

Mcnamara PJ. Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants. Part I, II Clin Pharmacokinet 2002; 41: 959-998, 1077-1094 の概説 (今回は Part I のみ) を見出した。その邦文訳を行った。

その要点を以下にまとめる：薬物の蓄積を考えるための重要な薬物動態パラメータは、全身クリアランスである。なぜなら、維持投与量/投与間隔 = 定常状態の血中濃度 X 全身クリアランス (式1) より維持投与量と全身クリアランスは比例する。

そして、薬物の肝代謝の固有クリアランス (Cl<sub>int</sub>(j,t): jは固有経路、tは生後日齢) の発達変化の理論値を算出するために、相対的肝スケーリング因子 (RHSF)、個体発生スケーリング因子 (OSF) と乳幼児スケーリング因子 (ISF) を考えて

{乳幼児の Cl<sub>int</sub>(j,t)=RHSF(t)OSF(t){成人の Cl<sub>int</sub>(j)} (式2)

また、ISF(j,t) = ISF(j,0) + ISF<sub>D</sub>(1-e<sup>-k<sub>1</sub>t</sup>) (式3) ISF(j, 0)は、j という CYP 酵素の出生時の in vivo の活性、ISF<sub>D</sub>は適合パラメーター、K<sub>1</sub>は CYP 酵素の first-order の増加常数 (/day) である。

そして、腎クリアランス (CL(R,t)) の発達変化は、乳幼児スケーリング因子 (ISF(GFR,t):GFRは糸球体濾過率、tは生後日齢) を考えて

{乳幼児の CL(R,t) = ISF(GFR,t){成人の CL(R)} (式4)

それらより、全身クリアランス (CL) の発達変化は、以下で表される。

$$\text{乳幼児 CL}(t) = \sum_{j=1}^n \text{ISF}(j,t) \{ \text{成人の CL}_{int}(j) \} + \text{ISF}(GFR,t) \{ \text{成人の CL}(R) \} \quad (\text{式4})$$

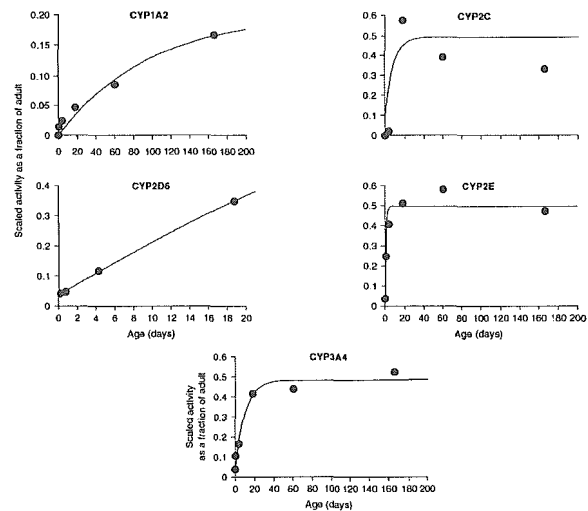
が導き出される。

表1. 腎クリアランスの発達変化は、ゲンタマイシンとバンコマイシンでなされている。

Drug	Age group	Age (days)	ISF	CL (ml/min/kg)		References
				predicted	observed	
Gentamycin	1-7 days (premature)	3	0.966	1.47	0.66	72
	7-28 days (premature)	17.5	1.011	1.54	1.72	72
	1 day (term)	1	0.960	1.46	0.99	73,74
	1-7 days (term)	3	0.966	1.47	1.38	73,74
	7-28 days (term)	17.5	1.011	1.54	1.62	74
Vancomycin	Adult				1.52	75
	7-28 days (premature)	17.5	1.011	1.33	1.14	76,77
	1-7 days (term)	3	0.966	1.28	0.65	78,79
	7-28 days (term)	17.5	1.011	1.33	0.98	78-80
	1-3 months	60	1.135	1.50	2.00	80
3-12 months	225	1.541	2.03	1.67	76	
Adult				1.33	78,81	

CL = systemic clearance; ISF = infant scaling factor.

図1. それらの in vitro の P450 の subclass の酵素活性 (実線) とその in vivo の活性 (●) を示した



この概説では、①薬物排泄の急激な発達が生後1ヵ月以内に生じること、②年齢依存の薬物動態データが欠けている時に数学的モデルにより予想値を得ることができる。の2点が重要であった。

#### D. 考案

薬事法では、いったん承認された新薬について、市販後、実際の臨床で使用された場合の効果の程度や副作用の発生の状況を一定の期間調査し、その調査資料を添えてもう一度、厚生労働大臣の審査を受けるように第14条の4により製薬企業に義務付けている。それを再審査制度という。ただし、この期間が過ぎてから後発の製薬企業が申請した場合には、再審査の指定は受けない。

再審査制度の対象の医薬品は、1) 全く新しい有効成分を含んでいる医薬品、2) 2種類以上の有効成分を含んでいる医薬品 (つまり配合剤) で、その配合成分が新しいもの、あるいは成分の配合割合がこれまでとは違う医薬品、3) 今までの医薬品と使用方法が全く異なる医薬品 (例: 注射剤を経口薬に代えたあるいはその逆)、4) すでに売られている医薬品であるが、新しい薬理作用がみつき新しい効能効果を追加する医薬品、5) 今までより用量を大幅に増やすなど、用法用量が変更される医薬品、である。再審査期間は、一般の新薬に関して6年を満たない範囲で厚生労働大臣が決め、オーファンドラックに関しては6年を超え10年を超えない期間とされている。

その再審査制度における新薬開発に伴う小児適応外医薬品の増加防止のために、「医薬審第 107 号：再審査期間中の医薬品の取り扱いについて」が通達されており、開発の段階では小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドンス、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドンスに関する質疑応答 (Q&A) について」によりなされている。このような製薬企業にその実行性が任される通達は、その効果は少ないと考えられる。今回の検討においても、再審査期間中の医薬品に対して企業側が小児に対して積極的に調査し、添付文書に反映させる可能性は少ないと考えられた。

新生児適応外使用医薬品の薬物濃度測定に関しては本邦で十分に行えるとは言えないが、その測定可能品目があるのでそれを活用することが大切である。

そして、新生児適応外使用医薬品（平成 14、15 年報告書）で薬物代謝上生体内での蓄積を生じやすい薬物を見出すための分類は、各々の薬物でその代謝経路において肝と腎の代謝での優位性と肝での主要な薬物代謝酵素を検索する必要があった。それにより、蓄積による副作用を発症しやすい薬剤を見出して、薬物動態に基づく投与量の設定や簡単な血中濃度の開発等が必要と考えられた。

## E. 結論

新薬開発に関する小児適応外使用医薬品の増加について、再審査制度における医薬審第 107 号通知を例に検討した。この結果から考えても、新薬開発に関する小児適応外使用医薬品の増加予防策を十分検討する必要があると考えられた。また、新生児適応外使用医薬品で有害事象が発症した場合、本邦でも臨床検査レベル、特定薬剤治療管理料対象および製薬企業で対応できる医薬品が全体の約 1/3 に認められた。さらに、蓄積毒性が考えられる新生児適応外医薬品の検出法は各々の薬剤の代謝排泄経路および主要な薬物代謝系酵素あるいは輸送タンパクを検索することによりある程度可能であることが、文献上検討できた。

## F. 参考文献

- 1) 伊藤 進ら：適応外使用医薬品にたいしての有害事象の発生のサーベイランスと対処方法。  
小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 (H15-リスク-004) 平成 15 年度研究報告書 (主任研究者：大西鐘壽)

- 2) 伊藤 進ら：1. 日本未熟児新生児学会；新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究。

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 (H13-医薬-027)

平成 14 年度研究報告書 (主任研究者：大西鐘壽)

- 3) 伊藤 進ら：1. 日本未熟児新生児学会；新生児適応外医薬品の用法・用量に関する研究。

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究 (H15-リスク-004) 平成 15 年度研究報告書 (主任研究者：大西鐘壽)

- 4) Alcorn J, Mcnamara PJ: Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants. Part I Clin Pharmacokinet 2002; 41: 959-998

- 5) Alcorn J, Mcnamara PJ: Ontogeny of Hepatic and Renal Systemic Clearance Pathways in Infants. Part II Clin Pharmacokinet 2002; 41: 1077-1094

## G. 研究発表

- 1) Kusaka T, Kawada K, Okubo K, Nagano K, Namba M, Okada H, Imai T, Isobe K, Itoh S. Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants. Hum Brain Mapp. 2004;22: 122-32.
- 2) Okubo K, Imai T, Namba M, Kusaka T, Yasuda S, Kawada K, Isobe K, Itoh S. Estimation of cerebral blood flow in a newborn piglet model of neonatal asphyxia. Adv Exp Med Biol. 2003;540: 7-11.
- 3) Kusaka T, Okubo K, Nagano K, Isobe K, Itoh S. Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Jan; 90: F77-8.
- 4) Okada H, Masuya K, Kurono Y, Nagano K, Okubo K, Yasuda S, Kawasaki A, Kawada K, Kusaka T, Namba M, Nishida T, Imai T, Isobe K, Itoh S. Change of bilirubin photoisomers in the urine and serum before and after phototherapy compared with light source. Pediatr Int. 2004 Dec;46(6):640-4.
- 5) Nagano K, Kusaka T, Okubo K, Yasuda S, Okada H, Namba M, Kawada K, Imai T, Isobe K, Itoh S. Estimation of circulating

- blood volume in infants using the pulse dye densitometry method. Paediatr Anaesth. 2005 ; 15: 125-30.
- 6) Manabe M, Nishida T, Imai T, Kusaka T, Kawada K, Okada H, Okubo K, Isobe K, Itoh S. Cortisol levels in umbilical vein and umbilical artery with or without antenatal corticosteroids. Pediatr Int. 2005; 47: 60-3.
  - 7) 伊藤 進： 小児の薬物療法； 現状と展望. 愛媛県小児科医会報告 2004; (46): 4-18
  - 8) 伊藤 進： 薬物モニタリング. 周産期医学 2004; 5: 703-706
  - 9) 伊藤 進、西田智子： 解毒薬. 小児科診療 2004(suppl); 67: 509-515
  - 10) 河田 興、河田真由美、江藤陽子、久保井徹、岩城琢磨、大久保賢介、日下 隆、磯部健一、伊藤 進、柳原敏宏、花岡有為子、秦 利之. 臍帯血中カフェイン及びメチルキサンチン濃度の検討；臍帯動脈・臍帯静脈間較差について. 日児臨薬誌 2004; 17: 1001-1003

学会発表

- 1) 伊藤 進： 小児の生命倫理. 第7回東予小児カンファランス 愛媛県新居浜市 2004、6. 4.
- 2) 伊藤 進： 発達薬理からみた小児の特徴；新生児医原性疾患の歴史を教訓に. 薬物動態談話会 静岡県浜松市 2004、10. 29.
- 3) 伊藤 進： 周産期の薬物療法. 31回岩手周産期研究会 岩手県盛岡市 2004、11. 20.

# 乳幼児における肝・腎の全身クリアランス経路の個体発生

## —第1部—

### 目次

#### 要約

1. 文献検索方法
2. クリアランス
  - 2.1. 全身クリアランス
  - 2.2. 経口クリアランス
3. 肝クリアランスの決定要素
  - 3.1. 肝血流量
  - 3.2. 肝輸送システム
  - 3.3. 肝代謝
4. 肝代謝の年齢関連変化の研究のアプローチ
  - 4.1. *In Vivo* の研究
  - 4.2. *In vitro* の研究
5. 肝代謝の発達変化
  - 5.1. 肝チトクローム P450 (CYP) 酵素
  - 5.2. 総肝 CYP 酵素
  - 5.3. 個々の CYP 酵素
    - 5.3.1. CYP1A2
    - 5.3.2. CYP2A6
    - 5.3.3. CYP2B6
    - 5.3.4. CYP2C 亜族
    - 5.3.5. CYP2D6
    - 5.3.6. CYP2E1
    - 5.3.7. CYP3A 亜族
    - 5.3.8. CYP4A 亜族
  - 5.4. 肝の発達変化
    - 5.4.1. 肝の解剖学および機能的発達
    - 5.4.2. 肝細胞における CYP 酵素の発達分布
  - 5.5. 第二相反応の発達
    - 5.5.1. グルクロニド酸抱合
    - 5.5.2. 硫酸抱合

- 5.5.3. グルタチオン抱合
- 5.5.4. アセチル化
- 5.6. 代謝プロファイル上での発達の影響
- 5.7. 肝代謝の発達発現での個体間の変動
- 5.8. 肝代謝酵素の発達発現での調節
- 6. 腎クリアランス
  - 6.1. 腎の解剖学的発達
  - 6.2. 腎の機能的発達
    - 6.2.1. 糸球体濾過値
    - 6.2.2. 尿細管機能
- 7. 薬物輸送体
- 8. 未熟児
- 9. 薬力学
- 10. クリアランス機能の発達変化の関連

要約：

薬の薬物動態学と薬力学を決定する生理的および生化学的な過程の劇的な発達変化は生後1年間に起こる。これらの変化は乳幼児の薬の反応や薬の投与の方法に重要な結果をもたらす。全身クリアランス機能の個体発生はおそらく発達する乳幼児での薬理学的反応の最も重大な決定要素である。近年、分子技術の進歩と胎児と乳幼児の組織が利用しやすくなり、クリアランス機能の個体発生への質を高めた洞察を与えた。これらの研究からの情報が生後1年間の乳児でのクリアランス機能の発達変化の劇的並びに複雑な性質を明確にするために再評価された。

肝と腎の排泄能は発達する乳幼児の2つの主要なクリアランス経路を構成している。薬物代謝酵素活性は多くの薬物の肝クリアランスに対して最初の役割を果たしている。一般に、成人活性値を肝マイクロゾームのタンパク量に換算し比較したとき、肝チトクローム P450 の代謝およびグルクロン酸抱合、グルタチオン抱合とアセチル化の第二相反応は新生児で欠失しているが、硫酸抱合は出生時の効率的な代謝経路である。分娩が薬物代謝酵素の劇的な発達を引き起こす、そしてそれぞれの酵素が成熟への個別の比率とパターンを示す。顕著な個体間変動は、肝代謝の個体発生は高度な変動過程ででき、それらの発達上の発現と関連付けられる。生後1年までに、たいいていの酵素が成人活性値に成熟する。

成人値と比較した時、腎クリアランス機能は出生時に低下している。腎機能の劇的な増加が出生後に起こり、そして6カ月まで

に体重換算した糸球体濾過値は成人値に近づく。尿細管機能の成熟は、糸球体・尿細管機能のアンバランスにより、いつそう長引く。この不均衡は、成人の尿細管機能になる1歳になるまで存在する。肝胆道と尿細管輸送プロセスの個体発生と薬物排泄に関するそれらの影響はほとんど分かっていない。

この概説で紹介された肝・腎の排泄の個々の経路の個体発生の最近の理解の要約は乳幼児のクリアランス機能の個体発生に関する従来より報告されている年齢特異的知見を基礎として成されている。このような情報は小児患者の薬物治療管理を改善する唯一の助けと成り得る

幼児集団に特異的な薬理学的データの欠乏は、このような患者の薬物治療管理の成功への重要な障害となる。最近まで、道徳上、倫理上、そして法律上の問題が、小児の薬物動態学の厳密で科学的な研究を著しく妨げていた。このため市販薬のほとんどがこれらの集団での使用を拒絶していた。年齢特異的な薬理学的データがないので、乳幼児への投与計画は成人患者集団の情報に基づいてのみ利用可能になる。それらの方法は慎重で保守的であるが、このような薬物療法の経験的なアプローチは、乳幼児の薬物投与において不適當で、重大な、そして致命的な結果をもたらす。

薬物動態と薬力学的性質の生理学的・生化学的な成熟は、成人患者と比較して乳幼児の薬理学と潜在的な薬剤の毒性が異なるためこのような副作用の危険は存在する。

全身クリアランスは薬理反応を決定するための重大な薬物動態パラメータである。そ

れにもかかわらず乳幼児の薬物排泄能に対するクリアランス経路の個体発生の正確な影響はほとんど不明のままである。

分子技術の最近の改良で、個別のクリアランス経路の発達についてのより正確な情報が利用可能になった。この第1部の概説は肝代謝のクリアランス機能の最近の入手可能な分子レベルと *in vitro* の酵素活性データおよび糸球体濾過による腎クリアランスの *in vivo* 標識データに基づいて、主に、肝と腎の排泄機能の個体発生の包括的で記述的な報告を提供する。このような記述は生後早期のこれらの発達プロセスの劇的な変化とこれらのプロセスが乳幼児に薬物排泄と薬理反応にどのような影響を与えるかを強調する。一般に、肝・腎クリアランス機能は新生児、さらに未熟児の病的状態で発達が悪く、効率が悪い。これらの機能は出生後に劇的な発達変化を経て、そして成人値へと異なった比率とパターンで成熟する。このような肝・腎クリアランス機能の個体発生のここでの論議は、乳幼児と成人の両方のデータをマイクロゾームタンパク量 (mg) に換算された肝マイクロゾーム活性データと体重 (kg) 当りに換算された腎臓の糸球体濾過値 (GFR) に基づいている。このような背景情報は薬物の副作用にさらされる危険に関する結果を読者に導き出させるに違いない。

*in vitro* の酵素動態学的データと *in vivo* 標識物質データに基づいて、第2部では生後6カ月以内の乳幼児クリアランスを予測するより包括的なモデルの発達に関する基礎となる仮説数学モデルを提案する。

## 1. 文献検索方法

この概説は網羅的ではない。そして、最近の利用可能な発達途上の乳幼児の個々の肝薬物代謝酵素に対する *in vitro* mRNA、タンパクとの酵素活性データと糸球体濾過値を決める標識物質データを主に扱っている。臨床研究が乳幼児の比較的狭い範囲の同年齢のグループについての全身クリアランス値を報告した場合、そのデータは概説論文に取り上げられている。

概説は多くの異なった情報源から得られた情報を含んでいる。グーグル検索エンジン ([www.google.com](http://www.google.com)) を使用し「クリアランスの個体発生 (ontogeny of clearance)」、「チトクローム P450 (cytochrome P450)」と「薬物輸送体 (drug transporters)」のようなキーワードを使用したインターネット検索がチトクローム P450 (CYP) 酵素についての一般的な情報、薬物輸送体、一般的な小児薬理学の情報を提供しているいくつかの重要なサイトを見出した。特に適切なサイトは CYP 酵素と第二相酵素の肝マイクロゾーム酵素の年齢依存性変化の表を用いた CYP 酵素についての一般的な情報および関連づけられた参考文献、ヒトの CYP 酵素代謝データベースと今までに複製された全ての薬物輸送体に対するデータベースを提供する。オンラインの本が CYP 酵素の個体発生の優れた概要と小児集団での薬理学と薬物療法と関係がある重要な問題を提供する。

さらに、文献の情報 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) の PubMed データベースを使っている文献検索は引用された情報の大部分を占めた。キーワードは「個体発生 (ontogeny)」、「発達 (development)」、問

題上の特定の酵素 [例えば、チトクローム P450 (cytochrome P450)、グルクロン酸転移酵素 (glucuronosyltransferase)、硫酸転移酵素 (sulfotransferase)]、「クリアランス (clearance)」、「乳幼児 (infant)」あるいは「新生児 (neonate)」、「胎児 (fetus)」、「輸送体 (transporter)」とクリアランスの生理学的決定因子 [例：タンパク結合 (protein binding)、肝血流量 (hepatic blood flow)、糸球体濾過率 (GFR)] の種々の組み合わせによった。標準的な新生児科学と小児科学の教科書と概説論文も同じくアクセスした。

## 2. クリアランス

### 2.1. 全身クリアランス

全身クリアランスは薬物が体から持続的に排泄される効率を示す。薬物摂取率 (服用量率) と全身クリアランスの両者が、薬物の平均の定常状態血漿濃度 (方程式 1) を決定する。

薬理的と毒物学的薬物反応が、定常状態の血漿中濃度と良く相関するので、薬物暴露の結果は主に体から薬物の不可逆的な排泄をもたらす排泄経路の効率に依存するであろう。

(方程式 1) :  $C_{ss} = (FD/\tau)/CL$  あるいは  $C_{ss} = Ro/CL$

$C_{ss}$  は定常状態の薬物濃度であり (あるいは投与間隔での平均薬物濃度)、 $F$  は経口の生物学的利用率 [投与 ( $D$ ) に対する全身の利用率] であり、 $\tau$  は投与間隔である、 $CL$  は全身クリアランスで、 $Ro$  は注入率 (時間当たりの投与量) である。 $CL$  は考

えられる全ての排泄経路の加算の関数であるが、乳幼児では肝と腎クリアランス機能を介して主に薬物を排泄する。

(方程式 2) :  $CL = CL(\text{肝}) + CL(\text{腎}) + CL(\text{胆道}) + CL(\text{その他})$

肝外代謝と腸および他の排泄経路は論じられないが、それらは幾つかの薬物で非常に重要かもしれない。

### 2.2. 経口クリアランス

方程式 3 が見かけのあるいは「経口」クリアランス ( $CL_o$ ) を定義する。

方程式 3 :  $CL_o = CL/F$

$F$  は経口投与した薬物または経口経路を介した薬剤や環境汚染物質による不注意な暴露後 (例えば母乳) の乳幼児の全身暴露への重要な決定要素になる。その率を左右している要因の個体発生過程と経口薬の吸収の程度は乳幼児の発達中の薬物の生物学的利用率に非常に大きい影響を与える。乳幼児と成人間の解剖学的そして生理学的な差異は乳幼児の薬物吸収の率と程度の両者の差異による。低い生物学的利用率は一般的に初回通過効果による。文献データは肝代謝酵素と輸送体活性の生後の成熟の証拠を提供し、消化管の薬物の代謝と輸送に関連したタンパクの活性が生後成熟することを考慮することも必要である。消化管と肝の両者で薬物代謝酵素と輸送体の個体発生でのデータの不足という条件下では、乳幼児の薬物の生物学的利用率に関係するどんな結論でも全般的な普遍化は必然的に制限さ



れる。一般に、Fは乳幼児の発達に伴う吸収と初回通過効果を支配する解剖学的そして生理学的特徴を介しておそらく生後年齢と共に減少するであろう。利用可能なデータの欠如は乳幼児の初回通過効果に対する薬物代謝酵素と輸送体の個体発生の影響の詳細な論議を妨げ、このトピックはこの概説の範囲を越えている。

### 3. 肝クリアランスの決定要素

肝クリアランス ( $CL_H$ ) [方程式4] のよく検討されたモデルによれば、肝血流、肝代謝と胆汁中排泄と血漿たんぱく結合は肝クリアランスの主要な決定要素である。このモデルで、 $Q_H$  は肝血流で、 $CL_{int}$  は、肝細胞の代謝酵素と輸送過程の両者を含む、固有クリアランスである。そして  $f_u$  は血漿中薬物の非タンパク結合分画である。

$$\text{方程式4: } CL_H = Q_H f_u CL_{int} / (Q_H + f_u CL_{int})$$

#### 3.1. 肝血流

肝血流は、高い除去率を示す薬の肝クリアランスを決定する。乳幼児の肝血流を評価した研究はほとんどない。仔羊での研究は、総心拍出量の30%からなる高い胎児の肝血流量を示唆する。胎児の肝血流は高度に酸素化された臍帯静脈血流(70%)、肝動脈血流(10%)と門脈血流(25%)からなる。成人では、門脈血流(75%)と肝動脈血流(25%)が総肝血流を構成する。同様に、機能的な静脈管開存は胎児では肝実質組織を通らず直接下大静脈へ臍帯静脈血の大部分を流す。静脈管は生後1週以内に閉鎖する。出生は臍帯静脈血流の突

然の途絶、肝血流量の4倍の減少、肝への酸素送達量の3倍の減少と生後10時間以内に門脈血流の著しい増加と静脈管血流の増加を来たす。

これらの劇的な肝循環の変化と肝酸素分圧の変化が出生直後の肝機能に影響を与えるかもしれないが、リドカインのようなクリアランスの良い薬物の全身クリアランスにおける相違は新生児と成人の間でほとんど無かった。肝血流がリドカインの肝クリアランスを決定するので、同様の全身クリアランス値は乳幼児肝血流が成人値に相当するかもしれないことを示唆する。肝血流が乳幼児で薬物排泄の効率を限定することを示唆する報告はない。さらに、肝血流よりむしろ未熟な薬物代謝経路あるいは肝輸送機構が、乳幼児のほとんどの薬物クリアランスを決定する。発達する乳幼児で肝胆道系機能がおそらくは肝薬物排泄に最も大きい影響を与える。

#### 3.2. 肝輸送システム

人での薬物の輸送体を介した肝細胞への取り込みあるいは胆汁排泄に関係している輸送システムの個体発生は限られた報告しかない。多数の輸送システムが成人肝で同定された。これらのシステムは基質特異性が重なっていて、さらにいくつかの輸送タンパク質が個々の薬物基質の取り込みと排泄を仲介している。胆汁排泄および肝細胞への取り込みと肝薬物代謝酵素へ薬物がさらされることを制限することにより、輸送プロセスの発達上の発現は肝クリアランスに影響を与える。胆汁排泄は数種の薬(例えば抗がん剤)と薬物抱合体(グルクロニド、グルタチオン抱合体)、および内因性胆汁酸

と他の有機陰イオン（例えば内因性グルクロン酸抱合体）の排泄で重要である。

限定された *in vivo* データは肝排泄能が乳幼児では非能率的であることを示唆する。この主張は乳児期のいろいろな化合物の不十分な胆汁排泄プロセスを示した多数の動物試験によって裏付けられている。輸送体を介した肝細胞への取り込みと排泄プロセスは幾つかの薬物の肝クリアランスでの重要なメカニズムであり潜在的律速段階であった。胆汁排泄と同じように、これらの輸送システムの出生後の発達に関して限られたデータしか存在しない。動物モデルにおける研究が輸送体を介した肝細胞への取り込みが乳幼児で不完全であることを示唆している。最近、動物モデルとヒトにおける特異的膜輸送体の個体発生に関するいくつかの研究が文献で報告されている。一般に、動物モデルが薬物吸収と分布における膜輸送体の役割を明らかにするのを助けた。しかしながら、生後発達の良い動物モデルはほとんど存在しない、そして、ヒトの乳幼児の発達上のパターンと動物モデルにおける輸送体発現の役割を推定する時、注意する必要がある。肝クリアランスと薬物分布での膜輸送体の役割は全体として未知であり、そしてこれらのプロセスの個体発生の影響はさらなる研究が必要である。

### 3.3. 肝代謝

肝の生体内変化は多くの薬物排泄の重要な経路である。一般に、肝代謝がそれらの腎排泄と薬理学的 / 毒性学的活性の消失をさせるために薬物の親水性を強める。肝薬物代謝は多様な経路を介している。これらの経路は一般に第一相と第二相反応に

分けられ、そしてしばしば薬物排泄は二段階の連続的な様式で両相を必要とする。成人肝で、第一相と第二相反応はよく特徴づけられるが、乳幼児での情報は非常に少ない。第一相反応は CYP 酵素によって主になされる。これらの酵素は滑面小胞体に存在し、薬物分子上への付加、形成あるいは官能基を暴露することを仲介する。アルコールとアルデヒド脱水素酵素、キサンチンとアミン酸化酵素作用とエステラーゼのような他の第一相反応酵素は薬物の限られた物質のみに肝代謝での役割を果たす。第二相反応は薬物化合物に水溶性の内因性分子を抱合させて、内因性と外因性の両者とそれらの代謝産物の代謝における重要な役割をしている。ヒトでの重要な抱合経路（グルクロン酸抱合、硫酸とグルタチオン抱合）の個体発生は十分には分かっていない。

### 4. 肝代謝の年齢関連変化の研究へのアプローチ

2つの一般的な実験的な方法が薬物の生体内変化における年齢関連の変化の研究を可能にする。第1は *in vivo* の標識物質の全身クリアランスの年齢関連変化の記述を含む。第2は、特異抗体を使っている免疫定量法による酵素値の *in vitro* 分析、核酸標識を使った mRNA 値と、特定の標識物質を使用した酵素活性値により、薬物代謝の年齢関連の変化の評価を必要とする。

#### 4.1. *in vivo* の研究

道徳的な、倫理上の、そして技術的な関心は、生体内で特定の代謝経路の生化学的、機能的成熟度の評価を限定した。代謝酵素活性の測定は、連続的な血液と尿採取を必

要とし、*in vivo* での第一相あるいは第二相の酵素機能の発達上の成熟を評価する非侵襲的方法（例えば呼気テスト）はほとんどない。多くの小児臨床薬物動態研究は、広く異なった年齢の乳幼児において研究された薬物の平均クリアランス値あるいは半減期の報告である。このような研究は生後 1 カ月でのクリアランス機能に生じるダイナミックで劇的な変化を無視している。一般にこれらの研究からの情報は、一般に定義された乳幼児期のクリアランス能の包括的な評価の有用性に欠ける。同様に、代謝標識物質から集められた *in vivo* のクリアランスのデータは、それらのクリアランスは腎クリアランス機能と他の第一相あるいは第二相酵素によって付加的に決定されるので、用心深く解釈する必要がある。例えば、ミダゾラムは薬理活性のある  $1\alpha$ -ヒドロキシメチル代謝産物にミダゾラムを水酸化する **CYP3A4** によって主に肝での酸化を受ける。腎はミダゾラムの静脈投与量の 45～57%を  $1\alpha$ -水酸化ミダゾラムのグルクロン酸抱合体として排出する。従って、**CYP** 酵素、グルクロン酸抱合酵素と腎排泄能の発達の成熟が、乳幼児のミダゾラムの全身クリアランスと薬理作用時間を主に決定する。

一般に、排泄の多数経路の寄与が、*in vivo* の代謝標識を使った個々の **CYP** 酵素の成熟段階の評価をしようと試みた研究データの矛盾の原因となった。例えば、**Vauzelle-Kervroedan** らが遊離のコルチゾールに対する  $6\beta$ -水酸化コルチゾールの比率（**CYP3A** の特異基質）を使用して出生時の **CYP3A4** の成熟を評価した。新生児と成人の比率は類似しており、新生児で

**CYP3A** 活性が十分発達していることを示唆しているが、**CYP3A** 活性は乳幼児で年齢の増加により低下した。これは正期産児において生後 5 日目までに比率が生後 1 日目の 3 分の 1 に減少したと報告した中村らの結果と一致している。この比を確定する腎の発達と、異なる **CYP3A** アイソザイムの重要性（5.3.7 節参照）は、*in vivo* での **CYP3A4** 活性の決定に影響を与える。同様に、酵素活性以外の要因が標識基質に対する代謝物質の比率に関与する。従って、*in vivo* の標識基質は、充分な特異性に欠け、薬物代謝酵素の発達上の成熟とその乳幼児の全身クリアランスに対するその影響を決定するためには、不十分であるかもしれない。

#### 4.2. *in vitro* の研究

これまでの数年間で、ヒト胎児と乳幼児肝組織のタンパク質、**mRNA** と個々の **CYP** 酵素の活性値に関するデータが利用可能になった。非常に限定されたデータであるが、薬物代謝で重要な第二相酵素についても入手可能である。それに続く論議は、最近利用可能な *in vitro* のデータに基づいた、肝代謝の種々の第一相と第二相経路の個体発生過程に焦点を合わせることである。

この概説論文で引用された文献では、肝臓は乳幼児あるいは胎児の死後 1 時間以内（死後 4 時間以内に採取された 1 つの報告以外）に採取され  $-70^{\circ}\text{C}$  で保存され、それらは **CYP** 酵素誘導作用の知られている薬物投与を受けた乳幼児からの肝臓を除外している。人間の肝薬物代謝酵素に関する研究では、新鮮な肝試料の収集と処理が不可

能で、しばしば肝組織と肝マイクロゾームが長期間凍結保存されている事が、実際の問題である。

いくつかの研究が薬物代謝酵素の含有量と活性に対するヒト肝試料の凍結融解の効果とを調べた。これらの研究は、組織低酸素症と自己溶解が死後数時間以内に mRNA 含量、肝代謝酵素含量と酵素活性の明らかな低下をもたらすため、組織の死後早期の収集が重要であることを示す。いくつかの報告では、肝試料の $-80^{\circ}\text{C}$ の凍結保存貯蔵が CYP 酵素含量と活性低下を防止、あるいは遅延させる事を示す。しかし、肝マイクロゾームの貯蔵条件が CYP 酵素活性に影響を与えるかもしれない。

数人の著者が CYP 酵素依存性の活性が非常に安定していると報告しているのに対し、Pearce らと Powis らは CYP 酵素に一樣に安定性がないことを示唆する個々の CYP 酵素活性の差異を報告した。興味深いことに、それらの研究では、肝組織あるいは肝マイクロゾームの貯蔵での CYP 酵素活性の減少は、タンパク質のチトクローム P450 から活性のないチトクローム P420 型への増加に起因しなかった。どちらかと言えば、研究者らは組織自己溶解の間に(ヘモグロビンのような)他のヘムを含んでいるタンパク質のコンタミネーションによる CYP 酵素活性の低下を考え、CYP 酵素タンパク質含量は CYP 酵素活性の正確な指標ではないかもしれないことを提案した。死後の試料を使うことについての潜在的な限界と酵素含量と活性値の発現に対する貯蔵と処理の影響にもかかわらず、第一相と第二相代謝を特徴づけるために、ヒト肝組織と肝マイクロゾームが *in vitro* の研究で広

く使用されている。

mRNA、タンパクと活性の発現の時間経過が概説で示されるが、図1は mRNA、タンパク質と活性値の発達的变化の相違を示す。このような相違の原因は研究を必要とするが、酵素活性データは、この概説の第2部に記載された乳幼児全身性クリアランスの仮説モデルのための骨組みとして使用するため重要である。

### 5. 肝代謝の発達変化

表1と表2はそれぞれ、出生前後における *in vitro* での CYP mRNA、タンパクと酵素活性値と酵素特異的標識基質の *in vivo* 肝クリアランスデータを示す。直接 *in vitro* と *in vivo* の酵素活性を比較するために、あらゆる検討がなされ、*in vivo* と *in vitro* の両方のデータを同じように決められた比較的狭い乳幼児の同年代グループに分けられた。

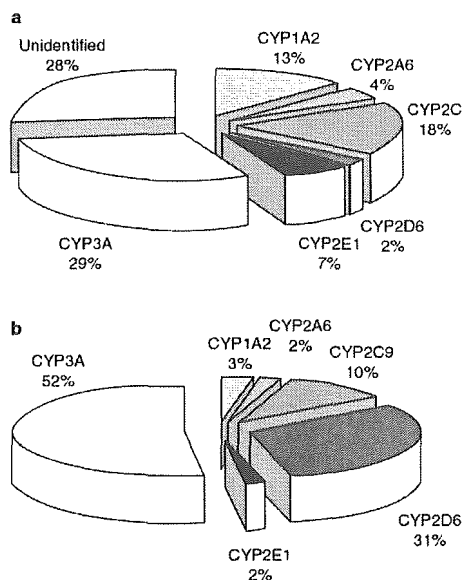


図1. ヒト肝の免疫学的に定量されたチトクローム P450 (CYP) 酵素の平均値 (a) および現在市販薬で使用可能な薬物の代謝への個々の CYP 酵素の関与評価 (b)

表 1. 肝チトクローム P450(CYP)酵素の mRNA、蛋白質および活性レベルの発達の発現に関する文献の要約

Enzyme	Measure	Fetus		Neonate			Infant		Children		Adult		Units and notes	References
		<30wk	>30wk	<24h	1-7d	8-28d	1-3mo	3-12mo	1-5y	5-15y	20-50y			
Total CYP	mRNA	<0.5		0.90	1.1	1.0	1.1	1.1	1.3		1.5	2C/cacitn	53	
	Protein		0.06	0.086	0.09	0.093	0.14	0.11			0.28	nmol/mg protein	67	
Total 1A	Protein		0.31								0.54	nmol/mg protein	68	
	mRNA										0.34	nmol/mg protein	65	
1A1	Protein		low								55	pmol/mg protein	68	
	Activity		trace								ND		69	
1A2	Protein		4.5								ND	Ethoxyresorufin (pmol/min/mg protein)	70	
	Activity										42	pmol/mg protein	65	
	Protein		ND	0.012	0.023	0.038	0.12	0.24		0.51	0.98	Absorbance units/mg protein	70	
	Activity		0.02	0.017	0.048	0.039	0.083	0.16	0.19	0.46	0.41	Imipramine (nmol/min/mg protein)	70	
	Protein		ND	1.2	1.8	3.3	6.6	14		35	100	Methoxyresorufin (nmol/min/mg protein)	70	
	Activity		0.87		0.58			2.2		24		Caffeine 3-demethylation (pmol/min/mg protein)	71	
1B1	Protein		low								Low	pmol/mg protein	72	
	Activity		<0.5							25	14	pmol/mg protein	65	
2A6	Protein									1760	25	pmol/mg protein	68	
	Activity									Similar to adult	1760	Coumarin: highly variable (17-fold) [pmol/min/mg protein]	73,74	
2B6&7	Protein		0.26							44	44	Coumarin (pmol/min/mg protein)	68	
	mRNA		ND							Low	Low		73	
	Protein		ND							1	1	pmol/mg protein	73	
	Activity												65	

表 1. 続き

Enzyme	Measure	Fetus		Neonate			Infant			Children		Adult	Units and notes	References
		<30wk	>30wk	<24h	1-7d	8-28d	1-3mo	3-12mo	1-5y	5-15y	20-50y			
2C8	mRNA	0.87	0.75	4.8	10.7	10.9					11.2	2C/actin	67	
	Protein	<0.01	0.046	0.25	0.36	0.44	0.37				1.1	Absorbance units/mg protein	67	
2C8	Protein	<0.5									83	pmol/mg protein	68	
	mRNA	0.55	0.45	0.93		0.95				60	pmol/mg protein	65		
2C9/10	mRNA	ND	0.66	3.0	5.3	3.1				4.9	2C8/tubulin	67		
	Activity	ND	ND	0.44	11	8.4	7.4			27	2C9/10/tubulin Tolbutamide (nmol/ml/mg protein)	67,75		
2C18	mRNA	0.34	0.72	0.90		1.13				0.83	2C18/tubulin	67		
	mRNA	1.0	2.0	4.4	4.2					2.1	2D6/actin	76		
2D6	mRNA	1.1	1.8	3.2	5.7	4.3		6.0		2.0	2D6/actin	77		
	Protein	0.33	0.63	0.23	1.0	2.0		4.32		7.7	Absorbance units/mg protein	76		
2E1	Protein	0.29	0.55	0.12	1.0	2.0	4.2			7.1	Absorbance units/mg protein	77		
	Protein	<0.5								5	pmol/mg protein	65		
2E1	Protein	0.22	0.32	0.37	1.1	3.0				10	pmol/mg protein	68		
	Activity	0.12	0.37	0.41	0.65	2.5				10	Dextrophan (nmol/mg protein)	76		
2E1	mRNA	0.066	0.22	0.24	0.25	0.32	0.68	1.4		10	Dextrophan (nmol/mg protein)	77		
	Protein	0.39	0.47	0.93		1.6	3.8			3.5	2E1/28S mRNA (nmol/mg protein)	78		
Total 3A	Protein	0.66	0.84	0.72	0.68	0.72	0.74	0.74		4.3	Absorbance units/mg protein	78		
	Protein	<0.5								5.4	Absorbance units/mg protein	78		
Total 3A	Protein	0.031	0.20	0.30	0.35	0.44	0.37			22	pmol/mg protein	65		
	Activity	0.031	0.20	0.30	0.35	0.44	0.37			33	pmol/mg protein	68		
Total 3A	Protein	0.66	0.84	0.72	0.68	0.72	0.74	0.74		0.78	Chlorzoxazone (nmol/ml/mg protein)	78		
	Protein	0.66	0.84	0.72	0.68	0.72	0.74	0.74		0.81	Absorbance units/mg protein	79		
Total 3A	Protein	0.66	0.84	0.72	0.68	0.72	0.74	0.74		0.67	pmol/mg protein	65		
	Protein	0.66	0.84	0.72	0.68	0.72	0.74	0.74		96	pmol/mg protein	65		

	Protein	97									147	pmol/mg protein	68
3A3/4	mRNA	0.18	0.34	0.63	1.1	0.56	1.1				1.1	3A4/actin	79
	Activity	0.0074	0.0041	0.011	0.015	0.036	0.042	0.052			0.13	Testosterone (nmol/ml/h/mg protein)	79
3A4	Activity	0.17									2.8	Testosterone (nmol/ml/h/mg protein)	68
	Activity	0.024									1.7	Testosterone (nmol/ml/h/mg protein)	
3A7	Protein	0.097										nmol/mg protein	68
	Protein	0.04-0.08	0.04-0.08									Dehydroepiandroster one (nmol/ml/h/mg protein)	79
	Activity	0.75	0.49	0.98	1.3	0.57	0.37	0.19			0.082		79
4A	Protein											Absorbance units/mg protein	53
				34	3.1	2.1		2.5			2.7		1.6

d = day; h = hour; mo = month; ND = not detected; wk = week; y = year.

表 1 からはあまりはっきりしないが、これらの酵素の成熟においては明らかな個人差があり、肝代謝クリアランスの発達の発現に大きな個人差をなす。他の因子が *in vivo* の標識物質クリアランスに影響を与えるかもしれないが、表 1 と表 2 は *in vivo* と *in vitro* の標識基質データ間での酵素成熟の類似性を示している。これは *in vitro* 酵素活性データで *in vivo* のクリアランス能が見積もり可能であるかもしれないことを示す。この概説の第 2 部は生後 6 カ月までの乳幼児全身クリアランスを見積もるための *in vitro* の活性データを応用する仮想方法を概説する。

5.1. 肝チトクローム P450 (CYP) 酵素  
チトクローム P450 酵素は様々な疎水性基質の酸化代謝を行うヘムを含む酵素のスーパーファミリーである。これらの酵素は構造類似性に基づいていくつかのファミリーに大きく分類される。CYP 酵素の 1、2、3 と 4 ファミリーだけが成人肝で薬物代謝における重要な役割を果たす。すべての CYP 酵素は外因性と内因性の両方の化合物 (ステロイド、胆汁酸、脂肪酸、レチノイド、生体アミン、薬物と環境汚染物質) を含むどちらかと言うと広範囲の基質特異性を持っている。しかし個々の CYP 酵素は、個別なそしてただ部分的に重なり合う基質特異性を持っている。恒常型と誘導型が存在し、いくつかの CYP 酵素は乳幼児に対して重要な治療上の意味を持っているかもしれない遺伝的多型を示す。このような特徴は乳幼児の代謝クリアランスの解釈に重要な影響を与えるかもしれない。

## 5.2. 総肝 CYP 酵素

CYP1A2、2A6、2B6、2C8/9/19、2D6、2E1 と 3A4 /5 はヒト成人肝の主要な薬物代謝 CYP 酵素であり、総肝 CYP 含量の約 70% を示す。

図 1 は成人肝のこれらの酵素の免疫学的な定量値 (総 CYP 含量のパーセンテージとして示す) と現在市販薬で使用可能な薬物の代謝への個々の CYP 酵素の関与のパーセンテージを示す。CYP 酵素の免疫学的定量値は成人での薬物代謝へのその相対的な寄与と必ずしも一致しない。例えば、CYP3A が肝で総 CYP 酵素含量のおよそ 30% を占めているが、市販薬の約 50% の代謝に関係している。他方、CYP2D6 が市販薬の重要なパーセンテージ (> 30%) を代謝しているが、肝では低値 (総量の約 2%) である。図 1 での、CYP3A4、CYP2C (それぞれ総 CYP2C の 35% と 50% を構成する主要 CYP2C8 と CYP2C9) と CYP2D6 の発達上の比率と変化が、乳幼児の薬物排泄能に重要な影響を与えることを示唆する。CYP1A2、CYP2E1 と CYP2A6 が肝でより低値であり、全体的な薬物代謝へ僅かな寄与しかない。同様に、それぞれの CYP 酵素の肝含量において、考慮すべき個体間変化がある (CYP3A4 は 6 倍、そして CYP2D6 は 50 倍)。このような差異は肝クリアランスの見積もりを誤るかもしれない。

一般に、CYP 酵素は胎生期早期 (表 1) に発達する。電子顕微鏡により、在胎 12 週目までの早期の肝細胞の分化と滑面小胞体の発達の研究を可能とし、胎児における機



能的な CYP 酵素の発達を評価可能とした。これは胎児肝ミクロゾームが様々な薬物を代謝するという文献報告と一致する。胎生期は、CYP 酵素の総免疫学的定量値が成人値の3分の1とかなり安定したままでいる。それは恒常性、成長と分化に影響をあたえる内因性基質の定常状態レベルを維持するため、早期の機能的な CYP 酵素の存在は考えられない。

出生後、総肝 CYP 酵素値が増加し、1歳までに成人値に到達する。もしタンパクレベルが直接酵素活性と関連すると仮定するならば、胎児と新生児の薬物代謝能力は限定されているし、効率的な薬物代謝が1歳まで達成されない。

### 5.3 個々の CYP 酵素

胎児と乳幼児での個々の CYP 酵素は、成人と比較して mRNA、タンパクと酵素活性値において顕著な相違を示す（表 1 と図 2）。これらの相違は乳幼児と成人間での異なる代謝産物プロフィールと代謝クリアランスをもたらす。

ほとんどの CYP 酵素において、胎児のタンパクと活性値は低値で、分娩がそれらの生後の発達を引き起こす。酵素活性のこの発達上の増加は、発達する乳幼児での薬物半減期の短縮と *in vivo* クリアランスの増加を報告する文献と一致する（表 2）。

それぞれの酵素が独立した比率と変化を示す（表 1, 2 と図 2）。Cresteil は酵素活性の発達に基づいて CYP 酵素成熟（過程）を3つの一般的なカテゴリーに分類した。

- ・胎児 CYP 酵素
- ・早期新生児 CYP 酵素
- ・新生児 CYP 酵素

胎児の CYP 酵素（CYP3A7 と CYP4A1）は胎児肝で高値に発現し、内因性基質に対して活発な活性を示す。それらの活性低下が生後に観察される。早期新生児 CYP 酵素（CYP2D6 と CYP2E1）の活性は、一般に生後の数時間以内に上昇するが、活動は胎児期にはほとんど検知できない。新生児 CYP 酵素（CYP3A4、CYP2C、CYP2B と CYP1A2）の活性は、たった生後の最初の数週間以内に増加する傾向があり、早期新生児の CYP 酵素と比較して、発達のより遅い比率と開始を示す。図 2 は成人値との比率として示された CYP 酵素の mRNA、タンパクと活性値の個体発生の要約を表している。図 2 で明らかなのは、出生前後の発達におけるタンパクと mRNA 間の相関と、幾つかの例では、タンパクと活性値の相関の欠如である。遺伝子転写が同時に起こるタンパクレベルの増加なしで起こることはよく知られている。従って、mRNA が胎児期と乳幼児期でのタンパク濃度の増加より先に起こる。さらに、翻訳後のメカニズムが、酵素活性に影響を与え免疫学的定量タンパクの高値にもかかわらず低活性値をもたらす。酵素の免疫学的定量値あるいはメッセージレベルに基づいた全身クリアランスを算定しようと試みることは、乳幼児の実際の *in vitro* と *in vivo* の薬物排泄能について誤った考えを与えるかもしれない。発達の決まった段階の間での活性値の比較が、個々の CYP 酵素機能を評価するより直接的手段と乳幼児の薬物排泄能を提供する。

次節は表 1、2 と図 2 で示された情報に従って、より重要な肝 CYP 酵素の個体発生の簡単に論じる。より深い議論のために、

表 2. in vivo での肝クリアランスの生理的決定要素および酵素特異的ブローミ基質クリアランスの評価の発達的变化

Parameter	Probe	Fetus		Neonate		Infant			Children		Adult	Units and notes	References			
		<30wk	>30wk	<24h	1-7d	8-28d	1-3mo	3-12mo	1-5y	5-15y	20-50y					
<b>Liver blood flow</b>																
	Indocyanine green											1.2	L/min	80		
												9.97	ml/min/kg	46		
												481	ml/min/m <sup>2</sup>	81		
												10.6	ml/min/kg	82		
													ml/min/kg	83		
													ml/min/kg	84		
	BSP											631	ml/min/m <sup>2</sup>	85		
												1497	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	80		
<b>Clearance of enzyme-specific probe substrates</b>																
	CYP1A2															
	Caffeine		25-168	8.7									84	ml/h/kg	8	
	Theophylline		18-39		20.9	20.6	28.2	48	120	102	96	84	ml/h/kg	8,86		
													ml/h/kg (prematuere)	87		
	CYP2C19				12.9	16.4	22.9	26.4	30-60	75-100	59	40	ml/h/kg	88		
	Orneprazole					20			0.4	0.19	0.25	0.225	ml/h/kg	89		
													L/h/kg (critically ill)	90		
	CYP3A4				2.0 (1.17)				6.01		11.5	6.4-11	ml/min/kg (prematuere)	48,91		
	Midazolam												ml/min/kg	92,93		
	Glucuronide conjugation												ml/min/kg	94		
	Lorazepam				0.232					13.3	10	1.21	ml/min/kg	95		
	Morphine				5.5	7.4	10.5	13.9	21.7		1.03	0.78	ml/min/kg (UGT2B7)	96		
													ml/min/kg	97		
													ml/min/kg	98		
	Zidovudine		<14d = 10.9; >14d = 19.0		6.3		23.8					27.3	ml/min/kg	99,100		
			2.91	2.30	3.49							21.7	ml/min/kg	101		
													ml/min/kg (prematuere)			
	N-Acetylation												AFMU/1X ratio	102		
	Caffeine		0.032					0.32	0.38	0.51						

AFMU/1X = 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil/1-methylxanthine; BSP = bromosulfophthalein; CYP = cytochrome P450; d = day; h = hour; mo = month; ND = not detected; UGT = uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase; wk = week; y = year.

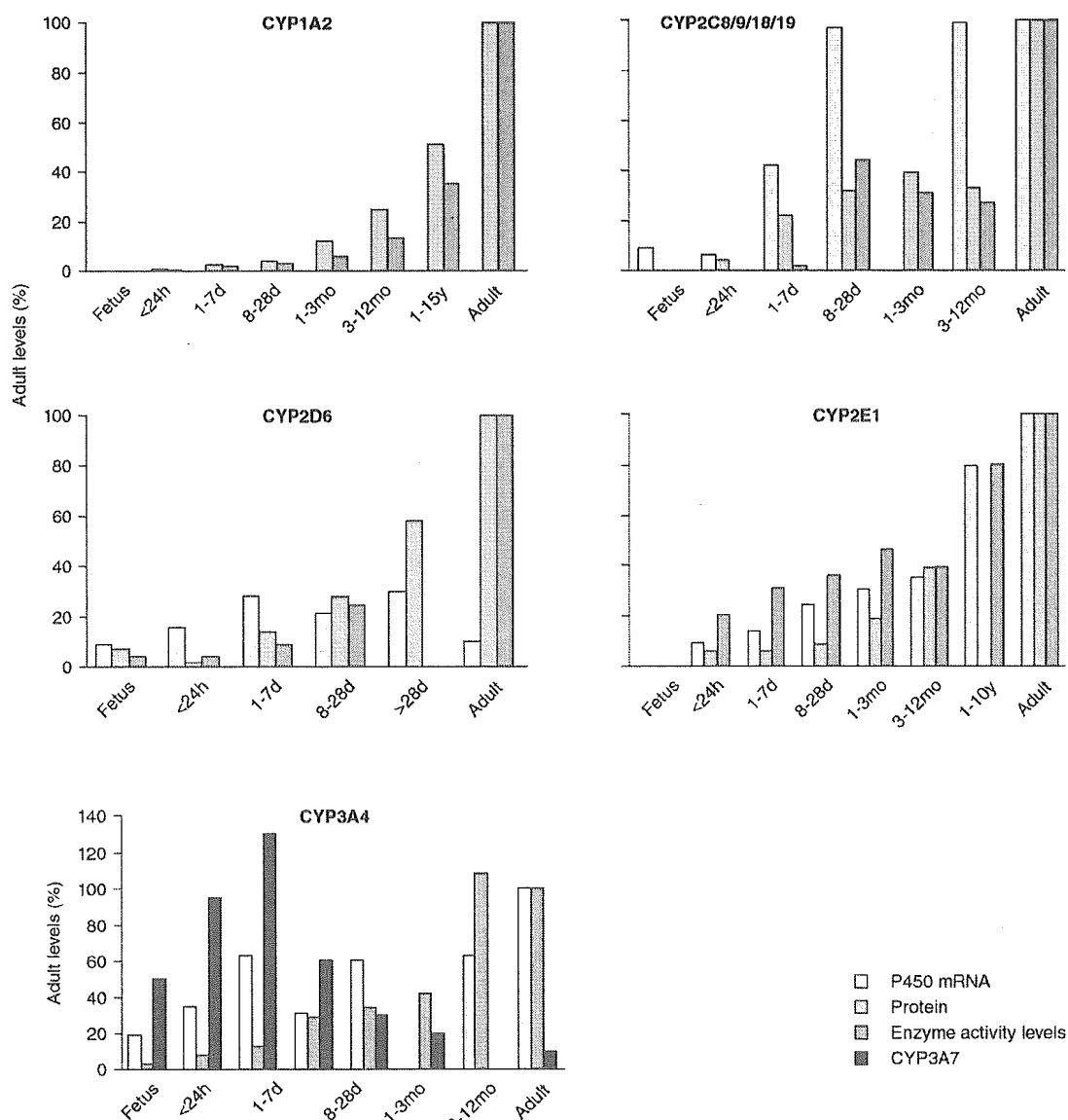


図 2. ヒト肝チトクロム P450(CYP)mRNA、蛋白質および酵素活性レベルの個体発生。すべてのデータは成人値に対する割合として示す。d=日；h=時、mo=月、y=年

読者は胎児と乳幼児の発達の中の肝 CYP 酵素の個体発生の最新の理解の素晴らしい総説を提出する Hakkola ら、Ring ら、Gow らと McCarver と Hines、そして特に CYP3A の個体発生と分布を論じた de Wildt らの論文に言及する。

### 5.3.1. CYP1A2

CYP1A2 は肝の CYP1A サブファミリーの

主要な酵素であるが (肝の総蛋白の 13%)、CYP1A1 の肝外発現は、その誘導能やプロカルシノーゲンを生物活性させる能力のために、毒物学的な重要性をもつ。肝外 CYP1A1 の個体発生に関しては、限られた情報しか明らかにされていない。いくつかの研究が、定量化できる肝 CYP1A2 の mRNA や蛋白発現がなく、胎児期の酵素活性はごく僅かであることを支持する。その

上、CYP1A2 は、それ自身の成熟のからだらと続く時間経過を示し、最も遅い主要な発達する CYP 酵素である。

新生児や若い乳幼児でカフェインからパラキサンチンへ代謝 (CYP1A2 経路) ができないことは、これらの観察を支持する。この酵素は、たった 1~3 カ月齢までにはすぐに検出できるようになり、たった 1 才後には成人レベルに近づく。

### 5.3.2. CYP2A6

CYP2A6 は総 CYP 酵素含量の約 4% を構成して、そして薬物代謝における限定された役割を持っている (図 1)。いくつかの研究が胎児肝での CYP2A6 活性を証明できなかった。生後の CYP2A6 の発現はほとんど不明である。1 つの研究は、1 歳以上と未満の乳幼児の間で CYP2A6 タンパクの免疫化学的検出可能レベルにおいて有意な相違を見出せず、その発達が生後 1 年までに完成することを示唆した。

### 5.3.3. CYP2B6

CYP2B6 はヒト成人肝で非常に低値に検知される (図 1)。胎児肝では定量可能な mRNA とこの酵素のタンパクレベルを発現できない。CYP2A6 と同じように、CYP2B サブファミリーの個体発生はほとんど不明である。しかしながら 1 つの研究が、それより若い乳児と比較して 1 歳以上の乳幼児の CYP2B6 酵素の発現のより高いレベルを報告しそれは、CYP2B6 発達での遅れを提示した。

### 5.3.4. CYP2C サブファミリー

CYP2C サブファミリーは成人肝で有意な

高値 (20%) を占め発現し薬物代謝でその重要性を (図 1) と一致する。CYP 酵素のこのファミリーはいくつかの遺伝子と対立遺伝子 (すなわち CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18 と CYP2C19) を含むが、CYP2C9 は成人肝の主要な酵素である。低値の mRNA が胎児肝では検出されるが、胎児の CYP2C タンパクの発現は論争中である。若干の報告が低値のタンパクの発現を示すのに対して、他の報告では CYP2C タンパクの発現の検出に失敗した。にもかかわらず、胎児肝は胎児と新生児からの肝ミクロゾームにおけるアリアルヒドロカーボンヒドロキシラーゼ活性 (CYP2C 関連反応) の欠如によって分かるように幾つかの重要な機能酵素を欠損している。

生後 1 日以内に、CYP2C の mRNA 値は有意に上昇し、1 カ月齢までに成人値に達する。CYP2C9 値の増加は、おおむね生後の CYP2C mRNA の増加を説明する。同様に、生後 1 日でのタンパクレベルは、生後 1 カ月までに成人の 3 分の 1 に達するまで急速に上昇し、9 月から 1 歳までは明らかな増加をしめさない。生後 8 日以内の新生児の肝は限られた CYP2C 活性しかもたない。酵素活性は 1 カ月までに成人値の 50% まで急上昇するが、その後生後 1 年間で少し低下する。

臨床研究が肝ミクロゾームで観察された活性値の急上昇を確証した。静脈投与されたジアゼパムの乳幼児の尿中代謝産物の分析は、生後 2 日未満の児で低い代謝産物濃度であったが、1 週間以後の児で尿中代謝産物濃度は著しく増加した。この時期以後、その代謝産物濃度は 5 歳まで一定したままであった。