

株式会社キャンバス

(4575 Mothers)

発行日 2022年2月8日

夏場には朗報の可能性も

改めて CBP501 の優位性を確認

すい臓がんを対象とした薬剤の開発では、2次治療以降の適応を目指して開発が行われてきたものの多くが途中で失敗している。このことから、キャンバスにも、本当に成功の可能性はあるのか？と不安を感じる投資家も存在する。すい臓がんでの開発が困難な理由として、以下の3点が考えられる。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。②をクリアするために IL-10 阻害剤など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が、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が発生し、なかなか成功しない。一方、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。その上 CBP501 は免疫抑制的マクロファージの活性阻害をする。がん細胞を免疫原性細胞死に誘導し、がんを小さくしたうえで、オブジーポ®のような免疫チェックポイント阻害剤が奏効する環境が持続することがマウスの実験で検証されている。つまり、①~③を克服している CBP501 は、すい臓がんを対象とした薬剤の開発において優位性を有していると考えられる。

大胆な潜在株式数削減と開発継続を両立

キャンバスは株価低迷の一因に潜在株数の増加があるものと考え、大胆な資本政策を実行した。2021年12月に行使されずに残存している第15回新株予約権の消却を実行した。さらに2022年1月に、第4回転換社債の部分消却を行った。転換社債は転換されるまで負債であり財務健全性を損なうものである点に加え、新株予約権は株価が将来において当初行使価額を上回った場合にトータルの資金調達額が当初予定を上回るアップサイドの可能性があるので、消却対象として第17回新株予約権ではなく、転換社債の消却を選択したのは、賢い選択と言える。消却は、現有の現預金で賄われたため、今後の資金計画が変更になったが、第17回新株予約権の行使が現在の株価付近で行使されれば、現在進行中の CBP501 の Ph2 ステージ1の完遂までの開発資金と運転資金をカバーし、さらに3億円ほど次相の準備などに用意できる見込みである。

夏場には、治験の感触も含め朗報の可能性も

Ph2 ステージ1の最初の患者登録（FPI）は2021年12月であった。米国FDAに治験開始許諾が4月だったので、多少時間がかかっている。これは、同時に多施設を立ち上げたことと、また新型コロナウイルス感染症対策で在宅勤務が増加したことにより、CMOとCROの間の調整に時間がかかったことが背景にあると考えられる。2021年12月までに治験施設は15施設OPENしており、あと5施設追加される予定である。2022年1月末の組入患者数は4例であるが、今後順調に組入が進行すれば、予定通り2022年内にステージ1は完了する見込みである。今回の Primary Endpoint は「3か月無増悪生存の比率」であるため、7-9月期には、半分以上の患者の観察期間が終了しており、中間段階での感触がつかめるものとみられる。2021年11月に公表された新規免疫着火剤 CBT005 も CBP501 に対する注目を喚起し、提携活動も活発化しつつあるようだ。

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
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	-77.1	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

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	4,979百万円
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 2022/2/7 現在

株価	222
52週高値終値	567
52週安値終値	174
発行済株式数	9,305千株
売買単位	100株
時価総額	2,066百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	NA
予想PER	NA倍
実績BPS	22.88円
実績PBR	9.70倍

(注)EPS、PER、BPS、PBRは自己株式数除く発行済株式数ベース。

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

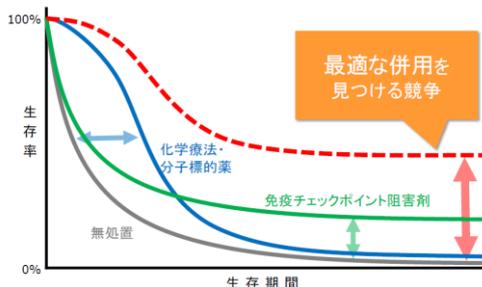
<ビジネスモデル>

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。

当初の予定よりは遅れたが、2021年12月、Ph2ステージ1の最初の症例登録完了

<CBP501の優位性を再確認>

キャンバスの主力開発品であるCBP501は現在、すい臓がんの3次治療を対象に開発が推進されている(作用機序などについて、後述の復習部分参照)。当初の期待よりやや遅れて、臨床第2相試験(Ph2)のステージ1部分が始まった(2021年12月最初の患者登録; FPI)ところである。

(参考) Phase2は4群でステージ1・2に分割



・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へステップ・アップできることを狙っている。

(出所)キャンバス 会社説明会資料 2021年8月

すい臓がんの3次治療を対象とした薬剤の開発はキャンバスのみ

現在、すい臓がんの3次治療を対象とした後期臨床開発を行っているのは、世界中でキャンバスのみであると推測される。キャンバスと同じく3次治療を狙っていたTyme社のSM-88は、2021年6月、3次治療での開発を断念した。その後、2次治療への開発に注力していたが2022年1月、2次治療でも有効性を示すことが出来なかったと報じられている。

2次治療以降の開発で多くの会社が失敗している

このように、すい臓がんを対象とした薬剤の開発では、2次治療以降の適応を目指して開発が行われてきたものの多くが途中で失敗している(下表参照)。このことから、キャンバスにも、本当に成功の可能性があるのか?と不安を感じる投資家も存在する。

キャンバスは大丈夫か?

膵臓がんを適応とする開発競争での位置

ClinicalTrials ID	会社	開発コード	作用機序	併用	対象	規模	フェーズ	現状
NCT02826486	BioLineRx	BL-8040	CXCR4阻害	PD-L1抗体, Onivyde, 5FU	2次	29	2a	この適応の開発中止
NCT04329949	Corcept	Relacorilant	副腎皮質ホルモン阻害	Nab-paclitaxel	2次	80	3	この適応の開発中止
NCT03797326	Eisai/Merck	E7080/MK7902	マルチキナーゼ阻害	PD-1抗体	2/3次	760	2	探索的試験
NCT03512756	Tyme	SM-88	チロシン阻害	シロリムスなど	3次	250	2/3	この適応の開発中止
NCT04229004	Tyme	SM-88	チロシン阻害	シロリムスなど	1/2次	825	2/3	2020年1月開始
NCT02558894	AstraZeneca	MED14736	PD-L1抗体	CTLA-4抗体	2次	65	2	全体では失敗
NCT02890355	AbbVie	ABT-888	PARP阻害	5FU, LV, Onivyde	1/2次	143	2	この適応の開発中止
NCT01959139	Halozyne	PEGPH20	ヒアルロン酸分解	FOLFIRINOX	1次	492	3	失敗(2019年11月発表)
NCT02923921	EliLilly	AM0010	PEG-L10	FOLFOX	2次	566	3	失敗(2019年10月発表)
NCT01373164	EliLilly	LY2157299	TGFβ阻害	Gemcitabine	2/3次	170	1b/2	この適応の開発中止

(出所)キャンバス 会社説明資料 2022年1月

すい臓がんでの開発が困難な理由は3点ある

薬剤の伝達性をクリアするための低分子化合物にも問題あり

免疫砂漠を克服するための薬剤もカウンター作用という問題がある

CBP501 はいずれの問題も応えた薬剤であり、一定の実証結果も保有している

そこで、改めて CBP501 の優位性を再確認したい。

すい臓がんを対象とした薬剤の開発が困難とされる主な理由

- (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。

免疫療法以外の開発品

会社	候補品	併用薬 (化学療法が主流)	作用機序	開発段階	対象	状況
Rafael	Devimistat	mFFX	TCA 回路 阻害	Ph3	1次治療	失敗
Halozyme	PEGPH20	FOLFIRINOX	ヒアルロン酸溶解で腫瘍を取り巻く間質を分解	Ph3	1次治療	失敗
Tyme	SM-88	Methoxsalen, Phenytain and Sunitinib	チロシン類似体で癌の腫瘍細胞に取り込まれ腫瘍細胞の代謝経路を阻害	Ph2/3 Ph2/3	3次治療 1次2次治療	打ち切り 失敗
Corcept	Relacorilant (CORT-125134)	Nab-paclitaxel(Abraxane)	Glucocorticoid Receptor(GR)阻害 GRの活性化が細胞死の制御に関与	Ph3	2次治療	打ち切り
ERYTECH	Eryaspase	GemAbiraxane/Onivyde	アスパラギン分解で腫瘍細胞を栄養欠乏にする	Ph3	2次治療	失敗
AbbVie	ABT-888	5FU/LV/Onivyde	PARP阻害	Ph2	2次治療	失敗

(出所) キャンパス 会社資料を基にフェアリサーチ作成

- (2) をクリアするために、IL-10 阻害剤や IL-2 阻害剤など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が、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、なかなか成功しない。また、免疫抑制系を阻害する STAT3 阻害剤も、同様にカウンター作用が発生し成功していない。

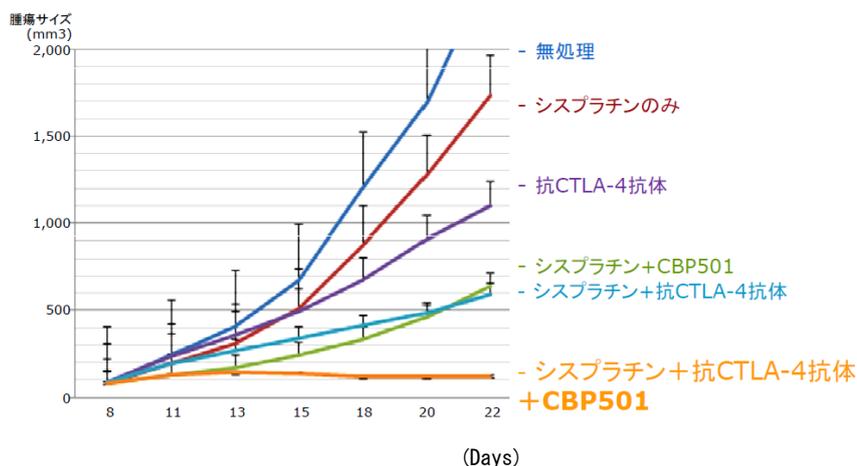
例 Eli Lilly 社 AM0010 PEG 化 IL-10
大日本住友製薬 ナパブカシン STAT3 阻害剤

以上のポイントを押さえたうえで、CBP501 について考えてみたい。

まず、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。その上 CBP501 は免疫抑制的マクロファージの活性阻害をする。がん細胞を免疫原性細胞死に誘導し、がんを小さくしたうえで、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(カウンター作用が少ない)ことがマウスの実験で検証されている。

CBP501-持続する抗腫瘍効果(マウスでの検証)



(出所) キャンバス 会社説明会資料 2016年8月

このように CBP501 は、他の薬剤が失敗した原因の多くをクリアしていると考えられる。多くの薬剤候補が、すい臓がんを対象とした 2 次治療以降の開発に失敗していることを理由に、過度にネガティブに見る必要はなからう。

株価低迷により、転換社債の転換と新株予約権の行使が停滞していたため、大胆な資本政策を実行

2021年12月、残存していた第15回新株予約権を消却

さらに2022年1月、第4回転換社債の部分消却を実行し、潜在株数を削減

第17回新株予約権ではなく、第4回転換社債を選択したのは賢明な選択

<潜在株数の削減と当面の開発資金>

キャンバスは、2021年9月2日、第三者割当による第4回無担保転換社債(当初転換価格360円、下限転換価格270円)及び第17回新株予約権(行使価格修正条件付き;下限行使価格180円)の発行計画を発表した。しかし、2021年末までに株価水準の低迷により、転換社債の転換は進まず、第17回新株予約権の行使も全体の7.8%にとどまっていた。

キャンバスは、株価の低迷は、同社の主力開発品であるCBP501のPh2の患者登録が当初の想定よりも遅延し、開発継続に関する投資家の懸念が発生したことと、潜在的な株式数増加への懸念があることが主な背景であると考えていた。

前者の懸念は、2021年12月に最初の患者登録(FPI)が報告され、その後も順調に登録が進んでいる(後節:今後のスケジュール参照)ことから、後退したものと考えられるが、後者の潜在株式数の懸念は継続したままであった。

そこで、キャンバスは、潜在株式数を削減するべく、まず、2021年12月に、行使されずに残存している第15回新株予約権の消却(行使価格698.4円;342,516株)を決断した(対価は3百万円と軽微)。

これにより、2021年12月末時点の潜在株式は、第17回新株予約権(2021年12月末の残存潜在株数;5,123,300株)と転換社債(同2,777,600株)となったが、まだ発行済み株式総数(9,305,340株)に比べて高い水準にあった。

最近の資本政策の推移

第15回新株予約権・第3回転換社債(2019年10月発行)

- 未行使新株予約権 約234百万円 行使価額 698.4円 → **2021年12月に未行使分全部を消却**
- 未転換転換社債 約750百万円 転換価額 873.0円
→ 2021年9月発行の第4回転換社債でリファイナンス → **2022年1月に一部買入消却**

第16回新株予約権(2020年11月発行) → 行使完了

- 発行・行使による調達総額 約735百万円
- 2019年ファイナンス(第15回新株予約権・第3回転換社債)に生じた剰余差額328百万円と合わせた約1,063百万円について資金使途変更(2021年6月25日開示)
 - ・ 臨床第2相試験ステージ1費用(2021年4月~2022年終了見込み) 約920百万円
 - ・ 運転資金(2021年6月~9月) 約133百万円

第17回新株予約権・第4回転換社債(2021年9月発行)

(出所) キャンバス 会社説明資料 2022年1月

ところで、転換社債は転換されるまで負債であり財務健全性を損なうものである点に加え、新株予約権は株価が将来において当初行使価額を上回った場合にトータルの資金調達額が当初予定を上回るアップサイドの可能性がある。一方、転換社債の方はその可能性がない。

消却の原資は、現有の現預金で、実行後の残高は約6億円と推察される

今後、第17回新株予約権の行使が進行すれば、Ph2ステージ1完遂までの開発資金と運転資金を確保したうえで、次相の準備等3億円の資金を用意することが可能

このような事情を勘案して、2022年1月4日、キャンバスは財務安定性も考慮して、転換社債の部分消却(総額の約半分)を選択した。これにより、1,417,122株もの潜在株(発行済み株式数の15.2%)が減少した。

今回の買い入れ消却は、主としてGBP501のPh2ステージ1費用として保有していた現預金を原資として行われるため、過去の資金調達資金の資金用途や時期の変更が生じる。

まず、潜在株式対策実行後の2022年1月末の現預金水準は、6.4億円程度と推測される。

2021年9月末 現金残高 1,051百万円

うち 775百万円がPh2のステージ1に予定していた部分

2021年10月-2022年1月までの間の主なCash Flowは

第4回転換社債一部買入消却 △3.8億円

第17回新株予約権行使による収入 1.7億円程度

運転資金(販管費+基礎研究費) △1.2億円程度

Ph2ステージ1の研究開発費支出 △0.8億円程度

と推察される。

したがって、1月末現在の現金残高は6.4億円と推察される。

今後、第17回新株予約権の残存部分(47,918個)が現在の株価(220円程度)で行使されると仮定すると、約10.5億円の収入が期待できる。多少保守的にみても10億円の収入が期待できる。

この10億円と現有の現金と合算すると16億円程度になるが、

概ね

Phase2のステージ1完遂 7億円

運転資金 3億円

の合計10億円を費消しても

次相の準備等に3億円ほど用意することができる計算となる。

＜今後のスケジュール＞

最初の患者登録は2021年12月と遅れたが、急速に治験施設を増加させ、2022年1月末で15施設、累計4例の症例登録が完了している

Ph2 ステージ1の最初の患者登録(FPI)は2021年12月であった。米国FDAに治験開始許諾が4月だったので、多少時間がかかっている。これは、同時に多施設を立ち上げたことと、また新型コロナウイルス感染症対策で在宅勤務が増加したことにより、CMOとCROの間の調整に時間がかかったことが背景にあると考えられる。2021年12月までに治験室施設は15施設OPENしており、あと5施設追加される予定である。

2021年10月29日 CBP501Ph2 最初の施設OPEN

11月4日 6施設追加OPEN

11月22日 さらに7施設追加され、合計14施設OPEN

12月17日 最初の被験者登録完了(FPI)

2022年 1月4日 2021年末時点で15施設OPEN

被験者登録3名を公表

2月1日 1月末時点で累計被験者登録数4名を公表

組入患者数は2022年1月末で4例(各群1例ずつ)となっているが、3例が組入前の最終スクリーニング中で、さらに15名以上の待機患者がいる。

今後、

- ・1施設当たり毎月0.2名の登録/仮に20施設の場合＝毎月4例
 - ・1施設当たり毎月0.3名の登録/20施設の場合＝毎月6例
 - ・1施設当たり毎月0.4名の登録/20施設の場合＝毎月8例
- 登録で進行する。

最も順調にいけば(ベストケース)、あと3～4か月で症例登録完了 年内にデータ解析完了の予定

全症例(4群×9例)の組入完了は、最も順調にいけば(ベストケース)、あと3～4か月程度で完了する可能性がある。早ければ4～6月中にはLPIに到達することが期待できる。(ちなみにPh1bの時は1施設当たり毎月0.4例のペースで組入が進んだ。)したがって、秋までに、すべての患者の観察期間が終了し、年内にはデータ解析が完了するものと考えられる。

Primary Endpointは3か月無増悪生存の比率
7～9月期には、半分以上の患者の観察期間が終了し成否の感触浮上

また、今回の治験のポイントは、「3か月無増悪生存の比率」をPrimary Endpointとしたことである。生存期間や無増悪生存期間ではなく、3か月増悪しなかった患者の比率となっている。この場合、観察期間3か月なので、7～9月期には、半分以上の患者の観察期間が終了しており、中間段階での感触がつかめるものとみられる。

提携交渉の活動量が上昇中

新規免疫系抗がん剤 CBT005 の魅力的な抗腫瘍効果が CBP501 と CBT005 双方への関心を押し上げている

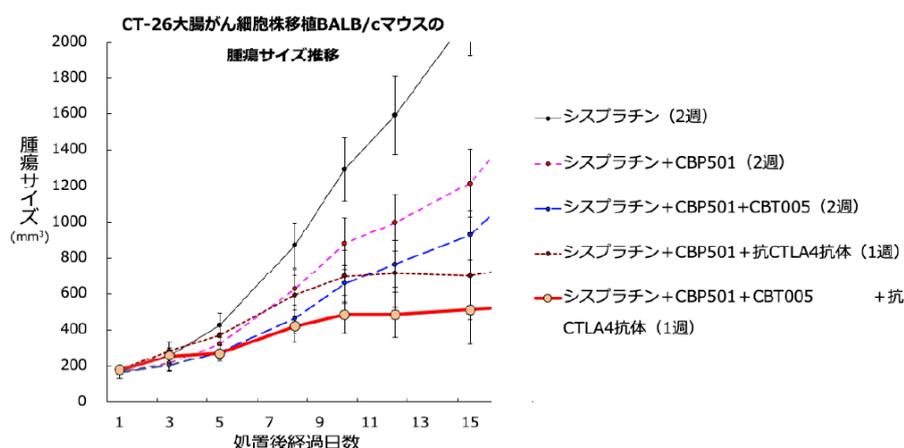
2022年夏場には、Ph2 ステージ1の感触と CBT005 による後押しによって、朗報が浮上する可能性も考えられる

なお、「免疫系抗がん剤単剤ですい臓がん3次治療の3か月無増悪生存は10%」と言われているのに対し、CBP501は、Ph1bでは、3剤併用で35%という結果を出している。

一方、提携交渉の方は、このところ活動量が上昇してきているとのことである。

2021年11月、キャンバスは新規免疫系抗がん剤 CBT005 (新規の免疫着火剤) で、魅力的な抗腫瘍効果が確認されたことを公表した。こちらの新規化合物に対する問い合わせもあり、CBP501 と CBT005 双方への関心が上昇している模様である。

CBT005 の腫瘍縮小効果 (in vivo)



(出所) キャンバス 適時開示 2021年11月12日

もちろん、提携の形態（導出契約、開発協力契約、薬剤提供契約など）やその成否について予断はできない。ただし、2022年夏場にも浮上する Stage1 の感触への期待と CBT005 がもたらす期待（場合によっては2剤セットでの提携）が浮上してくる可能性も考えられる。

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)

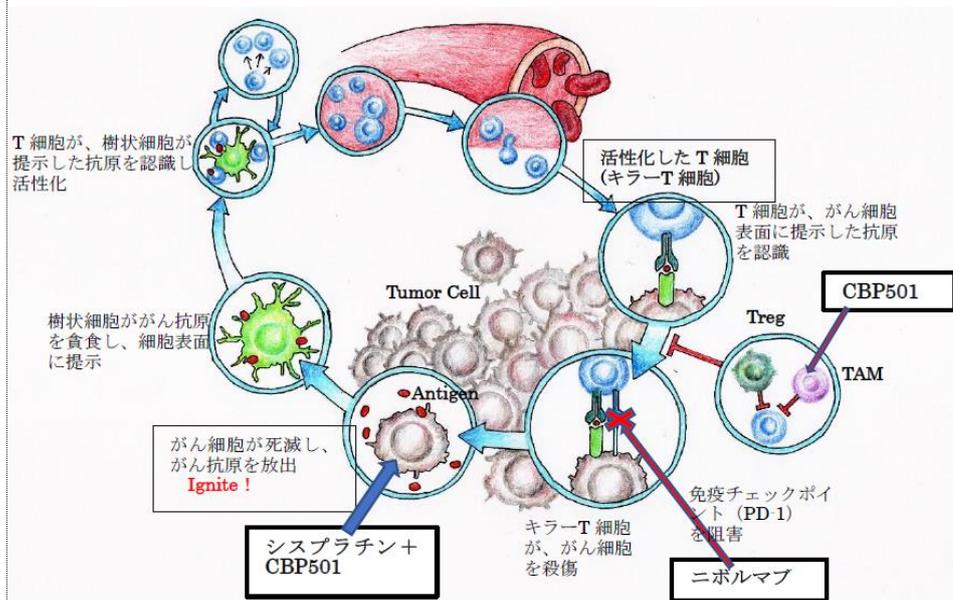
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(白金系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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



(出所) “Immunity 2013” Chen and Mellman 等からフェアリサーチ作成

(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、

○ 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、生存率の悪い臓器がんを対象として、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				
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

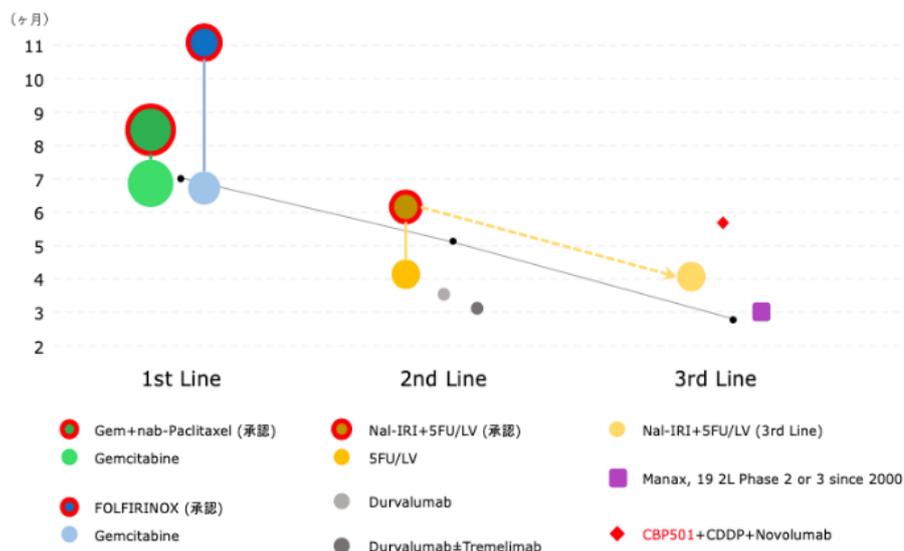
患者A	0% → 1-5% (増加)	5.9ヶ月
患者B	<0.1% → 1-2% (増加)	8.1ヶ月
患者C	2% → 2% (不変)	1.3ヶ月
患者D	5% → 5% (不変)	1.9ヶ月

(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 3rd Line 黒色の点)から、CBP501 では 5.6 か月(下図の 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 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

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](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。