

最近の難病対策の動向

—改正難病法を中心に—

開催日：2023年9月26日(火) 場所：グランドホテル浜松にて開催



安井 秀樹 先生

浜松医科大学
医学部附属病院
臨床研究センター(呼吸器内科)

わが国では昭和30年代のスモン発生を契機として、昭和47年制定の「難病対策要綱」にもとづき難病の調査研究や医療費助成が推進されてきた。平成27年1月には「難病法」が施行され、令和5年10月1日には、指定難病患者の日常生活および社会生活を総合的に支援すべく一部改正が行われている。また、指定難病338疾病のうち189疾病については最新医学的知見の反映が適当であるとして、令和3年度に診断基準等のアップデート案が取りまとめられた。そこで今回は、2021年度より厚生労働省健康局難病対策課に医系技官として勤務した安井秀樹氏より、わが国の難病対策の歴史と難病法の概要、改正難病法について解説をいただいた。

わが国の難病対策の歴史(図1)

難病の病因・病態解明と患者救済に向けた対策

わが国における難病対策の歴史¹⁾は、昭和30年代のスモン(SMON;subacute myelo-optico-neuropathy)の発生に遡ります。

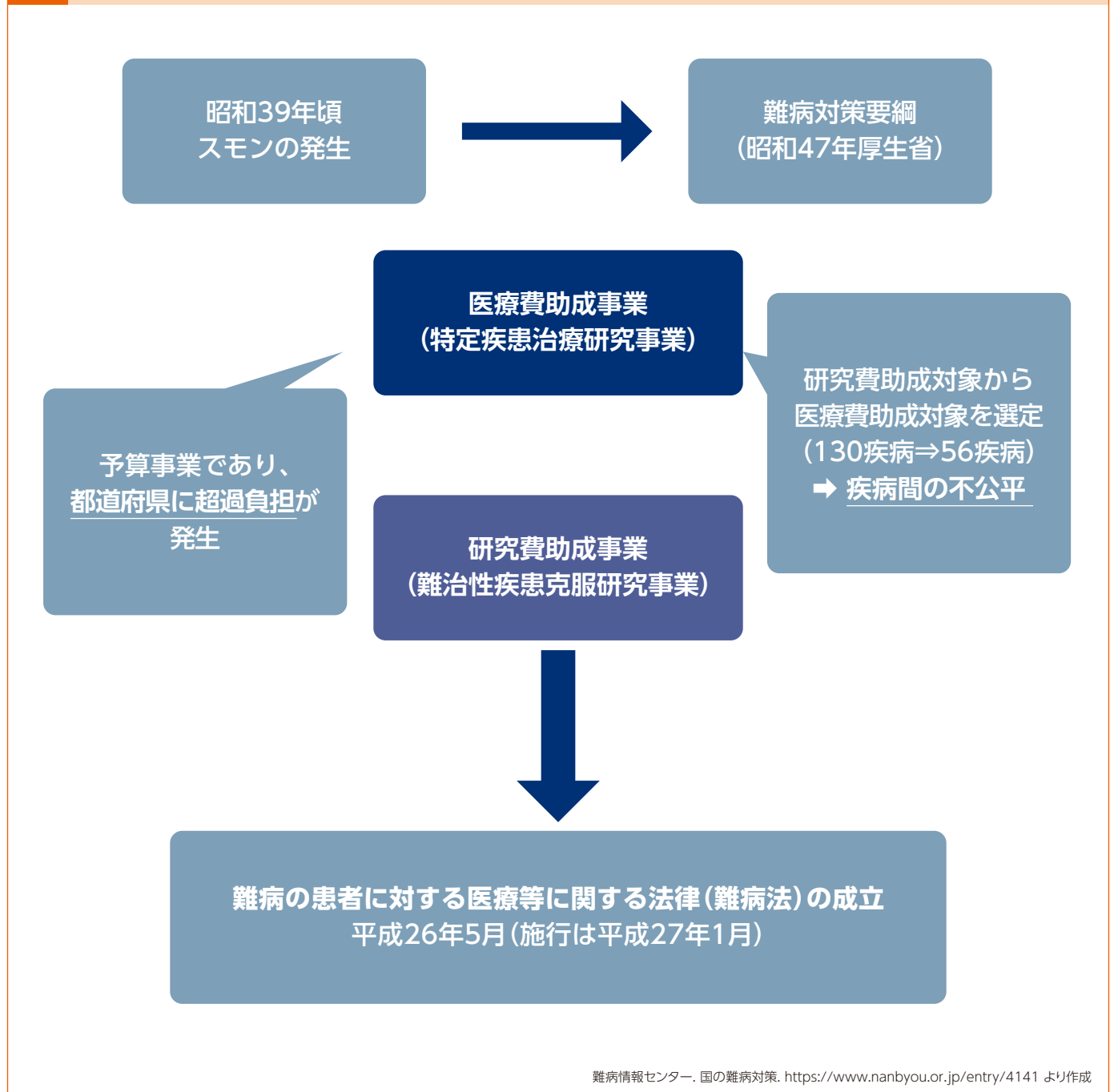
当時、下痢などの腹部症状の後に下肢の神経障害による



失調歩行、視力障害などを訴える患者が現れ、全国で集団発生を思わせる現象が相次いだため、大きな社会問題となりました。原因を究明すべく昭和39年度から研究が進められ、昭和44年にはスモン調査研究協議会が組織されて、大型研究班によるプロ

ジェクト方式の実態調査が進められていきました。

図1 難病対策の見直しに関する経緯



すると、当初は原因不明の奇病と言われていましたが、昭和45年、スモン患者の尿の分析からキノホルムとの関係が示唆され、厚生省により整腸剤キノホルムの販売等が中止されると、新規スモン患者の発生が激減しました。これにより、スモンはキノホルムによる薬害であることが判明し、スモン入院患者に対し月額1万円が研究費の枠から支出されることとなりました。

このスモンの発生を機に明らかとなったことがあります。それは、難病とされる疾患に関して、大型研究班による集中的かつ多角的な調査研究を行えば病因・病態解明につながることで、そして医療費の自己負担軽減などにより、国として救済対策を講ずるべきであるということです。

その後、国会にて難病に対する集中審議が行われ、昭和47年に難病プロジェクトチームが設置されて、そこでの検討結果が「難病対策要綱」²⁾として発表されました。この要綱において、難病の病因・病態解明、ならびに医療費の公費負担をめざすべく、「研究費助成事業（難治性疾患克服研究事業）」と「医療費助成事業（特定疾患治療研究事業）」が設置されました。このような包括的な難病対策の施行は世界に類をみない画期的なものであり、わが国の難病の病因・病態研究や患者救済に大きな貢献をしたことは間違いありません。

難病法の施行

その後、難病研究は進展しましたが、医療費助成事業は自治体の子算事業として実施していたため、都道府県・指定都市に大幅な超過負担が発生するようになりました。また当時、研究費助成事業において対象とされた130疾病のうち、医療費助成対象として選定されたのは56疾病でしたが、公平性の観点から医療費助成の対象疾患のさらなる拡大と見直しを望む声もあがっていました。

このような状況を克服するため、平成26年5月に持続可能な社会保障制度の確立を図るための法律として「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）³⁾が成立、平成27年1月に施行されました。

難病法の制定にともない、医療費助成の対象となる疾患はあらたに「指定難病」と呼ばれることになり、治療費の公費負担分に関しては国と都道府県・指定都市で半分ずつ負担することとなりました。そのほか、国は難病の発症の機構、診断および治療方法に関する調査、またその研究を推進し、療養生活環境整備事業を実施することなども継続的かつ安定的に可能となったのです。

難病法における医療費助成制度と研究事業

臨床調査個人票にもとづく「医療費助成」 「研究事業」の推進

その後、指定難病検討委員会により指定難病の追加が検討され、令和3年11月時点で医療費助成対象として選定された指定難病は338疾病にのぼります⁴⁾。この医療費助成の対象となるのは、原則として指定難病と診断され、重症度分類に照らして一定程度以上の重症度に該当する患者さんです。そのため、指定難病については疾病ごとの診断基準と、それぞれの疾病の特性に応じた重症度分類が設定されています。なお、個々の指定難病の診断基準、重症度分類については、難病情報センターのホームページから見るができます⁵⁾。

一例を紹介すると、「特発性間質性肺炎」では、特発性肺線維症及び特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と診断されたものを対象としており、いずれも主要症状、理学所見及び検査所見などを一定以上満たすことが求められます。その上で、重症度分類に関しては、安静時動脈血酸素分圧（PaO₂）と6分間歩行時最低SpO₂の値を基にI～IVに判別し、重症度分類Ⅲ度以上に該当すれば医療費助成の対象となります。

この診断基準と重症度分類にもとづき、指定難病の診断を行う難病指定医は、臨床個人調査票（診断書）に臨床情報を記入します。その後、都道府県・指定都市において、所定のしくみのもと最終的な判定が行われます。これにより、指定難病に関し正確な診断が可能となり、指定難病患者の医療費の負担軽減が図られるとともに、患者データが効率的に収集されて「指定難病患者データベース」が構築され、研究事業の推進に役立てられていきます。

医療費助成の対象者に関する留意点

ここで医療費助成の運用における留意点を述べておくと、対象となるのは先述したとおり診断基準と重症度分類を満たすことですが、症状の程度が疾病ごとの重症度分類に該当しない軽症者であっても、高額な医療を継続する必要がある場合は医療費助成の対象となります（図2）⁶⁾。

具体的に「高額な医療を継続」とは、申請月以前の12ヵ月以内に、治療に要した医療費総額が33,330円を超える月が年に3回以上ある場合です。たとえば、医療保険3割負担の場合、医療費の自己負担がおよそ1万円を超える月が年3回以上ある場合が

該当します。この場合は、いわゆる「軽症高額該当」として医療費助成の対象になります。

また、高額かつ長期の患者さんの場合はさらに軽減される制度もあります。

医療費助成制度は複雑で患者さんの状態によって利用できる制度が異なりますので、外来で説明するのが難しい場合にはメディカルソーシャルワーカーさんなどに協力してもらうのが良いでしょう。

指定難病の患者さんが抗線維化薬オフエブを服用もしくは服用を検討する際には、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社が運営しているオフエブ医療費相談室を利用して、医療費相談室から直接患者さんに制度を紹介してもらうこともできます。

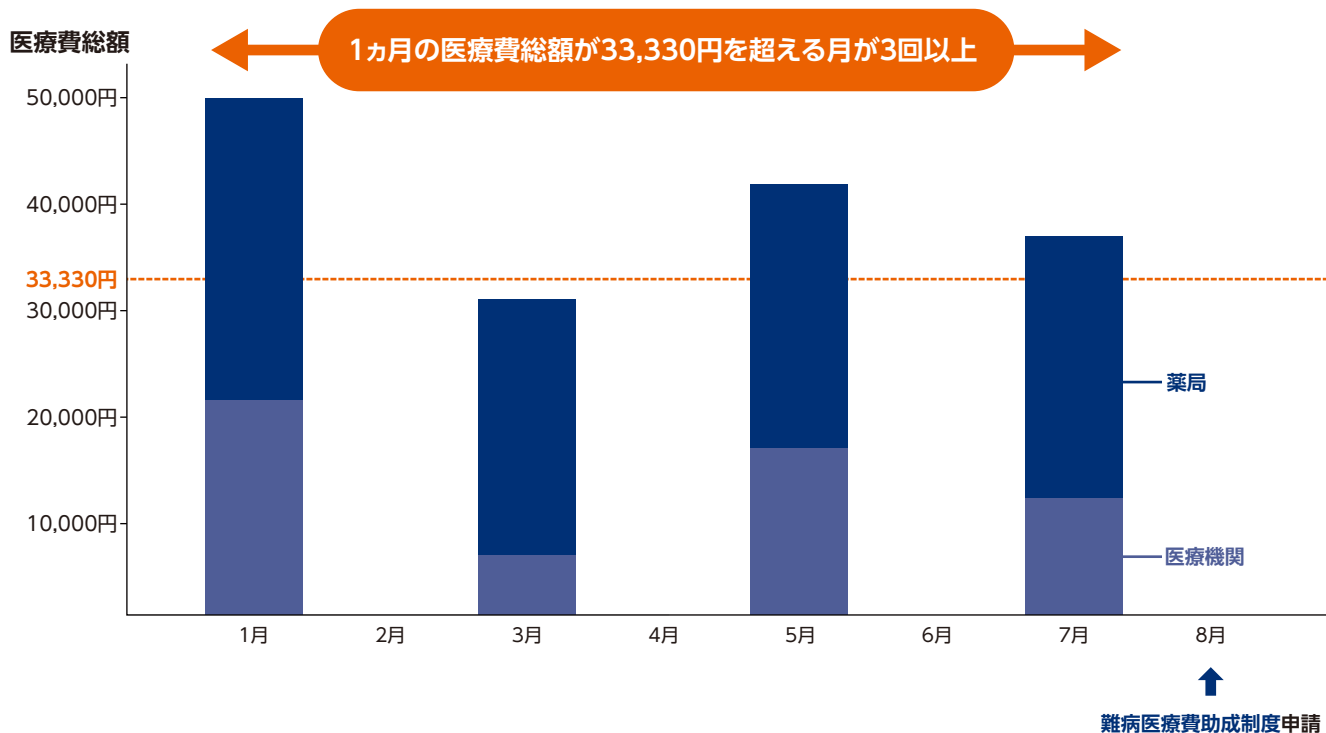
難病法の改正と見直しの内容

難病法は平成27年に施行され、医療費助成をはじめとした総合的な対策の充実が図られてきました。そして平成31(令和元)年、難病法附則第2条における「施行後5年以内をめぐとした見直し」規定を踏まえ、厚生労働省内の審議会において難病対策の見直しに関する議論が開始されました。その後、令和3年には見直しの方向性を示す意見書が取りまとめられ、令和4年12月10日に改正難病法⁷⁾として可決・成立されました。

改正難病法において注目すべき点としては、「医療費助成の開始時期の見直し」「登録者証」発行事業の創設」「指定難病データベースの法定化」等が挙げられます。

図2 軽症高額に認定される例

軽症高額の認定基準である「高額な医療の継続」は、医療費助成の申請をした月から12ヵ月前までの期間において、申請した難病にかかった1ヵ月あたりの医療費総額が33,330円(自己負担が3割の場合、自己負担額が10,000円)を超える月が3回以上ある方が対象になります。



1) 医療費助成制度の開始時期の見直し

(令和5年10月1日施行)⁷⁾ (図3)

それまでの申請日から、重症度分類を満たしていると診断した日(重症化時点)とするものです。医療費助成の申請にあたって

は診断書が必要ですが、実際には診断書の作成に一定の時間を要し、診断から申請までに時間がかかるという問題がありました。

それが改正難病法では、1ヵ月を原則として申請日からの遡り

図3 医療費助成の遡り

現状・課題

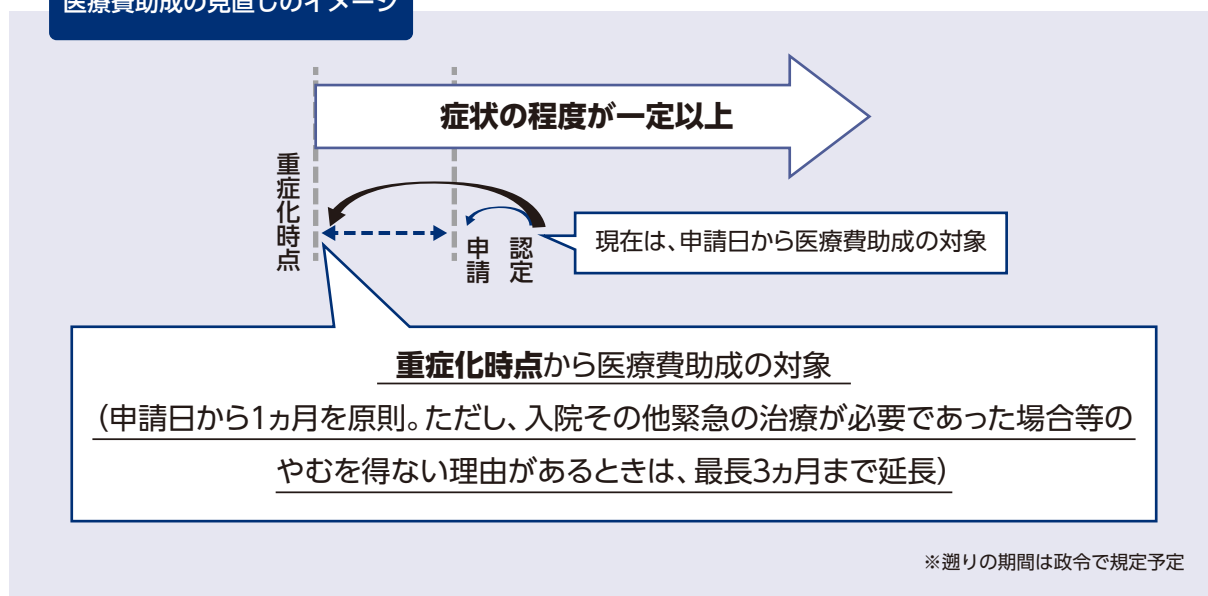
- 現行の難病患者・小児慢性特定疾病児童等の医療費助成の開始時期は、「**申請日**」である。
- 医療費助成の申請にあたって診断書が必要となるが、診断書の作成に一定の時間を要している実態があり、診断されてから申請に至るまで時間がかかる。

見直し内容

- 医療費助成の開始時期を、「**重症度分類を満たしていることを診断した日**」(重症化時点)とする。
- ただし、**申請日からの遡りの期間は原則1ヵ月とし、入院その他緊急の治療が必要であった場合等のやむを得ない理由があるときは、最長3ヵ月。**

※軽症高額対象者については、軽症高額の基準を満たした日の翌日以降にかかった医療費を対象とする。

医療費助成の見直しのイメージ



が可能となり、指定医が診断書の作成に期間を要した場合や入院その他緊急の治療が必要であった場合など、診断日から1月以内に申請を行わなかったことについてやむを得ない理由があるときは、最長3ヵ月とすることが認められました。

特発性間質性肺炎の患者さんでは、急激に病勢が悪化し、重症度分類を満たすケースがあります。従来の難病法では、重症化した時点において多額に発生する医療費等が医療費助成の対象外になっていましたが、改正難病法により申請日から遡ることが可能となったことから、特発性間質性肺炎を含め急性増悪に陥りやすい呼吸器の指定難病の患者さんには優れた措置と考えられます。

2) “登録者証”発行事業の創設 (令和6年4月1日施行)⁷⁾

都道府県等が患者さんの申請にもとづき、都道府県が指定難病に罹患していること等を確認し、「登録者証」を発行する事業が創設されました。これにより、福祉障害サービスの受給申請時やハローワーク等の利用時に、医師の診断書にかわり、指定難病の患者さんであることを確認できるものとして示すことが可能となるなど、福祉、就労等の各種支援を円滑に利用できるようになります。登録者証の発行には原則マイナンバー連携を活用するほか、民間アプリの活用によるデジタル化なども検討されています。

3) 指定難病データベースの法定化 (令和6年4月1日施行)⁷⁾

これまで予算事業として運営されてきましたが、法的根拠が新設され、安全管理措置や第三者提供ルール等が規定され、他の公的データベースとの連結解析も可能とされました。また、登録対象者を拡大すべく、医療費助成の申請に至らない軽症の指定難病患者さんのデータ登録も可能となりました。重症化するまでの経緯、もしくは軽症者と重症者の比較をする目的においても、軽症者のデータ登録は非常に有用なものと考えられます。

4) その他の改正事項⁷⁾

指定難病患者さんのニーズは多岐にわたることから、福祉や就労支援など、地域における関係者間で一層の関係強化を図っていく必要があります。そこで現在、都道府県・指定都市に難病相談支援センターが設置されていますが、難病相談支援

センターの連携先として、福祉関係者や就労関係者が明記されました。

難病法以外の法制度・サービス

なお、指定難病は難病法だけでなく障害者総合支援法⁸⁾の対象疾病であり、指定難病患者さんは障害福祉サービスを受けることができます。ただし現状として、本人や家族への周知は十分ではありません。

「指定難病および小児慢性特定疾病児童に関するWEBアンケート調査」(厚生労働省健康局難病対策課、平成30年10月)によると、「福祉サービスを利用したことがある」との回答は23%にとどまり、「指定難病の患者が福祉サービスを利用できることを知らなかった」は45%にのぼりました。主治医をはじめ指定難病にかかわる医療関係者は、指定難病患者さんが指定難病の重症度に関わらず障害者総合支援法の対象であることを理解し、先ほど述べた登録者証の発行なども活用し、生活の総合的支援のために必要とされるサービスの利用につなげる必要があります。

持続可能な難病対策をめざして

スモンの発生を契機として始まったわが国の難病対策は、医療費助成と研究事業を両輪として、世界に類を見ない包括的な支援を展開してきました。今後、最新の医学的知見を踏まえたアップデートを行うことで、指定難病にかかわる医療等のさらなる質向上につながると期待されます。本ご紹介した内容の一部は月刊「呼吸器内科」と「難病と在宅ケア」にも掲載されています^{8,9)}。そちらも参照いただけますと幸いです。

また近年、呼吸器領域では、チロシキナーゼ阻害剤／抗線維化剤であるオフエブが、「特発性肺線維症」「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」「進行性線維化に伴う間質性肺疾患」へと適応を拡大しています。1人でも多くの患者さんが、有効な治療薬の使用によりADLおよびQOLの向上をめざし、安心して治療を継続するためにも、指定難病制度を含む難病対策は必要不可欠なシステムです。

そのため、今回のアップデートを含め難病対策の円滑な運用をめざすことは、難病で苦しむ患者さんに希望のある生活を実現し、次世代に向け持続可能とするためのたしかな道筋となるはずです。ただし、財源には限りもありますので、持続可能な運用

をするためには制度を適切に利用することが必要となります。
難病指定医はこれまで以上に難病制度を理解し、適切な患者
さんに指定難病制度を申請・活用いただく必要があることは
ご理解いただきたいと思います。

参考文献

- 1) 難病情報センター. 2015年から始まった新たな難病対策.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4141>
- 2) 厚生省. 難病対策要綱. 昭和47年10月.
https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/pdf/nan_youkou.pdf
- 3) 難病の患者に対する医療等に関する法律(平成26年法律第50号).
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab4067&dataType=0&pageNo=1
- 4) 厚生労働省. 指定難病.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>
- 5) 難病情報センター. 病気の解説・診断基準・臨床調査個人票の一覧.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5461>
- 6) 厚生労働省. 軽症高額該当について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000369461.pdf>
- 7) 改正難病法及び改正児童福祉法の成立、施行について. 令和5年7月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10905000/001118841.pdf>
- 8) 地域社会における共生の実現に向けて新たな障害保健福祉施策を講ずるための
関係法律の整備に関する法律.
https://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_housei.nsf/html/housei/18020120627051.htm
- 9) 安井秀樹. 難病制度と(指定難病の)診断基準等のアップデートについて. 難病と在宅
ケア 29(7): 51-55, 2023.
- 10) 安井秀樹, 他. 難病対策の最近の話題と課題について. 呼吸器内科 42(5): 457-462, 2022.

オフエブ® 100mg カプセル 150mg

Ofev® Capsules 100mg・150mg

(ニテダニブエタンシルホン酸塩製剤)
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

貯 法	25℃を超えるところに保存しないこと	承認番号	22700.AMX.00693000	カプセル100mg	カプセル150mg
有 効 期 間	3年	薬 価 収 載	2015年8月		
日本標準商品分類番号	87399	販 売 開 始	2015年8月		
		国 際 誕 生	2014年10月		

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2参照]
- 8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[11.1.7参照]
- 8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

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 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
血栓塞栓症の発現を助長する可能性がある。
 - 9.1.2 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者
出血リスクを助長する可能性がある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害(Child Pugh B、C)のある患者
治療をやむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能検査が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害(Child Pugh B)のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害(Child Pugh C)のある患者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。[7.2、8.1、16.6.1参照]
 - 9.3.2 軽度の肝機能障害(Child Pugh A)のある患者
肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能検査が悪化するおそれがある。[7.2、8.1、16.6.1参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了の少なくとも3か月後までは適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。[2.1、9.4参照]
- 9.6 授乳婦
治療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。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象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。

- 11.1.2 肝機能障害(2.1%)
[7.2、8.1参照]
- 11.1.3 血栓塞栓症(静脈血栓塞栓(頻度不明)、動脈血栓塞栓(0.2%))
- 11.1.4 血小板減少(0.2%)
血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]
- 11.1.5 消化管穿孔(0.1%)
異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。
- 11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)
胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.7 ネフローゼ症候群(頻度不明)
[8.3参照]
- 11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、 体重減少		
血管障害			高血圧	
胃腸障害	下痢(56.1%)、 悪心(21.6%)、 嘔吐(11.0%)、 腹痛(10.9%)		便秘	虚血性大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、γ-GTP 上昇等)(12.2%)			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、 脱毛症
神経障害			頭痛	
その他			出血	

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。
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
P-糖蛋白阻害剤 エリスロマイシン シクロスポリン等 [16.7.1参照]	P-糖蛋白阻害剤との併用時は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与の中断、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	P-糖蛋白の阻害により本剤の曝露が上昇する可能性がある。ケトコナゾールとの併用によりニテダニブのAUCが約1.6倍、C _{max} が約1.8倍に上昇した。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [16.7.2参照]	P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。	P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。リファンピシンとの併用によりニテダニブのAUCが約50%、C _{max} が約60%まで減少した。

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 重度の下痢(3.0%)
下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1参照]

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤交付時の注意
 - 14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。
 - 14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミビロー包装[※]のまま調剤を行うことが望ましい。
注)1アルミビロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。
- 14.2 薬剤投与時の注意
 - 14.2.1 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール(朝又は夕方)から推奨用量で再開すること。
 - 14.2.2 カプセルは嚥下せずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づく情報
本剤との因果関係は明確ではないが、本剤の癌を対象とした臨床試験において顎骨壊死が認められている。また、類癌(血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤)において、投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系薬剤を投与中又は投与経験のある患者であった。
- 15.2 非臨床試験に基づく情報
反復投与毒性試験で、ラットでは出血及び壊死を伴う切歯の破折が認められ、ラット及びサルでは、成長中の骨で骨端成長板の肥厚が認められた。

*21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈オフエブカプセル100mg〉
28カプセル(14カプセル×2)PTP
〈オフエブカプセル150mg〉
28カプセル(14カプセル×2)PTP

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

*2023年5月改訂(第5版)

