

株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2023年9月11日

今後期待される3つのイベント

期待される3つのイベント

今後、注目されるイベントは、①欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 年次総会 (2023年10月) でのデータ公表、②CBP501の後継品の前臨床入り決定、③CBP501のPh3のデザイン決定と考えられる。①ESMOでの発表については、既に各群の主要評価項目の達成度が公表され、Ph3に進むことが決定されているため、大きなサプライズを惹起するものではない。各群の投与内容と各群の生存期間中央値 (mOS) が注目されるが、Ph3の主要評価項目となる後者の方が重要である。②CBP501の後継品候補の内、CBP-A08とCBT005のいずれかが前臨床へ進むことが年内に決定され公表される予定である。キャンバスのパイプライン価値増強を後押しするイベントになる。そして、最も注目されているのが③Ph3デザイン公表である。現在FDAと相談中で、いつ頃決定されるかは不明であるが、フェアリサーチでは、年内遅くとも来年初頭にはデザインが固まるものと推測する。既に治験薬の準備は完了している。Ph3のデザインが固まった後、治験施設との契約が始まり、2024年半ばまでに最初の患者組み入れ (FPI) が達成できれば、従来の計画通り、2027年上市は可能であると考えられる。また、デザインが固まることによって、自社開発と並行している提携交渉などへの好影響も期待したい。

Ph3 開発費用の心配は時期尚早

キャンバスではPh3の開発費用として55億~65億円を想定しているが、そのうち10億円分は、第17回新株予約権行使で調達済である。残りの45~55億円と当面の運営資金3.8億円を賄うため、2023年6月、新株発行と第19回及び第20回新株予約権発行を行った。8月末時点で、第19回新株予約権の行使価額は下限行使価格となっているが、このまま残存している新株予約権が下限行使価額で権利行使されると、第19回新株予約権全体での調達額は22~23億円程度となるが、前節で記述したイベントが株価に好影響を与えれば、調達額は増加する公算が高い。仮に第20回新株予約権が当初想定通りの調達ができると、新株発行と第19回、第20回新株予約権の合計で47億円以上の調達は可能で、必要とされる資金のかなりの部分はカバーできる。現時点で、開発費用の心配をするのは時期尚早であると考えられよう。

免疫着火剤の開発競争で優位に立つ CBP501

すい臓がんでは、他のがん種と比べ、免疫チェックポイント阻害剤 (抗免疫チェックポイント抗体; ICI) 単剤の効果が殆ど無い。膵臓がんにおいて、ICIの効力が低い原因として、そもそも免疫砂漠であることが指摘されている。また、すい臓がん細胞の周囲をCAF (Cancer-associated Fibrosis) が取り囲み、免疫細胞やICIの浸潤を阻んでいるほか、CAFが免疫細胞の働きを抑制するサイトカインを分泌している。このため、がんを取り巻く免疫環境を変化させ、ICIが効くようにする免疫着火剤の開発が行われてきた。その種類として、①T細胞を誘導するがんワクチン②免疫抑制作用があるマクロファージ2に対する抗体・阻害剤③T細胞を誘導し、免疫抑制細胞を減少させるCXCR4アンタゴニスト④免疫原性細胞死を惹起し、がん抗原の提示を強化する低分子薬 (CBP501もこの範疇)⑤このほか免疫環境の改善を狙う薬剤 (VEGF阻害剤、IDO阻害剤、Wee1阻害剤など)⑥腫瘍溶解ウイルスがある。さらに細胞療法など (PDL1-t-haNK細胞やBispecific抗体) も開発が行われている。残念ながら、このうち多くは著効が確認されず、開発が中断されている。これまでに、3次治療で著効を上げているのは、CBP501とPDL1-t-haNK細胞のみであり、CBP501は低分子に近いペプチドで比較的安価であることに着目したい。

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	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	6,777百万円
上場日	2009年9月
URL	www.canbas.co.jp
業種	医薬品
従業員数	12人 (単独)
主要指標 2023/9/8 現在	
株価	944
52週高値終値	2,801
52週安値終値	549
発行済株式数	17,295千株
売買単位	100株
時価総額	16.327百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	NA円
予想PER	NA倍
実績BPS	115.77円
実績PBR	8.15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
2023/6 通期実績	0	NM	-965	NM	-1,283	NM	-1,244	NM	-83.0	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

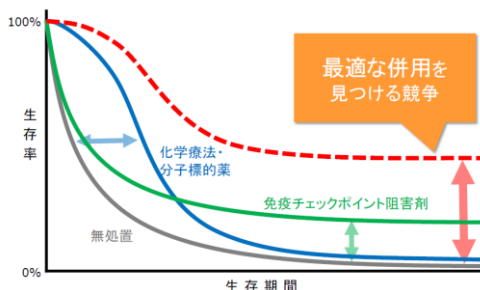
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

今後期待される3つのイベントが示された

まずは10月に予定されているESMO総会にて、Ph2Stage1のデータが公表される

特に大きいサプライズは無いと想定

1. 今後期待される3つのイベント

2023年6月期の決算説明会(8月18日開催)にて、今後期待されるイベントが明らかとなった

①欧州臨床腫瘍学会(ESMO)年次総会でのPh2(Stage1)のポスター発表

2023年10月20日~24日に開催されるESMO年次総会で、CBP501のすい臓がん対象の第二相臨床試験(Ph2)ステージ1(4群×各群9例)の結果がポスター発表されることは、既に、7月20日に公表済みである。また、アブストラクト(抄録)が、現地時間10月16日に公表されることも公表済みである。アブストラクト公表後に会社側からIR情報としてその内容が解説される予定である。

既に、主要評価項目である各群の3カ月PFS達成の件数は公表済みで、ステージ2(各群14例)を実施することなく第三相臨床試験(Ph3)に進むことが決定されているため、今回の発表が特に大きなサプライズとなる可能性はないと推察される。

CBP501 Ph2 は合計4群(3剤併用2群+2剤併用2群)で実施



(出所)キャンパス 事業計画及び成長可能性に関するご説明資料

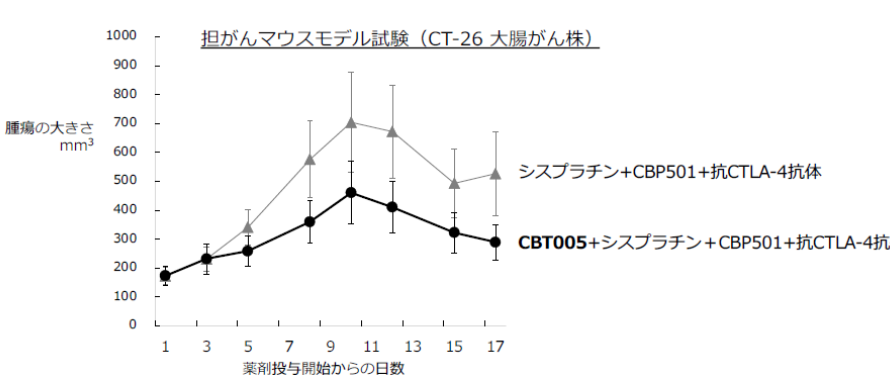
CBP501 Phase2 Stage1の結果 (2022年11月17日)

	三剤併用群		二剤併用群		Historical Data
	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)				
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) 各種会社発表資料よりフェアリサーチ作成

<p>注目されるとすれば、各群の投与内容と、最終的な生存期間中央値(mOS)</p> <p>奏効例がある群が最も有効であったと判断されるので、各群の投与内容に関する細かな議論は大勢に影響なし</p> <p>むしろmOSに注目したい</p>	<p>ただし、着目点があるとなれば、これまで公表されてこなかった各群の投与薬剤の内容と各群の最終的な生存期間中央値であろう。特に、主要評価項目3例が出現した2-1群も含めて、どの群にどの薬剤が投与されたかは、倫理的な観点から明らかにされていない。一部では、この2-1群の薬剤がニボルマブとシスプラチンで、CBP501が入っていない場合、CBP501の有効性について再考する必要があるかのような憶測も散見されるが、大局を見る必要があると考えられる。まず、症例数が限定される中で統計的に有意に有効であると認められる症例数は4例以上であること、また、あくまで参考値ではあるが、2022年11月2日時点で公表されていたデータを見る限り、3剤併用群の方が2剤併用群よりも生存期間の中央値が長く、ヒストリカルデータと比較しても良好な数値であることから、2-1群の投与内容にこだわるよりも明らかに奏効例が複数出現した3-1群に注目すべきであろう。各群間の優劣を考えるうえでも、生存期間中央値(mOS)に注目したい。(Ph3の主要評価項目はmOSになる)</p>
<p>CBP501の後継品が前臨床へ進むことが年内に決定される</p> <p>候補は2つ。CBT005とCBP-A08</p>	<p>②CBP501 後継品のステップ・アップ</p> <p>2023年8月18日の会社説明会では、CBP501の後継品となる開発品を前臨床試験へステップ・アップさせることを今年中に公表するとの説明があった。ステップ・アップの候補は、CBT005、CBP-A08のいずれかである。</p> <p>CBT005は、T細胞など免疫系に作用する機能を保有する免疫着火剤であり、2021年11月に、マウス実験段階ではあるが、魅力的な抗腫瘍効果を示すデータが公表されている。現在は、社内で薬効確認試験を実施中で、今後前臨床試験への進行の有無を判断する予定である。</p> <p>CBT005を用いた4剤併用非臨床試験</p>  <p>担がんマウスモデル試験 (CT-26 大腸がん株)</p> <p>腫瘍の大きさ mm³</p> <p>シスプラチン+CBP501+抗CTLA-4抗体</p> <p>CBT005+シスプラチン+CBP501+抗CTLA-4抗体</p> <p>薬剤投与開始からの日数</p> <p>(出所) キャンパス 会社説明資料 2023年2月</p> <p>CBP-A シリーズは点滴反応(Infusion Reaction)を回避するためにヒスタミンの遊離を抑制した設計である。このうち、CBP-A08は、CBP501と同様の作用に加え、T細胞を刺激するなど免疫系に作用する機能も併せ持つ薬剤である。つ</p>

前臨床に係る費用は年間の基礎研究費の範囲内で賄える

キャンバスのパイプライン価値に厚みがもたらされることを期待する

3つのイベントのうち、最も期待されているのが Ph3 のデザイン発表

公表時期の見通しは難しいが、おそらく年内、遅くとも 2024 年初頭と想定する

FDA との相談でプロトコルが確定してから、治験施設の契約が始まるので、最初の患者登録は 2024 年半ばと想定

デザインについて、群数はまだ未定、症例数は 300 例

まり、CBP501 に CBT005 の機能を加えたような概念の薬剤と推測される。既に最適化を完了し、前臨床段階の直前まで到達している。

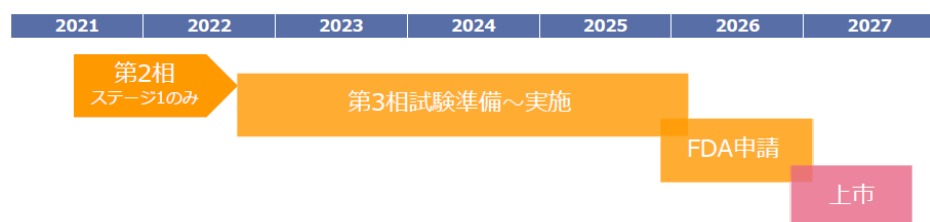
キャンバスでは、今年中に、この2つのいずれに絞りに、前臨床試験への前段階(薬剤の準備など)に入る予定で、どちらが会社の中長期のパイプライン価値を早期に拡大させる可能性が高いか熟慮したうえで決定することである。前臨床の準備に係る費用は約 1 億円、前臨床に係る費用も、数年間で数億円の前半程度であり、現在の基礎研究費の範囲内(年間 2 億円程度)に収まる見込みのため、この決定にかかわる新規の資金調達は考え難い。いずれの候補が選ばれるにせよ、CBP501 の後継品の開発も進捗することで、キャンバスのパイプライン価値に厚みがもたらされることが期待できる。

③Ph3 のデザイン発表

すい臓がん 3 次治療を対象とした Ph2 ステージ1にて、CBP501 と抗免疫チェックポイント抗体、シスプラチンの 3 剤併用療法の有効性が証明され、次相(Ph3)へのステップ・アップが決定されたことで、次の注目点の一つは、Ph3 のデザインの発表となっている。

現時点では、Ph2 ステージ1の結果を基に、会社側と米国 FDA の間で、Ph3 についての Protocol に関する相談が継続しており、その確定時期を見通せるわけではないが、フェアリサーチでは、おそらく年内、遅くとも 2024 年初頭には Protocol が確定し、その後、会社側から Ph3 のデザインに関する発表が行われるものと推測する。そして、Protocol が確定してから、治験施設との契約活動が始まるが、2024 年半ばまでに FPI が達成されれば、会社側が標ぼうする 2027 年の上市目標には間に合うものと考えられる。なお、治験薬の準備は既に完了しており、CRO とも契約締結済みである(貸借対照表の前渡金の内容)。

CBP501 開発スケジュール

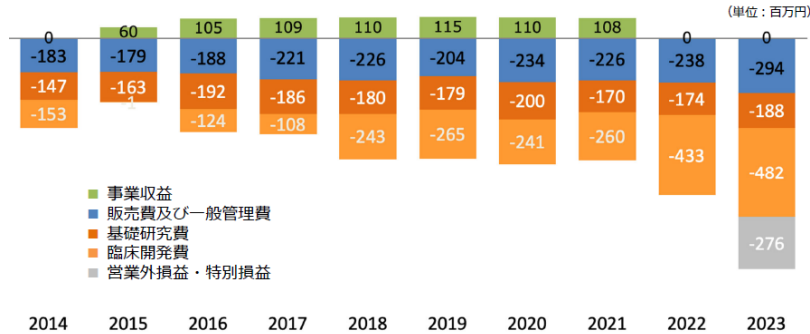


Ph3のデザインについて、現時点で会社側では、群数は明示せず、被験者数 300 名程度の規模観を示し、資金調達を遂行中である。フェアリサーチでは、メインシナリオとして、2 群(Ph2 で奏効例のあった 3-1 群、医師選択治療群)を想定しているが、仮に 3 群(3-1 群、2-1 群、医師選択治療群)となったとしても、各群 100 例で統計的にハザード比から優劣を示すことが可能で、300 例という規模は大きく変化しないと考えている。

足元のキャンバス社の売上はゼロ

2. 2023年6月期収益およびバランスシート

2023年6月期の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が2021年6月で終了したため、ゼロである。



(出所) 会社説明資料 2023年8月

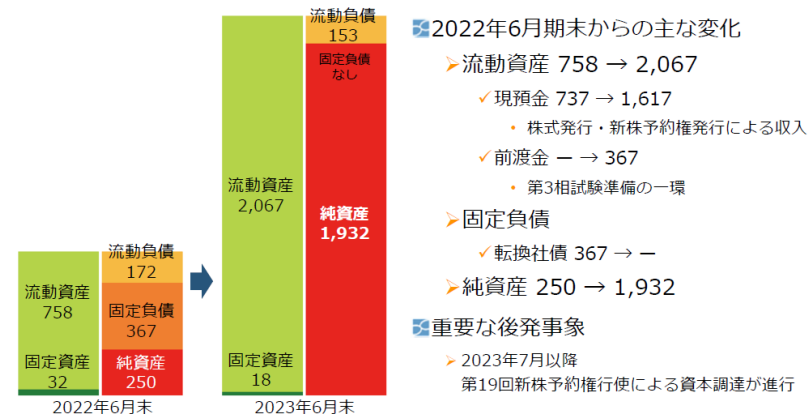
基礎研究費と販管費はほぼ一定
臨床開発費の変動で費用全体が上下する

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。臨床開発費は、CBP501のPh2が佳境にあったため、前年度に続き4億円超えの4.82億円となった。なお、2024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。

2024年6月期の業績予定は、変動要因が多いため未定

ところで、2023年6月末時点での現預金残高は、20.6億円と2022年6月時点の7.3億円から大幅に増加した。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ことが主因である。また、2023年3月末(現預金18.3億円)と比較しても、更に現預金水準が積みあがっている。これは、2023年6月から、Ph3遂行の資金確保を主眼とした新株発行(7.2億円)と第19回新株予約権及第20回新株予約権発行により資金を積み上げたことによる。

2023年6月末の現預金残高は20億6千万円。新株予約権の行使などでポジションは大幅に改善



(出所) キャンバス会社説明会資料 2023年8月

第19回新株予約権の行使価額が、8月には下限行使価額となっていることから、資金確保の状況をチェックしてみる

ここで、Ph3の資金確保に関して、第19回新株予約権の行使価格が、当初行使価格(1,619円)よりも低下し、下限行使価額となっていることから、改めてチェックしてみる。

当初の計画は、以下の通りである。

具体的な用途	金額 (百万円)	支出予定時期	詳細
① CBP501 臨床第3相試験費用	5,500	2023年5月 ～2025年12月	対象疾患： 膵臓がん3次治療 試験形式： 多施設無作為化オープンラベル比較対照試験 被験者数： 合計300名程度 主要評価項目： 全生存期間 (OS) *詳細内容は今後変更の可能性があります。 > 上記内容を想定した第3相試験費用見直し 55～65億円 (そのうち約10億円は前回ファイナンスで調達済み) > 差額約55億円を今回のファイナンスで調達する計画
② 運営資金 (基礎研究費用*、販売費及び一般管理費)	346	2023年7月 ～2024年4月	継続的な基礎研究に係る諸費用 人件費、外注費、事務用消耗品費等の販売費及び一般管理費 > 2024年5月以降の運営資金は既存の現預金を充当
合計金額	5,846		

*基礎研究費用には、前臨床試験以前の段階のハイブリッドであるCBT005、CBP-408、IDO/TDO二重阻害剤等に関する研究費用が含まれています。

(出所)キャンパス 会社説明会資料 2023年8月

Ph3の費用は、あと45～55億円が必要

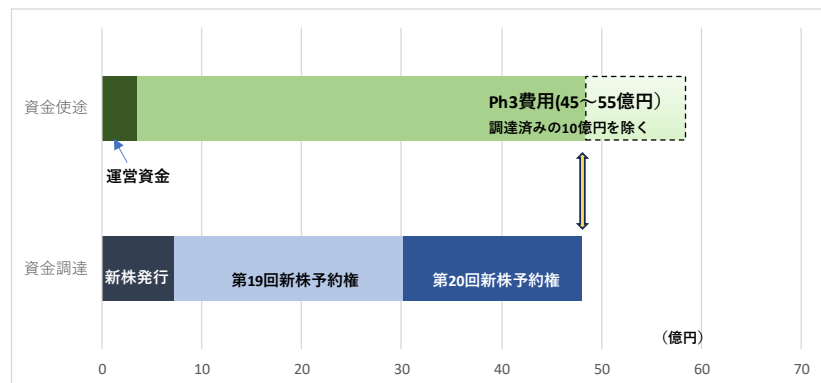
Ph3の費用は、55億～65億円の見込みであり、うち10億円は第17回新株予約権行使で調達済みである。すると、あと45億～55億円が必要とされるが、うち7.2億円は、6月の第三者割当新株発行で調達済である。また、第19回新株予約権の行使が7月以降進行しており、7月に9.0億円、8月に3.5億円の資金が調達できている。現時点では、44%の新株予約権が未行使であり、仮に、未行使部分が8月末の行使価額(971.4円; 下限行使価格)ですべて行使されると想定すると、第19回新株予約権行使による調達額は22-23億円となる見通しで、当初予定していた36億円程度よりも、13億円程度下回ることとなる。

仮に第19回新株予約権の残存部分すべてが下限行使価額で行使されたとしても、第20回新株予約権による調達額が当初予定通りであれば、全体での資金調達額は47億円程度

ただし、第20回新株予約権の行使による調達額が当初予定通り(17.8億円)と仮定すれば、今回の資金調達(新株発行+第19回新株予約権+第20回新株予約権)の着地点は47億円程度となり、当面の運営資金3.46億円を含め、このあと必要な資金のかなりの部分はカバーできる。

当面の運営資金とPh3のための残りの資金の大部分はカバーできる

資金調達の着地想定



(出所)フェアリサーチ

3つのイベントに株価が好反応すれば、調達資金も増加する

現実には、前節で記述したような今後期待できるイベントが順調に浮上して株価が反応し、行使価額が上昇していくことが期待できるため、現時点での悲観は時期尚早であろう。(また、Ph3開始による提携先の浮上の可能性も想定され、その場合には、契約一時金収入や開発費の分担などが発生し、キャンバスの資金負担は軽減されることも考えられる。)

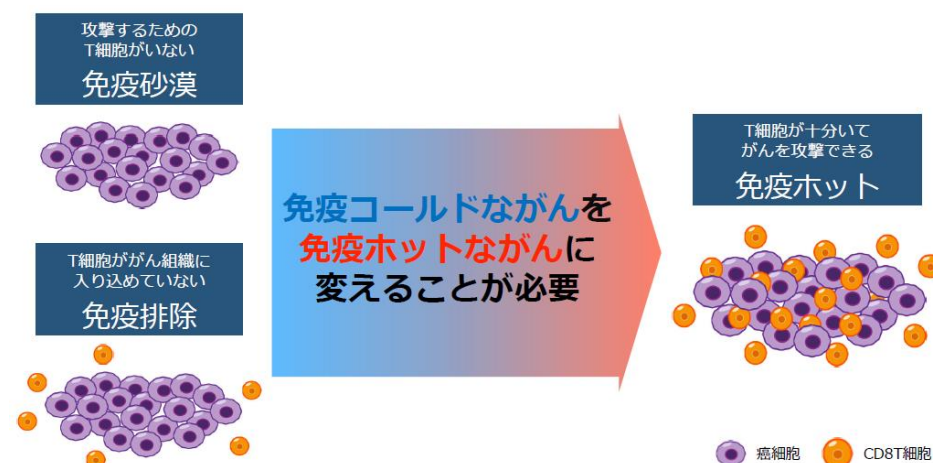
すい臓がんでは、免疫チェックポイント阻害剤の効果は限定的

すい臓がんを取り巻く免疫環境が良くないため

そこで免疫環境を変える各種の免疫着火剤が開発されてきた

3. 免疫チェックポイント阻害剤＋免疫着火剤・免疫調整剤のなかの CBP501

すい臓がんでは、他のがん種と比べ、免疫チェックポイント阻害剤(抗免疫チェックポイント抗体;ICI)単剤の効果が殆ど無い。Historical なデータでは、ICI単剤の効果は二次治療でORR<5%程度と言われている。膵臓がんにおいて、ICIの効力が低い原因として、そもそも免疫砂漠である(周辺に腫瘍細胞を攻撃するT細胞が存在しない)ことが指摘されている。また、すい臓がん細胞の周囲をCAF(Cancer-associated Fibrosis)が取り囲み、免疫細胞やICIの浸潤を阻んでいるほか、CAFが免疫細胞の働きを抑制するサイトカインを分泌している。



(出所) キャンバス 会社説明会資料 2023年8月

そこで、免疫細胞であるT細胞が、すい臓がんの腫瘍細胞を攻撃できるようにするために、これまで、ICIと様々な薬剤の組合せが試されてきた(次表参照)。主なものとしては、次の6つに分類される。

- ①T細胞を誘導するがんワクチン;GVAX
- ②免疫抑制作用があるマクロファージ2に対する抗体・阻害剤
(マクロファージ2の表面にある CSR-1 に対する抗体・阻害剤
CBP501 もこの作用が期待される)
- ③T細胞を誘導し、免疫抑制細胞を減少させる CXCR4 アンタゴニスト
- ④免疫原性細胞死を惹起し、がん抗原の提示を強化する低・中分子薬
(HDAC 阻害剤、MEK 阻害剤 CBP501 もこの範疇)
- ⑤免疫環境の改善を狙う薬剤
(VEGF 阻害剤、IDO 阻害剤、Wee1 阻害剤など)

⑥腫瘍溶解ウイルスで免疫原性細胞死を惹起する

上記の他に細胞療法なども開発が行われている(PDL1-t-haNK 細胞や Bispecific 抗体)。

T細胞を誘導するがんワクチンや免疫抑制的に働くマクロファージ2に対する抗体・阻害剤は効果が示せなかった

そのほかの免疫着火剤の多くも、著効を示せず

著効が見られた試験のなかで、3次治療を対象としたものは、CBP501とPDL1-t-haNK細胞のみ。低分子で比較的安価なCBP501の方が有望と史料する

これらのなかで、①と②は、2次治療(2nd-Line)を対象とした臨床試験で、期待された効果を示せず、開発が中止されている。③に属するBL-8040も2次治療(2nd-Line)では著効が示せず、1次治療での開発に切り替わっている。④免疫原性細胞死を惹起し、がん抗原の提示を強化する低分子薬のうちMEK阻害剤とHDAC阻害剤の開発では、著効が示されなかった。この範疇で現在進行中なのは、3次治療を対象に開発されているCBP501とシスプラチンの組合せと、2次治療を対象とした治験で、IDO阻害剤とCRS-207(膵臓がんが産生するメンセリンに対する免疫反応を刺激する)、さらにGVAXも加えたもの(ICIも加え4剤併用)である。

このように、ICIが有効に作用するよう、すい臓がんを巡る免疫環境を変化させる薬剤の開発は難攻しており、CBP501が3剤併用でPh3へステップ・アップする予定であることは注目すべきである。

なお、これまで、著効が見られた例として、⑥腫瘍溶解ウイルスのうちレオライシン®とアテゾリズマブ(テセントリク®)を組み合わせたGOBLET studyとPDL1-t-haNK細胞を用いた治験がある。ただしGOBLET study(Ph2)は1次治療を対象としたもので、評価可能な症例数は13例と小規模な試験の結果である。PDL1-t-haNK細胞は3次以降の治療を対象とし、うち3次治療のみを対象とした結果は、生存期間中央値(mOS)が6.2ヵ月と、ヒストリカルデータ(3次治療2.8ヵ月)の約2倍を示し、CBP501(Ph1bで5.6ヵ月、Ph2stage1途中経過で226日=7.5ヵ月)と比肩する効果を示している。症例数は全体で78例、うち3次治療は34例である。ただし、PDL1-t-haNK細胞を作成できる施設は限定され、コストもCBP501のような低分子と比べ、非常に高額となることが予想される点には留意したい。

(注)PDL1-t-haNK細胞をもちいたQUILT88 trial

NK細胞でもPD-1分子がPD-L1分子と結合しブレーキ役を果たしている。PDL1-targeting high affinity NK細胞では、このブレーキが阻害されており、NK細胞による殺ガン作用が強化されている。なおPh2(QUILT88 trial)では、PDL1-t-haNK細胞のほか、化学療法剤(Nab-paclitaxelとGemcitabine、Cyclophosphamide、Aldoxorubicin)、放射線療法、さらにN-803(NK細胞の分化維持を目的としたIL15アゴニスト)を投与しており、合計6剤と放射線の併用療法となっている。このため、Ph2は成功したが、Ph3のデザイン作成に難航しているようである。

阻害がんを対象とした免疫チェックポイント抗体併用の主な臨床試験例

免疫チェックポイント抗体	免疫チェックポイント抗体併用の主な臨床試験例	その他の併用剤	対象	開発段階	治験番号など	Sponsor
免疫チェックポイント抗体 (腫瘍をとりまく免疫環境を冷たくする)	免疫チェックポイント抗体併用の主な臨床試験例					
Nivolumab	CP501 (977 mg)の流入阻害(免疫抑制性細胞増殖)	Cisplatin	3rd-Line	Ph2a	NCT04953962	Canbas
Ipilimumab	GVAX (T細胞を誘導するがんワクチン)		2nd-Line 維持療法	Ph2	NCT01896689 4年療法に31 OS 9%	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Nivolumab	Cabiralizumab(BMS-986227) (免疫環境を抑制的にするM2表面にあるCSF-1R抗体)	Chemo	2nd-Line	Ph1b/2	not meet the endpoint (2020Feb)	Brigham Young University
Pembrolizumab	AMG020(CSF-1R抗体)		2nd-Line	Ph1b/2	not meet the endpoint (2020Jul)	AMGEN
Spartalizumab	Lacrituzumab (CSF-1R抗体) MCS110		2nd-Line	Ph1b/2	not meet the endpoint (2020Jul)	Novartis
Durvalumab	PLX3397(gpxantarinib) CSF-1R阻害剤		2+ Line	Ph1	limited activity	AstraZeneca Plexikon
Nivolumab	BMS-813160 (CCR2/5/11/17/21-23: 免疫抑制細胞の遊動を抑制)	Nab-paclitaxel/Gemcitabine	1st-Line	Ph1/2	Ph1で ORR2.4% (重LI結果ではない)	Washington University School of Medicine
Pembrolizumab	CRS-207 (腫瘍がんが産生するグリッチに対する免疫応答を誘発する)	Tadalafil	1st-Line	Ph2	NCT03496662 2024年10月完了予定	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Pembrolizumab	Eparcadostat (IDO阻害剤) CRS-207 GVAX (T-regを誘導するIDOを阻害する)	Onivyde+Chemo	2nd-Line	Ph2	NCT03005302 2024年12月完了予定	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Pembrolizumab	BL-8040 (Moxalixotide) CKR47 ツナグニニト (Treg-T細胞を誘導し、免疫抑制細胞を減少させる)		2nd-Line	Ph2a	COMBAT trial NCT02826488 end points 若干の改善(2020Dec)	BoltonREX
Balstilimab	AGEN1181 (Fc-enhanced anti-CTLA-4)	Nab-paclitaxel, Gemcitabine などを併用	探索剤	Ph1, Ph2	NCT03860222(NCT05830183) 探索的試験	2022JUN12: 渡 Agenus Inc.
Nivolumab	Ertrosstat (HDAC阻害剤) (HDAC阻害剤で免疫抑制細胞を遊走させる)		2+ Line	Ph2	NCT03250273	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Nivolumab	Gobirentinib (MEK阻害剤) (がん細胞の増殖抑制)		advanced/ metastatic	Ph1/2	NCT01928394 ORR 43.7% (重LI 5%)	Brigham Young University
Pembrolizumab	Lenvatinib(商品名Lenvatinib) (VEGFR阻害剤) (従来薬下で免疫抑制細胞(Treg,TAM,MDSC)を増殖させるVEGFを阻害する)		2/3Line	Ph2	NCT03797226 探索的試験 2023年12月完了予定	Esai/Merck
Durvalumab	Oncetumab (CD73抗体) (腫瘍免疫活性を低下させるCD73を阻害する)	Chemo	1st-Line	Ph2	NCT04940286	M.D. Anderson Cancer Center
Durvalumab	AZD1775 (Wee1阻害剤) (Wee1阻害剤CTRN-018およびJNF-tyを増加させ免疫環境を改善)	Chemo (Gem/VP)	1st-Line	Ph2	2023年10月Primary completion予定	AstraZeneca
Bugialimab	Glorinimab (BAGBY-927(CD40抗体)) (樹状細胞の抗原提示細胞を活性化させる)	Chemo (mFOLFIRINOX)	1st-Line	Ph1b/2	NCT04897972 2024年3月完了予定	Abbvie
Atezolizumab	LOAD703 (腫瘍免疫環境を破壊し免疫抑制細胞を減少させる)	Chemo (Gem/VP)	1st-Line	Ph2	NCT02705196	LOKON + Roche
Atezolizumab	Pelaneopq (Resolisin®)	Chemo (Gem/VP)	1st-Line	Ph2	NCT02705196 Sweden	Oncolytic Bio + Roche Fast Track
(その他: 腫瘍療法など)	N-803 (IL15アナログ)	Chemo + RT	3rd+Line	Ph1/2	NCT04390399: mOS 6.2m for 3rd L	Immunivity Bio
Bi-specific抗体	MC1446 (CD137xPD-L1)		metastatic	Ph1	Historical Data 28% OS NCT03932204	Merus 共同開発のIncyte/depot-out (2022年1月)

Nivolumab (ニボルマブ) は商品名Opdivo (オプジーボ) ; PD-1抗体
 Pembrolizumab (ペムブロリズマブ) は商品名Keytruda (キイトルーダ) ; PD-1抗体
 Atezolizumab (アテゾリズマブ) は商品名Tecentriq (テセントリク) ; PD-L1抗体
 Durvalumab (デュルバルマブ) は商品名Imfinzi (イミフィンジ) ; PD-L1抗体
 Ipilimumab (イピリムマブ) は商品名Yavoy (ヤーボイ) ; CTLA-4抗体
 Bugialimab (ブディガリマブ) ; PD-1抗体
 Spartalizumab ; PD-1抗体
 Balstilimab ; CTLA-4抗体 (第二世代のCTLA-4抗体とも呼ばれる)

GVAXは免疫調整因子であるGM-CSFを産生するように遺伝子を改変したがんワクチン
 Chemoは、5-FUなど既存の化学療法。Nab-paclitaxelやGemcitabine, Cisplatinも化学療法剤
 Onivyde (オニバイド) は化学療法剤イリノテカンのリポソーム製剤

(出所) CanBas社の調査及び各種資料からフェアリサーチ作成

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に進むことが確実となった。

今後、注目されるイベントは、①欧州腫瘍臨床学会 (ESMO) 年次総会 (2023年10月)でのデータ公表、②CBP501の後継品の前臨床入り決定、③CBP501の Ph3 のデザイン決定と考えられる。①ESMO での発表については、既に各群の主要評価項目の達成度合いが公表され、Ph3に進むことが決定されているため、大きなサプライズを惹起するものではないが、各群の投与内容と各群の生存期間中央値 (mOS) も明らかになる。②CBP501の後継品候補の内、CBP-A08 と CBT005 のいずれかが前臨床へ進むことが年内に決定され公表される予定である。キャンバスのパイプライン価値増強を後押しするイベントになる。そして、最も注目されているのが③Ph3 デザイン公表である。現在 FDA と相談中で、いつ頃決定されるかは不明であるが、フェアリサーチでは、年内遅くとも来年初頭にはデザインが固まるものと推測する。デザインが固まった後、治験施設との契約が始まり、2024年半ばまでに最初の患者組み入れ (FPI) が達成できれば、従来の計画通り、2027年上市は可能であると考えられる。また、デザインが固まったことによって、提携交渉などへの好影響も期待したい。

さらに、これらのイベントが株価に好影響を及ぼせば、現在進行中の資金調達にも好影響をもたらす、Ph3 実行の資金が十分にカバーできることも期待したい。

(復習) CBP501 (免疫着火剤)

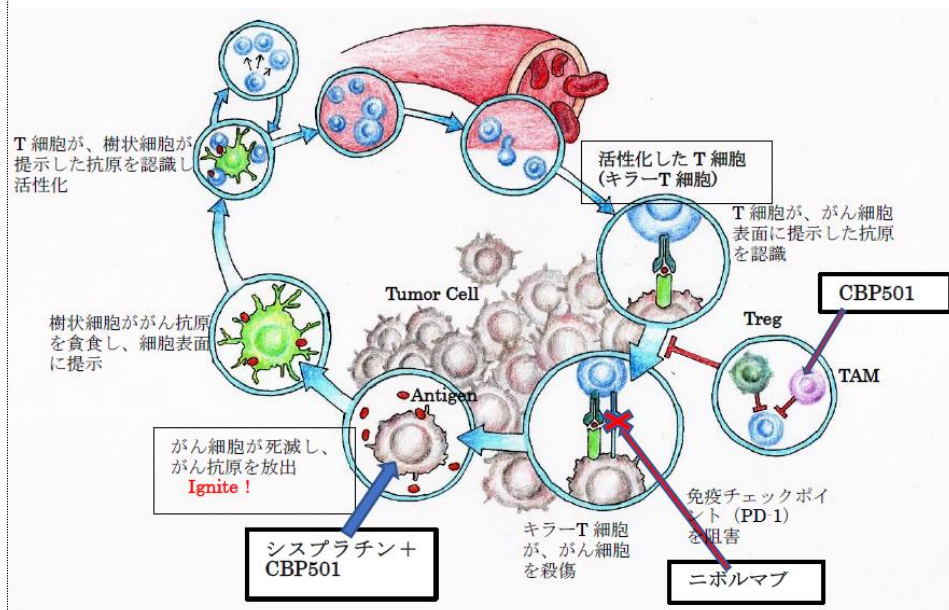
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(プラチナ系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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。

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。