

# ○ 性差医学・医療と医薬品について

性差医学・医療は、疾患の背景にある性差に注目し診断、治療、予防措置へ反映するというもので、1980年代終わり頃から欧米を中心に提唱され、日本でも1990年代から導入されました。

性差医学・医療は、生殖器系のみならず、男女共通の臓器に起こる全疾患を含め、疾患の背景にある「生物学的性差」と「社会的性差」をともに考慮します。また、特に女性は月経周期や妊娠、更年期、閉経などのライフステージに伴う女性ホルモン分泌の劇的変化が、生活習慣病を含め様々な疾患の発症や病勢に関与することもわかっており、性差医学・医療では、性差とあわせ、ライフステージに伴う性ホルモン分泌動態の影響にも配慮する必要があります。

そこで今回は、副作用報告数の性差、処方される医薬品の性差、薬物動態と薬力学の性差、添付文書の「効能または効果」に性別が明記されている医薬品と性別により用量が異なる医薬品について以下に紹介します。

## 1. 副作用報告数の性差について

2023年、日本で初めて網羅的に薬物の副作用発現の性差を検討した結果が報告されました。以下にその結果の概要を示します。

### ① PMDA医薬品副作用データベース

乳幼児期は男児のほうが副作用報告数は多いですが、思春期から妊娠・出産・育児期にあたる10代から40代にかけては、女性の副作用報告が多くなっています。

また、50代から70代にかけては、男性の報告数が多くなり、80代以降は女性での報告数が多くなっています。

### ② 厚生労働省NDB(National Data base)オープンデータ

副作用の算定回数は、乳幼児期は男児で多く、思春期以降は女性の算定回数が多い傾向にあります。男女ともに65歳以降の高齢期で算定回数が格段に増え、全算定回数の約半数を占めています。

## 2. 処方される医薬品の性差について

NDBオープンデータベースでは、薬効分類ごとに処方数量の多い上位100医薬品を性・年齢別に集計して公表しています。その中で、片方の性別が片方の性別に比べて2倍以上多く処方されている医薬品を抽出して検討した結果、解析総数5,364剤のうち男性に2倍以上多く処方されている医薬品は449例であったのに対し、女性に2倍以上多く処方されている医薬品は973例でした。なかでも、漢方・生薬製剤は半数以上の医薬品が女性に2倍以上多く処方されています。

### 3.薬物動態と薬力学の性差について

薬物動態での性差は、男性は女性に比べて一般に体格が大きく、体内水分量、循環血液量や筋肉量が多く、脂肪量が少ない人が多くなります。従って、経口投与された薬物の血中濃度は、体格の小さい女性の方が高くなりがちであり、水溶性薬物の分布容積は男性が大きく、脂溶性薬物の分布容積は女性の方が大きくなります。(表1)

また、薬力学での性差は、薬物が作用部位に到達してから薬効が現れるまでの過程に生じ、副作用発現に影響を与えます。例えば、ピオグリタゾン塩酸塩やジアゼパム、選択的セロトニン再取り込み阻害薬の効果は男性に比べて女性で強く現れ、これには性ホルモンや免疫機能あるいはセロトニンなどの受容体の性差が関与することが明らかになりつつあります。(表2)

表 1. 薬物動態に影響を及ぼす諸過程での一般的な性差発現

<b>吸収過程 (生物学的利用率)</b>	
経口投与	女性 > 男性
経皮投与	女性 = 男性
吸入投与	男性 > 女性
<b>分布過程 (一般に体格は男性の方が大きいため、総分布容積は男性の方が大きい)</b>	
水溶性薬物の分布容積	男性 > 女性
脂溶性薬物の分布容積	女性 > 男性
アルブミン結合率	男性 = 女性
$\alpha$ 1-酸性糖蛋白質結合率	男性 > 女性
<b>代謝過程 (代謝活性あるいは酵素蛋白質含量)</b>	
CYP3A4/5	女性 $\geq$ 男性
CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1	男性 $\geq$ 女性
CYP2C9, CYP2C19, NAT2	男性 = 女性
抱合酵素 UGT, TPMT, COMT	男性 > 女性
<b>排泄過程 (腎クリアランス)</b>	
糸球体濾過率	男性 > 女性
尿細管再吸収率	男性 > 女性
尿細管分泌量	男性 > 女性
<b>トランスポーター</b>	
肝 P 糖蛋白質量	男性 > 女性

(上野光一,他:薬物動態と薬力学における性差.別冊「医学のあゆみ」性差医学・医療の進歩と臨床展開(天野恵子・編).医歯薬出版.131-137,2018より)

表 2. 副作用に性差のある医薬品

医薬品/薬効分類	副作用の性差	機序
抗菌薬、抗アレルギー薬、 向精神薬、抗不整脈薬	女性で薬剤性不整脈の発 生率と重症度が高い	思春期以降の女性で、性ホルモンの 影響により QT 延長を来しやすい
抗凝固薬 (ワルファリン、ヘパリン)	女性で効果は強いが、出 血傾向も大きい	女性で体重あたり投与量が多い
クロピドグレル	女性で出血傾向が大きい	女性で体重あたり投与量が多い
解熱鎮痛薬	女性でアレルギー性 副作用が多い	
アセトアミノフェン	女性で肝障害が多い	女性で代謝酵素が飽和しやすい
抗不安薬	女性で効果は強いが、 副作用も多い	女性で脂溶性薬物が蓄積しやすい
ゾルピデム	女性で眠気(翌朝までの 持ち越し作用)が強い	女性でクリアランスが低い
ACE 阻害薬	女性で空咳や血管浮腫の 発生頻度が高い	女性で咳反射の感度が高い
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬	女性でふらつき、顔面紅 潮、頭重感、浮腫などの血 管拡張性副作用の発現件 数が多い	内皮由来過分極因子を介した血管拡張 作用は若年女性で大きい
フルオロウラシル	女性で腫瘍抑制効果が強 いが、毒性も強い	女性ではジヒドロピリミジンデヒドロゲ ナーゼ活性が低い
シスプラチン	吃逆は男性、嘔吐悪心は 女性で多い	不明
ピオグリタゾン	女性で作用は強いが、副 作用の浮腫も多い	女性では PPAR $\gamma$ 発現量が多い

(上野光一,他:日本臨牀,81:1000-1005,2023より)

## 4.添付文書の「効能または効果」に性別が

### 明記されている医薬品について

医薬品の中には、男性にしか使えない薬、女性にしか使えない薬があります。効能効果が、前立腺肥大症なら「男性用」、子宮がんなら「女性用」と判断出来ますが、添付文書の効能効果に「男性」「女性」と明記されているものは少なく、以下に性別が明記されている医薬品を紹介します。

(表 3)

表 3. 効能効果に「男性」「女性」と明記されている医薬品

医薬品名 (一般名)	効能効果
ザガーロカプセル 0.1mg・0.5mg (デュタステリド)	<u>男性</u> における男性型脱毛症
加味趙遙散※	体質虚弱な <u>婦人</u> で肩がこり、疲れやすく、精神不安などの精神神経症状、ときに便秘の傾向がある次の諸症:冷え症、虚弱体質、月経不順、月経困難、更年期障害、血の道症
プロペシア錠 0.2mg・1mg (フィナステリド)	<u>男性</u> における男性型脱毛症の進行遅延
ミニリンメルト OD 錠 25 $\mu$ g・50 $\mu$ g (デスモプレシン)	<u>男性</u> における夜間多尿による夜間頻尿

※ 加味趙遙散は「婦人」と記載されているので、基本的には女性用の薬ですが、男性更年期障害などで男性に用いられることもあります。

## 5.性別により用量が異なる医薬品について

医薬品の中には、先に記した薬物動態と薬力学の性差の影響にて、男性と女性で用量が異なる薬があります。男性と女性で用量が異なる医薬品を以下に紹介します。

表 4. 男性と女性で用量が異なる医薬品

医薬品名 (一般名)	添付文書の記載
アクトス錠・OD 錠 (ピオグリタゾン)	浮腫が比較的女性に多く報告されているので、 <u>女性</u> に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

医薬品名 (一般名)	添付文書の記載
イリボー錠・OD錠 (ラモセトロン)	<p>〈男性における下痢型過敏性腸症候群〉 通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5<math>\mu</math>g を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10<math>\mu</math>g までとする。</p> <p>〈女性における下痢型過敏性腸症候群〉 通常、成人女性にはラモセトロン塩酸塩として 2.5<math>\mu</math>g を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分の場合には増量することができるが、1 日最高投与量は 5<math>\mu</math>g までとする。</p>
プラケニル錠 (ヒドロキシクロロキン硫酸塩)	<p>通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200mg 又は 400mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 ただし、1 日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。 女性患者の理想体重(kg) = (身長(cm) - 100) × 0.85 男性患者の理想体重(kg) = (身長(cm) - 100) × 0.9 理想体重が 31kg 以上 46kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠(200mg)を経口投与する。 理想体重が 46kg 以上 62kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠(200mg)と 1 日 1 回 2 錠(400mg)を 1 日おきに経口投与する。 理想体重が 62kg 以上の場合、1 日 1 回 2 錠(400mg)を経口投与する。</p>
メトレプレチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」 (メトレプレチン)	<p>通常、メトレプレチンとして、男性には 0.04mg/kg、18 歳未満の女性には 0.06mg/kg、18 歳以上の女性には 0.08mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。 投与はそれぞれ 0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kg から投与開始し、1 カ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。 なお、症状に応じて適宜減量する。</p>
リオバル配合錠 (ピオグリタゾン・アログリプチン)	<p>ピオグリタゾン塩酸塩の投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして 1 日 1 回 25mg/15mg からの投与開始を検討すること</p>

参考文献)

各種製剤添付文書 ・ じほう 月刊薬事 1 月増刊号  
羊土社 薬局ですぐに役立つ薬剤一覽ポケットブック

より抜粋加筆