

2024年12月9日

各 位

会 社 名 カルナバイオサイエンス株式会社  
代表者名 代表取締役社長 吉野 公一郎  
(コード番号：4572)  
問合せ先 取締役経営管理本部長 山本 詠美  
(TEL：078-302-7075)

アメリカ血液学会（ASH）年次総会でのBTK阻害剤docirbrutinib（AS-1763）に関する  
ポスター発表（非臨床研究）概要のお知らせ

第66回アメリカ血液学会年次総会(American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition)において、2024年12月7日、当社が開発中の次世代型BTK阻害剤docirbrutinib（AS-1763）の非臨床研究に関する発表が行われましたのでお知らせいたします。

docirbrutinibは当社が創製したブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton's tyrosine kinase, BTK）を標的とする非共有結合型BTK阻害剤であり、既存の共有結合型BTK阻害剤および非共有結合型BTK阻害剤を含む少なくとも2ライン以上の全身療法に不応もしくは不耐の慢性リンパ性白血病（CLL）・小リンパ球性リンパ腫（SLL）およびB細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell NHL）の患者を対象としたフェーズ1b試験を米国で実施中です。

**<発表の概要>**

ポスタータイトル：Impact of Docirbrutinib（AS-1763）Treatment in CLL: Preclinical Data and Early Clinical Biomarkers

本ポスターはdocirbrutinibの非臨床研究の結果およびdocirbrutinibが投与された患者の血液サンプルを用いた解析結果に関するものであり、テキサス大学MDアンダーソンがんセンター・エクスペリメンタル・セラピューティクス の Natalia Timofeeva医師が発表を行いました。その概要は以下のとおりです。

なお、本ポスター発表は、ASH Abstract Achievement Awardsに選ばれました。

- 野生型・汎変異型BTK阻害剤docirbrutinibは、生化学的アッセイおよび細胞アッセイにおいて、野生型および複数の変異型BTKに対して同等の阻害作用を示しました。
- docirbrutinibは、変異型BTKを有するCLL細胞株の増殖を強く抑制しました。
- docirbrutinibは、未治療CLL患者および再発・難治性CLL患者のCLL細胞サンプルの両方でB細胞抗原受容体（BCR）シグナルを強く阻害しました。
- docirbrutinibは、多様なBTK変異およびB cell lymphoma-2（BCL-2）変異を有する患者のCLL細胞サンプルにおいても、BCL-2阻害剤およびMyeloid cell leukemia 1（MCL-1）阻害剤の効果を

増強しました。

- 用量漸増試験においてdocirbrutinibが投与された患者では、ケモカインであるCCL3/CCL4、BTKの自己リン酸化およびリン酸化phospholipase C- $\gamma$ 2 (PLC  $\gamma$ 2)等のBCRシグナルのバイオマーカー値の低下が見られました。

以上

#### BTK阻害剤docirbrutinib (AS-1763)について

docirbrutinibは、慢性リンパ性白血病（CLL）を含む成熟B細胞腫瘍（血液がんの一種）の治療を目的として開発中の、野生型および薬剤耐性変異型BTKの両方を阻害する高選択性で非共有結合型の経口投与可能な化合物です。イブルチニブを代表とする共有結合型BTK阻害薬は、CLLや他の成熟B細胞腫瘍の標準選択薬として使用されています。しかしながら、多くの患者で、BTKの481番目のシステイン残基（C481）がセリンに置き換わる変異が生じて、共有結合型BTK阻害剤の結合が弱まり、薬剤耐性になることが報告されています。また、ピルトブルチニブを含む開発中の非共有結合型BTK阻害剤に対する新たな耐性変異も報告されています。docirbrutinibは、野生型BTKおよび薬剤耐性変異型BTKのリンパ腫細胞の両方の増殖を強く阻害することから、野生型のみならず薬剤耐性変異型BTKをもつ患者の治療にも有効と考えられ、次世代型BTK阻害剤として開発を進めています。

現在、米国においてフェーズ1b試験を実施しており、2024年10月に用量拡大パートの投与を開始しました。

また、2024年6月に開催された欧州血液学会（European Hematology Association 2024 Hybrid Congress）においては、治験主導医師であるテキサス大学MDアンダーソンがんセンター白血病科教授Nitin Jain医師が、本フェーズ1b試験に関する初期データを発表しました。この初期データは、docirbrutinibの良好な安全性、薬物動態プロファイル、並びに共有結合型BTK阻害剤およびBCL-2阻害剤を含む複数の標準的な全身療法による前治療歴を有する成熟B細胞腫瘍患者に対する有効性を示唆しました。