2014年（平成26年）４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)

COPD治療薬１日１回吸入「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」のLANTERN試験の結果および中国での承認申請の時期について

- *過去一年間に増悪歴のあるCOPD患者さんまたは無い患者さんにおいて「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」の呼吸機能改善効果が、「Seretide® Accuhaler®」*に対して優越性を示した*
- *「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」は、主要な第Ⅲ相臨床試験であるLANTERN試験の主要評価項目および副次的評価項目のいずれも達成した*
- *本試験の良好な結果と他の第Ⅲ相臨床試験のデータをもとに、ノバルティス社は本年中に「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」の中国での承認申請を行う予定*

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（開発コード：NVA237、製品名：シーブリ®ブリーズヘラー®、（以下、「シーブリ」））を含有する１日１回吸入の「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」（開発コード：QVA149、インダカテロールマレイン酸塩 110μg/グリコピロニウム臭化物 50μg（以下、「ウルティブロ」））につきまして、導出先のノバルティス社が第Ⅲ相臨床試験である直接比較LANTERN試験の結果を発表しましたので、お知らせいたします。

本試験では、過去一年間において中等度から重度の増悪を経験または未経験のCOPD患者さんを対象に、呼吸機能改善効果について１日１回吸入の「ウルティブロ」と１日２回吸入の「Seretide® Accuhaler®」（サルメテロール 50μg/フルチカゾン 500μg（以下、SFC））との直接比較が行われ、その結果、「ウルティブロ」が主要評価項目および副次的評価項目のいずれも達成し、優越性を示しました。

LANTERN試験の主要評価項目は、過去一年間において中等度から重度の増悪を経験または未経験の中等症から重症のCOPD患者さんを対象とし、投与26週時における呼吸機能改善効果（トラフ FEV_1）について「ウルティブロ」のSFCに対する非劣性を示すことでした。「ウルティブロ」

はこの主要評価項目を達成し、さらに SFC に対する優越性を示しました。当試験の結果を含む第Ⅲ相臨床試験のデータをもとに、ノバルティス社は本年中に「ウルティブロ」の中国での承認申請を行う予定です。

また、当試験では、「ウルティブロ」は、副次的評価項目である投与 26 週時における投与後４時間にわたり測定された呼吸機能（FEV_1 AUC_{0-4h}**）について、SFC に対する優越性を示しました。さらに、「ウルティブロ」の安全性および忍容性について、SFC と同様であることが確認されました。

COPD は中国における主要な公衆衛生上の問題であり、同国の病気の負担という点で首位を占めています[1]。最新の推計によると中国では 4,000 万人以上が COPD に罹患しており[2]、40 歳以上の罹患率は８％[1]に達しています。

COPD の症状によって、患者さんの呼吸機能が著しく低下するため、患者さんの生活の質（QOL）が損われます[3]。病状が徐々に悪化するにつれ、階段を昇るような日常生活に必要な行動にも支障をきたします[4]。多くの患者さんが治療を受けているにもかかわらず症状が残存しているため、COPD に対する新しい治療法が求められています[5]。

＜ご参考＞

LANTERN 試験および ILLUMINATE 試験について：

LANTERN 試験は、中国、アルゼンチン、チリおよび台湾[6]の 56 施設において実施された、26 週間の無作為、二重盲検、平行群間比較試験です。当試験では、過去一年以内に増悪を経験または未経験の中等症から重症の COPD 患者さん 741 人を対象に SFC に対する「ウルティブロ」の有効性と安全性が評価されました[6]。

過去一年以内に増悪を経験していない中等症から重症の COPD 患者さんを対象にした ILLUMINATE 試験で「ウルティブロ」は、ドライパウダー吸入器「Accuhaler」*で１日２回吸入された SFC 50/500μg[7]と比較して、呼吸機能改善効果において優越性を初めて示しました。

「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」について：

１日１回吸入の「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」（欧州）／「ウルティブロ®吸入用カプセル」（日本）は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（製品名：「シーブリ®ブリーズヘラー®」）と長時間作用性β_2刺激薬（LABA）であるインダカテロールマレ

イン酸塩の固定用量の配合剤であり、開発コードQVA149としてノバルティス社によって開発されました。第Ⅲ相臨床試験において、SFC 50/500μgや非盲検チオトロピウム18μg（スピリーバ®ハンディヘラー®）***を含むCOPD標準治療薬に対する「ウルティブロ」の統計学的有意な呼吸機能改善効果が確認されております[8-11]。

「ウルティブロ」は既に欧州、日本、カナダ、オーストラリア等を含む30ヵ国以上において承認され、ドイツ、日本等の７ヵ国において販売されております。

「シーブリ®ブリーズヘラー®」について：

「シーブリ®ブリーズヘラー®」（欧州）/「シーブリ®吸入用カプセル50μg」（日本）（開発コード：NVA237、グリコピロニウム臭化物）は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であり、COPDの諸症状を緩和するための１日１回吸入気管支拡張剤として[8]既に欧州、日本、カナダ、オーストラリア、南米、中東、アジアを含む60ヵ国以上において承認されております。なお、ノバルティス社は喘息での適応拡大を目指し、海外において現在第Ⅲ相臨床試験を実施しております。

2005年４月に当社とベクチュラ社はグリコピロニウムの全世界の独占的開発・販売権をノバルティス社に導出いたしました。

「ウルティブロ」、「シーブリ」、および「ブリーズヘラー」はノバルティス社の登録商標です。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)について：

COPD は、致死的な進行性疾患であり、息切れを引き起こすことで、患者さんの身体機能や生活の質（QOL）に悪影響を与えます[3、12]。全世界で約２億１千万人が COPD に罹患しており [13]、2020 年までに全世界で死亡原因の３位になると予想されています [12]。COPD はしばしば高齢者の疾患と思われがちですが、患者さんの 50%は 65 歳未満であり、欠勤および早期退職を増加させ、労働参加を減少させることが予想されます [14、15]。

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。

* *LANTERN試験で対象薬として使用された「Seretide®」（サルメテロール／フルチカゾン50/500μg）は、FEV_1＜「予測正常値の60%」や度重なる増悪の既往があるなど、定期的に気管支拡張薬療による治療を受けたにもかかわらず顕著な症状が認められる患者さんの対症療法として英国で承認されています[16]。LANTERN試験では過去一年以内に増悪の経験または未経験の中等症から重症のCOPD患者さんに対して、吸入器具「Accuhaler®」を用いて「Seretide®」が投与されました。「Seretide®」は「アドエア®」、「Accuhaler®」は「ディスカス®」の製品名でも承認されており、日本では「アドエア®ディスカス®」の販売名で販売されています。「Seretide®」、「アドエア®」、「ディスカス®」、「Accuhaler®」はグラクソ・スミスクライン社の登録商標です。*

** *FEV_1 AUC（Area Under the Curve）は曲線下面積のことであり、例えばFEV1 AUC0-12h は薬剤投与0 から12 時間後の個別のFEV1 値を結んだ曲線で示される値です。*

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

References:

1. Zhong N *et al.* Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China. A Large, Population-based Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:753-760 (4).
2. Zhang *et al.* Impact of risk factors, activities and psychological disorders on the health of patients with chronic obstructive pulmonary disease in China: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2013;13:627.
3. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:97-103.
4. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Factsheet No. 315, Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/. [Accessed 17 April 2014].
5. Hersh CP. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities. *Pharmacogenomics* 2010;11(2):237-247.
6. Clinicaltrials.gov. A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy Study to Assess the Efficacy and Safety of QVA149 (LANTERN). NCT01709903. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709903 [Accessed 17 April2014].
7. Vogelmeier C *et al.* Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with COPD (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respiratory Medicine.* 2013;1(1):51-60.
8. EMA. 2012. Ultibro Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. [Online] 3 October 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf [Accessed 17 April 2014].
9. Vogelmeier C *et al.* Once-daily QVA149 provides clinically meaningful improvements in lung function and clinical outcomes versus placebo, indacaterol, glycopyrronium, tiotropium and salmeterol/fluticasone in patients with COPD. [ATS abstract 40759; Session C45; Date: May 21, 2013 Time: 8:15 -10:45].
10. Vogelmeier C *et al.* Once-daily QVA149 provides clinically meaningful improvements in lung function and clinical outcomes. [ERS abstract 851178; Session 82; Date: September 8, 2013 Time: 12:50-14:40].
11. Banerji D *et al.* Dual bronchodilation with once-daily QVA149 improves dyspnea and health status and reduces symptoms and rescue medication use in patients with COPD: the IGNITE trials. [ERS abstract 851388; Session 346; Date: September 10 2013 Time: 8:30-10:30].
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf [Accessed 17 April 2014].
13. 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_Manual/en/. [Accessed 17 April 2014].
14. 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.
15. daCosta M *et al.* The burden of chronic obstructive pulmonary disease among employed adults. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:211-219. Published online 2012 March 19.doi:10.2147/COPD.S29280.Accessed 17 April 2014].
16. Seretide® Summary of Product Characteristics [Online] Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2317/SPC/Seretide+100,+250,+500+Accuhaler [Accessed 24 April 2014]