

2024年6月17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AS-1763の成熟B細胞腫瘍を対象としたフェーズ1b臨床試験における
有望な初期データを2024年欧州血液学会（EHA）で発表

- 現在実施中のAS-1763のフェーズ1b試験に関して、AS-1763の良好な安全性および薬物動態プロファイルの結果とともに、多くの前治療歴を有する成熟B細胞腫瘍患者に対する有望な腫瘍縮小効果を含む初期データをEHA 2024でポスター発表
- 前治療歴がある慢性リンパ性白血病（CLL）患者7名（共有結合型BTK阻害薬、または共有結合型BTK阻害薬に加えてBCL2阻害薬による治療歴）において、AS-1763の全奏効率（ORR）は57%（データカットオフ2024年4月19日時点）
- 上記CLL患者中、100 mg BID投与群で67%（3名中2名）、300 mg BID投与群で100%（2名中2名）が部分奏効（PR）もしくはリンパ球増多を伴う部分奏効（PR-L）を示す
- さらに高用量での用量漸増パートを継続中
- これらの有望なデータに基づき、2024年中に用量拡大パートを開始する計画

当社が臨床試験を実施中の次世代型BTK阻害剤AS-1763のフェーズ1b試験における安全性・有効性に関する初期データについて、2024年6月14日、欧州血液学会（European Hematology Association 2024 Hybrid Congress）においてポスター発表が行われましたので、その概要をお知らせいたします。

AS-1763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）を標的とする高選択的な非共有結合型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）およびその他の成熟B細胞腫瘍患者を対象とした臨床試験を米国で実施中です。AS-1763は野生型・汎変異型BTK阻害剤であり、野生型BTKだけでなく、承認されている共有結合型および非共有結合型BTK阻害剤に対する薬剤耐性変異型BTK（C481S、T474x、L528x）を強く阻害することが非臨床試験で確認されています。

本ポスターは“Preliminary safety and efficacy results from a Phase 1b study of oral non-covalent BTK inhibitor AS-1763 in patients with previously treated B-cell malignancies”（和訳：前治療歴を有する成熟B細胞腫瘍患者を対象とした経口・非共有結合型BTK阻害剤AS-1763のフェー

ズ1b試験における安全性・有効性に関する初期データ)と題し、テキサス大学MDアンダーソンがんセンター白血病科教授Nitin Jain医師が発表を行いました。本ポスター発表では、共有結合型BTK阻害剤およびBCL2阻害剤を含む複数の全身療法による前治療歴を有する成熟B細胞腫瘍患者を対象に、2023年8月に最初の患者にAS-1763の投与を開始して以降、2024年4月までに投与した最初の4用量群(100 - 400 mg BID)についての安全性、薬物動態および臨床的反応に関する初期データが公表されました。なお、本フェーズ1b試験の用量漸増パートは、さらに高用量での投与が継続されています。

発表の概要

試験デザイン

- 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)およびその他のB細胞性非ホジキンリンパ腫の患者を対象とした多施設共同非盲検フェーズ1b試験(NCT05602363)
- 用量漸増パート(3+3デザイン)および用量拡大パートの2パートで構成
- 1日2回(BID)の経口投与
- 主要な適格基準: CLL/SLL、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯リンパ腫、または濾胞性リンパ腫(FL)を含む成熟B細胞腫瘍患者。共有結合型BTK阻害剤による前治療歴がある患者は登録可
- 主要な除外基準: ピルトブルチニブおよびネムタブルチニブを含む非共有結合型BTK阻害剤による前治療歴がある患者

安全性

- 2024年4月19日時点で、4用量レベル(100 - 400 mg BID)で12名の患者(CLL 9名、FL 2名、MCL 1名)に投与
- これまでに用量制限毒性は確認されていない
- 有害事象による投与中止はなし
- 薬剤と因果関係のある心房細動または出血関連事象は報告されていない
- さらに高用量での用量漸増パートを継続中

薬物動態

- PKデータが得られている3用量(100 - 300 mg BID)の結果から、AS-1763の血漿中濃度は用量依存的に上昇することを確認
- 最高血漿中濃度は全ての用量レベルにおいてBTKに対するIC₉₀値(90%阻害濃度)を上回り、300 mg BID群における曝露は投与期間を通じてBTKのIC₉₀値を上回った

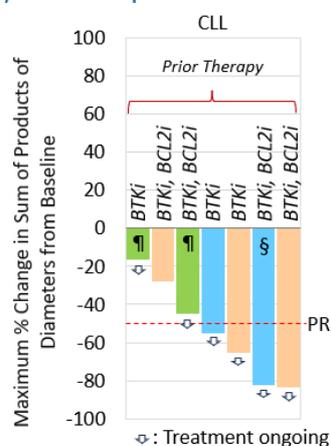
有効性

- データカットオフ時点(2024年4月19日)で、100 - 300 mg BID群の9名(CLL 7名、FL 2名)が有効性評価の対象症例

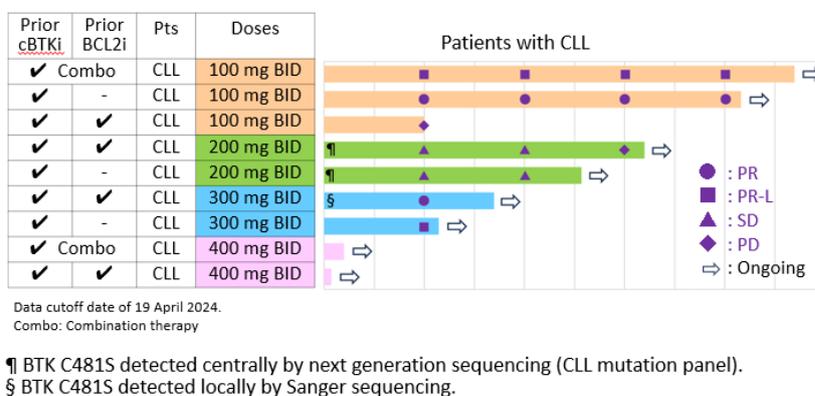
- 共有結合型BTK阻害剤およびBCL2阻害剤を含む複数の標準的な全身療法による前治療歴を有するCLL患者7名の全奏効率 (ORR*) は57%
 - ✓ 100 mg BID投与群のCLL患者3名のうち2名 (67%)、300 mg BID投与群のCLL患者2名のうち2名 (100%) が部分奏功(PR)またはリンパ球増多を伴う部分奏功(PR-L)と判定
 - ✓ 200 mg BID投与群のCLL患者2名のうち2名が安定 (SD) と判定され、16-45%の腫瘍縮小効果が確認された
- *ORRには、PRおよびPR-Lが含まれる。

Efficacy of AS-1763 in CLL patients

a) Tumor response



b) Treatment duration and response



結論

- 現在実施中のフェーズ1b試験の初期データは、AS-1763の良好な安全性、薬物動態プロファイル、並びに共有結合型BTK阻害剤およびBCL2阻害剤を含む複数の標準的な全身療法による前治療歴を有する成熟B細胞腫瘍患者に対する有効性を示唆する

治験主導医師であるMDアンダーソンがんセンター白血病科教授のNitin Jain医師は、「現在実施中のフェーズ1b試験で確認されたAS-1763の安全性および有効性に関する初期データは、共有結合型BTK阻害剤に不応または不耐となった患者さんでの有用性をさらに継続して評価することを支持するものであり、勇気づけられるものです。」と述べています。

当社は、これまで得られている有望なデータに基づき、2024年中に用量拡大パートを開始する計画です。

以上

BTK阻害剤AS-1763について

AS-1763は、CLLを含む成熟B細胞腫瘍の治療を目的として開発中の、野生型および薬剤抵抗性変異型BTKの両方を阻害する高選択性で非共有結合型の経口投与可能な化合物です。イブルチニブを代表とする共有結合型BTK阻害薬は、CLLや他の成熟B細胞腫瘍の標準選択薬として使用されています。しかしながら、多くの患者で、BTKの481番目のシステイン残基（C481）がセリンに置き換わる変異が生じて、共有結合型BTK阻害剤の結合が弱まり、薬剤耐性になることが報告されています。また、最近承認された非共有結合型BTK阻害剤ピルトブルチニブに対する新たな耐性変異も報告されています。AS-1763は、野生型BTKだけでなく、共有結合型および非共有結合型BTK阻害剤に抵抗性を示す変異型BTKも強く阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制することから、既存BTK阻害剤に抵抗性を獲得した患者の治療にも有効と考えられ、次世代型BTK阻害剤として開発を進めています。