2022年6月5日

ザンデリシブの臨床試験データを2022年ASCO（米国臨床腫瘍学会）で発表

本ニュースリリースは、当社と MEI Pharma, Inc.が発表した英文プレスリリースの内容を、当社が日本語に翻訳、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にご留意下さい。協和キリン 英語リリース

- 客観的奏効率（ORR）70.3%、完全奏効率（CR）35.2%
- 奏効した症例のうち 87.5%は投与開始後 2 サイクル以内、完全奏効した症例のうち 75%は 4 サイクル以内に観察
- 薬剤に関連する有害事象で治療を中止した症例は 9.9%
- Grade 3 の有害事象のうち 83%は投与開始後 3 サイクル以内に観察

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、本日、B 細胞悪性腫瘍の治療薬として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（PI3Kδ）阻害剤であるザンデリシブ（開発番号：ME-401）の単剤療法を間歇投与法で評価する国際共同第 2 相試験のデータを 2022 年米国臨床腫瘍学会で報告したことをお知らせします。

MEI の chief medical officer である Richard Ghalie, M.D.は、「これまでに得られた TIDAL 試験のデータは、ザンデリシブのプロファイルと患者さんに利益をもたらす可能性を支持する結果であり、パートナーである協和キリンと既に進行中のランダム化比較試験の第 3 相 COASTAL 試験（少なくとも 1 種類の治療歴を有する濾胞性および辺縁帯リンパ腫患者におけるザンデリシブとリツキシマブの併用効果を評価する第 3 相ランダム化比較試験）に対する当社の取り組みを後押しするものです。TIDAL 試験の有望な結果を踏まえ、私たちは、特に COASTAL 試験に焦点を当てて、引き続きザンデリシブのプログラムを進めます」と述べています。

協和キリンの執行役員 研究開発本部長 鳥居義史は、「ASCO で TIDAL 試験のデータを発表できたことを大変うれしく思います。 本試験において、ザンデリシブの有効性と安全性のバランスが取れた良好なプロファイルを引き続き確認することができました。当社は、パートナーの MEI とともに、B 細胞悪性腫瘍の治療におけるザンデリシブの価値を最大化するために引き続き尽力します」と述べています。

再発または難治性の濾胞性リンパ腫を対象とした TIDAL 試験のデータ

発表演題： Efficacy and safety of zandelisib administered by intermittent dosing (ID) in patients with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): Primary analysis of the global phase 2 study TIDAL

セッション： Hematologic Malignancies—Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia

発表者： Andrew David Zelenetz, Ph.D., M.D.

ポスターID： 7511 / 165

試験の詳細

現在進行中の TIDAL 試験（NCT03768505）は、ザンデリシブ単剤を評価する非盲検の国際共同第 2 相試験で、化学療法や抗 CD20 抗体を含む、少なくとも 2 回の全身療法歴がある再発・難治性の濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫を対象としています。導入療法としてザンデリシブを 1 日 1 回 2 サイクル（1 サイクル = 28 日）投与し、その後は各サイクルの最初の 7 日間だけ 1 日 1 回投与する、間歇投与療法（IDT, Intermittent Dosing Therapy）を実施しました。濾胞性リンパ腫コホートへの登録は完了し、辺縁帯リンパ腫コホートへの登録は継続中です。

濾胞性リンパ腫コホートでは合計 121 名の症例が登録され、そのうち 91 名が客観的奏効率（ORR）と奏効効期間（DOR）を評価するための解析対象集団として登録されました。

濾胞性リンパ腫症例の年齢中央値は 64 歳で、同コホートの症例の前治療歴の中央値は 3 回（2-8 回）であり、96%の症例が免疫化学療法の前治療を受けていました。さらに、28 名（23%）が幹細胞移植を受けたことがあり、50 名（41%）が直近の前治療に対して抵抗性を示し、41 名（34%）が 5cm 以上の腫瘍を有し、68 名（56%）が POD24（初発治療後 24 ヵ月以内に病勢進行）でした。

本試験の主要評価項目は、独立評価委員会の評価による客観的奏効率です。データカットオフの日は、最後の症例がザンデリシブの初回投与を受けてから約 6 カ月後の 2021 年 9 月 30 日です。症例登録中の辺縁帯リンパ腫コホートのデータは報告対象外です。

有効性

本解析対象集団である再発または難治性の濾胞性リンパ腫症例 91 名における主要評価項目である客観的奏効率は 70.3%（64 名、95%信頼区間：59.8~79.5%）でした。また、完全奏効率は 35.2%（32 名、95%信頼区間：25.4~45.9%）でした。複数のサブグループ（以下表）において、客観的奏効率は 63%を上回っていました。

全奏効症例のうち投与開始後 2 サイクルで奏効したのが 87.5%（56 名）、完全奏効を得られた症例のうち 75%（24 名）が最初の 4 サイクルで完全奏効しました。データカットオフ日時点では追跡期間が不十分なため、本解析対象集団における最終的な奏効期間の正確な算出には至っておりません。

独立評価委員会による有効性解析対象集団全体及びサブグループにおける奏効率

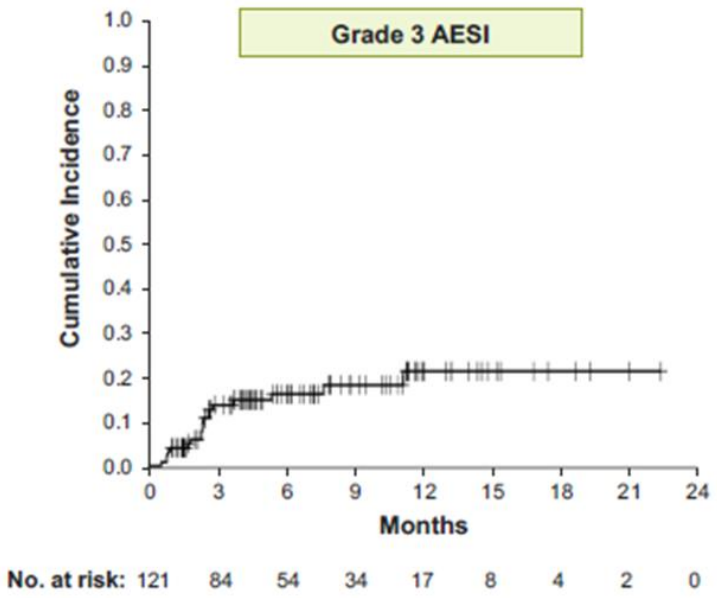
		Response to Last Treatment		Number of Prior Therapies		POD24	
n(%)	**Efficacy Population (n=91)**	**Relapsed (n=49)**	**Refractory (n=42)**	**2 (n=42)**	**>2 (n=49)**	**Yes (n=51)**	**No (n=40)**
ORR (CR or PR)	64 (70.3)	37 (75.5)	27 (64.3)	33 (78.6)	31 (63.3)	34 (66.7)	30 (75.0)
CR	32 (35.2)	20 (40.8)	12 (28.6)	18 (42.9)	14 (28.6)	16 (31.4)	16 (40.0)

CR, complete response; PEP, primary efficacy population; POD24, progression of disease within 24 months; PR, partial response.

安全性と忍容性

データカットオフ日時点で、濾胞性リンパ腫コホート全体（121 名）の追跡期間の中央値は 9.4 か月（範囲：0.8-24 か月）で、グレード 3 の注目すべき有害事象の発現率は、下痢が 5%、大腸炎が 1.7%、皮疹が 3.3%、粘膜炎が 2.5%、ALT/AST 上昇と非感染性肺炎がそれぞれ 0.8%でした。また、薬剤に関連する有害事象による中止率は 9.9%でした。グレード 3 の注目すべき有害事象（18 名）は、83%（15 名）が第 1~3 サイクル目であらわれ、4 サイクル目以降ではわずか 3 例のみに認められました。グレード 4 または 5 の注目すべき有害事象は認められませんでした。試験治療下での COVID-19 感染症の発現率は 8.3%（10 名）、その他のグレード 3 の感染症は 8.3%（10 名）でした。COVID-19 による感染症では 4 例が死亡し、肺炎と腫瘍崩壊症候群がそれぞれ 1 例ずつ報告されました。

グレード 3 の有害事象発生率の経時変化



ザンデリシブについて

本剤は選択的 PI3Kδ 阻害剤であり、B 細胞悪性腫瘍症例を対象に、1 日 1 回投与の経口治療薬として開発されています。臨床試験では、B 細胞悪性腫瘍症例の治療において、単剤および他の治療法との併用で、間歇投与療法（IDT）を用いて本剤の有効性と安全性を検討しています。IDT は本剤に特有の分子的・生物学的特性を活用するものです。

2021 年 11 月、MEI と協和キリンは、少なくとも 2 回以上の全身療法歴のある濾胞性リンパ腫症例を対象に、本剤を単剤で評価する第 2 相 TIDAL 試験（NCT03768505）のデータを発表しました（プレスリリース）。本剤は主要評価項目の解析対象集団（n=91）において、独立評価委員会の評価で 70.3%の客観的奏効率（ORR）を示しました。また、35.2%が完全奏効を達成しました。なおデータカットオフ時点では、奏効期間（DOR）を正確に推定するためのデータは十分には蓄積されていませんが、以前に報告した第 1b 相試験のデータと同様、本剤は概ね良好な忍容性を示しました。濾胞性リンパ腫コホート全体（N=121）の追跡期間中央値は 9.4 カ月（範囲：0.8～24）であり、中間データでは有害事象による中止率が 9.9%でした。本試験の登録症例は、安全性と DOR を確認するために、引き続き追跡調査が行われます。

現在進行中のザンデリシブの主な試験としては、TIDAL 試験（NCT03768505）があります。TIDAL 試験は、再発または難治性の辺縁帯リンパ腫症例を評価するコホートと、再発または難治性の濾胞性リンパ腫症例を評価するコホートを含む試験です。また、抗 CD20 抗体と化学療法またはレナリドミドの併用療法を含む前治療歴が少なくとも 1 回ある再発および難治性の濾胞性リンパ腫または辺縁帯リンパ腫症例を対象に、ザンデリシブとリツキシマブを標準治療の化学療法とリツキシマブの併用療法と比較する第 3 相 COASTAL 試験（NCT04745832）が現在進行中であり、本試験ではザンデリシブの間歇投与法についても評価を行っております。COASTAL 試験は、米国および世界各国での薬事承認申請をサポートすることを目的としています。

その他の進行中の試験としては、協和キリンが日本で実施している低悪性度 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）を対象とした第 2 相試験（NCT04533581）があります。

2020 年 3 月、FDA（米国食品医薬品局）より、少なくとも 2 回以上の全身治療歴のある再発または難治性の濾胞性リンパ腫症例に対する治療薬として、本剤が米国でファスト・トラックに指定されました。さらに 2021 年 11 月、FDA より、濾胞性リンパ腫症例の治療薬として、本剤が米国で希少疾病用医薬品に指定されました。

2020 年 4 月、MEI と協和キリンは、ザンデリシブの開発および商業化のためのグローバルライセンス契約を締結しました。MEI と協和キリンは、米国におけるザンデリシブの共同開発および共同販促を行い、米国での売上はすべて MEI が計上、利益と費用は両社 50:50 の比率でシェアします。米国外での独占的商業化権は協和キリンが有します。

濾胞性リンパ腫について

濾胞性リンパ腫は全ての非ホジキンリンパ腫（NHL）のうち約 20-30%を占める、最も代表的な低悪性度リンパ腫です。この疾患はリンパ球と呼ばれる白血球の 1 つである B 細胞で生じ、大半の症例では緩やかに進行する傾向を示します。診断時年齢の中央値は 65 歳と高齢者に多く、進行型の NHL であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に転化することがあります。