

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（フェーズ1b試験初期結果）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) のフェーズ1b試験初期結果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(NCT05602363)。本試験は用量漸増パートと拡大パートの二つのパートで構成され、すでに拡大パートが開始されています。

**<発表の概要>**

ポスタータイトル: Preliminary Results from a Phase 1b Study of Non-Covalent Pan-Mutant BTK Inhibitor Docirbrutinib (AS-1763) in Patients with Previously Treated B-Cell Malignancies  
本ポスターはdocirbrutinibのフェーズ1b試験の初期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白血病科のNitin Jain医師が発表を行いました。

その概要は以下のとおりです。

- docirbrutinibは、野生型BTK及び共有結合型BTK阻害剤の耐性変異であるBTK C481Sに対して強い阻害作用を示すだけでなく、非共有結合型BTK阻害剤ピルトブルチニブの耐性変異として報告されているBTK T474IやL528Wに対しても強い阻害作用を示し、イブルチニブなどの共有結合型BTK阻害剤やピルトブルチニブに耐性となった患者においても効果を示すことが期待されています。
- 本発表では、2024年10月18日のデータカットオフ時点において、docirbrutinibが投与された15名の患者に関する初期臨床結果を報告しました。15名の患者の内訳は、CLL 10名、濾胞性リンパ腫 (FL) 3名、マントル細胞リンパ腫 (MCL) 1名、辺縁帯リンパ腫 (MZL) 1名でした。
- 用量漸層パートにおいて、100 mg 1日2回投与 (BID) から500 mg BID群まで投与を行いましたが、用量制限毒性は発現せず、最大耐用量には到達していません。また、有害事象により治験から脱

落した症例はおらず、治験薬と因果関係のある心房細動や高血圧は報告されませんでした。

- CLL患者10名は、全員が共有結合型BTK阻害剤の治療を受けた患者であり、100 mg BIDから400 mg BIDの用量群にエントリーされました。有効性評価可能な9名のうち6名が部分奏功（PR、PR-lymphocytosis）を達成し、全奏効率67%の優れた効果を示しました。
- 血中薬物濃度の解析より、300 mg BID以上の用量において、目標とする薬物濃度（BTKを90%阻害する濃度）を投与間隔中も継続して超えることが明らかとなりました。また、300 mg BID以上の用量を投与されたCLL患者4名は、全員が部分奏功を達成し、全奏効率 100%を示しました。
- B-cell NHLでは、400 mg BID投与群にエントリーされたMCL患者1名が部分奏功（PR）を達成しました。
- これら初期臨床結果より、docirbrutinibの良好な安全性と薬物動態プロファイル、並びに共有結合型BTK阻害剤やBCL2阻害剤などを含む2ライン以上の治療が行われたCLL患者において、臨床効果を示すことが確認されました。
- また、これまでの非臨床試験並びに臨床試験の結果から、pirtobrutinibの前治療を受けた患者もエントリーできるようにプロトコルを改定し、現在、患者を募集しています。

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。