

2022年6月10日

ザンデルシブの臨床試験データを2022年EHA（欧州血液学会）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の有害事象は主に投与開始後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細胞悪性腫瘍の経口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ルシブ（開発番号：ME-401）を間歇投与法で評価する国際共同第2相試験（TIDAL試験）のデータ等を2022年欧州血液学会議の口頭およびポスターセッションで発表したことをお知らせします。

第2相試験（TIDAL試験）の口頭発表者であり、第3相試験（COASTAL試験）の治験責任者である Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology の Wojciech Jurczak, M.D., Ph.D.は「濾胞性リンパ腫のような低悪性度非ホジキンリンパ腫の患者の多くは、現在の標準治療にて持続的な効果を得られますが、一般的に再発を繰り返すため複数の治療を継続的に行うことが必要であり、新しい治療オプションの開発が求められています。今年のEHAで発表されたデータは、特にザンデルシブとリツキシマブの併用を評価する第3相試験の登録を継続する中で、ザンデルシブの開発プログラムを後押しするデータです。」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

口頭演題： Efficacy and Safety of Zandelisib Administered by Intermittent Dosing (ID) in Patients with Relapsed or Refractory (r/r) Follicular Lymphoma: Primary Analysis of the Global Phase 2 Study TIDAL

セッション： Indolent & mantle cell non-Hodgkin lymphoma – Clinical

演者： Wojciech Jurczak, PhD, MD

発表日時： 6月11日 11:30 - 12:45（現地時間）

要旨 ID： S208

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 相試験です。本試験は、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と、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があり、両コホートとも化学療法や抗 CD20 抗体を含む、少なくとも 2 回の全身療法歴がある症例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（ID, Intermittent Dosing）療法を実施しました。間歇投与療法は、病勢を制御しつつも、抑制性 T 細胞（Treg）の再増殖を促し、免疫介在性の有害事象（注目すべき有害事象）を軽減する可能性があります。

濾胞性リンパ腫コホートの登録は完了し、辺縁帯リンパ腫コホートの登録は継続して行われています。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 ヶ月以内に病勢進行）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。

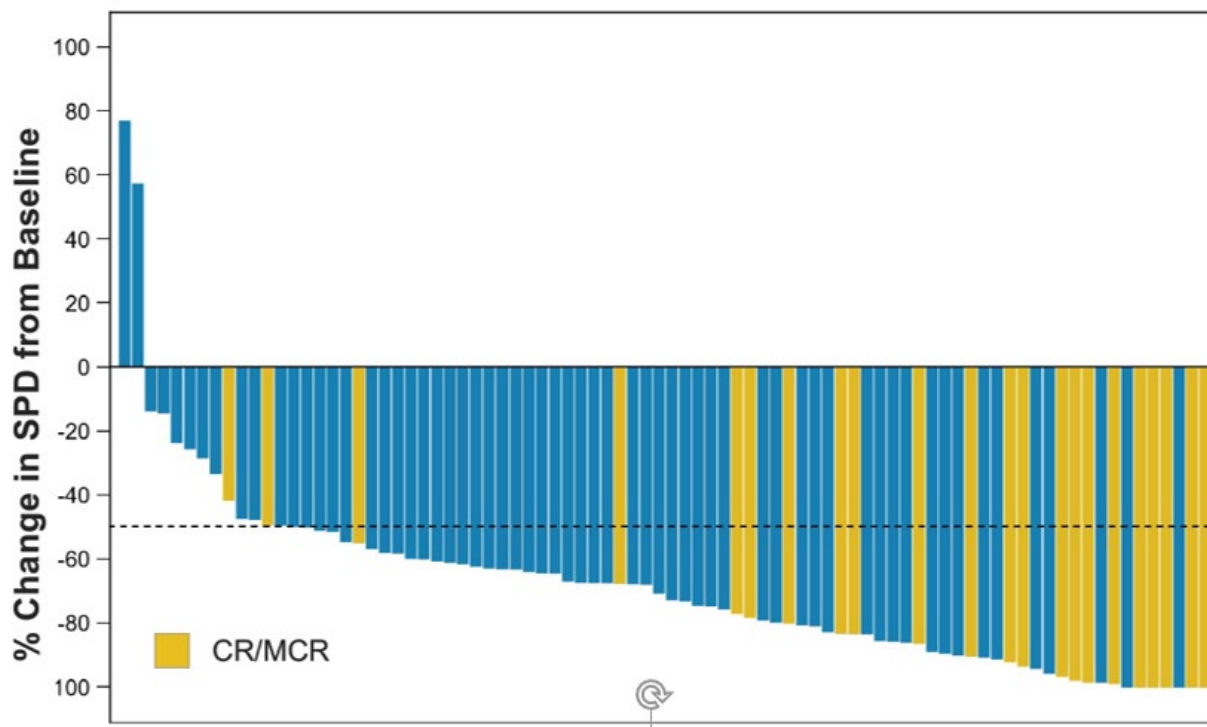
有効性

本試験の主要評価項目は客観的奏効率です。本解析対象集団 91 名における客観的奏効率は 70.3%（64 名）でした。また、完全奏効率は 35.2%（32 名）でした。ハイリスクな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。

- 難治性症例に対する奏効率：64.3%
- 前治療歴が 2 回以上の症例に対する奏効率：63.3%
- POD24 の症例に対する奏効率：66.7%

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。病勢コントロール率（完全奏効、部分奏効、安定）は 85%でした。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。本解析対象集団の最後の患者さんが登録された約 14 ヶ月後に追加のデータカットが予定されています。その後、奏効期間を評価し、最終的な安全性結果を提供します。

腫瘍サイズ：ベースラインからの最大変化率＊



＊画像検査未実施の7名は含まれていない

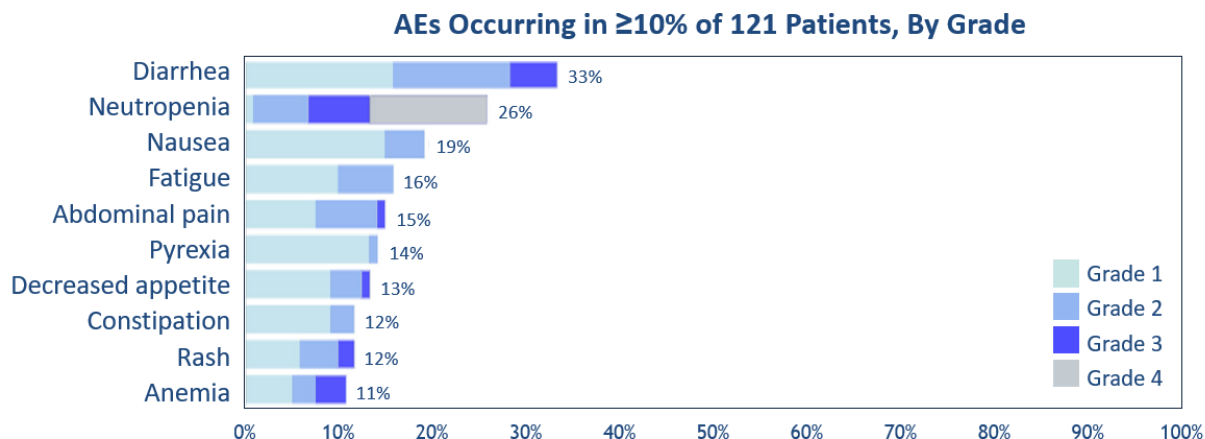
CR (complete response) : 完全奏効

MCR (metabolic complete response) : 代謝的完全奏効

SPD (sum of the product of the longest perpendicular diameters) : 二方向積和

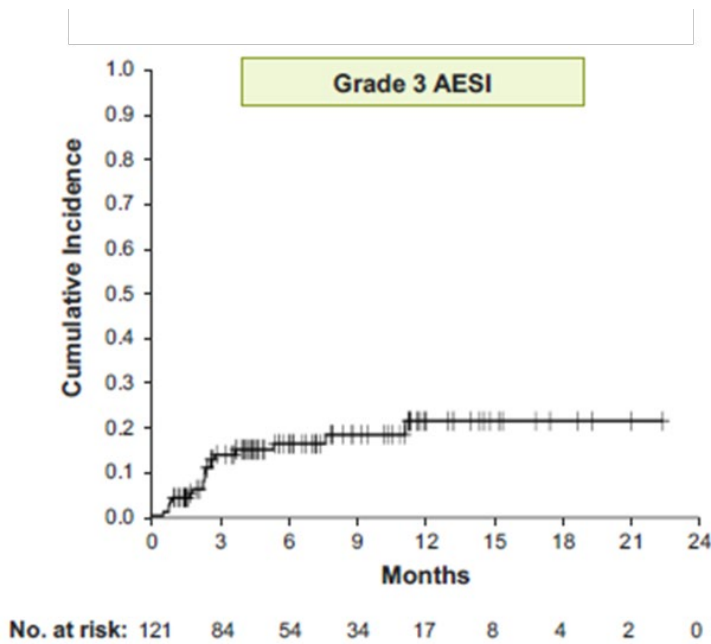
安全性と忍容性

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、9.9%（12名）は薬剤に関連した有害事象のためザンデルシブの投与を中止しました。10%以上の頻度で生じた有害事象は、下痢、好中球減少、吐き気、疲労、腹痛、発熱、食欲減退、便秘、発疹、貧血でした。



グレード3の注目すべき有害事象の発現率（数）は、下痢が5%（6名）、大腸炎が1.7%（2名）、皮疹が3.3%（4名）、粘膜炎が2.5%（3名）、ALT/AST上昇と非感染性肺炎がそれぞれ0.8%（1名）でした。グレード3の注目すべき有害事象は、主に第1～3サイクル目であらわれました。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。

グレード3の有害事象発生率の経時変化



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。

再発または難治性の濾胞性リンパ腫を対象とした Phase 1b 試験のデータ

ポスター演題： Zandelisib on Intermittent Dosing as a Single Agent or in Combination with Rituximab or Zanubrutinib in Relapsed or Refractory (r/r) Follicular Lymphoma (FL): Results from a Multi-Arm Phase 1b Study

セッション： Indolent & mantle cell non-Hodgkin lymphoma – Clinical

演者： Jacob Drobnik Soumerai, MD

要旨 ID： P1114

試験の詳細

現在進行中の Phase 1b 試験 ([NCT02914938](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02914938)) は、約 160 名の再発または難治性の慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫または B 細胞リンパ腫患者を対象に、ザンデリシブ単独、リツキシマブとの併用、ザヌブルチニブとの併用を検討する非盲検の試験です。今回の発表では、上記 3 つのグループに登録された再発または難治性濾胞性リンパ腫患者 69 名について報告します。

- Group 1：ザンデリシブ 60 mg を 1 日 1 回 2 サイクル（1 サイクル = 28 日）投与し、3 サイクル目以降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
- Group 2：ザンデリシブを Group 1 と同じスケジュールで、かつリツキシマブ 375 mg/m² を 1 サイクル目に 1 週に 1 回で 4 回投与、3-6 サイクル目の初日に 1 回投与
- Group 3：ザンデリシブ 60 mg を 1 サイクル目から間歇投与、かつザヌブルチニブ 80 mg を 1 日 2 回投与

ザンデリシブの投与は、病勢進行または忍容性が低下するまで継続されました。患者は中央値として 2 回の前治療を受けており、65%の症例が POD24 でした。

安全性と忍容性

投与期間期間の中央値は、Group 1 が 17.1 か月、Group 2 が 20.5 か月、Group 3 が 7.1 か月で、6 名（8.7%）が試験治療下で発現した有害事象により投与を中止しました。グレード 3 の注目すべき有害事象の発現率は、全群を通して 0%～11%で、下痢・腸炎、AST/ALT 上昇、皮疹、感染症、心房細動（ザヌブルチニブのみ）でした。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。Group 3 の 1 名に、可逆的なグレード 4 の薬剤過敏性症候群（DRESS）が認められました。グレード 3-4 の好中球減少症は 11 名（16%）に認められました。

グレード 3 の有害事象

	Group 1 Zandelisib Alone (n=18)	Group 2 Zandelisib + Rituximab (n=19)	Group 3 Zandelisib + Zanubrutinib (n=32)
Diarrhea/colitis	11%	5%	3%
AST/ALT increased	11%	5%	9%
Rash	6%	11%	9%
Infection	6%	0%	6%
Atrial fibrillation	0%	0%	3%

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

COVID-19 を除いて、7 名（10.1%）にグレード 3 の感染症が認められました（虫垂炎 2 名、感染性下痢、CMV 腸炎、肺炎、軟部組織感染、口腔内感染症が各 1 名ずつ）。COVID-19 感染症は 4 名報告され、うち 2 名が死亡しました（ザンデルシブ単剤投与で 1 名、ザンデルシブ・リツキシマブ併用で 1 名）。COVID-19 感染以外には、グレード 5 の事象は報告されていません。

有効性

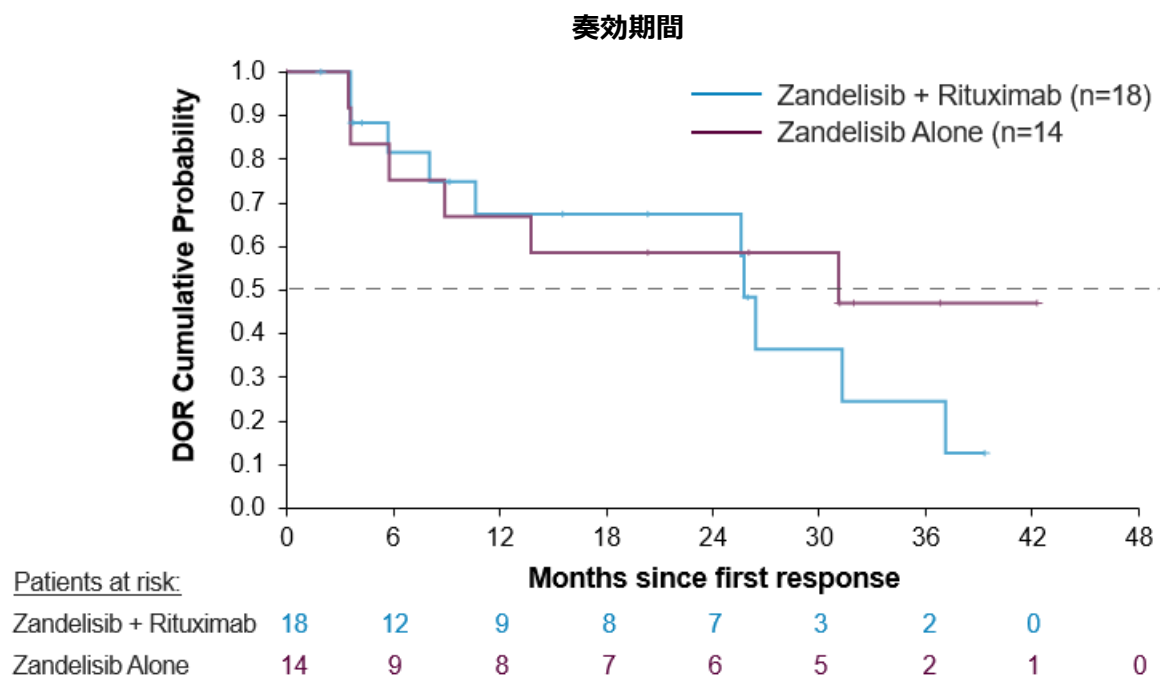
評価可能な 65 名の症例における全奏効率は 84.6%（55/65 名）、完全奏効率は 24.6%（16/65 名）でした。全奏効率は、Group 1 が 77.8%（14/18 名）、Group 2 が 94.7%（18/19 名）、Group 3 が 82.1%（23/28 名）でした。

奏効率

	Group 1 Zandelisib Alone (n=18)	Group 2 Zandelisib + Rituximab (n=19)	Group 3 Zandelisib + Zanubrutinib (n=32)	All (N=69)
Evaluable patients, n	18	19	28	65
ORR, n (%) [95% CI]	14 (77.8) [52.36, 93.59]	18 (94.7) [73.97, 99.87]	23 (82.1) [63.11, 93.94]	55 (84.6) [73.52, 92.37]
CR rate, n (%) [95% CI]	6 (33.3) [13.34, 59.01]	6 (31.6) [12.58, 56.55]	4 (14.3) [4.03, 32.67]	16 (24.6) [14.77, 36.87]

Data cutoff: 10 Jan 2022.

奏効期間の中央値は、Group 1 が 31.1 か月、Group 2 が 25.8 か月、Group 3 は算出に必要なデータが蓄積されていません。これらの値は、異なる患者集団かつ少数例に基づく算出となります。投与期間中央値は、それぞれ 17.1 か月、20.5 か月、7.1 か月でした。



MEI の chief medical officer である Richard Ghalie, M.D.は、「ザンデリシブは独自の間歇投与法を採用した新しい治療薬候補です。欧州血液学会で報告されるデータは、ザンデリシブが単剤または他の治療法との併用により、忍容性の高い治療法として高い奏効率を示す可能性を示しています。私たちは、患者さんのニーズを満たすために、化学療法を行わない、一定期間の経口治療の選択肢として間歇投与法による開発を続けており、引き続きザンデリシブの可能性に期待を寄せています。」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、「2022 年欧州血液学会で発表したデータは、ザンデリシブの単剤または併用療法としての潜在的価値を裏付けるものです。当社は、B 細胞性悪性腫瘍の患者さんに革新的な治療選択肢を提供することを目指し、MEI と協力して国際共同治験を継続していきます」と述べています。

ザンデリシブについて

本剤は選択的 PI3K δ 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います。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、ワルデンストレーン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。