

2022年12月期第3四半期 決算説明資料

カルナバイオサイエンス株式会社



証券コード : 4572

第3四半期（7月～9月）のポイント



◆ 創薬事業

- ✓ AS-0871：フェーズ1 反復投与用量漸増（MAD）試験のMADパートをより良い製剤を用いて実施するため、複数の製剤を開発し、ベストな製剤を選択するための評価中。
- ✓ AS-1763：米国でのフェーズ1b試験開始に向けて治験実施施設の調査・選定・依頼・契約等の準備中。
- ✓ AS-0141：フェーズ1試験 用量漸増パートを実施中。

◆ 創薬支援事業

- ✓ 米国および中国におけるキナーゼタンパク質の販売好調が寄与し、2022年第3四半期会計期間（7月～9月）の創薬支援事業売上は256百万円となり、前年比で24.0%増加。
- ✓ 米国および中国向けキナーゼタンパク質は現地通貨ベースでも前年比で大幅に伸長。

◆ 急速な円安進行の影響

- ✓ 円安は創薬支援事業（米国、欧州向け）の円換算ベースの売上にプラスに寄与。
- ✓ 臨床開発に係る外注費用はユーロおよび米ドル建ての契約の割合が高く、円安は円換算ベースでの研究開発費増加の要因であるものの、為替変動に対するリスク対策を行ったため、今期の業績への影響は限定的。

<対米ドル為替レート>

| 2021年 実績 | 2022年 前提レート | 2022年Q3 累計実績 |
|-------------|----------------|-----------------|
| 109.9円 | 110円 | 128.3円 |

2022年12月期第3四半期 連結経営成績の概況



| (百万円) | 2021年 第3四半期 実績 | 2022年 第3四半期 実績 | 前年同期比 | 2022年 通期計画 (5/10修正) | 要因 |
|-------|----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|--|
| 売上高 | 636 | 1,095 | +459 +72.1% | 1,186 | <ul style="list-style-type: none"> 創薬支援事業が米国、中国で好調 Q1にFRTX社（旧社名:ブリッケル・バイオテック社）^(注2) 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 |
| 営業損益 | △1,169 | △ 753 | +415 | △1,672 | <ul style="list-style-type: none"> 創薬支援事業が好調に推移していること、創薬事業で売上を計上したことにより粗利益が増加 |
| 経常損益 | △1,171 | △ 735 | +436 | △1,685 | |
| 当期純損益 | △1,178 | △ 795 | +382 | △1,740 | <ul style="list-style-type: none"> 固定資産（研究用機器）の減損により特別損失43百万円を計上 |
| 研究開発費 | 1,310 | 1,267 | △42 -3.3% | 2,166 | <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験費用の計上タイミングは四半期ごとに均等ではなく、通期の計画に変更なし |

(注1) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(注2) ブリッケル・バイオテック社はフレッシュ・トラックス・セラピューティクス (FRTX) 社に社名変更しました。

2022年12月期第3四半期 事業別業績の概況

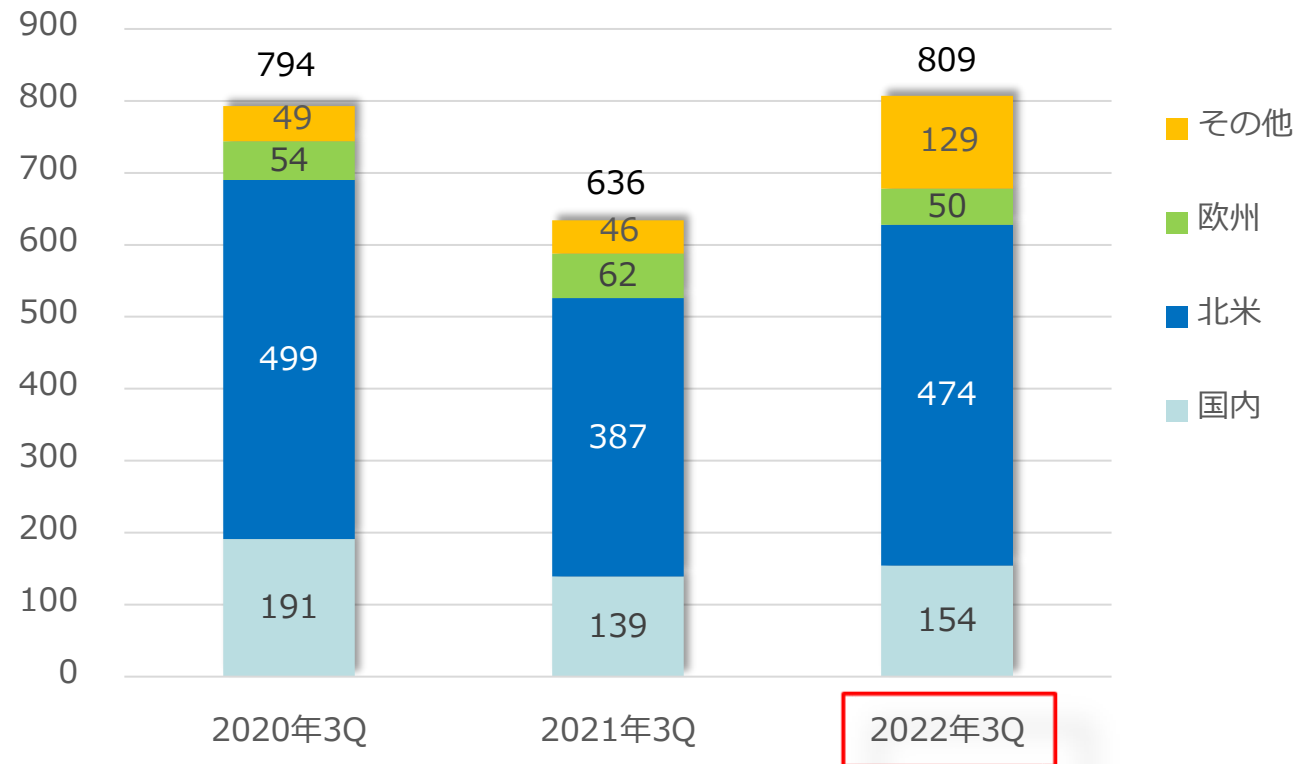


| (百万円) | 2021年 第3四半期 実績 | 2022年 第3四半期 実績 | 前年比 | 2022年 通期計画 (5/10修正) | 進捗率 | 要因 |
|--------|----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|--------|---|
| 連結売上高 | 636 | 1,095 | +459 +72.1% | 1,186 | 92.4% | |
| 創薬支援 | 636 | 809 | +173 +27.2% | 900 | 89.9% | ・ 米国・中国でタンパク質販売が好調 |
| 創薬 | — | 286 | +286 | 286 | 100% | ・ FRTX社 ^(注2) から契約一時金受領(Q1) ・ バイオノバ社からマイルストーンを受領(Q1) |
| 連結営業損益 | △1,169 | △753 | +415 | △1,672 | — | |
| 創薬支援 | 199 | 335 | +136 +68.4% | 300 | 111.6% | ・ 売上が好調で粗利益が増加 |
| 創薬 | △1,368 | △1,089 | +279 | △1,972 | — | ・ 契約一時金、マイルストーン・ペイメント受領により営業損失縮小 |

(注1) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(注2) FRTX社：フレッシュ・トラックス・セラピューティクス社（ブリッケル・バイオテック社から社名変更）。

創薬支援事業 地域別累計売上高推移（連結）
（百万円）



- 国内：前年比10.7%増
セルベースアッセイ受託、キナーゼタンパク質、結晶構造解析サービスが好調。プロファイリングが減収だったものの、国内全体では前年比10.7%増と好調。
- 米国：前年比22.4%増
キナーゼタンパク質が非常に好調。
- 欧州：前年比18.1%減
キナーゼタンパク質、プロファイリングとも売上が伸びず減収。
- その他：前年比176.3%増
中国でのキナーゼタンパク質販売が好調。プロファイリングも伸長。

バランスシート状況 (連結)



| (百万円) | 2021年12月期 | 2022年12月期 第3四半期末 | 増減額 | 主な増減理由 |
|----------|-----------|---------------------|------|---------------------------|
| 流動資産 | 5,318 | 4,367 | △951 | 売掛金△1,135、現金及び預金△90 |
| 現金及び預金 | 3,817 | 3,727 | △90 | |
| 固定資産 | 114 | 180 | +66 | |
| 資産合計 | 5,432 | 4,547 | △884 | |
| 流動負債 | 774 | 370 | △404 | 未払金 △127 |
| 固定負債 | 342 | 234 | △108 | 長期借入金△89、社債△32 |
| 負債合計 | 1,116 | 604 | △512 | |
| 純資産合計 | 4,315 | 3,943 | △372 | 資本金及び資本剰余金+348, 利益剰余金△795 |
| 負債・純資産合計 | 5,432 | 4,547 | △884 | |


| | | |
|--------------|--------|--------|
| 自己資本比率 | 79.3% | 86.5% |
| 一株当たり純資産 | 323.5円 | 288.1円 |
| PBR(株価純資産倍率) | 3.4倍 | 3.0倍 |
| (参考) 当社株価 | 1,102円 | 855円 |

(注) 当社株価:各期末終値

<がん領域>

| 化合物 | 標的 | 対象疾患 | 探索・前臨床 | 臨床 | 開発パートナー |
|---------|----------|-----------|---|---|---|
| AS-0141 | CDC7/ASK | がん |  |  | 自社 |
| 低分子 | DGKa | がん免疫 | 米吉利アド社に導出 | |  |
| AS-1763 | BTK | 血液がん・がん免疫 |  |  | 自社 /  (中華圏のみ) |
| 低分子 | ALK5 | 血液がん・がん免疫 |  | | 自社 |
| 低分子 | CDK1 | がん |  | | 自社 |

<がん以外の疾患領域>

| 化合物 | 標的 | 対象疾患 | 探索・前臨床 | 臨床 | 開発パートナー |
|---------|--------------|---------|---|--|---|
| 低分子 | キナーゼ | 精神神経疾患 | 住友ファーマ社と共同研究 | |  |
| AS-0871 | BTK | 免疫・炎症疾患 |  |  | 自社 |
| 低分子 | N/A | マラリア |  | | 自社 |
| 低分子 | STINGアンタゴニスト | 免疫・炎症疾患 | 米フレッシュ・トラックス・セラピューティクス社 (旧社名 ブリッケル社)に導出 | |  |

* 2022年11月現在

* 上記以外にも次世代パイプラインの構築を目的として探索研究を複数実施しています。

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）

実施中

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、最適な製剤を選択



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

*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

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

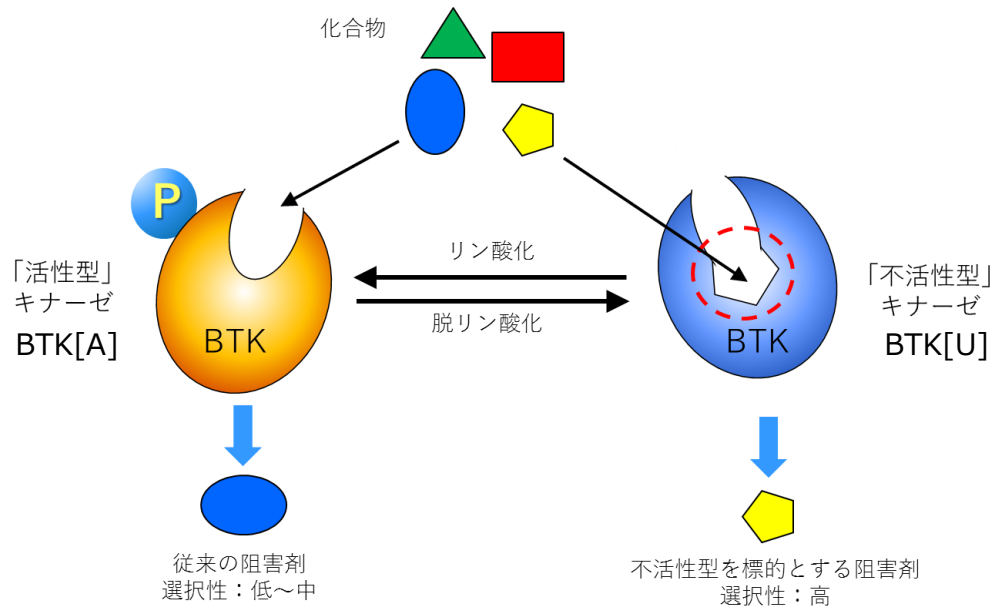
Tokiko Asami¹, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa

Carina Biosciences, Inc., BMA 3F, 1-5-5 Minatogima Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan

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

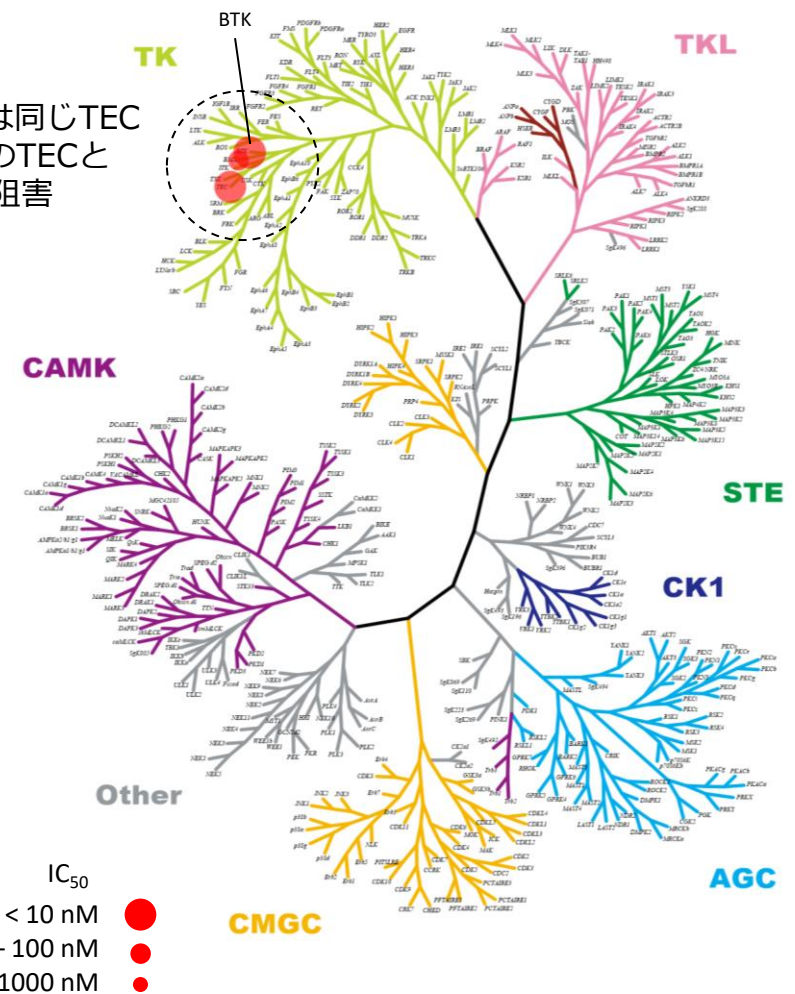
Wataru Kawahata,^{1*} Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yoko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa²

Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 3rd Floor, BMA, 1-5-5 Minatogima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan



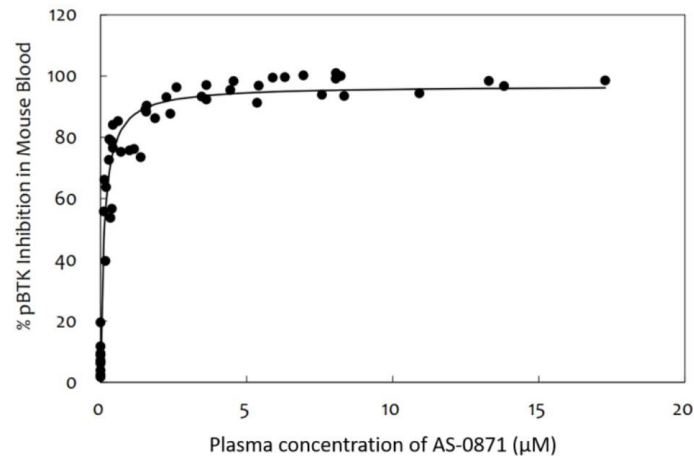
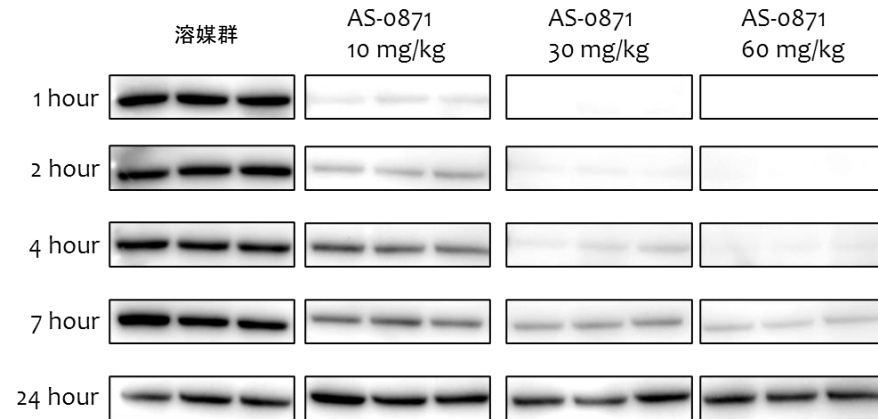
| | BTK IC ₅₀ (nM) | |
|---------|---------------------------|--------|
| | BTK[A] | BTK[U] |
| AS-0871 | 3.4 | 0.3 |

BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害

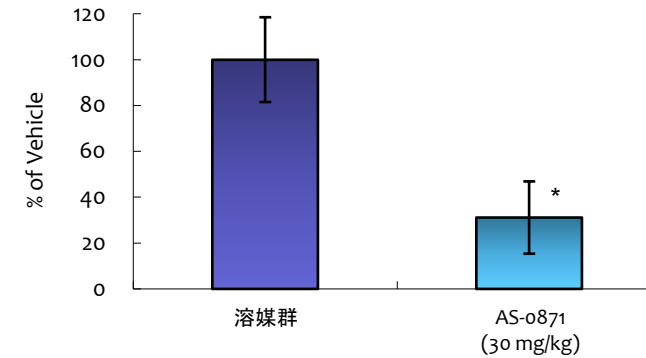


◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

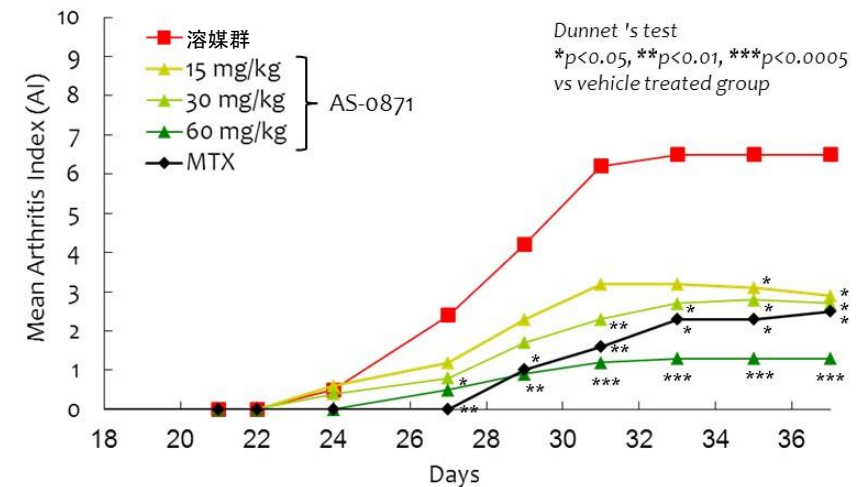
AS-0871をマウスに経口投与後、血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

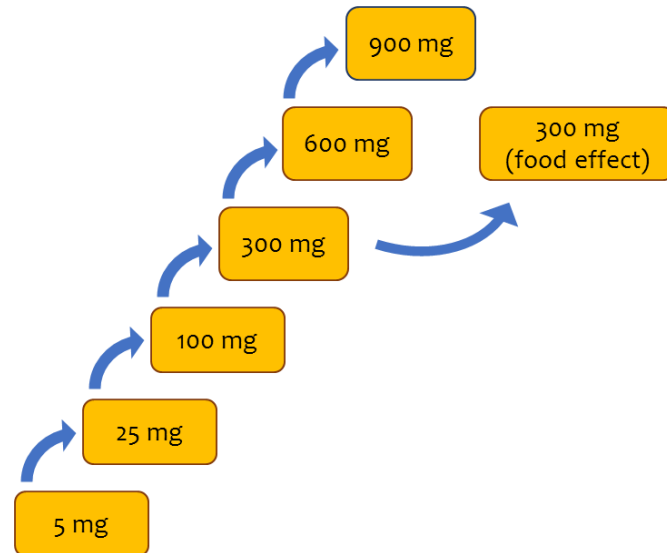


◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



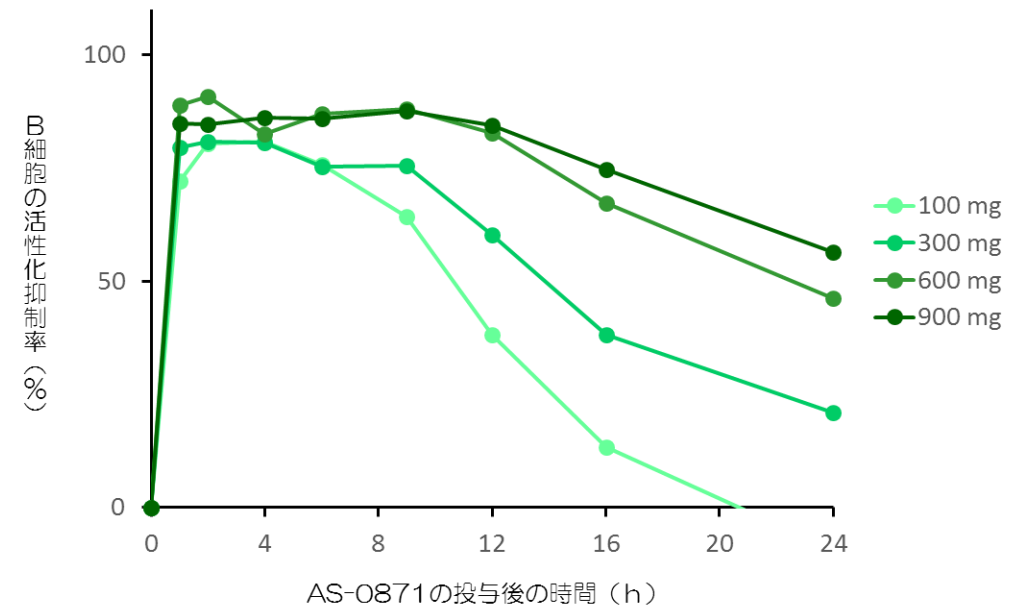
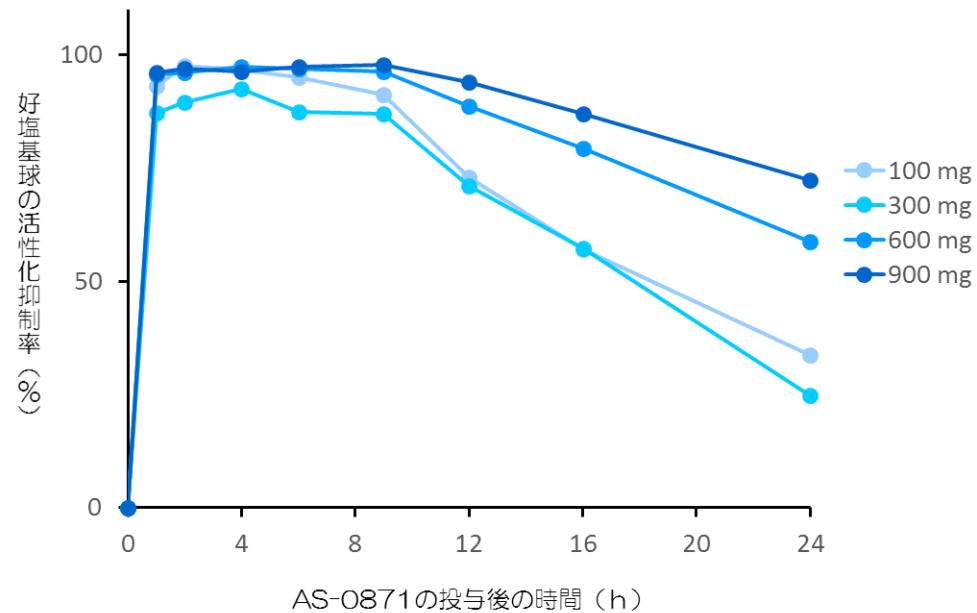
SAD試験 (完了)

| Step 1 単回投与用量漸増試験 (SAD) | Step 2 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 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 |



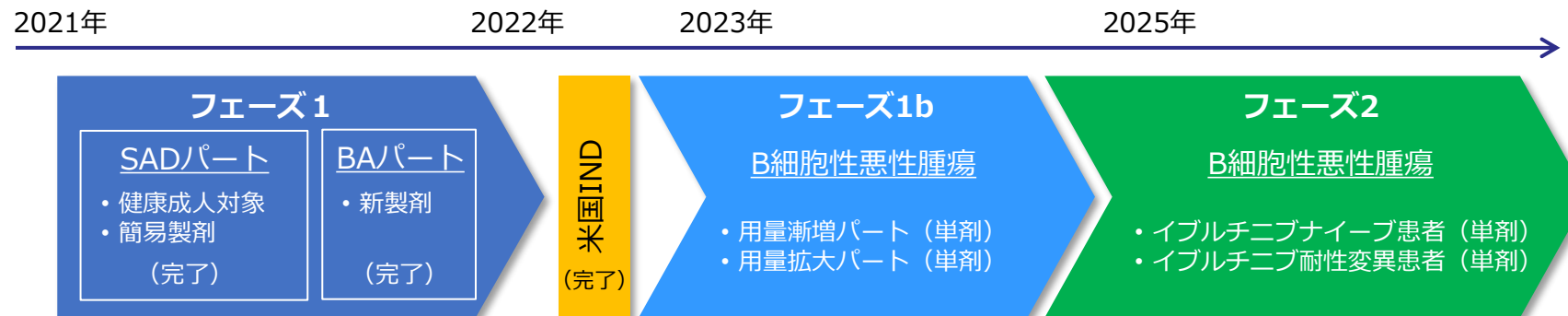
- ✓ 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- ✓ 薬物動態も良好
- ✓ 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- ✓ MAD試験は新製剤に切り替えて実施

- 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-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完了
- 中華圏の権利をライセンスしたバイオノバ社が今後中国で実施する治験のデータを活用し、臨床試験を加速予定



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1 : オランダ (健康成人対象)

完了

SADパート

簡易製剤を用いて、安全性、忍容性及び薬物動態を確認

- ✓ SADパートの全ての投与が完了
- ✓ 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

BAパート

新製剤を用いた相対的バイオアベイラビリティを評価



- ✓ preINDミーティング
- ✓ IND申請

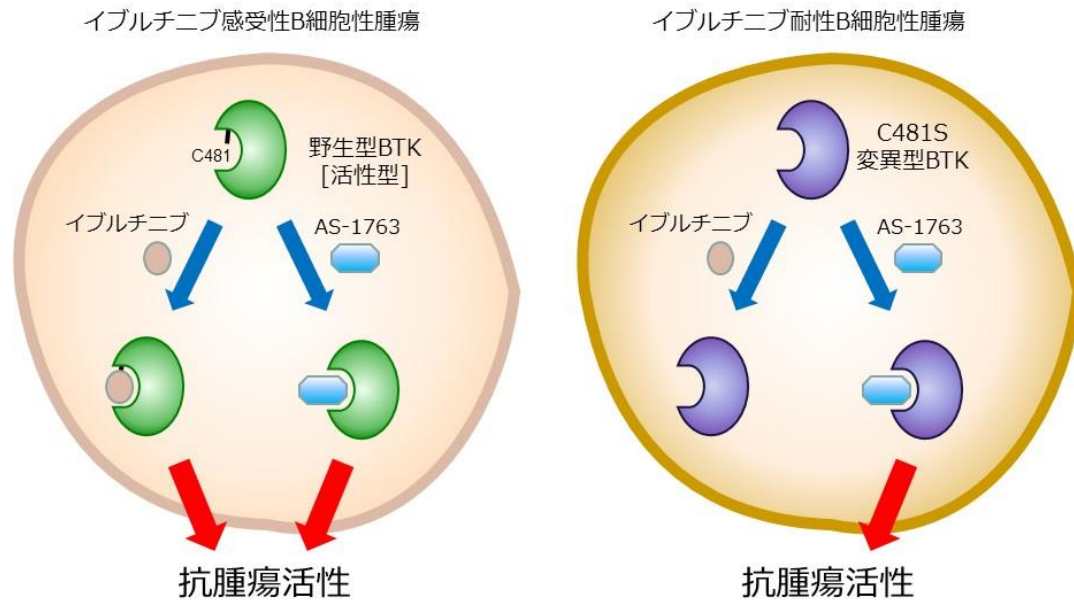
完了



フェーズ1b : 米国 (CLL/SLL/B-cell NHLの患者対象)

- ◆ 米国におけるIND申請承認取得済み (5月末)
- ◆ 治験実施施設の調査・選定・依頼・契約等の準備中

AS-1763: 変異型BTKに対する強い阻害活性



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

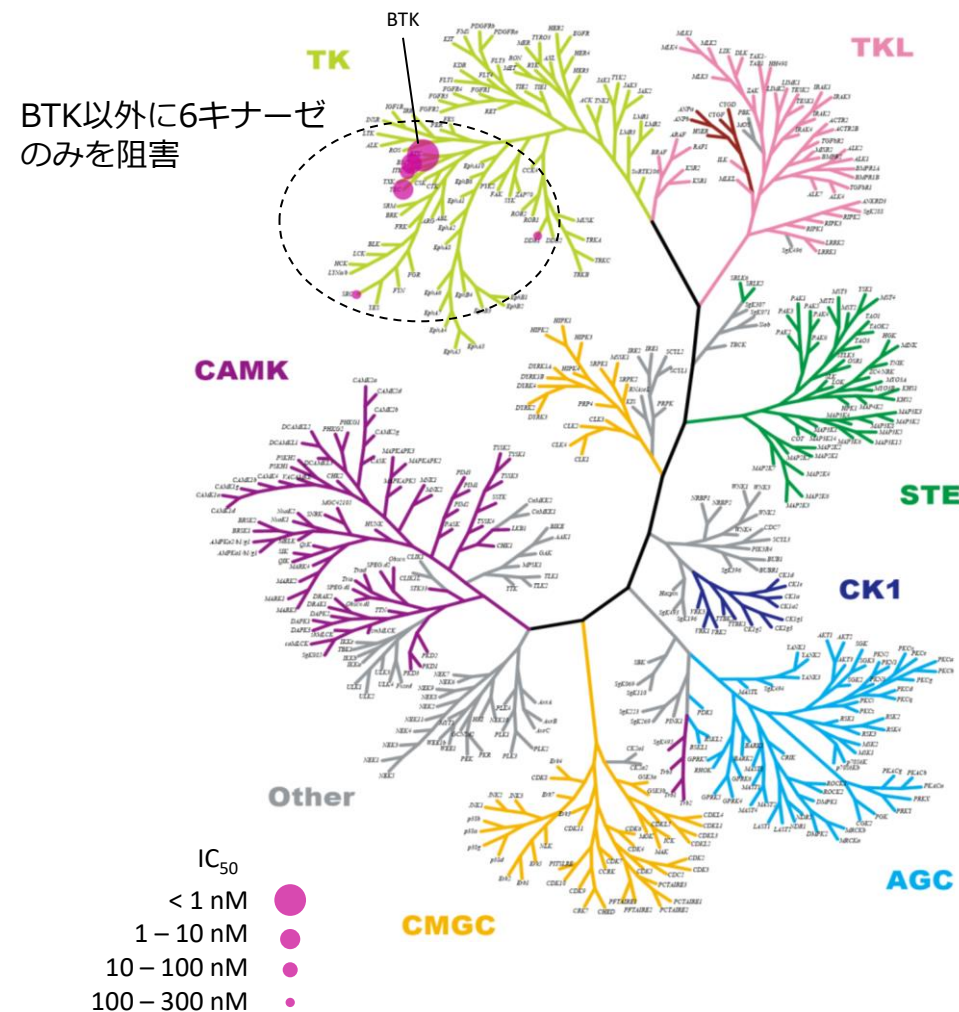
◆ 細胞を用いた各種阻害活性評価

| | 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 |

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

50倍以上
強い活性

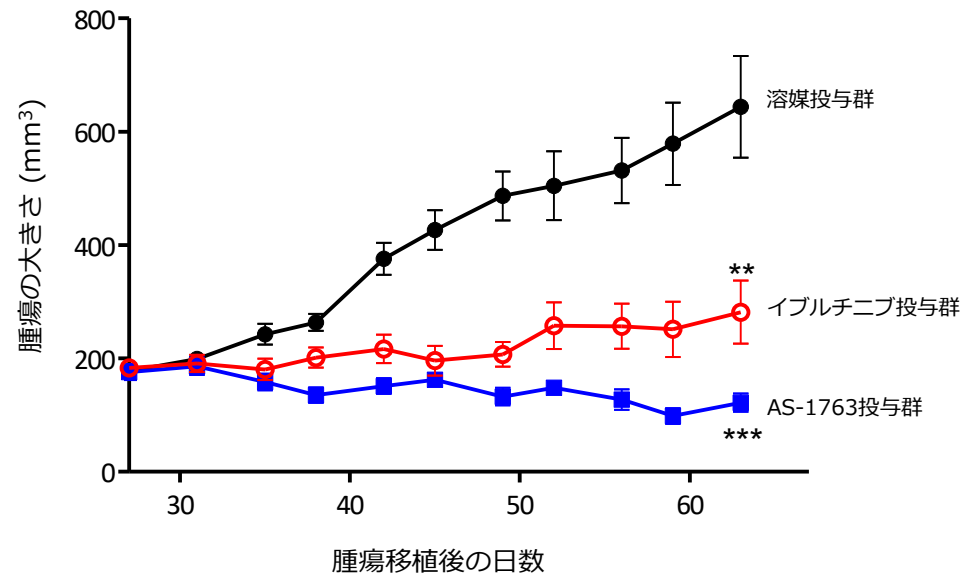
◆ キナーゼ選択性プロファイリング



AS-1763: ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果



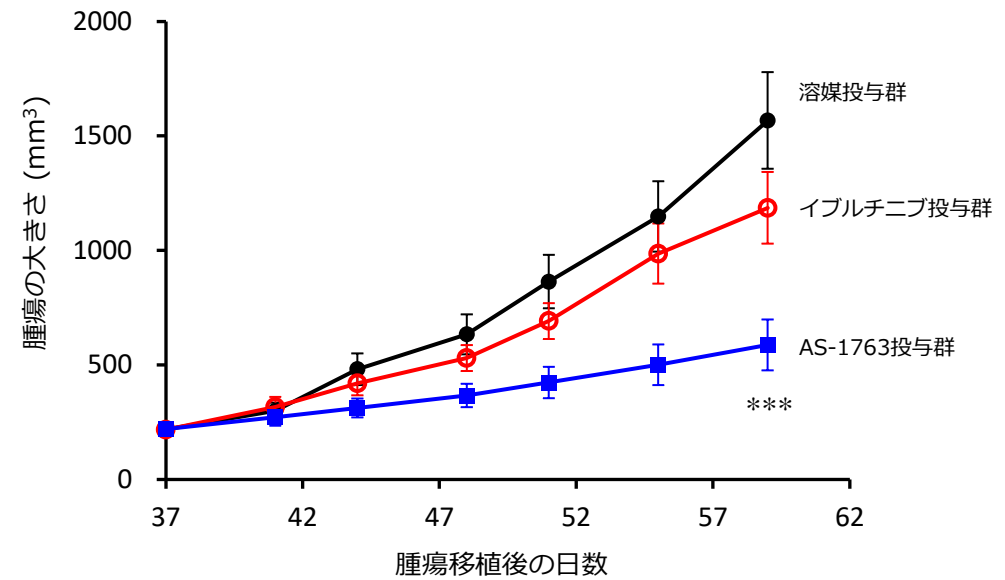
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



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)

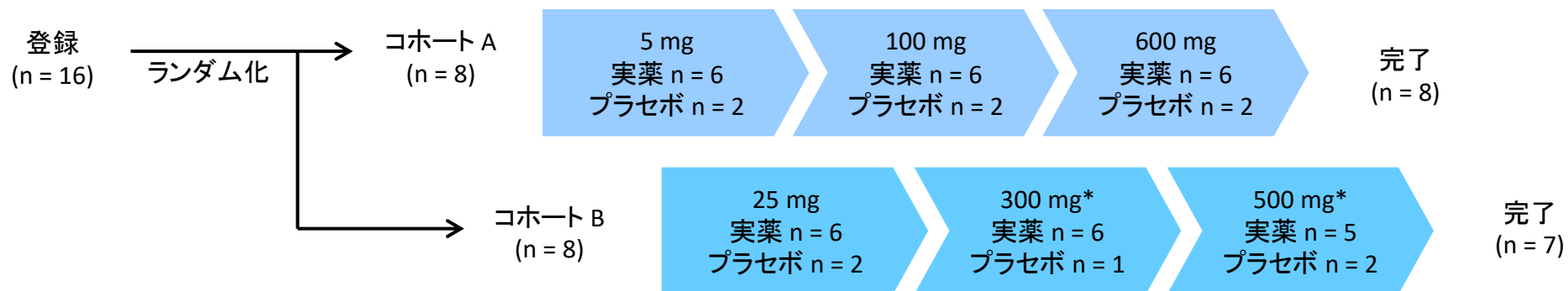


イブルチニブ投与群: 25 mg/kg QD
AS-1763投与群: 60 mg/kg BID

*** : 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。

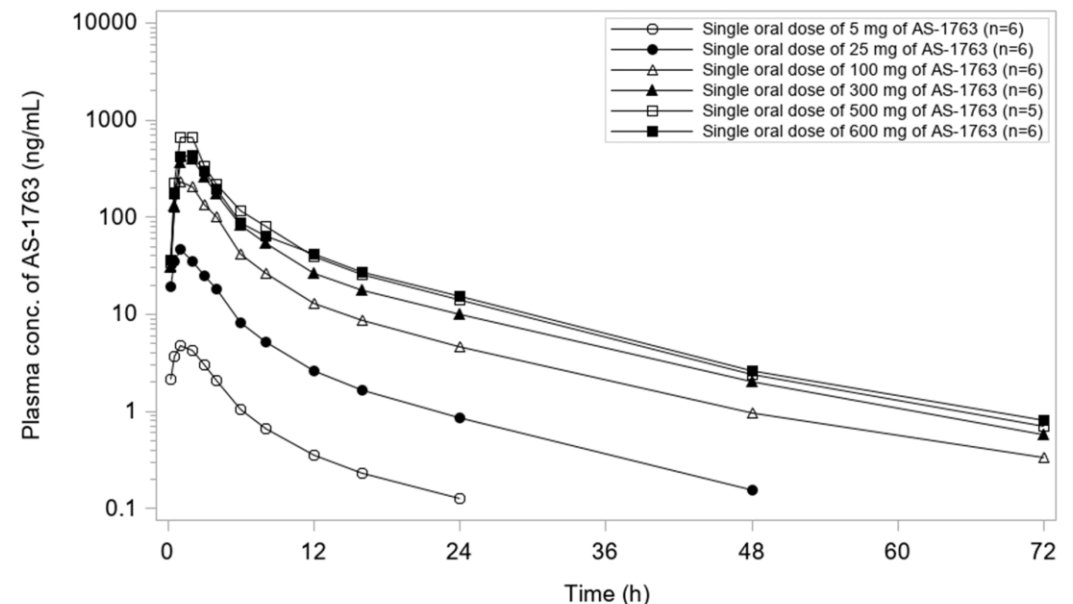
<安全性および忍容性>

- 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>

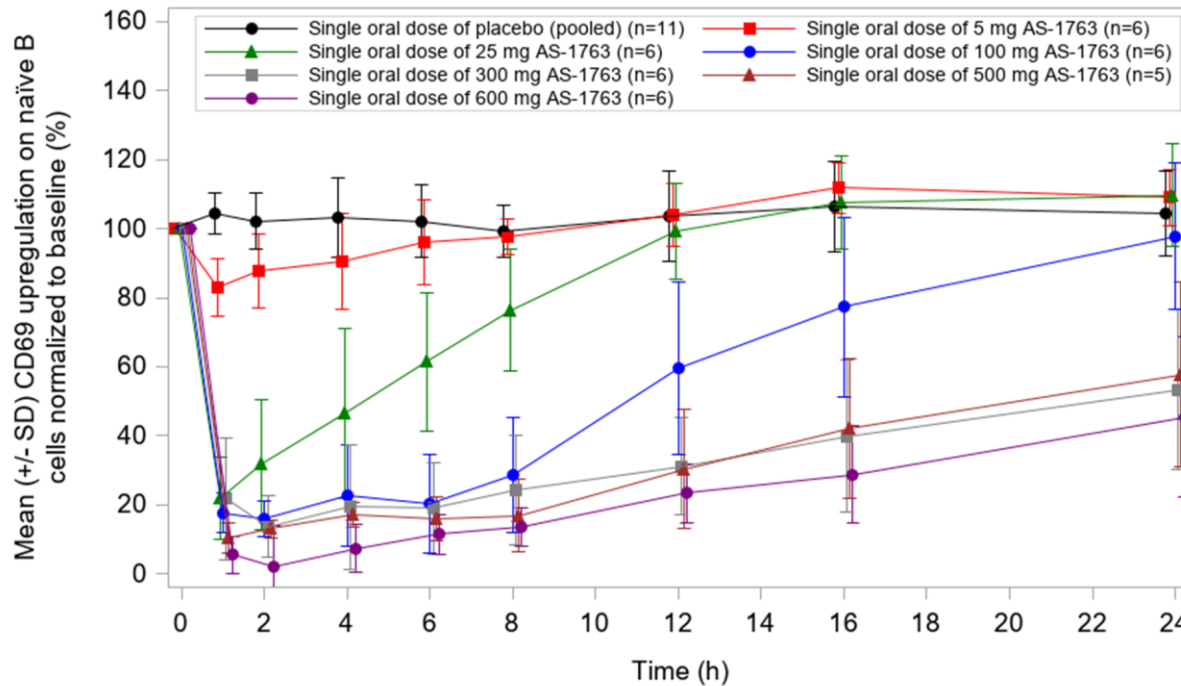
- PK評価において、薬剤経口投与後、AS-1763の血中濃度は速やかに上昇し、その後、2相性で低下しました
(t_{max} 中央値 : 0.5~1.5時間、 $t_{1/2}$ 平均値 : 8.4~12.1時間)
- 暴露量は、500 mgまで概ね用量依存的に増加が確認されました

<AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移>

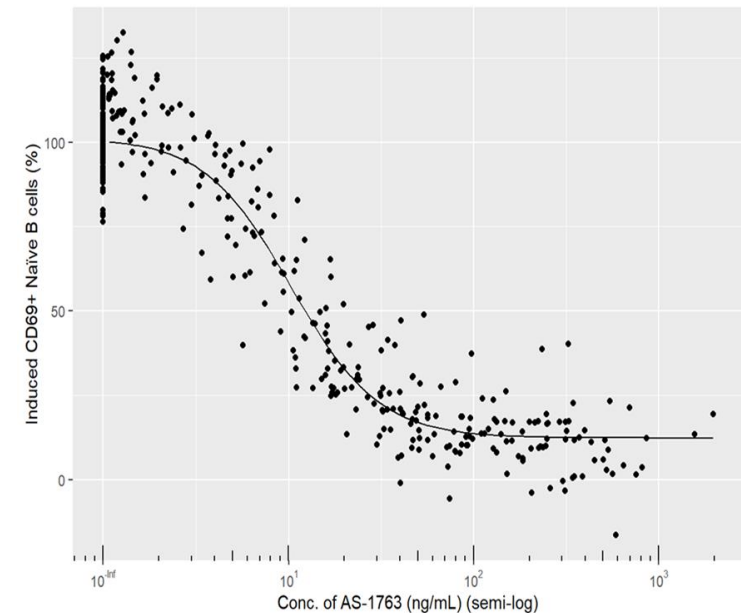


- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-1763の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100~600 mgのAS-1763投与後1~2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

<AS-1763の単回投与後のB細胞活性化抑制活性>

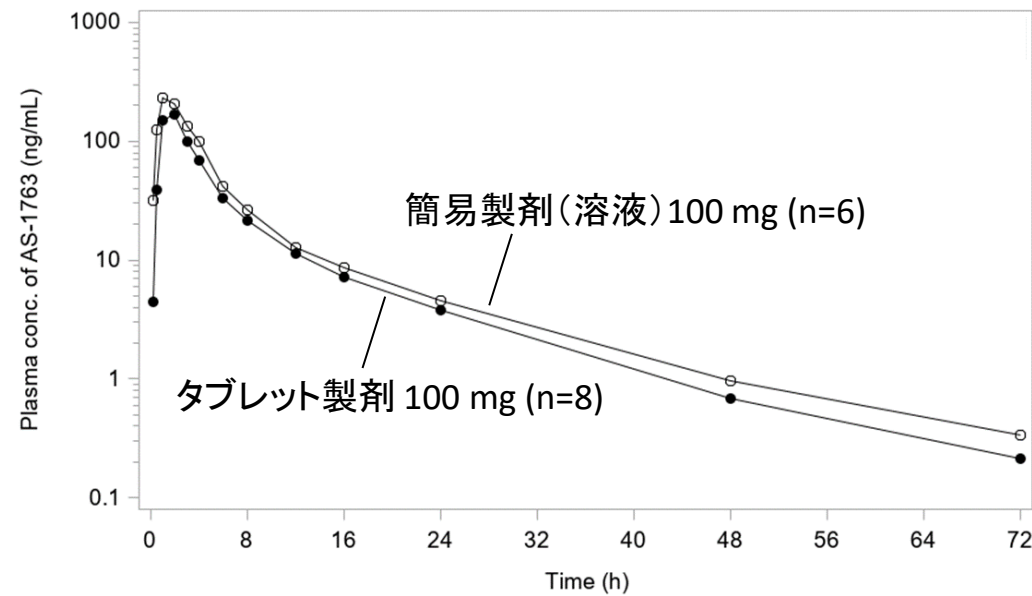


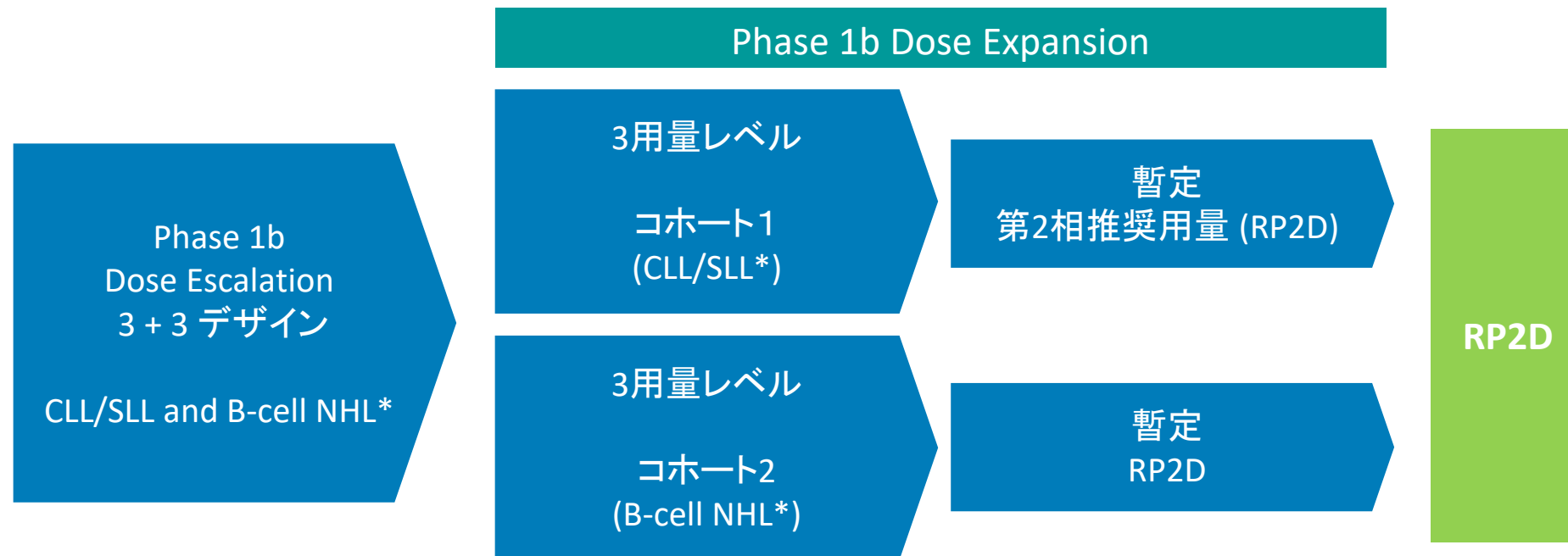
<PK-PD相関>



- 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>



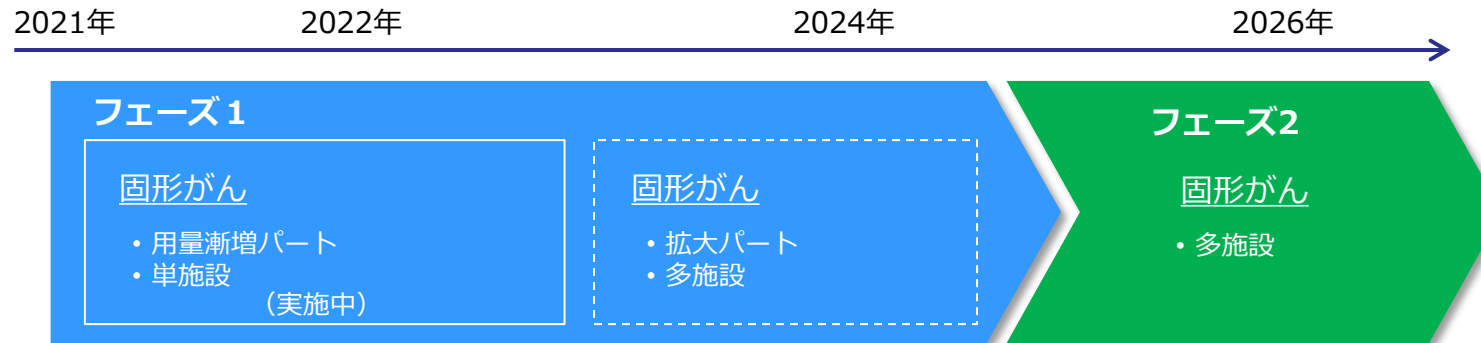


*治療歴を有する患者

- ◆ 現在、治験実施施設との契約手続き準備中
- ◆ 各施設と契約締結後、各倫理委員会で承認され次第、患者スクリーニングを開始し、2023年Q1までに最初の患者への投与開始予定

AS-0141 : がんを対象に開発

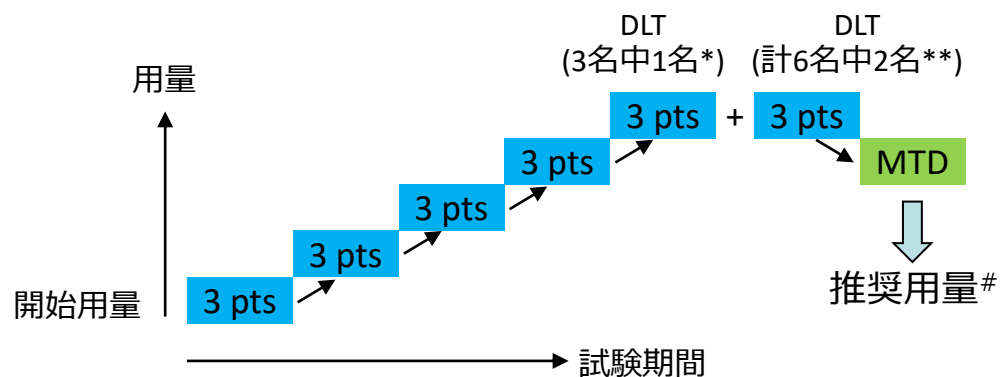
- 低分子CDC7阻害剤
- 高いキナーゼ選択性
- ファーストインクラスの可能性
- 経口投与可能
- 様々ながん種のがん細胞の増殖を強く阻害
- 各種ヒト腫瘍移植動物モデルにおいて優れた抗腫瘍効果
- 日本で固形がん患者を対象としたフェーズ1試験を実施



■ がん患者を対象にしたフェーズ 1 試験

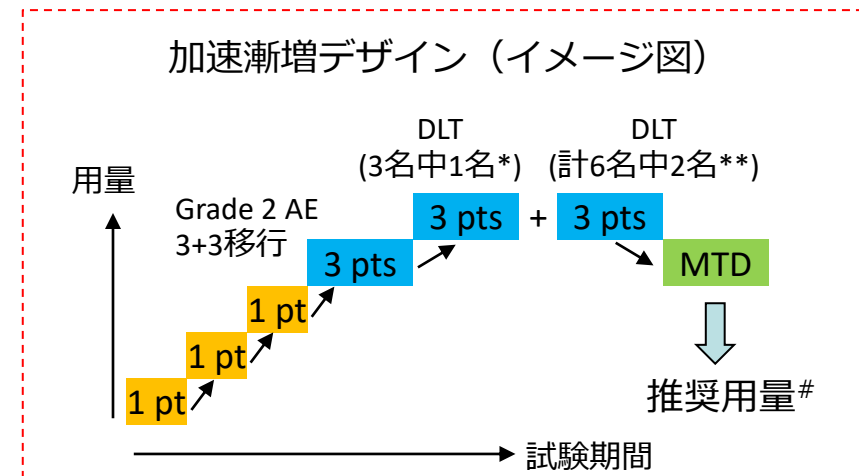
- ✓ 2021年上期に切除不能進行・再発又は遠隔転移を伴う固形がん患者を対象としたフェーズ 1 試験を開始
- ✓ フェーズ 1 試験は、用量漸増パートおよび拡大パートの 2 段階
- ✓ 安全性、忍容性、最大耐用量 (MTD)、探索的抗腫瘍効果、薬物動態/薬力学 (PK/PD) 等を評価するとともに、フェーズ 2 試験の推奨用量を決定することが主要目的
- ✓ 用量漸増パートでは、加速漸増デザイン (accelerated titration design)を採用
 - 用量制限毒性 (DLT) 評価期間中にGrade 2以上の有害事象 (AE) が発現しない限り、各コホート1名の登録とす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



本試験

加速漸増デザイン (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

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
- ◆ 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) |

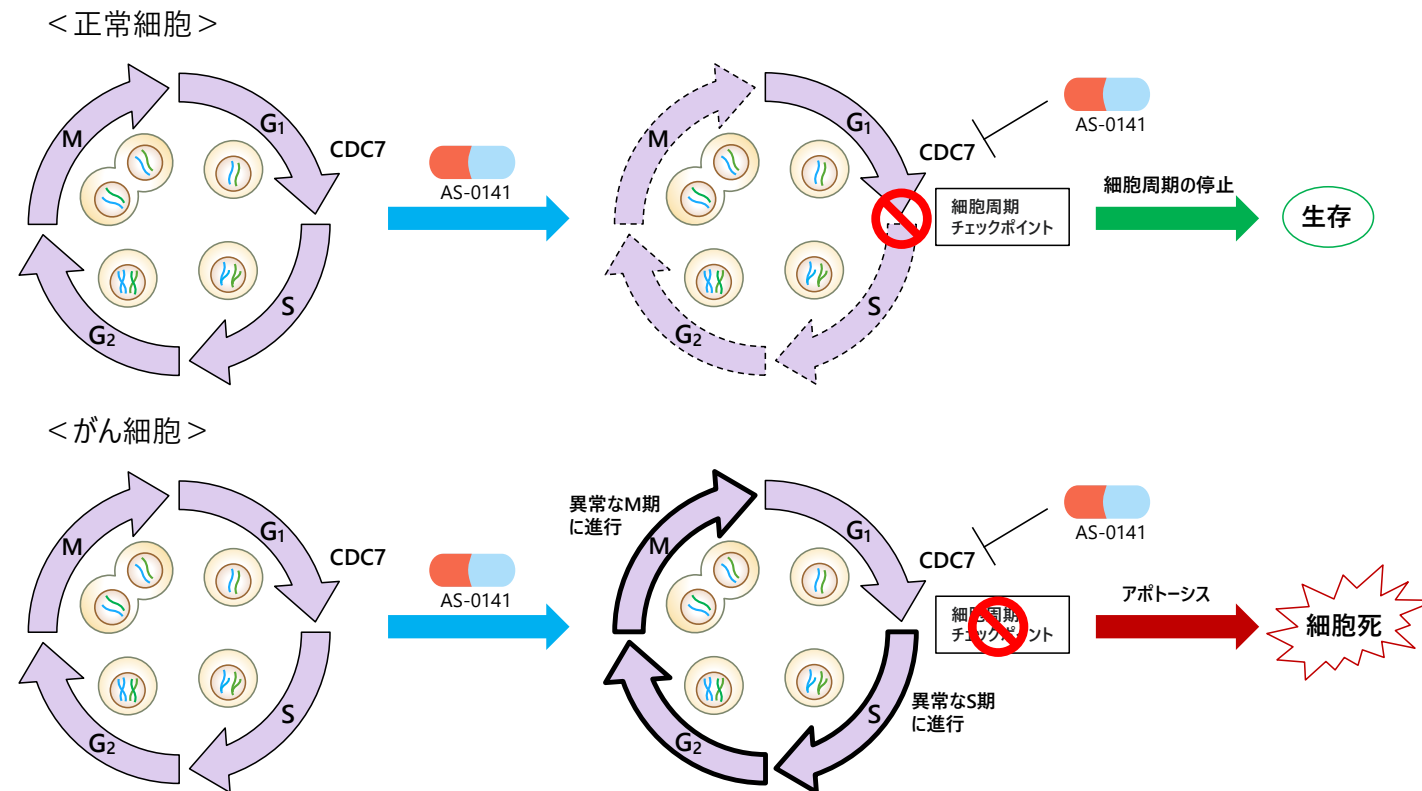


< 300 mg BID
(3+3 design)

*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はなく、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

- ◆ AS-0141は遅い解離速度をもつ可逆的CDC7キナーゼ阻害剤



Journal of Medicinal Chemistry

pubs.acs.org/jmc

Drug Annotation

Research paper
Discovery of novel furanone derivatives as potent Cdc7 kinase inhibitors

Takayuki Irie^{a,b}, Tokiko Asami^a, Ayako Sawa^a, Yuko Uno^a, Mitsuharu Hanada^a, Chika Taniyama^b, Yoko Funakoshi^b, Hisao Masai^c, Masaaki Sawa^b

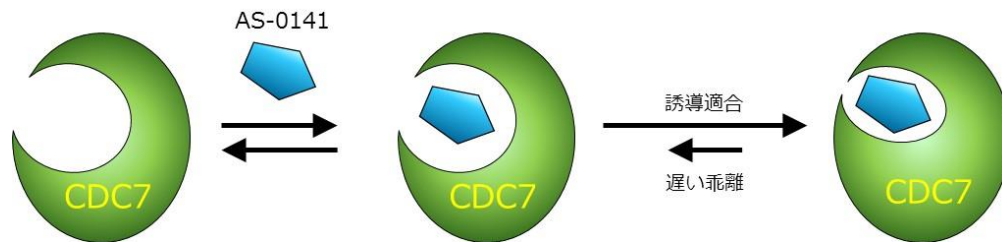
^a Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 2F BMA, 1-5-5 Minatogawa-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, 650-0047, Japan
^b Research and Development Department, SRI Biotech Co., Ltd., Ezumi Garden Tower 8F, 1-6-1 Aogogori, Minato-ku, Tokyo 106-6018, Japan
^c Department of Genome Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikiazawa, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

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

Takayuki Irie,^a Tokiko Asami, Ayako Sawa, Yuko Uno, Chika Taniyama, Yoko Funakoshi, Hisao Masai, and Masaaki Sawa

Cite This: *J. Med. Chem.* 2021, 64, 14153–14164

Read Online



CDC7阻害活性 IC₅₀値 (1 mM ATP存在下)

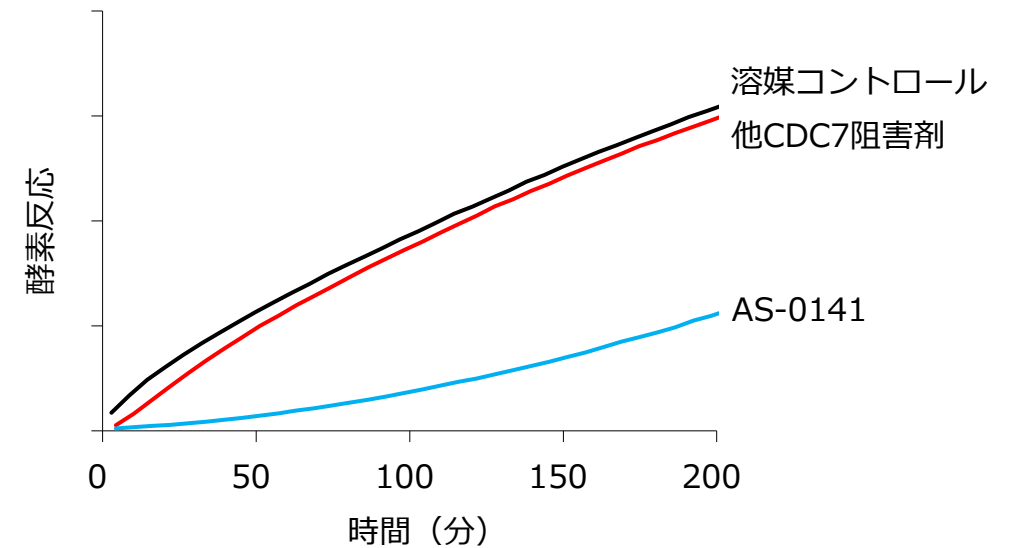
プレインキュベーションなし

503 nM

プレインキュベーションあり

2.4 nM

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

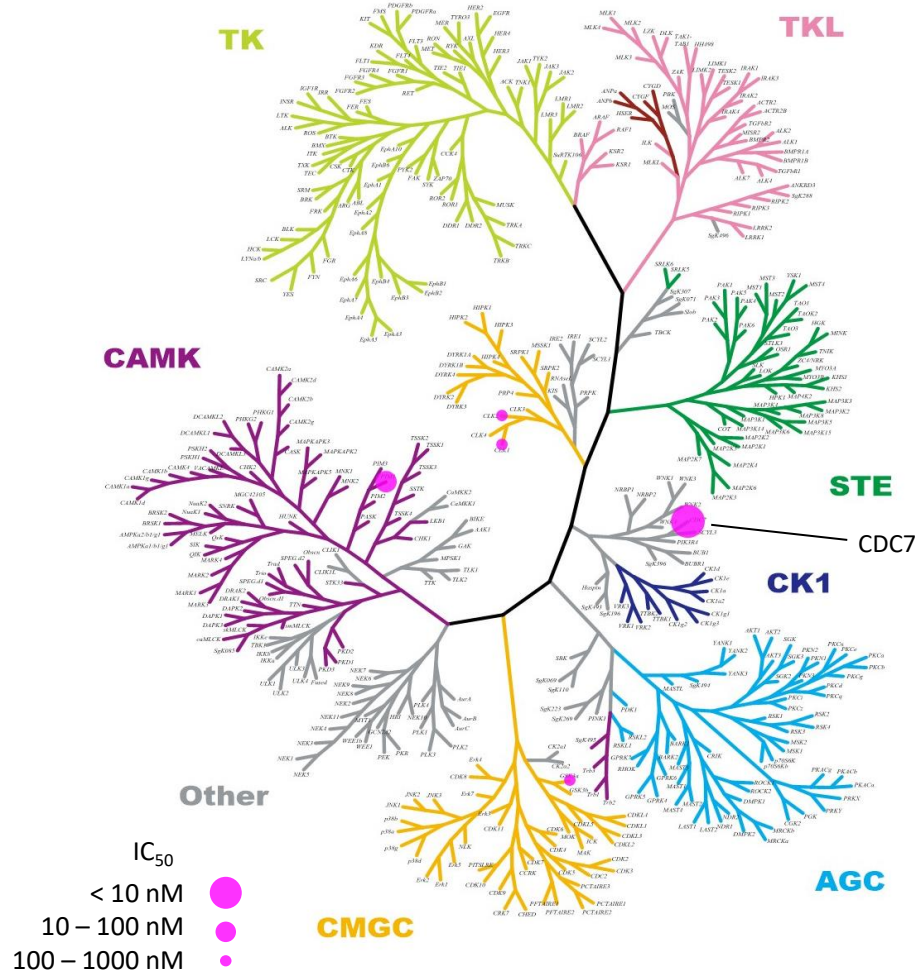


J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

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_{50} 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 |
| GSK3 α | 189 | 251 |

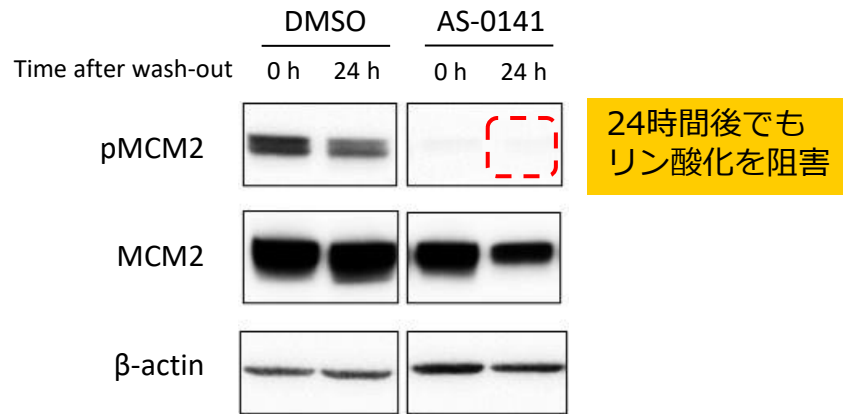
約210倍に向上

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

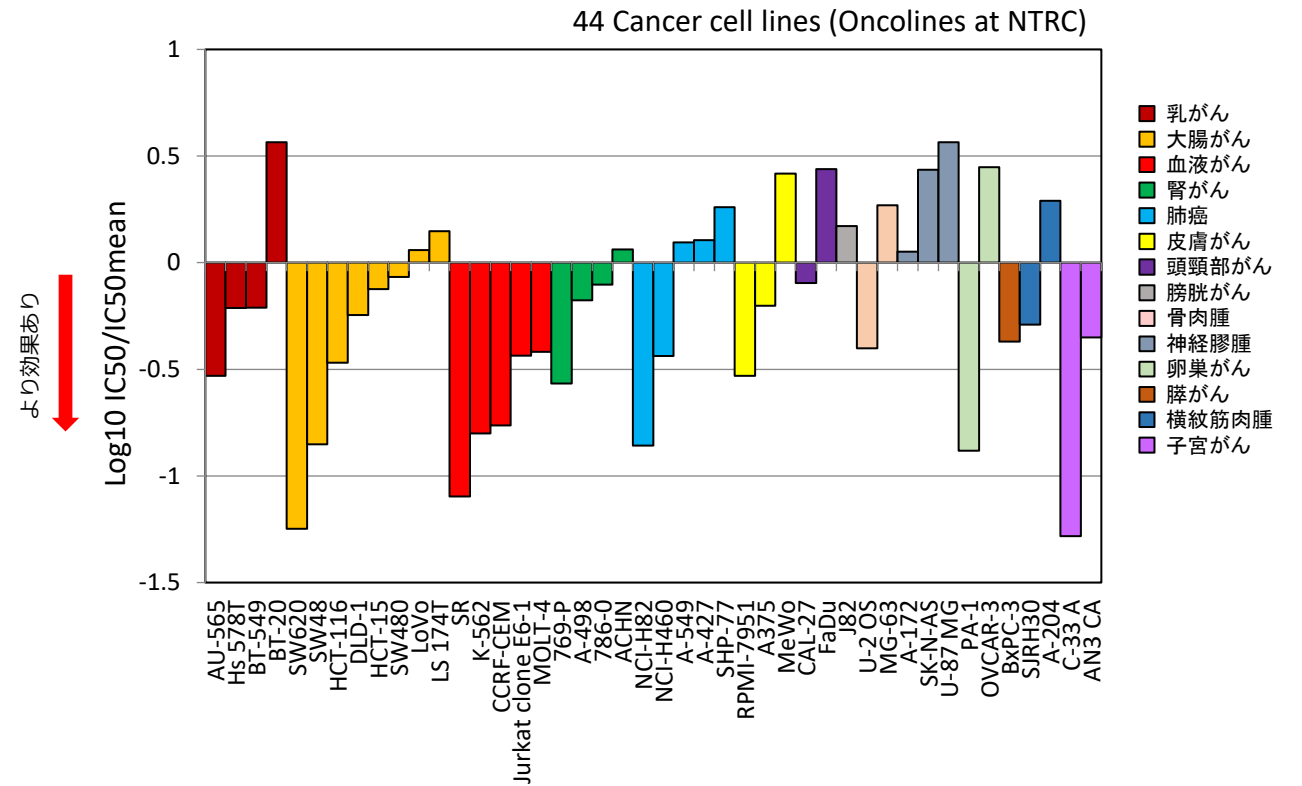
J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

◆ 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

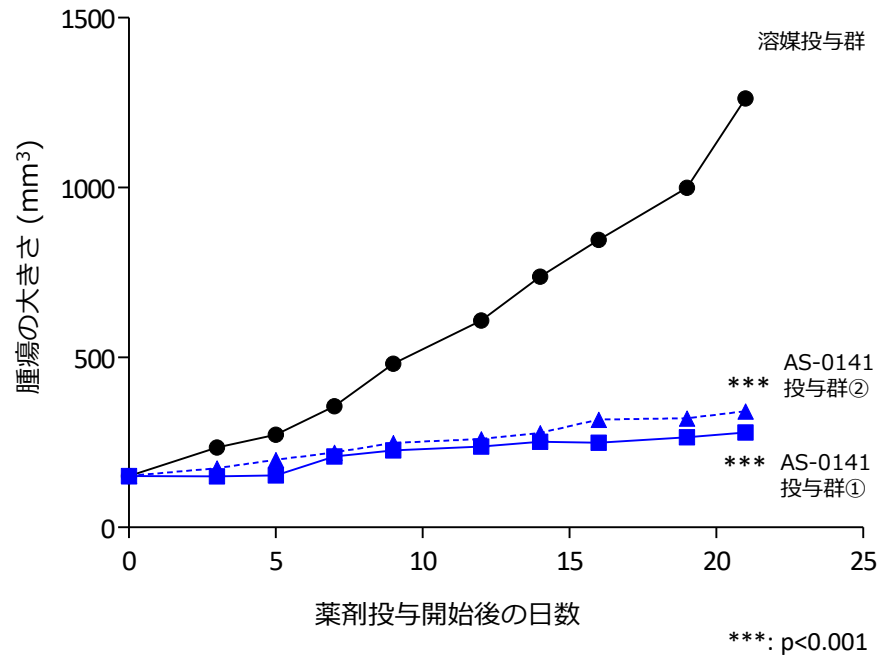


◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制

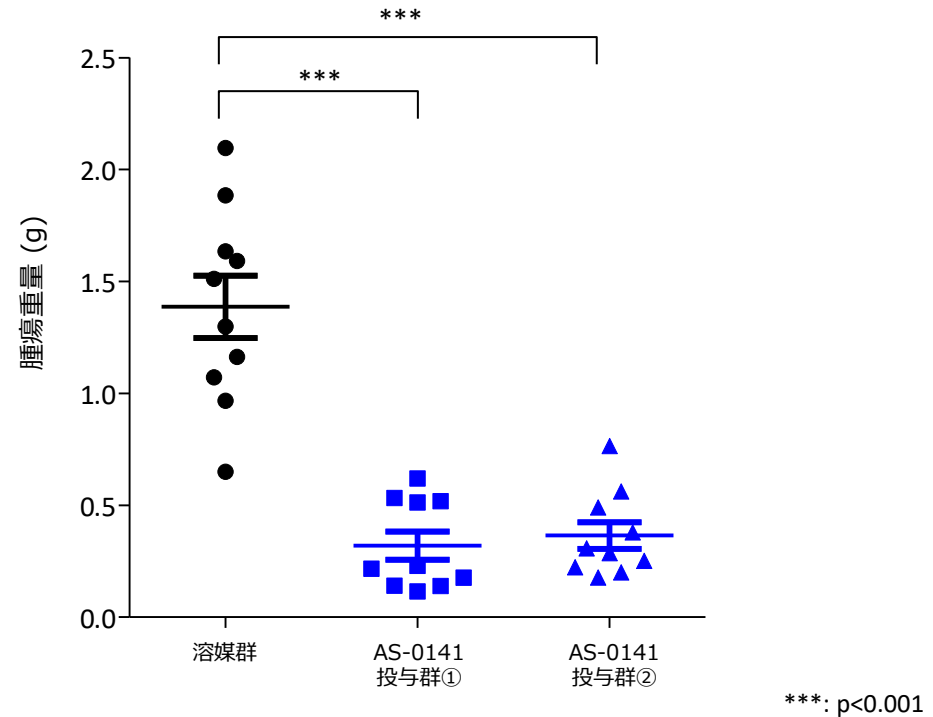


◆ ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するAS-0141の抗腫瘍効果

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

豊富な創薬パイプライン

がん領域

AS-1763

AS-0141

GS-9911



BN102

(AS-1763中華圏)



免疫・炎症疾患領域

AS-0871

FRTX-10



共同研究



次世代
パイプライン



- 当社は今後、下記の導出先による研究開発の進展、上市などのタイミングでマイルストーン収入を得るほか、上市後の売上高に応じたロイヤリティ収入を受け取ります。

<契約中のライセンス契約および共同研究契約>

| 導出先/共同研究先 | 化合物 (疾患領域) | 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 | 受領済み マイルストーン |
|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------|----------|---------|-------------------------------|
| 住友ファーマ (共同研究) | キナーゼ阻害薬 (精神神経疾患) | 80百万円 (契約一時金+ 研究マイルストーン) | 約106億円 | 非公表 | 全世界 | 2018年3月 | |
| Gilead Sciences (導出) | GS-9911 | 20M \$ (約21億円) | 450M \$ (約630億円) | 非公表 | 全世界 | 2019年6月 | 10M \$ (約11億円) 2021年12月 |
| BioNova Pharmaceuticals (導出) | AS-1763 (BN102) | 非公表 | 205M \$ (約287億円) | 最大2桁% | 中華圏 | 2020年3月 | 0.5M \$ (58百万円) 2022年3月 |
| Fresh Tracks Therapeutics (導出) | FRTX-10 | 2M \$ (約2.2億円) | 258M \$ (約361億円) | 最大10% | 全世界 | 2022年2月 | |

* 受領済み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。

* 将来のマイルストーン収入の受領タイミング、金額、ロイヤリティ比率は、契約相手先との取り決めにより、非開示とさせていただきます。

- 第3四半期累計（1月～9月）の創薬支援事業の売上は前年同期比27.2%増の809百万円
 - ✓ 米国：前年比22.4%増 ビオチン化キナーゼタンパク質中心にキナーゼタンパク質の販売が好調。米国ではAI創薬企業などの新規顧客を含むバイオベンチャーからの需要が引き続き高い。ギリアド社とのライセンス契約に関連した売上も第3四半期までの売上に寄与した。
 - ✓ 国内：前年比10.7%増 需要が弱い中、代理店ビジネス（セルベースアッセイ受託）が好調。キナーゼタンパク質も伸長し、国内全体で前年比10.7%増を達成。
 - ✓ その他地域：前年比176.3%増 中国市場は引き続き拡大中とみられ、キナーゼタンパク質の売上が大幅に増加。中国の厳しいコロナウィルス対策により、第2四半期中の製品出荷に一時影響が出たものの、現在では物流の問題は解決している。
 - ✓ 欧州：前年比18.1%減 需要の低迷に加え、ロシア・ウクライナ情勢の影響で3月末以降、欧州内の物流が混乱した影響も受けている。物流会社の変更により物流の課題は解決。
- 従来製品の売上拡大に向けて
 - ✓ 従来製品のラインナップ拡充：需要の高い変異体キナーゼのビオチン化タンパク質を含む29種類のキナーゼタンパク質製品を9月までに発売
- DGKシリーズの製品・サービスの再開
 - ✓ 戦略的理由により販売を一時停止していたジアシルグリセロール キナーゼ (DGK) 全10アイソザイムの製品・サービスの提供を再開。

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