

株式会社キャンバス

(4575 Mothers)

発行日 2019 年 4 月 4 日

CBP501 導出・提携への支援材料浮上

CBP501 用量漸増相での奏効率判明

2019 年 4 月 2 日(現地時間)、米国がん研究会議(AACR)年次会議で、キャンバス社の最も重要な開発品である CBP501(カルモジュリン・モジュレーター)の第 I 相臨床試験後期(Phase1b)用量漸増相での奏効率が発表された。近年がん治療の中心に、免疫チェックポイント阻害剤(例:オプジーボ)が浮上してきたが、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が低いがん種も多い。CBP501 は、免疫チェックポイント阻害剤等との併用により高い奏効をもたらす薬剤として開発中の薬剤の一つで、他の多くの併用試験が討ち死にしていると言われる中、その奏効率が注目されてきた

他の類似臨床試験と比較して良好な奏効率

CBP501 の用量漸増相での部分奏効率は、全体として 17.6%であり、大腸がんで 20%、すい臓がんで 25%という結果であった。試験対象患者が複数の標準治療既治療のがん患者であることを前提とすると、他の類似した臨床試験と比較して、高い奏効率であると評価できよう。化学療法剤等と免疫チェックポイント阻害剤との併用試験の多くで、既治療対象の場合の部分奏効率は 1 割以下の場合が多い。また、大手製薬会社と提携して開発が行われ、有望とされている類似の開発品(BL-8040)でも、すい臓がんでの部分奏効率が 3.8%に過ぎない現実を考えると、CBP501 も有望な開発品として評価される可能性は十分にある。

拡大相の途中経過次第で提携が浮上する可能性も

2018 年 10 月に拡大相の対象となるがん種は戦略的に絞られた。より少数の症例で、免疫チェックポイント阻害剤との併用効果が証明できて、しかも競合が少ない、「すい臓がん」と「大腸・直腸がん(MSI-high ではない)」(各 10 例程度合計 20 例)に絞られた。2019 年 1 月に最初の患者組み入れが始まり、年内には組み入れの大部分が完了、拡大相の終了は 2020 年半ば頃と見られる。ただし、拡大相の規模ががん種毎に 10 例程度であるため、途中で 1 例でも奏効例が出てくれば、今般の用量漸増相の好結果にも鑑み、次のステップに進む展望が開けてくる。最初の 1 例目の結果が判明するのは 2019 年 4 月末以降であるが、導出・提携に向けた動きが浮上してくることを期待したい

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
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	4,219 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	13 人(単独)
主要指標 2019/4/3 現在	
株 価	654
52 週高値終値	880
52 週安値終値	369
発行済株式数	5,783 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	3,782 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	-94.09 円
予 想 P E R	NA 倍
実 績 B P S	50.22 円
実 績 P B R	13.02 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 2Q 実績	61	9.9	-235	NM	-236	NM	-157	NM	-28.13	702	369
2019/6 通期会社予想	115	5.0	-611	NM	-609	NM	-530	NM	-94.09		

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。

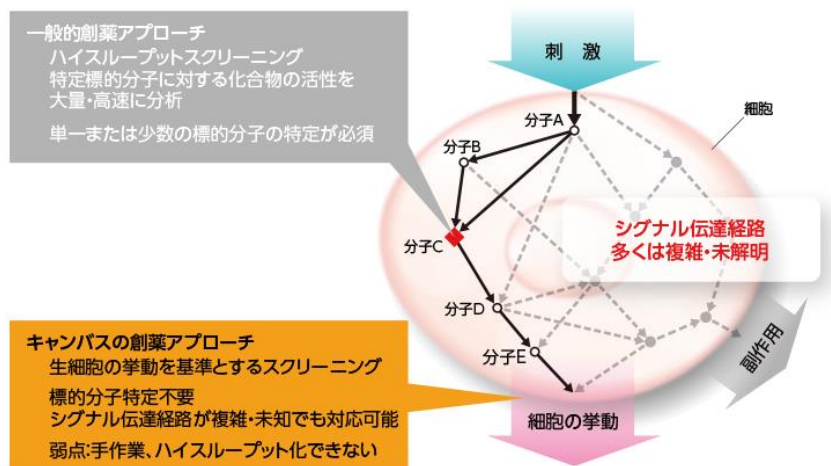
その一方、キャンパス社は、特定の分子・抗原を取り出してスクリーニングする「ハイスループットスクリーニング」は採用せず、DNA 傷害に対する挙動が正常細胞とがん細胞で決定的に異なることに着目、細胞の中で発生している事象をブラックボックスとして捉え、この細胞の挙動そのものを指標にスクリーニングを行う独自のスタイル「細胞の表現型によるスクリーニング」を行っている。

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) の奏効状況が判明

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。この度、2019年3月28日から開催された米国がん研究会議年次総会(AACR)のポスター発表で、これまで明らかにされてこなかった CBP501 の奏効状況が発表された。ここでは、その結果を記述する前に、CBP501 の機序と開発状況を振り返る。

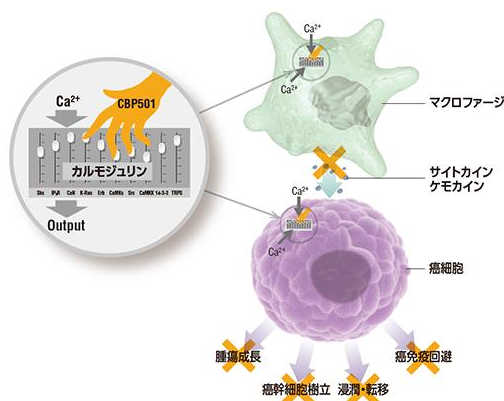
<作用機序>

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がかかわっている。

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。

図 カルモジュリン・モジュレーター



(出所)キャンパス社 HP

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。

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、がん幹細胞を減少させる。②がん細胞の遊走・上皮間葉移行等を阻害する。③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。

(a) 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とともにがん幹細胞を減少させる。

(b) 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。

(c)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。

(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。

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。

<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、また間質の繊維芽細胞がエフェクターT細胞の浸潤を妨げているために、免疫砂漠と呼ばれている。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、CFS レセプター抗体との併用試験が臨床試験第Ⅱ相 (Phase2)に 2018 年後半にステージアップしたところである。

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バス推定)

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、キャンバ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 キャンバスが、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。

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。

拡大相の対象がん種は、すい臓がんと MSI-High ではない大腸がん

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: MSI-High ではない)にがん種が絞り込まれた (どちらのがん種も 3rd-Line 以降の患者各 10 例)。

注: 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 とは、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。

2018 年 12 月には、拡大相の試験の準備を終え、被験者募集が始まった。現在、免疫チェックポイント阻害剤との併用試験は世界中で 3000 本以上の臨床試験が行われていると言われ、患者の争奪戦となっている模様で、患者の組入が遅れている試験も散見される。しかし、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、3 月末現在までのところ、計画通りの組入が進行している模様である。

<有望な奏効率が判明>

用量漸増相での奏効率が判明した。

今回の米国がん研究会議 (AACR) 年次会議における発表 (現地時間 4 月 2 日) で、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た (発表

用量漸増相での部分奏効率は17.6%

に先立って公開された抄録に含まれないデータも含む)。

① 大腸がん

5例中 部分奏効(PR)1例 長期の病状安定(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 長期の病状安定(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)でも長期の病状安定があり、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ヶ月以上の病状安定(SD)も併せて病勢コントロール率は41.2%である。

上記の結果は、症例数が少ないため、果たして有望な結果なのか否か、わかりにくいですが、それを考えるため、他の類似の臨床試験と比較してみたい。

(1) 膵臓がんを対象とした免疫チェックポイント阻害剤との併用療法に関するサーベイ(Combination systemic therapies with immune checkpoint inhibitors in pancreatic cancer : overcoming resistance to single-agent checkpoint blockade :Clinical and Translational Medicine, 2018年10月8日)では、他のPhase1b試験5本の結果が掲載されている。うち、すい臓がんだけを対象としたものが4本である。このうち、3本が、奏効なし(イプリムマブ(CTL-4 チェックポイント阻害剤)とGVAX(すい臓がんワクチン)の併用試験)、あるいは部分奏効率が10%台に留まっている。残りの1本では部分奏効率が20%を超えているが、この試験は初回治療の患者も含まれており、既治療患者を対象としたCBP501の試験と単純に比較できない。(初回治療では、併用する化学療法剤の効果で部分奏効が20%を超える結果となっている可能性あり。) Phase2試験として、デュバルマブ(PD-L1 チェックポイント阻害剤)とイプリムマブの併用試験も紹介されているが、2nd-Lineでの部分奏効率は3.1%に過ぎない。

(2) すい臓がんに関する別のサーベイ(Immune therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: Where are we now? :World Journal of Gastroenterology, 2018年5月28日)では、PD-1、PD-L1、CTL-4の免疫チェックポイント阻

他の類似した臨床試験のサーベイ及び有望とされる競合開発品の状況と比較すると、CBP501の奏効率は有望である可能性が高い

拡大相の患者組み入れ完了は2019年末頃、試験終了は2020年半ば頃と考えられる。

害剤や他の免疫療法(がんワクチン、腫瘍溶解ウイルス、TGF β)の単独療法、あるいはそれらと化学療法剤との併用療法をサーベイしているが、総じて効果がないと結論付けている。また、MEK阻害剤と化学療法剤の併用も効果を検証できていない。この論文では、免疫チェックポイント阻害剤と他の免疫療法やMEK阻害剤との組み合わせに期待を寄せているが、それは、今後の研究成果次第である。ただし、腫瘍溶解ウイルスの場合、ウイルスに対する抗体の出現を考えると、何度も繰り返し適応できる療法ではない可能性がある。また、がんワクチンとの併用は、前述の例(GVAXとの併用)では奏効が確認されていない。MEK阻害剤は耐性発現の可能性がある。

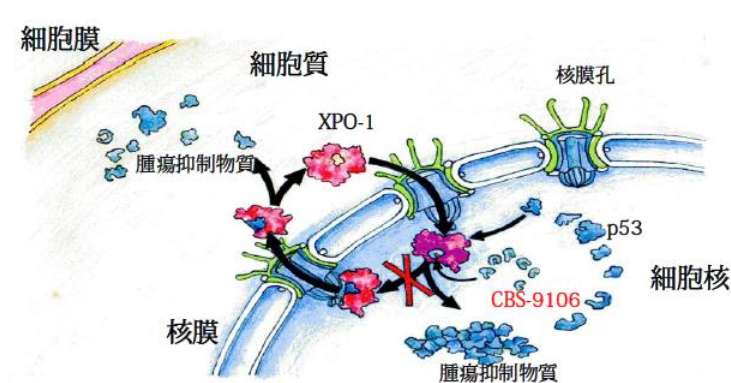
(注)エフェクターT細胞の浸潤を妨げる線維化をもたしているTGF β を抑制するためのAnti-TGF β を用いた試験(Ph1/2:単剤、既治療対象)の奏効は37例中1例である。

- (3) 既治療(2nd-Line以降)の膵臓がん患者を対象としたPhase2a試験で有望な結果と言われているものが、キャンパスの会社説明会(2月20日)で紹介された。これは、Biolinex社(イスラエル)のBL-8040(CXCR4拮抗薬)という開発候補品であり、同社は、既に様々ながん種でMerk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。2018年秋のESMOにて、BL-8040とペムブロリズマブ(商品名キイトルーダ)の併用療法のPhase2a試験の結果が発表されているが、部分奏効率はわずか3.8%(29例中1例が部分奏効)であった。この程度の奏効率でも、有望な開発品として、大手との共同開発が始まっている事実があることは記憶してきたい。

(注)なお、タカラバイオ社が開発している腫瘍溶解性ウイルスC-REVについて、化学療法剤との併用による切除不能進行すい臓がんを対象としたPh1試験が進行中である。2019年1月に発表された中間結果では、6例中4例が部分奏効という成果である。ただし、対象患者はStageⅢ・Ⅳであるが、必ずしも既治療者ということではない。

これらと比較して、今回明らかになった用量漸増相でのCBP501のPR率は既治療患者を対象としたものとしては良好な結果であると推認され、大手製薬会社にアピールできるポイントとなるのではと史料される

拡大相の予定は、最も順調なケースで、2019年前半に、目標の半分の症例の組入(各5例、合計10例程度)、2019年中に、ほぼ全症例の組入(各10例程度、合計20例程度)を終え、2020年半ばまでに拡大相試験の完了となるのではないかと推察される。2018年夏の段階では、全症例組入の目標が2019年前半、拡大相試験完了時期も2019年末としていたが、昨年発行した転換社債

<p>今回発表された、用量漸増相での良好な結果と合わせ、拡大相の途中結果次第で、導出・提携が動き出す可能性も</p>	<p>の転換と新株予約権の行使が遅れていたため、2018年12月、計画を半年ほど後ろずれさせたと弊社では推察している(赤字幅が縮小するように業績予想修正が行われたことから推察)。ただ、現時点では、資金面での制約は後退していると言える。なぜなら、2019年1月22日行使価格が634円から500円へ下方修正されたことで、転換社債の転換と新株予約権の行使が進展すると見込まれるためである。</p> <p>導出・提携に関しては、この拡大相の途中でも機密保持契約先には情報を提供し、試験の終了前にも提携ができるよう企図していると考えられる。症例数が各10例なので、そのなかで1例でも奏効が確認できれば、次のステップであるピボタル試験(Phase2/3)に進行できる有力なデータとなり、導出・提携できる可能性が期待できる。今回のAACRでの発表結果は前述のように有望なものであり、さらに、4月末ごろにも判明してくる、拡大相の最初の組入れ患者の臨床結果が良好なものであれば、大手製薬会社との提携交渉が動き出す契機となる可能性があるだろう。</p>
<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</p>	<p><参考>CBS9106の特徴とアップデート</p> <p>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。</p> <p>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(IκB、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。</p> <p>図 XPO1(エクスポーティン・ワン)阻害剤の作用機序</p>  <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(出所)ステムライン社資料等からフェアリサーチ作成</p>

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。

米国カリオファーム社が、同じ機序の薬剤 Selinexor を開発している。2018年現在、開発は順調で、XPO1 阻害剤が抗がん剤の一つの領域として確立されつつあるものとして捉えられる。

競合開発品は 2018年10月に新薬申請受理。これは、XPO1 が標的として認められた証左

ただし、競合開発品の承認はスムーズに進行していない

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。

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 の臨床開発を行っている。現在のところ、順調に開発が進行中である。2018年12月3日に、多発性骨髄腫を対象として、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に、Selinexor と Dexamethasone の2剤併用療法を行う Ph2b 試験(試験コードネーム:STORM)の結果が発表された。この結果は、全奏効率が 26.2%であった。カリオファーム社では、KYPROLIS が承認された際は、2種類の抗がん剤に抵抗性のある多発性骨髄腫患者で奏効率 22.9%という試験結果をベースとして、FDA の Fast Track 承認が獲得されているので、Selinexor も STORM 試験の結果を基に承認が得られるものと期待している。実際、2018年8月6日、カリオファーム社は新薬申請(対象:5剤治療難治性多発性骨髄腫)を行い、10月15日優先審査権のある申請として FDA に受理された。

このことは、XPO1が臨床評価に値する標的因子として確立されつつある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。(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。)

ところで、Selinexor の審査終了時期は新薬申請受理時に 2019年4月6日と設定された。しかし、2月26日に、FDA の ODAC(Oncologic Drug Advisory Committee)が、現在行われている別の Phase3 試験(BOSTON 試験)の結果を

<p>キャンバス社の CBS9106 は、Selinexor と異なり可逆性が高い。</p> <p>投与試験方法を変えて、次の展開へ入る準備</p> <p>ライバルが足踏みしている間に追いつけるか？</p>	<p>待つ必要があると勧告し、さらに、3月14日に、FDAは、審査終了予定時期を6月6日へ延期し、加えてデータの追加を要求したところである。</p> <p>キャンバス社の CBS9106 は、カリオフィーマ社の 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 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。</p> <p>CBS9106 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 Phase1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年中には、ステムライン社から次のステップに向けた開発方針が発表される方向であり、ライバルが足踏みしている間に、距離を縮めることが期待されよう。</p>
<p>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</p> <p>拡大相の途中で、1例でも奏功例が出現してくれば、導出・提携への見通しが、より開けてくることを期待する</p>	<p>結論</p> <p>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。</p> <p>AACRでの発表で、CBP501は免疫チェックポイント阻害剤の有効性を高める可能性が高いことが示唆されている。免疫チェックポイント阻害剤単独での奏効率が極めて低い2つのがん種、「膵臓がん」と「直腸大腸がん (MSI-Highではない)」を対象とした Phase1b 拡大相試験は既に2019年1月から患者組み入れが始まっており、最初の患者の結果が判明するのは4月末以降と見られる。拡大相試験の規模から考えて、1例でも奏功が確認されれば、次のステップに進行できる有力なデータとなる可能性が高く、導出・提携へ大きく動き出す契機となろう。</p> <p>「がん微小環境」下での基礎研究に基づいた創薬プラットフォームによって、免疫チェックポイント抗体の効きにくいがん種でも奏効する新規機序の薬剤が創出される日を期待し、今後の拡大相の試験結果発表を待ちたい。</p>

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

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

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。