

## 株式会社キャンバス

(4575 Mothers)

発行日 2019年8月26日

## CBP501 概ね開発は順調に進展

## CBP501Ph1b 拡大相の患者組入はほぼ予定通り進捗

キャンバスの最も重要な開発品はCBP501(カルモジュリン・モジュレーター)である。2019年8月22日に開催された会社決算説明会で、2018年12月からスタートしているニボルマブ(Nivolumab;商品名オプジーボ)及びシスプラチンとの3剤併用療法である臨床第I相後期試験 Ph1b 拡大相の進行状況が語られた。現在までのところ、すい臓がん及び大腸がん(MSS)ともに、患者組み入れ状況は、目標組み入れ数の半数以上に達しており、当初の目標であった今年12月末までに組入完了に到達できる予定は不変である。患者組入が予定通り完了すれば、2020年前半に中間とりまとめを行い、2020年の学会(ASCOあるいはESMO)で、結果が発表される可能性がある。

## 用量漸増相と拡大相を合わせた感触は「好感触」

拡大相の方は、最初の患者組入が2019年1月10日であり、既に初期に組入れられた患者群は3クルールの投与と診断を経過しているとみられる。もちろん、途中経過は非開示であり、部外者に途中経過はわからない。ただし、治験前後の生体検査で、免疫染色を行ったところ、まだ少数のデータだが投与前後の免疫細胞の動きに想定していた作用機序を支持する変化が見られている。また、少数例であり、今後の治験の途上で変動する可能性があるが、「すい臓がん」の方では、用量漸増相と拡大相の途中経過の合算(9例)で、無増悪生存期間(PFS)が3.1ヵ月、最終生存期間(OS)も5.6ヵ月と、他の免疫チェックポイント阻害剤のみの治験と比較して2倍近い生存期間の延長となっている。

## 進行性のすい臓がんの場合、免疫チェックポイント阻害剤のみでは効果が低い

進行したすい臓がん対象の試験では、免疫チェックポイント阻害剤のみの効果は低く、免疫原性細胞死を惹起する薬剤など他の薬剤との併用治験が望ましいという潮流が浮上している。また、すい臓がんの場合、間質が高密度で含まれており、間質に存在する腫瘍随伴マクロファージ(M2)がサイトカインを放出し、免疫原性細胞死により活性化されたT細胞が不活化されてしまう。CBP-501はシスプラチンとの併用で免疫原性細胞死を誘発するのみならず、マクロファージ(M2)が産生するサイトカインを抑制する効果も持つ。CBP-501の拡大相の好感触と用途特許が日米欧3極で成立したことを背景に、拡大相の途中でも提携活動が進展し、契約に至ることを期待する。

## フォローアップ・レポート

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会社概要	
所在地	静岡県沼津市
代表者	河邊拓己
設立年月	2000年1月
資本金	4,514百万円
上場日	2009年9月
URL	www.canbas.co.jp
業種	医薬品
従業員数	13人(単独)
主要指標 2019/8/23 現在	
株価	914
52週高値終値	1,208
52週安値終値	369
発行済株式数	6,834千株
売買単位	100株
時価総額	6,246百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	-97.89円
予想PER	NA倍
実績BPS	84.20円
実績PBR	10.86倍

(注)EPS、PER、BPS、PBRは自己株式数除く発行済株式数ベース。

業績動向	事業収益 百万円	前期比 %	営業利益 百万円	前期比 %	経常利益 百万円	前期比 %	当期純利益 百万円	前期比 %	EPS 円	年度終値株価 円	
										高値	安値
2015/6 通期実績	60	NM	-283	NM	-265	NM	-266	NM	-62.5	2730	701
2016/6 通期実績	105	72.6	-399	NM	-413	NM	-414	NM	-85.8	1088	643
2017/6 通期実績	109	4.4	-406	NM	-400	NM	-419	NM	-83.4	851	595
2018/6 通期実績	110	0.1	-539	NM	-547	NM	-532	NM	-96.7	880	615
2019/6 通期実績	115	5.0	-533	NM	-534	NM	-456	NM	-77.06	1,208	369
2020/6 通期会社予想	110	-4.8	-667	NM	-667	NM	-669	NM	-97.89		

## 会社概要・経営理念

キャンパス社は、細胞の挙動に着目した独自のアプローチで新規の抗がん剤候補を創出している研究開発型創薬企業

特定の分子や抗原を標的とするスクリーニングではなく、細胞全体をブラックボックスと捉え、細胞の挙動を標的とした独自の「細胞の表現型によるスクリーニング」

がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

株式会社キャンパス(以下、キャンパス社)は、細胞周期に関する基礎研究から出発し、細胞の挙動に着目した独自のアプローチで新規の作用機序を持つ抗がん剤候補を生み出し、さらにそれら先行抗がん剤候補の研究開発のフィードバックにより、現在では、免疫系抗がん剤と深く関わる抗がん剤の研究開発を重層的にしている創薬企業として注目されている。

世界中の創薬企業の間では、がん細胞を特異的に抑制する方法として、がんに関連する特徴的な分子を標的とするアプローチ(「分子標的薬」)や、がん細胞が提示する特定の抗原に反応する抗体を開発するアプローチ(「抗体医薬」)のように特定のターゲット分子をスタートポイントにするアプローチが主流である。また最近では、オプジーボに代表される「免疫チェックポイント阻害剤」のようにがんに対する免疫のスイッチとなる分子と結合する抗体を探索開発するアプローチも注目されている。

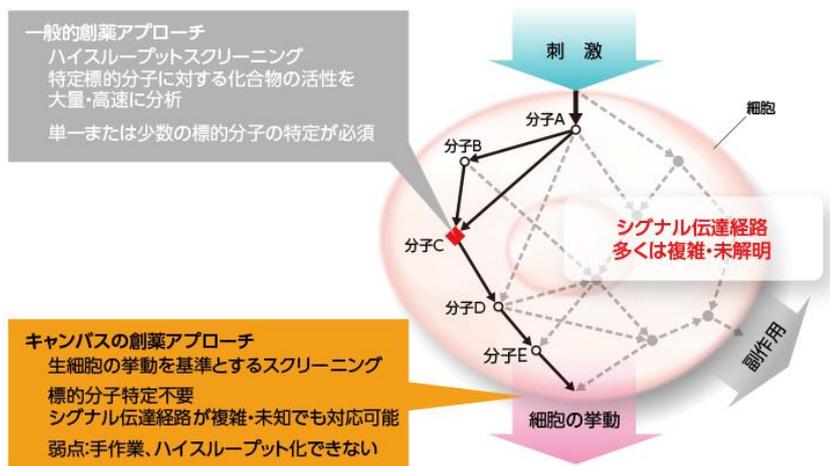
その一方、キャンパス社は、特定の分子・抗原を取り出してスクリーニングする「ハイスループットスクリーニング」は採用せず、DNA 傷害に対する挙動が正常細胞とがん細胞で決定的に異なることに着目、細胞の中で発生している事象をブラックボックスとして捉え、この細胞の挙動そのものを指標にスクリーニングを行う独自のスタイル「細胞の表現型によるスクリーニング」を行っている。

これまでは、創薬企業が行っている「ハイスループットスクリーニング」の方が、特定の標的分子・抗原に対する化合物の活性を大量・高速に分析するため効率が高いと考えられてきた。しかし、がんの挙動解析が進むにつれ、以前はシンプルな1本のシグナル伝達経路と考えられていたものの多くに、他にも多くのバイパスや分岐が存在することが判明したり、対象となっていた特定の分子がその標的薬の投与で変異し薬効がなくなったり、同じがん種でも、同一の遺伝子の変異だけで発生しているのではなく、様々な組み合わせの変異で発生することが分かってきたり、様々な複雑性が判ってきている。

また、がん細胞が、あの手この手で免疫系の邪魔をしていることも、「がんの微小環境」を研究することで判明してきている。がん細胞は酸素や栄養を大量に消費するためがん組織は低酸素・低栄養状態となり、がん細胞を攻撃する「エフェクター・メモリーT細胞」が活発に働けない環境となっている。また、がん細胞は、さまざまなサイトカインやケモカインとよばれるたんぱく質等を放出し、免疫反応を抑制する「制御性T細胞」を呼び寄せるほか、細菌やウイルスを貪食するマクロファージの性質を変化させてがんの増殖や血管の新生を助けたり、転移を促進したりしている。さらにがん組織は線維芽細胞や新生血管から

なる「間質」という組織に取り囲まれ、免疫細胞が、がん細胞に近づきにくいようになっている。がんを取り巻くメカニズムは、このような複雑に絡み合ったものである。キャンバス社は、その最先行パイプライン CBP501 の臨床試験結果の考察・研究から、CBP501 がこの複雑ながん微小環境においても有望な作用を持つことが判明し、会社全体の研究開発体制も深く免疫と関わる方向に展開している。

図 「細胞の表現型によるスクリーニング」とは



(出所)キャンバス社 HP

**CBP501(カルモジュリン・モジュレーター) と免疫チェックポイント阻害剤併用の Ph1b 拡大相の進捗状況**

2019年8月22日の会社説明会で、CBP-501のPh1b拡大相の進行状況について説明があった

症例組入れは順調に進行し、予定通り、年内の組み入れ完了が視野に

すい臓がんの方は前倒しで組み入れ完了の可能性も

キャンバスの最も重要な開発品は CBP501(カルモジュリン・モジュレーター)である。2019年8月22日に開催された会社決算説明会で、2018年12月からスタートしているニボルマブ(Nivolumab;商品名オプジーボ)及びシスプラチンとの3剤併用療法である臨床第I相後期試験 Ph1b 拡大相の進行状況が語られた。そこで説明されたポイントは以下の2点となろう。

① 症例組入れは順調に進行中

2018年12月に、拡大相の試験の準備を終え、被験者募集が始まった。目標組入患者数は、「すい臓がん」と「直腸大腸がん」(マイクロサテライト不安定性のない大腸がん:MSS)(どちらのがん種も2nd-Line以降の患)各10例である。2019年1月10日に拡大相の最初の患者の組入がスタートし、現在までのところ、すい臓がん及び大腸がん(MSS注)ともに予定の半数以上の組入を達成しており、当初の目標であった今年12月末までに組入完了に到達できる見込みである。各がん種の最終患者組入(LPI)が完了した時点で、その事実が公表される予定である。なお、「すい臓がん」の方は、足元で組入ペースが加

2020 年前半の中間とりまとめ、2020 年夏から秋の学会で内容発表の可能性も

7月23日、アストラゼネカが行っていたすい臓がん対象のデュルバルマブとトレメリムマブ併用試験が中断となった

治験途上の結果は非開示だが、一定の好感触を得ていることを示唆

速しており、12 月よりも前倒しで組入完了が達成できる可能性がある。患者組入が予定通り完了し、治験結果が良好なものであれば、2020 年前半にも中間とりまとめを行い、6 月の ASCO あるいは秋の ESMO 等の学会発表というようなイベントにつながるものとみられる。

注:MSS について

マイクロサテライト不安定性 (MSI) とは、遺伝子異常を蓄積しやすいような特殊な遺伝子異常のうち最大集団。MSI-High では、遺伝子異常が多く、がん細胞表面に新規抗原 (ネオアンチゲン) が出現しやすくなり、免疫機能が作用するため、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすい。逆に MSS であれば、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しにくい。

## ② 途中結果は非開示だが、感触は悪くない

2019 年 7 月 23 日、デュルバルマブ (Durvalmab:PD-L1 抗体阻害剤) とトレメリムマブ (Tremelimumab:CTLA-4 抗体阻害剤) の免疫チェックポイント阻害剤 2 剤併用による転移性すい臓がん対象の臨床第 II 相試験 (Ph2) の途中経過 (症例数 65) が発表された。デュルバルマブ単剤の奏効率は 0% で、2 剤併用の奏効率も 3.1% しかなく、試験が中断されることとなった。

## デュルバルマブ/トレメリムマブの試験結果 (転移性すい臓がん)

	奏効率	病勢コントロール率	PFS	OS
Durvalmab+ Tremelimumab	3.1%	9.8%	1.5ヵ月	3ヵ月
Durvalmab alone	0.0%	6.1%	1.5ヵ月	3ヵ月
(参考) CBP501Ph1 b	25.0%	50.0%	3.1ヵ月	5.6ヵ月
	(4例中1例)	(4例中2例)	(9例)	(9例)
	用量漸増相のみ		現時点 (拡大相の途中経過含む)	
			未確定の参考値 (今後上下に変動あり)	

(出所) キャンバス会社説明会資料 2019年8月22日

免疫砂漠とも呼ばれるすい臓では、腫瘍にエフェクター T 細胞が浸潤しておらず、免疫チェックポイント阻害剤だけでは有効性が高くないことが改めて認識された。

CBP-501 の方は、用量漸増相の結果は、2019 年 4 月の米国がん研究会議 (AACR) 年次会議にて報告され、前回のフォローアップ・レポート (2019 年 4 月 4 日発行) でも紹介した通りである。拡大相の方は、最初の患者組入が 2019 年 1 月であり、既に初期に組入れられた患者は 3 クールの投与と診断を経過しているとみられる。もちろん、途中経過は非開示であり、部外者には途中経過はわからない。

治験前後の免疫染色検査で、少数例ながら仮説支持データを獲得

免疫チェックポイント阻害剤だけでは、すい臓がんに効かないという意見が主流になりつつある。

CBP-501 や腫瘍溶解性ウイルスと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法は免疫原性細胞死を惹起し、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることが期待できる。

会社側は、現時点でのすい臓がん対象の用量漸増相と拡大相(途上)の合計 9 例について、無増悪生存期間(PFS)と最終生存期間(OS)の値を参考値として示した(今後の症例数の拡大で上下に変動する可能性があるため、あくまで参考値)。その数値は、無増悪生存期間(PFS)3.1 カ月、最終生存期間(OS)5.6 カ月であり、前出のデュルバルマブとトレメリムマブの免疫チェックポイント阻害剤 2 剤併用、またはデュルバルマブ単剤の結果と比較して 2 倍近い延長となることが示された。

加えて、治験前後の生体検査で、免疫染色を行ったところ、まだ少数のデータだが投与前後の免疫細胞の動きに仮説を支持するデータを得たとのことである。

最早、すい臓がんの治験では、免疫チェックポイント阻害剤のみの治験が行われるべきではないという意見が台頭し、免疫チェックポイント阻害剤の効果を向上させるために他の薬剤との併用治験が浮上してきている。

キャンバスによると、すい臓がんに関する治験を調査すると、さまざまな免疫チェックポイント阻害剤を用いた治験が行われているが、比較的規模の大きい(症例数 100 以上)の Ph2-Ph3 の臨床試験は 5 例のみで、うち免疫チェックポイント阻害剤を用いるものが 1 試験のみで、しかもそれは、他の薬剤群とのバスケット試験であるということである。

#### 膵臓癌の比較的規模の大きい(症例数100以上)フェーズ2~3の臨床試験

Identifier	Type	Regimen	n	Primary endpoint
NCT02195180	Randomized	GEM/FOLFOX4 +/- ERY-ASP	141	PFS
NCT02890355	Randomized	mFOLFIRI +/- Veliparib	143	OS
NCT01954992	Randomized	Glufosfamide vs 5-FU	480	OS
NCT02923921	Randomized	FOLFOX +/- AM0010	566	OS
NCT03193190	Randomized	Atezolizumab + Chemo + Selicrelumab + Bevacizumab + Chemo + Bevacizumab + Chemo + Emactuzumab (αCSF1R Ab) + Cobimetinib (MEK1 inhibitor) + PEGPH20 (Pegylated Hyaluronidase) + BL-8040 (CXCR4 antagonist peptide) + RO6874281 (anti-FAP/interleukin-2 fusion) q2w + RO6874281 q3w + Emactuzumab	205	

(出所)キャンバス会社説明会資料

併用試験のなかでも、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を上げるために、免疫原性細胞死を惹起し、T 細胞を腫瘍細胞へ誘導する方法との併用試験がある。

(注)免疫原性細胞死

がん細胞が死亡するとき、細胞が破壊されて細胞の内容物が放出されると、免疫細胞の一種である樹状細胞にがん細胞が破壊されたというシグナルが届き、エフェクター・メモリーT細胞にがん細胞の見分け方を伝授して免疫系が作用するようになる。シスプラチンによるが

すい臓がんの場合、間質中のマクロファージ (TAM) が産生するサイトカインが、T 細胞の不活化してしまう問題もある

CBP-501 は免疫原性細胞死を惹起するのみならず、マクロファージが産生するサイトカインを抑制 (一石二鳥)

ん細胞死では、この「免疫原性細胞死」が少ない。免疫原性細胞死を起こすためには小胞体ストレスが必要だが、通常の細胞内シスプラチン量ではほとんど小胞体ストレスが発生しない。CBP501 の場合、細胞内シスプラチン濃度が上昇し、小胞体ストレスが加わるために免疫原性細胞死が起きていると考えられる。

CBP-501 もシスプラチンとの併用で免疫原性細胞死を惹起するものだが、その他、腫瘍溶解ウイルスやワクチンと免疫チェックポイント阻害剤の併用療法も行われている。

(例) 免疫チェックポイント阻害剤と腫瘍溶解ウイルス等の併用試験

(対象 すい臓がん)

LOAd703+Atezolizumab (LOKON 社+Roche) Ph1 準備中

GAV+Ipilimumab Ph1b 奏功ナシ 病勢安定率 20%

C-REV+Ipilimumab Ph1 (タカラバイオ) 奏効率 7% 病勢安定率 52%

ただし、すい臓がんの場合、間質が腫瘍の中に高密度で含まれており、間質に存在する腫瘍随伴マクロファージ (M2) がサイトカインを放出し、せっかく免疫原性細胞死により活性化された T 細胞が不活化されてしまう。

そこで、すい臓がん対象の免疫チェックポイント阻害剤との併用療法試験では、間質に作用する薬剤との併用療法も浮上してきている。前回のレポートでも言及したが、小野薬品でもオプジーボ単剤での奏功は困難と考えており、CSF レセプター抗体との併用試験が臨床第 II 相試験 (Phase2) の途上である。(CSF レセプター抗体は、マクロファージの増殖を抑制する作用を持つものと考えられる。) また、Biolinex 社 (イスラエル) の BL-8040 (CXCR4 拮抗薬) も、既に様々ながん種で Merck 社や Genentech 社と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の共同開発している。しかし、BL-8040 とペムブロリズマブ (Pembrolizumab; 商品名キイトルーダ) の併用療法の Phase2a 試験 (2018 年 ESMO で発表) の結果は、部分奏効率は 3.8% (29 例中 1 例が部分奏効) であった。(CXCR4 は間質にある繊維芽細胞が分泌する CXCL12 と結合し、がん細胞の増殖・転移を促進するもので、BL-8040 は CXCR4-CXCL12 経路を阻害する薬剤である。)

キャンパスの CBP-501 は、免疫原性細胞死を誘発するのみならず、マクロファージ (M2) が産生するサイトカインを抑制する効果も持つため、他の試験に比較して、より高い効果が期待できる。

なお、最近では、すい臓がん免疫療法に於ける新たな標的候補として VISTA も注目されている。2019 年 1 月、米国 MD アンダーソンがんセンターのチームが、マクロファージ上の免疫チェックポイント VISTA が過剰発現してすい臓がんに過剰発現していることを発表している。

## ＜はじめての読者のための復習＞

### その1: 作用機序

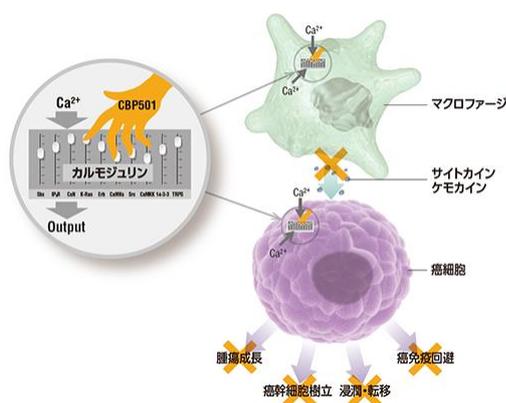
以下は、初めての読者のために、CBP-501 の作用機序、開発の経緯、Phase 1b用量漸増相の結果について、再掲しておく。

### ＜復習その1: 作用機序＞

カルモジュリンとは、すべての細胞にあり、その存在場所も、細胞内小器官内や膜上など様々な場所に存在するたんぱく質である。カルモジュリンはカルシウムが結合すると構造が変化し、特定のたんぱく質と結合できるようになることで、多くのたんぱく質を対象とした制御をつかさどるため、様々な細胞機能に影響を及ぼしており、代謝、細胞内移動、アポトーシス(プログラムされた細胞死)、免疫反応などいろいろな過程とかかわっている。

CBP501 は、カルモジュリンに作用することにより、①イオンチャンネルへの影響を経由してシスプラチン(白金系抗がん剤)の細胞流入をガン細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を経由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

図 カルモジュリン・モジュレーター



(出所)キャンバス社 HP

CBP501(カルモジュリン・モジュレーター)は、3つの作用が期待されている。①免疫原性細胞死を増加させ、がんに対する免疫反応が生じやすい環境をもたらして、オブジーボのような免疫チェックポイント阻害剤の薬効を向上させる。②がん微小環境下で免疫抑制作用を惹起するサイトカイン

カルモジュリンへの作用とは、具体的には、以下の3点である。

- (a) 免疫原性細胞死を増加させ、エフェクター・メモリーT細胞の浸潤を促進して、がんに対する免疫反応が生じやすい環境を作り上げることでオブジーボのような免疫チェックポイント阻害剤の薬効を向上させる。
- (b) がんの微小環境下では、マクロファージ(TAM)が、がんに対する免疫を抑制するサイトカイン(IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10)を放出するが、CBP501はそのサイトカインに関連する複数のシグナル伝達系に関連するカルモジュリンに作用し、サイトカインの産生を抑制する働きを示すとともがん幹細胞を減少させる。

ンの産生を抑制し、がん幹細胞を減少させる。③がん細胞の遊走・上皮間葉移行等を阻害する。

その2:これまでの開発状況

シスプラチンとオブジーボ(免疫チェックポイント阻害剤)とCBP501の3剤併用のPhase1試験を米国で行っている。

用量漸増相は2018年中に完了し、2019年から、がん種を絞って、拡大相試験に入っている

がん種絞り込みは、より少ない症例で、期待される効果が証明できるよう戦略的に選ばれた。

(c) CBP501 が、がん原因遺伝子の一つである KRas とカルモジュリンの結合を阻害することなどで、がん細胞の遊走・浸潤・上皮間葉移行を阻害している。

### <復習その2:これまでの開発状況>

キャンパスの創業当初、CBP501 は G2チェックポイント阻害剤として開発されてきたが、その開発の過程で、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度でカルモジュリンに作用することが判明し、免疫チェックポイント阻害剤の薬効を向上する作用も見込まれるようになった(詳しくは 2018 年 8 月 16 日発行のベーシック・レポート参照)。

そこで、2017 年 10 月、米国にて CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害剤(オブジーボ)の 3 剤の併用による Ph1b 試験前半(用量漸増相)の最初の患者投与がスタートした。比較的多数の既治療歴を有する患者を対象として組入が進められ、2018 年 8 月 12 日までに、4 段階の用量漸増相として 19 症例(1 コーホート当たり 3 例×4 コーホート。ただし、シスプラチンの腎毒性を慎重に評価するため、第 2 コーホート及び第 3 コーホートでそれぞれ 3 例ずつ追加)が組み入れられた。

用量漸増相の試験が進展するなか、2018 年 10 月 11 日に、下記の 5 つのポイントを踏まえて、用量漸増相の次に当たる拡大相の対象がん種が決定された。

- ① 用量漸増相での手応え
- ② 過去データ: 胸膜中皮腫、肺がん、大腸がん、すい臓がん、白血病、プラチナ抵抗性卵巣がん、などと幅広いがん種で効果の可能性が見られた。
- ③ 免疫チェックポイント阻害剤単独での奏効率
  - ・肺がん: 20%程度
  - ・卵巣がん: 5~15%
  - ・乳がん: ホルモン受容体や成長因子受容体が発現していない悪性度の高いトリプルネガティブ乳がんでは5~25%
  - ・大腸がん: 遺伝子変異を蓄積しやすい特殊な遺伝子変異のある大腸がん(MSI-High)で30%だが、特殊な遺伝子変異がない(MSI-Highではない)では5%未満
    - ちなみに前者は大腸がん全体の15%を占め、後者は85%。なお、オブジーボを開発した小野薬品では既に大腸がんを対象としたオブジーボ単剤での承認を米国で取得しているが、その対象となる大腸がんは、特殊な遺伝子変異のある(MSI-High)である。
  - ・すい臓がん: 特殊な遺伝子変異のない(MSI-Highではない)すい臓がんが全体の95%を占めており、奏効率は5%未満。すい臓がんの場合、特殊

	<p>な遺伝子変異がないために、がん細胞の表面にがん抗原の発生が少なく、また間質がエフェクターT細胞の活性化を妨げている。</p> <p><b>胆管がん</b>: 症例が少ないが、PD-L1 発現の多い患者で17%程度 (各がん種での奏効率は2018年米国臨床癌学会総会などのデータからキャンパス推定)</p> <p>併用でより高い奏効率となることを示すためには、単剤での奏効率が低いほど小規模の症例で済ますことができるので、キャンパスのようなベンチャーが行うのに適した試験規模では(Phase1bとして10-20名程度)、単剤での奏効率が5%程度よりも低い方が望ましくなる。</p> <p>④ キャンパスが、開発競争が激しいと考えているがん種は、肺がん、卵巣がん、トリプルネガティブ乳がん、悪性胸膜中皮腫であり、それ以外が望ましい。</p> <p>⑤ 患者総数が多いのは、肺がん、前立腺がん、乳がん、大腸がんであるが、CBP501の治療対象としている「ステージIVで標準治療の効果が期待できないがん」という観点では、肺がん、大腸がん、すい臓がんとなる。</p>
<p>拡大相の対象がん種は、すい臓がんと直腸大腸がん(MSS)</p>	<p>以上の観点から、総合的に「すい臓がん」と「直腸大腸がん」(マイクロサテライト不安定性のない大腸がん:MSS)にがん種が絞り込まれた(どちらのがん種も既治療の患者各10例)。</p>
<p>その3: 用量漸増相の結果</p> <p>用量漸増相での部分奏効率は17.6%</p>	<p><b>&lt; 復習その3: Ph1b 用量漸増相での奏効率 &gt;</b></p> <p>2019年4月2日(現地時間)、米国がん研究会議(AACR)年次会議において、昨年まで行われていた用量漸増相の奏効内容が明らかになっている。</p> <p>① <b>大腸がん</b> 5例中 部分奏効(PR)1例 長期の病勢安定(SD)1例 すなわち <u>PR率20%</u> <u>SDも併せて病勢コントロール率40%</u></p> <p>② <b>膵臓がん</b> 4例中 部分奏効(PR)1例 長期の病勢安定(SD)1例 すなわち <u>PR率25%</u> <u>SDも併せて病勢コントロール率50%</u></p> <p>③ <b>胆管がん</b> 2例中 部分奏効1例 すなわち <u>PR率50%</u></p> <p>他のがん種(卵巣がん等)でも長期の病勢安定があり、全19例のうち、早期脱落などを除く評価可能な例は17例であるので、用量漸増相全体の<b>部分奏効率(PR率)は17.6%、3ヶ月以上の病勢安定(SD)も併せて病勢コントロール率は41.2%であった。</b></p>

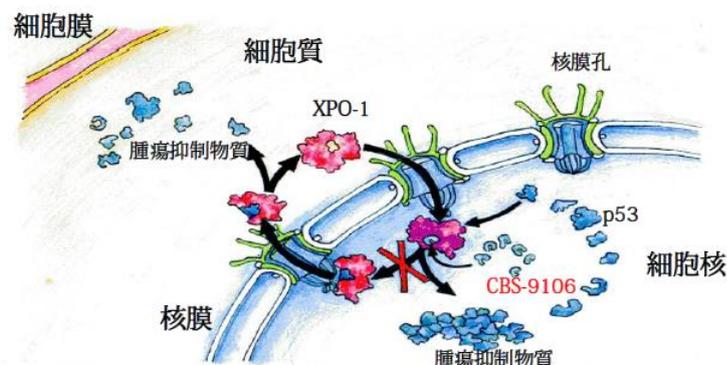
CBS9106 は、キャンバス社独自のスクリーニングから得られた XPO1 阻害剤という新規の機序の抗がん剤候補品

### CBS9106 のアップデート

キャンバスのもう一つの開発品は、XPO1 阻害剤という新規の機序の抗がん剤候補品で、米国の Stemline 社に導出済みで、Stemline 社が開発中である。

XPO1 とは、細胞の細胞核の中のたんぱく質やメッセンジャーRNA とたんぱく質が結合したものを核外の細胞質へ輸送する役割を持ったたんぱく質である。がん細胞では XPO1 が異常に発現しており、常に腫瘍抑制因子 (I $\kappa$ B、p53、FOXOs等) を核外に排出してがん細胞の生存を図っているが、XPO1 阻害剤はこれらが核外へ輸送されるのを抑え、細胞周期停止およびアポトーシスを誘導すると考えられている。

図 XPO1(エクスポートイン・ワン)阻害剤の作用機序



XPO1は、核内のたんぱく質（例えば腫瘍抑制物質）と結合し、核外に輸送して放出する。

一方、CBS9106は、XPO1が核内のたんぱく質（例えば腫瘍抑制物質）と結合するのを阻害する。

(出所)ステムライン社資料等からフェアリサーチ作成

2014年米国ステムライン社へライセンスアウトし、現在 Ph1 試験中。

キャンバス社は、独自のスクリーニングから得られた XPO1 阻害剤 CBS9106(経口剤)を開発してきた。そして、2014年12月、米国ステムライン社 (Stemline Therapeutics, Inc.)と CBS9106 の開発・商業化に係る全世界(日本・中国・台湾・韓国を除く)における独占的権利を与えるライセンス契約を締結し、ステムライン社が、米国で固形がんを対象とする Ph1 試験を進めている。(ステムライン社での開発コードは SL-801)。2018年8月には、対象地域を日本・中国・台湾・韓国も含む全世界とする契約に改定した。

(注)ステムライン社との2018年8月の契約改訂前、同社へのライセンスの対象外であった日本・中国・台湾・韓国の開発権利について、ステムライン社以外の会社への導出活動も行われ、医薬品でも存在感が大きい株式会社ヤクルト本社との交渉も最終段階まで進んでいた模様である(2018年9月25日の適時開示:ヤクルト本社からの解決金受領に関する開示より推察)。ちなみに、ヤクルト本社の医薬品売上は2017年度256億円であり、抗がん剤のエルプラット®やカンプト®を有することで抗腫瘍分野に注力している企業として認識されている。

<p>米国カリオファーム社が、同じ機序の薬剤 Selinexor の承認を FDA から 2019 年 7 月に取得。XPO1 阻害剤が抗がん剤の一つの領域として確立されたものとして捉えられる。</p>	<p>同じ経口 XPO1 阻害剤として、米国カリオファーム社 (Karyopharm Therapeutics, Inc.) が Selinexor (商品名 XPOVIO) を開発し、2019 年 7 月 FDA から承認されたところである。適応対象は、多発性骨髄腫で、よく用いられている 5 種類の抗がん剤 (商品名: REVLIMID, POMALYST, VELCADE, KYPROLIS, DARZALEX) すべてに抵抗性のある患者である。</p>
<p>キャンバス社の CBS9106 は、Selinexor と異なり可逆性が高い。ベスト・イン・クラスでの開発を継続</p>	<p>先を越されたことは残念ではあるが、Selinexor の承認は、XPO1 が抗がん剤の標的に値する因子として確立されたことを意味しており、キャンバス社にとってもポジティブである。キャンバス社の CBS9106/SL-801 は、カリオファーム社の XPO1 阻害剤と比較して、標的である XPO1 自体を分解に導く可逆性が強い点が長所で、CBS9106/SL-801 によって阻害された XPO1 が残存せず副作用が抑制されると考えられる。今後、ベスト・イン・クラスを目指して CBS9106/SL-801 の開発が続けられていくことになることが確認されている。また、XPO1 の阻害剤は、血液がんのみならず固形がんにも関与するものであり、Selinexor の対象となっていないがん種も広範囲に残っている。</p>
<p>投与試験方法を変えて、次の展開へ入る</p>	<p>(ちなみに、2017 年 10 月、日本の小野薬品工業は、カリオファーム社と Selinexor 及びその後継品 KPT-8602 について、すべてのガン種を対象に、日本、韓国、台湾、香港および ASEAN 諸国で独占的に開発及び商業化するライセンス契約を結んでいる。)</p>
<p>2019 年秋の ESMO で Phase 1 の Update の予定</p>	<p>CBS9106/SL-801 の開発状況は、これまでのところ、用量を増加させて、安全性と最適投与量を探る Phase 1 が続いている。2018 年 10 月の欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) では、用量を増加させて 42 症例まで治験が進行しているとのポスター発表が行われている。そこまでは、用量依存的な血中濃度の上昇、予測管理可能な安全性・忍容性、既治療歴の多い症例で腫瘍縮小を含む病勢安定が達成されていることが確認されていた。ただし、その後、用量をエスカレートさせた第 11 コーホートで 6 割の患者に吐き気などの現象が現れてきたため、今後は投与方法を見直して試験を継続し、奏功のあるがん種などを探索していく予定である。2019 年秋の ESMO 総会で、Phase 1 の Update が報告される予定となっている。</p>

CBP-501の提携による一時金等の収入が無くとも、2021年6月期まで、毎年1億1千万円の事業収入が得られる見込み

研究開発費は2020年6月期の前半がピーク

2020年6月期の最終赤字は6億69百万円になる見込み

## 収益およびバランスシートの推移

キャンバス社の事業収益(売上)は、ステムライン社からの技術アドバイザリーフィー(年間1億1千万円)である。(ただし、2015年6月期は契約一時金1千万円とフィー半期分であった。)ステムライン社との契約は、2018年6月期までは、日本・中国・韓国・台湾を除く全世界となっていたが、2018年8月、対象地域に日本および中国・台湾・韓国を加え、全世界を対象とした契約に修正された。これにより、2018年12月で終了する予定であった技術アドバイザリーフィー(年額約1億1千万円)が2年6か月延長され、2021年6月まで支払われることとなった。ただし、2019年6月期に一時金として約550万円も受領した。また、株式会社ヤクルト本社から、CBS9106の導出交渉に関して8千万円ほど受取補償金(特別利益へ計上)を受領している。2020年6月期の事業収入の計画は1億1千万円で、ステムライン社からの技術アドバイザリーフィーのみ計上しており、CBP-501に提携による一時金収入などは見込んでいない。

一方、費用の大宗は、研究開発費と販売費一般管理費であるが、後者は、2億円程度で推移しており、2020年6月期も同様の水準が見込まれている。研究開発費は、2019年6月期は、当初、キャンバスにとって主要な開発品であるCBP501がPh1b拡大相に入り症例を拡大していく計画であることを主因として、年間7億7千万円程度に膨らむ会社計画となっていたが、2018年12月に被験者の組入を当初の計画よりも緩やかなものとしたため、実際には4億4百万円程度となった。治験は2020年6月期の上期(2019年7月~12月)に佳境を迎え、下期に一段落する予定であり、2020年6月期の研究開発費は5億71百万円となる予定である。以上から、2019年6月期の最終赤字額は、4億56百万円であったが、2020年6月期の最終赤字額は、6億69百万円程度となる見込みである。

### 表 P/L の推移

	(千円)						2019年6月期			
	2015年6月期	2016年6月期	2017年6月期	2018年6月期	2019年6月期	2020年6月期 (会社計画)	2019年6月期 上期	2019年6月期 下期	2020年6月期 上期計画	2020年6月期 下期計画
事業収益	60,958	105,243	109,852	110,000	115,550	110,000	61,002	54,548	55,000	55,000
事業費用	344,501	504,359	516,678	649,456	648,627	777,000	296,937	351,690		
研究開発費	164,908	316,180	294,921	423,473	444,075	571,000	190,462	253,613		
販売費一般管理費	179,592	188,178	221,756	225,983	204,552	206,000	106,475	98,077		
営業利益	-283,542	-399,115	-406,825	-539,456	-533,077	-667,000	-235,935	-297,142	-455,000	-212,000
営業外損益	17,828	-14,624	6,173	-7,635	-1,880		-988	-892		
特別利益	0	0	-17,595	16,254	80,000		80,000	0		
税前当期純利益	-265,714	-413,739	-418,248	-530,837	-454,958		-156,923	-298,035		
当期純利益	-266,964	-414,989	-419,498	-532,087	-456,208	-669,000	-157,548	-298,660	-456,000	-213,000

(出所)決算短信等からフェアリサーチ作成

## 表 B/S の推移

	(千円)						
	2013年6月期	2014年6月期	2015年6月期	2016年6月期	2017年6月期	2018年6月期	2019年6月期
流動資産	548,023	343,178	953,097	923,428	973,558	546,469	844,096
現預金	463,109	323,354	885,355	815,110	889,368	466,277	763,674
固定資産	139,048	54,301	44,762	43,844	19,723	31,819	31,277
有形固定資産	44,561	31,411	23,449	23,025	19,723	31,819	31,277
資産合計	687,072	397,480	997,859	967,273	993,281	578,289	875,373
流動負債	52,128	26,166	33,083	38,135	66,187	156,352	219,083
固定負債	0	36,645	0	0	0	0	0
		第1回CB発行					
負債合計	52,128	62,811	33,083	38,135	66,187	156,352	219,083
株主資本	615,859	308,176	945,720	902,535	866,913	346,468	575,429
新株予約権	19,084	26,492	19,054	26,602	60,180	75,468	80,860
純資産合計	634,943	334,668	997,859	967,273	927,094	421,936	656,290

	(百万円)						
	2013年6月期	2014年6月期	2015年6月期	2016年6月期	2017年6月期	2018年6月期	2019年6月期
財務活動によるキャッシュフロー							
うちCB/新株予約権/株式発行による収入	377	110	856	375	381	7	683
	375	109	856	375	381	7	683
新規エクイティファイナンス		第1回CB発行	(CB転換完了)				第2回CB発行(転換完了)
	第8回新株予約権 (総額300百万円)	第9回新株予約権 (総額947百万円)		第10回新株予約権 (総額1,268百万円)			第14回新株予約権(行使完了) (総額683百万円)

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

2019年6月期に実行した資金調達は、4月までに完了し、2019年6月末の現預金残高は7億63百万円  
向こう1年分の資金はあるが、早期にCBP-501に関する提携契約締結と契約一時金の流入を期待する

2018年7月に発行した第2回転換社債の株式転換は、2019年3月までに完了し、また2018年7月に発行した第14回新株予約権の行使も2019年4月までに完了したことで、約6億8千万円の資金を手にすることが出来た。これにより、2019年6月末時点での現預金残高は、7億63百万円程度となっている。前述のように、2020年6月期の赤字が6億69百万円の予定であるため、2021年6月期には資金が枯渇する懸念がある。ただし、これはあくまでCBP-501の提携による収入を見込まない場合であり、向こう1年以内に提携活動強化による成果が望まれるところである。  
の終了前にも提携が成立することを望みたい。

CBP501 が免疫チェックポイント阻害剤の効果を高める可能性は高い

拡大相の途中結果は好感触

### <結論>

がんを取り巻く微小環境の解明が進展し、2010年以降、がん治療は、オプジーボなどの免疫チェックポイント阻害剤出現というパラダイムシフトが発生した。しかし、免疫チェックポイント阻害剤の有効性は、がん種によって高低があることがわかっている。そこで、免疫チェックポイント抗体の効きにくいガン種でも奏効する新規機序の薬剤 CBP-501 の開発成功と導出・提携が進展することが期待される。

拡大相の途中結果に関する会社側の感触は、説明会で示された下図から類推すると、好感触である。少なくとも、科学的・統計的に次相に進む価値があるというポジションは確保しており、さらに商業的に関心を持つ提携先が出てくるほどの結果をもたらす可能性があることを示唆している。

### キャンバス社 Ph1b 拡大相試験に関する評価軸

#### 大成功：魅力的な結果

- 複数の奏効(CR・PR) and/or 多数の病勢コントロール(SD)

#### 中成功：「次相に進む価値あり」

- 奏効 and/or 複数～多数のSD

#### 小成功：科学的・統計的に「次相に進む価値あり」

- 奏効 or 少数のSD
- 薬力学評価 採取組織の分析結果がCBP501作用機序仮説を支持

#### 失敗：「次相に進む価値なし」

- 奏効なく少数のSDのみ、薬力学評価も見べきものなし

(出所)会社説明会 2019年8月22日

日米欧3極での特許成立  
提携先の獲得を最優先課題として位置付け

CBP-501 の用途特許(投与対象を白血球数で絞り込むことによる特許性)は、既に米国(2015年10月)、日本(2018年9月)に成立していたが、2019年5月に欧州特許庁からも認められ、日米欧3極での特許が揃った。免疫チェックポイント阻害剤等との併用に関する用途特許も2018年9月に米国で取得済みである。会社側は、提携先の獲得を今年度の最優先課題として掲げ、既に機密保持契約先には情報を提供し、提携活動を本格化させている。Ph1b拡大相試験の終了前にも提携が成立することを望みたい。

### キャンバス社に関する過去のレポート

2018年8月16日発行 ベーシック・レポート

2018年11月7日発行 フォローアップ・レポート

2019年4月4日発行 フォローアップ・レポート

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川 1-6-12 AIビル茅場町 511

電話 03-6403-9217

メール [info@fair-research-inst.jp](mailto:info@fair-research-inst.jp)

## ディスクレーム

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン(以下、発行者)が、「ANALYST NET」のブランド名(登録商標)で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません(しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております)。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。