

# 2022年12月期第1四半期 決算説明資料

カルナバイオサイエンス株式会社



証券コード : 4572

## ◆ 全社

- ✓ 2022年12月期の連結業績予想を上方修正（5月）

## ◆ 創薬事業

- ✓ AS-1763：中国バイオノバ・ファーマシューティカルズ（バイオノバ社）が中国当局に新薬臨床試験開始（IND）申請を提出（1月）
- ✓ AS-1763：日本における特許査定（1月）
- ✓ AS-1763：中国におけるIND申請が承認され、バイオノバ社から最初のマイルストーン・ペイメントを受領（3月）
- ✓ AS-1763：創製研究およびフェーズ1試験結果をアメリカ癌学会（AACR）でポスター発表（4月）
- ✓ STINGアンタゴニスト：米ブリッケル・バイオテック（ブリッケル社）とライセンス契約を締結（2月）
- ✓ DGKα阻害剤：米ギリアド・サイエンシズ（ギリアド社）に導出した新規がん免疫療法の創薬プログラム（DGKα阻害剤）から創出された新薬候補化合物（GS-9911）がOncology Deep Diveイベントで紹介される（4月）

当社はBTK阻害剤AS-1763の中華圏における開発・商業化の権利を中国バイオノバ社にライセンスしています

# 2022年12月期連結業績予想の修正



(百万円)	2022年計画 2/10発表 (a)	2022年計画 5/10修正 (b)	差異 (b)-(a)	修正内容
売上高	1,127	<b>1,186</b>	+58	
創薬支援	900	<b>900</b>	—	期初予想から変更なし
創薬	227	<b>286</b>	+58	バイオノバ社からのマイルストーン収入に伴い上方修正 ブリッケル社からの契約一時金は期初予想に織り込み済み
営業損益	△1,730	<b>△1,672</b>	+58	
創薬支援	300	<b>300</b>	—	期初予想から変更なし
創薬	△2,031	<b>△1,972</b>	+58	バイオノバ社からのマイルストーン収入に伴い上方修正
経常損益	△1,744	<b>△1,685</b>	+58	
当期損益	△1,799	<b>△1,740</b>	+58	

(百万円)	2022年計画 2/10発表 (a)	2022年計画 5/10修正 (b)	差異 (b)-(a)	修正内容
研究開発費	2,166	<b>2,166</b>	—	期初予想から変更なし
設備投資	124	<b>124</b>	—	期初予想から変更なし

\* 創薬事業の修正後売上高予想には、ブリッケル社からの契約一時金、バイオノバ社からのマイルストーン・ペイメント収入のみを含めています。その他の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、業績予想に数値を織り込んでいません。

# 2022年12月期第1四半期 連結経営成績の概況



(百万円)	2021年 第1四半期 実績	2022年 第1四半期 実績	前年同期比	2022年 通期計画 (5/10修正)	要因
売上高	231	<b>554</b>	+323 +139.8%	1,186	<ul style="list-style-type: none"> <li>創薬支援事業が米国、中国で好調</li> <li>ブリッケル社から契約一時金、バイオノバ社からマイルストーンを受領</li> </ul>
営業損益	△291	<b>1</b>	+292	△1,672	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>通期の研究開発費は期初計画どおりと見込んでおり、通期では営業赤字1,672百万円の見込み</li> </ul>
経常損益	△284	<b>4</b>	+288	△1,685	
当期純損益	△286	△ <b>15</b>	+271	△1,740	<ul style="list-style-type: none"> <li>固定資産（研究用機器）の減損により特別損失15百万円を計上</li> </ul>
研究開発費	357	<b>346</b>	△11 -3.1%	2,166	<ul style="list-style-type: none"> <li>Q1の研究開発費は前年比減だが、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</li> </ul>

(注) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

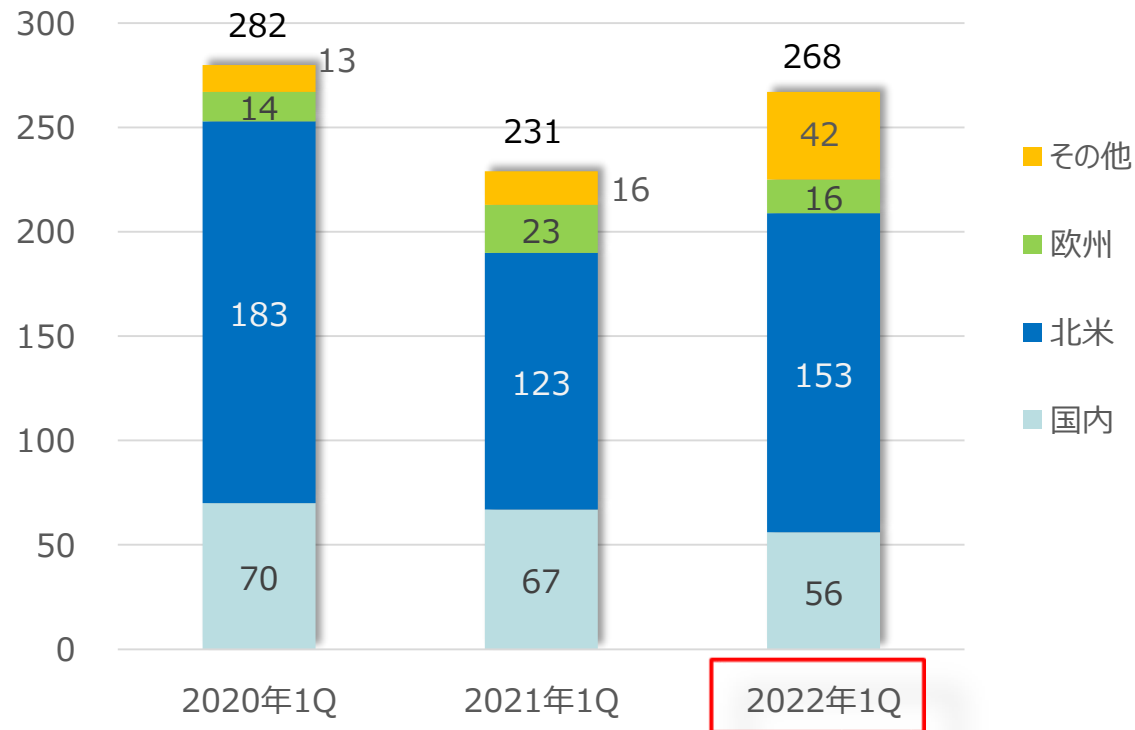
# 2022年12月期第1四半期 事業別業績の概況



(百万円)	2021年 第1四半期 実績	2022年 第1四半期 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	231	<b>554</b>	+323 +139.8%	1,186	46.8%	
創薬支援	231	<b>268</b>	+37 +16.1%	900	29.8%	・ 米国・中国でタンパク質販売が好調
創薬	—	<b>286</b>	+286	286	100%	・ ブリッケル社から契約一時受領 ・ バイオノバ社からマイルストーンを受領
連結営業損益	△291	<b>1</b>	+292	△1,672	—	
創薬支援	88	<b>109</b>	+20 +23.6%	300	36.3%	・ 売上が好調で粗利益が増加
創薬	△379	△ <b>107</b>	+271	△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) 百万円未満は切り捨てして表示しています。

(百万円) 創薬支援事業 地域別累計売上高推移 (連結)



- 国内：前年比16.3%減
  - 国内の需要は引き続き弱く、前年比で減収。通期の売上計画220百万円達成に向けては、想定通りの販売状況。
- 米国：前年比23.6%増
  - キナーゼタンパク質が好調
- 欧州：前年比29.1%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153.8%増
  - 中国での販売が好調

# 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1四半期末	増減額	主な増減理由
流動資産	5,318	5,253	△65	売掛金△1,122、現金及び現金+1,059
現金及び預金	3,817	4,877	+1,059	ギリアド社からのマイルストーン・ペイメント入金（売上計上は2021年12月）により+1,128
固定資産	114	102	△12	
資産合計	5,432	5,355	△77	
流動負債	774	500	△274	未払金 △154
固定負債	342	313	△28	長期借入金△29、社債△14
負債合計	1,116	814	△302	
純資産合計	4,315	4,540	+225	資本金及び資本剰余金+194、利益剰余金△15
負債・純資産合計	5,432	5,355	△77	

自己資本比率	79.3%	84.6%
一株当たり純資産	323.5円	335.5円
PBR(株価純資産倍率)	3.4倍	3.1倍
(参考) 当社株価	1,102円	1,048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	米ブリッケル社に導出		

\* 2022年5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。



2022年2月、当社が創出した新規STINGアンタゴニストの全世界における開発および商業化の権利を、米国ブリッケル・バイオテック社に導出



◆ 契約金額	✓ 契約一時金 2百万ドル (約2.2億円) ✓ 開発状況や上市などに応じたマイルストーン最大258百万ドル (約283億円)
◆ ロイヤリティ	✓ 上市後の売上高に応じた最大10%の料率の段階的ロイヤリティ

- 次世代パイプラインの構築を目的として、2019年に開始した新規創薬プログラム
- 2021年Q4に前臨床開発段階にステージアップ
- 本契約に関わらず、当社は引き続きSTINGモジュレーター（アゴニスト・アンタゴニスト）の研究を独自に継続可能（ただしアンタゴニストは新規骨格・がん領域に限定）

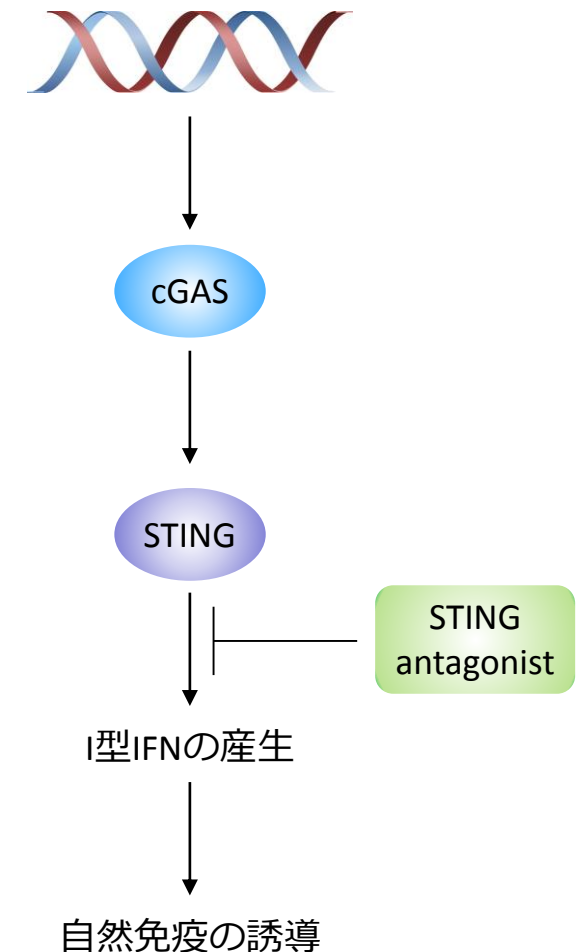
キナーゼ以外を標的とした創薬研究でも短期間で導出



当社の低分子創薬技術力の高さを証明

- cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) - STING (stimulator of interferon genes) シグナル経路は、自然免疫において中心的な役割を担っています。
- cGAS-STINGシグナル経路は、ウイルスや細菌感染、細胞ストレスにより細胞質中に放出された細胞質DNAを感知して活性化され、I型インターフェロン (IFN) の発現ならびに自然免疫を誘導します。
- cGAS-STINGシグナルを活性化する遺伝子変異がおこると、肺、腎臓、関節などに重篤な炎症を引き起こすことが知られています。
- また一部の全身性エリテマトーデスや関節リウマチ、がんなどでは、遺伝子変異に依存しないcGAS-STINGシグナルの活性化が病態発症に関与していることが示唆されています。
- 上記の治療薬として、STINGシグナルを阻害する薬剤（アンタゴニスト）の開発が望まれています（ref.1）。
- 最近になって、新型コロナ感染による重症化の治療に、STINGアンタゴニストが効果を示す可能性があるという論文も発表されています(ref.2)。

ウイルスや細菌感染、細胞ストレスにより細胞質中に放出された細胞質DNA



1) Decout A., et al. Nat Rev Immunol. 2021 Sep;21(9):548-569.

2) Di Domizio J., et al. Nature. 2022 Jan 19. doi: 10.1038/s41586-022-04421-w.

## 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 Ascheding 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  
SPT：抗原誘発皮膚反応試験(Skin Prick Test)  
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** 新製剤を用いた相対的バイオアベイラビリティを評価



**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



**SPTパート** アンメット・メディカル・ニーズの高い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

# 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



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

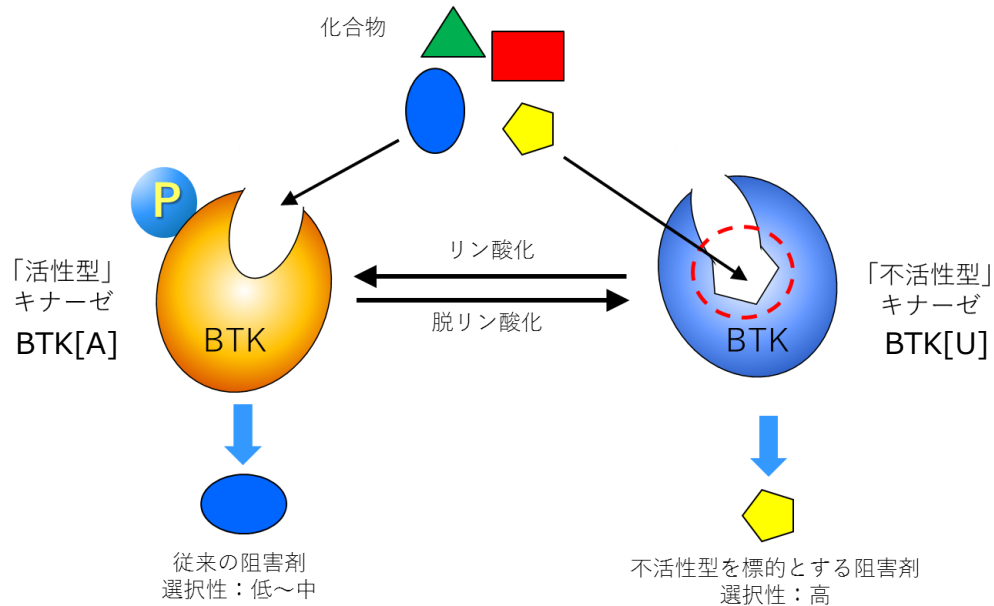
Tokiko Asami<sup>1</sup>, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa

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,<sup>1\*</sup> Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yoko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa<sup>2</sup>

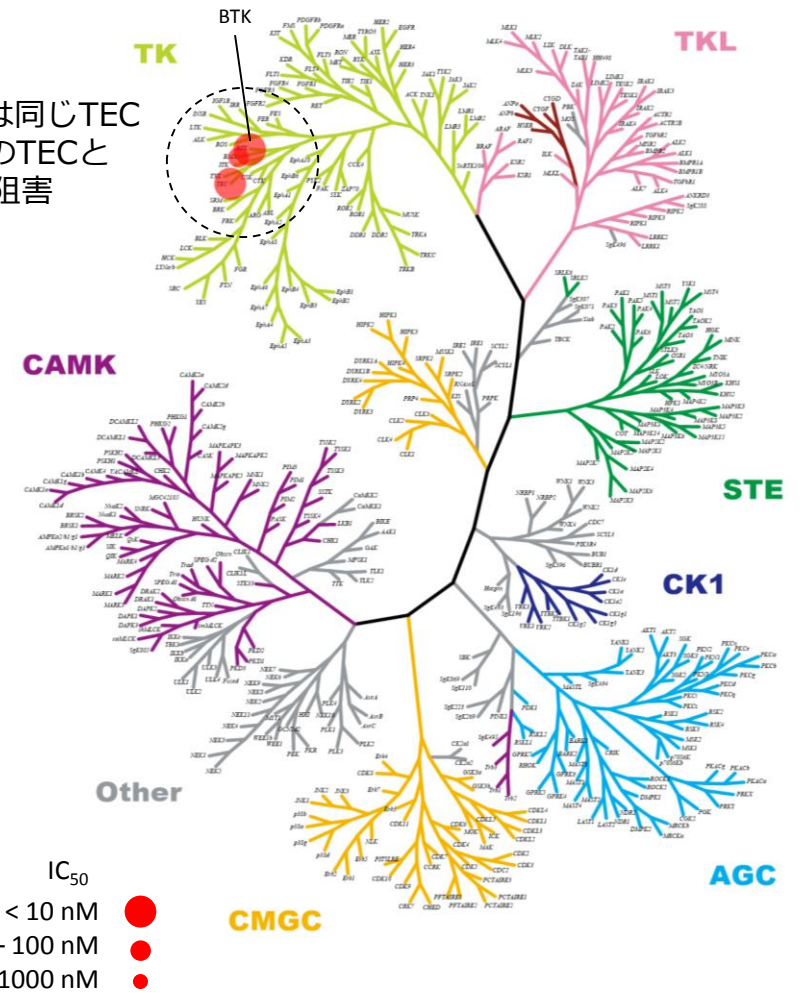
Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 3rd Floor, BMA, 1-5-5 Minatogima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan



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

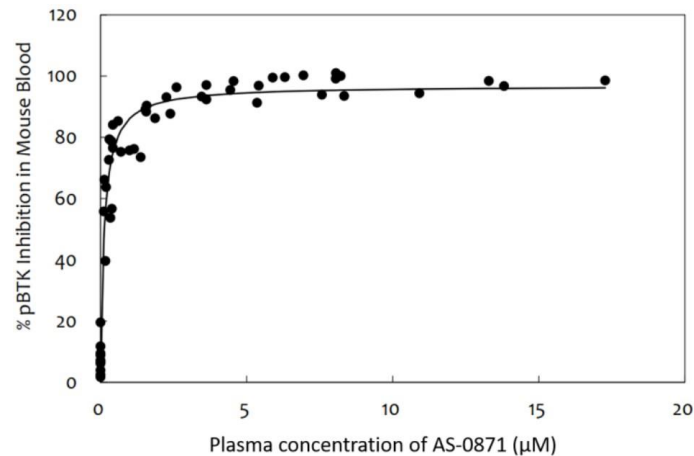
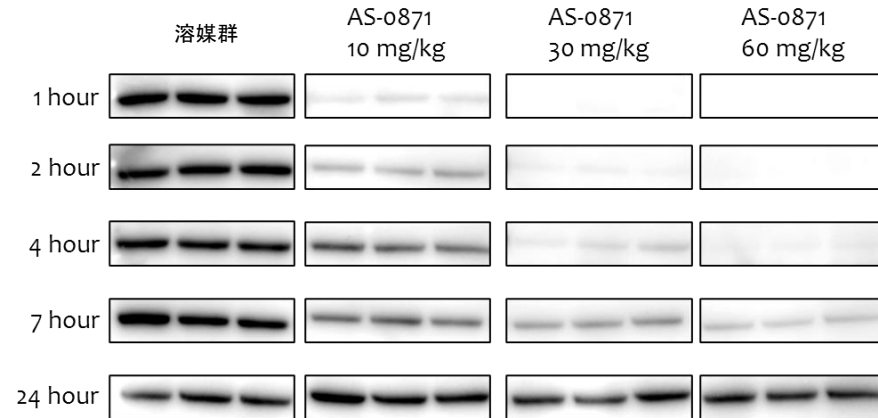
◆ キナーゼ選択性プロファイリング

BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害

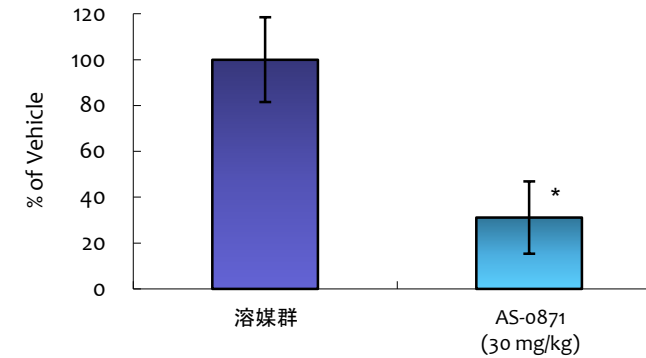


## ◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

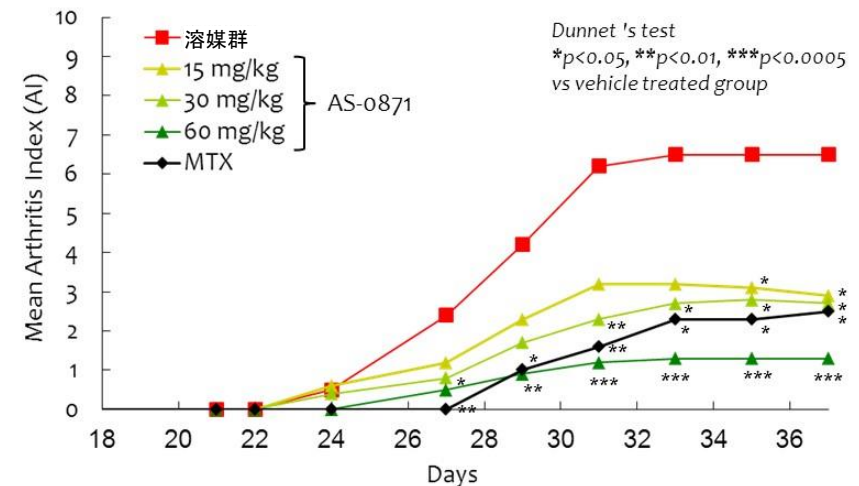
AS-0871をマウスに経口投与後、血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



## ◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

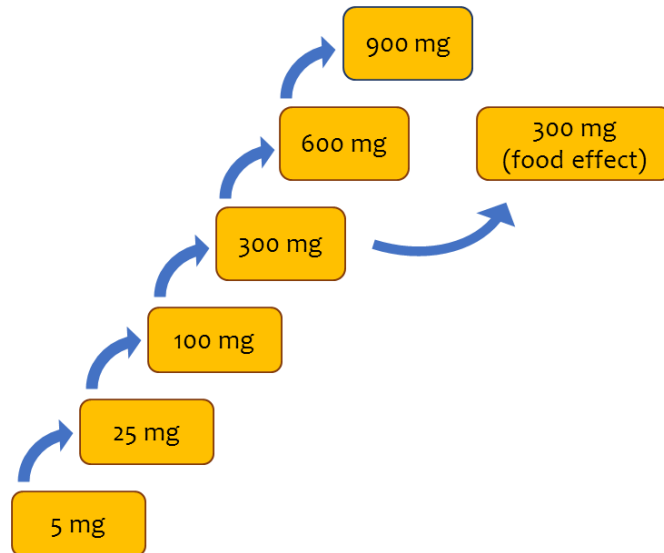


## ◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



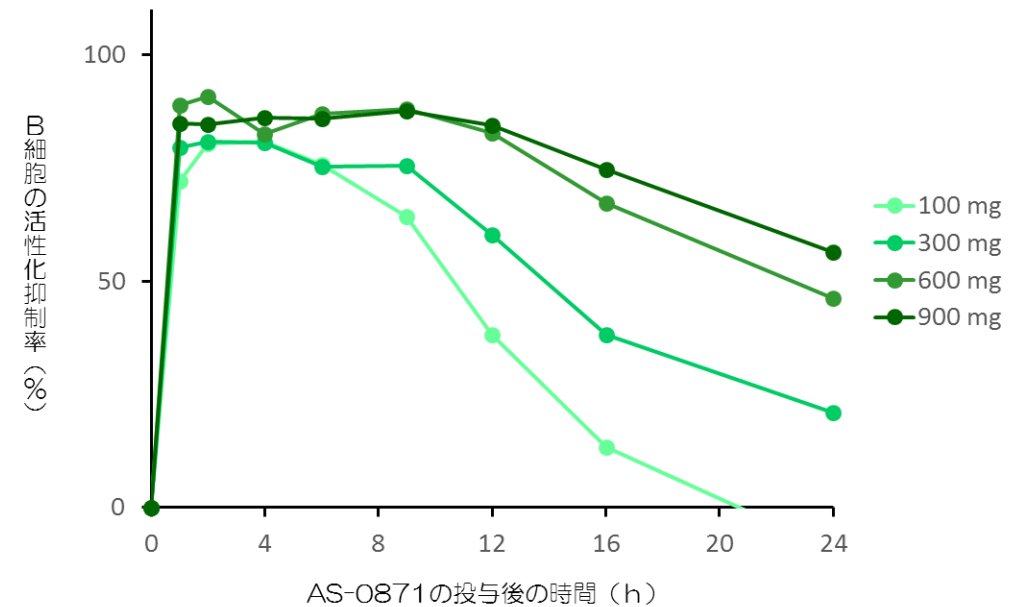
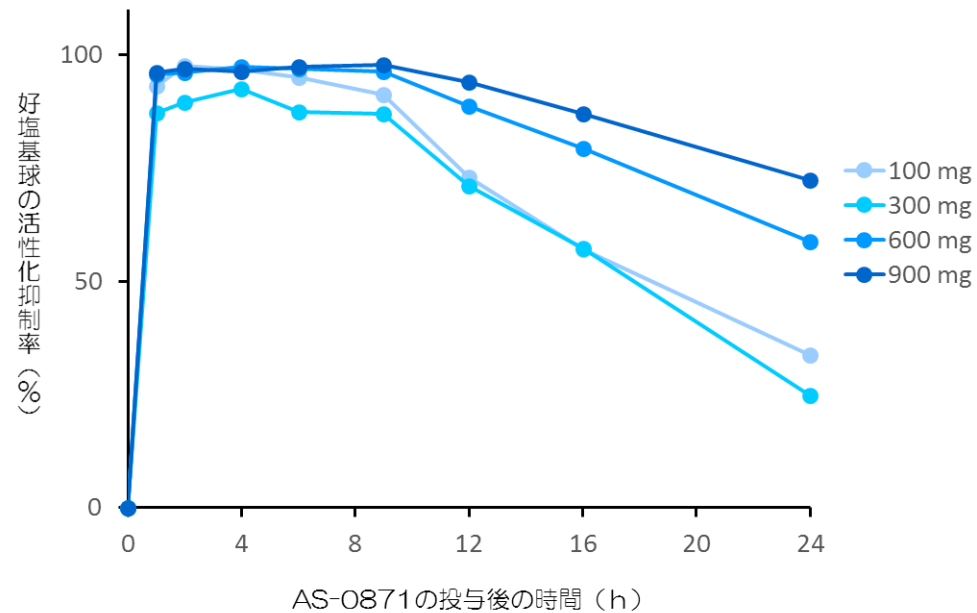
## SAD試験 (完了)

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



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

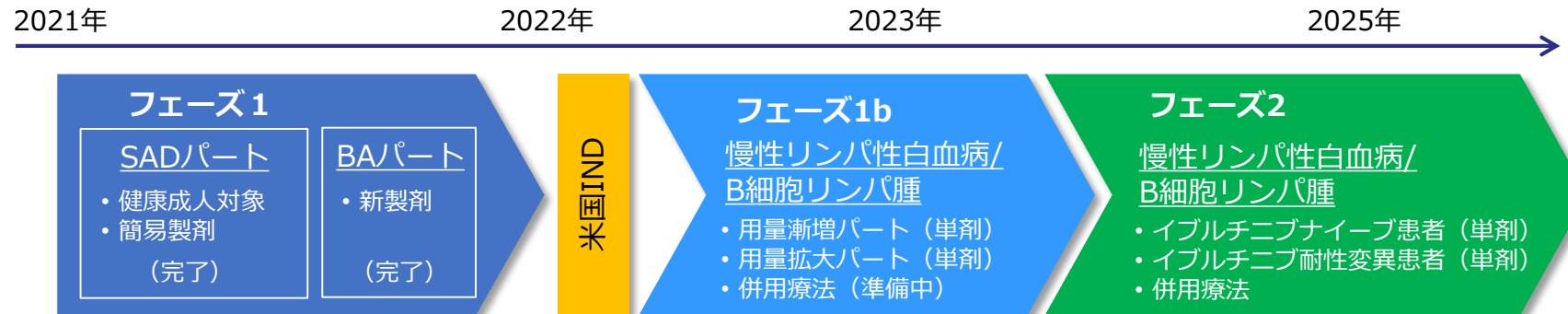
- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-0871の投与量依存的に好塩基球およびB細胞の活性化が抑制され、100 mg以上の用量で強い阻害活性が持続的に観察されました。
- 好塩基球は、アレルギー疾患の発症に重要なヒスタミンやロイコトリエンのような化学伝達物質の放出に関与しています。またB細胞は、リウマチや全身性エリトマトーデスのような自己免疫疾患において、異常なBCRシグナルによる自己抗体の産生に関わっていると考えられています。
- 今回の臨床試験において、AS-0871は、B細胞および好塩基球の作用を抑制するのに十分な効果を示したことから、免疫・炎症疾患の治療に効果が期待できることが示され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



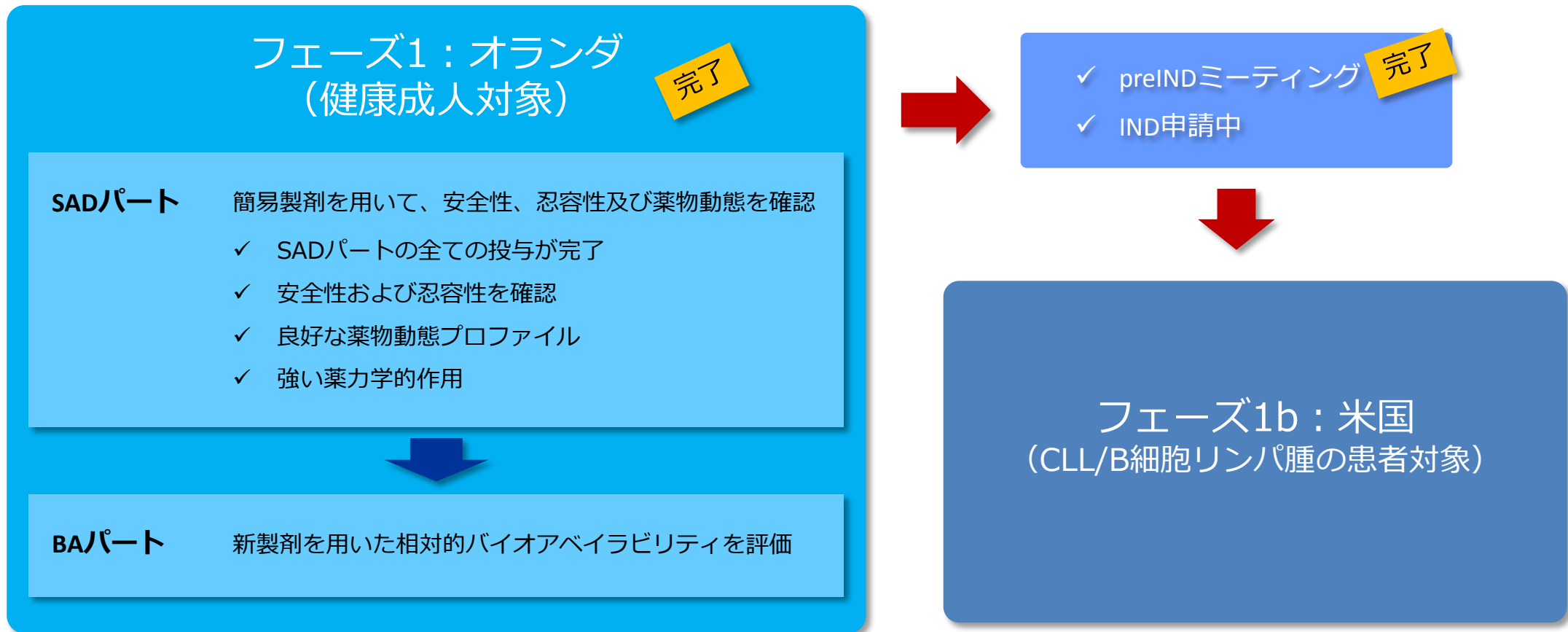


## AS-1763 : 血液がんを対象に開発

- 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



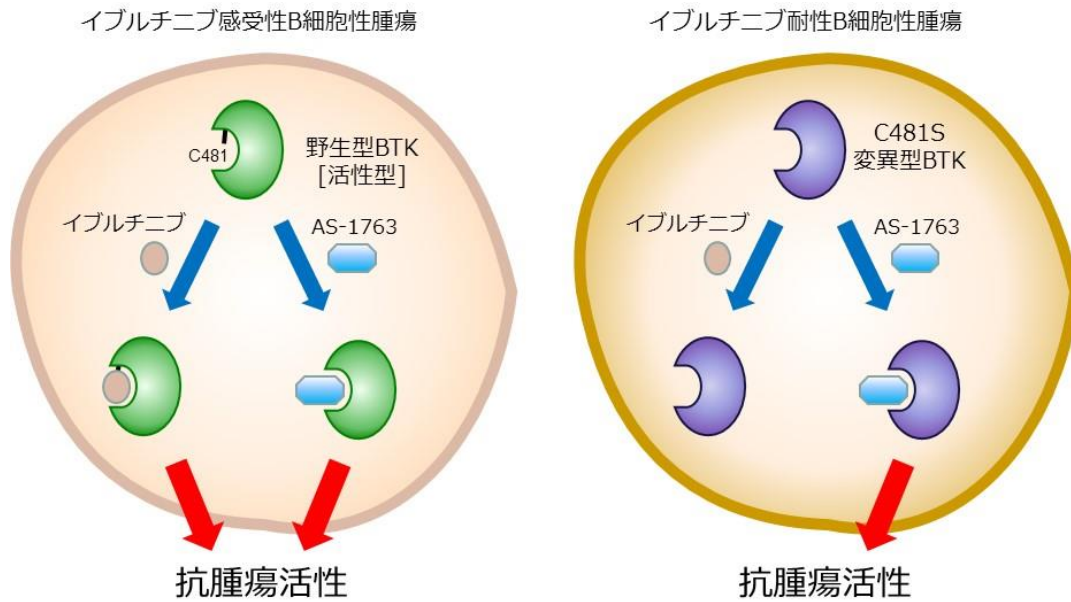
SADパート: 単回投与用量漸増(Single Ascheding Dose)パート  
 MADパート: 反復投与用量漸増(Multiple Ascending Dose)パート  
 BA: バイオアベイラビリティ



- ◆ フェーズ1の結果をAACR2022で発表
- ◆ バイオノバ社は中国における治験開始の承認を3月に当局から取得済み
- ◆ 米国IND申請済 (4月末)

CLL : 慢性リンパ性白血病

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

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

# AS-1763: 強い細胞活性と高いキナーゼ選択性

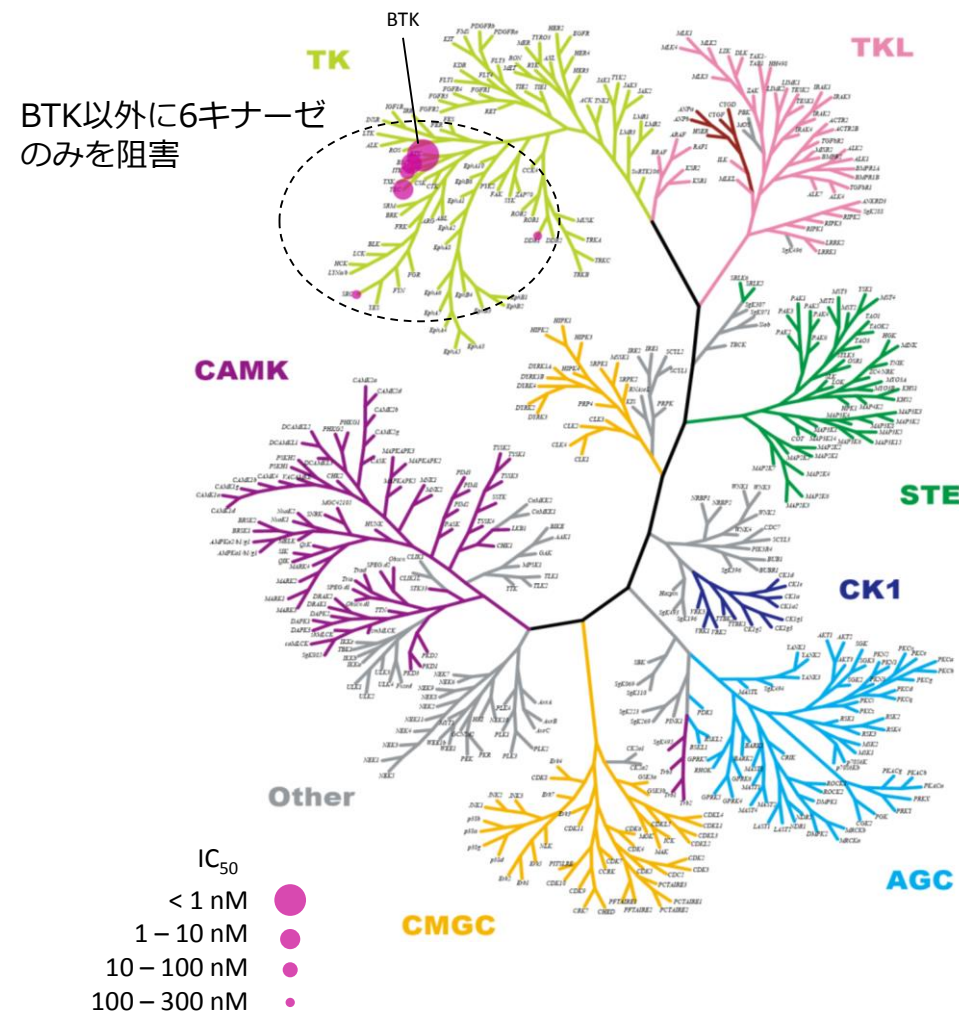
## ◆ 細胞を用いた各種阻害活性評価

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

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

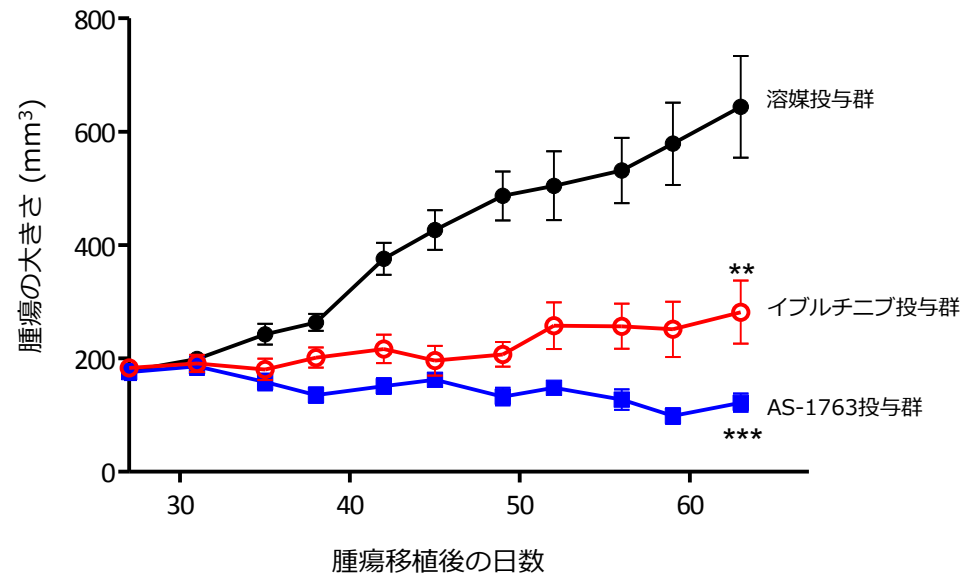
## ◆ キナーゼ選択性プロファイリング



# AS-1763: ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果



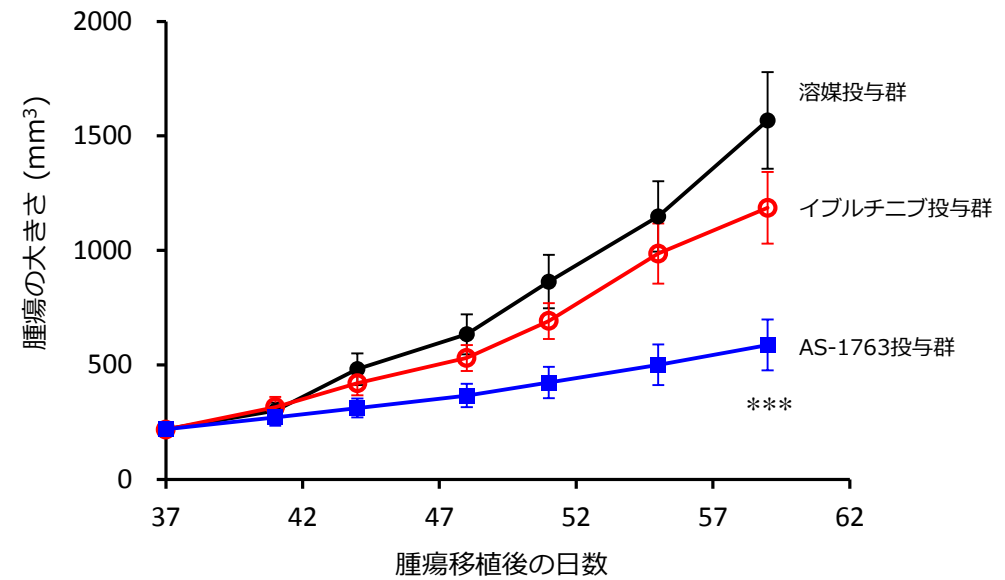
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



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)

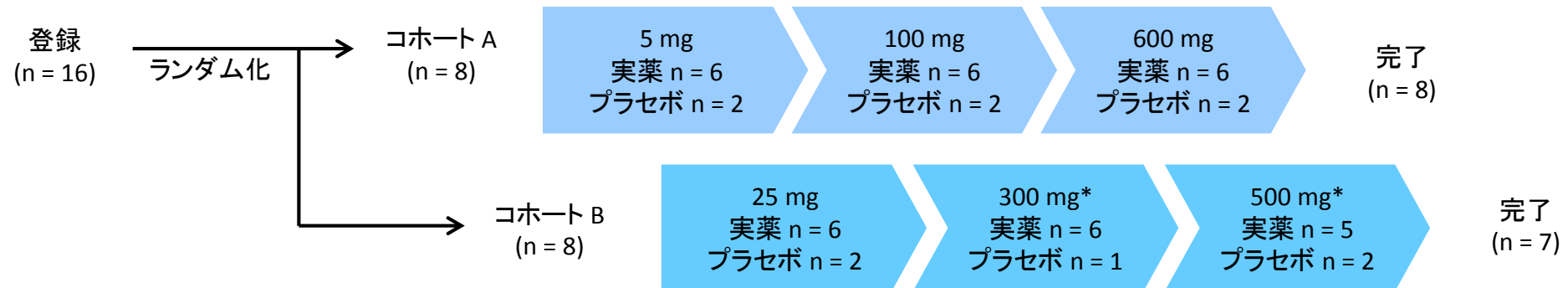


イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD  
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

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



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

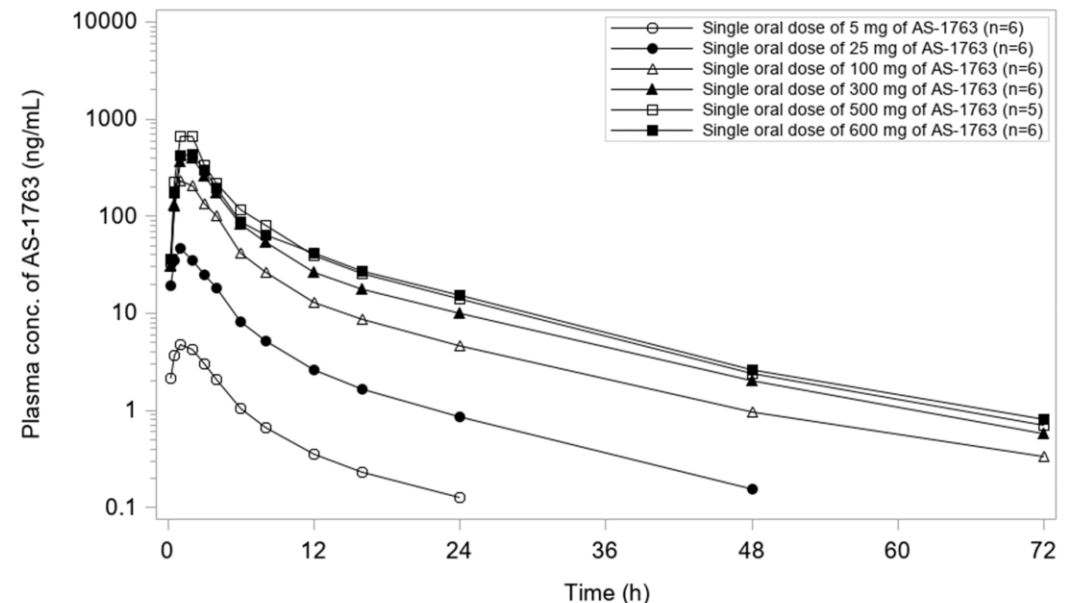
## <安全性および忍容性>

- 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つのグレード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>

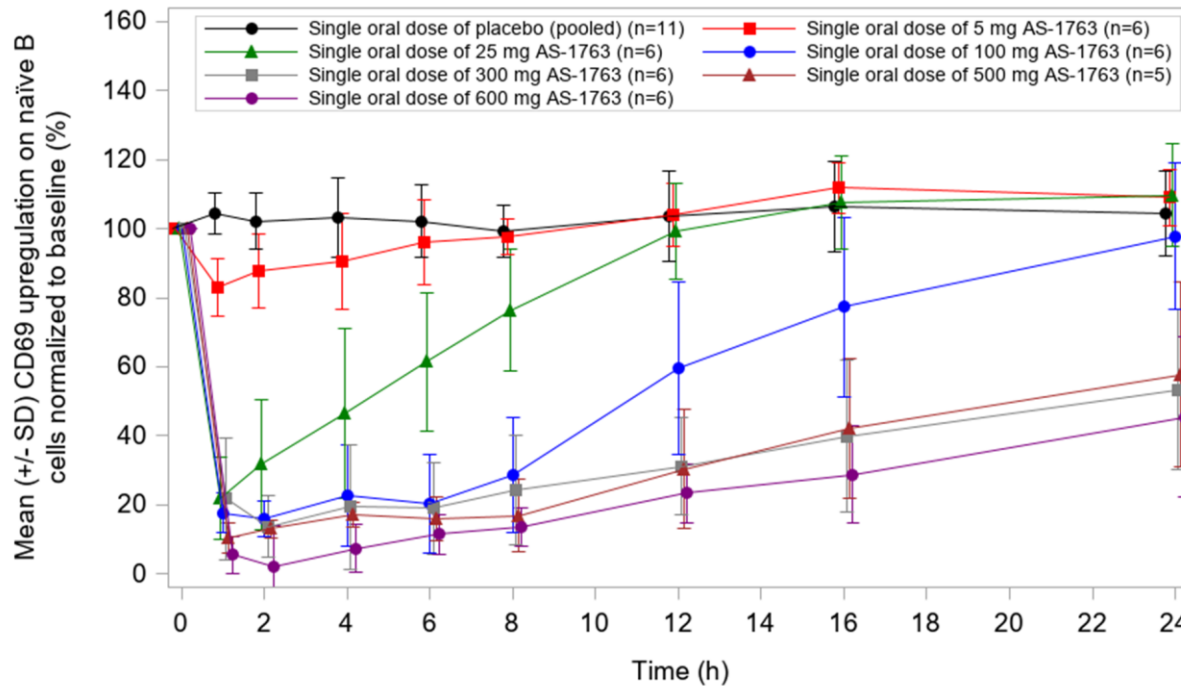
- PK評価において、薬剤経口投与後、AS-1763の血中濃度は速やかに上昇し、その後、2相性で低下しました  
( $t_{max}$  中央値 : 0.5~1.5時間、 $t_{1/2}$  平均値 : 8.4~12.1時間)
- 暴露量は、500 mgまで概ね用量依存的に増加が確認されました

<AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移>

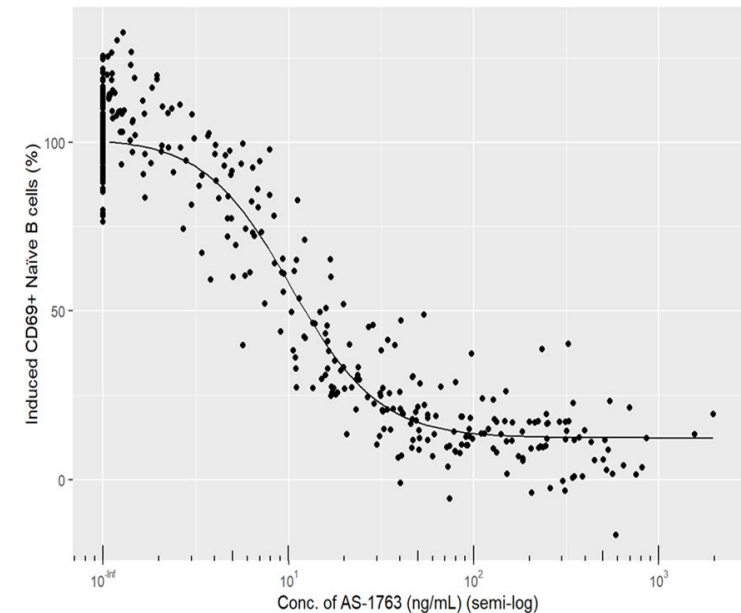


- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-1763の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100~600 mgのAS-1763投与後1~2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

<AS-1763の単回投与後のB細胞活性化抑制活性>



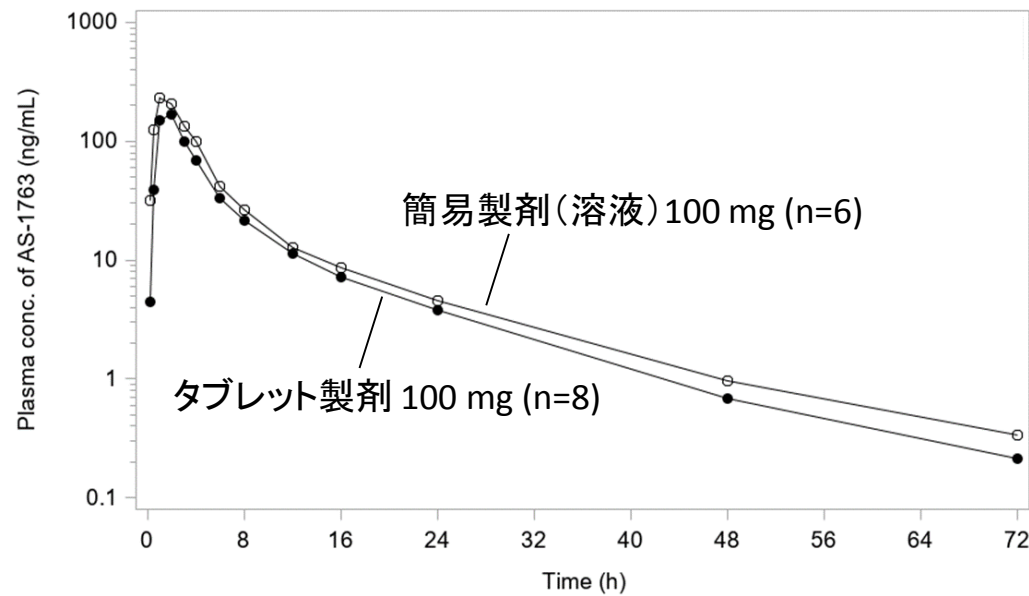
<PK-PD相関>





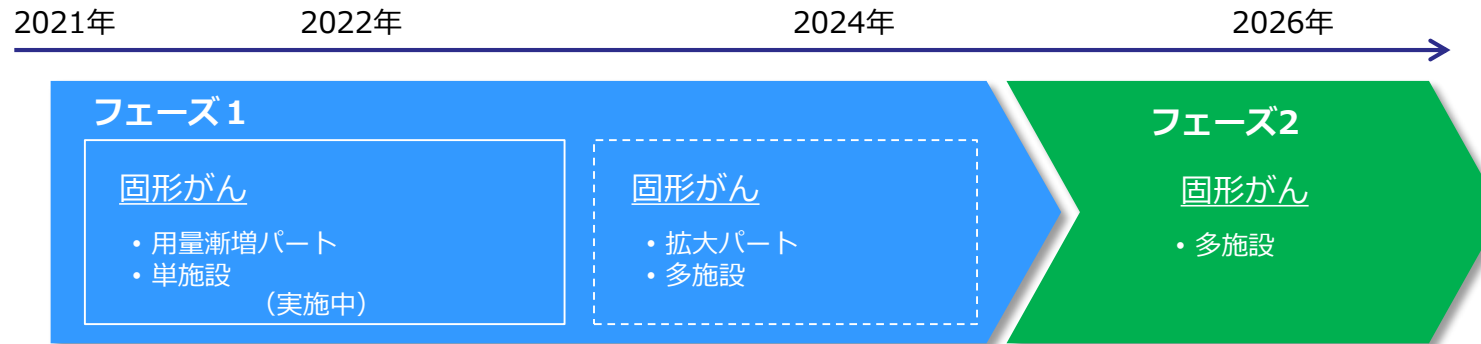
- BAパートにおいて、100 mgタブレット製剤は、溶液製剤と比べて少し暴露が低いものの、ほぼ同等のPKプロファイルを示しました
- これらの結果から、再発/難治性CLLおよびB-cell NHL患者を対象とした第1b相試験において、AS-1763タブレット製剤の1日2回投与レジメンが推奨されました

<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>



## 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、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

## ● 用量漸増パートの実施状況

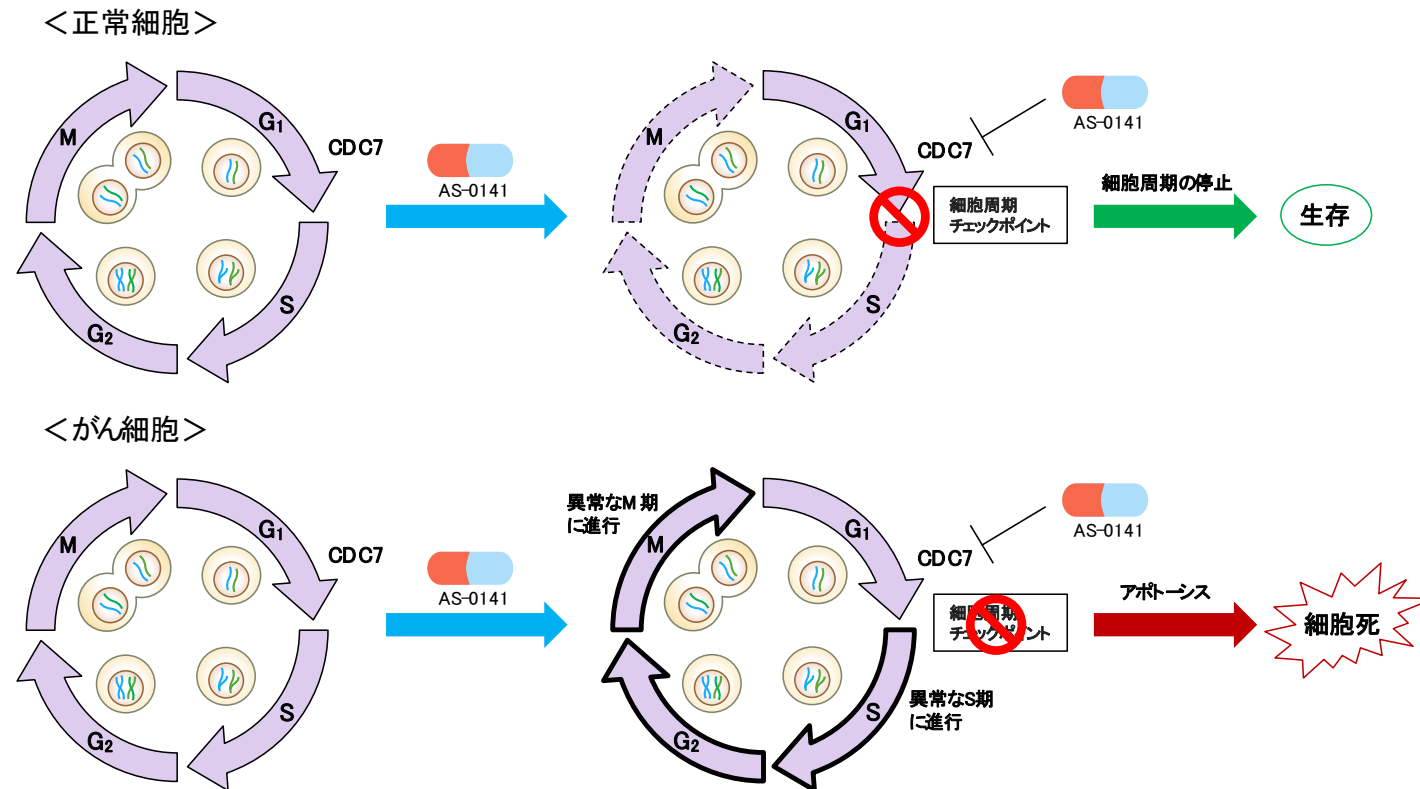
コホート	用量 (5d on/2d off)	実施状況	
1	20 mg BID	完了	✓
2	40 mg BID	完了	✓
3	80 mg BID	完了	✓
4	150 mg BID	完了	✓
5	250 mg BID	実施中	
6	300 mg BID	予定	

- ◆ 現在、用量制限毒性 (DLT) は認められておらず、コホート5 (250 mg BID) に移行済み

\*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: 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

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

Takayuki Irie<sup>a,b</sup>, Tokiko Asami<sup>a</sup>, Ayako Sawa<sup>a</sup>, Yuko Uno<sup>a</sup>, Mitsuharu Hanada<sup>a</sup>, Chika Taniyama<sup>b</sup>, Yoko Funakoshi<sup>b</sup>, Hisao Masai<sup>c</sup>, Masaaki Sawa<sup>d</sup>

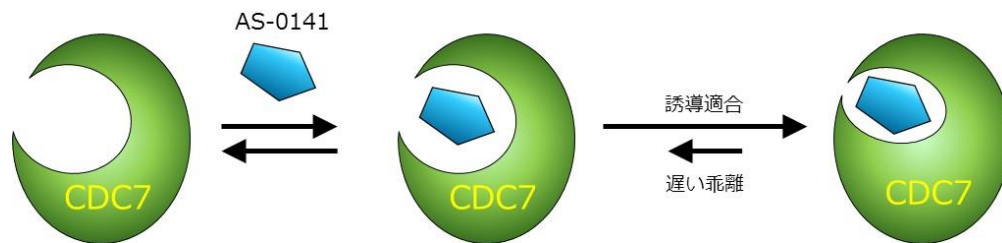
<sup>a</sup> Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 2F BMA, 1-5-5 Minatogawa-Minamimachi, Chuo-Ku, Kobe, 650-0047, Japan  
<sup>b</sup> Research and Development Department, SRI Biotech Co., Ltd., Ezumi Garden Tower 8F, 1-6-1 Aogogori, Minato-Ku, Tokyo 106-6018, Japan  
<sup>c</sup> Department 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,<sup>a</sup> 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 IC<sub>50</sub>値 (1 mM ATP存在下)

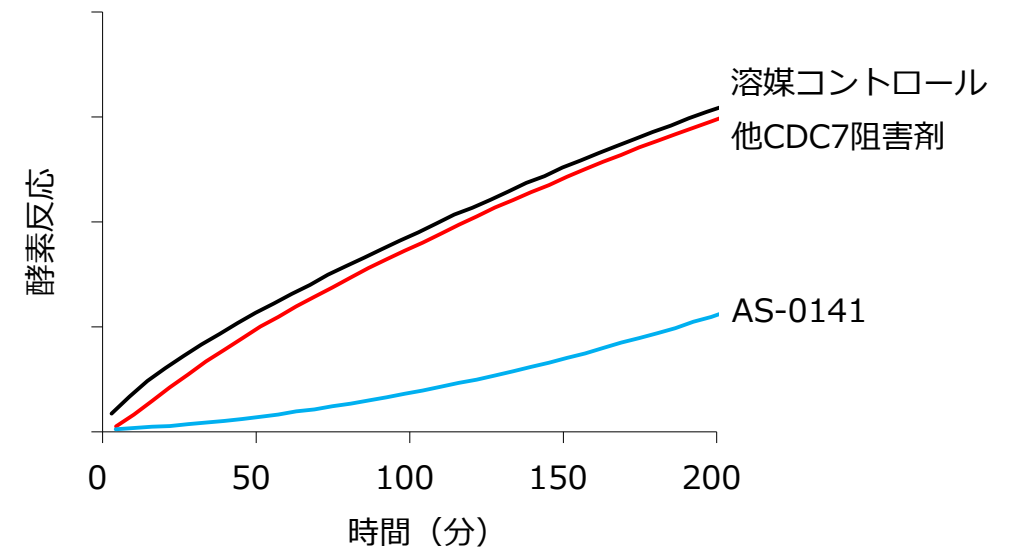
プレインキュベーションなし

503 nM

プレインキュベーションあり

2.4 nM

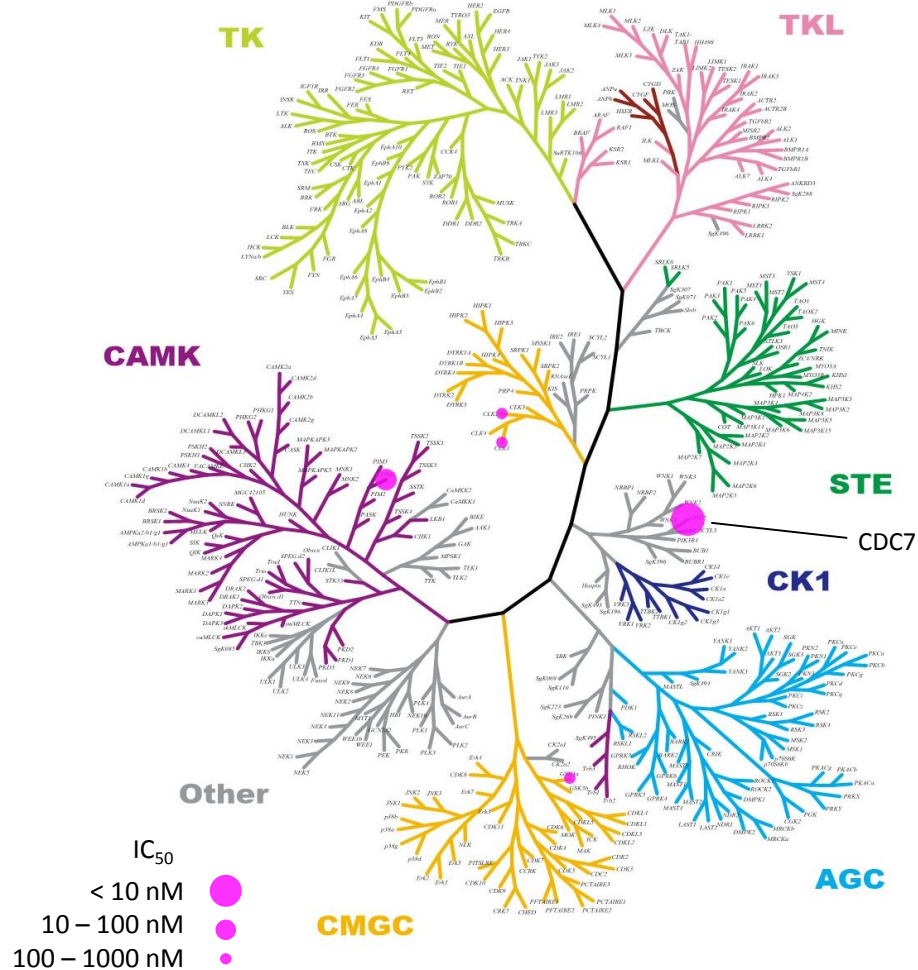
CDC7キナーゼと阻害剤をプレインキュベーション後に酵素反応を開始



*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 $IC_{50}$ 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 $\alpha$	189	251

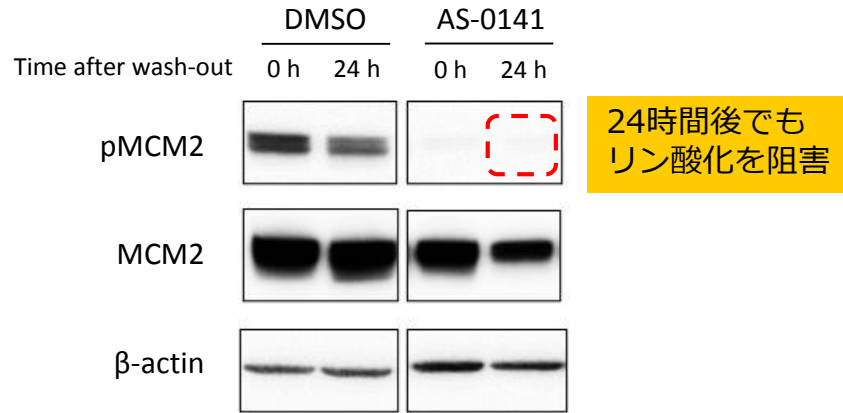
約210倍に向上

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

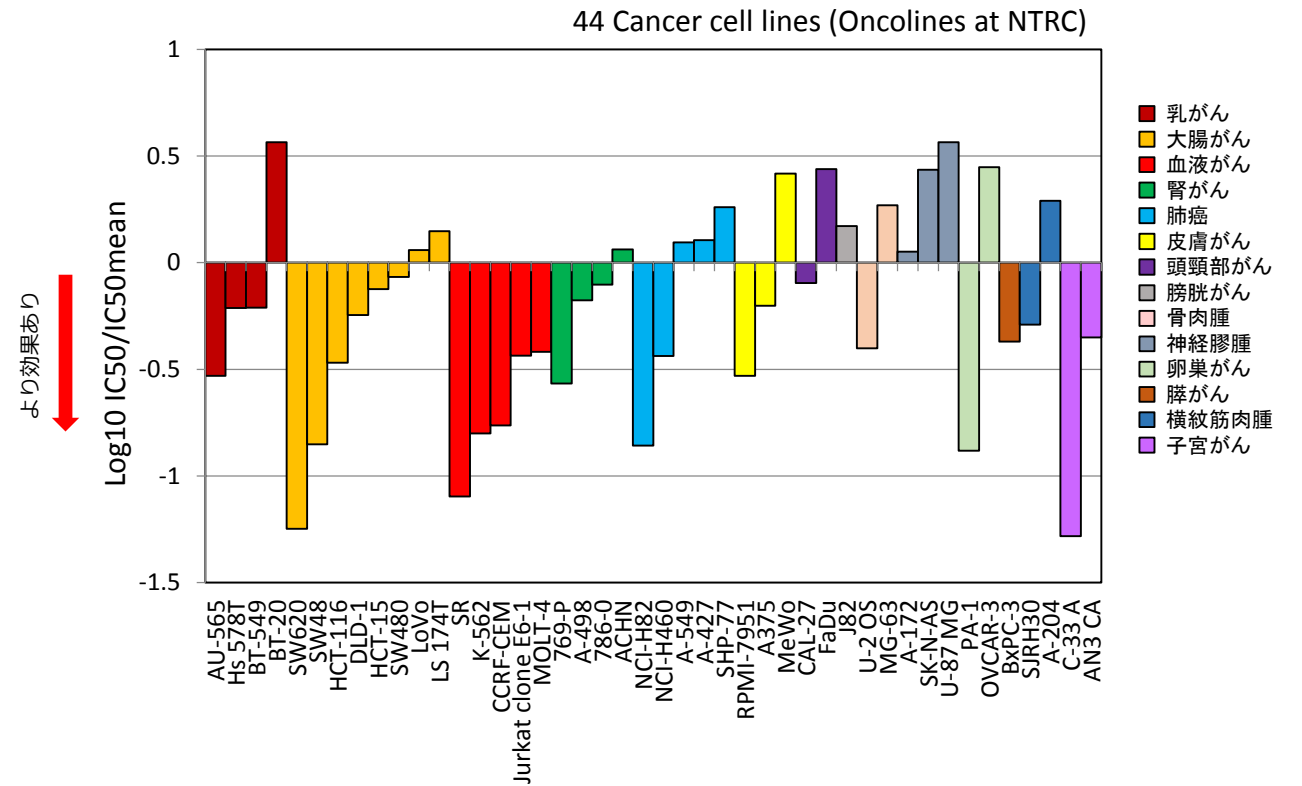
J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

## ◆ 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

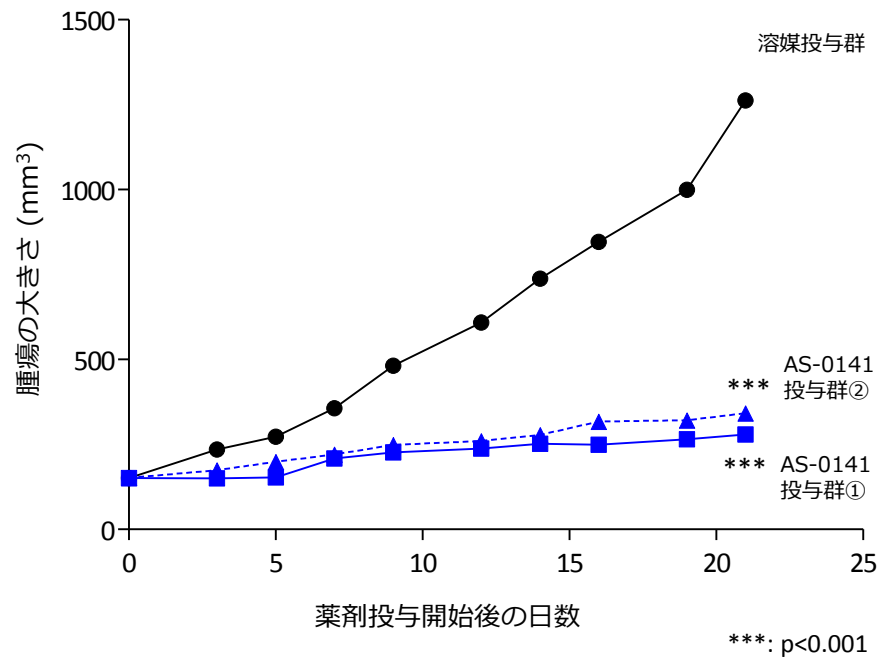


## ◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制

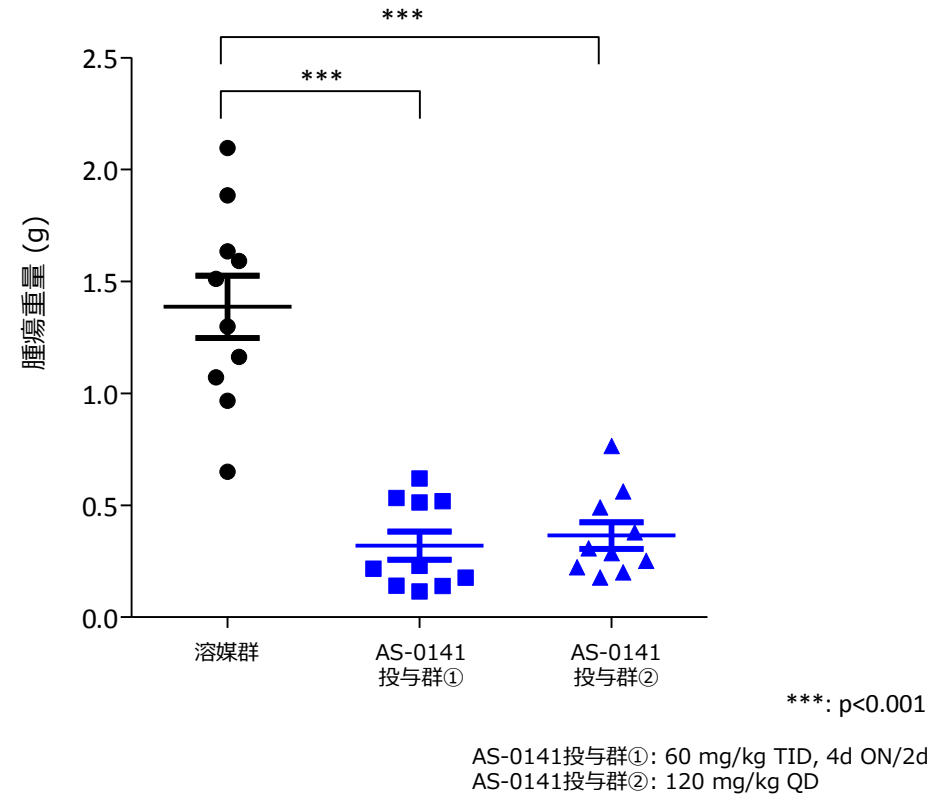


## ◆ ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するAS-0141の抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



最終日の腫瘍重量





- 第1四半期の創薬支援事業の売上は前年同期比16.1%増の268百万円
  - ✓ 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寄与したことに加え、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特に好調。
  - ✓ 国内の売上は前年同期比で減収だが、対予算比では計画通りに推移。キナーゼタンパク質製品、プロファイリングサービスが減収だったものの、代理店ビジネス（セルベースアッセイ受託）が好調であった。
  - ✓ 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。
- 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6種類のキナーゼタンパク質製品を4月までに発売
  - ✓ 製品受託サービスのウェブサイト中国語サイトを追加：中国の顧客の利便性を向上させ、さらなる売上増につなげる計画。
- 中国における新型コロナウイルス感染症対策としての外出制限の影響
  - ✓ 4月以降も中国の代理店からの受注は順調だが、外出制限により中国への製品出荷に影響が出ている。第2四半期以降の売上に影響が出ないよう、様々な対策を講じている。
- ロシア・ウクライナ情勢の欧州販売への影響
  - ✓ 3月末以降、欧州内の物流が混乱しており、欧州向けの出荷に影響が出ている。第2四半期以降の売上に影響が出ないよう、様々な対策を講じている。

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