

2026年5月8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)

BTK阻害剤docirbrutinibの非臨床研究に関する論文発表のお知らせ

当社が開発中の次世代型BTK阻害剤docirbrutinib(AS-1763)に関する論文が、ネイチャー・パブリッシング・グループが発行する、血液がん領域の専門学術雑誌「Blood Cancer Journal」において、オンライン先行公開されましたのでお知らせいたします。本論文は、当社が開発中の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docirbrutinibの非臨床研究および初期臨床試験に関する新たな知見を報告するものです。

BTK阻害剤は、慢性リンパ性白血病 (CLL) の標準治療として広く使用されていますが、BTK変異に起因する薬剤耐性が、共有結合型および非共有結合型BTK阻害剤共通の課題となっています。こうした薬剤耐性変異の課題に取り組むため、本論文では、14種類の異なる耐性変異を有するBTK変異体を作製し、生化学アッセイ、組み換え細胞株モデル、患者由来のCLL細胞および実施中のフェーズ1b試験のデータを用い、次世代型・非共有結合型BTK阻害剤docirbrutinibの評価を行いました。docirbrutinibは、14種類のBTK変異体すべてに対して強い阻害効果を示し (パン変異阻害)、また複数の耐性変異体において既存の共有・非共有結合型BTK阻害剤を上回る効果を示しました。また、docirbrutinibがBCL-2阻害薬ベネトクラクスやMCL-1阻害剤AZD5991と併用効果を示すことを細胞株モデルで検証するとともに、BTK変異を有する患者由来CLL細胞においても、これらの薬剤に対する感受性を増強することが示されました。

当社のチーフ・サイエンティフィック・オフィサーである澤 匡明は、「我々の非臨床研究および初期臨床データから、docirbrutinibがC481、T474変異体やL528Wなどのキナーゼ不活性化変異を持つ薬剤耐性CLL患者様の治療に貢献できる可能性があると考えています。今後の臨床試験の進展において、docirbrutinibのさらなる有用性が検証されることを期待しています。」と述べています。

本結果は、当社と、docirbrutinibの臨床試験に共同研究者として参加しているテキサス大学MDアンダーソンがんセンター、Departments of Translational Molecular Pathology and Leukemiaの教授であるVarsha Gandhi博士との共同研究に基づくものです。また、本治験の責任医師を務め、同センター白血病科教授であるNitin Jain医師も本論文における非臨床研究に協力しています。

Gandhi博士は、「幅広い変異体に対する阻害効果に加えて、docirbrutinibはベネトクラクスやAZD5991に対する感受性を高め、細胞株および患者由来のCLL細胞において併用効果を示しました。これらの結果は、docirbrutinibとベネトクラクスの併用療法を臨床的に検討する根拠となるものです。」

と述べています。

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、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

発表論文

雑誌名 :	Blood Cancer Journal
タイトル :	Docirbrutinib is a pan-mutant BTK inhibitor and inhibits B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia cells in preclinical and early clinical investigations
著者 :	Natalia Timofeeva ¹ , Breana Herrera ¹ , Hitomi Fujiwara ² , Tokiko Asami ² , Hiroko Endo ² , Mariko Hatakeyama ² , Fumio Nakajima ² , Hiroshi Ohmoto ² , Yu Nishioka ² , Kyoko Miyamoto ³ , Akinori Arimura ^{2,3} , Shady I. Tantawy ^{1,4} , Javier Pinilla-Ibarz ⁵ , Catherine Coombs ⁶ , Nitin Jain ⁷ , Masaaki Sawa ² , and Varsha Gandhi ^{1,7}
URL (DOI) :	https://doi.org/10.1038/s41408-026-01509-8

¹Department of Translational Molecular Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, ²Carna Biosciences, Inc., ³CarnaBio USA, Inc., ⁴Internal Medicine and Clinical Hematology Department, Suez Canal University, ⁵Moffitt Cancer Center, ⁶University of California, ⁷Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

論文の概要 (本項は論文アブストラクトの日本語訳です)

BTK阻害剤 (BTKi) は慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者の標準治療として確立されています。イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブなどの共有結合型BTK阻害剤 (cBTKi) は有効な治療薬であるものの、キナーゼドメインのC481変異やBTKのゲートキーパー残基であるT474変異が薬剤耐性を引き起こします。ピルトブルチニブなどの非共有結合型BTK阻害剤 (ncBTKi) は、cBTKiの使用により生じたC481x変異を有する患者に対して有効であるものの、さらにL528xやT316xなど、新規変異が生じることで、ncBTKiに対する薬剤耐性が発生します。また、2種類のBTK変異を同時に有するCLL細胞が観察されることもあります。これらのBTK変異の出現により、様々なBTK変異体を幅広く阻害することができる新規BTK阻害剤の開発が求められています。

本研究では、新規ncBTKiであるdocirbrutinib (AS-1763) のC481S、T474x、L528xおよびゲートキーパーとキナーゼドメインの2重変異体を含む14種類のBTK耐性変異体に対する効果を、生化学アッセイ、細胞株モデルや患者由来のCLL細胞を用いて評価しました。docirbrutinibは、BTKの自己リン酸化および変異BTKに依存する細胞増殖を強力に阻害し、特定の変異体ではイブルチニブやピルトブルチニブよりも高い活性を示しました。また、治療歴のない患者および再発・難治性の患者由来のCLL細胞サンプル

において、docirbrutinibはB細胞受容体シグナルを阻害し、ベネトクラクスやAZD5991によるアポトーシス誘導の感受性を高めました。docirbrutinibの用量漸増試験（NCT05602363）において、再発・難治性CLL患者から経時的に採取したサンプルを解析した結果、docirbrutinibはバイオマーカーであるCCL3およびCCL4を低下させ、B細胞受容体シグナル伝達経路を阻害することが示されました。これらの知見は、docirbrutinibが、cBTKiおよびncBTKiに対して薬剤耐性を示す患者を含むCLL患者に対し、よりよい治療効果を提供できる可能性がある、パン変異阻害型ncBTKiであることを示しています。

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経口投与可能なBTK阻害剤です。現在、米国において、2ライン以上の全身治療歴を有する慢性リンパ性白血病（CLL）・小リンパ球性リンパ腫（SLL）及び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試験を実施中です。これまでの臨床試験の初期結果及び非臨床試験の結果は、本剤の高い安全性と幅広い薬剤耐性変異型BTKに対する効果を示唆しており、既存のBTK阻害薬に対して不耐（副作用により投与継続が困難な状態）の患者及び薬剤耐性の発生により既存のBTK阻害薬が効かなくなった患者の新たな治療の選択肢となることが期待されます。