

株式会社キャンバス

(4575 Mothers) 発行日 2021 年 9 月 17 日

資金調達で見えてきた4つのシナリオ

真水で 20 億円の資金調達計画を発表

2021 年 9 月 2 日、キャンバスは、真水(CB 借り換え分を除く)で 20 億円ほどの資金 調達計画を公表した。同社の主力開発品である CBP501(免疫着火剤)について、 Phase2 の Stage1 がまもなく開始される。この Stage1 に必要な費用は既に 2019 年 と2020年に実施された資金調達で調達済みである。ただし、その後の展開を考える と、何らかの資金調達の必要性が浮上する。Stage1 で Phase1b と同等の有効性を 示すことができた場合には、Stage2 を経ずに Phase3 に入ることとなる。他方、 Stage1 で Phase1b と同等の有効性が示せなかった場合は、Stage2(各群 14 例)を行 ったうえで、Phase3 へ繋げていくこととなる。(Phase3 は、比較的小規模の Part1 と 大規模なPart2の2つの部分に分けて実施されるものと想定される。)会社は提携活 動を継続しているが、メガファーマの導入活動が、流行のモダリティや成功が見えて いる後期開発品に集中しがちな現況下、なかなか実現には至っていない。キャンバ スは、今般、CBP501 開発の推進を確固たるものとするため、Phase3 の Part1 ない しは Phase2 の Stage2 までをカバーする資金を確保するための新株予約権発行と 2024年に返済期限が到来する転換社債の借り換えを発表した。

CBP501 4 つのシナリオ

CBP501 の開発の経路として、当面のシナリオとして次の 4 つが想定される。

- Stage1 で Phase1b と同等の有効性を示し、この時点で提携導出が実現し、 Phase3 の Part1 から提携先が主導して開発が推進されるシナリオ
- Stage1 で Phase1b と同等の有効性を示し、Phase3 の Part1 ヘステージアップ する。この Part1 までキャンバスが開発を推進し、導出提携は、この Part1 の完 了時点となるシナリオ(Part2 から提携先が主導)
- ③ Stage1 では Phase1b と同等の有効性を示すことができず、Stage2 までキャン バスが推進するが、Stage2 完了時に良好な結果が得られ、導出提携が成功す るシナリオ(Phase3の Part1 から提携先による開発)
- 4 Stage1 では Phase1bと同等の有効性を示すことができず、Stage2 まで行い、さ らに、Phase3の Part1 も2 群ではなく3 群以上で行わなければならないこととな り、導出提携は Part1 完了時となるシナリオ(この場合、再度 Part1 のための資 金調達が必要)

キャンバスが試算した Phase2 の成功可能性と対照すると、Stage1 で通過するケー ス(①+②)の可能性は、63~30%で、③の可能性は 30~40%、④の可能性は 5~ 8%と考えられよう。

CBP501 のパイプライン価値は 189~268 億円(税前)

キャンバスでは、米国でのすい臓がん3次治療を対象としたCBP501の市場規模 を、ピーク時 900 億円と想定している。これを基に、各種前提を置いたうえでの試算 だが、パイプライン価値(税前)は 189 億円~268 億円と算出できる。 もちろん、2 次 治療への適応拡大や他のがん種への適応拡大の可能性もあるため、パイプライン 価値はさらに膨らむ可能性がある。現在の時価総額に、負債(転換社債 7.5 億円)と 今回の調達(20 億円)を加えても、パイプライン価値との乖離は大きい。メガファー マの注目点が流行のモダリティや後期開発品に集中する中、冷静に価値を見極め る投資家にこそ、リターンがもたらされる。

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 | | † | t | | 概 | 要 |
|----|------------|----------|----------|-----|----------------|-----------------|
| 所 | 在 | Ē | | 地 | 静岡県 | :沼津市 |
| 代 | ₹ | ₹ | | 者 | 河邊 | 拓己 |
| 設 | 立 | 年 | | 月 | 2000 : | 年1月 |
| 資 | Z | ķ. | | 金 | 4,954 | 百万円 |
| 上 | 埠 | 易 | | 日 | 2009 : | 年 9 月 |
| U | F | ₹ | | L | | eanbas. o.jp |
| 業 | | | | 種 | 医 | 薬品 |
| 従 | 業 | 員 | Į | 数 | 12 人 | (単独) |
| 主 | 要指 | 標 | 2 | 202 | 1/9/1 | 6 現在 |
| 株 | | | | 価 | 2 | 99 |
| 52 | 週高 | 値 | 終 | 値 | 7- | 42 |
| 52 | 週安 | 値 | 終 | 値 | 2 | 92 |
| 発: | 行済 | 株 | 式 | 数 | 8,819 | 千株 |
| 売 | 買 | 単 | <u>i</u> | 位 | 100 |) 株 |
| 時 | 価 | 総 | <u>,</u> | 額 | 2,637 | 百万円 |
| 会 | 社予 | 想 | 配 | 当 | 0 | 円 |
| | 想 当 一 ス | | | | N | IA |
| | 想 | | | | NA | 倍 |
| 実 | 績 | В | Р | S | 40.3 | 15 円 |
| | 績 | | | | 7.4 PBR (\$ | 1 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 | 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 高値 | 株価 円 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 |
| 2021/6 通期実績 | 108 | -1.0 | -547 | NM | -555 | NM | -531 | NM | -70.0 | 742 | 368 |

会社概要 · 経営理念

キャンバス社は、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、キャンバ 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

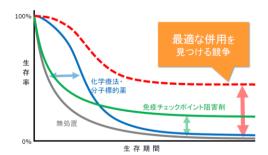
くビジネスモデル>

株式会社キャンバス(以下、キャンバス社)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。

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。



キャンバス社は、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。

<真水で20億円の資金調達>

新たな資金調達計画は真 水で20億円

間もなく始まる Phase2 の Stage1の後を見据えた資 金調達 2021 年 9 月 2 日、キャンバスは、第三者割当による第 4 回無担保転換社債及び第 17 回新株予約権の発行計画を発表した。第 4 回転換社債は、2019 年 10 月 31 日に発行した第 3 回転換社債の借り換えとなるため、資金調達予定額は、真水で 20 億円ほどである。

今回の資金調達は、同社の主力開発品である CBP501(免疫着火剤:作用機 序やこれまでの試験結果は後述:復習参照)について、間もなく Phase2 の Stage1 が開始されるが、その後の開発(Phae2 の Stage2 又は Phase3)へのス テップ・アップを確実にすることが目的となっている。

Phase2 のデザインを復習しておくと、FDA と協議の上、下図のように 4 群で行う予定である。

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8月

Phase2 の Stage1 は 2022 年中に完了予定 また、Phase2 の各投与群の組入患者数は 23 例を予定しているが、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、Stage2 を Skip して Phase3 ヘステップ・アップできることを狙っている。まもなく開始されるのは、この Phase2 のうち Stage1 であり、2022 年中に中間解析結果が浮上してくるものと見込まれる。

Stage1 の資金は、過去2回の調達で確保済み

キャンバスでは、既に 2019 年 10 月(第3回転換社債と第15回新株予約権) と 2020 年 11 月の資金調達(第16回新株予約権)で、この Stage1 部分の開発資金は調達済である。

2019 年 10 月の資金調達計画は、当初、転換社債で 7.5 億円、新株予約権の 行使で 4.9 億円の合計 12.4 億円の調達の予定であった。また、このうち 5.0 億円 が Ph1b と次相の準備へ、6.40 億円が運転資金、残り 1.00 億円が CBP-A08 の 開発資金として使用される予定であった。ただし、最終的には、株価の変動など により、調達総額は 9.16 億円となったものの、比較的早期に Ph1b が完了したこ とや運転資金の節約などにより、Ph1b には 2.20 億円、運転資金として 4.19 億円

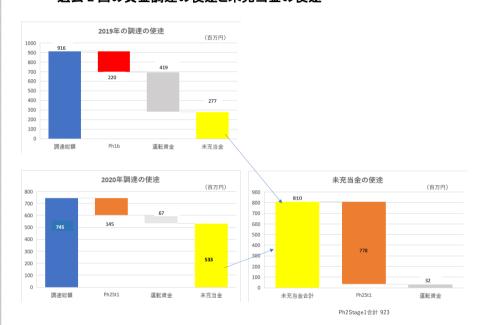
が使用され、未充当の金額は2.77億円ほどとなっている。

2020年11月の資金調達計画は、当初、10.75億円の調達を予定していたが、 最終的には7.45億円が調達できた。当初計画では、Phase2の Stage1とその次 のステップの準備のために 9.90 億円、残りを運転資金に充てる予定であった。 現在までのところ、Phase2の Stage1に使用した部分は 1.45億円であり、運転 資金として 67百万円を使用し、未充当額が 5.33億円となっている。

すると、未充当額の合計が8.10億円となるが、このうち7.78億円が間もなく開始されるPhase2のStage1の遂行に使用され、残りが運転資金(2021年9月まで)に充当される予定である。なお、この未充当金以外に、以前から保有している現預金が2億円程度あるため、当面の運転資金は存在する。

当面の運転資金もある

過去2回の資金調達の使途と未充当金の使途



(出所)会社発表資料よりフェアリサーチ作成

Stage1 の結果で導出できなかった場合も鑑みて、次のステージに進むための資金確保へ

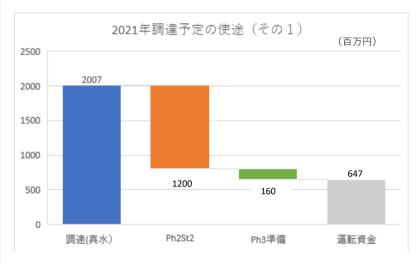
以上のように、キャンバスは、Stage1 完遂までの開発資金と当面の運転資金を確保しているが、Stage1 完了時に CBP501 に関する提携導出を達成できるか否かは不透明である。キャンバスは精力的に提携活動を継続しているが、メガファーマの導入活動が、流行のモダリティや成功が見えている後期開発品に集中しがちな現況下、なかなか実現には至っていない。

今般調達する真水 20 億円 のうち、12 億円が Phase3 の Part1 あるいは Phase2 の Stage2 の資金、運転資 金は 6.47 億円 このような情勢下、Stage1 完了時にすぐに提携導出が実現しなくとも、次段階 (Phase2 の Stage2 又は Phase3)へのステップ・アップが可能なように、今般、第 17 回新株予約権の発行と転換社債の借り換えを行うこととなった。

今回の調達予定額は、真水で 20.07 億円である。予定されている資金使途は、Stage1 の結果が良好で Stage2 を要せずそのまま Phase3 へ進む場合、Phase3 の準備費用として 1.60 億円、Phase3 の Part1 の費用として 12.00 億円、

運転資金(2021 年 12 月~2023 年 6 月)として 6.47 億円となっている。また、Stage2 が必要となった場合には、Stage2 の費用として 12.00 億円、Phase3 の準備費用として 1.60 億円、運転資金(2021 年 12 月~2023 年 6 月)として 6.47 億円の使途予定と考えている。

今回の資金調達の使途予定





(出所)会社発表資料よりフェアリサーチ作成

現在残存する転換社債は借り換えにより返済期限が2026年10月末に延長される。最速で開発できた場合の新薬申請時期に重なる

なお、転換社債の返済期限は、借り換えによって、2024 年 10 月末から 2026 年 10 月末に延長された。次節で示すこととなるが、開発が最も順調に進展した場合(シナリオ1又は2)、2026 年は CBP501 の申請が行われる予定である。申請実現によるマイルストーン収入も見込まれ、株価上昇による転換進捗も期待できる。さらに第 3 回転換社債では、株価の下落により、株式への転換が進捗しなかったことから、今回の第 4 回転換社債では、今後の株価水準の変動に合わせて転換価額が修正されるよう、転換価額修正条項が設定されている。

<CBP501:4 つのシナリオ>

今回の資金調達計画から 4 つのシナリオが考えられ る 今回の資金調達計画の発表により、Stage1 の結果が良好で、Stage2 を要することがない場合、キャンバスは独力で Phase3 へ開発をステージアップさせることも視野に入れていることを表明したこととなる。ただし、Phase3 も、倫理上の観点から最初に比較的少数の症例で安全性を確認しながら有効性を確認していくPart1(各群 25 例程度)と症例数を拡大した Part2 に分割し開発が進行していくこととなる。

ここまでの情報から、次の4つのシナリオが想定される。

- ① Phase2 は Stage1 の みで、次は Phase3 の Part1 へ 導出も Stage1 完了時
- ① Stage1 で Phase1b と同等の有効性を示し、この時点で提携導出が実現し、 Phase3 の Part1 から提携先が主導して開発が推進されるシナリオ この場合、今回調達予定の資金は他に転用。Phase3 の Part1 は 2 群で行われる公算が高い。Part1 は 2023 年の完了し、Part2 へ移行。Part2 完了と 申請は 2026 年、上市は 2027 年と想定される。
- ② Phase2 は Stage1 の みで、次は Phase3 の Part1 へ 導出は Phase3 の Part1 完了 時
- ② Stage1 で Phase1b と同等の有効性を示し、Phase3 の Part1 へステージアップする。この Part1 までキャンバスが開発を推進し、導出提携は、この Part1 の完了時点となるシナリオ (Part2 から提携先が主導) この場合、Phase3 の Part1 も 2 群で行われる公算が高い。開発・申請・上市のスケジュールは、①と同一である。
- ③ Phase2 が Stage2 まで要することとなる 導出は Phase2 の Stage2 完了時
- ③ Stage1 では Phase1b と同等の有効性を示すことができず、Stage2 までキャンバスが推進するが、Stage2 完了時に良好な結果が得られ、導出提携が成功するシナリオ(Phase3 の Part1 から提携先による開発) この場合も、Phase3 の Part1 は 2 群で行われる公算が高い。 Stage2 の完了時期は 2023 年になると考えられ、その後 Phase3 の Part1、Part2 とステップ・アップし、早くとも申請は 2027 年、上市は 2028 年と考えられる。
- ④ Phase2 が Stage2 まで要することとなる 導出は Phase3 の Part1 完了時
- ④ Stage1 では Phase1b と同等の有効性を示すことができず、Stage2 まで行い、さらに、Phase3の Part1 も 2 群ではなく 3 群以上で行わなければならないこととなり、導出提携は Part1 完了時となるシナリオ(この場合、再度 Part1のための資金調達が必要)

開発スケジュールは、③シナリオと同様かやや遅れるものと考えられる。

このほか、Phase2 で失敗し、次相に進めないケースも考えられるが、可能性は低いと考えられる(メダル不獲得の可能性参照)。また、Phase3 の Part1 完了時でも提携導出が実現せず、自力で大規模試験を遂行するケースもあるが、現時点ではそこまでは想定しない。

想定される 4 つのシナリオ

シナリオ1と2では、最速で 2026年申請、2027年上市

シナリオ3と4では、最速で 2027年申請、2028年上市

| シナリオ | | | | | | |
|-------|--------------|---------------|---------|------------------|----------|---------------------|
| | 現在 | 次段階 | | | | |
| シナリオ1 | Ph2-Stage1 | Ph3 | (2群) | Ph3;2025年まで | 2026年申請 | |
| | 2022年まで | 開発は導出先主導 | | | | |
| | Stage1完了時に導出 | 治験Part1 | Part2 | | | |
| | | 25例×2群 | 125例×2群 | | | |
| シナリオ2 | Ph2-Stage1 | Ph3 | (2群) | Ph3;2025年まで | 2026年申請 | |
| | 2022年まで | 治験Part1 | Part2 | | | |
| | | Part1までCanBas | 導出先が開発 | | | |
| | | Part1後(2023年) | に導出 | | | |
| | | 25例×2群 | 125例×2群 | | | |
| シナリオ3 | Ph2-Stage1 | Ph2-Stage2 | | Ph3 | | Ph3;2026年まで 2027年申請 |
| | 2022年まで | 2023年まで | | 開発は導出先主導 | | |
| | | Stage2完了時に導 | 出 | Part1 | Part2 | |
| | | 開発はCanBas | | 25例×2群 | 125例×2群 | |
| シナリオ4 | Ph2-Stage1 | Ph2-Stage2 | | Ph3 | | Ph3;2026年まで 2027年申請 |
| | 2022年まで | 2023年まで | | Part1 | Part2 | |
| | | 開発はCanBas | | Part1までCanBasが開発 | 導出先が開発 | |
| | | | | Part1後(2024年)に導出 | (この場合は業 | 新たにPart1用資金調達の必要あり |
| | | | | 25例×3~4群 | 125例×2群? | |

| Ph3 Part1の規模と費用 | | |
|-----------------|-----|---------|
| 2群の場合の症例数 | 50 | 費用 12億円 |
| 3群の場合の症例数 | 75 | 18億円 |
| 4群の場合の症例数 | 100 | 24億円 |

2021年2月の説明会資料と平仄を合わせたいが、Ph2開始 (FPI)が当時の想定より遅れているため、試験期間や申請時期を調整

(出所)フェアリサーチ作成

シナリオの蓋然性は、

金メダルに相当するのがシ ナリオ1又は2

銀メダルがシナリオ3

銅メダルがシナリオ4

これら 4 つのシナリオの蓋然性は、2020 年 8 月の説明会で提示されたシナリオ (金メダル、銀メダル、銅メダル)と完全に一致するわけではないが、概ね、金メダルに該当するのが、①シナリオと②シナリオ、銀メダルに該当するのが③シナリオ、銅メダルになるのが④シナリオになると見込まれる。

■ 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)キャンバス会社説明会資料 2021年2月

<CBP501 の現在価値について>

様々な前提を仮定して、パイプライン価値を試算する

ピーク売上を 900 億円と想

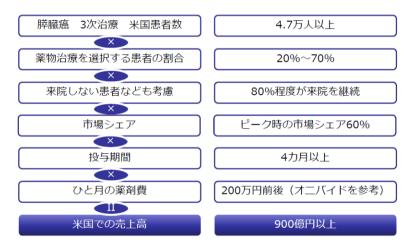
定

各シナリオ別に CBP501 のパイプライン価値(現在価値)を試算し、CBP501 の持つ価値を再考する。なお、パイプライン価値は、割引率やマイルストーンの設定の仕方など様々な前提条件の設定で変動するものであり、また、企業価値とは異なることに留意いただきたい。

前提条件

① 売り上げの想定は、キャンバスが提示しているピーク売上 900 億円とする、なお、より保守的に 600 億円の場合も試算する。ピーク売上に到達する時期は上市後 5 年目とし、その後 10 年目までは 5%ずつ減衰し、11年目からは Generic の出現なども考慮し年率 12%で減衰していくものと想定とした。

免疫着火剤 CBP501 の潜在市場規模



(出所) キャンバス 会社説明会資料 2021 年 8 月

上市のスケジュールは、前 節で記述した通り、2027 年 あるいは 2028 年

Phase2 で導出すると、ロイヤリティ率は 20%、マイルストーン総額はピーク売上の3分の1

Phase3 の Part1 で導出すると、それぞれ 25%、2 分の

1

② 開発・導出・上市スケジュール

開発・導出・上市のスケジュールについては、前節のシナリオ毎に設定した通りである。上市時期は、シナリオ①と②では 2027 年、シナリオ③と④では 2028 年と仮定する。

③ ロイヤリティ率とマイルストーン

売上ロイヤリティ率は、Phase2 段階での導出の場合 20%、Phase3 の Part1 段階での導出の場合 25%と設定した。マイルストーン総額は、 Phase2 段階での導出の場合、ピーク売上の 3 分の1、Phase3 の Part1 段階での導出の場合、2 分の1と設定した。また、マイルストーンの受取時点を、契約時、申請時、上市時とした(後者になるほど金額は増加)が、申請時と上市時に受け取るマイルストーンには成功確率を掛けてパイプライン価値を算出する。全体的に保守的な設定とした。

割引率 12%

Phase3 の成功確率 40% と設定

④ その他

キャンバスは赤字のバイオベンチャー企業であるため、現在価値を算出するための割引率は 12%と保守的な設定とした。Phase2 後のシナリオを考えているため、成功確率はほぼ Phase3 の成功確率を想定する。がん領域での Phase3の成功確率は Historical には 3 割と言われているが、CBP501 と免疫チェックポイント阻害剤併用でのこれまでの成果(後述:復習参照)に鑑みて、ここでは成功確率を 40%と設定した。

試算結果

試算結果は、189~268 億 円(税前)

希薄化後の想定時価総額 と比較しても、乖離は大き い 試算結果は下記の表の通りである。ピーク売上を 900 億円と想定すると、189 億円~268 億円ほどの現在価値(税前)が試算される。もちろん、毎年の運転資金や税金があるため、単純に企業価値とパイプライン価値を比較することはできないが、現在の時価総額に今般の調達額(真水)と転換社債の残高を加えた額50 億円台後半とは大きな乖離があることは指摘しておきたい。

CBP501の現在価値の試算(税前)

| /石下田 | | | | | |
|------|-------|---|---------------|-----|---|
| | - / - | 5 | $\overline{}$ | - П | п |
| | | | | | |

| | | (白万円) | |
|-------|--------|--------|---------------|
| | ピーク時売上 | | • |
| | 600億円 | 900億円 | |
| シナリオ1 | 13,377 | 21,836 | 金メダル |
| シナリオ2 | 17,415 | | 亚 ハ メル |
| シナリオ3 | 11,178 | 18,992 | 銀メダル |
| シナリオ4 | 14,749 | 23,293 | 銅メダル |

| | ロイヤリティ率 | マイルストーン総額 | 導出時期 | |
|--------|---------|-------------|------------|--------------------|
| シナリオ 1 | 20% | 3 ピーク売上の1/3 | Ph2-Stage1 | (Ph2 Stage2/tskip) |
| シナリオ 2 | 25% | 3 ピーク売上の1/2 | Ph3-Part1 | (Ph2 Stage2はskip) |
| シナリオ 3 | 20% | 3 ピーク売上の1/3 | Ph2-Stage2 | (Ph2 Stage2あり) |
| シナリオ 4 | 25% | 、ピーク売上の1/2 | Ph3-Part1 | (Ph2 Stage2あり) |

いずれのシナリオでもPh3成功確率を40%とした場合

試算は、米国の 3 次治療のみ 適応拡大や地域の拡大を考慮していない

なお、上記の試算は、米国のすい臓がん患者のうち3次治療だけを対象としたものであり、CBP501の2次治療への適応拡大や、他のガン種(直腸がんなど)への適応拡大は考慮されていない。また、他のパイプラインの価値も考えるべきであろう。

冷静に価値を見極めていく べき メガファーマの提携探求先が、流行のモダリティや後期開発品に集中しているー 方で、冷静に価値を見極める投資家にこそ、リターンの恩恵が与えられるのは 言うまでもない。

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。

<復習> CBP501 (免疫着火剤)

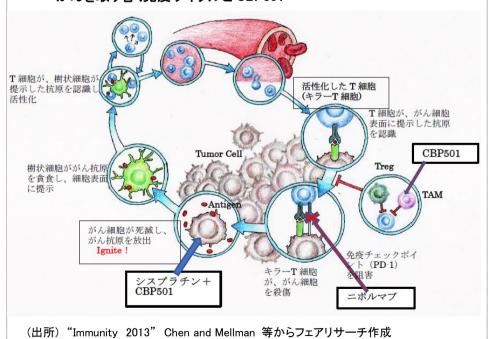
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その 後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモ ジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を経由してシスプラチン(白金系抗がん剤)の細胞流入をガン細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を経由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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。 カルシウムー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



(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、

〇 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 ヵ月と、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 (ケ月) | | | 2.5 (3.0) | | | | 1.4 (2.0) |
| OS median(ケ月) | | | 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) キャンバス社 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 ヵ月(キャンバス社 2020 年 12 月 17 日 IR 資料の注4による)

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 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、その貪食機能も抑制する。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、これが貪食されず残存するため血栓傾向が高まってしまう。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)</td>
 8.1ヶ月

 患者C
 2% → 2% (不変)
 1.3ヶ月

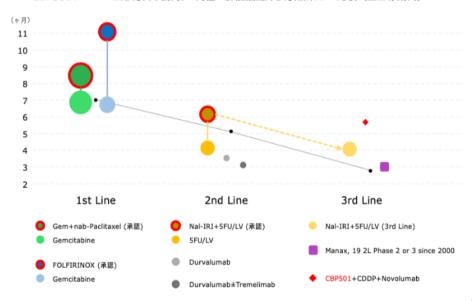
 患者D
 5% → 5% (不変)
 1.9ヶ月

(出所)キャンバス社 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。

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 3^{rd} Line 黒色の点)から、CBP501 では 5.8 か月(下図の 3^{rd} Line 赤色の菱形)へ改善している。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(3^{rd} 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)キャンバス社 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ヵ月、二次治療 5.1ヵ月、三次治療 2.8ヵ月)
- ・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

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。