

2015年5月21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
問い合わせ先 執行役副社長 CFO 虎見 英俊
電話番号 03-5210-3290(代表)

米国における QVA149 および NVA237 の 2つの第Ⅲ相臨床試験プログラムの結果について

- 中等症から重症の COPD 患者さんを対象に実施された EXPEDITION 試験において QVA149 は呼吸機能、息切れおよび健康関連 QOL を改善した¹⁻⁷
- 中等症から重症の COPD 患者さんを対象に実施された GEM1 および GEM2 試験において NVA237 は有意かつ臨床的意義のある呼吸機能改善を示した^{8,9}

当社がノバルティス社へ導出している NVA237（一般名：グリコピロニウム臭化物）と NVA237 を含有する QVA149（一般名：グリコピロニウム臭化物/インダカテロールマレイン酸塩）について、導出先のノバルティス社が中等症から重症の COPD 患者さんを対象に実施された 2 つの主要な第Ⅲ相臨床試験の結果を発表しましたので、お知らせいたします。EXPEDITION 臨床試験プログラム（FLIGHT1 試験、2 試験、3 試験を含む）および GEM 臨床試験プログラムにおいて全ての主要評価項目および副次評価項目が達成されました。これらの詳細な結果は 2015 年 5 月 15 日から 20 日の日程で米国デンバーで開催された米国胸部疾患学会において発表されました¹⁻⁹。

EXPEDITION 臨床試験プログラムにおいて 1 日 2 回投与の QVA149 は、投与 12 週時に、プラセボ、各単剤に比べ呼吸機能改善効果（FEV₁ AUC_{0-12h}）を示し、主要評価項目を達成しました（ $p < 0.001$ ）¹⁻²。さらに、QVA149 は息切れ、全般的 QOL を改善し、レスキュー薬の使用回数を減少したことが確認されました¹⁻⁴。2,000 人以上の COPD 患者さんから集められたデータのプール解析において、QVA149 はプラセボに比べ有意に投与 5 分後および 15 分後の FEV₁ の改善を示しました⁵。

中等症から重症の COPD 患者さんを対象に実施された GEM1 と GEM2 試験において、1 日 2 回投与の NVA237 は投与 12 週時にプラセボと比べ有意かつ臨床的に意義のある呼吸機能改善効果（FEV₁ AUC_{0-12h}）を示し、主要評価項目を達成しました（ $p < 0.001$ ）^{8,9}。また、NVA237 が投与された中等症から重症の気流制限を呈する患者さんの COPD 症状、QOL およびレスキュー薬の使用回数の改善が見られました。

なお、QVA149の有害事象については、EXPEDITION臨床試験プログラムを通じて各対照薬およびプラセボとほぼ同等でした^{6,7}。また、NVA237の有害事象については、GEM臨床試験プログラムを通してインダカテロールおよびプラセボとほぼ同等でした^{8,9}。

米国では治療を受けているにもかかわらず症状が残存する患者さんが多いため、COPDの新しい治療選択肢が求められています¹⁰。これらのニーズに応えるため、今回発表のEXPEDITION臨床試験プログラムおよびGEM臨床試験プログラムのデータはQVA149およびNVA237の米国での承認申請の一部として米国の当局に提出されています。

<ご参考>

EXPEDITION 臨床試験プログラムについて：

EXPEDITION臨床試験プログラムはFLIGHT1試験、2試験、3試験の試験で構成されています。FLIGHT1試験およびFLIGHT2試験は共に12週間の多施設、無作為、二重盲検、平行群間比較試験として中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、QVA149（グリコピロニウム臭化物/インダカテロールマレイン酸塩）の対照薬およびプラセボに対する有効性、安全性および忍容性が検証されました。本試験の主要目的は、投与12週時における呼吸機能改善効果（FEV₁ AUC_{0-12h}）について1日2回投与のQVA149（12.5μg/27.5μg）と各単剤を比較検討することでした¹⁻⁴。また、息切れはTDI(Transition Dyspnea Index：呼吸困難や息切れの指標)やSGRQ(St. George's Respiratory Questionnaire：健康関連QOLの改善指標)の総合スコアといった評価指標に基づき評価されました。

FLIGHT3試験は52週間の無作為、二重盲検、平行群間比較試験として中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、1日1回投与のインダカテロール75μgに対する1日2回投与のQVA149（12.5μg/27.5μg）の安全性および忍容性が検証されました。本試験の主要評価項目は、有害事象の全体的な発生率でした⁷。

GEM 臨床試験プログラムについて：

GEM1試験とGEM2試験は、12週間の多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として、中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、1日2回投与のNVA237（グリコピロニウム臭化物、12.5μg）の有効性と安全性が検証されました。本試験の主要目的は、投与12週時における呼吸機能改善効果（FEV₁ AUC₀₋₁₂）について1日2回投与のNVA237（12.5μg）とプラセボを比較検討することでした^{8,9}。

QVA149 について：

EXPEDITION臨床試験プログラムで使用された1日2回投与のQVA149（グリコピロニウム臭化物12.5μg/インダカテロールマレイン酸塩27.5μg）の用法・用量は、米国のみで承認申請されています。米国以外におけるQVA149は、ウルティプロ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物50μg/インダカテロールマレイン酸塩110μg、以下、「ウルティプロ」）の製品名で成人のCOPD諸症状を緩和する1日1回投与の維持療法として開発および販売されています¹¹。1日1回投与の「ウルティプロ」は既に欧州、日本、南米、カナダ、スイス、オーストラリア等を含む60カ国以上において承認されています。

NVA237 について :

GEM 臨床試験プログラムで使用された 1 日 2 回投与の NVA237 (グリコピロニウム臭化物 12.5µg) の用法・用量は、米国のみで承認申請されています。米国以外で NVA237 はシーブリ®ブリーズヘラー® (グリコピロニウム臭化物 50µg、以下、「シーブリ」) の製品名で成人の COPD 諸症状を緩和する 1 日 1 回投与の維持療法として開発および販売されています。「シーブリ」は既に欧州、日本、南米、カナダ、スイス、オーストラリア等を含む 80 カ国以上において承認されています¹²。

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

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、吸入制限のある患者に適しており¹³、吸入の際に「聞いて」、「見て」、「感じる (味)」ことで、投与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^{11,13}。

「ウルティプロ」、「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、進行性の致命的な呼吸器疾患であり、全世界で約 2 億 1 千万人¹⁴、米国で 27 百万人¹⁵が罹患しているの見積もられています。COPD は、病状が徐々に悪化する致命的な進行性疾患です¹⁴。潜在的危険因子に取り組まない限り、COPD による死亡者数は今後 10 年に 30%も増加すると予想されています¹⁶。米国にお COPD は死因の第 3 位となっており、2010 年に 134,676 人が COPD で亡くなりました¹⁷。また、2030 年まで全世界においても COPD は死因の第 3 位となる見込みです¹⁶。

COPD は、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^{14,18}。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^{19,20}。

そーせいグループについて :

そーせいグループはグローバルに医薬品開発に取り組む日本発バイオ医薬品企業です。6 つの子会社を通じて、新薬の開発並びに既知の医薬品および医薬品候補化合物の新規用途の探索等を行っております。また、多様な提携を通じて、待ち望まれている医薬品を一日も早く患者さんに届ける努力を続けています。

詳細については、www.sosei.com をご覧ください。

出典 :

1. Kerwin EM, Fowler Taylor A, Ayers T et al. QVA149 improves lung function to a greater extent than monocomponents in patients with moderate-to-severe COPD: The FLIGHT 1 Study. [ATS abstract 62856; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].

2. Kerwin EM, Ayers T, Fowler Taylor A *et al.* QVA149 provides superior improvement in lung function versus its monocomponents in patients with moderate-to-severe COPD: the FLIGHT 2 study [ATS abstract 62690; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
3. Jones P, Mahler D, Fowler Taylor A, Ayers T *et al.* QVA149 show superior improvements in quality of life, as measured by SGRQ, compared with placebo in patients with moderate-to-severe COPD: the FLIGHT 2 study. [ATS abstract 62846; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
4. Mahler D, Fowler Taylor A, Ayers T *et al.* QVA149 reduces dyspnea in patients with moderate-to-severe COPD as measured by the transition dyspnea index: the FLIGHT 2 study [ATS abstract 61730; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
5. Banerji D, Fowler Taylor A, Ayers T *et al.* QVA149 shows rapid onset of bronchodilation versus placebo and its mono-components in patients with moderate-to-severe COPD: pooled data from the FLIGHT studies. [ATS abstract 62677; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
6. Fowler Taylor A, Ayers T, Thach C *et al.* Safety of QVA149 versus its monocomponents and placebo: a pooled safety analysis from FLIGHT 1 and FLIGHT 2 studies. [ATS abstract 63617; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
7. Ferguson G, Fowler Taylor A, Ayers T *et al.* QVA149 is safe and well tolerated in patients with moderate-to-severe COPD: FLIGHT 3, a 52-week safety study. [ATS abstract 63609; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
8. LaForce C, Pearle J, Feldman G, *et al.* efficacy and safety of glycopyrronium in COPD patients with moderate-to-severe airflow limitation: The GEM 1 Study. [ATS abstract 62680; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
9. Kerwin EM, Siler TM, Korenblat PE *et al.* Glycopyrronium twice daily improves lung function and quality of life and is well tolerated in COPD patients with moderate-to-severe airflow limitation: The GEM 2 Study. [ATS abstract 63673; Session D36; Date: Wednesday, May 20, 2015; 9:30am - 3:30pm].
10. Price D, West D, Brusselle G, *et al.* Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life Prescribing Patterns. *International Journal of COPD*. 2014;9:889-905.
11. EMA (2015) Ultibro Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. [Online] Revised 27 January 2015. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf [Accessed 16 March 2015].
12. EMA (2014). Seebri Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. [Online] Revised 28 September 2012. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27138/SPC/Seebri+Breezhaler+Inhalation+Powder,+Hard+Capsules+44mcg/%20> [Accessed 13 April 2015].
13. Pavkov *et al.* Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *CMRO* 2010;26; 11:2527-2533. doi:10.1185/03007995.2010.518916.
14. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). 8th General Meeting. Available at: <http://www.who.int/gard/publications/GARDGMreport2013.pdf>. [Accessed 16 March 2015].
15. NIH NHLIB Chartbook 2012. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf [Last accessed 21 April 2015]
16. World Health Organization: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. [Accessed 16 March 2015]
17. National Vital Statistics Report (NVSR): Deaths: Final Data for 2012. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_09.pdf [Accessed 16 March 2015].
18. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:97-103.
19. 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 16 March 2015].
20. 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.