adverse events)	-3.6 kg	39.2	-3.8 kg	42.1	-	7.3	-	0.7	

CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; GI: gastrointestinal; GLP-1: glucagon-like peptide-1; OR: odds ratio; SGLT-2: sodium-glucose transport protein 2

에서 더 많은 참가자가 치료를 중단하였다(Table 3~4). 다국적 참가자를 대상으로 한 PIONEER 1~8에서는 위장관 장애 중 구역이 가장 흔하게 나타났으나 일본인을 대상으로 한 PIONEER 9와 10에서는 변비가 더 흔했으며 이러한 차이는 기타 GLP-1 유사제와 관련된 이전 연구에서 이미 보고된 바 있다.^{33,34} 특이적으로 PIONEER 2에서 경증-중등도의 생식기계 진균감염이 empagliflozin 군에서 더 많이 보고되었으며 이는 남성(semaglutide 0% vs. empagliflozin 6.7%)보다 여성(semaglutide 2% vs. empagliflozin 8.5%)에서 더 흔하게 나타났다.³²⁾

Semaglutide의 체중감량 효과에 대한 국내·외 진료지침의 권고사항

2형당뇨병 비만 환자

우리나라와 미국의 2형당뇨병 진료지침은 타 혈당강하제보다 GLP-1 유사제가 더 강력한 체중감량 효능을 가지고 있다고 소개하고 있다. 특히 semaglutide는 그 중에서도 매우 강력한 체중감량 효능을 가지고 있으며 유일하게 경구투여가 가능한 GLP-1 유사제로 꼽히고 있다. 최근 2023년 1월에 개정된 미국당뇨병학회(American Diabetes Association, ADA) 진료지침은 환자의 비만 여부에 상관없이 체중관리는 2형당뇨병 환자의 혈당 조절에 있어서 중요한 요소이므로 이에 도움이 되는 약물을 선택해야 하며 이러한 경우 GLP-1 유사제를 1차 선택약으로 고려할 것을 권장하였다. 체중 관리 달성과 유지를 위해 선택 가능한 약물 중 가장 효과가 강력한 약물로 semaglutide와 tirzepatide를 추천하고 있으며, 나아가 BMI가 27 kg/m² 이상인 환자에게 생활습관교정과 더불어 GLP-1 유사제 사용을 권고하였다.³⁷⁾ 뿐만 아니라 2023년 5월에 개정된 미국임상내분비학회(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 진료지침은 2형당뇨병 치료 원칙 중 하나로 적정 체중을 달성하고 유지할 것을 명시하고 있으며, 과체중과 비만 환자 관리를 위해 영양요법, 운동, 수면, 상담, 약물요법, 의학적개입에 대한 종합적인 알고리즘을 제시하였다. 또한, 환자맞춤치료의 목표를 설정할 때 혈당 조절을 위해 과체중 또는 비만에 중점을 둘 경우 GLP-1 유사제, GLP-1/GIP 이중 효현제 또는 SGLT2 억제제를 추천하고 있으며, 강력한 체중감소 효능을 가진 2형당뇨병 치료제로 semaglutide 피하주사제를 소개하고 있다.³⁸⁾

반면 2023년 5월에 개정된 우리나라 당뇨 진료지침은 아직 metformin를 1차 치료제로써 우선적으로 선택할 것을 권고하고 있다. 따라서, 1차 처방에서부터 metformin 외의 약물을 통한 환자맞춤치료는 동반질환이 존재하거나 metformin과의 병용 또는 metformin을 사용할 수 없는 경우 외에는 어려울 것으로 판단된다. 다만, 2형당뇨병 비만 환자에서 체중관리를 위한 약물의 최신 허가사항이 2023년 개정에 추가되어 semaglutide에 대한 안내가 포함되었다. 또한, 2021년 진료지침에서 혈당강하 효과, 저

혈당 위험도, 부작용, 동반질환(심부전, 죽상경화심혈관질환, 만성신장질환) 여부, 치료 수용성, 나이, 환자가 추구하는 삶의 가치, 비용을 고려하여 약물을 선택할 것을 권고하였던 것에서 더 나아가, 2023년 개정은 약물 선택 시 체중에 대한 효과를 추가적으로 고려하도록 권장하였다. 이는 특히 미국 진료지침에서 체중관리를 2형당뇨병 치료의 중요 요인으로 간주한 것을 반영한 것으로 생각된다.^{39,40)}

2형당뇨병이 없는 비만 환자

국내·외 비만 진료지침은 비만치료제로써 최초로 허가를 받은 GLP-1 유사제인 liraglutide를 공통적으로 다루고 있으나 2019년에 개정된 유럽 비만 진료지침과 2022년에 개정된 우리나라 비만 진료지침에 semaglutide에 대한 내용이 추가되지 않아 아직 liraglutide와 기타 비만치료제 사용을 권장하고 있다. 하지만 2022년에 개정된 미국소화기학회(American Gastroenterological Association, AGA) 비만 진료지침은 전체적인 이득을 고려하였을 때 장기적인 치료에서 liraglutide 또는 다른 비만치료제보다 semaglutide를 우선적으로 선택하는 것을 권고하고 있다.⁴¹⁾

체중감량을 위한 semaglutide의 임상적 사용에 대한 고찰

Semaglutide가 체중감량에 효과적이라는 연구결과와 이를 바탕으로 한 진료지침의 개정에 맞춰 미국에서 semaglutide의 사용량이 급격하게 증가하였다. 처방자 350,000명 이상을 보유하고 있는 DrFirst 네트워크의 자료에 따르면 2022년 12월부터 2023년 6월까지 위고비 처방은 6배 증가하였다. 뿐만 아니라 2형당뇨병에만 사용하도록 허가되어 있는 오젠퍍픽을 비만치료에 오프라벨로 사용함으로써 같은 시기에 처방이 65% 증가하였다. 이는 전반적으로 DrFirst 네트워크에서 발급된 semaglutide 처방이 150% 증가하였고, 처방자당 semaglutide 처방이 80% 증가한 것을 나타낸다.⁴²⁾ 또한, 수백만 건의 전자의무기록을 분석한 Epic Research에 따르면 2023년 미국 인구의 약 1.7%가 semaglutide를 처방받았는데, 이는 지난 5년 동안 40배 증가한 수치이다. 2018년에만 해도 90% 이상의 semaglutide 처방전이 2형당뇨병 환자에게 발급되었으나 2023년에는 58%로 감소하였다.⁴³⁾ 즉, 더 이상 semaglutide는 2형당뇨병 치료에 국한되지 않고 비만치료제로써 널리 사용되고 있음을 알 수 있다. 하지만 이러한 인기로 인해 미국은 semaglutide 부족에 시달리고 있어 2형당뇨병 환자들조차 semaglutide를 혈당강하제로써 사용하는 것이 어려운 실정이다.^{44,45)}

본 종설에서 살펴보았듯이 semaglutide의 체중감량 효과는 2형당뇨병의 유무와 관계없이 우수하다. 2형당뇨병이 있는 비만 환자가 체중을 감량하면 사망률 감소뿐만 아니라 HbA1c 강하, 심혈관질환 위험 감소, 혈당강하제, 항고혈압제 및 지질강하제 사용 감소, 우울증상 개선, 폐쇄성 수면무호흡증 증상 완화 또는 심각도 감소를 기대할 수 있다.⁴⁶⁾ 따라서 환자맞춤치료를 위해 2

형당뇨병 비만 환자에게 semaglutide를 1차적으로 사용하는 것이 적절할 수 있다. 2형당뇨병이 없는 과체중 또는 비만 환자의 경우 semaglutide의 효과가 체중감량에만 국한되지 않는다. 최근 BMI가 27 kg/m² 이상이지만 2형당뇨병이 없고 심혈관질환을 앓고 있는 17,604명의 45세 이상 환자를 포함한 무작위배정 연구에서 참여자를 평균 39.8개월 동안 추적한 결과 심혈관 원인으로 인한 사망, 비치명적인 심근경색 또는 비치명적인 뇌졸중 발생률을 주 1회 semaglutide 2.4 mg 피하주사가 위약보다 더 우수하게 감소시켰다.⁴⁷⁾ 따라서 2형당뇨병의 유무와 관계없이 semaglutide는 비만치료제로써 유용하게 사용될 수 있다. 하지만 위고비는 현재 의료보험급여 대상이 아니기 때문에 국내에서 사용이 제한되고 있다.

Semaglutide 사용 시 고려할 사항은 다음과 같다. 국내에서 위고비는 초기 BMI가 30 kg/m² 이상인 비만 성인 환자, 또는 한 가지 이상의 체중 관련 동반질환(예: 이상혈당증[당뇨병 전단계 또는 2형당뇨병], 고혈압, 이상지질혈증, 폐쇄성 수면무호흡 또는 심혈관질환)이 있으면서 초기 BMI가 27 kg/m² 이상 30 kg/m² 미만인 과체중 성인 환자에게 체중감량을 목적으로 사용하도록 허가되어 있다.¹⁰⁾ 미국 FDA의 허가사항에는 연령 및 성별에 따른 초기 BMI가 95 백분위수 이상인 12세 이상의 소아 환자에게도 위고비를 사용할 수 있다고 명시하고 있으나 국내에서는 성인에게만 허용되어 있다.⁴⁸⁾ STEP 1 확장연구에서 보고된 바와 같이 semaglutide 치료를 중단하는 경우 감량한 체중 일부를 회복할 수 있어 장기적으로 투여해야 한다.²⁸⁾ Semaglutide를 insulin이나 다른 혈당강하제와 병용하는 경우 약물상호작용이 발생할 수 있어 용량을 조절해야 하고, 임신부에서는 사용이 권고되지 않는다. 특히 임신을 계획하는 경우 2개월 이상 semaglutide를 중단해야 한다.⁴⁸⁾ 또한, semaglutide는 비만이라는 만성질환을 치료하는 데 사용하며 비의료적, 미용 목적으로만 단기적으로 체중감량을 원하는 사람을 위한 약물이 아니다. 2017년에 국내에서 liraglutide가 허가된 후 다이어트 약으로 대중에게 잘못 인식되며 한방병원과 한의원, 치과의원에도 납품되어 품귀 현상이 발생할 만큼 오남용이 문제되었다.⁴⁹⁾ 이러한 문제가 semaglutide와 관련이 없을 것이라고 단정할 수 없으므로 경각심이 필요하다. 따라서 이와 같은 내용을 semaglutide 치료 시작 여부를 결정할 때 고려하여 약물이 적절하게 사용될 수 있도록 주의해야 한다.

결 론

주요 임상연구를 검토한 결과 semaglutide가 체중감량에 효과적이고 안전한 것으로 나타났다. 다양한 환자 집단에서 semaglutide의 의미적이고 지속적인 체중감량 효능이 보고되었으며 이를 통해 2형당뇨병뿐만 아니라 비만 치료에도 쓰일 수 있도록 국내·외 규제기관이 semaglutide의 허가사항을 변경하고 있으며

진료지침 또한 개정되고 있다. 이에 따라 앞으로 비만 치료 패러다임에 많은 변화가 일어나 최상의 치료결과를 도출할 수 있는 환자맞춤치료가 가능해질 것으로 기대된다.

이해 상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

1. Korean Society for the Study of Obesity. Clinical practice guidelines for obesity, 8th edition. 2022:1-17.
2. Korean Society for the Study of Obesity. 2021 obesity fact sheet. Available from https://www.kosso.or.kr/file/2021_Obesity_Fact_Sheet_web_kor.pdf?v=2307210355. Accessed July 21, 2023.
3. Korean Diabetes Association. Clinical practice guidelines for diabetes. 2023:21-183.
4. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
5. Holst JJ. Glucagonlike peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology* 1994;107(6):1848-55.
6. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50(3):609-13.
7. Clarke T. FDA approves Novo Nordisk diabetes drug Ozempic. *Reuters*. 2017. Available from <https://www.reuters.com/article/idUSKB-N1DZ2O8/>. Accessed December 18, 2023.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014. 2021. Available from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>. Accessed December 18, 2023.
9. Ministry of Food and Drug Safety. Ozempic prefilled pen (semaglutide). Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202201737aupdateTs2023-07-03%2017:55:00.0b>. Accessed December 18, 2023.
10. Ministry of Food and Drug Safety. Wegovy prefilled pen (semaglutide). Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202301387aupdateTs2023-12-15%2013:45:40.397763b>. Accessed December 18, 2023.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes. 2019. Available from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes>. Accessed December 18, 2023.
12. Ministry of Food and Drug Safety. Rybelsus (semaglutide). Available from <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202201785aupdateTs2023-11-09%2011:24:14.969223b>. Accessed December 18, 2023.
13. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):251-60.
14. Rodbard HW, Lingway I, Reed J, *et al*. Semaglutide Added to Basal

- Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(6):2291-301.
15. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, *et al.* Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):356-67.
 16. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(2):258-66.
 17. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, *et al.* Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):275-86.
 18. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020;46(2):100-9.
 19. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(11):834-44.
 20. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989-1002.
 21. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, *et al.* Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1414-25.
 22. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, *et al.* Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1403-13.
 23. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, *et al.* Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med* 2022;28(10):2083-91.
 24. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, *et al.* Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022;387(24):2245-57.
 25. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, *et al.* Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327(2):138-50.
 26. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, *et al.* Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(6):503-15.
 27. McGowan BM, Houshmand-Oeregaard A, Laursen PN, Zeuthen N, Baker-Knight J. Impact of BMI and comorbidities on efficacy of once-weekly semaglutide: Post hoc analyses of the STEP 1 randomized trial. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31(4):990-28.
 28. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, *et al.* Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(8):1553-64.
 29. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, *et al.* PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(9):1724-32.
 30. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, *et al.* Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(7):515-27.
 31. Pratley R, Amod A, Hoff ST, *et al.* Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394(10192):39-50.
 32. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, *et al.* Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42(12):2272-81.
 33. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, *et al.* Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(5):392-406.
 34. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, *et al.* Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(5):377-91.
 35. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: The PIONEER 8 trial. *Diabetes Care* 2019;42(12):2262-71.
 36. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, *et al.* Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10403):705-19.
 37. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1).
 38. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, *et al.* American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2022 update. *Endocr Pract* 2022;28(10):923-1049.
 39. Korean Diabetes Association. Clinical practice guidelines for diabetes, 7th edition. 2021:89.
 40. Korean Diabetes Association. Clinical practice guidelines for diabetes, 8th edition. 2023:125.
 41. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, *et al.* AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology* 2022;163(5):1198-225.
 42. DrFirst. Ozempic this, Wegovy that: no matter what you call it, semaglutide is having a moment. 2023. Available from <https://drfirst.com/press-releases/ozempic-this-wegovy-that-no-matter-what-you-call-it-semaglutide-is-having-a-moment/>. Accessed February 13, 2024.
 43. McPhillips D. CNN exclusive: prescriptions for popular diabetes and weight-loss drugs soared, but access is limited for some patients. CNN. 2023. Available from <https://edition.cnn.com/2023/09/27/health/semaglutide-equitable-access/index.html>. Accessed February 13, 2024.
 44. American Society of Health-System Pharmacists. Semaglutide injection. 2024. Available from <https://www.ashp.org/drug-shortages/current-shortages/drug-shortage-detail.aspx?id=813&loginreturnUrl=SSOCheckOnly>. Accessed February 13, 2024.
 45. Klein HE. An ongoing crisis: semaglutide shortage raises dual concerns for obesity and diabetes treatment. *American Journal of Managed Care*. 2023. Available from <https://www.ajmc.com/view/an-ongoing-crisis-semaglutide-shortage-raises-dual-concerns-for-obesity-and-diabetes-treatment>. Accessed February 13, 2024.

46. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, *et al.* Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies – EASO can lead the way. *Obes Facts* 2017;10(5):483-92.
47. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389(24):2221-32.
48. Wegovy (semaglutide) [Package Insert] Novo Nordis; Bagsvaerd, Denmark: 2022.
49. Park ET. Finally, a survey?...Is misuse of ‘obesity treatment’ okay? Medipana. 2023. Available from: https://www.medipana.com/article/view.php?news_idx=317626. Accessed February 29, 2024.