

	<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>また、心不全により小児が正常に営む活動が障害され、常に介助が必要となる。</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、<span style="border: 1px solid black;">別表</span>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><span style="border: 1px solid black;">別添2</span> (ウ) ①の該当性について</p>	<p>該当せず</p>
	<p><span style="border: 1px solid black;">別添2</span> (ウ) ②の該当性について</p>	<p>該当する</p>
	<p><span style="border: 1px solid black;">別添2</span> (ウ) ③の該当性について</p>	<p>該当する</p>

	<p>評価理由</p> <p>Bruns らは、生後 3 ヶ月から 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の有効性・安全性を検討した。平均初回投与量は 0.08mg/kg、平均維持投与量は 0.46mg/kg、平均増量期間は 11.3 週間であった。投与 3～6 ヶ月時点において 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 ヶ月の状態が維持されていた。副作用（めまい、頭痛、低血圧等）の発現率は 54%であったが、忍容性は良好であった（参考文献 6）。</p> <p>他にも Gachara らや Williams ら（参考文献 7、8）の拡張型心筋症による小児の心不全、村上らや田村らの先天性心疾患による心不全（参考文献 11、14）に対するカルベジロールの有効性を示した論文がある。</p> <p>また、国内の小児心不全薬物治療ガイドライン（参考文献 1）で、用法・用量、有効性について記載がある。</p> <p>根拠となる論文・試験については、<span style="border: 1px solid black;">別表</span>に記載願います。</p>
<p>5. 優先度</p>	<p>有効成分中の 位</p>
<p>6. 参考情報</p>	<p>根拠となる論文・試験については、<span style="border: 1px solid black;">別表</span>に記載願います。</p>

学会名：日本小児循環器学会

医薬品名：カルベジロール

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
--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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	アースト錠	カルベジロール	小児心不全薬物治療ガイドライン 1. 小児心不全薬物治療 2. 循環器疾患の処方 ①心不全	日本小児循環器学会 学術委員会 「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班 班長:石川 司朗 他	日本小児循環器学会雑誌 17(3): 501-12, 2001		慢性左室機能不全には $\alpha$ , $\beta$ 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、 $\beta$ 1受容体選択的遮断作用をもつメ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)。	小児循環器学会が提唱するカルベジロールの小児の適応疾患と用法用量のガイドライン
2		アースト錠	カルベジロール	私の処方2001—小児薬物治療の実際— 2. 循環器疾患の処方 ①心不全	斎藤彰博	小児科臨床 54(4): 535-40, 2001		小児の慢性心不全におけるカルベジロールとメ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。	
3		アースト錠	カルベジロール	Beta-adrenergic receptor blockers as therapy in pediatric chronic heart failure	Shaddy R E	MINERVA PEDIATRICA 53: 297-304, 2001		臨床研究報告の内容紹介 カルベジロールに関しては番号6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。	
4		アースト錠	カルベジロール	Carvedilol—a new dimension in pediatric heart failure therapy	Spicer R L	The Journal of Pediatrics 138: 457-8, 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番号6に示したBrunsらの論文について紹介されている。	
5		アースト錠	カルベジロール	Should $\beta$ -Blockers be Used for the Treatment of Pediatric Patients with Chronic Heart Failure?	Bruns L A他	Pediatric Drugs 4(12): 771-8, 2002		小児慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の総説 カルベジロールに関しては、番号6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。	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、 発成年	参考	文献の概要	学会見解
6		アースト錠 カルベジロール	カルベジロール	Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience	Bruns L A他	The Journal of Pediatrics 138: 505-11, 2001		生後3か月から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か月時点において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か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。	小児の心不全治療にカルベジロールが使用される根拠となった論文
7		アースト錠 カルベジロール	カルベジロール	Efficacy and Safety of Carvedilol in Infants with Dilated Cardiomyopathy: A Preliminary Report	Gachara N 他	Indian Heart Journal 53: 74-8, 2001		生後2.5か月から23か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。	
8		アースト錠 カルベジロール	カルベジロール	Intermediate Effects of Treatment With Metoprolol or Carvedilol in Children With Left Ventricular Systolic Dysfunction	Williams R V 他	The Journal of Heart and Lung Transplantation 21: 906-9, 2002		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。	

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
9		アーチスト錠	カルベジロール	Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol	Alessandro G他	Cardiology in the young 13: 333-6, 2003		<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、完全に投与でき、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>	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表先、 発年	参考	文献の概要	学会見解
10		アーチスト錠	カルベジロール	Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters	Stephanie L 他	American Heart Journal 143: 916-22, 2002		標準治療に反応を示さない小児のうつ心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/kg/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。	
11		アーチスト錠	カルベジロール	両方向性グレン手術・共通房室弁置換術後重症心不全に 対しベータ遮断薬を導入し改 善した心房錯位症候群の1例	村上智明 他	心臓 35(3): 170-4, 2003		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 オルグリノン、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。	

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
12	日本小 児循環 器学会	アーチスト錠	カルベジロール	β遮断薬(カルベジロール)に より心臓交感神経活性が改善 したアドリアマイシン心筋症の 1例	竹内大二 他	日本小児循環 器学会雑誌 19(5): 505-11, 2003		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カ月後に心不全症状は軽減。しかし、LVEDVIの増大(126ml/m <sup>2</sup> )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/m <sup>2</sup> )、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。	
13		アーチスト錠	カルベジロール	母体から抗SS-A抗体が検出 され、出生前より徐脈・心不全 を示した1例	宮本朋幸	こども医療セ ンター医学誌 32: 114-9, 2003		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カ月時、不整脈死。死亡時処方としてカルベジロール9mg/day。	

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
14		アーチスト錠	カルベジロール	小児心不全に対するACE阻害薬、β遮断薬治療中における看護	田村有希 他	小児看護 26(10): 1319- 27, 2003		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、レニペロールを開始。さらに1カ月後、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。	
15	日本小児循環器学会	アーチスト錠	カルベジロール	小児慢性心不全に対するカルベジロール投与中の低血糖	清水美妃子 他	日本小児循環器学会雑誌 20(4): 432-6, 2004		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カ月時にカルベジロールを再導入(0.02mg/kg/day)、11カ月時カルベジロール0.4mg/kg/dayで低血糖を来したが、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カ月時、昼食を摂らずカルベジロールを内服後、低血糖を来したことが、糖液の輸液にて改善。 症例3. d-TGA。2歳9カ月時、カルベジロールを導入(0.05 mg/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。	

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
16		アーチスト錠	カルベジロール	右心系重症心不全-Uhi病の2例	武田充人 他	呼吸と循環 52(4): S2-4, 2004		13歳時、心電図検診で不整脈を指摘されたが放置。14歳時、Uhi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す。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年後に自宅で心臓停止となり、蘇生に反応。後遺症として虚血性低酸素性脳症を来した。	
17	日本小児循環器学会	アーチスト錠	カルベジロール	小児の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	片山博規 他	日本小児循環器学会雑誌 18(6): 626-32, 2002		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 β遮断薬療法を受けていた18歳未満の症例を対象としている。62例がアンケート対象となり、このうち、53例(86%)にメトプロロールとカルベジロールが使用されていた。効果判定の指標としてGTR、LVDD、LVFS/EF、ANP、BNP、NYHAが用いられ、60%で有効と評価された。なお、死亡例は4例で、いずれも心室機能不全が原因であった。	
18		アーチスト錠	カルベジロール	(参考) The pediatric randomized carvedilol trial in children with chronic heart failure: Rationale and design	Shaddy R E 他	American Heart Journal 144: 383-9, 2002		試験デザインのみの記述であり、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。	

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
19		アーチスト錠	カルベジロール	(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"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> </ul> <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>	

要約表 (様式)

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  ※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。	販売名 (一般名)	メキシチールカプセル 50mg・100mg  (塩酸メキシレチン)
	関係企業	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
	剤形・規格	1 カプセル中塩酸メキシレチン 50mg・100mg 含有
	効能・効果	頻脈性不整脈(心室性)
	用法・用量	頻脈性不整脈(心室性) 通常、成人には塩酸メキシレチンとして、1日 300mg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 450mg まで増量し、1日 3 回に分割し、食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児には、塩酸メキシレチンとして、5～10mg/kg を 1日 3 回に分けて経口投与する。ただし、カプセルの内服が可能なことを確認して投与する。</u>
	対象年齢	<u>15 歳以下 (カプセルの内服が可能であることを確認すること)</u>
	その他	
	別添 1 の類型	1) 2) (イ) ② 3) (ア)
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	小児で承認されている国はない。 成人では ①アメリカ合衆国(1986年4月) ②英国 (1976年4月) ③ドイツ(1976年4月) ④フランス：1981年1月 他 70 数カ国で承認

	販売名	Mexitil
	関係企業名	Boeringer Ingelheim
	剤形・規格	<p>①Capsules of 150mg, 200mg, 250mg</p> <p>②Capsules of 50mg 200mg</p> <p>③Capsules of 100mg 200mg</p> <p>④Capsules of 200mg</p>
	効能・効果	<p>①医師の判断において致死的である持続性心室性頻拍のような診断のついた心室性不整脈の治療に適応する。本剤の不整脈促進作用のために、より軽度の不整脈に対する本剤の使用は通常、推奨されない。症状のない心室性期外収縮患者への投与は避けること。抗不整脈剤は、心室性不整脈患者の生存率を増加することは認められていない。</p> <p>②医師により致死的と判断された心室性不整脈の治療。</p> <p>注意：Mexitilの使用の選択に際しては、長期の不整脈治療に使用されるVaughan Williams分類のClass Iの薬剤で、</p> <p>生命を延長する事が示された薬剤はないことに留意すべきである。</p> <p>③医師により致死的であると判断された重篤な症状のある心室性不整脈。</p> <p>④下記疾患の再発の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・致死的で心室性頻脈(治療は病院でモニターをして開始すべきである)</li> <li>・心室機能に障害のない、症状のある持続する心室性頻拍</li> </ul> <p>治療は、低用量でECGでチェックしながら開始すること。</p>
	用法・用量	

	対象年齢	記載なし
	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	該当しない
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当しない
	現時点まで得られているエビデンスについて <p>小児を対象に、塩酸メキシレチンの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されていない。症例報告や小規模な臨床研究によって本剤の小児の心室性不整脈に対する有効性が認められる。</p> <p>小児の重症心室性不整脈患者 10 例に対し本剤 5~10mg/kg を投与し、全例で効果が得られたことを報告している（参考文献 5）。他にも本剤 5~10mg/kg の投与で、小児の心室性不整脈に効果があったという報告がみられる（参考文献 2,3,4）</p>	
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	該当する
	別添2 (イ) ②の該当性について	該当する

	別添2 (イ) ③の該当性について	該当する
	<p>評価理由</p> <p>心室性頻脈性不整脈は、心不全、ショックをきたし、致死性である。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。心室頻拍は致死的な不整脈になり得、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	該当する
	別添2 (ウ) ②の該当性について	該当しない
	別添2 (ウ) ③の該当性について	該当する

	<p>評価理由</p> <p>心室性頻脈性不整脈に対し、小児で適応取得している治療薬はない。Jeferey らはフェニトインで効果のなかった症例（平均年齢 15.5 歳）25 例に対し本剤を投与したところ、40%で良好なコントロールが得られたと述べている（参考文献 1）。また、小西らは小児の重症心室性不整脈患者 10 例に対し本剤 5~10mg/kg を投与し、全例で効果が得られたことを報告している（参考文献 5）。他にも本剤 5~10mg/kg の投与で、小児の心室性不整脈に効果があったという報告がみられる（参考文献 2,3,4）。</p>
	<p>根拠となる論文・試験については、<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">別表</span>に記載願います。</p>
<p>5. 優先度</p>	<p>有効成分中の 位</p>
<p>6. 参考情報</p>	
	<p>根拠となる論文・試験については、<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">別表</span>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>

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
(例)	(社)A 学会	B注射液	C	Effect of C on Type2 diabetes	Kosei R他	New England Journal of Medicine 348 (1): 10-20, 2003		〇〇歳～〇〇歳の小児の2型糖尿病病者について、Cについての有効性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討したもの(プラセボ群〇例〇眼、実薬群〇例〇眼)。評価項目としては、血糖降下効果を〇〇法で確認している。その結果、有意差があり、実薬群の改善度〇%、プラセボ群〇%であった。	D国での小児投与に関する承認の根拠となった文献。世界的に用いられている教科書にも参考文献として掲載されている。
1		Mexitil	Mexiletine	Mexiletine: An Effective Antiarrhythmic Drug for treatment of Ventricular Arrhythmias in Congenital Heart disease	Jeferrey. Moak et al	JACC:10(4) 824-9,1987		平均年齢15.5歳の不整脈治療にMexiletineが投与された。フェニトインで治療されていたMexiletineの治療に変えた25名のうち40%に長期の不整脈のコントロールが得られた。	
2				小児心室性不整脈に対するメキシレチンの有効性に関する研究	富本和彦他	基礎と臨床 17(1), 1989		小児期心室性不整脈10例に不整脈を投与し、基礎疾患を有する群では100%、基礎疾患を有しない群では33%に有効であった。有効投与量は5~10mg/kg/日と考えられた。Lown分類3度以上または1分間に10個以上の心室性期外収縮のある小児(7~15歳:平均12.3歳)を対象にMex 4~8μgを14日間経口投与した。ECG上は12例中8例で75%以上のVPC減少を示した。Lown分類3度以上のVPCのある6例が単源性・単発性のVPCのみとなった。自覚症状のある8例では、全例で症状の消失・軽快が見られた。	小児で適応外ながら一般的に使用される場合の塩酸メキシレチンの用法・用量の根拠となった論文の一つ
3				小児期心室性不整脈に対するmexiletineの臨床効果	浜岡建城他	小児科臨床			

## 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
4				小児VTIに対する経口抗不整脈薬Mexiletineの効果	小倉良介他	Therapeutic Research 5 (4), 1986		男子3例女子7例の10症例(5~15歳)の小児VTIを対象にした。投与前後の減少率は75~89%が2例、65~74%が1例であった。VTI回数減少率は90~100%の有効が5例、75~89%のやや有効が1例であった。Mexiletineの血漿中濃度は0.23~0.76 $\mu\text{g/ml}$ であった。	
5				小児の重症心室性不整脈に投与するMexiletine長期経口投与の効果	小西貴幸他	小児科診療: 50(9), 1987		小児の重症心室性不整脈患者10例に投与し、全例に有効性を認めた。投与量は5~10mg/kg/日から開始し、Holter心電図による効果判定を行うのが妥当と考える。副作用として、30%に消化器症状が認められたが、減量によりいずれも消失した。	小児で適応外ながら一般的に使用される場合の本剤の用法・用量の根拠となった論文の一つ

要約表 (様式)

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	販売名 (一般名)	販売名：トラクリア錠 62.5mg (一般名：ボセンタン水和物)													
	関係企業	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社													
	剤形・規格	フィルムコート錠 1錠中ボセンタン 62.5mg (ボセンタン水和物として 64.54mg)													
	効能・効果	肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラスⅢ及びⅣに限る)													
	用法・用量	通常、成人には、投与開始から 4 週間は、ボセンタンとして 62.5mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。投与 5 週目から、ボセンタンとして 125mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。  小児には、体重により以下の用法・用量で経口投与する。													
※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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重 (kg)</th> <th>初期投与量(4 週間)</th> <th>維持用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 ≤ ~ ≤ 20</td> <td>31.25mg 1 日 1 回</td> <td>31.25mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>20 &lt; ~ ≤ 40</td> <td>31.25mg 1 日 2 回</td> <td>62.5mg 1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>&gt; 40</td> <td>62.5mg 1 日 2 回</td> <td>125mg 1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table>			体重 (kg)	初期投与量(4 週間)	維持用量	10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回	20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回	> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回
	体重 (kg)	初期投与量(4 週間)	維持用量												
	10 ≤ ~ ≤ 20	31.25mg 1 日 1 回	31.25mg 1 日 2 回												
	20 < ~ ≤ 40	31.25mg 1 日 2 回	62.5mg 1 日 2 回												
	> 40	62.5mg 1 日 2 回	125mg 1 日 2 回												
対象年齢	15 歳以下 (ただし、錠剤およびそれを半錠に分割したものを内服できることを確認すること。)														
その他															
別添 1 の類型	1) 2) (イ) ② 3) (ア)														
31.25mg は 62.5mg 錠を分割している															
2. 欧米での承認状況	承認取得国 及び承認年月日	米国：2001 年 11 月 イギリス・ドイツ・フランス (EU 加盟国)：2002 年 5 月													
	販売名	Tracleer (トラクリア)													

	関係企業名	アクテリオン ファーマシューティカルズ
	剤形・規格	フィルムコート錠 1錠中ボセンタン 62.5mg または 1錠中ボセンタン 125mg
	効能・効果	<p>米国：Tracleer は、WHO 機能分類クラス III 又は IV の症状を有する肺動脈性肺高血圧症患者の治療のために、運動機能の改善、臨床症状の悪化率低下を意図して投与される。</p> <p>EU 加盟国：WHO 機能分類クラスⅢの症状を有する患者における運動機能及び症状の改善をめざした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は以下の疾患で示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性肺高血圧症</li> <li>・重大な間質性肺疾患を有しない強皮症に続発する肺高血圧症</li> </ul>
	用法・用量	62.5mg 1日2回、4週間投与で開始し、その後、125mg1日2回の維持用量に増量する。朝夕に食事と共にまたは単独で経口投与する。
	対象年齢	<p><u>12歳以上</u></p> <p><u>(12歳未満の小児における安全性と有効性は立証されていない。)</u></p>
	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	該当する
	別添2 (ア) ②の該当性について	該当する