新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

110年12月 第174期

Semaglutide 在體重控制的成效

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

肥胖是一種慢性疾病，隨著國民飲食習慣改變，肥胖現象愈來愈多，已成為公共衛生議題[1]。在台灣20至60歲間的肥胖流行率，女性、男性分別增加了21.5%和33.1%[2]。體重過重 (excess body weight)，不僅會使血壓升高、低密度脂蛋白升高、三酸甘油脂升高、高密度脂蛋白降低，亦會增加糖尿病相關的心血管疾病風險。而肥胖病人(obese persons) 的健康問題風險更大，會造成許多疾病的風險增加，包括高血壓、血脂異常、第二型糖尿病、冠心病、中風、膽囊疾病、骨關節炎和睡眠呼吸中止等[3]。根據世界衛生組織 (WHO) 統計，58%的糖尿病、21%的缺血性心臟病、8-42%的癌症與體重指數 (Body mass index, BMI) 大於21 kg/m2相關[4]。近期研究更發現，肥胖族群患有冠狀病毒肺炎 (Coronavirus disease 2019,COVID-19)，其住院率、呼吸器使用需求率和死亡率皆較一般族群增加[5]。

但就目前研究顯示，單靠生活習慣改變達到的減重效果有限，其中一個原因為是，體重下降時，下視丘會接收訊號開始進行調控，使食慾、饑餓感增加，而造成復胖 (圖一)[6]，而semaglutide不僅能延緩胃排空增加飽足感，也會作用在下視丘使食慾降低，如此一來，不但具有減重效果，亦可以降低因下視丘調控而造成復胖的狀況[7]。

日前SUSTAIN系列研究結果顯示semaglutide對於第二型糖尿病病人有降低血糖和體重的好處，其中SUSTAIN 6研究結果更顯示，針對心血管疾病高風險的糖尿病病人，使用semaglutide後的2.1

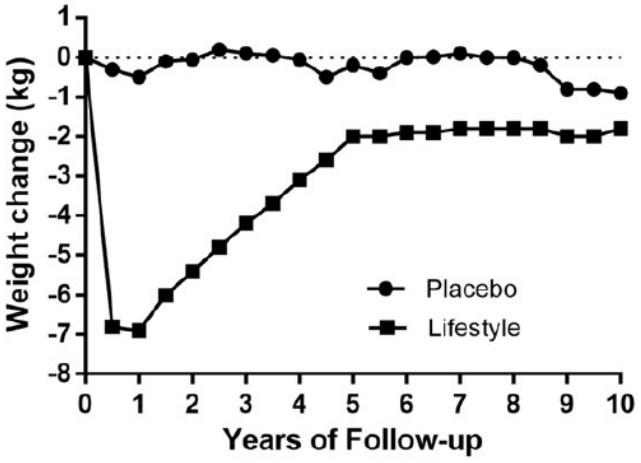
本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

Semaglutide 在體重控制的成效 ……蔡念慈 藥師 P1
SGLT2抑制劑用於慢性腎臟疾病 ……江文心 藥師 P9
新藥介紹－FESPIXON cream ……江文心 藥師 P14
新光吳火獅紀念醫院110年10月、110年11月藥品異動總覽……編輯室 P18
藥物不良反應相關公告…編輯室 P20

發 行 人：吳東進
網 址：http://www.skh.org.tw/pharmacy
局版台誌第 10144 號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路 95 號
電子郵件信箱 ：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

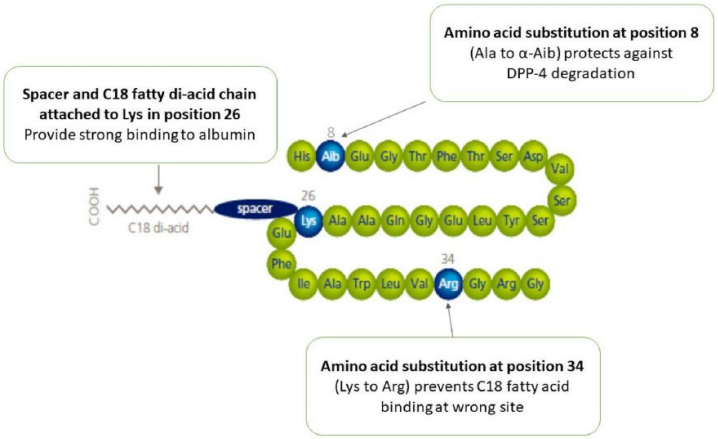
年時間，可以明顯改善病人的心血管疾病風險[8]。而今年2021年更發表了與減重相關的研究[9、10]，本文將介紹本GLP-1受體促效劑Semaglutide 在減重方面相關研究結果。



圖一、 Weight change over 10 years in the Diabetes Prevention Programme.[6]

二、作用機轉

Semaglutide是一種GLP-1類似物，與人類原生的GLP-1有94%的序列相似度，在第八、二十六、三十四處修改氨基酸使得semaglutide不易被DPP-4降解，並增加與albumin結合能力，因此可每週只施打一次皮下注射來改善血糖 (圖二) [11]。Semaglutide與endogenous hormone incretin作用於同一受體，可促進胰臟beta細胞 (βcells) 分泌insulin和amylin，抑制胰臟alpha細胞 (αcells) 分泌昇糖素 (glucagon) 降低肝臟糖質新生 (gluconeogenesis)。另外同時也會抑制胃排空和抑制食慾，來達到降血糖的目的[7, 12]。因此與其他糖尿病用藥相較，GLP-1類似物有較低的低血糖發生率，另外也有減輕體重的優勢。



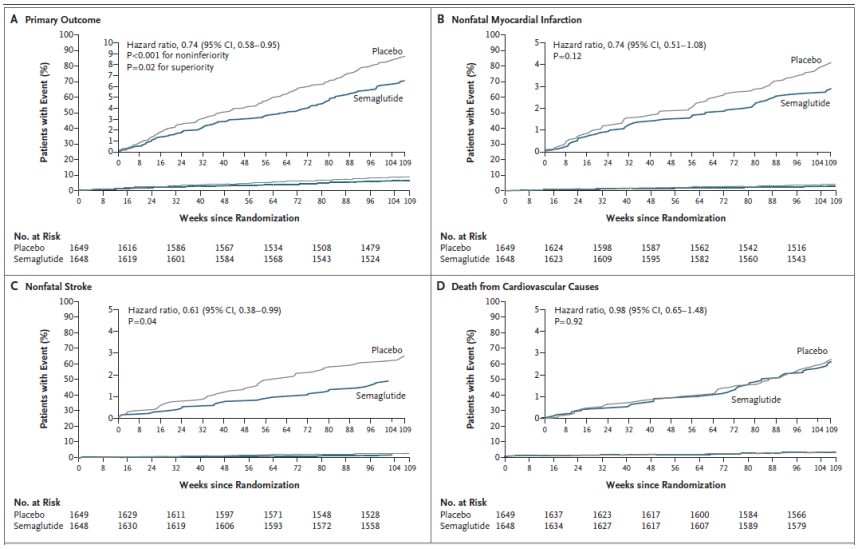
圖二、 Structure of semaglutide. [11]

三、臨床療效[8, 9, 10]

SUSTAIN 1-5研究主要目的為評估Semaglutide的降血糖療效，SUSTAIN 6則為評估Semaglutide於心血管安全性的臨床試驗，因此SUSTAIN 6使用不劣性作為實驗設計[8]。

SUSTAIN 6試驗為一個隨機分配、為期104週、雙盲、跨國、多中心的第三期臨床試驗，收納了醣化血色素 (HbA1C) 大於7.0%以上的第二型糖尿病病人，以1：1：1隨機分派為三組，分別施打Semaglutide 0.5mg QW SC、Semaglutide 1.0mg QW SC和安慰劑，主要試驗終點為複合心血管相關死亡、非致命性心肌梗塞以及非致命性中風[8]。

在主要試驗終點，Semaglutide組相較於安慰劑下降26%的風險(6.6% vs 8.9%；hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI],0.58 to 0.95; P<0.001 for noninferiority; P = 0.02 for superiority)，顯示施打semaglutide能明顯降低病人的心血管疾病風險 (圖三A)。進一步細看，非致命心肌梗塞雖下降了26%的風險，但未達統計學上意義 (2.9% vs 3.9%；hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.51 to 1.08; P = 0.12,p=0.12) (圖三B)，而非致命中風下降了39%的風險 (1.6% vs 2.7%；hazard ratio,0.61; 95% CI, 0.38 to 0.99, p=0.04) (圖三C)，因心血管相關死亡的風險，兩組在統計上無顯著差異 (2.7% vs 2.8%；hazard ratio, 0.98; 95% CI,0.65 to 1.48; P = 0.92) (圖一D)[8]。在小血管病變方面，雖然semaglutide組發生視網膜病變較安慰劑組多 (3.0% vs 1.8%；hazard ratio,1.76; 95% CI, 1.11 to 2.78; P = 0.02)，但使用semaglutide組能顯著減少新生或是惡化的腎臟病變 (3.8% vs 6.1%；hazard ratio, 0.64;95% CI, 0.46 to 0.88; P = 0.005)。總體而言，使用semaglutide造成的視網膜病變發生率仍低，但視網膜併發症卻顯著增加，包括：玻璃體出血、失明或需要玻璃體內注射治療或光凝固療法 (photocoagulation)，原因可能為血糖降低過於快速，而該現象也在第一型糖尿病病人的血糖控制上觀察到[8]。



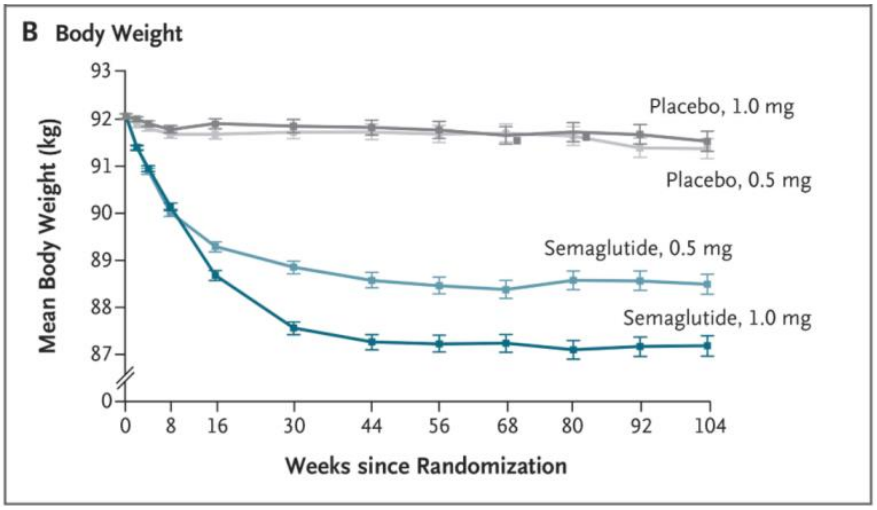
圖三、Cardiovascular Outcomes

在體重控制方面，在第104週時，semaglutide組和安慰劑組相比：semaglutide 1mg/week組額外下降4.3 kg ($p<0.001$)，semaglutide 0.5mg/week組額外下降2.9kg ($p<0.001$) (圖四)[8]

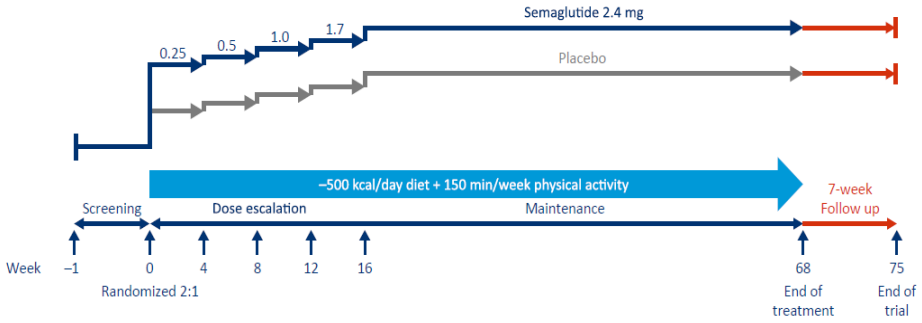
我們從SUSTAIN系列試驗的結果得知：semaglutide對於能妥善的控制糖尿病病人的血糖同時還有顯著減輕體重的效果。其中SUSTAIN 6研究結果更顯示semaglutide對於糖尿病病人有心血管的好處。若將semaglutide用於非糖尿病病人，是否一樣有減重的好處呢？

日前STEP 1研究顯示[9]，即使semaglutide用於沒有糖尿病的族群中，semaglutide合併生活型態調整進行減重與單純只用生活型態調整進行減重相比，能顯著改善該族群的體重(平均BMI約38 kg/m^2)。STEP 1試驗為一個隨機分配、雙盲、多國、多中心的第三期臨床試驗，針對semaglutide對體重的影響進行研究，收納18歲以上、BMI ≥ 30.0 kg/m^2 或 ≥ 27.0 kg/m^2 合併有肥胖共病症 (如：高血壓、高血脂、阻塞性睡眠呼吸暫停或其他心血管疾病) 且未診斷出糖尿病的病人共1961位。此試驗共為期68周，包括16周dose escalation period和52周maintenance period (圖五)。

以2：1隨機分派為兩組，一組使用semaglutide 2.4 mg QW SC共1306人，另一組使用安慰劑針劑共655人，在前16周dose escalation period，semaglutide以起始劑量0.25 mg QW SC開始，以每四週調整一次劑量以達到maintenance period標準劑量2.4mg。經過16週的dose escalation period後，進入maintenance period，持續治療48周，主要試驗終點為semaglutide對體重變化百分比的影響。



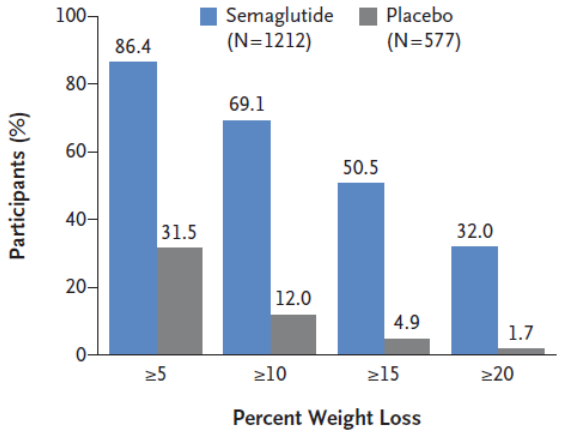
圖四、mean values for Body Weight [8]



圖五、Trial designs for STEP 1[13]

至第68週時，semaglutide組與安慰劑組相比，平均體重差異分別為-14.9%與-2.4% (estimated treatment difference, -12.4 percentage points; 95% CI, -13.4 to-11.5; P < 0.001)。而二組體重下降 ≥ 5%的病人比率分別為86.4%與31.5% (P < 0.001)，體重下降≥10%的病人比率分別為69.1%與12% (P < 0.001)，體重下降≥15%的病人比率分別為50.5%與4.9% (P < 0.001) (圖六)。體重下降達到5%是臨床減重廣泛被使用的重要指標，使用semaglutide組高達八成以上可以達到該指標，除此之外使用semaglutide的組別甚至有三分之一達到下降20%以上的體重，該效果已可以和減重手術相比。而至68週的床體重變化，semaglutide組與安慰劑組平均體重分別下降了15.3kg和2.6kg (estimated treatment difference, -12.7 kg; 95% CI, -13.7 to -11.7) (圖六)[9]。

安全性方面，semaglutide和安慰劑組的不良事件的發生率皆相當高 (89.7% versus 86.4%)，semaglutide的常見副作用跟已上市的glp-1類似物相似，以gastrointestinal disorders為主，semaglutide組發生腸胃道副作用較安慰劑組多，以噁心、腹瀉、嘔吐、便秘為主 (74.2% versus 47.9%)，但多短暫且為輕中度。嚴重副作用方面，semaglutide組和安慰劑組分別為9.8%和6.4%，因副作用而導致停藥，semaglutide組和安慰劑組分別為7.0%和3.1%，其中主要因腸胃道副作用而停藥分別為4.5%和0.8%[9]。



圖六、Body weight change in-trial data at week 68

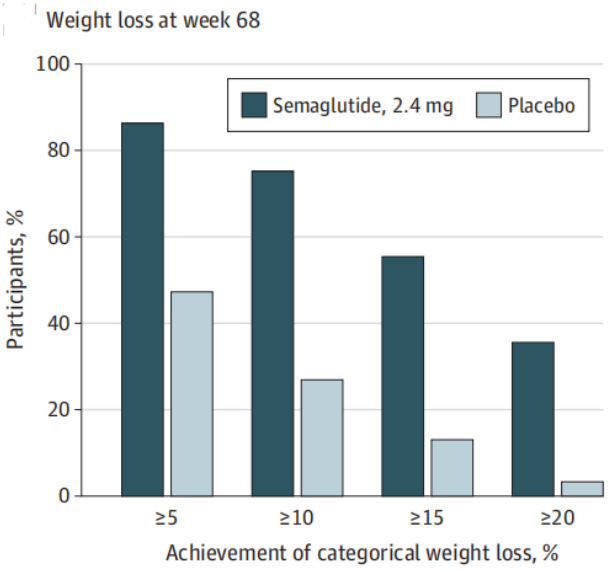
同樣相似的STEP 3試驗[10]也看到類似的表現，STEP 1和STEP 3的主要差別是生活型態調整的方式不同，STEP 1是每四週進行個人商談幫助參與者能夠有良好的遵從計畫，計畫為每日減少500大卡的消耗 (以隨機分派時的基礎需求狀況作為基準，不是以原飲食習慣的攝取量)，以及每週增加150分鐘的身體活動 (Physical activity)；STEP 3則是前8週全部使用1000-1200大卡的飲食控制，之後上升為每日1200-1800大卡的熱量攝取，同時合併生活型態調整，以及更密集的個人商談 (整個實驗區間安排30次)，身體活動的規劃從起始的每週100分鐘，之後每四週上調25分鐘達到每週200分鐘[10]。

從上述的背景可以看到STEP 3搭配的條件在體重控制上的介入更多、強度更強，因此理論上STEP 3的結果semaglutide組和安慰劑組相比的體重差異應該會較小，該推論也

在STEP 3的結果中呈現，但semaglutide組仍然呈現相當顯著的減重效果。STEP 3共收納611人，約有80%完成整個試驗流程。體重下降結果部分 (estimated mean weight change)，semaglutide組和安慰劑組相比分別為-16.0%與-5.7% (difference, -10.3 percentage points [95% ci, -12.0 to -8.6]; p < .001) 的基礎體重，達到降低至少5%基礎體重的比例分別為86.6%和47.6% (p < .001)，降低10%以上的基礎體重則為75.3%和27.0% (p < .001)，降低達15%以上的基礎體重則是55.8%和13.2% (p < .001) (圖七)[10]。

腸胃道方面的不良反應，semaglutide組及安慰劑組分別為82.8%和63.2%，整體試驗終止的比例在semaglutide組及安慰劑組則為5.9%和2.9%，因腸胃道不良反應而中止試驗，semaglutide組為3.4%，安慰劑組則完全沒[10]。

該結果顯示在搭配較嚴格的體重控制下，semaglutide仍能顯著改善體重，且因不良反應而中止使用的比例不高[10]。



圖七、Body weight loss at week 68[10]

四、討論及結論

SUSTAIN系列臨床試驗結果顯示，semaglutide在糖尿病病人族群中除了有降低血糖、保護心腎的效益，也有降低體重方面的好處。而STEP試驗結果顯示，在沒有糖尿病的肥胖病人中能顯著降低體重，都再再顯示GLP-1類似物與SGLT-2抑制劑相同，其適用族群都不僅限於糖尿病病人，可拓展於其他有相關風險的族群。而體重下降與許多疾病風險下降呈現相關[1]，因此長遠來看，GLP-1致效劑可能也會有類似早期metformin的legacy effect。

Semaglutide的優勢不僅於優異的臨床表現，每週一次的針劑劑型能很大程度的改善服藥順從性，近年來semaglutide口服劑型也慢慢建立和針劑相似的臨床療效，每天一次也可適用於有減重需求但害怕打針的病人[14]。

雖然從試驗結果來看，semaglutide的減重效果優異，但值得注意的是，SUSTAIN試驗和STEP試驗中的semaglutide使用劑量有相當大的差異。SUSTAIN試驗為1mg QW，STEP試驗為2.4mg QW，雖然STEP試驗結果令人滿意，但相對而言，長期使用較高劑量的安全性還需要更進一步的研究來證實，且semaglutide作為降血糖藥物時的使用劑量並沒有那麼高。

這幾年血糖藥發展方向，從DPP-4抑制劑，逐漸轉向SGLT-2抑制劑和GLP-1類似物，甚至新機轉的imeglimin都讓病人多了新的藥物選擇[15]。目前FDA核可的減重藥物Orlistat和Liraglutide在台灣最被廣為使用，雖然在台灣semaglutide還沒有拿到減重許可證，但現有的研究已顯示出相當可靠的效果及安全性，semaglutide不僅為糖尿病病人提供了一個新的藥物選擇，也可能成為肥胖病人減重的利器，未來值得期待。

五、參考資料

1. G A Bray, K K Kim, J P H Wilding, et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017 Jul;18(7):715-723.
2. Wu DM, Pai L, Chu NF, et al. Prevalence and clustering of cardiovascular risk factors among healthy adults in a Chinese population: the MJ Health Screening Center Study in Taiwan. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1189–95.
3. C J Lin 1, J T Liu, C H Chang, et al. Association of Obesity and Chronic Diseases in Taiwan. Asia Pac J Public Health. 2006;18(3):8-14.
4. World Health Organization. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization, 2002.
5. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, et al. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. Mayo Clin Proc 2020; 95: 1445-53.

6. G A Bray 1, K K Kim 2, J P H Wilding, et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017 Jul;18(7):715-723.
7. Sanaz Gabery 1, Casper G Salinas 1, Sarah J Paulsen, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways.JCI Insight. 2020 Mar 26;5(6):e133429.
8. Eli Ipp 1, Pauline Genter 2, Kristin Childress. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):890-1.
9. John P H Wilding 1, Rachel L Batterham 1, Salvatore Calanna, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity.N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989.
10. Thomas A Wadden 1, Timothy S Bailey 2, Liana K Billings, 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 Apr 13;325(14):1403-1413.
11. Sanjay Kalra , Rakesh Sahay.A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus.Diabetes Ther. 2020 Sep;11(9):1965-1982.
12. 藥品仿單Ozempic solution for injection® , SmPC_Dec-2018.
13. Robert F Kushner 1, Salvatore Calanna 2, Melanie Davies, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity:Key Elements of the STEP Trials 1 to 5.Obesity (Silver Spring). 2020 Jun;28(6):1050-1061.
14. Helena W Rodbard, Tanya Dougherty, Patty Taddei-Allen. Efficacy of Oral Semaglutide: Overview of the PIONEER Clinical Trial Program and Implications for Managed Care. Am J Manag Care. 2020 Dec;26(16 Suppl):S335-S343.
15. Julie Dubourg, Pascale Fouqueray, Carole Thang, et al. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial. Diabetes Care. 2021 Apr;44(4):952-959.