

의약품에서의 성별차이 및 유발요인

김현주 · 최종민 · 김유진 · 채송화 · 박정현 · 오지현 · 김경희 · 허정선 · 곽혜선* · 이화정*

이화여자대학교 생명·약학부

(2010년 6월 26일 접수 · 2010년 7월 28일 수정 · 2010년 8월 2일 승인)

Review of Gender Differences in Medicine and Primary Factors Resulting in Gender Differences

Hyun Ju Kim, Jong Min Choi, You Jin Kim, Song Wha Chae, Jung Hyun Park, Ji Hyun Oh, Kyung Hee Kim, Jung Sun Heo, Hye Sun Gwak*, and Hwa Jeong Lee*

Division of Life and Pharmaceutical Sciences and College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul, Korea

(Received June 26, 2010 · Revised July 28, 2010 · Accepted August 2, 2010)

This review summarizes gender differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse drug reactions. Gender differences in pharmacokinetics are categorized by four major factors: absorption/bioavailability, distribution, metabolism, and elimination. There are sex-based differences in gastric emptying time, gastric alcohol dehydrogenase activity, apparent volume of distribution, α 1-acid glycoprotein level, phase I (CYP) and phase II metabolizing enzymes, glomerular filtration rate, and drug transporters. This review also reports gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular agents, central nervous system acting agents and antiviral agents. In addition, it has been reported that females experience more adverse reactions such as coughing, tachycardia, nausea, vomiting, rash, hypersensitivity, hepatotoxicity, and metabolic disorder after taking cardiovascular, central nervous system acting and antiviral agents. Therefore, in order to provide optimal drug dosage regimens both in male and female, gender differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse drug reactions must be considered.

□ Key words - gender differences, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse drug reaction

미국에서는 의약품과 의료기기 등이 여성에게 미치는 영향에 대한 연구를 장려하기 위한 재단을 설립하고 이와 관련된 연구를 하는 단체에 연구비를 보조해 여성의 의약품 사용 및 질병과 건강상태에 대한 이해 증진을 돕고 있다.¹⁾ 또한, 캐나다에서는 여성과 남성의 차이점, 남성과 여성의 사회적 현실, 경제적 상황 등을 분석하고, 이러한 조건이 남성과 여성의 건강 상태에 미치는 영향에 관해 분석함으로써 정책, 프로그램, 법률 등을 제정하는 데 있어, 남성과 여성의 특수성이 고려되어야 한다는 인식의 틀을 제공하고 있다.^{2,3)} 이와

같이 여러 선진국에서는 임상시험에 여성을 포함시키도록 법제화하며 의약품의 성별차이에 관한 연구를 활발히 수행하는 반면, 국내에서는 의약품의 성별차이에 관한 지침이 나와 있지 않고 관련 연구도 없는 실정이다. 그러나 안전한 의약품 사용을 위해서는 국내에서도 의약품의 효과와 부작용에 있어서 나타날 수 있는 성별 차이에 대해 충분히 고찰할 필요가 있으며, 이와 같은 의약품의 성별차이를 유발하는 요인들을 면밀하게 분석할 필요가 있다. 아울러 이를 바탕으로 의약품의 성별 차이를 반영한 의약품 허가 및 사용 정책을 수립하는 것이 매우 중요하다.

따라서 본 연구에서는 먼저 약물동태학적 성별차이를 유발하는 요인들에 대해 분석한 다음, 외국 규제기관의 주요 연구대상 성분들이며 의약품의 성별차이에 대한 연구가 활발하게 진행 중이고 그 차이가 뚜렷하게 나타나는 것으로 문헌상 보고된 심혈관계 작용 약물, 중추신경계 작용 약물 및 항바이러스 약물(에이즈 치료제)들의 약물동태학, 약효(약물동력학) 및 부작용에 있어서 나타나는 성별차이 및 이를 유발하는 요인들에 대해 문헌 자료를 바탕으로 조사하였다.

Correspondence to : 이화정

이화여자대학교 약학대학 약학관B동 102호
서울시 서대문구 대현동 11-1
Tel: +82-2-3277-3409, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hwalee@ewha.ac.kr

곽혜선

이화여자대학교 약학대학 약학관B동 103호
서울시 서대문구 대현동 11-1
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-3051
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

본 론

약물동태학적 성별차이 유발 요인

약물동태학적 성별차이를 유발하는 요인은 아래와 같이 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 관련된 요인들로 나눌 수 있다.

흡수/생체이용률

위장관 체류시간과 위에서의 알코올 탈수소 효소의 활성화에 성별차이가 나타남으로써 약물의 흡수에서 있어서 남녀간에 차이가 나타날 수 있다는 것이 보고되었다. 남성보다 여성의 위장관 체류시간이 길어 약물의 흡수가 여성이 남성보다 느리며,⁴⁾ 위에서의 알코올 탈수소 효소의 활성화가 남성에서 더 크기 때문에 에탄올의 생체 이용률은 여성에서 증가하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾

분포

분포용적이 증가될 경우 최고 혈장 중 농도 (C_{max})가 감소하고 소실 반감기 ($t_{1/2}$)가 증가되어 동일한 용량에서도 약물작용 시간이 길어질 수 있는데, 여성의 경우 남성보다 체지방이 많기 때문에 지용성 약물의 경우 남성보다 여성에서 지방으로 더 많이 분포하여 약물의 분포용적 및 작용 시간 등이 증가할 수 있다. 예를 들면, diazepam과 같은 지용성 약물의 경우 여성에서 분포용적이 증가하고 소실 반감기가 길어지는 것으로 보고되었다.⁶⁻⁷⁾ 반면, alprazolam,⁸⁾ ethanol⁹⁾ 같이 지방에 적게 분포하는 약물의 분포용적은 여성에서 감소한다. 또한 지용성 신경근 차단제인 vecuronium 및 rocuronium 의 약효 발현 시간은 여성에서 길어진다는 것이 보고된 바 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 또한, 염기성 약물에 있어서도 성별차이가 나타날 수 있는데, 이는 에스트로겐이 α 1-acid glycoprotein의 glycosylation을 유도해서 이 단백질 레벨을 감소시킴으로써 여성의 경우 염기성 약물들의 단백결합률이 감소될 가능성이 있다.¹⁰⁻¹²⁾

대사

대부분의 대사활성은 남성이 여성보다 더 크지만, CYP3A4의 활성화는 여성이 남성보다 20%~50% 정도 더 커서¹³⁾ cyclosporin,¹⁴⁾ erythromycin,¹⁵⁾ verapamil,¹⁶⁾ nifedipine,¹⁷⁾ diazepam¹⁴⁾ 및 alfentanil¹⁸⁾의 클리어런스가 여성에서 더 크고, St. John's wort에 의한 이 대사효소의 활성화 증가가 여성에게서 더 크게 나타난다는 것이 보고되었다.¹⁹⁾ CYP2B6의 활성화 또한 여성이 남성보다 약 1.6배 더 크고, 이 대사효소의 poor metabolizer 비율은 남성이 여성보다 더 큰 것으로 보고되었다.²⁰⁾

배설

배설에서 성별차이가 나타나는 이유는 주로 사구체 여과율과 유기양이온 수송체 활성화의 차이에서 기인한다. 여성의 사

구체 여과율은 체중으로 보정을 해도 남성보다 10% 정도 낮기 때문에²¹⁾ digoxin의 클리어런스는 여성이 남성보다 12%~14% 낮고,²²⁾ 주로 신장으로 배설되는 항생제들의 클리어런스도 남성보다 여성이 낮다.²³⁻²⁶⁾ 유기양이온 수송체의 활성화도 남성보다 여성이 낮기 때문에 amantadine의 클리어런스가 여성에서 50% 더 낮아진다는 것이 보고되었다.²⁷⁻²⁸⁾

작용부위별 약물의 성별차이 및 유발요인

외국 규제기관에서 주요연구대상으로 분류한 의약품에서 나타나는 성별차이 및 이와 같은 성별차이를 유발하는 요인에 대해 살펴보면 다음과 같다.

심혈관계 작용 약물

심혈관계 작용 약물의 약물동태학, 약효(약물동력학) 및 부작용에 있어서 성별차이가 나타나는 것은 생리적 차이와 호르몬의 차이에서 기인하는 것으로 보인다. 심장 크기는 여성이 더 작으나,²⁹⁾ 휴식기 심박동수는 여성이 남성보다 3~5 비트 빠르다.³⁰⁻³¹⁾ 심박동수 주기는 남성이 더 길고, 여성의 경우 생리주기에 따라 심박동수 주기가 달라진다.³⁰⁾ 또한, Q-T 간격이 여성이 더 길고, sinus node 회복시간이 더 짧다.³²⁻³⁵⁾ 또한, 생리주기, 임신, 폐경, 경구피임제, 호르몬 대체 요법에 의해서 심혈관계 약물의 약동학, 약효 및 부작용에 있어서 변화가 나타날 수 있다.³⁴⁻³⁷⁾

Beta-blockers의 경우 성별 간 약물동력학적 차이가 나타나는데, 이는 에스트로겐과 프로게스틴이 심혈관에 있는 β_1 -adrenergic 수용체를 조절하기 때문인 것으로 보인다.³⁸⁻³⁹⁾ 본 약물을 투여 받은 여성에서의 사망률이 남성에 비해 현저히 감소되는 것으로 보고되었다.⁴⁰⁻⁴⁵⁾ ACE inhibitors의 경우 심부전환자의 사망률이 남성에서 더 많이 감소하고, 부작용으로 주로 나타나는 기침은 여성에서 더 심하게 나타나는 것으로 보고되었다.⁴⁶⁻⁴⁹⁾ Digitalis는 남성과 달리 여성에서는 본 약물을 투여한 경우 그렇지 않은 환자에 비해 사망률이 더 증가한다는 보고가 있다.⁵⁰⁾ 이는 여성에 있어 Na^+ pump의 활성이 낮기 때문에 남성과 동일한 용량의 약물 투여 시 치명적 부정맥이 증가하여 사망률을 증가시키기 때문인 것으로 알려져 있다.⁵¹⁻⁵³⁾ 또한 여성의 경우 남성에 비해 저용량을 투여해도 (남성: 0.25 mg/day vs. 여성: 0.22 mg/day) 혈중 농도가 남성보다 높게 (남성: 0.8 ng/mL vs. 여성: 0.9 ng/mL) 나타나는 것으로 보고되었다. 따라서 혈중농도는 남녀 모두 0.8 ng/mL이하로 유지하는 것이 바람직하다.⁵⁴⁻⁵⁵⁾ 항부정맥약 (Antiarrhythmics)의 부작용인 빈맥, Q-T간격 연장 등은 여성이 남성보다 더 많이 나타나는 것으로 보고되어 있으나 여성을 대상으로 한 보고가 많지 않기 때문에 심혈관 질환 환자에서의 이 계열 약물들의 예후에 대한 성별차이는 명확하지 않다.⁵⁶⁾ Angiotensin II Type-1 (AT1) receptor antagonists 에는 losartan, telmisartan 등이 있으며, 여성에서 최대 혈중농도가 남성보다 2배 높게 나타나지만 성별에 따르는 약물농도 조절은 필요하지 않는

것으로 보고되었다.⁵⁷⁾ Calcium channel blockers (CCB)인 nifedipine의 경우 CYP3A4 활성이 여성에서 더 크므로 클리어런스가 증가하여 남성에서의 혈중 농도가 증가하는 경향을 보이거나 약물동력학적으로는 성별차이가 거의 나타나지 않는다.⁵⁸⁾ 반면 같은 계열 약인 amlodipine 투여 시 혈압강하 효과가 여성에서 더 크게 나타나는 것으로 보고되었다.⁵⁹⁾ Statin 계열 약물들의 경우 혈중 농도는 남성에 비해 여성이 더 높게 나타나지만 용량 조절은 필요하지 않고,⁶⁰⁾ 예방 목적으로 사용될 경우 성별차이는 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있다⁶¹⁾ (Table 1).

중추신경계 작용 약물

정맥마취제인 thiopental의 경우 여성이 남성보다 20% 낮은 용량에서 마취 목표치에 도달하지만 체중과 체성분으로 보정 시 성별 차이에 의한 영향은 거의 소실된다.⁶²⁾ Propofol의 경우 여성의 분포용적과 대사가 더 커서 혈중 농도가 남성보다 10% 더 낮고⁶³⁾ 남성에서의 회복시간이 여성에서보다 40% 더 길기 때문에⁶⁴⁾ 약물의 안전한 사용을 위해서는 남성 투여 용량을 30-40% 낮출 필요가 있다.⁶⁵⁾

아편양 진통제인 morphine의 경우 AC₅₀값(진통이 50% 억제될 때의 effect site 농도)이 남성보다 여성에서 40% 낮아⁶⁶⁾ 여성이 더 민감하게 반응하므로 동일한 진통 효과를 나타내기 위해서는 남성의 용량이 여성보다 약 30-40% 더 높아야 하며,⁶⁷⁻⁶⁹⁾ 여성이 더 민감하기 때문에 오심, 구토 등의 부작용이 여성에서 더 많이 발생한다.⁷⁰⁾ Fentanyl의 경우 남성의 클리어런스가 더 크고 여성에서의 감수성이 좀 더 크기 때문에 동일한 진통 효과를 나타내려면 남성의 용량을 여성보다 25% 높일 필요가 있다.⁷¹⁾ 카파수용체 작용제의 경우도 여성에서 진통효과가 더 큰 것으로 나타났으나 기전은 규명되지 않았다.⁷²⁻⁷⁴⁾ 국소 마취제인 lidocaine의 경우 여성에서 분포용적이 더 크고 소실 반감기가 더 길지만 주된 투여 경로인 국소 투여 시에는 분포용적이 약효에 영향을 주지 않기 때

문에 용량 조절은 필요하지 않다.^{66,75)}

근이완제인 vecuronium의 경우, 분포용적이 남성에서 더 크고 감수성이 여성에서 더 크므로 여성의 용량을 남성에 비해 20-30% 감소시키는 것이 필요하다.⁷⁶⁾ Atracurium의 경우 여성의 소실 반감기가 더 길고 클리어런스가 더 낮아서 효과가 여성에서 더 크게 나타나며,⁷⁷⁾ Rocurium의 경우 여성에서의 약물 감수성이 더 크기 때문에 남성보다 30% 낮은 용량이 요구된다⁷⁸⁾ (Table 2).

항바이러스 약물 (에이즈 치료제)

항바이러스 약물 중에서 특히 후천성 면역결핍증(AIDS) 치료제에서 성별차이가 나타나는 것으로 보고되었다. 에이즈를 치료하기 위해서는 주로 Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)가 시행되는데, 이는 종류가 다른 antiretroviral 치료제들을 병용하여 그 효과를 증대시키는 치료요법이다. 에이즈 치료제는 그 기전에 따라 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI), 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), 프로테아제 억제제 (Protease inhibitor, PI), 융합 억제제 (Fusion inhibitor) 등으로 분류할 수 있는데,⁷⁹⁾ HAART에서는 기본적으로 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 두 가지와 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 또는 프로테아제 억제제 중에서 한 가지를 선택하여 병용 투여한다. 현재 몇몇 임상연구 결과에 따르면 전반적으로 여성에서 혈중 약물 농도가 높고 바이러스에 대한 약물 반응도 크게 나타나며 부작용 위험도도 더 높다고 알려져 있다.⁸⁰⁻⁸²⁾

약물동태학적 관점에서 보면, 전체적으로 여성에서 이들 약물의 클리어런스가 더 작고 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적(AUC)이 더 크게 나타난다.⁸⁰⁾ 예를 들자면, 프로드럭으로 작용하는 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제인 zidovudine은 그 활성 대사체인 zidovudine triphosphate의 농도가 여성에서 2.3배 높게 나타나며,⁸³⁾ zidovudine phosphate의 AUC는 여성

Table 1. Gender differences in cardiovascular agents and primary factors resulting in gender differences³⁸⁻⁶¹⁾

성별차이 유발요인	성별차이	약동학, 약효 및 부작용에 있어서의 결과
에스트로겐 및 프로게스테론에 의한 β1-adrenergic 수용체 조절	남 < 여	여성에서 metoprolol, propranolol 등 β-blockers의 혈중농도가 높아지고 혈압강하 효과가 더 커지며 사망률이 남성에 비해 현저히 감소함.
Na ⁺ pump의 활성	남 > 여	Digitalis의 경우 동일한 용량 투여 시 여성에서 치명적 부정맥이 증가하여 사망률을 증가시키며, 남성보다 저용량을 투여해도 혈중농도가 높게 나타남.
Q-T 간격 Sinus node 회복시간	남 < 여 남 > 여	항부정맥약(Antiarrhythmics)의 부작용인 빈맥, Q-T간격 연장 등은 여성이 남성보다 더 많이 나타남.
CYP3A4 활성	남 < 여	Nifedipine의 혈중 농도가 남성에서 증가하는 경향을 보이거나 약효에서의 성별차이는 거의 나타나지 않음.
기타		ACE inhibitors의 경우 심부전환자의 사망률이 남성에서 더 많이 감소하는 반면, 부작용인 기침은 여성에서 더 심하게 나타남. Statin 계열 약물들, Angiotensin II Type-1 (AT1) receptor antagonists의 혈중농도는 여성에서 더 높게 나타나나 용량조절은 불필요.

Table 2. Gender differences in central nervous system acting agents and primary factors resulting in gender differences⁶²⁻⁷⁸⁾

성별차이 유발요인	성별차이	약동학, 약효 및 부작용에 있어서의 결과
분포용적 및 대사 회복시간	남 < 여 남 > 여	여성에서 propofol의 혈중농도가 남성보다 10% 낮으나, 남성에서의 회복시간이 여성보다 40% 더 길기 때문에 남성 투여 용량을 30~40% 낮출 필요가 있음.
AC ₅₀ (진통이 50% 억제 될 때의 effect site 농도)	남 > 여	Morphine의 경우 동일한 진통효과를 나타내기 위해 남성의 용량을 여성보다 약 30~40% 증가시켜야함. 또한 여성이 더 민감하기 때문에 오심, 구토, respiratory depression 등의 부작용이 더 많이 발생.
클리어런스 감수성	남 > 여 남 < 여	Fentanyl의 경우 동일한 진통 효과를 나타내려면 남성의 용량을 여성보다 25% 높일 필요가 있음.
분포용적 소실반감기	남 < 여	Lidocaine의 주된 투여 경로인 국소 투여 시 분포용적 이 약효에 영향을 주지 않으므로 용량 조절 불필요.
분포용적 클리어런스 소실반감기 감수성	남 > 여 남 > 여 남 < 여 남 < 여	여성에서 vecuronium, rocuronium과 같은 근이완제의 용량 감량 필요 (약 20%~30% 정도)

에서 45% 높게 나타난다.⁸⁴⁾ Lamivudine과 carbocvir 또한 그 인산화 활성 대사체가 여성에게서 더 높게 나타난다.⁸³⁾ 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제도 전반적으로 남성보다 여성이 클리어런스가 낮고 최고 혈장 중 농도(C_{max})가 높게 나타난다.⁸⁰⁾ 하지만 nevirapine이나 efavirenz의 경우 약동학적으로 성별차이가 나타나지 않거나 오히려 남성이 여성보다 AUC가 크다고 보고된 바도 있어⁸⁵⁻⁸⁶⁾ 좀 더 연구가 필요하다. 프로테아제 억제제의 경우에는 다른 약물들보다 남녀 차이에 있어서 논쟁의 여지가 많은데, ritonavir를 효능 촉진제로 병용하는 경우 saquinavir의 AUC, C_{max}, 및 C_{min}가 남성보다 여성에서 더 높게 나타나지만,⁸⁷⁻⁸⁸⁾ ritonavir를 함께 투여하지 않는 경우에는 남녀 차이가 불확실하다.⁸⁹⁾ 융합 억제제인 enfuvirtide는 체중을 보정한 클리어런스가 남성보다 여성에게 20% 낮게 나타난다.⁹⁰⁾

약물동력학적 관점에서 보면, 여성이 남성보다 면역학적 반응이 좋아서 바이러스 억제 반응도 크고 빠르게 나타난다.⁹¹⁻⁹³⁾ 그러나, 여성에서 antiretroviral 치료의 효능이 큰 반면, 부작용도 커서 남성보다 여성이 약 용량을 줄이거나 도중에 치료를 중단하는 경우가 많다.⁹⁴⁻⁹⁵⁾ 하지만 한편으로는 많은 여성이 임상연구에 참여한 큰 규모의 연구에서는 남녀 차이가 미미하다고 밝혀져 논쟁의 여지가 남아있다.⁹⁶⁾

에이즈 치료에 있어서 성별차이가 가장 많이 나타나는 것은 부작용 측면인데, 발진 (rash), 과민증 (hypersensitivity), 간독성 (hepatotoxicity), 대사 이상증 (metabolic disorder) 등 여러 부작용이 남성보다 여성에게 더 빈번하게 나타나 여성 환자의 복약 순응도가 남성 환자보다 떨어지는 경향이 있다. HAART에 있어서 여성은 남성보다 지방 축적⁹⁷⁻⁹⁸⁾이나 지방 이영양증 (lipodystrophy)⁹⁹⁾이 많이 나타나는 반면, 남성은 지방 위축증 (fat atrophy)이 많이 나타난다.¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾ 또한, 골무기질 함량 (bone mineral content)의 감소는 주로 남성에게 나타나고,¹⁰²⁾ 신경병적 증상은 여성에게 많이 나타난다. 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제로 치료 시 췌장염 (pancreatitis),

위장관 과민증 (gastrointestinal intolerance), 말초 신경병증 (peripheral neuropathy), 유산산증 (lactic acidosis) 등 여러 가지 부작용이 나타나는데, 이러한 부작용은 주로 여성에게 나타난다.¹⁰³⁾ 예를 들어, didanosine이 포함된 HAART를 시행하는 경우, 남성보다 여성에게 부작용이 일어날 확률이 3배 높아서 약 용량을 줄이거나 약 복용을 중단하는 경우가 남성보다 여성이 더 많은 것으로 보고되었다.¹⁰⁴⁾ 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제에 의한 유산산증도 83%의 여성 환자에게 나타났고, 에이즈 치료 중 환자가 사망한 20건 중에서 유산산증으로 사망한 경우가 85%나 된다는 연구 결과도 있다.¹⁰⁵⁾ 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제는 발진이나 간독성과 같은 부작용을 주로 일으키는데, 특히 nevirapine이 포함된 치료 요법을 사용한 여성 환자의 경우 남성보다 발진 위험율이 7~11.7배 높은 것으로 나타났고,¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾ 따라서 남성보다 3~5배 많은 여성 환자가 nevirapine 사용을 중단하였다.¹⁰⁷⁾ Nevirapine 외에도 efavirenz는 남성 환자보다 여성 환자에게 간독성을 일으킬 확률이 더 높다.¹⁰⁸⁾ 한편 프로테아제 억제제는 위장관 과민증, 비정상적인 지방분포, 대사 이상증 등의 부작용을 유발하는데, 오심, 구토와 같은 위장관 관련 부작용은 남성보다 여성에게 자주 나타났고, 설사와 트리글리세리드 증가는 오히려 남성에게 더 빈번하게 나타났다¹⁰⁹⁾ (Table 3).

이와 같이 에이즈 치료제들의 부작용에 있어서 성별차이가 나타나는 이유는 아직 정확하게 밝혀진 바가 없지만 그 차이의 기전을 추측해 보면 다음과 같다. 첫째, 남성과 여성의 체중과 신체용적지수(body mass index) 및 지방 분포 정도의 차이가 부작용 발현 차이에 중요한 역할을 할 수 있다. 둘째, 생리주기나 폐경에 의한 호르몬 변화 및 차이가 약물 대사를 변화시키는 요인으로 작용할 수 있으므로 이들 치료제가 여성에게 더 큰 부작용을 나타내는데 영향을 미칠 수 있다.¹⁰³⁾ 셋째, 남녀간 유전적 차이에 의한 약물 대사 차이도 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, efavirenz나 nevirapine 같은 에이

Table 3. Gender differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse drug reactions of antiviral agents⁷⁹⁻¹⁰⁹⁾

분류	약물동태학적차이	약물동력학적차이	부작용에서의 차이	비고	
뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)					
Zidovudine	남 < 여 Zidovudine triphosphate 혈중 농도 2.3배, AUC 45% 증가	여성에서 바이러스의 양의 감소 증가	부작용으로 인해 여성에서 부작용의 위험 3 배	서 감량 또는 투약 중지 사례 증가.	
Lamivudine	남 < 여 혈중 농도 1.6배 증가				
Carbovir	남 < 여 혈중 농도 2 ~ 8배 증가				
Didanosine	남 < 여				
비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)					
Nevirapine	남 < 여 혈중농도 22%, C _{max} 44%, AUC ₀₋₁₂ 증가	여성에서 바이러스 억제 비율 증가	발진위험 7~11.7 배	부작용으로 인해 여성에서 투약 중지 사례 3 ~5배 증가	
Efavirenz	남 < 여 혈중농도 30%, AUC ₀₋₂₄ 25% 증가		간기능 검사 수치 증가 빈도 2배	간독성 빈도 증가	남녀 간 차이 제한적 약용량 조절 불필요
Delavirdine	남 < 여 남 > 여 C _{trough} 1.8배 증가 평균 클리어런스		간기능 검사 수치 증가 빈도 2배	간독성 빈도 증가	
프로테아제 억제제 (Protease Inhibitors)					
Ritonavir	남 < 여 남 > 여 C _{max} , C _{min} , AUC ₀₋₁₂ , AUC ₀₋₂₄ 증가 체중보정 클리어런스	여성에서 바이러스 억제 비율 증가	오심/구토 증가 과민증 비율 2배 이상		
Amprenavir	남 > 여 약물노출이 31% 증가				
Saquinavir + Ritonavir	남 < 여 남 > 여 C _{max} , C _{min} 3배, AUC ₀₋₁₂ 25%, AUC ₀₋₂₄ 2배 증가 체중보정 클리어런스				

즈 치료제를 주로 대사하는 CYP2B6의 유전적 변이가 성별에 따라 차이가 있다는 연구결과가 있다.¹¹⁰⁾ 넷째, 약물의 생체이용률에 큰 영향을 미치는 것으로 알려진 약물수송체인 P-당단백질(P-glycoprotein)의 발현과 활성에 있어서의 남녀 차이도 에이즈 치료를 좌우할 수 있다.¹¹¹⁾ 현재까지 알려진 바에 의하면 P-당단백질의 활성은 여성이 남성의 1/3~1/2 정도로 낮으며,¹¹²⁾ P-당단백질의 발현을 결정하는 *MDR1* 유전자도 남성이 여성보다 거의 2배 정도 가지고 있다.¹¹³⁾ 또한 P-당단백질 외의 다른 약물 수송체에서도 성별차이가 나타나리라 추측된다.¹¹¹⁾

결론적으로 HAART에 있어서 남성보다 여성의 혈중 농도가 높아서 약효 면에서는 여성에게 유리할 수 있으나, 그만큼 부작용 발생률도 높아 남성보다 여성이 약을 중단하는 경우가 많으므로⁹⁵⁾ 문제의 여지가 있다. 미국 OARAC (Office of AIDS Research Advisory Council)¹¹⁴⁾에 의하면, nevirapine은 여성에게 발진 및 간독성을 일으킬 위험이 높으므로,¹¹⁵⁾ CD4 T세포가 250개/mm³ 이상인 여성 환자로 처음 HAART를 시작하는 환자에게 다른 대안이 없는 경우 외에는 투여하지 말 것을 권장하고 있다.¹¹⁴⁾ 또한 HAART를 받고 있는 여성 환자

에게 유산산증의 징후에 대해서는 경고를 해야 하고, 여성 환자의 간 효소와 전해질 양은 주기적으로 모니터링 해야 하지만,¹¹⁶⁾ 대사 이상증에 있어서의 성별차이로 인한 치료의 조절은 필요하지 않다.¹¹⁴⁾ 2002년 이후의 최근 통계자료에 따르면 남성보다 여성 환자의 복약 순응도가 떨어지고,¹¹⁷⁾ 여성 환자 중에는 우울증도 같이 진단받는 경우가 많아 정신병 치료로 투약을 중단하는 경우도 발생한다고 보고되었다.⁹⁴⁾ 따라서 에이즈 치료에 대한 성별차이는 좀 더 연구되어야 할 필요성이 있고, 해외의 권장사항을 국내에서도 검토할 필요가 있다고 사료된다.

결 론

본 연구를 통해 심혈관계 및 중추신경계 작용 약물들과 항바이러스 약물들에서 약물동태학, 약효(약물동력학) 또는 부작용에 있어서 성별차이가 나타남을 확인할 수 있었다. 심혈관계 작용 약물에서 이와 같은 성별차이가 나타나는 것은 남녀 간 생리적 차이와 호르몬 차이에서 기인하는 것으로 보이며, 여성에서는 생리주기, 임신, 폐경, 경구피임제, 호르몬

대체 요법에 의해서 심혈관계 약물의 약물동태학, 약효(약물 동력학) 및 부작용에 있어서 변화가 나타날 가능성이 있었다. 중추신경계 작용 약물인 morphine, fentanyl, vecuronium 등의 약물은 여성에서의 감수성이 좀 더 크기 때문에 동일한 진통 효과를 나타내려면 남성의 용량을 여성보다 높일 필요가 있으며, 특히 morphine의 경우 오심, 구토 등의 부작용이 여성에서 더 많이 발생하였다. 항바이러스 약물들 중에서 특히 후천성 면역결핍증(AIDS) 치료제에서 성별차이가 나타나는 것으로 보고되었는데, 전반적으로 여성에서 혈중 약물 농도가 높고 바이러스에 대한 약물 반응도 크게 나타나며 부작용 위험도도 더 높았다.

약물동태학, 효과(약물동력학) 및 부작용에 있어서의 성별차이는 다양한 원인으로부터 발생할 수 있는데, 이 중 일부는 내인성 및 외인성 호르몬의 남녀 간 차이에서 기인하는 것으로 보인다. 그러나, 의약품의 성별 차이는 성별 그 자체 때문만이 아니라 특정한 특성(예를 들면, 간 질환 발생률, 병용 투여 약물, 흡연이나 음주와 같은 습관)의 빈도가 한쪽 성에서 크게 또는 작게 나타나기 때문에 발생할 수도 있다. 따라서 이러한 다양한 인자들이 어떻게 약물의 체내 동태, 약효 및 부작용에 영향을 미치는가에 대한 추가적인 조사가 필요하다.

따라서 국내에서도 외국 규제기관의 주요연구대상 약물들의 약물동태학, 약효(약물동력학) 및 부작용에 있어서의 성별차이에 관한 연구를 진행하여, 남성과 동일한 용량 투여로 인해 여성들에게 나타날 수 있는 부작용 및 이로 인한 투약 중단 문제를 최소화하고, 여성의 생리 주기나 폐경기와 같은 여성 생리학적 관점에서의 약물 효과에 관련된 연구나, 경구 피임약, 프로게스틴과 에스트로젠 등의 여성에게 주로 사용되는 약물에 관한 연구를 시행함으로써 여성에게 적절한 약물 투여 계획을 수립하고 여성의 건강을 보호하고 개선해야 할 필요가 있다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 2009년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(09172의약안228)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다. 김현주, 최종민, 김유진, 채송화, 박정현, 오지현, 김경희 학생은 BK21 사업에서 지원받았음에 감사드립니다.

참고문헌

1. Protecting and Advancing Women's Health: The FDA Office of Women's Health Progress Report 10 years and Beyond., Mar. 2006. (<http://www.fda.gov/womens/reports/report0306.pdf>).
2. Health Canada, Gender-based Analysis (<http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/pubs/women-femmes/gender-sexes-eng.php>)

3. Health Canada's Gender-based Analysis Policy, Dec. 2000. (http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/alt_formats/hpb-dggs/pdf/gba-eng.pdf).
4. Mojaverian P, Rocci ML, Conner DP, *et al.*, Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 11-7.
5. Frezza M, di Padova C, Pozzato G. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol-dehydrogenase activity and first-pass etabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-9.
6. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, *et al.*, Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology* 1981; 23: 24-30.
7. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, *et al.*, Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 301-12.
8. Kristjánsson F, Thorsteinsson SB. Disposition of alprazolam in human volunteers. Differences between genders. *Acta Pharm Nord* 1991; 3: 249-50.
9. Wedel M, Pieters JE, Pikaar NA, *et al.*, Application of a three-compartment model to a study of the effects of sex, alcohol dose and concentration, exercise and food consumption on the pharmacokinetics of ethanol in healthy volunteers. *Alcohol* 1991; 26: 329-36.
10. Succari M, Foglietti MJ, Percheron F. Microheterogeneity of α 1-acid glycoprotein: variation during the menstrual cycle in healthy women, and profile in women receiving estrogen-progestogen treatment. *Clin Chim Acta* 1990; 187: 235-41.
11. Tuck CH, Holleran S, Berglund L. Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: Effects of estrogen replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1822-29.
12. Brinkman-Van der Linden CM, Havenaar EC, *et al.*, Oral estrogen treatment induces a decrease in expression of sialyl Lewis x on alpha 1-acid glycoprotein in females and male-to-female transsexuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 6: 407-12.
13. Cummins CL, Wu CY, Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 474-89.
14. Kahan BD, Kramer WG, Wideman C, *et al.*, Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation* 1986; 41: 459-64.
15. Austin KL, Mather LE, Philpot CR, *et al.*, Intersubject and

- dose related variability after intravenous administration of erythromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 273-9.
16. Dilger K, Eckhardt K, Hofmann U, *et al.*, Chronopharmacology of intravenous and oral modified release verapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 413-9.
 17. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, *et al.*, Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 130-42.
 18. Lemmens HJ, Burm AG, Hennis PJ, *et al.*, Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil. Gender dependence. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 416-22.
 19. Wenk M, Todesco L, Krahenbuhl S. Effect of St. John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 495-9.
 20. Lamba V, Lamba J, Yasuda K, *et al.*, Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 906-22.
 21. Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, *et al.*, Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by ⁵¹Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 1992; 25: 129-34.
 22. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11.
 23. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: Effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 513-8.
 24. Frame BC, Facca BF, Nicolau DP, *et al.*, Population pharmacokinetics of continuous infusion ceftazidime. *Clin pharmacokinet* 1999; 37: 343-50.
 25. Barbhuiya RH, Knupp CA, Pittman KA. Effects of age and gender on pharmacokinetics of cefepime. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1181-5.
 26. Reigner BG, Welker HA. Factors influencing elimination and distribution of fleroxacin: meta analysis of individual data from 10 pharmacokinetic studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 575-80.
 27. Wong LT, Sitar DS, Aoki FY. Chronic tobacco smoking and gender as variables affecting amantadine disposition in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 81-4.
 28. Gaudry SE, Sitar DS, Smyth DD, *et al.*, Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 23-7.
 29. Legato M. Gender and the heart: sex-specific differences in normal anatomy and physiology. *J Gend Specif Med* 2000; 3: 15-8.
 30. Burke JH, Goldberger JJ, Ehlert FA, *et al.*, Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med* 1996; 100: 537-43.
 31. Liu K, Ballew C, Jacobs DR Jr, *et al.*, Ethnic differences in blood pressure, pulse rate, and related characteristics in young adults. The CARDIA study. *Hypertension* 1989; 14: 218-26.
 32. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353-70.
 33. Villareal RP, Woodruff AL, Massumi A, *et al.*, Gender and cardiac arrhythmias. *Tex Heart Inst J* 2001; 28: 265-75.
 34. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 107-21.
 35. Hogstedt S, Lindberg B, Rane A, *et al.*, Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 217-20.
 36. Llerena A, Cobaleda J, Martinez C, *et al.*, Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on desrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet* 1996; 21: 129-38.
 37. Wadelius M, Darj E, Frenne G, *et al.*, Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 400-7.
 38. Kam KW, Qi JS, Chen M, *et al.*, Estrogen reduces cardiac injury and expression of beta1-adrenoceptor upon ischemic insult in the rat heart. *Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 8-15.
 39. Thawornkaiwong A, Preawnim S, Wattanapernpool J, *et al.*, Upregulation of beta1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. *Life Sci* 2003; 72: 1813-24.
 40. Labbe' L, Sirois C, Pilote S, *et al.*, Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 425-38.
 41. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, *et al.*, Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594-601.
 42. Kendall MJ, Quarterman CP, Jack DB, *et al.*, Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 120-2.
 43. Walle T, Walle K, Mathur RS, *et al.*, Propranolol metabolism in normal subjects: association with steroid hormones. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 127-32.
 44. Gilmore DA, Gal J, Gerber JG, *et al.*, Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 1181-6.
 45. Walle T, Byington RP, Furberg CD, *et al.*, Biologic

- determinants of propranolol disposition: results from 1308 patients in the beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 509-18.
46. Massana E, Barbanoj MJ, Moros C, *et al.*, No sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of captopril. *Pharmacol Res* 1997; 36: 41-7.
 47. Pfeiffer MA, Braunwald E, Moye LA, *et al.*, Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 48. Kimmelstiel C, Goldberg RJ. Congestive heart failure in women: focus on heart failure due to coronary artery disease and diabetes. *Cardiology* 1990; 77: 71-9.
 49. Vree TB, Dammers E, Ulc I, *et al.*, Lack of male-female differences in disposition and esterase hydrolysis of ramipril to ramiprilat in healthy volunteers after a single oral dose. *Scientific World J* 2003; 3: 1332-43.
 50. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, *et al.*, Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-8.
 51. Blaustein MP, Robinson SW, Gottlieb SS, *et al.*, Sex, digitalis, and the sodium pump. *Mol Interv* 2003; 3: 68-2.
 52. Smith JB, Wade MB, Fineberg NS, *et al.*, Influence of race, sex, and blood pressure on erythrocyte sodium transport in humans. *Hypertension* 1988; 12: 251-8.
 53. Green HJ, Duscha BD, Sullivan MJ, *et al.*, Normal skeletal muscle Na(p)-K(p) pump concentration in patients with chronic heart failure. *Muscle Nerve* 2001; 24: 69-6.
 54. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, *et al.*, Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-8.
 55. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM, *et al.*, Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11.
 56. Nicoline Jochmann, Karl Stangl, Edeltraut Garbe, *et al.*, Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26: 1585-95.
 57. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 73-86.
 58. Krecic-Shepard ME, Park K, Barnas C, *et al.*, Race and sex influence clearance of nifedipine: results of a population study. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 130-42.
 59. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, *et al.*, for the Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996; 77: 713-22.
 60. Isaacsohn J, Zinny M, Mazzu A, *et al.*, Influence of gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cerivastatin in healthy adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 897-03.
 61. Shepard DR, Jenid H, Thacker HL, *et al.*, Gender, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *Compr Ther* 2003; 29: 7-17.
 62. Avram MJ, Sanghvi R, Henthorn TK, *et al.*, Determinants of Thiopental Induction Dose Requirements. *Anesth Analg* 1993; 76: 10-7.
 63. Vuyk J, Oostwouder C.J, Vletter A.A, *et al.*, Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86: 183-8.
 64. Høymork S.C, Ræder J, Grimsmo B, *et al.*, Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2000; 44: 1138-44.
 65. De Kock M, Scholtes J.L. Postoperative P.C.A. in abdominal surgery. Analysis of 200 consecutive patients. *Acta anaesthesiologica Belgica* 1991; 42: 85-91.
 66. Sarton E, Olofsen E, Romberg R, *et al.*, Sex Differences in Morphine Analgesia : An Experimental Study in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93: 1245-54.
 67. Burns J, Hodsman N, McLintock T, *et al.*, The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 2-6.
 68. Sidebotham D, Dijkhuizen M.R, Schug S.A. The Safety and Utilization of Patient-Controlled Analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 202-9.
 69. Tsui SL, Tong W.N, Irwin M, *et al.*, The efficacy, applicability and side-effects of postoperative intravenous patient-controlled morphine analgesia: an audit of 1233 Chinese patients. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 658-64.
 70. Pleym H, Spigset O, Kharasch E.D, *et al.*, Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47: 241-59.
 71. Gourlay G.K, Kowalski S.R, Plummer J.L, *et al.*, Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67: 329-37.
 72. Gear R.W, Miaskowski C, Gordon N.C, *et al.*, Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* 1996; 2: 1248-50.
 73. Gear R.W, Gordon N.C, Heller P.H, *et al.*, Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid

- pentazocine. *Neurosci Lett* 1996; 205: 207-9.
74. Gear R.W, Miaskowski C, Gordon N.C, *et al.*, The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999; 83: 339-45.
75. Wing L.M, Miners J.O, Birkett D.J, *et al.*, Lidocaine disposition-Sex differences and effects of cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 695-701.
76. Xue F.S, An G, Liao X, *et al.*, The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 1322-7.
77. Parker C.J, Hunter J.M, Snowdon S.L. Effect of age, gender and anaesthetic technique on the pharmacodynamics of atracurium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 439-43.
78. Xue F.S, Liao X, Liu J.H, *et al.*, Dose-response curve and time-course of effect of vecuronium in male and female patients. *Br J Anaesth* 1998; 80: 720-4.
79. Besch CL. Antiretroviral therapy in drug-naive patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci* 2004; 328: 3-9.
80. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE, *et al.*, Antiretroviral pharmacokinetic profile: A review of sex differences. *Gen Med* 2007; 4(2): 106-19.
81. Rebecca Clark. Sex differences in antiretroviral therapy-associated intolerance and adverse events. *Drug Saf* 2005; 28: 1075-83.
82. Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, *et al.*, Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res* 2008; 58: 173-82.
83. Anderson PL, Kakuda TN, Kawle S, *et al.*, Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS* 2003; 17: 2159-68.
84. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, *et al.*, Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 38: 1541-7.
85. de Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, *et al.*, Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 378-85.
86. Hitti J, Rosenkranz S, Cohn S, *et al.*, For the adult AIDS Clinical Trial Group Study 398. Sex and weight as covariates in the pharmacokinetics of efavirenz, indinavir, and nelfinavir. In: Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, Calif.
87. Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, *et al.*, Sex based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS Clinical Trials Group Study 3S9. *Infect Dis* 2004; 189: 1176-84.
88. Pai MP, Schriever CA, Diaz-Linares M, *et al.*, Sex related differences in the pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsules boosted with low-dose ritonavir in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 592-9.
89. Trout H, Mentre F, Panhard X, *et al.*, Enhanced saquinavir exposure in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with diarrhea and/or wasting syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 538-45.
90. Fuzeon [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories Inc. and Trimeris Inc; 2006. Available at: <http://www.fuzeon.com/pdfs/fpi.pdf>.
91. Finkel DG, John G, Holland B, *et al.*, Women have a greater immunological response to effective virological HIV-1 therapy. *AIDS* 2003; 17: 2009-11.
92. Giordano TP, Wright JA, Hasan MQ, *et al.*, Do sex and race/ethnicity influence CD4 cell response in patients who achieve virologic suppression during antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 433-7.
93. Moore AL, Mocroft A, Madge S, *et al.*, Gender differences in virologic response to treatment in an HIV-positive population: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 159-63.
94. Turner BJ, Laine C, Cosler L, *et al.*, Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 248-57.
95. Murri R, Lepri AC, Phillips, *et al.*, Access to antiretroviral treatment, incidence of sustained therapy interruptions, and risk of clinical events according to sex: evidence from the I.Co.N.A. Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 184-90.
96. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, *et al.*, Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 452-61.
97. Lichenstien K, Delaney K, Ward D, *et al.*, Clinical factors associated with incidence and prevalence of fat atrophy and accumulation. *Antivir Ther* 2000; 5: 61-2.
98. Muurahainen N, Falutz J, Santos G, *et al.*, Gender differences in lipodystrophy syndrome evaluated by SALSA. 3rd International Conference on Nutrition in HIV Infection. April

- 22-25, 1999; Cannes, France.
99. Nguyen ML, Nagy GS, Hernandez I, *et al.*, Use of HAART in women: similar response but greater toxicity. 14th International AIDS Conference; 2002 Jul; Barcelona
 100. Jacobson DL, Knox T, Gorbach S, *et al.*, Evolution of fat atrophy (FA) and fat deposition (FD) over 1 year in a cohort of HIV infected men and women. Available from URL: <http://www.retroconference.org/2002/> [Accessed 2004 Sep 24]
 101. Koko-Ekong S, Azubike U, Edong E, *et al.*, Fat redistribution in HIV patients on non-protease (PI) Regimens—Study in 6 Centers in Nigeria. Available from URL: <http://www.retroconference.org/2001/> [Accessed 2004 Sep 24]
 102. McDermott AY, Shevitz A, Knox T, *et al.*, Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 679-86.
 103. Ofotokun I, Pomeroy C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA.* 2003; 11(2): 55-9.
 104. Moore RD, Fortgang I, Keruly J, *et al.*, Adverse events from drug therapy for human immunodeficiency virus disease. *Am J Med* 1996; 101: 34-40.
 105. Boxwell DE, Styr BA. Lactic acidosis in patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999; San Francisco (CA)
 106. Mazhude C, Jones S, Taylor C. Ethnic and gender differences in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) induces rash. 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2001 Jul 8-11; Buenos Aires
 107. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, *et al.*, Sex difference in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 124-9.
 108. Sanne I. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *AIDS* 2000; 14[Suppl 4]: S12.
 109. Currier JS, Yetzer E, Potthoff A, *et al.*, Gender differences in adverse events on ritonavir. An analysis from Abbott 247. 1st National Conference on Women and HIV. May 4-7, 1997; Pasadena, Calif.
 110. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50: 222-39.
 111. Ofotokun I. Sex differences in the pharmacological effects of antiretroviral drugs: potential roles of drug transporters and Phase 1 and 2 metabolizing enzymes. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA.* 2005, 12(2): 79-83.
 112. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1011-8.
 113. Steiner H, Polliack A, Kimchi-Sarfaty C, *et al.*, Differences in rhodamine- 123 efflux in B-type chronic lymphocytic leukemia suggest possible gender and stage variations in drug-resistance gene activity. *Ann Hematol* 1998; 76: 189-94.
 114. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
 115. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5): 538-9.
 116. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21(18): 2455-64.
 117. Nicastrì E, Leone S, Angeletti C, *et al.*, Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 724-32.