

Press Release

当プレスリリースについて

当資料は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム (Boehringer Ingelheim GmbH) が 9 月 24 日付でグローバルに配信したプレスリリースの日本語版であり日本国内の状況と異なる情報が含まれる場合があります。内容および解釈は、オリジナルである英文が優先します。下記をご参照ください。

<http://www.boehringer-ingelheim.com/news.html>

特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象に nintedanib* を検討する 2 つの重要な第 3 相試験の患者登録が完了

2012 年 9 月 24 日 ドイツ/インゲルハイム

ベーリンガーインゲルハイムは本日、特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象に nintedanib* (150 mg 1 日 2 回投与) の有効性および安全性を評価する 2 つの第 3 相試験への最後の患者割り付けを完了した旨、発表しました。この重要な第 3 相試験は INPULSIS™ と呼ばれ、nintedanib* 投与を受けた IPF 患者の臨床転帰を評価するため、世界各国の試験施設にて予定通りに進められています。

主任研究者でありモデナ・レッジオエミリア大学希少肺疾患研究センター (イタリア/モデナ) 所長のルカ・リケルディ博士 (Luca Richeldi) は「特発性肺線維症は進行性の肺機能喪失をもたらす重度の消耗性疾患であり、患者さんの生活の質を確実に低下させます。治療にあたる医師の一人として私は、こうした死に至る疾患の臨床経過を大きく変えうる新しい効果的な治療薬に対する高いアンメット・ニーズをはっきりと認識しています。肺機能の低下を改善することや急性増悪発現率を低下させることは、きわめて明確かつ重要な目標と言えるでしょう」と述べました。

急性増悪は IPF の臨床経過において予測できない部分です。急性増悪を生じると数カ月以内に 2 人に 1 人の割合で患者さんが死に至ることもあり、IPF の急性増悪は、他の肺疾患の増悪と異なります。そして最も重要な点は、感染症などの原因がない状態で、患者さんは急性の呼吸困難悪化をきたし、肺の画像に新たな浸潤影がみられるようになることです¹。欧州医薬品庁²およ

* nintedanib は、治験開発中の化合物です。安全性および有効性についてはまだ完全には立証されていません。



2012年9月28日

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部

東京都品川区大崎2-1-1

ThinkPark Tower

Tel: 03-6417-2145

Fax: 03-5435-2920



当プレスリリースは、弊社HPからも
ご覧になれます。

www.boehringer-ingelheim.co.jp

び米国国立衛生研究所³では IPF の有病率を 10 万人あたり 14~43 人と推計しており、希少疾患に分類しています⁴。IPF 患者の平均生存期間は診断後 2~3 年です¹。

nintedanib*は、ベーリンガーインゲルハイムが開発する、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)という 3 つの受容体を標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)で、これらの受容体は肺線維症の病理学的機序に關与している可能性が示されています⁵。

この 2 つの第 3 相試験の主要評価項目は、約 1,000 人の登録患者の 52 週間の投与期間にわたる努力肺活量(FVC)の年間減少率です。副次評価項目は、QOL(Quality Of Life = 生活の質)におけるベースラインからの変化、初回の急性増悪までの期間、呼吸障害による死亡率、全生存率、投与中(on-treatment)生存率などです⁶。

この試験は欧州、南北アメリカ、アジア(日本を含む)、オーストラリアの 23 カ国で実施されています。

ベーリンガーインゲルハイムについて

ベーリンガーインゲルハイムグループは、世界でトップ 20 の製薬企業のひとつです。ドイツのインゲルハイムを本拠とし、世界で 145 の関連会社と 44,000 人以上の社員が、事業を展開しています。1885 年の設立以来、株式公開をしない企業形態の特色を生かしながら、臨床的価値の高いヒト用医薬品および動物薬の研究開発、製造、販売に注力してきました。

2011 年度は 132 億ユーロ(約 1 兆 4,624 億円)の売上を示しました。革新的な医薬品を世に送り出すべく、医療用医薬品事業の売上の 23.5%相当額を研究開発に投資しました。

日本ではベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社が持ち株会社として、その傘下にある完全子会社の日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(医

* nintedanib は、治験開発中の化合物です。安全性および有効性についてはまだ完全には立証されていません。

療用医薬品)、エスエス製薬株式会社(一般用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム ベトメディカ ジャパン株式会社(動物用医薬品)、ベーリンガーインゲルハイム製薬株式会社(医薬品製造)の4つの事業会社を統括しています。日本のグループ全体で約2,700人の社員が、革新的な医薬品の研究、開発、製造、販売に従事しています。

詳細は下記をご参照ください。

www.boehringer-ingenelheim.co.jp

お問い合わせ先:

ベーリンガーインゲルハイム ジャパン株式会社
広報部エクスターナルコミュニケーショングループ

Tel. 03-6417-2145

Fax. 03-5435-2920

* nintedanib は、治験開発中の化合物です。安全性および有効性についてはまだ完全には立証されていません。

参考情報

第3相試験(INPULSIS™-1 & INPULSIS™-2)について

この第3相試験は、第2相 TOMORROW 試験から得られた有望な結果に基づいて行われています。IPF 患者を対象に実施された TOMORROW 試験では、プラセボ投与群と比較して、nintedanib* 150 mg 1日2回投与群に肺機能低下の好ましい抑制傾向がみられました⁷。

この2つの第3相試験は、52週間にわたる二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験です。IPF 患者を対象に、nintedanib* 150 mg 1日2回経口投与の効果を努力肺活量(FVC)の年間減少率に基づいて評価することを目的としています。この2つの試験のデザイン・投与量・組入れ基準・評価項目は同じです⁶。

主要評価項目は、FVCの年間減少率(52週間にわたり mL で表す)です。副次評価項目は、健康関連 QOL のベースラインからの変化(SGRQ[St. George's Respiratory Questionnaire]で評価)、初回の急性増悪までの期間(日数)、呼吸障害による死亡率、全生存率、投与中(on-treatment)生存率、死亡または肺移植までの期間などです⁶。

米国胸部学会(ATS)、欧州呼吸器学会(ERS)、日本呼吸器学会(JRS)、南米胸部学会(ALAT)の最新版の IPF 診断・管理ガイドラインに基づき、登録前の5年以内に IPF と診断された40歳以上の患者が、試験に登録されました⁶。

正確な診断は、高分解能 CT での陰影パターンおよび外科的肺生検(可能な場合)に基づいて、中央のレビュー担当者らが行いました⁶。

詳細は clinicaltrials.gov (ID: NCT01335464、NCT01335477) をご覧ください。

Nintedanib について

Nintedanib* は、ベーリンガーインゲルハイムが開発する、特発性肺線維症(IPF)を治療するための低分子チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)です⁷。

nintedanib* が標的とするのは、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、線維* nintedanib は、治験開発中の化合物です。安全性および有効性についてはまだ完全には立証されていません。

芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) という 3 つの受容体で、これらの受容体は肺線維症の病理学的機序に関与している可能性が示されています^{5,7,8}。線維形成過程に関与するこれらのシグナル経路を遮断することにより、nintedanib^{*}は疾患進行を抑制する、つまり、肺機能低下を遅延させる可能性があると考えられています^{5,7}。さらに nintedanib^{*}は、非小細胞肺癌、卵巣がん、結腸直腸がん、肝細胞がんなど、がんの治療選択肢としても開発が行われています^{7,9}。Nintedanib^{*}は、2011年6月に米国食品医薬品局 (FDA) から、2011年9月には日本の厚生労働省から希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受けています。

特発性肺線維症 (IPF) について

特発性肺線維症 (IPF) は、慢性かつ進行性の経過をたどり、最終的に死に至る重度の肺線維化疾患ですが、現時点で利用できる治療選択肢はほとんどありません¹。特発性肺線維症 (IPF) の発症率は非常にさまざまですが、患者人口は増加しているというエビデンスがあります¹⁰。IPF は、肺組織の進行性の癒痕化や経時的な肺機能低下を特徴とします^{1,11}。癒痕化組織の発生を線維化といいます¹¹。癒痕化によって徐々に肺組織が硬化していくと、肺は酸素を取り込んで血流中に移行させる機能を消失するため、生命維持に必要な臓器が十分な酸素を得られなくなります¹¹。その結果、特発性肺線維症 (IPF) 患者は息切れを経験し、日常の身体活動が困難になることもたびたび出てきます¹²。

References

- 1 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
 - 2 Orphanet. [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=7029&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=idiopathic-pulmonary-fibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Idiopathic-pulmonary-fibrosis&title=Idiopathic-pulmonary-fibrosis&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=7029&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=idiopathic-pulmonary-fibrosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Idiopathic-pulmonary-fibrosis&title=Idiopathic-pulmonary-fibrosis&search=Disease_Search_Simple) EMA ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011. Accessed September 2012
- ^{*} nintedanib は、治験開発中の化合物です。安全性および有効性についてはまだ完全には立証されていません。

3 U.S. National Institutes of Health. www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/raredisrpt01.htm. Accessed September 2012

4 Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810-6.

5 Selman M, King TE, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136-51.

6 U.S. National Institutes of Health. Clinical Trials.gov clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335464?term=bibf1120&rank=14. Accessed September 2012

7 Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87.†

8 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008; 68(12):4774-4782.

9 U.S. National Institutes of Health. Clinicaltrials.gov BIBF 1120. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BIBF+1120>. Accessed September 2012.

10 Fernández Pérez E, Daniels C, Schroeder D, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010;137(1):129-37.

11 Pulmonary Fibrosis Foundation. What is IPF. 2011. Available at: <http://www.pulmonaryfibrosis.org/ipf>. Accessed September 2012.

12 Pulmonary Fibrosis Foundation. Symptoms. 2011. Available at: <http://www.pulmonaryfibrosis.org/Symptoms>. Accessed September 2012.

* nintedanib は、治験開発中の化合物です。安全性および有効性についてはまだ完全には立証されていません。