

**Bupropion + Naltrexone:**  
Using a phenotype-guided long-term  
approach for the treatment of obesity



  
**Contrave**<sup>®</sup>  
(naltrexone HCl/bupropion HCl)  
8 mg/90 mg • Extended-Release Tablets

 **Kwangdong**





## Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic

*Andres Acosta* <sup>1</sup>, *Michael Camilleri* <sup>1</sup>, *Barham Abu Dayyeh*<sup>1</sup>, *Gerardo Calderon*<sup>1</sup>, *Daniel Gonzalez*<sup>1</sup>, *Alison McRae*<sup>1</sup>, *William Rossini*<sup>1</sup>, *Sneha Singh*<sup>1</sup>, *Duane Burton*<sup>1</sup>, and *Matthew M. Clark*<sup>2</sup>

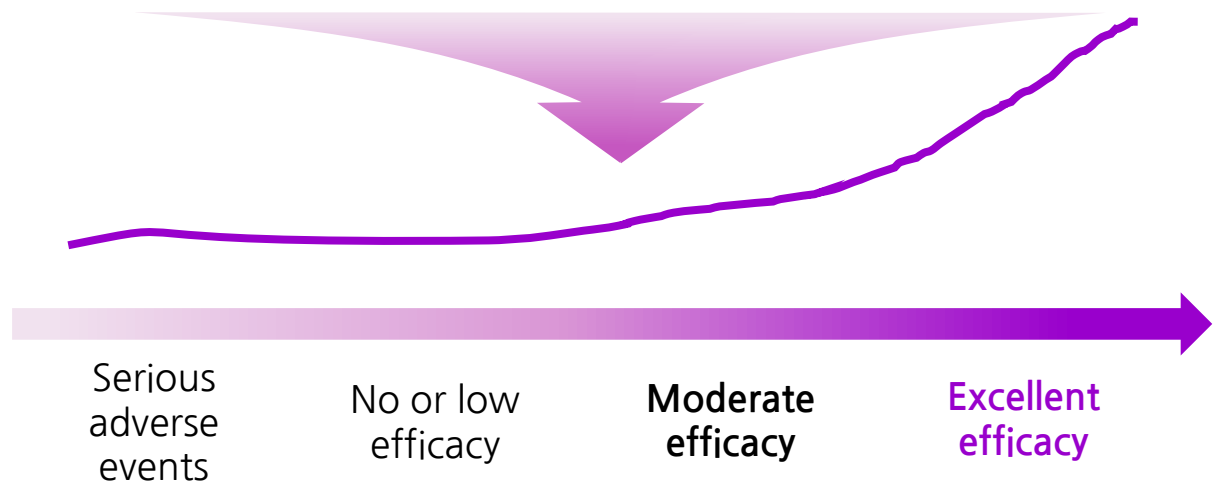
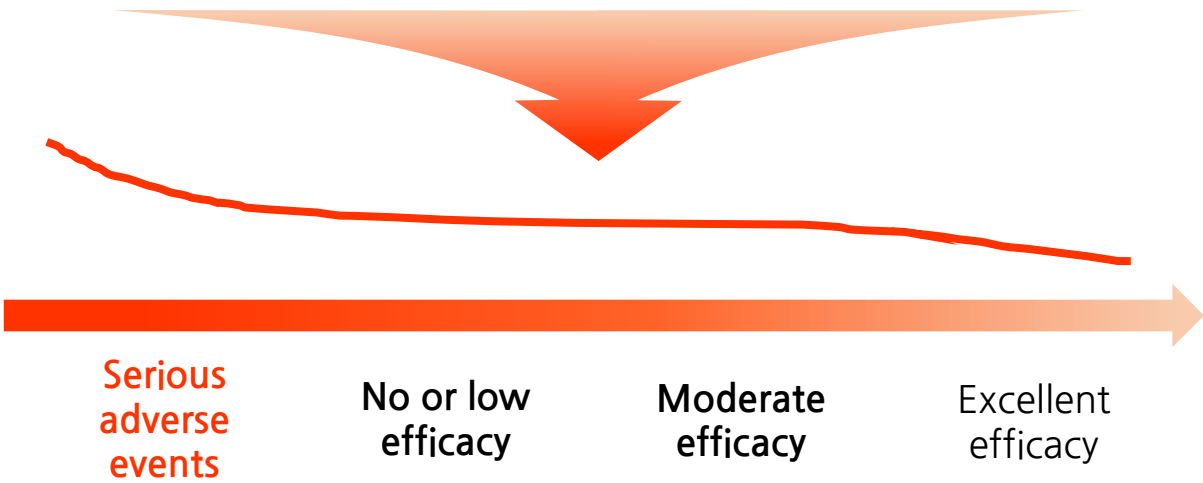
Mayo Clinic, N = 450

# One size doesn't fit all

## Single treatment (one-fits-all)



## Phenotype-guided treatment



# One size fits all?

## Hungry Brain



포만감에 도달하기 위해  
더 많은 음식 섭취가 필요함

Phentermine-topiramate ER  
Locaserin

## Hungry Gut



같은 양의 식사를 해도  
다른 사람보다 짧은 시간내  
허기를 느낌

Liraglutide

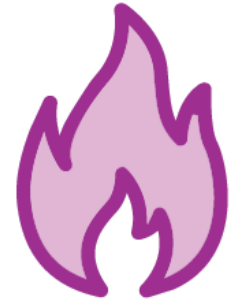
## Emotional Hunger



감정 상태가 원인이 되어  
섭취하려는 식이행동을 보임

Naltrexone/Bupropion SR

## Slow Burn



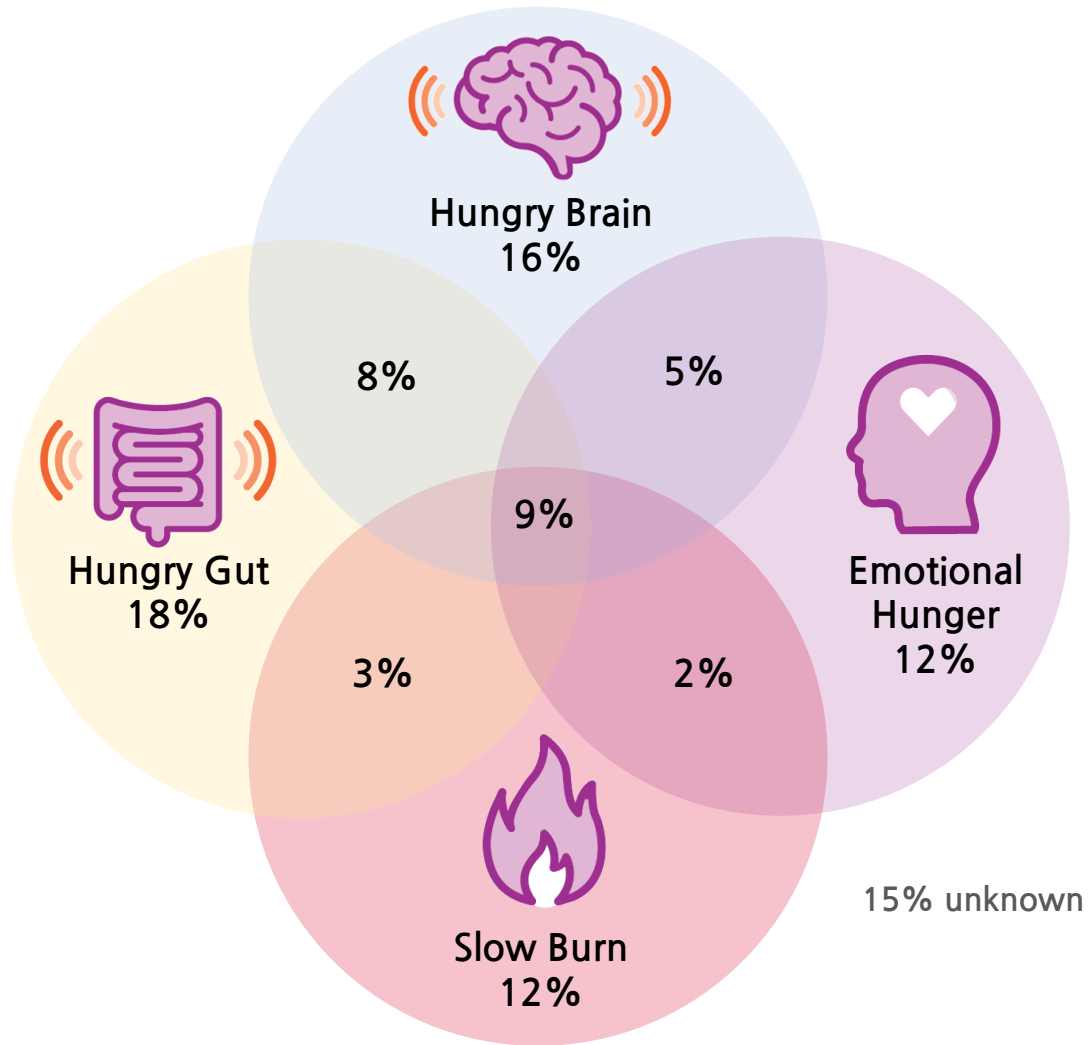
안정시 에너지 소비량(REE)이  
낮음

Phentermine  
+ 신체활동

**비만 환자들은 서로 다른 특성을 갖고 있습니다**

각 환자의 특성에 맞는 치료로 체중 감량 효과를 증진시킬 수 있습니다

# 비만 Phenotype 분포



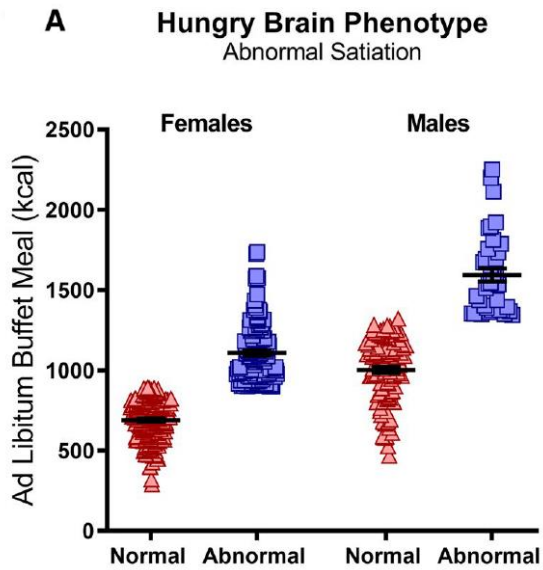
Types		drug	dose
Phenotype-guided antiobesity medications (AOMs)	Hungry brain	Phentermine-topiramate extended release or Locarserin	7.5/46 mg 20 mg
	Hungry gut	Liraglutide	3 mg sc
	Emotional hunger	Naltrexone/Bupropion sustained release	32/360 mg
	Slow burn	Phentermine + Increase physical activity	15 mg

- 비만 환자 450명에서 phenotype를 4가지로 분류한 결과, Hungry brain 32% (n = 143/450), emotional hunger 21% (n = 96/450), hungry gut 32% (n = 144/450), slow burn 21% (n = 82/400)이었으며 4가지의 phenotype에 해당되지 않는 환자는 15% (n = 68/450)이었음
- 오직 하나의 phenotype에 해당하는 비율은 hungry brain 16%, emotional hunger 12%, hungry gut 18%, slow burn 12% 였음
- 27%의 환자는 두가지 이상의 phenotype을 가졌음

- 목적: 비만 치료에 대한 반응을 예측하는 인자들에 대해 거의 알려지지 않음. 비만의 phenotype을 특징짓고, 기존의 치료방법(non-phenotype guided pharmacotherapy)과 비교하여 phenotype에 따른 치료 방법의 효용성을 평가하기 위함
- 대상: 분리된 2가지의 코호트를 사용 (1)비만 Phenotype 분류: BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 초과 환자 총 450명(평균나이 39세, 72% female, 평균 BMI 37 kg/m<sup>2</sup>) (2)Phenotype에 따른 치료: (2017년 6월 1일-2019년 6월 30일 사이 모집) phenotype에 따른 치료군 84명(43세, BMI 42 kg/m<sup>2</sup>), 표준 치료군 228명(50세, BMI 41 kg/m<sup>2</sup>)
- 방법: Phenotype 분류 방법 → Homeostatic eating behavior (hunger, satiation, satiety), Hedonic eating behavior, Energy expenditure 관련 지표 측정[자세한 내용은 Table 1, supplemental material 참고]
- 출처: Acosta, Andres, et al. "Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic." *Obesity* 29.4 (2021): 662-671. 교신 저자: Andres Acosta, 모든 저자 소속: Mayo Clinic

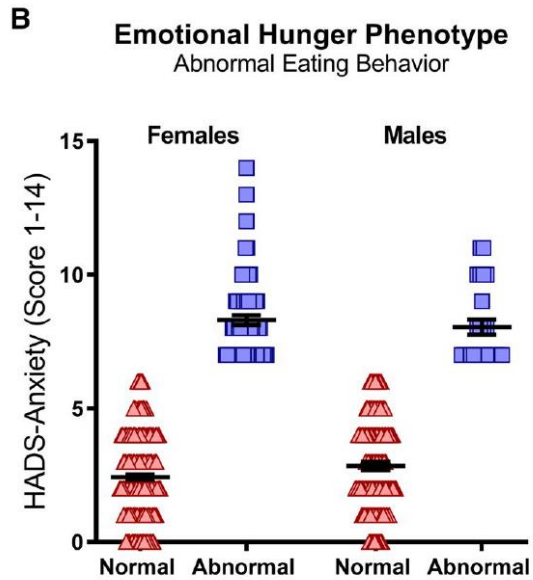


# 비만 Phenotype별 특징



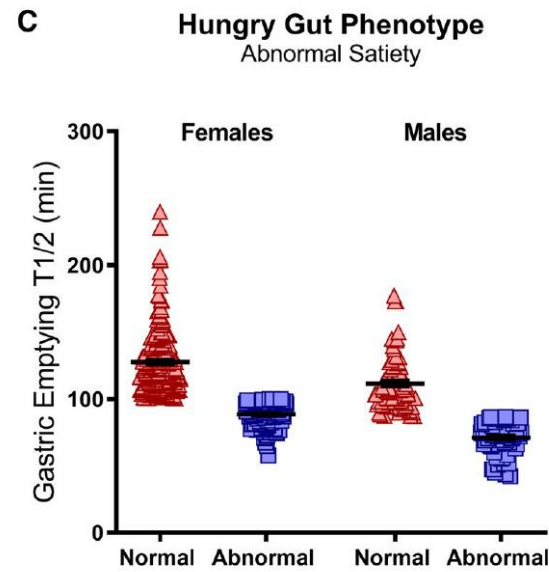
62%의 칼로리를 더 섭취해야  
최대 포만감(Fullness) 도달

- 식사를 끝내기까지 과도한 칼로리 섭취가 필요함



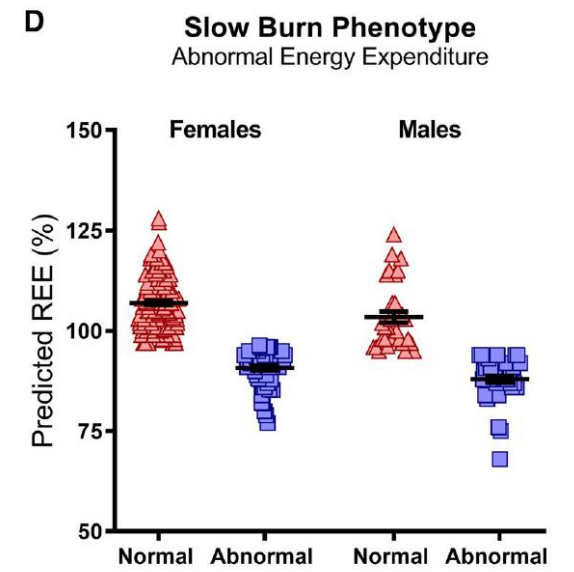
HADS-Anxiety  
2.8배 높음

- 우울증 증상(symptoms of depression),  $p < 0.001$
- Emotional restraint-TEFQ21 30% 높음  $p = 0.04$
- 탈억제  $p = 0.007$
- 낮은 자아존중감  $p = 0.002$
- 나쁜 신체상(body image)  $p < 0.001$



Gastric emptying  $T_{1/2}$   
31% 빠름

- 다른 Phenotype에 비해 GE  $T_{1/2}$  ...
- 여성: 고형음식 30%, 액상음식 22% 빠름
- 남성: 고형음식 38%, 액상음식 33% 빠름



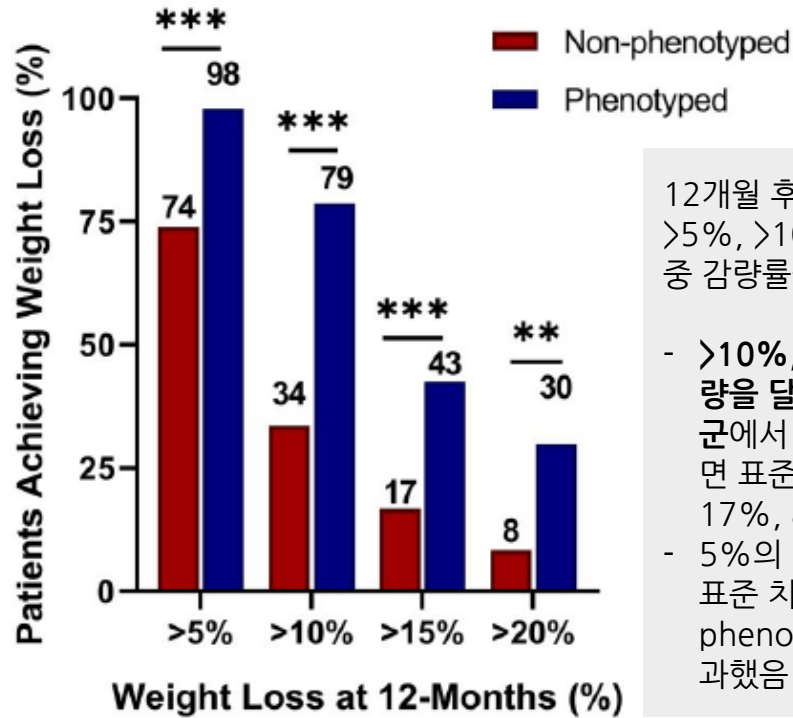
REE 12% 낮음

- Slow burn이 아닌 비만 환자는 근육량이  $50.7\% \pm 0.6\%$ 인 반면, slow burn은  $46.7\% \pm 0.7\%$ 로 유의적으로 근육량이 낮음( $p < 0.001$ )
- 낮은 활동성 ( $p = 0.048$ )
- 구조화된 운동을 할 확률이 낮으며( $p = 0.05$ ), 하더라도 더 적은 시간을 함( $p = 0.04$ )

HADS: hospital anxiety depression scale  
TEFQ: three-factor eating questionnaire  
REE: resting energy expenditure

# 비만 Phenotype에 따른 약물 처방 효과

A

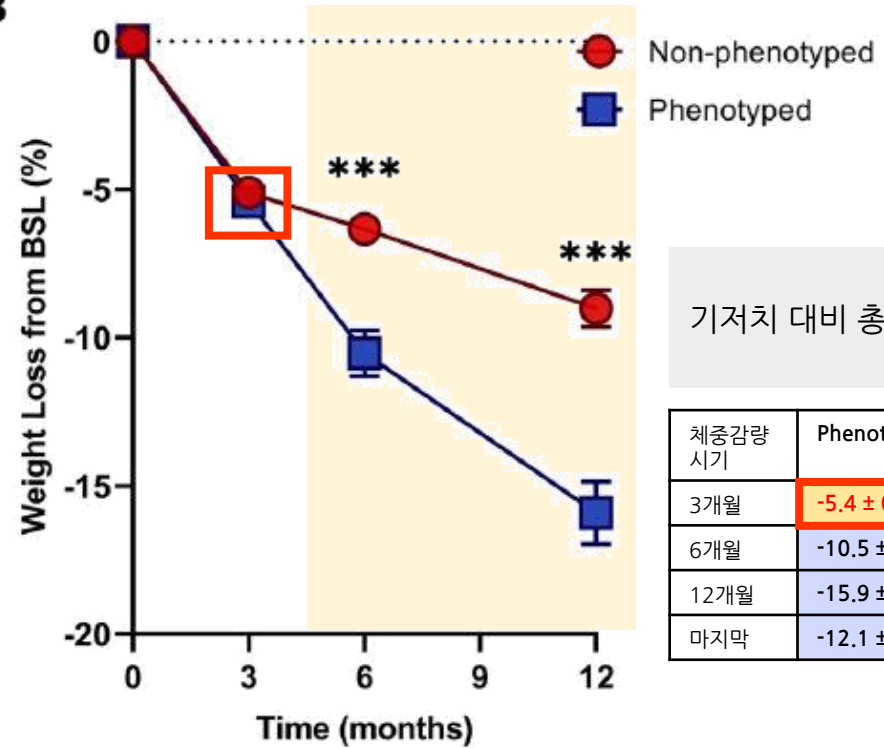


12개월 후,  
>5%, >10%, >15%, >20%의 체중 감량률을 달성한 환자 비율(%)

- >10%, >15%, >20%의 체중감량을 달성한 환자는 phenotype 군에서 79%, 43%, 30%인 반면 표준치료 군에서는 35%, 17%, 8%로 유의적으로 낮았음
- 5%의 체중감량에 실패한 비율은 표준 치료군에서 26%인 반면 phenotype 군에서는 2%에 불과했음 ( $p < 0.001$ )

\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

B



기저치 대비 총 체중감량률(%)

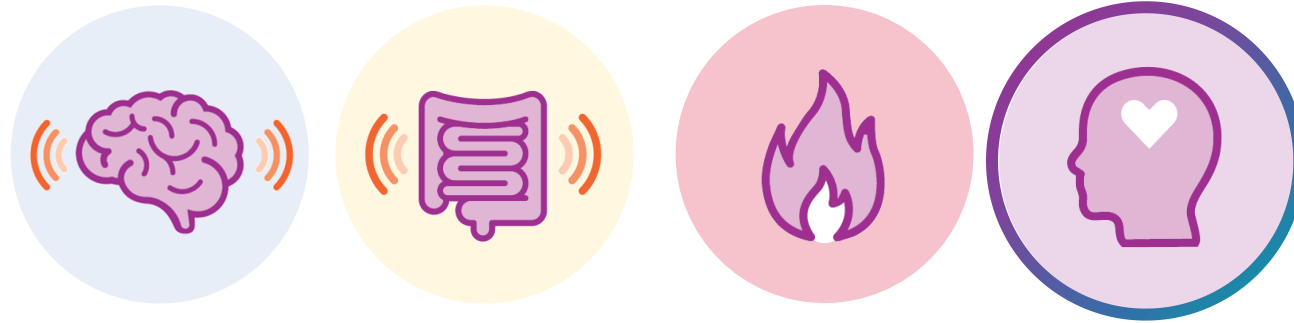
체중감량 시기	Phenotype	Non-phenotype	P
3개월	-5.4 ± 0.5	-5.1 ± 0.3	0.61
6개월	-10.5 ± 0.8	-6.3 ± 0.4	< 0.001
12개월	-15.9 ± 1.1	-9.0 ± 0.6	< 0.001
마지막	-12.1 ± 0.9	-7.8 ± 0.5	< 0.001

\*\*\* $P < 0.001$

**Phenotype에 따라 약물치료를 한 결과, 약물 치료 반응자(responder)를 두배 증가시켰으며, 체중 감량률을 75% 증가시켰음**

# 연구 요약

현재까지 항비만약제의 장기적 효과를 예측할 수 있는 인자는 3개월 이내 5% 감량 초과 달성 여부가 유일함



비만의 병태생리 및 행동학적 이질성에 따라 4가지의 phenotype으로 구분함



Phenotype에 따른 항비만약제 적용으로 체중 감량 효율을 증가시킬 수 있음

Phenotype에  
따른  
항비만약제  
치료시

- 약물 반응자를 2배 증가시킬 수 있습니다
- 체중감량 성공률을 증가시킬 수 있습니다
- 체중 조절 실패율을 줄일 수 있습니다
- 항비만약제의 장기적인 효과를 예측할 수 있습니다



# Emotional eating의 가장 큰 특징



## 감정과 정서에 의한 음식 섭취

- 음식이 주는 보상감에 의한 섭취
  - 스트레스 및 불편한 감정(분노, 화, 슬픔, 긴장, 불안, 부끄러움, 외로움, 후회 등) 해소를 위한 섭취
  - 행복, 축하와 같은 긍정적인 감정 지속을 위해서도 섭취
- 이후 자기 통제 실패의 좌절감을 느낌



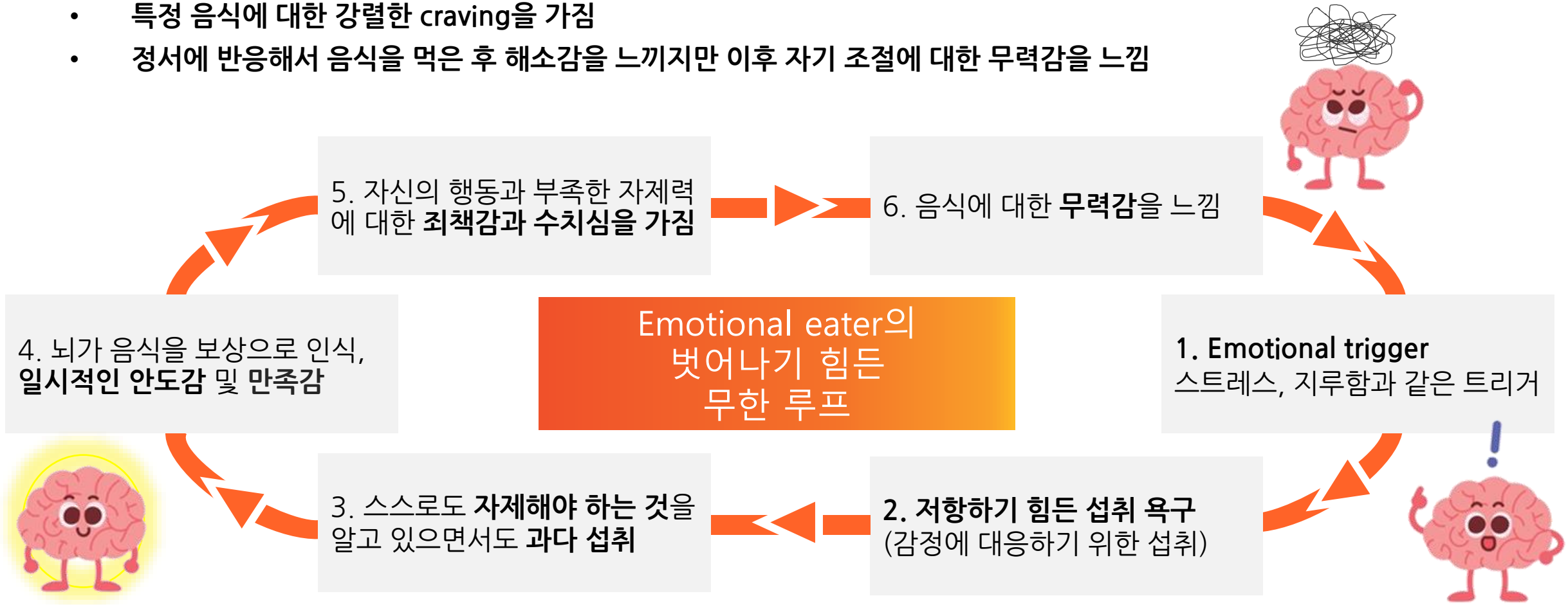
## 배고프지 않아도 습관적인 음식 섭취

- 대처(coping), 지루함(boredom), 위안(comforting)에 의한 섭취
- 입이 심심한 느낌

음식 섭취 조절에 대한 무력감

# Emotional eating의 악순환

- 배고프지 않아도 음식을 섭취함
- 감정(feeling), 정서(emotion)에 영향 받은 경우 음식을 섭취함
- 음식 섭취가 기분을 나아지게 함
- 특정 음식에 대한 강렬한 craving을 가짐
- 정서에 반응해서 음식을 먹은 후 해소감을 느끼지만 이후 자기 조절에 대한 무력감을 느낌



# 콘트라브 적용 환자군: Emotional eater



스트레스/불안/슬픔 등 감정을 먹는 것으로 해결

+ 긍정적인 감정으로 인한 섭취도 해당



수시로 군것질/ 야식을 찾는 사람

고지방, 고탄수화물, 고설탕 등의 고열량 식품 선호

건강에 해로움을 알면서도 과도한 섭취



배고프지 않아도 입이 심심해서/ 허전해서 습관적 섭식

+ 주변 사람이 먹을때 같이 먹게 됨

Emotional eater는 섭취 이후 후회, 죄책감, 수치심 등을 느낄 수 있습니다.

# 식욕 조절과 콘트라브 (Naltrexone+Bupropion)

# 2가지 CNS 경로가 식품섭취 및 에너지 균형에 관여<sup>1</sup>

Mesolimbic reward system은 Hypothalamic hunger system 보다 우위에 있기도 함<sup>4</sup>

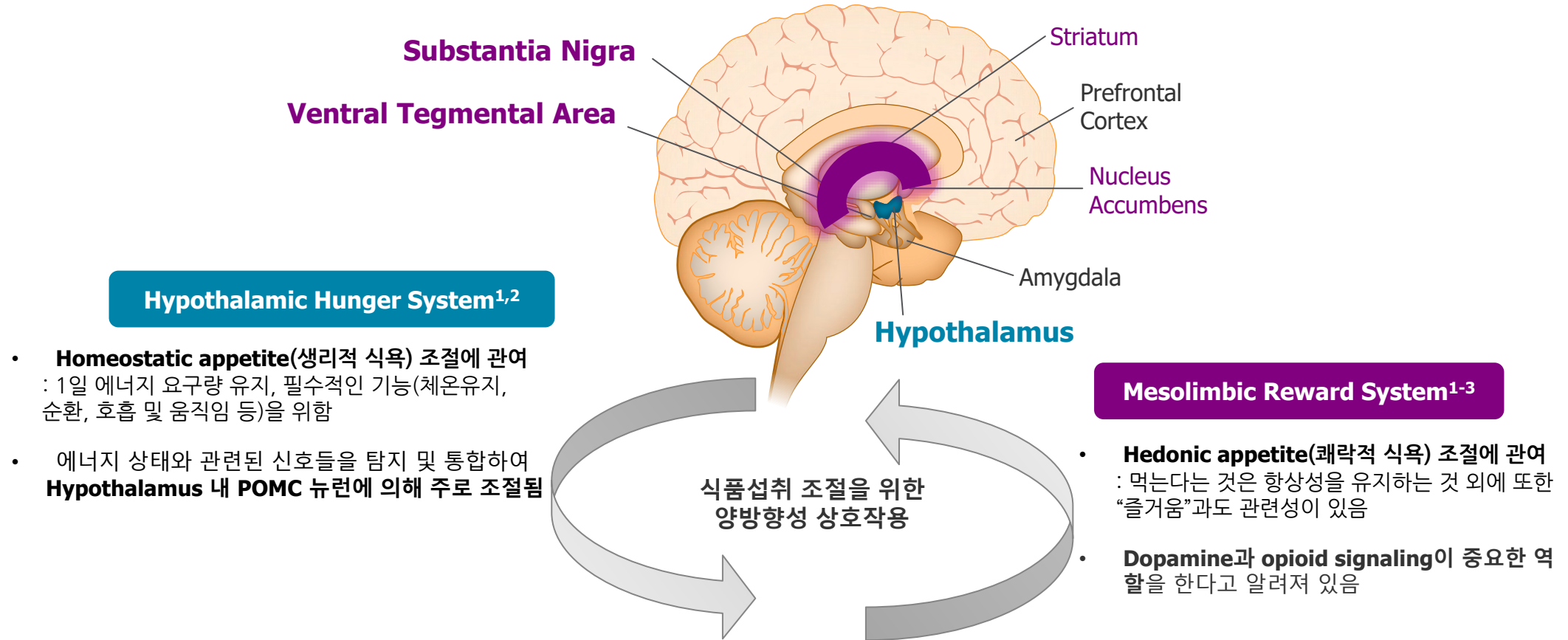


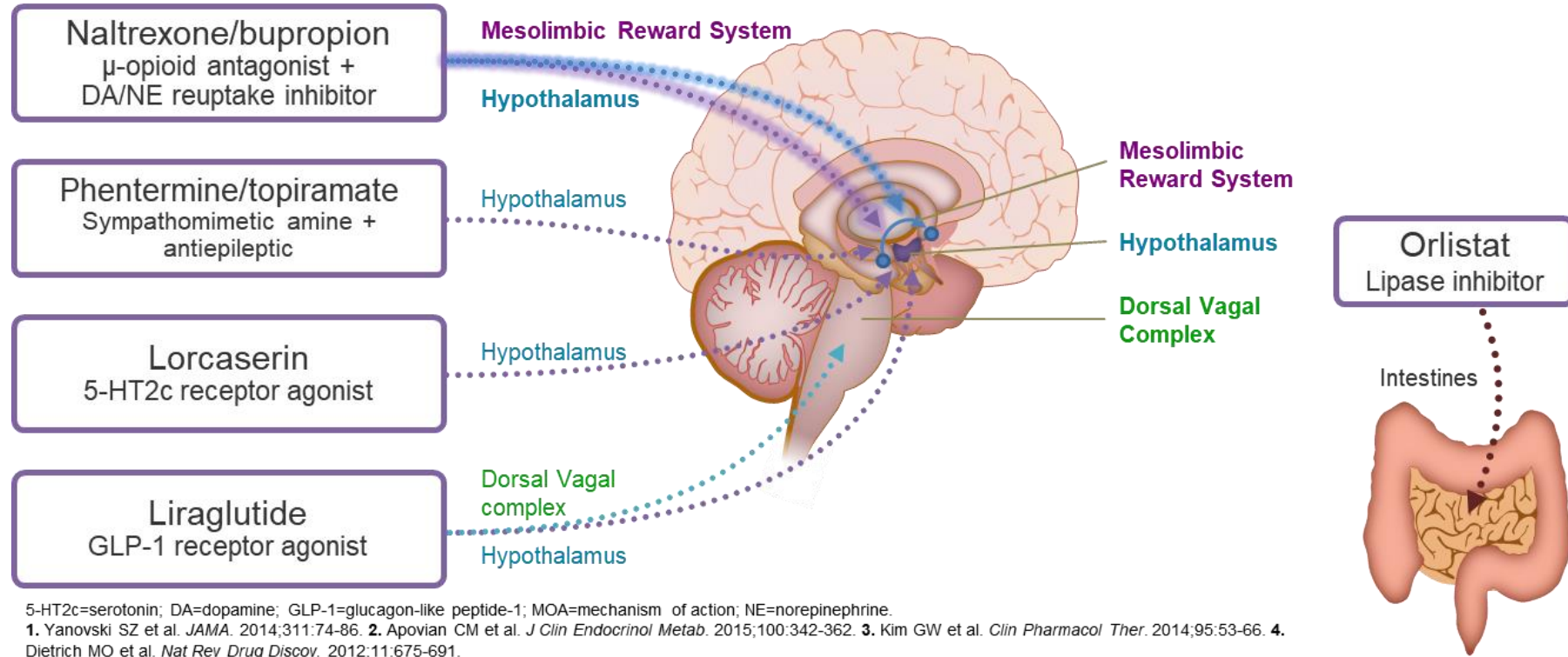
Figure adapted from Billes et al,<sup>1</sup> © 2014, with permission from Elsevier.  
CNS=central nervous system ; POMC=proopiomelanocortin.



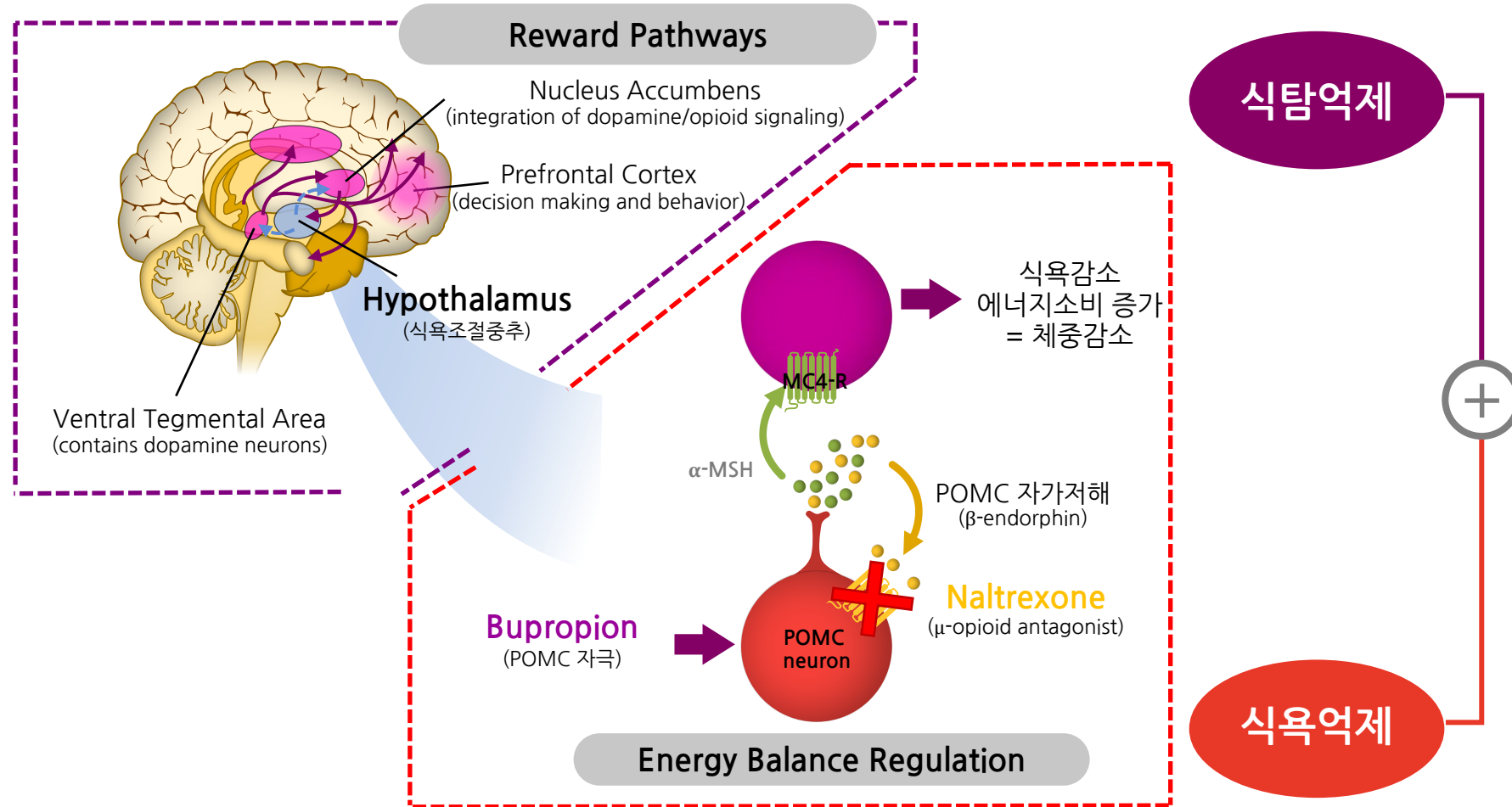


# 현재 장기간 복용이 가능하도록 승인된 항비만제<sup>1-4</sup>

**CONTRAVE®**는 타 항비만제와는 구별되게 **Hypothalamus(시상하부)** 뿐 아니라 **Mesolimbic Reward System(중변연계 보상 시스템)**에서도 작용을 나타냅니다.



# Naltrexone+Bupropion은 시상하부에서 POMC 뉴런의 활성화에 시너지 효과<sup>1</sup>



- Bupropion으로 재흡수가 억제된 도파민이 POMC 자극, 활성화 → α-MSH가 MC4-수용체에 결합 → 식욕억제
- Naltrexone은 오피오이드 길항제 → β-endorphin에 의한 POMC 자가저해 억제 → POMC 활성화 지속 → 식욕억제

1. Billes SK et al., Pharmacological Research 2014;84:1-11.

# Naltrexone+Bupropion은 보상 시스템에서도 작용<sup>1</sup>

16시간 공복 쥐의 복측피개영역에 직접적으로 Naltrexone+Bupropion 투여 시 1시간 동안의 식품섭취가 유의적으로 감소하였습니다.<sup>a</sup>

Ventral Tegmental Area (VTA)  
of Mesolimbic Reward System

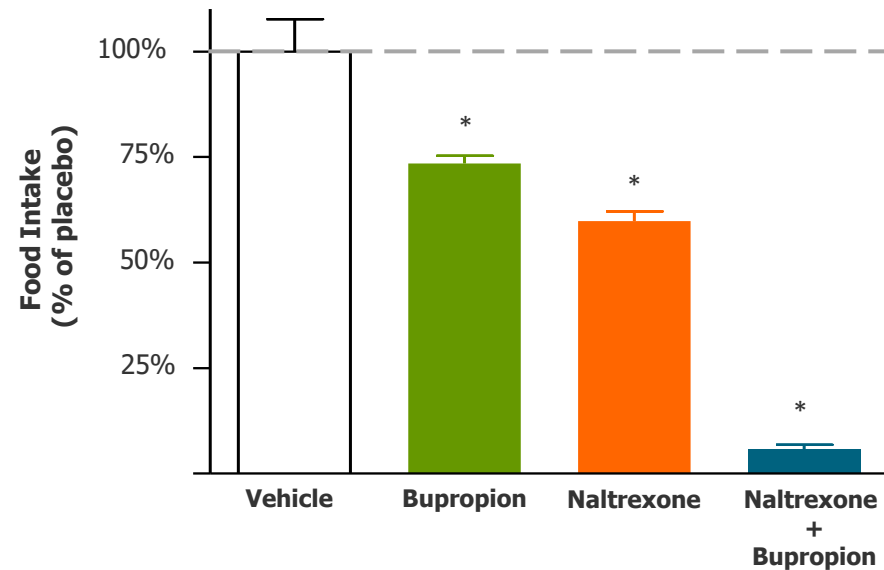
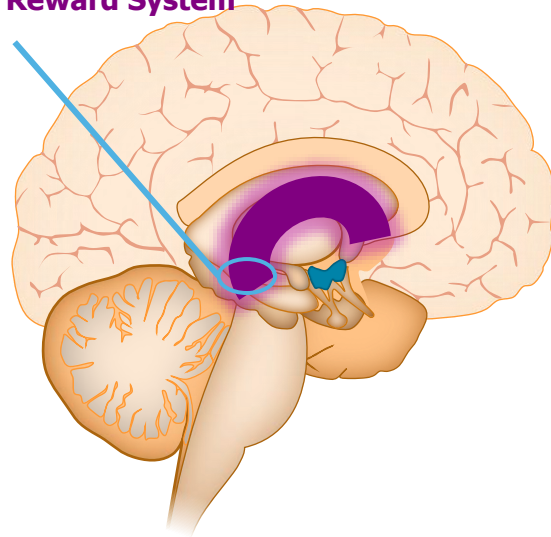


Figure on right adapted from Billes et al,<sup>1</sup> © 2014, with permission from Elsevier.

\*P<0.01 compared to vehicle.

<sup>a</sup>One-hour food intake following intra-ventral tegmental area injection of naltrexone 1 µg, bupropion 1 µg, or naltrexone 1 µg/bupropion 1 µg in 16-hour fasted mice (n=8/group). Data are mean (standard deviation).

# Naltrexone and Bupropion in Contrave®<sup>1</sup>

CONTRAIVE® 1일 투여 최대용량인 NB32(Naltrexone HCl 32 mg, Bupropion HCl 360 mg)는 각 성분의 허가용량 범위 내에 포함이 됩니다.

## Naltrexone HCl<sup>1,2</sup>

- Opioid receptor antagonist
- Indications: treatment of **alcohol dependence** and prevention of relapse to **opioid dependence**
- 1일 투여용량: **50 mg/d**
- FDA 승인: **1984**



Naltrexone HCl 8 mg/  
Bupropion HCl 90 mg

## Bupropion HCl<sup>1,3,4</sup>

- Dopamine/norepinephrine reuptake inhibitor
- Indications: **major depressive disorder** and as an aid to **smoking cessation**
- 1일 투여용량: **300 mg/d** (최대 400 mg/d)
- FDA 승인: **1985**

FDA=Food and Drug Administration.

1. Contrave [prescribing information]. La Jolla, CA: Orexigen Therapeutics, Inc.; 2016. 2. Vivitrol® [package insert]. Waltham, MA: Alkermes; 2015. 3. Wellbutrin SR [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2014. 4. Zyban [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2014.



# 콘트라브 임상 연구

# CONTRACE® 56주 투여\_체중감량

1차 유효성 평가로 56주 시, 위약군 대비 CONTRAVE군에서 **유의적이면서 지속되는 체중감량**이 관찰되었습니다. 비만환자에 CONTRAVE를 투여했을 때 위약 보다 체중감량이 **4배 더 크게** 나타났고, 행동수정요법에 CONTRAVE 투여를 병행하면 체중이 **최대 11.5%까지 감량**되었습니다.<sup>1-4</sup>

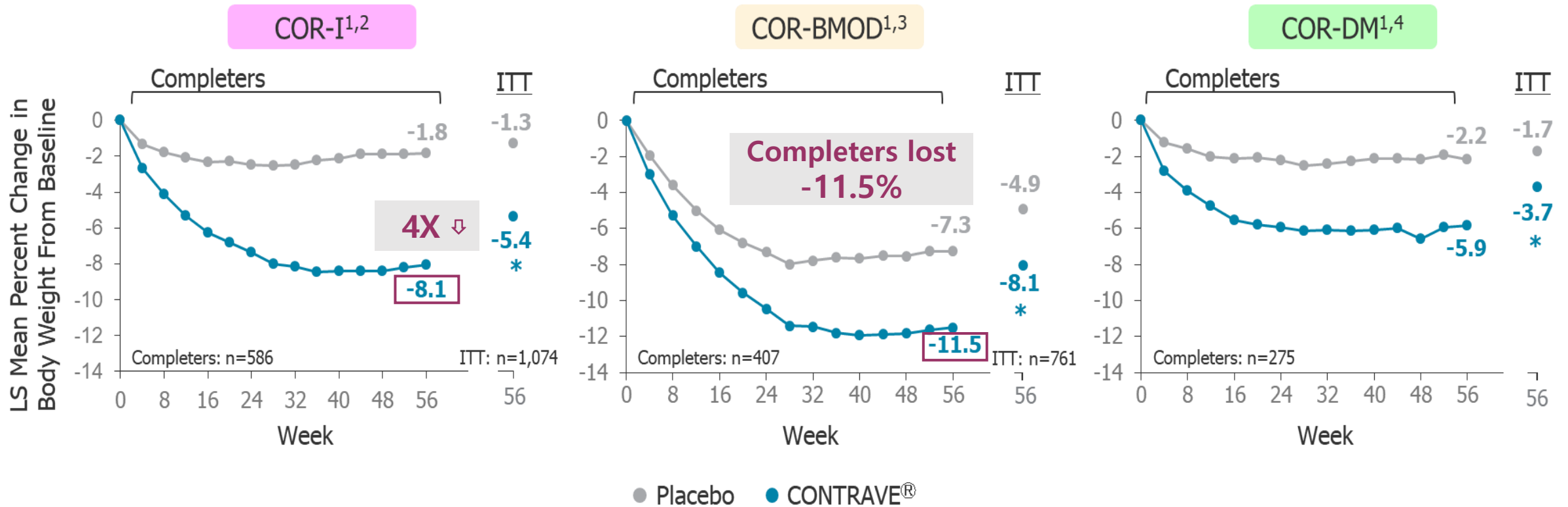
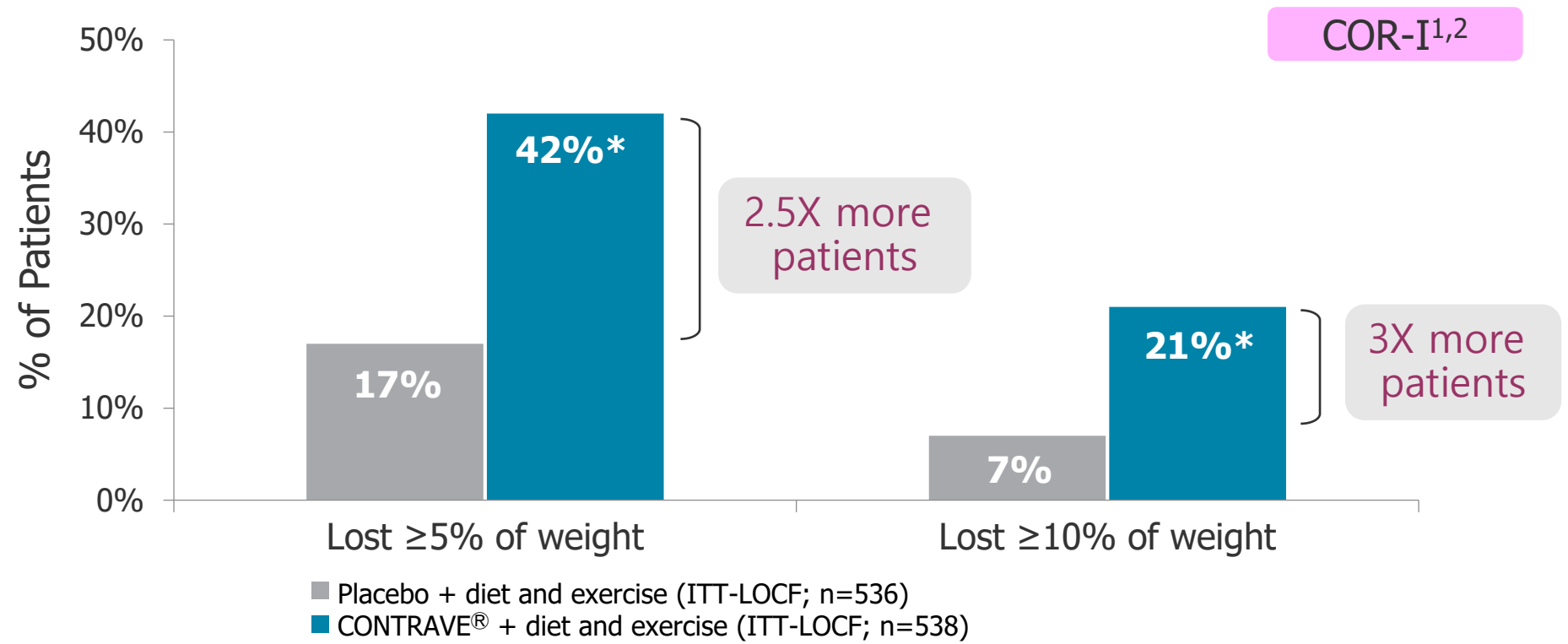


Figure on right republished with permission of the American Diabetes Association, from Hollander P et al,<sup>4</sup> © 2013; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. \*P<0.001 vs. Placebo. BMOD: behavior modification, DM: diabetes mellitus, ITT: intent-to-treat, LS: least squares.

1. CONTRAVE® [prescribing information]. San Diego, CA: Nalpropion Pharmaceuticals, Inc.; 04/2019. 2. Greenway FL et al., Lancet 2010;376:595-605. 3. Wadden TA et al., Obesity 2011;19:110-20. 4. Hollander P et al., Diabetes Care 2013;36:4022-9.

# CONTRAVE® 56주 투여\_5% 이상/10% 이상 체중감량 달성

56주 시, 위약군 대비 CONTRAVE군에서 5% 이상 및 10% 이상 체중감량 달성은 각각 2.5배 및 3배 유의적으로 더 많았습니다.<sup>1,2</sup>



\*Difference from Placebo, P<0.001. ITT: intent-to-treat, LOCF: last observation carried forward.

# CONTRACE® 56주 투여\_안전성/내약성

CONTRACE의 안전성 및 내약성은 5가지 이중맹검, 위약대조 시험을 통해 평가되었는데<sup>1,a</sup> CONTRACE군에서 더 많이 보고된 이상반응으로는 구역, 변비, 두통, 구토 등이 있었습니다. Nausea는 대부분 초반 용량적정기간에 나타났고, 중등도 이하의 수준으로 일시적이었습니다. [약 1-2주 지속]

위약군 대비 CONTRACE군에서 더 많이 보고된 이상반응 [5% 이상 발생]

이상반응	CONTRACE® (n=2,545)	Placebo (n=1,515)
구역	32.5%	6.7%
변비	19.2%	7.2%
두통	17.6%	10.4%
구토	10.7%	2.9%
어지러움	9.9%	3.4%
불면증	9.2%	5.9%
구갈	8.1%	2.3%
설사	7.1%	5.2%

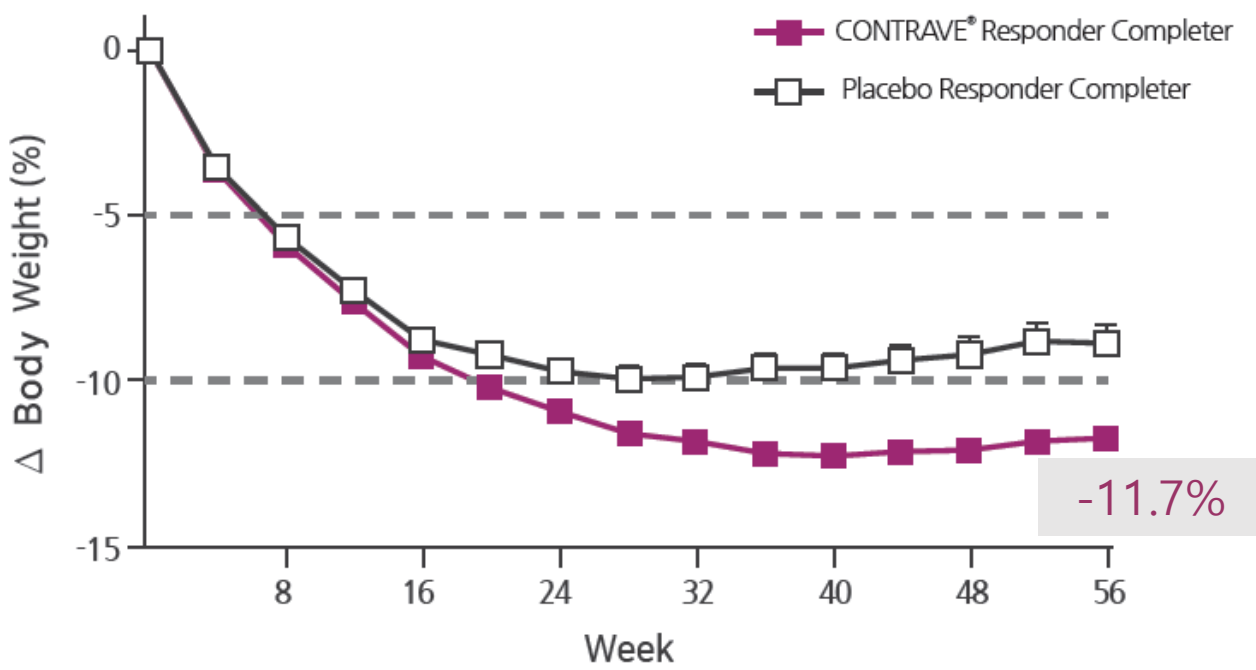
- 이상반응으로 인한 투여중단  
CONTRACE군(24%) vs. 위약군(12%)
- CONTRACE 투여중단을 야기하는 대표적인 이상반응  
구역(6.3%), 두통(1.7%), 구토(1.1%)

<sup>a</sup>2,545 patients received CONTRACE® 32 mg/360 mg total daily dose; some patients were treated with other combination daily doses. 1,515 patients were treated with placebo.

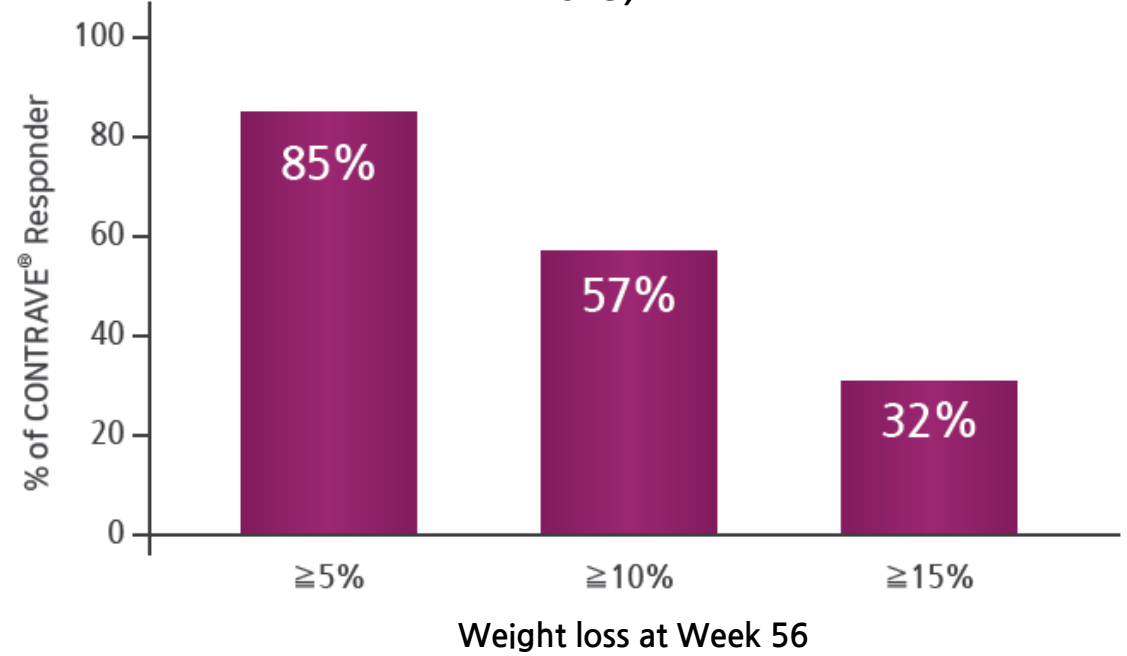
# CONTRAVE® 반응자\_장기간 체중감량

CONTRAVE 투여 16주 시, 5% 이상 체중감량이 나타난 반응자는 장기간 투여 시에도 의미있는 체중감량이 나타납니다. CONTRAVE 반응자인 경우 56주 시, 평균 11.7%의 체중감량이 나타났고, 5% 이상 체중감량 달성은 85%였습니다. 또한 반응자의 약 1/3에서 15% 이상 체중감량이 관찰되었습니다.<sup>1</sup>

CONTRAVE 반응자<sup>a</sup>에서 56주간 평균 체중변화 (Completers)



CONTRAVE 반응자<sup>a</sup>에서 56주 시, 체중감량 달성 (Completers, n=873)



<sup>a</sup>CONTRAVE 반응자: CONTRAVE 투여 16주(용량적정기간 4주+유지용량 12주) 시, 기저치 대비 5% 이상 체중감량이 나타난 자

- 대상: CONTRAVE® 3상 임상시험인 4가지 COR study에 포함된 56주 완료군: CONTRAVE군(1,310명) vs. 위약군(763명)
- 방법: 4가지 COR study 통합분석 → 조기 선별기준의 유효성을 평가하기 위해 다양한 시점(용량적정기간 4주 포함, 투여 8주 시/ 12주 시/ 16주 시)과 체중감량 역치(체중감량 2% 이상/ 3% 이상/ 4% 이상/ 5% 이상)를 설정 → 각 기준을 달성하는 조기 반응자에서 투여 56주 시, 체중감량과의 관련성을 평가

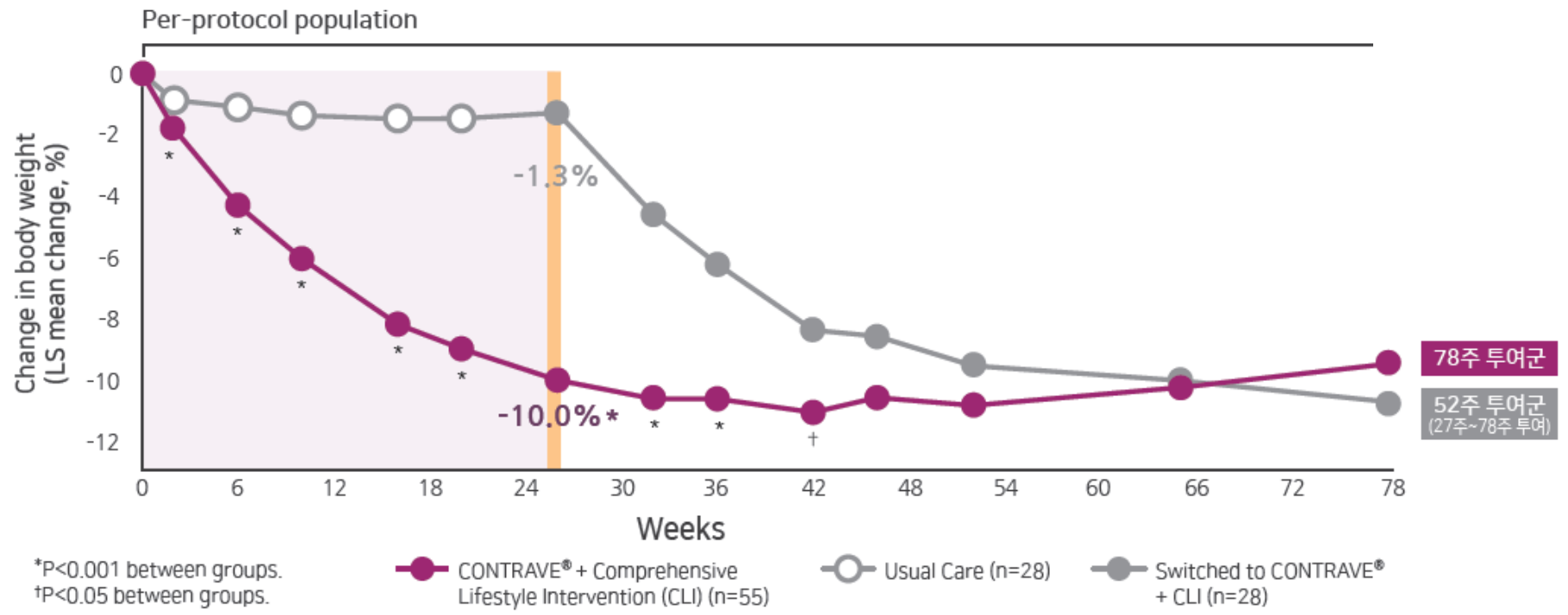
1. K Fujioka et al., International Journal of Obesity 2016;40:1369-75.



# CONTRAVE® 78주 투여

CONTRAVE는 78주 장기간 투여에 대한 유효성과 안전성이 확인되었습니다. CONTRAVE 52주 투여와 78주 투여 간 체중감량의 유사한 패턴이 관찰되었고, 78주 투여군에서 감량의 최대치가 끝까지 유지됨을 관찰하였습니다.<sup>1</sup>

78주간 평균 체중변화 (Per-protocol population)



- 대상: BMI 30-45 kg/m<sup>2</sup>인 단순비만자이거나 이상지질혈증이나 고혈압을 동반한 BMI 27-45 kg/m<sup>2</sup>인 자 [18-60세]
- 방법: ● Controlled treatment(1~26주): CONTRAVE® + CLI군(153명) vs. Usual Care군(89명) → CONTRAVE® 투여 16주(용량적정기간 4주 포함) 시, 기저치 대비 5% 미만 체중감량 관찰 시 약물투여 중단
- Uncontrolled treatment(27~78주): Usual Care군(81명)을 CONTRAVE® + CLI군(71명)에 포함하여 78주까지 진행 → 투여 42주(하나의 군으로 통합하고 CONTRAVE® 16주 투여) 시, 기저치 대비 5% 미만 체중감량 관찰 시 약물투여 중단

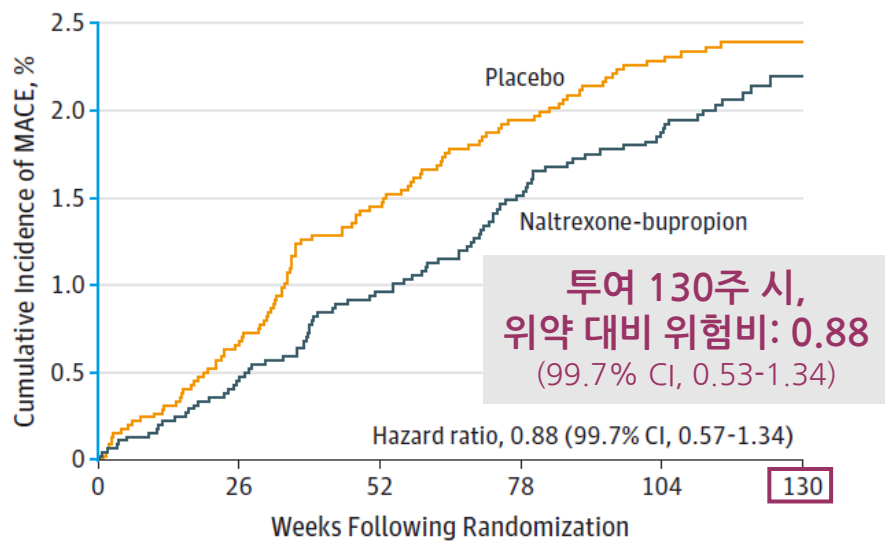
1. A Halseth et al., Obesity 2017;25:338-45.

# CONTRAVE® 3년 투여\_안전성

심혈관 질환 발생 위험성이 증가된 비만환자를 대상으로 CONTRAVE 투여 3년(156주)까지 관찰한 결과, 주요 심혈관사건 발생에 대한 위험비가 위약군과 유사하게 나타났습니다.<sup>1</sup>

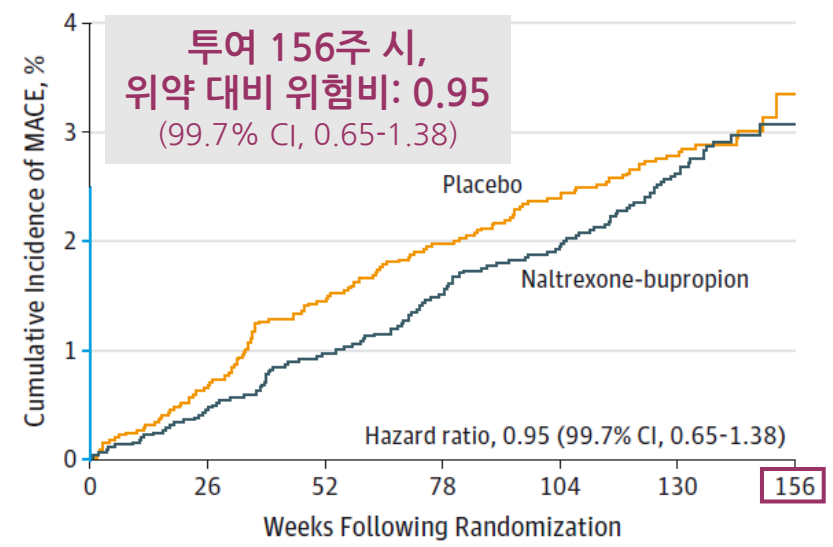
Time to MACE in the 50% Interim Analysis and the Final End-of-Study Analysis  
 [MACE: 심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 뇌졸중 및 심근경색으로 정의]

A Time to MACE in 50% interim analysis



No. at risk						
Placebo	4450	4298	4196	4088	3979	858
Naltrexone-bupropion	4455	4322	4235	4110	4015	864

B Time to MACE in final end-of-study analysis

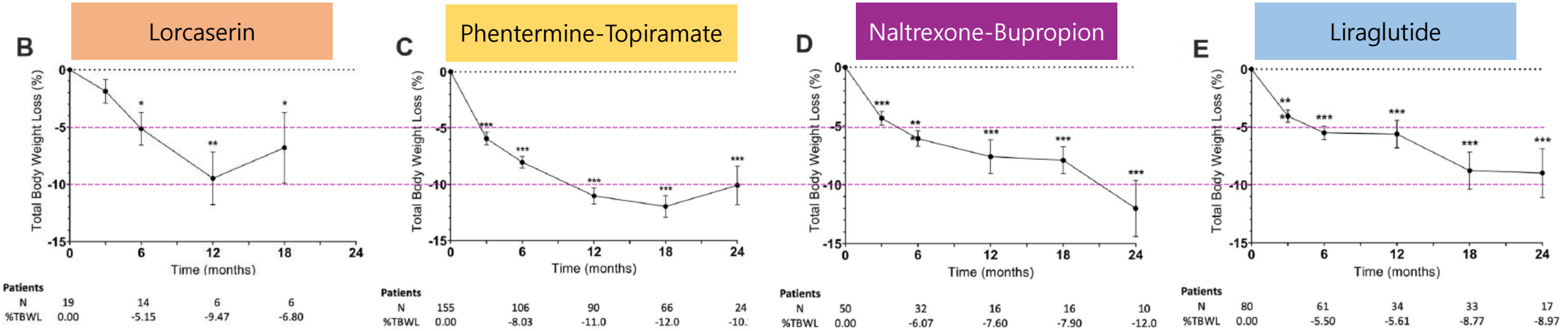


No. at risk							
Placebo	4450	4289	4183	4053	3886	3333	90
Naltrexone-bupropion	4455	4317	4228	4092	3951	3403	102

- 목적: 비만환자에서 CONTRAVE® 투여가 주요 심혈관사건(MACE: major adverse cardiovascular events, 심혈관계 관련 사망, 치명적이지 않은 뇌졸중 및 심근경색) 발생에 미치는 영향을 평가
- 대상: 심혈관 질환 발생 위험성이 증가된 비만환자 8,910명 [평균 61.0세, 심혈관 질환 과거력이 있는자 32.1%, 당뇨병환자 85.2%, BMI 중간값 36.6 kg/m<sup>2</sup>]
- 방법: 무작위 배정 → CONTRAVE군(4,456명) vs. 위약군(4,454명) → 1차 유효성 평가: 무작위 배정으로부터 첫번째 MACE 발생까지의 시간

1. SE Nissen et al., JAMA. 2016;315(10):990-1004.

# 항비만약제별 장기투여의 효과



## 항비만제 체중감량 결과(최대 24개월)

- 3, 6, 12, 18, 24개월 때 각 약물별 총 체중 감량 비율(%TBWL; total body weight loss)
- 12개월 추적조사 결과 Phentermine/Topiramate-ER이 가장 큰 체중감량을 보였으며, 12.0%였음
- 24개월 추적조사 결과 Naltrexone/Bupropion-SR의 %TBWL가 12%로 가장 큰 체중감량을 달성했음
- 추가로 Liraglutide의 경우 1.8 mg과 3 mg 간의 체중 감량 유의차는 없었음

## 약물 복용 중단시 체중 재증가의 비율

- 140명의 환자에서 약물 치료 중단 후 체중 추적 결과가 있었음, 전체 대상자에서 약물 복용 중단시점의 %TBWL는 4.6% [IQR (-9.8; -0.3)]이었음
- 약물 복용을 중단하면 감량했던 체중의 95.8% [IQR (91.7-100.5), n = 83]가 3개월 이내에, 97.2% [IQR (90.5-101.3), n = 72]가 6개월 이내에, 96.3% [IQR (97.4-103.5), n = 82]가 12개월 이내에 재증량되었음 >> 항비만제 치료를 중단하면 감량했던 체중의 95%가 3개월 이내에 재증량되기 때문에 장기간의 치료가 중요함

## 항비만약제 24개월 복용에서 가장 효과적인 체중감량을 보인 약물은 Contrave임

- 목적: 장기적인 사용으로 FDA 승인을 받은 항비만제(AOMs; anti-obesity medications)의 효과가 실제 임상 현장에서도 재현이 되는지의 유효성과 더불어 안전성을 확인하기 위함
- 대상: 39-58세 사이(중간값 50세)의 환자 304명(76% 여성). Phentermine/Topiramate 155명(51.0%), Liraglutide 80명(26.3%), Lorcaserin 19명(6.2%), Naltrexone/Bupropion 50명(16.5%)
- 방법: 2016년 1월 1일~2020년 1월 31일 사이의 FDA 승인 항비만제를 장기간 처방 받은 비만 환자의 전자 의료 기록(EMR; electronic medical records) 확인, 전체 24개월 추적관찰 완료한 대상자는 52명
- 출처: Calderon, Gerardo, et al. "Effectiveness of anti-obesity medications approved for long-term use in a multidisciplinary weight management program: a multi-center clinical experience." *International Journal of Obesity* 46.3 (2022): 555-563. 26

# 항비만약제별 RCT vs RWD 효과 비교 결과

Anti-obesity medication	Total body weight loss	Reference
Locarserin	9.5%	Current study
	6.5-7.9%	Fidler et al. [34]
	8.1%	Smith et al. [13]
Liraglutide	5.6%	Current study
	6.7%	Wadden et al. [16]
	9.2%	Pi-Sunyer et al. [15]

Anti-obesity medication	Total body weight loss	Reference
Phentermine/topiramate-ER	11%	Current study
	6.7-14.4%	Allison et al. [19]
	9.6-12.4%	Gadde et al. [12]
Naltrexone/bupropion-SR	7.6%	Current study
	6.7-8.1%	Greenway et al. [14]
	11.5%	Wadden et al. [35]
	8.2%	Apovian et al. [36]

RWD

RCT

Table 4 발췌. 본 연구에서 관찰한 1년간의 항비만약제 체중감량 효과와 RCT에서 확인된 결과 비교

## [Table 4 발췌] 무작위배정임상(RCT)과 본 연구에서 분석한 항비만제의 체중감량 효과 비교

- 대규모 RCT에서 관찰된 체중감량과 본 연구에서 **real world data (RWD)**를 기반으로 하여 분석한 체중감량은 비슷했음
- 대규모 RCT vs RWD 결과(모두 %): **Locarserin** 6.5-8.1 vs 9.5, **phentermine/topiramate-ER** 6.7-14.4 vs 11%, **Liraglutide** 6.7-9.2 vs 5.6, **naltrexone/bupropion-SR** 6.7-11.5 vs 7.6

항비만제에 의한 대규모 무작위 배정 임상(RCT)에서 관찰된 체중감량과 실제 임상 현장에서 관찰된 체중감량 효과는 유사함

- 목적: 장기적인 사용으로 FDA 승인을 받은 항비만제(AOMs; anti-obesity medications)의 효과가 실제 임상 현장에서도 재현이 되는지의 유효성과 더불어 안전성을 확인하기 위함
- 대상: 39-58세 사이(중간값 50세)의 환자 304명(76% 여성). Phentermine/Topiramate 155명(51.0%), Liraglutide 80명(26.3%), Lorcaserin 19명(6.2%), Naltrexone/Bupropion 50명(16.5%)
- 방법: 2016년 1월 1일~2020년 1월 31일 사이의 FDA 승인 항비만제를 장기간 처방 받은 비만 환자의 전자 의료 기록(EMR; electronic medical records) 확인, 전체 24개월 추적관찰 완료한 대상자는 52명
- 출처: Calderon, Gerardo, et al. "Effectiveness of anti-obesity medications approved for long-term use in a multidisciplinary weight management program: a multi-center clinical experience." *International Journal of Obesity* 46.3 (2022): 555-563.

# Real World Data 기반 이상반응의 보고

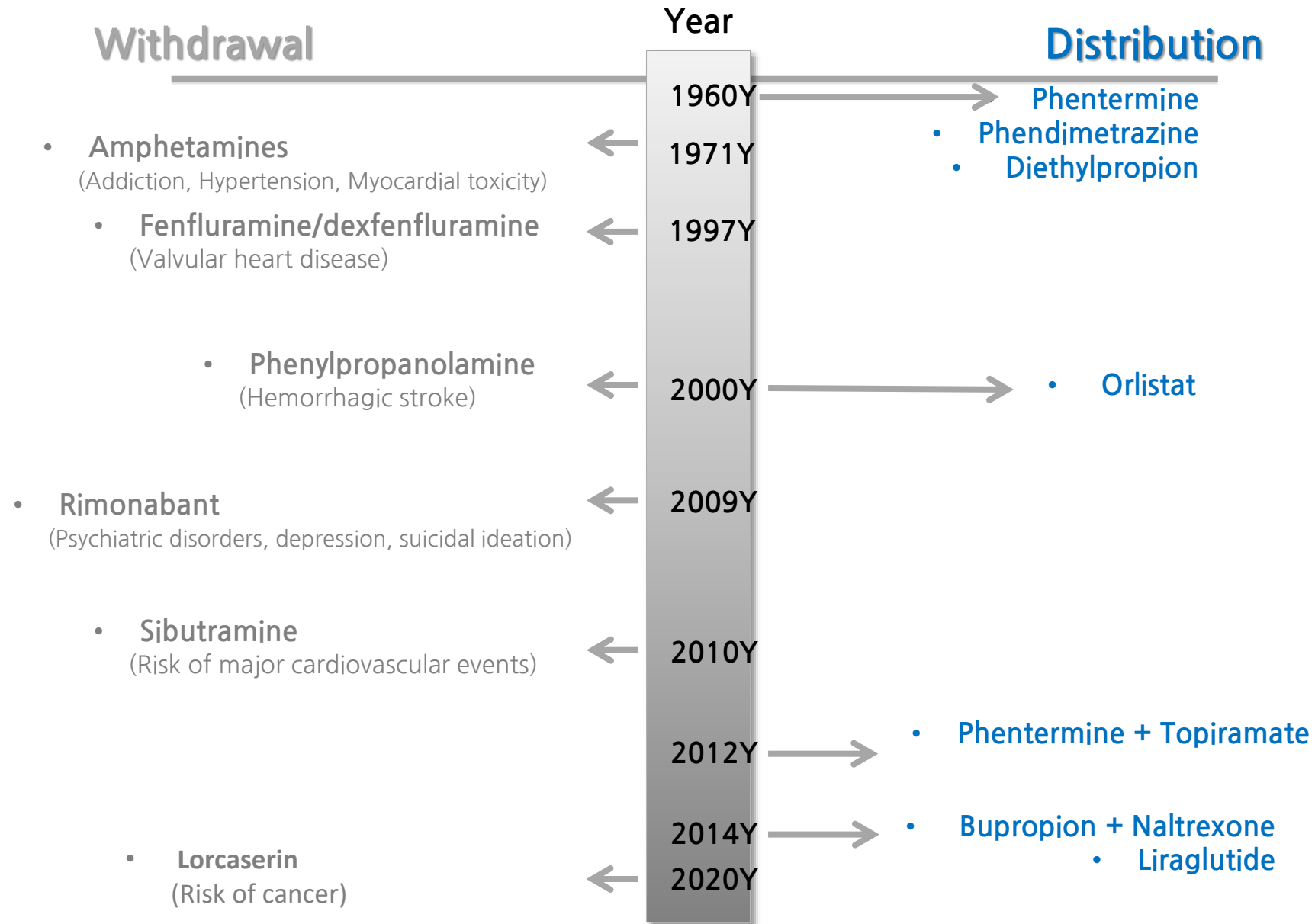
**Table 3.** Documented Adverse Events.

	Incidence (n = 304 per year)	Treatment suspended	Adverse events
<b>Total</b>	<b>68 (22.4%)</b>	<b>26 (8.6%)</b>	Treatment was suspended in 9% of the subjects due to side effects. None were severe enough to prompt hospitalization.
Phentermine/ Topiramate-ER	32/155 (20.6%)	10 (6.4%)	<b>Insomnia (4.3%), paresthesia (3.6%).</b> Dry mouth (2.9%), constipation (1.4%), Nausea (2.2%), Restlessness (1.4%), Anxiety (2.9), Others (3.6%)
Liraglutide	19/80 (23.7%)	4 (5.0%)	<b>Nausea (14.3%), Diarrhea (7.1%)</b> Vomiting (4.3%), dyspepsia (2.9%) Constipation (1.4%), mood change (1.4%), others (7.1%)
Lorcaserin	2/19 (10.5%)	2 (10.5%)	<b>Dizziness (10.5%)</b>
Bupropion/ Naltrexone-SR	15/50 (30.0%)	9 (18.0%)	<b>Nausea (18.8%)</b> Mood changes (6.3%), Vomiting (2%), Constipation (4.1%). Other (10.4%)

## 이상반응 보고

- 실제 임상 현장에서는 임상(RCT)에서 보고된 것보다 이상반응 발생이 높은 비율로 나타났음
- 이상반응 보고는 각 약물별로 Naltrexone/Bupropion-SR는 30.0%, Liraglutide는 23.7%, Phentermine/Topiramate-ER은 20.6%, Lorcaserin은 10.5% 였음
- 가장 흔한 약물 반응은 모든 약물에서 위장관 증상과 메스꺼움이었음
- 약물 중단은 전체 대상자 중 26명(8.6%)에서 발생했으며, 약물 복용을 시작한지 2.6개월(중간값, IQR 1.9-3.5)에 중단하였음

# History of anti-obesity products



# 국내 비만 약제 분류

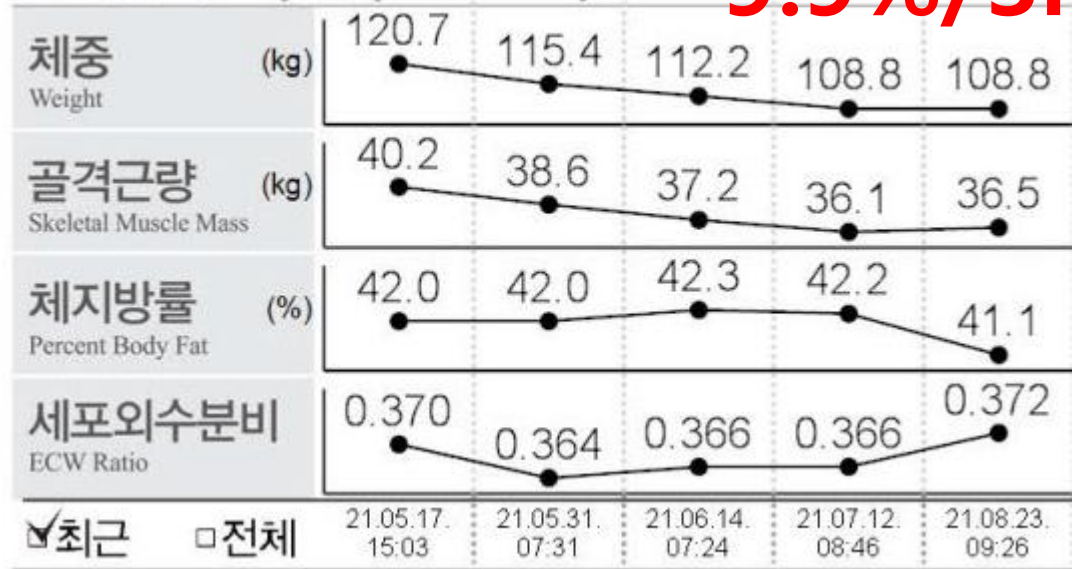
분류	약물	투여기간
비항정신성 의약품	제니칼 (Orlistat)	유지용량 도달 후 12주 이내에 치료 반응을 평가하여 5% 미만의 체중감량이 관찰되면 복용을 중단할 것
	콘트라브 (Naltrexone/Bupropion)	
	삭센다 (Liraglutide)	
항정신성 의약품	벨박 (Lorcaserin)	만족할만한 체중감량이 있을 경우 4주 이상 복용 가능하나 3개월을 넘으면 안됨
	Phentermine	
	Phendimetrazine	
	Diethylpropion	
	Mazindol	



# Case #1. M/38

- 수면무호흡
- 고도 비만과 고혈압 동반
- 코골이, 무호흡 10초 정도/ 옆드려 잔다.
- 코골이 수술 (6-7년 전)
- 체중은 5년 사이에 10kg Weight gain(+)
- WT 121 Ht 170.9 BMI 41.4
- 과거 수술후 87까지 내려갔었음.
- 술, 담배
- 습관적 음식 섭취
- Cotrave 1T → 4T weekly increase

## 신체변화 Body Composition History -9.9%/3m



## 골격근·지방분석 Muscle-Fat Analysis



## 비만분석 Obesity Analysis



# Case #2. M/55

HTN

고지혈증

DM

GB polyp stone

TT ↓

OBII

WT 96.5 → 89.2 →

90 → 93 → 93 → 94.5

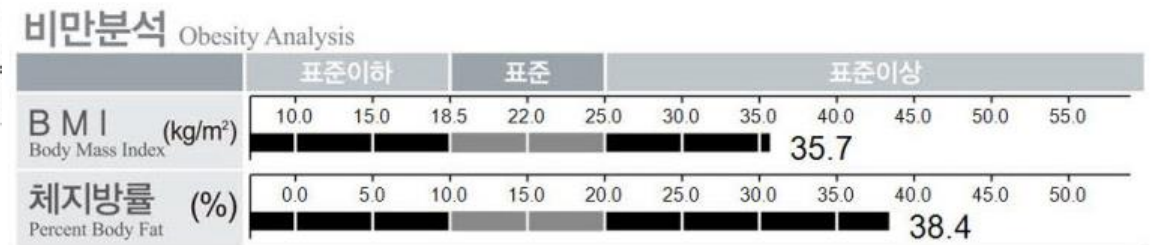
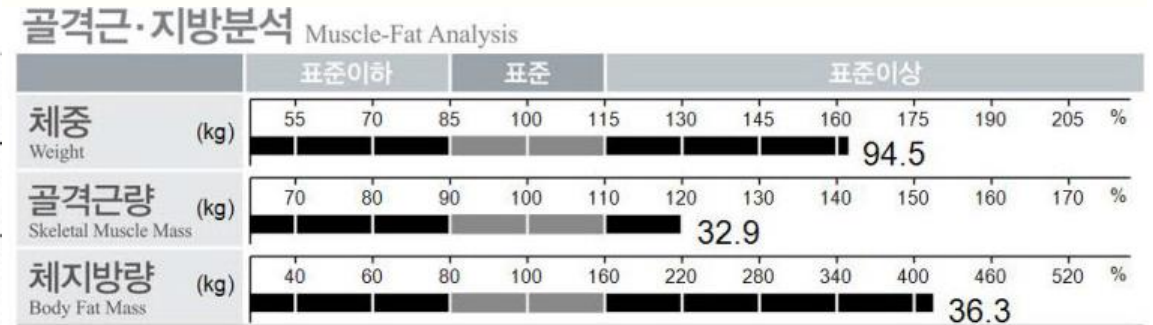
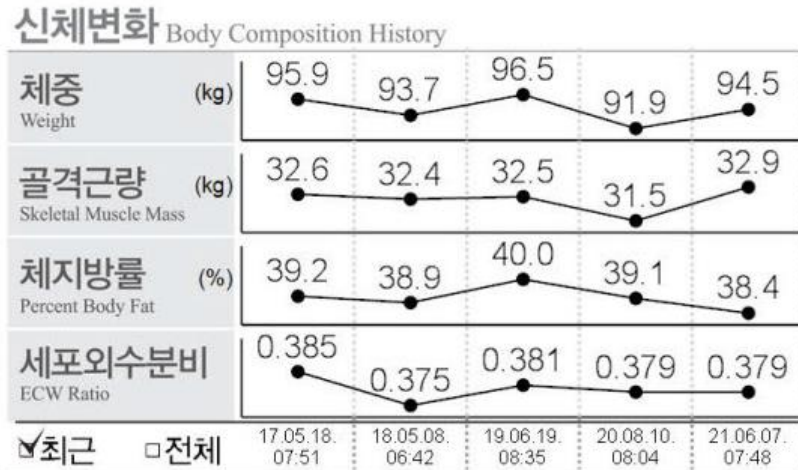
습관적 간식

# 술 (-) 담배: 1-1.5 갑/day, 30년 운동: (-)

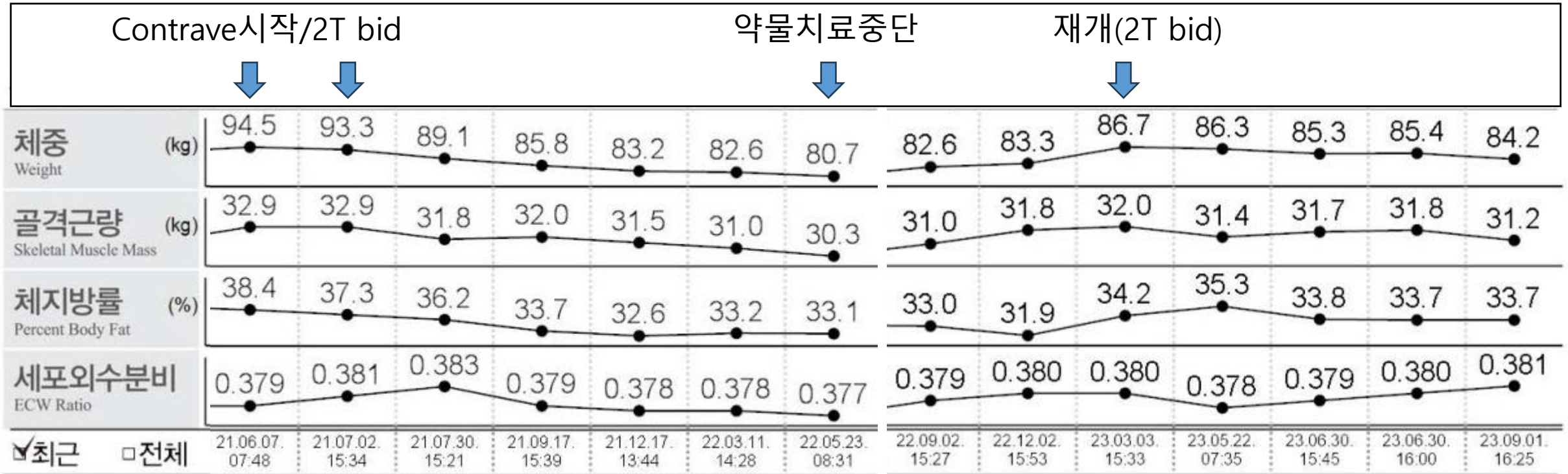
→ 담배 끊음

Ht. 162.7cm; Wt 94.5kg; BMI 35.7

체중감량!! 금연유지	
종합검진 예정	
◆1 Exforge 5mg+160mg ★(ECE)[원외]	1 TAB B1B 1 회 90 일 (아침 식후30분)
◆1 Atorva 10mg ★(유한)[원외]	1 TAB B1B 1 회 90 일 (아침 식후30분)
◆1 Janumet XR 50mg+500mg ★(78)[원외]	1 TAB B1B 1 회 90 일 (아침 식후30분)



# Case #2. 치료 경과



## CONTRAVE®는

- 비향정 식욕억제제로, FDA/EMA 동시 승인된 복용이 간편한 경구제
- 중변연계 보상 시스템과 시상하부에 각각 작용하여, Craving과 Hunger를 감소시킴
- 56주, 3상 임상시험을 통해 장기간 유효성과 안전성이 확인되었습니다. CONTRAVE 78주 투여 연구에서는 체중감량의 최대치가 끝까지 유지됨을 관찰하였고, CONTRAVE 투여 3년까지 심혈관 안전성이 확인
- 높은 치료 효과와 장기적 내약성에 장점이 있음.
- 다소 높은 부작용 비율이 있으므로 초기 짧은 간격 추적이 필요함