2012 年（平成 24 年）８月 30 日

各　位

本店所在地　東京都千代田区麹町２－４
会　社　名　そーせいグループ株式会社
（コード番号　４５６５　東証マザーズ）
代　表　者　代表執行役社長 CEO　田村眞一
問い合せ先　執行役副社長 CFO　虎見英俊
電話番号　０３－５２１０－３２９０(代表)

新規 COPD 治療薬 QVA149 の SPARK 試験の結果および QVA149 の欧州、日本における承認申請について

- ***SPARK試験により、QVA149はグリコピロニウム50μgに対して、中等度から重度のCOPD増悪の割合を統計学的に有意に減少させることが示された[1]。***
- ***QVA149はグリコピロニウム50μgおよび非盲検チオトロピウム18μgに対して、全般的な増悪の割合を統計学的に有意に減少させることが示された[1]。***
- ***本試験は、第Ⅲ相臨床試験IGNITEプログラムのうちの１つで、最初の承認申請の基礎となる最後の試験である。***

当社がノバルティス社へ導出しているグリコピロニウム臭化物を含有するQVA149(インダカテロール / グリコピロニウム)について、ノバルティス社が、QVA149の第Ⅲ相臨床試験IGNITEプログラムのうちSPARKと呼ばれる５つ目の試験において、グリコピロニウムと比較しCOPDの中等度から重度の増悪の割合を減少させるという主要評価項目が達成されたことを本日発表いたしました。本試験は2012年第４半期に予定されている、欧州および日本でのQVA149の承認申請のための、最後の試験になります[1]。またQVA149の米国での承認申請は2014年末を見込んでいます。なお、これにより５つの第Ⅲ相臨床試験において、有効性、安全性、運動耐容能および増悪回数の減少という全ての主要評価項目が達成されました[1-5]。

SPARK試験では、64週間にわたる１日１回のQVA149投与患者において、グリコピロニウム（１日１回50μg投与)と比較して、臨床的、かつ統計的に有意な中等度から重度のCOPD増悪の割合を減少させる効果が示されました(p=0.038)[1]。また非盲検チオトロピウム(スピリーバ® ハンディヘラー® 18μg*)と比較しても、中等度から重度の増悪の割合を数値的に減少させました(p=0.096)[1]。

さらに、QVA149は全ての増悪（軽度、中等度、重度）の全般的な割合を減少させる効果が、

グリコピロニウム50μg（p=0.001）および非盲検チオトロピウム18μg（p=0.002）と比較して、統計学的に有意に認められました[1]。なお、QVA149の有害事象はグリコピロニウム50μgおよび非盲検チオトロピウム18μgと同程度でした[1]。

COPDの増悪は患者の負担の増大を招き、致死率の増加、生活の質（QOL）の低下、医療費の増加につながるため[8,9]、これを管理することは患者および医師にとって重要なことです[6,7]。頻繁な増悪は呼吸機能の急速な低下につながるとともに、患者はQOLの低下を余儀なくされてしまいます[10]。また、増悪による入院回数の増加が示されており[11]、COPDの直接医療費の約70%を重度の基礎疾患を持っているCOPD患者が占めていると言われています[12]。

SPARK試験は64週間にわたる、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照で行われた試験であり、2,224名の重症から最重症のCOPD患者を対象とした中等度から重度のCOPD増悪に対して、１日１回投与のQVA149（インダカテロール110μg / グリコピロニウム 50μg）の有効性を１日１回投与のグリコピロニウム50μgおよび１日１回投与の非盲検チオトロピウム18μgと比較しました[1]。

QVA149は１日１回吸入型の薬剤で、長時間作用性のβ_2刺激薬（LABA）であるインダカテロールマレイン酸塩と長時間作用性ムスカリン拮抗薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（NVA237）の固定用量の配合剤であり、IGNITEと呼ばれる第Ⅲ相臨床試験が進行中です。IGNITEは42ヵ国から7,000名以上のCOPD患者を集めて実施され、全体で10の臨床試験より構成される国際的なCOPD臨床試験の中でも最大級の治験です[1-5, 13-20]。最初の５つの試験（ILLUMINATE, SHINE, BRIGHT, ENLIGHTEN, SPARK）は、2012年中にすでに終了しており、追加の３つの試験(BLAZE, ARISE, BEACON)は年内の終了が見込まれています。なお、これらの試験では有効性、安全性および忍容性、運動耐容能、増悪、息切れ、さらにQOLの改善が検討されます[1-5, 13-17]。

当社代表執行役社長 田村眞一は次のように述べています。「SPARK 試験で、QVA149 の COPD 患者の増悪を減少させるという有意義な効果が示されたことは、患者および医師にとって朗報であり、治療費負担の軽減にもつながるものと期待しております。また今後は、９月上旬にウィーンで予定されている欧州呼吸器学会でのグリコピロニウムおよび QVA149 のより詳細なデータの発表ならびに 2012 年の終わりに予定されている QVA149 の欧州および日本での承認申請を心待ちにしております。」

本件による平成25年３月期の連結業績予想の変更はありませんが、今後の見通しに重大な影響があった場合には、速やかにお知らせいたします。

＜ご参考＞

グリコピロニウム臭化物について：

グリコピロニウム臭化物は、長時間作用性ムスカリン拮抗薬（LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist）で、現在１日１回吸入COPD治療薬として開発が進められております。第Ⅲ相臨床試験のGLOW1、GLOW2およびGLOW3試験により、グリコピロニウム臭化物はプラセボに対して優れた呼吸機能の改善を24時間にわたり発揮し、また初回投与時から速やかに効果が発現し、さらに運動耐容能を向上させることが示されました[21-23]。2005年４月、当社とベクチュラ社はノバルティス社にグリコピロニウム臭化物の全世界の独占的開発・販売権を導出いたしました。

なおノバルティス社のCOPDに関する製品の全ては、単容量型ドライパウダー吸入器である「ブリーズヘラー®」を使用します。この吸入器は吸入抵抗が少なく、COPD患者のような吸入制限のある患者さんが、吸入の際に「聞いて」、「見て」、「感じる（味）」ことで、吸入操作が正しく行われているかどうかを確認できる設計となっています[18]。

インダカテロールについて：

インダカテロールマレイン酸塩（製品名：オンブレス® ブリーズヘラー®）はノバルティス社が独自に開発した１日１回投与の長時間作用性吸入β_2刺激剤(LABA: Long-Acting $Beta_2$-adrenergic Agonist)です。本剤の150μg と300μgが、2009年11月に欧州にてオンブレス® ブリーズヘラー®の製品名で承認されました。また、2011年７月に、米国で本剤の75μgが「Arcapta™ Neohaler™」の製品名で、日本では「オンブレス®吸入用カプセル150μg」の製品名でそれぞれ承認されました。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)について：

COPD は喫煙、大気汚染、職業上の粉塵や化学物質の暴露などが関与して引き起こされる進行性疾患であり、肺の気道を閉塞させ労作性の息切れを引き起こします。現在、患者さんは世界に 2 億 1,000 万人存在し[24]、2020 年までに死亡原因の第 3 位になると予想されています[25]。COPD は高齢者の疾患と考えられがちですが、患者さんの過半数は、労働力として、あるいは家族に対して最も大きな責任を負う 50 歳から 65 歳の年齢層であることが推定されています[26]。

そーせいグループ株式会社について：

そーせいグループは医薬品開発に注力するバイオ医薬品会社です。グローバルベースでの新規開発品の導入や探索、自社開発や提携による研究開発活動を通じ、リスクコントロールされた開発品パイプラインを構築する独自の事業展開を図っております。

そーせいグループに関する詳細な情報は、www.sosei.comをご覧下さい。

* スピリーバ® ハンディヘラー® 18μg：
ベーリンガーインゲルハイムの登録商標です。

出典：

1. ClinicalTrials.gov. Effect of QVA149 Versus NVA237 and Tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (COPD) Exacerbations (SPARK). NCT01120691. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120691?term=NCT01120691.&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
2. ClinicalTrials.gov. QVA149 versus Fluticasone/Salmeterol in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ILLUMINATE). NCT01315249 http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01315249?term=NCT01315249&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
3. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Once-daily QVA149 in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (SHINE). NCT01202188. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202188?term=NCT01202188&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
4. ClinicalTrials.gov. Effect of QVA149 on Exercise Tolerance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (BRIGHT). NCT01294787. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294787?term=NCT01294787.&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
5. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Long-term Safety of QVA149 (ENLIGHTEN). NCT01120717. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120717?term=NCT01120717&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
6. Simoens S *et al.* Clinical and economic analysis of antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;**61**:200-206.
7. Hurst J et al. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. Postgrad Med J. 2004;**80**:497-505.

8. Kanner R, *et al.* Lower respiratory illness promote FEV_1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:358-64.
9. Donaldson G *et al.* Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;**57**:847-52.
10. Seemungal TAR *et al.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;**157**:1418-22.
11. Lung and Asthma Information Agency. Trends in hospital admissions for lung disease. Fact sheet 2001/4. London: St George's Hospital Medical School.
12. Sullivan S *et al.* The economic burden of COPD. Chest. 200;117(suppl):5S-9S.
13. ClinicalTrials.gov. The Effect of QVA149 on Dyspnea in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (BLAZE). NCT01490125. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01490125?term=NCT01490125.&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
14. ClinicalTrials.gov. Long Term Safety and Tolerability of QVA149 Versus Tiotropium in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ARISE). NCT01285492. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285492?term=NCT01285492.&rank=1. Last accessed 21 August 2012.
15. ClinicalTrials.gov. Comparison of Safety and Efficacy of the Combination Product QVA149A Against the Concurrent Administration of the Individual Components, QAB149 and NVA237, in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (BEACON). http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529632?term=BEACON&rank=6. Last accessed 22 August 2012.
16. ClinicalTrials.gov. Comparison of Long-term Safety of the Combination Product QVA149A Against Placebo and Standard of Care Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation (GLISTEN). http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610037?term=GLISTEN&rank=1. Last accessed 22 August 2012.
17. ClinicalTrials.gov. The Effect of QVA149 on Health Related Quality of Life in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (QUANTIFY). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01574651?term=QUANTIFY&rank=1. Last accessed 22 August 2012.
18. Onbrez® Breezhaler® (indacaterol) EU Summary of Product Characteristics May 31, 2011 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Last accessed 21 August 2012.
19. FDA Access Data. Spiriva® HandiHaler® Medical Review Part 2, pages 37-38. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395_Spiriva.cfm. Last accessed 21 August 2012.

20. FDA Access Data. Advair Medical Review Nov. 17, 2003, Page 133. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021077_S003_ADVAIR_DISKUS.pdf. Last accessed 21 August 2012.
21. D'Urzo A, *et al*. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research* 2011;**12**:156 (7 December 2011).
22. Kerwin E, *et al*. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD over 52 weeks: The GLOW2 study. *Eur Resp J*. 2012. Published on July 26, 2012 (doi:10.1183/09031936.00040712). Last accessed 21 August 2012.
23. Beeh K, Drollmann A, Di Scala L, Smith R. Once-daily NVA237 improves exercise endurance from first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-513.
24. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Available at: http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf Last accessed 21 August 2012.
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html. Last accessed 21 August 2012.
26. Fletcher MJ *et al*. COPD Uncovered: An International survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on a working age population. *BMC Public Health*. 2011;**11**:612.