

## 株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2022年9月27日

## 金メダルシナリオで臨床第3相試験入りの可能性高まる

## 金メダルシナリオ実現

キャンバスは、免疫チェックポイント阻害抗体が効きにくい「すい臓がん」のなかでも、極めて予後の悪い3次治療を対象とした抗がん剤CBP501の臨床第2相試験(Ph2)のステージ1部分(4群×各9例)の途中経過とそれに基づく判断可能なポイントを公表した(9月20日)。内容は、かねてより期待されてきた「金メダルシナリオ」に沿ったもので、3剤併用群のうち一つの群で、主要評価項目(3カ月無増悪期間)達成が、9例中3例で実現され、ステージ2を実施することなく、臨床第3相試験(Ph3)にステップ・アップできる可能性が高まってきた。ただ、2剤併用群のうち一つの群でも、主要評価項目達成率が2例出現し、さらに積みあがる可能性があるため、ステージ2が必要となる可能性がある。この場合、2剤併用群の主要評価項目達成が2例以上あった群についてのみの1群で、ステージ2が行われることになり、この群での無増悪生存期間の中央値(m-PFS)や全生存期間の中央値(m-OS)は、過去に行われたさまざまな試験の中央値と差異が小さく、倫理的意義等を鑑みると、わざわざステージ2を必要とする蓋然性は低いと考えるのが自然であろう。

## 臨床第3相試験の規模と費用

最終決定は、全例の結果が判明し、科学顧問会議(SAB)への諮問を経て、キャンバスが取締役会を開催する晩秋となる見込みだが、前述のように、Ph2ステージ2を実施することなく、3剤併用群を中心としたPh3に進む公算が高い。この場合、ステージ1で奏効例が3例出現した3剤併用群と医師選択療法群の2群によるPh3がデザインされ、各群の規模は、統計的優位性と安全性確認の双方から、各群100~125例で合計200~250例の(2群)比較試験になると考えられる。2022年末~2023年前半にPh3を開始し、2024年内には完了するものと想定され、患者1例あたりのコストは平均1600万円程度とし、施設管理費やデータベース整備費用なども勘案すると、Ph3の費用は42~55億円程度と見積もられる。

## 主体的に、より高い峰を目指す

現在残存する第17回新株予約権の行使は順調に進行している。9月20日時点での行使率は78.5%に到達し、月間10%程度の行使率が継続すればあと2カ月程度で行使が完了、調達金額も、当初予定額20億円を達成できる見込みである。キャンバスは、この一部を使って、Ph3の準備(1.6億円)とPh3の入り口部分の実行(8.17億円)を賄う計画である。現状ではPh3全体の費用(42~50億円)はカバーできていないが、Ph2が金メダルシナリオで通過することが確実視されるため、キャンバスの提携活動が再び本格化することが期待される。ただし、製薬業界では、一部の注目を集めるモダリティあるいは後期開発段階終盤の収益化が見えている分野以外での提携に製薬企業等が消極的な傾向が強まっており、前人未踏の分野(膵臓がんの3次治療)かつ開発の中期段階にあるCBP501に関して、金メダルシナリオでも、大型導出契約が浮上するかどうか楽観視はできない。このため、キャンバスは、単なる開発・販売権の導出という形態だけではなく、さまざまな形態での提携も模索していくことも視野に入れている。単に開発・販売権の導出では、虎の子のCBP501はキャンバスの手を離れ、提携相手の意向で、その後の運命が左右されてしまう。相手から免疫チェックポイント阻害剤の無償提供や開発資金の提供を受けて、キャンバスが主体となって開発を推進し、企業価値の拡大を目指す途も想定しておきたい。早ければ2022年内にも、開発方針と資金計画の方向性が浮上する可能性がある。

## 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 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	5,140百万円
上 場 日	2009年9月
U R L	www.canbas.co.jp
業 種	医薬品
従 業 員 数	11人(単独)
主要指標 2022/9/26 現在	
株 価	827
52週高値終値	999
52週安値終値	163
発行済株式数	13,357千株
売 買 単 位	100株
時 価 総 額	11,047百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	NA
予 想 P E R	NA倍
実 績 B P S	13.85円
実 績 P B R	59.71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
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
2022/6 通期実績	0	-100.0	-846	NM	-854	NM	-855	NM	-88.3	745	163

## 会社概要・経営理念

キャンパスは、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

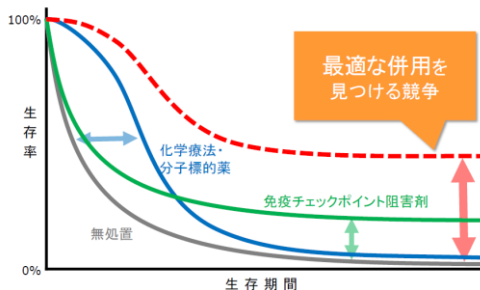
## ＜ビジネスモデル＞

株式会社キャンパス(以下、キャンパス)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。



キャンパスは、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。

免疫チェックポイント阻害剤が効きにくい「すい臓がん」でも極めて予後の悪い3次治療を対象としたCBP501のPh2が進行中

治験デザインは4群×23例

ステージ1とステージ2に分けて中間解析を予定

ステージ1は各群9例

主要評価項目は3カ月無増悪生存の比率

ステージ1で44%以上ならばステージ2をスキップしてPh3へ

9月20日、ここまでの結果を公表

## <臨床第2相試験ステージ1で「金メダル」シナリオへ>

キャンバスは、免疫チェックポイント阻害抗体が効きにくい「すい臓がん」のなかでも、極めて予後の悪い3次治療を対象とした抗がん剤CBP501の臨床第2相試験(Ph2)を行ってきた(CBP501の特色、すい臓がんを対象とした薬剤開発の難しさ、臨床第1相試験(Ph1)の結果については後段の復習1~3参照)。

Ph2のデザインは、下図のように、3剤併用2群と2剤併用2群の合計4群で、ステージ1とステージ2の2段階に分けてある。ステージ1の段階で中間解析を行い、それぞれの群の早期有効中止や早期無効中止を判断することで試験期間や規模の縮小できることを狙ってデザインされている。

治験デザイン Ph2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。

・主要評価項目は3カ月無増悪生存例の比率

ステージ1で44%(4人)以上ならばその群は次相へステップ・アップ

(出所)キャンバス 会社説明会資料

かねてより秋口には、Ph2のステージ1部分について、おおよその結果の方向性が見えてくることが示唆されていたが、9月20日にその報告が公表された(4群×各9例)の途中経過とそれに基づく判断可能なポイントを公表した(9月20日)。

既に、3剤併用群のひとつで3例の3M-PFS例を確認

これにより、Ph3へ進行することがほぼ確定

途中結果は、下表に示す通りである。

- ① 3剤併用群のうち一つの群(3-1群)で、主要評価項目(3カ月無増悪期間)達成が、9例中3例で実現され、さらにもう1例出現し4例となる可能性がある。さらに、この群では部分奏効例2例が確認されており、無増悪生存期間の中央値(m-PFS)は178日と過去の試験のデータ(約45日)と比べ大幅に延長されている。(今後、症例が追加されても大幅に短縮されることは考えにくい。)また、全生存期間の中央値(m-OS)は、この群ではまだ半数以上の患者が生きているため、現時点では算出できない(下図カプランマイヤー生存曲線参照)。このため、ステージ2を実施することなく、臨床第3試験(Ph3)にステップ・アップする可能性が高まってきた。
- ② 2剤併用群のうち一つの群(2-1群)でも、主要評価項目達成例が2例出現し、さらに達成例が積みあがることも考えられるため、この群について、単群でのステージ2が必要となる可能性が存在する。ただし、この群での無増悪生存期間の中央値(m-PFS)や全生存期間の中央値(m-OS)は、過去に行われたさまざまな試験の中央値と比べ、差異が小さく、倫理的意義等を鑑みると、わざわざステージ2を必要とする蓋然性は低いと考えるのが自然であろう。

CBP501 Phase2 Stage1 の途中結果 (2022年9月20日)

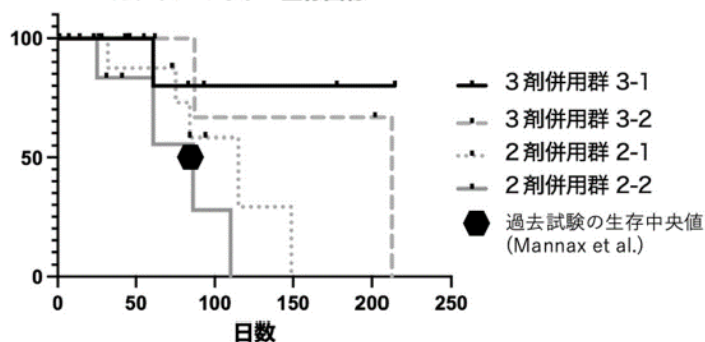
	三剤併用群		二剤併用群	
	3-1群	3-2群	2-1群	2-2群
組入症例数	9例	9例	9例	9例
結果判明	8例	7例	7例	8例
結果待ち	1例	2例	2例	1例
3M-PFS確認済 (着地のレンジ)	3例 (3~4)	1例 (1~3)	2例 (2~4)	0例 (0~1)
現状での判断	早期有効中止の可能性	早期無効中止の可能性	早期有効中止の可能性	早期無効中止(確定)
部分奏効例	1~2例	-	-	-
m-PFS(day)	178	62	43	41.5
m-OS(day)	未到達	212	115	86

(参考)  
Historical Data  
約45  
約90

現状判断	Ph3へ	stage1で終了	Stage2の可能性	stage1で終了
------	------	-----------	------------	-----------

「金メダル」シナリオが実現へ

カプランマイヤー生存曲線



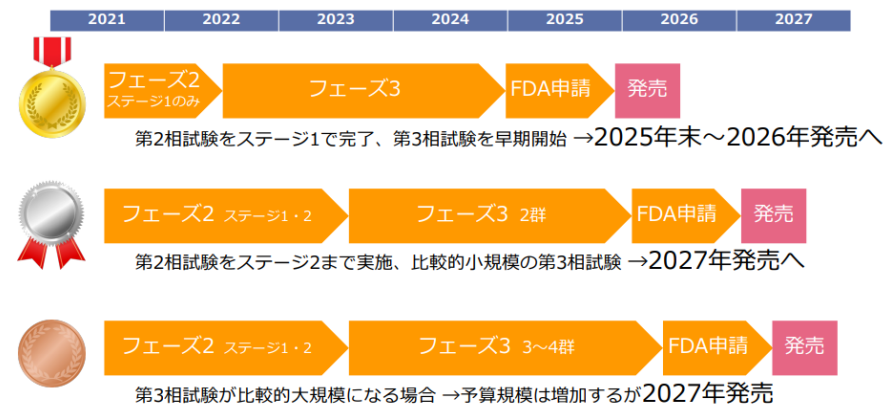
(注)カプランマイヤー生存曲線の縦軸は、治療開始後、日数毎の生存患者の比率  
(出所) キャンパス IR 資料よりフェアリサーチ作成



- ③ もう一つの3剤併用群(3-2群)でも、主要項目達成例が1例出現している。最大3例まで積みあがる可能性があるが、奏効率、無増悪生存期間の中央値、全生存率の中央値を3-1群と比較すると、この群(3-2群)のステージ2は不要とキャンバスでは考えている。
- ④ もう一つの2剤併用群(2-2群)では、最大でも主要評価項目達成が1例に留まるため、ステージ2は行われない(早期無効中止)が確定。

今後の開発方針は、正式には、科学顧問会議(SAB)への諮問を経て、キャンバスが取締役会により決定されるが、ここまでの途中結果からすると、従来、キャンバスが説明してきた「金メダル」シナリオが実現してきていると考えて差し支えなからう。つまり、Ph2はステージ1のみで終了し、Ph3を早期開始できるパターンの蓋然性が高い。

#### (参考) 金メダル・銀メダル・銅メダル 3つのシナリオ



(出所) キャンバス 会社説明資料 2022年7月版

正式に次のステップが決まるのは晩秋	<p>&lt;臨床第3相試験のデザインと費用&gt;</p> <p>今後の開発方針に関する最終決定は、科学顧問会議(SAB)への諮問を経て、キャンパスが取締役会を開催する晩秋となる見込みである。ただし、前述のように、Ph2 ステージ2を実施することなく、3 剤併用群を中心とした Ph3 に進む金メダルシナリオの公算が高い。</p>
Ph3 のデザインは、3 剤併用群と医師選択療法群の2 群の可能性が高いと考えられる	<p>この場合の Ph3 のデザインは、現時点でステージ1の奏効例が 3 例出現している 3 剤併用群と医師選択療法群の 2 群とするか、あるいは 2 例以上の主要項目達成を示した 2 剤併用群も加えて 3 群とするか、様々な考え方ができるものの、メインシナリオとしては、3 剤併用群と医師選択療法群の 2 群比較と予想する。</p>
	<p><b>Ph3 は 2 群比較と予想</b></p> <p>3 剤併用群 (Ph2 ステージ1で 3 例の 3m-PFS を達成している群)</p> <p>VS</p> <p>医師選択療法群</p>
症例数は各群 100~125 を予想	<p>また各群の規模は、統計的優位性と安全性確認の双方から、各群 100~125 例で合計 200~250 例の 2 群比較試験になると考えられる。</p>
2023 年前半開始	<p>スケジュールとしては、2022 年内に Ph3 の準備を行い、2023 年前半に Ph3 を開始し、2024 年内には完了するものと想定される。(参考: すい臓がんの 2 次治療の薬剤オニバイドの Ph3 は、計 417 名の試験で約 2 年を要した。(腫瘍評価可能集団 357 名、計画されていた割付け数 354 例、安全性解析対象集団 398 名、ITT 集団 417 名))</p>
費用は 42-55 億円程度	<p>治験費用は、3 剤併用群では、免疫チェックポイント阻害剤の費用が加わるため、患者1例あたりのコストは 2200 万円程度となり、医師選択療法では、患者1人あたり 1000 万円程度と見積もられるため、平均 1600 万円前後と想定される。患者組み入れ数を 200~250 例として、施設管理費やデータベース整備費用なども勘案すると、Ph3 の費用は 42-55 億円程度と見積もられる。</p> <p>&lt;Ph3 治験費用概算の前提&gt;</p> <p>3 剤併用群 患者一人あたり費用 2200 万円程度 (足もとの円安進行を考慮) (うち PD-1 抗体費用 600 万円程度) (うち CBP501 費用 600 万円前後 ; オニバイド 3 か月分)</p> <p>医師選択療法群 患者一人あたり費用 1000 万円程度</p> <p>各群 100 例~125 例</p> <p>施設管理費+データベース費用など 10-15 億円 (足もとの円安と例数の増加・試験期間が1年以上と長期になることを考慮)</p> <p>==&gt; 治験費用合計 42-55 億円程度</p>

ステージ1の中間解析が完了し正式に次の計画が公表されるのは晩秋

年内に次相の準備をし、来年初に治験申請、春には学会発表と患者組み入れ開始が重なるのが理想的

次相の入り口までは資金の目処はついている

良好なステージ1の結果で再び提携交渉の活発化を期待

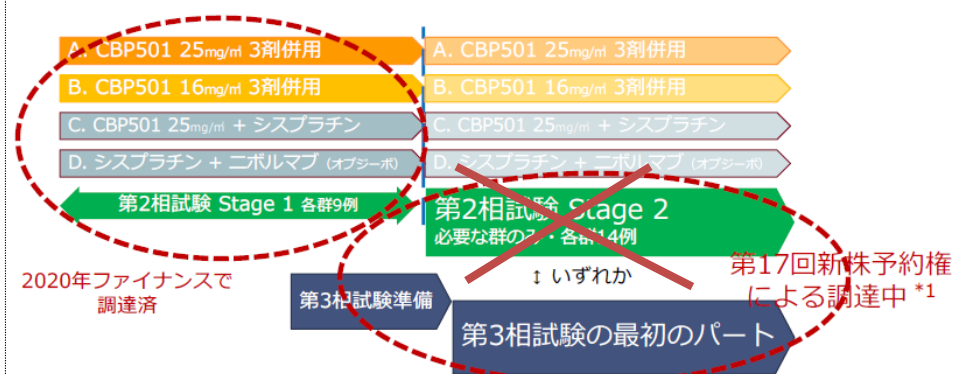
### <提携の形態と開発資金>

CBP501Ph2 ステージ1の患者登録が完了したのは8月15日であるため、全例の観察期間が終了するのは11月中であり、これと前後して、科学顧問会議(SAB)への諮問を経て、キャンバスが取締役会を開催して、今後の開発方針などが正式に決定される予定である。

既に見てきたように、フェアリサーチでは、金メダルシナリオに沿って、3剤併用群と医師選択療法群の2群でのPh3が実施される公算が高いと考えている。2022年内は、Ph3の準備が進行し、順調にいけば、2022年末～2023年初頭に治験申請、春には患者組み入れ開始となろう。すると、今回のPh2ステージ1の良好な結果を来春の米国がん学会会議で公表できれば、患者組み入れの追い風になることも考えられる。

さて、Ph3を遂行するためには総額42～55億円の資金が必要となるが、キャンバスはどこまで用意できているであろうか？現在、第17回新株予約権の行使は順調に進行している。9月20日時点での行使率は78.5%に到達し、月間10%程度の行使率が継続すればあと2カ月程度で行使が完了、調達金額も、当初予定額20億円を達成できる見込みである。キャンバスは、この一部を使って、Ph3の準備(1.6億円)とPh3の入り口部分の実行(8.17億円)を賄う計画である。現状ではPh3全体の費用(42～55億円)はカバーできないが、Ph2が金メダルシナリオで通過することが確実視されるため、キャンバスの提携活動が再び本格化することが期待される。

発行・行使による調達総額見込み(当初行使価額ベース) 約2,000百万円



\*1 資金使途詳細については、2021年9月2日公表資料「第三者割当による行使価額修正発付第17回新株予約権及び第4回無償付金総額引当新株予約権付付金(ROFファイナンス)の発行に関するお知らせ」をご確認ください。

(出所)キャンバス 会社説明会資料

(注) 金メダルシナリオでは第2相試験 Stage2 は不要

第3相試験の最初のパートの費用(8.17億円)となる

ただし、提携獲得の方は、大手製薬業界の保守化により苦戦が続くことが予想される

前人未到の峰を、他人任せではなく、キャンバスが主体となって登頂する途もある

ただし、製薬業界では、一部の注目を集めるモダリティあるいは後期開発段階終盤の収益化が見えている分野以外での提携に製薬企業等が消極的な傾向が強まっており、前人未到の分野(膵臓がんの 3 次治療)かつ開発の中期段階にある CBP501 に関して、金メダルシナリオでも、大型導出契約が浮上するかどうか楽観視はできない。

このため、キャンバスは、単なる開発・販売権の導出という形態だけではなく、さまざまな形態での提携も模索していくことも視野に入れている。単に開発・販売権の導出では、虎の子の CBP501 はキャンバスの手を離れ、提携相手の意向で、その後の運命が左右されてしまう。相手から免疫チェックポイント阻害剤の無償提供や開発資金の提供を受けて、キャンバスが主体となって開発を推進し、企業価値の拡大を目指す途も考えられる。早ければ 2022 年内にも、開発方針と資金計画の方向性が浮上する可能性がある。



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1> CBP501 (免疫着火剤)

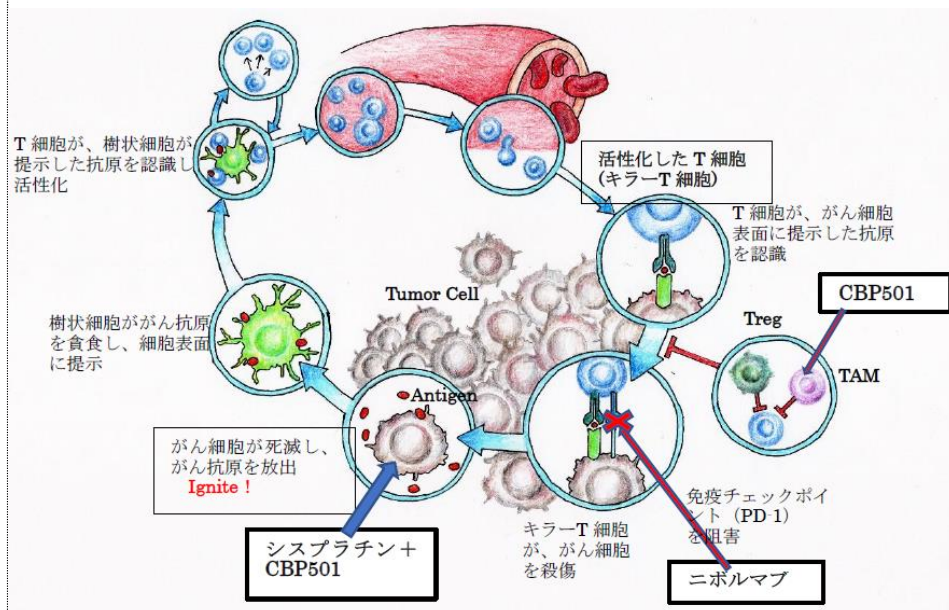
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(白金系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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。

キャンパスでは、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。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。

**(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- $\alpha$ 、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。

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 はいずれの問題にも応えた薬剤であり、一定の実証結果も保有している

## (復習2) 免疫チェックポイント阻害剤と免疫調整剤の組み合わせ

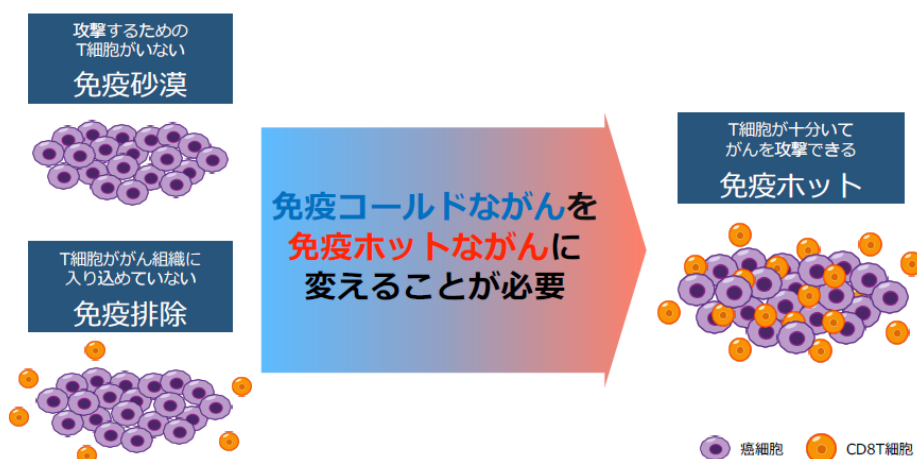
すい臓がんを対象とした薬剤の開発が困難とされている。その主な理由は以下の3つである。

- (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。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。加えて、CBP501 は免疫抑制的マクロファージの活性阻害をする効果があると考えられる。

(2) をクリアするために、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（次ページの表参照）。しかし、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、今のところ成功例はない。しかし、CBP501 とシスプラチンの組合せは、がん細胞を免疫原性細胞死に誘導し、がんを小さくするため、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と考えられる。

### 膵臓がん：免疫系抗がん剤が効きにくい



(出所) キャンパス 会社説明会資料

膵臓がんを対象とした免疫着火剤・免疫調整剤と免疫チェックポイント抗体併用法の主な開発例

免疫着火剤・免疫調整剤 チェックポイント抗体	免疫着火剤・免疫調整剤 (併用薬をとりまく免疫環境をColdからHotにする)	その他の併用剤	対象	開発段階	治験番号	Sponsor
Nivolumab <b>CBP501</b> (V17) がんの侵入促進し免疫原性細胞死誘発)	Cisplatin		3rd-Line	Ph2a	NCT014953962	GenBas
Nivolumab Cabritalizumab (BMS-986227)	Chemo		2nd-Line	Ph2	NCT03336216 not meet the endpoint (2020Feb)	BMS
Nivolumab BMS-813160 (CCR2/5dupa)/オプゾニト：免疫抑制細胞の浸潤を抑制)	Nab-paclitaxel/Gemcitabine		1st-Line	Ph1/2	NCT03496662	Washington University School of Medicine
Pembrolizumab CRS-207	Tadalafil	Jplirinumab	1st-Line	Ph2	NCT05014776	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Pembrolizumab Epicadostat (IDO阻害剤)	CRS-207	GVAX	2nd-Line	Ph2	NCT03006302	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Pembrolizumab BL-8040 (Molixatridin) CXCR4アンタゴニスト (エンターテインメント細胞を誘導し、免疫抑制細胞を減少させる)	Onivyde + Chemo		2nd-Line	Ph2a Ph2b	COMBAT trial NCT02826486 and p01nts 若干の改善(2020Dec) GenFeed社と1st-Lineで開発~	2022July1公表 Eli Lilly/Merck
Pembrolizumab Lenvatinib(商品名レンビマ) (VEGF阻害剤) (経口薬下で免疫抑制細胞(T-reg/TAM/MDSC)を増減させるVEGFを阻害する)	Chemo		2/3-Line	Ph2	NCT03797326	M.D. Anderson Cancer Center
Durvalumab Oleclumab (CD73抗体) (腫瘍免疫活性性を低下させるTreg/MDSCを減少させるCD73を抑制する)	Chemo (Gem/MP)		1st-Line resectable 1st-Line	Ph2	NCT04999669	AstraZeneca
Durvalumab AZD0171 (Wee1阻害剤) (Wee1の阻害でIFN- $\alpha$ , $\beta$ およびIFN- $\gamma$ を増加させ免疫環境を改善)	Chemo (mFOLFOX)		1st-Line	Ph2	NCT04807972	Abbvie
Budigalimab ABBV-927(CD40抗体) (樹状細胞等の抗原提示細胞を活性化)						
(注補) : Oncolytic Virus : 腫瘍細胞を破壊し免疫原性細胞死を惹起する)						
Atezolizumab LOAD703			1st-Line	Ph2	NCT02705196	LOKON
Nivolumab VG161			1st-Line	Ph1/2	NCT05162118	Zhejiang University China

Nivolumab (ニボルマブ) は商品名Opdivo (オプゾニト) : PD-1抗体  
 Pembrolizumab (ペンブロリズマブ) 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 (イミフィンズ) : PD-L1抗体  
 Ipilimumab (イピリムマブ) は商品名Yeroy (ヤーロイ) : CTLA-4抗体  
 Bupratumab (ブプラタマブ) : PD-1抗体  
 GVAXは免疫調整剤であるGM-CSFを産生するように遺伝子を改造したがんワクチン  
 Chemoは、5-FUなどの既存の化学療法、Nab-paclitaxel/Gemcitabine, Cisplatinも化学療法剤  
 Onivyde (オニイデ) は化学療法剤オリノテカンのリポソーム製剤  
 (出所) Facts and Hopes in Immunotherapy of Pancreatic Cancer AACR 2022等からアンケート作成

膵臓がんの3次治療を対象とした開発は極めて少なく、キャンバスがトップランナー

上記の表のうち、膵臓がんの3次治療を対象とした開発は、エーザイトとメルクによる Pembrolizumab (キイトルーダ) と Lenvatinib (レンビマ) の併用試験 (これは探索的試験 (膵臓がんを含む様々ながん種で効果の有無を探る段階)) を除くとキャンバスのみであり、トップランナーの位置にいることは変わらない。



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。

### (復習3) 第1相臨床試験の結果

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ヶ月と、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) キャンパス 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ヶ月(キャンパス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/ $\mu$ 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。白血球数が正常範囲内の患者での有効性(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。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

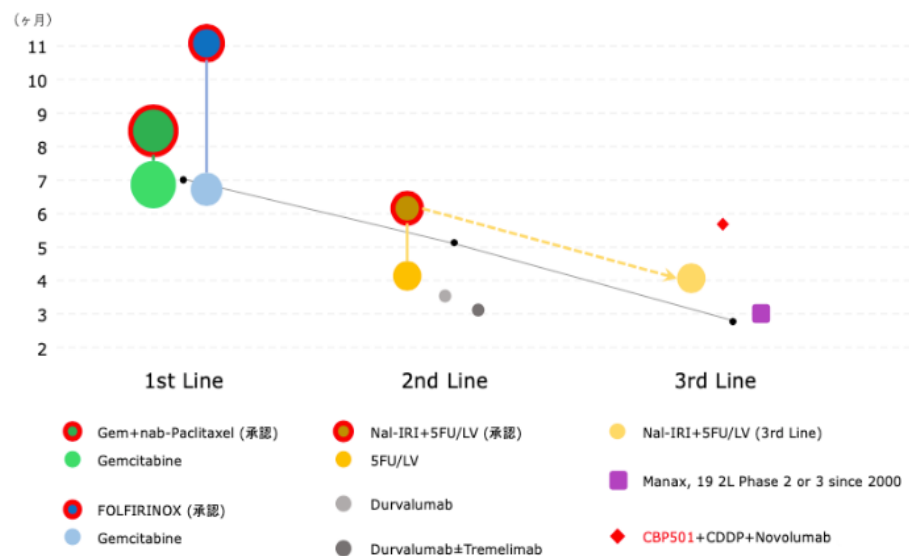
患者A	0% → 1-5% (増加)	5.9ヶ月
患者B	<0.1% → 1-2% (増加)	8.1ヶ月
患者C	2% → 2% (不変)	1.3ヶ月
患者D	5% → 5% (不変)	1.9ヶ月

(出所)キャンパス 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<sup>rd</sup> Line 黒色の点) から、CBP501 では 5.6 か月 (下図の 3<sup>rd</sup> 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 (3<sup>rd</sup> 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 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。