

# 2022年12月期 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

## <創薬事業>

### ◆ AS-1763

- ✓ フェーズ1b開始に向けて米国INDが完了
- ✓ 中国INDが完了（BioNova社から最初のマイルストーンを受領）

### ◆ AS-0871

- ✓ 製剤開発が完了し、新タブレット型製剤を用いたフェーズ1 MAD試験のBAパートを開始

### ◆ 新規パイプライン

- ✓ STINGアンタゴニストを米Fresh Tracks Therapeutics（FRTX社）に導出

## <創薬支援事業>

- ✓ 創薬支援事業として過去最高の売上（1,100百万円）を達成

## <その他>

- ✓ 行使価額修正条項付第20回新株予約権の発行

# 2022年の目標達成状況



		2022年目標	2022年実績
創薬	AS-0871	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ パートナリング活動開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ パートナリング活動開始</li> </ul>
	AS-1763	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph1b開始（米国）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ IND完了</li> <li>□ 2023年Q1に米国FPI予定</li> </ul>
	AS-0141	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph1b拡大パート開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ 用量漸増パート 3+3デザインに移行</li> <li>□ 2023年下期に拡大パート開始予定</li> </ul>
	創薬研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 1テーマ以上の前臨床試験段階へのステージアップもしくはライセンスアウト</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ 2022年2月にSTINGアンタゴニストをFRTX社にライセンスアウト</li> </ul>
創薬支援		<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大</li> <li>□ タンパク質製品の品揃えの拡充</li> <li>□ キナーゼ数の追加による受託試験サービスの拡充</li> <li>□ 当社ビジネスとシナジー効果のある他社と協業のための活動開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ 北米、アジア地域での売上の大幅な伸長</li> <li>☑ 36種類のキナーゼタンパク質新製品を発売</li> <li>☑ プロファイリングサービスに5種類のPIK3変異体を追加、さらに1mMアッセイに12種類のキナーゼを追加</li> <li>☑ 当社ビジネスとシナジー効果のある他社と協業のための活動を開始し、継続中</li> </ul>

FPI : First Patient In, 最初の患者登録

☑ 達成  
□ 未達もしくは目標

# 創藥事業

## ◆ AS-1763

- ✓ フェーズ1b開始に向けて米国INDが完了
- ✓ 2023年Q1に米国FPI予定
- ✓ 日本における特許査定
- ✓ 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
- ✓ 中国INDが完了 (BioNova社から最初のマイルストーンを受領)

## ◆ AS-0871

- ✓ 製剤開発が完了し、新タブレット型製剤を用いたフェーズ1 MAD試験のBAパートを開始

## ◆ AS-0141

- ✓ フェーズ1 用量漸増パートを実施中
- ✓ コホート6まで用量漸増後、3+3デザインに移行し、引き続き用量漸増パートを実施中

## ◆ 新規パイプライン

- ✓ DGKα阻害剤：導出先の米ギリアド・サイエンシズ (ギリアド社) から新薬候補化合物 (GS-9911)が Oncology Deep Diveイベントで紹介される
- ✓ STINGアンタゴニスト：米FRTX社に導出

IND：新薬臨床試験開始届 (Investigational New Drug Application)  
FPI：First Patient In, 最初の患者登録  
MAD：反復投与用量漸増 (Multiple Ascending Dose)  
BA：バイオアベイラビリティ (bioavailability)

## 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



## <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>

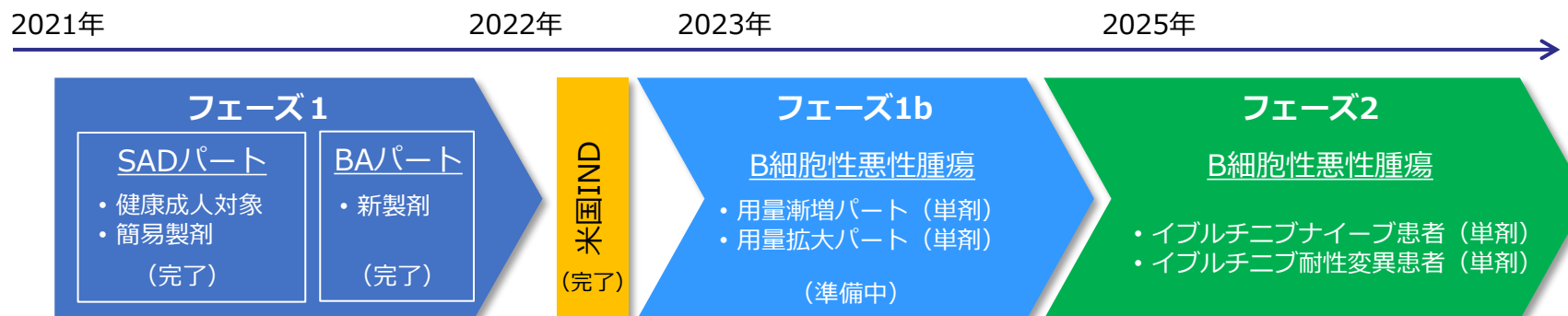
化合物	標的	対象疾患	探索・前臨床	臨床	開発パートナー
低分子	キナーゼ	精神神経疾患	住友ファーマ社と共同研究		
AS-0871	BTK	免疫・炎症疾患			自社
低分子	N/A	マラリア			自社
低分子	STINGアンタゴニスト	免疫・炎症疾患	米フレッシュ・トラックス・セラピューティクス社 (旧社名 ブリッケル社)に導出		

\* 2023年2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。

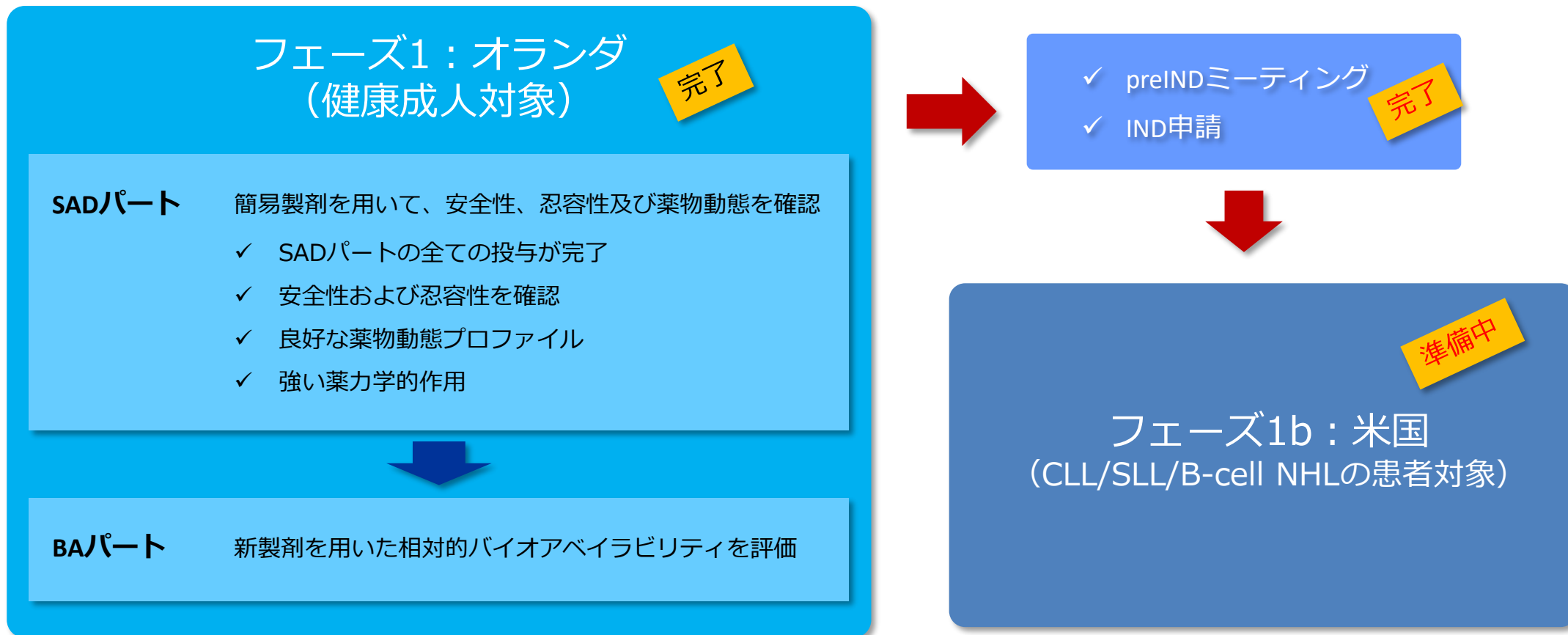
## AS-1763 : 血液がんを対象に開発

- 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が完了
- 2023年Q1に米国FPI予定
- 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  
FPI: First Patient In、最初の患者登録  
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





- ◆ 米国におけるIND申請承認取得済み（5月末）
- ◆ 2023年Q1に米国FPI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

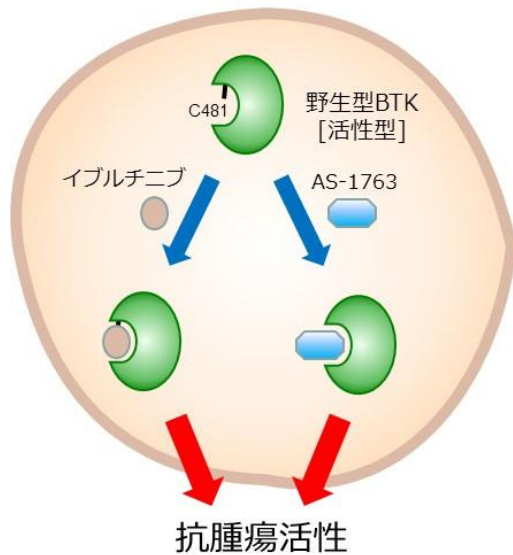
Read Online

### ◆ 野生型および変異型BTKに対する酵素阻害活性

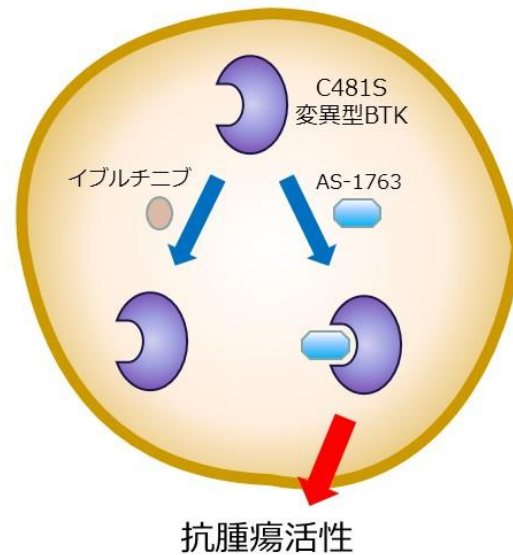
	IC <sub>50</sub> (nM)	
	BTK[A]	BTK <sup>C481S</sup>
AS-1763	0.85	0.99

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

イブルチニブ感受性B細胞性腫瘍



イブルチニブ耐性B細胞性腫瘍



# AS-1763: 強い細胞活性と高いキナーゼ選択性

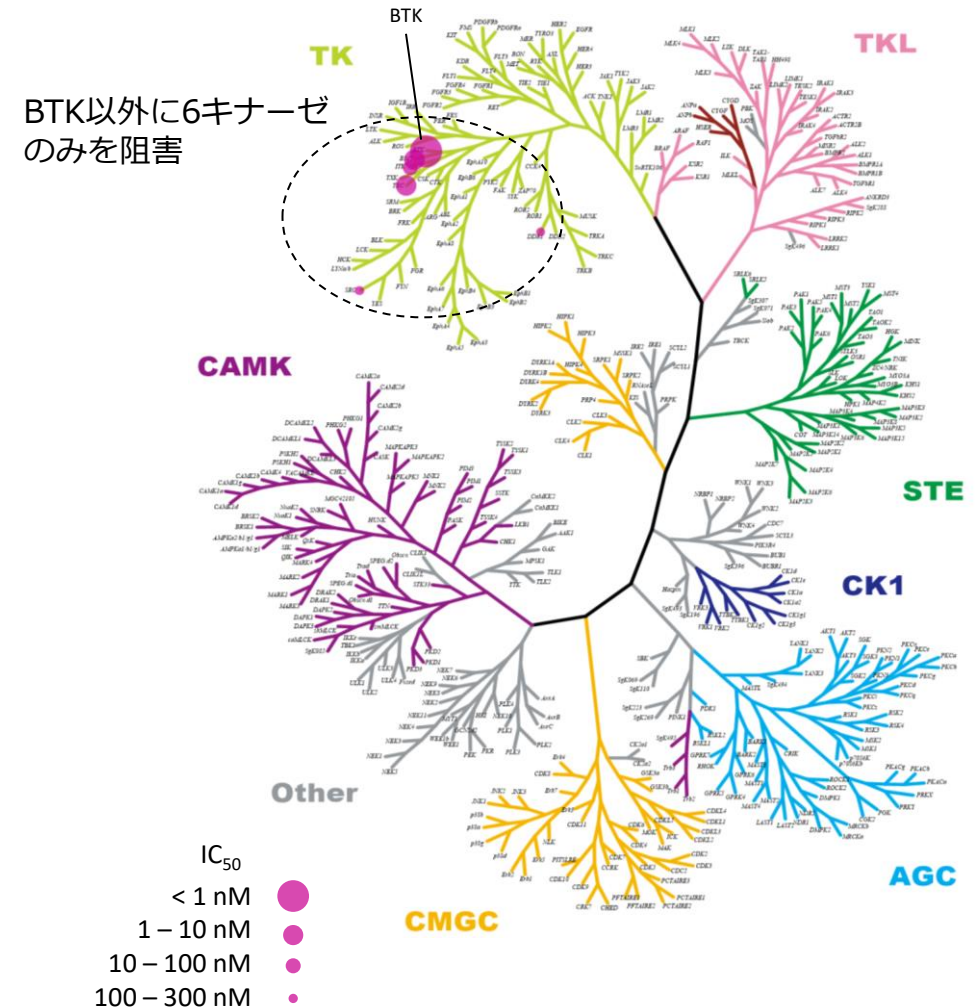
## ◆ 細胞を用いた各種阻害活性評価

	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

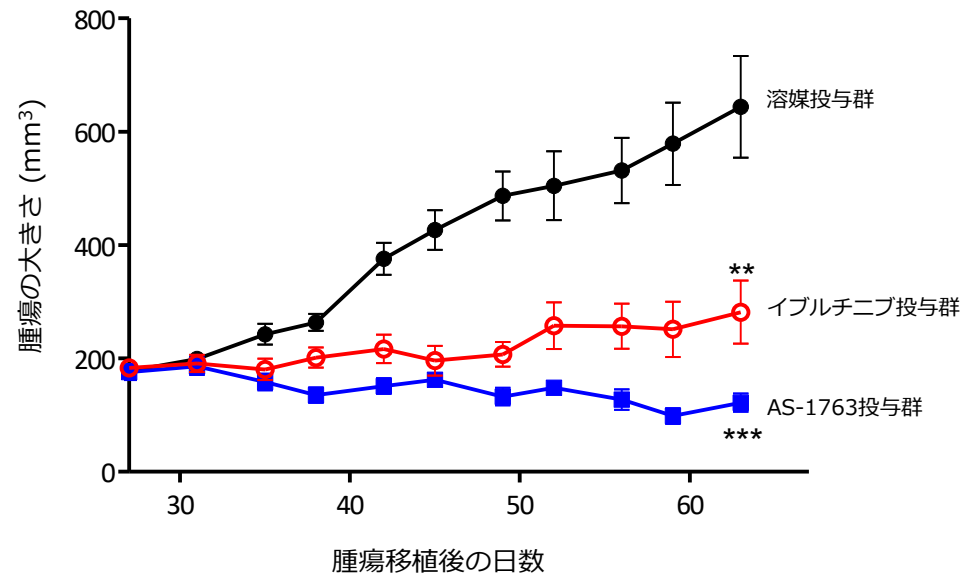
## ◆ キナーゼ選択性プロファイリング



# AS-1763: ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果



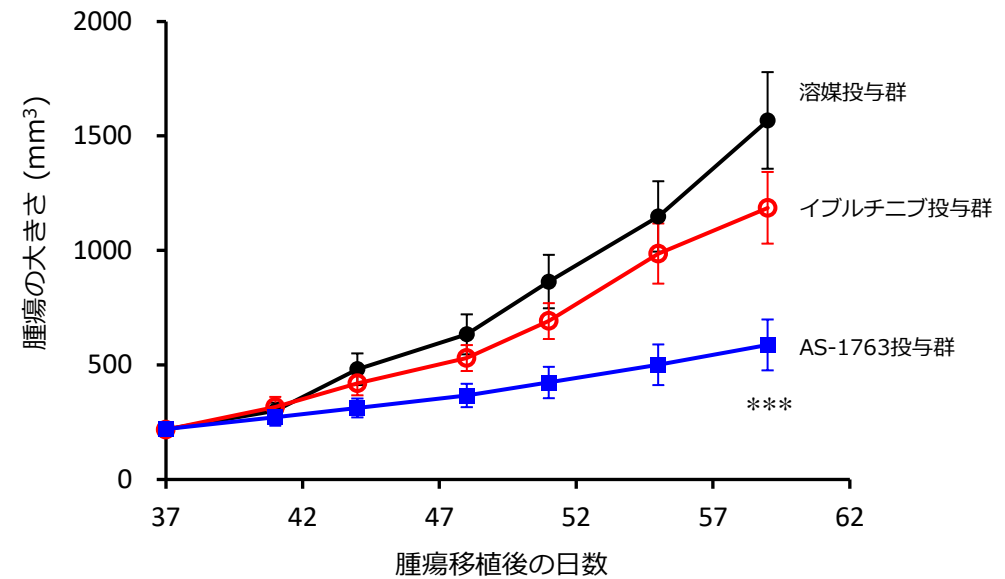
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



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)

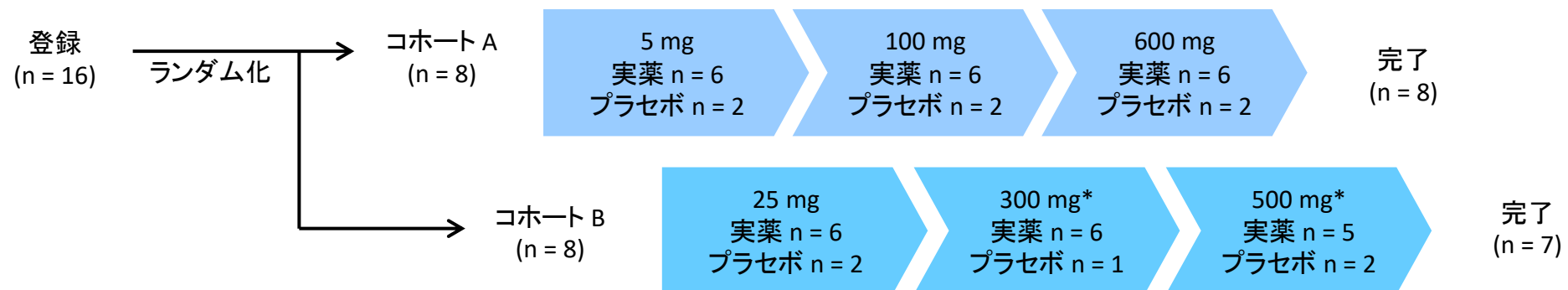


イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD  
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

\*\*\* : 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。

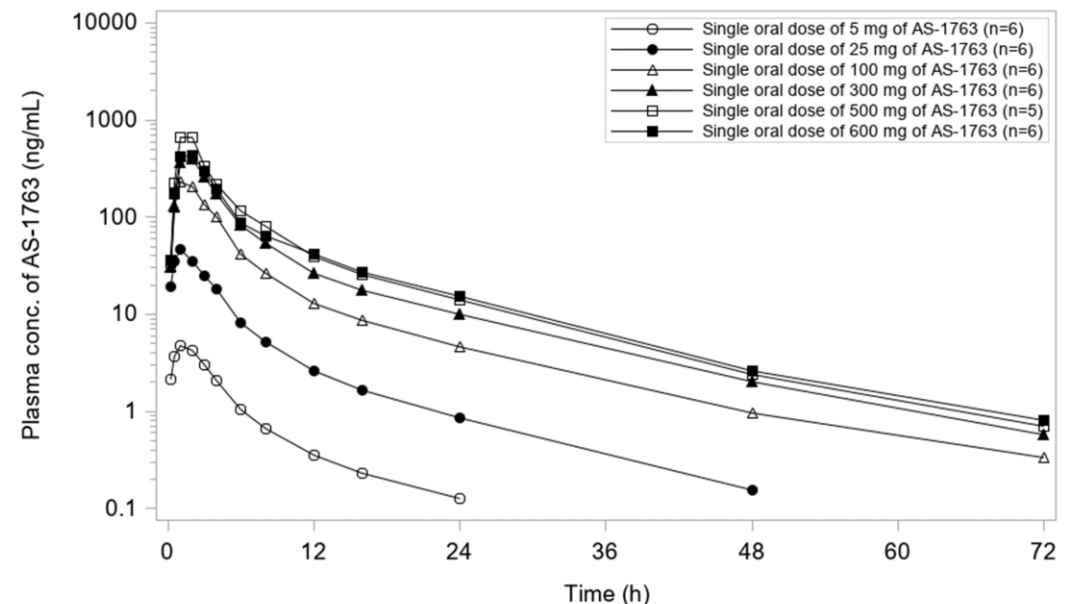
## <安全性および忍容性>

- 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

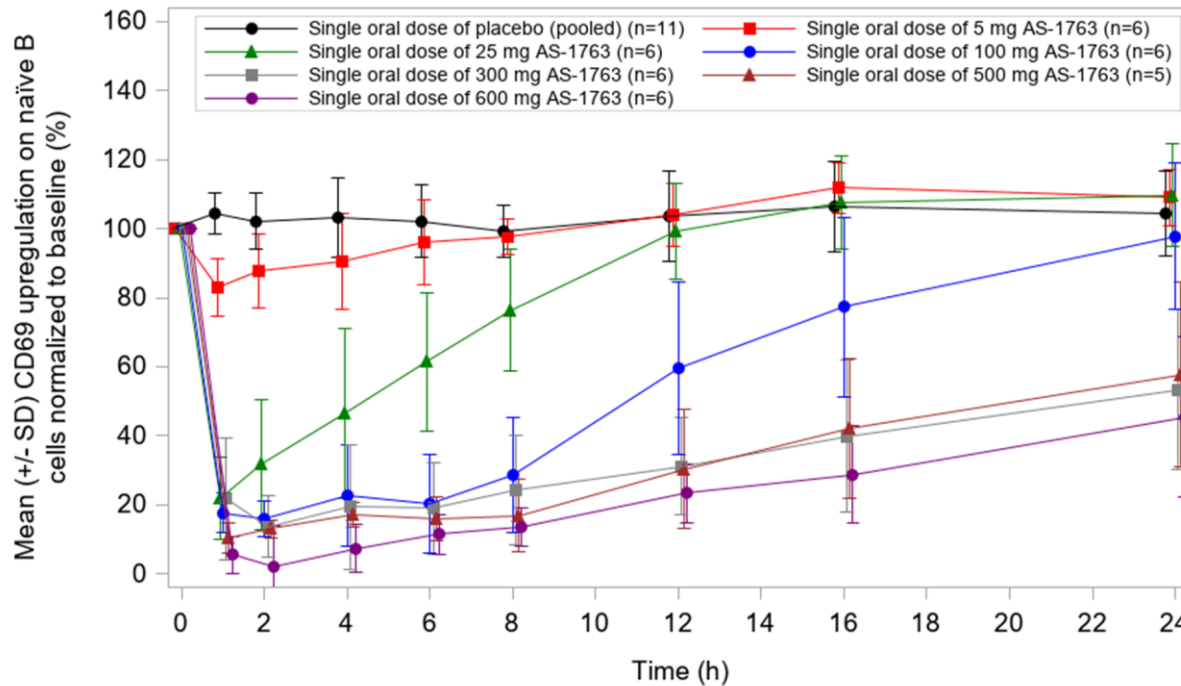
<AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移>



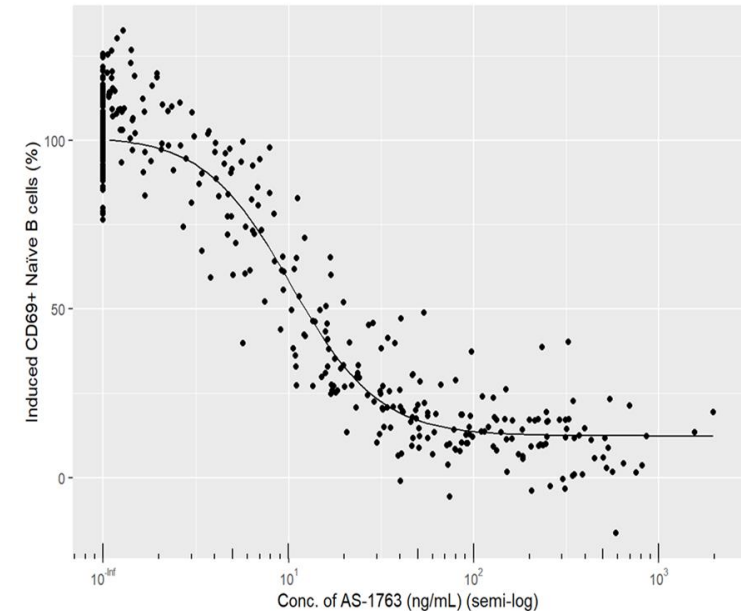


- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-1763の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100~600 mgのAS-1763投与後1~2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

<AS-1763の単回投与後のB細胞活性化抑制活性>

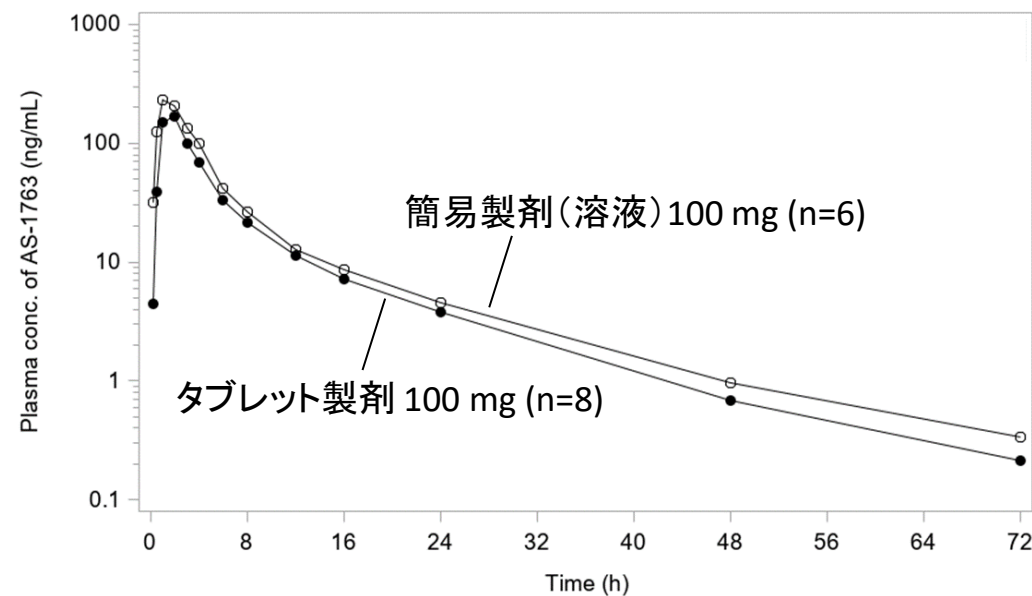


<PK-PD相関>

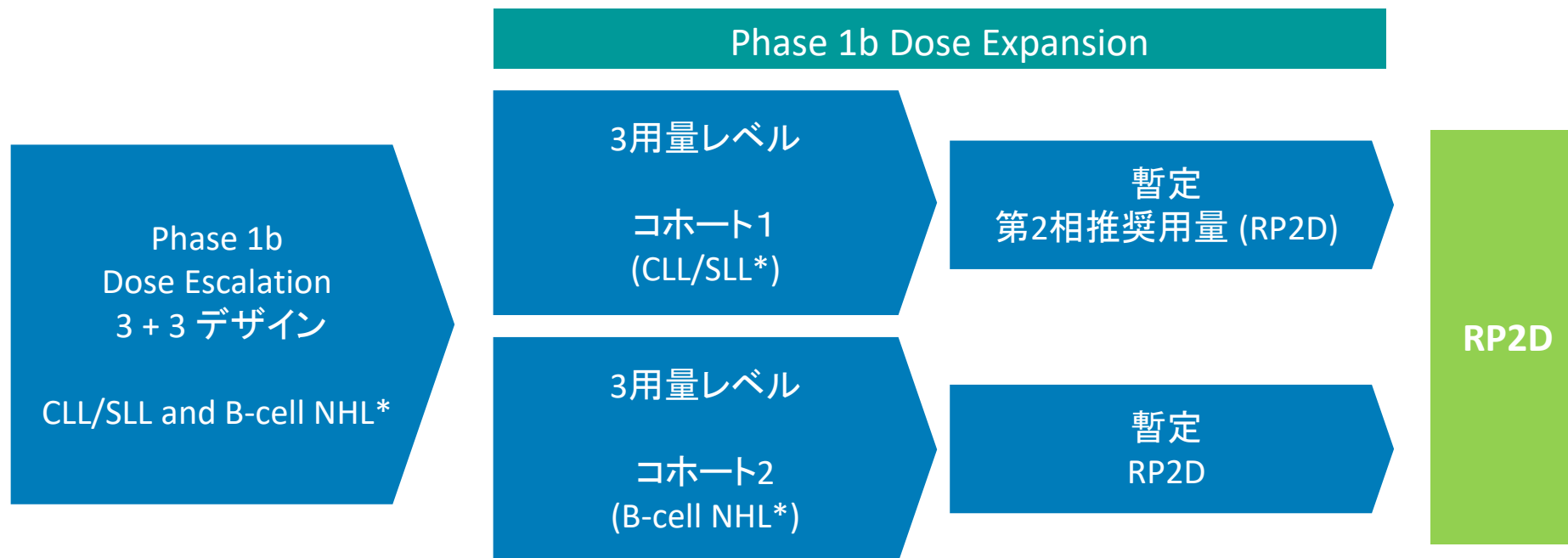


- BAパートにおいて、100 mgタブレット製剤は、溶液製剤と比べて少し暴露が低いものの、ほぼ同等のPKプロファイルを示しました
- これらの結果から、再発/難治性CLLおよびB-cell NHL患者を対象とした第1b相試験において、AS-1763タブレット製剤の1日2回投与レジメンが推奨されました

<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

◆ 2023年Q1に米国FPI予定

## AS-0871：免疫・炎症疾患を対象に開発

- 低分子化合物
- 非共有結合型
- 高いキナーゼ選択性
- 経口投与可能
- 関節炎モデルで高い治療効果
- 全身性エリテマトーデスモデルで効果
- フェーズ1 MAD試験実施中
- 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）

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、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

実施中

\*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

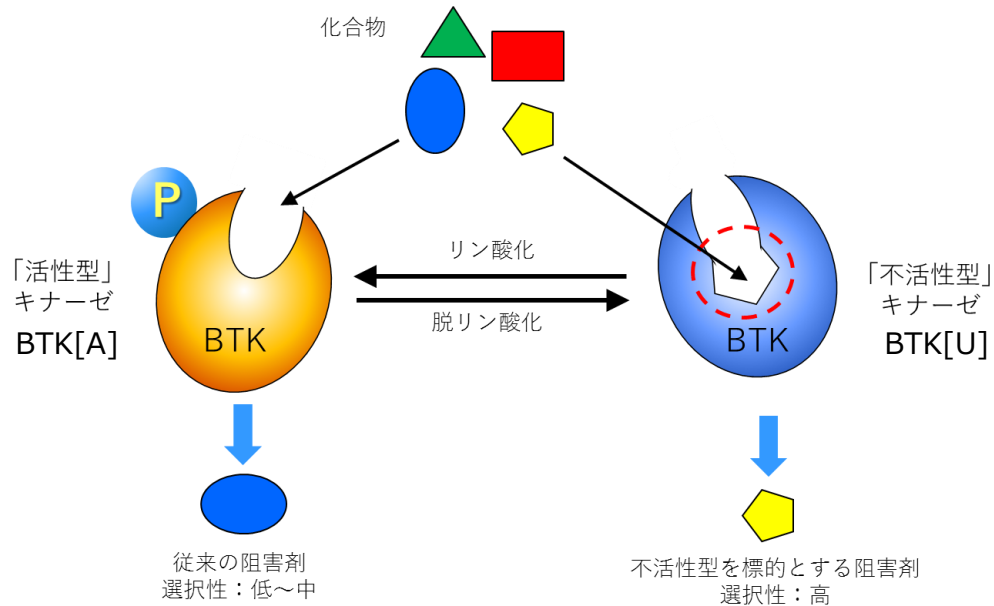
Tokiko Asami<sup>1</sup>, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa

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

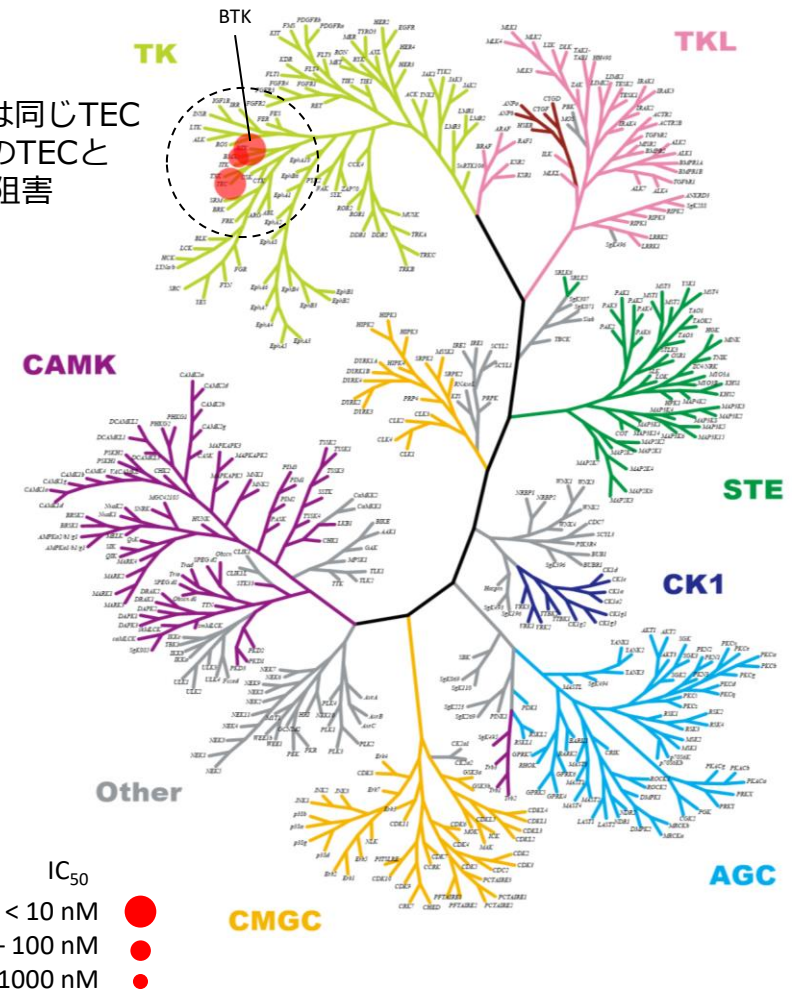
Wataru Kawahata,<sup>1\*</sup> Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yoko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa<sup>2</sup>

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



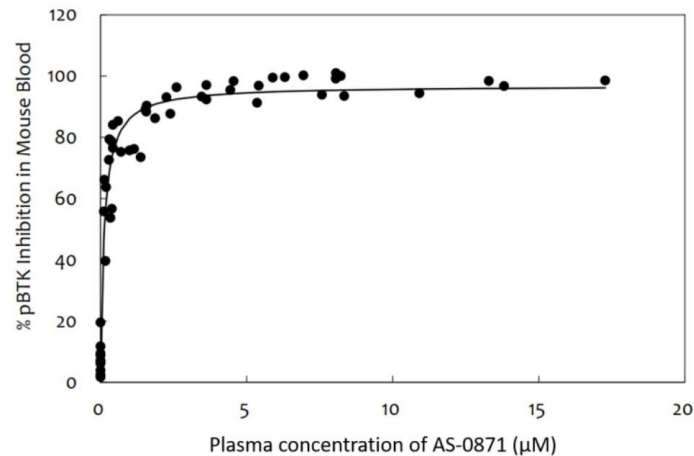
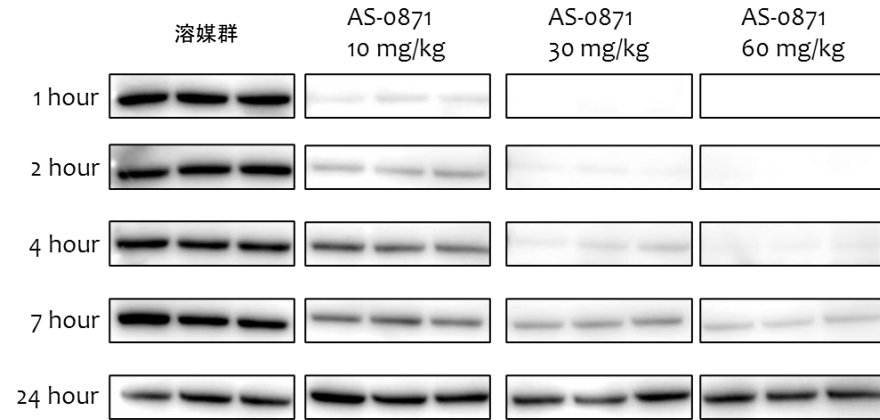
	BTK IC <sub>50</sub> (nM)	
	BTK[A]	BTK[U]
AS-0871	3.4	0.3

BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害

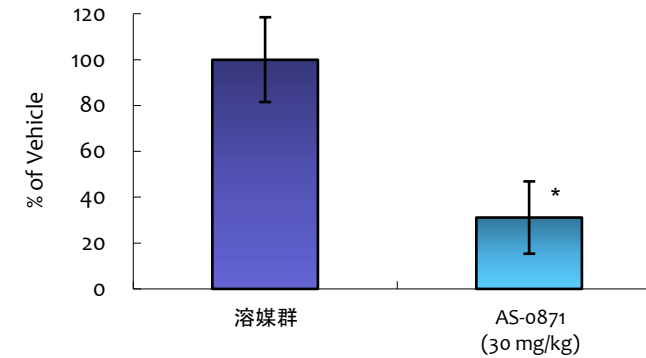


## ◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

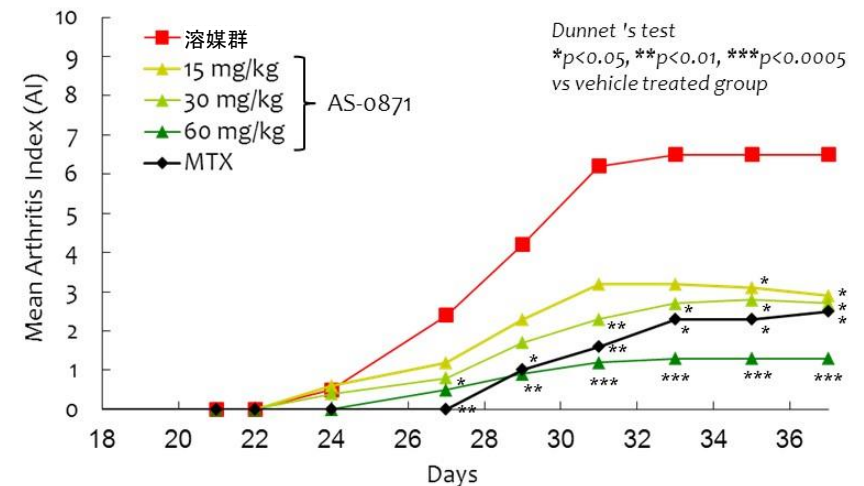
AS-0871をマウスに経口投与後、血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



## ◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

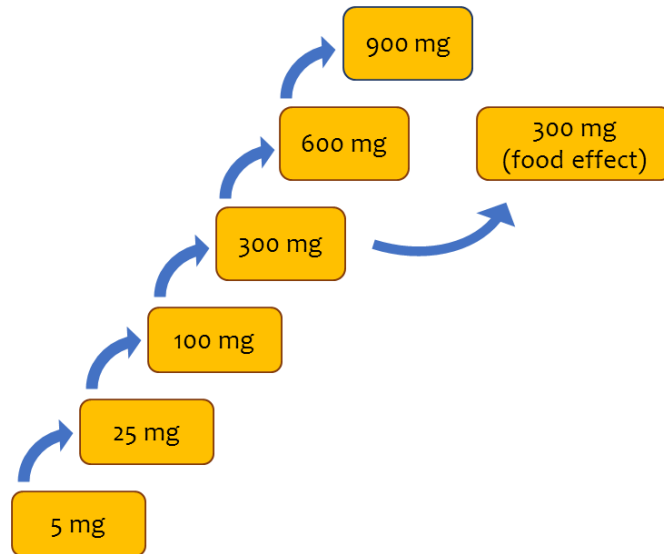


## ◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



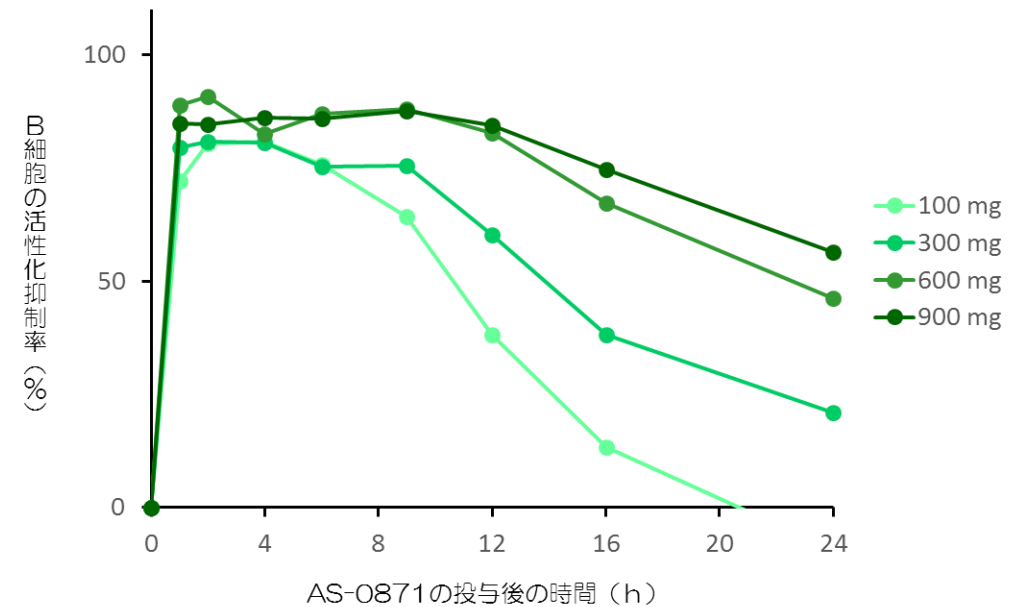
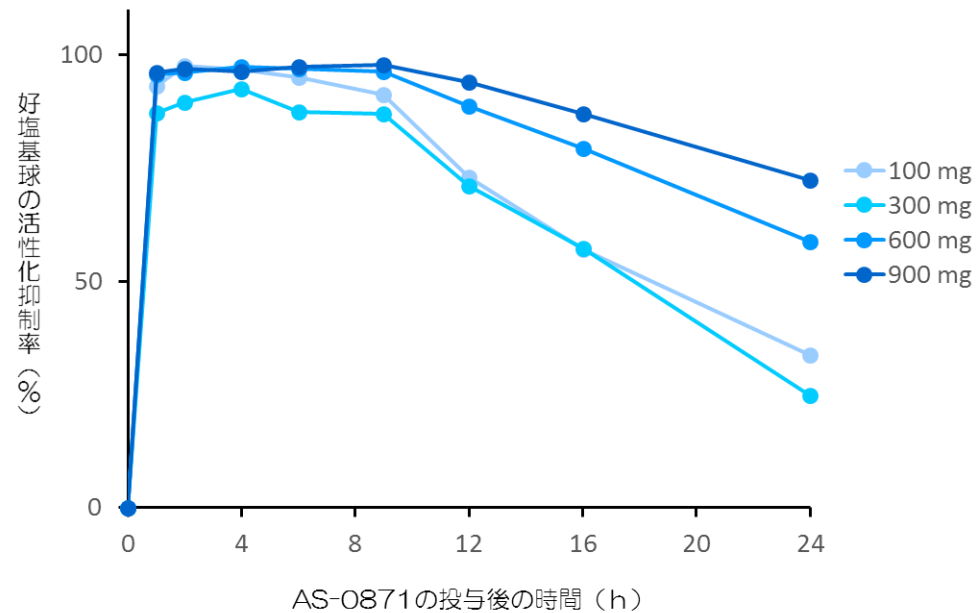
## SAD試験 (完了)

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>

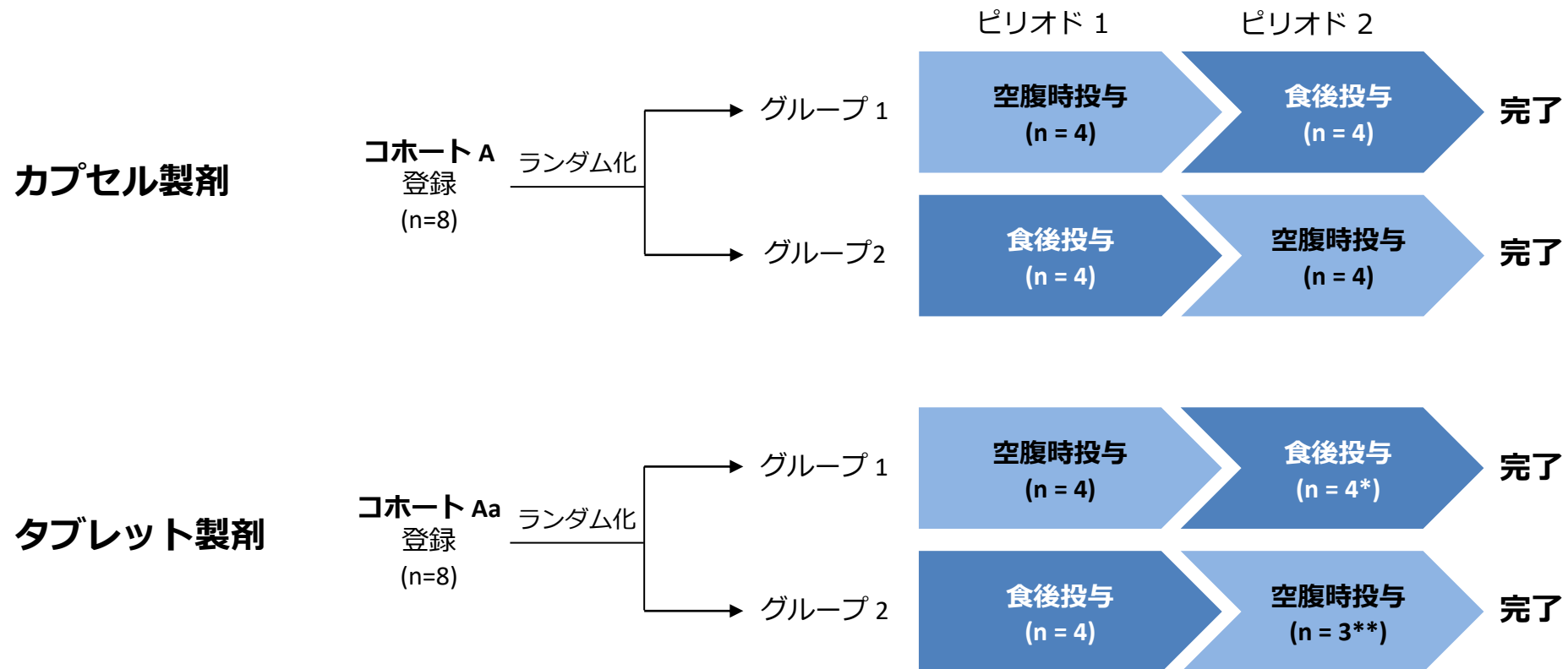


- ✓ 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- ✓ 薬物動態も良好
- ✓ 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- ✓ MAD試験は新製剤に切り替えて実施

- 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。



- ◆ 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

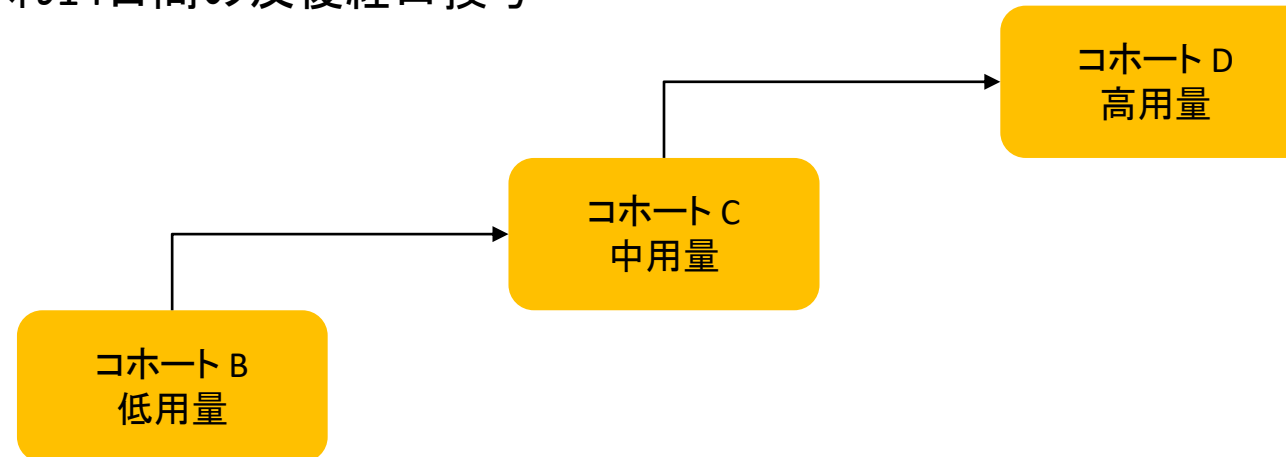


\* 嘔吐した1名（治験薬との因果関係なし）のPKデータは不採用  
\*\* ピリオド2の投与前に、1名辞退



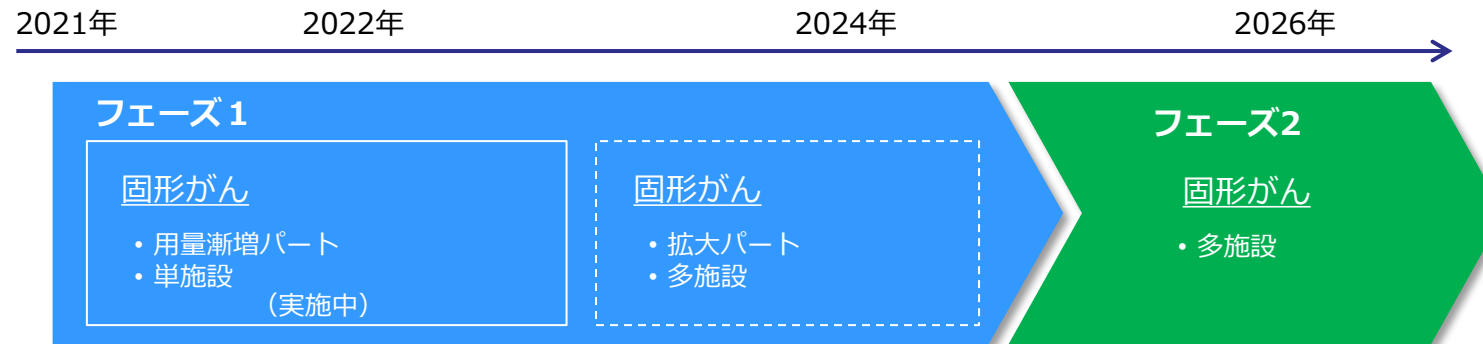
- ◆ 健康成人男女を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化MAD試験
- ◆ 3段階の用量について、14日間の反復投与後、AS-0871の安全性、忍容性、血中濃度、薬力学的作用を評価
- ◆ 第2四半期中にすべての投与が完了予定
- ◆ MADパートの結果は2023年下期に得られる予定

それぞれ14日間の反復経口投与



## AS-0141 : がんを対象に開発

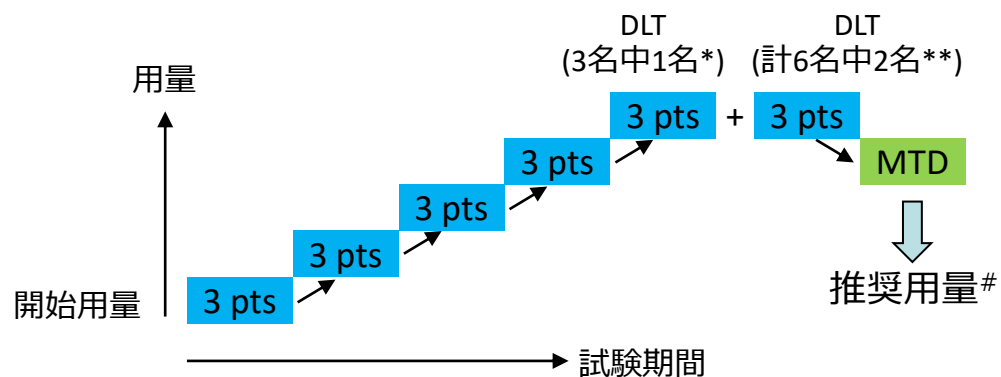
- 低分子CDC7阻害剤
- 高いキナーゼ選択性
- ファーストインクラスの可能性
- 経口投与可能
- 様々ながん種のがん細胞の増殖を強く阻害
- 各種ヒト腫瘍移植動物モデルにおいて優れた抗腫瘍効果
- 日本で固形がん患者を対象としたフェーズ1試験を実施中



## ■ がん患者を対象にしたフェーズ 1 試験

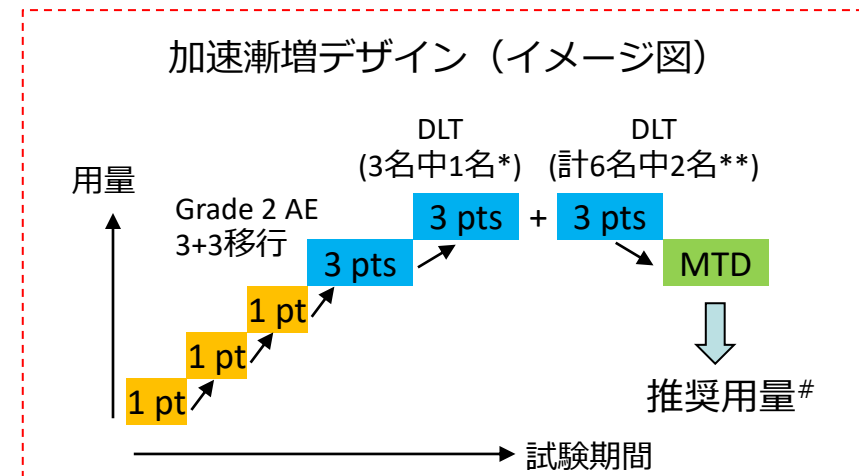
- ✓ 2021年上期に切除不能進行・再発又は遠隔転移を伴う固形がん患者を対象としたフェーズ 1 試験を開始
- ✓ フェーズ 1 試験は、用量漸増パートおよび拡大パートの 2 段階
- ✓ 安全性、忍容性、最大耐用量 (MTD)、探索的抗腫瘍効果、薬物動態/薬力学 (PK/PD) 等を評価するとともに、フェーズ 2 試験の推奨用量を決定することが主要目的
- ✓ 用量漸増パートでは、加速漸増デザイン (accelerated titration design)を採用
  - 用量制限毒性 (DLT) 評価期間中にGrade 2以上の有害事象 (AE) が発現しない限り、各コホート1名の登録と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

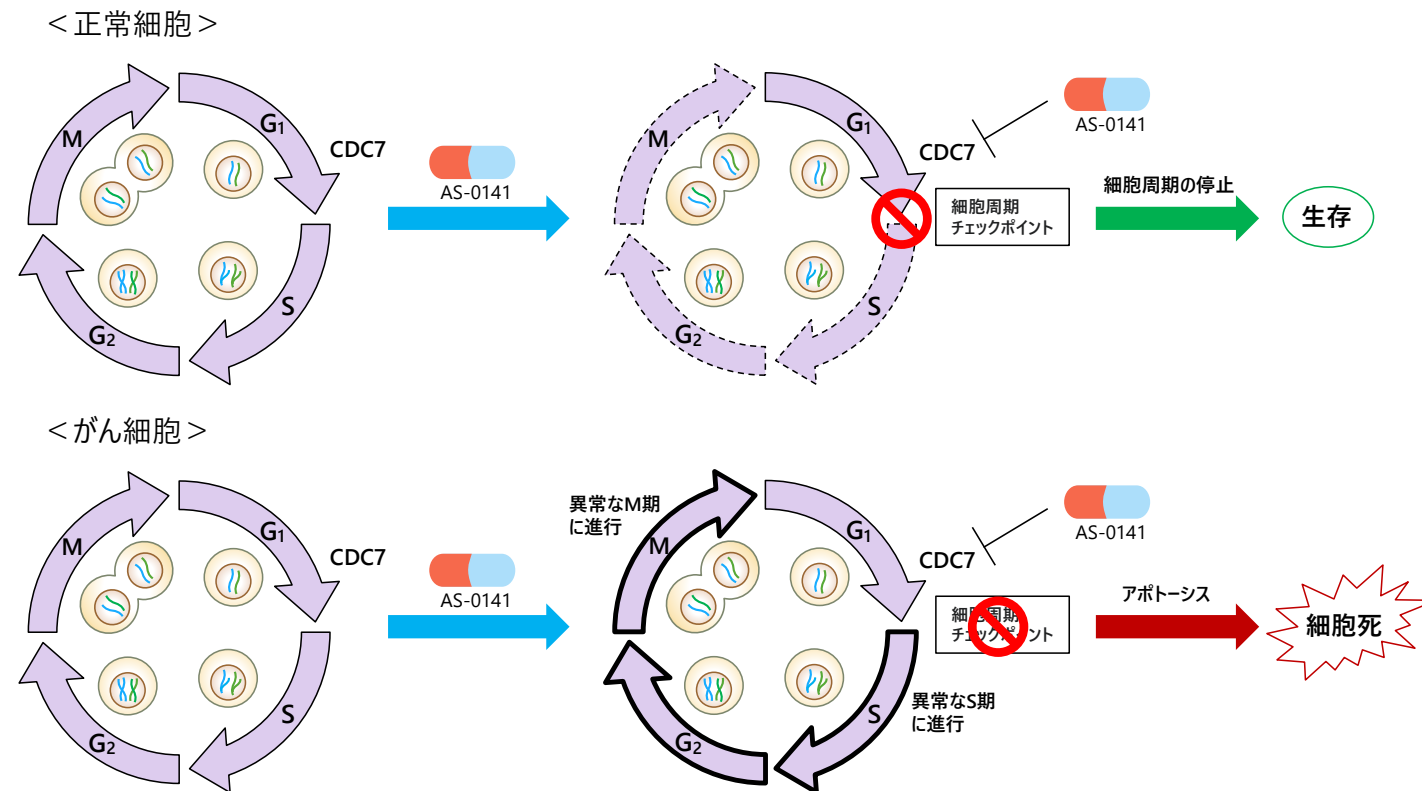


< 300 mg BID  
(3+3 design)

\*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<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>b</sup>

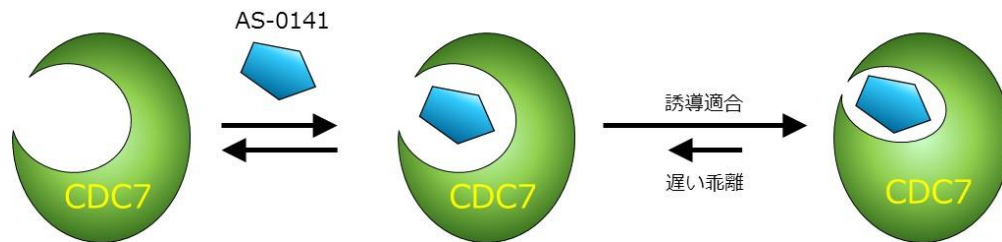
<sup>a</sup> Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 2F BMA, 1-5-5 Minatogawa-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, 650-0047, Japan  
<sup>b</sup> Research and Development Department, SRI Biotech Co., Ltd., Ezumi Garden Tower 8F, 1-6-1 Aogogori, Minato-ku, Tokyo 106-6018, Japan  
<sup>c</sup> Department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

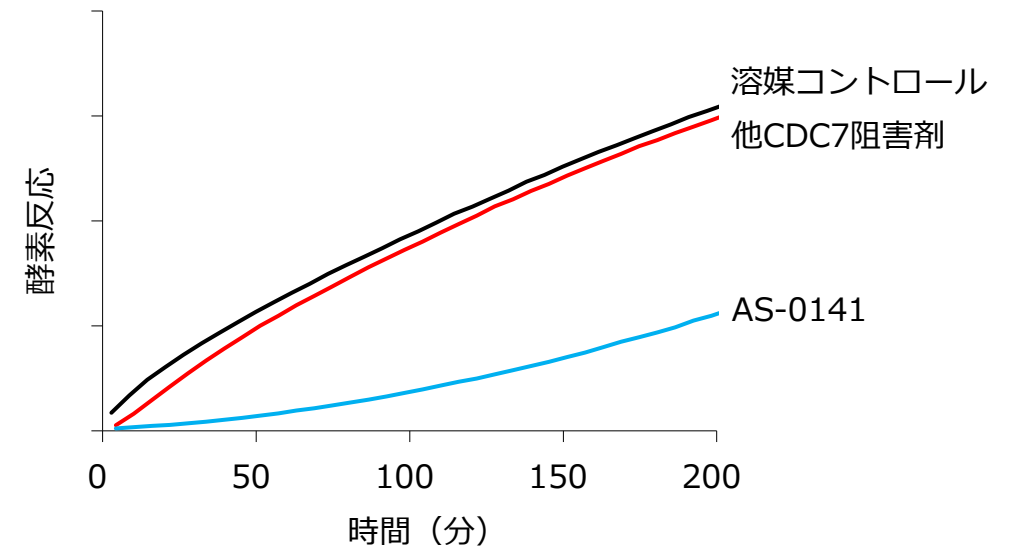
プレインキュベーションなし

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

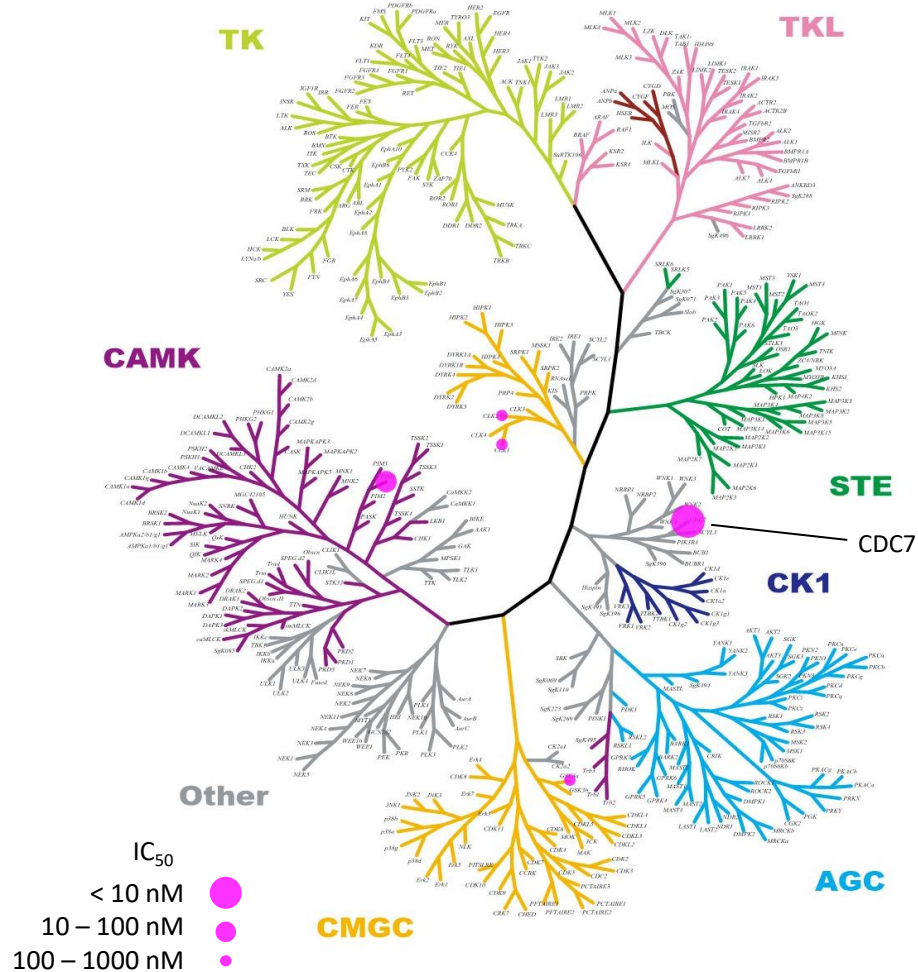


*J Med Chem.* 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

# 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 $\alpha$	189	251

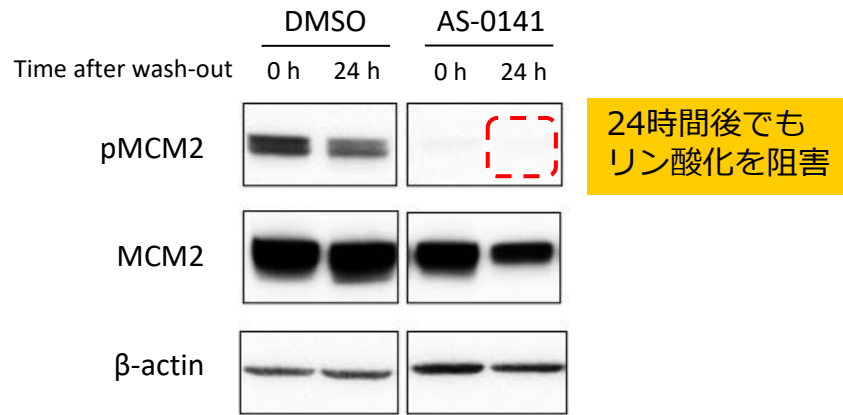
約210倍に向上

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

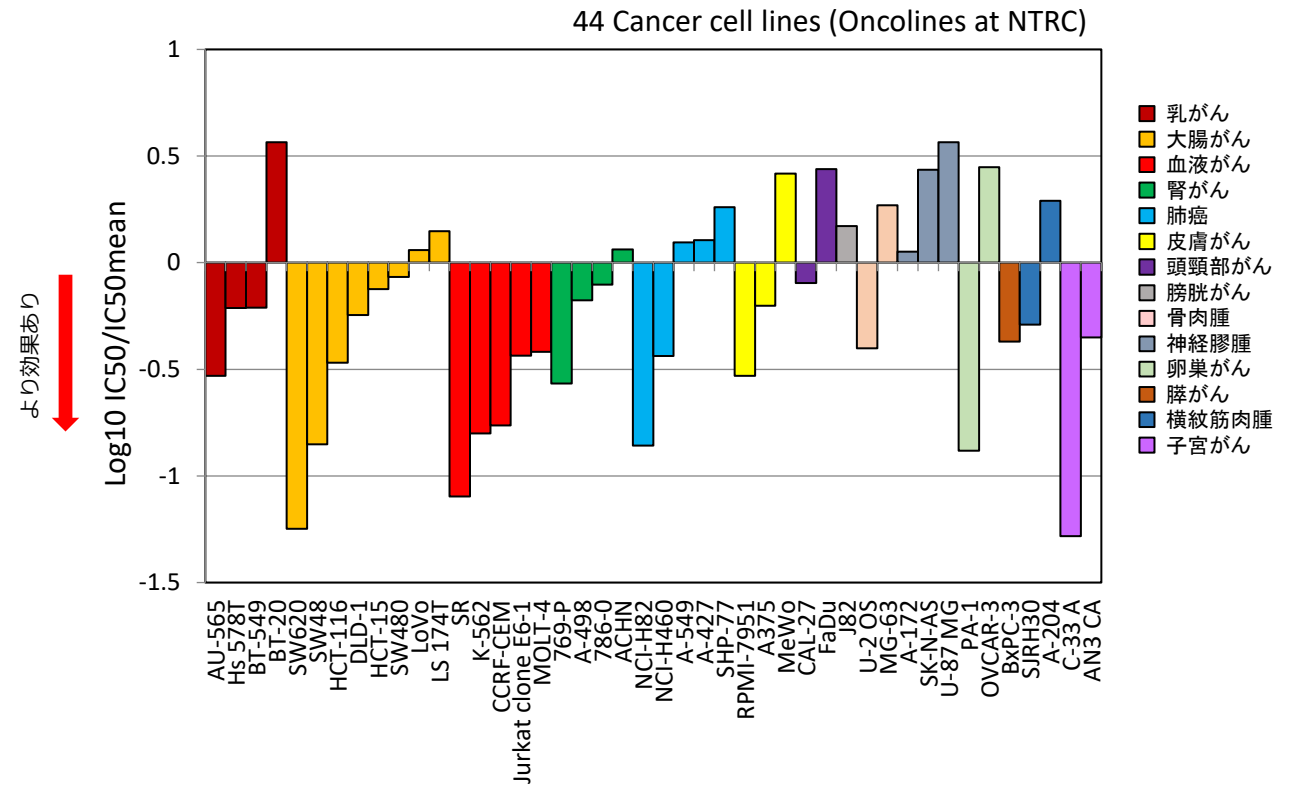
J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

## ◆ 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



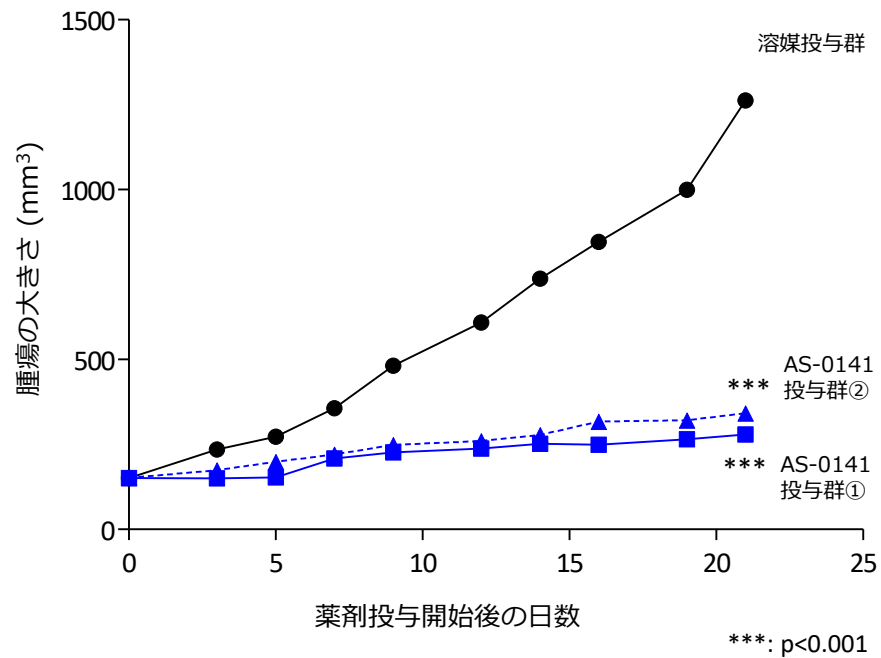
## ◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制



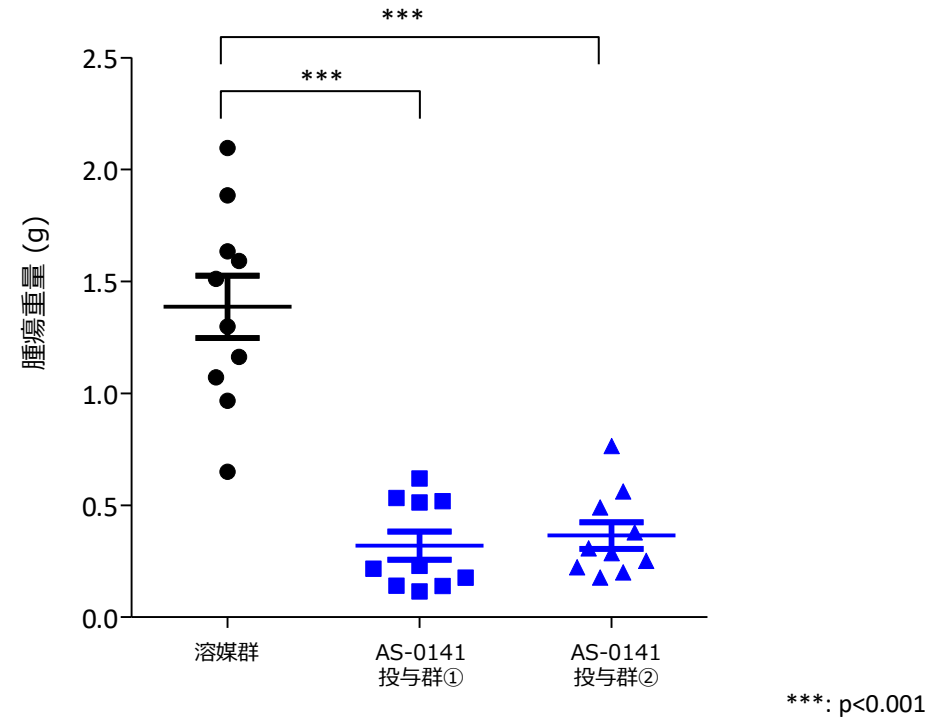


- ◆ ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するAS-0141の抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



最終日の腫瘍重量



AS-0141投与群①: 60 mg/kg TID, 4d ON/2d OFF  
 AS-0141投与群②: 120 mg/kg QD

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・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
◆ 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



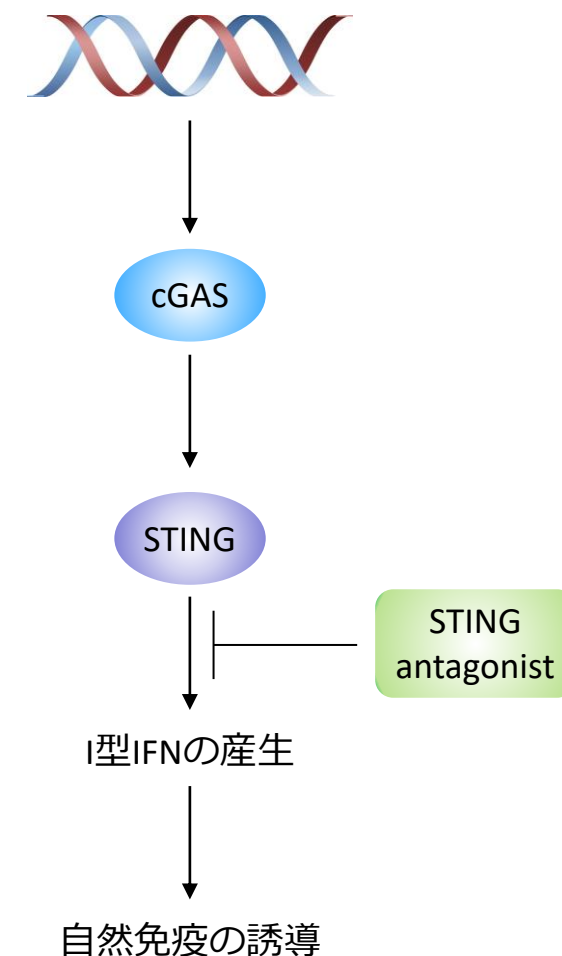
当社の低分子創薬技術力の高さを証明

- ✓ 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、新型コロナウイルス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)。

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.

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



# 創薬支援事業

- 2022年度の創薬支援事業の売上は過去最高の1,100百万円（前年同期比23.7%増）を達成
  - ✓ 米国：前年比22.2%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高く、さらに医薬品開発業務受託機関（CRO）や大手製薬企業からの大量受注も貢献した。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6.7%増 全体として需要が弱い中、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前年並みの売上となり、国内全体で前年比6.7%増を達成。
  - ✓ その他地域：前年比103.2%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。韓国向けの売上も伸長した。
  - ✓ 欧州：前年比11.1%減 需要の低迷に加え、上期にロシア・ウクライナ情勢の影響により物流が混乱した影響を受けた。物流会社の変更により物流の課題は解決し、下期の売上は堅調に推移した。
  
- 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36種類のキナーゼタンパク質製品を発売。
  - ✓ 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。
  
- 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。

# 2022年12月期業績

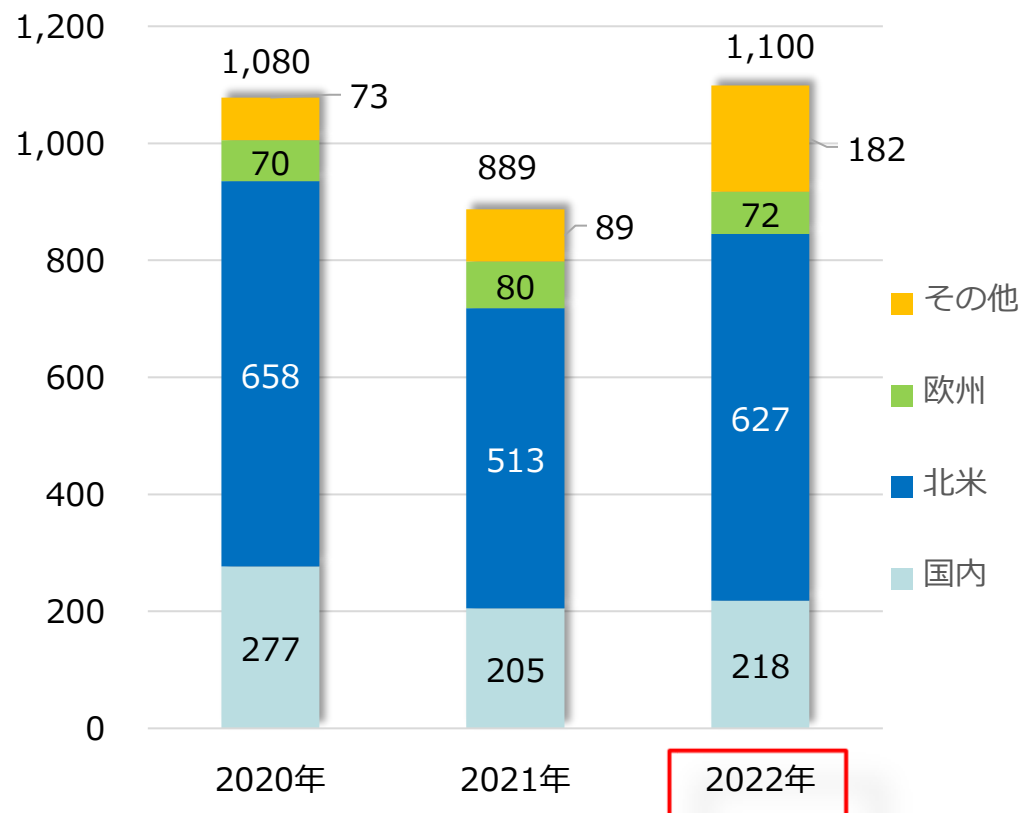
# 2022年12月期 連結経営成績の概況



(百万円)	2021年実績	2022年実績	前年比	2022年5/10修正通期計画	2022年12/14修正通期計画	要因
連結売上高	2,017	<b>1,386</b>	△630 -31.3%	1,186	1,363	
創薬支援	889	<b>1,100</b>	+211 +23.7%	900	1,077	• キナーゼタンパク質が米国、中国で好調
創薬	1,128	<b>286</b>	△841 -74.6%	286	286	• FRTX社から契約一時金、バイオバ社からマイルストーンを受領 • 2021年Q4にギリアド社からマイルストーンを受領しており、前年比では減収
連結営業損益	△531	△ <b>1,269</b>	△738	△1,672	△1,451	
創薬支援	289	<b>452</b>	+163 +56.7%	300	435	• 利益率の高いキナーゼタンパク質の売上増により、増益
創薬	△820	△ <b>1,722</b>	△902	△1,972	△1,887	• 2021年はギリアド社からのマイルストーン収入があったため、前年比で営業損失は拡大
経常損益	△522	△ <b>1,278</b>	△755	△1,685	△1,451	
当期純損益	△534	△ <b>1,349</b>	△815	△1,740	△1,513	• 固定資産（研究用機器）の減損により特別損失44百万円を計上
研究開発費	1,841	<b>1,882</b>	+40 +2.2%	2,166	2,046	• 臨床試験の進捗により前年比で増加。費用の計上タイミング等のずれがあり、計画値との比較では減少

(注) 百万円未満は切り捨てて表示しています。

(百万円) 創薬支援事業 地域別売上高推移 (連結)



- 国内：前年比6.7%増

  - セルベースアッセイ受託、結晶構造解析サービス、NanoBRET™サービスが好調。
  - キナーゼタンパク質は前年比横ばいだが、プロファイリングが減収。
- 米国：前年比22.2%増

  - キナーゼタンパク質が非常に好調。
- 欧州：前年比11.1%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103.2%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。
  - 韓国における売上も伸長。



# バランスシート状況 (連結)

(百万円)	2021年12月期	2022年12月期	増減額	増減理由
流動資産	5,318	4,104	△1,214	売掛金△1,061、現金及び現金△438
現金及び預金	3,817	3,379	△438	
固定資産	114	162	+48	
資産合計	5,432	4,266	△1,166	
流動負債	774	436	△338	
固定負債	342	188	△154	長期借入金△119、社債△32
負債合計	1,116	624	△492	
純資産合計	4,315	3,641	△673	資本金及び資本剰余金+650 利益剰余金△1,349
負債・純資産合計	5,432	4,266	△1,166	

自己資本比率	79.3%	85.0%
一株当たり純資産	323.5円	255.0円
PBR(株価純資産倍率)	3.4倍	2.0倍
(参考) 当社株価	1,102円	520円

## <第20回新株予約権行使状況>

	2022年12月	2023年1月	累計
調達額	300百万円	600百万円	900百万円
行使株数	55万株	130万株	185万株
行使進捗率	16.2%	38.4%	54.6%

(注) 当社株価:各期末終値

# 2023年の事業計画

# 2023年のマイルストーン



事業		達成目標		
		2022年目標	2022年実績	2023年目標
創薬	AS-0871	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ パートナリング活動開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ パートナリング活動開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph 1 MAD試験の完了</li> <li>□ 導出パッケージの作成</li> </ul>
	AS-1763	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph1b開始 (米国)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ IND完了</li> <li>□ 2023年Q1に米国FPI予定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph1b FPI (米国)</li> </ul>
	AS-0141	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph1拡大パート開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ 用量漸増パート 3+3デザインに移行</li> <li>□ 2023年下期に拡大パート開始予定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Ph1拡大パート開始</li> </ul>
	創薬研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 1テーマ以上の前臨床試験段階へのステージアップもしくはライセンスアウト</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ 2022年2月にSTINGアンタゴニストをFRTX社にライセンスアウト</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 1テーマ以上の前臨床試験段階へのステージアップもしくはライセンスアウト</li> </ul>
創薬支援		<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大</li> <li>□ タンパク質製品の品揃えの拡充</li> <li>□ キナーゼ数の追加による受託試験サービスの拡充</li> <li>□ 当社ビジネスとシナジー効果のある他社と協業のための活動開始</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☑ 北米、アジア地域での売上の大幅な伸長</li> <li>☑ 36種類のキナーゼタンパク質新製品を発売</li> <li>☑ プロファイリングサービスに5種類のPIK3変異体を追加、さらに1mMアッセイに12種類のキナーゼを追加</li> <li>☑ 当社ビジネスとシナジー効果のある他社と協業のための活動を開始し、継続中</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大</li> <li>□ タンパク質製品の品揃えの拡充</li> <li>□ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大</li> </ul>

FPI : First Patient In, 最初の患者登録

☑ 達成  
□ 未達もしくは目標

## <基本戦略>

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

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

### <創薬事業>



- ✓ AS-0871、AS-1763、AS-0141の臨床試験
- ✓ 上記パイプラインに続く、次期開発パイプラインの創出
- ✓ 導出品からのマイルストーン・ロイヤリティ収入の獲得

### <創薬支援事業>



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

(百万円)	2022年実績	2023年計画	2024年～2027年見通し
売上高	1,386	<b>902</b>	
創薬支援	1,100	<b>902</b>	安定的な売上の維持
創薬	286	—	マイルストーン収入、一時金収入による売上
営業損益	△1,269	<b>△1,890</b>	
創薬支援	452	<b>221</b>	新製品・サービスの開発費用は一定程度あるものの、安定的な利益を確保する
創薬	△1,722	<b>△2,111</b>	先行投資期が続くが、マイルストーン収入、一時金の金額によっては利益を計上
経常損益	△1,278	<b>△1,911</b>	
当期損益	△1,349	<b>△1,936</b>	

(百万円)	2022年実績	2023年計画	2024年～2027年見通し
研究開発費	1,882	<b>1,968</b>	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）
設備投資	125	<b>6</b>	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）

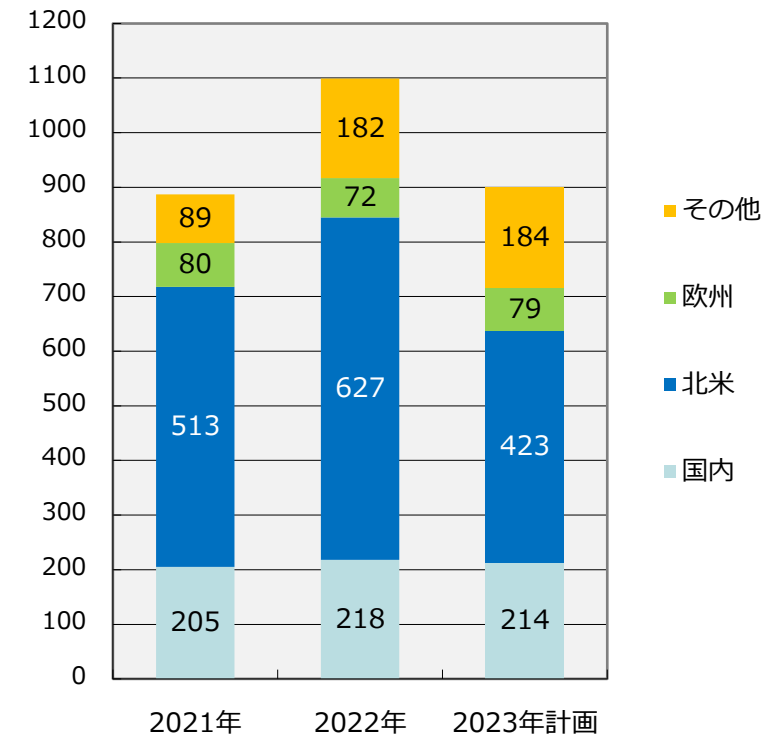
- ◆ 創薬事業におけるマイルストーン収入、契約一時金収入は、収入獲得の時期、金額を予想することが困難なため、2023年の事業計画に数値を織り込んでいません。

(単位：百万円)	2021年 実績	2022年 実績	2023年 計画
創薬支援事業	889	1,100	<b>902</b>
タンパク質販売	323	592	<b>583</b>
アッセイ開発	274	178	<b>4</b>
プロファイリング・スクリーニング	203	188	<b>192</b>
セルベースアッセイ関連	57	64	<b>78</b>
セルベースアッセイ関連 (仕入品目)	12	49	<b>32</b>
その他	17	27	<b>10</b>

為替レート(US\$):	109.9円	131.6円	<b>130円</b>
海外売上比率:	76.9%	80.1%	<b>76.2%</b>

(百万円)

創薬支援事業地域別売上計画



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