

アドメノート

薬物投与設計の新技术：オーダーメイド医療、  
性差医療、時間治療・薬理(第3回)  
薬物動態の性差 その1

千葉大学大学院薬学研究院  
上野光一(写真上), 佐藤洋美(写真下)



はじめに

薬物療法において薬効や副作用に男女差がしばしば現れる。この理由のひとつに薬物の体内動態や薬理作用に性差が存在することがあげられる。このような男女差は、男女の体格の差やそれに伴う臓器の大きさの差だけで全て説明がつく訳ではない。この性差には薬力学的および薬物動態学的な発現機構があり、それら両者の作用が複雑に組み合わさって臨床的性差として現われる<sup>1,2)</sup>。



性差発現を薬物動態からみた場合、一般的に男性は女性に比べ肺活量が大きく、体重が重く、体内水分量、循環血液量や筋肉量が多く、脂肪量が少ない。したがって、吸入薬は肺胞面積の大きい男性に取り込まれやすく、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が多い。一方、薬物の血中濃度は主に分布容積とクリアランスにより決定されるので、一般的に薬物代謝酵素活性は女性の方が低いことや腎クリアランスも女性で小さいことなどから、体格の小さい女性では血中薬物濃度が高くなりがちである。

生体にとって異物である薬物を、より水溶性な化合物に代謝する肝臓や消化管でのチトクローム P450 (CYP) やグルクロン酸抱合能 (UGT) などの薬物代謝酵素活性の性差もクリアランスに大きな影響を与える。また、薬物の吸収や排泄に影響を与えるトランスポーターの性差も薬物動態に影響を与えることが明らかになってきた。薬物動態に影響を及ぼす一般的な性差発現を表1にまとめた<sup>3)</sup>。

妊娠時にも薬物動態が変化することは良く知られている。最も良く知られている薬物動態学的変化は、体内総水分量の増加や腎血液流量と糸球体ろ過率の上昇である。したがって、腎から排泄される薬物では、妊娠時における投与量を考慮しなければならない場合がある。また、妊娠時には CYP1A2 や CYP3A4 などの薬物代謝酵素や NAT2 などの抱合酵素の活性が上昇することも知られている。

表1 薬物動態に影響を及ぼす諸過程における一般的な性差発現

吸収過程(生物学的利用率)		
経口投与	女性	> 男性
経皮投与	女性	= 男性
吸入投与	男性	> 女性
分布過程(一般に体格は男性のほうが女性より大きいため、総分布容積は男性のほうが大きい)		
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
α1-酸性糖タンパク質結合率	男性	> 女性
代謝過程(代謝活性あるいは酵素タンパク質含量)		
CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6	女性	≥ 男性
CYP1A2, CYP2E1	男性	≥ 女性
CYP2C9, CYP2D6, NAT2	男性	= 女性
抱合酵素 UGT	男性	> 女性
排泄過程(腎クリアランス)		
糸球体ろ過率	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
トランスポーター(これまでに報告のあるもの)		
肝 P 糖タンパク質量	男性	> 女性
尿細管尿酸再吸収率	男性	> 女性

表2 薬効・副作用に性差の報告がある薬物の例

	薬物名	作用	性差
効果	塩酸ピオグリタゾン	インスリン抵抗性改善作用	女性>男性
	κオピオイド作動薬	鎮痛作用	女性>男性
	アスピリン	脳梗塞の発症予防	女性>男性
	ジルチアゼム	降圧作用	女性>男性
	SSRI	抗うつ作用	女性>男性
	ジアゼパム	抗不安作用	女性>男性
副作用	アセトアミノフェン	肝障害の発現頻度	女性>男性
	塩酸ピオグリタゾン	浮腫の発現	女性>男性
	ACE阻害薬	空咳の発生	女性>男性
	ソタロール	QT延長・TdPの出現	女性>男性
	キニジン	QT延長・TdPの出現	女性>男性
	NSAIDs	アレルギー性副作用	女性>男性

その他、経口避妊薬の使用の有無も含めて薬物動態の性差には薬物代謝酵素の遺伝子多型の人種差も考慮する必要がある。

薬理作用の性差は、薬物の臨床効果や副作用発現に影響を与える(表2)。例えば、塩酸ピオグリタゾン、ジアゼパムやSSRIの効果は男性に比べて女性で強く現れる。また、心電図QT間隔延長やACE阻害薬による空咳は女性に多く発現する。さらに、薬剤性肝障害やアレルギー性皮膚炎も女性に多い。これらには、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

らかにされつつある<sup>4)</sup>。

薬物動態と薬理作用における性差発現機構には未解明な部分も多い。肝機能や腎機能は加齢により低下するため、性差とともに年齢差についても考慮する必要がある。ここでは薬物動態に性差の見られる循環器用医薬品、特に降圧薬を中心に解説する。

### (1) Ca拮抗薬ベラパミル塩酸塩

CYP3A4は肝ミクロゾーム中の全CYPのうち約30%を占める分子種で、医療現場で使用される医薬品の50%以上の代謝に関与すると言われている。

CYP3A4で代謝されるベラパミルやエリスロマイシン代謝活性には“男性<女性”の性差が認められている。ベラパミルの代謝活性について次のような報告がある<sup>5)</sup>。

「代謝のされやすさ＝代謝物の生成量」に着目し、ヒト肝ミクロゾームを用いて男女の代謝活性を比較したところ、ベラパミルがCYP3A4によりN-脱アルキル化されるとD-617とノルベラパミルが生成するが、これらの代謝物の生成量に“男性<女性”の性差が認められた。一方、CYP3A4には依存しない代謝物であるD-702およびD-703の生成量に性差は認められなかった。

肝臓におけるCYP3A4タンパク質量、mRNA発現量ともに“男性<女性”の性差があり、肝臓のCYP3A4発現量が女性で高いことが示された<sup>6)</sup>。したがって、先のエリスロマイシンおよびベラパミルのCYP3A4依存代謝活性の性差は、CYP3A4発現量の性差に起因することが示唆された。

ところが、同じくCYP3A4で代謝されるミダゾラムを静脈内または筋肉内投与した場合のクリアランスには性差が認められない<sup>7)</sup>。また、肝ミクロゾーム中の総CYP含量やCYP3A4分子種含量に性差が認められないとする報告もあり、CYP発現量だけでは代謝活性の性差が説明できない場合もある。

一方で、P-糖たんぱく質(P-gp)を規定するMDR1 mRNA発現に関しては、肝において男性の発現量が高いという報告もある<sup>8)</sup>。もし、P-gpの機能が男性>女性で、CYP3A4発現量には性差がないと考えると、CYP3A4で代謝され、かつP-gpで排出される薬物の場合、女性ではCYP3A4に接触する薬物量が相対的に増えて見かけ上のCYP3A4による代謝活性が大きくなる結果、クリアランスは“男性<女性”となる。反対にCYP3A4では代謝されるが、P-gpでは排出されない薬物の場合、肝細胞内の薬物濃度には性差が生じないため、CYP3A4発現に性差がないとすると、クリアランスに性差は現れないことになる。

以上よりCumminsらは、CYP3A4で代謝される薬物において肝クリアランスの性差発現を決定する因子は、

CYP3A4活性ではなくP-gp活性であると考察している<sup>7)</sup>。肝臓でのCYP3A4発現量とP-gp発現量の性差が、クリアランスの性差にどのように影響しているのか明確な結論はまだ出ていない。また、CYP3A4とP-gpは肝臓以外に小腸にも発現しているため、経口投与した薬物では小腸と肝臓両方のCYP3A4とP-gpについて考慮しなければならない。

### (2) アムロジピンベシル酸塩

アムロジピンは忍容性が高く、長時間作用型のカルシウムチャンネル拮抗薬として広く使われている。アムロジピンはCYP3A4を含む多様な経路で代謝されるが、初回通過効果の割合が低いバイオアベイラビリティが高く、また、一般にP-gpの基質であるとは考えられていない。

アムロジピンの有効性と安全性はいくつかの研究で検討されている。Klonerらは<sup>9)</sup>、軽度から中等度の心臓病を持つ21歳から80歳までの男女においてアムロジピンに対する反応性を比較した。18週間の非盲検の前向き研究をアムロジピン5~10mg投与で行った結果、アムロジピンの降圧効果は、血圧、年齢、体重、投与量(mg/kg)で補正しても、男性(83.0%)よりも女性(91.4%)において大きかった(P≤0.001)。性別により薬剤反応性が異なる理由は不明だが、筆者らは、血管反応性や薬の分布と代謝、高血圧の病態における性差であろうと述べている。さらにKlonerらは、女性は男性よりもアムロジピンでの治療によって浮腫が起りやすいと報告している<sup>9)</sup>。Klonerらは、女性は男性よりも相対的な投与量が多いので浮腫が大きいと結論付けているが、降圧反応における性差を完全に説明しているわけではない。

### (3) アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)

男性は、女性よりも循環器疾患にかかりやすく、高血圧の発症率や重症度が高い。また一般に、男性は女性よりも腎障害の重症度が高く、速く末期の腎不全へと進行する。レニン-アンジオテンシン系(RAS)は、血圧調節において重要な役割を果たすことが知られている。

ARBは、日本において使用頻度の高い薬剤でもありカルシウムチャンネル拮抗薬と合わせて高血圧の薬物治療の70%を占める。ARBの非常に優れた効果は、CASE-J、Jikei Heart、HIJ-CREATE研究を含む最近の大規模臨床試験で証明された<sup>10)</sup>。アンジオテンシンII受容体を遮断するARBの1つであるカンデサルタンシレキセチルは2009年の終わりまでに、5つのランダム化前向き臨床試験が日本で行われた。得られた結果の分析から、カンデサルタンをベースにした高血圧患者の治療は、欧米の患者だけでなく日本人の集団にも有効であった。

一方、イルベサルタンとヒドロクロチアジド(HCTZ)

の併用療法は、高血圧患者で有効であった。様々な患者集団におけるイルベサルタン/HCTZの降圧効果(INCLUSIVE)研究によって得られたデータの分析で、男性よりも女性において収縮期血圧が有意に減少したことが明らかになった( $P=0.002$ )<sup>11</sup>。以前の研究では、女性は男性より体重を減らすのが難しく、食事のナトリウム低減に対してより好ましく反応するかもしれないといわれていた。イルベサルタン/HCTZの研究から、健康な成人における薬物動態学的な性差や高血圧患者における半減期や蓄積性の性差は認められなかったが、なぜか男性より女性の方がARBの血漿中濃度が高かった(11~44%)<sup>12</sup>。

#### (4) ACE 阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩

アンジオテンシン I 変換酵素(ACE)阻害薬であるエナラプリルは、高塩分食飼育のメスのラットの平均動脈圧は維持したが、オスのラットの平均動脈圧は維持できなかったことを Sartori-Valinotti らが明らかにした<sup>13</sup>。エストロゲンを介してNOが上昇し、NOが選択的に輸入抵抗に影響して糸球体毛細血管圧が上昇するので、アンジオテンシンIIはメスにおいて輸入細動脈抵抗よりも輸出細動脈抵抗に影響するかもしれないと彼らは推測した。

健康男女成人ボランティアにおいてACE阻害薬であるエナラプリル20 mgの有効性について生物学的同等性試験が行われた<sup>14</sup>。この結果、ACEの基本的な活性とACEの最大の阻害は、女性の方が有意に低かったが、 $E_{max}$ (百分率での最大のACE阻害)の50%を与えるのに必要な薬物濃度に有意な差は認められなかったことが示された。また、ACE阻害は、血漿中濃度が投与後20~24時間で5 ng/mLを超える場合に、男女間で比較できた。月経周期中の平均滞留時間と分布容積における違いと類似しているという観点から、女性の月経周期の段階とホルモンの状態によって薬物動態学的に変化するということは、高血圧患者に対する日常的なエナラプリルの投与や生物学的に同等な試験のデザインにおいて考慮に入れなければならないと筆者らは結論付けている。一方、女性に比べて男性の方がリシノプリルによって日常生活の血圧が大きく低下したという報告もある<sup>15</sup>。

Sullivanは女性においてACE阻害の効果は男性よりも早く消失すると、うっ血性心不全の患者や心筋梗塞後の患者における心臓血管研究から考察した<sup>16</sup>。一方、男性よりも女性(閉経前・閉経後とも)では、エナラプリラートによるACE阻害は基礎組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)の放出を増加させ、ブラジキニン刺激を介した強力な心保護作用があると Pretorius らは指摘した<sup>17</sup>。彼らの研究において、エナラプリラートの投与後のACE活性は、閉経前の女性、閉経後の女性、若い男性、年配の男性の全ての集団において、基準値よりも有意に減少したが、閉経

前の女性と若い男性、閉経後の女性と年配の男性との間に有意な差は見られなかった。

#### (5) 利尿薬：トラセミド

トラセミドは、消失半減期が長く、長時間作用するので、高血圧や心不全の治療によく処方される。さらに、定常状態の患者におけるトラセミドの薬物動態はわかっていない部分が多い。トラセミドは主に肝臓での代謝と尿への排出によって血液循環から除去される。Werner らは、トラセミドの定常状態の薬物動態の個人間変動に対する影響について、性別による影響だけでなく、トラセミドの主な代謝酵素であるCYP2C9の遺伝子多型と肝特異的な有機アニオン輸送ペプチド(OATP)1B1(SLCO1B1)の多型による影響を調べた<sup>18</sup>。彼らは投与量で補正した最高血中濃度( $C_{max}$ )は女性によってのみ予測された( $P=0.037$ )が、それぞれ投与量で補正した血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を予測するCYP2C9の遺伝子型とSLCO1B1c.521T>CのSNPのヘテロは、トラセミドの $C_{max}$ に有意な影響がなかったことを示した。AUCと $C_{max}$ は両方とも、男性よりも女性において約40~50%高かった。CYP2C9依存的な薬物代謝における性差はあまり述べられていないが、CYP2C9の代謝における性差はないという報告がある。Werner らはまた、トラセミドの副作用によって入院するのはほとんど女性であるということを示すデータを参照し、将来の研究でトラセミドの薬物動態における性差を評価することの必要性を指摘している<sup>18</sup>。

#### (6) $\beta$ 遮断薬 メトプロロール酒石酸塩

高血圧の女性は、男性よりも $\beta$ 遮断薬に対する反応性が小さいように見えるという報告がいくつかある<sup>19</sup>。高血圧治療の研究では、 $\beta$ 遮断薬で高血圧の治療をした男性において生存率が上昇したが、女性ではそのような効果は見られなかったと、Hypertension Care Computing Project of the Department of Health and Social Security に書かれている。同様に、Medical Research Council trial と  $\beta$ -Blocker Heart Attack Trial では、冠動脈イベントや死亡率の減少と生存利益は男性においてのみ認められたと述べている<sup>20</sup>。メトプロロールは、心筋梗塞や狭心症、高血圧のコントロールによく用いられている $\beta$ 遮断薬である。Luzier らは、メトプロロールの光学異性体の薬物動態と薬力学において性差があるかどうか調べた。その結果、実際に性差があり、女性は男性より薬物曝露が大きかった( $C_{max}$ やAUCが大きい)が、濃度-作用相関は変わらなかったことが示された<sup>21</sup>。薬力学的なパラメーターについて、薬を使っていない段階からの心拍数と最大血圧における減少率が解析された。最終的に、心拍数に対する効果曲線下総面積(AUEC)は女性健常者においてのみ有意に大き

かったことが明らかにされた。これらの結論から、男性より女性において薬力学的な効果が大きいのは、血漿中濃度が高く、薬物曝露が大きいためであり、男性より女性においてメトプロロールの曝露が大きいことは、心拍数の減少が長続きし、AUECの増加につながると著者らは示唆している。したがって、女性は副作用を避けるため投与量を基準よりも少なくすることが必要だが、男性は治療の利益を得るために投与量を多くする必要があるかもしれない。

一方、Coccoらは、メトプロロールの虚血性疾患に対する効果における性差、特にメトプロロールの血漿中濃度は女性の方が高いと推定されているにもかかわらず、メトプロロールは女性ではなく男性において好ましい効果を示すことを報告した<sup>22)</sup>。男性における血行力学的効果(血圧と心拍数の減少)は運動を長く続けることにつながり、男性でより良い抗狭心症効果を反映しているとCoccoらは説明している。Coccoらは、メトプロロールは治療効果の性差を考慮することが必要で、一定の推奨量よりも個々の患者の効果によって投与されるべきであると指摘した。

メトプロロールはCYP2D6によって代謝されることが知られている。メトプロロールの投与量の約85%は主に3つの代謝物( $\alpha$ -hydroxymetoprolol, *O*-desmethylnmetoprolol, deaminated metoprolol)に代謝され、それらの中で、 $\alpha$ -hydroxymetoprololへの代謝経路はもっぱらCYP2D6によって媒介される<sup>23)</sup>。したがって、メトプロロールはCYP2D6を調整する薬によって影響を受ける可能性がある。ジフェンヒドラミンは古典的な抗ヒスタミン薬の原型であり、ヒトの肝ミクロソームにおいてCYP2D6が媒介するメトプロロールの $\alpha$ ヒドロキシ化を競合阻害する。実際、いくつかの臨床研究によって、健康な若い男女において、ジフェンヒドラミンの経口投与によりメトプロロールの $\alpha$ -hydroxymetoprololへの代謝変換が一部阻害されたということが明らかになった<sup>24)</sup>。Sharmaらはさらに、extensive metabolizers (EM)とpoor metabolizers (PM)に対してメトプロロール100 mgを経口投与後、メトプロロールの薬物動態と薬力学における性差があるかどうか、また、CYP2D6の阻害剤であるジフェンヒドラミンがメトプロロールの体内動態や血行力学的効果に及ぼす影響に性差があるかどうかを報告している<sup>25)</sup>。EMの女性はEMの男性に比べて非腎クリアランス能が有意に低いので、S-メトプロロールの曝露が有意に大きかった。結果として、EMの女性は男性より心拍数の減少が有意に大きかった。さらに、ジフェンヒドラミンの併用により、EMの女性はEMの男性よりも非腎クリアランスが大きく減少した。これらの結果は、弱いCYP2D6阻害剤とメトプロロールの併用によって、EMの女性はEMの男性に比べて副作用のリスクが大きいことを示唆している。臨床で使用されている薬のおよそ20~30%や内因性の神経調節因

子などはCYP2D6の基質である<sup>25)</sup>。メトプロロールの投与量は特に女性では体重で補正するべきであり、また、女性は用量範囲が大きいOTCのジフェンヒドラミンを服用するときは、ジフェンヒドラミンがメトプロロールの薬物動態や薬力学に男性よりも大きな影響を及ぼすので特に注意すべきである。

#### (7) プロプラノロール塩酸塩

プロプラノロールの代謝クリアランスにおける性差や性ホルモンの関与についての研究がいくつか報告されている<sup>26,27)</sup>。Xieらは、健康な中国人ボランティアにおいて経口投与されたプロプラノロールの薬物動態に性差があるかどうか調べた。その結果、男性より女性の方がプロプラノロールのAUCや $C_{max}$ が大きい( $P < 0.05$ )が、経口クリアランスと見かけの分布容積は男性の方が大きい( $P < 0.05$ )ことが示された<sup>26)</sup>。中国人女性においてプロプラノロールの経口バイオアベイラビリティ(AUCと $C_{max}$ )が男性よりも高いのは、部分的には女性の経口クリアランスと分布容積が男性よりも小さいことに起因しているとXieらは結論付けた。

他の報告では、プロプラノロールの代謝経路に焦点を当てた。Walleらは、経口投与後のプロプラノロールの血漿レベルが男性よりも女性の方で高いと報告した<sup>27)</sup>。この研究では、若い白人の参加者はプロプラノロール80 mgを経口投与された。経口クリアランスは、女性よりも男性の方が有意に高かった。筆者らは、このことは主に、P-450を介する側鎖の酸化( $P < 0.001$ )とグルクロン酸抱合( $P < 0.02$ )によるクリアランスが男性で有意に高いことに起因していると考えたが、P-450を介する環の酸化によるクリアランスは男女で差がなかった。Walleらはまた、他の報告で、性別依存的なプロプラノロールの代謝経路の活性の制御に性ホルモンが関与する可能性を挙げている<sup>28)</sup>。プロプラノロールの経口投与後、若い男性において、テストステロンのレベルと、総クリアランス( $P < 0.05$ )だけでなくalpha-naphthoxylic acid ( $P < 0.001$ )やpropranolol glucuronide ( $P < 0.002$ )を経るプロプラノロールのクリアランスに正の相関があった。しかしながら、女性においてはエストラジオールやテストステロンの循環レベルと、どんな代謝物を経るプロプラノロールのクリアランスにも有意な相関はなかった。これらの報告から、性別と循環性腺ホルモンはプロプラノロールの代謝と臨床の治療に影響を及ぼすかもしれないといえる。

#### (8) $\alpha\beta$ 遮断薬：カルベジロール

カルベジロールは、脂質異常症を伴う高血圧の治療に有用な薬である。以前に、カルベジロールとジゴキシンの薬物動態学的相互作用が報告された。どちらもP-gpの基質

である。Baris らは、心不全患者の血清ジゴキシンレベルに対してカルベジロールが与える影響に性別がどのような影響を及ぼすか評価した<sup>29)</sup>。1 週間の投与後、男性において、カルベジロールはジゴキシンの AUC と最高血中濃度を有意に上昇させたが、女性においては有意な影響はなかった。カルベジロールは、CYP2D6 と CYP2C9 によって代謝される。出産可能女性は男性に比べ、CYP2D6 の活性がわずかに高いとされてきた。CYP2C9 の活性は、少なくとも臨床重要な範囲では性差はないようである。Baris らの研究では、女性においてはカルベジロールとジゴキシンの併用は薬物動態学的なパラメーターに影響を及ぼさなかった。一方、Takara らにより、カルベジロールはジゴキシンの尿細管分泌を阻害する可能性があり、Aiba らは、カルベジロールはトランスポーターを阻害し、尿細管でのジゴキシンの排出を抑制することを明らかにした<sup>30)</sup>。一般に、男性は女性よりも P-gp の活性が高いようである。したがって、これらの薬の併用が考えられるときは、血清ジゴキシンレベルをモニタリングするべきである。

## ま と め

降圧薬の薬物動態学的・薬力学的特性における性差についての明らかな証拠は蓄積している。降圧薬や心不全の臨床的な治療の必要がある人々の多くは高齢者である。高齢者は多種の薬物を服用していることが多いので、全身の薬物動態や薬力学をいつも考慮に入れなければならない。さらに、高齢者の半分以上は女性である。したがって、女性がどのように薬に反応するのかということは重要な問題であるが、そのことに関して利用可能なデータはまだ十分でない。現在まで、治療薬剤の薬物動態に影響を及ぼす多数の分子や生理的因子に関しての性差が報告されており、進行中の研究や将来の研究により、もっと多くの男女差がやがて解明されるかもしれない。しかしながら、臨床に重要な治療反応性の違いの原因が薬物動態における性差に起因することはまれなようである。我々は、そのような性差のある反応に関して現在知られていることを理解し、その知識を臨床の治療に客観的に応用すべきである。男性にとっても女性にとっても適切な投薬計画を決定するには、病状だけでなく体重や年齢も考慮に入れるのもまた重要である。

## 参考文献

- 1) Pleym, H., Spigset, O., Kharasch, E. D. and Dale, O.: Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand.*, **47**: 241-259 (2003).
- 2) Schwartz, J. B.: In Legato, M. J. (ed.): *Drug Metabolism in Principles of gender-specific medicine*. New York, Elsevier-

- Academic Press, 2004, pp. 825-830.
- 3) Khan, A., Brodhead, A. E., Schwartz, K. A., Kolts, R. L. and Brown, W. A.: Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **25**: 318-324 (2005).
- 4) Ellis, L., Hershberger, S., Field, E., et al.: *Sex Differences: Summarizing more than a century of scientific research*. New York, Psychology Press, 2008.
- 5) Dadashzadeh, S., Javadian, B. and Sadeghian, S.: The effect of gender on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil in human. *Biopharm. Drug Dispos.*, **27**: 329-334 (2006).
- 6) Wolbold, R., Klein, K., Burk, O., Nüssler, A. K., Neuhaus, P., Eichelbaum, M., Schwab, M. and Zanger, U. M.: Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*, **38**: 978-988 (2003).
- 7) Cummins, C. L., Wu, C. Y. and Benet, L. Z.: Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**: 474-489 (2002).
- 8) Schuetz, E. G., Furuya, K. N. and Schuetz, J. D.: Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**: 1011-1018 (1995).
- 9) Kloner, R. A., Sowers, J. R., DiBona, G. F., Gaffney, M. and Wein, M.: Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am. J. Cardiol.*, **77**: 713-722 (1996).
- 10) Saruta, T.: The contribution of ARB to medical treatment. *Nippon Rinsho*, **67**: 662-667 (2009).
- 11) Saunders, E., Cable, G. and Neutel, J.: Predictors of blood pressure response to angiotensin receptor blocker/diuretic combination therapy: a secondary analysis of the irbesartan/hydrochlorothiazide blood pressure reductions in diverse patient populations (INCLUSIVE) study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, **10**: 27-33 (2008).
- 12) [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_avalide.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_avalide.pdf) Accessed May 2, 2011.
- 13) Sartori-Valinotti, J. C., Iliescu, R., Yanes, L. L., Dorsett-Martin, W. and Reckelhoff, J. F.: Sex differences in the pressor response to angiotensin II when the endogenous renin-angiotensin system is blocked. *Hypertension*, **51**: 1170-1176 (2008).
- 14) Zapater, P., Novalbos, J., Gallego-Sandín, S., Hernández, F. T. and Abad-Santos, F.: Gender differences in angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and inhibition by enalaprilat in healthy volunteers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **43**: 737-744 (2004).
- 15) Lconnet, C., Bochud, M., Bovet, P., Maillard, M. and Burnier, M.: Gender difference in the response to an angiotensin-

- converting enzyme inhibitor and a diuretic in hypertensive patients of African descent. *J. Hypertens.*, **22**: 1213–1220 (2004).
- 16) Sullivan, J. C.: Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **294**: R1220–R1226 (2008).
  - 17) Pretorius, M., Luther, J. M., Murphey, L. J., Vaughan, D. E. and Brown, N. J.: Angiotensin-converting enzyme inhibition increases basal vascular tissue plasminogen activator release in women but not in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **25**: 2435–2440 (2005).
  - 18) Werner, D., Werner, U., Meybaum, A., Schmidt, B., Umbreen, S., Grosch, A., Lestin, H. G., Graf, B., Zolk, O. and Fromm, M. F.: Determinants of steady-state torasemide pharmacokinetics: impact of pharmacogenetic factors, gender and angiotensin II receptor blockers. *Clin. Pharmacokinet.*, **47**: 323–332 (2008).
  - 19) Fletcher, A., Beevers, D. G., Bulpitt, C., Butler, A., Coles, E. C., Hunt, D., Munro-Faure, A. D., Newson, R. B., O'Riordan, P.W., Petrie, J. C., *et al.*: Beta adrenoceptor blockade is associated with increased survival in male but not female hypertensive patients: a report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). *J. Hum. Hypertens.*, **2**: 219–227 (1988).
  - 20)  $\beta$ -Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*, **247**: 1707–1714 (1982).
  - 21) Luzier, A. B., Killian, A., Wilton, J. H., Wilson, M. F., Forrest, A. and Kazierad, D. J.: Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **66**: 594–601 (1999).
  - 22) Cocco, G. and Chu, D.: The anti-ischemic effect of metoprolol in patients with chronic angina pectoris is gender-specific. *Cardiology*, **106**: 147–153 (2006).
  - 23) Lennard, M. S., Tucker, G. T., Silas, J. H., Freestone, S., Ramsay, L. E. and Woods, H. F.: Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor debrisoquin metabolizers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**: 732–737 (1983).
  - 24) Sharma, A., Pibarot, P., Pilote, S., Dumesnil, J. G., Arsenault, M., Bélanger, P. M., Meibohm, B. and Hamelin, B. A.: Modulation of metoprolol pharmacokinetics and hemodynamics by diphenhydramine coadministration during exercise testing in healthy premenopausal women. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **313**: 1172–1181 (2005).
  - 25) Sharma, A., Pibarot, P., Pilote, S., Dumesnil, J. G., Arsenault, M., Bélanger, P. M., Meibohm, B. and Hamelin, B. A.: Toward optimal treatment in women: the effect of sex on metoprolol-diphenhydramine interaction. *J. Clin. Pharmacol.*, **50**: 214–225 (2010).
  - 26) Xie, H. G. and Chen, X.: Sex differences in pharmacokinetics of oral propranolol in healthy Chinese volunteers. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, **16**: 468–470 (1995).
  - 27) Walle, T., Walle, U. K., Cowart, T. D. and Conradi, E. C.: Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**: 257–263 (1989).
  - 28) Walle, T., Walle, K., Mathur, R. S., Palesch, Y. Y. and Conradi, E. C.: Propranolol metabolism in normal subjects: association with sex steroid hormones. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **56**: 127–132 (1994).
  - 29) Baris, N., Kalkan, S., Güneri, S., Bozdemir, V. and Guven, H.: Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference? *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **62**: 535–538 (2006).
  - 30) Aiba, T., Ishida, K., Yoshinaga, M., Okuno, M. and Hashimoto, Y.: Pharmacokinetic characterization of transcellular transport and drug interaction of digoxin in Caco-2 cell monolayers. *Biol. Pharm. Bull.*, **28**: 114–119 (2005).