

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
3	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Digoxin or Flecainide for Prophylaxis of Supraventricular Tachycardia in Infants?	O'Sullivan J.J. et al	J. Am. Coll. Cardiol.1995; 26:991-994		乳児の上室性頻拍に対するflecainideとdigoxinの安全 性と有効性を比較した。1986年～1993年にわたり英国 Freeman病院で房室回帰性頻拍(AVRT)と診断された 生後1日～330日(中央値12日)の乳児39例の診療記 録を遡及調査した。AVRTと診断された後にflecainide が静注後、経口投与されたのは6例、digoxinが経口投 与されたのは33例であった。Flecainide投与6例中、 AVRTのコントロールが良好であったのは5例であつ た。Digoxin投与33例中、AVRTのコントロールが良好で あつたのは14例(42%) (95%信頼区間:25%-61%)で、コン トロールが不良の19例(58%)はdigoxinからflecainideへ の変更により19例全例(100%)のAVRTがコントロールさ れた。Flecainide投与25例中24例(96%) (95%信頼区間: 80%-100%)でAVRTのコントロールが良好であった。副 作用は認めなかつた。Flecainideがdigoxinより乳児上室 性頻拍の治療に有用であることが示唆された。	
4	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	フレカイニドの小児不整脈へ の適応	中村好秀、 他	日本小児臨 床薬理学会 雑誌 2005;17:26- 29		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 中濃度は年齢的変化、固体重、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、安全性に問題があつたと報告している。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。	

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
5	日本小児循環器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	小児不整脈治療のガイドライ ン—薬物治療を中心に—	長嶋正實、 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	日本小児循 環器学会雑 誌 2000;16:967- 972	○	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	酢酸フレカイニドを使用 するに当たり、日本小 児循環器学会が提唱す る用法・用量、適応疾患 ならびに注意点を示し たガイドライン
6	日本小児循環器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	不整脈薬物治療に関するガイ ドライン	児玉逸雄、 他	Circulation J 2004;68:981- 1053	○	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、分2 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	日本循環器学会が提唱 する酢酸フレカイニドの 小児への適応疾患と用 法・用量を示したガイド ライン
7	日本小児循環器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Flecainide and amiodarone: Combined Therapy for Refractory Tachyarrhythmias in Infancy.	Fenrich AL et al.	J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 25:1195- 1198		乳児の頻脈性不整脈に対するflecainideとamiodarone の併用療法についての安全性と有効性の確認を行っ た。9例の平均生後2カ月の乳児に対してレトロペグテ イブナ解析を行った結果、flecainide、amiodaroneの単独療 法では全例が無効であった。9例中7例がflecainide、 amiodaroneの併用で奏効した。乳児の難治性不整脈 に対するflecainide、amiodarone併用療法の有効性と安 全性が明らかになった。(flecainide:70~110mg/m2/ 日、amiodarone:7.5~13.5mg/kg/日、維持量5~ 12mg/kg/日)	

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
8	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part1: Wolff- Parkinson-White and Atrioventricular nodal reentry.	Luedtke SA et al.	Annals of Pharmacoth erapy. 1997;31:1227 -43		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説明す 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 めに、適切なデザインと比較試験をさらに行う必要が ある。	小児によく使用される抗 不整脈薬であるβ遮断 薬、強心配糖体と本剤 の有効性、安全性を比 較した論文で、本剤が 小児の頻脈性不整脈で 一般的に使用されるに いたる根拠となった論 文

参考文献一覧

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
9	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Paediatric use of flecainide in supraventricular tachycardia: clinical efficacy and pharmacokinetics.	Till JA et al.	British Heart Journal. 1989; 62(2):133-9		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 μ 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日当たり6mg/kgとし3回に分けて投与することを勧める。	
10	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 Resistant Arrhythmias in the Young: Efficacy and Pharmacokinetics.	Perry JC, et al	J. Am. Coll. Cardiol.1989; 14:185-191		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。トランプの血漿中濃度は0.10-0.99 μ g/ml(平均0.36 μ 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 \pm 1.5時間、C _{max} は88 \pm 21ng/mlであった。血漿中消失半減期は全体では9.6 \pm 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)。	

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
11	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	心房頻拍に対するFlecainide の有用性に関する検討	住友直方、 牛ノ濱大 也、大塚正 弘、他。	呼吸と循環 1986;44:977- 980		症候性の心房頻拍6例(男2例、女4例)、3ヵ月～19歳(平均年齢13歳)を対象とし、flecainideの経口投与を行った。投与前および投与後2週間以後にHolter心電図を用い、有効性を検討した。頻拍の機序は自動能亢進5例、心房内回帰頻拍1例であった。自動能亢進による心房頻拍5例中、頻拍が完全に停止した症例が2例、頻拍の頻度および頻拍レートが遅くなった例が2例であった(有効率80%)。これら4例のflecainide投与前後の平均心拍数は毎分106±42から毎分93±31へと低下し、1日の最高心拍数も毎分205±47から毎分145±44へと低下したが、症例数が少なく統計学的には有意差は認められなかった。投与前の頻拍の出現様式、心房頻拍のレート、平均心拍数、心房頻拍の割合には停止症例、非停止症例間で一定の傾向は認められなかった。心房内回帰性頻拍ではflecainideは無効であった。投与を中止するよるような副作用は認められなかった。自動能を機序とする心房頻拍にflecainideは有効と思われた。	
12	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	小児特発性心室頻拍に対する フレカイニドの有用性の検討。	住友直方、 岩田富士 彦、原 光 彦、他。	日本小児科 学会雑誌 1995;99:654- 658		小児特発性心室頻拍12例にflecainideを投与した。頻拍のレートは投与後2週間で毎分171±72から毎分61±82に有意に低下した($P<0.005$)。しかし、時間あたりの頻拍の発生数、心室性期外収縮の数には有意差を認めなかった。心室性期外収縮の数の増減と、心室頻拍のレートの変化、心室頻拍の数の増減とは相関が得られなかった。Flecainideの血中濃度が200ng/ml以上では、全例に頻拍レートの低下が見られ、心室性頻拍に対する有効血中濃度は200ng/ml以上と思われた。投与後の心室頻拍のレートの変化を経時的にみると、投与後1週間では、コントロール時と有意差は認められなかったが、投与後2週間以後では、有意に低下していた。効果判定には、2週間以上を要すると思われた。投薬を中止するよるような重篤な副作用は認められなかった。投薬前後の心電図では、PR,QRS,QT時間に有意な変化は認められなかった。Flecainideは特発性心室頻拍のレートコントロールには有用と思われる。	

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
13	日本小児循環器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	小児不整脈に対するflecainide の至適投与量の検討	住友直方、 牛ノ濱大 也、原光 彦、他。	呼吸と循環 1993;41:1079 -1082		小児に対するflecainideの安全性、至適投与量は未だ 確立されていない。小児不整脈症例に対し、flecainide を投与し、その安全性、flecainideの至適投与量の検討 を行った。小児不整脈患者9例にflecainideを投与した。 有効血中濃度とされる200ng/ml以上を得るには 80mg/m ² /日以上もしくは3mg/kg/日が必要であった。 これらの症例で、体重あたりの投与量をy(mg/kg)、年 齢をx(歳)とし、一次回帰で近似するとy=5.2- 0.16x,r=0.88と有意な負の相関が得られた。投薬を中止 するような重篤な副作用は認められなかった。投薬前 後の心電図では、PR,QRS,QT時間に有意な変化は認 められなかった。心室期外収縮8例中、消失が2例、減 少が3例、不変が1例、増加が2例認められた。Holter心 電図で認められた心室頻拍5例全てで心拍数が減少す るか、頻拍が消失した。しかし、心室頻拍の出現頻度 から判定すると有効が1例、改善が2例、悪化も2例認 められた。持続性心室頻拍で有効率が高い傾向に あった。	
14	日本小児循環器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Flecainide and sotalolol:A New Combination Therapy for Refractory Supraventricular Tachycardia in Children <1 year of Age.	Price JF et al.	J. Am. Coll. Cardiol.2002; 39:517-520		年齢1歳未満の乳児の難治性上室性頻拍に対する flecainideとsotalolol併用の有用性を検討した。1995年6 月～1999年8月、テキサス小児病院にてflecainideと sotalololを投与された小児の診療記録を遡及調査し、診 察時月齢が12か月未満で、digoxine, propranolol, flecainide, sotalololの内の2剤以上に無効で、flecainideと sotalololが投与された上室性頻拍10例を解析した。上室 性頻拍の内訳はWPW症候群4例、永久型房室接合部 回帰性頻拍(PJRT)4例、心房異所性頻拍2例であっ た。診断時日齢は1～241日であった。Flecainideの投 与量は70～150mg/m ² /日分2で、血中濃度は125～ 775ng/mLであった。Sotalololの投与量は100～ 250mg/m ² /日分2であった。Flecainideとsotalololの併用 により9例の上室性頻拍が洞調律化した。洞調律化し なかったPJRTの1例では心室レートが270/minから 140/minに低下した。Flecainideとsotalololの併用による 催不整脈作用は認められなかった。他剤無効の小児 難治性上室性不整脈に対するflecainideとsotalolol併用 の有用性が示唆された。	

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
15	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Treatment with flecainide for symptomatic and Refractory tachyarrhythmias in Children.	Ismail Z et al.	Acta Pediatri. Jpn.1994;36: 44-48		小児9例(うち7例は上室性頻拍、2例は心室性頻拍)に flecainideを静注した。不整脈を消失させるのに必要と した投与量は平均1.55mg/kgであった。また、同じ患児 8例に維持経口投与を行った。不整脈再発防止に効果 的な維持経口投与量は6.7~9.5mg/kg/日(平均 7.97mg/kg/日)であった。5~9か月の追跡中に催不整 脈の兆候はみられなかった。	
16	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood.	von Bernuth G et al.	European Heart Journal.1992 ;13:1410-5		心房異所性頻拍(AAT)の乳児および小児21例に対 し、1種類から8種類(中央値3種類)の抗不整脈薬を投 与した。最も有効な抗不整脈薬はamiodaroneで、次い でクラスIC抗不整脈薬であるpropafenoneおよび flecainideであった。現時点で全例生存しており、ATTと 診断されてからの経過時間は4か月から21年である(中 央値2.5年)。12例は洞調律で、うち5例は投薬を受けて いない。9例にはATTが見られるが、1例を除き反復性 または間欠性である。頻発型AATは従来の抗不整脈 薬に抵抗性の重度の症候性不整脈であることが多い が、amiodaroneおよびクラスICの抗不整脈薬がしば しば有効である。	

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
	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Flecainide single oral dose for management of paroxysmal supraventricular tachycardia in children and young adults.	Musto B et al.	American Heart Journal. 1992;124:110 -5		発作性上室頻拍 (PSVT) 停止に対する flecainide 単回 経口投与の有効性を、小児および若年成人患者 25 例 を対象として評価した。電気生理学的検査および flecainide の静脈内電気生理学的検査により PSVT の反 復発作に関する評価を受けた患者 35 例から被験者を 選択した。被験者 25 例すべてにおいて誘発された PSVT が flecainide 静脈内投与により停止し、その後は 誘発されなくなるか非持続性となった。緊急静脈内投 与検査の 48 時間以上後に 25 例すべてが経食道カテ テルによる電気生理学的検査を受け、すべての例にお いて PSVT が誘発された。誘発された PSVT は、16 例で は心房リエントリー性頻拍、9 例では房室結節リエン トリー性頻拍であった。頻拍中に flecainide を単回経口投 与した ($2.9 \pm 0.3 \text{ mg/kg}$, $2.5 \sim 3.3 \text{ mg/kg}$)。この方法によ り 22 例で PSVT が停止した。頻拍停止時の flecainide の 平均血漿濃度は $277 \pm 92 \text{ ng/mL}$ ($150 \sim 500 \text{ ng/mL}$) で あった。反応を示した患者 22 例に対し、追跡期間中、 PSVT の再発に備えて flecainide の単回経口投与を行っ た。12 月 7 日 (2 ~ 27 日) の期間に PSVT の自然発生 が計 134 回報告され、そのうち 127 回は定期的治療によ り停止した。経口 flecainide の定期的投与は、一定の患 者における PSVT 治療に有効と思われる。	

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
18	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フル カイニド	Experience with flecainide for the treatment of cardiac arrhythmias in children.	Priestley KA et al.	European Heart Journal. 1988;9:1284- 90		生後3日から16歳6カ月までの小児22例(年齢中央値11歳1カ月)に対し、flecainideを投与した。16例では、従来 の抗不整脈薬が無効であった。器質的心疾患が9例に 見られた。不整脈の種類は、発作性リエントリー性心房 頻拍(9例)、発作性心房頻拍、心房粗動または心房細 動(5例)、発作性心室頻拍(5例)および2連発を伴う頻 発型心室期外収縮(3例)であった。頻拍中にflecainide を投与した4例すべてが洞調律に回復した(3例には flecainideを静脈内投与、1例には経口投与した)。3~ 24カ月(中央値12カ月)の追跡期間中、13例(59%)に おいて不整脈が抑制された。そのうち7例には併用療 法を使用した(digoxineとの併用療法4例、β遮断薬と の併用療法3例)。本試験で使用したflecainide用量は1 日1~11mg/kg(中央値は1日4mg/kg)、または1日25~ 297mg/m ² (中央値は1日113mg/m ²)であった。トランプの flecainide濃度の中央値は治療に反応した患者では 225μg/L、無効例では417μg/Lであった。催不整脈作 用は1例で認められた。	

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
	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フル カイニド	Flecainide for supraventricular tachycardia in children.	Zeigler V. et al.	Am. J. Cardiology.1 988;62:41D- 43D		上室頻拍(SVT)が認められる小児および若年成人16例におけるflecainideの臨床的有効性、副作用および薬物動態を評価した。flecainideを試みる前に、平均2.8種類の薬剤を投与した。上室不整脈の機序は房室結節リエントリー(4例)、副伝導路を通るリエントリー(7例)、心房の異所性自動能(2例)、心房粗動(3例)。12例の心臓は解剖学的に正常であり、4例に先天性心疾患が見られた。各患者に2.8mg/kg/日のflecainideを2回に分けて12時間ごとに投与し、必要な場合には3日後に用量を5.6mg/kg/日に増量した。14例について投与開始3~4日後に血清flecainide濃度を測定したところ、0.1~0.8μg/mL(平均0.40μg/mL)であった。16例中8例においてflecainideによりSVTが有効に予防された。副伝導路が認められた患者7例中3例および房室結節リエントリーが認められた患者4例中3例で、SVTが有効に抑えられた。心房異所性頻拍が認められた患者2例中1例では、16か月にわたりSVTが完全に抑えられた。心房粗動のために治療を受けた患者では、3例中1例のみが反応を示した。治療が奏功した患者について、4~16か月(中央値9か月)の追跡を行った。7例に対してflecainideの投与を継続した。これらの患者の中には、うつ血性心不全合併例はなかった。安静時体表心电图では薬物に関連する副作用は認められなかった。本試験の症例では、flecainideによる催不整脈作用は稀であった。本試験で認められた2件の催不整脈作用は軽度であり、臨床的に問題とはならなかった。非心血管副作用の発生も稀であった。	

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
20	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Electrophysiologic effects and clinical efficacy of flecainide in children with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia.	Musto B.et al.	Am. J. Cardiol.1988; 62:229-33		9±4歳の患者16例において静脈内投与したflecainideの電気生理学的作用を評価した。15例には反復性発作性上室頻拍(SVT)、1例には顕性副伝導路と失神の既往が認められた。11例に副伝導路が認められ(潜在性2例、顕性9例)、順方向房室リエントリー性頻拍が10例で誘発された。副伝導路が認められなかった5例には、房室結節リエントリー性頻拍が見られた。flecainide(1.5mg/kg)の静脈内投与後、心房および心室の有効不応期は有意に延長したが、房室結節の順行性および逆行性有効不応期延長は生じなかった。flecainideにより4例において副伝導路の逆行性伝導が遮断され(有効不応期245±41ms)、9例中8例の順行性伝導が遮断された(有効不応期284±57ms)。順方向回帰性頻拍および房室結節リエントリー性頻拍の平均周期長は有意に延長した。flecainide投与後、順方向回帰性頻拍が見られた8例および房室結節リエントリー性頻拍が見られた1例で頻拍が誘発されなくなった。順方向回帰性頻拍患者1例および房室結節リエントリー性頻拍患者3例では頻拍が誘発されたものの非持続性であった(30秒以下)。15例が経口flecainide治療を19±11カ月継続した。	

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
21	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Treatment of refractory supraventricular arrhythmias with flecainide acetate.	Till JA et al.	Archives of Disease in Childhood.19 87;62(3):247 -52		0.2歳～15.7歳(中央値7.1歳)の小児患者13例に対し、難治性症候性上室頻拍の治療のためにflecainideを投与した。6例には房室副伝導路が認められ、うち4例には12誘導心電図で顕性Wolff-Parkinson-White症候群が認められたが、他の2例の副伝導路は潜在性であった。3例で房室結節リエントリー性頻拍が認められ、2例では機序不明のリエントリー性頻拍が見られ、1例では異所性心房頻拍、他の1例では心房中隔欠損による心房粗動が認められた。心房中隔欠損が見られた1例を除く12例の心臓は構造的に正常であった。頻拍中にflecainide (2mg/kg)を静脈内投与した結果、12例中11例で頻拍が停止した。11例では経口flecainideにより有効な予防を行えた。2例においては静脈内投与中に副作用が生じたが、経口投与では副作用は認められなかった。この経験から、flecainideは小児では未だ広く使用されていないが、抗不整脈薬として有効かつ安全であり、小児の上室頻拍に対する停止・抑制作用があると言える。さらに、flecainideは従来の抗不整脈薬が無効である症例でも奏功すると思われる。	
22	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	The response of paediatric arrhythmias to intravenous and oral flecainide.	Wren G. et al.	British Heart Journal.1987 ;57:171-5		生命にかかわるか従来の薬物療法に抵抗性の不整脈で来院した1～15歳の小児患者12例に対し、flecainideの静脈内投与および経口投与を行った。3例にはWolff-Parkinson-White症候群に関連する不整脈が見られ、4例には潜在性副伝導路、2例にはヒス束性頻拍、3例には心室頻拍が認められた。flecainideを静脈内投与した患者7例のうち4例が洞調律に戻り、他の1例ではヒス束性頻拍が抑えられた。12例の患者すべてにflecainideを経口投与した。9例では不整脈の再発が有効に予防され、1例では十分な心拍数コントロールが得られたが、2例については頻拍発作の頻度が上昇したため投与を中止した。他の有害事象は生じなかった。本試験においてflecainide治療は有効であり安全性の問題が低いという所見が得られたことから、この薬剤は一定の小児不整脈の治療において重要な役割を果たすと思われる。	

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
23	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Use of flecainide acetate for refractory junctional tachycardias in children with the Wolff-Parkinson-White syndrome.	Ward DE et al.	Am. J. Cardiol.1988; 57:787-90		持続性上室頻拍に対するflecainide静脈内投与および 経口投与の効果を、5.5歳～11.5歳の小児5例のWolff- Parkinson-White症候群患者において評価した。5例と も、2種類以上の従来の抗不整脈薬が無効であった。 Flecainideの効果を中心電気生理検査法により評価し た。Flecainideの静脈内投与により、5例全例において 頻拍が停止した。Flecainideの静脈内投与後、1例にお いて緩徐な持続性頻拍が誘発可能であった。経口投 与後の誘発試験では、2例において緩徐な持続性頻 拍、他の2例において非持続性の頻拍が誘発された。1 例では頻拍が誘発されなくなった。5例中4例において 長期治療により頻拍の発生回数が低下し、flecainideは 良好な忍容性を示した。従って、flecainideは従来の療 法が無効であった小児における接合部頻拍の停止お よび抑制に使用できる。	
24	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	心筋緻密化障害を伴った乳児 のPSVTに対するflecainideの 使用経験	杉本昌也、 他	日本小児科 循環器学会 雑誌 2003;19:596- 597		生後4カ月時、24時間ホルター心電図で最長888連拍、 264bpmのPSVTを認めた。心収縮能低下が認められて いたため、早急な不整脈療法が必要と判断し、厳密な 観察を行いつつflecainideを1～3mg/kg/dayで使用した ところ、心機能低下の増悪なく速やかにPSVTの頻度 は減少し内服10日後には消失した。	

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
25	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	小児によく使う薬、重要な薬 抗不整脈薬	中村好秀	小児科臨床 2004;57:767- 775		酢酸フレカイニド 使用法:米国で小児期使用が承認されている希少な薬 剤である。生後6カ月未満での本剤の初回投与量は約 50mg/m ² 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/m ² /日まで増量してもよい。推奨される最大用 量は200mg/m ² /日である。 適応:基礎心疾患がない房室結節回帰頻拍、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 作性上室頻拍への有効性は高い。自動能亢進の異所 性心房頻拍、接合部頻拍にも効果がある。心房粗動に 関しては、頻拍停止効果が期待されていたが、フレカイ ニド静脈投与の有効性は10~28%と報告されている。 Perryらの704例の検討では上室性頻拍への有効性は 高いが、基礎心疾患のある心房粗動および心室頻拍 では死亡例もあり、投与は避ける。心機能低下のない 持続型心室頻拍および心室性不整脈は、医師により 危険性がないと判断した場合にのみ投与する。	

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
26	日本小 児循環 器学会	タンボ コール	酢酸フレ カイニド	Intravenous Flecainide for the Treatment of Junctional Ectopic Tachycardia after Surgery for Congenital Heart Disease.	Bronzetti G. et al.	Ann. Thorac. Surg. 2003;76:148- 151		先天性心疾患手術後の房室接合部異所性頻拍(JET)、 発作性上室性頻拍の一種)に対するフレカイニドの有 用性を検討した。心房ペーシング下にある先天性心疾 患(大血管転位、心室中隔欠損、大動脈弓離断、心内 膜床欠損)手術後のJET 7例(生後6~24日)にフレカイ ニド 1~2mg/kgを10分間で静注した後、0.40mg/kg/hr を継続投与した。JETの評価はペーシングを停止して 行った。24時間以上にわたり洞調律を維持できるまで フレカイニドを継続した。フレカイニドにより全例のJET が洞調律化した。洞調律化に要した時間は 3.6±1.5hr(1~6hr)で、洞調律維持時間は7.2±9.7hr(1 ~29hr)であった。フレカイニドにより心拍数は 219±14bpmから投与開始4時間後136±7bpmに有意 に減少した。投与開始後24時間の血中フレカイニド濃 度は398±142ng/mLであった。フレカイニドにより収縮 期圧が有意に上昇し、中心静脈圧が有意に低下した。 フレカイニド投与終了後、全例にJETの出現を認めな かった。術後の房室接合部異所性頻拍に対するフレカ イニドの有用性が示唆された。	

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)	一般名：マレイン酸エナラプリル 商標名：レニベース
	関係企業	万有製薬株式会社
	剤形・規格	マレイン酸エナラプリルとして 2.5、5、および 10mg 錠
	効能・効果	<p>1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧、</p> <p>2. <u>下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合</u></p> <p><u>慢性心不全(軽症～中等症)</u></p>
	用法・用量	<u>小児高血圧、心不全は 0.08mg/kg(最高用量 5mg)から開始し、その後適宜増減。</u>
	対象年齢	<u>15 歳以下 (ただし、錠剤の内服が可能なことを確認のうえ投与すること)</u>
	その他	
	別添 1 の類型	<p>1)</p> <p>2) (イ) ②</p> <p>3) (イ)</p>
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	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、小児の高血圧に関しては米国、欧州で小児への使用制限が削除されている
	販売名	Vasotec
	関係企業名	Merck & Co., Inc.

	剤形・規格	マレイン酸エナラプリルとして 2.5、5、10 および 20mg 錠
	効能・効果	1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血圧、 2. 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合 慢性心不全(軽症～中等症)
	用法・用量	小児高血圧、心不全は 0.08mg/kg(5mg を上限)から開始し、その後適宜増減。
	対象年齢	特に制限なし
	その他	
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	米国や欧州で添付文書に使用法がかかれ、該当する。
	別添2 (ア) ②の該当性について	プラセボ対照比較試験が実施されており、該当する。

	<p>現時点まで得られているエビデンスについて</p> <p>米国メルク社において、本薬剤の小児薬物動態試験が行われている。その内容は以下のとおりである。</p> <p>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。</p> <p>日本では、Nakamura H. らが (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ている。</p> <p>これらの結果から、乳幼児のうっ血性心不全および高血圧症に対するEnalaprilの投与量として、0.08 mg/kg/回を、1日1-2回が「適当と考えられた。また、Enalaprilは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り、小児の慢性心不全において有効な治療薬と考えられる。</p> <p>小児における有効性、安全性について、Wells T. らは (J Clin Pharmacol vol. 42, p870-880, 2002) プラセボ比較二重盲検比較試験を行い、小児高血圧に有効であり忍容性も良好であったことを報告している。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が示されている。</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>	
<p>4. (1) 適応疾病 の重篤度 等</p>	<p>別添2 (イ) ①の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>別添2 (イ) ②の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>別添2 (イ) ③の該当性 について</p>	<p>該当する。</p>

	<p>評価理由</p> <p>小児の心不全は、先天性心疾患に伴う心機能障害と心筋疾患に伴う心機能障害が多くを占める。いずれも慢性の心不全であるが、それだけでも生命予後が悪いうえに、さらに致死的な不整脈を合併しやすく、心不全に対する速やかなコントロールが必要となる。</p> <p>小児心不全において prospective に生存率を評価した成績は少ない。しかし Lewis, AB らは(Pediatr Cardiol vol. 14, p9-12, 1993)、ACE 阻害薬治療を受けていなかった小児心不全患者の生存率を retrospective に評価した結果、心不全発症から六ヶ月で死亡率が 19%あり、その後、徐々に生存率が下がって行き、2年後には生存率は 70%、5年後には 64%、11年以上では 52%であったこと、ACE 阻害薬治療を受けた患者では、生存率はやや高かったことを報告した。</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>	
<p>4. (2) 小児科領域における医療上の有用性</p>	<p>別添2 (ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当せず</p>
	<p>別添2 (ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する。ACE 阻害剤 (Enalapri, Capril) 使用により、小児心不全の予後が改善することを示唆する文献は存在する。</p>
	<p>別添2 (ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する。</p>
	<p>評価理由</p> <p>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。</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>	

学会名：日本小児循環器学会

医薬品名：マレイン酸エナラプリル

5. 優先度	有効成分中の 位
6. 参考情報	小児における高血圧への使用に関しては米国、欧州で小児への使用制限が削除されている
	根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。
7. 連絡先	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 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