

本資料はアストラゼネカ英国本社が 2018 年 9 月 16 日に発信したプレスリリースを日本語に翻訳し、みなさまのご参考に提供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先します。

2018年9月21日

報道関係各位

アストラゼネカ株式会社

**アストラゼネカ
中等症～最重症の COPD 患者さんを対象とした
3 剤配合治療薬 PT010
初の第 III 相 KRONOS 試験の結果が
The Lancet Respiratory Medicine に掲載**

欧州呼吸器学会 (ERS) 2018 国際会議で発表

アストラゼネカ（本社：英国ケンブリッジ、最高経営責任者（CEO）：パスカル・ソリオ [Pascal Soriot]、以下、アストラゼネカ）は 9 月 16 日、中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）の患者さん（過去 1 年の増悪歴は問わない）を対象に、PT010（ブデソニド[吸入ステロイド薬、ICS]・グリコピロニウム[長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬、LAMA]・ホルモテロールフマル酸塩[長時間作用性 β 2 刺激薬、LABA]の 3 剤配合剤）の有効性と安全性を、2 剤配合剤である Bevespi Aerosphere（グリコピロニウム・ホルモテロールフマル酸塩の配合剤）、シムビコートタービューヘイラー（ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩の配合剤）および PT009（ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩の配合剤）と比較検討した第 III 相試験（KRONOS 試験）の結果が公表されたことを発表しました¹。

KRONOS 試験は呼吸機能の主要評価項目 9 項目のうち 8 項目を達成し、主な副次的評価項目では、試験前 12 カ月間の増悪歴を問わない患者集団において、PT010 は Bevespi Aerosphere との比較で、中等度または重度の COPD 増悪の発現率を 52%低下し、統計学的に有意な抑制効果を示しました。さらに PT010 は、PT009 およびシムビコートとの比較においても、中等度または重度の COPD 増悪の発現率をそれぞれ 18%と 17%低下し、数値的な改善を示しました（統計学的有意差なし）。また、本試験において肺炎であると判定された症例数は少なく、肺炎の発現率はすべての患者群において同等でした¹。主要評価項目の詳細は後述の通りです。

本データは、フランス・パリで開催の欧州呼吸器学会（ERS）2018国際会議において9月16日に発表され、**The Lancet Respiratory Medicine**に掲載されました¹。

アストラゼネカのグローバル医薬品開発部門呼吸器領域の責任者である Dr. Colin Reisner は次のように述べました。「PT010 の呼吸機能改善における有効性と、COPD 患者さんに対する 3 剤配合治療薬としての潜在的価値を示す KRONOS 試験の結果により、当社の自信が深まりました。PT010 がグリコピロニウム・ホルモテロールフマル酸塩の 2 剤配合剤との比較で、中等度または重度の COPD 増悪の発現率を半減させたことは重要です。2019 年に予定している COPD の増悪に対する抑制効果を検証する ETHOS 試験により、PT010 の特徴がさらに明確化されることを期待しています。」

News Release

KRONOS 試験の筆頭著者である、南東ミシガン肺研究所（米国ミシガン州・リボニア）の Gary Ferguson 教授は次のように述べました。「COPD の増悪は、呼吸機能と死亡率に影響を与えるため、COPD の管理における優先事項であり、12 カ月間増悪歴がない患者さんでも増悪リスクに晒されています。KRONOS 試験において、PT010 は LAMA/LABA の 2 剤配合治療薬との比較で、過去 1 年間の増悪歴に関係なく、COPD の症状がある患者さんにおける COPD の増悪リスクを低下することが示されました。」

KRONOS 試験では、PT010 の安全性あるいは忍容性における新たな事象や想定外の事象は認められませんでした。また、有害事象プロファイルも過去の試験において認められたものと一貫していました。最も高い頻度で報告された有害事象は鼻咽頭炎、上部気道感染症、COPD、気管支炎、筋痙攣、発声障害、高血圧、呼吸困難、背部痛および悪心でした。肺炎の発現率は低く、PT010（1.9%）、Bevespi Aerosphere（1.6%）、PT009（1.9%）、シムビコートタービュヘイラー（1.3%）すべてで同程度でした。

アストラゼネカは PT010 に関する最初の薬事承認申請を 2018 年下半年期に行う予定です。

以上

慢性閉塞性肺疾患（COPD）について

COPD は、肺の気流閉塞を引き起こし、消耗性の息切れ症状を呈するようになる進行性の疾患です²。COPD は世界中で推定 3 億 8,400 万人に影響を与え³、2020 年までに死因の第 3 位になると予測されています²。呼吸機能の改善や増悪の減少、また、息切れなどの日常的な症状を管理することが COPD 治療において重要です²。

COPD の増悪は生活の質（QOL）を著しく損なうだけでなく、病勢進行、呼吸機能低下の加速、頻繁な入院、死亡率の増大につながります⁴。たった一度の重症な増悪が死亡リスクを増大します⁵。

PT010 および Aerosphere ポートフォリオについて

PT010 は ICS であるブデソニドと LAMA であるグリコピロニウム、LABA であるホルモテロールフマル酸塩の定量 3 剤配合剤を 1 つの吸入器で吸入します。本剤はアストラゼネカの Aerosphere 薬剤送達技術を採用し現在開発中です。また、Aerosphere 薬剤送達技術は、海外で既承認の Bevespi Aerosphere（グリコピロニウムとホルモテロールフマル酸塩の配合剤）の基盤ともなっている技術です。なお、Bevespi Aerosphere は、本邦において未承認です。

KRONOS 試験および ATHENA 臨床試験プログラムについて

KRONOS 試験は、PT010 の安全性および有効性を評価する、多施設無作為化二重盲検並行群間比較 24 週持続投与試験です。本試験は、PT010 を Bevespi Aerosphere（pMDI によるグリコピロニウムとホルモテロールフマル酸塩 14.4/9.6µg の配合剤）、シムビコートタービュヘイラー（ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩 400/12µg の配合剤）および PT009（Aerosphere 薬物送達技術を用いた加圧噴霧式定量吸入器[pMDI]によるブデソニドとホルモテロールフマル酸塩 320/9.6µg の配合剤、PT010 の臨床試験において対照薬として使用している薬剤）と比較しました。患者さんは PT010、Bevespi Aerosphere、シムビコートタービュヘイラー、PT009 のいずれかの 1 回 2 吸入を 1 日 2 回吸入しました。KRONOS 試験は、約 1,900 例の中等症から最重症の COPD 患者さんを対象に実施し、約 4 分の 3（74%）の患者さんに過去 12 カ月間報告された増悪はありませんでした。

News Release

KRONOS 試験では、対照薬 PT009 を評価する非劣性評価項目 2 項目を含む主要評価項目 9 項目のうち 8 項目を達成しました。The Lancet Respiratory Medicine には、本試験の主要評価項目のうち 6 項目についての文献を投稿しています。KRONOS 試験の主要および副次評価項目、ならびに治療薬間の比較は、各地域の規制要件により異なります¹。

ATHENAは、PT010に関するアストラゼネカの第III相臨床試験プログラムで、全世界で11の試験に1万5,500例を超える患者さんを組み入れています^{6,7,8,9}。ETHOS、KRONOS、TELOS およびSOPHOSがATHENAの主要4試験です。ETHOS試験、TELOS試験およびSOPHOS試験はPT010およびPT009に関する試験で、それぞれ吸入ステロイド（ICS）低用量と高用量の剤型を含み、好酸球レベルによって患者さんを層別化して無作為割付しています^{7,8,9}。

KRONOS 試験の主要評価項目		
評価項目	時点	比較・結果
		PT010 対 PT009
投与後 FEV1 AUC0-4	24 週超	達成 (p<0.0001)
	24 週時	達成 (p<0.0001)
		PT010 対 シムビコート
	24 週超	達成 (p<0.0001)
		PT010 対 Bevespi Aerosphere
投与前トラフ FEV1	24 週超	達成 (p=0.0139)
	24 週時	未達成 (p=0.2375)
		PT009 対 シムビコート
	24 週超	達成 - 非劣性

シムビコートについて

シムビコートは ICS のブデソニドと LABA のホルモテロールを 1 つの吸入器に配合した吸入剤です。シムビコートは、シムビコートタービュヘイラーもしくはシムビコート pMDI の剤型で COPD 治療薬として世界約 120 カ国において承認されています。同剤の適応症は国・地域により異なるため、それぞれの処方情報あるいは Summary of Product Characteristics (SmPC) を参照してください。

日本で販売されているシムビコートタービュヘイラーは、1 吸入あたり 160/4.5 μg の Delivered dose (容器から放出される薬物量) で記載していますが、本文においては Metered dose (容器内で量りとられる量) である、1 回 (2 吸入) あたり 400/12 μg 相当で記載しています。

Bevespi Aerosphere について

Bevespi Aerosphere は長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA) のグリコピロニウムと、長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬 (LABA) のホルモテロールフマル酸塩の 2 剤を定量配合した気管支拡張剤です。Bevespi Aerosphere は Aerosphere 薬物送達技術を用いた最初で唯一の LAMA/LABA 配合剤です。Bevespi Aerosphere は気道全体に効果的に薬剤を送達することが画像試験で示されています。また、Aerosphere 薬物送達技術は、PT010 を含む新薬候補の技術基盤でもあります。

アストラゼネカの呼吸器疾患領域について

呼吸器疾患はアストラゼネカの注力疾患領域のひとつで、製品ポートフォリオは年々成長し、2017 年には世界中の 1,800 万人以上の患者さんに当社製品をお届けしました。アストラゼネカは、吸入配合剤を中心に、特定の疾患治療のアンメットニーズに応える生物学的製剤や、疾患原因を解明する革新的なサイエンスを通じて、喘息および COPD 治療を向上させることを目指しています。

News Release

アストラゼネカは、呼吸器領域における 40 年の歴史をさらに発展させており、当社の吸入器技術は加圧噴霧式定量吸入器、ドライパウダー吸入器、ならびに Aerosphere 薬物送達技術などに及びます。また、当社の呼吸器生物学的製剤には、現在好酸球性の重症喘息治療薬として承認され、重症鼻ポリープ症の治療薬として開発中のファセンラ（抗好酸球、抗 IL-5 受容体 α 抗体）、および第 IIb 相試験の主要評価項目と副次評価項目を達成し、第 III 相臨床試験を実施中の tezepelumab（抗 TSLP 抗体）が含まれます。アストラゼネカは、肺上皮組織、肺免疫および肺再生に焦点を当てた、疾患発症機序を解明する研究を行っています。

アストラゼネカについて

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ・医薬品企業であり、主にオンコロジー、循環器・腎・代謝疾患、および呼吸器の 3 つの重点領域において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。当社は、100 カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。詳細については <http://www.astrazeneca.com> または、ツイッター@AstraZeneca（英語のみ）をフォローしてご覧ください。

References

1. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple combination of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate using co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; Sep 16. [Epub ahead of print] [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30327-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30327-8/fulltext)
2. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. [Online]. Available at: <http://goldcopd.org>. Last accessed: January 2018.
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2): 020415.
4. Halpin MG. D, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *International Journal of COPD*; 2017; 12: 2891–2908
5. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67 (11): 957–963
6. Clinicaltrials.gov. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 24-Week, Chronic-Dosing, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010, PT003, and PT009 Compared With Symbicort® Turbuhaler® (Kronos) (KRONOS). [Online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497001>. Last accessed: August 2018.
7. Clinicaltrials.gov. Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (ETHOS). [Online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465567> Last accessed: August 2018.
8. Clinicaltrials.gov. Study to Assess Efficacy and Safety of PT009 Compared to PT005, PT008, and Symbicort® Turbuhaler® on Lung Function Over 24-Weeks in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (TELOS). [Online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02766608>. Last accessed: August 2018.
9. Clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Efficacy and Safety of PT009 Compared to PT005 on COPD Exacerbations Over a 52-Week Period in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (SOPHOS). [Online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02727660>. Last accessed: August 2018.

お問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社

東京都千代田区丸の内 1-8-3 丸の内トラストタワー本館

コーポレートアフェアーズ統括部 池井

JPN.Ex.Comm@astrazeneca.com

Tel: 03-6268-2800 / 070-1369-2228