

최근 FDA에 통과된 항비만약물

한양대학교 의과대학 내분비대사내과
이창범

Weight Loss Drugs Recently Approved by the FDA

Chang Beom Lee

Department of Endocrinology & Metabolism, Hanyang University Medical School, Seoul, Korea

Abstract

There have been many advances in obesity treatment, including life-style modification and pharmacological and surgical treatments. It seems that the most remarkable advances in obesity treatment are those of pharmacological strategies. However, weight loss medications have a long history of development. The FDA has withdrawn anti-obesity drugs such as fenfluramine, dexfenfluramine, and phenylpropylamine due to unwanted side effects. Sibutramine was voluntarily withdrawn from the market, and new drugs such as rimonabant have been suspended in the middle of clinical study due to unacceptable side effects. Last year, the FDA approved two new anti-obesity drugs for the treatment of obesity. Lorcaserin is a selective 5-hydroxytryptamine receptor 2c (5-HT_{2c}) agonist whose pharmacological mechanism of action is similar to those of fenfluramine and dexfenfluramine. However, lorcaserin is specific for 5-HT_{2c}, which is located almost exclusively in the CNS and is not found on heart valves. Three exciting phase 3 clinical trials for lorcaserin have been published recently. Lorcaserin has been shown to successfully result in weight reduction, and the drug was not found to lead to heart disease, as is the case with some other such drugs. Furthermore, the FDA also approved controlled release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR), a drug composed of immediate-release phentermine and controlled-release topiramate. Weight reduction by PHEN/TPM CR is better than any other anti-obesity drugs in the world. Along with this excellent efficacy, however, come painful side effects that clinicians should consider. (J Korean Diabetes 2013;14:58-62)

Keywords: Anti-obesity agents, United States Food and Drug Administration, Lorcaserin

기아로부터의 생존은 인간과 동물의 진화 과정에서 가장 중요한 문제였다. 굶주림의 기간은 생각보다 길어서 살아 남으려면 많은 양의 에너지를 체내에 저장해야 했다. 결국, 섭취된 음식을 효율적으로 활용하고 남은 여분의 에너지를 효율적으로 저장하는 방법으로 진화하였다. 수분이 많은 글리코겐보다 수분이 적은 지방조직은 많은 양의 에너지를 저장할 수 있는 훌륭한 저장 창고였다. 그러나 인간이 비만을 생각하게 된 것은 그리 길지 않다. 산업 혁명에 이르러 정제된 탄수화물이 넘쳐나게 되었고, 그 후 교통수단의 발달은 지금까지 수천 년간 인간의 진화과정에서 상상할 수도

없었던 과도한 양의 에너지를 인체 생리에 가져다 주었다. 아직, 이런 과도한 영양 상태를 해결하기 보다는, 기아 극복에 맞추어진 인체 생리는 초과 에너지를 지방에 저장하여 발생하는 비만 상태에 취약하게 되었다[1]. 하지만 비만의 궁극적 치료인 식욕감소-유발 약제 개발은, 수천 년의 인간진화를 단 수십 년에 바꾸려는 어려운 과정이었다. 이런 어려운 약제 개발의 성공과 실패 후, 다행히 얻게 된 최근의 FDA 통과 항비만 약물들을 소개하고자 한다.

항비만 약물 치료제의 오랜 명암들

G-protein-coupled 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2c}을 통한 시상하부에서의 pro-opiomelanocortin (POMC) 증가는 중추신경계를 통해 식욕을 감소시키고, 음식 섭취량을 감소시키는 중요한 역할을 한다[2]. 이러한 Serotonin 효과를 중재하는 수용체는 5-HT_{2a} 5-HT_{2b}를 포함하여 이미 많은 수용체가 알려져 있다. 5-HT_{2c} 수용체는 중추신경계에만 발견된다. 또한 그 위치는 행동을 제어하는 대뇌변연계 (limbic system), 맥락막총(choroid plexus) 등에 특징적으로 분포한다[3].

5-HT_{2a} 수용체는 대뇌 피질과 hippocampus에 분포하여 수면제 등 다양한 정신질환 약제 개발에 이용된다. 그러나 5-HT_{2a} 수용체는 심장 혈관이나 심장 판막에서도 발견된다. 또한 5-HT_{2b}는 심장 섬유모세포와 같은 심장세포와, 심장판막에서 발견된다. 그러므로 지속적인 5-HT_{2b} 수용체의 자극은 카르시노이드 증후군과 같은 병리 상태를 초래하여, 심근병증(cardiomyopathy) 또는 심장판막의 심내막섬유증(endocardial fibrosis) 등을 초래할 수 있다[4]. 결국 이들 수용체에 작용할 수 있는 약제들은 심장 부작용에서 자유로울 수 없었고, fenfluramine, dexfenfluramine은 미국식품의약안전청(FDA)에서 퇴출되었다. 그 후 심혈관계 득과 실을 고려하여 sibutramine이 자진 철수하였다. 또한 rimonabant, taranabant와 같은 약제는 승인 전 임상 연구에서 의미있는 부작용이 확인되어 개발단계에서 중단되고 말았다. 이런 우여 곡절 끝에 최근 FDA는 비만치료에 사용할 새로운 2가지 약물을 승인하였다.

Lorcaserin 의 발견

새로운 분자 화합물인 Lorcaserin의 화학명은 [1R]-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

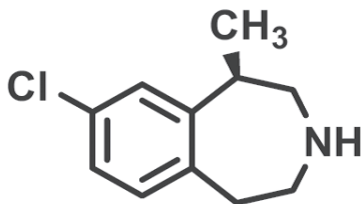


Fig. 1.

Structure of lorcaserin. Adapted from Thomsen et al. J Pharmacol Exp Ther 2008;325:577-87[6].

3-benzazepine hydrochloride 이다[5,6]. 2개의 고리구조를 가지며 5-HT_{2c} 수용체와 선택적으로 결합하는 길항제이다(Fig. 1)[6]. Lorcaserin과 5-HT_{2c} 수용체의 선택적 결합은, 5-HT_{2a}에 비하여 8-15배, 5-HT_{2b}에 비하여 45-90배로, 매우 강력하다. 이러한 이 약제의 약리기전이, 기존의 fenfluramine, dexfenfluramine과 유사하나, 심장 밸브에서 발견되는 않는 세로토닌 2C 수용체에만 작용하여 원치 않는 부작용을 피할 수 있다. 결국 원하는 약리작용인 포만감 증가를 유발하고 심장과 심장 판막에 안전함이 확인되어 FDA는 2012년 이 약제를 승인하였다.

Lorcaserin의 최근 임상연구들

2011년에 발표된 BLOSSOM (Behavioral Modification and Lorcaserin Second Study for Obesity Management) 연구는 무려 4,008명의 비만 또는 과체중 환자를 대상으로, lorcaserin의 체중 감량, 심혈관계 위험인자 개선, 부작용을 조사하고자 시행된 대규모 무작위 이중맹검 대조군 연구였다. 총 2,224명이(55.5%) 1년 시험을 완료하였다[7]. 이들에게는 적절한 식사와 운동요법이 제공되었다. 대상 환자들을, lorcaserin 10 mg 일일 2회(BID), 일일 1회(QD), 그리고 위약군의 3개 군으로 무작위 배정하였다. 적어도 5% 이상의 체중 감량을 성공적으로 이룬 환자들의 비율은, lorcaserin 복용군이(BID: 47.2%, QD: 40.2%) 대조군(25%)에 비하여 의미있게 높았다($P < 0.001$). 또한 적어도 10% 이상의 체중 감량을 거둔 환자의 비율도, lorcaserin 복용군이(BID: 22.6%, QD: 17.4%) 대조군(9.7%)에 비하여 의미있게 높았다($P < 0.001$ vs BID). 부작용은 두통, 오심, 어지러움이 가장 빈번하였다. 심장초음파를 사용하여 우려되었던 심장 판막에 대한 부작용 가능성을 확인하였다. 심장 판막이상 빈도는 위약군에서 2%, lorcaserin BID군에서 2%로 차이를 보이지 않았다. 물론 이 연구는 약제의 의미있는 체중 감량 효과를 확인하였지만, 높은 탈락률과 심장초음파 안전성 분석에서 통계적 의미의 제한성 등의 연구 제한점을 보였다.

BLOSSOM 연구는 선정기준에서 당뇨병 환자가 배제되었었다. 그렇다면 lorcaserin이 체중감소만의 효과 이외에, 당뇨병 치료에 호의적인 효과를 보일 것인가? BLOOM-DM (Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management in Diabetes Mellitus) 연구는 제2형 당뇨병을 가진 604명의 환자들을 대상으로 BLOSSOM과 비슷한 1년 기간 임상연구 방법을 이용해

약제 효과와 안전성을 보고자 하였다[8]. 이들은 당화혈색소 7~10% 정도를 유지하고 있었으며, metformin, sulfonylurea, 또는 복합투여 중이었다. 5% 이상의 체중 감량을 이룬 환자는 lorcaserin BID 요법 환자의 37.5% ($P < 0.001$), QD 요법에서 44.7% ($P < 0.001$)이었으나, 위약군에서는 16.1%의 낮은 성취율을 보였다. 평균 체중 감량은 BID $-4.5 \pm 0.35\%$ ($P < 0.001$), QD $-5.0 \pm 0.5\%$ ($P < 0.001$)이었고, 위약군은 $-1.5 \pm 0.36\%$ 이었다. HbA1c는 BID/QD/위약에서 각각 $0.9 \pm 0.06/1.0 \pm 0.09/0.4 \pm 0.06$ (각각, $P < 0.001$ vs 위약). Lorcaserin 투여군의 약 반수에서 7% 이하로 감소하였다. 이 수치는 위약군에 비하여 약 2배에 해당된다. 그러나 실제로 lorcaserin이 체중감소 효과에 무관하게 당 수치 조절에 영향을 미쳤는지는 확실치 않았다. 심장초음파 안전성 분석은 유해함이 발견되지 않았다.

Lorcaserin의 약리학 및 임상 적용

동물실험에서 lorcaserin은 장관에 매우 빠르게 흡수함을 알 수 있었다. 약 30분 만에 혈액 최고 농도에 이르렀고, 약 1시간에 중추신경계에서 발견되었다. 그리고 혈액과 중추신경계에서 제거되는 반감기는 4~6시간으로 짧지 않았다. 이 약제는 주요 배출 경로는 소변(92%)이며, 주요 소변 대사물질은 lorcaserin N-carbamoyl glucuronide이다[9].

phentermine과 topiramate 서방형(PHEN/TPM CR)

잘 알려진 항비만약제인 phentermine과 topiramate의 약물 조합 또한 최근 2012년 FDA에서 승인되었다. Phentermine는 중추신경 에피네프린 분비를 촉진하고 식사 섭취량을 감소시켜 체중 감소를 촉진시킨다. 1959년 FDA는, 단독요법으로 일일 37.5 mg 이하 용량으로 단기간 사용에 국한한다는 조건으로 phentermine의 비만 치료 적응증을 승인하였다. Phentermine은 시상하부에서 에피네프린 분비를 증가시키나, serotonin 효과는 없다[10]. 지속형 복합제제인 Phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR)은 단순 용해형인 phentermine과 지속형 topiramate으로 이루어져 있다. Topiramate 단독요법은 1996년 간질발작의 치료 적응증에 승인되었고, 그 후 2004년 편두통 예방을 위해서는 승인되었다. 그러나, 체중관리 목적만을 위한 단독요법 적응증은 아직 허가 받지 못하였다.

Topiramate가 체중감소를 유발하는 중추신경계 작용기전은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다[11,12]. 그러나 확실한 사실은, 각각의 약제를 사용할 때보다 이들 2개 약제를 복합 처방할 때 체중 감소 효과가 더 크다는 것이다. 그리고 이 약제에 대한 안정성은 과거부터 큰 관심사였다. 대사성 산증의 악화 뿐만 아니라, 우울증, 불안, 인지 관련 증상, 심박수 증가에 따른 심혈관 위험의 증가, 그리고 태아의 기형 가능성까지 그 부작용은 매우 다양하다. 그러나 topiramate에 phentermine을 복합 처방함으로써, topiramate 용량을 감량하게 해 주므로 이런 부작용 발생을 어느 정도 극복하게 되었다.

PHEN/TPM CR의 최근 임상연구들

최근 3년간 이 복합제제를 이용한 믿을 만한 4개의 임상 연구가 발표되었다. 그 중에서 CONQUER 연구는 가장 많은 수의 대상 환자를 대상으로 시행되었고[13], SEQUEL 연구로 연장되어 진행되었다[14]. CONQUER 연구는 미국 93개 연구센터가 참여하여 전 연령대의 2487명(18~70세)이 참여한 대규모 3상 임상 연구이다. 전체 환자는 체질량지수 27~45 kg/m²였고, 2개 이상의 대사성 동반질환(고혈압, 고지혈증, 당뇨병 또는 당뇨병 전단계, 비만)을 가진 환자였으며, 이들을 2:1:2 비율로 위약군, 일일 1회의 phentermine 7.5 mg/topiramate 46.0 mg, 그리고, phentermine 15.0 mg/topiramate 92.0 mg으로 무작위 배정하였다. 56주의 연구 종료 시점의 체중 감량은 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, -1.4 kg (-1.2% , 95% CI -1.8 to -0.7), -8.1 kg (-7.8% , -8.5 to -7.1 ; $P < 0.0001$), -10.2 kg (-9.8% , -10.4 to -9.3 ; $P < 0.0001$)이었다. 5% 이상의 체중 감량을 성취한 환자의 수(비율)는, 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, 204명(21%), 303명(62%; odds ratio 6.3, 95% CI 4.9 to 8.0; $P < 0.0001$), 687명(70%; 9.0, 7.3 to 11.1; $P < 0.0001$)의 효과적인 결과를 보였다. 또한 10% 이상의 체중 감량도 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, 72명(7%), 182명(37%; 7.6, 5.6 to 10.2; $P < 0.0001$), 467명(48%; 11.7, 8.9 to 15.4; $P < 0.0001$)로 의미있는 결과를 보였다. 그러나 우수한 약제의 체중 감량 효과에 더불어, 예상했듯이 부작용도 적지 않았다. 가장 흔한 부작용은 교감신경계 작용 약제에서 피할 수 없는 입마름, 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, 2%, 13%, 21%였고, 그 외 감각이상, 변비, 불면증, 어지러움, 미각 이상 등 다양하였다.

SEQUEL 연구는, 항비만약제의 장기 복용 효과를

보고자, CONQUER 연구를 연장하여 무려 총 108주간의 약물 효과를 조사 한 것이다. 676명의 대상 환자 중 이 기간을 마친 환자는 84%라는 높은 수치를 보여주었고 3개군에서도 큰 차이가 없었다. 체중 감량 효과도 계속 유효하였는데, 위약, 7.5/46.0, 15.0/92.0군에서 각각, -1.8%, -9.3%, -10.5%의 감소를 보였다. 또한 비만 환자의 대사성질환에 대한 효과도 보였는데, PHEN/TPM CR은 혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤 등의 심혈관계 인자와 당화혈색소와 같은 대사증후군 인자의 호전을 보였고, 위약군에 비해 당뇨병 발병을 감소시켰다. 우려했던 부작용 측면은, 0~56주와 56~108주 사이를 비교할 때 오히려 부작용 보고가 감소함을 알 수 있었다.

PHEN/TPM CR의 약리학 및 임상 적용

PHEN/TPM CR은 체중 감량 효과 면에서는, 현재 사용 가능한 비만 약물 중에서 가장 우수하다. 그러나 효과 면에서는 이렇게 우수하나, 임상들이 환자들에게 미리 설명해주고, 또한 조심스럽게 고려해야 할 위험성이 있다. 우울증과 인지능력에 관한 부작용은 최근 임상연구에서 크게 문제되지 않았다. 그러나 이 약제들의 사용 시 환자의 심혈관계 상태 및 가능할 수 있는 태아기형 발생을 면밀히 모니터링 해야 한다.

결 론

Lorcaserin 체중 감량 효과는 중등도 정도이며 부작용은 적은 약제이다. 임상연구에서 보여주었듯이 약제에 반응군과 비-반응군이 있을 것으로 추측된다. 비반응군에 대하여는 지금까지 남은 유일한 항비만약제인 orlistat를 사용할 수도 있겠고, 그리고 phentermine 복합처방을 생각할 수 있으나, 아직 임상연구 결과가 없다. PHEN/TPM CR은 기존 약제의 조합이라 참신한 매력은 적으나, 부작용의 어려움을 극복한다면 체중 감량 효과는 클 것이라 생각된다.

참고문헌

1. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
2. Bays H. Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1777-801.

3. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, Shaw J, Heisler LK. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:84-91.
4. Ross EM, Roberts WC. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am J Med* 1985;79:339-54.
5. Witkamp RF. Current and future drug targets in weight management. *Pharm Res* 2011;28:1792-818.
6. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskina D, Whelan K, Martin M, Morgan M, Chen W, Al-Shamma H, Smith B, Chalmers D, Behan D. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:577-87.
7. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3067-77.
8. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-36.
9. Smith BM, Smith JM, Tsai JH, Schultz JA, Gilson CA, Estrada SA, Chen RR, Park DM, Prieto EB, Gallardo CS, Sengupta D, Dosa PI, Covell JA, Ren A, Webb RR, Beeley NR, Martin M, Morgan M, Espitia S, Saldana HR, Bjennings C, Whelan KT, Grottick AJ, Menzaghi F, Thomsen WJ. Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. *J Med Chem* 2008;51:305-13.
10. Rothman RB, Baumann MH. Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009;16:354-64.
11. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, Di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res* 2011;95:189-99.
12. Tremblay A, Chaput JP, Bérubé-Parent S, Prud'homme D, Leblanc C, Almérás N, Després JP. The effect of topiramate on energy balance in obese men: a 6-month double-blind randomized placebo-controlled study with a 6-month open-label extension. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:123-34.
13. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in

overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-52.

14. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Two-

year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.