2013 年（平成 25 年）９月 23 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)

LAMA/LABA 配合剤として世界初の１日１回吸入慢性閉塞性肺疾患治療薬
「ウルティブロ® ブリーズヘラー®」(QVA149）が欧州における製造販売承認を取得

- *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）が、成人患者における COPD の諸症状を緩解するための気管支拡張剤として欧州委員会より承認を取得*
- *IGNITE 第Ⅲ相臨床試験プログラムにおいて、QVA149 は複数の標準治療と比較して有意な呼吸機能改善効果を示し、COPD 患者の息切れや症状緩和薬の使用頻度等を改善[1-3]*
- *COPDは、欧州では成人の10%が罹患している進行性疾患であり[4]、2020年には死因の第３位となると予測されている[5]*

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、欧州における製品名：「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 QVA149（グリコピロニウム85μg/インダカテロール43μg、製品名：「ウルティブロ® ブリーズヘラー®」、以下「ウルティブロ」）について、欧州委員会より、成人患者における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の気道閉塞性障害に基づく諸症状を緩解するための気管支拡張剤として承認を取得した事を、本日ノバルティス社より発表されましたのでお知らせいたします。

有効性と安全性が確認されている「シーブリ®ブリーズヘラー®」（長時間作用抗コリン薬、以下「LAMA」）および「オンブレス®ブリーズヘラー®」（以下「オンブレス」。長時間作用性β_2刺激薬、以下「LABA」）の特徴を併せ持つ配合剤であるウルティブロは、新たな標準治療薬として確立されることが期待されています。ノバルティス社の「シーブリ」と「オンブレス」は、既に多くの国において販売されております。また、「シーブリ」、「オンブレス」、そして「ウルティブロ」は単容量型ドライパウダー吸入器「ブリーズヘラー」を用いて吸入されます。

なお「ウルティブロ」は先週、日本において承認を取得し(製品名：「ウルティブロ®吸入用カプセル」)、米国では2014年末に承認申請を予定しています。

QVA149はIGNITE臨床試験プログラムと呼ばれる第Ⅲ相臨床試験の包括的データに基づき承認されました。本プログラムは52ヵ国、10,000名以上のCOPD患者を対象に実施され、全体で11の臨床試験より構成される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[1-3,6-15]。2012年に終了している最初の８つの試験結果[1-3,6-10]から、QVA149は複数の標準治療と比較して有意な呼吸機能改善効果を示しました[1,3,6]。また、プラセボと比較してQVA149はCOPD患者の息切れ、運動耐容能、症状緩和薬の使用頻度、そして健康関連QOLを有為に改善しました[1,2,6]。また、非盲検チオトロピウム18μgと比較して統計学的に有意に息切れ、症状緩和薬の使用頻度、そして健康関連QOLを改善しました[1]。さらに、グリコピロニウム50μgおよび非盲検チオトロピウムと比較してQVA149は全ての増悪（軽度、中等度、重度）の発現頻度を減少させる効果を示しました[3]。

なお、QVA149は許容可能な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[1-3,6]。有害事象としては、配合されている抗コリン薬およびβ_2刺激薬に通常発生するものが見られました[1-3,6-10]。

本承認を契機に、当社は開発マイルストンとして10百万ドルをノバルティス社より受領いたしますが、既に織り込み済みであるため、平成26年３月期の連結業績予想の変更はありません。

* 全てのIGNITE プログラムの試験における対象患者さんの合計。

**「ウルティブロ®」、「シーブリ®」、「オンブレス®」 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。

＜ご参考＞

「ウルティブロ」（QVA149）について：

QVA149は１日１回吸入投与の慢性閉塞性肺疾患治療薬で、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（NVA237）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、IGNITE臨床試験プログラムと呼ばれる第Ⅲ相臨床試験において検証されました。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[1-3,6-15]。最初の８つの試験は、2012年にすでに終了しております[1-3,6-10]。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[1-3,6-13]。

IGNITE 第Ⅲ相臨床試験プログラムにおいて、複数の標準治療に対しQVA149は統計学的に有意な気管支拡張効果を示しました[1-3,6]。試験結果から、QVA149は非盲検チオトロピウム18μg、サルメテロール50μg とフルチカゾン500μgの配合剤（SFC）、インダカテロール150μg、グリコピロニウム50μg、ならびにプラセボと比較して有意な気管支拡張効果が示されました。これらの試験においてQVA149は、投与後５分以内に速やかに効果を発現し、24時間にわたる気管支拡張効果は26週間の試験終了時にも持続していました[2,6]。IGNITE 第Ⅲ相臨床試験プログラムの中で、QVA149はプラセボと比較しCOPD患者の息切れ、運動耐容能、症状緩和薬の使用頻度、そして健康関連QOLを改善しました[1,2,6]。さらに、グリコピロニウム50μgおよび非盲検チオトロピウムと比較してQVA149は全ての増悪（軽度、中等度、重度）の発現頻度を減少させる効果を示しました[3]。

「シーブリ」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）は、革新的な１日１回吸入の長時間作用性抗コリン薬（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 [16]。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、グリコピロニウム臭化物 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 [17-19]。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 [17-19]。「シーブリ」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 [20]、吸入制限のある患者に適しており、「見る」「聞く」「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 [16]。

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 [21]。全世界で約２億１千万人が COPD に罹患しており [5]、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 [21]。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 [22]、労働参加を減少させることが予想されます [22,23]

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。

References:

1. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, *et al*. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *European Respiratory Journal* [Published on May 30 2013]. doi: http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00200212. [Accessed 12 September 2013].
2. 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.
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 Respiratory Medicine* 2013;**1**(3): 199-209.
4. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: http://www.efanet.org/wp-content/uploads/2012/07/EFACOPDBook.pdf. [Accessed 18 September 2013].
5. 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 18 September 2013].
6. Beeh K *et al*. QVA149 once daily improves exercise tolerance and lung function in patients with COPD: the BRIGHT study. *Thorax*. 2012;**67**(2) A147.
7. Dahl R *et al.* Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respiratory Medicine Journal* 2013;**107**:1558-1567.
8. 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].
9. ClinicalTrials.gov, n.d. 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 September 2013].
10. 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 September 2013].
11. 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 September 2013].
12. 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. (LANTERN) [Online]. Available at: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709903?id=01709903&rank=1. [Accessed 18 September 2013].

13. 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 September 2013].
14. 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 September 2013].
15. 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 September 2013].
16. 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 September 2013].
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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 September 2013].
22. 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.
23. 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 doi: 10.2147/COPD.S29280. [Accessed 18 September 2013].