

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

2025年2月10日

証券コード：4572

目次

1

事業概要

2

創薬事業

3

臨床開発段階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－

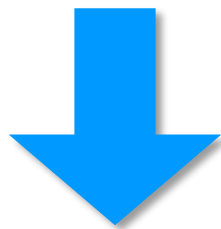


事業概要



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



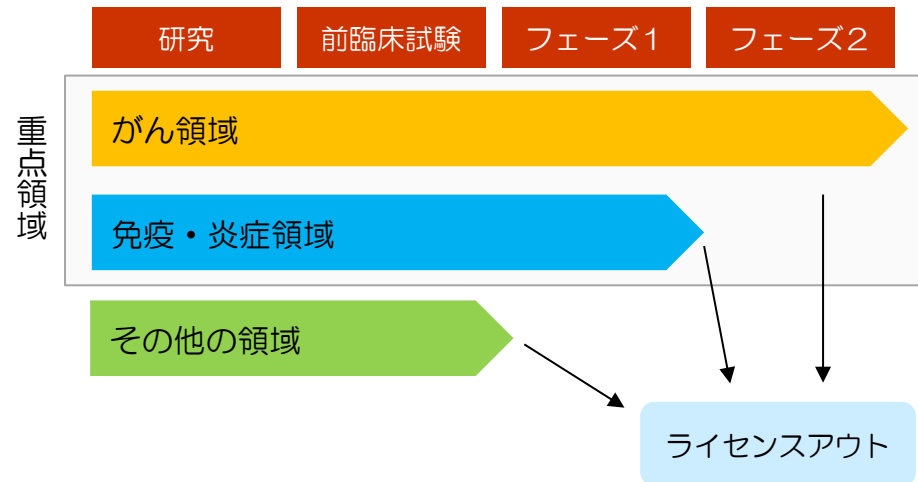
独自のビジネスモデル

- 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。



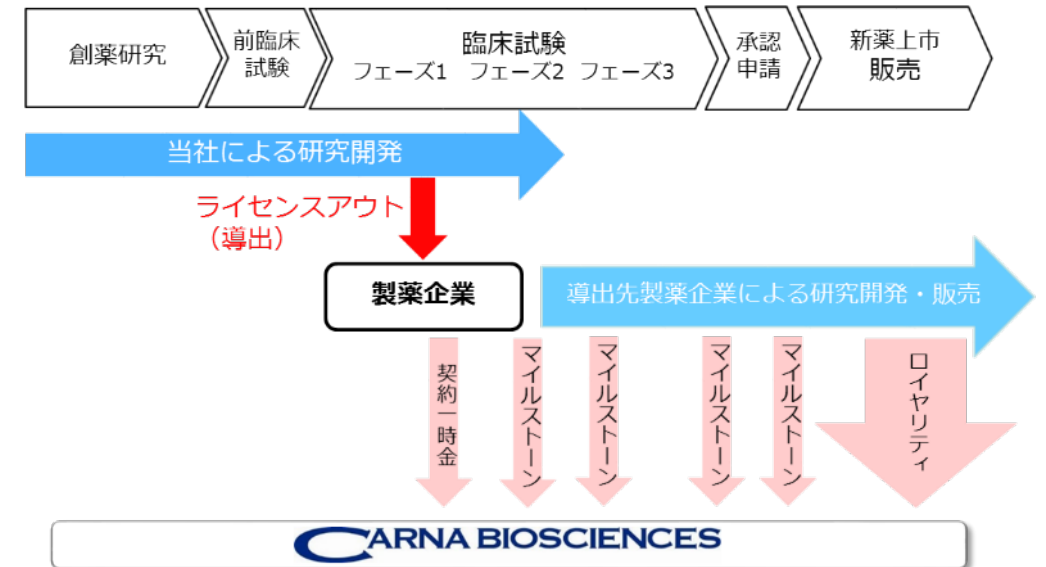
<研究開発領域>

- 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>

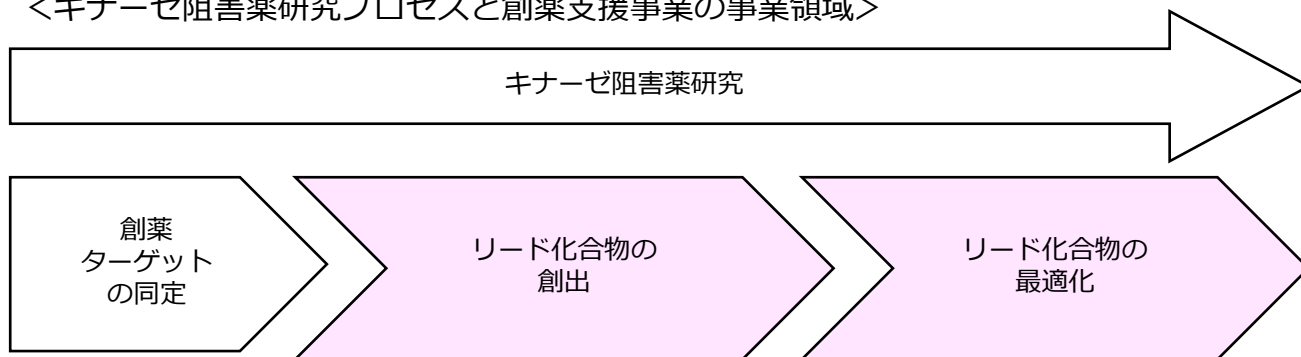
- 当社が創製した医薬品候補化合物の知的財産権に基づく開発・商業化の権利を製薬会社等に導出（ライセンスアウト）し、その対価として契約一時金、一定の開発段階を達成した際のマイルストーン、新薬の上市後の売上高に応じたロイヤリティ収入を獲得するビジネスモデルです。
- 当社は、臨床試験のフェーズ2までを自社で行い、それ以前のいずれかの段階で製薬企業等へ導出する方針です。



創薬支援事業のビジネスモデル

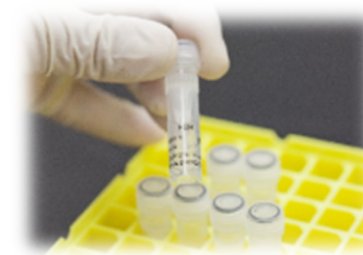
- 創薬支援事業では、当社のキナーゼ創薬基盤技術を基に、キナーゼ阻害薬研究のための製品・サービスを開発し、製薬企業に販売することで安定した収入を獲得しています。同時に、当社の創薬事業で使用するツールを社内向けに提供しており、当社の強みとなっています。

<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>

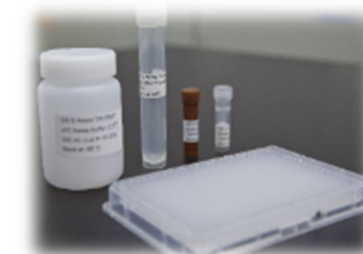


当社が提供するサービス

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

● 高い専門技術を持つ研究開発チーム



当社の研究成果は様々な国際的な学術雑誌に掲載されており、当社の創薬研究開発の高い技術力が証明されています



臨床開発段階の パイプラインの現況

- **docirbrutinib (AS-1763)**
- **sofnobrutinib (AS-0871)**
- **monzosertib (AS-0141)**

docirbrutinib : AS-1763の医薬品国際一般名称 (INN)

sofnobrutinib : 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
docirbrutinib (AS-1763)	BTK	血液がん	<p>フェーズ1b試験（米国）を実施中</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>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 白血病科教授 Nitin Jain医師</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> 前倒しで、用量拡大パートの投与を開始（10月） 用量漸増パートを完了（12月） アメリカ血液学会（ASH2024）において有望な初期結果を発表（12月）
sofnobrutinib (AS-0871)	BTK	免疫・炎症疾患	<ul style="list-style-type: none"> フェーズ1試験（健康成人対象、オランダ）を完了 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 他のBTK阻害薬との差別化に重要な非臨床試験（胚・胎児発生毒性試験）を実施、良好な結果を入手 パートナリング活動を実施中
monzosertib (AS-0141)	CDC7 /ASK	固形がん 血液がん	<p>フェーズ1試験（がん患者対象、日本）</p> <ul style="list-style-type: none"> 固形がん 用量漸増パートを完了、用量拡大パートの患者募集を開始 血液がん 用量漸増パートを実施中 (2025年1月) <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>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 がん研有明病院（固形がん：用量拡大パートより参加）</p> </div>

用量漸増パート

完了

CLL/SLL・B-cell NHL
患者を対象

500 mg BID

3+3デザイン

100 mg BID

用量拡大パート

コホート 1 CLL/SLL患者を対象

高用量 500 mg BID

中用量 400 mg BID

低用量 300 mg BID

実施中

コホート 2 B-cell NHL患者を対象

高用量 500 mg BID

中用量 400 mg BID

低用量 300 mg BID

実施中

コホート 3 pirtobrutinib前治療歴のある
CLL/SLL、B-cell NHL患者を対象

高用量 500 mg BID

中用量 400 mg BID

実施中

フェーズ2試験
推奨用量
(RP2D)

CLL : 慢性リンパ性白血病
SLL : 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
BID : 1日2回

いずれのコホートも

- ・ 2ライン以上の既治療歴がある患者を対象
- ・ ibrutinib等共有結合型BTK阻害剤による前治療歴のある患者の登録可



治験実施施設 (2025年1月現在)

- UC Irvine Health
- Mount Sinai Comprehensive Cancer Center
- Moffitt Cancer Center
- Northwestern Memorial Hospital
- University of Maryland Medical Center-Greenebaum Comprehensive Cancer Center
- University of Massachusetts Memorial Medical Center
- Clinical Research Alliance, Inc.
- University of Texas MD Anderson Cancer Center
- The Medical College of Wisconsin

- ✓ **米国トップレベルの病院9施設で臨床試験を実施中**
- ✓ **臨床試験のスピードを上げるために、治験実施施設を拡大する予定**

CLL Society (米国)

慢性リンパ性白血病・小リンパ球性リンパ腫
(CLL/SLL) に関する世界的に認められた支援団体
URL : <https://cillsociety.org/>

Mission (使命)

CLL Society は、慢性リンパ性白血病および小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL) に関する包括的な、患者様中心・医師監修の非営利の支援団体です
患者様への情報提供、アドボカシー、支援、研究を通じて、CLL/SLLの患者様をとりまくコミュニティのアンメットニーズに取り組みます

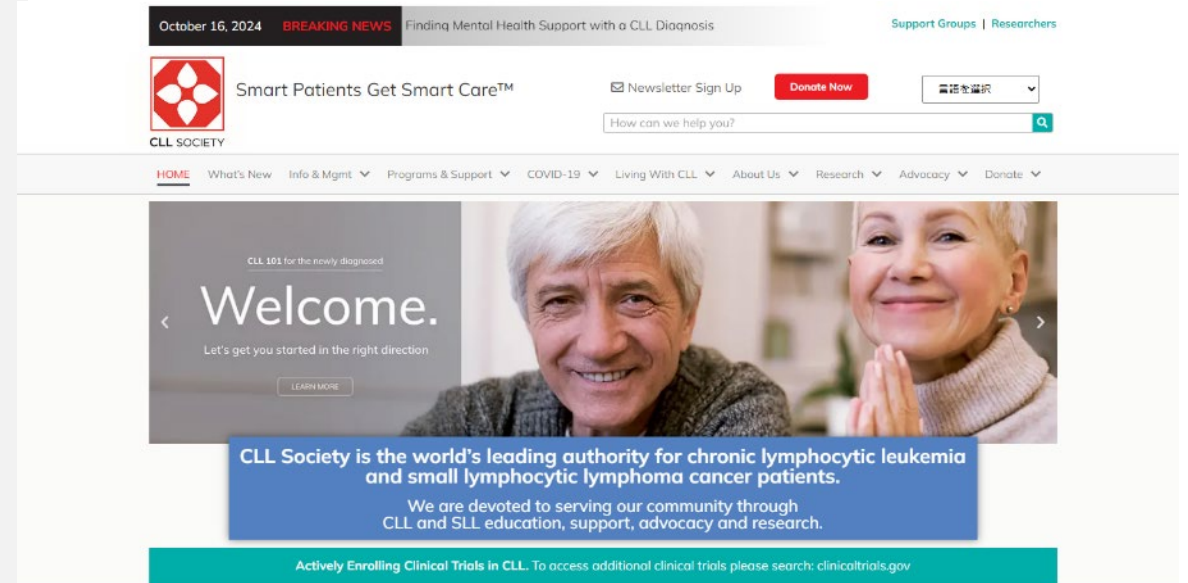
Vision

CLL/SLLの患者様をとりまくコミュニティ全体が、より健康で豊かな生活を送るために、質の高い教育、支援、ケアを公平に利用できる世界を目指します

— CLL Societyホームページより当社和訳 —

要請を受け
スポンサーシップを提供

<https://cillsociety.org/>



A clinical study for BTK inhibitors resistance
Docirbrutinib: an Investigational Oral BTK Inhibitor

Currently enrolling patients with CLL/SLL and B-cell NHL

LEARN MORE



CLL Society ウェブサイトに
docirbrutinib (AS-1763) 臨床試験の
バナーが掲載されました
患者様のエントリー促進が期待されます

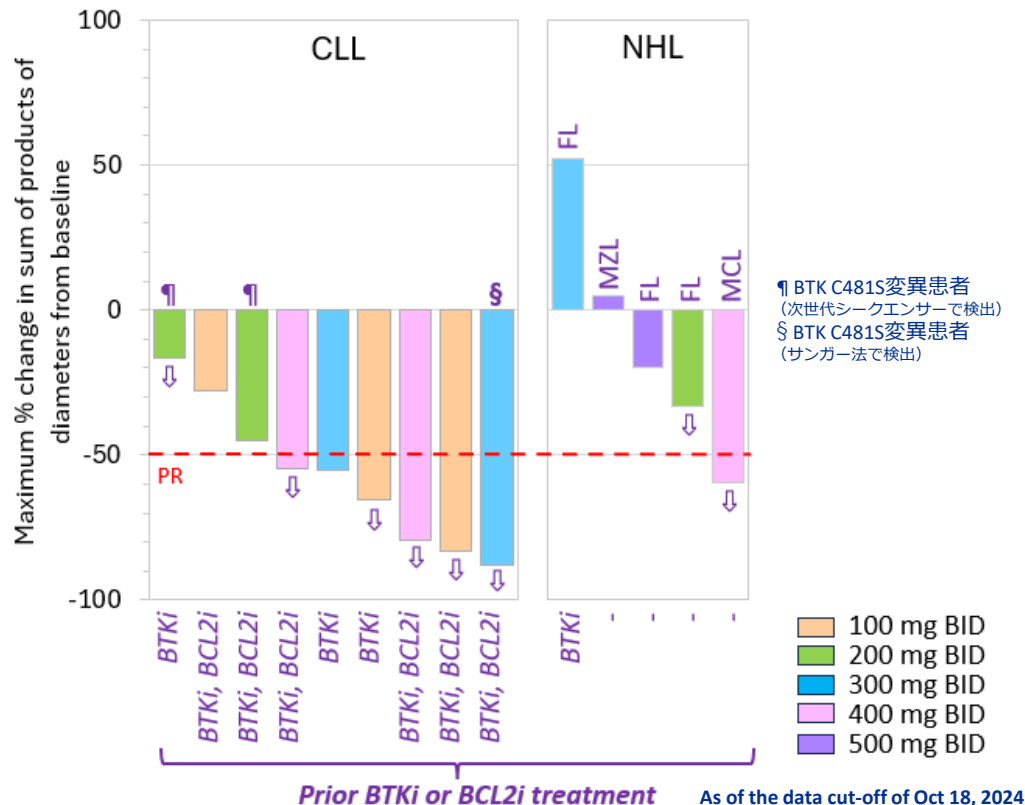


docirbrutinib の有効性：腫瘍縮小効果（リンパ節縮小効果）

(開発コード：AS-1763)

フェーズ1b試験 初期結果 (1)

腫瘍縮小効果（リンパ節の大きさ）



CLL：慢性リンパ性白血病 NHL：非ホジキンリンパ腫
 FL：濾胞性リンパ腫 MCL：マンテル細胞リンパ腫 MZL：辺縁帯リンパ腫
 BTKi：BTK阻害剤 BCL2i：BCL2阻害剤
 BID：1日2回

ASH2024ポスター発表より抜粋

ASH2024：第66回アメリカ血液学会年次総会（American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition）・2024年12月7日～10日開催

docirbrutinib (AS-1763) のリンパ節縮小効果

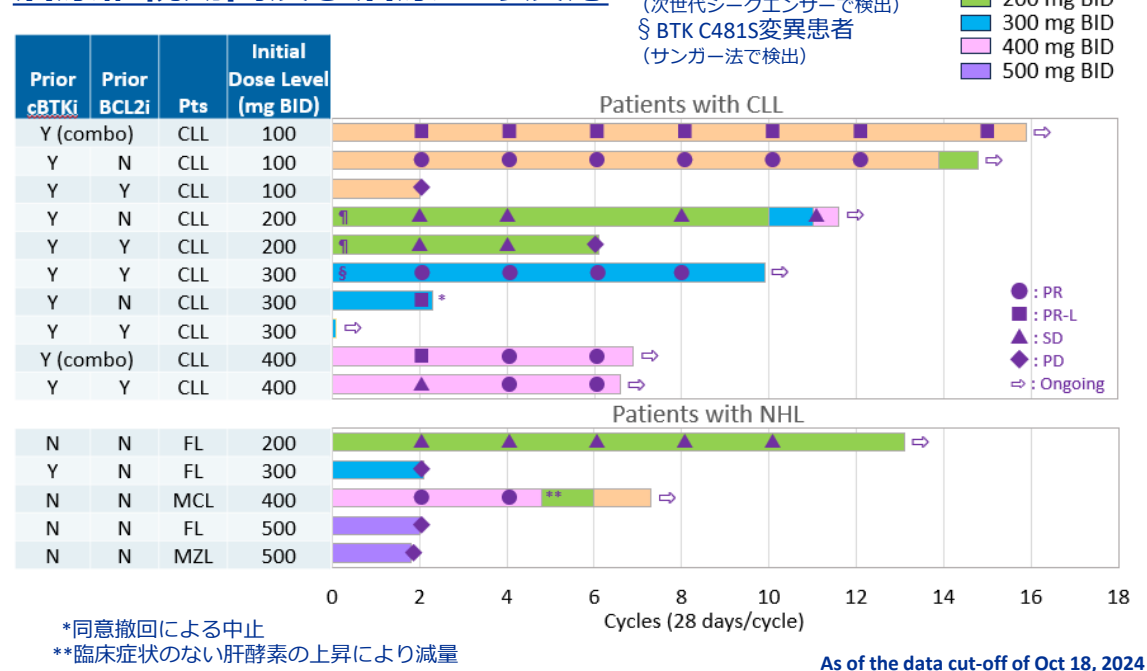
CLL：すべての患者でリンパ節の縮小が認められました
 9名中6名（67%）で50%以上の縮小が認められ、PR（partial response）の評価となりました
 また、目標とする有効血中薬物濃度を維持した300mg BID以上においては、4名中4名（100%）でPRの評価となりました

NHL：5名中3名の患者でリンパ節の縮小が認められました。そのうち、MCL患者1名で50%以上の縮小が認められPRとなりました

これらの結果は、docirbrutinib (AS-1763) のリンパ腫への高い有効性を示しています

フェーズ1b試験 初期結果 (2)

治療継続期間及び治療への反応



- 棒グラフの長さは治療期間を示しています
- 棒グラフの色は投与量を示しており、途中で色が変わっているものは、投与量が変わったことを示しています
- ⇨ は治療が継続中であることを示しています
- PR (部分奏功) は、リンパ節が50%以上縮小し、リンパ球数の減少など他のパラメーターもPRの基準を満たしていることを示しています
- PR-L (リンパ球増多を伴う部分奏功) は、リンパ節が50%以上縮小していますが、血中リンパ球数の減少が基準を満たしていないことを示しています
- SD (安定) は、病勢が安定していることを示しています
- PD (進行) は、病勢が進行したことを示しています

CLL：慢性リンパ性白血病 NHL：非ホジキンリンパ腫 FL：濾胞性リンパ腫 MCL：マンツル細胞リンパ腫
 MZL：辺縁帯リンパ腫 cBTKi：共有結合型BTK阻害剤 BCL2i：BCL2阻害剤 BID：1日2回

ASH2024ポスター発表より抜粋

ASH2024：第66回アメリカ血液学会年次総会 (American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition) ・2024年12月7日～10日開催

docirbrutinib (AS-1763) のリンパ腫に対する効果

- 100-500mg、1日2回 (BID) 投与で投与中止に至る毒性は認められていません。また、心房細動や血圧上昇などの副作用も認められていません
- グレード3以上の副作用は、好中球減少 (BTK阻害剤によく観察される副作用) (2名、13%) 及び臨床症状のない肝酵素の上昇 (1名、7%) が認められたのみで、高い安全性が示されました
- CLL患者では、共有結合型BTK阻害剤やBCL2阻害剤が無効であった患者9名中6名 (67%) がPR/PR-Lを達成し、更に、目標とする有効血中濃度を維持した300mg BID以上の投与では4名中4名 (100%) がPR/PR-Lを達成しました
- 以上の標準治療が無効または不耐であった患者に対する初期的な臨床試験データは、docirbrutinib (AS-1763) の有効性と良好な安全性プロファイルを示しています**



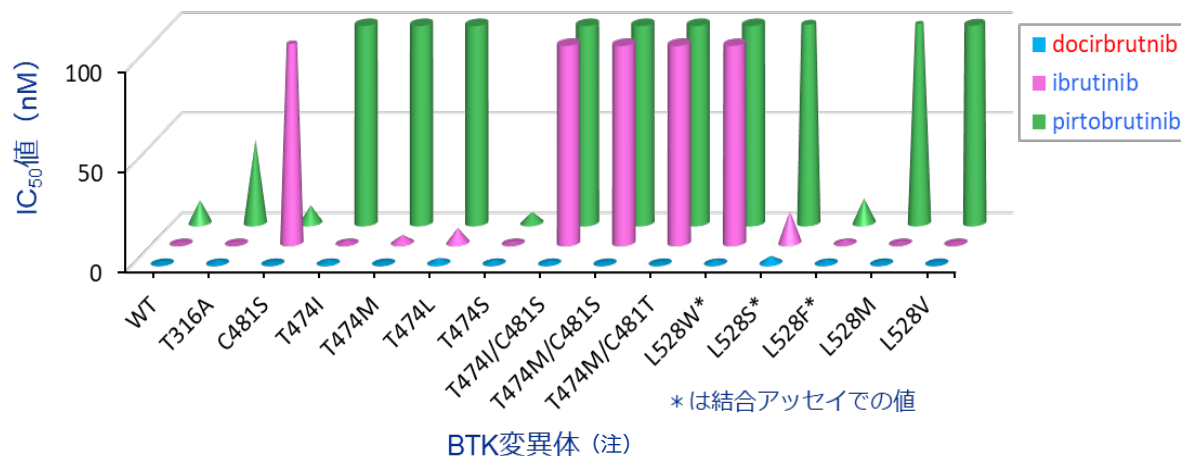
docirbrutinib の特徴：有効性（BTK変異体に対する効果）



（開発コード：AS-1763）

非臨床研究

BTK変異体に対するBTK阻害薬の阻害濃度(IC50)



（注）BTK阻害剤の投与によるBTKの変異について

ibrutinib等の共有結合型BTK阻害剤の投与を継続すると、BTKの481番目のアミノ酸がCからSに代わる変異(C481S)が生じ、薬剤耐性*になることが知られています
また、pirtobrutinibの投与においては、474番目、528番目のアミノ酸の変異による薬剤耐性*化が報告されています

ASH2024ポスター発表より抜粋

ASH2024：第66回アメリカ血液学会年次総会（American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition）・2024年12月7日～10日開催

組換えタンパク質（BTK変異体）を用いた実験結果

左記3次元棒グラフでは、棒グラフが長い程、BTKの阻害効果が弱いことを示しています

- ibrutinibやpirtobrutinibは、多くの耐性変異BTKに対して弱い阻害効果しか示しませんでした
- docirbrutinib (AS-1763) は、試験したすべての
- 変異BTKに対して強い阻害効果を示しました

docirbrutinib (AS-1763) は、既存BTK阻害剤に対して薬剤耐性*となった患者に対しても効果が期待されます

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る

Safety Profile

フェーズ1b試験 初期結果
ASH2024発表データ

Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)	All Doses and Pts (n=15)			
	Any		Treatment-related	
	Any Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
≥15%				
Dizziness	9 (60%)	0	2 (13%)	0
Headache	6 (40%)	0	1 (7%)	0
Nausea	5 (33%)	0	2 (13%)	0
Neutrophil count decreased	5 (33%)	2 (13%)	4 (27%)	2 (13%)
Blood creatinine increased	4 (27%)	0	0	0
Fatigue	4 (27%)	0	1 (7%)	0
Abdominal pain	3 (20%)	0	0	0
Anemia	3 (20%)	0	1 (7%)	0
Constipation	3 (20%)	0	1 (7%)	0
Cough	3 (20%)	0	0	0
Fever	3 (20%)	0	0	0
Myalgia	3 (20%)	0	0	0
TEAEs of Special Interest				
Bruising ^a	2 (13%)	0	1 (7%)	0
Hemorrhage ^b	1 (7%)	0	1 (7%)	0

docirbrutinibは、少数の患者様を対象とした初期試験では、Grade3以上の副作用が少ないことが示唆された。今後拡大パートで症例数を増やし、安全性が高いことを証明していく予定

参考データ : ibrutinibおよびzanubrutinibのsafety Profile

Table 2. Adverse Events that Occurred during Treatment (Safety Population).*

Event	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
	<i>number of patients (percent)</i>	
≥1 adverse event	318 (98.1)	321 (99.1)
Grade ≥3 adverse events	218 (67.3)	228 (70.4)
Grade ≥3 adverse events reported in >2% of the patients in either trial group		
Neutropenia	52 (16.0)	45 (13.9)
Hypertension	48 (14.8)	36 (11.1)
Covid-19–related pneumonia	23 (7.1)	13 (4.0)
Covid-19	22 (6.8)	16 (4.9)
Pneumonia	19 (5.9)	26 (8.0)
Decreased neutrophil count	17 (5.2)	14 (4.3)
Syncope	9 (2.8)	4 (1.2)
Thrombocytopenia	9 (2.8)	12 (3.7)
Anemia	7 (2.2)	8 (2.5)
Atrial fibrillation	6 (1.9)	12 (3.7)
Increased blood pressure	4 (1.2)	10 (3.1)
Serious adverse events		
All serious adverse events	136 (42.0)	162 (50.0)
Events leading to dose reduction	40 (12.3)	55 (17.0)
Events leading to dose interruption	162 (50.0)	184 (56.8)
Events leading to treatment discontinuation	50 (15.4)	72 (22.2)
Events leading to death	33 (10.2)	36 (11.1)

* The safety population consisted of all the patients who received at least one dose of a trial drug. Shown are all adverse events with an onset from the time of the first dose of trial drug up to 30 days after the last dose of trial drug or to the day before initiation of a new therapy for chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, whichever occurred first. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

J.R. Brown et al., N ENGL J MED 388;4 Jan 26, 2023

ibrutinibに薬剤耐性*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	作用機作	変異体に対する効果	G3以上の副作用	開発会社	開発段階
pirtobrutinib (LOXO-305)	非共有結合型 BTK阻害剤	T474I,L528w等の変異に無効	比較的少ない	Lilly (Loxo)	承認/P3
nemtabrutinib (ARQ 531)	非共有結合型 BTK阻害剤	ある程度有効	有り	Merck (ArQule)	P3
NX-5948	BTK分解剤	各種変異体に有効	比較的少ない	Nurix	P1
BGB-16673	BTK分解剤	各種変異体に有効	有り	BeiGene	P1
docirbrutinib (AS-1763)	非共有結合型 BTK阻害剤	各種変異体に有効	前ページ参照	Carna	P1

docirbrutinibは、前臨床試験で各種BTK変異体の活性を阻害することが示されている。今後、拡大パートで、変異を有する患者様への有効性、副作用が少ないことを証明し、他剤との差別化を図っていく。

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る

既存のBTK阻害剤の投与が中止にいたるのは不耐*によるところが大きい

米国では、約41%の患者がibrutinibによる治療を断念している
その半数が副作用（心房細動、出血等）による中止であることが報告されている

ibrutinib 投与中止の理由	CLL発症後、最初の 治療における投与	再発後の投与
副作用	63.1%	50.2%
疾患の進行	15.8%	20.9%
その他	21.1%	28.9%

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

*不耐： 投与した薬剤の副作用に患者が耐えられなくなり、投与継続が困難になること

docirbrutinib (AS-1763) は現時点で副作用による投与中止症例は報告されていない

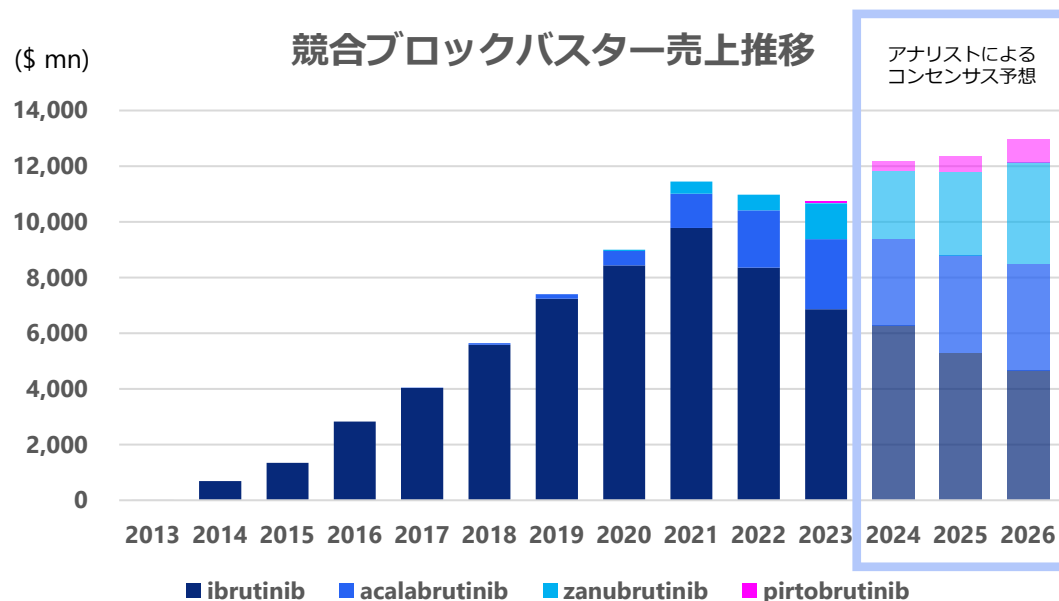


安全性の高い薬剤プロファイルを示していることから、患者にとって有効な選択肢となり得ることを示唆



現在, BTK阻害剤として、
ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib、 pirtobrutinibが使用されており
市場規模は1.5兆円を超えている

- 副作用が軽減されたacalabrutinib、zanubrutinib、pirtobrutinibが、ibrutinibから市場を奪っている
- ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib、pirtobrutinibが効かなくなる薬剤耐性*変異型BTKが出現しており、対応が求められている



Source: Clarivate

docirbrutinibの戦略

- 高い安全性を武器に、不耐*患者を獲得していく
- 幅広い変異型BTKに対する効果を武器に、既存薬が効かなくなった患者を獲得していく

*不耐： 投与した薬剤の副作用に患者が耐えられなくなり、投与継続が困難になること
 *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る

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することにより

自己免疫性炎症疾患の治療を目指す経口剤

臨床試験

フェーズ1試験（健康成人対象、オランダ）を完了

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が確認され、フェーズ2への移行が支持された

現況

- ✓ 他のBTK阻害薬との差別化に重要な非臨床試験を実施
期待通りの良好な結果を入手
- ✓ パートナリング活動を実施中



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試験完了
- ライセンスアウトもしくは共同開発を目指す
- 他のBTK阻害薬との差別化に重要な非臨床試験を実施



2024年2月開示資料からの主な変更点
 ・他のBTK阻害薬との差別化に重要な非臨床試験を実施

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)が有効性及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)



（開発コード：AS-0871）

他のBTK阻害薬との差別化に重要な非臨床試験（胚・胎児発生毒性試験）を実施し、薬剤に起因する胎児の異常は確認されませんでした

- 胚・胎児発生毒性試験において催奇形性*が認められなかった
- 慢性特発性蕁麻疹 (CSU) 患者様のニーズを満たす新規治療薬として、今後も慎重かつ精力的に開発を推進いたします

既存のBTK阻害剤の多くは、催奇形性*が認められるため女性への使用が制限されます

sofnobrutinib (AS-0871) は、ウサギ・マウス胚・胎児発生毒性試験において、母体及び胎児に薬物起因性の異常がなく、催奇形性が認められていないことから、より広い範囲の患者に対する治療の選択肢となることが期待されます

*催奇形性 : 妊娠中に薬剤を服用した場合に胎児に奇形を起こす性質



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、2025年に承認申請が予定されている*

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

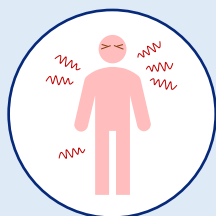
ビジネスチャンス

- 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 (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

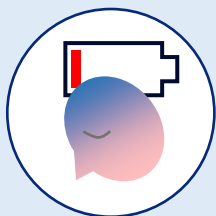
慢性特発性蕁麻疹は慢性的な痒み、膨疹、血管性浮腫などの症状が6週間以上続く消耗性の皮膚疾患

症状

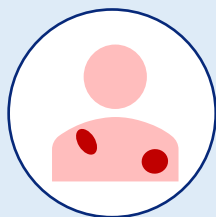
CSUを誘発する特定の外部刺激はないものの、免疫系が関係している可能性がある



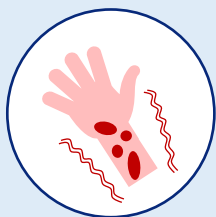
突発的に症状が現れ、再発を繰り返す



慢性的で消耗性6週間以上継続



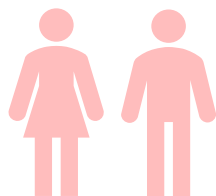
膨疹



痒み

- ✓ 約半数のCSU患者において、抗ヒスタミン薬の効果が不十分
- ✓ 根治的治療がない
- ✓ 重症度の高い患者さんは、生活の質 (QoL) が著しく低下し、消耗性の症状に苦しんでいます

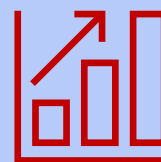
患者数



2.8 百万人

CSUと診断された患者数
(主要7市場)

市場規模



28億ドル

2020年、主要7市場

- ✓ CSUは世界人口の約1%が罹患している疾患

- ✓ 主要7市場におけるCSUの市場規模は、2030年には80億ドルになると予想されている

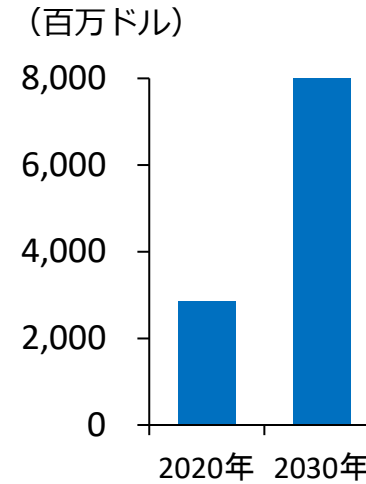
<https://www.delveinsight.com/>
Source: Clarivate

優先的に開発を進める疾患

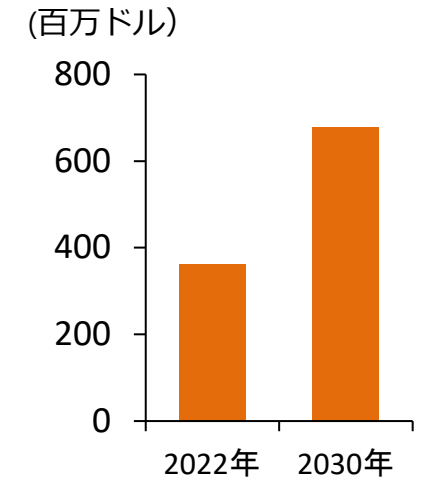
疾患名	患者数
CSU	<ul style="list-style-type: none"> 患者数：2.8百万人* 世界で76百万人が罹患
天疱瘡	<ul style="list-style-type: none"> 患者数：4万人*

*主要7市場

CSU
市場予測



天疱瘡
市場予測



適応拡大の可能性のある疾患

疾患名	患者数	市場規模予測
全身性エリトマトーデス	世界の全身性エリトマトーデス患者数は10万人当たり15.87~108.92人	2030年までに35億ドルに拡大
多発性硬化症	2016年には、世界の多発性硬化症患者数は2.2百万人と推定されており、有病率は10万人当たり30.1人	2031年までに340億ドルに拡大
関節リウマチ	世界で18百万人が関節リウマチに罹患	2030年までに700億ドルに拡大

<https://www.delveinsight.com/>
<https://www.databridgemarketresearch.com/>
<https://ard.bmj.com/>
<https://straitresearch.com/>
<https://www.skyquestt.com/>
<https://www.who.int/>
 Ann Rheum Dis 2023;82:351-356
 Lancet Neurol 2019; 18: 269-85
 Source: Clarivate



概要

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

臨床試験 の概況

固形がん及び血液がん患者を対象とした
フェーズ1試験（日本）を実施中

- ✓ 固形がん 用量漸増パートを完了
用量拡大パートの患者募集を開始（2025年1月）
- ✓ 血液がん 用量漸増パートを実施中

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
- がん研有明病院（固形がん：拡大パートから参加）



monzosertib (AS-0141) : がんを対象に開発

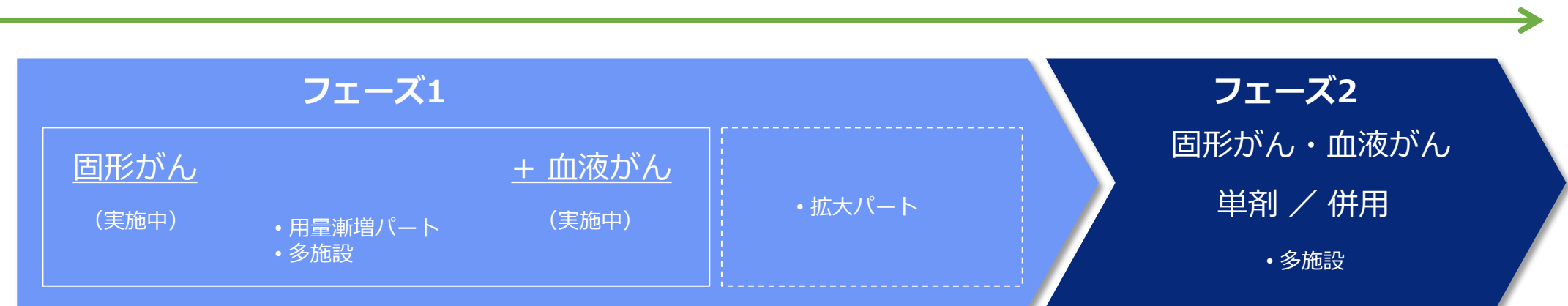
- 低分子CDC7阻害剤
- 高いキナーゼ選択性
- ファーストインクラスの可能性
- 経口投与可能
- 様々ながん種のがん細胞の増殖を強く阻害
- 各種ヒト腫瘍移植動物モデルにおいて優れた抗腫瘍効果
- 日本で固形がん及び血液がん患者を対象としたフェーズ1試験を実施中
固形がん 用量拡大パートの患者募集を開始（2025年1月）
血液がん 用量漸増パートを実施中

2021年

2022年

2023年

2026年

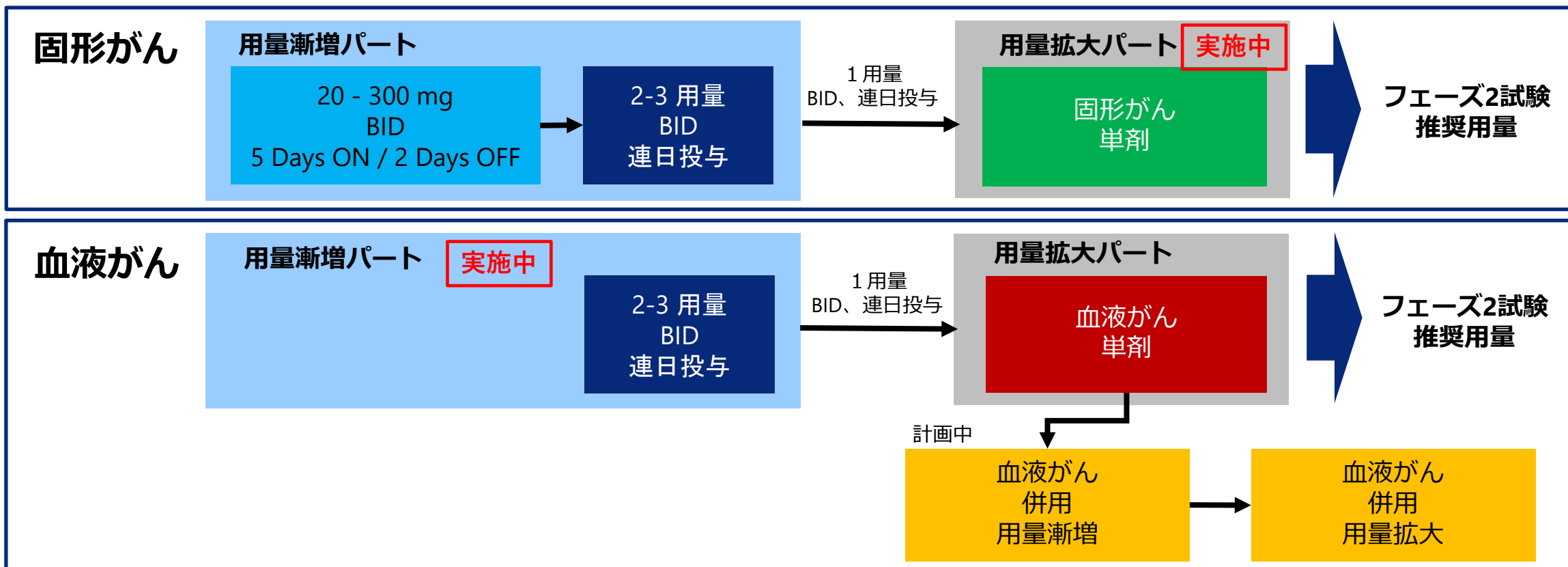


2024年2月開示資料からの主な変更点

- ・フェーズ1試験 固形がん 用量拡大パートの患者登録を開始（2025年1月）
- ・フェーズ1試験 血液がん 用量漸増パートを実施中

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 BID以上で薬力学的作用を確認



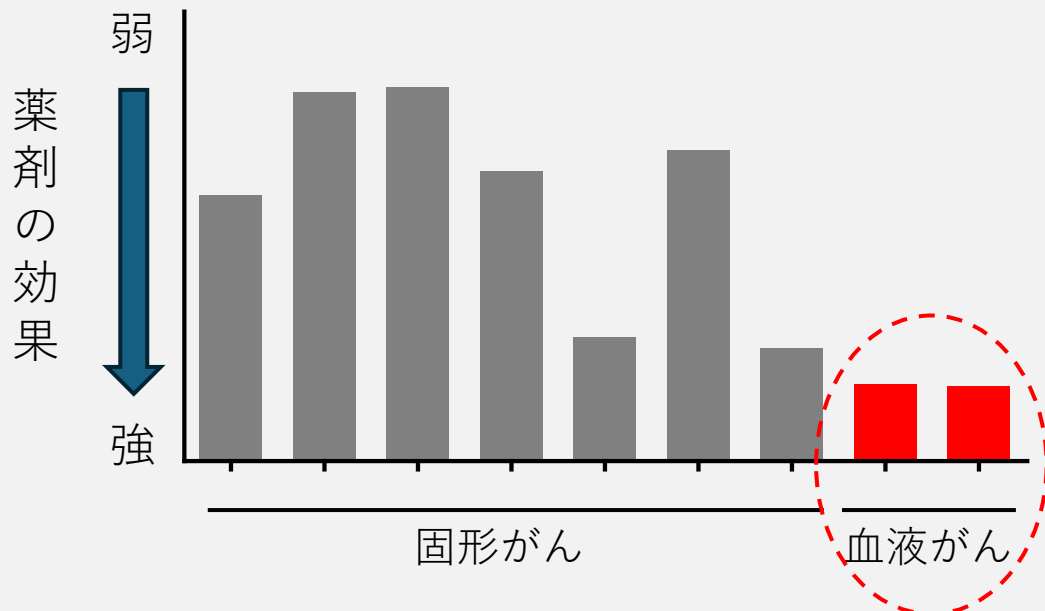
*BID: 1日2回、5 Days ON / 2 Days OFF: 5日投与・2日休薬

(開発コード : AS-0141)

非臨床試験



monzosertib (AS-0141) の
各種がんの35細胞株に対する増殖抑制効果
(各バーは1~7種類の細胞株の平均値を表す)



✓ monzosertib (AS-0141) は血液がんに対して高い抗腫瘍効果を示すことを動物モデルでも確認

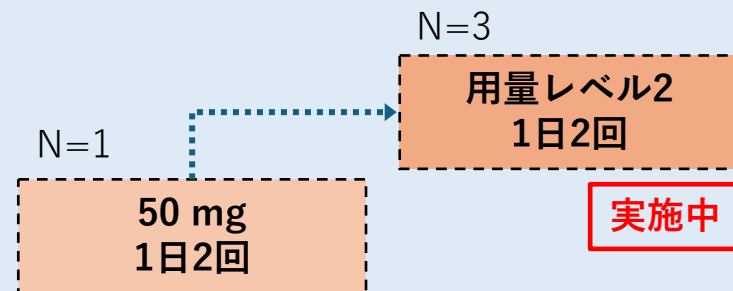
フェーズ1試験



対象 : 進行・再発・難治性又は遠隔転移を伴う
悪性腫瘍患者

血液がん患者を対象とした用量漸増パートを
2024年に開始

50 mg BIDを投与された1名の患者で安全性・忍容性が確認
されたため、現在、固形がんで決定された拡大パートの用量
に移行し、1名の患者に投与を開始





(開発コード : AS-0141)

AML (急性骨髄性白血病) の標準治療として使用されている薬剤の一つであるvenetoclax (BCL2阻害剤) とmonzosertibの併用効果をヒト AML細胞株である MV-4-11細胞を用いて検討

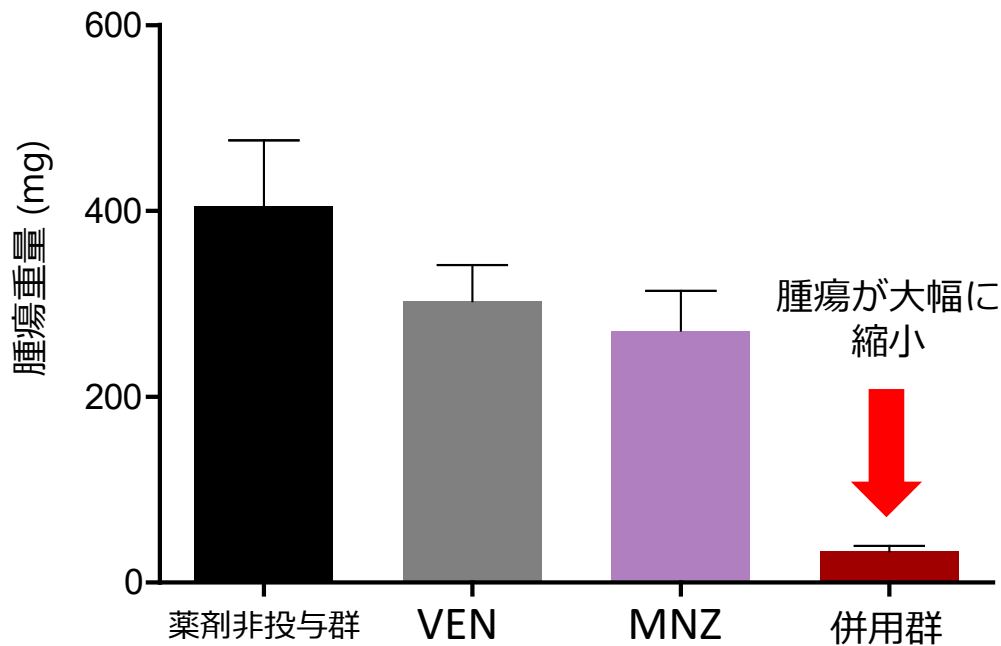
AACR2024ポスター発表データから作成

AACR2024 : アメリカ癌学会年次総会

(American Association for Cancer Research Annual Meeting 2024)

MV-4-11細胞を移植したマウスモデル

治療18日目の腫瘍重量



VEN: venetoclax (10 mg/kg, 1日1回)
MNZ: monzosertib (60 mg/kg, 1日2回)
週5日の経口投与

venetoclaxにmonzosertibを組み合わせることにより、非常に強い抗腫瘍効果が発揮されることが示されました



フェーズ1試験 固形がん : 用量漸増パート

5投2休*の投与方法において、反復投与による安全性上の懸念が少ないことが判明したため、薬効の最大化を目的として、CDC7の持続的な阻害を可能とする連日投与に変更しました（休薬なし）

- 100 mg BID（1日2回）の連日投与まで安全性、忍容性が確認され、当該用量を最大耐用量（MTD）といたしました
- 用量拡大パートは、MTDより一段低い用量 80 mg BIDで実施することといたしました
- 有効性評価が可能な患者10名のうち、6名がSD（安定）を達成しました
- 50 mg BIDの連日投与を受けている1名はLong SD（6ヶ月を超える長期安定）を達成しました

用量	投与スケジュール	患者数	用量制限毒性
50 mg BID	連日	3	0
80 mg BID	連日	4	0
100 mg BID	連日	3	0

用量漸増パートを完了し、用量拡大パートを実施中

*5日投与・2日休薬



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675億円)	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	

*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150円/ドルで換算



パートナー



Gilead Sciences, Inc. (ギリアド社) にライセンスアウト (2019年6月)

– 開発・商業化にかかる全世界における独占的な権利を供与 –

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

臨床候補化合物 : GS-9911

対象疾患 : がん (免疫療法)

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

固形癌患者を対象としたフェーズ1試験を実施中

ギリアド社から開発状況に関する報告を受領し、順調に進捗していることを確認 (12月)

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）
- ✓ 2024年については、国内のタンパク質販売、プロファイリングサービスが堅調に推移したものの海外が低調に推移
 - ・ 米国、欧州の大口顧客において、研究の進展或いはプロジェクトの終了によりキナーゼタンパク質を使用しないフェーズに入ったことによる影響
 - ・ 中国において、経済低迷や米国による中国バイオ企業との取引制限が影響、また、一部のCROがキナーゼの自社製造を始めたため、需要の減少が継続

*** 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



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

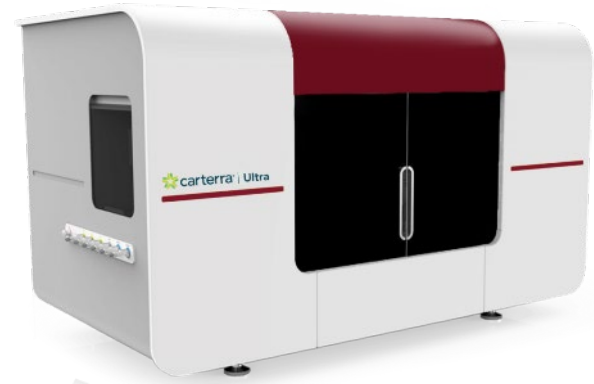
プロファイリングサービス

- 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^{XT}及びUltraの開発に成功
- このシステムと当社ビオチン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^{XT}及びUltra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^{XT}及びUltra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（現Revvity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2024年末をもって終了した。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。



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2024年5月に開始
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 (Sino Biological、中)、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の製造技術により、品ぞろえや品質において圧倒的な競争優位性を有している
- 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）
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 docirbrutinibu(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
実績	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 導出 J&J (2015) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 導出 Sierra Oncology (2016) ✓ 共同研究 住友ファーマ(2018) ✓ 導出 Gilead (2019) ✓ 導出 BioNova (2020) ✓ 臨床試験開始 sofnobrutinib (2020) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 導出 Fresh Tracks Therapeutics (2022) ✓ 1stマイルストーン BioNova (2022) ✓ 1stマイルストーン Gilead (2021) ✓ 2ndマイルストーン Gilead (2023) ✓ 臨床試験開始 docirbrutinib (2021) ✓ 臨床試験開始 monzosertib (2021) 	

<創薬事業>

- docirbrutinib(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
- 新たな導出による契約一時金の獲得及び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)	2024年 実績	2024年 期初 通期計画	2024年 12/19修正 通期計画	期初計画からの差異要因
売上高	636	925	630	
創薬支援	636	925	630	<ul style="list-style-type: none"> 国内のタンパク質販売及びプロファイリングサービスは堅調に推移 米国、欧州の大口顧客において、研究の進展或いはプロジェクトの終了によりキナーゼタンパク質を使用しないフェーズに入ったことによる影響 中国において、経済低迷や米国による中国バイオ企業との取引制限が影響、また、一部のCROがキナーゼの自社製造を始めたため、需要の減少が継続
創薬	—	—	—	
営業損益	△2,076	△2,201	△2,153	
創薬支援	△34	229	△38	
創薬	△2,041	△2,431	△2,115	<ul style="list-style-type: none"> 開発段階プログラムへの積極的な投資を継続
経常損益	△2,080	△2,208	△2,168	
当期純損益	△2,178	△2,225	△2,180	
研究開発費	1,886	2,309	1,965	<ul style="list-style-type: none"> docirbrutinib (AS-1763) フェーズ1b試験が順調に進捗 docirbrutinib (AS-1763) およびmonzosertib (AS-0141)の臨床試験費用、治験薬製造関連費用を中心に、開発段階プログラムへの積極的な投資を継続

(注) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(百万円)	2024年実績	2025年計画	2026年～2029年見通し
売上高	636	722	
創薬支援	636	722	安定的な売上の維持
創薬	—	—	マイルストーン収入、一時金収入による売上
営業損益	△2,076	△2,133	
創薬支援	△34	83	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	△2,041	△2,216	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	△2,080	△2,137	
当期損益	△2,178	△2,147	

(百万円)	2024年実績	2025年計画	2026年～2029年見通し
研究開発費	1,886	2,059	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*	13	7	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、2025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。

事業		達成目標		
		2024年目標	2024年実績	2025年目標
創薬	docirbrutinib (AS-1763)	<ul style="list-style-type: none"> □ Ph1b 用量漸増パートの途中結果発表 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ Ph1b 用量漸増パートの途中結果発表 欧州血液学会（EHA2024、6月）及びアメリカ血液学会（ASH2024、12月）において、Ph1b初期結果を発表 	<ul style="list-style-type: none"> □ フェーズ1b試験用量拡大パートの推進及び途中経過の発表
	sofnobrutinib (AS-0871)	<ul style="list-style-type: none"> □ 導出活動の推進 	<ul style="list-style-type: none"> ☑ 導出活動の推進 	<ul style="list-style-type: none"> □ 導出もしくは共同開発
	monzosertib (AS-0141)	<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 	<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 固形がん拡大パート患者募集開始（2025年1月） 	<ul style="list-style-type: none"> □ フェーズ1試験の推進及び開発対象がん種の選択
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、ヨーロッパ、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

☑ 達成
□ 未達もしくは目標

バランスシート of 状況 (連結)

- 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。

(百万円)	2023年 12月期	2024年 12月期	増減額	主な増減理由
流動資産	4,191	2,737	△1,453	現金及び預金△780 売掛金△701
現金及び預金	2,889	2,108	△780	
固定資産	158	34	△124	
資産合計	4,349	2,772	△1,577	
流動負債	375	222	△152	1年内返済予定の長期借入金△100 未払金△38
固定負債	96	73	△22	
負債合計	472	296	△175	
純資産合計	3,877	2,475	△1,402	増資による資本金等の増加 + 371 利益剰余金△2,178
負債・純資産合計	4,349	2,772	△1,577	



Athos* を割当先とする第三者割当増資 5月及び10月に、2回実施

* Athos Capital Limited (Athos) が運用するファンド
Athos Asia Event Driven Master Fund

払込日	2024年5月31日	2024年10月11日
払込金額の総額	362百万円	378百万円
資金使途	docirbrutinib (AS-1763) 及びmonzosertib (AS-0141) の開発費用	

今後の資金調達

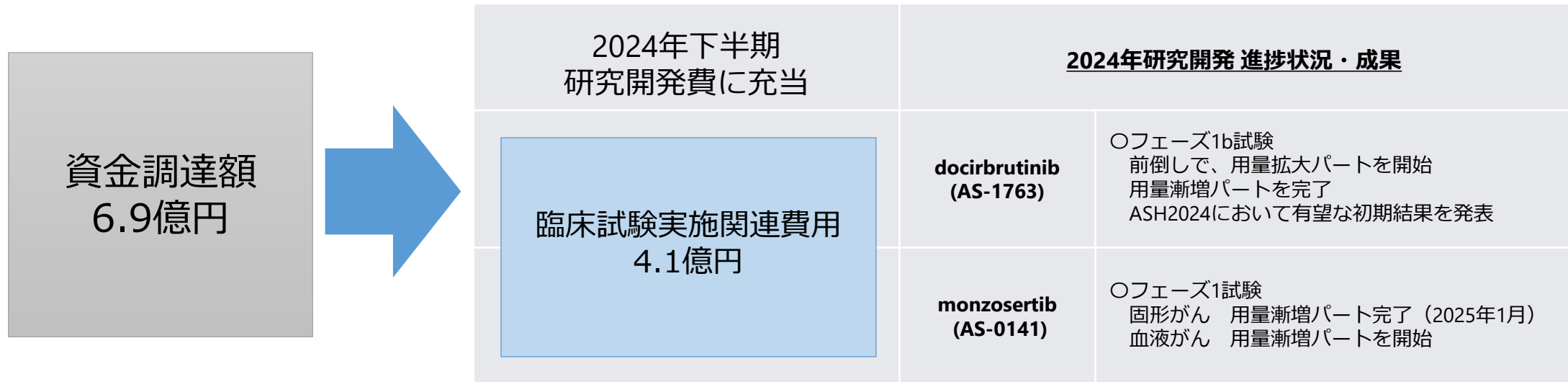
当社の最重点テーマであるdocirbrutinib (AS-1763) の臨床試験を遅滞なく進めるために、必要に応じて資金調達を実施してまいります。調達方法については、現在色々な手法を研究しておりますが、その時点で最適、最善の方法を選び実施していく所存です



2024年度 資金調達額

	第三者割当増資	第三者割当増資	合計
払込日	2024年5月31日	2024年10月11日	
払込金額の総額	362百万円	378百万円	740百万円
調達資金の額	338百万円	354百万円	692百万円

資金充当状況



残額は、2025年の臨床試験実施関連費用に充当する予定です

- 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。

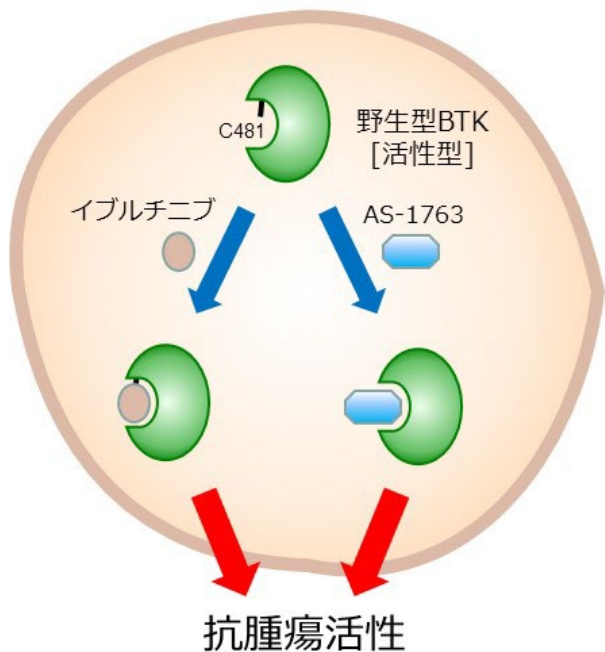
* その他のリスクは、有価証券報告書の「事業等のリスク」をご参照ください。



補足資料

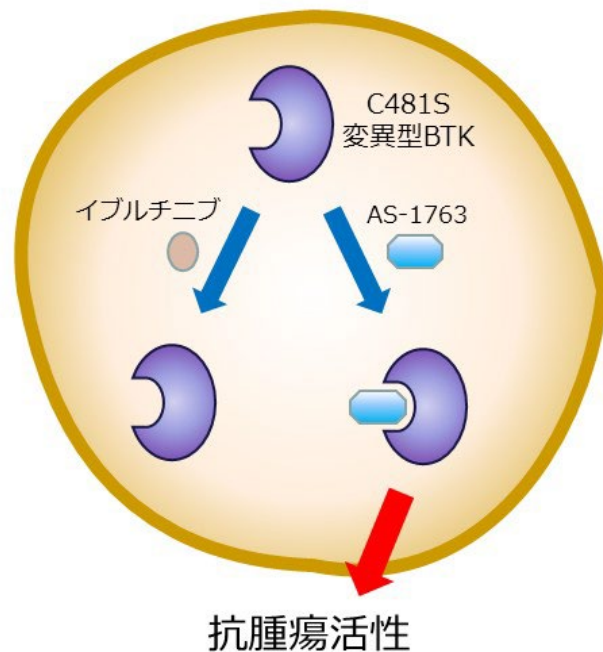


イブルチニブ感受性B細胞性腫瘍



イブルチニブ : ibrutinib

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.

◆ 細胞を用いた各種阻害活性評価

	IC ₅₀ (nM)	
	docirbrutinib (AS-1763)	ibrutinib
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

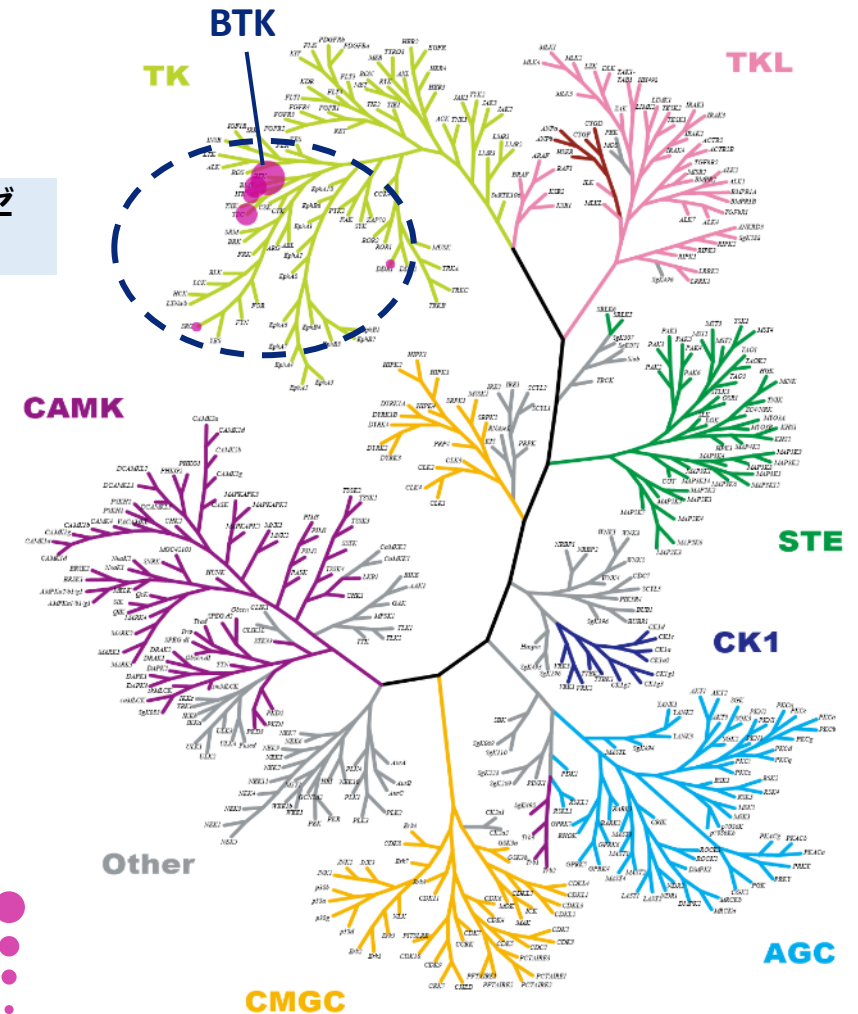
J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14129-14141.

◆ キナーゼ選択性プロファイリング

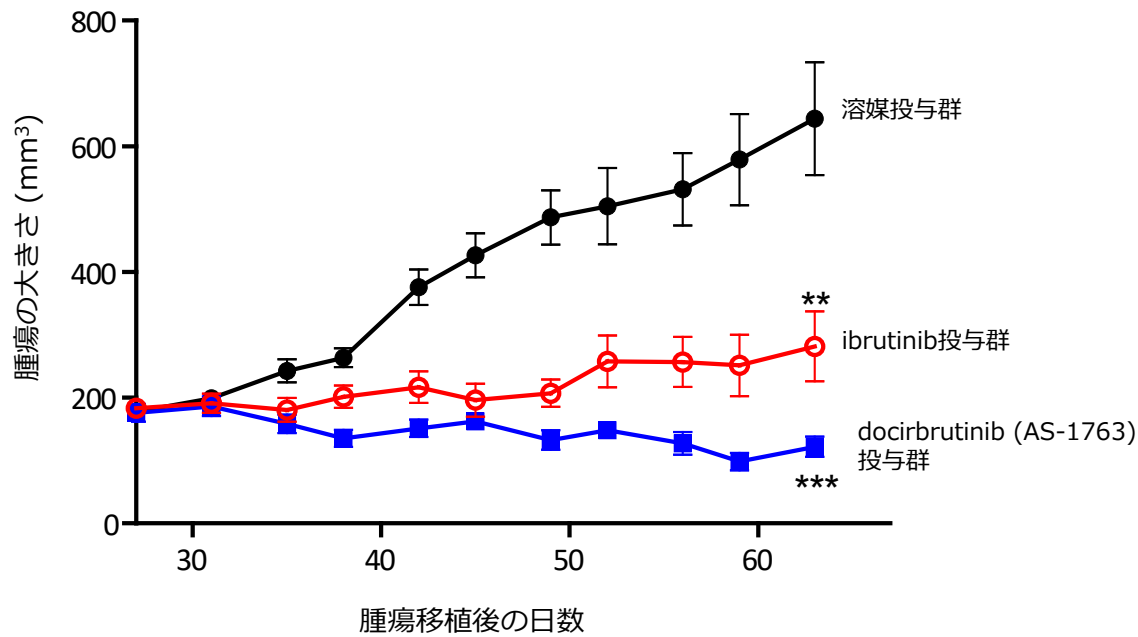
BTK以外に6キナーゼのみを阻害

50倍以上強い活性

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



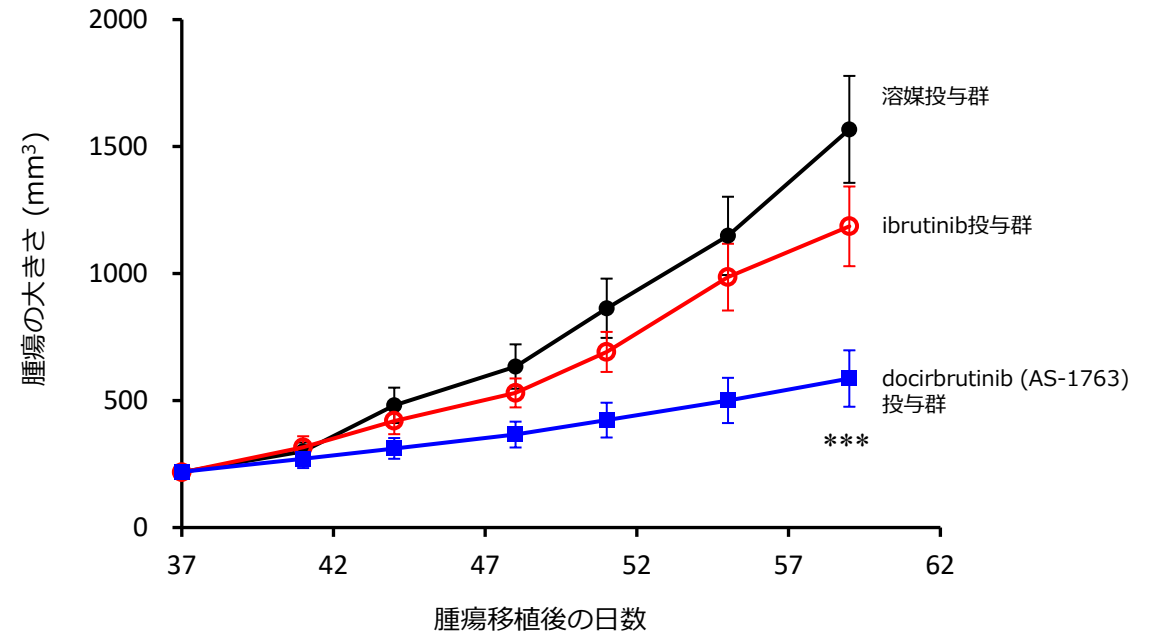
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



ibrutinib投与群 : 25 mg/kg QD
 docirbrutinib (AS-1763) 投与群 : 60 mg/kg BID

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

◆ ibrutinib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)

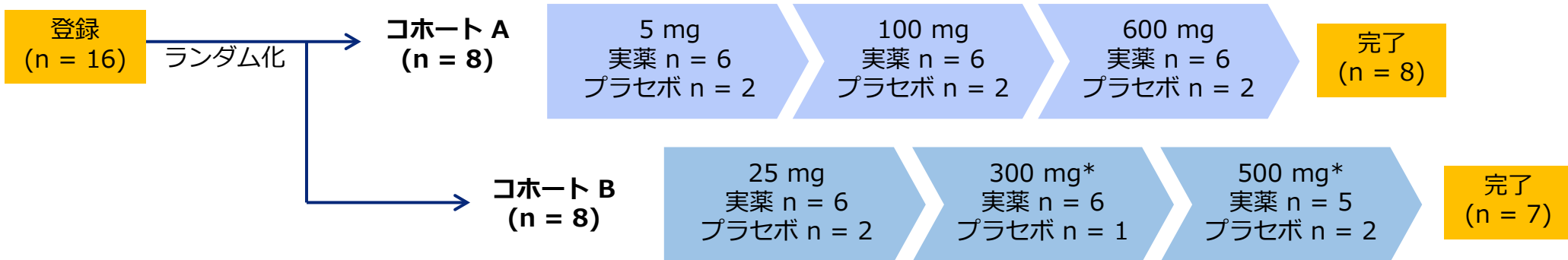


ibrutinib投与群 : 25 mg/kg QD
 docirbrutinib (AS-1763) 投与群 : 60 mg/kg BID

*** : 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

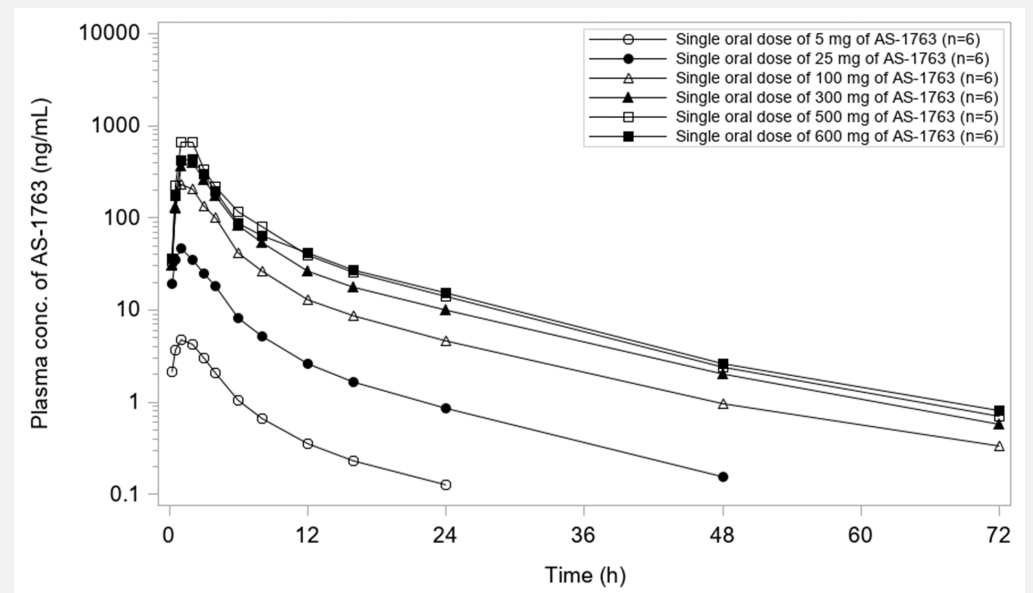
安全性および忍容性

- docirbrutinib (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

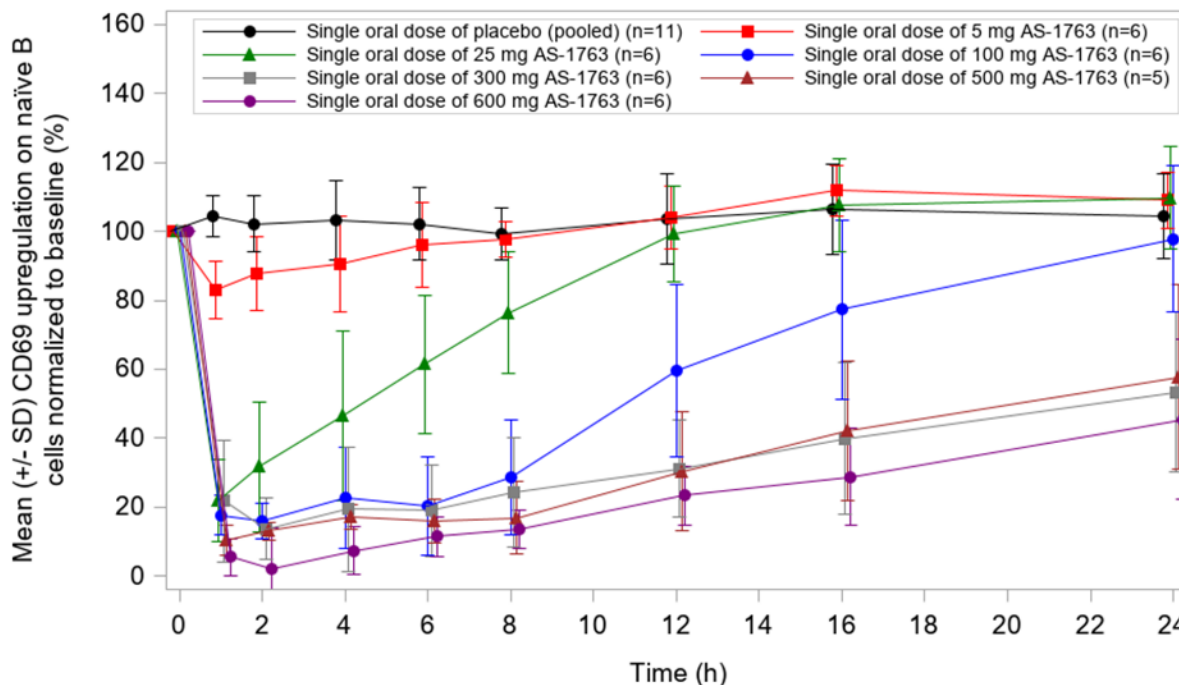
- PK評価において、薬剤経口投与後、docirbrutinib (AS-1763) の血中濃度は速やかに上昇し、その後、2相性で低下しました
(t_{max} 中央値 : 0.5~1.5時間、 $t_{1/2}$ 平均値 : 8.4~12.1時間)
- 暴露量は、500 mgまで概ね用量依存的に増加が確認されました

<docirbrutinib (AS-1763) の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移>

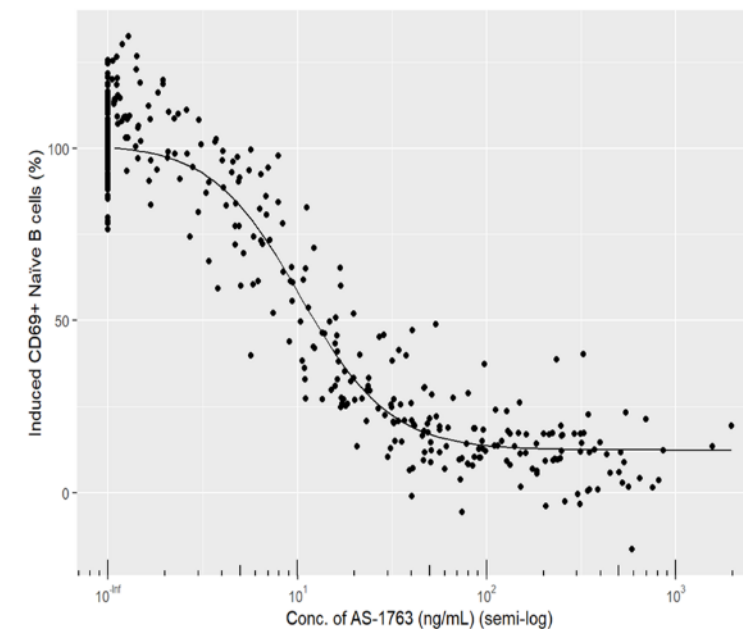


- 副次的に評価した薬力学の試験で、docirbrutinib (AS-1763) の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100～600 mgのdocirbrutinib (AS-1763) 投与後1～2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

<docirbrutinib (AS-1763) の単回投与後のB細胞活性化抑制活性>



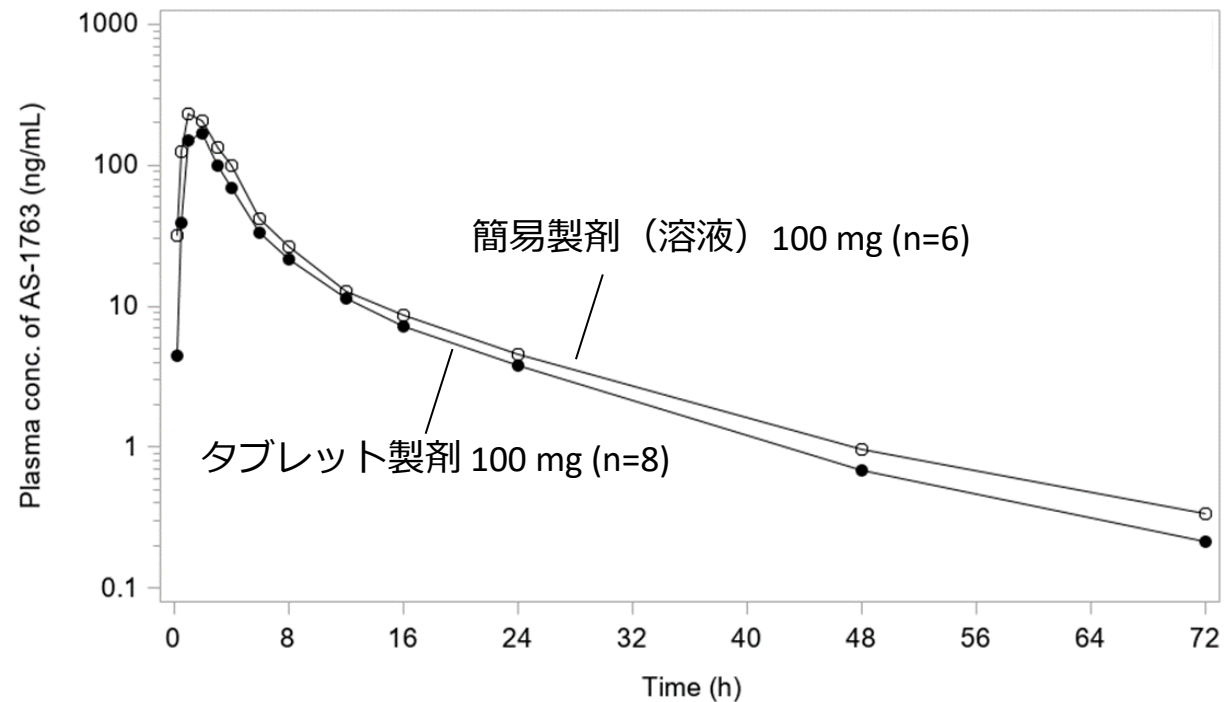
<PK-PD相関>





- 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、docirbrutinib (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

<docirbrutinib (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>



試験の目的

健康成人にdocirbrutinib (AS-1763) を単回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中のdocirbrutinib (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

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

- 血液中のdocirbrutinib (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docirbrutinib (AS-1763) を100 mg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docirbrutinib (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

◆ 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

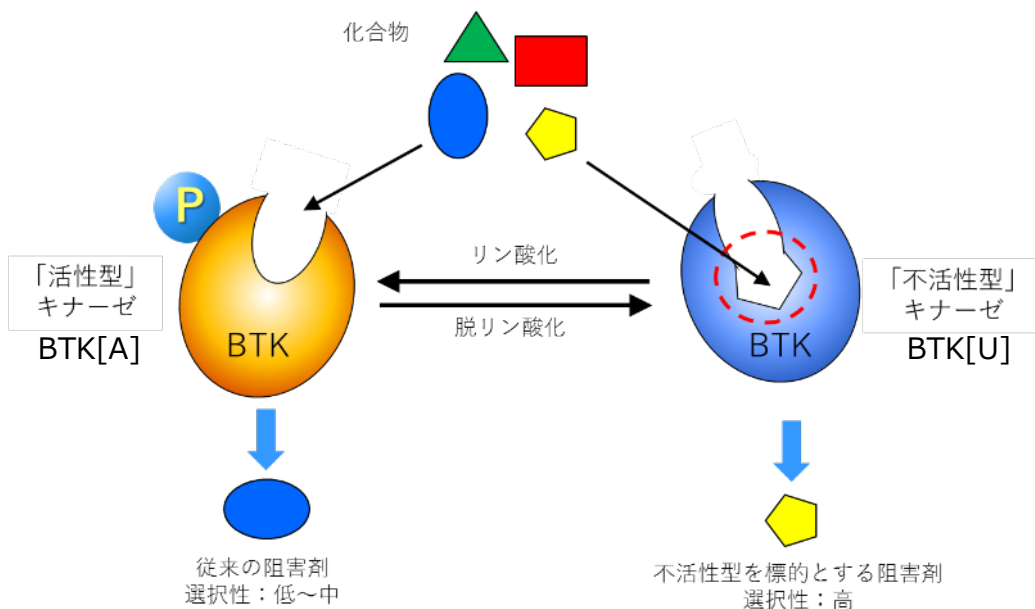


TR-FRET binding assay targeting unactivated form of Bruton's tyrosine kinase

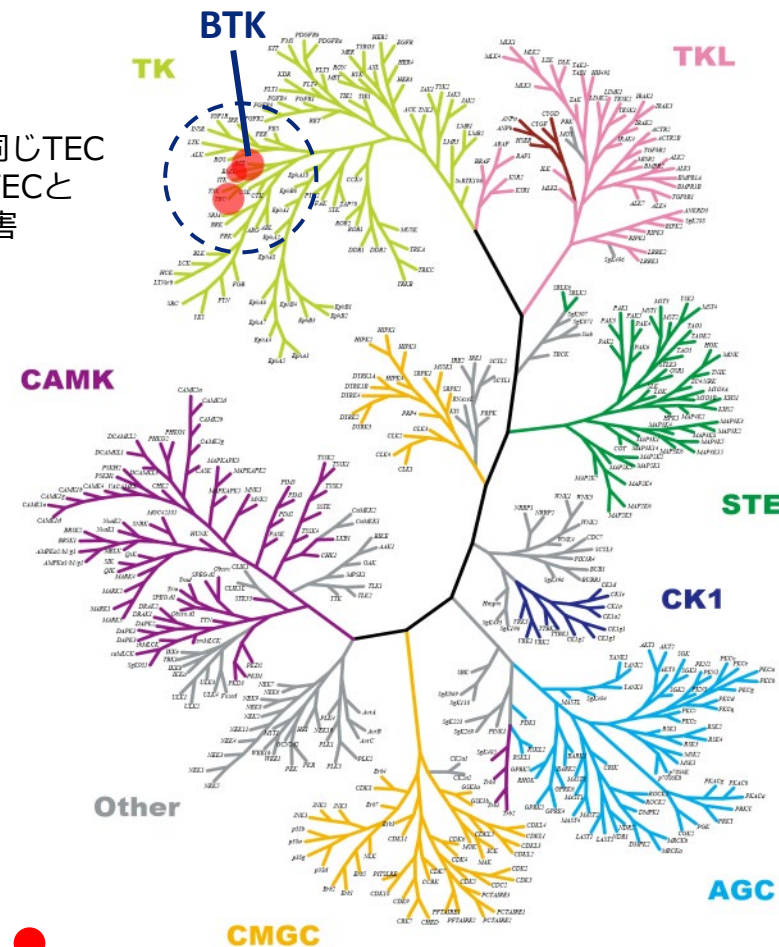
Tokiko Asami¹, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa
1Carina Biosciences, Inc., 4-1-1-1 Minatohara, Chuo-ku, Kobe 658-0047, Japan

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., 4-1-1-1 Minatohara, 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

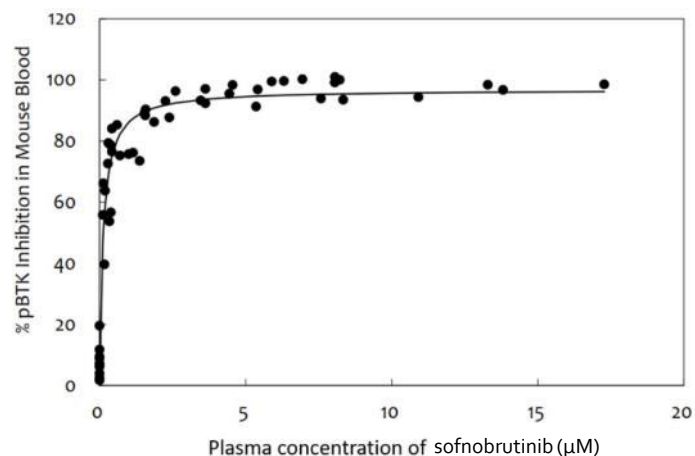
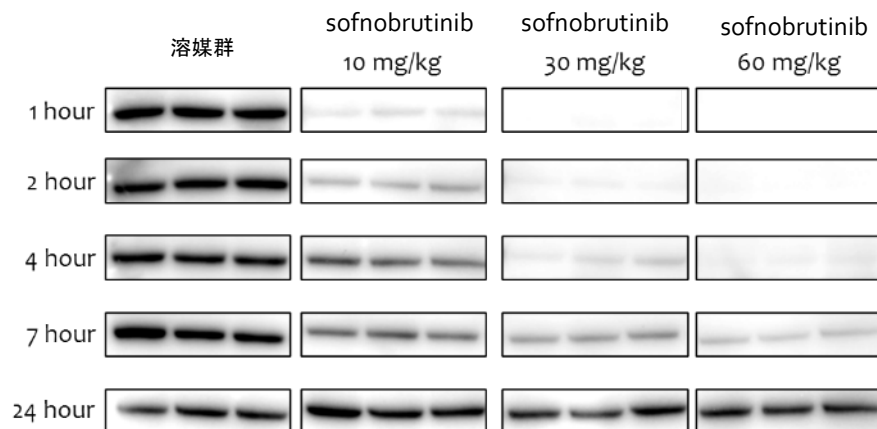


	BTK IC ₅₀ (nM)	
	BTK[A]	BTK[U]
sofnobrutinib (AS-0871)	3.4	0.3

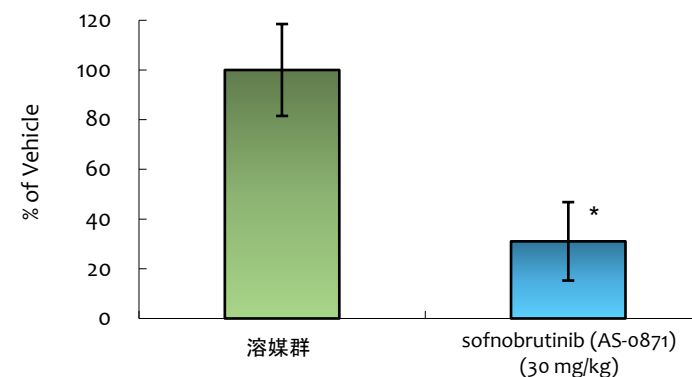
IC₅₀
 < 10 nM ●
 10 – 100 nM ●
 100 – 1000 nM ●

◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

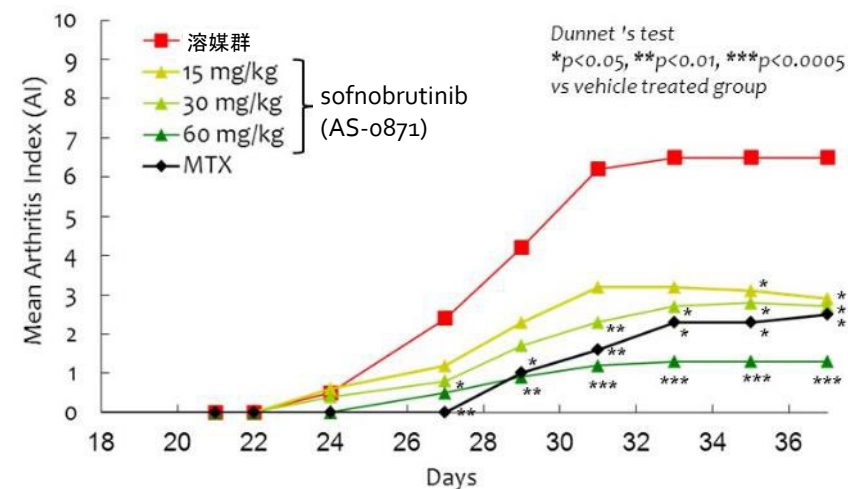
sofnobrutinib (AS-0871) をマウスに経口投与後、血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 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





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



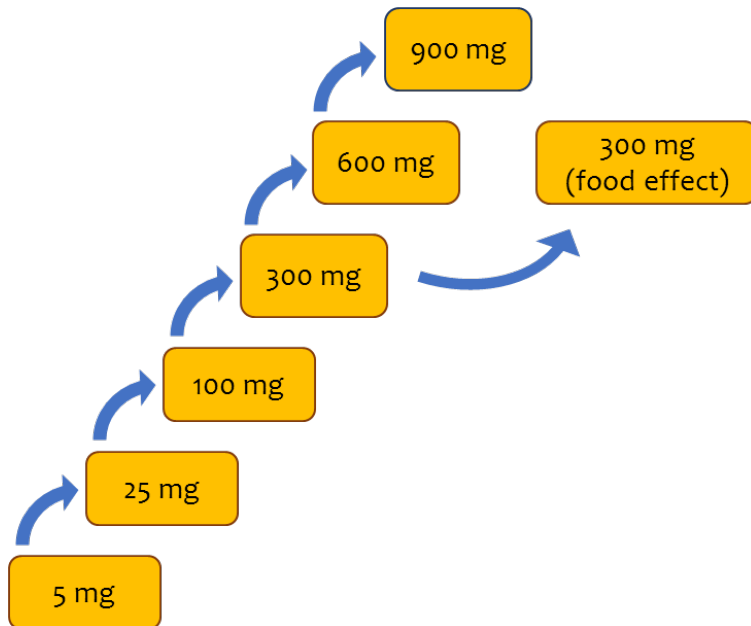
MADパート

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

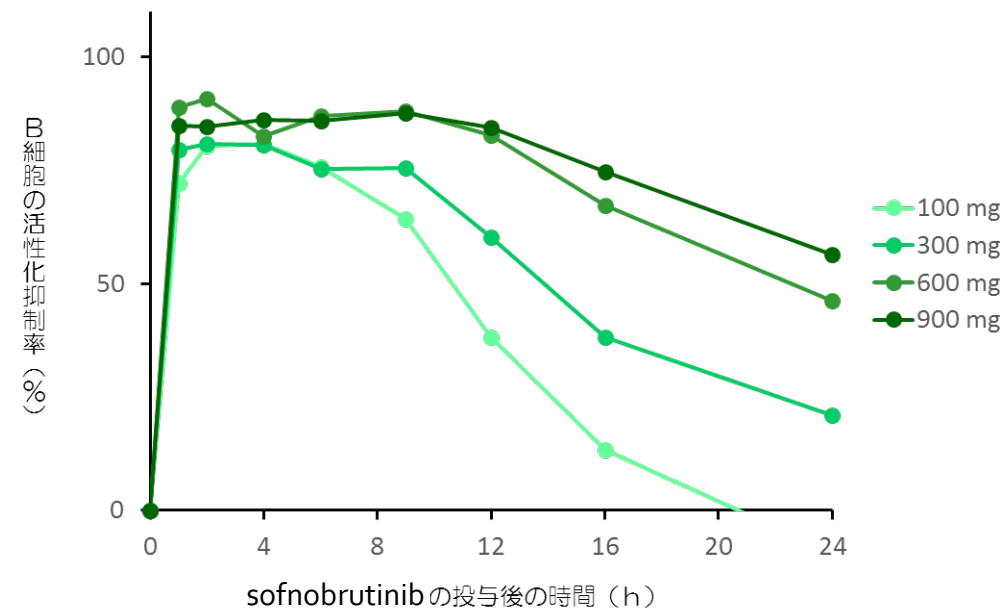
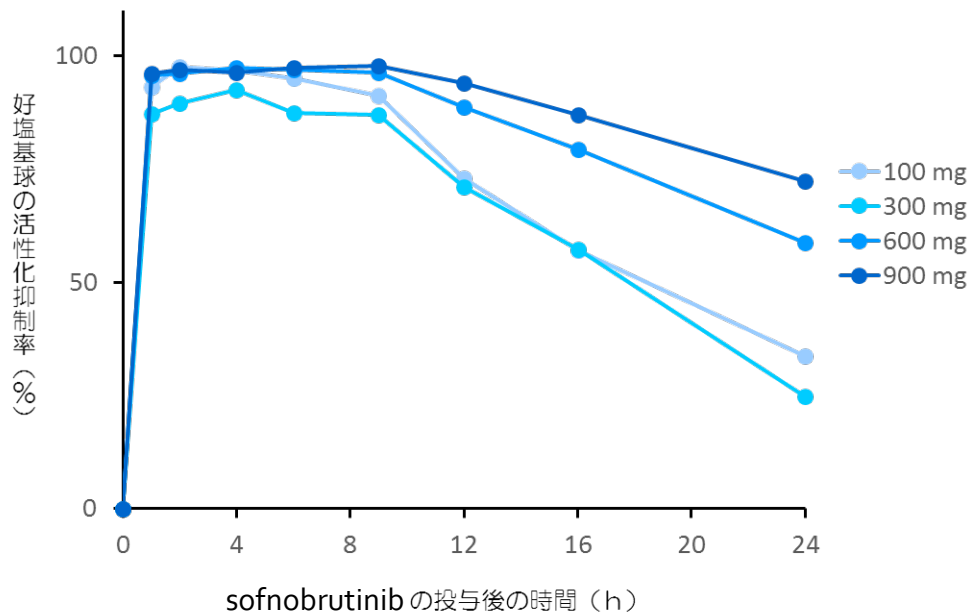
SAD 試験 (完了)

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

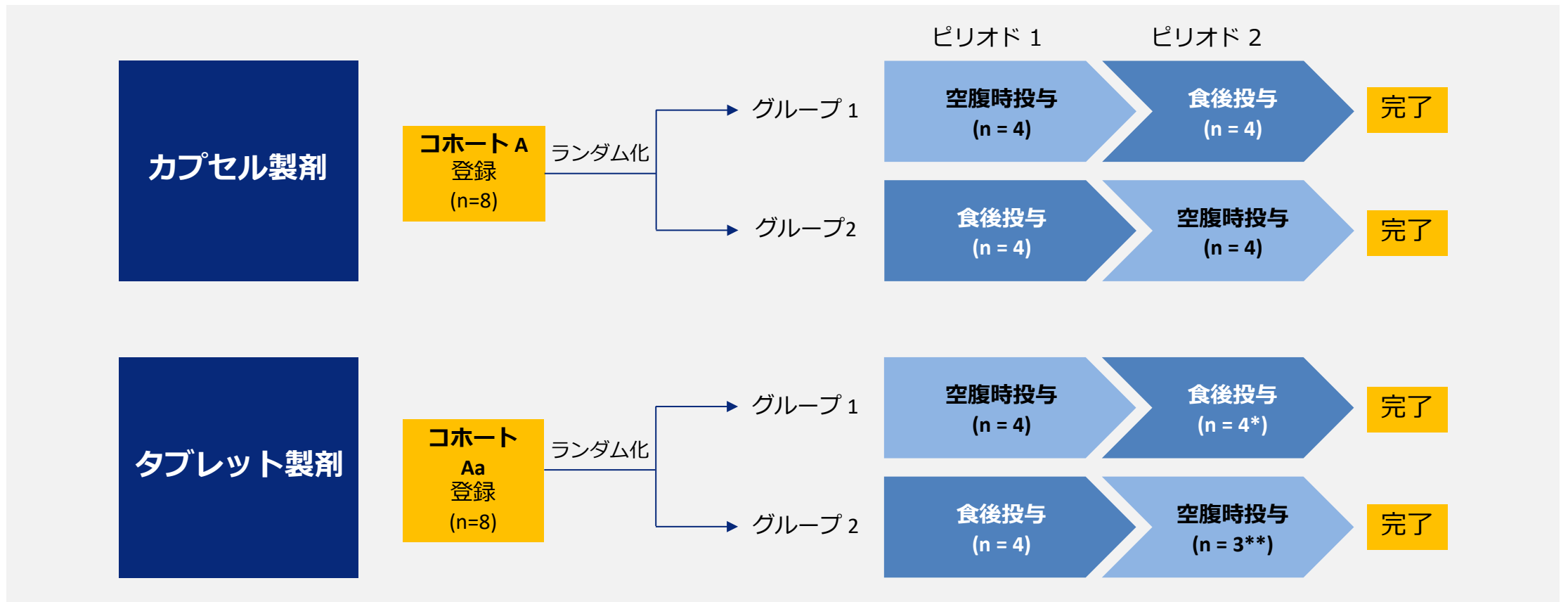


- 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- 薬物動態も良好
- 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- MAD試験は新製剤に切り替えて実施

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



- 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

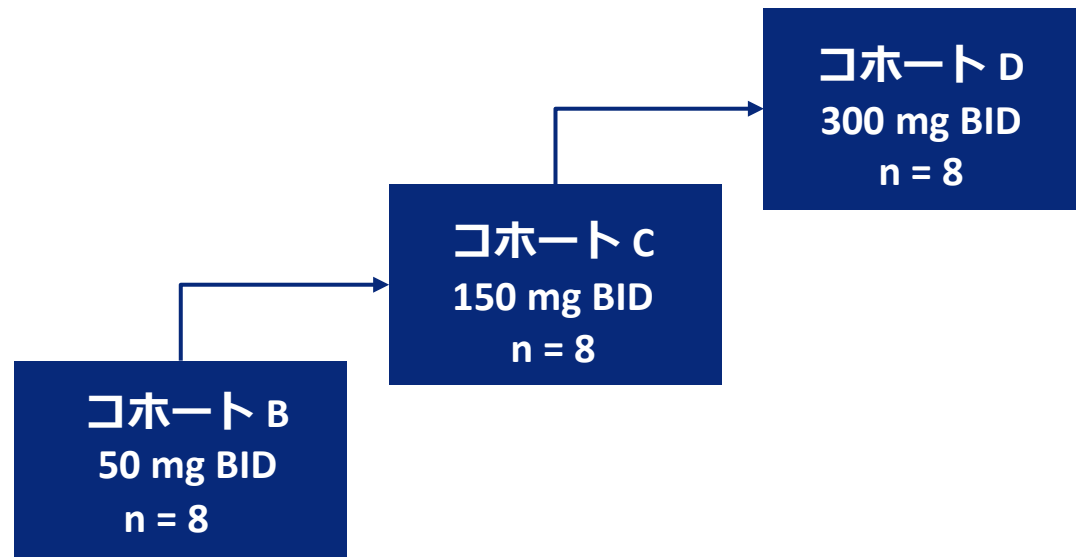


* 嘔吐した 1 名（治験薬との因果関係なし）の PK データは不採用

** 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 (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 (AS-0871) 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）

SAD試験の目的

健康成人にsofnobrutinib (AS-0871) を単回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中のsofnobrutinib (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

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

- 血液中のsofnobrutinib (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
- 100 mg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 (AS-0871) を50 mg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 (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

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 (AS-0871) 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

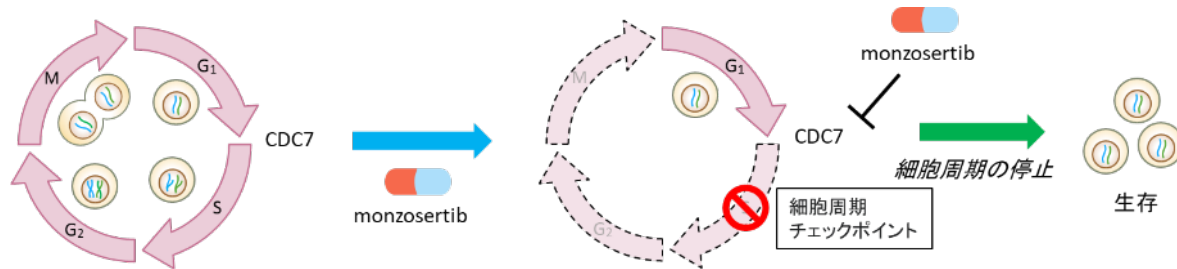
- 有害事象のほとんどは軽度
- 有害事象の頻度及び重症度について、用量依存的に増加する傾向は確認されず
- 投与用量に依存して血中薬物濃度が増加、良好な薬物動態プロファイルを確認
- sofnobrutinib (AS-0871) 150 mg BID及び300 mg BID投与群において、薬力学的作用の指標である好塩基球活性化を強力に阻害（90%以上）

**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**

CDC7キナーゼ阻害剤：monzosertib (AS-0141) の作用機序

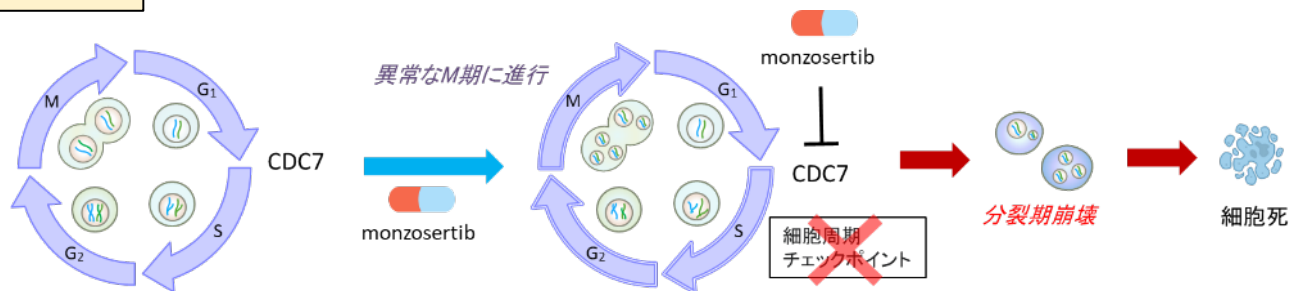
- ◆ CDC7 (cell division cycle 7) は、セリン/スレオニンキナーゼの1種であり、細胞周期において染色体複製開始の制御に重要な役割をしています
- ◆ 近年、様々ながんでCDC7が過剰発現していることが報告されており、CDC7阻害剤は、がんの新しい治療薬として期待が寄せられています

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

◆ monzosertib (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

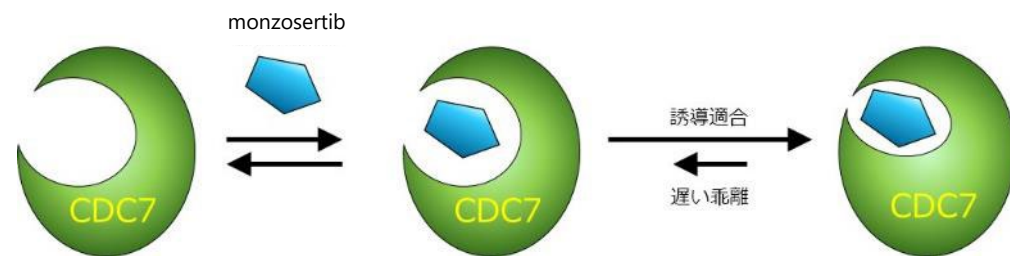


Research paper
Discovery of novel furanone derivatives as potent Cdc7 kinase inhibitors
Takayuki Irie^{*,†}, Tokiko Asami[‡], Ayako Sawa[§], Yuko Uno[¶], Mitsuharu Hanada^{||}, Chika Taniyama^{||}, Yoko Funakoshi^{||}, Hisao Masai^{||}, Masaaki Sawa^{||}

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^{||}

^{*} Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 2F 8th Fl., 5-2-1 Mitsuhashi, Mitsuhashi-cho, Ito, Kanagawa 240-0247, Japan
[†] Research and Development Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 16-1-15 Ohtsuka, Ohtsuka-ku, Tokyo 146-8501, Japan
[‡] Department of Genome Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 1-58 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8549, Japan

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



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

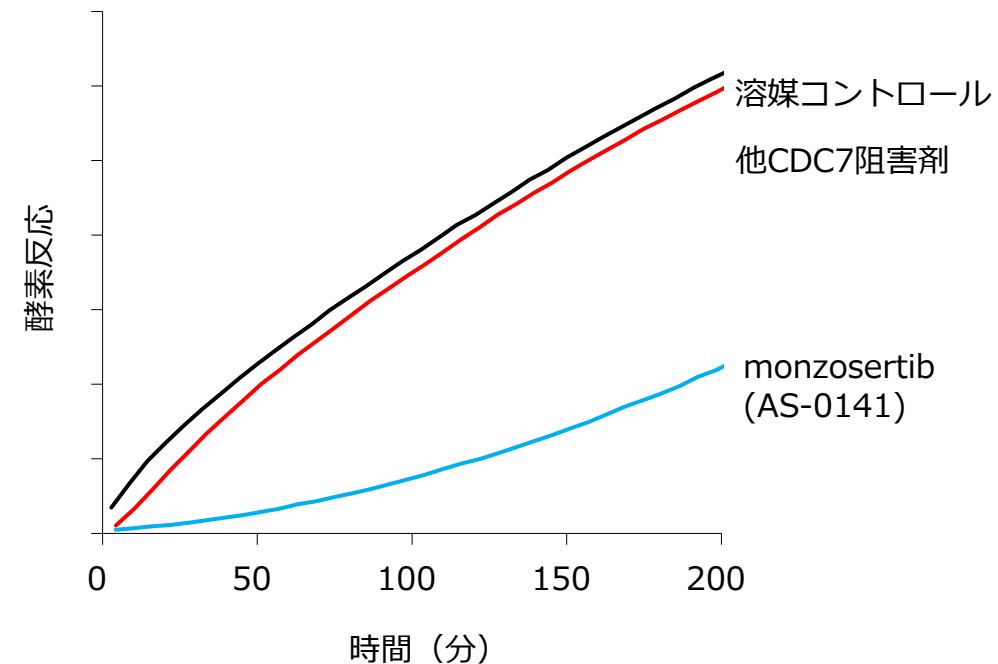
503 nM

プレインキュベーションあり

2.4 nM

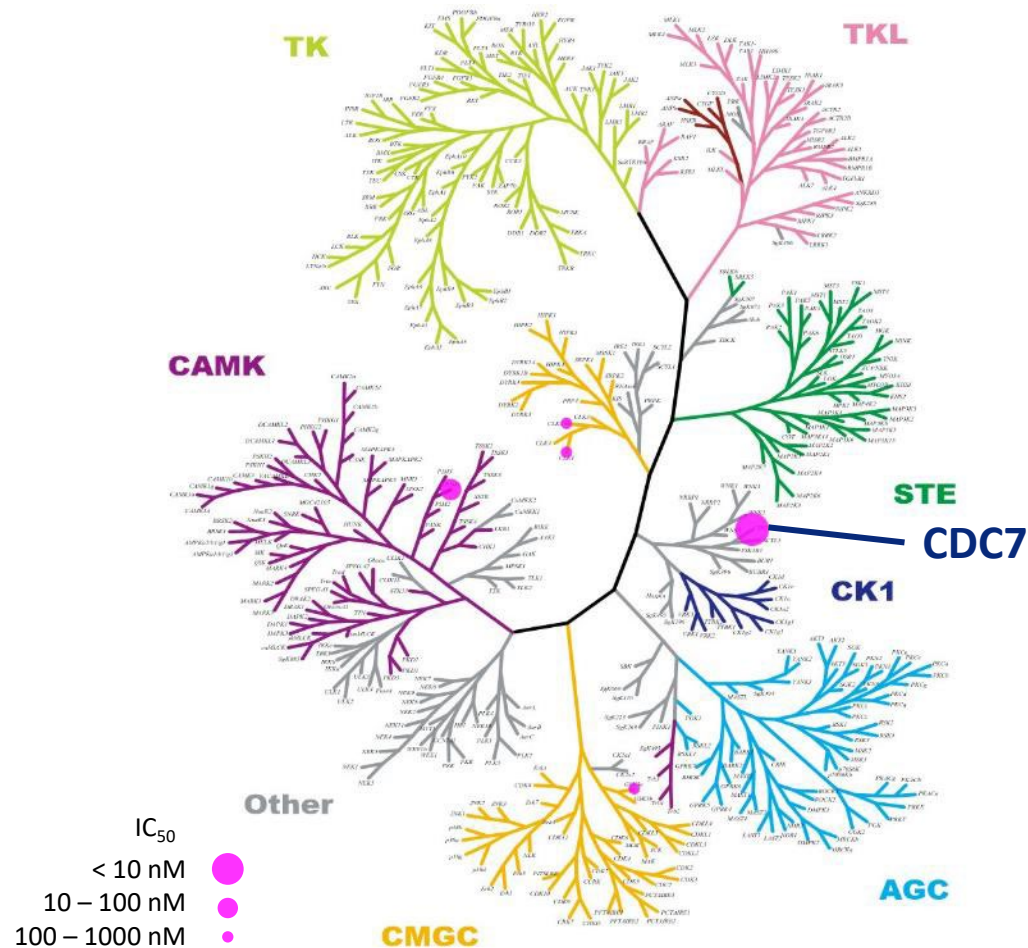
◆ monzosertib (AS-0141) は遅い解離速度をもつ可逆的CDC7キナーゼ阻害剤

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



◆ 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)

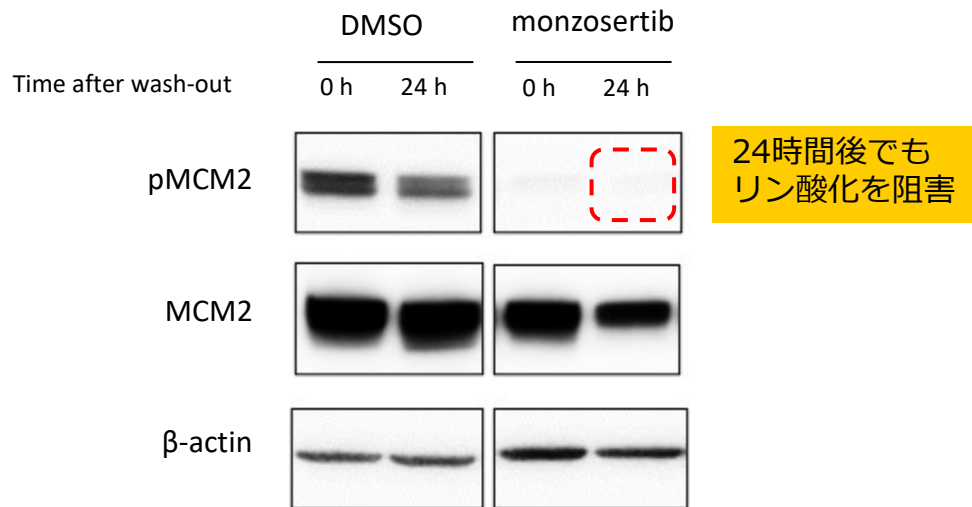
	IC ₅₀ (nM)	
	プレインキュベーション	
	なし	あり
CDC7	503	2.4
PIM1	30	34
CLK1	212	206
CLK2	270	227
GSK3α	189	251

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

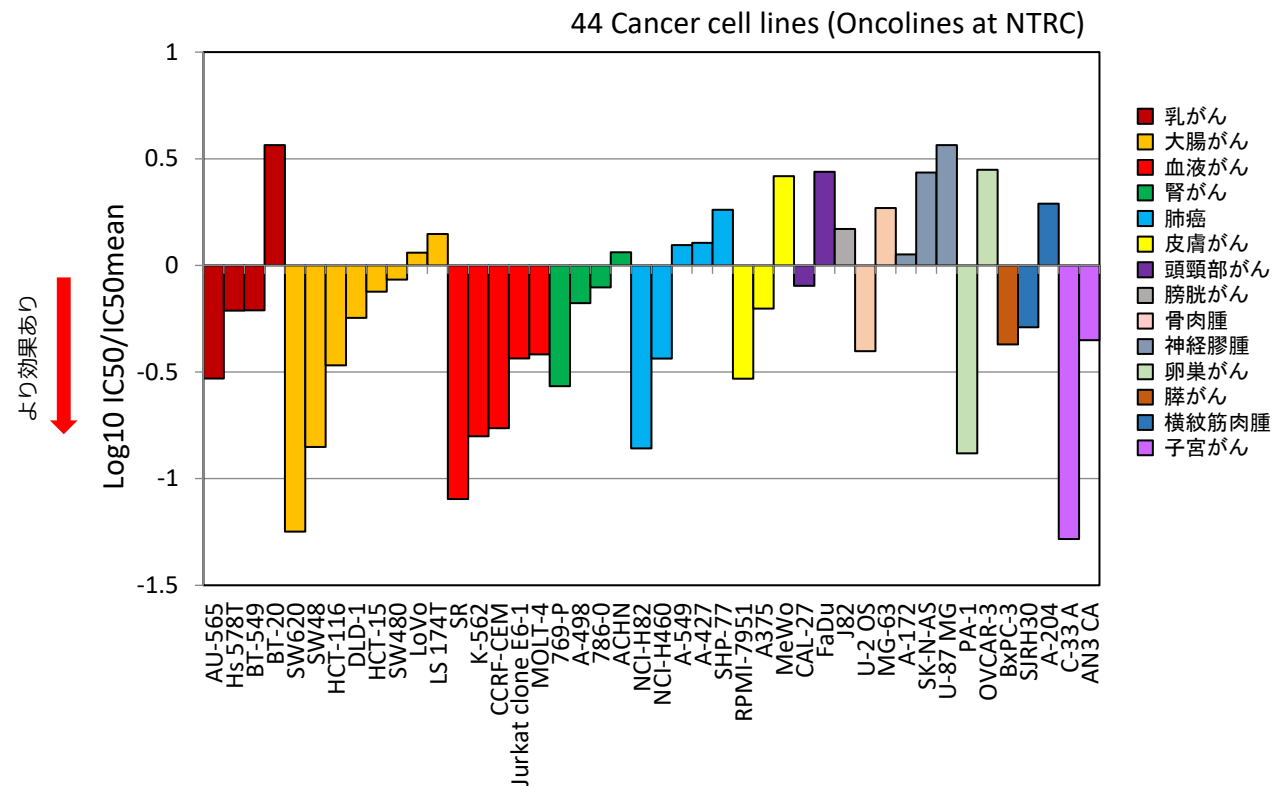


◆ 持続性のあるキナーゼ阻害作用

がん細胞をmonzosertib (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



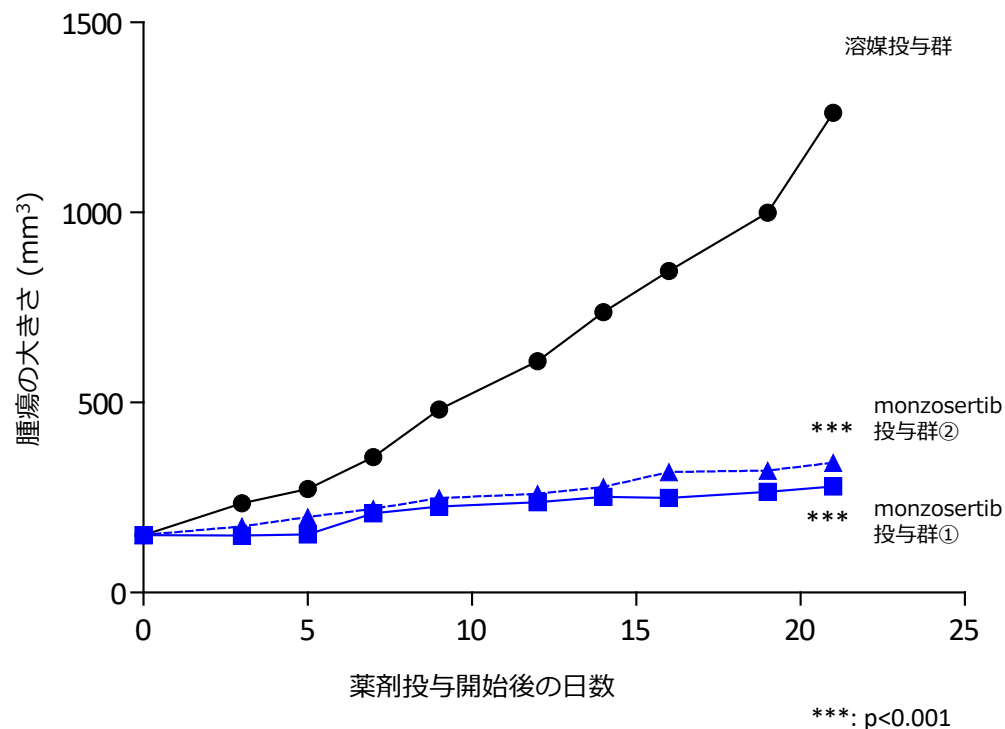
◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制



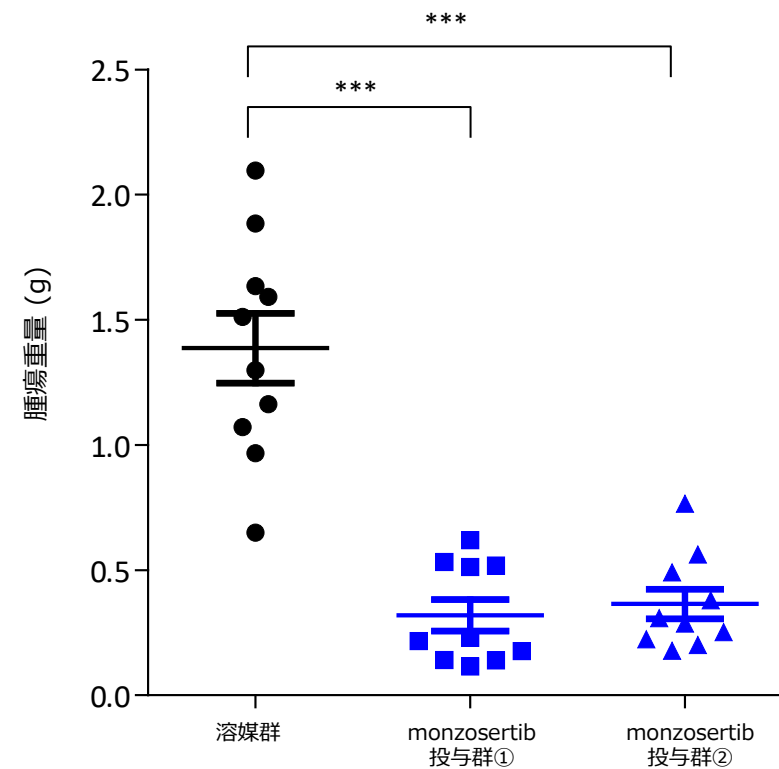


ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対する monzosertib (AS-0141)の抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



最終日の腫瘍重量

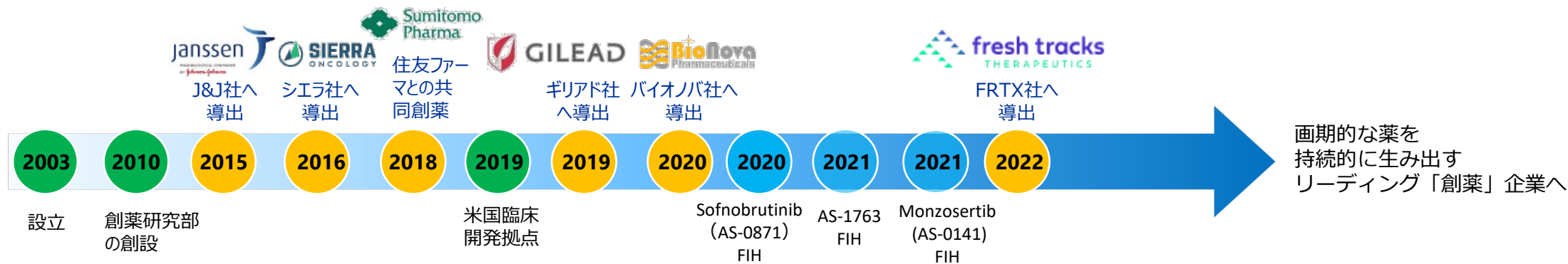


monzosertib投与群①: 60 mg/kg TID, 4d ON/2d OFF
 monzosertib投与群②: 120 mg/kg QD



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～2024年	2025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docirbrutinib(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、パートナーリング活動 	<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docirbrutinib(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"> ● docirbrutinib(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 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 鈴木 香

第一製薬株式会社（現、第一三共株式会社）にて、研究開発、事業開発・ライセンス関係の業務に従事。その後、ロシュパートナーリング ロシュファーマージャパンに入社し、事業開発、パートナーリング分野における要職を歴任。2010年同社代表・Japan/Korea Business Development Head、2022年Senior Advisor就任。2024年当社社外取締役就任。東京理科大学大学院薬学研究科修了。医学博士（東京慈恵会医科大学）。



監査等委員である取締役



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、合織事業本部等を経て、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