

2014年（平成26年）9月8日

各 位

本店所在地 東京都千代田区麴町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)

**2014年欧州呼吸器学会（ERS）における「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」、
「シーブリ®ブリーズヘラー®」の有効性データの発表、および英国における
ノバルティス社とファイザー・リミテッド社の販売契約について**

- 中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施されたLANTERN試験において、「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」は「Seretide® Accuhaler®」*に対して呼吸機能改善効果において優越性を示した¹
- QUANTIFY試験において、「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」はチオトロピウムとホルモテロールの併用投与に比べ呼吸機能や息切れを有意に改善した²
- GLISTEN試験の新たなデータは、LABA/ICS**への追加療法として「シーブリ®ブリーズヘラー®」を用いることの有用性を示唆する重要な根拠となる³
- ノバルティス社は、英国における「ウルティブロ®ブリーズヘラー®」および「シーブリ®ブリーズヘラー®」の販売について、ファイザー・リミテッド社と独占的販売契約を締結したと発表

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」）と「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、グリコピロニウム臭化物 50 µg/インダカテロールマレイン酸塩 110 µg（以下、「ウルティブロ」））について、9月6日～10日にドイツのミュンヘンで開催されている欧州呼吸器学会（ERS）において導出先のノバルティス社が第Ⅲ相臨床試験の3つの試験の結果を発表しましたので、お知らせいたします。

LANTERN試験では、1日1回投与の「ウルティブロ」は、中等症から重症のCOPD患者さんにおいて、1日2回投与の「Seretide® Accuhaler®」（サルメテロール50 µg/フルチカゾン500 µg（以下、SFC、日本で未承認の用法・用量））に比べ増悪の減少効果を示し、呼吸機能を有意に改善しました。本試験において、「ウルティブロ」は、過去一年間の増悪回数が1回以下の中等症から重症のCOPD患者さんにおいて、中等度から重度の増悪を31%有意に減少しました¹。さらに、「ウルティブロ」は、投与26週時に測定された呼吸機能（トラフFEV₁ 0.075L（p<0.001）；

AUC_{0-4h} 0.122L (p<0.001^{***}) について、SFCに対する優越性を示しました。また、「ウルティブロ」は、SFCと同様の安全性を示しました¹。

LANTERN試験の新たなデータは、中等症から重症のCOPD患者において、SFCに替わるステロイドを含まない代替療法として「ウルティブロ」が使用できることを裏付けています¹。この治療方針は2014年のGlobal Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ガイドラインと一致するものです³。

中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施されたQUANTIFY試験のデータ解析において、「ウルティブロ」はチオトロピウムとホルモテロール併用に対して息切れと呼吸機能を有意に改善しました²。また、「ウルティブロ」は健康関連QOL (HRQOL) の改善効果について、チオトロピウムとホルモテロール併用に対して同様の効果を示しました²。

GLISTEN試験では、「シーブリ」は中等症から重症のCOPD患者さんにおいて、LABA/ICSに上乗せ投与された場合、LABA/ICS単独投与に対して呼吸機能効果や健康状態を有意に改善し、レスキュー薬の使用回数も有意に改善しました³。本試験のデータは、COPDの治療におけるLABA/ICSへの上乗せ投与に関するデータとして、これまで指標となるデータが少なかった治療方法の選択基準について、有用な根拠となると考えられます⁴。

なお、「ウルティブロ」と「シーブリ」の安全性は、各試験の対照群と同等でした^{1,2,3}。

COPDの症状によって患者さんの呼吸および身体的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^{4,5}。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⁶。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⁷。

また、ノバルティス社の英国法人である英国ノバルティス ファーマシューティカルズ社は英国における「ウルティブロ」および「シーブリ」の商業化について、ファイザー・リミテッド社 (以下、ファイザー社) と独占的販売契約を締結したと発表しました。本契約に基づき、ファイザー社は「ウルティブロ」および「シーブリ」の販売活動について責任を負い、ノバルティス社は製造、流通販売に加え、規制当局への薬事対応、ファーマコビジランスや医学情報の報告に関する責任を負います。英国の COPD 患者数は 300 万人を超えており¹⁷、世界第2位の市場規模 (売上ベース) を占めていると見積もられています¹⁸。

当期連結業績予想に与える影響については精査中であり、今後修正が必要と判断した場合には、速やかに開示いたします。

<ご参考>

LANTERN試験について：

LANTERN試験は、COPD患者さん744人を対象に中国、アルゼンチン、チリおよび台湾の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⁸。本試験の主要評価項目は、過去一年間の増悪回数が1回以下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FEV₁）について「ウルティプロ」（50/110 μ g）のSFC（50/500 μ g）に対する非劣性を示すことでした¹。「ウルティプロ」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。本試験において増悪は予め定められた探索的評価項目でした。

QUANTIFY試験について：

QUANTIFY試験は、26週間の多施設、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として、934名の中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、チオトロピウム18 μ gとホルモテロールの12 μ g****（日本で未承認の用法・用量）併用投与に対して1日1回投与の「ウルティプロ」の有効性と安全性を検証するものでした。本試験の主要評価項目は、投与26週時の呼吸に関する質問票によるスコア（St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C)）を指標とした健康関連QOL（HRQoL）を評価し、チオトロピウム18 μ gとホルモテロールの12 μ g併用投与に対する「ウルティプロ」の非劣性を示すことでした²。副次的評価項目は息切れの指標（Transition Dyspnea Index (TDI)）、1秒間努力呼気量（トラフFEV₁）、努力性肺活量（FVC）、安全性および忍容性でした²。

GLISTEN試験について：

GLISTEN試験の主要評価項目は、中等症から重症のCOPD患者さんを対象に、投与12週時のトラフFEV₁を指標としてSFC（50/500 μ g）へのチオトロピウム（18 μ g）上乗せ投与に対する「シーブリ」（50 μ g）上乗せ投与の非劣性を示すことでした³。副次的評価項目は、SFCに「シーブリ」上乗せ投与とプラセボ上乗せ投与との比較でした³。

「ウルティプロ®ブリーズヘラー®」について：

1日1回吸入の「ウルティプロ®ブリーズヘラー®」（欧州）／「ウルティプロ®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、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承認されております⁹。「ウルティプロ」は、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。臨床試験において、サルメテロール50 μ g /フルチカゾン500 μ g**（日本で未承認の用法・用量）や非盲検チオ

トロピウム18 μ gを含むCOPD標準治療薬に対する「ウルティプロ」の統計学的に有意な呼吸機能改善効果が確認されております¹⁰⁻¹²。

「ウルティプロ」は既に欧州、日本、カナダ、南米、オーストラリア等を含む40カ国以上において承認されております。

「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50 μ g」（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70カ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、海外において現在喘息患者さんでの第Ⅲ相臨床試験を計画しております。

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、全世界で約2億1千万人が罹患しており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⁴。病状が徐々に悪化する致死的な進行性疾患です^{4,13}。COPDの症状によって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^{4,13}。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.rosei.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50/500 μ g）は、FEV₁<「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試験では過去一年間の増悪回数が1回以下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おり、COPDに対する承認用法・

用量は50 μ g/250 μ g 1日2回です。「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。

** LABA/ICSは、長時間作用性 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬の配合剤です。

*** FEV₁ AUC (Area Under the Curve) は曲線下面積のことであり、例えばFEV₁ AUC_{0-12h} 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。

**** 日本では、ホルモテロールのCOPDに対する承認用法・用量は9 μ g 1日2回です。

References:

1. Zhong N *et al.* Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. [ERS abstract 700090; Session 281; Date: September 8 2014 Time: 12:50-14:40].
2. Korn S *et al.* Once-daily QVA149 improves lung function and dyspnoea compared with tiotropium plus formoterol: the QUANTIFY study [ERS abstract 850533; Session 101; Date: September 7, 2014 Time: 12:50-14:40].
3. Frith P *et al.* Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when added to fluticasone/salmeterol in patients with COPD: The GLISTEN study. [ERS abstract 700128; Session 281; September 8, 2014 Time: 12:50-14:40].
4. 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 23 July 2014].
5. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:97-103.
6. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Factsheet No. 315, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>. [Accessed 5 August 2014].
7. Hersh CP. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities. *Pharmacogenomics* 2010;11(2):237-247. 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 23 July 2014].
8. 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 23 July 2014].
9. 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 23 July 2014].
10. 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].
11. Vogelmeier C *et al.* Once-daily QVA149 provides clinically meaningful improvements in lung function and clinical outcomes. [ERS 2013 abstract 851178; Session 82; Date: September 8, 2013 Time: 12:50-14:40].
12. 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 2013 abstract 851388; Session 346; Date: September 10, 2013 Time: 8:30-10:30].
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 23 July 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](https://doi.org/10.2147/COPD.S29280). [Accessed 23 July 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 1 August 2014]
17. NHS Choices. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: <http://www.nhs.uk/conditions/chronic-obstructive-pulmonary-disease/Pages/Introduction.aspx>. Visited 21 August 2014.
18. IMS PADDs Qtrly, Medical March 2014. COPD Only Indication: ICD10 - J42, J43, J44