2012 年（平成 24 年）９月３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)

１日１回投与 COPD 治療薬 QVA149 の第Ⅲ相臨床試験結果の学会発表について

- ***QVA149はインダカテロール150μg、グリコピロニウム50μg、１日２回のサルメテロール50μg/フルチカゾン 500μg、非盲検チオトロピウム18μgおよびプラセボに対して、優れた気管支拡張効果を示した[1,2]。***
- ***グリコピロニウム臭化物はGLOW試験のプール解析において、速やかで持続的な気管支拡張効果および増悪回数の減少効果が示され、増悪回数の減少効果に関しては非盲検チオトロピウム18μgと同等の有効性を示した[3,4]。***

当社がノバルティス社へ導出しているNVA237（グリコピロニウム臭化物）および当該成分を含有する１日１回吸入の新規COPD治療薬QVA149(インダカテロールマレイン酸塩とグリコピロニウム臭化物の固定容量の配合剤)について、COPDの臨床試験に関する詳細なデータを欧州呼吸器学会（Europe Respiratory Society）にてノバルティス社が、本日発表いたしました。当学会ではQVA149の第Ⅲ相臨床試験であるIGNITEプログラムおよびグリコピロニウム臭化物の第Ⅲ相臨床試験であるGLOWプログラムのデータを含む、14の演題が発表されました。

QVA149の第Ⅲ相臨床試験IGNITEプログラムのうち新たに３つの試験（SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN）において、他のCOPD治療薬と比較して、QVA149の優れた呼吸機能の改善効果が示されました[1,2,6]。またGLOWプログラムにおいては、プラセボと比較して、１日１回投与のグリコピロニウム50μgの速やかで持続的な気管支拡張効果、増悪回数の減少および症状の軽減が認められ、非盲検チオトロピウム18μg(スピリーバ® ハンディヘラー® 18μg*)とは同等の有効性が示されました[3,4]。

IGNITEプログラムでは、配合剤の気管支拡張剤であるQVA149(インダカテロール / グリコピロニウム)の有効性を実証し、呼吸機能の改善効果と患者報告に基づく結果において、対照薬と比較し、有意に高い効果が示されました[1,2,6]。

SHINE試験では、主要評価項目である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) の呼吸機能の改善効果をトラフFEV_1**で測定し、１日１回投与のインダカテロール150μg（+70mL; p<0.001）および１日１回投与のグリコピロニウム50μg(+90mL; p<0.001)に対して、その有効性が認められました[1]。なおQVA149(インダカテロール 110μg/ グリコピロニウム 50μg)は吸入用ドライパウダーの固定用量配合剤であり、オンブレス®（インダカテロール）150μgと同量のインダカテロールにグリコピロニウム50μgを加えたものとなります[7]。またQVA149の呼吸機能の改善効果が、非盲検チオトロピウム18μg(+80mL; p<0.001)およびプラセボ(+200mL; p<0.001)に対して認められました。なおQVA149の26週時におけるFEV_1最高値の平均は、プラセボ(+330mL; p<0.001)、インダカテロール150μg（+120mL; p<0.001)、グリコピロニウム50μg（+130mL; p<0.001)および非盲検チオトロピウム18μg（+130mL; p<0.001)よりも高い値を示していました[1]。また26週時における平均FEV_1 AUC***(0-24時間における曲線下面積)についても、プラセボ(+320mL; p<0.001)、インダカテロール150μg（+110mL; p<0.001)、グリコピロニウム50μg（+110mL; p<0.001)、非盲検チオトロピウム18μg（+110mL; p<0.001)よりも高い値を示していました[1]。

当該試験ではQVA149の息切れの改善についてTransition Dyspenea Index（TDI)にて示され（対プラセボ, p<0.001; 対非盲検チオトロピウム18μg, p<0.05)、健康関連QOL(HRQoL)の改善についてもSt George’s Respiratory Questionnaire(SGRQ)にて認められ（対プラセボ, p<0.01; 対非盲検チオトロピウム18μg, p<0.05)、さらには症状緩和薬の使用回数の減少が示されました（対プラセボおよび対非盲検チオトロピウム18μg, p<0.001）[1]。また、QVA149は症状緩和薬の使用回数を減少させるという点で、インダカテロール150μg（p<0.05）およびグリコピロニウム50μg(p<0.001)に対しての優位性を示し、息切れおよびHRQoLの改善についても、インダカテロール150μgおよびグリコピロニウム50μgを数値的に上回りました[1]。

ILLUMINATE試験はCOPD患者を対象とした、QVA149(インダカテロール 110μg/ グリコピロニウム 50μg)と１日２回投与のサルメテロール 50μg/フルチカゾン 500μg との26週間にわたる直接比較試験です[2]。当該試験では、QVA149はサルメテロール 50μg/フルチカゾン 500μg に対して、26週時における平均FEV_1の0-12時間における曲線下面積において優越性を示し（+140mL; p<0.001)、主要評価項目が達成されました[2]。またQVA149の平均FEV_1 AUC_{0-12h}は、サルメテロール 50μg/フルチカゾン 500μg に対して投与１日目（+70mL; p<0.001）[2]および12週時(+120mL; p<0.001)で上回りました[2]。さらに、本試験ではQVA149による息切れの改善がTDIに基づいて検討され、サルメテロール 50μg/フルチカゾン 500μgと比較して、有意な改善（p=0.003）が示され、また症状緩和薬の使用回数の減少も26週間にわたり認められました(p=0.019)[2]。

ENLIGHTEN試験では、QVA149のプラセボと比較して52週にわたる呼吸機能の改善効果が検討され、QVA149の投与１日目、３週、６週、12週、26週、39週および52週時におけるFEV_1および努力性肺活量（FVC）の増加が確認されました（$p<0.001$）[6]。なお52週時におけるQVA149の投与60分後のプラセボとのFEV_1の平均的な差は、257mLの改善となりました[6]。

QVA149の忍容性は、SHINE、ILLUMINATEおよびENLIGHTEN試験において全般的に良好であり、有害事象の発生は各対照群と同程度でした[1,2,6]。

GLOW試験のプール解析において、プラセボと比較して、グリコピロニウムの呼吸機能および患者報告に基づく結果の改善が認められました[3,4]。

GLOW1およびGLOW2試験の第１のプール解析の結果では、グリコピロニウム50μgの投与を受けた患者では、52週間にわたる速やかで持続的かつ臨床的に有意義な気管支拡張効果が認められました[3]。またプラセボと比較して、投与１日目の初回投与後５分以内にFEV_1の改善が認められ（５分後 +90mL, 15分後 +144mL; $p<0.001$）、52週間にわたりその効果が持続しました($p<0.001$)[3]。さらに投与１日目、26週、52週時におけるグリコピロニウム50μgのFEV_1 AUC(0-4時間、0-12時間、0-24時間および12-24時間における曲線下面積)は、プラセボと比較してどの時間帯においても統計学的に有意に優れており（$p<0.05$)、非盲検チオトロピウム18μgに対しても数値的に上回りました（GLOW2試験においての探索的検討）[3]。なお、投与１日目、12週、26週および52週時のどの時点においても、プラセボとの比較において、グリコピロニウム50μgのトラフFEV_1の値はプラセボと比較した非盲検チオトロピウム18μgの値をを数値的に上回りました[3]。

またGLOW1およびGLOW2試験の第２のプール解析では、プラセボと比較してグリコピロニウム50μgは初回の中等度から重度の増悪までの期間を、26週時（危険率（HR）0.64; $p<0.001$）および52週時において(HR 0.67; $p<0.001$)、有意に延長し[4]、非盲検チオトロピウム18μgとは同等との結果が得られました。また、26週および52週時において、グリコピロニウム50μgはプラセボと比較して、中等度から重度の増悪の割合を有意に減少させることが示されました（共にHR 0.66; $p<0.005$）[4]。

26週および52週時におけるグリコピロニウム50μgの息切れの改善効果はTDIに基づいて($p<0.05$)、健康関連QOLの上昇についてはSGRQに基づいて測定され($p<0.001$)[4]、その結果は非盲検チオトロピウム18μgと同程度でした[4]。

試験のデザインについて

SHINE試験は26週間にわたる、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、実薬対照で行われた主要な試験であり、2,144名の中等症から重症のCOPD患者を対象に、トラフFEV_1を指標とした有効性が検討されました[1]。治験者には無作為にQVA149、インダカテロール150μg、グリコピロニウム50μg、非盲検チオトロピウム18μgもしくはプラセボが投与されました。

ILLUMINATE試験は26週間にわたる、多施設、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較で行われた試験であり、中等症から重症のCOPD患者を対象に、１日１回投与のQVA149と１日２回投与のサルメテロール 50μg/フルチカゾン 500μgを比較し、QVA149の有効性、安全性および忍容性が検討されました[2]。

ENLIGHTEN試験は52週間にわたる、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照で行われた主要な試験であり、339名の中等症から重症のCOPD患者を対象に、QVA149の安全性および忍容性が検討されました[6]。

GLOW1およびGLOW2試験は、多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照で、中等症から重症のCOPD患者を対象に行われた試験です。GLOW1試験は26週間にわたる試験であり、被験者には無作為に１日１回投与のグリコピロニウム50μgもしくはプラセボが投与されました。またGLOW2試験は52週間にわたる試験であり、被験者には無作為に１日１回投与のグリコピロニウム50μgもしくはプラセボが投与され、探索的検討の目的で、プラセボに対する１日１回投与の非盲検チオトロピウム18μgの有効性が検討されました[3,4]。

第１のプール解析では、GLOW1およびGLOW2試験における1,888名の中等症から重症の患者を対象に、26週から52週間にわたる、１日１回投与のグリコピロニウム50μgと１日１回投与の非盲検チオトロピウム18μgおよびプラセボを比較して、その有効性が検証されました[3]。第２のプール解析では、GLOW1およびGLOW2試験における1,854名の患者を対象に、26週および52週間にわたる、１日１回投与のグリコピロニウム50μgと１日１回投与の非盲検チオトロピウム18μgおよびプラセボを比較して、COPD増悪の減少、症状の軽減および健康状況の改善効果が検証されました[4]。

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。「欧州呼吸器学会で発表されたGLOW および IGNITE プログラムの充実した結果を大変喜ばしく思っております。今後は、グリコピロニウムの欧州での承認および 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（NVA237）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[12-14]。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2012年６月に欧州医薬品庁の医薬品委員会はグリコピロニウム臭化物についての欧州での承認勧告を採択しました。

QVA149について

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[1,2,6,15-21]。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]。2012年第４四半期に欧州および日本での最初の承認申請が予定されており、米国での承認申請は2014年末と見込まれています。

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[19]。

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[22]、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[23]。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[24]。

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。

** トラフ FEV_1：
FEV_1（１秒間努力呼気容量）は最大の努力により最初の１秒間に吐き出せる呼気の容量で、呼吸機能の標準的指標のひとつです。一般に COPD 患者では FEV_1 の低下が認められます。トラフ FEV_1 とは、反復して投与される薬剤の次の投与時点の直前に計測される FEV_1 値のことです。

*** FEV_1 AUC：
AUC（Area Under the Curve）は曲線下面積のことであり、例えばFEV_1 AUC_{0-12h} は薬剤投与0 から12 時間後の個別のFEV_1 値を結んだ曲線で示される値です。

出典：

1. Bateman E et al. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the SHINE study. [ERS abstract 700179; Session 306; Monday September 3, 2012; 14:45:-16:45].

2. Vogelmeier C et al. Once-daily QVA149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: The ILLUMINATE study. [ERS abstract 70045; Session 52; Sunday September 2, 2012; 08:30-10:30].
3. Banerji D et al. Once-daily NVA237 improves lung function in COPD patients: pooled results of the GLOW1 and GLOW2 studies. [ERS abstract 853239; Session 245; Date: September 03, 2012 Time: 12:50-14:40.
4. Banerji D et al. Once-daily NVA237 reduces exacerbations and improves symptoms in COPD patients: a pooled analysis, of the GLOW1 and GLOW2 studies. [ERS abstract 853213; Session 314; Date: September 03, 2012 Time: 14:45-16:45.
5. Mahler D et al. Effectiveness of indacaterol and tiotropium in patients with severe dyspnoea. [ERS abstract 850630; Session 245; Date: September 03, 2012 Time: 12:50-14:40.
6. Dahl R et al. QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: the ENLIGHTEN study. [ERS abstract 853405; Session 315; Date: September 03, 2012 Time: 14:45-16:45.
7. Novartis data on file
8. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, *et al*. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: Indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-162.
9. Dahl R, Chung KF, Buhl R, *et al*. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta$_2$-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65(6):473-9.
10. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, *et al*. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-279.
11. Balint B, Watz H, Amos C, *et al*. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-318.
12. 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).
13. Kerwin E, et al. Eur Resp J 2012. Published on July 26, 2012 (doi:10.1183/09031936.00040712).
14. Beeh KM, et al A . *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-513.
15. QVA149 2305 (BRIGHT). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01294787.
16. QVA149 A2304 (SPARK). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01120691.
17. QVA149 2322 (BLAZE). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01490125.
18. QVA149 1301 (ARISE). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01285492.

19. 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 20 June 2012.
20. 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 28 March 2012.
21. 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 30 March 2012.
22. 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 22 May 2012.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011.
24. 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.