

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

トレプロスト®

持続静脈内投与・持続皮下投与 医療従事者向け手引き

監修:京谷医院 院長 京谷 晋吾 先生



プロスタグランジン₂誘導体制剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

トレプロスト® 注射液 20mg 50mg
100mg 200mg

TREPROST® Injection 20・50・100・200mg

トレプロスチニル

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。[7.2 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 右心不全の急性増悪時の患者 [本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。]
- 2.3 重篤な左心機能障害を有する患者 [本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 重篤な低血圧患者 [本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。] [9.1.4 参照]



持田製薬株式会社

**United
Therapeutics**
CORPORATION

目次

はじめに	3
1. 肺動脈性肺高血圧症について	4
1-1. 肺高血圧症の定義	4
1-2. 肺高血圧症の臨床分類	4
1-3. 肺高血圧症の診断	5
1-4. 肺高血圧症の治療	6
2. トレプロストについて	7
2-1. 概要	7
2-2. 特徴	8
3. トレプロスト投与の注意事項	9
3-1. 調製時の注意事項とその理由	9
3-2. 投与時の注意事項とその理由	10
4. 用法及び用量	12
4-1. 用法及び用量	12
4-2. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 投与方法	14
5-1. 持続静脈内投与	14
5-2. 持続皮下投与	15
6. 入院治療の手順	16
6-1. 持続静脈内投与	16
6-2. 持続皮下投与	20
7. 在宅治療	25
7-1. 入院治療と在宅治療の相違点	25
7-2. 在宅治療移行への期間と目安	25
7-3. 在宅治療を始めるまでの流れ	26
7-4. 在宅治療の手順	27
7-5. 在宅治療のためのチェックリスト	31
巻末資料	33
Drug Information	38

はじめに

本手引では、トレプロスト®注射液20mg・50mg・100mg・200mgを安全かつ適正にご使用頂くために、トレプロスト持続静脈内投与ならびに持続皮下投与の注意事項について解説致しました。本手引がトレプロスト持続静脈内投与ならびに持続皮下投与を実施していく上で、少しでもお役に立てば幸いです。

なお、本剤の使用に際しては、最新の電子添文をご参照頂くとともに、警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂にご留意くださいますようお願い申し上げます。

治療に際しての注意事項

トレプロストを投与する際には、病状の変化への適切な対応が重要です。そのため本剤は、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与することが求められます。

したがって、本剤による治療経験がない場合には、治療経験を有する専門医にご相談されるか、もしくは専門医と一緒に初回治療を行われることをお勧め致します。

1

肺動脈性肺高血圧症について

1-1. 肺高血圧症の定義

肺高血圧は、安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈平均圧 (mean PAP) が25mmHg 以上の場合と定義され、さらに肺高血圧症例中で特に肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedged pressure:PCWP) が15mmHg以下の場合を肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension:PAH) と定められています。

1-2. 肺高血圧症の臨床分類

肺高血圧症はダナポイント分類で以下の5群、すなわち第1群:PAH、第2群:左心性心疾患に伴う肺高血圧症、第3群:肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症、第4群:慢性血栓塞栓性肺高血圧症、第5群:詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症、に分類されました。この基本構造は、再改訂版肺高血圧症臨床分類(ニース分類[2013年])でも維持されています。

■ 再改訂版肺高血圧症臨床分類(ニース分類[2013年])

第1群	肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	第3群	肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
1.1 特発性PAH		3.1 慢性閉塞性肺疾患	
1.2 遺伝性PAH		3.2 間質性肺疾患	
1.2.1 BMPR2		3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患	
1.2.2 ALK1、ENG、SMAD9、CAV1、KCNK3		3.4 睡眠呼吸障害	
1.2.3 不明		3.5 肺泡低換気障害	
1.3 薬物・毒物誘発性PAH		3.6 高所における慢性曝露	
1.4 各種疾患に伴うPAH		3.7 発育障害	
1.4.1 結合組織病			
1.4.2 HIV感染症		第4群	慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
1.4.3 門脈圧亢進症		第5群	詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
1.4.4 先天性心疾患		5.1 血液疾患:慢性溶血性貧血、骨髄増殖性疾患、脾摘出	
1.4.5 住血吸虫症		5.2 全身性疾患:サルコイドーシス、肺組織球増殖症、リンパ脈管筋腫症	
第1'群	肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および/または肺毛細血管腫症 (PCH)	5.3 代謝性疾患:糖原病、ゴーシェ病、甲状腺疾患	
第1''群	新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)	5.4 その他:腫瘍塞栓、線維性縦隔炎、慢性腎不全、区域性肺高血圧症	
第2群	左心性心疾患に伴う肺高血圧症		
2.1 左室収縮不全			
2.2 左室拡張不全			
2.3 弁膜疾患			
2.4 先天性/後天性の左心流入路/流出路閉塞および先天性心筋症			

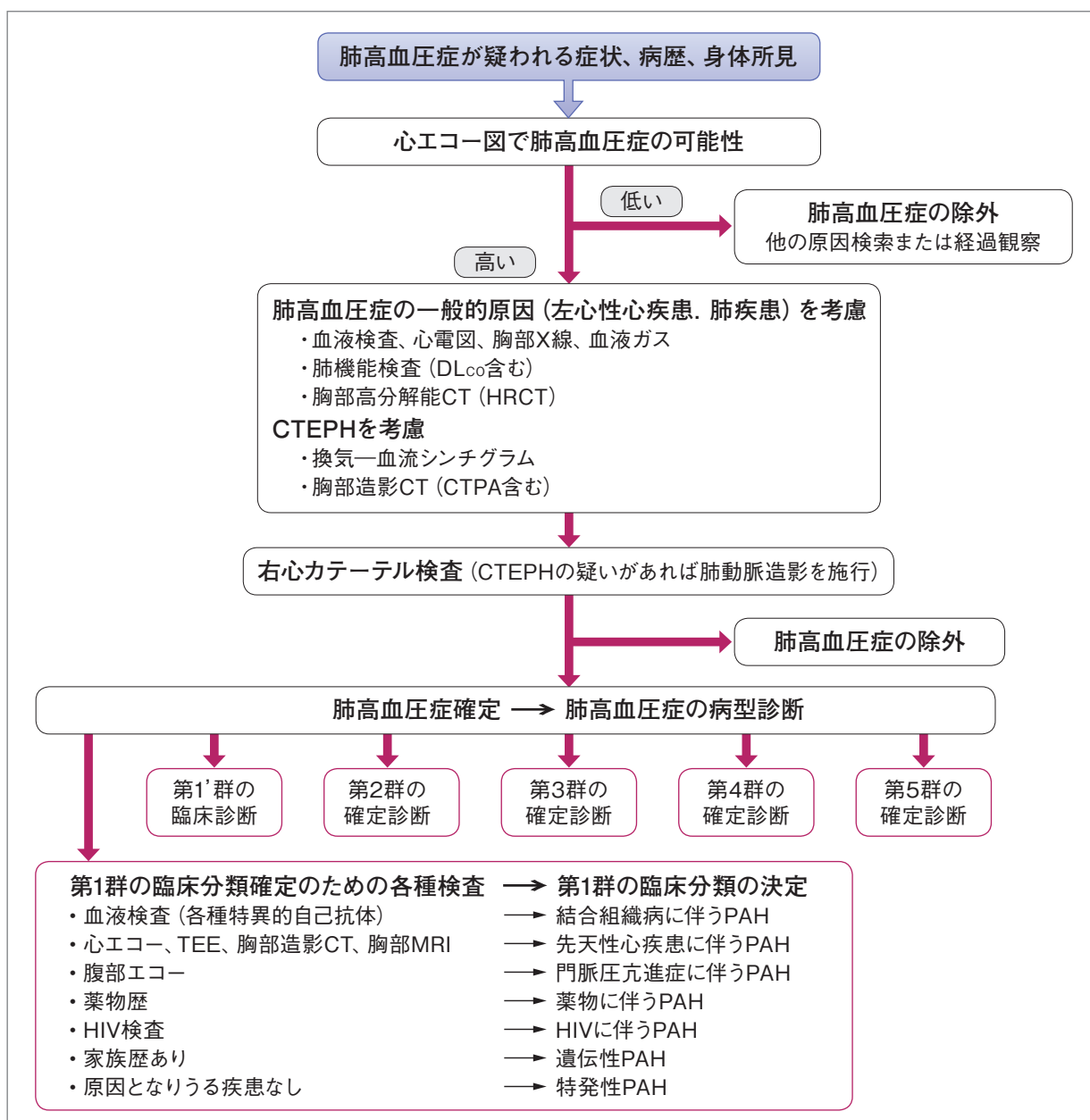
PVOD:pulmonary veno-occlusive disease
PCH:pulmonary capillary hemangiomatosis

PPHN:persistent pulmonary hypertension of newborn
CTEPH:chronic thromboembolic pulmonary hypertension

1-3. 肺高血圧症の診断

肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)によると、肺高血圧症の診断は、病歴や身体所見をもとに肺高血圧症が疑われた時点から始まります。低侵襲かつ簡便である心エコー検査を行い、肺高血圧症の可能性を検討します。心エコー検査で肺高血圧症の可能性が高い場合、血液検査、心電図、胸部X線、血液ガス、肺機能検査(DL_{CO}を含む)、胸部高分解能CT(HRCT)、肺換気-血流シンチグラム、胸部造影CT(CTPAを含む)などを施行します。次に、右心カテーテル検査で血行動態を評価し、肺高血圧症の確定診断を行います。

■ 肺高血圧症の診断手順



1 肺動脈性肺高血圧症について

1-4. 肺高血圧症の治療

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称であり、共通した発症原因は現在においても明らかになっていません。

肺動脈圧上昇の機序として、血管中膜平滑筋の肥大による肺動脈血管の収縮・攣縮、肺動脈血管内膜の増殖による有効肺血管床の減少及び肺動脈における微小血栓形成が考えられています。

また、PAH患者において、肺血管内皮における血管拡張作用を有する一酸化窒素やプロスタサイクリンの合成酵素の発現低下、血管収縮作用を有するエンドセリンやセロトニンなどの産生亢進が報告されています。これらは肺動脈血管の内皮障害に伴うもので、PAHの形成と進展に働くと考えられています。

このため、肺血管内皮障害に関わる経路に作用点を持つホスホジエステラーゼ5阻害薬、プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬が開発され、PAH治療薬として用いられています。

② トレプロストについて

2-1. 概要

トレプロスト®注射液（一般名：トレプロスチニル）は、プロスタサイクリン誘導体であり、プロスタサイクリンの化学構造を改変することにより、消失半減期及び室温下での溶液安定性を改善した、静脈内投与及び皮下投与が可能な注射剤です。トレプロスチニルの主な薬理学的作用は、肺及び全身の動脈血管床に対する直接的な血管拡張作用と、血小板凝集抑制作用です。

本剤は、米国United Therapeutics社が1996年に開発に着手し、米国においてNYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の肺動脈性肺高血圧症（PAH）治療薬として2002年に持続皮下投与、2004年に持続静脈内投与が承認され、2006年には既存の合成プロスタサイクリン注射剤（エポプロステノール）から本剤への切替えに伴う用法・用量が承認されました。欧州では、フランスを審査調整国とする相互認証方式により申請し、NYHA心機能分類Ⅲ度の原発性肺高血圧症（PPH）治療薬として2005年に持続皮下投与、2011年に持続静脈内投与が承認され、ドイツ等の関係加盟国20余カ国で承認されています。

2013年9月時点で、持続静脈内投与は33カ国、持続皮下投与は39カ国で承認され、エポプロステノールから本剤への切替えは米国で承認されています。

持田製薬株式会社は、本剤が静脈内投与又は皮下投与が可能なプロスタサイクリン注射剤で、かつ溶解が不要な液剤であることから、治療継続が容易に行える薬剤になると判断し、2008年より国内での臨床試験を開始しました。国内第Ⅱ/Ⅲ相追加試験において、本剤を12週間投与した結果、6分間歩行距離及び肺血管抵抗係数の改善が認められ、また、本剤の有効性、安全性及び薬物動態について、国内外の臨床試験の結果に大きな相違がなかったことから、海外で実施した臨床試験を申請資料として利用することが可能と判断されました。

以上より、PAH（WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、臨床現場に新たな選択肢を提供できると考え、製造販売承認申請を行い、2014年3月に製造販売承認を取得しました。

PAH: Pulmonary Arterial Hypertension: 肺動脈性肺高血圧症

PPH: Primary Pulmonary Hypertension: 原発性肺高血圧症（2009年10月より肺動脈性肺高血圧症:PAHに疾患概念が拡大して再指定された）

2 トレプロストについて

2-2. 特徴

1 プロスタサイクリンの化学構造を改変することにより、室温下での溶液安定性を改善した製剤です。

2 国内外の臨床試験における消失半減期は、0.8～4.6時間※でした。

※ 国内の臨床試験における消失半減期 (15ng/kg/分投与時、150分間) は、皮下投与時0.8時間、静脈内投与時0.8時間でした。
海外の臨床試験における消失半減期 (10ng/kg/分投与時、72時間) は、皮下投与時4.6時間、静脈内投与時4.4時間でした。

3 調製時の溶解が不要な液剤です。
また、静脈内投与のみならず、皮下投与も可能な注射剤です。

4 肺動脈性肺高血圧症 (WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ) における6分間歩行距離及び肺血管抵抗係数の改善が認められました。

5 重大な副作用として、血圧低下 (頻度不明)、失神 (頻度不明)、出血 (頻度不明)、血小板減少 (10.5%)、好中球減少 (2.6%)、甲状腺機能亢進症 (頻度不明)、血流感染 (21.7%)、注射部位の局所反応 (100%^{注1}) が報告されています。

主な副作用は、潮紅、ほてり、下痢、悪心、四肢痛、顎痛、頭痛、不眠症、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感、浮腫、倦怠感などでした。

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

注1) 重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。

3 トレプロスト投与の注意事項

3-1. 調製時の注意事項とその理由

注意事項	理由
本剤は持続静脈内投与又は持続皮下投与にのみ使用すること。	本剤は静脈内又は皮下投与が可能な注射剤です。
本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。	注射液の使用時の一般的な注意事項です。
配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。	注射液の使用時の一般的な注意事項です。
持続静脈内投与の場合、日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈して投与する。持続皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。	本剤は投与経路により薬液の調製方法が異なります。
本剤を希釈した場合、40℃では48時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、40℃では72時間以内に投与を終了すること。	精密持続点滴装置作動時における薬液容器中の安定性は、0.004mg/mLに希釈した場合は40℃で48時間まで、原液の場合は40℃で72時間まで、確認されています。
薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。	精密持続点滴装置にセットした薬液は、上記の使用期限を守る必要があります。薬液を継ぎ足され、使用期限を超えた薬液が投与されないよう注意が必要です。
穿刺後のバイアルは30日以内に使用すること。	本剤は複数回使用バイアル製剤であることから、開封後の使用期限に注意が必要です。

3 トレプロスト投与の注意事項

3-2. 投与時の注意事項とその理由

3-2-1. 共通

注意事項	理由
精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。	本剤の投与にあたっては、精密持続点滴装置の誤操作による過量投与や投与量の不足を防ぐために、操作方法、アラームへの対処方法等を予め十分に習得しておく必要があります。
精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。(投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。)	精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の過量投与による有害事象や投与量の不足による薬効欠如が起る可能性があるため、患者は予備の精密持続点滴装置を直ちに使用できるようにしておく必要があります。
肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるため、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。	外国臨床試験で、本剤を急激に中止後、24時間以内に死亡した症例が2例報告されていることから、本剤を休薬又は投与中止する場合は突然の投与中止又は急激な減量を避け、徐々に減量する必要があると考えられます。
本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるため、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。	本剤の投与により症状が安定し減量・休薬した場合であっても、肺動脈性肺高血圧症は進行性の疾患であるため急激に状態が変化する危険性を考慮し、引き続き患者の状態に注意することが必要です。更に、再び症状が悪化した際の再投与等適切な対応が重要です。
本剤の消失半減期は0.8～4.6時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。	国内外臨床試験において、本剤の消失半減期は約0.8～4.6時間であったため、長時間中止した場合は投与速度を再度漸増する必要があります。

3-2-2. 持続静脈内投与

注意事項	理由
薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。	国内外臨床試験及び外国での市販後の使用において、中心静脈カテーテル感染に関連する重篤な有害事象が認められていることから、持続静脈内投与においては、感染に対する注意が必要です。
注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。	
注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。	
中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。	外国の臨床試験及び市販後の使用において、末梢静脈内投与された症例において重篤な末梢性の血栓性静脈炎が報告されています。したがって、末梢静脈からの投与に際しては注意が必要です。
カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合(精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等)には、至急適切な処置を行うこと。	カテーテルの閉塞により本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、本剤投与中は精密持続点滴装置のアラームや薬液容器内の残留等に注意し、カテーテル閉塞が疑われた場合には至急適切な処置を行う必要があります。

3-2-3. 持続皮下投与

注意事項	理由
神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、癬痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位は避けること。	本剤は皮下投与が可能な製剤であり、皮下投与時の一般的注意として、また、国内外臨床試験において高頻度に認められている注射部位の局所反応(疼痛、紅斑、腫脹、熱感、硬結、痒痒感等)の予防のため注意が必要です。
注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。	
注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間内の繰り返し注射を避けること。なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。	
持続皮下投与時に注射部位の局所反応(疼痛、紅斑、腫脹、熱感等)が高頻度にあらわれることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置(NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等)を行うこと。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。	

4 用法及び用量

4-1. 用法及び用量

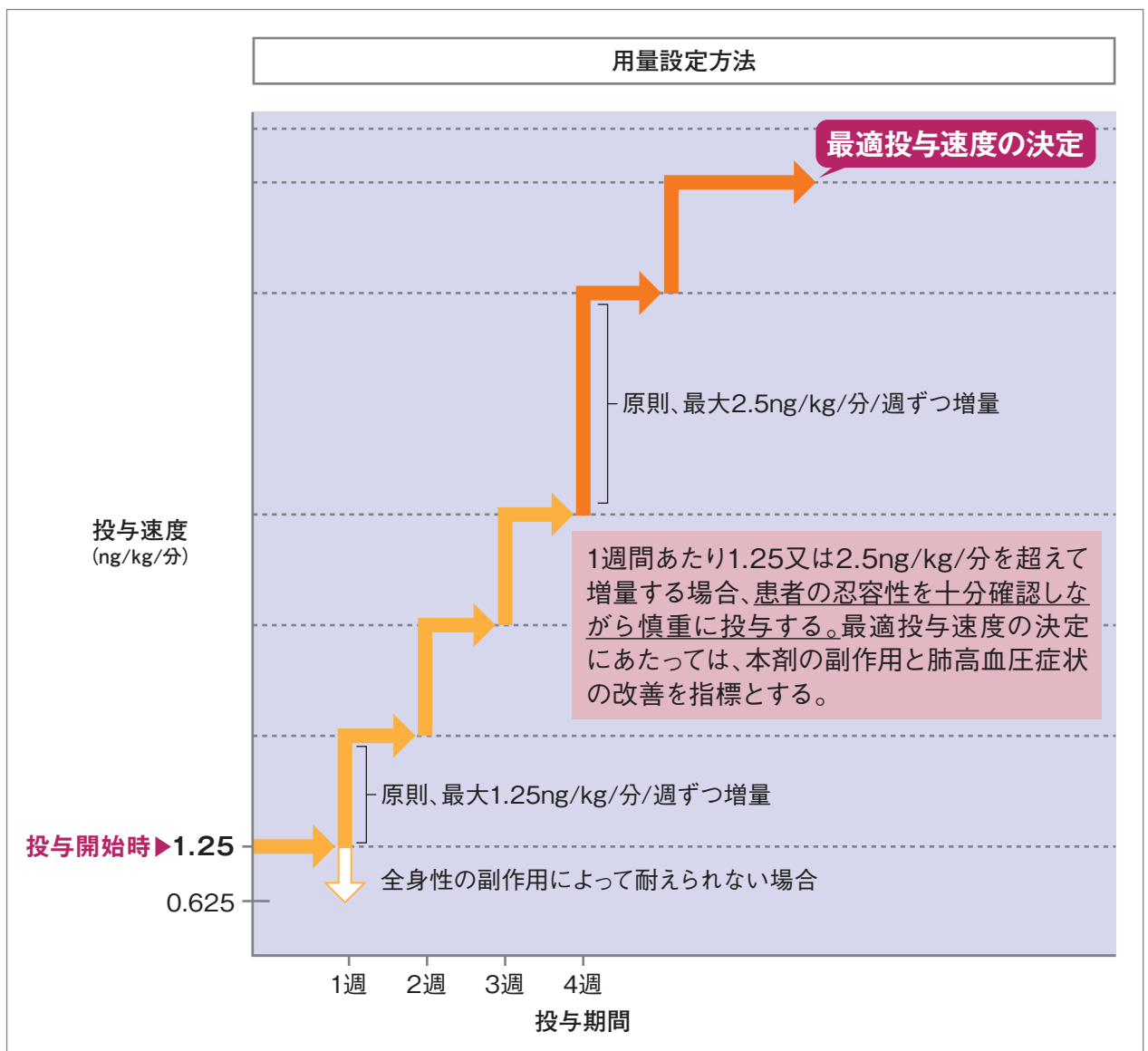
通常、成人にはトレプロスチニルとして1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を0.625ng/kg/分に減量する。

患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の4週間は、1週間あたり最大1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1週間あたり1.25又は2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

4-2. 用法及び用量に関連する注意

1. 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。
2. 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。
(電子添文の1. 参照)
3. 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。
4. 本剤の消失半減期は0.8～4.6時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。
5. 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。
6. 肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。(電子添文の9.3、16.6.2 参照)
7. 国内外において290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

4-2-1. 用量・投与速度設定



5 投与方法

持続静脈内投与

本剤は日局注射用水又は日局生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)を用いて持続静脈内投与する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量(mL/hr)、投与速度(ng/kg/分)及び患者の体重(kg)から、本剤の希釈濃度(mg/mL)を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大48時間であるため、投与期間が48時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は0.004mg/mL以上とすること。

持続皮下投与

本剤は、精密持続点滴装置(注射筒輸液ポンプ)を使用し、自己挿入型皮下カテーテルを経由して持続皮下投与する。本剤は希釈せずに、投与速度(ng/kg/分)、体重(kg)、本剤注射液の濃度(mg/mL)に基づき計算された投与流量(μ L/hr)で投与する。

精密持続点滴装置(以下の条件を満たすもの)

- 閉塞/投与不能、残量、電池の消耗、プログラムエラー及びモーターの機能故障のアラームがあること。
- 送達精度は $\pm 6\%$ より優れること。
- 陽圧駆動であること。
- 薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレンあるいはガラス製であること。
- 約2 μ L/hr刻みの調節が可能であること(皮下投与のみ)。

5-1. 持続静脈内投与

5-1-1. 薬液の調製～希釈濃度及び注射液量の計算と例示

トレプロスト希釈濃度の計算方法

$$\text{本剤希釈濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{投与速度 (ng/kg/分)} \times \text{体重 (kg)} \times 0.00006^{**}}{\text{投与流量 (mL/hr)}}$$

※換算係数0.00006 = 60分/hr \times 0.000001mg/ng

算出された本剤の希釈濃度の薬液を、使用する薬液容器サイズに合わせて調製するために必要な本剤注射液の量は、以下の式より算出する。

トレプロスト注射液量の決定及び調製

$$\text{本剤注射液量 (mL)} = \frac{\text{本剤希釈濃度 (mg/mL)}}{\text{本剤注射液濃度 (mg/mL)}^{**}} \times \text{薬液容器サイズ (本剤の希釈溶液量:mL)}$$
$$\text{希釈液の量 (mL)} = \text{容器のサイズ (50mLあるいは100mL)} - \text{本剤注射液量 (mL)}$$

※トレプロスト®注射液の濃度

規格	濃度
20mg	1mg/mL
50mg	2.5mg/mL
100mg	5mg/mL
200mg	10mg/mL

トレプロスト注射液量の計算例

- 体重60kgの患者に対し、トレプロスト20mg製剤(注射液濃度1mg/mL)を使用し、投与速度1.25 ng/kg/分、投与流量1.1mL/hr、50mLシリンジポンプで投与する場合

$$\text{本剤希釈濃度 (mg/mL)} = \frac{1.25 (\text{ng/kg/分}) \times 60 (\text{kg}) \times 0.00006}{1.1 (\text{mL/hr})} \doteq 0.0041$$

$$\begin{aligned} \text{本剤注射液量 (mL)} &= \frac{0.0041 (\text{mg/mL})}{1 (\text{mg/mL})} \times 50 (\text{mL}) \doteq 0.2 \\ \text{希釈液の量 (mL)} &= 50 - 0.2 = 49.8 \end{aligned}$$

参考として、トレプロスト20mg製剤における50mLシリンジポンプ使用時の早見表を巻末に示します (P33参照)。

5-2. 持続皮下投与

5-2-1. 薬液の調製～投与流量の計算と例示

$$\text{投与流量} (\mu\text{L/hr}) = \frac{\text{投与速度 (ng/kg/分)} \times \text{体重 (kg)} \times 0.06^{**}}{\text{本剤注射液濃度 (mg/mL)}}$$

※換算係数0.06 = 60分/hr × 0.000001mg/ng × 1,000μL/mL

皮下投与流量の計算例

- 体重60kgの患者に対し、トレプロスト20mg製剤(注射液濃度1mg/mL)を使用し、投与速度1.25ng/kg/分で投与を行う場合

$$\text{投与流量} (\mu\text{L/hr}) = \frac{1.25 (\text{ng/kg/分}) \times 60 (\text{kg}) \times 0.06}{1 (\text{mg/mL})} = 4.5$$

参考として、トレプロストの各規格を使用した場合の体重別投与流量一覧を巻末に示します (P35参照)。

6 入院治療の手順

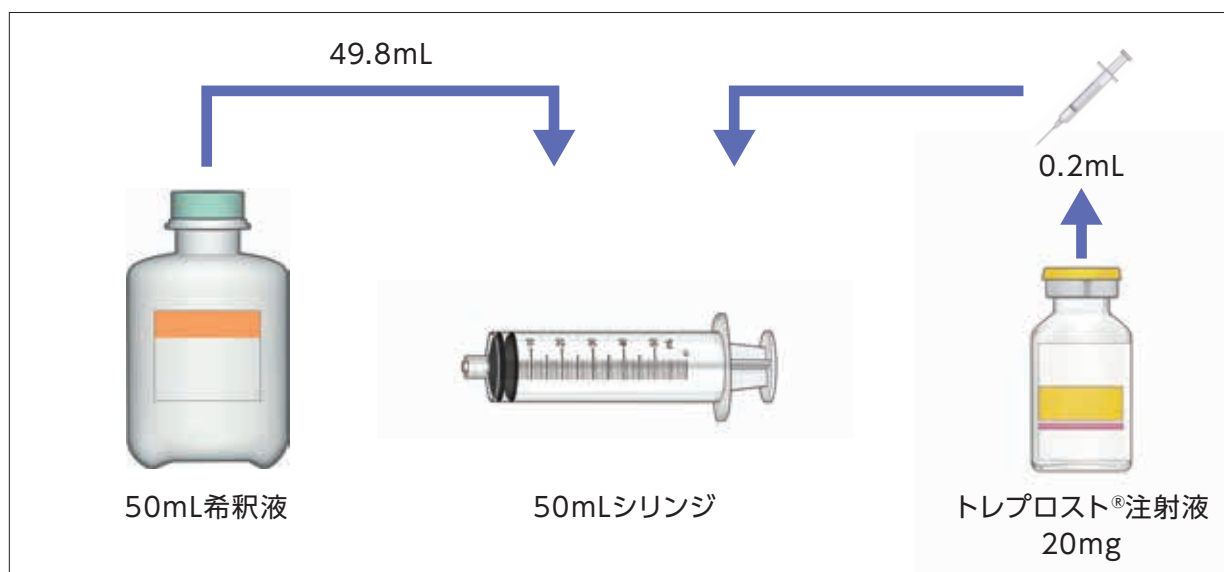
6-1. 持続静脈内投与

■ 投与開始時(体重60kgの患者に、トレプロスト20mg製剤を使用し、投与速度1.25ng/kg/分で投与する場合)

早見表(P33参照)より、体重60kgで投与速度1.25ng/kg/分を投与するには、トレプロスト20mg製剤から0.2mL採取し、投与流量を1.1mL/hrに設定することを確認する。

早見表の使いかた		持続静脈内投与						
表の横軸の体重60kgと、縦軸の投与速度1.25ng/kg/分の交わる部分が投与流量1.1mL/hrです。その際の注射液量は0.2mLです。								
		投与流量 (mL/hr)						
		体重 (kg)						
		45	50	55	60	65	70	75
投与速度 (ng/kg/分)	注射液量 (mL)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	1.25	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4
	2.5	1.7	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8
	3.75	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.2
	注射液量 (mL)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	5	1.7	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8
	6.25	2.1	2.3	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5
	7.5	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.2

- 1 50mLシリンジを使用し、希釈液から49.8mLを採取します。
- 2 トレプロスト20mg製剤から0.2mLを採取し、50mLシリンジに注入します。
- 3 シリンジポンプの投与流量を1.1mL/hrに設定します。



6-1-1. 在宅持続静脈内投与における感染予防

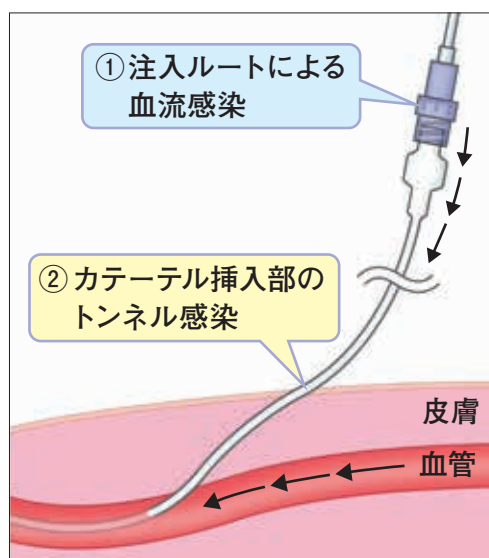
在宅で本剤の持続静脈内投与を行う上で最も注意しなければならないことは、中心静脈カテーテル（CVC）に関連した感染です。CVCに関連した感染には、①注入ルートによる血流感染、②カテーテル挿入部のトンネル感染があります。CVCに関連した感染の防止にはCVCの衛生管理を徹底することが重要であることは言うまでもありませんが、閉鎖ルートを使用したり、入浴やシャワーの際にルート接続部の防水を施すことも血流感染リスクの低減に有効です。

在宅持続静脈内投与を受けられる方に、退院後も入院中のトレーニングで習得した薬液交換等の手順を守るようご指導をお願い致します。

■ CVCに関連した感染の主な発生要因及び症状

	要因	症状
① 注入ルートによる血流感染	<ul style="list-style-type: none"> ・注入ルート接合部からの細菌侵入 ・不十分な無菌的操作による薬液・薬剤バイアルの汚染 	<ul style="list-style-type: none"> ・発熱、悪寒、全身倦怠感
② カテーテル挿入部のトンネル感染	<ul style="list-style-type: none"> ・ドレッシング材や消毒で生じるかぶれ等による瘙痒 	<ul style="list-style-type: none"> ・カテーテル挿入部に沿って赤くなる ・カテーテル挿入部に痛みを感じる ・カテーテル挿入部から膿が出る ・CVC留置側の肩が痛む

■ CVCに関連した感染



8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.4 持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。[11.1.5 参照]

- ・薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。
- ・注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレッシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。
- ・注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。
- ・中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血栓性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。

6 入院治療の手順 6-1-1. 在宅持続静脈内投与における感染予防

カテーテル関連血流感染 (CR-BSI) を予防するための退院時指導のポイント

各医療機関の方針に従い、適切な予防手段を講じてください。下記には、中心静脈カテーテルに関連した感染予防対策の例を示します。

① 注入ルートからの感染の予防

- カテーテルと延長チューブとの接続は、インジェクションプラグを用いた閉鎖系ハブシステムを使用する。



インジェクションプラグ

- 入浴やシャワーの際には、カテーテルハブ及び延長チューブの接合部やフィルター部を食品用ラップなどで保護し、水に濡らさないようにする。



- 携帯ポンプ用カセット及びフィルター付延長チューブの交換時に、カテーテルの接合部をアルコール消毒綿で確実に消毒してから接続する。

② カテーテル挿入部からの感染の予防

- 入浴やシャワーの際には、カテーテル挿入部を防水フィルムドレッシングなどで覆い、挿入部に湯がかからないようにする。また、入浴やシャワーの後は必ず挿入部を消毒する。
- 原則として週1～2回、挿入部を消毒する。
- 挿入部を消毒する前にせっけんと流水で手をよく洗う。
- 挿入部を消毒する前に慎重に作業台を消毒する。
- カテーテル挿入部の発赤、腫脹、圧痛、出血、滲出液、排膿、カテーテルの緩みやずれなどを1日1回以上観察し、挿入部の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に直ちに連絡して指示を受けるように指導する。

③薬液汚染の防止

- 薬液調製を行う際、作業を行う部屋を整え、清潔な場所で行う。
- 薬液調製の前にせっけんと流水で手をよく洗う。
- 薬液調製の前に慎重に作業台を消毒する。
- 薬液の汚染防止のため、薬剤ビンのゴム栓をアルコール消毒綿で確実に消毒する。
- 薬液調製時、十分な無菌操作を行う。
- 薬剤ビンにゴム栓の破損、液の変色、微粒子などがないことを確認する。

6 入院治療の手順

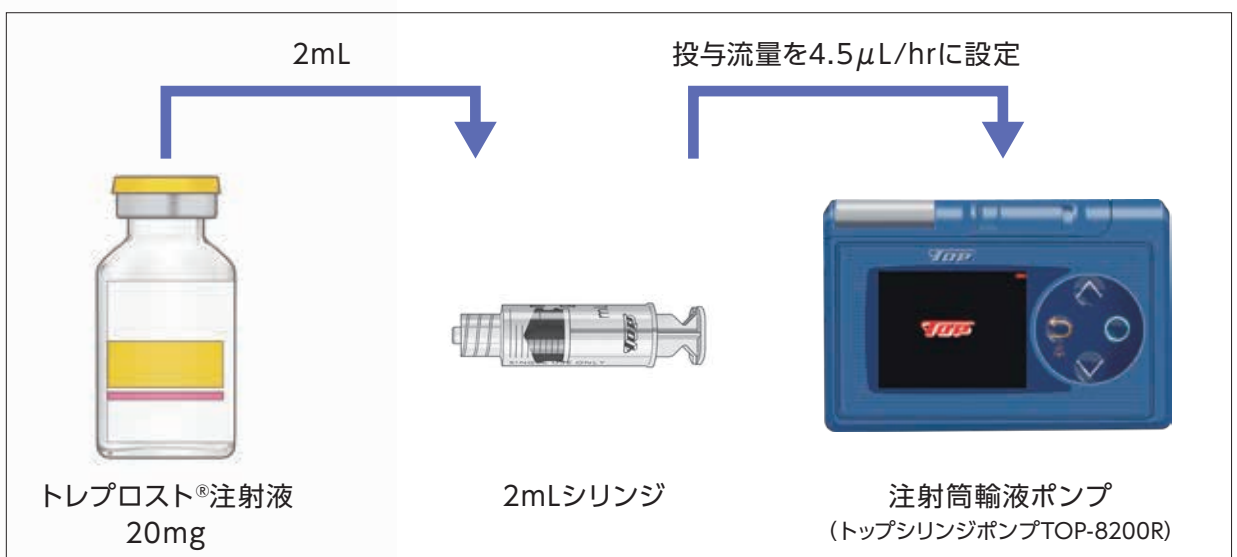
6-2. 持続皮下投与

■ 投与開始時(体重60kgの患者に、トレプロスト20mg製剤を使用し、投与速度1.25ng/kg/分で投与する場合)

早見表(P35参照)より、体重60kgで投与速度1.25ng/kg/分を投与するには、トレプロスト20mg製剤を使用し、投与流量(基礎注入量)を4.5 μ L/hrに設定することを確認する。

早見表の使いかた		持続皮下投与						
表の横軸の体重60kgと、縦軸の投与速度1.25ng/kg/分の交わる部分が投与流量4.5 μ L/hrです。								
		投与流量 (μ L/hr)						製剤規格: 20mg 50mg
		体重 (kg)						
		45	50	55	60	65	70	75
投与速度 (ng/kg/分)	1.25	3.5	4.0	4.0	4.5	5.0	5.5	5.5
	2.5	7.0	7.5	8.5	9.0	10.0	10.5	11.5
	3.75	10.0	11.5	12.5	13.5	14.5	16.0	17.0
	5	13.5	15.0	16.5	18.0	19.5	21.0	22.5
	6.25	17.0	19.0	20.5	22.5	24.5	26.5	11.5
	7.5	20.5	22.5	25.0	27.0	11.5	12.5	13.5
	8.75	23.5	26.5	11.5	12.5	13.5	14.5	16.0
	10	27.0	12.0	13.0	14.5	15.5	17.0	18.0

1 トレプロスト20mg製剤から2mLをシリンジに採取し、精密持続点滴装置(注射筒輸液ポンプ)の投与流量(基礎注入量)を4.5 μ L/hrに設定します。

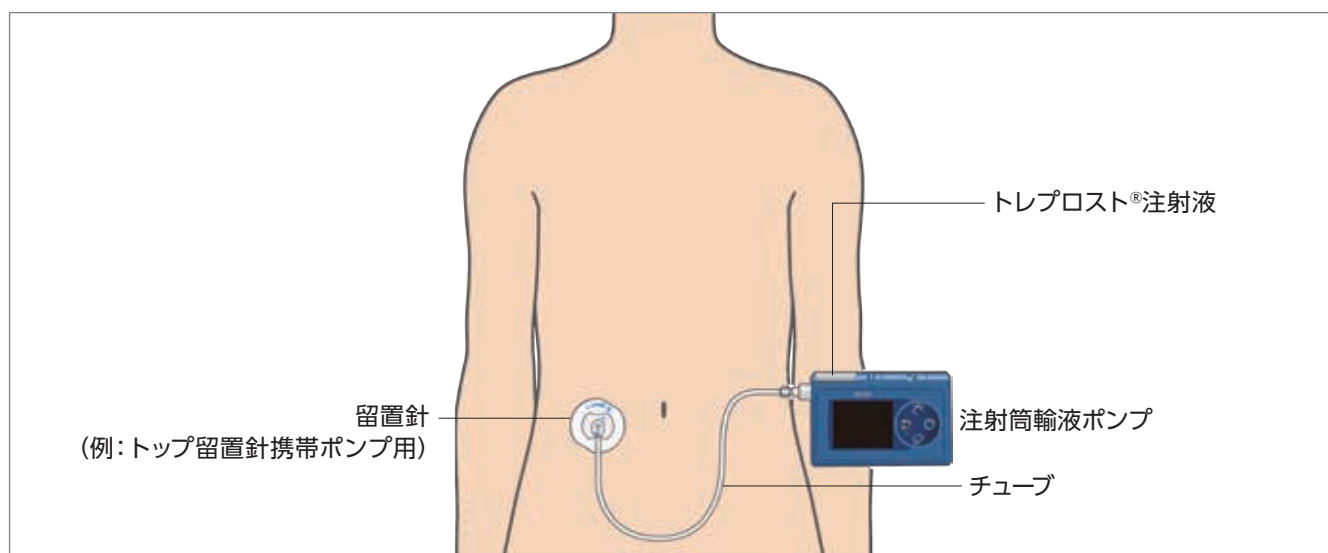


14. 適用上の注意(抜粋)

- 14.1.4 本剤を希釈した場合、40 $^{\circ}$ Cでは48時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、40 $^{\circ}$ Cでは72時間以内に投与を終了すること。
- 14.1.5 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。
- 14.1.6 穿刺後のバイアルは30日以内に使用すること。

2 以下の手順に従って、シリンジをポンプにセットし、留置針との接続を行います。

- ①シリンジとチューブを接続する
- ②シリンジをポンプにセットする
- ③留置針を穿刺する
- ④チューブに薬液を満たす
- ⑤チューブと留置針を接続する

3 ポンプを始動します。**予備のポンプ**

注射筒輸液ポンプは、ポンプの故障等の異常が生じた場合に備えて常にバックアップ用のポンプを1台以上用意しておく必要があります。使用中のポンプに、異常が生じたり、故障した場合には、ただちにもう1台のポンプに交換します。

6 入院治療の手順

6-2-1. 注射部位疼痛と疼痛対策

本剤は皮下投与が可能なプロスタサイクリン誘導体であり、持続皮下投与を選択することで、従来のプロスタサイクリン注射療法に必要であった中心静脈カテーテルの留置が不要となります。このことによって、PAH患者のQOLが向上するばかりではなく、中心静脈カテーテル留置に伴う血流感染等のリスクを根本的に解決することができます。

しかし、国内の臨床試験で本剤の持続皮下投与を受けた症例(31例)の全例に注射部位疼痛や注射部位反応(紅斑、腫脹、熱感、硬結、癢痒感など)が発現しました。NSAIDs内服・外用、ステロイド(局所)、局所麻酔剤、クーリング/ヒーティングなどの処置が行われましたが、13例(41.9%)が持続静脈内投与へ投与経路を変更し、4例(12.9%)が注射部位疼痛や注射部位反応のために投与を中止しました。なお、本剤の持続皮下投与を1年以上継続した症例は、4例(12.9%)でした。

■ 国内臨床試験における注射部位疼痛及び注射部位反応の発現状況(投与12週)

事象名	発現例数(%)		
	発現頻度	静脈内へ投与経路変更	治験中止
注射部位疼痛	31 (100.0)	13 (41.9)	4 (12.9)
注射部位反応			
注射部位紅斑	31 (100.0)	5 (16.1)	1 (3.2)
注射部位腫脹	31 (100.0)	5 (16.1)	2 (6.5)
注射部位熱感	24 (77.4)	5 (16.1)	1 (3.2)
注射部位硬結	10 (32.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位癢痒感	6 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

(n=31)

大森庸子, 他: Progress in medicine. 34(2), 333(2014)

これまでのところ、本剤の注射部位疼痛に関しては、発現機序は明らかになっておらず、個人の感受性が大きく影響し、患者ごとに有効な対策が異なると考えられます。以下に、実際に海外で行われている処置を紹介します。

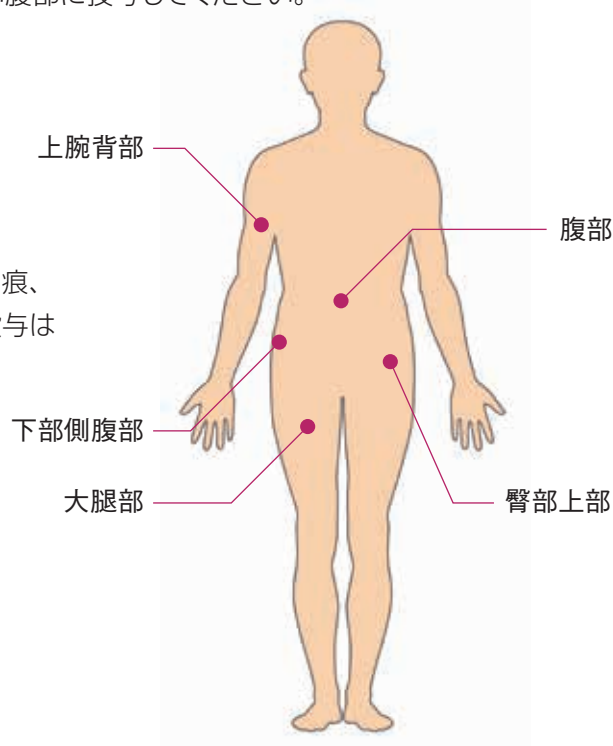
注射部位疼痛及び注射部位反応について

本剤の持続皮下投与で最も多く発現する副作用は注射部位疼痛や注射部位反応（紅斑、腫脹、熱感、硬結、瘙痒感など）です。注射部位疼痛はしばしば重度となり、疼痛対策を必要としたり、投与の中止を余儀なくされることがあります。本剤の持続皮下投与を継続していくには、下記事項を十分に理解してもらい、患者ごとに適した有効な対策を模索していくことが重要です。また、患者の不安や恐怖を和らげたり、薬剤処置などによる疼痛管理を手助けするために、心理的なサポートを継続していくことが大切です。

- 注射部位疼痛は個人によっても、また、注射部位によっても異なります。注射部位は、個人によって、注射に適した部位と、痛みを鋭敏に感じるような注射に適さない部位があります。
- 新たな部位に注射を開始してから2～5日が最も強く疼痛を感じ、その後は和らぐという報告があります。
- 注射部位疼痛と本剤の投与速度に関連がないという報告があります。

注射部位の選択

- 初めて持続皮下投与を行う場合は、自己投与が容易で、注射部位の観察や外用薬の投与がし易い腹部に投与してください。
- 次の部位にも投与が可能です。
 - 臀部上部
 - 下部側腹部
 - 上腕背部
 - 大腿部
- 神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、癬痕、浮腫、結節、ベルトライン等の部位への投与は避けてください。



6 入院治療の手順 6-2-1. 注射部位疼痛と疼痛対策

対症療法



分類	薬剤	使用方法
非オピオイド鎮痛薬	アセトアミノフェン	1g、4～6時間ごと
	イブプロフェン	400mg、4～6時間ごと
	ジクロフェナク	1～2錠、1日3回
	スルピリン	500～1000mg、4～6時間ごと
弱オピオイド鎮痛薬	コデインリン酸塩	30～60mg、1日3回
	トラマドール塩酸塩	50～100mg、1日3回
強オピオイド鎮痛薬	フェンタニルパッチ	1回の貼付で最長72時間
	モルヒネ塩酸塩錠	4～6時間ごとの症状の重症度による(短期間に限る)
補助療法	ジフェンヒドラミン	頓用
	ヒドロコルチゾンクリーム0.5～1%	1日3～4回

※一部国内で承認された用法・用量と異なる

- プライミング後に針に付いた薬剤を取り除いてから刺入します。
- ドライカテーテル法(薬液を投与する24～48時間前に予め空のカテーテルを刺入する)を行います。ドライカテーテル法は注射に適さない部位が分かる一つの方法です。
- 注射している部位が注射に適さない部位であると感じたらすぐに留置針を抜き、注射部位を変更します。
- 留置針の交換回数を最小限(3～8週ごと)にします。
- 注射部位を臀部上部や上腕背部へ変更します。
- 単位時間当たりの注射量を少なくするため、より高濃度の製剤に変更します。
- 医療従事者、患者同士、家族等によるコミュニケーション、サポートを行います。

7 在宅治療

7-1. 入院治療と在宅治療の相違点

■ 持続静脈内投与

	入院治療	在宅治療
治療法	入院	外来
使用ポンプ*	精密持続点滴装置	携帯型精密輸液ポンプ
調製	薬剤師又は看護師	患者又は介助者
薬液交換頻度	48時間ごとの薬液交換	48時間ごとに薬液交換
管理者	医療関係者	患者及び患者家族等の介助者
薬剤・消毒液等の支援	医療機関	在宅医療支援会社との連携等
日常生活	入院	外出可能

*使用ポンプは一般的な場合を示しています。薬液交換頻度は、使用するポンプによって異なります。

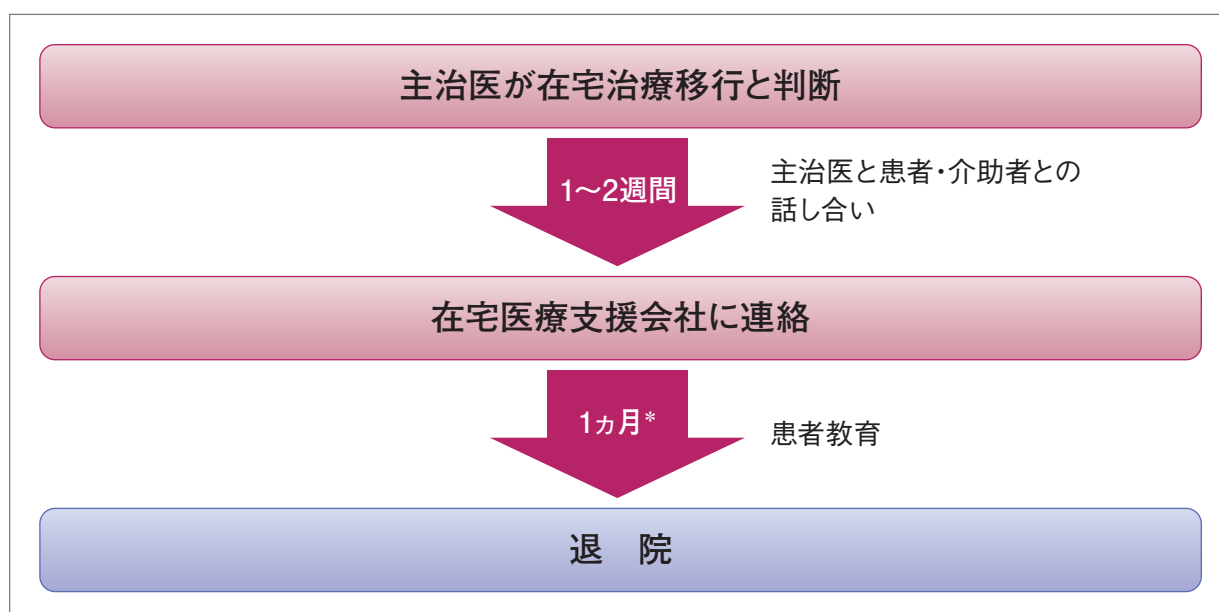
■ 持続皮下投与

	入院治療	在宅治療
治療法	入院	外来
使用ポンプ*	精密持続点滴装置 (注射筒輸液ポンプ)	精密持続点滴装置 (注射筒輸液ポンプ)
調製	薬剤師又は看護師	患者又は介助者
薬液交換頻度	72時間ごとの薬液交換	72時間ごとに薬液交換
管理者	医療関係者	患者及び患者家族等の介助者
薬剤・消毒液等の支援	医療機関	在宅医療支援会社との連携等
日常生活	入院	外出可能

*使用ポンプは一般的な場合を示しています。薬液交換頻度は、使用するポンプによって異なります。

7-2. 在宅治療移行への期間と目安

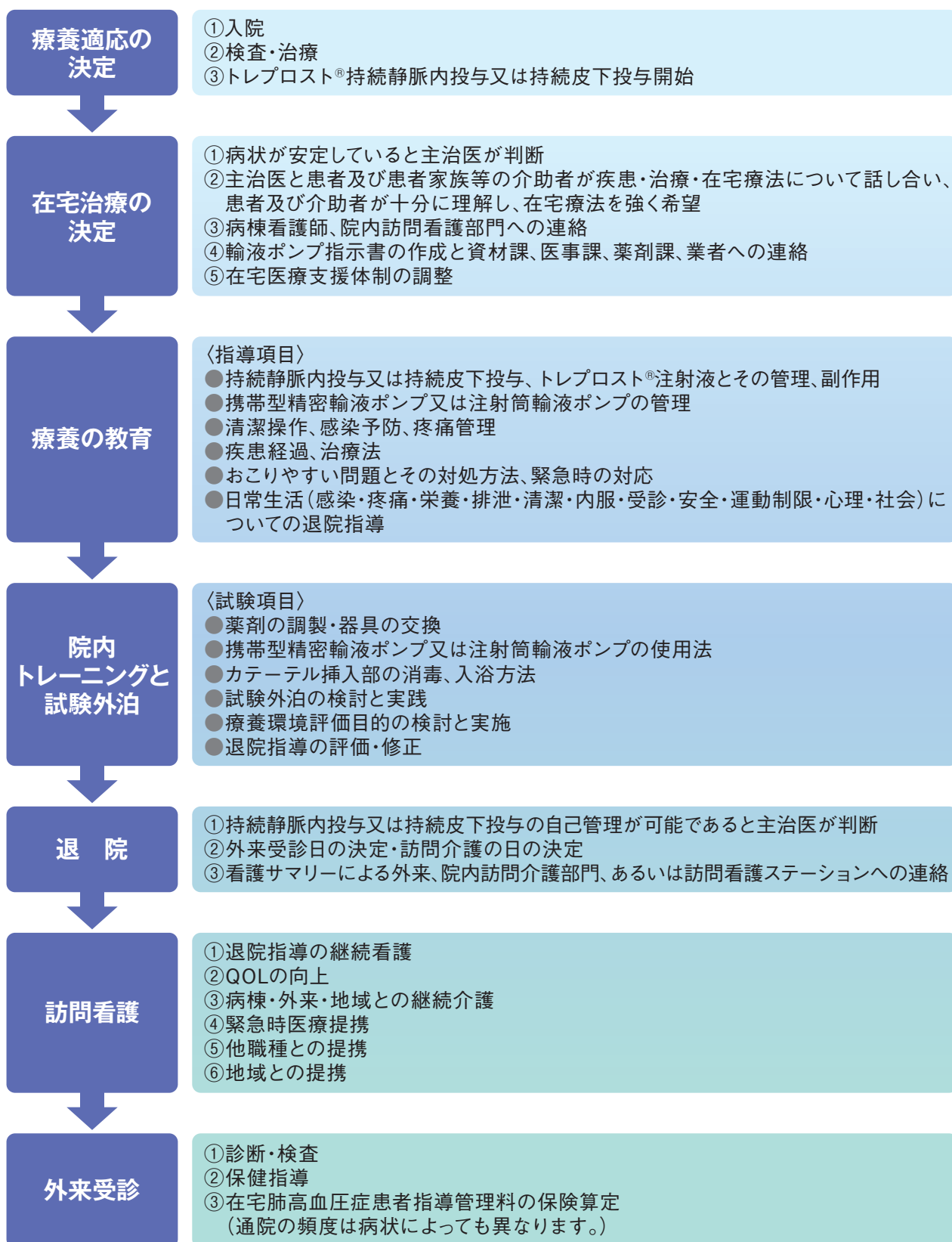
■ 在宅治療移行への期間と目安 (在宅医療支援会社と新規に契約する場合)



*在宅医療支援会社との新規契約には、通常1ヵ月以上要します。

7-3. 在宅治療を始めるまでの流れ

入院して、在宅でトレプロスト®注射液の持続静脈内投与あるいは持続皮下投与を始めるまでには、次のようなステップが必要となります。これらの項目は、入院から在宅治療の開始までの流れについてまとめた一例であり、施設の方針や患者の症状に応じて決定頂くことを強くお勧め致します。



7-4. 在宅治療の手順

7-4-1. 持続静脈内投与

- 在宅治療時(体重60kgの患者に、トレプロスト50mg製剤を使用し、投与速度50ng/kg/分で投与する場合) [100mLのカセットを使用し、投与流量1.8mL/hrで投与]

早見表(P34参照)より、100mLのカセットを使用し、体重60kgで投与速度50ng/kg/分、投与流量1.8mL/hrで投与するには、トレプロスト50mg製剤から4.0mLを採取することを確認する。

早見表の使いかた

持続静脈内投与

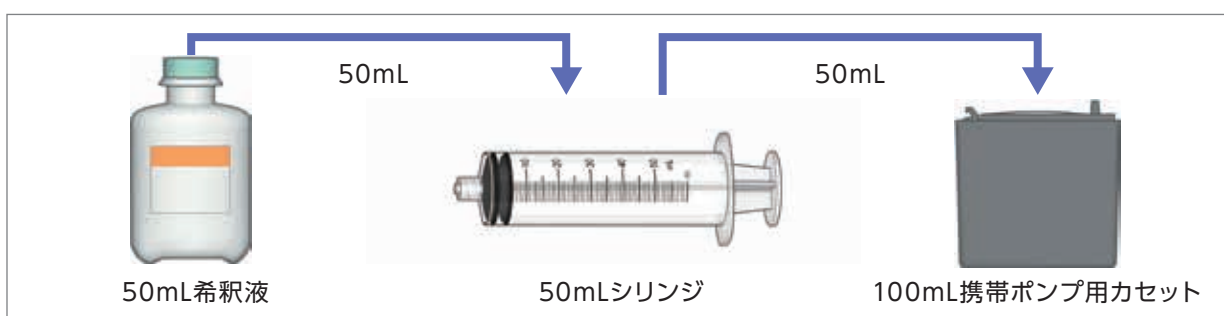
表の横軸の体重60kgと、縦軸の投与速度50ng/kg/分の交わる部分が採取する注射液量4.0mLです(赤枠部分)。

希釈の際に採取する注射液量(単位 mL) 製剤規格: 50mg 100mg

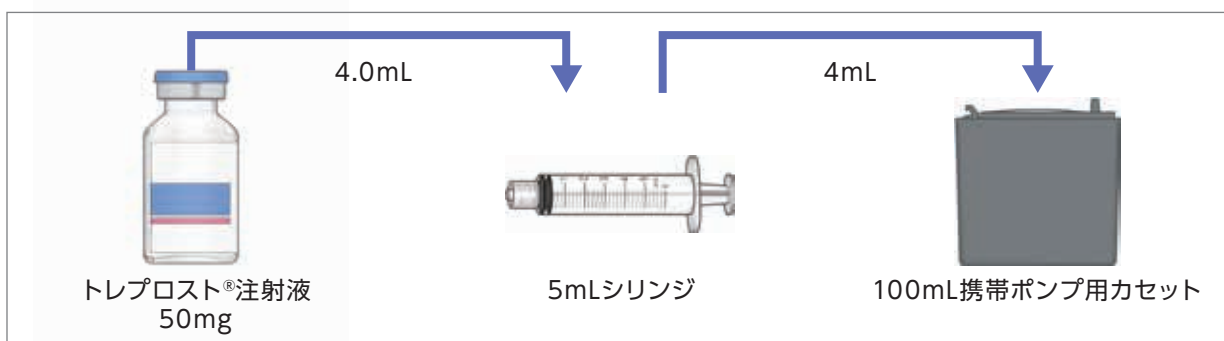
		体重 (kg)						
		45	50	55	60	65	70	75
投与速度 (ng/kg/分)	40	2.4	2.7	2.9	3.2	3.5	3.8	4.0
	42.5	2.6	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.3
	45	2.7	3.0	3.3	3.6	3.9	4.2	4.5
	47.5	2.9	3.2	3.5	3.8	4.1	4.4	4.8
	50	3.0	3.3	3.7	4.0	4.3	4.7	5.0
	55	3.3	3.7	4.0	4.4	4.8	2.6	2.8
	60	3.6	4.0	4.4	4.8	2.6	2.8	3.0
	65	3.9	4.3	4.8	2.6	2.8	3.0	3.3
	70	4.2	4.7	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5
	75	4.5	5.0	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8
80	4.8	2.7	2.9	3.2	3.5	3.7	4.0	

※表の注射液量(mL)をバイアルから採取し、希釈液と合わせて100mLに希釈する。
 ※携帯型精密輸液ポンプの投与流量は、1.8mL/hrに固定する(薬液調製頻度を2日に1度とするため)。

1 希釈液(50mL)から50mLをカセット(100mL)に注入します。

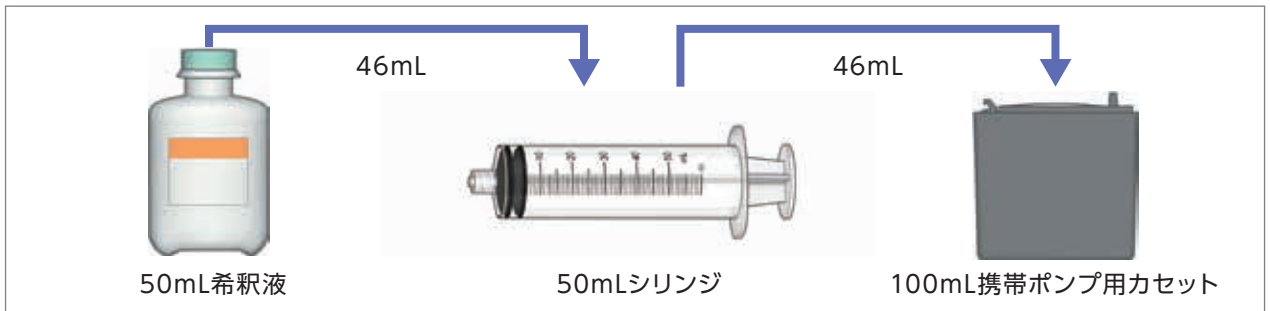


2 トレプロスト50mg製剤から正確に4.0mLをカセット(100mL)に注入します。



7 在宅治療 7-4-1. 持続静脈内投与

3 希釈液 (50mL) から46mLをカセット (100mL) に注入します。

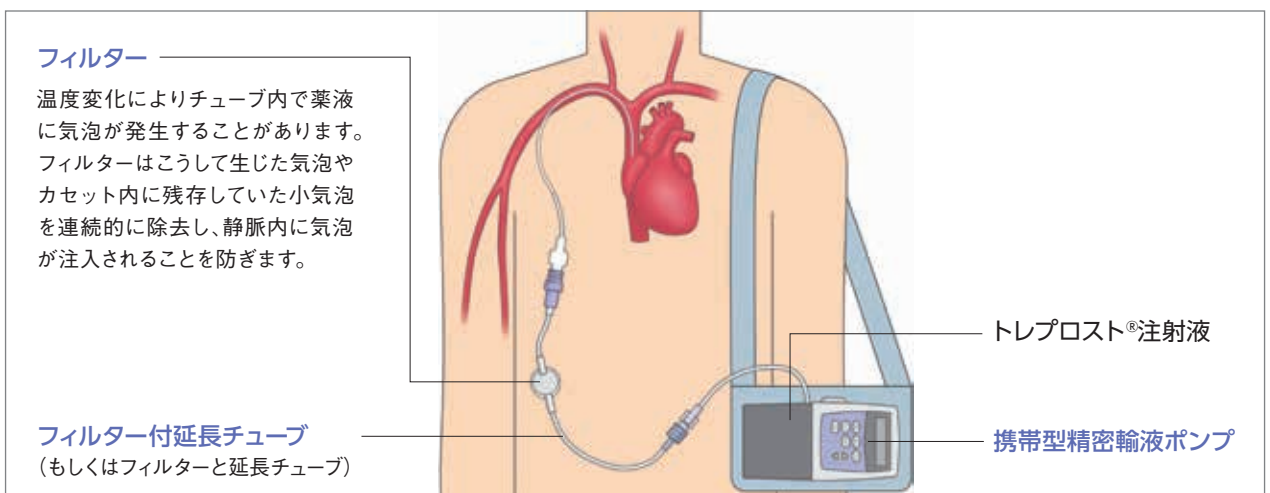


参考として、トレプロストの各規格を使用した場合の体重別注射液量を巻末に示します (P34参照)。

4 以下の手順に従って、ポンプに薬液入りカセット、フィルター付延長チューブを接続します。

- ① 替えのポンプに新しいカセットを取り付ける
- ② ポンプの設定を確認する (この例では投与流量1.8mL/hr)
- ③ 替えのポンプに取り付けた新しいカセットとフィルター付延長チューブを接続する
- ④ チューブに薬液を満たす
- ⑤ 使用中のポンプを停止する
- ⑥ カテーテルをクランプでとめる
- ⑦ カテーテルに接続するカセットとチューブを新旧交換する
- ⑧ クランプをはずす

5 ポンプを始動します。



予備のポンプ

携帯型精密輸液ポンプは、ポンプの故障等の異常が生じた場合に備えて常にバックアップ用のポンプを1台以上用意しておく必要があります。使用中のポンプに、異常が生じたり、故障した場合には、ただちにもう1台のポンプに交換します。

7-4-2. 持続皮下投与

■ 在宅治療時(体重60kgの患者に、トレプロスト200mg製剤を使用し、投与速度50ng/kg/分で投与する場合)

早見表(P35参照)より、体重60kgで投与速度50ng/kg/分を投与するには、トレプロスト200mg製剤を使用し、投与流量を18.0 μ L/hrに設定することを確認する。

早見表の使いかた

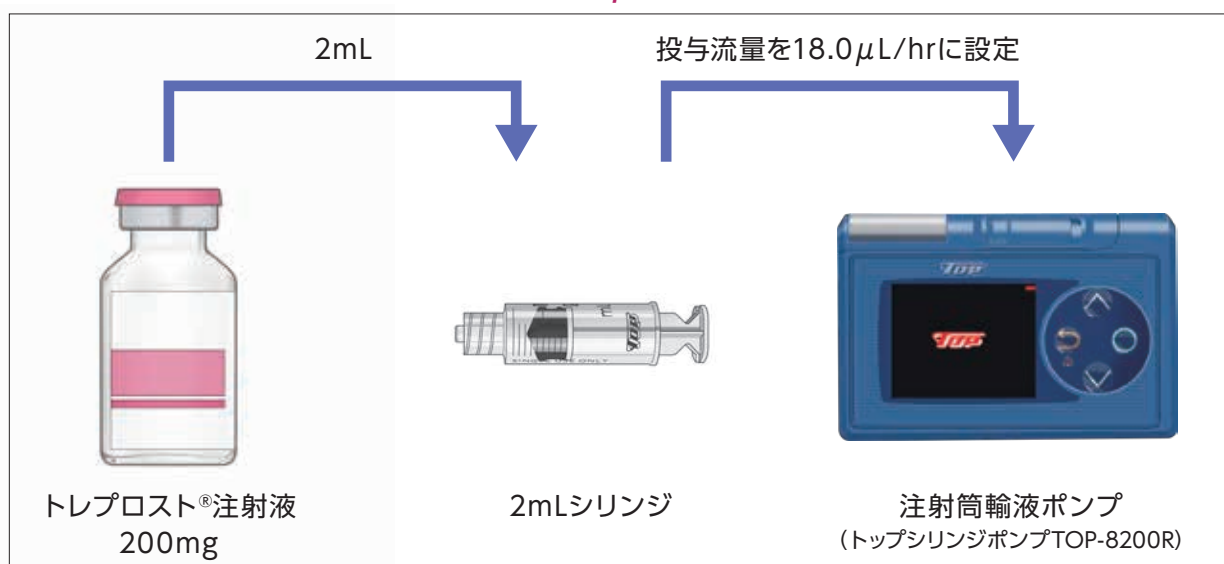
持続皮下投与

表の横軸の体重60kgと、縦軸の投与速度50ng/kg/分の交わる部分が投与流量18.0 μ L/hrです(赤枠部分)。

投与流量 (μ L/hr)
製剤規格: 100mg 200mg

		体重 (kg)						
		45	50	55	60	65	70	75
投与速度 (ng/kg/分)	27.5	15.0	16.5	18.0	20.0	21.5	23.0	25.0
	30	16.0	18.0	20.0	21.5	23.5	25.0	27.0
	32.5	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5	13.5	14.5
	35	19.0	21.0	23.0	25.0	13.5	14.5	16.0
	37.5	20.5	22.5	25.0	27.0	14.5	16.0	17.0
	40	21.5	24.0	26.5	14.5	15.5	17.0	18.0
	42.5	23.0	25.5	14.0	15.5	16.5	18.0	19.0
	45	24.5	27.0	15.0	16.0	17.5	19.0	20.5
	47.5	25.5	14.5	15.5	17.0	18.5	20.0	21.5
	50	27.0	15.0	16.5	18.0	19.5	21.0	22.5
55	15.0	16.5	18.0	20.0	21.5	23.0	25.0	
60	16.0	18.0	20.0	21.5	23.5	25.0	27.0	
65	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5	27.5	29.5	
70	19.0	21.0	23.0	25.0	27.5	29.5	31.5	
75	20.5	22.5	25.0	27.0	29.5	31.5	34.0	

1 トレプロスト200mg製剤から2mLをシリンジに採取し、精密持続点滴装置(注射筒輸液ポンプ)の投与流量(基礎注入量)を18.0 μ L/hrに設定します。

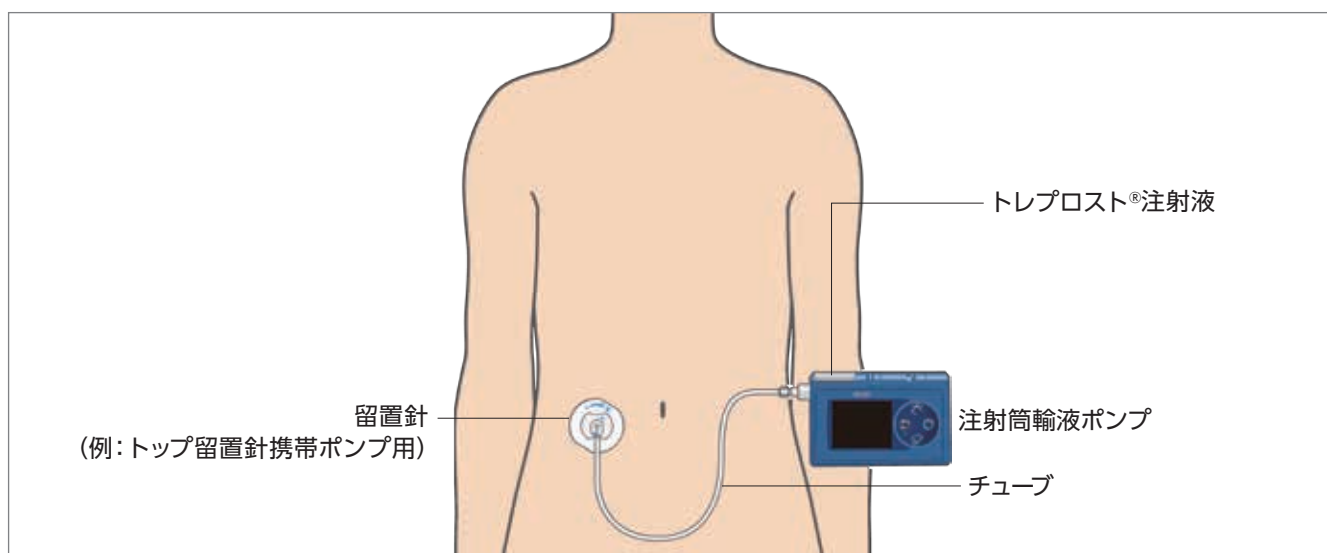


7 在宅治療 7-4-2. 持続皮下投与

2 以下の手順に従って、シリンジをポンプにセットし、留置針との接続を行います。

- ①シリンジとチューブを接続する
- ②シリンジをポンプにセットする
- ③留置針を穿刺する
- ④チューブに薬液を満たす
- ⑤チューブと留置針を接続する

3 ポンプを始動します。



予備のポンプ

注射筒輸液ポンプは、ポンプの故障等の異常が生じた場合に備えて常にバックアップ用のポンプを1台以上用意しておく必要があります。使用中のポンプに、異常が生じたり、故障した場合には、ただちにもう1台のポンプに交換します。

7-5. 在宅治療のためのチェックリスト

病院が行うべき項目

- トラブル発生時の院内での対処方法を構築する
- 在宅医療支援会社との契約を結ぶ

主治医が行うべき項目

- 在宅医療支援会社から説明を受ける
- 入院治療により、症状が改善し、安定したと判断する
- トレプロスト持続療法の自己管理が十分であることを確認する
- 患者とその介助者に在宅治療について説明する
- トラブル発生時の対処法及び緊急連絡先を伝達する
- 注入部位疼痛のコントロールについて説明する(皮下投与の場合)
- カテーテル留置部位の観察を指導する(静脈内投与の場合)
- 在宅治療移行後の治療方針について患者に伝達する

看護師が行うべき項目

- 在宅医療支援会社から説明を受ける
- 在宅治療時の薬剤の調製方法を理解し、実際に調製出来るようになる
- カセット(持続静脈内投与の場合)又はシリンジ(持続皮下投与の場合)への注入方法を理解し、習得する
- 薬液・器具の交換の手順を理解し、習得する
- 注入部位疼痛のコントロールについて理解し、習得する(皮下投与の場合)
- カテーテル挿入部位の消毒を理解し、習得する(静脈内投与の場合)
- 薬液投与量の設定を理解し、習得する
- 在宅治療に際しての注意事項を理解する(シャワー・入浴、外出、食事等)
- 起こり得るトラブルとその対処方法を理解する
(副作用、注入部位疼痛、カテーテル感染、ポンプのトラブル、カテーテル・チューブのトラブル等)
- 在宅治療を開始するまでの作業を患者に指導できるようにする

7 在宅治療 7-5. 在宅治療のためのチェックリスト

患者とその介助者が行うべき項目

- 主治医から在宅治療について説明を受ける
- 在宅治療の基礎知識を十分理解し習得する
- 在宅治療時の薬剤の調製方法を理解し、実際に調製出来るようになる
- カセット(持続静脈内投与の場合)又はシリンジ(持続皮下投与の場合)への注入方法を理解し、習得する
- 薬液・器具の交換の手順を理解し、習得する
- 携帯型精密輸液ポンプ又は注射筒輸液ポンプの操作方法を理解し、習得する
- 注入部位疼痛のコントロールについて理解し、習得する(持続皮下投与の場合)
- カテーテル挿入部位の消毒を理解し、習得する(持続静脈内投与の場合)
- 薬液投与量の設定を理解し、習得する
- 在宅治療に際しての注意事項を理解する(シャワー・入浴、外出、食事 等)
- 起こり得るトラブルとその対処方法を理解する
(副作用、注入部位疼痛、カテーテル感染、ポンプのトラブル、カテーテル・チューブのトラブル 等)

※上記項目は、入院治療から在宅治療の開始までのチェック項目について、まとめた一例です。ご施設の方針や患者さんの症状に応じご利用いただくことをお勧め致します。

持続静脈内投与

■ 50mLシリンジポンプ使用時の早見表 (20mg製剤使用)

表の注射液量 (mL) をバイアルから採取し、希釈液と合わせて50mLに希釈する。
さらに、シリンジポンプの投与流量 (mL/hr) を表中の値に設定する。

投与流量 (mL/hr)

		体重 (kg)												
		30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
投与速度 (ng/kg/分)	注射液量 (mL)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
	1.25	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	0.8	0.8
	2.5	1.1	1.3	1.5	1.7	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8	3.0	1.6	1.7
	3.75	2.3	2.0	2.3	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.2	4.5	2.4	2.5
	注射液量 (mL)	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	1.0	1.0
	5	2.3	2.6	3.0	1.7	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8	3.0	1.3	1.4
	6.25	2.8	3.3	3.8	2.1	2.3	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	1.6	1.7
	7.5	3.4	3.9	4.5	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.2	4.5	1.9	2.0
	注射液量 (mL)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	8.75	2.0	2.3	2.6	3.0	3.3	1.4	1.6	1.7	1.8	2.0	2.1	2.2	2.4
	10	2.3	2.6	3.0	3.4	3.8	1.7	1.8	2.0	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7
	11.25	2.5	3.0	3.4	3.8	4.2	1.9	2.0	2.2	2.4	2.5	2.7	2.9	3.0
	注射液量 (mL)	0.4	0.4	0.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	12.5	2.8	3.3	3.8	1.7	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4
	13.75	3.1	3.6	4.1	1.9	2.1	2.3	2.5	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7
	15	3.4	3.9	4.5	2.0	2.3	2.5	2.7	2.9	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1
	注射液量 (mL)	0.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
	16.25	3.7	1.7	2.0	2.2	2.4	2.7	2.9	3.2	3.4	3.7	3.9	2.1	2.2
	17.5	3.9	1.8	2.1	2.4	2.6	2.9	3.2	3.4	3.7	3.9	4.2	2.2	2.4
	18.75	4.2	2.0	2.3	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.2	4.5	2.4	2.5
	注射液量 (mL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	20	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0	3.3	3.6	3.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7
	21.25	1.9	2.2	2.6	2.9	3.2	3.5	3.8	4.1	2.2	2.4	2.6	2.7	2.9
	22.5	2.0	2.4	2.7	3.0	3.4	3.7	4.1	4.4	2.4	2.5	2.7	2.9	3.0
	注射液量 (mL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	23.75	2.1	2.5	2.9	3.2	3.6	3.9	2.1	2.3	2.5	2.7	2.9	3.0	3.2
	25	2.3	2.6	3.0	3.4	3.8	4.1	2.3	2.4	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4
	26.25	2.4	2.8	3.2	3.5	3.9	4.3	2.4	2.6	2.8	3.0	3.2	3.3	3.5
	注射液量 (mL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	27.5	2.5	2.9	3.3	3.7	4.1	2.3	2.5	2.7	2.9	3.1	3.3	3.5	3.7
	28.75	2.6	3.0	3.5	3.9	4.3	2.4	2.6	2.8	3.0	3.2	3.5	3.7	3.9
	30	2.7	3.2	3.6	4.1	4.5	2.5	2.7	2.9	3.2	3.4	3.6	3.8	4.1
	注射液量 (mL)	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0
	31.25	2.8	3.3	3.8	2.1	2.3	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	2.1
	32.5	2.9	3.4	3.9	2.2	2.4	2.7	2.9	3.2	3.4	3.7	3.9	4.1	2.2
	33.75	3.0	3.5	4.1	2.3	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.1	4.3	2.3
	注射液量 (mL)	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0
	35	3.2	3.7	4.2	2.4	2.6	2.9	3.2	3.4	3.7	3.9	4.2	2.2	2.4
	36.25	3.3	3.8	4.4	2.4	2.7	3.0	3.3	3.5	3.8	4.1	4.4	2.3	2.4
	37.5	3.4	3.9	4.5	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	3.9	4.2	4.5	2.4	2.5
	注射液量 (mL)	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	38.75	3.5	4.1	2.3	2.6	2.9	3.2	3.5	3.8	4.1	2.2	2.3	2.5	2.6
	40	3.6	4.2	2.4	2.7	3.0	3.3	3.6	3.9	4.2	2.3	2.4	2.6	2.7
	41.25	3.7	4.3	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.3	2.3	2.5	2.6	2.8
	注射液量 (mL)	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	42.5	3.8	2.2	2.6	2.9	3.2	3.5	3.8	4.1	2.2	2.4	2.6	2.7	2.9
	43.75	3.9	2.3	2.6	3.0	3.3	3.6	3.9	4.3	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0
	45	4.1	2.4	2.7	3.0	3.4	3.7	4.1	4.4	2.4	2.5	2.7	2.9	3.0
注射液量 (mL)	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	
46.25	4.2	2.4	2.8	3.1	3.5	3.8	4.2	2.3	2.4	2.6	2.8	2.9	3.1	
47.5	4.3	2.5	2.9	3.2	3.6	3.9	4.3	2.3	2.5	2.7	2.9	3.0	3.2	
48.75	4.4	2.6	2.9	3.3	3.7	4.0	4.4	2.4	2.6	2.7	2.9	3.1	3.3	

持続静脈内投与

■ 100mL携帯ポンプ用カセット使用時の早見表(20mg・50mg・100mg・200mg各製剤使用)

表の注射液量(mL)をバイアルから採取し、希釈液と合わせて100mLに希釈する。

携帯型精密輸液ポンプの投与流量は、1.8mL/hrに固定する(薬液調製頻度を2日に1度とするため)。

希釈の際に採取する注射液量(単位 mL)

製剤規格: 20mg 50mg 100mg 200mg

		体重(kg)												
		30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90
投与速度 (ng/kg/分)	30	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6
	32.5	3.3	3.8	4.3	4.9	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	3.9
	35	3.5	4.1	4.7	2.1	2.3	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2
	37.5	3.8	4.4	5.0	2.3	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	4.5
	40	4.0	4.7	2.1	2.4	2.7	2.9	3.2	3.5	3.7	4.0	4.3	4.5	4.8
	42.5	4.3	5.0	2.3	2.6	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.3	4.5	4.8	2.6
	45	4.5	2.1	2.4	2.7	3.0	3.3	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8	2.6	2.7
	47.5	4.8	2.2	2.5	2.9	3.2	3.5	3.8	4.1	4.4	4.8	2.5	2.7	2.9
	50	5.0	2.3	2.7	3.0	3.3	3.7	4.0	4.3	4.7	5.0	2.7	2.8	3.0
	55	2.2	2.6	2.9	3.3	3.7	4.0	4.4	4.8	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3
	60	2.4	2.8	3.2	3.6	4.0	4.4	4.8	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6
	65	2.6	3.0	3.5	3.9	4.3	4.8	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	3.9
	70	2.8	3.3	3.7	4.2	4.7	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2
	75	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	4.5
	80	3.2	3.7	4.3	4.8	2.7	2.9	3.2	3.5	3.7	4.0	4.3	4.5	4.8
	85	3.4	4.0	4.5	2.6	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.3	4.5	4.8	2.6
	90	3.6	4.2	4.8	2.7	3.0	3.3	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8	2.6	2.7
	95	3.8	4.4	2.5	2.9	3.2	3.5	3.8	4.1	4.4	4.8	2.5	2.7	2.9
	100	4.0	4.7	2.7	3.0	3.3	3.7	4.0	4.3	4.7	5.0	2.7	2.8	3.0
	110	4.4	2.6	2.9	3.3	3.7	4.0	4.4	4.8	2.6	2.8	2.9	3.1	3.3
120	4.8	2.8	3.2	3.6	4.0	4.4	4.8	2.6	2.8	3.0	3.2	3.4	3.6	
130	2.6	3.0	3.5	3.9	4.3	4.8	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	3.9	
140	2.8	3.3	3.7	4.2	4.7	2.6	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2	
150	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	2.8	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.3	4.5	

持続皮下投与

■精密持続点滴装置(注射筒輸液ポンプ)使用時の早見表(20mg・50mg・100mg・200mg各製剤使用)

表中の投与流量(μL/hr)に72をかけ合わせた注射液量(μL)をバイアルから採取し、注射筒輸液ポンプにセットする(交換頻度を3日に一度とするため)。

注射筒輸液ポンプ(TOP-8200R)はシリンジ容量が2mLであることから、投与流量が27.0μL/hrを超える場合は製剤規格の変更を考慮する。但し、表中の斜体部分^(注)は別途考慮する。

投与流量(μL/hr)

製剤規格: 20mg 50mg 100mg 200mg

		体重(kg)													
		30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	
投与速度 (ng/kg/分)	1.25	2.5	2.5	3.0	3.5	4.0	4.0	4.5	5.0	5.5	5.5	6.0	6.5	7.0	
	2.5	4.5	5.5	6.0	7.0	7.5	8.5	9.0	10.0	10.5	11.5	12.0	13.0	13.5	
	3.75	7.0	8.0	9.0	10.0	11.5	12.5	13.5	14.5	16.0	17.0	18.0	19.0	20.5	
	5	9.0	10.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0	19.5	21.0	22.5	24.0	25.5	27.0	
	6.25	11.5	13.0	15.0	17.0	19.0	20.5	22.5	24.5	26.5	11.5	12.0	13.0	13.5	
	7.5	13.5	16.0	18.0	20.5	22.5	25.0	27.0	11.5	12.5	13.5	14.5	15.5	16.0	
	8.75	16.0	18.5	21.0	23.5	26.5	11.5	12.5	13.5	14.5	16.0	17.0	18.0	19.0	
	10	18.0	21.0	24.0	27.0	12.0	13.0	14.5	15.5	17.0	18.0	19.0	20.5	21.5	
	11.25	20.5	23.5	27.0	12.0	13.5	15.0	16.0	17.5	19.0	20.5	21.5	23.0	24.5	
	12.5	22.5	26.5	12.0	13.5	15.0	16.5	18.0	19.5	21.0	22.5	24.0	25.5	27.0	
	13.75	25.0	11.5	13.0	15.0	16.5	18.0	20.0	21.5	23.0	25.0	26.5	14.0	15.0	
	15	27.0	12.5	14.5	16.0	18.0	20.0	21.5	23.5	25.0	27.0	14.5	15.5	16.0	
	16.25	11.5	13.5	15.5	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5	13.5	14.5	15.5	16.5	17.5	
	17.5	12.5	14.5	17.0	19.0	21.0	23.0	25.0	13.5	14.5	16.0	17.0	18.0	19.0	
	18.75	13.5	16.0	18.0	20.5	22.5	25.0	27.0	14.5	16.0	17.0	18.0	19.0	20.5	
	20	14.5	17.0	19.0	21.5	24.0	26.5	14.5	15.5	17.0	18.0	19.0	20.5	21.5	
	21.25	15.5	18.0	20.5	23.0	25.5	14.0	15.5	16.5	18.0	19.0	20.5	21.5	23.0	
	22.5	16.0	19.0	21.5	24.5	27.0	15.0	16.0	17.5	19.0	20.5	21.5	23.0	24.5	
	23.75	17.0	20.0	23.0	25.5	14.5	15.5	17.0	18.5	20.0	21.5	23.0	24.0	25.5	
	25	18.0	21.0	24.0	27.0	15.0	16.5	18.0	19.5	21.0	22.5	24.0	25.5	27.0	
	27.5	20.0	23.0	26.5	15.0	16.5	18.0	20.0	21.5	23.0	25.0	26.5	14.0	15.0	
	30	21.5	25.0	14.5	16.0	18.0	20.0	21.5	23.5	25.0	27.0	14.5	15.5	16.0	
	32.5	23.5	13.5	15.5	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5	13.5	14.5	15.5	16.5	17.5	
	35	25.0	14.5	17.0	19.0	21.0	23.0	25.0	13.5	14.5	16.0	17.0	18.0	19.0	
	37.5	27.0	16.0	18.0	20.5	22.5	25.0	27.0	14.5	16.0	17.0	18.0	19.0	20.5	
	40	14.5	17.0	19.0	21.5	24.0	26.5	14.5	15.5	17.0	18.0	19.0	20.5	21.5	
	42.5	15.5	18.0	20.5	23.0	25.5	14.0	15.5	16.5	18.0	19.0	20.5	21.5	23.0	
	45	16.0	19.0	21.5	24.5	27.0	15.0	16.0	17.5	19.0	20.5	21.5	23.0	24.5	
	47.5	17.0	20.0	23.0	25.5	14.5	15.5	17.0	18.5	20.0	21.5	23.0	24.0	25.5	
	50	18.0	21.0	24.0	27.0	15.0	16.5	18.0	19.5	21.0	22.5	24.0	25.5	27.0	
55	20.0	23.0	26.5	15.0	16.5	18.0	20.0	21.5	23.0	25.0	26.5	28.0	29.5		
60	21.5	25.0	14.5	16.0	18.0	20.0	21.5	23.5	25.0	27.0	29.0	30.5	32.5		
65	23.5	13.5	15.5	17.5	19.5	21.5	23.5	25.5	27.5	29.5	31.0	33.0	35.0		
70	25.0	14.5	17.0	19.0	21.0	23.0	25.0	27.5	29.5	31.5	33.5	35.5	38.0		
75	27.0	16.0	18.0	20.5	22.5	25.0	27.0	29.5	31.5	34.0	36.0	38.5	40.5		
80	14.5	17.0	19.0	21.5	24.0	26.5	29.0	31.0	33.5	36.0	38.5	41.0	43.0		
85	15.5	18.0	20.5	23.0	25.5	28.0	30.5	33.0	35.5	38.5	41.0	43.5	46.0		
90	16.0	19.0	21.5	24.5	27.0	29.5	32.5	35.0	38.0	40.5	43.0	46.0	48.5		
95	17.0	20.0	23.0	25.5	28.5	31.5	34.0	37.0	40.0	43.0	45.5	48.5	51.5		
100	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0	33.0	36.0	39.0	42.0	45.0	48.0	51.0	54.0		
110	20.0	23.0	26.5	29.5	33.0	36.5	39.5	43.0	46.0	49.5	53.0	56.0	59.5		
120	21.5	25.0	29.0	32.5	36.0	39.5	43.0	47.0	50.5	54.0	57.5	61.0	65.0		
130	23.5	27.5	31.0	35.0	39.0	43.0	47.0	50.5	54.5	58.5	62.5	66.5	70.0		
140	25.0	29.5	33.5	38.0	42.0	46.0	50.5	54.5	59.0	63.0	67.0	71.5	75.5		
150	27.0	31.5	36.0	40.5	45.0	49.5	54.0	58.5	63.0	67.5	72.0	76.5	81.0		

A series of horizontal dotted lines for writing.

トレプロスト® 注射液 20mg 50mg 100mg 200mg の Drug Information

和名	トレプロスト®注射液20mg	トレプロスト®注射液50mg	貯法	室温保存	承認年月	2014年3月	
	トレプロスト®注射液100mg	トレプロスト®注射液200mg		有効期間		3年	薬価収載
洋名	TREPROST® Injection 20mg	TREPROST® Injection 50mg	承認番号	20mg : 22600AMX00544000	販売開始	2014年9月	
	TREPROST® Injection 100mg	TREPROST® Injection 200mg		50mg : 22600AMX00545000		国際誕生	2002年5月
一般名	トレプロスチニル (Treprostinil)			100mg : 22600AMX00546000	製造販売元		持田製薬株式会社
注)注意	医師等の処方箋により使用すること			200mg : 22600AMX00547000			

- 1. 警告** 外国で本剤の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。[7.2 参照]
- 2. 禁忌** (次の患者には投与しないこと)
 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2.2 右心不全の急性増悪時の患者[本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがあるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。]
 2.3 重篤な左心機能障害を有する患者[本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。]
 2.4 重篤な低血圧患者[本剤の血管拡張作用により症状を悪化させるおそれがある。][9.1.4 参照]

3. 組成・性状	3.1 組成 (1バイアル中)				3.2 製剤の性状						
	販売名	トレプロスト®注射液20mg	トレプロスト®注射液50mg	トレプロスト®注射液100mg	トレプロスト®注射液200mg	販売名	トレプロスト®注射液20mg	トレプロスト®注射液50mg	トレプロスト®注射液100mg	トレプロスト®注射液200mg	
有効成分	トレプロスチニル	20mg	50mg	100mg	200mg	性状	無色～微黄色澄明の液(水性注射液)				
	添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	126mg	126mg	126mg	126mg	pH	6.1～6.6			
		水酸化ナトリウム	4.8mg	6.4mg	12.4mg	24mg	浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)			
		m-クレゾール	60mg	60mg	60mg	60mg					
		塩化ナトリウム	106mg	106mg	106mg	80mg					
pH調節剤 ^{注)}		適量	適量	適量	適量						

注)塩酸又は水酸化ナトリウム

- 4. 効能又は効果** 肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ)
- 5. 効能又は効果に関連する注意**
 5.1 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
 5.2 先天性短絡性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症については、Eisenmenger症候群あるいは術後に肺高血圧の残存している患者にのみ使用すること。
 5.3 本剤は経口肺血管拡張薬で十分な治療効果が得られない場合に適用を考慮すること。
 5.4 特発性肺動脈性肺高血圧症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び結合組織病に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。

- 6. 用法及び用量**
 通常、成人にはトレプロスチニルとして1.25ng/kg/分の投与速度で持続静脈内投与又は持続皮下投与を開始する。この初期投与速度が本剤の全身性の副作用により耐えられない場合は、投与速度を0.625ng/kg/分に減量する。患者の状態を十分に観察しながら、原則、最初の4週間は、1週間あたり最大1.25ng/kg/分で増量し、その後は臨床症状に応じて1週間あたり最大2.5ng/kg/分で増量し、最適投与速度を決定する。1週間あたり1.25又は2.5ng/kg/分を超えて増量する場合、患者の忍容性を十分確認しながら慎重に投与する。最適投与速度の決定にあたっては、本剤の副作用と肺高血圧症状の改善を指標とする。

- 7. 用法及び用量に関連する注意**
 7.1 投与開始時及び投与速度調節の際は患者の症状をよく観察し、心拍数、血圧等血行動態の変化による副作用の発現に留意し、異常が認められた場合には本剤の減量など適切な処置を行うこと。
 7.2 肺高血圧症状が急激に増悪するおそれがあるので、突然の投与中止又は急激な減量を避けること。[1. 参照]
 7.3 本剤の減量中又は投与中止後に症状の悪化又は再発が認められることがあるので、患者の状態に注意し、このような場合には、適宜増量又は再投与する等の適切な処置を行うこと。
 7.4 本剤の消失半減期は0.8～4.6時間であるため、長時間投与を中止した後再開する場合には投与速度を再設定すること。
 7.5 本剤の投与経路を変更する場合は、原則、同一用量で変更し、変更後は患者の症状をよく観察すること。
 7.6 肝障害のある患者において、0.625ng/kg/分から投与を開始し、慎重に増量すること。[9.3, 16.6.2 参照]
 7.7 国内外において290ng/kg/分を超えた投与速度の経験は少ないため、290ng/kg/分を超えて投与する場合は患者の状態に十分注意すること。

- 8. 重要な基本的注意**
 8.1 本剤の投与は、病状の変化への適切な対応が重要であるため、緊急時に十分な対応が可能な医療施設において肺高血圧症及び心不全の治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。
 8.2 自己投与に移行する前に、自己投与方法(薬液調製方法、無菌的操作方法、精密持続点滴装置の操作方法等)について予め患者に十分教育を行い、患者自らが適切に使用可能と医師が判断した患者に対してのみ投与を開始すること。
 8.3 持続皮下投与にあたっては、以下の点に注意すること。[11.1.6 参照]
 ・神経走行部位、発赤、硬結、挫傷、線条、皰瘡、浮腫、結節、ペルトライン等の部位は避けること。
 ・注射針刺入直後に疼痛を訴えた場合は、直ちに注射針を抜き、部位を変えて刺入すること。
 ・注射部位は腹部、臀部、上腕、大腿等広範囲に求め、順序良く移動し、同一部位への短期間の繰り返し注射を避けること。
 なお、国内臨床試験では腹部が主な投与部位とされた。
 8.4 持続静脈内投与にあたっては、敗血症などの重篤な感染症があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。[11.1.5 参照]
 ・薬液の調製、薬液の交換及び輸液セットの交換は、無菌的に行うこと。
 ・注射部位は常に清潔に保つこと。注射部位を保護するドレーシング材等を交換する際は、注射部位の観察を行うこと。
 ・注射部位の異常や原因不明の発熱が認められた場合は、医師又はその他医療従事者に連絡し、指示を受けるよう患者に指導すること。
 ・中心静脈カテーテルを介した感染が起こった場合など、臨床的に必要と判断される場合は一時的に末梢静脈内投与を行うことを考慮すること。血性静脈炎のリスクがあるため、なるべく太い静脈を選び、長期間の末梢静脈内投与は避けること。
 8.5 本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者が有害な影響を受ける状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血流量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるかを十分検討すること。
 8.6 血小板減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に臨床検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
 8.7 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
 8.8 臨床試験において、めまい等が認められているので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意**
 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 9.1.1 肺静脈閉塞性疾患を有する患者
 投与しないことが望ましい。本剤の血管拡張作用により、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。
 9.1.2 高度に肺血管抵抗が上昇している患者
 肺血管抵抗が高度に上昇した病態を示す肺高血圧症の末期と考えられる患者では、心機能も著しく低下している。
 9.1.3 出血傾向のある患者
 本剤の血小板凝集抑制作用により、出血を助長するおそれがある。
 9.1.4 低血圧の患者
 本剤の血管拡張作用により、血圧をさらに低下させるおそれがある。[2.4 参照]
 9.3 肝機能障害患者
 本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝障害(Child-Pugh分類C)のある患者を対象として有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない。[7.6, 16.6.2 参照]
 9.5 妊婦
 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)において骨格変異(腰肋骨)を有する胎児の出現率の増加がヒトでの推定最高全身曝露量(推定最高臨床用量525ng/kg/分投与時の0.1倍)で認められている。
 9.6 授乳婦
 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。類薬の動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。
 9.7 小児等
 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
 9.8 高齢者
 一般に生理機能が低下していることが多い。

本剤は主にCYP2C8により代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシン変換酵素阻害剤 利尿剤 プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 等	過度の血圧低下が起こることがある。併用薬もしくは本剤を増量する場合は血圧を十分観察すること。	相互に降圧作用を増強することが考えられる。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ 等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 プロスタグランジンE ₁ 、E ₂ 、I ₂ 誘導体制剤 等 [16.7.1 (2) 参照]	出血の危険性を増大させるおそれがある。定期的にプロトロンビン時間等の血液検査を行い、必要に応じてこれらの併用薬を減量又は投与を中止すること。	相互に抗凝固作用を増強することが考えられる。

10. 相互作用	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																				
	CYP2C8誘導剤 リファンピシン 等 [16.7.2(3)参照]	本剤のAUC及びC _{max} が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。肺高血圧症状の観察を十分に行うこと。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。																																				
CYP2C8阻害剤 デフェラシロクス [16.7.2(4)参照]	本剤のAUC及びC _{max} が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP2C8を阻害することにより、本剤の代謝が抑制されると考えられる。																																					
11. 副作用	次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 血圧低下(頻度不明)、失神(頻度不明) 過度の血圧低下、失神があらわれることがある。 11.1.2 出血(頻度不明) 消化管出血、鼻出血、皮下注射部位又はカテーテル留置部位の出血等があらわれることがある。 11.1.3 血小板減少(10.5%)、好中球減少(2.6%) [8.6参照] 11.1.4 甲状腺機能亢進症(頻度不明) [8.7参照] 11.1.5 血流感染(21.7%) 持続静脈内投与時に中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として重篤な血流感染があらわれることがある。[8.4参照] 11.1.6 注射部位の局所反応(100% ^(注1)) 持続皮下投与時に注射部位の局所反応(疼痛、紅斑、腫脹、熱感等)が高頻度にあられることがある。特に持続皮下投与の継続が困難な疼痛があらわれることがあるため、これらの症状があらわれた場合には、適切な処置(NSAIDs内服、クーリング/ヒーティング等)を行うこと。	行うこと。持続皮下投与の継続が困難な場合、本剤の投与中止又は持続静脈内投与への変更を検討すること。[8.3参照] 11.2 その他の副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>出血傾向</td> <td></td> <td>不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑</td> <td>咯血、肺出血</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>潮紅、ほてり</td> <td>動悸、低血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、悪心</td> <td>嘔吐、上腹部痛</td> <td>軟便、腹痛</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>四肢痛、顎痛</td> <td>筋骨格痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、不眠症</td> <td>浮動性めまい、異常感</td> <td>頭部不快感</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td>注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感</td> <td>注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎</td> <td>蜂巣炎^(注2)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>浮腫、倦怠感</td> <td>血管障害(血管痛)、発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 重篤性にかかわらず、注射部位の局所反応すべての頻度を算出した。 注2) 注射部位に膿瘍が発現することがある。</p>		10%以上	10%未満	頻度不明	出血傾向		不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑	咯血、肺出血	循環器	潮紅、ほてり	動悸、低血圧		消化器	下痢、悪心	嘔吐、上腹部痛	軟便、腹痛	筋骨格	四肢痛、顎痛	筋骨格痛		精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい、異常感	頭部不快感	皮膚		発疹、そう痒症		投与部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎 ^(注2)	その他	浮腫、倦怠感	血管障害(血管痛)、発熱	
	10%以上	10%未満	頻度不明																																				
出血傾向		不正子宮出血、結膜出血、鼻出血、紫斑	咯血、肺出血																																				
循環器	潮紅、ほてり	動悸、低血圧																																					
消化器	下痢、悪心	嘔吐、上腹部痛	軟便、腹痛																																				
筋骨格	四肢痛、顎痛	筋骨格痛																																					
精神神経系	頭痛、不眠症	浮動性めまい、異常感	頭部不快感																																				
皮膚		発疹、そう痒症																																					
投与部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位そう痒感	注射部位出血、注射部位変色、注射部位血管炎	蜂巣炎 ^(注2)																																				
その他	浮腫、倦怠感	血管障害(血管痛)、発熱																																					
13. 過投与	13.1 症状 本剤の過量投与後には過度の薬理学的作用により、潮紅、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢等が発現する。過量投与は、精密持続点滴装置の誤操作あるいは投与流量を変更せずに本剤注射液の濃度を変更した場合等に偶発的に生じる可能性がある。海外において小児患者例で、中心静脈カテーテルから偶発的に本剤7.5mgが投与された。症状として潮紅、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、並びに数分間持続した意識消失を伴う発作のような行動があった。患者は本剤の休薬及び酸素吸入により回復した。	13.2 処置 本剤が消失するまで、直ちに本剤を減量又は投与を中止すること。減量又は投与中止の際は、肺高血圧症状の悪化又は再発を避けるため可能な限り徐々に投与速度を落とすこと。投与再開にあたっては、医師の監視の下で慎重に行い、症状の再発に注意すること。なお、トレプロストニルは透析では除去されない。[16.6.1参照]																																					
14. 適用上の注意	14.1 薬剤調製の注意 14.1.1 本剤の変色又はバイアル内に微粒子が認められるものは使用しないこと。 14.1.2 配合変化試験を実施していないので、他の薬剤との混合は避けること。 14.1.3 持続静脈内投与の場合、日局注射用又は日局生理食塩液で希釈して投与する。持続皮下投与の場合、希釈せずそのまま投与する。 14.1.4 本剤を希釈した場合、40℃では48時間以内に投与を終了すること。また、本剤を希釈せずに薬液容器に入れた場合、40℃では72時間以内に投与を終了すること。 14.1.5 薬液交換時、使用後の薬液容器内の残液は再使用しないこと。 14.1.6 穿刺後のバイアルは30日以内に使用すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤は持続静脈内投与又は持続皮下投与にのみ使用すること。 14.2.2 精密持続点滴装置は以下の条件を満たすものを使用すること。 ・閉塞/投与不能、残量、電池の消耗、プログラムエラー及びモーターの機能故障のアラームがあること。 ・送達精度は±6%より優れること。 ・陽圧駆動であること。 ・薬液容器は塩化ビニル、ポリプロピレンあるいはガラス製であること。 ・約2μL/hr刻みの調節が可能であること(皮下投与のみ)。 14.2.3 精密持続点滴装置の誤操作により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、本剤の投与前に精密持続点滴装置の操作を十分習得し、流量の設定には十分注意すること。また、精密持続点滴装置の故障や誤作動等により、本剤の投与量が過多もしくは不足となる可能性があるため、精密持続点滴装置は常に予備を用意しておくこと。(投与量の過多又は不足により、本剤の血管拡張作用に関連する副作用が発現したり、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。) 14.2.4 持続静脈内投与方法 本剤は日局注射用又は日局生理食塩液で希釈し、外科的に留置された中心静脈カテーテルを介し、フィルターを接続した精密持続点滴装置(シリンジポンプ又は輸液ポンプ)を用いて持続静脈内投与する。まず投与流量を決定し、決定した投与流量(mL/hr)、投与速度(ng/kg/分)及び患者の体重(kg)から、本剤の希釈濃度(mg/mL)を算出する。投与流量の決定にあたっては、精密持続点滴装置の薬液容器の交換まで最大48時間であるため、投与期間が48時間以内になるよう選択する。本剤の希釈濃度は0.004mg/mL以上とすること。以下に計算方法及び参考計算例を示す。 ・持続静脈内投与の計算方法 ステップ1: 本剤希釈濃度の計算 本剤希釈濃度(mg/mL) = $\frac{\text{投与速度(ng/kg/分)} \times \text{体重(kg)} \times 0.00006^*}{\text{投与流量(mL/hr)}}$ *換算係数0.00006 = 60分/hr × 0.000001mg/ng ステップ2: 本剤注射液量の計算 算出された本剤の希釈濃度の薬液を、使用する薬液容器サイズに合わせて調製するために必要な本剤注射液の量は、以下の式より算出する。 本剤注射液量(mL) = $\frac{\text{本剤希釈濃度(mg/mL)}}{\text{本剤注射液濃度(mg/mL)}} \times \text{薬液容器サイズ(本剤の希釈溶液量:mL)}$ 算出された量の本剤注射液を、希釈液(日局注射用又は日局生理食塩液)とともに薬液容器に加え、必要量に調製する。 ・参考計算例1 ステップ1 体重60kgの患者に対し、投与速度5ng/kg/分、投与流量1mL/hrで、薬液容器50mLを	用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。 本剤希釈濃度(mg/mL) = $\frac{5\text{ng/kg/分} \times 60\text{kg} \times 0.00006}{1\text{mL/hr}} = 0.018\text{mg/mL}$ ステップ2 本剤の希釈濃度0.018mg/mLで、薬液を50mLに調製するために必要な本剤の注射液量は、20mgバイアル(本剤注射液濃度1mg/mL)を使用した場合、以下のように計算される。 本剤注射液量(mL) = $\frac{0.018\text{mg/mL}}{1\text{mg/mL}} \times 50\text{mL} = 0.9\text{mL}$ ・参考計算例2 ステップ1 体重75kgの患者に対し、投与速度30ng/kg/分、投与流量2mL/hrで、薬液容器100mLを使用して投与する場合、本剤の希釈濃度は以下のように計算される。 本剤希釈濃度(mg/mL) = $\frac{30\text{ng/kg/分} \times 75\text{kg} \times 0.00006}{2\text{mL/hr}} = 0.0675\text{mg/mL}$ ステップ2 本剤の希釈濃度0.0675mg/mLで、薬液を100mLに調製するために必要な本剤の注射液量は、50mgバイアル(本剤注射液濃度2.5mg/mL)を使用した場合、以下のように計算される。 本剤注射液量(mL) = $\frac{0.0675\text{mg/mL}}{2.5\text{mg/mL}} \times 100\text{mL} = 2.7\text{mL}$ 14.2.5 持続皮下投与方法 本剤は、精密持続点滴装置(注射筒輸液ポンプ)を使用し、自己挿入型皮下カテーテルを経由して持続皮下投与する。本剤は希釈せずに、投与速度(ng/kg/分)、体重(kg)、本剤注射液の濃度(mg/mL)に基づき計算された投与流量(μL/hr)で投与する。以下に計算方法及び参考計算例を示す。 ・持続皮下投与の計算方法 投与流量(μL/hr) = $\frac{\text{投与速度(ng/kg/分)} \times \text{体重(kg)} \times 0.06^*}{\text{本剤注射液濃度(mg/mL)}}$ *換算係数0.06 = 60分/hr × 0.000001mg/ng × 1000μL/mL ・参考計算例1 体重50kgの患者に対し、20mgバイアル(本剤注射液濃度1mg/mL)を使用し、投与速度1.25ng/kg/分で投与を行う場合、以下のように計算される。 投与流量(μL/hr) = $\frac{1.25\text{ng/kg/分} \times 50\text{kg} \times 0.06}{1\text{mg/mL}} = 4\mu\text{L/hr}$ ・参考計算例2 体重60kgの患者に対し、100mgバイアル(本剤注射液濃度5mg/mL)を使用し、投与速度15ng/kg/分で投与を行う場合、以下のように計算される。 投与流量(μL/hr) = $\frac{15\text{ng/kg/分} \times 60\text{kg} \times 0.06}{5\text{mg/mL}} = 11\mu\text{L/hr}$ 14.2.6 カテーテルの閉塞により、本剤の投与量が不足し、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがあるため、カテーテルの閉塞が疑われた場合(精密持続点滴装置のアラームが作動、薬液容器内の残量が通常より多い等)には、至急適切な処置を行うこと。																																					
21. 承認条件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。																																						
22. 包装	〈トレプロスト注射液20mg〉バイアル:20mL×1本 〈トレプロスト注射液100mg〉バイアル:20mL×1本	〈トレプロスト注射液50mg〉バイアル:20mL×1本 〈トレプロスト注射液200mg〉バイアル:20mL×1本																																					

●「その他の注意事項等情報」等の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。 ●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

(2022年12月改訂)

トレプロスト®及びTREPPOST®は
United Therapeutics Corporationの登録商標です。



製造販売元<文献請求先及び問い合わせ先>
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷一丁目7番地
TEL 0120-189-522(くすり相談窓口)

専用アプリ「添文ナビ」で
GS1バーコードを読み取ることで、
最新の電子添文等を閲覧できます。(01)14987224090204





製造販売元<文献請求先及び問い合わせ先>
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522 (くすり相談窓口)