

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2022年3月28日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

ノバルティス ファーマ、慢性骨髄性白血病薬として国内初、新作用機序 STAMP 阻害作用を有する「セムブリックス®錠」製造販売承認取得

ノバルティス ファーマ株式会社（代表取締役社長：レオ・リー、以下「ノバルティス ファーマ」）は、本日、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病」に対して、新作用機序であるSTAMP阻害作用を有するセムブリックス®錠20 mg、同40 mg（一般名：アシミニブ塩酸塩）（以下、「セムブリックス」）の製造販売承認を国内で初めて取得しました。

慢性骨髄性白血病（以下、CML）は、約20年前に登場した分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害剤（以下、TKI）により治療成績が格段に向上し、長期の生存が難しい疾患から通院でコントロールできる慢性疾患に移行したと言われています¹。一方で、現在のCML治療に抵抗性、または不耐容となる患者も多く、そうした患者に対しては、治療選択肢が限られるという課題があります²⁻⁹。

「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STAMP阻害作用により、従来のTKIとは異なる作用機序を有する新しいCML治療薬です^{11-20,30}。今回の承認で、これまでのTKI治療に抵抗性または不耐容であった患者に新しい治療選択肢を提供できるようになります。

「セムブリックス」は、2剤以上のTKIに抵抗性または不耐容であった患者を対象とした国際共同第III相検証試験（ASCSEMBL試験）の結果に基づき承認されました¹⁰⁻¹⁴。

・主要評価項目である24週時点の分子遺伝学的大奏効（MMR）率では、「セムブリックス」はボシュリフ（第二世代TKI）と比較してほぼ2倍（「セムブリックス」群25% vs. ボシュリフ群13%）であり、「セムブリックス」のボシュリフに対する優越性が検証され、主要目的を達成しました [共通リスク差12.2%，95%信頼区間2.19-22.3; 両側P値=0.029]）。

・副作用により治療を中止した患者の割合が、「セムブリックス」群（n=156）はボシュリフ群（n=76）の3分の1未満でした（「セムブリックス」群7% vs. ボシュリフ群25%、48週時点）。

・最も多く認められた（発現率20%以上の）副作用は、「セムブリックス」群では血小板減少症（29.5%）および好中球減少症（23.1%）、ボスチニブ群では下痢（71.1%）、悪心（46.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加（28.9%）、嘔吐（26.3%）、発疹（23.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加（21.1%）および好中球減少症（21.1%）でした（48週時点）。

・有効性および安全性について、全体集団と日本人集団で同様の傾向が示されました。

「セムブリックス」の承認について、ノバルティス オンコロジー事業本部 血液腫瘍領域事業部 執行役員 事業部長の齋藤昌信 は次のように述べています。

「CMLの治療は大きな進化を遂げていますが、既存治療では効果が十分に得られていない、もしくは日常生活に困難を生じる副作用に悩む患者さんもいらっしゃいます。ノバルティスはこの現状を真剣に受け止め、解決法を模索してきました。今回の承認で、従来のTKIに抵抗性、または不耐容のCML患者さんに、新しい作用機序を持つ治療選択肢を提供することができることは、20年以上にわたってCML治療の変革に取り組んできた私たちにとりまして大変嬉しいことです。ノバルティスは、引き続きこの疾患とともに生きる患者さんの人生に貢献することを目標に、医薬の未来を描いていきます。」

「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して作用するCML 治療薬です¹¹。この新規作用機序は、学術論文ではSTAMP 阻害作用としても知られ、2 剤以上の TKI 治療歴のある CML 患者の抵抗性に対処し、白血病細胞の過剰産生とも関連する BCR-ABL1 遺伝子の変異を克服できる可能性があります¹¹⁻²⁰。

「セムブリックス」は、オフターゲット効果は限定的であったことも前臨床試験から示されています³⁰。

ノバルティスは、複数の国や地域の規制当局に対して「セムブリックス」の承認申請を行っています。

「セムブリックス」は、現時点で利用可能な TKI 治療に抵抗性、または不耐容である患者にとって重要な前進の一つであり、現在、CML-CP の複数の治療ラインおよび、小児への適用について検討されています¹¹⁻²⁷。特に、第 III 相 ASC4FIRST 試験 (NCT04971226) は「セムブリックス」を一次治療として評価するもので、現在は被験者募集段階にあります²²。

「セムブリックス」は、米国で2021年11月、2 剤以上の TKI による治療歴のあるフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病（以下、Ph+ CML-CP）の成人患者（40mg 1 日 2 回、80mg 1 日 1 回）、および T315I 変異を有する Ph+ CML-CP の成人患者（200mg 1 日 2 回）の治療を適応症として承認を取得しています*。

* 2 剤以上の TKI による治療歴のある Ph+CML-CP に対する 80mg 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。

国際共同第 III 相検証試験 (ASCEMBL 試験)について

ASCEMBL 試験は、2 剤以上の TKI による前治療歴があり、直近の TKI による治療に抵抗性、または不耐容な CML-CP 患者*を対象に、「セムブリックス」の有効性および安全性をボシユリフと比較することを目的とした多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照、国際共同第 III 相試験です。主要評価項目は 24 週時点の MMR 率、主要な副次評価項目は 96 週時点の MMR 率です。計 233 名（日本人 16 名を含む）の患者が組入れられ 2:1 の比で「セムブリックス」群（「セムブリックス」40mg を 1 日 2 回（空腹時）経口投与、157 名、うち日本人 13 名）、またはボシユリフ群（ボシユリフ 500mg 1 日 1 回（食後）経口投与、76 名、うち日本人 3 名）にランダム化されました。

慢性骨髄性白血病(CML)について

CMLは国内外で年間約10万人に1-2人の頻度で発症する「血液のがん」で、何らかの原因によりがん化した血液細胞（白血病細胞）が骨髄の中で増殖していく病気です²⁸。

2020年の国内のCML罹患数は約2,000人、10年有病数は約12,000人です²⁹。

CMLはおよそ5年かけて白血病細胞が骨髄と血液の中でゆっくりと増える「慢性期」を経て、悪性化した細胞の増加を伴う「移行期」「急性期」と進行していきます²⁸。移行期、急性期では、数カ月のうちに血液細胞の機能が失われて症状が急速に悪化する²⁸ため、CMLの治療では可能な限り慢性期の早い段階で白血病細胞の増殖を抑えて、進行を防ぐことが大切です。

ノバルティスのCMLに対する取り組みについて

ノバルティスは、慢性骨髄性白血病（CML）の治療成績向上を目指し、20年以上研究開発に取り組んでいます。CMLは、多くの患者さんにとって長期の生存が難しい白血病から慢性疾患に変わりましたが、ノバルティスの歩みは続きます。CMLの治療法を追求し、多くの患者さんが直面しうる治療抵抗性や不耐容などの課題解決に挑戦します。また、ノバルティスは今後も、患者さんにとって持続可能な医療へアクセスできるよう尽力し、グローバルなCMLコミュニティと連携しながら、CML治療の未来を描いてまいります。

ノバルティス ファーマ株式会社について

ノバルティス ファーマ株式会社は、スイス・バーゼル市に本拠を置く医薬品のグローバルリーディングカンパニー、ノバルティスの日本法人です。ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。ノバルティスは世界で約11万人の社員を擁しており、8億人以上の患者さんに製品が届けられています。ノバルティスに関する詳細はホームページをご覧ください。<https://www.novartis.co.jp>

以上

参考文献

1. CMLステーション慢性骨髄性白血病の疾患情報サイト <https://www.gan-kisho.novartis.co.jp/cmlstation/cml/movie-basic/cml01>
2. Flis S, et al. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:825-843.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34:966-984
8. 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.

9. 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.
10. Scemblix [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2021.
11. 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.
12. Novartis Data on File, 2021.
13. 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
14. Wylie AA, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-737.
15. 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.
16. Hughes TP, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019; 381(24):2315-2326.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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>.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. ClinicalTrials.gov. 2021 Asciminib Treatment Optimization in ≥ 3 rd Line CML-CP. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04948333>
28. Cortes JE, et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-2340.
29. [Kantar Health (2020)] Treatment Architecture: Japan-Leukemia, Chronic Myelogenous. CancerMPact® Japan, 2020, October 2020.
30. 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

<参考資料>

「セムブリックス錠®」の製品概要

製品名：

セムブリックス錠® (20 mg、同 40 mg)

一般名：

アシミニブ塩酸塩

効能又は効果

前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

用法及び用量

通常、成人にはアシミニブとして1回40 mgを1日2回、空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

承認取得日：

2022年3月28日

製造販売：

ノバルティス ファーマ株式会社

*効能又は効果に関連する注意並びに用法及び用量に関連する注意は、添付文書をご覧ください