

2025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)

**次世代型BTK阻害剤docirbrutinib (AS-1763) のフェーズ1b臨床試験の途中結果および  
新たな非臨床研究の結果を第67回アメリカ血液学会 (ASH) で発表**

第67回アメリカ血液学会年次総会(American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition)において、当社が開発中の次世代型BTK阻害剤docirbrutinib (AS-1763) に関する2題の発表が行われました。

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。

以下にその発表のポイントをお知らせします。

**【フェーズ1b試験・治験データに関する発表】**

Title : Docirbrutinib (AS-1763), a novel non-COVALENT pan-mutant BTK inhibitor, demonstrates durable clinical responses in patients with previously treated B-cell malignancies: Data from an ongoing Phase 1b study

(発表のポイント)

- 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のNitin Jain医師が、docirbrutinib (AS-1763) のフェーズ1b試験治験データをポスター発表しました
- 10月17日時点において、2ライン以上の標準治療を受けた CLL (慢性リンパ性白血病) /SLL (小リンパ球性リンパ腫) 患者 23 名、MCL (マントル細胞リンパ腫) 患者 5 名、および WM (ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症) 患者 3 名、その他リンパ腫 7 名の合計 38 名の患者が本治験にエントリーされました。

- 用量漸増パートは 100 mg BID (1 日 2 回) から 500 mg BID まで 5 用量で実施し、良好な忍容性と安全性が確認され、最大耐用量に到達しませんでした。また、拡大パートは CLL/SLL 患者を対象としたコホート 1、B-cell NHL (B 細胞性非ホジキンリンパ腫) 患者を対象としたコホート 2、pirtobrutinib 前治療歴のある患者を対象としたコホート 3 から構成されています。各コホートには 2 または 3 用量が設定され、コホート 1 及び 2 は 300 mg BID から、コホート 3 は 400 mg BID からエントリーを開始しました。
- docirbrutinib は、治験薬に関連した心房細動や高血圧は見られず、またグレード 3 以上の有害事象は 13%と報告され、概して、高い安全性を示しました。
- CLL/SLL、MCL、WM 患者において、docirbrutinib は有望かつ持続的な腫瘍縮小効果を示しました。
  - CLL/SLL: 全症例が腫瘍縮小効果を示し、全奏効率は有効性評価可能な患者 20 名中 8 名 (40%、PR (部分奏功) 及び PR-L (リンパ球増多を伴う部分奏功))。そのうち 5 名は 12 カ月を超える奏功期間を達成しています。また、SD (安定) を示した患者は 11 名であり、そのうち 8 名は投与継続中で、その多くは投与期間に応じて奏功 (腫瘍が縮小) が継続的に深まっており、5 名は腫瘍縮小率 40%以上 (40.1~49.9%) に到達しています (50%以上に到達すると奏功と判定)。現在、400 mg BID に用量アップしてエントリーを継続しています。
  - MCL (Cohort 3 にエントリーされた症例は除く): 全奏効率は、2 名中 2 名 (100%)。うち 1 名は CR (完全奏功) に到達しました。全症例が投与を継続しています。
  - WM: 全奏効率は、3 名中 3 名 (100%) であり、全症例が投与を継続しています。
- 第 2 相試験推奨用量を決定するためのフェーズ 1b 試験用量拡大パートを継続しています。

### 【新たな非臨床研究の結果の発表】

Title: Docirbrutinib (AS-1763), a novel non-COVALENT BTK inhibitor, demonstrates efficacy in BTK inhibitor-resistant mutant cells

(発表のポイント)

- 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。
- 前回、リコンビナント BTK 変異体タンパクを用いたインビトロ実験において、docirbrutinib が野生型と複数の薬剤耐性変異型 BTK を阻害することを報告しておりますが、今回、これらの薬剤耐性変異型 BTK 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。

- また docirbrutinib とベネトクラクス\*\*を併用することで、薬剤耐性変異型 BTK を導入した DLBCL 細胞株や患者由来の CLL 細胞に対して、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。

\* slow off-rate : 薬物などが標的分子と結合した後、標的分子から離れるまでの時間が遅い（結合時間が長い）ことを指す薬理学や生化学の分野で使われる指標。一般的に slow off-rate の薬剤は、有効性が高いことが期待されます。

\*\* ベネトクラクス : BCL-2 阻害薬であり、CLL、AML などの血液がん治療に広く用いられている薬剤

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途中結果及び非臨床研究の結果は、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。