

乳児のビタミンK欠乏性出血症 ゼロを目指して

第74回山口県小児科医会学術講演会
産業医科大学名誉教授
白 幡 聡

2012年12月9日

乳児ビタミンK欠乏性出血症の歴史

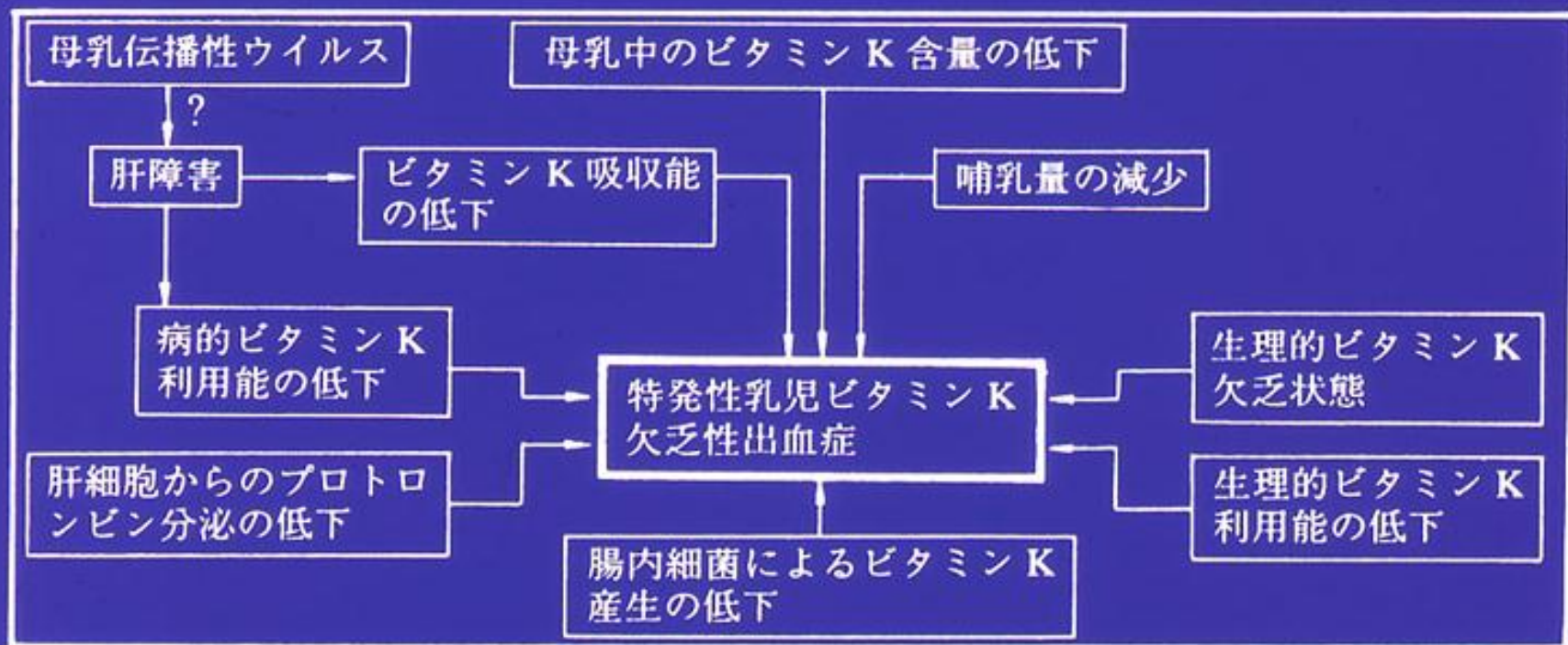
-
- | | |
|------|---|
| 1964 | Choo PBが早期新生児期を過ぎた幼若乳児にもビタミンK欠乏による出血傾向がみられると報告 |
| 1975 | 飯塚敦夫らが幼若乳児におけるビタミンK欠乏による重篤出血傾向の本邦8症例を報告 |
| 1981 | 第1回全国調査実施(対象期間:1978年1月～1980年12月) |
| 1983 | ビタミンK予防投与暫定基準発表(厚生省 中山班) |
| 1985 | 第2回全国調査実施(対象期間:1981年1月～1985年6月)
ビタミンK予防投与暫定普及案発表(厚生省 埴班) |
| 1986 | ビタミンK予防投与に関する日母見解発表 |
| 1988 | 第3回全国調査実施(対象期間:1985年7月～1988年6月) |
| 1989 | ビタミンK予防対策発表(厚生省 埴班) |
| 1991 | 第4回全国調査実施(対象期間:1988年7月～1990年12月) |
-

特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症の特徴 (全国調査の成績)

- 1)性別：男児が女児より1.9倍多い。
 - 2)発症年齢：生後3週から2か月までの間に90.7%の症例が集中している。
 - 3)季節別発症頻度：7月から10月をピークとし、6月から11月までの発症が65.7%を占める。冬期の発症は15.4%と少ない。
 - 4)栄養法：89.6%が完全母乳で、6.3%が混合、2.9%が人工栄養児である。
 - 5)出血部位：85.9%の例が頭蓋内出血を起こしている。
 - 6)予後：死亡13.6%、後遺症あり40.4%で、全治が確認されたのは46.0% に過ぎない。
-

母乳で育てよう

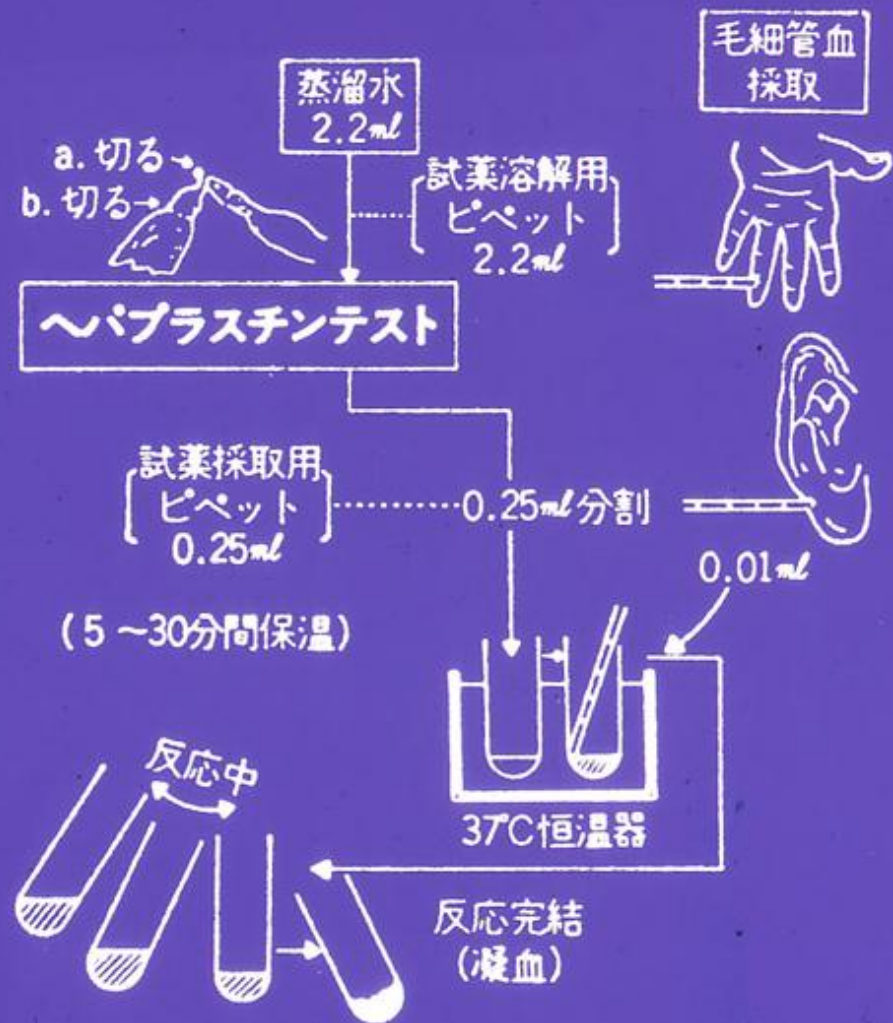




特発性乳児ビタミンK 欠乏性出血症の発症に関与する要因

乳児ビタミンK欠乏性出血症 予防方式





ヘパラスチンテストの測定手技

HPTを用いたスクリーニング方式(静岡方式)

- * HPTを生後1週以内(4-7日)と1カ月健診の 時点で実施する。
- * ただし、HPTの実施日は各施設に任せているので、1週以内に2回(例えば生後2日と5日 等)実施する施設もある。
- * 前者で30%未満、後者で40%未満の時はビタミンKを投与する。
- * 投与後はHPT値が改善するまで1週ごとにHPTを測定する。
- * ビタミンKのルーチン投与のもとでHPTを併用する施設もある。

乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策

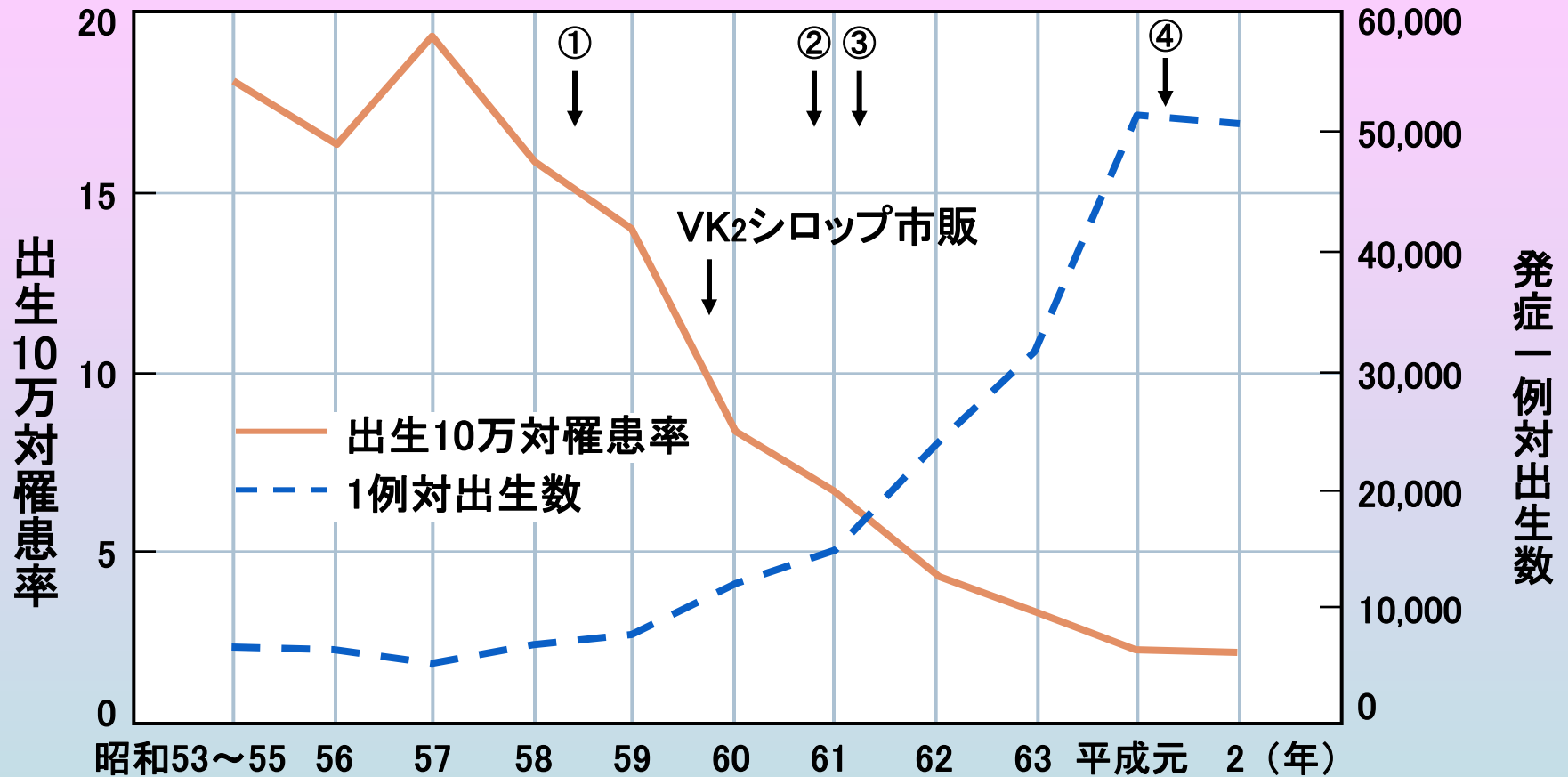
本文は、成熟新生児を対象とした場合の予防対策を示すものである。

- 1) 出生後: 数回の哺乳により、その確立したことを確かめてビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を滅菌水10mlの薄めて、経口的に1回与える。
- 2) 生後1週間(産科退院時): ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を前回と同様に与える。但し、K₂シロップは人工栄養の場合は、ミルクに混ぜて与えてもよい。
- 3) 生後1か月: ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を経口的に与える。

- * 低出生体重児や疾患のある場合は、別に考える。
- * ヘパプラスチン・テストなどによりビタミンK欠乏症の有無をスクリーニングして、欠乏のある児にのみ、与える方法もある。
- * ビタミンKの剤形は、必ずしもビタミンK₂シロップに限定するものではない。また、非経口的投与を否定するものでもない。
- * 上記の投与法は一つのモデルであって、他のスケジュールによるものもあり得る。
- * 母乳栄養では、母親がビタミンKの豊富な食事をとることが奨められる。
- * 乳児ビタミンK欠乏性出血症の本態は多様であって、ビタミンKの補給だけでは完全に防ぐことのできない場合もある。
- * 上記の方法で新生児メレナに対する予防効果も期待されるが、さらに有効な方法について今後の検討が必要である。

特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症推定罹患数(率)の推移

(塙 嘉之:周産期医学 22:513, 1992)



- ① ビタミンK予防投与暫定基準発表(厚生省中山班)
- ② ビタミンK予防投与暫定普及案発表(厚生省塙班)
- ③ ビタミンK予防投与に関する日母見解発表
- ④ ビタミンK予防投与対策発表(厚生省塙班)

日本未熟児新生児学会前方視的サーベイランス事業(平成10.7~13.6)に報告された乳児ビタミンK欠乏性出血症の臨床病態

症例番号	発症日齢	在胎週数	出生体重(g)	体重区分	性	出血部位	予後
1	38	29	726	SFD	男	皮膚穿刺部位	完治
2	39	38	3264	AFD	女	頭蓋内	後遺症
3	43	38	3042	AFD	男	頭蓋内	完治
4	49	39	3130	AFD	男	頭蓋内	ほぼ完治
5	52	38	3220	AFD	男	大腿筋肉内	完治
6	54	39	2892	AFD	男	採血部位、頭蓋内	完治
7	57	40	3050	AFD	男	くも膜下	完治
8	99	28	500	SFD	女	採血部位	完治
9	4か月	37	2050	SFD	女	皮下	完治

過去5年間(1999年1月～2004年12月)に乳児ビタミンK欠乏性出血症を経験しましたか。

- 1. いいえ
- 2. はい(71 例)

経験された先生方にお伺いします。

発症前のビタミンK製剤投与歴はいかがですか。

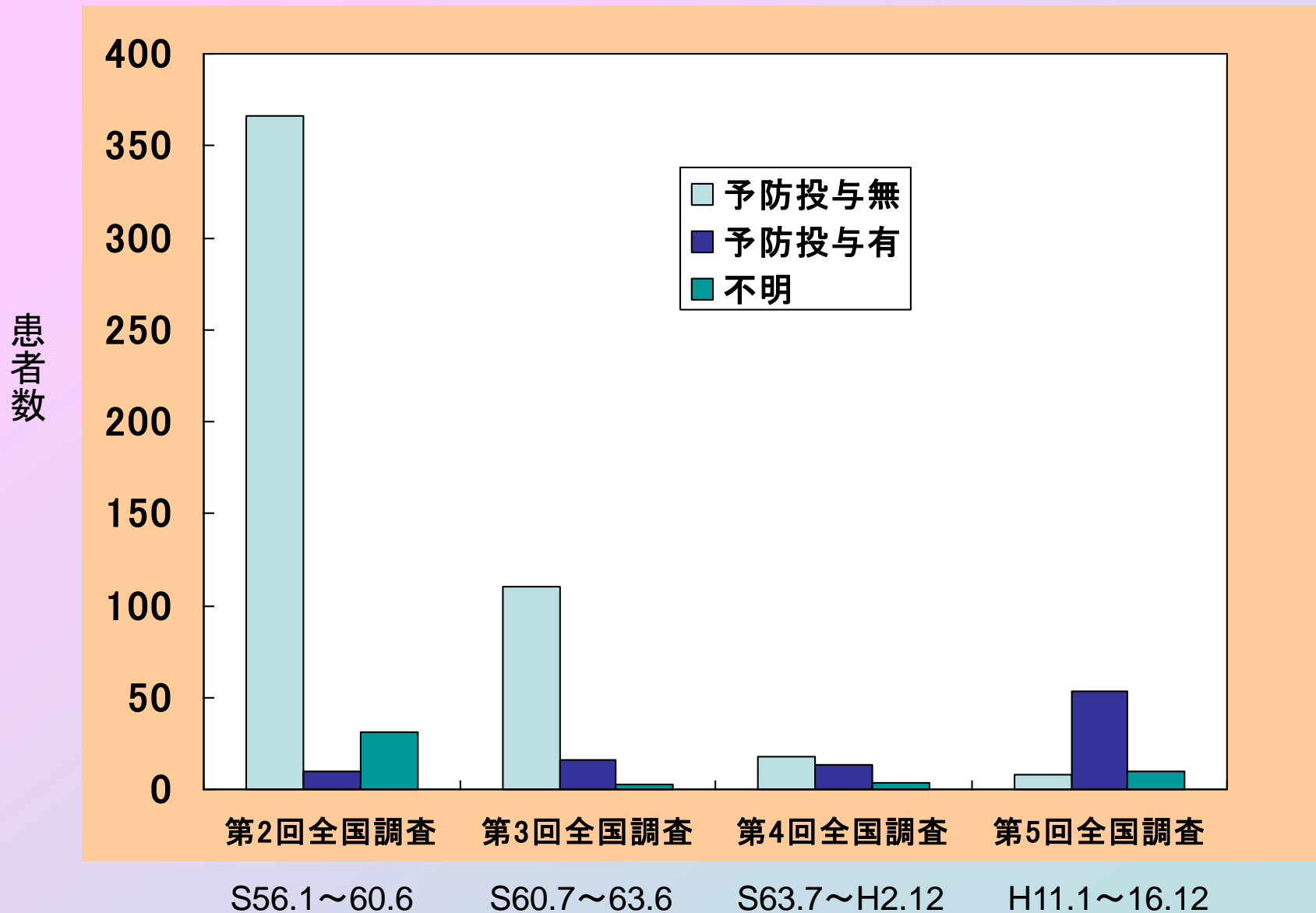
- 1. 投与歴なし (8 例)
- 2. 1回投与歴あり (27 例)
- 3. 2回投与歴あり (15例)
- 4. 3回投与歴あり (11 例)
- 5. 不明 (10例)
- 6. その他

3回投与歴ありの中の1例は、VK欠乏かどうか疑わしい。

残りの10例中CBA／肝炎が7例を占めた。

回収率63. 5%(1373／2161通)

ビタミンK製剤予防投与と特発性乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告患者数



ビタミンK欠乏に伴う乳児頭蓋内出血症例の検討

余谷暢之他：日児誌 116(7):1102,2012

- 2002年から2010年に罹患した13例（男児8例）
 - 日齢41－121（中央値62）
 - 基礎疾患あり（7例：胆道閉鎖5例、肝炎2例）
 - 基礎疾患のない6例のビタミンK製剤投与歴
3回2例、少なくとも1回1例、1回のみ1例
 - 転帰：死亡1例、後遺症あり4例、後遺症なし8例
-

海外における予防投与方式：アメリカ合衆国

- ① **ビタミンK₁製剤0.5～1mgを全ての新生児に1回筋注する。**
- ② 経口ビタミンK製剤については、その有効性、安全性、薬物動態をさらに検討し、乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防のための至適投与方法を検討する必要がある。
- ③ ヘルスケアにかかわる関係者はとくに完全母乳哺育児の場合、最近行なわれている経口投与方式による不適切なビタミンK欠乏症予防対策と関連した乳児ビタミンK欠乏性出血症の危険性について家族に注意を喚起すべきである。

新生児および乳児へのビタミンKの予防投与

(Physicians Desk Reference: 2006)

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を経口投与し、第4～7生日に同量を追加投与する。

体重2.5kg以上で在胎36週未満の早産児及び特別なリスクのある正期産児

出生時またはその直後に1mgを筋注または静注する。その後の投与量及び投与間隔は凝固状態に応じて決定する。

体重2.5kg未満で在胎36週未満の早産児

出生時またはその直後に0.4mg/kgを筋注または静注する。その後は上段と同様。

母乳栄養の乳児

出生時及び第4～7生日の投与の他に、ミルクを導入するまで、1ヵ月毎に2mgを経口投与する。

海外における予防投与方式：英国

健常正期産児に対する予防投与方式として、

- ① ビタミンK製剤1mgを全ての新生児に筋注あるいは経口で投与する。
- ② 母乳哺育児には3か月間、ビタミンK製剤25 μ g/日を経口投与する。25 μ g/日の連日投与の代わりに2mgを出生時に経口投与し、以後、1mgを週1回、3か月間経口投与してもよい。
- ③ 抗てんかん薬を服用している妊婦には、分娩予定日の4週前からビタミンK製剤20mg/日を連日経口投与するとともに、新生児には出生後ただちにビタミンK製剤1mgを筋注する。ただし、妊婦が出産前にビタミンK製剤の投与を受けていた場合には、臍帯血のPIVKA-IIを測定して、その結果でビタミンK製剤の投与方法を決めてもよい。

海外における予防投与方式：フランス

- ① 人工栄養児にはビタミンK製剤2mgを出生時に経口投与したあと、2生日と7生日の間に同量を追加する。
- ② 母乳哺育児には①にならって2回投与したあと、母乳のみの哺育が終わるまで2mgを週1回(あるいは25 μ g/日を連日)経口投与する。
- ③ ビタミンK欠乏をきたすリスクが高い新生児には初回はビタミンK製剤を筋注あるいは緩徐に静注する。その後の投与は新生児の状態に応じて個別に判断する。
- ④ 妊婦がビタミンKを阻害する薬剤を服用中の場合は、出産予定の15～30日前から10～20mg/日のビタミンK製剤を経口投与する。

フランス方式

- 出生後6時間と3日目に全員ビタミンK製剤2mgを内服
 - その後、母乳栄養児と混合栄養児は7日目に2mg内服追加
 - 母乳栄養児は毎週1回2mgの内服続行
 - ミルクを開始した時点でビタミンK製剤の内服を中止
 - ビタミンK製剤は6本入り800円を購入（保険適用なし）
-

海外における予防投与方式：その他の諸国

デンマーク

出生時に2mgを経口もしくは筋肉内投与。出生時の投与が経口であった場合は、以後3か月間、週1回1mgを経口投与する。

オランダ

出生時に1mgを経口投与し、以後3か月間25ugを連日経口投与する。

ドイツ

出生時、4～10生日、28～42生日の3回経口投与する（投与量は1994年までが各1mg、1995年からは各2mg）

スイス

出生時と4生日の2回、各2mgを経口投与（ただし、2004年から1か月目を追加して合計3回の投与に変更した）。

オーストラリア

1生日、3～5生日、21～28生日の合計3回、各1mgを経口投与する。

ビタミンK製剤の予防投与方法別にみた 乳児ビタミンK欠乏性出血症の罹患頻度

ビタミンK投与方法	筋注	経口投与					非投与
		1回 (1~2mg)	3回 (各1mg)	3回 (各2mg)	毎日* (各25 μ g)	週1回* (各1mg)	
対象乳児数 ($\times 10^3$ 人)	325	140	1400	3200	439	396	139
罹患頻度 (出生10万対)	0	1.42	1.29	0.44	0	0	10

* 少なくとも3か月間

ビタミンK製剤の予防投与方法別にみた 乳児ビタミンK欠乏性出血症の罹患頻度

国名	投与方法	調査期間	出生10万対患者数	予防投与例10万対患者数
オランダ	出生時1mg以降	'92/10~'94/12	0.5(0.1~1.6)	0(0~0.7)
	25μ g/日を13週間	'05/1~'05/12	3.2(1.2~6.9)	3.2(1.2~6.9)
ドイツ	1mgを3回*	'93/4~'94/12	1.9(1.3~2.8)	1.3(0.8~2.0)
ドイツ	2mgを3回	'95/1~'98/12	0.7(0.6~1.5)	0.4(0.2~0.7)
ドイツ	Crem製剤 同	'97/1~'00/12		0.8(0.4~1.4)
ドイツ	MM製剤 同***	'97/1~'00/12		0.44(0.2~0.9)
オーストラリア	1mgを3回**	'93/1~'94/3	2.5(1.1~4.6)	1.5(0.5~3.6)
デンマーク	出生時のみ1mg	'90/4~'92/11	4.5(1.6~10.3)	4.5(1.6~10.3)
デンマーク	出生時2mg以後			
	1mg/週を3ヵ月間	'92/11~'00/6	0(0~1.9)	0(0~0.9)
スイス	出生時4生日に2mg	'95/1~'95/12	4.7(1.3~11.9)	

*1生日、4~10生日、28~42生日

**1生日、3~5生日、21~28生日

***混合ミセル型製剤

予防投与方式をめぐる 問題点



筋注と経口投与の有効性に差はあるか？

これまでの観察研究では、少なくとも出生時の単回投与では筋注の方が経口投与よりも乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防効果が高い。しかし、出生時1回の筋注の効果と複数回の経口投与のどちらが乳児ビタミンK欠乏症の予防に有効かを示す比較対照試験はない。また、臨床的エンドポイントを用いた評価ではないが、165例の母乳哺育児にビタミンK製剤を出生時1回のみ筋注あるいは経口投与した比較対照試験で、2か月の時点でも筋注の方が血中ビタミンK濃度は高値であったが、凝固因子のレベルとPIVKA-IIの異常値出現頻度に差はみられなかったという報告もあり、両者の有効性の差異については不明である。

ビタミンK製剤の筋注は小児癌の発生を増加させるのか？

ヨーロッパ諸国でビタミンK製剤の経口投与が主流となっているのは1992年にGoldingらが「**新生児期にビタミンK1製剤を筋注された群の小児癌の罹患率(オッズ比)は、非投与および経口投与群の1.97倍(小児白血病に限ると2.65倍)と有意に高く、一方、経口投与群と非投与群の間には有意差がみられなかった**」と報告したことが大きな理由である。Romanらは英国とドイツでなされた質の高い6つのcase-control studyのデータを解析したところ、白血病については僅かであるが(修正オッズ比が1.21)、**筋注群の発生率が有意に高値であった。**

静脈内投与は安全か？

欧米で静注を勧めているのはフランスのガイドラインの中に「ビタミンK欠乏をきたすリスクが高い新生児には初回は筋注あるいは緩徐に静注する」という記載をみるのみである。欧米で静注が嫌われるのは、手技上の煩雑さに加えてビタミンK製剤の静注でショックが誘発される危険があることによる。**ビタミンK製剤の静注でアナフィラキシー反応が起こる機序として可溶化剤に用いられているポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のヒスタミン遊離作用が考えられているが、幸いわが国ではレシチンを可溶化剤に用いた静注製剤が開発されており、成人領域での15年以上の経験で本剤によるショックの報告はない。**

ビタミンKシロップを希釈して与える 必要があるか？

高浸透圧であるビタミンE製剤を未熟児に経口投与したところ、壊死性腸炎を起こした例がみられた。ビタミンKのシロップ剤も浸透圧が高いため、我が国のガイドラインでは1回目と2回目は10倍に薄めて投与するように指示されているが、**ヨーロッパのガイドラインには薄めて与えるという指示はない。ビタミンKシロップの投与前後で胃内容物の浸透圧を測定した結果、差がなかった**との報告もあり、希釈の必要性があるか否かは明確ではなく、希釈を行っていないヨーロッパ諸国においてもビタミンK製剤の経口投与に起因すると考えられる壊死性腸炎の報告はない。

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与のガイドライン(案)

日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与方法の見直し
小委員会

白幡 聡(産業医科大学小児科)、伊藤 進(香川大学小児科)、高橋幸博(奈良県立医科大学周産期医療センター)、西口富三(浜松医科大学産婦人科)、松田義雄(東京女子医科大学母子総合医療センター)

合併症をもたない成熟新生児への予防投与

- ① 第1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を経口的に1回投与する。なお、ビタミンK₂シロップは高浸透圧のため、滅菌水で10倍に薄めて投与するのも一つの方法である。
- ② 第2回目：生後1週又は産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミンK₂シロップを前回と同様に投与する。

- ③ 第3回目およびそれ以降：産科退院以降は、生後3か月までビタミンK₂シロップ1ml(2mg)を週1回経口的に投与する。ただし、1か月健診の時点で人工栄養が主体の場合には、それ以降のビタミンK₂シロップの投与を中止してよい。産科退院後のビタミンK₂シロップの服用の有無については、1か月健診時に必ず確認し、もし的確に服薬されていない場合には健診機関で投薬を行うとともに、以降の服薬指導を行う。

早産児および合併症をもつ新生児への予防投与

- ① 全身状態が比較的良好で経口投与が可能な場合は、合併症をもたない成熟新生児への投与方式に準じて行う。ただし、投与量は体重に応じて減量する。
- ② 経口投与が難しい場合には、ビタミンK₂注射用製剤(レシチン含有製剤)0.5～1.0mg(超低出生体重児は0.3mg)を緩徐に静注する。その後の追加投与のやり方はそれぞれの新生児の状態に応じて個別に判断する。

- ③ 全身状態が良好でも、母親が妊娠中にビタミンK阻害作用のある薬剤を服用していた場合、あるいはceliac sprueなどの吸収障害を有する場合は、出生後すぐにビタミンK2注射用製剤0.5～1.0mgを静注する。

ビタミンK阻害作用のある薬剤

抗凝血薬

ワルファリン warfarin

抗てんかん薬

カルマバゼピン carbamazepine

フェニトイン phenytoin

フェノバルビタール phenobarbital

プリミドン primidone

抗結核薬

リファンピシン rifampicin

イソニアジド isoniazid

④ 上記③の状況（母親がワルファリンを服用中の場合を除く）においては、妊娠36～38週以降の母親に1日15～20mg（分2または分3）のビタミンK製剤を陣痛発来日まで経口投与し、出生後に新生児のビタミンK動態を評価する方法でも構わない。なお、母体へのビタミンK投与は少なくとも1週間以上の投与が可能な状況であることを考慮する。

（注記）長期にわたる経静脈栄養管理下にある場合には、妊娠経過中に随時ビタミンKの補充を行うことが望ましい。



ビタミンK₂シロップ剤

[薬価基準収載]

ケイツー®シロップ0.2% **Kaytwo®**
〈メナテトレノン製剤〉

—スティック包装新発売—

発売日：2011年2月7日

改定ガイドラインへの批判

1. 週1回の経口投与が最も有用な予防法であるという十分な証拠が得られていない。
 2. それゆえに、週1回の投与を基本とするガイドラインが提唱されるとビタミンK個別包装製剤の承認が難しくなるとの医薬品医療機器総合機構の意向が伝えられた。
 3. 個別包装製剤の用法・用量とガイドラインの内容が乖離すると現場で混乱が生じる危惧がある。
 4. 保護者が直接ビタミンKを飲ませることに医療者サイドの不安がある。
 5. 飲まし忘れや新生児が薬を吐いた時の対応方法が明確ではない。
-

合併症を持たない正期産新生児への予防投与

- ① 第1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンK₂シロップ1ml (2mg) を経口的に1回投与する。なおビタミンK₂シロップは高浸透圧のため、滅菌水で10倍に薄めて投与するのもひとつの方法である。
- ② 第2回目：生後1週又は産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミンK₂シロップ1ml (2mg) を前回と同様に投与する。
- ③ 第3回目：1か月健診時にビタミンK₂シロップ1ml (2mg) を前回と同様に投与する。

留意点I

- (1) 1か月健診の時点で人工栄養が主体（おむね半分以上）の場合には、それ以降のビタミンK₂シロップの投与を中止してよい。
- (2) 前文で述べたように、出生時、生後1週間（産科退院時）、1か月健診時の3回投与では、我が国およびEU諸国の調査で乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告がある。このような症例を予防するため、出生後3か月までビタミンK₂シロップを週1回投与する方法もある。

留意点Ⅱ

- (3) ビタミンKを豊富に含有する食品（納豆、緑葉野菜など）を摂取すると乳汁中のビタミンK含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親にビタミンK製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨するに足る十分な証拠はない。
- (4) 助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミンK₂シロップの予防投与が、遵守されねばならない。

批判に対する見解

1. 合計3回投与時の発症率（出生10万対0.44）を考えるとこれよりも優れた投与方法を統計学的に証明するためには100万例以上を対象にする比較対照試験が必要であり、実現不可能である。
 2. 後に判明したことだが、医薬品医療機器総合機構は未熟児新生児学会から要望された週1回の予防投与の承認には消極的であったが、個別包装製剤はガイドラインに関係なく承認の意向であった。
 3. これまでもビタミンK製剤の用法とガイドラインの内容は乖離していたが、現場で混乱が生じたという事実はない。
 4. EU諸国で毎日あるいは週1回自宅で投与された回数の合計は、1億回近くになる。誤嚥性肺炎の報告はあるが、重篤なものではなく、経口投与に対する特別な注意喚起はなされていない。
 5. デンマークの経験では週1回の投与がなされていた7年8か月のサーベイランスで、この間、飲み忘れや嘔吐したケースがあったと推測されるが、1例も乳児ビタミンK欠乏性出血症の発症はなかった。
-

【効能・効果】【用法・用量】

追加された【効能・効果】

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

追加された【用法・用量】

通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1mL(メナテトレノンとして2mg)を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1ヵ月時にそれぞれ1回1mLを経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

新設された【用法・用量に関連する使用上の注意】

新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防投与において、1ヵ月健診時にビタミンK欠乏が想定される症例では、生後1ヵ月を超えて投与を継続すること等を考慮する。

「**母乳栄養の状況等**から**ビタミンK 欠乏**が想定される一部症例では、**出生後1ヵ月を超えて投与を継続**することが必要となる可能性が否定できないため、当該症例については**投与期間延長**を考慮するなど、適切に対応する必要がある旨」が**検討会議**で示されました。

【小児等への投与】変更

3. 小児等への投与

(2) 出生後早期の新生児への投与

本剤は、シロップ剤で高浸透圧になっているため、出生後早期の新生児への投与は白湯で10倍程度に薄めるか、又は哺乳確立後に投与を行うこと。

「10倍」という厳密な希釈倍率を記載することに根拠はないこと、及び児が飲みきれぬ10mL以下の量を考慮することなどから、本剤の医療機関での希釈状況等を鑑み「**10倍程度**」に改めました。

【適用上の注意】新設

4. 適用上の注意

新生児又は乳児では、スティック包装から哺乳瓶やスプーン等に移して服用させること。

（スティック包装から直接服用させると誤嚥や口唇が傷付くおそれがある。）

新生児及び乳児への投与に際して、スティック包装から直接服用させようとした際、誤嚥や口唇を傷付けるおそれが考えられることから、「適用上の注意」の項を新設し、上記のとおり注意喚起を致しました。

【その他の注意】新設

5. その他の注意

新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症の予防投与
においては国内のガイドライン等、最新の情報を
参考にすること。

新生児・乳児ビタミンK 欠乏性出血症予防のための
本剤の投与においては、**国内のガイドライン等**に注意
すべき重要な情報が含まれていることから、「**その他の
注意**」の項を新設し、上記のとおり記載致しました。

保険適用の対象にならない

厚生労働省のホームページ内「公知申請に係る事前評価が終了した適応外薬の保険適用について」の対象となっておりません。

承認後も保険適用とはなりませんので、
ご注意ください。(今まで通りで変わりません)

健常児を対象とする予防投与であることなどから、ケイツーシロップは保険適用の対象から外れ、リストに掲載されていないと考えられます。

新生児・乳児へのビタミンK予防投与 に関する保護者の意識調査

調査対象期間：平成23年3月～4月

方法：4か月健診対象児の保護者へのアンケート調査

アンケート送付数：418枚（有効回収率：94.2%）

結果：ビタミンKシロップ3回とも内服と回答したのは79.7%

新生児期の内服は不明と回答したのが13.4%

第1子出生前に予防投与を知っていたのは24.5%

結語：予防投与への医療機関の体制作りと保護者への啓発が必要

先生方へのお願い

我が国の乳児ビタミンK欠乏性出血症発症を限りなく零に近づけるために、週1回の投与をお願いします。

そして、その経験の集積のなかでしっかりと週1回投与方法の有用性の検証を進めていきたいと思えます。
