

|| 企業調査レポート ||

## カルナバイオサイエンス

4572 東証 JASDAQ グロース

[企業情報はこちら >>>](#)

2018年3月9日(金)

執筆：客員アナリスト

佐藤 譲

FISCO Ltd. Analyst **Yuzuru Sato**



FISCO Ltd.

<http://www.fisco.co.jp>

## 目次

■ 要約	01
1. 2つの BTK 阻害剤が前臨床試験へステージアップ	01
2. 2017年12月期の業績概要	01
3. 2018年12月期の業績見通し	01
4. 臨床試験費用は新株予約権の行使や借入金で調達	02
■ 会社概要	03
1. 会社沿革	03
2. キナーゼ阻害薬の特徴	04
3. 創薬研究プロセス	05
4. 事業内容	05
■ 前臨床試験に進んだ BTK 阻害剤	07
1. AS-871	07
2. CB-1763	08
■ 業績動向	11
1. 2017年12月期の業績概要	11
2. 事業セグメント別動向	11
3. 財務状況と経営指標	13
■ 今後の見通し	15
1. 2018年12月期の業績見通し	15
2. その他の開発パイプラインの状況	16
■ 株主還元策	18

## ■ 要約

### BTK 阻害剤 2 品目で 2019 年前半の IND（臨床試験届け）申請目指す

カルナバイオサイエンス <4572> は、細胞内のシグナル伝達物質であるキナーゼの働きに着目した創薬及び創薬支援事業を行うバイオベンチャーである。創薬事業では主になん領域やアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患を対象としたキナーゼ阻害薬の研究開発を行っている。2016 年 5 月に、抗がん剤治療薬候補となる CDC7 キナーゼ阻害薬を、北米のバイオベンチャーである Sierra Oncology, Inc. (旧 ProNAi Therapeutics, Inc. 以下、シエラ) へ導出、グローバルライセンス契約を締結している。

#### 1. 2 つの BTK 阻害剤が前臨床試験へステージアップ

2017 年 12 月期のトピックスとして、同社のパイプラインのうち 2 つの非共有結合型 BTK 阻害剤が前臨床試験段階にステージアップしたことが挙げられる。1 つ目は、リウマチ等の免疫炎症疾患を対象に開発を進めている「AS-871」で、欧州にて前臨床試験を開始しており、2019 年前半の IND（臨床試験開始届け）申請に向け準備を進めている。高いキナーゼ選択性を持ち副作用リスクが低いのが特長となっている。リウマチ治療薬は抗体医薬でアダリムマブがあるほか、低分子化合物でもトファシチニブ（JAK 阻害薬）が販売されており、市場規模は 2 兆円規模と大きい。ただ、既存薬に関しては薬価や副作用など短所もあるため、より安全で薬効の高い治療薬の開発が望まれており、「AS-871」の開発が順調に進めば導出が期待される。2 つ目は、血液がんを対象に開発を進めている「CB-1763」になる。こちらも欧州で前臨床試験を開始しており、2019 年前半の IND 申請に向け準備を進めている。特長は、高いキナーゼ選択性を持ち副作用リスクが低いことに加えて、BTK 阻害薬の先発品であるイブルチニブに耐性が生じた患者に対しても効果が期待できる点にあり、次世代型 BTK 阻害薬として今後注目される。イブルチニブは 2016 年度の全世界の売上高で 2,400 億円を超える規模となっている。両開発品目ともブロックバスター候補と成り得るだけに、今後の開発動向が注目される。

#### 2. 2017 年 12 月期の業績概要

2017 年 12 月期の連結業績は、売上高が前期比 19.0% 減の 657 百万円、営業損失が 699 百万円（前期は 423 百万円の損失）となった。創薬事業において前期に計上した契約一時金 98 百万円がなくなったほか、創薬支援事業も国内売上の減少が響いて前期比 7.7% 減収となった。費用面では主に AS-871 の前臨床試験を開始したことに伴い研究開発費が前期比 157 百万円増加し、営業損失の拡大要因となった。

#### 3. 2018 年 12 月期の業績見通し

2018 年 12 月期の売上高は前期比 81.1% 増の 1,190 百万円、営業損失は 679 百万円となる見通し。創薬支援事業については米国向けの売上増により前期比 14.2% 増収を見込んでいる。また、今期はシエラに導出した CDC7 キナーゼ阻害薬の臨床試験入りに伴うマイルストーン収入 440 百万円が見込まれている。増収にもかかわらず営業損失の水準が前期並みにとどまるのは、前臨床試験入りした 2 つの BTK 阻害剤について 2019 年上期の IND 申請に向けた GLP 基準に基づく前臨床試験などの研究開発に先行投資を実施するための。研究開発費としては前期比 343 百万円増加の 1,014 百万円を見込んでいる。

## 要約

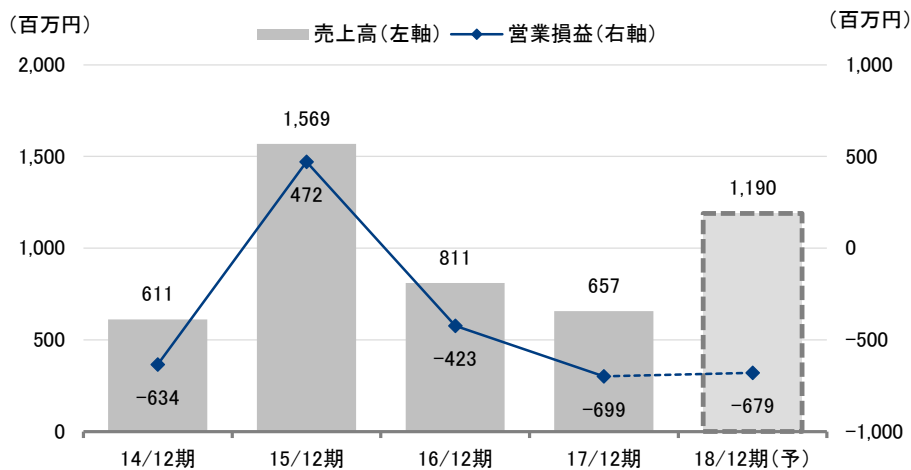
## 4. 臨床試験費用は新株予約権の行使や借入金で調達

同社では開発パイプラインについて、前期第2相臨床試験まで自社で開発を行い、市場価値を高めた上で製薬企業に導出する方針を示している。もちろん、開発品の価値が評価されてその前段階で導出する可能性もあるが、当面は臨床試験に向けた開発費用などにより年間で10億円規模の研究開発投資が続くものと予想される。創薬支援事業については年間で1～2億円程度の利益を稼ぐと見られるが、導出に伴う契約一時金やマイルストーン収入が発生しなければ、営業損失が続く可能性が高い。このため、同社では2017年7月に第三者割当の新株予約権を発行し、予約権の行使によって資金調達を進めていく方針とした。すべて行使されれば23億円程度の調達(株式の希薄化率は15.0%)が可能となる(2018年1月末で287百万円を調達)。また、2018年1月には銀行から300百万円の借入を実施している。2017年12月末時点の現預金は1,856百万円となっており、当面の事業活動資金はこれらで賄っていく方針だ。

## Key Points

- ・キナーゼの働きに着目した創薬事業と創薬支援事業を手掛ける
- ・リウマチや血液がんを対象疾患としたBTK阻害剤の開発が前進する
- ・2018年12月期は前臨床試験の加速および自社臨床試験実施の体制を構築するための先行投資を実施

## 業績推移



出所：決算短信よりフィスコ作成

## ■ 会社概要

### キナーゼの働きに着目した創薬事業と創薬支援事業を手掛ける

#### 1. 会社沿革

同社は、2003年4月にオランダの大手製薬企業であった Organon N. V. の日本法人である日本オルガノン（株）の医薬研究所からスピノフシ、キナーゼに特化した創薬支援事業及び創薬事業の展開を目的として、兵庫県神戸市に設立された。

2003年10月に神戸国際ビジネスセンター（KIBC）内に本社事務所及びラボを開設、2004年には神戸バイオメディカル創造センターに動物実験用のラボを開設し、動物実験を開始した。2008年3月には株式を JASDAQ NEO 市場（現 JASDAQ グロース）に上場し、翌月には米国に初の海外拠点となる販売子会社 CarnaBio USA, Inc. を設立した。2010年より本格的に創薬研究に注力し、2015年6月には同社として初となる医薬品候補化合物のライセンス契約を、米ジョンソン・エンド・ジョンソン（J&J）の医療用医薬品部門の1つである Janssen Biotech, Inc.（以下、ヤンセン）と締結したが、2016年8月にヤンセンにおける戦略上の理由により契約を終了している。また、2016年2月には米国サウスサンフランシスコにある J&J イノベーションのインキュベーションラボ内に、研究拠点「カルナバイオ C-Lab」を開設した。同拠点はバイオテック研究の集積地となっており、多くのバイオベンチャーの研究者とのネットワークを構築し、最先端の技術や情報なども得られるといったメリットがある。2017年1月から開始した EpiBiome 社との共同研究もこの成果の一つである。さらに、2016年5月にはシエラと CDC7 キナーゼ阻害薬の全世界での独占的ライセンス契約を締結している。

#### 会社沿革

年月	主な沿革
2003年 4月	日本オルガノン（株）をスピノフシ、兵庫県神戸市にキナーゼに特化した創薬支援事業及び創薬事業の展開を目的として設立
2003年10月	神戸国際ビジネスセンターにて業務開始
2004年 8月	神戸バイオメディカル創造センターに研究室を新規開設し、動物実験を開始
2005年10月	神戸健康産業開発センターに化学実験施設を新規開設
2008年 3月	ジャスダック証券取引所 NEO に株式を上場（現 JASDAQ グロース）
2008年 4月	CarnaBio USA, Inc. を米国に設立
2008年12月	神戸バイオメディカル創造センターに本社及び研究所を移転集約
2013年10月	（株）ProbeX を簡易株式交換により完全子会社化
2015年 6月	同社が創出した BTK キナーゼ阻害薬の全世界での独占的ライセンス契約を米 Janssen Biotech, Inc. と締結（2016年8月契約終了）
2016年 2月	米国での研究拠点「カルナバイオ C-Lab」を開設
2016年 5月	CDC7 キナーゼ阻害薬の全世界での独占的ライセンス契約を米 Sierra Oncology, Inc. と締結

出所：会社資料よりフィスコ作成

## キナーゼ阻害薬は経口薬で副作用の少ない治療薬の開発が可能

### 2. キナーゼ阻害薬の特徴

従来の抗がん剤は治療効果がある反面、重篤な副作用を引き起こすなど、患者にとって肉体的・精神的負担が大きいというマイナス面があった。これに対してキナーゼ阻害薬に代表される分子標的治療薬※は、体内において異常を来している特定の分子の働きを選択的に阻害することから、従来の治療薬と比較して治療効果が高く、副作用が少ないといった長所を持っている。キナーゼ阻害薬が初めて製造販売承認されたのは、慢性骨髄性白血病を適応疾患としたイマチニブ（商品名：グリバック、製造販売元：ノバルティス <NVS>）で、2001年に米FDAに承認された。その後も、30種類以上のキナーゼ阻害薬が各種がん治療薬として承認されているが、2012年には関節リウマチ治療薬としてトファシチニブ（商品名：ゼルヤンツ、製造販売元：ファイザー <PFE>）が承認されるなど、適応疾患も広がりを見せており、現在は代表的な分子標的治療薬の1つとして、世界の大手製薬企業や研究機関などで研究開発が活発に進められている。

※ 分子標的治療薬とは、病気の原因となる特定の分子に対して、その分子の機能を抑制することで治療効果を得る薬剤を指す。

なかでも、BTK 阻害薬として 2013 年に初めて承認されたイブルチニブ（商品名：イムブルピカ、製造販売元：ヤンセンファーマ（株））は血液がんでの治療効果が高く、売上規模がピーク時で 8,000 億円が見込まれるなど大きな成功を収めていることから、BTK 阻害薬はライセンス市場においても非常に魅力的なターゲットとなっている。同社はこの BTK 阻害薬で、現在、2 品目の前臨床試験を進めている。

分子標的治療薬としては、キナーゼ阻害薬（低分子化合物）のほかに抗体医薬品（高分子化合物）も研究開発が盛んに行われている。抗体医薬品との違いについて見ると、抗体医薬品はバイオ医薬品であり、その作製には大掛かりな細胞培養設備が必要となるため薬価が極めて高く、また注射剤であることから通院による治療が必要で、患者の負担が比較的大きい。これに対して、キナーゼ阻害薬は低分子化合物であるため、化学合成による大量生産が可能で薬価を低く抑えることができるほか、経口薬であることから在宅で服用することが可能であり、患者の肉体的負担も軽いといった特長がある。

## スクリーニング・プロファイリングのノウハウと 高品質なキナーゼ作製技術が強み

### 3. 創薬研究プロセス

キナーゼ阻害薬の創薬研究では、まず創薬研究を行う対象疾患の標的となるキナーゼの特定から始まる。そして、この特定のキナーゼの働きを阻害する働きを持つヒット化合物を多数の化合物の中からスクリーニングして選り出す。このヒット化合物の中からさらに薬の候補となりそうな化合物を数種類選り出し、それらをもとにしてさらに類似化合物を合成し、選択性の向上や副作用の低減が進むよう分子構造の「最適化」を行っていく。例えば、標的 A というキナーゼが異常を来している場合であれば、A のみを阻害する化合物であることが副作用の少ない薬となる。違う種類のキナーゼを阻害してしまうと、他の正常な機能が働かなくなり、副作用となって身体の変化として現れるためだ。このように、開発する化合物がどのキナーゼの働きを抑制しているのか/しないのかを判定する試験を「プロファイリング」と呼んでいる。こうした研究プロセスを経て最適化された化合物の中から、前臨床試験へ進める医薬品候補化合物を見つけ出していく。

こうした一連のキナーゼ阻害薬の研究プロセスの中で重要となるのは、スクリーニング及びプロファイリングで用いられる化合物の評価システム（アッセイ系）にある。このアッセイ系において用いるキナーゼタンパク質の品質や測定システムの精度、また、結果の再現性が高くなければ、医薬品候補化合物を選り出すことが困難となり、研究開発効率も低下してしまうためだ。同社ではこうしたスクリーニングやプロファイリングのノウハウ及び高品質なキナーゼの作製技術を持っていることが、強みとなっている。

同社が保有するキナーゼの種類は、2017 年 12 月末時点で 367 種類 446 製品となり、キナーゼの品ぞろえでは世界トップクラスとなっている。ちなみに、ヒトの細胞内には 518 種類のキナーゼが存在すると言われているので約 7 割をカバーしていることになるが、残りの 3 割は体内での役割が明らかとなっていないものがほとんどで、薬の標的と成り得るキナーゼの品ぞろえは既に充実している。キナーゼの作製やスクリーニングサービスなどを行っている競合企業としては、米サーモフィッシュャーサイエンティフィックや独メルクミリポアなどがある。

## 創薬支援事業で創薬開発費用を稼ぎ、 ライセンスアウトで大きな果実を得るビジネスモデル

### 4. 事業内容

同社グループは同社と連結子会社 2 社（CarnaBio USA, Inc. 及び（株）ProbeX）で構成されており、事業セグメントとしては「創薬事業」及び「創薬支援事業」の 2 つに分けられている。キナーゼの作製技術やキナーゼ阻害薬を研究するに当たって必要となるプロファイリング・スクリーニングなどのキナーゼのアッセイ系のノウハウ並びに、キナーゼ阻害活性を有する独自の化合物ライブラリーを構築するノウハウなどが同社の基盤技術となっている。同社はこれらの創薬基盤技術を生かして創薬支援事業で安定した収益を獲得し、獲得資金を創薬の研究開発に投入し、ライセンスアウトを行うことによって大きな成長とリターンを目指すビジネスモデルとなっている。

## 会社概要

## (1) 創薬事業

創薬事業は、同社が有するキナーゼ阻害薬に関する創薬基盤技術がベースとなっている。高品質なキナーゼを製造する技術や高度なプロファイリング・スクリーニング技術によって、効率的に医薬品候補となる化合物を探索できることに加え、自社内に本格的な化学合成ラボを有していることから、随時化合物の最適化ができる点が、他社との差別化要因となっている。同社の創薬パイプラインは、そのすべてが自社単独ないしはアカデミアなどとの共同研究から生み出されたものとなっており、独自性が高い。これまでに創り出してきたキナーゼ阻害活性を有する独自の化合物ライブラリーを有しているだけでなく、in-vitro（試験管内）、in-vivo（動物モデル）の評価を行う人材・設備等も整っているが、事業の拡張に伴い2018年度において実験室のレイアウト変更を予定しているようだ。今後は自社で臨床試験を実施するための開発体制の構築に投資をしていく方針としている。

ビジネスモデルとしては、自社で臨床試験の前期第2相まで開発を進め、有望と思われる医薬品候補化合物のライセンスアウトを行い、導出対価として契約一時金やマイルストーン収入、上市後のロイヤルティ収入などを獲得するビジネスモデルとなる。従前は前臨床試験段階の化合物を製薬企業などに導出してきたが、今後は臨床試験によりヒトでの有効性や安全性を確認してから導出することで、開発パイプラインの導出価値の最大化を目指していく方針としている。

創薬研究のテーマとしては、アンメット・メディカル・ニーズが高く画期的な治療法が確立していない疾患を中心に選定しており、特にがんや免疫炎症疾患を重点領域としてファースト・イン・クラス<sup>※1</sup>とベスト・イン・クラス<sup>※2</sup>の両パイプラインの構築を進めている。また、年間1,000億円以上の売上規模を誇る医薬品を「ブロックバスター」と呼ぶが、同社の創薬パイプラインはブロックバスターに成り得る薬剤を創製することを目的として研究開発が行われている。

<sup>※1</sup> ある疾患に対する治療薬で、新規な標的や作用機序を持ち、従来の治療体系を大幅に変えるような独創的医薬品（画期的新薬）を指す。

<sup>※2</sup> ある疾患に対する治療薬のうち、新規の作用機序を有するわけではないが、既存の標的・作用機序に新たな価値を付与することで、他の既存薬に対して明確な優位性を持つ薬を指す。



## 会社概要

**(2) 創薬支援事業**

創薬支援事業とは、同社のキナーゼに関する創薬基盤技術をベースに、製薬企業や大学などの研究機関で実施される創薬研究を支援するための製品・サービスを販売・提供する事業となる。製品としては、キナーゼ阻害薬の研究で用いられるキナーゼタンパク質、キナーゼのアッセイキット<sup>※1</sup>を販売している。また、受託サービスとして製薬企業などが創り出した薬の素となる化合物のプロファイリング及びスクリーニングなどの実施や、顧客からの特注によるアッセイ開発、並びに同社及び同社の協力会社が開発したセルベースアッセイサービスの提供などを行っている。セルベースアッセイとは、キナーゼ阻害薬の研究が深化するなかで、より安価で迅速により高次である細胞レベルでの化合物評価をしたいという顧客ニーズに対応するサービスである。また子会社の ProbeX では、相補型スプリットルシフェラーゼアッセイ技術<sup>※2</sup>に基づく安定発現細胞株の研究開発及び提供を行っている。なお、同事業セグメントの売上高の大半は、キナーゼタンパク質の販売とスクリーニング・プロファイリング受託サービスで占められている。同受託サービスの主要顧客として、国内では小野薬品工業<4528>、海外では米 Gilead Sciences Inc. などが挙げられる。

<sup>※1</sup> アッセイとは測定試験の総称で、被験化合物が標的とするキナーゼの働きをどの程度抑えるのか、また抑えないのかを調べること（キナーゼ活性測定）を指し、調べるために必要なキナーゼや緩衝液などをキットにして販売している。

<sup>※2</sup> 相補型スプリットルシフェラーゼアッセイ技術とは、ルシフェラーゼ（ホタルなどの発光生物の体内に存在する酵素）の DNA 配列を適切な部位で2つに分断し、それぞれを細胞内に導入すると自然界には存在しないルシフェラーゼのタンパク質断片が細胞内に生成され、これらのタンパク質断片が細胞内で物理的に近づくと、分断されていても発光を回復する現象を活用したアッセイ技術を指す。

## ■ 前臨床試験に進んだ BTK 阻害剤

### リウマチや血液がんを対象疾患とした BTK 阻害剤の開発が前進

同社の開発パイプラインの中で、2017年は2つの非共有結合型 BTK 阻害剤（AS-871、CB-1763）が前臨床試験へとステージアップした。それぞれ2018年は臨床試験に向けた準備を進め、2019年前半にはIND申請を行いたい考えだ。いずれもブロックバスター候補となりうるだけに、今後の開発動向が注目される。非共有結合型とは薬剤の分子が BTK などの分子と結合した後、時間の経過とともに結合した薬剤の分子が離れるタイプのことを指す。イブランチニブのほか現在、開発が進んでいる他の BTK 阻害剤のほとんどは共有結合型で一度結合すると離れないタイプの薬剤であり、同社が非共有結合型 BTK 阻害剤の開発に成功すれば機能面で差別化できることになり、市場価値も上昇することが予想される。

#### 1. AS-871

AS-871は免疫炎症疾患（リウマチなど）を対象に開発を進めている。その特徴は非共有結合型であること、高いキナーゼ選択性を持ち副作用リスクが低いこと、関節炎マウスモデルで高い治療効果が得られており、難病にも指定されている全身性エリテマトーデス<sup>※</sup>モデルでも効果が確認されていること、などが挙げられる。

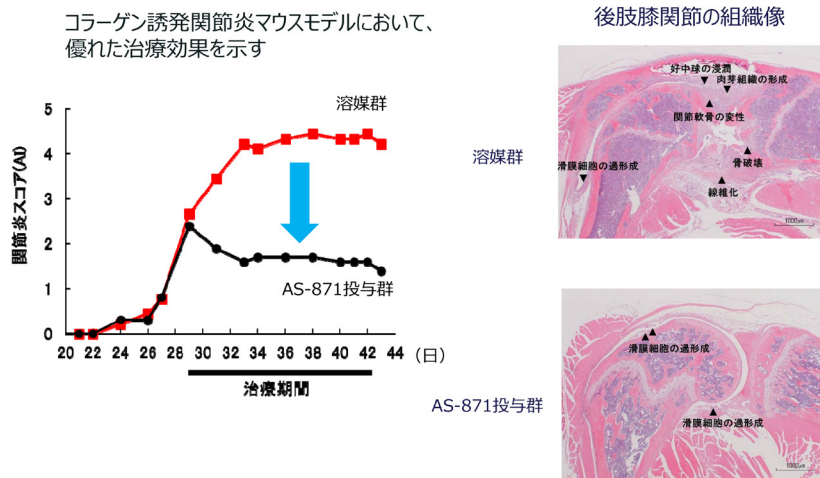
<sup>※</sup> なんらかの原因によって種々の自己抗体を産生し、それによる全身性の炎症性臓器障害を起こす疾患で、自己免疫疾患の中では最も難病とされている。

前臨床試験に進んだ BTK 阻害剤

同社が公表しているキナーゼ選択性プロファイルを見ると、イブルチニブが多くのキナーゼを阻害するのに対して、AS-871 は BTK 以外では 2 種類とわずかなキナーゼを阻害するにとどまっており、副作用リスクが圧倒的に低いことがわかる。副作用が強いイブルチニブは、リウマチ治療薬としては使用されていない。

また、関節炎マウスモデルを使った試験では、溶媒群が投与後も関節炎スコアが高水準を維持したままだったのに対して、AS-871 投与群は関節炎スコアが低下しており、溶媒群との比較においては半分以下の数値まで低減する結果が得られている。既存薬との比較データはないものの、試験を担当した CRO によれば、薬効は極めて高いとの評価を受けている。リウマチ用治療薬では、抗体医薬品でヒュミラなど数種類が、低分子治療薬ではトファシチニブ (JAK 阻害薬、製造販売元：ファイザー) が販売されている。抗体医薬品に関しては、薬価が高いことや、月に 1~2 回の注射投与となるため患者は通院する必要があり、患者負担が経済的・身体的に重たいのが課題となっている。一方、トファシチニブは薬効が高いものの副作用も強いため、現在はヒュミラなどの抗体医薬品が効かない患者にしか使用されていない。このため、副作用の少ない安全な低分子治療薬の開発が望まれている。リウマチなどの免疫炎症治療薬としては世界で約 2 兆円の市場規模があることから、AS-871 の開発に成功すればブロックバスターに育つ可能性がある。

非共有結合型 BTK 阻害剤 AS-871



同社では 2017 年 12 月期第 2 四半期より欧州で前臨床試験を開始しており、2018 年 12 月期は臨床試験に向けた GLP 毒性試験などを実施し、2019 年前半にも IND 申請を行う予定にしている。また、第 1 相臨床試験は米国で実施する可能性が高いと考えられる。導出先候補企業の多くが米国企業であり、市場も大きいためだ。

2. CB-1763

CB-1763 は血液がんを対象に開発を進めている。その特長は、非共有結合型であること、高いキナーゼ選択性があり副作用リスクが低いこと、イブルチニブ耐性 BTK (C481S 変異型 BTK) にも強い阻害活性を示すこと、リンパ腫モデルで強力な抗腫瘍効果が確認されていること、などが挙げられる。

前臨床試験に進んだ BTK 阻害剤

BTK 阻害剤ポートフォリオ

CB-1763

血液がんを対象に開発

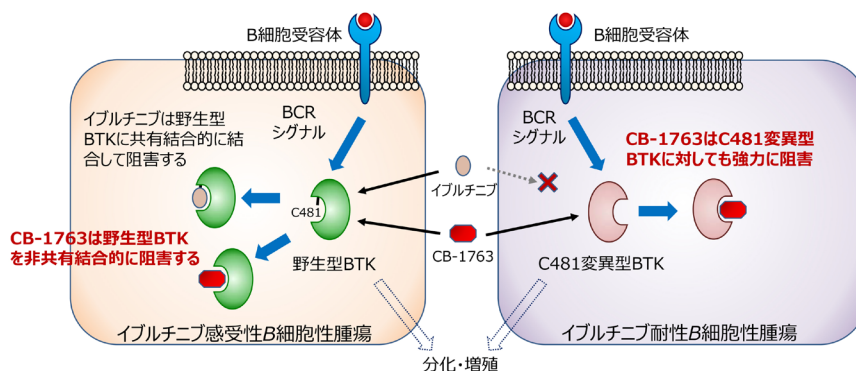
- 低分子BTK阻害剤
- 非共有結合型
- 高いキナーゼ選択性
- イブルチニブ耐性BTK(C481S変異体)にも強い阻害活性を示す
- リンパ腫モデルで強力な抗腫瘍効果
- 2019年上期のIND申請に向けて、前臨床試験の開始準備中
- 自己免疫疾患にも適用拡大可能

出所：決算説明資料より掲載

血液がん治療薬として、BTK 阻害薬ではイブルチニブが既に販売されているが、最近の臨床研究から、一部の患者ではイブルチニブを投与し続けると、BTK に変異が生じてイブルチニブ耐性となり、治療効果が低下するとの報告が成されている。イブルチニブは野生型 BTK に共有結合してその働きを阻害するが、何らかの原因により BTK が変異 (C481 変異型 BTK) し、イブルチニブ耐性がつくことで阻害作用が弱くなり、血液がん細胞が増殖するという。同社が開発する CB-1763 は非共有結合型で、野生型及び C481 変異 BTK のいずれに対しても強力な阻害作用があることが確認されている。また、キナーゼ選択性に関してイブルチニブと比較して影響を受けるキナーゼの種類が格段に少なく、副作用リスクも低いことが想定される。このように CB-1763 は既存薬と比較して複数の優位性を持つことから、次世代型 BTK 阻害薬として注目されている。

次世代型 BTK 阻害剤 CB-1763

CB-1763は、非共有結合型で、野生型およびC481変異BTKの両方を阻害するように設計された新規BTK阻害剤であり、次世代BTK阻害薬として高い効果が期待される

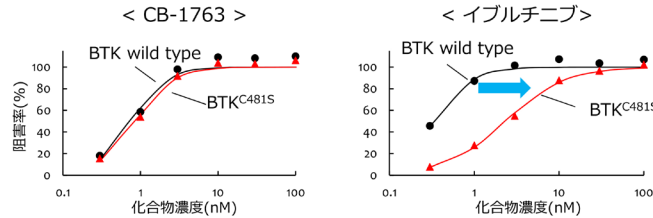


出所：決算説明資料より掲載

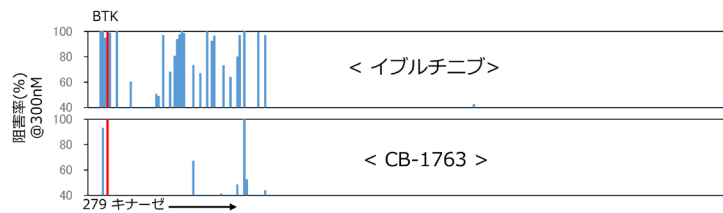
前臨床試験に進んだ BTK 阻害剤

CB-1763 は BTK 変異体を強力に阻害する

● BTK阻害活性



● キナーゼ選択性



出所：決算説明資料より掲載

血液がんの治療薬としては、抗体医薬品としてリツキシマブ（商品名：リツキサン、開発元：バイオジェン）があり、2016年の売上規模は約8,000億円、BTK阻害薬のイブルチニブで約2,400億円ある。CB-1763はイブルチニブ耐性BTKにも強い阻害作用があることから、開発に成功すればブロックバスターに育つ可能性は十分あると言える。

さらに、CB-1763はリウマチへの効果も確認できており、今後の疾患領域の拡大も期待される化合物である。

同社では2018年1月より欧州で前臨床試験を開始しており、2018年は医薬原体（化合物の決勝）を決定し、製造プロセスの確立及びKgスケールでの合成を実施し、2019年前半のIND申請を目指している。AS-871と同様、米国で臨床試験を行う可能性が高い。

なお、両品目とも前期第2相臨床試験の試験までは自社で開発を進め、市場価値を高めてから導出を目指す方針だが、条件に適う相手先が見つければそれを待たずに導出する可能性もある。

## 業績動向

### 2017年12月期は研究開発費の増加などにより営業損失がやや拡大

#### 1. 2017年12月期の業績概要

2017年12月期の連結業績は、売上高で前期比19.0%減の657百万円、営業損失で699百万円（前期は423百万円の損失）、経常損失で711百万円（同440百万円の損失）、親会社株主に帰属する当期純損失で737百万円（同289百万円の損失）となった。

#### 2017年12月期連結業績

(単位：百万円)

	16/12期	17/12期		前期比増減額
	実績	会社計画※	実績	
売上高	811	701	657	-154
売上総利益	557	-	435	-122
販管費	981	-	1,134	+152
(研究開発費)	513	-	670	+157
営業損益	-423	-727	-699	-275
経常損益	-440	-738	-711	-270
特別損益	151	-	-21	-173
親会社株主に帰属する当期純損益	-289	-766	-737	-447

注：会社計画は2017年11月修正値

出所：決算短信よりフィスコ作成

売上高は前期に創薬事業で計上した CDC7 キナーゼ阻害薬に関するライセンス契約一時金収入 98 百万円がなくなったことに加えて、創薬支援事業でも国内の売上減少が響いて減収となり、前期比で 154 百万円の減収となった。費用面では、BTK 阻害剤 2 品目の前臨床試験開始に向けた費用を中心に研究開発費が前期比 157 百万円増加し、この結果、営業損失は前期比で 275 百万円拡大した。また、前期は特別利益として投資有価証券売却益 177 百万円を計上したこともあり、親会社株主に帰属する当期純損失については前期比 447 百万円拡大している。

#### 2. 事業セグメント別動向

##### (1) 創薬事業

創薬事業では、期初計画で 2016 年にシエラに導出した CDC7 キナーゼ阻害薬※（シエラの開発番号：SRA141）の臨床試験開始に伴うマイルストーン収入（4 百万ドル）を予定していたが、臨床試験の開始が 2018 年にずれ込んだため売上計上はなかった。一方、営業損失は研究開発費の増加により前期の 616 百万円から 841 百万円に拡大した。

※ CDC7 キナーゼ阻害薬のメカニズムは、細胞分裂する際に重要な DNA 複製等の染色体サイクルにおいて、その制御に深く関与している CDC7 キナーゼを阻害することで、がん細胞におけるゲノムの不安定化を引き起こし、がん細胞を死滅させるというもの。正常細胞については影響を受けないため、副作用のリスクも低いと見られている。シエラでは、DDR (DNA damage response : DND 修復機構) に関与するキナーゼ阻害薬の開発にターゲットを絞って開発を進めている。

**カルナバイオサイエンス** | 2018年3月9日(金)  
 4572 東証JASDAQ グロース | <https://www.carnabio.com/japanese/ir/>

業績動向

CDC7 キナーゼ阻害薬は多くのがん腫で治療効果があると見られるが、シエラが本年2月27日に公表したSRA141の抗腫瘍活性の結果の内容によると、ラットを用いた血液がん(MV4-11)および大腸がん(colo-205)の担癌モデルにおいて、SRA141はその腫瘍増殖を強力に阻害し、血液がんのモデルでは一部のラットが完治し、さらに大腸がんのモデルでも半数以上で腫瘍の退縮が観察されたと報告された。この結果に基づき、シエラは2018年下半期のIND申請を予定しており、大腸がん患者を対象としたフェーズ1/2試験に進めていく予定である。大腸がんをフェーズ1/2の疾患領域とした背景には、シエラによる先行開発品(武田薬品工業<4502>:第2相臨床試験中、イーライリリー:第1相臨床試験中)の開発の状況を分析し、戦略的に開発方針を決定したもののと思われ、シエラはSRA141の開発を一時スローダウンしたが、このような判断を行なう上での戦略とも考えられる。シエラとの契約では、CDC7キナーゼ阻害薬プログラムの進捗に伴うマイルストーン収入総額が270百万ドルとなっており、上市後の売上高に対するロイヤリティ率は1クータ後半のパーセンテージと見られる。

なお、2017年12月期のトピックスとしては、第1四半期にEpiBiomeとの共同研究契約を締結している。第2四半期には日本のがん免疫療法研究の第一人者である慶應義塾大学医学部の河上裕(かわかみゆたか)教授と新たながん免疫療法の確立を目的とした共同研究契約を締結しており、がん免疫療法が注目されるなか、新しい免疫チェックポイントモジュレーター薬の開発を目指す。

## (2) 創薬支援事業

創薬支援事業の売上高は前期比7.7%減の657百万円、営業利益は同25.6%減の142百万円となった。売上高の内訳は、国内向けが前期比15.8%減の352百万円、北米向けが同5.4%増の210百万円、欧州向けが同9.2%減の65百万円、その他地域向けが同31.7%増の29百万円となった。国内向けについては、主力顧客である小野薬品工業向けの売上高が、研究開発費抑制の影響もあって前期の194百万円から144百万円に減少したことが減収要因となったが、他社向けの売上は堅調に推移した。また、北米向けは主にセルベースアッセイサービスの売上高が増加し、前期比で売上が伸びている。欧州向けについてはキナーゼタンパク質やプロファイリングサービスが好調だったものの、12月に計上予定だった案件が期ズレしたことにより減収となった。この影響がなければ欧州向けは横ばい水準であった。その他地域については、主に中国、韓国向けが伸長した。規模的にはまだ小さいものの、中国でもキナーゼ阻害薬の創薬開発が活発化したことがうかがえる。

なお、2017年12月期は脂質(Lipid)キナーゼであるDGK(ジアシルグリセロールキナーゼ、活性型全10種類を販売しているのは世界でも同社のみ)に関する大型アッセイキット(約1億円/件)の受注獲得を目指していたが、期中の受注獲得には至らなかった。ここ1~2年でメガファーマや有力バイオベンチャーの経営戦略が変化しているのが要因と見られる。具体的には、創薬にかかる開発費用が増加する一方で、成果が上がりにくくなっているため、基礎研究からスタートするよりも有望なパイプラインを持つバイオベンチャーをM&Aでグループ内に取り込む戦略に変わってきている。こうした経営戦略の変化によって、各企業とも研究投資の判断が慎重になっており、その影響が少なからずあったと見られる。

#### 業績動向

ただ、DGKは低分子によるがん免疫療法の分野において注目度が高いことに変わりない。がん細胞を攻撃するキラーT細胞の働きに関与していることが明らかとなっているためだ。具体的には、DGK  $\alpha$  及び DGK  $\zeta$  と呼ばれる2種類のキナーゼが、キラーT細胞を眠らせる信号を伝達する役割を果たしている。このため、DGK  $\alpha$  と DGK  $\zeta$  の働きを阻害する薬剤ができれば、キラーT細胞の働きを活性化させ、がん細胞への攻撃力を回復させる効果が期待できる。オブジーボなどのチェックポイント阻害剤を使った治療では、メラノーマなどのがん患者に対して3割程度の患者にしか治療効果が現れないが、これは全身の免疫力が低下している患者、もしくは免疫力があってもキラーT細胞が十分活動していない患者だと推測されている。DGK  $\alpha$  及び DGK  $\zeta$  を標的とする治療候補化合物が開発されれば、がん免疫チェックポイント阻害剤との併用により治療効果も一段と高まることが予想される。

DGKは基質が脂(Lipid)であることから水に溶けないため、アッセイ系の構築や取扱いが非常に難しく、単にDGKタンパク質を購入してもアッセイ系を構築するのに相当の時間がかかる可能性が高い。このため現在、同社では既に開発しているアッセイキットの販売に取り組んでいる。現在は、顧客にて小スケールでの評価が進行中となっており、2018年中の大型受注契約獲得を目指している。

その他、2017年12月期のトピックスとしては、共同研究先である米EpiBiome, Inc. が持つマイクロバイオーム(細菌叢)のプロファイリングサービスを第3四半期から開始したほか、米MITから独占的に技術ライセンスを受けているベンチャー企業であるAssayQuant Technologies, Inc. のキナーゼアッセイキットの国内での販売を第4四半期から開始した。また、知財の確保ではCDC7キナーゼ阻害薬に関して日本、オーストラリア、メキシコで特許登録を行ったほか、TNIK阻害薬に関して日本、米国、中国で、BTK阻害薬に関して日本、米国、韓国、オーストラリアでそれぞれ特許登録を行った。

## 第三者割当新株予約権の行使により 臨床試験費用等の研究開発費への先行投資資金を調達していく方針

### 3. 財務状況と経営指標

2017年12月期末の財務状況を見ると、総資産は前期末比375百万円減少の2,190百万円となった。主に現預金で304百万円、売掛金で30百万円、有形固定資産で14百万円それぞれ減少した。

負債合計は前期末比14百万円減少の812百万円となった。有利子負債が73百万円減少した一方で、未払金が47百万円、未払法人税等が14百万円増加した。また、純資産は前期末比361百万円減少の1,377百万円となった。新株予約権の行使による株式発行に伴い、資本金及び資本剰余金が367百万円増加した一方で、親会社株主に帰属する当期純損失計上により利益剰余金が737百万円減少した。

**カルナバイオサイエンス** | 2018年3月9日(金)  
 4572 東証JASDAQ グロース | <https://www.carnabio.com/japanese/ir/>

## 業績動向

経営指標を見ると、安全性を占める自己資本比率は前期の67.6%から62.2%に低下し、有利子負債比率は27.2%から28.5%に上昇した。研究開発費等の事業費用の増加に伴い現預金が減少したことが主因となっている。同社では今後も開発品の臨床試験に向けた開発費用の増加を見込んでおり、そのための資金調達として2017年7月に第三者割当による新株予約権を発行した。すべて行使されれば23億円程度の資金調達が可能となる。具体的用途は、開発品の前臨床試験費用で1,000百万円、第1相臨床試験費用で500百万円を見込み、残りで新規パイプラインの創製及び導入を進めていく予定となっている。2018年1月末時点での調達額は287百万円となっている。そのほか、2018年1月には銀行から300百万円の借入金を実施しており、当面はこれらの資金調達によって開発費用を賅っていくことになる。

## 連結貸借対照表

(単位：百万円)

	14/12期	15/12期	16/12期	17/12期	増減額
流動資産	907	1,995	2,492	2,134	-358
（現預金）	626	1,624	2,161	1,856	-304
固定資産	313	341	73	56	-17
総資産	1,221	2,337	2,566	2,190	-375
負債合計	391	467	826	812	-14
（有利子負債）	160	213	697	624	-73
純資産合計	830	1,870	1,739	1,377	-361
経営指標					
自己資本比率	67.2%	79.7%	67.6%	62.2%	-5.4pt
有利子負債比率	13.2%	9.1%	27.2%	28.5%	+1.3pt

出所：決算短信よりフィスコ作成

## 第16・17回新株予約権の行使状況と調達資金の具体的用途

回号	行使状況
第16回	潜在株式数93万株、行使済み株式数22.6万株（行使率24.3%）、調達額287百万円 累計行使株式数22.6万株（行使率24.3%）、調達額287百万円
第17回	潜在株式数46.5万株、行使なし
行使期間	2017年7月11日～2019年7月10日
下限行使価額	1,022円
想定調達額	2,373百万円

出所：会社資料よりフィスコ作成

具体的用途	金額	支出予定時期
開発化合物の前臨床試験	1,000百万円	2018年1月～19年12月
開発化合物の臨床試験（第1相）	500百万円	2019年1月～20年12月
新規パイプラインの創製及び導入	873百万円	2018年1月～20年12月

出所：会社資料よりフィスコ作成



## ■ 今後の見通し

### 2018年12月期は前臨床・臨床試験を加速するための先行投資を実施

#### 1. 2018年12月期の業績見通し

2018年12月期の連結業績は、売上高で前期比81.1%増の1,190百万円、営業損失で679百万円（前期は699百万円の損失）、経常損失で694百万円（同711百万円の損失）、親会社株主に帰属する当期純損失で758百万円（同737百万円の損失）を見込んでいる。

売上高の内訳を見ると、創薬支援事業が前期比14.2%増の750百万円と回復するほか、創薬事業ではシエラからのマイルストーン収入440百万円を見込んでいる。売上高が大幅増収となるにもかかわらず、営業損失が前期並みにとどまるのは、AS-871やCB-1763の前臨床試験等を中心に研究開発費が1,014百万円と前期比で343百万円増加する計画となっているためだ。また、研究開発体制の強化を目的として人員を増員するほか、実験室のレイアウト変更費用として50百万円程度を見込んでいる。なお、研究開発費については2019年12月期も10億円程度の水準が続く見通しとなっている。

#### 2018年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

	17/12期 実績	18/12期		要因
		会社計画	前期比増減額	
売上高	657	1,190	+532	
創薬支援事業	657	750	+92	米国向けの売上増
創薬事業	-	440	+440	シエラからのマイルストーン収入
営業損益	-699	-679	+20	
創薬支援事業	142	150	+7	
創薬事業	-841	-829	+12	研究開発費の増加
経常損益	-711	-694	+17	
親会社株主に帰属する 当期純損益	-737	-758	-20	設備投資に伴う減損損失
研究開発費	670	1,014	+343	AS-871、CB-1763の前臨床開発に対する先行投資
設備投資	18	63	+45	研究開発用機器等
為替レート(円/米ドル)	112.17	110.00		

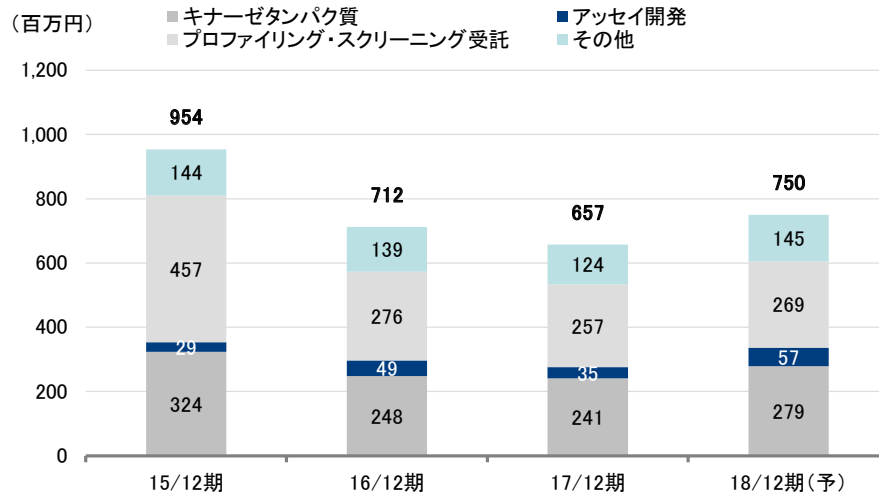
出所：決算説明資料よりフィスコ作成

創薬支援事業の売上高の地域別見通しは、国内向けが前期比14百万円増の366百万円、北米向けが同50百万円増の260百万円、欧州向けが同15百万円増の80百万円、その他地域向けが同14百万円増の43百万円となる。特に、戦略的顧客訪問により北米向けの売上拡大を見込んでいる。主要製品別の売上計画では、キナーゼタンパク質の販売が前期比38百万円増の279百万円、プロファイリング・スクリーニングが同12百万円増の269百万円、アッセイ開発が同22百万円増の57百万円とそれぞれ増収を見込んでいる。なお、DGKアッセイキットの大型受注に関しては計画に織り込んでおらず、実現性の高い業績計画となっているようだ。

カルナバイオサイエンス | 2018年3月9日(金)  
 4572 東証JASDAQ グロース | <https://www.carnabio.com/japanese/ir/>

今後の見通し

## 創薬支援事業売上内訳



出所：決算説明資料よりフィスコ作成

## 2. その他の開発パイプラインの状況

同社の開発パイプラインは前述したように、AS-871 及び CB-1763 が前臨床試験に入り、2019年以降の臨床試験入りを目指しているが、そのほかにもキナーゼを標的とした複数のパイプラインの開発を進めている。

## 開発パイプラインの状況

化合物	標的 キナーゼ	対象疾患	リード化合物創製	化合物最適化	候補化合物の選択	前臨床試験	臨床試験	承認申請 ～上市
SRA-141 (AS-141)	CDC7	がん					シエラに導出	
NCB-0846	Wnt-signal (TNIK)	がん						
AS-871	BTK	免疫炎症疾患				ステージアップ		
CB-1763	BTK	血液がん がん免疫				ステージアップ		
NCB-0594	Wnt-signal (TNIK)	がん がん免疫						
低分子化合物	TGFβ signaling	血液がん がん免疫						
	キナーゼ	免疫炎症疾患		ステージアップ				
	N/A	マラリア						
	キナーゼ	神経変性疾患						
	DGK	がん免疫	新規 スタート					

出所：決算説明資料よりフィスコ作成

### (1) Wnt-signal (TNIK) 阻害薬

がん幹細胞を標的とした Wnt-signal 阻害薬について、NCB-0846、NCB-0594 の 2 種類の化合物が国立研究開発法人国立がん研究センターとの共同研究テーマである。

想定される適応疾患は大腸がんである。大腸がんでは、90% 以上の症例で Wnt-signal 遺伝子に変異が認められ、この遺伝子変異が Wnt-signal 伝達経路を恒常的に活性化させることによってがん幹細胞を発生させ、がんの再発を引き起こす原因と考えられているためだ。この Wnt-signal 経路の活性化に深く関与している物質が TNIK キナーゼであり、同キナーゼの働きを抑制することで大腸がん幹細胞の発現を抑制することが明らかとなっている。このため、大腸がんの根治につながる治療薬として期待されるが、開発に当たって課題も出てきている。がん幹細胞が死滅したとしても周辺のがん細胞は大きくなり続けるため、延命効果を確認するのが難しいという点だ。マウスにヒトのがん幹細胞を埋め込んででも死なないため、動物モデルで延命効果を確認するのも現時点では難しい。このように Wnt-signal 阻害薬は、ファースト・イン・クラスで全く新しいことから取り組むべき課題は多いが、上記の薬効をヒトで確認できる評価方法の確立も含め、着実に研究開発を行なうとしている。

なお、NCB-0846 と NCB-0594 の違いは、NCB-0846 が複数のキナーゼを同時に阻害することからがん細胞とがん幹細胞の両方を死滅させる効果があるのに対して、NCB-0594 は Wnt-signal を選択的に阻害し、がん幹細胞だけを死滅させる効果を持つ点にある。

### (2) TGF $\beta$ signaling 阻害薬

慢性骨髄性白血病のがん幹細胞を標的とした TGF  $\beta$  signaling 阻害薬については、2015 年より広島大学と共同研究を進めている。現在は化合物の最適化を行っている段階で、前臨床試験まで進むにはまだしばらく時間が掛かりそうだ。白血病の治療法としては、抗がん剤を用いた化学療法や造血幹細胞移植などがあるが、いずれも副作用が強く、患者負担が大きいのが課題となっている。それに対し、分子標的薬としてはキナーゼ阻害薬であるイマチニブやイブルチニブがあり、それぞれ数千億円の売上規模となっている。ただ、いずれも白血病細胞の増殖を抑えるための薬剤で、白血病の幹細胞を死滅させるものではなく対症療法となる。同社が開発を進めている TGF  $\beta$  signaling 阻害薬は、白血病幹細胞を死滅させる根治療法を目的としたものであり、開発に成功すればブロックバスターとなる可能性がある。このため、同社では前期第 2 相臨床試験まで自社で開発を進め、ヒトでの有効性・安全性の確認を行った上で導出する方針としている。

### (3) 神経変性疾患治療薬

神経変性疾患を対象としたキナーゼ阻害薬では、現在、アルツハイマー病やパーキンソン病の治療薬として、化合物の最適化を行い、今後、前臨床試験候補化合物の選定を進めていく予定となっている。細胞レベルでは、標的となるキナーゼに対して強い阻害作用を得られる化合物はできているようで、今後は同化合物が生体内(脳内)で同様に作用するかどうかを確認しながら、化合物の選択を進めていくことになる。ただ、アルツハイマー型やパーキンソン病の動物を育て、効果を確認するのに時間とコストが掛かるため、今後は製薬企業との共同研究から始めて導出契約につなげるスキームも視野に入れている。

なお、アルツハイマー病やパーキンソン病の生化学的な原因は未知なところが多いとされているが、現在、治療法としては脳内にある体を動かす神経伝達物質であるドーパミンを補充したり、ドーパミンの分解を抑制したりする複数の治療薬を併用して服用するケースが一般的となっている。同社が研究開発を進めるキナーゼ阻害薬は、タウ仮説に基づき、リン酸化タウタンパクの蓄積を抑制し、神経の壊死を抑制する薬となる。

#### (4) その他

その他のテーマでは、新たに追加された DGK を標的キナーゼとした低分子化合物に加え、血液がんの BTK 阻害剤 (CB-1763)、Wnt-signal 阻害剤 (NCB-0594)、TGF  $\beta$  signaling 阻害薬のプログラムの対象疾患に「がん免疫」が追加されたことが注目される。がん免疫は、ニボルマブなどの PD-1 抗体の臨床効果から多くの製薬企業で取り組まれている分野である。同社は 2017 年にがん免疫療法の第 1 人者である慶応義塾大学医学部河上裕教授と共同研究を開始しており、今後、本分野での研究開発の進展が期待される。

## ■ 株主還元策

### 当面は研究開発投資に資金を振り向ける

同社は創薬ベンチャーとして研究開発ステージの期間にあり、繰越利益剰余金もマイナスが続いていることから、配当を実施していない。今後も当面は創薬及び創薬基盤技術の研究開発投資に優先的に資金を振り向け、経営基盤の強化並びに企業価値向上に向けて取り組んでいく方針となっている。このため株主への利益還元に関しては、今後の経営成績及び財政状態を勘案し、配当可能な状況になった段階で検討していくこととしている。

#### 重要事項（ディスクレマー）

株式会社フィスコ（以下「フィスコ」という）は株価情報および指数情報の利用について東京証券取引所・大阪取引所・日本経済新聞社の承諾のもと提供しています。“JASDAQ INDEX”の指数値及び商標は、株式会社東京証券取引所の知的財産であり一切の権利は同社に帰属します。

本レポートはフィスコが信頼できると判断した情報をもとにフィスコが作成・表示したものです。その内容及び情報の正確性、完全性、適時性や、本レポートに記載された企業の発行する有価証券の価値を保証または承認するものではありません。本レポートは目的のいかんを問わず、投資者の判断と責任において使用されるようお願い致します。本レポートを使用した結果について、フィスコはいかなる責任を負うものではありません。また、本レポートは、あくまで情報提供を目的としたものであり、投資その他の行動を勧誘するものではありません。

本レポートは、対象となる企業の依頼に基づき、企業との電話取材等を通じて当該企業より情報提供を受けていますが、本レポートに含まれる仮説や結論その他全ての内容はフィスコの分析によるものです。本レポートに記載された内容は、資料作成時点におけるものであり、予告なく変更する場合があります。

本文およびデータ等の著作権を含む知的所有権はフィスコに帰属し、事前にフィスコへの書面による承諾を得ることなく本資料およびその複製物に修正・加工することは堅く禁じられています。また、本資料およびその複製物を送信、複製および配布・譲渡することは堅く禁じられています。

投資対象および銘柄の選択、売買価格などの投資にかかる最終決定は、お客様ご自身の判断でなさるようお願いいたします。

以上の点をご了承の上、ご利用ください。

株式会社フィスコ