

第67回アメリカ血液学会年次総会(ASH2025)発表に関する補足説明

---

**docirbrutinib (AS-1763)**

# フェーズ1b試験の途中結果および新たな非臨床研究

---

カルナバイオサイエンス株式会社  
2025年12月9日





ASH2025で、docirbrutinibのフェーズ1b試験・途中結果と新たな非臨床研究の結果を発表しました  
フェーズ1b試験では高い安全性と有効性を示し、非臨床研究では、既存BTK阻害薬で課題となっている点を克服できる可能性があることが示されました

## フェーズ1b試験・途中結果



### 安全性

- ✓ 用量漸増パートにおいて良好な忍容性が確認されました
- ✓ 因果関係のあるグレード3以上の有害事象は13%と概して高い安全性を示しました



### 有効性

- ✓ CLL/SLL、MCL、WM※患者において、全ての症例で腫瘍縮小が認められました ※ WMは血中IgMレベルで抗腫瘍効果を評価

docirbrutinibは、良好な安全性とともに、2ライン以上の全身的治療を受けたCLL/SLL、MCLおよびWM患者において、有望かつ持続的な奏功を示し、新たな治療の選択肢となることが期待されます

## 非臨床研究



### ユニークな阻害特性

- ✓ docirbrutinibはユニークな阻害特性を持ち、持続的なBTK阻害による高い効果が期待されることを確認しました



### 薬剤耐性となった患者に対する有効性の期待

- ✓ 薬剤耐性変異型BTKを導入したDLBCL細胞株に対しても有効であることを確認しました



### 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、より効果的に細胞死が誘導されることを確認しました

docirbrutinibは、既存のBTK阻害薬で指摘されている課題に対し、有効な解決策となる可能性が期待されます

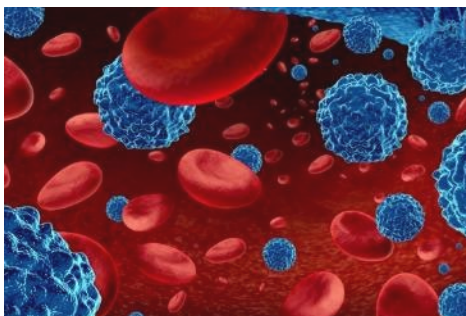
# docirbrutinib (AS-1763)について



## 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試験における推奨用量の決定や最大耐用量の決定が目的
- 2025年 12月 ✓ 米国血液学会にて発表  
docirbrutinibのフェーズ1b臨床試験における優れた抗腫瘍効果および非臨床研究の結果について発表


### docirbrutinibにおける次の目標


- 2025年 ~ 2026年 ○ パートナーの確保及びフェーズ2試験の早期開始





# 目次

- 1** docirbrutinib (AS-1763) フェーズ1b試験
  - 2** docirbrutinib (AS-1763) 非臨床研究
- 



# ■ フェーズ1b試験



# フェーズ1b試験について



フェーズ1b試験は、フェーズ2試験推奨用量の決定と探索的な有効性評価を目的としています

試験の目的	フェーズ2試験推奨用量（RP2D）の決定と探索的な有効性評価
対象患者	2ライン以上の前治療歴があるCLL/SLL患者またはB-cell NHL患者

## 用量漸増パート

- 3+3デザインでの実施
- 1日2回投与 (BID)
- 100mg BID から 500mg BID まで患者登録完了

## 用量拡大パート

- 3コホートを対象に実施
- コホート1はCLL/SLL患者、コホート2はB-cell NHL患者、コホート3はpirtobrutinib前治療歴のある患者が対象
- 各コホートには2つ、または3つの用量レベルを設定

コホート1	コホート2	コホート3
用量レベルの設定と患者登録状況（現時点）		
300mg BID (患者登録完了)	300mg BID (患者登録完了※)	400mg BID (患者登録中)
400mg BID (患者登録中)	400mg BID (患者登録中)	500mg BID
500mg BID	500mg BID	

フェーズ2試験へ

※ 2025年10月17日時点においては「患者登録中」

## 用語説明

### 2ライン以上の前治療歴のある患者

過去に2種類以上の全身的治療を受けた患者を指します。一般に、有効性・安全性が確認されていない薬剤の初期臨床試験では、既存治療が効果を示さなくなったり、副作用により治療継続が困難となった患者において実施することが求められます

### CLL/SLL

CLLは慢性リンパ性白血病、SLLは小リンパ球性リンパ腫を指します。これらは異常なリンパ球がどこで増えるかによって呼び名が異なりますが、同じ病気と理解されています

### B-cell NHL

B細胞性非ホジキンリンパ腫を指します

### 用量漸増パート

低用量から投与を開始し、段階的に増量しながら、安全性と忍容性を評価し、副作用が忍容できる最大の用量（最大耐用量）や推奨用量を見極めることを目的とする試験パートです

### 3+3デザイン

1用量につき3人ずつ患者を登録し、副作用の発生状況に応じて次の用量に進むか判断する仕組みを指します

### 用量拡大パート

用量漸増パートで安全性や忍容性が確かめられた用量に基づき、より多くの患者で評価します

### コホート

特定の条件を共有するグループを指します

### pirtobrutinib

Eli Lilly社の開発した新薬（非共有結合型BTK阻害剤）です





フェーズ1b試験においては概して高い安全性、忍容性が示されています

2025年10月17日時点

## 「Grade 3 以上の有害事象」の割合



- ✓ 昨年のASH2024における発表データから、**新たに23人の患者が登録され、計38名**となりました
- ✓ 用量漸増パートにおいて、**500mg BIDまで良好な忍容性が確認され、最大耐用量に到達しませんでした**
- ✓ 昨年からの患者データは大きく増加しましたが、治験薬に関連した心房細動や高血圧は見られませんでした。また**Grade 3以上の有害事象（因果関係あり）の発生割合は13%**と報告されており、高い安全性を示しています
- ✓ また、副作用が少ないことから多くの患者において投与が継続されており、既に複数の患者で投与期間が1年以上に達しており、高い安全性が示唆されています。(先行薬であるibrutinibは約41%の患者が投与中止となっており、その半数は副作用による中止であることが報告されています\*)
- ✓ 今後、さらに症例数を増やし、安全性の高さを証明していく予定です

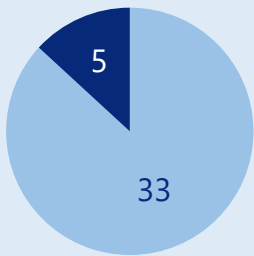
※ Mato AR, et al., Haematologica. 2018;103(5):874-879から引用



**docirbrutinib**

**Grade 3 以上の有害事象※**  
(因果関係あり)

**13.3%**



症例別詳細				症例数	用量別詳細	症例数
CLL/ SLL	CLL	慢性リンパ性白血病	21	100 mg BID	3	
	SLL	小リンパ球性リンパ腫	2	200 mg BID	3	
B-cell NHL	FL	濾胞性リンパ腫	5	300 mg BID	22	
	MCL	マンツル細胞リンパ腫	5	400 mg BID	7	
	WM	ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症	3	500 mg BID	3	
	MZL	辺縁帯リンパ腫	2			
合計			38	合計	38	

※ 当社の数値はフェーズ1b試験の途中結果（ASH2025発表データ）に基づく数値



## 用語説明

### ibrutinib

Janssen Biotech (Johnson & Johnson) およびPharmacyclics (現 AbbVie) が開発・販売するBTK阻害剤で、血液がんの治療に広く使用されています。同じ機序の薬剤としては世界初の薬剤であり、高い市場シェアを持っていますが、副作用が強く、競合薬の上市後市場シェアは縮小しています

### zanubrutinib

BeiGene (現 BeOne Medicines) の開発したBTK阻害剤です。ibrutinibよりも安全性の高い薬剤とされており、上市後売上が伸びています

### Grade 3 の有害事象

重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない程度の副作用を指します



## CLL/SLL、MCL、WM患者において、すべての症例で腫瘍縮小が認められています

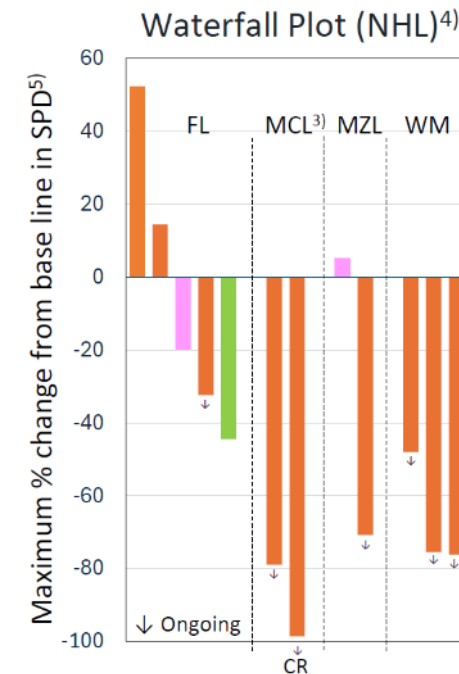
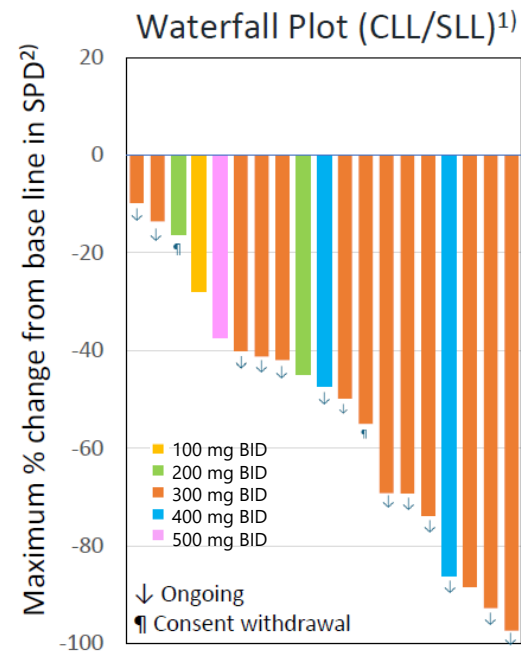
### CLL/SLL患者

- ✓ 有効性可能評価症例数は**昨年 (ASH2024)発表時より11名増加し、20名**となりました
- ✓ **全奏効率は40%**となりました。昨年(ASH2024)発表時は67%でしたが、本データにおいては投与開始からの経過日数が短い患者が多く、奏功に到達する前の段階の症例が増えたためと考えております
- ✓ docirbrutinibは投与期間が長くなるに応じて腫瘍が縮小する傾向があり、投与継続中の症例の内、奏功と判断されなかった症例であっても、腫瘍縮小率は40%以上（40.1～49.9%）に到達している患者は5名おり、継続的な投与により奏功となることが期待されます
- ✓ 現在、中用量の400 mg BID群に患者をエントリーしており、更なる奏効率の向上を目指しています

### NHL患者

- ✓ 有効性可能評価症例数は**昨年 (ASH2024)発表時より7名増加し、12名**となりました
- ✓ NHL患者のうち、**MCL患者 (2名) 及び WM患者 (3名) について全奏効率は100%となっています**。また、MCL患者、WM患者の全ての症例について投与継続中です
- ✓ MCL患者のうち、1名についてはCR (完全寛解：腫瘍の病変が消失) に到達しています

2025年10月17日時点



- 1) Dose levels at best tumor response are shown. One patient is not included due to no target lesion.
- 2) SPD: Sum of products of diameters

- 3) A pirtobrutinib-pretreated pt enrolled in Cohort 3 is not included.
- 4) Dose levels at best tumor response are shown
- 5) Serum IgM levels for WM





## 2 非臨床研究



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"><li>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</li></ul>
薬剤耐性の問題	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li><li>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</li></ul>
新規阻害剤の必要性	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li></ul>
docirbrutinib(AS-1763)の薬剤耐性変異型BTKに対する効果	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li></ul>



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, T373I, 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、既存のBTK阻害薬の課題を克服できる可能性があることが明らかになりました



## 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
- ✓ 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



## 薬剤耐性変異型BTKを有するがん細胞に対する効果

- ✓ 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
- ✓ 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



## 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
- ✓ 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

### 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

### 細胞死

細胞が死ぬことを指します。細胞自身が自律的に死ぬことをアポトーシスと呼び、多くの抗がん剤はこの仕組みを利用してがん細胞を減らします





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](mailto:ir-team@carnabio.com)