

2015年（平成27年）1月8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 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)

## NVA237 および QVA149 の米国における承認申請および第Ⅲ相臨床試験結果について

- 導出先のノバルティス社は、NVA237 および QVA149 の米国での承認申請を2014年第4四半期に提出した
- 主要な第Ⅲ相臨床試験においてQVA149およびNVA237は主要評価項目を達成し、有意に呼吸機能改善効果を示した<sup>1-5</sup>
- 米国で実施された試験において、QVA149はプラセボに比べCOPD患者さんの全般的な健康状態を有意に改善した<sup>1,2</sup>

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）と NVA237 を含有する QVA149（一般名：グリコピロニウム臭化物/インダカテロールマレイン酸塩）について、導出先のノバルティス社が米国において2014年第4四半期に承認申請したと発表しましたので、お知らせいたします。当社は承認申請が米国食品医薬品局（FDA）に受理された時点でマイルストーン収入を計上します。

さらに、ノバルティス社は本日、QVA149 と NVA237 の主要な第Ⅲ相臨床試験の良好な結果を発表しました。EXPEDITION 臨床試験プログラム（FLIGHT1、2、3 試験を含む）および GEM 臨床試験プログラム（GEM1、2、3 試験を含む）の主要評価項目および副次評価項目が達成されました。

中等症から重症の COPD 患者さんを対象に実施された FLIGHT1 と FLIGHT2 試験において、1日2回吸入の QVA149 は、投与12週時に、インダカテロールおよびグリコピロニウム臭化物に比べ統計学的に有意かつ臨床的に意義のある呼吸機能改善効果（FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12h</sub>）を示し、主要評価項目を達成しました<sup>1,2,9</sup>。QVA149 はプラセボに比べ、St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)の総スコアおよびレスキュー薬の使用回数を指標とした全般的な健康状態を改善し、副次評価項目を達成しました<sup>1,2</sup>。また、QVA149 の有害事象については、EXPEDITION 臨床試験プログラムを通して各対照薬およびプラセボとほぼ同等でした<sup>1,2</sup>。

中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施されたGEM1とGEM2試験において、1日2回吸入のNVA237は投与12週時にプラセボと比べ有意かつ臨床的に意義のある呼吸機能改善効果（FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12h</sub>）を示し、主要評価項目を達成しました<sup>4,5,9</sup>。また、投与12週時において、NVA237が投与された患者さんの健康状態の改善が見られました。また、NVA237の有害事象については、GEM臨床試験プログラムを通してプラセボとほぼ同等でした<sup>4,5</sup>。

EXPEDITIONおよびGEM臨床試験プログラムの詳細な臨床結果は、本年開催予定の医学学会において発表される予定です。

COPDの症状は患者さんの呼吸能力や身体的機能を著しく低下させるため、生活の質（QOL）が損なわれます<sup>6,7</sup>。治療を受けているにもかかわらず症状が残存する患者さんが多いため、COPDの新しい治療選択肢が求められています<sup>8</sup>。

なお、本件によるマイルストーン収入は既に当期連結業績予想に織り込み済みであるため、前回発表予想（2014年6月25日）の変更はありません。

## <ご参考>

### EXPEDITION臨床試験プログラムについて：

EXPEDITION臨床試験プログラムはFLIGHT1～FLIGHT3の試験で構成されています。FLIGHT1試験およびFLIGHT2試験は共に12週間の多施設、無作為、二重盲検、平行群間比較試験として中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、QVA149（グリコピロニウム臭化物/インダカテロールマレイン酸塩）の対照薬およびプラセボに対する有効性、安全性および忍容性が検証されました。本試験の主要目的は、投与12週時における呼吸機能改善効果（FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12</sub>）について1日2回吸入のQVA149（27.5/12.5μg）と各単剤を比較検討することでした<sup>1,2</sup>。

FLIGHT3試験は52週間の無作為、二重盲検、平行群間比較試験として中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、1日1回吸入のインダカテロール75μgに対する1日2回吸入のQVA149（12.5μg /27.5μg）の安全性および忍容性が検証されました。本試験の主要評価項目は、有害事象の全体的な発生率でした<sup>3</sup>。

### GEM臨床試験プログラムについて：

GEM1試験とGEM2試験は、12週間の多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として、中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、1日2回投与のNVA237（グリコピロニウム臭化物）の有効性と安全性が検証されました。本試験の主要目的は、投与12週時における呼吸機能改善効果（FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12</sub>）について1日2回吸入のNVA237（12.5μg）とプラセボを比較検討することでした<sup>4,5</sup>。また、GEM3試験は中等症から重症のCOPD患者さんを対象に実施され、1日1回吸

入のインダカテロール（75  $\mu$ g）に対する1日2回投与のNVA237（12.5  $\mu$ g）の有効性と安全性が検証されました。

#### **QVA149について：**

EXPEDITION臨床試験プログラムで使用された1日2回吸入のQVA149（グリコピロニウム臭化物12.5  $\mu$ g/インダカテロールマレイン酸塩27.5  $\mu$ g）の用法・用量は、米国のみで承認申請されています。米国以外におけるQVA149は、ウルティブロ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物50  $\mu$ g/インダカテロールマレイン酸塩110 $\mu$ g、以下、「ウルティブロ」）の製品名で成人のCOPD諸症状を緩和する1日1回吸入の維持療法として開発および販売されています。1日1回投与の「ウルティブロ」は既に欧州、日本、南米、カナダ、スイス、オーストラリア等を含む50カ国以上において承認されています。

#### **NVA237について：**

GEM臨床試験プログラムで使用された1日2回吸入のNVA237（グリコピロニウム臭化物12.5  $\mu$ g）の用法・用量は、米国のみで承認申請されています。米国以外でNVA237はシーブリ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物50  $\mu$ g、以下、「シーブリ」）の製品名で成人のCOPD諸症状を緩和する1日1回吸入の維持療法として開発および販売されています。「シーブリ」は既に欧州、日本、南米、カナダ、スイス、オーストラリア等を含む70カ国以上において承認されており。

2005年4月に当社とベクチュラ社はグリコピロニウム臭化物の全世界の独占的開発・販売権をノバルティス社に導出したしました。

「ウルティブロ」、「シーブリ」、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、進行性の致死的な呼吸器疾患であり、世界保健機関（WHO）によると全世界で約2億1千万人が罹患しています<sup>12</sup>。潜在的危険因子に取り組まない限り、COPDによる死亡者数は今後10年に30%も増加すると予想されています<sup>13</sup>。米国においては、COPDは死因の第3位となっており、2010年に134,676人がCOPDで亡くなりました<sup>14</sup>。また、全世界においてもCOPDは死因の第3位となっています<sup>15</sup>。

COPDは、病状が徐々に悪化する致死的な進行性疾患であり<sup>7,12</sup>、息切れを引き起こすことで、患者さんの身体機能や生活の質（QOL）に悪影響を与えます<sup>7,14</sup>。COPDはしばしば高齢者の疾患と思われがちですが、患者さんの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<sup>16,17</sup>。

## 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.osei.com](http://www.osei.com) をご覧下さい。

## References:

1. Clinicaltrials.gov. A 12 Week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation. (FLIGHT 1). CQVA149A2336. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01727141?term=CQVA149A2336&rank=1> [Accessed 17 November 2014].
2. Clinicaltrials.gov. A 12-week Treatment, Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo and Active Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Indacaterol Maleate / Glycopyrronium Bromide in COPD Patients With Moderate to Severe Airflow Limitation. (FLIGHT 2). CQVA149A2337. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712516?term=CQVA149A2337&rank=1> [Accessed 17 November 2014].
3. Clinicaltrials.gov. A Multi-centre Randomized Double Blind 52-week Study to Assess the Safety of QVA149 Compared to QAB in Patients With COPD Who Have Moderate to Severe Airflow Limitation. (FLIGHT 3). QVA149A2340. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682863?term=QVA149A2340&rank=1> [Accessed 17 November 2014].
4. Clinicaltrials.gov. NVA237 BID Versus Placebo Twelve-week Efficacy Study. (GEM 1). NVA237A2317. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709864?term=NVA237A2317&rank=1> [Accessed 17 November 2014].
5. Clinicaltrials.gov. NVA237 BID Versus Placebo Twelve-week Efficacy Study. (GEM 2). NVA237A2318. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01715298?term=NVA237A2318&rank=1> [Accessed 17 November 2014].
6. World Health Organization: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>. [Accessed 09 December 2014].
7. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:97-103.
8. Price D, West D, Brusselle G, et al. Management of COPD in the UK Primary-Care Setting: An Analysis of Real-Life Prescribing Patterns. *International Journal of COPD*. 2014;9:889-905.
9. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD*. 2005 Mar;2(1):111-24.
10. Ultibro Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. [Online] 3 October 2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002679/WC500151255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf) [Accessed 23 July 2014].
11. EMA (2012). Seebri Breezhaler EU Summary of product characteristics. [Online] Revised 28 September 2012 <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27138/SPC/Seebri+Breezhaler+Inhalation+Powder,+Hard+Capsules+44mcg/> [Accessed 1 August 2014].
12. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). 8<sup>th</sup> General Meeting. Available at: <http://www.who.int/gard/publications/GARDGMreport2013.pdf>. [Accessed on 17 November 2014].
13. World Health Organization: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> [Accessed 12 December 2014]
14. National Vital Statistics Report (NVSr): Deaths: Final Data for 2012. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63\\_09.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_09.pdf). [Accessed 09 December 2014].
15. World Health Organization: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. [Accessed 09 December 2014].
16. 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). [Accessed 17 November 2014].
17. 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.