

在宅酵素補充療法マニュアル

(薬剤師用)

第 1 版

日本先天代謝異常学会 日本在宅医療連合学会

【目次】

1. 在宅酵素補充療法の背景
2. 在宅酵素療法に使用される注射剤について
3. 在宅酵素補充療法に関する薬剤師の役割
4. 在宅酵素補充療法における薬剤師の実務
5. 実施時の注意点
6. 緊急時の対応
7. 各酵素製剤の注意すべき副作用等

マニュアル作成ワーキンググループメンバー

【取りまとめ】

奥山虎之 埼玉医科大学ゲノム医療科希少疾患ゲノム医療推進講座 特任教授
石垣泰則 石垣泰則 医療法人社団悠輝会コーラルクリニック

【supervise】

田中藤樹 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター小児科 医長
高橋 勉 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻機能展開医学系小児科学講座 教授
窪田 満 国立成育医療研究センター総合診療部 統括部長
大橋十也 東京慈恵会医科大学医学部看護学科健康科学疾病治療 教授
酒井規夫 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻生命育成看護科学講座成育小児科学 教授
濱崎考史 大阪公立大学大学院医学研究科発達小児医学 教授
澤田甚一 大阪難病医療情報センター
中野美佐 地方独立行政法人市立吹田市民病院脳神経内科 部長
澤田 智 和泉市立総合医療センター小児科 部長
廣瀬伸一 福岡大学医学部総合医学研究センター 教授
丸山大地 福岡大学医学部小児科
蘆野吉和 山形県庄内保健所 所長
木下朋雄 和光ホームケアクリニック 院長
谷水正人 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 院長
平原佐斗司 東京ふれあい医療生協梶原診療所 研修・研究センター長
熊田知浩 くまだキッズファミリークリニック 院長
高砂裕子 (一社)南区医師会
杉森泰彦 メディパルホールディングス事業開発部 副部長
細川義裕 メディセオ AR 研修部 担当部長

【実務者】

小須賀基通 国立成育医療研究センター小児内科系専門診療部遺伝診療科 診療部長

山川裕之 慶應義塾大学病院 循環器内科/予防医療センター 専任講師

野正佳余 大阪難病医療情報センター

井上貴仁 福岡大学筑紫病院小児科 准教授

弓野 大 医療法人社団ゆみの 理事長

川越正平 あおぞら診療所 院長

戸谷 剛 はるたか会子ども在宅クリニックあおぞら診療所墨田 院長

片見明美 株式会社ヴィーナス

井手口直子 帝京平成大学薬学部薬学科 教授

串田一樹 昭和薬科大学 研究員

川名三知代 日本薬剤師会 理事

宇都宮励子 全国薬剤師在宅療養支援連絡会 副会長

長谷川寛 日本調剤株式会社在宅医療部先進在宅医療担当 部長

中谷啓二 メディパルホールディングス事業開発部 マネジャー

小野寺佑介 メディパルホールディングス事業開発部

1. 在宅酵素補充療法実施の背景

ライソゾーム病 8 疾患 11 種類の酵素製剤に関して、日本先天代謝異常学会が「保険医が投与することができる注射薬」の対象薬剤として取り扱う事が出来るよう厚生労働大臣に要望し、令和 3 年 3 月 5 日(厚生労働省告示第六十三号)の告示により、令和 3 年 3 月 6 日より(療担規則第二十条第二号ト及び療担基準第二十条第三号トの)厚生労働大臣が定める「保険医が投与することができる注射薬」の適用となった。

ライソゾーム病は、別表第 7 に掲げる疾病等の者に該当する(訪問看護業務の手引き令和 4 年 4 月版 P580)。ほかの疾病との合併症や余命については(日本先天代謝異常学会承認ガイドライン)を参照とする。

◆ライソゾーム病 8 疾患 11 製剤(訪問看護業務の手引き令和 4 年 4 月版 P167)

- ・ファブリー病(アガルシダーゼ α 、アガルシダーゼ β 、アガルシダーゼ ベータ BS)
- ・ゴーシェ病(イミグルセラゼ、ベラグルセラゼ α)
- ・ポンペ病(アルグルコシダーゼ α)
(アバルグルコシダーゼ アルファ)
- ・ムコ多糖症 I 型(ラロニダーゼ)
- ・ムコ多糖症 II 型(イデュルスルファーゼ)
(パピナフスプアルファ)
- ・ムコ多糖症 IV 型(エロスルファーゼ α)
- ・ムコ多糖症 VI 型(ガルスルファーゼ)
- ・酸性リパーゼ欠損症(セベリパーゼ α)

※別紙:ライソゾーム病酵素補充製剤対応表一覧

(用法用量・投与速度・温度管理・溶解希釈・浸透圧・フィルター・製品特徴・注意点・前投与など)

今回、保険医が投与できる酵素製剤が認められた背景には、新型コロナウイルス感染拡大の状況下で医療機関への受診が困難であることと、海外では在宅での酵素補充療法が普及していることから患者会の要望も影響している。

その結果、現状では保険薬局として、酵素補充療法の患者への医薬品や医療材料の供給、そして医師、看護師との連携を通じて患者を支えることが求められているが、患者、専門医療機関にいるライソゾーム病の専門医師もしくはそれに準ずる医師(以下「専門医」という)、特に在宅医療を行う医師(以下「在宅医」という)の状況や判断で薬局(薬剤師)は様々な立ち位置で関わる考えられる。

本マニュアルが酵素補充療法を受ける患者の支援として、薬剤師の業務の質向上のための参考となることを期待する。

2. 在宅酵素補充療法に使用される注射薬について

2.1. 院外処方可能な注射薬とは

全ての注射薬は病院、診療所内、在宅訪問時に医師は使用できるが、院外処方できない注射薬(例 フロセミド、ドーパミン製剤、ミダゾラム、ハロペリドール等)がある。しかしこれらの注射薬も適応があれば「医師の診療時の処置に使用した“処置薬剤”」として保険請求は可能である。また、「保険医が投与することができる注射薬」は処方せんを交付することができる注射薬(院外処方が可能)であるが、このうち平成20年厚生労働省告示第63号 第四 在宅医療 六 別表第九に規定する注射薬は、在宅自己注射指導管理料・間歇注入シリンジポンプ加算・持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算の算定が可能である。今回のライゾゾーム病8疾患11製剤は別表第九に規定する注射薬(いわゆる在宅自己注射可能な注射薬)ではないが、院外処方が可能な注射薬に区分される¹(令和5年5月20日時点)。

2.2 製剤の特徴

別紙「ライゾゾーム病酵素補充製剤対応表一覧」へ記載

2.3. 製剤と輸液セットの相互作用(通過性・吸着性)²

タンパク質製剤であるため、疎水性を持つ医用材料には吸着する可能性がある。そのため0.2ミクロンの親水性ポリエーテルスルホン(親水性 PES)製メンブレンフィルターが付いた輸液セットを使用することと添付文書に記載されている製剤もある。微小異物除去用のろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットは、目詰まりを起こすため使用しないこと。輸液セットのメンブレンフィルターには、ナイロン・親水性 PVDF、親水性 PTFE などがある。看護師マニュアルにはニプロフィルターセット(STFG-20ZPG)が記載されており、薬局で比較的手配しやすい中心静脈栄養用輸液セットにはポリスルホン製やナイロン製があるので、注意する。

¹ 参考：中央社会保険医療協議会 総会 (第 475 回) 資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000738233.pdf>

² 参考：「トロンボモデュリン アルファの輸液セットへの吸着性の検討」(医療薬学：2011 年 37 巻 10 号 p. 579-584) https://www.istage.ist.go.jp/article/jiphcs/37/10/37_579/_pdf

3. 在宅酵素補充療法に関する薬剤師の役割

ライソゾーム病8疾患11製剤が「保険医が投与することができる注射薬」となったことで、従来は専門医療機関に1週に1回もしくは隔週に1回、通院して点滴を受けていた患者が、医師の指示を受けた訪問看護師が在宅で点滴静注することも可能になった。そこで在宅酵素補充療法(以下「在宅ERT」という)に関する薬剤師の役割は専門医、在宅医及び訪問看護師、及び医薬品卸担当者と連携し、患者が安心・安全に在宅ERTを継続できるよう、薬学的専門性を発揮する事である。

現状では、患者の希望、状況、医師の判断によって、いくつかの連携のパターンがあり、多職種の役割を理解し、連携を進めることが重要である。

3-1 患者が自宅近くのかかりつけ医のクリニックで酵素補充療法を受ける場合

薬局薬剤師が直接酵素補充療法について関わることはないが、かかりつけの患者の場合には、酵素補充療法を受けていることを熟知し、副作用の状況、酵素製剤及び前投薬薬剤と他の処方薬との相互作用のチェック等を行い、必要時医師へフィードバックする。

3-2 薬剤が院外処方され、訪問薬剤管理指導の指示を受けた場合

当該注射薬の投与が在宅へ移行する前に行われるカンファレンスに参加することが望ましい。

カンファレンスが開催されない場合は、患者に関する情報や状態の変化に応じた治療計画があらかじめ適切に共有されるよう、働きかける。

1) 院外処方の打診を受けたら

ライソゾーム病のうち指定難病の対象範囲となる疾患は31の疾患が含まれ、発症期・重症度(表1, 2)³・病状は様々あり、利用できる医療・福祉・介護サービスも様々である。

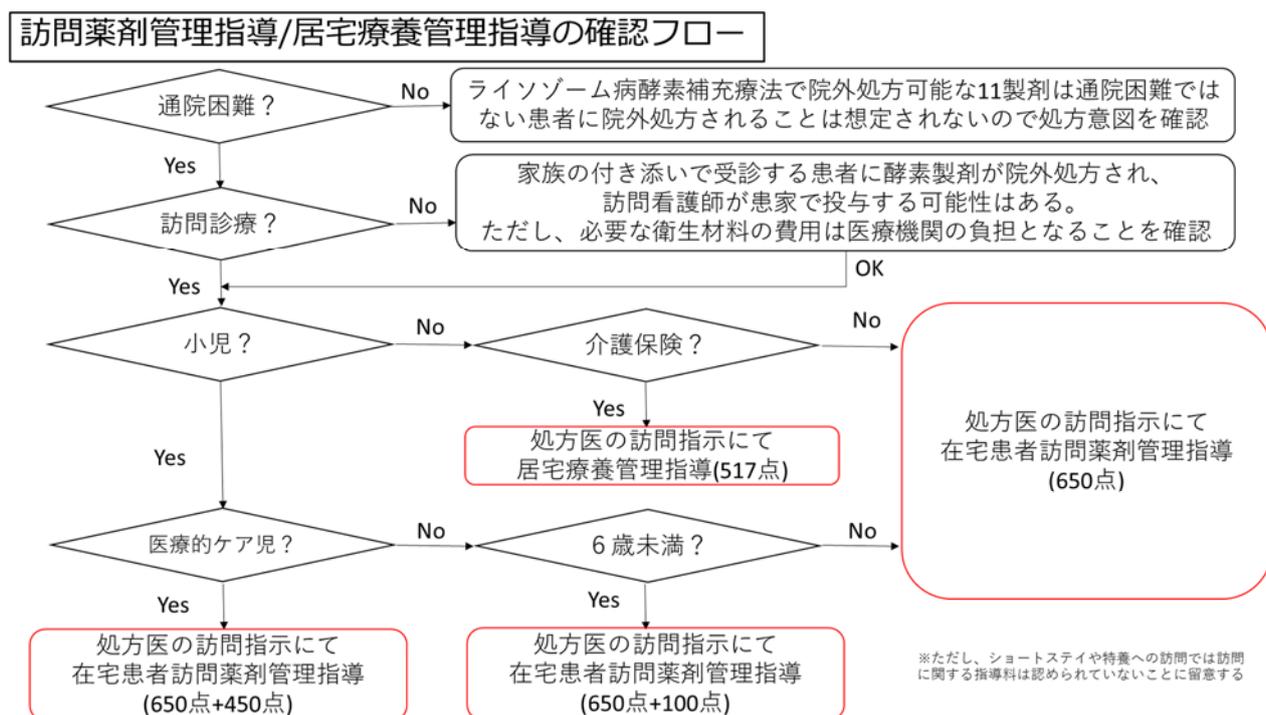
³ 巻末資料〈ライソゾーム病の重症度分類〉を参照

院外処方の打診を受けた場合は、以下の点について確認する。

1. 年齢等の基本的な情報
2. 通院困難と考えられる状況であるか
3. 現在の療養状況(入院中 or 在宅療養中)
4. 処方発行元の医療機関(打診元の医療機関から処方が発行されるとは限らない)
5. 訪問診療・訪問看護の利用予定
6. 点滴療法を受ける場所(自宅、ショートステイ、特養等)

2) 使用可能な医療制度のアセスメント

患者が利用可能な医療・介護制度を図 1 に示す。図 1. にて、赤枠で示す指導料が算定できる場合は、4-2 の衛生材料の提供が可能になる。



(令和4年4月1日施行:調剤報酬点数)

図 1. 利用可能な医療・介護制度のアセスメント

3-3 訪問指示がなく、単に薬剤の配達を要請された場合

薬局は卸業の免許はなく、図 1 に赤字で示す訪問にかかわる指導料を算定していない場合には、衛生材料・物品を届けることが、無償の労働提供として療養担当者規則違反になりかねず、注意が必要である。

3-4 無菌調製(希釈)を薬局で行う場合

ERT の酵素製剤は、数個から十数個のバイアルを溶解(溶解が必要ない製剤もあり)、溶解液に希釈して投与する。現時点ではこの希釈調製を薬局の無菌室またはクリーンベンチで行うことは想定されていないが、薬局にて希釈した製剤を提供することが可能となれば、訪問看護師の希釈調製の負担軽減にもなる。現状では解決すべき課題も多く、その課題を記しておく。

- 1) 現行の保険制度では ERT 酵素製剤の希釈は無菌製剤処理加算の対象と明記されておらず、注意が必要
- 2) 希釈後の安定性については 2-8℃で 24 時間以内の投与という指定の薬剤が多い
- 3) 希釈後の輸液を患者宅へ移動する際の振動による品質への影響に関して、現状ではデータはない
- 4) 希釈後に患者の容体悪化等で投与中止なった場合の補償はない

これらの課題については製薬企業も含めた製剤的な検討及び医療制度への働きかけが必要である。以降は現行の制度に則り、通院困難なケースにて、可能な限り高額医薬品の廃棄ロスを回避し、患者にとって安全かつ円滑な在宅 ERT の実施について記述する。

4. 在宅酵素補充療法における薬剤師の実務

4-1 薬学管理の流れ⁴

実際の在宅 ERT について、多機関多職種連携のイメージは図 2 のようになる。

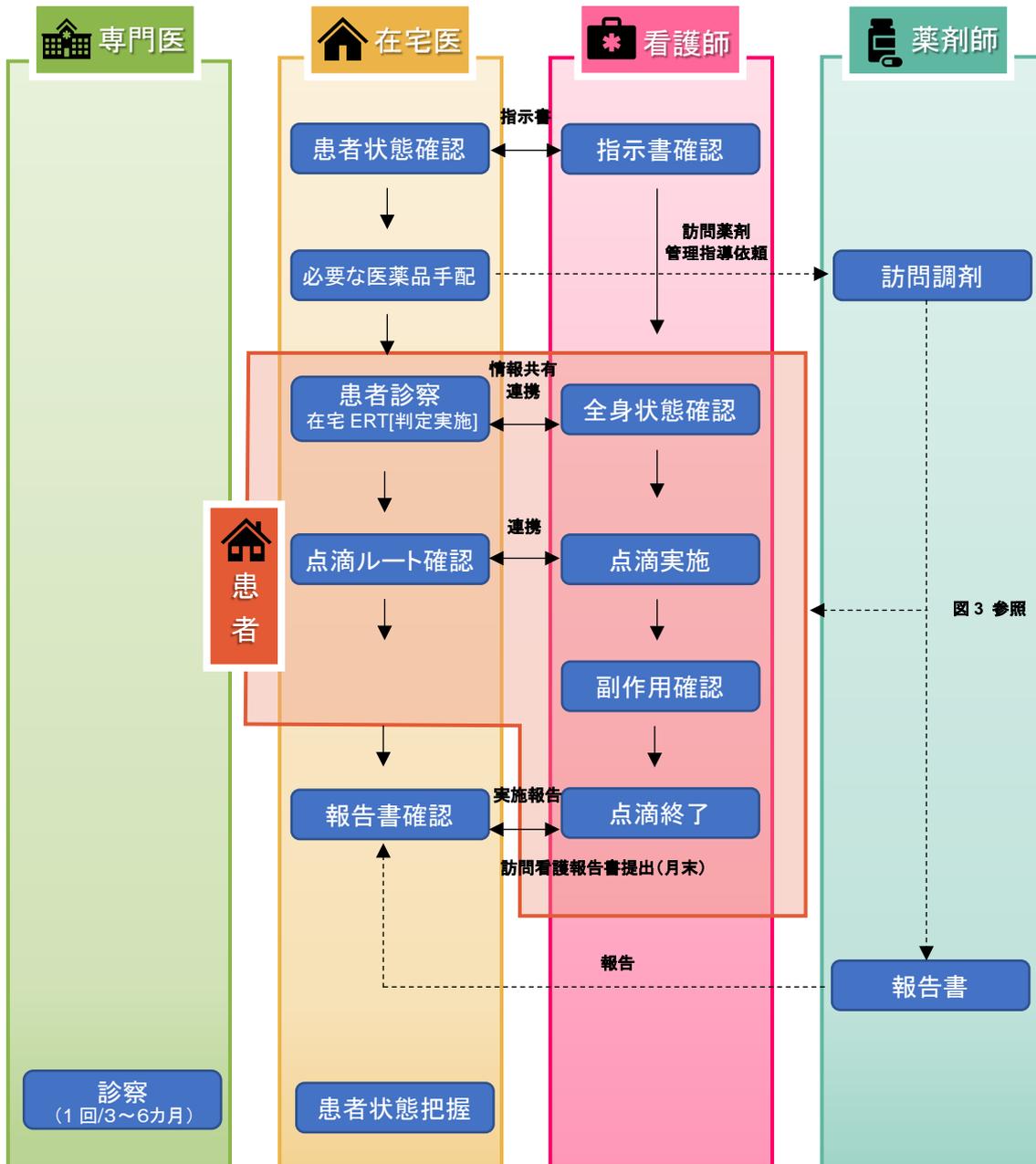


図 2. 実際の ERT 投与までの全体のイメージ図(例)

⁴ P19 「実際の ERT 投与までの全体イメージ図(例)」

在宅 ERT における薬学的管理のイメージを図 3 に示す。

院外処方せん→訪問薬剤管理指導での薬学的管理指導のフロー

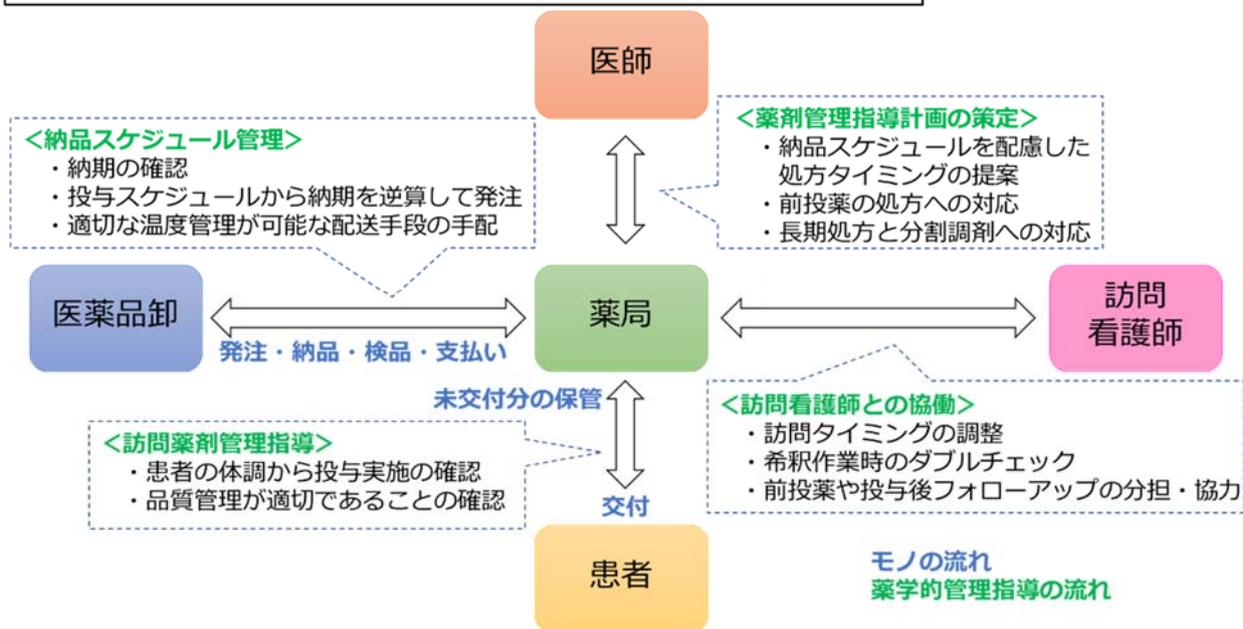


図 3. 在宅 ERT における薬学的管理のイメージ図(例)

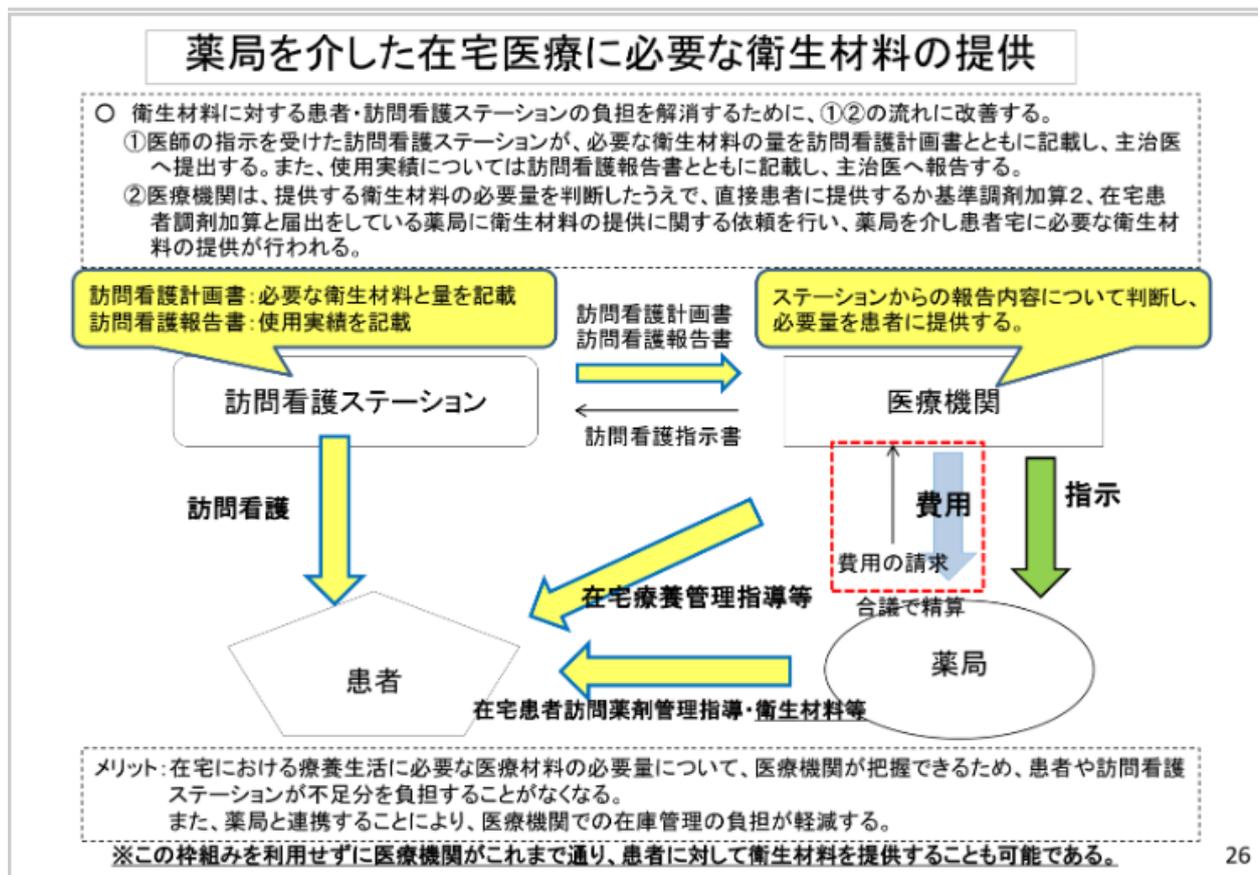
実務の流れは表 3 のようになる。

表 3. 在宅 ERT における薬局薬剤師の役割概要

処方せん応需
訪問日と時刻確認→酵素製剤発注
納品された薬剤の品質管理
薬学的管理指導計画書を作成(1 か月に 1 回は見直し)
患者宅訪問
患者の体調確認
前投薬があれば、服用確認
その他の薬剤の服用状況や残薬確認
副作用管理
体調変化や服薬状況を薬学的に判断し処方依頼、または処方変更依頼
点滴終了後の製剤ビン、(薬局から交付した輸液セットも)回収
医師へ書面にて報告(介護保険の場合にはケアマネージャーにも報告)

4-2 衛生材料の扱いについて

薬局を介した衛生材料の提供の流れを図4に示す。



(平成26年改定 診療報酬点数表改定説明会資料より⁵⁾)

図4. 薬局を介した衛生材料の提供の流れ

この制度を活用するためにも、医師も薬剤師も訪問に関する指導料を算定しておく必要がある。また、患者宅での希釈調製に必要な物品が、図4. の制度で提供可能な範囲におさまるか確認する必要がある。なお、合議清算の際に、納入価より安価で販売して、療養担当者規則違反とならぬよう注意すること。

⁵引用元：平成26年改定 診療報酬点数表改定説明会資料 P.26 (厚生労働省保健局医療課)

「平成26年度調剤報酬改定及び薬剤関連の診療報酬改定の概要」

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000039620.pdf>

4-3 医薬品・物品の供給体制のアセスメント

処方予定の注射薬および併用薬が、取引のある卸業者から納品可能であるか納期はどのくらいかかるかを確認する。特に返品は不可能な医薬品については、高額な医薬品の廃棄ロスを回避するよう、処方医と院外処方タイミングをよく話し合う。また、用時調整の注射薬であるため、薬局での調剤および薬剤師が患者宅にて調剤することはできないことに理解を求める。

4-4 医療費給付の準備

「難病の患者に対する医療等に関する法律(平成 27 年施行)」のもと、指定難病の対象疾患であることから、指定難病の医療費の給付を受ける手続きをしておく。

処方医や訪問看護師との調整がつき、院外処方に対応できることがわかったら、現在通院加療中の患者については、事前に訪問し、契約、療養環境等の確認をしておく。現在入院中の患者については、退院時カンファレンスに参加する。

退院時カンファレンス

薬剤師も可能なかぎり、患者・家族とともに専門医療機関の医師や看護師、MSW、在宅医、訪問看護師とのケースカンファレンスに参加し、在宅 ERT に必要な知識、手順、点滴管理、物品管理、緊急時の対応など、入念に打ち合わせをし、計画を立てる。患者と介護者と共に、投与手順⁶、物品リスト⁷、観察記録表⁸などを作成する。

「難病の患者に対する医療等に関する法律(平成 27 年施行)」のもと、指定難病の対象疾患であることから、地域の実情に応じて、住まいの保健師や移行期医療コーディネーター、難病診療連携コーディネーターなどとも連携し、在宅 ERT が実施できる体制を構築していく必要がある。

⁶ P29-32「点滴手順例」参照

⁷ P33「物品リスト例」参照

⁸ P34「観察記録表例」参照

4-5 初回依頼時の確認事項

在宅医からの訪問指示を受けた薬局の薬剤師は、患者情報を受け取り、在宅医、訪問看護師と連携しながら、在宅 ERT が円滑に行う事ができるよう準備する。その際在宅医に以下の情報提供を依頼する。前述のケースカンファレンスや在宅医から入手できなかった場合、患者宅へ訪問時に聴き取る。

- 1) 担当訪問看護師(あるいは訪問看護ステーション)
- 2) 通院時の専門医療機関名
- 3) 病名、処方内容(酵素製剤名と用法用量、希釈用製剤、前投与薬剤、その他の薬剤)
- 4) 必要な物品の確認
- 5) 訪問日時の確認
- 6) 病歴と療養内容
- 7) 他科受診があれば、その内容と処方内容
- 8) 家族歴
- 9) 同居の家族(直接の介護者がいるか)
- 10) 保険種別(医療・介護)介護であればケアマネージャー名と所属
- 11) 特記すべき体質
- 12) 生活上の注意
- 13) その他

※注意点

初回の処方の訪問指示が直近であると医薬品卸に発注してもスムーズに納品されない場合があるので注意する。医薬品卸に納品日と時刻を確認すること。

※ 訪問前に薬学的管理指導計画書を作成する(1 か月に 1 回は見直し)

4-6 医薬品の品質管理

- 1) 納品が処方と相違ないか、破損等ないか検品する
- 2) 訪問時まで、規定の品質管理(冷暗所保存等)を順守し、保管する
- 3) 酵素製剤を患者宅まで運ぶ際は、適切な温度管理が可能な配送手段を手配し、過度な振動を避ける

4-7 希釈調製

現在の制度では、薬剤師の患者宅での調剤は認められていないが、高額かつ希釈調製手順が煩雑な医薬品であるため、訪問看護師の希釈調製時にダブルチェック等のサポートをすることで、訪問看護師の負担軽減を図る。そのため、希釈手順(看護師マニュアル参照)は薬剤師としても把握しておくべき事項である。

4-7-1 患者宅での手順(例)

- 1) 使用 20 分前に常温にとりだし使用するために、自宅到着後に患者さんの体調を確認し、投与可能な体調であることを確認した後に、製剤(図 5)を保冷容器から出して薬液の変色、バイアル、アンプル内に微粒子の混入がないか確認をする。



図 5. 実際の製剤

- 2) 希釈調製を訪問看護師と訪問薬剤師で分担・協力して実施する。

(薬剤師が患者宅で調剤することは認められていないが、ダブルチェックなど薬剤師の日ごろの監査能力が活かせる場面は多々ある)

- 3) 今回の処方内容の説明と確認(前投薬としてのH₂ブロッカー、PPI、プレガバリン、解熱鎮痛剤等)
- 4) 副作用の有無の確認と対応(下記)
- 5) 患者や介護者へ在宅 ERT に必要な管理、観察など情報提供
- 6) 投与手順、物品表、観察記録表の確認
- 7) 患者の療養環境(投与する環境、ポジショニング、褥瘡予防、投与時間によっては余暇、排泄の配慮も含む)の確認
- 8) 療養生活に必要な社会福祉制度(介護保険や障害者総合支援法)の紹介
- 9) 家族に対しての相談やサポート
- 10) 入浴、排せつ、食事、睡眠、家族生活状況、仕事のスケジュールの確認

点滴の実際は巻末及び看護師マニュアルを参照のこと

4-7-2 点滴終了後

- 1) 薬局から提供した薬液バイアル、アンプル、ルート等の回収廃棄
- 2) 薬歴記載、訪問記録記載、医師への報告書作成送付

4-7-3 廃棄について

また、在宅医療の推進に伴い、家庭から出る医療廃棄物、いわゆる「在宅医療廃棄物」は、自治体のルールに従って家庭ゴミとして出すことが可能になってきた(環境省:在宅医療廃棄物の処理に関する取組推進のための手引き⁹⁾)。「在宅医療廃棄物」は、鋭利なもの(点滴針、点滴針のついた点滴ライン)と鋭利で無いもの(ビニールバッグ類、チューブ・カテーテル類、注射筒)に分類され、鋭利なものは医療機関(薬局)に持ち帰り廃棄することとなっている。鋭利で無いものは、家庭ゴミとして廃棄が可能である。

ただし、自治体によっては収集していない場合もあることから、提供した医療機関・薬局が持ち帰る等の柔軟な対応も必要である。

⁹⁾ 環境省「在宅医療廃棄物の処理に関する取組推進のための手引き」より

<https://www.env.go.jp/content/900534295.pdf>

5 実施時の注意点

5-1 infusion associated reaction について

すべての酵素製剤で可能性があり、腹痛、発熱/体温上昇、悪寒、下痢、喉頭浮腫、悪心、蒼白、そう痒症、発疹、頻脈、蕁麻疹、嘔吐等）が発現することがある。これらの症状があらわれた場合には、重症度により、投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤等）や緊急処置を行うとされている。

投与を中断した後に投与を再開する場合は、投与速度を下げて、忍容性を確認しながら投与する。

次回以降の投与に際しては、症状発現を防ぐために、投与前に抗ヒスタミン剤や解熱鎮痛剤等の前投与を考慮することとなる。

薬剤師は患者の過去の infusion associated reaction について把握し、前投薬の薬剤の供給および使用状況とその副作用などのチェックを行い、医師へフィードバックする。

5-2 血管外漏出について¹⁰

薬剤の血管外漏出は、痛みを伴う皮下硬結や、難治性の皮膚潰瘍の原因となる。薬剤の血管外漏出時の組織障害または静脈炎は、当該薬剤が pH8 以上、pH4 以下、浸透圧比 2 以上で生じやすいと言われている。在宅で投与可能となったライゾゾーム病治療薬はいずれも上記には該当しない。

患者側のリスク因子としては、高齢、栄養状態不良、肥満、血管・血流障害、医療者と意思疎通が困難、血管外漏出の既往、大量投与、急速投与などがある。注射剤の異物が静脈炎のリスクと考えられるため、通過に支障のない薬剤を投与する時以外は、インラインフィルターの使用が望ましい。

組織・細胞毒性がないものでも等張液に近い輸液が大量に漏れると、細胞間質等の圧力が高まり、容易に血管が伸展、圧迫され、静脈、動脈の閉塞が生じる。その結果、虚血等により皮膚及び皮下組織の壊死が発生

¹⁰ 参考：日本がん看護学会緩和医療学会 編

外来がん化学療法看護ガイドライン 1 抗がん剤の血管外漏出およびデバイス合併症の予防・早期発見・対処 2014 年版. 金原出版 (2014)

する。

体制整備としては医療スタッフ間で血管外漏出、静脈炎発現時の対応に関して、医療情報等をあらかじめ共有し、マニュアル整備、必要な薬剤やキットを用意する等、体制を整えておく。

6. 緊急時の対応

緊急事態が発生した場合には、緊急連絡先を記した連絡カード(図 6)に記載している医療機関に速やかに連絡し対応を依頼する。その際、在宅医・専門医にも経過・状況を報告する。専門医には、あらかじめ地域の大学病院等の連携を依頼しておく。



(図 6) ファブリー病の患者会の連絡カード例
(左: ふくろうの会の緊急カード、右: アメリカの患者会緊急カード)

7. 各酵素製剤の注意すべき副作用等

※以下、各添付文書より抜粋(別紙「ライソゾーム病酵素補充製剤対応表一覧」参照)

カヌマ点滴静注液 20 mg

- ・卵又は卵製品に対する全身性の過敏症の既往歴のある患者
- ・本剤投与後に一過性に脂質異常(血中コレステロール、トリグリセリドの上昇)の増悪が認められることがある。
概ね投与後 2~4 週間以内に発現が認められ、投与後 8 週間以内に改善がみられる。
- ・その他の副作用、感染症および寄生虫症 5%未満: 尿路感染
- ・抗薬物抗体産生

全臨床試験に参加した患者 125 例中 19 例(15%)において、本剤投与開始後 1 回以上の抗薬物抗体が確認され、抗体陽性を示した患者 19 例中 11 例(58%)に中和抗体が確認された。抗体陽性を示した患者の内訳は幼児から成人で 9/106 例(8 %)、乳児で 10/19 例(53%)であり、これらの抗体陽性患者の抗体が陽性になる最初の期間の中央値は、幼児から成人で 57 日(最短 23 日、最長 620 日)、乳児で 57 日(最短 36 日、最長 418 日)であった。また、乳児期発症の急速進行性のライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(ウォルマン病)患者を対象とした海外臨床試験において、ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症の原因遺伝子である LIPA 及びその隣接遺伝子 CH25H が両アレルとも完全欠失している患者 3 例に中和抗体の発現による治療効果の減弱が認められた。

ナグラザイム点滴静注液

- ・睡眠時無呼吸はムコ多糖症 VI 型患者によく認められる症状であり、抗ヒスタミン剤の前投与が無呼吸のリスクを増加させる可能性があるため、本剤の投与開始前に気道開存性の評価を行うことが望ましい。
睡眠時に酸素補給又は持続的気道陽圧等の呼吸補助を実施している患者では、本剤投与中に infusion reaction が発現した場合や抗ヒスタミン剤投与に起因する極端な傾眠状態が発現した場合に備え、これらの呼吸補助処置を直ちに実施できるように準備をしておくこと。
- ・ネフローゼ症候群(膜性腎症等)(頻度不明)免疫複合体を介した反応としてネフローゼ症候群(膜性腎症等)

があらわれることがある。なお、投与の継続及び再投与の際はリスクとベネフィットを考慮すること。

- ・その他の副作用、筋骨格系及び結合組織障害：関節痛、靭帯弛緩

ピミジム点滴静注液

- ・重大な副作用

重大な infusion reaction（本剤投与中又は投与終了翌日までに発現する反応）（5.4%）：重篤な infusion reaction として、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与中及び投与後は観察を十分に行うこと。

- ・その他の副作用

免疫系障害：過敏症（10%未満）

一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、悪寒、疲労（10%以上）

神経系障害：頭痛（10%以上）、めまい（10%未満）

胃腸障害：嘔吐、悪心、下痢、腹痛、上部腹痛、口腔咽頭痛（10%以上）

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難（10%未満）

エラプレース点滴静注液

- ・市販後調査：蕁麻疹 35 例（20.3%）、発熱 20 例（11.6%）、発疹 19 例（11.0%）、喘鳴 10 例（5.8%）、紅斑 8 例（4.7%）。このうち、小児症例 102 例中 56 例に副作用が認められ、小児のみで複数発現した副作用は、気管支炎、アナフィラキシー、腫脹及び注入に伴う反応各 3 例（2.9%）、血小板減少症、不眠症、気分変化、上気道の炎症及び下痢各 2 例（2.0%）であった。

- ・その他の副作用、腎および尿路 5%未満：遺尿、夜間頻尿

- ・抗体産生：海外におけるプラセボ対照試験及びその非盲検継続試験では、本剤の投与を受けた被験者 94 例（注）中 47 例（50.0%）に抗イデュルスルファーゼ IgG 抗体が発現した。IgG 抗体陽性被験者では陰性被験者に比べ尿中 GAG 濃度の減少効果は弱かったが、本剤の有効性に与える抗体産生の影響は不明である。また、抗体陽性被験者では、陰性被験者に比べ infusion reaction が発現しやすい傾向にあったが、抗体産生

に関わらず、全体的な発現頻度は、本剤の投与継続に伴って、経時的に減少した。プラセボ対照試験では、抗体陽性被験者のうち、5 例に中和抗体の産生が認められた。

アウドラザイム点滴静注液

- ・国内製造販売後使用成績調査等：特定使用成績調査(全例調査)では、安全性集計対象症例 50 例中 19 例(38%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、蕁麻疹、発熱各 7 例(14%)、紅斑、そう痒症、発疹各 3 例(6%)、咳嗽、顔面浮腫、倦怠感各 2 例(4%)であった。
- ・その他の副作用、代謝 5%未満：体重増加、低カリウム血症、低マグネシウム血症
- ・その他の副作用、消化器系 5%未満：下痢、消化不良、口内乾燥、歯肉増生、変色歯

リプレガル点滴静注液

- ・本剤の投与中又は投与終了後 1 時間以内に infusion related reaction があらわれることがある。主な症状は発熱、倦怠感、四肢疼痛、胸部不快感、悪寒、顔面潮紅であり、頭痛、呼吸困難、腹痛、嘔気、胸痛、そう痒、浮腫、じん麻疹等のアレルギー反応を伴うこともある。Infusion related reaction は、通常本剤による治療開始 2~4 ヶ月で発現するが、1 年以降に発現する例も報告されている。
- ・心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後 24 時間以内に、infusion related reaction に関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。
- ・その他の副作用：顔面潮紅(ほてり)(20.8%)、悪寒(20.8%)、発熱(19.5%)、疼痛(四肢疼痛、下肢痛等)(11.7%)、嘔気(11.7%)

アガルシダーゼベータ BS 点滴静注

- ・血液およびリンパ系 5%以上：白血球数増加
- ・感染症および寄生虫症 5%未満：尿路感染

ファブラザイム点滴静注

- ・国内製造販売後使用成績調査等：使用成績調査および特定使用成績調査において、安全性解析対象症例 381 例中 125 例(32.8%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められ、主な副作用は「発熱」44 例(11.5%)、「悪寒」34 例(8.9%)、「頭痛」15 例(3.9%)、「発疹」13 例(3.4%)、「呼吸困難」10 例(2.6%)等であった。
- ・IgG 抗体産生：国内のファブリー病患者 13 例中 11 例(85%)及び海外における臨床試験の対象患者 121 例中 95 例(79%)でアガルシダーゼ ベータ(遺伝子組換え)に対する IgG 抗体が発現した。抗体を発現した本邦のファブリー病患者 11 例中 7 例(64%)、海外の患者 95 例中 83 例(87%)は、投与開始から 3 ヶ月以内に認められた。海外における 54~60 ヶ月の投与期間中、50%以上の患者で IgG 抗体価がピーク時と比較して 1/4 以下に低下、あるいは放射免疫沈降法(RIP 法)で検出限界以下となった。なお、アナフィラキシーショックはみられておらず、IgG 抗体の産生に伴い効果が減弱したという報告はない。

マイオザイム点滴静注

- ・本剤投与中又は投与終了後数時間以内に infusion associated reaction が発現することがあるので、投与終了後も患者の状態を観察すること。本剤投与により infusion associated reaction が現れた場合、投与速度の減速又は投与の一時中止、適切な薬剤治療(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は抗炎症剤等)、もしくは緊急処置を行うこと。なお、投与速度が速い場合には infusion associated reaction が起こりやすい傾向がある。
- ・特定使用成績調査(全例調査)では、安全性集計対象症例 92 例中 33 例(35.9%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、蕁麻疹 17 例(18.5%)、発熱 5 例(5.4%)、咳嗽、喘鳴、紅斑、発疹各 4 例(4.3%)、血圧低下、酸素飽和度低下各 3 例(3.3%)、喘息、下痢、そう痒症各 2 例(2.2%)であった。(再審査終了時)
- ・免疫関連反応(頻度不明)：本剤の使用中に、免疫複合体を介すると考えられる反応により皮膚壊死、皮膚潰瘍、関節痛、関節腫脹、ネフローゼ症候群、蛋白尿、血尿等が発現することがある。患者の状態を十分に観察するとともに必要に応じ尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮するなど、適切な処置を行うこと。

・その他の副作用、精神系 5%未満：激越、易刺激性、不眠症、落ち着きのなさ。

セレザイム静注

- ・本剤投与により過敏症が発現することがある。临床上重大な症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置の後、経過を見ながら再開を考慮すること（抗ヒスタミン剤の前投与や点滴速度を下げる等の処置により、本剤の投与が継続可能であった）。
- ・本剤を投与中の患者は、貧血の十分な改善効果を得るために適切な鉄剤の補給を行うこと。
- ・副作用：承認時までの臨床試験において、5 例中 2 例に副作用が報告され、その内訳は洞性頻脈、湿疹、紅斑の各 1 件であった。市販後の使用成績調査等における総症例 110 例中 30 例(27.3%)に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。その主なものは、蕁麻疹 5 例(4.55%)、発熱 4 例(3.64%)、嘔吐 3 例(2.73%)、ALT(GPT)上昇、頭痛、湿疹、各 2 例(1.82%)であった（再審査結果時）。
- ・その他の注意：肺高血圧症はゴーシェ病の既知の合併症である。海外において本剤を投与中の患者に肺高血圧症が認められたとの報告があるので、患者が呼吸器症状を呈した場合は肺高血圧症の有無を検討し、適切な処置を行うこと。

ビプリブ点滴静注

- ・貧血の十分な改善効果を得るために、鉄が不足している場合は鉄剤の補給を行うこと。
- ・重大な副作用
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。
Infusion reaction（本剤投与中又は投与開始 24 時間以内に発現する本剤投与と関連する反応）（頻度不明）
重篤な infusion reaction として、アナフィラキシーをおこすことがあるので、投与中及び投与後も観察を十分に行い、重篤な infusion reaction が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、本剤の投与中に infusion reaction（頭痛、浮動性めまい、低血圧、高血圧、悪心、疲労、無力症、発熱等）があらわれた場合には、重症度に応じて投与速度を下げるか、一旦投与を中止し、適切な薬剤治療（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤又は副腎皮質ホルモン剤の投与）や緊急措置を行うこと。

・その他副作用

神経系障害:頭痛、浮動性めまい(5%以上)

胃腸障害:悪心(5%以上)、腹痛/上腹部痛(1~5%未満)

筋骨格系及び結合組織障害:関節痛、背部痛(5%以上)、骨痛(1~5%未満)

臨床検査:活性化部分トロンボプラスチン時間延長(1~5%未満)、中和抗体陽性(頻度不明)

全身障害:疲労、無力症、体温上昇、胸部不快感(1~5%未満)

血管障害:潮紅、高血圧、低血圧(1~5%未満)

心臓障害:頻脈(1~5%未満)

皮膚及び皮下組織障害:発疹、じん麻疹、アレルギー性皮膚炎、そう痒症(1~5%未満)

呼吸器、胸郭及び縦隔障害:呼吸困難(1~5%未満)

点滴手順(例)

点滴施行手順

1. (薬品名: _____)は、適切な場所で冷蔵保存する。

保冷バッグに保冷剤を入れ訪問時に持参する。(____V/回)

訪問時:(薬品名: _____) ____V, 必要物品(下記画像参照)

必要物品;副作用出現時の使用薬剤ボックス、その他、ファイルなど

バイタルセット(血圧, 体温, SpO2)は、本人持ちもしくは共用のものを使用し測定する。



(図1)酵素製剤の例

2. 自宅に到着したらバイタル測定の前に保冷バッグから酵素製剤を出し室温になるまで放置(20分程度)。
調剤前に本剤の変色、バイアル内に微粒子が含まれていないかの確認をする。各バイアル目視検査。変色、微粒子混入したものは使用しない。



(図2)必要物品の例

3. 点滴の準備をする。コアレスニードル+フィルターセットを繋ぎ準備する。(※インラインフィルターなどが必要であるかは、適宜酵素剤の添付文書もしくはライソゾーム病酵素剤対応表一覧を確認する必要がある。)



(図3)フィルターセットの例

4. 生食 ____ ml 点滴バッグより、 ____ cc シリンジ 2 本分、合計 ____ ml を抜き、点滴後のルートフラッシュの
為に取り置きしておく。(____ cc シリンジに生食 ____ cc が入ったものが 2 本出来ている状態)
5. (薬品名: _____) を生食バッグ(内容量 ____ ml になっている)にゆっくり添加し静かに混和する。
(薬品名: _____) は泡立ちやすいため注意が必要！！急激な振盪溶解は避ける！！
6. 投与前に再度微粒子混入を目視検査する。肉眼で確認できる粒子のない無色透明な液のみを使用する。
7. 生食バッグと点滴ルートを接続し、ルートを満たす。
8. _____ ポンプにルートをセットする。
9. 患者の準備(患者の状態により、リビングに座って施行されることを希望されています。急変時はベッドも
しくはソファーに移乗することになると説明しています。)
バイタル測定、観察をする。観察用紙にバイタルなどの観察項目の記入を開始する。
観察ポイント: バイタル測定、皮疹など皮膚の状態、掻痒感、頭痛、嘔気、嘔吐

急変時には、速やかに在宅医へ連絡し指示を仰ぐ。
10. 抹消あるいは CV ポートより点滴をする。
2 回消毒をする。(ポート部観察、刺入、固定)
最初の ____ 分間: ____ ml/h
____ 分後異常がなければ ____ ml/h にアップ(輸液開始から ____ 分後)
更に ____ 分後異常がなければ ____ ml/h にアップ(輸液開始から ____ 分後)
更に ____ 分後異常がなければ ____ ml/h にアップ(輸液開始から ____ 分後)
更に ____ 分後異常がなければ ____ ml/h にアップ(輸液開始から ____ 分後)
終了まで、 ____ ml/h で施行

_____ml までアップし異常なければ、終了まで退席。

※ 点滴のスピードの方法は、専門病院で専門医があらかじめ設定をして、在宅でも無理がないものを提案する。もし、在宅 ERT で何かしらの問題点がある場合は、適宜専門医へ報告をする。

終了したら、ご家族の方か、看護師が、生食フラッシュ、抜針をする。

フラッシュの方法

- ① 点滴バッグ内の(薬品名: _____)+生食がほぼ終了したら、バッグ内に、取り置きしておいたうちの 1 本の _____cc 生食を注入し、自然落下にて注入する。
- ② 点滴バッグ内の生食が落ちきったら、コアレスニードルのクレメンを止め、もう 1 本の _____cc 生食を注入し陽圧をかけながらクランプしロックする。

抜針し点滴終了。

終了時のバイタルを測定し、観察をする。

酵素補充療法 物品リスト

	物品名	診療所 (医師)	診療所 (看護師)	訪問看護師	薬剤師	その他
点滴関連	酵素製剤 ()					
	点滴のライン					
	シリンジ					
	注射針					
	点滴持続用ポンプ カフティーポンプ					
	点滴用架台					
	生理食塩水					
	注射用水					
緊急対応薬	アドレナリン注シリンジタイプ					
	抗ヒスタミン					
	ステロイド					
その他薬剤	生理食塩液					
	等張液					
その他備品	血圧計					
	酵素飽和度モニター					
	体温計					
	聴診器					
	バックバルブマスク					

医療器具の廃棄は、基本的に供給した施設が回収する。チーム医療として他業種との連携による回収も考慮する。

観察記録表例

点滴[Lot: _____ 期限: _____]

年 月 日()

氏名: _____ ID: _____ 本日の体重()kg

前投薬内服の有・無(薬剤名: _____)

ルート確保: 生理食塩 _____ ml(_____ - _____ ml) 部位: _____

	開始前	15 分後	30 分後	…	60 分後	…	終了時
担当者 (医師/看護師/家族)							
時間							
血圧		/	/	/	/	/	/
脈拍		/	/	/	/	/	/
体温		/	/	/	/	/	/
呼吸		/	/	/	/	/	/
SpO2		/	/	/	/	/	/
積算量 mL (合計 mL)		mL ()	mL ()		mL ()		
流量変更 mL/hr	mL/hr ()	mL/hr ()	mL/hr ()		mL/hr ()		
皮疹の有無	有・無	有・無	有・無		有・無		有・無
皮疹部位							
掻痒感	有・無	有・無	有・無		有・無		有・無
頭痛	有・無	有・無	有・無		有・無		有・無
嘔気・嘔吐	有・無	有・無	有・無		有・無		有・無
その他の症状							
看護師印							

終了時間(:)

(巻末資料)

<ライソゾーム病の重症度分類>¹¹

表 1. 乳幼児型

Stage1	身体的異常 ^{※1} はあるが、ほぼ月齢(年齢)相当の活動が可能である。
Stage2	身体的異常 ^{※1} 又は運動(知的)障害のため月齢(年齢)に比較し軽度の遅れを認める。
Stage3	身体的異常 ^{※1} 又は運動(知的)障害のため中等度の遅れを認める。(DQ=35~50)
Stage4	身体的障害又は運動(知的)障害のため高度の遅れを認める。(DQ<35)
Stage5	寝たきりで呼吸・循環・肝・腎機能不全のため高度の医療的ケアが必要

※1 身体的異常: 哺乳障害、刺激過敏、痙攣、視力障害、特徴的な顔貌、関節拘縮、骨格変形、肝脾腫、心不全症状、腎不全症状など。

なお、両方のアレルに遺伝子変異を有するが無症状(例: 患者の同胞)なものは参考基準として重症度基準には含めない。

表 2. 若年・成人型

Stage1	症状 ^{※2} があるが、就労(就学)可能
Stage2	日常生活は自立しているが、就労(就学)不能
Stage3	日常生活上半介助が必要(中等度障害)
Stage4	日常生活上全介助が必要(高度障害)

¹¹ 引用元: 難病情報センターHP ライソゾーム病(指定難病19)より
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4061>

Stage5 :	寝たきりで吸引等の高度の医療的ケアが必要
----------	----------------------

※2 症状:認知症・精神症状、痙性麻痺、関節拘縮、小脳失調、不随意運動、視力障害、筋力低下、
難聴、痙攣、疼痛発作、心不全症状、腎不全症状など