

株式会社キャンバス

(4575 Mothers)

発行日 2021 年 2 月 17 日

免疫着火剤 CBP501:新薬申請に向けた視界が開ける

新薬申請に向けた視界が開けた

2021 年 2 月 16 日、キャンバスは、会社説明会にて、同社の主力開発品である CBP501 (免疫着火剤) について、今後の臨床開発計画の概要と大まかなスケジュールを公表した。今回発表された臨床開発プランの概要は、①次相は、一気に Pivotal 試験を行うのではなく、Phase2 とし、② Phase2 を Stage1 と Stage2 に分割し、中間解析を実施する、③ FDA と認識を擦り合わせたうえで、必要十分な 4 つの投与群をデザインするというものである。ここで重要なポイントは、第一に FDA と認識を擦り合わせたうえで、やり残しや不必要な試験を排除しており、Phase3 へのステップ・アップを判断するのに必要十分なデザインを組んだということ、第二には、Pivotal ではなく Phase2 とし、しかも中間解析を行うことにより、早期に結果を得られ、試験期間を短くできる可能性がある、ということである。中間解析で良好な結果が得られた場合、2022 年後半から Phase3 を開始でき、2025 年新薬申請、2026 年上市というベストシナリオを描くこともできる。

Phase2 の成功確率は 98~78%

Phase2 の結果を考える場合、＜金メダル＞＜銀メダル＞＜銅メダル＞＜メダル不獲得＞の 4 つのシナリオがある。＜金メダル＞シナリオは、中間解析の段階で、三剤併用 (CBP501、シスプラチン、ニボルマブ) が勝ち抜けて、Phase3 にステップ・アップするケースである。そして、その確率は 63~30%と試算している。＜銀メダルシナリオ＞は、中間解析ではなく、Phase2 が Stage2 まで必要となったうえで、二剤併用群が脱落して最小単位の 2 群での Phase3 へステップ・アップするケースであるが、その確率は 30~40%としている。また、Phase2 が Stage2 まで必要となったうえで、二剤併用群が脱落せず、再び 4 群ないし 3 群の Phase3 に進むことが出来るケースが＜銅メダル＞であり、その確率は 5~8%としている。いずれにも該当せず、Phase2 で打ち切りとなる確率は 2~22%で、裏返すと、メダル獲得の可能性は 98%~78%と試算されている。確率の幅のうち、前の値は三剤併用群の真の作用が Phase1b と同じと仮定した場合で、後ろの値は、それよりも約 30%作用が弱いと仮定した場合の計算結果である。

免疫着火剤の潜在市場規模:米国のみで 900 億円

CBP501 の臨床試験では、ニボルマブ (Opdivo®) も必要とされることから、患者 1 名当たりの治験費用は 1500 万円~2000 万円と推測される。すると、前述の Phase2 のうち Stage1 を行うには、9 例×4 群×1500~2000 万円=5.4~7.2 億円、Stage2 まで完遂することになると追加で 14 例×4 群×1500~2000 万円=4.2~5.6 億円ほど必要と試算される。一方、足元の現預金(約 10 億円)と新株予約権行使により今後流入してくる資金(9 億円)で、当面の運転資金(2 年間で 8 億円程度)と Phase2 の Stage2 までの費用(最大 13 億円程度)は、ほぼカバーされる。仮に Stage1 で良好な結果が得られれば(金メダルシナリオ)、大手製薬会社への導出も成功し、早期に導出先による Phase3 へ移行できて、Phase2 の費用は約 7 億円以下に抑えられ、運転資金も 1 年分(約 4 億円)で済む。同時に、導出による契約一時金などの獲得と、株価上昇による転換社債の転換も考えられ、財務状況は好転することが期待できよう。会社側では、免疫着火剤の潜在市場規模は、すい臓がん 3 次治療のみで 900 億円以上(米国)と見込んでいる。

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	4,653 百万円
上 場 日	2009 年 9 月
U R L	www.canbas.co.jp
業 種	医薬品
従 業 員 数	12 人(単独)
主要指標 2021/2/16 現在	
株 価	525
52 週高値終値	879
52 週安値終値	426
発行済株式数	7,309 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	3,838 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	NA
予 想 P E R	NA 倍
実 績 B P S	-3.97 円
実 績 P B R	NA

(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
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	-77.6	1,208	595
2020/6 通期実績	110	-4.8	-566	NM	-573	NM	-572	NM	-83.6	1,040	369
2019/12 上期実績	55	-9.1	-267	NM	-271	NM	-272	NM	-39.8	1,040	732
2020/12 上期実績	55	0.0	-328	NM	-330	NM	-310	NM	-43.8	742	438

本レポートは、フェアリサーチ株式会社(以下、FRI)が、投資家への情報提供を目的として作成したものであり、証券売買の勧誘を目的としたものではありません。FRI が信頼できると判断した情報・資料に基づいておりますが、掲載された内容の正確性・信頼性・完全性・適合性・適時性をなんら保証するものではありません。FRI は本レポートを利用したことまたは依拠したことによる直接的・間接的な損害を含むいかなる結果に対しても一切の責任を負いません。有価証券並びにその他の取引に関する責任は投資家自身にあります。本レポートの知的所有権は FRI に帰属し、許可なく複製、転写、引用等を行うことは法的に禁止されております。

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

抗がん剤開発のパラダイムシフトが発生

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

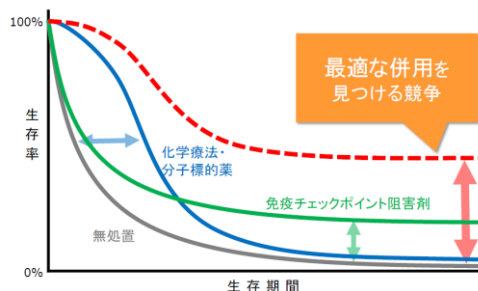
＜ビジネスモデル＞

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った。そして、数年前からは、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が出現し、抗がん剤開発のパラダイムシフトが発生している。

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または周辺細胞に放出させ、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。

がんの微小環境の研究が進んだことで、現在では、免疫チェックポイント阻害剤と併用することによって、より効果の高い療法となるような薬剤の研究が主流になってきている。



キャンパス社は、その最先行パイプライン 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を発見し、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ところである。

FDA に次相臨床試験の相談を行った

2021 年 2 月 16 日、次相試験の概要を公表

次相が Pivotal 試験だと、規模が大きくなる(300 名程度)

ライセンスアウトを早めるためには Pivotal 試験でない方が有利

＜次相試験のデザインは？＞

2020 年 11 月 18 日、キャンバスは、米国 FDA とエンド・オブ・フェーズ1ミーティングを実施したと発表した。ここで、キャンバスは、組入が完了した CBP501 の Phase1 について、これまでの臨床試験のデータを総括し、次相臨床試験の設計・計画等について FDA に相談し、次相試験のデザイン等について、コメント及び助言を受けたとのことである。また、次相臨床試験の妨げとなるような懸念事項等は FDA から示されなかったと発表した。

その後も、キャンバスは、FDA 及び専門家との協議を継続し、次相臨床試験の内容を決定し、2021 年 2 月 16 日の会社説明会にて、その概要と大まかな開発スケジュールを公表した。

概要のポイントは以下の通りである。

① Pivotal 試験ではなく、Phase2 試験

次相試験を Pivotal 試験として行った場合、試験終了後に申請へ移行できる可能性があるが、試験規模(患者組入数)が大きくなる傾向がある。マネジメントブログ(11 月 6 日)で社長が言及した昨年失敗したすい臓がんを対象とした 3 つの試験(Phase3)の規模(患者組入数)は、いずれも 500 名以上であった。また、現在進行中のすい臓がん対象の主要な Phase3 試験はいずれも組入患者数 300 名以上の規模である。

すい臓がん 主要なPhase3

Project	Line	開発会社	メカニズム	組入患者数	結果
Napabucasin	1st-Line	大日本住友	STAT3 inhibitor; NANOG inhibitor	1,134	Failed
PEGPH20	1st-Line	Halozyne	hyaluronidase	492	Failed
Pegilodecakin	2nd-Line	Lilly	IL-10 receptor agonist	567	Failed
Masican	1st-Line	AB Science	CD117 Inhibitor; FGFR3 inhibitor	353	Primary completion June 2020
Eryaspase	2nd-Line	Erytech Pharma	Encapsulated L- asparaginase	500	Interim Analysis due 1Q 2021
Glufosfamide	2nd-Line	Eleison	アルキル化剤	480	Primary completion Mar 2021
Devimistat	1st-Line	Rafael Pharmaceuticals	Lipoate Analog	500	Primary completion Oct 2021

(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成

また、提携獲得を考えると途中段階でのデータ提供が望ましいが Pivotal 試験でランダム化二重盲検試験とした場合、スポンサーには最終結果が判明するまでデータを提供できない。そこで、Phase2 と Phase3 に分割し、

したがって、次相は Phase2
試験を選択

さらに Phase2 も Stage1 と
Stage2 に分割し、早期にス
テップアップやライセンスア
ウトが可能になるように工
夫

FDA と十分に協議し、認識
を擦り合わせることによっ
て必要十分な試験デザイ
ンを設定。

次相を Phase2 とし、規模も抑えられ、およそ 2 年程度の試験期間で結果
が判明し、提携活動も進展しやすいメリットがある。

② Phase2 を Stage1 と Stage2 に分割し、中間解析を行う

キャンバスでは、Phase2 として、各投与群の組入患者数は 23 例を予定し
ている。そして、さらに、Stage1(各群 9 例)と Stage2(各群 14 例)に分割し、
Stage1 での中間解析を計画している。このように、中間解析を行うメリット
は、早期に良好な結果を得られれば、試験期間を短縮し、Stage2 を Skip
して Phase3 ヘスステップ・アップできる。これにより、組入患者数を少なくで
きて、臨床試験費用を抑制することもできる。

③ FDA と認識を擦り合わせたうえで、4 投与群でのデザイン

今回の試験は、三剤併用試験のため、すべての組み合わせを考えると 7 つ
の投与群が考えられるが、キャンバスは、FDA 等と協議を重ね、薬剤寄与
の確認を行うのに必要十分な投与群を 3 つに絞り込んだ。

すべての組み合わせは 7 通り

3剤併用	CBP501	ニボルマブ (オプジーボ)	シスプラチン
2剤併用	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン
単剤	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン

FDA と絞り込み

3剤併用	CBP501	ニボルマブ (オプジーボ)	シスプラチン	実施
2剤併用	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン	
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン	
単剤	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン	過去の試験結果などから 不要
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン	倫理面の考慮から 不要
	CBP501	ニボルマブ	シスプラチン	

(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021 年 2 月

結果として、試験デザインは 4 群となる。

さらに、Phase1b の段階で CBP501 の投与量が 25mg/m²よりも 16mg/m²のケースでの有効性が高いものも現れていたことから、FDA との協議のうえで、さらに 1 投与群を追加した。

Phase2 は 4 群で行うことが決定



(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021 年 2 月

このように、FDA と認識を擦り合わせた試験デザインとしたことで、キャンバスでは、Phase3 へのステップ・アップを検討するに必要十分なデータを獲得できる試験デザインになったと確信している。

Phase2 に 4 つのシナリオ

<Phase2 成功の確率と Phase3 のデザイン>

キャンバスでは、Phase2 の結果について、4 つのシナリオ、<金メダル><銀メダル><銅メダル><メダル不獲得>を考えている。

<金メダルシナリオ>

Stage1 のみで Phase3 へステップアップ

(Phase3 は 2 群比較試験)

確率 63~30%

金メダルシナリオ: Stage1 => Phase3 (2 群)

中間解析の段階で、三剤併用 (CBP501、シスプラチン、ニボルマブ) の 2 つの群 (25mg/m²あるいは 16mg/m²) のうちいずれかが勝ち抜けし Phase3 にステップ・アップするケースである。そして、その確率は 63~30%と試算している。

この場合、2022 年から Phase3 を開始できる。また、Phase3 の試験デザインは、三剤併用療法群 (CBP501 の投与量は Phase2 で優れた投与群) と医師選択療法群の 2 投与群となる可能性が高いと考えられ、また規模も 250 例程度 (125 例ずつ) の比較的小規模な試験となる可能性が高い。スケジュールも、順調にいけば、2024 年には Phase3 を完了し、2025 年新薬申請、2026 年上市というシナリオを描くことが出来る。



(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021 年 2 月

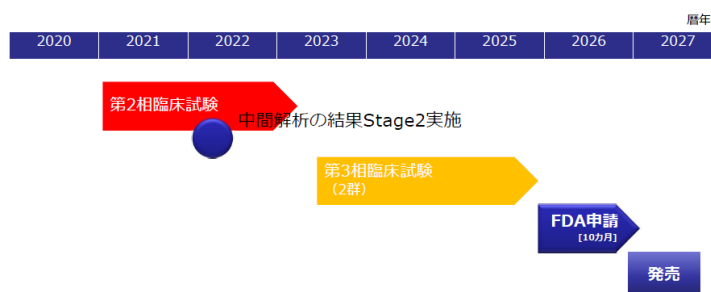
<銀メダルシナリオ>

Stage2 まで遂行し Phase3
へステップアップ
(Phase3は 2 群比較試験)
確率 30~40%

銀メダルシナリオ: Stage1 => Stage2 => Phase3 (2 群)

中間解析では勝ち抜けせず、Stage2 まで行っただけで三剤併用の有効性が示され、かつ二剤併用群の無効が確定でき、Phase3 へステップ・アップするケースである。キャンバスでは、その確率は 30~40%としている。

この場合、Stage2 の終了は 2023 年前半となり、Phase3 は 2023 年央開始となり、金メダルシナリオと同様な試験デザインとなろう。スケジュールの方は、順調にいけば、Phase3 完了は 2025 年となり、2026 年新薬申請、2027 年上市というシナリオとなる。



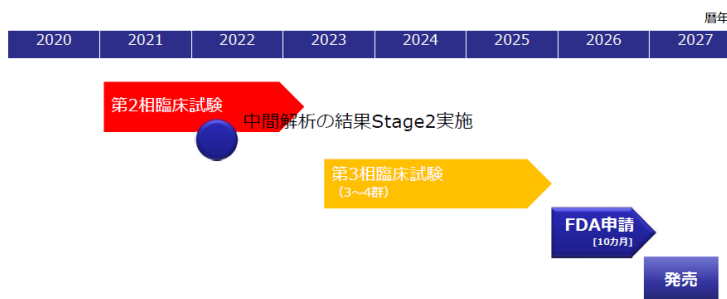
(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021 年 2 月

<銅メダルシナリオ>

Stage2 まで遂行し Phase3
へ。但し Phase3 は 4 群な
いし 3 群の比較試験を要
求される場合。
確率 5~8%

銅メダルシナリオ: Stage1 => Stage2 => Phase3(但し3~4 群)

中間解析では勝ち抜けせず、Stage2 まで行っただけで三剤併用の有効性が示され、かつ二剤併用群も有効判定となって Phase3 に進むことが出来るケースが<銅メダル>である。キャンバスではその確率は 5~8%としている。このケースでは、Phase3 でも二剤併用群との比較試験を要求される可能性が高く、Phase3 試験のデザインは 3 群ないし 4 群となる。一方、スケジュールの方は、試験規模がやや拡大するものの、銀メダルシナリオと同様、順調にいけば、2026 年新薬申請、2027 年上市と考えられている。



(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021 年 2 月

<メダル不獲得>

Phase2 で打ち切り
確率 2~22%

メダル不獲得シナリオ Phase2 失敗

キャンバスでは、金・銀・銅メダルいずれにも該当せず、Phase2 で打ち切りとなる確率は 2~22%と試算している。

	以上を総括すると、Phase2 成功の確率は、98～78%と想定されている。 第2相臨床試験の結果予測 (手元のデータに基づく試算)  第2相臨床試験の早期成功 確率：63～30%  第2相臨床試験の成功・Ph3が2群 確率：30～40%  第2相臨床試験の成功・Ph3が3～4群 確率：5～8% ✓メダル獲得可能性 98～78% メダル不獲得 (第2相臨床試験の失敗) 確率：2%～22% (出所)キャンパス 会社説明会資料 2021 年 2 月
想定される試験デザインでは、Phase2 全体で 9～13 億円程度の資金が必要。Stage1 のみならば、5～7 億円で済んでしまう。 2020 年 12 月末の保有現金は 9 億円程度。2021 年 1 月の第 16 回新株予約権による資金流入額は 1 億円程度。あと 7 億円弱の調達を見込む。第 15 回新株予約権の行使も残存しており、さらに 2 億円程度、資金流入を見込める。	＜当面は資金面での懸念も後退＞ CBP501 の臨床試験では、ニボルマブ (Opdivo®) も必要とされることから、患者 1 名当たりの治験費用は 1500 万円～2000 万円と推測される。すると、前述の Phase2 のうち Stage1 を行うには、9 例 × 4 群 × 1500～2000 万円 = 5.4～7.2 億円、Stage2 まで完遂することになると追加で 14 例 × 4 群 × 1500～2000 万円 = 4.2～5.6 億円ほど必要と試算される。 キャンパスの 2020 年 12 月末時点の現預金水準は、9 億 01 百万円である。一方、転換社債がまだ転換されず 7 億 49 百万円ほど残存している。 既に、キャンパスは、2020 年 11 月、CBP501 の次相へのステップ・アップを念頭に、事業提携先のアドバンテッジ・パートナーズがサービスを提供している 3 つのファンド (投資事業有限責任組合インフレクション II 号、Inflexion II Cayman, L.P. 及びフラッグシップアセットマネジメント投資組合 90 号) を割当先として第 16 回新株予約権を発行し 10 億 75 百万円の資金を調達することを発表している。同時に、キャンパスは CBP-A08 の開発停止などを含む資金使途の変更を発表し、自力で次相へステップ・アップするための資金的裏付けを固めようとしているところである。 2021 年 1 月末までのところ、第 16 回新株予約権は、27.6%ほど行使が進行し、2 億 09 百万円ほど調達している (平均行使価額 431 円)。1 月分の行使は 13.2%であり、調達額は 97 百万円ほどである。12 月末の現預金水準に 1 月の調達金額を加えると 9 億 98 百万円である。さらに、仮に 1 月末と同様の行使価額

運転資金を考慮しても、Phase2 の完遂までは、ほぼ可能な範囲。

仮に＜金メダルシナリオ＞となれば、費用は抑えられ、一方で、導出一時金や、株価上昇による転換社債の転換も期待できよう。

(540 円)で行使が進行すれば、あと 6 億 89 百万円ほど流入することとなる。また 2019 年 10 月に発行された第 15 回新株予約権の行使は、行使率が 40%ほどに留まっており、仮に行使されれば、あと 2 億円程度流入する計算となっている。

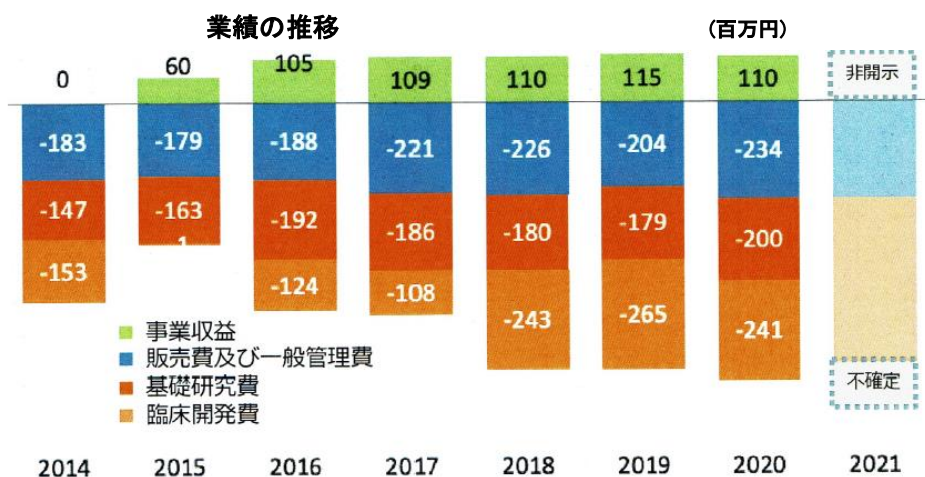
以上から、足元の現預金(約 10 億円)と新株予約権行使により今後流入してくる資金(9 億円)で、当面の運転資金(販管費＋基礎研究費＝4 億円程度／年、2 年間で 8 億円程度)と Phase2 の Stage2 までの費用(最大 13 億円程度)は、ほぼカバーされる。

仮に Stage1 で良好な結果が得られれば(金メダルシナリオ)、大手製薬会社への導出も成功し、早期に導出先による Phase3 へ移行できて、Phase2 の費用は 4 億円以下に抑えられ、運転資金も 1 年分(約 4 億円)で済む。同時に、導出による契約一時金などの獲得と、株価上昇による転換社債の転換も考えられ、財務状況は好転することが期待できよう。

バランスシートの推移

	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	2020年12月
流動資産	953,097	923,428	973,558	546,469	844,096	1,231,935	932,854
現預金	885,355	815,110	889,368	466,277	763,674	1,112,334	901,199
固定資産	44,762	43,844	19,723	31,819	31,277	31,347	30,731
有形固定資産	23,449	23,025	19,723	31,819	31,277	31,347	30,731
資産合計	997,859	967,273	993,281	578,289	875,373	1,263,283	963,585
流動負債	33,083	38,135	66,187	156,352	219,083	276,386	150,088
固定負債	0	0	0	0	0	749,994	749,994
負債合計	33,083	38,135	66,187	156,352	219,083	1,026,380	900,082
株主資本	945,720	902,535	866,913	346,468	575,429	151,862	-29,671
新株予約権	19,054	26,602	60,180	75,468	80,860	85,040	93,137
純資産合計	997,859	967,273	927,094	421,936	656,290	236,902	63,503

(出所)キャンバス社 決算短信等からフェアリサーチ作成



(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021 年 2 月

<結論>

早期にライセンスアウトできる可能性を考慮し、次相は、Phase2。しかも Stage1 と Stage2 に分割。

また、FDA との認識の擦り合わせにより、必要十分な試験デザインを設定。新薬申請までの視界が開けてきた。

免疫着火剤 CBP501 の Phase2 の成功確率は 98～78%であり、潜在市場規模は米国のみで 900 億円以上と見込まれる

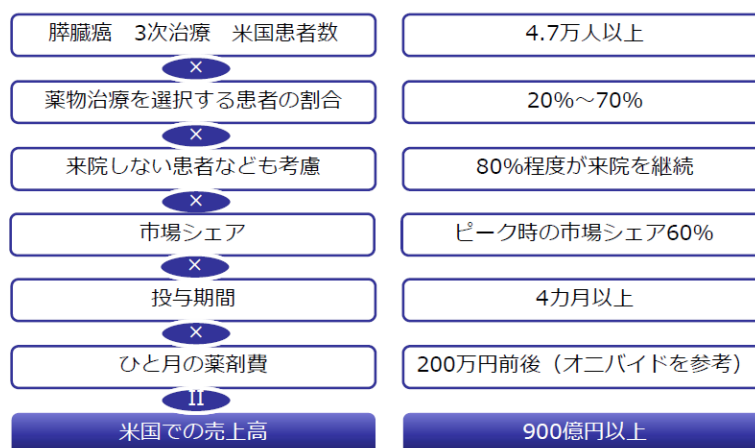
3rd-Line のすい臓がんを対象とする CBP501 の Phase1 試験は、次相に進む価値を示すことが出来ている。キャンバスによる内外製薬企業等との提携活動は現時点でも複数進行しているとのことであるが、キャンバスは、2020 年 11 月、FDA との相談を経て、自力で次相にステップ・アップし、バリュー・アップしながら提携活動を推進する戦略を取ることを決断した。

そして、2021 年 2 月、キャンバスは、今後の開発計画とスケジュールの概要を公表した。早期にライセンスアウトできる可能性を考慮し、次相は Phase2 試験とし、さらに Stage1 と Stage2 に分割した。FDAと認識を擦り合わせたうえで、必要十分な試験デザイン(4 つの投与群と各群 23 例)を提示しており、中間解析を行うことで、比較的早期に試験を終了し、導出と次相へ繋げることもできる仕組みを織り込んだものとなっている。資金的には、既に発行してある新株予約権の行使が進展すれば、Phase2 を Stage2 まで遂行することは可能である。

キャンバスでは、Phase1 で示された CBP501 の薬効が Phase2 でも発揮されると仮定した場合に Phase2 が成功する確率を 98～78%と高い確率であるとしており、なかでも、中間解析段階で成功し、次相にステップ・アップできる確率は、63～30%と見込んでいる(金メダルシナリオ)。この場合、Phase2 は 2022 年に終了し、2 群 250 例による Phase3 を 2022 年中には開始し、2025 年には新薬申請できるものと想定している。また、中間解析段階での導出も可能であり、その場合、財務状況も好転することが見込まれる。

なお会社側では、免疫着火剤CBP501の潜在市場規模をすい臓がん 3 次治療のみで 900 億円以上(米国)と見込んでいる。

免疫着火剤 CBP501 の潜在市場規模



(出所) キャンバス 2021 年 2 月 会社説明会での質疑より

＜復習＞ CBP501（免疫着火剤）

CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、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）の細胞流入をがん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。

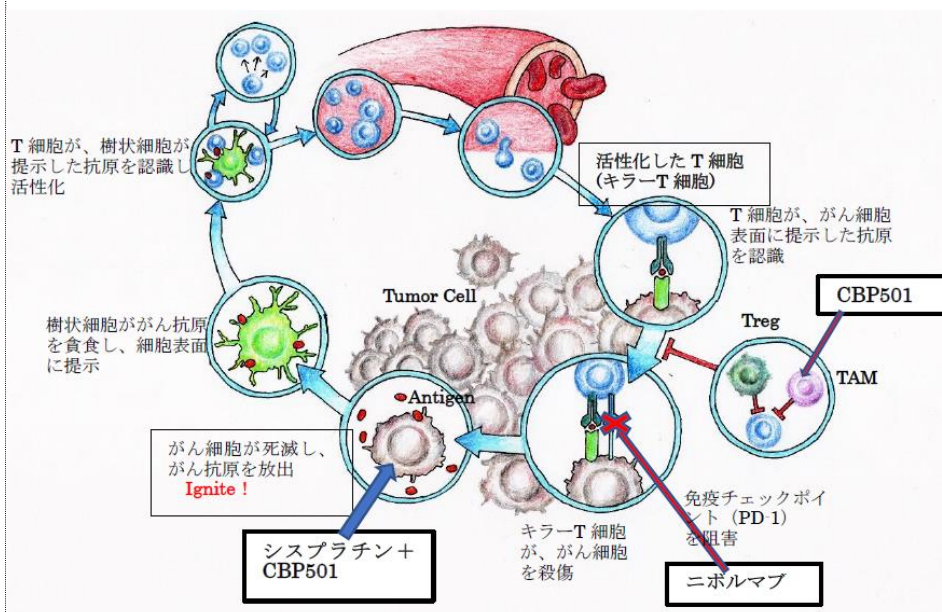
（注）カルモジュリンとは、すべての細胞にあり、その存在場所も、細胞内小器官内や膜上など様々な場所に存在するたんぱく質である。カルモジュリンはカルシウムが結合すると構造が変化し、特定のたんぱく質と結合できるようになることで、多くのたんぱく質を対象とした制御をつかさどるため、様々な細胞機能に影響を及ぼしており、代謝、細胞内移動、アポトーシス（プログラムされた細胞死）、免疫反応などいろいろな過程とかかわっている。カルシウム－カルモジュリン経路は、1980 年代以前にがん細胞に特徴的に起きている異常（過剰信号）として最初に特定されていた。

CBP501(免疫着火剤)は、主に、2つの作用が期待されている。①抗がん剤であるシスプラチンのがん細胞内への取り込みを促進し、免疫原性細胞死を増加させる。これにより、がんに対する免疫反応が生じやすい環境をもたらして、オプ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の産生を抑制し、免疫細胞が働きやすい環境を作る。

キャンバスでは、がんを取り巻く免疫環境をコールドな状態からホットな状態へ転換させ、オプジーボに代表される免疫チェックポイント阻害剤が効きにくいがん種でも薬効を向上させる「免疫着火剤」として、CBP501 を開発中である。

① 作用メカニズム

がんを取り巻く免疫サイクルと CBP501



（出所）“Immunity 2013” Chen and Mellman 等からフェアリサーチ作成

(1) がん細胞へのプラチナ流入を促進し、がん細胞の免疫原性細胞死を誘導

CBP501 により、抗がん剤であるシスプラチンの細胞内への取り込みが促進される。通常、シスプラチンによるがん細胞死では、「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 により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。免疫原性細胞死により抗原が放出され、樹状細胞が抗原を貪食し、表面に提示する。すると、樹状細胞が提示した抗原を T 細胞が認識し活性化する。活性化した T 細胞 (CD8 陽性 T 細胞; 別名キラー T 細胞) が、がん細胞へ到達すると、がん細胞の表面にある抗原を認識してがん細胞を攻撃する。このように、がんに対する免疫反応が生じやすい環境が形成され、オプ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) 腫瘍随伴マクロファージ (TAM) の活動を抑制

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- α 、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。

この他、

○ がん幹細胞を減らす

マクロファージ (TAM) から産生されるサイトカインの一種 (IL-6) ががん幹細胞の増加を促進するが、CBP501 がそのサイトカインの産生を抑制することで、がん幹細胞の産生を抑制する。

○ がんの転移・浸潤・上皮間葉移行を抑制

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。といった機序もあると考えられている。

(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。このような細胞死を「免疫原性細胞死」という。

全生存期間(OS)の中央値は、過去のヒストリカルな試験データと比較すると 2 倍近い延長が観測されている。

② これまでの試験結果

CBP501 が注目されている理由は、生存率の悪いすい臓がんを対象として、効果が期待される可能性があるためである。極めて予後の悪い 3rd—Line のすい臓がん患者を対象とした臨床試験(Phase1)の結果は、以下の表の通りである。症例数が少ないため、あくまで参考値ではあるが、50%の病勢コントロール率、また 1 例の部分奏効があった。また、すい臓がんを対象とした後期臨床試験の主要評価項目となる OS(生存期間中央値)は、全生存期間(OS)の中央値は、では 5.0 カ月と、過去のヒストリカルな試験データ(注)と比較すると 2 倍近い延長が観測されている。

CBP501 Phase1 用量漸増相と拡大相の結果

すい臓がん				MSS直腸大腸がん			
	用量漸増相	拡大相	用量漸増+拡大		用量漸増相	拡大相	用量漸増+拡大
評価可能例	4	10	14	評価可能例	4	7	11
PR	1	0	1	PR	1		1
SD	1	5	6	SD	1	2	3
PR+SD	2	5	7		2	2	4
病勢コントロール率	50%	50%	50%		50%	29%	36%
PFS median (ヶ月)			2.5 (3.0)				1.4 (2.0)
OS median (ヶ月)			5.0 (5.9)				11.8 (11.8)

() 内は、白血球数<10,000/uLの患者(すい臓がん11例、MSS直腸大腸がん9例)

症例の大半が3次治療以降

PFS,OSは、すい臓がんにおいて9月24日、MSS直腸大腸がんは12月17日のデータ

(出所) キャンパス社 CBP501 フェーズ1b試験速報データ

(注) 3 次治療以降のすい臓がん患者の全生存期間 2.8 カ月(キャンパス社 2020 年 12 月 17 日 IR 資料の注4による)

さらに白血球数が 10,000 個/ μ L 以下の患者 11 例において、全体(14 例)よりも PFS、OS とともに良好な結果が示された。白血球数が少ない患者での有効性(特許取得済み)が高い傾向が確認されたことは、作用機序の仮説の正当性を示唆したものとして大きな意味があると考えられる。

(注)白血球数と CBP501

CBP501 は、マクロファージのカルモジュリンに作用することで、その食食機能も抑制する。白血球数の多い患者に抗がん剤を投与すると、白血球の一種である好中球からその DNA が放出されることがあり、これが食食されず残存するため血栓傾向が高まってしまふ。従って、白血球濃度が高い患者群では血栓ができやすくなり、白血球が低い患者群よりも、全生存期間(OS)が悪くなると考えられる。

同時に、中間解析では、CD8 発現 T 細胞(キラーT 細胞)の浸潤増加がみられた症例で長い PFS が観測されている。

サブ解析から、作用機序の仮説の正当性も示唆されている

◆膵臓癌治療前後の生検サンプルの組織染色

CD8発現細胞割合(治療前→2回投与後)と無増悪生存期間

患者A	0% → 1-5% (増加)	5.9ヶ月
患者B	<0.1% → 1-2% (増加)	8.1ヶ月
患者C	2% → 2% (不変)	1.3ヶ月
患者D	5% → 5% (不変)	1.9ヶ月

(出所)キャンパス社 拡大相(すい臓がん)中間解析結果 2020 年 6 月 1 日

このこともまた、作用機序の仮説の正当性を示唆するものである。すなわち、CBP501 とシスプラチンが誘導した免疫原性細胞死が、CD8 発現 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形成し、免疫チェックポイント阻害剤の薬効を向上させたことを示唆するものと考えられる。

以上

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川 1-3-21 BIZ SMART 茅場町 4 階

電話 03-6869-6518

メール info@fair-research-inst.jp

ディスクレーマー

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。