

Physician's Desk Reference에 나타난 성별차이 분석

허정선² · 김경희¹ · 윤인경¹ · 김현주¹ · 김유진¹ · 최종민¹ · 이병구^{1,2} · 이화정^{1*} · 곽혜선^{1,2*}
¹이화여자대학교 약학대학/생명약학부, ²이화여자대학교 임상보건과학대학원
(2010년 10월 1일 접수 · 2010년 12월 26일 수정 · 2011년 1월 2일 승인)

Analysis of Gender Differences in Physician's Desk Reference

Jung Sun Heo², Kyung Hee Kim¹, In Kyung Yoon¹, Hyun Ju Kim¹, You Jin Kim¹,
Jong Min Choi¹, Hwa Jeong Lee^{1*}, and Hye Sun Gwak^{1,2*}

¹College of Pharmacy and Division of Life & Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University

²Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University

(Received October 1, 2010 · Revised December 26, 2010 · Accepted January 2, 2011)

Purpose: This study aims to investigate how gender-based differences are actually reflected on drug approval.

Methods: Data on gender-based differences of drugs were analyzed by searching PDR (Physician's Desk Reference) with the keyword, "GENDER".

Results: There were descriptions related to gender in product directions of 361 drugs in 2009 PDR, out of which 63 items actually showed gender-related differences. Drug categories showing comparatively high gender-based differences were nervous system, cardiovascular system, and alimentary tract and metabolism. Pharmacokinetic differences between genders were observed most frequently; compared to men, 32 drugs showed higher absorption while 18 drugs revealed lower clearance in women. There were 2 drugs which gender should be considered before prescribing, and 5 drugs which showed different severity of adverse effects according to gender.

Conclusions: It is necessary to establish domestic policies for drug approval and use which reflects gender-based differences through sufficient researches.

□ Key words - Gender-based differences, Physician's Desk Reference, Drug approval

여성과 남성은 키, 체중, 대사, 유전적 특징 등에 있어서 많은 차이를 갖고 있고 이런 차이들로 인해 약물에 대한 반응성, 질환발생의 위험도 및 증상발현 등에 있어서 차이를 나타낼 수 있다. 뇌, 근육, 심장, 지방조직 등에서 수천 개의 유전자가 생물학적 성에 따라 다르게 발현되고,¹⁾ 여성이 남성보다 관상동맥질환의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 비만 등을 더 많이 가지고 있으며 미세혈관구조가 비정상인 경우도 남성에서보다 여성에서 더 많이 발견된다고 보고되었다.²⁾ 미국에서는 매년 500,000명의 여성이 심장병으로 사망하는데 이는 남성의 심장병으로 인한 사망보다 50,000명 이상 많은

수이며, 1년 내 심장발작 재발률도 여성이 남성보다 더 높은 것으로 알려져 있다. 또 여성의 뇌는 남성보다 적은 serotonin을 생성하여 여성이 우울증에 걸릴 가능성은 남성의 2~3배에 달하고, 여성의 골밀도 감소속도가 더 높기 때문에 골다공증 환자의 80%가 여성인 것으로 보고되었다. 이 밖에 여성의 흡연은 남성의 흡연보다 심혈관계 건강에 더 좋지 않은 영향을 끼치며 금연성공률도 더 낮고 금단증상도 더 심하게 느끼는 것으로 나타났다.³⁾

그러나 과거에 가입기 여성은 의약품의 초기 임상시험의 대상자로서 별로 적합하지 못하다고 여겨졌다. 그 배경에는 임상시험에 참여한 여성이 임신을 하게 되면 태아에게 선천적 기형 등의 해를 입힐 지도 모른다는 인식이 작용했다. 이런 이유로 약물의 효과와 독성에 관한 연구는 대부분 남성을 대상으로 실시되어 여성에서의 사용과 부작용에 대한 연구와 자료는 턱없이 부족한 실정이다. 즉, 남성을 대상으로 진행된 연구결과를 바탕으로 의약품의 용량용법, 부작용, 독성 등이 결정되고 이는 남녀에 상관없이 동일하게 적용되고 있다.

이와 같이 성별에 따른 차이가 반영되지 않은 채 남성을 대상으로 한 임상연구 결과를 바탕으로 결정된 용량, 용법을

Correspondence to : 곽혜선
이화여자대학교 약학대학/생명약학부/임상보건과학대학원
서울특별시 서대문구 대현동 11-1
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr
이화정
이화여자대학교 약학대학/생명약학부
서울특별시 서대문구 대현동 11-1
Tel: +82-2-3277-3409, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hwalee@ewha.ac.kr

여성에게도 적용한 결과 여성이 남성보다 더 많은 약물부작용을 겪는 사례들이 발생했다. 한 예로 알레르기약인 Seldane® (terfenadine)은 특정 약물과 병용 시 불규칙한 심장박동을 유발해 치명적일 수 있다는 것이 밝혀져, 1998년 더 안전한 대체 약물이 승인된 후 시장에서 퇴출되었다. Torsades de pointes라고 불리는 이 심부정맥 부작용 사례는 Seldane®을 복용한 남성보다도 여성에서 더 많이 보고되었는데 이는 남성 호르몬인 테스토스테론이 부정맥으로부터 심장을 보호하는 역할을 하기 때문으로 해석되었다.⁴⁾ 뿐만 아니라 Torsade de pointes에 대한 위험이 여성에게 더 큰 것은 QT interval과도 관련이 있어서 여성은 보통 남성보다 QT interval이 긴 편인데, 특정 약물이 QT interval을 더 연장시켜 남성보다 여성에서 치명적 부정맥의 위험성을 증가시킨 것으로 조사되었다.⁵⁾

FDA (Food and Drug Administration)의 조사자료에 따르면 1994년부터 2000년까지 FDA에 제출된 300여 개의 의약품 승인 신청서 중 절반 이상이 약물동태에 미치는 성별의 영향에 관한 정보를 포함하고 있고, 이 중 20%의 약물에서 남녀간 약물동태에 차이가 있는 것으로 보고되었다.⁴⁾

이 중에서도 특히 약물의 대사는 남녀의 약물 반응성 차이에 중요한 역할을 하는데 여러 약물을 대사시키는 Cytochrome P450 (CYP)3A 효소는 남성보다 여성의 간에 더 많이 있고 본 연구진이 이전 논문에서 밝힌 것처럼 CYP3A4의 경우 활성이 남성보다 20-50% 정도 더 큰 것으로 알려져 있다.^{6),7)} 이 효소의 활성을 증가시키는 건강보조식품이나 의약품의 사용은 약물이 빠르게 분해되도록 하여 여성에서의 약효를 감소시킨다. 반대로 이 효소의 활성을 감소시키는 약을 섭취할 경우 체내에 너무 많은 양의 약물이 남아있게 되어 더 많은 부작용을 일으키는 상황도 일어날 수 있다.⁴⁾

이와 같이 약물의 반응성이나 부작용에 대한 성별차이의 중요성이 크게 대두되면서 1993년 미국 의회에서는 임상시험이 NIH (National Institutes of Health)의 보조를 받기 위해서는 여성참여자가 포함되어야 한다는 법을 제정하였다.⁸⁾ 또한 1993년 FDA에서는 의약품을 개발할 때 임상시험에 포함된 여성의 자료를 어떻게 평가할 것인가에 대한 정보를 제약회사에 제공하기 위해 “Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs”를 발행하였다.⁹⁾

더 나아가 1994년 여성의 건강 문제를 집중적으로 다루기 위해 FDA 내에 OWH (Office of Women's Health)를 설립해 여성의 건강과 관련한 과학적, 윤리적, 정책적 문제들에 대해 자문 등을 실시하고 있다. OWH에서는 의약품과 의료기기 등이 여성에게 미치는 영향에 대한 연구를 장려하기 위한 재단을 설립해서 이와 관련된 연구를 하는 단체에 연구비를 보조해 여성의 의약품 사용 및 질병과 건강상태에 대한 이해 증진을 돕고 있다.⁸⁾

EMA (European Medicines Agency)의 임상지침과 ICH (International Conference on Harmonisation)문서에서도 임상시

험에 참여하는 환자들은 후에 그 약물로 치료받을 환자 군의 인구구성을 반영하도록 권고함으로써 임상시험에 여성이 정당한 이유 없이 배제되는 것을 막고 있다.¹⁰⁾

이처럼 다양한 질병 상태와 치료에 성별이 중요한 영향을 끼친다는 보고에도 불구하고 우리나라는 아직 국민들의 인식도 부족하고 의약품의 성별차이를 반영하는 정책 등이 존재하지 않는다. 따라서 본 연구에서는 미국 PDR (Physicians' Desk Reference)¹¹⁾ 분석을 통해, 의약품 중 성별 차이가 허가사항에 반영된 경우가 있는지를 조사하고 의약품의 사용 효과와 부작용의 성별차이에 대한 분석을 통해 국내 성별차이를 반영한 의약품 허가 및 사용 정책에 기여하고 궁극적으로 안전한 의약품 사용을 도모하고자 하였다.

연구방법

실제 의약품의 허가 사항에 성별차이가 반영되었는지를 알아보고자, 미국의 의약품 허가사항을 기록한 PDR에 “GENDER”라는 키워드로 검색한 모든 의약품에 대해 조사하여, 각각 의약품에서 성별 차이에 따른 자료를 조사하였다.

2009 PDR에는 총 2400여 품목의 FDA에 등재된 처방약에 대한 제품설명서가 수록되어 있다.¹¹⁾ 의약품 허가 사항에 나타난 성별차이에 대한 자료를 찾고자, 2009 PDR의 내용이 수록되어있는 2009 PDR CD-ROM에서 “GENDER”라는 키워드로 검색되는 모든 목록을 찾았다. 각각의 의약품 데이터에서 “GENDER” 관련 내용을 조사, 분석하여, 각각의 의약품에 성별에 관한 연구 자료를 분석하여 성별과 관련된 차이가 나타나는 자료를 추출하였다. 성별 차이에 관한 연구가 있는 자료에서 실제로 성별 차이가 나타나는 의약품 목록을 조사하였다. 이 과정에서 한 성분에 대해 여러 제약회사의 상품이 있는 경우, 성분 위주로 자료를 수집하였다. 또한 복합제제의 경우 각각의 성분에 대한 자료를 토대로 성분 위주로 자료를 검색하였다.

연구결과

총 2400여 품목(성분 별로 총 1055품목)을 수록한 2009 PDR¹¹⁾의약품 목록에서 “GENDER” 키워드로 검색한 결과, 총 361 개 품목의 의약품에서 “GENDER”에 관한 시험에 대해 언급이 있었다. 이 중 각각의 의약품 데이터에서 “GENDER”에 관련한 내용을 조사하여, 성별과 관련된 차이가 나타나는 자료를 추출하였다. 총 63개의 의약품 성분에서 성별과 관련된 차이가 나타나는 자료가 존재하였다. 각 성분에 대해 ATC코드(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 기준으로 약효군 별로 정리하였다. 약효군별로 가장 많은 성별 차이를 나타낸 군 순으로는, 신경계 약물(Nervous system) 21 개 성분, 심혈관계 약물(Cardiovascular system) 9 개 성분, 소화기 계통과 대사 약물(Alimentary tract and

Table 1. Drug list showing gender-based differences in PDR

성별 관련 차이가 나타나는 약물 리스트		
Amphetamine	Frovatriptan	Pantoprazole
Aprepitant	Gemcitabine	Pioglitazone
Aripiprazole	Indinavir	Pramipexole
Atorvastatin	Irbesartan	Propranolol
Bevacizumab	Lamotrigine	Repaglinide
Carisoprodol	Levetiracetam	Riluzole
Caspofungin	Levocetirizine	Rituximab
Cetuximab	Levodopa	Rizatriptan
Citalopram	Linezolid	Rosiglitazone
Clopidogrel	Losartan	Sibutramine
Darifenacin	Meloxicam	Sirolimus
Deferasirox	Metaxalone	Telithromycin
Desloratadine	Mirtazapine	Telmisartan
Desvenlafaxine	Nevirapine	Temozolomide
Dexmethylphenidate	Niacin	Teriparatide (rDNA origin)
Enoxaparin	Olanzapine	Theophylline
Esomeprazole	Olmesartan	Tipranavir
Ezetimibe	Olopatadine	Topotecan
Fentanyl	Ondansetron	Tramadol
Fluvastatin	Oxycodone	Trospium
Fluvoxamine	Oxymorphone	Zolmitriptan

metabolism) 9개 성분 순이었다(Table 1).

이 데이터 내용을 분석해보면 가장 많이 나타나는 내용은 약동학적 차이에 관한 내용으로, 약물의 전신적인 흡수를 나타내는 파라미터인 AUC(혈중 약물농도-시간 곡선하 면적)와 C_{max}(약물투여 후 최고 혈중농도)가 여성에서 높게 나타난 약이 총 32개 이었다. 이 중 AUC가 여성에서 높게 관찰된 약은 총 30여 개 이었고, C_{max}가 여성에서 높게 관찰된 약물은 27개였다. AUC와 C_{max}에 대한 언급 없이 여성에서 흡수가 높게 나타났다고 서술된 약물도 3성분이 있었다.

약물의 혈중 농도가 여성에서 높게 나타나는 약은 13개로 이중 혈중최저농도가 여성에서 높게 나타나는 약은 3개 이었다. 남성에서 전신적 흡수가 높게 나타난 경우도 1개 약물에서 나타났다. 클리어런스가 여성에서 낮게 나타난다는 내용은 총 18개 약물에서 나타났다. 반감기는 여성에서 길게 관찰된 약이 2개 여성에서 짧게 관찰된 약이 4개 이었다. 이러한 약물의 약동학적 차이의 경우, 체중으로 보정 시 또는 체중을 고려하였을 때 성별 차이가 소실된다고 설명하는 약은 총 8개 이었다.

한편, 성별에 따라 약의 효능이나 부작용 발생률에 차이가 나타나기 때문에 약용량 조절 등 임상적으로 의미 있는 조절이 필요한 경우는 총 2개 약물이었다. 즉, 대부분의 약물에서 성별에 따른 약동학적 차이는 존재하나, 이러한 성별 차이를 환자 치료 시에 고려해야 하는 임상적 유의성은 없었다.

약의 효능과 부작용에 있어서 성별 차이가 언급된 경우는 총 8개 약물로, 이 중 여성에서 같은 용량으로 더 많은 효능이 나타나는 것은 3개 약물, 부작용 발생이 여성에서 더 많이 나타나는 것은 5개 약물이었다.

Table 2. Nervous system agents

성분	성별에 따른 약동학적 또는 약력학적 차이
Amphetamine	몸무게에 기초한 mg/kg 용량 투여 시, 여성에서의 amphetamine의 전신적 흡수가 더 높음. 그러나 몸무게를 배제한 일정 용량을 사용하였을 때 C _{max} 와 AUC에 있어서 성별간 차이는 관찰되지 않음.
Aripiprazole	여성에서 aripiprazole과 그 활성 대사체인 dehydro-aripiprazole의 C _{max} 와 AUC가 남성에 비해 높음. 여성에서 클리어런스가 낮으나 체중으로 보정 시 성별간 차이는 나타나지 않음.
Citalopram	일부 연구에서 citalopram의 AUC가 여성에서 1.5배~2배 높은 것으로 보고되었으나 다른 연구에서는 이러한 차이가 나타나지 않았음.
Desvenlafaxine	여성에서 C _{max} 와 AUC가 더 높은 것으로 나타남.
Dexmethylphenidate	초기 투여 시 최고혈중농도를 포함한 전체적 혈중농도가 여성에서 높았고 체중으로 보정하여도 이 차이는 관찰되었으나 임상적인 유의성은 없음.
Fentanyl	여성에서 C _{max} 와 AUC가 높게 나타남.
Fluvoxamine	성인과 어린이에서 여성의 AUC와 C _{max} 가 남성에 비해 더 높음. 그러나 청소년에서는 성별 차이가 나타나지 않음.
Frovatriptan	나이에 상관없이 여성에서 생체이용률과 흡수가 거의 2배 가까이 높음.
Lamotrigine	간질로 valproic acid와 lamotrigine을 병용 시, 여성이 남성에 비해 lamotrigine의 최저혈중농도가 24~45%더 높게 나타남. 일반적으로 여성에서 부작용 보고가 더 높은 경향을 나타냄.
Levetiracetam	C _{max} , AUC가 여성에서 20%정도 높음.
Levodopa	Levodopa의 AUC와 C _{max} 가 여성에서 유의하게 높게 나타남.
Metaxalone	Metaxalone의 C _{max} 와 AUC는 여성에서 유의하게 높고, 반감기는 여성에서 더 길게 나타남. 겔보기 분포용적은 남성에서 더 높았으나, 체중으로 보정 시에 유의한 차이는 없었음.

Table 2. Nervous system agents (continued)

Mirtazapine	전연령에서 여성의 소실반감기가 유의하게 길게 나타남.
Olanzapine	Olanzapine의 클리어런스가 여성이 30% 낮음. 특히 흡연 하는 젊은 남성의 경우 담배를 피우지 않는 노인 여성과 비교 시 클리어런스가 3배 이상 높게 나타날 수 있음. 따라서 흡연과 나이와 성별을 고려하여 용량 조절이 필요함.
Oxycodone	평균적으로 여성에서 혈중 oxycodone의 농도가 체중으로 보정 시 25%정도 더 높음.
Oxymorphone	Oxymorphone의 서방형제제 시험에서 여성의 AUC, C _{max} 가 약간 높음. 그러나 체중으로 보정 시 성별차이는 관찰되지 않음
Pramipexole	Pramipexole 클리어런스가 여성에서 30%정도 낮게 나타남.
Riluzole	Riluzole의 AUC가 여성에서 45%정도 증가하였고 평균 클리어런스는 여성에서 30% 낮음.
Rizatriptan	Rizatriptan의 평균 AUC와 C _{max} 가 여성에서 더 높음.
Tramadol	Tramadol의 AUC가 여성에서 다소 높음.
Zolmitriptan	평균 혈중농도가 여성에서 1.5배까지 높게 나타남.

각 약효별로 제품 설명서 상 나타난 성별 차이에 대한 내용 중 신경계 작용 약물에서의 성별차이를 보면 55개의 신경계작용 약물에서 GENDER에 관련한 언급이 있었고, 이 중 21개 성분에서 실제 약동학적 또는 약력학적으로 성별에 따른 차이가 나타나는 것으로 분석되었다. 신경계 작용 약에서 가장 많은 비율로 나타나는 성별 차이에 대한 내용은 여성에서 전신적 흡수가 남성에 비해 높게 나타난다는 내용으로 약물의 전신적인 흡수에 대한 파라미터인 AUC와 C_{max}가 여성에서 높게 나타난 시험 결과가 총 14개 성분에서 보여졌다 (Table 2). 특히 olanzapine의 경우에는 클리어런스가 흡연 하는 젊은 남성의 경우 담배를 피우지 않는 노인 여성과 비교 시 3배 이상 높게 나타날 수 있기 때문에 흡연과 나이와 성별을 모두 고려한 용량조절이 필요하다고 서술하고 있다.

GENDER에 관한 언급이 된 총 32개의 심혈관계 작용 약에서, 남녀 성별에 따른 차이가 나타나는 약물은 9개로 Table 3에 제시되어 있다. 심혈관계 작용 약에서 가장 많은 비율로 성별에 따른 차이가 나타나는 내용은 여성에서 혈중 농도가 남성에 비해 높게 관찰된다는 내용이다. Niacin의 경우 같은 용량에서 여성의 경우, 남성보다 더 큰 효과(체지방

저하)를 나타내고, 이에 따른 용량 조절이 필요할 수 있다고 나타나 있으나 구체적인 용량 조절에 대한 언급은 없었다.

GENDER에 관해 언급된 36개의 소화기 계통과 대사 작용 약 중 9개 약에서 성별에 대한 차이가 나타났다(Table 4). 가장 많이 언급된 성별 차이에 관한 내용은 여성에서 흡수의 파라미터인 C_{max}와 AUC가 높게 나타난다는 내용으로 6개 약물에서 보고되었다. Rosiglitazone의 경우 같은 체중에서 여성이 남성에 비해 클리어런스가 낮게 나타났는데 이는 BMI (Body mass index) 상 여성에서 체지방량이 많아 rosiglitazone의 작용점인 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma가 지방 조직에서 발현되기 때문에 여성에서 더 큰 반응을 나타내는 것으로 해석되었다. 당뇨약제인 pioglitazone, rosiglitazone의 경우 여성에서 치료효과가 더 큰 것으로 나타났으나, 성별을 고려한 혈당 치료보다는 환자 개인에 적합한 맞춤형 치료가 필요하다고 서술하고 있다.

GENDER에 관해 언급이 있는 47개의 항종양과 면역조절 (Antineoplastic and immunomodulating agents) 작용 의약품 중 7개에서 성별과 관련된 차이가 나타났다. 여성에 있어서 약물의 클리어런스가 낮게 나타난다는 내용이 6개 약물에서

Table 3. Cardiovascular system agents

성분	성별에 따른 약동학적 또는 약력학적 차이
Atorvastatin	여성에서 C _{max} 가 20%정도 높고, AUC가 10%정도 낮음. LDL-C 감소에 있어서는 성별에 따른 차이가 없음.
Ezetimibe	여성에서 혈중농도가 약간 높게(<20%) 나타남
Fluvastatin	속효성제제 사용 시 여성에서 fluvastatin 농도가 약간 높았으나 체중으로 보정 시 이 차이가 감소함.
Irbesartan	고혈압환자군에서의 연구에서는 반감기나 축적률에 있어서 성별에 따른 차이가 없으나 여성에서 irbesartan의 혈중 농도가 다소 높게 (11~44%) 나타남
Losartan	65~75세에서 losartan의 혈중 농도가 남성 고혈압환자에 비해 여성 고혈압환자에서 2배 높게 나타남. 그러나 활성대사체의 농도는 남성과 여성간에 비슷함.
Niacin	복용 후 niacin과 그 대사체의 정상상태에서의 혈중농도가 일반적으로 남성에 비해 여성에서 높게 나타남. 같은 용량에서 여성이 남성에 비해 더 큰 체지방 저하를 보이고 여성은 남성에 비해 더 낮은 용량에서 반응을 나타냄.
Olmesartan	AUC와 C _{max} 가 여성에서 10~15% 정도 더 높음. 클리어런스는 여성에서 15%정도 더 낮음.
Propranolol	평균 AUC와 C _{max} 가 여성에서 더 높게 나타남. 소실반감기는 여성에서 더 길게 나타남.
Telmisartan	여성에서 혈중 농도가 일반적으로 2~3배 더 높음. 혈압강화 효과나 기립성저혈압 발생률에 있어서는 차이가 없음.

Table 4. Alimentary tract and metabolism agents

성분	성별에 따른 약동학적 또는 약력학적 차이
Aprepitant	125 mg 단회 경구투여 시 AUC _{0-24h} 에서 성별에 따른 차이는 없음. C _{max} 는 여성에서 16%정도 높음. 반감기는 여성에서 25% 정도 낮음.
Esomeprazole	정상상태에서 AUC와 C _{max} 가 여성의 경우 남성에 비해 13%정도 높음.
Ondansetron	흡수량과 흡수율이 여성에서 큼. 여성에서 클리어런스는 낮았고 몸무게로 보정 시 겉보기 분포용적이 적음.
Pantoprazole	여성이 남성에 비해 AUC와 C _{max} 가 약간 높음. 체중으로 보정한 클리어런스는 비슷함.
Pioglitazone	평균 C _{max} , AUC가 여성에서 20~60%정도 높음. 임상시험에서 HbA _{1c} 의 감소가 여성에서 더 크게 나타남.
Repaglinide	0.5~4 mg 용량 범위에서, 제2형 당뇨 여성의 AUC가 15~70% 높게 나타남. 그러나 저혈당 발생빈도나 기타 부작용 발생빈도에는 영향을 주지 않음.
Rosiglitazone	집단 약동학 분석에서 rosiglitazone의 클리어런스가 동일한 체중에서 비교 시 여성환자의 경우 남성환자에 비해 6%정도 낮음. 단독요법으로 여성에서 더 큰 치료효과가 관찰됨. 그러나 비만인 여성에서는 성별차이가 적게 나타남. Rosiglitazone과 sulfonylureas의 병용 투여 시에 여성에서 더 큰 치료효과가 관찰됨.
Sibutramine	건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서 여성의 C _{max} 와 대사체 1과 2의 AUC가 약간 높음. 정상 상태에서의 최저혈중농도도 여성에서 다소 높게 나타남.
Trospium	건강한 사람을 대상으로 한 시험에서 남성에서의 노출이 더 적게 나타남.

나타났다. Gemcitabine의 경우 여성에서 클리어런스가 낮게 나타났는데, 부작용 발생률은 남성과 여성에서 비슷하게 관찰되었지만, 단독 요법에서 여성, 특히 노인 여성에서의 다음 항암요법으로 진행이 어려웠고, grade 3/4의 호중구감소증과 혈소판감소증을 더 많이 경험하였다. Temozolomide도 여성에서 클리어런스가 낮게 나타났으며, 첫 항암 스케줄에서 여성이 grade 4의 호중구감소증과 혈소판감소증의 발생률이 높았다(Table 5).

GENDER에 관해 언급된 38개의 항암제 중 5개에서 성별과 관련된 차이가 나타났다. Telithromycin은 약물동태학적 성별차이는 관찰되지 않았지만 임상 3상 시험에서 치료를 요하는 시각부작용의 발생이 40세 이하의 여성에서 가장 빈번히 관찰되었다(Table 6). Nevirapine은 성별과 관련된 간독성이 약품설명서상 경고문(Box Warning)에 표시 되어 있었다.

호흡기계 작용약 중 16개에서 GENDER에 관련한 언급이 있었다. 이 중 3개에서 성별과 관련된 차이가 나타났다(Table

7). Levocetirizine은 반감기가 여성에서 약간 감소하는 것으로 나타났으나, 클리어런스는 양 성별간 비슷하였고, 성별에 따른 용량 조절이 고려되지 않았다. Desloratadine의 경우 desloratadine과 그 대사체에서, C_{max}와 AUC가 여성에서 높게 나타났다. 호흡기계 작용 약 중 성별 차이를 고려해 약의 용량을 조절하거나, 특별한 부작용 모니터링을 해야 하는 경우는 없었다.

근골격계 작용 약물 중 10개 성분에서 GENDER 관련 언급이 있었고, 이 중 2개 성분에서 성별에 따른 차이가 나타났다. Meloxicam은 젊은 여성에서 혈중 약물 농도가 낮게 나타났고, 단회 투여시 소실반감기도 여성에서 짧았다. 7.5 mg meloxicam 단회 투여에서 평균 소실 반감기가 여성은 19.5 시간, 남성은 23.4시간으로 나타났고, 정상 상태에서도 결과는 비슷(여성 17.9시간, 남성 21.4시간)하였다. Carisoprodol은 여성에서 약의 흡수가 높게 나타났는데 이는 체중으로 보정 시에도 여성에서 흡수가 30-50%정도 더 높게 나타났다.

Table 5. Antineoplastic and immunomodulating agents

성분	성별에 따른 약동학적 또는 약력학적 차이
Bevacizumab	체중으로 보정 시 남성에서의 클리어런스와 분포용적이 높음.
Cetuximab	대장암여성에서 내인성 클리어런스가 25%정도 더 낮음. 두경 부편평세포암종을 갖는 환자를 대상으로 한 연구에서 클리어런스가 성별간에 약간의 차이를 보임. 안전성에 있어서 성별간 비슷하므로 용량조절 불필요.
Gemcitabine	클리어런스가 여성에서 낮게 나타남. Gemcitabine 단독요법에서 부작용 발생률은 남성과 여성간에 비슷하나, 여성, 특히 노인여성에서 다음 항암요법으로 진행이 더 어려웠고, grade 3/4의 호중구감소증과 혈소판감소증을 더 많이 경험함.
Rituximab	류마티스 관절염을 가진 환자군에 있어 여성이 남성에 비해 37%정도 낮은 클리어런스를 나타냄. 안전성과 효능은 성별의 영향을 받지 않음.
Sirolimus	남성이 여성에 비해 클리어런스가 12%정도 낮음. 남성은 여성에 비해 반감기가 약간 증가된 경향을 보임.
Temozolomide	체표면적으로 보정 시 여성의 클리어런스가 5%정도 낮음. 첫 항암스케줄에서 grade 4의 호중구감소증과 혈소판감소증의 발생률이 여성에서 더 높음.
Topotecan	평균 혈중클리어런스가 체표면적으로 보정 시 남성에서 24%정도 높음.

Table 6. General anti-infectious system agents

성분	성별에 따른 약동학적 또는 약력학적 차이
Caspofungin	건강한 성인에서 70 mg 단회 투여 시 혈중농도는 양 성별에서 비슷함. 50 mg씩 13일 동안 투여 후 caspofungin의 혈중 농도는 여성에서 약간 높음.
Indinavir	HIV 양성 남성에 비해 여성의 AUC, C _{max} 및 최저혈중농도가 더 낮음.
Linezolid	여성에서 분포용적이 약간 낮음. 혈중농도는 여성에서 높음. 600 mg 투여 후 클리어런스는 여성에서 38%정도 낮음.
Nevirapine	여성환자에서 13.8%정도 클리어런스가 낮음. 여성에서 간독성의 부작용이 더 높게 나타남.
Telithromycin	성별간 약동학적 차이는 없음. 치료를 요하는 응급한 시각부작용의 경우 40세 이하의 여성에서 가장 발생빈도가 높음.

Table 7. Respiratory system agents

성분	성별에 따른 약동학적 또는 약력학적 차이
Desloratadine	여성에서 C _{max} 와 AUC가 더 높음. 3-hydroxydesloratadine의 C _{max} 와 AUC도 각각 여성에서 더 높음.
Levocetirizine	반감기는 여성에서 다소 짧게 나타남. 클리어런스는 체중으로 보정 시 여성과 남성이 비슷함.
Theophylline	클리어런스에 있어서 성별간 차이는 작거나 임상적 유의성이 낮음. 그러나 월경주기 20일째 날의 여성과 임신 3주기의 여성에서 클리어런스의 감소가 유의하게 나타남.

혈액과 조혈계 작용 약 중 8개에서 GENDER에 대한 언급이 있었고, 이 중 2개에서 성별과 관련된 차이가 나타났다. Clopidogrel은 소규모의 연구에서 여성에서 혈소판 응집억제 효과가 더 작게 나타났다. 그러나 출혈 시간 연장에 있어서는 남녀간 차이가 없었고, 대규모의 연구에서 임상적 결과와 부작용 발생에 있어서 양 성별간 비슷한 결과가 보고되었다. Enoxaparin은 남성에서 클리어런스와 최대혈중농도가 높게 나타났다. 이 성별차이는 증명되지 않았지만, 체중이 기여인자로 해석되었다.

감각기관 작용약물 중 6개에서 GENDER에 관한 언급이 있었고, 이 중 1개에서 성별과 관련한 차이가 나타났다. Olopatadine은 여성 계절성 비염환자에서 반복투여 후 C_{max}가 40%, AUC는 27%정도 높게 나타났다.

호르몬 관련 약 중 10개에서 GENDER에 관한 언급이 있었고 이 중 1개에서 성별과 관련된 차이가 나타났다. Teriparatide는 남성에서 20~30%정도 흡수가 낮게 관찰되었으나, 양 성별간에 추천되는 용량(20 µg/day)에는 차이가 없었다.

ATC코드로 분류되기 어려운 약물 중 18개에서 GENDER 관련한 언급이 있었고 이중 3개에서 성별간의 차이가 있는 내용이 있었다. Tipranavir의 경우, 정상상태에서 혈중 최저농도가 여성에서 높게 나타났다. Darifenacin은 정상상태에서 AUC와 C_{max}가 여성에서 각각 57-79%와 61-73% 더 높게 나타났다. Deferasirox는 여성에서 클리어런스가 17.5% 정도 더 낮게 나타났다. 그러나 위의 세 성분에서 여성과 남성의 약동학적 데이터 차이로 인해 용량조절에 있어서 성별간 차이가 고려되어야 한다는 언급은 없었다.

고 찰

성별과 관련된 연구는 최근 10여 년간 증가하고 있는데

특히 약물치료에 있어서 성별간의 약동학적, 약력학적 차이를 밝히는 것과 성별에 따른 질병의 유병률을 조사하는 것에 대한 연구가 진행 중이다.¹²⁾

여성환자는 남성 환자에 비해서 임상적으로 관련된 약물부작용의 위험성이 1.5~1.7배 더 높은 것으로 보고되었다.^{13),14)} 이러한 차이가 약물의 용량과 혈중농도의 관계로 설명되는 약물동태학적 차이에 기인한 것인지, 약물의 용량과 약의 효능과 관련된 약물동력학적 차이에 기인한 것인지 또는, 여성이 단순히 남성보다 더 많은 약물들을 투여 받고 있거나, mg/kg의 약 용량으로 환산시 더 많은 용량을 투여 받는 것에 의한 것인지에 대한 연구가 진행 되고 있다.¹²⁾

일반적으로 여성과 남성은 신체 크기, 흡수, 분포, 대사, 배설, 신장 배설에서 약물동태학적 차이를 나타낸다. 신체 크기는 일반적으로 남성이 크다. 약물의 초기농도와 최대혈중농도는 분포용적에 의존하는데 대부분의 약은 체중에 근거한 분포용적과 클리어런스를 가진다. 따라서 일반적으로 남성이 여성보다 더 체중이 무겁기 때문에 체중(kg) 당 약물용량이 여성에게 더 높아 결과적으로 더 높은 혈중약물농도와 약물의 흡수를 나타낸다. 입원 환자를 대상으로 한 연구에서 용량 의존적으로 체중(kg) 당 더 많은 약을 투여받은 여성에서 부작용이 93%로 남성의 83%에 비해 유의하게 높게 나타났다.¹⁵⁾

약물의 흡수에 있어서는 여성의 위장관 체류시간이 더 길어 약물을 더 천천히 흡수시키는 경향이 있다.¹⁶⁾

분포에서는 남녀의 체중 차이로 인해 대부분 약물은 남성에서 분포용적이 더 크게 나타난다. 여성은 남성보다 체지방 비율이 높다. 이것은 지용성 약물의 분포용적을 증가시킨다. 따라서 지용성 약물의 경우 체지방이 많은 여성에서 분포용적이 더 크게 나타난다.

약물의 대사에서 대부분의 1상, 2상 대사효소들은 남성이 더 많이 가지고 있다.¹⁷⁾ CYP3A 효소는 남성보다 여성의 간

에 더 많아 CYP3A효소의 기질 약물 및 이 효소의 활성을 증가시키는 의약품 병용 시에 여성에서의 약효 감소효과가 더 크게 나타난다.⁴⁾

약물의 신장 배설에 있어서도 사구체 여과율, 세뇨관 분비, 재흡수는 체중에 대해 보정할 때 남성에서 더 크게 나타난다. 따라서 미변화체로 배설되는 항생제들은 신클리어런스가 더 적은 여성에서 혈중농도가 높아질 수 있다. 사구체 여과율은 신체 사이즈나 나이를 고려하였을 때, 여성이 남성에 비해 10%정도 낮게 나타난다.¹⁸⁾

남성과 여성은 약물동태학적 차이와 더불어 약물동력학적 차이도 나타나며 여성은 남성에 비해 약물에 기인한 Long QT syndrome의 위험성 더 높게 나타난다는 것이 성별 차이에 관한 여러 연구에서 보고되고 있다.¹⁹⁾ 약물로 인한 심부정맥 발생의 2/3정도가 여성에서 나타난다. 또한 여성은 약물 부작용에 관한 보고 건수에서 남성보다 높은 발진(rash)의 발생이 보고되었다.^{13),14)} 면역반응에서도 성별간의 유의한 차이가 존재하여 자가면역질환 중 75%가 여성에서 보고되는 것으로 알려져 있다. 여성은 더 강력한 면역 반응을 하여, 더 많은 항체와 자가항체를 만들어 낸다.²⁰⁾

이러한 남성과 여성에서의 약물의 동태와 동력학적 차이에 관해, 2009 PDR¹¹⁾을 분석한 결과, 총 361개의 약물에서 성별과 관련된 시험에 대한 설명이 존재했다. 이 중 63개의 약물에서 제품 설명서상 성별과 관련된 차이가 나타난다는 내용이 있었다. 이 중 약물동태학적 파라미터가 언급된 경우는 총 69건이 있었고 부작용 발생 등 약물동력학적 차이가 나타나는 경우는 총 8건으로 조사되었다. 성별과 관련된 차이가 약 용량 등에서 고려되어야 한다고 설명서상 서술된 약물은 총 2개로 나타났다.

이번 연구에서는 약품 설명서상 나타난 성별 차이에 관련된 자료는 대부분 약물에 대한 초기 임상시험 자료이었기 때문에 신약의 경우 시판 후 조사에서 밝혀진 부작용이나 약물 상호 작용에 관련된 성별간의 차이가 나타나는 자료가 적었다. 따라서 잠재적으로 실제 임상에서 여성에서 높은 부작용을 보일 가능성이 있는 약물에 대한 자료는 미흡했다. 아울러 성별 차이에 따른 데이터는 미국의 PDR내용에 근거하고 있으므로 이러한 성별 차이에 대한 내용이 한국 성별의 데이터를 완전히 대변할 수는 없으므로 인종간 성별간의 의약품 데이터 분석이 요구된다.

의약품에 있어서 성별 차이를 조사하고, 성별간의 차이를 치료에 반영하는 것은 기존의 남성 중심의 의약품 개발 및 치료를 극복하고, 환자 개개인의 유전자 진단을 통한 맞춤 치료로 나아가기 위한 전 단계에서 고려하고 넘어갈 부분이라 하겠다. 국내에서도 외국의 이러한 동향에 발맞춰 의약품의 사용 효과와 부작용 발생에서 나타나는 성별간의 차이에 대한 연구를 통해, 성별차이를 반영한 의약품 허가 및 사용 정책의 마련이 필요하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원 (09172의약안228)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Yang X, Schadt EE, Wang S, *et al.*, Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Res* 2006; 16: 995-1004.
2. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, *et al.*, Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S30-5.
3. Society for Women's Health Research. (http://www.womenshealthresearch.org/site/PageServer?pagenam e=hs_sbb_10diff)
4. eNoteAlone. (<http://www.enotalone.com/article/9085.html>)
5. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998; 7: 547-57.
6. Kim HJ, Choi JM, Kim YJ, *et al.*, Review of gender differences in medicine and primary factors resulting in gender differences. *Kor J Clin Pharm* 2010; 20: 128-37.
7. Cummins CL, Wu CY, Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 474-89.
8. Protecting and Advancing Women's Health: The FDA Office of Women's Health - Progress Report 10 years and Beyond..., Mar. 2006. <http://www.fda.gov/womens/reports/report0306.pdf>
9. Guideline for Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs, Jul. 1993. (<http://www.fda.gov>)
10. Reflection Paper on Gender Differences in Cardiovascular Diseases, Dec. 2006. (<http://www.emea.europa.eu>)
11. PDR[®] 63edition 2009.
12. Gail D. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neuro* 2008; 83: 1-9.
13. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, *et al.*, Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 158-67.
14. Tran C, Knowles S, R Liu, *et al.*, Gender difference in

- adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 1003-9.
15. Domecq C, Naranjo C, Ruiz I *et al.*, Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1980; 18: 362-6.
 16. Mojaverian P, Rocci M, Vlasses P *et al.*, Effect of Food on the absorption of enteric coated aspirin: Correlation with gastric residence time. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 11-7.
 17. Anderson G Sex and racial differences in pharmacological response: Where is the evidence? *Pharmacogenetics, and pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health* 2005; 14: 19-29.
 18. Gross J, Friedman R, Azevedo M, *et al.*, Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by ⁵¹Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25: 129-34.
 19. Drici M, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 2001; 24: 575-85.
 20. Buckwalter J, Lappin D. The disproportionate impact of chronic arthralgia and arthritis among women. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 372: 159-68.