

[연수강좌]

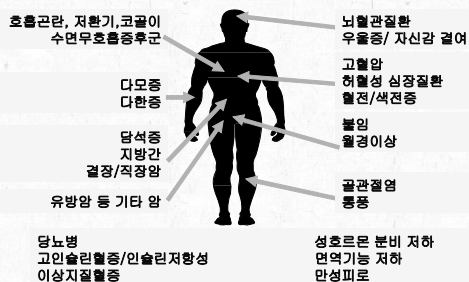
## 새롭게 소개되는 비만치료제

박 용 우

성균관의대 강북삼성병원 비만클리닉

### 비만은 질병이다

- 비만 그 자체로도 임상증상 및 징후가 있고 사망률이 증가한다.
  - 임상증상/징후: Mechanical, Metabolic, Psychosocial
  - 수면 무호흡증, 수술 혹은 마취시 위험 증가, 각종 사고 위험 증가 사망률 증가



### 비만의 치료는...

- 단순히 '섭취에너지를 줄이기' 보다는 우리 몸의 본능적인 저항(기초대사량 감소, 음식섭취 욕구 증가)을 최소화 하는 방법이어야 한다.
- "Weight Unstable"의 원인을 찾아 이를 해결해 주어야 한다.
- "Damaged metabolism"을 해결해 주어야 한다.

### 비만의 약물치료, 필요한가?

- 비만은 유전 및 환경 요인에 의해 에너지밸런스의 조절 기능에 이상이 생겨 셋포인트가 상향조절된 질병이다. (즉, 개인의 의지만으로 해결할 수 없는 문제가 아니다)
- 비만은 해마다 급격히 증가하고 있고, 이는 의료비의 증가와 국가 경쟁력 저하, 개인의 삶의 질 저하 등 국민 보건에 심각한 위협이 되고 있다. (단순히 '미용'상의 문제가 아니다)
- 치료를 중단하였을 때 체중이 증가하는 것은 비만이 고혈압이나 당뇨병과 마찬가지로 만성질환이라는 의미다. (약물치료의 효과가 없다는 의미가 아니다)

### 현재 비만의 약물치료는...

- 상향조절된 셋포인트를 원래 수준으로 끌어내리거나 렘턴저항성 등 병태생리학적 이상을 근본적으로 해결해 주는 약물은 아직 없다.
- 고혈압이나 당뇨병 치료제처럼 부작용이 거의 없으면서 평생 복용하는 동안 감량계증을 지속적으로 유지해주는 약물도 아직 없다.
- 현재의 비만 약물치료는 생활요법(therapeutic lifestyle change)이 주축이 되면서 지속적으로 (-)에너지밸런스를 유지하게 하여 치료 성공율을 높이고, 감량계증을 지속적으로 유지하기 위한 보조요법으로 사용되고 있다.

## 비만 치료제



## Drugs Approved for the Treatment of Obesity

Generic Name	Approved Duration	Mechanism of Action	DEA	Dosage
Phendimetrazine	a few weeks	Noradrenergic	III	35 mg x 3/d
Phentermine	a few weeks	Noradrenergic	IV	15-37.5 mg x 1/d
Diethylpropion	a few weeks	Noradrenergic	IV	25mg x 3 /d
Mazindol	a few weeks	Noradrenergic	IV	1 mg x 1~3 /d
Sibutramine	long-term	Noradrenergic Serotonergic	IV	5-15 mg x 1 /d
Orlistat	long-term	Lipase inhibitor	-	120mg x 3 /d

## 국내에 새롭게 소개되는 비만치료제

## Slimmer®

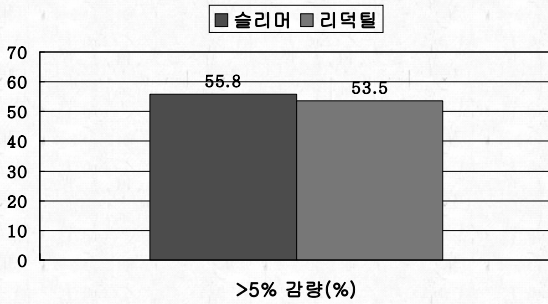
## Pharmacology

- New alternative drug to Reductil®
- Generic name: Sibutramine mesilate hemihydrate (Sibutramine 8.37mg, 12.55mg)
- Action: Reuptake inhibitor of serotonin, NA, DA

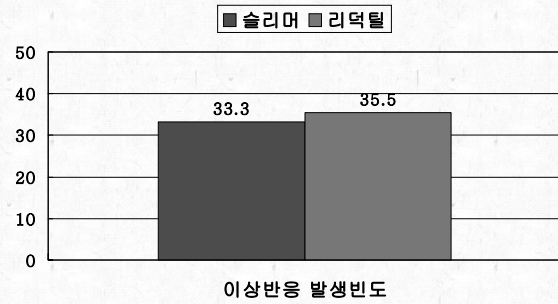
## Advantage

- Increased solubility (>1,000mg/ml)
  - improved absorption
  - more effective and safer
- cf: Sibutramine hydrochloride monohydrate (Reductil®): low solubility in water (2.9 mg/ml)
- Cost: ?

## 국내 비교임상 : 유효성



## 국내 비교임상 : 안전성



## Slimer® vs. Reductil®

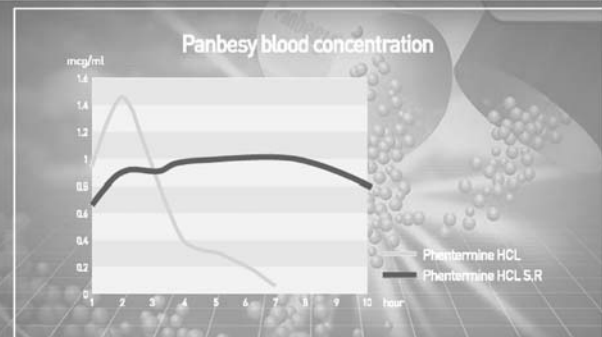
구분	슬리머(한마약품)	리덕틸(에보트/일정)
성분 함량	Sibutramine mesilate 11.53mg/17.26mg (Sibutramine mg/mg)	Sibutramine hydrochloride 10mg/15mg (Sibutramine mg/mg)
약리작용	포만감증대 → (세로토닌, 노르에피네프린의 re-uptake억제) 에너지소비증대 → (갈색지방조직)	
비교 우위점	1. 영양지원 : 물에대한 용해도 증진 2. 전임상, 1상, 3상 임상을 통한 약물의 유효성과 안전성 확립 3. 환자부담금을 대폭 감소 4. 순수국산의 의약품	1. 비싼 환자부담금 10~12만원/월 (비급여품목)

## Panbesy®

## Pharmacology

- Controlled slow-releasing formulation of Phentermine (Coated Micropellet form of Phentermine HCl 30 mg)
- Sustained, prolonged effects with lower adverse effects

## Phentermine HCl S.R micropellet capsules



Cho, A.K.; Hodshon, B.J.; et al

Panbesy micropellet capsule



### 임상연구 실시기관 및 기간

◦ 실시기관

- 성균관의대 강북삼성병원
- 인제대의대 서울백병원
- 한림의대 평촌성심병원

◦ 연구기간

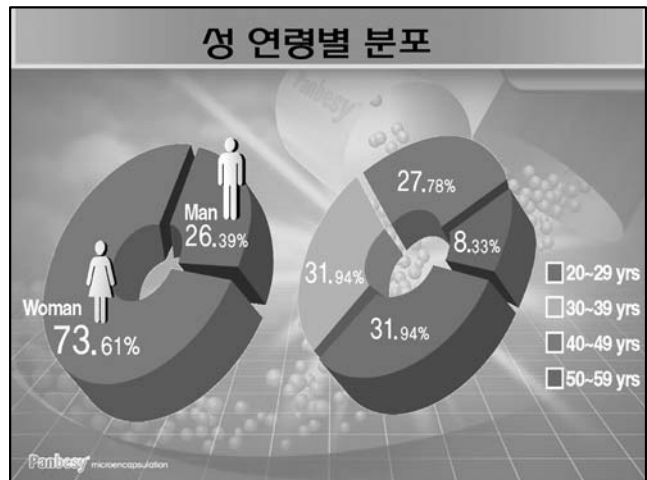
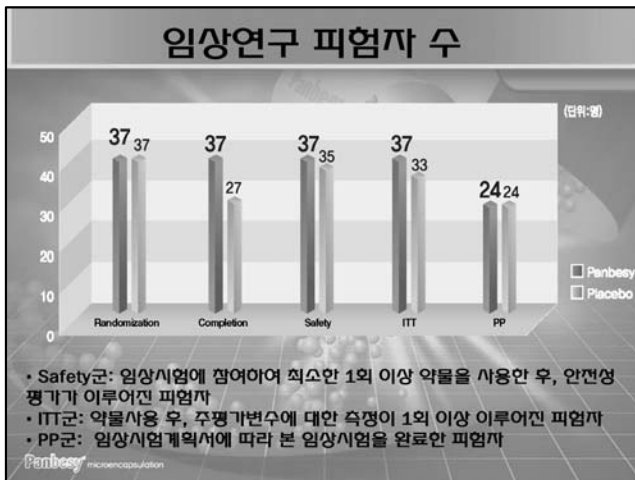
2006년 4월 25일 ~ 2007년 1월 3일

### 피험자 선정기준

- 만 20세 ~ 65세 이하 남·녀 성인으로
- BMI 30kg/m<sup>2</sup> 이상인 비만환자, 혹은
- BMI 27kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 다음 위험인자를 가지고 있는 경우
  - 당뇨병 : 당뇨병 치료제를 복용하고 있으면서 공복혈당 126mg/dl 이아이고 HbA1C 7.5 이아인 경우
  - 고지혈증 : 고지혈증 치료제를 복용하고 있으면서 총 콜레스테롤 240mg/dl 이아 혹은 LDL 콜레스테롤 130mg/dl 이아인 경우
- 본 임상시험에 참가할 것을 자발적으로 서면 동의한 환자
- 식이, 운동 및 생활습관개선을 포함하는 최소 2주 이상의 기간을 거친 후 체중이 안정된 상태에서 배제기준에 해당하지 않는 환자

### 임상연구 피험자 수

시험에 참가한 피험자 n=98	스크리닝 탈락자 (n=24)
무작위배정 피험자 n=74 (시험군 37, 대조군 37)	선정/제외기준 위반 15
임상시험 완료 피험자 n=57 (시험군 30, 대조군 27)	주작실패 4
최종분석 피험자(PP) (시험군 24, 대조군 24)	동의철회 3
	기타 2
	중도 탈락자 (n=17)
	선정/제외기준 위반 1
	순응도 미달 0
	이상반응 1
	주작실패 1
	동의철회 1
	기타 3
	분석 탈락자 (n=9)
	선정/제외기준 위반 6
	시험군 대조군
	1 1
	0 1
	1 0
	1 3
	1 5
	3 0
	6 3



## Demographic Data

	Panbesity® (n = 37)	Placebo (n = 35)
Age (yrs)	34.30 ± 9.39	36.83 ± 9.90
Female (%)	26 (70.27)	27 (77.14)
Weight (kg)	87.25 ± 12.22	87.35 ± 16.33
BMI (kg/m²)	32.58 ± 3.61	33.08 ± 3.03
Waist (cm)	101.10 ± 9.00	102.28 ± 10.92
Systolic BP (mmHg)	123.57 ± 11.54	122.17 ± 10.30
Diastolic (mmHg)	80.68 ± 5.76	79.26 ± 5.49
Smoking (current smokers)	6 (16.22)	6 (17.14)

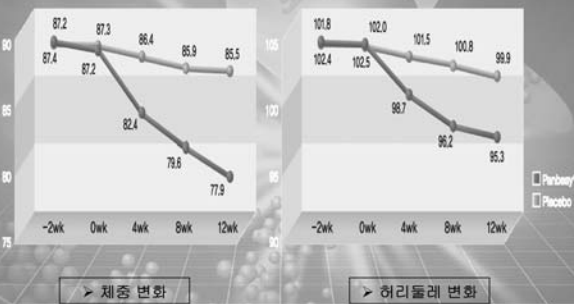
Panbesity® microencapsulation

## 12주 후 체중 및 허리둘레의 변화

		Panbesity® (n = 37)	Placebo (n = 35)	p value
Weight (kg)	Baseline	88.97 ± 12.46	87.15 ± 16.49	< 0.0001
	12 <sup>th</sup> week	80.82 ± 12.23	85.46 ± 17.62	
	Change	-8.14 ± 3.87	-1.69 ± 2.93	
Waist (cm)	Baseline	102.53 ± 8.58	102.04 ± 10.47	< 0.0001
	12 <sup>th</sup> week	95.31 ± 9.64	99.90 ± 11.11	
	Change	-7.22 ± 3.72	-2.15 ± 2.62	
SBP (mmHg)	Baseline	123.57 ± 11.54	122.17 ± 10.30	< 0.3720
	12 <sup>th</sup> week	122.59 ± 11.82	119.24 ± 9.01	
	Change	-0.97 ± 9.21	-3.00 ± 9.65	
DBP (mmHg)	Baseline	80.68 ± 5.76	79.26 ± 5.49	< 0.2128
	12 <sup>th</sup> week	79.65 ± 7.53	76.03 ± 8.45	
	Change	-1.03 ± 6.54	-3.09 ± 7.19	

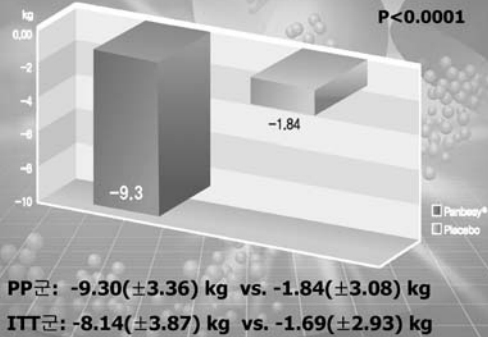
Panbesity® microencapsulation

## 체중 및 허리둘레의 변화



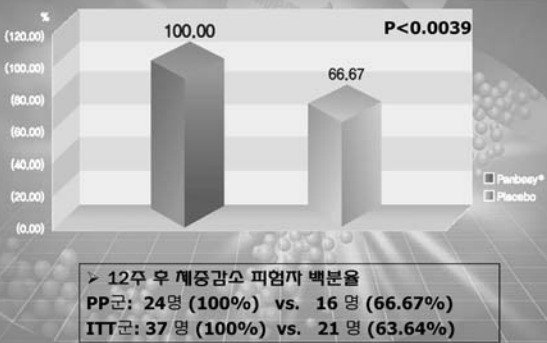
Panbesity® microencapsulation

## 12주 후 체중감량 정도



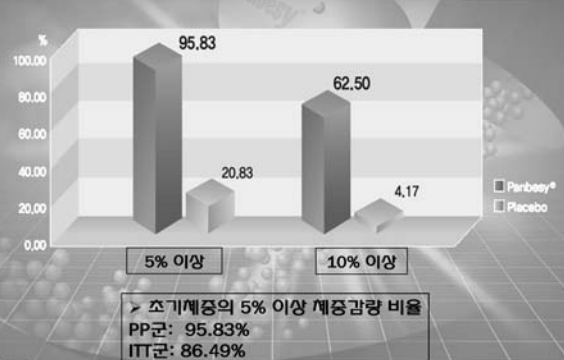
Panbesity® microencapsulation

## 체중감소 피험자



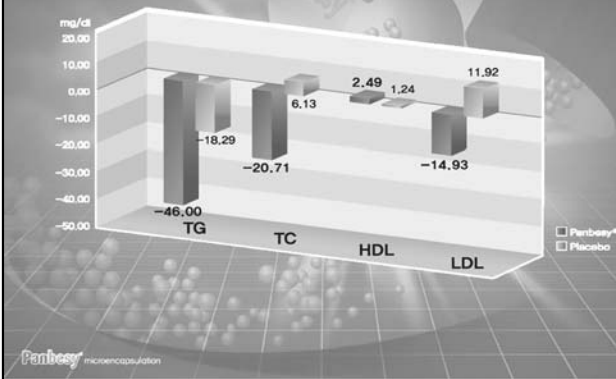
Panbesity® microencapsulation

## 5%이상, 10%이상 체중감량 비율



Panbesity® microencapsulation

## 혈중지질 수치의 변화



## 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
Hypoactive 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

## 이상반응 비교

	Panbesy® 30mg		Adipex® 37.5mg	
	Phen (n=37)	Placebo (n=35)	Phen (n=29)	Placebo (n=24)
Dry mouth	9 (24.3)	0	16 (55.2)	4 (16.7)
insomnia	6 (16.2)	0	10 (34.5)	0
constipation	5 (13.5)	2 (5.7)	4 (13.8)	2 (8.3)
nausea	4 (10.8)	5 (14.3)	5 (17.2)	6 (25.0)
palpitation	2 (5.4)	0	6 (20.7)	2 (8.3)

## Mazindol

## Pharmacology

- Mazindol: imidazoisoindole derivative, chemically unrelated to phenylethylamine structure of amphetamine and other anorectic drugs
- Anorectic agent, but after long-term administration, weight reduction effect disappears
- Mechanism of action: reuptake inhibitor of DA & NA
  - decreases meal size
  - prolongs intermeal interval

## Pharmacology

- Mazindol also acts on skeletal muscle and gut.
  - isolated human skeletal muscle, significant increase in glucose uptake with/without insulin
  - increase motor activity
  - when given acutely, inhibit GI absorption of glucose
  - decrease insulin secretion



## A MULTI-CENTRE GENERAL PRACTICE TRIAL OF MAZINDOL IN THE TREATMENT OF OBESITY

W. P. MACLAY, M.B., CH.B., D.T.M. & H.  
Medical Director

M. G. WALLACE  
Clinical Trials Coordinator, Wander Limited,  
Pharmaceutical Division, Feltham, Middlesex

- Placebo-Controlled Trial
- Subjects: overweight >15%, n=414
- Mazindol 2mg OD + 1,000 kcal diet for 12 week

The Practitioner 1977;218:431-4.

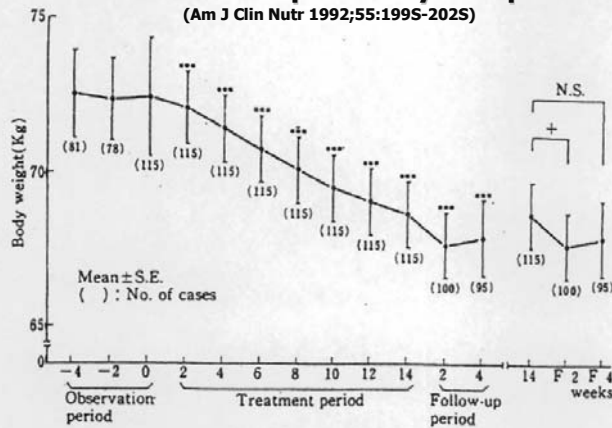
## Comparison of Mean Weight Loss

Preparation	Weight (pounds)			Weight-loss (pounds) after:			
	Initial	Ideal	% Overweight	2 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Mazindol (No of patients)	177.7 ± 32.3 (199)	127.7 ± 16.3 (196)	39.6 ± 18.8 (196)	5.26 ± 3.87 (195)	8.58 ± 5.03 (186)	12.34 ± 6.69 (171)	15.79 ± 8.12 (155)
Placebo (No of patients)	182.6 ± 33.6 (195)	130.5 ± 19.0 (189)	40.6 ± 19.7 (189)	3.28 ± 3.25 (194)	5.17 ± 5.05 (182)	7.41 ± 6.59 (160)	10.04 ± 8.45 (137)
Difference	-4.9 NS	-2.8 NS	-1.0 NS	1.98 P < .001	3.41 P < .001	4.93 P < .001	5.75 P < .001

The Practitioner 1977;218:431-4.

## Multicenter Open Study in Japan

(Am J Clin Nutr 1992;55:199S-202S)



## Improvement of Insulin Sensitivity

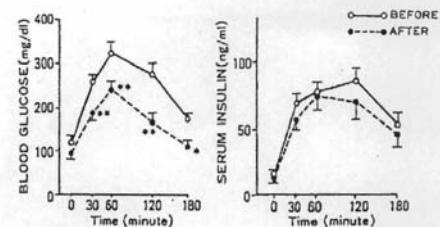


Figure 2: Plasma glucose and insulin during 75 g oral glucose tolerance test before and after long-term use of mazindol.  
\*p<0.05, \*\*p<0.01.

Obesity Research 1995(3):S4:S49S-

## Adverse Effects

Table 4. Adverse effects associated with the long term use of mazindol

	Number	(Percent)
Thirst	13	(40.6)
Sleep disturbance	3	(9.4)
Dizziness	3	(9.4)
Headache	4	(12.5)
Fatigue	5	(15.6)
Constipation	9	(28.1)
Nausea	4	(12.5)

Obesity Research 1995(3):S4:S49S-

## How to treat obesity, instead of how to prescribe anti-obesity drugs

- Obesity is not a curable disease.
- No perfect anti-obesity drugs so far.
- Current anti-obesity drugs have both ends of benefits and hazards.
- Make patients recognize that obesity is a chronic disease, and should be controlled continuously.
- Minimize use of anti-obesity drugs paying regard to both benefits and hazards.