

ドキサプラム	未熟児無呼吸発作	新生児	4	1)	(ア) - ② (イ) - ① (ウ) - ③	×	×	×	×	国内で広く使用されているが、禁忌に指定されている薬剤。小児疾患臨床研究事業に指定。エビデンスレベル II (1つ以上のランダム化比較試験あり)。
ガンシクロビル	新生児サイトメガロウイルス感染症	新生児	5	2) - (ア) - ②	(ア) - ② (イ) - ② (ウ) - ②	△	△	△	△	エビデンスレベル II。進行する難聴を予防する効果があり。国内では約6割の施設で適応外使用あり。

小児医薬品調査研究班による研究報告書

分担研究者 日本小児循環器学会 中川 雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター

研究要旨 小児循環器疾患の治療に用いられる薬剤において、平成 15 年には急性期川崎病に対するガンマグロブリン単回大量療法、動脈管依存型先天性心疾患に対する PGE1 α -CD、平成 17 年には川崎病に対するアスピリンが、いずれも適応外使用の通知(医薬審第 104 号)に則り、いわゆる医学薬学上の公知として適応を取得することができた。しかし、小児循環器疾患の治療において、現在なお多くの医薬品が適応外使用されているのが現状である。

今年度は、厚生労働省の「小児薬物療法根拠情報収集事業」の一環として、適応外使用されている医薬品について、海外における小児適応の有無、国内の成人における適応の有無、公表論文による有効性・安全性に関するエビデンス、国際的に標準とされる教科書における用法・用量に関する記載等を調査した。その結果、頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧に対するマレイン酸エナルプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピンは海外で小児の適応があり、また、用量についても添付文書上に明確な記載があることから、この事業に該当するだけの十分なエビデンスを有していると考えられた。また、慢性心不全に対するカルベジロールに関して、現在海外で小児の適応を取得している国はないものの、米国で小児を対象にした第 II 相の治験(用量設定試験)が実施中であった。頻脈性不整脈(心室性)に対する塩酸メキシレチンについては、現在海外で小児の適応を取得している国はなく、さらに小児の適応取得に向けた治験も実施されていないが、国際的に標準とされる Nelson の教科書(第 17 版)に心室性頻拍に対する一般的治療薬としてその用量まで記載されていた。肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタン水和物、クエン酸シルデナフィルはいずれも海外で小児適応は得られておらず、この事業に該当するだけのエビデンスに欠けていたが、現在、小児の肺動脈性肺高血圧症に対して経口投与可能な治療薬はなく、適応外使用される可能性はきわめて高いことが推測された。なお、ボセンタン水和物については、添付文書に参考として小児の体重による大まかな用量が記載されており、現在小児の使用実態調査が企画されている。

小児循環器疾患の治療に用いられる薬剤で、現在未承認薬使用問題検討会議の対象となるものはなかった。

共同研究者

佐地 勉 東邦大学医学部第一小児科、日本小児循環器学会学術委員長

研究協力者

松裏 裕行 東邦大学医学部第一小児科
三谷 義英 三重大学医学部小児科、日本小児循環器学会薬事委員
村上 智明 北海道大学医学部小児科、日本小児循環器学会薬事委員
安田東始哲 あいち小児保健医療総合センター、日本小児循環器学会薬事委員

の選定と評価

1. 酢酸フレカイニドの小児における頻脈性不整脈への適応拡大に向けたエビデンス収集と評価
2. マレイン酸エナルプリルの小児における高血圧及び心不全への適応拡大に向けたエビデンス収集と評価
3. 塩酸ベラパミルの小児における頻脈性不整脈への適応拡大に向けたエビデンス収集と評価
4. ベシル酸アムロジピンの小児における高血圧への適応拡大に向けたエビデンス収集と評価
5. カルベジロールの小児における慢性心不全への適応拡大に向けたエビデンス収集と評価
6. 塩酸メキシレチンの小児における頻脈性不整脈(心室性)への適応拡大に向けたエビデンス収集と評価
7. ボセンタン水和物の小児における肺動脈性肺高血圧症への適応拡大に向けた研究
8. クエン酸シルデナフィルの小児における肺動脈性肺高

研究課題

厚生労働省「小児薬物療法根拠情報収集事業」並びに「未承認薬使用問題検討会議」への該当医薬品

A. 研究目的

小児循環器疾患の治療において、多くの医薬品が適応外使用されている。これまで、いくつかの適応外使用されている医薬品に対し、小児循環器学会は厚生労働大臣に要望書を提出すると同時に、製薬企業にエビデンスの収集と適応外使用の通知(医薬審第104号)に則った承認申請を行うよう協力を依頼し、医学薬学上の公知として承認を得てきた。しかし、製薬企業にとって経済的なインセンティブが薄い等の理由から積極的な協力を得ることが困難な場合が多く、必ずしも小児循環器学会が意図するような結果を導き出すことはできていない。

今年度から厚生労働省は、小児の用法・用量、効能・効果が承認されていない医薬品を小児に投与できる環境整備を進める目的で「小児薬物療法根拠情報収集事業」への取り組みを開始した。小児循環器学会は、この事業の一環として、小児循環器領域で適応外使用されている医薬品を調査のうえ評価し、この事業で求められる基準に該当するものを選定することにした。また、同様に厚生労働省は、国内未承認の医薬品について、临床上の必要性及び使用の妥当性が確認されたものには薬事法上の治験の枠組みを活用して実際に使用の機会を提供するため、「未承認薬使用問題検討会議」を発足させた。この事業に該当する医薬品についても調査し選定することにした。

B. 方法

小児循環器領域で適応外使用されている医薬品について、海外における小児適応の有無、国内の成人における適応の有無、公表論文による有効性・安全性に関するエビデンス、国際的に標準とされる教科書における用法・用量に関する記載等を小児循環器学会学術委員会および薬事委員会活動の中で調査の上評価し、「小児薬物療法根拠情報収集事業」に該当するものを選定した。

同様に「未承認薬使用問題検討会議」の事業に該当する医薬品についても調査し選定を試みた。

なお、医薬品の海外における開発や承認の状況については、国内で開発あるいは販売している企業に一部情報収集の協力を依頼した。

C. 結果及び考察

1) 「小児薬物療法根拠情報収集事業」に該当する医薬品の選定と考察

小児循環器の日常診療の中で適応外使用されている医薬品は、心不全の治療に用いられるアンギオテンシン変換酵素阻害薬(マレイン酸エナラプリルなど)、 β 遮断薬(カルベジロール等)、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、ニトログリセリン(ミリスロール、ミリステープなど)、頻脈性不整脈の治療に用いられるカルシウム拮抗剤(塩酸ベラパミル)、酢酸フレカイニド、塩酸アミオダロン、塩酸メキシレチン、リン酸ジソピラミドなど、肺高血圧に対するクエン酸シルデナフィールやボセンタン水和物、川崎病の抗血小板剤(フルビプロフェン)、川崎病急性期のコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ウリナスタチン、血栓・塞栓予防に用いられる抗凝固剤(ワルファリンカリウム、ジピリダモールなど)、そして、高血圧の治療に用いられるアンギオテンシン変換酵素阻害薬(マレイン酸エナラプリルなど)、カルシウム拮抗剤(ベシル酸アムロジピン、塩酸ジルチアゼムなど)など多く存在した。このうち、この事業で求められる条件、例えば海外での小児の適応などを考慮し、頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド、高血圧及び心不全に対するマレイン酸エナラプリル、頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル、高血圧に対するベシル酸アムロジピン、慢性心不全に対するカルベジロール、頻脈性不整脈(心室性)に対する塩酸メキシレチンの6つの医薬品を選定した(別添資料)。なお、肺動脈性肺高血圧症に対するボセンタン水和物、クエン酸シルデナフィールについては、いずれも海外で小児適応は得られておらず、この事業に該当するだけのエビデンスに欠けていたが、現在、小児の肺動脈性肺高血圧症に対して経口投与可能な治療薬はなく、適応外使用される可能性はきわめて高いことが推測され、今後の研究対象となる薬剤として取り上げた(別添資料)。ボセンタン水和物については、添付文書に参考として小児の体重による大まかな用量が記載されており、現在小児の使用実態調査が企画されていた。また、この事業の条件にはほぼ該当するものの、保険審査においてほとんど査定されていないもの(ワルファリンカリウムやフルビプロフェンなど)、使用頻度が比較的低いもの(川崎病急性期ウリナスタチンなど)は次年度以降の対象品目とした。

小児薬物療法根拠情報収集事業の対象として選定された医薬品(資料)とその要約

1. 頻脈性不整脈に対する酢酸フレカイニド(別添)

錠剤は米国で小児頻脈性不整脈への適応がある。また、添付文書に小児の用量が明確に記載されている。しかし、基礎心疾患を有する症例で死亡の報告があるので、基礎心疾患のない症例に限定して使用すべきとされている。本剤の使用実態調査によると、本邦の使用実態調査で、小児循環器専門医が在籍する医療機関の40%において本剤が使用されている。注射剤の小児の適応を有する国はなく、錠剤を優先すべき対象と考えている。

2. 高血圧及び心不全に対するマレイン酸エナルプリル(別添)

小児高血圧治療薬としては米国、欧州で承認されている。また、添付文書に小児の用量が明確に記載されている。慢性心不全の治療薬として小児の適応を有している国はないが、Nelsonの教科書(第17版)に一般的に用いられる治療薬としてその用量まで明記されている。小児慢性心不全患者と成人の心不全患者の薬物動態を比較した臨床試験の報告や、拡張型心筋症や先天性心疾患に伴う心不全に対し本剤が予後を改善したという報告、心毒性のあるanthracyclineを使用した小児癌患者例において、プラセボに比し本剤が心毒性を軽減させたという報告がある。

この医薬品については、小児腎臓学会からも対象医薬品としてあげられているので、共同して取り組む必要があると考えられる。

3. 頻脈性不整脈に対する塩酸ベラパミル(別添)

米国(後発品)、英国、独国において錠剤、注射剤とも小児の頻脈性不整脈に対する適応を有しており、添付文書に用量が明記されている。また、Nelsonの教科書(第17版)において、錠剤、注射剤とも上室性頻脈性不整脈に対し一般的に用いられる治療薬として投与量まで明記されている。

4. 高血圧に対するベシル酸アムロジピン(別添)

小児高血圧治療薬としては米国で承認されている。国内の使用実態については調査されたことがなく不明である

が、平成14年度から開始された厚生労働省委託研究事業「小児疾患に関する新薬臨床評価ガイドライン」の検討(研究代表者:大西鐘壽)の分担研究(研究代表者:佐地勉)として「降圧薬の小児における臨床評価ガイドライン」のモデル薬として選定された。

5. 慢性心不全に対するカルベジロール(別添)

小児の慢性心不全に対する適応を承認した国はないが、米国においてプラセボ対照の用量設定試験が実施中である。Nelsonの教科書(第17版)には、小児の慢性心不全に対し一般的に用いられる治療薬としてあげられており、用量も明記されている。国内における使用実態をアンケートにより調査した公表論文がある。

6. 頻脈性不整脈(心室性)に対する塩酸メキシレチン(別添)

小児の心室性不整脈に対する効能を承認している国はない。小児を対象に心室性不整脈に対する有効性を検証した大規模な臨床研究はなく、症例報告や小規模な臨床研究の報告が認められるのみであるが、Nelsonの教科書(第17版)に心室性頻脈の一般的治療薬としてあげられており、用量まで明記されている。

2)「未承認薬使用問題検討会議」に該当する医薬品の選択と考察

現在、小児循環器疾患の治療薬として個人輸入されているもの、試薬を臨床使用しているものは指摘されなかった。以前に塩酸アミオダロンが個人輸入され使用されていたが、現在国内で成人を対象にした治験が終了し、承認申請中との情報を得ている。すなわち、承認されれば「小児薬物療法根拠情報収集事業」の対象として考慮されるが、承認されない場合は個人輸入に頼らざるを得ず、「未承認薬使用問題検討会議」で検討されるべき医薬品に位置づけられる。この状況から、今年度の「未承認薬使用問題検討会議」に該当する品目には選択しなかった。

なお、小児救急学会から、小児薬物療法根拠情報収集事業」の対象医薬品としてノミネートされているので、適応取得に向けて協力した活動を行う必要があると思われる。

小児薬物療法根拠情報収集事業用ブライオリティリスト

学会名：日本小児循環器学会

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり					備考
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	他	
酢酸フレカイニド (50mg、100mg錠剤、 50mg注射剤)	①錠剤 小児への 頻脈性不整脈(発 作性上室性頻拍、 非発作性上室性頻 拍、心室頻拍)に対 する効能追加 ②注射剤 小児へ の頻脈性不整脈 (発作性上室性頻 拍、非発作性上室 性頻拍、心室頻拍) に対する効能追加	①錠剤 15歳 以下(但し、錠 剤の服用が可能 であることを 確認)、②注射 剤 15歳以下		1) 2) (イ) ①(錠 剤:発作性上 室性頻拍、非 発作性上室性 頻拍) (注射剤:非発 作性上室性頻 拍) ③(ウ) ①①、 ②②③ ④(イ) ①、(ウ) ⑤③	①錠剤 △ ②注射剤 △	①錠剤 △ ②注射剤 △	①錠剤 △ ②注射剤 △			錠剤は米国で小児頻脈性不整脈への適応が承認されて いるが、幼児以下の低年齢群では錠剤の服用が困難 であるため散剤あるいは水剤等の新規剤型が必要。ま た、基礎心疾患を有する症例で死亡の報告があり、基礎 心疾患のない症例に限定して使用すべきとされている (中村ら)。本剤の使用実態調査によると、本剤におい て、小児循環器専門医が在籍する医療機関の40%に おいて本剤が使用されている。注射剤の小児の適応を 有する国はなく、錠剤を優先すべき対象と考えている。	
マレイン酸エナラプリ ル(2.5mg、5mg、10mg 錠)	①小児の高血圧症 に対する効能追 加、 ②小児の慢性心不 全に対する効能追 加	15歳以下(但 し、錠剤の服用 が可能であるこ とを確認)		①小児高血 圧症に対して (ア) ①、(イ) ②、(ウ) ③③、 ④小児慢性心 不全に対して (ア) ②、 (イ) ①、(ウ) ③③	①高血圧○ ②心不全△	①高血圧○ ②心不全△	①高血圧○ ②心不全△			①小児高血圧治療薬としては米国、欧州で承認されて いるが、幼児以下の低年齢群では錠剤の服用が困難で あるため散剤あるいは水剤等の新規剤型が必要。②慢 性心不全に対しては、Nelsonの教科書(第17版)に一般 的に用いられる治療薬としてその用量まで明記されてい る。また、小児慢性心不全患者と成人の心不全患者の 薬物動態を比較した臨床試験において差がなく (Nakamura H et al)、小児患者には「0.08 mg/kg/回を、 1日1-2回」を投与量として適応外ながら国内外で使用 されている。拡張型心筋症や先天性心疾患に伴う心不 全に対し本剤が予後を改善した(Lewis A.B. et al、 Sluysmans T. et al)という報告、心毒性のある anthracyclineを使用した小児癌患者例において、プラ セボに比し本剤が心毒性を軽減させた(Silber J.H. et al) という報告がある。	
塩酸ペラパミル (40mg錠剤、5mg注射 剤)	①錠剤 小児の頻 脈性不整脈(発作 性上室性頻拍、発 作性心房細動、発 作性心房粗動)に 対する効能追加、 ②注射剤 小児の 頻脈性不整脈(発 作性上室性頻拍、 発作性心房細動、 発作性心房粗動) に対する効能追加	①錠剤 15歳 以下(但し、錠 剤の服用が可能 であることを 確認)、② 注射剤 15歳 以下		①錠剤 (ア) ①、(イ) ①、 (ウ) ②③ ②注射剤 (ア) ①、(イ) ①、(ウ) ②③	①錠剤 ○ ②注射剤 △	①錠剤 ○ ②注射剤 ○	①錠剤 ○ ②注射剤 ○			Nelsonの教科書(第17版)において、錠剤、注射剤とも上 室性頻脈性不整脈に対し一般的に用いられる治療薬と して投与量まで明記されている。米国(後発品)、英国、 独国内においては錠剤、注射剤とも小児の頻脈性不整脈 に対する用量が添付文書に明記されている。但し、錠剤 については、幼児以下の低年齢群では服用が困難であ るため散剤あるいは水剤等の新規剤型が必要。	

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要年齢	学会内 優先順位	カテゴリ分類		海外承認(当該効能)					備考	
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	他		
ベンシル酸アムロジピン	小児高血圧症の効能追加	15歳以下(ただし、錠剤の服用が可能であることを確認)		1)、2)(イ) ②、3)(イ)	(ア)①、(イ) ②、(ウ)①③	○	△	△	△			小児高血圧治療薬としては米国で承認されているが、幼児以下の低年齢群では錠剤の服用が困難であるため散剤あるいは水剤等の新規剤型が必要。国内の使用実態については調査されたことがなく不明である。
カルベジロール	小児慢性心不全に対する効能追加	15歳以下(ただし、錠剤が内服できることを確認のうえ投与すること)		1)、2)(イ) ②、3)(ア)	(ア)②、(イ) ①、(ウ)②③	△	△	△	△			Nelsonの教科書(第17版)に、小児の慢性心不全に対して一般的に用いられる治療薬としてあげられており、用量も明記されている。現在、小児の慢性心不全に対する適応を承認した国はないが、米国においてプラセボ対照の用量設定試験が実施中(Shaddy et al)。国内における使用実態をアンケートにより調査した公表論文(片山ら)がある。小児心不全薬物治療ガイドラインには有効性・投与量が明記されている。
塩酸メキシレチン (50mg、100mgカプセル)	小児頻脈性不整脈(心室性)の効能追加	15歳以下(ただし、カプセルの内服が可能であることを確認)		1)、2)(イ) ②、3)(ア)	(イ)①、(ウ) ①③	△	△	△	△			現在、小児の心室性不整脈に対する効能を承認している国はない。また、小児を対象に心室性不整脈に対する有効性を検証した大規模な臨床研究はなく、症例報告や小規模な臨床研究の報告が認められるのみ。しかし、Nelsonの教科書(第17版)に心室性頻脈の一般的治療薬としてあげられており、用量まで明記されている。
ボセンタン	肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラスIII及びIVに限る)	15歳以下(ただし、錠剤および半錠剤に分割したものを内服できることを確認すること。)				△	△	△	△			2005年に成人で承認された後、小児を対象とした使用実態調査を実施の予定。しかし、小児の適応を有する国はなく、今回の事業の対象外。

要約表 (様式)

<p>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</p> <p>※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。</p>	販売名 (一般名)	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)
	関係企業	エーザイ株式会社
	剤形・規格	錠剤 : 1錠中酢酸フレカイニド 50mg 含有 1錠中酢酸フレカイニド 100mg 含有 注射剤 : 1管 (5mL) 中酢酸フレカイニド 50mg 含有
	効能・効果	錠剤 : 頻脈性不整脈 (発作性上室性頻拍、非発作性上室性頻拍、心室頻拍) 注射剤 : 頻脈性不整脈 (発作性上室性頻拍、非発作性上室性頻拍、心室頻拍)
	用法・用量	錠剤 : <u>酢酸フレカイニドとして1~4mg/kgを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。</u> 注射剤 : <u>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。</u>
	対象年齢	<u>15歳以下</u>
	その他	
別添1の類型	<p>1)</p> <p>2) (イ) 小児 (あるいは特定の年齢群) の他の適応もない</p> <p>①成人や他年齢群でも新規適応がない (錠剤 : 発作性上室性頻拍、非発作性上室性頻拍) (注射剤 : 非発作性上室性頻拍)</p> <p>②成人や他年齢群では新規適応がある (錠剤 : 心室頻拍) (注射剤 : 発作性上室性頻拍、心室頻拍)</p> <p>3) (イ) (錠剤)</p> <p>3) (ア) (注射剤)</p>	

2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	ドイツ：1982年6月25日（錠剤、注射剤） フランス：1983年3月21日（錠剤、注射剤） イギリス：1983年4月7日（錠剤、注射剤） アメリカ：1985年10月31日（錠剤）
	販売名	Tambocor（ドイツ、イギリス、アメリカ） Flecaine（フランス）
	関係企業名	3M
	剤形・規格	錠剤：50mg錠（ドイツ、イギリス、アメリカ） 100mg錠（ドイツ、イギリス、フランス、アメリカ） 150mg錠（アメリカ） 注射剤：10mg/1mL注射液（ドイツ） 40mg/4mL注射液（フランス） 50mg/5mL注射液（ドイツ） 150mg/15mL注射液（イギリス）
	効能・効果	アメリカ（錠剤） 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 イギリス（錠剤）（小児の効能・効果はない） ・房室結節回帰頻拍：Wolf-Parkinson-White 症候群および副伝導路を伴う同様の頻拍 ・致命的な症状を伴う発作性心房細動 ・症候性持続型心室頻拍 ・他の療法が無効あるいは忍容性に問題がある場合の心室性期外収縮及び非持続型心室頻拍 本剤は他の治療により改善した正常リズムを維持するのに使用できる。

<p>効能・効果</p>	<p>ドイツ（錠剤）（小児の効能・効果はない）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・房室結節回帰頻拍あるいは WPW（Wolff-Parkinson-White）症候群に伴う発作性上室頻拍や発作性心房細動のような症候性で治療を必要とする上室性不整脈 ・医師により致命的と判断される重症の症候性心室性不整脈 <p>フランス（錠剤）（小児の効能・効果はない）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生命に危険のある心室頻拍。治療は、入院環境においてモニター監視下で行う必要がある。 ・左室機能低下を伴わない症候性の心室頻拍。投与は低用量から始め、心電図検査を行う必要がある。 ・左室機能低下を伴わず、治療の必要のある上室性頻拍 <p>アメリカ（注射剤）（市販されていない）</p> <p>イギリス（注射剤）（小児の効能・効果はない）</p> <p>下記不整脈の迅速な治療又は短期予防が臨床的に要求される場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他剤無効の心室頻拍 ・房室結節回帰頻拍：Wolf-Parkinson-White 症候群並びに副伝導路、順行性及び逆行性伝導を有する同様の疾患 ・身体活動の制限をもたらす発作性心房細動 <p>ドイツ（注射剤）（小児の効能・効果はない）</p> <p>症候性及び治療を要する房室リエントリー性頻拍並びに WPW 症候群による発作性上室性頻拍及び発作性心房細動。持続性心室頻拍等、医師が生命に関わると判定した重症の症候性心室性不整脈</p> <p>フランス（注射剤）（小児の効能・効果はない）</p> <p>致死的心室性不整脈</p> <p>左室機能の低下のない症候性心室性不整脈</p> <p>治療の必要性が確実で、左室機能の低下のない症候性上室性不整脈</p>
--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

用法・用量	<p>アメリカ（錠剤）</p> <p>発作性上室頻拍患者および発作性心房細動/粗動患者の場合、推奨開始用量は12時間毎に50mgである。本剤の用量は有効性が得られるまで4日毎に50mg1日2回の増量で漸増し得る。発作性心房細動/粗動患者の場合、本剤の用量を50mgから100mg1日2回に増量すると、副作用による投与中止の発生率を大幅に上げることなく有効性を大きく高めることができる。発作性上室性不整脈患者に対する最大推奨用量は300mg/日である。</p> <p>持続型心室頻拍患者に対する推奨開始用量は12時間毎に100mgである。この用量は有効性が得られるまで4日毎に50mg1日2回の増量で漸増し得る。持続型心室頻拍患者の大部分は12時間毎に150mg（300mg/日）以上の用量を必要とせず、最大推奨用量は400mg/日である。</p> <p><u>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。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。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、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）で最低血漿中フレカイニド濃度（投与前1時間未満）及び心電図を測定すべきである。</u></p>
-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>用法・用量</p>	<p>イギリス（錠剤）（小児の用法・用量の記載はない）</p> <p>上室性不整脈：治療開始時は 50mg を 1 日 2 回投与することが望ましく、ほとんどの例ではこの用量で抑制される。必要に応じ、1 日 300mg まで増量が可能である。</p> <p>心室性不整脈：治療開始時は 100mg を 1 日 2 回投与することが望ましい。1 日の最大用量は 400mg であるが、これは体格の大きい患者又は不整脈を速やかに抑制する必要のある患者に対してのみ適用されるのが普通である。治療開始 3～5 日後には、不整脈抑制の維持が可能な最小量に投与量を徐々に調整することが望ましい。長期治療中には減量が可能な場合もある。</p> <p>ドイツ（錠剤）（小児の用法・用量の記載はない）</p> <p>用法：錠剤は食事中又は食後に水で服用する。投与期間の制限はなく、患者の臨床像に応じて調節する。</p> <p>用量：本剤は慎重に投与すること。いわゆる初回負荷量（急性負荷）は推奨できない。</p> <p>a)用量制限のない患者</p> <p>常用量は体重 70kg の患者で朝夕各 100mg（1 日 200mg）である。必要に応じて心電図モニター反復測定下で、徐々に最大朝夕各 200mg（例外的に 300mg）まで増量することができる。増量は 1 回 50mg 1 日 2 回を超えないこと。増量する場合には、原則として 4～6 日間隔をおくべきである。体重が 70kg から著しく外れた患者では、体重に合わせて用量を調整すること。酢酸フレカイニドの投与量の治療域は 1.5～6mg/kg/日である（例外的に 7mg/kg/日）。</p> <p>b)用量制限のある患者</p> <p>同じく下記投与量は、体重 70kg の患者に適用される。高齢者では、初回投与量は 50mg 1 日 2 回とし、必要であれば 4～6 日間隔で最高 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量する。その際、1 回 50mg 1 日 2 回を超える増量はしないこと。著しい心機能低下（NYHA III～IV 度又は LVEF35%未満の心不全）、腎機能低下（クレアチニン・クリアランス値 50mL/分/1.73m² 未満又は血清クレアチニン値 1.5mg/dL 以上）あるいは肝機能低下（臨床症状あり）のある患者の場合には、本剤の投与量は、心電図の反復測定とフレカイニドの血中濃度測定</p>
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>用法・用量</p>	<p>をした上で用量調節すること。治療開始時は、一般的に1回 50mg1 日2回を超えないこと。必要に応じて最高1回 150mg1 日2回まで増量できるが、その場合も1日 50mg以上の増量はしないこと。代謝や排泄が変化するので、本剤の増量は少なくとも6～8日間隔で行うこと。心臓ペースメーカーが埋め込まれている患者では刺激伝導の変化（心内膜の刺激閾値の上昇）が起こりうるため、原則として1回 100mg1 日2回を超えないこと。</p> <p>フランス（錠剤）（小児の用法・用量の記載はない）</p> <p>心室性頻拍の場合</p> <p>通常用量は、100mg1 日2回（200mg/24時間）である。増量しようとする場合には、4、5日経過後にしか、これを検討できない。最大用量は300mg/24時間である。</p> <p>上室性頻拍の場合</p> <p>通常初期用量は、50mg1 日2回（100mg/24時間）である。増量しようとする場合には、4、5日経過後にしか、これを検討できない。最大用量は300mg/24時間である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高齢者 ・心不全の既往又は、それに進展する恐れのある症候 ・重篤な腎不全（クレアチニン・クリアランス$\leq 20\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$) <p>の場合には：</p> <p>初期用量は、50mg1 日2回（24時間当り 100mg）を超えないことにする。用量変更後、血漿中濃度の安定には最低限4、5日を要することを考慮して、用量を1日 50mgの割合で増量又は減量させることができる。臨床及び心電図監視が必要である。</p>
--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>用法・用量</p>	<p>アメリカ (注射剤) (市販されていない)</p> <p>イギリス (注射剤) (小児の用法・用量の記載はない)</p> <p>bolus 静注</p> <p>緊急時又は急速効果を期待する場合、2mg/kg を 10 分以上かけて緩徐に又は数回に分けて静注する。必要があれば、5%ブドウ糖輸液で希釈し、ミニ点滴で静注してもよい。最大推奨 bolus 用量は 150mg である。</p> <p>点滴静注</p> <p>非経口投与が持続的に必要な場合、開始用量 2mg/kg を 30 分かけて緩徐に静注した後、以下の速度で点滴静注を継続することが望ましい。</p> <p>最初の 1 時間 1.5mg/kg/hr 2 時間目以降 0.1~0.25mg/kg/hr</p> <p>点滴時間は 24 時間を超えないことが望ましい。しかし、24 時間以上の注入が必要とみなされる場合は、血漿中濃度をモニターすることを強く勧める。最初の 24 時間に投与する用量は累積で 600mg を超えてはならない。</p> <p>重度の腎障害患者 (クレアチニン・クリアランス <35mL/min/1.73m²) では、上記の各推奨用量を 1/2 にすべきである。</p> <p>ドイツ (注射剤) (小児の用法・用量の記載はない)</p> <p>用量：</p> <p>a)用量制限のない患者</p> <p>急速静注で不整脈を治療する場合、心電図を監視しながら、体重 1kg あたり 1mg (体重 70kg の患者では TAMBOCOR 注射液 7mL 又は 70mg) を、緩徐に時間をかけて (5 分以上) 投与する。必要に応じて、15 ないし 20 分後に体重 70kg あたり 0.5mg (体重 70kg の患者では TAMBOCOR 注射液 3.5mL 又は 35mg) を追加注入し、更に必要であれば 15 ないし 20 分後に再びこれを繰り返す。数日間にわたる点滴静注治療 (例えば、灌流装置又は点滴注入装置を使用) では、平均 1 日用量は 200 ないし 400mg (1 日あたりアンプルを 4 ないし 8 本、すなわち注射液 20 ないし 40mL) を超えてはならない。このことは最初に急速静注で治療を開始した</p>
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>用法・用量</p>	<p>場合にも適用される。長時間の静注療法が必要な場合には、8ないし12時間の間隔で体重1kgあたり1ないし2mg（体重70kgの患者の1日あたりの総投与量はTAMBOCOR注射液140～420mg又は14～42mLに相当する）を緩徐に（5分以上かけて）投与しなければならない。</p> <p>b)用量制限のある患者</p> <p>高齢者、明らかな心機能障害（NYHA心機能分類Ⅲ-Ⅳ度又は左室駆出分画が35%以下）、腎機能障害（クレアチニン・クリアランス値50mL/分/1.73m²未満又は血清クレアチニン値1.5mg/dL以上）あるいは肝機能低下（臨床症状あり）のある患者はすべて、特に静脈内継続投与が長時間にわたる場合、通常、1日用量を200ないし300mg以上にはしてはならない。本剤とアミオダロンあるいはシメチジンを併用する場合には、本剤の投与量を200mg以下に抑えなければならない。心臓ペースメーカーを埋め込んだ患者に本剤を投与する場合には、刺激効果が変わる可能性がある（心内膜の刺激閾値が高くなる）ので、原則として本剤の投与量を1日あたり200mg以下に抑える必要がある。</p> <p>投与方法：</p> <p>本剤は緩徐に時間をかけて静脈内に注入しなければならない。注入時間は5分以上とする。</p> <p>フランス（注射剤）（小児の用法・用量の記載はない）</p> <p>1日静脈用量は1.5mg～5mg/kg</p> <p>治療にあたって、以下のように投与すること：</p> <p>1～2mg/kgの開始用量を、少なくとも5分かけて、緩徐に注入する。次に、必要に応じ、0.02mg/kg/minで1時間持続注入し、更に0.003mg/kg/minの維持注入を行う。</p>
<p>対象年齢</p>	<p>小児の対象年齢は明記されていない。アメリカ（錠剤）では、生後6ヵ月未満と生後6ヵ月以上に分けて小児の用法・用量が記載されている。</p>
<p>その他</p>	

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	アメリカ（錠剤）で小児の用法・用量が設定されており、本項に該当する。 （アメリカの用法・用量欄のアンダーライン部分参照）																																	
	別添2 (ア) ②の該当性について	/																																	
現時点まで得られているエビデンスについて																																			
<p>Perry らは、フレカイニド経口投与は小児の上室性頻拍、心房粗動、心室性不整脈に対し、各々78%、33%、74%有効、心室性不整脈に対し74%有効であり、静脈内投与は上室性頻拍に対し89%有効であったと報告している（下表参照）（参考文献1）。</p> <p>Fish らは、フレカイニドは上室性不整脈に対し70%（259/369例）、心室性不整脈に対し76%（78/103例）有効であるが、基礎心疾患を伴う心房粗動及び心室頻拍では催不整脈作用の危険性が高まると報告している（参考文献2）。</p> <p>上室性不整脈に対する経口投与の有効率（参考文献1）</p> <table border="1"> <tr> <td>上室性頻拍</td> <td>144/184例</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>（WPW 症候群）</td> <td>（84/115例）</td> <td>（73%）</td> </tr> <tr> <td>（PJRT）</td> <td>（14/14例）</td> <td>（100%）</td> </tr> <tr> <td>（房室結節回帰頻拍）</td> <td>（21/26例）</td> <td>（81%）</td> </tr> <tr> <td>（接合部頻拍：JET）</td> <td>（5/6例）</td> <td>（83%）</td> </tr> <tr> <td>（異所性心房頻拍）</td> <td>（13/16例）</td> <td>（81%）</td> </tr> <tr> <td>（多源性心房頻拍）</td> <td>（7/7例）</td> <td>（100%）</td> </tr> <tr> <td>心房粗動</td> <td>3/9例</td> <td>33%</td> </tr> </table> <p>PJRT：Permanent form of Junctional Reciprocating Tachycardia</p> <p>心室性不整脈に対する経口投与の有効率（参考文献1）</p> <table border="1"> <tr> <td>心室性不整脈</td> <td>29/39例</td> <td>74%</td> </tr> </table> <p>上室性不整脈に対する静脈内投与の有効率（参考文献1）</p> <table border="1"> <tr> <td>上室性頻拍</td> <td>50/56例</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>心房粗動</td> <td>0/1例</td> <td>0%</td> </tr> </table>			上室性頻拍	144/184例	78%	（WPW 症候群）	（84/115例）	（73%）	（PJRT）	（14/14例）	（100%）	（房室結節回帰頻拍）	（21/26例）	（81%）	（接合部頻拍：JET）	（5/6例）	（83%）	（異所性心房頻拍）	（13/16例）	（81%）	（多源性心房頻拍）	（7/7例）	（100%）	心房粗動	3/9例	33%	心室性不整脈	29/39例	74%	上室性頻拍	50/56例	89%	心房粗動	0/1例	0%
上室性頻拍	144/184例	78%																																	
（WPW 症候群）	（84/115例）	（73%）																																	
（PJRT）	（14/14例）	（100%）																																	
（房室結節回帰頻拍）	（21/26例）	（81%）																																	
（接合部頻拍：JET）	（5/6例）	（83%）																																	
（異所性心房頻拍）	（13/16例）	（81%）																																	
（多源性心房頻拍）	（7/7例）	（100%）																																	
心房粗動	3/9例	33%																																	
心室性不整脈	29/39例	74%																																	
上室性頻拍	50/56例	89%																																	
心房粗動	0/1例	0%																																	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。																																			

4. (1) 適応疾病 の重篤度 等	別添2 (イ) ①の該当性 について	
	別添2 (イ) ②の該当性 について	適応疾患のうち、頻拍レートが高い場合、心不全、血圧低下、ショック症状を伴う場合、心室細動などの致死的不整脈に移行する危険性が高い場合は重篤に該当する。
	別添2 (イ) ③の該当性 について	重篤でない場合でも、適応疾患に伴う失神、動悸、めまいなどの症状は日常生活に著しい影響を及ぼすので、該当する。
<p>評価理由</p> <p>1. 上室性頻拍</p> <p>頻拍が持続すれば心不全になる可能性が高い。特に新生児、乳児期の症例は治療を急ぐ必要がある。新生児期に発作があった場合、新生児・乳児期は早期に心不全になる可能性がある。</p> <p>接合部頻拍（JET）のうち、生後6ヵ月以内で発症する先天性JETの予後は悪く、死亡率は35%である。</p> <p>2. 心室頻拍</p> <p>血圧低下やショック症状を伴うもの、心室頻拍レートが200拍/分以上のもの、QRSの形が一定しないものは致死的不整脈である心室細動に移行する危険性が高い。心室頻拍は致死的不整脈になり得、そのコントロールは非常に重要である。また、失神、動悸、めまいなどの症状は日常生活に著しい影響を及ぼすので、症状を改善することが必要である。</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. (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	
	別添2 (ウ) ②の該当性について	乳児の上室性頻拍に対し、フレカイニドはジゴキシンより有効であるとの報告がある。また、通常の薬物治療が困難である PJRT (Permanent form of Junctional Reciprocating Tachycardia)、多源性心房頻拍に対し有効と報告されている。したがって、本項（欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法・予防法と比べて明らかに優れている）に該当する。
	別添2 (ウ) ③の該当性について	
<p>評価理由</p> <p>O' Sullivan らは、乳児 39 例の上室性頻拍に対するフレカイニドとジゴキシンの有効性と安全性を比較した。ジゴキシンが上室性頻拍に有効であったのは 33 例中 14 例 (42%) (95%信頼区間：25%-61%) で、ジゴキシンが無効であった 19 例に対しフレカイニドは全例有効であった。最初にフレカイニドが投与された 6 例を合わせ、フレカイニドは 25 例中 24 例 (96%) (95%信頼区間：80%-100%) に有効であった (参考文献 3)。</p> <p>Perry らの報告によると、フレカイニドは上室性頻拍に対し 184 例中 144 例 (78%) に有効であり、特に通常の薬物治療が困難である PJRT (Permanent form of Junctional Reciprocating Tachycardia)、多源性心房頻拍に対し各々 14 例中 14 例 (100%)、7 例中 7 例 (100%) に有効であった (参考文献 1)。</p> <p>また、本邦において、小児不整脈治療を行っている施設の 40% で本剤の“使用経験あり”とのアンケート調査結果が得られている (参考文献 4)。したがって、用量・用法等を適正化することによる医療現場への影響も大きい。</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	有効成分中の	位

<p>6. 参考 情報</p>	<p>小児不整脈治療のガイドライン（日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 967-972）（参考文献 5）、不整脈薬物治療に関するガイドライン（Circulation J 2004; 68: 981-1053）（参考文献 6）に小児の頻脈性不整脈治療薬としてフレカイニドが記載されている。</p> <p>フレカイニドの小児不整脈への適応に関して、下記の総説がある。</p> <p>【中村らの総説（参考文献 4）】</p> <p>フレカイニドの小児における体内動態・投与量・効果・副作用・適応疾患などについて報告する。体内動態については、半減期は 1 歳未満と 12 歳以上では 11～12 時間、1 歳から 12 歳未満では 8 時間という報告がある。血中濃度は年齢的变化、固体差、ミルクなどによる吸収障害などが関与するため、本剤の投与開始及び用量変更後には血中濃度測定または心電図モニターを測定すべきである。投与量については、血中濃度との関係をみると体重よりも体表面積での関連性が高いという報告がある。小児の上室性不整脈の経口投与は比較的安全(重篤な副作用 1%未満)で有効であったが、基礎疾患のある心房粗動及び心室頻拍例には死亡例もあり、安全性に問題があったと報告している。これらの報告から、フレカイニドは基礎心疾患のない上室頻拍には有効性が高いが、基礎疾患を伴う心房粗動では危険性が高いと考えられる。臨床では発作性上室頻拍、心房粗動、異所性心房頻拍・接合部頻拍、心室性不整脈の報告があるが、有効性、安全性は異なっている。フレカイニドは、年齢・機序・投与量・基礎心疾患の有無・疾患で効果と安全性が大きく異なる薬剤である。</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>
<p>7. 連絡 先</p>	<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>日本小児循環器学会 中川雅生、佐地 勉 滋賀医科大学小児科 〒520-2192 大津市瀬田月輪 TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230 masao@belle.shiga-med.ac.jp</p>

参考文献一覧

別表

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	日本小児循環器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy,safety,and dosing.	Perry J.C, Garson A.	Am. Heart J. 1992;124:161 4-1621		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の問題があった。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。	小児における酢酸フレカイニドの薬物動態、用法・用量、有効性・安全性を示した総説(メタアナリシス)で、本事業に本剤を対象と考える根拠となった論文

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
2	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カインド	Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. The Pediatric Electrophysiology Group	Fish FA et al.	J. Am. Coll. Cardiol. 1 991;18:356- 65		<p>上室頻拍の治療のためにencainideまたはflecainideの投与を受けたか (encainide 86例、flecainide 369例)、心室頻拍の治療のためにこれらの薬剤の投与を受けた (encainide 21例、flecainide 103例) 若年患者579例に関するデータを36施設からレトロスペクティブに収集し、治療中における催不整脈、心停止および死亡(有害事象)の頻度を評価した。両剤は有効性 (flecainide 71.4%、encainide 59.8%) および催不整脈作用 (flecainide 7.4%、encainide 7.5%) の面で同等であった。ただし、encainideの投与を受けた患者では心停止が生じる頻度が高く(encainide 7.5%に対しflecainide 2.3%、$p < 0.05$)、また治療中の死亡率が高かった (encainide 7.5%に対しflecainide 2.1%、$p < 0.05$)。心停止(12例)および死亡(13例)は主として基礎心疾患がある患者で生じ、特に上室頻拍治療のためにflecainideの投与を受けた患者で多く生じた(flecainide 8.3%に対しencainide 0.3%、$p < 0.001$)。心臓が一見正常で、心室機能が正常であった患者15例において上室頻拍治療中に催不整脈作用が生じたが、心停止または死亡に至ったのはそのうち3例のみであった。特に基礎心疾患がある患者の場合、encainideまたはflecainideの投与を考える際には有害事象の発生率が比較的高いという点を考慮に入れる必要がある。</p>	