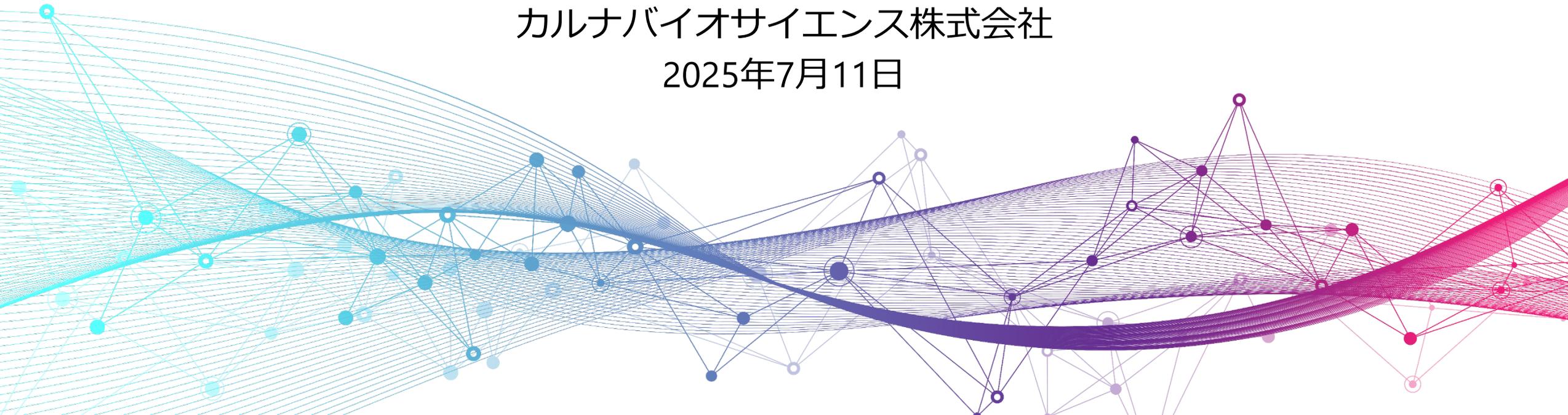


資金調達に関する 補足説明資料

カルナバイオサイエンス株式会社
2025年7月11日



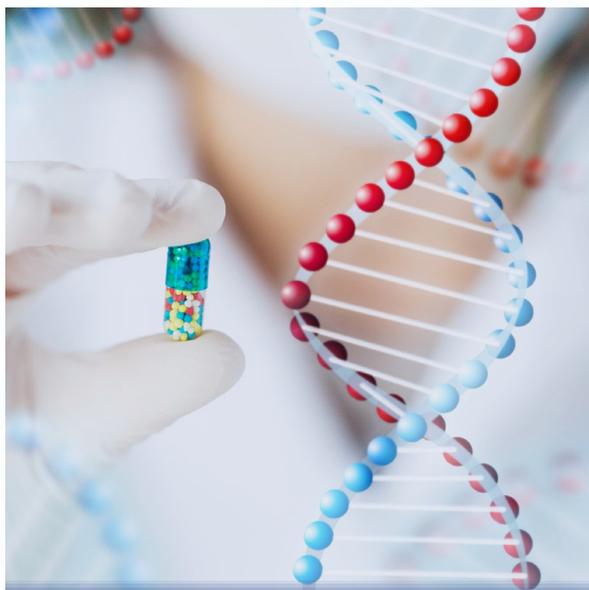
目次

- 1** 事業概要
- 2** 臨床開発段階のパイプラインの現況
- 3** 本資金調達の概要及び資金使途
- 4** 補足資料



事業概要

当社はキナーゼ*創薬に関する技術を基に2事業を展開しています



創薬事業

当社自身が研究開発を行い、
新薬の創出を目指す



創薬支援事業

キナーゼ阻害薬研究を行う製薬企業等
に向けた製品・サービスを提供

*キナーゼは細胞内の信号伝達（細胞の増殖・分裂・死亡の指令など）において重要な役割を担う存在で、キナーゼの異常はさまざまな疾患の原因と考えられています。



キナーゼ阻害薬等の 低分子医薬品にフォーカス

キナーゼに特化した独自の化合物ライブラリや様々な創薬技術を保有しています



製薬会社からのスピンアウトで創業

大手製薬会社からのスピンアウトに始まる当社は創薬のプロセスに関する技術や知見を幅広く保有し本格的な創薬研究が可能な研究開発チームを保有しています



国内外の大手製薬会社と様々な実績

様々な海外製薬会社に自社開発の医薬品候補化合物を導出しています。また国内大手製薬会社である住友ファーマ社との共同研究も行っています



がん、免疫・炎症疾患を対象とする 4つの臨床開発段階パイプラインを保有

臨床開発段階にある自社臨床パイプラインとして3つの化合物の開発を進めています (p.10参照)
加えて、ギリアド・サイエンシズ社に導出済のパイプラインを保有しており、同社が臨床試験を実施中です

2003年に日本オルガノンからのスピンアウトにより設立後、キナーゼ創薬の領域において事業を展開してまいりました



2003

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

創薬研究部を創設し、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



2019

米国カリフォルニア州サウスサンフランシスコ市に臨床開発拠点を開設



画期的な薬を持続的に生み出す

リーディング「創薬」企業へ



2003

導出実績

- 2015 ヤンセン・バイオテック (現Johnson & Johnson Innovative Medicine) へ導出
- 2016 シエラ社 (現GSK) へ導出
- 2018 住友ファーマと共同創薬
- 2019 ギリアド・サイエンシズ社へ導出
- 2020 バイオノバ社へ導出
- 2022 FRTX社へ導出

パイプライン

- 2020 BTK阻害剤sofnobrutinib (AS-0871) の臨床試験開始
- 2021 BTK阻害剤docirbrutinib(AS-1763) の臨床試験開始
- CDC7阻害剤monzosertib(AS-0141) の臨床試験開始

2025年計画

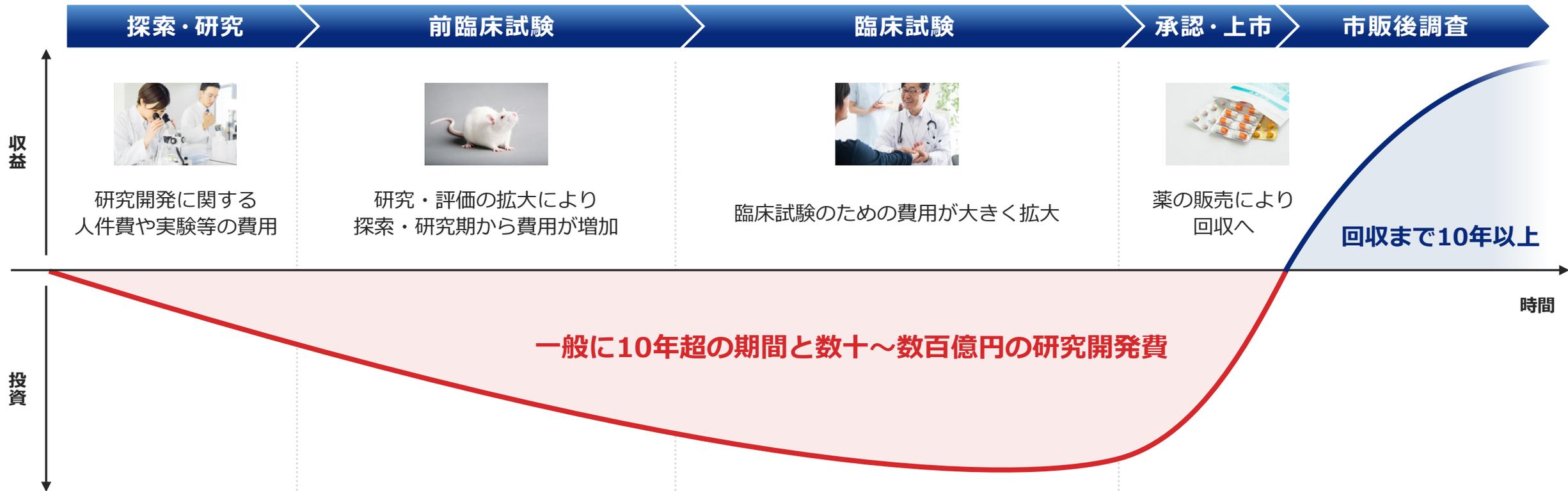
- BTK阻害剤sofnobrutinib(AS-0871) のパートナーリング活動
- BTK阻害剤docirbrutinib(AS-1763)、CDC7阻害剤monzosertib(AS-0141)の臨床試験推進
- 臨床試験を継続しながらパートナーリング活動推進
- 臨床開発体制のさらなる強化
- 次世代のパイプラインの構築

中長期計画

- BTK阻害剤docirbrutinib(AS-1763)、CDC7阻害剤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

創薬企業のビジネスモデル①

新薬候補の探索から市場で使われるようになるまでは一般に10~15年がかかり、多額の研究開発費がかかります



様々なアイデアに基づいて新薬の候補となり得る化合物の探索と候補の評価を行います

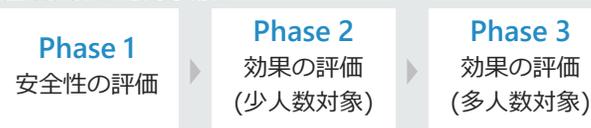


新薬の候補について薬効・薬理や製剤化の研究安全性などの評価を行います



実際に投与し、その結果を通して薬としての安全性や効果について承認を受けます

臨床試験の一般的な流れ



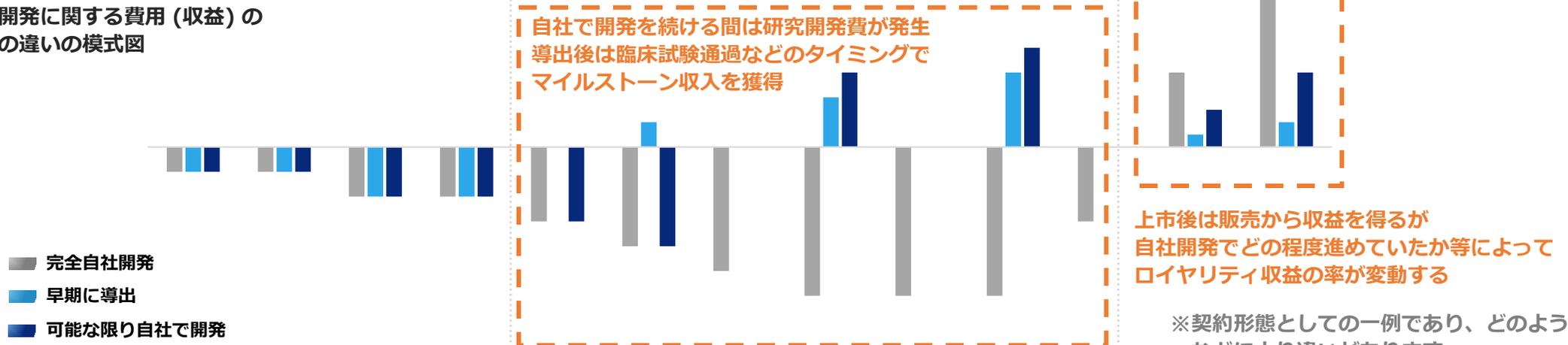
市場に出た後も継続的に安全性や有効性について調査・確認を行います

創薬企業のビジネスモデル②

研究開発費の負担が大きいいため、自社で最後まで開発を行うリスクを取ることが難しい場合、研究開発の途中段階で大手製薬企業等へ導出し、マイルストーン収入や上市後のロイヤリティ収入を得る形式を取ることがあります



研究開発に関する費用 (収益) の発生の違いの模式図



※契約形態としての一例であり、どのような新薬かなどにより違いがあります

創薬企業はパイプラインを創出するとともに、それぞれのパイプラインの中長期的な価値を高めていくことで企業価値の最大化に努めております

価値の高いパイプラインの創出

市場規模

- ✓ どのような疾患を対象とするか
- ✓ 対象疾患の拡大は可能かどうか
- ✓ どのような使われ方になるか

想定シェア

- ✓ 既存薬と比べてどのような優位性や差別化がされているか

契約形態 (ロイヤリティ率)

- ✓ どの段階まで自社で開発を進めるか

上市の確度

- ✓ 臨床試験の結果や進捗状況はどうか



パイプラインの継続的な拡大



創薬企業の企業価値向上

創薬企業はパイプラインを創出するとともに、それぞれのパイプラインの中長期的な価値を高めていくことで企業価値の最大化に努めております

創薬事業

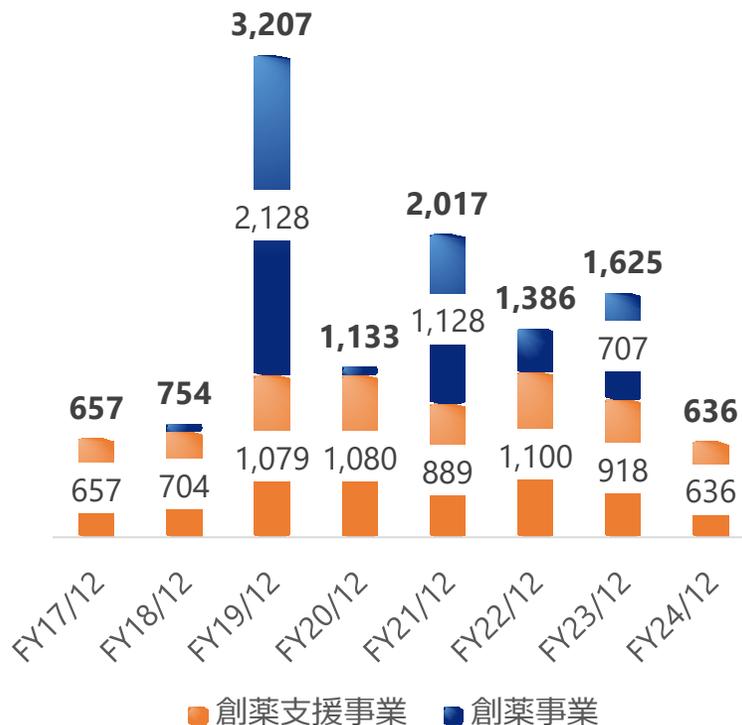
- ✓ 革新的なキナーゼ阻害薬等の低分子医薬品の研究開発に取り組んでいます。
- ✓ がん、免疫・炎症疾患を重点領域として注力しています。
- ✓ がん領域は最大Phase 2 試験まで、その後はPhase 1 試験もしくは前臨床試験まで実施し、早期に導出することを基本方針としています。

創薬支援事業

- ✓ 当社のキナーゼ創薬基盤技術を基に、リード化合物の創出や最適化の際に用いられるキナーゼタンパク質やアッセイキットの販売、プロファイリングやスクリーニングなどのサービスを提供しています。

売上高推移

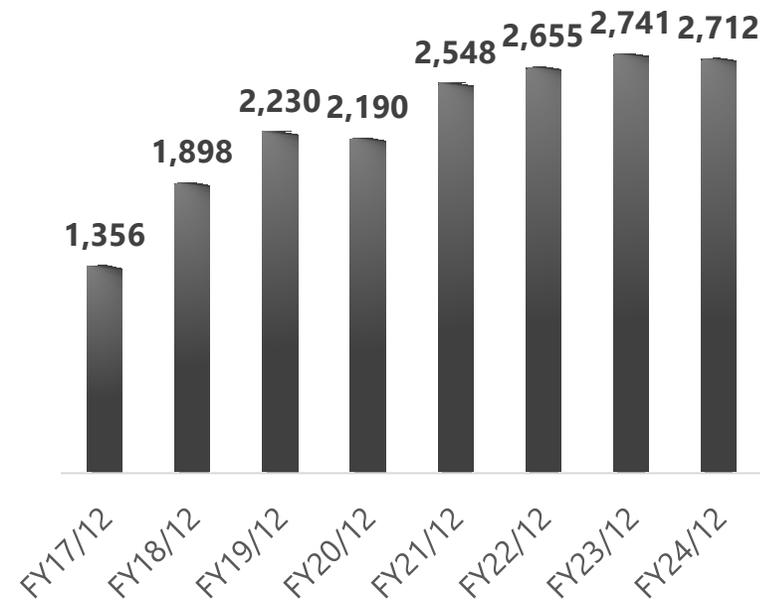
(百万円)



- ✓ 顧客の研究開発規模の縮小などにより、FY24/12では前年比で創薬支援事業が減収となりました。

営業費用推移

(百万円)



- ✓ docirbrutinib等の自社パイプラインの臨床試験開始に伴い、研究開発費等を中心に営業費用は拡大傾向にあります。



臨床開発段階の パイプラインの現況

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（患者対象、米国）を実施中</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <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> </div> <ul style="list-style-type: none"> 用量拡大パート 前倒しで投与を開始（2024年10月）、実施中 用量漸増パート 患者登録を完了（2024年12月） ヨーロッパ血液学会（EHA2025）において有望な初期結果を発表（2025年6月）
sofnobrutinib (AS-0871)	BTK	免疫・炎症疾患	<p>フェーズ1試験（健康成人対象、オランダ）を完了</p> <ul style="list-style-type: none"> 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（胚・胎児発生毒性試験）を実施、良好な結果を入手 パートナリング活動を実施中
monzosertib (AS-0141)	CDC7 /ASK	固形がん 血液がん	<p>フェーズ1試験（がん患者対象、日本）を実施中</p> <ul style="list-style-type: none"> 固形がん 用量漸増パートを完了、用量拡大パートを実施中 血液がん 用量漸増パートを実施中 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <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 がん研有明病院（固形がん：用量拡大パートより参加）</p> </div>

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

- ✓ 対象疾患： 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）
- ✓ 化合物の特徴：非共有結合型BTK阻害剤
- ✓ 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

1.5兆円を超える巨大なBTK阻害剤市場

詳細説明P.32

docirbrutinib (AS-1763)

現在までの臨床試験の初期結果および非臨床試験の結果

詳細説明P.24-31

- 高い有効性と安全性プロファイルを示す
- 既存のBTK阻害剤が効かなくなった（薬剤耐性）患者に対しても効果が期待されることを示唆

ブロックバスター（年間売上1,000億円以上の医薬品）のポテンシャル

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

- ✓ 用量漸増パート 患者登録を完了（2024年12月）
- ✓ 用量拡大パート 前倒して投与を開始（2024年10月）、実施中



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

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

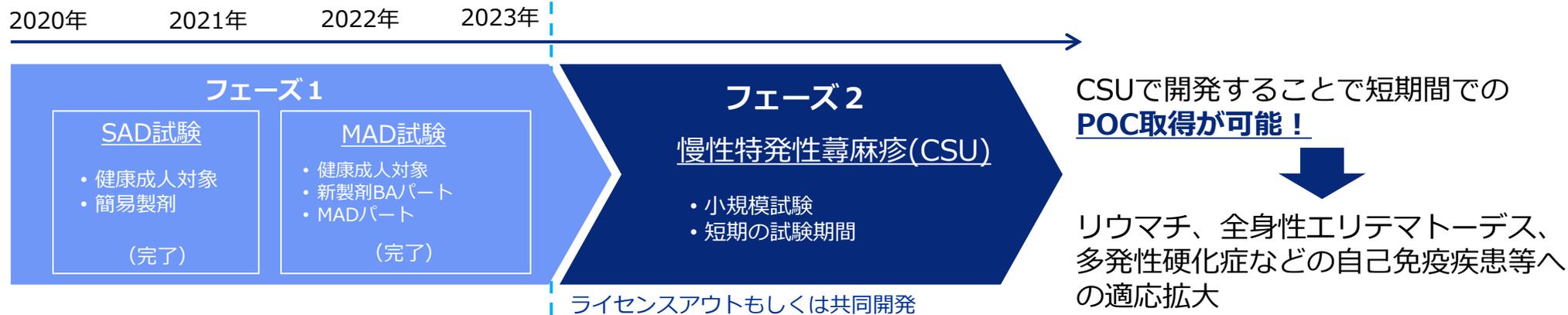
安全性、忍容性、並びに良好な薬物動態プロファイルと薬力学作用が確認され、フェーズ2への移行が支持された

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
- 他のBTK阻害薬との差別化に重要な非臨床試験を実施



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)が有効性及び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)



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

- ✓ 固形がん 用量漸増パートを完了
用量拡大パートを実施中
- ✓ 血液がん 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
- がん研有明病院（固形がん：拡大パートから参加）

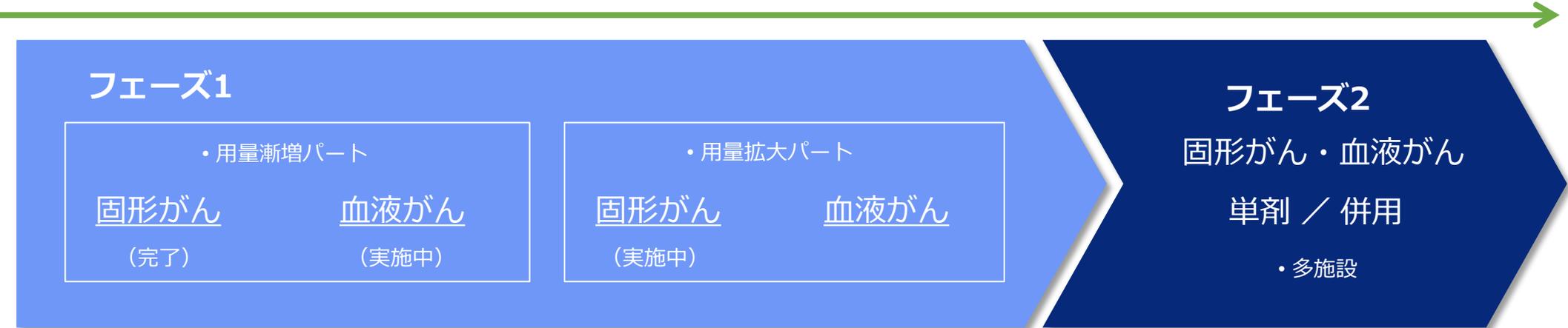


monzosertib (AS-0141) : がんを対象に開発

- 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
 - 固形がん 用量拡大パートを実施中
 - 血液がん 用量漸増パートを実施中

2021年

2026年

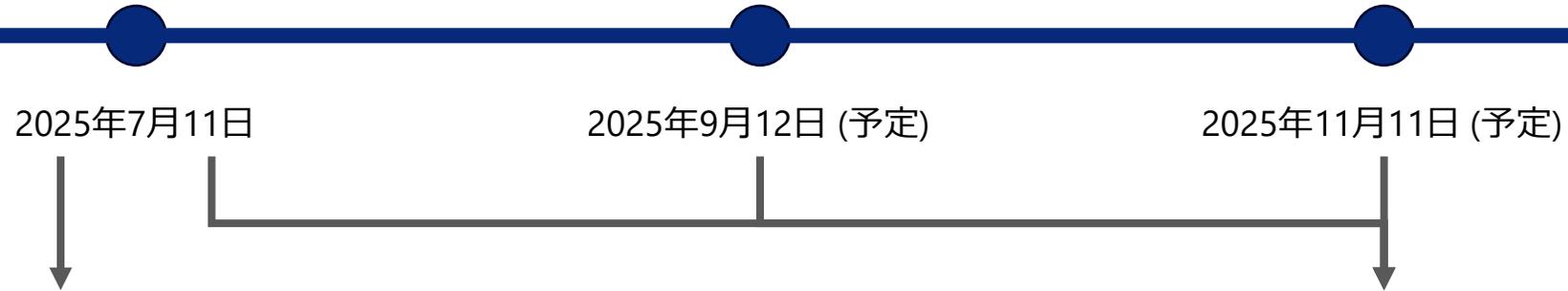




本資金調達の概要 及び資金使途

発行概要

総額675百万円の包括的新株予約権付社債発行プログラム設定契約の締結及び 第三者割当による第1回無担保転換社債型新株予約権付社債の発行を決議致しました



社債の名称	カルナバイオサイエンス株式会社 第1回無担保転換社債型新株予約権付社債
社債及び新株予約権の発行価額	社債： 総額金225,000,000円 新株予約権：引換えに金銭の払込を要しません。
資金調達額	総額 225,000,000円
払込期日	2025年7月28日
当該発行による潜在株式数	791,389株 (40個, 潜在希薄化率 ⁽¹⁾ 3.97%)
転換価額	315.9円 (7月10日終値の90%, 修正条項無し)
利率	年率1.0%
償還期限	2028年7月28日
募集方法	第三者割当
割当予定先	Cantor Fitzgerald Europe

包括的新株予約権付社債発行プログラムについて

	割当決議日	払込期日	払込金額の総額
第1回 (今回)	2025年7月11日	2025年7月28日	225,000,000円
第2回	2025年9月12日 (予定)	2025年9月29日 (予定)	225,000,000円 (最大※)
第3回	2025年11月11日 (予定)	2025年11月27日 (予定)	225,000,000円 (最大※)
		総額	675,000,000円 (最大※)

※ 合計3回の割当により発行される本新株予約権付社債の全てがそれぞれの転換価額で転換されることにより交付される当社株式の総数が4,700,000株を上回らないように払込金額の減少または本新株予約権付社債の発行を行わない旨を定めております。これらの条件により、本プログラムによって生じる希薄化の影響を限定するとともに、当社の株価が上昇傾向にある時は最大675,000,000円の資金調達を実現しながらも本第三者割当による希薄化を抑制することが出来ます。

(1) 発行新株式数 / 新株式発行後の発行済株式総数 (小数第3位以下切り捨て)

本調達のリットについて

その他の資金調達方法についても検討の上、本調達のリットが大きいと判断し契約の締結に至りました

	本調達のリット	その他の資金調達方法の検討
① 蓋然性の高い資金調達	プログラム設定時点において一連の複数回の発行条件の算式を決定した上で締結しておりますので、 複数回の新株予約権付社債の発行を個別に行う場合と比較して資金調達の蓋然性は高い と考えられます。	行使が投資家の判断に委ねられる新株予約権の発行や、市場環境や当社の状況に影響を受ける公募増資による株式の発行については必要な資金を調達できない可能性を踏まえ除外いたしました。
② 即時の希薄化の軽減	潜在株式数の総数が原則として4,700,000株を上限としていること及び3回に分けて発行することによって、 希薄化による市場への影響を限定することが出来ている と考えられます。	公募増資による株式の発行は一度に資金調達が可能となるものの、市場への影響が大きくなると考えられます。
③ 過度な株価インパクトの制限	本新株予約権付社債の転換価額は固定されておりますので、 転換価額を下回って株価が推移した場合には原則株式への転換が行われません。 したがって、株価インパクトは限定されていると考えられます。	転換価額修正型条項のついた調達の場合、下限価額を下回るまでは市場に与える影響が継続する可能性があると考えられるため、除外いたしました。
④ 需給悪化懸念のコントロール	割当予定先であるCantor Fitzgerald Europeは 原則Athos Asia Event Driven Master Fundに対して売却していく意向を表明する予定 となっており、当社として適切なコミュニケーションに取り組んでまいります。	
⑤ 資本政策の柔軟性の確保	将来的に本新株予約権付社債の転換による資本増強の必要性がなくなった場合、又はより有利な条件での資金調達方法が確保できた場合等には、当社は、当社の裁量により、 残存する本新株予約権付社債を額面金額と同額で取得することが出来ます。	借入による資金調達に関しては、創薬事業の性質上融資判断が難しい中でリスクに見合う物理的な担保が不足しており、借入は難しいと判断いたしました。
⑥ 長期的かつ安定的な資金確保	本プログラムでは割当予定先の選択による本新株予約権付社債の強制償還条項を定める予定はありません。本新株予約権付社債が転換されない場合においても、 当社は本新株予約権付社債の満期まで期限の利益を享受できる設計 となっております。	

割当先及び売却予定先について

割当予定先であるCantor Fitzgerald Europeは原則として2024年5月及び2024年10月に当社の第三者割当増資の割当先であったAthos Asia Event Driven Master Fundに対して売却していく意向を表明する予定となっております



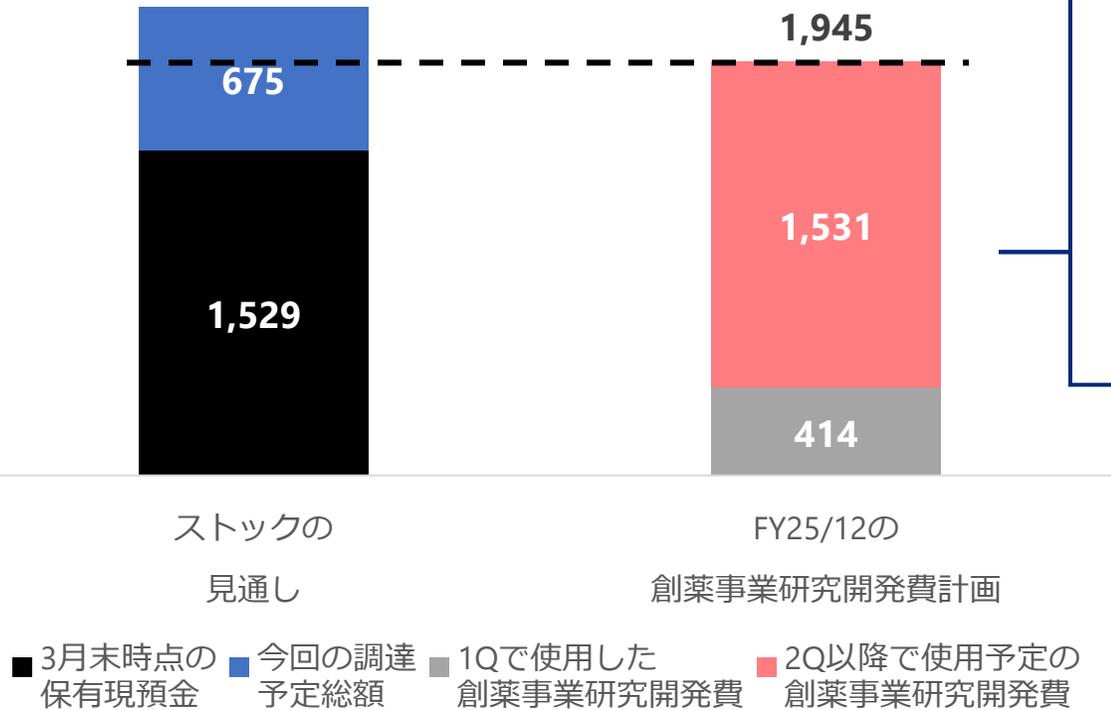
Athos Capitalについて

投資家名	Athos Capital Limitedの運用するファンドであるAthos Asia Event Driven Master Fundを通じて購入予定
設立	2011年10月
所在地	香港
ライセンス	香港SFCのType9ライセンス（投資運用業）
資金	米国・カナダ・欧州の年金や大学基金、米国の年金や大学基金を預かるファンドオブファンズ、本邦金融機関等が主な資金源
投資活動	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 欧米、日本含むアジアの主要市場に投資 ✓ ファundamentals分析と市場分析の両輪を基礎に、高いリスク許容力を有し、日本含め世界中の主要市場にて多様な投資実績あり ✓ バイオヘルスケア企業へ一定の知見を有し、多数の投資実績を持つ
日本における投資実績	サンバイオ (4592)、ヘリオス (4593) など

調達背景及び資金使途

今回の調達により、2025年12月期の研究開発費について手元資金で賄える体制となったと考えております
 調達資金はポテンシャルの大きな自社パイプライン2薬の臨床試験関連費用等に充当予定です

今期の創薬事業研究開発費及びBS状況



今回の調達により導出済パイプラインの
 マイルストーン収入等がなくとも対応可能となります

docirbrutinibの臨床試験関連費用

- ✓ 2025年12月期下期～2026年初旬に想定しております
 フェーズ1b臨床試験関連費用に充当予定です。
- ✓ docirbrutinibに関しては、既存のBTK阻害薬市場が既に約1.5兆円と大きな市場を形成していることに加えて、現在までのデータから既存薬との差別化が示唆されていることから、ブロックバスターのポテンシャルを有していると考えており、自社で臨床試験を進めることで、当社の企業価値を高めることにつながると考えております。

monzosertibの臨床試験関連費用

- ✓ 2025年12月期下期～2026年初旬に想定しております
 フェーズ1臨床試験関連費用に充当予定です。
- ✓ monzosertibの対象疾患として想定している血液がんに関し
 2023年におけるAML (急性骨髄性白血病) 治療薬の市場規模は5,000億円を超えております。今後も継続的な拡大が予測され、自社で臨床試験を進めることで、当社の企業価値を高めることにつながると考えております。



補足資料

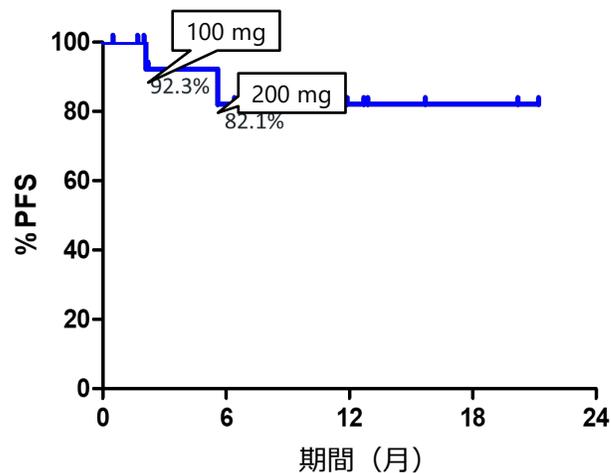


docirbrutinib : 無増悪生存期間 (PFS) 及び奏功期間 (DoR)

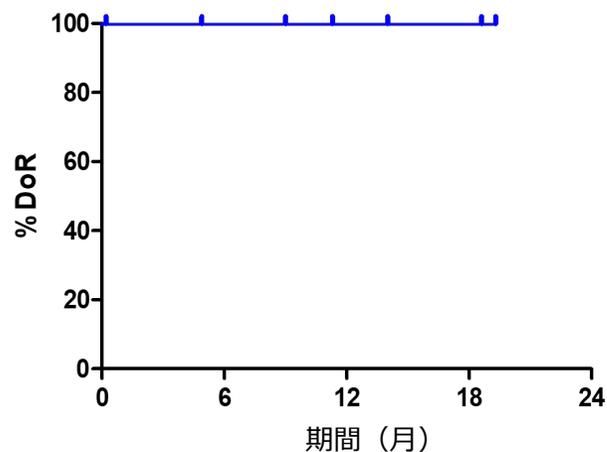
EHA2025ポスター発表より抜粋・改変 EHA2025 : 欧州血液学会 (European Hematology Association 2025) ・ 2025年6月12日~15日開催

◆ CLL患者のPFS及びDoR

● PFS (16名)



● DoR (7名, PR/PR-Lを含む)



■ 追跡期間の中央値6.7か月の時点で、PFSの中央値は未到達

🕒 docirbrutinibの治療効果が長期にわたり持続しています

- ✓ PDにより投与を中止したのは、低用量群 (100, 200 mg BID) の患者2名のみ
- ✓ 300mg以上では投与が継続中 (12カ月、18カ月時点のPFS率 82.1%)

■ PR/PR-Lを達成したCLL患者は持続的な奏効を示しています

- ✓ 現時点で、レスポンスした患者は全員増悪することなく継続投与中
- ✓ 3名のCLL患者は12カ月を超える奏効期間

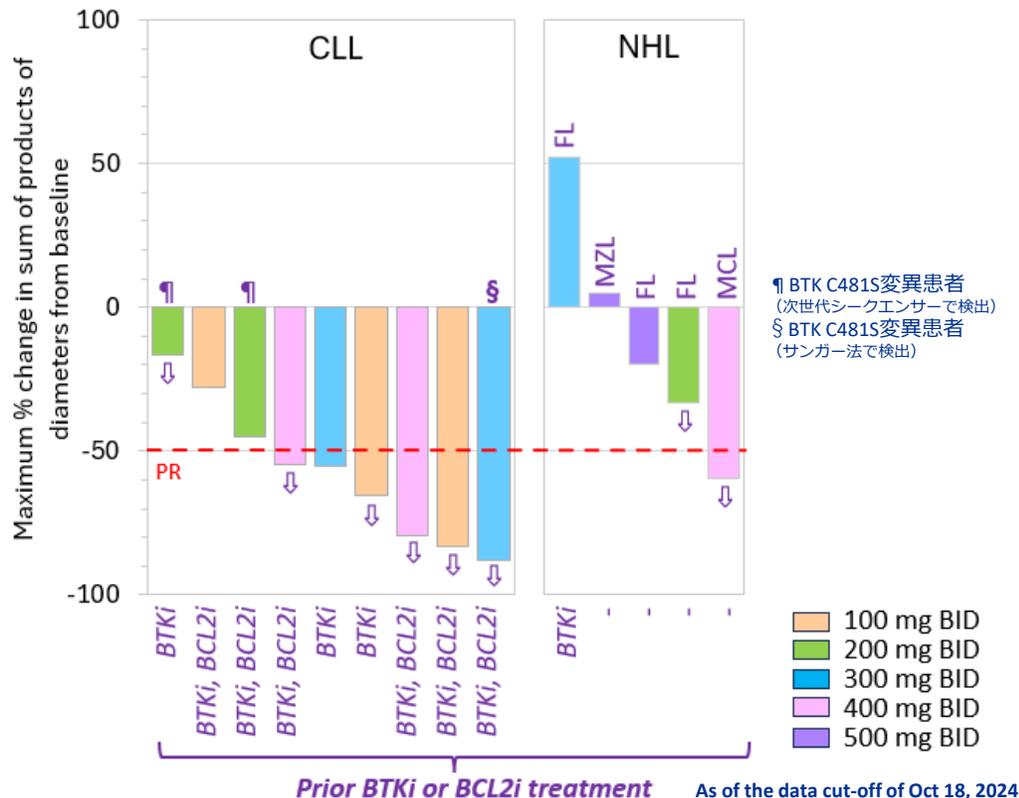


これらの結果は、docirbrutinibは副作用や薬剤耐性変異を起こしにくいため、長期にわたり治療の継続が可能であることを示唆します



フェーズ1b試験 初期結果 (1)

腫瘍縮小効果（リンパ節の大きさ）



CLL：慢性リンパ性白血病 NHL：非ホジキンリンパ腫
 FL：濾胞性リンパ腫 MCL：マンテル細胞リンパ腫 MZL：辺縁帯リンパ腫
 BTKi：BTK阻害剤 BCL2i：BCL2阻害剤
 BID：1日2回

ASH2024ポスター発表より抜粋

ASH2024：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

docirbrutinib (AS-1763) のリンパ節縮小効果

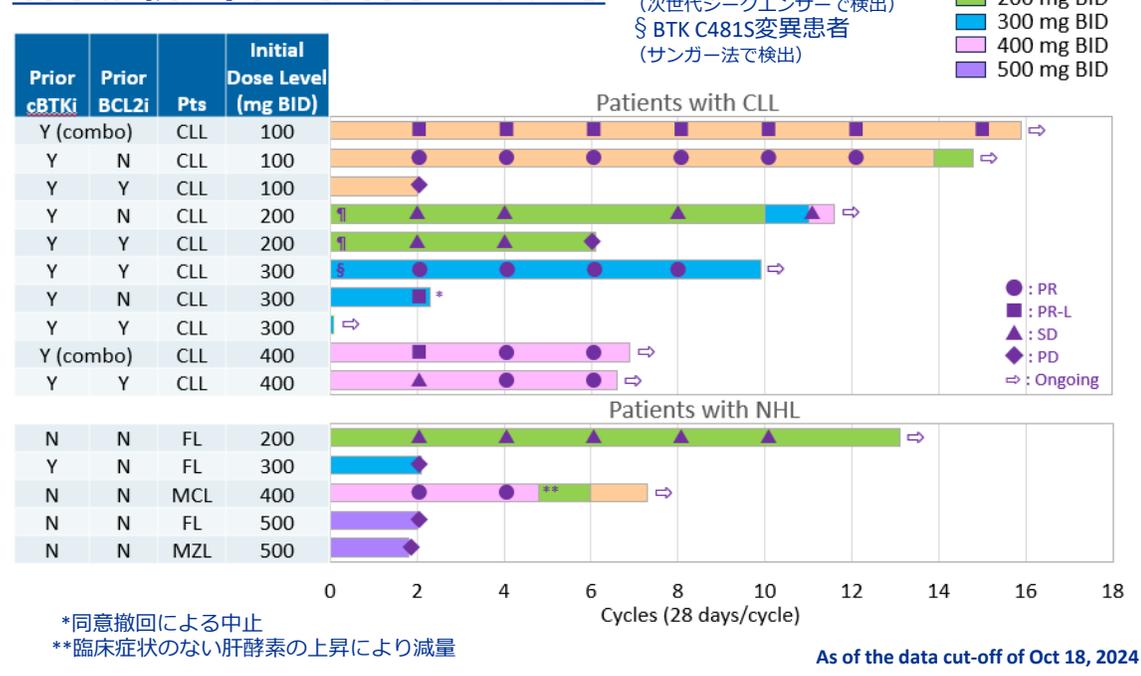
CLL：すべての患者でリンパ節の縮小が認められました
 9名中6名（67%）で50%以上の縮小が認められ、PR（partial response）の評価となりました
 また、目標とする有効血中薬物濃度を維持した300mg BID以上においては、4名中4名（100%）でPRの評価となりました

NHL：5名中3名の患者でリンパ節の縮小が認められました。そのうち、MCL患者1名で50%以上の縮小が認められPRとなりました

これらの結果は、docirbrutinib (AS-1763) のリンパ腫への高い有効性を示しています

フェーズ1b試験 初期結果 (2)

治療継続期間及び治療への反応



- 棒グラフの長さは治療期間を示しています
- 棒グラフの色は投与量を示しており、途中で色が変わっているものは、投与量が変わったことを示しています
- ⇨ は治療が継続中であることを示しています
- PR (部分奏功) は、リンパ節が50%以上縮小し、リンパ球数の減少など他のパラメーターもPRの基準を満たしていることを示しています
- PR-L (リンパ球増多を伴う部分奏功) は、リンパ節が50%以上縮小していますが、血中リンパ球数の減少が基準を満たしていないことを示しています
- SD (安定) は、病勢が安定していることを示しています
- PD (進行) は、病勢が進行したことを示しています

CLL：慢性リンパ性白血病 NHL：非ホジキンリンパ腫 FL：濾胞性リンパ腫 MCL：マンツル細胞リンパ腫
 MZL：辺縁帯リンパ腫 cBTKi：共有結合型BTK阻害剤 BCL2i：BCL2阻害剤 BID：1日2回

ASH2024ポスター発表より抜粋

ASH2024：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

docirbrutinib (AS-1763) のリンパ腫に対する効果

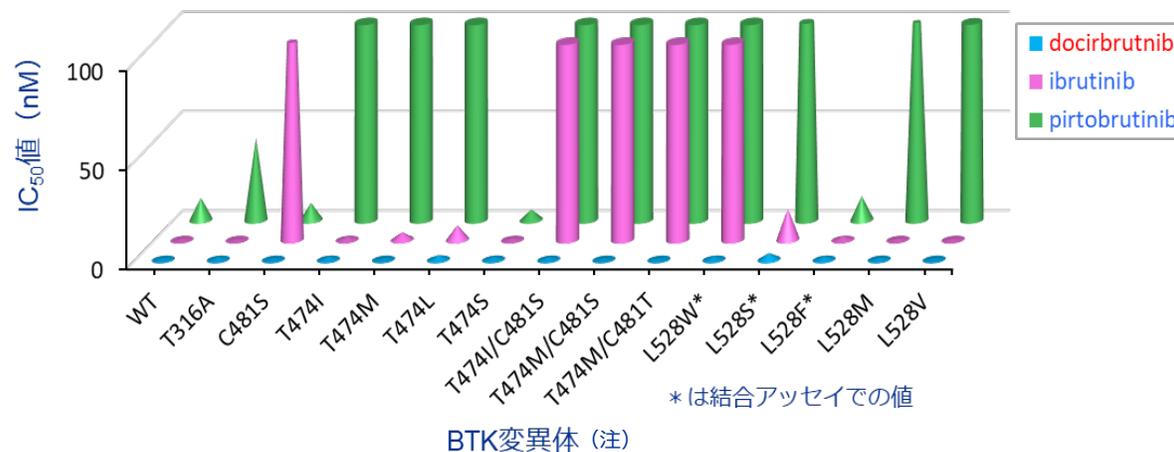
- 100-500mg、1日2回 (BID) 投与で投与中止に至る毒性は認められていません。また、心房細動や血圧上昇などの副作用も認められていません
- グレード3以上の副作用は、好中球減少 (BTK阻害剤によく観察される副作用) (2名、13%) 及び臨床症状のない肝酵素の上昇 (1名、7%) が認められたのみで、高い安全性が示されました
- CLL患者では、共有結合型BTK阻害剤やBCL2阻害剤が無効であった患者9名中6名 (67%) がPR/PR-Lを達成し、更に、目標とする有効血中濃度を維持した300mg BID以上の投与では4名中4名 (100%) がPR/PR-Lを達成しました
- 以上の標準治療が無効または不耐であった患者に対する初期的な臨床試験データは、docirbrutinib (AS-1763) の有効性と良好な安全性プロファイルを示しています**

非臨床研究

ASH2024ポスター発表より抜粋

ASH2024 : 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

BTK変異体に対するBTK阻害薬の阻害濃度(IC50)



(注) BTK阻害剤の投与によるBTKの変異について

ibrutinib等の共有結合型BTK阻害剤の投与を継続すると、BTKの481番目のアミノ酸がCからSに代わる変異(C481S)が生じ、薬剤耐性*になることが知られています
また、pirtobrutinibの投与においては、474番目、528番目のアミノ酸の変異による薬剤耐性*化が報告されています

組換えタンパク質 (BTK変異体) を用いた実験結果

左記3次元棒グラフでは、棒グラフが長い程、BTKの阻害効果が弱いことを示しています

- ibrutinibやpirtobrutinibは、多くの耐性変異BTKに対して弱い阻害効果しか示しませんでした
- docirbrutinib (AS-1763) は、試験したすべての
- 変異BTKに対して強い阻害効果を示しました

docirbrutinib (AS-1763) は、既存BTK阻害剤に対して薬剤耐性*となった患者に対しても効果が期待されます

薬剤耐性 : 治療中に薬剤が効かなくなる状態をいい、分子標的薬においては、一つのメカニズムとして、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)が生じることが知られている

Safety Profile

フェーズ1b試験 初期結果
ASH2024発表データ

Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)	All Doses and Pts (n=15)			
	Any		Treatment-related	
	Any Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
≥15%				
Dizziness	9 (60%)	0	2 (13%)	0
Headache	6 (40%)	0	1 (7%)	0
Nausea	5 (33%)	0	2 (13%)	0
Neutrophil count decreased	5 (33%)	2 (13%)	4 (27%)	2 (13%)
Blood creatinine increased	4 (27%)	0	0	0
Fatigue	4 (27%)	0	1 (7%)	0
Abdominal pain	3 (20%)	0	0	0
Anemia	3 (20%)	0	1 (7%)	0
Constipation	3 (20%)	0	1 (7%)	0
Cough	3 (20%)	0	0	0
Fever	3 (20%)	0	0	0
Myalgia	3 (20%)	0	0	0
TEAEs of Special Interest				
Bruising ^a	2 (13%)	0	1 (7%)	0
Hemorrhage ^b	1 (7%)	0	1 (7%)	0

docirbrutinibは、少数の患者様を対象とした初期試験では、Grade3以上の副作用が少ないことが示唆された。今後拡大パートで症例数を増やし、安全性が高いことを証明していく予定

参考データ : ibrutinibおよびzanubrutinibのsafety Profile

Table 2. Adverse Events that Occurred during Treatment (Safety Population).*

Event	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
	<i>number of patients (percent)</i>	
≥1 adverse event	318 (98.1)	321 (99.1)
Grade ≥3 adverse events	218 (67.3)	228 (70.4)
Grade ≥3 adverse events reported in >2% of the patients in either trial group		
Neutropenia	52 (16.0)	45 (13.9)
Hypertension	48 (14.8)	36 (11.1)
Covid-19–related pneumonia	23 (7.1)	13 (4.0)
Covid-19	22 (6.8)	16 (4.9)
Pneumonia	19 (5.9)	26 (8.0)
Decreased neutrophil count	17 (5.2)	14 (4.3)
Syncope	9 (2.8)	4 (1.2)
Thrombocytopenia	9 (2.8)	12 (3.7)
Anemia	7 (2.2)	8 (2.5)
Atrial fibrillation	6 (1.9)	12 (3.7)
Increased blood pressure	4 (1.2)	10 (3.1)
Serious adverse events		
All serious adverse events	136 (42.0)	162 (50.0)
Events leading to dose reduction	40 (12.3)	55 (17.0)
Events leading to dose interruption	162 (50.0)	184 (56.8)
Events leading to treatment discontinuation	50 (15.4)	72 (22.2)
Events leading to death	33 (10.2)	36 (11.1)

* The safety population consisted of all the patients who received at least one dose of a trial drug. Shown are all adverse events with an onset from the time of the first dose of trial drug up to 30 days after the last dose of trial drug or to the day before initiation of a new therapy for chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, whichever occurred first. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

J.R. Brown et al., N ENGL J MED 388;4 Jan 26, 2023

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	作用機作	変異体に対する効果	G3以上の副作用	開発会社	開発段階
pirtobrutinib (LOXO-305)	非共有結合型 BTK阻害剤	T474I,L528w等の変異に無効	比較的少ない	Lilly (Loxo)	承認/P3
nemtabrutinib (ARQ 531)	非共有結合型 BTK阻害剤	ある程度有効	有り	Merck (ArQule)	P3
NX-5948	BTK分解剤	各種変異体に有効	比較的少ない	Nurix	P1
BGB-16673	BTK分解剤	各種変異体に有効	有り	BeiGene	P3
docirbrutinib (AS-1763)	非共有結合型 BTK阻害剤	各種変異体に有効	前ページ参照	Carna	P1

docirbrutinibは、前臨床試験で各種BTK変異体の活性を阻害することが示されている。今後、拡大パートで、変異を有する患者様への有効性、副作用が少ないことを証明し、他剤との差別化を図っていく。

薬剤耐性 : 治療中に薬剤が効かなくなる状態をいい、分子標的薬においては、一つのメカニズムとして、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)が生じることが知られている

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

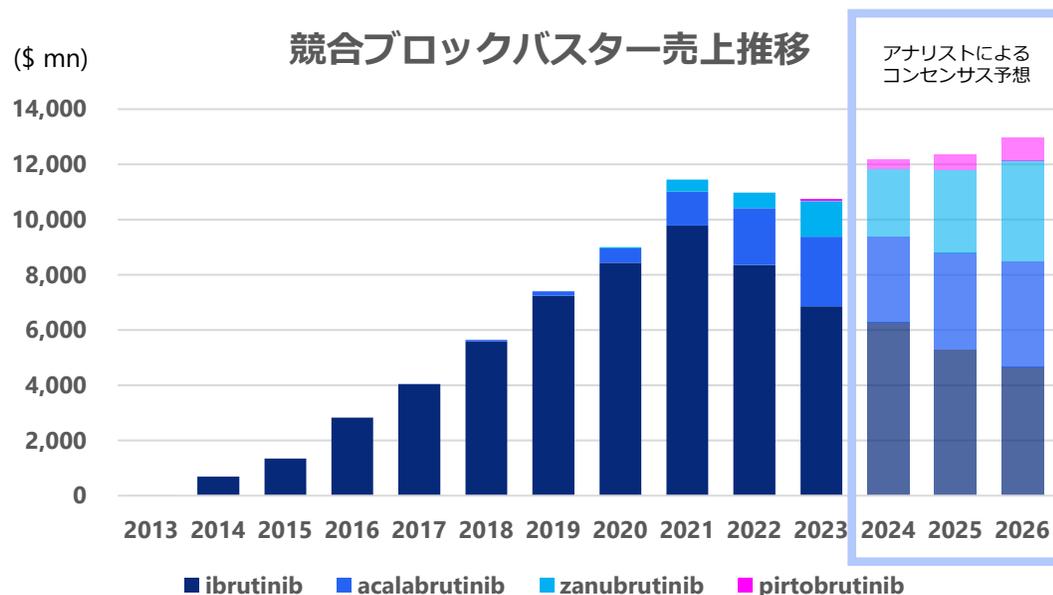


安全性の高い薬剤プロファイルを示していることから、患者にとって有効な選択肢となり得ることを示唆



現在, BTK阻害剤として、
ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib、 pirtobrutinibが使用されており
市場規模は1.5兆円を超えている

- 副作用が軽減されたacalabrutinib、zanubrutinib、pirtobrutinibが、ibrutinibから市場を奪っている
- ibrutinib、acalabrutinib、zanubrutinib、pirtobrutinibが効かなくなる薬剤耐性*変異型BTKが出現しており、対応が求められている



Source: Clarivate

docirbrutinibの戦略

- 高い安全性を武器に、不耐*患者を獲得していく
- 幅広い変異型BTKに対する効果を武器に、既存薬が効かなくなった患者を獲得していく

*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： 治療中に薬剤が効かなくなる状態をいい、分子標的薬においては、一つのメカニズムとして、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）が生じることが知られている

がん種

CLL：慢性リンパ性白血病、SLL：小リンパ球性リンパ腫、NHL：非ホジキンリンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、WM：ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、MZL：辺縁帯リンパ腫

用語	簡単な説明*
CR (Complete Response, 完全奏効)	リンパ節を含む全身のがんの兆候が消えていることを示しています**
PR (Partial Response, 部分奏効)	リンパ節が50%以上縮小し、リンパ球数の減少など他のパラメーターもPRの基準を満たしていることを示しています**
PR-L (PR-Lymphocytosis, リンパ球増多を伴う部分奏効)	リンパ節が50%以上縮小していますが、血中リンパ球数の減少が基準を満たしていないことを示しています
MR (Minor Response, 小奏効)	WM患者において、血清IgM値が25%以上50%未満に低下したことを示しています
SD (Stable Disease, 安定)	病勢が安定していることを示しています
PD (Progressive Disease, 進行)	病勢が進行したことを示しています
PFS (Progression-Free Survival, 無増悪生存期間)	治療開始から、がんが進行せずに病勢が安定した状態の期間です
DoR (Duration of Response, 奏効期間)	奏効（PR/PR-L以上）が確認されてから、がんが進行するまでの期間です
PFS率	がんが進行せずに病勢が安定している患者の割合です
PFS中央値	半数の患者が、がんが進行せず病勢が安定している期間です
BID (bis in die)	1日2回
cBTKi (covalent BTK inhibitor)	共有結合型BTK阻害剤
BCL2i (BCL2 inhibitor)	BCL2阻害剤

*治療効果判定の具体的な基準につきましては、各疾患の治療効果判定基準を参照願います

**WM患者においては、主に血清IgM値を治療効果判定の基準に用います



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