2012 年（平成 24 年）９月 28 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 治療薬シーブリ®吸入用カプセル 50μｇの日本における製造販売承認取得に関するお知らせ

- *日本における承認はCOPD治療薬としてのグリコピロニウム臭化物の世界初の承認であり、本年末までには欧州における承認も見込まれる。*
- *日本での承認を契機に、当社は今期中に2.5百万ドルのマイルストンを受領する。*
- *COPD治療薬のシーブリ®吸入用カプセル50μgは本年末までに日本において発売される。*
- *52週間にわたる第Ⅲ相臨床試験（GLOW試験）においてプラセボ群と比較してCOPD患者の呼吸機能の改善、息切れおよび増悪回数の減少、生活の質（QOL）の改善が認められた[1-4]。*
- *GLOW2試験において、グリコピロニウム臭化物の気管支拡張効果は24時間持続し、プラセボ群に対して優越性を示すとともに、非盲検チオトロピウム18μgと同様の有効性を示した[2]。*

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）について、同社は日本の厚生労働省よりシーブリ®吸入用カプセル50μｇ（以下、「シーブリ」）を、専用の吸入器「ブリーズヘラー®」を用いて１日１回吸入することで慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の症状を緩和する気管支拡張剤として、承認されたことを発表いたしました。これを契機に当社は平成25年３月期において2.5百万ドルのマイルストンを受領いたします。なお、この度の日本での承認はCOPD治療薬としてのグリコピロニウム臭化物の世界初の承認であり、2012年末までには欧州における承認も見込まれます。

今回の厚生労働省の承認は、日本を含む全世界で計2,159名のCOPD患者を対象に、ノバルティス社がグリコピロニウム50μgの安全性および有効性を確認した第Ⅲ相臨床試験（GLOW試験）のデータに基づくものです[1-4]。

複数の臨床試験によるGLOW試験では、プラセボ群と比較し、グリコピロニウムの優れた気管支拡張作用が初回投与後４時間以内に呼吸機能を有意に改善し、この効果は24時間持続し

52週間以上認められました[2]。プラセボ群と比較してグリコピロニウム群においては、呼吸機能の改善、息切れおよび増悪回数の減少、生活の質（QOL）の改善が認められました[1-4]。

GLOW1試験は26週間にわたる無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、グリコピロニウムの優れた気管支拡張作用が12週時のトラフFEV_1*の改善（主要評価項目）により有意に示されました（$p<0.01$）[1]。

また、GLOW2試験は非盲検のチオトロピウム18μg（スピリーバ® ハンディヘラー® 18μg**）を探索的アームとして含む、52週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として行われました。本試験においてグリコピロニウムはGLOW1と同様の改善効果を示し、プラセボ群と比較して、52週間にわたって非盲検チオトロピウムと同様の効果がトラフFEV_1により示されました。なお、呼吸機能の改善に加え、グリコピロニウムは初回投与後５分以内に速やかに効果が発現し、増悪回数を減少させました。さらに、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）に基づく評価により、プラセボ群と比較して有意な改善が見られました[2]。

GLOW3試験では、グリコピロニウムが初回投与以降、運動耐容能を改善することが示されました。当該試験では運動耐容能に対する効果が評価され、プラセボ群と比較して初日から10%の有意な運動耐容能の改善を示し、さらに試験終了時（21日目）には21%の有意な改善が示されました（ともに$p<0.001$）。全ての試験において、グリコピロニウムの安全性プロフィールは、全般的にプラセボと同等であることが示されました[3]。

GLOW4試験では、52週間にわたり日本人のCOPD患者を対象に、専用の吸入用器具「ハンディヘラー®」を用いて吸入された非盲検チオトロピウム18μgと比較してグリコピロニウムの安全性が評価されました。その結果、グリコピロニウムは非盲検チオトロピウムと同様の安全性が確認されました[4]。また、すべての試験において、グリコピロニウムはプラセボと同様の安全性を示しました[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。
「シーブリの日本での承認は我々にとっても重要な進展であり、大変喜ばしく思っております。COPDガイドライン（GOLD）では長時間作用性抗コリン薬（LAMA）の使用が中等症から最重症のCOPDの第一選択薬として推奨されています。シーブリはこの深刻な疾患における１日１回治療薬の重要な選択肢になると考えております。」

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。

＜ご参考＞

シーブリ®吸入用カプセル50μgについて：

シーブリ®吸入用カプセル50μg（開発コード：NVA237、一般名：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、１日１回吸入COPD治療薬として開発されました。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。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[1-4]。2012年６月に欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）がグリコピロニウムの承認を推奨しました。CHMPの推奨は、EU全27加盟国、アイスランドおよびノルウェーに適応されることになります。なお、米国でのグリコピロニウム臭化物の承認申請は2014年に予定されております。

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[5-17]。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。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。

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[5]。

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[18]、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[19]。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歳の年齢層であると推定されています[20]。

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。

* 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。本剤の場合、投与後約 24 時間の時点で測定されます。

** 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. 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.
2. 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 12 September 2012.
3. 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.
4. Sekiya M *et al*. Safety and efficacy of NVA237 once daily in Japanese patients: the GLOW4 trial. [ERS abstract 853970; Session 245; Hall A-7; Date: Mon 3 Sep Time: 12:50-14:40.]
5. Onbrez® Inhalation Capsules. Japanese SmPC
6. 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 12 September 2012.
7. 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 12 September 2012.
8. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Long-term Safety of QVA149 (ENLIGHTEN). NCT01120717 http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120717?term=QVA149+ENLIGHTEN&rank=1. Last accessed 12 September 2012
9. 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 12 September 2012.
10. 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 12 September 2012.

11. 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 12 September 2012.
12. 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 12 September 2012
13. 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 12 September 2012.
14. 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 12 September 2012.
15. 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 12 September 2012.
16. FDA Access Data. Spiriva Medical Review Part 2, pages 37-38. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395_Spiriva.cfm. Last accessed 12 September 2012.
17. 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 12 September 2012.
18. 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 12 September 2012.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011.
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.