

2021年5月21日

Zandelisibの新規臨床試験データに関する ASCO（米国臨床腫瘍学会）2021年会での発表について

本ニュースリリースは、協和キリンと米国 MEI Pharma, Inc.が5月19日（米国東海岸時間：日本時間5月20日）に発表した英文プレスリリースの内容を、協和キリンが日本語に翻訳、再構成し、発表しています。本ニュースリリース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ことをご留意下さい。協和キリン [英語リリース](#)

- 予後不良とされている POD24（初発治療開始後 24 カ月以内の疾患進行）に該当する、再発または難治性の濾胞性リンパ腫症例において全奏効率 82%、安全性に関して大きな懸念無し
- 低悪性度 B 細胞悪性腫瘍症例において、BTK 阻害剤との併用で単剤と比較して付加的な毒性を示すことなく奏効率 100%を示した
- 第 3 相 COASTAL 試験に関してデザイン詳細の紹介

協和キリン株式会社（本社：東京、代表取締役社長：宮本 昌志、以下「協和キリン」）と MEI Pharma, Inc.（本社：米国サンディエゴ、社長兼 CEO：Daniel Gold、以下「MEI」）は、B 細胞悪性腫瘍を対象として現在開発中のホスファチジルイノシトール-3 キナーゼデルタ（PI3K δ ）阻害剤 zandelisib の第 1b 相臨床試験で得られた最新のデータ、および第 3 相 COASTAL 試験のデザインについて、オンライン開催される ASCO（米国臨床腫瘍学会）2021（6 月 4 日～8 日）でポスター発表することをお知らせします。

MEI のチーフメディカルオフィサー Richard Ghalie 医学博士は次のように述べています。「今年の ASCO 年会で発表される zandelisib のデータ、特に POD24 と呼ばれる、予後が悪く、第 3 相 COASTAL 試験への組み入れ基準を満たすと考えられる患者さんに対するデータは、我々を非常に勇気づけるものです。加えて、zandelisib と BTK 阻害薬 zanubrutinib の併用療法に関するデータでは、様々な B 細胞悪性腫瘍に対して持続的な効果をしっかり発揮できる可能性が示されるとともに、良好な忍容性も示されました。今年末には第 2 相 TIDAL 試験に関するトプラインデータを報告できる予定でもありますので、グローバルパートナーである協和キリンと協力しながら、B 細胞悪性腫瘍の患者さんに単剤または他剤併用でベストインクラスの治療選択肢を提供するべく、zandelisib の開発プログラムに引き続き取り組んでまいります。」

本学会では、次に示す 3 つの演題を発表予定です。

再発または難治性の濾胞性リンパ腫（FL）症例を対象とした、zandelisib の第 1b 相臨床試験の新規データ：

FL 症例の予後不良因子である、初発治療開始後 24 カ月以内に病勢が進行した（POD24）再発または難治性の FL 症例においても zandelisib の忍容性は良好であり、全奏成功率は 82%を示しました。また非 POD24 症例の全奏効率は 93%でした。これらを合わせた再発または難治性の FL 症例全 37 例の奏効率は 87%でした。

再発または難治性の B 細胞悪性腫瘍症例を対象とした、zandelisib と zanubrutinib の併用による第 1b 相臨床試験の新規データ：

再発または難治性の B 細胞悪性腫瘍症例を対象に、BeiGene 社が開発したブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤である zanubrutinib（販売名：BRUKINSA[®]）と zandelisib の併用効果を検討している第 1b 相試験の新規データです。安全性評価対象となった 20 例に対して、zandelisib と zanubrutinib の併用療法の忍容性は概ね良好でした。また、最適化された用量で投与された本併用療法では、各薬剤単剤の場合と比較して、新たな毒性や毒性発現率の上昇は認められませんでした。さらに、再発または難治性の低悪性度 B 細胞悪性腫瘍および慢性リンパ性白血病（CLL）症例（16 例）の客観的奏効率は 100%でした。

再発または難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫症例を対象とした、zandelisib とリツキシマブの併用による第 3 相 COASTAL 試験のデザイン：

COASTAL 試験は、再発・難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫症例を対象に zandelisib とリツキシマブの併用療法を評価する第 3 相試験です。COASTAL 試験は少なくとも 1 回以上の前治療歴のある再発または難治性の FL または辺縁帯リンパ腫（MZL）症例を対象とした、zandelisib の米国での迅速承認時に要求される検証的試験として実施予定です。また本試験は FDA（米国食品医薬品局）による追加適応症の承認、および世界各国での販売承認申請をサポートする役割も備えています。

協和キリンの執行役員 研究開発本部長 鳥居義史は、「第 1 相試験から、zandelisib は血液がんの増殖と生存に重要な役割を担う PI3Kδアイソフォームに対する高い選択性に加え、持続的な薬効を示すことが示唆されました。ユニークな特性を有するこの zandelisib について、我々は MEI ファーマ社と協力して継続して開発に取り組んでいきたいと考えています。さらなるデータをもとに本化合物の理解を深め、B 細胞悪性腫瘍の患者さんに新たな選択肢を提供できることを願っています。」と述べています。

再発または難治性の FL 症例を対象とした、zandelisib の第 1b 相臨床試験の最新データ

- ポスタータイトル: Efficacy and Safety of the PI3Kδ Inhibitor Zandelisib (ME-401) on an Intermittent Schedule (IS) in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FL) with Progression of Disease within 24 Months of First-Line Chemoimmunotherapy (POD24)
- 日本時間 6 月 4 日 22 時より [こちら](#)でオンデマンドビューイング可能

- ポスターは [MEI ウェブサイト](#)でも公開

本ポスターの筆頭著者の、スウェーデンがんセンターの血液悪性腫瘍部長である John Pagel 医学博士は次のように述べています。「再発または難治性の FL 患者さんのうち、初回治療開始後 24 ヶ月以内に病勢が進行したグループは、24 ヶ月以降に再発した FL 患者さんに比べて予後が悪く、新たな治療選択肢のニーズが高い領域です。この良好な結果は、zandelisib が再発または難治性の FL のリスクの高い患者さんに、新たな治療選択肢を提供できる可能性を示しています。」

試験詳細：

現在実施中の第 1b 相臨床試験は、再発または難治性の B 細胞悪性腫瘍症例を対象に zandelisib の単剤および他剤との併用効果を評価する、多施設非盲検の用量最適化試験です。本日発表されたデータは、28 日間を 1 サイクルとして、zandelisib 60mg を 1 日 1 回 2 サイクル投与し、それ以降は 28 日サイクルの最初の 7 日間のみ 1 日 1 回の投与を行う間歇投与スケジュール (IS) で投与された症例に関するものです。これまでに 37 名の再発または難治性の FL 症例に、zandelisib の単剤またはリツキシマブとの併用による間歇投与を行いました。37 名の再発または難治性の FL 症例のうち、22 名が POD24 でした。

再発または難治性の FL 症例 37 名の全奏効率は 87% で、27% が完全奏効を達成しました。POD24 症例の全奏効率は 82%、非 POD24 症例では 93% でした。POD24 症例の完全奏効率は 18%、非 POD24 症例では 40% でした。

Overall Response Rate

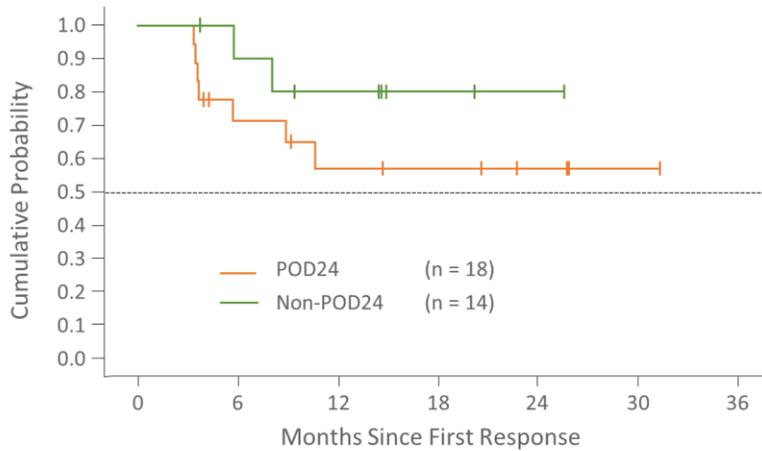
	All (N = 37)	POD24 (n = 22)	Non-POD24 (n = 15)
ORR, n (%) [*]	32 (87)	18 (82)	14 (93)
Monotherapy, n/N (%)	14/18 (78)	8/11 (73)	6/7 (86)
Combination with rituximab, n/N (%)	18/19 (95)	10/11 (91)	8/8 (100)
Prior lines of therapy, n/N (%)			
1 line of prior therapy	14/16 (88)	5/7 (71)	9/9 (100)
≥ 2 lines of prior therapy	18/21 (86)	13/15 (87)	5/6 (83)
CR rate, n (%)	10 (27)	4 (18)	6 (40)

^{*} Imaging scans were obtained after 2 and 6 cycles, and then every 6 cycles. Response was reported based on Lugano criteria.

ORR: 全奏効率、CR: 完全奏効

奏効期間

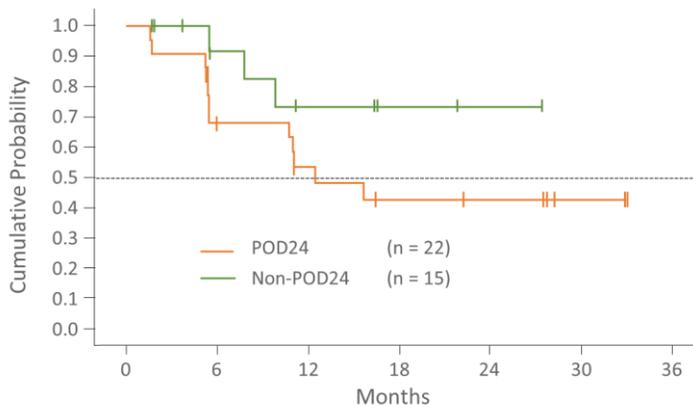
POD24 症例におけるフォローアップ期間*の中央値は 15.8 カ月（範囲：5.6～33.1）、非 POD24 症例では 17 カ月（範囲：1.2～28.6）であり、いずれも奏効期間の中央値にはまだ達していませんでした。



*フォローアップ期間 = 最初の反応から治療中止日までの期間、進行中の症例の場合はデータカットオフ（2020年12月10日）までの期間

無増悪生存期間

POD24 症例の無増悪生存期間の中央値は 12.5 カ月で、非 POD24 群では中央値に達していませんでした。POD24 群と非 POD24 群のフォローアップ期間*の中央値は、それぞれ 19.4 カ月（範囲：1.8～36.5）、18.2 カ月（範囲：3.0～30.4）です。



*フォローアップ期間 = 試験開始日から治療中止日またはデータカットオフ（2020年12月10日）までの期間

有害事象

Zandelisib の忍容性は概ね良好であり、POD24 症例と非 POD24 症例の間に有害事象の差は認められませんでした。有害事象による中止率は 8% (n=3)、グレード 3 以上の有害事象の発生率は以下の通りです：

Grade \geq3 Adverse Events in \geq2 Patients	N = 37 N (%)
Neutropenia	6 (16)
ALT/AST increased	3 (8)
Rash	3 (8)
Diarrhea	2 (5)
Colitis	2 (5)
Hypokalemia	2 (5)
Hyponatremia	2 (5)
Coronavirus infection	2 (5)

再発または難治性の B 細胞悪性腫瘍症例に対する zandelisib と zanubrutinib の併用による第 1b 相臨床試験の新規データ

- ポスター題名: Initial Results of the Combination of PI3K δ Inhibitor Zandelisib (ME-401) and the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Patients (pts) with r/r B-cell Malignancies
- 日本時間 6 月 4 日 22 時 より [こちら](#)でオンデマンドビューイング可能
- ポスターは [MEI ウェブサイト](#)でも公開

本ポスターの筆頭著者のハーバード・メディカル・スクールおよびマサチューセッツ総合病院がんセンターの助教授である Jacob Soumerai 医学博士は次のように述べています。「本日報告された zandelisib と zanubrutinib の併用療法のデータは、安全性および有効性の両面で有望であり、この経口剤の併用療法を様々な B 細胞悪性腫瘍に拡大して評価することを後押しするものです。」

試験詳細

現在実施中の第 1b 相臨床試験は、多施設共同、非盲検の用量最適化試験で、再発または難治性の B 細胞悪性腫瘍症例を対象に、zandelisib の単剤投与および他剤併用による治療効果を評価しています。本日発表されたデータは zandelisib と zanubrutinib を併用した 20 例のものであり、以下に示す 2 つの治療法の投与レジメンが検討されました。

Group A : zandelisib 60mg を 1 日 1 回、8 週間継続投与した後、28 日サイクルの 1～7 日目に投与し、zanubrutinib については 160mg を 1 日 2 回投与。

Group B : 1 サイクル目から 28 日サイクルの 1～7 日目に zandelisib 60mg を 1 日 1 回投与し、zanubrutinib 80mg を 1 日 2 回投与。

Group A では FL 1 名、CLL 3 名、MZL 1 名、マンツル細胞リンパ腫 (MCL) 1 名、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫/高悪性度 B 細胞リンパ腫 (DLBCL/HGBCL) 1 名、計 7 名が参加しました。

Group B では FL 7 名、CLL 2 名、MZL 1 名、DLBCL/HGBCL 3 名、計 13 名の症例が登録されました。本治療は、病勢の進行、不寛容、もしくは同意が撤回されるまで継続されました。

全奏効率

再発または難治性の低悪性度 B 細胞悪性腫瘍、および CLL の評価可能な全症例における全奏効率は 100% でした。DLBCL/HGBCL の 2 例では奏効が認められませんでした。腫瘍縮小効果は持続的であり、中央値で 6.6 カ月 (0.6～21.3) のフォローアップ期間を経て、奏効が得られた症例の大半は現在も治療を継続しています。

Evaluable n = 18	FL (n = 8)	CLL/SLL (n = 5)	MZL (n = 2)	MCL (n = 1)	DLBCL/HGBCL (n = 2)
ORR*, n (%)	8 (100)	5 (100)	2 (100)	1 (100)	0
Group A	1 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Group B	7 (100)	2 (100)	1 (100)	0	0

*CR/CRi in 2/8 FL (25%) and 2/5 CLL (40%). Imaging scans at month 3, 7, 13, and then every 6 months until progression. Response reported based on Lugano criteria and iwCLL. 2/20 patients (1 DLBCL, 1 HGBCL) did not have on-therapy scans: 1 had clinical PD and 1 had AE due to prior therapy and discontinued early. Median follow-up time was 6.6 months for all patients (range 0.6—21.3), 3.6 months for Group A (range 0.6—21.3), and 6.6 months for Group B (range 1.9—14.1).

有害事象

Zandelisib を 1 サイクル目から各サイクルの 1～7 日目のみに 60mg を 1 日 1 回経口投与し、これに zanubrutinib 80mg の 1 日 2 回経口投与を併用する Group B のレジメンを検討したところ、多様な B 細胞悪性腫瘍で良好な寛容性が示されました。また各薬剤単独の場合と比較して、新たな毒性は認められませんでした。Group B で AST/ALT がグレード 3 に上昇した 2 名の症例のうち 1 例は治療を再開、継続しています。

Adverse Event, n (%)	Group A (n = 7)		Group B (n = 13)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Neutropenia	4 (57)	*3 (43)	6 (46)	3 (23)
ALT increased	2 (29)	2 (29)	2 (15)	**2 (15)
AST increased	2 (29)	2 (29)	3 (23)	**2 (15)
Anemia	1 (14)	*1 (14)	2 (15)	1 (8)
Hyperkalemia	2 (29)	0	2 (15)	1 (8)
Thrombocytopenia	4 (57)	*2 (29)	3 (23)	1 (8)
Pleural Effusion	2 (29)	*1 (14)	0	0
Rash	1 (14)	1 (14)	2 (15)	0
Appendicitis	0	0	1 (8)	1 (8)
Ascites	1 (14)	*1 (14)	0	0
CMV colitis	1 (14)	1 (14)	0	0
Fatigue	4 (57)	1 (14)	2 (15)	0
Pneumonia	2 (29)	*1 (14)	0	0
Tumor lysis syndrome	0	0	1 (8)	1 (8)
Diarrhea	3 (43)	0	3 (23)	0
Atrial fibrillation	1 (14)	0	0	0

* **Group A:** 1 DLBCL patient experienced Grade 3 AE on Day 0 attributed to prior therapy and discontinued treatment on Day 17, then progressed on Day 23 and died with Grade 4 thrombocytopenia and pleural effusion, Grade 3 pneumonia, anemia, and ascites. ** **Group B:** DLT.

この第 1b 相試験では、再発または難治性の FL および MCL を対象とした拡大コホートの登録が継続中であり、zandelisib 60mg を 1 サイクル目から 1~7 日目に投与し、zanubrutinib 80mg (1 日 2 回投与) と併用した際の薬効を評価中です。

低悪性度非ホジキンリンパ腫症例を対象とした、zandelisib とリツキシマブの併用による第 3 相 COASTAL 試験のデザイン

- ポスター題名: Coastal: A phase 3 study of the PI3Kδ inhibitor zandelisib with rituximab (R) versus immunochemotherapy in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL)
- 日本時間 6 月 4 日 22 時 より [こちら](#)でオンデマンドビューイング可能
- ポスターは [MEI ウェブサイト](#)でも公開

本試験は、zandelisib とリツキシマブの併用療法と、標準化学療法とリツキシマブの併用療法を比較する国際共同、ランダム化、非盲検第 3 相試験で、534 例が登録される予定です。28 日間 を 1 サイクルとして、zandelisib 60mg を 1 日 1 回 2 サイクル投与し、それ以降は 28 日サイクルの最初の 7 日間のみ 1 日 1 回の投与を行う IS で実施されます。

ポーランド、クラクフの Maria Sklodowska-Curie 国立腫瘍学研究所の臨床腫瘍学部門の Wojciech Jurczak 教授 (M.D., Ph.D) は、次のように述べています。「zandelisib は、PI3Kδアイソフォームに対して高い選択性を示す強力な阻害剤として、他とは差別化された治療プロファイルを有しているため、単剤および他剤併用の両方において、さまざまな B 細胞悪性腫瘍に対する治療効果を評価するための理想的な候補化合物と言えます。COASTAL 試験の開始は、ユニークな投与スケジュールで最適化されたベストインクラスの PI3Kδ阻害剤としての zandelisib の可能性を評価する上で、重要なマイルストーンとなるでしょう。」

Zandelisib の単剤及び他剤併用の臨床試験結果は、本剤の B 細胞悪性腫瘍を対象とした臨床開発を下支えするものです。臨床試験では、zandelisib を単剤またはリツキシマブとの併用で、再発または難治性の FL および MZL において間歇投与（最初の 2 サイクルは連日投与し、それ以降のサイクルは最初の 7 日間のみ投与）を行った結果、83～89%の奏効率を達成し、現時点で奏効期間の中央値には達していません。Zandelisib を単剤または併用で投与した症例では、前治療歴や腫瘍の大きさにかかわらず、持続的な腫瘍縮小効果が得られています。また、最適化された zandelisib の投与スケジュールでは、B 細胞悪性腫瘍症例において、PI3Kδ阻害剤に由来するグレード 3 以上の免疫関連有害事象の発現割合は 10%未満でした。Zandelisib は現在、再発または難治性の FL または MZL 症例を対象に、単剤療法として第 2 相 TIDAL 試験を実施しています。COASTAL 試験の症例登録は、2021 年半ば頃に開始される予定です。

Zandelisib について

Zandelisib（開発番号：ME-401）は、B 細胞悪性腫瘍を対象とした、1 日 1 回経口投与する治療薬として現在開発中の選択的 PI3Kδ阻害剤です。米国食品医薬局（FDA）は、少なくとも 2 回の全身治療を受けた再発または難治性の FL の成人症例を対象に、2020 年 3 月に本剤をファスト・トラックに指定しました。

協和キリンと MEI は 2020 年 4 月に zandelisib のグローバルライセンスおよび共同開発・販売契約を締結しました。両社は米国では本剤を共同で開発・販売し、製品の売上収益は MEI が計上する一方で、米国以外の地域では協和キリンが本剤の独占的な販売権を有します。

現在進行中の zandelisib の臨床試験には、化学療法や抗 CD20 抗体を含む少なくとも 2 レジメンの全身療法が奏効しなかった FL と MZL の成人症例の計 2 群をそれぞれ対象として zandelisib を単剤で評価する、第 2 相国際共同試験である TIDAL (Trials of PI3K Delta in Non-Hodgkin's Lymphoma) 試験があります。主要評価項目は客観的奏効率です。本試験の結果と FDA との協議を踏まえて、各試験群のデータは、迅速承認制度 (21 CFR Part 314.500, Subpart H) に基づく迅速承認申請の根拠資料として、それぞれ FDA に提出される予定です。

また協和キリンは、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症を除く) を対象とした国内第 2 相臨床試験を実施中です。

PI3K δ について

ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼデルタ(PI3K δ)はがん細胞での過剰発現が多くみられ、血液がんの増殖と生存に重要な役割を果たしています。Zandelisib は、PI3K δ アイソフォームに対して高い選択性を示すことから、他の PI3K δ 阻害剤とは異なる薬効を有しています。

濾胞性リンパ腫 (FL) について

濾胞性リンパ腫 (FL) は最も一般的な低悪性度リンパ腫であり、非ホジキンリンパ腫の約 20~30%を占めます。B 細胞から発生し、ほとんどの症例で慢性化してゆっくりと進行する傾向が見られます。FL と診断されるのは殆どが 65 歳であり、進行型の非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に転化することがあります。