2013年（平成25年）7月27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)

初のLABA/LAMA配合剤である１日１回吸入のCOPD治療薬Ultibro® Breezhaler®(QVA149)が欧州医薬品委員会より承認勧告を受領

- *QVA149（インダカテロール/グリコピロニウム）はCHMPの承認勧告を受けた初の１日１回投与のLABA/LAMA固定用量配合剤である*
- *主要第Ⅲ相臨床試験IGNITEプログラムにおいてQVA149は標準治療薬に対して呼吸機能および息切れ等の患者の自覚症状を有意に改善*[1]
- *QVA149は、非盲検チオトロピウム18μgおよびグリコピロニウム50μgに対してCOPD増悪の発現頻度を有意に減少させ、健康関連QOLを有意に改善*[2,3]

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®）を含有する１日１回吸入のUltibro® ブリーズヘラー®（開発コード：QVA149、送達用量インダカテロール85μgとグリコピロニウム43μg（１カプセル中インダカテロール110μgとグリコピロニウム50μgを含有））について、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の医薬品委員会（Committee for Medical Products for Human Use：CHMP）が、成人のCOPD患者の症状を緩和するための気管支拡張剤として、承認勧告を採択したことを導出先のノバルティス社が発表しましたので、お知らせいたします。

QVA149は１日１回吸入型の薬剤で、長時間作用性β_2刺激薬（LABA）であるインダカテロール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（NVA237）の固定用量配合剤です。

第Ⅲ相臨床試験において、QVA149はグリコピロニウム50μgおよび非盲検チオトロピウム18μgに対して、全てのCOPD増悪の発現頻度を有意に減少させました[3]。また、QVA149は中等度から重度のCOPD増悪の発現頻度をグリコピロニウム50μgに対して統計学的に有意に減少させ、非盲検チオトロピウム18μgとの比較においても数値的に低いことが示されました[2,3]。

QVA149は全ての試験において許容できる安全性プロファイルを示し、有害事象および重篤な有害事象の発現頻度についても、全ての対照薬（プラセボ、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、サルメテロール50μg/フルチカゾン500μg）と比較して臨床的に意義のある差異は認められませんでした[2,4,5]。

欧州委員会はCHMPの承認勧告に従うのが通例であり、承認勧告から３ヵ月以内に最終的な決定を行うものと見込まれています。なお、QVA149の世界各地域における申請および審査は現在進行中であり、米国での承認申請は2014年末に予定されております。

本件による平成26年３月期の連結業績予想の変更はありません。

＜ご参考＞

IGNITE臨床試験プログラムについて：

QVA149は１日１回投与の薬剤で、長時間作用性β_2刺激薬（LABA）であるインダカテロール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（NVA237）の固定用量配合剤であり、IGNITE臨床試験プログラムと呼ばれる第Ⅲ相臨床試験が進行中です。IGNITEは52ヵ国、10,000名以上のCOPD患者を集めて実施され、全体で11の臨床試験（ILLUMINATE, SHINE, BRIGHT, ENLIGHTEN, SPARK, BLAZE, ARISE, BEACON, RADIATE, LANTERN, FLAME）より構成されるCOPDに対する国際共同臨床試験の中でも最大級の治験です[3, 6-17]。最初の８つの試験は、2012年にすでに終了しております。なお、これらの試験では有効性、安全性および忍容性、呼吸機能、運動耐容能、増悪、息切れ、さらにQOLの改善が評価されました。

CHMPは、標準治療薬を上回る統計的有意な気管支拡張効果が示されたIGNITE臨床試験プログラム中の５試験のデータ[3,6-9]をもとにQVA149の承認勧告を出しました[1]。これらの試験においてQVA149は、投与５分後に速やかに効果を発現し、さらに非盲検チオトロピウム18μg、サルメテロール50μg/フルチカゾン500μg、インダカテロールマレイン酸塩150μg、グリコピロニウム50μgおよびプラセボに対して、26週間にわたって24時間持続する有意に高い気管支拡張効果を示し、息切れや運動耐容能の改善、症状緩和薬の使用回数の減少、健康関連QOLの改善等のCOPD症状を軽減することも示されました[1,3-8]。

シーブリ® ブリーズヘラー®について：

NVA237（一般名：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®（欧州）、シーブリ®吸入用カプセル 50μg（日本）、以下「グリコピロニウム」）は、革新的な１日１回吸入の長時間作用性ムスカリン拮抗薬（long acting muscarinic antagonist：LAMA）で、成

人の COPD 患者の諸症状を緩和する長期管理のための気管支拡張薬として承認されています[18]。2005 年４月に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相臨床試験である GLOW1、2、3 試験において、グリコピロニウム 50μg は、有意な気管支拡張効果を１日目の朝、投与後 5 分から発現し、その後 52 週にわたって持続し、プラセボと比較して、即効性と持続性のある呼吸機能の改善を示しました。また、グリコピロニウムはプラセボに対して息切れや健康関連の QOL の改善、COPD 増悪リスクの軽減、運動耐容能の向上効果も示しました[19-21]。グリコピロニウムは、欧州、日本、スイス、カナダ、オーストラリア等において既に承認されています。

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「ブリーズヘラー®」を使用します。「ブリーズヘラー」は、吸入抵抗が少ないため[22]、吸入制限のある患者に適しており[23]、「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確認できる設計となっています[18]。

シーブリ®、Ultibro®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、患者の身体機能や生活の質（QOL）に悪影響を与えます[24,25]。全世界で約２億１千万人が COPD に罹患しており、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[25,26]。COPD はしばしば高齢者の疾患と思われがちですが、患者の 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[27]。

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。

出典：
1. 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].
2. Decramer M *et al*. Safety and tolerability of QVA149, glycopyrronium and tiotropium in patients with severe to very severe COPD: the SPARK study. [ATS abstract 41616; Session A43; Date: May 19, 2013 Time:10:45-12:30].
3. Wedzicha JA *et al*. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-blind, Parallel-group Study. *Lancet Respir Med* 2013 http://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(13)70052-3/abstract [Accessed 18 July 2013]
4. Welte T *et al*. QVA149 once daily is safe and well tolerated in patients with COPD: the SHINE study. [ATS abstract 41616; Session A43; Date: May 19, 2013, 8:15-16.30].

5. Vogelmeier C *et al*. QVA149 once daily is safe and well tolerated in patients with COPD: the ILLUMINATE study. [ATS abstract 41633; Session A43; Date: May 19, 2013, 8:15-16.30].
6. Beeh K *et al*. QVA149 once daily improves exercise tolerance and lung function in patients with COPD: the BRIGHT study. [BTS Winter Meeting 2012, Poster presentation P191; Date: 6 December; Time: 16:00-17:30].
7. Vogelmeier CF *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. Bateman ED *et al*. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *European Respiratory Journal* http://erj.ersjournals.com/content/early/2013/05/30/09031936.00200212.full.pdf [Accessed 18 July 2013].
9. Dahl R, *et al.* Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study, Respiratory Medicine, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.016 [Accessed 19 July 2013]
10. Mahler D *et al*. Superior lung function with once-daily QVA149 translates into improvements in patient reported breathlessness compared with placebo and tiotropium in COPD patients: the BLAZE study. [ATS abstract 45308; Session C20; Date: May 21, 2013 Time: 8:15-10:45].
11. ClinicalTrials.gov, November 2012. Long Term Safety and Tolerability of QVA149 Versus Tiotropium in Japanese Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ARISE). [Online] Available at: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285492?term=%28ARISE%29&rank=4 . [Accessed 18 July 2013].
12. ClinicalTrials.gov, n.d. 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). [Online] Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01529632?term=BEACON&rank=6. [Accessed 18 July 2013].
13. ClinicalTrials.gov, n.d. 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 (RADIATE). [Online] Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610037?term=GLISTEN&rank=1 .[Accessed 18 July 2013].
14. ClinicalTrials.gov, n.d. A 26-week Treatment Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of QVA149 (Indacaterol / Glycopyrronium Bromide) Compared to Fluticasone/Salmeterol in Patients With Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Online]. Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709903?id=01709903&rank=1. [Accessed 18 July 2013].
15. FDA Access Data, n.d.*Spiriva Medical Review Part 2.* [Online] Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395_Spiriva.cfm. [Accessed 18 July 2013].
16. FDA Access Data, 2003.*Advair Medical Review.* [Online] Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021077_S003_ADVAIR_DISKUS.pdf. [Accessed 18 July 2013].
17. ClinicalTrial.gov, n.d. A 52-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Double Dummy, Parallel-group, Active Controlled Study to Compare the Effect of QVA149 (Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide) With Salmeterol/Futicasone on the Rate of Exacerbations in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (FLAME). [Online] Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782326?term=COPD+novartis+52&rank=2. [Accessed 18 July 2013].
18. EMA. 2012. Seebri Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. [Online] 17 October 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf. [Accessed 18 July 2013].
19. 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.
20. Kerwin E *et al*. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: The GLOW2 study. *Eur Resp J* 2012;40(5):1106-1114.
21. Beeh K *et al*. 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.
22. Colthorpe P *et al.* Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long- acting muscarinic antagonist glycopyrronium. J Drug Assessment 2013;2:11-16.
23. 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.
24. Joshi M *et al*. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Obstructive, occupational and environmental diseases*. 2012;18(2).
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html. [Accessed 18 July 2013].
26. 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. [Accessed 18 July 2013].
27. 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.