

第12回 性差医学セミナー 報告書

薬物療法における性差

千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室 上野 光一教授

2010年11月11日 17:00-19:00

薬物療法の性差について、1. 薬物処方の男女差、2. 治験・臨床試験に女性を組み入れる必要性、3. 過敏性腸症候群と性差、4. 痛風と性差、5. ヒスタミンと性差 について講義が行われた。

1. 薬物処方の男女差

受療率が男女で2倍以上差があるものとしては、男性に多い疾患：尿路結石症、痛風、十二指腸潰瘍、心筋梗塞、アルコール性肝炎、食道がん、胃がん、肝臓がん、直腸がん、肺がん、慢性閉塞性疾患、女性に多い疾患：甲状腺疾患、SLE/RAなどの膠原病、変形性膝関節症、骨粗鬆症、鉄欠乏性貧血、片頭痛、くも膜下出血、便秘、膀胱炎などがある。2003年全国9病院で一か月間の64万処方を調査したところ、女性に処方されている薬剤は男性に比して、数が多く、多種類にわたることが明らかになった。女性占有率7割を超える薬剤としては、漢方製剤、中枢神経系用剤(特に精神神経用剤)、ホルモン剤が多く、男性では循環器官用剤が多い傾向があった。2008年の同様な調査では、小児期は男児>女児、青年期から成人期は女性>男性、55~74歳は男性>女性、75歳以上は女性>男性の処方数が多かった。男性占有率の高い薬剤は、HIV治療薬、痛風、前立腺肥大症に対するもの、女性は漢方薬および片頭痛、骨粗鬆症などに対する処方が多く、性差が認められた。

2. 治験の性差

女性が治験に組み入れられなかった背景としては、ニュルンベルグ綱領の制定、ヘルシンキ宣言などにより第二次世界大戦の人体実験の反省から倫理要綱が制定されたこと、また、サリドマイド事件やDES(diethylstilbestrol)による生殖毒性が明らかになったことで女性を実験のリスクから守る配慮がなされるようになったこと、更に女性は月経周期によって女性ホルモンの変動が起こるため、臨床試験で信頼性の高い結果を得るために被験者数を増やす必要があり、対象として好まれなかったこと、などが考えられる。しかし、抗菌薬、抗アレルギー薬、抗不整脈薬におけるQT延長(イオンチャンネルに対する効果の差)、抗うつ薬の効果(5HT受容体に対するエストロゲン作用)、抗不安薬の効果及び副作用(脂溶性薬物蓄積効果)、チアゾリジン系薬剤(PPAR)など薬物作用や副作用には性差が見られることから、女性を治験に組み入れる必要性が示唆されるようになった。平成13年から19年までに承認された薬剤で第一相あるいは第二相臨床試験で男女を組み込んだ動態試験が行われていたのは14/187成分(7.5%)であった(PMDAのHPによる)。

3. 過敏性腸症候群

下痢型過敏性腸炎治療薬である塩酸ラモセトロンは男性患者のみ処方が認可されている。この薬剤は、女性が男性に比し、有意にCmaxおよびAUCinfが高値であり、臨床効

果および副作用発現に性差を認め、最終的に男性のみ認可された。同様な薬剤である塩酸アロセトロンは男性には有効性が確認されず、女性の下痢型のみ認可されている。

4．痛風および高尿酸血症

血清尿酸値は、10~50 歳ごろまで明らかな性差があり、尿酸トランスポーターに関わる URAT の発現に性差があることが明らかにされている。

5．ヒスタミンと性差

ヒスタミンは脳内のヒスタミン受容体結合性が女性の方が強いことが報告されている・抗ヒスタミン薬を服用した際に、眠気の訴えが女性の方が多くことと関係している可能性がある。フマル酸ケトチフェン製剤は、医療用薬品のみならず OTC 薬（花粉症点鼻薬や風邪薬など）に含まれており、impaired performance（自覚しない能力低下）を起こす可能性があり、注意が必要である。

6．まとめ

薬物作用・副作用には様々な性差があり、臨床開発、診療、能書きなどに性差の配慮が必要である。厚生労働省「新健康フロンティア戦略」において女性の健康づくり、性差を考慮した健康づくりが提唱されており、今後も推進されていくことが期待される。

「女性とくすり Q&A」（じほう、2008.9）を出版しており、参考にさせていただきたい。