

2013年（平成25年）9月9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回吸入のCOPD治療薬QVA149およびシーブリ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物）
の新たな第Ⅲ相臨床試験データが欧州呼吸器学会で発表**

- *IGNITE臨床試験プログラムの新たなデータ解析により、QVA149は対照薬に比較して速やかに持続的な優れた呼吸機能改善効果を示し、息切れの症状を有意に改善²*
- *BLAZE試験において、QVA149は中等症から重症のCOPD患者の息切れをチオトロピウム18 μ gに対して有意に改善³*
- *SPARK試験において、重症から最重症のCOPD患者の増悪の発現頻度減少率は1日1回吸入のシーブリ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物）と非盲検チオトロピウム18 μ gはほぼ同様であった^{4,5}*

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、製品名：シーブリ®ブリーズヘラー®。以下「グリコピロニウム」）およびグリコピロニウムを含有する1日1回吸入のQVA149について、導出先のノバルティス社が欧州呼吸器学会（European Respiratory Society：ERS）にてCOPDの臨床試験に関する詳細なデータを発表しましたので、お知らせいたします。

新たなデータ解析により、1日1回吸入のQVA149（インダカテロールとして110 μ g / グリコピロニウムとして50 μ g入りカプセル製剤）が全ての対照薬に比較して、優れた呼吸機能改善効果、息切れや健康関連QOL（生活の質）改善を示しました^{1,2}。

4,891名のCOPD患者を対象に実施されたIGNITE臨床試験プログラム（SHINE、ILLUMINATE、SPARK試験）の最初の併合解析により、QVA149はプラセボ、1日1回吸入のインダカテロール150 μ g、グリコピロニウム50 μ g、非盲検チオトロピウム18 μ gおよび1日2回吸入のサルメテロール50 μ g / フルチカゾン500 μ gと比較して、速やかに持続的な優れた呼吸機能改善効果を示し、息切れの症状を有意に改善したことが示されました^{1,2}。その呼吸機能改善効果は試験終了時にも持続していました^{1,2}。

また、BLAZE試験の対象である中等症から重症のCOPD患者の新たなデータ解析により、QVA149はチオトロピウム18 μ gと比較して、息切れの自覚症状において有意な改善を示しました³。

さらに、本学会においてグリコピロニウムの有効性及び安全性に関するSPARK試験データが発表され^{4,5}、投与開始後64週目にグリコピロニウム50 μ gがCOPD増悪の発現頻度、呼吸機能、健康関連QOL、症状緩和薬の使用頻度を改善し、非盲検チオトロピウムと同様の有効性を示しました⁴。また、SPARK試験データ解析により、重症から最重症のCOPD患者に対するグリコピロニウム50 μ g（ブリーズヘラー[®]を用いて吸入）の安全性は非盲検チオトロピウム（ハンディヘラーを用いて吸入）と同様であったことが確認されました⁵。

これらのデータは既に発表されているグリコピロニウム第Ⅲ相臨床試験のGLOW試験のデータに続くものであり、1日1回吸入のグリコピロニウムのCOPD治療薬としての有用性を裏付けるものです。

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>

QVA149について：

開発中の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抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウムの固定用量配合剤であり、含有する各単剤は既にCOPD治療薬として医療現場で使用されています。

本年7月に欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）が、Ultibro[®]ブリーズヘラー[®]の製品名で欧州におけるQVA149の承認勧告を採択し、8月に日本の厚生労働省薬事・食品衛生審議会の医薬品第二部会が、日本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、承認を了承しました。なお、最終的な製造販売については、まだ承認されておりません。

IGNITE臨床試験プログラムについて：

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、1日1回吸入の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であるQVA149がCOPD治療薬として評価されています。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試験です⁸⁻²⁰。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。

IGNITE 第Ⅲ相臨床試験プログラム⁸⁻¹⁸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²¹。試験結果から、QVA149 は非盲検チオトロピウム 18 μ g、サルメテロール 50 μ g とフルチカゾン 500 μ g の固定用量配合剤 (SFC)、インダカテロール 150 μ g、グリコピロニウム 50 μ g、ならびにプラセボと比較して有意な気管支拡張効果を示しました。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²²。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^{8,9,11,21}。

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 150 μ g、グリコピロニウム 50 μ g、非盲検チオトロピウム 18 μ g、サルメテロール 50 μ g/フルチカゾン 500 μ g) 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^{8,9,10,11,22}。

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® (一般名：グリコピロニウム臭化物、開発コード：NVA237) は、新規 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²³。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・販売権を導出したしました。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 50 μ g 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²⁴⁻²⁶。グリコピロニウムは、欧州、日本 (製品名：シーブリ®吸入用カプセル 50 μ g)、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、吸入制限のある患者に適しており²⁷、「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²³。

* 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

**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、致命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^{7,28}。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⁶。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²⁹。

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をご覧ください。

出典 :

1. Vogelmeier C *et al.* Once-daily QVA149 provides clinically meaningful improvements in lung function and clinical outcomes. [ERS abstract 851178; Session 82; Date: September 8, 2013 Time: 12:50-14:40].
2. 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 abstract 851388; Session 346; Date: September 10 2013 Time: 8:30-10:30].
3. Mahler D *et al.* Once-daily QVA149 demonstrates superior improvements in patient-reported dyspnea compared to tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: the BLAZE study. [ERS abstract 851284; Session 369; Date: September 10 2013 Time: 10:45-12:45].
4. [Wedzicha JA *et al.* Once-daily glycopyrronium improves lung function and reduces exacerbations in severe-to-very severe COPD patients: the SPARK study. \[ERS abstract 851270; Session 41; Date: September 8, 2013 Time: 8:30-10:30\].](#)
5. [Decramer M *et al.* Safety of once-daily glycopyrronium in patients with severe-to-very severe COPD: the SPARK study. \[ERS abstract 851279; Session 346; Date: September 10, 2013 Time: 8:30-10:30\].](#)
6. 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 3 September 2013].
7. 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 3 September 2013].
8. 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](http://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(13)70052-3/abstract) [Accessed 3 September 2013].
9. 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].
10. 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.
11. 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 3 September 2013].
12. 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.
13. 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].
14. 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 3 September 2013].
15. 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 3 September 2013].
 16. 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 3 September 2013].
 17. 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 3 September 2013].
 18. ClinicalTrials.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/Fluticasone 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 3 September 2013].
 19. 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 3 September 2013].
 20. FDA Access Data, 2003. *Advair Medical Review*. [Online] Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021077_S003_ADVAIR_DISKUS.pdf. [Accessed 3 September 2013].
 21. 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].
 22. 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].
 23. 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 3 September 2013].
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Joshi M *et al*. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Obstructive, occupational and environmental diseases*. 2012;18(2).
 29. 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.