

2017年5月24日

各位

本店所在地 東京都千代田区麹町 2 丁目 4 番地  
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 ピーター・ベインズ  
問い合わせ先 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)

### FLAME試験データの新たな解析により、ステロイド使用歴のあるCOPD患者に対する ウルティブロ®ブリーズヘラー®の有用性が再認識された

- FLAME試験の新たな解析によると、2成分配合のウルティブロ®ブリーズヘラー®は好酸球（白血球の一種）の血中カウントにかかわらずステロイド含有薬剤と同等又はより高い有効性を示すことが示唆
- 本データは*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*（米国胸部学会の公式学会誌）の100周年記念号に掲載
- ノバルティス社は国際呼吸器初期治療学会と協力して、COPD患者の吸入ステロイド使用に関するより詳細な評価を支援するための、医師向けの指針を準備中

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回吸入のウルティブロ®ブリーズヘラー®（グリコピロニウム臭化物 50 µg/インダカテロールマレイン酸塩 110 µg、開発コード：QVA149、以下「ウルティブロ」）と1日2回吸入のサルメテロール 50 µg/フルチカゾン 500 µg（以下、SFC、日本では未承認の用法・用量\*）の有効性を直接比較した FLAME 試験について試験結果の追加解析を行ったところ、好酸球（白血球の一種）増多を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）の一部患者において、吸入ステロイド薬（ICS）を必要としない可能性があることをお知らせします。新たなデータによると、ウルティブロは、COPD 患者の血中好酸球数に関わりなく一様に、サルメテロール/フルチカゾンと同等またはより優れた効果を示しました<sup>1</sup>。本データは、好酸球数が高い患者においては ICS 治療が良好な治療成績を示すというこれまでの報告とは対照をなすものです<sup>2-5</sup>。米国胸部疾患学会の学会誌 100 周年記念号（Blue Journal）\*\*<sup>1</sup>に掲載された本データは、ICS 治療時に、リスク・ベネフィットを個別に検討する必要性を提起しています。

GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）の 2017 年版レポートでは、一部の患者においては血中好酸球増多は LAMA/LABA の 2 成分配合剤 ではなく吸入ステロイ

ド（ICS）/LAMA 配合剤の使用を支持するバイオマーカーとなる可能性が言及されました<sup>6</sup>。FLAME 試験は、ICS 配合治療法と LABA/LAMA の有効性における血中好酸球の影響を比較した初めての前向き臨床試験です。新たな分析では、血中好酸球数が 2%以上もしくは 2%未満であっても、1日1回吸入のウルティブロ（グリコピロニウム臭化物 50 μg/インダカテロールマレイン酸塩 110 μg）は、1日2回吸入のサルメテロール 50 μg/フルチカゾン 500 μg に対して、増悪回数において優越性を示しました<sup>1</sup>。また、副次評価項目においても、ウルティブロはサルメテロール/フルチカゾンに対する優越性を示しました<sup>1</sup>。

国際呼吸器初期治療学会（IPCRG）はノバルティス社からの資金助成により、かかりつけ医に向けて、COPD 患者の適切な ICS 使用と安全に使用を中止出来るよう、治療指針を作成しました。本指針は、最近スロベニアで開催された IPCRG 会議で発表され、2017 版 GOLD レポートの治療指針に沿って、最新の「科学的根拠に基づく治療」の徹底を目標としており、日常の診療に取り入れられています。同手引書は、IPCRG のこちらのウェブサイトにて確認することができます。 <https://goo.gl/FISVck>

### <ご参考>

#### 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<sup>7</sup>。

The New England Journal of Medicine<sup>7</sup>に発表された本試験の結果、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 μg/インダカテロールマレイン酸塩110 μg）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 μg/フルチカゾン500 μgに対する優越性が確認されました。また、下記の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 μgに対する優越性を示しました<sup>7</sup>。

- 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）

予め規定されたFLAME試験のデータ解析法に基づき、血中好酸球割合 (<2%と≥2%, <3%と≥3%, <5%と≥5%)と血中好酸球絶対数 (<150 cells/ $\mu$ l, 150 ~ 300 cells/ $\mu$ l, ≥300cells/ $\mu$ l) に従って、治療効果を比較しました<sup>1</sup>。

FLAME 試験は、COPD 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。

### ノバルティス社の COPD ポートフォリオについて

ノバルティス社は画期的な医薬品や医療機器を提供することにより、COPD 患者さんのアンメットメディカルニーズを満たし、また QOL 向上に取り組むことをコミットしています。ウルティブロ<sup>®</sup>ブリーズヘラー<sup>®</sup> (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) とシーブリ<sup>®</sup>ブリーズヘラー<sup>®</sup> (一般名：グリコピロニウム臭化物) は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の諸症状を緩和するための維持療法として承認されています。

グリコピロニウム臭化物とその製剤の独占的開発・販売権は、2005 年 4 月に、当社および共同開発パートナーである Vectura 社からノバルティス社に導出しています。

様々な重症度の呼吸器症状をもつ患者さんに適した、低抵抗のブリーズヘラー吸入器をつうじて、呼吸器系疾患の製品を開発しています<sup>8</sup>。ブリーズヘラーは、患者さんが耳で聞き、感じ、みて薬剤を吸入できたか確認ができる吸引器です<sup>8,9</sup>。

「シーブリ<sup>®</sup>ブリーズヘラー<sup>®</sup>」「ウルティブロ<sup>®</sup>ブリーズヘラー<sup>®</sup>」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<sup>10</sup>、全世界で死亡原因の 3 位となっています<sup>11</sup>。COPD は、致死的な進行性疾患 (通常時間経過とともに増悪) であり<sup>10,12</sup>、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。

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<sup>13</sup>。COPD の増悪は、特に頻繁な入院の必要性により、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<sup>14</sup>。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<sup>15</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、Allergan 社、AstraZeneca 社、第一三共、Kymab 社、MedImmune 社、MorphoSys 社、Pfizer 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](http://www.osei.com) をご覧下さい。

\* Seretide® Accuhaler® (salmeterol/fluticasone) 50 microgram /500 microgram /dose inhalation powder. Seretide and Accuhaler are registered trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies

\*\* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

\*\*\* Long-acting beta2-adrenergic agonist

\*\*\*\* Long-acting muscarinic antagonist

### 出典

1. Roche N, Chapman K, Vogelmeier C, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance COPD Treatment: Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:9:1125-1127.
2. Pascoe S, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:435-442.
3. Hinds DR, et al. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010099.
4. Siddiqui SH, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192:523-525.
5. Pavord ID, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71:118-125.

6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2017. Available at: <http://goldcopd.org/> [Accessed 15 May 2017].
7. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*. 2016. Available at: [www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516385](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516385) [Accessed 15 May 2017].
8. 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.
9. Ultibro Breezhaler EU Summary of Product Characteristics. Available at: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/29533](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29533) [Accessed 16 May 2017].
10. 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/](http://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/) [Accessed 16 May 2017].
11. World Health Organization: The top 10 causes of death fact sheet N° 310. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [Accessed 16 May 2017].
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2017. Available at: <http://goldcopd.org/> [Accessed 16 May 2017].
13. 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.
14. 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.
15. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *European Respiratory Review*. 2010;19:116:113-118.