

|    |  |  |  |  |
|----|--|--|--|--|
| 8  | Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences.   | Ototokun I, Chuck SK, Hitti JE   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ジドブジン、ラミブジン (NRTI) は性による細胞内の薬効増強に関連があった。女性の方が、濃度が高かった。</li> <li>・PIのSQV, IDVは血漿中濃度に違いがあり臨床的效果に性差があった。</li> <li>・ネルフィナビルは(ブーストをしないで投与される薬物)の血漿中濃度には性差は見られなかった。</li> <li>・ブーストされていないアンピナビルの暴露量は女性の方が男性に比べて低かった。</li> </ul>   | Gend Med. 2007; 4: 106-119                   |
| 9  | Age and sex-related differences in dose-dependent hemodynamic response to landiolol hydrochloride during general anesthesia  | Mizuno J, Yoshiya I, Yokoyama T, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K                              | ランジオール誘発の心拍低下は、年齢が高齢になるほど大きくなるが、性差は見られなかった。  | Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 243-252      |
| 10 | Sex differences in CYP3A activity using intravenous and oral midazolam   | Chen M, Ma L, Drusano GL, Bertino JS Jr, Nafziger AN                                       | 女性の方が肝及び腸管CYP3Aの代謝活性は高かったがAUCでの性差は小さかったので臨床的重要性は小さい可能性がある。   | Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 531-538       |
| 11 | Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference?  | Baris N, Kalkan S, Güneri S, Bozdemir V, Guven H   | 男性の方が、女性より薬物排出トランスポーターP-gpの活性が高い。男性でカルベジロールはジゴキシンとの相互作用で、ジゴキシンのP-gpを介した細胞間輸送を阻害する。   | Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 535-538      |
| 12 | Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations   | Aichthom W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G                           | バルプロ酸はクエチアピンの血中濃度をあげた。女性の方がクエチアピンのC/D比が男性よりも高かったが、投与量を体重補正するとこの有意な差は失われた。高齢、体重、バルプロ酸との併用はクエチアピンを投与する際に考慮されるべきである。また、女性での高い血中濃度に関しては、より大きいサンプル数で再検討されるべきである。  | Int Clin Psychopharmacol. 2006; 21: 81-85    |
| 13 | Lack of pharmacokinetic interaction between linezolid and antacid in healthy volunteers.   | Grunder G, Zysset-Aschmann Y, Vollenweider F, Maier T, Krähenbühl S, Drewe J               | リネゾリド(合成抗菌剤)の薬物代謝で性差が見られた。AUC, Cmax, V/F, CL/Fで違いが見られたが、これは体重の差から生じたものと考えた。  | Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 68-72 |
| 14 | Sex-dependent expression and activity of the ATP-binding cassette transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in liver   | Merino G, van Herwaarden AE, Wagenaar E, Jonker JW, Schinkel AH                            | 乳がん耐性タンパク質(BCRP/ABCG2)は肝やその他の組織に存在するABC薬物排出トランスポーターで様々な化合物の薬理的作用に影響する。男性の方がBCGPの発現が高かった。肝での性依存的なBCGP/Bcrp1発現がBCGP基質の性特異的薬物動態変動(臨床的效果、毒性効果)の要因になっている可能性がある。   | Mol Pharmacol. 2005; 67: 1765-1771           |
| 15 | A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of desmopressin: evaluating sex differences and the effect of pre-treatment with piroxicam, and further validation of an indirect response model | Odeberg JM, Callréus T, Lundin S, Roth EB, Höglund P                                       | デスマプレシンの薬力に性差があった。女性での抗利尿作用の方が大きかった。薬物動態には差がなかった。薬学的な差はピロキシカムの前投与によって失われた。これから、PGE2を介したメカニズムであることが示唆された。   | J Pharm Pharmacol. 2004; 56: 1389-1398       |
| 16 | Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron   | Koch KM, Palmer JL, Noordin N, Tomlinson JJ, Baidoo C                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・女性の方が5-HT3レセプターアンタゴニストであるアロセトロン血中濃度が高かった。これは、薬物代謝のクリアランスの差によるものであった。</li> <li>・性差は高齢の男女において有意であった。</li> <li>・分布は女性の方が男性よりも小さかった(年齢、体重の違いによるものではなかった)。</li> </ul>   | Br J Clin Pharmacol. 2002; 53: 238-242       |
| 17 | Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics  | Hägg S, Söderberg S, Ahren B, Olsson T, Mjølmdal T   | クロザピン投与中では男女ともにレプチンレベルはあがっていたが、標準的な統合性失調症治療薬を投与中だと男性でレプチンレベルが増加したが、女性ではそれが見られなかった。   | J Clin Psychiatry. 2001; 62: 843-848         |
| 18 | Do women have more adverse drug reactions?   | Rademaker M  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・女性の方が、1.5から1.7倍の確率で薬物による有害事象を発達する恐れがある。これには、重篤な皮膚への症状も含まれる。</li> <li>・女性の方が通常体重が軽く、肝クリアランスが小さい。</li> <li>・CYP3A4は女性の方が40%ほど高い。</li> <li>・CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2の活性が女性の方が低い。</li> <li>・クロプロマジン、フルスピリレン、統合性失調症治療薬は女性の方が男性よりも効きが強く効果的である。(同じ投与量と血中濃度)</li> <li>・女性の方が抗不整脈薬によるQT延長の危険性が高い。</li> </ul> | Am J Clin Dermatol. 2001; 2: 349-351         |
| 19 | Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole  | Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Rödhss K, Weidolf L                              | オメプラゾールのS-異性体であるエソメプラゾールの薬物動態のAUCとピークに性差が生じたが、統計的に有意なものではなかった。女性の方が、男性よりも高かった。   | Clin Pharmacokinet. 2001; 40: 411-426        |
| 20 | Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences.  | Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Duroi AL, Harrel-Joseph LM, Shader RI | 体重調節されたトリアゾラムのクリアランスは女性の方が高かったが、これは、有意な差ではなかった。ゾルピデムは女性の方がクリアランスが小さかった。これらの違いは、トリアゾラムの代謝がCYP3A活性によるものだが、ゾルピデムの代謝は複数のCYPが関与している。  | J Pharmacol Exp Ther. 2000; 293: 435-443     |

|    |   |   |   |                                      |
|----|---|---|---|--------------------------------------|
| 21 | Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. | Tanaka E  | <ul style="list-style-type: none"> <li>薬物代謝、排泄の性差は主にステロイドホルモンレベルによるものである。</li> <li>CYP3A4活性は女性の方が高い。</li> <li>CYP2D6,CYP2C19,CYP2E1の活性、グルクロン酸抱合は男性の方が高い。</li> </ul> | J Clin Pharm Ther. 1999; 24: 339-346 |
| 22 | Sex difference in 5HT2 receptor in the living human brain                       | Biver F, Lotstra F, Monclus M, Wikler D, Damhaut P, Mendlewicz J, Goldman S | 男性の方が、女性よりも5HT <sub>2</sub> 結合容量が大きかった。特にこれは、前頭皮質、帯状皮質で顕著であった。この性差がセロトニン作動性薬による精神疾患の発症率の速いに関連している可能性がある。  | Neurosci Lett.1996; 204: 25-28       |

表2 副作用と性差

| 文献番号 | 文献タイトル  | 著者  | 性差についての記載  | 出典   |
|------|---|---|--|--|
| 1    | Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable?   | Tarantino G; Di Minno MN; Capone D  | 抗結核薬による薬物肝障害は女性に多かった。(RO 4.2)<br>*reference42参照  | World Journal Of Gastroenterology. 2009; 15: 2817-2833   |
| 2    | Secondary Effects of Antipsychotics: Women at Greater Risk Than Men   | Mary V. Seeman  | <p>PubMedにて抗精神病薬の副作用と性差に関する文献検索を行った結果を概説した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>女性の方が副作用である体重増加や糖尿病、特定の心血管疾患を罹患し易いことがどの報告でも一致していわれている。一方、悪性腫瘍や胎児への影響に関しては一致した見解を得られていない。</li> <li>心血管疾患に関しては男性の方が罹患率は高いが、女性では抗精神病薬を服用することにより罹患率が増加する。</li> <li>鎮静系抗精神病薬は妊娠中及び分娩後の血栓形成リスクを増大させる。</li> <li>プロラクチンを上昇させる抗精神病薬は性腺ホルモン分泌を抑制し受精能に影響を与える他、おそらく自己免疫増強傾向に関与する。</li> <li>ジプラシドンとアリピプラゾールは、主な副作用であるプロラクチン上昇と体重増加の原因である可能性が最も少ない薬物であるが、ジプラシドンはQT延長の危険性があるため、今回の調査ではアリピプラゾールが最も有害性の低い薬であることが示された。</li> </ul> <p>女性の場合、どのような場合においてもできるだけ低用量を維持し、多剤併用を避けることが安全な抗精神病薬治療となる。</p> | Schizophrenia Bulletin. 2009; 35: 937-948                |
| 3    | Prevalence of Transient Hyperglycemia During Induction Chemotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia                    | Stefanie R. Lowas; Daniel Marks; Suman Malempati  | 小児の急性リンパ性白血病に対する導入化学療法中に発生する一過性高血糖症 (TH) の罹患率を後ろ向きに調査した。その結果162人の患者の内THを罹患したのは33人で、年齢や体重過多、使用薬剤がTHの危険因子であるが、性差に関しては危険因子ではないことが示された。  | Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 814-818                  |
| 4    | Effects of nutritional intervention on body weight and body composition of obese psychiatric patients taking olanzapine           | Maria Skouliakou; Ifigenia Giannopoulou; Christina Kostara; James C. Hannon   | <p>非定型向精神薬オランザピンを服用中の重症精神疾患 (SMI) 患者における肥満に対する栄養療法の効果を評価した。女性に比べ男性の健康人及びSMI患者の体重と腹囲は大きく減少し、性差がみられた。</p> <p>体重の減少に関しては、主に男性の方が除脂肪体重が大きく、その分エネルギー消費が大きかったこと、腹囲の減少に関しては、男性の方が腹部脂肪が多く、その部位での脂肪分解が大きかったことが要因であると考えられた。</p> <p>よって、オランザピン服用中の肥満SMI患者に対してより適切な栄養療法を行うためには、性差を考慮することが必要である。</p>  | Nutrition. 2009; 25: 729-773                             |
| 5    | Sacral insufficiency fractures after preoperative chemoradiation for rectal cancer: incidence, risk factors, and clinical course. | Herman MP; Kopetz S; Bhosale PR; Eng C; Skibber JM; Rodriguez-Bigas MA; Feig BW; Chang GJ; Deklos ME; Krishnan S; Crane CH; Das P | <p>骨盤放射線療法の遅発性副作用である仙骨不全骨折の発生率、危険因子、治療法を検討する目的で、直腸癌に対する術前放射線化学療法を受けた患者562人の内、仙骨不全骨折がみられた15人を調査した。</p> <p>その結果男性と比較して女性の方が仙骨不全骨折の危険率が有意に高く、多変量解析においても性差が仙骨不全骨折の独立した危険予測因子であることが示された。</p>  | Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2009; 74: 818-823 |

|    |  |  |   |  |
|----|--|--|---|--|
| 6  | Impact of symptoms experienced by varenicline users on tobacco treatment in a real world setting.  | Halperin AC; McAfee TA; Jack LM; Catz SL; McClure JB; Deprey TM; Richards J; Zbikowski SM; Swan GE       | 禁煙薬varenicline (Chanix®)使用中の症状、効果、用量を電話やWebでの禁煙支援体制を対照としたランダム化比較試験によって検討した。<br>女性の方が男性と比較して、悪心、嘔吐といった殆どの副作用の頻度が高く、逆にニコチン摂取中止による症状の頻度は低かった。しかし女性の方が薬物治療を中止することがより少なく、この結果はvareniclineの臨床試験で、男女とも同等に長期間の禁煙を達成したと一致した。   | J Subst Abuse Treat. 2009; 36: 428-434     |
| 7  | Treatment-Emergent Sexual Dysfunction Related to Antidepressants   | Alessandro Serretti; Alberto Chiesa  | 抗うつ薬の副作用である性機能障害(SD)に対して、現在までの問診または質問表により調査を行っている報告についてメタアナリシスを実施した。<br>性別ごとのデータが揃っている報告は少なかったが、5つの抗うつ薬については、男性では女性と比較して欲求とオルガズム障害が高い割合でみられた一方、女性では男性と比較して覚醒に対する障害が高い割合でみられるというように、抗うつ薬服用に伴うSDの症状には性差があることが示された。  | J Clin Psychopharmacol. 2009; 29: 259-266  |
| 8  | HIV or HIV-therapy? Causal attributions of symptoms and their impact on treatment decisions among women and men with HIV.  | Kremer H   | ・HIVによる症状には性差が存在し、女性はHIV由来の症状は男性よりも頻度が低かった。<br>・HIVの症状として、スタミナ/エネルギー不足は両性で最もよく起こり、夜汗、抑うつ、気分変動は女性で、疲労、無気力は男性に多かった。<br>・HIVの治療による症状には性差はなかった。(リポジストロフィー、消化管障害)<br>・男女間で治療戦略に差があり、女性は副作用に関連する治療決定がより複雑で特にプロテアーゼインヒビターを避けたレジメンを採用する傾向にある。<br>・男性はHIV由来の症状の頻度がより高く、副作用があっても治療レジメンを継続する傾向があるが、女性は副作用を回避することにより用心深い。 | Eur J Med Res. 2009; 14: 139-146           |
| 9  | Inhaled corticosteroid-related tooth problems in asthmatics  | Han ER; Choi IS; Kim HK; Kang YW; Park JG; Lim JR; Seo JH; Choi JH                                       | ・吸入ステロイドを使用している、抜歯および歯科疾患の既往のある患者を対象とした。<br>・長期吸入ステロイドの使用は下顎骨の骨粗鬆症を招き、これが歯の悪化を招く。<br>・女性であること、加齢、喫煙、などの骨粗鬆症のリスクを持つ患者は、ステロイド長期使用により歯を失いやすい。<br>・女性がリスクファクターになるのは更年期以降の骨粗鬆症のリスクが高まるため。  | The Journal of Asthma. 2009; 46: 160-164   |
| 10 | Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study | Matthew J. Byerly; Ronald N. Marcus; Quynh-Van Tran; James M. Eudicone; Richard Whitehead; Ross A. Baker | ・非定型抗精神病薬で高プロラクチン(PRL)血症の患者を対象とした。<br>・オランザピンまたはリスペリドンのアリピプラゾールに変更することでPRLが低下するかを調べたところ、男女ともに低下したが、男性ではオランザピン・リスペリドンからアリピプラゾールに変更した群が共に顕著に低下したのに対し、女性でリスペリドンを漸減し、アリピプラゾールを漸増した群でPRLの変化が小さかった。   | Schizophrenia Research. 2009; 107: 218-222 |
| 11 | Lithium : Updated Human Knowledge Using an Evidence-Based Approach   | Etienne Marc Grandjean; Jean-Michel Aubry  | Lithiumの副作用は女性のほうが感受性が高く、起こりやすい。特に、腎障害、甲状腺機能低下症、体重増加の副作用が起こりやすい。  | CNS Drugs. 2009; 23: 397-418               |
| 12 | Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases.   | Ko JM  | ・抗TNF製剤の副作用として乾癬の誘導、悪化が起こることがある<br>・抗TNF製剤による乾癬の文献調査結果、70件のインフリキシマブ、35件のエタネルセプト、22件のアダリムマブの計127件が該当した。<br>・女性はそのうちの58%を占めていた。<br>・乾癬の性差に関する記載はない。   | J Dermatolog Treat. 2009; 20: 100-108      |
| 13 | Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: A Clinical practice guideline from the american college of physicians                                 | Amir Qaseem; Vincenza Snow; Thomas D. Denberg; Mary Ann Forciea; Douglas K. Owens                        | 第二世代抗うつ薬の効果は男女で等しかった。   | Ann Intern Med. 2008; 149: 725-733         |

|    |  |  |  |   |
|----|--|--|--|---|
| 14 | Treating each and every depressed patient  | SH Kennedy   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病 (major depressive disorder; MDD) に関する総説。</li> <li>・人種・性差: 西ヨーロッパ諸国では大うつ病は女性が多い。</li> <li>・時期・期間: 女性の大うつ病は男性より発症年齢が若く、長期間である。更年期の女性は男性より大うつ病になりやすい。</li> <li>・症状: 女性は男性に比べて不安症、非定型症状、依存症が現れやすい。</li> <li>・副作用: 女性は男性に比べて、抗不安薬の血中濃度が上がりやすく、副作用の多い非定型症状の罹患率が高いため、副作用が起こりやすい。</li> </ul>  | Journal of Psychopharmacology. 2008; 22 Supplement: 19-23 |
| 15 | Drugs for men and women - how important is gender as a risk factor for TdP?  | Coker SJ   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤の副作用としてのTdP (心電図上のQT延長で検出される心活動電位の再分極相) は女性で男性の約2倍起きやすい。</li> <li>・この感受性の性差は思春期以降に現れるため、性ホルモンの関与が考えられる。</li> <li>・臨床研究によると、エストラジオールが薬剤誘発性QT延長を増強する一方、女性におけるエストラジオールの影響よりも、テストステロンによる活動電位持続時間の短縮がQTc間隔の短縮に及ぼす影響の方が顕著である。</li> <li>・性ホルモンはCa<sup>2+</sup>やK<sup>+</sup>イオンの流れを調節し、心再分極の性差を生じる。</li> <li>・in vivoモデルにおいてエストラジオールは薬剤誘発性TdPを悪化させるが、プロゲステロンやテストステロンにはそのような作用はない。</li> </ul>                                    | Pharmacol Ther. 2008; 119: 186-194<br>review              |
| 16 | Drug-induced long QT syndrome in women: review of current evidence and remaining gaps.                                     | Hreiche R  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的にも実験的にも性ホルモンはQT間隔の延長 (TdPを引き起こす) に関与している。</li> <li>・アンドロゲンは薬剤の心再分極作用を抑制し、エストロゲンは不整脈を促進する。</li> <li>・イオンチャネルの密度に性差がある。</li> <li>・これらの性差は臨床における性差の大きさを説明しえないため、未だ不明な点が多い。</li> <li>・その他の要因としては性ホルモンが薬物の体内動態を変化させている可能性がある。</li> <li>・krブロッカーの薬物動態を調節することによって、カリウムイオンの細胞内外濃度が変化する。</li> <li>・薬物輸送や薬物代謝が性特異的であることにより、血漿と細胞中の薬物濃度に変化し、濃度依存的なkrブロック作用に性差が発現する。</li> <li>・代謝酵素や膜トランスポーターなどのホルモン依存的な因子の基礎研究が求められている。</li> </ul> | Gend Med. 2008; 5: 124-135.<br>review                     |
| 17 | 90-Day repeated-dose toxicity study of licorice flavoid oil (LFO) in rats.   | Nakagawa K   | 甘草フラボノイド油の安全性評価試験において、両性別において凝固効果を示したが、雌性ラットではNOAELが800mg/kg/dayであったのに対し、雄性ラットでは、400mg/kg/dayであった。   | Food Chem Toxicol. 2008; 46: 2349-2357                    |
| 18 | Gender differences in pharmacological response   | Anderson GD  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・一般的に、体重は男性&gt;女性であるにも関わらず、用量が体重をベースに設定される薬物は、少ない。薬物濃度は、Vd、CLに依存するが、性差とは独立したパラメーターである。</li> <li>・女性の方が、脂肪が多い、薬物のV<sub>011</sub>に影響する可能性がある。</li> <li>・女性の方が、GFRが低い。未変化体の薬物の腎排泄が低い。</li> <li>・女性の方が、CYP1A2、CYP2E1、UGTの活性が低い。</li> <li>・女性の方がCYP3A4、CYP2A6、CYP2B6の活性が高い。</li> <li>・CYP2C9、CYP2D6に関しては違いはない。</li> <li>・薬剤誘発QT延長は2/3で女性に起きている。</li> <li>・女性の方が、薬剤誘発肝毒性、胃腸障害 (NSAIDsによる)、アレルギー性湿疹が多い。</li> </ul>                 | Int Rev Neurobiol. 2008; 83: 1-10                         |
| 19 | Effects of atypical antipsychotic drugs on intralipid intake and cocaine-induced hyperactivity in rats.                    | Hartfield AW   | 雄性、雌性両方の性において、オランザピンは、脂肪乳剤の取り込みを刺激した。これは、クエチアピンでも見られたが、ziprasidone、リスベリドンではこの効果は見られなかった。人における体重増加の報告の結果とこの結果は正の相関を示した。   | Neuropsychopharmacology. 2006; 31: 1938-1945              |
| 20 | Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs  | Barbui C   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症における向精神薬での副作用の性差で男性では50%の確率で、女性では70%の確率で起きたとの報告があった。この副作用の内容は、集中困難、疲労(感)、体重増加であった。</li> <li>・女性の方が、多く難体外路障害、抗コリン作用の報告があった。</li> <li>・男性の方が、性的問題での報告が多い。</li> </ul>  | J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 521-526                  |
| 21 | Severe weight loss in HIV / HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors.    | Bani-Sadr F; Lapidus N; Melchior JC; Ravoux I; Bensalem M; Rosa I; Cacoub P; Pol S; Perronne C; Carrat F | C型肝炎ウイルスに感染していてペグインターフェロン、リバビリンの併用療法を受けている人のうち、20%の人で体重減少の副作用が報告された。多変量解析を行った結果40歳以上で、BMIが22以上、pegFNa-2bを投与されていて、女性だと重篤な体重減少に関連していた。   | J. Viral Hepat. 2008; 15: 255-260                         |
| 22 | Anemia associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C: incidence, risk factors, and impact on treatment response | Hung CH; Lee CM; Lu SN; Wang JH; Chen CH; Hu TH; Kee KM; Chang KC; Tseng PL; Yen YH; Changchien CS       | 慢性C型肝炎患者でFNa-2bまたはペグインターフェロン2bに加えリバビリンの併用療法において貧血の副作用が見られた。これは高齢で女性、低い体重、低い血小板量の人で多くみられる傾向があった。  | Liver Int. 2006; 26: 1079-1086                            |

|    |   |  |   |   |
|----|---|--|---|---|
| 23 | Gender-specific pharmacology: implications for therapy  | Martin CM  | ここ数年で薬理、疾病において性差に関する情報、薬の有効性と副作用での性差、疾病の有病率についてのデータは増えている   | Consult Pharm. 2006; 21: 620-622, 631-634 |
| 24 | Risk factors of side effects of antituberculosis drugs  | El Gharbi L; Baccar MA; Azzabi S; Aouina H; Kallel H; Daghfous R; Bouacha H; La Tunisie Médicale | 抗結核薬の肝毒性の副作用は、女性及び肝毒性薬物を同時投与している患者で有意的に高かった。  | Tunis Med. 2006; 84: 487-491              |
| 25 | Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study. | Strous RD; Kupchik M; Roitman S; Schwartz S; Gonen N; Mester R; Weizman A; Spivak B              | ・オランザピン、クロザピンは、女性の方が効き目が強かった。<br>・男性は薬物治療に関わらず性的能力の低下を見せた。<br>・リスペリドン、クロザピン治療を受けた男性はより、明らかなが比例減少した。   | Hum Psychopharmacol. 2006; 21: 235-243    |
| 26 | Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.             | Ando M; Okamoto I; Yamamoto N; Takeda K; Tamura K; Seto T; Ariyoshi Y; Fukuoka M                 | ・ゲフィチニブ誘発間質性肺疾患は、有意的に男性、喫煙歴、間質性肺炎の同時併発において関連が見られた。<br>・生存の予測因子は女性、喫煙歴がない、線癌の組織像、非転移性疾患、一般状態良好、以前胸の手術を受けたである。<br>・抗腫瘍反応の予測因子として女性、喫煙歴がない、線癌の組織像、転移性疾患、一般状態良好がある。   | J Clin Oncol. 2006; 24: 2549-2556         |
| 27 | Weight change and antiepileptic drugs: health issues and criteria for appropriate selection of an antiepileptic agent   | Biton V  | 抗てんかん薬の副作用である体重変化は、小児、高齢、女性の患者において起きるリスクは高くなる。  | Neurologist 2006; 12: 163-167             |
| 28 | Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study.                                   | Müller MJ; Regenbogen B; Sachse J; Eich FX; Härter S; Hiemke C                                   | 年齢調整ごのアミスルピドの用量補正後の定常状態血漿中濃度は女性の方が有意的に高かった。しかし、臨床効果、副作用においては、違いは見られなかった。  | Pharmacopsychiatry. 2006; 39: 41-46       |
| 29 | Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles?                                       | Aichhorn W; Whitworth AB; Weiss EM; Marksteiner J  | ・女性の方がCYP3A4、CYP2D6の活性が高い。<br>・オランザピン、クロザピンの女性での血漿中濃度は高い。<br>・副作用である、体重増加、抗プロラクチン血症、心臓への影響は女性の方が問題になっている。<br>・クロザピン、オランザピンは特に他の抗精神病薬に比べて、体重増加、メタボリックシンドローム(内脂肪増加、高血糖、高血圧、脂肪異常症)を引き起こし、またこの第二世代抗精神病薬によるこれらの副作用は女性の方が見られた。<br>・第二世代抗精神病薬による心血管症状は、男性患者、女性患者において違いは見られなかった。しかしながら、女性での心臓突然死の頻度低いが、抗不整脈薬によるQT延長になりやすく、これは抗精神病薬でもおそらく同じことであろう。 | Drug Saf. 2006; 29: 587-598.              |
| 30 | Hydralazine-induced lupus: maintaining vigilance with increased use in patients with heart failure.   | Finks SW; Finks AL; Self TH  | ヒドララジン誘起全身SLEのリスクファクターは日常的高用量、slow acetylator, HLA-DRw4フェノタイプ、3ヶ月以上の療養期間、女性であった。  | South Med J. 2006; 99: 18-22              |
| 31 | What happens with adverse events during 6 months of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors?   | Demyttenaere K; Albert A; Mesters P; Dewé W; De Bruyckere K; Sangeleer M                         | SSRIであるパロキセチン、フルオキセチンにおける有害事象にたいする慣れは男性の方が迅速であった。有害事象に対する慣れは再発の人よりも初期症状での人のほうが迅速であった、ただしこれは男性に限ったことであった。  | J Clin Psychiatry. 2005; 66: 859-863.     |
| 32 | Factors modifying stress from adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients.  | Rosenberger J; Geckova AM; Dijk JP; Roland R; Heuvel WJ; Groothof F JW                           | 免疫抑制剤における有害事象をよりストレスに感じたのは、女性であった。  | Clin Transplant. 2005; 19: 70-76.         |
| 33 | Somatic complaints and isoniazid (INH) side effects in Latino adolescents with latent tuberculosis infection (LTBI)   | Berg J; Blumberg EJ; Sipan CL; Friedman LS; Kelley NJ; Vera AY; Hofstetter CR; Hovell MF         | 女性の方がイソニアジド治療において非特異的的身体的不満を訴えた。  | Patient Educ Couns. 2004; 52: 31-39       |
| 34 | Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants?   | Hildebrandt MG; Steyerberg EW; Stage KB; Passchier J; Kragh-Soerensen P                          | 女性の方が三環系抗うつ薬の血漿中濃度が高い。この結果や臨床的效果への違いは明らかになっていないが、性特異的用量設定をするべきである。  | Am J Psychiatry. 2003; 160: 1643-1650     |

|    |  |  |   |  |
|----|--|--|---|--|
| 35 | Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder.   | Ghaemi SN; Berv DA; Klugman J; Rosenquist KJ; Hsu DJ   | 男性の方が女性よりも双極性障害に対してカルバマゼピンが反応を示した。  | J Clin Psychiatry. 2003; 64: 943-945         |
| 36 | Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease.   | Prummel MF; Laurberg P   | IFN- $\alpha$ の治療を受けているC型肝炎患者の女性の方が、自己免疫性甲状腺疾患を発達するリスクが高い。  | Thyroid. 2003; 13: 547-551                   |
| 37 | Effects of valproate on sexual development   | Balaguer Martínez JV; López García MJ; Andrés Celma M; Contell Villagrasa A; Castelló Pomares ML | バルプロ酸処置された女児の方がコントロール群よりも血漿中テストステロンが高かった。これは用量依存性あるいは治療期間に依存しなかった。バルプロ酸は女児でのんかん患者での高アンドロゲン血症を引き起こすが男児ではこれが起きない。これは、早いうちの有害事象で用量に非依存性である。  | An Pediatr (Barc) 2003; 58: 443-448.         |
| 38 | Renal transplant recipient attitudes toward steroid use and steroid withdrawal.  | Prasad GV; Nash MM; McFarlane PA; Zaltzman JS  | 腎臓移植の際に使用されるプレドニゾンで最も報告された副作用は受け入れられない体重増加、骨・関節疾病であった。そして最も少なかった副作用は血液疾患、ガンであった。また男性の方が、肝臓損傷をまた女性の方が体脂肪、体液増加を訴えた。   | Clin Transplant. 2003; 17: 135-139           |
| 39 | Risk factors of gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A.                             | Radwan-Oczko M; Boratynska M; Klinger M; Zietek M  | 腎臓移植レシピアントでシクロスポリンA処置されている患者で歯肉増生を引き起こすリスクファクターとなるのは、CsAの用量、男性、HLA-DR2フェノタイプであった。   | Ann Transplant. 2003; 8: 57-62               |
| 40 | Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. | Wieck A; Haddad PM   | 抗精神病薬で治療中のプロラクチン濃度は正常の10倍以上に上昇し、女性の17から78%の患者は乳汁漏出症があるあるいはない状態で無月経であった。   | Br J Psychiatry. 2003; 182: 199-204          |
| 41 | Study of the effect of season on the frequency of side effects or antihypertensive agents                                    | Girerd X; Bureau JM; Hanon O; Séjourné C; Eychenne JL; Anssens C; Mourad JJ                      | 女性で、コントロールされていない血圧、50歳以下、複数の治療法をしているヒトの方が高血圧薬の副作用を訴える傾向にあった。  | Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95: 718-722       |
| 42 | The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.                         | Smith S; Wheeler MJ; Murray R; O'Keane V   | 神経遮断薬が惹起するプロラクチン分泌は用量依存的な副作用である。女性で高プロラクチン血症のレベルは視床下部一下垂体性腺軸の抑制の程度による。女性で長期間プロラクチン上昇抗精神病薬を服用していると高プロラクチン血症になりやすく低性殖状態と関連がある。男性ではプロラクチン血症レベルは正常にとどまり、高い方の値のヒトでも生殖ホルモンに異常を示さなかった。 | J Clin Psychopharmacol. 2002; 22: 109-114.   |
| 43 | Shoulder stiffness: a common adverse effect of HMG-CoA reductase inhibitors in women?  | Harada K; Tsuruoka S; Fujimura A   | HMG-CoA還元酵素阻害剤は6/66の女性で(1/10近く)肩こりの副作用を引き起こした。  | Intern Med. 2001; 40: 817-818.               |
| 44 | Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients.  | Kirby D; Ames D  | SSRI服用中に低ナトリウム血症になりやすいリスクがあるのは、高齢、女性、低ナトリウムの既往歴と他の低ナトリウム血症になりうる薬物の併用投与。   | Int J Geriatr Psychiatry. 2001; 16: 484-493. |
| 45 | Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome.                            | Drici MD; Clément N  | 女性の方が薬剤誘発QT延長になりやすい。これは、女性の方が補正QT間隔が基準値で長く、薬物に対する反応性がよい。  | Drug Saf. 2001; 24: 575-585.                 |
| 46 | Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group       | Kloner RA  | 女性の方が、アムロジピンの血圧に対する効果が強かった。これは、年齢、体重、用量、人種、ベースラインBP、コンプライアンス、HRT療法で説明がつかなかった。   | Am J Cardiol. 1996; 77: 713-722              |
| 47 | ACE inhibitors and cough.  | Yesil S  | 全ての4タイプのACE阻害剤において、空咳は発生したが、エナプリル、カプトプリルでの発生率が高かった。それは、女性の方が発生率が高かった。   | Angiology. 1994; 45: 805-808                 |
| 48 | Delavirdine levels in women.   | Vazquez E  | 女性の方が、デラビルジンの血中濃度は1.8倍高かった、女性の方が、体の大きさが小さいので、体重あたりの用量を増加させたが、薬物動態研究で性差は見られなかった。   | Posit Aware. 1997; 8: 14                     |
| 49 | Polymorphous ventricular tachycardia: a side effect of intracoronary papaverine  | Talman CL; Winniford MD; Rossen JD; Simonetti I; Kienzie MG; Marcus ML                           | パバペリン副作用の多様性心室頻脈は女性で比較的遅い心脈のヒトでなりやすい傾向にある。  | J Am Coll Cardiol. 1990; 15: 275-278         |
| 50 | Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use.  | Fries JF; Miller SR; Spitz PW; Williams CA; Hubert HB; Bloch DA                                  | NSAIDsにたいして軽度な副作用の症状のみられる特性のある患者は若く、女性であった。   | J Rheumatol Suppl. 1990; 20: 12-19           |

## 2-1. 漢方製剤の男女別使用実態調査

データ提供の協力が得られた病院は 25 施設であった。以下に協力病院を記す。

NTT 東日本関東病院、井上記念病院、愛媛大学医学部附属病院、岡山大学医学部歯学部附属病院、鹿児島市立病院、鹿児島大学医学部歯学部附属病院、岐阜大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、県立広島病院、小倉記念病院、国家公務員等共済組合連合会立川病院、済生会横浜市南部病院、自治医科大学附属病院、聖路加国際病院、千葉県立佐原病院、千葉県立東金病院、東京慈恵会医科大学附属病院、獨協医科大学附属病院、長崎大学医学部歯学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、日本医科大学附属病院、福岡大学病院、山形市立済生館病院、横浜市立大学医学部附属病院（五十音順）

漢方製剤全体の処方数は 19,856 であった。男性の処方数は 7,716、女性の処方数は 12,140 と、女性の処方数のほうが、男性に比べ 1.6 倍多かった。また、漢方製剤の薬剤品目数は 165 剤であった。男性は 133 剤、女性は 157 剤と、女性のほうがさまざまな漢方製剤が処方されていることが示唆された（表 3）。男女ともに「大建中湯」の処方数が圧倒的に多く、次いで「芍薬甘草湯」の処方が多かった（図 1）。それ以降の順位には男女に違いがみられた。男性では「牛車腎気丸」、「補中益気湯」、「葛根湯」が多く（図 2-A）、女性では「葛根湯」、「当帰芍薬散」、「加味逍遥散」と続いた（図 2-B）。

処方数が上位であった、「大建中湯」「芍薬甘草湯」「葛根湯」を年齢別に比較したところ、「大建中湯」の処方数は男女同等だが、男性のほうがより高齢者に多く処方されていた。「芍薬甘草湯」の処方数は男女同等であり、高齢者で多かった。「葛根湯」はさまざまな年代で処方され、年齢分布は男女同等であったが、処方数は女性のほうが男性より多かった。（図 3）

また、漢方製剤について男女それぞれの占有率を算出し、どのような方剤が処方されやすいのかを比較した。占有率上位になるものは、男性が「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「半夏瀉心湯」「小柴胡湯」「八味地黄丸」（図 4-A）、女性が「温経湯」「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桃核承気湯」「防己黄耆湯」であった（図 4-B）。

それぞれの性別において、処方されやすい漢方製剤を年齢別に比較した。男性に処方されやすい漢方製剤では、「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「小柴胡湯」が働き盛りの若い男性に多く処方され、また「茵陳五苓散」「小柴胡湯」は高齢者にもよく処方された。「半夏瀉心湯」は高齢者に、「八味地黄丸」は中年～高齢者によく処方されていた（図 5）。一方女性に処方されやすい漢方製剤では、「温経湯」「当帰芍薬散」「桃核承気湯」が月経期の女性に多く処方され、「桃核承気湯」は更年期にもよく処方された。「加味逍遥散」

は更年期に、「防己黄耆湯」は高齢者によく処方されていた（図 6）。

そのほか、よく処方される漢方製剤のうち、性差がみられた「婦人科三大処方」「腎虚に用いられる漢方」についても、年齢別に比較した。

「婦人科三大処方」においては、3 剤とも圧倒的に女性に多く用いられていた。そのうち、「桂枝茯苓丸」は男性でも比較的処方されていた。3 剤がより多く処方されている年齢を見ると、「当帰芍薬散」はより若い女性に、「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」は更年期の女性への処方が多いことが示唆された。（図 7）

「腎虚に用いられる漢方」においては、「八味地黄丸」は、高齢者の男性に多く処方されているのに対し、「牛車腎気丸」は、女性でも多く処方されていた。

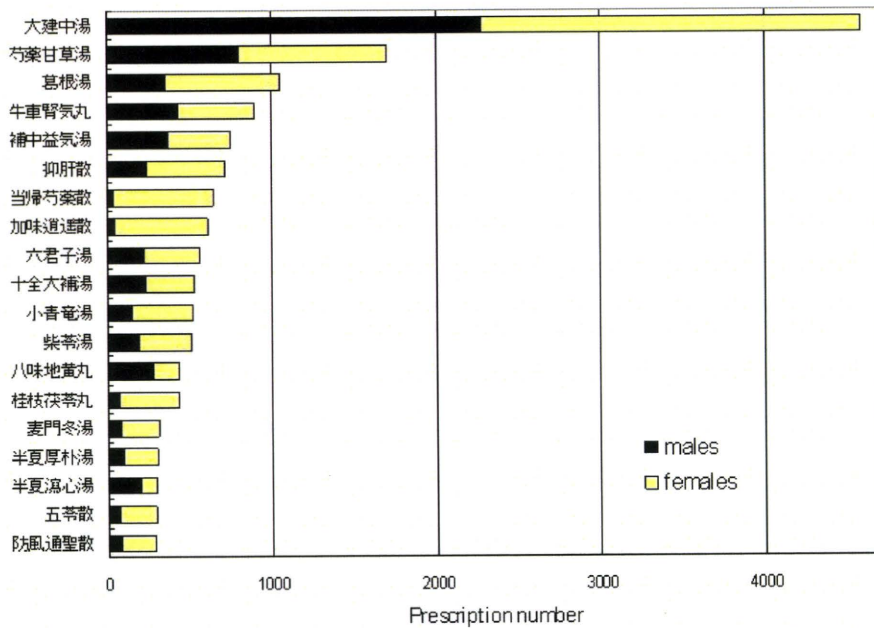
（図 8）

Date of total and Kampo prescription drugs.

|                              | Males   | Females | Total     |
|------------------------------|---------|---------|-----------|
| Total number of prescription | 910,275 | 935,912 | 1,846,187 |
| Number of Kampo prescription | 7,716   | 12,140  | 19,856    |
| Rate of Kampo prescription   | 0.85 %  | 1.30 %  | 1.08 %    |
| Total number of medicine     | 1,290   | 1,329   | 1,385     |
| Number of Kampo medicine     | 133     | 157     | 165       |
| Rate of Kampo medicine       | 10.3 %  | 11.8 %  | 11.9 %    |

表3

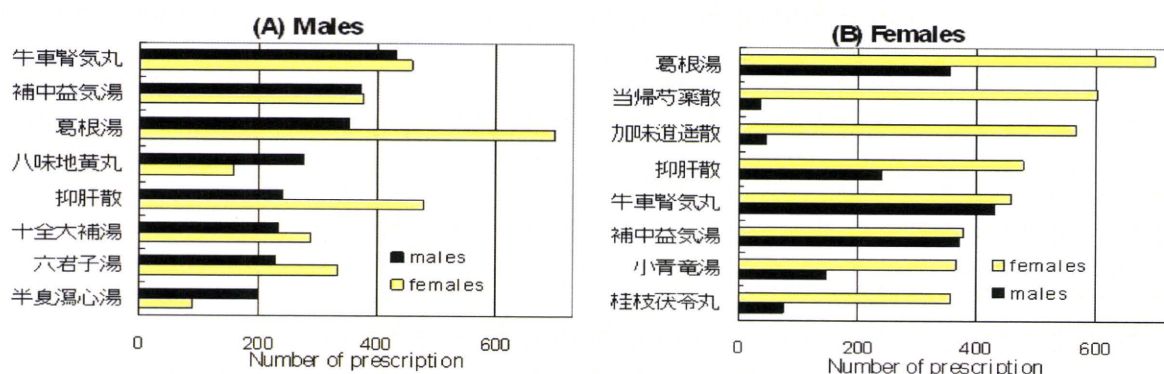
図1



Prescription number of Kampo medicine.

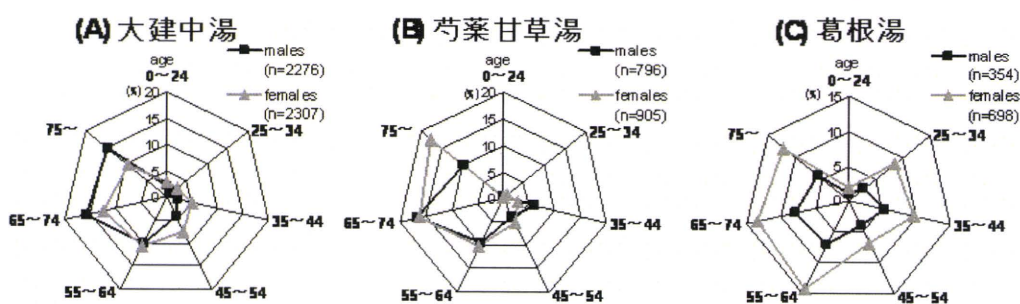


図2



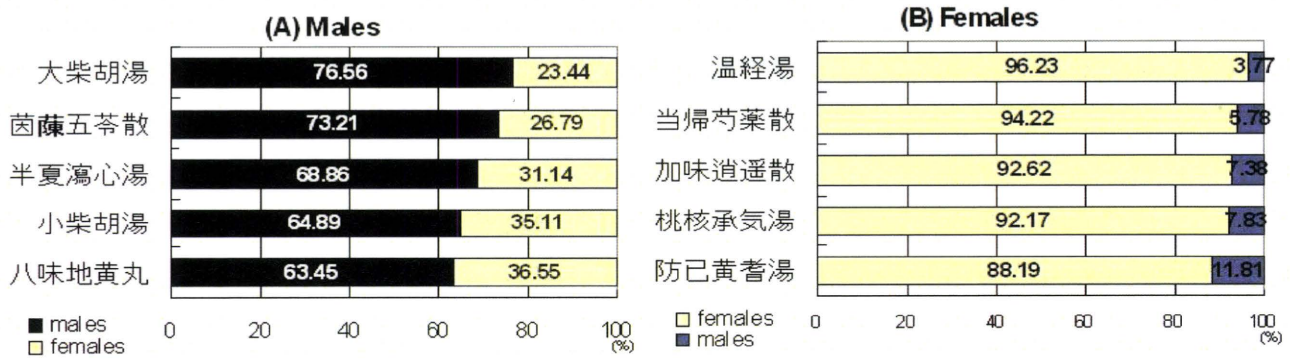
Prescription number of the top 3 to 10 Kampo medicine in (A) males, (B) females.

図3



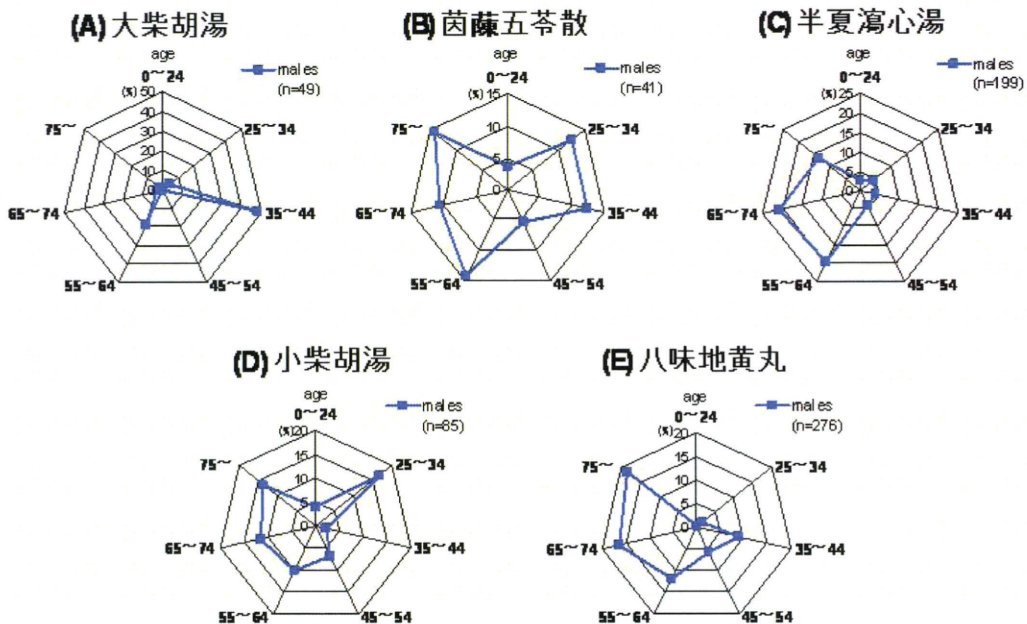
Age and sex characteristic of the top 3 prescribed Kampo medicine.

図4



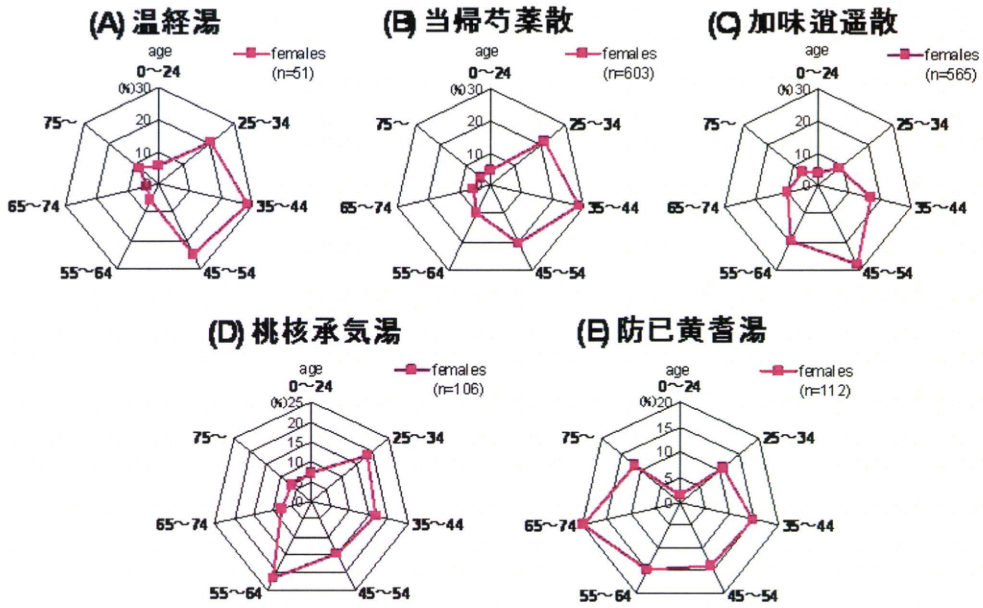
List of the top 5 distribution of prescription ratio of Kampo medicine in (A) males, (B) females.

図5



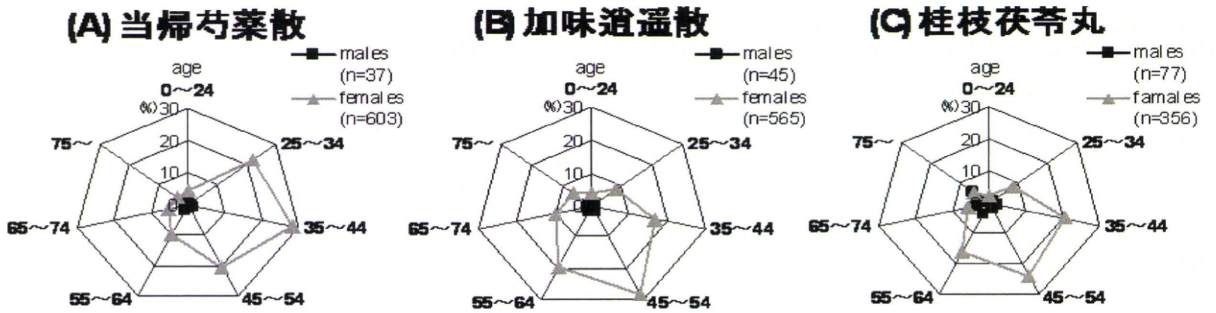
Age characteristic of the top 5 distribution of prescription ratio of Kampo medicine at males.

図6



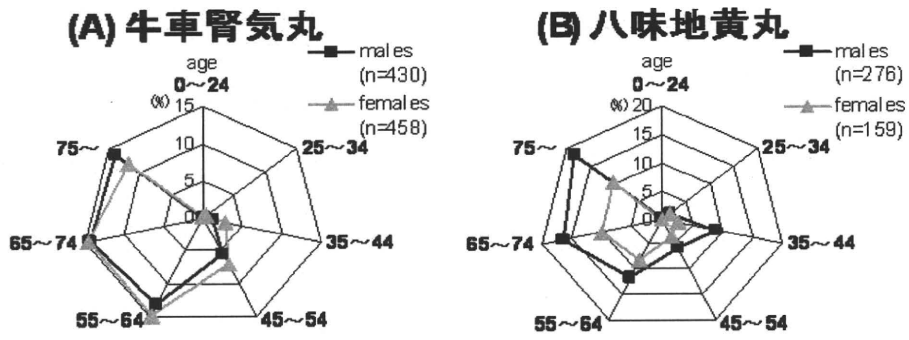
Age characteristic of the top 5 distribution of prescription ratio of Kampo medicine at females.

図7



Age and sex characteristic of the 3 Kampo medicine used for gynecological symptoms.

図8



Age and sex characteristic of the 2 Kampo medicine used for urological symptoms.



## 2-2. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態調査

上記2に記載の病院よりデータ提供の協力が得られた。アクトス錠<sup>®</sup>の処方件数は5,015件であり、糖尿病用剤の処方件数の16.2%にあたる。男女別に糖尿病用剤中のアクトス錠<sup>®</sup>の処方割合を比較したところ、男性で有意に多く処方されていた(図9)。次に、アクトス錠<sup>®</sup>を処方用量別に解析したところ、男性では30 mg以上、女性では15 mg以下の処方が多く、明らかな処方用量の性差が見られた(図10)。特に、処方用量7.5 mgは女性においてアクトス錠<sup>®</sup>処方中7.9%であり、男性の1.9%に対して約4倍処方されていた。さらに、アクトス錠の処方年齢を解析したところ、男性では処方件数のピークが55-64歳であったのに対し、女性では65-74歳でピークを迎えており、女性の方がより高齢で用いられていた。

図9

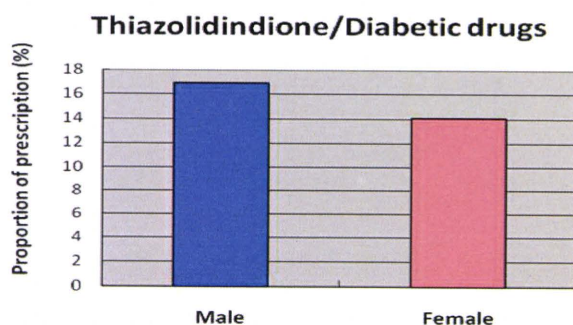
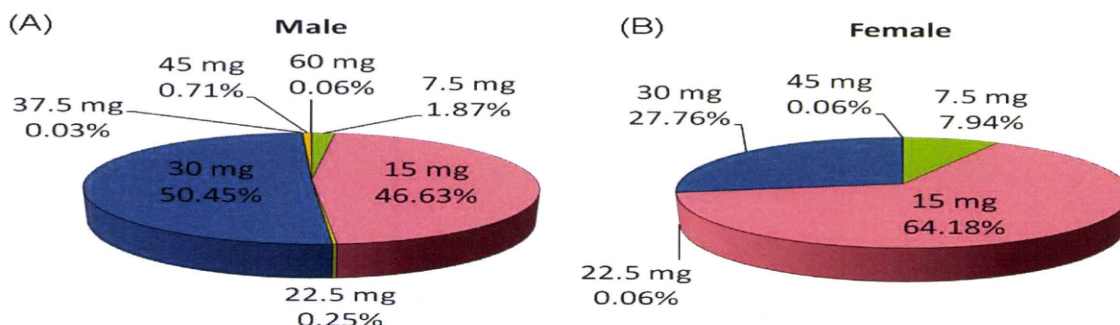


図10



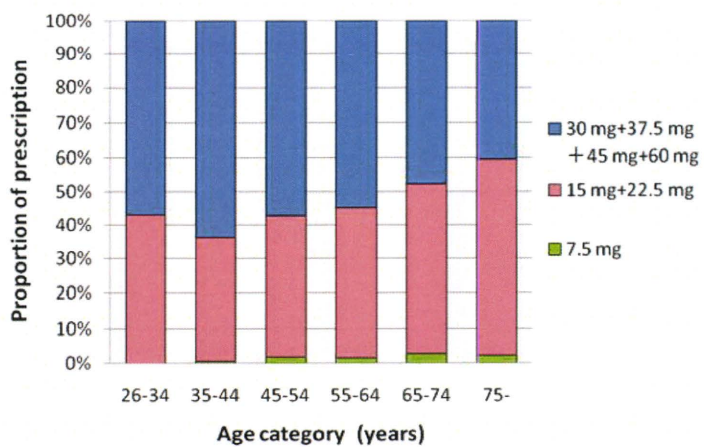
また各年齢間における用量分布を比較したところ、男性では加齢に伴う低用量化が観察された一方、女性では用量の加齢性変化は見られなかった(図11)。

## 3. マウス3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンのPPAR $\gamma$ タンパク質発現に及ぼす影響

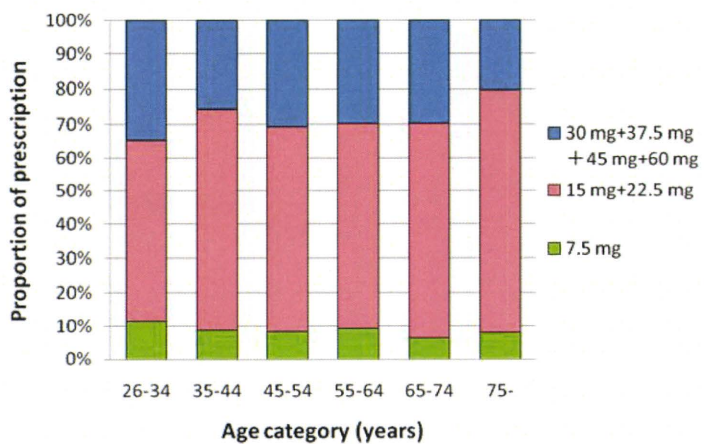
ピオグリタゾン塩酸塩の添加によりPPAR $\gamma$ タンパク質量が減少した(図12)。さらに、ピオグリタゾン塩酸塩1  $\mu$ Mに、生理的濃度の17 $\beta$ -estradiol (E2)を共添加することにより、PPAR $\gamma$ タンパク質量が有意に回復した(図13)。一方、Dihydrotestosterone (DHT)を共添加することにより、PPAR $\gamma$ タンパク質量が有意に減少した(図14)。

11

(A) Male



(B) Female



12

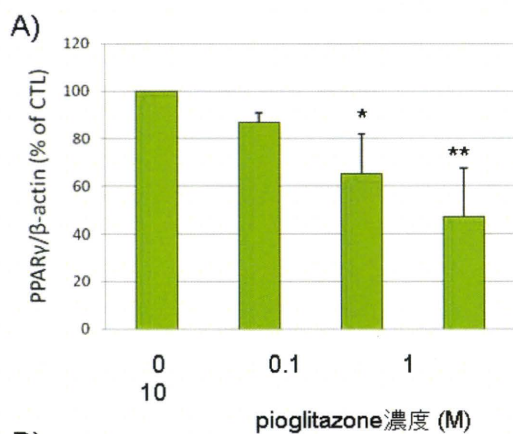


图13

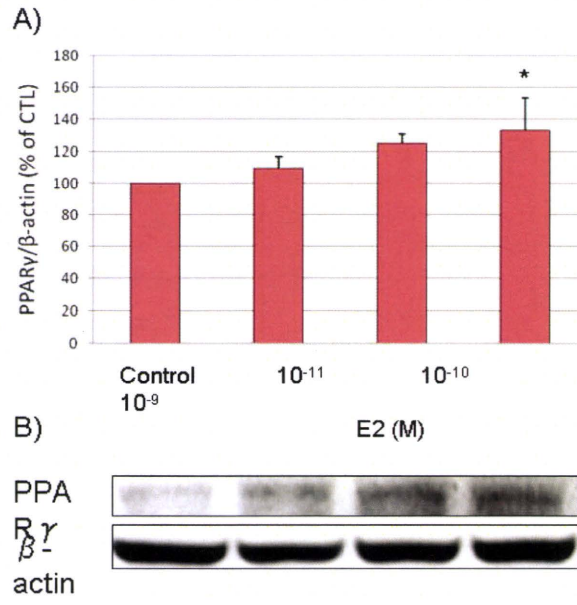
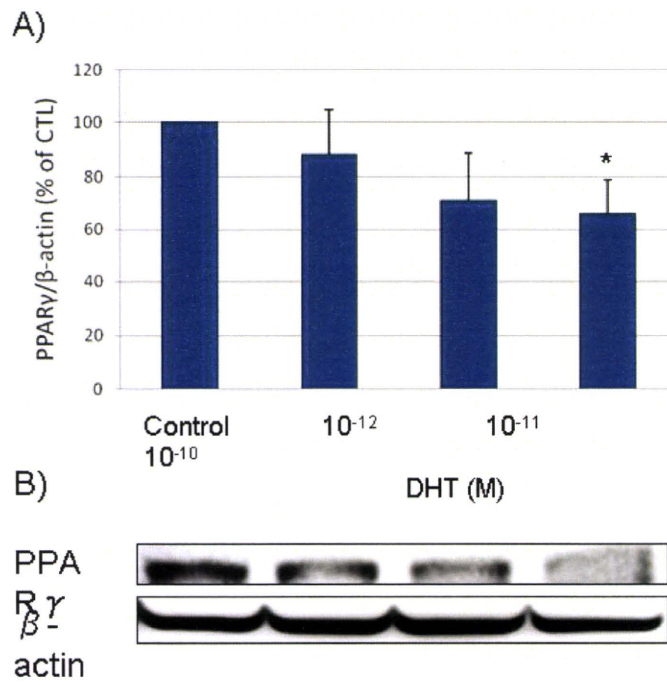


图14



#### D. 考察

生活習慣病等治療薬の薬物動態と副作用の性差に関する情報収集から以下のことがわかった。薬物動態の性差に関しては、CYP活性やトランスポーターとの結合率の性差などが薬物の分布やクリアランスに影響を与えるという報告が増加し、単純な体重や脂肪率などの体格差以外の要因について検討が進められていることが明らかとなった。一方で、女性の方が生物学的同等試験における個人変動が大きいという報告もあり、サンプル数を増やさないと見解が一致しないものも多いと考えられた。また明らかとなってきた薬物代謝酵素等のファクターが臨床効果へどれだけ影響するかといった指摘も挙げられている通り、今後さらに応用研究が進められる必要がある。さらに副作用に関する性差に関しては、圧倒的に女性で副作用発現率が高いという報告が多かったが、その具体的な要因を検証しているものは少なかった。一つの大きなファクターとして性ホルモンの存在があり、特に報告が多かった向精神薬や抗うつ薬に関しては、視床下部一下垂体一性腺系の抑制の程度が影響しているという可能性が示唆されている。また、イオンチャネルの密度の性差がQT延長の発現率の差に関与していることも挙げられている。そしてこれらの要素が薬物動態に複合的に影響して性特異的な現象に導かれることが示唆される。今後は、より前向きに副作用発現を予測・防止できるように、新薬を開発する際の第1相臨床試験の段階における女性の薬物動態に関するデータ収集、解析が進み性差を考慮した医薬品開発及び性差を考慮した医療がより一層発展することが望まれる。

続いて、漢方製剤の男女別使用実態調査より、以下のことが明らかになった。男女で処方されやすい漢方製剤が異なっており、女性で多かった処方については、「葛根湯」は女性で罹患しやすい頭痛や肩凝りに、「温経湯」「当帰芍薬散」「桃核承気湯」「加味逍遥散」「桃核承気湯」は月経障害や更年期障害に多く処方されたことが示唆された。一方、男性で多かった処方については、「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「小柴胡湯」は男性で罹患しやすい肝・胆系疾患に、「半夏瀉心湯」は肺癌治療の副作用防止に、「八味地黄丸」は泌尿器系疾患に多く処方されたことが示唆された。このように男女で処方率が異なる漢方製剤には疾患の性差が大きく関係している可能性が示唆された。また、「八味地黄丸」と「牛車腎気丸」のように、構成生薬が似ていて同じ症状に用いられる漢方製剤においても、「八味地黄丸」が男性に多く用いられているのに対し、「牛車腎気丸」は男女共に多く処方されていた。これは「牛車腎気丸」が「八味地黄丸」と比較して、よりむくみやすい体質に用いられているため、むくみやすい女性では2剤の選択をする際に「牛車腎気丸」が用いられている可能性が示唆された。また、「牛車腎気丸」は乳癌治療で用いられているパクリタキセルの副作用である末梢神経障害に効果があるという報告があり、女性で多く処方されている可能性が示唆された。このように体質やエビデンスの有無により、男女で使い分けがされている可能性が考えられた。また、近年では疾患だけでなく、

がん化学療法における副作用防止や体力回復などの支持療法として漢方製剤が有効であるという報告が多くなってきており、それに基づいた処方が多くなされている可能性も示された。

次に、アクトス錠<sup>®</sup>処方実態調査からは、アクトス錠<sup>®</sup>が男性により高頻度、高用量で用いられており、添付文書の使用上の注意の項に記載された性差を反映していると考えられた。特に、7.5 mgが女性で男性の約4倍処方されていた実態は、添付文書における推奨用量である15 mgからのさらなる減量であり、15 mgでの過剰な薬効の発現や副作用の発現の可能性が考えられた。さらに処方用量の加齢性変化から、男性では生理機能の低下による低用量化、すなわち添付文書の記載が反映していると考えられた。一方で女性では加齢による低用量化は観察されず、加齢による作用強度の増強を打ち消す要因が存在する可能性が示唆された。市販後調査 PRACTICAL 集計結果によると、浮腫の発現頻度が、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の順に男性では3.4%、5.3%、7.7%と加齢に伴いリスクが増大しているのに対し、女性では12.1%、13.4%、10.9%と75歳以上で浮腫発現頻度が減少しており、本検討の結果と一致する見解であった。すなわち、男女間のライフサイクルの違い、閉経などのホルモン環境の変化がアクトス錠<sup>®</sup>の作用強度に影響している可能性が考えられた。アクトス錠<sup>®</sup>は単純に性別のみならず、患者個々のライフサイクルを考慮した適正使用を行う必要があることが示唆された。

最後に、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における性ホルモンの PPAR $\gamma$ タンパク質発現に及ぼす影響に関する検討から以下のことがわかった。ピオグリタゾン塩酸塩投与時は生体内で生理的濃度の性ホルモンと薬剤が共存していることから、*in vitro*における併用下での検討を行った。女性ホルモンである E2 はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR $\gamma$ 発現量の減少を抑制し、男性ホルモンである DHT は PPAR $\gamma$ 発現量の減少を促進することにより、ピオグリタゾン塩酸塩の作用の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。3T3-L1 脂肪細胞においてピオグリタゾン塩酸塩は PPAR $\gamma$ 発現量を減少させる一方で発現量の減少を補って余りある転写活性化作用を示すことが知られている。すなわち、ピオグリタゾン塩酸塩は1 $\mu$ Mで PPAR $\alpha$ 発現量を約50%に半減するものの、転写活性を約8.5倍に上昇させることが報告されている。これは実際には17倍の転写活性化が起こっている一方で、受容体の半減により8.5倍の活性化として検出されている可能性が考えられ、受容体発現量と転写活性の相乗的な影響が重要と考えられる。今回は転写活性の検討は行っていないが、受容体発現量の変化は転写活性の変化を増幅してピオグリタゾン塩酸塩の作用に影響すると考えられる。また、3T3-L1脂肪細胞においてE2はERを介してp44



(ERK1)、p42 (ERK2) MAP キナーゼリン酸化により C/EBP $\alpha$ タンパク質を誘導する、3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化初期においてこれら ERK MAP キナーゼのリン酸化による活性化が PPAR $\gamma$ や C/EBP $\alpha$ の発現を制御しているとの報告があり、E2 はシグナル経路を介して PPAR $\gamma$ や C/EBP $\alpha$ をともに上昇させる可能性がある。DHT は AR を介して Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル経路を活性化することにより PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ の発現を抑制、脂肪細胞分化に抑制的に働くとの報告があり、DHT は Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル経路を介して PPAR $\gamma$ 発現を抑制する可能性が考えられる。さらに、近年では核内受容体同士の相互作用も報告されており、両薬剤の併用による活性変化や転写関連因子の関与に関する詳細な検討が望まれる。

## E. 結論

データベース作成のための文献収集の結果、以下のことがわかった。

1. 男女の薬物動態の差としてCYP活性の差、特にCYP3A4発現や活性についての性差が薬物のクリアランスの差に現れるとする報告が多い。
2. 女性での副作用報告が多く、特に向精神薬や抗うつ薬の副作用が現れやすいという報告が多い。
3. 薬物動態や副作用発現の性差に影響する因子として性ホルモンに言及するものが確認されたが前向きな検討についての報告は少ない。

2008年3月1ヶ月間の漢方製剤に関する男女別使用実態調査を行った結果、以下のことがわかった。

1. 女性のほうが漢方製剤の処方数・処方薬剤品目数が多い
2. 男女で処方されやすい漢方製剤が異なり、疾患の性差が反映されている。
3. 同じような症状に処方される漢方製剤が男女で異なり、体質の性差が反映されている。

一方、同期間におけるアクトス錠<sup>®</sup>の処方実態調査の結果、以下のことがわかった。

1. アクトス錠<sup>®</sup>は男性で女性よりも高頻度、高用量で用いられ、作用強度の性差を裏付けた。
2. アクトス錠<sup>®</sup>の処方用量はライフサイクルによって男女間で異なる推移をたどり、ホルモン環境の変化の影響が示唆された。

さらに、ピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンがマウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR $\gamma$ タンパク質発現に与える影響に関する検討から、以下の性ホルモンの PPAR $\gamma$ 蛋白質発現に与える影響がピオグリタゾン塩酸塩の作用の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。

1. 女性ホルモンである E2 はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR $\gamma$ 発現量の減少を抑制する。
2. 男性ホルモンである DHT はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR $\gamma$ 発現量の減少を促進する。

次年度は、今年度の研究を継続するとともに、詳細な作用機序解析に努め、臨床使用に供するエビデ

ンスを得る予定である。また、より詳細な医薬品男女別使用実態調査解析を継続するとともに、生活習慣病薬物療法に使用される医薬品の薬物動態や臨床効果の性差について、文献検索を継続する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 1. 上野光一、佐藤洋美. 薬物動態の性差. *Clinical Neuroscience* 27, 1131-1133 (2009)
- 2) 上野光一、佐藤洋美. 薬物動態にみられる性差. *治療学* 43, 33(1285)-36(1288) (2009)
- 3) 上野光一、菅井波名、佐藤洋美. PPAR $\gamma$  標的薬物の性差発現機序とその臨床的意義. *日本臨床* 68, 224-228 (2010)

### 2. 学会発表

1. 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一：更年期障害におけるER $\beta$  遺伝子多型解析と臨床応用 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.116, 2009 8月、幕張)
2. 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.122, 2009 8月、幕張)
3. 菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方されたアクトス<sup>TM</sup>錠の使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p445, 2009 10月、長崎)
4. 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394, 2009 10月、長崎)
5. 上野光一、伊藤彩乃、柿倉遥、仲栄真さつき、佐藤洋美、山浦克典：処方医薬品の男女別使用実態に関する研究. (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394, 2009 10月、長崎)
6. 松本友香理、柿倉遥、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会発表予定、2010 2月、東京)
7. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会発表予定、2010 2月、東京)
8. Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K :Association of ER $\beta$  gene polymorphisms with climacteric symptoms. (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
9. Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K :Association of serum Anti-mullerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)

10. Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K: Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
11. 柿倉遙、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 $\beta$ 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究 (第130回日本薬学会年会発表予定、2010年 3月、岡山)
12. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 (第130回日本薬学会年会発表予定、2010年 3月、岡山)

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「女性における循環器疾患の特性に関する研究」

分担研究者 名前 嘉川 亜希子

所属 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学特任助教

研究要旨：昨年度までの研究にて、閉経後女性のみにおいて、HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことが確かめられた。本年度は新たに、なぜ女性においてのみ HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすのか、より詳しいメカニズム解明のために、酸化 LDL との関連を検討した。代表的な酸化 LDL である MDA-LDL の平均値は男女で有意差認めなかったが、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めることを明らかにした。これは女性では、HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことを示唆している。

#### A. 研究目的

近年の性差に注目した研究により、虚血性心疾患の成因、出現症状、危険因子などに性差のあることが明らかになりつつある。また、閉経後女性の虚血性心疾患発症率が男性と同様に増加することは疫学的に知られている。一方、動脈硬化の初期段階において、血管内皮機能が低下することも明らかになっているが、血管内皮機能に影響する危険因子の性差についての検討は十分になされていない。本研究の目的は、閉経後女性における冠動脈の血管内皮機能に及ぼす危険因子について検討することである。

#### B. 研究方法

対象は、冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変（狭窄率>30%）を認めない閉経後女性 50 名（平均年齢 68±8 歳）、男性 93 名（平均年齢 66±8 歳）である。冠動脈左前下降枝に選択的にパパベリンを投与し、血流依

存性血管拡張反応（%FMD）を測定して、冠動脈内皮機能を評価した。ニトログリセリン投与時の血管拡張反応（%NTG）も内皮非依存性血管機能として評価した。寄与因子として、Body mass index (BMI)、平均体血圧（mean BP）、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、空腹時血糖、HOMA-R、C-reactive protein (CRP)、を測定し、冠動脈内皮機能との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコールは、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、それぞれの症例には、書面にて研究参加への承諾を得た。

#### C. 研究結果

%FMD に男女差は認めなかった（10.6±11.7 vs. 10.1±8.8）。寄与因子として検討した BMI、中性脂肪、LDL コレステロール

(LDL-C)、空腹時血糖、平均体血圧については両群間に有意差を認めなかった (表 1)。

**表1 Patients characteristics**

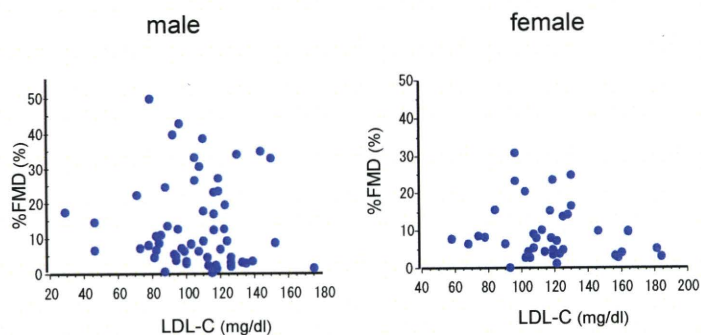
|                          | male<br>n=93 | female<br>n=50 | p value |
|--------------------------|--------------|----------------|---------|
| Age (yrs)                | 66±8         | 68±8           | N.S     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.5±3.2     | 22.9±3.3       | N.S.    |
| Mean BP (mmHg)           | 92.3±17.9    | 96.9±19.9      | N.S.    |
| %FMD                     | 10.6±11.7    | 10.1±8.8       | N.S.    |
| %NTG                     | 14.6±17.7    | 13.2±10.9      | N.S.    |
| LDL-C (mg/dl)            | 108.6±28.4   | 117.6±28.4     | N.S.    |
| Triglycerides (mg/dl)    | 118.4±80.3   | 118.9±51.2     | N.S.    |
| HDL-C (mg/dl)            | 52.2±15.0    | 59.8±15.6      | p<0.01  |
| FPG (mg/dl)              | 100.5±17.9   | 102.3±27.7     | N.S.    |
| HOMA-R                   | 2.02±2.8     | 1.7±1.1        | N.S.    |
| hs-CRP (mg/dl)           | 0.56±0.84    | 0.56±1.12      | N.S.    |

Values are given as mean±SD. BMI: indicates body mass index, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, BP: blood pressure, FPG: fasting plasma glucose, N.S, not significant.

しかし、喫煙率は男性群が、HDL コレステロール (HDL-C) は女性群が有意に高値を示した (34% vs. 4% , p<0.01, 52±15

vs. 60±16 mg/dl, p<0.01)。男女とも、LDL-C と %FMD との間に相関を認めなかった (図 1)。

**図1 LDL-C vs. %FMD**



閉経後女性群では、単回帰分析で、中性脂肪は有意な負の相関を認め (r=-0.30, p<0.05、図 2)、%FMD と HDL-C は有意な

正の相関を認めた (r=0.38, p<0.01、図 3)。