

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-20
	成分名 (一般名)	エポプロステノールナトリウム
	販売名	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
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	肺動脈性肺高血圧症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	用量設定 (投与開始時) 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>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 分以上の間隔において 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>■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>450~2,000</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）患者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 23 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 168 例、アイゼンメンジャー症候群が 14 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り、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 15,500 例であることを考慮すると小児 PAH は約 450 例と推定される。また、出生 100 人当たり 1 人が先天性心疾患を有することを考慮するとわが国の小児 PAH 患者は最大で 2,000 人程度と推定される。</p> <p>平成 23 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況： www.shouman.jp/research/pdf/14_24/24_02.pdf</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p><input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p>■現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 ■国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p>

企業としての開発の意思

あり なし

(開発が困難とする場合、その特段の理由)

本剤は、WHO 機能分類クラスが重度の小児 PAH に対して、日本、米国及び欧州のガイドラインで使用が推奨されており、その有用性が謳われている。また、使用成績調査の結果や文献報告などから臨床現場での小児への使用が確認されている。

しかしながら、本剤の小児に対する用法・用量の設定、有効性及び安全性について十分検証したデータはなく、報告されている情報だけでは小児の用法・用量の追加を承認申請するには十分な科学的根拠とはなり得ないとする。従って、弊社としては、本剤の小児 PAH に対する用法・用量の設定、有効性及び安全性を検証するためには臨床試験の実施が必要であると認識している。

要望書の「4.実施すべき試験の種類とその方法案」にも記載のある通り、成人 PAH データとの類似性を薬物動態・薬力学的に評価するアプローチが最も適切な評価方法と考えられる。しかしながら、本剤は血中で速やかに加水分解される (*in vitro* 血液中半減期 6.3 分) ^{要望-24)} ことから血中濃度の測定は技術的に困難であること、臨床現場では本剤は患者の状態に応じて適宜漸増して使用されることから、このようなアプローチによる臨床試験の実施は現実的には困難と考える。また、その他の評価方法として肺血行動態パラメーター等を指標とした薬力学的アプローチが考えられるが、本剤は重症な小児 PAH 患者を対象としており、患者数は極めて少ない。さらに、本剤以外の PAH 治療薬も適用外ではあるが小児 PAH の治療にすでに用いられていることから、未治療で重症 PAH の小児患者を対象とした科学的に意義のある臨床試験を実施するために必要な被験者を収集することは極めて困難であると考えられる。また、重症の小児 PAH 患者の病態の重篤性を鑑みると、臨床試験で必要となる治療の制限や侵襲性の高い検査の実施等を含む試験デザインを設定することは倫理上の問題があるとも考えられる。仮に治療の制限を緩めた場合には、使用実態を把握するだけの試験となり、小児の用法・用量の追加を承認申請するために必要となる科学的な根拠データを得ることは困難と考えられる。

今回の要望内容である本剤の小児 PAH に対する用法・用量は欧米を含む世界のいずれの国においても承認は取得していない。成人 PAH に対する適応を欧米で取得した 1990 年代当時は、現在のように小児開発計画 (PSP 並びに PIP) について米国食品医薬品局 (FDA) 並びに欧州医薬品庁 (EMA) と協議は行われてこなかった経緯があることから、今般、改めて弊社英国本社と検討を行った。その結果、上述のとおり、評価できるデータを供することは期待できず、海外では本剤の小児 PAH に対する開発計画を有していないことから弊社として小児に対する開発は困難との結論に至った。

なお、要望に基づく用法・用量欄への小児の追加については現実的には困難であることから、添付文書等の変更で対応できないか当局と協議したい。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</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^{要望-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>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米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>■エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>本邦では、小児の適応を有する PAH 治療薬はないが、使用成績調査並びに文献報告からも肺高血圧症の WHO 機能分類が重度の場合、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ことが確認されている。また、本邦及び欧米の治療ガイドライン^{要望6-8)}、^{企業-1)}で、エポプロステノールは小児 PAH に対する有用性が謳われている。しかしながら、弊社としては十分に科学的な根拠となり得る検証データが不足している状況下で、医療上の有用性があると主張することは適切ではないと考え、「エ 上記の基準に該当しない」を選択した。</p>
備考	要望に基づく用法・用量欄への小児の追加については現実的に困難であることから、添付文書等の変更で対応できないか当局と協議したい。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチ	<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
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕
	<input type="checkbox"/> 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
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。）	<input checked="" 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		
	〔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	Pediatric Pulmonary Hypertension (J Am Coll Cardiol.2013;62:D117-26 企業 ¹⁾)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		<p>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</p>	<p>治療 (略) <u>小児に対する PAH 治療薬は、小児患者を対象と した臨床試験からのエビデンスよりはむしろ、 臨床経験と成人の臨床試験データのみに基づき 使用されている。</u></p> <p>(略) <u>死亡リスクの高い小児患者には静脈内投与のエ ポプロステノール又はトレプロスチニルの開始 を積極的に考慮すべきである</u></p>
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acute pulmonary vasodilator testing with inhaled treprostinil in children with pulmonary arterial hypertension. (Takatsuki S, et al. <i>Pediatr Cardiol</i> 2013;34: 1006–12. 企業-2) • Outcomes in Children With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. (Yung D, et al. <i>Circulation</i>. 2004;110(6):660-5. 要望-1 1) • Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. (Barst RJ, et al. <i>Circulation</i>. 1999;99:1197-208. 要望-9) • Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/ inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. (Melnick L, et al. <i>Am J Cardiol</i> 2010;105:1485–9. 企業-3) • Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. (Ivy DD et al. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2009;30:823–9. 企業-4) • Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. (Lammers AE et al. <i>Heart</i>. 2007;93:739-43. 要望 - 1 0) • Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. (Rosenzweig EB et al. <i>Circulation</i>

		1999;99:1858–65. ^{企業-5)}) <ul style="list-style-type: none"> • Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. (Siehr SL et al. J Heart Lung Transplant 2013;32:546–52.^{企業-6)})
	備考	
英国	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	
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	
	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>

PubMed に対して、「epoprostenol」or 「prostanoid」or 「PGI₂」AND 「child」AND 「pulmonary arterial hypertension」OR/AND 「intravenous」の条件で検索を実施した（検索日：2015年1月28日）。その結果、113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：2014年1月28日）。その結果、182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。

なお、要望書で臨床使用実態、有効性等を調べるために選択された文献からの追加報告は1報であった。

<海外における臨床試験等>

- 1) Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics.

(Siehr SL, et al. J Heart Lung Transplant 2013;32:546-52. 企業-6)

1992年から2010年の間にエポプロステノール（持続静注）もしくは Treprostinil（持続静注又は皮下注）を投与された重度の小児 PAH 患者 77 例〔特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）47 例、先天性心疾患に伴う PAH 24 例、平均年齢：7.7 歳〕を対象として後ろ向き調査（レトロスペクティブ研究）を実施した。エポプロステノールを継続して投与された患者は 37 例、Treprostinil を継続して投与された患者は 20 例、エポプロステノールから Treprostinil に切り替えた患者は 20 例であった。エポプロステノールの平均投与量は、1 年目、2 年目、3 年目及び 4 年目で各々 31 (2-98) ng/kg/分、34 (6-86) ng/kg/分、34 (10-91) ng/kg/分及び 34 (23-77) ng/kg/分であった。肺体血管抵抗比は、ベースライン、投与 1 年目、2 年目、3 年目及び 4 年目で各々 1.0±0.4、0.8±0.4、0.8±0.4、1.0±0.4 及び 1.2±0.4 であり、投与 1 年目並びに 2 年目は肺体血管抵抗比に改善がみられた。

<日本における臨床試験等[※]>

- 1) 追加すべきものはなし。

※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

要望書に記載された論文報告等に以下を追加する。

- 1) Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in children
(Vorhies EE, et al. Paediatr Drugs. 2014;16:43-65. 企業-7)

8.3.1. エポプロステノール

エポプロステノールはプロスタサイクリン誘導体であり、静脈内投与される。PAH の治療に良好な成績を有しており、過去 20 年以上使用されている。エポプロステノールは New York Heart Association (NYHA) 心機能分類クラス III~IV の成人 PAH 患者に対する第一選択薬として使用が推奨されている。小児患者に対して未承認ではあるが、エポプロステノールの持続静脈内投与は IPAH 患者、先天性心疾患を伴う PAH 患者での症状、心肺血行動態、生存率の改善に有効である。肺血管拡張反応試験で反応が見られない患者においても、エポプロステノールの長期使用により臨床効果が見られる。長期使用により 4 年生存率は 94%、10 年の奏功率（死亡、移植又は心房中隔裂開術に至らない）は 37% と良好な治療成績が報告されている。英国でのデータによると、エポプロステノール投与による累積生存率は 1 年目、2 年目及び 3 年目で各々 94%、90% 及び 84% と報告されている。また、エポプロステノール静脈内投与により心肺血行動態が著しく改善した患者は、臨床状態並びに心肺血行動態パラメーターの悪化なしに経口又は吸入の PAH 治療薬に変更することに成功しているとも報告されている。

エポプロステノールは半減期が 3~5 分と短く、中心静脈カテーテルを留置し、携帯可能な注入ポンプにより持続静脈内投与する必要がある。エポプロステノールは用量調整が困難なため、患者を入院させ、肺高血圧症専門医が投与を開始する必要がある。入院中のモニタリング下で、エポプロステノールの静脈内への投与速度は、まず 1~3ng/kg/min で開始し、初めの数週間で急激に増量する。その後、1~2 週の間隔で 1~2ng/kg/min ずつ着実に増量していく。用量調整は、忍容性を保ちながら最大の有効性を示すまで外来で行うことができる。小児患者での至適用量は、しばしば成人よりも高く、通常 50~80 ng/kg/min であるが、患者個々によってはさらに調整が必要となる。エポプロステノールの副作用は用量依存的に発現し、通常、用量調整後の数時間に発現する。よく見られる副作用は、潮紅、頭痛、嘔気、下痢、顎の不快感（食事の際、最初の一口をかんだ時）、足部痛、発疹及び血小板減少症である。また、エポプロステノールの投与量不足又は過量投与により徐脈、全身性低血圧、重度の血小板減少症のような重度の有害事象が発現することがある。さらに、肺静脈閉塞疾患又は肺静脈疾患による PAH 患者は、致死的な肺浮腫を発現することがある。また、重大な肺疾患を罹患している患者では換気血流不均等による全身性の酸素不飽和が発現することがある。留置カテーテルの感染による二次性敗血症、カテーテル抜去、カテーテル関連血栓症などの重篤な合併症が発現することがあり、治療を急に中止することで肺高血圧 (PH) のリバウンドを引き起こすことがある。このような持続静脈内投与治療の複雑さを考え、小児にエポプロステノールを導入する場合には家族とリスクベネフィットを慎重に検討しなければならない。しかしながら、依然としてエポプロステノールは、生存率が改善する最も確固たる治療である。

(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) 追加すべきものはなし。

<日本における教科書等>

1) 追加すべきものはなし。

(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>

2013年に開催された第5回国際肺高血圧症会議の結果、小児 PAH の治療アルゴリズムが公表されたため、要望書に以下を追加する。

1) Pediatric Pulmonary Hypertension

(J Am Coll Cardiol 2013;62:D117-26^{企業・1)})

治療

(略)

小児に対する PAH 治療薬は、小児患者を対象とした臨床試験からのエビデンスよりはむしろ、臨床経験と成人の臨床試験データのみに基づき使用されている。

(略)

死亡リスクの高い小児患者には静脈内投与のエポプロステノール又はトレプロスチニルの開始を積極的に考慮すべきである。

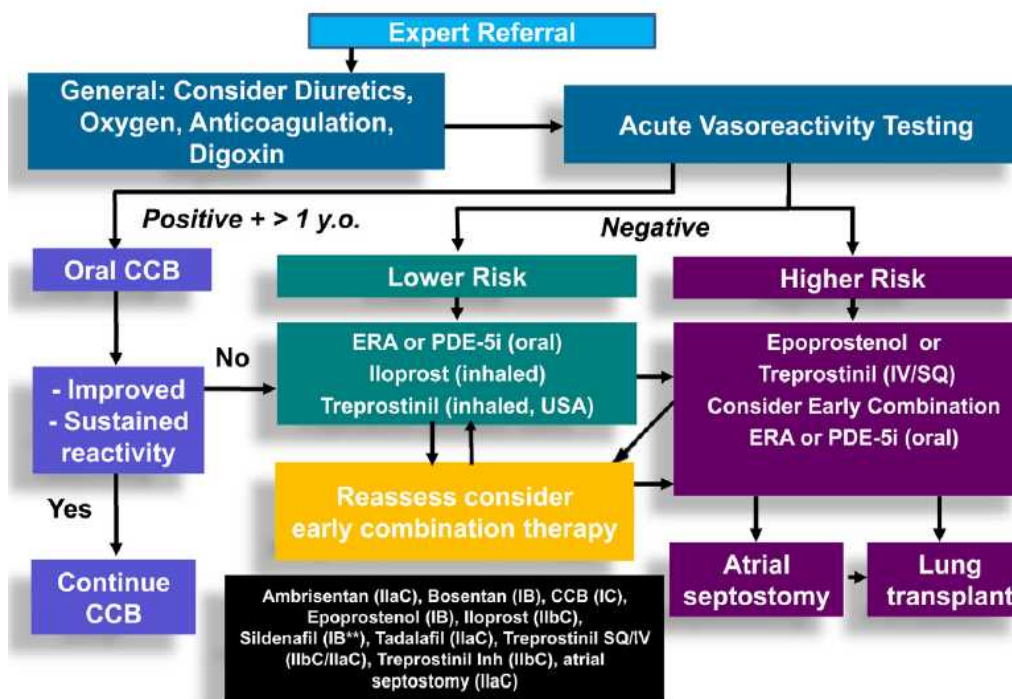


図1 特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) 及び家族性肺動脈性肺高血圧症 (FPAH) の治療アルゴリズム (引用先: 文献^{企業・1)} の図3)

<日本におけるガイドライン等>

1) 追加すべきものはなし。

(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) 追加すべきものはなし。

(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>

国内外におけるエビデンス（ガイドライン、教科書、文献等）を総合的に評価すると、エポプロステノールは、未承認の状況下にあっても重度の小児 PAH に対する標準療法として広く使用されていることは明らかであり、重篤な疾患であるにもかかわらず承認された治療薬がない医療環境下で、本剤の小児 PAH に対する承認が望まれることは理解できる。しかしながら、その有用性は期待できるものの、本剤の小児に対する用法・用量は海外でも未承認であり、小児に対する本剤の用量設定、有効性及び安全性について十分に検証したデータはない。さらに、「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載したとおり、科学的に意義のある臨床試験の設定は極めて困難であり、小児に対する効能追加、用法・用量追加を承認申請するための根拠となり得るデータを供することは困難である。そのため、本剤の効能・効果に小児適応を弊社から申請することは現実的に不可能と考える。

<要望用法・用量について>

上記<要望効能・効果について>に記載したとおり、小児PAHに対する本剤の用法・用量について検証したデータはないため、記載された用法・用量が妥当なものであるかを言及できず、小児の用法・用量の追加を承認申請することは困難である。

<臨床的位置づけについて>

国内外のガイドラインで謳われているとおり、エポプロステノールは、未承認の状況下であっても重度の小児 PAH に対して標準的療法に位置付けられている。このことは、市販後の使用成績調査や文献報告等からも把握され、既に臨床現場で広く使用されていることが裏付けられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

通常、小児患者に対しての適応を取得するためには、小児患者における用量設定の確認が必要である。要望書に記載のとおり、成人患者と小児患者との薬物動態の類似性を検討するアプローチが最も適切であると考えられるが、エポプロステノールは血中濃度半減期が約 6 分程度と非常に短く、 PGI_2 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り（フローラ

ンのインタビューフォーム^{要望-24)}、薬物動態を検討する臨床試験の実施は困難である。また、要望書に記載のとおり、代替えの検討方法としては、肺血行動態パラメーター等を指標とした薬力学的アプローチが考えられるが、患者数が極めて少なく、他の PAH 治療薬の小児を対象とした臨床試験の進捗を鑑みても現実的に臨床試験を実施しても未治療で重症の小児 PAH 患者を検証することが可能となる必要例数確保することは困難である。仮に試験を実施したとしても結果として小児の用法・用量を承認申請するために必要となる科学的な根拠を示すことのできる可能性も極めて低い。さらに、重症の PAH 患者を対象とするため、治療の制限や侵襲性の高い検査の実施等を含む試験デザインを設定することは倫理上難しく、臨床試験の実施は症例数確保の問題だけには留まらない。弊社英国本社とも多角的に検討を行ったものの、上記の理由から臨床試験の設定は現実的には非常に困難であり、小児の用法・用量を承認申請する根拠となり得るデータを弊社から供することはできないと考えた。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 要望-24) 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
- 2) 要望-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;115:343-9.
- 3) 要望-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):1573-619.
- 4) 要望-7) Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- 5) 要望-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
- 6) 企業-1) Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:D117-26.
- 7) 企業-2) Takatsuki S, Parker DK, Doran AK, Friesen RH, Ivy DD. Acute pulmonary vasodilator testing with inhaled treprostinil in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2013;34: 1006-12.

- 8) 要望- 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):660-5.
- 9) 要望- 9) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99:1197-208.
- 1 0) 企業- 3) Melnick L, Barst RJ, Rowan CA, Kerstein D, Rosenzweig EB. Effectiveness of transition from intravenous epoprostenol to oral/ inhaled targeted pulmonary arterial hypertension therapy in pediatric idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1485-9.
- 1 1) 企業- 4) Ivy DD, Calderbank M, Wagner BD, et al. Closed-hub systems with protected connections and the reduction of risk of catheter-related bloodstream infection in pediatric patients receiving intravenous prostanoid therapy for pulmonary hypertension. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:823-9.
- 1 2) 要望- 1 0) Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007;93:739-43.
- 1 3) 企業- 5) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-65.
- 1 4) 企業- 6) Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K, Ogawa M, Rosenthal DN, Feinstein JA. Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:546-52.
- 1 5) 企業- 7) Vorhies EE, Ivy DD. Drug treatment of pulmonary hypertension in children. *Paediatr Drugs*. 2014;16:43-65.