

2013年（平成25年）9月20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 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)

**本邦初の LABA/LAMA 配合剤である 1日1回吸入の慢性閉塞性肺疾患治療薬
ウルティブロ®吸入用カプセル (QVA149) が日本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®吸入用カプセル（グリコピロニウム／インダカテロール）が、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
- 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
- グリコピロニウム50 μ gおよび非盲検チオトロピウムと比較してQVA149は全ての増悪の発現頻度を減少させる効果を示した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®吸入用カプセル50 μ g（以下、「シーブリ」）〕を含有する1日1回吸入の「ウルティブロ®吸入用カプセル」（以下、「ウルティブロ」）（開発コード：QVA149、グリコピロニウム50 μ g/インダカテロール110 μ g、）について、本日、厚生労働省より、慢性閉塞性肺疾患（以下、「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、承認を取得いたしましたので、お知らせいたします。ウルティブロはノバルティス社により開発され、推定530万人の日本人のCOPD患者の治療選択肢に加わります⁴。

有効性と安全性が確認されているシーブリ（長時間作用性抗コリン薬。以下、「LAMA」）とオンブレス®吸入用カプセル（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。

QVA149の有効性および安全性はIGNITE臨床試験プログラムと呼ばれる第Ⅲ相臨床試験のデータで裏付けられております。本プログラムは52カ国、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^{1-3,5-14}。2012年に終了している最初の8つの試験結果^{1-3,5-9}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^{1,3,5}。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を改善しました^{1,2,5}。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^{1-3,5}。有害事象としては、配合されている抗コリン薬およびβ₂刺激薬に通常発生するものが見られました^{1-3,5-9}。

本年7月に欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CHMP）は欧州におけるQVA149（製品名：ウルティプロ ブリーズヘラー）の承認勧告を採択しています。また、米国では2014年末に承認申請を予定しています。

本承認を契機に、当社は開発マイルストーンとして2.5百万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。

**ウルティプロ®、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>

ウルティプロ吸入用カプセル（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β₂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カ国、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, 5-14}。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, 5-9}。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, 5-12}。

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, 5}。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²⁻⁵。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, 5}。さらに、グリコピロニウム50 μ g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 50 μ g（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¹⁵。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¹⁶⁻¹⁸。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¹⁶⁻¹⁸。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¹⁹、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¹⁵

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) について :

COPD は、たばこの煙などの有害物質を長時間にわたり吸入することで発症する肺の進行性慢性疾患です。主な症状は、咳、痰や動作時の呼吸困難などで、患者さんの QOL が著しく低下するだけでなく、症状は徐々に進行して、やがて呼吸不全を起こす命にかかわる病気です²⁰。現在、国内の医療機関で COPD と診断された患者さんは約 17 万 3 千人²¹と報告されている一方、疫学研究から得られたデータからは 530 万人と推定されており⁴、未治療の COPD 患者さんが多数存在することが示唆されています。

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をご覧ください。

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. Fukuchi, *et al.* The Nippon COPD Epidemiology (NICE) Study. *Respirology* 2004.
5. Beeh K *et al.* QVA149 once daily improves exercise tolerance and lung function in patients with COPD: the BRIGTH study. *Thorax*. 2012;67(2) A147.
6. 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.
7. 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].
8. 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 12 September 2013].
9. 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 12 September 2013].
10. 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 12 September 2013].
11. 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 12 September 2013].
12. 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 12 September 2013].
 13. 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 12 September 2013].
 14. FDA Access Data, 2003. *Advair Medical Review*. [Online] Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021077_S003_ADVAIR_DISKUS.pdf. [Accessed 12 September 2013].
 15. 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 2 August 2013].
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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 12 September 2013].
 21. Patient Study 2008. Ministry of Health, Labor and Welfare.