

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・ ☒ 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） 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 ☒ 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 有・ ☒ 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：3M
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 ☒ 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 ☒ 有／無 米国（錠剤） （注射剤） 成人での承認 ☒ 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 有／ ☒ 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	(錠剤) 下記の状態で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） (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）
c. 用法・用量	(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。 (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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	(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）。
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	承認状況：承認（錠剤） 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 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。 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。 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。
英国、仏国、独国の状況	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。 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

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。

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	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。AVRNT 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、適切なデザインの比較試験をさらに行う必要がある。
---	---

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
Till JA et al. Paediatric use of flecainide in supraventricular tachycardia: clinical efficacy and pharmacokinetics. British Heart Journal. 62(2):133-9, 1989	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 μg/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。
Perry JC, et al Flecainide Acetate for Resistant Arrhythmias in the Young: Efficacy and Pharmacokinetics. J. Am. Coll. Cardiol. 14:185-191,1989	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) / m² 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 μg/ml (平均 0.36 μg/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/m² 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)。
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

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
住友直方、牛ノ濱大也、大塚正弘、他。 心房頻拍に対する Flecainide の有用性に関する検討。 呼吸と循環 44:977-980,1996	症候性の心房頻拍 6 例（男 2 例、女 4 例）、3 ヶ月～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。
住友直方、岩田富士彦、原 光彦、他。 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。 日本小児科学会雑誌 99:654-658,1995	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。

住友直方、牛ノ濱大也、原 光彦、他。 小児不整脈に対する flecainide の至適投与量の検討。 呼吸と循環 41:1079-1082,1993	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/m²/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。
Price JF et al. Flecainide and sotalol: A New Combination Therapy for Refractory Supraventricular Tachycardia in Children <1 year of Age. J. Am. Coll. Cardiol. 39:517-520,2002	年齢 1 歳未満の乳児の難治性上室性頻拍に対する flecainide と sotalol 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 sotalol 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 ヶ月未満で、digoxine, propranolol, flecainide, sotalol の内の 2 剤以上に無効で、flecainide と sotalol 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/m²/日分 2 で、血中濃度は 125～775ng/mL であった。Sotalol の投与量は 100～250mg/m²/日分 2 であった。Flecainide と sotalol 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 sotalol 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 sotalol 併用の有用性が示唆された。

O'Sullivan J.J. et al Digoxin or Flecainide for Prophylaxis of Supraventricular Tachycardia in Infants? J. Am. Coll. Cardiol. 26:991-994,1995	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 例であった。Digoxin 投与 33 例中、AVRT のコントロールが良好であったのは 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。副作用は認めなかった。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。
Fenrich AL et al. Flecainide and amiodarone: Combined Therapy for Refractory Tachyarrhythmias in Infancy. J. Am. Coll. Cardiol. 25:1195-1198,1995	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 ヶ月の乳児に対してトロッパ[®]クティブな解析を行った結果、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)
Ismail Z et al. Treatment with flecainide for symptomatic and Refractory tachyarrhythmias in Children. Acta Pediatr. Jpn. 36:44-48,1994	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 ヶ月の追跡中に僅不整脈の兆候はみられなかった。
von Bernuth G et al. Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood. European Heart Journal. 13:1410-5, 1992	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 ヶ月から 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。

Musto B et al. Flecainide single oral dose for management of paroxysmal supraventricular tachycardia in children and young adults. American Heart Journal. 124:110-5, 1992	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 の静脈内電気薬理学的検査により 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ー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 $277 \pm 92 \text{ng/mL}$ ($150 \sim 500 \text{mg/mL}$) 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 ± 7 ヶ月 ($2 \sim 27$ ヶ月) 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。
Fish FA et al. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. The Pediatric Electrophysiology Group J. Am. Coll. Cardiol. 18:356-65, 1991	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。

Priestley KA et al. Experience with flecainide for the treatment of cardiac arrhythmias in children. European Heart Journal. 9:1284-90, 1988	生後 3 日から 16 歳 6 ヶ月までの小児 22 例（年齢中央値 11 歳 1 ヶ月）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 ヶ月（中央値 12 ヶ月）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/m²（中央値は 1 日 113mg/m²）であった。トラフの flecainide 濃度の中央値は治療に反応した患者では 225 μg/L、無効例では 417 μg/L であった。催不整脈作用は 1 例で認められた。
Zeigler V. et al. Flecainide for supraventricular tachycardia in children. Am. J. Cardiology. 62:41D-43D, 1988	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、0.1～0.8 μg/mL（平均 0.40 μg/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 ヶ月にわたり 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 ヶ月（中央値 9 ヶ月）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、うっ血性心不全合併例はなかった。安静時体表面心電図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。

Musto B.et al. Electrophysiologic effects and clinical efficacy of flecainide in children with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. Am. J. Cardiol. 62:229-33, 1988	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 6 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 ヶ月継続した。
Till JA et al. Treatment of refractory supraventricular arrhythmias with flecainide acetate. Archives of Disease in Childhood. 62(3):247-52, 1987	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。

Wren C. et al. The response of paediatric arrhythmias to intravenous and oral flecainide. British Heart Journal. 57:171-5, 1987	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。
Ward DE et al. Use of flecainide acetate for refractory junctional tachycardias in children with the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am. J. Cardiol. 57:787-90, 1986	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の効果を心臓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。
Nakata M et al. Successful Treatment of Supraventricular Tachycardia Exhibiting Hydrops fetalis with Flecainide Acetate. Fetal Diagn. Ther. 18:83-86, 2003	フレカイニドが有効であった胎児上室性頻拍の症例報告。母親は24歳の初妊婦で、妊娠29週の超音波検査で胎児上室性頻拍と胎児水腫と診断された。胎児心拍数は250/minで、右室内径短縮率は20%以下であった。母親へのジゴキシン0.25mg/dayの経口投与を開始したが、投与開始5日後まで胎児心拍数に変化がなかった。母親の同意を得た上でフレカイニド100mg/dayの投与を開始し、4日後に200mg/dayに増量した。フレカイニド投与開始6日後、胎児上室性頻拍は洞調律化し、超音波検査で動脈管と下大静脈の血流波形が正常化した。フレカイニド投与開始17日後に胎児水腫も消失した。妊娠37週、2,577grの男児が誕生した。母親の血中フレカイニド濃度は1,358ng/mL、新生児の血中フレカイニドは951ng/mLであった。新生児に特に問題となる所見はなく、生後心エコー検査所見も正常であった。生後24時間後からジゴキシンの投与を開始し、6ヶ月間継続した。1歳となった現在、男児に異常を認めない。

杉本昌也、他。 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。 日本小児科循環器学会雑誌 19:596-597, 2003	生後 4 ヶ月時、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。
中村好秀 小児によく使う薬、重要な薬 抗不整脈薬 小児科臨床 57:767-775, 2004	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 ヶ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 ヶ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。 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。
Bronzetti G. et al. Intravenous Flecainide for the Treatment of Junctional Ectopic Tachycardia after Surgery for Congenital Heart Disease. Ann.Thorac.Surg. 76:148~151, 2003	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 を持続投与した。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。

6. 臨床現場での必要性和、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	小児での治験が実施困難であるため。	
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	
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