

本資料はアストラゼネカ英国本社が 2021 年 5 月 19 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。

2021 年 5 月 24 日

報道関係者各位

MELTEMI 試験によって、 最長 5 年間の好酸球性重症喘息患者さんにおける ファセンラの安全性と有効性を証明

データは、これまでの第 III 相試験と一貫しており、ファセンラの
安全性プロファイルをサポート

各年で増悪を経験しなかった患者さんは少なくとも 75% 以上でした

第 III 相非盲検 MELTEMI 延長試験のデータを含む新たな統合解析の結果は、ファセンラ（一般名：ベンラリズマブ）の忍容性は良好で、長期安全性プロファイルは、最長 5 年間、成人重症喘息患者さんを対象とした以前の第 III 相試験と一致していることを示しました¹。

この結果は、5 月 19 日、2021 年米国胸部疾患学会（ATS）の国際会議において発表されました。

BORA 試験および MELTEMI 延長試験の期間中、有害事象および重篤な有害事象の発現率は、主要第 III 相試験でみられたプラセボ投与群での発現率を超えるものではありませんでした¹。8 週ごとにファセンラの投与を受けた患者さんにおいて、重篤な感染症、過敏症および悪性腫瘍の発現率はそれぞれ 5 例（1.1%）、23 例（5.2%）および 3 例（0.7%）で、治療期間中に死亡例はみられませんでした。また、非盲検期間中に最も多く報告された有害事象として、鼻咽頭炎 53 例（11.9%）、喘息 33 例（7.4%）、頭痛 22 例（5.0%）および気管支炎 19 例（4.3%）が挙げられます¹。これらのデータは、ファセンラの安全性プロファイルをサポートするものです。

副次的評価項目に関し、ファセンラは、先行第 III 相試験である SIROCCO 試験²、CALIMA 試験³、ZONDA 試験⁴、および BORA 試験⁵においてみられた増悪率の抑制を持続し、年間喘息増悪率（AAER）は 5 年の治療期間中一貫して低いままでした。

高用量の吸入ステロイド薬（ICS）投与を受けている血中好酸球数が 300cells/ μ L 以上の被験者中、ファセンラの投与を 8 週間ごとに受けた被験者における AAER は先行試験において、治療前の 3.1 回/年から 0.5 回/年に低下し、更に非盲検試験の 4 年目までに、0.2 回/年に低下しました。同じ治療群において、被験者の 59%は、4 年間の非盲検期間中（BORA 試験および MELTEMI 試験）増悪を経験することなく、少なくとも 75%の被験者は毎年増悪を経験することがありませんでした。本試験の最後の年にも、被験者の 87%において増悪はみられませんでした¹。

MELTEMI 試験の治験統括医師であるフランス・モンペリエの Arnaud de Villeneuve 病院の呼吸器科の責任者かつ呼吸器内科教授である Arnaud Bourdin は次のように述べています。

「好酸球性重症喘息を治療している臨床医は、彼らが処方する治療薬が一貫した安全性プロファイルを有し、長期にわたり患者さんの継続的な疾患コントロールに役立てたいと願っています。医師及び患者さんは、MELTEMI 試験の新たなデータにより、ファセンラが既知の

安全性プロファイルを有し増悪を抑制することで継続的な疾患コントロールを可能にする治療選択肢がもたらされると信じていることができます」と。

ファセンラのグローバルフランチャイズの責任者である Mark White は次のように述べています。「MELTEMI 試験により新たに得られたデータは、先に報告された複数の第 III 相試験にみられたファセンラの有効性および安全性プロファイルを支持できたという意味で、非常に有望です。これらの結果は、ファセンラでの治療を通じて医師や患者さんが経験している良好なアウトカムを今後は長期にわたり維持できることを信じる根拠になるでしょう」。

ファセンラは、現在、米国、EU、日本、その他数カ国において⁶、重症喘息治療の追加療法として承認されており、米国⁷と EU⁸においては自己投与が承認されています。米国食品医薬品局（FDA）はファセンラに対し、2018 年 11 月には好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）治療薬として⁹、2019 年 2 月には好酸球増加症候群（HES）治療薬として¹⁰、および 2019 年 8 月には好酸球性食道炎（EoE）治療薬として¹¹、希少疾病治療薬指定を付与しました。

以上

重症喘息について

喘息は世界で推定 3 億 3,900 万人の人々に影響を与えている多様性を有する疾患です^{12,13}。喘息患者さんの約 10%は重症喘息に罹患しています^{13,14}。吸入の喘息長期管理薬および現在使用可能な生物学的製剤を使用しているにも関わらず、多くの患者さんはコントロール不良の状態に留まっています¹³⁻¹⁵。重症喘息はその複雑性により、多くの患者さんにおいて炎症の病態が明確ではなく、複数の炎症機序を有しており、既存の生物学的製剤に適さない場合や、良好に反応しない可能性があります¹⁴⁻¹⁷。

コントロール不良の重症喘息は消耗性疾患で、患者さんは頻回な増悪を経験し、著しい呼吸機能の低下、生活の質の低下を余儀なくされます^{13,14,18}。コントロール不良の重症喘息患者さんの死亡リスクは高く、これらの患者さんでは喘息関連の入院頻度が 2 倍高いとされています¹⁹⁻²¹。さらに、疾患による社会経済的な負担も大きく、経済的負担は喘息関連費用の約 50%にあたるとも言われています²²。

MELTEMI 試験について

MELTEMI 試験は、経口ステロイド薬（OCS）および/または他の喘息長期管理薬の使用の有無を問わず、吸入ステロイド薬（ICS）と長時間作用型 β_2 刺激薬による治療を受けているコントロール不良の重症喘息患者さんを対象とするファセンラの皮下投与の安全性と忍容性を評価する多施設共同非盲検安全性第 III 相延長試験です。被験者は先行の 3 つのプラセボ対照第 III 相試験（SIROCCO, CALIMA, ZONDA）のうち 1 つを完了し、その後二重盲検安全性延長試験である BORA 試験に登録され、さらに非盲検延長試験である MELTEMI 試験に移行しました。

本統合解析の結果には、先行試験の治療期間の開始時から最長 5 年間ファセンラの投与を受けた患者さんが含まれました。合計 446 例の被験者が本解析に含まれ、うち 384 例（86.1%）は治療期間を完了しており、16%は 5 年以上の治療を受けました。治療期間の平均値は、それぞれの群において 3 年以上でした。長期試験において典型的にみられるように、被験者の追跡期間により、本試験の後期段階まで継続した被験者は、先行試験を完了した被験者よりも少数でした。

MELTEMI 試験の主要評価項目は、ファセンラの安全性と忍容性であり、治療期間中の有害事象および重篤な有害事象の発現率が測定されました^{1,23}。副次的評価項目としては、先行第 III 相試験の主要および副次的評価項目のサブセットが挙げられます。これらは、治療期間中の年間喘息増悪数、入院中の患者数および/または救急来院患者数、血中好酸球数、ならびに免疫原性でした。

ファセンラについて

ファセンラは、ほとんどの患者さんにおいて好酸球の表面にある IL-5 受容体 α に直接結合することで、ADCC（抗体依存性細胞傷害）活性により、ナチュラルキラー細胞が好酸球を直接的にアポトーシス（プログラム細胞死）させ、血中および気道の好酸球を速やかに、かつほぼ完全に除去するモノクローナル抗体です^{24,25}。

ファセンラは、現在、米国、EU、日本、その他数カ国において⁶、好酸球性重症喘息の追加維持療法として承認されており、米国⁷、EU⁸ およびその他数カ国においては自己投与が承認されています。

また、ファセンラは他の好酸球性疾患および慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する治療薬として開発中です。米国食品医薬品局（FDA）はファセンラに対し、2018 年 11 月には好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）治療薬として⁹、2019 年 2 月には好酸球増加症候群（HES）治療薬として¹⁰、および 2019 年 8 月には好酸球性食道炎（EoE）治療薬として¹¹、希少疾病治療薬指定を付与しました。

ファセンラは、日本の協和発酵キリンの完全出資子会社である BioWa 社から導入され、アストラゼネカにより開発されました。

アストラゼネカにおける呼吸器および自己免疫疾患領域について

呼吸器・免疫疾患はアストラゼネカが注力する 3 つの疾患領域のひとつで、当社にとって重要な今後の成長の原動力です。

アストラゼネカは呼吸器疾患治療における確固たるリーダーであり、吸入薬および生物学的製剤を 2019 年 5,300 万人を超える患者さんにお届けしました。50 年の歴史を基盤として、アストラゼネカは、すべての重症度における予防可能な喘息発作をなくし、生物学的製剤を中心とした早期治療により、喘息および COPD 治療を革新的に向上させ、COPD を死因の上位 3 位から除くことを目指しています。また、当社の呼吸器領域における初期研究では、疾患や神経機能不全における免疫機構、肺損傷および異常細胞修復プロセス等の新たなサイエンスに焦点を当てています。

アストラゼネカは、呼吸器疾患と免疫疾患に共通する経路と基礎疾患ドライバーを足掛かりに、慢性肺疾患から自己免疫疾患領域まで網羅する研究に注力していきます。また、リウマチ性疾患（全身性エリテマトーデスを含む）、皮膚疾患、消化器疾患、全身性好酸球性疾患をはじめ、複数疾患につながる可能性がある 5 つの中期～後期フランチイズに焦点を当て、自己免疫疾患領域におけるプレゼンスを高めています。アストラゼネカは、呼吸器・免疫疾患領域において、世界中の多くの患者さんのために疾患修飾および継続的な寛解を達成することを目指しています。

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・免疫疾患の 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。英国ケンブリッジを本拠地として、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. Bourdin A, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients with Severe Asthma Receiving Benralizumab for Up to Five Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 (3 May);203 [Online]. Data presented at American Thoracic Society (ATS) 2021 International Conference. Session: D007 Advances in asthma therapies (19 May 2021). Abstract: A1205.
2. Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.
3. FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.
4. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al, on behalf of the ZONDA trial investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
5. Busse WW, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
6. AstraZeneca plc. Year-to-date and Q3 2020 results. [Online] https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2020/q3/Year-to-date_and_Q3_2020_results_announcement.pdf. [Last accessed: April 2021].
7. AstraZeneca news release. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/fasenra-approved-in-the-us-for-self-administration-in-a-new-pre-filled-auto-injector-the-fasenra-pen-04102019.html> [Last accessed: April 2021].
8. AstraZeneca news release. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/fasenra-receives-positive-eu-chmp-opinion-for-self-administration-and-the-new-fasenra-pen-a-pre-filled-single-use-auto-injector-01072019.html> [Last accessed: April 2021].
9. AstraZeneca news release. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/us-fda-grants-fasenra-orphan-drug-designation-for-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-26112018.html>. [Last accessed: April 2021].
10. AstraZeneca news release. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/us-fda-grants-fasenra-orphan-drug-designation-for-hypereosinophilic-syndrome.html>. [Last accessed: April 2021].
11. AstraZeneca news release. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/fasenra-granted-us-orphan-drug-designation-for-eosinophilic-oesophagitis-28082019.html> [Last accessed: April 2021].
12. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. [Online]. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>. [Last accessed: April 2021].
13. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
14. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149-60.
15. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, et al. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med*. 2006;100:1139-51.
16. Hyland ME, Masoli M, Lanario JW, et al. A Possible Explanation for Non-responders, Responders and Super-responders to Biologics in Severe Asthma. *Explor Res Hypothesis Med*. 2019;4:35-38.
17. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:37-42.
18. Fernandes AG, Souza-Machado C, Coelho RC, et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2014;40:364-372.
19. Chastek B, Korrer S, Nagar SP, et al. Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:848-861.
20. Hartert TV, Speroff T, Togias A, et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:467-73.
21. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009.

22. World Allergy Organization (WAO). The management of severe asthma: economic analysis of the cost of treatments for severe asthma. Available at: https://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/anaheim2005/blaiss.php [Last accessed: April 2021].
23. Clinicaltrials.gov. A Safety Extension Study With Benralizumab for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist (MELTEMI). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808819?term=MELTEMI+benralizumab&draw=2&rank=1>. [Last accessed: April 2021].
24. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, *et al.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1344-1353.
25. Pham T, Damera G, Newbold P, *et al.* Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016; 111: 21-29.