

# 2023年12月期第1四半期 決算説明資料

カルナバイオサイエンス株式会社



# 目次

- 1** 第1四半期の業績・資金調達の状況
- 2** 臨床試験中のパイプラインの現況
- 3** 導出済みパイプラインの現況
- 4** 補足資料

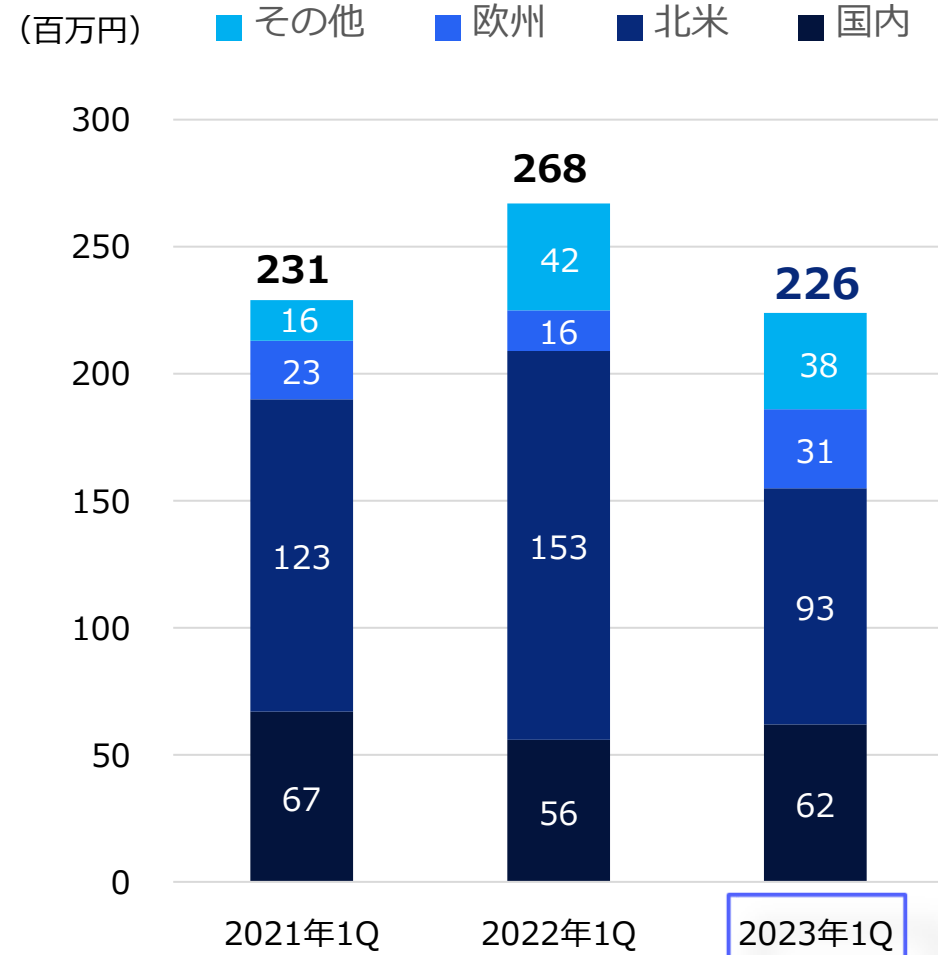
# 2023年12月期第1四半期 連結経営成績の概況

(百万円)	2022年 第1四半期	2023年 第1四半期	増減率	2023年 通期計画	進捗率	要因
売上高	554	<b>226</b>	△327 △59.1%	902	25.1%	
創薬支援	268	<b>226</b>	△41 △15.5%	902	25.1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>計画に対して順調な進捗</li> <li>タンパク質販売を中心に堅調に推移したものの、2022年はギリアド社とのライセンス契約に関連した売上が寄与しており、対前年では減収</li> </ul>
創薬	286	—	△286	—	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>2022年は、FRTX社から契約一時金、バイオノバ社からマイルストーンを受領</li> </ul>
営業損益	1	<b>△505</b>	△506	△1,890	—	
創薬支援	109	<b>64</b>	△44 △41.0%	221	29.1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>計画に対して順調な進捗</li> <li>対前年では、売上高の減少の影響により営業利益減少</li> </ul>
創薬	△107	<b>△570</b>	△462	△2,111	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>2022年は契約一時金・マイルストーンを受領</li> <li>研究開発費の増加により、対前年で営業損失拡大</li> </ul>
経常損益	4	<b>△513</b>	△517	△1,911	—	
当期損益	△15	<b>△519</b>	△504	△1,936	—	
研究開発費	346	<b>535</b>	+188	1,968		<ul style="list-style-type: none"> <li>開発段階プログラムへの積極的な投資による増加</li> </ul>

◆創薬事業におけるマイルストーン収入、契約一時金収入は、収入獲得の時期、金額を予想することが困難なため、2023年の事業計画に織り込んでいません。

(注) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

創薬支援事業 地域別売上高推移（連結）



## 国内

### 前年比11.2%増

- NanoBRETサービスを含むセルベースアッセイサービス、アッセイ開発が好調

## 米国

### 前年比38.9%減

- キナーゼタンパク質が好調
- 前年度は、ギリアド社とのライセンス契約に関連した売上が寄与していたため、対前年では減収

## 欧州

### 前年比95.4%増

- キナーゼタンパク質、プロファイリングサービスともに非常に好調

## その他

### 前年比9.5%減

- 主要な販売先の中国におけるタンパク質販売が、底堅く推移しているものの、急激に売上を伸ばした前年度に届かず減収



# バランスシート of 状況 (連結)

(百万円)	2022年12月期	2023年12月期 第1四半期末	増減額	主な増減理由
流動資産	4,104	4,794	+690	現金及び預金+702
現金及び預金	3,379	4,082	+702	新株予約権行使による調達額+1,274
固定資産	162	150	△11	
資産合計	4,266	4,945	+678	
流動負債	436	389	△47	未払金△13、1年内償還予定の社債△14
固定負債	188	158	△30	長期借入金△29
負債合計	624	547	△77	
純資産合計	3,641	4,397	+755	資本金及び資本剰余金+1,283, 利益剰余金△519
負債・純資産合計	4,266	4,945	+678	

(注) 当社株価:各期末終値

自己資本比率	85.0%	88.8%
一株当たり純資産	255.0円	258.4円
PBR (株価純資産倍率)	2.0倍	1.8倍
(参考) 当社株価	520円	475円

## 第20回新株予約権行使状況

2023年4月6日にすべての行使が完了

	2022年12月	2023年第1四半期	2023年4月	累計
調達額	300百万円	<b>1,274百万円</b>	<b>28百万円</b>	<b>1,602百万円</b>
行使株数	55万株	<b>277.5万株</b>	<b>6.1万株</b>	<b>338.6万株</b>
行使進捗率	16.2%	<b>81.9%</b>	<b>1.8%</b>	<b>100%</b>

**2023年3月末現在の手元資金：4,082百万円**

## 今後の資金調達

当社の最重点テーマである、AS-1763の臨床試験を遅滞なく進めるために、必要に応じて資金調達を実施してまいります。調達方法については、現在色々な手法を研究しておりますが、その時点で最適、最善の方法を選び実施していく所存です。



# 臨床試験中の パイプラインの現況

**1** AS-1763

**2** AS-0871

**3** AS-0141

化合物	標的	対象疾患	概況
AS-1763	BTK	血液がん	<ul style="list-style-type: none"> <li>健康成人を対象としたPhase1試験 SADパート及びBAパートを完了（オランダ）</li> <li>Phase1b試験（米国）準備中</li> </ul> 2023年第2四半期に最初の患者様に投与開始予定
AS-0871	BTK	免疫・炎症疾患	Phase1試験（健康成人対象、オランダ） <ul style="list-style-type: none"> <li>SAD試験及びMAD試験BAパートを完了</li> <li>MAD試験MADパートの投与を完了、2023年第3四半期に速報結果を入手予定</li> </ul>
AS-0141	CDC7/ASK	がん	Phase1試験（がん患者対象、日本） <ul style="list-style-type: none"> <li>用量漸増パートを実施中</li> </ul>



## 作用機序 対象疾患

BTKキナーゼを阻害してB細胞性悪性腫瘍（血液がんの一種）の治療を目指す**経口剤**です

## 耐性患者に 有効な薬剤を 目指す

**先発薬であるイブルチニブが効かなくなった患者様にも有効な薬剤**を目指して、可逆的にBTKキナーゼを阻害する**非共有結合型の阻害剤**を研究開発しました

## 副作用低減

**副作用低減**のため、BTK以外のキナーゼの阻害がなるべく少ない薬剤を目指して、研究開発しました

# AS-1763 : Phase I試験の結果

詳細はP.27, P.31-P.34

## 試験の目的

健康成人にAS-1763を1回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中のAS-1763の濃度
- 安全性（血液検査、心電図、バイタルサイン等）
- B細胞の活性化をどの程度抑制するか

## 試験の結果

5mg, 25mg, 100mg, 300mg, 500mg, 600mgを投与した結果、以下のことを確認

- 血液中の**AS-1763の濃度は投与量に応じて十分に上昇した**
- すべての安全性評価項目に問題がなく、**安全性が確認された**
- 投与量に応じて**B細胞の活性化が強く抑制された**

## 経口投与用製剤

新たに開発されたAS-1763を100mg含有するタブレット製剤（錠剤）を健康成人に投与して、血液中のAS-1763の濃度を測定

- その結果、この錠剤を投与すると上記試験に用いた簡易製剤とほぼ同等の血中濃度が得られることが明らかとなり、**タブレット製剤を次のPhase Ib試験に用いて問題ないことが確認された**



## 実施予定試験

米国で、患者様へAS-1763を投与するPhase Ib試験を開始します

## 対象疾患

対象疾患は、CLL/SLL（慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫）、B-cell NHL（B細胞性非ホジキンリンパ腫）

## 投与開始時期

最初の臨床試験実施施設において、患者様をエントリーする準備が整いました。適格症例が見つかり次第、スクリーニングを開始し、**2023年第2四半期に最初の患者様に投与が開始される見込みです**



現在

共有結合型BTK阻害剤 Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinibが使用されている

市場予測

(共有結合型BTK阻害剤 Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib)

2021年推定売上 **9** billionドル (約1兆2000億円)

2029年予想売上 **17** billionドル (約2兆3000億円) ※年率8%の成長が見込まれている

## ビジネスチャンス

共有結合型BTK阻害剤 を使い続けると、耐性を生じ阻害剤が効かなくなる



共有結合型BTK阻害剤が効かなくなった、B細胞性悪性腫瘍の治療薬が強く求められている



- これに有効な阻害薬として、**非共有結合型BTK阻害剤**が注目されており、当社はAS-1763の創製に成功した。先行競合品との差別化を図り、この超巨大市場で一定のシェアを獲得してブロックバスター（年間売上1000億円以上の医薬品）となることを目指す。
- 中華圏での開発権をBioNova社から再取得し、全世界をターゲットとして、大手製薬企業とのライセンス交渉に臨む。



## イブルチニブに耐性となったB細胞性悪性腫瘍に効果が期待される非共有結合型BTK阻害剤

化合物	開発会社	開発段階
pirtobrutinib (LOXO-305)	Lilly (Loxo)	承認/P3
nemtabrutinib (ARQ 531)	Merck (ArQule)	P2
TT-01488	TransThera	P1
HMPL-760	HutchMed	P1

- この中で最も有望とされる、pirtobrutinibが本年米国で迅速承認された。
- Pirtobrutinibとの差別化が最も重要な課題。
- pirtobrutinibに耐性となったB細胞性悪性腫瘍患者で、すでに報告\*されている複数の変異型BTKに対しても、AS-1763の効果が期待されている。

\*N. Engl. J. Med. 2022;386(8):735-743.

## 作用機序 対象疾患

BTKキナーゼを阻害してB細胞、マクロファージ、マスト細胞などの免疫細胞の活性化を抑制して、自己免疫性炎症疾患の治療を目指す**経口剤**です

## 副作用軽減

**副作用軽減**のために、BTK以外のキナーゼの阻害がなるべく少ない薬剤を目指して、研究開発しました

## 特徴

安全性を高めるため、可逆的にBTKキナーゼを阻害する**非共有結合型**の薬剤を研究開発しました

## SAD試験の目的

健康成人にAS-0871を1回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中のAS-0871の濃度
- 安全性（血液検査、心電図、バイタルサイン等）
- B細胞、好塩基球の活性化をどの程度抑制するか

## SAD試験の結果

5mg, 25mg, 100mg, 300mg, 600mg, 900mgを投与した結果、以下のことを確認

- 血液中のAS-0871の濃度は投与量に応じて十分に上昇した
- すべての安全性評価項目に問題がなく、安全性が確認された
- 100mg以上投与すると、投与量に応じてB細胞および好塩基球の活性化が強く抑制された

## MAD試験 BAパートの内容・結果

新たに開発されたAS-0871を50mg含有するカプセル製剤またはタブレット製剤（錠剤）を健康成人に投与して、血液中のAS-0871の濃度を測定

- その結果、タブレット製剤を投与すると上記試験に用いた簡易製剤とほぼ同等の血中濃度が得られたことから、タブレット製剤を次のMADパート試験に用いて問題ないことが確認された

## 状況

**MAD試験MADパートの全ての投与が予定通り完了  
盲検化解除後の2023年第3四半期に速報結果を入手予定**

## MAD試験MADパートの内容

**健康成人を対象とする、2週間反復投与試験**

- プラセボを対照とする二重盲検試験
- 3段階の用量について実施

## 評価項目

- 血液中のAS-0871の濃度
- 安全性（血液検査、心電図、バイタルサイン等）
- 好塩基球の活性化をどの程度抑制するか



原因が不明で、1か月以上持続する蕁麻疹（掻痒を伴った一過性の紅斑と膨疹が出没を繰り返す皮膚疾患）を**慢性特発性蕁麻疹**と呼ぶ。症状が数か月から数年続く。患者のQOLを大きく損なう。

## 慢性特発性蕁麻疹の課題

- 確実に効く治療法が無い
- 医療経済的損失が大きい。特に疾患活動性の高い患者さんにおいて、社会的・経済的に大きな負担となっている\*
- 患者数が多い。人口の1%が罹患している\*

**有効な治療のアンメットニーズが  
高く大きな潜在市場が存在する**

\* Br J Dermatol 2021;184:226-36.

## 競合薬

化合物	開発会社	開発段階
Remibrutinib (LOU064)	Novartis	P3

コントロールが不十分な慢性特発性蕁麻疹の患者において迅速かつ効果的な疾患コントロールが認められたことを示す第IIb相試験の肯定的なデータが発表された\*

\*J Allergy Clin Immunol.2022;150:1498-506.

## ビジネスチャンス

- Novartisは、現在慢性特発性蕁麻疹の潜在市場を顕在化すべく全力で取り組んでいる。
- Remibrutinibは**共有結合型BTK阻害剤**、AS-0871は**非共有結合型BTK阻害剤**であり、この違いが安全性と有効性にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることが差別化のポイント。

## 作用機序 対象疾患

CDC7キナーゼを阻害して細胞の増殖を抑制し、  
悪性腫瘍の治療を目指す**経口剤**です

## 副作用軽減

**副作用低減**のため、CDC7以外のキナーゼの阻害がなるべく  
少ない薬剤を目指して、研究開発しました

## 様々ながん に有効？

基礎研究では、AS-0141が**さまざまな種類のがん細胞株の  
増殖を強く抑制**することが示されました

## ファーストイン クラスの可能性

現在のところ、承認されているCDC7キナーゼ阻害剤はなく、  
AS-0141が最初のCDC7キナーゼ阻害薬になる可能性があります



## 実施中の試験

がん患者を対象としたPhase I 用量漸増試験を実施中

## 試験の目的

用量漸増試験の目的は、安全性、忍容性の確認、最大耐用量(MTD)の決定、薬物動態（AS-0141の血液中濃度、持続時間）の測定、探索的抗腫瘍効果の確認等

## 投与方法

投与スケジュール：1日2回経口投与

## 試験の状況

これまでに、20mg, 40mg, 80mg, 150mg, 250mg, 300mgを投与したところ、300mgで用量制限毒性が発現したため、現在、投与用量を下げ、安全性、忍容性を確認しており、最大耐用量（MTD）及び次のステップである拡大パートでの推奨用量を求める予定。



# 導出済み パイプラインの現況

- 1 DGK $\alpha$ 阻害剤** (Gilead Sciences, Inc.)
- 2 STING阻害剤** (Fresh Tracks Therapeutics, Inc.)
- 3 住友ファーマ株式会社との共同研究**

	化合物 (対象疾患)	進捗状況	契約一時金	マイルストーン 総額	ロイヤリティ	契約地域	契約時期	受領済マイルス トーン
<b>DGKα阻害剤</b> Gilead Sciences へ導出	GS-9911 (がん免疫)	臨床試験開始 に向けて準備 中	20M \$ (約21億円)	450M \$ (約585億円)	上市後の売上高 に応じた一定の 料率	全世界	2019年6月	10M \$ (約11億円) 2021年12月
<b>STING阻害剤</b> Fresh Tracks Therapeutics へ導出	FRTX-10 (免疫・炎症 疾患)	前臨床試験を 実施中	2M \$ (約2.2億円)	258M \$ (約335億円)	1桁半ばから最 大10%の料率	全世界	2022年2月	
住友ファーマ との共同研究	- (精神神経疾 患)	前臨床候補化 合物を探索中	80百万円 (契約一時金+ 研究マイルストーン)	約106億円	上市後の売上高 に応じた一定の 料率	全世界	2018年3月	

パートナー



Gilead Sciences, Inc.

2019年6月にライセンスアウト (対象地域は全世界)

契約金額

- 契約一時金 20百万ドル (約21億円)
- 開発状況や上市などに応じたマイルストーン最大450百万ドル (585億円)

ロイヤリティ

- 上市後の売上高に応じた一定比率のロイヤリティ

## ① 臨床候補化合物 : GS-9911

- 2022年4月にギリアドが開催した説明会“Oncology Deep Dive”で、本パイプラインのターゲットが、DGK $\alpha$ キナーゼであることと、臨床候補化合物GS-9911を初めて公表

## ② 対象疾患 : がん (免疫療法)

- 上記説明会で、GS-9911がT細胞を活性化すること、動物モデルで、併用により抗PD-1抗体の効果が増強されることが示された。また、抗PD-1抗体との併用に加えて、これに、抗TIGIT抗体や、抗Trop抗体を上乗せする3剤併用療法への展開の可能性も示された。

## ③ 現在、臨床試験開始に向けて準備中

パートナー



**Fresh Tracks Therapeutics, Inc.**  
**2022年2月にライセンスアウト** (対象地域は全世界)

契約金額

- 契約一時金 2百万ドル (約2.2億円)
- 開発状況や上市などに応じたマイルストーン最大258百万ドル

ロイヤリティ

- 上市後の売上高に応じた最大10%の料率の段階的ロイヤリティ

- ① **臨床候補化合物：FRTX-10**
- ② **対象疾患：自己炎症性疾患および希少な単発性疾患**  
(全身性エリテマトーデス、非アルコール性脂肪肝炎、皮膚筋炎など)
- ③ **特徴：STINGのPALMITOYL化部位を阻害する新規の経口投与可能な共有結合型STING阻害剤**
- ④ **現在、前臨床試験を実施中**

パートナー



住友ファーマ株式会社  
2018年3月に契約締結 (対象地域は全世界)

契約金額

- 契約一時金 80百万円 (契約一時金 + 研究マイルストーン)
- 開発状況や上市などに応じたマイルストーン最大106億円

ロイヤリティ

- 上市後の売上高に応じた一定比率のロイヤリティ

- ① 精神神経疾患と関連のあるキナーゼを阻害する低分子化合物の探索研究を共同で実施する
- ② 2021年12月に共同研究契約の期間を延長
- ③ 現在前臨床候補化合物を探索中

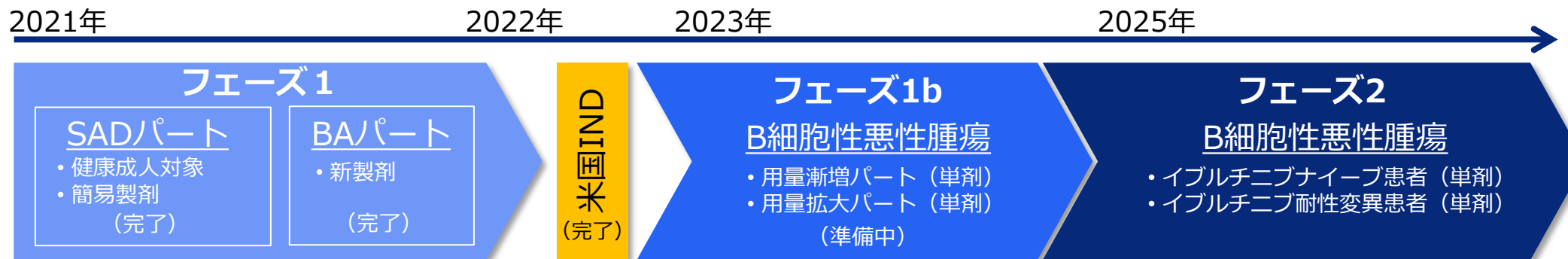




# 補足資料

## AS-1763 : 血液がんを対象に開発

- 低分子化合物
- 非共有結合型
- 高いキナーゼ選択性
- イブルチニブ耐性BTK(C481S変異体)にも強い阻害活性を示す
- 経口投与可能
- BTK野生型およびC481S変異型細胞株を使ったリンパ腫モデルで強力な抗腫瘍効果
- がん免疫モデルにおいても効果を発揮
- 米国INDが完了
- 2023年Q2に米国FPI予定



IND: Investigational New Drug application、新薬臨床試験開始届

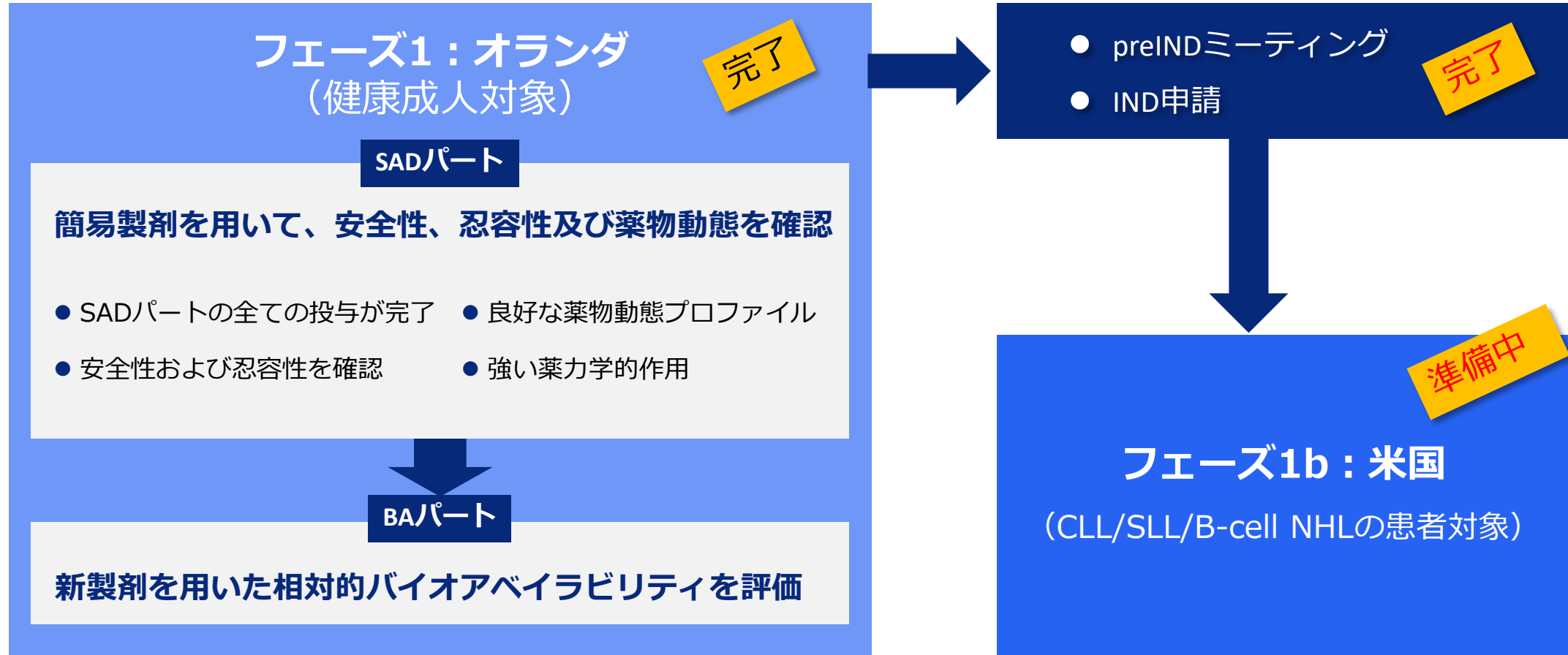
FPI: First Patient In、最初の患者登録

SADパート: 単回投与用量漸増(Single Ascending Dose)パート

BA: バイオアベイラビリティ

B細胞性悪性腫瘍: 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) など

# AS-1763 : 開発進捗状況

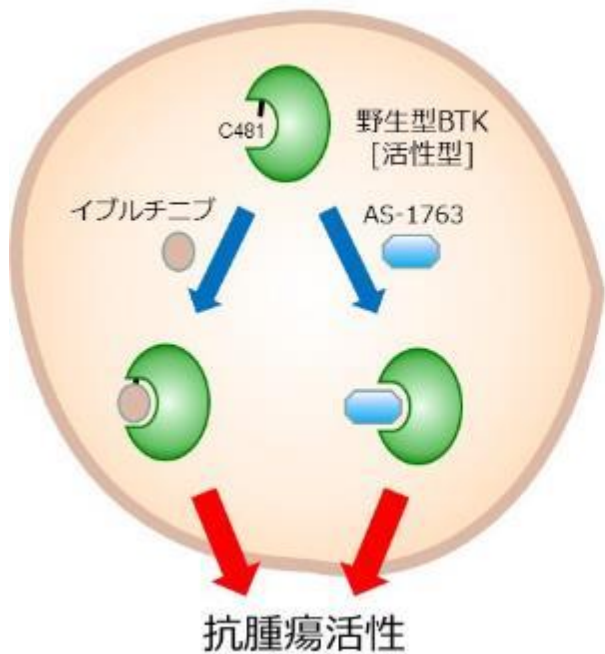


- 米国におけるIND申請承認取得済み (5月末)
- 2023年Q2に米国FPI予定

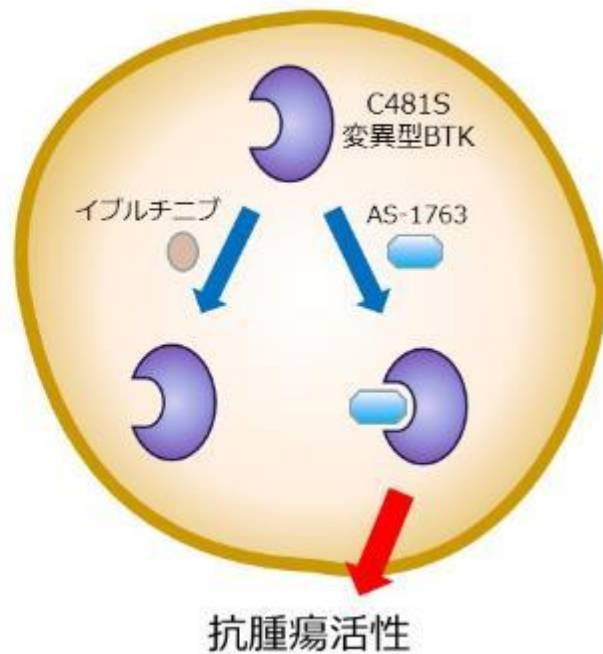


# AS-1763: 変異型BTKに対する強い阻害活性

イブルチニブ感受性B細胞性腫瘍



イブルチニブ耐性B細胞性腫瘍



Journal of  
**Medicinal  
Chemistry**

pubsaccs.org/jmc

Drug Annotation

## Discovery of AS-1763: A Potent, Selective, Noncovalent, and Orally Available Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase

Wataru Kawahata,<sup>\*</sup> Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Shigeki Kashimoto, Hatsuo Furuichi, and Masaaki Sawa

Cite This: *J. Med. Chem.* 2021, 64, 14129–14141

[Read Online](#)

### ◆ 野生型および変異型BTKに対する酵素阻害活性

	IC <sub>50</sub> (nM)	
	BTK[A]	BTK <sup>C481S</sup>
AS-1763	0.85	0.99

*J Med Chem.* 2021 Oct 14;64(19):14129-14141.

# AS-1763: 強い細胞活性と高いキナーゼ選択性

## ◆ 細胞を用いた各種阻害活性評価

	IC <sub>50</sub> (nM)	
	AS-1763	イブルチニブ
BTK自己リン酸化 (Ramos細胞)	1.4	1.1
CD69活性化 (ヒト全血)	11	8.1
がん細胞増殖 OCI-Ly10細胞	1.8	0.75
がん細胞増殖 OCI-Ly10 [BTK C481S]細胞	20	1030
正常細胞に対する影響 HEL299細胞	6370	6870

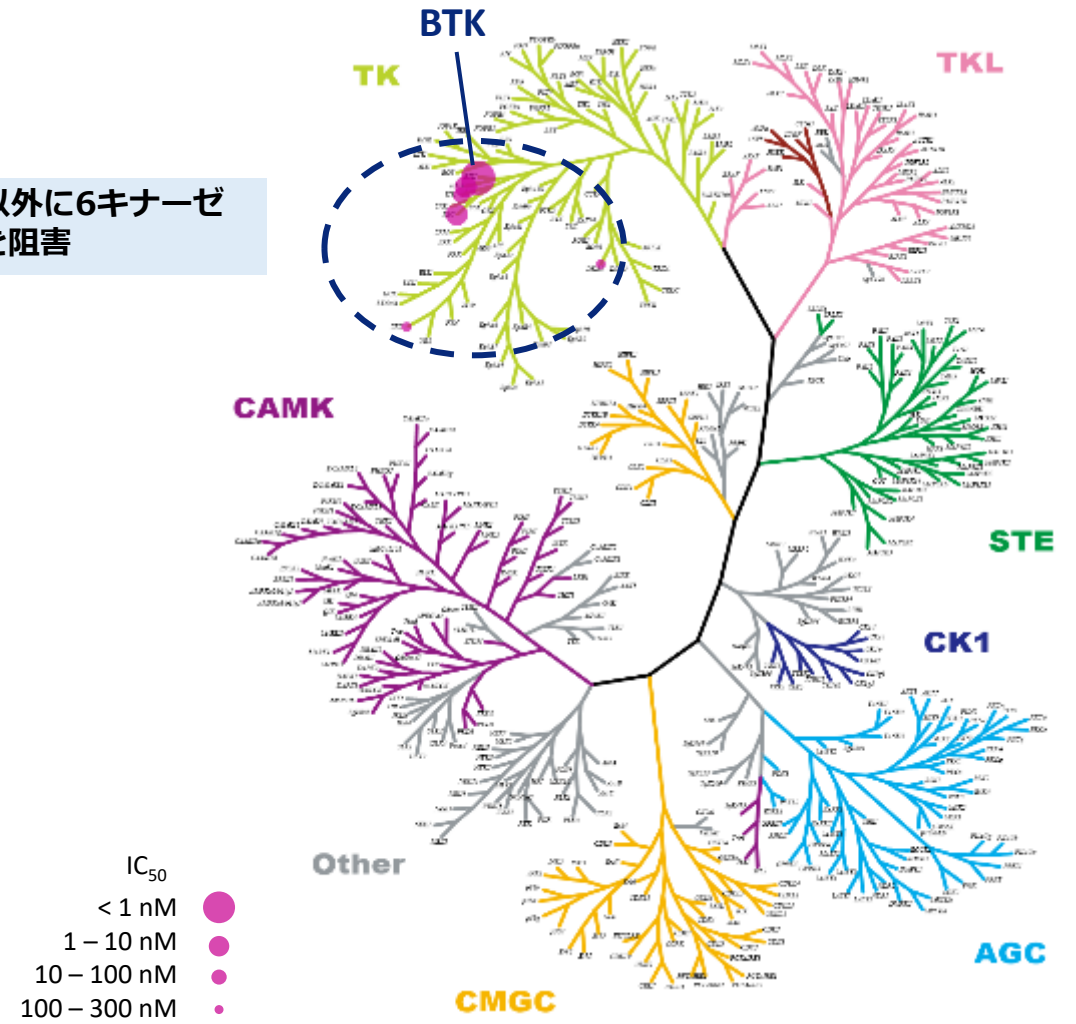
50倍以上  
強い活性

Ramos: ヒトバーキットリンパ腫細胞株  
 OCI-Ly10: ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫細胞株  
 OCI-Ly10 [BTK C481S]: BTK[C481S]ノックインOCI-Ly10細胞株  
 HEL299: ヒト胎児肺細胞株

J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14129-14141.

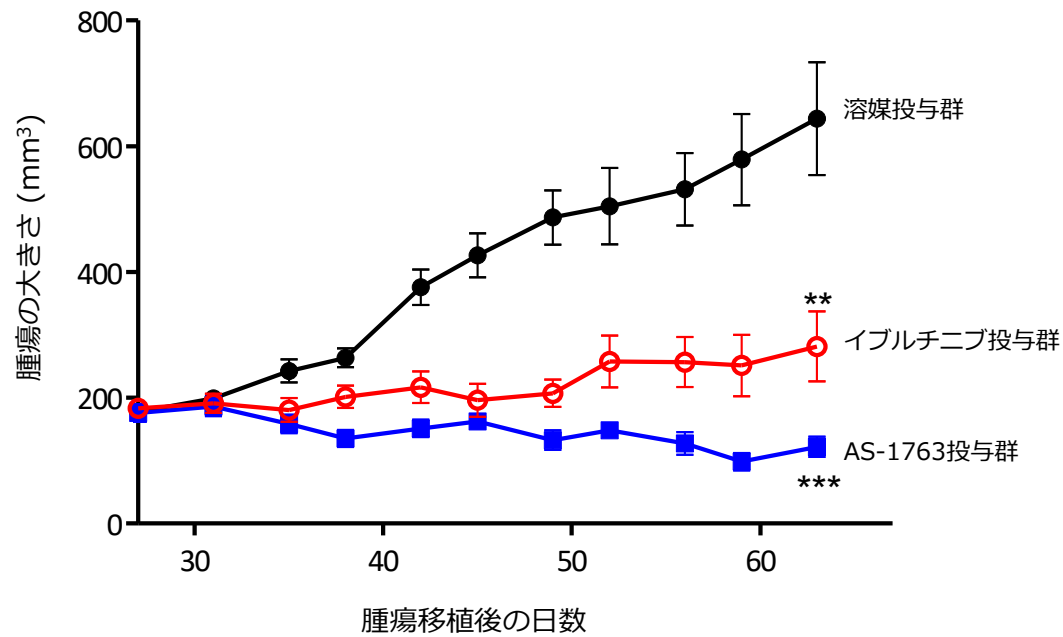
## ◆ キナーゼ選択性プロファイリング

BTK以外に6キナーゼ  
のみを阻害



# AS-1763: ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果

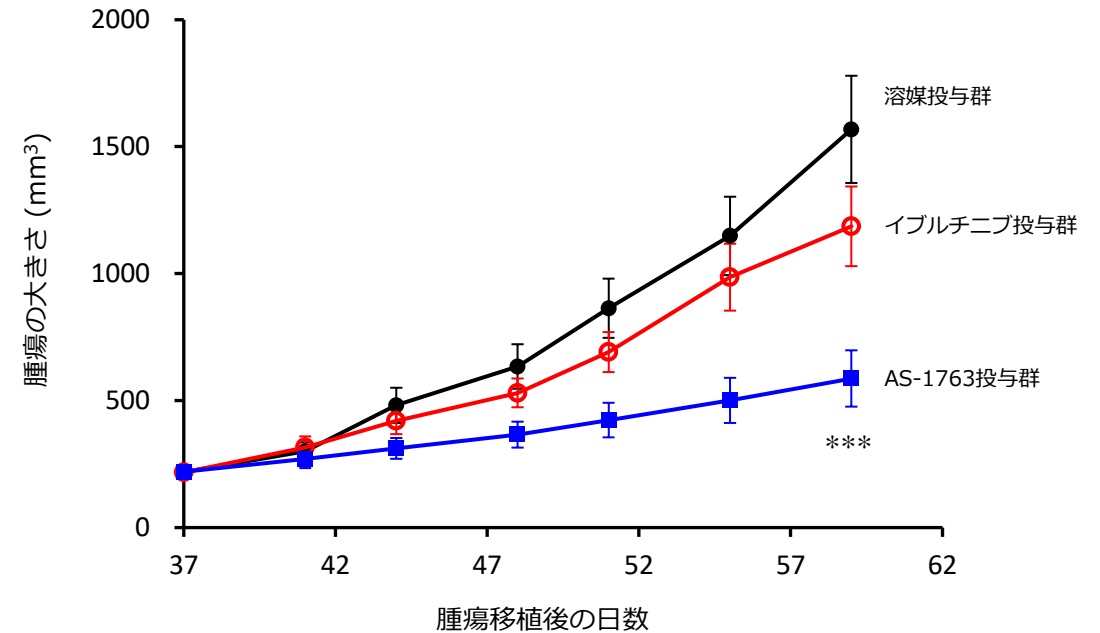
## ◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD  
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

\*\* : p<0.01  
\*\*\* : p<0.001

## ◆ イブルチニブ耐性BTK[C481S]ノックインOCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=11)

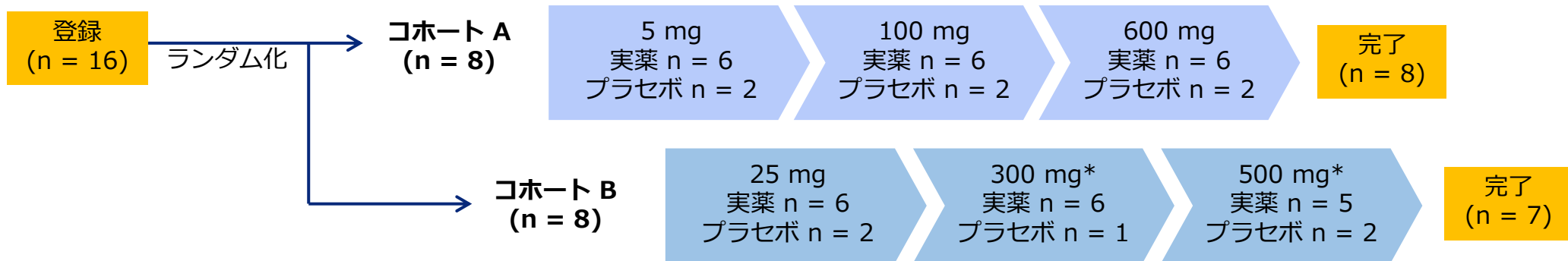


イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD  
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

\*\*\* : p<0.001

## 試験デザイン

Step 1 用量漸増単回経口投与 (SAD) パート	Step 2 相対的バイオアベイラビリティ (BA) パート
<ul style="list-style-type: none"> <li>プラセボ対照無作為化二重盲検試験</li> <li>簡易製剤 (溶液)</li> <li>6用量 (8名/コホートA、8名/コホートB)</li> <li>各用量: 実薬6例、プラセボ2例</li> <li>安全性, 忍容性の評価</li> <li>薬物動態および薬力学的評価 (PD; CD69を指標としたB細胞活性化抑制活性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>オープンラベル試験</li> <li>別コホート (8名) を対象</li> <li>100 mgタブレット製剤を簡易製剤と比較し、相対的BAを評価</li> </ul>



\* 300 mg 投与時に、プラセボ投与予定の1名の被験者でグレード2の有害事象が観察されたため、医師の判断により投与を中止。当該有害事象は薬剤投与とは無関連と判定。被験者の補充はせず、300 mg, 500 mgの投与を実施。

# AS-1763 : SADパート

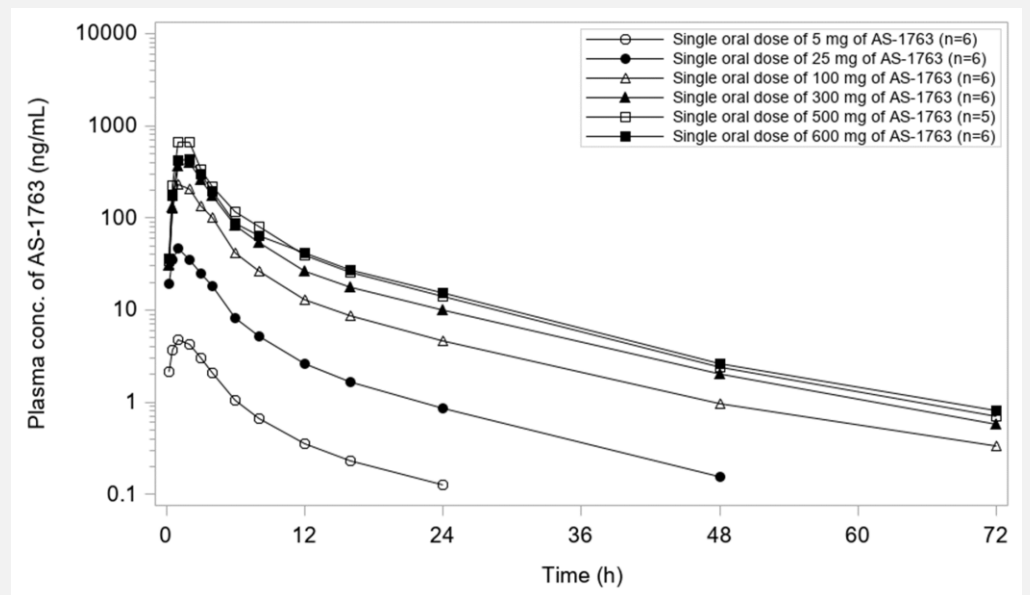
## 安全性および忍容性

- AS-1763の600 mg（最高用量）単回投与までの用量で忍容性が確認されました
- 重篤な有害事象（AE）の発現はありませんでした
- 1名の被験者において、2件のグレード2のAEが報告されたが、薬剤には無関連と判断されました
- その他に報告されたAEは、軽度のものであり、発現頻度に用量相関性はありませんでした
- 安全性評価として実施した全てのパラメータ（血液検査、心電図、バイタルサイン等）においても、薬剤投与に関連する変化はなく、安全性が確認されました

## 薬物動態

- PK評価において、薬剤経口投与後、AS-1763の血中濃度は速やかに上昇し、その後、2相性で低下しました  
( $t_{max}$  中央値 : 0.5~1.5時間、 $t_{1/2}$  平均値 : 8.4~12.1時間)
- 暴露量は、500 mgまで概ね用量依存的に増加が確認されました

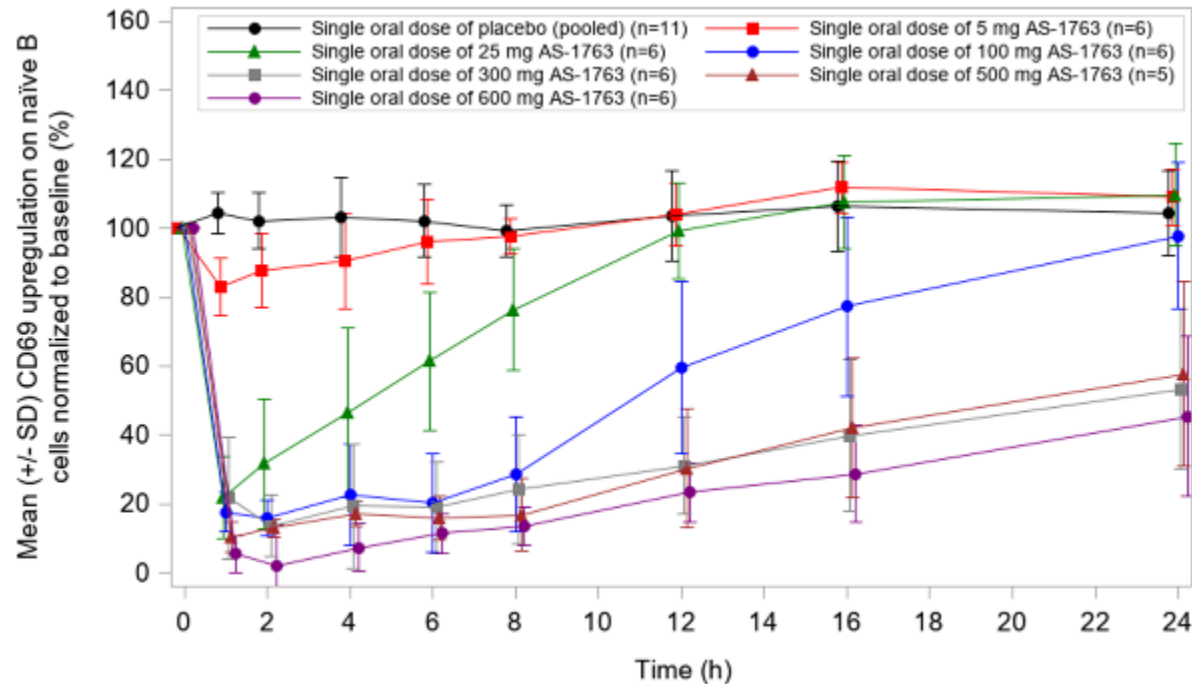
＜AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移＞



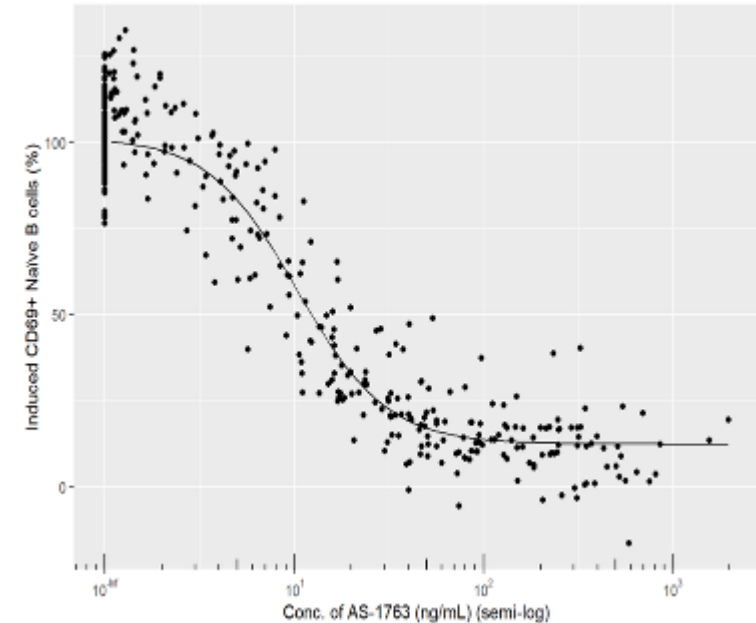


- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-1763の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100～600 mgのAS-1763投与後1～2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

## <AS-1763の単回投与後のB細胞活性化抑制活性>



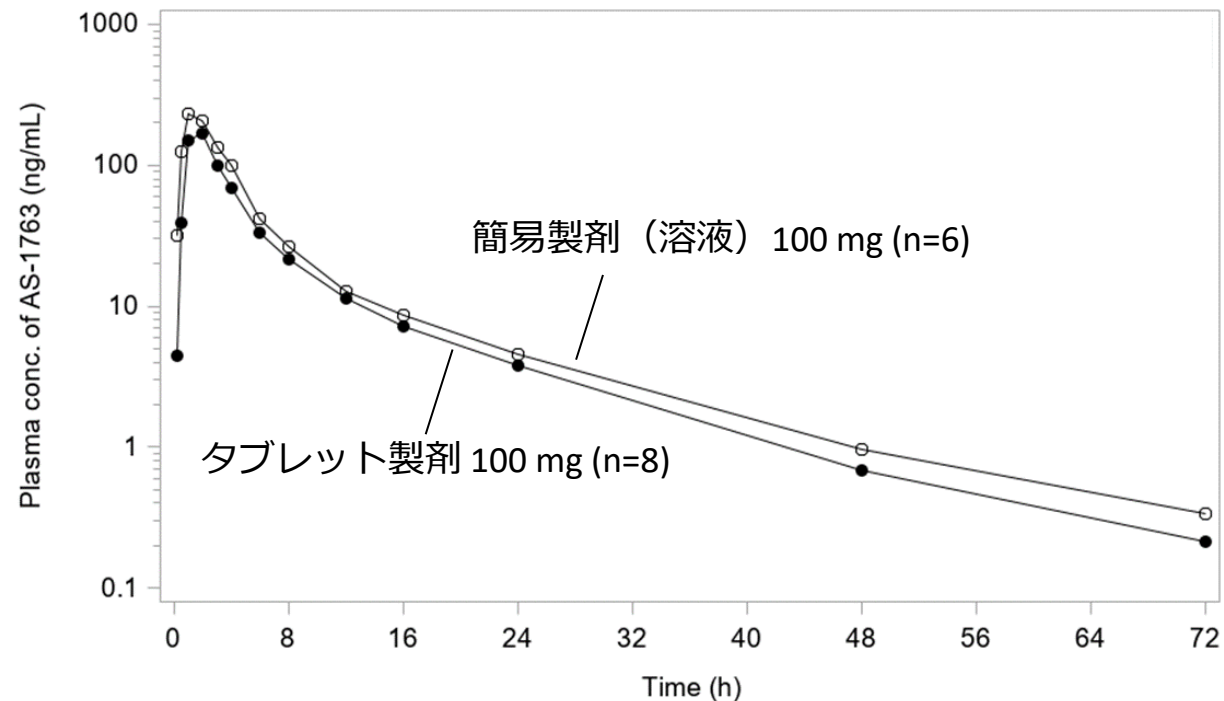
## <PK-PD相関>

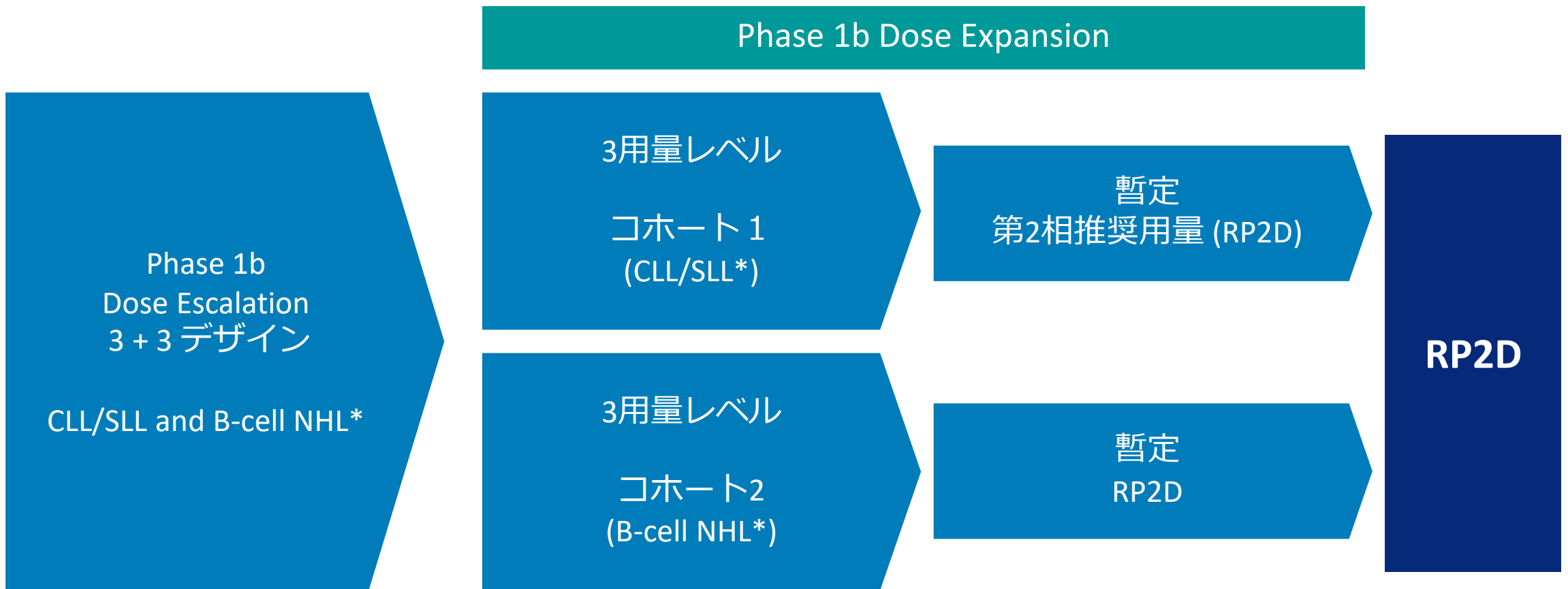


# AS-1763 : BAパート

- BAパートにおいて、100 mgタブレット製剤は、溶液製剤と比べて少し暴露が低いものの、ほぼ同等のPKプロファイルを示しました
- これらの結果から、再発/難治性CLLおよびB-cell NHL患者を対象とした第1b相試験において、AS-1763タブレット製剤の1日2回投与レジメンが推奨されました

＜AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移：簡易製剤 vs タブレット製剤＞



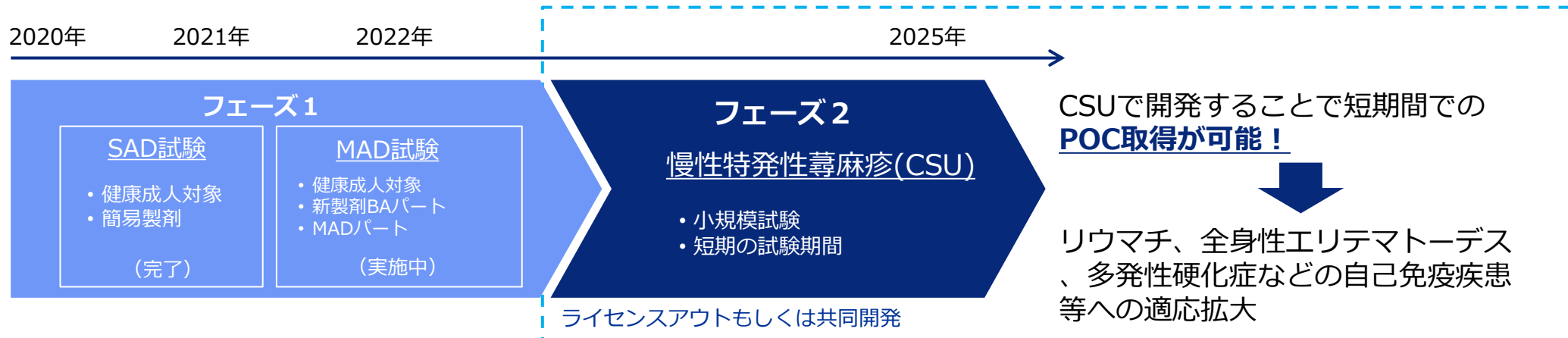


◆ 2023年Q2に米国FPI予定

\*治療歴を有する患者

## AS-0871 : 免疫・炎症疾患を対象に開発

- 低分子化合物
- 非共有結合型
- 高いキナーゼ選択性
- 経口投与可能
- 関節炎モデルで高い治療効果
- 全身性エリテマトーデスモデルで効果
- フェーズ1 MAD試験実施中
- フェーズ1終了後、ライセンスアウトもしくは共同開発を目指す



SAD試験: 単回投与用量漸増(Single Ascending Dose)試験  
 MAD試験: 反復投与用量漸増(Multiple Ascending Dose)試験  
 BA: バイオアベイラビリティ  
 POC: 新薬候補化合物のコンセプト(作用部位や作用機序)が有効性や安全性を含めて臨床で妥当であることが確認されること。(Proof of Concept)

## フェーズ1 : オランダ SAD試験 (健康成人対象) 完了

- 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- 良好な薬物動態プロファイル
- 強い薬力学的作用
- 簡易製剤で実施



複数の新製剤を開発



## フェーズ1 : オランダ MAD試験 (健康成人対象) 完了

**BAパート**

複数の新製剤を用いた相対的バイオアベイラビリティを評価し、ベストな製剤を選択



**MADパート**

2週間反復投与試験による、安全性・忍容性、血中濃度、薬力学的作用を評価 投与完了

\*先行薬の結果から、薬力学的作用を基に十分に薬効を予測できると判断したため、SPT (Skin Prick Test, 抗原誘発皮膚反応試験) パートを省略

## ◆ 不活性型BTKキナーゼを標的にして高選択的BTK阻害剤を創出

## ◆ キナーゼ選択性プロファイリング



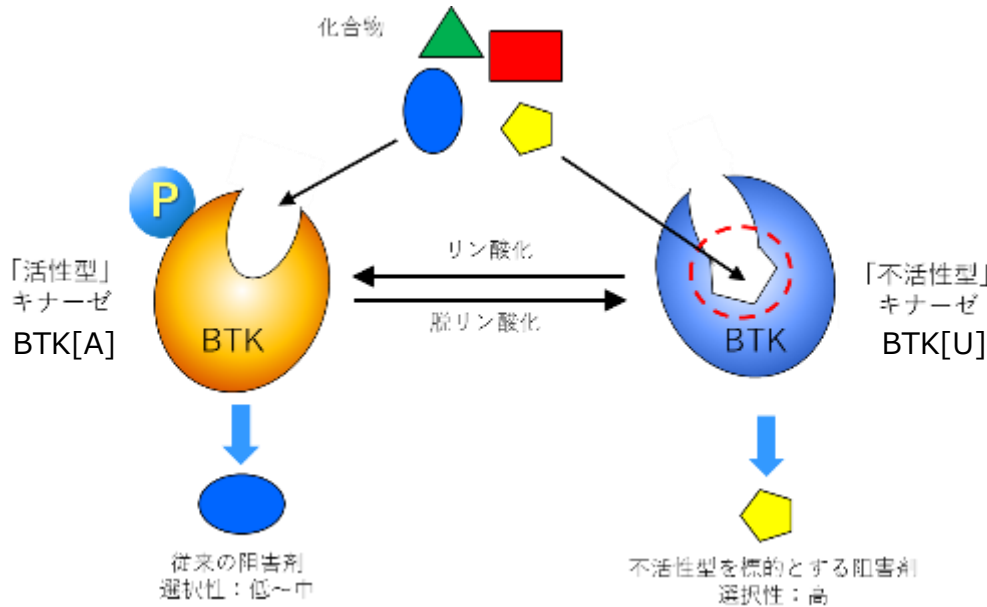
TR-FRET binding assay targeting unactivated form of Bruton's tyrosine kinase

Yoshiko Asami, Masahito Kawasabayashi, Masahito Nishio



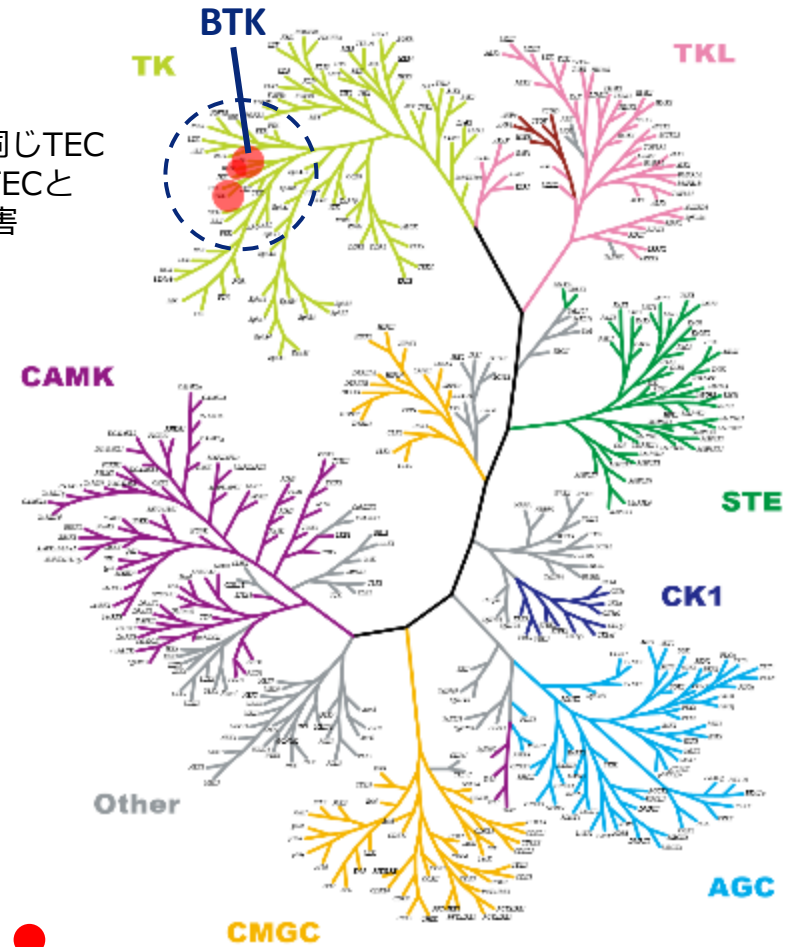
Design and Synthesis of Novel Amino-triazine Analogues as Selective Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Rheumatoid Arthritis

Shinji Kawanishi, Takahito Aoyagi, Takahito Koyama, Takahito Ito, Haruka Teraguchi, Yoko Asanuma, Tetsuya Iwano, Takahito Miyano, and Masahito Nishio



	BTK IC <sub>50</sub> (nM)	
	BTK[A]	BTK[U]
AS-0871	3.4	0.3

BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害

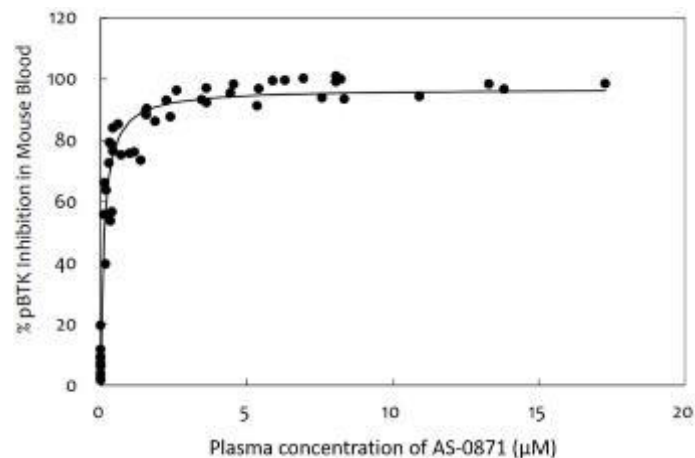
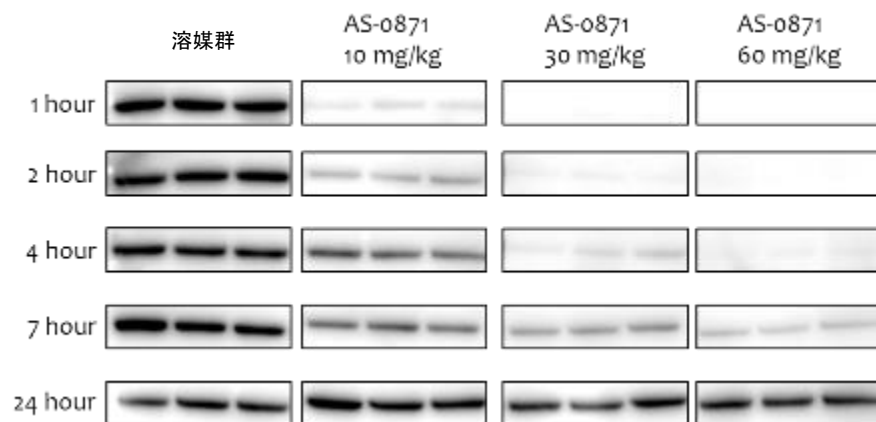


IC<sub>50</sub>

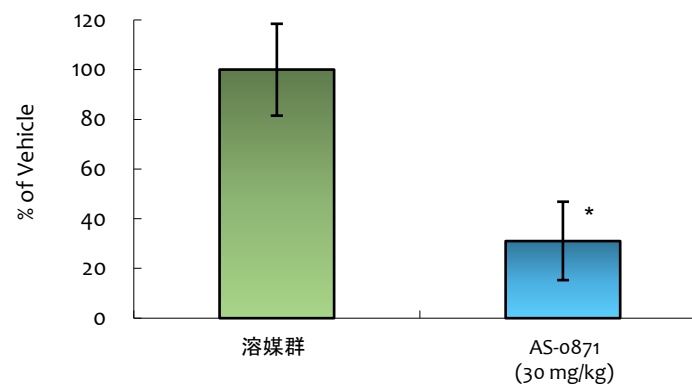
- < 10 nM ●
- 10 - 100 nM ●
- 100 - 1000 nM ●

## ◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

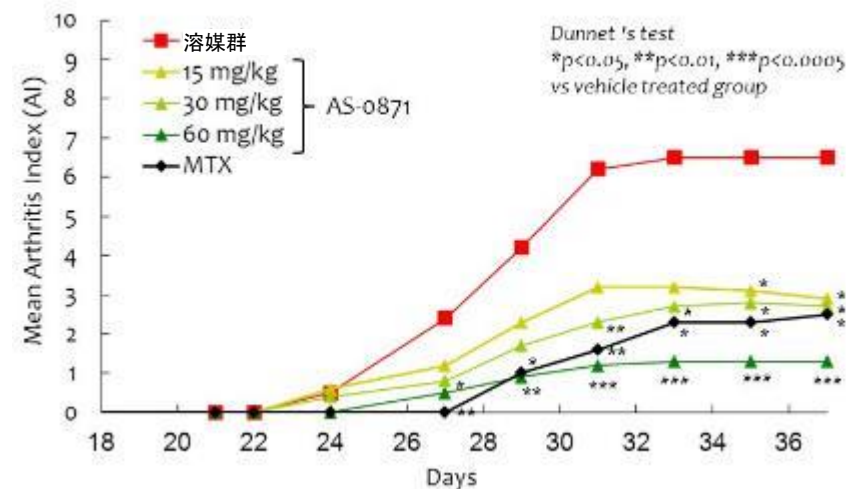
AS-0871をマウスに経口投与後、  
血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



## ◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル



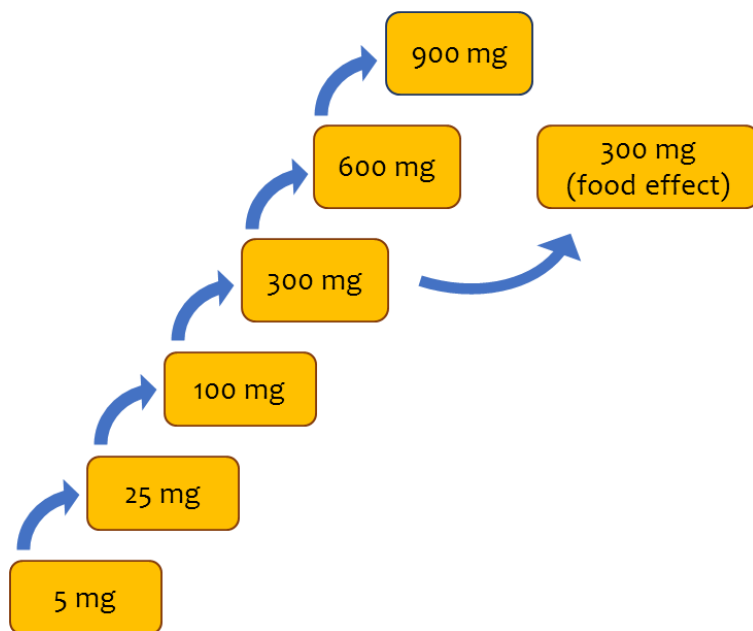
## ◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル





## SAD試験 (完了)

Step 1 単回投与用量漸増試験 (SAD)	Step 2
<ul style="list-style-type: none"><li>6用量 (8例/群)</li><li>各用量: 実薬6例、プラセボ2例</li><li>安全性, 忍容性の評価</li><li>薬物動態および薬力学的評価</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>食事の影響</li></ul>

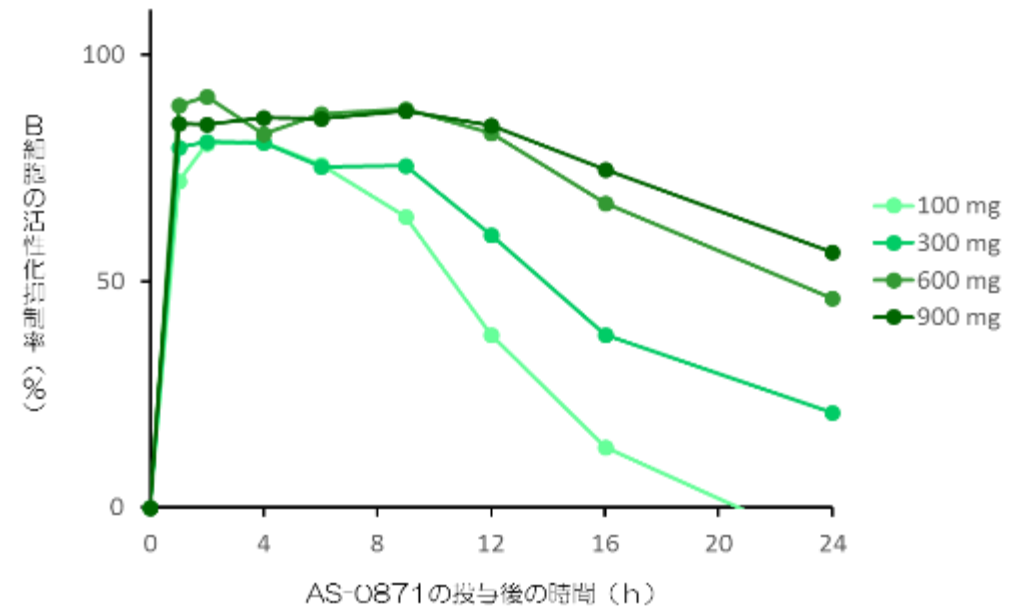
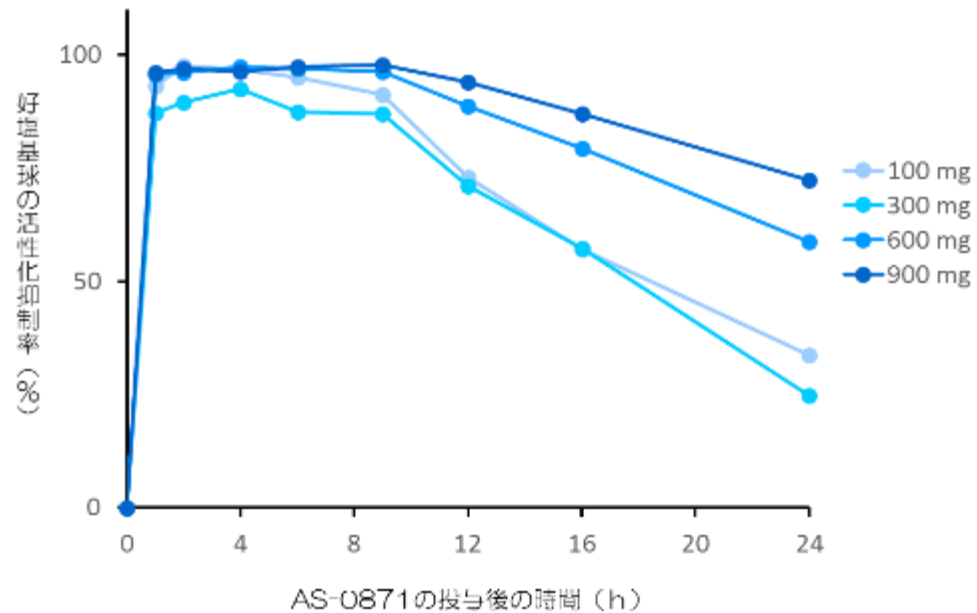


- 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- 薬物動態も良好
- 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- MAD試験は新製剤に切り替えて実施



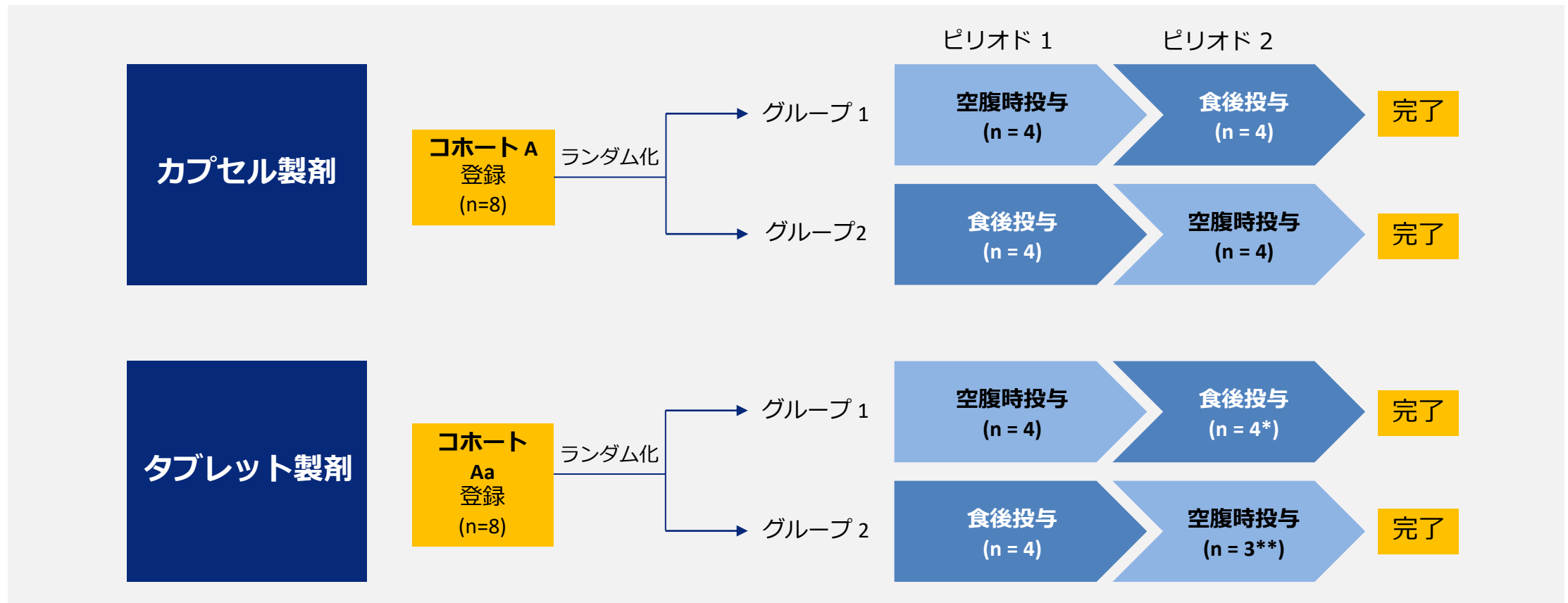
# AS-0871の薬力学的作用

- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-0871の投与量依存的に好塩基球およびB細胞の活性化が抑制され、100 mg以上の用量で強い阻害活性が持続的に観察されました。
- 好塩基球は、アレルギー疾患の発症に重要なヒスタミンやロイコトリエンのような化学伝達物質の放出に関与しています。またB細胞は、リウマチや全身性エリトマトーデスのような自己免疫疾患において、異常なBCRシグナルによる自己抗体の産生に関わっていると考えられています。
- 今回の臨床試験において、AS-0871は、B細胞および好塩基球の作用を抑制するのに十分な効果を示したことから、免疫・炎症疾患の治療に効果が期待できることが示されました。



# AS-0871:フェーズ 1 MAD試験BAパート

- 健康成人を対象とした非盲検、単回投与試験
- 空腹時及び食後投与のクロスオーバー試験としてデザイン
- カプセル製剤およびタブレット型製剤を用いた本BAパートでの投与が完了



\* 嘔吐した 1 名（治験薬との因果関係なし）の PK データは不採用

\*\* ピリオド 2 の投与前に、1 名辞退



# AS-0871:フェーズ 1 MAD試験MADパート

- 健康成人男女を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化MAD試験
- 3段階の用量について、14日間の反復投与後、AS-0871の安全性、忍容性、血中濃度、薬力学的作用を評価
- すべての投与が予定通り完了
- 速報結果は盲検解除後の2023年第3四半期に得られる予定

## それぞれ14日間の反復経口投与





## AS-0141 : がんを対象に開発

- 低分子CDC7阻害剤
- 高いキナーゼ選択性
- ファーストインクラスの可能性
- 経口投与可能

- 様々ながん種のがん細胞の増殖を強く阻害
- 各種ヒト腫瘍移植動物モデルにおいて優れた抗腫瘍効果
- 日本で固形がん患者を対象としたフェーズ1試験を実施中

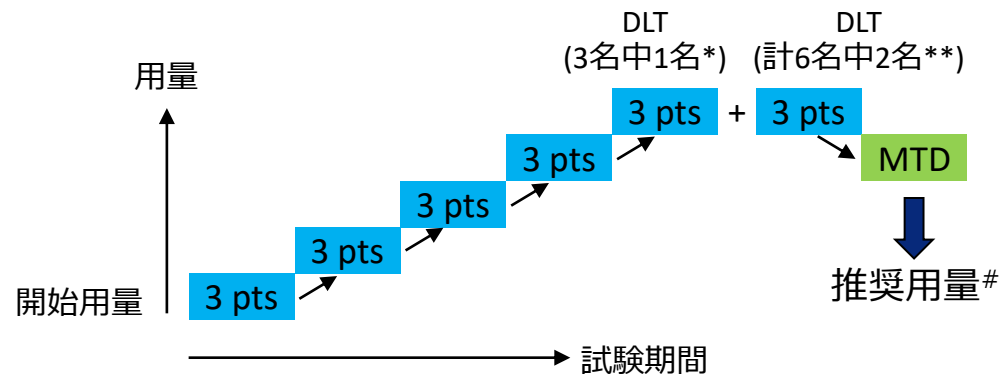


# AS-0141 : フェーズ 1 試験

## がん患者を対象にしたフェーズ 1 試験

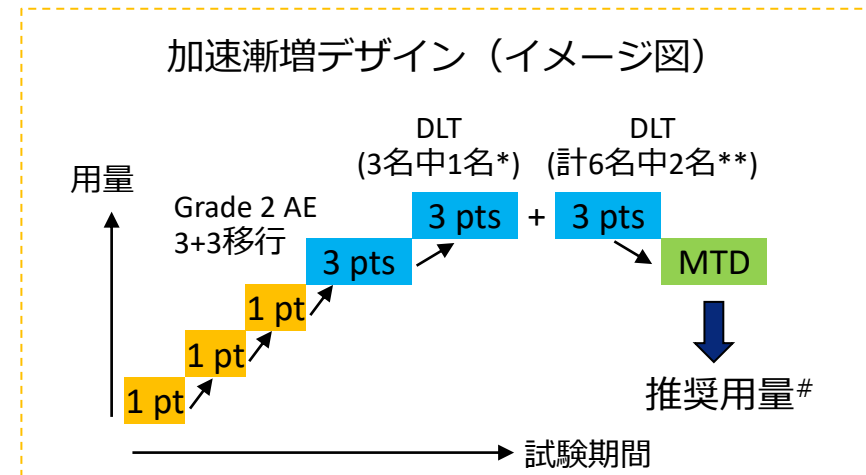
- 2021年上期に切除不能進行・再発又は遠隔転移を伴う固形がん患者を対象としたフェーズ 1 試験を開始
- フェーズ 1 試験は、用量漸増パートおよび拡大パートの 2 段階
- 安全性、忍容性、最大耐用量 (MTD)、探索的抗腫瘍効果、薬物動態/薬力学 (PK/PD) 等を評価するとともに、フェーズ 2 試験の推奨用量を決定することが主要目的
- 用量漸増パートでは、加速漸増デザイン (accelerated titration design)を採用
  - 用量制限毒性 (DLT) 評価期間中にGrade 2以上の有害事象 (AE) が発現しない限り、各コホート1名の登録とする。
  - DLT評価期間中にGrade 2以上のAEが発現した場合、以降は3+3デザインの用量漸増に移行する。

### 用量漸増パート：一般的な 3 + 3 デザイン (イメージ図)



\* DLTが3例中2例発現した場合、当用量への症例追加はしない  
 \*\* DLTが6例中1例であれば、増量して3+3デザインを継続  
 #推奨投与量はMTD又はそれ以下の用量で設定

### 本試験



pt/pts: patient(s), 患者



- 20 mg BIDから300 mg BIDまで、概ね良好な薬物動態プロファイル
- コホート6 (300 mg BID) で、Grade 2以上の有害事象 (AE) が発現したため3+3デザインに移行
- その後、3名中2名で用量制限毒性(DLT)が発現したため、300 mg BIDは最大耐用量 (MTD)を超えたと判断
- 現在、150 mg BIDまで用量を下げて症例追加し、MTD及び推奨用量を決定する予定

## ◆用量漸増パートの実施状況

コホート	用量 (5d on/2d off)	患者数	実施状況
1	20 mg BID	N=1	No G2 AE/No DLT
2	40 mg BID	N=1	No G2 AE/No DLT
3	80 mg BID	N=1	No G2 AE/No DLT
4	150 mg BID	N=1	No G2 AE/No DLT
5	250 mg BID	N=1	No G2 AE/No DLT
6	300 mg BID (3+3 design(に移行))	N=3	DLT (2/3名)

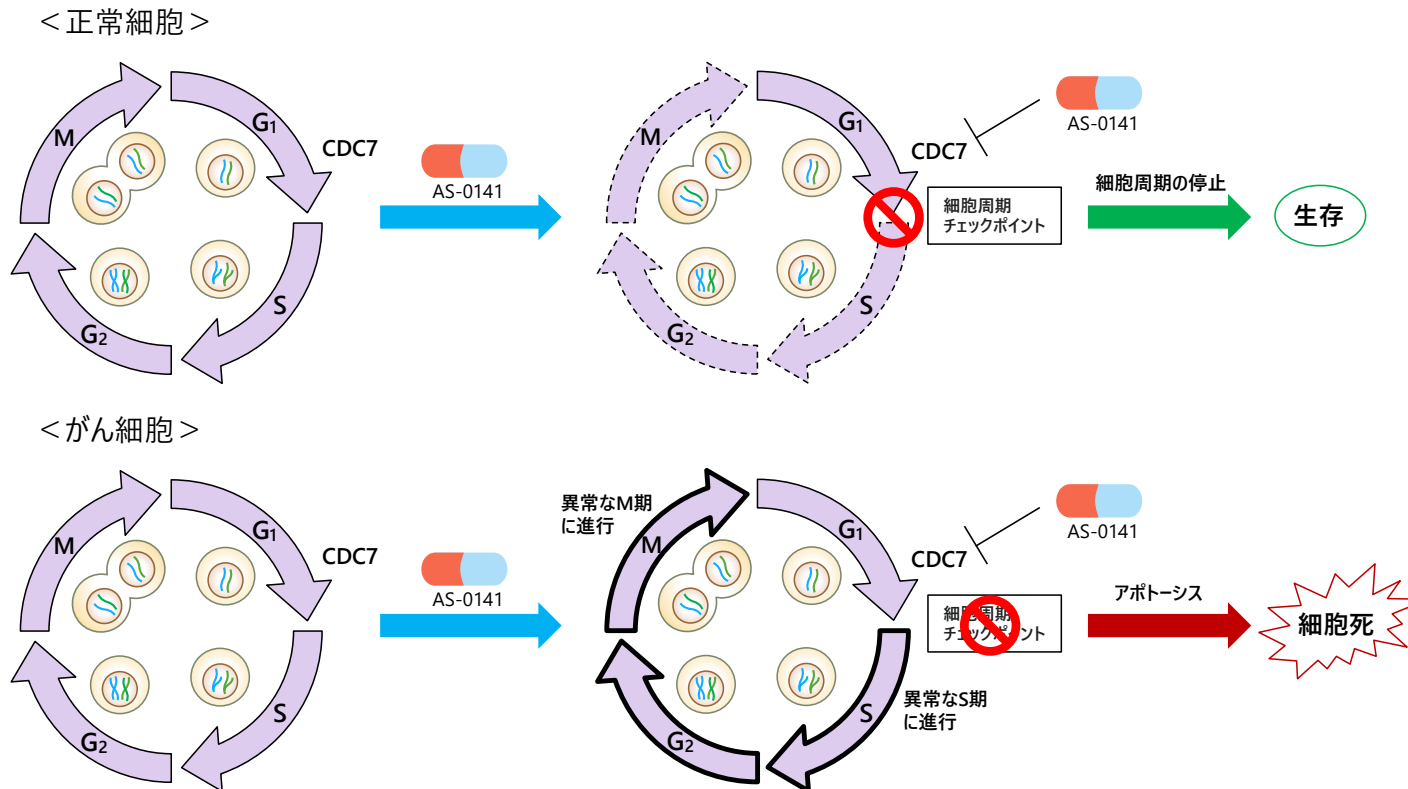


4	150 mg BID (3+3 design)		
---	----------------------------	--	--

\*BID: 1日2回、5d on/2d off: 5日投与・2日休薬

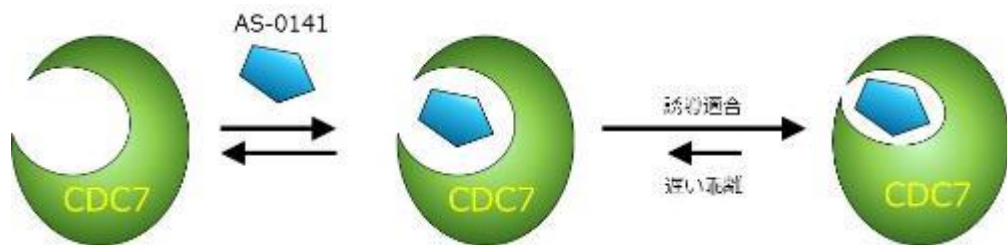
## CDC7キナーゼ阻害剤

CDC7 (cell division cycle 7) は、セリン/スレオニンキナーゼの1種であり、細胞周期において染色体複製開始の制御に重要な役割をしています。がん細胞では、細胞周期の制御に異常をきたしているため、CDC7を阻害すると、不完全なDNA複製が引き金となって、染色体の不安定化を引き起こし、がん細胞に細胞死を誘導します。一方で、正常細胞は、細胞周期の制御が正常であるため、CDC7活性が阻害されても細胞は死ぬことなく、この点からCDC7阻害剤は非常に副作用の少ない新しい治療薬になると期待されています。近年、様々ながんでCDC7が過剰発現していることが報告されており、CDC7阻害剤は、がんの新しい治療薬として期待が寄せられています。





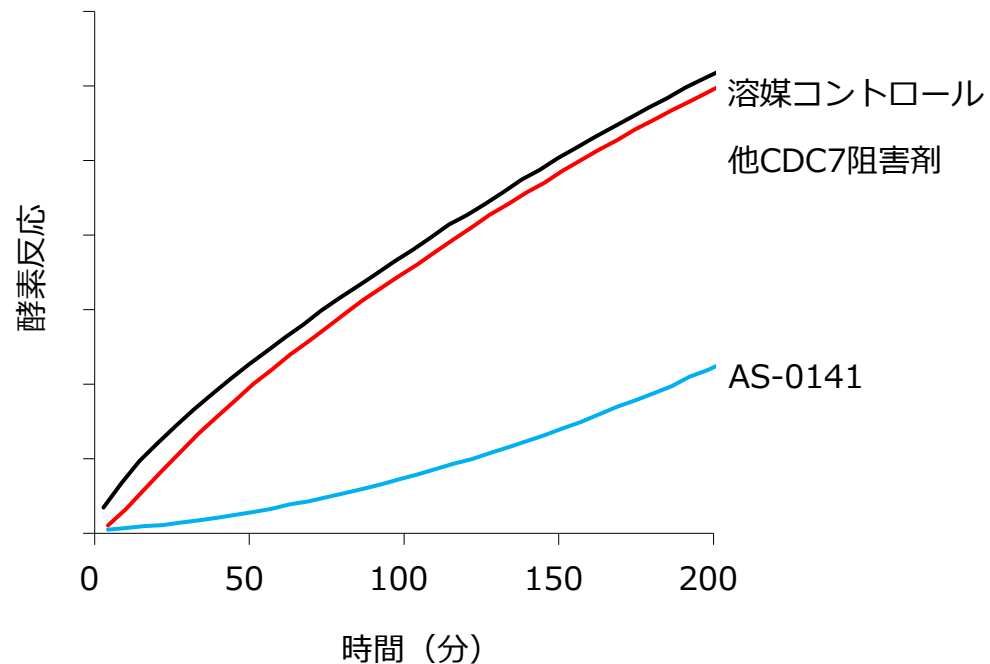
## ◆ AS-0141はCDC7キナーゼに対して時間依存性の阻害活性を示す



CDC7阻害活性 IC <sub>50</sub> 値 (1 mM ATP存在下)	
プレインキュベーションなし	プレインキュベーションあり
503 nM	2.4 nM

## ◆ AS-0141は遅い解離速度をもつ可逆的CDC7キナーゼ阻害剤

CDC7キナーゼと阻害剤をプレインキュベーション後に酵素反応を開始

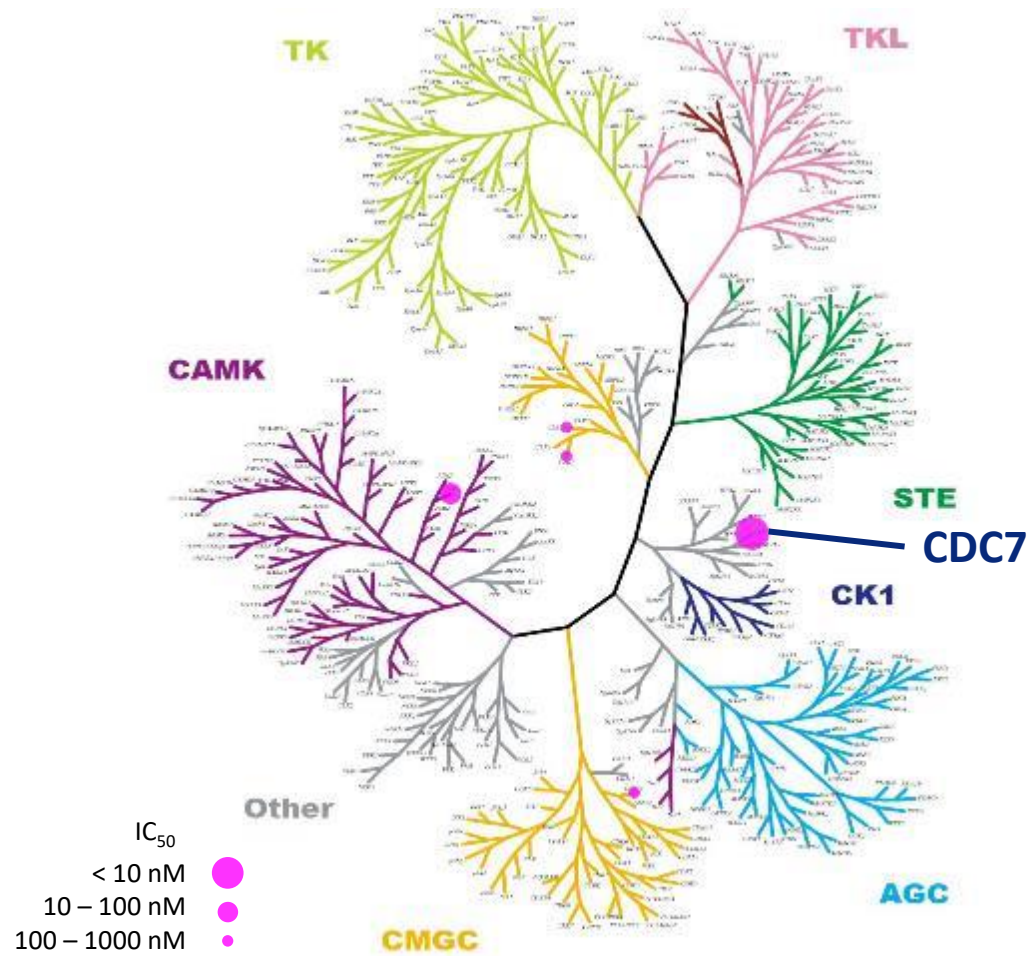




# AS-0141: 高いキナーゼ選択性

## ◆ キナーゼ選択性プロファイリング

1 mM ATP存在下、プレインキュベーションあり



## ◆ ヒットキナーゼのIC<sub>50</sub>値 (1 mM ATP存在下)

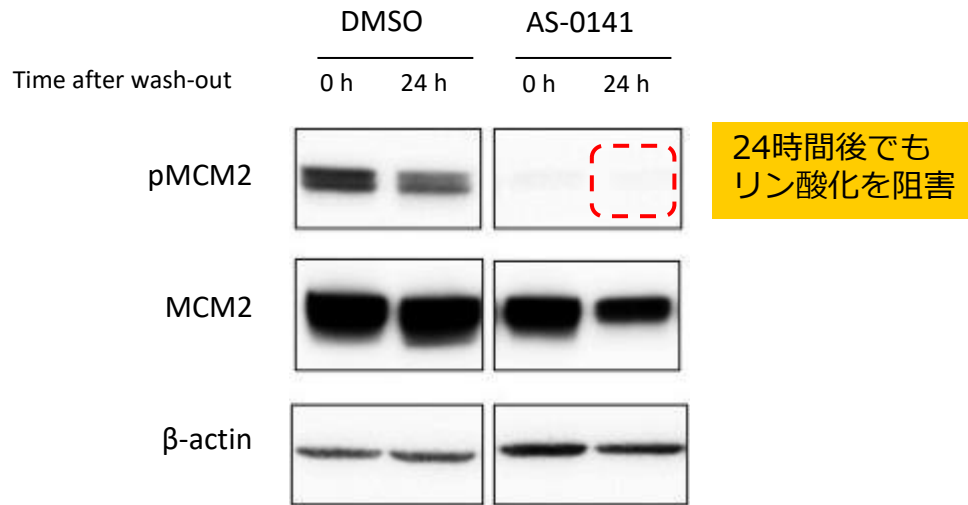
	IC <sub>50</sub> (nM)	
	プレインキュベーション	
	なし	あり
CDC7	503 <span style="color: red;">→ 約210倍に向上</span>	2.4
PIM1	30	34
CLK1	212	206
CLK2	270	227
GSK3α	189	251

プレインキュベーションで阻害活性が向上するのはCDC7のみ

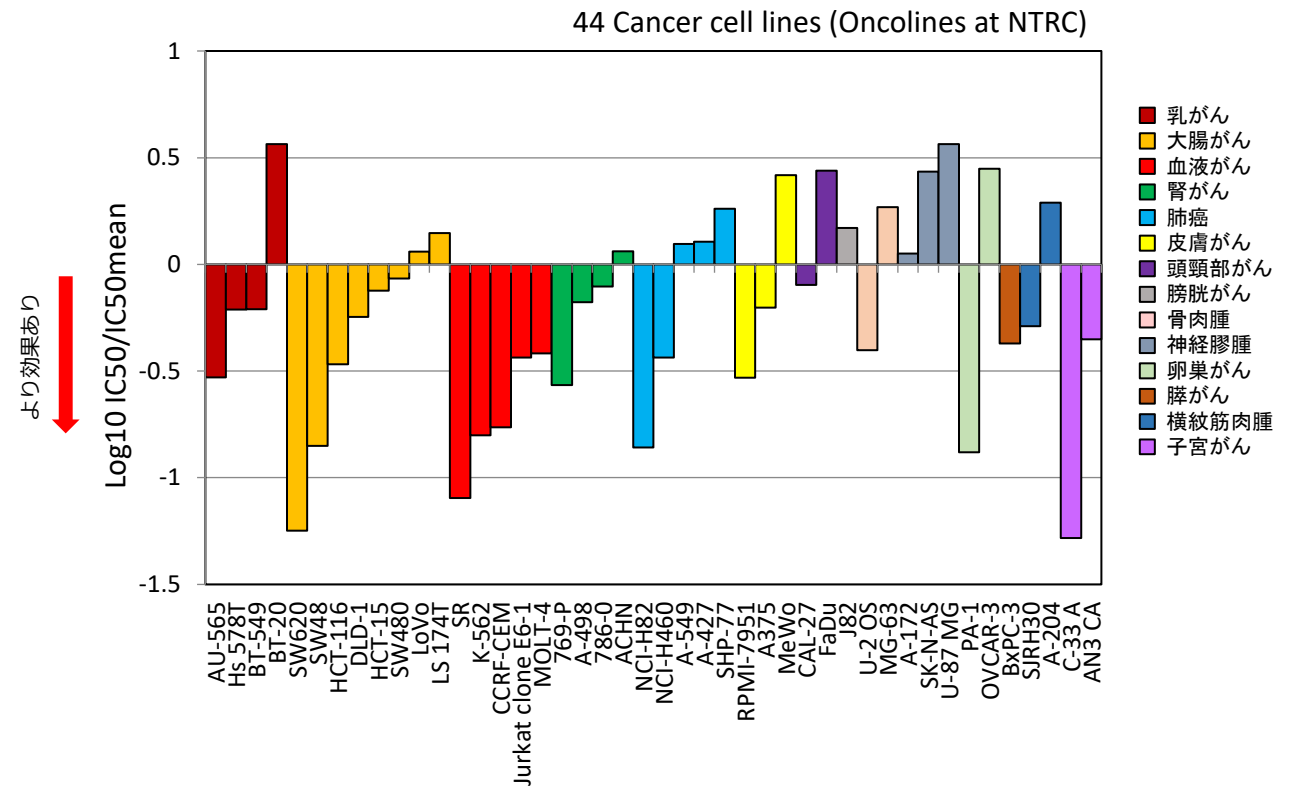


## ◆ 持続性のあるキナーゼ阻害作用

がん細胞をAS-0141で処理後、薬剤を取り除いたのち、基質（MCM2）のリン酸化阻害作用を測定



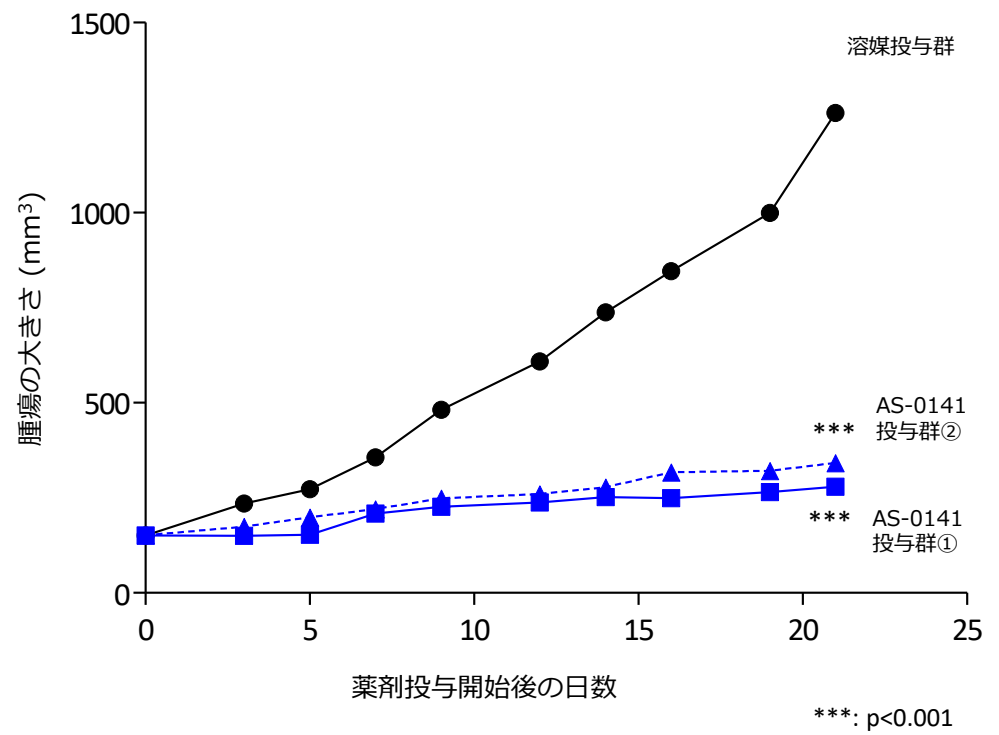
## ◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制



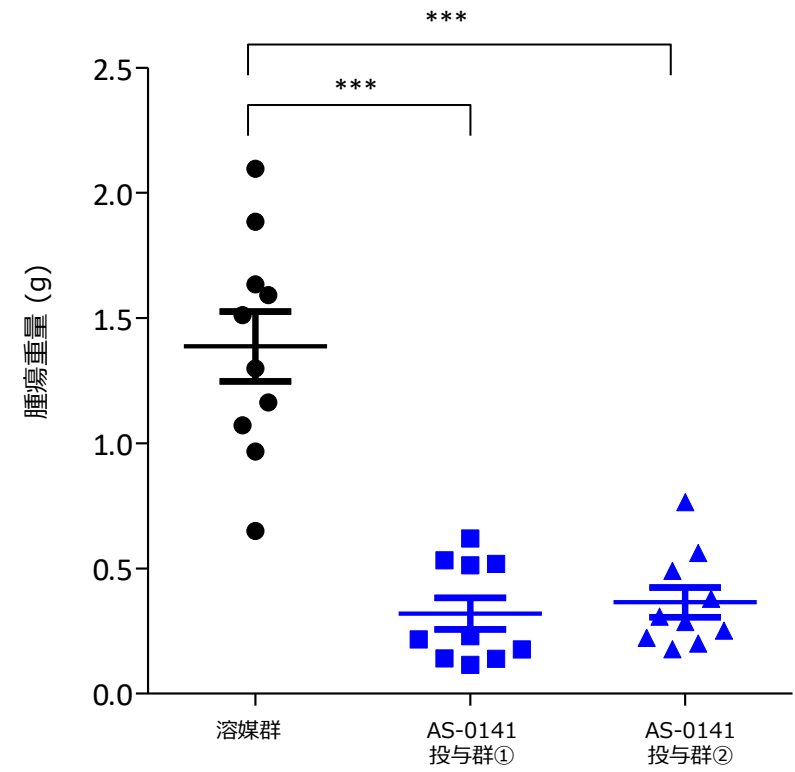


## ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するAS-0141の抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



最終日の腫瘍重量



AS-0141投与群①: 60 mg/kg TID, 4d ON/2d OFF  
 AS-0141投与群②: 120 mg/kg QD



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