

2016年（平成28年）5月16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)

COPD増悪抑制における「ウルティプロ®ブリーズヘラー®」の サルメテロール/フルチカゾンに対する優越性をNEJMに発表

- FLAME試験の結果、「ウルティプロ®ブリーズヘラー®」はサルメテロール/フルチカゾンに対し、COPD患者における増悪回数、肺機能及び健康関連QOLの全般にわたり、一貫した優越性を示す
- ウルティプロ®ブリーズヘラー®は、中程度から重度のCOPD増悪の初回発現までの期間および発現率を、サルメテロール/フルチカゾンと比較し有意に改善
- 今回、Novartis社によりNew England Journal of Medicine誌に掲載されたFLAME試験の結果は、COPD患者さんのケアに重要な意義を持つものと期待

当社は、導出先のノバルティス社が、導出品グリコピロニウム（NVA237）を含有する1日1回吸引のウルティプロ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物 50 μ g/インダカテロールマレイン酸塩 110 μ g、開発コード：QVA149、以下「ウルティプロ」）と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（以下、SFC、日本では未承認の用法・用量*）の有効性を直接比較する FLAME 試験において、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪の抑制効果に関して、New England Journal of Medicine (NEJM) 誌に発表したことをお知らせします。この試験では、主要評価項目（非劣性）を達成したことに加えて、増悪抑制に関する評価項目については、汎用されている吸入ステロイド（ICS）/LAMA 配合剤に対する「ウルティプロ」の優越性を示す知見も得られました¹。今回掲載された FLAME 試験の結果は、COPD 患者さんにおける今後の疾患管理と治療に影響を及ぼすことが期待されています。

COPD 患者さんの長期治療の主要目的のひとつは、増悪を予防することです。増悪は、生活の質（QOL）と疾病進行に影響を及ぼし²、肺機能の更なる低下を引き起こします^{3,4}。重篤な場合には入院⁵となり、死亡²に至る場合もあります。

FLAME 試験の結果により、患者さんの疾病重症度や好酸球（白血球の一種）レベルにかかわらず、増悪抑制における「ウルティプロ」の SFC に対する優越性が確認されました¹。特に、SFC と比較して、「ウルティプロ」は中程度から重度の増悪回数（回/人年）を 17%減らし（リス

ク比 0.83)、初回増悪までの時間に関してはリスクを 22%減らして (ハザード比 0.78) 初回発現までの時間を延長しました¹。「ウルティブロ」と SFC の安全性プロファイルは、これらの既知のプロファイルと一致していました。肺炎の発生率は「ウルティブロ」より SFC の方が高くなりました (3.2% 対 4.8% : 統計学的有意差を認める)¹。

これらのデータは、昨日米国サンフランシスコで開催された 2016 年度米国胸部疾患学会国際会議 (ATS) においても初めて公表されました。

なお、本件による業績への影響はございません。

*日本におけるサルメテロール/フルチカゾンの COPD に対する承認用法・用量は 50 μ g/250 μ g1 日 2 回です。

FLAME 試験について

FLAME 試験は、3,362 例の COPD 患者さんを対象とした、52 週間の無作為、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、実薬対照非劣性試験であり、43 カ国の 356 治験施設において実施されました。⁶

本試験の結果、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 μ g/インダカテロールマレイン酸塩 110 μ g) による主要評価項目 (非劣性) の達成が確認されました。さらに、過去 1 年間の増悪回数が少なくとも 1 回以上の COPD 患者を対象とした 1 年間にわたる治療で、すべての COPD 増悪 (軽度/中等度/重度) の増悪回数において 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 に対する優越性が確認されました。また、副次評価項目においても、ウルティブロ®ブリーズヘラー® は SFC50/500 μ g に対する優越性を示しました¹。

- 中等度から重度の COPD 増悪の初回発現までの期間および発現率
- COPD 増悪 (軽度/中等度/重度) の初回発現までの期間
- 重度の COPD 増悪の初回発現までの期間
- 肺機能 (トラフ FEV₁)
- 健康関連 QOL (St George's Respiratory Questionnaire)

FLAME 試験は、COPD の治療における「ウルティブロ」の効果検証を目的とした、IGNITE 第 III 相臨床試験プログラムの一部です。

<ご参考>

ウルティブロ®ブリーズヘラー®について

1日1回吸入のウルティブロ®ブリーズヘラー® (欧州) /ウルティブロ®吸入用カプセル (日本)

は、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、欧州連合（EU）において成人のCOPDの症状を緩和する維持気管支拡張剤として承認されています⁷。ウルティブロは現在標準治療薬として広く用いられているサルメテロール50 μ g/フルチカゾン500 μ g⁸⁻¹⁰（日本で未承認の用法・用量）及び非盲検チオトロピウム18 μ gと比較して、統計的に有意な呼吸機能改善効果が認められました。ウルティブロは既に欧州、日本及びラテンアメリカ諸国、日本、カナダ、スイス及びオーストラリアを含む80カ国以上において承認されております。

グリコピロニウム臭化物は、2005年4月にそーせいグループと、共同開発社であるVectura社より、ノバルティス社へ導出されました。

ノバルティス社は、さまざまな程度の吸入制限の患者さんに適した、抵抗の少ないブリーズヘラー[®]吸入デバイスを用いた製品開発を行いました¹¹。ブリーズヘラー[®]は、患者さんが薬剤を正しく吸入できたかどうかを、「見る」「聞く」「感じる」ことで確認できるように設計されています^{7,11}。

ウルティブロ[®]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

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、全世界で約2億1千万人が罹患しており¹²、全世界で死亡原因の3位となっています¹³。COPDは、致命的な進行性疾患（通常時間経過とともに増悪）であり^{14,15}、息切れを引き起こすことで、患者さんの身体機能（活動制限や運動機能の低減など）や生活の質（QOL）に壊滅的な悪影響を与えます^{14,15}。

増悪（疾患の再燃）はCOPD症状の急激な悪化であり、苦痛や不安、生活の質（QOL）の低下などを引き起こし、患者さんにとっては恐ろしい体験になり得ます¹⁶。COPDの増悪は、特に頻繁な入院に必要性により、ヘルスケア・リソースの大きな負担とコストの増大にも関与します¹⁷。従って、増悪の予防は長期的に健康状態を改善し、ヘルスケア・リソースを節減するためのCOPD管理の重要な目標となっています¹⁸。

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グローバルに医薬品開発に取り組む日本発バイオ医薬品企業です。

当社はアルツハイマー病、統合失調症、がん免疫、偏頭痛、依存症、代謝疾患等の画期的なバイオ医薬品の創出を目指しています。革新的な基盤技術（GPCR 構造ベース創薬技術、新規ペプチド創薬・合成技術やナノ粉砕化技術）を用いて、First/Best-in-class の可能性を有する開発品でパイプラインを構築しております。

また、開発および販売提携を通じて、既に3つの医薬品（COPD治療薬の単剤と配合剤および緊急避妊薬）を患者さんに届けております。これらの製品よりもたらされる安定的な収益をも

とに、更なる成長を目指します。当社グループはこれまでにNovartis社、Pfizer社、Allergan社、AstraZeneca社、MedImmune社、MorphoSys社、Teva社等と提携しており、これからも我々のプロダクトを世界中の患者さんに届けるために支援していただける、新たなパートナーを積極的に探求してまいります。

そーせいグループに関する詳細な情報は、www.osei.com をご覧ください。

出典

1. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, *et al.* Indacaterol/Glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine*. 2016. Available at: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516385 [Accessed 15 May 2016].
2. Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-931.
3. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
4. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, *et al.* Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:1184-92.
5. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, *et al.* Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147:999-1007.
6. Clinicaltrials.gov. QVA vs. Salmeterol/Fluticasone, 52-week Exacerbation Study (FLAME). NCT01782326. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782326?term=NCT01782326&rank=1> [Accessed 10 March 2016].
7. Ultibro Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf [Accessed 10 March 2016].
8. 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].
9. Vogelmeier C, *et al.* Once-daily QVA149 provides clinically meaningful improvements in lung function and clinical outcomes. [ERS 2013 abstract 851178; Session 82; Date: September 8, 2013 Time: 12:50-14:40].
10. 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 2013 abstract 851388; Session 346; Date: September 10, 2013 Time: 8:30-10:30].

11. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, *et al.* Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *CMRO*. 2010;26; 11:2527–2533.
12. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). 8th General Meeting. Available at: <http://www.who.int/gard/publications/GARDGMreport2013.pdf> [Accessed 10 March 2016].
13. World Health Organization: The top 10 causes of death fact sheet N° 310. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [Accessed 10 March 2016].
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Available at: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf) [Accessed 10 March 2016].
15. 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 10 March 2016].
16. Adams R, Chavannes N, Jones K, *et al.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a patients' perspective. *Prim Care Respir J*. 2006;15:2:102-109.
17. Toy EL, Gallagher K, Stanley E, *et al.* The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010;7:214-28.
18. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *European Respiratory Review*. 2010;19:116:113-118.