



## Relationships between endogenous CYP3A markers and plasma amlodipine exposure and metabolism in early postpartum and non-peripartum women with hypertension

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-02-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田口, 怜奈 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003675">http://hdl.handle.net/10271/00003675</a>

## 論文審査の結果の要旨

薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 3A は薬物代謝に大きく寄与するため、その活性変動は様々な薬物の血中濃度に影響を与えるが、産褥期女性における CYP3A 活性やその動態についての情報が少ない。そこで、申請者は分娩後の妊娠高血圧症候群に対して、アムロジピン (AML) による治療を受けた産褥期女性 24 名を対象として産褥期 CYP3A の活性を検討した。対照として非周産期女性 30 名と比較した。AML は CYP3A4 により特異的に代謝され、*O*-des[2-aminoethyl]-*O*-carboxymethyl dehydroamlodipine (CM-DH-AML) となり尿へ排泄される。内因性 CYP3A 活性マーカーである血漿中のコレステロールの水酸化代謝物である 4 $\beta$ -水酸化コレステロール (4 $\beta$ -OHC) 濃度を総コレステロール (TC) で補正した 4 $\beta$ -OHC/TC を用いて比較検討した。産褥期における血中 4 $\beta$ -OHC/TC は有意に高値を示した。また、産褥期では、AML の代謝物である CM-DH-AML との代謝比である CM-DH-AML/AML は高値を示し、血中 AML 濃度は低値を示した。分娩後経過日数は、血中 4 $\beta$ -OHC/TC と負の相関を示し、血中 AML 濃度は正の相関を示した。血中 4 $\beta$ -OHC と CM-DH-AML/AML は、産褥期および非周産期において正の相関が認められた。これらの結果から、産褥期は非周産期に比べ、CYP3A 活性が亢進し、そのため AML の代謝が亢進していることが認められた。また、産褥期において血中 4 $\beta$ -OHC/TC と AML 代謝比は CYP3A4 活性のマーカーとなりうることも示された。

審査委員会は産褥期の CYP3A 活性を詳細に検討し、その動態を示したこと、また産褥期における AML 投与計画に対しての情報を示したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梅村 和夫

副査 前川 裕一郎 副査 古田 隆久