

株式会社キャンバス

(4575 Mothers)

発行日 2020年5月15日

成功への期待は持続: CBP501 拡大相の中間結果

CBP501 拡大相中間結果が公表された

2020年5月13日(現地時間)、米国臨床癌学会(ASCO)のウェブサイトで、ASCO 年次総会で発表予定である CBP501(カルモジュリン・モジュレーター)の第 I 相臨床試験(Phase1b) 拡大相に関する抄録の内容が公表された。すい臓がん対象の薬剤開発では、多くの製薬会社が挑戦し苦戦している。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、キイトルーダ)が浮上してきたが、すい臓がんの場合、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は高くない。CBP501 は、免疫チェックポイント阻害剤等との併用で高い効果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打ち死にしていると言われていた中、既に Ph1b 前半(用量漸増相)で良好な奏効を提示し(2019年4月公表済)、すい臓がんと直腸大腸がん(MSS)にがん種を絞った Ph1b 後半(拡大相)の結果が注目されていた。

用量漸増相と同様の評価が可能

拡大相の中間解析結果の内容は、次の通りである。①注目を集めているすい臓がん対象で、他の類似の試験と対比し、2倍程度の OS(全生存期間中央値)である 5.9 ヶ月を達成し、奏効例こそ出現していないものの、長期病勢安定率は 50%であった。この結果は、既治療歴の多い症例を対象としたものであることを考えると、用量漸増相と同様に良好な結果が持続していると評価することが可能であろう。②直腸大腸がん(MSS)対象の試験は、症例組入が遅れているが、拡大相の全投与例と用量漸増相の合計(10例)で見ると、OS(全生存期間中央値)は 17.5 ヶ月を達成しており、こちらも他の類似の試験と対比し、2倍程度の OS である。

成功への期待は持続

拡大相の症例数は、すい臓がん、直腸大腸がんとも 10 例を目標としているため、1 例でも奏効例が出現すれば導出・提携など次のステップに向けた展望が開けてくる可能性が高まる。今回の中間発表では、奏効例こそ出現しなかったものの、すい臓がんでは、まだ 8 例を評価した段階であり、大腸がんでは 4 例を評価した段階である。すい臓がん対象の中間結果の OS(生存期間中央値)や長期病勢安定率などを見る限り、今後改めて公表される試験の最終結果まで、成功への期待を持続させるだけの内容を得ることはできたと考えられる。

ベーシックレポート改訂版

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
U R L	www.canbas.co.jp
業 種	医薬品
従 業 員 数	13人(単独)
主要指標 2020/5/14 現在	
株 価	773
52 週高値終値	1040
52 週安値終値	468
発行済株式数	6,834 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	5,283 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	-104.34 円
予 想 P E R	NA 倍
実 績 B P S	24.88 円
実 績 P B R	31.07 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	-77.6	1208	369
2020/6 通期会社予想	110	-4.3	-709	NM	-712	NM	-713	NM	-104.3		

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

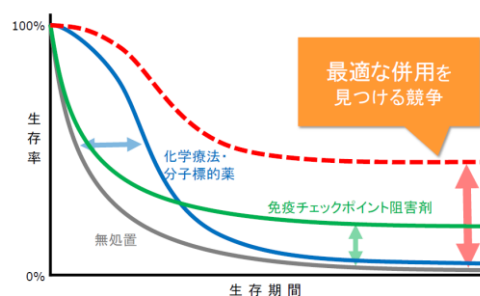
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

細胞周期の G2 チェックポイント阻害剤の研究から設立された。

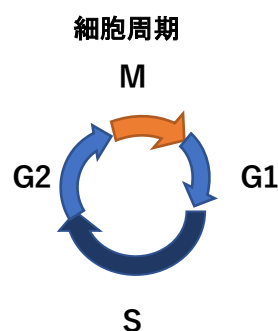
沿革

キャンバス社は 2000 年 1 月に細胞周期に関する研究成果を基に、現在の代表取締役社長である河邊氏らによって設立された。河邊社長は、1983 年京都大学医学部卒業後、内科医として勤務していたが、1986 年京都大学医学部大学院で抗がん剤の基礎研究の道へ入り、1991 年に米国セントルイスのワシントン大学へ留学、遺伝子転座による発がんメカニズムや細胞死を研究する研究室に入った。1996 年に「細胞周期の G2 チェックポイント阻害」というアイデアをもって帰国、名古屋市立大学医学研究科分子医学研究所での研究を経て、2000 年に株式会社キャンバスを設立。2003 年 5 月から代表取締役社長となり、現在も創薬開発の先頭に立っている。

(注1) G2 チェックポイント阻害剤とは

細胞周期とは、細胞分裂の過程のことで、G1期=>S期(複製期)=>G2期=>M期(分裂期)で構成されている。G1期とG2期の終わりにはそれぞれチェックポイントが存在し、DNAに生じた損傷を修復し、修復できない損傷がある場合には細胞を自死させる。正常な細胞ではDNAの正確な複製によって細胞分裂が正確に行われるように、複製期(S期)の前のG1期のチェックポイントが主力として活用され、G2期のチェックポイントは正常細胞ではあまり活用されない。

一方、がん細胞ではG1チェックポイントが機能不全となっている為、G2期チェックポイントが活性化されて細胞周期をコントロールしている。このG2チェックポイントを働かなくすると、がん細胞のDNAに加わった損傷は修復できず、がん細胞の細胞死を招き、正常細胞ではG1チェックポイントが有効なため影響は少ない。G2チェックポイント阻害剤は、正常細胞に影響の少ない抗がん剤の候補として、2000年から2005年くらいの時期、世界中で開発が盛んになった。しかし開発に成功したところは今のところない。



M期:有糸分裂期

G1期:間期 G1/SチェックポイントでDNA損傷のチェック

S期:DNA複製期

G2期:間期 G2/MチェックポイントでDNAの損傷チェック

(出所)フェアリサーチ作成

G2 チェックポイント阻害剤 CBP501 で、2007 年に武田薬品と共同開発契約を結ぶまでに至り、2008 年以降、米国で Ph2 が開始される。

そして、2009 年には上場を果たしたが、2010 年に共同開発契約は解消。2013 年には、G2 チェックポイント阻害剤としての開発も一旦頓挫。

しかし、独自の「細胞の表現型によるスクリーニング」による地道な解析と追加的研究の結果、カルモジュリン・モジュレーターとしての新しい機序を持つ独特の抗がん剤として開発へ

(注2) G2 チェックポイント阻害剤が成功しない理由

定説はないが、キャンバス社によると、大別して二つの可能性があるとのことである。①それぞれの開発候補化合物特有の毒性のため十分な薬効濃度に達していない。そう言われる理由は、それぞれの候補品が互いに異なった毒性を示している。つまり、作用機序特有の毒性ではないと思われるから。②そもそも、人の体の中では、実験室のようなスピードでガン細胞が細胞周期を回していない。

当社の有力な抗がん剤候補 CBP501 は、創業当初は G2 チェックポイント阻害剤として開発され、2005 年 5 月から米国で臨床第 I 相試験(Ph1)、2006 年 10 月には CBP501 とシスプラチンの併用の Ph1 試験が開始された。その後、キャンバス社は、2007 年 3 月に武田薬品工業と CBP501 およびそのバックアップ化合物に関する共同事業化契約を締結し、注目度が上がるとともに開発も加速していく。2008 年 5 月には、CBP501、シスプラチン、ペメトレキセドの 3 剤併用の Ph1 試験を米国で開始、同年 11 月には、悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床第 II 相試験(Ph2)を、2009 年 6 月には、非小細胞肺がんを対象とした Ph2 を米国で開始した。2009 年 9 月には東証マザーズに上場を果たす。

ところが、2010 年 6 月、武田薬品との事業共同化契約が解消されてしまう。キャンバス社によれば、当時の武田薬品は、がん領域を一つの重点領域として掲げていたが、ミレニアム社の買収(2008 年)の結果、がん領域の中でも、血液がんの方に重点を傾斜していたこと等が契約解消の背景としてあったようだ。(ミレニアム社は血液がんの一種である多発性骨髄腫の治療薬であるベルケイド: VELCADE を開発した会社)

さらに、CBP501 の G2 チェックポイント阻害剤としての開発は、一旦、暗礁に乗り上げてしまう。2012 年 11 月に悪性胸膜中皮腫を対象とした Ph2、2013 年 7 月に非小細胞肺がんを対象とした Ph2 の最終報告書がでたが、前者は、良好な結果を示したものの、後者の結果は、主要評価項目「無増悪生存期間」(PFS)で目標とする効果は達成できなかった。ただし、サブグループ解析の結果は、白血球数の少ない被験者群では、「全生存期間」(OS)に顕著な効果が出た。

この後、キャンバス社による地道な解析と追加的研究の歴史が始まる。既に、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併用するシスプラチンの細胞内流入をがん細胞だけで高めている作用があることがわかっていたが、さらに、サブグループの解析結果も矛盾なく説明できる仮説とその検証を求めて研究が続けられた。

(注)サブグループ解析結果が示唆したもの

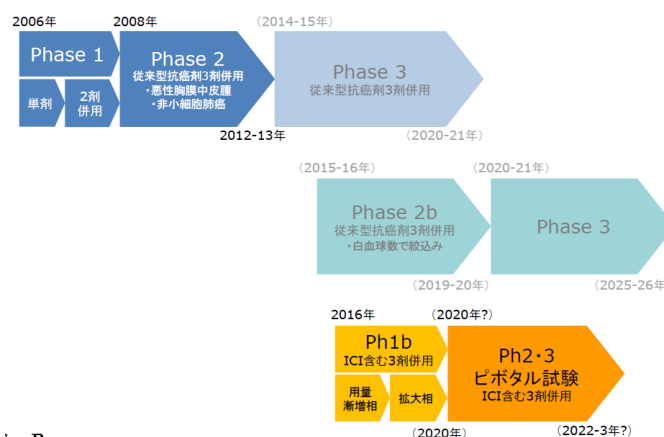
CBP501 は、マクロファージのカルモジュリンに作用することで、その食食機能も抑制す

現在は、免疫チェックポイント剤の有効性を向上させる薬剤として開発中(Ph1b)

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、これが貪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)が悪くなったと考えられる。

そして、地道な研究の結果、G2 チェックポイント阻害剤としてではなく、カルモジュリン・モジュレーターとしての新しい機序(後述: 主要なパイプラインの項で説明)をもった独特の抗がん剤として開発を続けることとなる。2015 年秋から 2016 年にかけて、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の薬効を向上させる作用も見込み、大きく開発方針を転換させる。そして、2017 年 10 月より CBP501, シスプラチン、免疫チェックポイント阻害剤 3 剤の併用による Ph1b 試験を開始した。2018 年 10 月に、Ph1b 前半の用量漸増相の結果を基にがん種をすい臓がんと大腸がん(MSS)に絞り、2019 年 1 月から、Ph1b 後半の拡大相を開始し、現在進行中である。

CBP-501の開発の変遷



(出所)キャンバス社 会社案内 2020年3月

独自のスクリーニングから生まれたもう一つの抗がん剤候補は、米国ステムライン社へライセンスアウトし、Ph1 途上にある

また、キャンバス社の「細胞の表現型によるスクリーニング」から生まれてきたもう一つの新規の作用機序を持った抗がん剤候補 CBS9106 は、2014 年 12 月に米国 Stemline Therapeutics Inc. (以下ステムライン社)とライセンス契約を締結することができ、2016 年 5 月から固形がんを対象に Ph1 が開始され、現在も進行中である。

キャンバス社は上記 2 品目のほか、CBP501 の後継候補を2つ開発中である。そのほか、IDO/TDO 阻害剤について静岡県立大学と共同研究、富士フィルムと新規免疫系抗がん剤の創出を目指した共同研究契約を締結している(2017 年 6 月)。また、東京大学医学部附属病院およびファルマバレープロジェクト(一般財団法人ふじのくに医療城下町推進機構(旧称: 静岡県産業振興財団)、静岡県立大学)との共同研究も進行している。

年表 キャンバス社の歴史

年月	事象
2000年1月	細胞周期に関する研究成果を基に新規抗がん剤の研究開発を目的として会社設立（愛知県豊田市）
2000年9月	薬剤スクリーニング法およびオリジナルペプチドTAT-S216について特許出願
2002年4月	静岡県沼津市通横町に移転
2003年1月	オリジナルペプチドTAT-S216を最適化した抗がん剤候補化合物CBP501について特許出願
2005年5月	CBP501の臨床第Ⅰ相試験（Ph1）を米国で開始
2006年10月	CBP501とシスプラチンの併用によるPh1を米国で開始
2007年3月	CBP501とそのバックアップ化合物について武田薬品工業と共同事業化契約を締結
2008年5月	CBP501、シスプラチン、ペメトレキセドの3剤併用によるPh1を米国で開始
2008年11月	CBP501、シスプラチン、ペメトレキセドの3剤併用による臨床第Ⅱ相試験（Ph2）（対象：悪性胸膜中皮腫）を米国で開始
2009年6月	CBP501、シスプラチン、ペメトレキセドの3剤併用によるPh2（対象：非小細胞肺癌）を米国で開始
2009年9月	東証マザーズ市場に上場
2010年6月	武田薬品とCBP501及びそのバックアップ化合物に関する共同事業化契約を解消
2010年9月	静岡県沼津市大手町へ移転
2011年12月	米国特許庁よりCBS9106にかかる特許を取得
2012年11月	CBP501、シスプラチン、ペメトレキサドの3剤併用によるPh2（対象：悪性胸膜中皮腫）最終報告=>奏功 =>対象が悪性胸膜中皮腫のためライセンスアウト活動は苦戦
2013年7月	CBP501、シスプラチン、ペメトレキサドの3剤併用によるPh2（対象：非小細胞肺癌）最終報告=>有意な差なし =>この後、CBP501を巡るキャンバスの地道な解析と追加的研究の歴史が始まる =>その結果として、がん微小環境におけるCBP501の機序に関する新知見を得ていく
2014年12月	CBS9106について、Stemline Therapeutics Inc.とライセンス契約を締結
2015年10月	CBP501について、対象を白血球数で絞り込む用途特許を米国特許庁より取得 このころから、新たな臨床試験（免疫チェックポイント抗体及び化学療法との併用）を計画へ
2016年5月	CBS9106について、Ph1が米国にて開始（対象：固形がん）
2017年4月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用によるPh1b開始の承認を米国FDAより得る
2017年6月	新規免疫系抗がん剤創出を目指して富士フィルム株式会社と共同研究契約を締結
2017年8月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用Ph1 b 前半（用量漸増相） 施設オープン
2017年10月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用Ph1 b 前半（用量漸増相） 最初の被験者への投与開始
2018年8月	CBS9106について、Stemline社と対象地域拡大し、また技術アドバイザー期間を延長
2018年10月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用Ph1 b 後半（拡大相）のがん種決定
2019年1月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用Ph1 b 後半（拡大相） 患者組み入れ開始
2019年4月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用Ph1 b 前半（用量漸増相） 結果公表
2020年5月	CBP501、シスプラチン、免疫チェックポイント阻害抗体の併用Ph1 b 後半（拡大相） 中間結果公表

（出所）有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

（注）IDO 阻害剤とは

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た。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。

主要な開発候補品は2つ

主要なパイプライン

現在開発が進んでいる薬剤候補品は、カルモジュリン・モジュレーター (CBP501) と エクスポーティン・ワン (XPO1) 阻害剤 (CBS9106) の 2 品である。CBP501 の後継品や IDO/TDO 阻害剤などはまだ、前臨床前の段階にある。

パイプライン

	探索・創出	最適化	前臨床試験	臨床試験	提携・導出 共同研究
CBP501	Ph2終了			Ph1b (拡大相中盤)	
CBS9106	前臨床試験終了後導出			Ph1	米国 Stemline社
CBP-A08	最適化終了				
CBP-B					
IDO/TDO 阻害剤					静岡県立大
(ターゲット 非公表)					富士フィルム 他

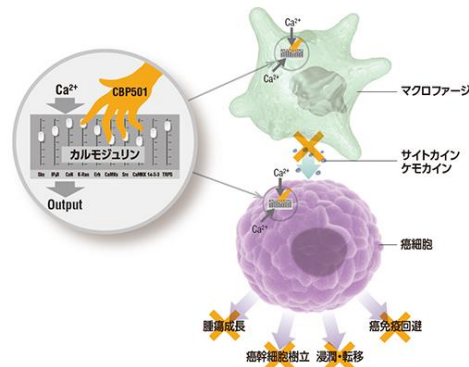
(出所)キャンバス社 会社案内 2020年3月

(1) CBP501 (カルモジュリン・モジュレーター)

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、沿革の項で既述したように、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。

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、5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する。②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。③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、④がん幹細胞を減少させる。⑤がん細胞の遊走・上皮間葉移行等を阻害する。

カルモジュリンへの作用とは、具体的には、

(1) がん細胞へのプラチナ流入促進

CBP-501 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。

(2) がん細胞の免疫原性細胞死を誘導

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。免疫原性細胞死が増加すると、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。

(3) M2 マクロファージを抑制

がんの微小環境下では、マクロファージ(M2)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。

(4) がん幹細胞を減らす

マクロファージ(M2)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、CBP-501 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。

(5) 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。といったものである。

017年10月から免疫チェックポイント阻害剤、シスプラチンとの3剤併用によるPh1b試験前半(用量漸増相)がスタート

用量漸増相の結果は、過去の類似の試験と対比し、良好な結果

(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。(沿革参照)

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。

(1)Ph1b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%

(2)Ph1b 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、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剤での奏効率

・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(Phase 1b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。

用量漸増相の良好な結果を踏まえ、戦略的にPh1b後半(拡大相)のがん種を絞った

<p>拡大相は、すい臓がんと直腸大腸がん(MSS)、各10例)を計画</p>	<p>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。</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>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)にがん種が絞りと込まれた(どちらのがん種も既治療歴の多い症例で各10例)。</p> <p>(3) Ph1b 後半(拡大相)の中間解析結果</p> <p>拡大相の患者組入は2019年1月から開始された。当初、2019年末までには組入完了の予定であったが、治験途中での症例脱落(CBP501の有害事象によるものではない)やコロナウイルス感染症などのためにやや遅れている。すい臓がんは、比較的順調に組入が進行したが、2020年3月に10例目の症例組入をやり直し始めたところである。直腸大腸がんの方は、さらに症例組入が遅れているが、組入実現のペースを予測することは困難であり、現下の情勢では組入促進策も実現が困難なため、具体的な完了目標は定めないと変更している。</p>
<p>2019年1月拡大相の組入開始。</p>	<p>2020年5月13日(現地時間)、拡大相の中間解析結果(2020年1月9日時点までの結果)が米国臨床癌学会(ASCO)のWeb上で公表された。</p> <p>(1) すい臓がん</p> <p>投与13例中評価可能8例</p> <p>評価可能例8例のうち、4ヵ月以上の病勢安定(SD)例が4例</p> <p>すなわち病勢コントロール率 50%</p> <p>また、OS(全生存期間)の中央値 5.9ヵ月(8例中6例は既治療歴2以上)</p> <p>PFS(無増悪生存期間)の中央値 4.2ヵ月</p> <p>なお、キャンバスによるとOSの中央値は、脱落例を入れても5.6ヵ月</p>
<p>2020年5月拡大相の中間解析結果が公表された</p> <p>注目されているすい臓がんではOS(生存期間中央値)は5.9ヵ月を達成。長期病勢コントロール率も50%</p>	<p>(2) 直腸大腸がん(MSS)</p> <p>拡大相での投与例は5例、評価可能症例数は4例に留まっている。</p> <p>用量漸増相と拡大相のうち評価可能な例の合計10例での結果は、OS(生存期間)の中央値が 17.5ヵ月であった(すべて三次治療以上)。</p> <p>なお、3剤併用投与に関する安全性を懸念すべきものはなかった。</p>

奏効例は出現しなかったが、他の類似の試験に比べ、OSは約2倍で、病勢コントロール率も高い

拡大相の途中結果は、奏効例こそ出現しなかったものの、用量漸増相と同様に、比較的良好な結果であると評価できる。前回のレポートでも紹介したように、アストラゼネカによるすい臓がん対象のデュルバルマブ (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) は、病勢コントロール率は 9.8% に過ぎず、また OS も 3 カ月であった。(このため、試験は中断)。

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)との比較

	奏効率	病勢コントロール率	PFS	OS
Durvalmab+ Tremelimumab	3.1%	9.8%	1.5か月	3か月
Durvalmab alone	0.0%	6.1%	1.5か月	3か月
(参考) CBP-501 Ph1b (拡大相評価可能8例)	0.0%	50.0%	4.2か月	5.9か月

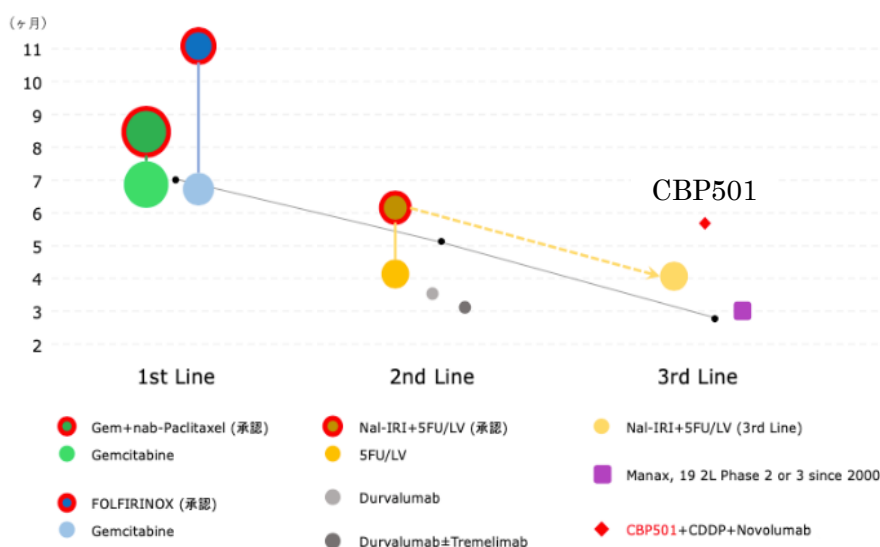
(出所) キャンパス会社説明会資料などからフェアリサーチ作成

CBP501 の OS 値が長くないという見方があるが、一次治療及び二次治療を対象とした結果と三次治療を対象とした結果を区分して見る必要がある。

CBP501 の OS 値(拡大相)は、他の様々な薬剤と比較して、2 倍程度あると評価できる。もちろん、OS 値だけ見ると、すい臓がん対象の他の薬剤よりも短いという見方もある。FDA に承認されている薬剤の OS には、CBP501(拡大相)の OS よりも長いものが多い。しかし、それらは一次治療 (1st-Line) や二次治療 (2nd-Line) を対象とした試験の結果である。CBP501 拡大相と同様に、すい臓がんの三次治療 (3rd-Line) を対象とした試験と比較すると、CBP501 は他の 2 倍程度あることが窺える。

すい臓がんを対象とした薬剤の OS 比較

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) キャンパス社 マネジメントブログ 2020年5月14日

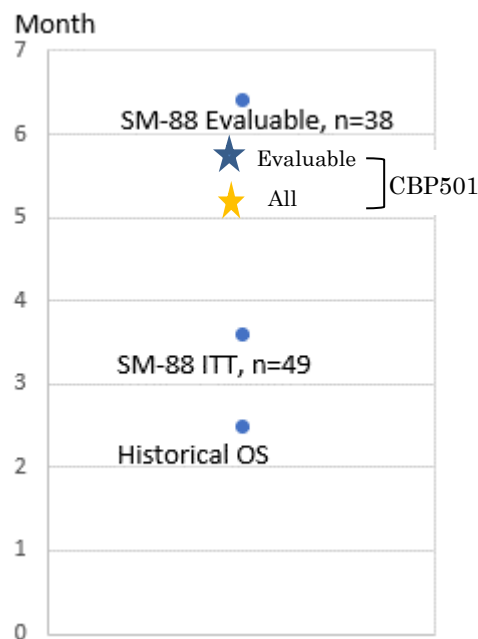
CBP501 に比肩する結果と言われる SM-88 の OS も、ITT ベースで見ると CBP501 の方が優位

(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 カ月、二次治療 5.1 カ月、三次治療 2.8 カ月)
- ・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

CBP501 に比肩するくらいの結果を出しているライバルは、Tyme Inc.(以下 Tyme 社)の SM-88(すい臓がん 3rd-Line 対象)である。ただし、SM-88 の OS 中央値(Ph2/3 中間段階)は、評価可能例だけで見ると 6.4 カ月で、キャンパスの CBP501 と比肩する成果を上げているが、脱落例も加えた ITT ベースでの中央値は 3.6 カ月であり、CBP501 よりも低い。

SM-88 および CBP501 の OS 比較



(出所)Tyme 社

(注) Historical OS は Tyme 社の推定

OS(全生存期間)は中央値で比較するため、症例数(上記例では N=38 と 49)の変化で大きく変動する場合がある。評価可能例では好成績でも、ITT ベースでは、必ずしも同じ結果とはならない。当局による審査など一般的な薬の評価は基本的には ITT ベースで行われる。

すい臓がんを巡る薬剤開発は失敗が続いている。CBP501の拡大相の中間結果は、用量漸増相同様に良好な内容と評価

CBP501の後継候補も開発中

すい臓がんを巡る開発は、Ph3の失敗が続いている。ライバルが次々と脱落していく中、キャンバスのCBP501の拡大相試験は、現時点まで奏効例こそ無いものの用量漸増相同様の良好な結果を維持していると評価できよう。

脱落が相次ぐ Ph3 試験(すい臓がん対象)

Project	Line	開発会社	メカニズム	結果
Imbruvica	1st-Line	J&J/Abbvie	BTK inhibitor	Failed
Abraxane	adj	Celgene	化学療法 (アジュバント)	Failed
Napabucasin	1st-Line	大日本住友	STAT3 inhibitor; NANOG inhibitor	Failed
Olaparib	1st 維持療法	AZK/Merck	PARP inhibitor	PFS ○/OS × approved 2019 Dec
Acelarin	1st-Line	Nucana	Pyrimidine analogue	Failed
PEGPH20	1st-Line	Halozyme	hyaluronidase	Failed
Pegilodecakin	2nd-Line	Lilly	IL-10 receptor agonist	Failed
Masican	1st-Line	AB Science	CD117 Inhibitor; FGFR3 inhibitor	Primary completion June 2020
Eryaspase	2nd-Line	Erytech Pharma	Encapsulated L- asparaginase	Interim Analysis due H1 2020
Glufosfamide	2nd-Line	Eleison	アルキル化剤	Primary completion Mar 2021
Devimistat	1st-Line	Rafael Pharmaceuticals	Lipoate Analog	Primary completion Oct 2021
Pamrevlumab	neo-adj	Fibrogen	Anti-CTGF Mab	Primary completion Sep 2022

(出所)Evaluate Pharma 社などから作成

キャンバス社では、CBP501を創出したプラットフォームを使い、CBP501の後継候補の開発も行われている。いずれも化合物段階であるが、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、CBP-B シリーズはシスプラチン流入増大効果のない化合物である。

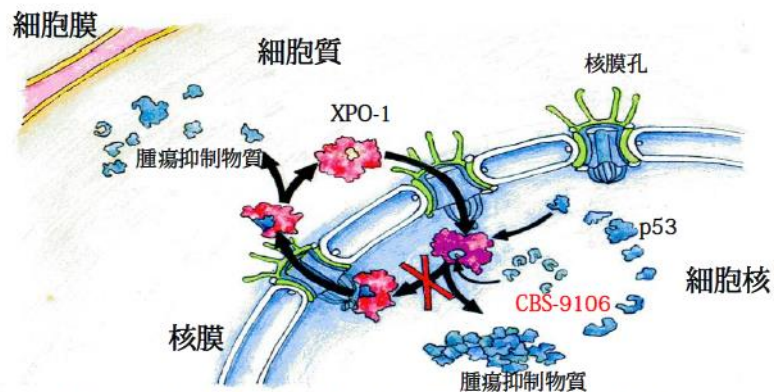
CBS9106 は、キャンバス社独自のスクリーニングから得られた XPO1 阻害剤という新規の機序の抗がん剤候補品

(2) CBS9106 可逆的 XPO1(エクスポートイン・ワン)阻害剤(経口)

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。XPO1 によって制御されるもののなかにはがん関連因子 (I κ B、p53、FOXOs) が含まれており、XPO1 阻害剤はこれらが核外へ輸送されるのを抑制し、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。

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 が過剰に発現しており、常に腫瘍抑制因子 (I κ 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。

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)STEMライン社資料等からフェアリサーチ作成

2014年米国STEM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、STEMライン社と 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、STEM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。(STEM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)STEM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、STEM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

米国カリオファーム社が、同じ機序の薬剤 Selinexor を開発し、既に上市済み。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。

キャンバス社の CBS9106 は、Selinexor と異なり可逆性がある。

開発は順調と推察される

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 (商品名 XPOVIO) を開発し、2019年7月FDAから承認された。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。XPOVIOの売上げは、2019年7-9月期12.8百万ドル、10-12月期17.7百万ドル、2020年1-3月期は16.1百万ドルで推移しており、今のところ急拡大はしていないが、2020年2月には、難治性/再発びまん性B細胞リンパ腫(r/rDLBCL)への適応拡大申請し、FDAに受理されており、またCOVID-19への適応も試験を始めたところである。

(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。)

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/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。

現在、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るところであり、下記のように順調に推移している。

- ・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た。

- ・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、投与方法を見直して試験を継続してきた。

- ・2019年9-10月のESMO総会で、Phase1のUpdateが報告され、難治のがんに対し、病勢安定例だけでなく、初めて奏効例(部分奏効)が出現したことが判明

導出先のステムライン社が伊メナリーニ・グループに買収されることとなったが、CBS9106の開発にネガティブな影響は無い

した。具体的には、3つの既治療歴があり KRAS 変異のある MSS(マイクロサテライト安定)大腸がんで、比較的長期にわたる部分奏効1例(週2回投与、70mg/回)を達成したこと、病勢安定12例を達成したこと、うち11例は2つ以上の既治療歴がある対象であったことなどが報告された。また、重篤な副作用はなく、投与量に応じて薬剤の血中濃度も上昇している。

ところで、2020年5月4日、導出先のステムライン社がイタリアの医薬品会社 Menarini Group に買収されることが発表された。(Menarini Group は100か国以上にプレゼンスがあり42億ドルの売上げがあるプライベートカンパニーである。)キャンバスでは、この買収によって CBS9106/SL-801 の開発にネガティブな影響はなく、むしろ開発加速などポジティブな影響がある可能性を期待している様子である。

キャンバス社の売上はステムライン社からの技術アドバイザーフィー(2021年6月まで)

費用の太宗は販管費と研究開発費。販管費は2億円程度が続く。2020年6月期研究開発費は、拡大相入りで5億85百万円程度まで拡大する。症例の追加組入の影響は大きくないが、次相以降の試験に向けたCBP501製剤化の費用で赤字が、当初見込みよりもやや拡大

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ーフィー(年間1億1千万円程度)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。)このステムライン社との契約は、従来、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。

一方、費用の太宗は、研究開発費と販売費一般管理費であるが、後者は、2億円程度で推移すると想定される。2020年6月期は、キャンバスにとって主要な開発品であるCBP501がPh1b後半(拡大相)に入り症例を拡大し、また、次相以降の臨床試験に使用するCBP501の製造製剤化も開始したため、研究開発費総額は、年間5億85百万円程度に膨らむ見込みとなっている。その結果、会社計画では、2020年6月期の最終赤字額は、7億13百万円になる。(当初の計画と対比し、評価不能例の出現に伴う追加組み入れの費用計上時期が上期から下期へずれたことで、上期の赤字が想定より縮小し、逆に下期の赤字が拡大したが、通期での影響は小さい。次相以降の臨床試験に使用するCBP501の製造製剤化費用が当初見込みに追加された分の一部が、当初見込みより赤字が拡大する予定である。)

P/Lの推移

	(千円)					
	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)
事業収益	60,958	105,243	109,852	110,000	115,550	110,000
事業費用	344,501	504,359	516,678	649,456	648,627	819,000
研究開発費	164,908	316,180	294,921	423,473	444,075	585,000
販売費一般管理費	179,592	188,178	221,756	225,983	204,552	234,000
営業利益	-283,542	-399,115	-406,825	-539,456	-533,077	-709,000
営業外損益	17,828	-14,624	6,173	-7,635	-1,880	
特別利益	0	0	-17,595	16,254	80,000	
税前当期純利益	-265,714	-413,739	-418,248	-530,837	-454,958	
当期純利益	-266,964	-414,989	-419,498	-532,087	-456,208	-713,000

2020年6月期		
上期	3Q	下期計画
55,000	27,575	55,000
323,361	157,871	495,639
197,497	106,096	387,503
125,863	51,776	108,137
-267,909	-130,748	-441,091
-3,502	-2,010	
0	0	
-271,411	-132,758	
-272,036	-133,070	-440,964

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

2020年3月末の現預金残高は10億6千万円である。2019年10月に発行した新株予約権の行使が進めば資金的には余裕が生まれる

ところで、2020年3月末時点での現預金残高は、2019年10月に発行された転換社債7億5千万円の調達があり、10億6千万円ほどとなっている。2020年4-6月期(4Q)の赤字予定額は3億円程度と見込まれ、2021年6月期も、2020年6月期並みの赤字(7億円)が継続すると、資金が枯渇する可能性が考えられるが、2021年6月期はCBP501拡大相も一段落し、赤字額は縮小することが期待される。

加えて、転換社債の発行と同時に、第15回新株予約権が発行されたが(当初調達予定額5億4百万円)、4月末まで行使されていない。しかし2020年5月1日に行使価格の下方修正(895円から730円;下限修正価格716円)がなされ、5月中旬には、株価が行使価格を上回る状況となってきたため、今後行使される可能性がある(修正行使価格ベースでの調達予定額は4億1千万円程度)。この場合、調達される資金は、当初予定よりも1億円ほど少なくなるが、優先的に運転資金に充当され、CBP-A08のパイプライン化が先送りされる予定である。転換社債の償還期限は2024年10月31日であり、まだ4年半程度時間の余裕があるが、早期にCBP501に関する提携契約締結による一時金の流入と株価上昇による転換の進捗を期待したい。

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	2020年3月末
流動資産	548,023	343,178	953,097	923,428	973,558	546,469	844,096	1,158,133
現預金	463,109	323,354	885,355	815,110	889,368	466,277	763,674	1,066,318
固定資産	139,048	54,301	44,762	43,844	19,723	31,819	31,277	31,384
有形固定資産	44,561	31,411	23,449	23,025	19,723	31,819	31,277	31,384
資産合計	687,072	397,480	997,859	967,273	993,281	578,289	875,373	1,189,518
流動負債	52,128	26,166	33,083	38,135	66,187	156,352	219,083	180,504
固定負債	0	36,645	0	0	0	0	0	749,994
		第1回CB発行						第3回CB発行
負債合計	52,128	62,811	33,083	38,135	66,187	156,352	219,083	930,498
株主資本	615,859	308,176	945,720	902,535	866,913	346,468	575,429	170,281
新株予約権	19,084	26,492	19,054	26,602	60,180	75,468	80,860	88,738
純資産合計	634,943	334,668	997,859	967,273	927,094	421,936	656,290	259,020

	(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	2020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	CBにより750
新規エクイティファイナンス	375	109	856	375	381	7	683	新株予約権は未行使
	第8回新株予約権 (総額300百万円)	第1回CB発行 第9回新株予約権 (総額947百万円)	(CB転換完了)	第10回新株予約権 (総額1,268百万円)			第2回CB発行・転換 第14回新株予約権 (総額683百万円)	第3回CB発行 第15回新株予約権 (総額1,244百万円)

総額は当初予定

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

<参考>市場規模とパイプライン価値の考え方

主力のパイプライン2つとも新規の作用機序でまだ同じ機序を持つ上市品がないこと、開発段階がPh1であることから、そのパイプライン価値を試算することには困難が伴う。敢えて、大胆な想定を置いた上での目安となるものを考えてみたい。

(1) CBP501

いくつかの大胆な仮定を設定したうえで、パイプラインの価値を試算してみる。

① 単独の開発候補品としての価値(DCF Value)

価値の試算にあたって、以下のように仮定をおいた。

(a) 開発スケジュールと上市時期

Ph1b 後半(がん種を絞り、症例拡大)の期間は2019年-2020年とし、2021年には、その結果をもって、Ph2/3(Pivotal 試験)入りすると同時にライセンスアウト契約を締結。2024年頃には申請、2025年頃に承認・上市というケースを仮定した。(あくまで試算のための仮定であり、予想ではない。)

(b) 対象患者数(ピーク時)

・すい臓がん(米国)

ACS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。患者数は、過去すい臓がんと診断されて生存している人数は7万8969人(2017年)と推定されているが、ここには寛解・治癒した人数も含まれるため、過去5年間にすい臓がんを診断され生存している人数(5-year Prevalence)を患者数とみなすことにすると、5万7870人(2017年)となる(出所:国立がんセンター SEER Cancer Statistic Review)。このうち転移性のすい臓がんは8割程度と考えられるため、対象患者数は、5万7人×8割の4.6万人とした。

・大腸がん(米国)

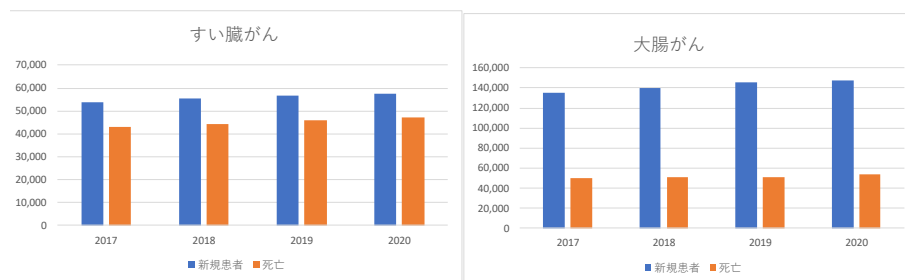
大腸がんの新規患者数は年間14万7950人で、死亡者数は年間5万3200人(2020年)である(出所:ACS)。患者数は、過去大腸がんを診断されて生存している人数は134万8087人(2017年)と推定されているが、ここにも寛解・治癒した人数も含まれるため、過去5年間に大腸がんを診断され生存している人数(5-year Prevalence)で定義した患者数は、46万2550人(2017年)である。このうち、切除不能で転移性の大腸がんの比率を2割と想定し、さらにCBP501の対象となるMSSの比率を9割と仮定すると、対象患者数は8.3万人と想定される。

CBP501では、膵臓がんを切除不能で転移性の大腸がんのうちMSI-lowのものを対象として試算

転移性すい臓がんの患者数は4.6万人と想定

切除不能・転移性大腸がん(MSS)の患者数は8.3万人と想定

大腸がんとすい臓がんの新規患者数と死亡者数(米国: 推定値)



(出所) The American Cancer Society's Cancer Facts & Figures 2017-2020

(c) 市場規模

腫瘍細胞の増殖を抑制する既存薬 Dexamethasone (商品名 LENADEX) 等の薬価を参考に、投薬費用は、30 万円/月・人で 1 サイクル 4 か月投与という前提を置く。すると、市場規模は、すい臓がんで 547 億円程度、大腸がんで 1000 億円程度と試算され、2 がん種合計で 1500 億円程度の市場が対象市場となる。もちろん、3rd-Line に限定するとさらに市場規模が絞り込まれるが、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ため、1500 億円を最大市場規模と想定し、2nd-Line、3rd-Line での限定や他の薬剤との競合などを勘案し、市場浸透率 30%=450 億円市場に留まるケースも考える。

(c) 各種パラメーター

他の試験に比べ有望な成績が継続しており、Pivotal(Ph2/3)試験入りとともに導出することと仮定して、成功確率は 30~50%と設定する。マイルストーン総額は、市場規模 450 億円の場合 90 億円、1500 億円が見込めるとした場合 300 億円とした。売上に対するロイヤリティ率は、12%と設定した。

割引率は、キャンパス社は、赤字が続くバイオベンチャーであることから高めの 12%と設定した。

以上、各種仮定をおいた上での試算結果は、下表の通りである。ピーク時の市場規模 450 億円で成功確率 30%とした場合でも、パイプライン価値は 59 億円程度となる。成功確率を 50%と見込むと 91 億円まで拡大する。さらに市場規模がブロックバスター級(1500 億円)になれば、217~320 億円という数値も試算される。

ただし、これらの数値は、あくまで様々な前提を置いたうえでの試算値である。

市場規模は、450 億円～1500 億円程度と仮定

成功確率は 30%～50%と仮定

すると、CBP501 の価値は 59 億円～320 億円と試算される

CBP501 の価値 試算結果

(百万円)

		ピーク時売上	
		450億円	1500億円
成功	50%	9,101	32,023
確率	30%	5,924	21,739

(注) 割引率12%、マイルストーン総額 ピーク時売上1500億円の場合300億円、450億円の場合90億円、ロイヤリティ12%と仮定

(出所)フェアリサーチ

(2) CBS9106

価値の試算にあたって、以下のような仮定をおいた。

(d) 開発スケジュールと上市時期

Ph1 の期間は 2019 年—2020 年とし、2021 年には Ph2/3 (Pivotal 試験) 入りすると仮定。2024 年頃には申請、2025 年頃に承認・上市というケースを仮定した。(あくまで試算のための仮定であり、予想ではない。)

(e) 市場規模(対象: 多発性骨髄腫)

XPO1 阻害剤は、固形がんを含むすべてのがん種に適応が期待されるものであるが、カリオファーム社の Selinexor では、多発性骨髄腫 (Multiple myeloma) での開発が先行しているため、ここでは多発性骨髄腫を対象として市場規模を考察する。カリオファーム社によれば、米国では、多発性骨髄腫の患者は毎年 3 万人発生し、1 万 2500 人ほど死亡している(2016 年)。また、2015 年の多発性骨髄腫の薬剤の市場規模は約 110 億ドルで、2023 年までに 220 億ドルに拡大するとしている (Global Data より)。多発性骨髄腫の薬剤市場は、まず標準療法が、Lenalidomide (商品名 REVLIMID) と Dexamethasone (商品名 LENADEX) の併用療法で、そのピーク時売上は 70 億ドルと推定されている。2nd-Line 以降では、VELCADE (ピーク時売上 25 億ドル)、KYPROLIS (同 10 億ドル)、POMALYST (同 20 億ドル)、DARZALEX (同 20 億ドル) が存在している (いずれも商品名)。カリオファーム社では、開発中の Selinexor が、この 2nd-Line 以降において、単剤適応で初めての

CBS9106 では、XPO1 阻害剤の開発が進行している多発性骨髄腫の市場を対象として試算。ピーク時売上を 1000 億円と仮定。

成功確率は10～30%と仮定。ロイヤリティ率は公表されていないが、1桁台後半と仮定。

するとCBS9106の価値は、35～67億円と試算される。

経口薬になることから、そのピーク時売上を10-20億ドルと期待している。そこで、ステムライン社のCBS9106は、Selinexorとの競合を考慮して、10億ドル程度(1000億円市場)のピーク時売上と仮定する。

(f) 各種パラメーター

Ph1 途上にあるため成功確率は10-30%と考えられる。ステムライン社からキャンパス社には、技術アドバイザリーフィーやマイルストーン収入および売上げに伴うロイヤリティ収入が発生することとなっており、技術アドバイザリーフィーとマイルストーン収入の合計上限は約107億円(1ドル120円前提)と発表されている。売上に対するロイヤリティ率は公表されていないが、Ph1スタート前での導出ということで8%と仮定した。割引率は、キャンパス社は赤字が続くバイオベンチャーであることから高めの12%と設定した。

以上の各種仮定をおいた上での試算結果は、下表の通りである。ピーク時の市場規模1000億円で成功確率10%とした場合、パイプライン価値は35億円程度となる。ちなみに成功確率30%とすると、67億円という試算結果となる。もちろん、がん種が固形がんに拡大すれば前提となる市場規模も拡大し、試算値も変動する。

CBS9106の価値 試算結果

(百万円)

		ピーク時売上 1000億円
成功	10%	3,486
確率	30%	6,718

(出所)フェアリサーチ

(参考)

小野薬品工業がカリオファーム社と2017年10月に締結したライセンス契約では、小野薬品工業からカリオファーム社に支払われる契約一時金が25億円、開発進捗に応じたマイルストーン及び売上に応じたマイルストーンの総額が最大で191.5億円、売上に応じたロイヤリティの料率は2桁台ということが発表されている。なお、小野薬品工業が権利を持つ地域は、日本、韓国、台湾、香港及びアセアンであり、Selinexorとその後継品KPT-8602について、すべてのがん種を対象にしている。

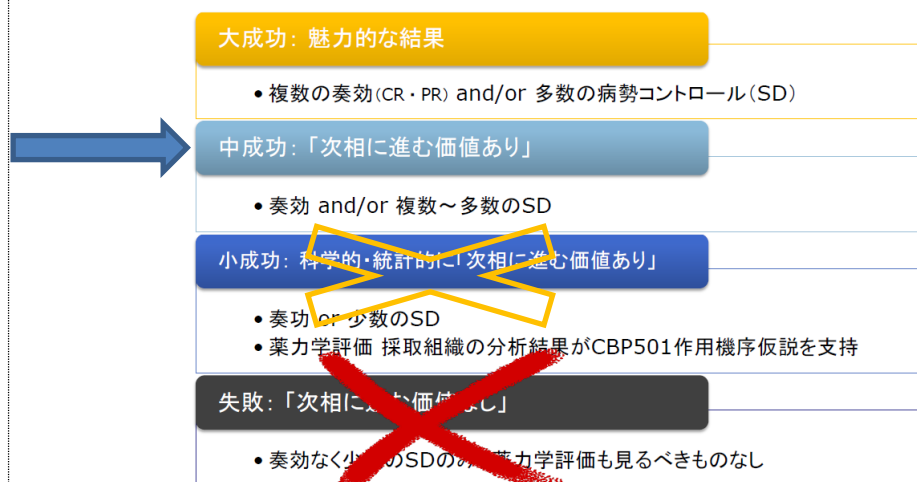
あくまで参考値に過ぎないが、キャンバス社の2つのパイプライン価値の試算値合計は、キャンバス社の時価総額と2019年10月に発表されたファイナンス額の合計値を大きく上回る。

上記 CBP501 のパイプライン価値 (59-320 億円) と CBS9106 のパイプライン価値 (35-67 億円) の試算値合計 (94-387 億円) は、キャンバス社の時価総額 58 億 8 千万円 (5 月 12 日) に、2019 年 10 月に発表されたファイナンス総額約 12 億円を加えた合計 60 億 1 千万円を上回る。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。また、開発の進展状況によっては、必要に応じてファイナンスが発生する可能性もある点にも留意いただきたい。

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、免疫チェックポイント抗体の有効性を高める可能性があり、それが証明されるにつれ、その価値は具現化していくものと期待される。拡大相の症例数は、すい臓がん、直腸大腸がんとも 10 例を目標としているため、1 例でも奏効例が出現すれば導出・提携など次のステップに向けた展望が開けてくる可能性が高まる。

今回の中間解析発表では、奏効例こそ出現しなかったものの、すい臓がん対象の中間結果の OS (全生存期間中央値) や長期病勢安定率などを見る限り、成功への期待を持続させるだけの内容を得ることはできた(「中成功」と考えられる。中間解析時点での評価例は、すい臓がん 8 例、直腸大腸がん 4 例に留まっており、このあと奏効例が出現すれば「大成功」への途が拓けてくる。



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。