

신약 중심의 비만 약물요법

노 은 · 김 민 선 | 울산대학교 의과대학 아산병원 내과

New and emerging drugs for the treatment of obesity

Eun Roh, MD · Min Seon Kim, MD

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Obesity has become a global public health problem. The importance of obesity is highlighted by the fact that obesity-related comorbidities, such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, and cancer, are a leading cause of death in Westernized countries. As endorsement of lifestyle modifications has proven to be inadequate to combat obesity, pharmacological treatment has become more critical for weight reduction as well as for the treatment of obesity-related morbidity and mortality. However, safety issues dampened the success of the development of anti-obesity drugs, leaving orlistat as the single approved drug for long-term weight management until 2012, when two new anti-obesity drugs were approved by the FDA: lorcaserin and phentermine/topiramate. In 2014, another two drugs were approved by the US FDA for the treatment of obesity: naltrexone/bupropion and liraglutide. In this review, we describe the new FDA-approved anti-obesity drugs and briefly introduce other anti-obesity drugs still under development. (Word count: 144)

Key Words: Obesity; Drug; Development

서론

비만증의 유병률이 미국을 비롯한 세계 여러 나라들에서 놀라운 속도로 증가하고 있다[1]. 우리나라도 예외는 아니어서 비만증을 체질량지수(body mass index, BMI) 25 kg/m² 이상으로 정의할 때, 성인 인구의 30.8%가 비만증을 가지고 있으며, 특히 제2당뇨병 환자의 44.4%가 비만증을 동반하고 있다[2]. 비만증은 제2형 당뇨병, 고혈압, 심혈관질환, 수면무호흡증후군, 퇴행성관절질환, 지방암, 대장암 등 다양한

질환의 발생률을 증가시키므로, 비만증의 급격한 증가는 심각한 보건의료의 문제로 인식되고 있다[1,3,4]. 비만증의 치료로 식이습관의 교정 및 운동량 증가를 통한 체중감량이 우선적으로 권장된다[5]. 하지만 이러한 비약물적 치료법만으로 성공적인 체중감량에 도달하지 못하거나, 심각한 유병질환을 동반하는 중증 비만증에서는 약물치료가 반드시 필요하다[6,7].

비만증치료제에 대한 강력한 필요성에도 불구하고, 장기간 사용이 가능한 효과적인 비만치료제 개발은 그다지 성공적이지 못하였다. 지금까지 개발된 가장 강력한 비만치료제인 fen-phen은 세로토닌계 약제인 fenfluramine과 교감신경흥분제인 phentermine의 복합제제로 탁월한 체중감량 효과를 보였지만, fenfluramine이 심장 판막에 존재하는 5-hydroxytryptamine 2B (5-HT_{2B}) 수용체에 작용하여 심장 판막질환을 야기함이 밝혀지면서 1997년에 시판이 중단되었

Received: March 16, 2015 Accepted: March 30, 2015

Corresponding author: Min Seon Kim
E-mail: mskim@amc.seoul.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Newly-approved anti-obesity drugs

Drug	Dosage	Mechanism of action	Common adverse events	Date of FDA approved
Lorcaserin (Belviq)	10 mg oral twice daily	5-HT _{2c} agonist	Headache, upper respiratory tract infection, dizziness, nausea, constipation, and fatigue	June 27, 2012
Phentermine/topiramate (Qsymia)	7.5 mg of phentermine/46 mg of topiramate ER once daily	Phentermine (amphetamine that increases the release of noradrenaline, dopamine and serotonin)/topiramate(anticonvulsant, precise mechanism of action unknown)	Dry mouth, unpleasant taste, diarrhea, constipation, vomiting, headache, insomnia	July 17, 2012
Naltrexone/bupropion (Contrave)	8 mg of naltrexone/90 mg of bupropion 2 tablets twice daily	Naltrexone (μ-opioid receptor agonist)/bupropion (dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor)	Nausea, constipation, headache, vomiting, dizziness, insomnia, dry mouth, and diarrhea	September 10, 2014
Liraglutide (Saxenda)	3 mg subcutaneous injection once daily	Long-acting GLP-1 analog	Nausea, diarrhea, constipation, hypoglycemia, headache, decreased appetite, pancreatitis, kidney failure, gallbladder problems and increased heart rate	December 23, 2014

FDA, Food and Drug Administration; 5-HT_{2c}, 5-hydroxytryptamine 2C; ER, extended-release; GLP-1, glucagon-like peptide-1.

Table 2. Anti-obesity molecules in clinical development

Drug	Mechanism of action	Clinical development phase
Agents acting through central mechanisms		
Zonisamide/bupropion (Empatic)	Zonisamide (carbonic anhydrase inhibitor)/bupropion (dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor)	Phase III ongoing
Tesofensine	Serotonin–noradrenaline–dopamine reuptake inhibitor	Phase III ongoing
Velnepril	Neuropeptide Y5 receptor antagonist	Phase II completed
Agents acting through peripheral mechanisms		
Cetilistat	Pancreatic lipase inhibitor	NDA approved in Japan
Beloranib	methionine aminopeptidase 2 inhibitor	Phase III ongoing

NDA, new drug application.

미국 식품의약국 승인을 받은 새로운 비만치료제

1. Lorcaserin (Belviq)

Lorcaserin은 식욕조절중추인 시상하부에 존재하는 세로토닌 수용체 5-HT_{2c}에 선택적으로 작용하는 약물로, 식욕억제 물질을 생산하는 proopiomelanocortin (POMC) 뉴런을 흥분시켜 포만

다[8]. 그 다음으로 많이 사용하던 비만치료제인 sibutramine (Reductil)은 중추신경계에 작용하여 시냅스에서 세로토닌/노르에피네프린 재흡수를 방해함으로써 식욕억제작용을 유도하는 약물로 심혈관질환의 위험성을 증가시킨다는 이유로 2010년에 사용이 중지되었다[9]. 또한 rimonabant를 비롯한 여러 비만 신약들이 부작용과 약한 항비만 효과로 인하여 개발이 중단되거나, 사용이 불허되었다. 그러다가 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 2012년에 lorcaserin과 phentermine/topiramate 복합제를, 2014년에 naltrexone/bupropion 복합제와 liraglutide를 비만치료제로 사용할 수 있도록 승인하였다. 따라서 본 리뷰에서는 최근 승인을 받은 비만치료 약물들의 작용기전과 임상연구 결과를 기술하고(Table 1), 아울러 현재 개발 중인 비만치료제에 대해서 간단히 소개하고자 한다(Table 2).

감을 유도하고, 체중감소를 일으킨다[10]. 2012년 6월에 미국 FDA는 BMI 30 kg/m² 이상, 혹은 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지혈증 중 한 개 이상을 동반한 BMI 27 kg/m² 이상인 사람에서 lorcaserin 사용을 허용하였다. 3,182명의 비만 혹은 과체중을 가진 사람에 생활습관 교정과 함께 52 주 동안 lorcaserin 10 mg 혹은 위약군을 투여한 대규모의 다기관, 이중맹검 임상연구(Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management, BLOOM trial)에서 치료 종료 시점에서 5.8 kg, 위약 투여군은 2.2 kg의 체중감소를 보여주었다[11]. 또한 1년간 추가로 lorcaserin을 복용하였을 때 감량한 체중을 유지하는 효과가 위약군에 비하여 우수하였다. BLOOM-DM 연구에서 비만한 제2형 당뇨병 환자에게 1년간 lorcaserin 10 mg을 하루 1회, 혹은 2회 투여하였을 때 5% 이상인 체중감량을 도

달한 사람의 비율이 각각 44.7%, 37.5%로 위약군 16.1%에 비하여 유의하게 높았고, 혈당도 개선되었다[12]. 부작용으로는 오심, 두통, 현기증 등이 있으며, 2년 동안 진행된 임상연구에서 fenfluramine과 유사한 심장판막의 이상은 관찰되지 않았다.

2. Phentermine/topiramate extended-release (Qsymia)

이 약제는 아드레날린성 식욕억제제인 phentermine과 항간질약제인 topiramate 복합제이다. Topiramate는 간질치료제로 개발되어 사용 중 체중 감소를 유발한다는 사실이 우연히 발견되었는데, topiramate에 의한 체중 감소의 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으나, 뉴런의 GABA 수용체를 자극하거나, 다양한 수용체나 이온 채널에 결합하는 능력과 연관이 있을 것으로 생각된다[13]. 비만증에서 topiramate를 장기간 사용한 임상연구에서 topiramate는 위약에 비하여 유의한 용량의존적 체중감소 효과를 보여 주었다. 하지만 용량이 증가할수록 인지 장애, 이상 감각 등 중추신경계 및 말초신경계에 다양한 부작용을 일으키기 때문에 topiramate의 용량을 줄여 부작용을 낮추고, phentermine 병용함으로써 항비만 효과를 강화시킨 복합제형이 개발되었다[14]. 미국 FDA는 2012년 7월에 BMI 30 kg/m² 이상인 사람이나, BMI 27 kg/m² 이상이면서 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지혈증 중 하나 이상의 합병증을 가진 사람에서 phentermine/topiramate 처방을 허용하였다. CONQUER 연구에서 1년 동안 7.5 mg phentermine/46 mg topiramate 혹은 15 mg phentermine/92 mg topiramate을 투여한 사람에서 평균 8.1 kg과 10.2 kg의 체중감소가 유도되었는데, 이는 위약군에서 1.4 kg의 체중감소에 비하면 현저하게 높은 수준이었다[15]. 그 후 2년간 진행된 SEQUEL 연구에서 phentermine/topiramate 투여군에서 유도된 체중감소가 대조군에 비하여 더 잘 유지됨이 입증되었다[16]. 흔한 부작용으로는 입마름, 감각이상, 변비, 불면 등이 있다.

3. Naltrexone/bupropion (Contrave)

이 약제는 알코올중독이나 마약중독의 치료제로 FDA 승

인을 받은 naltrexone과 항우울제 혹은 금연치료제로 FDA 승인을 받은 bupropion의 복합제이다. 2014년 9월에 미국 FDA는 BMI 30 kg/m² 이상이거나 또는 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지혈증 중 하나 이상을 가진 BMI 27 kg/m² 이상인 사람에서 naltrexone/bupropion 사용을 승인하였다. Naltrexone은 중추신경계 존재하는 opioid 수용체 억제제로 POMC 뉴런은 내인성 opioid에 의해 억제를 받고 있는데, naltrexone은 opioid 수용체에 작용하여 이러한 억제를 차단함으로써 결과적으로 POMC 뉴런의 흥분성을 증가시킨다[17]. 한편 bupropion은 시냅스에서 도파민/노르에피네프린의 재흡수를 방해하는 약물로, 시상하부 POMC 뉴런에서의 작용을 통하여 음식섭취량을 감소시키고, 에너지소비를 증가시켜 체중 감소를 유도한다[17]. 또한 naltrexone/bupropion 복합제는 음식에 대한 보상반응을 조절하여 맛있는 고칼로리 음식에 대한 갈망을 감소시켜 준다. 56주간 793명을 대상으로 체중감량을 목적으로 식이조절 및 운동요법과 더불어 32 mg naltrexone/360 mg bupropion 복합제를 복용한 사람들에서 9.2-11.4 kg의 체중감소가 유도되었다. 위약을 투여 받은 사람들에서 같은 기간 동안 평균 7.3 kg 체중감량이 유도되어 naltrexone/bupropion의 항비만 효과가 입증되었다. 또한 10% 이상 체중감량에 성공한 사람의 비율이 복합제제군에서 41.5%, 위약군에서 20.2%로 naltrexone/bupropion 투여군에서 더 높았다[18]. 현재까지 알려진 가장 흔한 부작용은 오심이며, 그 외 변비, 두통, 현기증, 불면증 등의 부작용도 보고되었다.

4. Liraglutide (Saxenda)

Liraglutide는 작용시간이 긴 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체의 작용제로 미국과 유럽에서 제2형 당뇨병의 치료제에 사용하고 있으며, 2014년 12월에 미국 FDA로부터 BMI 30 kg/m² 이상이거나 BMI 27 kg/m² 이상인 사람에서 고혈압, 제2형 당뇨병, 이상지혈증 등 하나 이상을 가지고 있는 사람에서 체중감량을 위한 liraglutide의 처방이 승인되었다. GLP-1은 음식섭취 후 회장과 대장의 내분비 세포에서 혈액으로 분비되는 장호르몬으로, 인슐린 분비를

증가시키고, 글루카곤 분비를 억제함으로써 식후 혈당을 낮추는데 중요한 역할을 한다. 한편 GLP-1은 위배출을 지연시키고, 시상하부에서 작용하여 포만감을 유발함으로써 식욕억제 작용을 가진다[19,20]. 당뇨병으로 치료제로 개발된 Victoza는 liraglutide 1.2 mg, 1.8 mg 제형인데 반하여, 비만치료제인 Saxenda는 liraglutide 3 mg 주사제형으로 1일 1회 투여한다. 당뇨병은 없으나 과체중 혹은 비만을 가진 사람에게 2년 동안 liraglutide 3 mg/day를 투여하였을 때 위약에 비해 유의한 체중감소 효과를 보였고, 당뇨병과 대사증후군의 발병을 낮추고, 혈압과 지질을 개선하여 심혈관질환의 위험을 감소시켰다[21]. SCALE 연구에서 저칼로리식이요법을 통해 체중을 5% 이상 감량한 사람들에서 56주간 liraglutide 3 mg을 투여하였을 때, 위약에 비하여 우수한 체중감소 유지 효과와 추가적인 체중감량 효과를 보여 주었다[22]. 미국 FDA는 Saxenda를 16주 동안 투여했는데도 체중이 4% 이상 줄지 않으면 약물투여를 중단하도록 권고하였다. 부작용으로는 오심, 설사, 변비, 식욕저하가 흔하고, 췌장염, 신장기능저하, 담낭저하 등이 보고된 바 있다. 또한 맥박상승이 유발할 수 있어 지속적인 맥박상승을 보이는 경우 약물중단이 필요하다.

현재 개발 중인 비만치료제

1. 중추신경계에 작용하는 약물들

Zonisamide/bupropion (Empatic)은 항전간제인 zonisamide와 bupropion의 복합제로 두 약제의 부작용, 즉 zonisamide에 의한 우울증 유발과 bupropion의 간질 유발을 두 약제를 병용함으로써 완화시키고, 두 약제의 체중감소 효과를 한층 강화시켰다. 729명의 비만인에게 24주간 360 mg zonisamide/360 mg bupropion 또는 120 mg zonisamide/360 mg bupropion을 사용하였을 때, 각각 7.5%, 6.1%의 체중감소를 유발하여 위약군 1.4%에 비하여 유의한 체중감량 효과를 보였다[23]. 현재 3상 연구가 진행 중이며, 오심, 두통, 불면 등이 흔한 부작용이다.

Tesofensin은 시냅스에서 세로토닌/노르아드레날린/도

파민의 재흡수를 억제하는 약물로 당초 알츠하이머병이나 파킨슨병의 치료제로 개발되었으나, 치료효과가 만족스럽지 않았다. 그러나 부작용으로 체중감소가 보고되면서, 비만증에 대한 임상연구가 진행되었고, 그 결과 음식물에 대한 욕구 감소, 음식섭취량의 감소, 체중감소를 유발함이 확인되었다[24]. 161명을 대상으로 한 소규모 임상연구에서 tesofensin을 일일 0.5 mg 혹은 1.0 mg을 24주간 투여한 사람에서 체중이 각각 11.3 kg, 12.8 kg 감소하였고, 위약군에서 2.2 kg 체중이 감소하여, 이제까지 개발된 약제들에 비하여 2배 정도의 높은 체중감소 효과를 보여 주었다[24]. 이러한 체중감소 효과는 밤 동안 에너지소비의 증가, 24시간 지방산 산화율의 증가에 기인하는 것으로 생각된다[25]. 또한 tesofensin 사용은 복부 비만, 혈중지질, 아디포넥틴, 인슐린, 혈당조절에 긍정적 변화를 초래하였다. Tesofensin의 부작용으로 입마름, 불면, 변비, 오심, 맥박상승이 있고, 고용량에서 혈압상승이 관찰되어 추후 대규모 임상시험을 통하여 안전성을 입증하는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 현재 3상 연구가 진행 중이다.

2. 말초조직에 작용하는 약물들

Cetilistat은 orlistat과 유사한 약물로, 췌장의 lipase를 억제하여 지방의 흡수를 억제하는 약물이다. 2상 연구 결과 orlistat와 비교하여 유효성은 비슷하고 소화기계 부작용이 더 적은 것으로 나타났다[26]. 일본에서 제2형 당뇨병과 이상지혈증을 모두 가진 비만 환자에서 52주간 cetilistat 120 mg 하루 3회를 투여한 3상 임상연구에서 평균 체중을 2.8%(위약 1.1%) 감소시켰고, 혈당과 지질이 개선시켰다. 이에 따라 2013년 9월 일본에서 제2형 당뇨병과 이상지혈증을 동반한 비만증 환자들에서 사용이 승인되었다.

Beloranib은 methionine aminopeptidase-2 억제제로 간에서의 지방산 생합성을 억제하고 축적된 지방을 유용한 에너지로 전환시키는데 기여한다. Beloranib을 주 2회 정맥주사하였을 때 유의한 체중감량 효과가 있었다[27]. 현재 beloranib 피하주사를 이용한 3상 연구 진행 중으로, 이 약물의 가장 큰 제한점은 주사제라는 것이다.

결론

비만증은 이제 우리나라에서도 가장 흔한 대사질환으로 현재 안전하고 효과적인 비만증 치료제가 없기 때문에 새로운 비만치료제에 관심이 매우 높다. 최근 미국 FDA에서 승인을 받은 비만치료제들은 lorcaserin을 필두로 조만간 한국에도 들어올 예정이다. 이 약물들은 2년 정도의 임상연구 기간 중 심각한 부작용은 발견되지 않았으나, 장기간 사용을 해야 하는 비만치료제의 특성을 감안할 새로운 비만치료제들의 장기간 사용이 심혈관계에 미치는 부작용을 향후 면밀히 살펴 보아야 할 것이다. 한편 비만증은 복합적인 요인에 발생하므로 다양한 기전을 통하여 유의한 체중감량을 유도하는 약물들의 병용요법이 필요할 것으로 생각된다. 비만의 병태생리를 더 많이 이해하게 된다면, 새로운 작용기전을 가진 다양한 비만치료제가 개발될 수 있을 것이며, 머지않은 미래에 개인의 비만증의 특성에 따른 맞춤형 비만치료가 가능해질 것으로 기대해 본다.

찾아보기말: 비만; 약물요법

ORCID

Eun Roh, <http://orcid.org/0000-0001-8413-5006>

Min Seon Kim, <http://orcid.org/0000-0002-4881-0390>

REFERENCES

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Kim CS, Ko SH, Kwon HS, Kim NH, Kim JH, Lim S, Choi SH, Song KH, Won JC, Kim DJ, Cha BY; Taskforce Team of Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Prevalence, awareness, and management of obesity in Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey (1998-2011). *Diabetes Metab J* 2014;38:35-43.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, Micic D, Maislos M, Roman G, Schutz Y, Toplak H, Zahorska-Markiewicz B; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts* 2008;1:106-116.
- James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008;263:336-352.
- Plodkowski RA, St Jeor ST. Medical nutrition therapy for the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:935-965.
- Hensrud DD. Pharmacotherapy for obesity. *Med Clin North Am* 2000;84:463-476.
- Bassett J, International Diabetes Institute; World Health Organization; Regional Office for the Western Pacific; International Association for the Study of Obesity; International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Australia: Health Communications Australia; 2000.
- Connolly HM, Crary JL, McGoan MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-588.
- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-917.
- Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, Reyes-Saldana H, Espitia S, Yuskin D, Whelan K, Martin M, Morgan M, Chen W, Al-Shamma H, Smith B, Chalmers D, Behan D. Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine_{2C} agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:577-587.
- 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* 2010;363:245-256.
- O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426-1436.
- Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res* 2004;12 Suppl:167S-173S.
- Gadde KM, Allison DB. Combination pharmaceutical therapies for obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:921-925.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
- Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiens M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.

17. Ornellas T, Chavez B. Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave): a new approach to weight loss in obese adults. *P T* 2011; 36:255-262.
18. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, Maier HN, Kim DD, Dunayevich E. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:110-120.
19. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-520.
20. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
21. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rossner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:843-854.
22. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443-1451.
23. Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. New drug targets for the treatment of obesity. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:40-51.
24. Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Larsen TM. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1906-1913.
25. Sjodin A, Gasteyger C, Nielsen AL, Raben A, Mikkelsen JD, Jensen JK, Meier D, Astrup A. The effect of the triple monoamine reuptake inhibitor tesofensine on energy metabolism and appetite in overweight and moderately obese men. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1634-1643.
26. Kopelman P, Groot Gde H, Rissanen A, Rossner S, Toubro S, Palmer R, Hallam R, Bryson A, Hickling RI. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:108-115.
27. Hughes TE, Kim DD, Marjason J, Proietto J, Whitehead JP, Vath JE. Ascending dose-controlled trial of beloranib, a novel obesity treatment for safety, tolerability, and weight loss in obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1782-1788.

Peer Reviewers' Commentary

최근 3년간 미국 FDA 가 무려 4개의 항비만 약제를 허가한 것은 매우 반가운 일이다. 그러나 사실 새롭게 개발된 화학물질은 Lorcaserin 뿐이다. 또한 이 약제도 아직은 심장판막의 안정성을 확립하기 위하여 더 많은 숫자의 환자를 대상으로 한 대규모 연구가 필요하다. 돌이켜보면 비만치료 약제 개발은 수많은 시련의 역사를 가지고 있다. 비만의 궁극적 치료가 될수 있는 식욕감소-유발 약제 개발이란 것은, 수천 년에 걸쳐 진행된 인간의 진화를 단 수십년에 바꾸려는 것과 같은 어려운 과정이기 때문이다. 향후 시장에 등장할 기다리는 많은 약제들을 기다리면서, 얼마나 더 많은 흥미로운 연구결과와 필연적으로 따라올 논란이 있을 것인가를 생각해본다.

[정리: 편집위원회]