

비만 환자에서 메실산시부트라민의 유효성 및 안전성 평가를 위한 염산시부트라민과의 이중맹검, 무작위배정, 다기관 공동, 비교 임상시험

울산대학교 의과대학 가정의학과, 가톨릭대학교 의과대학 가정의학과⁽¹⁾, 아주대학교 의과대학 가정의학과⁽²⁾, 내과⁽³⁾,
연세대학교 의과대학 내과⁽⁴⁾, 한양대학교 의과대학 내과⁽⁵⁾

박혜순 · 김경수⁽¹⁾ · 김범택⁽²⁾ · 이관우⁽³⁾ · 안철우⁽⁴⁾ · 최웅환^{(5)*}

Double-blind, Randomized, Multi-center, Comparative Clinical Trial of Sibutramine Mesilate with Sibutramine Hydrochloride for Evaluating Efficacy and Safety in Obese Patients

Hye Soon Park, Kyung Soo Kim⁽¹⁾, Beom Taeg Kim⁽²⁾, Kwan Woo Lee⁽³⁾, Chul Woo Ahn⁽⁴⁾, Woong Hwan Choi⁽⁵⁾

Department of Family Medicine, Ulsan University; Department of Family Medicine, Catholic University⁽¹⁾;
Department of Family Medicine⁽²⁾, Department of Internal Medicine⁽³⁾, Ajou University;
Department of Internal Medicine, Yonsei University⁽⁴⁾; and Department of Internal Medicine, Hanyang University⁽⁵⁾

요 약

연구배경: 비만치료제 중 시부트라민은 중추적으로 작용하여 신경 말단에서 주로 serotonin (5-HT)과 noradrenaline (NA)의 재흡수를 억제하며 SNRI (serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor)로 포만감을 향진시키고 식욕을 저하시킨다. 국내에 메실산시부트라민이 개발되어 12주 투약 후 효능과 안전성에 대해 기존의 염산시부트라민과 비교하고자 하였다.

방법: 만 18세 이상 65세 이하의 성인 중 체질량지수가 30 kg/m² 이상이거나 27~29.9 kg/m²이면서 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 위험인자를 가지고 있는 비만 환자를 대상으로 하였다. 총 275명의 피험자가 스크리닝에 참여하였고 부적합한 57명을 제외하고 218명(남 94명, 여 124명)이 무작위 배정되었다. 무작위 배정 후 시험군에는 메실산시부트라민 11.5 mg, 대조군에는 염산시부트라민 10 mg 투약하였고, 4주 후 투약 전 측정된 체중에 비하여 2 kg 이상 감소한 피험자는 같은 용량을 12주까지 투약하였으며, 2 kg 미만 감소한 피험자는 메실산시부트라민을 17.3 mg, 염산시부트라민을 15 mg으로 각각 증량하여 12주까지 투약하였다.

결과: 일차 유효성 평가변수를 기존 체중에 비해 5% 이상 감소한 피험자의 비율로 정하였을 때 ITT 분석 시 시험군에서 55.8%, 대조군에서 53.5%으로 두 군 간 유의한 차이는 없었다. 4, 8, 12주에 측정된 체중 및 허리둘레 변화에서 두 군 간 유의한 차이는 없었고 12주 후에 측정된 체지방 및 혈중 지질치 변화도 두 군 간 차이는 나타나지 않았다. 안전성 평가에서는 시험약과의 관련성을 배제할 수 없는 이상반응이 시험군 55건, 대조군 59건으로 유사하게 발현되었으며 이상반응으로 투약을 중단한 피험자는 시험군이 2명, 대조군 6명이었다.

결론: 메실산시부트라민의 12주 투약 후 효능과 안전성에 대해 염산시부트라민과 비교한 결과, 5% 이상 체중감소 환자의 비율이 시험군에서 55.8%, 대조군에서 53.5%으로 유의한 차이가 없었으며, 체중, 허리둘레 및 체지방 감소와 혈청 지질 변화에 두 군 간 유의한 차이가 없었고 부작용 빈도도 유사하였다.

중심단어: 비만, 유효성, 안전성, 임상시험

교신저자: 최웅환, (133-792) 서울시 성동구 행당동 산 17 한양대학교의료원 내분비내과

Tel: 02)2290-8327 Fax: 02)2298-9183, E-mail: choiwh@hanyang.ac.kr, Mobile: 010-9856-2879

* 이 논문은 한미약품 연구비 지원에 의해 연구되었음.

서 론

최근 우리나라에 비만 인구가 증가하면서 그와 동반된 건강문제들이 증가하고 있다. 우리나라 국민건강영양조사에 의하면 체질량지수 25 kg/m² 이상이 1998년에는 남자 26.0%, 여자 26.5%¹⁾ 2005년에는 남자 35.2%, 여자 28.3%로 나타나²⁾ 점점 증가하고 있다. 비만은 주로 심혈관질환을 일으키는 만성질환의 개념으로 이해해야 하며, 생활습관의 교정으로 개선되지 않을 때 비만 치료제를 사용하여 체중을 조절할 수 있다. 비만치료제 중 시부트라민은 중추적으로 작용하여 신경 말단에서 주로 serotonin (5-HT)과 noradrenaline (NA)의 재흡수를 억제하며 SNRI (serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitor)로 포만감을 항진시키고 식욕을 저하시킨다.^{3,4)} 이 제제로 염산시부트라민(리덕틸[®])이 개발되어 사용되고 있으며 염산시부트라민의 비만 치료에 대한 효과와 안전성에 대해서는 서양인을 대상으로 이미 많은 연구들이 진행되어⁵⁻¹¹⁾ 2년까지의 장기 사용에 대한 자료가 있는 상태이고¹²⁾, 국내에서도 2001년도부터 시판되고 있는 가운데 12주 투여 후 효능 및 안전성에 대한 자료도 발표되었다.¹³⁾

메실산시부트라민(슬리머[®])은 기존 염산시부트라민 제제와 활성 성분이 시부트라민(sibutramine)으로 동일하며 이의 산-부가염으로 염산 대신 메실산(methansulfonic acid)을 사용하여 제조한 신규염 약물로 국내에서 개발되었다. 이에, 비만 환자에 대해 메실산시부트라민(sibutramine mesilate hemihydrate) 1일 1회 11.51 mg 또는 17.26 mg을 12주 경구 투여 후 체중감소 효과가 염산시부트라민(sibutramine hydrochloride monohydrate) 1일 1회 10 mg 또는 15 mg씩 12주 경구 투여 후의 체중감소 효과와 비교하여 비열등함을 입증하기 위해 본 임상 시험을 시행하였다(활성성분인 시부트라민은 각각의 용량에 8.37 mg과 12.55 mg씩 동일용량 함유).

방 법

1. 연구 대상

본 연구는 2004년 7월부터 2004년 12월까지 6개의 센터에서 임상시험심의위원회(IRB) 승인을 받은 후 실시하였다. 만 18세 이상 65세 이하의 성인 중 체질량지수가 30 kg/m² 이상이거나 27~29.9 kg/m²이면서 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 위험인자를 가지고 있는 비만 환자를 대상으로 본 임상시험의 개요를 설명 받고 연구참여에 서면 동의한 환자를 대상으로 하였다. 총 275명의 피험자가 동의를 작성한 후 임상시험 선정여부를 확인하기 위해 스크리닝에 참여하였고 스크리닝 시 다음과 같은 기준에 해당되는 57명을 제외하고 218명이 무작위 배정되었다.

연구 대상 제외기준은 다음과 같다. 내분비질환으로 인한

비만, 심장질환, 조절되지 않은 고혈압(수축기 혈압 145 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 95 mmHg 이상), 악성종양, 만성폐질환, 심한 신기능 장애, 심한 간기능 장애, 협우각 녹내장, 신경 또는 정신학적으로 심각한 질환, 뇌졸중 또는 일시적인 허혈성 발작, 최근 3개월 이내에 기타 비만치료제 및 식욕 억제제를 복용한 경우, 체중에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 경우(경구용 스테로이드, 갑상선 호르몬, 암 페타민, 싸이프로헵타딘, 페노디아진, 인슐린, 경구용 혈당 강하제, 베타차단제, 이뇨제, 항우울제, 항세로토닌제, 비비투레이트, 항정신병약, 완하제 등)남용 우려가 있는 약물을 복용한 경우, 절제 등과 같은 해부학적 변화가 있어 신체측정 평가가 곤란한 경우, 체중감량을 위해 외과적 수술을 받은 경우, 시험의 준수사항을 따를 수 없다고 판단되는 경우, 임신부, 수유부, 임신계획이 있거나 적절한 피임에 동의하지 않는 가입여성, 최근 6개월 이내에 체중이 10% 이상 감소한 경우, 최근 1개월 이내에 다른 시험약을 복용한 경험이 있는 경우는 제외하였다.

무작위 배정된 218명 중 메실산시부트라민으로 배정된 시험군은 108명이었고 기존 염산시부트라민으로 배정된 대조군은 110명이었다. 무작위 배정된 218명의 피험자 중 27명이 중간에 탈락하였고 시험군에서 100명, 대조군에서 91명, 총 191명이 시험을 완료하였다(Fig. 1).

2. 약물 복용 및 생활습관 교정

스크리닝 이후 14일 이내에 피험자가 본 임상시험에 적합한 피험자라고 확인되면 순서대로 피험자 번호를 부여한 후 미리 무작위 배정되어 기관에 공급된 시험약 혹은 대조약을 투약하였다. 이때 투약되는 시험약은 메실산시부트라민(슬리머 캡슐[®]) 11.5 mg이며 대조약은 염산시부트라민(리덕틸 캡슐[®]) 10 mg으로 유효 성분인 시부트라민이 각각 8.37 mg 함유되어 있다. 더불어 비만 치료에 적절한 식사요법과 생활습관 교정에 대해서 표준화하여 교육하였다.

4주 후 체중을 측정하여 투약 전 측정된 체중에 비하여 2 kg 이상 감소한 피험자는 같은 용량을 12주까지 투약했다. 2 kg 미만 감소한 피험자는 메실산시부트라민 투여군은 17.3 mg, 염산시부트라민 투여군은 15 mg으로 각각 증량하였는데 여기에는 시부트라민이 각각 12.55 mg 함유되어 있으며 이를 12주까지 투약했다. 8주 후 방문 시에는 안전성 및 유효성 평가와 관련된 검사를 실시하도록 했다.

3. 유효성 및 안전성 평가

본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 투약 후 측정된 체중이 투약 전 측정된 체중에 비해 5% 이상 체중이 감량된 피험자 비율이며, 이차 유효성 평가변수는 4주, 8주, 12주에서의 체중 감소치, 허리둘레 감소치, 12주 후의 체지방 감소치, 혈청 지질치의 변화 양상이다. 신장과 체중은 0.1

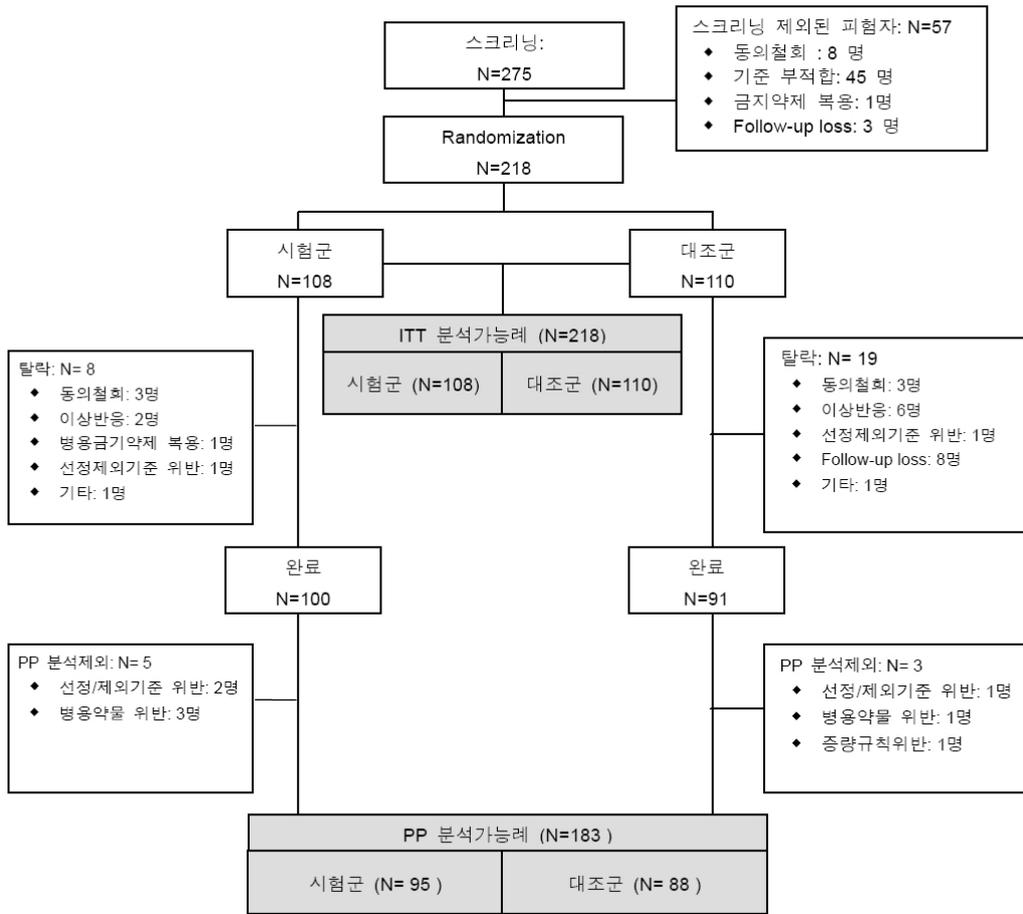


Fig. 1. 본 임상 시험에 참여한 연구 대상 및 분석 대상.
ITT; Intention to treat analysis, PP; Per protocol analysis.

cm, 0.1 kg 단위까지 측정 가능한 자동 신장-체중계를 이용하였으며, 계측 시에는 가벼운 옷차림에 신발을 벗고 측정하였다. 체질량지수(Body mass index; BMI)는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나누어 계산하였고, 체지방률은 생체전기저항분석법(Inbody 3.0, Biospace, Seoul, Korea)에 의해 측정되었다. 허리둘레는 늑골 하단부와 장골릉 사이의 중간 부위에서 바닥과 평행하게 측정하였고 측정시간 오차를 줄일 수 있도록 숙련된 측정자에 의해 시행되었다. 혈액은 12시간 동안 금식한 이후에 주전정맥(antecubital vein)에서 EDTA로 처리된 튜브를 이용하여 채혈하였다. 혈청 지질 성분은 자동분석기를 이용한 효소처리과정을 사용하였으며 LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다. 안전성에 대해 무작위배정 이후 발생한 이상반응을 비교하였으며, 시험군 및 대조군 두 군에서 투약과 관련성이 있는 이상반응의 빈도를 분석하였다.

4. 통계 분석

본 임상시험에 등재된 피험자 218명 중 최소한 한 번이라도 약물을 투여받은 모든 환자를 분석하는 ITT (Intention

to treat) 분석 대상은 총 218명으로 시험군인 메실산시부트라민 투여군은 108명이었고 대조군인 염산시부트라민 투여군은 110명이었다. 임상시험을 완료한 피험자는 191명 중 복용순응도가 70% 미만이거나 병용금지약물 복용 등 임상시험계획서에 대한 중대한 위반으로 PP (Per protocol) 분석에서 제외된 피험자는 8명이었다. 임상시험계획서의 중대한 위반 없이 임상시험을 평가할 수 있는 분석 대상은 183명으로 메실산시부트라민 투여군은 95명이었고 염산시부트라민 투여군은 88명이었다.

일차 유효성 평가변수인 기존 체중에 비해 5% 이상 체중이 감량된 피험자의 비율 및 부작용에 대해서는 chisq-test를 적용하였고, 이차 유효성 평가변수인 체중, 허리둘레, 체지방 및 혈청 지질 성분의 변화에 대해서는 각각의 군 내 비교는 paired t-test, 두 군 간 변화량에 대한 비교는 Student t-test로 분석하였다. 통계분석을 위해 SPSS (ver. 12.0)를 사용하였고 모든 변수는 양측성으로 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상의 기본적 특성

본 임상시험에 참여한 연구 대상에 대한 특성이 Table 1에 나타나 있다. 시험군과 대조군에서 평균 연령은 37.0 ± 11.3세, 37.0 ± 10.9세, 체중은 88.3 ± 14.8 kg, 84.7 ± 14.0 kg, 체질량지수는 31.9 ± 3.2 kg/m², 31.4 ± 3.0 kg/m²로 유의한 차이가 없었으며, 성별 분포 및 질병 분포도 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 일차 유효성 평가변수 분석

본 임상시험의 일차 유효성 평가변수는 투약 후 측정된

체중이 투약 전 측정된 체중에 비해 5% 이상 체중이 감량된 피험자의 비율로 12주 후 ITT 분석에서 시험군에서는 55.8%, 대조군에서는 53.5%로 유의한 차이가 없었고, PP 분석 시에도 56.8%, 59.1%로 유의한 차이가 없었다. 또한 투약 전 측정된 체중에 비해 10% 이상 체중이 감량된 비율을 살펴보았을 때 ITT 분석에서 시험군에서는 13.5%, 대조군에서는 16.8%로 유의한 차이가 없었고, PP 분석 시에도 13.7%, 19.3%로 유의한 차이가 없었다.

심혈관질환이 없는 단순 비만 환자와 심혈관질환을 동반하는 환자를 나누어 5% 이상 체중이 감량된 피험자의 비율을 살펴보았을 때, 단순 비만 환자의 경우 ITT 분석에서 시험군에서는 61.5%, 대조군에서는 50.9%로 유의한 차이가

Table 1. Basic characteristics of study subjects

	Sibutramine mesilate (N = 108)		Sibutramine hydrochloride (N = 110)		P-value [*]
	Mean ± SD	(Range)	Mean ± SD	(Range)	
Age	37.0 ± 11.3	(19~62)	37.0 ± 10.9	(18~63)	0.9805
Weight (kg)	88.3 ± 14.8	(61.0~134.9)	84.7 ± 14.0	(61.5~125)	0.0700
BMI (kg/m ²)	31.9 ± 3.2	(26.9~42.3)	31.4 ± 3.0	(26.8~41.7)	0.2902
Waist (cm)	100.6 ± 8.8	(84.7~132.0)	97.2 ± 8.2	(80~122.5)	0.0035
Systolic blood pressure (mmHg)	123.9 ± 10.4	(99~145)	121.1 ± 11.8	(93~150)	0.1913
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.5 ± 7.4	(60~96)	80.1 ± 8.0	(58~101)	0.8999
Triglyceride (mg/dL)	144.0 ± 68.2	(43~342)	166.2 ± 119.5	(30~850)	0.0930
Total Cholesterol (mg/dL)	191.7 ± 30.6	(125~272)	198.7 ± 39.8	(32~358)	0.1441
LDL Cholesterol (mg/dL)	120.2 ± 31.9	(61~213)	124.5 ± 36.0	(62~282)	0.3561
HDL Cholesterol (mg/dL)	45.7 ± 9.6	(30~81)	46.4 ± 11.4	(25~81)	0.6355
	NO	(%)	No	(%)	P-value [†]
Male	51	47.2	43	39.0	0.2255
Type 2 diabetes	8	7.4	8	7.3	0.9696
Hypertension	22	20.4	22	20.0	0.9457
Hyperlipidemia	22	20.4	26	23.6	0.5607

* Student t-test.

† Chisq-test.

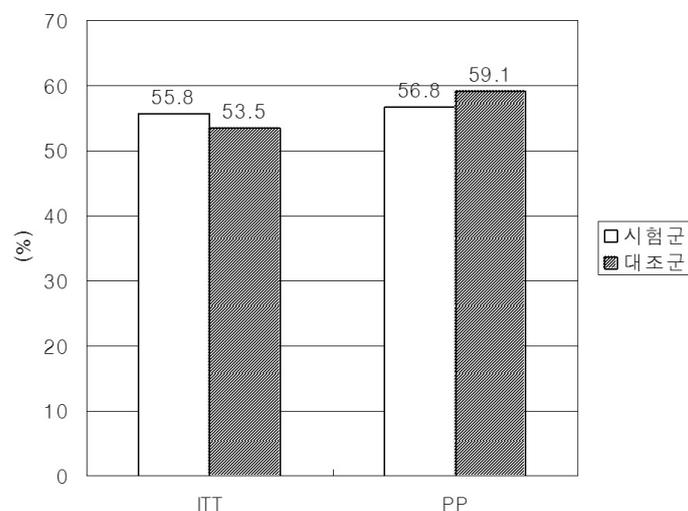


Fig. 2. 치료군별 유효율(기존 체중의 5% 이상 감소된 경우) 비교.
ITT; Intention to treat analysis, PP; Per protocol analysis.

Table 2. Intention to treat analysis of weight change after 4-week, 8-week, and 12-week trial

	Sibutramine mesilat			Sibutramine hydrochloride			P-value †
	N	Mean ± SD	Range	N	Mean ± SD	Range	
Baseline	108	88.3 ± 14.8	(61.0~134.9)	110	84.7 ± 14.0	(61.5~125)	
Week 4	104	85.6 ± 15.1	(60.4~134.3)	101	81.6 ± 13.8	(60.2~124.2)	0.7274
Change from baseline P-value*		-2.8 ± 1.9 < 0.0001	(-8.0~1.2)		-2.8 ± 1.8 < 0.0001	(-7.8~1.5)	
Week 8	104	83.9 ± 15.2	(58.6~135.1)	101	80.4 ± 13.9	(58.9~124.2)	0.4562
Change from baseline P-value*		-4.4 ± 2.5 < 0.0001	(-13.7~0.2)		-4.1 ± 2.6 < 0.0001	(-10.9~1.5)	
Week 12	104	83.3 ± 15.4	(58.3~133.0)	101	79.5 ± 14.2	(59~124.2)	0.9278
Change from baseline P-value*		-5.1 ± 3.2 < 0.0001	(-16.6~2.5)		-5.0 ± 4.1 < 0.0001	(-30.4~1.5)	

* Paired t-test.

† Student t-test.

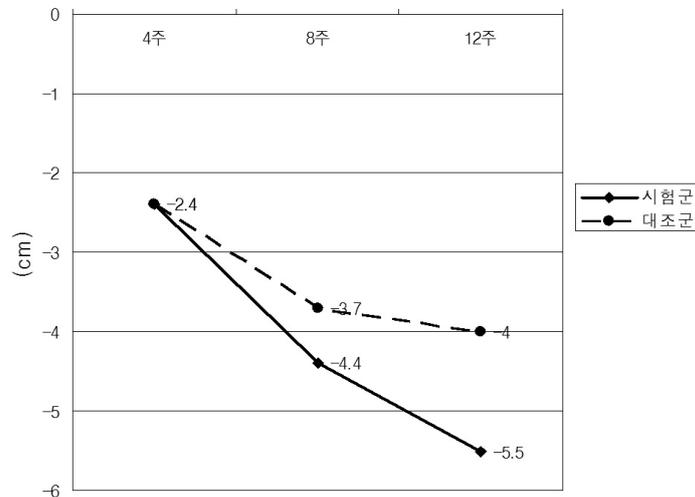


Fig. 3. 치료군별 허리둘레 감소 변화(ITT 분석).

없었으며, 심혈관질환을 동반 환자의 경우 ITT 분석에서 시험군에서는 46.2%, 대조군에서는 56.8%로 유의한 차이가 없었다(Table 생략).

3. 이차 유효성 평가변수 분석

4주, 8주, 12주에서의 체중 감소치를 ITT 분석했을 때 시험군에서는 2.8 ± 1.9 kg, 4.4 ± 2.5 kg, 5.1 ± 3.2 kg 감량되었으며, 대조군에서는 2.8 ± 1.8 kg, 4.1 ± 2.6 kg, 5.0 ± 4.1 kg 감량되었다. 각 군 내에서는 투약 전후 모두 유의한 감소가 있었으나($P < 0.0001$), 체중 감소치에 대한 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 2). 4주, 8주, 12주에 각각 허리둘레를 측정하여 ITT 분석했을 때 시험군에서는 각각 2.4 ± 3.0 cm, 4.4 ± 4.1 cm, 5.5 ± 5.2 cm 감소했으며 대조군에서는 2.4 ± 2.8 cm, 3.7 ± 3.4 cm, 4.0 ± 7.4 cm 감소하였다. 각 군 내에서는 투약 전후 모두 유의한 감소가 있었으나($P < 0.0001$), 허리둘레 감소에 대해 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

체지방은 투약전과 투약 12주 후 ITT분석에서 시험군에서는 1.9 ± 3.5% 감소했으며, 대조군에서는 2.7 ± 3.0% 감소하여 각 군 내 비교 시 유의한 변화를 나타냈으나($P < 0.0001$) 두 군 간 유의한 차이는 없었다($P = 0.0809$) (Table 3). 치료군별 혈청 지질의 변화를 투약 전과 투약 12주 후에 측정하여 ITT 분석한 결과, 중성지방, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤의 변화가 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 4).

4. 이상반응 분석

약물을 복용한 이후 이상반응이 발생했던 피험자는 시험군 56명(51.9%), 대조군 51명(46.4%)이었다. 이 중 이상반응을 경험한 피험자의 대부분인 시험군 44명, 대조군 40명에서 경증으로 나타났으며, 발생한 이상반응으로 시험이 중단된 피험자는 시험군 2명, 대조군 6명으로 두 군 간 유의한 차이는 없었다.

약물과 관련된 이상반응의 발현은 시험군에서는 36명

Table 3. Intention to treat analysis of % body fat change after 12-week trial

	Sibutramine mesilate			Sibutramine hydrochloride			P-value [†]
	N	Mean ± SD	Range	N	Mean ± SD	Range	
Baseline	108	37.8 ± 7.9	(21.3~58.2)	110	37.9 ± 7.9	(21.8~52.5)	
Week 12	98	35.9 ± 8.2	(14.7~57.2)	89	35.5 ± 7.5	(21.5~49.9)	
Change from baseline		-1.9 ± 3.5	(-10.3~8.4)		-2.7 ± 3.0	(-8.7~6.6)	
P-value*		< 0.0001			< 0.0001		0.0809

* Paired t-test.

† Student-t-test.

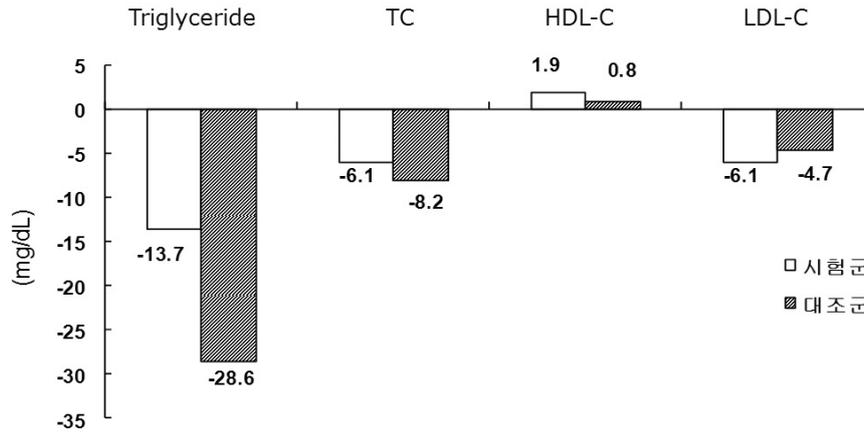


Fig. 4. 치료군별 혈청 지질변화(ITT 분석).

TG, Triglyceride; TC, Total cholesterol; LDL-C, Low density lipoprotein cholesterol; HDL, High density lipoprotein cholesterol.

Table 4. Intention to treat analysis of adverse reactions after 12-week trial

Adverse reactions	Sibutramine mesilate N = 108		Sibutramine hydrochloride N = 110	
	N	(%)	N	(%)
Constipation	15	(13.9)	11	(10.0)
Dry mouth	5	(4.6)	7	(6.4)
Headache	5	(4.6)	5	(4.6)
Nausea	2	(1.9)	6	(5.5)
Abdominal pain	4	(3.7)	3	(2.7)
Dizziness	2	(1.9)	3	(2.7)
Anorexia	3	(2.8)	1	(0.9)
Asthenia	2	(1.9)	2	(1.8)
Hypertension	1	(0.9)	3	(2.7)
Insomnia	1	(0.9)	2	(1.8)
Somnolence	2	(1.9)	1	(0.9)
Urticaria	2	(1.9)	0	(0.0)
SGPT Increased	1	(0.9)	1	(0.9)
SGOT Increased	1	(0.9)	0	(0.0)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.9)
Impotence	1	(0.9)	0	(0.0)
Dysmenorrhea	0	(0.0)	1	(0.9)
Menstrual Disorder	1	(0.9)	0	(0.0)
Uterine Hemorrhage	0	(0.0)	1	(0.9)

(33.3%), 대조군에서는 39명(35.5%)로 두 군에서 유의한 차이가 없었으며, 변비가 시험군에서 13.9%, 대조군에서 10.0%로 가장 많이 나타났고, 입마름이 각각 4.6%, 6.4%, 두통이 각각 4.6%, 4.6%로 나타났다(Table 4).

고 찰

본 임상시험은 비만 환자에 대해 메실산시부트라민 1일 1회 11.5 mg 또는 17.3 mg을 12주 동안 경구 투여한 후 체

중감소 효과가 염산시부트라민 1일 1회 10 mg 또는 15 mg 씩 12주 동안 경구 투여한 후의 체중감소 효과에 비하여 비열등함을 입증하기 위해 실시하였다. 일차 유효성 지표인 12주 투약 후 투약 전에 비해 5% 이상 체중이 감량된 피험자의 비율이 ITT 분석에서 시험군에서 55.8%, 대조군에서 53.5%로 유의한 차이가 없었다. 이차 유효성 지표인 체중 감소, 허리둘레, 체지방 감소치 및 혈청 지질 변화치에도 유의한 차이가 없었으며 또한 부작용의 빈도에 있어서도 유의한 차이는 보이지 않아 비열등한 것으로 나타났다.

한국인에서 시행된 염산시부트라민의 유효성과 안전성을 살펴 본 연구와 비교해 볼 때, 염산시부트라민 12주 투약 후 5% 이상 체중이 감량된 피험자의 비율이 기존 연구에서 60%로 나타나¹³⁾ 본 연구 결과와 유사하다고 볼 수 있다. 체중 감소치 또한 염산시부트라민 12주 투약 후 5.9 kg의 감소를 보여 본 연구에서 나타난 시험군 5.1 kg 감소, 대조군 5.0 kg 감소 현상과 유사한 결과를 보였다. 체중 감소는 허리둘레 및 체지방의 감소와 혈청 지질의 개선을 동반하였으며 이러한 효과는 양 군 간에 유사하였다.

허리둘레의 경우 투약 전 무작위 배정을 했음에도 불구하고 시험군 100.6 cm, 대조군 97.2 cm로 유의한 차이를 보였는데 이는 아마도 시험군에 남자 피험자의 분포가 대조군에 비해 많아서 나타난 현상으로 보이며, 투약 후 허리둘레 감소 정도는 시험군 5.5 cm, 대조군 4.0 cm로 나타나 유의한 차이를 보이지는 않았다. 혈청 지질의 변화 중 중성지방의 감소 정도가 통계적으로 유의한 차이는 없었지만 대조군에서 시험군보다 많이 감소한 것으로 보이는 현상 또한 대조군에서의 투약 전 중성지방이 시험군보다 높았기 때문에 생각되며 중성지방의 변이가 다른 지질 성분보다 크다는 것도 관여될 수 있겠다.

시부트라민은 중추적으로 작용하여 신경 말단에서 주로 serotonin (5-HT)과 noradrenaline (NA)의 재흡수를 억제함으로써 식욕을 저하시킨다. 시부트라민은 5-HT와 NA의 활성을 촉진시킬 뿐만 아니라 β -adrenoreceptor, α -adrenoreceptor, 5HT-receptor의 활성도 증가시켜 체중 감소 효과를 나타낸다.¹⁴⁾ 체중 감량 효과는 6개월에 최대에 달하며 2년까지의 연구 결과가 나와 있다.¹²⁾ 무반응군을 치료 전 체중의 1%도 감소되지 않은 경우로 정의했을 때 위약군에서는 39%, 치료군에서는 11%로 나타났으며, 무반응군에서는 약물 투여를 지속하여도 체중 감소는 나타나지 않았다.⁸⁾

메실산시부트라민은 리덕틸 캡슐[®]의 주성분인 염산시부트라민에 비해 물에 대한 용해도가 1 g/mL 이상으로 크게 증진된 산-부기염으로 흡수상태를 보다 개선하여 안전성과 유효성을 증진시키기 위하여 개발되었으며, 실온 및 가혹조건에서의 안정성도 매우 양호한 개량 신약으로 국내 및 국제 특허가 출원되었다. 메실산시부트라민은 동물의 독성시험, *in vitro* 및 *in vivo* 효력시험, 경구 흡수도시험 등과 물

리화학적 성질 규명 시험에 의하여 안정적인 물리화학적 성질을 갖고 있음이 확인되었다.^{15,16)} 본 연구를 통해 비만 환자에게 투여시 안전하게 체중을 감량하는 것으로 나타났는데 비만 치료시 기존 체중의 5~10% 정도만을 감소하여도 대사적인 이득이 있음을 볼 때^{17,18)} 본 연구에서 나타난 바와 같이 기존 체중의 5~6% 감소로 혈청 지질 등 대사 위험요인의 개선을 관찰할 수 있었다.

시부트라민은 noradrenaline (NA)의 재흡수를 억제함으로써 교감신경 항진 작용으로 혈압이 상승할 수 있어 수축기 및 이완기 혈압을 평균 1~3 mmHg, 맥박을 4~5회/분 상승시킨다.⁹⁻¹¹⁾ 한국인을 대상으로 한 기존의 연구에서 염산시부트라민 투여군에서 수축기 및 이완기 혈압이 투여 전에 비해 약 6 mmHg 정도 상승하였으나 정상 혈압의 범주에 속한 것으로 나타났다.¹³⁾ 본 연구에서는 12주 투약 후 수축기 및 확장기 혈압에 대한 변화가 시험군에서 각각 1.5 ± 8.0 , 1.4 ± 8.8 mmHg 감소, 대조군에서 1.0 ± 6.3 , 0.0 ± 9.7 mmHg 감소하는 것으로 나타나 두 군 간에 유의한 차이는 없었는데, 연구 시작 전 혈압이 잘 조절되지 않는 고혈압 환자는 연구 대상에서 제외시켰으며 고혈압을 갖고 있는 사람들에게는 복용하고 있는 항고혈압제로 혈압이 잘 조절되고 있는지 철저히 모니터링 하는 과정을 밟았다. 또한 교감신경 항진 작용으로 맥박이 상승할 수 있는데⁹⁻¹¹⁾ 본 연구에서 맥박이 8주와 12주에서 통계적으로 유의한 상승을 보였지만 부작용 측면에서 빈맥으로 투약을 중단한 경우는 대조군에서 1건에 해당되었다.

기존 외국인을 중심으로 시행된 연구에서 시부트라민의 부작용으로 두통(30.3%), 입마름(17.2%), 식욕 부진(13.0%), 변비(11.5%), 불면(10.7%), 어지러움(7.0%)을 들 수 있다.⁴⁾ 염산시부트라민을 투여한 한국인 자료에서는 식욕부진(20.0%), 두통(14.0%), 변비(12.0%)로 나타났던 것에 비해¹³⁾, 본 연구에서는 입마름이 시험군 4.6%, 대조군 6.4%, 두통이 시험군 4.6%, 대조군 4.6%, 식욕 부진이 시험군 2.8%, 대조군 0.9%로 기존의 결과보다 양 군 모두에서 비교적 적은 빈도로 호소하였다. 이는 염산시부트라민이 시판된지 오래되어 그에 대한 부작용에 대해 이미 인지하고 그러한 문제들을 불편하다기 보다 참을만한 문제로 여겨 적극적으로 보고하지 않았을 가능성도 배제할 수 없다.

비만 치료제의 경우도 남용을 피하고 다른 만성질환과 같이 적응증이 되는 경우에 약물을 적용해야 그 효과를 볼 수 있는데¹⁹⁾ 국내에서 시판되고 있는 비만치료제에 대한 효과 및 안전성에 대해 일부 자료가 나와 있기는 하지만^{20,21)} 좀 더 장기적인 효과와 안전성에 대한 자료가 구축되어야 할 것이다. 또한 비만의 기전이 매우 다양하듯이 비만을 치료하기 위한 새로운 약에 대한 개발이 활발히 이루어져야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 12주 투약으로 비교적 단기간에 효능

및 안전성을 평가한 연구라는 점을 들 수 있다. 비만이 만성 질환으로 인식되는 가운데 장기적으로 조절해야 한다면 장기간의 연구 자료가 뒷받침이 되어야 할 것이다. 또한 연구 대상이 만 18~65세로 제한되었고 심혈관 질환의 고위험군은 연구 대상에서 제외하였기 때문에 18세 미만, 65세 초과, 심혈관 고위험군들에 대해서는 사용 여부에 대한 충분한 근거가 없는 상태이므로 이러한 집단에서의 효능과 안전성에 대한 자료가 확보되어야 할 것이다.

ABSTRACT

Double-blind, Randomized, Multi-center, Comparative Clinical Trial of Sibutramine Mesilate with Sibutramine Hydrochloride for Evaluating Efficacy and Safety in Obese Patients

Background: Sibutramine is an anti-obesity agent that inhibits reuptake of serotonin and norepinephrine. The aim of this study is to compare the efficacy and safety of sibutramine mesilate with sibutramine hydrochloride for evaluating efficacy and safety in obese patients.

Methods: This study was a 12-week, double blind, multi-center, comparative clinical trial following a 2 week screening period. Eligible subjects had a body mass index greater than 30 kg/m² or between 27 and 30 kg/m² with controlled hypertension, diabetes or hyperlipidemia. Among 275 subjects, 218 subjects were randomized either to sibutramine mesilate or sibutramine hydrochloride in 6 centers.

Results: After 12 weeks of treatment, 55.8% of sibutramine mesilate group and 53.5% of sibutramine hydrochloride group lost 5% or more of their body weight. Mean weight reduction at 12 weeks was 5.1 ± 3.2 kg in sibutramine mesilate group and 5.0 ± 4.1 kg in sibutramine hydrochloride group (*P* > 0.05). There were no significant differences in changes of weight, waist circumference, percent body fat and lipid profiles between the two groups (*P* > 0.05). Changes of blood pressure and pulse rate were not different in either groups. The drop out rate was not significantly different. Reported adverse events were similar in both groups with constipation as a highest frequency, 13.9% in sibutramine mesilate group and 10.0% in sibutramine hydrochloride group (*P* > 0.05).

Conclusion: A 12-week clinical trial showed evidence that efficacy and safety of sibutramine mesilate as an

anti-obesity agent was not significantly different compared to those of sibutramine hydrochloride in obese subjects.

Key words: Obesity, Efficacy, Safety, Clinical trial

참 고 문 헌

1. 보건복지부. 1998년 국민건강영양조사. 김진편. 1999.
2. 보건복지부. 2005년 국민건강영양조사. 김진편. 2006.
3. Lean ME. Sibutramine--a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21 Suppl 1:S30-6
4. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999;33(9):968-78.
5. Jones SP, Smith IG, Kelly, F, Gray JA. Long-term weight loss with sibutramine. *Int J Obes* 1995;19:S41.
6. Griffiths J, Brynes AE, Frost GS, Bloom SR, Finer N, Jones SP, et al. Sibutramine in treatment of overweight non-insulin dependent diabetics. *Int J Obes* 1995;19:S41.
7. Bray GA, Ryan DH, Gordon D, Heidingsfelder S, Cerise F, Wilson K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996;4(3):263-70.
8. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106(2):179-84.
9. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7(2):189-98.
10. Cuellar GE, Ruiz AM, Monsalve MC, Berber A. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg; a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. *Obes Res* 2000;8(1):71-82.
11. Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(2):144-50.
12. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356(9248):

- 2119-25.
13. 김상만, 박혜순, 박철영, 김영설, 류미숙, 남수연. 비만 환자의 치료 시 시부트라민(Reductil[®])의 유효성 및 안전성 평가를 위한 제 3 상 다기관 공동 임상시험. 대한비만학회지 2001;10(4):336-47.
 14. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21 Suppl 1:S25-9.
 15. Kim EJ, Park EK, Suh KH. Safety pharmacology of sibutramine mesylate, an anti-obesity drug. *Hum Exp Toxicol* 2005;24(3):109-19.
 16. 한수철, 차신우, 서정은, 서귀현. Sibutramine의 신규 염인 Sibutramine Mesilate Hemihydrate의 랫드와 비글견에 대한 단회 경구투여 독성. 한국실험동물학회지 2004;20(4):409-18.
 17. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998.
 18. 대한비만학회. 비만치료지침. 서울: 한의학;2003.
 19. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119(7 Pt 2):707-13.
 20. 최창진, 김경수, 김성래, 강재현, 박혜순. 비만 환자에서 펜터민(phentermine hydrochloride: Adipex[®])의 유효성과 안전성 평가를 위한 이중맹검 다기관 공동 위약비교 임상시험. 대한비만학회지 2005;14(3):155-62.
 21. 최은정, 김혜경, 박혜순. 비만 환자에서 오르리스타트의 대사증후군 개선 효과. 대한비만학회지 2006;15(3):159-67.