©Copyright All Rights Reserved
@ Korea Pharmaceutical Information Center

미심쩍은 신약,

여성 비아그라 '애디이'

저자 **최병철**
약학정보원 학술자문위원

머리말

애디이(Addyi)는 플리반세린(Flibanserin)의 제품명으로, 폐경기전 여성의 성욕저하장애(Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD)를 치료하는 최초의 약이다. 이 약은 도파민 분비를 촉진하고 세로토닌 수치를 감소시키는 기전으로 여성의 성적욕구를 올리는 비호르몬성 다기능 세로토닌 작동길항제(Multifunctional Serotonin Agonist Antagonist, MSAA)이다. 이 약은 '여성 비아그라(Female viagra)' 또는 '핑크 비아그라(Pink viagra)'라고도 부르는데, 과연 남성의 발기부전치료제 비아그라(Viagra)와 견줄 수 있는지 의심이 간다. 이 약은 미 FDA 의 두 차례의 거부를 포함한 오랜 승인과정과 성차별과 관련된 숱한 찬성과 반대 의견에 부딪쳐 많은 논란거리가 되었으나 결국 승인되었다. 하지만 과연 여성 성기능 향상에 얼마나 도움을 줄지에 대한 임상적 유용성 부분은 아직 미지수로 남아 있다.

그림 1. Female Viagra (Pink Viagra)

애디이의 논란거리는 무엇이었는가?

애디이는 그간 미 FDA 에서 2009 년과 2013 년 두 차례나 거절된 바 있는데, 초기 임상시험에서 위약 대비 별다른 효과를

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

나타내지 못했으며 안전성 확인을 위해 더 많은 임상연구가 필요했기 때문이었다. 이에 대해 'Even The Score(차별 철폐)'라는 소비자 연합단체는 미 FDA 가 성차별하고 있다며 주장하면서 맞섰다.

'Even The Score'는 비영리조직으로 제약사들이 후원하는 단체로, 성차별 해소 캠페인을 적극적으로 벌여 왔다. 이 단체는 남성의 비아그라처럼 여성의 성적장애도 치료제가 필요하다고 목소리를 높였다. 슬로건 중 "여성의 성문제를 남성과 똑같이 치료해 달라" 그리고 "현재 남성의 성문제를 치료하는 약물은 26 개나 출시되어 있는데, 여성의 것은 하나도 없다" 등을 내세웠다.

그림 2. Even The Score 슬로건

반면, 이에 맞서 뉴욕대학 심리학 교수 리어노르 티퍼(Leonore Tiefer)가 이끄는 'New View Campaign(새로운 시각 운동)'은 제약사가 성욕저하를 정서적인 문제가 아닌 의료적인 문제로 접근하는 것은 무책임한 처사라고 주장하였다.

그림 3. New View Campaign 슬로건

애디이의 미 FDA 승인 후, 비평가들은 이 약의 안전성과 효능에 관한 데이터보다는 여성을 차별한다는 비난을 의식하여 승인했다고 비난을 퍼부었다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

애디이의 개발 동기는 무엇인가?

애디이는 원래 1995 년 베링거 인겔하임(Boerhinger Ingelheim)의 한 연구팀에 의해 우울증 치료제로 개발되었다. 그러나 임상시험 결과, 애디이는 우울증에는 효과가 부족하고 무드(mood)에 어느 정도 영향을 미치는 것으로 결론을 내렸다. 당시 연구팀은 애디이가 무드에 영향을 미치는 세 가지 신경전달물질(세로토닌, 도파민, 노르에피네프린)을 조절한다고 추측하였다.

그 후 애디이를 복용한 여성에서 얼마나 자주 성욕을 느끼는지, 성욕이 얼마나 강렬한지 등에 관한 만족감을 표시하는 애리조나성경험척도(Arizona Sexual Experience Scale, ASEX)에서 높은 점수를 받으면서 HSDD 치료제로 방향을 바꾸게 되었다고 한다.

애디이의 미 FDA 승인은 언제 어떻게 받았나?

애디이는 맨 처음 베링거 인겔하임에 의해 신청되었다. 신청 후 2010 년 6 월 18 일, 미 FDA 연방 자문위원회는 만장일치로 애디이로 인한 성욕 증가는 통계적으로 유의하지 않다는 점과 가능한 부작용(어지럼증, 졸림, 구역질, 실신 등) 등을 문제 삼아 승인을 거부하였다. 이에 2010 년 10 월 8 일, 베링거 인겔하임은 미 FDA 자문위원회의 권고를 받아들여 신약 개발을 중단하게 된다. 그 후 2011 년, 신약 개발 및 판매권을 스프라우트로 양도한다.

2013 년 6 월, 애디이를 인수한 스프라우트가 애디이의 FDA 신약 승인을 위해 다시 제출하면서, 신약 승인에 대한 찬성과 반대의 논쟁이 뜨겁게 달아 올랐다.

2015 년 6 월, 미 FDA 자문위원회와 약물 안전 및 위험 관리 자문위원회에서 애디이 승인을 권고하였다.

2015 년 8 월, 최종적으로 여성의 성욕저하장애에 라벨 경고를 통한 위험 관리 옵션을 포함하여 승인하였다. 이로서 폐경기 전 여성의 성욕저하장애(Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD)를 치료하는 최초의 약이 되었다. 이 약은 스프라우트(Sprout Pharmaceuticals)에서 '애디이(Addyi)'라는 이름으로 판매될 예정이었으나, 최종 승인 이틀 후 캐나다 최대 제약사인 밸리언트(Valeant Pharmaceuticals International)에게 현금 약 10 억 달러의 조건에 인수 합병되었다.

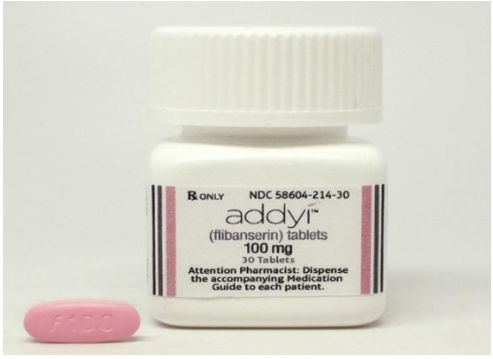

그림 4. Addyi™ (Flibanserin) tablets

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

애디이의 기전은 무엇인가?

2011 년, UCSD(University of California, San Diego)의 심리학자 스티븐 스탈(Steven Stahl)과 베링거 잉겔하임의 연구진이 공동으로 'The Journal of Sexual Medicine'에 발표한 논문에서 '세로토닌은 성에 관한 관심을 억제하고, 도파민과 노르에피네프린은 성에 관한 관심을 증가시키는 역할을 한다'고 하였으며, '뇌에는 두 가지 세로토닌 수용체가 존재하는데, 5-HT1A 는 세로토닌 생성에 제동을 걸고, 5-HT2A 는 세로토인 생성에 가속페달을 밟는 것과 같다'고 하였다.

여기에서 필반세린(애디이)는 5-HT1A 를 촉진시키고(putting on the brakes) 5-HT2A 를 저해(stopping acceleration)시켜 세로토닌의 생성량을 줄이고, 도파민과 노르에피네프린의 분비를 조절하는 뉴런의 발화를 감소시키는 작용을 한다고 하였다. 따라서 비호르몬성 다기능 세로토닌 작동길항제(Multifunctionsl Serotonin Agonist Antagonist, MSAA)라고 한다.

다시 말하면, 성적욕구을 증가시키기 위해서는 전전두피질(prefrontal cortex)의 동기부여 및 보상경로에 대한 제어권이 회복되어야 하고 또한 성욕에 영향을 미치는 신경전달물질들 간의 균형이 회복되어야 하는데 신경전달물질로서의 도파민과 2 종류의 세로토닌(5-HT2A 와 5-HT1B)에 있어서, 애디이는 도파민 분비를 촉진하고 세로토닌 수치를 감소시킴으로써 성적욕구를 증가시키는 기전을 가지고 있다. 반대로 세로토닌를 증가시켜 우울증을 치료하는 일반적인 항우울제들은 성적욕구가 저하되는 부작용이 나타날 수 있다.

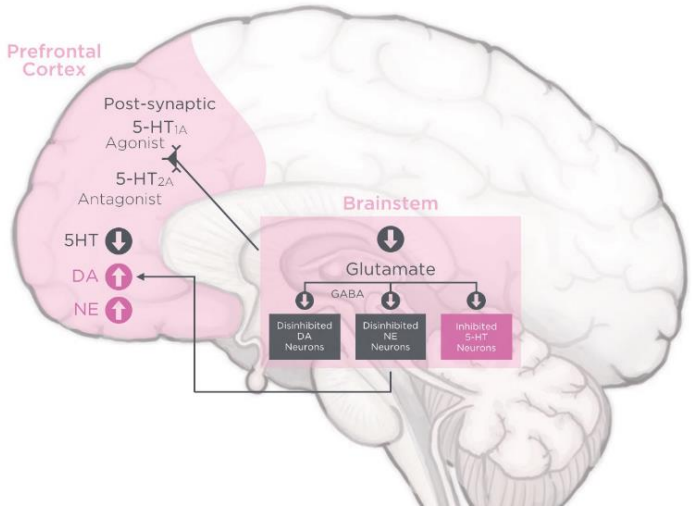

그림 5. Filbanserin mechanism(출처: http//www.prnewswire.com)

애디이와 다폭세틴(Dapoxetin)과의 어떤 기전이 다른가?

다폭세틴은 경구용 조루증 치료제의 성분이다. 조루증은 사정중추(nPGi) 내의 세로토닌이 성행위 도중에 빠르게 고갈되어 나타난다. 다폭세틴의 작용 기전은 뉴런에서 세로토닌의 재흡수를 억제하여 세로토닌의 농도를 높여서 조루증을

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

치료하게 된다. 높아진 세로토닌의 농도는 남성의 사정조절능력을 높이고, 사정시간을 연장한다. 즉 애디이와 마찬가지로 뇌의 세로토닌과 관련되는 약이다.

애디이의 부작용은 무엇인가?

에디이의 부작용은 기전과 비슷하게 나타날 수 있다. 즉, 즉 5-HT1A 에 작용하여 어지럼증과 구역질을 유발할 수 있고, 5-HT2A 에 작용하여 졸음을 유발할 수 있다는 것이다. 또한 임상시험에서는, 알코올과 병용할 경우 부작용이 증가하는 것으로 밝혀졌다.

따라서 이 약이 발매 이후에 실시될 시판후조사(Post Market Surveillance, PMS)에서는 에디이가 알코올과 실제로 어떤 상호작용(저혈압 등)을 하는지를 면밀히 검토해야 한다.

미 FDA 는 블랙박스(Black Box) 경고문을 통해 사용자들에게 신중한 사용을 권고하고 있다. 임상시험에서 애디이를 복용한 여성의 8 분의 1 은 어지럼증을 겪었고, 부작용으로 임상시험 도중 포기한 여성도 13%(위약 6%)였다.

애디이의 허가 임상연구는 어떻게 진행되었나?

미 FDA 에서 발표한 임상연구 자료에 의하면, 무작위 배정, 이중맹검으로 폐경기 전 HSDD 약 2400 명의 여성(평균 연령은 36 년, 약 5 년의 HSDD 의 평균 기간)에서 임상을 진행하였다.

임상시험에 참가한 여성들은 24 주 동안 세 번에 걸쳐 애디이 100mg 하루 한 알 복용한 후 측정한 결과, 만족스럽던 성경험 횟수(number of satisfying sexual events)는 위약 대비 매 달 0.5-1 회 증가되었고, 성욕구 척도(sex desire score)는 위약 대비 0.3-0.4 증가되었으며, 성욕구 관련 고통 척도(distress score related to sexual desire)는 0.3-0.4 감소되었다.

그 결과, 전체적으로 볼 때 애디이를 복용한 여성들은 지난 한 달간 한 번 이상 긍정적 성경험을 했고, 그중 10% 이상이 위약 투여군에 비해 3 가지 평가항목에서 유의한 개선효과를 경험했다고 응답했다. 그러나 애디이는 성적 성능(sexual performance)의 증가는 보여주지 못했다고 발표하였다.

애디이의 승인과 관련하여 무엇이 문제였는가?

-과연 HSDD 가 질병일까?

성욕장애(Sexual desire disorder)는 크게 두 가지로 구분되는데, 저활동성장애(Hypoactive sexual desire disorder, HSDD)는 성적인 판타지와 성적활동에 대한 욕구가 결핍되는 것이 특징이며, 성적혐오장애(Sexual aversion disorder)는 지속적이고 반복적으로 성적 파트너와 성기를 사용하는 모든(혹은 거의 모든) 성적인 접촉을 피하거나 극심하게 혐오하는 것이 특징이다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

미국 정신의학회는 HSDD 를 '파트너 사이의 갈등이나 의학적인 원인이 없는 상황에서 불안감이나 개인적 문제를 초래하는 급작스럽고 지속적인 성적욕구의 상실'로 정의했다. HSDD 는 국제질병분류에 공식 진단명으로 명시됐다. 그런데도 HSDD 의 존재 자체에 의문을 표하는 전문가도 있다. 사실 HSDD 는 생물학적 원인이 확실치 않으며 문진 외에는 다른 진단법이 없다. 또한 아직 과학자들은 왜, 어떻게 세로토닌과 도파민의 불균형이 성적욕구의 갑작스런 감퇴를 촉발하는지 모른다. 그럼에도 FDA 는 HSDD 를 포함한 여성 성기능장애를 아울러 의학적 대처가 필요한 분야로 인정했다.

그러나 HSDD 는 2013 년 미국 정신과학회의 정신장애 진단 및 통계매뉴얼(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)에서 삭제되고, 여성 성적관심/흥분장애(FSIAD: female sexual interest/arousal disorder)라는 새로운 진단명으로 대체되었다.

새로운 진단명을 제정한 의도는, 두 가지 성욕(자발적 성욕과 반응적 성욕)의 결핍으로 고통 받는 여성들을 포괄하기 위한 것이다. 연구자들에 의하면, 이런 여성들에게는 비약물요법이 효과적이라고 한다. 대부분 성욕이 저하된 이유는, 무슨 병이 있어서가 아니라, `파트너에게서 느끼는 자극이 기대치에 미달하기 때문`이라는 것이다.

FDA 에 따르면 HSDD 는 심각한 고민 또는 인간관계의 어려움이 원인으로 기인된 저하된 성욕으로 특징지어질 수 있고, 환자가 현재 가지고 있는 의학적 또는 전신적 상태, 약물이나 다른 마약 간의 관계 또는 효과에 기인되지 않는다. HSDD 는 이전 성욕 문제가 없던 환자에서 나타나는 경우이며, 성적 활동, 상황 또는 성적 파트너의 유형에 관계 없이 발생 했을 때를 말한다고 했다.

-어떤 평가방법을 채택할 것인가?

애디이의 임상시험을 지휘한 생식생물학 및 심리학 연구자, 유니버시티 호스피탈 케이스 메디컬센터(reproductive biology and psychology researcher at University Hospitals Case Medical Center)의 셰릴 킹스버그(Sheryl Kingsberg)에 의하면, 뇌에서 성욕을 평가하는 방법은 정확하지 않다고 한다.

그는 약 8 년에 걸쳐 3 번의 임상시험이 진행되는 동안 성욕평가 기법이 진보했다고 한다. 그리하여 2014 년에 완료된 최근 임상시험에서는 3 가지 종말점(endpoint), 즉 첫째, 성기능지수(sexual function index: 28 일간의 성욕을 1-5 점 척도로 평가), 둘째, 만족스럽던 성경험(satisfied sexual event), 셋째, 성욕 저하로 인한 고통(distress felt from a low libido)에 초점을 맞췄다는 것이다. 이 같은 측정 항목의 설정이 임상 근거를 토대로 승인되었다고 판단된다.

-미 FDA 자문위원단이 내린 승인 권고 결정은 무엇인가?

임상시험에서 일부 참가자들이 졸도, 메스꺼움, 저혈압 등 부작용을 호소했기 때문에 경고 내용을 돌출경고문(Boxed Warning)에 삽입하여야 한다고 발표했다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

애디이는 설명서에 심각한 문제점에 대한 내용인 '이 약은 혈압 저하와 실신을 일으킬 수 있는 위험에 대해 의사와 환자에게 경고하고 특히 술을 마실 때 더욱 위험할 수 있다. 이와 유사한 부작용은 항진균제와 병용시에도 발생할 수 있다'를 기술한다.

또한 '환자와 의사는 치료를 고려하기 전에 애디이 사용과 관련된 위험을 충분히 이해해야 한다'고 발표했다. 따라서 FDA 는 위험을 관리하는 특별 프로그램을 마련하고, 의사는 애디이의 위험성에 대해 환자 상담에서 요구되는 온라인 인증과정을 이수 한 후 처방하도록 하고, 약사도 또한 인증과정이 요구되고 이 약을 복용하면서 술을 마시지 않도록 복약지도해야 한다.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ADDYI safely and effectively. See full prescribing information for ADDYI.

ADDYI (flibanserin) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: HYPOTENSION AND SYNCOPE IN CERTAIN SETTINGS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Use of ADDYI and alcohol increases the risk of severe hypotension and syncope; therefore, alcohol use is contraindicated. Before prescribing ADDYI, assess the likelihood of the patient abstaining from alcohol. Counsel patients prescribed ADDYI about the importance of abstaining from alcohol. (4, 5.1)**
- **ADDYI is available only through a restricted program called the ADDYI REMS Program. (5.2)**
- **Severe hypotension and syncope can occur when ADDYI is used with moderate or strong CYP3A4 inhibitors or in patients with hepatic impairment; therefore, ADDYI use in these settings is contraindicated. (4, 5.3, 5.6)**

그림 6. Addyi's warning

결론

첫째, 애디이와 비아그라는 전혀 다르다는 점이다. 비아그라는 남성 성기의 혈류를 증가시켜 발기를 유도하지만, 애디이는 HSDD 를 치료함으로써 성적욕구를 증가시킨다. 따라서 여성의 성적반응(sexual response)은 단순한 메커니즘을 통해 일어나지 않는다는 사실을 알 수 있고 이로써 비아그라와는 임상적으로 다른 관점에서 보아야 한다.

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000

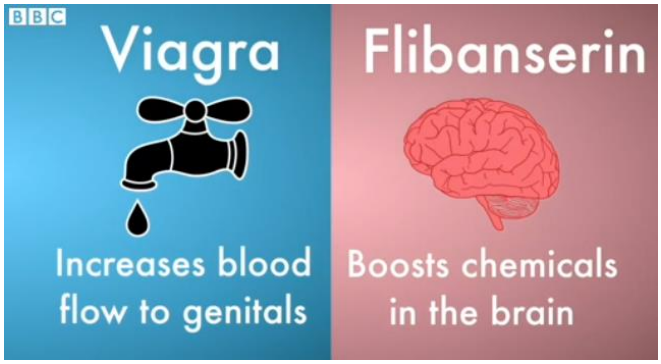

그림 7. Viagra vs. Filbanserin

둘째, 애디이가 성적욕구가 낮은 여성 전부에게 효과가 있는 약은 아니라는 점이다. HSDD 진단을 받은 폐경 이전의 여성을 위한 치료제이며 임상시험 결과에 따르면 그 중에서도 일부에게만 효과가 있기 때문이다. 또한 폐경기 후 여성을 위한 적응증은 승인 받지 못했으며, 성기능을 향상시키는 효과는 발휘할 수 없을 것이라는 지적이 있다.

셋째, 임상연구에서 3 가지 측정항목에 문제가 있다는 점이다. 일부 전문가는 성적욕구를 의학적 문제로 다루면 이 문제를 지나치게 단순화하는 것이라고 지적했다. 그들은 성적 흥분의 자발성과 반응성을 구분한다. 성적욕구를 느끼지 않는 여성의 다수도 전희로 성적인 흥분을 경험할 수 있고 일단 파트너와 관계를 시작하면 완전히 만족할 수도 있기 때문이다.

넷째, 임상 연구결과에 대한 해석이 편파적이라는 점이다. 애디이 복용한 환자 군이 위약 대비 지난 한 달간 한 번 이상 긍정적 성경험을 했고, 그 중 10% 이상이 증가되었다는 주관적인 판단이 단지 설문지를 통해 결정된 부분은 이해가 안간다.

애디이의 미 FDA 승인은 '캠페인을 통한 압력의 승리'로 간주되며, 임상연구에서 안전성과 유용성에 관한 과학적 데이터에 기반한 승인에 소홀한 것이 아닌지 의심해 본다. 따라서 국내에는 아직 소개되지 않았지만 만약 소개된다면 어떠한 반응이 나올지 궁금하다.

참고자료

1. The New York Times, 'Nothing Is Wrong With Your Sex Drive' Feb. 27, 2015
http://www.nytimes.com/2015/02/27/opinion/nothing-is-wrong-with-your-sex-drive.html
2. International Business Times, 'I Want To Want To Have Sex' Aug. 17, 2015
http://www.ibtimes.com/i-want-want-have-sex-2054936
3. Science Daily News, How does the new 'female Viagra' work? Aug. 24, 2015
http://news.sciencemag.org/health/2015/08/how-does-new-female-viagra-work
4. Yahoo Health, Pink Viagra' Approved by FDA: 5 Things You Need to Know, Sept. 19, 2015
https://www.yahoo.com/health/pink-viagra-approved-by-fda-5-things-you-need-127007822593.html
5. 기타 인터넷 자료

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center Since 2000