

|| 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 >>>](#)

2019年3月8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. 開発パイプラインの動向	01
2. 2018 年 12 月期の業績概要	02
3. 2019 年 12 月期の業績見通し	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	06
■ 開発パイプラインの動向	07
1. BTK 阻害薬の開発スケジュール	07
2. 各パイプラインの概要	08
■ 業績動向	12
1. 2018 年 12 月期の業績概要	12
2. 財務状況と経営指標	15
3. 2019 年 12 月期業績の会社計画	16
■ 株主還元策	18

■ 要約

ブロックバスター候補 2 品目が 2019 年後半から 2020 年にかけて臨床試験開始を目指す

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。創薬事業では主にがん領域や免疫炎症疾患などアンメット・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. 開発パイプラインの動向

同社の主要開発パイプラインである BTK 阻害薬 2 品目について、2019 年中から 2020 年にかけて臨床第 1 相試験を開始することを目標として前臨床試験が進められている。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-0871」について、会社は 2019 年中に欧州で CTA 申請（治験計画届）を行い、年内にも臨床第 1 相試験を開始することを目標としている。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、2017 年の市場規模は 6 兆円規模※と大きい。このため開発競争も激しいが、「AS-0871」はキナーゼ選択性が高く、副作用リスクが小さいといった長所があり、臨床試験で良い結果が得られれば導出の可能性が高まる。

※ 出所：Evaluate Ltd. 「EvaluatePharma® ワールドプレビュー 2018 2024 年への展望」。

また、血液がんを対象に開発を進めている「AS-1763」は、2019 年中に米国で IND 申請（治験計画届）を行い、2020 年に臨床試験の開始を目指している。「AS-1763」の特長は、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る。安全性・有効性で優れた結果を示せば、ブレイクスルー・セラピー※に指定される可能性があり、導出の可能性も一段と高まるものと予想される。イブルチニブはピーク時の売上高で 8 千億円が見込まれる大型治療薬であり、「AS-1763」の開発に成功すれば同社も同程度の成長ポテンシャルが期待できることになる。

※ ブレイクスルー・セラピーとは生命にかかわる疾患に関する薬剤の開発及び審査の促進を目的とした米国 FDA の制度。FDA から指定を受けると、優先審査により承認までの大幅な期間短縮が可能となり、場合によっては臨床第 2 相試験を終えた段階でも販売承認申請が可能となる。ブレイクスルー・セラピーの指定には、臨床的に重要な評価項目において、既存の治療法と比較して顕著な改善を示す予備的臨床エビデンスが必要となる。

要約

2. 2018年12月期の業績概要

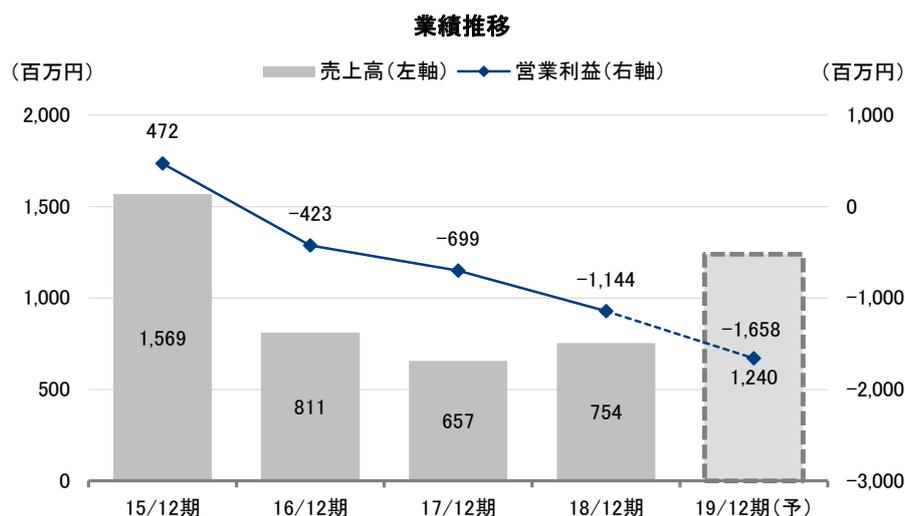
2018年12月期の連結業績は、売上高が前期比14.8%増の754百万円、営業損失が1,144百万円（前期は699百万円の損失）となった。創薬事業において大日本住友製薬<4506>と精神神経疾患を対象としたキナーゼ阻害薬の共同研究並びに開発及び事業化に関する契約を締結し、契約一時金として50百万円を計上した。また、創薬支援事業では海外向けが過去最高売上を更新するなど好調に推移した。一方、費用面では研究開発費が前期比469百万円増加し、営業損失の拡大要因となった。

3. 2019年12月期の業績見通し

2019年12月期はシエラからのマイルストーン収入4百万米ドルが見込めることや、創薬支援事業の拡大が続くことから売上高は前期比64.3%増の1,240百万円となる見通し。ただ、BTK阻害薬の臨床開発に向けた費用を中心に研究開発費が増加することで、営業損失は1,658百万円と前期からさらに拡大する見込みとなっている。なお、2018年12月期末の現金及び預金は1,355百万円で、一部新株予約権の未行使分が残っているものの、今後も開発ステージが続くことから、新たな資金調達が必要になってくると思われる。

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阻害薬の開発が進む
- ・2019年12月期はシエラからのマイルストーン収入を見込むほか、米国での臨床試験開始に向けた体制構築を進める



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. を設立している。2010 年より本格的に創薬研究に注力し、2015 年 6 月に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 月にヤンセンの経営戦略上の理由により契約を終了している。また、2016 年 5 月には同社が開発した CDC7 キナーゼ阻害薬について、全世界での独占的ライセンス契約を米シエラと締結している。

海外での事業展開としては、2016 年 2 月に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、最先端の技術や情報などを取り入れながら新しい創薬技術の開発を目指して基礎研究を実施してきた。一定の成果※を得たことから、同拠点に関しては 2019 年 1 月末で閉鎖したが、同年 2 月に臨床開発を進めることを目的としたオフィスをサウスサンフランシスコ市内に開設している。

※ 副作用の少ない BRAF 阻害剤を見出すことができるスクリーニングシステムの開発に成功し、研究成果が国際的な学術雑誌「Scientific Reports」（2019 年 1 月 24 日付）に掲載された。

カルナバイオサイエンス | 2019年3月8日(金)
 4572 東証JASDAQ グロース | <https://www.carnabio.com/japanese/ir/>

会社概要

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業支援事業及び創業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 (現 JASDAQ グロース) に株式を上場
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
2018年 3月	大日本住友製薬と精神神経疾患を対象とした新たなキナーゼ阻害剤の創製を目的とした共同研究、その後の開発および事業化に関する契約を締結
2019年 2月	米国・サウスサンフランシスコに臨床開発を目的としたオフィスを開設

出所：会社資料よりフィスコ作成

キナーゼ阻害薬は経口剤で副作用の少ない治療薬を開発することが可能

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：グリベック、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。

会社概要

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、経口剤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、他の正常な機能が動かなくなり、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、前臨床試験へ進む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、2018 年 12 月末時点で 369 種類 450 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 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としてはほぼ網羅していると言える。キナーゼの作製やスクリーニングサービスなどを行う競合企業としては、米サーモフィッシュャー・サイエンティフィックや米リアクション・パイオロジーなどがある。

創薬支援事業で得た収益等で創薬の開発を行い、 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1社（CarnaBio USA, Inc.）で構成され、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。

(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・設備等も整備している。また、2018年12月期には研究開発本部に臨床開発部を創設し、自社で臨床試験を実施するための体制を構築し始めている。現在は本社に2名、米国に新たに開設したオフィスに2名の体制となっているが、臨床開発のノウハウを持つ人材をもう少し増やしていく方針となっている。

創薬事業の経営方針としては、いまだ画期的な治療法が確立していないアンメット・メディカル・ニーズの強い疾患を中心に選定、特にがんや免疫炎症疾患を重点領域として少数精鋭の研究体制により、ファースト・イン・クラス※1とベスト・イン・クラス※2の両パイプラインの構築を進めていく。また、一部のパイプラインを除いて自社で臨床試験の前期第2相まで開発を進め、導出価値を最大化した上でライセンスアウトを行う方針となっている。一部のパイプラインに関しては前臨床段階での早期導出も戦略的に進めていく。

※1 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。

※2 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※¹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。なお、相補型スプリットルシフェラーゼアッセイ技術※²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た子会社の ProbeX については経営の効率化を図るため 2018 年春に同社が吸収合併している。

- ※¹ 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。
 ※² 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。

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。

■ 開発パイプラインの動向

リウマチや血液がんを対象疾患とした BTK 阻害薬の開発が進む

1. BTK 阻害薬の開発スケジュール

同社の開発パイプラインの中で、注目度の高い 2 つの非共有結合型※ BTK 阻害薬（AS-0871、AS-1763）が、2019 年後半から 2020 年前半にかけて臨床試験入りする見込みとなっている。免疫炎症疾患（リウマチなど）を適応対象に開発を進めている「AS-0871」については、2019 年 12 月期中に欧州で実施している前臨床試験を終了し、CTA 申請を行い、年内にも欧州で臨床第 1 相試験を開始する計画だ。一方、血液がんを適応対象に開発を進めている「AS-1763」は 2019 年内に欧州で実施している前臨床試験を終え、米国で IND 申請を行い、2020 年以降の臨床試験の開始を目指している。

- ※ 非共有結合型とは薬剤の分子が BTK などの標的となる分子と結合した後、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。イブルチニブのほか現在、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る。

開発パイプラインの動向

前臨床試験をいずれも欧州で実施しているのは、同社の起源がオランダの大手製薬企業であった Organon N.V. の日本法人であり、前臨床試験を委託するに当たっての人的ネットワークを有していたためだ。また、臨床試験の場所について「AS-1763」を米国で行うのは、自社で臨床開発を進めていく体制を米国で整えたことなどが理由となっている。一方、「AS-0871」については欧州で CRO (開発業務受託会社) に委託することにした。

なお、導出の時期に関して特にこだわりはないようで、経済的条件が合致すればいつでも契約を締結する可能性はあるとしている。

2. 各パイプラインの概要

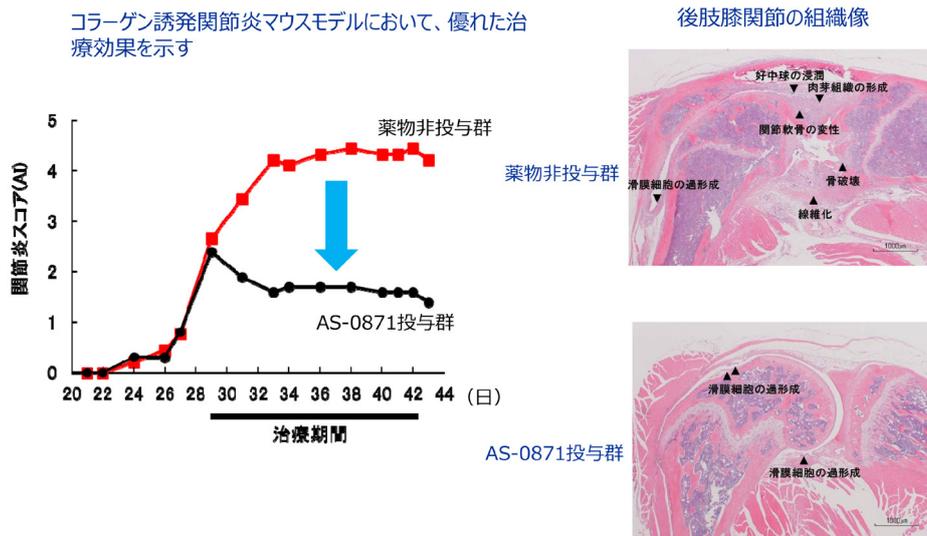
(1) BTK 阻害薬「AS-0871」(対象疾患：免疫炎症疾患)

「AS-0871」は免疫炎症疾患(リウマチなど)を対象に開発が進んでいる。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※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。

※ 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。

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、「AS-0871」は BTK 以外で阻害するキナーゼの種類はわずか 2 種類だけであり、副作用のリスクが圧倒的に低い要因となっている。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-0871」投与群は関節炎スコアが溶媒群との比較において半分以下の数値まで低減する結果が得られている。

非共有結合型 BTK 阻害剤 AS-0871



出所：決算説明資料より掲載

開発パイプラインの動向

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。また、トファシチニブは薬効が高いものの副作用も強いといったデメリットがあり、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、副作用が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は世界で約 6 兆円規模の市場になっており開発競争も熾烈を極めているが、「AS-0871」の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であると弊社では見ている。

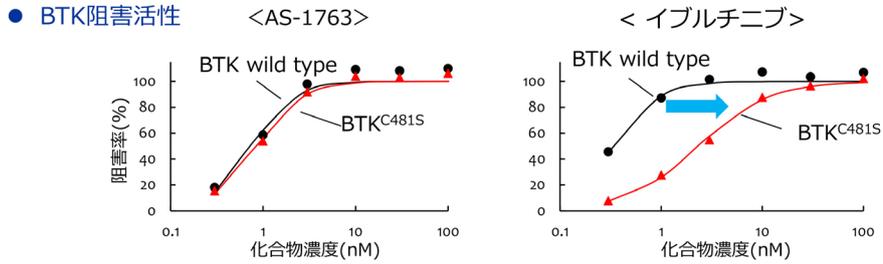
(2) BTK 阻害薬「AS-1763 (旧化合物名 CB-1763)」（対象疾患：血液がん）

「AS-1763」は血液がんを対象に開発が進んでいる。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、自己免疫疾患にも適用拡大が可能なことなどが挙げられる。

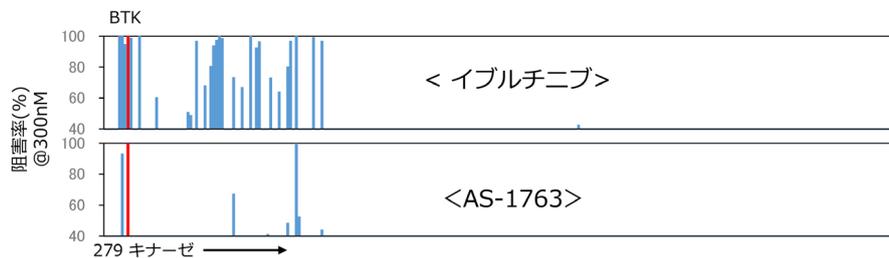
血液がん治療薬として、BTK 阻害薬ではイブルチニブが既に販売されているが、最近の臨床研究から一部の患者ではイブルチニブを投与し続けると、BTK に変異が生じてイブルチニブ耐性となり、治療効果が低下するとの報告が成されている。イブルチニブは野生型 BTK に共有結合してその働きを阻害するが、何らかの原因により BTK が変異（C481 変異型 BTK）し、イブルチニブ耐性がつくことで阻害作用が弱くなり、血液がん細胞が増殖する。同社が開発する「AS-1763」は非共有結合型で、野生型及び C481 変異 BTK のいずれに対しても強力な阻害作用があることが確認されている。また、キナーゼ選択性についても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。さらには、動物実験で腫瘍の増殖抑制効果があることも明らかとなっている。ヒトの血液がんの一種であるリンパ腫の細胞（OCI-Ly10 細胞）を移植したマウスで「AS-1763」投与群と薬物非投与群で腫瘍の大きさを測ったところ、薬物非投与群の腫瘍のサイズが 23 日後に約 5 倍になったのに対して、「AS-1763」投与群は同等から 2 倍の範囲に収まった。BTK 阻害剤では現在数品目の臨床試験が行われているが、これら実験データだけで見ると「AS-1763」がベスト・イン・クラスであると同社では評価している。以上から、次世代型 BTK 阻害薬の有力候補として注目される。

開発パイプラインの動向

次世代 BTK 阻害剤 AS-1763



● 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：パイオジェン）があり、2017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3,500億円ある。「AS-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、「AS-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。

(3) Wnt-signal (TNIK) 阻害薬 (対象疾患：大腸がん)

がん幹細胞を標的とした Wnt-signal 阻害薬について、国立研究開発法人国立がん研究センターと共同研究を進めている。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・クラスでまった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、研究開発を行なうとしている。

なお、従来は「NCB-0846」と「NCB-0594」の2種類の化合物で開発を進めてきたが、両品目ともに水に溶けにくいといった課題が解消せず、改めて化合物の最適化から進めるべく仕切り直した状況となっている。

開発パイプラインの動向

(4) キナーゼ阻害薬 (対象疾患：精神神経疾患)

精神神経疾患を対象としたキナーゼ阻害薬については、2018 年 3 月に大日本住友製薬と共同研究並びに開発及び事業化に関する契約を締結し、現在、共同研究を進めている状況にある。同社のキナーゼ阻害剤創製のノウハウと、大日本住友製薬の精神神経領域における創薬研究のノウハウを融合することで、精神神経領域での画期的な新規キナーゼ阻害剤の開発を目指して行く。本契約に基づいて、契約一時金 50 百万円を 2018 年 12 月期の売上に計上しており、前臨床試験で使用する候補化合物が決定した段階で 30 百万円の研究マイルストーン収入を計上することになる。

開発するキナーゼ阻害剤について、がん領域を除く全疾患を対象とした臨床開発及び販売を全世界で独占的に実施する権利を大日本住友製薬に許諾し、今後、臨床開発・販売への移行を決定した場合には、開発段階や販売額目標達成に応じた開発・販売マイルストーン収入として総額で最大 106 億円を、また、販売後は販売額に応じて一定のロイヤリティ収入をそれぞれ得られることになる。

(5) TGF β signaling 阻害薬 (対象疾患：血液がん)

慢性骨髄性白血病のがん幹細胞を標的とした TGF β signaling 阻害薬について、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だが、絞り込みが進んでいるようで順調に進めば 2019 年中にも前臨床試験に進む可能性がある。

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。分子標的薬ではイマチニブやイブルチニブが上市されており、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対症療法となる。同社が開発を進めている TGF β 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。同社では、早期に前臨床段階へのステージアップを図り、自社で臨床開発を進め、ヒトでの有効性・安全性を確認した上で導出したいとしている。

(6) その他

その他のパイプラインでは、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が今後注目される。DGK キナーゼは、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 α 及び DGK ζ 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 α と DGK ζ の働きを阻害する薬剤ができればキラー T 細胞の働きを活発化させ、がん細胞への攻撃力を回復させる効果が期待できる。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 α 及び DGK ζ 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。

開発パイプラインの動向

また、血液がんの「AS-1763」、Wnt-signal 阻害薬、TGFβ signaling 阻害薬について対象疾患に新たに「がん免疫」が追加されていることも注目される。ここ最近はがん治療領域においてチェックポイント阻害剤が普及し始めており、チェックポイント阻害剤の開発企業が併用療法で有望な薬剤に関して共同開発を行うため、大型契約を結ぶケースが出ているためだ。2018年3月にはエーザイ <4523> が自社の抗がん剤「レンビマ」と米メルクの「キイトルーダ」の併用療法による共同開発契約を締結し、メルクから契約一時金及び開発・販売マイルストーンで約6,110億円を得る可能性があることを発表した。同社でも今後、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法なども見据えた開発を進めていくものと予想される。

開発パイプラインの状況

化合物	標的 キナーゼ	対象疾患	創薬研究	前臨床 試験	臨床試験	承認申請 ～上市	備考
SRA-141 (AS-141)	CDC7/ASK	がん		IND completed			2016年5月にSierra Oncologyに導出
AS-0871	BTK	免疫炎症疾患					
AS-1763	BTK	血液がん がん免疫					
低分子化合物	Wnt-signal	がん がん免疫					国立がん研究センターとの共同研究
	キナーゼ	精神神経疾患					大日本住友製薬と共同研究及び開発契約締結
	TGFβ signaling	血液がん がん免疫					広島大学と共同研究
	キナーゼ	免疫炎症疾患					
	N/A	マラリア					北里大学北里生命科学研究所と共同研究
	DGK	がん免疫					
非開示		がん					国立がん研究センターとの共同研究

出所：決算説明資料よりフィスコ作成

業績動向

2018年12月期は研究開発への先行投資により営業損失が拡大

1. 2018年12月期の業績概要

2018年12月期の連結業績は、売上高で前期比14.8%増の754百万円、営業損失で1,144百万円（前期は699百万円の損失）、経常損失で1,159百万円（同711百万円の損失）、親会社株主に帰属する当期純損失で1,210百万円（同737百万円の損失）となった。売上高は創薬事業で大日本住友製薬からの契約一時金50百万円を計上したことに加え、創薬支援事業が海外向けを中心に好調に推移したことで2ケタ増収となったが、BTK阻害剤2品目の前臨床試験費用を中心に研究開発費が前期比469百万円増加したことが営業損失の拡大要因となっている。

業績動向

2018年12月期連結業績

(単位：百万円)

	17/12期		18/12期		
	実績	修正計画※	実績	前期比増減額	計画比増減額
売上高	657	753	754	97	1
売上総利益	435	-	503	68	-
販管費	1,134	-	1,648	514	-
(研究開発費)	670	1,136	1,140	469	4
営業利益	-699	-1,136	-1,144	-445	-8
経常利益	-711	-1,152	-1,159	-447	-7
親会社株主に帰属する 当期純利益	-737	-1,204	-1,210	-473	-6

※修正計画は2018年12月公表値

出所：決算短信、決算説明資料よりフィスコ作成

(1) 創薬事業

創薬事業では、シエラに導出した CDC7 キナーゼ阻害薬※（シエラの開発コード：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）を期初段階で見込んでいたが、IND申請（新薬臨床試験開始届）の完了が2018年の第3四半期となり、マイルストンの条件となる最初の被験者への組入れ時期が2019年にずれ込んだことで、マイルストーン収入も同様に2019年12月期にずれ込むこととなった。このため2018年12月期の売上としては大日本住友製薬からの契約一時金50百万円（前期は売上計上なし）を計上するにとどまった。一方、営業損失は研究開発費の増加により前期の841百万円から1,261百万円に拡大した。

※ 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。

なお、シエラでは SRA141 に関して大腸がんを適応対象に臨床第 1/2 相試験を進めていくことになっている。シエラは、2018年11月に開催された国際的ながん研究治療学会議で、前臨床試験の結果について発表を行っており、SRA141 が CDC7 を選択的かつ強力に阻害するとの報告を行っている。現在、CDC7 キナーゼ阻害薬の臨床試験では 2 社（武田薬品工業 <4502>：第 2 相臨床試験中、Eli Lilly and Company <LLY>：第 1 相臨床試験中）が先行しているが、シエラの実験によると SRA141 は、イーライリリーの開発品に対して薬効で上回っており、また、武田薬品工業の開発品に対しては薬効がラボレベルで同程度であるものの、キナーゼ選択性において優れている（副作用リスクが低い）との評価をしている。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 百万ドルとなり、上市後の販売高に対するロイヤリティ率は 1 ケタ台後半のパーセンテージと見られる。

2018年12月期のその他トピックスとしては、2018年5月に国立がん研究センター研究所のがん幹細胞研究分野のグループが見出した新規の創薬標的に関して共同研究を行う契約を新たに締結している。また、開発品に関する知財戦略も着実に進めている。CDC7 キナーゼ阻害薬では日本、欧州、米国で、BTK 阻害薬では欧州、カナダ、シンガポールで、Wnt シグナル阻害剤については欧州でそれぞれ特許を登録している。

業績動向

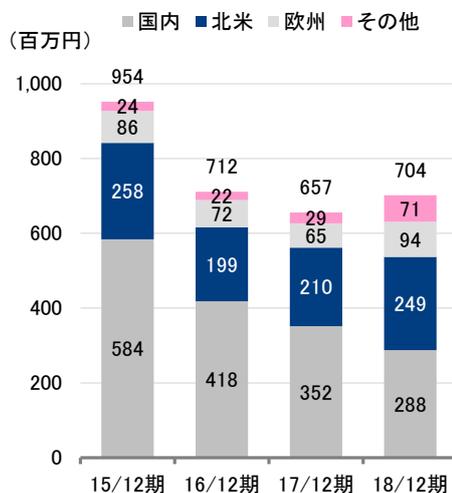
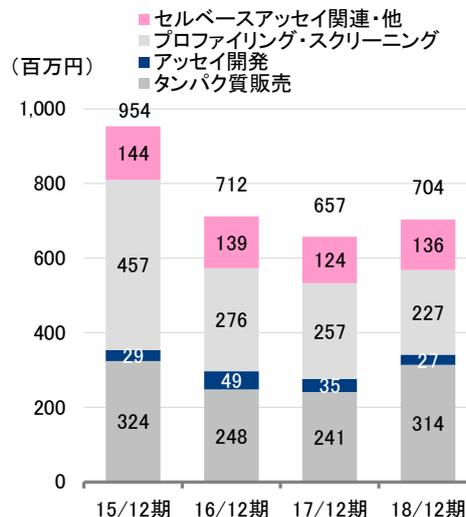
(2) 創薬支援事業

創薬支援事業の売上高は前期比 7.2% 増の 704 百万円と 3 期ぶりに増収に転じたものの、営業利益は同 17.7% 減の 117 百万円と 3 期連続の減益となった。新製品・サービスの開発に伴い研究開発費が増加したことが要因だ。

売上高の内訳を見ると、国内向けが前期比 18.1% 減の 288 百万円、北米向けが同 18.5% 増の 249 百万円、欧州向けが同 44.9% 増の 94 百万円、その他地域向けが同 146.5% 増の 71 百万円となり、海外向けだけで見ると過去最高を更新した。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前期の 144 百万円から 90 百万円となり、2015 年 12 月期をピークに減少が続いていることが響いている。一方、北米向けはプロファイリング受託サービスが大幅伸長したほか、キナーゼタンパク質の販売やセルベースアッセイ受託サービスなども好調に推移した。新興のバイオベンチャーを中心に顧客層が拡大していることや、キナーゼ阻害薬の開発が活発に行われていることが好調の背景となっている。

欧州向けに関してはキナーゼタンパク質の販売が好調に推移したほか、前期からの期ずれ案件が寄与したことも増収要因となっている。また、営業方針を従来の受身的な営業から積極的な営業に切り替えたことも奏効した。その他地域では中国でキナーゼタンパク質の販売が大幅に伸長した。中国でもキナーゼ阻害薬の開発が活発化してきたと見られる。

2018 年 12 月期のトピックスとしては、新たなセルベースアッセイサービスを 2018 年 12 月より開始している。発光技術を用いた研究試薬のリーディングカンパニーである Promega Corporation が保有する NanoBRET™ (ナノプレット) テクノロジーを用いたサービスとなる。ナノプレットテクノロジーは、化合物がターゲットとするキナーゼに対してどのように作用するのか、また、キナーゼの選択性や親和性など各種指標を簡易に測定でき、化合物の評価を効率的に行える技術となる。測定可能なキナーゼは 47 種類からスタートし、今後増やしていく予定になっている。既に、引き合いも増えてきており 2019 年 12 月期以降の売上増が期待される。

創薬支援事業の地域別売上高

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

研究開発への先行投資に充当するための、新たな資金調達を検討

2. 財務状況と経営指標

2018年12月期末の財務状況を見ると、総資産は前期末比420百万円減少の1,770百万円となった。流動資産で現金及び預金が500百万円減少したことが主因となっている。固定資産では投資その他の資産が44百万円増加した。

負債合計は前期末比70百万円増加の882百万円となった。主に有利子負債が62百万円増加した。また、純資産合計は前期末比490百万円減少の887百万円となった。新株予約権の行使による株式発行等により、資本金及び資本剰余金が合わせて730百万円増加した一方で、親会社株主に帰属する当期純損失1,210百万円の計上による利益剰余金の減少が要因となっている。

経営指標を見ると、安全性を示す自己資本比率は前期の62.2%から49.7%に低下し、有利子負債依存度は28.5%から38.8%に上昇した。研究開発費等の事業費用の増加に伴い現金及び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BTK阻害薬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第三者割当てによる新株予約権を発行している。第16回、17回の未行使分は2019年1月末時点で59万株相当残っており、仮にすべて下限行使価額である1,022円で行使されたとすると、6億円強の調達が可能であり、2018年12月期末の現金及び預金と合わせると約20億円となる。一方で、2019年12月期の親会社株主に帰属する当期純損失見込みが1,693百万円となっているため、今後、新たな資金調達を進めていく可能性のある点には留意する必要がある。

連結貸借対照表

(単位：百万円)

	14/12期	15/12期	16/12期	17/12期	18/12期	増減額
流動資産	907	1,995	2,492	2,134	1,671	-462
(現金及び預金)	626	1,624	2,161	1,856	1,355	-500
固定資産	313	341	73	56	98	42
総資産	1,221	2,337	2,566	2,190	1,770	-420
負債合計	391	467	826	812	882	70
(有利子負債)	160	213	697	624	686	62
純資産合計	830	1,870	1,739	1,377	887	-490
経営指標						
自己資本比率	67.2%	79.7%	67.6%	62.2%	49.7%	-12.5pt
有利子負債依存度	13.2%	9.1%	27.2%	28.5%	38.8%	10.3pt

出所：決算短信よりフィスコ作成

カルナバイオサイエンス | 2019年3月8日(金)
 4572 東証JASDAQ グロース | <https://www.carnabio.com/japanese/ir/>

業績動向

第16・17回新株予約権の行使状況（2019年1月末現在）と調達資金の具体的用途

回号	行使状況（2019年1月末まで）
第16回	潜在株式数 93 万株、行使済み株式数 80.4 万株（行使率 86.5%）
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
出所：決算説明資料、会社資料よりフィスコ作成	

具体的用途（当初想定）	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		

2019年12月期はシエラからのマイルストーン収入を見込むほか、米国での臨床試験開始に向けた体制構築を進める

3. 2019年12月期業績の会社計画

2019年12月期の連結業績は、売上高で前期比 64.3% 増の 1,240 百万円、営業損失で 1,658 百万円（前期は 1,144 百万円の損失）、経常損失で 1,671 百万円（同 1,159 百万円の損失）、親会社株主に帰属する当期純損失で 1,693 百万円（同 1,210 百万円の損失）を見込んでいる。

売上高の内訳を見ると、創薬事業はシエラからの臨床第1相試験開始に伴うマイルストーン収入で 440 百万円、また、創薬支援事業は海外向けの好調持続で前期比 13.5% 増の 800 百万円を見込んでいる。シエラからのマイルストーンに関しては 2019 年中に入るものと予想される。為替の前提は 110 円 / 米ドルとしている。営業利益に関しては創薬事業で 1,802 百万円の損失（前期は 1,261 百万円の損失）を見込んでいる。BTK 阻害薬の前臨床試験及び臨床試験費用が増加することが主因だ。一方、創薬支援事業の営業利益は増収効果で前期比 22.9% 増の 144 百万円と 4 期ぶりの増益に転じる見通しとなっている。研究開発費については全社で同 76.3% 増の 2,011 百万円を計画している。

業績動向

2019年12月期連結業績見通し

(単位：百万円)

	18/12期 実績	19/12期		
		計画	前期比増減額	増減率
売上高	754	1,240	485	64.3%
創薬支援事業	704	800	95	13.5%
創薬事業	50	440	390	780.0%
営業利益	-1,144	-1,658	-513	-
創薬支援事業	117	144	26	22.9%
創薬事業	-1,261	-1,802	-540	-
経常利益	-1,159	-1,671	-511	-
親会社株主に帰属する当期純利益	-1,210	-1,693	-483	-
研究開発費	1,140	2,011	870	76.3%
設備投資	58	43	-15	-25.9%
為替レート (円 / 米ドル)	110.45	110		

出所：決算説明資料よりフィスコ作成

(1) 創薬事業の施策

創薬事業では米国サウスサンフランシスコに臨床開発を目的としたオフィスを2019年2月に開設し、2名を常駐させて2020年以降の臨床試験開始に向けた準備を進めている。1名は製薬企業で臨床開発部門の部長経験者を採用し、もう1名はC-LABで研究に従事していた人材を配置した。今後は米国が臨床開発拠点の中心となっており、新薬の開発を推進していく体制を構築していくことになる。

(2) 創薬支援事業の施策

創薬支援事業の取り組みとしては、北米での更なる売上拡大と新規セルベースアッセイサービス(NanoBRET™)を軌道に乗せること、また、欧州での販売拡大に向けて南欧地域で代理店を構築することを掲げており、売上高の8億円達成を目指す。地域別の売上見通しは、国内向けが前期比32百万円増の320百万円、北米向けが同51百万円増の300百万円、欧州向けが同6百万円増の100百万円、その他地域向けが同9百万円増の80百万円となっている。国内については小野薬品工業向けの売上減少をカバーするため、その他顧客向けで増やしていく方針となっている。また、その他地域向けに関しては中国が前期比2倍増の勢いで伸びており、100百万円に達する可能性もある。拡販施策として最終顧客向けにWebセミナーもスタートし、製品・サービスの詳細な内容を中国語で説明しながら受注獲得につなげている。

また、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36百万円増の351百万円、プロファイリング・スクリーニングが同21百万円増の248百万円、アッセイ開発が同5百万円増の32百万円、セルベースアッセイ関連・他が同33百万円増の169百万円とそれぞれ増収を見込んでいる。

業績動向

創薬支援事業の売上高

(単位：百万円)

地域別	15/12期	16/12期	17/12期	18/12期	19/12期予	増減額
国内	584	418	352	288	320	32
北米	258	199	210	249	300	51
欧州	86	72	65	94	100	6
その他	24	22	29	71	80	9
売上高合計	954	712	657	704	800	96

(単位：百万円)

製品別	15/12期	16/12期	17/12期	18/12期	19/12期予	増減額
タンパク質販売	324	248	241	314	351	36
アッセイ開発	29	49	35	27	32	5
プロファイリング・スクリーニング	457	276	257	227	248	21
セルベースアッセイ関連・他	144	139	124	136	169	33
売上高合計	954	712	657	704	800	95

出所：決算説明資料よりフィスコ作成

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（ディスクレーマー）

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