

株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2023 年 6 月 12 日

「創薬パイプライン型」へのステップ・アップ

CBP501 Ph3 のための資金調達を表明

2023 年 5 月 18 日、キャンバスは、自社で CBP501 の臨床第Ⅲ相試験(Ph3)を完遂するため、新株及び新株予約権の第三者割当の計画を公表した。この資金調達計画は、次の 3 点を意味するものとして捉えられる。第一に、事実上 POC(Proof of Concept)は確立され、臨床第Ⅲ相試験(Ph3)確実であること、第二に、Ph3 完遂までの資金を製薬企業等ではなく、機関投資家・株式市場から獲得することを決断し、「創薬パイプライン型」を志向した。この決断により、キャンバスは、Ph3 開発のリスクを自ら背負う一方、開発主導権を他社に委ねることなく、自社で握ることとなる。薬剤そのものの有効性・安全性に問題がないにもかかわらず導出先の戦略的理由から開発が中断されてしまう懸念はない。また、自社で後期臨床開発まで行うことにより、リターンの最大化も図ることができる。第三に、試験デザインと費用の概略が判明した。合計 300 例のデザインで、費用は、既に調達している部分も含め 55 億円～65 億円となる。

創薬パイプライン型事業モデルへの転換

従来、日本ではベンチャーキャピタルが IPO による Exit を中心と位置づけ、IPO 後の資金調達を担う存在が手薄であったため、自力で創薬の後期開発まで推進する「創薬パイプライン型」は育ちにくかったと考えられる。しかし、米国の例を見れば明らかのように、「創薬パイプライン型」の方が、資金規模やリスクは高まるが、リターンも大きい。昨今、日本の独立系ベンチャーキャピタル幹部は、欧米のような規模を追求するためには、スタートアップばかりではなく、「創薬パイプライン型」バイオベンチャーにも投資を拡大することが必要であると考え始めている。このように開発のための資金調達環境は変化の兆しが見えつつある。一般の個人投資家サイドとしても、開発前期段階の提携・導出への期待で一喜一憂するのではなく、冷静にパイプラインの試験の結果を評価し、その価値を考察する時代に移行しつつあるのではなかろうか。

CBP501 の価値:700 億円以上を確認

資金調達計画が明らかになったことにより、試験デザインや費用が明確になってきたため、パイプライン価値の再試算を行った。前回同様、米国で 3 次治療のすい臓がん患者で薬物治療を選択する患者数は 2 万人程度と想定され、CBP501 の市場規模を試算すると、ピーク時 900 億円程度の売り上げと設定する。一方、今後の開発費用は、Phase3 が合計 300 例)と比較的小規模なものに留り、55-65 億円程度と設定する(前回より下方修正)。さらに、自前の開発か共同開発か、共同開発の場合の利益配分などによってパイプライン価値は変動する。販売契約一時金や販売ロイヤリティ率など様々な前提を置いたうえでの試算ではあるが、「創薬パイプライン型」事業モデルの場合、CBP501 の現在価値(税前)は、少なくとも 700 億円以上はあると推察される。導出による共同開発よりも、その価値が向上するのは言うまでもない。

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	6,393 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	11 人(単独)
主要指標 2023/6/9 現在	
株 価	1,378
52 週高値終値	2,801
52 週安値終値	334
発行済株式数	16,366 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	22,553 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	NA 円
予 想 P E R	NA 倍
実 績 B P S	104.75 円
実 績 P B R	13.16 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
2019/6 通期実績	115	5.0	-533	NM	-534	NM	-456	NM	-77.6	1,208	369
2020/6 通期実績	110	-4.8	-566	NM	-573	NM	-572	NM	-83.6	1,040	468
2021/6 通期実績	108	-1.0	-547	NM	-555	NM	-531	NM	-70.0	742	368
2022/6 通期実績	0	NM	-846	NM	-854	NM	-855	NM	-88.3	745	163
2022/6 1-3Q 実績	0	NM	-578	NM	-583	NM	-583	NM	-62.9	394	163
2023/6 1-3Q 実績	0	NM	-699	NM	-710	NM	-711	NM	-48.6	2,801	549

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

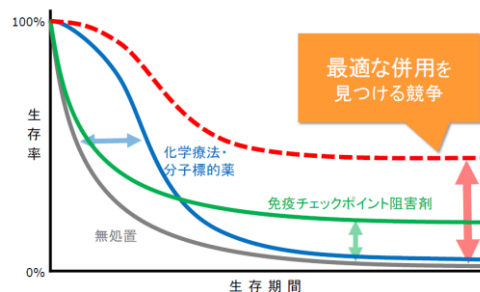
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

Ph3 推進のための資金調達を発表

1. Ph3 のための資金調達を表明

2023年5月18日、キャンバスは、自社で CBP501 の臨床第Ⅲ相試験(Ph3)を完遂するため、新株及び新株予約権の第三者割当の計画を公表した。

新株発行、第19回・20回新株予約権発行の概要



割当先	Long Corridor Asset Management (LCAM) が一任契約に基づき運用するファンド (LCAO, MAP246)
想定調達額	5,846百万円 (発行諸費用325百万円を除く)
想定潜在希薄化率	合計23.69%

新株式の発行

- 発行価額 1株あたり1,458円
- 普通株式 500,000株 (729百万円相当)
- 払込期日 2023年6月2日

手法・諸条件

第19回・20回新株予約権の発行

- 発行価額総額 19百万円
- 当初行使価額
第19回 1,619円 (=発行決議日直前取引日の終値×100% / 行使価額修正条項付)
第20回 1,781円 (=発行決議日直前取引日の終値×110% / 発行日1年後に行使価額修正条項付)
- 潜在株式数 3,250,000株 (当初行使価額ベース5,442百万円相当)
- 行使期間 2023年6月5日から2025年6月4日まで

(出所)キャンバス 会社説明資料 2023年6月版

この資金調達計画は、次の3点を意味するものとして捉えられる。

事実上 POC を確立し、Ph3 へ進むことを決意

- ① 事実上 **POC(Proof of Concept)**は確立され、臨床第Ⅲ相試験(Ph3)確實臨床第Ⅱ相試験(Ph2)の詳細な結果は、今秋の ESMO での発表と考えられるが、既に Ph2 の前半段階(ステージ1)で3剤併用群の2つともステージ1で主要評価項目を達成し、さらにそのうちの3-1群では奏効例が出ている。このため試験は前半段階(ステージ1)で早期有効中止に至っている(詳細は、巻末の復習参照)。既に、キャンバスは FDA を Ph3 のデザインについて相談を行っている模様であり、Ph3 資金調達の計画を発表したことは、改めて、Ph3 入りがほぼ確定していることを再確認させるものである。

「創薬パイプライン型」を志向

開発主導権を握り、リターンの最大化を狙う

- ② 自社で開発を推進する**創薬パイプライン型**を志向
キャンバスでは、Ph3 完遂までの資金を製薬企業等ではなく、機関投資家・株式市場から獲得することを決断した。この決断により、キャンバスは、Ph3 開発のリスクを自ら背負う一方、**開発主導権**を他社に委ねることなく、自社で握ることとなる。薬剤のそのものの有効性・安全性に問題はなくとも、導出先の戦略的理由から開発が中断されてしまう懸念はない。また、自社で後期臨床開発まで行うことにより、**リターンの最大化**も図ることができる。(後述:パイプライン価値の再試算参照、共同開発の場合の価値と自社開発の場合の価値を比較)

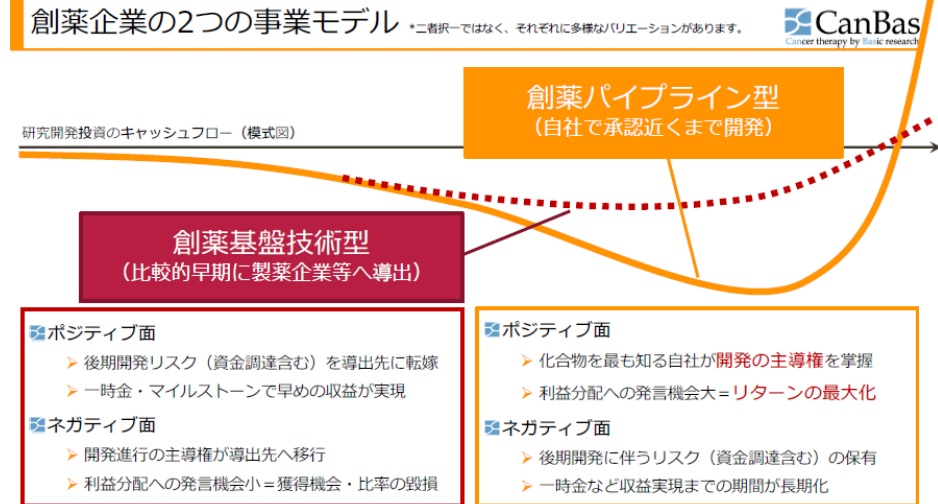
「創薬パイプライン型は自社で承認近くまで開発するタイプ

対比されるのが、比較的早期に製薬企業へ導出を狙う「創薬基盤技術型」

双方ともに得失がある。

2. 創薬パイプライン型への転換

今般、CBP501 の Ph3 開発を自社で完遂することを表明した。このことは、創薬の種を一定程度育てた後、比較的早期に製薬企業等へ導出する「創薬基盤技術型」事業モデルから、自社で承認近くまで開発する「創薬パイプライン型」事業モデルへ移行することを意味する。



(出所)キャンバス 会社説明資料 2023年6月版

この「創薬パイプライン型」事業モデルの特質は、自社が開発の主導権を掌握し、リターンの最大化を図れる。適応症や対象地域などの部分導出やアライアンスなど多彩な戦略を並行することもできる。一方デメリットとしては、長期にわたり後期開発に伴うリスクを自社で抱えることとなる。

(参考) バリューチェーンに応じたバイオベンチャーのビジネスモデル分類



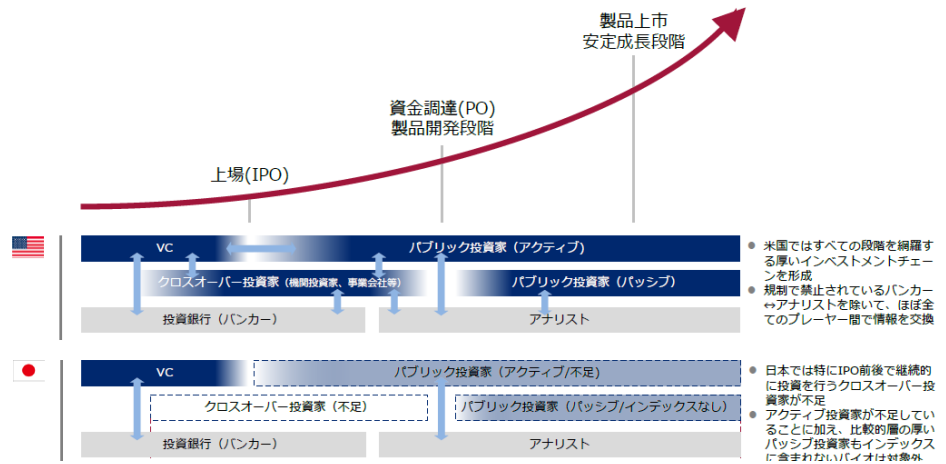
(注)実際は1社が1つのビジネスモデルのみに分類されるわけではなく、開発品ごとや企業の成長段階に 応じ、柔軟にビジネスモデルを変化させている

(出所)経済産業省 バイオベンチャー企業のビジネスモデルと資金調達の在り方

日本のバイオベンチャーでは、米国と対比して、「創業技術基盤型」への偏重度が高かった。この背景には、投資家層の行動の違いがあると考えられている。

日本のバイオベンチャーは、これまで、比較的早期の段階で導出を目指す「創業基盤技術型」事業モデルとなっている部分への注目度が大きく、承認近くまで自前で創業開発を推進する「創業パイプライン型」モデルは育たなかった。この背景には、米国では、将来の成長可能性を見込んで創業パイプライン型企業へ投資するベンチャー投資家も多く、IPO 後も含めすべての段階でのインベストメントチェーンが形成されているのに対し、日本では IPO を EXIT とするベンチャー投資家が多く、後期開発まで支援する投資家が少なかった事情があるものと考えられている。

バイオベンチャーの成長段階に応じた投資家変遷の日米比較

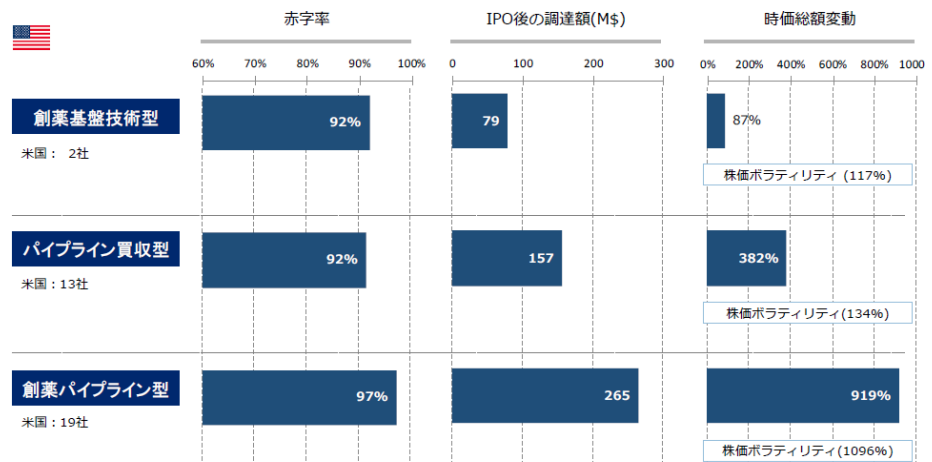


(出所) 経済産業省 バイオベンチャー企業のビジネスモデルと資金調達の内情

米国では、「創業パイプライン型」の方が、中長期的な企業価値の向上率が大きい

先行する米国の事例をみると、「創業パイプライン型」は、赤字率は大きいですが、資金調達が可能で、中長期的な企業価値(時価総額)向上率も大きいという例証がある。

米国のビジネスモデルごとの赤字率、調達額、時価総額変動の分析

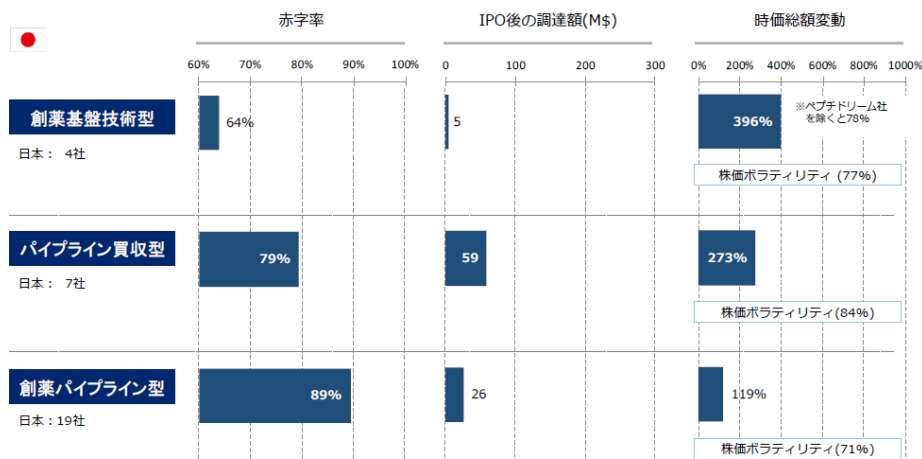


(出所) 経済産業省 バイオベンチャー企業のビジネスモデルと資金調達の内情

日本では、「創薬パイプライン型」の企業価値の向上率が大きいとは限らない。

一方、日本の場合、創薬パイプライン型では、後期開発品を抱える企業であるにもかかわらず IPO 後の調達が高規模にとどまり、企業価値の向上も妨げられてきたとも読み取れる。

日本のビジネスモデルごとの赤字率、調達額、時価総額変動の分析



(出所) 経済産業省 バイオベンチャー企業のビジネスモデルと資金調達の在り方

しかし、最近で、ベンチャーキャピタル幹部は、「創薬パイプライン型」へ関心を向け始めている。

ところが、日本でも、昨今、ベンチャーキャピタルは、自社の目利き力の向上もあり、創薬パイプライン型へ投資の方向性を変化させる動きが出始めている。独立系ベンチャーキャピタルの幹部たちは、投資規模を欧米並みにするには、スタートアップ企業だけではなく、創薬パイプライン型に投資を拡大させなければならないと考え始めている。(「パイプライン型に向かう日本の創薬スタートアップ」日経バイオテク 2023年5月10日およびキャンバスからの情報)

キャンバスは、まさにこの変化の胎動と並行する形で、創薬パイプライン型への転換を志向した。投資家の支援を得て、創薬パイプライン型事業モデルの成功例となることを期待したい。

足元のキャンバス社の売上はゼロ

基礎研究費と販管費はほぼ一定
臨床開発費の変動で費用全体が上下する

2023年6月期の業績予想は、変動要因が多いため未定

2023年3月末の現預金残高は18億3千万円。新株予約権の行使と転換社債の転換完了で大幅に改善されたポジションを維持している

4Q(2023年4-6月期)からPh3準備のための支出が始まる予定

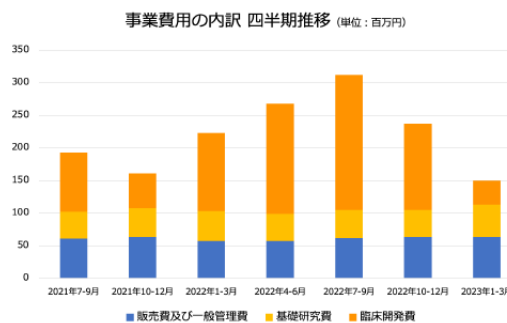
3. 2023年6月期第3四半期の収益およびバランスシート

2023年6月期第3四半期(2022年7月~2023年3月)のキャンバス社の事業収益(売上)は、STEMライン社からの技術アドバイザーフィーが2021年6月で終了したため、ゼロである。

一方、費用の大宗は、研究開発費と販管費である。基礎研究費と販管費はほぼ一定で、臨床開発費の変動で費用の全体が上下する。四半期別にみると、臨床開発費は、CBP501のPhase2が一段落したことから、1Q(7-9月期)から3Q(1-3月期)に向けて漸減している。なお、2023年6月期の業績予想は、共同開発など提携の浮上で契約一時金発生の可能性があること、一方、Ph3の開始時期が未確定なことから費用の予測も困難で非開示となっている。

事業費用の推移

- ✓ 基礎研究費・販管費はほぼ変動なく、臨床開発費の変動がメイン
- ✓ CBP501臨床第2相試験費用は1Qにピークとなり、その後漸減。第3相試験費用の計上は4Q以降に



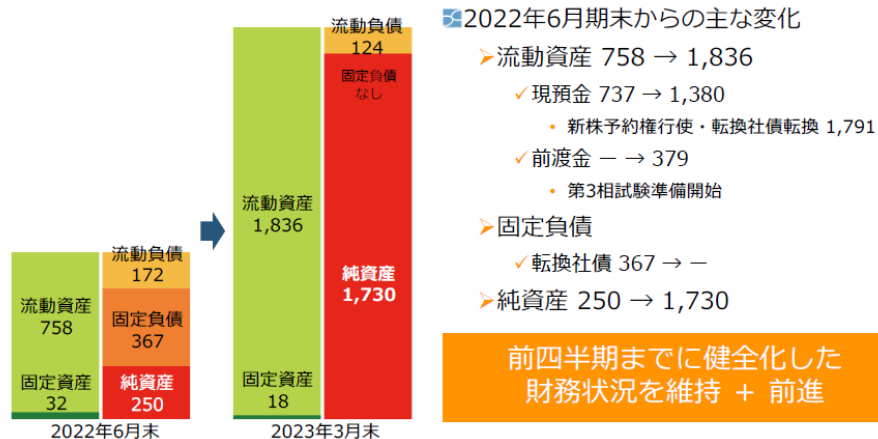
*1 共通の人員・設備・消耗品等が多数あるため、基礎研究段階のプロジェクト個別の費用内訳は算出していません。
*2 臨床開発費は全額がCBP501関連の費用です。CB59106Q2などのパイプラインに関する開発費は現在ありません。

(出所)会社説明資料 2023年6月版

ところで、2023年3月末時点での現預金残高は、18.3億円と2022年6月時点の7.3億円から大幅に増加した。また、2022年12月末を比較しても(現預金19.7億)、前四半期までに良化したポジションをほぼ維持している。これは、CBP501のPh2が良好な進捗状況で推移したことを背景に、第17回新株予約権行使が進捗したことで資金がもたらされたためである。同時に第4回転換社債の転換が進捗し、自己資本比率は、2022年6月末は20.2%であったが、12月末には87.8%まで上昇し、3月末でも89.6%と高水準を維持している。

現存する現預金のうち、10億円程度は、CBP501のPh3の準備ないし最初のパートに振り向けられる予定である。残りは運転資金(年間2.5億円程度)や基礎研究費(年間1.5億円程度)と考えられる。なお、Ph3準備の支出は、4Q(4-6月期)以降に始まるものと推測される。

B/Sの推移



(出所) 会社説明資料 2023年6月版

自力開発であることと Ph3 のデザインと費用が明らかになりつつあるため、パイプライン価値を再試算

上市時期や市場規模は前回の試算時と不変

CBP501 の市場規模は 900 億円程度
これは 3 次治療のみ

4. パイプライン価値:再試算

主力のパイプラインCBP501について、Ph3 の資金調達計画の発表とともに、承認まで自社開発でとなること、またデザインも合計 300 例で、Ph3 費用も 55-65 億円と想定していることが明らかとなった。前回のレポート(「CBP501 少なくとも 500 億円のパイプライン価値」2023 年 3 月 15 日)でやや保守的に設定していた治験費用を見直し、パイプライン価値を再試算する。

<前提条件>

価値の試算にあたって、以下のよう仮定をおいた。

(a) 開発スケジュールと上市時期 (前回と不変)

2023 年央ごろに Phase3 が開始され、2025 年まで継続し、2026 年に新薬申請、2027 年に上市というケースを仮定した。

(b) すい臓がん (米国) 対象患者数 (ピーク時) (前回と不変)

ACS (American Cancer Society) のデータでは、新規患者数は年間 5 万 7600 人、死亡者数は 4 万 7050 人 (2020 年) と推計されている。適応対象を 3 次治療以降に限定した場合、最大で死亡者数と同程度の規模が想定されるが、ここでは、やや保守的に、薬物治療を選択する 3 次治療の患者を 2 万人と仮定した。このうち、80% の患者が来院を継続すると仮定し、さらに、CBP501 の獲得するシェアを 60% と置いた。

市場規模の推計

膵臓癌 3次治療 米国患者数	年間4.7万人以上*1
×	
薬物治療を選択する患者の割合	20%~70%*2
×	
来院しない患者を考慮	80%程度が来院を継続*3
×	
CBP501の獲得するシェア	ピーク時のシェア60%*4
×	
投与期間	4カ月以上*5
×	
ひと月の薬剤費	2万ドル前後*6 (オニバイドを参考)

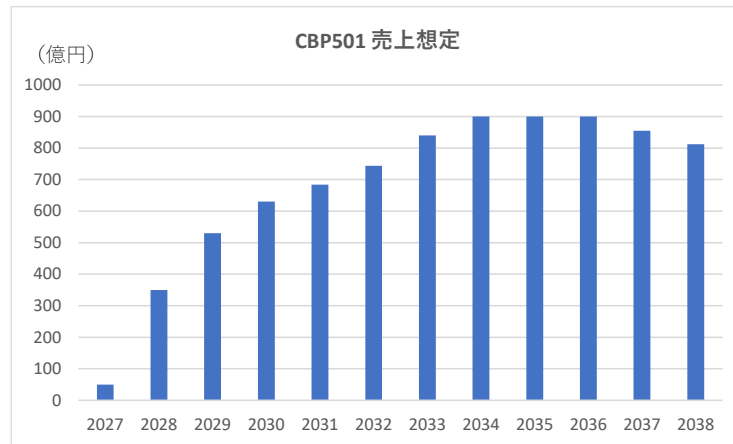
*1 The International Agency for Research on Cancer(IARC), GLOBOCAN2018
 *2 Anticancer Research, 2007; 27(4A):1789-1794
 Oncologist, 2017; 22:925-933
 Cancer Res Clin Oncol, 2019; 145: 445-455
 Cancer Med, 2020; 9:8480-8490
 *3 J Clin Oncol, 2010; 28:2381-2388
 *4 他のがん前回のピーク時シェアを参考に自社想定
 *5 Therapeutics and Clinical Risk Management, 2018; 14:1691-1700 およびCBP501のP1b臨床試験結果から自社推計
 *6 膵臓がん3次治療に対する標準薬剤は存在しないため、直近で膵臓がん領域で新薬承認された2次治療の薬剤であるオニバイドを参考薬剤として自社推計に使用
 厚生労働省中央社会保険医療協議会2020年5月13日資料のオニバイドの数値とAmerican Society of Health-System Pharmacists (ASHP) 12週間(12回)投与・1回あたり薬剤費10,000ドル(前後)

(出所) キャンバス 会社説明会資料 2023 年 2 月

(c) 市場規模 (前回と不変)

投与期間は、1 サイクル 4 か月投与と仮定する。また、ひと月当たりの薬剤費は、オニバイドを参考に 2 万ドルと設定する。すると、市場規模は、すい臓がんで 900 億円程度と試算される (1 ドル 120 円)。2027 年に上市し、2034 年前後にピーク売り上げに達するものと仮定する。3rd-Line 対象で開発した後、薬効次第では 2nd-Line、1st-Line での使用も視

野に入る可能性が出てくるが今回はそこまで見込まない。



(出所) フェアリサーチの設定

Phase3 のデザインは 3 剤併用群と医師選択療法群の 2 群とし、規模は各群 150 例

費用も 55 億円～65 億円と前回比下方修正 (前回は保守的に見積もりすぎた)

自力開発がメインシナリオとなったが、比較のため、Ph3 から共同開発のケースも試算しておく

(d) Phase3 のデザインと費用 (前回から変更あり)

ここでは、2 群 (CBP501・ニボルマブ・シスプラチンの 3 剤併用群と医師選択療法) とし、各群 150 例とする。3 剤併用群の試験費用は 2000 万円/人とし、医師選択療法群は 1200 万円/人と置いた (前回よりも引き下げ)。また、この他、データベース運用費用や治験設備費などのコストが年間 2 億円×2 年程度必要と考える。費用全体は、施設開設のための準備費用などを含め、55～65 億円と考えられる。また、Phase3 段階を単独で開発する場合と、共同開発契約を結び、費用を折半する場合の 2 通りを考える。

・ 2 群 三剤併用療法群と医師選択療法群

・ 症例数 各群 150 例

・ 患者一人当たり臨床試験費用

三剤併用療法群 2000 万円

医師選択療法群 1200 万円

・ このほか設備維持管理費用、データベース運用費用 臨床試験準備費用、申請・上市に向けた諸費用が必要

・ 単独開発か共同開発 (費用折半) か

(e) その他の前提 (前回と不変)

これから Phase3 に入るところであるが、Phase2 での良好な成績に鑑み、成功確率を 50% と設定する。また 70% のケースも試算する。

上市後の販売は、製薬会社へ販売委託するものとする。Phase3 単独開発の場合は、販売契約一時金はピーク売り上げの 25% とする。参考までに、導出により Phase3 を折半で共同開発した場合も試算し、自社開発の場合と、キャンパスにもたらされる価値の相違を明らかにする。導出・

共同開発の場合の、契約一時金はピーク売り上げの1割と仮定した。いずれも、上市時点で受け取ることにする。キャンバスから販社への卸値は、単独開発の場合は薬価の60%、共同開発の場合は薬価の50%と設定した。また、製造原価は低分子薬のため、薬価の10%と仮定した。割引率は、赤字継続のバイオベンチャーであるため、高めの12%と設定する。

	キャンバスから販社への卸値	契約一時金
単独開発	薬価の60%	ピーク売り上げの25%
共同開発	薬価の50%	ピーク売り上げの10%

(出所)フェアリサーチの設定値

試算結果は、少なくとも700億円以上の現在価値(税前)

創薬パイプライン型=自前開発の方が、当然ながらパイプライン価値は向上する

試算結果は、下表の通り、成功確率を50%とした場合、少なくとも700億円以上(税前)のパイプライン価値と考えられる(税率を40%とすると420億円以上)。自前開発の方が、パイプライン価値は向上する点も再確認された。

CBP501 PipeLine Value (税前) 2023年6月改訂

(億円)

		成功確率	
		50%	70%
2群×150人	共同開発	555	786
	自前開発	712	1,015

(出所)フェアリサーチ

上記CBP501のパイプライン価値の試算値は、税引き後でも、キャンバス社の時価総額220億円(6月8日)を上回る。2次治療への適応拡大や適応がん種や地域の拡大も考えるとさらに大きな数値が期待できる。ただし、上記の試算は、あくまで種々の仮定の上で試算したものであり、また、企業価値を考える場合は、パイプラインの価値以外に基礎研究費や販売費一般管理費等の経費等や税金を考慮する必要があることに留意いただきたい。

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抗体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抗体の有効性は、がん種によって高低があることがわかっている。CBP501は、免疫着火剤として、免疫チェックポイント抗体の有効性を高める作用があり、それが Ph2 までの結果により、証明されつつある。

2023年5月、キャンバスは、自力で CBP501 の Ph3 を行うことを前提とした資金調達計画の発表を行った。合わせて、Ph3 を行うための相談を FDA と開始していることも明らかにされた。事実上、POC が確立され、Ph3 に進むことが事実となった。

提携・導出への期待で一喜一憂するのは、「創薬技術基盤型」が優勢だった時代の投資スタンス

同時に、自社で承認までの開発を推進する「創薬パイプライン型」事業モデルを志向したこととなる。過去の歴史を見ると、手塩にかけた虎の子を導出したものの、流行中のモダリティや後期開発品に重きを置く大手製薬会社の戦略上の都合で、開発が中止される例は多い。キャンバスでは、CBP501 を大手製薬会社に導出して相手にその運命を委ねるのではなく、自前で育てる方針である。(もちろん、費用負担を申し出る相手が出現すれば、共同開発の形態の可能性も残っている。) 奇しくも、日本のバイオベンチャー業界にも、欧米並みの投資規模を目指し、投資先を、スタートアップに多い「創薬技術基盤型」への偏重から、「創薬パイプライン型」へ拡大させる機運が芽生えてきている。キャンバスの事業モデルの転換は、このようなベンチャーキャピタルの行動変化と歩調を合わせるものである。

「創薬パイプライン型」が主流になると、冷静にパイプラインの試験の結果を評価し、その価値を考察する時代へ

このように開発のための資金調達環境は変化の兆しが見えつつある。投資家サイドは、提携への期待で一喜一憂するのではなく、冷静にパイプラインの試験の結果を評価し、その価値を考察する時代に移行しつつある。

(追記) IDO/TDO阻害剤

2023年6月、キャンバスは同社と静岡県立大学創薬探索センターが共同開発中の IDO/TDO 阻害剤に関し日本国特許庁から「特許査定」を受領した。IDO 阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤の一つで、抗 PD-1 抗体(オプジーボ、キイトルーダ)や抗 CTLA-4 抗体(ヤーボイ)に続く、新しい免疫チェックポイントとして大いに期待されている。この分野で最も開発が先行していたのが、エパカドスタット(米国 Incyte(インサイト)社の開発品)であったが、2018年4月、キイトルーダとの併用による臨床第Ⅲ相試験開の中止が発表され、ショックが走った。キャンバス社では、「失敗は成功の素」として捉えており、また自社の開発品が IDO/TDO の Dual 阻害剤であることから、米国インサイト社の中止に至った原因の解析や今後の分析などを検討したうえで開発を継続していく方針である。

(復習) CBP501 (免疫着火剤)

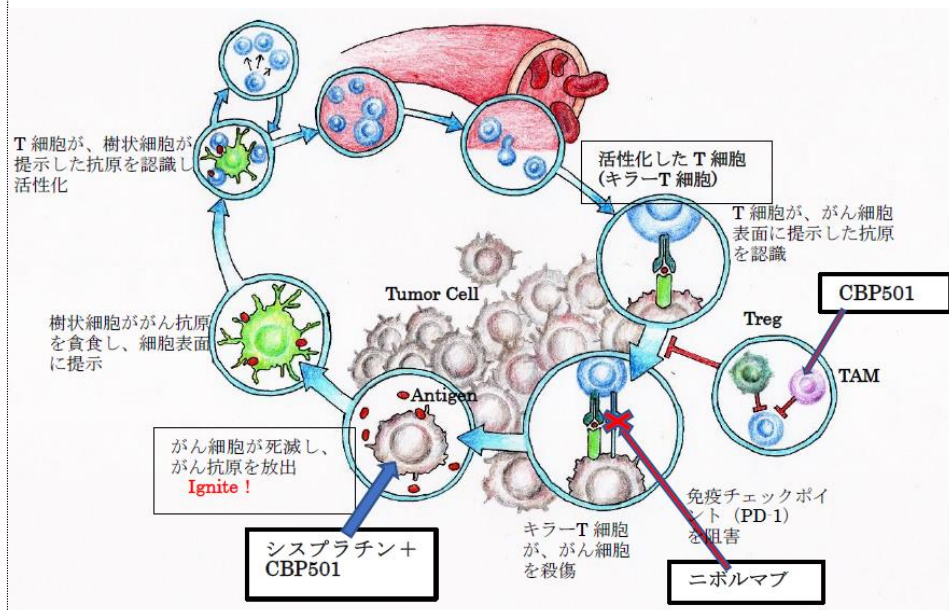
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(プラチナ系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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。

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(膵臓がんなど)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。

<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

(a)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**がん細胞でのみ促進される**。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、がん細胞内での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発現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。

(b)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、

(c) 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**。

(d) 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。

＜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 (ICI) の薬効を向上する作用も見込まれるようになった。

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 (オプジーボ) 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。比較的多数の既往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。

(a) Phase1b 前半 (用量漸増相) の結果

2019年4月2日 (現地時間)、米国癌研究会議 (AACR) 年次会議において、用量漸増相の奏効内容が明らかになった。症例数は限定されるが、過去の試験と対比して良好な病勢コントロール率を示した。

① 大腸がん

5例中 部分奏効 (PR) 1例 長期の病勢安定 (SD) 1例

すなわち PR 率 20% SD も併せて病勢コントロール率 40%

② 膵臓がん

4例中 部分奏効 (PR) 1例 長期の病勢安定 (SD) 1例

すなわち PR 率 25% SD も併せて病勢コントロール率 50%

③ 胆管がん

2例中 部分奏効 1例 すなわち PR 率 50%

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。

Ph1b 前半 (用量漸増相) まとめ

	奏効率	病勢コントロール率	ヒストリカル奏効率
膵臓癌	25% (1/4)	50% (2/4)	5%未満
MSS直腸大腸癌	20% (1/5)	40% (2/5)	5%未満
胆管癌	50% (1/2)	50% (1/2)	15%

(b)Phase1b 後半(拡大相)のがん種決定

時間は前後するが、用量漸増相の試験進行中、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、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、オプ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プ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。

・胆管がん: 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)

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。

- ④ 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。
- 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。

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(どちらのがん種も

既治療歴の多い症例で各 10 例)、Ph1b 拡大相の試験が始まった。(なお、膵臓癌と比べ組み入れに時間を要したこと、既に十分な情報が得られたと判断したため、途中で大腸がんの患者組み入れは中止されている。)

(c)Phase1b 試験全体の結果

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 (Phase 1b) の結果は、以下の表の通り、有効性を示唆するものとなった。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 例に標的病変の部分奏効が見られた。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、評価可能患者では 5.6 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				
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 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 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/μL 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。白血球数が正常範囲内の患者での有効性 (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の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。薬剤として承認される際に、白血球数異常高値患者への投与禁忌になれば、特許による排他性が確保できると考えられる。

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 が観察されている。

◆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

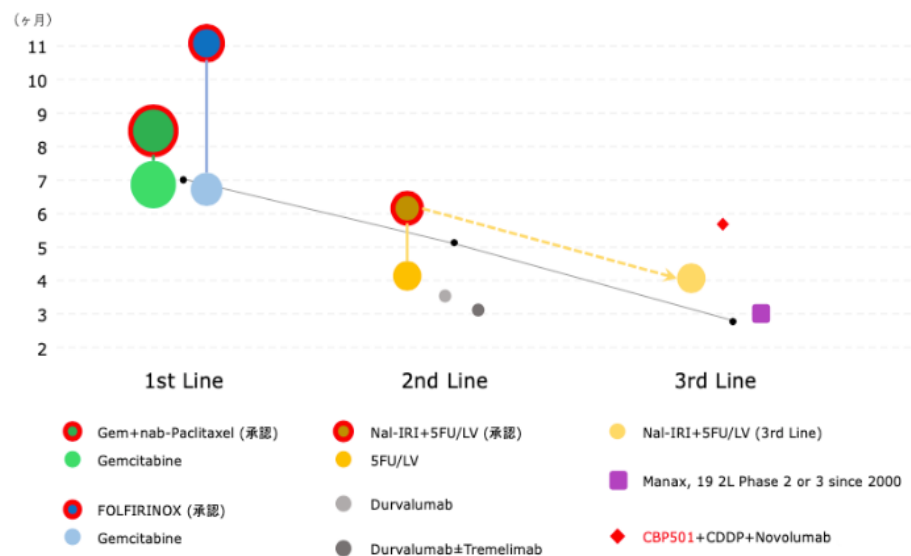
患者A	0% → 1-5% (増加)	5.9ヶ月
患者B	<0.1% → 1-2% (増加)	8.1ヶ月
患者C	2% → 2% (不変)	1.3ヶ月
患者D	5% → 5% (不変)	1.9ヶ月

(出所)キャンパス 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。

さらに、対象としているすい臓がん 3 次治療 (3rd Line) に於ける全生存期間 (OS) は、Historical Data の 2.8 か月 (下図 3rd Line 黒色の点) から、CBP501 では 5.6 か月 (次図の 3rd Line 赤色の菱形) へ改善している。様々な要件が異なるため臨床試験間の比較はするべきではないとはいえ 2 次治療として承認されているオニバイド®+化学療法を 3 次治療に適応した場合 (3rd Line 黄色の丸) の 4 か月程度も上回る。

CBP501 フェーズ1b試験中間解析 同種の膵臓癌臨床試験結果との比較 (全生存期間)



(出所)キャンパス マネジメントブログ 2020年5月14日

(注) 丸の大きさは症例数に比例する。赤く囲んであるものは FDA 承認済
 ・縦で結ばれた複数の丸は、同一の臨床試験の中の群を示す
 ・黒の点を結んだ右下がりの線は、OS を一次治療、二次治療、三次治療で比較した論文による (一次治療 7.0 か月、二次治療 5.1 か月、三次治療 2.8 か月)

- ・オレンジの丸が3つあるが、二次治療での Ph3 データと、点線の先に、実際の医療で三次治療に用いられた際のデータを示してある。
- ・紫色の■は、二次治療、三次治療で 2000 年以降に実施された Ph2・Ph3 試験 19 件のまとめ

(d)Phase2 のデザインと結果

Phase1b の結果を踏まえ、Ph2 のデザインは、下図のように、3 剤併用 2 群と 2 剤併用 2 群の合計 4 群で、ステージ1とステージ2の 2 段階に分けることとなった。2 段階としたのは、ステージ1の段階で中間解析を行い、それぞれの群の早期有効中止や早期無効中止を判断することで試験期間や規模の縮小できることを狙ったためである。

試験デザイン Ph2 は 4 群 でステージ1・2に分割



4投与群による臨床第2相試験で
臨床第3相試験の検討に必要な十分なデータを獲得できる

- ・各投与群の組入患者数は 23 例

ステージ1(各群 9 例)とステージ2(各群 14 例)に分割

- ・ステージ 1 での中間解析を計画。

中間解析を行うことで、早期に良好な結果を得られれば、試験期間を短縮し、ステージ2を Skip して Phase3 ヘステップ・アップできることを狙っている。

- ・主要評価項目は 3 カ月無増悪生存例の比率

ステージ1で 44% (4 人) 以上ならばその群は次相へステップ・アップ

(出所)キャンバス 会社説明会資料

2022 年 11 月 17 日、全例で 3 カ月の観察期間が経過し、主要評価項目 (3 カ月無増悪期間) の結果速報が公表された。結果は、次に示す通りとなった。

- ① 3 剤併用群のうち一つの群 (3-1 群) で、主要評価項目 (3 カ月無増悪期間) 達成が、9 例中 4 例で実現され、さらに、部分奏効例 2 例が確認されている。このため、ステージ 2 を実施することなく、臨床第 3 試験 (Ph3) にステップ・アップできる。
- ② もう一つの 3 剤併用群 (3-2 群) でも、主要項目達成例が 4 例出現した。ただし、こちらの群では奏効例は出現していない。

- ③ 2 剤併用群のうちの一つの群(2-1群)でも、主要評価項目達成例が 3 例出現し、この群について、単群でのステージ2が必要となる可能性が浮上してきた。
- ④ もう一つの 2 剤併用群(2-2群)では、最大でも主要評価項目達成が 1 例に留まるため、ステージ2は行われない(早期無効中止)が確定。

このように2剤併用群のうちの一つの群でも、主要評価項目達成例が 3 例出現したため、ステージ2が必要となるか否かが注目されていた。

2022年11月28日、キャンバスは主要評価項目以外の副次的評価項目のデータの検討、臨床試験実施施設医師らによって構成された安全性監視委員会の意見、キャンバスの科学顧問会議への諮問の結果を踏まえ、3例の主要評価項目を達成した 2 剤併用群についてもステージ2を実施せず、Ph2 試験を早期終了することを決定した。

したがって、従来、キャンバスが掲げてきた「金メダル」シナリオ(=Ph2 をステージ1で完了し、Ph3 を早期開始するシナリオ)が実現したこととなる。

CBP501 Phase2 Stage1 の結果速報 (11月17日) と判断 (11月28日)

CBP501 Phase2 Stage1の結果 (2022年11月17日)

	三剤併用群		二剤併用群	
	3-1群	3-2群	2-1群	2-2群
組入症例数	9例	9例	9例	9例
3M-PFS確認済	4例	4例	3例	1例
現状での判断	早期有効中止	早期有効中止	早期有効中止/早期無効中止 のどちらにも該当しない	早期無効中止
部分奏効例	2例	—	—	—
判断 (11月28日)	Stage2は実施しない	Stage2は実施しない	Stage2は実施しない	stage1で終了
フェアリサーチ予想	Ph3へ	終了	Ph3へor終了	終了

(参考)

m-OSなどの統計的有意差を計算できるほどの症例数がないため、参考値に過ぎないが

	11月2日時点での情報 (日)				Historical Data
m-PFS(day)	83	82	43	42	約45
m-OS(day)	226	212	115	81	約90

なお、11月2日以降の症例が加わったことにより、上記の値は変動している可能性が高い。

3剤併用群では、初期の症例で良好な症例が多く、2剤併用群では、初期の症例で良好ではない症例が多かった傾向があったとの会社側コメントから、その後、群間の差が多少縮小している可能性があるが、m-OSの長さの順位に変動はない模様。

(出所) キャンバス IR 資料よりフェアリサーチ作成

第2相開始時に標榜した最速シナリオを堅持

最速シナリオ（2027年までに上市）の実現可能性を現在も堅持



- ✓2022年中に実現
 - ・第2相ステージ1のみで早期終了
 - ・第3相試験準備スタート

臨床第3相試験スタートに向けた現在の活動

- ✓FDAとの試験内容すり合わせ
- ✓試験開始までと開始後のスケジュールを加速
- ✓試験完遂への資金確保

（出所）キャンバス 会社説明資料 2023年6月版

2022年12月に投与が終了し、その後もOSなどのデータを得るために、観察が継続し、データのカットアウトが行われたのは2023年4月であった。このため、副次的評価項目などの詳細の公表は、2023年秋の欧州臨床腫瘍学会(ESMO、10/20～10/24、スペインマドリッド)となる公算が高い。(したがって、現時点では、どの群が、どの薬剤を投与された群かは、倫理的な観点から明らかではない。)

<参考> 免疫チェックポイント阻害剤と免疫調整剤の組み合わせ

CBP501が注目されているのは、薬剤の開発が困難とされているすい臓がんを対象としているからである。すい臓がんを対象とする薬剤の開発が困難な理由は、主に以下の3つである。

- (1) 薬剤が届きにくい（血管が少なく、線維の壁に囲まれている）
- (2) 免疫砂漠である（免疫細胞が極端に少なく、免疫抑制細胞が多い）

したがって、免疫チェックポイント阻害剤単独では効かない

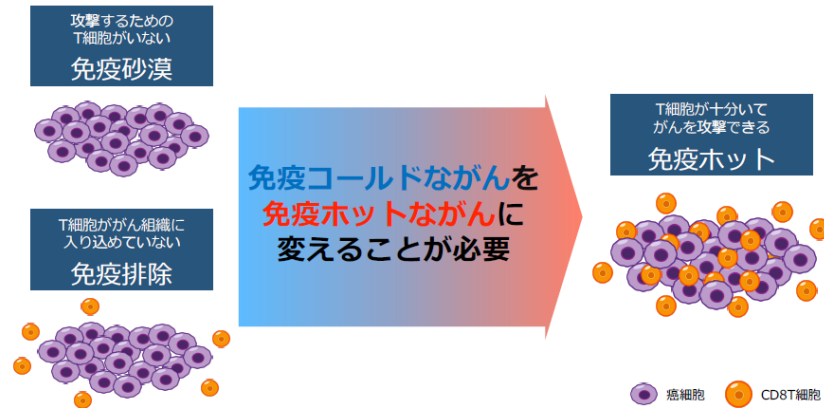
- (3) 免疫系抗がん剤はがんが小さくないと効かない

- (1) をクリアするために、様々な低分子薬候補が試されてきたが、がん細胞だけに作用するものは少なく（副作用懸念）、また免疫細胞への悪影響を引き起こすものもみられる。CBP501とシスプラチンは低分子で薬剤としては比較的目標に到達しやすい。また、CBP501+シスプラチンは、抗がん剤の免疫細胞への悪影響を最小化するように最適化されている。加えて、CBP501は免疫抑制的マクロファージの活性阻害をする効果があると考えられる。

- (2) をクリアするために、様々な免疫着火作用が期待できる薬剤と免疫チェックポイ

ント阻害剤の併用も試されてきた。しかし、一定の免疫反応が発生した後、同程度の力で免疫反応の低下(カウンター作用)が発生し、今のところ成功例はない。しかし、CBP501 とシスプラチンの組合せは、がん細胞を免疫原性細胞死に誘導し、がんを小さくするため、オプジーボ®のような免疫チェックポイント阻害剤が奏功する環境が持続すると考えられる。

膵臓がん：免疫系抗がん剤が効きにくい



(出所) キャンバス 会社説明会資料

フェアリサーチ株式会社

東京都中央区新川 1-3-21 BIZ SMART 茅場町

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。