

2024年第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



目次

1

臨床開発段階のパイプラインの現況

2

導出済みパイプラインの現況

3

第3四半期の業績

4

補足資料



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> <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> <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） 並行して、用量漸増パートを実施中 欧州血液学会（EHA2024）において有望な初期データを発表（6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を実施、良好な速報結果を入手 パートナリング活動を実施中
monzosertib (AS-0141)	CDC7 /ASK	がん	<ul style="list-style-type: none"> フェーズ1試験（がん患者対象、日本） 用量漸増パートを実施中 <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</p>

概要

B細胞性悪性腫瘍（血液がんの一種※）の治療を目指す経口剤

- ✓ 既存のBTK阻害薬が効かなくなった患者様にも有効な薬剤を目指す

※CLL/SLL（慢性リンパ性白血病/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）

臨床試験 の現況

米国で、フェーズ1 b 試験を実施中

- 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

- ✓ 用量拡大パート 前倒して投与を開始（10月）
- ✓ 並行して、用量漸増パートを実施中

治験実施施設

現時点で9施設、拡大予定

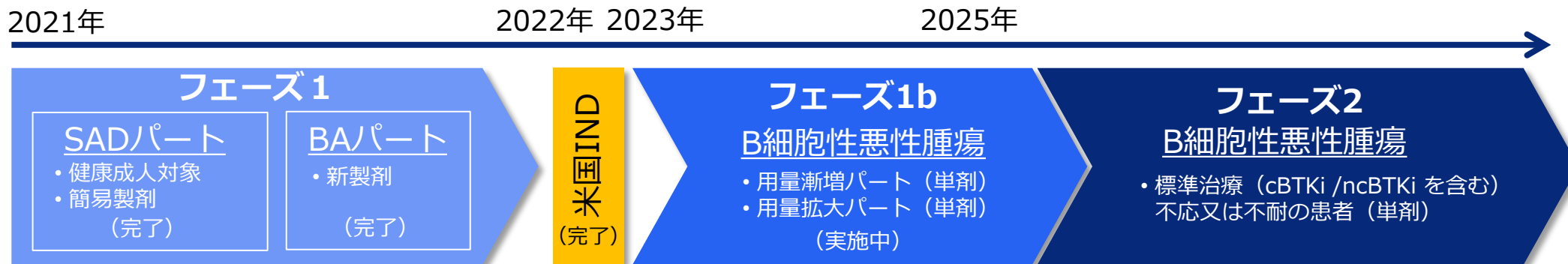
- UC Irvine Health
- Mount Sinai Comprehensive Cancer Center
- Moffitt Cancer Center
- Northwestern Memorial Hospital
- University of Maryland Medical Center-
Greenebaum Comprehensive Cancer Center
- University of Massachusetts Memorial
Medical Center
- Clinical Research Alliance, Inc.
- University of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

docirbrutinib (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
- 野生型/汎変異型BTK阻害剤*
- 経口投与可能
- 共有結合型および非共有結合型BTK阻害剤に対する薬剤耐性変異*として報告されている変異型BTK (C481x, T474x, T316A, L528x) を強く阻害
- 2023年8月にフェーズ1b試験 (米国) 用量漸増パートの投与開始
- 2024年10月に用量拡大パートの投与開始

*野生型/汎変異型BTK阻害剤 : 野生型BTKに加え、様々な変異型BTKを幅広く阻害するpan (汎) 阻害剤

*薬剤耐性 : 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) が生じることにより、薬剤が効かなくなる状態



IND : Investigational New Drug application、新薬臨床試験開始届

SADパート : 単回投与用量漸増(Single Ascending Dose)パート

BA : バイオアベイラビリティ

B細胞性悪性腫瘍 : 慢性リンパ性白血病 (CLL) ・小リンパ球性リンパ腫 (SLL) およびB細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-cell NHL) など

cBTKi : 共有結合型BTK阻害剤

ncBTKi : 非共有結合型BTK阻害剤

用量漸増パート

CLL/SLL・B-cell NHL
患者を対象

600 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

中用量

低用量

コホート2 B-cell NHL患者を対象

高用量

中用量

低用量

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

中用量

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

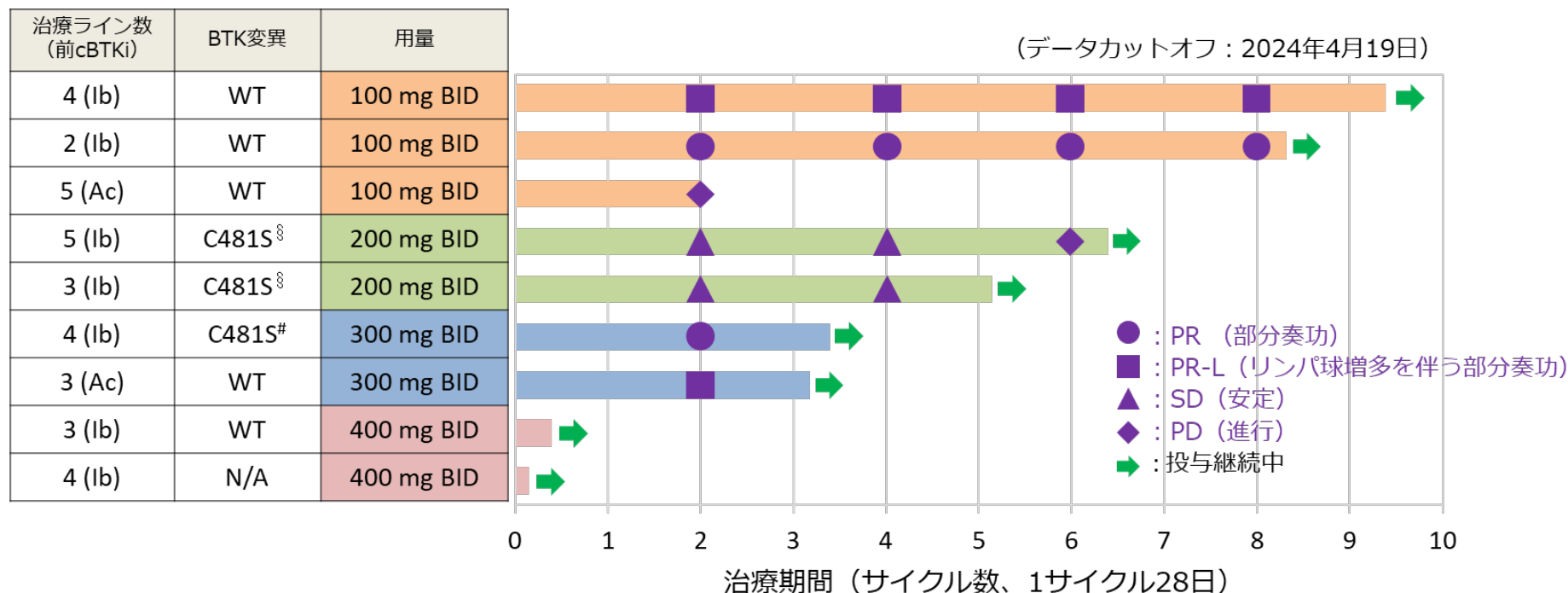
- ・ 2ライン以上の既治療歴がある患者を対象
- ・ ibrutinib等共有結合型BTK阻害剤による前治療歴のある患者の登録可

フェーズ1b試験・用量漸増パート

- 少なくとも2ライン以上*の前治療歴を有するCLL患者**に docirbrutinib (AS-1763) を投与
- 早期 (2サイクル後) から優れた抗腫瘍効果を確認

2024年4月19日時点の結果

最新の情報は、2024年12月開催のアメリカ血液学会 (ASH) 年次総会で発表



*治療ライン数: これまで治療されたレジメンの数

**cBTKiおよびBCL2iを含む複数の前治療歴

§ セントラル・ラボにおいて次世代シーケンス解析 (CLL変異パネル) により検出

治験施設においてサンガーシーケンス解析により検出

CLL: 慢性リンパ性白血病
 cBTKi: 共有結合型BTK阻害剤、BCL2i: BCL2阻害剤、WT: 野生型
 Ib: ibrutinib (イブルチニブ)
 Ac: acalabrutinib (アカラブルチニブ)
 N/A: data not available (データ欠損)

2024年4月19日時点の結果 最新の情報は、2024年12月開催のアメリカ血液学会（ASH）年次総会で発表

• 大変有望な結果が得られています。

- 100mg BID投与の1名の患者（増悪による中止）を除き、8名の患者への投与が継続されています
（前ページの棒グラフ右の緑色の矢印 ➡）
- docirbrutinib (AS-1763) の副作用による投与中止症例は確認されていません
（ibrutinib等で問題となっている心房細動や中等度以上の出血関連の副作用は報告されていない）

現在、用量漸増パートは500mg BID投与群に至っていますが、これまで得られている有望な有効性と安全性のデータに基づき、2024年10月より用量拡大パートを開始しました



12月開催のASH*において、最新のフェーズ1b試験初期結果を含む、以下2題を発表予定

*ASH : 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

(1)

docirbrutinibの非臨床研究に関する発表 (発表番号 : 1850)

Poster title: Impact of Docirbrutinib (AS-1763) Treatment in CLL: Preclinical Data and Early Clinical Biomarkers

アブストラクトURL: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper210788.html>

内容 : 当社との共同研究の成果として、docirbrutinibの非臨床研究の結果およびdocirbrutinibが投与された患者の血液サンプルを用いた解析結果を発表

発表者 : テキサス大学MDアンダーソンがんセンター・エクスペリメンタル・セラピューティクス
Natalia Timofeeva医師 他

(2)

docirbrutinibのフェーズ1b試験初期結果に関する発表 (発表番号 : 1866)

Poster title: Preliminary Results from a Phase 1b Study of Non-Covalent Pan-Mutant BTK Inhibitor Docirbrutinib (AS-1763) in Patients with Previously Treated B-Cell Malignancies

アブストラクトURL: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper208549.html>

内容 : docirbrutinibのフェーズ1b試験の初期結果を発表

発表者 : テキサス大学MDアンダーソンがんセンター白血科 Nitin Jain医師 他



docirbrutinib : CLL Society にスポンサーシップを提供

(開発コード : AS-1763)



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://cllsociety.org/>

Mission (使命)

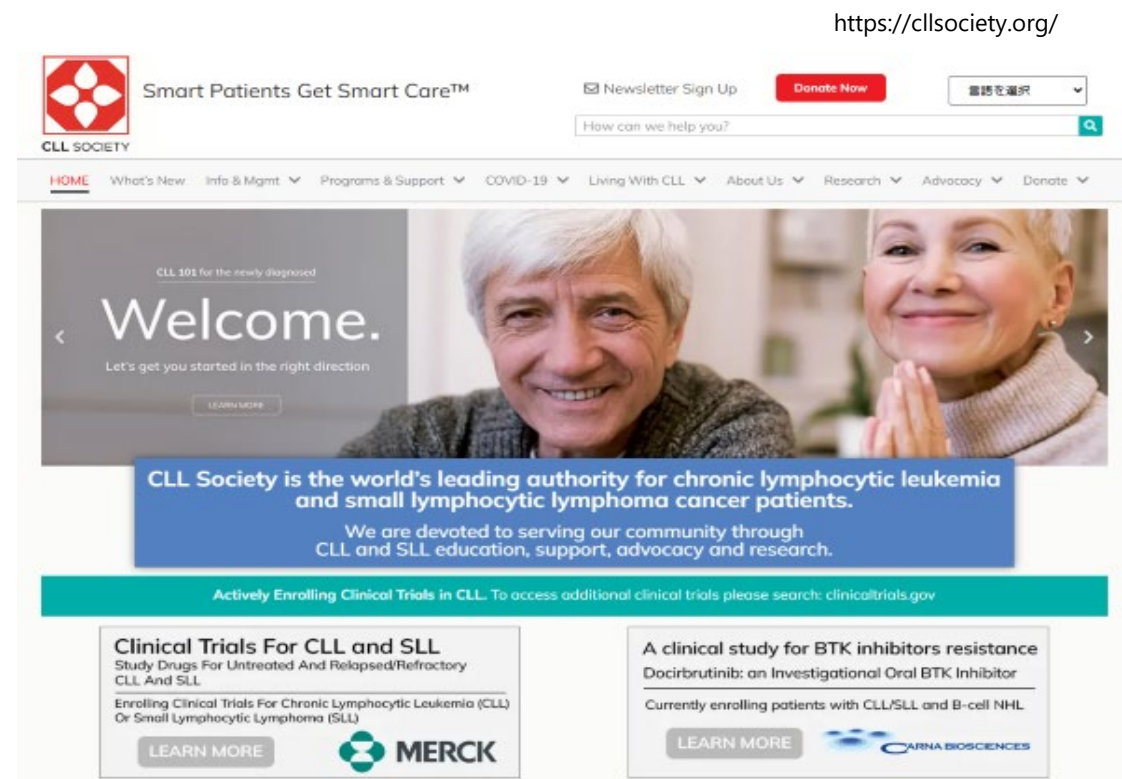
CLL Society は、慢性リンパ性白血病および小リンパ球性リンパ腫 (CLL/SLL) に関する包括的な、患者様中心・医師監修の非営利の支援団体です
患者様への情報提供、アドボカシー、支援、研究を通じて、CLL/SLLの患者様をとりまくコミュニティのアンメットニーズに取り組みます

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 —

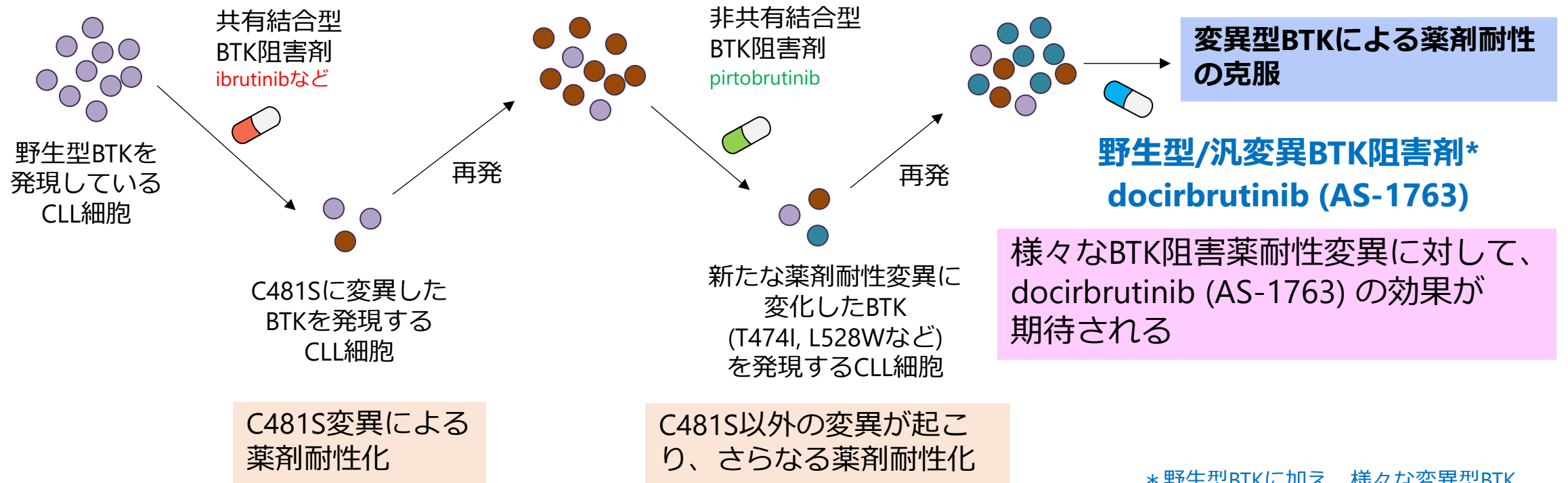
要請を受け
スポンサーシップを提供



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 (AS-1763) : 野生型/汎変異型BTK阻害剤

- 共有結合型BTK阻害薬はCLLを含む成熟B細胞腫瘍の有効な治療薬として幅広く使われています
- 多くの患者でBTKの481番目のシステイン残基（C481）がセリンに置き換わる変異が生じて、共有結合型BTK阻害剤の結合が弱まり、薬剤耐性になることが報告されています
- 2023年に承認された非共有結合型BTK阻害剤pirtobrutinibに対する新たな薬剤耐性変異も報告されています
- docirbrutinib (AS-1763) は、野生型に加え、共有結合型および非共有結合型BTK阻害剤に対する薬剤耐性変異として報告されている変異型BTKを強く阻害することから、既存のBTK阻害剤に不応となった患者さんの治療にも有効と考えられます



薬剤耐性 : 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)が生じることにより、薬剤が効かなくなる状態

*野生型BTKに加え、様々な変異型BTKを幅広く阻害するpan (汎) 阻害剤

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

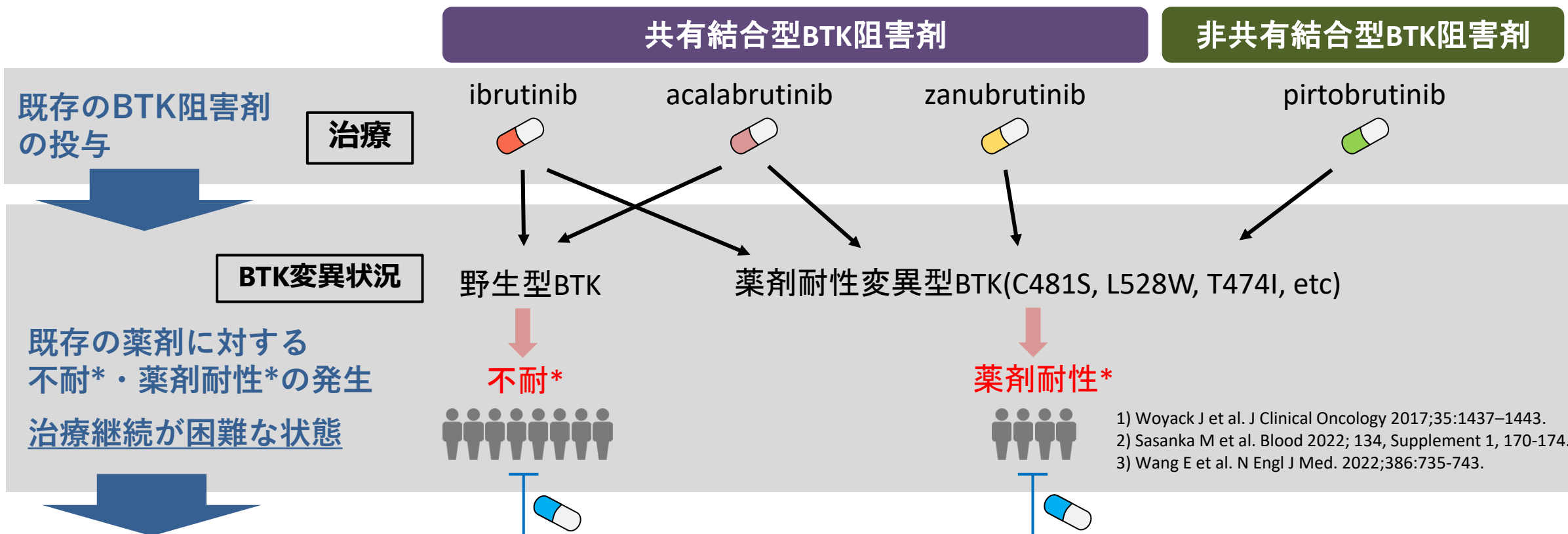
docirbrutinib (AS-1763) は現時点で副作用による投与中止症例は報告されていない



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



docirbrutinib (AS-1763) : 最初に想定される患者層



1) Woyack J et al. J Clinical Oncology 2017;35:1437-1443.
 2) Sasanka M et al. Blood 2022; 134, Supplement 1, 170-174.
 3) Wang E et al. N Engl J Med. 2022;386:735-743.

docirbrutinib (AS-1763) の投与対象となる可能性

より安全性の高い汎変異型BTK阻害剤であるdocirbrutinib (AS-1763)
 docirbrutinib (AS-1763) は、安全性が高いため不耐の頻度が少なく、
 既存のBTK阻害剤薬剤耐性の患者に幅広く有効であることが示唆されている

*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 : 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)が生じることにより、薬剤が効かなくなる状態



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	開発会社	開発段階
pirtobrutinib (LOXO-305)	Lilly (Loxo)	承認/P3
nemtabrutinib (ARQ 531)	Merck (ArQule)	P3
TT-01488	TransThera	P1
HMPL-760	HutchMed	P1

- 最も先行している競合品のpirtobrutinibが本年米国で迅速承認された
- pirtobrutinibとの差別化が最も重要な課題
- pirtobrutinibに不応となったB細胞性悪性腫瘍患者で、すでに報告*されている複数の薬剤耐性変異型BTKに対しても、docirbrutinib (AS-1763) の効果が期待されている**

*N. Engl. J. Med. 2022;386(8):735-743.

**Poster presentation at ASH 2023

薬剤耐性 : 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)が生じることにより、薬剤が効かなくなる状態

現在 共有結合型BTK阻害剤 ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinibが使用されている

ビジネスチャンス

共有結合型BTK阻害剤 を使い続けると、薬剤耐性を生じ阻害剤が効かなくなる

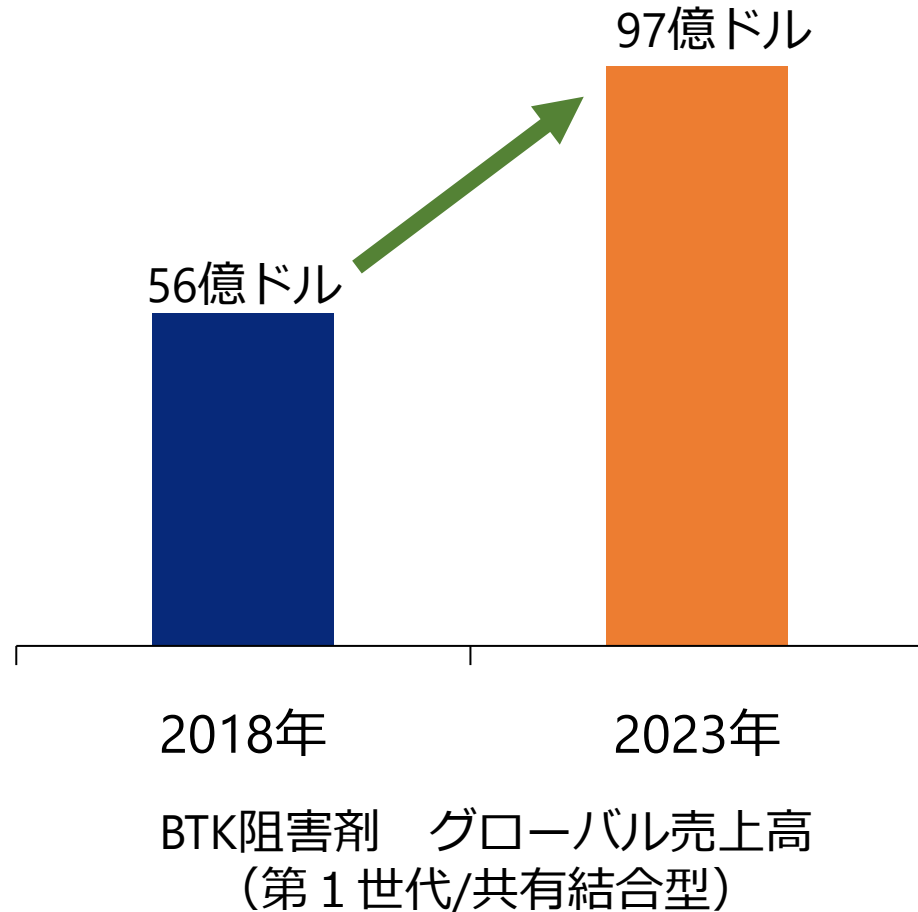


共有結合型BTK阻害剤が効かなくなった、B細胞性悪性腫瘍の治療薬が強く求められている



- これに有効な阻害薬として、**非共有結合型BTK阻害剤**が注目されており、当社はdocirbrutinib (AS-1763) の創製に成功した。先行競合品との差別化を図り、この超巨大市場で一定のシェアを獲得してブロックバスター（年間売上1000億円以上の医薬品）となることを目指す

薬剤耐性 : 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)が生じることにより、薬剤が効かなくなる状態



第1世代のBTK阻害剤は、副作用やC481S変異による薬剤耐性などの課題に直面している



副作用や薬剤耐性を克服した docirbrutinib (AS-1763) などの次世代 BTK阻害剤の開発が進められている

BTK阻害剤のグローバル市場規模は依然として拡大しており、2030年までに220億ドルに達すると予想されている

<https://www.insightaceanalytic.com>

薬剤耐性：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)が生じることにより、薬剤が効かなくなる状態

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

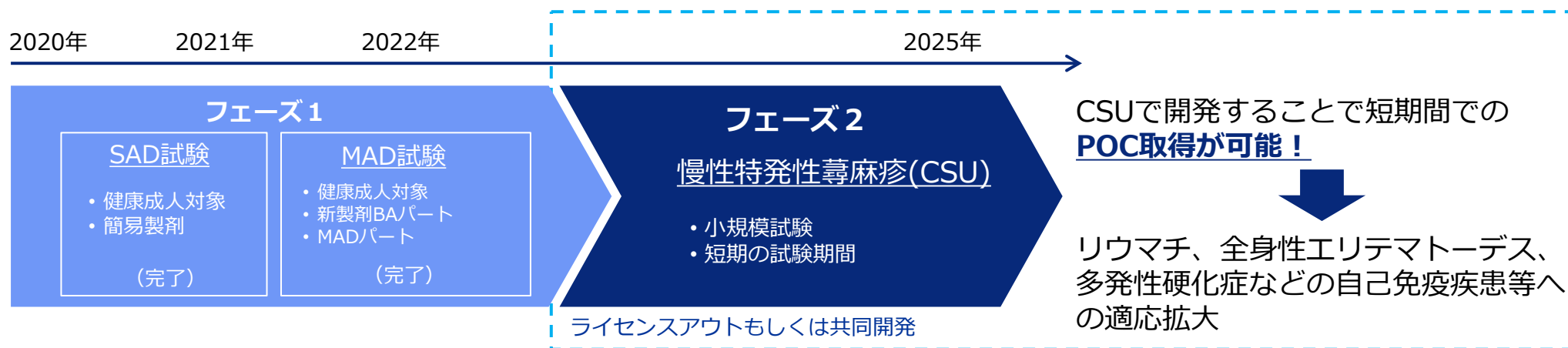
安全性、忍容性、並びに良好な薬物動態プロファイルと薬力学作用が確認され、フェーズ2への移行が支持された

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
期待通りの良好な速報結果を入手
- ✓ 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



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、期待通りの良好な速報結果を入手しました

sofnobrutinib (AS-0871) は催奇形性*が認められず、慢性特発性蕁麻疹 (CSU) の治療薬に適しています

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、2024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

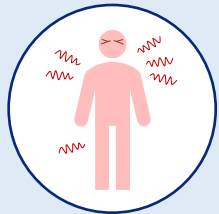
- Novartisは、現在慢性特発性蕁麻疹の潜在市場を顕在化すべく全力で取り組んでいる
- remibrutinibは**共有結合型BTK阻害剤**、sofnobrutinib (AS-0871) は**非共有結合型BTK阻害剤**であり、この違いが安全性と有効性にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることが差別化のポイント

慢性特発性蕁麻疹 (CSU)

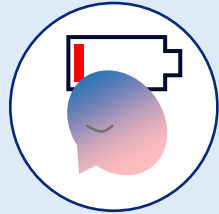
慢性特発性蕁麻疹は慢性的な痒み、膨疹、血管性浮腫などの症状が6週間以上続く消耗性の皮膚疾患

症状

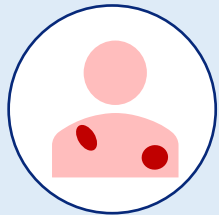
CSUを誘発する特定の外部刺激はないものの、免疫系が関係している可能性がある



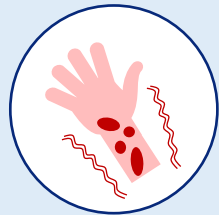
突発的に症状が現れ、再発を繰り返す



慢性的で消耗性
6週間以上継続



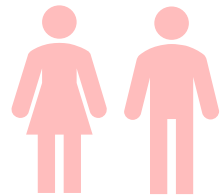
膨疹



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

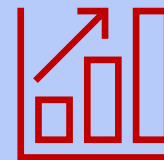
患者数



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



sofnobrutinib (AS-0871) の潜在市場規模



優先的に開発を進める疾患

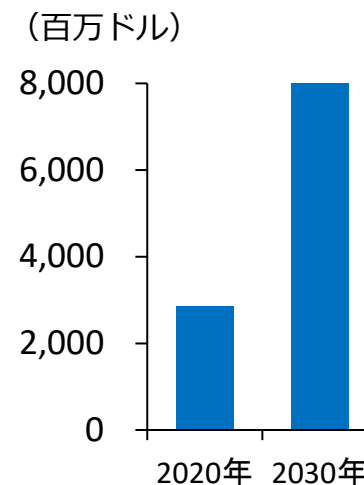
疾患名	患者数
CSU	<ul style="list-style-type: none"> 患者数：2.8百万人* 世界で76百万人が罹患
天疱瘡	<ul style="list-style-type: none"> 患者数：4万人*

*主要7市場

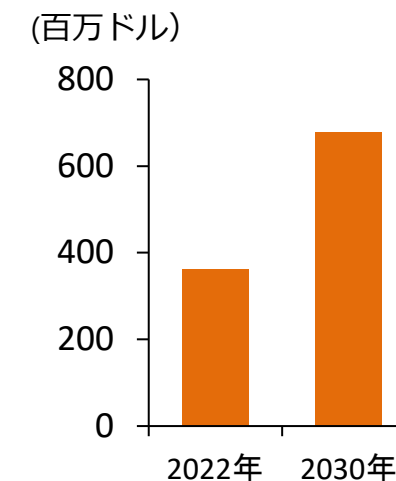
適応拡大の可能性のある疾患

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

CSU
市場予測



天疱瘡
市場予測



<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

- ✓ 用量漸増パートを実施中
- ✓ 2024年に拡大パートに移行目標

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（拡大パートから参加予定）



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

2021年

2022年

2023年

2026年





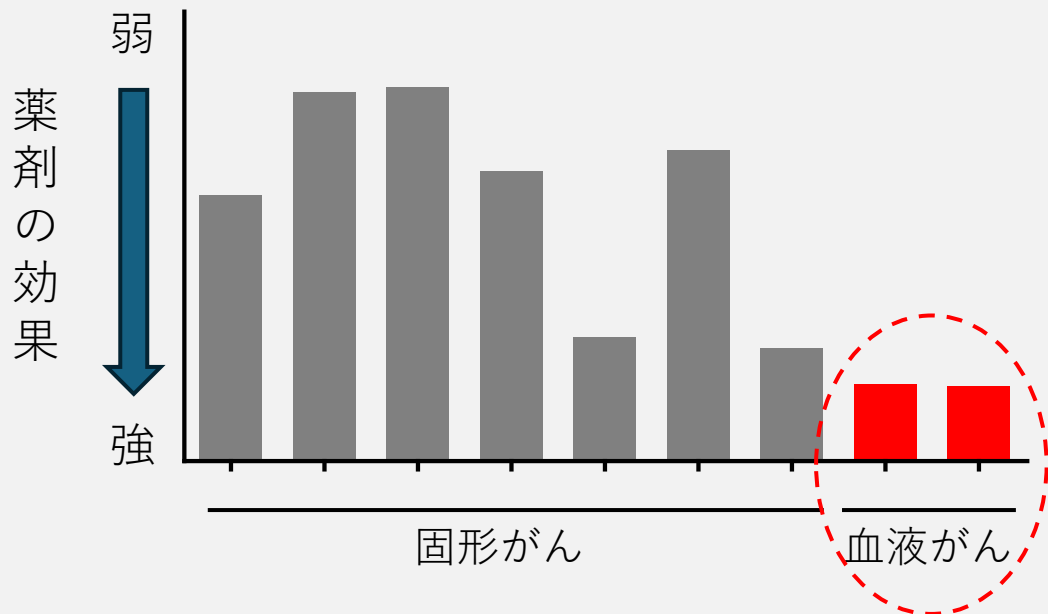
monzosertib : 血液がんを対象とした用量漸増パートを開始

(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

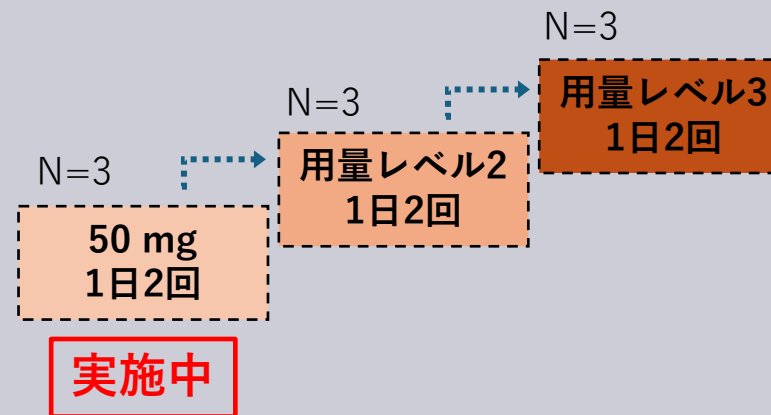


対象 : 進行・再発・難治性又は遠隔転移を伴う悪性腫瘍患者

血液がん患者を対象とした用量漸増パートを開始し、最初の患者に投与開始



3+3デザイン





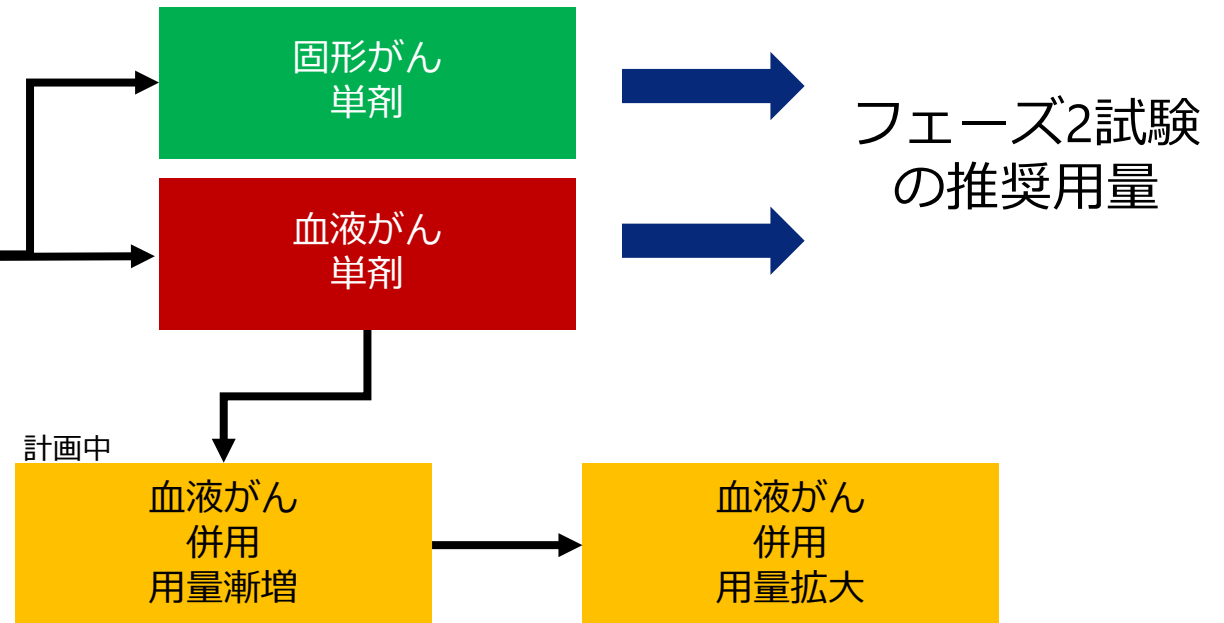
がん患者を対象にしたフェーズ1試験

- 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

◆ 用量漸増パート



◆ 拡大パート



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



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）

用量漸増パート : 固形がん

- 80 mg BID（1日2回）の連日投与で安全性、忍容性が確認されました
- 有効性判定が可能な患者7名のうち、5名がSD（安定）を達成しました（50 mg BID および80 mg BID）
- 50 mg BIDの連日投与を受けている1名はLong SD（長期安定）を達成（200日以上）

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	3	0
100 mg BID	連日	1	

連日投与スケジュールによる用量漸増パートを継続中

*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630億円)	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140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

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



第3四半期の業績

2024年12月期 第3四半期累計 連結経営成績の概況

(百万円)	2023年 第3四半期 累計	2024年 第3四半期 累計	増減率	2024年 通期計画	要因
売上高	711	487	△224 △31.5%	925	
創薬支援	711	487	△224 △31.5%	925	・ 国内は堅調に推移したものの海外が想定以上にふるわず減収
創薬	—	—	—	—	
営業損益	△1,201	△ 1,578	△376	△2,201	
創薬支援	218	△ 13	△232	229	
創薬	△1,420	△ 1,564	△144	△2,431	・ 開発段階プログラムへの積極的な投資を継続
経常損益	△1,203	△ 1,579	△375	△2,208	
当期純損益	△1,230	△ 1,588	△358	△2,225	
研究開発費	1,323	1,441	+118	2,309	<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

◆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、2024年の事業計画に織り込んでいません

(注) 百万円未満は切り捨てして表示しています

バランスシート of 状況 (連結)

(百万円)	2023年 12月期	2024年 12月期 第3四半期末	増減額	主な増減理由
流動資産	4,191	2,846	△1,345	現金及び預金△607 売掛金△711
現金及び預金	2,889	2,281※	△607	
固定資産	158	131	△27	
資産合計	4,349	2,977	△1,372	
流動負債	375	242	△133	1年内返済予定の長期借入金△74 未払金△26
固定負債	96	80	△15	
負債合計	472	323	△149	
純資産合計	3,877	2,654	△1,223	増資による資本金等の増加+364 利益剰余金△1,588
負債・純資産合計	4,349	2,977	△1,372	

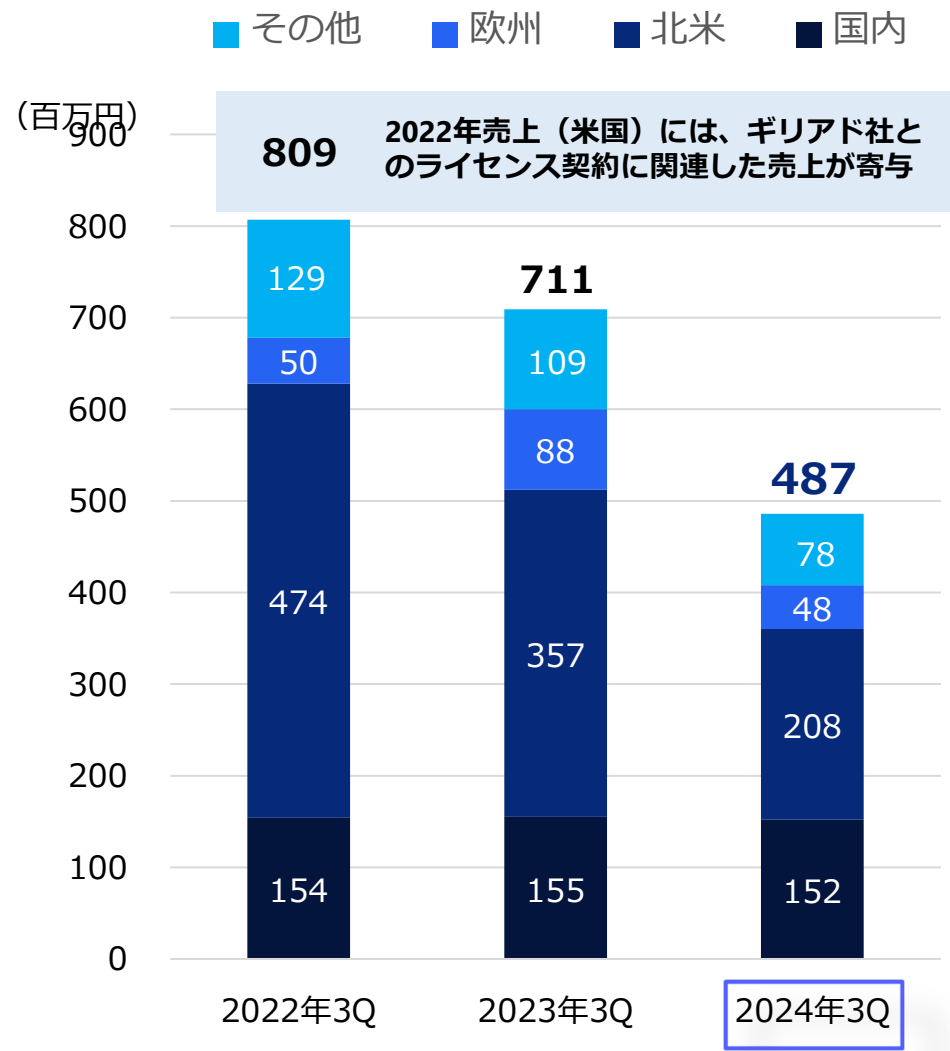
自己資本比率	89.1%	89.1%
一株当たり純資産	226.16円	147.09円
PBR(株価純資産倍率)	2.3倍	2.5倍
(参考) 当社株価	522円	375円

(注) 当社株価:各期末終値

※2024年10月11日付第三者割当増資による資金調達金額は、9月末の現金及び預金に含まれておりません。

現金及び預金	2,281百万円
2024年10月11日付 第三者割当増資 払込金額	378百万円
合計	2,659百万円

創薬支援事業 地域別売上高推移（連結）



前年比1.8%減

- 製薬企業と代理店向けタンパク質販売が好調に推移
- プロファイリングサービスも堅調に推移し、全体の売上は前年と同水準で推移

前年比41.7%減

- 大口顧客において、キナーゼタンパク質を大量に使用するプロジェクトが一段落し、対前年で減収
- AI創薬企業向けプロファイリングサービスが堅調に推移

前年比45.4%減

- 大口顧客において、研究が進展したことによりキナーゼタンパク質を使用しないフェーズとなり対前年で減収

前年比28.8%減

- 主要な販売先の中国において、経済低迷や米国による中国バイオ企業との取引制限の可能性が影響し、CROからの需要の減少が継続

Athos* を割当先とする第三者割当増資 5月に引き続いて、2回目の実施（10月）

* 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

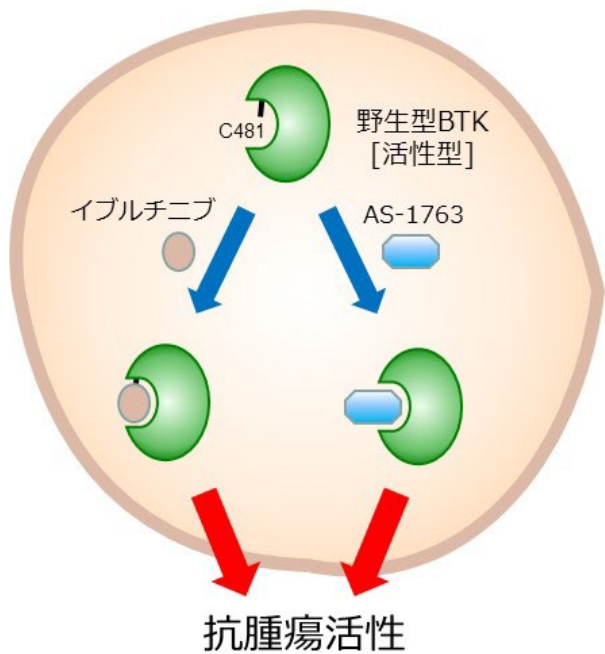
当社の最重点テーマであるdocirbrutinib (AS-1763) の臨床試験を遅滞なく進めるために、必要に応じて資金調達を実施してまいります。調達方法については、現在色々な手法を研究しておりますが、その時点で最適、最善の方法を選び実施していく所存です



補足資料

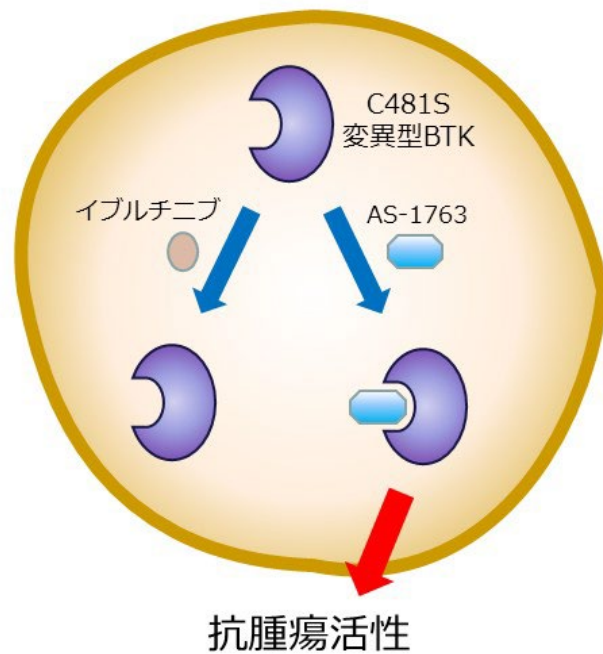


イブルチニブ感受性B細胞性腫瘍



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

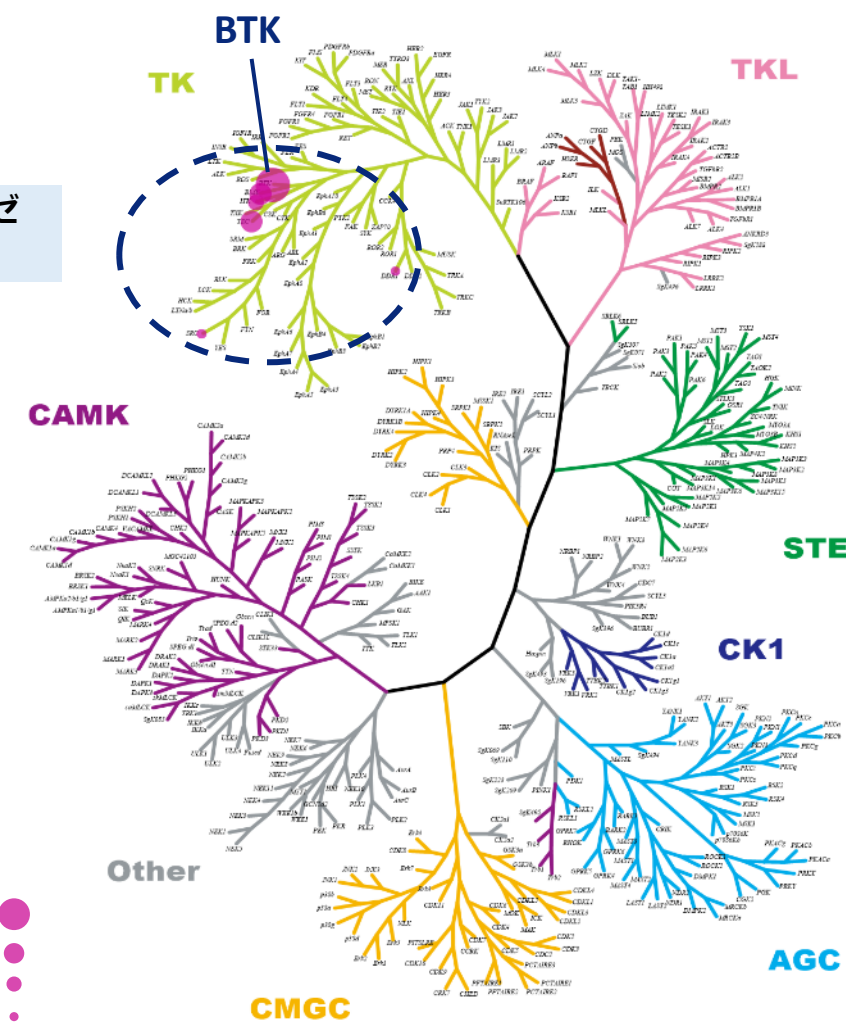
J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14129-14141.

◆ 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

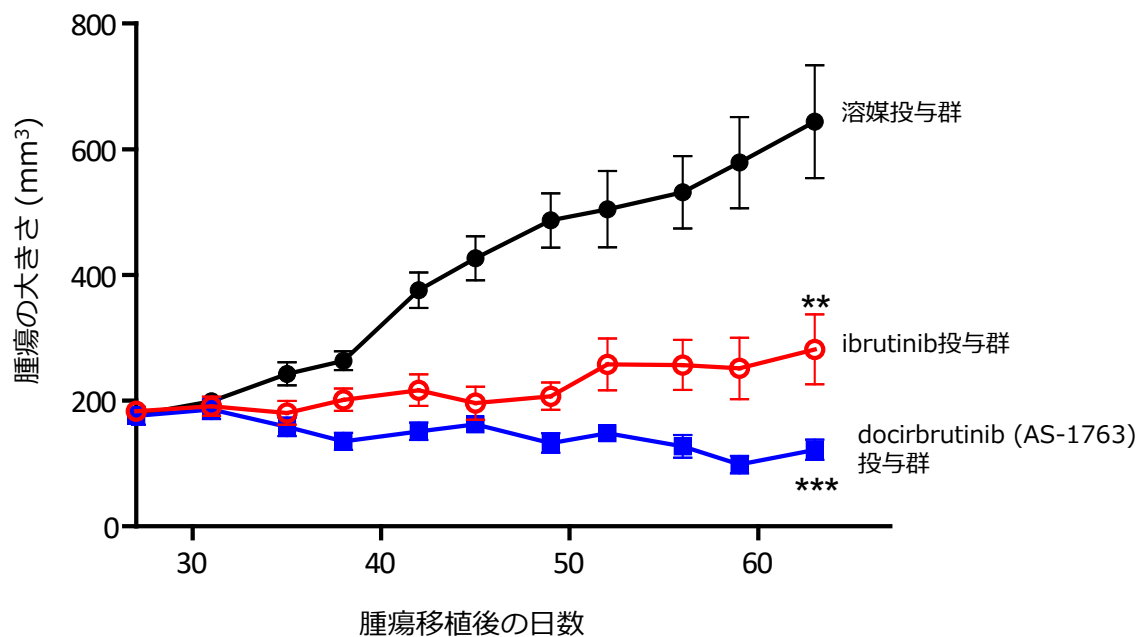
IC₅₀
 < 1 nM ●
 1 – 10 nM ●
 10 – 100 nM ●
 100 – 300 nM ●





docirbrutinib (AS-1763) : ヒトB細胞リンパ腫に対する抗腫瘍効果

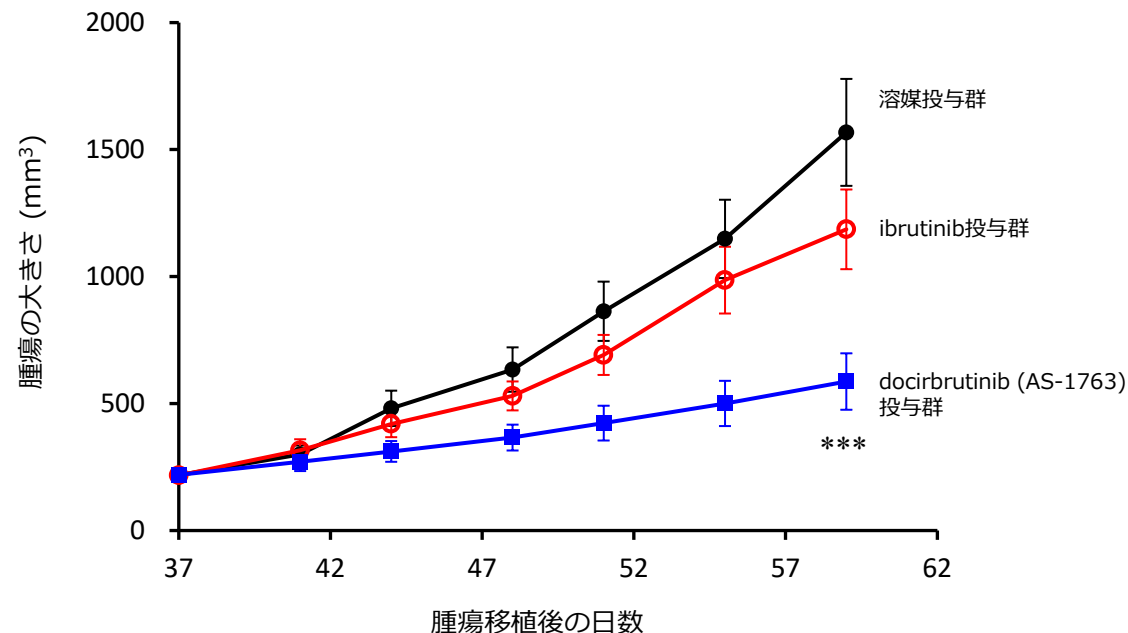
◆ ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫OCI-Ly10細胞株を皮下移植したマウス担癌モデル (n=8-10)



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)

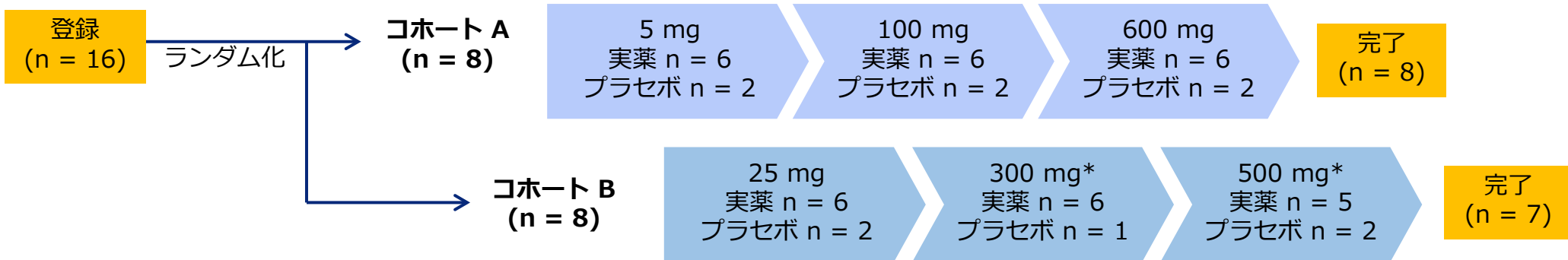


ibrutinib投与群 : 25 mg/kg QD
 docirbrutinib (AS-1763) 投与群 : 60 mg/kg BID

*** : 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

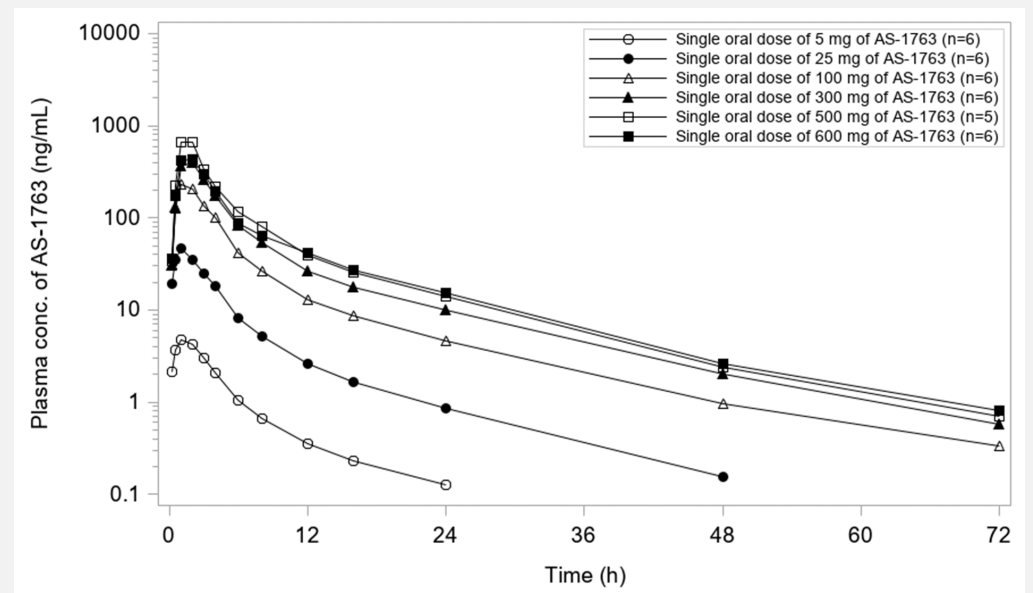
安全性および忍容性

- 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

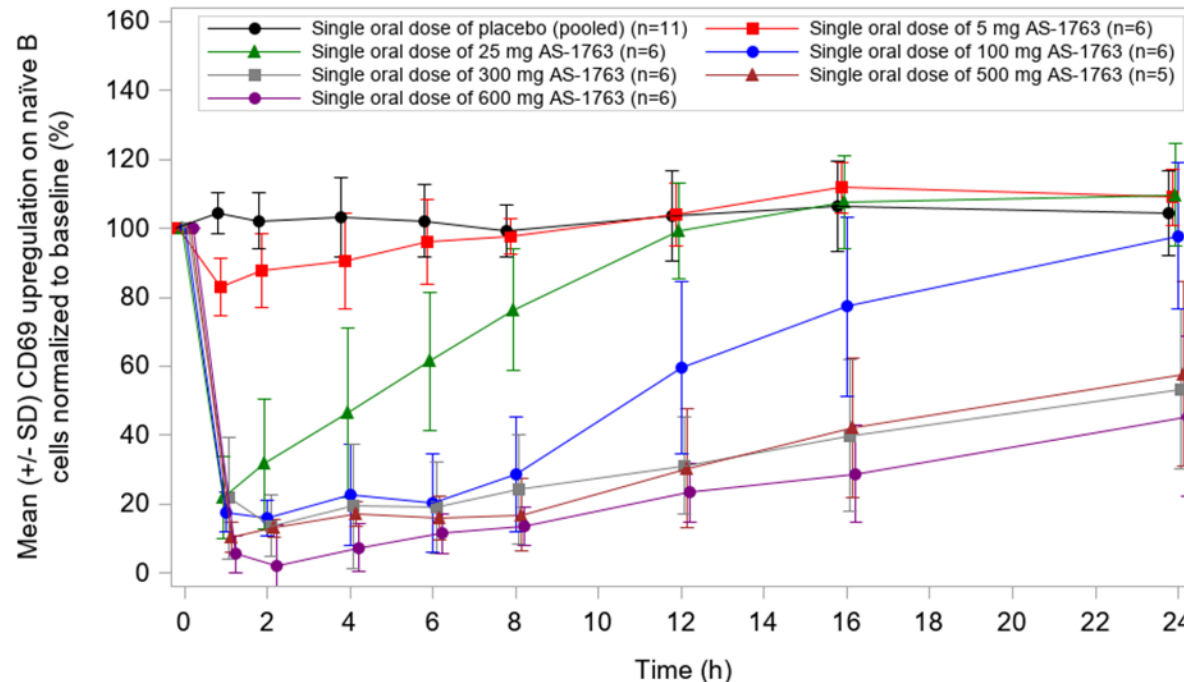
<docirbrutinib (AS-1763) の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移>



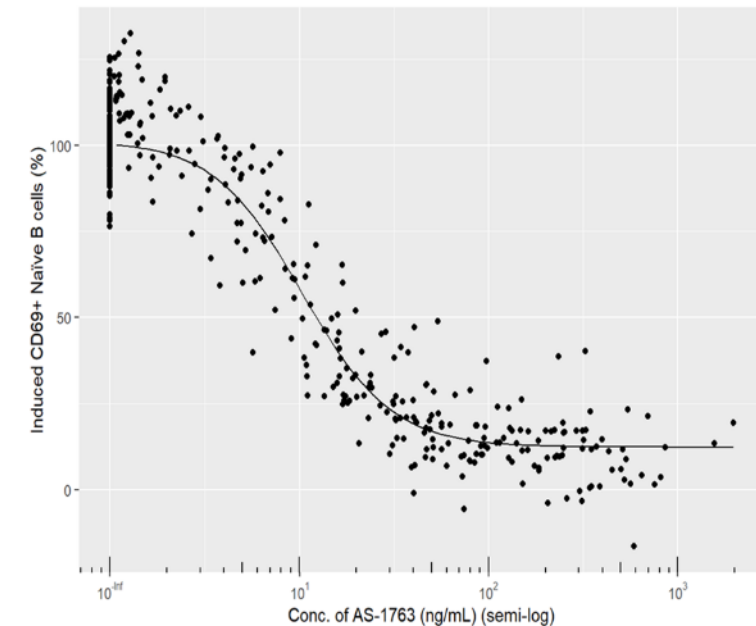
docirbrutinib (AS-1763) の薬力学的作用

- 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>



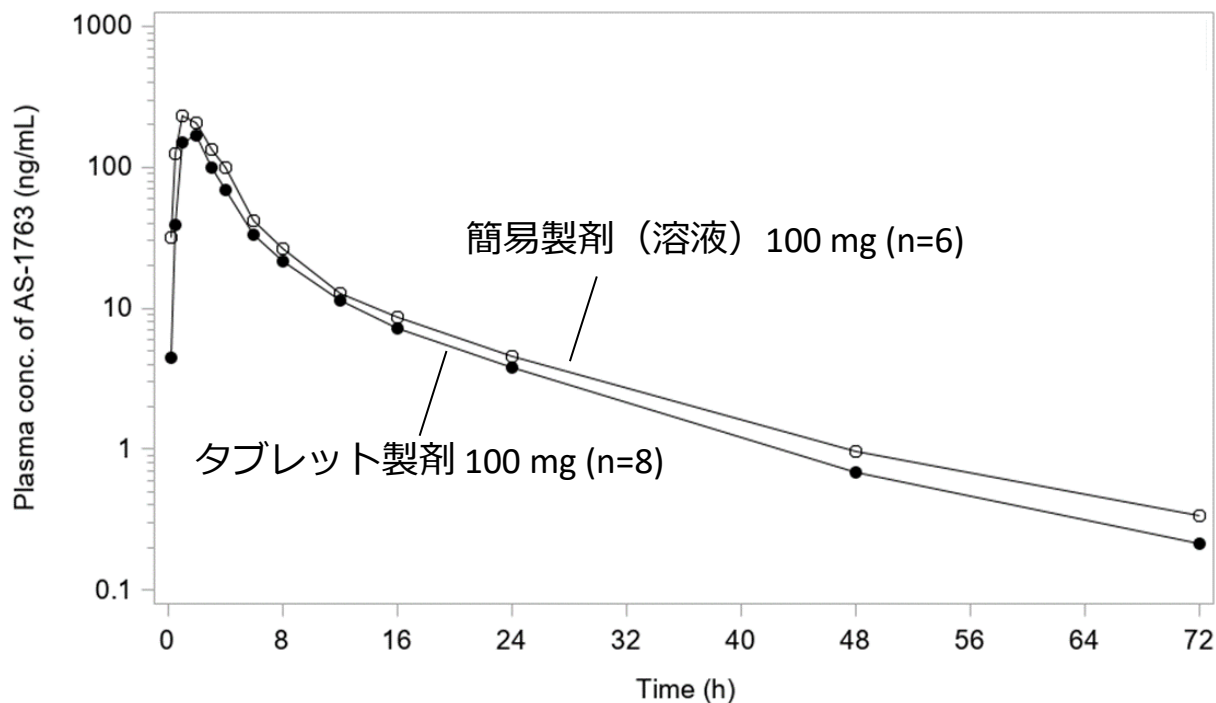
<PK-PD相関>





- 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

sofnobrutinib (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

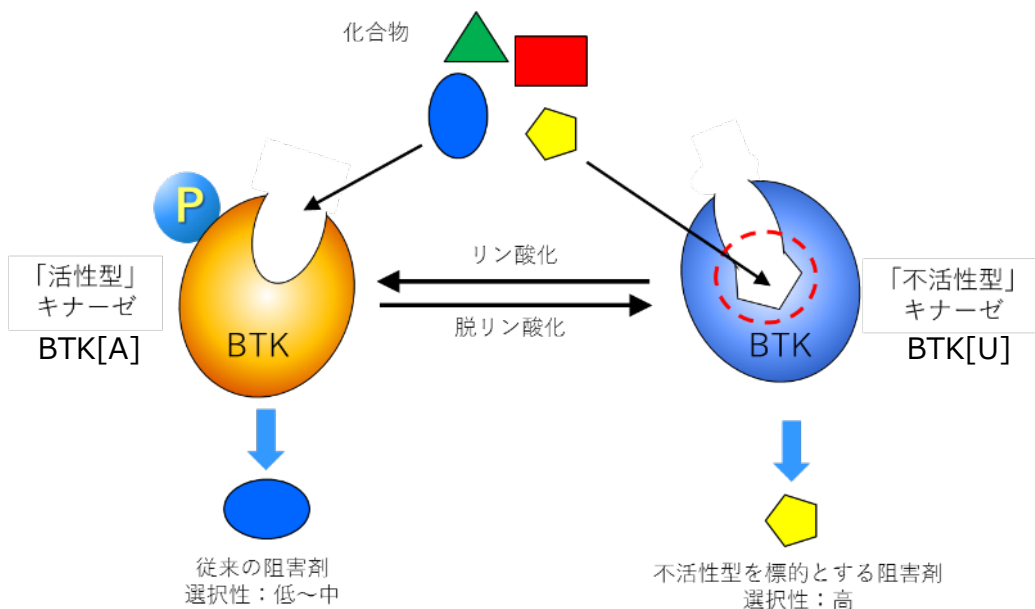


Design and Synthesis of Novel Amino-triazine Analogues as Selective Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Rheumatoid Arthritis

Wataru Kawahata,* Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yuko Asanitsu, Tomohito Inoue, Takahiro Miyake, and Masashi Sawa
 Research and Development, Carna Biosciences, Inc., 1st Floor, BMA, 1-5-5 Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan

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

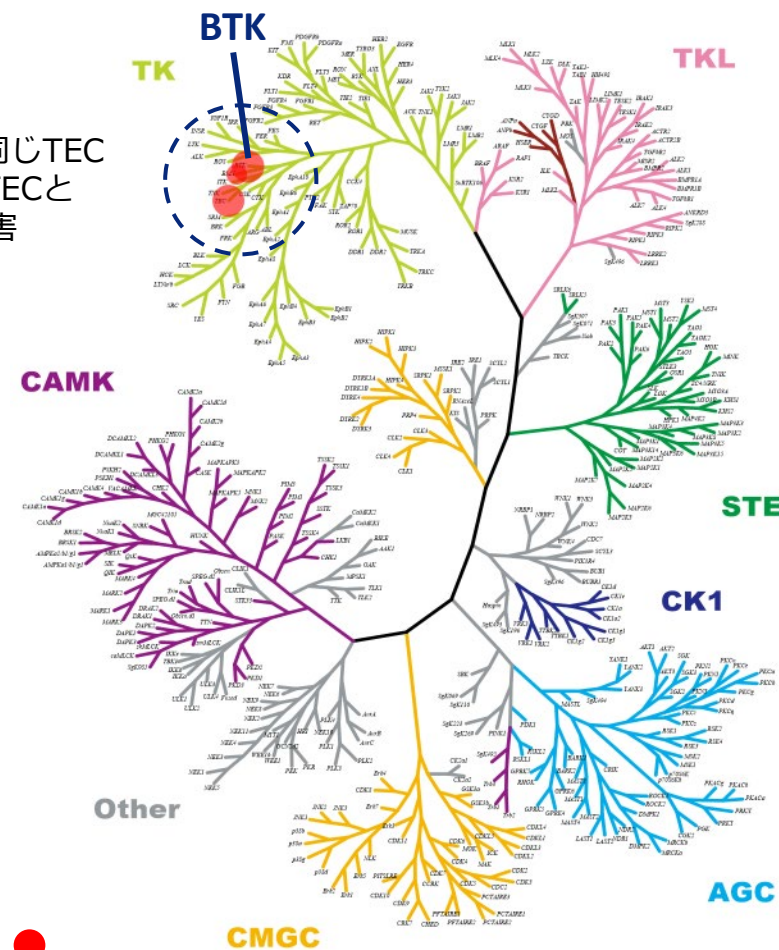
Tokiko Asami*, Wataru Kawahata, Masashi Sawa
 Carna Biosciences, Inc., 1st Floor, BMA, 1-5-5 Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan



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

◆ キナーゼ選択性プロファイリング

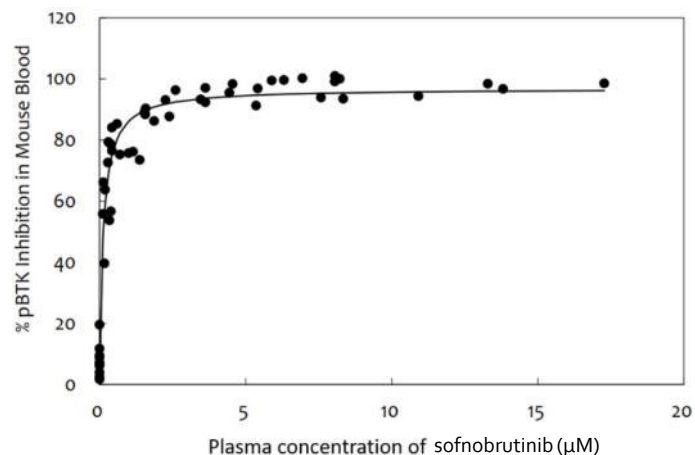
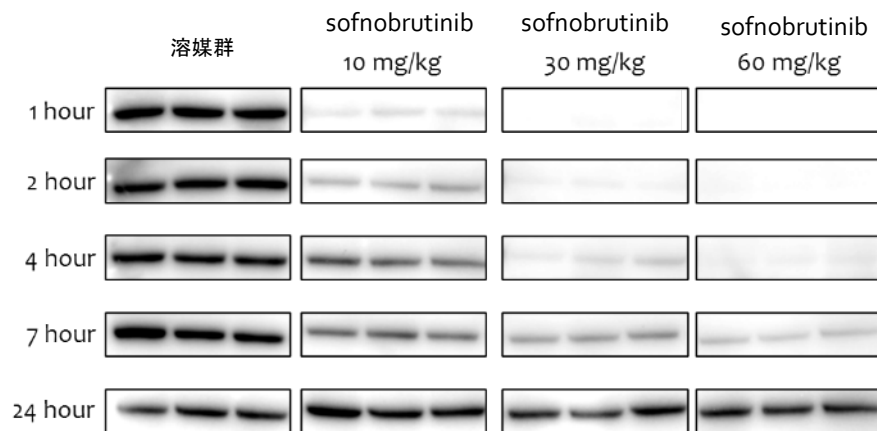
BTK以外には同じTECファミリーのTECとBMXのみを阻害



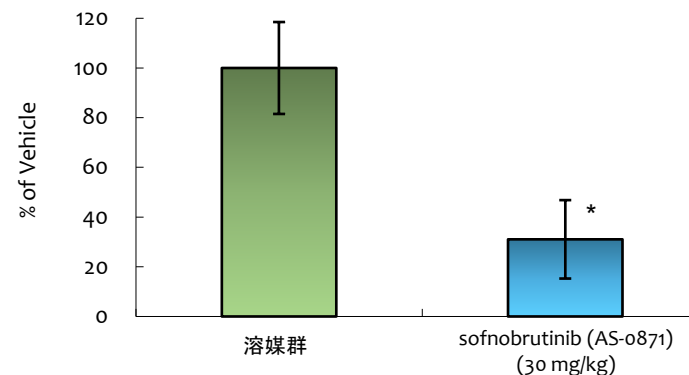


◆ 薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析

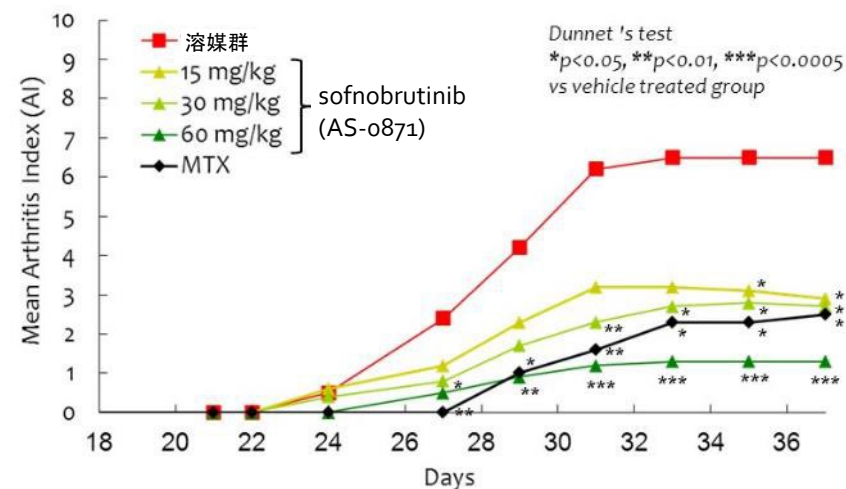
sofnobrutinib (AS-0871) をマウスに経口投与後、血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 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



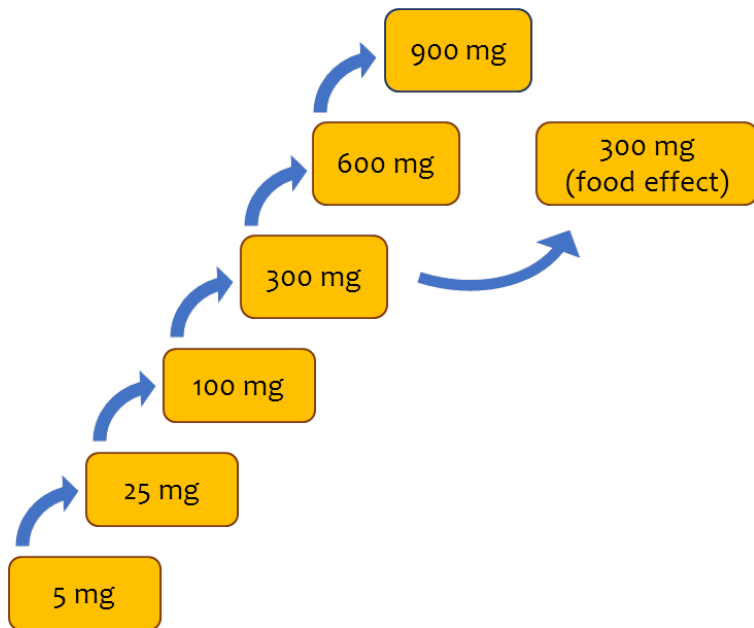
MADパート

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)

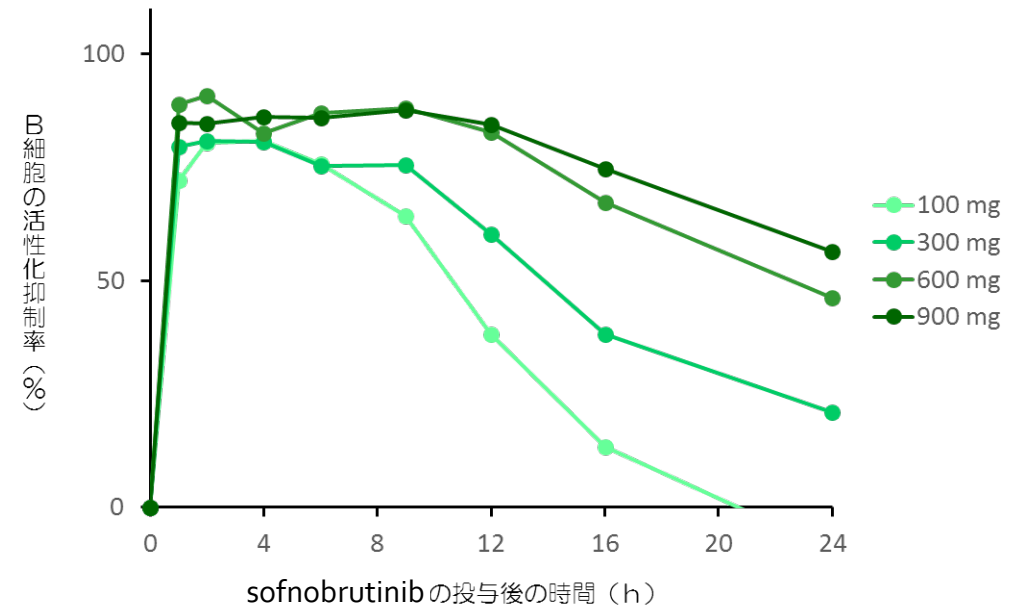
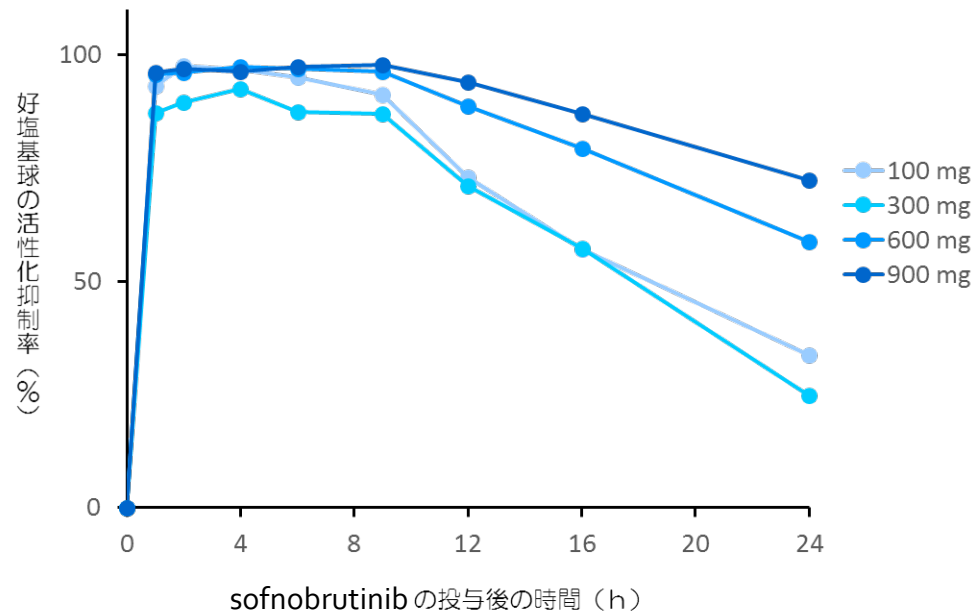
Step 1 単回投与用量漸増試験 (SAD)	Step 2
<ul style="list-style-type: none">6 用量 (8 例/群)各用量 : 実薬6例、プラセボ2例安全性, 忍容性の評価薬物動態および薬力学的評価	<ul style="list-style-type: none">食事の影響



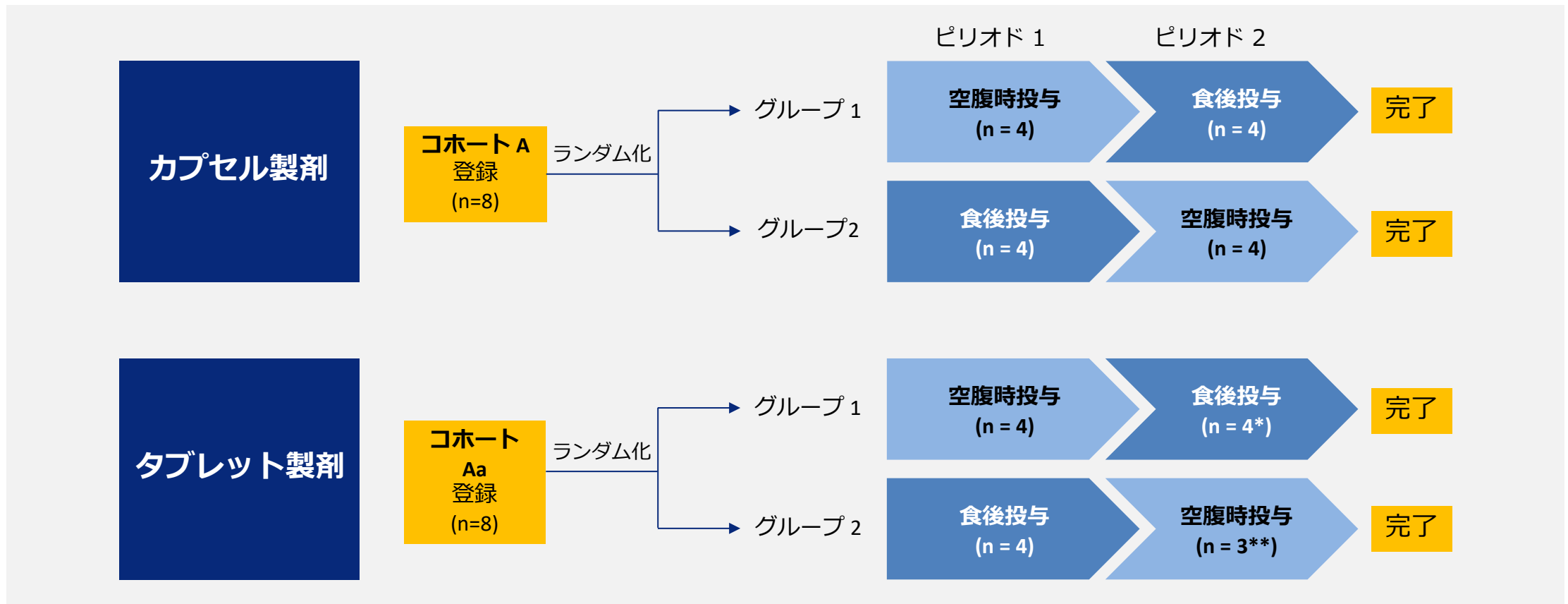
- 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- 薬物動態も良好
- 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- MAD試験は新製剤に切り替えて実施

sofnobrutinib (AS-0871) の薬力学的作用

- 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

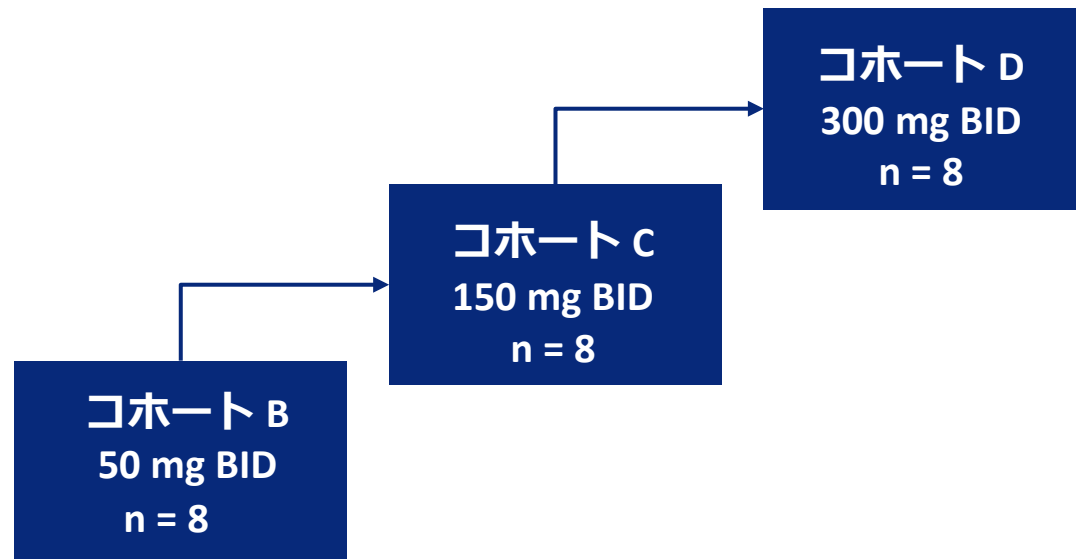


* 嘔吐した1名（治験薬との因果関係なし）のPKデータは不採用

** 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

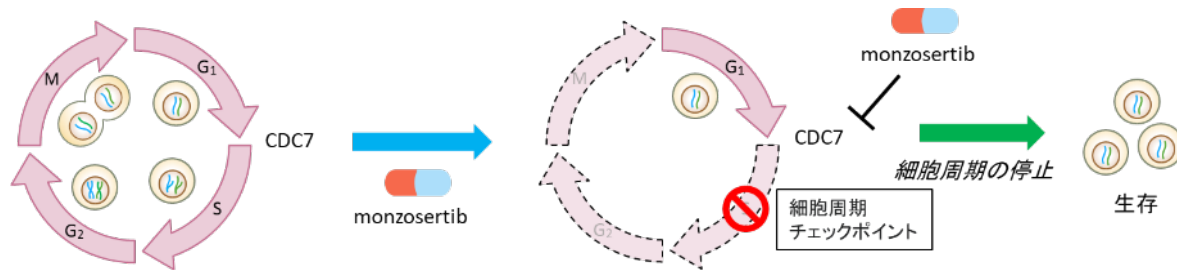
- 有害事象のほとんどは軽度
- 有害事象の頻度及び重症度について、用量依存的に増加する傾向は確認されず
- 投与用量に依存して血中薬物濃度が増加、良好な薬物動態プロファイルを確認
- sofnobrutinib (AS-0871) 150 mg BID及び300 mg BID投与群において、薬力学的作用の指標である好塩基球活性化を強力に阻害（90%以上）

**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

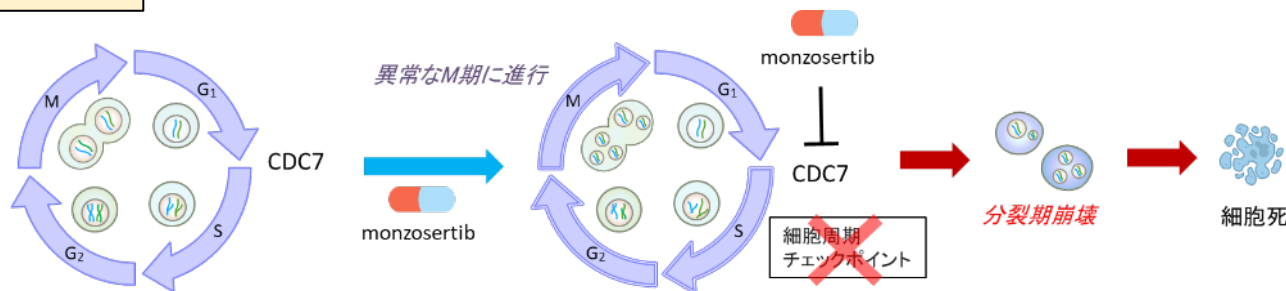
- ◆ CDC7 (cell division cycle 7) は、セリン/スレオニンキナーゼの1種であり、細胞周期において染色体複製開始の制御に重要な役割をしています
- ◆ 近年、様々ながんでCDC7が過剰発現していることが報告されており、CDC7阻害剤は、がんの新しい治療薬として期待が寄せられています

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

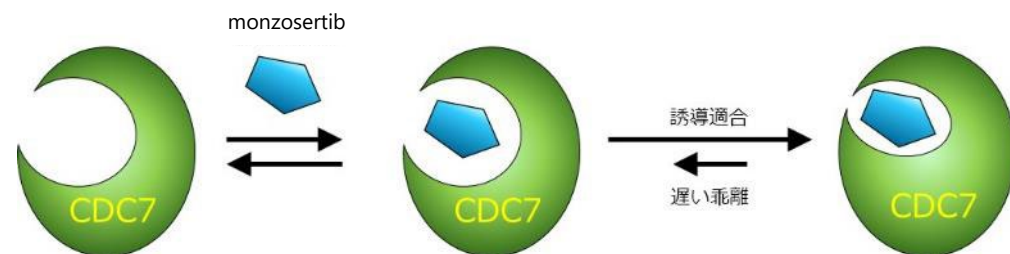


Research paper
Discovery of novel furanone derivatives as potent Cdc7 kinase inhibitors
Takayuki Irie^{*,†}, Tokiko Asami[‡], Ayako Sawa[§], Yuko Uno[¶], Mitsuharu Hanada^{||}, Chika Taniyama^{||}, Yoko Funakoshi^{||}, Hisao Masai^{||}, Masaaki Sawa^{||}

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 8N0, 1-5-2 Mitsuhashi, Mitsuhashi-cho, Ito, Kanagawa 240-0247, Japan
[†] Research and Development Department, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-16-1 Kagiyama, Ohta-ku, Tokyo 146-8501, Japan
[‡] Department of Genome Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 1-585 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

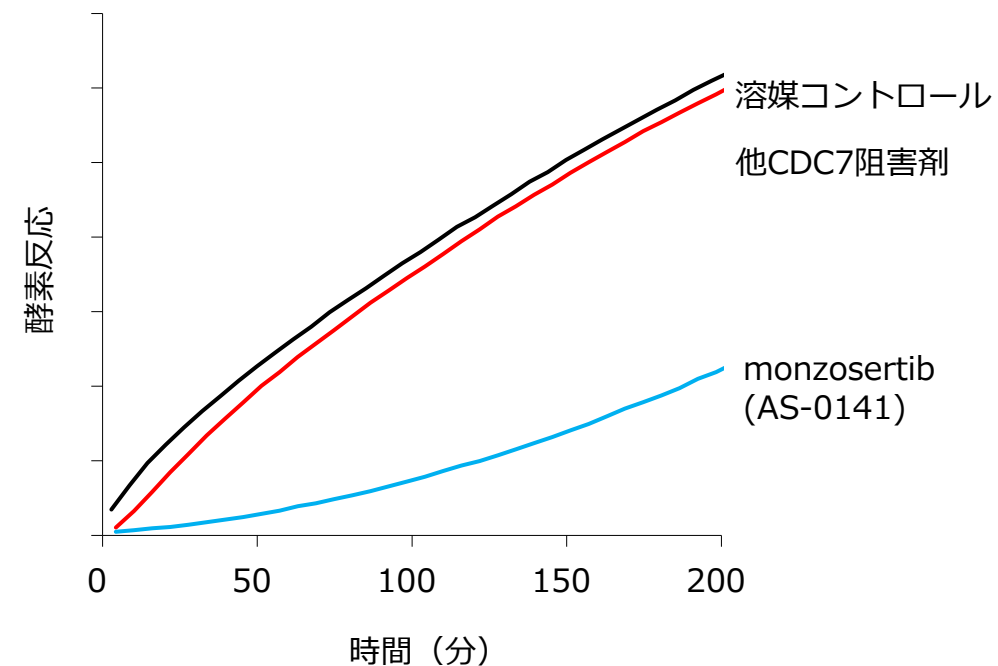
503 nM

プレインキュベーションあり

2.4 nM

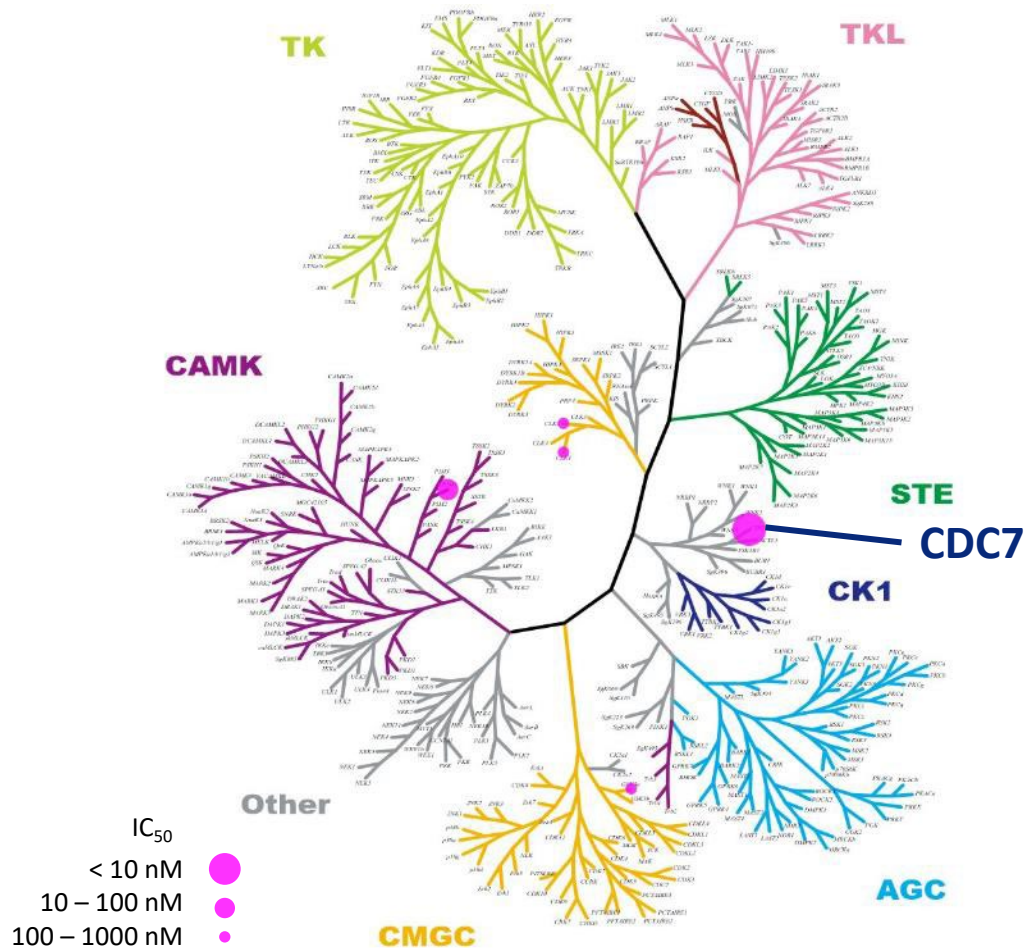
◆ monzosertib (AS-0141) は遅い解離速度をもつ可逆的CDC7キナーゼ阻害剤

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)

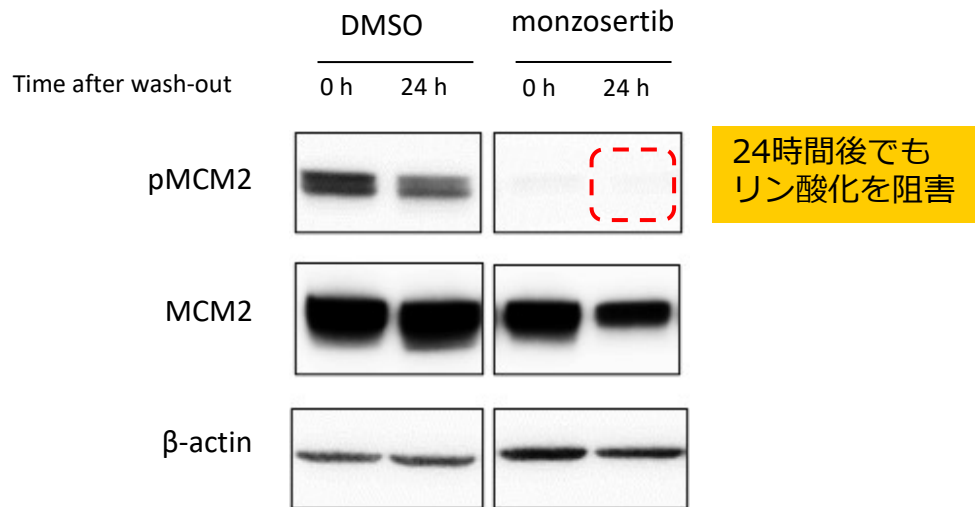
	IC ₅₀ (nM)	
	プレインキュベーション	
	なし	あり
CDC7	503	2.4
PIM1	30	34
CLK1	212	206
CLK2	270	227
GSK3α	189	251

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

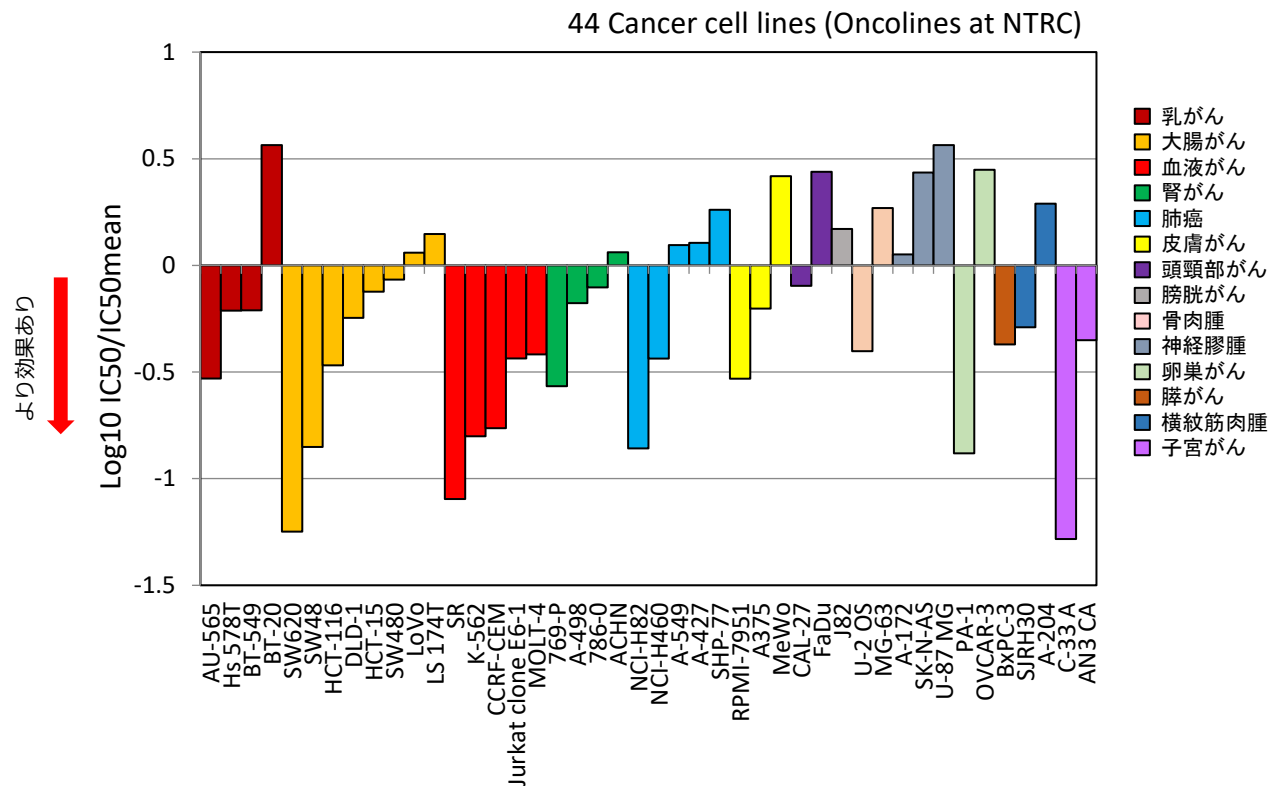


◆ 持続性のあるキナーゼ阻害作用

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



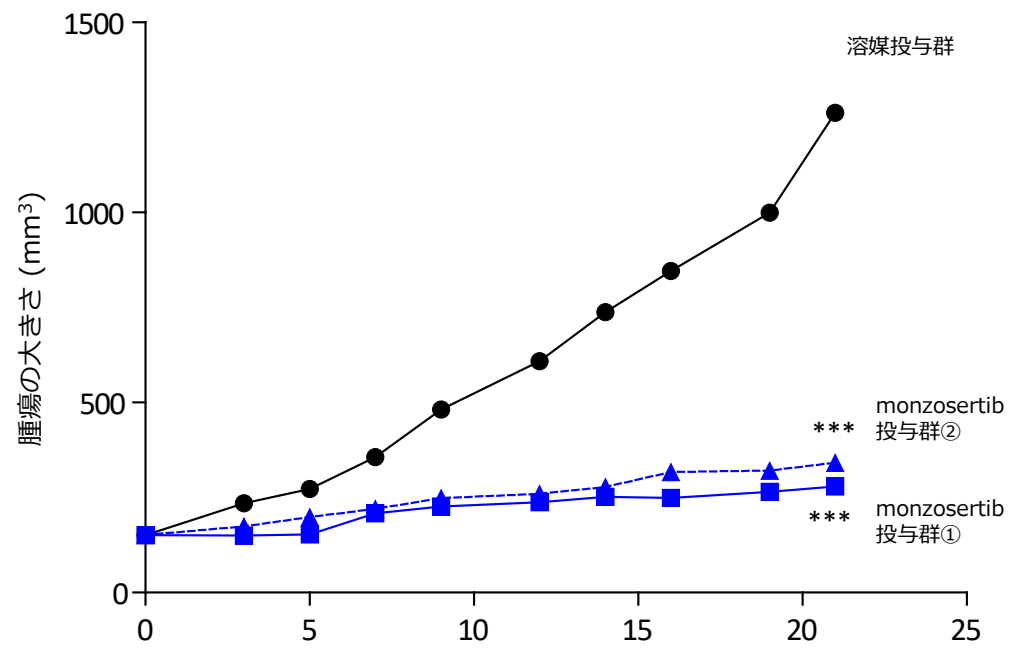


monzosertib (AS-0141) : 優れた抗腫瘍効果



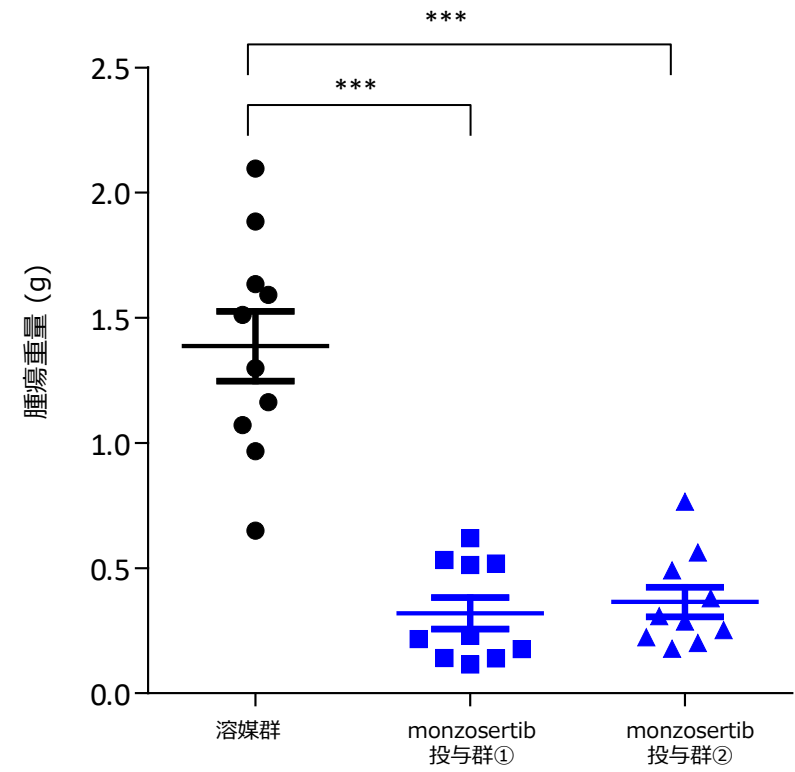
ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対する monzosertib (AS-0141)の抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



***: p<0.001

最終日の腫瘍重量



***: p<0.001

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



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