

株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2022 年 12 月 1 日

金メダルシナリオ確定

ステージ2をスキップして臨床第3相試験へ

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)のステージ1部分(4群×各9例)の結果速報とそれに基づく判断を公表した(11月28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2つの群で、主要評価項目(3カ月無増悪期間)達成が、9例中4例で実現され、ステージ2を実施する必要は無くなった。ただ、2剤併用群のうち一つの群でも、主要評価項目達成例が3例出現し、ステージ2が必要となるか否か注目されていたが、主要評価項目以外の副次的評価項目のデータの検討、臨床試験実施施設医師らによって構成された安全性監視委員会の意見、キャンバスの科学顧問会議への諮問の結果を踏まえ、キャンバスでは、3例の主要評価項目を達成した2剤併用群についてもステージ2を実施せず、Ph2試験を早期終了することを決定した。

臨床第3相試験の規模と費用

今般の決定により、キャンバスは、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。キャンバスでは、「Ph3のプロトコルや設計は、かねてから継続しているアライアンス活動など開発資金確保のための諸活動と連携しつつ、引き続き入手されるPh2データをもとに検討する。」と表明している。ステージ1の結果を踏まえると、ステージ1で主要評価項目達成例4例だけでなく、奏効例が複数例出現した3剤併用群(3-1群)と医師選択療法群の2群によるPh3となるか、あるいは主要評価項目達成例が3例出現した2剤併用群(2-1群)も加えた3群の2つが有力視されると考える。ベストシナリオは2群比較試験であり、統計的優位性と安全性確認の双方から、各群100~125例の規模が想定され、この場合のPh3の費用は44~55億円程度と見積もられる。スケジュールとしては、2022年内に準備を始め、2023年初夏に治験申請、年央に患者登録開始が見込まれ、2024年内に治験完了、2025年新薬申請(NDA)という従来からの金メダルシナリオに沿った進捗を期待できる。

来年の初夏に次の楽しみ

第17回新株予約権の行使は順調に進行し、11月4日で行使を完了した。調達金額も、当初予定額20億円を超える金額で着地した。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)を賄う計画であるが、Ph3全体の費用(44~55億円)はカバーできないため、提携による開発資金の確保が課題となっている。今般キャンバスが、「Ph3のプロトコルや設計は、かねてから継続しているアライアンス活動など開発資金確保のための諸活動と連携しつつ、引き続き入手されるPh2データをもとに検討する。」と表明していることから、既に、提携候補とPh3の治験デザイン等の意向をやりとりしているものと推察される。また、2023年初夏にもPh3のIND(治験申請)を予定していることから、その頃には、提携とPh3のデザインが固まり、公表される可能性ありと考えられる。ステージ1の詳細データも、来年のASCO2023(6/2~6、シカゴ)にて公表されると考えられ、こちらも注目される。

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	5,967百万円	
上場日	2009年9月	
URL	www.canbas.co.jp	
業種	医薬品	
従業員数	11人(単独)	
主要指標 2022/12/1現在		
株価	1,101	
52週高値終値	1,138	
52週安値終値	163	
発行済株式数	15,065千株	
売買単位	100株	
時価総額	16,587百万円	
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	84.85円	
実績PBR	13.04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
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
2022/6 1Q実績	0	NM	-195	NM	-198	NM	-198	NM	-22.4	394	288
2023/6 1Q実績	0	NM	-313	NM	-322	NM	-322	NM	-25.0	999	549

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

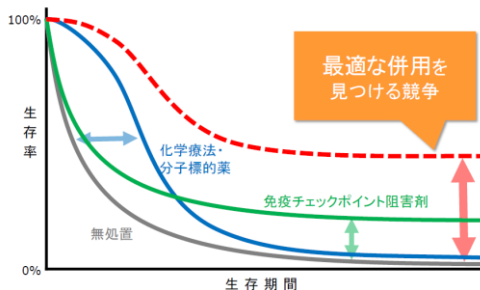
<ビジネスモデル>

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

11月17日、結果速報を公表

<臨床第2相試験ステージ1で「金メダル」シナリオ確定>

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

11月17日、全例で3カ月の観察期間が経過し、主要評価項目(3カ月無増悪期間)の結果速報が公表された。結果は、次に示す通りである。

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4例で実現され、さらに、部分奏効例2例が確認されている。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

3 剤併用群の一つで 4 例の主要評価項目達成(早期有効中止)+2 例の部分奏効を確認

もう一つの 3 剤併用群は 4 例の主要評価項目達成(早期有効中止)のみ

2 剤併用群の一つで 3 例の主要評価項目達成(早期有効中止、早期無効中止のどちらでもない)

治験施設の業務等の都合上、ステージ2の有無を早急に決断する必要あり

11 月 28 日ステージ2を行わないことを決断し、「金メダル」シナリオが実現

プ・アップできる。

- ② もう一つの3剤併用群(3-2群)でも、主要項目達成例が 4 例出現した。ただし、こちらの群では奏効例は出現していない。
- ③ 2 剤併用群のうちの一つの群(2-1群)でも、主要評価項目達成例が 3 例出現し、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浮上してきた。
- 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。

このように2剤併用群のうちの一つの群でも、主要評価項目達成例が 3 例出現したため、ステージ2が必要となるか否かが注目点となった。言うまでもなく、ステージ2の実施の有無は、(a)臨床試験実施施設での被験者募集業務を継続するか否かなど施設の業務負担を左右すること、(b)ステージ2の有無は開発期間及び必要資金量に大きな影響があること、の 2 点から早期に決定する必要に迫られていた。

キャンパスでは 11 月 28 日、主要評価項目以外の副次的評価項目のデータの検討、臨床試験実施施設医師らによって構成された安全性監視委員会の意見、キャンパスの科学顧問会議への諮問の結果を踏まえ、3 例の主要評価項目を達成した 2 剤併用群についてもステージ2を実施せず、Ph2 試験を早期終了することを決定した。したがって、従来、キャンパスが掲げてきた「金メダル」シナリオ(=Ph2 をステージ1で完了し、Ph3 を早期開始するシナリオ)が実現したこととなる。

CBP501 Phase2 Stage1 の結果速報 (11 月 17 日) と判断 (11 月 28 日)

CBP501 Phase2 Stage1の結果 (2022年11月17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
3 M-PFS確認済 現状での判断	4例 早期有効中止	4例 早期有効中止	3例 早期有効中止/早期無効中止 のどちらにも該当しない	1例 早期無効中止
部分奏効例	2例	-	-	-
判断 (11月28日)	Stage2は実施しない	Stage2は実施しない	Stage2は実施しない	stage1で終了
フェアリサーチ予想	Ph3へ	終了	Ph3へor終了	終了

(参考)

m-OSなどの統計的有意差を計算できるほどの症例数がないため、参考値に過ぎないが

	11月2日時点での情報 (日)				Historical Data
m-PFS(day)	83	82	43	42	約45
m-OS(day)	226	212	115	81	約90

なお、11月2日以降の症例が加わったことにより、上記の値は変動している可能性が高い。

3剤併用群では、初期の症例で良好な症例が多く、2剤併用群では、初期の症例で良好ではない症例が多かった傾向があったとの会社側コメントから、その後、群間の差が多少縮小している可能性があるが、m-OSの長さの順位に変動はない模様。

(出所) キャンパス IR 資料よりフェアリサーチ作成

(参考) 金メダル・銀メダル・銅メダル 3つのシナリオ

臨床第2相試験の成功を受け、今後も最速シナリオでの進行を目指す



(出所) キャンバス 会社説明資料 2022年12月版

倫理的観点から、各群の詳細は次のASCOまで非開示

現在も、組み入れられた各群の患者への治療 (投与と観察) は継続されているため、どの群が、どの薬剤を投与された群かは、倫理的な観点から明らかにされておらず、その内容や副次的評価項目などの詳細は、2023年初夏の米国臨床腫瘍学会 (ASCO2023、6/2~6、シカゴ) まで明らかにされないとみる。

ただし、ここまでの情報から推測できるのは以下のポイントではなかろうか。

① 第3相臨床試験(Ph3)の群数

3 剤併用群2つとも早期有効中止となったが、奏効例が複数出現した群がPh3へステージアップすると考えるのが自然

キャンバスの公式コメントは、「Ph3 のプロトコールや設計は、かねてから継続しているアライアンス活動など開発資金確保のための諸活動と連携しつつ、引き続き入手される Ph2 データをもとに検討する。」である。ここまで公表されている諸データから類推すると、次の可能性が考えられよう。まず、3 剤併用群の2つともステージ1で主要評価項目を達成したが、奏効例が出たのは3-1群のみであり、3-2群も Ph3 へ進む可能性は低い。理想的には、奏効例が出た3-1群と医師選択治療法との 2 群で Ph3 が設計されるものと考えられる。ただし、もう1群加えるとすれば、ステージ1で早期有効中止とならなかった2-1群が選択される可能性は存在する。引き続き入手されるデータや想定される提携相手の意図等にも左右されるものと考えられる。

2 剤併用群で早期有効中止とならなかった群も、Ph3の候補となりうるが、メインシナリオは奏効例の3 剤併用群と医師選択治療法群の 2 群でのPh3

メインシナリオ 2 群: 3-1群 vs 医師選択治療法群

代替シナリオ 3 群: 3-1群 vs 2-1群 vs 医師選択治療法群

<p>2 剤併用群の内、早期中止とならなかった群(2-1 群)について、さまざまな憶測があるが、大局的に見れば、3 剤併用群に勝るものではない</p>	<p>② 2-1 群を巡る議論</p> <p>主要評価項目 3 例が出現した 2-1 群について、どの薬剤が投与されたか群であるかは、倫理的な観点から明らかにされていない。一部では、この群の薬剤がニボルマブとシスプラチンで、CBP501 が入っていない場合、CBP501 の有効性について再考する必要があるかのような憶測も散見されるが、大局を見る必要があると考えられる。まず、症例数が限定される中で統計的に有意に有効であると認められる症例数は 4 例以上であること、また、あくまで参考値ではあるが、11 月 2 日時点で公表されていたデータを見る限り、3 剤併用群の方が 2 剤併用群よりも生存期間の中央値が長く、ヒストリカルデータと比較しても良好な数値であることから、2-1 群の投与内容にこだわるよりも明らかに奏効例が複数出現した 3-1 群に注目すべきであろう。</p>
<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> <p>症例数は各群 100~125 を予想</p> <p>主要評価項目は m-OS</p> <p>2023 年初夏に IND、年央に FPI が理想的スケジュール</p>	<p><臨床第 3 相試験のデザインと費用></p> <p>前述のように「Ph3 のプロトコルや設計は、かねてから継続しているアライアンス活動など開発資金確保のための諸活動と連携しつつ、引き続き入手される Ph2 データをもとに検討する。」こととなっているが、現時点では、ステージ 1 で部分奏効例が複数出現している 3 剤併用群と医師選択療法群の 2 群とするか、あるいは 3 例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>Ph3 は 2 群比較がメインシナリオ</p> <p>3 剤併用群 (Ph2 ステージ 1 で複数の PR 例を達成している群)</p> <p>VS</p> <p>医師選択療法群</p> <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> <p>Ph3 の主要評価項目は m-OS (生存期間中央値) となる。群間の Hazard Ratio で有意差を判定することとなるが、200 例であれば Hazard Ratio が 0.5 前後のチャンピオンデータとなる可能性がある。(注: Hazard Ratio 1 では 群間差なし、(症例数が多くなれば、) 同 0.8 でも群間差ありと判定される)</p> <p>スケジュールとしては、2022 年内に Ph3 の準備を行い、2023 年初夏までに IND (治験申請) を済ませ、年央までには FPI (最初の患者登録) というのが最速スケジュールと考えられる。Ph3 には 2 年程度要するものと想定されるため、Ph3</p>

<p>するとNDAは 2025 年</p> <p>ベストシナリオでの費用は 44-55 億円程度</p>	<p>完了は 2024 年末となり、2025 年 NDA(新薬申請)、2026 年承認・上市という金メダルシナリオは維持されている。(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。(76 施設。計画されていた割付け数 354 名、主要評価可能集団 357 名、安全性解析対象集団 398 名、ITT 集団 417 名。))</p> <p>試験費用は、円安進行もあり、多めに見積もる必要がある。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 2800 万円程度となり、医師選択療法では、患者 1 人あたり 1500 万円程度と見積もられるため、平均 2200 万円前後(施設管理費やデータベース整備費用なども勘案)と想定される。患者組み入れ数を 200~250 例として、Ph3 の費用は 44-55 億円程度と見積もられる。</p> <p>仮に、3 群での試験、すなわち、上記 2 群に、2 剤併用群のうちステージ1で 3 例の主要評価項目達成が観察された群が加わる場合は、その群でニボルマブが使用されているか否かで数値は変化するが、およそ 2 群での試験と比較して 1.5 倍の費用を考えておきたい。</p>
<p>次相の入り口までは資金の目処はついている</p> <p>良好なステージ1の結果で再び提携交渉の活発化</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p><提携活動本格化></p> <p>さて、Ph3 を遂行するためには総額 44-55 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？ 第 17 回新株予約権の行使は順調に進行し、11 月 4 日に行使を完了、当初予定額 20 億円を超える調達(22.8 億円)ができた。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(44~55 億円)はカバーできないが、Ph2 が金メダルシナリオで通過し、キャンバスの提携活動は再び本格化している。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

2023 年初夏に提携と Ph3 デザインの公表か

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を考えている。

キャンバスでは、「Ph3 のプロトコールや設計は、かねてから継続しているアライアンス活動など開発資金確保のための諸活動と連携しつつ、引き続き入手される Ph2 データをもとに検討する。」と表明していることから、既に、提携候補とその意向をやりとりしているものと推察される。2023 年初夏にも Ph3 の IND (治験申請) を予定していることから、その頃には、提携等による開発資金の確保と Ph3 のデザインが固まり、公表される可能性がある。

(参考)2023 年 6 月期第 1 四半期決算

2022 年 11 月 11 日、2023 年 6 月期第 1 四半期決算が発表された。CBP501 の Ph2 の Stage1 が佳境に入っていることから、研究開発費が 2.5 億円に拡大し、前年同期よりも営業赤字は膨らんでいる。また、CBP501 を巡る提携や今後の開発デザインに関し、様々なシナリオが考えられるため、2023 年 6 月期の業績予想は開示されていない。ただし、CBP501 の Ph3 本格化は 2023 年央以降になると考えられるため、2023 年 6 月期の研究開発費はこの第 1 四半期 (7-9 月) でピークとなり、年度内は漸減に向かうものと推測される。

また、2022 年 9 月末の現預金残高は 16 億円を超えており、9 月末以降 11 月 4 日まで第 17 回新株予約権の行使 (予約権全体の 17%; 6.2 億円) も進行・完了したため、1.5 年から 2 年程度の資金の余裕は存在する。転換社債の残高も、7 月に転換が進行し 1.83 億円まで減少しており、自己資本比率は、6 月末の 20.2% から、9 月末には 71.9% まで上昇している。

2023 年 6 月期第 1 四半期決算

	2022年6月期				2023年6月期	(百万円)	
	7月-9月	10月-12月	1月-3月	4月-6月	7月-9月		
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	9月末	
売上	0	0	0	0	0	資産合計	1,668
事業費用	195	161	222	268	313	うち現預金	1,613
うちR&D	133	98	165	211	250	負債合計	383
営業利益	-195	-161	-222	-268	-313	うち転換社債	183
経常利益	-198	-161	-224	-271	-322	純資産	1,284
当期利益	-198	-161	-224	-272	-322		

(出所) 決算短信よりフェアリサーチ作成

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)

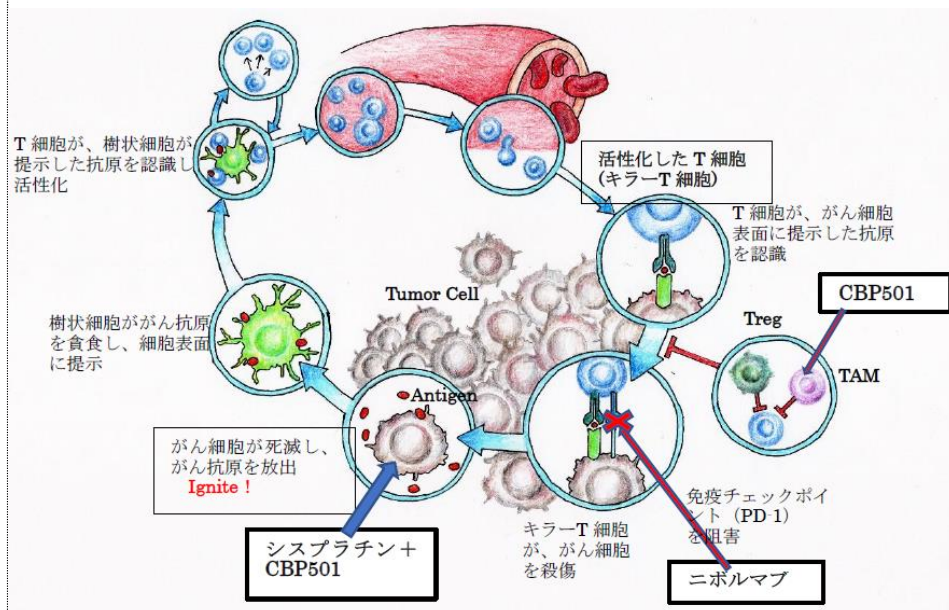
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(白金系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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する。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- 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。

(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

すい臓がんでの開発が困難な理由は3点ある

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

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

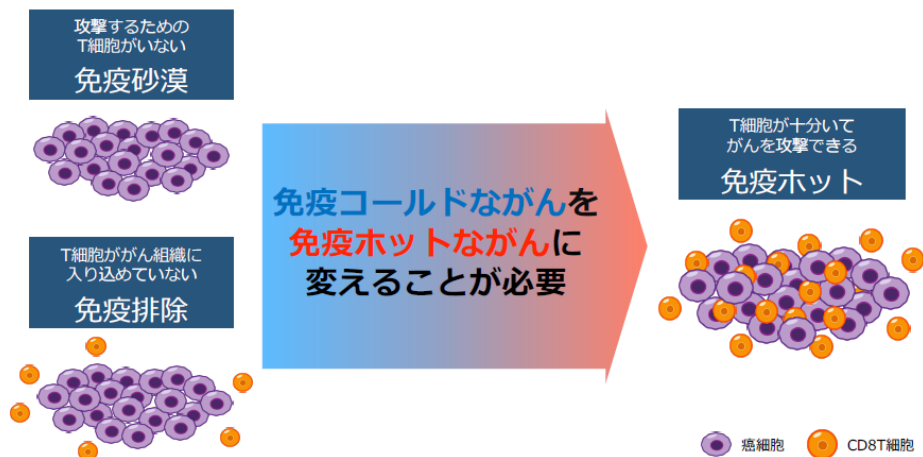
(1) をクリアするために、様々な低分子薬候補が試されてきたが、がん細胞だけに作用するものは少なく (副作用懸念)、また免疫細胞への悪影響を引き起こすものもみられる。CBP501 とシスプラチンは低分子で薬剤としては比較的目標に到達しやすい。また、CBP501+シスプラチンは、抗がん剤の免疫細胞への悪影響を最小化するように最適化されている。加えて、CBP501 は免疫抑制的マクロファージの活性阻害をする効果があると考えられる。

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

(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。

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

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 CB9501 (VISTA) がんの侵入促進し免疫原性細胞死誘導	Cisplatin		3rd-Line	Ph2a	NCT014953962	GenBas
Nivolumab Cabritalizumab (BMS-986227) (免疫環境を抑制的にするM2系面にあるCSF-1Rに対する抗体)	Chemo		2nd-Line	Ph2	NCT03336216 <i>not meet the endpoint (2020Feb)</i>	BMS
Nivolumab BMS-813160 (CCR2/5dupa) / VISTA - 免疫抑制細胞の浸潤を抑制)	Nab-paclitaxel, Gemtacinibine		1st-Line	Ph1/2	NCT03496662	Washington University School of Medicine
Pembrolizumab CRS-207 (膵臓がんが産生するVISTAに対する免疫反応を誘導する)	Tadalafil	Ipilimumab	1st-Line	Ph2	NCT05014776	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Pembrolizumab Epicadostat (IDO阻害剤) (Tregを誘導するIDO阻害する)	CRS-207	GVAX	2nd-Line	Ph2	NCT03006302	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
Pembrolizumab BL-8040 (Molixatrid) CXCR4アンタゴニスト (エングラー細胞を誘導し、免疫抑制細胞を減少させる)	Onivyde + Chemo		2nd-Line	Ph2a	COMBAT trial NCT02826486 and p01rfs 若干の改善 (2020Dec)	BolnærX
Pembrolizumab Lenvatinib(商品名レンビマ) (VEGF阻害剤) (低酸素下で免疫抑制細胞(Treg/TAM/MDSO)を増殖させるVEGFを阻害する)	Chemo		2/3-Line	Ph2	NCT03797326 <i>GenFeed社と1st-Lineで開発中</i>	2022JulY1公衆 Eli Lilly/Merck
Durvalumab Oleclumab (CD73抗体) (腫瘍免疫活性性を低下させるTreg/TAを産生するCD73を抑制する)	Chemo		1st-Line resectable	Ph2	NCT04940286	M.D. Anderson Cancer Center
Durvalumab AZD0171 (VISTA阻害剤) (Vistaの阻害でIFN-α, βおよびINF-γを増加させ免疫環境を改善)	Chemo (Gem/MP)		1st-Line	Ph2	NCT04999669	AstraZeneca
Budigalimab ABBV-927(CD40抗体) (樹状細胞等の抗原提示細胞を活性化する)	Chemo (mFOLFIRINOX)		1st-Line	Ph2	NCT04807972	Abbvie
(注補) : Oncolytic Virus : 腫瘍細胞を破壊し免疫原性細胞死を誘起する)						
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 (オプジーボ) : PD-1抗体
 Pembrolizumab (ペムブロリズマブ) 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 (ブプラトゥマブ) : PD-1抗体

GVAXは免疫調整因子であるGM-CSFを産生するように遺伝子を改変したがんワクチン
 Chemoは、5-FUなどの既存の化学療法、Nab-paclitaxel, Gemtacinibine, 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ボチーム薬剤

(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/ 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

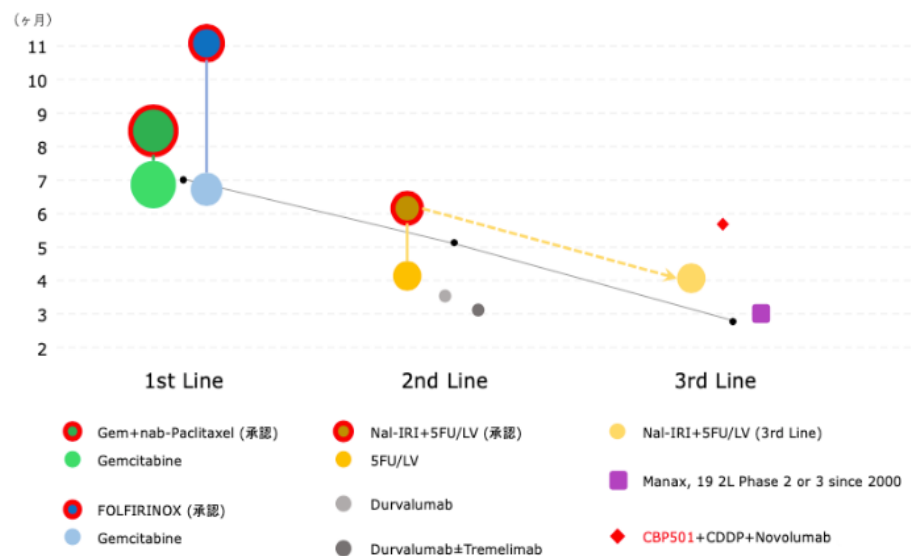
患者A	0% → 1-5% (増加)	5.9ヶ月
患者B	<0.1% → 1-2% (増加)	8.1ヶ月
患者C	2% → 2% (不変)	1.3ヶ月
患者D	5% → 5% (不変)	1.9ヶ月

(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 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 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。