

## ノバルティスの「セムブリックス®」、優れた有効性と良好な安全性および忍容性プロファイルを示し、初発の慢性骨髄性白血病（CML）成人患者に対するFDA承認を取得

Nov 15, 2024

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2024年10月29日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については、英語が優先されます。英語版は、<https://www.novartis.com> をご参照下さい。なお、本製品は日本では初発の慢性骨髄性白血病（CML）に対して未承認です。

### プレスリリース

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

#### 第53条LRに基づく臨時発表

- 「セムブリックス」は、医師選択の標準治療TKIと比較した初めての第III相試験で優れた有効性と良好な安全性および忍容性プロファイルを示した、CML成人患者に対する一次治療の新たな治療選択肢である<sup>1-3</sup>
- 「セムブリックス」を投与された患者では用量調節が少なく、投与中止に至った有害事象発現率も半分であった<sup>1-3</sup>
- CML患者の約50%は既存の医師選択の標準治療TKIで有効性の治療目標（MMR）を達成しておらず、約25%は治療開始から1年以内に治療を中止または変更している<sup>4-5</sup>
- 「セムブリックス」は初発および治療歴のあるCMLに対して承認され、治療対象となる患者数は4倍になる

2024年10月29日、スイス・バーゼル発 –

ノバルティスは本日、セムブリックス®

錠（一般名：アシミニブ塩酸塩、以下、「セムブリックス」）が、初発の慢性期のフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（Ph+ CML-

CP）成人患者への適応で、米国食品医薬品局（FDA）により迅速承認されたことを発表しました。

迅速承認は、「セムブリックス」1日1回投与と医師選択（IS）の標準治療（SoC）であるチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、およびボスチニブ）を比較した第III

相ASC4FIRST試験における48週時点の分子遺伝学的大奏効（MMR）率に基づいています。本試験では、「セムブリックス」は医師選択の標準治療TKIおよびイマチニブと比較して、48週時点の優れたMMR率を示し、両方の主要評価項目を達成しました<sup>1-3</sup>

。この初発の適応症に対する迅速承認では、検証的なエビデンスに基づく臨床的ベネフィットの承認の条件が課せられています。

Ph+ CML-CPの適応拡大によって、「セムブリックス」の治療対象となる患者は初発および治療歴のある患者を含めて約4倍に増えます。初発の患者は、医師選択の標準治療TKIと比較して優れた有効性と良好な安全性および忍容性プロファイルを示した治療を受けられるようになります。

Leukemia & Lymphoma SocietyのChief Scientific OfficerであるLee Greenberger, Ph.D.は、次のように述べています。「新たにCMLと診断された多くの患者さんは、この慢性疾患をコントロールすることに苦勞しており、日常生活に支障をきたす副作用の影響により治療の中止または変更をしています。そのため、一次治療の新たな治療選択肢の承認が非常に重要となります。患者さんが治療開始時から適切な薬を見つけられれば、少ない副作用で長期に疾患をコントロールできる可能性があります。」

TKIの登場によりCMLは慢性疾患となりましたが、有効性と安全性の課題は多くの患者にとって、長期にわたる治療奏効の維持の妨げとなっています。多くの初発患者は分子遺伝学的奏効の治療目標を達成しておらず、多くの患者が不耐容のため

に治療を中止または変更しています<sup>4-23</sup>

。CML患者の約半数は有効性の治療目標（MMR）を達成しておらず、約4人に1人は1年以内に治療を中止または変更しています<sup>4-5</sup>。

Georgia Cancer Center, DirectorであるJorge Cortes医学博士は、次のように述べています。「初発の患者さんに使用できる有効なTKIは現在いくつもあります。医師は有効性が忍容性のどちらかを犠牲にしなければならないことがよくあります。医師選択の標準治療TKIと比較検証した最初の試験であるASC4FIRST試験において、セムブリックスは、有効性、安全性、忍容性の3つの指標のいずれにおいても、医師選択の標準治療TKIと比較して素晴らしい結果を示しました。このセムブリックスのデータは、臨床診療を変える可能性があります。」

「セムブリックス」のFDA承認は、初発のPh+ CML-CP患者を対象とした第III相ASC4FIRST試験の結果に基づいています。データは以下のとおりです。

- 「セムブリックス」の投与を受けた患者では、医師選択の標準治療TKI（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、およびボスチニブ）と比較して約20%多くの患者が48週時点でMMRを達成し（68% vs. 49%、 $< 0.001$ ）、イマチニブと比較して約30%多くの患者がMMRを達成しました（69% vs. 40%、 $< 0.001$ ）<sup>1-2</sup>
- 「セムブリックス」はイマチニブおよび第二世代TKIと比較して優れた有効性と良好な安全性および忍容性プロファイルを示した最初のCML治療薬で、治療に関連するグレード3以上の副作用（AR）が少なく（25.5% vs. 33%および42%）、減量を要した有害事象が少なく（6% vs. 14%および24%）、投与中止に至った有害事象の発現率も半分でした（4.5% vs. 11%および9.8%）<sup>1-3</sup>
- 「セムブリックス」の投与を受けた患者は、医師選択の標準治療TKIおよびイマチニブと比較して、48週までにMR4を含む深い分子遺伝学的奏効も達成しました（41% vs. 22%および16%）<sup>1-2</sup>

- 初発の患者において、安全性プロファイルは過去の報告と一致しており、新たな安全性の懸念は確認されませんでした。最も発現割合の高かったAR（20%以上）は、筋骨格痛、発疹、疲労、上気道感染、頭痛、腹痛、および下痢でした<sup>1-3</sup>

ASC4FIRST試験は継続中で、96週時点で主な副次評価項目（96週時点のMMR）およびその他の副次評価項目を評価する予定です。

承認には、第II相ASC2ESCALATE試験の予備的データも裏付けとなっており、従来のTKIによる治療歴があり、効果判定基準によりFailureまたはWarningとなった患者、および不耐容のために治療を中止したPh+ CML-CP患者のデータも含まれています。データは今後の医学学会で発表される予定です。

ノバルティスの米国のプレジデントであるVictor Bultoは、次のように述べています。「20年以上にわたりCMLの領域でイノベーションと支援に取り組んできたため、セムブリックスによって再びCML治療の変革に貢献できることを誇りに思います。この領域では多くの進歩がありましたが、依然として患者さんは、慢性疾患とうまくつきあいつつ、治療目標を達成できるような高い有効性と良好な忍容性プロファイルの両方を備えた治療選択肢を必要としています。今回の承認によって、CMLとともに生きるさらに多くの患者さんの疾患経過を変える力のある高い有効性および良好な忍容性の両方を兼ね備えた新たな治療選択肢を初発のPh+ CML-CP成人患者さんに提供できます。」

## ASC4FIRST第III相臨床試験について

ASC4FIRST試験（NCT04971226）は、初発のPh+ CML-CP成人患者405名を対象に、セムブリックス<sup>®</sup>錠（80 mg 1日1回）と、医師選択の第一世代または第二世代TKI（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、またはボスチニブ）を比較する第III相、直接比較（head-to-head）、多施設共同、非盲検、無作為化試験です<sup>1,24</sup>。本試験の2つの主要評価項目は、48週時点でMMRを達成した被験者の割合を指標として「セムブリックス」と医師選択の標準治療であるTKIの有効性を比較すること、および無作為化前にイマチニブが選択された被験者層で、「セムブリックス」と医師選択のTKIの有効性を比較することです<sup>1,24</sup>。

本試験は現在も継続中であり、主な副次評価項目は96週時点でMMRを達成した被験者の割合で、安全性に関する評価項目は96週時点までの有害事象による治験薬の投与中止までの期間（TTDAE）です<sup>1,24</sup>。

本試験では、その他の安全性および有効性の副次評価項目も評価します。これらの副次評価項目には、予定されているすべてのデータ収集時点および収集時点までのMMR、MR4、MR4.5、血液学的完全奏効（CHR）、BCR::ABL1 1%の他、最初のMMR、MR4およびMR4.5までの期間とそれらの持続期間、治療成功期間、無イベント生存期間、治療成功生存期間、無増悪生存期間、全生存期間が含まれます<sup>1,24</sup>。

## 「セムブリックス」（一般名：アシミニブ塩酸塩）について

「セムブリックス」は、ABLミリストイルポケット（学術文献ではSTAMP阻害剤といわれる）を特異的に標的とすることにより作用する最初のCML治療薬です<sup>25-27</sup>。現在承認されているCML治療薬は、ATP結合部位を標的とする（ATP競合型）TKIです<sup>27</sup>。

「セムブリックス」は、初発の成人患者の治療として米国で迅速承認され、治療歴のあるPh+ CML-CPの成人患者に対しても承認されています。「セムブリックス」は、初発の成人患者の治療に対し

て画期的治療薬の指定を受けており、FDAのReal-Time Oncology Review (RTOR) プログラムの下で審査されました<sup>28-30</sup>。2剤以上のTKIによる治療歴があるPh+ CML-CP患者の治療を目的として、EUを含む75カ国以上で承認されています<sup>28,29,31</sup>。米国を含む一部の国では、T315I変異を有するPh+ CML-CP患者に対しても承認されています<sup>28-30</sup>。

「セムブリックス」は、単剤療法と併用療法の両方についてPh+ CML-CPの複数の治療ラインで試験が行われています<sup>1,24-26,29,32-44</sup>。

## CMLに対するノバルティスの取り組みについて

ノバルティスは、CMLで苦しむ患者さんに対して長年にわたって科学的な取り組みを行っています。ノバルティスの20年以上にわたる研究開発により、多くの患者さんにとって、この疾患は致命的なものではなくなりました。このような進歩のなかで、ノバルティスは現在も歩み続けています。今後も、この疾患に対する治療法を追求し、治療目標を達成できずに多くの患者さんが直面する治療抵抗性や不耐容という課題に取り組んでまいります。これまで培ってきたものは、将来のイノベーションの原動力となります。ノバルティスは引き続き、CMLにおける深刻なアンメットニーズに対処するための新薬開発をリードしていきます。このコミットメントは科学を超えるものです。Max Foundationとの20年以上にわたる提携により、低中所得国の患者さんに対しグリベック（イマチニブ）、タシグナ（ニロチニブ）、そして現在では「セムブリックス」へのアクセスを提供し、現在までに10万人を超える患者さんを支援してきました。

## 免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了承ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けておりますForm20-Fをご参照ください。

## ノバルティスについて

ノバルティスは、革新的医薬品の研究、開発、製造、販売を行うグローバル製薬企業です。ノバルティスは、患者さん、医療従事者、社会全体と共に病に向き合い、人びとがより充実した健やかな毎日が過ごせるため「医薬の未来を描く (Reimagining Medicine)」ことを追求しています。ノバルティスの医薬品は、世界中で2.5億人の患者さんに届けられています。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.com>

ノバルティスのソーシャルメディアもご覧ください。 Facebook LinkedIn X/Twitter Instagram

以上

## 参考文献

1. Scemblix (asciminib) Prescribing information. East Hanover, New Jersey, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation; October 2024.
2. Hochhaus A, Wang J, Dong-Wook K, et al. Asciminib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2024. doi:10.1056/NEJMoa2400858
3. CABL001J SCS/RMP. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2024.
4. Kota VK, Wei D, Yang D, et al. Treatment Patterns and Modifications of Tyrosine Kinase

Inhibitors (TKI) Therapy in Early Lines in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Real-World Analysis from a Large Commercial Claims Database in the United States (US). *Blood*. 2023;142:5190.

5. Hochhaus, A., & Ernst, T. 2021. TKI discontinuation in CML: How do we make more patients eligible? How do we increase the chances of a successful treatment-free remission? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021(1), 106–112.
6. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054. doi:10.1038/leu.2016.5
7. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015;168(1):69-81. doi:10.1111/bjh.13108
8. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162
9. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol*. 2019;94(1):46-54. doi:10.1002/ajh.25306
10. Claudiani S, Chughtai F, Khan A. et al. Long-term outcomes after upfront second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: managing intolerance and resistance. *Leukemia*. 2024;38:796 - 802. doi:10.1038/s41375-024-02187-w
11. Kohlbrenner K, Galuschek N, Fabarius A, et al. Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Outside of Clinical Trials: Results of the German CML-Registry (CML-VI). *Blood*. 2022;140(Supplement 1):947 - 949. doi:10.1182/blood-2022-159412
12. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206-1214. doi:10.1002/ajh.24536
13. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361-4368. doi:10.1182/blood-2009-05-221531
14. Steegmann JL., Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016;30:1648-1671. doi:10.1038/leu.2016.104
15. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376: 917 - 927. doi:10.1056/NEJMoa1609324
16. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340. doi:10.1200/JCO.2015.64.8899
17. Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz, J. The “ Hit Hard and Hit Early ” Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Implications of the Updated National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Routine Practice. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(7):421-432.
18. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. doi:10.1182/blood-2016-09-739086
19. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2

20. Flis S, Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:825-843. doi:10.2147/DDDT.S191303
21. Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol.* 2021;14:44. doi:10.1186/s13045-021-01055-9
22. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;8:262. doi:10.1038/s41392-023-01469-6
23. Yoshifuji K, Sasaki K. Adverse events and dose modifications of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.1021662
24. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP (ASC4FIRST). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04971226. Updated March 25, 2024. Accessed March 26, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226>
25. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After 2 or more prior TKIs. *Blood.* 2021;138(21):2031-2041. doi:10.1182/blood.2020009984
26. Cortes JE, Hughes TP, Mauro MJ, et al. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. Oral presentation at: ASH Annual Meeting; Dec. 7, 2020.
27. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. Discovery of Asciminib (ABL001), an Allosteric Inhibitor of the Tyrosine Kinase Activity of BCR-ABL1. *J Med Chem.* 2018;61(18):8120-8135. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01040
28. Scemblix. US FDA Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals; 2021.
29. Novartis data on file.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Myeloid Leukemia Version 2.2024. December 5, 2023. Accessed April 3, 2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)
31. Scemblix. EMA Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited; 2022.
32. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature.* 2017;543(7647):733-737. doi:10.1038/nature21702
33. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med.* 2019; 381(24):2315-2326. doi:10.1056/NEJMoa1902328
34. Hughes TP, et al. Expanded Phase 1 Study of ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Reveals Significant and Durable Responses in Patients with CML-Chronic Phase with Failure of Prior TKI Therapy. Presented at: ASH Annual Meeting & Exposition; Dec. 5, 2016.
35. Ottmann OG, Alimena G, DeAngelo DJ, et al. ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Exhibits Safety and Promising Single-Agent Activity in a Phase I Study of Patients with CML with Failure of Prior TKI Therapy. *Blood.* 2015;126(23):138. doi:10.1182/blood.V126.23.138.138
36. Mauro MJ, Kim DW, Cortes J, et al. Combination of Asciminib Plus Nilotinib (NIL) or Dasatinib (DAS) in Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from a Phase 1 Study. Presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
37. Cortes JE, Lang F, Kim DW, et al. Combination Therapy Using Asciminib Plus Imatinib (IMA) in Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from a Phase 1 Study. Presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
38. Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res.* 2020;98:106458.

doi:10.1016/j.leukres.2020.106458

39. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated with ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03106779. Updated February 7, 2024. Accessed April 3, 2024.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779>
40. Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation (AIM4CML). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04666259. Updated September 7, 2023. Accessed April 3, 2024.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259>
41. Study of Efficacy And Safety Of Asciminib In Combination With Imatinib In Patients With Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03578367. Updated March 22, 2024. Accessed April 3, 2024.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578367>
42. Study of Efficacy and Safety of CML-CP Patients Treated With Asciminib Versus Best Available Therapy, Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04795427. Updated October 19, 2023. Accessed April 3, 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427>
43. A Phase I Study of Oral ABL001 in Patients With CML or Ph+ ALL. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02081378. Updated March 18, 2024. Accessed April 3, 2024.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378>
44. Asciminib Treatment Optimization in 3rd Line CML-CP. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04948333. Updated February 28, 2024. Accessed April 3, 2024.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333>

---

Source URL: <https://www.novartis.com/jp-ja/news/media-releases/prkk20241115>

#### List of links present in page

- <https://www.novartis.com/jp-ja/jp-ja/news/media-releases/prkk20241115>
- <https://www.novartis.com/>
- <https://www.facebook.com/novartis/>
- [https://jp.linkedin.com/company/novartis?trk=public\\_profile\\_experience-item\\_profile-](https://jp.linkedin.com/company/novartis?trk=public_profile_experience-item_profile-)

section-card\_image-click

- <https://twitter.com/Novartis>
- <https://www.instagram.com/accounts/login/?next=https%3A//www.instagram.com/novartis/%3Fnext%3D%252Fpmineiro%252F%26hl%3Dja>
- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04971226>
- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578367>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333&nbsp>