

비만약물요법의 최근 동향



강재현

인제대학교 서울백병원 가정의학과/비만센터/임상영양연구소

Updates on pharmacotherapy of obesity

Jae-Heon Kang, MD, MPH, PhD

Department of Family Medicine, Inje University Seoul-Paik Hospital, Seoul, Korea

약물요법 지침 [1]

- 비만의 기본 치료법은 식사, 운동 및 행동요법이며, 약물요법은 이들의 보조 치료법이다.
- 비만 약물의 병합요법은 단독요법에 비해 추가적인 이득이 없고 부작용의 위험이 크므로 권고되지 않는다.
- 비만치료제 중 펜터민(phentermine) 등 항정신성 식욕억제제는 3개월 이내로 단기간 사용한다.

3개월 이상 비약물요법을 시행하였음에도 체중감량이 없고 다른 심혈관 위험인자 1개 이상 동반된 환자에서는 약물요법을 고려한다
식욕억제제의 병합요법은 권고하지 않는다

약물요법 지침 [2]

- 비만 치료약제 사용시 생활습관 교정을 병행할 경우 체중 감량 면에서 더욱 효과적이다.
- 정기적으로 약물 부작용과 효과를 면밀히 검토해야한다.
- 약제 사용 후 3개월 내에 5% 이상의 체중 감량이 없거나 동반질환의 개선효과가 보이지 않으면 약제 변경을 고려해야 한다

3개월 이상 비약물요법을 시행하였음에도 체중감량이 없고 다른 심혈관 위험인자 1개 이상 동반된 환자에서는 약물요법을 고려한다
식욕억제제의 병합요법은 권고하지 않는다

현재 처방 가능한 비만 약물

주 작용 기전	약품명
중추 신경계 작용	
노르아드레날린성	Phentermine
노르아드레날린성	Mazindol
노르아드레날린성	Phendimetrazine
5-HT2C	Lorcaserin
NE-dopaminergic/Opioid	Naltrexone/Bupropion
GLP-1	Liraglutide
말초 작용	
리파제 억제제	Orlistat

국내 처방가능 비만치료제

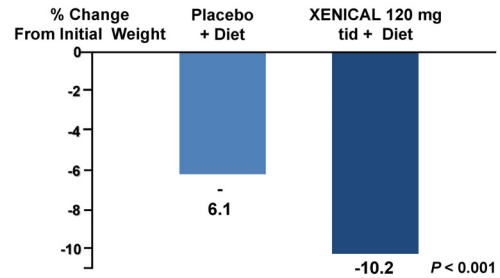


Orlistat (Xenical)

말초 작용 약물 리파제 억제제

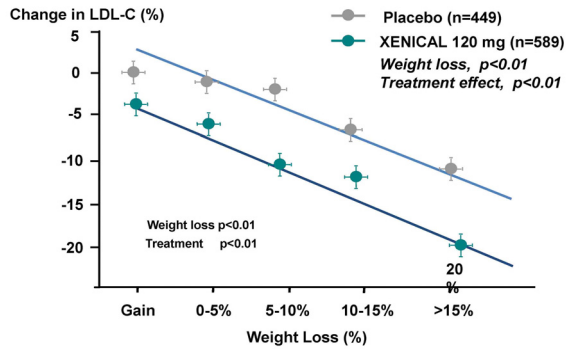
- 식이 지방의 소화 흡수 방해하는 췌장 리파제 억제제로서 위와 소장 점막에 작용
- 총 섭취지방의 30%까지 변화되지 않은 상태로 대변으로 배출
- 용법: 120mg씩 하루 3회 복용
- 부작용: 일시적인 위장장애, 기름진 설사, 지용성 비타민의 흡수 감소

Mean Weight Loss at Year 1 (2-Year European XENICAL Trial)



ITT population.
Sjöström L, et al. *Lancet*. 1998;352:167-172.

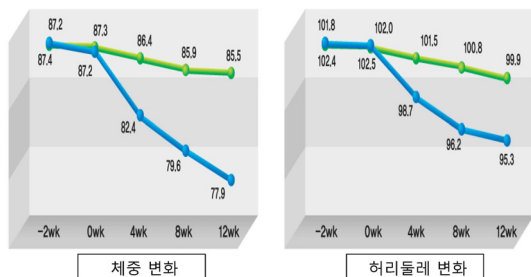
Direct Lipid-Lowering Effect Independent of Weight Loss



Phentermine

- 성분: 1정중 phentermine HCl 37.5mg (phentermine 30mg)
- 효능 효과
체질량지수(BMI)가 30kg/m²이상 또는 다른 위험인자(예: 고혈압, 당뇨, 고지혈증)가 있는 27kg/m²이상인 외인성 비만 환자에게 운동, 행동 수정 및 칼로리 제한을 기본으로 하는 체중감량치료의 보조요법으로 단기(몇 주)동안 사용
- 용법 용량
성인 1일 1회 1정, 아침 식전 혹은 아침 식후 1-2시간 후 복용
외인성 비만에 적절한 반응을 나타내는 투여량은 개인마다 다를 수 있음
환자에 따라 적절히 증감 (1일 1회 ½정 또는 1일 2회 ½정씩) 불면 유발 가능성이 있으므로 늦은 밤 복용 피함.

체중 및 허리둘레의 변화



Kang JG, Park CY, Kang JH, Park YW, Park SW.
Diabetes Obes Metab. 2010 Oct;12(10):876-82

이상반응

	Panbesy®		Placebo	
	Occurrence rate n (%)	Occurrence n	Occurrence rate n (%)	Occurrence n
Dry mouth	9 (24.32)	10	0 (0.00)	0
Nausea	4 (10.81)	4	5 (14.29)	5
Constipation	5 (13.51)	5	2 (5.71)	2
abdominal pain	1 (2.70)	1	3 (8.57)	4
Diarrhea	0 (0.00)	0	4 (11.43)	5
Vertigo	8 (27.03)	10	4 (11.43)	5
Headache	4 (10.81)	4	5 (14.29)	5
Insomnia	6 (16.22)	6	0 (0.00)	0
Hypoaactive sexual desire	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0
Depression	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0
Palpitation	2 (5.41)	2	0 (0.00)	0
Fatigue	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0
Sweating	1 (2.70)	1	0 (0.00)	0

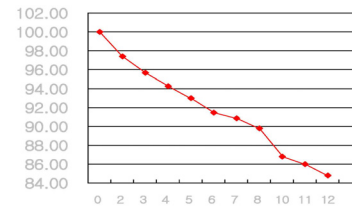
Kang JG, Park CY, Kang JH, Park YW, Park SW.
Diabetes Obes Metab. 2010 Oct;12(10):876-82

Phendimetrazine

- Amphetamine계열
- 항정신성 약물
- 식욕 억제 효과
- 부작용
 - 심계항진, 빈맥, 혈압 상승, 현기증, 불면, 두통, 신경과민 등의 신경계 증상, 설사, 변비 등의 소화기계 증상, 발기부전, 담마진
- 용법 : 35mg 하루 3회 식전 복용
- 갑상선 기능 항진증, 심혈관계 질환, 심한 고혈압, 녹내장 환자에게는 금기, 심혈관계 자극 약물 병용 시 주의
- 3개월 이내의 처방만 허용됨.

Effect of Weight Reduction

- Percentage Weight Changes(Weekly)



Clinical Pharmacology and Therapeutics 1961 July 727-732

Belviq[®] (Lorcaserin)



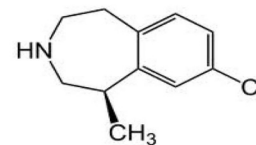
(FDA approved, 2012)

► Chemical Structure

- BELVIQ (lorcaserin)

시상하부에 위치한 5-HT_{2C} 수용체를 선택적으로 자극함으로써 음식 섭취량을 줄이고 포만감을 높인다.

식사와 상관 없이 10 mg 정제를 하루 두 번 복용한다.



Clinical trial 1 – BLOOM

Behavioral modification and Lorcaserin
for Overweight and Obesity Management

Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management

N ENGL J MED 2010 363(3) : 245-256

Clinical trial 1 – BLOOM

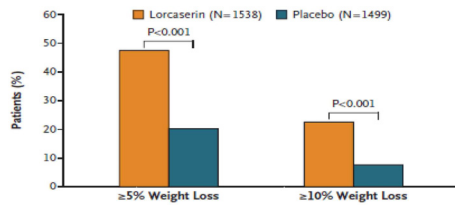
- | | |
|--------------------|--|
| Period | 2 years
– year 1 – weight loss,
– year2 – maintenance of weight loss |
| Patients | Age of 18 to 65 years, total 3,182 patients.
BMI of 30 to 45 or of 27 to 45 with at least 1
coexisting condition (hypertension, dyslipidemia,
cardiovascular disease, impaired glucose tolerance,
or sleep apnea). |
| Instruction | Return to the research site 2 and 4 weeks.
Exercise moderately for 30 minutes daily and to
reduce the daily calorie intake to 600 kcal |

N ENGL J MED 2010 363(3) : 245-256

BLOOM – Weight Loss at 1 Year

ITT

Lost 5% or more : L(n=47.5%), P(n=20.3%)
Lost 10% or more : L(n=22.6%), P(n=7.7%)

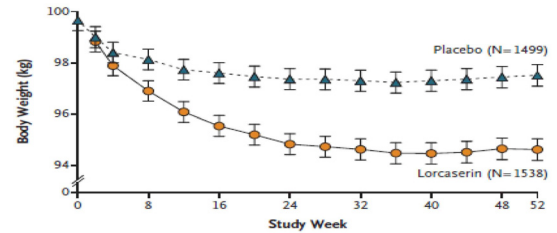


N ENGL J MED 2010 363(3) : 245-256

BLOOM – Weight Loss at 1 Year

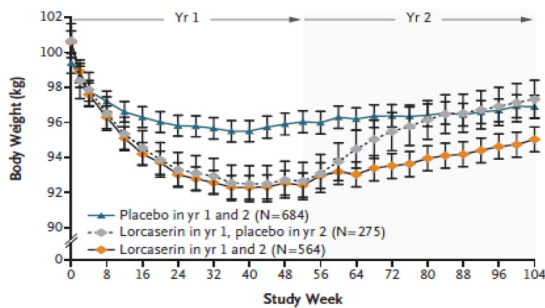
ITT

Change of body weight : Lorcaserin (5.8kg) ↓ Placebo (2.2kg) ↓



N ENGL J MED 2010 363(3) : 245-256

BLOOM – Body Weight during year 1 and 2



N ENGL J MED 2010 363(3) : 245-256

BLOOM – Adverse Events

Event	Lorcaserin in Year 1 (N=1593)	Placebo in Year 1 (N=1584)	Lorcaserin in Years 1 and 2 (N=573)	Lorcaserin in Year 1, Placebo in Year 2 (N=283)	Placebo in Years 1 and 2 (N=697)
	number of patients (percent)				
Headache	287 (18.0)	175 (11.0)	41 (7.2)	18 (6.4)	30 (4.3)
Upper respiratory infection	235 (14.8)	189 (11.9)	83 (14.5)	31 (11.0)	112 (16.1)
Nasopharyngitis	213 (13.4)	190 (12.0)	94 (16.4)	39 (13.8)	88 (12.6)
Dizziness	130 (8.2)	60 (3.8)	10 (1.7)	8 (2.8)	17 (2.4)
Nausea	119 (7.5)	85 (5.4)	20 (3.5)	9 (3.2)	29 (4.2)
Sinusitis	114 (7.2)	130 (8.2)	49 (8.6)	30 (10.6)	48 (6.9)
Diarrhea	109 (6.8)	85 (5.4)	34 (5.9)	9 (3.2)	30 (4.3)
Urinary tract infection	106 (6.7)	96 (6.1)	41 (7.2)	14 (4.9)	35 (5.0)
Constipation	106 (6.7)	64 (4.0)	14 (2.4)	8 (2.8)	11 (1.6)

N ENGL J MED 2010 363(3) : 245-256

Contraindications, Warnings & Precautions[1]

www.belviqu.com

- 임신 중이거나 임신을 원하는 여성은 복용해서는 안된다.
- serotonin syndrome(떨림, 설사, 근육강직, 고열, seizure).
- scabergoline와 같이 심장판막질환과 연관된 약물과는 병용해서는 안된다.
- 심부전 환자에게는 주의깊게 처방해야 한다.
- 주의력, 기억력, 졸음, 혼돈, 피로 등이 있는 사람은 BELVIQ이 영향을 끼치지 않는다는 것을 확인할 때까지는 운전이나 중기계를 작동하지 말아야 한다.
- 하루 20mg을 넘겨 복용해서는 안된다(euphoria, hallucination, dissociation 유발 가능)

Contraindications, Warnings & Precautions[2]

www.belviqu.com

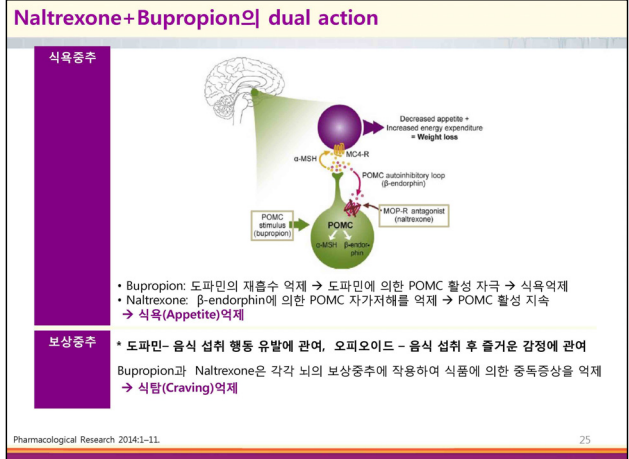
- 우울감, 자살에 대한 생각이나 행동, 기분 변화가 생기거나 악화되지 않는 지 주의깊게 살펴보아야 한다.
- BELVIQ 복용 후 priapism이 생기면 곧바로 약을 끊고 응급 치료를 받아야 한다(발기부전치료제 복용자는 주의 요망).
- 서맥을 유발할 수 있다(서맥이나 2도 이상의 방실차단 병력이 있는 사람에게는 주의 요망)
- 수유 중인 산모는 복용해서는 안된다.
- 남용이나 의존성이 생길 수 있는 약물이다.



Contrave^R

Naltrexone SR/Bupropion SR
(FDA approved, 2014)

Naltrexone+Bupropion의 dual action



식욕증추

- Bupropion: 도파민의 재흡수 억제 → 도파민에 의한 POMC 활성화 → 식욕억제
- Naltrexone: β-endorphin에 의한 POMC 자가저해를 억제 → POMC 활성화 지속 → 식욕(Appetite)억제

보상중추

- 도파민-음식 섭취 행동 유발에 관여, 오피오이드-음식 섭취 후 즐거움 감정에 관여
- Bupropion과 Naltrexone은 각각 뇌의 보상중추에 작용하여 식품에 의한 중독증상을 억제 → 식탐(Craving)억제

Pharmacological Research 2014:1-11. 25

용법 용량

권장 개시용량은 1일 1회, 1회 1정 투여하며, 다음과 같이 투여량을 증량한다.

	Morning	Evening
Week 1	1정	1정
Week 2	2정	2정
Week 3	3정	3정
Week 4 and maintenance	4정	4정

- 제 1주 : 오전 1정
- 제 2주 : 오전 1정, 오후 1정
- 제 3주 : 오전 2정, 오후 1정
- 제 4주 및 이후 : 오전 2정, 오후 2정

이 약은 최대 1일 2회, 1회 2정 투여로 날트렉손염산염 및 부프로피온염산염으로서 각각 32mg 및 360mg 이상을 초과하지 않는다.

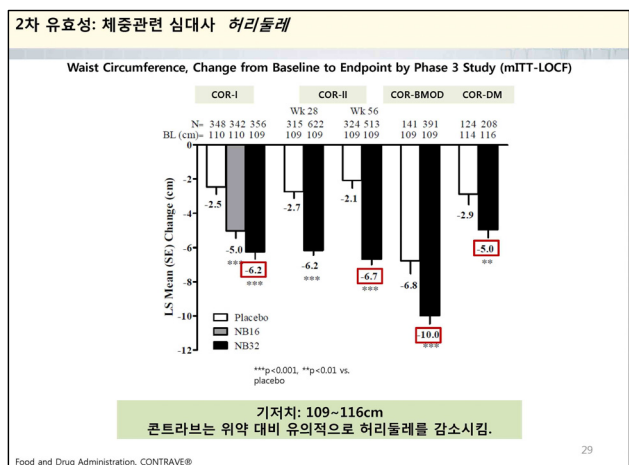
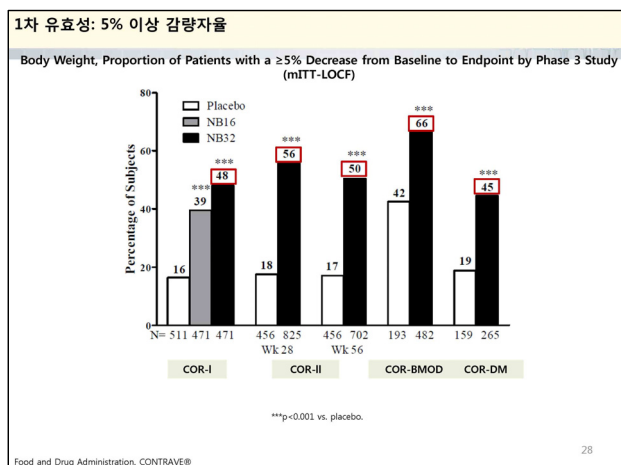
치료개시 16주 후 환자들을 평가하여 투여시점 대비 5% 미만의 체중감량이 관찰된 경우 이 약의 복용을 중단한다. 이 약의 투여를 잊었을 경우 추가적으로 복용하지 말고, 평소 복용 스케줄에 따라 다음 정제를 투여한다.

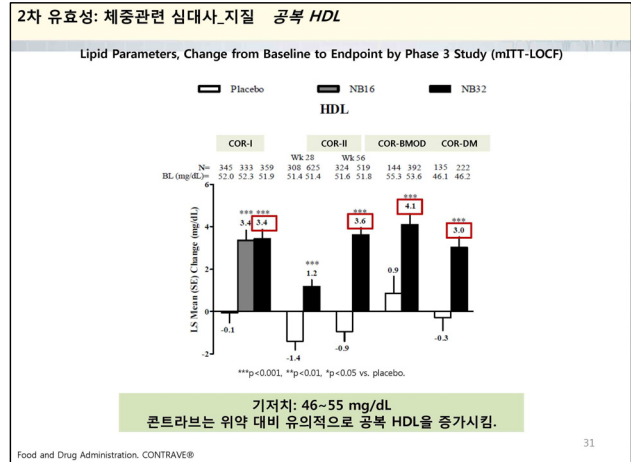
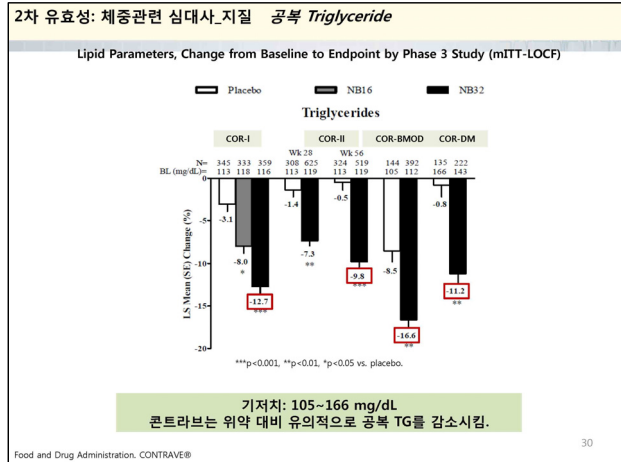
Contrave Obesity Research (COR) design

	COR-I (n = 1742)	COR-II (n = 1496)	COR-BMOD (n = 793)	COR-Diabetes (n = 505)
Study Design	56-week, placebo-controlled, including 4-week dose escalation*			
Population	BMI ≥ 30 and ≤ 45 kg/m ² BMI ≥ 27 and ≤ 45 kg/m ² (with co-morbidities)			BMI ≥ 27 and ≤ 45 kg/m ² Type 2 diabetes
Diet and Exercise	Diet and exercise counseling			Intensive BMOD
Dose and Randomization (active:placebo)	NB16, NB32 1:1:1	NB32 [†] 2:1	NB32 3:1	NB32 2:1
Co-Primary Endpoints	Percentage change in weight from baseline Proportion of patients with weight decrease ≥ 5%			

* For COR-II, full dose was reached by the start of week 5
[†] With exploration of NB48 in NB32 non-responders

27





투여에 의한 이상반응

Treatment-emergent Adverse Events occurring in ≥5% of the NB32 group

MedDRA Preferred Term	Placebo (N=1515) n (%)	NB32 (N=2545) n (%)
Patients with any AE	1137 (75.0%)	2221 (87.3%)
Nausea	102 (6.7%)	828 (32.5%)
Constipation	109 (7.2%)	489 (19.2%)
Headache	157 (10.4%)	447 (17.6%)
Vomiting	44 (2.9%)	273 (10.7%)
Dizziness	51 (3.4%)	252 (9.9%)
Insomnia	89 (5.9%)	233 (9.2%)
Dry mouth	35 (2.3%)	205 (8.1%)
Diarrhoea	79 (5.2%)	180 (7.1%)

위약 대비 콘트라브군에서 많이 발생하는 이상반응은 구역, 두통, 변비, 현기증, 구갈 등

Food and Drug Administration, CONTRAVE®

Saxenda^R
Liraglutide

once-daily human GLP-1 analog
(FDA approved, 2014)

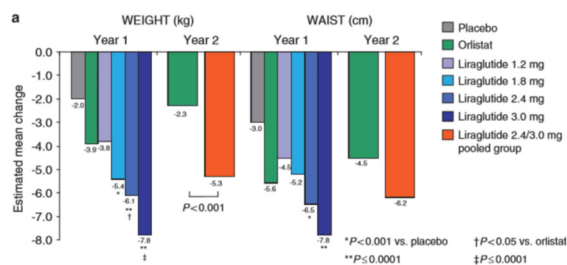
Mechanism of Action

- Saxenda에는 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue 인 liraglutide라는 활성성분이 들어있어서 대뇌 해당부 위의 활성화된 신경세포에 작용하여 식욕과 섭취 열량을 조정한다.

Dosage and Administration

- Saxenda®의 권장용량은 하루 3 mg이다. 식사와 무관하게 하루 중 아무 시간 대에나 투여 가능하다.
- 첫 한 주 동안 하루 0.6 mg으로 시작해서 하루 3 mg에 도달할 때까지 매주 증량한다.
- 복부, 허벅지 또는 상박에 피하 주사한다.
- 주사 부위와 시간대는 용량 조정 없이 바뀌어도 된다.
- pre-filled, multi-dose pen 을 사용하면 0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg 또는 3 mg 를 주사할 수 있다.(6mg/mL, 3 mL).

► Mean changes in body weight and waist circumference from randomization to years 1 and 2



Astrup A. et al. International Journal of Obesity (2012) 36, 843–854

Contraindications & Use in Specific Populations www.saxenda.com

- Medullary thyroid carcinoma나 Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2의 과거력이나 가족력.
- Liraglutide나 구성성분에 대한 과민반응.
- 임신
- 수유부: 투약 중단 또는 수유 중단.
- 어린이: 안전성과 유효성이 확립되지 않아 복용 추천되지 않음.

Warnings & Precautions www.saxenda.com

- 갑상선 C-세포 종양: medullary thyroid carcinoma의 위험성과 갑상선종양의 증상에 대해 환자에게 상담한다.
- 급성 췌장염: 췌장염이 의심되면 바로 투약 중단해야 한다. 췌장염이 확진되면 재투약을 금지해야 한다.
- 급성 당뇨병: 당뇨병이나 당뇨병이 의심되면, 당뇨병 검사를 해야 한다.
- 심각한 저혈당: Saxenda®와 인슐린 분비자극 경구혈당강화제를 병용하면 나타날 수 있다. 저혈당의 위험을 낮추기 위해 당뇨병약의 용량을 줄이는 것을 고려해야 한다.
- 심박수 증가: 정기적으로 심박수를 모니터링해야 한다.

출시 예정 약물



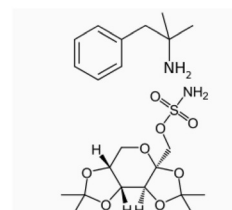
Qsymia[®] (Phentermine/Topiramate)

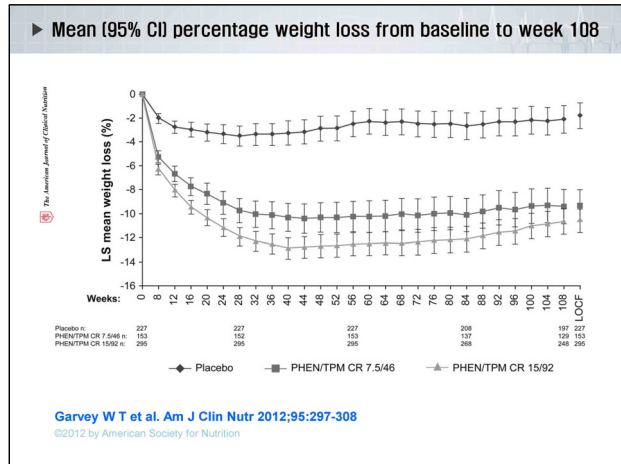


(FDA approved, 2012)

Mechanism of Action

- Phentermine은 식욕억제제로 작용하는 sympathomimetic amine이다.
- Topiramate는 체중 감량 부작용이 있는 항경련제이다.





Contraindications

<https://osymia.com/>

- 임신
- 갑상선기능항진증
- Monoamine oxidase 억제제 복용 기간과 그후 14일간
- Sympathomimetic drugs에 대한 과민반응