

(案)

小児薬物療法検討会議 報告書 : 酢酸フレカイニド

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

小児の不整脈は小児期の突然死の主たる原因の一つである。しかし、現在、我が国で小児の不整脈の治療薬として効能・効果を有するものはジギタリス製剤のみであり、しかもジギタリス製剤は心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍の効能・効果を有するのみである。臨床的に致命的となりうる心室性頻拍や生活に支障をきたしうる上室性頻拍は薬物治療やカテーテルアブレーションの適応となるが、年齢や体格によりカテーテルアブレーションが困難な症例があり、そのような症例では薬物治療に頼らざるを得ない。しかしながら、乳幼児期の心室性頻拍やジギタリス抵抗性の上室性頻拍に対し効能・効果を有する薬剤は我が国には無く、小児循環器の分野では不整脈治療にあたり適応外使用を余儀なくされている。このような背景のもとに、小児での使用経験が多く、海外、特に米国で小児の上室性不整脈や心室性不整脈に対し効能・効果を有するフレカイニドは本邦の小児不整脈治療において不可欠な薬剤と考える。

有効成分名	酢酸フレカイニド
必要な剤型・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
予定効能・効果 (対象年齢を含む)	錠剤: (対象年齢 15歳以下) 頻脈性不整脈 (<u>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、持続型心室頻拍などの明らかな心室性不整脈</u>)
予定用法・用量 (対象年齢を含む)	錠剤: (対象年齢 15歳以下) <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。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。
参考情報	<u>「使用上の注意」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ること。基礎心疾患のある心房粗動および心室頻拍では、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。</u>

2. 文献情報等について

① 欧米4ヶ国での承認状況

承認取得国(販売名 及び販売企業)	ドイツ :1982年6月25日(錠剤、注射剤)(Tambocor, 3M) フランス:1983年3月21日(錠剤、注射剤)(Flecaine, 3M) イギリス:1983年4月7日(錠剤、注射剤)(Tambocor, 3M) アメリカ:1985年10月31日(錠剤)(Tambocor, 3M) 小児で承認されているのはアメリカにおける錠剤のみ
剤型・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	錠剤 アメリカ 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 ・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。 ドイツ ・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

	<p>を必要とする上室性不整脈</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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</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
用法・用量	<p>錠剤</p> <p>アメリカ</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</u></p>

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。

イギリス(小児の用法・用量の記載はない)

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。

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。

ドイツ(小児の用法・用量の記載はない)

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。

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。

a)用量制限のない患者

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 50mg1 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)。

b)用量制限のある患者

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 50mg1 日 2 回とし、必要であれば 4~6 日間隔で最高 1 回 150mg1 日 2 回まで増量する。その際、1 回 50mg1 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

	<p>量は、心電図の反復測定とフレカイニドの血中濃度測定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(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> <p>・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\leq20mL/min/m²)の場合:</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>
参考情報	<p>米国では、小児の対象年齢は明記されていないが、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>

② 無作為化比較試験等の公表論文としての報告状況とそれぞれのエビデンス評価

該当無し

(Cochrane、MEDLINE、医学中央雑誌による検索ではRCTの論文は見出せなかった。)

PubMedでの検索

検索式

フレカイニド

1,600件

すべての年齢の小児

185

英語か日本語	148
RCT	12(小児を対象とした試験で ない)
0-12歳の小児	0
頻拍症(tachycardia)	101
すべての年齢の小児	
英語か日本語	
RCT	5(小児を対象とした試験で ない)
0-12歳の小児	0
医学中央雑誌での検索(1983~)	
検索式	
フレカイニド	563 件
小児	58
RCT	0

③ 教科書等への標準的治療としての記載状況とそれぞれのエビデンス評価

1. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds, 2004) のTable 712-1 General Medications (p.2456)に上室性頻拍および心室性不整脈の治療薬として、酢酸フレカイニドの錠剤(Tambocor 50, 100, 150mg、剤形変更として粉末化)が記載されている。投与量は 1-3mg/kg/日 分3 で最大 12mg/kg/日まで増量可能とされている。警告として、腎不全がある場合 25-50%減量することと、2度あるいは3度のブロックがある場合は投与を避けることが記載されている。(IV)(以下、エビデンスレベルはAgency for Health Care Policy and Research (AHCPR)*1993による。*現Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ))
2. NADAS' Pediatric Cardiology 2nd edition (Keane JF, Lock JE, Fyler DC eds, 2006) の 508 ページに、「クラス I Cの抗不整脈薬」として、フレカイニドとプロパフェノンを提示し、「クラス I Cの抗不整脈薬は異常な自動能亢進と心房および心室筋のリエントリーを抑制するが、比較的強い催不整脈作用により心機能の良好な患者にのみ使用し、使用開始にあたっては、入院の上モニター監視下に行うこと」と記載されている。また、909 ページの「小児に使用される主要循環器治療薬」の表中に、フレカイニドと投与量として、経口で 2-6 mg/kg/日 を 分2 あるいは分3 の記載がある。
3. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 6th edition (Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, 2001)の346-347ページに、「クラス I Cの抗不整脈薬」としてフレカイニドをとりあげ、「フレカイニドは、近年小児の上室性頻拍症治療薬としてよく使用されるようになった。上室性頻拍症に対する急性期および維

持治療に用いられる。血中消失時間は年齢により異なり、1歳未満と12歳以上の小児ではよく似た半減期を示し、いずれも約12時間である。1歳から12歳の間は消失時間がそれより早く、約8時間である。高投与量を受けている小児において毒性が強く、また、乳製品はフレカイニドの吸収を抑制するのでミルクや乳製品を経口摂取しない小児では毒性が強くなる。投与開始時や増量時には入院の上モニター監視下に行うことが推奨される」と記載されている。また、「器質的心疾患のない小児においては安全に使用できるが、器質的心疾患を伴う心房粗動や特発性心筋症の小児患者では催不整脈作用や致死的な不整脈を引き起こす危険性がある」とも記載されている。1464ページの「抗不整脈薬投与量のガイドライン」では、投与量は2-5 mg/kg/日 を分2あるいは分3とし、コメントとして「難治性の不整脈に使用、催不整脈作用あり、血中濃度の測定を行うこと」とされている。

4. The Science and Practice of Pediatric Cardiology second edition (Garson Jr A, Bricker JT, Fisher Deish SR, 1998)の2452ページにも上記と同様の記載がある。投与量としては、3-8 mg/kg/日 (115-230 mg/m²/日)を分2あるいは分3とされている。
5. 臨床発達心臓病学(改訂3版)(高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編)の不整脈の項で、上室頻拍および心室頻拍で有効であるという記載があり、表10-20(抗不整脈の使用法)において、適応:他抗不整脈が使用不能か無効な頻拍不整脈(心室性)、投与量:1~4mg/kg/日(あるいは50~100mg/m²/日)、分2、作用発現時間:2時間、半減時間:1歳未満11時間、1~12歳8時間、有効血中濃度:0.2~0.8 μg/ml、禁忌:心不全、妊婦、高度房室ブロック等の記載がある。(IV)

④ peer-review journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況とそれぞれのエビデンス評価

MEDLINE での検索

検索式

フレカイニド	1,600 件
すべての年齢の小児	185
メタ・アナリシス	1(実際は小児対象でない)
総説	20
0-12歳	19
英語か日本語	13
頻拍症(tachycardia)	128
英語か日本語	101
0-12歳の小児	74
総説	9
薬物動態(Pharmacokinetics)	3
症例報告	39

メタ・アナリシス

該当なし

レビュー

上記9編の内訳

- ①フレカイニドそのものについて記載された総説 2編 (Perry JC, Garson A Jr, Am Heart J, 124:1614-1621, 1992, Schneeweiss A, Paediatr Cardiol, 11:143-146, 1990)
 - ②アミオダロンの文献で引用されているのみ 1編 (*Doggrell SA, Expert Opin Pharmacother 2:1877-1890, 2001)
 - ③頻拍性不整脈の治療の中でのフレカイニドの位置づけについて記載したもの 5編 (Paul T et al., Paediatr Drugs, 2:171-181, 2000, Pfammatter JP, Bauersfeld U, Drug Saf, 18:345-356, 1998, *Luedtke SA et al. Ann Pharmacother 31:1347-1359, 1997, *Luedtke SA et al. Ann Pharmacother, 31:1227-1243, 1997, Till JA, Shinebourne EA, Arch Dis Child, 66:647-652, 1991)
 - ④胎児不整脈の治療におけるフレカイニドの位置づけについて記載したもの 1編 (Meijboom EM et al., Curr Opin Cardiol, 9:97-102, 1994)
- * 薬物動態の総説でも検索された論文であるが、小児の薬物動態を明確には記載していない。

①-④のうち、必要とする小児の上室性及び心室性頻拍症への有効性と安全性について、多くの症例数を集積し、フレカイニドそのものの役割と用量について記載された論文 (Perry JC, Garson A Jr, Am Heart J, 124:1614-1621, 1992)、小児の上室性及び心室性頻拍症治療におけるフレカイニドの臨床的位置づけについて記載された論文 (Paul T et al., Paediatr Drugs, 2:171-181, 2000, Luedtke SA et al. Ann Pharmacother, 31:1227-1243, 1997) の概要を述べる。

1. Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey FM. Pharmacologic management of supraventricular tachycardias in children. Part1: Wolff-Parkinson-White and Atrioventricular nodal reentry. Annals of Pharmacotherapy. 31:1227-43, 1997(Ⅲ)
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。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 procainamide 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。

2. 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(I a)

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/m²/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。

3. Paul T et al., Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. Paediatric Drugs 2:171-181, 2000(Ⅲ)

上室性頻拍は小児に最も高頻度に認められる症候性頻拍である。重度の血行動態悪化を伴う場合や心室頻拍が疑われる場合は直ちに直流通電で停止させる必要がある。アデノシンは房室結節が関与する頻拍の第 1 選択薬である。ベラパミル静注は新生児や幼児には禁忌である。ベラパミルは 5 歳超の小児や青年には、成人と同様の投与制限 (wide QRS 頻拍、著しい血行動態悪化例) で投与可能である。ジゴキシンは房室結節が関与する上室性頻拍に投与可能である (1 歳超の早期興奮症候群を除く)。房室回帰性頻拍にはフレカイニドやプロパフェノンなどのクラス Ic 抗不整脈薬が有効である。ソタロールも房室回帰性頻拍に有効である。アミオダロンは最も強力な抗不整脈効果を示すが、有害事象発現率が高いため、投与には注意が必要である。

日本語

医学中央雑誌での検索(1983～)

フレカイニド	563 件
小児	58
メタアナリシス	0
RCT	0
総説	0
原著	5
解説	7

上記文献のうち、総説的なもので用法・用量、適応、安全性について記載された代表的なもの1編を選択し概要を述べる。

1. 中村好秀、他、フレカイニドの小児不整脈への適応、日本小児臨床薬理学会雑誌 17:26-29、2005、(Ⅲ)

生後6ヵ月未満:初回投与量は約 50mg/m² /日で、2 ないし 3 回の等間隔で分割投与。
生後 6 ヶ月以上: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:
200mg/m²/日

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るべきである。投与量については、血中濃度との関係を見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。

臨床研究論文(上記の0-12歳の小児の頻拍症を対象にしたフレカイニドに関する文献74件のうち、投与経路と投与量が記載されているもの16件を選択した)

(外国)

1. Price JF et al., Flecainide and sotalolol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children <1 year of age. J Am Coll Cardiol. 39:517-520, 2002(Ⅱb)

年齢 1 歳未満の乳児の難治性上室性頻拍に対するflecaïnide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flecaïnide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 カ月未満で、digoxine, propranolol, flecaïnide, sotalolの内の 2 剤以上に無効で、flecaïnide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。Flecaïnide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。flecaïnide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。flecaïnide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flecaïnideとsotalol併用の有用性が示唆された。

2. Fenrich AL et al., Flecaïnide and amiodarone: combined therapy for refractory tachyarrhythmias in infancy. J Am Coll Cardiol. 25:1195-1198, 1995 (II b)

乳児の頻脈性不整脈に対するflecaïnide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トロスペクティブな解析を行った結果、flecaïnide、amiodaroneの単独療法では全例が無効であった。9 例中 7 例が flecaïnide、amiodaroneの併用で奏効した。乳児の難治性不整脈に対するflecaïnide、amiodarone併用療法の有効性と安全性が明らかになった。(flecaïnide:70～110mg/m²/日、amiodarone:7.5～13.5mg/kg/日、維持量 5～12mg/kg/日)

3. O'Sullivan J.J. et al, Digoxin or Flecaïnide for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants? J Am Coll Cardiol. 26:991-994, 1995 (II b)

乳児の上室性頻拍に対する flecaïnide 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 flecaïnide 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。Flecaïnide 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 flecaïnide への変更により 19 例全例(100%)の AVRT がコントロールされた。Flecaïnide 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。Flecaïnide 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. Ismail Z et al., Treatment with flecaïnide for symptomatic and refractory tachyarrhythmias in children. Acta Paediatr Jpn.136:44-48, 1994 (II b)

小児 9 例(うち 7 例は上室性頻拍、2 例は心室性頻拍)に flecaïnide 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 カ月の追跡中に催不整脈の兆候はみられなかった。

5. Musto B et al., Flecainide single oral dose for management of paroxysmal supraventricular tachycardia in children and young adults. Am Heart J. 124:110-5, 1992 (II b)

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 $277 \pm 92 \text{ng/ml}$ ($150 \sim 500 \text{ng/ml}$) 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 \pm 7 カ月 (2~27 カ月) 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。

6. von Bernuth G et al., Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood. Eur Heart J. 13:1410-5, 1992 (II b)

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、AAT と診断されてからの経過時間は 4 カ月から 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 AAT 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。

7. 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 (II b)

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。

8. Till JA et al. Paediatric use of flecainide in supraventricular tachycardia: clinical efficacy and pharmacokinetics. Br Heart J. 62:133-9, 1989(Ⅱb)

反復性上室頻拍がみられる小児患者 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 日当り 6mg/kg とし 3 回に分けて投与することを勧める。

9. Perry JC, et al, Flecainide acetate for resistant arrhythmias in the young: efficacy and pharmacokinetics. J Am Coll Cardiol. 14:185-191, 1989(Ⅱb)

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 /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 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 ± 1.5 時間、 C_{max} は 88 ± 21 ng/mlであった。血漿中消失半減期は全体では 9.6 ± 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($P < 0.05$)。

10. Priestley KA et al., Experience with flecainide for the treatment of cardiac arrhythmias in children. Eur Heart J.9:1284-90, 1988(Ⅱb)

生後3日から16歳6ヵ月までの小児22例(年齢中央値11歳1ヵ月)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ヵ月(中央値12ヵ月)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 μ g/l、無効例では417 μ g/lであった。催不整脈作用は1例で認められた。

11. Zeigler V. et al., Flecainide for supraventricular tachycardia in children. *Am J Cardiol.* 62:41D-43D, 1988(II b)

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 μ g/ml(平均0.40 μ g/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ヵ月にわたり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ヵ月(中央値9ヵ月)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。

12. 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(II b)

9 \pm 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 ± 41 ms)、9例中8例の順行性伝導が遮断された(有効不応期 284 ± 57 ms)。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 カ月継続した。

13. Till JA et al., Treatment of refractory supraventricular arrhythmias with flecainide acetate. Archives of Disease in Childhood. 62:247-52, 1987 (II b)

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。

14. Wren C. et al., The response of paediatric arrhythmias to intravenous and oral flecainide. Br Heart J. 57:171-5, 1987 (II b)

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。

15. 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(II b)

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。

16. 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 (注射剤のみの論文)(II b)

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。心房ペース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 の評価はペース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 ± 1.5 hr(1～6hr)で、洞調律維持時間は 7.2 ± 9.7 hr(1～29hr)であった。フレカイニドにより心拍数は 219 ± 14 bpm から投与開始 4 時間後 136 ± 7 bpm 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 ± 142 ng/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。

⑤ 学会又は組織・機構の診療ガイドラインへの記載状況とそれぞれのエビデンス評価

1. 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、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)、日本小児循環器学会雑誌 16:967-972, 2000(IV)

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

2. 不整脈薬物治療に関するガイドライン(児玉逸雄、相澤義房、井上博、大江透、他)

Circulation J 68:Suppl.IV 981-1053, 2004(IV)

小児の不整脈(pp1018-1024)

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

⑥ その他

症例報告(経口で投与量が明記されている論文)

1. 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(Ⅲ)

生後4ヵ月時、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。

2. 瀬口正史、横山岳彦、西尾公男、他、心筋病変を有した心室頻拍の女児、呼吸と循環
47:523-526、1999(Ⅲ)

症例は 5 歳女児で、繰り返す運動時の意識消失発作を主訴とした。Holter心電図で歩行時に非持続性心室頻拍(VT)を認めた。運動誘発性のVTが意識消失(Adams-Stokes 発作)の原因と考え、メキシチール、ジソピラミドで治療を開始したが、内服後も発作を繰り返した。プロプラノロール内服(2mg/kg)治療を行ったが発作を生じ、トレッドミル運動負荷にて非持続性VTが誘発された。フレカイニド(100mg/m²/日)による治療に切り替えた結果、発作も消失した。以後 6 ヶ月を経過し発作はない。本症例では突然死の家族歴はなか

ったが、右室心筋生検で心筋症様の組織変化を認め、VT発生に心筋病変が関与している可能性が示唆された。

3. 布山陽子、住友直方、三沢正弘、他、フレカイニドが著効した congenital junctional ectopic tachycardia の 1 例、心臓 29:662-666、1997(Ⅲ)

症例は日齢 3 の男児で、頻拍を主訴とした。出生前に頻拍を認め、在胎 39 週 3 日に帝切した。出生後の心拍数は 240/分であった。心電図では房室解離を伴う narrow QRS 頻拍(心房拍数は 186/分、心室拍数は 190/分)を認めた。本頻拍を接合部異所性頻拍と診断した。心エコーから器質的心疾患を思わせる所見は認められなかった。フレカイニド投与(30mg(10mg/kg/日)・経口)3 日目に洞調律となった。

4. 石川義人、平石聰、三沢仁司、他、フレカイニドが奏功した上室性頻拍症、胎児水腫の 1 例、日本小児科学雑誌 102:908-911、1988(Ⅲ)

在胎 26 週の胎児に上室性頻拍症を認め、ジギタリス剤の母体への投与を試みるも効果なく、1 週間の経過で胎児心エコー図上、心不全の増悪、胎児水腫の合併をみた。在胎 27 週、フレカイニド(200mg,分 2)の母体投与に変更後、3 日目に心拍数は 140/分となり、腹水、心不全の改善をみた。その間、測定されたフレカイニドの母体血中濃度は 398~484ng/ml であり、児への移行率は約 60%であった。在胎 39 週で出生した。出生後もフレカイニド 5mg/kg の経口投与を継続した。平均 2 カ月に一度フレカイニドの血中濃度測定および心電図検査を施行した。フレカイニドの血中濃度は 226~335ng/ml であった。月齢 6 カ月時より、フレカイニドの投与量を増加せず(相対的減量)、1 歳時にフレカイニドを中止した。児の発育は順調であり、フレカイニドによる副作用は認めなかった。1 歳 6 カ月の現在、上室性頻拍症の再発はみられていない。

学会発表抄録(経口で投与量が明記されているもの)

1. 辻尚子、杉浦弘、白井憲司、他、ソタロールとフレカイニドの併用療法が有効であった薬剤抵抗性発作性上室性頻拍の 1 新生児例、日本小児循環器学会雑誌 21:609、2005

症例は成熟児で出生した女児。生後 8 時間より頻脈となり ATP 静注でいったん停止するも再発を繰り返した。ジゴキシン、ジソピラミドやフレカイニドとプロプラノロールの併用を試みたが効果なく sustained SVT となったため、ソタロール 175mg/m²/day とフレカイニド 100mg/m²/day の投与を開始した。フレカイニドの血中濃度を測定し、170mg/m²/day まで増量したところ、発作は 1 日の 10%未満となった。本症例は dual AV node physiology と long RP tachycardia を認め、uncommon AVRT もしくは PJRT と考えられる新生児症例であり、フレカイニドとソタロールの併用療法が有効であったと考えられた。しかし、新生児ではフレカイニドは血中濃度が上昇しにくく、多量の内服を必要とした。

2. 大重敬子、前野泰樹、廣瀧慎太郎、他、sotalol と flecainide の併用療法が有効であった新生児期の難治性房室回帰性頻拍の一例、日本小児科学会雑誌 107:331,2003

32 週 5 日、1510g、Apgar score 8/9 で出生した男児。6 生日胎便性イレウスに対し開腹

手術を行ったが、術後当日より頻拍発作が出現。心電図上 narrow QRS の頻拍、逆行性 P 波を認め、WPW 症候群に伴う AVRT と診断した。当初は顔面冷却、ATP 急速静注にて発作は消失していたが、次第に効果が乏しくなり、発作の頻度も増加した。その後、一時的に digoxin・propranolol の内服にて頻拍発作が減少したが、再度発作が増加してきたため、30 生日より sotalol 2mg/kg/day 内服を開始し、33 生日より flecainide 4mg/kg/day を併用した。その後徐々に投与量を増量し sotalol 8mg/kg/day, flecainide 6mg/kg/day まで漸増したところ、頻拍発作の消失を認めた。経過中 QTc 0.46 秒と若干の QT 延長を認めたが、心室性不整脈等他の副作用は認めなかった。

3. 国内使用実態について

① 国内での使用状況について

2003 年に小児循環器専門医のいる施設 112 施設にアンケート調査を行い、回答が寄せられた 100 施設のうち、43 施設においてフレカイニドの使用経験があるという結果が得られている。

しかし、以下の②から⑤の質問に対する回答はこのアンケート調査では得られておらず、新たに使用実態調査を行う予定である。

1. 中村好秀、他、フレカイニドの小児不整脈への適応、日本小児臨床薬理学会雑誌 17:26-29、2005、(Ⅲ)

生後6ヵ月未満: 初回投与量は約 50mg/m² /日で、2 ないし 3 回の等間隔で分割投与。
生後 6 ヶ月以上: 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: 200mg/m²/日

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るべきである。投与量については、血中濃度との関係を見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、心室性不整脈の使用報告があるが、有効性、安全性は異なっ

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。

2. 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 (Ⅲ)

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ヵ月未満での本剤の初回投与量は約 $50\text{mg}/\text{m}^2$ /日、2ないし3回の等間隔で分割投与する。生後6ヵ月以上での初回投与量は $100\text{mg}/\text{m}^2$ /日まで増量してもよい。推奨される最大用量は $200\text{mg}/\text{m}^2$ /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。

② 国内での使用実態に基づく用法・用量の情報について

症例報告論文や学会発表の抄録を見る限りにおいて、小児不整脈治療のガイドラインに記載されている1~4mg/kg/日(あるいは米国の添付文書における記載 $50\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ /日)、分2で投与されている。新生児の標準体重(男 3.2kg、女 3.1kg)、6ヵ月児の標準体重(男 7.9kg、女 7.4kg)から算出した投与量は、新生児 $3\text{mg}\sim 12.5\text{mg}/\text{日}$ 、6ヵ月児 $7.5\sim 31\text{mg}/\text{日}$ 、体表面積から算出した投与量は新生児(0.18m^2) $9\text{mg}/\text{日}$ 、6ヵ月児(0.36m^2) $18\text{mg}/\text{日}$ となり一致する。また、6ヵ月以上の場合、1歳の標準体重(男 9.5kg、女 9.0kg)、6歳の標準体重(男 20.1kg、女 19.7kg)、12歳の標準体重(男 40.8kg、女 41.4kg)から算出した投与量は各々、 $9\text{mg}\sim 38\text{mg}/\text{日}$ 、 $20\text{mg}\sim 80\text{mg}/\text{日}$ 、 $40\text{mg}\sim 165\text{mg}/\text{日}$ となり、体表面積から換算した1歳(0.41m^2)、6歳(0.76m^2)、12歳(1.25m^2)の投与量は各々、 $20\text{mg}\sim 41\text{mg}/\text{日}$ 、 $38\text{mg}\sim 76\text{mg}/\text{日}$ 、 $62.5\text{mg}\sim 125\text{mg}/\text{日}$ と体表面積から算出した投与量のほうがやや高用量であったが、ほぼ一致した投与量であった。最大投与量については $10\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ で投与された症例報告があるが、これもNelsonの教科書に記載された最大投与量 $12\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を超えてはいなかった。

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、(Ⅱb)

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。

③ 国内での使用実態に基づく有効性の情報について

小児上室性頻拍や心室性頻拍にフレカイニドを使用したという研究論文や症例報告論文、さらに学会発表の抄録を見る限り、WPW 症候群を含む上室性頻拍症、持続性心室頻拍に対し有効であることが示されている。

1. 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 (Ⅱb)

小児特発性心室頻拍 12 例にフレカイニドを投与した。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。

2. 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、(Ⅱb)

症候性の心房頻拍 6 例(男 2 例、女 4 例)、3 カ月～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。

④ 国内での使用実態に基づく安全性の情報について

小児上室性頻拍や心室性頻拍にフレカイニドを使用したという研究論文や症例報告論文、さらに学会発表の抄録において、重篤な有害事象の報告はなされていないが、器質的な心疾患に伴う上室性頻拍や心室性頻拍に対しては注意を払う必要があるという記載がある。また、肥厚性幽門狭窄症に伴う哺乳不良時の低栄養状態でフレカイニドを使用した乳児において、wide QRS tachycardia を認めたという学会抄録がある(大塚ら、乳児異所性心房性頻拍症における flecainide の有用性と注意点、日本小児循環器学会雑誌 17:356, 2001)。

⑤ 対象疾患治療における位置づけについて

症例報告論文や学会発表の抄録を見る限りにおいて、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、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)や不整脈薬物治療に関するガイドライン(児玉逸雄、相澤義房、井上博、大江透、他)で対象となる不整脈として記載されている発作性上室頻拍、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に使用されている。主として他の抗不整脈剤が無効な場合に使用されているが、第一選択薬として使用される場合や他の薬剤と併用して使用されるケースも報告されている。

⑥ その他

4. 1. ～3. を踏まえての総合評価について

① 用法・用量に関する総合評価(投与量の妥当性等)

用法・用量の記載ぶりとしては、米国の添付文書に記載されている体表面積あたりの用量($50 \sim 100 \text{mg/m}^2/\text{日}$)を用いるよりもNelsonの教科書や本邦の小児不整脈治療のガイドラインに記載されている体重あたりの投与量($1 \sim 4 \text{mg/kg/日}$)が実用的と思われる。また、文献的検索範囲では、この記載にある用法・用量で実際に使用されていることが多く、本事業での予定用法・用量は妥当な投与量であると思われる。米国の添付文章に記載された体表面積から算出される用量と、国内のガイドラインに示された体重から算出される用量について年齢ごとに検討した表を示す。投与量の単位は mg/kg/日 で、標準値から計算したものである。

	新生児	6か月	1歳	6歳	12歳
標準体表面積	男 0.18m ² 女 0.17m ²	男 0.36m ² 女 0.35m ²	男 0.42m ² 女 0.41m ²	男 0.76m ² 女 0.73m ²	男 1.25m ² 女 1.28m ²
標準体重	男 3.2kg 女 3.1kg	男 7.9kg 女 7.4kg	男 9.5kg 女 9.0kg	男 20.1kg 女 19.7kg	男 40.8kg 女 41.4kg
体表面積による投与量	8.5-9	17.5-18	20-42	37-76	63-128
体重による投与量	3-12.5	7.5-31	9-38	20-80	40-165

体表面積で算出した投与量と体重で算出した投与量はよく近似していると判断され、体表面積あたりで表される投与量を体重あたりの投与量に変換することは妥当と思われる。

② 有効性に関する総合評価

小児の上室性頻拍や心室性頻拍におけるフレカイニドの有効性を証明できるだけのプラセボ対照、あるいは実薬対照のランダム化比較試験は見あたらない。したがって、これらをレビューした論文や高いエビデンスとして評価できるメタ・アナリシスの論文は見あたらない。しかし、他の抗不整脈剤で効果がない上室性頻拍や心室性頻拍に対し、フレカイニドが有効であったという症例が国内・国外を問わず多く報告されており、これらの疾患においては臨床現場において一般的に使用され、致命的となる小児不整脈を治療するうえで有効な薬剤であると判断される。また、米国では小児に対する効能・効果が承認されていることから、我が国において、小児に対する用法用量の追加又は少なくとも添付文書にその状況を記載して情報提供するに足りるだけの有効性に関するエビデンスは十分あるものと考えられる。

③ 安全性に関する総合評価

小児に投与した場合の安全性を解析できるだけの規模で実施された臨床試験は見あたらない。したがって、小児に投与された症例報告をベースとした解析(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 等)にとどまるが、論文から判断して、器質的心疾患に伴う上室性頻拍や心房粗動、心室性頻拍への治療、あるいは哺乳が十分でない乳児への投与に際しては催不整脈作用や致命的な不整脈を引き起こす危険性があるので、投与開始時や増量時には入院の上モニター監視下に行うなど嚴重な注意を払う必要がある。しかし、器質的心疾患のない小児や哺乳が順調な乳児においては成人と比較して特に問題となるような副作用の報告は無く、安全に使用できる薬剤と判断される。さらに疾患の重篤性を考えると、小児の不整脈治療に熟練した心臓病専門医が直接監督して使用することで、この薬剤によるメリットはリスクを十分上回るものと考えられる。

④ その他

--