

薬物動態の性差 その2

千葉大学大学院薬学研究院

上野光一, 佐藤洋美

「薬物動態の性差 その2」では消化器系医薬品や麻酔科領域で用いられる医薬品の性差について解説する。さらに、トランスポーターの関与する性差についても考える。

(1) 過敏性腸症候群(IBS)治療薬：ラモセトロン塩酸塩

IBSは器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常(下痢, 便秘)を主体とし、それら消化器症状が長期間持続もしくは悪化・改善を繰り返す機能性疾患であり、患者は行動を制限されるため社会的活動が大いに制限されることになる。選択的セロトニン5-HT₃受容体拮抗薬ラモセトロン塩酸塩は、遠心性神経の腸管の神経節に存在するセロトニン5-HT₃受容体を遮断することにより、ストレスによる大腸輸送能亢進及び大腸水分輸送異常を改善し、排便亢進や下痢を抑制することができる。また、求心性神経の神経終末に存在するセロトニン5-HT₃受容体を遮断することにより、大腸痛覚の伝達を抑制し、腹痛及び内臓知覚過敏を改善することが認められている。

現時点で得られている本剤の下痢優位型IBS患者を対象とした国内臨床試験では、女性に対する至適用量は明確となっておらず、さらに女性で副作用発現頻度が高いことから、「本剤を女性に対して投与しないこと」と効能・効果に関連する使用上の注意が設定された。

ラモセトロンの薬物動態に関しては、健康成人男女各20例に本剤5 μ gを空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は約1~3時間で最高血中濃度に達した後、約5~7時間の半減期で消失する。最高血中濃度の平均値は18.5 pg/mL(男性)及び27.4 pg/mL(女性)であり、薬物血中濃度-時間曲線下面積(AUC)の平均値は125.3 pg·h/mL(男性)及び215.9 pg·h/mL(女性)である。すなわち、血漿中未変化体濃度は女性で高い推移を示すことが知られている。血中ラモセトロン濃度の男性に対する女性における上昇の程度は、C_{max}で1.5倍、AUCで1.7倍であり、ラモセトロンの体内動態に性差が認められる。女性で血中濃度が高いことが、副作用の発現頻度が女性で高いことに何らかの関係があると推察されるが、現時点では詳細な因果関係は明らかになっていない。

(2) C型肝炎治療薬 リバビリン

性差発現を薬物動態からみた場合、消化管における薬物代謝酵素活性が男性で高いことや腎クリアランスが女性の

方が小さいことなどから、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る。したがって、高齢者や女性への投与に際して腎機能を考慮して投与量を決定しなければならない薬剤がある。

その一つに抗ウイルス薬リバビリンがある。リバビリンはイントロンAまたはペグイントロンとの併用によりC型肝炎ウイルス増殖抑制作用を示す。血中リバビリンは大部分が赤血球に存在するため、2-コンパートメントモデルの体内動態を示し、休薬後も体内から消失するまで長時間を要することが知られている。体内からの排泄は腎排泄型であり、年齢および体重で補正しても腎クリアランスには著明な男女差がある。このように、リバビリンを体重補正しただけで経口投与した場合、血中濃度は女性の方が男性よりも高値を示し副作用が生じやすくなるので¹⁾、体重と腎クリアランスで投与量を補正すべきである。

リバビリンの代表的な副作用としては、溶血性貧血、白血球減少や抑うつなどのほか、催奇形性も報告されている。リバビリンは、胎盤透過性や乳汁移行性もあり、精液への移行も否定できないことなどから、妊娠する可能性のある女性患者のみならず、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者が服用する場合も含めて、服薬に際し考慮する必要がある。このように性差医療では、生物学的性差のみならず社会的な性差に対しても配慮が求められる。

(3) フルオロウラシル

フルオロウラシル(5-FU)は、チミンやウラシルなどのピリミジン塩基と同様に、主にジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)で代謝される。DPDは5-FUの不活性化に関与する酵素である。DPD活性が低いと5-FUは相対的にDNAやRNAの合成阻害を起こす活性化経路へと流れていく率が高くなり、腫瘍抑制効果が大きくなる。

DPD活性は、男性と比較し女性で酵素活性が低下していると一般的にいわれている。事実、頭頸部癌患者を対象にした5-FUのクリアランス試験において、女性は男性に比較して明らかにクリアランスが低く、投与量・年齢で補正しても女性の5-FUのクリアランスは男性と比較して有意に低いという報告がある²⁾。

一方、臨床効果に関しては、結腸直腸癌患者における5-FUを用いた術後補助化学療法が、男性と比較し女性でより有効であったという論文がある³⁾。この理由をDPD発現の性差からある程度説明することができる。

Yamashitaらは結腸直腸癌患者97名(女性34名、男性63名)における5-FUの有効性と、腫瘍組織および正常組織のDPD発現を測定した⁴⁾。正常組織においては男女でDPD発現レベルの差はなかったが、女性では腫瘍組織のDPD発現レベルが正常組織のそれよりも有意に低い結果となった。すなわち、女性の腫瘍組織ではDPD活性が低

下しているため、5-FU 濃度が相対的に上昇し、DNA・RNA 合成阻害作用が高いのではないかと考察されている。

この他、がん細胞の多剤耐性因子として知られている P-糖蛋白質の発現は男性の方が女性より高いといわれている。このことは、女性の方が P-糖蛋白質を介した抗がん薬の排出が少ないために、化学療法の効果が出やすい可能性を示唆している。これらの結果は、女性の方が男性より総合的に術後補助化学療法の予後がよいというエビデンスと一致している⁵⁾。

DPD 活性は、DPD の遺伝子多型や日内変動によっても変化するので、性差以外にも種々の因子に注意を払う必要がある。

(4) 麻酔科領域で用いられる医薬品の性差

麻酔薬は麻酔に使用される薬剤と定義されるが、さまざまな種類の薬剤が含まれ、使用法・使用量を間違えると重大な事故がおこる薬物が多いのも事実である。ここでは、適正な薬物使用が求められることが多い麻酔科領域の薬物を中心に薬物動態と臨床効果の性差について述べる。

1. 吸入麻酔薬

ハロタンは肝障害や不整脈誘発のため、エンフルランは痙攣誘発のため現在ではあまり使用されなくなってきている。また、亜酸化窒素(笑気ガス)も地球温暖化物質として使用後の処理が課題となっている。このため、現在の吸入麻酔薬の主流はセボフルランとイソフルランである。イソフルランの薬物動態の性差については臨床的に注意を要する報告はほとんどない。一方、セボフルランの薬物動態の性差を検討した研究で性差は認められないが、男性患者の方が女性より早期覚醒時間が有意に短かったという報告がある⁶⁻⁸⁾。

2. 静脈麻酔薬

塩酸ケタミンの性差に関しては、女性に比べて男性患者の方がケタミンによる健忘症の影響が大きいという報告がある⁹⁾。この理由として、中枢神経系構造や言語処理機能の違い、あるいは性ホルモンと NMDA 受容体機能との相互作用の影響が示唆されている。

チオペンタールの点滴による静脈麻酔では、女性は男性よりも少量で麻酔期に導入されるが、この性差は体重あたりの投与量に換算すると消失する¹⁰⁾。したがって、性差を考慮するならば女性に対しては脂肪抜き実質体重あたりの投与量を用いることが望ましい。

プロポフォールは全静脈麻酔として鎮痛薬と併用して使われることも多い。同じ投与量を与えた時、女性の方が 40% 程度短時間で覚醒することから男性の方がプロポフォールに対する感受性が高いとされている。一方、高齢者においては、男性の方が女性よりも 10% 程度血中濃度が高いことから、高齢者の男女の感受性の違いは薬物動態の

性差で一部は説明できるのかもしれない。覚醒時間を同じにするためには、男性への投与量を女性よりも減量すべきであるという報告もある¹¹⁻¹⁵⁾。

ミダゾラムはジアゼパムと同様な基本構造を有するベンゾジアゼピン系薬物であり、主に CYP3A4 で代謝される。ミダゾラムやジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬物は脂溶性が高いため、一般に男性よりも女性の方が分布容積は大きい。しかしながら、CYP3A4 の代謝活性は男性よりも女性の方が大きいため、ミダゾラムのクリアランスは女性の方が大きく、結果として臨床効果には特に問題となるような性差の報告は見られない¹⁶⁾。ベンゾジアゼピン系の薬物に関しては性差もさることながら年齢差も十分考慮して用いるべきであろう。

デクスメデトミジン塩酸塩は α_2 アゴニストで鎮静作用と鎮痛作用を併せ持つ静脈麻酔薬である。薬物動態の性差に関する報告はほとんど見当たらないが、副作用については日本人患者において低血圧が男性に見られ、高血圧については逆に、男性に比べて女性では約 3 倍と高率に認められた¹⁷⁾。

3. 麻薬性鎮痛薬

麻薬性鎮痛薬の性差に関しては、 μ 受容体作動薬モルヒネおよびフェンタニルについて、 κ 受容体作動薬はペンタゾシンについて述べる。

Sarton らは男女健常人に対してモルヒネの効果と血中濃度について検討した¹⁸⁾。彼らはモルヒネ 0.1 mg/kg 点滴投与においてモルヒネやモルヒネグルクロナイドの血中濃度に性差は見られなかったと述べている。しかしながら、鎮痛効果は女性の方が感受性は高く、男性より少量の作用部位モルヒネ濃度で鎮痛効果が得られることを見出した。したがって、男性では女性と同程度の鎮痛効果を得るには 6 割程度増量しなければならないと述べている。患者における同様な報告は他にもあり、それらでは女性と同程度の鎮痛効果を得るには男性ではモルヒネが平均 40% 以上多く必要であったと述べている¹⁵⁾。これらの結果を総合すると、女性の方が男性よりもモルヒネへの感受性が高く、そのため男性は女性よりも投与量を 30~40% 多くして初めて女性と同程度の鎮痛効果が得られると推察される。副作用に関しては、男性と同用量投与で女性の方が悪心、嘔吐や呼吸抑制などが現れやすいとの報告がある^{19,20)}。

一方、術後疼痛のためフェンタニルを持続注入した女性患者 17 名および男性患者 13 名の試験において、男性は女性と同程度の鎮痛効果を得るためには約 25% 増量しなければならない。この差は男性では女性よりもクリアランスが大きいために生じたものか、あるいは女性の方がオピオイドに対する感受性が高いためであろうと報告されている²¹⁾。

ペンタゾシンは κ 受容体作動薬であり、ナルブフェン

やブトルファンールなどの κ オピオイドと同様に女性の方が高い鎮痛効果を示すことが知られている。この機序は未だ不明な点が多いが、 κ オピオイドによる内因性の痛みの調節経路が男女で異なるためであろうと考察されている²²⁻²⁴。

4. 筋弛緩薬

ベクロニウム臭化物はわが国で最も広く使用されている末梢性筋弛緩薬である。ヒトにおける薬物動態の性差に関してはいくつかの報告があり、クリアランスに性差は認められないが、ベクロニウムの分布容積は男性の方が女性よりも高く、投与初期の血中濃度は男性の方が低いと報告されている^{15,25}。筋弛緩効果の性差に関しては、女性において約40%程度感受性が高く筋弛緩作用の持続時間も長かった^{26,27}。これらの報告をまとめると、ベクロニウムの薬物動態(分布容積)に性差があるため、筋弛緩作用発現量は女性の方が男性よりも20~30%少ないと考察される。

ロクロニウム臭化物は2007年10月よりわが国でも使用可能になった新しい筋弛緩薬で、作用発現時間がベクロニウムやパンクロニウムのそれよりもはるかに早いことが特徴である。筋弛緩作用の性差については、女性の方が男性よりも感受性が高く、より少量で有効作用発現量に達することが知られている²⁸。神経筋接合部遮断作用の持続時間は女性の方が有意に長く、同程度の筋弛緩作用を得るには女性は男性の7割程度の投与量で良いことが明らかにされた。

5. 局所麻酔薬

局所麻酔薬リドカインの静脈内投与による薬物動態に関する性差を検討した報告²⁹では、女性の分布容積が男性よりも60%程度大きく、半減期も約50%長いことがわかった。この結果から、静脈投与初期において男女間で同程度の血中濃度を得るには、女性では高用量を要するかもしれないことを示唆している。一方、静脈投与以外の投与経路では、このような分布容積の性差が治療効果に影響することは無いと考えても良いだろう。

以上、麻酔科領域で作用される薬物の薬効と動態に見られる性差について述べた。これまで生殖毒性などの倫理的な観点から、女性が積極的に臨床試験に組み込まれてこなかったため、薬物の臨床効果の性差に関する情報はそれほど多くない。しかしながら、限られた情報であっても麻酔科領域で使用される薬物には明らかに性差が存在するものがある。

例えば、薬物動態に起因する性差がある薬物としては筋弛緩薬ベクロニウム臭化物やロクロニウム臭化物などがある。これらの薬物は男性の分布容積が大きいいため投与初期の血中濃度が男性で低くなる結果、女性において20~30%効果が強く発現する。このため、急速な筋弛緩効果の導入を得たい場合は男性では増量を考えなければならないで

あろうし、早い覚醒と離脱を得たい場合は女性では減量を考えなければならないであろう。一方、リドカインやジアゼパムのような脂溶性薬物の場合は、女性の分布容積の方が大きいので、この逆の現象が生じる。

さらに、CYP3A4で代謝される薬物は極めて多いことが知られている。CYP3A4代謝活性は女性で高いことが多いため、女性のクリアランスが高い薬物が多い。この場合、一概に女性で臨床効果が低く現れるとは限らず、ベンゾジアゼピン系薬物の薬力学的な性差では女性の感受性が高いことなど、臨床効果の性差を論ずるには薬力学的な性差も考慮しなければならない。

薬力学的な性差では、静脈麻酔薬プロポフォールへの感受性が男性で高いため、覚醒時間を女性と同じにするには4割程度減量した方が良い。また、ペンタゾシンやモルヒネなどでは女性の方が男性よりも高い鎮痛効果を発揮するが、副作用も出やすいことが知られている。

このようなプロポフォール、オピオイドや筋弛緩薬は持続注入で用いられる場合も多いので、性差に応じた注入速度を決定できるデバイスも必要であろう。

(5) 腎に発現するトランスポーターと性差

近位尿細管には、能動的に有機酸あるいは強有機塩基を血液中から尿細管に分泌する機構がある。これまでの解析から、種々のトランスポーターが化学物質の尿細管分泌過程に関与していることが明らかになった。側底膜に発現している有機酸に共通する能動輸送機構として有機アニオン薬物トランスポーター(OAT1)や有機カチオン薬物トランスポーター(OCT1)、また刷子縁膜ではP-糖タンパク質の存在が明らかにされており、MDR1がトランスポーターとしてクローニングされている。

トランスポーターを介する物質の分泌と排泄は、同じトランスポーターに親和性を持つ化合物が存在することで競合的に阻害されることが知られている。このような例は、プロベネシドによるペニシリン血中半減期の延長や、有機アニオントランスポーターで能動輸送される薬物が同じ基質である尿酸の血中濃度を上昇させ、痛風を悪化させるなどの事例が知られている。

痛風や高尿酸血症は男性に多い疾患であるが、血清尿酸値にも性差があるのだろうか。Mikkelsenらは、6,000人の男女を対象に年齢別に血清尿酸値を解析した結果、男性の血清尿酸値は思春期以降に上昇し、その後いずれの年代においても女性よりも高値を示すことを明らかにした。一方、女性の血清尿酸値は閉経期に一過性に上昇することが疫学的に示されている³⁰。

ヒトにおいて血清尿酸値に影響を与えるトランスポーターとしてURAT1が知られている。ヒトでは、URAT1機能が欠損すると遺伝性腎性低尿酸血症を惹起する。マウ

スではメスに比べてオスの方が URAT1 mRNA 量及び URAT1 タンパク質量が高いことが示され、URAT1 遺伝子発現がテストステロンで転写活性が促進され男性ホルモン制御下にあることが示唆されている³¹⁾。URAT1 を介する尿酸取り込みはプロベネシド、ベンズブロマロン並びにロサルタンにより抑制されることから、既存の尿酸排泄促進薬の標的分子である。さらに、乳酸、ピラジンカルボン酸、ニコチン酸、Cl⁻ を交換基質として尿酸輸送が亢進することが知られている。ピラジナミドは高尿酸血症を惹起するが、この現象はその代謝物であるピラジンカルボン酸が尿細管上皮細胞の内側から交換基質として尿酸の取り込みを促進するためであることが Enomoto らにより明らかにされた³²⁾。

閉経後女性に対するホルモン補充療法で、エストロゲンとプロゲステロン合剤投与により血清尿酸値が低下したという報告が多い³³⁻³⁵⁾。URAT1 に対する女性ホルモンの影響については不明な点が多いが、Hosoyamada らは女性ホルモン作用の減弱がマウス URAT1 タンパク質の増加に関与することを示唆しており、マウス URAT1 mRNA レベルを考慮すると、女性ホルモンの減弱により URAT1 タンパク質転写・翻訳活性の亢進もしくは分解の低下の可能性を示唆している³⁶⁾。

(6) 肝、小腸におけるトランスポーターの性差

高脂血症治療薬としてはコレステロール合成阻害薬であるスタチン類が有名だが、スタチンの効果を補うものにコレステロール吸収阻害薬がある。コレステロール吸収の分子機構はコレステロール合成系に比べて研究が遅れていたが、2003年に小腸におけるコレステロール吸収に選択的な分子として Niemann-Pick C1 Like 1 タンパク質 (NPC1L1) が Altmann らによってクローニングされた³⁷⁾。NPC1L1 は小腸粘膜細胞に発現し、小腸管腔から粘膜細胞内へコレステロールを輸送する。ヒトでは肝細胞にも発現し、胆汁からのコレステロール再吸収に関与する。Altmann らは、高コレステロール血症治療薬の一つエゼチミブがこの NPC1L1 を抑制することによりコレステロール吸収が抑制されることを示唆している。一方で、コレステロール吸収効率は年齢と性によって影響されることが知られているが、Duan らはマウスにおいて、高濃度のエストロゲン (E2) 添加がコレステロール吸収を増強することを確認し、これには E2 により活性化されたエストロゲン受容体 α を介して、NPC1L1 などコレステロール流入ポンプの働きが促進されることがその理由の一つであると考察している³⁸⁾。今後、E2 やエストロゲン受容体、NPC1L1 の相互作用の解明やエゼチミブの作用に性ホルモンが影響するかといった検証が必要であり、臨床使用に還元されることが望ましい。

参考文献

- 1) Jen, J. F., Glue, P., Gupta, S., Zambas, D. and Hajian, G.: Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther. Drug Monit.*, **22**: 555-565 (2000).
- 2) Milano, G., Etienne, M. C., Cassuto-Viguier, E., Thyss, A., Santini, J., Frenay, M., Renee, N., Schneider, M. and Demard, F.: Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J. Clin. Oncol.*, **10**: 1171-1175 (1992).
- 3) Elsalem, H., Joseph, D., Grieu, F., Zeps, N., Spry, N. and Iacopetta, B.: Association of tumor site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet*, **355**: 1745-1750 (2000).
- 4) Yamashita, K., Mikami, Y., Ikeda, M., Yamamura, M., Kubozoe, T., Urakami, A., Yoshida, K., Kimoto, M. and Tsunoda, T.: Gender differences in the dihydropyrimidine dehydrogenase expression of colorectal cancers. *Cancer Lett.*, **188**: 231-236 (2002).
- 5) Steiner, H., Polliack, A., Kimchi-Sarfaty, C., Libster, D., Fibach, E. and Rund, D.: Differences in rhodamine-123 efflux in B-type chronic lymphocytic leukemia suggest possible gender and stage variations in drug-resistance gene activity. *Ann. Hematol.*, **76**: 189-194 (1998).
- 6) Kato, T., Suguro, Y., Ikeda, T., Kazama, T. and Ikeda, K.: Influence of age on awakening concentrations of sevofluran and isofluran. *Anesth. Analg.*, **76**: 348-352 (1993).
- 7) Sarton, E. W. M., Nieuwenhuijs, D., Teppema, L., Robotham, J. L. and Dahan, A.: Sevoflurane-induced reduction of hypoxic drive is sex-independent. *Anesthesiology*, **90**: 1288-1293 (1999).
- 8) Tercan, E., Kotanoglu, M. S., Yildiz, K., Dogru, K. and Boyaci, A.: Comparison of recovery properties of desflurane and sevoflurane according to gender differences. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **49**: 243-247 (2005).
- 9) Morgan, C. J. A., Perry, E. B., Cho, H. S., Krystal, J. H. and D'Souza, D. C.: Greater vulnerability to the amnestic effects of ketamine in males. *Psychopharmacology*, **187**: 405-414 (2006).
- 10) Avram, M. J., Sanghvi, R., Henthorn, T. K., Krejcie, T. C., Shanks, C. A., Fragen, R. J., Howard, K. A. and Kaczynski, D. A.: Determinants of thiopentl induction dose requirements. *Wneth Analg.*, **76**: 10-17 (1993).
- 11) Hoymork, S. C. and Reader, J.: Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br. J. Anaesth.*, **95**: 627-633 (2005).
- 12) Wilhelm, W., Buchinger, H., Biedler, A., Altmann, S., Larsen, R. and Kreuer, S.: Influence of gender on propofol consumption and recovery times. *Anaesthesist*, **54**: 567-574 (2005).
- 13) Vuyk, J., Ooatwoider, C. J., Vletter, A. A., Burm, A. G. and Bovill, J. G.: Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br. J. Anaesth.*, **86**: 183-188 (2001).

- 14) Gan, T. J., Glass, P. S., Sigl, J., Sebel, P., Payne, F., Rosow, C. and Embree, P.: Women emerge from general anesthesia with propofol/ alfentanil/ nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology*, **90**: 1283-1287 (1999).
- 15) 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).
- 16) Nishiyama, T., Matsukawa, T. and Hanaoka, K.: The effects of age and gender on the optimal premedication dosage of intramuscular midazolam. *Anesth. Analg.*, **86**: 1103-1108 (1998).
- 17) 公文啓二：塩酸デクスメドミジンの性差。循環制御, **25**: 250-255 (2004).
- 18) Sarton, E., Olofsen, E., Romberg, R., den Hartigh, J., Kest, B., Nieuwenhuijs, D., Burm, A., Teppema, L. and Dahan, A.: Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*, **93**: 1245-1254 (2000).
- 19) Cepeda, M. S., Farrar, J. T., Baumgarten, M., Boston, R., Carr, D. B. and Strom, B. L.: Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**: 102-112 (2003).
- 20) 川越いづみ, 角田俊信：胸腔補助鏡下手術(VATS)における術後硬膜外モルヒネの効果と副作用について性差を中心とした検討。麻酔, **56**: 685-688 (2007).
- 21) Gourlay, G. K., Kowalski, S. R., Plummer, J. L., Cousins, M. J. and Armstrong, P. J.: Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth. Analg.*, **67**: 329-337 (1988).
- 22) Gear, R. W., Gordon, N. C., Heller, P. H., Paul, S., Miaskowski, C. and Levine, J. D.: Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci. Lett.*, **205**: 207-209 (1996).
- 23) Gear, R. W., Miaskowski, C., Gordon, N. C., Paul, S. M., Heller, P. H. and Levine, J. D.: Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat. Med.*, **2**: 1184-1185 (1996).
- 24) Gear, R. W., Miaskowski, C., Gordon, N. C., Paul, S. M., Heller, P. H. and Levine, J. D.: The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*, **83**: 339-345 (1999).
- 25) Xue, F. S., An, G., Liao, X., Zou, Q. and Luo, L. K.: The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth. Analg.*, **86**: 1322-1327 (1998).
- 26) Semple, P., Hope, D. A., Clyburn, P. and Rodbert, A.: Relative potency of vecuronium in male and female patients in Britain and Australia. *Br. J. Anaesth.*, **72**: 190-194 (1994).
- 27) Xue, F. S., Liao, X., Liu, J. H., Tong, S. Y., Zhang, Y. M., Zhang, R. J., An, G. and Luo, L. K.: Dose-response curve and time-course of effect of vecuronium in male and female patients. *Br. J. Anaesth.*, **80**: 720-724 (1998).
- 28) Xue, F. S., Tong, S. Y., Liao, X., Liu, J. H., An, G. and Luo, L. K.: Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth. Analg.*, **85**: 667-671 (1997).
- 29) Wing, L. M., Miners, J. O., Birkett, D. J., Foenander, T., Lillywhite, K. and Wanwimolruk, S.: Lidocaine disposition—sex differences and effects of cimetidine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**: 695-701 (1984).
- 30) Mikkelsen, W. M., Dodge, H. J. and Valkenburg, H.: The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michigan 1959-1960. *Am. J. Med.*, **39**: 242-251 (1965).
- 31) Hosoyamada, M., Ichida, K., Enomoto, A., Hosoya, T. and Endou, H.: Function and localization of urate transporter 1 in mouse kidney. *J. Am. Nephrol.*, **15**: 261-268 (2004).
- 32) Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S. H., Hosoyamada, M., Takeda, M., Sekine, T., *et al.*: Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **417**: 447-452 (2002).
- 33) Gotfredsen, A., Cheistiansen, C. and Transbol, I.: Effect of natural oestrogen/gestagen therapy on uric acid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas*, **5**: 9-15 (1983).
- 34) Sumino, H., Ichikawa, S., Kanda, T., Nakamura, T. and Sakamaki, T.: Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet*, **354**: 650 (1999).
- 35) Simon, J. A., Lin, F., Vittinghoff, E. and Bittner, V.: Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group: The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Ann. Epidemiol.*, **16**: 138-145 (2006).
- 36) Hosoyamada, M., Takiue, Y., Ichida, K., *et al.*: The expression level of mouse urate transporter 1 (urat1) was regulated by sex hormones. *10th symposium European society for the study of purine and pyrimidine metabolism in man*, Prague, Czech Republic, 2005.
- 37) Altmann, S. W., Davis, H. R., Jr., Zhu, L. J., Yao, X., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Iyer, S. P., Maguire, M., Golovko, A., Zeng, M., Wang, L., Murgolo, N. and Graziano, M. P.: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, **303**: 1201-1204 (2004).
- 38) Duan, L. P., Wang, H. H., Ohashi, A. and Wang, D. Q.: Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **290**: G269-G276 (2006).