

表 4. 新生児医原性疾患の歴史

年代	病因と病態	治療	医原性疾患（現在の対応）
1930 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ 早産児の誤飲 ・ 乳児突然死症候群における胸腺肥大 	生後 2, 3 日間の哺乳中止 胸腺への放射線照射	脱水（早期哺乳） 胸腺の発癌（因果関係なし、治療しない）
1940 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ 新生児呼吸窮迫 ・ 未熟児網膜症による盲 ・ 新生児溶血性疾患 	安易な酸素投与 酸素投与の制限 血液の筋肉注射	未熟児網膜症（酸素モニター） 死亡率と神経系後遺症の増加（酸素モニター） 溶血と女児の Rh 感作（血液型の判定と輸血療法の進歩）
1950 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ビタミン K 欠乏</u> ・ <u>細菌感染症</u> 	<u>ビタミン K₁ の過剰投与</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>スルファイソキサゾール投与</u> ・ <u>クロラムフェニコール投与</u> 	<u>溶血と高ビリルビン血症（脂溶性ビタミン K 製剤の投与）</u> <u>核黄疸の増加（抗生剤の選択）</u> <u>Grav 症候群（抗生剤の選択）</u>
1960 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>妊婦の鎮静</u> ・ 呼吸窮迫症候群 ・ 侵襲的モニタリング 	<u>サリドマイド投与</u> 補助呼吸 臍動脈カテーテル	<u>アザラシ肢症（催奇形性のある薬剤の妊婦への投与禁止）</u> air leak、慢性肺疾患（人工サーファクタント投与、人工呼吸療法の進歩） 動脈塞栓（非侵襲モニタリング、早期抜去、他のルート使用）
1970 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>遷延性肺高血圧症</u> ・ 高ビリルビン血症 ・ 非経口栄養投与 	<u>トラゾリン投与</u> 光療法 高カロリー輸液	<u>低血圧、出血（血圧モニター、NO 吸入療法）</u> 脱水（輸液） 胆汁うっ滞、代謝異常（脂肪製剤の投与に対する注意）
1980 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>感染予防</u> ・ 遷延性肺高血圧症 ・ 呼吸窮迫症候群 ・ <u>酸素障害の予防</u> ・ 静注用製剤 	<u>ベンジルアルコール</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高頻度換気療法 ・ 膜型人工肺 ・ 高頻度換気療法 <u>ビタミン E 製剤の投与（添加物の影響も考える必要あり）</u> <u>添加物のプロピレングリコール</u>	<u>gasping 症候群（注射剤の添加物に対する注意）</u> air leak、聾（条件設定など） 右側脳損傷 壊死性気管支炎（人工サーファクタント療法） <u>低血圧、血小板減少、腎障害、代謝性アシドーシス（投与中止）</u>
1990 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>超低出生体重児</u> 	<u>胎児治療、在胎 22 - 24 週の児の治療</u>	薬物療法の挑戦、倫理上の問題、死亡率や後障害率の増加など
2000 年代	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療監視 	インシデント報告	予防可能な医療事故

注) 下線は、薬剤に関係した医原病を示す。() は、その対応を示す。

表 5. 新生児集中治療室にて使用する主な薬剤の添加物について

ダイアップ坐剤4	マクロゴール	99.60%	基剤
ワコビタール坐剤15	ハードファット	98%	基剤
ワコビタール坐剤50	ハードファット	95%	基剤
ラミシールクリーム(10g)	セタノール	不明	基剤
ラミシールクリーム(10g)	ステアリルアルコール	不明	基剤
ラミシールクリーム(10g)	パルミチン酸セチル	不明	基剤
ラミシールクリーム(10g)	ミリスチン酸イソプロピル	不明	溶剤
ラミシールクリーム(10g)	モノステアリン酸ソルビタン	不明	界面活性剤
ラミシールクリーム(10g)	ポリソルベート60	不明	界面活性剤
ラミシールクリーム(10g)	ベンジルアルコール	不明	防腐剤
ラミシールクリーム(10g)	水酸化ナトリウム	不明	pH 調節剤
エリスロシントライシロップ [®] W(200mg/g)	クエン酸ナトリウム	1%	緩衝剤
エリスロシントライシロップ [®] W(200mg/g)	白糖	適量	賦形剤
エリスロシントライシロップ [®] W(200mg/g)	カルメロースナトリウム	0.50%	結合剤
エリスロシントライシロップ [®] W(200mg/g)	シヨ糖脂肪酸エステル	0.40%	賦形剤
エリスロシントライシロップ [®] W(200mg/g)	軽質無水ケイ酸	0.30%	滑沢剤
エリスロシントライシロップ [®] W(200mg/g)	香料	微量	芳香剤
ラックビー微粒	トウモロコシデンブン	59.40%	賦形剤
ラックビー微粒	乳糖	29.70%	賦形剤
ラックビー微粒	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	9.90%	賦形剤
ソフラチュール(10×10cm)	白色ワセリン	89%	基剤
ソフラチュール(10×10cm)	精製ラノリン	10%	基剤
ソリタ T顆粒3号(現行品)	白糖	83%	矯味剤
ソリタ T顆粒3号(現行品)	SFソーダ	微量	香料
ソリタ T顆粒3号(変更品)	白糖	83%	矯味剤
ソリタ T顆粒3号(変更品)	SFソーダ	微量	香料
ソリタ T顆粒3号(変更品)	SFアップル	微量	香料
クロマイ P軟膏(25g)	プラスティベース	不明	基剤
フェノバール 10 倍酸 (100mg/g)	食用赤色 3 号アルミニウムレーキ	適量	着色剤
フェノバール 10 倍酸 (100mg/g)	乳糖	90%	賦形剤
タウリン散	D マンニトール	適量	賦形剤
タチオン散(200mg/g)	マクロゴール 6000	10%	結合剤
タチオン散(200mg/g)	グリチルリチン酸二カリウム	0.20%	矯味剤
タチオン散(200mg/g)	軽質無水ケイ酸	微量	流動化剤
ラドンナ細粒(40mg/g)	乳糖	94%	賦形剤
ラドンナ細粒(40mg/g)	ポピドン	2%	結合剤

アズノール軟膏 (3000倍)(500g)	白色ワセリン	70%	基剤
アズノール軟膏 (3000倍)(500g)	精製ラノリン	30%	基剤
タウリン散	タルク	0.98%	賦形剤
タウリン散	軽質無水ケイ酸	0.98%	賦形剤
亜鉛華単軟膏「ニコー」 (500g)	酸化亜鉛	10%	記載なし
亜鉛華単軟膏「ニコー」 (500g)	ダイズ油	65%	記載なし
亜鉛華単軟膏「ニコー」 (500g)	ミツロウ	25%	記載なし
亜鉛華単軟膏「ニコー」 (500g)	ジブチルヒドロキシトルエン	0.05%	酸化防止剤
ミヤBM細粒	乳糖	36%	賦形剤
ミヤBM細粒	沈降炭酸カルシウム	5%	賦形剤
ミヤBM細粒	トウモロコシデンプン	55%	結合剤、 賦形剤
ネオフィリン錠(100mg/錠)	カルメロースカルシウム	2%	崩壊剤
ネオフィリン錠(100mg/錠)	ポビドン	3%	結合剤
ネオフィリン錠(100mg/錠)	ヒドロキシプロピルセルロース	2%	結合剤
ネオフィリン錠(100mg/錠)	トウモロコシデンプン	42%	その他
ネオフィリン錠(100mg/錠)	ステアリン酸カルシウム	1%	滑沢剤
ユベラ顆粒(200mg/g)	ポビドン	3%	結合剤
ユベラ顆粒(200mg/g)	軽質無水ケイ酸	20%	賦形剤
ユベラ顆粒(200mg/g)	乳糖	57%	賦形剤
ヒルドイドソフト(25g)	エデト酸ナトリウム	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	ジブチルヒドロキシトルエン	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	メチルパラベン (パラオキシ安息香酸メチル)	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	プロピルパラベン (パラオキシ安息香酸プロピル)	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	グリセリン	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	スクワラン	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	軽質流動パラフィン	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	セレシン	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	白色ワセリン	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	サラシミツロウ	不明	不明
ヒルドイドソフト(25g)	グリセリン脂肪酸エステル	不明	不明
デパケンシロップ (50mg/mL)	白糖	600mg/ml	甘味剤
デパケンシロップ (50mg/mL)	メチルパラベン (パラオキシ安息香酸メチル)	不明	保存剤

デパケンシロップ (50mg/mL)	プロピルパラベン (パラオキシ安息香酸プロピル)	不明	保存剤
デパケンシロップ (50mg/mL)	食用赤色 102 号	不明	
デパケンシロップ (50mg/mL)	パイナップルオレンジエッセンス	不明	香料
パセトシン細粒(100mg/g)	白糖	850mg/g	賦形剤
パセトシン細粒(100mg/g)	安息香酸ナトリウム	不明	防腐剤
パセトシン細粒(100mg/g)	食用黄色 5 号	不明	着色剤
パセトシン細粒(100mg/g)	ヒドロキシプロピルセルロース	不明	結合剤
パセトシン細粒(100mg/g)	パイナップル粉末香料	不明	香料
パセトシン細粒(100mg/g)	バニラ粉末香料	不明	香料
パセトシン細粒(100mg/g)	香料レモン	不明	香料
パセトシン細粒(100mg/g)	シリコン樹脂	不明	消泡剤
チラーゼン S 散(0.1mg/g)	トウモロコシデンブン	99.99%	賦形剤・ 結合剤
バクトロバン鼻腔用軟膏 (3g)	アジピン酸ジグリセリル混合脂肪酸エス テル	4.89%	安定剤
バクトロバン鼻腔用軟膏 (3g)	白色ワセリン	適量	基剤
アスパラK散(500mg/g)	合成ケイ酸アルミニウム	不明	賦形剤
アスパラK散(500mg/g)	エチルセルロース	不明	結合剤
リンデロンVG軟膏 0.12%(5g)	流動パラフィン	不明	基剤
リンデロンVG軟膏 0.12%(5g)	白色ワセリン	不明	基剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	硬化油	不明	賦形剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	不明	崩壊剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	粉末還元麦芽糖水アメ	不明	矯味剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	D マンニトール	不明	矯味剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	ステアリン酸マグネシウム	不明	滑沢剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	アスパルテーム	不明	矯味剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	キシリトール	不明	矯味剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	ヒドロキシプロピルセルロース	不明	結合剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	アルファー化デンブン	不明	賦形剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	香料(ストロベリーエッセンス)	不明	芳香剤

フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	含水二酸化ケイ素	不明	帯電防止剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	三二酸化鉄	不明	着色剤
フロモックス小児用細粒 (100mg/g)	トウモロコシデンプン	不明	賦形剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	白糖	不明	賦形剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	コムギデンプン	不明	賦形剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	アルギン酸ナトリウム	不明	結合剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	ヒドロキシプロピルセルロース	不明	結合剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	シリコン樹脂	不明	滑沢剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	β カロチン	不明	着色剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	流動パラフィン	不明	溶解補助剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	アラビアゴム	不明	結合剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	プロピレングリコール	不明	保存剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	リン酸	不明	安定剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	アスコルビン酸	0.3mg/g	安定剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	香料(オレンジペレット Y)	不明	芳香剤
ケフール細粒小児用 100mg(100mg/g)	含水二酸化ケイ素	不明	帯電防止剤
ゲンタシン軟膏(10g)	メチルパラベン (パラオキシ安息香酸メチル)	0.05%	保存剤
ゲンタシン軟膏(10g)	プロピルパラベン (パラオキシ安息香酸プロピル)	0.01%	保存剤
ゲンタシン軟膏(10g)	流動パラフィン		基剤
ゲンタシン軟膏(10g)	白色ワセリン		基剤
ゲンタシン点眼液(5mL)	リン酸一ナトリウム(結晶)	0.90%	緩衝剤
ゲンタシン点眼液(5mL)	リン酸水素ナトリウム	1.40%	緩衝剤
ゲンタシン点眼液(5mL)	メチルパラベン (パラオキシ安息香酸メチル)	0.05%	保存剤

ゲンタシン点眼液(5mL)	乾燥亜硫酸ナトリウム	0.20%	安定剤
アルダクトンA細粒 (100mg/g)	セッコウ	不明	賦形剤
アルダクトンA細粒 (100mg/g)	トウモロコシデンブ	不明	賦形剤
アルダクトンA細粒 (100mg/g)	ヒドロキシプロピルセルロース	不明	結合剤
アルダクトンA細粒 (100mg/g)	軽質無水ケイ酸	不明	滑沢剤
アルダクトンA細粒 (100mg/g)	香料	不明	芳香剤
アンギナール散(125mg/g)	乳糖	85%	賦形剤
アンギナール散(125mg/g)	デンプン	2%	賦形剤
アンギナール散(125mg/g)	軽質無水ケイ酸	0.50%	賦形剤
クラビット点眼液(5mL)	塩化ナトリウム	0.90%	等張化剤
クラビット点眼液(5mL)	pH 調節剤	適量	pH 調節剤
エコリシン点眼液(5mL)	塩化ナトリウム	1%	等張化剤
エコリシン点眼液(5mL)	エチルパラベン (パラオキシ安息香酸エチル)	0.01%	防腐剤
エコリシン点眼液(5mL)	ブチルパラベン (パラオキシ安息香酸ブチル)	0.00%	防腐剤
エコリシン眼軟膏(3.5g)	流動パラフィン	10%	基剤
エコリシン眼軟膏(3.5g)	白色ワセリン	適量	基剤
アルファロール液 (0.5 μg/mL)	中鎖脂肪酸トリグリセリド	適量	溶剤
アルファロール液 (0.5 μg/mL)	無水エタノール	0.4mg	溶剤
モニラックシロップ	クエン酸	適量	pH 調節剤
ジゴシン 1000 倍散(1mg/g)	乳糖	適量	賦形剤
ウルソ 100	トウモロコシデンブ	不明	賦形剤
ウルソ 100	カルメロースカルシウム	不明	崩壊剤
ウルソ 100	ヒドロキシプロピルセルロース	不明	結合剤
ウルソ 100	軽質無水ケイ酸	不明	流動化剤
ウルソ 100	ステアリン酸マグネシウム	不明	滑沢剤
ウルソ 100	結晶セルロース	不明	賦形剤
フロセミド細粒 4%「EMEC」 (40mg/g)	タルク	不明	滑沢剤
フロセミド細粒 4%「EMEC」 (40mg/g)	ヒドロキシプロピルセルロース	不明	結合剤
フロセミド細粒 4%「EMEC」 (40mg/g)	カルメロースカルシウム	不明	賦形剤

フロセミド細粒 4%「EMEC」 (40mg/g)	乳糖	不明	賦形剤
フロセミド細粒 4%「EMEC」 (40mg/g)	D マンニトール	不明	賦形剤
エンペシドクリーム(10g)	セトステアリアルアルコール	不明	基剤
エンペシドクリーム(10g)	ベンジルアルコール	不明	保存剤
エンペシドクリーム(10g)	モノステアリン酸ポリオキシエチレンソル ビタン	不明	乳化剤
エンペシドクリーム(10g)	ミリスチン酸セチル	不明	基剤
エンペシドクリーム(10g)	オクチルドデカノール	不明	基剤
アスピリン末	添加物なし		
塩化ナトリウム	添加物なし		
サーファクテン	添加物なし		
乳酸カルシウム	添加物なし		
イスコチン錠 100mg	トウモロコシデンブ	適量	賦形剤
0.5g イソゾール (500mg/A)	乾燥炭酸ナトリウム	35mg/A	安定剤
10%フェノバル (100mg/1mL/A)	グリセリンジエチルエーテル	450mg/mL	未回答
1モル塩化カリウム液「シス」 (1モル/10mL/A)	リン酸リボフラビン	3mg/A	着色剤
マンニトール S 注射液 (300mL/V)			
KN補液3B(200mL)	氷酢酸	0.0289mg/200mL	pH調整剤
KN補液MG3号(200mL)	氷酢酸	0.12mg/200mL	pH調整剤
アスバラK注射液 (1.712g/10mL/A)	注射用水	未回答	溶剤
アレビアチン注射液 (250mg/5mL/A)	プロピレングリコール	2mL/A	未回答
イノバン注(100mg/5mL/A)	ピロ亜硫酸ナトリウム(日局)	0.5mg/mL	安定化剤
イミダリン注射液 2%(20mg/1mL/A)	添加物なし		
インダシン静注用(1mg/V)	添加物なし		
インデラル注射液 2mg(2mg/2mL/A)	クエン酸	適量	pH調整剤
塩酸ハンコマイシン点滴静注用 (0.5g/V)	添加物なし		
大塚蒸留水(100mL)	添加物なし		
大塚糖液 50%(50%Tz20mL/A)	添加物なし		
カルチコール (425mg/5mL/A)	糖酸カルシウム	10mg/A	未回答
カルベニン点滴用 0.5g(0.5g/V)	塩化ナトリウム	100mg/V	未回答

静注用キシロカイン 2%(100mg/5mL/A)	添加物なし		
クラフォラン注射用1g (1g/V)	添加物なし		
グリセオール注(200ml)	塩化ナトリウム	9mg/ml	等張化剤
グルノン5% PL (5%Tz20mL/A)	添加物なし		
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	精製ダイズレシチン	16mg/A	可溶化剤
献血アルブミン -WR(5g/20mL/V)	アセチルトリプトファンナトリウム	5.365mg/mL	安定剤
献血ベニロン-I(500mg/V)	グリシン	225mg/V	緩衝剤
ゲンタシン注10 (10mg/1mL/A)	ベンジルアルコール(日局)	15mg/A	無痛化剤
コンクライト P (1.74g/20mL/A)	添加物なし		
ジゴシン注(0.25mg/1mL/A)	エタノール	86mg/mL	可溶化剤
静注用ホスミンS(1g/V)	添加物なし		
スルペラゾン静注用1g (1g/V)	添加物なし		
セファメジン α 注射用 (0.5g/V)	添加物なし		
セルシン注射液 (10mg/2mL/A)	プロピレングリコール	0.8mL/A	可溶化剤
ソービタ(1号)	クエン酸ナトリウム	12.6mg/V	未回答
ソリタ T3号G(200mL)	L 乳酸	適量	pH調整剤
ソル・コーテフ(100mg/V)	メチルパラベン (パラオキシ安息香酸メチル)	2.48mg/V	保存剤
ソルダクトン 100mg(100mg/A)	トロメタモール	5mg/A	安定剤
チエナム点滴用(0.5g/V)	炭酸水素ナトリウム	20mg/V	安定剤
注射用エリスロシン(0.5g/V)	ベンジルアルコール	90mg/V	未回答
注射用ビクシリン(0.5g/V)	添加物なし		
注射用ビクシリンS (ABPC50mg/V)	添加物なし		
注射用プロスタンディン (20 μ g/A)	乳糖	50mg/A	賦形剤
デカドロン注射液 (2mg/0.5mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	0.5mg/mL	安定剤
点滴静注用ゾビラックス (250mg/V)	水酸化ナトリウム	未回答	pH調整剤
点滴静注用ミノマイシン (100mg/V)	添加物なし		

ドブトックス注射液 (100mg/5mL/A)	D マンニトール(日局)	20mg/mL	安定化剤
トブラシン注 90mg (90mg/1.5mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	1.5mg/A	安定剤
ドブラム注射液 (400mg/20mL/V)	クロロブタノール	100mg/V	保存剤
ドルミカム注(10mg/2mL/A)	塩化ナトリウム	10mg	等張化剤
ネオフィリン注 (250mg/10mL/A)	エチレンジアミン	11mg/A	安定剤
ノボ・ヘパリン注 1000 (1000 単位/mL)	ベンジルアルコール	10mg/mL	不明
ノルアドレナリン (1mg/1mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	0.3mg/mL	未回答
ハプトグロブリン注-ヨシミ (100mL/V)	塩化ナトリウム	900mg/V	等張化剤
ハベカシン注射液 (100mg/2mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	1mg/A	未回答
パルクス注5 μ g (5 μ g/1mL/A)	精製ダイズ油	100mg/mL	未回答
パンスポリン静注用1g (1g/V)	無水炭酸ナトリウム	242mg/V	緩衝剤
ヒューマリンR注U-40 (40 単位/mL)	濃グリセリン	16mg/mL	未回答
フィシザルツ-PL (生食 20mL/A)	添加物なし		
フィシザルツ-PL (生食 100mL)	添加物なし		
フィプロガミンP(4mL/V)	人血清アルブミン	8mg/mL	安定剤
フルマリン静注用1g(1g/V)	塩化ナトリウム	50mg/V	安定剤
プレアミン P注射液 (200mL/V)	亜硫酸水素ナトリウム	0.3mg/mL	安定剤
プロタノール L注 (0.2mg/1mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	0.5mg/A	未回答
フロリードF注 (200mg/20mL/A)	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	2g/A	溶解補助剤
ペントシリン注射用1g (1g/V)	添加物なし		
ボスミン注(1mg/1mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	0.5mg/mL	安定剤
ミオブロック注射液 (4mg/2mL/A)	酢酸ナトリウム(日局)	4mg/A	緩衝剤
ミリスロール注 (5mg/10mL/A)	D マンニトール	50.7mg/mL	等張化剤
メイロン-P(1.4g/20mL/A)	添加物なし		
メディジェクトG20 (20%Tz20mL)	添加物なし		

メディジェクトNa (10%NaCl20mL)	添加物なし		
モダシン静注用(1g/V)	乾燥炭酸ナトリウム	未回答	溶解補助剤
ラシックス注(20mg/2mL/A)	塩化ナトリウム(日局)	適量	等張化剤
硫酸アトピン注射液タハ (0.5mg/1mL/A)	注射用蒸留水	未回答	溶剤
硫酸アミカシン注射液 (100mg/1mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム	1mg/mL	安定剤
ワッサー「フソー」-PL (水 20mL)	添加物なし		
10%フェノバール (100mg/1mL/A)	クロロブタノール	5mg/mL	未回答
アレビアチン注射液 (250mg/5mL/A)	エタノール	0.525mg/A	
アレビアチン注射液 (250mg/5mL/A)	水酸化ナトリウム	適量	未回答
アレビアチン注射液 (250mg/5mL/A)	注射用水	適量	未回答
カルチコール (425mg/5mL/A)	注射用水	適量	未回答
カルベニン点滴用 0.5g(0.5g/V)	pH 調節剤	未回答	pH 調節剤
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	ゴマ油	4mg/A	溶解補助剤
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	濃グリセリン	100mg/A	溶解補助剤
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	D ソルビトール	100mg/A	等張化剤
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	アミノエチルスルホン酸	6mg/A	緩衝剤
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	水酸化ナトリウム	適量	pH 調整剤
ケイツーN注(10mg/2mL/A)	注射用蒸留水	適量	溶剤
献血アルブミン -Wf(5g/20mL/V)	カプリル酸ナトリウム	3.325mg/mL	安定剤
献血アルブミン -Wf(5g/20mL/V)	塩化ナトリウム	3.6mg/mL	等張化剤
献血アルブミン -Wf(5g/20mL/V)	水酸化ナトリウム	適量	pH 調整剤
献血ベニロン-I(500mg/V)	人血清アルブミン	25mg/V	安定剤
献血ベニロン-I(500mg/V)	D マンニトール	100mg/V	溶解補助剤
献血ベニロン-I(500mg/V)	塩化ナトリウム	90mg/V	等張化剤
ゲンタシン注10 (10mg/1mL/A)	乾燥亜硫酸ナトリウム(日局)	0.3mg/A	安定剤
ゲンタシン注10 (10mg/1mL/A)	ピロ亜硫酸ナトリウム(日局)	1.7mg/A	安定剤
ゲンタシン注10 (10mg/1mL/A)	注射用水(日局)	適量	溶剤
ジゴシン注(0.25mg/1mL/A)	プロピレングリコール	208mg/mL	溶解補助剤

ジゴシン注(0.25mg/1mL/A)	ベンジルアルコール	21mg/mL	無痛化剤
ジゴシン注(0.25mg/1mL/A)	リン酸	適量	pH調整剤
ジゴシン注(0.25mg/1mL/A)	水酸化ナトリウム	適量	pH調整剤
セルシン注射液 (10mg/2mL/A)	無水エタノール	0.2mL/A	可溶化剤
セルシン注射液 (10mg/2mL/A)	ベンジルアルコール	0.03mL/A	無痛化剤
セルシン注射液 (10mg/2mL/A)	水酸化ナトリウム	未回答	緩衝剤・pH調整剤
セルシン注射液 (10mg/2mL/A)	安息香酸	85.6mg/A	緩衝剤
セルシン注射液 (10mg/2mL/A)	注射用蒸留水	未回答	溶剤
ソービタ(2号)	ピロ亜硫酸ナトリウム	3mg/A	未回答
ソービタ(3号)	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	80mg/A	未回答
ソービタ(1号)	水酸化ナトリウム	適量	pH調整剤
ソービタ(2号)	チオグリコール酸ナトリウム	0.6mg/A	未回答
ソービタ(2号)	pH調整剤	未回答	pH調整剤
ソービタ(3号)	ベンジルアルコール	20mg/A	未回答
ソービタ(3号)	ポリソルベート80	20mg/A	未回答
ソービタ(3号)	クエン酸	1.6mg/A	未回答
ソービタ(3号)	水酸化ナトリウム	適量	pH調整剤
ソリタ T3号(200mL)	L 乳酸	適量	pH調整剤
ソル・コーテフ(100mg/V)	プロピルパラベン (パラオキシ安息香酸プロピル)	0.28mg/V	保存剤
ソル・コーテフ(100mg/V)	無水リン酸二水素ナトリウム	0.8mg/V	緩衝剤
ソル・コーテフ(100mg/V)	無水リン酸一水素ナトリウム	8.76mg/V	緩衝剤
デカドロン注射液 (2mg/0.5mL/A)	クレアチニン	8mg/mL	緩衝剤
デカドロン注射液 (2mg/0.5mL/A)	プロピルパラベン	0.2mg/mL	保存剤
デカドロン注射液 (2mg/0.5mL/A)	パラベン (パラオキシ安息香酸)	1.5mg/mL	保存剤
デカドロン注射液 (2mg/0.5mL/A)	クエン酸ナトリウム	10mg/mL	等張化剤
デカドロン注射液 (2mg/0.5mL/A)	水酸化ナトリウム	0.44mg/mL	pH調整剤
ドブトレックス注射液 (100mg/5mL/A)	亜硫酸水素ナトリウム(日局)	0.48mg/mL	安定化剤
ドブトレックス注射液 (100mg/5mL/A)	塩酸(日局)	適量	pH調整剤
トブラシン注 90mg (90mg/1.5mL/A)	クエン酸ナトリウム	3mg/A	安定剤

トブラシン注 90mg (90mg/1.5mL/A)	塩化ナトリウム	6.75mg/A	等張化剤
トブラシン注 90mg (90mg/1.5mL/A)	硫酸	適量	pH 調整剤
ドルミカム注(10mg/2mL/A)	塩酸	適量	pH 調整剤
ドルミカム注(10mg/2mL/A)	水酸化ナトリウム	適量	pH 調整剤
ネオフィリン注 (250mg/10mL/A)	注射用蒸留水	適量	溶剤
ノルアドレナリン (1mg/1mL/A)	等張化剤	未回答	等張化剤
ノルアドレナリン (1mg/1mL/A)	クロロブタノール	5mg/mL	未回答
ノルアドレナリン (1mg/1mL/A)	pH 調整剤	未回答	pH 調整剤
パルクス注5 μ g (5 μ g/1mL/A)	高度精製卵黄レシチン	18mg/mL	未回答
パルクス注5 μ g (5 μ g/1mL/A)	オレイン酸	2.4mg/mL	未回答
パルクス注5 μ g (5 μ g/1mL/A)	濃グリセリン	22.1mg/mL	未回答
ハプトグロブリン注-ヨシミ (100mL/V)	水酸化ナトリウム	適量	pH 調整剤
ハプトグロブリン注-ヨシミ (100mL/V)	塩酸	適量	pH 調整剤
フィブロガミンP(4mL/V)	ブドウ糖(日局)	5mg/mL	安定剤
フィブロガミンP(4mL/V)	塩化ナトリウム(日局)	8.5mg/mL	等張化剤
プレアミン P注射液 (200mL/V)	氷酢酸	適量	pH 調整剤
フロリードF注 (200mg/20mL/A)	乳酸	20mg/A	pH 調整剤
ボスミン注(1mg/1mL/A)	クロロブタノール	3mg/mL	保存剤
ボスミン注(1mg/1mL/A)	塩化ナトリウム	8.5mg	未回答
ミオブロック注射液 (4mg/2mL/A)	未回答	未回答	等張化剤
ミオブロック注射液 (4mg/2mL/A)	未回答	未回答	pH 調整剤
ラシックス注(20mg/2mL/A)	水酸化ナトリウム(日局)	適量	溶解補助剤
ラシックス注(20mg/2mL/A)	注射用水(日局)	適量	溶剤
硫酸アミカシン注射液 (100mg/1mL/A)	プロピルパラベン	0.05mg/mL	保存剤
硫酸アミカシン注射液 (100mg/1mL/A)	メチルパラベン	0.45mg/mL	保存剤

硫酸アミカシン注射液 (100mg/1mL/A)	クエン酸ナトリウム	14mg/mL	安定剤
ヒューマリンR注U-40 (40 単位/mL)	メタクレゾール	2.5mg/mL	未回答
ヒューマリンR注U-40 (40 単位/mL)	pH調整剤	適量	pH調整剤
プロタノール L注 (0.2mg/1mL/A)	L-システイン塩酸塩(一水塩)	0.1mg/A	未回答
硫酸アピピン注射液針へ (0.5mg/1mL/A)	塩化ナトリウム	未回答	等張化剤

(添付 1) 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 2 部

目次

要約

1. クリアランス概念の理論的な枠組み
 - 1.1. 肝クリアランス
 - 1.1.1. 酵素活性の機能としての固有クリアランス
 - 1.1.2. 肝スケールリング因子
 - 1.1.3. 個体発生スケールリング因子
 - 1.1.4. 乳幼児スケールリング因子
 - 1.1.5. 乳幼児スケールリング因子のための発達モデル
 - 1.2. 腎クリアランス
 - 1.3. 全身クリアランス
2. データ分析
 - 2.1. 乳幼児肝代謝クリアランス
 - 2.1.1. 相対的な肝スケールリング因子
 - 2.1.2. 個体発生スケールリング因子
 - 2.1.3. 乳幼児スケールリング因子
 - 2.1.4. 乳幼児肝代謝クリアランスの予測値
 - 2.2. 肝血流
 - 2.3. 腎クリアランス
 - 2.4. 血漿タンパク結合
3. 乳幼児モデルの適用
 - 3.1. チトクローム P450 酵素関連クリアランス
 - 3.1.1. CYP1A2
 - 3.1.2. CYP2C
 - 3.1.3. CYP2D6
 - 3.1.4. CYP3A4
 - 3.2. 腎クリアランス
 - 3.3. モデルの限界
4. 結論

要約:

出生後の薬物の全身クリアランス機能の成熟が乳幼児の薬物排泄能を劇的に、そして急速に変化させる。肝チトクローム P450 (CYP) 関連クリアランスと生後 6 カ月までの糸球体濾過に帰せられる腎クリアランスの個体発生を

記述しているある仮定による一般的な数理モデルは、それぞれ年齢に特異的な *in vitro* の酵素特異的な標識基質に対する肝マイクロゾーム活性データ (肝マイクロゾームタンパク量当りに換算された) と糸球体濾過の *in vivo* の標準基質データ (体重当りに換算された) により詳述された。モデルは生後 6 カ月までの年齢とクリアランス経路によりきめられる乳幼児スケールリング要因 (ISF) を予測した。ISF は成人値と比較して特定のクリアランス経路 (体重当りに換算された) の機能的な成熟を反映する。そのために、ISF は乳幼児の薬物排泄能力と成人クリアランス値を直接関連づける。適切なモデルのパラメータ見積りとモデルへの乳幼児の年齢の置き換えが、成人の全身クリアランス値が分かっている時、乳幼児に全身クリアランスへの特定のクリアランス経路の寄与を予測するために使われる推定 ISF 値を提供する。

モデルはその排泄が主に一つの CYP 酵素あるいは糸球体濾過によってなされる薬物の乳幼児全身クリアランスを予測するその能力に関して検討された。モデルは合理的に上手く CYP1A2 と CYP3A4 に対してなされたが、酵素機能の成熟過程が十分に記述するためのモデルの複雑さの欠如かまたは不適当な肝マイクロゾーム活性データのため CYP2D6 と CYP2C に対して不完全な予測しか得られなかった。糸球体濾過に依存した腎クリアランスに対して、体重 (kg) 当りに換算されたデータが限られた成熟傾向を示したので、体重当りで換算された成人の腎クリアランスが生後 6 カ月までの乳幼児腎クリアランスを合理的に予測するかもしれない。モデルは乳幼児の糸球体濾過のために腎クリアランスの合理的な予測を提供した。

このレビューの第 1 部で記述されたように、薬物排泄の劇的で急速な改善は生後の発達の最初の 1 カ月の間に起こる。クリアランス経路個体発生過程の結果は乳幼児集団に特異的な臨床薬物動態データの不足のために不完全にしか知られていない。最近、胎児と乳幼児肝のチトクローム P450 (CYP) 酵素活性の *in vitro* データと腎機能の調査基質の *in vivo* のデータが利用可能になってきた。この概説の第 2 部は、生後 6 カ月までの乳幼児に個別の全身クリアランス経路の個体発生を記述した仮の一般的な数理モデルを開発するために第 1 部で示されたデータを使う。

年齢依存性の薬物動態データが欠けている時、このモデルは薬物排泄の乳幼児の能力を推定する手助けになる。

概説の第1部で強調されたように、大多数の肝と腎排泄経路の発達上のパターンが活性の低い状態が成人値に達するまで年齢依存の増加を示す。この成熟パターンは多くの他の生物学のプロセスで観察された発達上のパターンに類似している。従って、一般的な生物学のプロセスの発達上のパターンを記述する数理的方程式が、生後6カ月までの糸球体濾過と肝CYP酵素に関係する代謝の成熟を数学的に記述するために作成された。糸球体濾過効率の *in vivo* 標識基質データと乳幼児肝の肝マイクロゾーム活性データの *in vitro*-*in vivo* の推定が、これらの全身クリアランス経路の発達を記述しているこの仮のモデルを開発するために使用された。*in vivo* CYPの酵素に特定された肝クリアランスに *in vitro* 肝マイクロゾームの酵素活性データを推定する理論的な基礎は、文献で十分確立し、類似のアプローチがこの論文に応用された。

1. クリアランス概念の理論的な枠組み

薬物反応はしばしば定常状態の薬物血漿濃度と関連する。薬物注入後に、定常状態の血中濃度 (C_{ss}) は、薬物注入速度 (R_0) と全身クリアランス (CL) によって決定される (方程式 1a)。同様に、生物学的利用率 (F)、投与量 (D)、投与間隔 (τ) と CL が持続経口投与中の薬物の平均の定常状態血漿濃度 (C) を決定する (方程式 1b)。全身クリアランスは、排泄経路の効率を示し、乳幼児で定常状態の薬物血漿濃度と対応する反応を決定する重要な役割を果たす。

(方程式 1a) :

$$C_{ss} = \frac{R_0}{CL}$$

(方程式 1b) :

$$\bar{C} = \frac{FD}{CL\tau}$$

たいていの薬物が肝または腎クリアランス機能によって体から排泄されるので、全身薬物クリアランスは肝 (CL_H) と腎 (CL_R) 排泄経路の加算の関数になる (方程式 2)。全身クリアランスへのそれぞれの経路の正確な寄与は薬物特異的である。

(方程式 2) :

$$CL = CL_H + CL_R$$

成人と乳幼児間のクリアランス経路の比較が、体のサイズと排泄臓器の大きさとの大きな差異を考慮に入れなくてはならない。薬物動態の見積において大きさに関連する差異を最小にするために、文献は一般的に体重当りに換算し標準化したクリアランスを報告している。成人と乳幼児間のクリアランスの比較は、ただ体と臓器の大きさにおける差異を考慮に入れるばかりでなく、排泄経路の個体発生過程の影響も考えなければならない。この発達上の現象はこの論文の主な論点である。

1.1. 肝クリアランス

肝酵素活性のほかに、非酵素的要因が薬物の *in vivo* の肝クリアランスを決定する。肝クリアランスのよく検討されたモデルは、肝クリアランスを左右するすべての生理学的決定要素間の相互関係を記述している単純なモデルを提供する

(方程式 3) :

$$CL_H = \frac{Q_H f_u CL_{int}}{Q_H + f_u CL_{int}}$$

Q_H が肝血流を示し、 f_u が血漿薬物遊離分画で、そして CL_{int} が固有クリアランスである。それぞれの生理学的決定要素が、その変化の比率がいくつかの発達変化過程によって示される成熟を経験する。この論文は肝クリアランスの主要な決定要素として主に乳幼児での酵素活性の発達に焦点を絞る。

1.1.1. 酵素活性の機能としての固有クリアランス

たいていの薬物が低い肝クリアランス薬物である。肝血流ではなく、肝酵素活性が低いクリアランス薬物の肝排泄での律速段階である。固有クリアランス (CL_{int}) は薬物に対する総代謝酵素活性の基準であり、その薬物の肝排泄に関与する代謝のすべての個別の経路の合計を表す ($\sum CL_{int}$)。従って、低クリアランス薬物のために、肝クリアランスが薬物代謝の種々の経路を支配している全ての個別の固有クリアランス名 ($CL_{int}(j)$) の合計である

(方程式 4) :

$$CL_{II} \Rightarrow f_u CL_{int} = f_u \sum_{j=1}^n CL_{int(j)}$$

典型的に、1つ以上の代謝経路(すなわち水酸化、還元)あるいは酵素がほとんどの薬物の肝代謝排泄に寄与する。

in vivo 固有クリアランスが、方程式 5 で示される in vivo のミカエリス - メンテン酵素パラメータに関して表現されるかもしれない :

(方程式 5) :

$$CL_{int(j)} = \frac{V_{max(j)}^*}{K_{m(j)} + f_u C}$$

in vivo の $V_{max}(j)$ が最大の酵素活性を表し、 $K_m(j)$ は最大の活性の半分における血漿薬物濃度で、 f_u は薬物の遊離画分であり、そして C は血漿薬物濃度である。線形条件(すなわち $K_m(j) > f_u C$) 下で、方程式 5 は方程式 6 に単純化される :

(方程式 6) :

$$CL_{int(j)} = \frac{V_{max(j)}^*}{K_{m(j)}}$$

in vivo の $CL_{int}(j)$ は、文献で記述された in vitro - in vivo の推定方法を使って CL_{int} の in vitro の見積から予測される。

1.1.2. 肝スケール因子

固有クリアランスは肝マイクロゾーム酵素活性データの in vitro - in vivo の推定のための基礎を提供する。推定は、一般に、比例関係が in vivo $V_{max}(j)$ パラメータ(体重 Kg 当りの単位活性)と in vitro $V_{max}(j)$ パラメータ(マイクロゾーム mg 当りの単位活性)の両者の間にあれば可能である。適切な肝スケール因子(HSF)が適応されると、in vitro CL_{int} (すなわち $V_{max}(j)/K_m(j)$)、が in vivo CL_{int} を予測する

(方程式 7) :

$$CL_{int(j)} = \frac{V_{max(j)}^*}{K_{m(j)}} = \frac{HSF V_{max(j)}}{K_{m(j)}}$$

HSF は、肝全体の代謝機能への寄与を説明し、肝マイクロゾームタンパク含量と体の大きさに標準化された肝重量の体重 kg 当りのマイクロゾーム mg 単位で表されている。肝スケール因子が、乳幼児の年齢依存の成長変化を説明するためにそれぞれの年齢の乳幼児群と成人のために in vitro の代謝データを外挿する前に計算されなければならない。

乳幼児は、成人と肝薬物代謝酵素の遺伝的に類似の補足を所有する。モデルの開発での基本的な基礎をなしている仮定は、特定の CYP 酵素の $K_m(j)$ 値は乳幼児の発達を通して成人値と同じであるということである。同様に、乳幼児と成人は肝 CYP 酵素の同じ補足を発現し、それ故に活性値が特定の基質に対する酵素の親和性の差異を反映しない。

むしろ、特定の CYP 酵素の機能的な未熟さと年齢依存性の成長過程(HSF)が、乳幼児と成人の間の $CL_{int}(j)$ に観察された差異を説明する。もしこれらの仮定が真であるなら、方程式 7 が乳幼児と成人に対してそれぞれ等式 8a と等式 8b を導く

(方程式 8a) :

$$CL_{int, infant} = \frac{HSF^{infant} V_{max(j)}^{infant}}{K_{m(j)}}$$

€

(方程式 8b) :

$$CL_{int, adult} = \frac{HSF^{adult} V_{max(j)}^{adult}}{K_{m(j)}}$$

成人と乳幼児 $K_m(j)$ 値が類似であると想定されるならば、方程式 8b の変換と方程式 8a の $K_m(j)$ を代入して、方程式 9 を導く

(方程式 9) :

$$CL_{int, infant} = \frac{HSF^{infant} V_{max(j)}^{infant}}{HSF^{adult} V_{max(j)}^{adult}} CL_{int, adult}$$

€

$$= \text{RHSF}_{(t)} \frac{V_{\max(j)}^{\text{infant}}}{V_{\max(j)}^{\text{adult}}} \text{CL}_{\text{int}(t)}^{\text{adult}}$$

RHSF (t)、相対的な肝スケール因子、は成人に対する乳幼児での体重当りの豊富なマイクロゾームタンパク含量の存在に関する単位の無いパラメータである。臓器と体の成長過程により、RHSF は発達年齢 (t) の1つの機能である。

特定の乳幼児に対する RHSF (t) を計算するために、HSF (t) がマイクロゾームタンパクの生成物 (MP; 肝重量 g 当りのマイクロゾームタンパク mg) と t の機能として体重 (BW ; kg) で標準化された肝重量 (LW ;g) から推定される (方程式 10)

(方程式 10) :

$$\text{HSF}_{(t)} = \text{MP} \frac{\text{LW}_{(t)}}{\text{BW}_{(t)}}$$

肝重量と体重が年齢の機能として変化し、方程式 11 が出生から生後 1 歳まで、その年齢 t (日齢) における肝重量あるいは体重を概算する :

(方程式 11) :

$$W_{(t)} = W_0 + W_1(1 - e^{-k_1 t}) + (W_a - W_0 - W_1)(1 - e^{-k_2 t})$$

W (t) はある年齢 (日齢) での肝重量 (g) あるいは体重 (kg) であり、W₀ は出生時の肝重量あるいは体重であり、W₁ は適合パラメータで、W_a は平均の成人の肝重量あるいは体重で、k₁ と k₂ は肝重量あるいは体重の年齢依存の増加を示す 1 次速度定数である。

1.1.3. 個体発生スケール因子

方程式 9 は、年齢固有の RHSF の知識、乳幼児と成人の Vmax の項の相対的な値と特定の肝酵素経路に対する成人の固有クリアランス値から、乳幼児固有クリアランスが予測されることを示唆する。不幸にも、このタイプの詳細な in vitro (あるいは in vivo) の評価は、小児集団のためにまれにしか利用できない。しかしながら、文献は多くの肝薬物代謝酵素のために酵素に特定のモデル基質の相対的な量と機能的な活性 (Vmax) の幾つかの in vitro のデータを報告している (この概説の第 1 部参照)。

もし酵素活性が機能的な酵素 (J) の相対量を反映すると仮定すると、酵素 J によって代謝される 1 つの基質 (s1) の Vmax 値の比率 (大人に対する乳児の) は、方程式 12 で示されるように、もう 1 つの J 基質 (s2) にも比例するであろう :

(方程式 12) :

$$\text{OSF}_{(j,t)} = \frac{V_{\max(j,t),s1}^{\text{infant}}}{V_{\max(j),s1}^{\text{adult}}} \propto \frac{V_{\max(j,t),s2}^{\text{infant}}}{V_{\max(j),s2}^{\text{adult}}} \propto \frac{J^{\text{infant}}}{J^{\text{adult}}}$$

OSF は個体発生スケール因子と定義され、成人と関連した乳幼児の特定の酵素の排泄能を表す。OST (j,t) は単位の無い成人活性の割合で表され、乳幼児の年齢と特定の酵素あるいは測定された排泄経路 (j) 両者の機能である。もし仮定が真であるなら、乳幼児と成人肝の間の機能的な酵素値における差異は単に乳幼児と成人酵素活性 (Vmax) における差異を説明し、CYP 酵素の成熟が機能的な酵素含量の増加と直接関連している。

1.1.4. 乳幼児スケール因子

方程式 13 は特定の肝経路の乳幼児での固有クリアランスを推測するモデルを提案する

(方程式 13) :

$$\text{CL}_{\text{int}(t),j}^{\text{infant}} = \text{RHSF}_{(t)} \text{OSF}_{(j,t)} \text{CL}_{\text{int}(t),j}^{\text{adult}} = \text{ISF}_{(j,t)} \text{CL}_{\text{int}(t),j}^{\text{adult}}$$

ISF (j,t)、乳幼児スケール因子、は RHSF (t) と OSF (j,t) の産物であるである。ISF (j,t) は体重で標準化された特定の機能的な酵素の発達を反映する。そのために、特定の肝代謝経路に帰せられる乳幼児クリアランスの予測はそのクリアランス経路の相対的な寄与と肝含量 (RHSF (t)) と特定の酵素の個体発生過程 (OSF (j,t)) に対するスケール因子に基づいて作成される。

1.1.5. 乳幼児スケール因子のための発達モデル

クリアランスの個体発生過程の基礎となっている数学上の概念は、発達生物学のモデル化方法で記述されたそれらに類似している。出生から 6 カ月までの乳幼児の CYP の酵素に関連する全身クリアランスの年齢依存の増加を記述する一般的なモデルが、方程式 14 に示される

(方程式 14) :

$$ISF_{(j,t)} = ISF_{(j,0)} + ISF_D(1 - e^{-k_1 t})$$

そこで、 $ISF_{(j,t)}$ が年齢 t (日齢) における *in vivo* での予測された肝 CYP 酵素特異的乳幼児スケーリング活性であり、 $ISF_{(j,0)}$ が出生時の測定された *in vivo* の CYP 酵素活性であり、 ISF_D は適合パラメータで、 k_1 は CYP 酵素経路効率 (/日) の増加率を記述する 1 次の速度定数である。不十分なデータは、6 カ月以後の CYP の酵素関連代謝の個体発生を説明する予測モデル、あるいは他の非 CYP 関連経路を予測するモデルの開発を妨げた。

1.2. 腎クリアランス

腎クリアランス機能は、糸球体濾過、能動的な尿細管分泌と能動的あるいは受動的な過程による尿細管再吸収を含む。糸球体濾過が多くの薬物の腎クリアランスを決定する。尿細管機能はごく一部の薬物だけに重要で、ほとんど尿細管輸送機能の個体発生について理解されていない (第 1 部参照)。CYP 酵素発達に類似して、推定される $ISF_{(GFR,t)}$ は成人値と比較して特定の乳幼児期の糸球体濾過値 (GFR) の成熟の影響を明確にしている乳幼児スケーリング因子であると想定される。方程式 15 で示されるように、 $ISF_{(GFR,t)}$ は予測された乳幼児腎クリアランス値と成人の腎クリアランス値 (糸球体濾過による) とを直接関連づける (方程式 15)

(方程式 15) :

$$CL_{(R,t)}^{infant} = ISF_{(GFR,t)} CL_{(R)}^{adult}$$

そこで

$CL_{(R,t)}^{infant}$ は、予測された乳幼児腎クリアランスで、
 $CL_{(R)}^{adult}$ は、成人の腎クリアランスの文献での値である。

最近、Hayton と仲間達は腎機能パラメータの成長と成熟の両者の影響を説明する腎クリアランスモデルを発表した。このモデルによれば、成熟過程は生後 1 カ月間に腎機能発達に最も大きな影響をもち、30 カ月までに成熟は完成し、成長過程が腎機能パラメータに主要な影響を及ぼす。

1.3. 全身クリアランス

肝と腎臓排泄能によってなされる薬物の乳幼児全身クリアランスは方程式 16 によって表される

(方程式 16) :

$$CL_{(t)}^{infant} = ISF_{(GFR,t)} CL_{(renal)}^{adult} + \sum_{j=1}^n ISF_{(j,t)} CL_{(s,j)}^{adult}$$

別に、特定の代謝経路 (fm) によって排除され、腎で排泄される (fe) 投与量の割合が分かっている時、方程式 17 が成人の全身クリアランスと掛け算される fm と fe との適切な ISF 値の生成機能の合計から乳幼児全身クリアランスを予測する (方程式 17)

(方程式 17) :

$$CL_{(t)}^{infant} = \left[\begin{array}{c} ISF_{(GFR,t)} fe^{adult} \\ + \sum_{j=1}^n ISF_{(j,t)} f_{mt(j)}^{adult} \end{array} \right] CL_{(s)}^{adult}$$

全身クリアランスの概算では (方程式 16 と 17)、モデルは乳幼児での薬物排泄が成人に存在している同じクリアランス機能を介して行われると想定し、乳幼児と成人の間の排泄効率と経路の優位性の差異を説明する関連したクリアランス経路の機能的状態 (すなわち経路の個体発生の範囲) を示す。従って、異なったクリアランス機能が年齢依存の全身クリアランス値における差異を説明しない。投与された薬物が同じクリアランス経路の下方に代謝されるが、1 つ以上の経路の機能的な未熟さが、乳幼児と成人との間の代謝プロフィールと全身クリアランス値の差異を説明するであろう。

多数のクリアランス経路が投与された薬物排泄の一因になる時、経路の機能的な成熟は経路の下方に代謝できる薬物の量に重要な影響を与える。もし特定の経路の機能的な活性が未熟であるなら、その経路の全身クリアランスへの相対的な寄与は成人と比較してはるかに少ない。最も機能的に成熟した排泄経路が乳幼児の主な排泄経路であろう。クリアランス経路が成熟するにつれて、全身クリアランスへのその相対的な寄与は成人値に達するまで増加するであろう。例えば、その成人のクリアランスが CYP3A4 と CYP2D6 によってまた糸球体濾過によって代謝排泄される薬物は、方程式 18 でその薬物の乳幼児全身クリアランスが計算できる :

(方程式 18) :

$$CL_{(t)}^{infant} = \left[\begin{array}{c} ISF_{(GFR,t)} fe^{adult} \\ + ISF_{(CYP3A4,t)} f_{mt(CYP3A4)}^{adult} \\ + ISF_{(CYP2D6,t)} f_{mt(CYP2D6)}^{adult} \end{array} \right] CL_{(s)}^{adult}$$

モデルは薬物排泄が成人での全身クリアランスに責任があるこれらの経路によってのみおこると想定するので、幾つかのこれらの経路 (CYP3A4、CYP2D6、糸球体濾過) の機能的な未熟さは、より低い乳幼児全身クリアランス値と全身クリアランスのそれぞれの経路の相対的な寄与における差異をもたらすであろう。

2. データ分析

第1章では、*in vitro* の肝代謝データ (肝マイクロゾームタンパク mg に標準化された) に基づいて、CYP 酵素活性に帰せられる乳幼児肝クリアランスと *in vivo* の標識基質データから GFR (体重 kg に標準化された) に帰せられる腎クリアランスを予測する仮想モデルを確立させる理論を概説した。次の章は概説の第1部で報告した利用可能な文献データを使った生後6カ月間のいくつかの年齢の乳幼児全身クリアランスの仮想の予測モデルにたどりつくまでになされた手段を記述する。

2.1. 乳幼児肝代謝クリアランス

次の仮定が真であるとき、*in vivo* 肝クリアランスへの *in vitro* 乳幼児肝代謝データの推定は可能である：

1. *in vitro* の酵素活性が、投与された基質濃度での *in vivo* の酵素活性を反映する。
2. 乳幼児肝マイクロゾームから得られた $K_m(j)$ 値は代謝酵素の成熟を通して成人値に類似している。いくつかの最近の研究が、研究された薬物に対する乳幼児と成人の肝マイクロゾームで類似の $K_m(j)$ 値を報告する。同様に、Short らはマイクロゾームでの酵素蛋白質含有量の増加に対するマイクロゾーム CYP 酵素関連の活性の生後の増加を明らかにしているが、これらの著者は標識基質の K_m 値ではなく、単なる V_{max} 値の変化だけを観察している。このような研究は、成人と乳幼児肝酵素活性における差異が CYP 酵素機能の個体発生過程の間での触媒回路における差異あるいは酵素の基質親和性を反映しないことを示唆する。
3. V_{max} 値は CYP 酵素濃度に直接比例し、酵素活性は肝酵素レベルと相関する (方程式 12)。

もしこれらの仮定が正しければ、CYP 酵素の成熟は単に肝の機能的な酵素含量だけの増加に直接関連している。個々の CYP 酵素に対する $K_m(j)$ 値の変化ではなく、

酵素活性 (すなわち $V_{max}(j)$) の成熟とすれば、 $CL_{int}(j)$ の個体発生に寄与し、CYP 酵素の機能的な成熟の程度は、薬物排泄のための特定の CYP 酵素の相対的な寄与に影響を与えるであろう。これは、投与された薬物に対して、成人での排泄に関連した CYP 酵素が、乳幼児に関連した同じ CYP 酵素であることを意味する。従って、幼児と成人の間の代謝産物プロフィールと $CL_{int}(j)$ 値の観察された差異は、CYP 酵素活性成熟の程度、あるいは利用可能な機能的酵素量 (すなわち $V_{max}(j)$) と薬物排泄に関与する CYP 酵素の可能性のある型においてほとんど差異がないことと関連する。成人では、特定の CYP 酵素が投与された薬物の排泄に主に関与するかもしれない。この同じ CYP 酵素経路は乳幼児でもその薬物排泄する能力を持っているが、その特定の CYP 酵素の見かけ上の欠乏は、その機能的な未熟性だけに関連している。ただ主要な成人経路が乳幼児で機能的に未熟であるため、成人で僅かな寄与しかしていない CYP 酵素経路が乳幼児では役割を増している。

例えば、成人において CYP2D6 は主にデキストロメトロファンへの O-脱メチル化反応をする (K_m およそ $5 \mu\text{mol/L}$) が、CYP2C9 (K_m およそ $230 \mu\text{mol/L}$) と CYP2C19 (K_m およそ $33 \mu\text{mol/L}$) が同じくらいそう限定された程度でのデキストロメトルフানের O-脱メチル化反応をする。これらの CYP 酵素は出生に引き続いて異なった発達の比率と変化を持ち、デキストロメトルフানের O-脱メチル化作用のそれらの相対的な寄与は乳幼児の年齢とともに変化するであろう。モデル (方程式 16) はそれぞれの酵素のための絶対的 $K_m(j)$ 値が発達を通して一定であると仮定するが、それが (方程式 4、8 と 16 参照) 全ての CL_{int} と CL 値に対して個別の CYP 酵素 $CL_{int}(j)$ 値の合計によりカバーするので、モデルはデキストロメトルフানের全ての O-脱メチル化作用に関してそれぞれの CYP 酵素の寄与の変化を説明する。デキストロメトルフানের O-脱メチル化作用のための見かけ上あるいは合計の K_m 値が、O-脱メチル化反応へのそれぞれの酵素の相対的な寄与の変化のために乳幼児発達で変化するけれども、モデルは反応へのそれぞれの CYP 酵素の寄与を識別し、それぞれの CYP 酵素の変化している相対的な寄与に対する成熟の効果を理解させる。

in vivo 乳幼児肝クリアランスを予測するための in vitro 肝代謝活性データの推定は、また特定の酵素 (RHSF) と機能的酵素の個体発生 (OSF) の年齢に特定された肝存在比を考慮に入れる適切なスケール因子を十分考える必要がある。これらのスケール因子の作成はそれから体重当りに標準化された個々の機能的酵素の個体発生を反映し、その経路で薬物排泄する乳幼児の予測能 (ISF) と個々の CYP 酵素による成人の in vivo のクリアランスを関連づける。個別の CYP 酵素経路の合計は、全身クリアランスへの肝の CYP 関連代謝の寄与の影響の程度を示す。

2.1.1. 相対的な肝スケール因子

in vivo 乳幼児肝クリアランスへの in vitro 代謝データの推定での第一歩として、年齢で特定されたマイクロゾームタンパク回収率 (マイクロゾームタンパク mg)、肝重量 (g)、乳幼児と成人での体重 (kg) に対して文献的値が得られる。RHSF は成人と比較した乳幼児の体重で標準化されたマイクロゾームタンパク含量の存在比と関連する。いくつかの研究が、適切な肝スケール因子の使用により in vitro の肝代謝データから in vivo の肝酵素活性の合理的で正確な予測を証明した。

マイクロゾームタンパク回収率

不完全な回収率が標準的なマイクロゾームタンパクの分離手法で証明された。Iwatsubo らがヒト肝細胞 ($0.14\text{nmol CYP} / 10^6$ 細胞) の CYP 酵素含量、肝 g 当りの肝細胞数 (肝 1g は 120×10^6 肝細胞を含む) とマイクロゾームタンパク 1mg の CYP 酵素含量 (microsomal タンパク 1mg は CYP 酵素 0.32nmol を含む) に基づいて肝 g 当りのマイクロゾームタンパク 52.5mg の成人肝でのマイクロゾームタンパク回収率を計算した。

文献検索が年齢で特定された小児群の肝 g 当りのマイクロゾームタンパク含量に関する限られた情報を明らかにした。しかしながら、肝マイクロゾームは肝実質細胞滑面小胞体から得られる。この細胞の小器官は妊娠後期までに十分発達し、肝 g 当りに基づいた総マイクロゾームタンパクは乳幼児の成熟の間に著明に変化しそうもない。従って、肝 g 当りのマイクロゾームタンパク 52.5mg の成人値が、すべての乳幼児群でマイクロゾーム活性データに対する MP 因子と

して使用された。

肝重量と体重

非線形回帰ソフトウェア (GraphPad Prism; GraphPad Software, San Diego, CA, USA) と体重のデータ (1/観察値²) は、出生から生後 1 歳までのどんな年齢においても肝重量あるいは体重により近似することにより、方程式 11 の未知のパラメータの概算を可能にした。Copelletta と Wolbach は、生後年齢毎の肝重量を報告した。

それらのデータを使って、出生から 1 歳まで年齢毎の肝重量のプロットが方程式 11 に代入された。1 歳までの体重は乳幼児男子の 50 パーセントイルの成長曲線を使用した標準成長曲線から得られた。同様に、出生から 1 歳までの年齢に対する体重のプロットが、方程式 11 に代入された。表 1 は肝重量と体重に対する適合パラメータ換算値を示す。方程式 10 を使って、これらの適合パラメータは、MP 値と共に、概説の第 1 部の表 1 で報告されたそれぞれの乳幼児群の中央の年齢に対する HSF を概算するために使用された。成人の HSF に対するそれぞれの乳幼児 HSF の比率をとることにより、表 2 はそれぞれの乳幼児群の RHSF 値を示す。

2.1.2. 個体発生スケール因子

この概説の第 1 部は特定の乳幼児群の肝マイクロゾームからの CYP 酵素活性データを報告した。大部分の CYP 酵素が肝活性のための明らかな発達パターンを示し、それが成人酵素活性に関連しているように、乳児での OSF 値はこの機能的な活性を説明する。

方程式 12 で示されるように、OSF 値が成人に対するそれぞれの乳児群での報告された肝マイクロゾーム活性値との比率から求められた。表 2 は乳児の各年齢群に対する CYP 酵素特異的 OSF 値を示す。

2.1.3. 乳乳児スケール因子

ISF 値は各々の CYP 酵素 (表 3) に対して RHSF と OSF 値を基に組み立てられた。方程式 14 を使って、パラメータの概算が非線形回帰分析 (WinNonlin; Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA) を使用して得られた。式によくあうかどうかとモデルの適合性を決める基準が、回帰直線の目視による点検、残差プロットの