

個人投資家向け 会社説明会

カルナバイオサイエンス株式会社

2024年8月9日

目次

1

事業概要

2

臨床開発段階のパイプラインの現況

- AS-1763
- sofnobrutinib (AS-0871)
- monzosertib (AS-0141)

3

導出済みパイプラインの現況

- DGKa阻害剤 (Gilead Sciences, Inc.)
- 住友ファーマ株式会社との共同研究

4

創薬支援事業

5

事業計画

6

2024年第2四半期の業績・資金調達の状況

7

補足資料

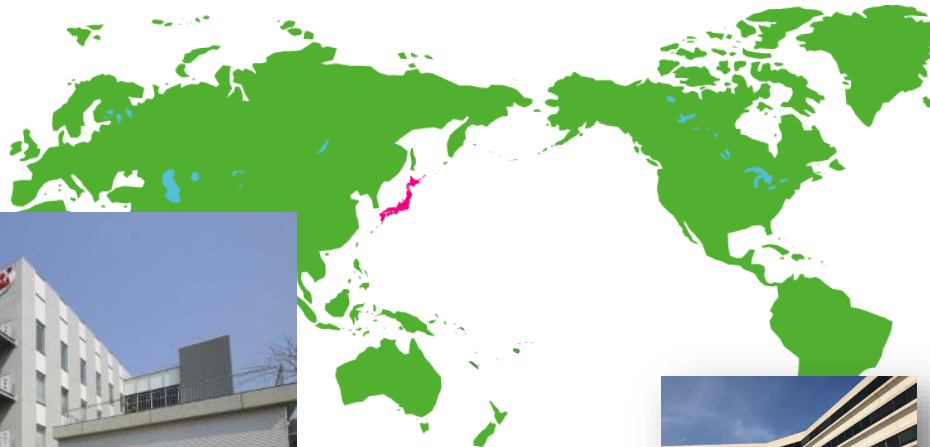


事業概要



会社概要

- 会社名 : カルナバイオサイエンス株式会社
Carna Biosciences, Inc.
- 設立 : 2003年4月10日（日本オルガノンからスピンオフ）
- 上場 : 東京証券取引所グロース市場（証券コード：4572）
- 従業員数 : 連結67人（2023年12月31日現在）
- 所在地 : 神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 BMA 3F
- 海外拠点 : CarnaBio USA, Inc. (Natick, MA)
Clinical Development Office（South San Francisco, CA）



Carna Biosciences, Inc.
(Kobe, Japan)



CarnaBio USA
(Natick, MA)



Clinical Development Office
(SSF, CA)



21世紀に残されたアンメットメディカルニーズに対応する 画期的な新薬を生み出す

創薬標的から新薬を研究開発し、継続的に創薬パイプライン
を創製可能な技術力



革新的な医薬品を次々に世に送り出すことにより、
飛躍的な成長を目指す





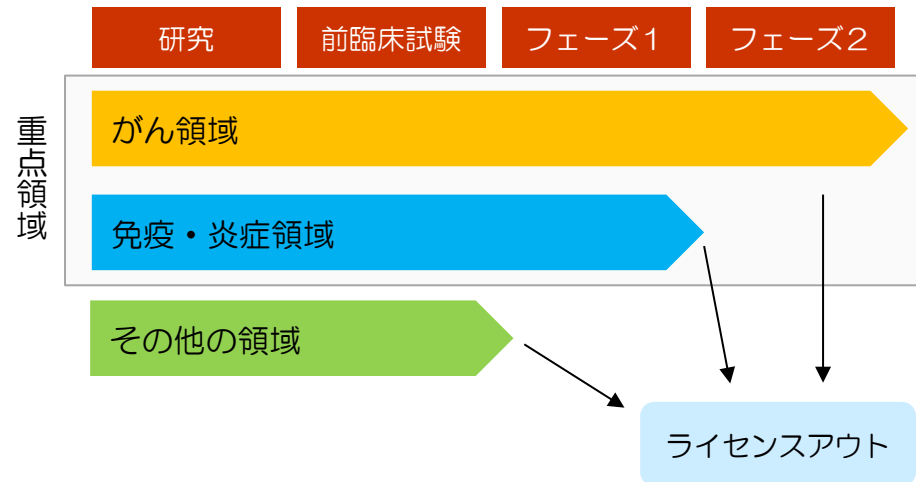
独自のビジネスモデル

- 創薬支援事業で製薬会社等にキナーゼ阻害薬研究のための製品・サービスを提供し、安定した収入を獲得。財務基盤の安定化に寄与するとともに、自社創薬のツールも提供。⇒ 他の創薬ベンチャーにはない当社の強み。
- 創薬事業では、キナーゼ創薬基盤技術を活用し、がん、免疫・炎症疾患などの治療薬を研究開発。飛躍的な成長を目指した先行投資を行っています。



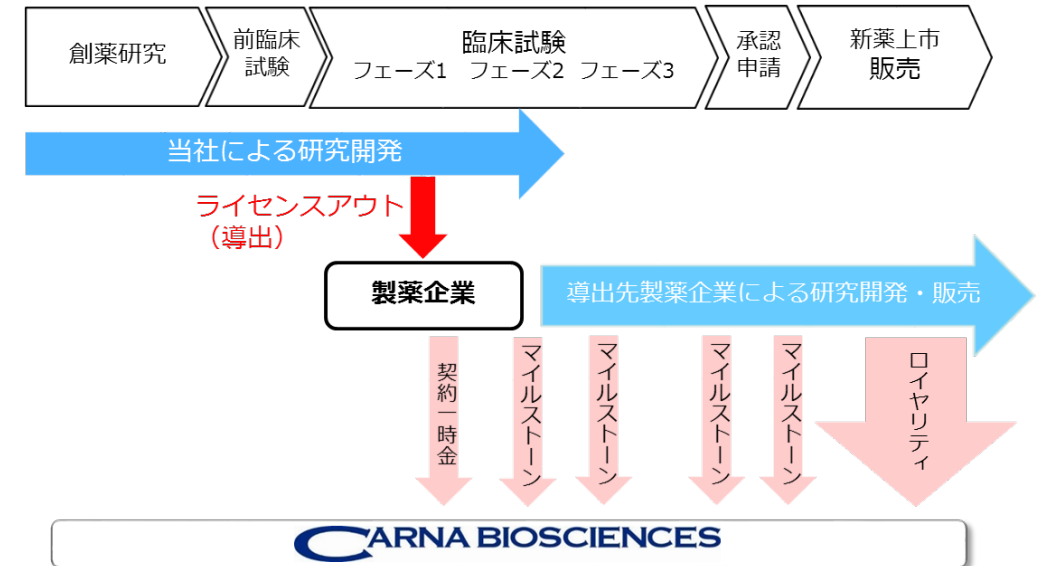
<研究開発領域>

- 創薬事業では、革新的なキナーゼ阻害薬等の低分子医薬品の研究開発を行っています。
- がん、免疫・炎症疾患を重点領域として研究開発に注力しています。
- 比較的早期に有効性が確認できる「がん領域」は最大フェーズ2試験まで実施してパイプライン価値の向上を目指します。
- それ以外の疾患はフェーズ1試験もしくは前臨床試験まで実施し、早期ライセンスアウトすることを基本方針としています。



<収益モデル>

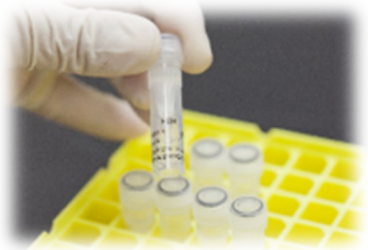
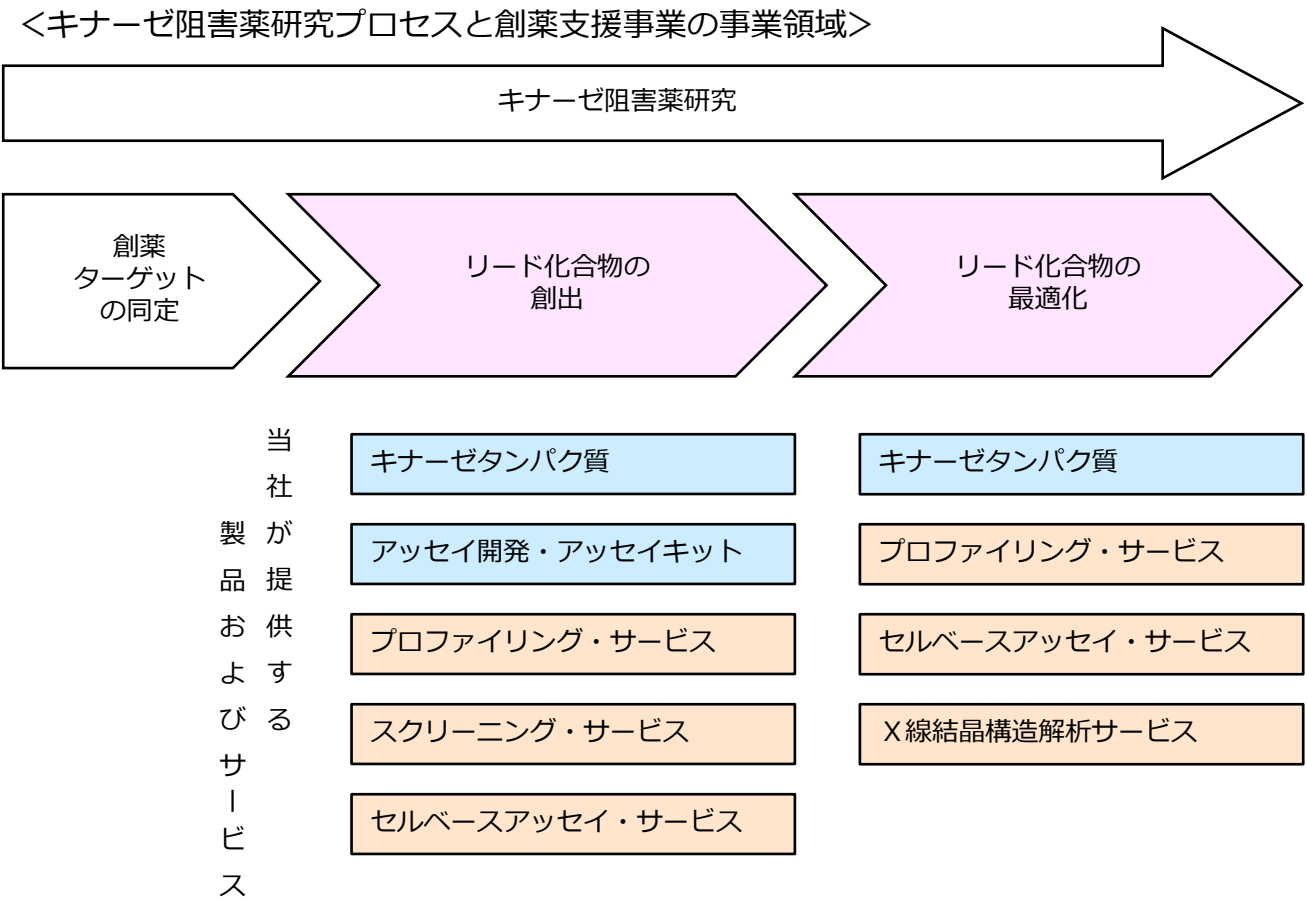
- 当社が創製した医薬品候補化合物の知的財産権に基づく開発・商業化の権利を製薬会社等に導出（ライセンスアウト）し、その対価として契約一時金、一定の開発段階を達成した際のマイルストーン、新薬の上市後の売上高に応じたロイヤリティ収入を獲得するビジネスモデルです。
- 当社は、臨床試験のフェーズ2までを自社で行い、それ以前のいずれかの段階で製薬企業等へ導出する方針です。



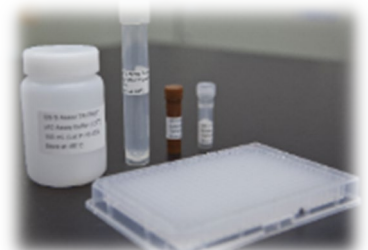


創薬支援事業のビジネスモデル

- 創薬支援事業では、当社のキナーゼ創薬基盤技術を基に、キナーゼ阻害薬研究のための製品・サービスを開発し、製薬企業に販売することで安定した収入を獲得しています。同時に、当社の創薬事業で使用するツールを社内向けに提供しており、当社の強みとなっています。



キナーゼタンパク質



アッセイキット



プロファイリング・スクリーニングサービス



臨床開発段階の 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	フェーズ1b試験（米国）用量漸増パートを実施中 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 - 最初の4用量群で安全性、忍容性が確認され、5用量目に移行（6月） - 欧州血液学会（EHA2024）において有望な初期データを発表（6月） 2024年中に、拡大パートへの移行を前倒しで達成することを目指して活動
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）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 - フェーズ2以降に必要な非臨床試験を実施しながら、パートナーリング活動を実施中
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

AS-1763 : 概要

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

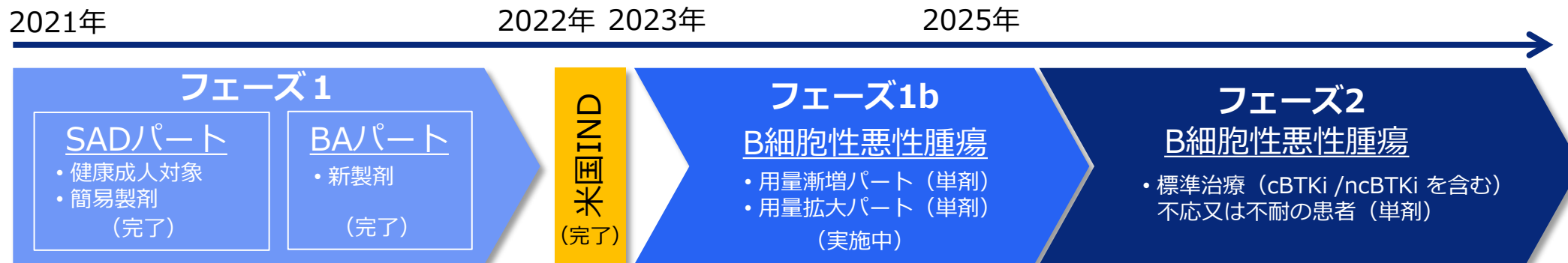
副作用低減のため、BTK以外のキナーゼの阻害がなるべく少ない薬剤を目指して、研究開発しました

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
- 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
- 用量漸増パートで5用量目（500 mg BID）の投与を実施中

*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

詳細説明P.19



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

BID : 1日2回

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

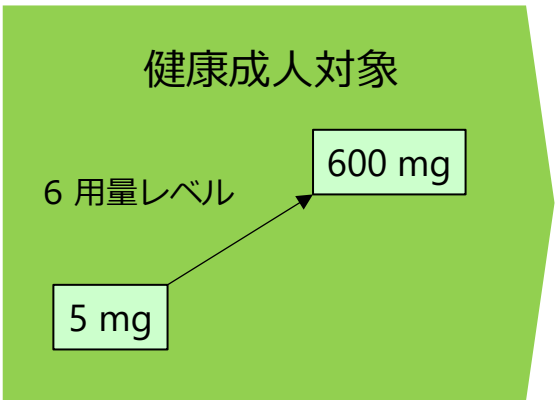
cBTKi : 共有結合型BTK阻害剤

ncBTKi : 非共有結合型BTK阻害剤



フェーズ 1: 完了

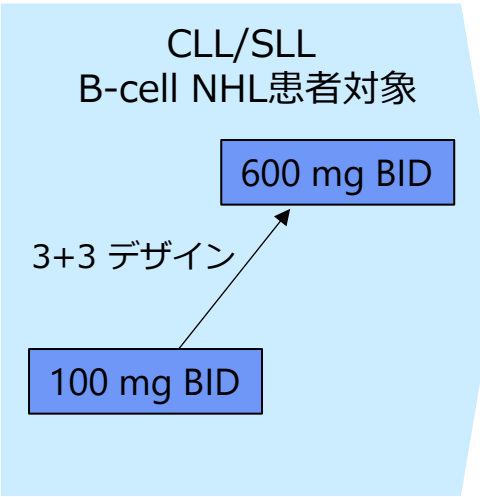
SAD + BA



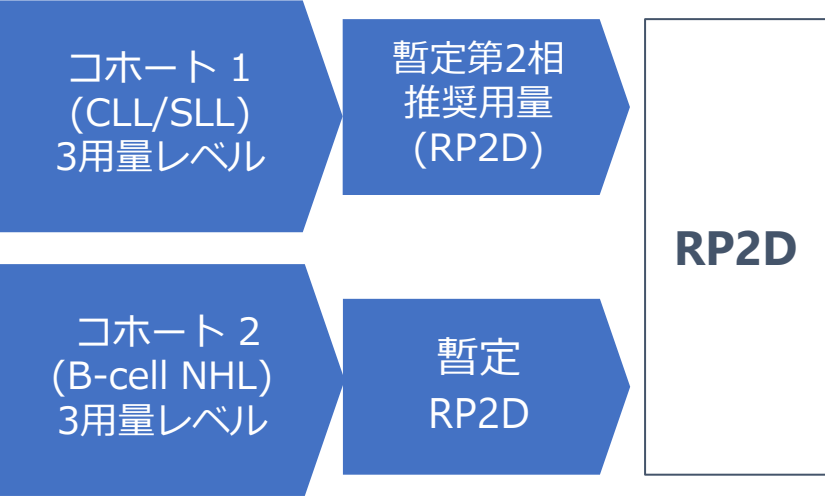
- ◆ プラセボ対照無作為化二重盲検フェーズ1試験（オランダ）
- ◆ 健康成人対象

フェーズ 1b: 実施中

用量漸増パート



用量拡大パート



- ◆ オープンラベル、非盲検、多施設共同フェーズ1b試験（米国）
- ◆ 少なくとも2ライン以上の全身療法に不応もしくは不耐のCLL/SLLまたはB-cell NHL患者を対象
- ◆ 共有結合型BTK阻害剤による前治療歴のある患者は登録可

SAD : 単回投与漸増試験
BA : バイオアベイラビリティ試験
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



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

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**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 教授 Nitin Jain医師

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

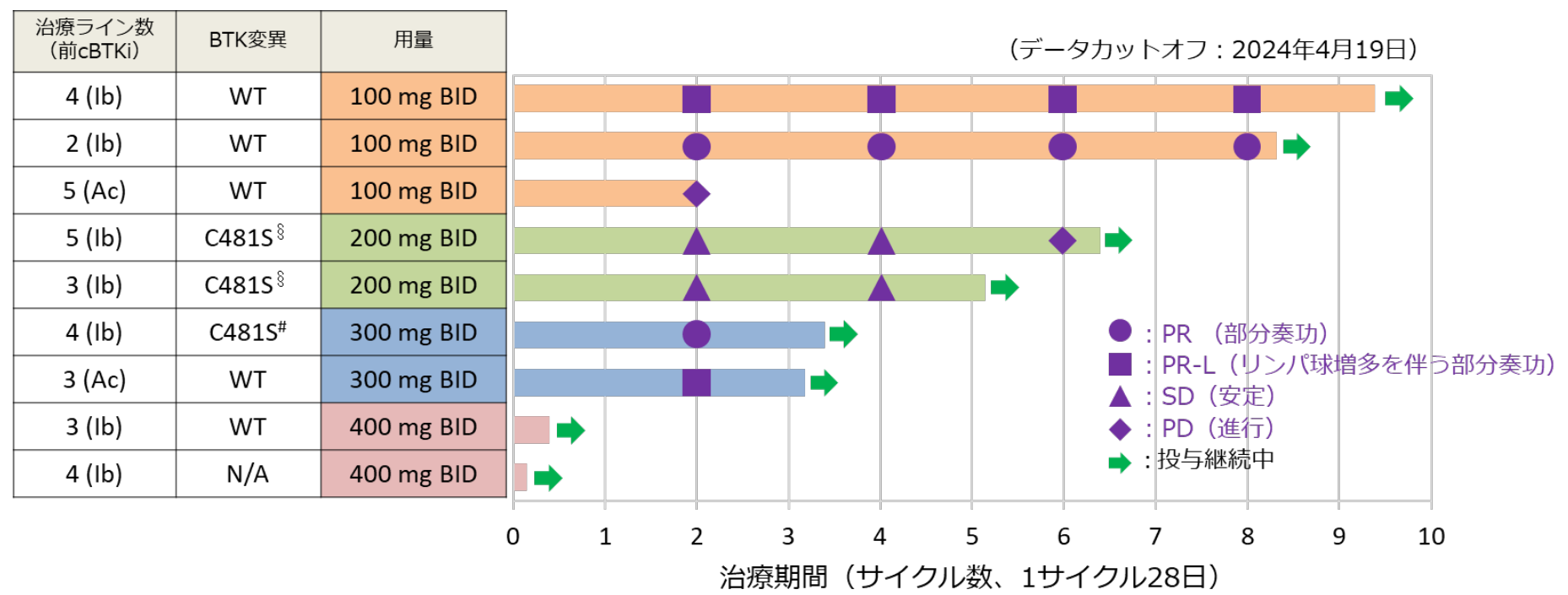
臨床試験実施施設（9施設）において契約を完了、最初の4用量群において、安全性、忍容性が確認されたため、**5用量目（500 mg BID）に移行し、投与が開始されました**



AS-1763 : フェーズ1b試験の初期結果 (CLL患者)



- 少なくとも2ライン以上*の前治療歴を有するCLL患者**に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



*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: イブルチニブ、Ac: 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)

- 2023年8月にフェーズ1b試験における最初の患者に投与を開始しました
- AS-1763が4用量（100-400 mg BID）で12名の患者（CLL 9名、FL 2名、MCL 1名）に投与されました
- これまでに用量制限毒性は確認されておらず、最大耐用量に達していません
- 薬剤と因果関係のある心房細動または出血関連の有害事象*は報告されていません
- 複数の前治療歴#を有するCLL患者7名の全奏効率§（ORR）は57%でした
 - ✓ 100 mg BID投与群の3名のうち2名（67%）、300 mg BID投与群の2名のうち2名（100%）がPRまたはPR-Lと判定されました
 - ✓ 200 mg BID投与群の2名のうち2名がSDと判定され、16-45%の腫瘍縮小効果が確認されました
- さらに高用量での用量漸増パートを継続中です

当社は、これまで得られている有望なデータに基づき、2024年中に用量拡大パートを開始する計画です

*これらの有害事象はBTK阻害薬で起こりやすいとされています
共有結合型BTK阻害剤およびBCL2阻害剤を含む複数の前治療歴
§ 全奏効率は、効果があった患者の割合

CLL: 慢性リンパ性白血病
FL: 濾胞性リンパ腫
MCL: マントル細胞リンパ腫
PR: 部分奏効。治療前に比べて腫瘍が50%以下に縮小
PR-L: リンパ球増多を伴う部分奏効
SD: 安定。治療前に比べて腫瘍の大きさの変化が-49%~49%



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

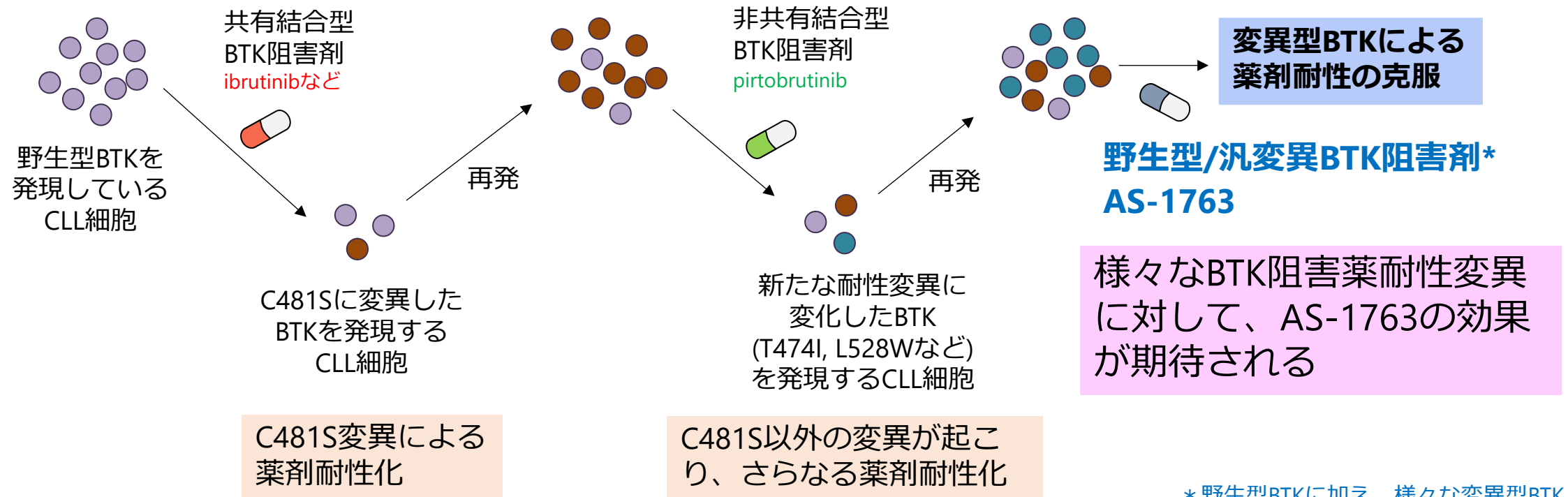
- 最も先行している競合品のpirtobrutinibが本年米国で迅速承認された
- pirtobrutinibとの差別化が最も重要な課題
- pirtobrutinibに不応となったB細胞性悪性腫瘍患者で、すでに報告*されている複数の耐性変異型BTKに対しても、AS-1763の効果が期待されている**

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

**Poster presentation at ASH 2023

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阻害剤ピルトブルチニブに対する新たな耐性変異も報告されています
- 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



* 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



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

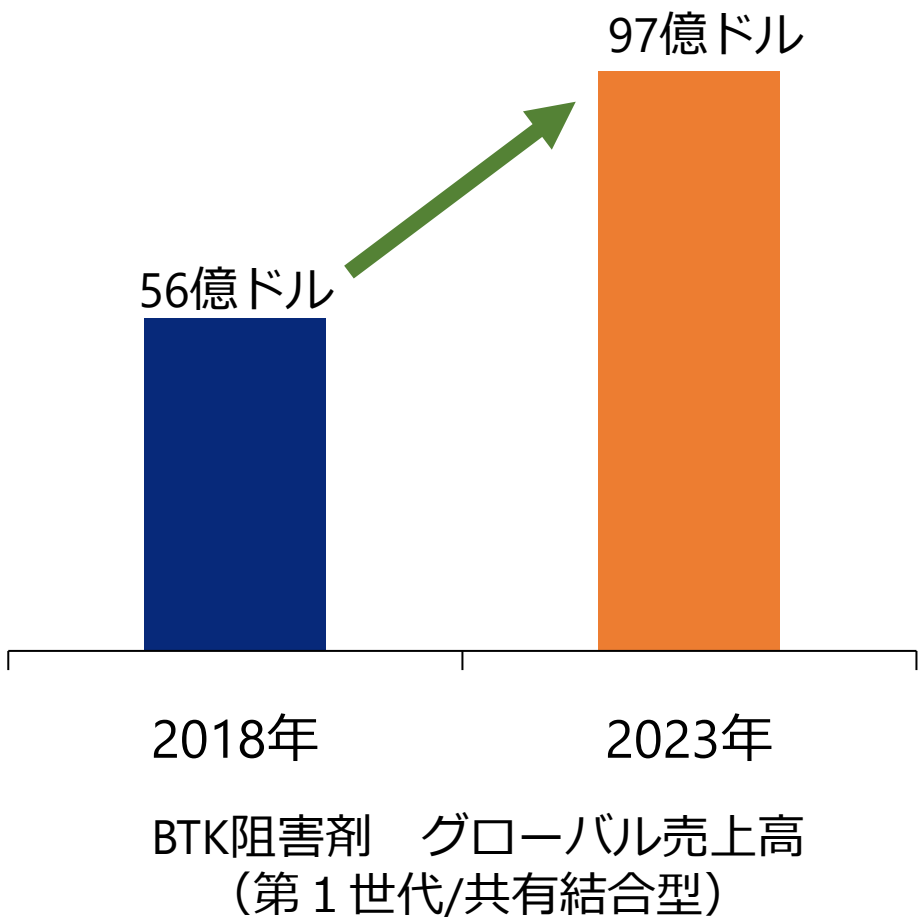
共有結合型BTK阻害剤 を使い続けると、耐性を生じ阻害剤が効かなくなる



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



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>



sofnobrutinib (AS-0871) : 概要

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

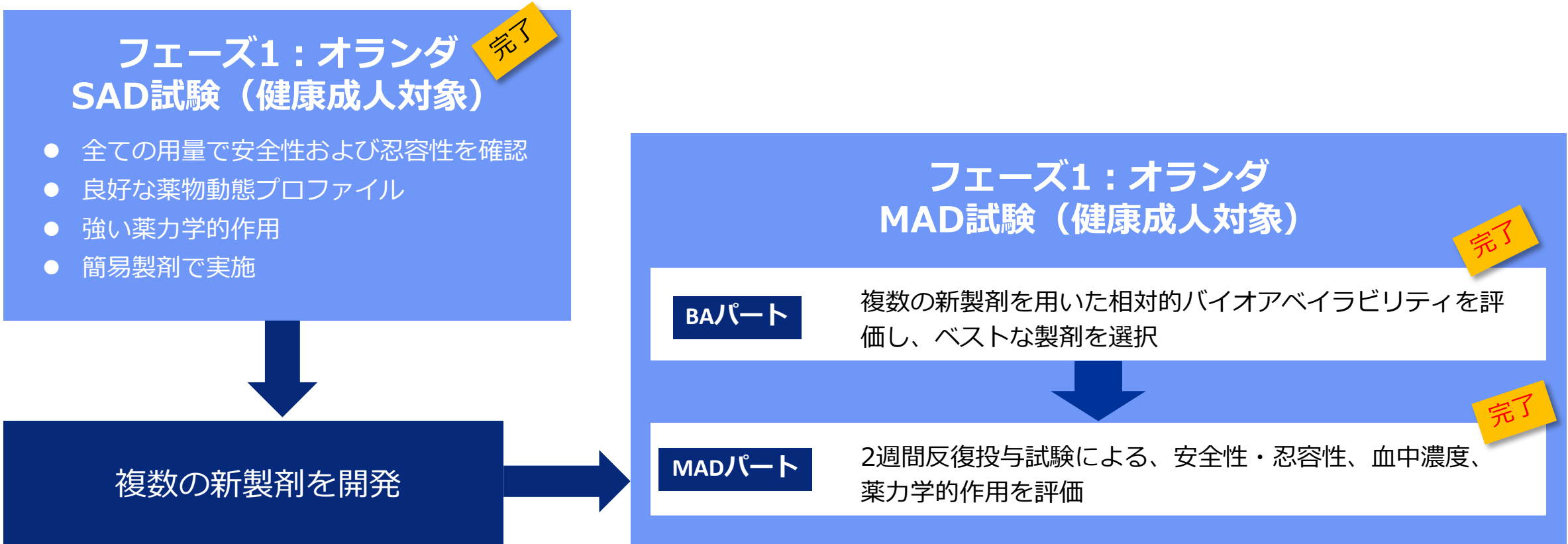


sofnobrutinib (AS-0871) : 免疫・炎症疾患を対象に開発

- 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 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)



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

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**



sofnobrutinib : 重要な治療標的 ➡ 慢性特発性蕁麻疹 (CSU)

CARNA BIOSCIENCES

(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

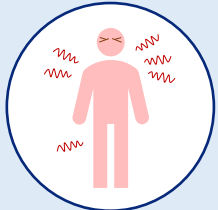


慢性特発性蕁麻疹 (CSU)

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

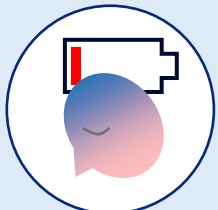
CSUを誘発する特定の外部刺激はないものの、免疫系が関係している可能性がある



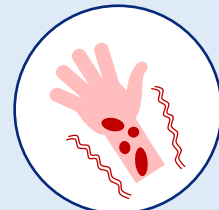
突発的に症状が現れ、再発を繰り返す



膨疹



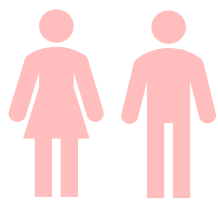
慢性的で消耗性6週間以上継続



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

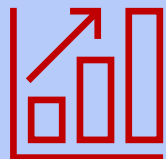


2.8 百万人

CSUと診断された患者数
(主要7市場)

✓ CSUは世界人口の約1%が罹患している疾患

市場規模



13億ドル

2021年、主要7市場

- ✓ 主要7市場におけるCSUの市場規模は2019年から年率平均約15%成長し、2032年には76億ドルになると予想されている

<https://www.delveinsight.com/>

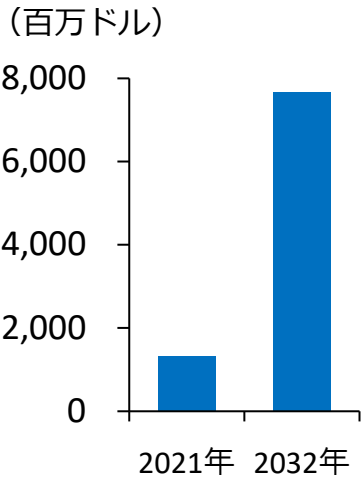


優先的に開発を進める疾患

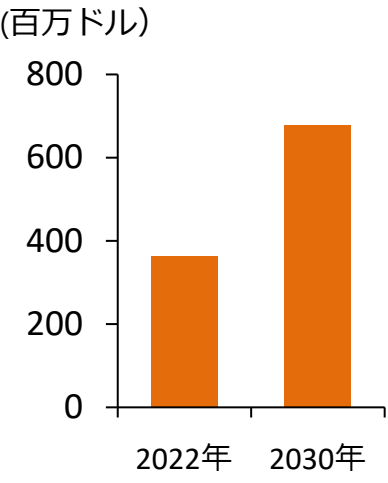
疾患名	患者数
CSU	- 患者数：2.8百万人* - 世界で76百万人が罹患
天疱瘡	患者数：4万人*

*主要7市場

CSU
市場予測



天疱瘡
市場予測



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

<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



monzosertib (AS-0141) : 概要

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

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">● 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 | <ul style="list-style-type: none">● 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 |
|--|--|





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

1日2回経口投与

試験の状況

5日間投与2日間休薬の投与スケジュールで、用量漸増パートを実施したところ、80 mg BIDが忍容できる用量であることが確認された。更に、薬効を最大化するため、休薬のない連日投与に変更し、50 mg BIDより用量漸増試験を開始した。既に、1用量目において、安全性、忍容性が確認され、現在、2用量目の80mg BIDに移行。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



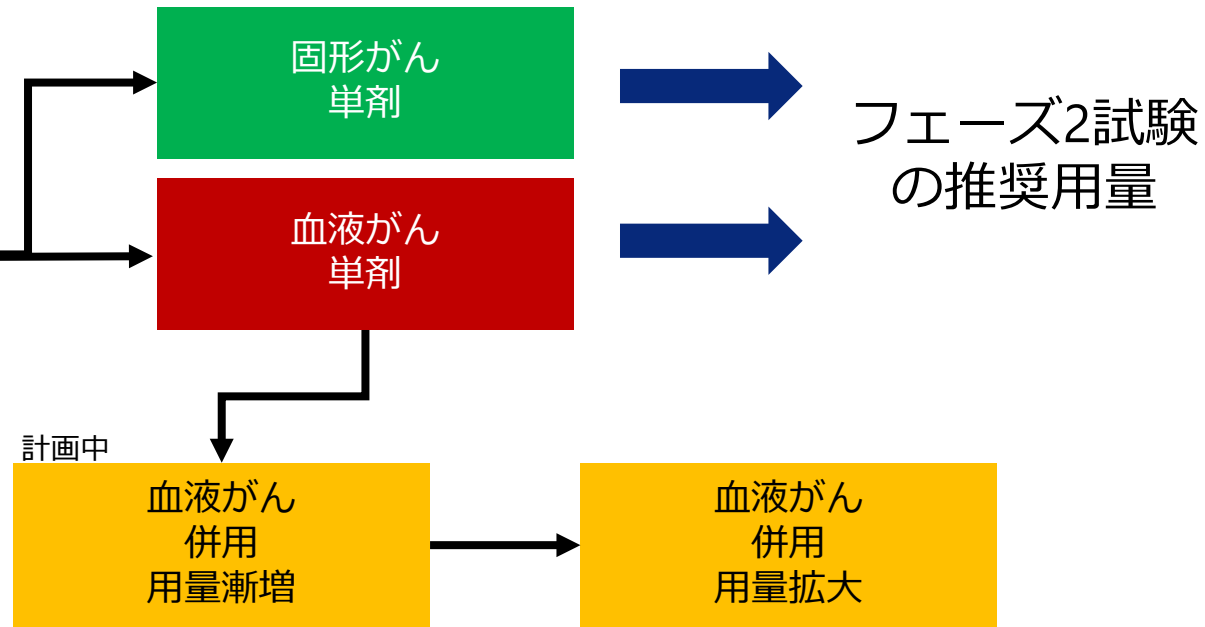
がん患者を対象にしたフェーズ1試験

- 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 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）

- 50 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4名のうち、3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名は投与を継続中（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	評価期間中
100 mg BID	連日	計画中	

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	ー (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.

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 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

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）

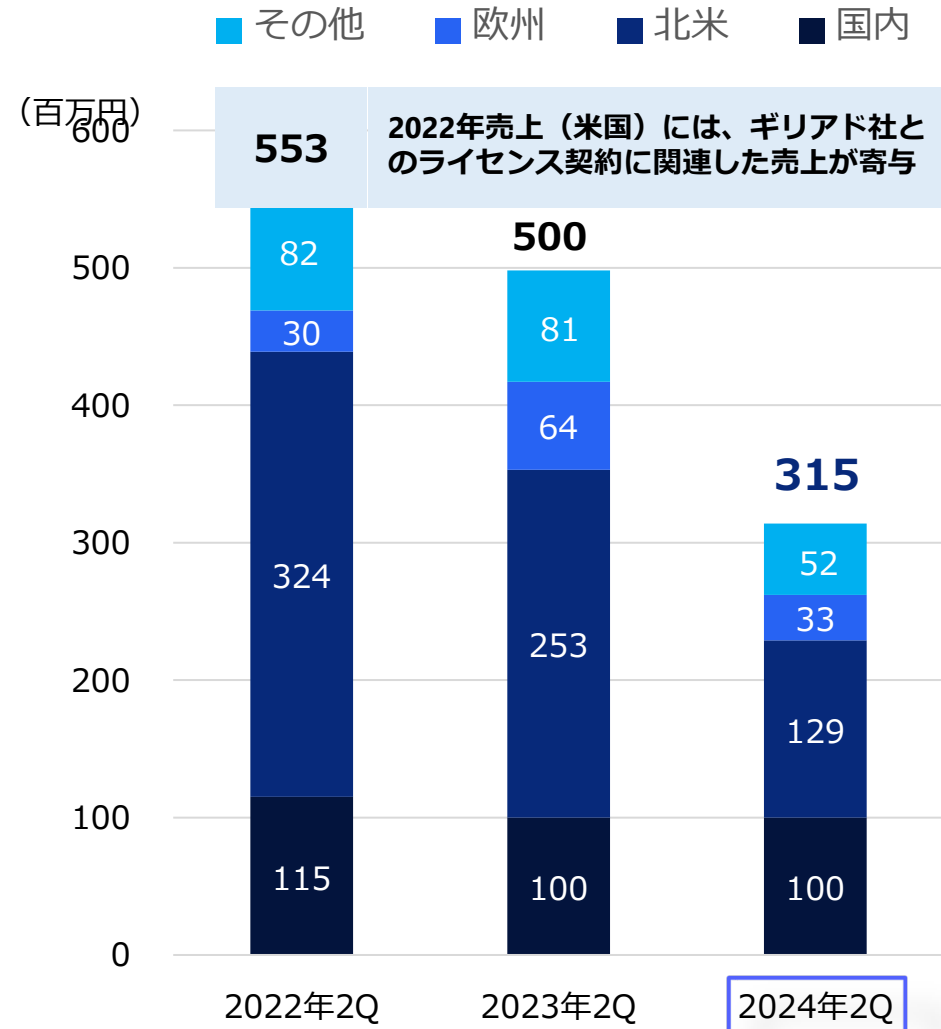
契約金額	・ 契約一時金 80百万円（契約一時金＋研究マイルストーン） ・ 開発状況や上市などに応じたマイルストーン最大106億円
ロイヤリティ	・ 上市後の売上高に応じた一定比率のロイヤリティ

- 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

創薬支援事業 地域別売上高推移（連結）



国内

前年比0.2%減

- 製薬企業と代理店向けタンパク質販売が好調に推移し、全体の売上は前年と同水準で推移

米国

前年比49.1%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

欧州

前年比48.6%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

その他

前年比35.3%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の影響を受け、CROからの需要が減少

プロファイリングサービス

- 米国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、2024年5月にサービスを開始した
- 当社は、信頼性の高いMobility shift assay system*を使用したキナーゼのアッセイサービスを提供できる唯一の企業となり、今後も信頼性の高いデータの継続的な提供を行う
- このシステムにより、さらに多くの顧客の獲得を目指す
- 現在、当該新システムの周知に注力
- 紹介動画を学会、ホームページ、SNS等で公開
https://www.carnabio.com/common/images/product/video_top_msa.mp4?240725
- 顧客からはMobility shift assay systemの継続と、データの連続性に高評価をいただいている

*本年末をもって、従来のMobility shift assay systemのサポートが終了



図1 BioPhase8800とロボットアーム、スタッカー

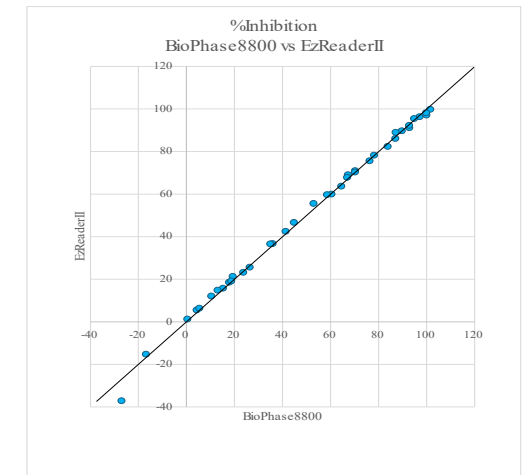


図2 新旧システムでのデータの相関性のグラフ

ビオチン化キナーゼ蛋白質

- 米国Carterra社の開発した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、LSA^{XT}と当社ビオチン化キナーゼ蛋白質の組み合わせにより、約100種類のキナーゼと低分子化合物との結合とを一度に短時間で測定することが可能であることが実証された。さらに、このシステムを用いることにより、低分子化合物とタンパク質の結合反応の速度や反応の選択性を定量的に解析できることも証明できたため、2月に学会発表を行い、新規顧客の獲得につながった
- 現在、新たなキナーゼ/低分子化合物の組み合わせによる実験を進めており、従来のキナーゼ阻害剤に加え、最近特に注目を浴びているタンパク分解誘導剤PROTACの評価、さらにはより低分子量のフラグメント化合物に対する当社ビオチン化キナーゼ蛋白質の評価も進めている
- これらの結果をまとめ、今秋予定されている学会にて発表予定



今後、Carterra LSA^{XT}を用いたスクリーニングが市場に浸透することに伴い、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



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



(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。



＜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



2024年第2四半期の業績 資金調達の状況



BTK阻害剤AS-1763

- フェーズ1b試験（米国）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

- 最初の4用量群で安全性、忍容性が確認され、5用量目に移行（6月）
- 欧州血液学会（EHA2024）において、フェーズ1b試験における有望な初期データを発表（6月）

資料P.12-P.13

良好な安全性、薬物動態プロファイル、並びに共有結合型BTK阻害剤およびBCL2阻害剤を含む標準的全身療法歴を有する慢性リンパ性白血病（CLL）に対する有効性を示唆

- AS-1763に関する知的財産権の強化の一環として、中国においてAS-1763とBCL-2阻害剤との併用に関する特許を取得（6月）



第2四半期のトピックス

CDC7阻害剤 monzosertib (AS-0141)

- フェーズ1試験（がん患者対象、日本）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

- アメリカ癌学会年次総会（AACR2024）において、非臨床研究の成果を発表（4月）

monzosertibの血液がんへの展開をサポートするため、ヒトAML（急性骨髄性白血病）細胞株に対するmonzosertib単剤の抗腫瘍効果および、monzosertibと既存のAML治療薬との組み合わせによる併用効果に関する非臨床研究結果を発表

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試験継続中

資金調達

- 第三者割当増資による資金調達（5月）



2024年12月期 第2四半期累計 連結経営成績の概況

(百万円)	2023年 第2四半期 累計	2024年 第2四半期 累計	増減率	2024年 通期計画	要因
売上高	500	315	$\triangle 184$ $\triangle 36.9\%$	925	
創薬支援	500	315	$\triangle 184$ $\triangle 36.9\%$	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	$\triangle 863$	$\triangle 1,095$	$\triangle 231$	$\triangle 2,201$	
創薬支援	169	$\triangle 24$	$\triangle 193$ $\triangle 114.4\%$	229	
創薬	$\triangle 1,033$	$\triangle 1,070$	$\triangle 37$	$\triangle 2,431$	・ 開発段階プログラムへの積極的な投資を継続
経常損益	$\triangle 868$	$\triangle 1,087$	$\triangle 218$	$\triangle 2,208$	
当期純損益	$\triangle 885$	$\triangle 1,094$	$\triangle 208$	$\triangle 2,225$	
研究開発費	959	992	+32	2,309	・ AS-1763及び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て表示しています



バランスシートの状況（連結）

2024年6月末現在
手元資金
3,026百万円

(百万円)	2023年 12月期	2024年 12月期 第2四半期末	増減額	主な増減理由
流動資産	4,191	3,544	△646	現金及び預金+136 売掛金△689
現金及び預金	2,889	3,026	136	
固定資産	158	141	△17	
資産合計	4,349	3,685	△664	
流動負債	375	370	△5	1年内返済予定の長期借入金△49 未払金+67
固定負債	96	99	3	
負債合計	472	470	△2	
純資産合計	3,877	3,215	△662	増資による資本金等の増加+364 利益剰余金△1,094
負債・純資産合計	4,349	3,685	△664	
自己資本比率	89.1%	87.2%		
一株当たり純資産	226.16円	178.16円		
PBR(株価純資産倍率)	2.3倍	2.2倍		
(参考) 当社株価	522円	390円		

(注) 当社株価:各期末終値



第三者割当増資による資金調達を実施（5月）

- 払込日 2024年5月31日
- 割当先 Athos Asia Event Driven Master Fund
- 調達資金の額 338,570,000円
- 資金使途 AS-1763及びmonzosertib（AS-0141）の開発に投資

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～2024年上半期 売上総額・増資による資金調達額



売上総額

12,440百万円 創薬支援事業	5,284百万円 創薬事業
---------------------	------------------

増資

10,438百万円 増資による資金調達額

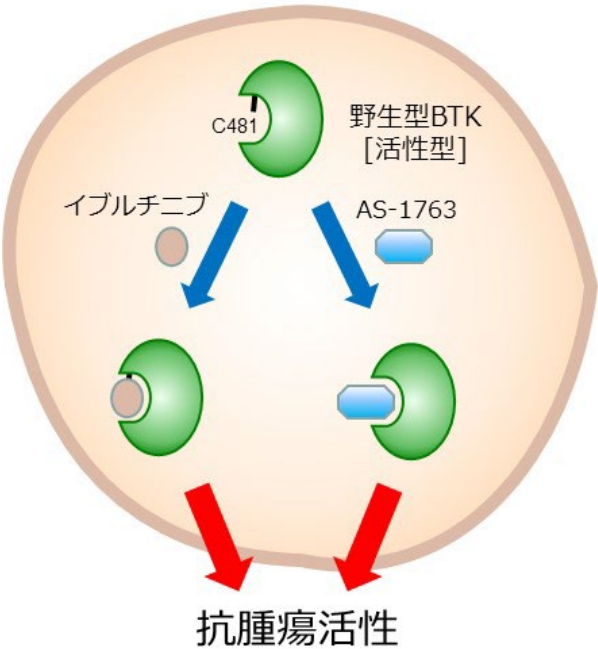
内訳	資金調達額	
行使価額修正条項付新株予約権	7,841百万円	メリルリンチ日本証券：第14回・第16回/第17回（同時発行）・第18回 キャンターフィッツジェラルド証券：第19回・第20回新株予約権
第三者割当増資	676百万円	小野薬品工業、東洋証券 Athos Asia Event Driven Master Fund
公募増資（上場時）	880百万円	
公募増資	294百万円	東洋証券
ストックオプション	745百万円	第1～12回・第15回新株予約権
合計	10,438百万円	



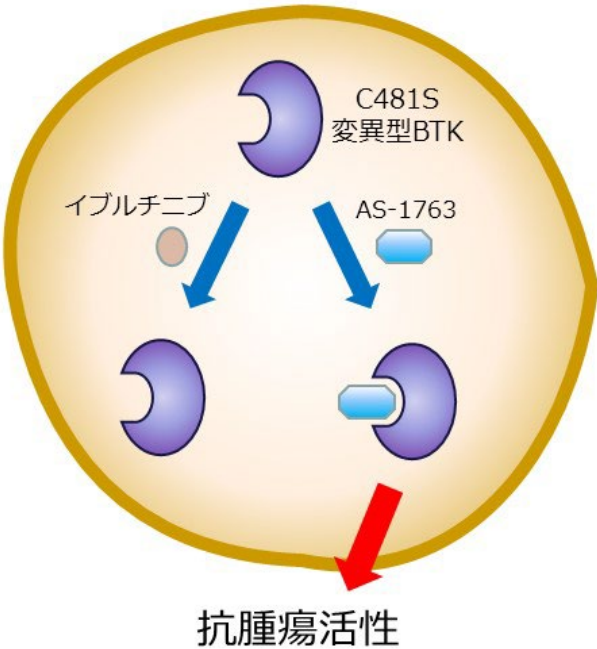
補足資料



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

50倍以上
強い活性

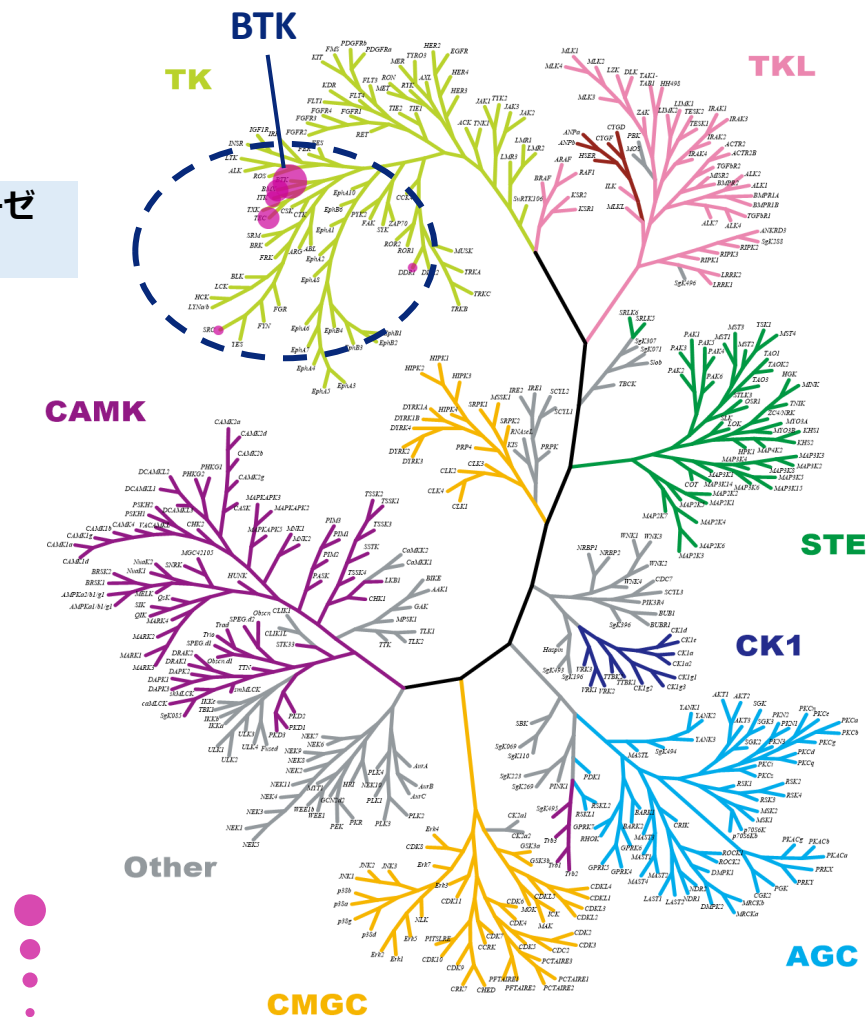
Ramos: ヒトバーキットリンパ腫細胞株
OCI-Ly10: ヒトB細胞非Hodgkinリンパ腫細胞株
OCI-Ly10 [BTK C481S]: BTK[C481S]ノックインOCI-Ly10細胞株
HEL299: ヒト胎児肺細胞株

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

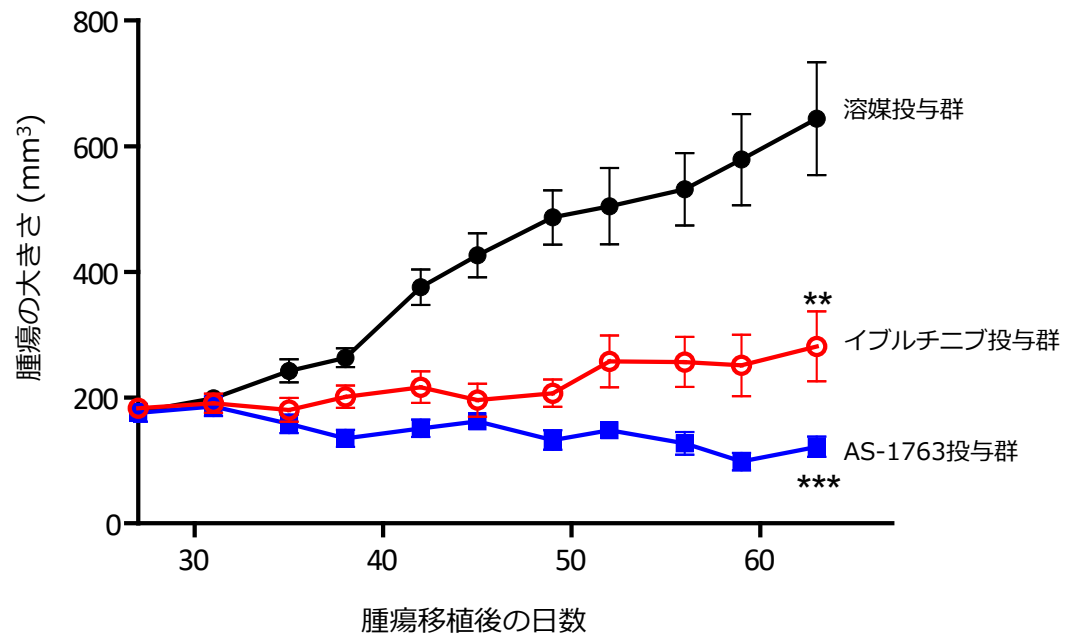
IC₅₀
< 1 nM
1 – 10 nM
10 – 100 nM
100 – 300 nM





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)

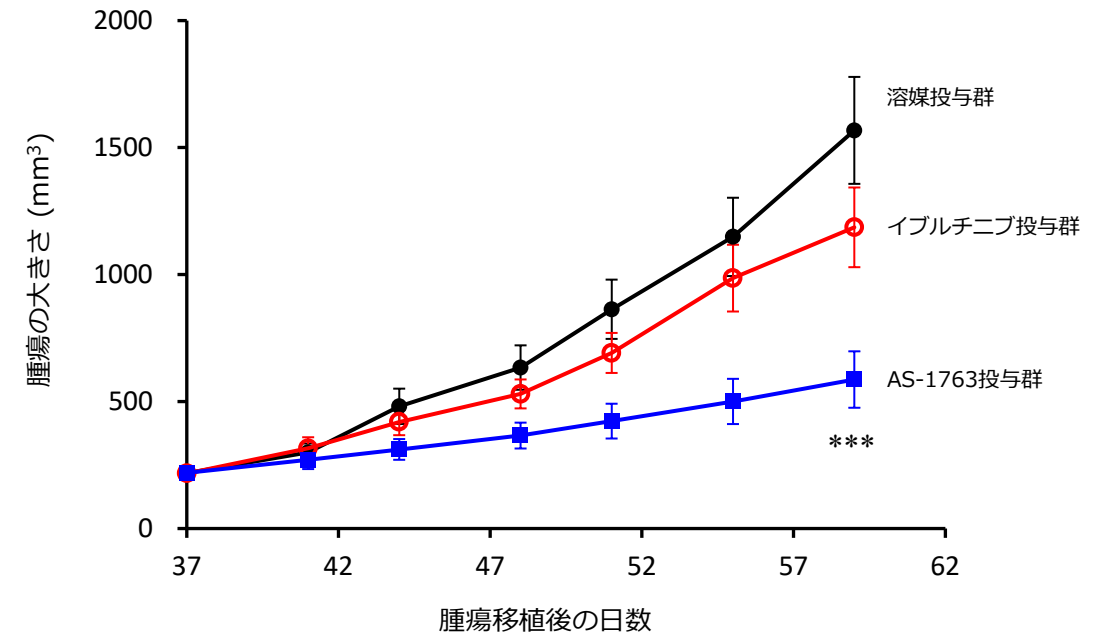


イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

** : 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)



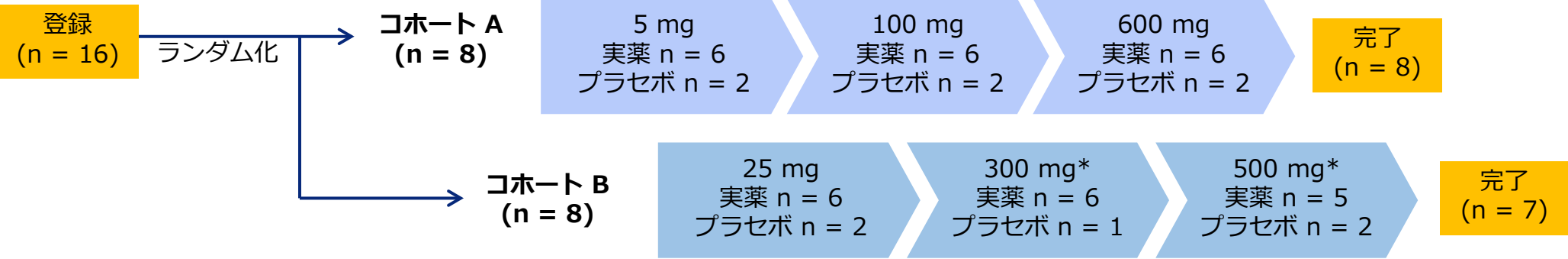
イブルチニブ投与群 : 25 mg/kg QD
AS-1763投与群 : 60 mg/kg BID

*** : 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

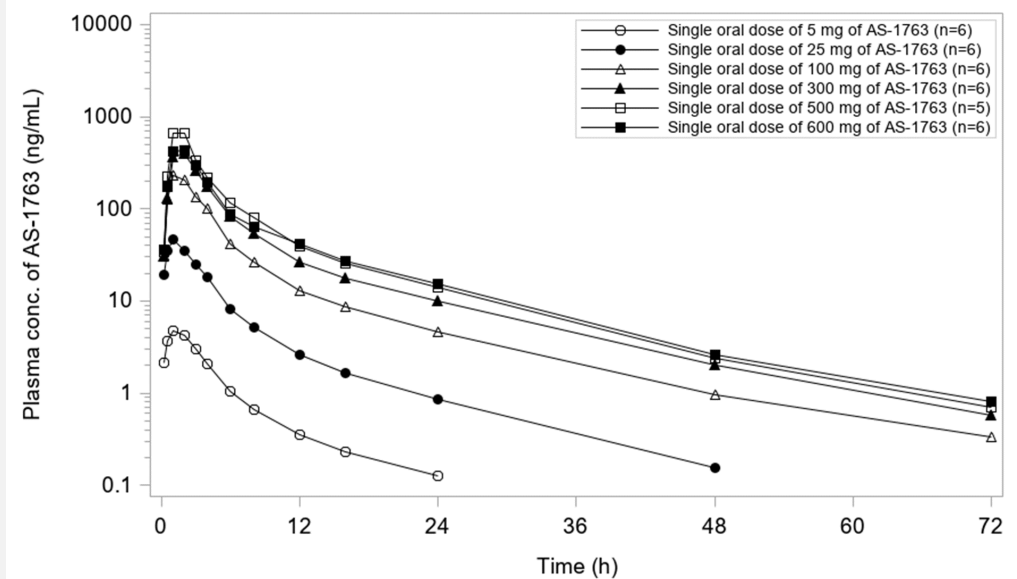
安全性および忍容性

- 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＞

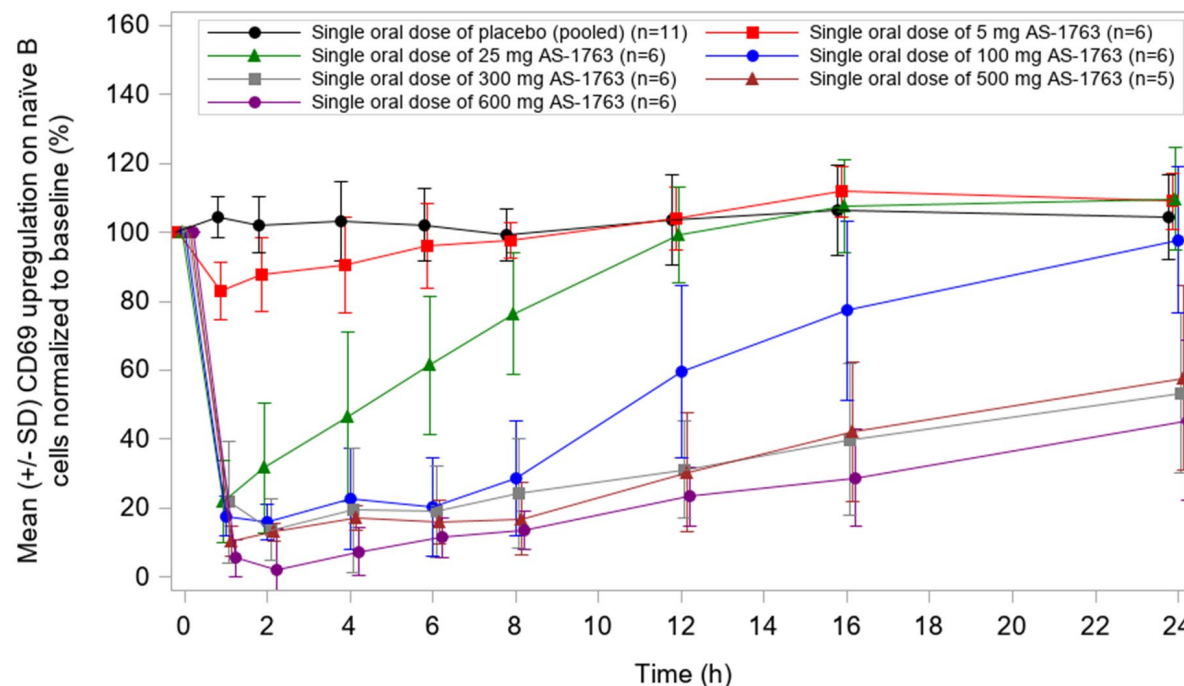




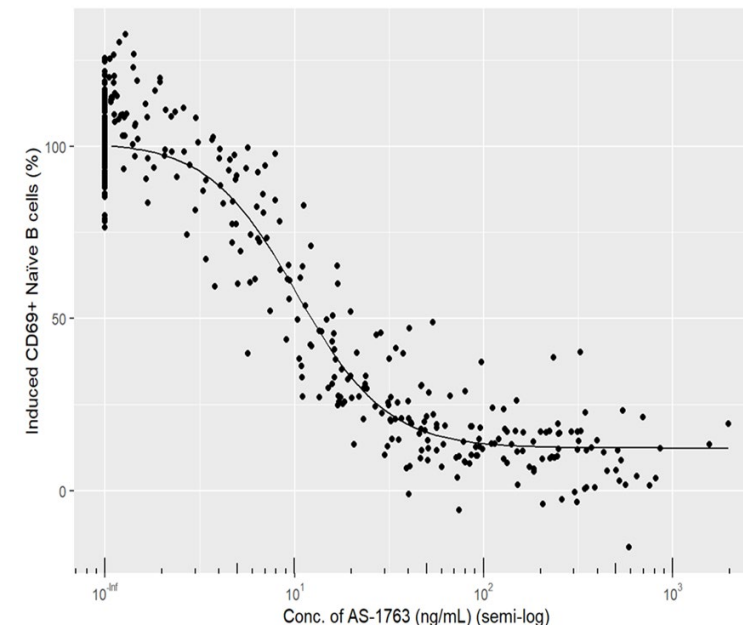
AS-1763の薬力学的作用

- 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>



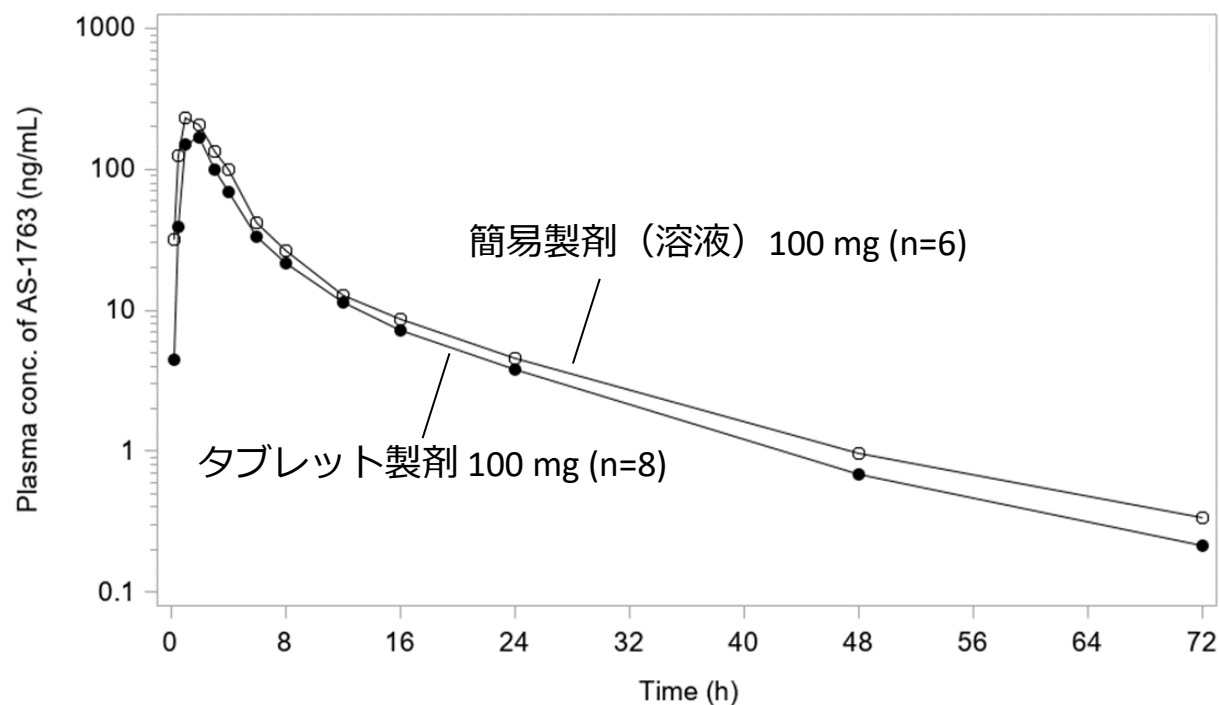
<PK-PD相関>





- 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>





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

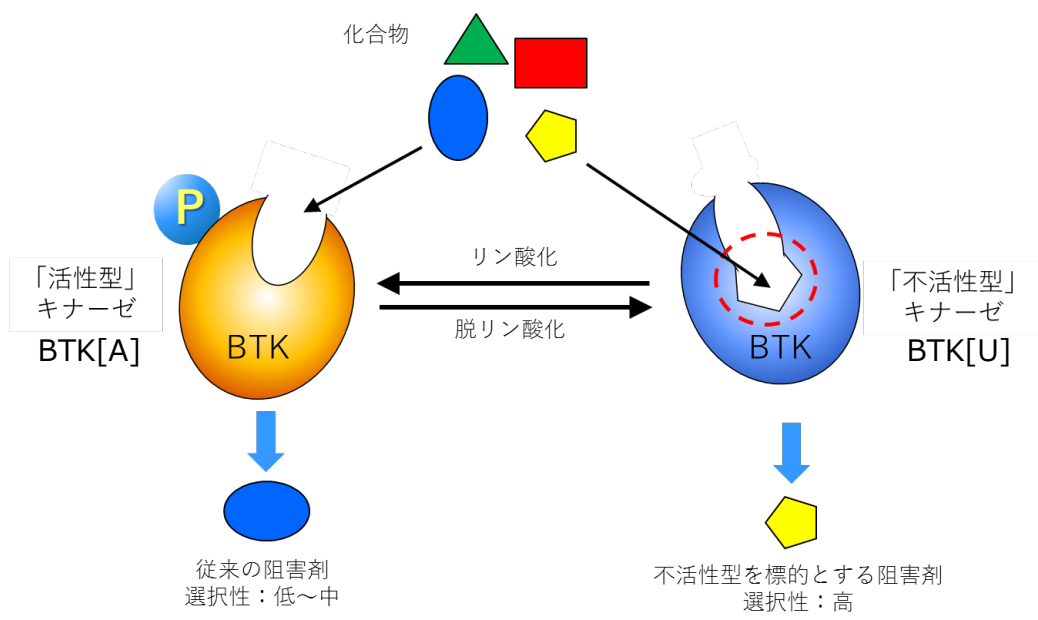
◆ キナーゼ選択性プロファイリング



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

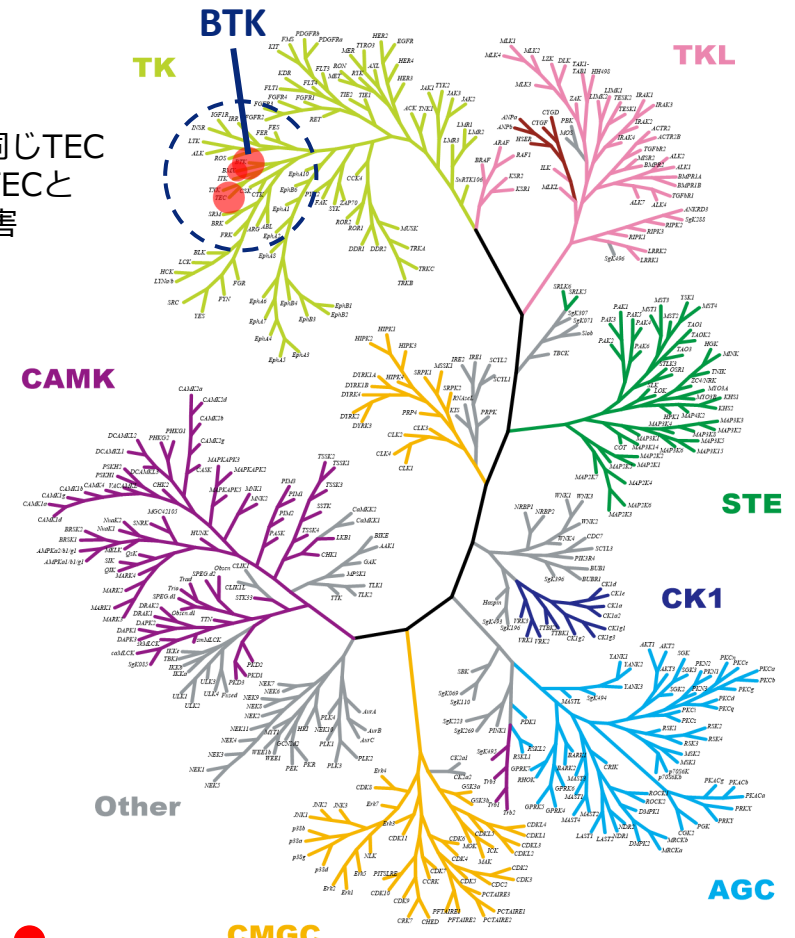


Design and Synthesis of Novel Amino-triazine Analogues as Selective Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Rheumatoid Arthritis
Wataru Kawahata*, Tokiko Asami, Takao Kiyoi, Takayuki Irie, Haruka Taniguchi, Yuko Asamitsu, Tomoko Inoue, Takahiro Miyake, and Masaaki Sawa
Research and Development, 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

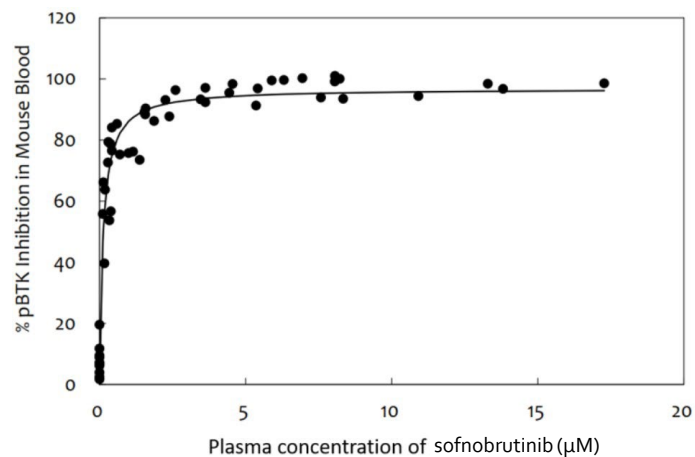
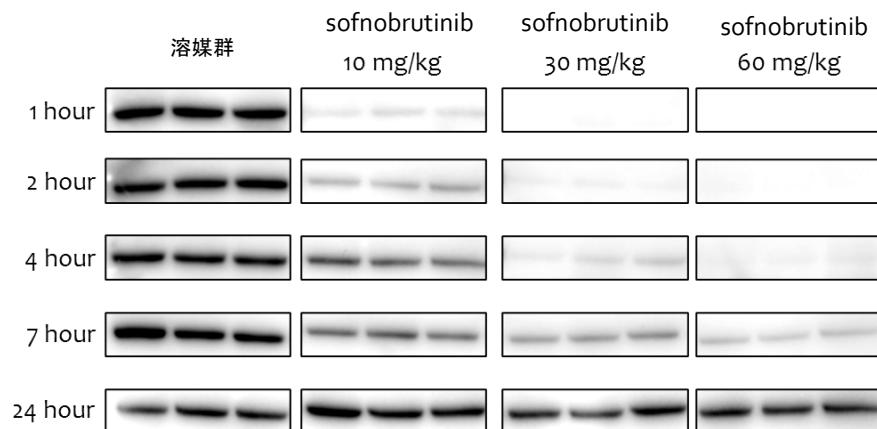


IC₅₀
< 10 nM ●
10 – 100 nM ●
100 – 1000 nM ●

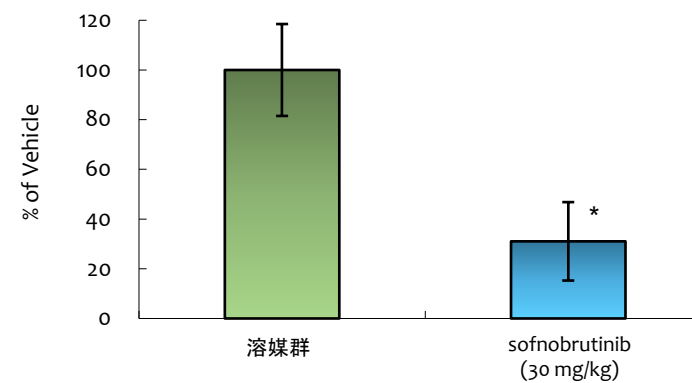


◆ 薬物動態／薬力学（PK/PD）解析

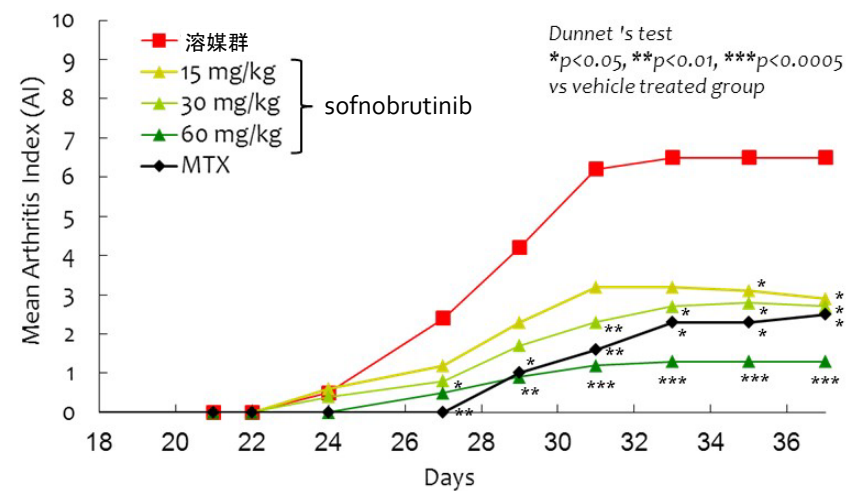
sofnobrutinibをマウスに経口投与後、
血液中BTKの自己リン酸化阻害活性を解析した



◆ 受身皮膚アナフィラキシー反応マウスモデル

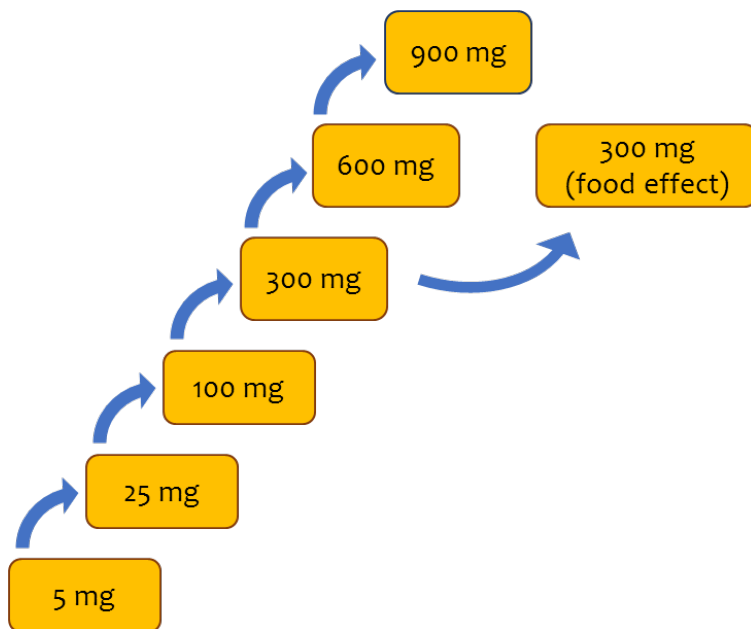


◆ コラーゲン誘発関節炎マウスモデル



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

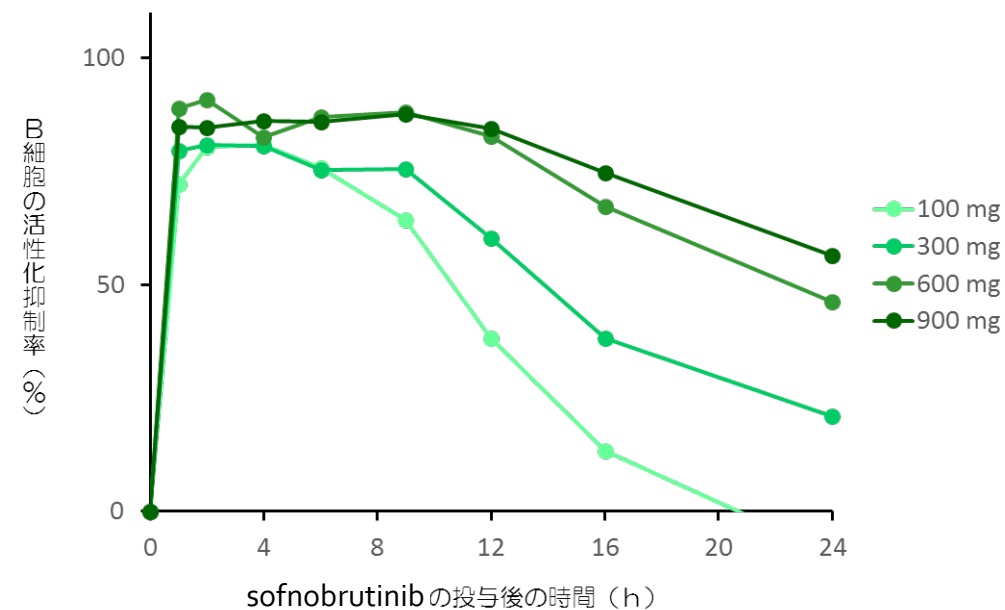
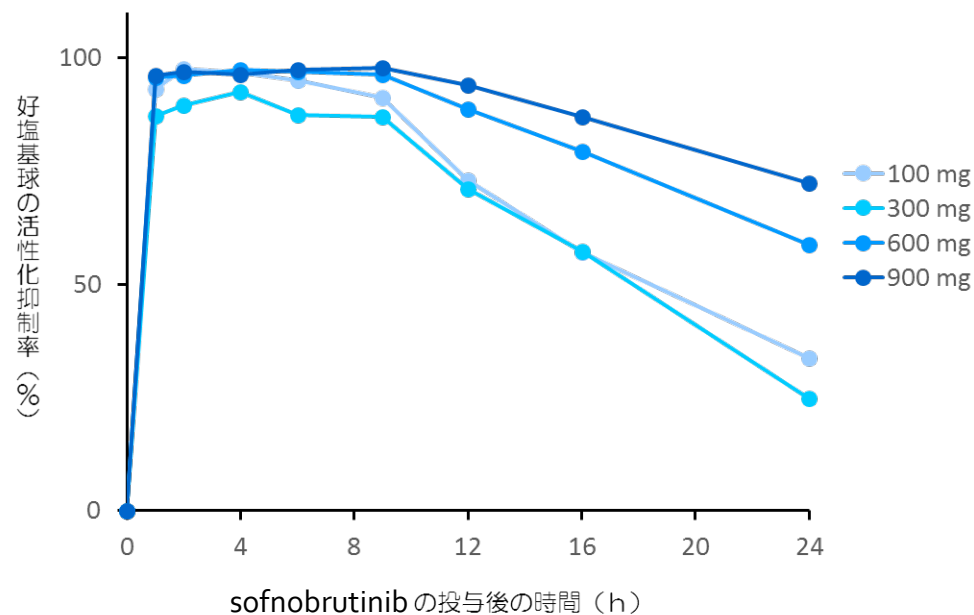


- 全ての用量で安全性および忍容性を確認
- 薬物動態も良好
- 薬力学的評価として実施したB細胞および好塩基球の活性化も100 mg以上の用量で強力に阻害
- MAD試験は新製剤に切り替えて実施



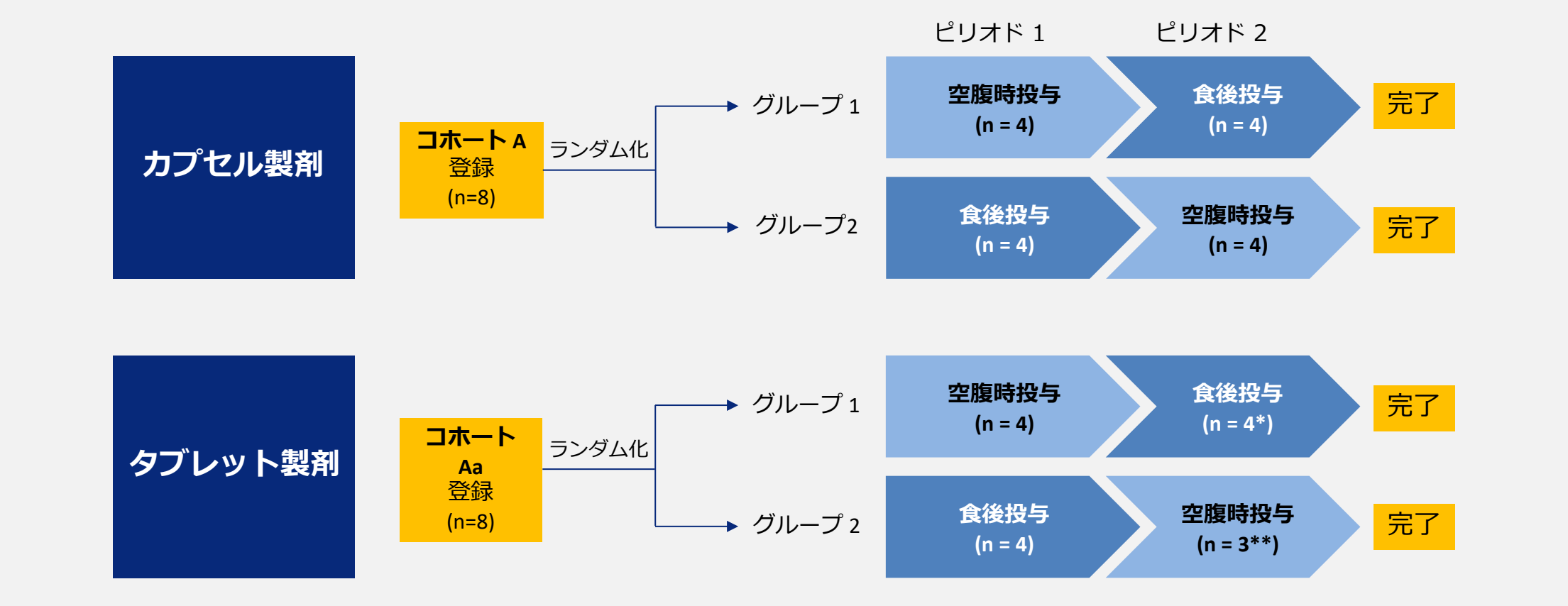
sofnobrutinib (AS-0871) の薬力学的作用

- 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



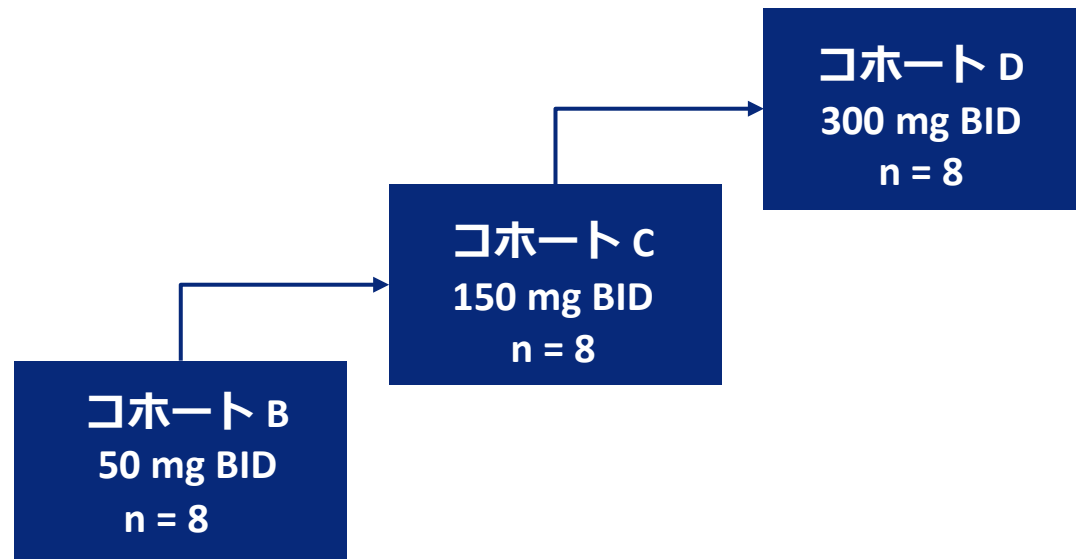
* 嘔吐した 1 名（治験薬との因果関係なし）の PK データは不採用

** 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



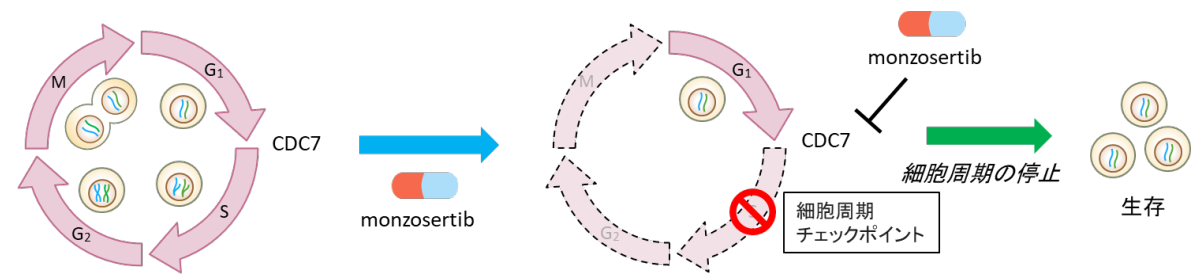
- 報告された有害事象のほとんどは軽度
- 有害事象の頻度及び重症度について、用量依存的に増加する傾向は確認されず
- 投与用量に依存して血中薬物濃度が増加し、良好な薬物動態プロファイルを確認
- sofnobrutinib 150 mg BID及び300 mg BID投与群において、薬力学的作用の指標である好塩基球活性化を強力に阻害（90%以上）



CDC7キナーゼ阻害剤：monzosertibの作用機序

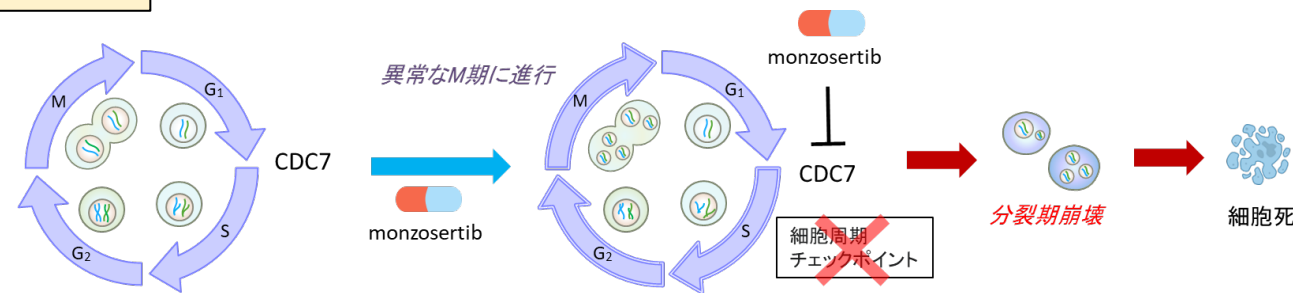
- ◆ CDC7 (cell division cycle 7) は、セリン／スレオニンキナーゼの1種であり、細胞周期において染色体複製開始の制御に重要な役割をしています
- ◆ 近年、様々ながんでCDC7が過剰発現していることが報告されており、CDC7阻害剤は、がんの新しい治療薬として期待が寄せられています

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



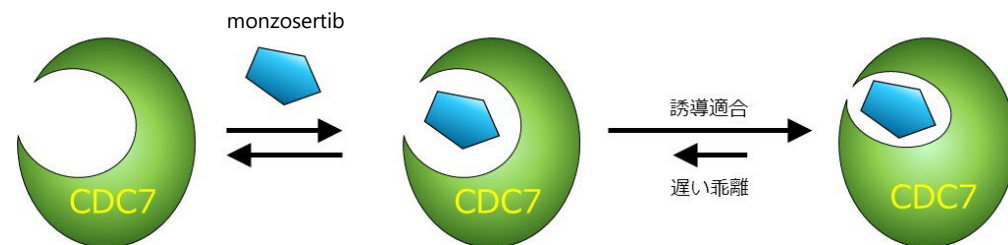
がん細胞では、細胞周期の制御に異常をきたしているため、CDC7を阻害すると、不完全なDNA複製が引き金となって、染色体の不安定化を引き起こし、がん細胞に細胞死を誘導します



◆ 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 BMA, 1-5-5 Minatogawa-Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, 650-0047, Japan
^b Research and Development Department, SRI Biotech Co., Ltd., Izumi Gardens Tower 18F, 1-6-1 Rappongi, Minato-ku, Tokyo 106-6018, 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

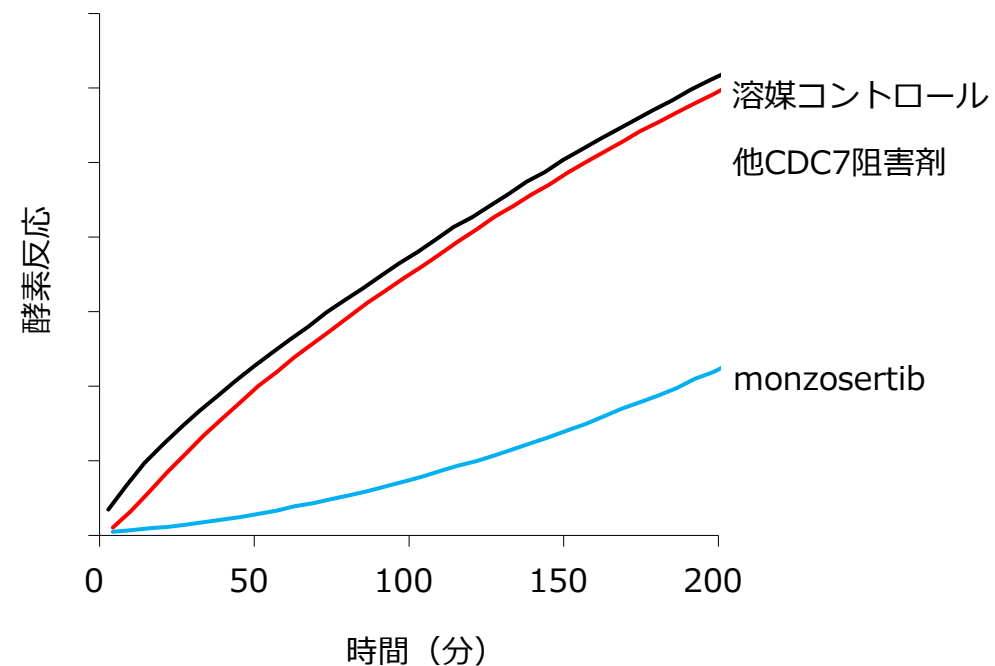
503 nM

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



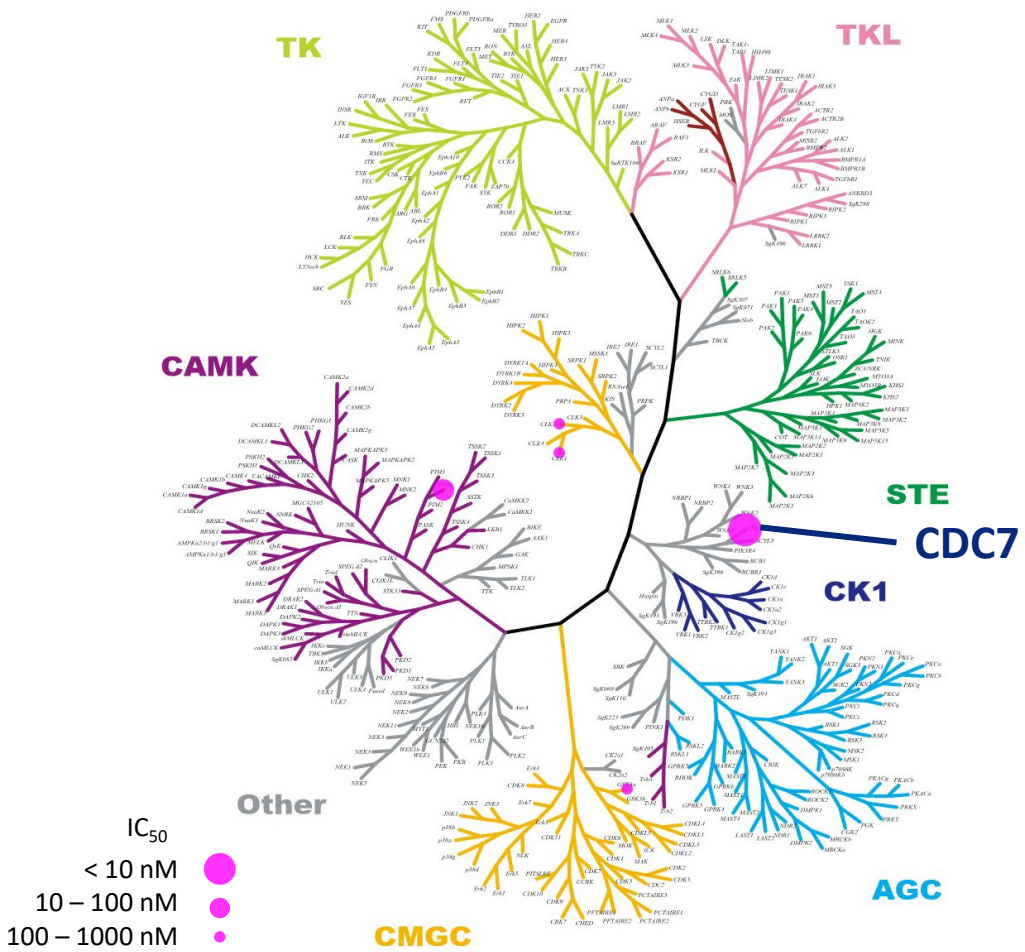


monzosertib (AS-0141) : 高いキナーゼ選択性



◆ 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)

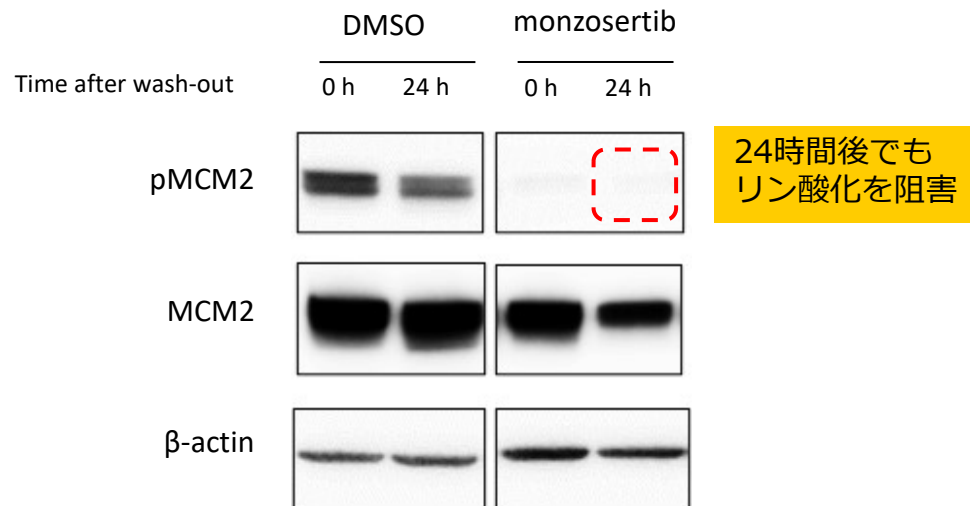
	IC ₅₀ (nM)	
	プレインキュベーション	
	なし	あり
CDC7	503	2.4
PIM1	30	34
CLK1	212	206
CLK2	270	227
GSK3α	189	251

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

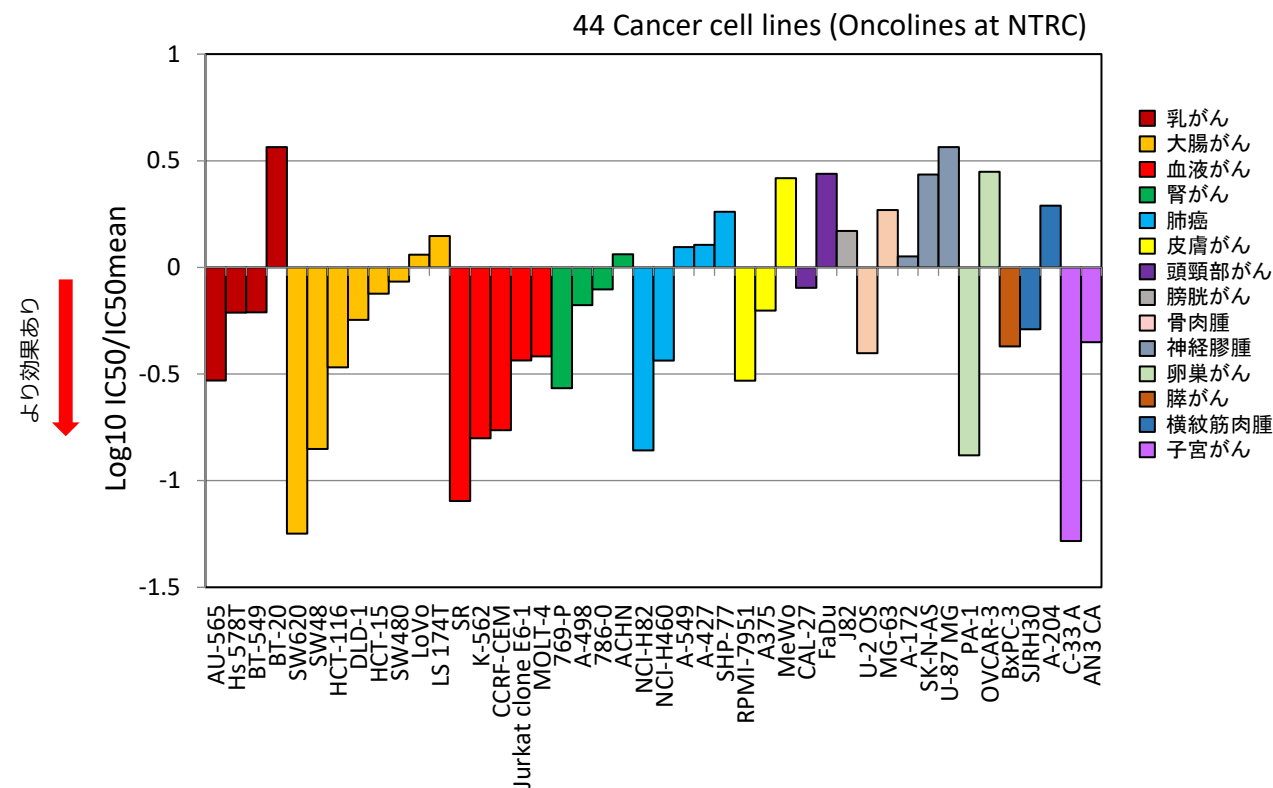


◆ 持続性のあるキナーゼ阻害作用

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



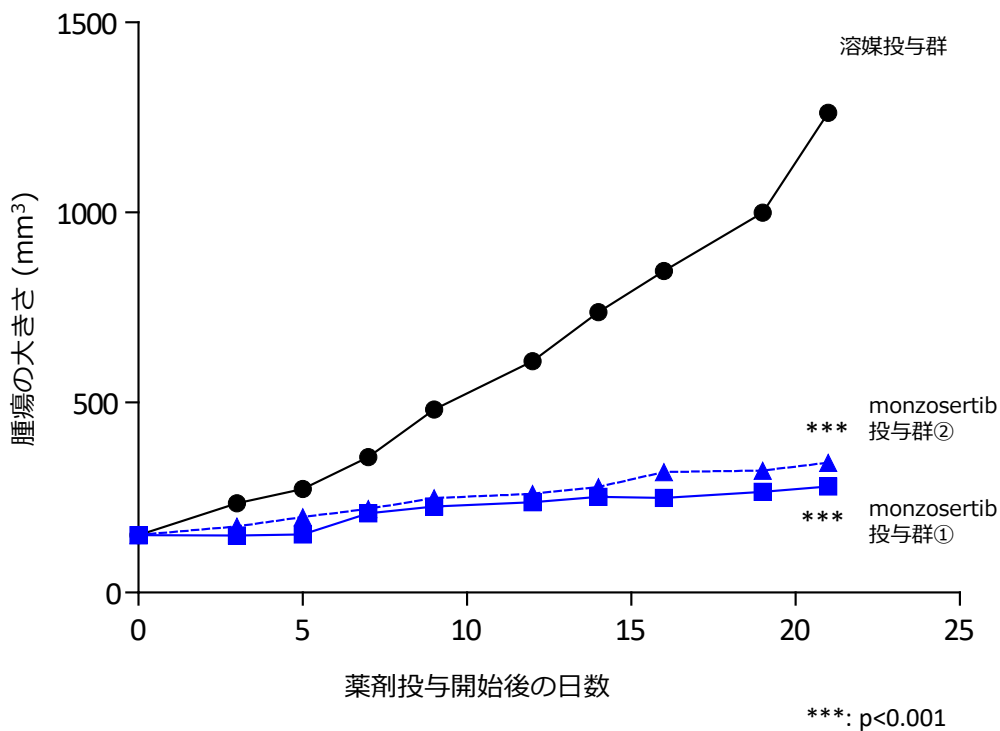
◆ 様々ながん種のがん細胞の増殖を抑制



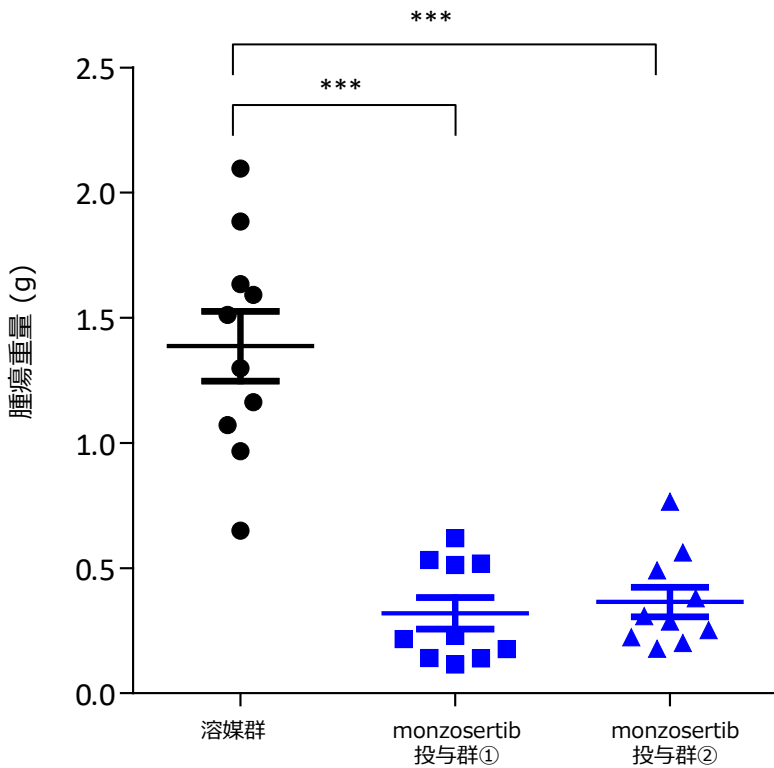


ヒト結腸直腸癌細胞株SW620を皮下移植したマウス担癌モデルに対するmonzosertibの抗腫瘍効果

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



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