



**2018年8月改訂(第4版)
*2016年7月改訂

日本標準商品分類番号
87399

| | |
|------|--------------------|
| 貯法 | 25℃を超えるところに保存しないこと |
| 使用期限 | 外箱に使用期限を表示 |

| | 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 | |

チロシンキナーゼ阻害剤 / 抗線維化剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

オフェブ[®] カプセル100mg オフェブ[®] カプセル150mg Ofev[®] Capsules 100mg・150mg

(ニンテダニブエタンズルホン酸塩製剤)

®=登録商標

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



【警告】

本剤の使用は、特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
[動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で、催奇形性作用及び胎・胎児致死作用が認められている(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| 販売名 | オフェブカプセル100mg | オフェブカプセル150mg |
|------------|--|--|
| 成分(1カプセル中) | 有効成分・含量 ニンテダニブエタンズルホン酸塩120.4mg (ニンテダニブとして100mg) | ニンテダニブエタンズルホン酸塩180.6mg (ニンテダニブとして150mg) |
| 添加物 | 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 | |
| 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 | | |

【効能・効果】

特発性肺線維症

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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を検討すること。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。
- 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。

〔重要な基本的注意〕の項参照

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 肝機能障害のある患者
[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)のある患者では使用経験がない。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照]
- 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
[血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。]
- 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。]

2. 重要な基本的注意

- AST(GOT)、ALT(GPT)、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。肝機能障害のある患者に投与する場合は、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。
- 中等度及び高度の肝機能障害(Child Pugh B、C)のある患者には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。
[「薬物動態」の項参照]
- 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。

3. 相互作用

本剤に関わる主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり、加水分解産物はその後グルクロン酸抱合酵素(UGT)によりグルクロン酸抱合体に代謝される。また、本剤はP-糖蛋白の基質である。

〔薬物動態〕の項参照

【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 | 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。 〔薬物動態〕の項参照 | 本剤はP-糖蛋白の基質であり、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。 |
| 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 | 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。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。 〔薬物動態〕の項参照 | 本剤はP-糖蛋白の基質であり、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。 |

4. 副作用

本剤の臨床試験は1529例の特発性肺線維症患者を対象に実施された。

第Ⅲ相国際共同試験の2試験(試験1199.32及び試験1199.34)は1061例を対象に実施され、638例に本剤が投与された。これらの2試験は、本剤150mgの1日2回投与で52週間の無作為化、二重盲検のプラセボ対照により実施された。試験全体での主な副作用は、下痢342例(53.6%)、悪心122例(19.1%)、肝酵素上昇67例(10.5%)及び腹痛65例(10.2%)であった。日本人126例中76例に本剤が投与され、主な副作用は、下痢51例(67.1%)、肝酵素上昇21例(27.6%)、食欲減退11例(14.5%)、悪心9例(11.8%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) **重度の下痢(3.3%^(注1))**：重度の下痢があらわれることがある。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。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

2) **肝機能障害(0.9%^(注1))**：肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施し観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中断し、適切な処置を実施すること。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照

3) **血栓塞栓症(静脈血栓塞栓(頻度不明)、動脈血栓塞栓(0.5%^(注1)))**：血栓塞栓事象があらわれることがある。血栓塞栓症の徴候がみられる場合は本剤による治療の中断を検討し、適切な処置を行うこと。

*4) **血小板減少(頻度不明)**：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、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、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。

5) **消化管穿孔(0.2%^(注1))**：消化管穿孔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、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) **間質性肺炎(頻度不明)**：本剤の癌を対象とした臨床試験で間質性肺炎がみられており、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。

注1)特発性肺線維症を対象とする第Ⅲ相国際共同試験(試験1199.32及び試験1199.34)の全体集団の発現率に基づく。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて減量又は治療の中断を行うなど適切な処置を行うこと。

| | 10%以上 ^(注2) | 5%以上 10%未満 ^(注2) | 5%未満 ^(注2) | 頻度不明 |
|---------------|--|-------------------------------|----------------------|------|
| ** 代謝及び栄養障害 | 食欲減退(14.5%) | 体重減少 | | |
| 血管障害 | | | 高血圧 | |
| 胃腸障害 | 下痢(67.1%)、 悪心(11.8%) | 腹痛 | 嘔吐、便秘 | |
| 肝胆道系障害 | 肝酵素上昇 (AST(GOT)、 ALT(GPT)、 ALP、γ-GTP上昇等) (27.6%) | | 高ビリルビン血症 | |
| ** 皮膚及び皮下組織障害 | | | 発疹 | そう痒症 |
| 神経障害 | | | 頭痛 | |
| その他 | | | 出血 | |

注2)特発性肺線維症を対象とする第Ⅲ相国際共同試験(試験1199.32及び試験1199.34)の日本人部分集団の発現率に基づく。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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) 妊娠可能な女性に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措置をとること。

(3) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における本剤の安全性、有効性は確立していない。

〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

服用時

(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。本剤の1日最大用量300mgを超えて服薬しないこと。

(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。

薬剤交付時

(3) 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。〕

(4) 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、アルミピロー包装^(注3)のまま調剤を行うことが望ましい。

注3) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

9. その他の注意

(1) 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。

(2) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 血中濃度(日本人データ)¹⁾

日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に1日2回経口投与(初回及び最終投与時は1日1回投与)した試験で得られたニンテダニブの血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。ニンテダニブの血漿中濃度は投与7日目までに定常状態に達した。

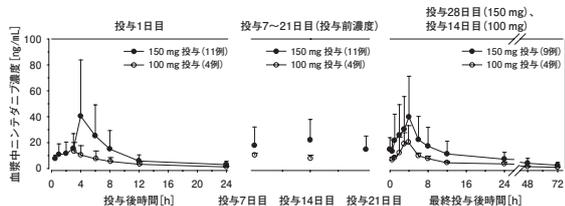


図1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での血漿中濃度(算術平均+標準偏差)

表1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での薬物動態パラメータ

| パラメータ名[単位] | 150mg 11例 | 100mg 4例 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| 初回投与後 | 150mg 11例 | 100mg 4例 |
| AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL] | 152(60.6) | 59.0(67.2) |
| C _{max} [ng/mL] | 34.9(62.8) | 13.2(66.9) |
| t _{max} [h] | 3.90(1.00-6.00) | 4.48(1.97-12.0) |
| 最終投与時 | 150mg 9例 | 100mg 4例 |
| AUC _{τ,ss} [ng·h/mL] | 218(58.3) | 115(32.4) |
| C _{max,ss} [ng/mL] | 39.7(68.1) | 20.0(64.5) |
| t _{max,ss} [h] | 3.87(1.00-3.97) | 3.42(2.00-4.07) |

幾何平均(幾何変動係数%), t_{max,ss}は中央値(最小値-最大値)

(2) 食事の影響(外国人データ)²⁾

健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。

表2 健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| パラメータ名[単位] | 空腹時 14例 | 食後 15例 |
|------------------------------|--------------------------|---------------------|
| AUC _{0-∞} [ng·h/mL] | 98.4(33.0) ^{注)} | 119(53.9) |
| C _{max} [ng/mL] | 11.1(60.3) | 13.2(61.6) |
| t _{max} [h] | 2.00 (1.48-3.98) | 3.98 (1.50-6.05) |

幾何平均(幾何変動係数%), t_{max}は中央値(最小値-最大値)
注)11例

2. 吸収(外国人データ)³⁾

健康成人にニンテダニブ100mgを食後に単回経口投与及び6mgを静脈内単回投与した結果から、絶対バイオアベイラビリティは4.69%であった。

3. 分布

- (1) (外国人データ)健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時の定常状態での分布容積は1050Lであった³⁾。
- (2) (*in vitro*データ)¹⁴C-ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は97.8%であり、ヒト血液/血漿の濃度比は0.869であった⁴⁾。

4. 代謝

(*in vitro*データ)ヒト肝ミクロソームを用いてニンテダニブの代謝を評価した結果、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であった⁵⁾。加水分解産物であるBIBF 1202はさらにUGT1A1、1A7、1A8及び1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝された^{6,7)}。

5. 排泄

- (1) (外国人データ)健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時の全身クリアランスは1390mL/minであった。未変化体の尿中排泄率は、100mg経口投与後及び6mg静脈内投与後でそれぞれ投与量の0.05%及び1.4%であった³⁾。
- (2) (外国人データ)健康成人に¹⁴C-ニンテダニブ100mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の0.649%が尿中に、93.4%が糞中に排泄された⁸⁾。

6. 肝障害患者(外国人データ)

肝障害患者に本剤100mgを単回経口投与した場合、健康成人に比べて軽度肝障害(Child Pugh A)を有する群ではC_{max}が2.2倍(90%信頼区間:1.3~3.7)、AUCが2.2倍(90%信頼区間:1.2~3.8)上昇し、また中等度肝障害(Child Pugh B)を有する群ではC_{max}が7.6倍(90%信頼区間:4.4~13.2)、AUCが8.7倍(90%信頼区間:5.7~13.1)上昇した。

7. 高齢者(日本人及び外国人の併合データ)⁹⁾

特発性肺線維症患者での母集団薬物動態解析の結果、年齢が66歳(解析対象集団の中央値)の場合に比べてAUCは79歳では13%高くなり、52歳では14%低くなると予測された。

8. 薬物間相互作用

(1) ケトコナゾールとの併用(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人(31例)にケトコナゾール(P-糖蛋白阻害剤)400mgを1日1回3日間反復投与し、ケトコナゾール投与開始後3日目にニンテダニブ50mgを単回併用投与した場合、ニンテダニブのAUC_{0-∞}は60.5%、C_{max}は79.6%上昇した。

(2) リファンピシンの併用(外国人データ)¹¹⁾

健康成人(26例)にリファンピシン(P-糖蛋白誘導剤)600mgを1日1回7日間反復投与し、リファンピシン投与開始後8日目にニンテダニブ150mgを単回投与した場合、ニンテダニブのAUC_{0-∞}は50.1%、C_{max}は59.8%まで低下した。

(3) ビルフェニドンの併用(日本人データ)¹⁾

日本人の特発性肺線維症患者20例にビルフェニドンの併用/非併用下で本剤150mgを1日2回、28日間投与し、本剤及びビルフェニドンの薬物動態への影響を、それぞれ並行群間及び個体内比較で検討した。本剤をビルフェニドンと併用した場合、非併用時に比べて本剤の曝露が低くなる傾向がみられた(並行群間比較)。一方でビルフェニドンの曝露に本剤による明らかな影響は認められなかった(個体内比較)。

【臨床成績】

国際共同試験

特発性肺線維症患者513例(日本人55例)及び548例(日本人71例)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表3のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた(試験1199.32及び試験1199.34)^{12,13)}。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図2に示す。

表3 FVCの年間減少率(mL/年)(試験1199.32、試験1199.34)

| | 試験1199.32 | | 試験1199.34 | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| 全体集団 | | | | |
| ベースライン(mL) | 2756.8±735.1 (309) | 2844.5±820.1 (204) | 2672.8±776.0 (329) | 2619.0±787.3 (219) |
| 投与52週時(mL) | 2669.0±772.0 (250) | 2664.4±834.0 (165) | 2637.3±811.8 (269) | 2512.5±821.4 (180) |
| 変化量(mL) | -90.9±242.7 (250) | -201.8±305.9 (165) | -86.9±283.4 (269) | -204.0±280.5 (180) |
| FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} | -114.7 [-144.8, -84.5] (309) | -239.9 [-276.7, -203.1] (204) | -113.6 [-144.5, -82.7] (329) | -207.3 [-245.3, -169.4] (219) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{b)} | 125.3 [77.7, 172.8] p<0.0001 | | 93.7 [44.8, 142.7] p=0.0002 | |
| 日本人部分集団 | | | | |
| ベースライン(mL) | 2333.1±629.6 (35) | 2825.5±568.9 (20) | 2497.1±705.2 (41) | 2273.8±768.2 (30) |
| 投与52週時(mL) | 2334.5±678.7 (26) | 2698.5±683.5 (17) | 2378.3±742.3 (38) | 2134.7±797.4 (25) |
| 変化量(mL) | -99.7±191.0 (26) | -222.8±284.8 (17) | -104.9±232.0 (38) | -229.8±164.6 (25) |
| FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} | -142.2 [-234.6, -49.8] (35) | -282.8 [-395.7, -169.9] (20) | -137.6 [-226.2, -49.0] (41) | -254.0 [-359.4, -148.7] (30) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} | 140.6 [-6.1, 287.4] | | 116.4 [-23.2, 256.1] | |

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を変量効果とした線形混合効果モデル

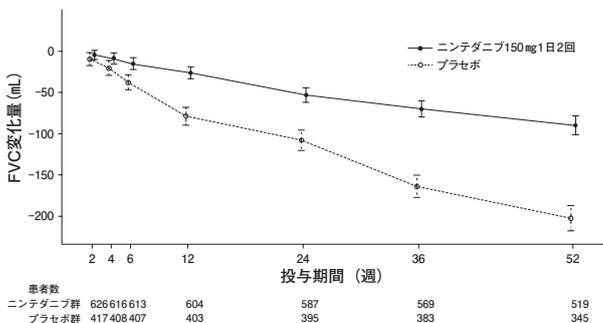


図2 ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移(試験1199.32及び試験1199.34の併合データ)(平均値±標準偏差)



【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁴⁾

ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α 、 β 及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR) 1、2、3及びVEGFRの各受容体においてアデノシン5'-三リン酸(ATP)結合ポケットを占拠する低分子チロシキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症の病態に関与する線維芽細胞の増殖、遊走及び形質転換に関わるシグナル伝達を阻害する。

2. 抗線維化及び抗炎症作用

ニンテダニブは、*in vitro*試験において、PDGF、FGF及びVEGF刺激によって誘導される患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF- β 2によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した^{15,16)}。また本剤は、プレオマイシン誘発肺線維症モデル及びシリカ誘発肺線維症モデルを用いた*in vivo*試験において抗線維化及び抗炎症効果を示した¹⁷⁻²⁰⁾。

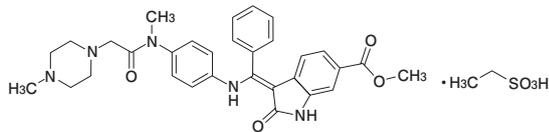
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニンテダニブエタンスルホン酸塩(JAN)

Nintedanib Ethanesulfonate(JAN)

化学名：Methyl(3Z)-3-[(4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl)amino](phenyl)methylidene)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

化学構造式：



分子式：C₃₁H₃₃N₅O₄ · C₂H₆O₃S

分子量：649.76

性状：あざやかな黄色の粉末

融点：305 ± 5 °C

分配係数：log D=3.0(pH7.4)

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例に限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

【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

【主要文献】

- 1) 藤本剛ほか：社内資料 日本人患者での安全性及び薬物動態試験
- 2) Rathgen K. et al.：社内資料 食事の影響試験
- 3) Rathgen K. et al.：社内資料 絶対バイオアベイラビリティ試験
- 4) Sauer A. et al.：社内資料 非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)
- 5) Ludwig-Schwelling E. et al.：社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 6) Ebner T. et al.：社内資料 非臨床薬物動態試験(肝代謝)
- 7) Ebner T. et al.：社内資料 非臨床薬物動態試験(小腸代謝)
- 8) Rathgen K. et al.：社内資料 マスバランス試験
- 9) Schmid U. et al.：社内資料 特発性肺線維症患者における母集団薬物動態解析
- 10) Rose P. et al.：社内資料 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 11) Jungnik A. et al.：社内資料 リファンピシンの薬物相互作用試験
- 12) Brun M. et al.：社内資料 第Ⅲ相国際共同試験(試験1199.32)
- 13) Brun M. et al.：社内資料 第Ⅲ相国際共同試験(試験1199.34)
- 14) Hilberg F. et al.：Cancer Res. **68**：4774, 2008
- 15) Hostettler K. et al.：社内資料 薬効薬理試験(肺線維芽細胞に対する作用)
- 16) Park J. et al.：社内資料 薬効薬理試験(線維芽細胞の形質転換に対する作用)
- 17) Wollin SL. et al.：社内資料 薬効薬理試験(シリカ誘発肺線維症モデルマウスにおける作用)
- 18) Ryffel B. et al.：社内資料 薬効薬理試験(プレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける作用)
- 19) Park J. et al.：社内資料 薬効薬理試験(プレオマイシン誘発肺線維症モデルラットにおける予防的作用)
- 20) Park J. et al.：社内資料 薬効薬理試験(プレオマイシン誘発肺線維症モデルラットにおける治療的作用)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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)

製造販売

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

06-00 ①