



トミロン[®]細粒小児用 20%の 服用性および調剤性に関する検討

山藤 満¹⁾／長谷川史朗²⁾／田島良浩²⁾／久保佳子³⁾／
富田裕將³⁾／佐藤吉壮¹⁾

● 要旨

近年、経口セフェム系抗菌薬は、耐性菌の問題から、各種治療ガイドラインにおいて高用量投与が推奨されているが、とくに小児の場合は1回服用量が多くなることで、服薬コンプライアンスの低下が懸念される。今回、製剤中のセフテラム ピボキシル含率を、現行の10%から20%に高めた製剤であるトミロン[®]細粒小児用 20%について、服用性および調剤性に関する項目について評価した。懸念された「苦味」については、粉のまま服用および水に懸濁して服用のいずれにおいても、10%製剤と同様に十分に抑制されていた。「ざらつき」も両製剤で同様であった。総合的な「服用性」については、粉のまま服用および水に懸濁して服用のいずれにおいても、優れることが示された。各種飲食物との混和においても服用性の低下は認められず、牛乳、アイスクリーム、イチゴジャムおよび服用ゼリー（いちご味）は特に服用性に優れると評価された。トミロン[®]細粒小児用 20%は10%製剤と比較し、1回服用量が半分で、服用および取り扱いに適した「かさ」の製剤であった。スプーン上で水へ混合・懸濁して服用させることを想定した場合、少量の水での混合が十分に可能であり、服用しやすいと考えられた。トミロン[®]細粒小児用 20%を水に混和・懸濁した場合の懸濁分散性は、10%製剤と同程度であり、起泡性は認められず、投薬に際して問題ないと考えられた。調剤性については5日分投与量の分包実験において、分包のばらつきが少なく、回収率は100%に近い値を示し、調剤指針の分割包装に関する基準を満たすことが検証された。分包機での分包操作上も特に問題とされる事象は観測されず、高含率製剤化に伴い1包当たりの分包量が減少したにもかかわらず、調剤性に優れた細粒であると考えられた。以上のことから、トミロン[®]細粒小児用 20%は、高用量投与での服薬コンプライアンスを向上させ、耐性菌などによる小児細菌感染症の治療を確実に達成するものと期待される。

キーワード：セフテラム ピボキシル， トミロン[®]細粒小児用 20%， 耐性菌， 高用量， 服薬コンプライアンス， 服用性， 苦味， 混合・懸濁， 調剤性， 分包

はじめに

セフテラム ピボキシルは富山化学工業株式会社で創製されたプロドラック型経口用セフェム系抗菌薬である。1987年にはトミロン[®]錠 50 およびトミロン[®]錠 100 が、1990年にはトミロン[®]細粒小児用 10%が発売され、細粒については、成人（嚥下困

難等により錠剤の使用が困難な場合）に対する適応も取得している¹⁾。

小児科診療の70%以上は感染症に関連しており、その中でも呼吸器および耳鼻咽喉科領域の感染症の割合が高い。これらの感染症の代表的な原因菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスおよびA群β溶血性連鎖球菌である^{2)~4)}。

小児の細菌感染症の治療において、近年ワクチンが導入され重症度等の改善はみられたが⁵⁾⁶⁾、耐性菌の課題は依然存在したままである。すなわち、現

1) SUBARU 健康保険組合太田記念病院
2) 株式会社太田中央薬局
3) 富山化学工業株式会社

表1 検討薬剤

薬 剤	用法・用量	1回投与量	
		体重 10 kg の場合	体重 15 kg の場合
トミロン [®] 細粒小児用 20%	9～18 mg/kg 3分割	3 mg/kg, 0.15 g 6 mg/kg, 0.3 g	3 mg/kg, 0.23 g 6 mg/kg, 0.45 g
トミロン [®] 細粒小児用 10%	9～18 mg/kg 3分割	3 mg/kg, 0.3 g 6 mg/kg, 0.6 g	3 mg/kg, 0.45 g 6 mg/kg, 0.9 g

在, 肺炎球菌では中等度耐性を含めたペニシリン耐性肺炎球菌〔penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP) および penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)〕の分離率が約50%, インフルエンザ菌ではβ-ラクタマーゼ非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌〔β-lactamase-nonproducing ampicillin-intermediate-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAI) および β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR)〕の分離率が約50～65%との報告もあることから³⁾⁷⁾, 治療可能な抗菌薬が限られているのが現状である。軽症例の初期治療薬として広く使用されてきた経口セフェム系抗菌薬は, PK/PD (Pharmacokinetics / Pharmacodynamics) 理論に基づく検討結果などから, これらのペニシリン耐性菌に対して通常の用量では十分な治療効果が得られないことが明らかになっており, 各種治療ガイドラインでは高用量投与が推奨されている^{2)~4)}。

トミロン[®]細粒小児用10%の承認用法・用量は, 「通常, セフテラム ピボキシルとして1日量9～18 mg (力価) /kgを3回に分割して経口投与する」こととされ, 承認最大用量の18 mg (力価) /kg/日を投与することで, セフェム系薬のPK/PDパラメーターであるTime above MICの延長に伴い, PISP, PRSP, BLNAR分離例においても治療効果が確認されている⁸⁾⁹⁾。

一方, 服薬コンプライアンスの点から観ると, 病識のない小児では服薬拒否がしばしば認められ, 期待する治療効果が得られないばかりでなく, 耐性菌の出現を助長する恐れがある。そのため, 治療薬選択上, 服用性は重要な課題のひとつである。服用性には薬剤本体の味や臭いに加え, 1回服用量, 1日投与回数, 投与期間などが重要な因子とされてい

る¹⁰⁾¹¹⁾。中でも1回服用量に関しては, 小児患者およびその保護者に対するアンケート調査で, 服薬拒否・困難の理由の上位に「服用量が多いこと」が挙げられており¹²⁾¹³⁾, また, 小児の処方では服用量が多いと飲み残しの原因になるとの指摘もある¹⁴⁾。小児が嫌がらずに服用できる量の目安は, 乳幼児で0.3～0.5 g, 年長児で0.5～1.0 gとされている¹²⁾。トミロン[®]細粒小児用10%で18 mg (力価) /kg/日のセフテラム ピボキシルを服用する場合, 体重10 kg (1～2歳児に相当¹⁵⁾) および20 kg (5～6歳児に相当¹⁶⁾)の患児の1回服用量はそれぞれ0.6 gおよび1.2 gになり, すべての小児が違和感なく服用しやすい量とは言い難い。さらに, 小児の細菌感染症の治療では抗菌薬が単剤で処方されることは少なく, レセプトデータによると, 経口セフェム系抗菌薬が処方された小児患者の約95%に気道粘液調整・粘膜正常化薬および鎮咳薬などの併用薬が処方されており¹⁷⁾¹⁸⁾, さらに服用しにくい量となる。セフェム系抗菌薬の高用量投与において, 良好な服薬コンプライアンスを達成するためには, 1回服用量を少なくすることが必須と考えられた。

このような状況下, 1回服用量を減らし, セフテラム ピボキシルの高用量投与での服薬コンプライアンスを向上させ, 耐性菌などによる小児細菌感染症の治療を確実に達成するため, トミロン[®]細粒小児用20%が開発・承認された。

そこで, 今回はトミロン[®]細粒小児用20%および1990年の発売以来使用されてきたトミロン[®]細粒小児用10%について, 投与量(かさ), 懸濁分散性・起泡性および服用性に関する比較を行った。また, トミロン[®]細粒小児用20%について, 各種飲食物と懸濁または混和した場合の服用性について検討した。さらに, トミロン[®]細粒小児用20%は1回投与量が少なく, 分包質量偏差によって, 処方された用

表2 懸濁分散性および起泡性の評価基準

	評価基準
懸濁分散性	○：良好（分散均一） △：ほぼ均一（分散やや不均一，やや沈降） ×：不良（分散不均一，沈降）
起泡性	－：泡なし ±：泡わずかにあり ＋：泡あり ≡：泡極めて多い

表4 ざらつきに関する評価基準

ざらつき分類	スコア
大変良い (極めて服用しやすい舌触りである)	1
やや良い (服用しやすい舌触りである)	2
ふつう (服用に支障の無い舌触りである)	3
やや悪い (服用に抵抗のある舌触りである)	4
悪い (極めて服用しにくい舌触りである)	5

量を正しく服用できない可能性が懸念されたことから、調剤性についても検討したので報告する。

検討薬剤および方法

検討薬剤である、トミロン[®]細粒小児用 20%およびトミロン[®]細粒小児用 10%の用法・用量および1回投与量を表1に示した。

1. 投与量（かさ）

体重 15 kg あたりの 1 回投与量として、トミロン[®]細粒小児用 20% 0.23 g および 0.45 g、トミロン[®]細粒小児用 10% 0.45 g および 0.9 g を秤取し、ガラス管（内径 9 mm、高さ 50 mm）およびスプーン（ボウル部長径 46 mm、短径 27 mm）に入れ、目視にて「かさ」を観察した。なお、コントロールに、水 1 mL を入れたガラス管およびスプーンをおいた。

2. 懸濁分散性・起泡性

体重 15 kg あたりの 1 回投与量として、トミロン[®]細粒小児用 20% 0.23 g および 0.45 g、トミロン[®]細粒小児用 10% 0.45 g および 0.9 g をガラス瓶

表3 服用性に関する判定基準

服用性分類	スコア
非常に飲みやすい	1
飲みやすい	2
ふつう	3
飲みにくい	4
飲めない	5

表5 苦味に関する評価基準

苦味の分類	スコア
苦味を全く感じない	1
苦味をわずかに知覚できる	2
少し苦味を感じる	3
苦味を感じる	4
強烈な苦味を感じる	5

に秤取し、水 5 mL を添加し手振りにて混和・懸濁した。懸濁直後および 1 分経過後、目視にて懸濁分散性および起泡性を表2に示した評価基準で評価した。

3. 服用性

健康成人 20 名により両製剤の服用性を評価した。

3-1. 判定基準

評価方法は「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁹⁾を参考に、表3に示す判定基準により服用性を5段階でスコア化した。また、ざらつきおよび苦味については、表4および表5に示す評価基準により、それぞれ5段階のスコアで評価した。

なお、服用性を評価した後は、製剤を吐き出し、口腔内を十分量の水で数回すすぎ、口腔内に製剤が残らないように配慮した。

3-2. 試験方法

3-2-1. 粉末および水に懸濁時の服用性

トミロン[®]細粒小児用 20% 0.3 g またはトミロン[®]細粒小児用 10% 0.6 g を粉末のまま口に含み、服用性を評価した。また、各製剤を約 10 mL の水で混和・懸濁し、1分後に懸濁液を 10 秒間口に含み、服用性を評価した。また、服用性と合わせて、ざらつき、苦味についても評価した。

表6 懸濁または混和する飲食物および服薬補助ゼリー

飲食物および服薬補助ゼリー	商品名	販売元
牛乳	明治おいしい牛乳	明治
アイスクリーム	バニラアイスクリーム	ハーゲンダッツ ジャパン
プリン	プッチンプリン	江崎グリコ
イチゴジャム	55 イチゴジャム	アヲハタ
リンゴジュース	幼児りんご100%ジュース	江崎グリコ
服薬補助ゼリー (ぶどう味)	おくすり飲めたね ぶどう味	龍角散
服薬補助ゼリー (チョコレート味)	おくすり飲めたね チョコレート味	龍角散
服薬補助ゼリー (イチゴ味)	お薬じょうず服用ゼリー 顆粒タイプいちご	アサヒグループ食品 (和光堂)

表7 分包条件

No.	薬 剤	想定体重	1回投与量 (1日投与量)	5日分投与量
1	トミロン [®] 細粒小児用 20% 6 mg/kg/回	20 kg	0.6 g (1.8 g)	9.0 g
2		10 kg	0.3 g (0.9 g)	4.5 g
3		5 kg	0.15 g (0.45 g)	2.25 g
4		3 kg	0.1 g (0.3 g)	1.5 g
5	トミロン [®] 細粒小児用 20% 6 mg/kg/回 乳糖*で賦形	3 kg	0.1 g + 乳糖 0.2 g (0.3 g + 乳糖 0.6 g)	1.5 g + 乳糖 3.0 g
6	トミロン [®] 細粒小児用 10% 3 mg/kg/回	10 kg	0.3 g (0.9 g)	4.5 g

*: 日本薬局方 乳糖水和物「ヨシダ」(結晶状), 吉田製薬

平均質量: 1包ごとに薬剤量を電子天秤で秤量し, 15包の平均値を算出する。

変動係数: 1包中の薬剤質量の標準偏差の平均質量に対する比 (%)

回収率: 秤量した細粒の質量に対する分包後の細粒の質量割合 (%)

操作性: 問題なし, 問題あり (問題点を記載する)

3-2-2. 各種飲食物と混和した時の服用性 (トミロン[®]細粒小児用 20%のみ)

表6に示した各種飲食物とトミロン[®]細粒小児用 20% 0.3 gを懸濁または混和し, 1分後に10秒間口に含み, 服用性を評価した。懸濁または混和する飲食物の量は, 飲料の場合は約10 mL, 半固形食品の場合は約10 g (小さじ約1杯) とした。

4. 調剤性

自動分包機としてDuet GRAN・C・GP (型式: HP-93HUT・C・GP, 株式会社タカゾノ社製)を用いた。表7に示したトミロン[®]細粒小児用 20%および

トミロン[®]細粒小児用 10%の1回投与量に相当する5日分の投与量を秤取し, 調剤において通常使用されている自動分包機の標準設定を用い, 15包に分包した。1包毎の製剤の質量から, 「平均質量」, 「変動係数」を求めた。また, 分包機に投入した製剤総質量に対する分包された製剤総質量の割合を「回収率」として求めた。さらに, 分包時の条件設定のしやすさおよび分包後の分包機への粉末の付着具合を観察した結果から, 「操作性」を「問題なし」および「問題あり」の2段階で判断した。



写真1 両製剤の体重15 kgあたりの1回投与量(かさ)









		トミロン [®] 細粒小児用 20%		トミロン [®] 細粒小児用 10%	
		3 mg/kg 0.23 g	6 mg/kg 0.45 g	3 mg/kg 0.23 g	6 mg/kg 0.45 g
懸濁直後	懸濁性	○ (良好)	○ (良好)	△ (やや沈降)	△ (やや沈降)
	起泡性	- (泡なし)	- (泡なし)	- (泡なし)	- (泡なし)
	写真				
懸濁1分後	懸濁性	△ (やや沈降)	△ (やや沈降)	△ (やや沈降)	△ (やや沈降)
	起泡性	- (泡なし)	- (泡なし)	- (泡なし)	- (泡なし)
	写真				

写真2 両製剤の体重15 kgあたりの1回投与量の懸濁分散性・起泡性

表8 粉末および水に懸濁時の服用性評価結果

製 剤	服用方法	服用性スコア (mean ± S.D.)	評 価
トミロン [®] 細粒小児用 10%	粉 末 水に懸濁	2.9 ± 1.0 2.4 ± 0.7	ふ つ う 飲みやすい
トミロン [®] 細粒小児用 20%	粉 末 水に懸濁	2.7 ± 0.9 2.3 ± 0.8	ふ つ う 飲みやすい

結 果

1. 投与量 (かさ)

両製剤の1回投与量を写真1に示した。トミロン[®]細粒小児用20%はトミロン[®]細粒小児用10%と比較して、セフテラム ピボキシルが3 mg/kgおよび6 mg/kgのいずれにおいても、細粒としての投与量 (かさ) は約半分であった。

2. 懸濁分散性・起泡性

両製剤を精製水5 mLに混和・懸濁した場合の懸濁分散性および起泡性を写真2に示した。懸濁直後の分散性は、トミロン[®]細粒小児用20%では沈殿が少なく、トミロン[®]細粒小児用10%より優れていた。一方で、懸濁1分後における両製剤の評価はともに「やや沈降 (△)」であり、差は認められなかった。また、両製剤ともにほとんど泡はみられなかった。いずれの製剤においても、懸濁1分以内の服用であれば問題ないと考えられた。

3. 服用性

3-1. 粉末および水に懸濁時の服用性

トミロン[®]細粒小児用20%およびトミロン[®]細粒小児用10%の健康成人20名による服用性評価結果を表8および図1に示した。両製剤ともに粉末では「ふつう」であり、水に懸濁した際は「飲みやすい」という評価であった。

服用時のざらつきの評価結果を図2に示した。粉末、水に懸濁ともに、両製剤とも「ふつう」の判定であったが、水に懸濁時は、トミロン[®]細粒小児用20%の方がより優れる傾向を示した。また、服用中・服用後の苦味の評価結果を図3に示した。粉末、水に懸濁ともに、両製剤に差は認められず、「苦味をわずかに知覚できる」から「少し苦味を感じる」の範囲にあった。

総合して、トミロン[®]細粒小児用20%およびトミロン[®]細粒小児用10%の両製剤は同等の服用性を有

することが示された。

3-2. 各種飲食物と混和した時の服用性

トミロン[®]細粒小児用20%を各種飲食物と混和した時の健康成人20名による服用性評価結果を表9に示した。今回使用した飲食物では、「飲みやすい」と評価されたものが多くみられ、服用ゼリー (ぶどう味) および服用ゼリー (チョコレート味) では「ふつう」と評価された。「飲みにくい」や「飲めない」と評価されたものはみられなかった。

4. 調 剤 性

トミロン[®]細粒小児用20%およびトミロン[®]細粒小児用10%の分包性を評価した結果を表10に示した。いずれの条件においても、分包のばらつきを示す変動係数は調剤指針の分割包装に関する基準²⁰⁾である6.1%以下であり、ばらつきのない調剤ができることがわかった。回収率は100%に近い値を示しており、損失量の割合を2%以下とする調剤指針の分割包装に関する基準²⁰⁾を満たした。

また、表10に示したいずれの包装条件においても通常の薬局で用いられている操作条件にて、分包機への付着粉末が少ない状態で分包でき、操作性に問題はなかった。

考 察

近年、経口セフェム系抗菌薬は耐性菌の問題から各種治療ガイドラインにおいて高用量投与が推奨されている。現行のトミロン[®]細粒小児用10%を高用量投与とした場合、1回服用量が小児にとって服用困難な量となることが想定され、服薬コンプライアンスの低下が懸念されている。製剤中のセフテラムピボキシル含率を10%から20%に高めた製剤、すなわち、トミロン[®]細粒小児用20%について、今回、服用性および調剤性に関連する項目について評価した。

セフテラム ピボキシルは苦味を有することか

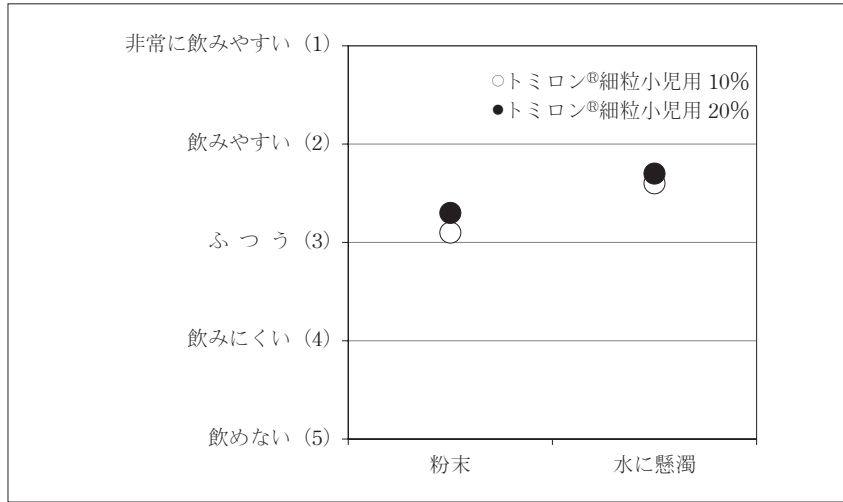


図1 粉末および水に懸濁時の服用性評価結果

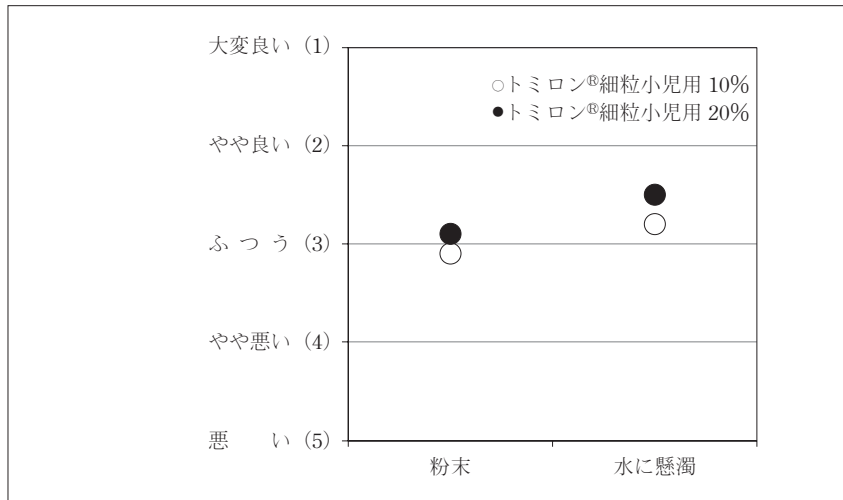


図2 粉末および水に懸濁時のざらつき評価結果

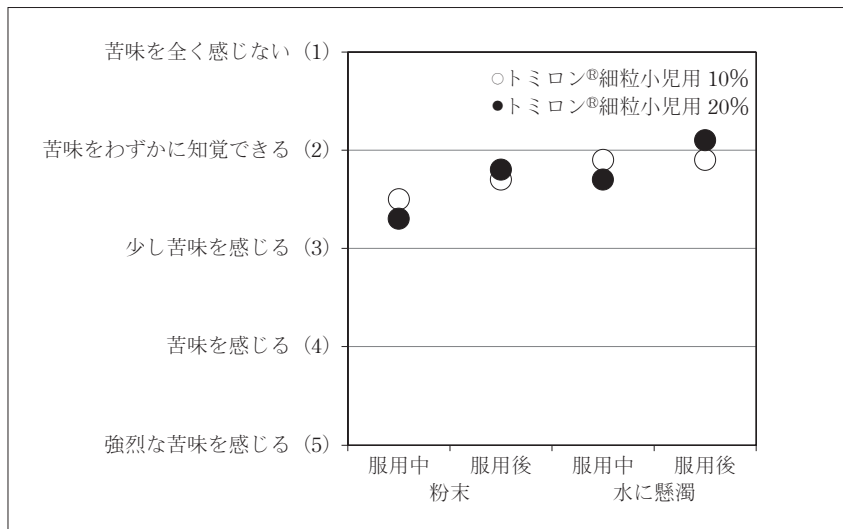


図3 粉末および水に懸濁時の苦味評価結果

表9 各種飲食物と混和した時の服用性評価結果

飲食物	服用性スコア (mean ± S.D.)	評 価
牛 乳	1.5 ± 0.9	飲みやすい
アイスクリーム	1.5 ± 0.9	飲みやすい
イチゴジャム	1.8 ± 0.8	飲みやすい
服用ゼリー (いちご味)	1.8 ± 1.1	飲みやすい
りんごジュース	2.0 ± 1.0	飲みやすい
プ リ ン	2.3 ± 0.9	飲みやすい
服用ゼリー (ぶどう味)	2.7 ± 1.1	ふ つ う
服用ゼリー (チョコレート味)	3.0 ± 0.9	ふ つ う

表10 調剤性試験結果

薬 剤	トミロン [®] 細粒小児用 20%					トミロン [®] 細粒 小児用 10%
	0.6 g	0.3 g	0.15 g	0.1 g	0.1 g	0.3 g
1 回投与量	0.6 g	0.3 g	0.15 g	0.1 g	0.1 g	0.3 g
賦形剤	—	—	—	—	乳糖 0.2 g	—
平均質量 (g)	0.59	0.30	0.15	0.10	0.29	0.30
変動係数 (%)	2.0	2.5	4.4	2.9	2.6	4.7
回収率 (%)	99.9	100.2	100.5	98.0	98.7	99.9
操作性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

ら、高含率製剤化による苦味の発現が懸念された。しかしながら、トミロン[®]細粒小児用 20%の「苦味」について評価したところ、粉のまま服用および水に懸濁して服用のいずれにおいても、服用中から服用後を通し、トミロン[®]細粒小児用 10%と同様に十分に苦味抑制されていた。また、「ざらつき」も両製剤で同様であった。総合的な「服用性」については、粉のまま服用および水に懸濁して服用のいずれにおいても、トミロン[®]細粒小児用 20%はトミロン[®]細粒小児用 10%と同様に優れることが示された。

トミロン[®]細粒小児用 20%の各種飲食物との混和においても服用性の低下は認められなかった。服用性スコアが 2.3 である水に懸濁した場合と比較し、牛乳、アイスクリーム、イチゴジャムおよび服用ゼリー (いちご味) の服用性スコアはそれぞれ 1.5, 1.5, 1.8 および 1.8 であり、これらは特に服用性に優れると評価された。

また、トミロン[®]細粒小児用 20%はトミロン[®]細粒小児用 10%と比較し、1 回服用量が半分であり、高用量投与を想定した場合、服用および取り扱いに適した「かさ」の製剤であった。また、スプーン上で水へ混合・懸濁して服用させることを想定した場

合、トミロン[®]細粒小児用 20%は少量の水での混合が十分に可能であり、服用しやすいと考えられた。トミロン[®]細粒小児用 20%を水に混和・懸濁した場合の懸濁分散性は、トミロン[®]細粒小児用 10%と同程度であり、起泡性は認められず、実際の投薬に際して問題ないと考えられた。

さらに、調剤性について評価したところ、1 回投与量 6 mg/kg の設定で体重 3 kg から 20 kg を想定した 5 日分投与量の分包実験において、1 包質量の変動係数は 2.0 ~ 4.4% の範囲で推移し、分包のばらつきが少なく、また、回収率は 100% に近い値を示し、調剤指針の分割包装に関する基準を満たすことが検証された。さらに、一般的に使用される分包機の操作条件でトミロン[®]細粒小児用 20%は分包操作上、特に問題とされる事象は観測されず、調剤性にも優れた細粒と評価できた。トミロン[®]細粒小児用を 10% から 20% の高含率製剤とすることで 1 包当たりの分包量が減少し、変動係数の悪化が懸念されたが、分包量が 0.1 g の場合においてもばらつきなく分包できることから、トミロン[®]細粒小児用 20%は調剤性に優れた細粒であると考えられた。

ま と め

トミロン[®]細粒小児用20%の服用性および調剤性について、トミロン[®]細粒小児用10%との比較評価を行った。その結果、トミロン[®]細粒小児用20%は、1回服用量が半分であり、苦味抑制された優れた服用性を有しており、また、分包量が少ない場合でも調剤性に優れることが明らかとなった。

以上のことから、トミロン[®]細粒小児用20%は、高用量投与での服薬コンプライアンスを向上させ、耐性菌などによる小児細菌感染症の治療を確実に達成するものと期待される。

利益相反：本研究実施にあたり、富山化学工業株式会社より薬剤および資材の提供を受けている。

参 考 文 献

- 1) 医薬品インタビューフォーム：トミロン[®]錠50, 100・トミロン[®]細粒小児用10%, 2015年10月(改訂第11版), 大正富山医薬品株式会社, 富山化学工業株式会社。
- 2) 尾内一信, 黒崎知道, 岡田賢司, 石和田稔彦, 岩田敏, 江口博之, 他：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011, 協和企画, 東京, 2011。
- 3) 工藤典代, 高橋晴雄, 宇野芳史, 上出洋介, 中山健夫, 飯野ゆき子, 他：小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版, 金原出版, 東京, 2013。
- 4) 山中 昇, 飯野ゆき子, 宇野芳史, 工藤典代, 黒野祐一, 洲崎春海, 他：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版. 日本鼻科学会誌 **49**: 143-98, 2010。
- 5) 生方公子：ペニシリン耐性肺炎球菌 乳幼児へのPCV7導入前後における肺炎球菌の変化. 臨床検査 **60**: 44-50, 2016。
- 6) 大石和徳：今日の肺炎球菌感染症. 日内会誌 **104**: 2301-2306, 2015。
- 7) 佐藤吉壮, 豊永義清, 花木秀明, 砂川慶介：小児科領域感染症における耐性菌に関する2012年度サーベイランス — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* の薬剤感受性—。日本化学療法学会雑誌 **62**: 118-28, 2014。
- 8) 佐藤吉壮, 山藤 満, 岩田 敏, 秋田博伸, 砂川慶介：PK/PD理論を用いた経口セフェム系薬 cefteram pivoxil の投与方法の検討. 小児科臨床 **59**: 521-31, 2006。
- 9) 黒木春郎, 坂田 宏, 佐藤吉壮, 高島俊夫, 岩井直一, 尾内一信, 他：小児呼吸器感染症患者における cefteram pivoxil 高用量投与時の有効性と安全性. 日本化学療法学会雑誌 **56**: 453-61, 2008。
- 10) 砂川慶介, 川原清美, 松岡誠治：外来での抗生物質の使い方. 小児科臨床 **6**: 1025-32, 1996。
- 11) Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2 (Aug.1, 2013)。
- 12) 中西 隆：小児への投薬を考える 乳幼児への対応 食事と服薬のタイミング. 臨床と薬物治療 **16**: 711-716, 1997。
- 13) 下川健一, 板橋知子, 山崎紀子, 日野文男, 石井文由：小児用製剤の服用改善に関する調査. 医療薬学 **35**: 662-668, 2009。
- 14) 濱田 潤, 伊賀立二：薬を飲みやすくするための工夫 小児への薬の飲ませ方. 薬局 **51**: 1375-1379, 2000。
- 15) 厚生労働省：乳幼児身体発育調査—平成22年II調査結果の概要. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html> (2017年10月1日閲覧)
- 16) 文部科学省：学校保健統計調査—平成25年度(確定値)の結果の概要. 平成26年(2014年)3月28日. http://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/_icsFiles/afieldfile/2014/03/28/1345147_1.pdf (2017年10月1日閲覧)
- 17) ㈱日本医療データセンター：小児感染症における経口セフェムとの併薬パターン分析. 2013年11月～2014年2月。
- 18) ㈱日本医療データセンター：小児感染症におけるセフェム系細粒剤との併用薬分析. 2013年11月～2014年2月。
- 19) 藤井良知, 砂川慶介, 他：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日本化学療法学会雑誌 **51**: 144-151, 2003。
- 20) 日本薬剤師会：第十三改訂 調剤指針, 薬事日報社, 東京, 2016。