

カルナバイオサイエンス株式会社

事業計画及び成長可能性に関する事項

2024年2月9日

証券コード：4572

目次

- 1 事業概要
- 2 創薬事業
- 3 臨床試験中のパイプラインの現況
- 4 導出済みパイプラインの現況

5 創薬支援事業

6 事業計画

7 補足資料

8 補足資料－その他－

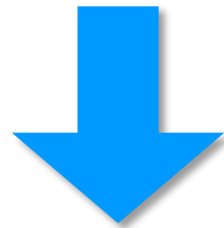


事業概要



21世紀に残されたアンメットメディカルニーズに対応する 画期的な新薬を生み出す

創薬標的から新薬を研究開発し、継続的に創薬パイプライン
を創製可能な技術力



革新的な医薬品を次々に世に送り出すことにより、
飛躍的な成長を目指す



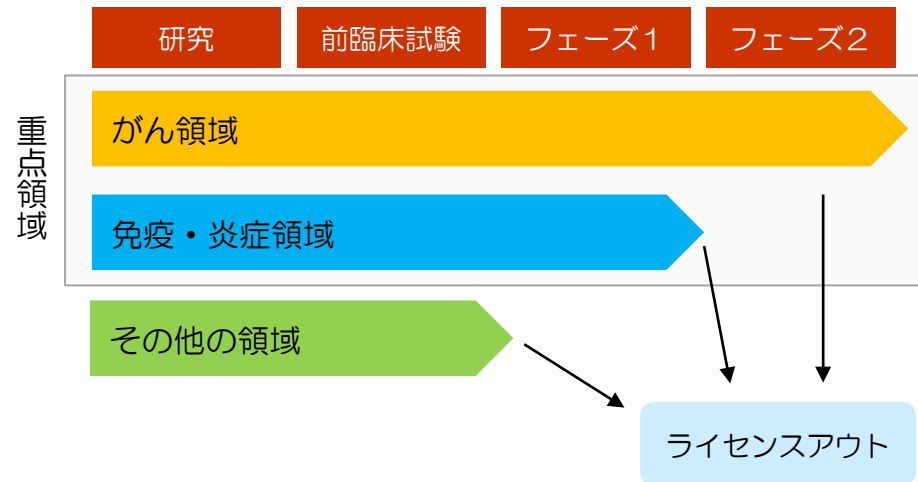
独自のビジネスモデル

- 創薬支援事業で製薬会社等にキナーゼ阻害薬研究のための製品・サービスを提供し、安定した収入を獲得。財務基盤の安定化に寄与するとともに、自社創薬のツールも提供。⇒ 他の創薬ベンチャーにはない当社の強み。
- 創薬事業では、キナーゼ創薬基盤技術を活用し、がん、免疫・炎症疾患などの治療薬を研究開発。飛躍的な成長を目指した先行投資を行っています。



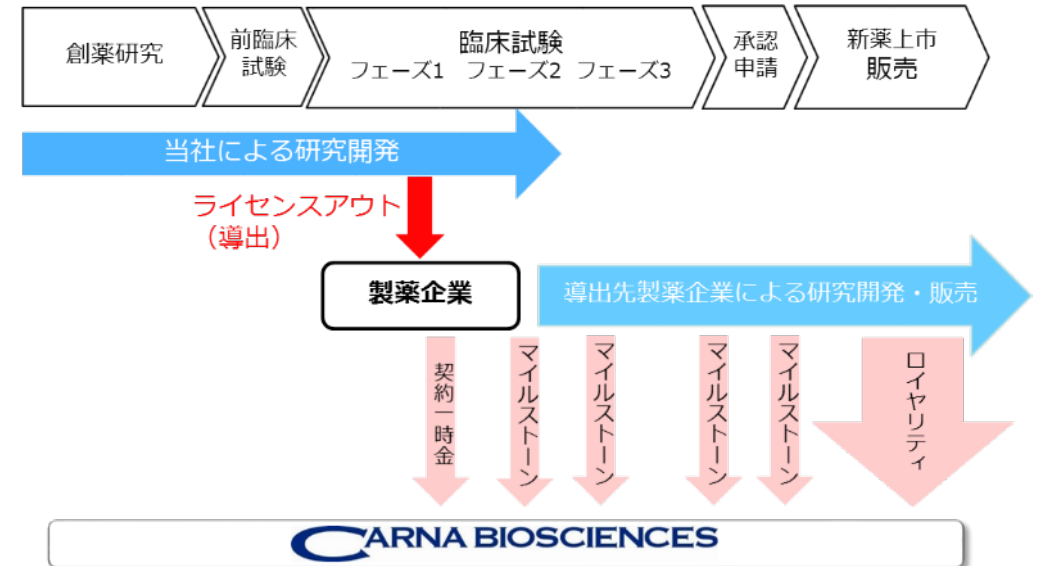
<研究開発領域>

- 創薬事業では、革新的なキナーゼ阻害薬等の低分子医薬品の研究開発を行っています。
- がん、免疫・炎症疾患を重点領域として研究開発に注力しています。
- 比較的早期に有効性が確認できる「がん領域」は最大フェーズ2試験まで実施してパイプライン価値の向上を目指します。
- それ以外の疾患はフェーズ1試験もしくは前臨床試験まで実施し、早期ライセンスアウトすることを基本方針としています。



<収益モデル>

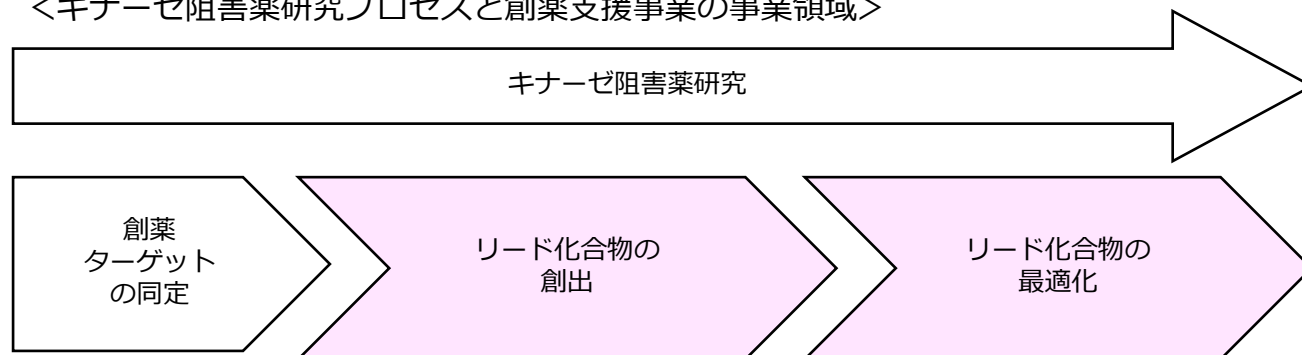
- 当社が創製した医薬品候補化合物の知的財産権に基づく開発・商業化の権利を製薬会社等に導出（ライセンスアウト）し、その対価として契約一時金、一定の開発段階を達成した際のマイルストーン、新薬の上市後の売上高に応じたロイヤリティ収入を獲得するビジネスモデルです。
- 当社は、臨床試験のフェーズ2までを自社で行い、それ以前のいずれかの段階で製薬企業等へ導出する方針です。



創薬支援事業のビジネスモデル

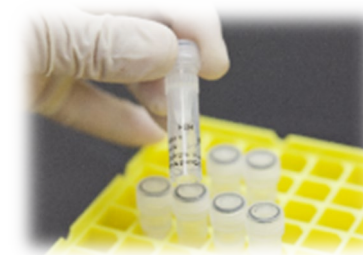
- 創薬支援事業では、当社のキナーゼ創薬基盤技術を基に、キナーゼ阻害薬研究のための製品・サービスを開発し、製薬企業に販売することで安定した収入を獲得しています。同時に、当社の創薬事業で使用するツールを社内向けに提供しており、当社の強みとなっています。

<キナーゼ阻害薬研究プロセスと創薬支援事業の事業領域>



当社が提供するサービス

キナーゼタンパク質	キナーゼタンパク質
アッセイ開発・アッセイキット	プロファイリング・サービス
プロファイリング・サービス	セルベースアッセイ・サービス
スクリーニング・サービス	X線結晶構造解析サービス
セルベースアッセイ・サービス	



キナーゼタンパク質



アッセイキット



プロファイリング・スクリーニングサービス



創藥事業



豊富な創薬パイプライン

がん領域

AS-1763

monzosertib
(AS-0141)

GS-9911
 GILEAD

免疫・炎症疾患領域

sofnobrutinib
(AS-0871)

STING
antagonist *

共同研究
 Sumitomo
Pharma

次世代
パイプライン

*STING antagonistについては、従来、導出先の化合物番号FRTX-10を記載しておりましたが、導出先のFresh Tracks Therapeutics社が2023年9月に清算・解散計画を発表したため記載を変更致しました。

● 生化学、薬理学および創薬化学における高い専門技術を持つ研究開発チーム

当社論文が国際的な学術雑誌に掲載されることにより、当社の創薬研究の高い技術力が証明されています



Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer

Masaaki Sawa, Mari Masuda & Teshi Yamada¹

Review

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Development of Highly Sensitive Biosensors of RAF Dimerization in Cells

Kyoko Miyamoto¹ & Masaaki Sawa^{1,2*}

Received: 27 July 2018
Accepted: 30 November 2018

Journal of Medicinal Chemistry

Cite This: *J. Med. Chem.* 2018, 61, 8917–8933

pubs.acs.org/jmc

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

Wataru Kawahata,^{2*} Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yuko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa²

Journal of Medicinal Chemistry

pubs.acs.org/jmc

Drug Annotation

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

Wataru Kawahata,^{2*} Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Shigeki Kashimoto, Hatsuo Furuichi, and Masaaki Sawa

Journal of Medicinal Chemistry

pubs.acs.org/jmc

Drug Annotation

Discovery of AS-0141, a Potent and Selective Inhibitor of CDC7 Kinase for the Treatment of Solid Cancers

Takayuki Irie,^{2*} Tokiko Asami, Ayako Sawa, Yuko Uno, Chika Taniyama, Yoko Funakoshi, Hisao Masai, and Masaaki Sawa

EXPERT OPINION

Expert Opinion on Therapeutic Patents

CDC7 kinase inhibitors: a survey of recent patent literature (2017–2022)

Takayuki Irie & Masaaki Sawa

nature communications

Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-44317-6>

Single-molecule localization microscopy reveals STING clustering at the trans-Golgi network through palmitoylation-dependent accumulation of cholesterol

Received: 1 May 2023

Accepted: 7 December 2023

Published online: 11 January 2024

Haruka Kemmoku^{1,2}, Kanoko Takahashi^{1,2}, Kojiro Mukai^{1,2}, Toshiaki Mori², Koichiro M. Hirosewa², Fumika Kiku², Yasunori Uchida², Yoshiniko Kuchitsu², Yu Nishioka², Masaaki Sawa², Takuma Kishimoto², Kazuma Tanaka², Yasunari Yokota², Hiroyuki Arai², Kenichi G. N. Suzuki^{1,2*} & Tomohiko Taguchi^{1,2*}



臨床試験中の パイプラインの現況

- 1 AS-1763**
- 2 sofno Brutinib (AS-0871)**
- 3 monzosertib (AS-0141)**

sofno Brutinib : AS-0871の医薬品国際一般名称 (INN)

monzosertib : AS-0141の医薬品国際一般名称 (INN)

化合物	標的	対象疾患	概況
AS-1763	BTK	血液がん	<ul style="list-style-type: none"> 健康成人を対象としたフェーズ1試験 SADパート及びBAパートを完了（オランダ） フェーズ1b試験（米国） 2023年8月に最初の患者様に投与開始 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> 多施設共同試験 主導：テキサス大学MDアンダーソンがんセンター 白血病科 准教授 Nitin Jain医師 </div>
sofnobrutinib (AS-0871)	BTK	免疫・炎症疾患	フェーズ1試験（健康成人対象、オランダ） <ul style="list-style-type: none"> SAD試験及びMAD試験BAパートを完了 MAD試験の報告書を最終化（11月） 安全性、忍容性、並びに良好な薬物動態プロファイルと薬力学作用を確認
monzosertib (AS-0141)	CDC7/ASK	がん	フェーズ1試験（がん患者対象、日本） <ul style="list-style-type: none"> 用量漸増パートを実施中 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> 治験実施施設：国立がん研究センター中央病院及び東病院 </div>

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

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

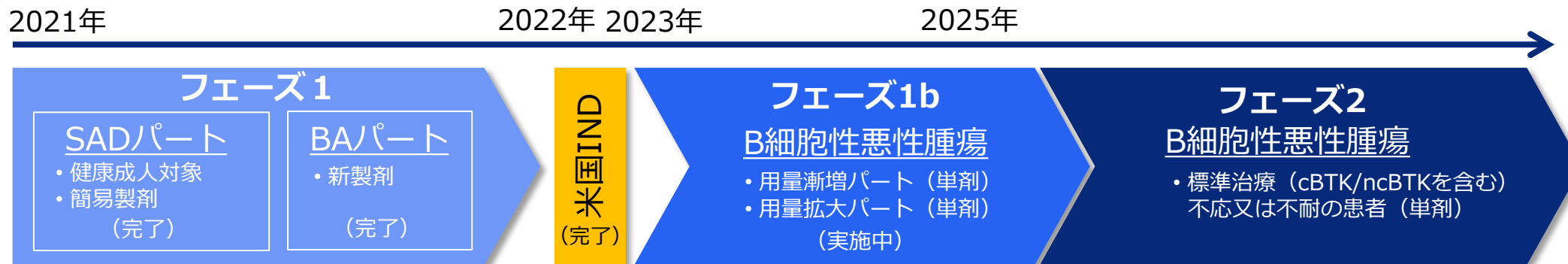
既存のBTK阻害薬が効かなくなった薬剤抵抗性変異型BTKを有する患者様にも有効な薬剤を目指して、可逆的にBTKキナーゼを阻害する**非共有結合型の阻害剤**を研究開発しました

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 : 血液がんを対象に開発

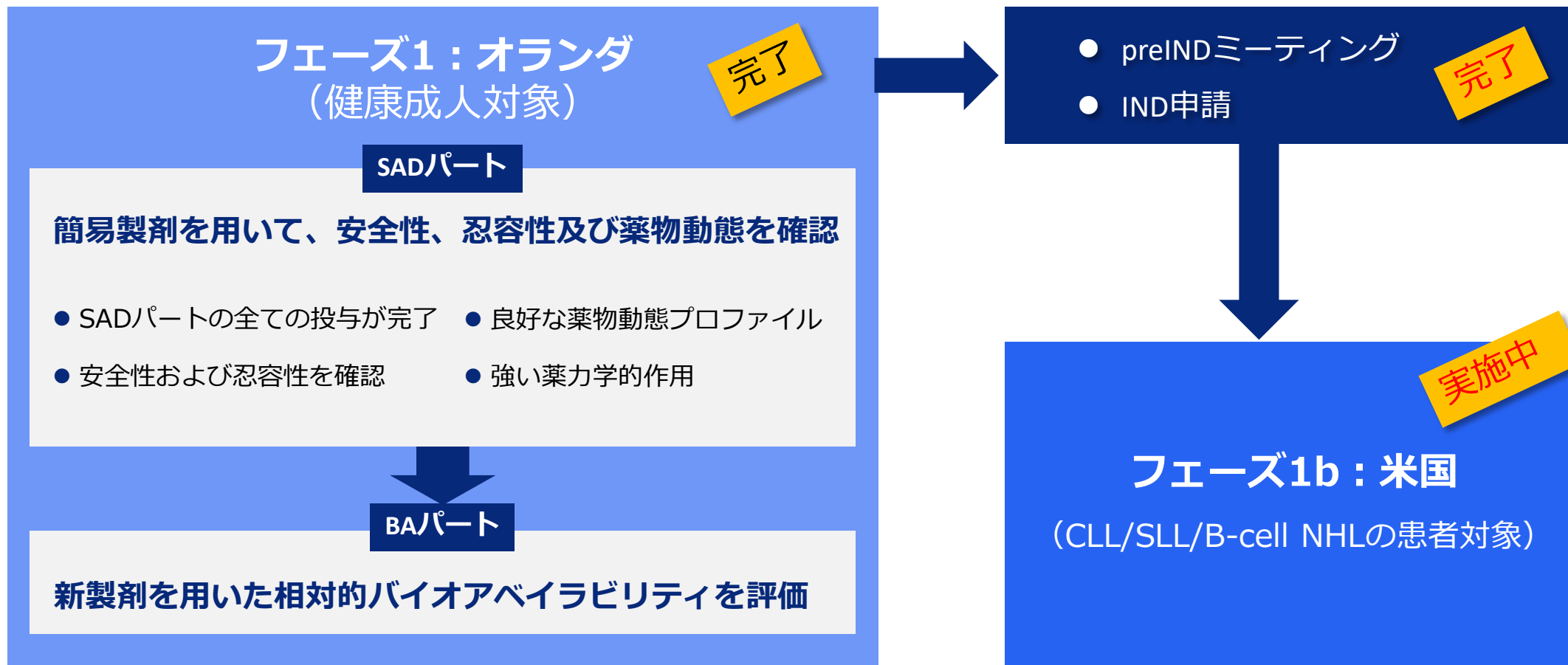
- 低分子化合物
- 非共有結合型
- 高いキナーゼ選択性
- pan-変異型BTK阻害剤
- 経口投与可能
- 共有結合型および非共有結合型BTK阻害剤に対する薬剤抵抗性変異として報告されている変異型BTK (C481x, T474x, T316A, L528x) を強く阻害
- 2023年8月にフェーズ1b試験 (米国) の投与開始



2023年3月開示資料からの主な変更点

- ・2023年8月にフェーズ1b試験 (米国) の投与開始
- ・2023年8月の投与開始を踏まえ、タイムラインを変更

pan-変異型BTK阻害剤: 様々な変異型BTKを幅広阻害するpan (汎) 阻害剤
 IND: Investigational New Drug application、新薬臨床試験開始届
 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



- フェーズ1b : 2023年8月に投与開始

2023年3月開示資料からの主な変更点
 ・2023年8月にフェーズ1b試験（米国）の投与開始

試験の目的

健康成人にAS-1763を単回経口投与して、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おいて、医学的に意味のある問題はなく、**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**

経口投与用新製剤

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フェーズ1b試験に用いて問題ないことが確認された**

AS-1763 : フェーズ1b試験

補足資料P.58

多施設共同試験

主導 : テキサス大学MDアンダーソンがんセンター 白血病科 准教授 Nitin Jain医師

実施中の試験

米国で、患者様へAS-1763を投与するフェーズ1b試験の用量漸増パートを開始いたしました。

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）

試験の状況

臨床試験実施施設（8施設）において契約を完了、最初の2用量群において、安全性、忍容性が確認されたため、3用量目に移行し、投与が開始されました（2024年1月）。



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 約 **9** billionドル (約1兆2000億円)

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

* <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-bruton-tyrosine-kinase-btk-inhibitors-market>

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。



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)	P3
TT-01488	TransThera	P1
HMPL-760	HutchMed	P1

- 最も先行している競合品の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に不応となったB細胞性悪性腫瘍患者で、すでに報告*されている複数の耐性変異型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



sofnobrutinib (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試験完了
- ライセンスアウトもしくは共同開発を目指す



2023年3月開示資料からの主な変更点
 ・フェーズ1MAD試験完了

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

完了

2023年3月開示資料からの主な変更点
・フェーズ1MAD試験完了

SAD試験の目的

健康成人にsofnobrutinibを単回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中のsofnobrutinib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sofnobrutinib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おいて、医学的に意味のある問題はなく、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持続的に抑制された

MAD試験 BAパートの内容・結果

新たに開発されたsofnobrutinib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sofnobrutinib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

MAD試験MADパートの内容

- 健康成人男女を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化反復投与用量漸増試験
- sofnobrutinib 50、150、300 mgの3用量を1日2回、14日間反復投与
- 安全性、忍容性、血中薬物濃度および薬力学的作用を評価

MAD試験MADパートの結果

- 有害事象のほとんどは軽度
- 有害事象の頻度及び重症度について、用量依存的に増加する傾向は確認されず
- 投与用量に依存して血中薬物濃度が増加、良好な薬物動態プロファイルを確認
- sofnobrutinib 150 mg BID及び300 mg BID投与群において、薬力学的作用の指標である好塩基球活性化を強力に阻害（90%以上）

**MAD試験において、安全性、忍容性及び良好な薬物動態プロファイルと薬力学的作用を確認
これまで実施したフェーズ1試験の結果からフェーズ2試験に移行することが支持された**

sofnobrutinib : 重要な治療標的 ➡ 慢性特発性蕁麻疹 (CSU)

(開発コード : AS-0871)

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

- 既存の治療薬でコントロールできない患者がいる
- 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を対象とした第III相試験において、プライマリーエンドポイントを達成し、2024年に承認申請が予定されている*

*<https://www.novartis.com/news>

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**、sofnobrutinib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、monzosertib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、
monzosertibが最初のCDC7キナーゼ阻害薬になる可能性があります



monzosertib (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
- 血液がん患者も対象とする予定



2023年3月開示資料からの主な変更点

- ・血液がん患者も対象予定とすることを追記
- ・フェーズ1試験の進捗状況から、タイムラインを変更

治験実施施設 : 国立がん研究センター中央病院及び東病院

実施中の試験

がん患者を対象としたフェーズ1試験用量漸増パートを実施中

試験の目的

用量漸増パートの目的は、安全性、忍容性の確認、最大耐用量(MTD)の決定、薬物動態 (monzosertib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、5日間投与2日間休薬の投与スケジュールで、20mgから300mgまで用量アップしたところ、300mgで用量制限毒性が発現したため、投与用量を下げた結果、80mg BIDが忍容できる用量であることが確認された。現在、薬効を最大化するため、休薬のない連日投与での用量漸増パートを開始した。また、血液がん患者の登録も可能とするプロトコールに変更し、探索的に有効性を確認する予定。



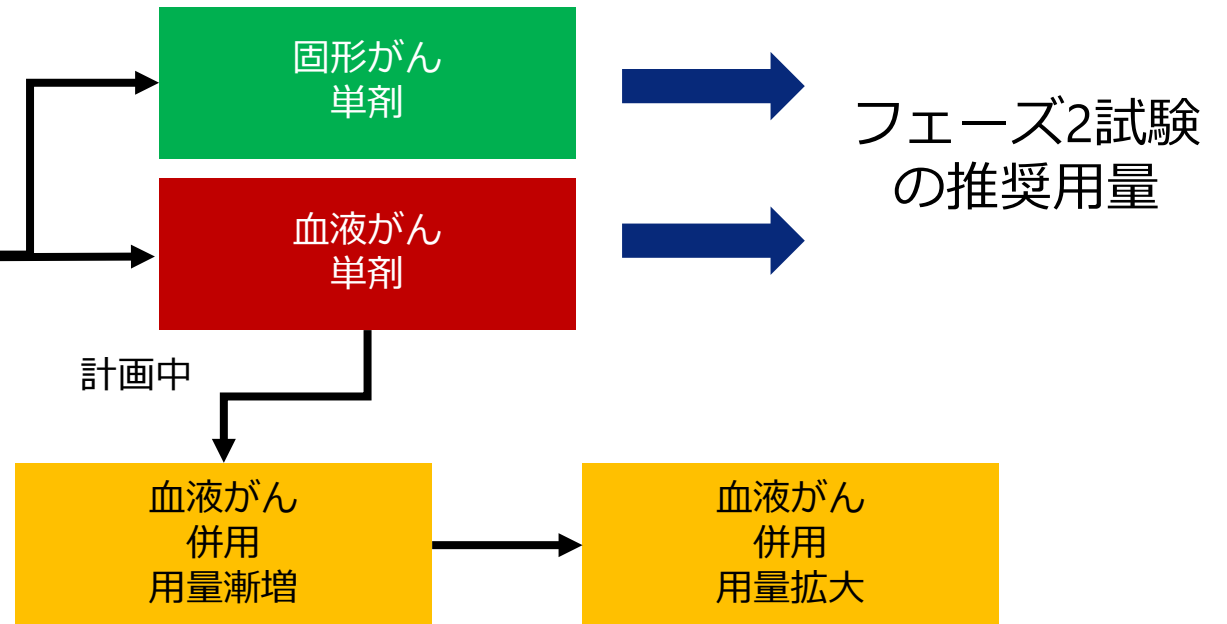
がん患者を対象にしたフェーズ1試験

- 血液がんを含めるため、進行・再発・難治性又は遠隔転移を伴う悪性腫瘍患者を対象としたフェーズ1試験に変更
- 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
- 40 mg-80 mg BID以上で薬力学的作用を確認

◆ 用量漸増パート



◆ 拡大パート

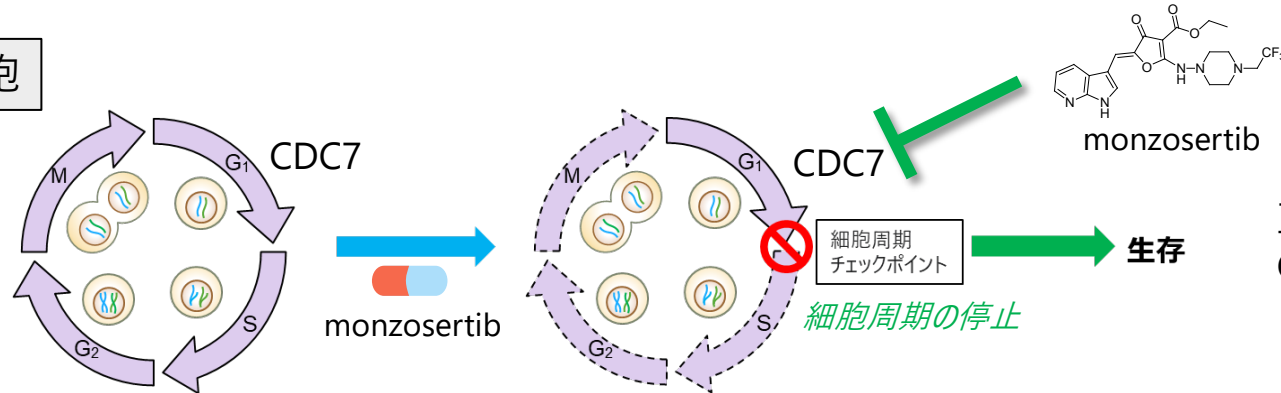


*BID: 1日2回、5 Days ON / 2 Days OFF: 5日投与・2日休薬

CDC7キナーゼ阻害剤：monzosertibの作用機序

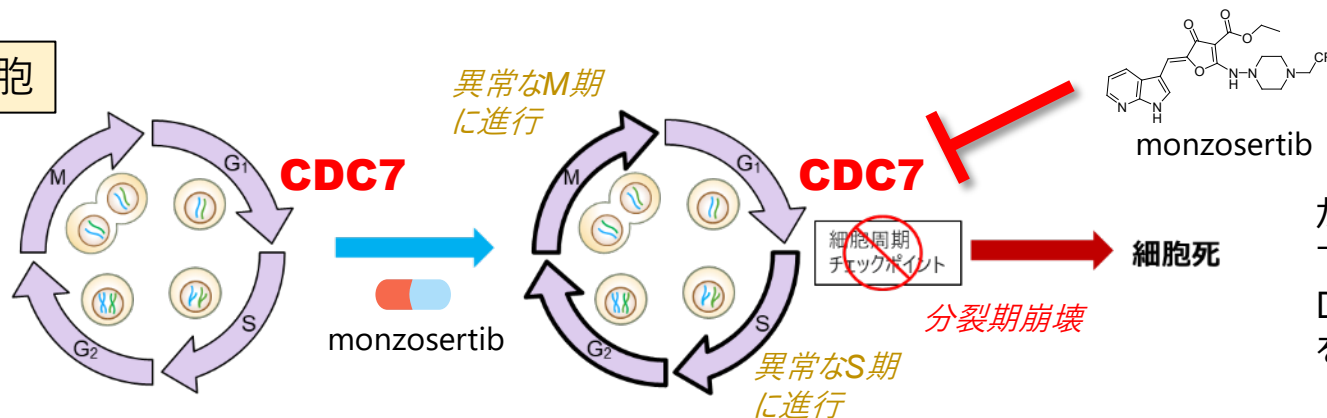
- ◆ CDC7 (cell division cycle 7) は、セリン/スレオニンキナーゼの1種であり、細胞周期において染色体複製開始の制御に重要な役割をしています。
- ◆ 近年、様々ながんでCDC7が過剰発現していることが報告されており、CDC7阻害剤は、がんの新しい治療薬として期待が寄せられています。

正常細胞



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死が誘導されません

がん細胞



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



導出済み パイプラインの現況

- 1** DGK α 阻害剤 (Gilead Sciences, Inc.)
- 2** 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
DGKα阻害剤 Gilead Sciences へ導出	GS-9911 (がん免疫)	フェーズ1試験	20M \$ (約21億円)	450M \$ (約630億円)	上市後の売上高 に応じた一定の 料率	全世界	2019年6月	マイルストーン 2回達成 計15M\$ (約18億円)
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	

*STINGアンタゴニストについては、導出先のFresh Tracks Therapeutics社が2023年9月に清算・解散計画を発表したため記載しておりません。
*受領済の契約一時金及びマイルストーンは受領時の為替レート、マイルストーン総額は140円/ドルで換算。

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 (630億円)

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

② 対象疾患 : がん (免疫療法)

- 2024年1月のJ.P. Morgan Annual Healthcare Conferenceにおいて、ギリアド社はがん治療のNext Generation Targetとして、DGK α を紹介し、フェーズ1プログラムの1例としてGS-9911を紹介

③ 固形癌患者を対象としたフェーズ1試験を実施中

試験詳細はギリアド社HP

(<https://www.gileadclinicaltrials.com/study?nctid=NCT06082960>)

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



創薬支援事業



キナーゼ関連試薬、サービスで世界トップブランドの一つに成長

- 日本、米国で直販体制を確立。欧州は当社専属代理店を通して販売。中国では、中国有数の試薬販売会社SUBC*が当社キナーゼを販売（キナーゼは当社製品のみを販売）。
- その結果、持続的な売り上げ拡大、高い営業利益率を確保し当社業績に大きく貢献。

* Shanghai Universal Biotech Co.(SUBC)
 上海に本社に構え全土に36の支社、700人以上の社員を有する中国有数のサプライヤー
 中国国内に於いて免疫関連分野での試薬販売トップを誇る

<創薬支援事業 売上高・営業利益推移>



創薬支援事業：独自の製品、サービス群

キナーゼ蛋白質

- 世界トップクラスの品揃え：変異体を含め500種類以上のキナーゼを販売
- 大量供給体制の確立：顧客の要望により数10mg規模のキナーゼを特注製造販売
- 高品質：高活性、高純度、安定品質（バッチ間のバラツキが少ない）

ビオチン化キナーゼ蛋白質

- 次世代のキナーゼ阻害薬の創薬研究に最適なビオチン化キナーゼ蛋白質の独自製造技術を確立
- 200種類以上のビオチン化キナーゼ蛋白質を供給可能で、品揃えを拡大中

プロファイリングサービス

- キナーゼ阻害薬の選択性を調べるプロファイリングでは、そのデータの正確さが最も重要
- 当社はプロファイリングサービスでは、その正確さが国内外の製薬企業から高く評価されている

当社のキナーゼ蛋白質、プロファイリングサービスをご使用いただいている、国内外の製薬企業、バイオベンチャーからすでに多くの分子標的薬が発売されており、その中のいくつかは、ブロックバスターに成長している

ビオチン化キナーゼ蛋白質

- キナーゼ蛋白質に結合する、低分子化合物を高効率にスクリーニングするシステムが求められている
- 米国Carterra社が、蛋白質に結合する抗体、低分子化合物などを高効率でスクリーニングする新たなシステム、Carterra LSA^Xの開発に成功
- このシステムと当社ビオチン化キナーゼ蛋白質の組み合わせによる、低分子化合物スクリーニング系の確立を共同で検討
- その結果、当社キナーゼ蛋白質とCarterra LSA^Xの組み合わせにより、一度に数100種類のキナーゼに対し、化合物が結合するか否かを測定可能であることが実証された



今後、Carterra LSA^Xの普及に伴い、当社ビオチン化キナーゼ蛋白質の売り上げが拡大することが期待される

プロファイリングサービス

- これまで、ラジオアイソトープを使用せずに、キナーゼ蛋白質の活性を測定する最も信頼度の高い方法は、キャピラリー電気泳動法とされてきた
- キャピラリー電気泳動をマイクロチップの上で測定可能とし、12種類の検体を同時に測定可能なPerkin Elmer社のイージーリーダーが事実上のデファクトスタンダードとして、多くの研究に用いられてきたが、最も重要な消耗品であるチップの供給が今年末をもって終了することとなった。そのため、同等の品質の代替手段が強く求められている
- 当社は、イージーリーダーを用いて高品質なプロファイリングサービスを実施してきた
- このため、当社独自に代替システムの開発に挑戦し、Sciex社の8本掛けキャピラリー電気泳動装置BioPhase8800とロボットアーム、スタッカーの組み合わせによる、独自のプロファイリングシステムの開発に成功した。



今後、このシステムによる新たなプロファイリングサービスを開始予定であり、さらに多くの顧客の獲得を目指す

市場環境

- キナーゼ阻害剤創薬支援事業のマーケットは、国内では成熟しているものの、海外においては、米国、中国を中心として高い成長ポテンシャルを維持

競合状況・当社の特徴

- 主な競合他社は海外企業4社
Thermo Fisher Scientific (米)、Eurofins (欧)
SignalChem (カナダ)、Reaction Biology (米)
- キナーゼ阻害薬研究に特化した試薬・サービスメーカーは当社のみ
- ビオチン化キナーゼタンパク質は当社独自製造技術により当社のみが販売する商品
- 創薬経験者による的確な新製品開発と、正確な試験実施に加え、きめ細かいテクニカルサポートも当社の特長



事業計画

＜基本戦略＞

➤ 創薬パイプラインの臨床開発を進め、クリニカル・ステージ・カンパニーとして企業価値を大きく向上させる

自社創薬研究開始	創薬力の具現化	パイプライン価値の最大化	持続的な利益の創出
2010～2015	2016～2020	2021～2025（計画）	2026～2030（計画）
<ul style="list-style-type: none"> 社内研究体制の構築 創薬パイプラインの構築 	<ul style="list-style-type: none"> 複数パイプラインの導出 自社臨床試験の開始 	<ul style="list-style-type: none"> 開発パイプライン(AS-1763、sofnobrutinib(AS-0871)、monzosertib(AS-0141))の臨床試験 新たな導出による収入 導出品からのマイルストーン収入獲得による黒字化 新たなパイプラインの前臨床・臨床試験の開始 	<ul style="list-style-type: none"> 導出済みの複数パイプラインからのマイルストーン、ロイヤリティ収入による収益拡大 新たな導出による収入 新たなパイプラインの前臨床・臨床試験の開始



＜創薬事業＞

- ✓ AS-1763、monzosertib(AS-0141)の臨床試験
- ✓ 上記パイプラインに続く、次期開発パイプラインの創出
- ✓ 導出品からのマイルストーン・ロイヤリティ収入の獲得



＜創薬支援事業＞

- 北米・アジア地域を中心とした自社開発製品・サービスの拡大
- 新規顧客開拓、新製品・サービスの継続的な投入による創薬支援事業の売上維持拡大
- 自社創薬開発への資金供給

(百万円)	2023年 実績	2023年 期初 通期計画	2023年 12/14修正 通期計画	期初計画からの差異要因
売上高	1625	902	1,610	
創薬支援	918	902	902	<ul style="list-style-type: none"> 欧州のタンパク質販売が非常に好調に推移 国内及び北米は計画通り、その他地域は計画に届かなかったものの堅調に推移
創薬	707	-	707	<ul style="list-style-type: none"> ギリアド社からマイルストーンの受領が確定
営業損益	△1,116	△1,890	△1,183	
創薬支援	225	221	221	
創薬	△1,342	△2,111	△1,404	<ul style="list-style-type: none"> ギリアド社からマイルストーンの受領が確定したことにより計画を上回る
経常損益	△1,126	△1,911	△1,203	
当期純損益	△1,152	△1,936	△1,229	
研究開発費	1,903	1,968	1968	

(注) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(百万円)	2023年実績	2024年計画	2025年～2028年見通し
売上高	1,625	925	
創薬支援	918	925	安定的な売上の維持
創薬	707	—	マイルストーン収入、一時金収入による売上
営業損益	△1,116	△2,201	
創薬支援	225	229	新製品・サービスの開発費用は一定程度あるものの、安定的な利益を確保する
創薬	△1,342	△2,431	先行投資期が続くが、マイルストーン収入、一時金の金額によっては利益を計上
経常損益	△1,126	△2,208	
当期損益	△1,152	△2,225	

(百万円)	2023年実績	2024年計画	2025年～2028年見通し
研究開発費	1,903	2,309	将来の成長のために継続的に研究開発費を投ずる（10～25億円） 主に、臨床開発費用の多寡により金額が大きく変動
設備投資*	11	44	研究開発用機器、情報システム機器の新設・更新等（2千万～1億円）

- ◆ 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、2024年の事業計画に数値を織り込んでいません。

* 設備投資の金額は、キャッシュフローベースで記載しております。

2024年のマイルストーン

事業		達成目標		
		2023年目標	2023年実績	2024年目標
創薬	AS-1763	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph1b FPI (米国) 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Ph1b FPI (米国) ・ 2023年8月投与開始 	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph1b 用量漸増パートの途中結果発表
	sofnobrutinib (AS-0871)	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph 1 MAD試験の完了 □ 導出パッケージの作成 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Ph 1 MAD試験の完了 ・ 2023年11月CSRの最終化 ☑ 導出パッケージの作成 	<ul style="list-style-type: none"> □ 導出活動の推進
	monzosertib (AS-0141)	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph1拡大パート開始 	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph1拡大パート開始 ・ 連日投与に変更して用量漸増パートを継続中 	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph1血液がん患者への投与開始 □ Ph1拡大パートへの移行
	創薬研究	<ul style="list-style-type: none"> □ 1テーマ以上の前臨床試験段階へのステージアップもしくはライセンスアウト 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ 前臨床試験段階へのステージアップ ・ 開発候補化合物を選択し、高次評価を実施中 	
創薬支援		<ul style="list-style-type: none"> □ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大 □ タンパク質製品の品揃えの拡充 □ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大 	<ul style="list-style-type: none"> □ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大 ☑ タンパク質製品の品揃えの拡充 ☑ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大 	<ul style="list-style-type: none"> □ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大 □ タンパク質製品の品揃えの拡充 □ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大

* 最重要課題として、2024年より臨床開発中のパイプラインのみ、達成目標を記載することに変更しました。

FPI : First Patient In, 最初の患者登録
 CSR : Clinical Study Report (臨床試験報告書)

☑ 達成
 □ 未達もしくは目標

バランスシート

- 当社の財務戦略は、長期にわたる研究開発を行うための強固な財務基盤を保つために、手元資金については高い流動性と厚めの資金量を確保および維持することを基本方針としています。
- 臨床試験の推進には短期的、中期的な資金確保が重要であり、創薬事業および創薬支援事業からの収益確保に取り組むとともに、計画的な資金調達により必要な資金を確保し、成長戦略の実現を目指します。

(単位：百万円)

	2022年12月期	2023年12月期	増減額
流動資産	4,104	4,191	87
現金及び預金	3,379	2,889※	△489
固定資産	162	158	△3
資産合計	4,266	4,349	83
流動負債	436	375	△60
固定負債	188	96	△91
負債合計	624	472	△152
純資産合計	3,641	3,877	235
負債・純資産合計	4,266	4,349	83

※Gilead社からのマイルストーン500万ドル（707百万円）は、2023年12月期の売上として計上されましたが、入金は2024年1月であったため、2023年12月末の現金及び預金に含まれておりません。

現金及び預金	28億円
2024年1月入金 ギリアド社MS 500万ドル	7億円
合計	35億円

2023年新株予約権行使状況

	第19回 新株予約権	第20回 新株予約権	合計
調達額	47百万円	1,302百万円	1,349百万円
行使株数	5万株	283.6万株	288.6万株

第20回新株予約権はすべての行使が完了（4月）

第19回新株予約権未行使残は行使可能期間の終了に伴い消滅（8月）

第20回新株予約権行使状況

	2022年12月	2023年1-4月	合計
調達額	300百万円	1,302百万円	1,602百万円
行使株数	55万株	283.6万株	338.6万株
行使進捗率	16.2%	83.8%	100%

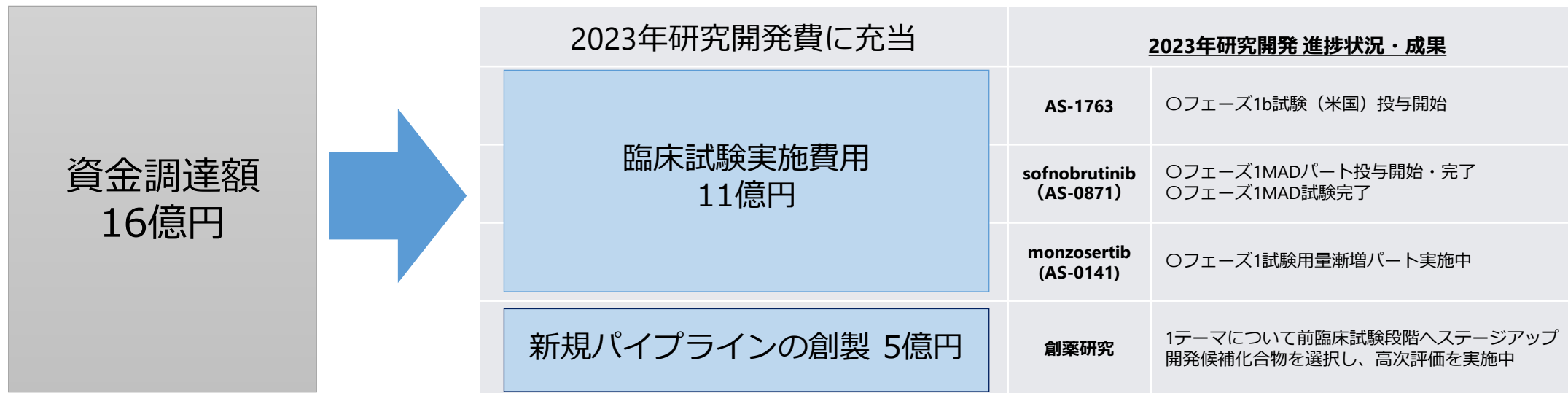
今後の資金調達

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。

第20回新株予約権発行以降 資金調達額

	第20回新株予約権	第19回新株予約権 2023年行使分	合計
新株予約権発行価額	11百万円	–	11百万円
行使価額	1,602百万円	47百万円	1,650百万円
計：資金調達額	1,614百万円	47百万円	1,661百万円

資金充当状況



- 当社が成長の実現や事業計画の遂行に重要な影響を与える可能性があるとして認識する主要なリスクは以下のとおりです。

主要なリスク	顕在化の可能性/時期/影響	リスク対応策
<p><創薬事業></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 新薬の研究開発には長い期間と多額の研究開発投資が必要であり、有効性や安全性などの観点から開発中止や延期となるリスクがあります。 ✓ 導出した創薬パイプラインにも上記と同様のリスクがあります。 ✓ 導出先企業の経営戦略の変更により、開発スケジュールが変更になったり、開発が中断されるリスクがあります。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 当社または導出先企業において開発を中止せざるを得ないリスクは常にあり、その場合、期待した成長を達成できない可能性があります。 	<ul style="list-style-type: none"> □ 臨床開発段階のパイプラインを複数持つことで、開発中止による事業計画への影響を最小限に抑えます。 □ 当社は創薬標的から新薬を研究開発しており、継続的に創薬パイプラインを創製することで、持続的な成長を目指します。
<p><創薬支援事業></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 顧客である製薬企業がキナーゼ阻害薬の研究開発を中止または縮小し、当社の業績に影響を及ぼす可能性があります。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 市場全体が縮小するリスクは小さいと考えられますが、個々の製薬企業がキナーゼ阻害薬研究以外に重点を置く可能性は常にあり、大口顧客の重点領域変更は短期的な業績に影響がある可能性があります。 	<ul style="list-style-type: none"> □ 既存顧客に加え、新たに誕生するバイオベンチャーを顧客とすることや、米国、中国などでの新規顧客を獲得し、安定的な売上確保を目指します。
<p><資金調達></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 多額の研究開発資金を中長期的に先行投資するビジネスモデルとなっており、当面、損失の計上が継続する可能性があります。 ✓ 必要な資金調達を実施できない場合、事業が計画通りに進捗しない、あるいは事業継続が困難となる可能性があります。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 株価の下落により資金調達額が計画を下回る可能性は常にあります。 	<ul style="list-style-type: none"> □ リスクが顕在化しないよう、創薬支援事業における売上確保、創薬事業における契約一時金やマイルストーン収入獲得を目指し、同時に計画的な資金調達を行い、必要な資金の確保を目指します。

* その他のリスクは、有価証券報告書の「事業等のリスク」をご参照ください。

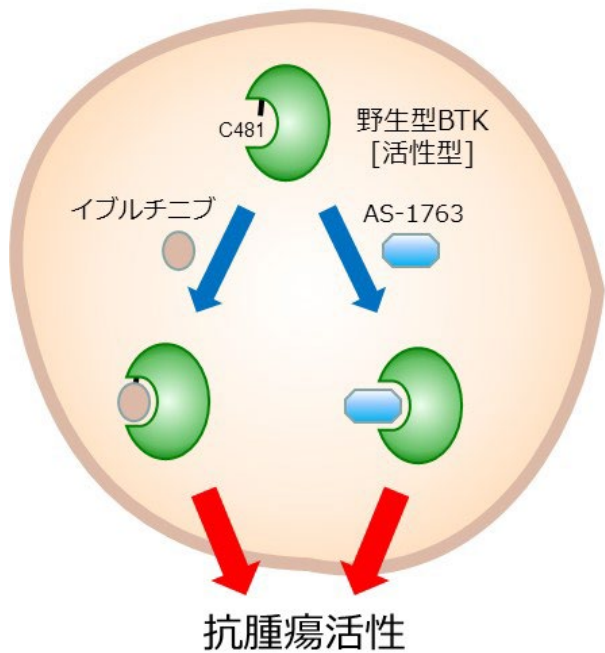


補足資料

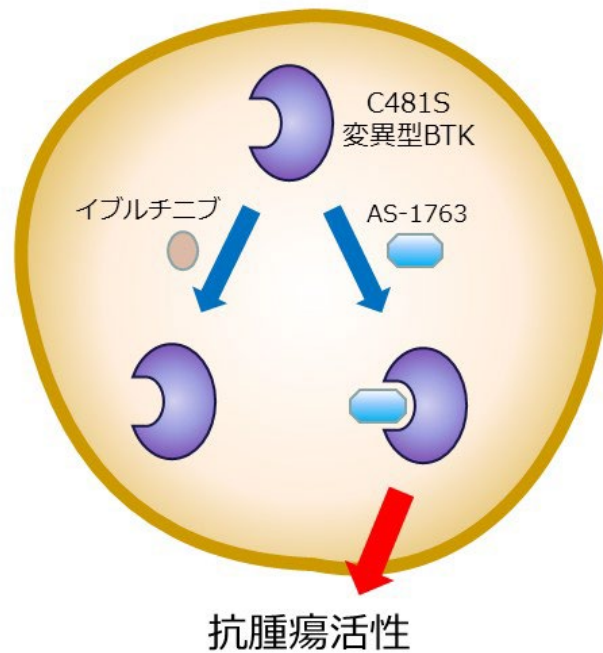


AS-1763: 変異型BTKに対する強い阻害活性

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

pubs.acs.org/jmc

Drug Annotation

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

Wataru Kawahata,* 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 ₅₀ (nM)	
	BTK[A]	BTK ^{C481S}
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 ₅₀ (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

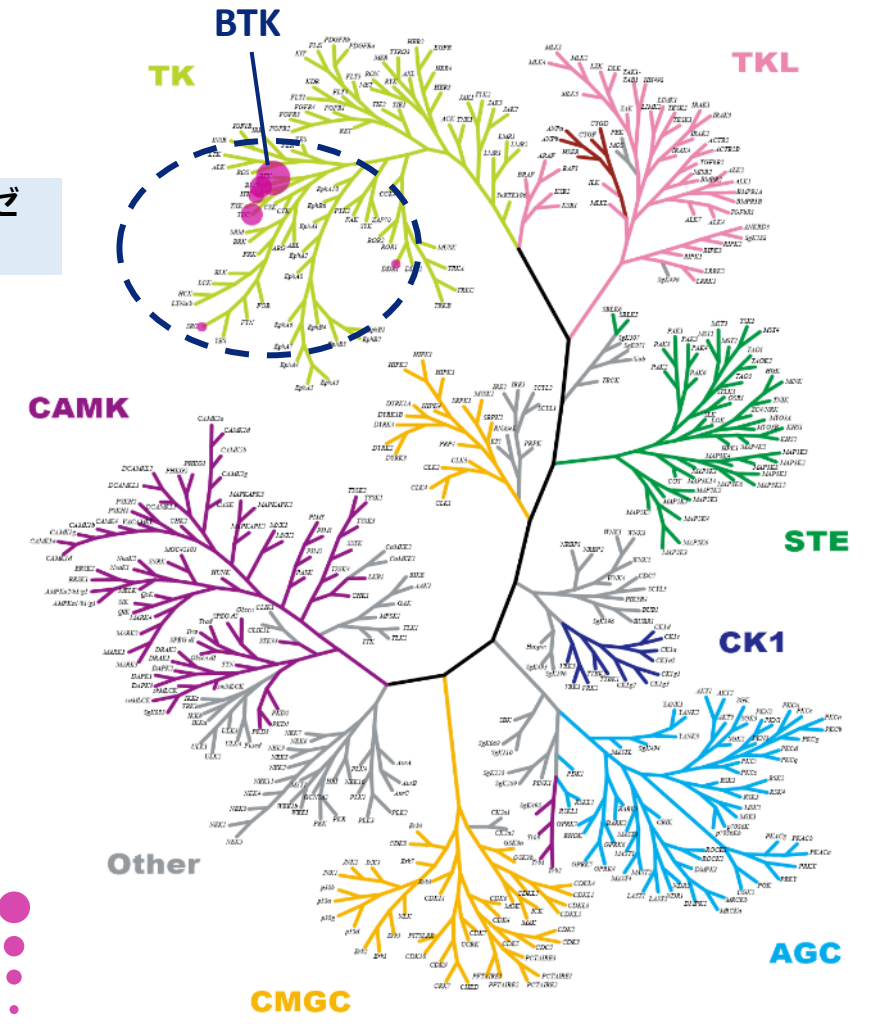
Ramos: ヒトバーキットリンパ腫細胞株
 OCI-Ly10: ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫細胞株
 OCI-Ly10 [BTK C481S]: BTK[C481S]ノックインOCI-Ly10細胞株
 HEL299: ヒト胎児肺細胞株

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

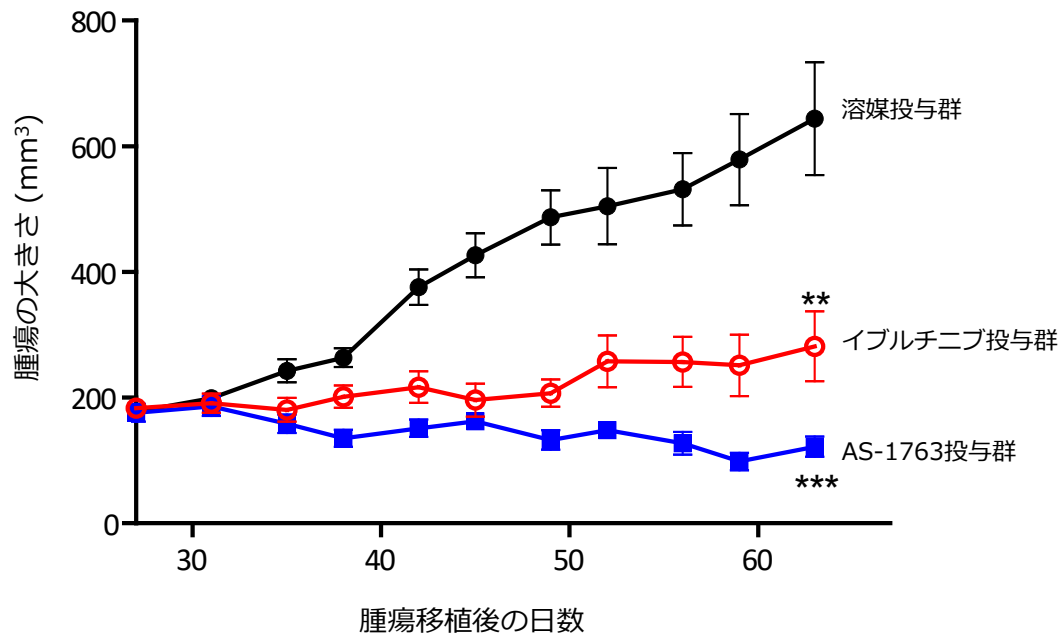
BTK以外に6キナーゼのみを阻害

IC₅₀
 < 1 nM ●
 1 – 10 nM ●
 10 – 100 nM ●
 100 – 300 nM ●



AS-1763: ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果

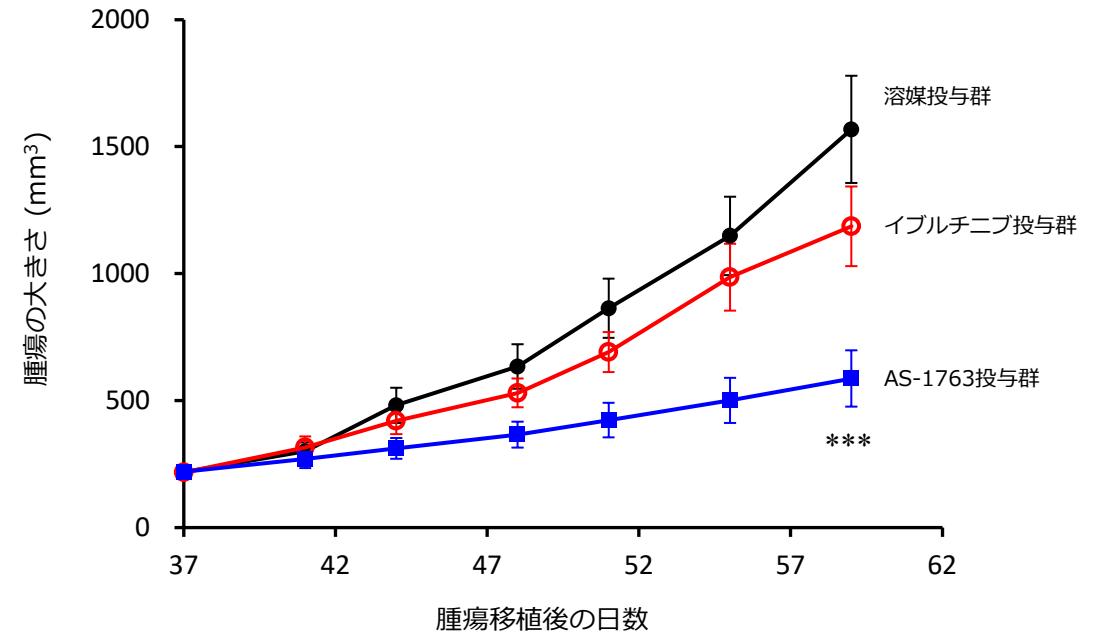
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



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)

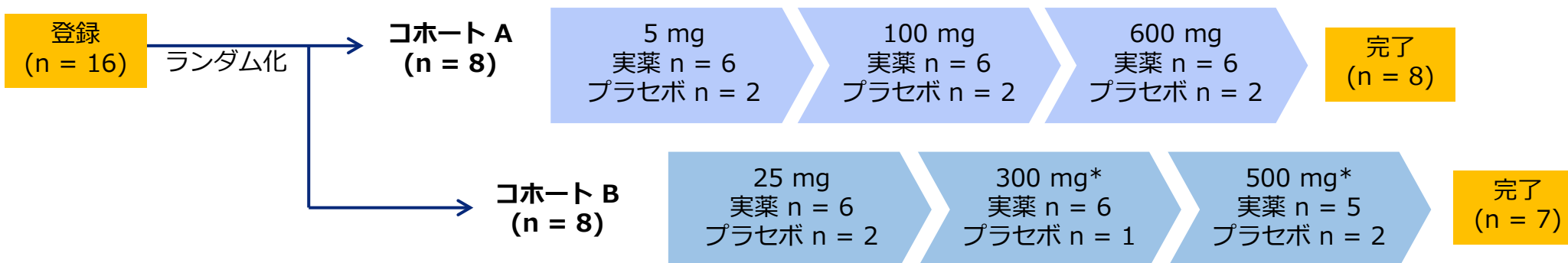


イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

*** : 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"> プラセボ対照無作為化二重盲検試験 簡易製剤（溶液） 6用量（8名/コホートA、8名/コホートB） 各用量：実薬6例、プラセボ2例 安全性、忍容性の評価 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） 	<ul style="list-style-type: none"> オープンラベル試験 別コホート（8名）を対象 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



* 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

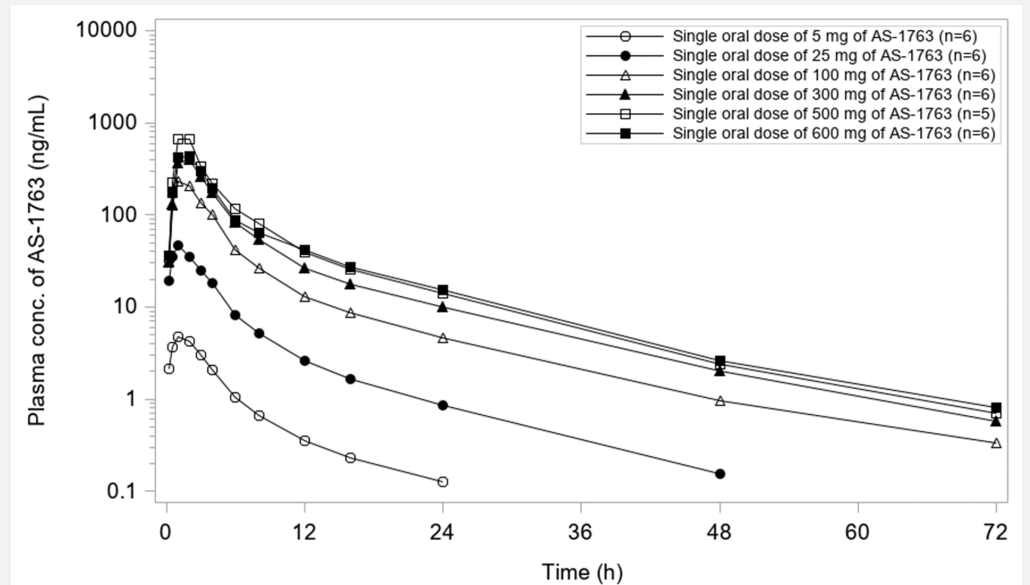
安全性および忍容性

- 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

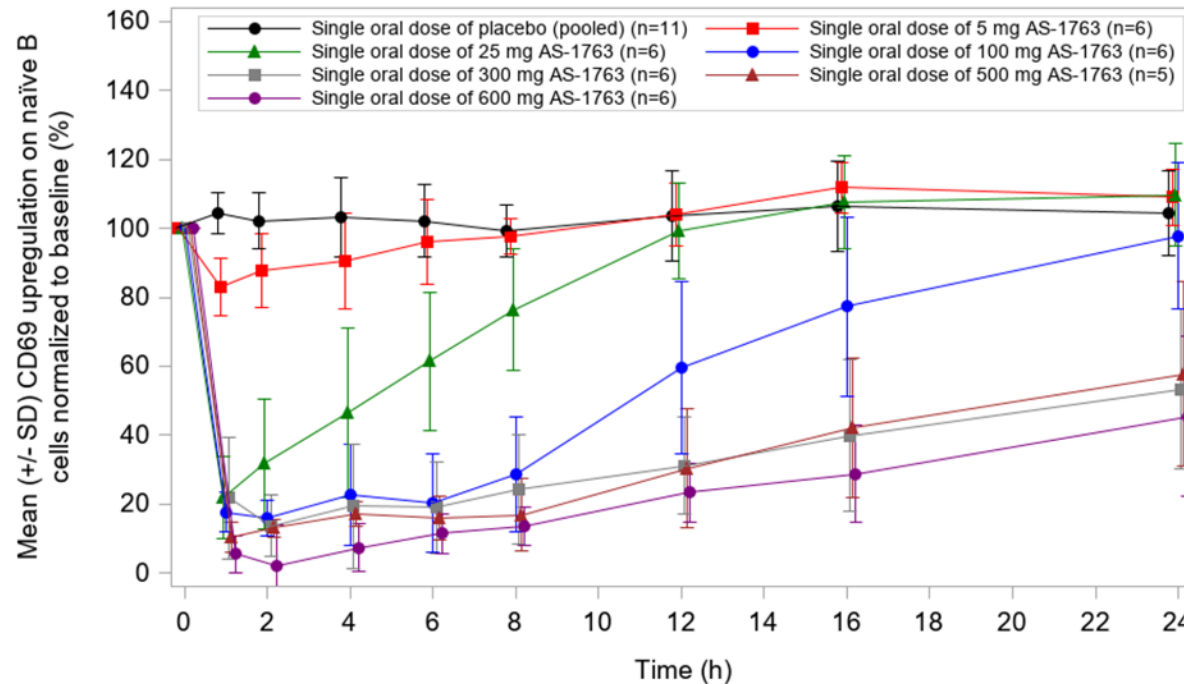
- PK評価において、薬剤経口投与後、AS-1763の血中濃度は速やかに上昇し、その後、2相性で低下しました
(t_{max} 中央値 : 0.5~1.5時間、 $t_{1/2}$ 平均値 : 8.4~12.1時間)
- 暴露量は、500 mgまで概ね用量依存的に増加が確認されました

＜AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移＞

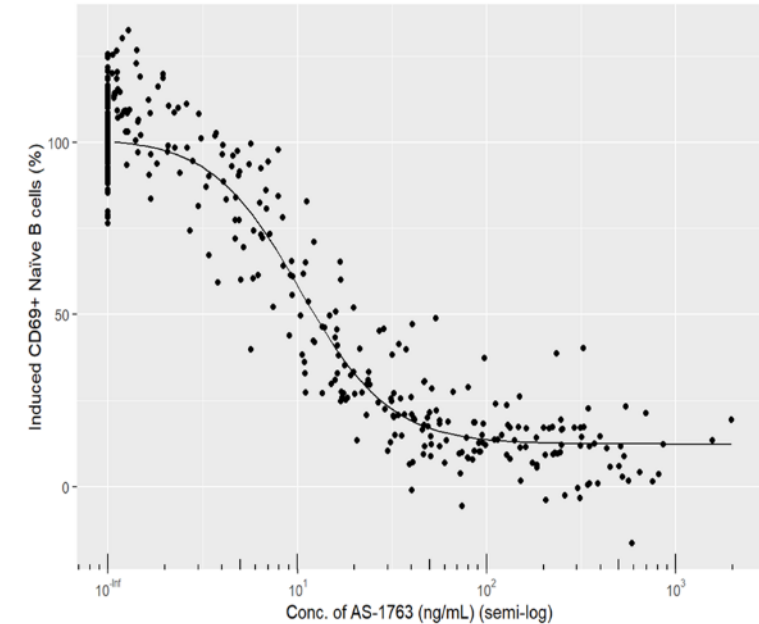


- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-1763の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100~600 mgのAS-1763投与後1~2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

<AS-1763の単回投与後のB細胞活性化抑制活性>



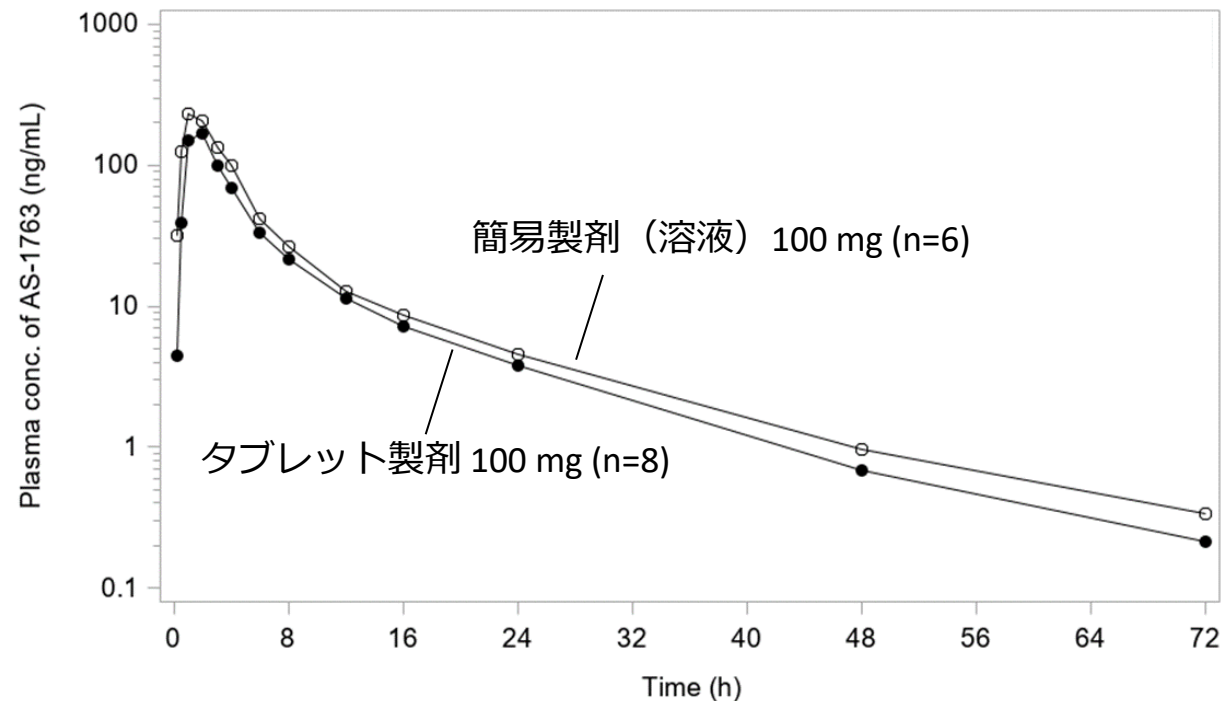
<PK-PD相関>

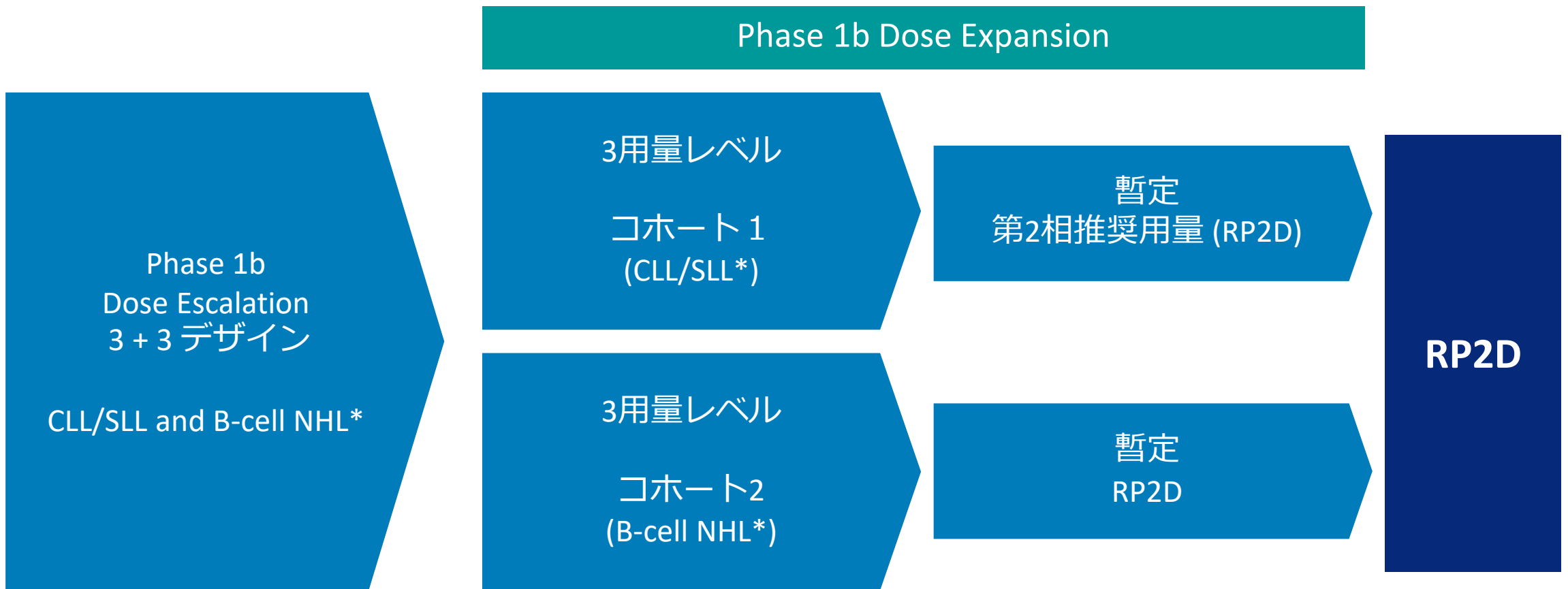


AS-1763 : BAパート

- 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8月に投与開始

*治療歴を有する患者

sofnobrutinib (AS-0871) : 優れたキナーゼ選択性

◆ 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

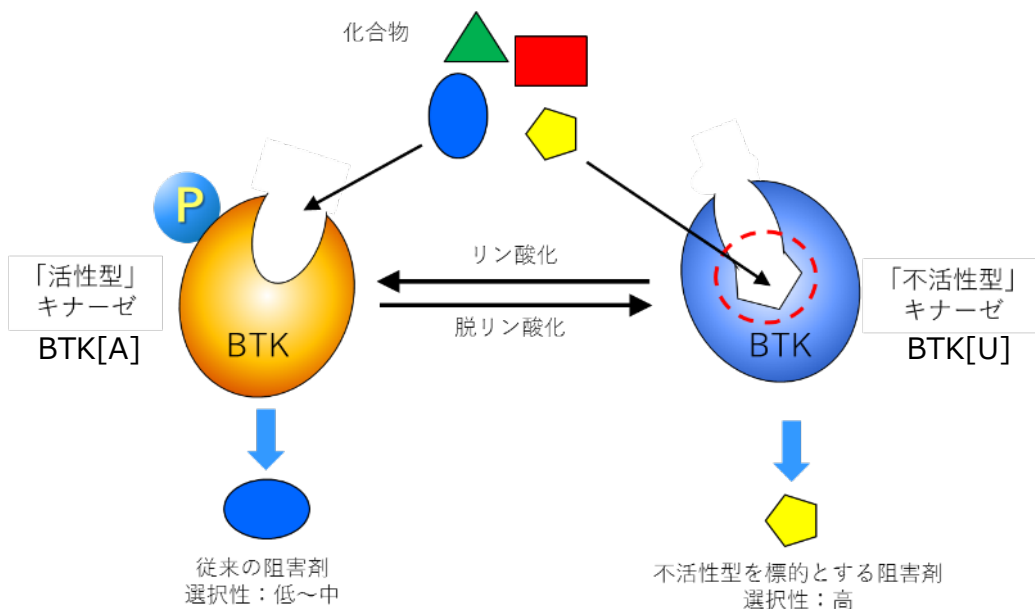


TR-FRET binding assay targeting unactivated form of Bruton's tyrosine kinase

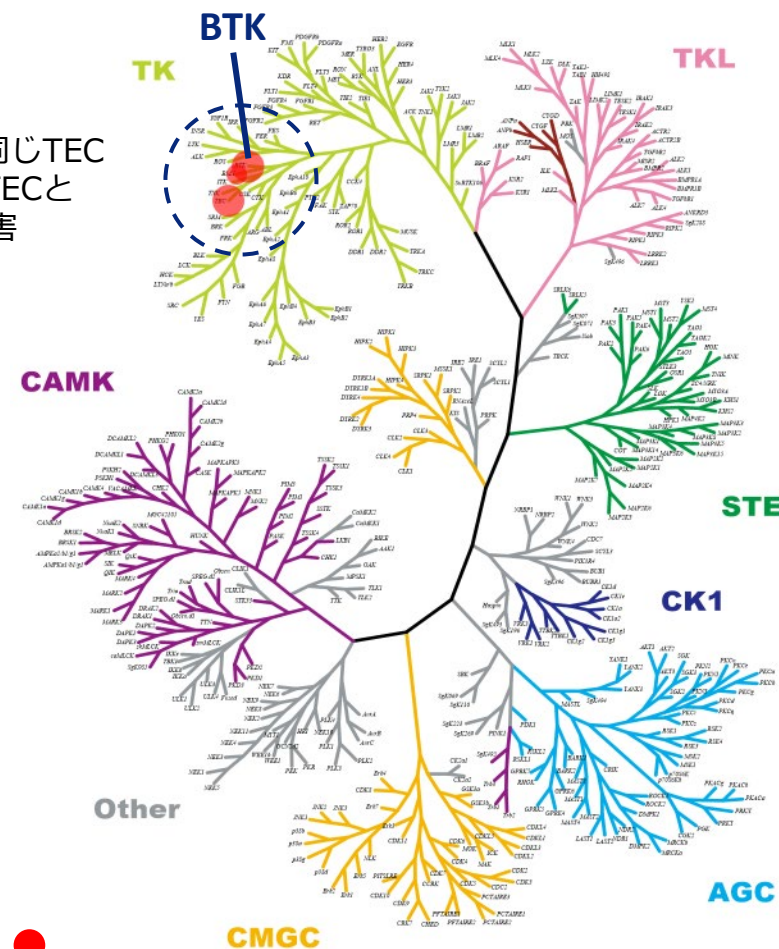
Tokiko Asami¹, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa
1Carina Biosciences, Inc., 8-4-1, 5-3 Minatojima Minatamachi, Chuo-ku, Kobe 658-0047, Japan

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

Wataru Kawahata¹, Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yuko Asanitsu, Tomohito Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa¹
1Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 8-4-1, 5-3 Minatojima Minatamachi, Chuo-ku, Kobe 658-0047, Japan



BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害

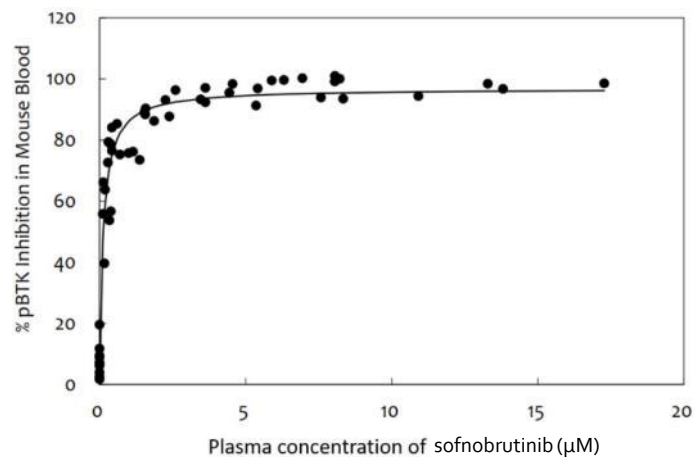
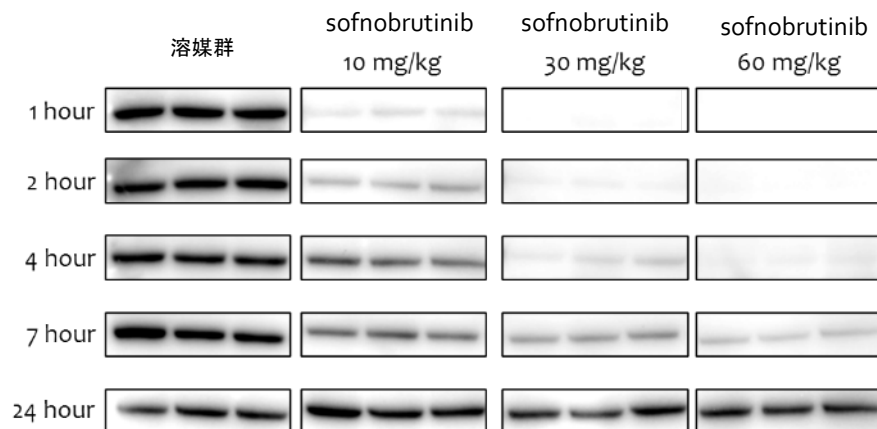


	BTK IC ₅₀ (nM)	
	BTK[A]	BTK[U]
sofnobrutinib	3.4	0.3

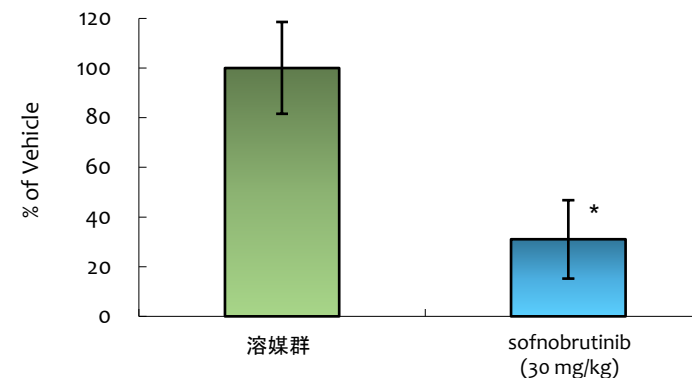
IC₅₀
 < 10 nM ●
 10 – 100 nM ●
 100 – 1000 nM ●

◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

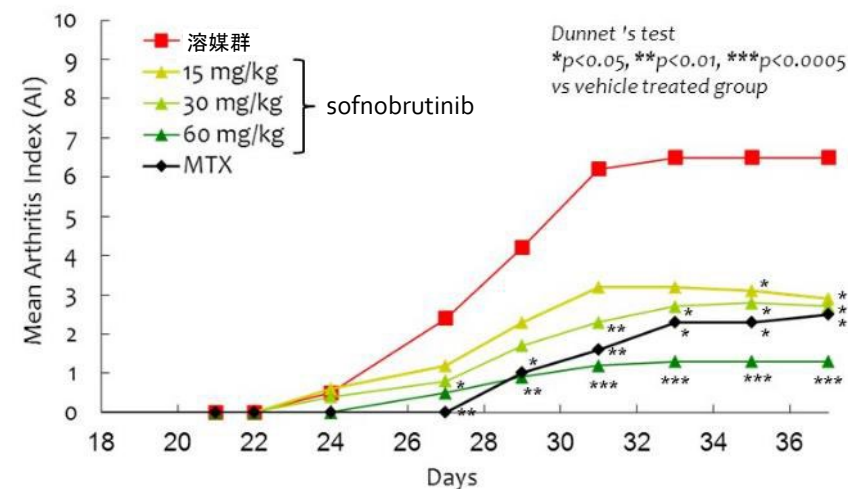
sofnobrutinibをマウスに経口投与後、
血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

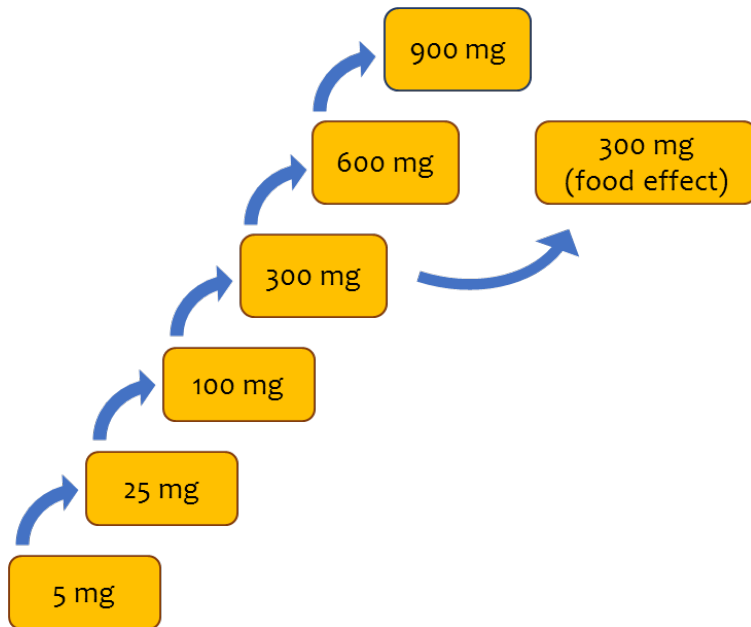


◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



SAD 試験 (完了)

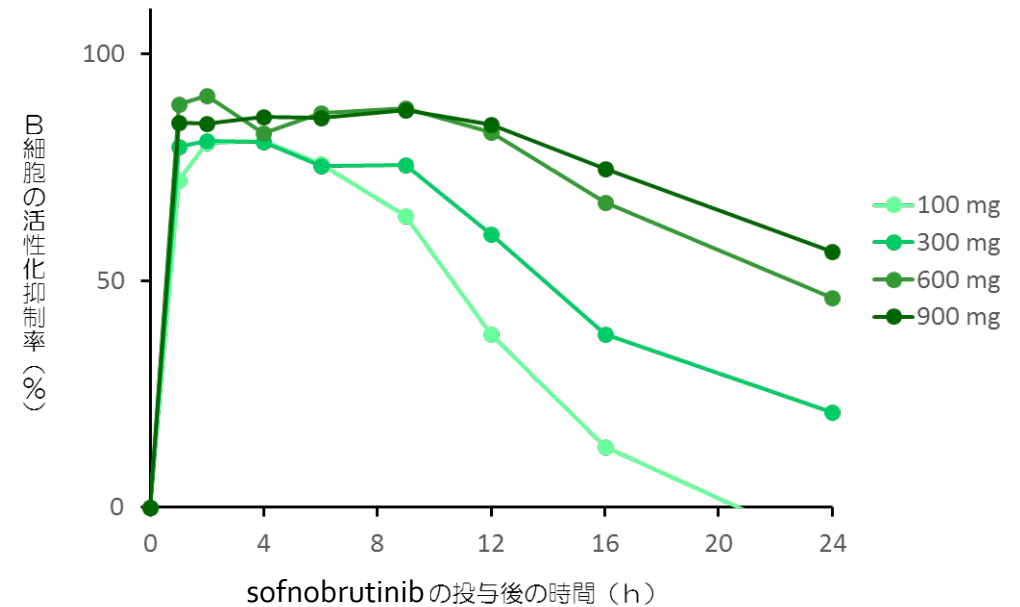
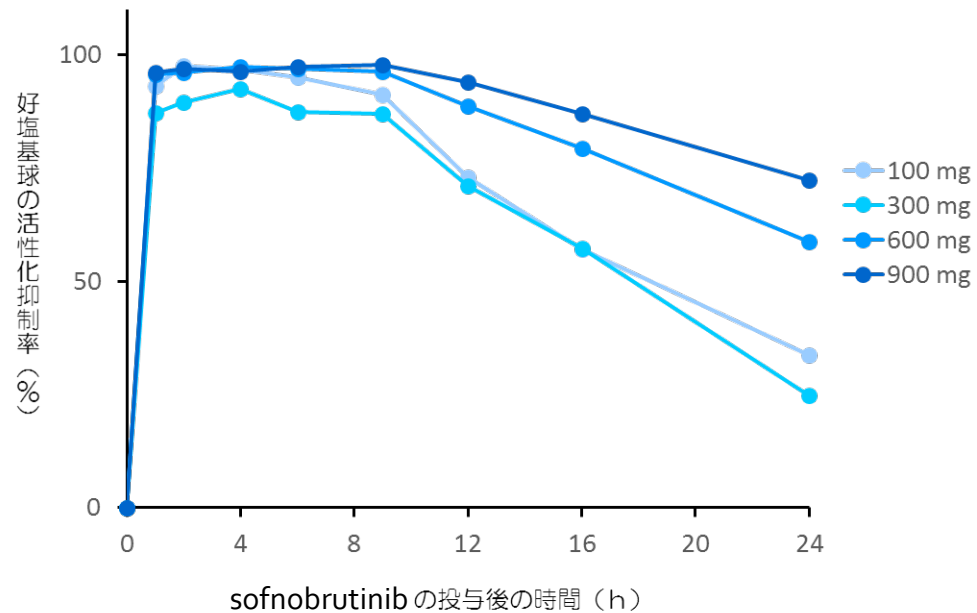
Step 1 単回投与用量漸増試験 (SAD)	Step 2
<ul style="list-style-type: none">6 用量 (8 例/群)各用量 : 実薬 6 例、プラセボ 2 例安全性, 忍容性の評価薬物動態および薬力学的評価	<ul style="list-style-type: none">食事の影響



- 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

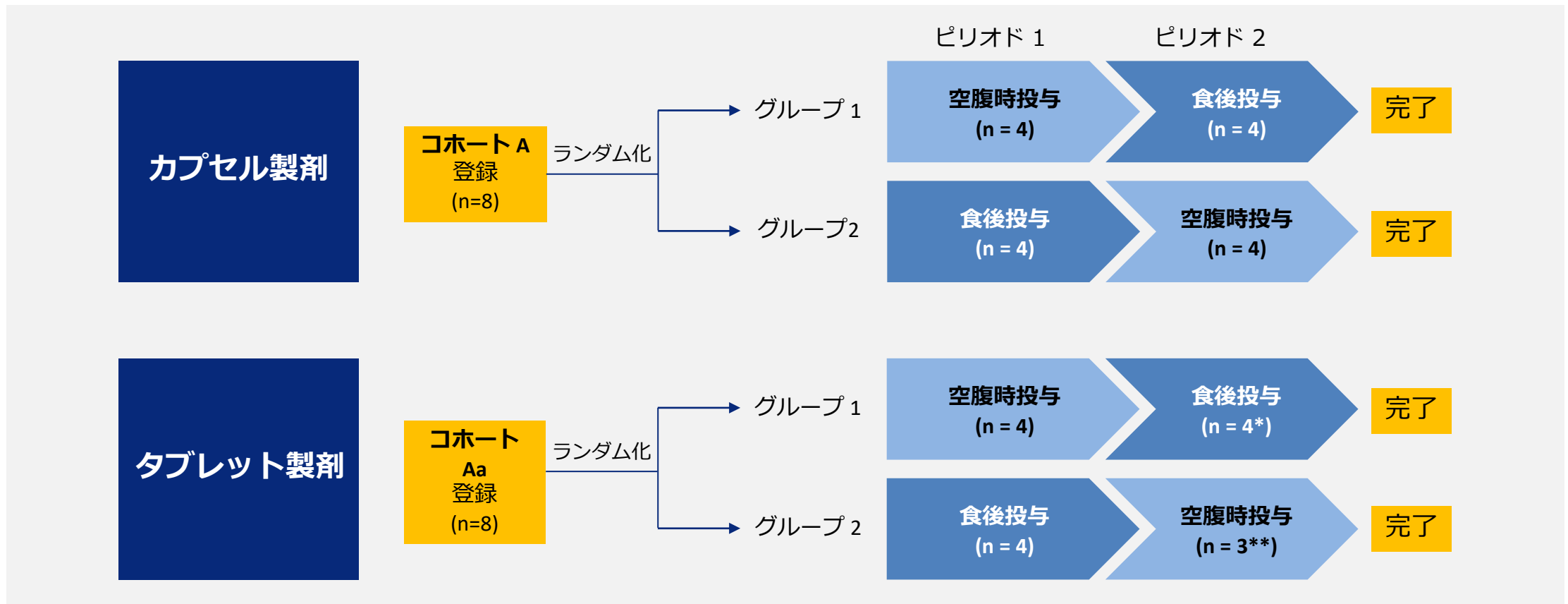
sofnobrutinib (AS-0871) の薬力学的作用

- 副次的に評価した薬力学の試験で、sofnobrutinib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、sofnobrutinib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。



sofnobrutinib (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

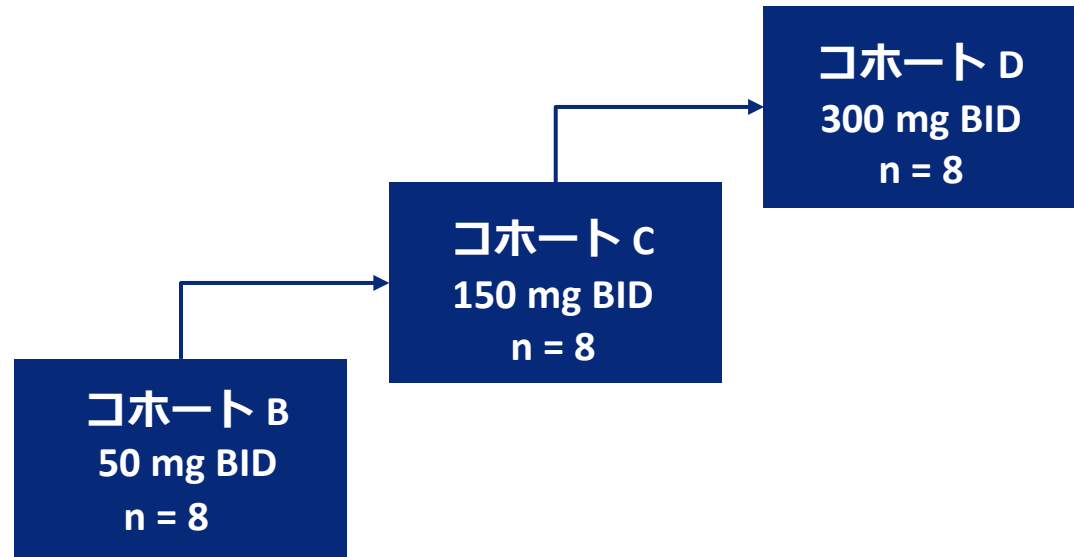


* 嘔吐した 1 名 (治験薬との因果関係なし) の PK データは不採用

** ピリオド 2 の投与前に、1 名辞退

- 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、sofnobrutinibの安全性、忍容性、血中濃度、薬力学的作用を評価
- すべての投与がスケジュール通り完了
- 確定結果を反映した報告書を最終化（2023年11月）

それぞれ14日間の反復経口投与



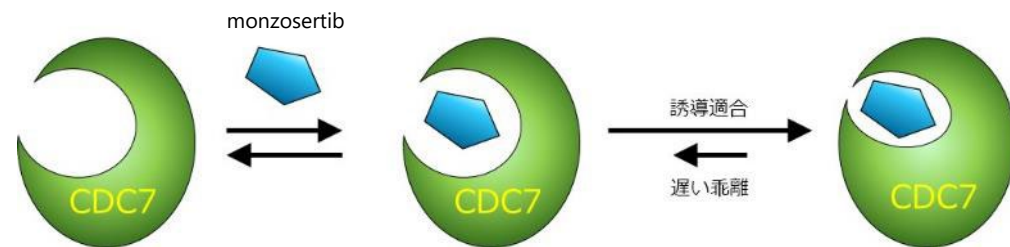
- 報告された有害事象のほとんどは軽度
- 有害事象の頻度及び重症度について、用量依存的に増加する傾向は確認されず
- 投与用量に依存して血中薬物濃度が増加し、良好な薬物動態プロファイルを確認
- sofnobrutinib 150 mg BID及び300 mg BID投与群において、薬力学的作用の指標である好塩基球活性化を強力に阻害（90%以上）

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



Research paper
 Discovery of novel furanone derivatives as potent Cdc7 kinase inhibitors
 Takayuki Irie^{*,†}, Tokiko Asami[‡], Ayako Sawa[§], Yuko Uno[¶], Mitsuharu Hanada^{||}, Chika Taniyama^{||}, Yoko Funakoshi^{||}, Hisao Masai^{||}, Masaaki Sawa^{||}

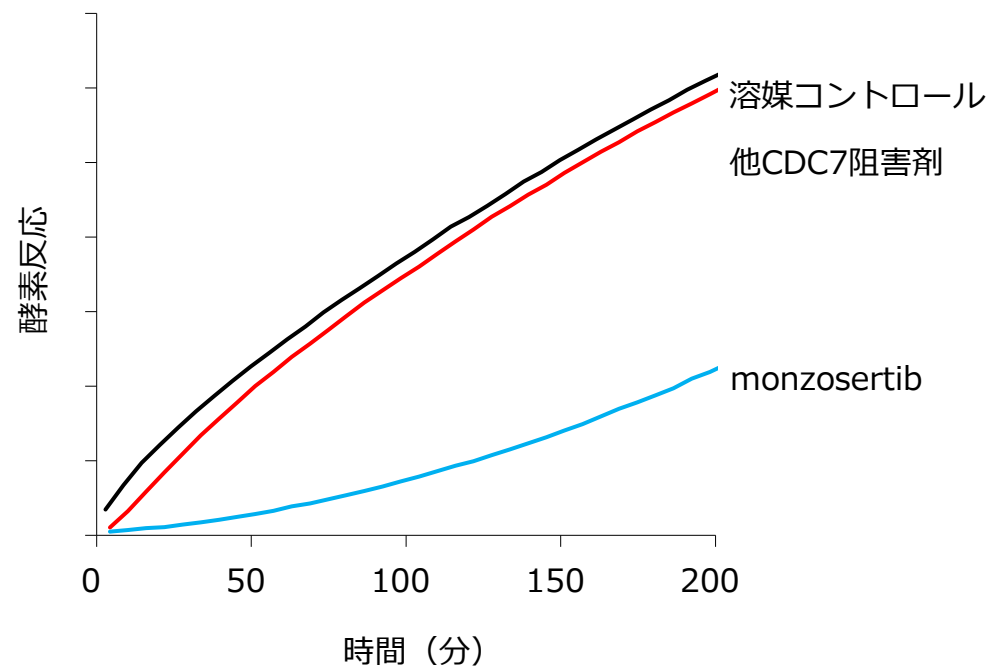
Discovery of AS-0141, a Potent and Selective Inhibitor of CDC7 Kinase for the Treatment of Solid Cancers
 Takayuki Irie,^{*} Tokiko Asami,[‡] Ayako Sawa,[§] Yuko Uno,[¶] Chika Taniyama,^{||} Yoko Funakoshi,^{||} Hisao Masai,^{||} and Masaaki Sawa.
 Cite This: J. Med. Chem. 2021, 64, 14153–14164



CDC7阻害活性 IC ₅₀ 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

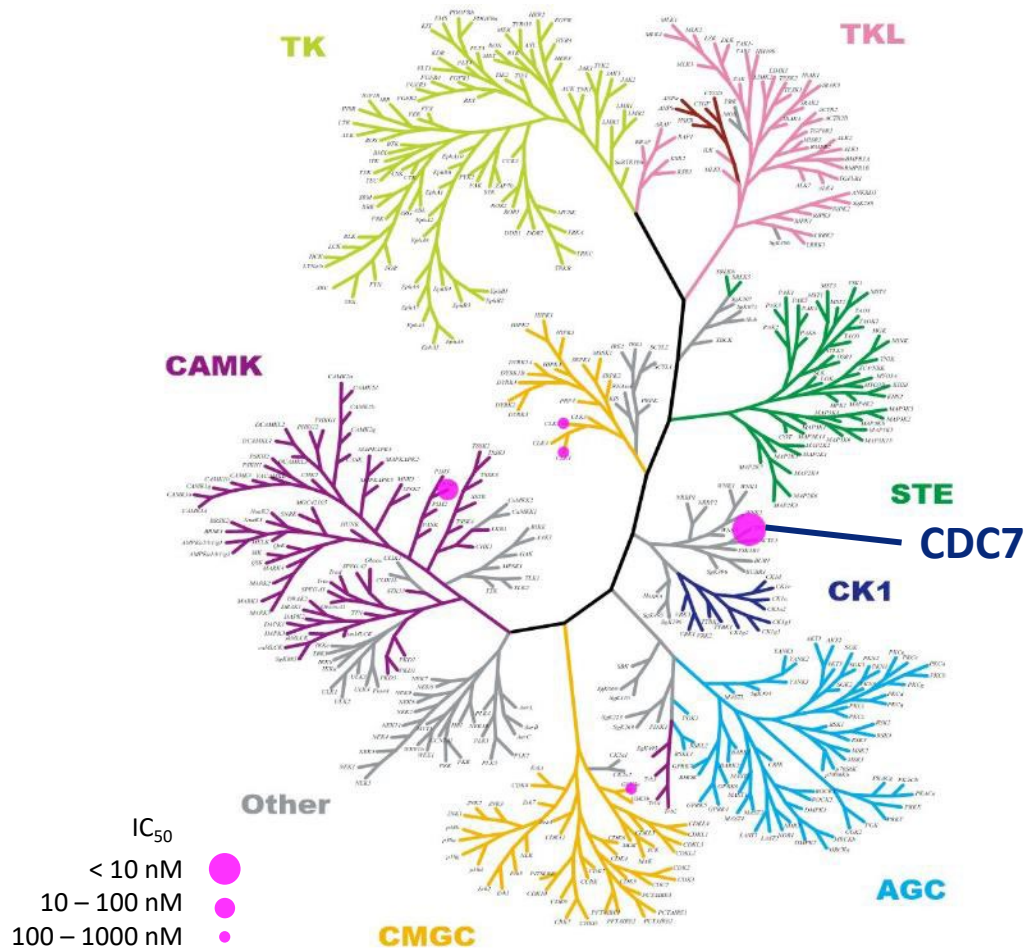
◆ monzosertibは遅い解離速度をもつ可逆的CDC7キナーゼ阻害剤

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



◆ 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IC₅₀値 (1 mM ATP存在下)

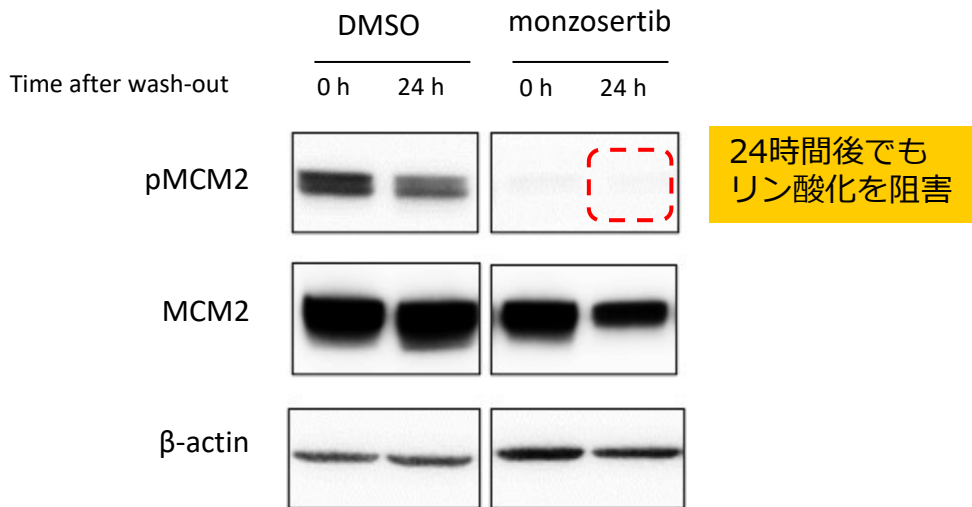
	IC ₅₀ (nM)	
	プレインキュベーション	
	なし	あり
CDC7	503	2.4
PIM1	30	34
CLK1	212	206
CLK2	270	227
GSK3α	189	251

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

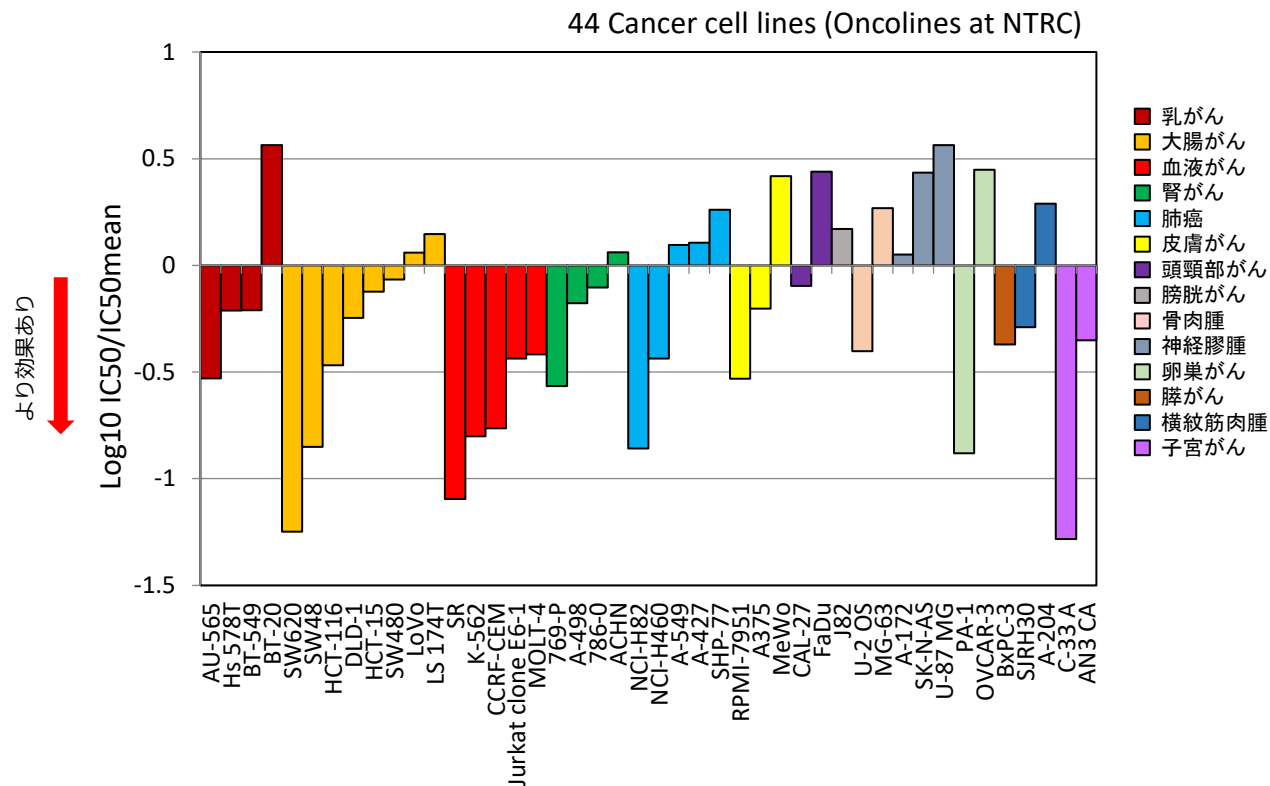


◆ 持続性のあるキナーゼ阻害作用

がん細胞をmonzosertib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



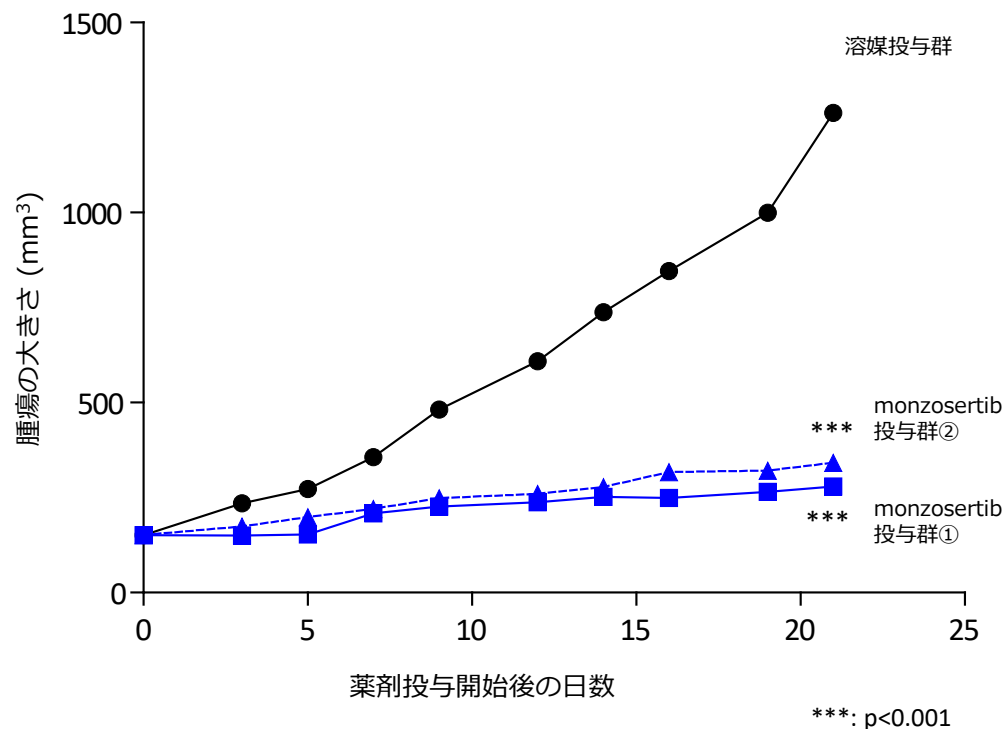
◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制



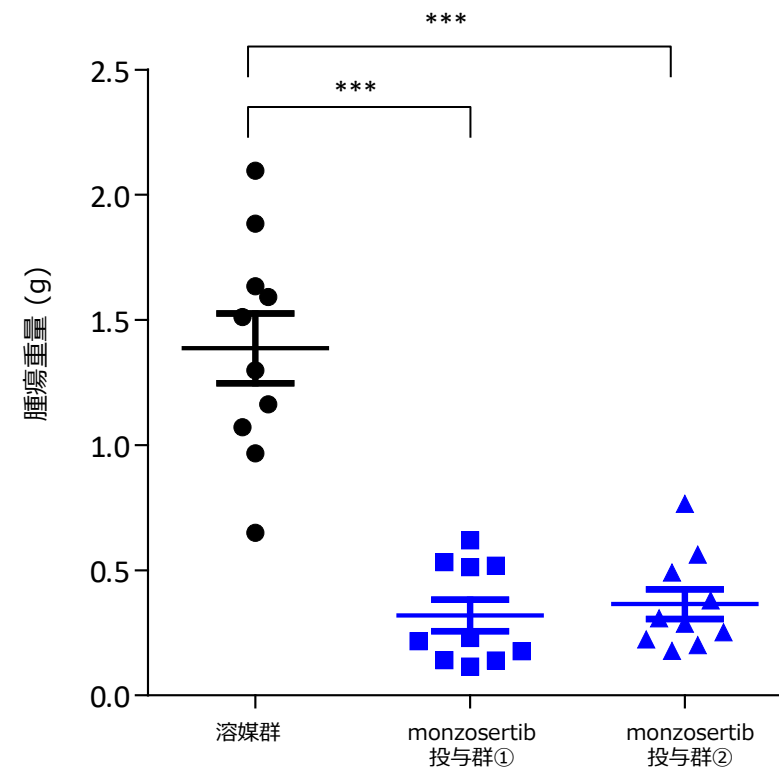


ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するmonzosertibの抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



最終日の腫瘍重量

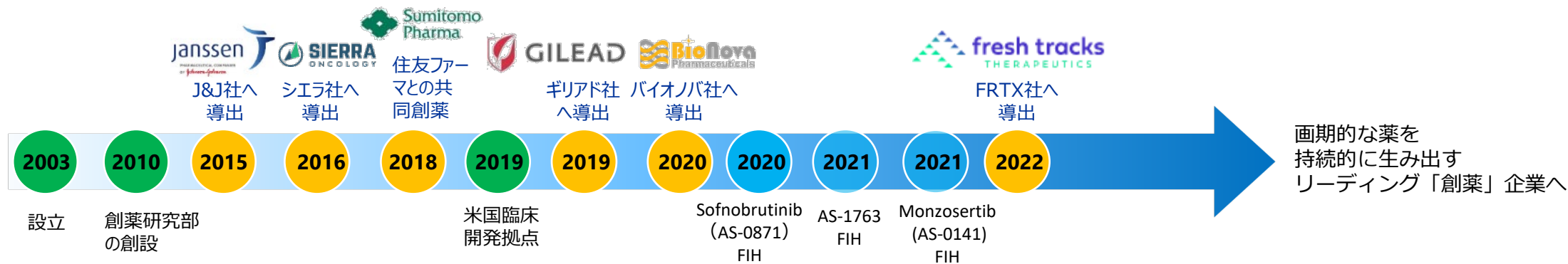


monzosertib投与群①: 60 mg/kg TID, 4d ON/2d OFF
 monzosertib投与群②: 120 mg/kg QD



補足資料 – その他 –

- キナーゼ阻害薬等の低分子医薬品にフォーカスし、病に苦しむ全世界の患者様に貢献できる革新的医薬品の研究開発
- 新たなキナーゼ阻害薬創製に必要な製品・サービスを製薬企業に提供



2003年～2023年	2024年計画	中長期計画
<ul style="list-style-type: none"> ● キナーゼ創薬基盤技術に強みを持つ創業メンバーが日本オルガノンからスピンアウトして当社設立 ● キナーゼ創薬研究に必要なキナーゼタンパク質、スクリーニング・プロファイリングサービスを製薬会社に提供 ● 2010年に創薬研究部を創設し、がん、免疫・炎症疾患を対象としたキナーゼ創薬研究を本格的に開始 ● 5件の導出契約、1件の共同研究契約を製薬企業と締結 ● BTK阻害剤AS-1763及びsofnobrutinib(AS-0871)、CDC7阻害剤monzosertib(AS-0141)の臨床試験開始 ● BTK阻害剤sofnobrutinib(AS-0871)のフェーズ1臨床試験完了 	<ul style="list-style-type: none"> ● BTK阻害剤sofnobrutinib(AS-0871)のパートナーリング活動 ● BTK阻害剤AS-1763、CDC7阻害剤monzosertib(AS-0141)の臨床試験推進 ● 臨床試験を継続しながらパートナーリング活動推進 ● 臨床開発体制のさらなる強化 ● 次世代のパイプラインの構築 	<ul style="list-style-type: none"> ● AS-1763、monzosertib(AS-0141)の臨床試験推進 ● パートナーリング活動推進 ● 導出先からのマイルストーン収入、販売ロイヤリティの獲得による経営の安定化 ● 次世代のパイプラインの構築

FIH : ヒト初回投与

取締役



代表取締役社長 吉野 公一郎

鐘紡株式会社にて低分子医薬品の研究開発に従事後、日本オルガノン株式会社大阪医薬研究所長に就任。Organon Research Committeeメンバーとして、NV Organonの研究開発に貢献。2003年にオルガノンからスピンアウトして、当社設立。
東京工業大学大学院工学研究科修士課程修了。
薬学博士（京都大学）。



取締役 相川 法男 創薬支援事業本部長兼知的財産・法務部長

鐘紡株式会社の薬品事業本部の特許部長、日本オルガノン株式会社の特許室長を経て、当社設立に参画。
弘前大学理学部卒業。



取締役 澤 匡明 チーフサイエンティフィックオフィサー

鐘紡株式会社、日本オルガノン株式会社（現、MSD株式会社）、大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）にて、低分子医薬品の研究開発に従事。米国スクリプス研究所で客員研究員として糖鎖プローブの研究などで功績を残す。帰国後、当社に入社、社内創薬の立ち上げおよび研究体制の構築に貢献。2015年当社取締役就任。
京都大学大学院農学研究科博士課程修了。
農学博士。



取締役 山本 詠美 経営管理本部長兼CarnaBio USA, Inc. President

CSKベンチャーキャピタル株式会社を経て当社入社。2016年当社取締役就任。
青山学院大学経営学部卒業。
公認会計士。



取締役 有村 昭典 チーフデベロップメントオフィサー

塩野義製薬株式会社にて、アレルギー、免疫、がん領域の部門長として創薬研究に従事。その間、米国コロンビア大学にて客員研究員として分子免疫学の研究で功績を残す。同社開発部では、主に抗がん剤のグローバル開発に従事し、開発戦略の立案から臨床試験の実施、さらにはバイオベンチャー企業との協業を経験する。2018年に臨床開発部長として当社に入社し、臨床開発部の立ち上げと実施体制の整備、米国開発拠点の立ち上げに貢献した。2023年当社取締役就任。
岐阜薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。
薬学博士。



社外取締役



社外取締役（監査等委員） 有田 篤雄

鐘紡株式会社 財務部、クリスチャンディオール部門、合繊事業本部等を経て、事業統括室長として同社事業部門および関係会社管理を担当。
2004年当社社外監査役、2020年当社社外取締役就任。
慶應義塾大学商学部卒業。



社外取締役（監査等委員） 小笠原 嗣朗

東レ株式会社にて管理・財務関係および国際関係業務に従事した後、1996年中外製薬株式会社に入社し、取締役国際本部長として海外事業運営、輸出入業務、海外企業との折衝など国際ビジネスを担当する。2005年当社社外監査役、2020年当社社外取締役就任。
慶應義塾大学経済学部卒業。



社外取締役（監査等委員） 高柳 輝夫

第一製薬株式会社（現、第一三共株式会社）において研究開発企画業務、市販後調査管理に従事し、2001年取締役就任。2007年に第一三共株式会社の常勤監査役に就任。現在、日本医薬品情報学会監事。
2015年当社社外取締役就任。
東京大学大学院博士課程修了。薬学博士。



社外取締役（監査等委員） 松井 隆雄

あずさ監査法人にて、公認会計士として会計監査およびそれに付随するアドバイザー業務に従事。現在、関西大学および関西大学会計専門職大学院非常勤講師。2020年よりエア・ウォーター株式会社社外取締役。2019年当社社外監査役、2020年当社社外取締役就任。
関西学院大学商学部卒業。公認会計士。



* 本資料は通期決算発表後（2月）および事業計画を見直した際に最新の内容を開示いたします。

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