

3) 用量反応性試験が実施されていない品目

事例 (39品目中) としては、アドエアのように、各単剤が既に承認され使用されている薬剤 (配合剤)、バルトレックスのようにPKデータより用量が設定できる薬剤、アラノンGのように患者数が少ない疾患/薬剤だった。

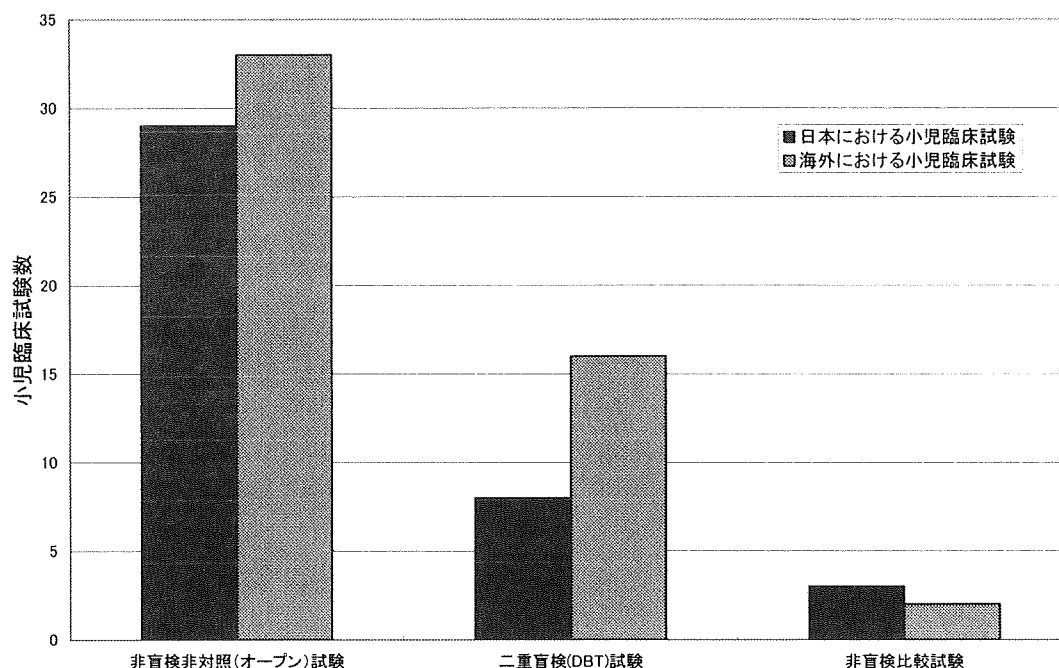


図6 小児において実施された治験の種類

用量反応性試験を実施する場合は、二重盲検試験 (いわゆるダブルブラインド試験) で実施することが多い。その二重盲検試験は、日本では8試験のみ実施されている。

アドエア

■ 効能効果

- 気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β 2刺激剤の併用が必要な場合)

■ 用法・用量

- 小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

- ・ アドエア 50 エアゾール 1 吸入 (サルメテロールとして $25\mu\text{g}$ 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして $50\mu\text{g}$) を 1 日 2 回吸入投与
- ・ アドエア 50 エアゾール 2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして $50\mu\text{g}$ 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして $100\mu\text{g}$) を 1 日 2 回吸入投与

■ 用量の設定根拠

- 日本人小児の薬物動態情報は無いが、以下の点から承認された。

- ・ 成人において、薬物動態情報が日本人と外国人で類似しており、同様の用法・用量で承認されている。
- ・ 配合成分である FP および SLM は、既に日本において小児で使用されている用量の組み合わせである。
- ・ 日本において FP および SLM の併用実績が既にあった。
- ・ 日本において FP および SLM の併用と配合剤の同等性が確認された (低用量)。

- 配合剤における長期投与時の安全性が確認された（高用量）。
- 用量反応性試験が実施されなかった理由
 - 各単剤が既に承認され使用されている薬剤（配合剤）であり、各単剤の承認用量の組合せであったから。

バルトレックス

- 効能効果
 - 水痘
- 用法・用量
 - 通常、小児には体重 1kg あたりバラシクロビルとして 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。ただし、1 回最高用量は 1000mg とする。
- 用量の設定根拠
 - 1 回用量は Rowland の式を用いて算出した（小児と成人の体表面積比に基づき、成人用量から小児用量を算出する）。
 - 1 回最高用量は想定される AUC より判断した（成人の AUC と比較して）。
 - 小児と成人の PK パラメータと安全性を組合せて比較した。
 - 本剤とアシクロビル製剤の PK パラメータと安全性を組合せて比較した。
- 用量反応性試験が実施されなかった理由
 - PK データより用量が設定できる薬剤であったから。

アラノン G

- 効能効果
 - 再発又は難治性の下記疾患
 - T 細胞急性リンパ性白血病
 - T 細胞リンパ芽球性リンパ腫
- 用法・用量
 - 通常、小児には、ネララビンとして 650mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間以上かけて点滴静注する。これを 5 日間連日投与し、その後 16 日間休薬する。21 日間を 1 クールとして、繰り返す。
- 用量の設定根拠
 - 海外試験で得られた成人と小児の消失半減期の違いより異なる投与方法が計画された。
 - 成人と同様の隔日投与法の試験には小児は組入れができなかった。
 - 安全性の観点から何度か減量して検討が行われ承認用量となった。
- 用量反応性試験が実施されなかった理由
 - 患者数が少ない疾患/薬剤だったから。

D. 考案

平成 19 年度「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」

小児の医薬品は、医療ニーズが高いが、製薬企業が開発しない医薬品が多いことは周知の事実である。企業による治験や医師主導治験の自主的な実施に期待するだけでは、欧米のようにすべての医薬品について小児治験を実施することは望めない。米国と EU の小児規制の特筆すべき点は、治験の義務化だけではなく、治験推進に資する製薬企業へのインセンティブも法の中で認めていることである。小児治験の推進に十分な成果が得られていない現状を打破するためには、企業への効果的なインセンティブを組み込んだ小児治験の義務化を検討する時期にあると考えられる。

そこで、小児治験推進を図るため、以下の事項を提案する。

① 小児用医薬品に関する治験相談・審査制度の充実化

- ・小児科の臨床実態や小児用医薬品開発の特殊性を十分に理解・考慮した試験計画の立案と試験結果の評価が重要であるため、審査当局内に小児科医の審査専門員を適正配置した独立部門を設置し、小児科領域に十分対応可能な相談・審査体制を整備する。
- ・小児用医薬品に関しては優先相談・審査制度を適用する。

② インセンティブ

- ・小児治験を実施した医薬品については、再審査期間を 10 年に延長する、あるいは新たな市場独占期間の設定を制度化する。現状では、小児臨床試験を実施した新医薬品には再審査期間の延長が認められているが、「期間延長が必要な場合」という条件があり、成人と同時期に小児治験を実施した場合等には、再審査期間の延長は適用されていない。小児治験を実施したすべての医薬品については、再審査期間の延長あるいはそれに類似した新たな制度の導入により先発

期間の延長を認める。

- ・小児治験を実施する医薬品については、成人を対象とした申請についても審査期間を 6 ヶ月間短縮する。成人領域の承認を早めることは、患者さんへ新薬を早期に提供できるだけでなく、企業にとっても市場性の大きな成人領域へのインセンティブとなるため効果は大きい。
- ・特許期間あるいは再審査期間終了後の医薬品については現行のシステムでは、企業への開発のインセンティブはない。EU と同様に、小児データの保護期間の設定を検討する。
- ・小児用医薬品の薬価についても、開発コストを含めた企業の採算性を考慮したものにする必要がある。
- ・小児製剤の開発について、製剤開発経費や薬価の安さが原因で製薬企業は、小児用剤形開発を断念している。これに関しても、オーファン指定と同様に扱うなど公的な補助制度が望まれる。小児治験の推進を目的とした制度化については、わが国の医療保険制度や承認制度との整合性やインセンティブの付与がもたらす科学的・経済的なメリット/デメリットを定量的に評価し、その可否を検討しなければならない。EU では、制度化に向けた検討をするために Paediatric Committee を設置し議論を重ねた。わが国においても、制度化の議論は、産官学をはじめ小児関係者から構成される「小児委員会」を設置し、各方面からの意見を集約しながら検討することが望ましいと考えられる。

平成 20 年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」

1：小児開発環境の整備について

小児治験に関する企業の意識

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドランスの通知（2000 年 12 月 15 日）以降で国内小児治験の経験はありますか（治験実施中を含む）」（設問 1）とのとの問いに対して、「あり」が 53.3%、「なし」が 46.7%であり、回答した企業の半数が小児治験を行っていた。また、「2006 年には薬価に対する

小児加算 (3-15%) が導入され、2007年には国内では新薬の再審査期間が8年へ延長され、欧州連合では小児治験実施が法制化され、昨年は薬価に対する小児加算率が5-20%に引き上げられました。こうした一連の通知や海外での法制化の動きを受け、貴社における小児治験についての対応に変化や影響(設問2)についての問いに対して、「変化や影響はない」が44.2%とほぼ半数を占めた。依然、小児開発に対する企業の関心が少ないのが現状と思われる。

「小児治験を実施する上で何が問題」(設問3)との問いに対して、「同意取得が困難」が67.4%、「企業利益の確保が困難」が60.5%であり、まだ多くの企業が小児の同意取得が難しいと認識しているのと同程度に企業利益の確保が困難と考えている。一方で、「小児領域に精通したCRCの不足」は7.0%であり、CRCの不足は解消してきていると思われる。

「同意取得を進めるため効果的な方策」(設問4)の問いに対して、「被験者(小児)や保護者等へのインセンティブの確保」が64.4%、「専門外来(治験外来・休日外来等)の設置」が46.7%と多かった。このことは、小児の治験を受託する医療機関では小児被験者の側にたった治験受入れ体制が整ってきており、「被験者(小児)や保護者等へのインセンティブの確保が、治験受入れ体制の構築以上に小児治験の推進に効果的と企業は考えていると推察される。

レギュレーションの整備

再審査期間の延長に関しては設問5で「平成12年の通知の中で小児の用法・用量を設定した場合には再審査期間が最大10年まで延長することが認められているが企業にメリットはあるか」と問いかけたところ、「ある」が24.4%、「薬剤によってはある」が57.8%であり、メリットがあると回答した企業が82.2%であった。薬剤によっては成人の再審査期間の延長は、小児治験推進に対して1つのインセンティブとして大きな魅力となっている。しかし、現状の問題点として最大10年の再審査期間を得るために、再審査期間が切れる頃から小児治験を実施する企業が多いことから小児治験開始時期が遅くなっており、小児治験開始時期に影響のない「保護(独

占)期間(特許期間など)の延長”がインセンティブとして望まれる。

「企業にとって効果的なインセンティブは何か」(設問6)との問いに対して、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が73.3%、「保護期間(再審査期間・特許期間)の延長」が68.9%、「薬価の引上げ」が57.8%と上位を占めた。このことは、小児領域で売上げが大きい薬剤は少なく、企業にとっては採算のとれない薬剤が多いことが示唆される。

今後さらに、限られたリソースの中で医薬品開発をする企業にとって、採算の取れない小児用医薬品の開発プロジェクトは、経済環境の悪化とともに益々優先順位が後退して来ると予想される。これらインセンティブを含めたレギュレーションの整備(開発環境の整備、法制化)が、企業の小児用医薬品開発の推進に不可欠と考えられる。

「小児治験を推進するために、欧米同様に法制化が必要であるか」(設問11)との設問に対して、今回の調査では、「企業へのインセンティブがあれば、必要である」が53.3%、「法制化は必要である」が26.7%、「必要ではない」が11.1%であり、必要であるとの回答が80%と多数を占めた。法制化の前提として必要と考えられインセンティブは、「小児治験を実施予定の医薬品の早期承認」が78.6%、「保護期間(再審査期間・特許期間)の延長」が67.9%、「薬価の引上げ」が64.3%と上位を占めた。

今回のアンケート調査結果より、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備が必要であると思われる。

治験実施環境の整備

設問7で小児治験を推進するために、治験の環境整備の観点から必要なものとしては、「被験者(保護者も含む)へのインセンティブ(治験外来など)」が84.4%、「医師へのインセンティブ(治験責任・分担医師に対する金銭・研究費の分配や業績・処遇への反映、一般診療負担の軽減など)」が62.2%、「CRCの設置など病院のハード面の整備(IRBを除く)」が

48.9%と多かった。

「小児の診療費は自治体により負担されるため、被験者（保護者）の金銭的負担がない、若しくは少ないことを考慮して、小児治験を実施する上で、被験者（保護者も含む）へはどのようなインセンティブが必要と考えられますか」（設問8）との問いに対して、インセンティブの内容については「治験外来や休日外来などのサービス（53.3%）」や「負担軽減費以外に交通費や謝礼を含めた金銭、金券など（40.0%）」がほとんどであった。これは小児の診療費は自治体により負担されるため、被験者（保護者）の金銭的負担がない、若しくは少ないことを考慮して、小児治験を実施する上で、被験者（保護者も含む）へインセンティブが必要と認識していることが理由として考えられる。

今回のアンケート調査結果において、設問9で実際に小児治験を実施するとした場合に技術的な観点から望まれる事項としては、「医療機関や臨床検査測定施設における小児用臨床検査基準値の設定」が31.1%と最も多かった。

小児における臨床試験を立案する際の問題点としては、設問10で「小児治験開始のタイミング（どの程度の成人データが集積されれば小児治験が開始できるか妥当性の判断）」が73.3%と最も多く、次いで、「成人データや海外小児データの使用方法」が53.3%、「小児特有の安全性評価」が51.1%と多かった。成人のデータや海外のデータが既に豊富に存在する場合に、それらを利用して日本での小児の適応症の申請を行うに際して可能な限り本邦における小児臨床試験を省略することが可能であると考えられるが、その方法については小児臨床試験の実施に際しての大きな検討課題となっていることが考えられ、治験相談の充実、審査体制の充実が望まれる。

2：小児治験実施の問題点について

「小児治験はいつから開始しましたか」との問いに対して、「成人の承認取得後」が45.0%、「成人の治験のフェーズ1終了後」と「成人の治験のフェーズ3終了後」が20.0%、「成人の治験の初期フェーズ2終了後」が15.0%であった。小児臨床試験の開

始のタイミングについては、成人での開発が参考となる場合と、小児特有の疾患の場合で異なるが、どの程度の成人データが集積されれば小児治験が開始できるか妥当性の判断について更なる検討が必要と思われる。

「小児用製剤を開発しましたか。開発した場合は、開発検討はいつから開始しましたか」との問いに対して、「成人と共通の製剤を使用したため、小児用製剤は開発しなかった」が75.0%と最も多く、「成人の承認取得後」が15.0%、「成人の治験のフェーズ3終了後」が10.0%であった。小児用製剤は、成人の開発後半から開発するものが多く、小児用製剤を新たに開発の必要性のない薬剤について、多く開発されているように推察された。

「小児治験を実施する上で何が問題か」との問いに対して、同意取得が困難と回答した企業が67.4%あり、まだ多くの企業が小児の同意取得が難しいと認識されているが、一方で、アセントに関して企業は小児被験者からアセント文書に署名をとることを理解してきている。その取り方については、対象とする疾患・年齢を考慮し、実施可能な対応が適切に選択されて来ていると推察される。

小児治験実施の問題点は、治験実施のタイミングや新たな小児用製剤の開発が今後の課題と考えられる。

平成21年度「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」

1：最近の日本における小児医薬品の開発状況

審査期間を2006年に実施した調査結果（調査期間2001-2006年）と比べると、平均値がTotalで22.1ヵ月から19.2ヵ月と僅かに短縮した。承認品目数は8.2品目/年から19.5品目/年と増加した。

審査期間の分布は、通常審査では3~4年以内、優先審査等では2年以内が多かった。37~42ヵ月、61ヵ月以上の期間に迅速審査品目が各1品目、計2品目あったが、これは通常審査から迅速審査指定の時期が審査終了間際に行われたことによるものと推察された。

疾患タイプ別承認品目数は、2006年に実施した調

査結果と比べると、Other に分類される品目が増加しており、小児医薬品開発が各疾患に拡大していた。これは、各小児学会、患者団体からの要望が多岐にわたって広がり、また小児医薬品開発への企業の意識が高まってきている結果と思われる。

2：小児医薬品開発における薬用量設定の実態

最新 39 品目における薬用量設定の実態について調査したところ、PK 試験が実施されていない品目、小児を対象とした試験が実施されていない品目、用量反応性試験が実施されていない品目に分類された。PK 試験が実施されていない品目は、海外での使用状況（推奨用量）の情報、各用量の有効性および安全性により判断できる薬剤であった。小児を対象とした試験が実施されていない品目は、一部変更申請（一変申請）品目又は海外での使用状況（推奨用量）がわかっており、104 号通知が適応されたものであり、患者団体や学会からの要望のあった品目であった。用量反応性試験が実施されていない品目は、各単剤が既に承認され使用されている薬剤（配合剤）、PK データより用量が設定できる薬剤、または患者数が少ない疾患/薬剤だった。

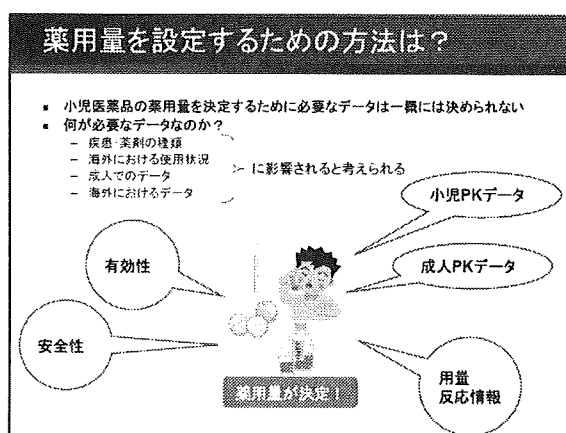


図7 薬用量を設定するために必要なデータ

具体的に薬剤事例をもとにその背景を調査した結果、薬剤毎に特性、国内外保有データの質及び量に違いがあり、本邦における小児薬用量設定のために新たに必要とされるデータに違いが生じている。

一般的なプロセスとして、小児の場合、小児特有

の疾患を除き、成人での試験成績が蓄積され、安全性が確認された後、小児治験に着手する。このプロセスの中で、ICH E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」およびE4「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」を考慮すると、以下の条件を満たすデータを収集すべきと考えられる。

1. 小児での薬物動態の把握
2. 臨床用量の探索
3. 推定された臨床用量を用いての有効性および安全性の検証

しかしながら、小児は成人と同じように評価することが難しいこと、成人と異なり治験に協力していただける患者さんの数が少ないこと、等により、理想的な薬物動態試験の実施やプラセボ対照比較試験は実施せず、オープンラベルの臨床試験を中心としたような開発形態をとることが多いというのが現状である。

また、通常、成人での開発が先行することもあり、小児開発においては多くの参照できるデータが存在する。それらを活用し、効率的かつ科学的な小児薬用量設定を実施するには、企業側もさることながら審査側のより専門的かつ合理的な審査が望まれる。このような背景がある中で、多くの小児用未承認薬が多く存在する現状を解決するためには、通常審査とは別に逐次評価できる審査体制が必要と思われる。そのような体制を構築するためにも欧米のように独立した小児審査チームによる審査が不可欠と考える。

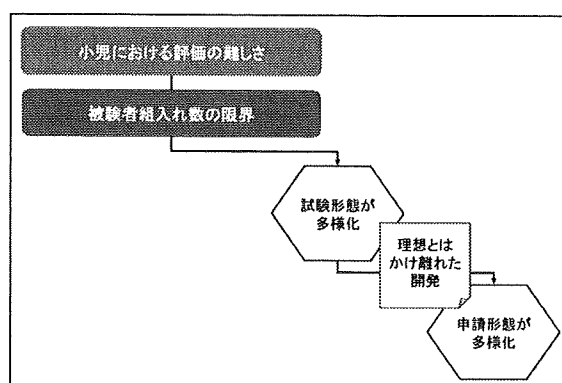


図8 小児医薬品開発の現状

小児医薬品開発を計画する際の問題点として、各薬剤の状況に応じて、必要なデータが異なっているということである。したがって、申請するためのデータパッケージを構築するには、小児医薬品開発に精通した審査チームとの機構相談を何度か実施する必要があると考えられる。このことは、企業が小児医薬品開発を難しく捉えてしまう1つの要因であると考えられ、欧米のように治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査を考慮できれば、企業の負担は軽減されると期待される。

E. 結論

平成 19 年度「欧州の小児規制と製薬企業の対応状況に関する調査」の結果、EU の小児規制を参考にしながら、国内の医療制度や承認制度に合致した効果的な小児治験推進策について、法制化も視野に入れた検討が必要である。

平成 20 年度「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート調査」の結果、小児治験を推進するためには、欧米のように企業の採算性を考慮した小児開発に関するレギュレーションの整備（インセンティブ、小児治験の相談・審査体制の充実など）が、不可欠と考えられる。

平成 21 年度「小児医薬品開発における薬用量設定に関する調査」の結果、今後、科学的エビデンスに基づく迅速な小児薬用量設定を実施していくためにも、欧米のような小児開発環境の整備として、審査体制の充実（治験相談の無償化・優先相談・独立した小児審査チームによる審査等）が、不可欠と考えられる。

F. 参考論文

特になし

G. 研究発表

特になし

研究分担報告

日本小児科学会分科会の代表専門委員で
組織した小児医薬品調査研究報告

「未熟児新生児領域における抗真菌薬に関する研究」

研究分担者 日本未熟児新生児学会 伊藤 進 香川大学医学部小児科教授

研究要旨

本学会の3年間の成果としては、大きく以下の項目があげられる。

1. 医師主導治験にて、クエン酸フェンタニルとフェノバルビタールの2つの医薬品に対する大きな成果が認められた。「麻酔、鎮痛に対するクエン酸フェンタニル」の添付文書上、2歳以下の乳児・小児への使用禁忌が削除され、低出生体重児・新生児・乳児の項が追記された。また、「新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール」が効果・効能として「てんかん重積状態」とともに平成20年10月に医薬品承認され、同年12月より販売が開始され臨床現場で有効に活用された。
2. 小児薬物療法検討会議にて、「新生児単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル静注療法」が検討を終了し、新たな効能・効果の追加ならびに、重症例には倍量の用法・用量の使用が承認された。
3. 数多く存在する新生児適応外使用医薬品に対して、個々のエビデンス収集をすすめた。初年度には優先リストにも掲げられているビタミンKに関するチェックリストの作成を行った。次に、新生児領域における鎮静薬および抗真菌薬に関する国内使用実態調査を行うとともに、抗真菌薬に関するエビデンス検索を行った。
4. 抗真菌薬の未熟児新生児領域における新たなエビデンスとして、極低出生体重児の真菌感染予防に使用したミカファンギンPKデータを検討、論文報告した。

共同研究者

近藤 昌敏 東京都立小児総合医療センター
新生児科
山崎 俊夫 藤田保健衛生大学 小児科
中村 秀文 国立成育医療センター 治験管理室
藤村 正哲 大阪府立母子保健総合医療センター
(日本未熟児新生児学会薬事委員会)

研究協力者

大久保賢介 香川大学医学部 小児科
大橋 育子 香川大学医学部 小児科
久保井 徹 香川大学医学部 小児科
安田 真之 香川大学医学部 小児科
日下 隆 香川大学医学部 小児科
磯部 健一 香川大学医学部 小児科
河田 興 国立病院機構香川小児病院
河田真由美 かがわ総合リハビリテーションセンター
鈴木 雅美 東京都立八王子小児病院

A. 研究目的

未熟児新生児領域における適応外使用医薬品をひとつでも多く解決することを目的としてさまざまな方向からの検討を本3年間で行った。

B. 研究対象と方法

1. 医師主導治験

「麻酔、鎮痛に対するクエン酸フェンタニル」、「新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール」の2つの医薬品を対象として、医師主導治験をそれぞれ行った。

2. 小児薬物療法検討会議

「新生児単純ヘルペスウイルス感染症に対するアシクロビル静注療法」が厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」に選定され、小児薬物療法検討会議のワーキンググループにて検討をすすめた。

3. 各種新生児適応外使用医薬品のエビデンス収集

ビタミンK、抗真菌薬を対象に、米、英、独、仏の主要4カ国における各種抗真菌薬の適応状況を各国の添付文書より検討、ならびに、国内外のエビデンスについて、Nelson, RedBook, 各種ガイドライン、PubMed, 医学中央雑誌等にて検討した。

また、新生児領域における鎮静薬、抗真菌薬に関する国内使用実態調査を行った。

4. 新たなエビデンスの作成検討

極低出生体重児の真菌感染予防に使用したミカファンギンPKデータを検討、論文報告した。

C. 研究結果

1. 医師主導治験

医師主導治験が終了し、クエン酸フェンタニルとフェノバルビタールの二つの医薬品に対する大きな成果が認められた。「麻酔、鎮痛に対するクエン酸フェンタニル」の添付文書上、2歳以下の乳児・小児への使用禁忌が削除され、低出生体重児・新生児・乳児の項が追記された。また、「新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール」が効果・効能として「てんかん重積状態」とともに平成20年10月に医薬品承認され、同年12月より販売が開始され臨床現場で有効に活用されだした。

2. 小児薬物療法検討会議

小児薬物療法検討会議での検討をへて、図1に示すように新たな効能・効果として、新生児単純ヘルペス感染

◇現行

単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する下記感染症

- * 免疫機能の低下した患者(悪性腫瘍・自己免疫疾患など)に発症した単純疱疹・水痘・帯状疱疹
- * 脳炎・髄膜炎

◇改訂後

新たに追加！！

「新生児単純ヘルペス感染症」

図1 アシクロビル注射剤の効能・効果

症の追加が認められた。さらに現行の「使用上の注意」の慎重投与の項(4)小児及び小児等への投与の項が削除された(図2)。また、用法・用量に関して、米・英・独における添付文書上は10mg/kg×3回/日であるが、中枢神経型や全身型においては20mg/kg×3回/日の高用量の使用で予後が改善されることが示されており、仏での添付文書ならびに成書、ガイドラインにおける投与量の記載も、20mg/kg×3回/日が推奨されている。そこで、投与量が少ないことで十分な治療効果が得られず治療時期を逸して後遺症が生じる事だけは避けたく、本疾患において重要かつ必要な治療用量として、最高1回20mg/kgまでの増量ができることを上記会議において要望、承認された(図3)。ただし、新生児は腎機能が未熟なため、腎機能障害や好中球抑制に十分な留意が必要である。

~~「小児への投与は、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与する。~~

~~特に、新生児、低出生体重児に対する安全性は確立していないので、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与する」~~

現行の「使用上の注意」の慎重投与の項の(4)小児及び小児等への投与の項を削除！！

図2 アシクロビル静注薬の添付文書

◇現行

通常、アシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。

ただし、上限は1回体重1kg当たり10mgまでとする。

◇改訂後

通常、アシクロビルとして1回体重1kg当たり10mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、10日間点滴静注する。なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。

ただし、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

図3 アシクロビル注射剤の用法・用量

3. 各種新生児適応外使用医薬品のエビデンス収集

ビタミンKに関するチェックリストを表1に示す。諸外国における新生児ビタミンK欠乏症性出血症の予防に対するビタミンK投与は明確に記載されていた。

未熟児新生児における抗真菌薬、鎮静薬の国内での使用実態調査結果を表2に示す。総合周産期母子医療センター新生児集中治療室（NICU）においては約半数の施設で、超低出生体重児、超早産児の真菌感染予防を行っており、投与量や投与期間は施設によって差がみられたが抗真菌剤としては約8割の施設でフルコナゾールが使用されていた。鎮静薬に関する調査では未熟児新生児の人工換気中での使用が全体の3分の2の施設で行われており、薬剤としてはミダゾラムが最も多く使用されており、ついでフェノバルビタールやフェンタネストが用いられていた。

表3に極低出生体重児に対する抗真菌薬予防投与の有効性に関する海外エビデンスを示す。各種抗真菌薬の主要4カ国での小児に対しての承認状況を表4に示す。また、それぞれの抗真菌薬の薬理学的特性薬物動態比較データについては表5、6に示す。各ガイドライン、Nelson、REDBOOKにはこれら主要な抗真菌薬の投与方法や投与量の記載があり、やはり新生児医療の現場では適応外使用医薬品であっても必要に迫られて、経験的に使用されていることが多いようである。

表1

学会名：日本小児未熟児新生児学会

医薬品名：ケイツー®シロップ

要約表 (様式)

| | | |
|---|--------------|--|
| 1. 小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。 | 販売名 (一般名) | ケイツー®シロップ0.2% Kaytwo®Syrup0.2% (メナテトレノン Menatetrenone) |
| | 関係企業 | サンノーバ株式会社 エーザイ株式会社 |
| | 剤型・規格 | シロップ剤 1mL中メナテトレノン 2mg 含有 |
| | 効能・効果 | 新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療 <u>新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防</u> |
| | 用法・用量 | 新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療として、通常1日1回1mL(メナテトレノンとして2mg)を経口投与する。なお、症状に応じて3mLまで(メナテトレノンとして6mg)増量する。 <u>新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症予防投与として、出生後1mLを経口投与し、産科退院時(生後5日目頃)に1mL、生後1ヶ月時に1mLと、計3回投与することが、厚労省から勧奨されている</u> |
| | 対象年齢 | 小児～成人 <u>新生児</u> |
| | その他 | 小児等への投与：低出生体重児及び新生児の対する安全性は確立していない(使用経験がない) |
| | 別添1の類型 | 2)(ア)① |
| 2. 欧米での承認状況 | 承認取得国及び承認年月日 | アメリカ |
| | 販売名 | Konakion MM Paediatric |
| | 関係企業名 | Roche Diagnostics |
| | 剤型・規格 | Intravenous infusion、tablet |
| | 効能・効果 | 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防及び治療 |

| | | |
|--------------------|---------------------|---|
| | 用法・用量 | <p>新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症 予防</p> <p>妊娠 36 週以降に生まれた健康な新生児：出生時またはその直後に 2mg を経口投与する。第 4～7 日にも 2mg (2 回目) を投与する。</p> <p>体重 2.5kg 以上の妊娠 36 週未満の早産児および特別なリスクが高い正常産児：出生時またはその直後に 1mg を筋注または静注する。その後の投与量および頻度は凝固状態に応じて決定する。</p> <p>体重 2.5kg 未満の妊娠 36 週未満の早産児：出生時またはその直後に 0.4mg/kg(0.04ml/kg に相当)を筋注または静注する。この非経口投与量(0.4mg/kg)以上を投与しない(「特別な警告および使用上の特別な注意」参照)。その後の投与頻度は凝固状態に応じて決定する。</p> <p>母乳栄養の乳児：出生時および第 4～7 日の投与量の他に、出生 1 ヶ月後にさらに 2mg を経口投与する。ミルクを導入するまで 2mg を月 1 回経口投与することを推奨するが、これら追加投与の安全性または有効性データは報告されていない。</p> <p>治療</p> <p>最初に 1mg を静注し、臨床像および凝固状態に応じて必要であればさらに追加投与する。重症の失血およびビタミン K1 への遅延反応を補うために、Konakion 療法と共に、全血輸血または血液凝固因子の投与など即効性のある治療を同時に行う必要がある。</p> |
| | 対象年齢 | 新生児、乳児、小児 |
| | その他 | PDR Physicians Desk Reference 2006 を参考とした |
| 3. 有用性を示すエビデンスについて | 別添 2 (ア) ① の該当性について | 該当する |
| | 別添 2 (ア) ② の該当性について | |

| | | |
|-------------------------------------|---|-------|
| | <p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>1960年に、ビタミンK筋注群が非投与群に比べ、全ての出血症状、PTに関して有意差を認めたことが報告されている。また、1986年には、経口ビタミンK製剤の有効性に関するRCTが行われ、PIVKA II, PT,凝固因子の比較で、ビタミンK投与群（経口投与群・筋注群ともに）は、非投与群との間に有意差がみられたが、経口と筋注群の間には有意差がみられなかった。現在、乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防について、筋注と内服ともに差はないとされている。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> | |
| 4. (1) 適応 疾病の重篤度 等 | 別添2 (イ) ① の該当性について | 該当する。 |
| | 別添2 (イ) ② の該当性について | 該当する |
| | 別添2 (イ) ③ の該当性について | |
| | <p>評価理由</p> <p>生後24時間以内にみられる早発型、生後24時間以降にみられる典型例の新生児出血性疾患の原因として、ビタミンK欠乏症が挙げられる。同症の出血部位として多くは（早発型・典型例では）、消化管が最も頻度が高く、無治療または不十分なビタミンK投与であると、重篤な状態に陥る危険性がある。特に、早産児、他疾患を持ったような児であれば、より重症化しやすい。厚生労働省による予防投与の勧奨がなされた後は、同症によるものと報告された新生児出血性疾患はすべて、ビタミンKの非予防投与例であった。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> | |
| 4. (2) 小児 科領域におけ る医療上の有 用性 | 別添2 (ウ) ① の該当性について | 該当する |
| | 別添2 (ウ) ② の該当性について | |

| | | |
|---------|--|--|
| | 別添2 (ウ) ③ の該当性について | |
| | <p>評価理由</p> <p>海外では新生児に対する適応がある国が多く、本邦では厚生労働省から予防投与が推奨されている。予防投与普及後の全国調査では、本症の発症が減少傾向であることが明らかとなっており、出生後のビタミン K 製剤の予防投与は本症をゼロに近づけることが可能と考えられた。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> | |
| 5. 優先度 | 5有効成分中の 2 位 | |
| 6. 参考情報 | <p>現在の添付文書に適応症の追加を希望する。</p> <p>根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</p> | |
| 7. 連絡先 | <p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）等</p> <p>日本未熟児新生児学会 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部小児科 伊藤 進 Tel: 087-898-5111 Fax: 087-891-2172 E-mail: sitoh@kms.ac.jp</p> | |

ビタミンKチェックリスト文献一覧

- 1) 埜 嘉之：新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究 総括報告 厚生省心身障害研究 昭和63年度研究報告書 pp23-27
- 2) Vietti TJ, Murphy TP, James JA, et al: Observation on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. J Pediatr 1960; 56:343-6.
- 3) Sutherland JM, Gluek HI, Gleser G: Hemorrhagic disease of newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis. Am J Dis Child 1967; 113:524-33
- 4) O' Connor ME, Addiego JE, Jr et al.: Use of oral vitamin K to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. J Pediatr 1986 ; 108: 616-9.
- 5) Jorgensen FS, Felding P, Vinther S, et al: Vitamin K to neonates. Peroral versus intramuscular administration. Acta paediatr Scand 1991;304-7
- 6) von Kries R et al :Eur J Pediatr 147:106-112
- 7) 白幡 聡、白川嘉継：我が国における新生児ならびに乳児ビタミン K 欠乏性出血症の現状 日本未熟児新生児学会新生児希有疾患(病態)前方視的サーベイランス事業報告 日本未熟児新生児学会誌、2002;14:105-110
- 8) 宮地良介、白川嘉継、白幡 聡：わが国における新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の現状—全国調査成績一. 日産婦新生児血液誌、1997 ; 7 : 81-87

表 2 抗真菌薬に関する国内使用実態調査

日本未熟児新生児学会

1. 超低出生体重児への予防投与

全体では、19%が実施 (52/272 施設)

総合周産期センターは、45%が実施 (24/53 施設)

2. 使用している抗真菌剤 (全 52 施設)

| | | | |
|-----------------|----------|-------|--------------------|
| フルコナゾール | (ジフルカン) | 19 施設 | } 41 施設 (78.8%) |
| ホスフルコナゾール | (プロジフ) | 21 | |
| ----- | ----- | ----- | |
| ミコナゾール | (フロリード) | 8 | |
| ----- | ----- | ----- | |
| △ミカファンギン | (ファンガード) | 8 | |
| ----- | ----- | ----- | |
| △アンホテリシン B | (ファンギゾン) | 3 | |
| ----- | ----- | ----- | |
| アンホテリシン B リポ化製剤 | (アンビゾーム) | 3 | |

表 3 海外エビデンス (極低出生体重児に対する抗真菌薬予防投与の有効性)

| 文献 | 対象 | 薬 | 投与方法 | 効果 | 副作用 | 耐性 |
|---|-----------------------------------|-------------|--|---|--|----|
| Kaufman N Engl J Med 2001 ; 345 : 1660-6 | 1000g 未満 日令 5 未満 | fluconazole | 3mg/kg every 3day for 2W every 2days for 2W daily for 2W | colonization 60% vs 22% IFI 20% vs 0% (10 人感染し 4 人死亡) | NO | NO |
| Bertni J Pediatr 2005 ; 147 : 162-5 | 1500g 未満 中心静脈ライン | fluconazole | 6mg/kg every 3days for 1W daily for 3W | Fungal infection 9/119 vs 0 (うち 3 人死亡) mortalityrate 12.6% vs 8.1% | NO | |
| Kicklighter Pediatrics 2001 ; 107 : 293-8 | 1500g 未満 72 時間以内 | fluconazole | 6mg/kg every 3days for 1W daily for 3W | C. albicans 46% vs 15.1% 死亡率 20% vs 9.6% | ALT 15 vs 18.1IU/L | |
| Aghai J Perina 2006 ; 26 : 550-5 | 1000g 未満 | fluconazole | 3mg/kg every 3day for 2W every 2days for 2W daily for 2W | IFI 9/137 (6.6%) vs 0/140 (0%) 感染者のうち 6 人死亡 mortality 59.4 vs 25.7% | 胆汁鬱滞 8.8 vs 42.6% (退院時には差なし) | |
| Kaufman J Pediatr 2005 ; 147 : 172-9 | 1000g 未満 気管挿管 or 中心静脈ライン | fluconazole | N Engl J Med の方法 vs twice a week | colonization 12 vs 10% Candida Sepsis 5 vs 3% | NO | NO |
| Uko Pediatrics 2006 ; 117 : 1243-52 | 1500g 未満 or 32W 未満 3 日以上抗生剤を使用 | fluconazole | 3mg/kg | IFI 6 vs 1% | NO Dbil > 5mg/dl 12 vs 4 GOT > 150 11 vs 4 | |

表 4 抗真菌薬の承認状況

| 一般名 (商品名) | 国内承認 | 海外承認 | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|------|---|---|---------|
| | | 米 | 英 | 独 | 仏 |
| アムホテリシン B AMPH-B (ファンギゾン®) | △ (シロップのみ 静注は×) | ○ | ○ | | |
| アムホテリシン B リポソーム製剤 L-AMB (アムビゾーム®) | × (体重換算の用法用量設定はあり) | ○ | ○ | | |
| ミカファンギン MCFG (ファンガード®) | ○ (低出生体重児、新生児安全性確立していない) | × | ○ | ○ | ○ |
| フルコナゾール FLCZ (ジフルカン®) | × | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ホスフルコナゾール F-FLCZ (プロジフ®) | × | | | | |
| ポリコナゾール AMPH-B (フィエント®) | × | × | × | ○ | ○ |
| | | | | | (2 歳以上) |

表 5 薬理学的特性 抗真菌薬の作用機序と殺菌・静菌作用

| | アムホテリシン B | ミカファンギン | フルコナゾール | ポリコナゾール |
|----------|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 作用機序 | 細胞膜 直接傷害 | 細胞壁 合成酵素阻害 | 細胞膜 合成酵素阻害 | 細胞膜 合成酵素阻害 |
| アスペルギルス | 殺菌 | △ | × | 殺菌 |
| カンジダ | 殺菌 | 殺菌 | △ | △ |
| クリプトコッカス | 殺菌 | × | △ | △ |
| 接合菌 | 殺菌 | × | × | × |
| トリコスポロン | 殺菌 | × | △ | 殺菌 |
| フサリウム | 殺菌 | × | × | 殺菌 |

(△=静菌、×=効果なし)

長崎大学 河野 茂先生 編『深在性真菌症 Q&A2007 ガイドラインを踏まえて』医薬ジャーナル社
昭和大学 吉田 耕一郎先生、二木 芳人先生「Q15 真菌に対する静菌/殺菌の考え方は？」

表 6 抗真菌剤の薬物動態比較データ

| | AMPH注 | 5-FG | MCZ注 | FLCZ | ITCZ | MCFG |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 血中濃度 (µg/mL) (Cmax) | 0.5 ~ 3.5 (1mg/kg) | 10 ~ 35 (100mg/kg) | 0.96 ~ 3.5 (200 ~ 800mg) | 0.76 ~ 1.88 (25 ~ 100mg) | 0.25 ~ 0.55 (100mg) | 1.42 ~ 2.39 (25mg/日、7日後) |
| 血中濃度半減期 | 約 24 時間 | 3 ~ 6 時間 | 0.69 時間 (α相) 21.74 時間 (β相) | 30 時間 | 14 ~ 28 時間(β相) | 11.6 ~ 15.2 時間 |
| 血漿蛋白結合率 | 90 % ~ 95 % | 約 3 % ~ 4 % | 95 % ~ 98 % | 約 10 % | 94.9 % 以上 | 99.8 % |
| 髄液移行性 (対血中濃度%) | 2.5 % ~ 3.3 % (濃度 0.1µg/mL 以下) | 80 % | 3 % ~ 48 % | 52 % ~ 62 % (静注) | ほとんどなし | データなし |
| 臓器移行性 (主な臓器分布) | 肝>腎>肺 | ほぼ均等 | 肺>肝>腎 | 肝>肺>腎 | 肝>腎>肺 | 肺>腎>肝 |
| 排泄 (%) | 尿(9.1) < 糞便(29.4) (未変化体 72 時間) | 尿 (90 以上) | 尿(15.7) < 糞便(68) | 尿 (71.8) < 糞便 ほとんど代謝されず | 尿(35.2) < 糞便(54.1) | 尿(14.4) < 糞便(83.5) (ラット) |
| 代謝の有無 | ? | 代謝されない | 主に肝代謝 | 尿中排泄 | 主に肝代謝 | 主に肝代謝 |

4. 新たなエビデンスの作成検討

極低出生体重児の真菌感染予防に使用したミカファンギン PK データを検討、論文報告した。ミカファンギンの極低出生体重児への投与期間は、平均 13 日間 (4 ~ 31 日) で投与期間中、全例で真菌感染症を予防でき、また有害作用はインダシンによると考えられるクレアチニン上昇が 2 例に認められたが、退院までに低下し、本剤による明らかな副作用もなく安全に使用できた。図 4 に出生体重別にみたミカファンギン血中濃度の推移を示す。プロトコール通りに採血、測定できた 20 名の平均在胎週数は 29.7 ± 2.8 週 (25 週 2 日 ~ 34 週 3 日)、平均出生体重は 1071 ± 224g (624 ~ 1476 g) であり、この結果より one compartment model の first order kinetics を用いて解析した。全症例における各薬物動態パラメータは分布容積 Vd(L/kg)=0.717 ± 0.270、消失速度係数 ke(1/hr)=0.0982 ± 0.022、クリアランス CL(L/hr · kg)=0.069 ± 0.027、血中消失半減期 T1/2(hr)=7.515 ± 2.015 であった (表 7)。

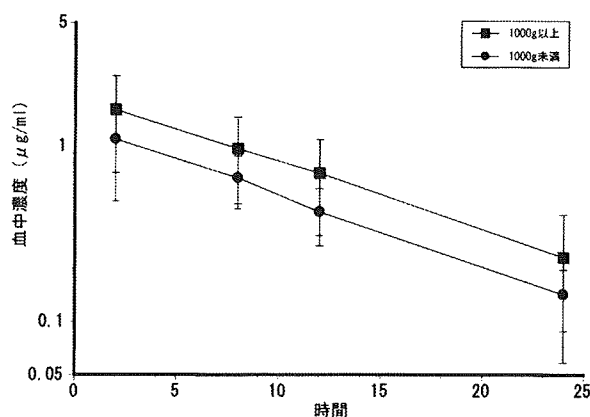


図 4 出生体重別にみたミカファンギン血中濃度の推移

表 7 対象児の背景と各薬物動態パラメータの結果

| | 出生体重 | | |
|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | 1000g 未満 | 1000 ~ 1500g | 全体 |
| 症例数 | 9 | 11 | 20 |
| 在胎週数 (週) | 28.2 ± 2.2 | 31.0 ± 2.4 | 29.7 ± 2.8 |
| 出生体重 (g) | 878.0 ± 118.7 | 1229.6 ± 140.9 | 1071 ± 224 |
| 性別 (男児/女児) | 3/6 | 5/6 | 8/12 |
| Vd (L/kg) | 0.805 ± 0.233 | 0.646 ± 0.288 | 0.717 ± 0.270 |
| ke (/hr) | 0.100 ± 0.022 | 0.096 ± 0.022 | 0.098 ± 0.022 |
| CL (L/hr · kg) | 0.078 ± 0.022 | 0.062 ± 0.029 | 0.069 ± 0.027 |
| T 1/2 (hr) | 7.336 ± 2.132 | 7.661 ± 2.005 | 7.515 ± 2.015 |

D. 考察および結論

日本未熟児新生児学会では、ひとつでも多くの適応外使用医薬品を解決することを目的として医師主導治験、小児薬物療法検討会議での検討をすすめた。その結果、クエン酸フェンタニル、フェノバルビタール、アシクロビルの 3 つの医薬品において、添付文書の改訂等大きな成果が認められた。

これらに続く適応外使用医薬品としては別紙のプライオリティリストに掲げた医薬品を中心にエビデンス研究をすすめてきた。特にビタミン K 欠乏性出血症に対する乳児ビタミン K₂ に関してはエビデンスも整っており、チェックリストの修正を行い、本年度より小児薬物療法検討会議に引き続いて行われる有識者会議へ資料を提出し、問題の解決をめざしている。

さらに、臨床での使用頻度が高く生命予後に影響する抗真菌薬、鎮静薬に関する国内使用実態調査ならびにエビデンス調査を行ったところ、新生児集中治療の中心である総合周産期母子医療センターにおいて約半

表 8 新生児、小児、成人におけるミカファンギン PK データ

TABLE 3. Comparison of Micafungin Pharmacokinetic Parameters Between the Present Neonate Cohort and Populations of Children and Adults

| Population | t _{1/2} (h) | K _e (1/h) | V _{d,ss} (L/kg) | Cl (mL/h/kg) |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|--------------|
| Neonates < 1500g (n = 20) | | | | |
| Mean | 7.5 | 0.098 | 0.717 | 69 |
| SD | 2.0 | 0.022 | 0.270 | 27 |
| 95 % CI | 2.9-11 | 0.066-0.24 | 0.30-1.1 | 19-21 |
| Neonates < 1000g (n = 15) | | | | |
| Mean | 8.3 | 0.088 | 0.435 | 38.9 |
| SD | 1.8 | 0.02 | 0.111 | 12.1 |
| 95 % CI | 7.4-9.2 | 0.08-0.1 | 0.378-0.491 | 32.8-45.0 |
| Children 2-8 years old (n = 33) ¹⁴ | | | | |
| Mean | 11.5 | 0.064 | 0.335 | 22.5 |
| SD | 2.9 | 0.016 | 0.16 | 8.6 |
| 95 % CI | 10.5-12.4 | 0.059-0.069 | 0.28-0.39 | 19.6-25.4 |
| Children 9-17 years old (n = 32) ¹⁴ | | | | |
| Mean | 13.4 | 0.056 | 0.243 | 15.1 |
| SD | 3.8 | 0.018 | 0.074 | 6.3 |
| 95 % CI | 12.1-14.7 | 0.05-0.062 | 0.216-0.271 | 12.87-17.24 |
| Adults (n = 48) ⁶ | | | | |
| Mean | 13.1 | 0.055 | 0.256 | 14.6 |
| SD | 3.0 | 0.01 | 0.052 | 3.4 |
| 95 % CI | 12.2-13.9 | 0.052-0.058 | 0.241-0.271 | 13.6-15.5 |

t_{1/2} indicates half-life; K_e, elimination rate constant; V_{d,ss}, steady-state volume of distribution; Cl, clearance; SD, standard deviation; 95 % CI, 95 % confidence interval.

数の施設で極低出生体重児への抗真菌薬予防投与が施行されていることが判明した。しかし、新生児への適応がある抗真菌薬はほとんどなく、新生児、低出生体重児における安全で、有効な抗真菌薬の適正な投与方法の検討が重要な課題であることがわかった。そこで、極低出生体重児におけるミカファンギン予防投与時の pharmacokinetics の検討を行ったところミカファンギン初回投与開始後 24 時間の平均血中濃度は 0.19 mg/L (出生体重 1000g 以上での平均は 0.23 mg/L、1000g 未満での平均は 0.14 mg/L) で、*Candida parapsilosis* を除くカンジダおよびアスペルギルス属に対する MIC (カンジダ属で 0.0156~0.125 mg/L、アスペルギルス属で 0.0078~0.0156 mg/L) を十分に超えており、新生児でも 1 mg/kg という MCFG の投与量は適切と思われる。また、ミカファンギン最終投与開始 24 時間後の血中濃度の平均は 0.27 mg/L (出生体重 1000g 以上での平均は 0.29 mg/L、1000g 未満での平均は 0.25 mg/L) で、初回投与開始 24 時間後の血中濃度よりは有意に上昇していたものの、蓄積性の問題はほとんどないものと思われた。今回の結果を、これまでに報告された

MCFG の pharmacokinetics の検討結果と比較してみると (表 8)、Heresi らの 1000g 以下の低出生体重児での結果とはほぼ同様に、より大きい乳児や小児、成人と比べて V_d、CL は大きく、T_{1/2} は短くなっていた。Heresi らの低出生体重児での結果と同様に、小児や成人と比べて新生児で V_d が大きいことは、新生児は細胞外水分量が大きいことが影響していると思われた。現在、抗真菌薬の超低出生体重児への予防投与は各施設において種々の薬剤を経験的に様々な投与量、投与間隔、投与日数で使用されている状況であり、今後抗真菌薬の予防投与におけるガイドラインの作成等を現在までのエビデンスを考慮して構築していくことが大切と思われた。

E. 参考文献

1. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New Engl J Med* 2001; 345: 1660-1666
2. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, et al:

- Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107: 293-298
3. Wenzl TG, Schefels J, Hornchen H, et al: Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 661-662
 4. 竹村昌彦, 末原則幸, 藤村正哲. 参加要因と新生児感染症. 周産期感染症'99. 周産期医 1999; 29: 326-331
 5. 川上義. 新生児カンジダ症. *小児科* 2005; 46: 1539-1545
 6. 大城誠. 超低出生体重児に対する抗真菌薬の予防投与. *小児科診療* 2007; 70: 645-649
 7. 越前宏俊. 小児のくすり: PK/PDの基礎知識. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2006; 19: 157-159
 8. 伊藤進. 新生児の薬物代謝の特徴. 小川雄之亮, 多田裕, 中村肇, 仁志田博司 編. *新生児学* 初版, メディカ出版, 大阪 1995; pp 801-805

F. 研究発表

<論文>

1. Kawada M, Kondo M, Itoh S, et al. An Evaluation of prophylactic Micafungin in very low birth weight infants by pharmacokinetics. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 840-842
- ### <雑誌発表>
1. 大久保賢介, 河田興, 伊藤進, 山崎俊夫, 中村秀文, 藤村正哲. 小児科学各分科会での off-label drug 承認への戦略 日本未熟児新生児学会での off-label drug 承認への取り組み. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2007; 20: 28-28
 2. 大久保賢介, 久保井徹, 河田興, 日下隆, 磯部健一, 伊藤進. 新生児単純ヘルペス感染症のクリニカルエビデンスについて. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2007; 43: 418
 3. 河田興, 大久保賢介, 伊藤進. 医師主導型治験の現状 新生児領域における取り組み 新生児における医師主導治験 (新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール). *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2007; 20: 50-52
 4. 河田興, 日下隆, 大久保賢介, 安田真之, 磯部健一, 伊藤進. 新生児けいれんに対する静注用フェノバルビタール (新生児領域における医師主導治験). *日本小児科学会誌* 2008; 112: 217
 5. 河田興, 大久保賢介, 伊藤進. [こどものくすり] 小児適応外使用の取り組み 新生児領域における適応外使用の問題解決方法から. *香川県小児科医会会誌* 2008; 29: 4-7
 6. 白幡聡. 乳児ビタミンK欠乏性出血症 —最近の動向—. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2008; 20: 23-30
 7. 伊藤進. 小児オフラベル薬使用と治験の推進. *日本小児科学会雑誌* 2008; 112: 1519-1526
 8. 伊藤進. 褥婦における薬物療法の基礎知識. *臨床婦人科産科* 2008; 62: 1161-1165
 9. 伊藤進. 胎児・新生児期のビリルビン代謝と薬物代謝. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2008; 20: 15-22
 10. 久保井徹, 小谷野耕佑, 中村信嗣, 大久保賢介, 河田興, 日下隆, 磯部健一, 伊藤進. 免疫性溶血性黄疸に対する免疫グロブリン療法: 臨床試験デザインの検討. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2008; 21: 50-56
 11. 中村信嗣, 大久保賢介, 小谷野耕佑, 久保井徹, 河田興, 日下隆, 磯部健一, 伊藤進. 添付文書への予防薬記載について (ビタミンK2シロップ, ケイツーN静注). *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2008; 21: 101-104
 12. 伊藤進. 薬物血中濃度 周産期医学増刊号 2008; 38: 378-382
 13. 伊藤進. Late preterm 児の生物学的特徴と疾患 —薬物—. *周産期医学* 2008; 38: 989-993
 14. 伊藤進, 辻繁子. 小児の薬物療法と薬の飲ませ方. *臨床と研究* 2009; 86: 410-416
 15. 伊藤進, 大久保賢介. 小児オフラベル薬使用の現状と治験. *小児科* 2009; 50: 1485-1493
 16. 伊藤進. 新生児の未承認・適応外使用医薬品. *周産期医学* 2009; 39: 1627-1637
 17. 河田興. フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥