

株主様向け事業説明会

2024年3月26日

カルナバイオサイエンス株式会社



目次

1

2023年12月期の総括

2

臨床試験中のパイプラインの現況

3

導出済みパイプラインの現況

4

創薬支援事業

5

業績・資金調達の状況

6

事業計画

7

補足資料



BTK阻害剤AS-1763

- フェーズ1b試験（米国）の投与開始（8月）

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 准教授 Nitin Jain医師

- アメリカ血液学会（ASH）年次総会で、フェーズ1b試験デザイン及び非臨床研究に関する発表（12月）
- 最初の2用量群で安全性、忍容性が確認され、3用量目に移行（2024年1月）

ギリアド社導出プログラム DGK α 阻害剤GS-9911

- 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試験開始に伴うマイルストーン・ペイメント受領確定（12月）



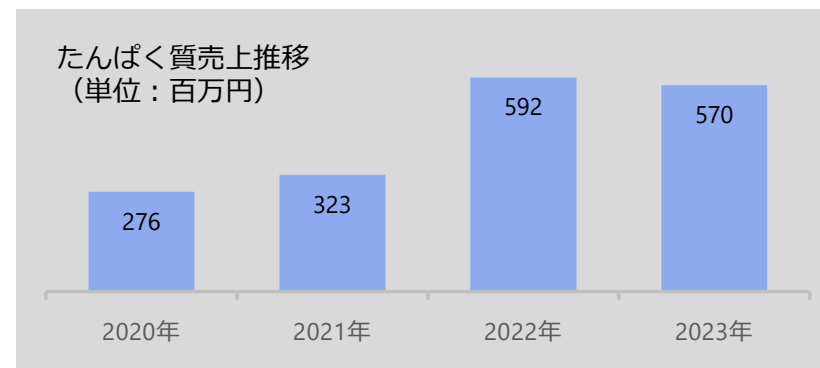
BTK阻害剤 sofnobrutinib (AS-0871)

- MAD試験の報告書を最終化（11月）
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
- フェーズ1試験の結果からフェーズ2試験への移行が支持された

sofnobrutinib	: AS-0871の医薬品国際一般名称（INN）
MAD試験	: 反復投与用量漸増(Multiple Ascending Dose)試験

創薬支援事業

- 通期売上計画902百万円に対して売上実績918百万円と堅調に推移
- タンパク質売上が
前年に引き続き 5 億円を超え好調





臨床試験中の パイプラインの現況

1

AS-1763

2

sofnobrutinib (AS-0871)

3

monzosertib (AS-0141)

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
AS-1763	BTK	血液がん	- 健康成人を対象としたフェーズ1試験 SADパート及びBAパートを完了（オランダ） - フェーズ1b試験（米国） 2023年8月に最初の患者様に投与開始 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 准教授 Nitin Jain医師
sofnobrutinib (AS-0871)	BTK	免疫・炎症 疾患	フェーズ1試験（健康成人対象、オランダ） - SAD試験及びMAD試験BAパートを完了 - MAD試験の報告書を最終化（11月） 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
monzosertib (AS-0141)	CDC7/ASK	がん	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 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

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



作用機序 対象疾患

BTKキナーゼを阻害して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**です

耐性患者に 有効な薬剤を 目指す

既存のBTK阻害薬が効かなくなった薬剤抵抗性変異型BTKを有する患者様にも有効な薬剤を目指して、可逆的にBTKキナーゼを阻害する**非共有結合型の阻害剤**を研究開発しました

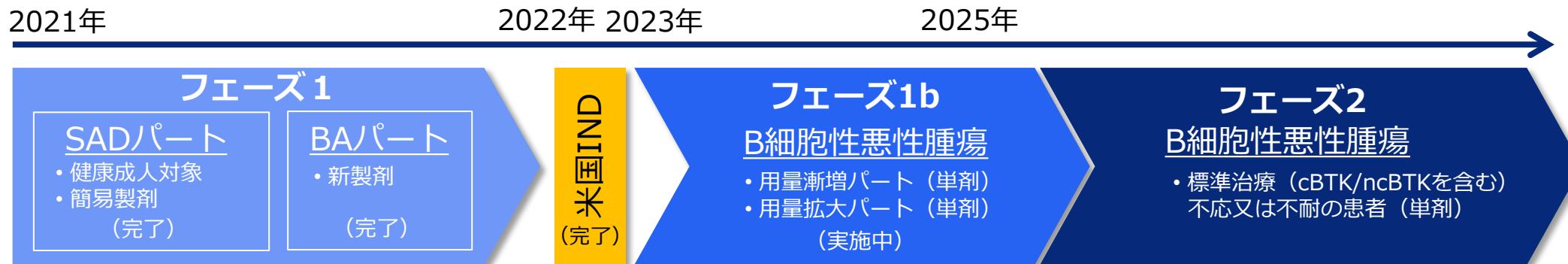
副作用低減

副作用低減のため、BTK以外のキナーゼの阻害がなるべく少ない薬剤を目指して、研究開発しました

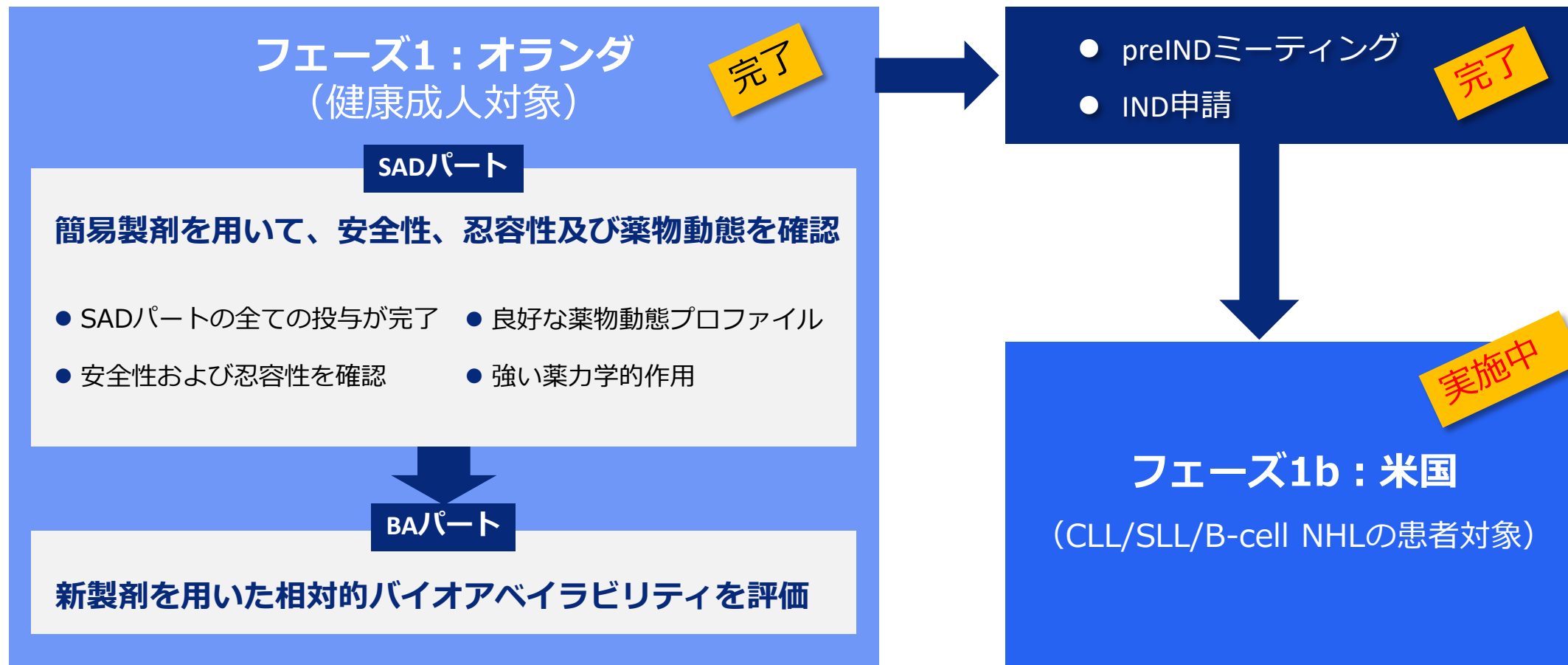


AS-1763 : 血液がんを対象に開発

- 低分子化合物
- 非共有結合型
- 高いキナーゼ選択性
- pan-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抵抗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）の投与開始



pan-変異型BTK阻害剤: 様々な変異型BTKを幅広阻害するpan (汎) 阻害剤
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



- フェーズ1b : 2023年8月に投与開始



試験の目的

健康成人にAS-1763を単回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中の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

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

- 血液中の**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AS-1763を100mg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**



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 准教授 Nitin Jain医師

補足資料P.54

実施中の試験

米国で、患者様へAS-1763を投与するフェーズ1b試験の用量漸増パートを開始いたしました。

対象疾患

対象疾患は、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）

試験の状況

臨床試験実施施設（8施設）において契約を完了、最初の2用量群において、安全性、忍容性が確認されたため、3用量目に移行し、投与が開始されました（2024年1月）。



現在

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

市場予測

(共有結合型BTK阻害剤 ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib)

2021年推定売上 約 **9** billionドル (約1兆2000億円)

2029年予想売上 約 **17** billionドル (約2兆3000億円) ※年率8%の成長が見込まれている

* <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-bruton-tyrosine-kinase-btk-inhibitors-market>

ビジネスチャンス

共有結合型BTK阻害剤 を使い続けると、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。



イブルチニブに耐性となった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*されている複数の耐性変異型BTKに対しても、AS-1763の効果が期待されている。

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



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して、自己免疫性炎症疾患の治療を目指す**経口剤**です

副作用軽減

副作用軽減のために、BTK以外のキナーゼの阻害がなるべく少ない薬剤を目指して、研究開発しました

特徴

安全性を高めるため、可逆的にBTKキナーゼを阻害する**非共有結合型**の薬剤を研究開発しました



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 MAD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、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試験の目的

健康成人にsofnobrutinibを単回経口投与して、以下の項目を調査

- 血液中のsofnobrutinib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

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

- 血液中のsofnobrutinib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
- 100mg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を50mg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 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 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**



(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。



作用機序 対象疾患

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

副作用軽減

副作用低減のため、CDC7以外のキナーゼの阻害がなるべく
少ない薬剤を目指して、研究開発しました

様々ながん に有効？

基礎研究では、monzosertibが**さまざまな種類のがん細胞株の
増殖を強く抑制**することが示されました

ファーストイン クラスの可能性

現在のところ、承認されているCDC7キナーゼ阻害剤はなく、
monzosertibが最初のCDC7キナーゼ阻害薬になる可能性があります



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
- 日本で固形がん患者を対象としたフェーズ1 試験を実施中
- 血液がん患者も対象とする予定

2021年

2022年

2023年

2026年





monzosertib (AS-0141) : フェーズ1試験



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

実施中の試験

がん患者を対象としたフェーズ1試験用量漸増パートを実施中

試験の目的

用量漸増パートの目的は、安全性、忍容性の確認、最大耐用量(MTD)の決定、薬物動態（monzosertibの血液中濃度、持続時間）の測定、探索的抗腫瘍効果の確認等

投与方法

投与スケジュール：1日2回経口投与

試験の状況

これまでに、5日間投与2日間休薬の投与スケジュールで、20mgから300mgまで用量アップしたところ、300mgで用量制限毒性が発現したため、投与用量を下げて忍容性を評価した結果、80mg BIDが忍容できる用量であることが確認された。現在、薬効を最大化するため、休薬のない連日投与での用量漸増パートを開始した。また、血液がん患者の登録も可能とするプロトコールに変更し、探索的に有効性を確認する予定。



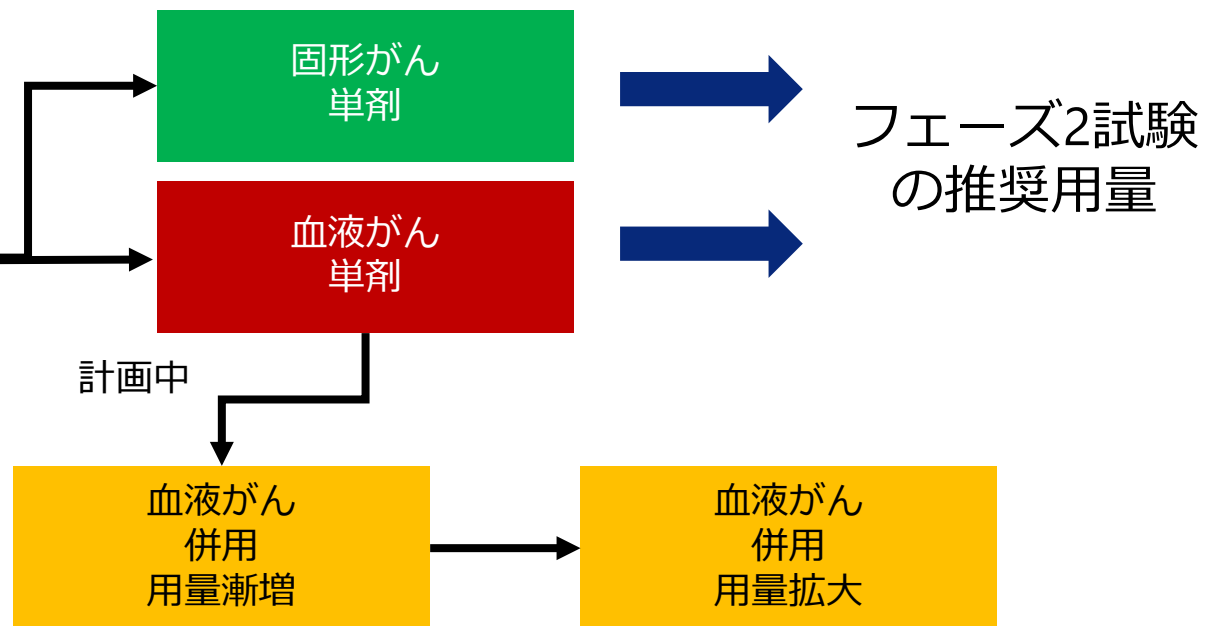
がん患者を対象にしたフェーズ1試験

- 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-80 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



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	

*STINGアンタゴニストについては、導出先のFresh Tracks Therapeutics社が2023年9月に清算・解散計画を発表したため記載しておりません。
*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.

2019年6月にライセンスアウト（対象地域は全世界）

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

① 臨床候補化合物：GS-9911

② 対象疾患：がん（免疫療法）

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

③ 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

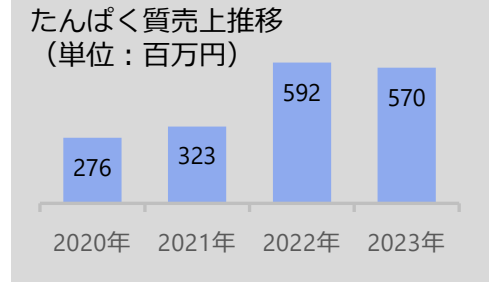
- ① 精神神経疾患と関連のあるキナーゼを阻害する低分子化合物の探索研究を共同で実施する
- ② 2021年12月に共同研究契約の期間を延長
- ③ 現在前臨床候補化合物を探索中



創薬支援事業

計画を上回る売上高918百万円を達成

- タンパク質売上が、前年に引き続き 5 億円を超える
 - ・ 当社のみが販売しているビオチン化タンパク質が市場に浸透
 - ・ 米国・欧州においてAI創薬企業を含むバイオベンチャーから高い需要
 - ・ 市場が拡大している中国において、代理店経由による拡販に成功
- 前年度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ていたため、対前年では減収



製品・サービスの開発

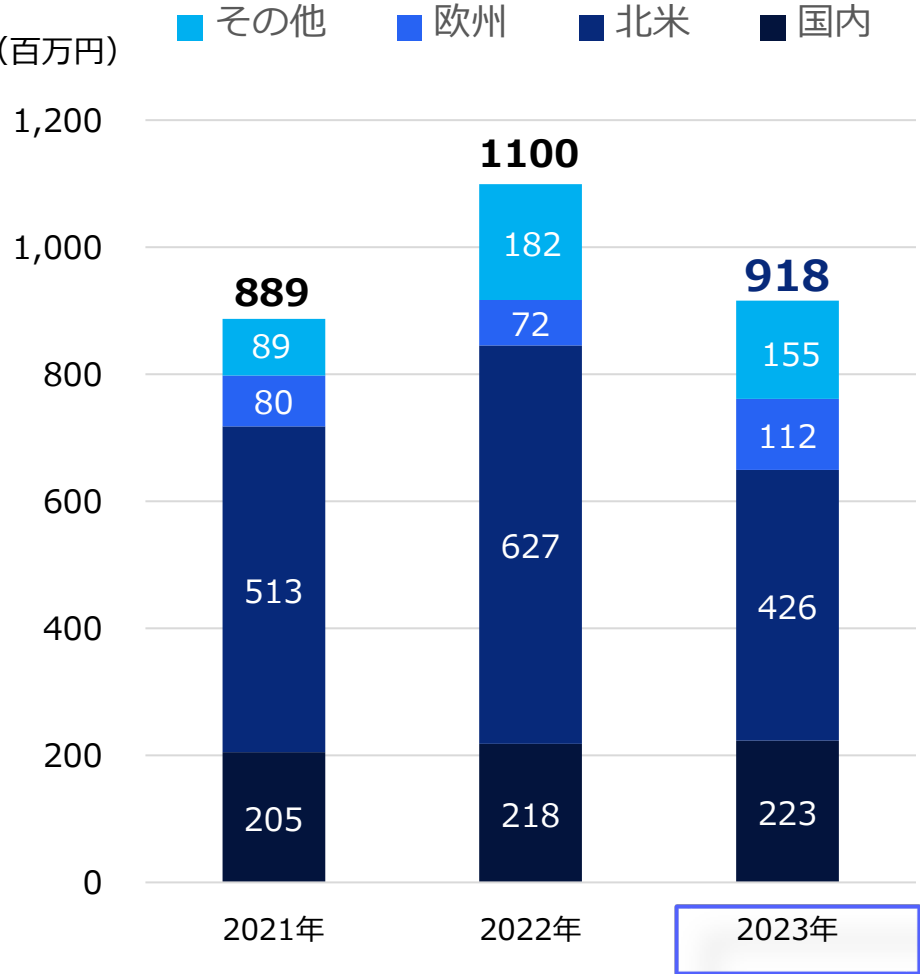
- プロファイリングサービスにおいて、次世代アッセイ機器 (ScieX社 BioPhase8800) によるプロファイリングシステムの開発に成功、サービス開始に向けて順調に進捗
- 需要の高い変異体キナーゼのビオチン化タンパク質を含む49種類のキナーゼタンパク質製品を発売



新プロファイリングシステム
ScieX社 BioPhase8800 に、専用にプログラミングしたロボットアームを連動



創薬支援事業 地域別売上高推移（連結）



国内

前年比2.1%増

セルベースアッセイ関連のサービスが好調に推移し、対前年で増収

北米

前年比32.0%減

- ・ キナーゼタンパク質を中心に、AI創薬企業を含むバイオベンチャーから高い需要
- ・ 前年度は、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ていたため、対前年では減収

欧州

前年比56.8%増

AI創薬バイオベンチャーからの継続した受注により、キナーゼタンパク質が好調に推移

その他

前年比14.9%減

- ・ 主要な販売先の中国におけるタンパク質販売が継続して好調に推移
- ・ 急激に売上を伸ばした前年には届かなかったものの1.5億円を超える売上を確保

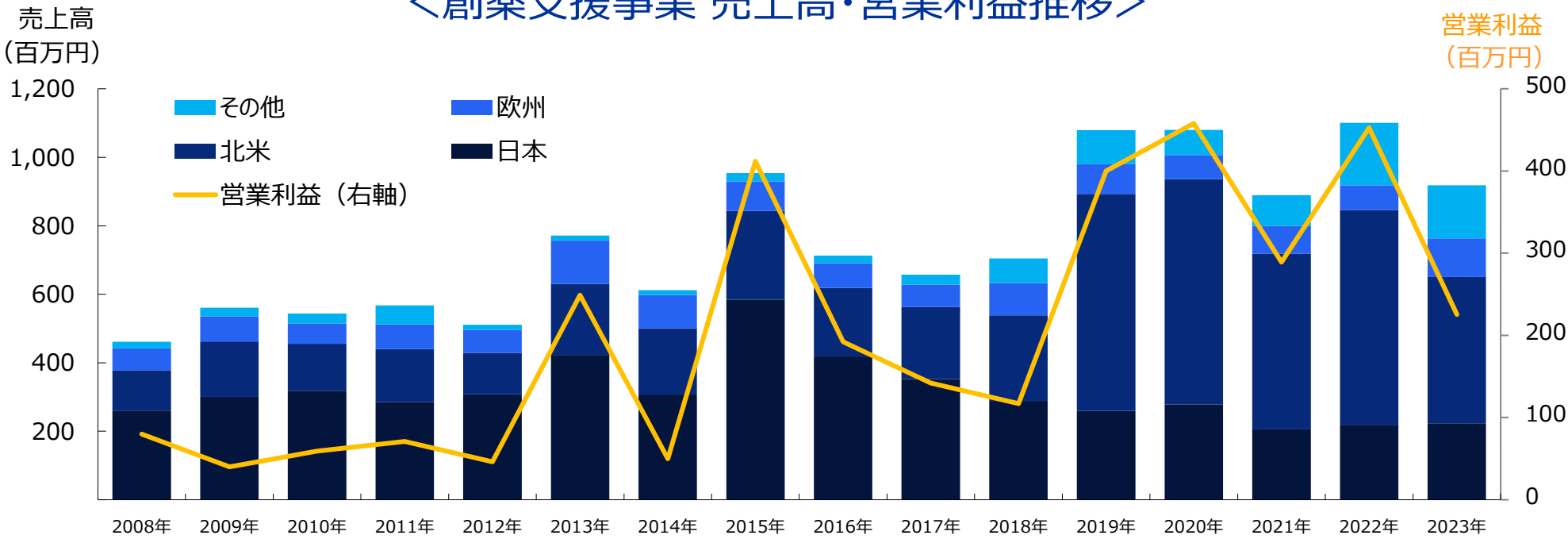


キナーゼ関連試薬、サービスで世界トップブランドの一つに成長

- ・日本、米国で直販体制を確立。欧州は当社専属代理店を通して販売。中国では、中国有数の試薬販売会社SUBC*が当社キナーゼを販売（キナーゼは当社製品のみを販売）。
- ・その結果、持続的な売り上げ拡大、高い営業利益率を確保し当社業績に大きく貢献。

*** Shanghai Universal Biotech Co.(SUBC)**
上海に本社に構え全土に36の支社、700人以上の社員を有する中国有数のサプライヤー
中国国内に於いて免疫関連分野での試薬販売トップを誇る

＜創薬支援事業 売上高・営業利益推移＞





キナーゼ蛋白質

- 世界トップクラスの品揃え：変異体を含め500種類以上のキナーゼを販売
- 大量供給体制の確立：顧客の要望により数10mg規模のキナーゼを特注製造販売
- 高品質：高活性、高純度、安定品質（バッチ間のバラツキが少ない）

ビオチン化キナーゼ蛋白質

- 次世代のキナーゼ阻害薬の創薬研究に最適なビオチン化キナーゼ蛋白質の独自製造技術を確立
- 200種類以上のビオチン化キナーゼ蛋白質を供給可能で、品揃えを拡大中

プロファイリングサービス

- キナーゼ阻害薬の選択性を調べるプロファイリングでは、そのデータの正確さが最も重要
- 当社はプロファイリングサービスでは、その正確さが国内外の製薬企業から高く評価されている

当社のキナーゼ蛋白質、プロファイリングサービスをご使用いただいている、国内外の製薬企業、バイオベンチャーからすでに多くの分子標的薬が発売されており、その中のいくつかは、ブロックバスターに成長している

ビオチン化キナーゼ蛋白質

- キナーゼ蛋白質に結合する、低分子化合物を高効率にスクリーニングするシステムが求められている
- 米国Carterra社が、蛋白質に結合する抗体、低分子化合物などを高効率でスクリーニングする新たなシステム、Carterra LSA^Xの開発に成功
- このシステムと当社ビオチン化キナーゼ蛋白質の組み合わせによる、低分子化合物スクリーニング系の確立を共同で検討
- その結果、当社キナーゼ蛋白質とCarterra LSA^Xの組み合わせにより、一度に数100種類のキナーゼに対し、化合物が結合するか否かを測定可能であることが実証された



今後、Carterra LSA^Xの普及に伴い、当社ビオチン化キナーゼ蛋白質の売り上げが拡大することが期待される

プロファイリングサービス

- これまで、ラジオアイソトープを使用せずに、キナーゼ蛋白質の活性を測定する最も信頼度の高い方法は、キャピラリー電気泳動法とされてきた
- キャピラリー電気泳動をマイクロチップの上で測定可能とし、12種類の検体を同時に測定可能なPerkin Elmer社のイージーリーダーが事実上のデファクトスタンダードとして、多くの研究に用いられてきたが、最も重要な消耗品であるチップの供給が今年末をもって終了することとなった。そのため、同等の品質の代替手段が強く求められている
- 当社は、イージーリーダーを用いて高品質なプロファイリングサービスを実施してきた
- このため、当社独自に代替システムの開発に挑戦し、Sciex社の8本掛けキャピラリー電気泳動装置BioPhase8800とロボットアーム、スタッカーの組み合わせによる、独自のプロファイリングシステムの開発に成功した。



今後、このシステムによる新たなプロファイリングサービスを開始予定であり、さらに多くの顧客の獲得を目指す



市場環境

- キナーゼ阻害剤創薬支援事業のマーケットは、国内では成熟しているものの、海外においては、米国、中国を中心として高い成長ポテンシャルを維持

競合状況・当社の特徴

- 主な競合他社は海外企業4社
Thermo Fisher Scientific (米)、Eurofins (欧)
SignalChem (カナダ)、Reaction Biology (米)
- キナーゼ阻害薬研究に特化した試薬・サービスメーカーは当社のみ
- ビオチン化キナーゼタンパク質は当社独自製造技術により当社のみが販売する商品
- 創薬経験者による的確な新製品開発と、正確な試験実施に加え、きめ細かいテクニカルサポートも当社の特長



業績・資金調達の状況



2023年12月期 連結経営成績の概況



(百万円)	2022年 実績	2023年 実績	前年比	2023年 期初 通期計画	2023年 12/14修正 通期計画	要因
売上高	1,386	1,625	239 17.2%	902	1,610	
創薬支援	1,100	918	△182 △16.6%	902	902	- ほぼ計画通り - タンパク質販売を中心に堅調に推移したものの、2022年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ており、対前年では減収
創薬	286	707	421 147.4%	—	707	- ギリアド社よりマイルストーン500万ドル受領確定 2022年は、FRTX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
営業損益	△1,269	△1,116	152	△1,890	△1,183	対前年で、主に売上高の増加に伴い損失縮小
創薬支援	452	225	△227 △50.2%	221	221	- ほぼ計画通り - 対前年で、売上高の減少の影響により営業利益減少
創薬	△1,722	△1,342	380	△2,111	△1,404	対前年で、売上高の増加の影響により営業損失縮小
経常損益	△1,278	△1,126	152	△1,911	△1,203	
当期純損益	△1,349	△1,152	196	△1,936	△1,229	対前年で、主に売上高の増加に伴い損失縮小
研究開発費	1,882	1,903	+21	1,968	1,968	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、2023年の事業計画に織り込んでいません。

FRTX社：Fresh Tracks Therapeutics, Inc.
(注) 百万円未満は切り捨てて表示しています。



バランスシート状況（連結）

(百万円)	2022年 12月期	2023年 12月期	増減額	主な増減理由
流動資産	4,104	4,191	87	現金及び預金△489 売掛金+605
現金及び預金	3,379	2,889※	△489	新株予約権行使による調達額 +1,349
固定資産	162	158	△3	
資産合計	4,266	4,349	83	
流動負債	436	375	△60	未払金△45
固定負債	188	96	△91	長期借入金△120
負債合計	624	472	△152	
純資産合計	3,641	3,877	+235	資本金及び資本剰余金+1,388 利益剰余金△1,152
負債・純資産合計	4,266	4,349	83	

自己資本比率	85.0%	89.1%
一株当たり純資産	255.0円	226.16円
PBR(株価純資産倍率)	2.0倍	2.3倍
(参考) 当社株価	520円	522円

(注) 当社株価:各期末終値

※Gilead社からのマイルストーン500万ドル（707百万円）は、2023年12月期の売上として計上されましたが、入金
は2024年1月であったため、2023年12月
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	28億円
2024年1月入金 ギリアド社MS 500万ドル	7億円
合計	35億円



2023年新株予約権行使状況

	第19回 新株予約権	第20回 新株予約権	合計
調達額	47百万円	1,302百万円	1,349百万円
行使株数	5万株	283.6万株	288.6万株

第20回新株予約権行使状況

	2022年12月	2023年1-4月	合計
調達額	300百万円	1,302百万円	1,602百万円
行使株数	55万株	283.6万株	338.6万株
行使進捗率	16.2%	83.8%	100%

第20回新株予約権はすべての行使が完了（4月）

第19回新株予約権未行使残は行使可能期間の終了に伴い消滅（8月）

今後の資金調達

当社の最重点テーマである、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。



2008年～2023年 売上総額・増資による資金調達額



売上総額

12,125百万円
創薬支援事業

5,284百万円
創薬事業

増資

10,076百万円
増資による資金調達額

内訳	資金調達額	
行使価額修正条項付新株予約権	7,841百万円	メリルリンチ日本証券：第14回・第16回/第17回（同時発行）・第18回 キャンターフィッツジェラルド証券：第19回・第20回新株予約権
公募増資（上場時）	880百万円	
公募増資	294百万円	東洋証券
第三者割当増資	314百万円	小野薬品工業、東洋証券
ストックオプション	745百万円	第1～12回・第15回新株予約権
合計	10,076百万円	



事業計画



事業		達成目標		
		2023年目標	2023年実績	2024年目標
創薬	AS-1763	☐ Ph1b FPI（米国）	☒ Ph1b FPI（米国） ・ 2023年8月投与開始	☐ Ph1b 用量漸増パートの途中結果発表
	sofnobrutinib（AS-0871）	☐ Ph 1 MAD試験の完了 ☐ 導出パッケージの作成	☒ Ph 1 MAD試験の完了 ・ 2023年11月CSRの最終化 ☒ 導出パッケージの作成	☐ 導出活動の推進
	monzosertib（AS-0141）	☐ Ph1拡大パート開始	☐ Ph1拡大パート開始 ・ 連日投与に変更して用量漸増パートを継続中	☐ Ph1血液がん患者への投与開始 ☐ Ph1拡大パートへの移行
	創薬研究	☐ 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	☒ 前臨床試験段階へのステージアップ ・ 開発候補化合物を選択し、高次評価を実施中	
創薬支援		☐ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大 ☐ タンパク質製品の品揃えの拡充 ☐ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大	☐ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大 ☒ タンパク質製品の品揃えの拡充 ☒ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大	☐ 北米、アジア地域における自社製品・サービスの売上拡大 ☐ タンパク質製品の品揃えの拡充 ☐ セルベース・アッセイ・サービスの売上拡大

* 最重要課題として、2024年より臨床開発中のパイプラインのみ、達成目標を記載することに変更しました。

FPI：First Patient In, 最初の患者登録
CSR：Clinical Study Report（臨床試験報告書）

☒ 達成
☐ 未達もしくは目標



2024年 事業計画

(百万円)	2023年実績	2024年計画	2025年～2028年見通し
売上高	1,625	925	
創薬支援	918	925	安定的な売上の維持
創薬	707	—	マイルストーン収入、一時金収入による売上
営業損益	△1,116	△2,201	
創薬支援	225	229	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	△1,342	△2,431	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	△1,126	△2,208	
当期損益	△1,152	△2,225	

(百万円)	2023年実績	2024年計画	2025年～2028年見通し
研究開発費	1,903	2,309	将来の成長のために継続的に研究開発費を投ずる（10～25億円） 主に、臨床開発費用の多寡により金額が大きく変動
設備投資*	11	44	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）

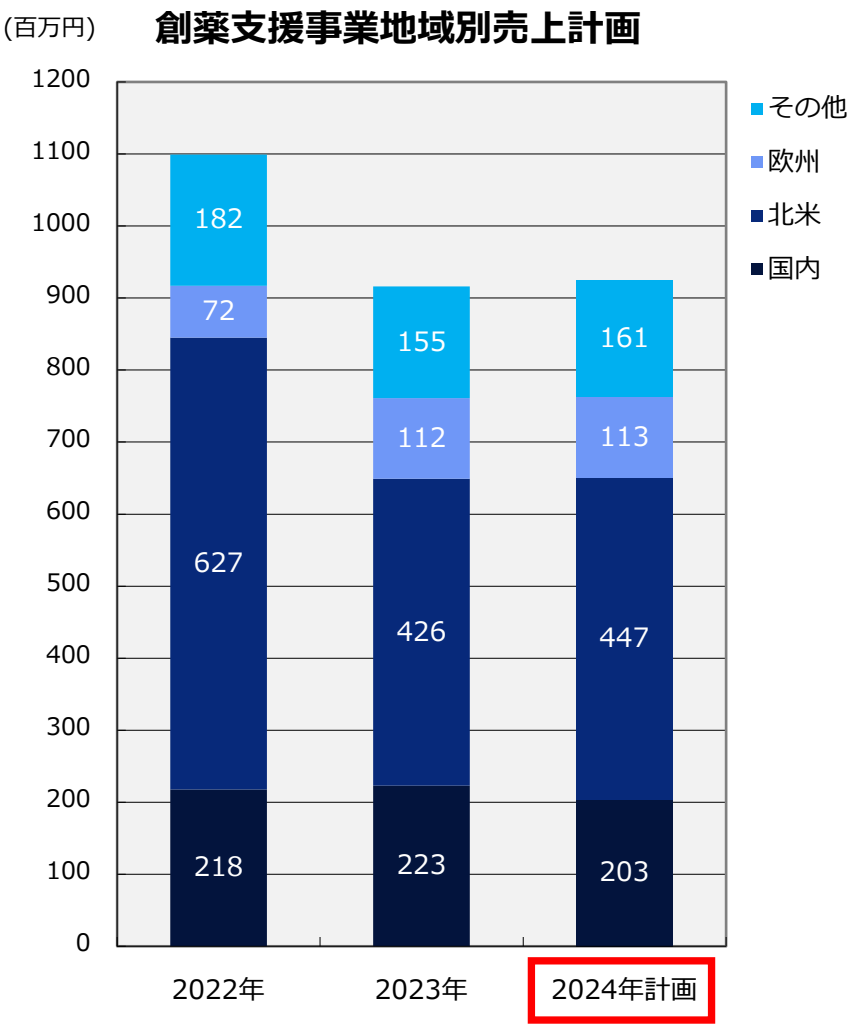
◆ 創薬事業におけるマイルストーン収入、契約一時金収入は、収入獲得の時期、金額を予想することが困難なため、2024年の事業計画に数値を織り込んでいません。

* 設備投資の金額は、キャッシュフローベースで記載しております。



(単位：百万円)	2022年 実績	2023年 実績	2024年 計画
創薬支援事業	1,100	918	925
タンパク質販売	592	570	594
アッセイ開発	178	10	3
プロファイリング ・スクリーニング	188	177	185
セルベースアッセイ関連	64	78	88
セルベースアッセイ関連 (仕入品目)	49	46	38
その他	27	35	15

海外売上比率：	80.1%	75.7%	78.0%
---------	-------	-------	-------





＜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）
- 社内研究体制の構築 - 創薬パイプラインの構築	- 複数パイプラインの導出 - 自社臨床試験の開始	- 開発パイプライン(AS-1763、sofnobrutinib(AS-0871)、monzosertib(AS-0141))の臨床試験 - 新たな導出による収入 - 導出品からのマイルストーン収入獲得による黒字化 - 新たなパイプラインの前臨床・臨床試験の開始	- 導出済みの複数パイプラインからのマイルストーン、ロイヤリティ収入による収益拡大 - 新たな導出による収入 - 新たなパイプラインの前臨床・臨床試験の開始



＜創薬事業＞

- ✓ AS-1763、monzosertib(AS-0141)の臨床試験
- ✓ 上記パイプラインに続く、次期開発パイプラインの創出
- ✓ 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＞

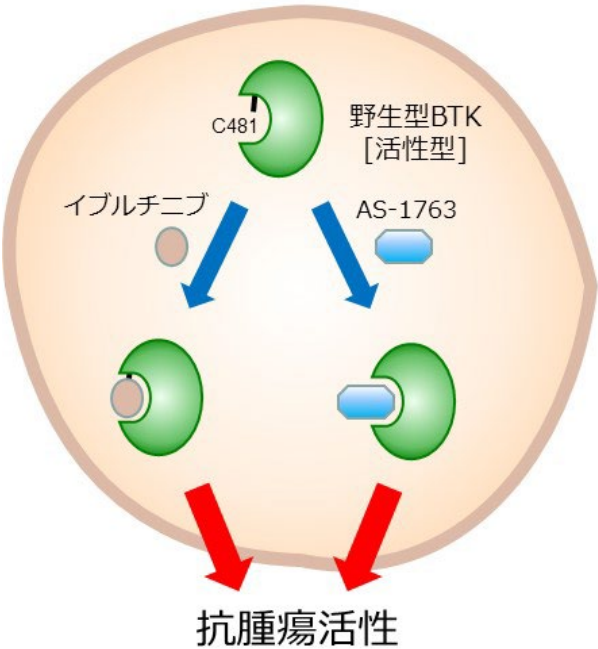
- 北米・アジア地域を中心とした自社開発製品・サービスの拡大
- 新規顧客開拓、新製品・サービスの継続的な投入による創薬支援事業の売上維持拡大
- 自社創薬開発への資金供給



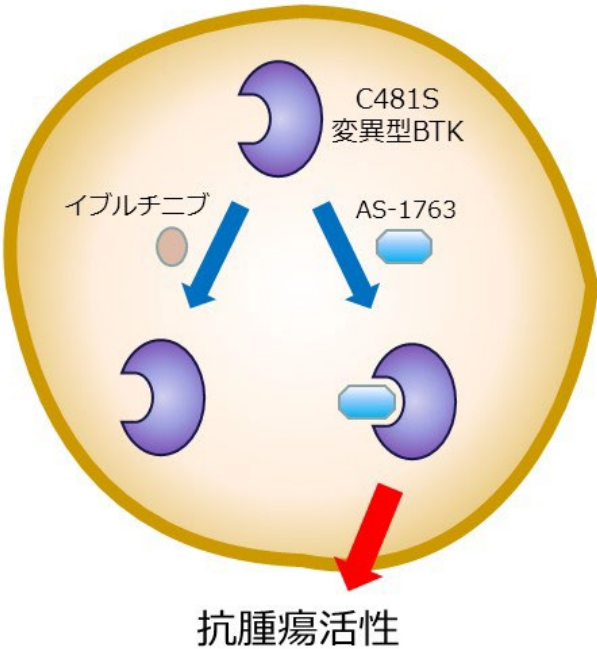
補足資料



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.



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

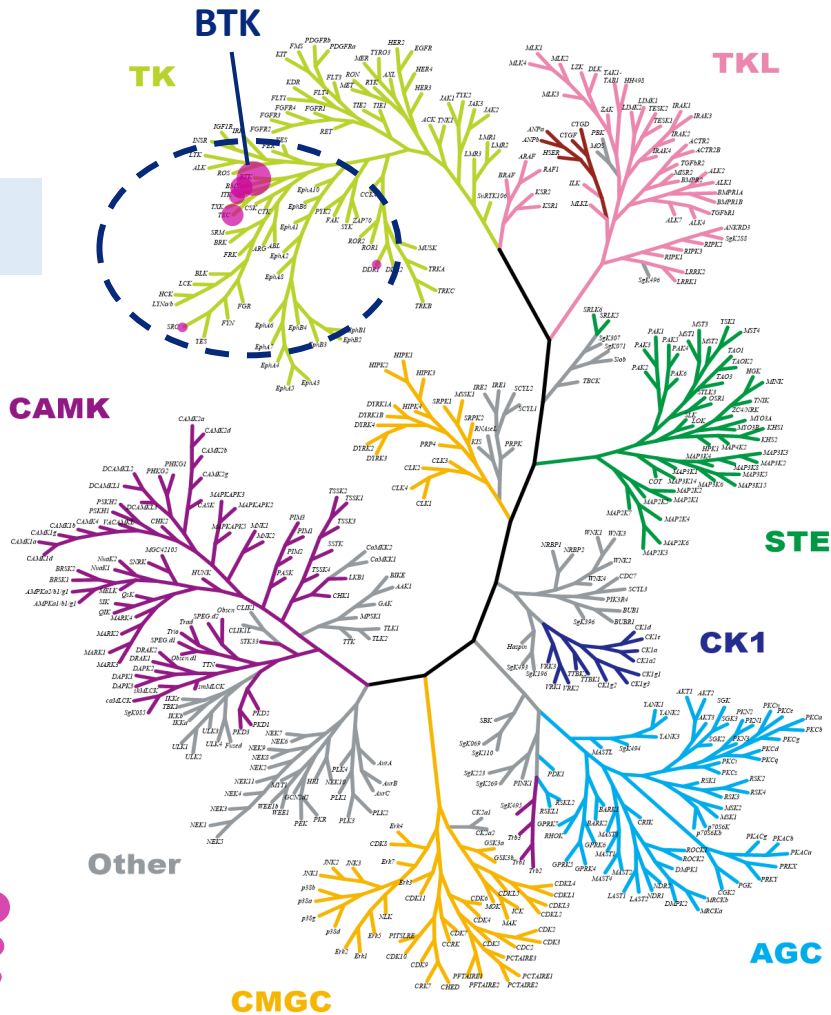
OCI-Ly10 [BTK C481S]: BTK[C481S]ノックインOCI-Ly10細胞株

HEL299: ヒト胎児肺細胞株

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

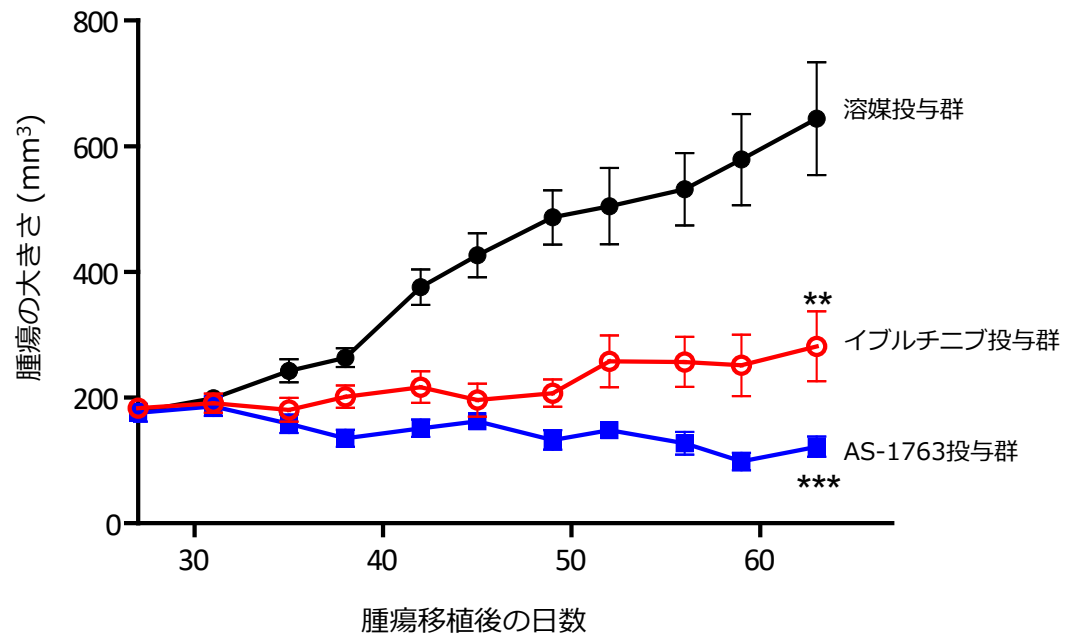
BTK以外に6キナーゼ
のみを阻害





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)

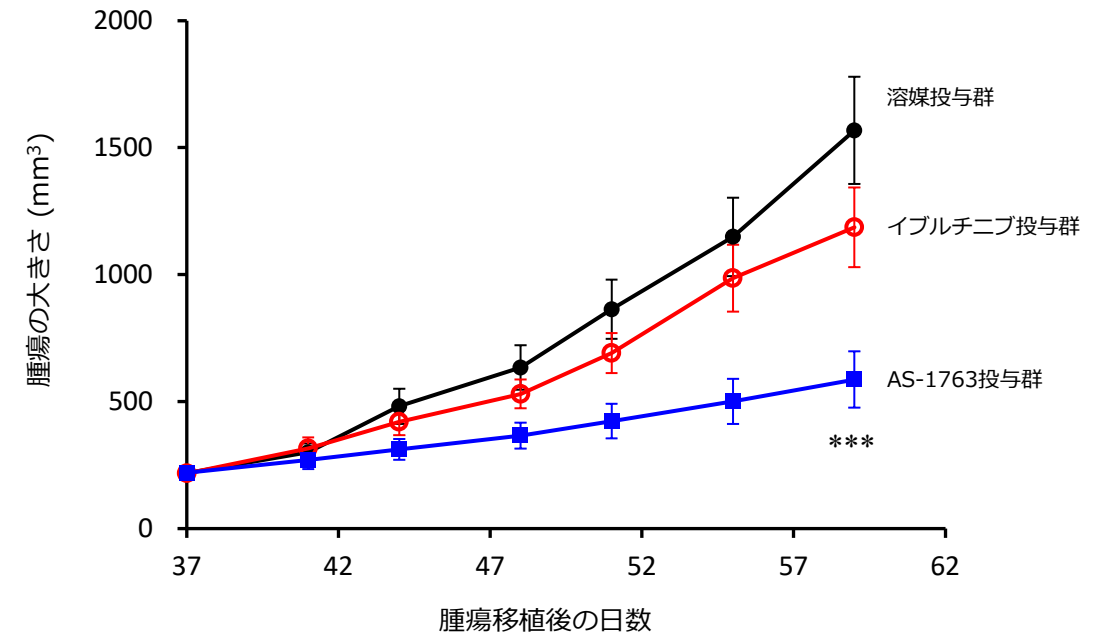


イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

**: 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)



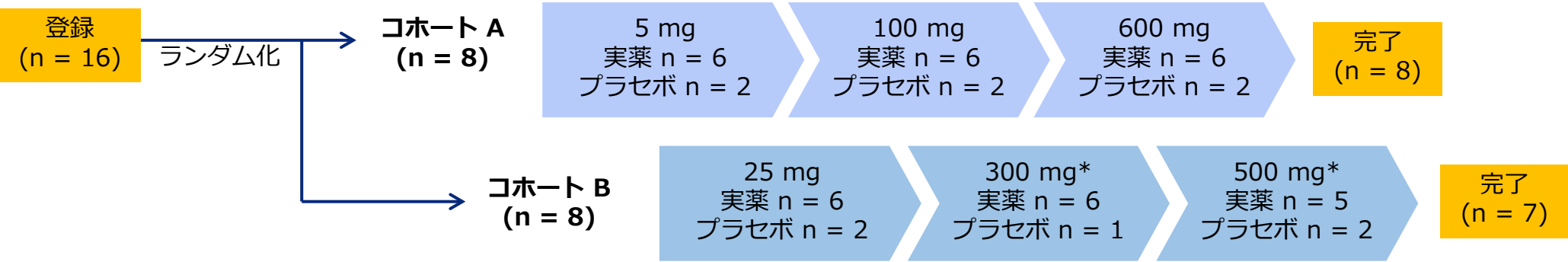
イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

***: 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
- 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）	- 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。

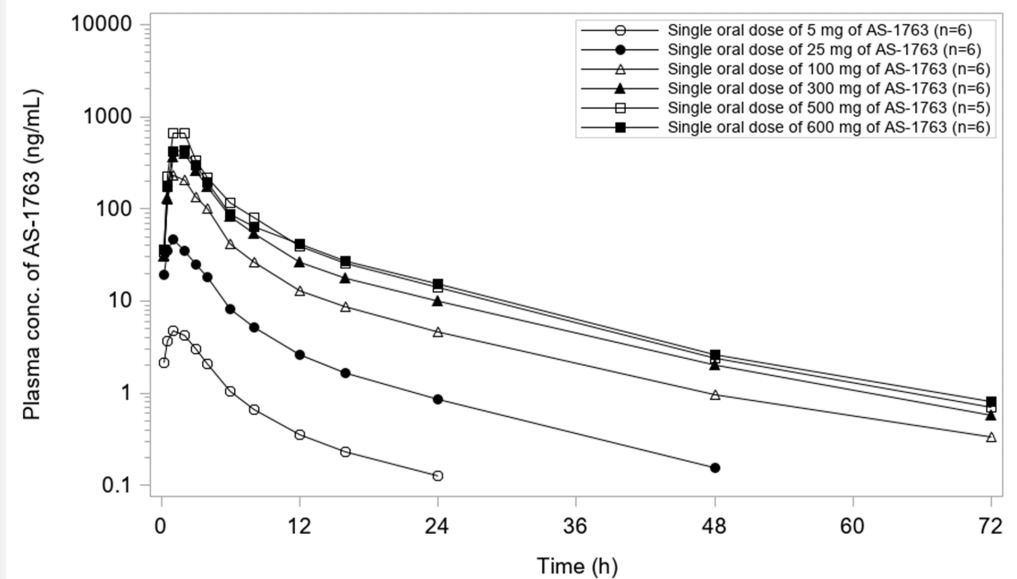
安全性および忍容性

- 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

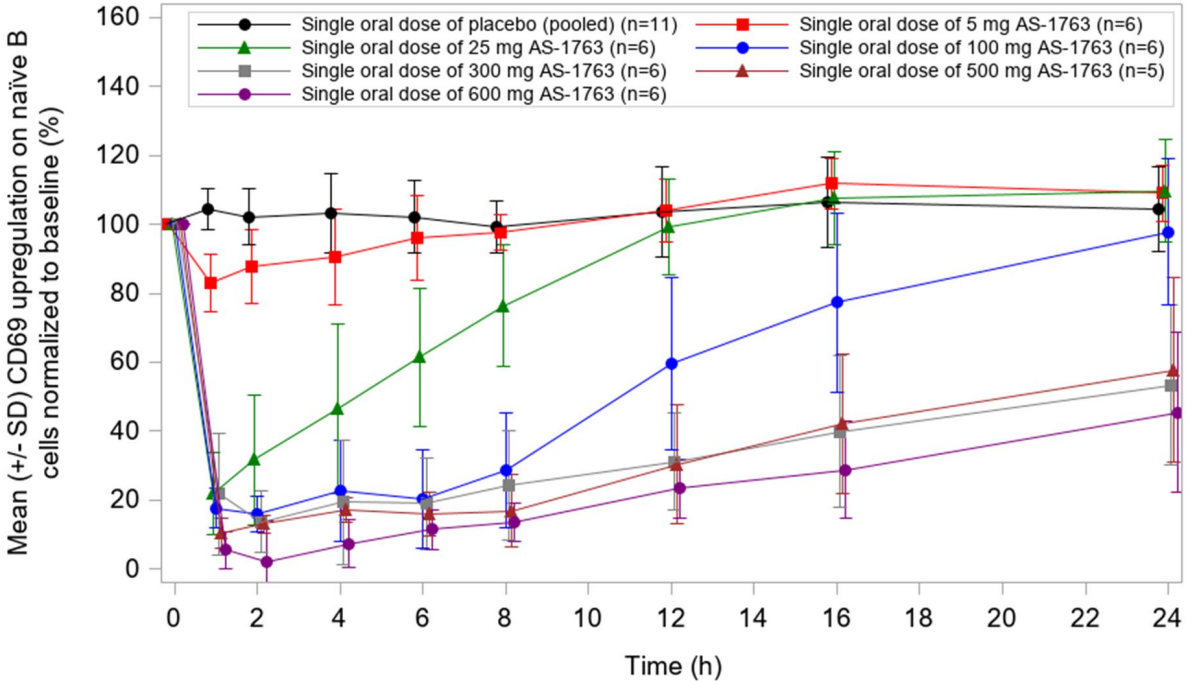
<AS-1763の単回投与後の血中薬物濃度の時間推移>



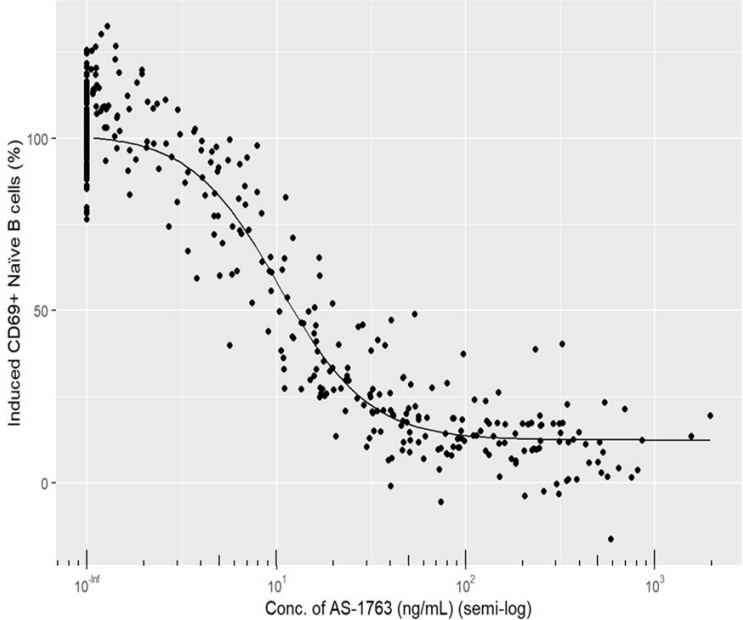


- 副次的に評価した薬力学の試験で、AS-1763の5 mg投与から用量依存的にB細胞の活性化（CD69を指標）が抑制されました
- B細胞の活性化抑制は、100～600 mgのAS-1763投与後1～2時間で最大に達し（80%以上の抑制）、その強い抑制効果は、100, 300, 500, 600 mgの投与後、それぞれ2, 6, 8, 8時間まで持続しました
- PK-PD相関解析の結果、B細胞活性化抑制のIC50値は10.5 ng/mLと算出されました

＜AS-1763の単回投与後のB細胞活性化抑制活性＞



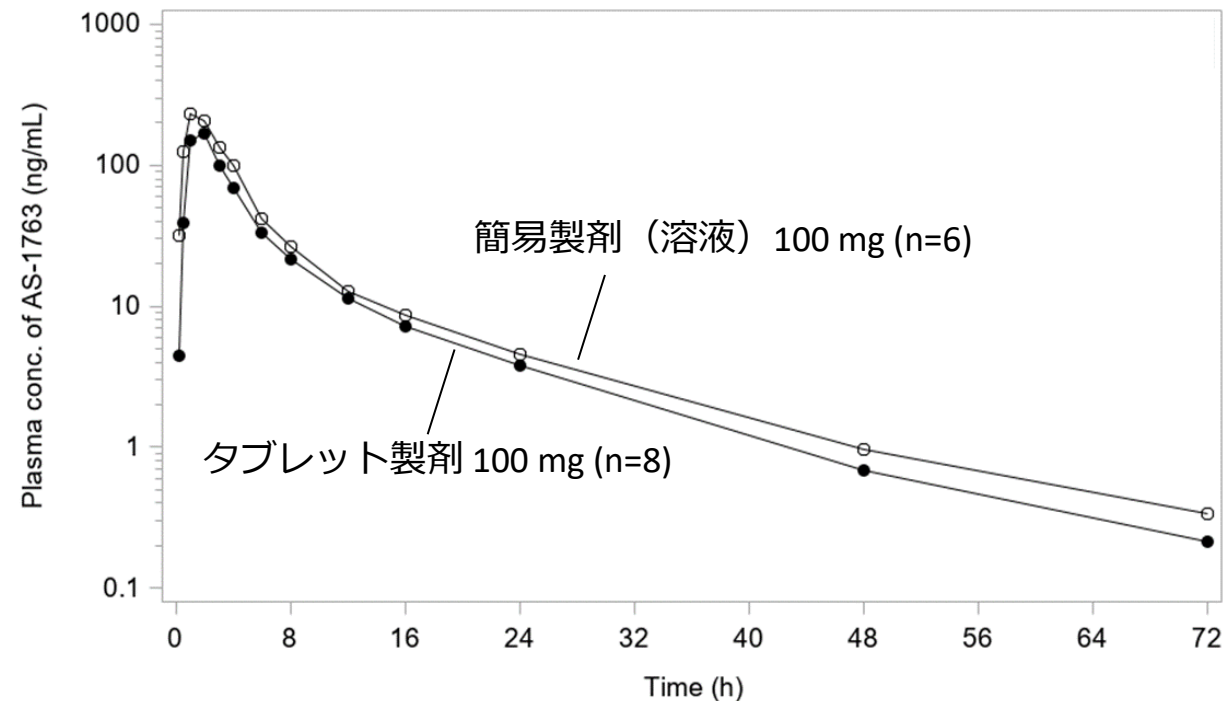
＜PK-PD相関＞

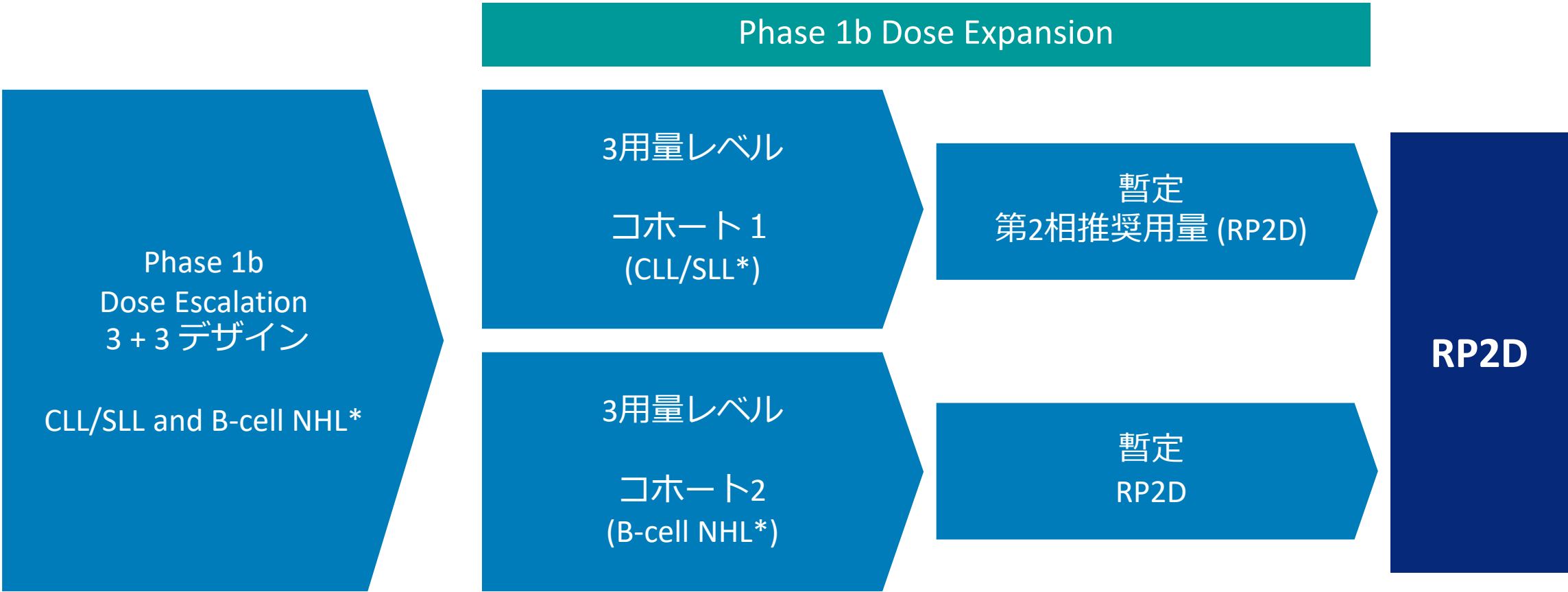




- BAパートにおいて、100 mgタブレット製剤は、溶液製剤と比べて少し暴露が低いものの、ほぼ同等のPKプロファイルを示しました
- これらの結果から、再発/難治性CLLおよびB-cell NHL患者を対象とした第1b相試験において、AS-1763タブレット製剤の1日2回投与レジメンが推奨されました

<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>





◆ 2023年8月に投与開始

*治療歴を有する患者



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

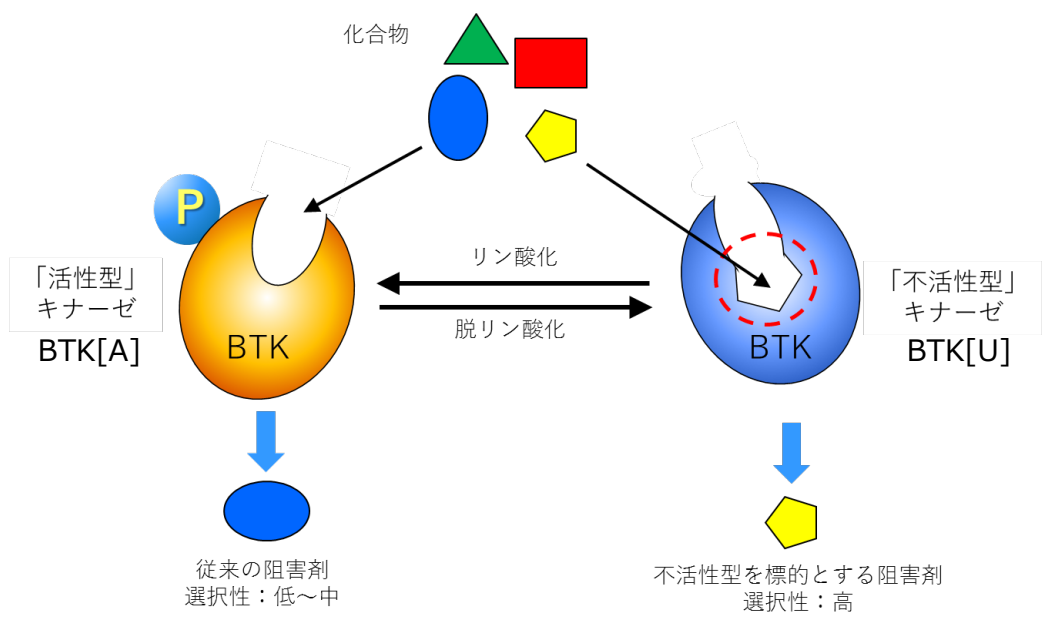
◆ キナーゼ選択性プロファイリング



TR-FRET binding assay targeting unactivated form of Bruton's tyrosine kinase
Tokiko Asami*, Wataru Kawahata, Masaaki Sawa
Carma Biosciences, Inc., BMA 3F, 1-5-5 Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan

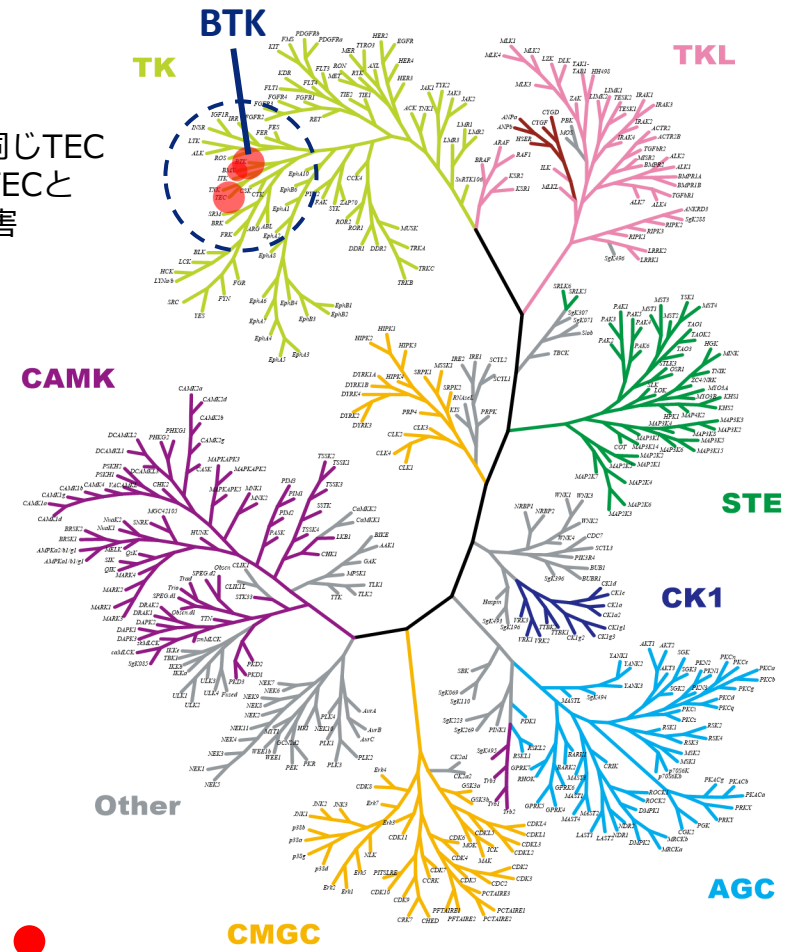


Design and Synthesis of Novel Amino-triazine Analogues as Selective Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Rheumatoid Arthritis
Wataru Kawahata*, Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yuko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa
Research and Development, Carma Biosciences, Inc., 3rd Floor, BMA, 1-5-5 Minatojima-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan



	BTK IC ₅₀ (nM)	
	BTK[A]	BTK[U]
sofnobrutinib	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

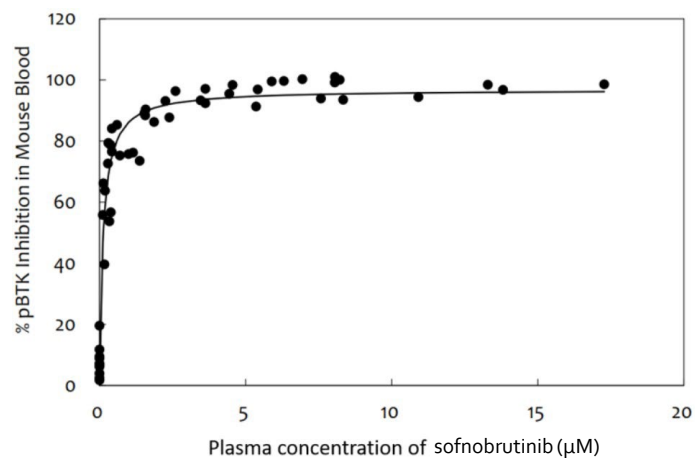
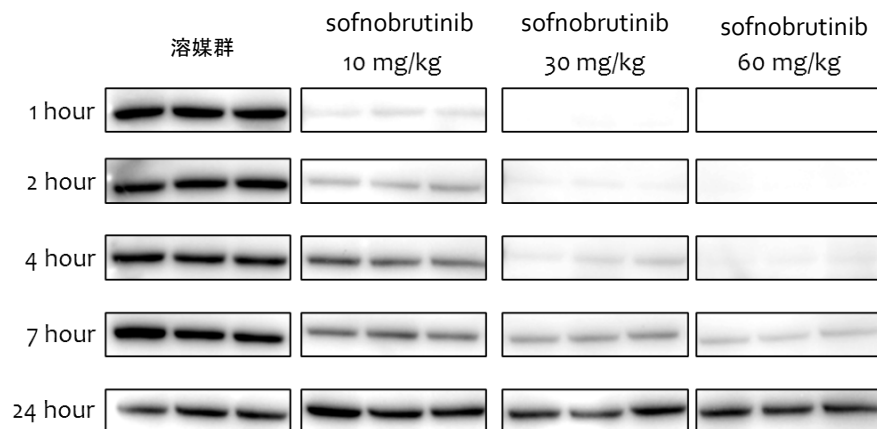


IC₅₀
< 10 nM ●
10 – 100 nM ●
100 – 1000 nM ●

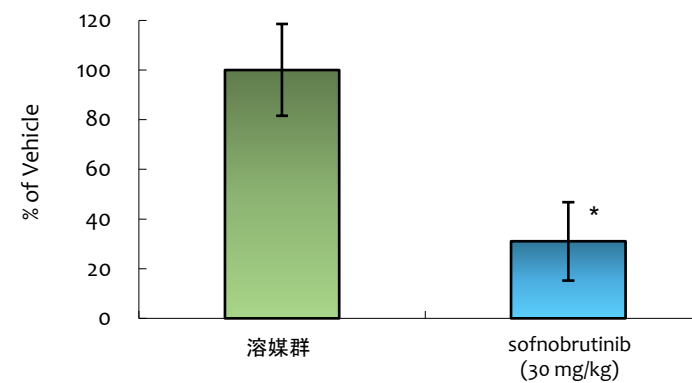


◆ 薬物動態／薬力学 (PK/PD) 解析

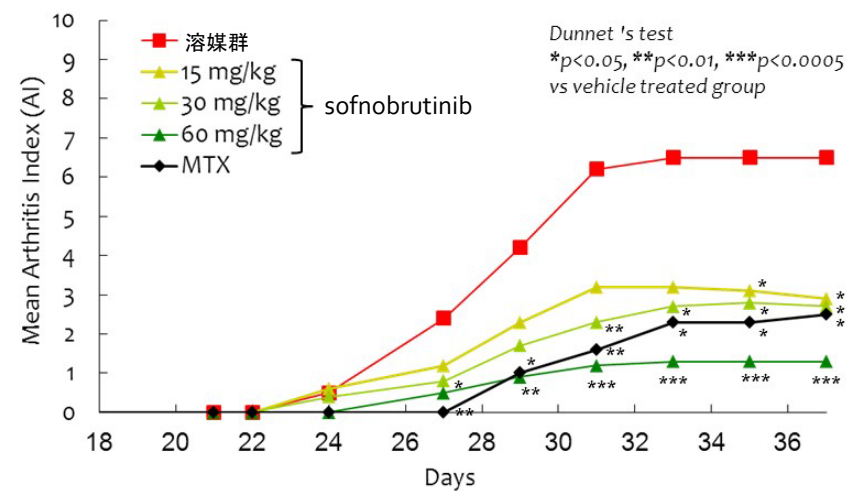
sofnobrutinibをマウスに経口投与後、
血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

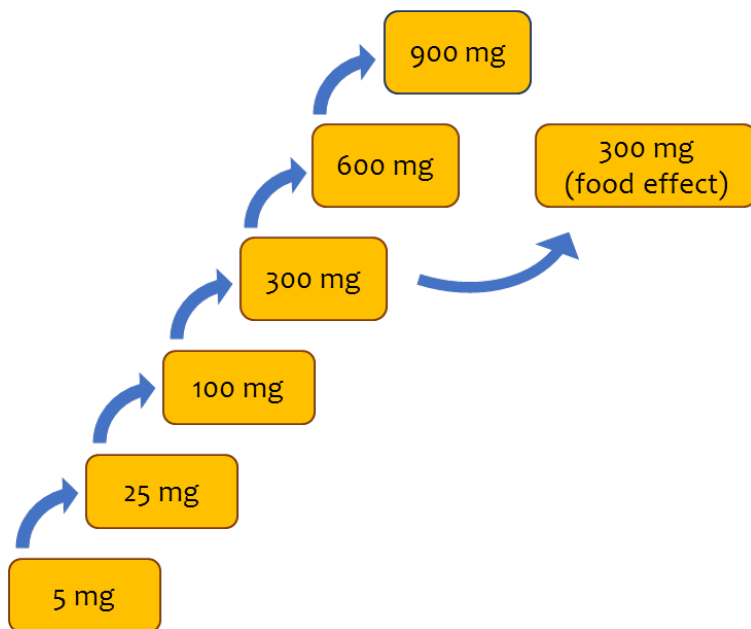


◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



SAD試験 (完了)

Step 1 単回投与用量漸増試験 (SAD)	Step 2
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	食事の影響

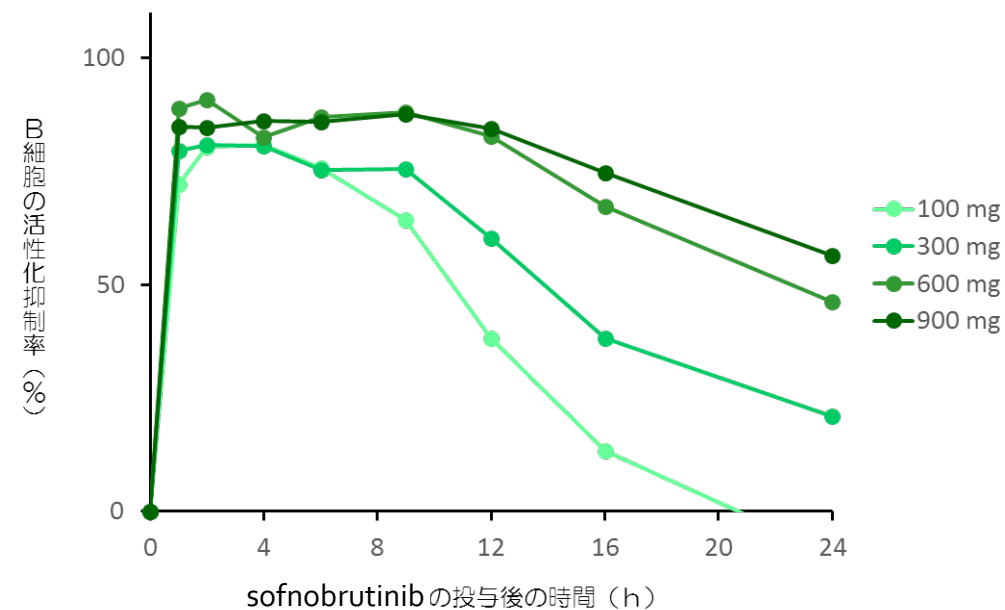
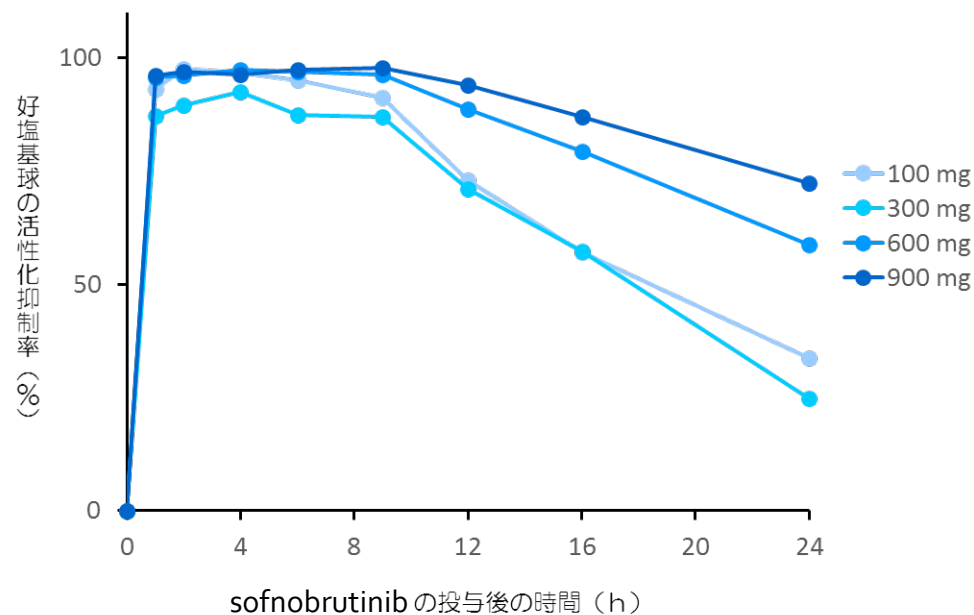


- 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- 薬物動態も良好
- 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- MAD試験は新製剤に切り替えて実施



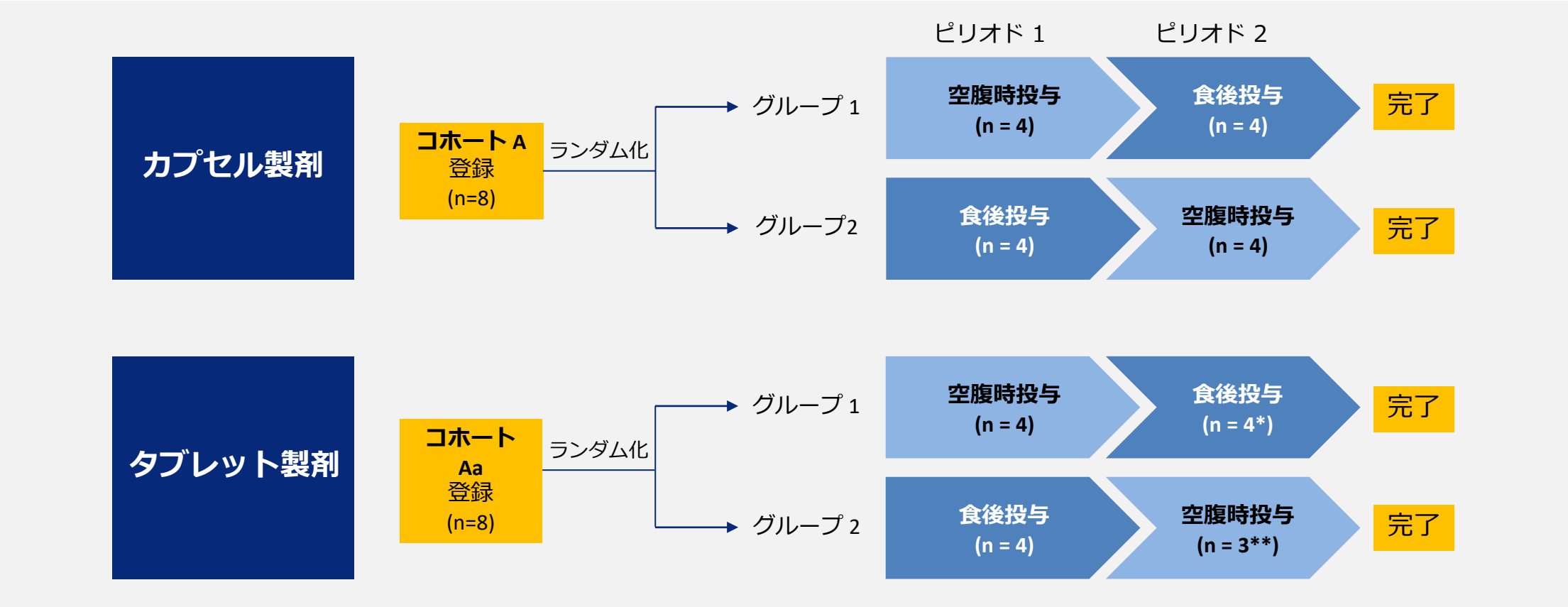
sofnobrutinib (AS-0871) の薬力学的作用

- 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



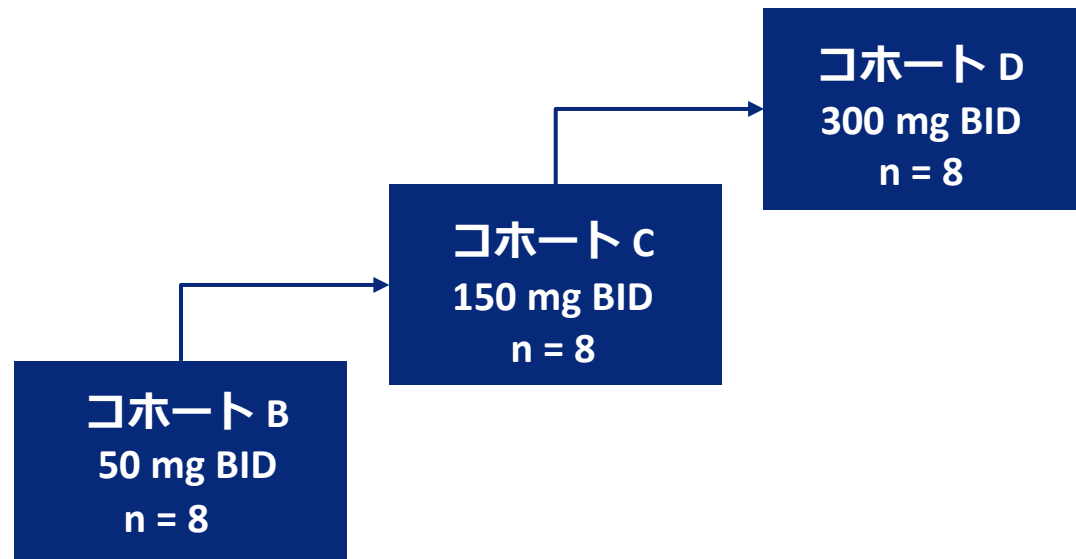
* 嘔吐した 1 名（治験薬との因果関係なし）の PK データは不採用

** 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

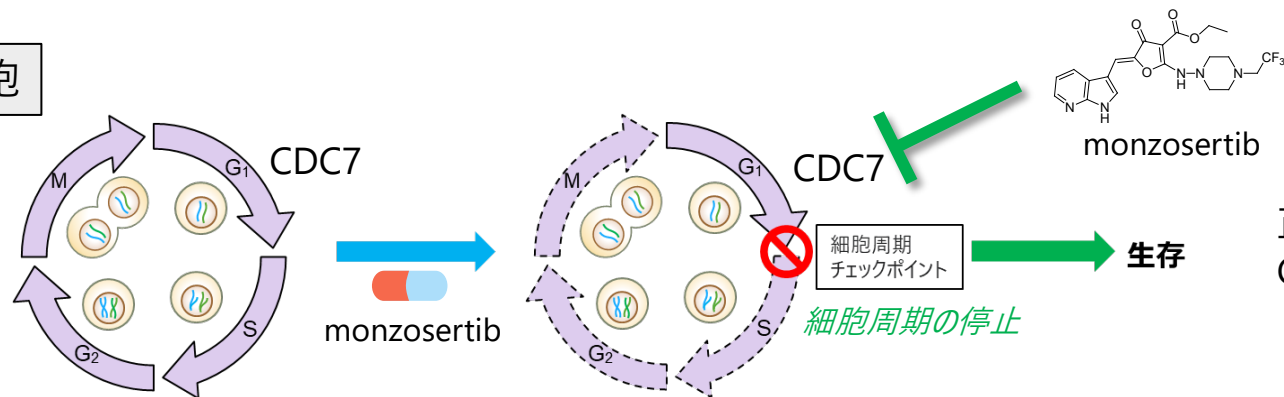


- 報告された有害事象のほとんどは軽度
- 有害事象の頻度及び重症度について、用量依存的に増加する傾向は確認されず
- 投与用量に依存して血中薬物濃度が増加し、良好な薬物動態プロファイルを確認
- sofnobrutinib 150 mg BID及び300 mg BID投与群において、薬力学的作用の指標である好塩基球活性化を強力に阻害（90%以上）

CDC7キナーゼ阻害剤：monzosertibの作用機序

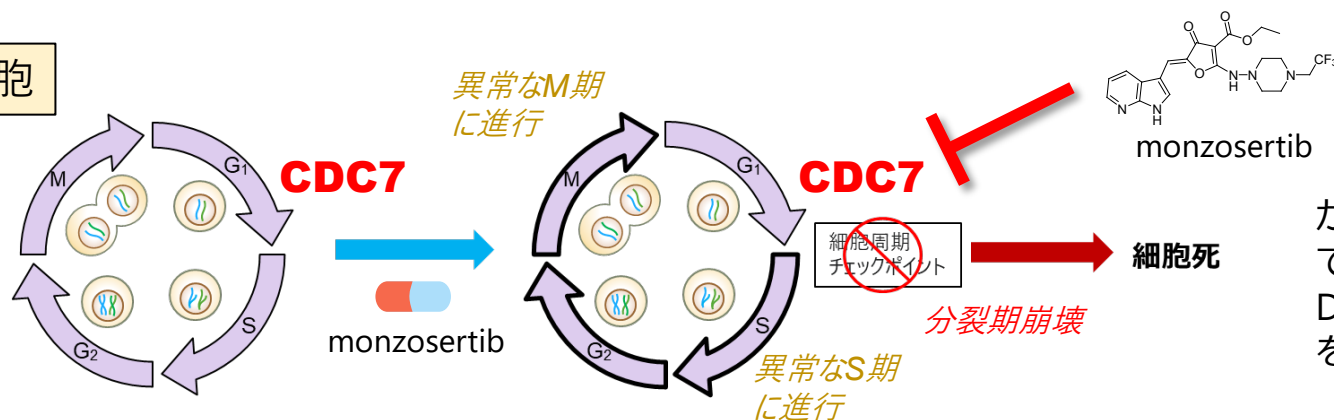
- ◆ CDC7 (cell division cycle 7) は、セリン／スレオニンキナーゼの1種であり、細胞周期において染色体複製開始の制御に重要な役割をしています。
- ◆ 近年、様々ながんでCDC7が過剰発現していることが報告されており、CDC7阻害剤は、がんの新しい治療薬として期待が寄せられています。

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



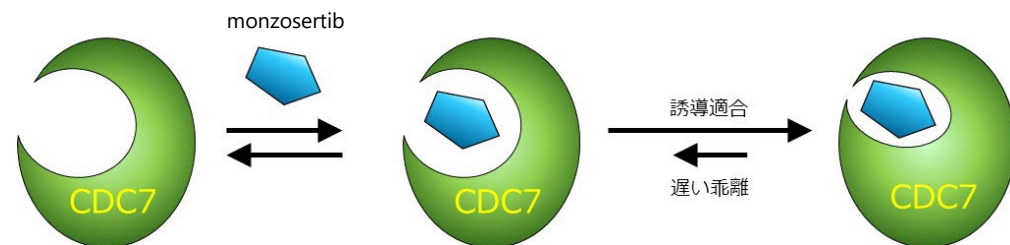
がん細胞では、細胞周期の制御に異常をきたしているため、CDC7を阻害すると、不完全なDNA複製が引き金となって、染色体の不安定化を引き起こし、がん細胞に細胞死を誘導します



◆ 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^{a,*}, Tokiko Asami^a, Ayako Sawa^a, Yuko Uno^a, Mitsuharu Hanada^a, Chika Taniyama^b, Yoko Funakoshi^b, Hisao Masai^c, Masaaki Sawa^a
^a Research and Development, Carina Biosciences, Inc., 3F BMS, 1-5-5 Minatogawa-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, 650-0047, Japan
^b Research and Development Department, SRI Biotech Co., Ltd., Izumi Garden Tower B07, 1-6-1 Rappongi, Minato-ku, Tokyo 106-8018, Japan
^c Department of Genome Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Konishikawa, Setagaya-ku, Tokyo 158-8506, 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

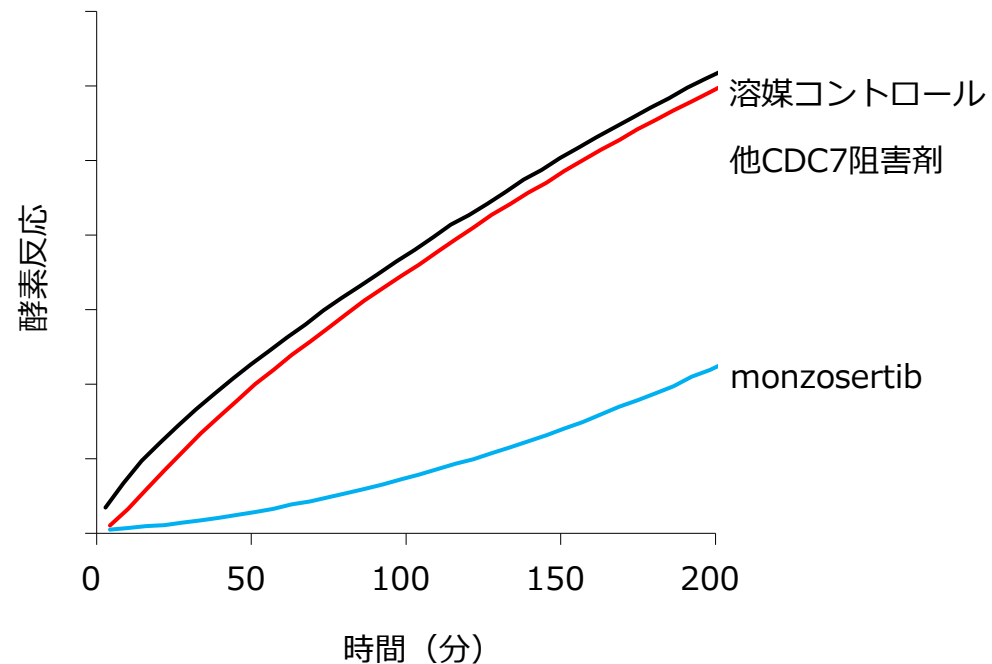
503 nM

プレインキュベーションあり

2.4 nM

◆ monzosertib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



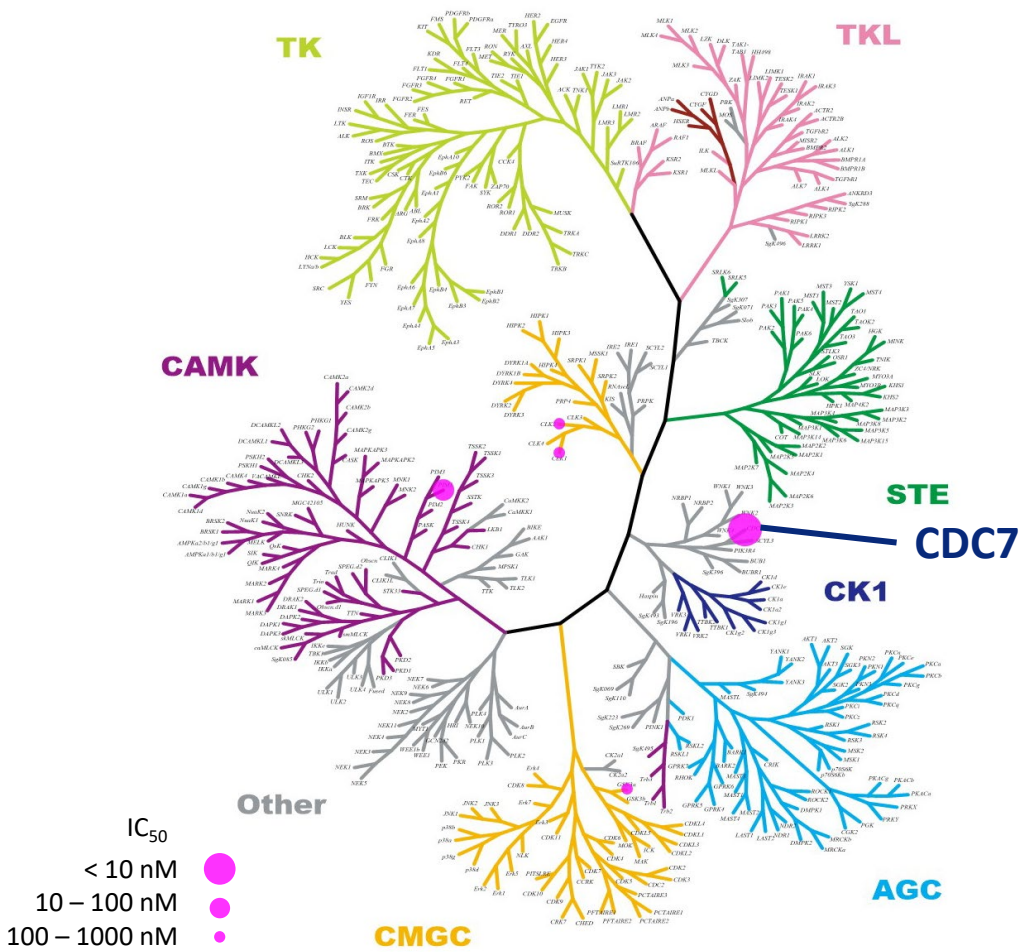


monzosertib (AS-0141) : 高いキナーゼ選択性



◆ 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)

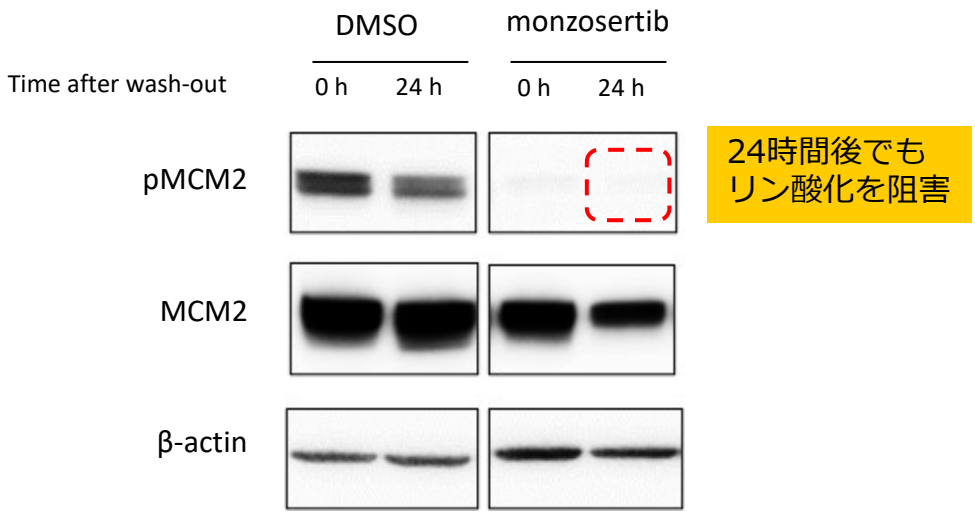
	IC ₅₀ (nM)	
	プレインキュベーション	
	なし	あり
CDC7	503	2.4
PIM1	30	34
CLK1	212	206
CLK2	270	227
GSK3α	189	251

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

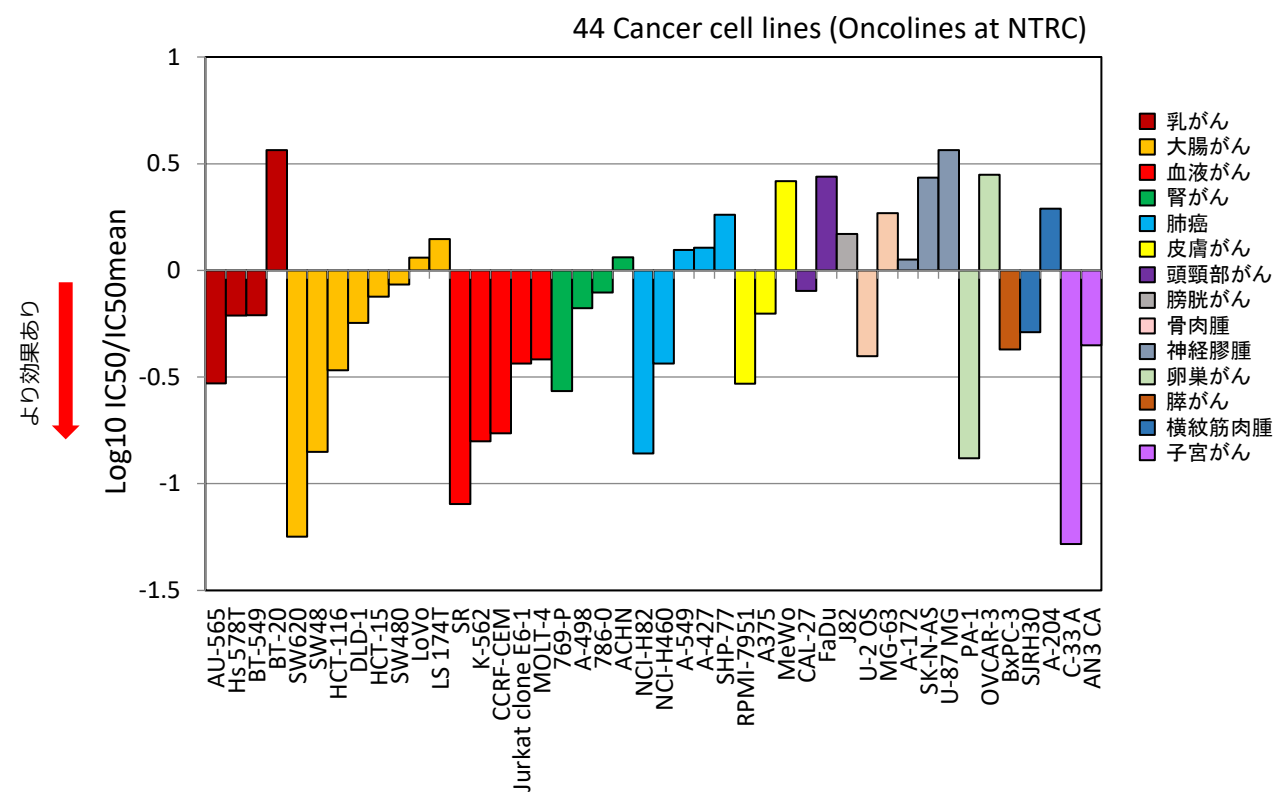


◆ 持続性のあるキナーゼ阻害作用

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

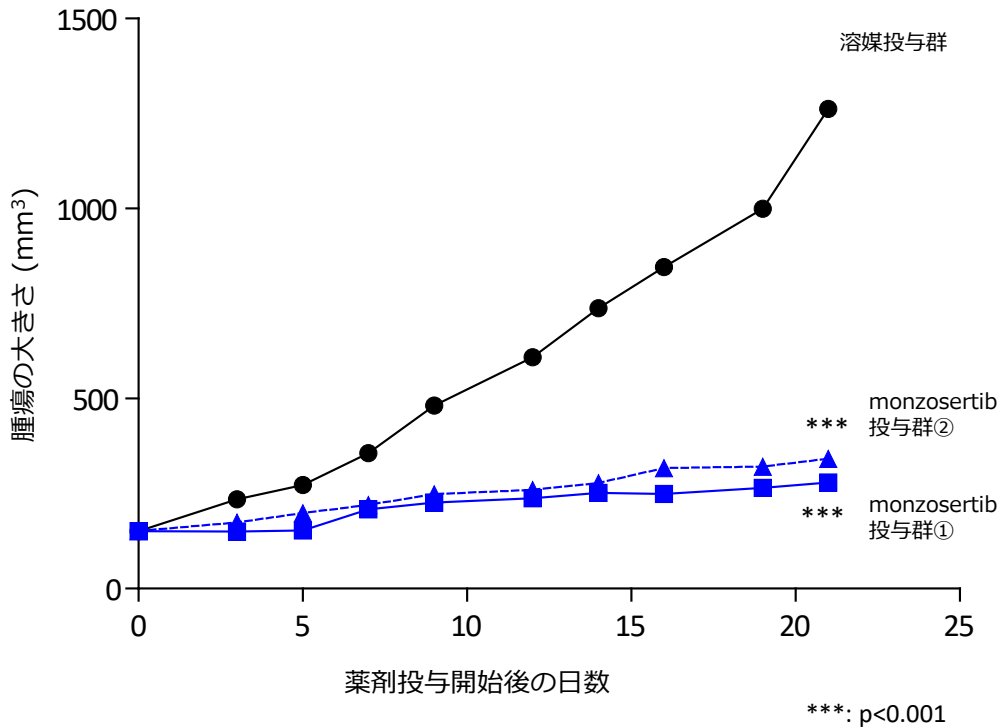


J Med Chem. 2021 Oct 14;64(19):14153-14164.

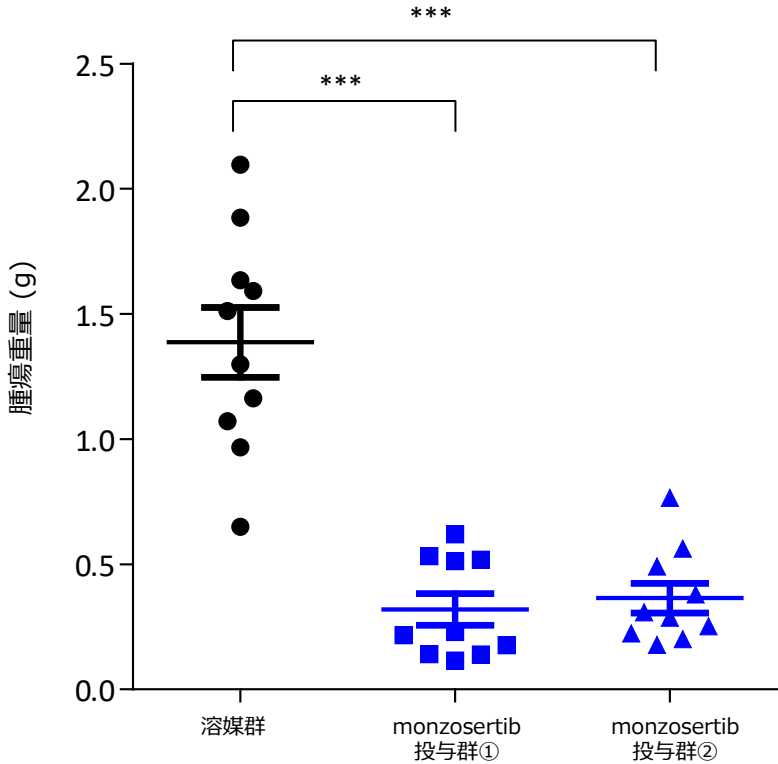


ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するmonzosertibの抗腫瘍効果

腫瘍の大きさ平均推移 (n=10)



最終日の腫瘍重量



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



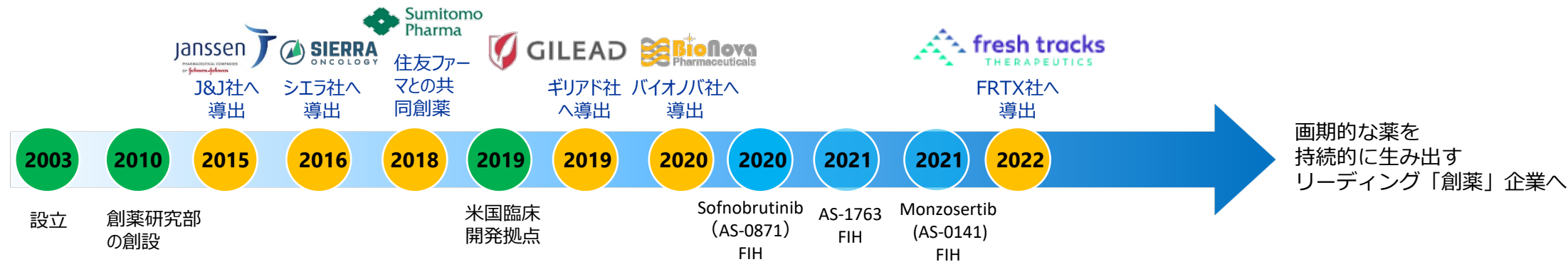
補足資料－その他－



コーポレートストーリー



- キナーゼ阻害薬等の低分子医薬品にフォーカスし、病に苦しむ全世界の患者様に貢献できる革新的医薬品の研究開発
- 新たなキナーゼ阻害薬創製に必要な製品・サービスを製薬企業に提供



2003年～2023年	2024年計画	中長期計画
● キナーゼ創薬基盤技術に強みを持つ創業メンバーが日本オルガノンからスピンアウトして当社設立 ● キナーゼ創薬研究に必要なキナーゼタンパク質、スクリーニング・プロファイリングサービスを製薬会社に提供 ● 2010年に創業研究部を創設し、がん、免疫・炎症疾患を対象としたキナーゼ創薬研究を本格的に開始 ● 5件の導出契約、1件の共同研究契約を製薬企業と締結 ● BTK阻害剤AS-1763及びsofnobrutinib(AS-0871)、CDC7阻害剤monzosertib(AS-0141)の臨床試験開始 ● BTK阻害剤sofnobrutinib(AS-0871)のフェーズ1臨床試験完了	● BTK阻害剤sofnobrutinib(AS-0871)のパートナーリング活動 ● BTK阻害剤AS-1763、CDC7阻害剤monzosertib(AS-0141)の臨床試験推進 ● 臨床試験を継続しながらパートナーリング活動推進 ● 臨床開発体制のさらなる強化 ● 次世代のパイプラインの構築	● AS-1763、monzosertib(AS-0141)の臨床試験推進 ● パートナーリング活動推進 ● 導出先からのマイルストーン収入、販売ロイヤリティの獲得による経営の安定化 ● 次世代のパイプラインの構築

FIH : ヒト初回投与



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