

docirbrutinib (AS-1763)

Blood Cancer Journal論文発表に関する補足説明

カルナバイオサイエンス株式会社
2026年5月8日





Blood Cancer Journal誌において、当社が開発中の次世代型BTK阻害剤 docirbrutinib に関する非臨床研究成果がオンライン先行公開されました。本研究は、MDアンダーソンがんセンターとの共同研究として実施されたもので、docirbrutinibの薬理特性および血液悪性腫瘍に対する高い治療ポテンシャルを示す内容となっています。

論文タイトル 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 Fujiwara², Tokiko Asami², Hiroko Endo², Mariko Hatakeyama², Fumio Nakajima², Hiroshi Ohmoto², Yu Nishioka², Kyoko Miyamoto³, Akinori Arimura^{2,3}, Shady I. Tantawy^{1,4}, Javier Pinilla-Ibarz⁵, Catherine C. Coombs⁶, Nitin Jain^{7*}, Masaaki Sawa^{2*}, and Varsha Gandhi^{1,7*}

¹Department of Translational Molecular Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; ²Carna Biosciences, Inc., Kobe, Japan; ³CarnaBio USA, Inc., South San Francisco, CA; ⁴Internal Medicine and Clinical Hematology Department, Suez Canal University, Egypt; ⁵Moffitt Cancer Center, Tampa; ⁶University of California, Irvine; ⁷Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

*These authors contributed equally (本著者らは等しく貢献しております) .

Bruton's tyrosine kinase (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、治療を継続していると、これら既存のBTK阻害剤が効かなくなることがあり、大きな課題となっています (薬剤耐性変異)。こうした薬剤耐性変異の課題に取り組むため、新たに発表された論文では、14種類の異なる耐性変異を有するBTKを作製し、非共有結合型BTK阻害剤であるdocirbrutinibの評価を行いました。Docirbrutinibは評価した全ての耐性変異体に効果を示したことから、ベストインクラスの薬剤として期待されることが裏付けされました。

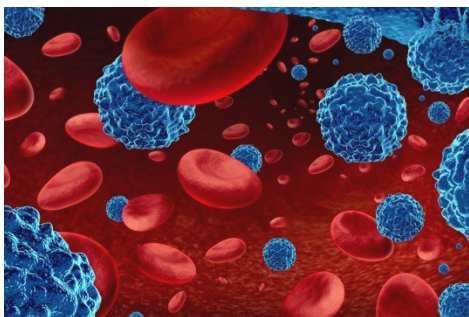
Blood Cancer Journal は、Springer Nature が刊行する血液がん領域の国際的なオープンアクセス専門誌で、HematologyおよびOncology 分野で最上位区分である Q1 に位置づけられるハイインパクトジャーナルです。



docirbrutinib (AS-1763)

❗ docirbrutinibは、CLL/SLL等の血液がんの治療薬として、開発を進めています

これまでの試験結果から、既存のBTK阻害剤に薬剤耐性ができた患者にも効果が期待されることが示唆されています
現在はフェーズ1b試験を着実にすすめ、フェーズ2試験の早期開始を目指しています



対象疾患と目指す製品像

- B細胞性悪性腫瘍（CLL/SLL等の血液がんの一種）の治療を目的とした低分子経口薬（非共有結合型BTK阻害剤）
- 既存のBTK阻害薬が効かなくなった患者にも有効な薬剤
- 既存のBTK阻害薬が副作用により投与できなくなった患者にも投与可能な薬剤

想定される市場規模や競合薬

- 既存のBTK阻害薬の売上高の合計は現時点でも120億ドルを超え、今後の成長も期待されている
- 競合薬であるibrutinib（米AbbVie、Johnson & Johnson）の2024年における売上高は63億ドル
- acalabrutinib（英AstraZeneca）の2024年における売上高は31億ドル



開発状況およびイベント

- 2021年 ✓ 健常人を対象としたフェーズ1試験を開始(完了)
(オランダ)
全ての用量で安全性、忍容性、良好な薬物動態および薬力学プロファイルを確認
- 2023年 ✓ 患者を対象としたフェーズ1b試験を開始(実施中)
(米国)
フェーズ2試験における推奨容量の決定や最大耐容量の決定が目的
- 2025年 ✓ 欧州血液学会・アメリカ血液学会にて発表
docirbrutinibのフェーズ1b臨床試験における優れた抗腫瘍効果について発表

docirbrutinibにおける次の目標

- 2026年 ○ パートナーの確保及びフェーズ2試験の早期開始

BTK阻害剤では薬剤耐性が問題となっており、その克服に向けて新しいタイプの阻害剤が求められています

BTK阻害剤の役割	<ul style="list-style-type: none">• BTK阻害剤は慢性リンパ性白血病（CLL）の標準治療として使用されています
薬剤耐性の問題	<ul style="list-style-type: none">• 共有結合型BTK阻害剤はBTKのC481変異による薬剤耐性が問題となっています• 非共有結合型BTK阻害剤もT474IやL528W変異による薬剤耐性が報告されています
新規阻害剤の必要性	<ul style="list-style-type: none">• 複数の耐性変異を標的とできる新規阻害剤の開発が求められています
docirbrutinib(AS-1763)の薬剤耐性変異型BTKに対する効果	<ul style="list-style-type: none">• docirbrutinibは強力で高選択的な非共有結合型BTK阻害剤であり、経口投与が可能で、複数の薬剤耐性変異型BTKに有効であることが確認されています



本研究では、薬剤耐性変異型BTKを導入したDLBCL細胞株を用い、**docirbrutinib単剤の効果およびベネトクラクスなどの他の薬剤との併用効果を検討**しました。また患者由来のCLL細胞を用いた実験も実施しました

用語説明

BTK阻害剤

B細胞（白血球の一種）の働きを助ける酵素であるBTK（ブルトン型チロシンキナーゼ）の働きを阻害することで、がん細胞の増殖を防ぎ、血液がんの治療に用いられる薬剤です

薬剤耐性

治療中に薬剤が効かなくなる状態をいい、分子標的薬においては、一つのメカニズムとして、薬剤のターゲットであるタンパク質に何らかの変異（薬剤耐性変異）が生じることが知られています

共有結合型BTK阻害剤

BTKのC481システイン残基に共有結合することで阻害作用を示す薬剤。しかし、このC481が変異すると共有結合ができなくなり、薬剤耐性が生じるという課題があります

C481, T474I, L528W

BTKのアミノ酸配列の内、何番目のアミノ酸が変異しているかを示している表現です

非共有結合型BTK阻害剤

BTKのC481システイン残基に共有結合せずにBTKの働きを阻害する薬剤。C481が変異しても阻害効果を示します

DLBCL細胞株

血液がんの一種であるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に由来し、研究のために樹立されたB細胞株を指します

ベネトクラクス

BCL-2の働きを阻害することでがん細胞を減らす薬剤です

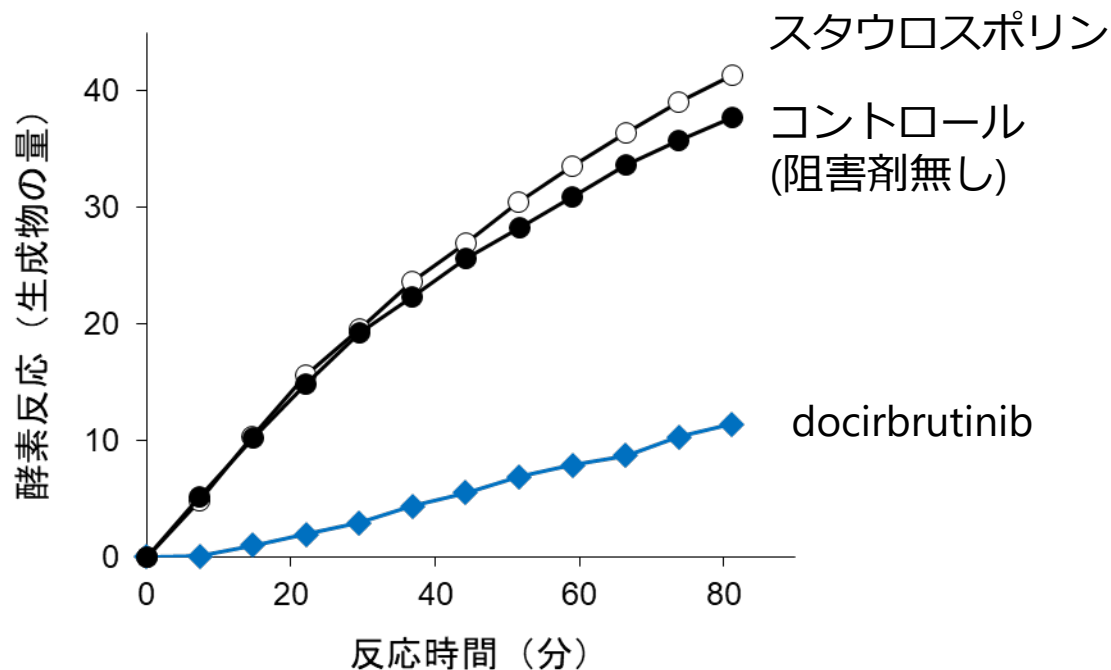
docirbrutinibは、持続的なBTK阻害による高い治療効果が期待されます



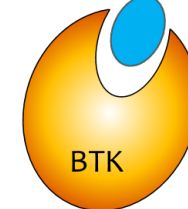
ユニークな阻害特性

✓ docirbrutinibは、BTKの不活性型構造に結合していることが示唆され、それに基づくslow off-rateを特徴とする阻害剤であることが確認されました

Rapid dilution実験



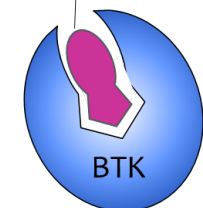
すぐに外れる
一般的なキナーゼ阻害剤
(スタウロスポリン)



活性化構造

docirbrutinib

外れにくい



不活性型構造

slow off-rate

薬物などが標的と結合した後、解離するまでの時間が長い（解離速度が遅い）ことを指します。そのため、slow off-rateの特性を持つ薬物は、一般に作用が持続しやすい傾向があります

Rapid dilution（急速希釈）実験

酵素と阻害薬をあらかじめ結合させた後、溶液を急激に希釈して阻害薬の結合がどれだけ速く解離するか（=off-rate）を測定する手法で、薬剤の結合の強さや作用持続性を評価するために用いられます。

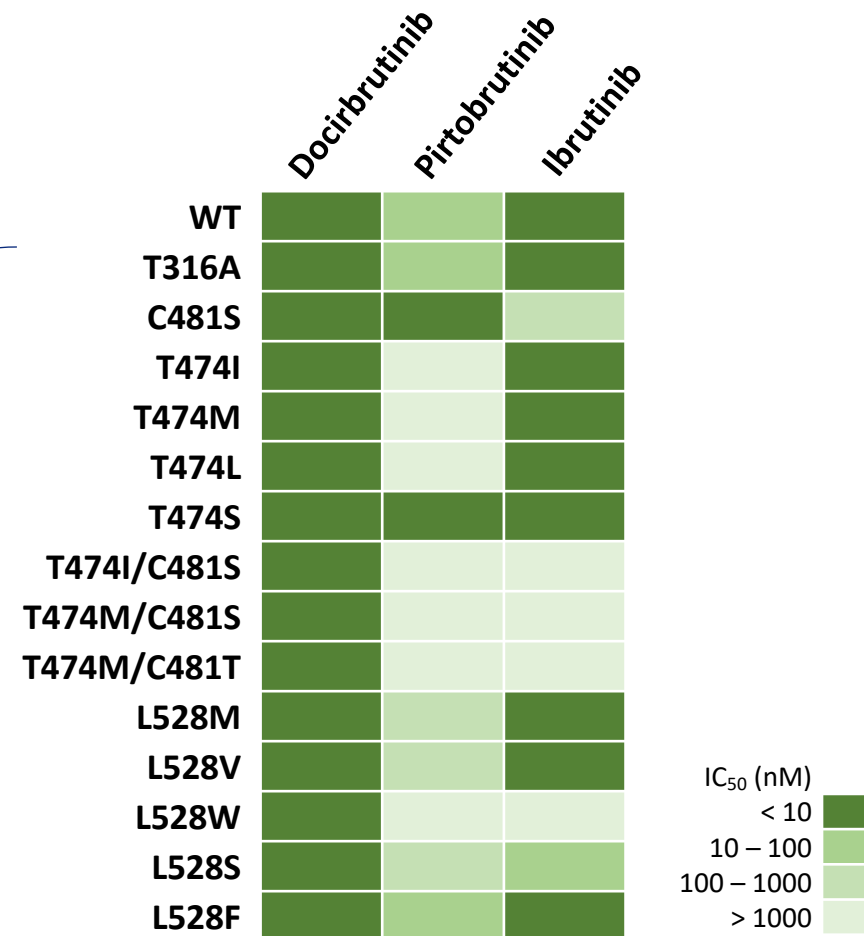
docirbrutinibは、既存BTK阻害剤に対して薬剤耐性となった患者に対し効果が期待されます



薬剤耐性変異型BTKに対する効果

- ✓ 14種類の耐性変異を持つBTKタンパクを作製し、docirbrutinibがこれらすべての耐性変異体を強力に阻害することを確認しました
- ✓ またBTK変異体を組み込んだDLBCL細胞株を作製し、docirbrutinibが細胞レベルでも有効であることを確認しました

耐性変異体



IC50

標的の活性を50%抑えるために必要な薬剤濃度で、低いほど強い作用を示します。

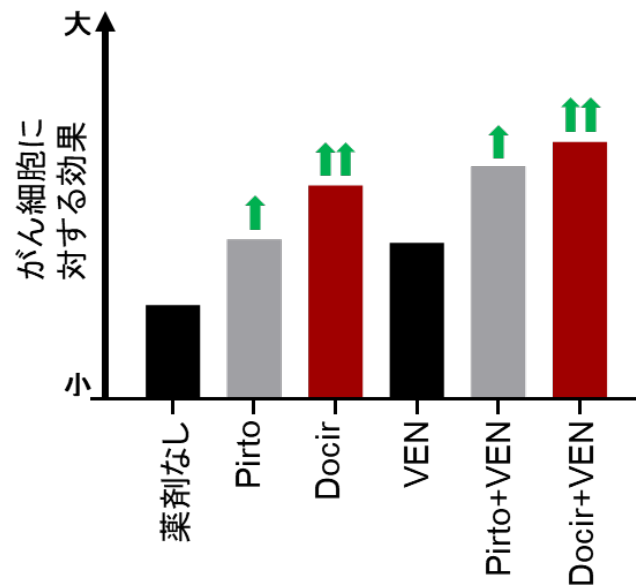
docirbrutinibは、ベネトクラクスとの併用により、治療効果のさらなる向上が期待されます



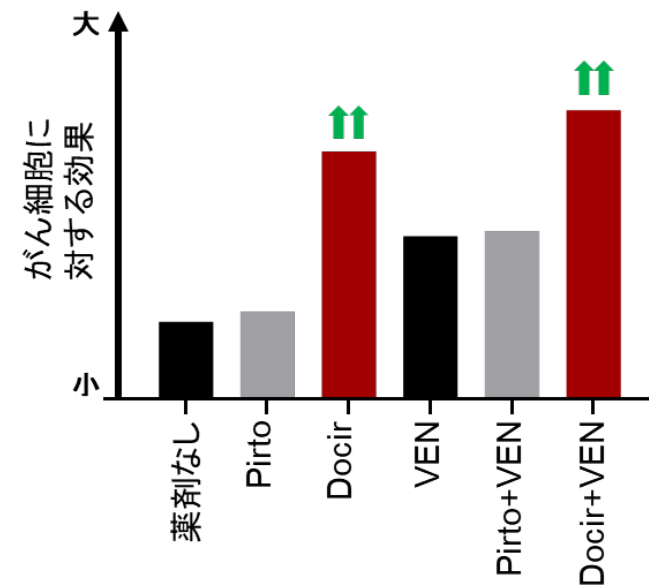
ベネトクラクスとの併用効果

- ✓ ベネトクラクスとの併用で、薬剤耐性変異型BTKを有するがん細胞株や患者由来のCLL細胞で、より効果的に細胞死が誘導されることを確認いたしました
- ✓ またMCL-1阻害剤であるAZD5991とも高い併用効果を示すことを確認いたしました

C481S変異導入DLBCL細胞株



T474I変異DLBCL細胞株



Pirto: Pirtobrutinib
Docir: Docirbrutinib
VEN: Venetoclax

MCL-1阻害剤

白血病などのがん細胞が生存するために利用している抗アポトーシス蛋白質MCL-1の働きを抑える薬剤で、細胞死（アポトーシス）を誘導することを目的とした治療薬です。AZD5991は、MCL-1を阻害する目的で開発中の未承認薬（研究用化合物）です。



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