

2021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

- BTK阻害剤AS-0871の欧州フェーズ1単回投与用量漸増試験の治験報告書を受領し、結果の概要を発表（7月）
- BTK阻害剤AS-1763の欧州フェーズ1試験単回投与用量漸増パートの投与完了（7月）
- 行使価額修正条項付第18回新株予約権の取得及び消却を実施（7月）
- 行使価額修正条項付第19回新株予約権の発行（7月）
- 新市場区分「グロース市場」選択に関する取締役会決議（9月）
- BTK阻害剤AS-1763の創製研究に関する論文の“Journal of Medicinal Chemistry”への掲載（9月）
- CDC7阻害剤AS-0141の創製研究に関する論文の“Journal of Medicinal Chemistry”への掲載（10月）

<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	キナーゼ	がん免疫			
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			
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	免疫・炎症疾患			自社

* 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



ヒト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。

- フェーズ1単回投与用量漸増(SAD)試験 : 完了
 - ✓ 2020年下期にオランダでフェーズ1試験を開始
 - ✓ 全ての用量 (5 mg~900 mg) 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を確認
 - ✓ 血中薬物濃度 (CmaxおよびAUC) は用量依存的に増加
 - ✓ 血中濃度半減期は約7時間から9時間 (100 mg以上) と良好な薬物動態プロファイルを確認

- 強い薬力的作用を確認
 - ✓ 副次的薬力学評価試験において、AS-0871の投与量依存的かつ強力な好塩基球およびB細胞活性化の抑制作用を確認

- 今後の臨床試験計画
 - ✓ 2021年下期から新製剤を用いた反復投与用量漸増(MAD)試験 (3つのパートより構成) を開始予定
 - BAパート : カプセル製剤及びタブレット製剤を用いたバイオアベイラビリティ(BA)を評価
 - MADパート : 2週間反復投与試験を実施し、安全性、忍容性、血中濃度、薬力的作用を評価
 - SPTパート : アンメット・メディカル・ニーズの高い慢性特発性蕁麻疹(CSU)を想定した抗原誘発皮膚反応試験(Skin Prick Test)を実施し、有効性を評価
 - ✓ 新カプセル製剤を用いたバイオアベイラビリティ(BA)パートを実施予定であり、当製剤のGMP製造を開始
 - ✓ タブレット製剤についても検討しており、今後、ヒトBAパートで二つの新製剤を比較する予定
 - ✓ BAパートの結果に基づき、MADパートを開始予定
 - ✓ CSU以外の自己免疫疾患等への適応拡大の可能性を検討

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

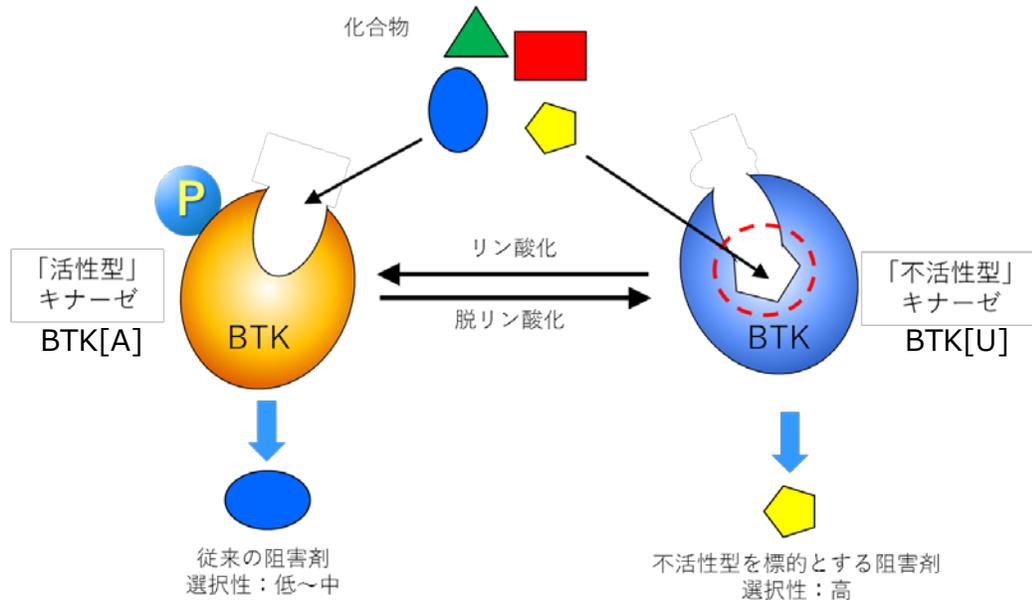
Tokiko Asami¹, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa

Carina Biosciences, Inc., 888-37, 1-5-5 Minatojima-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

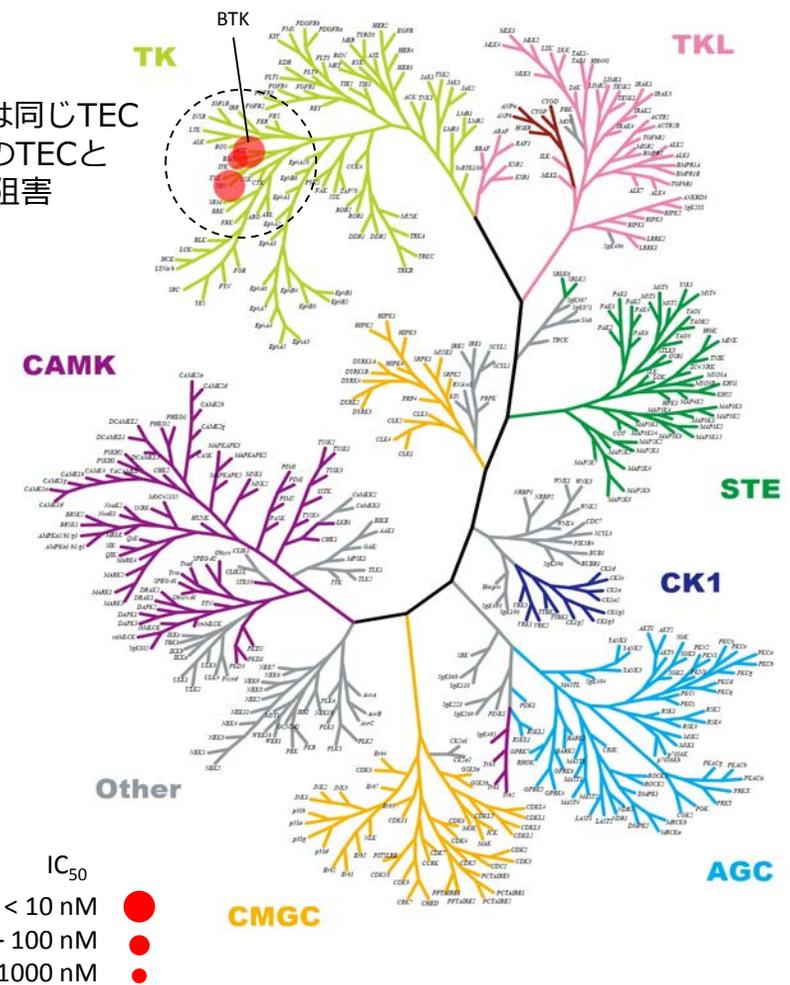
Wataru Kawahata¹, Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yoko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa²

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



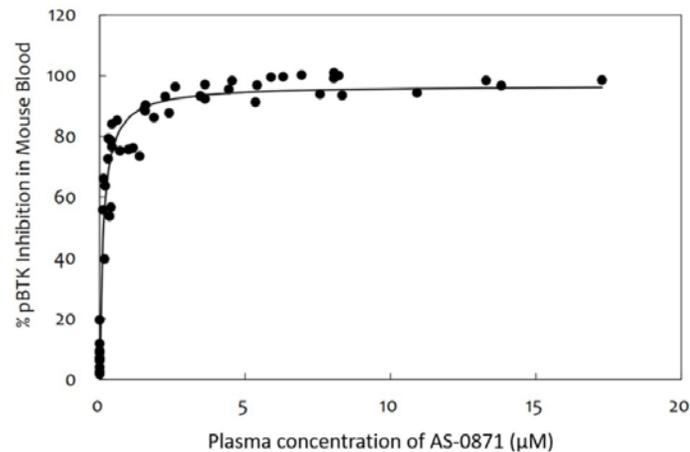
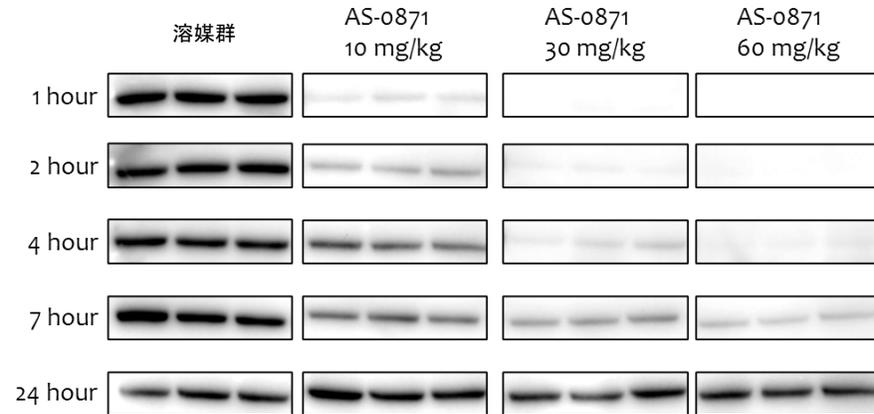
	BTK IC ₅₀ (nM)	
	BTK[A]	BTK[U]
AS-0871	3.4	0.3

BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害

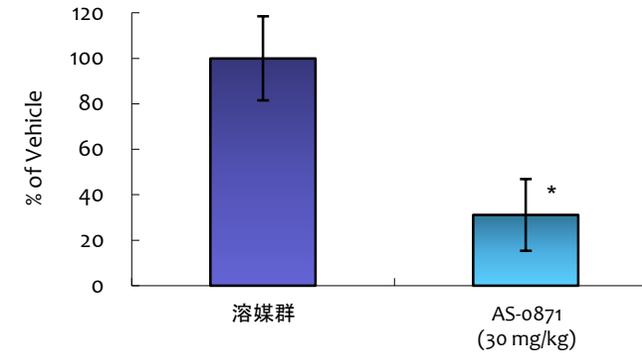


◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

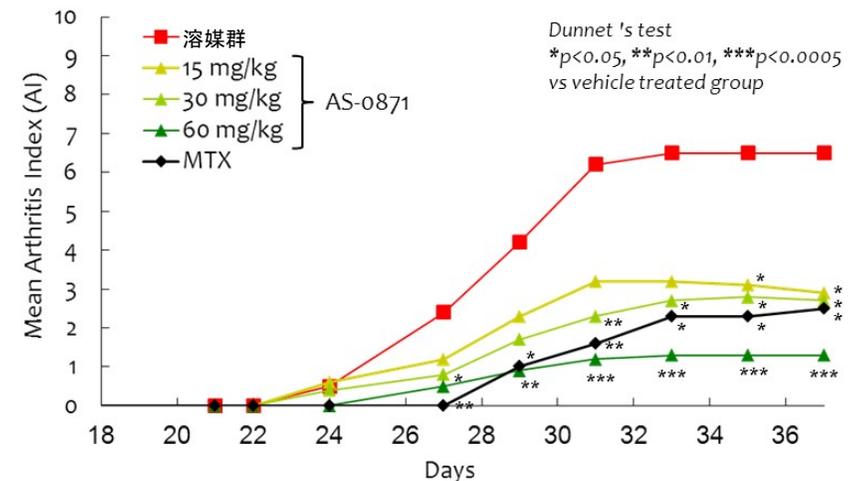
AS-0871をマウスに経口投与後、血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

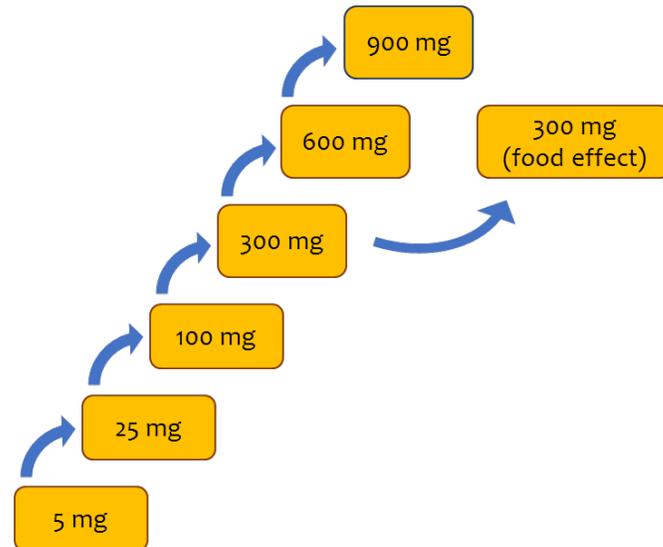


◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



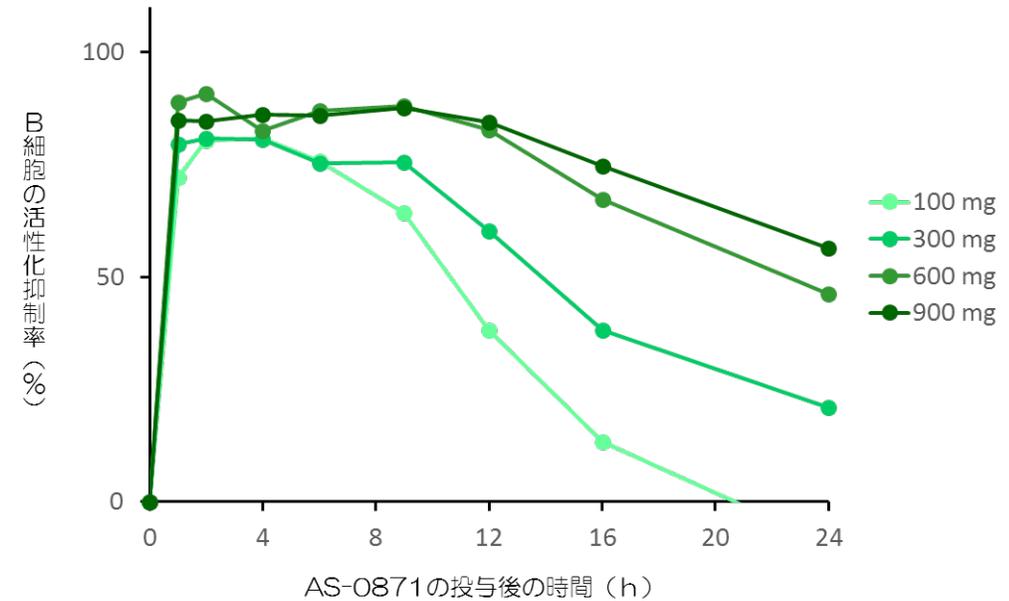
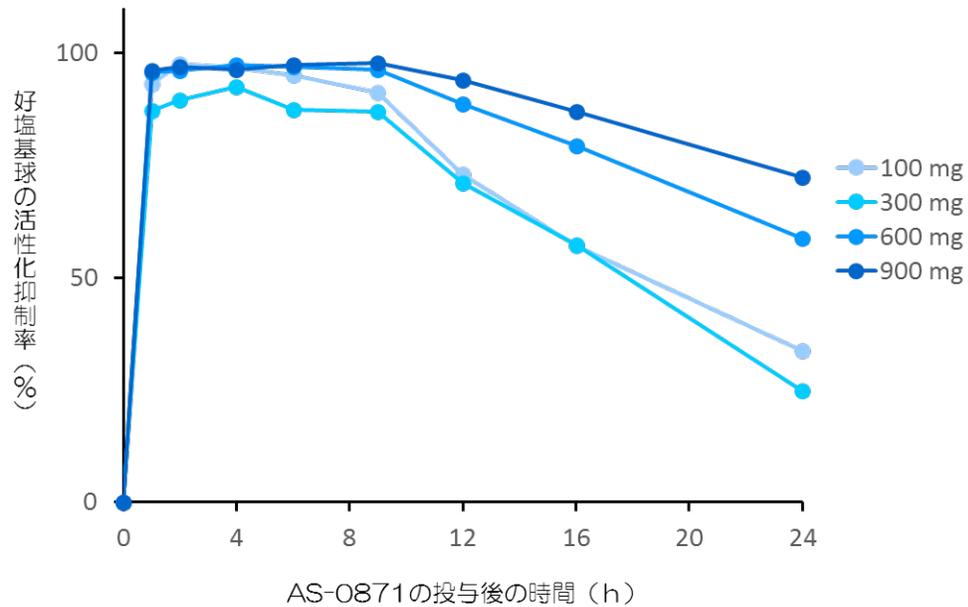
SAD試験 (完了)

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



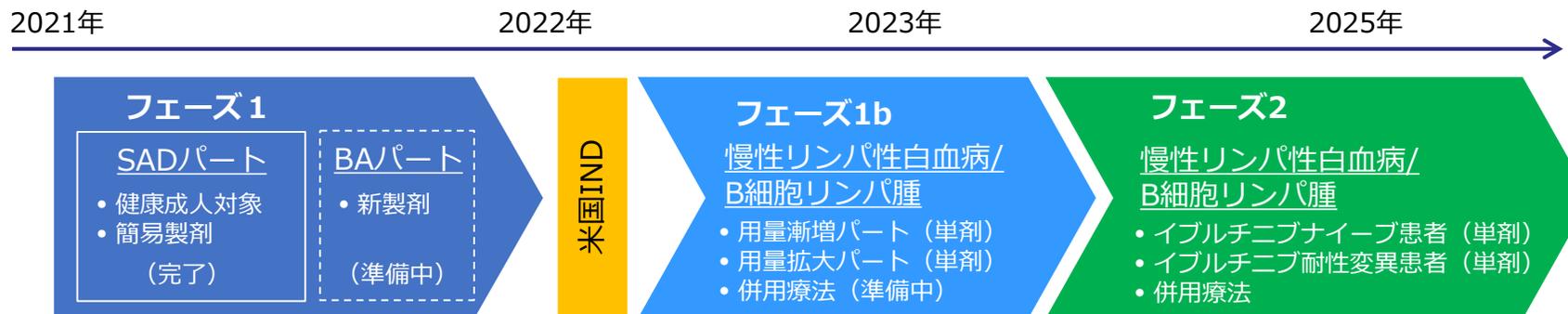
- ✓ 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- ✓ 薬物動態も良好
- ✓ 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- ✓ MAD試験は新製剤に切り替えて実施

- ✓ 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
 - 自己免疫疾患にも適用拡大可能
 - 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



BA : バイオアベイラビリティ

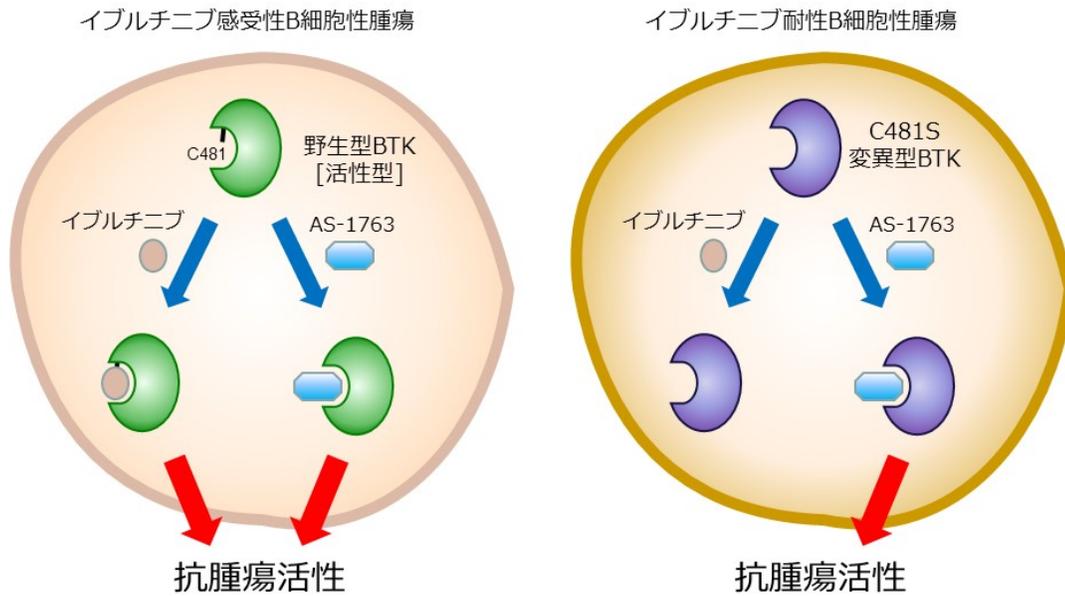
■ 健康成人を対象としたフェーズ1試験

- ✓ 2021年上期に健康成人を対象としたフェーズ1試験をオランダで開始
- ✓ SADパートの全ての投与が完了
- ✓ 安全性、忍容性、及び良好な薬物動態プロファイルを確認

■ 今後の臨床試験計画

- ✓ 2021年下期から新製剤を用いたバイオアベイラビリティ(BA)パートを実施する予定
- ✓ 新製剤のGMP製造を開始
- ✓ 慢性リンパ性白血病/B細胞リンパ腫の患者を対象としたフェーズ1b試験を2022年に米国にて開始予定
- ✓ 米国IND（新薬臨床試験開始届）に向けて、pre-INDミーティングの準備を開始
- ✓ 臨床試験は導出先のバイオノバ社と相互に情報共有しながら効率よく進めていく予定

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.

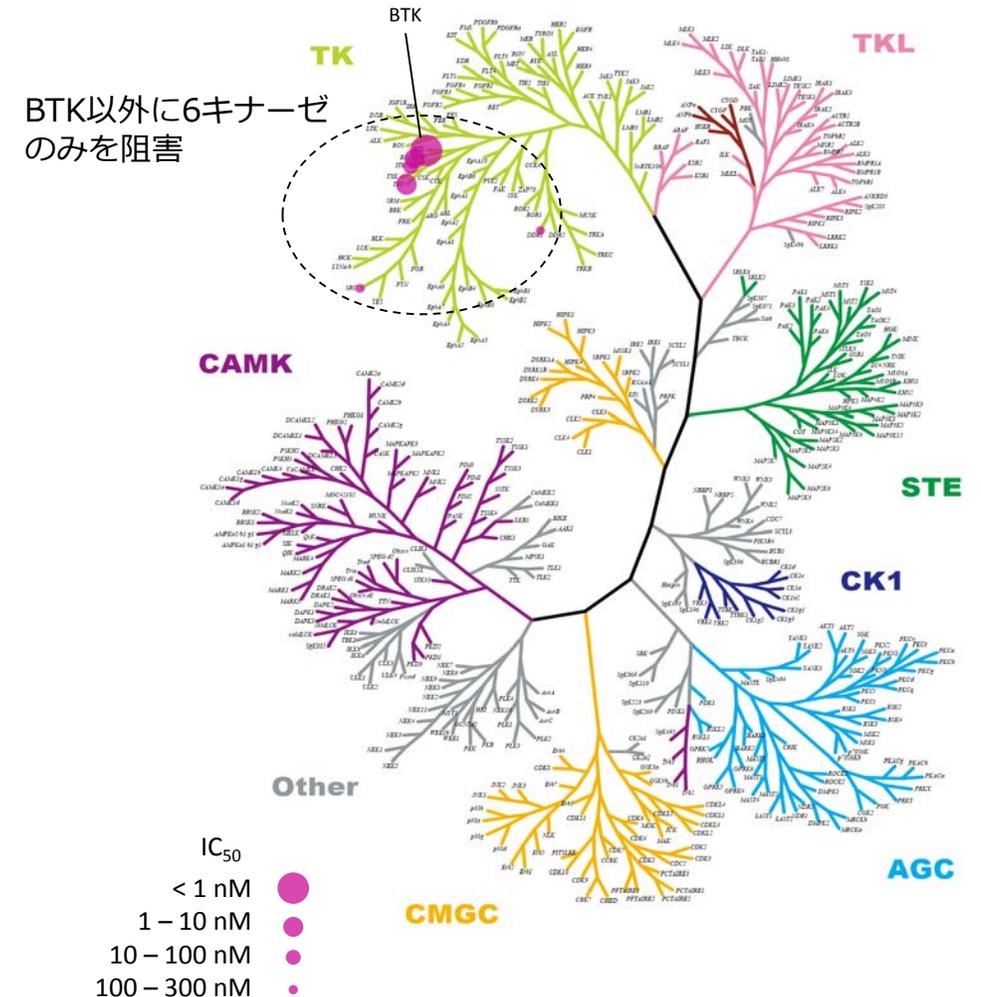
AS-1763: 強い細胞活性と高いキナーゼ選択性

◆ 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

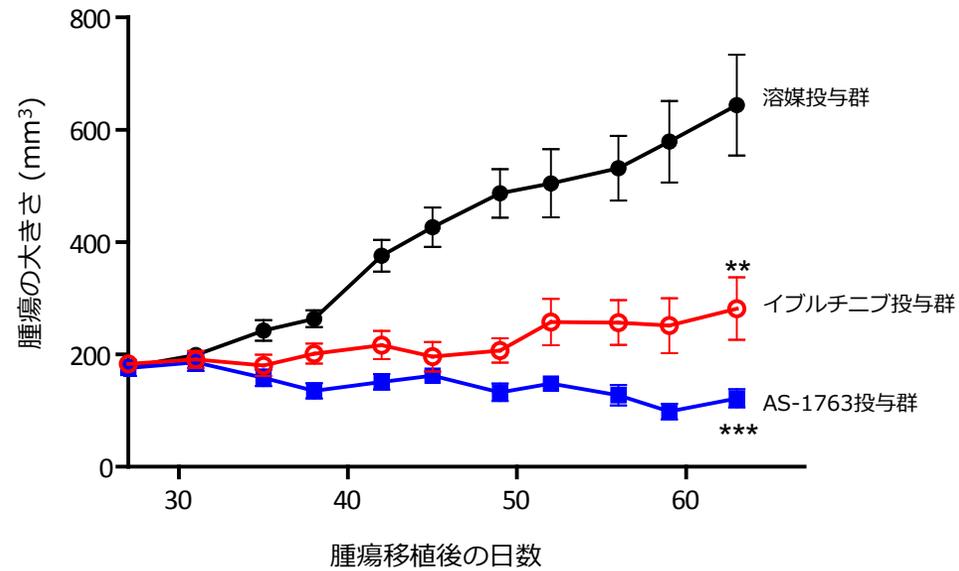
◆ キナーゼ選択性プロファイリング



AS-1763: ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果



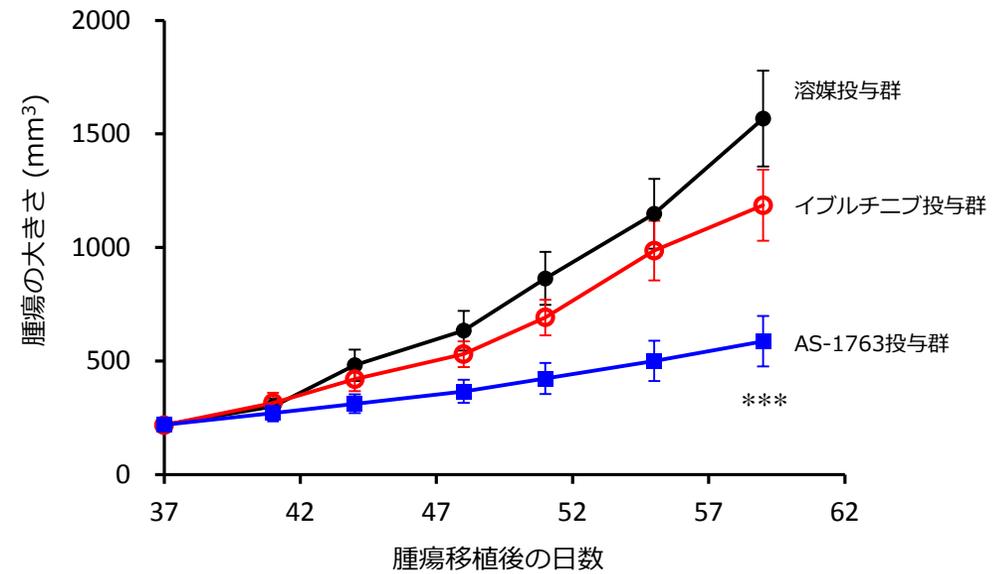
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



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

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
- 日本で固形がんを対象としたフェーズ1試験を実施



■ 患者を対象にしたフェーズ1試験

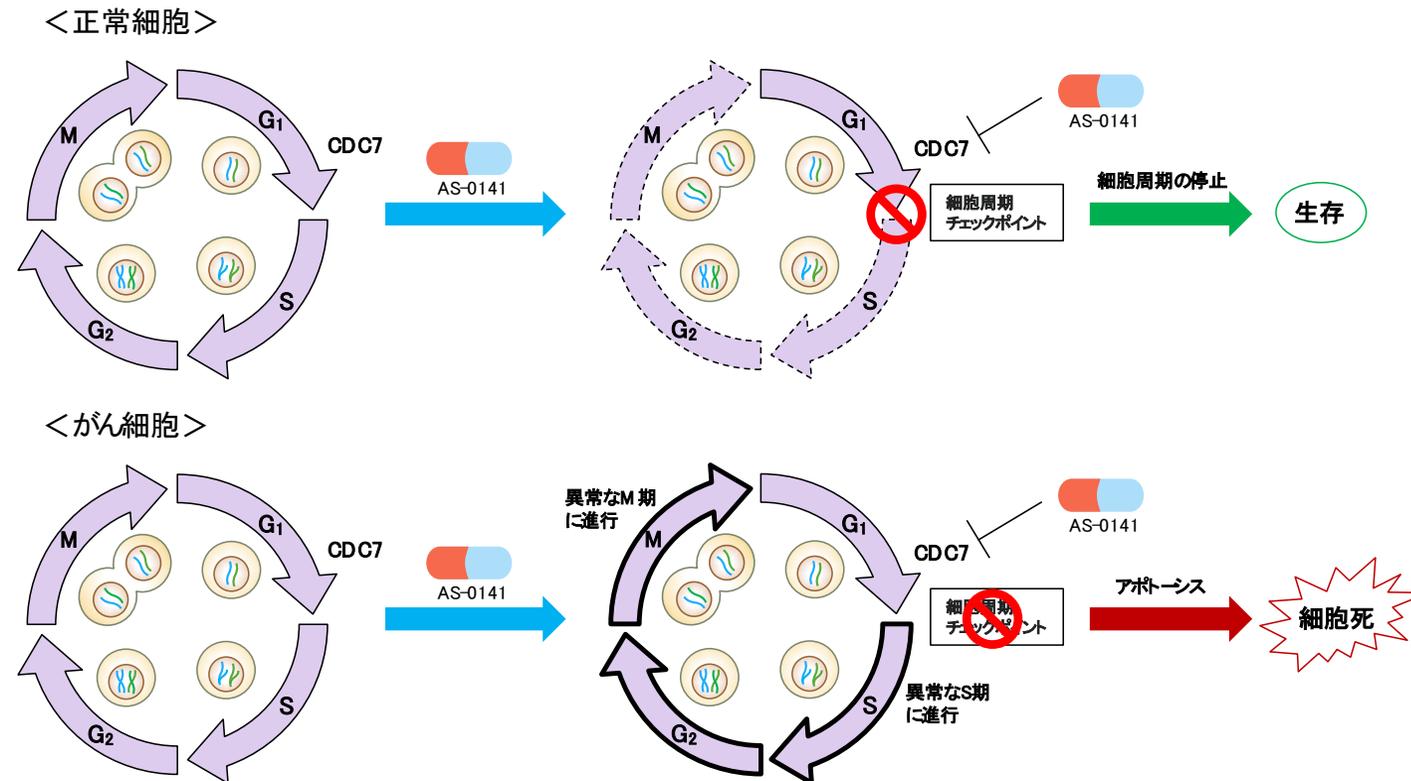
- ✓ 2021年上期に切除不能進行・再発又は遠隔転移を伴う固形がん患者を対象としたフェーズ1試験を開始
- ✓ フェーズ1試験は、用量漸増パートおよび拡大パートの2段階
- ✓ 安全性、忍容性、最大耐用量、探索的抗腫瘍効果、薬物動態/薬力学（PK/PD）等を評価するとともに、フェーズ2試験の推奨用量を決定することが主要目的
- ✓ 現在、用量制限毒性（DLT）は認められておらず、コホート3（用量レベル3）に移行

■ 今後の臨床試験計画

- ✓ 用量漸増を継続
- ✓ 拡大パートの推奨用量を決定
- ✓ 複数の種類の固形がんを対象に試験中

■ 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: ユニークな阻害様式

- ◆ 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

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

Takayuki Irie,^{1*} Tokiko Asami,² Ayako Sawa,³ Yuko Uno,⁴ Chika Taniyama,⁵ Yoko Funakoshi,⁶ Hisao Masai,⁷ and Masaaki Sawa¹

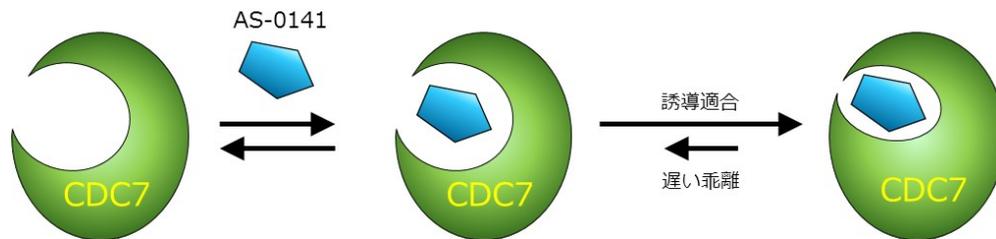
Cite This: *J. Med. Chem.* 2021, 64, 14153–14164

Read Online

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

Takayuki Irie^{1*}, Tokiko Asami², Ayako Sawa³, Yuko Uno⁴, Mitsuharu Hanada⁴, Chika Taniyama⁵, Yoko Funakoshi⁶, Hisao Masai⁷, Masaaki Sawa¹

¹ Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 3F BMA, 1-5-5 Minatogama-Minamimachi, Chuo-Ku, Kofu, 400-0047, Japan
² Research and Development Department, SRI Biotech Co., Ltd., Ezumi Garden Tower 801, 1-6-1 Ajiyoshi, Minato-Ku, Tokyo 106-6008, Japan
³ Department of Genome Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikozawa, Setagaya-Ku, Tokyo 158-8501, Japan



CDC7阻害活性 IC₅₀値 (1 mM ATP存在下)

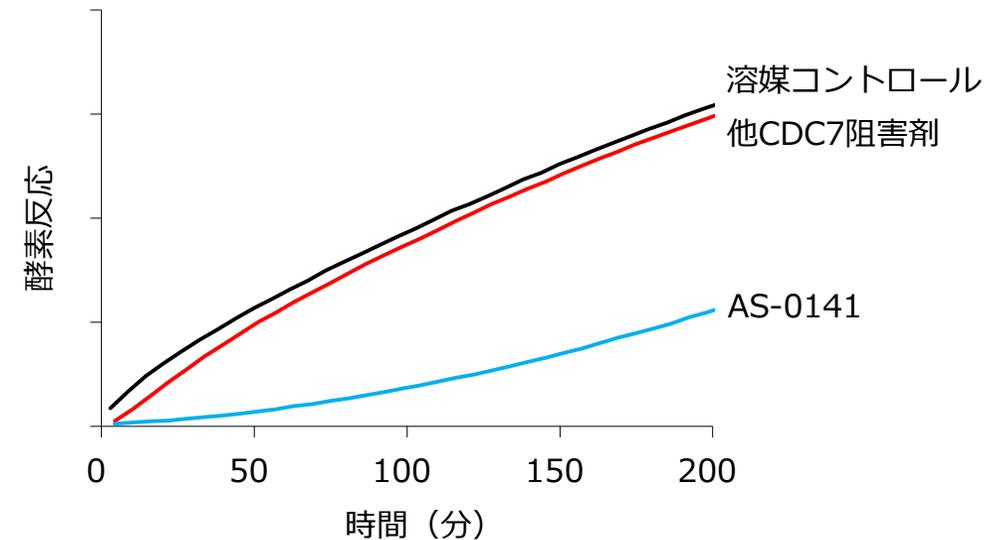
プレインキュベーションなし

503 nM

プレインキュベーションあり

2.4 nM

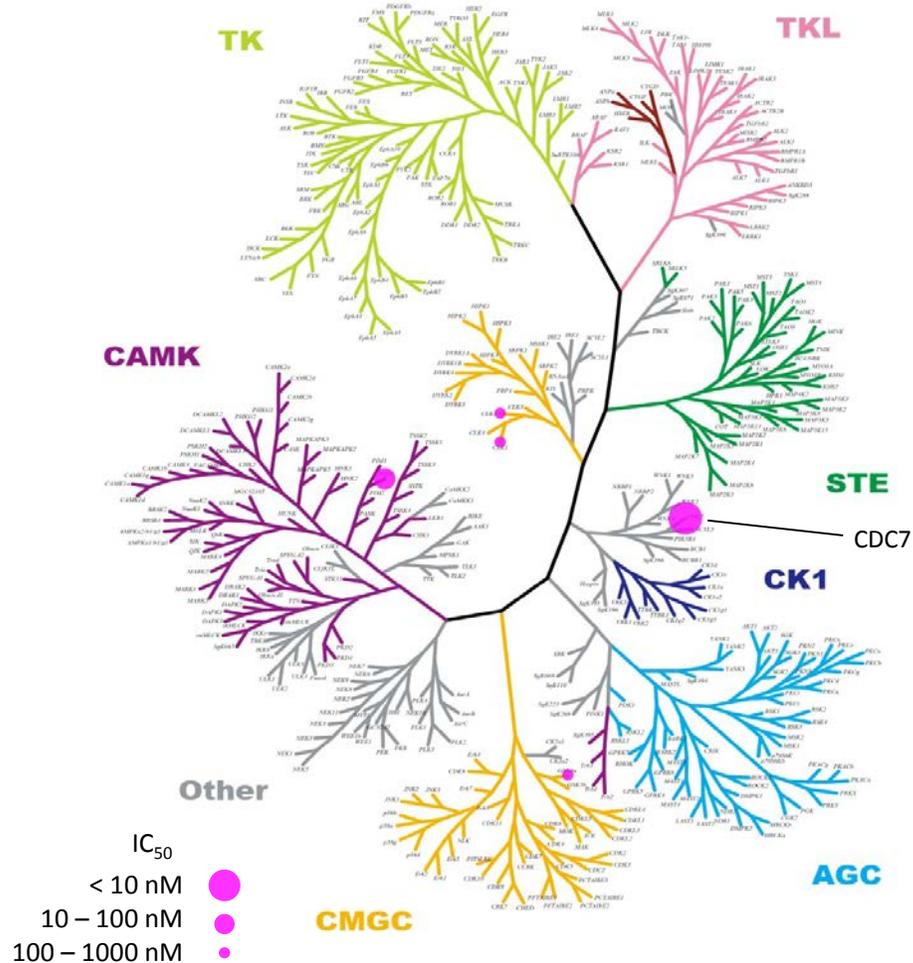
CDC7キナーゼと阻害剤をプレインキュベーション後に酵素反応を開始



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

◆ 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

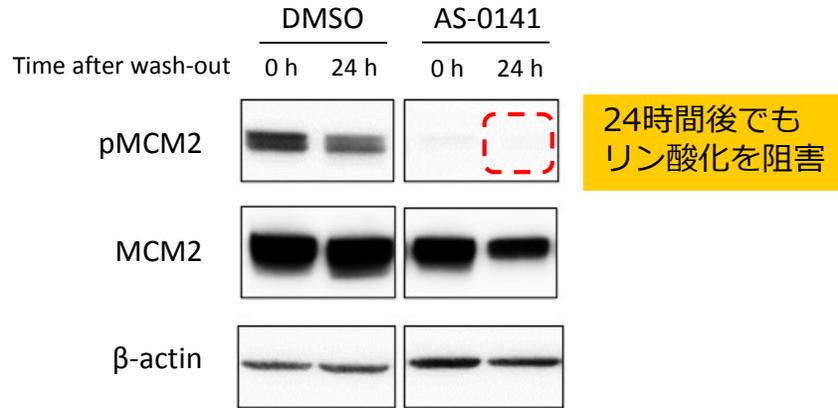
→ 約210倍に向上

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

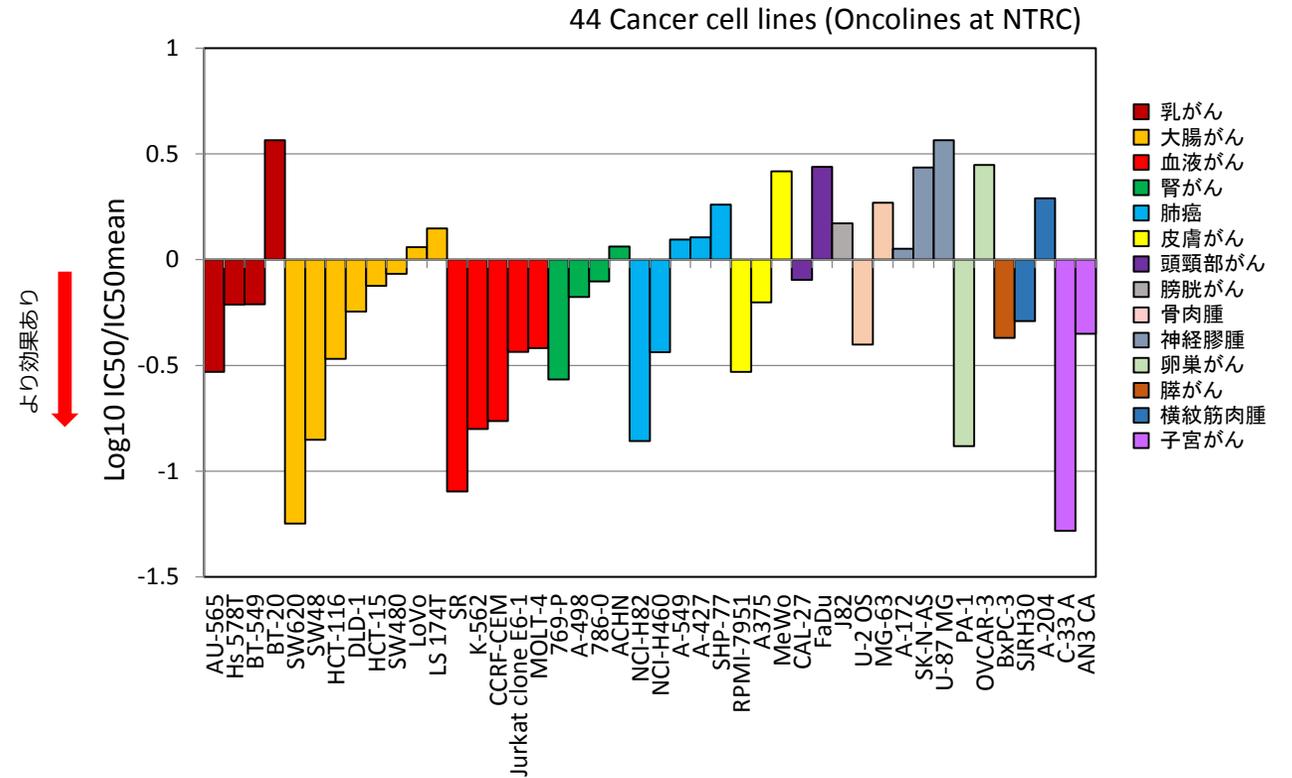
J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

◆ 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

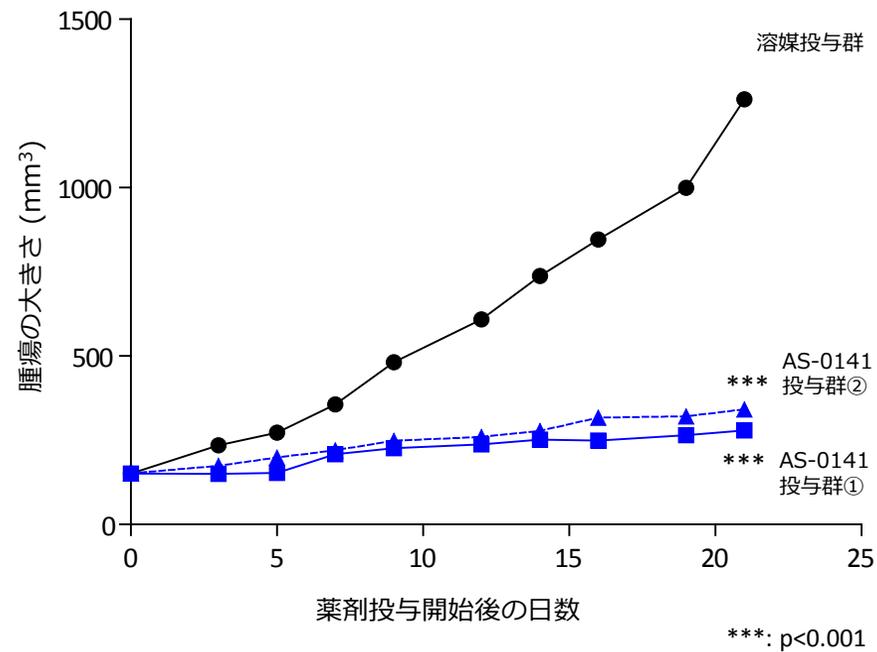


◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制

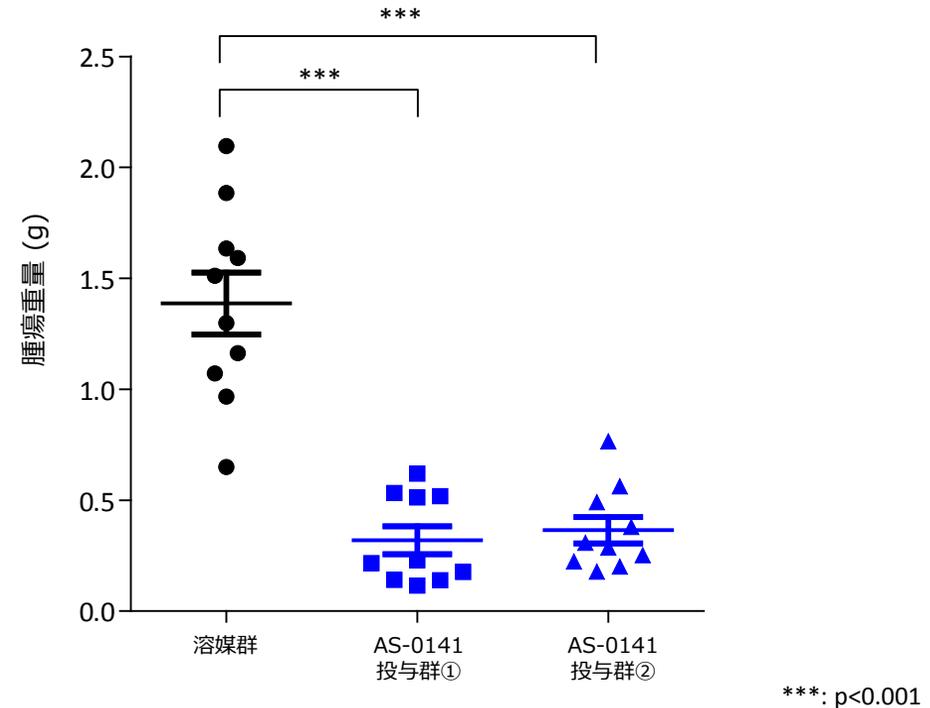


◆ ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するAS-0141の抗腫瘍効果

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

- 創薬支援事業の売上は、通期計画に対する進捗率はやや低いものの、自社開発品の売上増で営業利益は順調に推移。
 - ✓ 米国では、ギリアド社とのライセンス契約に関連した売上が順調に継続し、前年比では減収だが計画を上回って推移。
 - ✓ 国内の売上は、キナーゼタンパク質製品が計画を上回って好調に推移するもプロファイリング、代理店ビジネス（セルベースアッセイ受託、結晶化サービス）が計画を下回って推移。代理店ビジネスは自社開発品との比較で利益率が低いため、営業利益への影響は限定的。
 - ✓ NanoBRET™テクノロジーを用いた細胞評価の受託試験サービスは、前年同期比で大幅に売上が拡大。新サービスのフルパネルアッセイ（192種類のキナーゼ）を投入し、さらなる拡大を目指す。
 - ✓ 中国での売上は、新型コロナウイルスの影響で輸入通関が遅延したため、一時的に9月～10月の売上が減少。受注は順調であるため、代理店と連携して迅速な納品を目指す。
- 通期売上計画の達成に向けて
 - ✓ 成長領域（米国新興バイオベンチャー）のさらなる受注増を目指す。
 - ✓ キナーゼ開発のノウハウを生かし、当社オリジナル特注タンパク質受注を強化する。
 - ✓ AI創薬企業のWetラボの役割を担うことでプロファイリングサービスの受注増を目指す。

2021年12月期第3四半期 連結経営成績の概況



(百万円)	2020年 第3四半期 実績	2021年 第3四半期 実績	前年同期比	2021年 通期計画	要因
売上高	847	636	△211 △24.9%	923	<ul style="list-style-type: none"> 国内売上が伸び悩み、通期計画に対する進捗率は計画をやや下回る 前年同期は導出に伴う契約一時金を受領
営業損益	△615	△ 1,169	△553	△1,811	
経常損益	△625	△ 1,171	△546	△1,816	
当期純損益	△649	△ 1,178	△528	△1,825	
研究開発費	941	1,310	+368 +39.1%	1,981	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験費用への投資

(注1) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(注2) 「営業損益」「経常損益」「当期純損益」はそれぞれ損失を計上しているため、前年同期増減率を表示していません。

(注3) 2021年12月期計画値は、2021年2月12日公表値です。

2021年12月期第3四半期 事業別業績の概況



(百万円)	2020年 第3四半期 実績	2021年 第3四半期 実績	前年比	2021年 通期計画	進捗率	要因
連結売上高	847	636	△211 △24.9%	923	69.0%	
創薬支援	794	636	△158 △19.9%	923	69.0%	国内売上が伸び悩み、通期計画に対する進捗率は計画をやや下回る
創薬	53	—	△53	—	—	前年同期は導出に伴い契約一時金を受領
連結営業損益	△615	△1,169	△553	△1,811	—	
創薬支援	347	199	△148 △42.7%	207	95.8%	利益率の高いキナーゼタンパク質の売上増により、通期計画に対して高い進捗率
創薬	△963	△1,368	△404	△2,019	—	臨床試験費用への投資

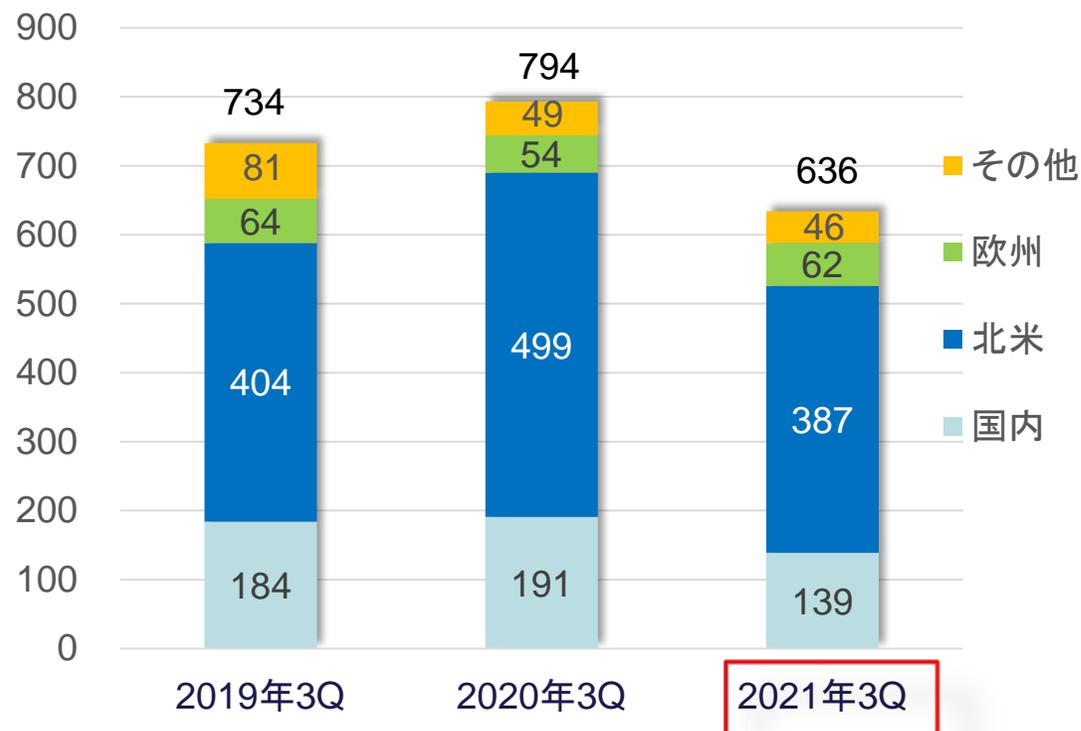
(注1) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(注2) 「営業損益」「経常損益」「当期純損益」はそれぞれ損失を計上しているため、前年同期増減率を表示していません。

(注3) 2021年12月期計画値は、2021年2月12日公表値です。

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26.8%減
 - プロファイリングの減収を、利益率の高いキナーゼタンパク質がカバー。
 - 代理店ビジネスの売り上げは鈍化するも、利益率が低いため、営業利益に対する影響は少ない。
- 米国：前年比22.4%減
 - ギリアド社とのライセンス契約に関連した売上が継続し、前年比では減収だが期初計画を上回る。
 - NanoBRETの売上は前年比で大幅増。
 - 代理店ビジネス（セルベースアッセイ受託）が計画を下回って推移。
- 欧州：前年比13.6%増
 - キナーゼタンパク質、プロファイリング、NanoBRET™サービスが好調。
- その他：前年比5.2%減
 - 中国での受注は順調。
 - 9月～10月は、一時的に中国輸入通関遅延により、売上計上に影響。

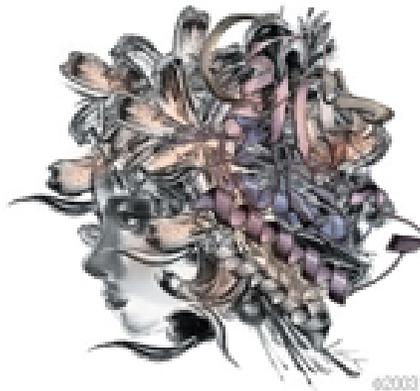
バランスシートの状況（連結）

(百万円)	2020年12月期	2021年12月期 第3四半期末	増減額	増減理由
流動資産	4,708	4,084	△624	
現金及び預金	4,299	3,790	△508	
固定資産	127	127	+0	
資産合計	4,835	4,211	△624	
流動負債	727	584	△142	
固定負債	284	147	△136	長期借入金△105、社債△28
負債合計	1,011	731	△279	
純資産合計	3,824	3,479	△344	資本金及び資本剰余金+810, 利益剰余金△1,178
負債・純資産合計	4,835	4,211	△624	

自己資本比率	79.0%	82.4%
一株当たり純資産	308.0円	264.4円
PBR(株価純資産倍率)	3.9倍	4.2倍
(参考) 当社株価	1,212円	1,099円

(注) 当社株価:各期末終値

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