

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)	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 (<u>発作性上室性頻拍</u> 、 <u>非発作性上室性頻拍</u> 、 <u>心室頻拍</u>) 注射剤 : 頻脈性不整脈 (<u>発作性上室性頻拍</u> 、 <u>非発作性上室性頻拍</u> 、 <u>心室頻拍</u>)
	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	15歳以下
	その他	
	別添1の類型	1) 2) (イ) 小児 (あるいは特定の年齢群) の他の適応もない 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) 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) 3) (イ) (錠剤) 3) (ア) (注射剤)

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	3 M
	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	<p>アメリカ (錠剤)</p> <p>器質的心疾患がない場合、下記の予防に適応がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p>下記の予防にも適応がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>イギリス (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 : 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 <p>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>

	<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、治療の必要なある上室性頻拍 <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 50mg 1 日 2 回の增量で漸増し得る。発作性心房細動/粗動患者の場合、本剤の用量を 50mg から 100mg 1 日 2 回に增量すると、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 50mg 1 日 2 回の增量で漸増し得る。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/日まで增量してもよい。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>
--	-------	--

用法・用量	<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 まで增量が可能である。</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）まで增量することができる。增量は 1 回 50mg 1 日 2 回を超えないこと。增量する場合には、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 回まで增量する。その際、1 回 50mg 1 日 2 回を超える增量はしないこと。著しい心機能低下（NYHA III~IV 度又は LVEF 35% 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 50mg 1日 2回を超えないこと。必要に応じて最高 1回 150mg 1日 2回まで增量できるが、その場合も 1日 50mg 以上の增量はしないこと。代謝や排泄が変化するので、本剤の增量は少なくとも 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 100mg 1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>通常の用量は、100mg 1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>通常の初期用量は、50mg 1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 $\leq 20\text{mL/min/m}^2$）の場合には： <p>初期用量は、50mg 1日 2回（24 時間当たり 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 の割合で增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</p> <p>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、刺激効果が変わること可能性がある（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>
対象年齢	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。
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	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"> <thead> <tr> <th>上室性頻拍</th> <th>144/184 例</th> <th>78%</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </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"> <thead> <tr> <th>心室性不整脈</th> <th>29/39 例</th> <th>74%</th> </tr> </thead> </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"> <thead> <tr> <th>上室性頻拍</th> <th>50/56 例</th> <th>89%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心房粗動</td> <td>0/1 例</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <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>			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%																																	

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。
評価理由		
<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 カ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>		
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

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	
評価理由		
<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>		
根拠となる論文・試験については、 別表 に記載願います。		
5. 優先 度	有効成分中の 位	

6. 参考情報	<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。血中濃度は年齢的変化、固体差、ミルクなどによる吸收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るべきである。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>
7. 連絡先	<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>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</p>