



## 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2017년 8월  
석사학위 논문

# 허가초과 의약품을 포함한 국내외 비만치료제의 최근 동향

조선대학교 대학원

식 품 의 약 학 과

변 정 혜



# 허가초과 의약품을 포함한 국내외 비만치료제의 최근 동향

Current Trends of Domestic and Foreign Diet Pills  
Including off-Label Drugs

2017년 8월 25일

조선대학교 대학원

식품의약학과

변정혜

# 허가초과 의약품을 포함한 국내외 비만치료제의 최근 동향

지도교수            이 원 재

이 논문을 약학 석사학위신청 논문으로 제출함

2017년 4월

조선대학교 대학원

식 품 의 약 학 과

변 정 혜

# 변정혜의 석사학위논문을 인준

위원장 조선대학교 교수 홍준희 (인)

위원 조선대학교 교수 이재준 (인)

위원 조선대학교 교수 이원재 (인)

2017년 5월

조선대학교 대학원

## (1) 목차

ABSTRACT .....	iii
국문초록 .....	iv
1. 서론 .....	1
2. 본론 .....	4
2.1. 에너지 항상성(Energy Homeostasis) 조절기전 .....	4
2.2. 국내·외 비만치료 약물 .....	11
1) 중추신경계 (노르아드레날린계) 작용 식욕억제제 약물	14
2) 지방분해효소 억제제: 오르리스타트(Orlistat) .....	24
3) 세로토닌 수용체 작용약물 : 로카세린(Lorcaserin) .....	26
4) 복합치료제 .....	28
5) GLP-1 수용체 촉진제: 리라글루타이드(Liraglutide) ....	32
2.3. 비만 약물치료의 일반 원칙 .....	35
2.4. 비만치료를 위한 허가초과의약품(off-Label) .....	37
1) 에너지대사 촉진제 .....	37
2) 식욕억제 세로토닌 수용체 작용약물 .....	42
3) 이뇨·혈관확장제 .....	47
2.5. 의약품 리스크 완화전략 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: REMS)의 운영 .....	49
3. 결론 .....	50
4. 참고문헌 .....	52

## (2) 그림목차

그림 1. 국내 비만 유병률 현황 .....	3
그림 2. 영양 균형, 에너지 항상성 및 비만 .....	6
그림 3. 중추신경계와 말초의 에너지 균형 모식도 ·	6
그림 4. 탈공역 단백질에 의한 적응성 열발생의 기전	10
그림 5. 지방세포에서의 지질대사 .....	10

## (3) 표목차

표 1. 국내외에서 사용되는 비만치료제 약물 .....	12
표 2. 국내 2014-2016 상반기 비만치료제 시장 .....	13
표 3. 펜디메트라진 복용부작용 .....	18
표 4. 디에칠프로피온 복용 부작용 .....	18
표 5. 펜터민 복용 부작용 .....	23
표 6. 마진돌 복용 부작용 .....	23
표 7. 비만 약물치료를 위한 적응증 .....	36
표 8. 프루옥세틴 복용 부작용 .....	44
표 9. 조니사마이드 복용 부작용 .....	46
표 10. 아미노필린 복용 부작용 .....	48



## ABSTRACT

### Current Trends of Domestic and Foreign Diet Pills Including off-Label Drugs

Jeong Hye Byun

Advisor: Prof. Wonjae Lee, Ph.D.

Department of Food and Drug,

Graduate School of Chosun University

In our times obesity has become one of the biggest health problems in the world and it is directly related to a reduced quality of life and increased risk of disease. Korea also seek to find out effective strategies to mitigate obesity. With new anti-obesity drugs approved, effectiveness and safety issues for them need to be considered along with expectation. Thus, this paper presents current trends of domestic and foreign anti-obesity drugs and some information about them; the mechanisms of action, the effectiveness and side effects and so on. the major route for the Regulation of Feeding and Energy Balance and the general principle of obesity treatment introduced in this paper would be helpful to develop and use of new anti-obesity drugs. Furthermore, unapproved use of approved drugs and off-label prescription seem to be useful to prepare the clinical guidelines of domestic diet pills and revise the drug management system such as “Risk Evaluation and Mitigation Strategy” .

Key words : Obesity, Diet Pills, off-Label prescription, Risk evaluation and mitigation strategy

## 국문 초록

비만은 전 세계적으로 해결해야 할 중요과제로 인식되고 있으며, 수명의 단축과 질병 발생률 증가의 원인이 될 수 있어 예방과 치료가 필요한 만성질환이다. 우리나라 또한 비만인구의 증가로 효과적 치료책에 대한 지속적인 모색이 이루어지고 있다. 최근 새로운 비만치료제의 등장으로 효과에 대한 기대와 함께 유용성과 안전성에 대한 문제가 대두되고 있다. 이에, 국내외에서 사용되고 있는 비만치료제의 현황과 각 약물의 작용기전, 효능 및 부작용에 대해 조사해 보았다.

국내외 사용되고 있는 비만치료제는 작용기전에 따라, 중추신경계 작용 식욕억제제 약물 5종[펜디메트라진(phendimetrazine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 페닐프로판올아민, 펜터민(phentermine), 마진돌(mazindol)], 지방분해효소 억제제[오르리스타트(orlistat)], 세로토닌 수용체 작용약물[로카세린(locaserin)], 복합치료제 2종[날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion), 펜터민/토피라메이트(Phentermine/topiramate)], 글루카곤유사펩티드-1 수용체 촉진제[리라글루타이드(liraglutide)]로 분류하였으며, 비만치료를 위한 허가초과의약품은 에너지대사 촉진제 2종[에페드린(ephedrine), 갑상선 호르몬(thyroid hormone)], 식욕억제 세로토닌 수용체 작용약물 2종[프루옥세틴(flvoxetine), 조니사마이드(zonisamide)], 이뇨·혈관확장제[아미노필린(aminophylline)]로 분류해 소개하였다.

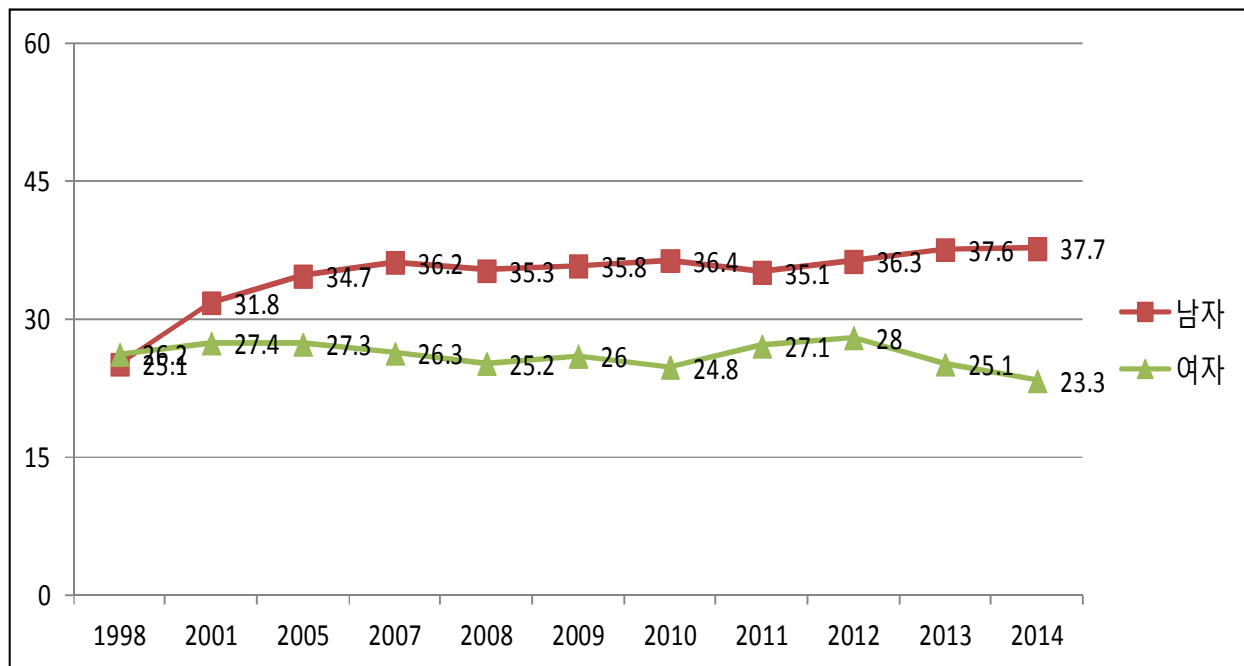
또한, 본고에 소개된 체중조절 기전 및 약물치료의 일반 원칙은 향후 비만치료제의 개발 및 적용에 활용이 가능하며, 의료현장에서 사용되고 있는 약물과 함께 허가초과의약품(off-label prescription)에 대한 소개는 국내실정에 맞는 비만치료제 사용지침 마련 및 약물 오남용 방지를 위한 관계당국의 운영관리 체계 보완에 유용한 자료가 될 것으로 보인다.



따라서, 본고에서는 비만치료제에 대한 이해를 돕고자 체중조절 신체기전(weight homeostasis), 국내외 비만치료제의 종류 및 특성(부작용 포함)과 비만 약물 치료제 사용의 일반 원칙에 대해 알아보았고, 추가적으로 허가 범위 외로 사용되고 있는 허가 초과 의약품과 의약품 관리 제도인 의약품 리스크 완화전략(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)에 대해 조사해 보았다.

– 2 –

그림 1. 국내 비만 유병률<sup>a</sup> 현황 [4]



a) 비만 유병률 : 체질량지수(kg/m<sup>2</sup>) 25 이상인 분율, 만 19세 이상 (2005년 추계 인구조  
연령표준화)

( 단위 : % )

연도 성별	1998	2001	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
전체	26.0	29.2	31.3	31.7	30.7	31.3	30.9	31.4	32.4	31.8	30.9
남자	25.1	31.8	34.7	36.2	35.3	35.8	36.4	35.1	36.3	37.6	37.7
여자	26.2	27.4	27.3	26.3	25.2	26.0	24.8	27.1	28.0	25.1	23.3

출처 : 2014 국민건강통계; 보건복지부, 질병관리본부(국가승인통계 제11702, 국민건강  
영양조사)



메틴 B(neuromedin B), 가스트린 방출 펩타이드(Gastrin-Releasing Peptide, GRP), 펩타이드 YY(Peptide YY, PYY)는 속효성 신호(Short acting signal)로 포만감을 전달하여 더 이상의 음식을 섭취하지 않도록 하며, 지방세포에서 분비되는 렙틴은 지속성 신호(long acting signal)로서 인슐린과 함께 지방의 양에 따라 혈중 농도가 증감하여 식욕과 열발생을 조절하여 전체 에너지 균형을 유지하도록 한다. 또한, 위장에서 주로 분비되는 그렐린(ghrelin)은 식욕촉진제로서 혈중 농도는 지방의 양과 반비례한다. 그러므로 식후나 지방 양의 증가로 혈중 렙틴과 인슐린의 농도가 증가 하면 POMC,  $\alpha$ -MSH의 활성을 통해 식욕억제 신호가 전달되고, 식전이나 혹은 지방 양이 감소되어 렙틴과 인슐린의 농도가 감소하고 그렐린의 농도가 증가하면 NPY/AgRP의 활성으로 공복신호가 전달되고 식욕이 증가된다.<sup>[11-12]</sup>

그림 2. 영양 균형, 에너지 항상성 및 비만 (Balance of Nutrients, Energy Homeostasis, and Obesity) <sup>[10]</sup>

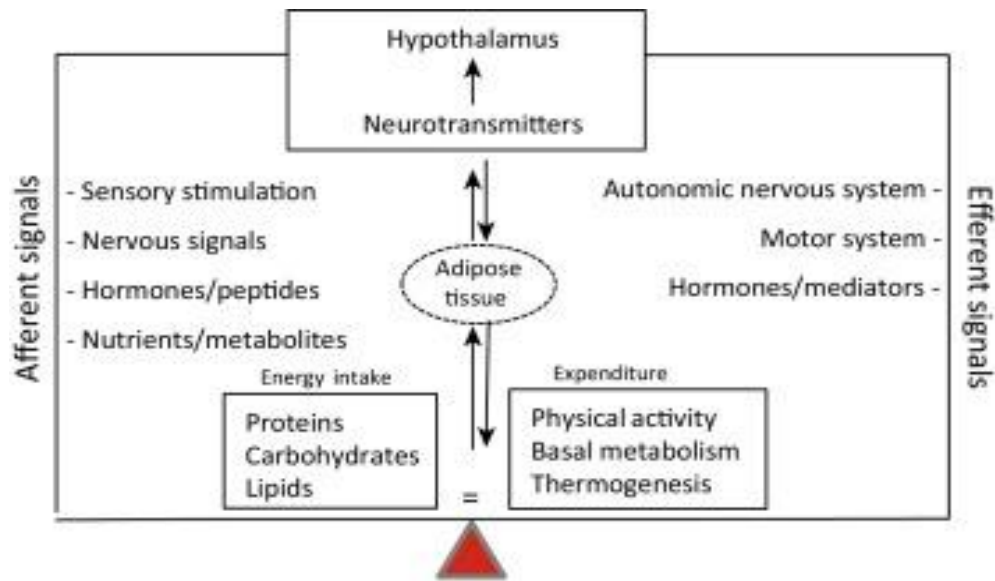
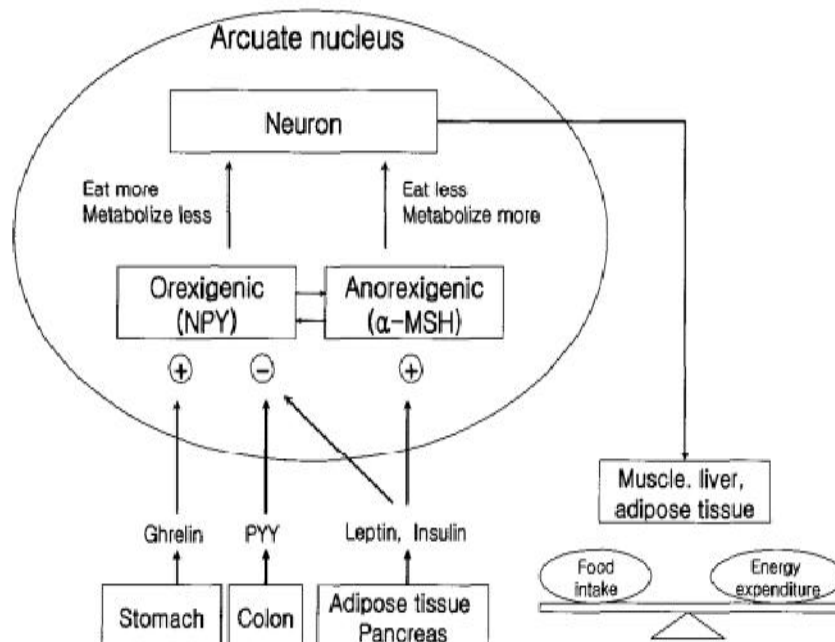


그림 3. 중추신경계와 말초의 에너지 균형 모식도 (Schematic drawing of energy balance between central nervous system and periphery) <sup>[12]</sup>







되지 않으며, 대부분의 비만동물모델에서 적응성 열발생이 실험이 결여되어 있어 향후 갈색지방 활성화를 통한 체중감량에 대한 연구가 요구 된다. <sup>[12, 13]</sup>

#### 1-4. 지질의 대사조절

최근 지방세포에서 렙틴(leptin), 아디포넥틴(adiponectin), 레지스틴(resistin)과 같은 아디포카인(adipokine)들의 발현과 분비가 밝혀짐에 따라 지방세포가 내분비 기능과 에너지 항상성을 유지하는데 중요한 장소로 부각 되고 있다. 지방세포에서 일어나는 지방생성과 지방분해를 통한 지질대사 조절과정은 그림 5와 같으며 조절장애 시 비만이나 인슐린저항성, 제2형 당뇨병 등의 병증이 생겨날 수 있다. <sup>[12]</sup>

지방의 합성은 지방산과 글리세롤이 합쳐져 중성지방이 되어 지방세포에 저장되는 것으로서, 중성지방은 아세틸-CoA 카르복실화효소(acetyl-CoA carboxylase, ACC), 지방산 생성효소(fatty acid synthetase, FAS), 아세틸 CoA 생성효소(acetyl-CoA synthetase, ACS), 그리고 다이아실글리세롤 아실전환효소(diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 등 몇 가지 주요 효소들의 도움으로 합성이 된다. 이 효소들은 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ), CCAAT/강화결합단백질(CCAAT/enhancer binding proteins, C/EBPs), 스테롤조절인자 결합단백질(sterol regulatory element binding proteins, SREBP)과 같은 여러 전사인자들에 의해 조절이 되는데, 특히 PPAR $\alpha$ 는 지방생성에 관여하는 중추적인 전사인자이며 인슐린에 의해 활성화되는 SREBPs나 C/EBPs와 연합하여 지방합성과 저장에 관여하는 효소들의 발현을 직접적으로 조절하는 인자로, 최근에 집중적으로 연구되고 있다. <sup>[18]</sup>

지방의 분해는 지방세포 내의 중성지방이 호르몬 감수성 지방분해효소(hormone sensitive lipase, HSL)의 작용에 의해 지방산과 글리세롤로 가수분해되는 과정으로서 교감신경 수용체의 자극에 의해 생성된 cyclic AMP 의존성 단백질 키나아제(protein kinase A, PKA)에 의해 조절이 된다. <sup>[19]</sup> 이상과 같이 지질의 생성과 분해에는 여러 호르몬과 효소들 및 전사인자들이 관여하고 있고, 체중 조절의 균형을 이루기 위해서는 한 부분이 감소하면 다른 부분에서 이를 보상하려는 기전이 생겨나기 때문에 비만 치료제의 개발 및 적용이 어려우며, 비만 치료제를 3~6개월 투여하면 체중 감량효과가 없어지는 경향이 있다. 따라서 비만치료제의 효과를 높이기 위해서는 더욱 폭넓은 체중조절 기전에 대한 이해와 함께, 서로 다른 기전의 약제를 병합하거나 다양한 기전에 작용하는 약제의 사용이 필요하다. 또한, 비만관련 유전자(fat mass and obesity-associated

protein, FT0)와 멜라노코르틴 4(melanocortin 4 receptor, MC4R)와 신종분자, 수용체, 에너지 항상성에 영향을 미치는 전사요소(transcription factors), 지방세포 분화(adipocyte differentiation), 또는 지방생성과 지방 축적( Peroxisome proliferator activated receptors, CCAAT-enhancer binding protein, adipocyte fatty acid-binding protein, and diverse adipokines 포함)에 대한 이해는 약물을 통한 새로운 비만치료책 마련에 기여할 것이다. <sup>[10, 11]</sup>

그림 4. 탈공역 단백질에 의한 적응성 열발생의 기전 (The mechanism of adaptive thermogenesis by uncoupling pretein) <sup>[12]</sup>

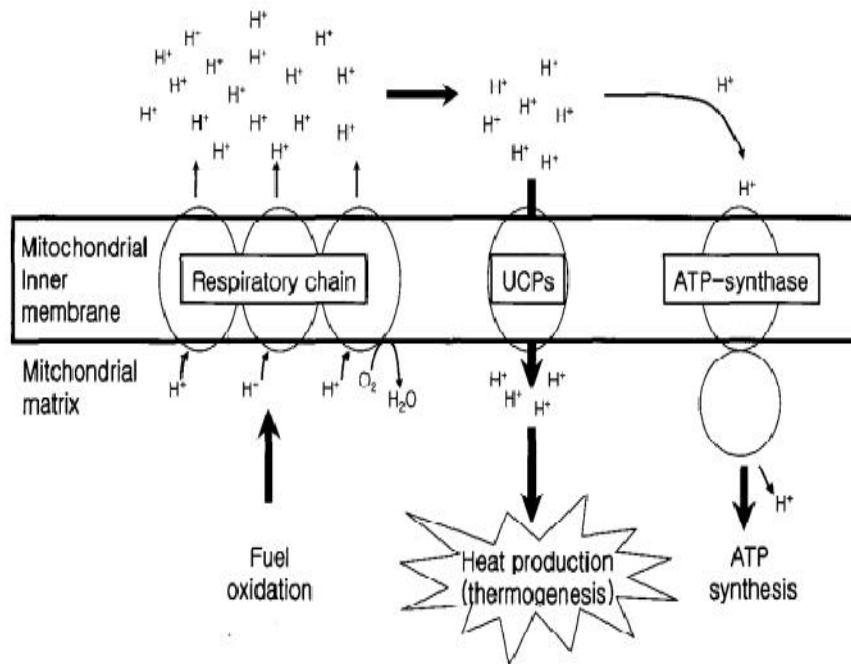
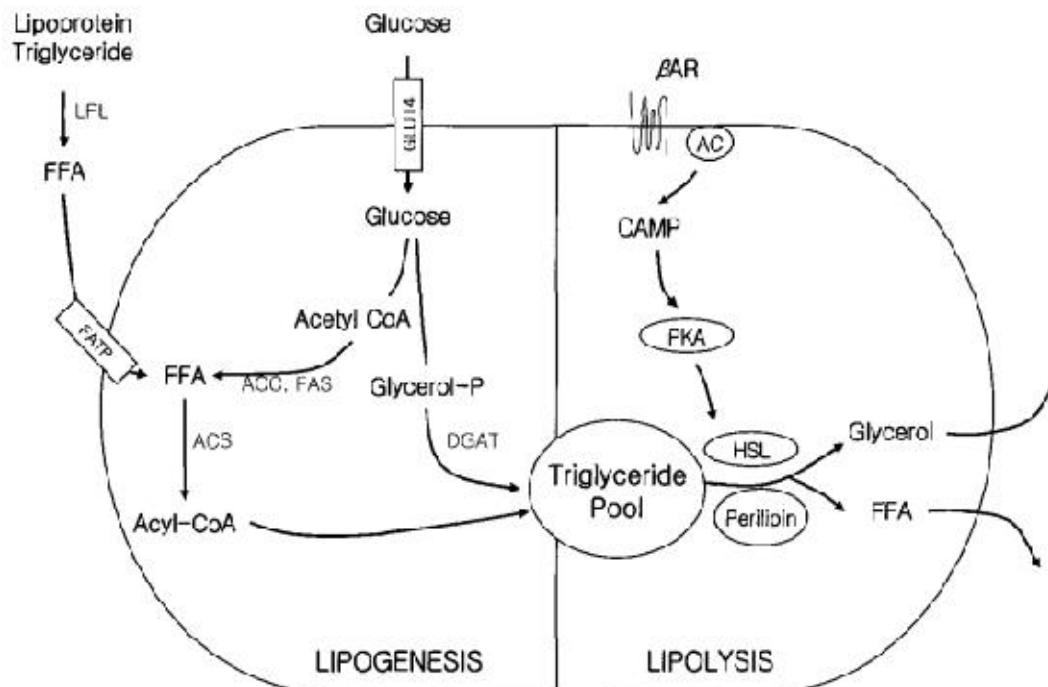


그림 5. 지방세포에서의 지질대사 (The lipid metabolism in adipocyte) <sup>[12]</sup>



## 2. 국내·외 비만치료 약물

2016년 상반기 기준으로 국내·외에서 사용가능한 비만치료제는 표 1과 같으며, [3,5,7] 표 2에서는 이들 약제의 판매규모가 소개되고 있다. [5,23] 이를 통해 국내에서 단기 사용약품보다 장기 사용약품의 시장이 더 크게 형성되어 있음이 발견된다. 사실 비만은 만성질환으로 장기 관리가 필요하기 때문에 현실적으로 단기복용 비만치료제의 사용은 큰 의미를 부여하기 어렵고 새로운 식습관을 가지고자 계획을 세운 환자의 식이를 첫 몇 주간 돕고자 할 때 사용 될 수 있다. 장기복용이 가능한 비만치료제의 경우 과거 인기를 끌었던 시부트라민(sibutramine)이 심혈관계 부작용으로 시장에서 퇴출된 이후 오르리스타트(orlistat)가 장기 사용이 가능한 유일한 약제였지만, 2012년 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제와 로카세린(locaserin)이 미국식품의약국(Food And Drug Administration, FDA) 승인을 받았으며, 2014년 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제와 당뇨병 치료제인 리라글루타이드(liraglutide)가 추가로 승인을 받으면서 선택 가능한 비만 치료제가 다양화되었다. [19,20] 하지만 아직은 체중 감소의 효과와 부작용 및 약물남용의 가능성을 배제할 수 없는 상황에서 국내외 비만치료제에 대한 안정성 재고를 위해, 이들 약제를 작용 기전에 따라 중추신경계 작용 식욕억제제, 지방분해효소 억제제, 세로토닌 수용체 작용제, 복합치료제, 글루카곤 유사펩타이드-1(GLP-1) 수용체 촉진제 5가지로 나뉘어 살펴보고자 한다.

또한, 아이오와 카버 의대 Rohan Khera 교수팀이 공개한 연구(총 2만 9018명 대상, 1년 경과 관찰)에 따르면 체중 감소효과는 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제 약 8.8 kg, 리라글루타이드(liraglutide) 약 5.2 kg, 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제 약 5.0 kg, 로카세린(locaserin) 약 3.2 kg, 오르리스타트(orlistat) 약 2.6 kg 순으로 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제가 로카세린(locaserin)에 비해 체중 감소 효과에서 앞서고 있다.<sup>[21]</sup> 그럼에도 불구하고 국내에서는 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제가 열세를 면치 못하고 있다. 이는 로카세린(locaserin)은 효과가 떨어져도 부작용이 상대적으로 덜하며 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제는 효과는 좋지만 울렁거림이라는 부작용이 상대적으로 높아 의료진이 비만 치료제 선택시 효과에만 치우쳐 있는 것이 아니라 안전성 등 부가적 요소를 고려하고 있는 것으로 분석된다.<sup>[22]</sup> 따라서, 이들 약제 선택시 고려가 필요한 비만 치료제의 효과와 부작용에 대해서도 알아보고자 한다.

표 1. 국내외에서 사용되는 비만치료제 약물 [3,5,7]

약품명	작용 시간	약품의 작용 기전	약품의 분류 <sup>a</sup>
Orlistat	Long-term	Lipase inhibitor	Not a controlled substance
Phendimetrazine	Short-term	Sympathomimetic amine	Schedule III
Phentermine	Short-term	Sympathomimetic amine	Schedule IV
Diethylpropion	Short-term	Sympathomimetic amine	Schedule IV
Mazindol	Short-term	Sympathomimetic amine	Not available in US
Phentermine/topiramate	Long-term	Sympathomimetic amine /antiepileptic drug	Schedule IV
Lorcaserin	Long-term	5-HT <sub>2c</sub> receptor agonist (Serotonergic agent)	Schedule IV
Naltrexone/bupropion	Long-term	Sympathomimetic amine /opioid receptor blocker and POMC activation	COR-I, COR-II <sup>b</sup> COR-BMOD, COR-DM

a) Classification by US FDA Controlled Substances Act ; 사용이 제한된 약물의 오남용과 불법적 판매를 엄격히 제한(restriction)하기 위한 관리법으로, 제한의 수준을 5가지(Schedules I, II, III, IV, or V)로 정하고 있음. Schedules I이 가장 제한적인 약물로 처방에도 사용되지 않고 약국에서 조차 보기 힘들며, Schedules V가 가장 제한이 적은 약물이다.

b) Contrave Obesity Research (COR) Trial Program; COR-I, COR-II, COR-BMOD는 18~65세의 체질량지수(BMI) 30 kg/m<sup>2</sup> 이상, 45 kg/m<sup>2</sup> 미만의 비만환자 또는 이상 지질혈증, 고혈압 등 다른 위험인자가 있는 체질량지수(BMI) 27 kg/m<sup>2</sup> 이상 45 kg/m<sup>2</sup> 미만인 과체중 환자를 대상으로 한 연구다. COR-DM은 당화혈색소(HbA1c) 7 % 미만으로 공복혈당 20~27세의 제 2형 당뇨병을 동반한 다른 위험인자가 있는 체질량지수(BMI) 27 kg/m<sup>2</sup> 이상 45 kg/m<sup>2</sup> 미만인 과체중 환자를 대상으로 진행된 연구다.

표 2. 국내 2014-2016 상반기 비만치료제 시장(매출 상위 10위)<sup>a</sup> [5,23]

품목(성분)	회사	상반기 <sup>b</sup>			증감률 (%)	성분
		2014	2015	2016		
벨빅	일동제약	-	60	78	30.0	로카세린
푸링	드림파마	43	40	44	10.0	펜디메트라진
디에타민	대웅제약	31	37	43	16.2	펜터민
푸리민	드림파마	19	25	28	12.0	펜터민
제니칼	로슈	24	24	23	12.5	오르리스타트
올리엣	드림파마	26	24	27	-4.2	오르리스타트
제로엑스	안국약품	12	23	23	0.0	오르리스타트
아디펙스	광동제약	20	21	2	-4.8	펜터민
휴터민	휴온스	14	17	21	23.5	펜터민
리피다운	한미약품	13	14	14	0.0	오르리스타트

a) IMS 데이터 기준- 세계적인 시장조사업체인 IMS 헬스 한국지사가 약국, 의원, 병원, 도매업체 등 4곳을 대상으로 처방 급여의약품뿐만 아니라, 비급여의약품, 주사제 등 병의원 사용 의약품과 소비자가 직접 구매한 일반의약품의 처방액의 분기별 제공 데이터

b) 단위(억원)

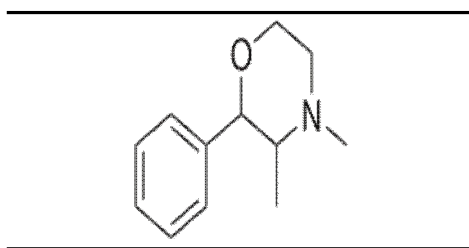
## 1) 중추신경계 (노르아드레날린계) 작용 식욕억제제 약물

노르아드레날린 재흡수를 억제하여 신경화학 물질이 장기간 신경세포접합부 후막에 작용하도록 유지함으로써 아드레날린성 자극을 증강시켜 식욕을 억제 하는 중추신경계 작용 항정신성 약물로는, 암페타민 유사체로서  $\beta$ -페네틸아민(phenethylamine) 구조를 포함하고 있는 펜디메트라진(phendimetrazine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 페닐 프로판올아민(phenylpropanolamine), 펜터민(phentermine)과 비암페타민 계열 삼환계 식욕억제제(Tricyclic Antidepressant, TCAs)로 마진돌(mazindol)이 있다.<sup>[24-26]</sup>

펜터민(phentermine)과 펜디메트라진(phendimetrazine)은 국내에서 우울증과 불면증 등의 부작용으로 지난 3년여 간 판매승인이 되지 않고 있었으나, 2016년 8월 식품의약품 안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)가 바코드 또는 'RFID(Radio Frequency Identification)'를 이용해 마약류 제조·유통·처방·투약을 실시간 보고하도록 한 '마약류통합관리시스템'을 2017년 말부터 도입하기로 함에 따라 안전관리가 쉬워져 펜터민(phentermine)과 펜디메트라진(phendimetrazine) 식욕억제제를 다시 허가하기로 한 바 있다.<sup>[27]</sup>

### 1-1) 펜디메트라진(Phendimetrazine)

- 상품명 : (국외) Bontril, Rapdone, Stabec-1, (국내) 아트라진, 푸링, 펜드라진 등
- 화학구조 :  $C_{12}H_{17}NO$  , 분자량 : 191.27 g/mol



펜디메트라진(phendimetrazine)은 1954년 독일에서 개발된 후 그 효과를 인정받아 1961년 미국 FDA로부터 체중조절제로 승인 받았다. 1990년대 중반에 마황(ephedra)이 부작용으로 인해 FDA가 사용을 금지시킴에 따라 펜디메트라진(phendimetrazine)의 사용이 증가하였으며, 최근 까지도 미국에서 식욕억제제로 선호되고 있다.<sup>[28, 29]</sup> 펜디메트라진(phendimetrazine)은 경구 섭취량의 30 %가 펜메트라진(phenmetrazine) 또는



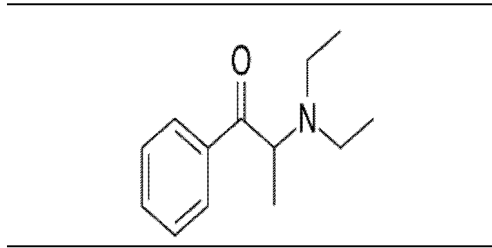
슈도펜메트라진(pseudo-phenmetrazine)으로 대사되어 노르에피네프린-도파민 분비물질로 작용한다. 펜디메트라진(phendimetrazine)의 대사 물질인 펜메트라진(phenmetrazine)의 식욕억제 작용은 암페타민(amphetamine)과 유사하며, 다른 암페타민 계통의 식욕억제제인 페닐프로프라놀아민(phenylpropranolamine), 펜플루라민(fenflu-ramine)에 비해 더 효과가 우수하다고 보고된 바 있다.<sup>[28]</sup>

펜디메트라진(phendimetrazine)의 일반적인 사용량은 35 mg을 1일 2~3회 나누어 복용하거나, 105 mg을 1일 1회 복용하며, 35~210 mg이 치료범위이다. 암페타민(amphetamine)은 N-메틸기(methyl group)을 추가해 효능과 생체이용률을 높이는 반면, 펜디메트라진(phendimetrazine)은 메틸기가 더해지면 사실상 대사(body's metabolism)에 의해 메틸기가 제거될 때까지 비활성화 된다. 따라서 생체 내에서 약물의 활성이 꾸준히 유지된다. 미국 FDA에서는 습관성이 높고 의존성이 높은 Controlled Substances Act Schedule III 물질로 분류되어 많이 사용되지 않고 있는 것에 비해 우리나라에서는 처방률이 상당히 높은 편이다.<sup>[6-8]</sup>

펜디메트라진(phendimetrazine)은 장기 복용 시 허혈성 심혈관질환, 확장형 심근병증, 횡문근융해증 등을 일으킨다는 증거가 보고되고 있으며 암페타민과 유사하게 중독에서 관찰되는 내성, 의존성 및 모든 종류의 암페타민 유발장애가 발생할 수 있다. 다른 식욕억제제와 병용투여시 중증 심질환이 발생할 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다. 펜디메트라진(phendimetrazine)으로 인한 정신장애는 보고된 바 없지만 대사물질인 펜메트라진(phenmetrazine)에 대해서는 여러 보고 사례가 있다.<sup>[29]</sup> 이 약물의 식욕억제 효과는 일시적이고 수주 이상 지속되는 경우는 드물며 내성이 나타날 수 있으므로 남용과 의존에 대한 고려를 반드시 해야 한다. 장시간 많은 용량을 복용 후 갑자기 중단하면 심한 피로와 우울증 등의 금단 증상이 초래될 수 있으며, 만성적으로 복용 하였을 경우에는 불면, 자극과민성, 기능항진, 성격의 변화 등이 있고, 가장 심각한 증상으로는 정신분열병과 유사한 정신증이 나타난다.<sup>[19,29,30]</sup>

## 1-2) 디에칠프로피온(Diethylpropion)

- 상품명 : (국외) Tenuate, (국내) 테뉴에이트, 디피온, 안파몬, 에피온 등
- 화학구조 :  $C_{13}H_{19}NO$ , 분자량 : 205.30 g/mol



디에칠프로피온(diethylpropion)은 일명, 암페프라몬(amfepramone)으로 1959년 단기 비만치료제(12주 이내) 승인되었다. 섭취용량은 1회 25 mg을 1일 3회 경구투여하고, 1일 최대용량은 75 mg으로 늦어도 잠자기 4시간 이전에 복용해야 한다.<sup>[28,31]</sup> 디에칠프로피온(diethylpropion)은 항우울제, 금연보조제인 부프로피온(bupropion)과 화학구조가 유사하며 날트렉손(naltrexone)과 복합제로 체중조절제로 사용되고 있다. 디에칠프로피온(diethylpropion)은 모노아민 운반체(monoamine transporters)와 친화력은 약하지만 에스카티논(ethcathinone)의 전구약물(prodrug)로 작용하며, 에스카티논(ethcathinone)은 도파민과 세로토닌계에는 매우 약하게 작용하지만 상대적으로 노르에피네프린계에 10배 내지 20배 강하게 작용한다. 에스카티논(ethcathinone)과 암페프라몬(amfepramone)은 근본적으로 노르에피네프린 분비 물질로 분류되고 있다. 암페프라몬(amfepramone)은 비교적 낮은 중독성을 갖고 있지만 최근 영국에서 청소년과 성인의 중독성이 보고된 바 있다.

식욕억제제로 사용 시 강도가 약한 편으로 평균 3.0 kg의 체중 감량 효과를 보이며, controlled substances Act Schedule IV 약물에 해당되어 중추신경계 부작용인 불면증, 불안, 우울, 두근거림, 두통 등의 부작용이 적어 일차 비만치료제로 사용되고 있다.<sup>[19,34]</sup>

디에칠프로피온(diethylpropion)은 비만의 조절시 단독 요법으로 단기간 동안만 사용해야 하며, 선택적 세로토닌 재흡수 길항제[예, 플루옥세틴(fluxetine), 설트랄린(sertraline), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(Paroxetine)]를 포함하여 체중감량을 목적으로 투여하는 다른 의약품과 이 약의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약으로 체중을 줄이는 대부분의 환자에서 체중감소율은 단지 몇 주 만에 감소하다가 정점기(plateau : 체중감소율이 영에 가까워지며 체중 변화가 없는 지점)에

도달하므로 만약 내성이 나타나면 복용량을 늘리기보다 투약을 중지해야 한다. 장기 복용은 약물의 남용 및 의존성을 유발할 수 있으므로 엄격히 금지되어야 한다. 오랫동안 고용량을 투여하다가 갑자기 중단하면 극도의 피로와 우울증 및 수면중 뇌전도(electroencephalography, EEG)의 변화가 초래될 수 있으며, 약물남용으로 현저한 불면, 자극과민성, 과행동과 성격변화 및 정신병을 포함하는 중등도 및 중증의 만성 중독증상을 초래할 수 있다. 또한, 체중감량의 잠재적 이익과 비교하여 판막 심장병과 폐고혈압과 같은 심한 부작용이 일어날 가능성이 있는 잠재적 위험을 주의 깊게 평가 하여야 한다. 이 약의 치료 전에 판막심장병이나 폐고혈압을 알 수 있도록 심장에 대한 기초검사를 고려 하여야 하며, 중추신경계 활성약물을 투여할 때에는 알코올과의 유해 상호작용의 가능성이 있으므로 항상 주의해야 한다. 따라서, 투여가 고려되어야 할 대상은 모노아민산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)를 복용중이거나 또는 복용 후 14일이 경과 하지 않은 환자(고혈압 위기 유발가능), 폐동맥 고혈압 환자, 녹내장 환자, 갑상선 기능 항진증 환자, 교감신경작용 아민류에 과민하거나 특이체질 환자 등이며, 16세 이하의 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 16세 이하의 환자 및 고령자에게 사용하지 않는다.<sup>[31]</sup>

약물 간 상호 작용은 부정맥은 전신마취제와 동시에 투여되는 몇몇 교감신경작용 약물과 관련이 있으므로 이 약을 복용하고 있는 환자가 전신마취를 하는 경우에 주의 하여야 하며, 식이요법과 함께 병용 투여하는 경우에는 항당뇨병약(예:인슐린)의 투여량을 조절하여야 한다. 또한 구아네티딘(guanethidine)의 혈압강하 효과를 저하시키고, 페노치아진(phenothiazine)과 병용 시 식욕억제효과를 차단할 수 있다.<sup>[19,31,32]</sup>

표 3. 펜디메트라진(phendimetrazine) 복용 부작용<sup>[19,29,30]</sup>

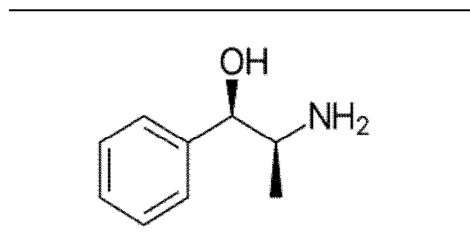
구분	이상반응
심혈관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>심계항진, 빈맥, 혈압상승</li> </ul>
중추신경계	<ul style="list-style-type: none"> <li>과자극작용, 불안감, 어지럼, 불면증, 진전, 도취감, 두통</li> </ul>
소화기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>구갈, 불쾌감, 설사, 변비, 기타(구역, 위통)</li> </ul>
비뇨생식계	<ul style="list-style-type: none"> <li>성적충동의 변화, 빈뇨, 요결핍, 발기부전</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>과민반응(두드러기), 드물게 권장량에서 정신장애, 흥분, 흥조, 발한, 시야흐림</li> </ul>

표 4. 디에틸프로피온(diethylpropion) 복용 부작용<sup>[19,31,32]</sup>

구분	이상반응
심혈관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>빈맥, 명치동통, 부정맥, 심계항진, 혈압상승, 심전도 변화 등</li> </ul>
중추신경계	<ul style="list-style-type: none"> <li>운동이상증, 흐려보임, 과자극, 신경질, 어지럼, 초조, 불면, 불쾌감, 우울증, 진전, 동공확대, 졸음, 두통 등</li> </ul>
소화기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>설사, 변비, 구역, 구토, 복통, 구갈, 구내염 등</li> </ul>
알레르기	<ul style="list-style-type: none"> <li>두드러기, 반상출혈, 홍반 등</li> </ul>
내분비계	<ul style="list-style-type: none"> <li>발기부전, 월경통, 성욕변화, 월경곤란, 여성형유방 등</li> </ul>
혈액계	<ul style="list-style-type: none"> <li>골수기능억제, 백혈구감소증, 무과립구증, 저혈소판증 등</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>호흡곤란, 모발감소, 근육통, 배뇨장애, 다뇨증, 발하, 혈관부종 등</li> </ul>

### 1-3) 페닐프로판올아민(Phenylpropanolamine, PPA)

- 상품명 : (국외) Acutrim, (국내) -
- 화학구조 :  $C_9H_{13}NO$ , 분자량 : 151.206 g/mol

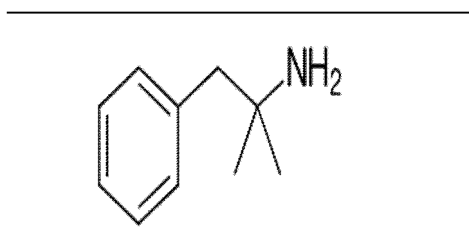


페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)은 식욕억제 작용이 있어 1950년대부터 다이어트를 위한 식욕억제, 비강출혈(코막힘) 완화, 교감신경 항진 등의 목적으로 많이 사용되었으며, 특히, 코막힘을 없애기 위한 감기약으로 판매되었다. 1996년 미국 예일대학교 연구팀에 의해 출혈성 뇌졸중을 일으킬 수 있다는 부작용이 밝혀져, 미국 FDA에서는 2000년 11월부터 자국 내 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)성분이 들어 있는 감기약과 다이어트약의 판매를 중지시켰다.<sup>[33]</sup> 이에 업체들은 자진하여 제품에서 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)을 다른 성분으로 대체(reformulate)하였고, FDA는 2003년 소비자들에게 일반의약품 구매 시 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine) 성분 함유 유무를 확인하도록 하였으며, 2005년 12월 FDA는 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)을 함유한 비강 출혈 완화제와 체중조절제를 일반의약품에서(over the counter, OTC)에서 Category II로 재분류하는 규칙을 제정 하였다.<sup>[28]</sup>

우리나라도 미국의 조치에 따라 같은 해 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)성분이 들어 있는 약들에 대한 실태 조사를 통해 92개 제약회사에 대해 자발적으로 제조·수입·판매를 중지할 것을 요청하였으나 제약회사의 반발로 인해 이듬해 4월, 식욕억제제나 단일제 또는 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine) 함유량이 100mg을 넘지 않는 품목은 그대로 유통 되도록 하였다. 그 뒤 2002년 7월부터 뇌졸중 환자를 대상으로 역학조사를 실시해 2003년 6월에 나온 최종보고서를 바탕으로 MFDS는 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine)과 출혈성 뇌졸중 사이에 상관관계가 있다는 결론을 내렸고 2004년 8월 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine) 성분이 들어 있는 감기약 167종에 대해 전면 사용 중지 및 폐기 처분 및 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine) 사용을 전면 금지시켰다.<sup>[33,34]</sup>

#### 1-4) 펜터민(Phentermine)

- 상품명 : (국외) Adipex-p, Duromine, Metermine, Suprenza, (국내) 펜트민, 아디펙스, 디에타민 등
- 화학구조 :  $C_{10}H_{15}N$  , 분자량 : 149.233 g/mol



펜터민(phentermine)은 1938년 비만치료제로 사용되었고 40년대부터 60년대까지 갑상선호르몬, 강심제, 이뇨제와 함께 처방되었다. 암페타민 계열의 대체 각성제로 단기 식욕억제제로 사용되며,  $\alpha, \alpha$ -Dimethylphenethylamine으로 phenyl tertiary butylamine의 축약어이다. 1959년 미국 FDA의 승인을 받은 이후 펜플루라민/펜터민 (fenfluramine/phentermine) 복합제로 사용되다가 1997년 펜플루라민(fenfluramine)의 심장판막 부작용으로 시장에서 퇴출되었다가, 2012년 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제로 미국 FDA 승인을 받았다.<sup>[28]</sup>

펜터민(phentermine)의 체중 효과에 대한 연구들은 대부분 2000년 이전에 시행되었으며 6개의 연구를 메타 분석하였을 때, 펜터민(phentermine) 15~30 mg을 2~24주 사용하였을 때 위약과 비교하여 약 3.6 kg(0.6~6.0 kg)의 체중이 더 많이 감소하였다.

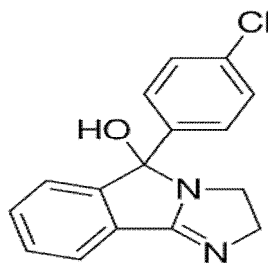
펜터민(phentermine)의 부작용으로는 두통, 불면, 입마름, 신경과민, 예민, 심계항진, 빈맥, 혈압 상승 등이 있는데 최근에는 특허 받은 신제조 공법으로 서방정을 사용함으로써 부작용을 현저하게 감소시켰다. 펜터민(phentermine)은 약물남용 환자, 심혈관 환자, 갑상선기능항진증, 녹내장, 소화성궤양, 갑상선비대증, 간질, 임신부(가임여성) 또는 모유수유 중인 환자에 사용해서는 안 되며, 모노아민산화효소억제제(MAOI)를 복용하고 있는 사람은 복용하지 말아야 하고, 펜터민(phentermine) 복용자는 중추신경계(Central Nervous System, CNS) 부작용을 일으킬 수 있어 음주를 금해야 한다.<sup>[26]</sup>

한국인에서 펜터민(phentermine) 서방 캡슐을 사용한 12주간 위약대조군 연구가 있었는데 비만 동반 질환이 없는 체질량지수  $25 \text{ kg/m}^2$  이상인 사람을 총 74명을 대상으로 펜터민(phentermine) 서방 캡슐 30 mg을 투여하였을 때 치료군에서 체중( $-8.1 \pm 3.9$  vs

-1.7±2.9 kg,  $p<0.001$ ), 허리둘레(-7.2±0.5 vs -2.1±0.6 cm,  $p<0.001$ )가 유의하게 더 많이 감소하였으며 뚜렷한 지질 개선 효과를 보고하였으며, 위약에 비해 두드러진 이상반응은 입마름이 55 %, 불면이 35 %에서 나타났다고 보고하였다. 미국 FDA 에서 Controlled Substances Act Schedule IV 물질로 분류되며, 암페타민 유도체지만 복용 중단 후 배고픔이나 식욕이 약간 증가하는 것 외에는 탐닉과 같은 정신적인 문제는 발견 되지 않아 아직도 많이 사용되고 있다.<sup>[35,36]</sup>

#### 1-5) 마진돌(Mazindol)

- 상품명: (국외) Mazanor, Sanorex, (국내) 마자놀, 사노렉스
- 화학구조 :  $C_{16}H_{13}ClN_2$ , 분자량 : 284.74 g/mol



마진돌(mazindol)은 1973년 단기 비만치료제로 승인을 받았으나 현재 FDA 권장 비만 치료제로 사용되고 있지는 않으며, 기면증(narcolepsy) 치료를 위한 허가초과의약품으로 사용되어오다가, 2016년 7월 기면증 치료를 위한 희귀의약품(orphan drug)으로 인정받게 되었다.<sup>[28,37]</sup> 조절교감신경흥분성 아민으로 암페타민과 유사하게 중추신경계에 작용하며, 노르에피네프린, 도파민과 세로토닌의 재흡수를 막아 베타 아드레날린성 수용체를 자극하여 심박수와 혈압을 증가시키고, 식욕을 억제한다. 비암페타민 계열의 삼환계(tricyclic) 식욕억제제로 시상하부 섭식중추를 억제하고 포만 중추를 자극하며 습관성(habit forming) 약물로 금단증상이 있을 수 있고 식욕억제효과가 수주 후 감소하는 경향을 보인다.<sup>[38]</sup>

식욕억제제로서 이들의 투여용법에 대한 차이 외에는 모두 유사하고 단기간(4주 이내) 투여가 원칙이다. 단, 첫 4주 이내에 최소 1.8 kg 이상 체중감량이 있거나 의사와 환자 모두 만족할만한 체중감량이 있다고 판단하였을 때에는 3개월 이내로 치료를 지속할 수 있다. 추천 투여량은 1일 1회 0.5 mg을 점심식사 전 경구투여로, 1일 최고 1.5 mg

까지 2~3회 나누어 식사 1시간 전에 경구투여할 수 있고, 소화기계 장애가 있으면 식사와 함께 복용한다.<sup>[19]</sup>

중대한 부작용으로는 원발성 폐동맥 고혈압, 심장판막증 등이 있으며, 이는 장기간 투여, 권장용량을 초과한 투여, 다른 식욕억제제와의 병용이 있을 때 위험이 증가하므로 주의가 필요하다. 기타 주된 부작용은 불면, 신경질, 어지럼증, 불안, 초조 및 구갈 등이 있다.<sup>[19,38]</sup> 특히 원발성 폐동맥 고혈압은 원인을 알 수 없는 협심증, 실신, 또는 하지말단 부종이나 운동호흡곤란 등으로 나타나기 때문에, 이러한 증상이 발생하면 즉시 투여를 중단해야 한다. 다른 약물과의 상호작용으로는 이소카복사지드(isocarboxazid) 트리닐시프로민(tranylcypromine), 페넬진(phenelzine) 같은 모노아민산화효소억제제(MAOI)를 14일 전에 복용한 적이 있다면 마진돌(mazindol)은 복용하지 말아야 하며, 마진돌(mazindol)의 인슐린 대사 관여로 인슐린과 다른 당뇨치료제의 변경이 필요하다. 또한 마진돌(mazindol)은 과네티딘(guanethidine)의 효과를 줄여 혈압상승을 초래할 수 있다. 그 외 아미트리프탈린(amitriptyline) 등과 같은 삼환계 항우울제를 복용하고 있다면 이들 약물이 마진돌(mazindol)의 효과를 낮출 수 있기 때문에, 의사에게 복용 사실을 알려야 한다. 또한, 원칙적으로 심장의 판막장애를 발견하기 위해서는 치료 중이나 치료 후에 심장초음파를 실시하고, 투여 이후에는 심혈관 기능과 혈압을 정기적으로 관찰하여야 한다. 알코올과의 유해 상호작용의 가능성이 있으므로 음주 역시 엄격히 제한해야 한다. 진전된 동맥경화증, 심혈관계 질환, 부정맥, 중등도 이상의 고혈압, 폐동맥 고혈압, 갑상선기능항진증, 교감신경 흥분성 아민류에 특이체질, 간질, 녹내장, 정서불안, 약물남용의 병력이 있거나 16세 이하에서는 사용을 금한다. 그리고, 임부와 수유부에게는 치료적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 투여하지 않는다.

[19,40]



표 5. 펜터민(phentermine) 복용 부작용<sup>[19,26]</sup>

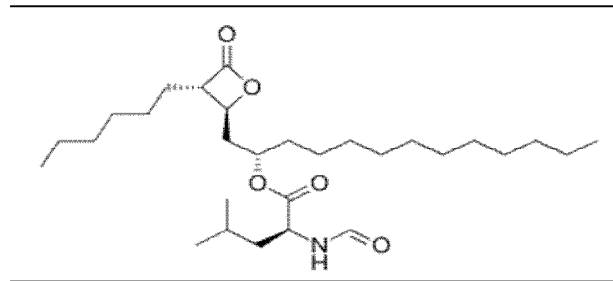
구분	이상반응
심혈관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>원발성 폐동맥 고혈압, 역류성 심장판막질환, 심계항진, 빈맥, 혈압상승 등</li> </ul>
중추신경계	<ul style="list-style-type: none"> <li>불안감, 어리럼, 불면증, 불쾌감, 도취감, 진전, 두통 등</li> </ul>
소화기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>설사, 변비, 구갈, 불쾌한 맛 등</li> </ul>
알레르기	<ul style="list-style-type: none"> <li>두드러기 등</li> </ul>
비뇨생식기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>발기부전, 성적충동의 변화 등</li> </ul>
혈액계	<ul style="list-style-type: none"> <li>골수기능억제, 백혈구감소증, 무과립구증, 저혈소판증 등</li> </ul>

표 6. 마진돌(mazindol) 복용 부작용<sup>[19,40]</sup>

구분	이상반응
정신신경계	<ul style="list-style-type: none"> <li>의존성, 흥분, 환각, 불안, 불쾌감, 진전, 지각이상, 우울, 수면장애, 두통, 무력감, 어리럼 등</li> </ul>
심혈관계	<ul style="list-style-type: none"> <li>빈맥, 흉통, 안면홍조, 혈압변화(고혈압, 저혈압), 뇌졸중, 협심증, 심근경색, 부정맥, 심부전, 심정지 등</li> </ul>
소화기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>불쾌한 맛, 구토, 설사, 복통, 복부 팽만감 등</li> </ul>
내분비계	<ul style="list-style-type: none"> <li>발기부전, 월경이상, 성적충동 또는 성욕감퇴 등</li> </ul>
피부	<ul style="list-style-type: none"> <li>가려움, 발한, 창백, 손저림, 발진, 탈모 등</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>동공확대, 시야혼탁, 배뇨곤란, 인두불쾌감 등</li> </ul>

## 2) 지방분해효소 억제제: 오르리스타트(Orlistat)

- 상품명 : (국외) Xenical, Alli, (국내) 제니칼, 제로팻, 리피다운, 올리엣 등
- 화학구조 :  $C_{29}H_{53}NO_5$ , 분자량 : 495.735 g/mol



오르리스타트(orlistat)는 영양분 섭취 억제를 통한 비만 치료제 중 유일하게 1992년 FDA 승인을 받은 약물이며, 승인 전 면밀한 조사를 위한 임상실험에서 다수의 환자가 유방암을 일으켰기 때문에 연방 정부는 안전성에 대한 보다 상세한 정보를 요구했다. 유럽에서 실시되어 1999년 1월에 FDA 자문 위원회에 제출된 실험결과에서는 실약 투여 환자보다 위약 투여 환자에서 유방암이 많이 발생한 것으로 나타났다. 2006년 1월 FDA 자문위원회는 중성지방과 유사한 구조를 가지고 있어 장내에서 위장관 리파제와 합하여 식사를 통해 섭취한 지방이 장내에서 흡수 될 수 있는 유리지방산과 모노아실글리세롤(monoacylglycerol)형태로 가수분해되는 것을 방해하여 섭취한 지방의 소화와 흡수를 약 30 % 억제하는 약물이다.<sup>[28,41]</sup> *Streptomyces toxytricini*에서 분리된 강력한 천연 체장 지방분해효소 억제제인 lipstatin을 보다 단순하고 안정적으로 사용가능 하게 만든 비만치료제로 효과는 확실하지만 탁월한 정도(moderate)는 아니다. 오르리스타트(orlistat)는 체중감량 외 혈압 저하와 type2 당뇨병의 개시 지연 및 비만환자의 약 40 % 정도에서 당뇨병 발병률을 줄이는 효과가 있지만 여전히 안전성에 대한 논쟁의 여지가 있다. 그럼에도 불구하고 미국과 유럽에서 오르리스타트(orlistat)는 처방전 없이 판매가 가능하고, 일부 나라에서는 합성제형(generic formulation)이 가능하다. 반면, 호주에서는 약사만이 취급할 수 있는 약제(S3)로 약국에서 일반의약품(over the counter)으로 판매되고 있다.

오르리스타트(orlistat)의 생체 내 반응기전은 장내에서 중성지방을 분해하는 효소인 위와 체장의 리파아제를 억제하는 것으로, 리파아제의 활성이 억제되면, 식이로부터 중성지방이 흡수 가능한 유리지방산으로 가수분해 되지 않고, 그대로 배출된다.

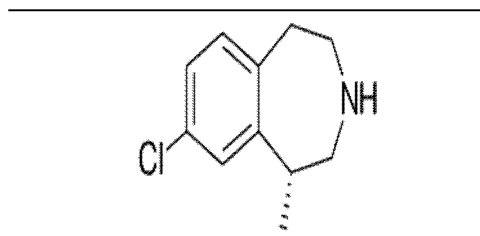
오르리스타트(orlistat)는 최근 암세포의 증식에 관여하는 지방산합성효소(fatty

acid synthase, FAS)를 저해한다고 알려져 큰 부작용으로 인식되고 있다. 오르리스타트(orlistat)의 복용법은 식사에 따른 리파제의 작용시간을 고려하여 식사와 함께 혹은 식사 1시간 이내에 복용한다. 1일 120 mg씩 3회 복용으로 최대 효과를 기대할 수 있는데, 섭취한 지방의 약 1/3이 대변으로 배설되어 칼로리 및 지방 섭취 감소로 체중감량이 유발된다.<sup>[42,43]</sup> 섭취하는 음식의 구성성분에서 지방이 차지하는 비율이 높을 때 효과는 더 크다. 일 년간의 임상실험 결과 35.5 %와 54.8 %의 실험군에서 몸무게의 5 %감소를 보였으며, 16.4 %에서 24.8 %가 체지방의 최소 10 % 감소를 보였다.<sup>[28]</sup> 오르리스타트(orlistat)의 복용 중단 시 대부분이 다시 체중이 증가하였으며, 장기 복용 시에는 중증도의 혈압 하강(수축기와 확장기 평균 혈압차 2.5~1.9 mmHg 감소)을 보였다. 오르리스타트(orlistat) 120 mg을 하루 세 번 투여하여 체중 감량을 조사한 무작위 대조군 연구를 메타분석 한 결과 위약군과 비교하여 6개월 후 2.6 kg(1.7~3.5), 12개월 후 2.9 kg(2.3~3.5 kg) 더 많은 체중 감소를 보였고 위약군에 비해 5 % 이상 체중이 감소된 비율은 21 %, 10 %이상 감량된 비율은 12 % 더 많았다. 또한, 간과 신장으로 배설되지 않아 다른 약물과 상호작용이 거의 없고 체중 감소뿐만 아니라 이상지질혈증의 개선과 당뇨병 예방에 효과적이면서 혈압에 미치는 영향이 거의 없는 장점을 가지고 있다.<sup>[39]</sup>

부작용으로는 대변실금, 지방변 및 대변 횟수 증가 등이 있으며, 만성 흡수 불량 증후군 환자에게는 투여하지 말아야 한다. 또한, 오르리스타트(orlistat) 복용 환자의 2 %이상에서 담낭이상의 발생이 부작용으로 보고된 바 있다.<sup>[44,45]</sup> 부작용 빈도는 지방 섭취가 많을수록 자주 나타나며 지방섭취를 줄이면 부작용을 줄일 수 있으며 시간이 지날수록 줄어든다. 지방의 배설에 따른 지용성비타민(A, D, E 및 K) 및 베타카로틴의 흡수가 억제됨으로 특히 비타민 D 흡수 감소를 고려하여 종합비타민제를 오르리스타트(orlistat) 복용과 2시간 간격 (전 혹은 후)을 두고 복용한다. 다른 약물들과의 상호작용으로는 대부분 미미하여 강심성 배당체로 울혈성 심부전의 치료에 사용되는 디고신(digoxin), 혈전방지제인 와파린(warfarin), 항경련제인 페니토인(phenytoin), 항우울제인 아미트립틸린( amitriptyline)등과 같이 복용하여도 서로 영향을 미치지 않으며 대부분의 항고혈압제, 혈당저하제, 지질저하제와 같이 복용해도 무방하다.<sup>[24]</sup> 이와 달리, 이식 부작용을 막기 위한 면역억제제로 사용되는 사이클로스포린(cyclosporin)의 혈중 농도를 낮출 수 있어 병용 사용하지 말아야 하며, 부정맥 치료제 아미오다론(amiodarone)의 흡수 및 면역결핍증바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV) 치료를 위한 항레트로바이러스 치료제의 흡수를 방해할 수 있음이 보고되었다.<sup>[28]</sup>

### 3) 세로토닌 수용체 작용약물: 로카세린(Lorcaserin)

- 상품명 : (국외) Belviq, (국내) 벨빅
- 화학구조 :  $C_{11}H_{14}ClN$ , 분자량 : 195.688 g/mol



로카세린(lorcaserin)의 승인과정은 미국 FDA에 2009년 10월 22일 신약 신청이 제출되었으나, 2010년 9월 16일에 FDA 자문단이 안정성과 효능 관련된 우려에서 승인을 반대하였고, 2010년 10월 23일 FDA는 발암 가능성 및 체중감소 효과 미비를 사유로 승인을 거부하였다. 2012년 5월 10일 Arena사에 의해 제시된 추가적인 연구 자료를 바탕으로 자문단 측에서는 시장조사를 통한 심장판막장애 발생 여부 모니터링과 함께, 로카세린(lorcaserin)의 사용대상을 체질량지수(Body Mass Index, BMI)가  $30 \text{ kg/m}^2$  이상 또는 체질량지수(BMI)  $27 \text{ kg/m}^2$  이상이면서 고혈압 또는 제 2형 당뇨병을 앓고 있는 환자로 제한하고 환자를 지속 모니터링 할 것을 권고하면서, 2012년 6월 27일 FDA는 공식적으로 로카세린(lorcaserin)을 비만치료제로서 승인하였다.<sup>[28]</sup>

로카세린(lorcaserin)에 대한 논란의 여지는 여전히 있지만 현존 최고 안전한 약물로서, 포만감과 섭식 행동을 조절하는 세로토닌 수용체의 작용약(agonist)로서 심장판막질환의 원인이 되는  $5\text{-HT}_{2B}$  수용체 [5-hydroxytryptamine( $5\text{-HT}$ , 또는 serotonin) receptor]가 아닌  $5\text{-HT}_{2C}$  수용체 선택성이 매우 높다.  $5\text{-HT}_{2C}$  수용체는 주로 뇌에 위치해 있으며 맥락총, 시상하부, 피질, 해마, 소뇌, 편도체, 시상과 시상하부에서 발견될 수 있다. 시상하부의  $5\text{-HT}_{2C}$  수용체의 활성화는 프로오피오멜라노 코르틴(proopiomelanocortin, POMC) 뉴런시스템을 활성화 시켜 식욕을 억제하고 체중 감소를 일으킨다.<sup>[3,25]</sup> 성인의 경우 1일 2회, 1회 10 mg으로 식사와 상관없이 투여할 수 있고, 저혈당증은 모든 체중조절 약물에서 문제될 수 있으며, 체중감소에 따른 인슐린 분비 증가로 당뇨병 환자는 대사 조절이 개선될 수도 있으며, 그 결과 경구용 저혈당약(예, 설포닐우레아계 약물, 메트포르민)이나 인슐린 투여량 감소가 요구될 수도 있다.<sup>[46]</sup> 임상연구에서 대략 1일 칼로리

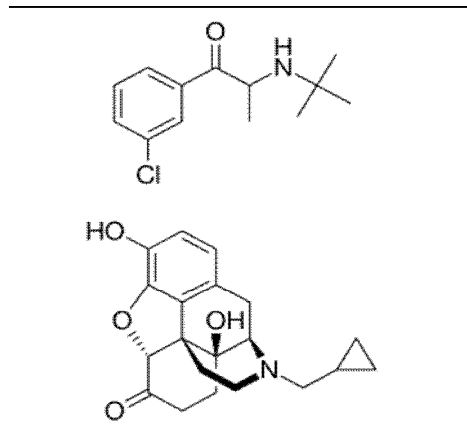
섭취량 250 kcal 정도를 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 비만 혹은 과체중을 가진 사람에서 52주 동안 생활습관교정과 함께 로카세린(locarserin) 10 mg 및 위약을 투여한 임상연구에서 로카세린(locarserin) 투여군은 5.8 kg, 위약 투여군은 2.2 kg의 체중 감소를 보였다.<sup>[48,49]</sup> 체질량지수(BMI) 30 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만 환자 또는 체질량지수(BMI)가 27 kg/m<sup>2</sup> 이상이면서 고위험군인 환자를 포함한 대규모의 BLOSSOM 연구에서 식사요법과 운동요법에 추가하여 로카세린(locarserin) 10 mg 하루 2회, 10 mg 하루 1회, 그리고 위약군을 1년간 비교한 연구 결과, 5 % 이상 체중 감소를 보인 환자(각각 47.2 %, 40.2 %, 25 %)와 10 % 이상 체중 감소를 보인 환자 비율(각각 22.6 %, 17.4 %, 9.7 %)이 로카세린(locarserin) 약제 투여군에서 유의하게 높았다.<sup>[50]</sup> 한편 비만한 제 2형 당뇨병 환자에게 1년간 로카세린(locarserin) 10 mg을 하루 1회, 혹은 2회 투여한 BLOOM-DM (BLOOM-in Diabetes Mellitus) 연구에서 5 % 이상의 체중 감량에 성공한 환자의 비율이 각각 44.7 %와 37.5 %로 위약군 16.1 %에 비하여 유의하게 높았으며 혈당 개선도 관찰되었다.<sup>[51]</sup>

심장판막질환 발생 가능성에 있어서는, 임상 3상 실험에서 약물투여 전과 1년 투여 시점을 비교했을 때 현저한 위험도를 보이지는 않았지만 가능성을 배제할 수 없다. 통계적으로 유의한 수준은 아니지만 로카세린(locarserin) 투여군에서 판막증이 더 많이 생기는 했다는 점을 고려해 볼 때, 로카세린(locarserin) 투여 시 환자의 심혈관계 및 호흡기계 증상과 징후에 대해서 주의 깊게 살펴야 한다. 임상실험에서 가장 흔하게 나타난 부작용은 두통으로, 대조군은 11 %인 것에 비해 투여군은 18 % 증상을 나타냈다. 보고된 다른 부작용은 (대조군과 투여군 비율 비교) 상부호흡기계 감염(14.8 % vs. 11.9 %), 비인두염(13.4 % vs. 12.0 %), 축농증(7.2 % vs. 8.2 %), 구역(7.5 % vs. 5.4 %)이다. 우울증, 불안, 자살충동은 드물게 보고되었다.<sup>[28]</sup> 또한, 세로토닌 증후군 또는 신경이완제 약성증후군이 발생 가능성이 있으며, 로카세린(locarserin)의 다른 세로토닌 작용약이나 도파민 길항제와 함께 복용에 따른 연구는 이루어지지 않았다.<sup>[25,46]</sup>

#### 4) 복합치료제:

##### 4-1) 날트렉손/부프로피온(Naltrexone/Bupropion)

- 상품명 : (국외) Contrave , (국내) 콘트라브
- (날트렉손) 화학구조 :  $C_{20}H_{23}NO_4$ , 분자량: 341.401 g/mol
- (부프로피온) 화학구조 :  $C_{13}H_{18}ClNO$  , 분자량 : 239.74 g/mol



날트렉손(naltrexone)은 마약중독 및 알코올중독치료제이며 부프로피온(bupropion)은 항우울제, 금연치료에 쓰이는 약물로, 두 약물의 복합제가 FDA에서 승인을 받는 과정은 다음과 같다. 처음 Orexigen사는 FDA에 201년 3월 31일 이 복합제의 승인 신청을 하였으나, 2010년 12월7일 FDA 자문단은 시장조사를 통한 심혈관계 영향관련 조사 수행의 필요성이 제시하였고, 결국 2011년 2월 2일 FDA는 승인을 거부하였다. 승인 전 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제의 심혈관계 영향에 대한 장기간의 대규모 조사 후 2014년 9월 미국 시장에 지효성 약물(sustained release formulation of the drug)로서 콘트라브라(Contrav)는 상품명으로 승인되었고, 2015년 봄에 미심바(Mysimba)라는 상품명으로 유럽연합에서도 승인이 되었다. 날트렉손(naltrexone)은 아편유사제 수용체 길항제(opioid receptor antagonist)로 멜라닌-부신피질호르몬 전구 단백질(preopiomelanocortin, POMC)이 뉴론에서  $\alpha$ -멜라닌세포자극호르몬(melanocyte stimulating hormone, MSH) 분비를 증가시켜 멜라노코르틴-4 수용체(melanocortin-4 receptor)을 활성화시킴으로서 식욕을 감소시키고 음식 섭취를 줄이며, 부프로피온(bupropion)은 노르에피네프린과 도파민 재흡수를 차단하여 뇌에서 세로토닌과 도파민의 수치를 증가시켜 식욕을 억제한다.<sup>[3,28]</sup>

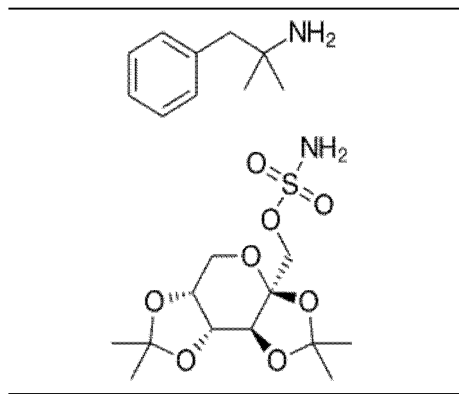
사용법 및 사용량은 날트렉손염산염(naltrexone HCl) 8 mg + 부프로피온염산염(bupropion HCl) 90 mg을 기준으로 4주 동안 제 1주 오전 1정, 제 2주 오전 1정 + 오후 1정, 제 3주 오전 2정 + 오후 1정, 제 4주 및 이후 오전 2정 + 오후 2정순으로 증량하는 것이 권장되며, 최대 1일 2회, 1회 2정 투여로 최대용량 이상(날트렉손염(naltrexone HCl) 32 mg, 부프로피온염산염(bupropion HCl) 360 mg)을 초과 복용하지 않으며 음식물과 함께 복용하는 것이 좋다.<sup>[53]</sup> Greenway FL 등 임상 3상 연구 연구결과에 따르면 793명의 비만환자를 대상으로 한 56주간의 연구에서 날트렉손(naltrexone) 32 mg과 부프로피온(bupropion) 360 mg 복합제를 투여한 군에서는 6.1 %의 체중감소를 보였으며, 체중 5 % 이상 감량에 성공한 비율은 48 %로 위약군에 비하여 유의있게 높게 나타났다.<sup>[53]</sup> 후속 연구인 Aprovia CM의 연구에서도 투여군의 체중 감량 효과가 기저대비 6.4 % 감량, 5 % 이상 체중 감량 성공률 50.5 % 및 심혈관대사 지표의 개선효과가 유의하게 나타났다.<sup>[54]</sup>

가장 흔하게 나타나는 부작용은 구토로, 이는 주로 날트렉손(naltrexone) 때문인 것으로 추정되며 증상 극복을 위해 점진적인 투여량 증가가 권장된다. 그 외 부작용으로 메스꺼움, 변비, 두통, 현기증, 불면증, 설사 및 자살 위험성의 증가 가능성이 있다. 또한, FDA는 감정의 변화와 자살충동의 증가 가능성을 경고하였으며, 드물게 감정과 행동의 변화가 보고된 바 있다. 18세 이하를 대상으로 안정성 및 효과가 연구된 바는 없다. 날트렉손/부프로피온(naltrexone/bupropion) 복합제의 사용금기 사항은 발작이력, 거식증 또는 폭식증과 같은 섭식장애 이력이 있거나, 아편계 통증조절제나 아편계 약물로 중독치료 중이거나 아편금단증상이 있는 경우, 근래 모노아민산화효소억제제(MAOI)를 복용하고 있거나 복용 후 2주가 경과하지 않은 경우, 알코올(alcohol), 항불안제인 벤조디아제핀계(benzodiazepine), 진정·최면제인 바비츄레이트계(barbiturate) 또는 항간질약(anti-epileptics)을 복용하다 중단한 경우이다.<sup>[53,55]</sup>



#### 4-2) 펜터민(Phentermine) + 토피라메이트(topiramate)

- 상품명 : (국외) Qsymia, (국내) -
- (펜터민) 화학구조 :  $C_{10}H_{15}N$  , 분자량 : 149.233 g/mol
- (토피라메이트) 화학구조 :  $C_{12}H_{21}NO_8S$  , 분자량 : 339.363 g/mol



펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제는 2009년 12월 Vivus사가 FDA에 신약승인 신청을 하였고, 2010년 3월 1일 승인되었다. 2010년 10월, FDA는 Vivus사에 장기 실험 데이터와 증가된 심박수 및 주요 심혈관 질환, 선천적결손 등의 부작용 관련 자료 부족으로 승인을 거부하였다. 또한, FDA는 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제의 선천성 기형에 미치는 영향을 우려하여 Vivus사에 편두통 치료를 위해 토피라메이트(topiramate) 100 mg를 복용한 여성이 구개열이 있는 자식을 낳은 사건과의 연관성을 평가하도록 요청 하였다. 2011년 11월 FDA는 Vivus사가 제출한 자료를 바탕으로 약물사용을 승인 하였으며, 2012년 9월 18일 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제가 미국 시장에 판매되게 되었다.

펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제는 체중감량 효과 면에서 현재 가장 우수한 비만치료약물로 펜터민(phentermine)은 아드레날린성 단기식욕억제제이며 토피라메이트(topiramate)는 간질 및 편두통 등의 신경치료제로 체중관리 목적만을 위한 단독 적용은 아직 허가받지 못했지만 포만감 증가, 에너지소비량 증가, 열량섭취 감소 및 미각이상을 유발하여 체중을 감소시키는 것으로 알려져 있다.<sup>[28]</sup> 토피라메이트(topiramate)의 체중 감소를 일으키는 기전은 확실하게 밝혀지진 않았지만 GABA수용체(gamma-aminobutyric acid receptor)를 자극하는 것으로 생각되며, 펜터민(phentermine)과 복합 처방했을 때 체중감소 효과가 더 커진다.<sup>[55-57]</sup>

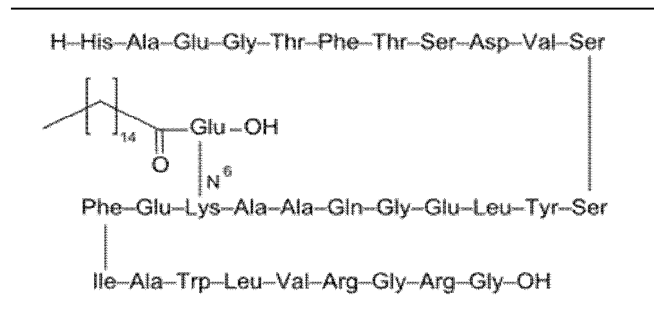


토피라메이트(topiramate)의 부작용인 대사성 산증의 악화, 우울증, 불안, 인지관련 증상, 심박수 증가에 따른 심혈관 위험의 증가 그리고 태아의 기형 가능성 등은 펜터민(phentermine)을 복합 처방함으로써 어느 정도 극복할 수 있다. 이 복합제제를 이용한 CONQUER 연구<sup>[58]</sup>는 미국 93개 연구센터가 참여하여 전 연령대의 2,478명(18-70세)이 참여한 대규모 3상 임상연구이다. 전체 환자는 체질량지수 27-45 kg/m<sup>2</sup>였고, 2개 이상의 대사성 동반 질환(고혈압, 당뇨병 또는 비만 등)을 가지고 있었다. 이들은 2:1:2 비율로 위약군, 일일 1회의 펜터민(phentermine) 7.5 mg/토피라메이트(topiramate) 46.0 mg 그리고 펜터민(phentermine) 15.0 mg/토피라메이트(topiramate) 92.0 mg으로 무작위 투약하였다. 56주의 연구 종료 시점의 체중감량은 위약 투여군 7.5 mg/ 46.0 mg, 15.0 mg/ 92.0 mg에서 각각, -1.4 kg, -8.1 kg, -10.2 kg이었다. 5 %이상의 체중감량을 성취한 환자의 수는 204명(21 %), 303명(62 %), 687명(70 %), 10 % 이상의 체중 감량도 각각의 군에서 72명(7 %), 182명(37 %), 467명(48 %)으로 의미 있는 결과를 보였다.<sup>[57]</sup>

그러나 우수한 약제의 체중감량 효과에 더불어 부작용도 적지 않았다. 가장 흔한 부작용은 교감신경계 작용 약제에서 흔히 나타나는 입마름과, 그 외 감각이상, 변비, 불면증, 어지러움증, 미각이상 등 다양하였다. 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제는 임신부, 녹내장, 갑상선기능항진증 및 모노아민산화효소억제제(MAOI)를 14일간 복용하고 있는 경우, 그리고 교감 신경 흥분성 아민 과민증이 있는 환자에 적용 금지 되어 있다. 미국에서는 심박수 증가, 자살 충동과 관념화(ideation), 녹내장, 감정조절 장애와 수면 장애, 크레아틴 상승과 대사성 산증을 제품표시를 통해 경고하고 있으며, FDA는 제약회사에 임상실험 중 일부 복용자에서 심박수가 증가된 바, 심혈관계에 미치는 영향과 관련하여 승인 후 실험(post-approval cardiovascular outcomes trial)을 진행하도록 하였다. 또한, 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제는 태아손상(fetal harm)을 야기할 수 있는데, 임신 3개월경 토피라메이트(topiramate)에 노출된 태아는 구열, 즉 구개열(cleft palate) 또는 구순(cleft lip)이 발생할 확률이 증가하였다.<sup>[58]</sup> 따라서, 만약 환자가 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제 복용 중 임신이 되었다면 치료는 즉시 중단되어야 하고, 환자에게는 태아에 잠재된 위험에 대해 고지되어야 한다. 가임여성은 치료 시작 전 및 매달 임신여부를 검사하여야 하며, 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 이런 '위해성평가 및 경감전략을 위한 의약품 리스크 완화전략'(REMS)에 따라 펜터민/토피라메이트(phentermine/topiramate) 복합제는 승인받은 제약회사를 통해서만 판매가 가능하다.

## 5) 글루카곤유사펩타이드-1(Glucose-like peptide-1 receptor, GLP-1) 수용체 촉진제: 리라글루타이드(Liraglutide)

- 상품명 : (국외) Victoza, Saxenda, (국내) 빅토자
- 화학구조 :  $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ , 분자량 : 3751.202 g/mol



글루카곤유사펩타이드-1(GLP-1)은 장의 L세포에서 장관 내 영양분 또는 혈당 농도에 자극을 받아 분비되는 호르몬이며, 리라글루타이드(liraglutide)는 작용시간이 긴 글루카곤유사펩타이드-1(GLP-1) 수용체에 작용하는 제2형 당뇨병 치료제로, 2014년 12월에 FDA로부터 체중 감량을 목적으로 한 처방이 승인되었다. 리라글루타이드(liraglutide)의 생리적 효과 및 작용기전은 아실화 글루카곤유사펩티드-1 효현제(GLP-1 agonist)로, 혈당 증가 시 췌장 베타세포에서 인슐린 분비를 촉진한다. 인슐린 분비는 포도당 농도를 감소시켜 정상화에 기여하며, 글루카곤의 분비는 포도당 의존성 태도와 위배출을 지연시킨다. 내인성 GLP-1과 달리 리라글루타이드(liraglutide)의 반감기는 13시간으로 펩티다아제(peptidase)에 의한 대사 감소로부터 안정적이다. 내인성 글루카곤유사펩티드-1(GLP-1)은 혈장 내 반감기가 1.5~2분으로 상존효소(ubiquitous enzymes), 디펩티딜 펩티드가수분해효소(dipeptidyl peptidase-4, DPP4), 중성엔도펩티다아제(neutral endo-peptidases, NEP)에 의해 분해된다. 근육 내 주사 후 반감기는 약 30분이며, 제한적으로 치료를 위해서만 사용된다. 활성화된 글루카곤유사펩티드-1(GLP-1)은 서서히 알부민과 분리되면서 신장 배출이 감소된다. 리라글루타이드(liraglutide)는 혈당조절능 향상을 통해 제2형 당뇨병 치료제로 작용하며, 섭식과 연관된 고혈당증으로 인슐린 분비가 증가된 경우 복용 후 24시간동안 위배출 지연과 글루카곤 분비의 억제 작용을 나타낸다. 다양한 수준에서 다른 글루카곤유사펩티드-1 효현제(GLP-1 agonist)와 함께 사용 시, 리라글루타이드(liraglutide)는 기존 제2형 당뇨병 치료제보다 장점이 있다.<sup>[28,55]</sup>

비만치료제로서의 리라글루타이드(liraglutide)는 칼로리 조절 식이와 지속적인 운동 요법과 병행되어 보조적으로 사용되도록 승인된 체중조절 주사제로, 2014년 다양한 국적의 비당뇨 비만 환자와 비당뇨지만 합병증있는 비만환자를 대상으로 이뤄진 이중 맹검 무작위 위약대조실험 결과가 보고된 바 있다.<sup>[59]</sup> 임상 3상 실험에서 무작위로 선정된 3,731명이 식이와 운동 요법과 함께 리라글루타이드(liraglutide) 3 mg 또는 위약으로 치료를 받았다. 실험 56주 후 위약투여군은 3.5 % 체중감소를, 리라글루타이드(liraglutide) 투여군은 평균 9.2 %의 체중감소를 보였다.<sup>[60]</sup> 2015년 발표된 SCALE Obesity and Prediabetes 연구는 당뇨병이 없으면서 체질량지수 30 kg/m<sup>2</sup> 이상이거나 고지혈증 또는 고혈압이 있으면서 체질량지수 27 kg/m<sup>2</sup> 이상인 3,731명 환자가 참여하여 1년간 진행된 대규모 무작위 대조군연구이다. 대상군의 평균 체중은 106.2 ± 21.4 kg 이었고, 평균 체질량지수는 38.3 ± 6.4 kg/m<sup>2</sup>였다. 1년 후 리라글루타이드(liraglutide) 투여군은 체중이 8.4 ± 7.3 kg 감소하였고, 위약 대조군은 2.8 ± 6.5 kg이었다. 적어도 5 % 이상의 체중감량을 성공적으로 이룬 환자들의 비율은, 리라글루타이드(liraglutide) 투여군(63.2 %)이 대조군(27.1 %)보다 의미 있게 높았다. 10 % 이상의 체중감량을 거둔 환자의 비율도, 리라글루타이드(liraglutide) 투여군(33.1 %)은 대조군(10.6 %)에 비하여 의미 있게 높았다. 또한, 리라글루타이드(liraglutide) 투여군에서 허리둘레, 혈압, 고지혈증에서 유의한 개선도 관찰되었으며, 체중감량과 독립적으로 혈당의 호전도 관찰되었다.<sup>[61]</sup>

사용량의 경우 당뇨병으로 치료제로 개발된 리라글루타이드(liraglutide)는 1.2 mg, 1.8 mg 제형인데 반하여, 비만 치료목적으로 사용되는 리라글루타이드(liraglutide) 3 mg 주사제형으로 1일 1회 피하지방으로 투여한다.

리라글루타이드(liraglutide) 적용에 따른 주요 부작용은 위장관계 증상이다. 경증-중등도의 구역(nausea)이 위약군 14 %에 비해 39 %까지도 보고되었다. 이외에도 구토, 설사, 변비, 소화 불량, 복통 등의 증상이 보고되었다. 이런 부작용 발생 위험을 낮출 수 있는 가장 좋은 방법은 용량을 서서히 증량하는 것이다.<sup>[62]</sup> 리라글루타이드(liraglutide) 0.6 mg부터 매 주마다 0.6 mg씩 증량해서 5주 후 30 mg까지도 증량해 볼 수 있겠다. 추가적인 연구가 필요하겠으나, 급성 췌장염이 의심되면 약제는 중단해야 되며, 3상 연구들에서 보고된 급성담낭염/담석증의 발생은 체중감소 때문인지 약제 자체 부작용 때문인지는 불분명하다. 주사 시에 투여 되는 단백질에 대한 심각한 과민반응도

드물게 보고되어 주의가 필요하겠다.<sup>[62,63,64]</sup> 갑상선암 발생과 관련하여 FDA 발표 자료에 따르면 랫드에서 권장량보다 8 배 높은 농도에서 갑상선암 발생이 현저히 증가하였다. 임상실험에서 갑상선암이 발생할 비율은 환자 1000명당 1.3명으로 대조군은 1000명당 1명에 비해 높게 나타났다.<sup>[65]</sup> 수질 갑상선암의 생체표식인 혈청 칼시토닌은 리라글루타이드(liraglutide) 치료군에서는 5명중 4명, 대조군에서는 1명에서 나타났으며, 이와 관련하여 FDA는 리라글루타이드 치료군에서 혈청 칼시토닌이 약간 상승되었으나, 여전히 정상수치 범위지이며 15년간의 모니터링이 필요하다고 밝혔다.<sup>[59,65]</sup> 2013년 Johns Hopkins 연구에서 췌장염 발생 가능성과 관련하여 글루카곤유사펩티드-1(GLP-1) 유도체(예 extenatide)와 디펩티딜펩티다제-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 억제제(예: sitagliptin)로 치료한 이력이 급성 췌장염과 상당히 연관성이 있다고 보고되었다.<sup>[66]</sup> 따라서, 인크레틴 유사체(incretin mimetics)로 인한 췌장염 또는 췌장암 발생에 대한 조사는 관심을 갖고 지속되어야 할 것이다.



표 7. 비만 약물치료를 위한 적응증<sup>[35,36]</sup>

---

Mayo 영양클리닉 적응증 항목

---

- 1 체질량지수 > 27 kg/m<sup>2</sup>
  - 2 체중감소를 통해 합병증이나 그 상태가 호전될 것으로 기대되는 경우
  - 3 식사요법과 운동요법 등의 방법을 사용한 치료에 실패한 경험이 있는 경우
  - 4 약물치료를 시작하기 전에 2~4주간 식사요법과 운동요법 등의 시도로 초기 변화를 유도하는데 동의하는 경우
  - 5 주기적인 추적관찰에 동의하는 경우
  - 6 피임을 확실하게 실시하고 있는 가임기 여성
  - 7 치료 시작 전 임신가능성이 있으면 임신반응 검사 등으로 임신이 아닌 것이 확인된 경우
  - 8 약물치료에 이용될 특별한 약물에 금기사항이 없는 경우
-

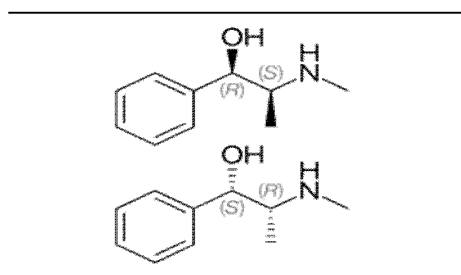
#### 4. 비만치료를 위한 허가초과의약품(off-Label)

비만치료는 환자의 비만 정도, 연령, 성별, 식이성향 등 상태를 잘 파악하고 개별적 처방이 이루어져야 하는 만큼, 때로는 약물의 허가사항 이외의 용도로 사용된 경우가 있을 수 있는데, 이를 허가초과의약품 처방이라고 하며, 반드시 의사가 환자에게 약물의 근거 있는 과학적 효과와 안전성에 대해 충분히 정보를 주고 동의를 받아야 한다. 미국의 경우 처방 된 약물의 약 20 %는 허가초과의약품이며, 국내의 경우에도 상당히 많을 것으로 추정된다. 따라서 허가초과의약품에 대한 체중감소 관련 임상실험 결과를 바탕으로 의료 현장에서 흔하게 사용되고 있는 약물의 안전성과 유효성에 대해 고찰하고자 한다. 일반인에게 미용을 목적으로 사용되는 생약성분과 건강기능식품은 제외하였다.<sup>[74]</sup>

##### 1) 에너지대사 촉진제:

##### 1-1) 에페드린(ephedrine)

- 화학구조 :  $C_{10}H_{15}NO$ , 분자량 : 165.23 g/mol



자연유래 에페드린(ephedrine)은 100년 전 마황에서 추출되었으며, 마황은 중국 한나라 (206 BC-220AD)때부터 한의학에서 천식약과 각성제로 오랜동안 사용되어 온 한약제이다. 마황의 주성분은 L-에페드린(L-ephedrine), (+)-슈도에페드린(pseudo-ephedrine), 노르에페드린(norephedrine), 노르슈도에페드린(norpseudo-ephedrine) 등의 알칼로이드(alkaloid)로 구성되어 있으며, 대한약전에서는 에페드린 알칼로이드(ephedrine alkaloids)가 에페드린(ephedrine) 및 슈도에페드린(pseudoephedrine)으로서 총 0.7 % 이상 함유된 것으로 규정하고 있다. 에페드린(ephedrine)은 감기약, 교감신경 흥분제, 진해제, 진정제, 발한제로 널리 사용되고 있으며, 천식 환자에서 기관지 평활근 확장, 척수마취 또는 침윤마취 때 혈압이 떨어지는 것을 예방할 목적으로 사용되고 있다. 그 외 대사를



Astrup 등은 에페드린/카페인(ephedrine/cafeine) 20/200 mg이 이상적인 배합이라고 보고 하였으며, 대개 60/600 mg/d이 사용된다.<sup>[55]</sup> 이러한 체중감소 효과는 75 %가 식욕 억제에 의한 것으로 25 %만이 대사를 증가에 기인한다. 에페드린/카페인(ephedrine/cafeine) 복합 투여법은 효과가 있으나 비만 치료제로서는 허가받지 못하였으며, 카페인과 병용 시 주요 부작용으로는 정신적, 자율신경적, 위장관 또는 심부정맥 등의 위험 증가가 나타날 수 있어 주의를 요한다. 에페드린(ephedrine)은 강력한 위험물질로 2004년 미국 FDA는 사용자로부터 18,000건의 부작용 보고를 받았는데, 비강 점안 등의 국소적용보다는 주사나 경구투여를 통한 전신적용 시 부작용이 더 흔하게 발생하였다.<sup>[55]</sup>

– 38 –

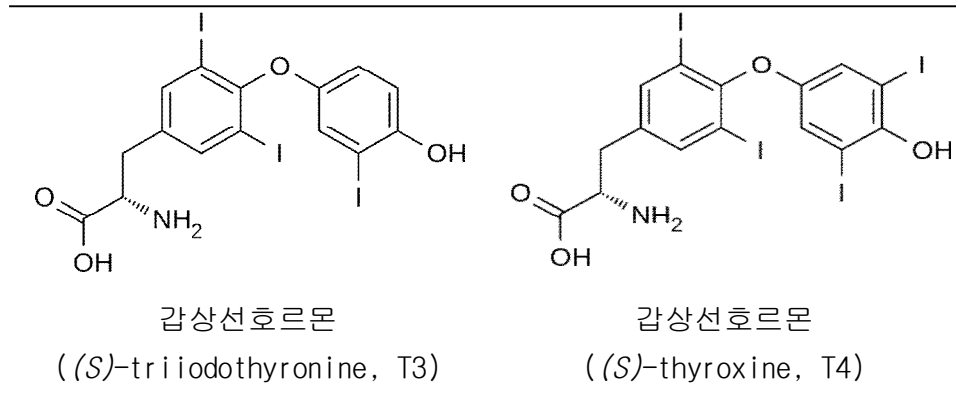


규제하는 마련하였으며, 섭취량을 8 mg으로 제한하고 1일 최대 24 mg을 넘지 않도록 하였고, 2004년 FDA는 에페드린 알칼로이드(ephedrine alkaloids)를 천식, 감기, 알러지 등 이외 사용 및 식품으로 사용하는 것을 금지하였다. 한때, 에페드린(ephedrine)의 식품 첨가를 허용해달라는 식품회사와 FDA의 소송에서 2005년 4월 미국연방지방법원은 에페드린(ephedrine)의 식품함유 금지가 적법하지 않다고 판결하였다. 이후 에페드린(ephedrine) 함유 식품 판매가 일시 허용되었다가, 2006년 8월에 연방항소법원(Tenth Circuit Court)에서 FDA측이 승소하여 에페드린(ephedrine)의 식품 함유가 다시 금지되는 해프닝이 있었다. 그러나 여전히 에페드린(ephedrine)은 구매에 대한 제한은 있지만 식이보충제를 제외한 많은 경우 사용이 가능하다. 호주는 2015년 10월 마황과 에페드린(ephedrine)에 대해 독성물질 관리 기준에 따른 schedule 4 물질로 분리해 처방 사용만 가능하도록 하였고, 독일에서는 2001년 이전까지는 약국에서 자유롭게 구매가 가능하였으나 허용 외 사용의 증가로 마황을 처방에 의한 사용만 가능하도록 바꿨으며, 2006년 4월부터 마황과 에페드린(ephedrine) 모두 처방에 의한 사용만이 가능하도록 하였다. 국내에서도 마황의 안전성에 대한 여러 가지 논란이 제기되었다. 2004년 10월 보건복지부 국정감사를 통해 한방 병·의원에서 처방된 다이어트 첨약에서 에페드린 알칼로이드(ephedrine alkaloids)성분이 검출됐으며, 단기 처방의 일반의약품 1일 복용 최대허용기준치인 61.4 mg을 넘어선 것도 일부 있었다는 것이 알려졌다. 이에, 에페드린(ephedrine)의 1일 복용 최대허용기준치로 61.4 mg이 제시되었으나, 이는 대한약전에서 ‘감기약 표준제조지침’에 나오는 1일 최대허용기준치로, 미국 FDA가 비만치료의 목적으로 승인한 1일 최대허용량은 150 mg이다. 아직도 여러 언론에서는 근거가 빈약한 61.4 mg을 기준으로 에페드린(ephedrine)의 안전성에 대해 부정적이지만, 현재 미국 FDA에서도 의약품의 경우 슈도에페드린(pseudoephedrine) 240 mg/day, 에페드린(ephedrine) 150 mg/day까지는 허용하고 있다. 독일의 ‘German Commission E Monograph’에서는 성인의 경우 1회 투여량을 총 알칼로이드 15~30 mg으로, 그리고 1일 최대 허용량을 120 mg/day로 정하고 있으며, 어린이의 경우 1일 허용량으로서 2 mg을 추천하고 있다.<sup>[28]</sup> 또한 임상의의 치료 지침서인 ‘PDR for Herbal Medicine’에서는 성인의 경우 1회 복용량은 총 알칼로이드 15~30 mg, 1일 복용량은 120 mg으로 규정하고 있으며, Mills는 전통적 투여량은 건조마황 3~12 g/day, 비만에 사용 될 경우에는 에페드린(ephedrine) 60~90 mg/day를 제시하고 있다. 따라서, 임상 및 한방에서 비만치료 영역에서의 마황 사용 지침을 통해 구체적인 투여 적응증, 투여법, 투여량 등에 대한 방법의 제시가 필요하다.<sup>[76]</sup>

## 1-2) 갑상선호르몬(thyroid hormone)

- (T3) 화학구조 :  $C_{15}H_{12}I_3NO_4$ , 분자량 : 650.97 g/mol

(T4) 화학구조 :  $C_{15}H_{11}I_4NO_4$ , 분자량 : 789.41 g/mol



갑상선호르몬(thyroid hormone)은 특정부위에만 영향을 주는 대부분의 호르몬과는 달리 거의 모든 몸세포에서 세포질 대사에 관여하여 기초대사율을 증가시키고 단백질 합성 및 장골성장 조절(성장호르몬과의 동반상승 효과), 신경 성숙과 카테콜아민(예: 아드레날린)에 대한 신체 민감성을 증가시킨다. 특히, 열생성을 유도해 체온유지에 중요한 역할을 한다. 따라서 식욕이 증가하는 데도 불구하고 체중은 오히려 줄고 발열과 발한이 나타난다. 갑상선호르몬(thyroid hormone)은 갑상선의 난포세포에 의해 생산되어, 뇌하수체전엽의 갑상선자극호르몬(Thyrotropin(Thyroid) Stimulating Hormone, TSH)에 의해 조절되며, 전구체인 티로글로불린이 효소에 의해 활성 T4가 된다. T4는 대상조직에서 요오드 타이로닌 탈요오드화효소(iodothyronine deiodinase)에 의해 T3로 전환되어 효과를 나타낸다. 요오드 결핍에 의한 탈요오드화효소의 부족은 갑상선 기능 저하증과 유사할 수 있다. T3는 T4보다 더 적은 양으로도 효과를 나타내는 더 활성화된 형태이다. T3가 대사에 미치는 영향은 심박출량 증가, 심박수 증가, 환기율 증가, 기초대사율 증가, 카테콜아민의 효과 강화(예: 교감신경활동 증가), 뇌발달 강화, 여성의 자궁내막 비후, 단백질과 탄수화물 대사의 증가이다. 갑상선호르몬은 세포의 핵 수용체(nuclear receptors)와 갑상선호르몬 수용체에 작용하며, 이들 수용체는 보조억제인자(co-repressor molecules)와 함께 DNA의 갑상선호르몬 반응 인자(thyroid hormone response elements, TREs)와 결합하게 되며, 이 결합체(수용체/보조억제인자/DNA)는 유전자전사(gene transcription)를 차단한다. T3가 갑상선호르몬수용체와 결합해 수용체/DNA 결합체에서 보조억제인자가 대체해 구조적으로 변형되면, 공활성 단백질(coactivator proteins)을

소집시킨다. T3와 T4는 주로 갑상선호르몬결핍증 치료제로 사용되며, 복용 시 위에서 흡수가 잘된다. T4는 T3보다 대사가 느리며, 일반적으로 하루 1회 복용한다.<sup>[28]</sup>

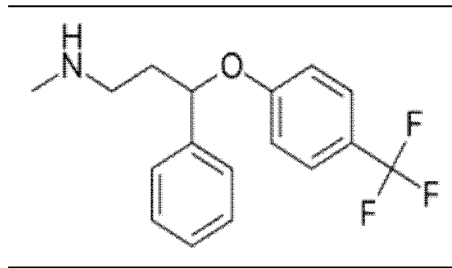
T3 또는 T3/T4의 체중감량의 효과를 보기위해 정상 갑상선기능을 갖고 있는 사람을 대상으로 한 14개의 연구를 분석한 결과에 따르면, 5명에서 12명의 작은 실험군을 대상으로 한 실험에서 갑상선호르몬 처방은 혈중 갑상선자극호르몬(TSH)와 T4 농도를 줄여, 잠재적 갑상선기능항진증(subclinical hyperthyroidism)을 야기시키고, 지속적인 체중감소를 보이진 않았다.<sup>[77,78]</sup> 따라서, 갑상선기능이 정상인 사람의 갑상선호르몬 투여로 인한 체중감소 효과가 불분명함에도 불구하고 여러 나라에서 비만치료를 목적으로 사용되고 있어, 빈맥, 부정맥 및 체단백의 소실 등을 야기하기 때문에 체중 감소를 위한 사용은 주의가 필요하다. 홍콩에서 이루어진 Tang 등의 연구에 따르면 비만치료를 위한 불법적 갑상선 호르몬 투여로 인해 갑상선중독증(thyro-toxicosis), 갑상샘독성 주기마비(thyrotoxic periodic paralysis) 등이 관찰되었다고 보고되기도 하였다.<sup>[79]</sup>

최근 갑상선호르몬 유사체들이 많이 개발되었다. 대부분의 갑상선호르몬은 갑상선 호르몬수용체의  $\alpha$ -효소아형(isoforms)에 작용해 뼈와 심장에 영향을 미치며,  $\beta$ -갑상선 호르몬 수용체를 통해 간에 작용해 지질 저하(lipid lowering)을 야기한다. 갑상선 기능저하 치료에 따른 레보티록신(Levothyroxine, L-T4) 처방은 체중의 저하를 일으킬 수 있으나 지방 제거 보다는 수분의 손실에 의한 것으로 나타났으며, 최근 연구보고에 따르면 갑상선기능저하 환자에 레보티록신(L-T4)투여가 삼요드티로닌(L-triiodothyronine, L-T3) 투여보다 체중저하에 효과적인 것으로 보고하였다. 따라서, 갑상선호르몬 투여가 갑상선기능 정상인에서 지속적인 체중감량 효과를 보인다는 명백한 증거는 없지만 갑상선호르몬 유사물질이 체중감량에 유용하다 볼 수 있다.<sup>[80]</sup>

## 2) 식욕억제 세로토닌 수용체 작용약물 :

### 2-1) 프루옥세틴(fluxetine)

- 화학구조 :  $C_{17}H_{18}F_3NO$ , 분자량 : 309.33 g/mol



프루옥세틴(fluxetine)은 1972년 Eli Lilly에 의해 개발되어 1986년 치료제로 사용되기 시작했으며, 세계보건기구(WHO)에 효과적이고 안전한 필수 약물 리스트에 등재되어 있다. 선택적 세로토닌 재흡수억제제(serotonin selective reuptake inhibitor, SSRI)로 주로 우울증 치료에 사용되며, 포만감 조절과 기초체온 증가 작용으로 에너지 소비 증가를 통한 체중조절제로 사용 가능하다. 체중은 약 6개월까지는 대개 주당 0.5 kg씩 감소하였고, 비만 정도가 심한 사람이 체중감량 효과가 더 뚜렷하게 나타났다. 단, 비만 치료 목적으로 사용 시 6개월이 지나면 효과의 감소로 인한 체중의 재증가가 나타나며, 수면장애가 생길 수 있어 저녁에 투약하지 말 것을 권한다.<sup>[28,81]</sup> 비만한 우울증 환자에게는 우선적 사용을 고려해 볼 수 있지만, 아직 6개월 혹은 1년 이상의 장기치료 효과에 대해서는 입증된 바가 없다. 또한, 강박증, 폭식증, 공황장애, 월경 전 불쾌장애 등의 치료에도 사용되며, 65세 이상의 자살방지나 조루증 치료에도 사용될 수 있다.<sup>[28]</sup>

프루옥세틴(fluxetine)의 부작용은 수면장애, 식욕감퇴, 구강건조, 발진, 구역질, 무력감 등이고, 유념해야 할 부작용으로는 세로토닌증후군, 조증(mania), 발작, 25세 이하에서 자살 행위 증가, 출혈 증가가 있다. 특히, 부정맥, 혈압 장애, 흉통 또는 협심증 등의 심혈관계 이상이 있을 수 있는데, 이는 벤조다이제핀, 삼환계항우울제, 히스타민 차단제 및 칼슘채널차단제 등의 사이토크롬 P450으로 대사되는 약물과의 병용 혹은 음주와 연관이 있었다.<sup>[82]</sup> 갑작스런 복용 중단 시에도 금단증상으로 불안, 어지러움, 감각변화가 일어날 수 있으며, 과다복용 시 나타나는 가장 흔한 부작용은 표4와 같다.<sup>[83]</sup> 프루옥세틴(fluxetine)의 작용기전은 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI)로 치료용량에서는 노르에피네프린과 도파민의 재흡수는 크게 억제하지 않는다.

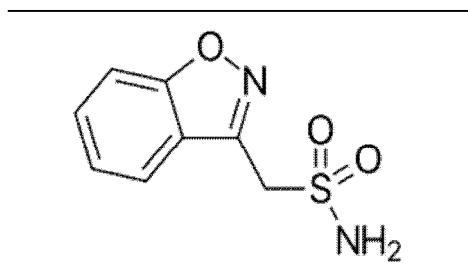
그러나 세로토닌의 재흡수를 지연시켜 그 효과를 지속시키며, 다량 투여 시 랫트에서는 시냅스의 노르에피네프린과 도파민의 현저한 증가를 보였다. 따라서 사람에서 프루옥세틴(fluxetine)의 다량 투여(60-80 mg)는 5HT<sub>2c</sub> 수용체를 억제하고, 그에 따른 노르에피네프린과 도파민 증가로 인해 항우울 효과가 있을 수 있다. 프루옥세틴(fluxetine)은 뇌에서 강력한 GABA 수용체 입체성 조절체인 알로프레그난(allopregnane)의 혈중 농도를 증가시킨다. 노르프루옥세틴(norfluxetine)은 프루옥세틴(fluxetine)의 일차 활성 대사물질로 쥐의 뇌 속 알로프레그난(allopregnane) 농도에 유사한 영향을 갖는다.<sup>[84]</sup> 프루옥세틴(fluxetine)은 칼슘 의존성 염소 통로인 아노타민1(anoctamin 1)의 통로 차단제로 작용하며, 니코틴성 아세틸콜린 수용체(acetylcholine receptor)와 세로토닌-3 수용체(5-HT<sub>3</sub> receptor)와 같은 많은 이온 통로도 억제된다고 알려져 있다. 또한, 스팅고미엘린 유래 세라마이드 수준을 조절하는 주요 인자인 산성 스팅고미엘리나아제(sphingomyelinase)도 억제하는 것으로 알려져 있다.

프루옥세틴(fluxetine)의 생체이용률(bioavailability)은 상대적은 높은 72 %이며, 6-8시간 내에 혈장농도가 최고치에 도달한다. 주로 혈장 단백질인 알부민과  $\alpha$ 1-당단백질( $\alpha$ 1-glycoprotein)과 결합하며, CYP2D6을 포함하는 CYP540계의 동질효소에 의해 간에서 대사된다. 프루옥세틴(fluxetine)의 대사에서 CYP2D6의 역할은 유전적 가변성 때문에 임상적용에 중요하며, 프루옥세틴(fluxetine)을 활성 대사체인 노르프루옥세틴(norfluxetine)으로 바꾸는 역할을 한다. 두 약물은 강력한 CYP2D6 억제제이며, 인체 내에서 극도로 서서히 배출되는 특성은 다른 항우울제와 구별되는 특징이다. 시간이 갈수록, 두 약물은 대사를 억제해 프루옥세틴(fluxetine)은 1회 적용 시 반감기가 1~3일이지만, 장기 복용 시 4~6일로 바뀌고, 노르프루옥세틴(norfluxetine)은 장기복용 시 16일로 길어진다. 따라서, 혈중 약물과 활성 대사체 농도는 치료 첫 몇 주간 높아지고, 4주 후부터는 일정 농도로 유지된다. 게다가 뇌 속의 프루옥세틴(fluxetine)과 그 대사체 농도는 치료 시작 첫 5주간 지속적으로 증가한다. 즉, 현 치료농도의 최고 효과를 약 한달 뒤에 볼 수 있는 것이다. 혈중 노르프루옥세틴(norfluxetine) 농도는 치료가 중단된 4주 후 약 80 % 수준이었으며, 7주가 지나서도 혈중에서 감지되었다. 임신 중 사용의 안전성은 명확하지 않다. 약물 상호작용으로 인한 세로토닌증후군의 가능성 때문에 페넬진(phenelzine), 트라닐시프로민(tranylcypromine)과 같은 모노아민산화효소억제제(MAOI) 복용(2주간의 이력 포함)과 프루옥세틴(fluxetine)을 함께 복용하는 것은 금기사항이다. 프루옥세틴(fluxetine) 과민증이나 항정신병 치료제인 피모젯(pimozide) 또는 치오리다진(thioridazine)을 복용하고 있는 경우에도 사용금기

신경계	위장관계	기타
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 불안</li> <li>■ 초조함</li> <li>■ 불면증</li> <li>■ 졸림</li> <li>■ 피로감 또는 무력증</li> <li>■ 진전</li> <li>■ 어지럼 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 식욕부진</li> <li>■ 메스꺼움</li> <li>■ 설사</li> <li>■ 혈관 확장</li> <li>■ 구강건조증</li> <li>■ 시야 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 비정상적 사정</li> <li>■ 발진</li> <li>■ 발한</li> <li>■ 성욕감퇴</li> </ul>

## 2-2) 조니사마이드(zonisamide)

- 화학구조 :  $C_8H_8N_2O_3S$ , 분자량 : 212.227 g/mol



조니사마이드(zonisamide)는 미국, 영국, 호주에서 성인의 부분적 발작을 치료하기 위한 보조치료제이며, 일본에서는 부분 발작(단순, 복합, 이차적 전신성), 전신성(긴장성, 강직성, 비정형 결여)과 혼합형 발작의 보조와 단독치료제로 승인되었다. 그 외 체중 조절 편두통 등 신경성 통증 치료 효과 등에 대해 보고된 바 있으며, 양극성 우울증치료를 위해 정신과 의사에 의해 허용 외 사용되고 있다. 작용 기전은 정확히 알려져 있지 않지만, 나트륨과 T-type 칼슘통로를 차단하며, 약한 탄산무수화효소억제제(Carbonic anhydrase inhibitors)로, GABA 및 글루타메이트 신경전달 조절인자이다. 체중조절과 관련된 기전으로는 세로토닌과 도파민의 농도를 증가시켜 식욕을 억제하고, 탄산탈수효소억제를 통해 미각에 영향을 미쳐 체중감소를 유도하는 것으로 알려져 있다. 다른 약물간의 상호작용으로는 조니사마이드(zonisamide)와 다른 탄산탈수효소억제제가 아모바르비탈(amobarbital)과 작용하여 와다 검사(WADA test) 시 불충분한 마취를 야기하고, 다른 대사성 산증 발생 가능성이 증가시키는 것으로 알려져 있다. 조니사마이드(zonisamide)의 대사는 주로 사이토크롬 P3A4 동위효소에 의해서지만, 사이토크롬 P3A와 사이토크롬 P3A5에 의해서도 이루어지며, 1,2-벤지소자졸(benzisoxazole) 고리의 환원성 분해를 통해 2-(sulphamoylacetyl)-phenol이 된다. 사이크롬 P3A4 효소에 영향을 주는 진균치료제 케토코나졸(ketoconazole), 미코나졸(miconazole)과 플루코나졸(fluconazole), 거부반응방지제 시클로스포린(cyclosporine), 항간질제 카르바마제핀(carbamazepin)에 의해서는 대사가 억제된다. 최고농도 도달시간은 2.8~3.9시간으로 비교적 빠른 편이며, 음식 섭취와 생체이용률과는 무관하다. 간질의 경우, 대부분의 연구는 하루 2회, 200~600 mg 범위 내 복용하도록 하고, 혈청 농도는 15~40 mg/ml를 유지하도록 하고 있다.



개방표지시험(open label trial)에서 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)의 증상을 완화시켰다.<sup>[28]</sup> 조니사마이드(zonisamide)를 사용한 Gadde KM 등의 체중조절 효과 관련 무작위 대조군 임상시험 결과에 따르면 1일 100~600 mg을 투여한 군이 32주 후 위약군(1.7 kg)에 비해 약 5배 더 많은 평균 9.2 kg의 체중감량을 보였고, 16주째 5 % 이상 체중감량비율도 조니사마이드(zonisamide) 투여군의 경우 57 %로서 위약군의 10 %에 비해 5.7 %로서 위약군의 10 %에 비해 5.7배 더 많았다. 부작용에 있어서는 비교적 잘 견디었다. 이후 부프로피온(bupropion)과 병합할 경우 조니사마이드(zonisamide) 단독투여보다 더 많은 체중감량을 보였다.<sup>[85,86]</sup> 조니사마이드(zonisamide)의 부작용은 표 8와 같다.<sup>[87,88,89]</sup>

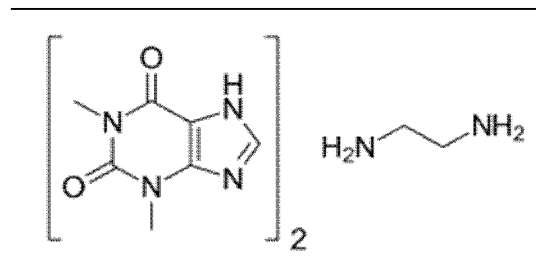
**표 9. 조니사마이드(zonisamide) 복용 부작용**<sup>[87,88,89]</sup>

다발하는 부작용 (>10 % 발생률)	흔히 발생하는 부작용 (1-10 % 발생률)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 식욕 부진</li> <li>▪ 졸림</li> <li>▪ 어지러움증</li> <li>▪ 불안</li> <li>▪ 과민성</li> <li>▪ 혼란 상태</li> <li>▪ 우울증</li> <li>▪ 복시(Diplopia)</li> <li>▪ 기억 장애</li> <li>▪ 산성혈증</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 반상출혈</li> <li>▪ 과민증</li> <li>▪ 불안</li> <li>▪ 신장결석증</li> <li>▪ 불면증</li> <li>▪ 정신이상</li> <li>▪ 주의 산만</li> <li>▪ 팔다리 부종</li> <li>▪ 눈떨림</li> <li>▪ 감각이상</li> <li>▪ 언어 장애</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 진전</li> <li>▪ 복통</li> <li>▪ 발한, 발열</li> <li>▪ 피로, 성욕감퇴</li> <li>▪ 변비</li> <li>▪ 설사</li> <li>▪ 소화불량</li> <li>▪ 체중감소</li> <li>▪ 구역</li> <li>▪ 발진</li> <li>▪ 소양감, 탈모</li> </ul>



### 3) 이뇨·혈관확장제 : 아미노필린(Aminophylline)

- 화학구조 :  $C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ , 분자량 : 420.427 g/mol



아미노필린(aminophylline)은 xanthine유도체로 노르아드레날린 신경계를 통하여 중추신경계에 작용하는 약물이며, 티오피린(theophylline)과 에틸렌다이아민(ethylene-diamine)(2:1)의 복합제이다. 기도평활근과 폐혈관을 이완하고 혈류량을 증가시켜, 천식과 만성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)에 기관지확장제로 사용되는데, 국소적 비만 치료에 아미노필린(aminophylline)주사요법 및 아미노필린(aminophylline) 크림이 사용되고 있다. 작용기전은 지방 세포에서 지방 분해 억제와 연관된 포스포디에스테라아제(Phosphodiesterase, PDE)를 억제하여 cyclic AMP를 증가시키고 R-site 아데노신 수용체를 억제하여 지방 분해를 촉진 할 수 있다.<sup>[28,90]</sup>

2001년 실시된 임상연구에 따르면, 국내 2개 병원 비만클리닉에 내원한 체질량지수(BMI)  $25 \text{ kg/m}^2$  이상의 비만 여성 62명을 대상으로 아미노필린(aminophylline) 투여군과 대조군의 체중변화를 8주간 관찰한 결과, 체중은 각각 3.8 kg과 4.4 kg, 체질량지수(BMI)는  $1.53 \text{ kg/m}^2$ 과  $1.75 \text{ kg/m}^2$ , 허리둘레는 4.3 cm과 4.0 cm, 체지방률은 2.2 %과 2.8 %씩 각각 감소하여, 양군 모두 유의한 감소를 보였다. 하지만 양군간의 감소 정도에는 전혀 유의한 차이가 없었다.<sup>[90]</sup> 아미노필린(aminophylline) 크림을 이용한 국소요법에 관한 연구로는 Greenway 등의 연구에 따르면 6명의 여성에게 무작위 배정, 이중 맹검, 위약-대조군 연구로 한쪽 대퇴부에는 아미노필린(aminophylline) 크림을, 반대편에는 위약을 주 5회 이상 바른 후 30분간 랩을 씌우도록 하고, 800 kcal의 저열량 식사와 운동을 병행하여 4주간 추적 관찰하였다. 6명 중 5명에서 아미노필린(aminophylline) 크림을 적용한 대퇴부둘레가 평균  $1.5 \pm 0.77 \text{ cm}$  감소하여 위약군의 경우와는 유의한 차이를 보였다고 하였다.<sup>[91]</sup> 두 번째 연구는 Hamiltone 등이 12명의 여성을 대상으로 한쪽 대퇴부에는 아미노필린(aminophylline) 크림을, 반대편에는 위약을 6주간

구분	이상반응
정신신경계	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 두통, 불면, 흥분, 불안, 어지럼, 이명, 진전, 마비 등</li> </ul>
순환기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 심계항진, 기외수축, 흉조, 안면창백, 빈맥, 부정맥, 저혈압 등</li> </ul>
소화기계	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 구역, 구토, 식욕부진, 복통, 소화불량, 설사, 복부팽만감, 위자극 등</li> </ul>
대사 및 영양계	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 혈청요산치상승, 저인산혈증, 저나트륨혈증 등</li> </ul>
기타	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 과민반응(발진, 가려움), 단백뇨 등</li> </ul>



### 3. 결론

현대인의 삶에서 비만은 미용의 측면과 함께 건강에 위험을 초래할 수 있어 치료가 필요한 만성 질환으로 인식 되어 있다. 세계 각국은 비만 치료를 위해 각고의 노력과 엄청난 비용을 투자하고 있으나 여전히 비만 유병률은 증가 추세이며, 국내 여건도 이와 비슷하다. 비만을 성공적으로 치료하기 위해서는 식이조절 및 운동처방 등 생활요법만으로는 부족하며 장기적인 약물치료의 병행이 필요한 데, 아직까지 장기적으로 믿고 사용할 수 있는 비만치료제가 없어 향후 비만치료제 시장은 크게 성장할 것으로 예측된다. 현재 사용되고 있는 비만치료제는 사용기간에 따라 단기와 장기 사용 치료제로 구분할 수 있는데, 단기 치료제의 경우 중추신경계 작용약물로 의존성 등 정신적인 문제가 발생할 수 있고 근본적인 비만 치료제로의 사용이 어려우며, 단독으로 처방되는 것이 아니라 식욕억제제 등 타 약물과 병용하여 사용 되고 있어 문제가 될 수 있다. 장기 사용 비만 치료제의 경우 2010년 시부트라민의 심장 부작용으로 인한 비만시장에서의 퇴출처럼 아직 그 효과 및 안전성에 대한 입증이 미흡하다. 물론 약물의 승인 과정에서 효과에 대한 입증과 발생가능한 부작용에 대한 충분한 검토가 이루어지고는 있지만, 승인 후 판매를 통한 다각적인 적용이 이루어진 후에야 약물 사용 부작용이 감지될 수 있다. 따라서 아직까지는 비만치료제의 사용 시 각별한 주의가 필요하며 반드시 권장된 사용 지침을 따르는 것이 중요하다. 또한, 비만 치료제를 3~6개월 이상 투여하면 초기에 비해 체중 감량 효과가 떨어지는 경향이 있는데 내약성 보다는 감소된 체중에 인체가 재적응하려는 현상으로 보이며, 이런 경우 체중의 재증가를 막기 위해 약제를 바꾸거나 병합 투여하기도 하는데 위험대비 효과(risk to benefit ratio)를 고려하여 사용 할 것을 권고한다. 비만 치료제의 선택 시 가장 이상적인 방법은 직접적인 치료 효과뿐만 아니라, 성별(gender) · 나이(age) · 식이습관(dietary statue) · 비만성 병존질환(comorbidities accompanying obesity) 및 유전적 영향(genetic make-up) 등 여러 요소를 반영해 안전성을 고려하는 것으로, 환자의 개별적 특성에 따른 관리 방식, 즉 식사조절과 운동, 행동 수정 및 정기적인 추적관찰 등 종합적인 프로그램의 개발하여 적용하는 것이다. 아울러, 환자에게 약물에 대한 충분한

정보를 제공하여 효과에 따른 부작용을 감지하게 하고 적절한 시기에 치료 지속 여부를 재검토하여야 할 것이다. 하지만 현실적으로 효과적인 약물의 선택 및 치료 방법의 결정은 매우 어렵다. 왜냐하면 높은 체중 감소율을 보인 리라글루타이드가 현재까지는 가장 이상적인 비만치료제로 판단되나 부작용으로 인한 복용중단 위험 또한 2.94배(위약대비)로 가장 높고, 마진돌(mazindol)처럼 미국에서는 사용되지 않고 있으나 국내에서는 아직 비만 단기 치료제로 사용되고 있는 경우도 있으며, 비만치료제 중 지방흡수차단제로 최근 세계 시장점유율 1위를 차지하고 있던 오르리스타트(orlistat)는 탄수화물과 채식위주의 식습관을 가지고 있는 한국인에게는 부적합한 약물로 보고된 바 있기 때문이다.<sup>[3,7]</sup> 따라서, 처방정보데이터(Highlights of prescribing information)의 분석을 바탕으로 국내 실정에 맞는 비만 치료제의 사용지침을 마련하여 관리하고, 항상성 유지를 위해 상호 보상적으로 작용하는 체중조절기전의 특성을 반영한 혼합·병행 치료방법의 개발 및 새로운 혼합제제의 개발 등의 노력이 필요할 것으로 보인다.<sup>[73]</sup> 한편, 치료와 미용이라는 두 가지 측면을 무시할 수 없는 비만치료의 특성상 의료 현장에서 허가받지 못한 약물의 사용이나 허가된 약물일지라도 허가사항 외 처방 사례가 상당할 것으로 추정된다. 이에 따른 관리 방안은 약물 오남용 등의 부작용 방지를 위한 의료진, 환자 그리고 정부의 상호적 관심과 관리로 여겨지며, 기존 비만 치료제의 단점을 극복하기 위한 새로운 비만 치료제의 연구개발도 하나의 효과적인 대안이 될 수 있기 때문에 우리나라 바이오 의약품계의 적극적인 비만 치료제 개발 참여와 연구개발 환경 조성을 위한 정부차원의 지원이 이루어졌으며 한다.

## 4. 참고문헌

1. World Health Organization: Regional Office for Europe. Obesity. Geneva: World Health Organization, c2016 [cited 2016 Oct. 30].  
[Internet site] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Kopelman PG. Obesity as a medical problem, *Nature* 404(6778): 635–643 (2000).
3. 김철식. 비만약제의 최신지견(Recent Advances for Anti-Obesity Agents), *The Journal of Korean Diabetes* : 16:260–268(2015).  
[Internet site] <http://dx.doi.org/10.4093/jkd.2015.16.4.260>.
4. Korean National Statistical Office. The statistics of life table 2014.  
[Internet site] [http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx\\_cd=2705](http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2705)
5. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss reserch using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:941–947 (1997).
6. Kim KK. Safety of anti-obesity drugs approved for long-term use. *Korean J Obes March*; 24:17–27 (2015).
7. Glandt, M, Itamar R. Present and future: pharmacologic treatment of obesity. *J Obesity* 1–13 (2011).
8. Controlled Substance Schedule. [Internet site] <http://drugs.emedtv.com/controlled-substances/controlled-substance-schedule.html>.
9. Joseph T. Dipiro ,한국임상약학회 편, 약물치료학(Pharmacotherapy, 최적의 임상 약료서비스 제공을 위한 약물요법), 신일북스 (2014).
10. Maite Solas, Fermin I. Milagro, Diego Martinez-Urbistondo, Maria J. Ramirez, and J. Alfredo Martinez. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. *Trends in Phamacological Sciences*, Vol. 37, No7 (2016).
11. 김용성. 비만치료제. *대한내과학회지* ; S480–S484, 제63권 부록2호 (2002).
12. 안인숙, 박건영, 도명술, 체중조절 기전과 항비만 기능성물질, *J Korean Soc Food Sci Nutr* 36(4), 503~513 (2007).
13. Ransac S, Gargouri Y, Moreau H, Verger R. Inactivation of pancreatic and gastric

- lipases by tetrahydrolipastatin and alkyl-dithio-5-(-2nitrobenzoic acid). A kinetic study with 1,2-didecanoyl -sn-glycerol monolayers, *Eur J Biochem* 202:395-400 (1991).
14. Palou A, Pico C, Bonet ML, Food Safety and functional foods in the European Union: obesity as a paradigmatic example for novel food development. *Nutr Rev* 62:169-181 (2004).
  15. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS., A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50:1714-1719 (2001).
  16. 김성수. 기능성 높은 새로운 비만치료제의 전망. 대한비만학회 춘계학술대회. p 165-175(2004)
  17. Cinti S. the adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 73:9-15 (2005).
  18. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, Spiegelman BM. Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 14:1293-1307 (2000).
  19. 약학정보원. [Internet site] [http://www.health.kr/drug\\_info/basedrug/show\\_detail.asp?idx=81775](http://www.health.kr/drug_info/basedrug/show_detail.asp?idx=81775)
  20. 김경곤, 장기간 사용이 허가된 비만 치료제의 안전성, 대한비만학회지, Vol.24(1), p.17 (2015).
  21. Rohan Khera, Mohammad H. Murad, Apoorva K. Chandar, Parambir S. Dulai, Zhen Wang, Larry Prokop, Rohit Loomba, Michael Camilleri, Siddharth Singh. Comparative Efficacy and Tolerability of Long-Term Pharmacological Interventions for Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gastroenterology*, Vol 150, S87 (2016).
  22. 비만치료제 벨빅 고공행진 이유는? 안전성의 ‘힘’ . [Internet site]: <http://www.medicaltimes.com/News/1107461>
  23. 되살아나는 비만치료제시장 [Internet site] <http://news.naver.com/main/read.nhn?mode=LSD&mid=sec&sid1=101&oid=003&aid=0007367416>
  24. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in

- obese patients. *Diabetes Care* 27:155-161 (2004)
25. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 363:245-256 (2010)
  26. 윤영숙. 대한임상건강증진학회 2012년 춘계 통합학술대회 연수강좌. [Internet site] <http://www.healthpro.or.kr/journal/list3.php?code=study>
  27. 식욕억제제 진입규제 풀어 논란 ‘보도관련 설명자료’. [Internet site] <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=1303&seq=32976&sitecode=1&cmd=v>
  28. 위키백과. [Internet site] <https://en.wikipedia.org>
  29. Phendimetrazine. [Internet site] <https://empower.pharmacy/drugs/phendimetrazine-tartrate-capsule.html>
  30. 이종민, 이강욱, 주진형, 박종익, Phendimetrazine 사용으로 유발된 정신증적 장애 2예, *대한정신약물학회지* 21:95-98 (2010).
  31. DRUG RECORD\_DIETHYLPROPION. [Internet site] <https://livertox.nlm.nih.gov/Diethylpropion.htm>
  32. MFDS\_비만치료제 사용상의주의사항(염산디에틸프로피온). [Internet site] <https://www.mfds.go.kr/antidrug/index.do?nMenuCode=48&mode=view&boardSeq=2538>
  33. FDA\_Phenylpropanolamine(PPA) Information Page. [Internet site] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm150738.htm>
  34. 페닐프로판올아민. [Internet site] <http://terms.naver.com/entry.nhn?docId=1227222&cid=40942&categoryId=32820>
  35. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *International journal of obesity and related metabolic disorders. journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26:262-273 (2002).
  36. Kang JG, Park CY, Kang JH, Park YW, Park SW: Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12:876-882 (2010).
  37. Mazindol Granted Orphan Drug Designation in the US & Europe for Treatment of



- Narcolepsy. [Internet site] <http://www.prnewswire.com/news-releases/mazindol-granted-orphan-drug-designation-in-the-us--europe-for-treatment-of-narcolepsy-300296065.html>
38. Mazindol. [Internet site] <https://www.drugs.com/mtm/mazindol.html>
  39. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142:532-546 (2005).
  40. Thompson WG, Cook DA, Clark MM, Bardia A, Levine JA. Treatment of obesity. *Mayo -Clin Proc* 82:93-101 (2007).
  41. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 20:270-279 (2000).
  42. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbarger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 281:235-242 (1999).
  43. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, Weiss SR, Crockett SE, Kaplan RA, Comstock J, Lucas CP, Lodewick PA, Canovatchel W, Chung J, Hauptman J. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21:1288-1294 (1998).
  44. U.S. Food and Drug Administration. Orlistat (marketed as Alli and Xenical): early communication about an ongoing safety review, FDA (2009) [Internet site] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180025.htm>
  45. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 31:53-65 (2008).
  46. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:560-567 (2013).
  47. Lam DD, Przydzial MJ, Ridley SH, Yeo GS, Rochford JJ, O'Rahilly S, Heisler LK. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist promotes hypophagia via downstream

- activation of melanocortin 4 receptors. *Endocrinology* 149:1323-8 (2008).
48. Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med* 339:725-32 (1998).
  49. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 363:245-56 (2010).
  50. 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* 96:3067-77 (2011).
  51. 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 BLOOMDM study. *Obesity (Silver Spring)* 20:1426-36 (2012).
  52. Birnbaum MJ. Lipolysis: more than just a liase. *J cell Biol* 161:1093-1103 (2003).
  53. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 376:595-60 (2010).
  54. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 21:935-43 (2013).
  55. Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res* 12Suppl:167S-73S (2004).
  56. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, Di Pillo S, Chiarelli F, Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res* 2011;95:189-199.
  57. Tremblay A, Chaput JP, Bérubé-Parent S, et al. 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* 63:123-134 (2007).
58. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. 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* 377:1341-1352 (2011).
  59. SUMMERY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA. [Internet site] [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov) (PDF)
  60. Effect of Liraglutide on Body Weight in Nondiabetic Obese Subjects or Over weight Subjects With Co-morbidities: SCALE™-besity and Prediabetes. *Clinical Trials.gov*. 13 November 2014. NCT01272219. Retrieved 17 January (2015).
  61. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 373:11-22.59.64 (2015).
  62. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity (Silver Spring)* 23 Suppl 1:S7-S11 (2015).
  63. 김원준, 이창범. 비만 치료의 최신 지견. *대한내과학회지: 제90권 제2호 통권 제66호* pp.121-126 1226-329X KCI (2016).
  64. New phase 3a data demonstrate that 9 out of 10 adults with obesity lost weight with liraglutide 3 mg and clinical trial completers lost an average of 9.2 %(PDF). *Obesity-Week 2014*. Boston: Novo Nordisk A/S. 4 November 2014. Retrieved 17 (2015).
  65. Mary Parks, M.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H., Weighing Risks and Benefits of Liraglutide – The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy, *N Engl J Med*, 362:774-777 (2010).
  66. Sonal Singh; Hsien-Yen Chang; Thomas M. Richards; Jonathan P. Weiner; Jeanne M. Clark; Jodi B. Segal (April 8, 2013). "Glucagonlike Peptide 1-.Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus". *JAMA Internal Medicine*. 173: 534. doi:10.1001/jamainternmed. 2720 (2013).
  67. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and

- Adverse Events. JAMA. 315(22):2424-2434 (2016).
68. 조정진. 대한임상건장증진학회 2015년 추계 학술대회 심포지움.  
[Internet site] <http://www.healthpro.or.kr/journal/list3.php?code=seminar>
  69. Yanovski SJ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med 346:591-602 (2002).
  70. Hensrud DD: Pharmacotherapy for obesity. Med Clin North Am 84:463-476 (2000).
  71. Mayo 영양클리닉. [Internet site] <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obesity/basics/definition/con-20014834>
  72. No authors listed. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. JAMA 276:1907-1915 (1996).
  73. 김은숙, 안철우. 비만치료제의 현 위치 및 전망, 임상당뇨병 제11권 제3호 통권37호 pp.159-164 1229-9693 (2010).
  74. 이상엽. 비만 환자를 위한 맞춤형 약물 처방: 허가초과의약품(off-Label) 포함: 대한비만학회 제22회 연수강좌.
  75. 심경원. 비만의 약물 치료. [Internet site] [jubong2k.tistory.com/attachment/1309485932.pdf](http://jubong2k.tistory.com/attachment/1309485932.pdf)
  76. 장인수, 양창섭, 황의형, 마황의 안전성에 대한 논란과 비만 치료에 있어서 마황 사용 지침의 필요성. 대한한방비만학회지, 제7권 제1호 23-29 (2007).
  77. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroid illnesses: a systematic review. J clin Endocrinol Metab 94:3663-3675 (2009).
  78. Elizabeth N. Pearce, Thyroid hormone and obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 19(5):408-13 (2012).
  79. Tang MH, Chen SP, Ng SW, et al. Case series on a diversity of illicit weight reducing agents: from the well known to the unexpected. Br J Clin Pharmacol; 71:250-253 (2011).
  80. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. N Engl J Med ;362:906-916 (2010).
  81. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. Int J

- Obes Relat Metab Disord 18:129-35 (1994).
82. Dalfen, Ariel K, Stewart, Donna E. Who develops severe or fatal adverse drug reactions to selective serotonin reuptake inhibitors? Can J Psychiatry 46:258-62 (2001).
  83. "Toxicity". Fluoxetine. [Internet site]<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3386?from=summary#section=Toxicity>.
  84. Drug interactions between dextromethorphan and fluoxetine. [Internet site] <https://www.drugs.com/drug-interactions/dextromethorphan-with-fluoxetine-844-0-1115-0.html>.
  85. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. JAMA 289:1820-5 (2003).
  86. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, Wagner HR. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, openlabel study. J Clin Psychiatry 68:1226-9 (2007).
  87. Mimaki, T; Suzuki, Y; Tagawa, T; Karasawa, T;Yabuuchi, H . "[3H]zonisamide binding in rat brain". Medical Journal of Osaka University. 39 (1-4): 19-2. PMID 1369647 (1990).
  88. Ueda, Y; Doi, T; Tokumaru, J; Willmore, J . "Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures". Molecular Brain Research. 116 (1-2): 1-.doi:10.1016/S0169-328X(03)00183-9.PMID 12941455 (2003).
  89. "Zonegran® Product Information" (PDF). TGA eBusiness Services. SciGen (Australia) Pty Ltd. 4 April 2013. Retrieved 18 (2013).
  90. 윤영숙, 고희정, 박혜순. 아미노필린 피하 주사의 체중 감량 효과. 대한비만학회지, 제10권 제4호 (2001). [Internet site] [210.101.116.28/W\\_files/kiss8/28600243\\_pv.pdf](http://210.101.116.28/W_files/kiss8/28600243_pv.pdf)
  91. Greenway FL, Bray GA. Regional fat loss from the thigh in obese women after adrenergic modulation. Clinic Therapeu 1987;9:663-669.
  92. Hamilton EC, Greenway FL, Bray GA. Regional fat loss from the thigh in women using topical 2 % aminophylline cream(abstract). Obesity Res 1(S2):95S (1993).

93. Terzian CG, Simon PA. Aminophylline hypersensitivity apparently due to ethylenediamine. *Ann Emerg Med* 21:312-317 (1992).
94. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS).  
[Internet site] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>
95. 국가법령정보센터. [Internet site] <http://www.law.go.kr/LSW/lsInfoP.do?lsiSeq=159002#0000>
96. 문현석. 신기술 바이오 분야 글로벌 산업동향으로 본 비만치료제 개발의 향후 전망, BRIC View. T08 (2015).
97. Matthew M. Sherman, PharmD, Sinziana Ungureanu, PharmD Candidate, and Jose A. Rey, PharmD, BCPP. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave); Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P&T*. 41(3): 164, 166-168, 171-172 (2016).
98. 송도경, 성연아. 비만:서론, *Korean J Med* 84(5): 619-623 (2013).  
[Internet site] <http://www.e-sciencecentral.org/articles/SC000008975>
99. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev*. 8 (Suppl 1):13-17 (2007).
100. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 355:763-778 (2006)
101. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 338:1-7 (1998)
102. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 138:24-32 (2003).