

座談会

特発性肺線維症の 治療ガイドライン2023 を臨床に活かす

ご司会



山内 浩義 先生

自治医科大学
医学部 内科学講座
呼吸器内科学部門
講師・高度治療部

日時

2023年10月22日 (日) 10:00~11:30

場所

ヒルトン大阪

ご出席者



阿南 圭祐 先生

済生会熊本病院
呼吸器内科/呼吸器センター



後藤 禎人 先生

独立行政法人国立病院機構
京都医療センター
臨床研究センター
室長



坂本 晋 先生

東邦大学
医学部 内科学講座
呼吸器内科学分野 (大森)
准教授



宮本 篤 先生

国家公務員共済組合連合会
虎の門病院
呼吸器センター内科
医長

(五十音順)

特発性肺線維症 (IPF) は予後不良であるが進行の経過や速度は個々の患者さんによって異なり、予後を左右する急性増悪や肺癌合併などへの対応が重要となる。わが国では2023年に6年ぶりの改訂となる「特発性肺線維症の治療ガイドライン2023 改訂第2版」が発刊され、2020年までのエビデンスに基づいた推奨がまとめられた。本座談会では改訂のポイントに加え、システマティックレビューの方法や新規に創出されたエビデンス、本ガイドラインを臨床で使用する際の推奨文の捉え方などを、ガイドラインの改訂に携わられた先生方にご討論いただいた。

山内 わが国で実施された疫学研究で、特発性肺線維症（以下、IPF）の生存期間中央値は35ヵ月と予後不良であり、その死因の多くは急性増悪・疾患進行に伴う呼吸不全・肺癌の合併であったことが報告されています¹⁾。IPFを治療に導く確立された治療法がなく、治療の目標が長期悪化を防ぐことに重きが置かれている中で、IPFに対して2008年にピルフェニドン、2015年にニンテダニブの2つの抗線維化薬がわが国で承認され、慢性期におけるIPF治療の選択肢となりました。また、IPFの予後を大きく左右する急性増悪と肺癌合併の管理および治療法の確立を目的として、2017年に、日本の国情に合ったエビデンスに基づく標準的な治療法を提示したわが国初の「特発性肺線維症の治療ガイドライン2017」²⁾（以下、GL2017初版）が作成されました。

GL2017初版刊行後に新たなエビデンスが集積し、IPFの予後に関わる肺高血圧症の治療や、進行期の管理に関する新たなクリニカルクエスション（以下、CQ）が加えられた「特発性肺線維症の治療ガイドライン2023（改訂第2版）」³⁾（以下、GL2023改訂第2版）が2023年に刊行されました。

本座談会では、診療ガイドライン作成方法専門家の立場から

GL2017初版に引き続きGL2023改訂第2版の作成にも関わられた後藤禎人先生、GL2023改訂第2版協力委員の阿南圭祐先生、診療ガイドライン事務局としても作成委員を務められた坂本晋先生、宮本篤先生、そして私の5名でGL2017初版からの改訂点や新規の項目について話し合いたいと思います。さらに、GL2023改訂第2版をどのように臨床現場で使用していくのか、先生方のご意見を伺ってまいります。

IPF ガイドライン 2023 改訂の Overview

山内 Overviewとして、GL2017初版からGL2023改訂第2版への変更点を確認したいと思います。GL2017初版ではIPFの「慢性安定期」「急性増悪」「肺癌合併」の3つのカテゴリーが作成され、各カテゴリーには臨床的に重要な課題であるCQが計17個設定されました（**図1A**）。GL2023改訂第2版では、IPFの病期として「慢性期」「急性増悪」の2つを設定し、IPFの予後に関わるカテゴリーとして「急性増悪」「合併肺癌」「肺高血圧症」が設けられました。全体で7個のCQが増え、計24個のCQとなりました（**図1B**）。

慢性安定期

薬物療法

- ステロイド単独療法 (CQ1)
- ステロイド+免疫抑制薬併用療法 (CQ2)
- NAC吸入単独療法 (CQ3)
- ピルフェニドン単独療法 (CQ4)
- ニンテダニブ単独療法 (CQ5)
- ピルフェニドン+NAC吸入の併用療法 (CQ6)
- ピルフェニドン+ニンテダニブの併用療法 (CQ7)

非薬物療法

- 酸素療法 (CQ8)
- 呼吸リハビリテーション (CQ9)

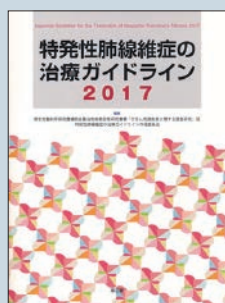
急性増悪

- ステロイド療法（パルス療法を含む） (CQ10)
- 免疫抑制薬 (CQ11)
- 好中球エラスターゼ阻害薬 (CQ12)
- PMX療法 (CQ13)
- リコンビナントトロンボモジュリン (CQ14)

肺癌合併

- 外科治療 (CQ15)
- 術後急性増悪の予防投薬 (CQ16)
- 化学療法 (CQ17)

NAC：N-アセチルシステイン
PMX：ポリミキシンB固定化カラム
DHP：直接血液灌流法
HFNC：高流量鼻カニューレ
NPPV：非侵襲的陽圧換気療法



慢性期

薬物療法

- ステロイド単独療法 (CQ1)
- ステロイド+免疫抑制薬併用療法 (CQ2)
- NAC吸入の単独療法 (CQ3)
- ピルフェニドン単独療法 (CQ4)
- ニンテダニブ単独療法 (CQ5)
- ピルフェニドン+NAC吸入の併用療法 (CQ6)
- ピルフェニドン+ニンテダニブの併用療法 (CQ7)

非薬物療法

- 酸素療法 (CQ8-1, CQ8-2)
- 呼吸リハビリテーション (CQ9)

急性増悪

- ステロイド療法（パルス療法を含む） (CQ10)
- 免疫抑制薬 (CQ11)
- 好中球エラスターゼ阻害薬 (CQ12)
- PMX-DHP療法 (CQ13)
- リコンビナントトロンボモジュリン (CQ14)
- 抗線維化薬の新規投与 (CQ15)
- 非侵襲的呼吸補助 (HFNC, NPPV) (CQ16)

合併肺癌

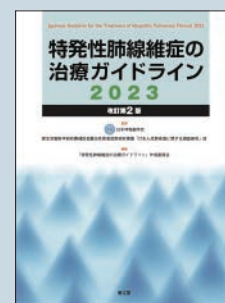
- 外科治療 (CQ17)
- 術後急性増悪の予防投薬 (CQ18)
- 細胞傷害性抗がん薬 (CQ19)
- 分子標的治療薬 (CQ20-1, CQ20-2)
- 免疫チェックポイント阻害薬 (CQ21)

肺高血圧症

- 肺血管拡張薬 (CQ22)

進行期

- オビオイド投与（症状緩和） (CQ23)
- 肺移植 (CQ24)



日本呼吸器学会監修、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班
特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017, p.2-4, 2017, 南江堂。より許諾を得て改変し転載
日本呼吸器学会、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修、
「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023, 改訂第2版, p.XXii-XXiii, 2023, 南江堂。より許諾を得て転載

図1A 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017

図1B 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023（改訂第2版）

「慢性期」（GL2017初版では「慢性安定期」）のCQは9個のままで変更ありませんが、非薬物療法の酸素療法（CQ8）は、安静時低酸素血症を伴う場合（CQ8-1）と労作時低酸素血症を伴う場合（CQ8-2）の2つに分けられました（表1）。IPFの予後に関わるカテゴリーについて、「急性増悪」は抗線維化薬の新規投与（CQ15）、高流量鼻カニュラ（HFNC）酸素療法および非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）（CQ16）のCQが追加されました（表2）。また「合併肺癌」（GL2017初版では「肺癌合併」）ではがん薬物治療が細分化され、細胞傷害性抗がん薬（CQ19）に加えて分子標的治療薬（CQ20-1、CQ20-2）、免疫チェックポイント阻害薬（CQ21）が追加されました（表3）。そして、今回新たに設けられた「肺高血圧症」において肺血管拡張薬（CQ22）のCQが追加されました（表4）。「進行期」では、進行期IPF患者への呼吸困難の緩和のためのオピオイド投与（CQ23）と肺移植（CQ24）が新設されました（表5）。

診療ガイドライン作成における システムティックレビュー

山内 診療ガイドライン作成のプロセスにおいて、エビデンスの評価に際して生じるシステムティックレビュー（以下、SR）が非常に重要な作業になるかと思われます。はじめに、一般的な診療ガイドライン作成におけるSRの概要や作成方法と、GL2023改訂第2版におけるSRの実情について後藤先生にお伺いします。

後藤 Minds診療ガイドライン作成マニュアルでは、診療ガイドラインを「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、SRによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義しています⁴⁾。診療ガイドラインは治療について患者さんと医師が話し合うための土台や判断材料であって、強制力をもつ

エビデンスの強さ		記号	推奨の強さ	表現	数字
高		A	強い推奨	～する/しないことを推奨する	1
中		B			
低		C	弱い推奨	～する/しないことを提案する	2
非常に低		D			

CQ		推奨文		推奨の強さ	エビデンスの強さ
※グレー地はGL2017初版、白地はGL2023改訂第2版を示す。					
CQ1	IPF患者にステロイド単独療法を行うべきか？	慢性安定期のIPF患者に対してステロイド単独療法は行わないことを強く推奨する。		1	D
	IPF患者にステロイド単独療法は推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してステロイド単独療法を行わないことを推奨する。		1	D
CQ2	IPF患者にステロイドと免疫抑制薬の併用を行うべきか？	慢性安定期のIPF患者に対してステロイドと免疫抑制薬の併用療法は行わないことを強く推奨する。		1	C
	IPF患者にステロイドと免疫抑制薬の併用療法は推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してステロイドと免疫抑制薬の併用療法を行わないことを推奨する。		1	C
CQ3	IPF患者にNAC吸入単独療法を行うべきか？	大多数の慢性安定期のIPF患者にはNAC吸入単独療法を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。		2	C
	IPF患者にN-アセチルシステイン(NAC)吸入の単独療法は推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してN-アセチルシステイン(NAC)吸入の単独療法を行わないことを提案する。		2	C
CQ4	IPF患者にビルフェニドン投与すべきか？	慢性安定期のIPF患者にビルフェニドン投与することを提案する。		2	B
	IPF患者にビルフェニドンは推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してビルフェニドン投与することを提案する。		2	B
CQ5	IPF患者にニンテダニブ投与すべきか？	慢性安定期のIPF患者にニンテダニブ投与することを提案する。		2	B
	IPF患者にニンテダニブは推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してニンテダニブ投与することを提案する。		2	B
CQ6	IPF患者にビルフェニドンとNAC吸入の併用を行うべきか？	大多数の慢性安定期のIPF患者にはビルフェニドンとNAC吸入を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。		2	C
	IPF患者にビルフェニドンとNAC吸入の併用療法は推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してビルフェニドンとNAC吸入の併用療法を行わないことを提案する。		2	B
CQ7	IPF患者にビルフェニドンとニンテダニブの併用を行うべきか？	委員会は慢性安定期のIPF患者におけるビルフェニドンとニンテダニブの併用に関する推奨は、現段階では結論づけない。		—	—
	IPF患者にビルフェニドンとニンテダニブの併用療法は推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対してビルフェニドンとニンテダニブの併用療法を行わないことを提案する。		2	D
CQ8	低酸素血症を伴うIPF患者に酸素療法を行うべきか？	低酸素血症を伴う慢性安定期のIPF患者に酸素療法を行うことを推奨する。		1	D
CQ8-1	安静時低酸素血症を伴うIPF患者に酸素療法は推奨されるか？	安静時低酸素血症を伴う慢性期のIPF患者に対して酸素療法を行うことを推奨する。		1	D
CQ8-2	労作時低酸素血症を伴うIPF患者に酸素療法は推奨されるか？	労作時低酸素血症を伴う慢性期のIPF患者に対して酸素療法を行うことを提案する。		2	C
CQ9	IPF患者に呼吸リハビリテーションを行うべきか？	慢性安定期のIPF患者に呼吸リハビリテーションを行うことを提案する。		2	C
	IPF患者に呼吸リハビリテーションは推奨されるか？	慢性期のIPF患者に対して呼吸リハビリテーションを行うことを提案する。		2	B

日本呼吸器学会監修、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班
特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017, p.5-22, 2017, 南江堂。より許諾を得て転載
日本呼吸器学会、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修、
「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023, 改訂第2版, p.7-30, 2023, 南江堂。より許諾を得て転載

表1 クリニカルクエスションと推奨 慢性期

た指針や法律ではない点に注意が必要です。

診療ガイドラインにおけるSRは、①CQに関連する研究論文を系統的に可能な限り検索・収集し、②得られた研究論文を一定の基準で選択、評価し、③複数ある研究論文の結果(エビデンス)を統合し、④エビデンスの確実性(質)を決定して結論を出し、推奨を作成することで完成します⁴⁾。診療ガイドラインにおけるSRはエビデンス総体を評価するパートであり、CQに対して推奨を作成するためのプロセスの1つといえるでしょう。

山内 ありがとうございます。SRはエビデンスを網羅的に調査するうえで重要なプロセスですね。続いて、エビデンスの元となる文献についての収集、選択、評価について、阿南先生にお伺いしたいと思います。

阿南 SRを行う際には、CQを構造化して検索式を作成し、文献を網羅的に検索します。実際に検索式を作って検索すると、ランダム化比較試験(以下、RCT)から基礎研究、ケースレポートまで膨大な文献が引っかかってきます。そこで得られた研究を一定の基準で選択する作業が1次・2次スクリーニングです。1次スクリーニングでは、検索結果から得られたすべての研究のタイトルと抄録を、構造化したCQと照らし合わせ、対象となり得るかどうかを判断します。この段階では、対象となる可能性があると判断された研究は2次スクリーニングへ進みますが、明らかに対象とならないと判断された研究(ケースレポートや基礎研究など)は除外されます。次に、2次スクリーニング(フルテキストスクリーニング)では、1次スクリーニングで選ばれた研究のフルテキストを詳細に調査し

ます。そして、研究の詳細な内容を確認し、対象となるかどうかを最終的に判断します。

最終的に残った文献から、可能であれば結果を統合し、エビデンスの確実性(質)を評価します。IPFは希少疾患でRCTが少なく、結果が統合できないCQが多かったです。

「急性増悪」における改訂ポイント(表2)²⁾³⁾

山内 それでは、本改訂で新たに加わったCQを中心にみていきたいと思います。まず「急性増悪」のパートから、坂本先生にご解説をお願いします。

坂本 IPF急性増悪患者に対して、パルス療法を含めたステロイド療法(CQ10)は使用を提案されているものの比較対照試験がないため、エビデンスの強さはDとなっています。一方、免疫抑制薬(CQ11)は後方視的研究やDPC(入院診療費)研究から一貫した有効性は見出せなかったために「投与しないことを提案する」となりましたが、SRの文献対象期間後にIPF急性増悪に対する免疫抑制薬併用療法についての初のRCT EXAFIP試験が報告されたため⁵⁾、注釈としてEXAFIP試験結果が記載されました。

好中球エラスターゼ阻害薬(CQ12)、リコンビナントロンボモジュリン(以下、rTM)(CQ14)はいずれも「投与しないことを提案する」との記載に変更されました。特にrTMは国内で行われた多施設共同RCT⁶⁾で有用性が認められなかったため、エビデンスの強さはBとなっています。

CQ ※グレー地はGL2017初版、白地はGL2023改訂第2版を示す。		推奨文	推奨の強さ	エビデンスの強さ
CQ10	IPF急性増悪にパルス療法を含めたステロイド療法を行うべきか?	IPF急性増悪に対してパルス療法を含めたステロイド療法を行うことを提案する。	2	D
	IPF急性増悪患者にパルス療法を含めたステロイド療法は推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対してパルス療法を含めたステロイド療法を行うことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	D
CQ11	IPF急性増悪に免疫抑制薬を投与すべきか?	IPF急性増悪に対して免疫抑制薬を投与することを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	C
	IPF急性増悪患者に免疫抑制薬は推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対して免疫抑制薬を投与しないことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	C
CQ12	IPF急性増悪に好中球エラスターゼ阻害薬を投与すべきか?	IPF急性増悪患者に対して好中球エラスターゼ阻害薬の投与を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	D
	IPF急性増悪患者に好中球エラスターゼ阻害薬は推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対して好中球エラスターゼ阻害薬を投与しないことを提案する。	2	D
CQ13	IPF急性増悪にPMX療法を行うべきか?	IPF急性増悪患者に対してPMX療法を行わないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	C
	IPF急性増悪患者にPMX-DHP療法は推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対してPMX-DHP療法を行わないことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	C
CQ14	IPF急性増悪にリコンビナントロンボモジュリンを投与すべきか?	IPF急性増悪患者に対してリコンビナントロンボモジュリンを投与しないことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	C
	IPF急性増悪患者にリコンビナントロンボモジュリンは推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対してリコンビナントロンボモジュリンを投与しないことを提案する。	2	B
CQ15 (新CQ)	IPF急性増悪患者に抗線維化薬を新たに投与することは推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対して抗線維化薬を新たに投与しないことを提案する。	2	D
CQ16 (新CQ)	IPF急性増悪患者に高流量鼻カニュラ(HFNC)酸素療法および非侵襲的陽圧換気療法(NPPV)は推奨されるか?	IPF急性増悪患者に対して非侵襲的呼吸補助(HFNC、NPPV)を行うことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	D

日本呼吸器学会監修、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班
特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017, p.23-32, 2017, 南江堂。より許諾を得て転載
日本呼吸器学会、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修、
「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023, 改訂第2版, p.31-44, 2023, 南江堂。より許諾を得て転載

表2 クリニカルクエスションと推奨 急性増悪

さらに、新たに追加された抗線維化薬の新規投与 (CQ15) ではエビデンス不足により投与しないことを提案、非侵襲的呼吸補助 (CQ16) は条件付きの提案となりました。

なお、SRの文献対象期間後に阿南先生が発表されたステロイドの早期漸減 (入院後2週間以内) と院内死亡率に関する後方視的多施設コホート研究⁷⁾や、間質性肺疾患の急性増悪後におけるニンテグニブ投与の有効性および安全性を検討した後方視的検討⁸⁾などについては、次回改訂時にあらためて評価されるかと思います。

山内 先生方はGL2023改訂第2版を踏まえ、今後のIPF急性増悪に対してどのような治療を選択されますか。

阿南 ステロイド治療が主となりますが、膠原病合併を否定できない患者さんの場合はその限りではありません。ステロイドの早期漸減もそうですが、間質性肺疾患の急性増悪がheterogeneousな病態であることを踏まえ、個々の病態に適したステロイド療法のプロトコルの検証を行う必要があるかと思います。

坂本 ステロイド治療を最低限にする工夫として、当施設では重症度を層別化して軽症群にはステロイドパルス療法を行わないようにしています。また、抗線維化薬の早期開始も意識しています。

宮本 例えば、rTMはRCTでポジティブな結果が出なかったことで「投与しないことを提案する」に変更されました。推奨文だけでなく、エビデンスのまとめなどガイドラインの本文を読んで総合的に考えていただければと思います。

後藤 エビデンスの強さは、推奨の強さではないことに気を付けていただきたいですね。エビデンスの強さがC・Dの場合、効果推定値が不確実で今後の研究により変更となる可能性が高くなりま

す。推奨文に縛られすぎず、臨床医の経験、患者さんの意向などを勘案して治療選択してよいという点が周知されるといいです。

宮本 単に「結果がネガティブだから投与しない」と結論づけるのではなく、なぜその推奨に至ったか議論を深め、臨床に反映することも重要ということですね。

「合併肺癌」における改訂ポイント(表3)^{2) 3)}

山内 「合併肺癌」の改訂ポイントについて宮本先生にご解説いただきます。

宮本 GL2017初版ではIPFを含む間質性肺炎 (以下、IP) 合併肺癌に対する薬物療法のCQは細胞傷害性抗がん薬 (CQ19 [GL2017初版ではCQ17]) のみでしたが、GL2023改訂第2版では分子標的治療薬 (CQ20-1, CQ20-2)、免疫チェックポイント阻害薬 (CQ21) が新設されました。IPFを含むIPは高率に肺癌を合併するものの、外科治療および化学療法では急性増悪リスクのためにRCTの除外基準となります。このためエビデンスの強さはいずれもCかD、推奨の強さはすべて2と低く、エビデンスの課題は他の領域と共通しています。

CQ19のSR時点では、非小細胞肺癌 (NSCLC) の化学療法による二次治療、急性増悪リスク因子に関する前向き研究は存在しませんでした。

血管新生阻害に関与する分子標的治療薬 (CQ20-1)、ドライバー遺伝子変異に対する分子標的治療薬 (CQ20-2)、免疫チェックポイント阻害薬 (CQ21) はいずれもエビデンスの強さがD

CQ ※グレー地はGL2017初版、白地はGL2023改訂第2版を示す。		推奨文	推奨の強さ	エビデンスの強さ
CQ15	IPFを含むIP合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対する外科治療を行うことを提案する。	2	C
CQ17	IPFを含むIP合併肺癌患者に外科治療は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対して外科治療を行うことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	C
CQ16	IPFを含むIP合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬 (抗線維化薬を除く) は行わないことを推奨する。	1	C
CQ18	IPFを含むIP合併肺癌患者に術後急性増悪の予防投薬は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対して術後急性増悪の予防投薬を行わないことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	C
CQ17	IPFを含むIP合併肺癌患者に対する化学療法は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対する化学療法を行うことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	D
CQ19	IPFを含むIP合併肺癌患者に細胞傷害性抗がん薬は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対して細胞傷害性抗がん薬を投与することを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	C
CQ20-1 (新CQ)	IPFを含むIP合併肺癌患者に血管新生阻害に関与する分子標的治療薬は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対して血管新生阻害に関与する分子標的治療薬を投与することを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	2	D
CQ20-2 (新CQ)	IPFを含むIP合併肺癌患者にドライバー遺伝子変異に対する分子標的治療薬は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対してドライバー遺伝子変異に対する分子標的治療薬を投与しないことを提案または推奨する。	2	D
CQ21 (新CQ)	IPFを含むIP合併肺癌患者に免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか?	IPFを含むIP合併肺癌患者に対して免疫チェックポイント阻害薬を投与しないことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	D

日本呼吸器学会監修、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班
特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017, p.33-39, 2017, 南江堂。より許諾を得て転載
日本呼吸器学会、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修、
「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023, 改訂第2版, p.45-60, 2023, 南江堂。より許諾を得て転載

表3 クリニカルクエスチョンと推奨 肺癌合併 / 合併肺癌

と非常に低く、ドライバー遺伝子変異に対する分子標的治療薬では推奨の強さについて現段階では結論づけられていません。一方、免疫チェックポイント阻害薬では急性増悪のリスク因子に関する研究がまだ不十分で、投与が合理的な選択肢となる患者群を層別化するための方法を確立することが必要と思われます。

山内 GL2017初版作成時に引き続き、今回のGL2023改訂第2版作業時にも「合併肺癌」のCQに対するアウトカムを「生存率」か「急性増悪率」のどちらにするべきかという議論がありました。CQを定式化するには臨床的に最も重要なアウトカムを設定するわけですが、IPFを含むIP合併肺癌患者に対する最適なアウトカムについては視点の相違もあり、今後のガイドライン改訂作業においても検討を続けていくべき点であると感じました。

新設された「肺高血圧症」のエビデンスの強さをどう考えるか(表4)³⁾

山内 次に、本改訂で新設された「肺高血圧症」について坂本先生にご解説いただきます。

坂本 CQ22では、「IPFに合併した肺高血圧症に肺血管拡張薬を投与しないことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある」との判断がなされました。ボセンタンとリオシグアトについてはプラセボ対照多施設二重盲検試験で有効性が証明できないなどの結果が示されたことから、「肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)」においても「間質性肺疾患合併肺高血圧症に対する肺高血圧治療薬の使用は一般的には推奨されない」と記載されています⁹⁾。ピルフェニドンとシルデナフィルの併用についてもプラセボ対照二重盲検試験で有効性が証明できなかった結果が示され、ボセンタンとリオシグアトを用いた試験結果とあわせて、エビデンスの強さはAとなりました。

以上より、IPF合併肺高血圧症患者に対する肺高血圧治療薬の使用は、血行動態の評価および循環器内科との連携のもとで慎重に進める必要があると思います。

宮本 そこは、IPF合併肺高血圧症治療のアウトカムを運動耐容能とするか、息切れやQOLとするかで変わってくると考えます。IPF患者に対するシルデナフィル投与は運動耐容能の改善が認められなかったものの、息切れとQOLの改善が観察されました¹⁰⁾。血行動態を評価し、第1群の肺動脈性肺高血圧症(PAH)の要素がみられた場合のみシルデナフィルを考慮するという考え方でですね。

新設された「進行期」とGPPの意義(表5)³⁾

山内 GL2023改訂第2版で新設された「進行期」の2つのCQについて阿南先生、後藤先生にご解説いただきます。

阿南 オピオイド投与(症状緩和)(CQ23)、肺移植(Q24)は臨床医にとって重要課題であるものの根拠となる比較試験がなく、エビデンスレベルの言及が難しいため、エキスパートコンセンサスに基づいたアドバイス(Good Practice Point: 以下、GPP)として記述されました。オピオイド投与は「適応・効果判定・副作用対策に十分に留意したうえでの使用を助言する」とのアドバイスコメントが提示され、参考として具体的な処方例が記載されています。肺移植については「絶対的禁忌がないIPF患者に対して、条件が整っている場合、肺移植を検討することを助言する」とのアドバイスコメントが提示されました。これにより、患者さんはもちろん、非専門医の先生にも移植という選択肢をあらためて認識していただく契機になったと思います。具体的な肺移植の判断時期や紹介のタイミング、紹介時連絡先についても記載されており、実践的な内容となっています。

後藤 GPPという手法はチャレンジングでしたが、肺移植はGL2017初版のパブリックコメントで寄せられた要望でもあり、臨床的なニーズ

CQ ※GL2023改訂第2版で新設されたCQ。		推奨文	推奨の強さ	エビデンスの強さ
CQ22 (新CQ)	IPFに合併した肺高血圧症に肺血管拡張薬は推奨されるか？	IPFに合併した肺高血圧症に肺血管拡張薬を投与しないことを提案するが、一部の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。	2	A

日本呼吸器学会、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修、
「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023、改訂第2版、p.61-63、2023、南江堂。より許諾を得て転載

表4 クリニカルクエストと推奨 肺高血圧症

CQ ※GL2023改訂第2版で新設されたCQ。		エキスパートコンセンサスに基づいたアドバイス
CQ23 (新CQ)	呼吸困難を伴うIPF患者の症状緩和にオピオイドは推奨されるか？	適応・効果判定・副作用対策に十分に留意したうえでの使用を助言する。
CQ24 (新CQ)	IPF患者に肺移植は推奨されるか？	絶対的禁忌がないIPF患者に対して、条件が整っている場合、肺移植を検討することを助言する。

日本呼吸器学会、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修、
「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023、改訂第2版、p.64-69、2023、南江堂。より許諾を得て転載

表5 クリニカルクエストと推奨 進行期

に応えるという意味でも一定の方向性を示せたかと思います。

坂本 オピオイドの投与も肺移植も、診療ガイドラインに掲載されたことは臨床医にとって大きな意味がありますね。

▶「慢性期」における改訂ポイント(表1)²⁾³⁾

山内 最後に、薬物療法(CQ1～7)と非薬物療法(CQ8, 9)で構成される「慢性期」の改訂ポイントについて宮本先生にご解説いただきます。

宮本 慢性期治療で使用可能な抗線維化薬ピルフェニドン(CQ4)・ニンテダニブ(CQ5)は複数のRCTとその統合解析などによりエビデンスが蓄積されており、GL2017初版と同様にエビデンスの強さBで投与することが提案されました。

ピルフェニドンとN-アセチルシステイン(以下、NAC)吸入の併用療法(CQ6)、ピルフェニドンとニンテダニブの併用療法(CQ7)はGL2017初版から関心が高い課題ですが、ピルフェニドン+NAC吸入はエビデンスの強さB、抗線維化薬の併用療法はエビデンスの強さDで「行わないことを提案する」となりました。ピルフェニドンとニンテダニブの併用療法については安全性のエビデンスはあるものの治療効果に関するエビデンスが不十分であるため、今後も抗線維化薬の単独投与を軸に慢性期治療を組み立てることになります。

抗線維化薬による治療継続は重要な臨床的課題であり、抗線維化薬の中断理由としてわが国から報告された全身状態(以下、PS)の悪化とそれに相関する呼吸機能の低下が注目されます¹¹⁾。抗線維化薬を長期継続するためには、PSが良好で呼吸機能が保たれた早期から治療を開始することが重要といえるでしょう。一方、いずれかの抗線維化薬で効果が限定的になってきた際に、もう一方の抗線維化薬に変更することで予後が改善される可能性が示唆されています¹²⁾。今後、抗線維化薬の使用順序などについても検討が必要と思われます。

非薬物療法の酸素療法では、今回の改訂で安静時低酸素血症を伴うIPF(CQ8-1)と労作時低酸素血症を伴うIPF(CQ8-2)に分けられました。安静時低酸素血症を伴うIPFはエビデンスの強さDで「行うことを推奨する」、労作時低酸素血症を伴うIPFはエビデンスの強さCで「行うことを提案する」となりました。いずれも酸素療法が生存率を改善する明らかな根拠はない中で、息切れや咳嗽、運動耐容能、QOLなどをアウトカムとして近年研究が進みつつあり、情報整理が必要な領域です。

呼吸リハビリテーション(CQ9)は「行うことを提案する」のままでしたが、エビデンスの強さがCからBになりました。QOLや運動耐容能に対する呼吸リハビリテーションの有効性について、6ヵ月未満の短期効果はエビデンスが蓄積されています。一方、6ヵ月以上の長期効果は明らかではなく、現状のプロトコルが適切かどうかを

含めて呼吸リハビリテーションの効果持続が課題となっています。

坂本 抗線維化薬も呼吸リハビリテーションも、患者さんが必要性を感じないと導入が難しいという側面がありますね。

山内 抗線維化薬を早期導入する際の説明で工夫されていることはありますか。

宮本 まずIPFの経過をご説明し、息切れを取る薬はまだ存在しないこと、息切れが出て苦しくなる前に進行を抑制する薬があることをお伝えしています。

坂本 急性増悪の発現を遅らせる可能性が示されていることについても説明するとよいかと思います¹³⁾。

後藤 抗線維化薬の開始時期についてのCQがありませんが、開始時期の基準はないのでしょうか。

山内 開始時期は非常に重要なポイントですが、CQとして定式化できるエビデンスがないのが現状です。

宮本 早期治療を定義し、患者レジストリのデータを用いて早期治療群と非早期治療群で予後を比較できるかもしれませんね。

山内 こうして議論すると新たな課題が出てきますが、このような課題は次の診療ガイドライン改訂で検討されていくことが望ましいのでしょね。本日はGL2023改訂第2版の改訂について、実際に改訂作業に携わられた先生方にお話を伺いました。改訂作業に携わられた委員でありつつ、呼吸器内科医という臨床医でもある先生方が、GL2023改訂第2版を実際の患者さんにどのように使われるかという貴重なお話を伺うことができました。本日はありがとうございました。

References

- 1) Natsuizaka M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 190: 773-9.
- 2) 日本呼吸器学会/厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 監. 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017. 東京, 南江堂, 2017年.
- 3) 日本呼吸器学会/厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 監. 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023(改訂第2版). 東京, 南江堂, 2023年.
- 4) Minds診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部. 2021年.
- 5) Naccache JM, et al. Lancet Respir Med. 2022; 10: 26-34.
- 6) Kondoh Y, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201: 1110-9.
- 7) Anan K, et al. Respir Res. 2022; 23: 291.
- 8) Kato M, et al. Sci Rep. 2023; 13: 12528.
(著者にベーリンガーインゲルハイム社から支援を受けている者が含まれます)
- 9) 日本循環器学会, 他編. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版). [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf]
- 10) Han MK, et al. Chest. 2013; 143: 1699-708.
- 11) Oishi K, et al. Ther Adv Respir Dis. 2019; 13: 1-15.
- 12) Suzuki Y, et al. BMC Pulm Med. 2021; 21: 221.
- 13) Richeldi L, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 2071-82.
(本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました)

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤
創薬、処方箋医薬品^(注)



100mg
150mg
カプセル

Ofev® Capsules 100mg・150mg

(ニン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
有 効 期 間	3年
日本標準商品分類番号	87399

	カプセル100mg	カプセル150mg
承認番号	22700AMX00693000	22700AMX00694000
薬価収載	2015年8月	
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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ニンテダニブエタンサルホン酸塩120.4mg (ニンテダニブとして100mg)	1カプセル中 ニンテダニブエタンサルホン酸塩180.6mg (ニンテダニブとして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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル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、成人にはニンテダニブとして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ンテダニブとして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、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には、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、12参照]

〈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 血拴塞性症の既往歴及びその素因のある患者
血拴塞性事象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
治療上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。肝機能障害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。肝機能障害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
妊婦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カ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。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。

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を行い、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ンテダニブの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ンテダニブの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、観察を十分にを行い、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]

11.1.2 肝機能障害(2.1%)
[7.2、8.1参照]

11.1.3 血拴塞性症(静脈血拴塞(頻度不明)、動脈血拴塞(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]

*11.1.8 動脈解離(頻度不明)
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

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、痒疹、脱毛症	
神経障害		頭痛		
その他		出血		

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、更には穿孔を起こ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^(注)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 カプセルは噛ま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、類薬[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製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

〈オフェブカプセル100mg〉
28カプセル(14カプセル×2)PTP
〈オフェブカプセル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

日本ベー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。

製造販売元
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

*2024年2月改訂(第6版)
2024年3月作成
015665

