

2022年11月18日

## 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象とした ザンデリシブの国内第2相臨床試験速報結果のお知らせ

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](#)

- 国内第2相試験での低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫症例における客観的奏効率は75.4%
- 国内第1相試験の結果について International Journal of Hematology に掲載

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、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ（PI3K $\delta$ ）阻害剤であるザンデリシブ（開発番号：ME-401）について、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（MIRAGE試験）の速報結果をお知らせします。

独立評価委員会（IRRC, Independent Review Committee）が評価した結果、客観的奏効率（ORR, objective response rate）は75.4%であり、24.6%の症例が完全奏効（CR, complete response）を達成しました（N=61）。現状では追跡期間が十分ではないため、正確な奏効期間（DOR, duration of response）を算出するには至っておりません。追跡期間の中央値は9.5か月で、治験薬投与下で発現した有害事象による中止率は14.8%でした。

協和キリンの執行役員 研究開発本部長 鳥居義史は「本日、ザンデリシブのMIRAGE試験の結果を報告できたことを大変うれしく思います。前治療歴の多い日本人症例において、有効性と安全性のバランスを追求したザンデリシブの間歇投与療法が、引き続き良好なプロファイルを示すことが確認されました。本日も報告したMIRAGE試験は、2021年11月に結果を報告したTIDAL試験と類似したデザインの臨床試験ですが、両試験間でデータの一貫性が確認されました。我々はこれからもMEIと力を合わせ、B細胞悪性腫瘍治療におけるザンデリシブの価値を最大化すること、そして世界中のリンパ腫患者さんに希望を届けることを目指してまいります。」と述べています。

MEIのchief medical officerであるRichard Ghalieは、「本日も報告したMIRAGE試験の結果は、TIDAL試験のデータとの一貫性を示すだけでなく、ザンデリシブの間歇投与が、日本人低悪性度B細胞性非ホジ

キンリンパ腫の症例において、奏効率が高く、なおかつグレード 3 以上の有害事象の発生頻度が低い治療法となりうる可能性を裏付けるものです。」と述べています。

### **【MIRAGE 試験の詳細】**

MIRAGE 試験は、少なくとも 2 種類の全身療法を受けた再発・難治性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の日本人症例を対象に、ザンデリシブを単剤で評価する多施設、非盲検、単群の第 2 相試験です ([NCT04533581](#))。

合計 61 症例が登録され、年齢の中央値は 70 歳でした。登録された症例は中央値で 3 回の前治療を受けていました（範囲：2-9 回）。主要評価項目は IRRC の評価による客観的奏効率です。ザンデリシブ 60 mg を 1 日 1 回で 2 サイクル（1 サイクル = 28 日）を導入療法として投与し、その後は各サイクルの最初の 7 日間だけザンデリシブ 60 mg を 1 日 1 回投与とする間歇投与療法を行いました。なお、本解析は 2022 年 5 月 2 日にカットオフした仮固定データをもとに実施しています。

### **有効性**

主要評価項目である客観的奏効率は 75.4%（95%信頼区間：62.7-85.5%）、完全奏効率は 24.6%（95%信頼区間：14.5-37.3%）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、最終的な奏効期間の算出には至っておりません。

### **安全性と忍容性**

追跡期間の中央値は 9.5 か月（95%信頼区間：8.0-11.1 か月）で、治験薬投与下で発現した有害事象による中止の割合は 14.8%でした。グレード 3 以上の注目すべき有害事象の発現率は、AST/ALT 上昇を含む肝機能異常が 8.2%、皮疹が 3.3%、下痢、腸炎、肺感染症はそれぞれ 1.6%でした。

### **【第 1 相試験】**

また、日本人の再発・難治性低悪性度非ホジキンリンパ腫症例を対象としたザンデリシブの第 1 相試験のデータが International Journal of Hematology 誌に掲載されましたのでお知らせいたします

([NCT03985189](#))。「Zandelisib (ME-401) in Japanese patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma: an open-label, multicenter, dose-escalation phase 1 study」と題されたこの論文は、同誌のウェブサイトから入手することが可能です ([リンク](#))。

この論文では、本試験における ORR が 100%（N=9）であり、22.2%（N=2）の患者が完全奏効を達成したことを報告しております。本試験では、連続投与法（45mg または 60 mg）で実施していますが、投与期間中に有害事象が発生した際には、間歇投与に切り替えられました。28 日間を 1 サイクルとし、最初のサイクルにお

いて用量制限毒性は認められず、最大耐用量にも達しませんでした。追跡期間の中央値は 17.5 か月であり、ザンデリシブ 60mg は概ね良好な忍容性を示し、日本人症例における第 2 相試験の推奨用量となりました。

## ザンデリシブについて

ザンデリシブは選択的 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、間歇投与療法を用いてザンデリシブの有効性と安全性を検討しています。間歇投与療法はザンデリシブに特有の分子的・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 か月 (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試験としては、COASTAL 試験があります。COASTAL 試験は、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試験です ([NCT04745832](#))。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。

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、ザンデリシブが米国でファスト・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、ザンデリシブ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。