

2016年（平成28年）9月5日

各位

本店所在地 東京都千代田区麹町2-4
会社名 そ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 ピーター・ベインズ
問合せ先 コーポレートコミュニケーション部 伴 瀬 晴 美
電話番号 03-5210-3290(代表)

**「ウルティプロ®ブリーズヘラー®」のCOPD増悪抑制が、様々な患者群において、
サルメテロール／フルチカゾンを一貫して上回ることを確認**

- FLAME試験の新たな結果により、ウルティプロ®ブリーズヘラー®は、サルメテロール／フルチカゾンと比較して、さまざまな患者サブグループにおいてすべてのCOPD増悪回数を減少
- ウルティプロ®ブリーズヘラー®は、サルメテロール／フルチカゾンに比べて低い全身的作用を有することにより、患者さんのレスキュー薬使用回数を低減し、ベネフィット／リスクプロファイルを向上
- FLAME試験のサブグループ解析、および吸入コルチコステロイドの使用と肺炎リスクの相互関係を示した大規模試験の結果を欧州呼吸器学会（ERS 2016）で発表予定

当社は、導出先のノバルティス社が、直接比較 FLAME 試験の新たな結果を昨日発表したことをお知らせします。同発表によれば、ウルティプロ®ブリーズヘラー®（以下「ウルティプロ」）は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪のリスクを有する患者さんにとって、サルメテロール／フルチカゾンより効果的な選択肢であることが、さまざまな患者サブグループにおいて確認されました¹⁻¹⁰。これらの結果は、2016年9月3-7日にイギリスのロンドンで開催される欧州呼吸器学会 2016年国際会議（ERS 2016）において医学関係者に発表されます。

この新たな解析によると、1日1回吸入の「ウルティプロ」（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）は、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（SFC）と比較して、年齢、喫煙状況、増悪歴、COPD 重症度² および吸入ステロイド（ICS）使用歴^{3,4}に関わりなく、すべての増悪（軽度、中等度および重度）*の発現回数を一貫して減少させることが実証されました。特に重度の COPD 症状を有する患者さんにおいて、「ウルティプロ」は、汎用されている吸入ステロイド（ICS）/LABA に比較して増悪回数を有意に減少させ、健康状態を改善しました⁵。さらに、「ウルティプロ」を使用する患者さんでは、日中のレスキュー薬の必要度が低減されました⁶。

また、ERS 2016で公表予定のデータは、サルメテロール/フルチカゾンに比較して「ウルティプロ」が、ホルモンの自然産生を調節するアドレナリン機能の障害⁸である全身的作用の低減

に関連していたことも示しました。「ウルティプロ」の使用が ICS/LABA 併用に比べて有意に低い肺炎症例数に関連していたことが、すでに明らかにされています¹¹。

ICS 療法の不適切な使用を減らす必要性に重きを置き、ERS 2016 では 8 万 7 千名を上回るスウェーデンの参加者（COPD 有病者／非有病者）を対象にした大規模な観察的研究（ARCTIC 試験）の結果も発表されます¹²。この試験により、COPD 患者では COPD 非有病者と比較して肺炎リスクがより高いこと、そしてそのリスクは ICS を服用している（用量の多・少に関わらず）患者の場合、さらに顕著に高いことが明らかにされました¹²。実際、COPD に罹患していなくとも、ICS を服用している人は肺炎のリスクが高まり、両者の相互関係がさらに実証されました¹²。

ERS 2016 においてノバルティス社は、同社の広範な呼吸器ポートフォリオから 35 の演題を発表する予定です。ノバルティス社は引き続き、呼吸器疾患を抱えて生活する患者さんの変わりゆくアンメットニーズに対応すべく、臨床と患者さん主導の研究を進めていく意向です。

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¹¹。

The New England Journal of Medicine に発表された本試験の結果により¹¹、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）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 に対する優位性が確認されました。また、以下に示す副次評価項目においても、ウルティプロ®ブリーズヘラー®は SFC 50/500 μ g に対する優位性を示しました¹¹。

- 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 治療における「ウルティプロ」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の症状を緩和する気管支拡張維持療法剤として承認されています¹³。ウルティブロは現在標準治療薬として広く使用されているサルメテロール50 μ g/フルチカゾン500 μ g¹⁴⁻¹⁶（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、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、共同開発先であるVectura社より、ノバルティス社へ導出されました。

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¹⁸、全世界で死亡原因の3位となっています¹⁹。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^{18,20}、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^{18,20}。

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²¹。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²²。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²³。

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.rosei.com をご覧下さい。

出展

1. Wedzicha J, Vogelmeier CF, Ayers T *et al.* Once-daily indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces all exacerbations compared with twice-daily salmeterol/fluticasone (SFC) in COPD patients with ≥ 1 exacerbation in the previous year: the FLAME study. [ERS 2016 abstract 852871; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
2. Wedzicha J, Chapman KR, FowlerTaylor A *et al.* Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces exacerbations compared with salmeterol/fluticasone (SFC) in various subgroups from the FLAME study. [ERS 2016 abstract 852899; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
3. Chapman KR, Vogelmeier CF, FowlerTaylor A *et al.* Effect of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) vs salmeterol/fluticasone (SFC) on moderate or severe COPD exacerbations and lung function based on baseline blood eosinophil counts: Results from the FLAME study. [ERS 2016 abstract 853471; Session 123; Date: September 4, 2016 Time: 08:30-10:30].
4. Patalano F, Wedzicha J, Vestbo J *et al.* Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces exacerbation and improves lung function versus salmeterol/fluticasone (SFC) in patients with and without prior ICS use: the FLAME study. [ERS 2016 abstract 852689; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
5. Wedzicha J, Mezzi K, Timothy RA *et al.* Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces the risk of exacerbations versus salmeterol/fluticasone (SFC) in moderate-to-very severe COPD patients irrespective of prior ICS/LABA/LAMA therapy: the FLAME study. [ERS 2016 abstract; Session 695; Date: September 7, 2016 Time: 09:30].
6. Larbig M, Vogelmeier CF, Roche N *et al.* Efficacy of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) versus salmeterol/fluticasone (SFC) on exacerbations and health status in GOLD Group D COPD patients: the FLAME study. [ERS 2016 abstract 852867; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
7. Fogel R, Chapman KR, Vogelmeier CF, *et al.* Once-daily indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces use of rescue medication versus twice-daily salmeterol/fluticasone (SFC) in patients with moderate-to-very severe COPD: results from the FLAME study. [ERS 2016 abstract 852907; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
8. Olsson P, Vogelmeier CF, Chapman KR *et al.* Effect of indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone on hypothalamic pituitary-adrenal axis function in moderate-to very severe COPD

- patients: results from the FLAME study. [ERS 2016 abstract 853124; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
9. Olsson P, Roche N, Vestbo J, *et al.* Cardiovascular (CV) safety of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) compared with salmeterol/fluticasone combination (SFC) in moderate-to-very severe COPD patients with prior exacerbations: The FLAME study. [ERS 2016 abstract 853013; Session 123; Date: September 4, 2016 Time: 08:30-10:30].
 10. Chapman KR, Roche N, Ayers T *et al.* Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) is superior to salmeterol/fluticasone (SFC) in improving health status of patients with moderate-to-very severe COPD: Results from the FLAME study. [ERS 2016 abstract 852898; Session 183; Date: September 4, 2016 Time: 12:50-14:40].
 11. 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 29 July 2016].
 12. Janson C, Johansson G, Ställberge B, *et al.* ICS and risk of pneumonia in Swedish COPD patients: The ARCTIC study. [ERS 2016 abstract; Session 593; Date: September 6, 2016 Time: 12:50-14:40]
 13. 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 29 July 2016].
 14. 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].
 15. 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].
 16. 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].
 17. 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.
 18. 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 29 July 2016].
 19. World Health Organization: The top 10 causes of death fact sheet N° 310. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [Accessed 29 July 2016].
 20. 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://goldcopd.org/> [Accessed 29 July 2016].

21. 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.
22. 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.
23. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *European Respiratory Review.* 2010;19:116:113-118.