

2013年（平成25年）5月22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 真一
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)

1日1回投与 COPD 治療薬 QVA149 およびグリコピロニウム（シーブリ® ブリーズヘラー®）の導出先による第Ⅲ相臨床試験結果の学会発表について

- BLAZE試験では、QVA149はプラセボおよびチオトロピウム18 μ gに対して、息切れ等の患者の自覚症状および呼吸機能を有意に改善することが示された¹。
- SPARK試験では、QVA149はグリコピロニウム50 μ gおよび非盲検チオトロピウム18 μ gに対して、全てのCOPD増悪の発現頻度を有意に減少させることが示された^{2,3}。
- GLOW1 および GLOW2 試験のプール解析では、グリコピロニウム（シーブリ®ブリーズヘラー®）は朝の投与後から4時間においてチオトロピウム18 μ g（スピリーバ® ハンディヘラー® 18 μ g*）に対して有意に呼吸機能を改善することが示された⁴。

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。製品名：シーブリ®ブリーズヘラー®）および当該成分を含有する1日1回吸入の新規COPD治療薬QVA149（インダカテロールマレイン酸塩とグリコピロニウム臭化物の固定用量配合剤）について、ノバルティス社が第Ⅲ相臨床試験に関する詳細なデータを米国胸部疾患学会（ATS）（フィラデルフィア、米国）にて、本日発表いたしました。当学会では、QVA149のBLAZE試験¹およびSPARK試験^{2,3,6,7}を含む第Ⅲ相臨床試験であるIGNITEプログラムの最新データ、およびグリコピロニウムの第Ⅲ相臨床試験であるGLOW1およびGLOW2試験データのプール解析など27の演題が発表されました^{4,8,9,10}。

QVA149の第Ⅲ相臨床試験であるBLAZE試験では、QVA149は投与後6週目の時点においてCOPD患者が日常生活の活動により訴える息切れ等の自覚症状を、プラセボ（ $p < 0.001$ ）およびチオトロピウム18 μ g（ $p = 0.021$ ）に対して有意に改善し、呼吸機能を改善したことが示されました¹。BLAZE試験では、初めてCOPD患者が電子媒体により自己申告した自覚症状が評価され、投与後6週目ではQVA149はプラセボおよびチオトロピウムに対して、全ての評価時点において（投

与前45分～投与後4時間の間) 平均FEV₁**で測定された呼吸機能を有意に改善しました (p<0.001)¹。

QVA149のSPARK試験結果は先頃「ランセット レスピラトリー メディシン誌」¹⁴に掲載され、QVA149は全てのCOPD増悪(軽度、中等度、重度)の発現頻度を、グリコピロニウム50μg、非盲検チオトロピウム18μgと比較して、それぞれ15%(p=0.0012)、14%(p=0.0017)と有意に減少させました^{2,3}。QVA149は、主要評価項目である中等度から重度のCOPD増悪の発現頻度をグリコピロニウムに対して有意に12%減少させました(p=0.038)^{2,3}。また、非盲検チオトロピウム18μgとの比較においても、中等度から重度の増悪の発現頻度を減少させました(p=0.096)^{2,3}。トラフFEV₁で測定した呼吸機能について、QVA149は、グリコピロニウム(p<0.0001)、非盲検チオトロピウム18μg(p<0.0001)と比較して、有意に改善効果を示しました^{2,6}。さらにQVA149による健康関連QOLの有意な改善が、グリコピロニウム50μg(p<0.01)および非盲検チオトロピウム18μg(p<0.05)とのSGRQ(St George's Respiratory Questionnaire)の総スコアの比較によって示されました^{2,6}。

BLAZEおよびSPARKの両試験において各投与群間の有害事象および重篤な有害事象は有意な差異を認めず、臨床的に容認できる安全性が示されました^{1,2,7}。

また、GLOW1およびGLOW2試験のプール解析結果では、1日1回投与のグリコピロニウム50μgは、プラセボおよび非盲検チオトロピウム18μgに対して、投与1日目、12週、26週時におけるFEV₁AUC*** (0-4時間における曲線下面積)で測定された呼吸機能を有意に改善しました⁴。さらに1日1回投与のグリコピロニウム50μgは長期にわたりトラフFEV₁で測定される持続的な呼吸機能の改善を示しました⁴。なお、両試験において、グリコピロニウム50μgの有害事象の発現率はプラセボおよび非盲検チオトロピウム18μgとほぼ同等であり、優れた忍容性が確認されました⁹。

試験のデザインについて

BLAZE試験は6週間にわたる、多施設、盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、3期間のクロスオーバー比較試験です¹。247名の中等症から重症のCOPD患者を対象に、無作為にQVA149(インダカテロールマレイン酸塩110μg/グリコピロニウム臭化物50μg)、チオトロピウム18μgもしくはプラセボが投与され、患者の自己申告により息切れに対するQVA149の効果が評価されました¹。

SPARK試験は64週間にわたる、多施設、二重盲検、並行群間、実薬対照で行われた試験であり、2,224名の重症から最重症のCOPD患者を対象として、中等度から重度のCOPD増悪に対するQVA149（インダカテロールマレイン酸塩110 μ g / グリコピロニウム臭化物 50 μ g）の有効性を、グリコピロニウム50 μ gおよび非盲検チオトロピウム18 μ gとの間で、それぞれ1日1回投与により比較しました¹⁴。

GLOW1およびGLOW2試験は、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照で、並行群間、中等症から重症のCOPD患者を対象に行われた試験です^{15,16}。GLOW1試験は26週間にわたる試験であり、822名の被験者は無作為に1日1回グリコピロニウム50 μ gもしくはプラセボが投与されました¹⁵。また、1,066名が参加したGLOW2試験は52週間にわたる試験であり、無作為に1日1回グリコピロニウム50 μ gもしくはプラセボが投与され、また探索的検討の目的で、1日1回投与の非盲検チオトロピウム18 μ gを対照群に含めることでプラセボおよびグリコピロニウム50 μ gとの有効性が検討されました¹⁶。

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>

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®（グリコピロニウム臭化物）は、成人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の諸症状を緩和し長期管理するための、1日1回投与長時間作用性抗コリン薬（LAMA: Long-Acting Muscarinic Antagonist）です¹⁸。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・販売権を導出したしました。

第Ⅲ相臨床試験のGLOW1、GLOW2およびGLOW3試験において、グリコピロニウム50 μ gはプラセボに対して初回投与後速やかに優れた気管支拡張効果（平均FEV₁）を発現し、この効果は24時間持続し、52週にわたり安定した効果が確認されました。また、グリコピロニウムは、プラセボと比較して息切れ、健康関連QOL、増悪、運動耐容能の改善を有意に示し^{15,16,19}、安全性および忍容性も確認されました。

QVA149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マレイン酸塩と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）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（ILLUMINATE, SHINE, BRIGHT, ENLIGHTEN, SPARK, BLAZE, ARISE, BEACON, RADIATE, LANTERN）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^{14, 17, 20-30}。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、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。

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¹⁸。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³¹、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¹⁸。

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¹¹、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⁵。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¹²。

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.losei.comをご覧ください。

* スピリーバ[®] ハンディヘラー[®] 18 μ g：
ペーリンガーインゲルハイムの登録商標です。

** FEV₁：
FEV₁（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FEV₁の低下が認められます。トラフFEV₁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FEV₁値のことです。

*** FEV₁ AUC：

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。

出典：

1. 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].
2. Wedzicha W *et al.* Efficacy and safety of QVA149 versus glycopyrronium and tiotropium in severe to very severe COPD: the SPARK study. [ATS abstract 40727; Session B23; Date: May 20, 2013 Time: 8:15 -9:15].

3. Wedzicha W *et al.* Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: the SPARK study. [ATS abstract 40759; Session B23; Date: May 20, 2013 Time: 8:15 -9:15].
4. Roche N *et al.* Rapid bronchodilation with once-daily glycopyrronium: the importance of optimizing lung function in the morning. [ATS abstract 40403; Session C45; Date: May 21, 2013 Time: 10:45-12:30].
5. 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>. Last accessed 2 May 2013.
6. Decramer M *et al.* Once-daily QVA149 improves health-related quality of life in patients with severe to very severe COPD: the SPARK study. [ATS abstract 40786; Session C45; Date: May 21, 2013 Time: 10:45-12:30].
7. 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].
8. D'Urzo A *et al.* Glycopyrronium once daily provides sustained bronchodilation and improves symptoms in various subgroups of patients with COPD. [ATS abstract 40505; Session C45; Date: May 21, 2013 Time: 10:45-12:30].
9. Kerwin E *et al.* Glycopyrronium is safe and well tolerated in patients with moderate-to-severe COPD. [ATS abstract 40518; Session C45; Date: May 21, 2013 Time: 10:45-12:30].
10. D'Urzo A *et al.* Glycopyrronium once daily improves patient-reported symptom scores in patients with COPD. [ATS abstract 40519; Session C45; Date: May 21, 2013 Time: 10:45-12:30].
11. 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 2 May 2013.
12. 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.
13. 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). Last accessed 2 May 2013.
14. 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/onlinefirst> Last Accessed 2 May 2013
15. D'Urzo A *et al.* (2011). Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research*.12:156.
16. Kerwin E *et al.* (2012). Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: The GLOW2 study. *Eur Resp J*. 40(5):1106-1114.
17. EMA, 2012. Onbrez® Breezhaler® (indacaterol) EU Summary of Product Characteristics. [Online] July 26, 2012 Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Last accessed 2 May 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. Last accessed 2 May 2013.
19. Beeh K *et al.* (2012). Once-daily NVA237 improves exercise endurance from first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.7:503-513.
20. Beeh *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].
21. 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
22. Bateman *et al.*, 2012. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the SHINE study. Volume abstract 700179.
23. Dahl *et al.*, 2012. QVA administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: The ENLIGHTEN study. Volume abstract 853405.
24. Novartis Pharma AG, data on file. QVA149 A2322 (BLAZE). s.l.:s.n.
25. Novartis Pharma AG, data on file. QVA149 A1301 (ARISE). s.l.:s.n.
26. 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 2 May 2013].
27. Novartis Pharma AG, data on file. QVA149 A2339 (RADIATE).
28. 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 Last accessed 9 May 2013
29. 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 Last accessed 2 May 2013.
30. FDA Access Data, 2003. *Advair Medical Review*. [Online] Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021077_S003_ADV AIR_DISKUS.pdf Last accessed 2 May 2013.
31. 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.