

MEDIA RELEASE

2024年1月26日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2024年1月8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。

ノバルティスの「セムブリックス®」、初発の慢性骨髄性白血病患者を対象とした第III相試験で標準治療であるチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）よりも優れた分子遺伝学的大奏効（MMR）率を示す

- ASC4FIRST 試験は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果を示し、両方の主要評価項目を達成。セムブリックス®（アシミニブ塩酸塩）は、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）患者を対象として、標準治療であるTKI（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ）と比較して、48週時点の優れた分子遺伝学的大奏効（MMR）率を示した¹
- 「セムブリックス®」は、良好な安全性および忍容性プロファイルを示し、標準治療であるTKIと比較して有害事象（AE）の発現頻度と治療中止が少なく、新たな安全性シグナルは認められなかった¹
- 現在の標準治療であるTKIでは、初発のCML患者の60%以上が1年時点で分子遺伝学的大奏効の目標を達成できていない。既存治療に対する不耐容およびAEの発現がTKI治療中止の主な理由であり、5年目までのAEによる治療中止率は最大25%に達する²⁻¹³
- 本試験データは、今後学会発表を予定しており、2024年に各国の規制当局へ申請を予定している。

2024年1月8日、スイス・バーゼル発 — ノバルティスは本日、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）患者を対象として、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」）を、医師選択のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）と比較するピボタル第III相ASC4FIRST試験の主要解析において、良好な結果を得たことを発表しました¹。ASC4FIRST試験は、承認されている標準治療である第一世代および第二世代TKIと比較した最初で唯一の無作為化直接比較第III相試験です¹。

本試験では、医師選択の TKI（イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ）、及びイマチニブと比較した場合の「セムブリックス」の分子遺伝学的大奏効（MMR）率という両方の主要評価項目を満たし、両評価項目について統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果を示しました¹。「セムブリックス」は、標準治療である医師選択の TKI と比較して、有害事象（AE）の発現頻度及び治療中止が少なく、良好な安全性および忍容性プロファイルを示しました¹。ASC4FIRST 試験のデータからは、これまでに確立された「セムブリックス」の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性シグナルは示されませんでした^{1,14}。

South Australian Health & Medical Research Institute（SAHMRI）の教授 Tim Hughes 医学博士は、次のように述べています。「初発の慢性骨髄性白血病（CML）患者さんのかなり多くが治療目標を達成していないことを考えると、これらの結果は非常に勇気づけられます。現在の CML の一次治療では、忍容性の高い治療選択肢に対するニーズが依然として存在しており、CML 患者にとって治療と生活の質のバランスをとることが望まれます」。

治療の向上により CML は慢性疾患へと変化し、平均寿命も一般集団と同程度となっていることから、忍容性は重要な治療目標となっています⁹。CML 患者の多くは既存の TKI 治療の恩恵を得られる可能性があります、TKI 治療の主な中止理由は依然として不耐容と有害事象で、有害事象による治療中止率は 5 年で最大 25% に達します²⁻⁶。さらに、初発の CML 患者の 60% 以上が 12 ヶ月時点の分子遺伝学的奏効の目標を達成できていません⁵⁻¹³。

ノバルティスの開発本部のプレジデント兼チーフ・メディカル・オフィサーである Shreeram Aradhye 医学博士は次のように述べています。「セムブリックスが、初発の CML 患者さんの治療目標達成の後押しをしてくれる可能性に胸を高鳴らせています。慢性疾患であることを考慮すると、多くの場合患者さんは TKI 治療を長期間受ける必要があるため、忍容性が良好で、有効性が高い治療選択肢はアドヒアランスを高めるために極めて重要です。本試験結果は、20 年にわたる CML に対するイノベーションの成果であり、私たちは引き続きこの血液がんとともに生きる人々のアンメットニーズに対応できるよう努めてまいります」。

本試験は継続中で、次の解析は 96 週時点で予定しており、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。

詳細については今後学会で発表を予定しており、2024 年の規制当局への承認申請資料にも含められる予定です。

ASC4FIRST 第 III 相試験について

ASC4FIRST 試験（NCT04971226）は、初発の Ph+ CML-CP 成人患者 405 名を対象に、経口セムブリックス錠（80 mg 1 日 1 回）と、医師選択の第一世代または第二世代の 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、多施設共同、非盲検、無作為化試験です¹。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 TKI の有効性を比較すること、およびランダム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¹。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。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)、 $BCR::ABL1 \leq 1\%$ 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、Failure-free survival、無増悪生存期間、全生存期間が含まれます¹。

「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 治療薬であり^{15,16}、特異性が高く、キナーゼ媒介のオフターゲット効果を最小限に抑えるようにデザインされており、現在の標準治療と比較して改善された安全性と忍容性のプロファイルを示します。

「セムブリックス」は、2 剤以上の TKI による治療歴がある Ph+ CML-CP の成人患者の治療を目的として、日本、米国および EU を含む 60 カ国以上で承認されています^{14,19}。米国を含む一部の国では、「セムブリックス」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^{2-14,18,19}。

「セムブリックス」は現時点で利用可能な TKI 治療に抵抗性や不耐容を示す患者にとって重要な治療選択肢となる可能性があります。現在、本剤は、Ph+ CML-CP の複数の治療ラインで単独療法と併用療法の両方について試験が実施されています^{15-18,20-33}。

* 2 剤以上の TKI による治療歴のある Ph+CML-CP に対する 80 mg 1 日 1 回投与、および T315I 変異を有する Ph+ CML-CP に対する 200 mg 1 日 2 回投与については、日本では未承認。

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白血病から慢性疾患へと変化しました。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、治療効果の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先導していきます。このコミットメントは科学を超えるものです。Max Foundation との提携により、低中所得国の患者さんに対し 20 年以上前からグリベック、タシグナ、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 9 万人の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. Novartis Data on File, 2024.
2. Cortes JE, 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.
3. Garg RJ, 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.
4. Steegmann JL, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30:1648-1671.
5. Hochhaus A, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376: 917-927.
6. Cortes JE, 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.
7. Akard LP, et al. 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.
8. Cortes JE, 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.
9. Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34:966-984.
10. Hochhaus A, et al. Leukemia. 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. 2016;30:1044-1054.
11. Brümmendorf TH, 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;168:69-81.
12. Cortes JE, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:231-237.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines. Chronic Myeloid Leukemia. V2.2021.
14. Scemblix Summary of Product Characteristics, 2022.
15. Rea D, et al. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥ 2 Prior TKIs. *Blood.* 2021. DOI: 10.1182/blood.2020009984. PMID: 34407542.
16. Cortes JE, 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.
17. Schoepfer J, 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.
18. Novartis Data on File, 2021.
19. Flis S, et al. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:825-843.
20. Wylie AA, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature.* 2017;543(7647):733-737.
21. Hughes TP, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med.* 2019; 381(24):2315-2326.
22. 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. Poster presented at: ASH Annual Meeting & Exposition; Dec. 5, 2016.

23. Ottmann OG, 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.
24. Mauro MJ, 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. Poster presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
25. Cortes JE, et al. Combination Therapy Using Asciminib Plus Imatinib (IMA) in Patients (PTS) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from a Phase 1 Study. Poster presented at: EHA Annual Meeting; June 15, 2019.
26. Manley P., et al. 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. *Leukemia Research*. 2020;98.
27. ClinicalTrials.gov. 2017. Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated with ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106779>.
28. ClinicalTrials.gov. 2021. A Study of Oral Asciminib Versus Other TKIs in Adult Patients With Newly Diagnosed Ph+ CML-CP. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971226>.
29. ClinicalTrials.gov. 2020. Asciminib in Monotherapy for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) With and Without T315I Mutation (AIM4CML). [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04666259>.
30. ClinicalTrials.gov. 2018. Study of Efficacy And Safety Of Asciminib In Combination With Imatinib In Patients With Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03578367>.
31. ClinicalTrials.gov. 2021. 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. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795427>.
32. ClinicalTrials.gov. 2014. A Phase I Study of Oral ABL001 in Patients With CML or Ph+ ALL. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02081378>.
33. ClinicalTrials.gov. 2021 Asciminib Treatment Optimization in \geq 3rd Line CML-CP. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333>.