

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児循環器学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>3位 (全 3 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>エボプロステノールナトリウム</p>
	<p>販売名</p>	<p>静注用フローラン 0.5mg / 静注用フローラン 1.5mg 静注用フローラン 0.5mg 専用溶解液 / 静注用フローラン 1.5mg 専用溶解液</p>
	<p>会社名</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果</p>	<p>肺動脈性肺高血圧症</p>

	(要望する効能・効果について記載する。)	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>用量設定 (投与開始時)</p> <p>本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人及び小児にはエボプロステノールとして1分間当り2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置 (シリンジポンプ又は輸液ポンプ) により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態 (症状、血圧、心拍数、血行動態等) を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1~2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。</p> <p>最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅 (軽微なものを除く)、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <p><u>継続投与</u></p> <p><u>その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節する。</u></p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p> <p>要望内容は、既承認効能・効果の肺動脈性肺高血圧症の治療における小児の用法・用量の追加である。</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>2,000</u> 人</p> <p><推定方法></p> <p>国内外で小児肺動脈性肺高血圧性 (PAH) を対象とした大規模な疫学調査はこれまで実施されていない。平成22年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数によると、小児原発性肺高血圧症は149例、アイゼンメンジャー症候群が16例、平成24年度の特設疾患医療受給者証所持者数によると、小児PAHは70例と報告されている。また、先天性心疾患のうち数%が肺高血圧症を伴う可能性があるが、出生100人当たり1人が先天性心疾患を有するとも言われていること、小児慢性特定疾患治療研究事業の慢性心疾患の登録者数が約15,000例であることを考慮するとわが国には2,000人程度の小児PAH患者が存在すると推定される。</p> <p>小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数： http://www.nch.go.jp/policy/shoumann22/04-mannsei22/h2204.htm</p>	

<p>国内の承認内容（適応外薬のみ）</p>	<p>（効能・効果及び用法・用量を記載する）</p> <p>【効能又は効果】 肺動脈性肺高血圧症</p> <p>【用法及び用量】</p> <p>用量設定（投与開始時）</p> <p>本剤は専用溶解液を用いて溶解し、通常、成人にはエポプロステノールとして1分間当たり2ng/kgの投与速度で精密持続点滴装置（シリンジポンプ又は輸液ポンプ）により、持続静脈内投与を開始する。患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を十分観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増量し、10ng/kg/分までの範囲で最適投与速度を決定する。</p> <p>最適投与速度の決定にあたっては、増量時における潮紅（軽微なものを除く）、頭痛、嘔気等の副作用の発現が重要な指標となる。このような症状が軽度でも認められた場合にはその後の増量を中止し、それらの症状が消失しない場合には15分以上の間隔をおいて2ng/kg/分ずつ減量すること。</p> <p>継続投与</p> <p>その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態（症状、血圧、心拍数、血行動態等）を観察しながら15分以上の間隔をおいて1～2ng/kg/分ずつ増減する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>（7）小児等においては使用経験が少なく、用法・用量が確立していない。</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p> <p>（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>エポプロステノールの適応疾患である肺動脈性肺高血圧症は進行性の肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の増加が右室不全をもたらし、早期死亡につながる疾患である。米国国立衛生研究所（NIH）の疫学調査によると、無治療の場合の肺高血圧症の平均生存期間は、成人では2.8年である一方、小児患者ではさらに短い10ヵ月であることが報告されている¹⁾。これらのことから、適応疾患の重篤性は「ア 生命に重大な影響のある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p>

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>わが国において、小児の適応を有する肺動脈性肺高血圧症治療薬はないことから「ア」に該当すると判断した。小児循環器領域の教科書²⁻⁵⁾では WHO 機能分類クラスが重度の肺動脈性肺高血圧症に対しては、成人患者と同様の用法・用量でエポプロステノールを投与することが明記されている。また、わが国及び欧米の治療ガイドライン⁶⁻⁸⁾において、エポプロステノールは小児肺動脈性肺高血圧症に対する有効な薬剤として標準的療法に位置づけられている。これらのことから肺高血圧症の WHO 機能分類クラスが重度の場合、静注プロスタグランジン I₂ (PGI₂) 製剤であるエポプロステノールが国内外ともに臨床現場で使用されている。小児の肺動脈性肺高血圧症の適応は有していないものの、わが国だけでなく米国では州子供医療保険プログラムあるいは民間保険、英国では国営保健サービス (NHS) により保険償還されている。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p> <p>用法・用量</p> <p>備考</p>	
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p> <p>効能・効果</p>		

		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<p>欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライン名	ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. (J Am Coll Cardiol.2009;53(17):1573-1619. ⁶⁾)	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	11.2 小児肺動脈性肺高血圧症 (略) PAH 治療薬について小児の臨床反応を明確に報告した試験は存在せず、 <u>小児における PAH の管理には成人と同様の臨床戦略が推奨される。</u>	
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
英国		ガイドライン名	Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (European Heart Journal.2009; 30, 2493–2537. ⁷⁾)	
		効能・効果		

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	7.4.1. 小児肺動脈性肺高血圧症 治療 (略) <u>エポプロステノールの適応は成人患者と同様である。通常開始用量は1分間当たり2ng/kgとし、急速に増量を行う。至適用量は、患者間でかなり異なり、患者毎に漸増する必要がある。</u>
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. (Barst RJ, et al, Circulation,1999;99:1197-1208.⁹⁾) • Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. (Lammers AE, et al, Heart 2007;93:739-743.¹⁰⁾)
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン	

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed に対して、「epoprostenol」or 「prostanoid」or 「PGI₂」AND「child」AND「pulmonary arterial hypertension」の条件で検索を実施した（検索日：2013年11月1日）。その結果、74件が該当した。

医中誌 Web に対して「エポプロステノール」or 「プロスタノイド」or 「PGI₂」AND「小児」AND「肺動脈性肺高血圧症」の条件で検索を実施した（検索日：2013年11月1日）。その結果、166件が該当した。

上記報告のうち、小児肺動脈性肺高血圧症におけるエポプロステノールの無作為化比較試験、薬物動態試験等を調査した。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験、薬物動態試験はなかったが、臨床使用実態、有効性等を調べるための文献を選択し、以下に引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 重度の小児肺高血圧症患者におけるエポプロステノール治療

(Lammers AE, et al. Heart. 2007;93:739-743. ¹⁰⁾)

1997年から2005年の間、生後4ヵ月～7歳（年齢の中央値：5.4歳）の小児患者39例に対しエポプロステノールの持続静注を行った。39例の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）が25例、先天性心疾患、結合組織病、慢性肺疾患やHIV感染に伴うPAHが14例であり、組み入れ時のWHO機能分類クラスはクラスIII又はクラスIVであった。2～3ヵ月ごとに理学的検査、心電図、経胸壁心エコー検査及び6分間歩行距離検査を行った。平均観察期間は27ヵ月であった。その間に7例が死亡し、8例は肺移植を行った。1年目、2年目、3年目の生存率は、それぞれ94%、90%、84%であった、6分間歩行距離は平均77m（ $p<0.003$ ）改善した。WHO機能クラス分類は初めの1年目で有意に改善し（ $p<0.001$ ）、3年目まで改善が維持された。さらに、ベースラインに比べて体重が有意に改善した（ $p<0.03$ ）。28例は、経口治療薬が追加された。

以上のことから、静注エポプロステノールは、重度の小児PAH患者における生存率、WHO機能クラス分類、運動耐容能及び成長力を改善し、小児患者においても効果的で適した治療であることを示している。

2) 小児原発性肺高血圧症に対する血管拡張薬治療

(Barst RJ, et al. Circulation. 1999;99:1197-1208. ⁹⁾)

静注 PGI₂（エポプロステノール）を用いて急性肺血管拡張試験を小児原発性肺高血圧症（PPH）患者74例に対して実施した。肺血管拡張反応を示した患者（acute responder）は、経口カルシウムチャンネル遮断薬（CCB）で治療を行った。1987年まで重篤な有害事象が発現しない限り同様の方法で acute responder の患者を治療した。PGI₂の長期投与が使用可能になってから、CCB投与により臨床的な改善が認められない患者や心肺血行動態が改善しない患者と同様に肺血管拡張反応を示さなかった患者（nonresponder）に対して、PGI₂の長期治療を行った。CCB治療を行った acute responder（31例）は、nonresponder（43例）に比べて有意に生存率を改善した（ $p=0.0002$ ）。また、PGI₂治療を受けた nonresponder 24例の生存率は、PGI₂が使用できなかった nonresponder（22例）や conventional therapy に失敗した小児患者（31例）と比べて高かった（各々 $p=0.0005$ 、 $p=0.002$ ）。

以上のことから、血管拡張薬の長期投与により小児 PPH 患者の生存率が改善することが示された。acute responder に対する治療は通常 CCB で十分である。急性肺血管拡張試験で反応を示さなかった、または、反応したが CCB 治療で改善が見られなかった患者では、PGI₂の持続点滴静注により生存率が改善した。

3) 小児特発性肺動脈性肺高血圧症における研究結果

(Yung D, et al. Circulation. 2004;110(6):660-665. ¹¹⁾)

1982年から1995年までにIPAHと診断された小児患者77例を対象として、2002年まで追跡調査を行った。急性反応を示した acute responder で、カルシウムチャンネル遮断薬（CCB）で治療された症例は31例であった。CCB治療による生存率は、1年目、5年目、10年目で、それぞれ97%、97%、81%であり、CCB治療による治療成功率は、1年目、5年目、10年目で、それぞれ84%、68%、47%であった。エポプロステノール治療は35例

に対して行われ、エポプロステノール治療による生存率は、1年目、5年目、10年目で、それぞれ94%、81%、61%であり、治療成功率は、1年目、5年目、10年目で、それぞれ83%、57%、37%であった（図1）。1995年以前はエポプロステノールが確実に入手できなかったため、エポプロステノール治療対象であったがエポプロステノールが入手できなかった患者については、全患者集団（77例）から除くこととし、除いたサブ集団を“recent medical era”集団と定義した。“recent medical era”集団44例における生存率は、1年目、5年目、10年目で、それぞれ97%、97%、78%であり、治療成功率は、1年目、5年目、10年目で、それぞれ93%、86%、60%であった。急性反応を示していた acute responder が、その後反応が認められなくなった時（nonresponder）、CCB の治療成功率は有意に低下した。

以上のことから、CCB 及びエポプロステノールの治療により、小児 IPAH 患者の生存率が有意に改善することが示された。CCB に対する治療反応が認められていた小児患者が、その治療反応が認められなくなった場合には、エポプロステノールの治療を行える。なお、治療5年後にみられた生存率や治療成功率の低下は、治療失敗が起きる前の肺移植評価が果たす役割の重要性を示している。

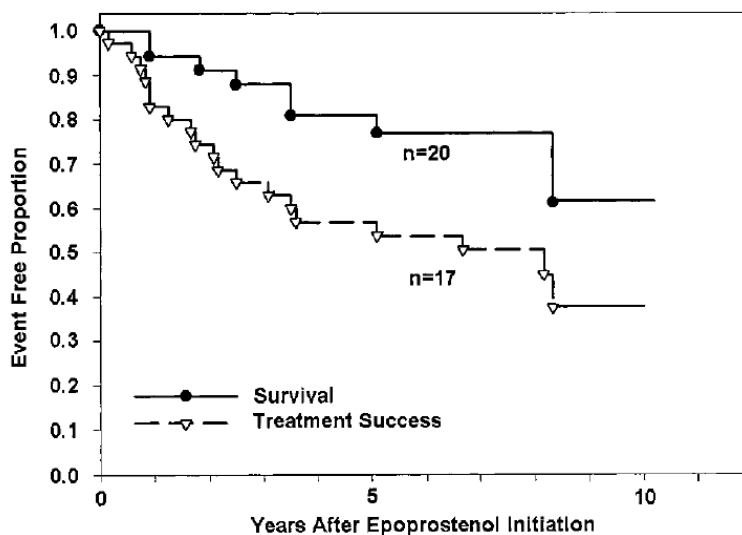


図1 エポプロステノールの投与を受けた小児肺高血圧症患者（35例）における生存曲線(引用先：文献11)の図2)

4) 米国の食品医薬品局（FDA）からの肺高血圧症治療薬の小児使用における市販後副作用報告

(Maxey DM, et al. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34:1628–1636. ¹²⁾)

小児肺高血圧症に対する治療薬のほとんどは成人の臨床試験成績に基づき、適応外使用されているため、小児特有の有害事象情報は乏しい医薬品製造・販売業者は、市販後、FDAへ有害事象報告をすることが義務付けられているが、これらの情報が臨床医に伝達されることはかなり稀である。この現状を踏まえ、本論文では、1997年11月から2009

年 12 月までに、18 歳以下の小児患者において FDA へ報告された主要な 3 つの肺高血圧症治療薬であるボセンタン、エポプロステノール及びシルデナフィルに関する有害事象をまとめている。

各治療薬における有害事象の発現頻度が 5%を超える場合は、各治療薬と因果関係があると推定して集計した結果、エポプロステノールで報告された小児患者における有害事象は表 1 に示すとおりであった。

表 1 エポプロステノールにおける有害事象（発現頻度＞5%）
（引用先：文献 12)の表 3)

有害事象名	発現例数 (%)
肺出血	23 例 (13.1%)
心不全	17 例 (9.7%)
喀血	14 例(8%)
右室不全	14 例(8%)
心停止	13 例(7.4%)
呼吸困難	11 例(6.3%)
チアノーゼ	9 例 (5%)
低酸素症	9 例(5%)
酸素飽和度低下	9 例(5%)
肺炎	9 例(5%)

注) 太字は臨床試験で過去に報告されていなかった事象

エポプロステノールを投与された小児患者 175 例から 157 件の有害事象が報告された。発現頻度が 5%を超えた有害事象は 12 件であったが、肺出血、心不全を含む表 1 に示された 10 件の有害事象は、これまでに小児患者に関する論文で報告されていないものであった。

<日本における臨床試験等※>

1) 日本人若年性特発性肺高血圧症に対する持続的静脈内エポプロステノール投与療法の効果と限界 (Nakayama T, et al. Circ J. 2007;71:1785-1790. ¹³⁾)

1999年1月から2004年6月までに、エポプロステノール持続的静脈内投与療法を開始した18歳未満の日本人の若年性IPAH患者31例の経過を逆追跡的に検討した。エポプロステノールの平均投与期間は3.4年であった。31例のうち、肺移植を行わなかった27例における生存率は、1年目、2年目、3年目ではそれぞれ100%、96.3%、79.4%であった。生存した患者の82%は、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値及び6分間歩行距離の改善し、WHO機能クラス分類がIIIまたはIVからIIへ改善した。心係数は投与開始1年後に正常範囲内まで改善したが、ほとんどの症例でmPAP及び肺体血管抵抗比は高値のままであった。従って、重度なPAHが持続する患者16例に対してはシルденаフィル（PDE-5阻害剤）を加療した。以上のことから、小児IPAH患者に対するエポプロステノール持続静注は、長期投与にもかかわらずPVRの改善は不十分であったが、小児IPAH患者の生存率及び運動耐容能を改善した。

2) 小児肺動脈性肺高血圧におけるフローラン投与開始後の治療の現状

(中山智孝ら. Prog Med. 2005;25:325-329.¹⁴⁾)

1999年1月以降にエポプロステノールの持続静注を開始した18歳未満の小児PAH患者35例（PPH、新生児の遷延性肺高血圧、先天性心疾患に合併したPH）の自験例の報告である。エポプロステノールの開始用量は0.5～2ng/kg/minであり、海外で報告されている1～2ng/kg/minと大差はないこと、維持用量も数年後で約30ng/kg/minと海外の報告と差がないことを報告している。また、エポプロステノールを持続静注した小児PPH患者において、心係数は投与1年で過半数が改善し、2年以上の長期観察例の多くで血漿BNPは正常域に達し、生存例では投与開始後1～2週間で6分間歩行距離の延長、歩行中の息切れや手指の冷感の改善が認められ、遠隔期成績はおおむね良好であると報告している。しかし、多くの症例では1年以降もCI増加に比べ、mPAPは依然高値が持続した。心係数が正常値に達した場合は、エポプロステノールの増量ではなく、異なる機序の治療薬の併用を検討すべきと結論付けている。

3) 小児におけるエポプロステノール（PGI₂）持続静注治療時の投与量の検討

(岡田博ら. 医療薬学. 2006;32(8):805-812.¹⁵⁾)

1999年1月から2005年8月までにエポプロステノール持続静注を導入した15歳以下のPPH患者8例のうち、追跡可能であった7例（男2名、女5名、平均11.4歳）を対象に小児のためのエポプロステノール（PGI₂）の用法と用量、血行動態及びBNP値を調査した。開始用量は0.5～3ng/kg/min（平均初回投与量2.0±0.7 ng/kg/min）、平均増加量は0.8 ng/kg/min、投与25～52週の平均投与量は4例で10.6 ng/kg/minであり、佐藤ら¹⁶⁾の成人患者における使用成績調査での投与量と比べると、3ヵ月までは有意な差がなかった。また、エポプロステノール投与により、血行動態及びBNP値の改善傾向がみられた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

小児への使用に関する Peer-reviewed journal の総説またはメタ・アナリシス等の報告は

以下のとおりであった。

1) 肺動脈性肺高血圧症：小児患者と成人患者との比較

(Barst RJ, et al. Eur Respir J. 2011;37:665-677. ¹⁷⁾)

エポプロステノール持続静注の長期投与について、臨床上的適応は小児患者と成人患者で同様である。これまで、エポプロステノールの持続静注により、成人患者への投与時と同様に小児患者において、生存率、心肺血行動態、症状の改善がみられている。前述した Yung ら ¹¹⁾ 公表文献を引用して、IPAH 及び HPAH の小児患者に対するエポプロステノールの長期間静注の有効性を示しており、小児患者におけるエポプロステノールの副作用（嘔吐、食欲不振、顎痛、下痢、筋骨格痛）は、成人患者でみられたものと同様であると報告している。

2) 小児肺高血圧症の治療

(Hawkins A, et al. Vascular Health and Risk Management. 2009;5:509-524. ¹⁸⁾)

エポプロステノールは、IPAH 患者における長期にわたる生存率を改善し、重度な IPAH 患者の治療では gold standard に位置付けられている。さらに、エポプロステノールは、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）の治療、心疾患の術後の小児、IPAH や心臓カテーテル実施前に PVR 値を下げる目的でも非常に重要な役割を果たす。しかしながら、エポプロステノールは、投与を制限する副作用を発現し、深刻な PAH のリバンドを引き起こすことがある。

3) 小児肺動脈性肺高血圧症の治療

(Tissot C, et al. The Journal of Pediatrics. 2010 ; 157(4):528-532. ¹⁹⁾)

前述した Barst ら ⁹⁾、Yung ら ¹¹⁾ の公表文献を引用して、合成プロスタサイクリンであるエポプロステノールは静脈内投与で使用し、IPAH 及び他の疾患に関連する PAH の成人並びに小児患者の血行動態、QOL、運動耐容能、生存率の改善を示すことを報告している。また、エポプロステノールは、PAP を低下させ、心拍出量や酸素運搬量を増加させることも知られていると報告している。エポプロステノールは薬剤耐性又はタキフィラキシー発現の可能性があり、ほとんどの小児患者では、断続的な増量が必要である。副作用として下痢、顎痛、骨痛、全身性拡張及びカテーテルによる投与に関連する血栓塞栓性事象が知られている。エポプロステノールの半減期は短く（1～2分）、永続的に中心静脈カテーテルを留置し、持続点滴静注にて投与する。そのため、敗血症、局所感染症、留置カテーテルの抜去などの合併症が発現することがあると記載している。

4) 小児肺動脈性肺高血圧症

(Widlitz A, et al. Eur Respir J. 2003;21:155-176. ²⁰⁾)

上述の総説と同様に、エポプロステノールの持続静注の有効性を述べるとともに、前述した Barst ら ⁹⁾ の公表文献を引用し、エポプロステノールの長期投与による肺血管の逆リモデリングの効果へも言及している。エポプロステノール静注の至適用量はいまだ不明

であるものの、小児患者の開始用量は成人患者と同様に 2ng/kg/min とし、その後、最初の 2~3 ヶ月は急速に増量するとしている。また、投与開始 1 年後の平均投与量は、成人患者では 20~40 ng/kg/min、小児患者では患者によって至適用量に非常にばらつきがあるものの年齢の低い小児患者では 50~80 ng/kg/min に達する場合もあるとしている。

5) 英国及びアイルランドでの臨床診療における肺高血圧症の管理に関する合意声明 (Gibbs JSR. Thorax. 2008;63(Suppl II) :ii1-ii41. 21)

7.4 小児肺高血圧症における治療

小児肺動脈性肺高血圧症の治療アルゴリズムは、臨床上の経験から、成人患者で用いられているものを改変した (図 2)。

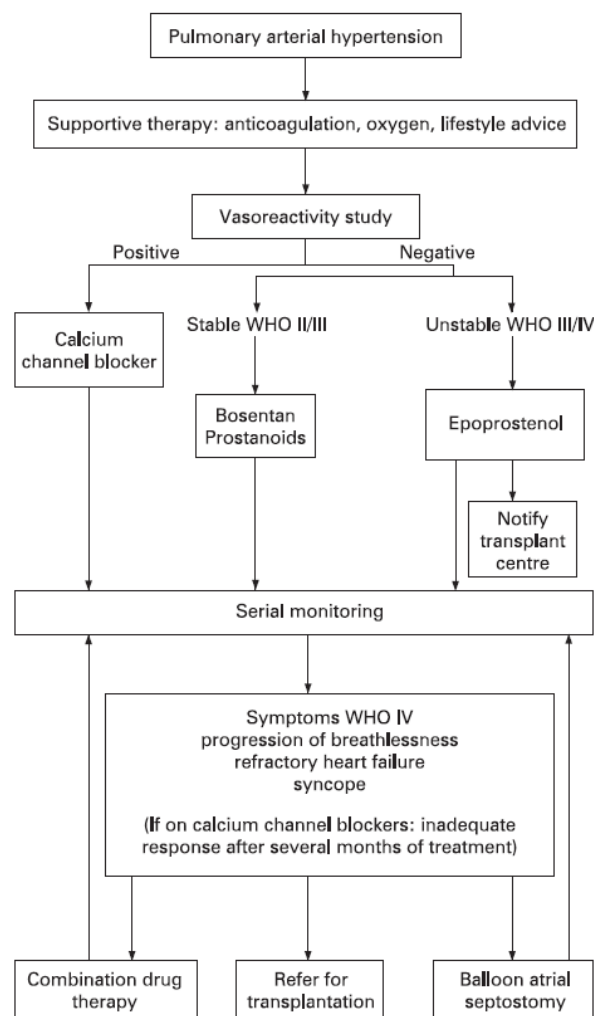


図 2 小児肺高血圧症の治療アルゴリズム(引用先：文献 21)の図 8)

小児患者では、心臓カテーテルを行うことが非常に害悪となることがあるため、治療を直ちに開始してもよい。

血管拡張反応試験に対して陽性であった患者は、英国ではわずか 5%であった。従って、

ほとんどの小児患者に疾患標的治療を行っている。この治療には、エポプロステノール静注、他のプロスタノイド、ボセンタン及びシルデナフィルが含まれるとしている。

また、治療の選択は WHO 機能クラス分類で決定するが、成人に使用されているいくつかの薬剤（皮下注や吸入薬）は低年齢の小児には適さないものもあるため、治療を選択する際には小児患者の年齢が重要であるとしている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Evidence-Based Treatment. ²⁾

Chapter 4. 肺動脈性肺高血圧症のプロスタノイド治療

小児肺動脈性肺高血圧症におけるエポプロステノール

前述した Barst ら⁹⁾、Yung ら¹¹⁾の公表文献を引用し、小児患者に対するエポプロステノール持続静注は、生存率の向上、血行動態の改善、臨床症状の軽減に関して成人患者と同様に効果的であることが示されていると記載されている。

2) Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. ³⁾

67. 小児肺動脈性肺高血圧症の管理

プロスタサイクリン

成人 IPAH 患者と小児 CHD 患者では、トロンボキサン A₂ と PGI₂ の生合成の不均衡が認められている。同様に、成人及び小児の重症の肺高血圧症患者では、肺血管系における PGI₂ 生成酵素発現の低下がみられる。PGI₂ 及び PGI₂ 類似体はサイクリック AMP 経路を刺激し、肺血管拡張を高める。PGI₂ 静注は、1980 年代に使用が可能となって以来、右心不全を伴う重度の肺高血圧症治療の標準的治療薬である。エポプロステノールは 1995 年に FDA で承認された。前述した Barst ら⁹⁾、Yung ら¹¹⁾の公表文献を引用し、成人及び小児の IPAH 患者に対して PGI₂ であるエポプロステノールを長期間静注することにより、生存率及び生活の質 (QOL) の改善が示されていると記載されている。また、「エポプロステノールは、中心静脈カテーテルにより 24 時間注入しなくてはならず、アイスパックで冷やし続けなければならないため、PGI₂ の治療は煩雑である。エポプロステノールの半減期は 2~5 分であるため、アクシデントにより薬の投与を中断する事態があれば急性の PH crisis を引き起こすリスクがある。さらに、エポプロステノール静注の副作用として、嘔吐、下痢、顎痛、骨痛、頭痛が知られている。その他、敗血症、局所感染症、留置カテーテル抜去のような合併症は珍しくなく、生命を脅かす PH のリバウンドに関与する可能性がある。近年は、カテーテル関連感染症のリスク軽減のために、小児患者では特別な閉鎖回路システムによる使用が謳われている。」といったエポプロステノールの問題点も記載されている。

3) Pediatric Cardiology for Practitioners. ⁴⁾

29 章 肺高血圧症

管理

4. 肺血管拡張反応試験に反応した患者、すなわち PVR が変化する患者には以下の肺血管拡張薬を使用する。これらの薬物の使用経験のほとんどは、成人患者を対象としたデータに基づくものである。血管拡張薬は PVR よりも体血管抵抗を低下させるため、常に有益なものとは限らない。カテーテル検査によってその反応性を確認していない血管拡張薬は使用すべきではない。

b. 持続点滴静注により投与するプロスタサイクリンは、PPH、アイゼンメンジャー症候群または慢性肺疾患を有する患者において QOL 及び生存率を改善することが示されている。エポプロステノールは、携帯可能な注入システムにより中心静脈カテーテルを通じて投与する（エポプロステノールの開始投与量は 2ng/kg/mg、期待した効果が得られるまで 15 分毎に 2ng/kg/mg ずつ増量し、平均最終投与量は 9~11 ng/kg/mg である。）。合併症並びに副作用として、血栓症、ポンプの不具合（PH のリバウンドを伴う）、潮紅、頭痛、嘔吐、下痢、顎の不快感が報告されている。

4) Pediatric Pulmonary Hypertension.⁵⁾

19 章 重症の小児肺動脈性肺高血圧症の薬物管理

プロスタサイクリン

前述の教科書「Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents³⁾」と同様に、成人および小児 PAH 患者における病態生理に始まり、前述した Barst ら⁹⁾、Yung ら¹¹⁾の公表文献を引用した有効性について記載している。また、英国で実施された調査において、未治療の historical control の生存期間が 1 年未満であるのに対し、ボセンタン又はシルデナフィルをエポプロステノール静注と併用することで、IPAH 患者における生存率は、1 年目、3 年目、5 年目の生存率は、それぞれ 86%、80%、72%と良好な結果が得られたことが記載されている。他の公表文献や教科書等での記載と同様にエポプロステノール静注の至適用量は、患者によってかなり異なり、患者毎に漸増が必要であること、エポプロステノールの副作用として、抗血小板作用及び全身性血管拡張作用を含み、主な副作用は下痢および顎痛であること、持続点滴静注や投与システムに起因したライン敗血症、局所感染症、留置カテーテルの抜去のような合併症の発現の問題が記載されている。

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension:

A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association

(Vallerie V, et al. J Am Coll Cardiol. 2009;53(17):1573-1619.⁶⁾)

11.2. 小児肺動脈性肺高血圧症

「PAH 治療薬について小児の臨床反応を明確に報告した試験は存在せず、小児における PAH の管理には成人と同様の臨床戦略が推奨される。」「小児 IPAH 患者にエポプロステノールを静注した際の非盲検非対照試験では、10 年間にわたる臨床的な利益及び血行動態への効果が報告されている。また、先天性心疾患に伴う PAH 患者に対してエポプロステノールを長期間静注することにより、血行動態及び生活の質 (QOL) の改善が示されている。」と記載されている。

2) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

(Galie N, et al. European Heart Journal. 2009;30:2493–2537. ⁷⁾)

7.4 特別な集団における肺動脈性肺高血圧症

7.4.1 小児肺動脈性肺高血圧症

治療

「劇的な反応を示したり、急速に治療を進める必要のある患者がいるなど、治療反応を予測することは困難である。小児特有の無作為化対照試験は不足しているが、小児で用いる治療アルゴリズムは成人で用いられているものと同様である。」

「エポプロステノールの適応は成人患者と同様である。通常開始用量は 2 ng/kg/min とし、急速に増量を行う。至適用量は、患者間でかなり異なり、患者毎に漸増する必要である。」と用法・用量についても言及している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン (2010–2011 年度合同研究班報告) ⁸⁾

班長：佐地 勉

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本移植学会，日本川崎病学会，日本小児高血圧研究会，日本小児血液学会，日本小児脂質研究会，日本小児循環器学会，日本小児腎臓病学会，日本小児心電学研究会，日本小児麻酔学会，日本小児臨床薬理学会，日本心臓病学会，日本未熟児新生児学会，

日本臨床薬理学会

掲載は、社団法人日本循環器学会のホームページへの公開のみ

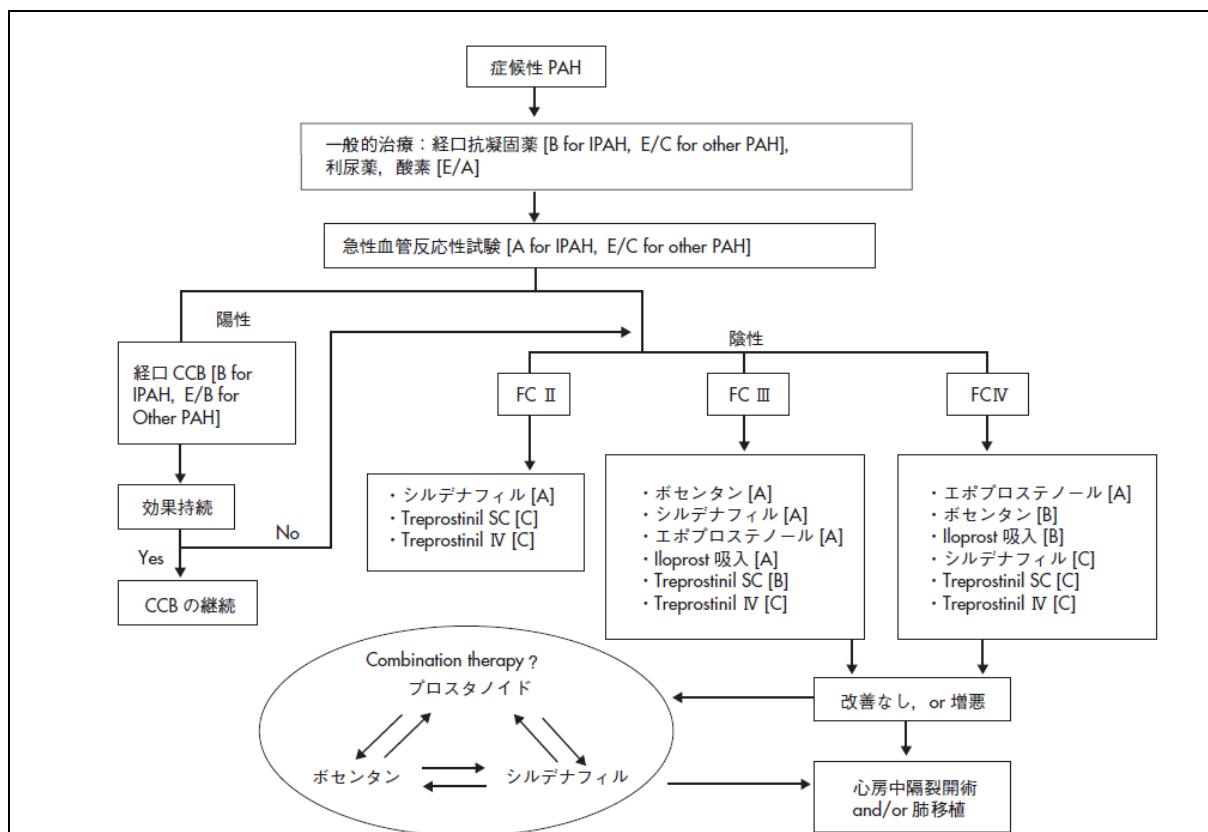
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_sachi_h.pdf

VII. 小児肺高血圧症治療薬

2.内科治療

1.PAH 治療アルゴリズム

(7) WHOFC-IV ではほとんどの専門家がエポプロステノールを推奨 (エビデンスレベル A)



(文献415より引用, 改変)
 エビデンスレベル A: 強く推奨, B: 中等度に推奨, C: やや推奨, E/A: 専門家の意見のみに基づき強く推奨, E/B: 専門家の意見のみに基づき中等度に推奨, E/C: 専門家の意見のみに基づきやや推奨
 <英文表記の薬剤は我が国未発売>

図3 PAH治療アルゴリズム(引用先: 文献8)の図16)

3.小児PAHへの実践的治療

①代表的なPAH治療薬

2) エポプロステノール (クラス I, レベル C)

[作用機序] cAMP 増加.

[適応] 重度例 (FC-III または -IV)。しかし、全身低血圧や循環不全を呈する症例では過度な血圧低下 (ショック) や換気血流不均衡などを招く恐れがあるため細心の注意を要する。

投与方法: エポプロステノールは半減期が 3~5 分と短く、持続静脈内投与が必要であること、溶解後の pH がアルカリ性で血管刺激性があるため末梢静脈からの長期投与が困難であることから、中心静脈カテーテルの留置が不可欠となる。薬剤は室温や日光に不安定であるため、調製後は常にアイスパックで冷却状態を保ち、遮光する必要がある。低用量 (1~2ng/kg/min) から開始し、副作用や忍容性に注意しながら 2~4 週の間隔で 1ng/kg/min ずつ増量していく。増量の上限は定められていないが、開始後 2、3 年で安定維持量 (20~30ng/kg/min) に達することが多い。

[副作用] 頭痛、顔面紅潮、下痢など血管拡張薬共通の副作用以外に、顎関節痛 (特に最初の咀嚼時) や足底部・踵の痛みなど本剤に特異的な症状がある。これらは用量依存性に

増強するが、用量を固定すると軽減する特徴がある。

[注意点] 留置カテーテルの脱落・自然抜去、皮下トンネル感染、菌血症、カテーテルの血栓性閉塞、カテーテルの損傷などのトラブルに注意が必要である。万一、種々のトラブルでエポプロステノール注入が中断した場合にはリバウンド現象による PH 急性増悪の危険がある。その場合はすみやかに末梢静脈を確保して薬剤注入を再開する必要があるため、自宅近くの救急対応可能な医療機関との連携が望まれる。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦小児での臨床試験成績はない。

小児PAH患者に対する臨床使用実態に関しては、2008年1月に、グラクソ・スミスクライン株式会社が実施したフローランの使用成績調査の中間報告（中間集計期間：1999年4月～2006年3月）が公表されている（佐地ら²²⁾）。15歳未満の小児のPAH 73例を対象に、エポプロステノール投与における長期の有効性および安全性を検討した。1999年4月以降にエポプロステノールの投与を開始した全PAH症例のうち、協力が得られた施設を受診した症例を対象として中央登録方式にて調査を行った。対象疾患は、IPAHが75.3%（55/73例）、二次性肺動脈性高血圧症に対する使用は19.2%（14/73例）であった。二次性肺高血圧症の内訳は門脈圧亢進症および先天性短絡性心疾患が各5例、新生児遷延性肺高血圧症が4例であった。

投与開始時の平均投与速度は $2.0 \pm 0.8 \text{ ng/kg/min}$ 、6ヵ月後は $11.2 \pm 6.4 \text{ ng/kg/min}$ 、1年後は $14.9 \pm 4.6 \text{ ng/kg/min}$ に漸増されていた。投与後の6ヵ月生存率は81.4%、1年生存率、2年生存率は77.0%、3年生存率、4年生存率および5年生存率は71.5%であり、New York 心機能分類（NYHA）III度でエポプロステノールの投与を開始した症例はNYHA IV度で開始した症例と比較して生存率が有意に高かった。

エポプロステノールの投与前後に6分間歩行距離検査が実施された症例は14例であった。ほとんどの症例でエポプロステノール投与後に歩行距離が増加しており、投与1年後のデータが得られた6例では、平均歩行距離が投与前 $389.7 \pm 79.6 \text{ m}$ から投与1年後 $462.7 \pm 93.5 \text{ m}$ に増加し、平均増加量は 73.0 m であった。副作用は26.0%（19/73例）の症例に認められたが、投与開始1週間以内の発現が約半数を占めた。主な副作用は軽微な潮紅や頭痛、血圧低下であった。今回の調査から、小児のPAHにおいてエポプロステノール治療はNYHAの改善だけでなく、生存率についても従来報告に比し改善することが確認できた。また、安全性に関しても小児における忍容性が示された。これらのことから、小児に対するエポプロステノール治療の有効性が確認され、成人と同様の安全性と忍容性が示されていると結論付けられている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) エポプロステノールは、国内外の肺動脈性肺高血圧症の治療ガイドライン⁶⁻⁸⁾やその他の循環器領域の教科書²⁻⁵⁾で、成人と同様に小児肺動脈性肺高血圧症患者において有効

な標準的治療法として位置づけられている。また、これまでの臨床使用実態から、エポプロステノールは成人同様に小児の肺動脈性肺高血圧症患者においても有用性が示されている。以上のことから、エポプロステノールの効能・効果に「小児」の肺動脈性肺高血圧症を追加することは適切と考える。

<要望用法・用量について>

1) エポプロステノールは、半減期が約 6 分²³⁾と短いことから、成人同様に小児の肺動脈性肺高血圧症患者においても中心静脈カテーテルを留置して持続静脈内投与が必要である。小児の肺動脈性肺高血圧症患者における開始投与量(1 分間当り 2ng/kg の投与速度)及び用量の調節法(増量)は、国内外の肺動脈性肺高血圧症の治療ガイドライン⁶⁻⁸⁾や小児循環器領域の教科書²⁻⁵⁾で成人患者と同様の方法が推奨されている。また、最適投与速度の決定にあたっては、患者によって非常にばらつきがあることから、患者の臨床状態、治療効果、忍容性を確認しながら、最適な用量を投与することも記載されており、成人患者の最適投与速度の決定と同様の投与方法が推奨されている。

さらに、国内外の後ろ向き調査(レトロスペクティブ研究)において、成人と同様の用法・用量で小児の肺動脈性肺高血圧症患者におけるエポプロステノールの有用性がみられている。

わが国のエポプロステノールの添付文書²³⁾でも成人患者に対する投与量は体重 1kg 当たりの記載となっており、小児に外挿可能であると考えられる。

以上のことから、エポプロステノールの小児患者への用法・用量は成人患者の用法・用量と同様とすることが妥当と判断した。

なお、継続投与時の用法・用量は、国内外のガイドライン⁷⁻⁸⁾でも述べられている通り、「最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節する。」ことが推奨されており、国内外の医療機関ではガイドラインにしたがった治療が行われている。したがって、現行の国内の承認内容は、増減速度が現状と乖離しており、エポプロステノールの安全性を考慮すると、「その後は最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節するが、その場合も患者の状態(症状、血圧、心拍数、血行動態等)を観察しながら 15 分以上の間隔をおいて 1~2ng/kg/分ずつ増減する。」から「最適投与速度で維持し、定期的に患者を観察し症状に応じて投与速度を適宜調節する。」への変更が必要と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) PAH は肺動脈圧の上昇、右室不全をもたらし、早期死亡につながる疾患である。無治療時の予後は不良であり、小児患者における予後は成人患者より悪い(平均生存期間:成人 2.8 年、小児 10 ヶ月)¹⁾。根本的な治療は肺移植であるが、欧米における移植の 5 年生存率は 40% 台と低い。また、現在、小児 PAH の治療の適応を有する治療薬はない。このような医療環境においては、早急に、かつ適切に成人と同様の治療薬を小児患者へ供する必要がある。エポプロステノールは、国内外の治療ガイドラインで、成人及び小児の肺動脈性肺高血圧症の治療として標準薬と位置付けられており、重度の肺動脈性肺高血圧症

の治療薬としては最も有用である。国内外でエポプロステノールは小児 PAH に対する適応は有していないものの、わが国だけでなく欧米でも保険償還されているのが現状である。わが国で成人 PAH 患者への使用が認められてからすでに 10 年以上が経過しているが、小児 PAH に対しても将来にわたり安心して使用が継続できるよう、小児患者に対する適応追加または保険適用が必要と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 通常、小児 PAH の適応取得のためには、小児患者における用量設定の確認が必要であり、成人患者と小児患者との薬物動態の類似性を検討する必要があると考えられるが、グラクソ・スミスクライン株式会社のフローランのインタビューフォーム²⁴⁾によると、「エポプロステノールは血中濃度半減期が約 6 分程度と短く、PGI₂ の濃度測定は、その不安定さや体内に混在する他のプロスタグランジン類との特異性の問題から、今日においても技術的に困難である。」と記載されており、薬物動態を検討する臨床試験の実施は困難である。代替えの検討方法としては、薬力学的アプローチによる検討が考えられ、成人 PAH 患者と同様の用法・用量で小児 PAH 患者における心肺血行動態の変化が類似していることを確認することが可能と考えられる。しかしながら、現在わが国で実施中の他の小児 PAH を対象とした臨床試験の進捗状況を勘案すると、患者数の極めて少ない小児 PAH 患者を対象にエポプロステノールの新たな臨床試験を実施することは極めて困難であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- 2) Barst RJ. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Evidence-Based Treatment.
- 3) Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult. Eighth Edition.
- 4) Park MK. Pediatric Cardiology for Practitioners. Fifth Edition.
- 5) Beghetti M, Barst RJ, Berger RMF, Humpl T, Ivy D, Schulze-Neick I. Pediatric Pulmonary Hypertension.
- 6) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1573-1619.
- 7) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-2537.

- 8) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告) 掲載は、社団法人日本循環器学会のホームページへの公開のみ Available form http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_sachi_h.pdf
- 9) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;1197-1208.
- 1 0) Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007;93:739-743.
- 1 1) Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in Children With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2004;110(6):660-665.
- 1 2) Maxey DM, Ivy DD, Michelle TO, Jeffrey AF. Food and Drug Administration (FDA) Postmarket Reported Side Effects and Adverse Events Associated with Pulmonary Hypertension Therapy in Pediatric Patients. *Pediatr Cardiol* 2013; 34:1628-1636.
- 1 3) Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, Hoshida H, Ishikita T, Matsuura H, Saji T. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J*. 2007;71:1785-1790.
- 1 4) 中山智孝, 嶋田博光, 高月晋一, 松裏裕行, 佐地勉. 小児肺動脈性肺高血圧におけるフローラン投与開始後の治療の現状. *Prog. Med*. 2005;25:325-329.
- 1 5) 岡田博, 高田充隆, 森下秀樹, 山田 修. 小児におけるエポプロステノール(PGI₂) 持続静注療法時の投与量の検討. *医療薬学* 2006;32(8):805-812.
- 1 6) 佐藤徹, 京谷晋吾, 松原広己, 佐久間聖恩, 田邊信宏, 小川聡, 中西白文, 白土邦男, 栗山喬之, 国枝武義, 植地泰之, 荒木丈夫. エポプロステノールナトリウム使用による原発性肺高血圧症の予後の改善 (第一報) 診療と新薬 2004;41:1003-1012.
- 1 7) Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J*. 2011;37:665-677.
- 1 8) Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2009;5:509-524.
- 1 9) Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical Therapy for Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(4):528-532.
- 2 0) Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003;21:155-176.
- 2 1) Gibbs JSR. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. *Thorax*. 2008;63(Suppl II):ii1-ii41.
- 2 2) 佐地勉, 山田修, 中山智孝, 田中亮子, 岡野英幸, 永田傳. [臨床研究]小児期肺動脈性肺高血圧症症例におけるエポプロステノール治療の有効性と安全性の長期検討-市販後使用成績調査からの検討. *心臓*. 2008;40(1):34-43.
- 2 3) 静注用フローラン 0.5 mg/静注用フローラン 1.5 mg 添付文書
- 2 4) 静注用フローラン 0.5 mg/静注用フローラン 1.5 mg 医薬品インタビューフォーム