

最近の難病対策の動向 —指定難病診断基準等の アップデートを中心に—

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)

令和5年10月1日に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難病法の一部改正が行われたのに続き、指定難病の診断基準等のアップデートがされる。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、指定難病の診断基準等のアップデート、特に呼吸器領域のアップデートについて解説をいただいた。

指定難病制度と診断基準等のアップデート

指定難病の定義と追加の要件

難病法において難病とは、「発病の機構が明らかではなく、かつ治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とするもの」と定められています¹⁾。さらに医療費助成の対象となる指定難病は、「患者数が本邦において一定の人数(人口の約0.1%程度)に達しないこと」「客観的な診断基準(またはそれに準ずるもの)が成立していること」という2条件が加わっています²⁾。

指定難病の追加においては、難病研究班および関係学会が



整理した情報にもとづき、指定難病検討委員会において個々の疾病について討議を行い、各要件を満たす場合に疾病対策部会の承認を経て、厚生労働大臣が指定するというプロセスが取られます。要件を満たさない場合は引き続き研究を実施し、要件に関するあらたな事実が認められれば、ふたたび指定難病検討委員会に上げていくかたちとなります。

指定難病の拡充(図1)

難病法の施行以降、新規疾病の追加指定(第1次～第6次)

図1 指定難病の拡充

指定難病は、難病法施行以後、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会において検討を行い、その検討結果を踏まえ、順次、対象疾病の追加指定を行っている。



厚生労働省. 指定難病. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html> より作成

が行われ、当初の56疾病から徐々に増えて、令和3年11月1日時点では338疾病となっています³⁾。

呼吸器疾患に関しては、第1次疾病追加にて「サルコイドーシス」「特発性間質性肺炎」「肺動脈性肺高血圧症」「肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症」「慢性血栓性肺高血圧症」「リンパ脈管筋腫症」が追加され、第2次疾病追加にて「オスラー病」「閉塞性細気管支炎」など、第3次疾病追加では「先天性気管狭窄症／声門下狭窄」が追加となりました。令和4年度に実施された第7次疾病追加においては、「線毛機能不全症候群（カルタゲナー症候群を含む）」が追加される予定となっております。

少し古いデータですが、平成31年4月時点で指定難病の対象となっていた331疾病を15疾患群に研究班が分類したところ、内訳では神経・筋疾患（82疾患）が最多であり、次いで代謝疾患（43疾患）でした。呼吸器疾患は9疾患でした（肺循環に関する疾患は循環器疾患に分類⁴⁾）。また、指定難病において受給者証（医療費助成の申請が認定された場合に交付される）所持者数をもっとも多い疾患は「潰瘍性大腸炎」の13万8,079人であり、呼吸器疾患では、「特発性間質性肺炎」1万7,665人、「サルコイドーシス」1万5,655人という状況です⁵⁾。

診断基準等のアップデート

指定難病制度が制定され時間も経過し、指定難病が拡充されていく中、平成31年3月に指定難病検討委員会において、指定難病にかかる診断基準に関し、最新の医学的知見を踏まえてアップデートすることが決定されました⁶⁾。

そして、研究班からアップデートの対象として提案があった189疾病について、「疾患の概要」「診断基準」「治療法」「用語の整理」等において最新の医学的知見を踏まえたアップデートが検討されました⁷⁾。

具体例を紹介すると、「疾患の概要」では、「全身性アミロイドーシス」に関して、専門用語をよりわかりやすくするため、「末梢神経障害（手足のしびれや麻痺）」と括弧書きが追加されます⁸⁾。「診断基準」では、詳しくは次項「呼吸器領域の診断基準等のアップデートについて」にて紹介しますが、「サルコイドーシス」の診断カテゴリーにおける「心臓限局性サルコイドーシス」の記載⁹⁾や、「治療法」では、重症筋無力症を適応とする「抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤」の記載など、最新の医学的情報が追加されました¹⁰⁾。ほかにも「用語の整理」では、日本学術会議の提言を受けて、「常染色体優性遺伝」が「常染色体顕性遺伝（優性遺伝）」として記載されました。

指定難病の診断基準等は、難病医療に従事する医師のみならず患者さんや家族が日常的に参照しているものであり、これらのアップデートにより、指定難病に対する医療等の質の向上につながることを期待されています。

告示病名の変更¹¹⁾

さらに4つの指定難病について告示病名の変更が検討され、「成人スチル病」は「成人発症スチル病」に、「禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症」が「HTRA1関連脳小血管病」、「ペリー症候群」が「ペリー病」に、「マルファン症候群」が「マルファン症候群／ロイス・ディーツ症候群」と告示病名が変更となることとなりました。

呼吸器領域の診断基準等のアップデートについて

呼吸器領域におけるアップデートの概要

診断基準等のアップデートの中で、呼吸器領域に着目すると、数多くの疾病が対象となっています。その中で、「呼吸器疾患、肺高血圧症」領域では「サルコイドーシス」「特発性間質性肺炎」において比較的大きなアップデートがされており、「血管炎症候群、その他」では共通の重症度フォームが用いられています。

1) サルコイドーシス⁹⁾

診断基準のProbable（臨床診断群）に、「心臓限局性サルコイドーシス」が加わりました。従来の診断基準では、サルコイドーシスは全身疾患であり、Probable（臨床診断群）においては複数臓器に病変が認められることが要件でした。しかし、心臓限局性のサルコイドーシスの臨床上の重要性が報告され、心臓への組織生検が未施行であっても、心臓のみへの⁶⁷ガリウムシンチグラフィまたは¹⁸F-FDG/PETにおける著明な集積所見などが認められる場合に、「心臓限局性サルコイドーシス」として診断可能となります。

従来、「心臓限局性サルコイドーシス」の診断では心筋生検が必須でしたが、患者の状態により施行できなかつたり、心臓限局性の場合には炎症部位が不均一で組織学的評価が困難であったりと、確定診断に苦慮する場面が少なくありませんでした。そのような背景により医療費助成の対象となりにくかった場合の救済策として、あらたな臨床診断群の追加は意義が大きいと言えます。

2) 特発性間質性肺炎¹²⁾

「特発性間質性肺炎(IIPs)」(原因不明の間質性肺炎)では、診断基準と重症度分類のアップデートが行われました。まず、IIPsの診断基準においては従来、「特発性肺線維症(IPF)」のみ

が外科的肺生検を不要とし、IPF以外のIIPsでは外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検、開胸肺生検)が必須とされていました。今回のアップデートにより、IPF以外のIIPsでもProbable(臨床診断群)として、主要症状、理学所見及び検査所見などにより

図2 特発性間質性肺炎の診断基準アップデート

【診断基準】下記の基準で特発性間質性肺炎と診断されたもの(組織診断群【Definite】と臨床診断群【Probable】)を対象とする。

(1). 主要症状、理学所見および検査所見

① 主要症状および理学的所見として、以下の2項目以上を満たす

1. 捻髪音 (fine crackles)
2. 乾性咳嗽
3. 労作時呼吸困難
4. ばち指

② 血清学的検査では、以下の1項目以上を満たす

1. KL-6上昇
2. SP-D上昇
3. SP-A上昇

③ 呼吸機能では、以下の1項目以上を満たす

1. 拘束性障害 (%VC <80%)
2. 拡散障害 (%DLco <80%)
3. 低酸素血症 (以下のうち1項目以上)
 - ・ 安静時PaO₂ <80Torr
 - ・ 安静時aADO₂ ≥ 20Torr
 - ・ 6分間歩行試験時の最低SpO₂ <90%

④ 胸部高分解能CT (HRCT) 所見として、以下の1項目以上を両側性に認める

1. 網状影
2. すりガラス影
3. 浸潤影 (コンソリデーション)

(2). 組織所見

外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検または開胸肺生検)にて以下のいずれかの組織パターン UIP、NSIP、OP、DIP、RB、DAD LIP、PPFE、分類不能

(3). 鑑別診断

膠原病や薬剤誘起性等の間質性肺炎、他のびまん性肺陰影を呈する疾患

診断のカテゴリー

Definite (組織診断群) : 鑑別診断を除外した上で、(1)の④と(2)を満たすもの

Probable (臨床診断群) : 鑑別診断を除外した上で、(1)の①、(1)の②と③のいずれか、(1)④のすべてを満たすもの

診断が可能となります(図2)。患者さんの状態などにより外科的肺生検ができず指定難病の申請ができなかったIPF以外のIIPsの患者さんに対して、指定難病の申請が可能となります。

また、重症度分類については、これまでPaO₂(安静時の動脈血酸素分圧)が80Torr以上の場合、労作時の低酸素血症[動脈血酸素飽和度(SpO₂)90%未満]が認められても、重症度分類はIのままでした。しかし、このような症例では従来の重症度Ⅲと類似の予後であることが確認されたため、PaO₂が80Torr以上でも労作時の低酸素血症が認められる場合には、重症度Ⅲと認められるようアップデートがされています(図3)。

今まで重症度Iであったために助成の対象とならず、治療を躊躇されていた患者さんでも今回のアップデートで重症度Ⅲに該当する可能性があります。

3) 血管炎症候群¹³⁾

従来、血管炎症候群のうち、「結節性多発動脈炎」「顕微鏡的多発血管炎」「多発血管炎性肉芽腫症」「悪性関節リウマチ」「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」については、それぞれの重症度分類により医療費助成の対象が設定されていました。しかしながら、類縁疾患において異なる重症度分類を用いるのは均てん化の観点で適切ではないとのことから、今回、重症度

分類が統一される運びとなりました。

血管炎症候群では、肺はもとより腎臓、心臓、腸管など多臓器において病変が認められるのが特徴であるため、アップデートにおいては各臓器における重症度分類が採用されています。たとえば心臓ではニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能分類、腎臓では慢性腎臓病(CKD)ヒートマップ、肺では今回アップデートされたIIPsの重症度分類、喘息が主要臨床症状である「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」では喘息の重症度分類も付け加えられています(図4)。

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、ここでお示したような最新の医学的知見を踏まえた各疾患の診断基準や重症度分類の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。本日も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」にも掲載してあります。そちらも参照いただけますと幸いです^{14,15)}。

図3 特発性間質性肺炎の重症度分類のアップデート

安静時PaO₂が80Torr以上で労作時低酸素血症を認める一群は、従来の重症度Ⅲと類似の予後であることが報告され^{1)~3)}、下記のようにアップデートされた。

重症度	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時最低SpO ₂
I	80Torr 以上	90%未満の場合はⅢにする
II	70Torr 以上 80Torr 未満	90%未満の場合はⅢにする
III	60Torr 以上 70Torr 未満	90%未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
IV	60Torr 未満	測定不要

1) Kondoh Y, et al. Respirology 2017;22:1609.
2) Kondoh S, et al. Respir Investig 2016;54:327.
3) Takei R, et al. Respir Investig 2020;58:190.

また近年、呼吸器領域における間質性肺疾患の分野において、チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤であるオフェブが、「特発性肺線維症」「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」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と考えます。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ひます。

図4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)重症度分類のアップデート

1) または2)を認める場合を重症とする。

1) EGPAによる以下のいずれかの臓器障害を有する。

2) 血管炎の治療に伴う以下のいずれかの合併症を有し、入院治療を必要とする。

臓器	障害の内容
腎臓	慢性腎臓病重症度分類で重症に該当、または、いずれの腎機能であっても尿蛋白0.5g/日以上
肺	特発性間質性肺炎の重症度分類でⅢ度以上に該当、または肺泡出血
心臓	NYHA2度以上の心不全徴候
眼	良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
耳	両耳の聴力レベルが70デシベル以上か、一側耳の聴力が90デシベル以上かつ他側耳の聴力レベルが50デシベル以上の聴力障害 平衡機能の著しい障害または極めて著しい障害
腸管	腸管梗塞、消化管出血
皮膚・軟部組織	四肢の梗塞・潰瘍・壊疽、またはそれらによる四肢の欠損・切断(部位は問わない)
神経	脳血管障害により、modified Rankin Scaleで3以上 末梢神経障害により、徒手筋力テストで筋力3以下 末梢神経障害による2肢以上の知覚障害
肺(喘息)	重症持続型以上の気管支喘息*

合併症
感染症
圧迫骨折
骨壊死
消化性潰瘍
糖尿病
白内障
緑内障
精神症状

*喘息予防・管理ガイドラインの重症度分類

参考文献

- 1) 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>
- 2) 厚生労働省. 指定難病の要件について.
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000184562.pdf>
- 3) 厚生労働省. 指定難病.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>
- 4) 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))(分担)研究報告書 指定難病制度の公平性に関する研究.
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192051/201911087A_upload/201911087A0020.pdf
- 5) 令和3年度衛生行政報告例(令和3年度末現在).
<https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf>
- 6) 厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(第32回)資料.
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000189777_00014.html
- 7) 厚生労働省. 第52回厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(持ち回り開催)資料. 資料2-1 本委員会として指定難病の診断基準等をアップデートすることが妥当とされた疾病(一覧表).
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001105219.pdf>
- 8) 厚生労働省. 第52回厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(持ち回り開催)資料. 資料2-3-2 本委員会として指定難病の診断基準等のアップデート案が妥当とされた疾病(個票)「全身性アミロイドーシス」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001105240.pdf>
- 9) 厚生労働省. 第52回厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(持ち回り開催)資料. 資料2-3-6 本委員会として指定難病の診断基準等のアップデート案が妥当とされた疾病(個票)「サルコイドーシス」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001105243.pdf>
- 10) 厚生労働省. 第52回厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(持ち回り開催)資料. 資料2-3-1 本委員会として指定難病の診断基準等のアップデート案が妥当とされた疾病(個票)「重症筋無力症」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001105224.pdf>
- 11) 厚生労働省. 第52回厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(持ち回り開催)資料. 資料2-2 告示病名の変更について.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001105220.pdf>
- 12) 厚生労働省. 難治性疾患研究に関する情報.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3628>
- 13) 厚生労働省. 第52回厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(持ち回り開催)資料. 資料2-3-3 本委員会として指定難病の診断基準等のアップデート案が妥当とされた疾病(個票)「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001105225.pdf>
- 14) 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.
- 15) 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

(ニテダニブエタンサルホン酸塩製剤)
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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オフエブカプセル100mg	オフエブカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ニテダニブエタンサルホン酸塩120.4mg (ニテダニブとして100mg)	1カプセル中 ニテダニブエタンサルホン酸塩180.6mg (ニテダニブとして150mg)
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、大豆レシチン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	オフエブカプセル100mg	オフエブカプセル150mg
剤形	うすい橙色不透明の軟カプセル剤	褐色不透明の軟カプセル剤
内容物	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
外形		
長径	約16.3mm	約17.6mm
直径	約6.2mm	約7.1mm
重さ	約441.96mg	約626.76mg
識別コード	100	150

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

5. 効能又は効果に関連する注意

- (全身性強皮症に伴う間質性肺疾患)
5.1 皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。
(進行性線維化を伴う間質性肺疾患)
5.2 [17. 臨床成績]の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニテダニブとして1回150mgを1日2回、朝夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- (効能共通)
7.1 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえで、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中断を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合は、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2参照]

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頸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、投与後に頸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)

