

<p>c. 用法・用量</p>	<p>1. 高血圧症： 通常、成人に対しマレイン酸エナラプリルとして5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。</p> <p>2. 慢性心不全（軽症～中等症）： 本剤はジギタリス製剤、利尿剤等と併用すること。 通常、成人に対しマレイン酸エナラプリルとして5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎障害を伴う患者又は利尿剤投与中の患者では2.5mg（初回量）から投与を開始することが望ましい。</p>
<p>d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 重篤な腎機能障害のある患者〔本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下、腎機能の悪化が起きるおそれがあるので、クレアチンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニンが3mg/dL以上の場合には、投与量を減らすか、もしくは投与間隔をのばすなど慎重に投与すること。〕</p> <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） I. 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 II. 高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 III. 重篤な腎機能障害のある患者〔〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕 IV. 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させることがある。〕 V. 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 I. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 II. 血管浮腫の既往歴のある患者（アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等）〔高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。〕 III. デキストラン硫酸セルロースを用いた吸着器によるアフレーシスを施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕 IV. アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69(R)）を用いた血液透析施行中の患者〔「相互作用」の項参照〕 V. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>
<p>e. その他の問題点</p>	<p>小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。</p>

f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	「小児等に対する安全性は確立していない」の一文が、使用を制限している。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	<p>承認状況： 心不全に関しては成人のみ適応承認済み。小児心不全に関しては未申請・未承認。高血圧に関しては成人、小児（1ヶ月から16歳まで）共に適応取得済み。</p> <p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 高血圧の治療、心不全の治療（症状改善、及び死亡率、入院率の低下） 用法・用量 高血圧に関しては、通常5mg（利尿薬併用時は2.5）から開始し、適宜増減し、10-40mgで調整。小児高血圧は0.08mg/kg(5mgを上限)から開始し、その後適宜増減。 心不全に関しては2.5mgを初期用量とし、2.5-20mgで調節。40mgを最高用量とする。小児心不全に関しては記載なし。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 アンジオテンシン変換酵素阻害薬に過敏性を示す患者には禁忌。腎機能障害患者においては慎重投与。妊婦においては、出来る限り投与中止が望ましい。 “小児に関しては安全性は確立されていない”という記述はない。</p>
米国以外の外国の状況	<p>承認状況： 現在、成人の高血圧、心不全治療薬としての承認は130カ国に及ぶが、小児に関しては米国のみで高血圧の治療薬として承認を受けたのみである。現在欧州、南米、アジアにおいて小児の高血圧の適応を申請中である。</p> <p>添付文書の記載内容： 小児の使用以外は米国と同様の記載である。 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 “小児に関しては安全性は確立されていない”という記述は削除される予定である。</p>
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価（全文は資料として別添）	添付資料として提出

Cochran Reviewの採用文献	(別添可) 無し (Cochrane Reviewはこの領域に関する論文は網羅していない)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
今日の治療指針、第12版 医学書院(矢田純一他) P:325、2000年	うっ血性心不全で、末梢循環不全が強い時に、レニベース(Enalapril) 0.1 - 0.3 mg/kg/day, x2 食後に使用する。
MOSS & ADAMS: Heart Diseases in Infants, Children, and Adolescents P:387 - 388, 第5版 (Williams & Wilkins) 1995年	Enalapril (レニベース) は、乳幼児のうっ血性心不全および高血圧症に対して、1日に1-2回投与されるが、Captoprilよりも作用時間が長く、副作用が少ないという利点がある。
小児科学、第2版、医学書院(白木和夫、前川喜平監修) P: 888 - 891, 2002年	小児の慢性心不全において、利尿剤とともに中心的な治療薬となっており、Captopril, Enalapril (レニベース) が使用されている。
臨床発達心臓病、第3版、中外医学社(高尾篤良他) P: 259 & 917, 2000年	ACE (Angiotensin converting enzyme) 阻害剤は、血管拡張作用、心筋肥大抑制作用などで長期的な効果を示す。Enalapril (レニベース) を 0.08 mg/kg/回、経口で1日3-4回用いる。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
米国添付文書	2ヶ月から16歳までの男女40人の患者に、0.07-0.14mg/kgを1日一回連続投与した。定常状態においては、半減期は14時間であり、24次間尿中排泄率は68%であった。enalaprilからenalaprilatへの変換率は63-76%であった。全体として、2ヶ月から16歳までの生における薬物動態は、他の年齢層と同様であった。
Nakamura H. et al Clin. Pharmacol. Ther. p: 160 - 168 1994	生後10日から6歳までの12例の小児心不全患者に、enalapril 0.075-0.3 mg/kgを投与し、7例の成人例と比較した。体表面積当たりで補正すると、AUCでは生後20日以上の小児例と成人例との間に有意差はなく、enalaprilからenalaprilatへの変換能は生後早期から成熟していることが示された。
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー:

Wells T. et al. J Clin Pharmacol vol. 42, p870-880, 2002	エナラプリルは、小児高血圧に有効であり忍容性も良好であった。血圧は用量依存的に低下し、高用量ほど降圧効果が強いことを示した。	
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー： 無し	
該当なし	該当なし	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	小児心不全は小児科領域において決して稀な疾患ではなく、重症例も多い。しかしながら現在我が国で市販されている心不全治療薬には小児への適応はなく、小児心不全の治療には多くの困難を伴う。Enalaprilは文献的には小児心不全における有効性、安全性ともに示されており、早急に我が国においても著しい制限なく使用できるようにすることが切望される。	
開発が行われなかった理由	小児における薬剤の必要性は認識されているものの、小児の臨床試験や治験は倫理性、心情的な面から社会的にも受け入れが困難な状況にあった。更に、小児心不全は成人に比較すると患者数が少なく、小児心不全における臨床試験は症例数の確保、試験のデザインなど困難な点が多い。このような状況から、本薬剤の小児における臨床開発は日本では行われなかった	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
文献的考察による承認事項一部変更承認申請	Enaprilの小児心不全治療においては、外国において医療における相当の使用実績があり、国際的に信用できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または総説がある。また米国においては、小児高血圧への適応を取得したことにより、小児への使用制限はなくなった（小児への安全性は確立していない等の記述）は削除された。他の外国においても制限はなくなる予定である。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
大西班 分科会 小児循環器学会 代表 佐地 勉(東邦 大学大森病院 小児科 教授)	万有製薬株式会社 臨床医薬研究所 高橋 希人 (所長)	小児心不全における情報の検索・収集およびそれらの情報の提出

Authors	Title	Journal	Summary	評価
Nakamura H et al.	The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible development changes in pediatric patients with congestive heart failure.	Clin. Pharmacol. Ther. vol. 56, p160-8, 1994	小児の心不全例でのenalaprilのPKに関して成人と比較検討し有効性を示した。	A/1c
Eronin M. et al.	Enalapril in children with congestive heart failure.	Acta Paediatr. Scand. vol. 80, p555-8, 1991	小児の心不全(拡張型心筋症)例でのenalaprilの有効性を、左室への負荷を軽減させる面から証明している。	B/2c
Lloyd T.R. et al.	Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: a dose-finding study.	J Paediatr. vol. 114, p650-4, 1989	小児の心不全例でのenalaprilのPKに関して検討しているが、小児の推奨用量である0.08 mg/kgでは少ない可能性を示した。	B/2c
Dutetre J.P. et al.	Inhibition of angiotensin-converting enzyme with enalapril maleate in infants with congestive heart failure.	Br J Clin Pharmacol. vol. 35, p528-30, 1993	小児の心不全例では成人同様、ACE活性が正常児より高く、enalaprilの心不全に関しての有効性が示唆された。	A/1b
Alehan D. et al.	Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms.	Am Heart J vol. 135, p598-603, 1998	enalaprilと同じACE inhibitorであるcaptoprilが、小児の無症状の大動脈弁閉鎖不全例において長期的にも有効なことを示した。	B/2c
Sluysmans T. et al.	Intravenous enalaprilat and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy.	Am J Cardiol vol. 70, p959-62, 1992	8例のVSDによる小児の心不全例で、静脈投与のenalaprilatと経口enalaprilの有効性を検討し、両方の有効性を示した。	B/2c
Kouatli A.A. et al.	Enalapril does not enhance capacity in patients after Fontan procedure.	Circulation vol. 96, p1507-12, 1997	enalaprilはFontan手術後の血管抵抗を低下させなかった。今後Fontan手術後の病態生理に関する研究の必要性を示した。	A/1b
Bengur A.R. et al.	Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy.	Circulation vol. 11, p22-8, 1990	enalaprilと同じACE inhibitorであるcaptoprilが、小児のうっ血性の心筋症で、かなり速い時間で作用しうることを示した。	A/1c
Lewis A.B. et al.	The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy.	Pediatr Cardiol vol. 14, p9-12, 1993	小児の拡張型心筋症例で、ACE inhibitorを投与された群が、ACE inhibitorを投与されずに治療された群より、生存率で勝ることを初めて示した。	A1b
Silber J.H. et al.	Design and baseline characteristics for the ACE inhibitor after anthracycline (AAA) study of cardiac dysfunction in long-term pediatric cancer survivors.	Am Heart J vol. 142, p577-85, 2001	心臓毒性のあるanthracyclineを使用した小児癌患者例において、その心臓への毒性をenalaprilが軽減させる作用をプラセボを対象として初めて立証した。	A/1b
Grenier M.A. et al.	Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children, and adolescents: a review	Progress in Pediatric Cardiology vol. 12, p91-111, 2000	ACE inhibitorの小児心室機能不全例での大規模な文献的解析を行っている。小児では大がかりな検査ができず、症例数も非常に限られていた。しかし、enalaprilを中心に有効性、安全性については立証されたと述べている。しかし、将来、多施設共同研究が望まれる。	A/2a
Wells T. et al.	A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension.	J Clin Pharmacol vol. 42, p870-880, 2002	エナラプリルは、小児高血圧に有効であり忍容性も良好であった。血圧は用量依存的に低下し、高用量ほど降圧効果が強いことを示した。	
Lipshultz S.E. et al.	Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer.	J Clin Oncol vol. 20, p4517-22, 2002	エナラプリルによる左室壁厚及び機能の改善は一過性であった。短期の改善は、主として拡張期血圧の低下に関与したものである。	
Rivera I.R. et al.	Analysis of left ventricular systolic function and mitral regurgitation fraction under pharmacological influence. Echocardiographic study.	Arq Bras Cardiol vol. 80 (2), p144-9, 2003	軽度の慢性僧帽弁閉鎖不全患者において、エナラプリルの投与により左室収縮機能のパラメーターは著しく改善し、僧帽弁逆流の程度も減少したことを示した。	
Silber J.H. et al.	Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines.	J Clin Oncol vol. 22, p820-8, 2004	いて、エナラプリルは運動試験における心係数(MC)には影響を及ぼさなかったが、左室収縮末期壁ストレス(LVESWS)を低下させた。	
Tunaoglu F. S. et al.	Effective regurgitant orifice area of rheumatic mitral insufficiency: response to angiotensin converting enzyme inhibitor treatment.	Anadolu Kardiyol Derg vol. 4, p3-7, 2004	僧帽弁閉鎖不全の初期にACE阻害薬投与が開始されるべきである。	
参考	小児の診療と指導のガイドラインと使い方 各論 1 循環器疾患 小児心不全薬物治療ガイドライン	小児科臨床 vol. 55 増刊号, p1090-1100, 2002	小児心不全治療薬の紹介。	
石川 司朗 他		小児科臨床 vol. 57(4), p777-786, 2002		
安河内 聡	小児によく使う薬, 重要な薬 25.血管拡張薬		小児に使用する血管拡張薬の紹介。	

(別添)

1. 医薬品名, 剤型, 必要と考えられる対象年齢, 効能・効果 (対象疾患), 対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名・商標名)	一般名:カルベジロール 商標名:アーチスト
b. 剤型	カルベジロールとして1.25, 2.5, 10および20mg錠 (錠20mgは慢性心不全の適応なし)
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・ <u>いいえ</u>
d. 対象年齢	
e. 効能・効果, 対象疾患	成人と同一か否か: はい・いいえ 他にも適応となる効能・効果, 対象疾患があるか: はい・いいえ (はいの場合は以下に記載)
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	第一製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 <u>有</u> 無 承認年月日 高血圧・狭心症: 1993年1月19日 心不全: 2002年10月8日 小児での承認 有・ <u>無</u> 開発状況 (製剤追加の場合も含む)
c. 海外での開発・販売企業	Hoffmann-La Roche (EU) Glaxo SmithKline (米国)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 <u>有</u> / 無 承認年月日 米国: 1997年, イギリス: 1998年, ドイツ1997年 など世界74カ国で承認 (2002年3月時点) 小児での承認 有・ <u>無</u> 開発中であれば開発国と開発状況を記載 現在, 米国で小児心不全を対象とした臨床試験実施中
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	アーチスト錠 1.25, 2.5, 10および20mg
b. 効能・効果, 対象疾患	○本態性高血圧症 (軽症~中等症) ○腎実質性高血圧症 ○狭心症 ○ 次の状態で, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 利尿薬, ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

<p>c. 用法・用量</p>	<p>○本態性高血圧症（軽症～中等症），腎実質性高血圧症 カルベジロールとして，通常，成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>○狭心症 カルベジロールとして，通常，成人1回20mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>○虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全 カルベジロールとして，通常，成人1回1.25mg，1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25mg，1日2回の用量に忍容性がある場合には，1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し，忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い，1回投与量は1.25mg，2.5mg，5mgまたは10mgのいずれかとし，いずれの用量においても，1日2回食後経口投与とする。通常，維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。</p> <p>なお，年齢，症状により，開始用量はさらに低用量としてもよい。また，患者の本剤に対する反応性により，維持量は適宜増減する。</p>
<p>d. 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容</p>	<p>（用法・用量に関連する使用上の注意）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 褐色細胞腫の患者では，単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので，α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し，常にα遮断薬を併用すること。 2. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症，腎実質性高血圧症または狭心症の患者では，慢性心不全の用法・用量に従うこと。 3. 慢性心不全の場合 <ol style="list-style-type: none"> 1) 慢性心不全の患者に投与する場合には，必ず1回1.25mgまたはさらに低用量の，1日2回投与から開始し，忍容性および治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定すること。 2) 本剤の投与初期および増量時は，心不全の悪化，浮腫，体重増加，めまい，低血圧，徐脈，血糖値の変動，および腎機能の悪化が起りやすいので，観察を十分に行い，忍容性を確認すること。 3) 本剤の投与初期または増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫，体重増加等）を防ぐため，本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫，体重増加等）がみられ，利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量または中止すること。低血圧，めまいなどの症状がみられ，アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には，本剤を減量すること。また，これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

<p>d. 使用上の注意, 慎重投与, 禁忌等の記載内容</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 つづき</p> <ol style="list-style-type: none">4) 本剤を中止する場合には, 急に投与を中止せず, 原則として段階的に半量ずつ, 2.5mgまたは1.25mg, 1日2回まで1~2週間かけて減量し中止すること。5) 2週間以上休薬した後, 投与を再開する場合には, 「用法・用量」の項に従って, 低用量から開始し, 段階的に増量すること。 <p><慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) ></p> <ol style="list-style-type: none">1) 特発性低血糖症, コントロール不十分な糖尿病, 絶食状態, 栄養状態が不良の患者 〔低血糖症状を起こしやすく, かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕2) 糖尿病を合併した慢性心不全患者 〔血糖値が変動するおそれがある。〕3) 重篤な肝機能障害のある患者 〔血中濃度が上昇するので, 投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること (「薬物動態」の項参照)。また, 肝機能が悪化するおそれがある。〕4) 重篤な腎機能障害のある患者 〔血中濃度の上昇が報告されている (「薬物動態」の項参照)。また, 特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。〕5) 房室ブロック (I度) のある患者 〔房室伝導時間が延長し, 症状が悪化するおそれがある。〕6) 徐脈のある患者 〔症状が悪化するおそれがある。〕7) 末梢循環障害のある患者 (レイノー症候群, 間欠性跛行症等) 〔末梢血管の拡張を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある。〕8) 過度に血圧の低い患者 〔血圧をさらに低下させるおそれがある。〕9) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
----------------------------------	--

	<p><警告> 慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。</p> <p><禁忌（次の患者には投与しないこと）></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 気管支喘息，気管支痙攣のおそれのある患者 〔気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発，悪化を起こすおそれがある。〕 2. 糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシスのある患者 〔心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。〕 3. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈），房室ブロック（Ⅱ，Ⅲ度），洞房ブロックのある患者 〔症状が悪化するおそれがある。〕 4. 心原性ショックの患者 〔循環不全症が悪化するおそれがある。〕 5. 強心薬または血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者 〔心収縮力抑制作用により，心不全が悪化するおそれがある。〕 6. 非代償性の心不全患者 〔心収縮力抑制作用により，心不全が悪化するおそれがある。〕 7. 肺高血圧による右心不全のある患者 〔心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。〕 8. 未治療の褐色細胞腫の患者 〔「用法・用量に関する関連する使用上の注意」の項参照〕 9. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人 〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕 10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
<p>e. その他の問題点</p>	<p>小児等への投与 小児等に対する安全性および有効性は確立していない（低出生体重児，新生児には使用経験がない。乳児，幼児および小児には使用経験が少ない）。重症心不全を有する幼児および小児において，本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ，死亡に至った例も報告されている。</p>
<p>f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか</p>	

4. 海外の添付文書の記載内容, 承認状況 (できれば数ヶ国について)	
米国の状況	承認状況： 心不全, 心筋梗塞後の左室機能障害、高血圧症に関しては成人のみ適応取得済み。小児心不全に関しては開発治験実施中・未承認。 添付文書の記載内容： 18歳以下の若年患者における安全性および有効性は確立されていない。
米国以外の外国の状況	承認状況： 心不全, 高血圧症, 狭心症に関しては成人のみ世界80カ国以上で承認取得済み。小児に関しては未承認。 添付文書の記載内容： 18歳以下の若年患者における安全性および有効性は確立されていない。
5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可, レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochran Review の評価 (全文は資料として別添)	カルベジロールの小児使用に関してCochran Reviewとして評価されているものはない。
Cochran Reviewの採用文献	無し
5-1. 国内外の代表的な教科書, 一流雑誌の総説, ガイドラインにおける記載	
教科書 (雑誌) 名, ページ, 版, 発行年など	記載内容のサマリー
<ガイドライン> 小児心不全薬物治療ガイドライン 日本小児循環器学会雑誌 p501-12 2001	慢性左室機能不全には α , β 受容体遮断作用と抗酸化作用を有するカルベジロールと, β 1受容体選択性をもち内因性交感神経刺激作用のないメトプロロールの有効性が示されている。 初期量0.1mg/kg経口分2 (最大6.25mg), 週毎に適宜増量し0.8~1.0mg/kg/日経口分2 (成人最大量の50~60mg/日を超えない)
<総説> 小児科臨床 日本小児医事出版社 (斎藤彰博) p535-40 2001	小児の慢性心不全におけるカルベジロールとメトプロロールの処方例を紹介。カルベジロールは0.025~0.05mg/kg/日で開始, 1週ごとに漸増, 0.15~0.25mg/kg/日 分2で維持。
<総説> Shaddy R E et al Minerva Pediatr p297-304 2001	臨床研究報告の内容紹介 カルベジロールに関しては5-2に示したBrunsらの論文およびShaddyらが実施中の臨床試験について紹介されている。
<総説> Spicer R L J Pediatr p457-8 2001	総説論文として臨床研究報告の内容紹介 カルベジロールに関しては5-2に示したBrunsらの論文について紹介されている。

<p><総説> Bruns LA et al Pediatr Drugs p771-8 2002</p>	<p>小児慢性心不全に対するβ遮断薬療法の総説 カルベジロールに関しては、5-2に示したBrunsらの論文を 初め3報の論文が紹介されている。</p>
<p>5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)</p>	
<p>著者, 雑誌名, ページ, 発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Bruns LA et al J Pediatr p505-11 2001</p>	<p>生後3ヵ月から19歳までの心不全患者46例(拡張型心筋症37 例, 先天性心疾患9例)を対象にカルベジロール投与下の有 効性, 安全性を検討した。平均初回投与量は0.08mg/kg (0.03-0.21mg/kg), 平均維持投与量は0.46mg/kg (0.04-0.75mg/kg), 平均増量期間は11.3週間であった。 投与3-6ヵ月時点において67%の患者のNYHA心機能分類が 改善し, 内径短縮率(%FS)は投与前16.2%から投与後19.0% に改善した。また, 12ヶ月まで投与できた患者のNYHA, % FSは投与3-6ヵ月の状態が維持されていた。主な副作用はめ まい, 低血圧, 頭痛であり, 発現率は54%(25/46例)であ ったが, 忍容性は良好であった。</p>
<p>Gachara N et al Indian Heart J p74-8 2001</p>	<p>生後2.5ヵ月から23ヵ月の拡張型心筋症による心不全患者8 例を対象に有効性, 安全性を検討した。初回投与量は 0.1mg/kg1日2回より開始, 24時間毎に倍量へ増量。0.8mg/kg/ 日まで到達し忍容性があればさらに増量した(平均到達用 量1mg/kg/日(0.7-2mg/kg/日))。平均投与期間は4.5ヶ月であ った。投与前後のLVEFは投与前24.4%, 投与後38.5%であり 有意差を認めた。全ての患者において忍容性は良好であ った。試験期間中の死亡例はなかった。</p>
<p>Richard V J Heart Lung Transplant p906-9 2002</p>	<p>左室収縮不全患者にカルベジロールまたはメトプロロール を投与した際の有効性に関する報告。解析対象12例のうち, カルベジロールが投与されたのは6例(0.4~16.4歳)であり, 最大投与量は0.4~0.9mg/kg/日。カルベジロールとメトプロ ロール投与例合算ではあるが, 投与前後において左室内径 短縮率, 左室駆出率の改善を報告。</p>
<p>Alessandro G Cardiol Young p333-6 2003</p>	<p>拡張型心筋症による心不全患者におけるカルベジロール投 与前後の神経体液性因子および左室機能に及ぼす影響を検 討した。対象は9例(年齢の中央値14.8ヶ月, 生後1ヶ月- 11.7歳), 投与期間は12ヶ月。開始用量は0.05mg/kg/日とし, 2週間ごとに増量し, 目標用量は0.8mg/kg/日とした。投与前 と比較し, 投与後の血漿ノルエピネフリン, ドパミン, ア ルドステロン, レニン-アンジオテンシン活性が有意に減 少した。また左室収縮末期径, 左室拡張末期径, 左室駆出 率が有意に改善した。徐脈, 房室伝導遅延, 低血圧, 心不 全増悪などの有害事象が認められたが, 薬剤の減量・中止 を要するものではなかった。カルベジロールは小児心不全 に対し, 安全に投与でき, 神経体液性因子の活性化を抑制 し, 左室機能と臨床状態を改善させ得る。</p>

<p>Stepanie L et al Am Heart J p916-22 2002</p>	<p>標準治療に反応を示さない小児のうっ血性心不全患者を対象にカルベジロール投与下の薬物動態ならびに有効性安全性を検討した(同一プロトコルで健康成人男性を対象とし、薬物動態を比較検討した)。 対象症例は生後6週から19歳の15例。初回投与量は0.09mg/kg1日2回で、2週間ごとに0.36mg/kg/日、0.70mg/kg/日へ増量した。忍容性が良好であれば最大50mg/日まで増量した。投与初日に採血し、薬物動態パラメータを測定した。その結果、健康成人と比較して、小児では消失半減期が約50%短縮していた(2.9hr vs 5.2hr; p<0.05)。投与前および投与6ヵ月後の左室駆出率は(36%→54%; p<0.05)、modified Ross Score (5±2→3±3; p<0.05)のように改善した。有害事象が5例に見られたが、投与を中止するほどではなく、忍容性は良好であった。</p>
<p>村上智明他 心臓 p170-4 2003</p>	<p>両方向性グレン手術・共通房室弁置換術後重症心不全の乳児(5ヶ月)に対しカルベジロールを0.1mg/kgより開始し、1週間ごとに0.1mg/kgずつ増量した。1.0mg/kgを目標としたが、塩酸オルプリノン、カルペリチドを併用することにより予定通り導入し得た。カルベジロール導入前後における心機能パラメータの変化はBNP(前1480→後164pg/ml)、HANP(前927→後138pg/ml)、NAD(前1764→後812pg/ml)、HR(前136→97bpm)、TVI(前9.3→15.3cm)、EF(前測定不能→後32%)であった。 カルベジロール導入により著しく心不全が改善し得た1例を報告。</p>
<p>竹内大二他 日本小児循環器学会雑誌 p505-11 2003</p>	<p>症例は14歳女児。3歳で発症した悪性リンパ腫に対してアドリアマイシンを含む化学療法にて寛解。以後9年間無症状を保った後、心不全が顕在化。利尿薬、ACE阻害薬、ジギタリス等の抗心不全治療を開始し、2ヵ月後に心不全症状は軽減。しかし、LVEDVIの増大(126ml/m²)とLVEFの低下(36%)を示し、MIBG心筋シンチグラフィにて交感神経活性の障害(WR32%、H/M1.59)が示唆された。そこで、カルベジロールを1.25mg/dayより開始し、10週間かけて20mg/dayへ増量し、約10ヶ月間維持した。1年後、LVEDVI(109ml/m²)、LVEF(48%)は改善、MIBG心筋シンチグラフィにて交感神経活性の改善(WR12%、H/M2.45)を認めた。アドリアマイシン心筋症に対し、カルベジロールが左心機能および交感神経活性の改善に有効であったと考えられた。</p>
<p>宮本朋幸 こども医療センター医学誌 p114-9 2003</p>	<p>在胎30週時、心拍数51/分の胎児徐脈を指摘、母体から抗SS-A抗体が検出され、それによる完全房室ブロックと診断。8ヶ月時に拡張型心筋症として治療を開始。β遮断薬導入後、胸部エックス線上の心拡大は不変、エコー上も心機能の改善は認められず。2歳11ヵ月時、不整脈死。死亡時処方としてカルベジロール9mg/day。</p>

<p>田村有希他 小児看護 p1319-27 2003</p>	<p>診断名：三尖弁閉鎖、心室中隔欠損、完全大血管転位、肺動脈狭窄 1歳時拡張型心筋症と診断され、レニベースを開始。さらに1ヵ月後、カルベジロールを導入した。導入に際しては、増量に伴い徐々に体重の増加が認められた。カルベジロール導入1年後、HANP、BNPの増悪はなく、心不全症状の増悪も認められない。心エコーによるEFは44%と全体として心臓の動きは改善してきている。</p>
<p>清水美妃子他 日本小児循環器学会雑誌 p432-6 2004</p>	<p>慢性心不全に対しカルベジロールを導入後、低血糖発作を来した3例の報告。 症例1. 完全大血管転換 (d-TGA) I型。Jatene手術後、心機能が低下。生後2ヶ月時カルベジロール0.01mg/kg/dayを導入、0.02mg/kg/dayまで増量するも血圧が安定しないので中止。生後6ヵ月時にカルベジロールを再導入(0.02mg/kg/day)、11ヵ月時カルベジロール0.4mg/kg/dayで低血糖を来す。その後カルベジロールを再導入したが、1歳4ヶ月時、0.1mg/kg/dayで低血糖を来し、心不全死した。 症例2. ファロー四徴症。6歳時にカルベジロールを導入(0.07mg/kg/min)。9歳6ヵ月時、昼食を摂らずカルベジロールを内服後、低血糖を来したが、糖液の輸液にて改善。 症例3. d-TGA。2歳9ヵ月時、カルベジロールを導入(0.05mg/kg/min)。4歳時、カルベジロール1.0mg/kg/min内服中に痙攣、低血糖を来し、脳障害を残した。</p>
<p>武田充人他 呼吸と循環 pS2-4 2004</p>	<p>13歳時、心電図検診で不整脈を指摘されたが放置。14歳時、Uhl病と診断。不整脈のコントロール後に利尿剤、ACE阻害剤、カルベジロールを導入したが、心機能の改善は得られなかった。退院後も心不全増悪を契機に入退院を繰り返し、ピモベンダンの導入、利尿剤増量などにて対処したが、初発症状から1年後に自宅で心肺停止となり、蘇生に反応。後遺症として虚血性低酸素性脳症を来した。</p>
<p>(参考) 片山博視他 日本小児循環器学会雑誌 p12-8 2002</p>	<p>小児慢性心不全に対するβ遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果</p>
<p>2重盲検等の対照薬を用いた比較試験</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー：</p>
<p>(参考) Shaddy R E et al Am Heart J p383-9 2004</p>	<p>試験デザインのための記述であり、現在試験進行中 症候性心室収縮不全による心不全患者に対するプラセボ対照の二重盲検比較試験 カルベジロールの2用量(低用量群：目標用量0.2mg/kg, 高用量群：0.4mg/kg)とプラセボの3群比較により、有効性、安全性を検討。対象患者は生後から17歳までの小児150例、投与期間は8ヶ月。主要評価項目は患者/医師による総合評価(global assessment)、臨床イベントなどの複合エンドポイントとした。さらに本試験では薬物動態、血中BNP濃度なども測定する予定である。</p>

その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者，雑誌名，ページ，発行年など	記載内容のサマリー	
（参考） 「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する研究班（川井班）」	<p>現在進行中の臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Duchenne型筋ジストロフィー患者の進行期心機能障害に対するβ遮断薬治療に関する多施設臨床研究 ・ Duchenne型筋ジストロフィー患者の初期心機能障害に対するβ遮断薬治療に関する多施設臨床研究 <p>両試験の試験薬としてカルベジロールが使用されている。</p>	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性		
開発が行われなかった理由	小児心不全は患者数が少なく、臨床試験で症例数の確保が困難であること、小児に対する試験デザイン及び推進に関する経験やノウハウがないこと、また、開発コストの回収が困難であることなどが理由として挙げられる。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号）」に基づく申請	左記の「適応外使用医薬品通知」に基づく申請が妥当と思われるが、国内における小児心不全のデータは乏しく、現状では困難である。米国でプラセボ対照二重盲検比較試験を実施中であり、この結果公表を待つと同時に日本人の小児心不全に対する使用実態下の状況と自発報告による副作用・安全性情報を収集・整理する予定である。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応，進行状況

(別添)

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果 (対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名 (一般名・商標名)	タンボコール錠・酢酸フレカイニド タンボコール注・酢酸フレカイニド
b. 剤型	錠剤 注射剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	
e. 効能・効果、対象疾患	頻脈性不整脈 成人と同一か否か：はい・ <input checked="" type="checkbox"/> いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： <input checked="" type="checkbox"/> はい・ いいえ (はいの場合は以下に記載) 発作性上室頻拍 非発作性上室性頻拍 (心房頻拍)
f. 年間症例数の予測 (5 万例を超えるか?)	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	エーザイ株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有・無 承認年月日：1991 年 6 月 28 日 (錠剤) 1998 年 9 月 30 日 (注射剤) 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無 開発状況 (製剤追加の場合も含む) 錠剤：成人で発作性心房細動・粗動の効能追加申請中
c. 海外での開発・販売企業	米国：3 M
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	(錠剤) 成人での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/無 米英仏独等 79 カ国で承認 承認年月日 独国：1982 年 6 月 25 日 米国：1985 年 10 月 31 日 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/無 米国 (錠剤) (注射剤) 成人での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/無 英仏独等 43 カ国で承認 承認年月日 独国：1982 年 6 月 25 日 小児での承認 <input checked="" type="checkbox"/> 有/ <input checked="" type="checkbox"/> 無 開発中であれば開発国と開発状況を記載

3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	タンボコール
b. 効能・効果、対象疾患	<p>(錠剤) 下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 頻脈性不整脈（心室性）</p> <p>(注射剤) 緊急治療を要する下記不整脈 頻脈性不整脈（症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、及び医師が生命に関わると判定した重症の心室性期外収縮）</p>
c. 用法・用量	<p>(錠剤) 通常、成人には酢酸フレカイニドとして1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(注射剤) 通常、成人には1回0.1～0.2mL/kg（酢酸フレカイニドとして1.0～2.0mg/kg）を必要に応じてブドウ糖液で希釈し、血圧及び心電図監視下10分間かけて静脈内に注射する。なお、総投与量は酢酸フレカイニドとして1回150mgまでとする。</p>
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	<p>(錠剤、注射剤) 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	

4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	<p>承認状況：承認（錠剤）</p> <p>添付文書の記載内容（錠剤）： 効能・効果、対象疾患 器質的心疾患がない場合、下記の予防に適応がある。 ・房室結節回帰頻拍、房室回帰頻拍および機序不明の上室頻拍を含む症候性の発作性上室頻拍 ・症候性の発作性心房細動／粗動 下記の予防にも適応がある。 ・医師が生命にかかわると判断した持続型心室頻拍などの明らかな心室性不整脈</p> <p>用法・用量 生後 6 カ月未満での本剤の初回投与量は約 50mg/ m² 体表面積/日で、2 ないし 3 回の等間隔で分割投与する。生後 6 カ月以上での初回投与量は、100mg/ m²/日まで増量してもよい。推奨される最大用量は 200mg/ m²/日である。この用量を超えてはならない。</p> <p>使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 小児に対する本剤の使用はすべて、小児の不整脈治療に熟練した心臓病専門医が直接監督すべきである。この分野の情報は漸進的に変化する性質があるため、専門文献を調べるべきである。</p> <p>比較的高用量を投与している小児の中には、それまで血漿中濃度が低かったにもかかわらず、血漿中濃度が同一用量の服用中に治療濃度をはるかに上回る値に急速に上昇することがある。また、用量のわずかな変更が血漿中濃度の不釣り合いな上昇を引き起こすこともある。用量を有効性欠如のために増量したにしろ、患者の成長のために増量したにしろ、本剤の投与開始か用量変更かいずれかの後に、推定定常状態（少なくとも 5 回投与後）で最低血漿中 flecainide 濃度（投与前 1 時間未満）及び心電図を測定すべきである。</p>
英国、仏国、独国の状況	<p>承認状況：成人では承認（錠剤、注射剤） 小児に対する承認はない。</p> <p>添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容</p>

5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochran Review の評価 (全文は資料として別添)	
Cochran Review の採用文献	(別添可)
	(小児不整脈) 1 報 (不整脈全般) 145 報 リスト別添
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名、ページ、版、 発行年など	記載内容のサマリー
児玉逸雄、相澤義房、 井上 博、大江 透、他。 不整脈薬物治療に関するガイド ライン Circulation J. 68:Suppl.IV 981-1053,2004	[小児の不整脈 (P1018-1024)] フレカイニドの対象不整脈 発作性上室性頻拍 (停止、発作の予防) 非発作性上室性頻拍 (心房頻拍) (停止、予防) 特発性非持続性心室頻拍 (停止、予防) 特発性持続性心室頻拍 (停止、予防) [小児のフレカイニド投与量 (P1044)] 静注 1~2mg/kg を 10 分間で希釈静注 経口 1~4mg/kg、分 2
長嶋正實、相羽 純、牛ノ濱 大也、他。 日本小児循環器学会小児不整 脈薬物治療ガイドライン作成 委員会。 小児不整脈治療のガイドライ ン—薬物治療を中心に— 日本小児循環器学会雑誌 16:967-972,2000	フレカイニドの投与量 静注 1~2mg/kg を 10 分間で希釈静注 経口 1~4mg/kg フレカイニドの副作用や注意点 Torsades de pointes 房室ブロック 他の抗不整脈薬との相互作用があり、血中濃度が上昇 することがある。 フレカイニドの対象不整脈 (小児) 発作性上室頻拍 非発作性上室性頻拍 (心房頻拍) 特発性非持続性心室頻拍 特発性持続性心室頻拍
Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy,safety,and dosing. Am. Heart J. 124:1614-1621,1992	小児科臨床の場における flecainide の役割を評価するこ とを目的として、また用量を決定するために、出版され た胎児、乳児、小児における flecainide 使用例 (704 例) 全てを対象に再考した。上室性不整脈に対する flecainide の経口使用は安全 (死亡なし。心停止 1 例、重篤な催不 整脈作用<1%) で有効 (73~100%有効) であった。胎 児期の不整脈に効果的であった。基礎疾患のある心房粗 動や心室頻拍例には死亡例もあり安全性に問題があっ た。基礎心疾患のない心室頻拍に使用した場合、その安 全性は更に検討を要すると考えられた。薬物動態では、 半減期は年齢に依存して変化した。1 歳以下と 12 歳以上 では、半減期は 11-12 時間であり、12 歳の小児では 8 時 間であった。flecainide の有効量は 100-200mg/m ² /日、ま たは 1-8mg/kg/日だった。中毒は用量過剰の場合におこ り、特に low serum through level 時におこる。ミルクは flecainide の吸収を阻害し、ミルク製品を食事より除くと 中毒症状が現れる。

<p>Luedtke SA et al. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part1: Wolff-Parkinson-White and Atrioventricular nodal reentry. Annals of Pharmacotherapy. 31:1227-43, 1997</p>	<p>乳児および小児の Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群および房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT) の治療における抗不整脈薬の使用に関する文献を再検討し、治療ガイドライン作成の一環として各不整脈の治療における個々の薬剤の利点と欠点を検討した。データ源：1966年から1996年を範囲として MEDLINE 検索を行い、検討対象とする関連文献を特定した。さらに、MEDLINE で検索した記事に記載されていた参考文献を確認した。結論：従来の抗不整脈薬には臨床経験の蓄積があるため、小児上室性頻拍 (SVT) 症例の大半においてこれらの薬剤が第一選択薬として使用され続けている。WPW 症候群小児患者における SVT の治療は β 遮断薬から開始し、奏効しない場合に digoxine または procaineamide を追加すべきである。多くの医師が WPW が認められる乳児および小児に対して digoxine 単独療法を頻繁に使用しているが、この療法は勧められない。従来の抗不整脈薬が奏効しない場合には flecainide の使用が望ましく、propafenone、amiodarone および sotalol による治療の有効性については今後解明する必要がある。AVNRT の治療は WPW 治療と同等であるが、digoxine が第一選択薬である。digoxine が奏効しない場合には β 遮断薬および procaineamide を試みる必要があるが、この場合にも難治性症例に使用する「新規」抗不整脈薬として flecainide が好ましい。さまざまな年齢群で抗不整脈薬の投与方法と毒性を評価するだけでなく、小児の WPW および AVNRT の治療における種々の抗不整脈薬の有効性を詳しく比較評価するため、適切なデザインの比較試験をさらに行う必要がある。</p>
--	--

5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
<p>Till JA et al. Paediatric use of flecainide in supraventricular tachycardia: clinical efficacy and pharmacokinetics. British Heart Journal. 62(2):133-9, 1989</p>	<p>反復性上室頻拍が見られる小児患者 23 例に対しフレカイニド治療を行った。そのうち 21 例には発作中に静脈内投与を行った (2mg/kg を 10 分で投与)。17 例において頻拍が停止した。フレカイニドの静注後 48 時間の薬物動態を検討した結果、消失半減期の中央値は 7.5 時間、分布容量の中央値は 6.2L/kg、血漿クリアランスの中央値は 7.2mL/分/kg であった。半減期と年齢の間には有意な相関関係が認められた。20 例は発作予防のためにフレカイニド経口製剤による長期治療を受けた。経口投与中の血漿濃度を分析した結果、成人に対する推奨範囲 (400~800 $\mu\text{g/L}$) との大幅な差は認められなかった。最大濃度に達するまでの時間は 2 時間、消失半減期の中央値は 7.9 時間であった。静脈内投与を受けた患者と経口投与を受けた患者を合わせたデータに基づくと、消失半減期と年齢との間に有意な相関関係が認められた。静脈内投与では 2mg/kg を 10 分以上かけて投与し、経口投与の場合には初期用量を 1 日当り 6mg/kg とし 3 回に分けて投与することを勧める。</p>
<p>Perry JC, et al Flecainide Acetate for Resistant Arrhythmias in the Young: Efficacy and Pharmacokinetics. J. Am. Coll. Cardiol. 14:185-191,1989</p>	<p>年齢 5 日~30 歳 (平均 8 歳) の治療抵抗性不整脈患者 63 例に flecainide を投与し、有効性と薬物動態を評価した。Flecainide の投与量は 59-225mg (平均 141mg) / m^2 体表面積/日で、8-12 時間間隔で投与した。トラフの血清中濃度は 0.10-0.99 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.36 $\mu\text{g/ml}$) であった。25 例において、経口投与時の薬物動態を評価した。25mg/m^2 単回経口投与後の T_{max} は 2.7 ± 1.5 時間、C_{max} は $88 \pm 21\text{ng/ml}$ であった。血漿中消失半減期は全体では 9.6 ± 3.2 時間であった。年齢で層別解析すると血漿中消失半減期は「1 歳未満の幼児」、「12 歳超の小児と成人」では 11-12 時間であったが、「1-12 歳の小児」では 8 時間と有意に短縮していた ($P < 0.05$)。</p>
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー