

# アメリカ血液学会年次総会 (ASH 2024) docirbrutinib (AS-1763) ポスター発表補足説明資料

カルナバイオサイエンス株式会社



演題名：IMPACT OF DOCIRBRUTINIB (AS-1763) TREATMENT IN CELL:  
PRECLINICAL DATA AND EARLY CLINICAL BIOMARKERS（発表番号1850）

## 研究概要

慢性リンパ性白血病(CLL)の最も重要な治療薬はibrutinibやpirtobrutinibなどのBTK阻害剤ですが、治療を続けると標的のBTKが様々に変異してBTK阻害剤が効かなくなることが問題となっているため、これらのBTK変異体に有効な新たなBTK阻害剤が求められています。本研究では次世代型BTK阻害剤docirbrutinib (AS-1763) の効果について、様々な変異を有する組換えBTKタンパク質、様々な変異BTKを発現する細胞株、さらにはCLL患者のサンプルを用いて調べました。また他剤との併用による効果や、実際にdocirbrutinib (AS-1763) を投与した患者のサンプルを用いたバイオマーカーの研究も実施しました。

## 結果の一部紹介

組換えタンパク質（BTK変異体）を用いた実験結果  
右記3次元棒グラフでは、棒グラフが長い程、BTKの阻害効果が弱いことを示しています。

- Ibrutinibやpirtobrutinibは、多くの耐性変異BTKに対して弱い阻害効果しか示しませんでした。
- docirbrutinib (AS-1763) は、試験したすべての耐性変異BTKに対して強い阻害効果を示しました。

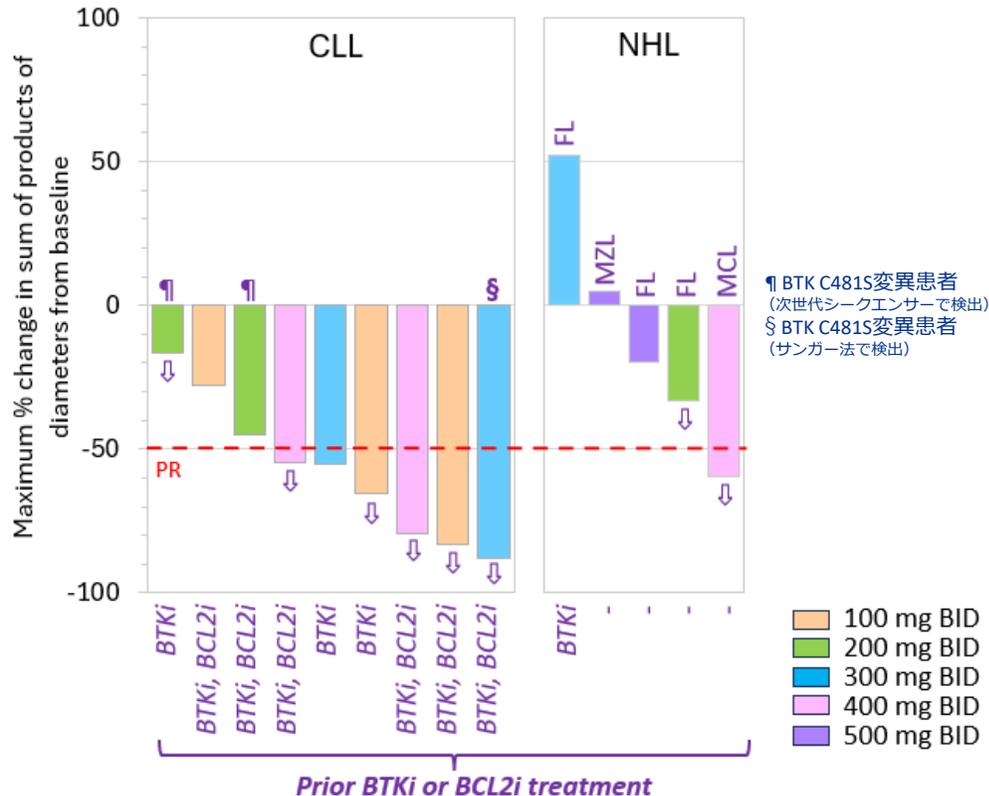
**docirbrutinib (AS-1763) は、既存BTK阻害剤に対して耐性となった患者に対しても効果が期待されます。**



(注) ibrutinib等の共有結合型BTK阻害剤の投与を継続すると、BTKの481番目のアミノ酸がCからSに代わる変異(C481S)が生じ、薬剤耐性になることが知られています。また、pirtobrutinibの投与においては、474番目、528番目のアミノ酸の変異による薬剤耐性が報告されています。

演題名： 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 (発表番号1866)

## 腫瘍縮小効果 (リンパ節の大きさ)



CLL：慢性リンパ性白血病 NHL：非ホジキンリンパ腫  
 FL：濾胞性リンパ腫 MCL：マンテル細胞リンパ腫 MZL：辺縁帯リンパ腫  
 BTKi：BTK阻害剤 BCL2i：BCL2阻害剤  
 BID：1日2回

## docirbrutinib (AS-1763) のリンパ節縮小効果

(ウォーターフォールプロット) 2024/10/18時点の結果

これまでにdocirbrutinib (AS-1763) が投与された15名の患者のうち、14名の慢性リンパ性白血病 (CLL) および非ホジキンリンパ腫 (NHL) 患者でのリンパ節縮小効果 (リンパ節に存在する腫瘍細胞への効果) が検討されました。リンパ節の大きさは、投与2サイクル (28日/サイクル) 毎にCTで確認されます。

### 結果

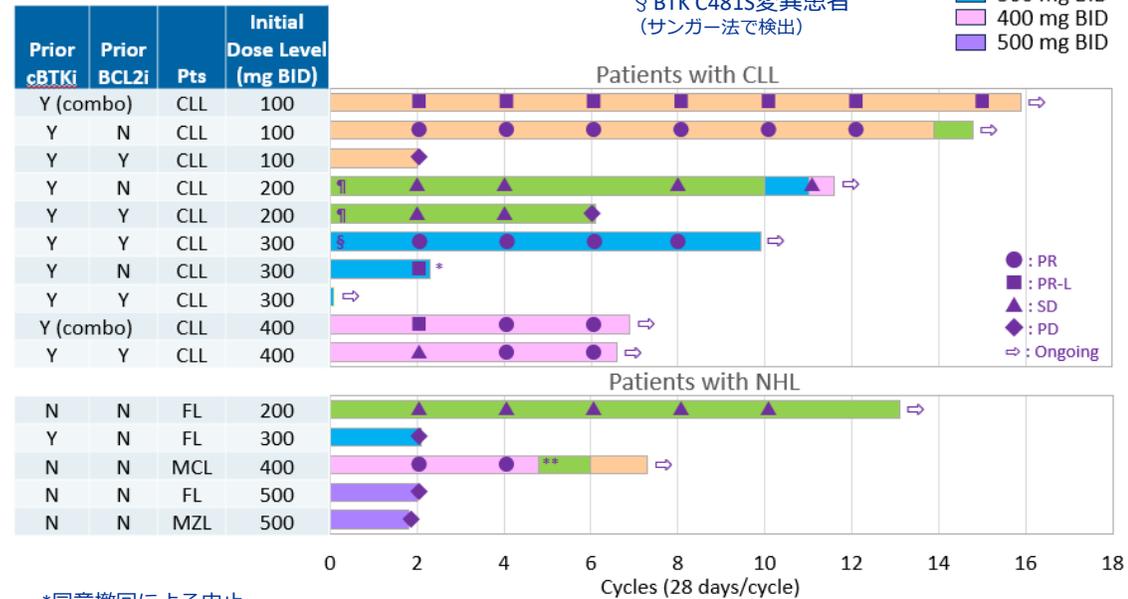
CLL：すべての患者でリンパ節の縮小が認められました。9名中6名 (67%) で50%以上の縮小が認められ、PR (partial response) の評価となりました。また、目標とする有効血中薬物濃度を維持した300mg BID以上においては、4名中4名 (100%) で、PRの評価となりました。

NHL：5名中3名の患者でリンパ節の縮小が認められました。そのうち、MCL患者1名で50%以上の縮小が認められPRとなりました。

**これらの結果は、docirbrutinib (AS-1763) のリンパ腫への高い有効性を示しています。**

演題名： 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 (発表番号1866)

## 治療継続期間及び治療への反応



## docirbrutinib (AS-1763) のリンパ腫に対する効果

(スマーズプロット) 2024/10/18時点の結果

- 棒グラフの長さは治療期間を示しています。
- 棒グラフの色は投与量を示しており、途中で色が変わっているものは、投与量が変わったことを示しています。
- ⇨は治療が継続中であることを示しています。
- PR (部分奏功) は、リンパ節が50%以上縮小し、リンパ球数の減少など他のパラメーターもPRの基準を満たしていることを示しています。
- PR-L (リンパ球増多を伴う部分奏功) は、リンパ節が50%以上縮小していますが、血中リンパ球数の減少が基準を満たしていないことを示しています。
- SD (安定) は、病勢が安定していることを示しています。
- PD (進行) は、病勢が進行したことを示しています。

CLL : 慢性リンパ性白血病    NHL : 非ホジキンリンパ腫    FL : 濾胞性リンパ腫    MCL : マントル細胞リンパ腫  
 MZL : 辺縁帯リンパ腫    cBTKi : 共有結合型BTK阻害剤    BCL2i : BCL2阻害剤    BID : 1日2回

\*同意撤回による中止  
 \*\*臨床症状のない肝酵素の上昇により減量

- ### 結果
- 100-500mg、1日2回 (BID) 投与で投与中止に至る毒性は認められていません。また、心房細動や血圧上昇などの副作用も認められていません。
  - グレード3以上の副作用は、好中球減少 (BTK阻害剤によく観察される副作用) (2名、13%) 及び臨床症状のない肝酵素の上昇 (1名、7%) が認められたのみで、高い安全性が示されました。
  - CLL患者では、共有結合型BTK阻害剤やBCL2阻害剤が無効であった患者9名中6名 (67%) がPR/PR-Lを達成し、更に、目標とする有効血中濃度を維持した300mg BID以上の投与では4名中4名 (100%) がPR/PR-Lを達成しました。
  - 以上の標準治療が無効または不耐であった患者に対する初期的な臨床試験データは、docirbrutinib (AS-1763) の有効性と良好な安全性プロファイルを示しています。



本資料は投資家の皆様への情報提供のみを目的としたものであり、売買の勧誘を目的としたものではありません  
本資料における、将来予想に関する記述につきましては、目標や予測に基づいており、確約や保証を与えるものではありません  
将来における当社の業績が、現在の当社の将来予想と異なる結果になることがある点を認識された上で、ご利用下さい  
また、業界等に関する記述につきましても、信頼できると思われる各種データに基づいて作成されていますが、当社はその正確性、完全性を保証するものではありません  
本資料は、投資家の皆様がいかなる目的に利用される場合においても、ご自身の判断と責任において利用されることを前提にご提示させていただくものです



カルナ《CARNA》は、ローマ神話に登場する人間の健康を守る女神で、cardiac（心臓）の語源とも言われています。バイオサイエンス  
《BIOSCIENCES》は、生物科学と言われ、生物学（Biology）と生命科学（Life Science）から、つくられた言葉です。「生命科学の世紀」とも言われる21世紀の初めに、カルナバイオサイエンス社とともに新しい女神“カルナ”が誕生しました

## カルナバイオサイエンス株式会社

経営管理本部 経営企画部

〒650-0047

兵庫県神戸市中央区港島南町1-5-5 BMA3F

<https://www.carnabio.com/>

ir-team@carnabio.com