



2021年1月27日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

日本先天代謝異常学会  
理事長 奥山 虎之



ライソゾーム病 8 疾患に対する 11 種類の酵素製剤を「保険医が投与することができる注射薬の対象薬剤」へ追加することの要望

ライソゾーム病は、細胞内小器官の一つであるライソゾームの中に局在する加水分解酵素(以下ライソゾーム酵素)の先天的な機能低下に起因する遺伝性疾患である。酵素活性の低下に伴い、分解できなくなった中間代謝産物が体内に蓄積し発症する。加齢とともに重篤化する進行性の疾患である。

酵素補充療法は、疾患の原因となっているライソゾーム酵素を製剤として体外から補充することで酵素活性を高め、症状の進行を抑制する治療法である。現在、ライソゾーム病 8 疾患に対し 11 製剤が日本では認可されている。疾患名と酵素製剤名を下表に示す。

疾患名	薬剤名
ゴーシェ病	イミグルセララーゼ、ベラグルセララーゼ アルファ
ポンペ病	アルグルコシダーゼ アルファ
ファブリー病	アガルシダーゼ ベータ、アガルシダーゼ アルファ アガルシダーゼ ベータ BS
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
ムコ多糖症 IV 型	エロスルファーゼ アルファ
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 アルファ

ライソゾーム病の症状は個々の疾患により異なるが、酵素補充療法は、多くのライソゾーム病で認める呼吸器障害、心臓障害(心臓弁膜症や心筋障害)、骨関節症状、肝脾腫、腎障害などの症状の改善や進行抑制に有効である。しかし、1回の投与で得られる効果は一時的であり、1~2週間に1回、1~4時間程度の時間を要する点滴静注を一生継続する必要がある。定期的な投与のために、通院を一生継続することの負担は少なくない。特に、病態が進行し歩行障害や寝たきりなどの高度の障害を有する小児患者や成人患者などでは、本人や保護者の負担はさらに大きくなる。

現在、日本では酵素製剤の投与は医療機関でのみ実施されている。ライソゾーム病患者の中には、酵素製剤の投与に伴う投与関連反応(発熱、発疹、アナフィラキシー)などを認めるため、投与中の注意深い観察を必要とする患者もいる。これらの患者の酵素補充療法は医療機関で実施すべきと考える。しかし、一方で前述の投与関連反応は適切な前投薬などで制御可能であり、実際に数年間特に問題なく投与が継続できて



いる患者も少なくない。

ヨーロッパ、北米・南米の諸国などでは、一定の条件がクリアできれば酵素補充療法は在宅医療の対象と考えられており、訪問看護師による点滴治療を受けることができるが、日本ではそれが認められていない。新型コロナウイルス流行下でも、患者は頻回の定期的な専門施設への通院を余儀なくされている。多くのライソゾーム病患者は、呼吸・循環器系の合併症を有しており、若年患者でも新型コロナウイルス感染症のハイリスク患者と考えられる。市中感染が流行する時期では、通院中や医療機関での感染リスクを懸念する患者も多い。

上記に鑑み、一定期間酵素補充療法を医療機関で実施し、投与関連反応を適切に制御できることを厳密に確認できた患者に対し、投与を許可するという条件下で上記 11 製剤を「保険医の投与することができる注射薬」に加えることを強く要望する次第である。



## 【追記】

1) 「投与関連反応 (IAR: Infusion associated reaction) は適切な前投薬などで制御可能であり、実際に数年間特に問題なく投与が継続できている状況について」

ファブリー病、ゴーシェ病、ポンペ病で、各点滴製剤について、投与関連反応 (IAR: Infusion association reaction) と、有害事象 (AE: adverse event) の、evidence を、できる限り列挙した。

### 1) -1 ファブリー病

#### ① アガルシダーゼ $\alpha$ における投与関連反応 (IAR) について

「Safety and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: Post-marketing surveillance in Japan」 (Sasa H. et al. :Mol Genet Metab, 126 (4) :448-459, 2019)

- ・アガルシダーゼ $\alpha$  (リプレガル) の長期使用成績調査の報告。
- ・調査例数 493 例で、副作用発現症例数は 121 例 (24.5%) である。頻度としては、発疹 (26.0%)、倦怠感 (20.9%)、四肢痛 (12.8%)、下痢 (9.9%) であった。

#### ② アガルシダーゼ $\beta$ における投与関連反応 (IAR) について

「Long-Term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease」 (William R et al, Am. J. Hum. Genet. 75:65-74, 2004)

- ・アガルシダーゼ $\beta$  (ファブラザイム) 海外第Ⅲ相試験における IAR の発現率
- ・海外第Ⅲ相臨床試験における IAR 発現率は、0~6 ヶ月で 66%、6~12 ヶ月で 59%、12~18 ヶ月では 46%、18~24 ヶ月で 29%、24~30 ヶ月で 21%、30~36 ヶ月では 14%、掲示的に減少傾向であった。
- ・大半の有害事象 (Adverse Event:AE) は投与中に発生したものであり、一般に軽度かつ忍容性あり (悪寒、温度感覚変化、発熱、吐き気、頭痛、鼻づまり等)、注入速度の低下と薬剤管理で対応可能であった。
- ・延長試験 30 ヶ月目までに 8 名が離脱 (自発的理由 4 名、プロトコール除外 3 名、死亡 1 名) であった。
- ・アナフィラキシーを起こした患者はいなかった。
- ・重篤な AE は 8 名が経験 (頻脈、高血圧、蕁麻疹、胸痛、喉の圧迫感、発熱、悪寒等)。
- ・下記を満たした被験者は Home Infusion 対象になり得た。

過去 4 か月以内 (少なくとも 8 回の投与) に IAR なし、臨床症状の安定が認められている。最低 4 回は同じ注入速度で投与ができており、投与中の重篤な AE





が無い。

## 1) -2 ゴーシェ病

### ① The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719206002976?via%3Dihub>)

- ・ 1994～2004年のイミグルセラゼ（セレザイム：サノフィ社）長期安全性の国際レビュー。
- ・ 承認後初期（1994～1997年）、計59件のAEうち44件が関連有り（もしくは評価なし）と報告されたが、44例全てでイミグルセラゼ治療が継続されている。
- ・ AEには吐き気、嘔吐、頭痛、そう痒症、蕁麻疹、発疹、胸痛／圧迫感、倦怠感／無力症、紅潮、呼吸困難が含まれていた。これらAEの大半は投与速度低下and/or 解熱薬／抗ヒスタミン薬等の前投薬でControllableであり、さらなる治療を必要としなかった。
- ・ 後期（1997～2004年）、1997年末時点で1431名、2004年末で約4200名の患者がイミグルセラゼを投与されていた（途中供給問題で他剤切替等の影響はあり）。
- ・ 当期間でAE発現のあった患者4名のみ酵素補充療法を中止、その4名のうち3名は高齢者であり治療中断がAE／忍容性に直接関係していたかどうかは、不明と記載。

### ② 日本人ゴーシェ病患者におけるセレザイム8年間の製造販売後調査結果による有効性と安全性の検討（井田博幸, 他：小児科診療 76; 1325-1334, 2013）

- ・ 1998年3月～2006年3月までの8年間、イミグルセラゼ市販後調査に登録された110例。
- ・ 副作用は110例中30例（27.3%）に認められ、主な副作用は蕁麻疹5例、発熱4例、嘔吐およびACE増加が3例、ALT上昇、頭痛および湿疹が各2例であった。
- ・ 全体で22例（20%）に過敏症が発現、アナフィラキシー様反応を呈した患者はいなかった。
- ・ 临床上大きな問題となるものは認められず、長期にわたり忍容性は良好であった。



### 1-3) ムコ多糖症

① Safety and efficacy of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome): a post-marketing study in Japan (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342708/>)

- ・ムコ多糖症Ⅱ型（ハンター症候群）の酵素補充療法におけるイデュルスルファゼ（エラプレース）の安全性と有効性：日本における長期使用に関する特定使用成績調査である。
- ・観察期間8年、登録された172例中145例が安全性解析対象例。
- ・計40名の患者が途中で調査中止となっているが、うち副作用を理由とした離脱は5名であった。（他の理由：死亡18名 ※薬剤との因果関係無し／原疾患進行等17名、因果関係不明1名 転院12名、HSCT／臍帯血幹細胞移植による投与中止7名等）。
- ・本調査における副作用発現率は48.3%（70/145例）、主な副作用は蕁麻疹、発熱、発疹、喘鳴、紅斑であった。

### 1-4) ポンペ病

① Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559584/>)

- ・日本人ポンペ病患者におけるアルグルコシダーゼ アルファ（マイオザイム）の長期使用における安全性・有効性を検討した大規模調査（市販後調査からの結果）。
- ・対象は2007～2016年の9年間にマイオザイムによる治療を施行した92名、うち同意が得られた73名が安全性解析対象症例。
- ・73例中29例に145件の因果関係が否定できないAEが認められたが、重篤なAEは認められず、良好な忍容性が認められた。
- ・AEによる投与中止例は認められなかった。
- ・一方で、薬剤と関連性のあるAEの累積発現率はERT開始後急速に増加する傾向があり（0～2年で24.8%増加）、その後は緩徐に増加する傾向（2～9年で20.9%増加）がみられた。



2) 「ヨーロッパ、北米・南米の諸国などでは、一定の条件がクリアできれば酵素補充療法は在宅医療の対象と考えられており、訪問看護師による点滴治療を受けることができるが、日本ではそれが認められていない。」

ライソゾーム病においては 海外（主にヨーロッパ、オーストラリア、アメリカ）では在宅酵素補充療法が認可され、治療が行われている。酵素補充療法の疾患としては、ファブリー病、ムコ多糖症（MPS）、ゴーシェ病、ポンペ病などがある。海外において、ムコ多糖症（MPS）、ファブリー病、ポンペ病での在宅酵素補充療法（ERT）を施行している報告書をまとめた。

## 2) ー1 ムコ多糖症

① アメリカ：Burton K, et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 101 (2010) 123-129 「Home Treatment With Intravenous Enzyme Replacement Therapy With Idursulfase for Mucopolysaccharidosis Type II - Data From the Hunter Outcome Survey」

- ・ Hunter Outcome Survey レジストリーにおける、MPSII 型患者の在宅 ERT に関する報告。
- ・ ERT を受けた 421 名の患者のうち 92 名（21.9%）が在宅治療を受けた。
- ・ 少なくとも 12 ヶ月の在宅 ERT を受けた 59 名中 2 名に 5 回の点滴関連副作用（IAR）が起きたが、軽度と分類された。
- ・ 家庭で発生した全ての点滴関連副作用（IAR）は家庭にて対処可能であった。

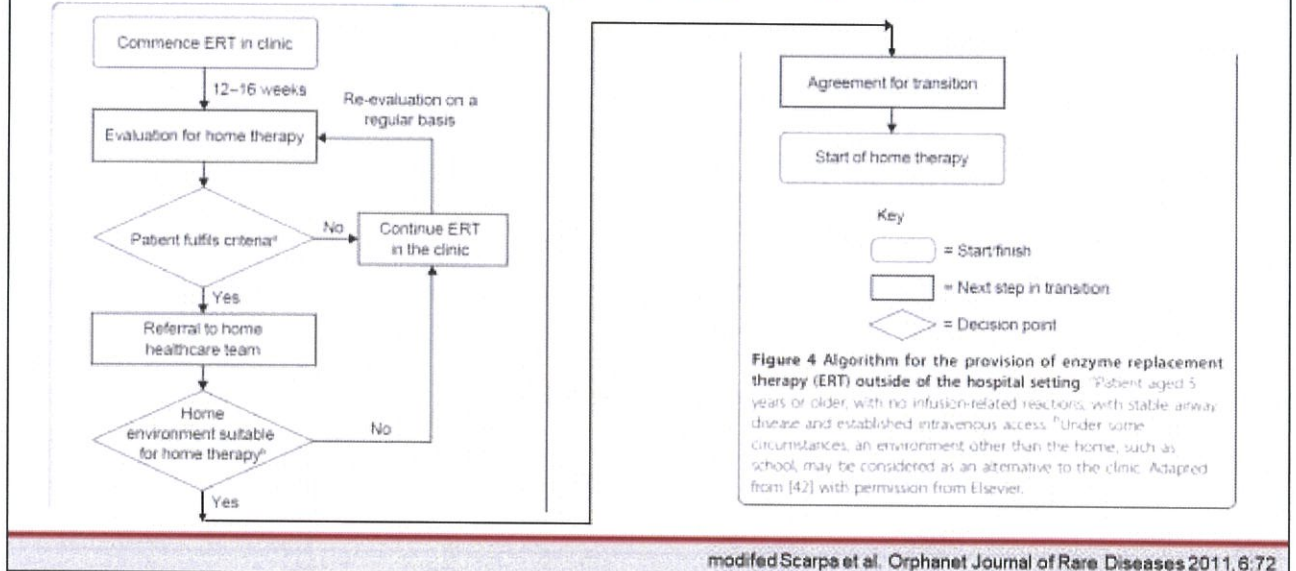
② イタリア：Scarpa M, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 7;6:72.

「Mucopolysaccharidosis Type II: European Recommendations for the Diagnosis and Multidisciplinary Management of a Rare Disease」

- ・ 在宅酵素補充療法を行う際は安全性の確保が最も重要であり、病院からの移行を管理する為の厳密なプロトコールが設定されている（(図 1)、(図 2)）。



## ムコ多糖症における在宅点滴(酵素補充療法含む)に関する フローチャート(ヨーロッパ)



(図 1) ムコ多糖症における在宅点滴 (酵素補充療法含む) に関するフローチャート (ヨーロッパ)

## ムコ多糖症における在宅点滴(酵素補充療法含む)に関する クライテリア(ヨーロッパ)

Minimum requirements for transfer	Details
<b>Patient</b> Well established on intravenous therapy	Most individuals who develop infusion-related reactions will have experienced them in the first few months or months of treatment. Patients aged 5 years or older with no infusion-related reactions and stable airways may therefore be transferred to home therapy after a minimum of 16 infusions. Younger patients, in those with airway disease, may require longer than this before transfer is considered.
Free of infusion-related reactions	Patients should either have never experienced an infusion-related reaction or, if they have, should be free of reactions for 6 weeks preceding the initiation of home therapy and be on a stable dose of oral pre-medication or receiving no pre-medication before home therapy is considered.
Should generally be aged 2 years or older	It is important that all patients are considered for home therapy on an individual basis. Most patients transferred to home therapy have been aged 5 years or older (11), but there is now increasing experience with the youngest age groups. Patients as young as 2 years may be suitable for transfer to home therapy provided that they have stable venous access (usually a TIVA) in this group, they have had no infusion-related reactions during the preceding 6 months and that they have received infusions in hospital for an extended period (e.g. 12 months) before transfer.
Stable airway disease	Patients must have stable upper and lower airways in order to be considered for home therapy. The effect of infection-related reactions may be much more severe in patients with significant airway disease than in those with healthier airways. In addition, patients with airway disease may be affected to a greater extent by aerosolised drugs than patients with healthier airways. Patients with significant airway disease may therefore require an extended period receiving infusions in hospital prior to transfer to home therapy.
Established intravenous access	The patient should have either good veins for regular peripheral cannulation or a TIVA.
<b>Family</b> Should be aware of the relative risks and benefits of home therapy	The family should be aware of the risk of infection-related reactions occurring at home and of awareness in place for management of any such reactions. As a TIVA is likely to be required for home infusions, families should be aware of the risks associated with such devices, including the risks of infection (particularly bacterial endocarditis), occlusion, clot formation, pulmonary embolism and those associated with the surgical placement/ replacement of the device. Patients should be comfortable with infusions being performed in the home.
<b>Home healthcare team</b> Should assess the patient prior to transfer Should assess the home environment prior to transfer Homecare providers should be experienced The family doctor should be aware of patient transfer to home infusions	Meetings between the homecare team and the family in both the hospital and home settings can help to ensure that expectations on all sides are reasonable before home infusions are initiated.  Nurses should receive training in giving infusions and management of patients with UTIs; nurses should have an individualised infusion-related reaction kit for each patient.

USC: Inpatient therapy; Home: TIVA; Daily outpatient visits; Home care

modified B.K. Burton et al. / Molecular Genetics and Metabolism 101 (2010) 123–129

(図 2) ムコ多糖症における在宅点滴 (酵素補充療法含む) に関するクライテリア (ヨーロッパ)



③ イギリス : Finnigan N, et al. Mol Genet Metab Rep . 2017 Nov 5;14:15-18.

「Home Infusion With Elosulfase Alpha (Vimizim R) in a UK Paediatric Setting」

- ・MPSIVA 型 (Morquio 症候群) の酵素補充療法 (ERT) における在宅治療プログラム、その基準や経験について報告。
- ・在宅酵素補充療法を行う上で、十分なトレーニングを患者本人・家族が行うと生活の質が改善をした。

④アメリカ : Tifft C, et al. J Infus Nurs . Jan-Feb 2009;32 (1) :45-52.

「Enzyme Replacement Therapy in the Home Setting for Mucopolysaccharidosis VI: A Survey of Patient Characteristics and Physicians' Early Findings in the United States」

- ・MPSVI 型患者 (4 名) の治療医を対象としたオンライン調査を実施した。
- ・在宅酵素法生療法への移行動機/要因の理解、また適切な患者の特徴を特定、患者・その家族の生活への潜在的影響を評価。

⑤ イギリス : Bagewadi S, et al. J Inherit Metab Dis (2008) 31:733-737

「Home Treatment With Elaprase and Naglazyme Is Safe in Patients With Mucopolysaccharidoses Types II and VI, Respectively」

- ・MPSII 型 (酵素製剤名エラプレース)、VI 型 (酵素製剤名ナグラザイム) における在宅治療の安全性を報告。
- ・MPSII 型患者は 17 例が検討されている。

## 2) -2 ファブリー病

① Smid B.E, et al. Molecular Genetics and Metabolism 108 (2013) 132-137. (オランダ)

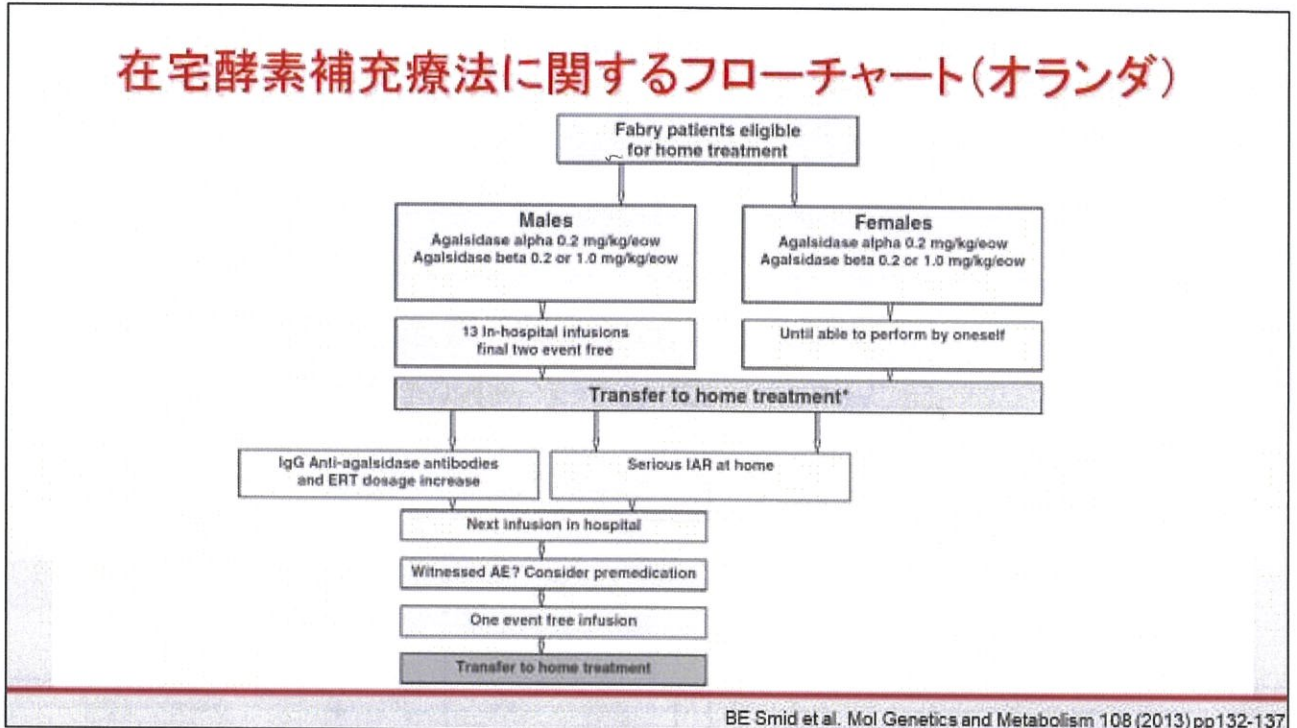
「A revised home treatment algorithm for Fabry disease: Influence of antibody formation」

- ・オランダでのファブリー病の在宅酵素補充療法の報告。
- ・この研究では、ファブリー病の在宅治療は安全で患者の満足度を改善した。酵素補充療法の準備や用量に関係なく、26 回ではなく 13 回の注入後にすべての男性患者に安全な在宅治療を可能にする改訂されたアルゴリズムを提案した (図 3)。





- ・ただし、酵素の投与量が増加した抗体陽性の患者は、新規または増加した点滴関連反応（IAR）を経験する可能性があり、病院内での観察が必要になる。



(図 3) 在宅酵素補充療法に関するフローチャート (オランダ)

② Cousins A, et al. Br J Nurs . 2008 May 22-Jun 11;17 (10) :653-7.

「Home-based Infusion Therapy for Patients With Fabry Disease」(イギリス)

- ・イギリスにおける Fabry 病の home infusion の経験のまとめ。
- ・アガルシダーゼβの在宅治療の経験を概説し、患者中心の在宅ケアを安全に組織できるかについて概説している。

③ Milligan A et.al, Br J Nurs. 2006 Mar 23-Apr 12;15 (6) :330-3

「Intravenous Enzyme Replacement Therapy: Better in Home or Hospital?」

(イギリス)

- ・ファブリー病、ゴーシェ病の成人患者の在宅あるいは病院での酵素補充療法に関する満足度を評価した。
- ・アンケートを行い、ファブリー病患者 34 名中 20 名から、ゴーシェ病 I 型患者 49 名中 25 名から回答が得られた。
- ・ファブリー病 (20 名中 19 名、95%) とゴーシェ病 (25 名中 21 名、84%) のほぼすべての患者が在宅療法を選択した。
- ・在宅治療はより快適でストレスが少なく効果的であり、家族生活への影響が少

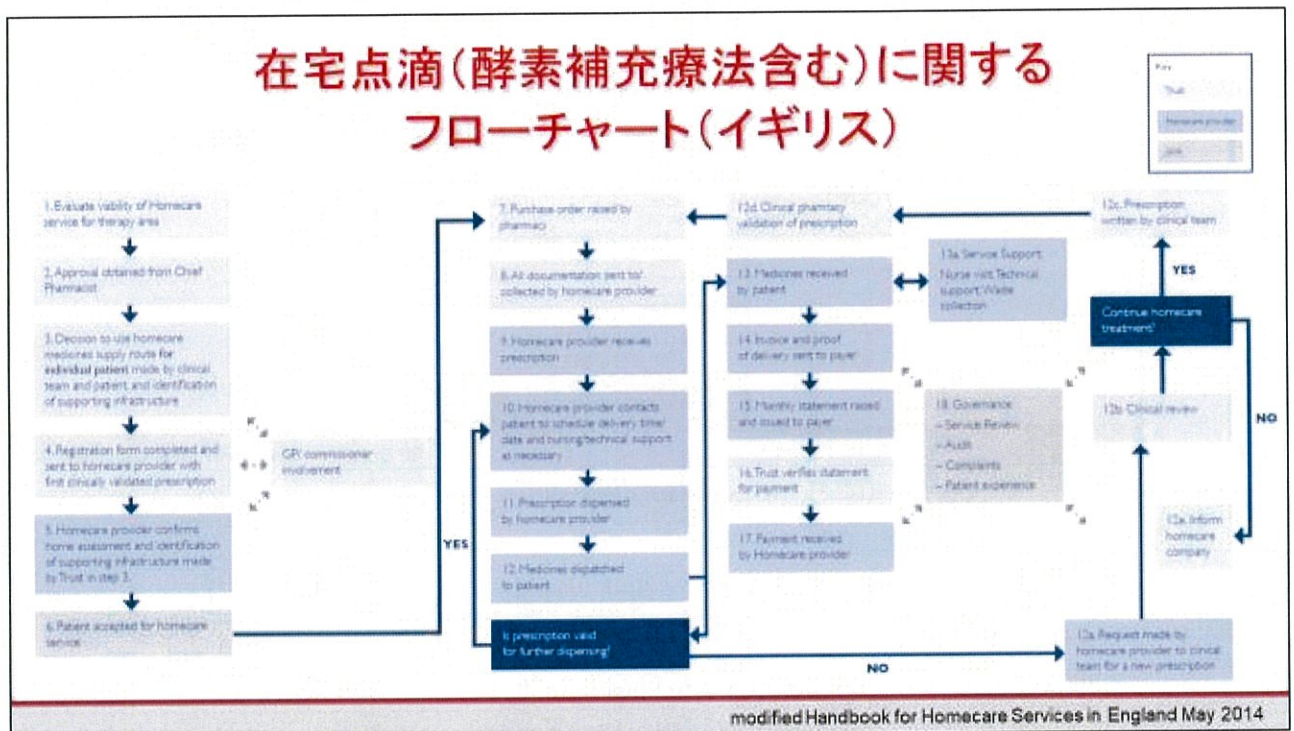


ないと報告されている。

- ・病院での酵素補充療法を選んだ患者はわずか4名(9%)であった。

④ Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Trading as Royal Pharmaceutical Society, Handbook for Homecare Services in England May 2014  
(②と③のイギリスでの在宅点滴療法の概要)

- ・イギリスで認可されている、在宅点滴療法のフローチャートを示した(図4)。



(図4) 在宅点滴(在宅酵素補充療法含む)に関するフローチャート(イギリス)

⑤ Mol Genet Metab Rep. 2017 Jun 22;12:85-91.

「Home Infusion Program With Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease: The Experience of a Large Italian Collaborative Group」(イタリア)

- ・イタリアの20地域中11地域から、85人のイタリアのファブリー病患者(45人の男性、40人の女性)で、在宅酵素点滴治療をフォローアップした(酵素製剤名アガルシダーゼα)。
- ・7人の(57%)患者の4人は、家庭の治療を始めた後にFD関連の臨床状態の改善を示した。
- ・2名の患者において軽度副作用は4件(0.093%)のみが報告された。
- ・Fabry病の家庭の注入が安全で、処置コンプライアンスと治療的な臨床結果を改善する可能性がある。





⑥ Kisinovsky I, et al. Medicina (B Aires). 2013;73 (1) :31-4.

「Home Infusion Program for Fabry Disease: Experience With Agalsidase Alfa in Argentina」(アルゼンチン)

- ・アルゼンチンで家族内での酵素補充療法(酵素製剤名アガルシダーゼ $\alpha$ )の安全性や受容性を評価した。
- ・87人の患者(51人の男性と36人の女性)が対象となった。
- ・5人の患者において5つの有害反応(患者数の5.7%と注入総数の0.9%)のみが認められた(すべて抗ヒスタミン剤で軽快。)
- ・18人の患者は、アガルシダーゼ $\beta$ からアガルシダーゼ $\alpha$ へ変更。
- ・アガルシダーゼ $\alpha$ の家庭での酵素補充療法は、安全で十分に通用して高いコンプライアンスがある。

2) -3 ゴーシェ病

① Elstein D, et al. Blood Cells Mol Dis . 2015 Dec;55 (4) :415-8.

「13,845 Home Therapy Infusions With Velaglucerase Alfa Exemplify Safety of Velaglucerase Alfa and Increased Compliance to Every-Other-Week Intravenous Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease」(イスラエル)

- ・イスラエルからによる報告
- ・ゴーシェ病患者174名に対して、計13,845回の在宅酵素補充療法における安全性を確認した。

② Milligan A, et al. Br J Nurs. 2006 Mar 23-Apr 12;15 (6) :330-3.

「Intravenous Enzyme Replacement Therapy: Better in Home or Hospital?」  
(イギリス)

- ・イギリスでの在宅酵素補充療法の報告。
- ・ゴーシェ病患者49名(セレザイムで治療)、ファブリー病患者34名(リプレガルで治療)の自宅もしくは病院での酵素補充療法に対する満足度を調査。
- ・上記の中で、有効回答を得たゴーシェ病患者25名とファブリー病患者20名のアンケート調査の結果を解析した。
- ・病院での治療は18人(40%)がよりストレスであると報告されたのに対し、自宅での治療では4人(9%)に過ぎなかった。
- ・ファブリー病患者のほぼ全員(20人中19人、95%)とゴーシェ病(25名中21人、84%)は在宅での酵素補充療法を行っていた。在宅での治療はより快適でストレスが少なく、より効果的であり家庭生活への影響が少ないとの報告。わずか4名(9%)の患者は病院で治療を受け続けることを選んだ。



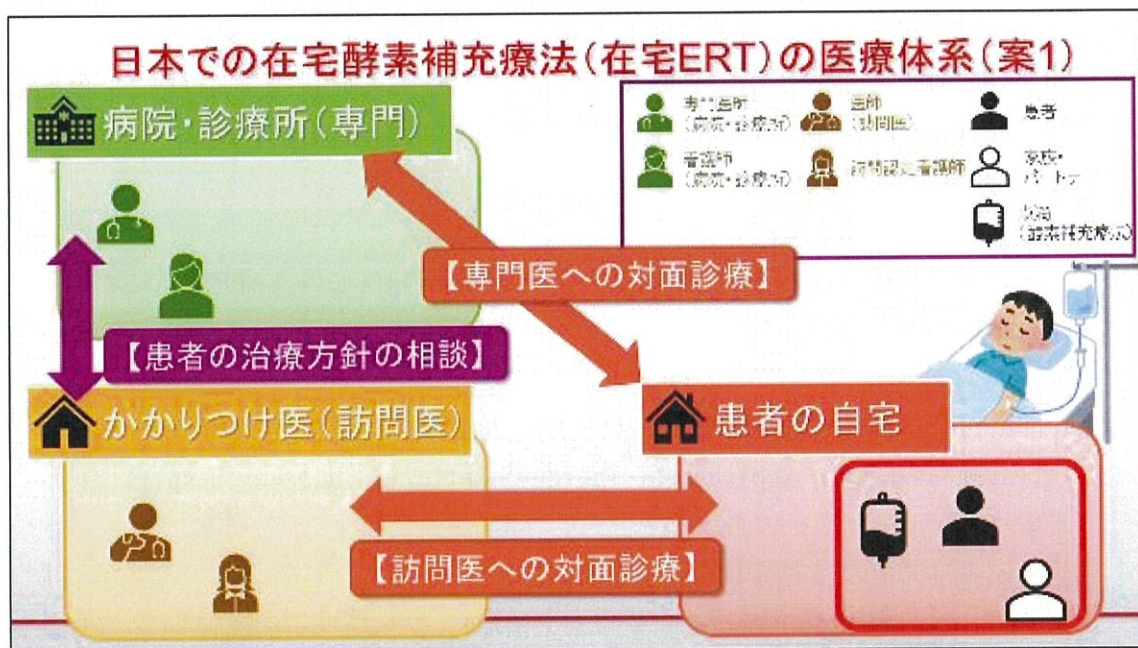


3) 一定期間酵素補充療法を医療機関で実施し、投与関連反応を適切に制御できることを厳密に確認できた患者に対し、投与を許可するという条件下での我が国での実施体制案（ファブリー病を例とする）。

① 在宅酵素補充療法への概要

図5に示すように、在宅での酵素補充療法を開始するにあたり、グループ(1)：病院・診療所（専門医療機関）、グループ(2)：かかりつけ医（訪問医）、グループ(3)：患者の自宅の3つの場所とのネットワークを介して、在宅酵素補充療法（在宅ERT）へ向かう必要がある。

原則としては、在宅ERTは病院・診療所（専門医療機関）の主治医によって行われる。さらにかかりつけ医（訪問医）と患者や介護者によって協議の上、投与が合意される。

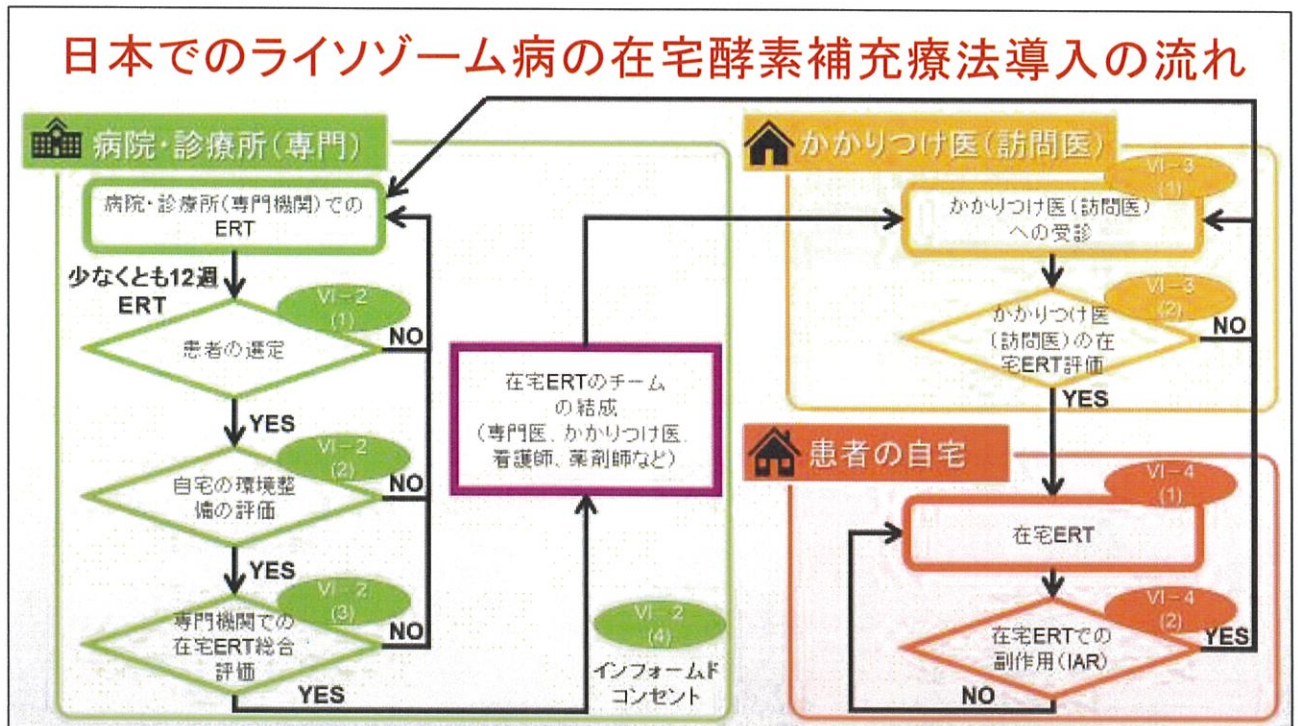


(図5) 日本での在宅酵素補充療法（在宅ERT）での医療体系（案1）

具体的な我が国での在宅酵素補充療法（在宅ERT）までの、重要なポイントとおおまかな流れの図式を示した（図6）。

- ・ 在宅ERTが実際に行われる自宅の環境整備が事前に行われる。
- ・ 新規に在宅ERTを行う患者に対しては、病院内で最初12週間の投与を行い、病院内での酵素補充療法の副作用がないことを確認する。その後専門医、かかりつけ医と在宅看護師が在宅ERTのスケジュールを組む。

- ・在宅看護師は、前投薬や緊急薬の投薬の投与が可能である。
- ・点滴関連反応（Infusion associated reaction (IAR)）が起きた際には、酵素補充療法（ERT）は直ちに中止し、かかりつけ医（訪問医）の主治医もしくは、病院・診療所（専門機関）の主治医に連絡をする。  
→ その後、在宅投与の再開が認められるまでは病院での投与となる。
- ・在宅看護師は、在宅投与にあたり、患者が通っている病院へ酵素製剤を受け取りに行き、薬剤を患者宅へ持参する責任がある。その際、運搬時の保存に気を付ける。
- ・実際の投与は院内での投与時と同じ速度で行い、在宅看護師は投与時間に加え、15分間は観察期間として患者宅に留まる。
- ・12週間の在宅酵素補充療法で患者に問題がなければ、自己抜針も考量する（看護師の認可のもと）。その代わり、抜針時にはかかりつけ医（訪問医）（訪問医もしくは認定看護師）へ連絡をする。
- ・医療器具の廃棄は、在宅看護師の責任で行う。



(図 6) 日本でのライソゾーム病の在宅酵素補充療法(在宅 ERT)の流れ(案 1)

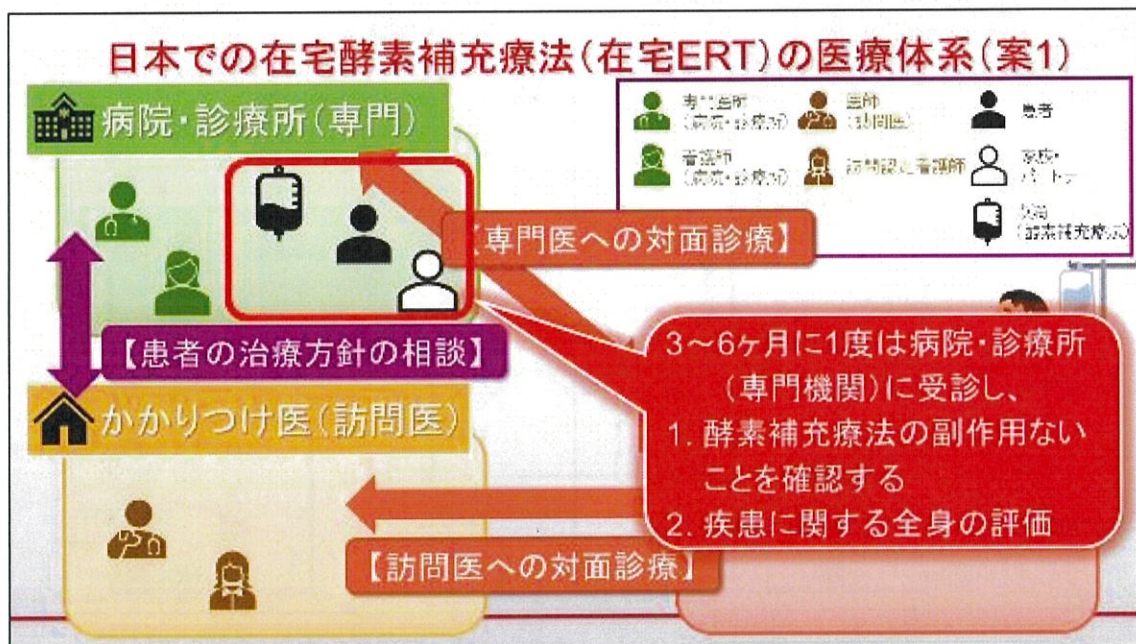




② 主治医による患者選定の際の評価項目

適切な、患者選定をすることが必要である。以下の、6つの項目を評価する。

1. ファブリー病以外の基礎疾患が医学的に安定していること。また、在宅酵素補充療法（在宅 ERT）に移行する前に、患者選定の評価が実施されている。
2. 在宅 ERT に移行する前に、病院・診療所（専門機関）内にて、患者は少なくとも 12 回の酵素補充療法（p1 の列挙した薬剤）が投与されており、点滴関連反応（IAR : Infusion associated reaction）を認めない、もしくは前投薬により点滴関連反応（IAR）が軽度である。
3. 規則正しく酵素補充療法に参加できる。
4. 他剤から移行する場合は、在宅 ERT に移行する前に、少なくとも 3 回は院内で投与する。
5. 在宅患者の基礎疾患に対しては、病院・診療所（専門機関）の主治医と、かかりつけ医（訪問医）の主治医が連携を取りながら責任を持つこと。患者、2 つの主治医の双方より、長期間の診療に関する同意が事前にとれている事。
6. 少なくとも 3~6 ヶ月に 1 度は、病院・診療所（専門機関）の主治医を受診して、全身精査する。さらに、患者自身の点滴手技を確認するためでもある（図 7）。



(図 7) 在宅酵素補充療法を行う案 1(かかりつけ医(訪問医)を介する方法)  
—3~6ヶ月に1度に専門機関を受診する—





### ③ 患者自宅の環境整備の評価項目

在宅酵素補充療法（在宅 ERT）を行う上で、自宅での環境整備でも必要である。特に、以下の 2 つの項目が必須である。

1. 在宅治療を行う環境に関しては、清潔かつ電気、水道、電話、冷蔵庫、また酵素補充用法の薬剤の投与に、十分なスペースが確認されている事。
2. 緊急連絡先を記した、連絡カードが事前に準備されている事（図 8）。



（図 8） ファブリー病の患者会の連絡カード例  
（右：ふくろうの会の緊急カード、左：アメリカの患者会緊急カード）

### ④ 専門機関での在宅酵素補充療法（在宅 ERT）の総合評価

上記の主治医による患者選定の際の評価項目、VI-2 (2) 患者自宅の環境整備の評価項目を、複数のライソゾーム病の専門医師もしくはそれに準じる医師、看護師、かかりつけ医（訪問医）、薬剤師などで、最終的に在宅 ERT を実施できる基準を満たしているかを評価をする。

主治医による患者選定の際の評価項目、および患者自宅の環境整備の評価項目、以外にさらにアドバイスがあれば項目を追加する。

### ⑤ インフォームド・コンセント (informed consent)

専門機関での在宅 ERT 総合評価にて、患者が在宅 ERT の適応と判断された後に、患者はインフォームド・コンセントに同意を得る。また、そのインフォームド・コンセントに同意をされれば、即座に在宅 ERT に関連したプライバシーに関する同意書などにも同意をする。

治療を行う医者（かかりつけ医（訪問医））も、患者情報の登録と情報に基づいた同意書に署名する。そして、患者に在宅 ERT が許可されたら、すぐにかかりつけ医（訪問医）および在宅認定看護師に患者情報を送る。患者登録と情報に基づいた同意書の受領と同時に、かかりつけ医（訪問医）および在宅認定看護師は患者の在宅 ERT のデータベースに患者情報を記載し、最初の在宅 ERT を導入するために患者と面会を



する。

⑥ かかりつけ医（訪問医）における在宅 ERT の提供に関するクライテリア

在宅点滴治療を行うために、以下の基準を設ける必要がある。

1. これまでに在宅診療経験がある事
2. 在宅診療を提供するにあたり、各医療機関とのネットワークを持ち合わせている事
3. かかりつけ医（訪問医）と、在宅看護師がいる事
4. 点滴治療に関する教育がしっかりとされている事
5. アナフィラキシーを含む副作用に対する適切な対応が備わっており、総括的かつタイムリーな報告がなされるシステムが備わっている事。

⑦ 点滴の処方

酵素補充療法の種類（アガルシダーゼ $\alpha$ 、アガルシダーゼ $\beta$ 、アガルシダーゼ $\beta$ BS など）と注入速度などは、いずれも病院・診療所（専門機関）にいるライソゾーム病の専門医師もしくはそれに準じる医師の助言をうけ、かかりつけ医（訪問医）と相談の上決定する。ただし、酵素補充療法を変更する場合は、病院・診療所（専門機関）に患者を戻す。

⑧ 補助必需品

在宅 ERT のために必要とされる薬の製品と器材は、以下に記載する。

(1) 酵素補充製剤

- ・酵素（ガラトシダーゼ $\alpha$ 、ガラクトシダーゼ $\beta$ 、ガラクトシダーゼ $\beta$ BS）：
  - － +2 度から +8 度間の温度に維持して保存する。
  - － 適切な処方された薬剤を自宅から近い薬局で看護師が受け取り、患者の自宅での投与を看護師が行う。

(2) 点滴資材

- ・点滴のライン、シリンジ、注射針、点滴持続用ポンプ、フィルター
- ・0.9% NaCl 液、純水
- ・点滴用架台

(3) その他

- ・血圧計、酸素飽和度モニター、体温計、
- ・オンライン診療用の聴診器（マイク用付き）（オンライン診療用）、簡易心電図



(オンライン診療用)

⑨ 点滴時の注意点

- ・病院・診療所（専門機関）にいるライソゾーム病の専門医師もしくはそれに準じる医師で設定された投与条件は、そのまま継続することが望ましい。
- ・投与中の急変に対応する薬物は常に利用できる準備をしておく。
- ・投与中の急変時における薬物使用に関する適正な教育は、家庭の看護師、患者や介護者に情報を共有する必要がある。
- ・患者が重篤な症状がある場合は、看護師はすぐに注入をやめなければならない。
- ・その他にも、不明な点があればかかりつけ医（訪問医）や、在宅認定看護師は、速やかに病院・診療所（専門機関）にいるライソゾーム病の専門医師もしくはそれに準じる医師へ相談をする。





#### 4) 新型コロナウイルス流行下で、暫定的・緊急的に在宅を認めた国の例

新型コロナウイルス禍でイタリアの一部（トスカーナ地方）でポンペ病の在宅 ERT が新たに導入された（①）。

それ以外に在宅酵素補充療法が認められている国（ベルギー、フランス、イギリス）では、ファブリー病やゴーシェ病での患者に対して、専門病院での酵素補充療法も実施から在宅での酵素補充療法へ移行する様に積極的にアナウンスしている。

#### ① -1 イタリアにおけるファブリー病の在宅酵素補充療法に関する報告

・AIAF Onlus (Associazione Italiana Anderson-Fabry Onlus) の Tobaldini 会長とのインタビューでの報告。

・在宅酵素補充療法に関してはイタリア一部地域で導入していたが、コロナ禍によるロックダウン下でファブリー病の治療継続のため、イタリア全土での実施可能の必要性を訴えている。

#### ① -2 イタリア・トスカーナ地方でのポンペ病の在宅酵素補充療法の導入の報告

・イタリア・トスカーナ地方等のポンペ病の在宅酵素補充療法の導入された（図 9）。

<https://www.aiaf-onlus.org/associazioni-pazienti-lisosmiali-al-webinar-di-omar-focus-sulla-terapia-domiciliare>

健康上の緊急事態のこの期間に、

ファブリー病のほとんどの人は、14日ごとに静脈内で行われる酵素補充療法を受ける必要があります。COVID-19緊急事態の最初の段階で、そして最後の段階に、患者は自宅で治療を行うことができないことに気づいてかなりの困難に直面しました。

「一部の地域では、ファブリー病の在宅療法が10年以上にわたって実現されてきましたが、好意的な地域に住んでいない患者は、COVID-19緊急事態の第1段階で深刻な問題に直面しました」と社長のステファニアトバルディーニは説明します。イタリアアンダーソンファブリー協会（AIAFオンラス）の。「一部のセンターでは、これらの患者に安全な経路を作成できなかったため、治療の実施を一時的に停止する必要がありました。多くの場合、恐怖から自発的に注入を止められたのは患者自身でした。治療の遵守という点で具体的な損傷のリスクがあるだけでなく、健康状態を悪化させるリスクもあります。残念ながら、同じ問題が繰り返し発生しています。」

「在宅療法の活性化を正確に示すAIFAの動きは、基本的な役割を果たしました。これらのおかげで、多くの患者が在宅療法を活性化することができました。ロンバルディアでは在宅療法がまだらであると報告していますが、エミリア・ロマーニャとピエモンテで最も深刻な問題が見つかりました。協会として、あらゆる方法で皆力でできるようにしていますが、利用できるようにはなりません。これらの地域は、ADI、Interata Home Careのバスをアクティブにしておらず、プライベートサービスによって提供されるホームセラピーバスをアクティブにすることも望んでいません。これらは、地域の医療に費用をかけずに、薬を製造する製薬会社によって資金提供されるサービスです。」

「在宅療法-Tobaldiniの結論-現時点では、治療を中断することなく家からの旅行の数を制限することができます。今日非常に貴重な病院のリソースを解放することができます。」

ニュースタイプ： プレスリリース

発行日： 2020年1月12日

著者： 編集者



（図 9） イタリア・トスカーナ地方での在宅酵素補充療法導入の事例

#### ② ベルギーにおけるファブリー病の在宅酵素補充療法の報告

・2020年4月 FIN (Fabry International Network) 主催 Webinar ” COVID19 & Fabry



Disease” より。

・ Dr. Eyskens Francois よりベルギーでの在宅酵素補充療法に切り替えの報告（センターでの治療が不可などの場合に段階的移行）

③ フランスにおけるファブリー病の在宅酵素補充療法の報告

・ 2020年4月 FIN (Fabry International Network) 主催 Webinar ” COVID19 & Fabry Disease” より。

・ Dr. Germain よりフランスでの積極的な在宅酵素補充療法への切り替えの報告（出来る限り病院への負担を取るかたち）

④ イギリスにおける、ゴーシェ病の在宅酵素補充療法の報告

・ 2020年10月1日開催（国際ゴーシェの日）記念オンラインウェビナーにて [https://gaucheralliance.org/en/international\\_gaucher\\_day\\_rare\\_but\\_not\\_alone](https://gaucheralliance.org/en/international_gaucher_day_rare_but_not_alone) テーマ” Home Therapy” Dr. Derralynn Hughes (UK)

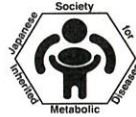
コロナ禍におけるイギリスのシールドイング対策による継続的な治療中断を避けるため、Dr. Hughes が経口薬への切り替え又は自己注射での在宅点滴治療への切り替えを推奨。

⑤ Dr. Hughes が関わる EWGGD (European Working Group on Gaucher Disease) が欧州で未だ在宅酵素補充療法が導入されていない国の支援を表明（図 10）。

⑥ イタリアでのポンペ病の一時的な在宅酵素補充療法導入事例

・ ファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症については home infusion が認可されていたが、ポンペ病（酵素製剤名マイオザイム）の home infusion は認可されていなかった。

・ このたびの Covid-19 のパンデミックを受け、ポンペ病が home infusion（在宅酵素補充療法）の認可を一時的に受けた（図 11）。



home | news & events | home therapy with enzyme replacement...

## Home Therapy with Enzyme Replacement Therapy For Gaucher Disease: a Short Statement From the European Working Group On Gaucher Disease (EWGGD)

30 July 2020

### Statement on Home Therapy

#### Home therapy with enzyme replacement therapy for Gaucher disease: a short statement from the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD)

Since the availability of enzyme replacement therapy for Gaucher disease in 1990, many patients have received their treatment at home. In several countries in the EU as well as in Israel, home therapy has been implemented from early in the patient's treatment. An inventory of experiences in the Netherlands, the UK and France some years ago showed that most patients preferred to have their treatment at home. After one or more training sessions, many patients are either self-supporting, or administer their medication with assistance of their spouse or a family member. Some prefer support by a homecare team, mostly because they need assistance with venous access. Imiglucerase as well as velaglucerase is well tolerated with no severe infusion related reactions based upon experiences over the last 30 years for imiglucerase and 10 years for velaglucerase. This indicates a very high safety profile for both of these authorized enzymes. In Israel, home therapy supported by homecare team has also been used safely for patients receiving taliglucerase.

During this challenging period of the COVID-19 pandemic, we learned that in some countries treatments were interrupted, because hospital infusions were cancelled. In line with international recommendations (Mistry et al 2020), we support the view that missing a couple of infusions will in most cases not lead to immediate deterioration of disease. However, long interruptions should be avoided especially in children and in such cases home therapy may be a solution to continue treatment. Some home infusion companies have immediately adopted safe measures to deliver homecare to continue or transfer treatment to homes. **The EWGGD is available to offer support for changing practice in countries where home therapy is not yet approved.** In addition, it is important to know that so far as our experience is available there is no indication that patients with Gaucher disease are specifically vulnerable to become infected with SARS-CoV-2 or will experience a more severe disease course.

Reference: Mistry P et al. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Emerging management challenges. Mol Genet Metab. 2020 Jul; 130(3): 164–169. Published online 2020 May 11.

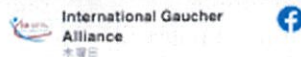
### ARCHIVE

2021 (2) ▼

2020 (66) ▼

2019 (41) ▼

2018 (21) ▼



The IGA and European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) have provided a joint statement on the vaccination program for COVID-19 in patients with Gaucher disease which can be viewed on

(図 10) EWGGD (European Working Group on Gaucher Disease) が欧州で未だ在宅 ERT が導入されていない国の支援を表明 (国際ゴーシェ同盟グループ HP より抜粋)





LEG/STDG/NM

N° Det 341/2020



## DETERMINAZIONE

**Oggetto: Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva - ERT**

### IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli artt. 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);

(图 11) イタリアでのポンペ病における在宅酵素補充療法一時的な導入

