

株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2024年2月19日

CBP501 欧州での開発に活路を求める

CBP501 欧州に活路を求める

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、免疫着火剤として、免疫チェックポイント抗体の有効性を高める作用があり、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、しかも3次治療を対象としたPhase2は、前半部分のみの解析で良好な結果が得られた。このため、後半部分をスキップし、Phase3へステージアップする計画であったが、今般、米国FDAより、Phase2bとして、Phase3より小規模の症例数で2群比較試験を行うよう指示が出された。キャンバスは、2023年10月の欧州腫瘍臨床学会(ESMO)にて、先般のPhase2の結果が高い評価を受けたことから、欧州でのPhase3開始を本命とし、米国でのPhase2bをリスクヘッジとし位置づけ、欧州での開発を推進する方針へ転換した。

今後のシナリオ

今後のシナリオとして、さまざまなシナリオが想定されるが、ベストシナリオは、2024年2月中旬に欧州医薬品庁(EMA)にPhase3申請を提出し、年末までにPhase3開始が承認され、年末までに組み入れ開始となり、リスクヘッジとしている米国Phase2bが準備段階で中止できる場合である。セカンドシナリオは、欧州でのPhase3準備がやや長期化し、米国でPhase2bの中間解析を行い、2025年央から欧州でのPhase3が始まるケースである。いずれのケースでも、上市目標年の大幅な後ろずれを回避し、従来の資金計画でPhase3のかなりの部分をカバーできる。最も望ましくないシナリオは、欧州でのPhase3に関する協議が長期化し、米国でのPhase2bをStage2まで行い、その後、米国・欧州どちらでPhase3を実行するかを選択を迫られるケース・米国Phase3前協議が難航するケースである。前2つのシナリオのどちらかで事態が進行することを望みたい。

市場規模は欧州と米国を合わせると1600億円

米国で3次治療のすい臓がん患者で薬物治療を選択する患者数は2万人程度と想定される。欧州で3次治療のすい臓がん患者で薬物治療を選択する患者数は1万3千人程度と想定される。現在、2次治療薬として承認されているオニパイド®の薬価を参考に、CBP501の市場規模を試算すると、ピーク時米国で1060億円程度、欧州では560億円程度の売り上げが期待できる。ベストシナリオでは、欧州市場を対象としたパイプライン価値は300-400億円程度と試算される。さらに欧州での承認後、大きなコストをかけずに米国でも追従承認されれば、大きな上乗せが期待でき、合計1000億円のパイプライン価値も展望できる。順調に欧州でのPhase3が開始できるか否かは予断を許さない。しかし、欧州のKOL(Key Opinion Leaders)がCBP501を評価していること、過去のFDAとPhase3に関する協議が難航し、欧州で開発承認された後、米国でも承認された例は存在する。投資家サイドは、冷静にCBP501の試験の進行状況と結果を評価したうえで、その価値を考察する段階にあると言える。

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	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	7,585百万円
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 2024/2/16 現在	
株価	442
52週高値終値	2,200
52週安値終値	439
発行済株式数	18,023千株
売買単位	100株
時価総額	7,966百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベースEPS	NA円
予想PER	NA倍
実績BPS	173.1円
実績PBR	2.55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	468
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
2023/6 通期実績	0	NM	-965	NM	-1,283	NM	-1,244	NM	-83.0	2,801	549
2023/6 1-2Q 実績	0	NM	-551	NM	-562	NM	-563	NM	-40.1	1,526	549
2024/6 1-2Q 実績	0	NM	-387	NM	-393	NM	-393	NM	-22.3	1,236	871

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

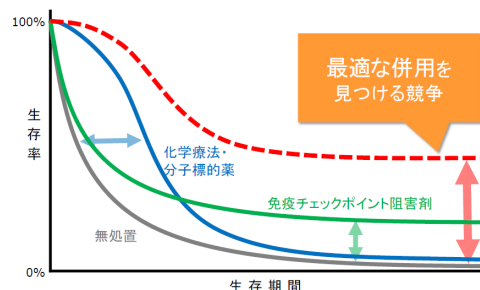
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

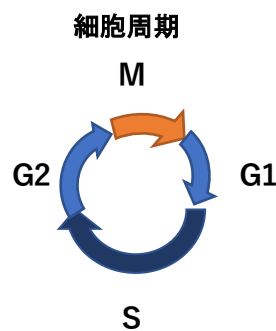
I 沿革

キャンパス社は 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パスを設立。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

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>(注2) G2 チェックポイント阻害剤が成功しない理由</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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、主要評価項目を達成し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。</p> <p>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。</p>
--	--

現在は、免疫チェックポイント剤の有効性を向上させる免疫着火剤として開発中

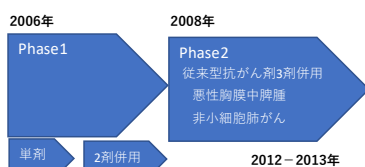
(注)サブグループ解析結果が示唆したもの

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。

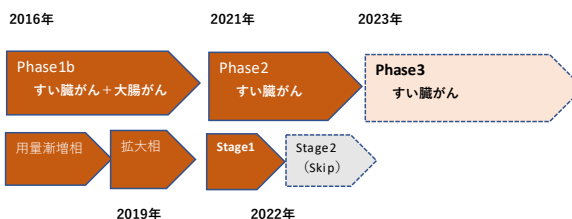
そして、地道な研究の結果、G2 チェックポイント阻害剤としてではなく、カルモジュリン・モジュレーターとしての新しい機序(後述: 主要なパイプラインの項で説明)をもった独特の抗がん剤として開発を続けることとなる。2015 年秋から 2016 年にかけて、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の薬効を向上させる作用も見込み、大きく開発方針を転換させる。そして、2017 年 10 月より CBP501, シスプラチン、免疫チェックポイント阻害剤 3 剤の併用による Ph1b 試験を開始した。2018 年 10 月に、Ph1b 前半の用量漸増相の結果を基にがん種をすい臓がんと大腸がん(MSS)に絞り、2019 年 1 月から、Ph1b 後半(拡大相)を開始し、2020 年 12 月に投与を完了した(途中 2020 年 9 月に大腸がん患者の新規組み入れを中止: 膵臓がんと比べ組み入れに時間を要したことと、既に十分な情報が得られたと判断したため)。Phase1 全体での結果(評価可能対象 14 例: 膵臓がん)は、7 例の病勢コントロール、うち 1 例は標的病変に部分奏効が見られた。また、OS(生存期間中央値)は 5.6 カ月で、過去の試験データと比較して 2 倍近い延長が観測された。

CBP501の開発の変遷

低分子抗がん剤としての開発



免疫チェックポイント阻害剤を含む3剤併用療法へ



(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

2021 年 2 月、キャンバスは Ph1b での良好な結果を踏まえ、次相 Phase2 の計画を公表した。FDA との相談の結果、4 群での Phase2 となったが、なるべく効率的に開発を進めるため、Ph2 は Stage1(各群 9 例)と Stage2(各群 14 例)の 2

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 が終了している。

段階とし、Stage1 で良好な結果が得られた場合、Stage2 を経ずに Phase3 へステージアップできるデザインとした。2021年4月には、FDA から開始の許諾を得たが、新型コロナウイルス感染症の影響などで、治験開始に手間取り、最初の患者登録 (FPI) は 2021年12月となった。しかし、この後、試験を加速化させ、2022年8月には最後の患者登録 (LPI) に到達し、同年11月には、主要評価項目の達成と、Stage2 を経ずして Phase3 へステージアップすることを発表した。最終的に Stage1 の投与完了は 12月となったため、OS 観察期間の関係から、試験の詳細な結果は、2023年秋の学会 (ESMO) で行われ、現在は、米国での Phase2b の準備を行うとともに、欧州での Phase3 申請の準備中である。

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 Phase1 が開始された。CBS9106 は安全性が高いため、用量漸増相の試験が長期化し (用量を増やしてもなかなか毒性が出ないため、より高い用量での試験が続く)、ようやく 2022年4月に Phase1 が完了した。この間、2020年秋の ESMO での Poster 発表では、複数の固形がん種への有効性が示唆されている。現在、導出先のステムライン社が Phase2 に向けた検討を行っているところである。

キャンバス社は上記2品目のほか、CBP501 の後継候補を2つ (CBT005 及び CBP-A08) 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しており、抗がん剤としての効能のほか、COVID-19 治療薬候補としての可能性も浮上している。

また、キャンバスの基礎研究部では、頻度の多い体細胞変異 (後天的な変異) の組み合わせを、統計的手法や独自の計算方法によって処理しパターン化することで、化学療法や免疫系抗がん剤の臨床効果を予測する研究を行っており、2023年4月の AACR (米国がん研究会議) にてポスター発表された。免疫チェックポイント抗体は効果が限定的な場合があり、また、化学療法は副作用が嫌われる場合が多いことから、効果を事前に予測できることは、かなり価値のあることと考えられる。

年表 キャンパスの歴史

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、ペメトレキセドの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、ペメトレキセドの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を巡るキャンパ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、Phase1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リーフェーズ期間を延長（2021年6月まで）
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
2019年10月	アドバンテッジ・パートナーズと業務提携
2020年6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
2020年6月	CBP501 すい臓がん患者の組み入れ終了（LPI）
2020年8月	静岡県立大学と共同研究中のIDO/TDO阻害剤がCOVID-19治療候補として浮上
2020年9月	CBP501 すい臓がん患者のPh1 b結果速報と大腸がん患者新規組み入れ中止
2020年9月	CBS9106 ESMOでのPoster発表 大腸がん、KRAS変異がん、腎臓がんなど複数のがん種での有効性と安全性が示唆される
2020年6月	Stemline社が、伊Menarini Groupに買収され、傘下に入る
2020年11月	CBP501、FDAと次相試験のデザイン等について相談
2020年12月	CBP501、Ph1b投与終了と大腸がんに対する有効性速報データ公表
2021年2月	CBP501、Phase2のプラン（stage1、stage2に分割、Stage1は4群）を発表
2021年4月	CBP501、FDAがPhase2開始許諾
2021年11月	CBT005 良好な抗腫瘍効果（非臨床試験）を公表
2021年12月	CBP501、最初の症例登録（FPI）
2022年4月	CBS9106 Phase1終了 次相に向けた検討開始
2022年8月	CBP501、最後の症例登録（LPI）
2022年11月	CBP501、Phase2 主要評価項目結果速報公表+ Stage2をskipしてPhase3へ移行を決定
2022年12月	CBP501、Phase2 Stage1全例の投与完了
2023年1月	CBP501、米国FDAからオーファンドラッグ指定を受ける
2023年4月	CBP501、Phase2 stage1 データカットオフ
2023年10月	抗がん剤候補CBT005に関して日本大学医学部と研究連携開始
2023年10月	CBP501、欧州腫瘍臨床学会（ESMO）にて Phase2 stage1の結果を発表
2023年12月	抗がん剤候補CBT005 バイブライズ化決定 非臨床試験にむけて大量合成開始決定
2024年1月	抗がん剤候補CBT005 日本大学医学部と研究連携内容の拡充・延長
2024年2月	CBP501、米国での次相試験予定（Phase2 b-stage1）と欧州でのPhase3準備を公表

（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相試験開始の中止が発表され、ショックが走った。キャンパス社では、「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

II 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、免疫着火剤(CBP501)とエクスポーテイン・ワン(XPO1)阻害剤(CBS9106)の2品である。CBP501の後継品(CBT005及びCBP-A08)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 共同研究等
CBP501 創薬パイプライン型展開				第2相試験完了 主要評価項目達成 米国第2b相試験開始承認取得・欧州第3相試験準備	
CBS9106 創薬基盤技術型展開		前臨床試験終了し導出済み		第1相試験完了	Stemline社
CBP-A08 CBP501の系譜に属する ヘプチド型免疫系抗がん剤		最適化終了			
NEXTプロジェクト がんの「治療」を目指す 免疫系抗がん剤					日本大学
IDO/TDO阻害剤 ほか*					静岡県立大学 ほか

(出所)キャンバス社 決算説明会資料 2024年2月

1. CBP501(免疫着火剤)

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。

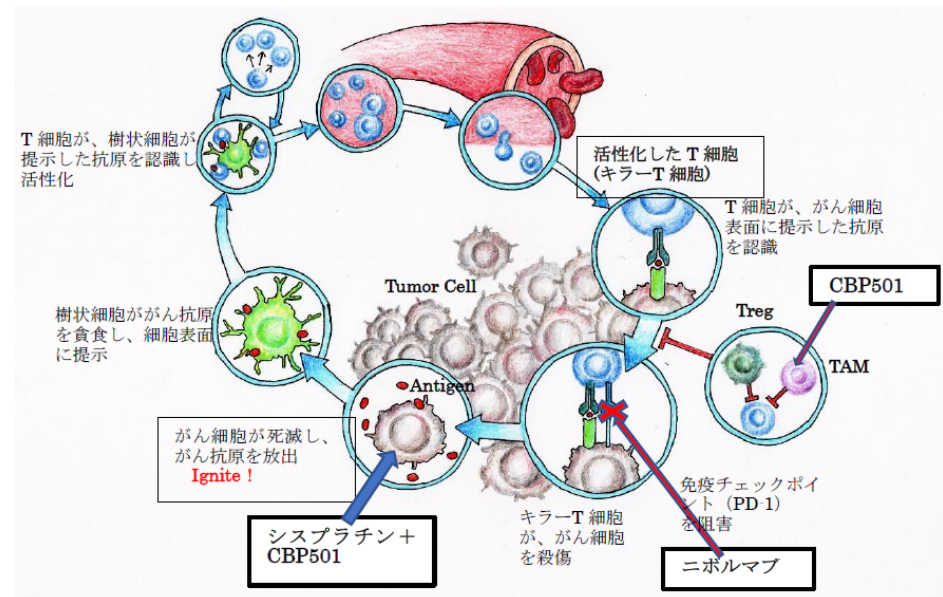
CBP501は、当初はG2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(プラチナ系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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(膵臓がんなど)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。

<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

(a)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。

(b)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。

<p>2017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Phase1b試験前半(用量漸増相)がスタート</p> <p>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</p>	<p>この他、</p> <p>(c) 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。</p> <p>(d) 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。</p> <p>(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。</p> <p><これまでの開発状況> キャンバスの創業当初、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)</p> <p>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。</p> <p>(a)Phase1b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。</p> <p>・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%</p>
---	--

・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%

・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%

(b)Phase1b 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、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独での奏効率

・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。

用量漸増相の良好な結果を踏まえ、戦略的にPhase1b 後半(拡大相)のがん種を絞った

・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パス推定)

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、キャンパスのようなベンチャーが行うのに適した試験規模では(Phase1b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。

- ④ 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。
- 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。

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)にがん種が絞り込まれ(どちらのがん種も既治療歴の多い症例で各10例)、Ph1b 拡大相の試験が始まった。(なお、膵臓癌と比べ組み入れに時間を要したことと、既に十分な情報が得られたと判断したため、途中で大腸がんの患者組み入れは中止されている。)

(c)Phase1b 試験全体の結果

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(Phase1b)の結果は、以下の表の通り、有効性を示唆するものとなった。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5.9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
PR	1	0	1
SD	1	5	6
PR+SD	2	5	7
病勢コントロール率	50%	50%	50%
PFS median (ヶ月)		2.5 (3.0)	
OS median (ヶ月)		5.0 (5.9)	

()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)

拡大相は、すい臓がんと直腸大腸がん(MSS)、各10例)を計画

2019年1月拡大相の組入開始。

2020年5月拡大相の中間解析結果が公表された

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ヶ月を達成。長期病勢コントロール率も50%

拡大相での奏効例は出現しなかったが、Phase1b全体として、他の類似の試験に比べ、OSは約2倍、病勢コントロール率も高い

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

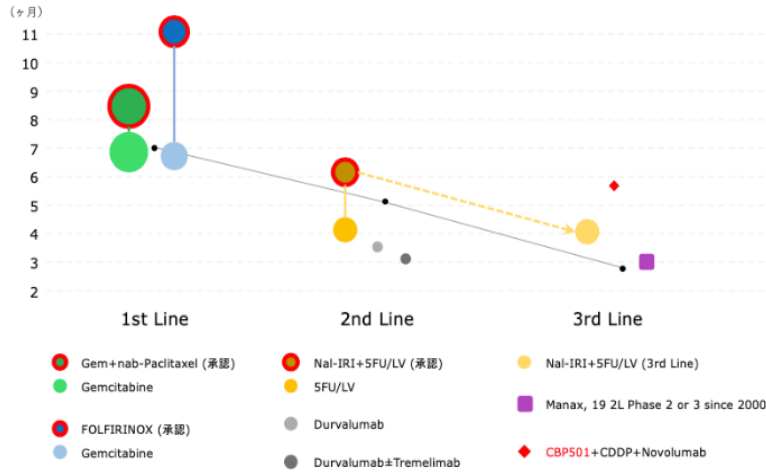
(出所)キャンパス 拡大相(すい臓がん)中間解析結果 2020年6月1日

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。

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。

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(次図の 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

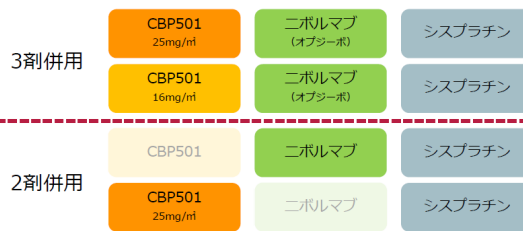
- (注) 丸の大きさは症例数に比例する。赤く囲んであるものはFDA承認済
- ・縦で結ばれた複数の丸は、同一の臨床試験の中の群を示す
 - ・黒の点を結んだ右下がりの線は、OSを一次治療、二次治療、三次治療で比較した論文による(一次治療 7.0ヵ月、二次治療 5.1ヵ月、三次治療 2.8ヵ月)
 - ・オレンジの丸が3つあるが、二次治療でのPh3データと、点線の先に、実際の医療で三次治療に用いられた際のデータを示してある。
 - ・紫色の■は、二次治療、三次治療で2000年以降に実施されたPh2・Ph3試験19件のまとめ

(d)Phase2 のデザインと結果

Phase1 の良好な結果を踏まえ、Phase2へ
Phase2 は2段階に分割し、試験期間や規模の縮小を狙った

Phase1b の結果を踏まえ、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段階に分けることとなった。2段階としたのは、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たためである。

試験デザイン Ph2 は4群 でステージ1・2に分割



4投与群による臨床第2相試験で臨床第3相試験の検討に必要なデータを獲得できる

- ・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

2022年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、次に示す通りとなった。

- 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、主要項目達成率が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剤併用群のうち一つの群(2-1群)でも、主要評価項目達成率が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(早期無効中止)が確定。

このように2剤併用群のうち一つの群でも、主要評価項目達成率が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されていた。

Phase2のステージ1で、良好な結果が得られたため、ステージ2を行わず、Phase3へ移行することを決定

2022年11月28日、キャンバスは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、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。

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		Historical Data
	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	
3M-PFS確認済	4例	4例	3例	1例	
現状での判断	早期有効中止	早期有効中止	早期有効中止/早期無効中止 のどちらにも該当しない	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)
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) キャンバス IR 資料よりフェアリサーチ作成

詳細な結果は 2023 年秋
の ESMO で発表

結果速報が出た後も、臨床試験は継続され、2022 年 12 月に全例の投与が完了し、2023 年 4 月に、最終的にデータカットオフとなった。

そして、2023 年 10 月 23 日（現地時間）、CBP501 の Phase2 ステージ1に関する詳細なデータが欧州臨床腫瘍学会（ESMO）総会にてポスター発表された。今回のデータでは、各群の投与内容や副次的評価項目（無増悪期間中央値（m-PFS）や全生存期間中央値（m-OS）など）も明らかとなった。

CBP501 すい臓がん 3 次治療を対象とする Phase2 ステージ1の結果

	第1群 (Arm1)	第2群 (Arm2)	第3群 (Arm3)	第4群 (Arm4)	
	三剤併用 CBP501 25mg ニボルマブ+シスプラチン	三剤併用 CBP501 16mg ニボルマブ+シスプラチン	二剤併用 CBP501+シスプラチン	二剤併用 ニボルマブ+シスプラチン	
症例数	9	9	9	9	
奏効例	完全奏効 (CR) 例	0	0	0	
	部分奏効 (PR) 例	2	0	0	
	病勢安定 (SD) 例	1	1	0	3
	病勢進行 (PD) 例	4	8	5	5
	評価不能例	2	0	4	1
主要評価項目					
3ヵ月PFS達成例	4	4	1	3	
判断 (2022年11月)	早期有効中止	早期有効中止	早期無効中止	早期有効中止/早期無効中止どちらにも該当しない	
副次的評価項目					
客観的奏効率 (ORR)	22.2%	0.0%	0.0%	0.0%	
病勢コントロール率 (DCR)	33.3%	11.1%	0.0%	33.3%	
m-PFS (ヵ月)	2.8	2.1	1.6	1.5	
m-OS (ヵ月)	6.3	5.3	3.7	4.9	
(日数換算)	(193日)	(150日)			
奏効期間 (日)	124.5日	NA	NA	NA	

（出所） ESMO ポスター発表から抜粋 データカットオフ時点は 2023 年 4 月 7 日

① 各群の投与内容

3 剤投与群が「早期有効中止」

奏効例が 2 例出現した第1群 (Arm1) は 3 剤併用 (CBP501, ニボルマブ、シスプラチン) で、CBP501 の投与量が 25mg の投与群であった。3 剤投与群は、いずれも 4 例の 3 カ月無増悪 (3 カ月 PFS) 例が出現し、「早期有効中止」の判断となっているが、CBP501 の投与量が 16mg の第2群 (Arm2) では、奏効例は出現していない。

シスプラチンとニボルマブの 2 剤投与群で 3 カ月 PFS が 3 例出現し、「早期有効中止」/「早期無効中止」のいずれにも該当しない結果となった

2 剤投与群のうち、3 カ月 PFS が 1 例しか出現せず、「早期無効中止」の判断に至った群は、CBP501 とシスプラチンの投与群 (第3群 (Arm3)) であった。3 カ月 PFS が 3 例出現し、「早期有効中止」/「早期無効中止」のいずれにも該当しないという結果となっているのはニボルマブとシスプラチンの 2 剤投与群 (第 4 群 (Arm4)) である。

(注1) 試験デザイン

今回の試験デザインは、ITT ベースで、主要評価項目(3 カ月無増悪)達成の比率により、各群の「早期有効中止」/「早期無効中止」を判断するように設計されており、各群を比較して優劣を判断するには設計されていない点に注意しておく必要がある。今回の試験の場合、各群について、主要評価項目の達成率が 35%超で、「早期有効中止」と判定される設定となっている。ITT ベースとは、投与を受けた全員を分母としてカウントする、すなわち病勢悪化などで脱落し評価不能例となったとしても、分母となる症例数にカウントされるもので、実際の臨床現場に近い状態で有効性を見るものである。今回は各群 9 例の分母であり、35%超とは 4 例以上の主要評価項目(3 カ月無増悪)達成があれば、「早期有効中止」の判断となる。

(注2) 第3群と第4群の結果についてのリマーク

2 剤投与群のうち、CBP501 が入っている群の方が、3 カ月 PFS 出現例が少なくなっていることから、CBP501 の有効性について疑問を呈する見方もある。しかし、(a)第3群(CBP501+シスプラチン)では、最初の CT による腫瘍の評価を行う前に、9 例のうち 4 例の評価不能例が発生していること、(b)後述のように、第4群(ニボルマブ+シスプラチン)では、3 例の 3 カ月 PFS 例が出現しているものの、無増悪期間中央値(m-PFS)は 4 群の中で一番短いことから、いずれの 2 群も、病勢進行が速いことなどを背景に、比較的早期に脱落した患者の比率が高かったと推察される。また、前述のように、そもそも群間比較を目指した試験デザインにはなっていないため、第3群と第4群を比較して、CBP501 の効果を論ずることはできない。

② 副次的評価項目

今回の試験では、副次的評価項目として、安全性、客観的奏効率(ORR)、病勢コントロール率(DCR)、無増悪期間中央値(m-PFS)、全生存期間中央値(m-OS)、奏効期間(DOR)が設定され、4 月のデータカットオフ時点までのデータで解析結果が公表された。

(安全性)

過去の有害事象発現プロフィールと比較して、大きな差異はなく、安全性が確認された

試験担当医の方で、全体として、過去の有害事象発現プロフィール(CBP501 の過去の悪性胸膜中皮腫や非小細胞肺癌を対象とした試験でのデータなど)と比較して、大きな差異はないと結論づけている。一番多く観察された有害事象は「Infusion-related reaction: 点滴反応」である。これは CBP501 関連の有害事象として、過去の悪性胸膜中皮腫や非小細胞肺癌を対象とした CBP501 を用いた試験でも報告されている発疹や痒みであり、抗ヒスタミン薬の投与等でコントロール可能なものである。また、今回の免疫チェックポイント阻害剤との併用療法による新たな懸念も認められていない。

さらに、死亡例が 1 例発生しているが(TEAE(TEAEs, treatment-emergent adverse events) leading to death 1 例、第3群)、すい臓がんの 3 次治療を対象とした非常に厳しい試験のため、病勢悪化による死亡例であり、この療法に

<p>3 剤併用群のみで部分奏効 2 例を確認</p>	<p>関連するものではない。なお、シスプラチンによる重篤な有害事象発生例(第 3 群での腎不全例)があり、理論的には CBP501 がシスプラチンの作用・副作用を高める可能性も考えられるが、臨床試験において明確に CBP501 によりシスプラチンの重篤な有害事象が有意に増加しているとは言えない。</p> <p>(客観的奏効率:ORR)</p> <p>4 群の内、奏効例は第 1 群の 2 例のみで、いずれも部分奏効(PR)であった。したがって、ORR は第 1 群が 22.2%のほか、他の群ではいずれも 0.0%である。</p>
<p>シスプラチンとニボルマブの 2 剤併用群で 3 例の病勢安定例が出現したが、他の副次評価項目も勘案すると、3 剤併用群に比肩するほど良好な結果ではない</p>	<p>(病勢コントロール率:DCR)</p> <p>奏効例(CR+PR)に病勢安定例(SD)を加えた病勢コントロール例の比率 DCR は、第 1 群 33.3%、第 2 群 11.1%、第 3 群 0.0%、第 4 群 33.3%であった。第 4 群では 3 例の病勢安定例が出現したためである。ただし、他の副次的評価項目も考えると、第 4 群が第 1 群に比肩するほど良好な結果だったわけではない。</p> <p>(無増悪生存期間中央値:m-PFS)</p> <p><u>m-PFS</u> は、第 1 群が 2.8 カ月と最も長く、次いで第 2 群の 2.1 カ月、次は第 3 群の 1.6 カ月、最短は第 4 群の 1.5 カ月となっている。第 4 群で 3 カ月 PFS が 3 例も出現したにもかかわらず、m-PFS が短くなったのは、PFS の長かった症例以外の症例では、病勢の進行がかなり早かったためと推察される。</p>
<p>Phase3 での主要評価項目と考えられるOSは、3 剤併用群で 6.3 カ月と良好な結果</p>	<p>(全生存期間中央値:m-OS)</p> <p>Phase3 の主要評価項目と考えられる <u>m-OS</u> の値は、第 1 群で 6.3 カ月を観測した。<u>ヒストリカルなデータ</u>では、<u>すい臓がんの 3 次治療のOSは 2.8 カ月</u>であるため、そのデータに比べ、良好な値を示している(症例数が少ないため、統計的な議論はできないが)。第 2 群では 5.3 カ月、第 3 群では、3.8 カ月、第 4 群では 4.9 カ月であった。単純に群間比較はできないが、第 1 群が最も長いOSを達成している。</p>
<p>DORも 3 剤併用群で継続的な奏効を確認</p>	<p>(奏効期間:DOR)</p> <p>奏効例は第 1 群でのみ出現しているため、第 2~4 群の DOR は測定できない。第 1 群の DOR は 124.5 日を記録しており、すい臓がん 3 次治療での成績として継続的な奏効を示している。</p>
<p>全体として、ほぼ想定通りの良好な結果</p>	<p>以上を総括すると、下記のようにほぼ想定通りの結果が得られたと考えられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 3 剤併用群で主要評価項目を達成(4 例以上で「早期有効中止」)。 ② 安全性で新たな問題は発生していない。 ③ 3 剤併用群のうち CBP501 の投与量の多い群で、奏効例が出現し、奏効

欧州のKOLが進行すい臓がん治療の新たな地平を開くものとして評価

次相(Phase3)へのステップアップのため、FDAと協議を重ねてきたが、多剤併用における各薬剤の効果を巡り、長期化した

期間は120日を超えている。また、すい臓がん3次治療にもかかわらず、m-OSは6カ月を超えている。単純な群間比較はできないが、副次的評価項目で、他の群よりも劣っている数値は無い。

今回の臨床試験の統括責任医師(ミンガン大学 Enzler 医師)は、「CBP501・シスプラチン・ニボルマブ3剤併用投与療法は、転移性すい臓腺癌3次治療として、持続的な奏効と3カ月無増悪生存率、無増悪生存期間、生存期間に関する臨床的に意義のある改善、忍容可能な安全性を示した。この化学免疫療法は、さらなる探究に値する。」と結論づけている。

さらに、ポスター発表に先立ち開催されたすい臓がんに関する注目抄録を紹介するセッションでは、すい臓がん治療の改善に向けた革新的戦略を探索している臨床試験として紹介された4つのなかに、このCBP501を用いた3剤療法のPhase2試験が入っている。セッション登壇者のミュンヘン大学病院 Westphalen 医師から、「この3剤併用のような化学免疫療法は進行すい臓がん治療の新たな地平を開く可能性がある。」とコメントされている。

<次相の計画>

(a)FDAとの協議長期化

キャンバスでは、Phase2が成功裏に終わったと判断し、2023年ESMOでも発表と前後してFDAと次相(Phase3)に向けた相談を開始した。当初は、2023年内、遅くとも2024年初頭には、Phase3のプロトコルを巡りFDAとの相談がまとまるとみられていたが、FDAとの協議は、多剤併用試験における各薬剤の寄与を巡り、長期化した。

ただし、多剤併用試験における各薬剤の寄与を証明する基準は、FDAでも確立されておらず、必ずしも2剤併用と3剤併用の比較試験が求められるわけではない。また、Phase2stage1で3カ月PFS達成例が出現したシスプラチン＋ニボルマブの群は、達成例が3例で統計的に有効性が示されたわけではないので、有効性が確認された3剤併用群と有効性が示されていない2剤併用群の比較試験を再び実施することは倫理的問題がある。キャンバスは、3剤併用群と医師選択治療群に比較によるPhase3(各群100-150例)を主張したが、FDAは、「(Phase3の前にいちど規模の小さい2群試験(Phase2b)を実施せよ)」という指示を示した。フェアリサーチの想像に過ぎないが、一応、FDAと相談してデザインが決定されたPhase2-stage1にて3剤併用療法の統計的な有効性は示されたものの、各群9例と症例数が少ないデザインであったため、もう少し症例数を増やして検証してみたいという意図があるのではと推測される。

議論の長期化は Phase3no 実現につながらないと判断

FDA の指示を受け入れ、規模の小さい 2 群試験 (Phase2b)を行うことを決断

ただし、Phase2b を経由して Phase3 を行うことは時間と費用が増大することを意味し、上市時期も後ろずれとなる

そこで、欧州での Phase3 実施の可能性に活路を見出すこととなった

過去の例でも FDA と協議が難航し、欧州で Phase3 を実施して承認に至った例もある

キャンバスは、議論の更なる長期化は、Phase3 開始の実現性につながらないと判断し、FDA の指示を受け入れ、既に Phase2b 試験開始の承認を受領した。

Phase2b 試験のデザイン(米国)

3 剤併用投与群 と 医師最適選択投与群の 2 群 合計 150-160 例
(死亡 120 名で試験中止というプロトコルのため組入れ数は概数)
中間解析あり Stage1 両群計 50 例で登録中断
両群系 30 例死亡時に中間解析実施

このように、従来想定していた Phase3 と同じ 2 群比較で、症例数のみ 2 割程度少ない試験デザインとなっている。

ただし、Phase2b を実施した後、その結果を基に Phase3 へ進むことを考えると、費用の拡大(今後の開発費総額 80 億円以上;当初 55-65 億円程度)や開発期間の長期化(上市目標時期が最速で 2029~2030 年頃へ;当初 2027 年)が発生すること、また、Phase3 開始時に再度 FDA が多剤併用試験に関する議論などを持ち出すリスクなどが存在する。

(b)欧州に活路を見出す

キャンバスでは、かねてから、FDA との協議がキャンバスにとって満足できる結果とならなかった場合に備え、欧州での Phase3 実施の可能性も模索してきた。2023 年 10 月の ESMO での発表での好反響や欧州の KOL(Key Opinion Leader)からのサポートの申し出や、科学諮問会議での推薦等もあり、欧州での実現可能性が上昇したためである。

ちなみに、キャンバスによれば、FDA と Phase3 実施について協議が難航し、欧州で先行して Phase3 が実行され承認に至った事例(Janssen・Bayer の Xarelto や CATALYST の Firdapse など;後にいずれも米国でも承認された)が存在する。また、欧州では承認済みだが米国では未承認の薬剤の例も多数存在する。

欧州(EMA)承認済み、米国(FDA)未承認の主な例

会社名	オリジン	製品名 一般名	適応	EMA承認
Scotia Pharmaceuticals Ltd. Biotech Pharma	イギリス	Foscan temoporfin	頭頸部扁平上皮癌	2001年10月
Boehringer Ingelheim IDM Pharma 武田薬品工業	北米 シアトル	Mepact, L-MTP-PE mifamurtide	小児非転移性骨肉腫	2009年3月
CTI BioPharma Corp (Cell Therapeutics, Inc.)	北米 シアトル	Pixuvi Pixantrone	非ホジキンリンパ腫	2012年5月
Boehringer Ingelheim	大手メーカー	Vargatef nintedanib (FGFR、VEGFRなどを阻害)	適応 局所再発肺癌	2014年11月
GlaxoSmithKline plc Orchard Therapeutics	大手メーカー	Strimvelis (体外でレトロウイルスベクターを用いて、酵素補充)	アデノシン脱アミナーゼ (ADA) 欠乏症による重度の複合免疫不全症	2016年5月
Biofrontera AG Biofrontera Pharma GmbH	ドイツ	Ameluz S-aminolevulinic acid hydrochloride	basal cell carcinoma (皮膚がんの一種)	2017年1月
Steba Biotech	ルクセンブルク フランス	Tookad padeliporfin	前立腺癌	2017年10月
Inceptua Group Oasmia Pharmaceutical Elevor Therapeutics	ルクセンブルク	APEALEA バクリタキセル-XR17、ペプチド複合体 レーザー・活性酵素	卵巣・卵管癌	2018年11月
Medexus Pharmaceuticals Inc.	北米 カナダ	Trecondi treosulfan	同種造血幹細胞移植の前処理	2019年6月
JCRファーマ	日本	テムセル (再生医療等製品)	造血幹細胞移植後の 急性移植片対宿主病	2021年3月

(出所) PMDA 及び EMA 資料等よりキャンバス作成から抜粋

2024年2月中に欧州規制当局(EMA)へのPhase3を申請する予定

リスクヘッジとして、米国でのPhase2bの準備も並行させる

さまざまなシナリオが考えられるが、ベストシナリオは、米国でPhase2bを開始することなく、欧州でPhase3が始まるシナリオ

セカンドシナリオとしては、米国でPhase2bの中間解析まで実行しているうちに欧州でPhase3が開始できるシナリオ

キャンバスでは、今後2~3週程度のうちにもPhase3試験の申請を開始する予定である。順調にいけば、年央には欧州規制当局(EMA)からの承認を得て、年内に組み入れ開始となり、従来の2027年上市目標は変更することはない。

ただし、現段階では、欧州でのPhase3開始が順調に認可されるか否か不確実性があるため、米国での臨床試験を欧州における臨床試験開始申請の不確実性に対する一種の「リスクヘッジ」として、Phase2b stage1の準備を進行させている。

<今後のシナリオ>

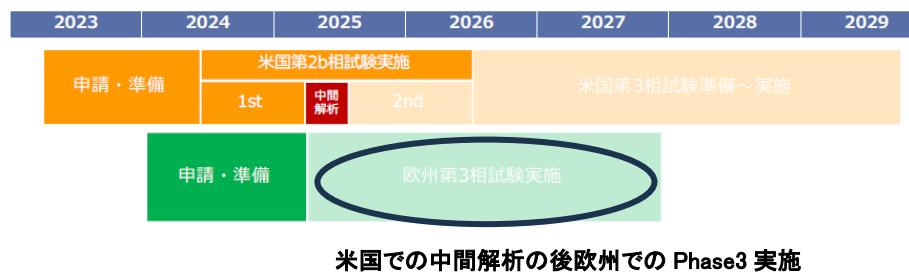
(a)ベストシナリオ

欧州でのPhase3申請が順調に進むと見込まれる場合、米国Phase2bを準備終了段階で中止し、欧州でのPhase3にスイッチするシナリオである。この場合、上市目標は、これまで標ぼうしてきた2027年是不変である。この場合の費用総額は50-55億円程度と、従来の予定開発費用総額(55-65億円)よりも節約できる。仮に、欧州承認後、米国で承認を得るために多少の費用を要しても、従来の想定内に収まる可能性が高い。



(b)セカンドシナリオ

欧州でのPhase3申請・準備がやや長期化し、Phase3開始認可が2024年末、症例組入れ開始が2025年春以降となりそうな場合、準備を継続していた米国Phase2bのstage1を2024年央から開始し、欧州での推移を見ながら、欧州Phase3へスイッチするシナリオである。この場合、スイッチタイミング次第で費用は変動するが、仮に米国でのPhase2b Stage1を中間解析まで行い、欧州でのPhase3へスイッチしていくという最も費用が掛かるケースでは、総額62-72億円を要することとなる。こちらでも、欧州承認後、米国で承認を得るために多少の費用を要する。



欧州での Phase3 開始が遅れ、米国で Phase2b の最後まで完遂し、Phase3 を米国または欧州で行うシナリオも想定される

(c) ワーストシナリオ

欧州での Phase3 申請準備が順調に進まず、かなり長期化するシナリオである。この場合、欧州当局との協議は継続しつつ、米国での Phase2b を Stage2 まで続行し、Phase3 はそのまま米国で行うか、欧州で行うか選択になる。いずれのケースでも、費用総額は 80 億円以上となる可能性が高い。



米国での Phase3 費用 40-60 億円？

欧州での Phase3 費用 45-50 億円？

CBT005 も免疫着火剤の
一種

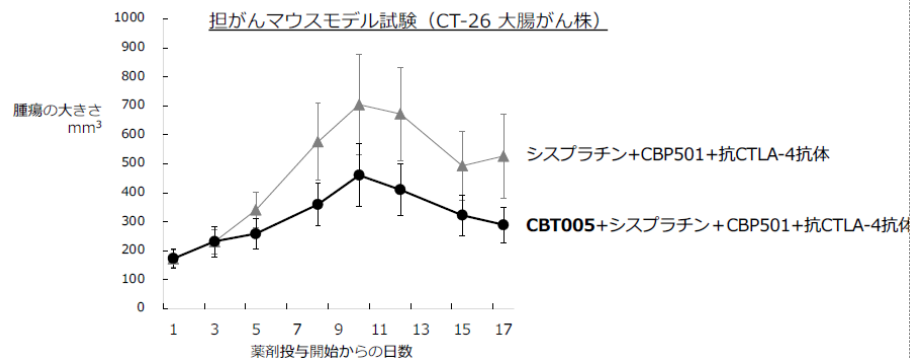
前臨床へのステージアップ
を決断し、大量合成を開始
した

2. その他の免疫着火剤

キャンバスでは、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。

CBT005 は、T 細胞など免疫系に作用する機能を保有する免疫着火剤であり、2021年11月に、マウス実験段階ではあるが、魅力的な抗腫瘍効果を示すデータが公表されている。

CBT005 を用いた 4 剤併用非臨床試験



(出所) キャンバス 会社説明資料 2023年2月

2023年12月、キャンバスは、この CBT005 を探索段階から非臨床段階へステージアップさせることを決定し、薬剤の大量合成を開始している。また、日本大学医学部と提携し、膵がん自然発症モデルマウスに CBT005 と免疫チェックポイント阻害剤を併用した抗腫瘍効果などを検討する研究を開始(2023年9月)、さらに2024年1月には、新規薬剤(非抗がん剤)も加えた3剤併用の効果の研究も開始している。

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である。このうち、CBP-A08 は、CBP501 と同様の作用に加え、T 細胞を刺激するなど免疫系に作用する機能も併せ持つ薬剤である。つまり、CBP501 に CBT005 の機能を加えたような概念の薬剤と推測される。一般的に4剤併用で承認を得るのはハードルが高く、CBA-A08 の方は、3剤併用療法となるため、CBT005 よりも期待される。既に最適化を完了し、前臨床試験を模索している段階まで到達している。

<参考>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

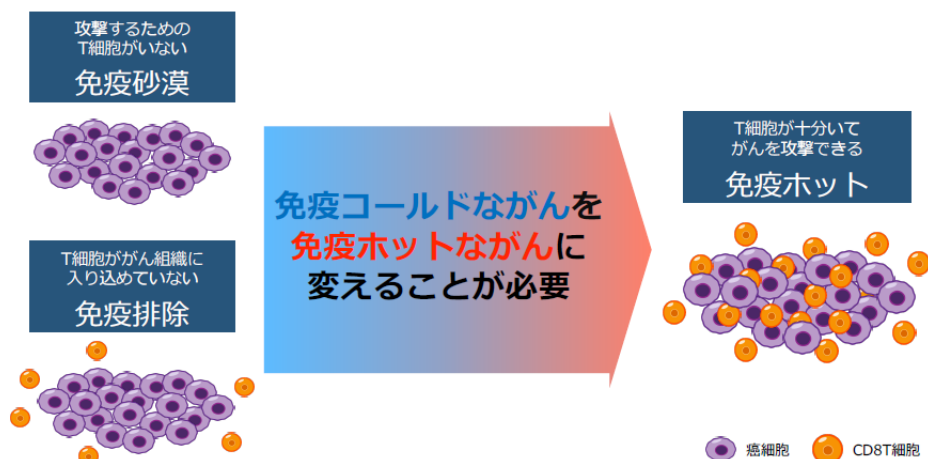
CBP501 が注目されているのは、薬剤の開発が困難とされているすい臓がんを対象としているからである。すい臓がんを対象とする薬剤の開発が困難な理由は、主に以下の3つである。

- (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

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

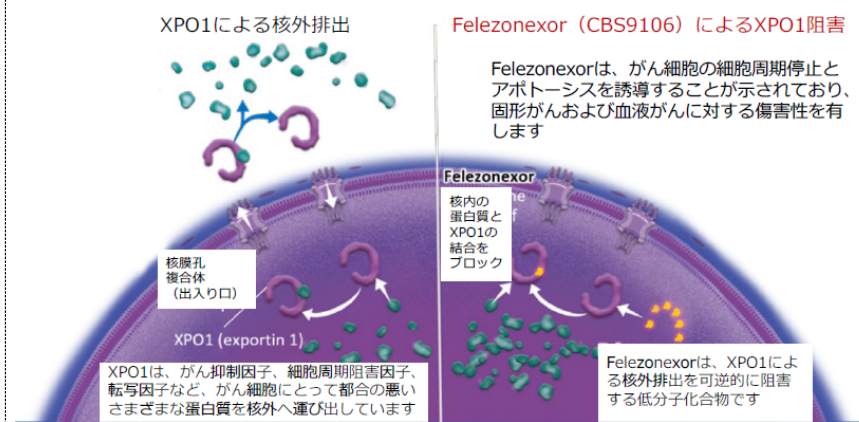
2014年米国ステムライン社へライセンスアウトし、現在 Ph1 試験中。

3. CBS9106(Felezonexor)

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。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



※ESMO2020(European Society for Medical Oncology、欧州臨床腫瘍学会、2020年大会)ポスター発表

(出所キャンバス 会社説明資料 2023年2月)

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、ステムライン社と 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、ステムライン社が、米国で固形がんを対象とする Phase1 試験を進めてきた。(ステム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)ステムライン社との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、ステム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)。

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

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。

良好な結果が得られてきたが、安全性が高いため、なかなか至適投与量に到達せず、Phase1 が長引いていた

から迅速承認されている。当初の適応対象は、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った。2020 年 6 月には、難治性/再発びまん性 B 細胞リンパ腫 (r/rDLBCL) への適応も承認され 12 月には 2 次治療以降の多発性骨髄腫への適応が拡大されている。XPOVIO の売上上げは、適応拡大に伴って拡大し、2022 年は前年比 22% 増加の 120.4 百万ドルに達している。また、米国以外への展開を企図し、米国外での臨床試験も行われている。（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だが、2020 年 6 月、小野薬品の戦略上の理由から権利が返還されている。）

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いるが、Selinexor は副作用の面から使い勝手が良いとは言えない。一方、キャンバス社の CBS9106/SL-801 (Felezonexor) 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。

現在も、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。

2022年2月、至適投与量に到達し、Phase1 終了
大腸がん、KRAS 変異がん、腎臓がんへの有効性が示唆されている

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と考えられる

・2020年9月のESMO総会でPhase1のUpdateのポスター発表が行われた。再発/薬剤抵抗性の幅広い固形がんを対象とし、前年の報告のあったKRAS変異のあるMSS(マイクロサテライト安定)大腸がんで、7カ月にわたる部分奏効を達成したほか、13例での病勢安定(うち12例は3次治療以上)が観察されたとの報告があった。安全性の面での懸念はなく、至適投与量を探るべく、用量漸増試験を継続中。

・2022年2月、至適投与量を70mg前後としてPhase1終了。現在は、次のステップ(Phase2)として、CBS9106と組み合わせる併用薬や対象がん種の検討を行っている。Phase1では、大腸がん、KRAS変異がん、腎臓がんへの有効性が示唆されているが、別のがん種(血液がんなど)も対象となる可能性がある。

なお、ステムライン社からキャンバスへの技術アドバイザリーフィーの支払いは2021年6月で終了しているが、今後の開発進捗によって、キャンバスは、マイルストーン収入やロイヤリティ収入が期待できる。

○マイルストーン：Pivotal試験投与開始時・承認取得時など
(総額86百万ドル)

Pivotal試験投与開始時2百万ドル×最大4試験

○ロイヤリティ：上市後の年間売上上の3~10%の階層料率

ところで、2020年6月、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。また、Menarini Groupは、2021年に欧州におけるSelinexorのライセンスをKaryopharmaから取得し、XPO1阻害剤の分野での経験を積んでいる。)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。

足元のキャンバス社の売上はゼロ

基礎研究費と販管費はほぼ一定
臨床開発費の変動で費用全体が上下する

2024年6月期の業績予定は、変動要因が多いため未定

2023年12月末の現預金残高は27億8千万円。

Ⅲ. 収益およびバランスシートの推移

2023年6月期、及び2024年6月期上期(2023年7月~2023年12月)のキャンバス社の事業収益(売上)は、STEMライン社からの技術アドバイザーフィーが2021年6月で終了しているため、ゼロである。

一方、費用の大宗は、研究開発費と販管費である。基礎研究費と販管費はほぼ一定で、臨床開発費の変動で費用の全体が上下する。2024年6月期上期(2023年7-12月)は、研究開発費は241百万円、販管費は、146百万円であった。CBP501のPhase2が一段落したことから、研究開発費は前年同期比大きく減少している。なお、2024年6月期の業績予想は、共同開発など提携の浮上で契約一時金発生可能性があること、一方、Phase3の開始時期が未確定なことから費用の予測も困難で非開示となっている。

P/Lの推移

	(千円)			(千円)		
	2021年6月期	2022年6月期	2023年6月期	2023年6月期 上期	2023年6月期 下期	2024年6月期 上期
事業収益	108,945	0	0	0	0	0
事業費用	656,616	846,438	965,965	551,536	414,429	387,411
研究開発費	430,237	607,000	671,040	425,763	245,277	241,042
販売費一般管理費	226,379	238,000	294,924	125,773	169,151	146,368
営業利益	-547,671	-846,438	-965,965	-551,536	-414,429	-387,411
営業外損益	-7,442	-7,889	-317,097	-11,170	-305,927	-5,929
特別利益	25,328	0	40,204	0	40,204	0
税前当期純利益	-529,784	-854,327	-1,242,858	-562,706	-680,152	-393,340
当期純利益	-531,034	-855,577	-1,244,108	-563,331	-680,777	-393,965

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

ところで、2023年12月末時点での現預金残高は、27.8億円と2023年6月時点の16.1億円から大幅に増加した。これは、CBP501のPh2が良好な進捗状況で推移し、次相の開発のため、新株第三者割当発行による資金流入(7.6億円)と第19回及び第20回新株予約権発行・行使による資金流入(7.7億円)が発生したためである。自己資本比率は、2022年6月末は20.2%であったが、2023年12月末には95.4%まで上昇し、財務体質が著しく良化している

ここで、米国でPhase2bの開発を行いながら、欧州でのPhase3を実行するだけの資金の確保は可能か検討してみよう。

開発費用

ベストシナリオ 50-55億円

セカンドシナリオ 62-72億円

ワーストシナリオ 80億円以上

B/Sの推移

(百万円)						
	2019年6月期	2020年6月期	2021年6月期	2022年6月期	2023年6月期	2023年12月末
流動資産	844	1,231	1,263	758	2,067	3,216
現預金	763	1,112	1,154	737	1,617	2,780
固定資産	31	31	31	32	18	54
有形固定資産	31	31	31	32	18	54
資産合計	875	1,263	1,295	790	2,085	3,271
流動負債	219	276	107	172	153	121
固定負債	0	749	749	367	0	0
		第3回CB発行		CB借り換えと一部消却	CB転換完了	CB転換完了
負債合計	219	1,026	857	540	153	121
株主資本	575	151	352	159	1,898	3,210
新株予約権	80	85	85	90	34	30
純資産合計	656	236	437	250	1,932	3,150

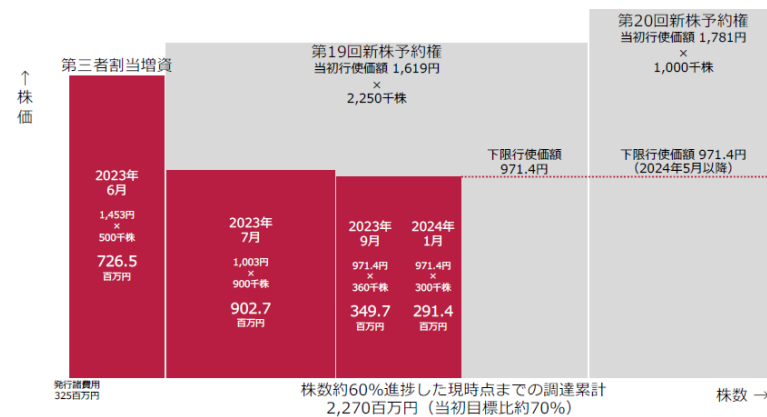
(参考) (百万円)						
	2019年6月期	2020年6月期	2021年6月期	2022年6月期	2023年6月期	2024年6月期上期
財務活動によるキャッシュフロー	683	901	728	282	2,272	1,539
うちCB/新株予約権/ 株式発行による収入	683	CBIにより 750 新株予約権により 151	728	CBの借り換えと一部消却により △382 新株予約権の発行・行使・消却により 665	CBの転換と新株予約権の 発行により 2,272	新株発行により 762 新株予約権発行・行使により 777
新規エクイティファイナンス等	第2回CB発行・転換 第14回新株予約権発行 &行使	第3回CB発行 第15回新株予約権発行	第16回新株予約権発行	第4回CB発行で第3回CBを 借り換え(9月) 第17回新株予約権発行(9 月) 第16回新株予約権行使完了 (11月) 第15回新株予約権消却 (12月) 第4回CBの一部消却(1 月)		新株第三者割当と第19回、 第20回新株予約権発行
	(総額683百万円)	(第15回6月末で36.2%行使済)	(第16回6月末で95.4%行使済)	(第17回6月末で47.1%行使済)	第17回新株予約権行使完了 と第4回転換社債転換完了	

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

手持ち現金と前渡金の合計は33-34億円ほど

2023年12月末の現預金残高は、27.8億円であり、2024年1月も新株予約権の行使により2.9億円ほど調達しているため、手持ち現金は30-31億円ほどと推測される。また、2023年12月末貸借対照表に計上されている前渡金3.3億円も、米国臨床試験準備のためにCROへ前渡しされ今後の費用計上時に取り崩される(その際に現預金は減少しない)ものであり、これも今後の開発資金準備と考えると良い。

これまでの資金調達状況



(出所) キャンパス 会社説明会 2024年2月

今後の新株予約権行使も勘案すると、Phase3 の中間解析までの資金はカバーされる予定

未行使の新株予約権(第19回及び20回)が、現在の行使価額下限で行使されると仮定しても、あと16.4億円ほどの調達が見込まれる。手元の33-34億円と合わせて50億円前後の資金が確保できる。したがって、当該期間の基礎研究費・販管費等(四半期あたり1億円前後で推移)を考慮しても、ベストシナリオあるいはセカンドシナリオにおける欧州Phase3のかなりの部分、少なくとも中間段階までは資金的にカバーできるものと推察される

もちろん、Phase3開始申請の承認やPhase3中間解析結果、あるいは米国Phase2Stage1中間解析結果次第では、株価上昇が発生し、調達金額がさらに積みあがることや大手製薬会社との提携が浮上することも期待できる。また、キャンバスでは各種補助金の申請も積極的に行う方針であることを表明している。

いくつかの大胆な仮定を設定したうえで、CBP501の現在価値を試算してみる。

対象患者数は、やや保守的に、米国で2万人、欧州で1万3千人と見込む

オニバイドを参考に薬価を設定すると、CBP501の子市場規模は、米国では1060億円程度、欧州では560億円程度

IV. 市場規模とパイプライン価値の考え方(参考)

主力のパイプラインCBP501が欧州で上市される場合、市場規模やパイプライン価値はどれくらいと試算されるのか？欧州承認後、米国でも上市された場合どれくらいの価値が上乘せされるのか？前年の試算時とは前提が大きく異なってきた。

<前提条件>

価値の試算にあたって、以下のような仮定をおいた。

(a) すい臓がん対象患者数(ピーク時)

① 米国

ACS (American Cancer Society) 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。適応対象を3次治療以降に限定した場合、最大で死亡者数と同程度の規模が想定されるが、ここでは、やや保守的に、薬物治療を選択する3次治療の患者を2万人と仮定した。このうち、80%の患者が来院を継続すると仮定し、さらに、CBP501の獲得するシェアを60%と置いた。

② 欧州

欧州のすい臓がん 3次治療 患者数は3万人以上と推計されている。このうち薬物治療を選択する患者数は、保守的にみて1万3千人と仮定した。このうち、80%の患者が来院を継続すると仮定し、さらに、CBP501の獲得するシェアを60%と置いた。

CBP-501の対象となる可能性のあるがん種の患者数

	米国	欧州	日本	アジア	南米など
膵臓がん 3次治療	4.7万人	3万人以上	3.7万人	11万人 (中国のみ)	
膵臓がん 1次~2次治療	5万人以上	4万人以上	4.3万人	11万人 (同上)	
大腸がん	10万人のうち PD-1不能例など	2万人以上	5万人のうち PD-1不能例など	14万人のうち PD-1不能例など	
肺がん	22万人のうち PD-1不能例など	5万人以上	11万人のうち PD-1不能例など	77万人のうち PD-1不能例など	
悪性胸膜中皮腫 など					

(出所) キャンパス 会社説明資料 2024年1月

(b) 市場規模

投与期間は、1サイクル4か月投与と仮定する。また、米国でのひと月当たりの薬剤費は、オニバイドを参考に2万ドルと設定する。すると、**米国**での市場規模は、すい臓がんで**1060億円**程度と試算される(1ドル140円)。一方、欧州での薬剤費は、米国ほど高くない、米国の8割の水準と仮定する。すると**欧州**での市場規模は、**560億円**程度試算される。

これは3次治療のみ

開発スケジュールと費用は、ベストシナリオ、セカンドシナリオ、そして米国で最後まで開発を行う場合の3通りを想定した

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が今回はそこまで見込まない。

(c) 開発スケジュールと費用

①ベストシナリオでは米国での Phase2stage1 は準備のみで中断し 2024 年末から欧州での Phase3 での開発を本格化させ、2027 年に上市させるケースを考える。欧州での Phase3 費用は 47.5 億円とする。



②セカンドシナリオでは、米国で Phase2stage1 と中間解析まで行い、その一方で、2025 年から欧州で Phase3 を実施するケースを考える。米国での臨床試験費用 (Stage1 中間解析まで) は 17.5 億円、欧州での Phase3 費用は 47.5 億円とする。上市時期は 2028 年になると見込まれる。



③米国で Phase3 まで行う場合 比較のため、Phase3 まで米国で開発し、上市するケースを考える。米国での Phase2 全体の費用は 37 億円程度、Phase3 の費用は 52 億円と見込む。上市時期は 2030 年とする。

(e) その他の前提

これから Phase3 に入るところであるが、Phase2 での良好な成績に鑑み、上市までの成功確率を 50%と設定する。また 70%のケースも試算する。ただし、米国での上市確率は、今回の FDA との協議が難航したことを反映して、40%と 60%のケースを考える。欧州での承認後米国でも追従承認される場合の確率も、欧州での成功確率よりも 10 ポイント厳しく設定する。ここでは、追従承認のコストは 3 億円と設定した。上市後の販売は、製薬会社へ販売委託するものとする。販売契約一時金はピーク売り上げの 1 割とし、上市時点で受け取ることにする。キャンパスから販社への卸値は、薬価の 60%と設定した。また、製造原価は低

成功確率は 50%の場合と 70%の 2 通りを考える
米国での確率は欧州よりも厳しめに設定

欧州で承認されたのち、米国で追従承認されることも想定

P

結果は、欧州市場のみで
300-400 億円の現在価値
(税前)

分子薬のため、薬価の10%と仮定した。割引率は、赤字継続のバイオベンチャーであるため、高めの12%と設定する。

(f) 試算結果

試算結果は、下表の通り、成功確率を50%とした場合、欧州市場のみを対象とした300-400億円程度と考えられる。ただし、欧州承認後、大きなコストをかけずに米国で追随承認が発生すると仮定すれば、1000億円以上のパイプライン価値も見込める。ちなみに、米国でPhase3まで開発した場合の米国市場を対象としたパイプライン価値は366億円程度と試算される。

CBP501 のパイプライン価値

(億円)

		70%	50%
ベストシナリオ			
	欧州	569	403
	米国 (欧州に追随)	1,149	900
	計	1,719	1,303
セカンドシナリオ			
	欧州	455	305
	米国 (欧州に追随)	914	679
	計	1,369	984
参考			
米国開発	米国 (成功確率)	580 (60%)	366 (40%)

(出所)フェアリサーチ

上記 CBP501 のパイプライン価値の試算値は、税引き後でも、キャンパス社の時価総額 79 億円(2月15日)を上回る。2次治療への適応拡大や適応がん種や地域の拡大も考えるとさらに大きな数値が期待できる。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、開発推進のため、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。

V. 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、免疫着火剤として、免疫チェックポイント抗体の有効性を高める作用があり、それがPhase2までの結果により、証明されつつある。また、Phase2までの結果とともに、キャンバスの株価も上昇し、一時は、時価総額は200億円を超えた。しかし、次相を巡るFDAとの協議が難航したことで、100億円以下になっている。

しかし、欧州でのPhase3に活路を見出すことで、その隘路を乗り越えようとしている。CBP501の開発は、これから最後の山場であるPhase3に入る。過去の歴史を見ると、手塩にかけた虎の子を導出したものの、流行中のモダリティや後期開発品に重きを置く大手製薬会社の戦略上の都合で、開発が中止される例は多い。キャンバスでは、CBP501を大手製薬会社に導出し、相手にその運命を委ねるのではなく、可能な限り意思決定の主導権を確保して自前で育てる方針である。

順調に欧州でのPhase3が開始できるか否かは予断を許さない。しかし、欧州のKOL(Key Opinion Leaders)がCBP501を評価していること、過去のFDAとPhase3に関する協議が難航し、欧州で開発承認された後、米国でも承認された例は存在する。投資家サイドは、冷静にCBP501の試験の進行状況と結果を評価したうえで、その価値を考察する段階にあると言えよう。

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 SMART4 階

[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。