

株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2024 年 7 月 1 日

ベストシナリオの可能性がやや上昇

2024 年 6 月期の業績予想を開示

2024 年 6 月 25 日、キャンバスは、これまで非開示であった 2024 年 6 月期の業績予想を開示した。2024 年 6 月期の事業収益は、CBP501 の導出・提携契約による収入獲得は実現に至らず、またライセンス済みの CBS9106 の開発進捗に伴い発生する可能性のあるマイルストーン収入も実現しなかったため、ゼロの見通しである。事業費用の方は、欧州での Phase3 試験の準備が進捗し、一方で、念のため米国での Phase2b 試験の準備を実施したことから臨床開発費用が膨らんで、前期実績の 965 百万円に対し 398 百万円ほど増加し、1,368 百万円に拡大する見込みである。

ベストシナリオの可能性が上昇

今回の業績予想開示で注目されるのが、貸借対照表及びキャッシュ・フロー計算書の変動に関する情報である。CBP501 の米国での Phase2b に備えて CRO (臨床試験実施機関) へ前渡ししていた前渡金の一部返還と、2024 年 6 月期に欧州での Phase3 準備のために 7.1 億円ほど費用が発生する見込みであることが判明した。キャンバスは当面、欧州 Phase3 開始申請と試験準備に臨床開発関連の経営資源を集中することを表明している。また、これまでのところ、欧州での Phase3 申請・準備に関し、膨大な事務手続きの最中であるが順調に進捗しており、Discussion も継続中であるが特段の問題は発生していない、とのことである。以上から、CBP501 の開発に関して、従来から掲げられてきたベストシナリオ(欧州での Phase3 実施)の実現可能性が高まっていると推察される。ただし、依然として欧州 Phase3 が認可されず、米国 Phase2b 実施のリスクが残存していることには留意したい。今般、米国 CRO への前渡金が完全返還に至っていないのは、まだ米国 Phase2b の可能性が残存しているおり、リスクヘッジのためと考えられる。欧州での開発の可否が浮上する時期について、現時点で、明確な見通しを持つことは困難である。欧州 Phase3 試験開始申請業務も順調に進捗しているが、何合目まで到達しているかは不明である。ちなみにキャンバスによるベストシナリオでは、2024 年末まで申請・準備期間を見込んでいる。

中間解析までの開発資金には目処がついている

2024 年 6 月末の現預金残高と未収金(7 月返還前渡金)の合計金額は約 2,136 百万円となる。また、未行使の新株予約権がすべて行使下限価格で行使されると仮定すると、16 億円のキャッシュ・インが見込まれるため、合計 37 億円ほどの資金が確保できると想定される。一方、欧州での開発費用は、申請・準備費用 + Phase3 実施費用で合計 47~52 億円が見込まれているが、既に、7 億円程度が支出されているため、あと 40~45 億円ほどの支出が発生すると考えられる。中間解析が 2 年後(2026 年央頃)に行われると仮定すると、37 億円の資金は、運転資金や基礎研究費を加味しても、Phase3 中間解析までの遂行をカバーできるものと考えられる。

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	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	11 人(単独)
主要指標	2024/6/28 現在
株価	543
52 週高値終値	1,236
52 週安値終値	422
発行済株式数	18,023 千株
売買単位	100 株
時価総額	9,787 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	164.23 円
実績 PBR	3.31 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	NM	-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
2024/6 通期予想	0	NM	-1,363	NM	-1,369	NM	-1,371	NM	-76.9	1,236	422

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

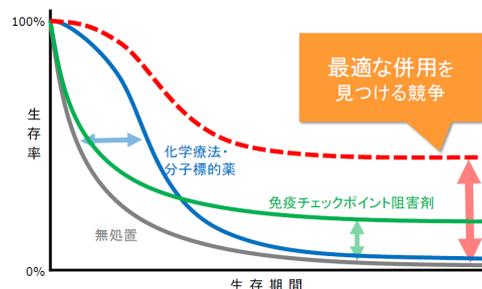
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

2024年6月期の通期業績予想が開示された

事業収益はゼロ継続

事業費用は、欧州での Phase3 準備が進捗し、大幅に拡大

臨床開発費 9 億円のうち 7 億円強が欧州 Phase3 の準備費用

1. 2024年6月期通期業績予想を開示

2024年6月25日、キャンパスはこれまで非開示としていた2024年6月期の通期業績予想を開示した。(当初は、提携契約に伴う一時金の発生やライセンス済み化合物(CBS9106)に係るマイルストーン収入に関して合理的予測困難なこと、また研究開発費も CBP501 臨床試験の進捗による影響が大きく事前の合理的予測が困難として非開示としていた。)

2024年6月期の事業収益は、CBP501 の導出・提携契約による収入獲得は実現に至らず、またライセンス済みの CBS9106 の開発進捗に伴い発生する可能性のあるマイルストーン収入も実現しなかったため、ゼロの見通しである。

事業費用の方は、CBP501 に関する欧州での Phase3 の準備が進捗し、一方で念のため米国での Phase2b 試験の準備を実施したことから、前期 965 百万円に対し 398 百万円ほど増加し、1,368 百万円に拡大する見込みである。

なお、フェアリサーチでは、事業費用の内訳は、以下のように推計する。

販管費 268 百万円 (前期 294 百万円から 10%程度抑制)
 基礎研究費 190 百万円 (前期 188 百万円からほぼ横ばい)
 臨床開発費 905 百万円 (うち 710 百万円が欧州 Phase3 準備費用)

なお、臨床開発費のうち欧州 Phase3 準備費用以外の 195 百万円は、主に念のため実施する可能性のある米国 Phase2b の申請・準備費用に使われたと推測される。

2024年6月期業績予想開示

	事業収益	事業費用			営業利益	経常利益	当期純利益
		販管費	基礎研究費	臨床開発費			
2023年6月期 (実績)	0	965	294	188	482	△1,283	△1,244
2024年6月期 (予想)	0	1,363	268	190	905	△1,369	△1,371
増減	0	398	△26	2	423	△86	△127

部分はフェアリサーチ推計

(出所)キャンパス 2024年6月25日 IR 資料より「フェアリサーチ作成

(注) 営業利益の増減と経常利益の増減に差があるのは、主に、保有外貨に関する為替差益による

(備考) CBP501 に関する、メカニズム、これまでの開発の経緯、次相の計画などの詳細については、巻末付録をご参照ください

注目されるのは、CBP501に関する欧州での臨床試験準備が進捗する一方で、米国 CRO に対する前渡金が返還されること

経営資源を欧州での臨床開発に集中

2. CBP501: ベストシナリオの可能性がやや上昇

今回の業績予想開示で注目されるのが、貸借対照表及びキャッシュ・フロー計算書の変動に関する情報である。原文は以下の通りである。

「当社は、欧州における臨床第3相試験開始が困難となった場合には速やかに米国臨床第2b相試験を開始できるよう、米国臨床試験のCRO(臨床試験実施機関)に対し前渡金(前期末367百万円)を計上していました。

今般、米国で備えるべき準備に区切りが付き、併せて、欧州臨床第3相試験開始申請業務も進捗していることから、当該CROとの協議の上、この前渡金のうち約245百万円(返還が2024年6月末を過ぎ7月となるものも含む)の返還を受けることとなりました。

この前渡金返還によって、2024年6月末の現預金残高と未収金(7月返還前渡金)の合計金額は約2,136百万円(前期末現預金残高1,617百万円に対し、519百万円増)となる見込みです。

当社は当面、欧州臨床第3相試験開始申請と試験準備に臨床開発関連の経営資源を集中してまいります。」

この情報から推察されることは、CBP501の開発に関して、従来から掲げられてきたベストシナリオの可能性がやや上昇してきたということではなかろうか。

ベストシナリオの場合 *欧州臨床試験費用については今後変動の可能性があります



(出所) キャンバス 会社説明資料 2024年5月版

米国でのPhase2b申請・準備のため、既に2.5億円投入されており、米国CROへの前渡金は、米国Phase2bの実施費用の一部として前渡しされていたもの(上図の上段の薄いオレンジ色の帯の一部をカバーするもの)である。

<欧州での進捗状況とベストシナリオの可能性>

キャンバスによると、これまでのところ、欧州でのPhase3申請・準備に関し、膨大な事務手続きの最中であるが順調に進捗しており、また、治験に関するDiscussionも継続中であるが、特段の問題は発生していない、とのことである。

Phase3申請の膨大な事務手続きは順調に進捗、治

験に関する Discussion でも特段の問題は発生していない

ただし、米国 CRO への前渡金は完全返還ではない
米国 Phase2b の可能性はまだ残存している

欧州での Phase3 実施の可否が浮上する時期は、まだ見通せない
キャンバスによるベストシナリオでは、2024 年末まで申請・準備期間を見込んでいる

2024 年 6 月末の現預金残高と未収金の合計金額は約 21 億円
未行使の新株予約権が行使されれば、合計 37 億円の資金を確保

欧州での支出は、残り 40~45 億円と見込まれ、Phase3 中間解析まではカバー可能

このように、欧州 Phase3 試験開始申請業務も順調に進捗し、費用として 2024 年 6 月期に約 710 百万円が発生する状況になってきている。費用の内訳は申請・準備費用(約 2 億円程度)と、欧州 CRO への契約金及び前払いの費用、治験のための製剤費用等(合計 3~4 億円)と推測される。

キャンバスでは、欧州での費用が拡大する一方で、米国に前渡金として 367 百万円を固定しておく必要を精査した結果、今般、前渡金のうち約 245 百万円を返還してもらうこととした。ただし、完全返還に至っていないのは、まだ欧州 Phase3 ではなく米国 Phase2b の可能性が残存しているおり、リスクヘッジのためと考えられる。

以上から、ベストシナリオの可能性がやや高まったと推察されるが、依然として米国 Phase2b の可能性が残存していることには留意したい。

<次のタイミング>

欧州での Phase3 実施の可否が浮上する時期について、現時点で、明確な見通しを持つことは困難である。欧州 Phase3 試験開始申請業務も順調に進捗しているが、何合目まで到達しているかは不明である。悪いニュースの方が早めに浮上する可能性が高いが、良いニュースが伝わるには時間を要することが多い。ちなみにキャンバスによるベストシナリオでは、2024 年末まで申請・準備期間を見込んでいる。

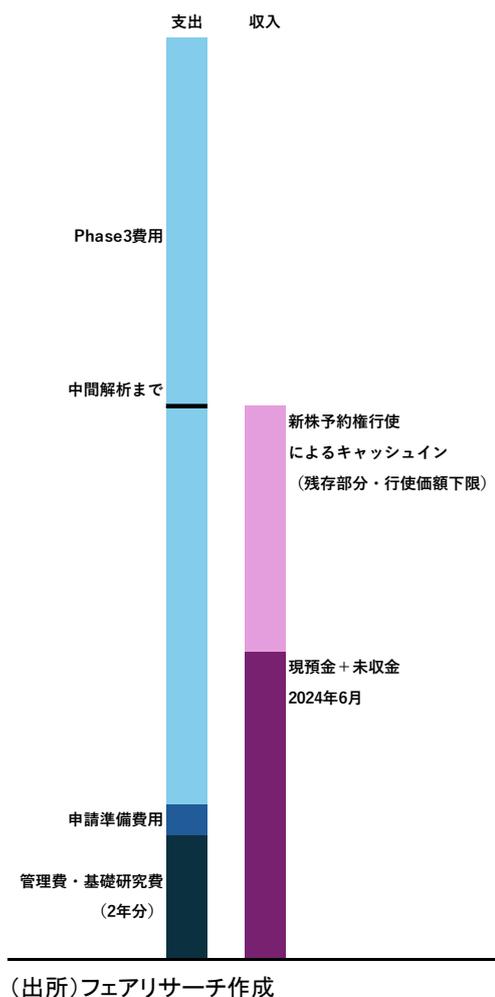
<開発資金の充足度>

前述のように、2024 年 6 月末の現預金残高と未収金(7 月返還前渡金)の合計金額は約 2,136 百万円となる。また、未行使の新株予約権がすべて行使下限価格で行使されると仮定すると、16 億円のキャッシュ・インが見込まれるため、合計 37 億円ほどの資金が確保できると想定される。

一方、欧州での開発費用は、申請・準備費用+Phase3 実施費用で合計 47~52 億円が見込まれているが(ベストシナリオの図参照)、既に、7 億円程度が支出されているため、あと 40~45 億円ほどの支出が発生すると考えられる。キャンバスでは、CBP501 の開発費用以外に、毎年、基礎研究費(2 億円)や管理費(2.5 億円)が必要となる。

Phase3 のデザインなどの概要は、まだ明らかになっていないので、中間解析が行われるか否か不明である。中間解析が 2 年後(2026 年央)に行われると仮定すると、37 億円の資金は、中間解析までの遂行を可能にするものと考えられる。

開発資金の充足度のイメージ



<結論>

すい臓がんを巡る薬剤の開発の話題は多くない

3次治療の分野はキャンバスのみ

最近、すい臓がんを対象とした新規の薬剤の開発に関する話題は必ずしも多くない。特に3次治療に関する話題はキャンバスのみである。1次治療の分野では、2次治療で承認されているオニバイドが、1次治療でも承認された(2024年2月)。ただし、1次治療でのオニバイドの使用は、奏効率よりも、副作用の低減が目的と考えられ、1次治療でオニバイドを使用してしまうと2次治療での薬剤の選択の問題が発生する。すい臓がんを対象に KARS12D を標的とした阻害剤も MIRATI 社(MRTX1133;Phase2)を先頭に開発が進んでいるが、KRAS 阻害剤は耐性発現の問題が注目されるようになっている。また、CLDN18.2 を標的としたゾルベツキシマブのすい臓がん(1次治療)対象の開発は、現在まだ Phase2 の患者登録が完了したところにある。

すい臓がんの3次治療を対象とした CBP501 の開発に関して、過度の楽観視は禁物であるが、欧州での Phase3 開始の可能性が少しでも高まることに期待したい。

(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**。

この他、

(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**。

(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。

(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。

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

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

<これまでの開発状況>

キャンパスの創業当初、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。

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。

(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。

・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%

・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%

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

(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、オプ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プ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。

・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。

拡大相は、すい臓がんと直腸大腸がん(MSS)、各10

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

例を計画

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ヵ月を達成。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

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、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
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)	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ヵ月(キャンパス2020年12月17日IR資料の注4による)

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

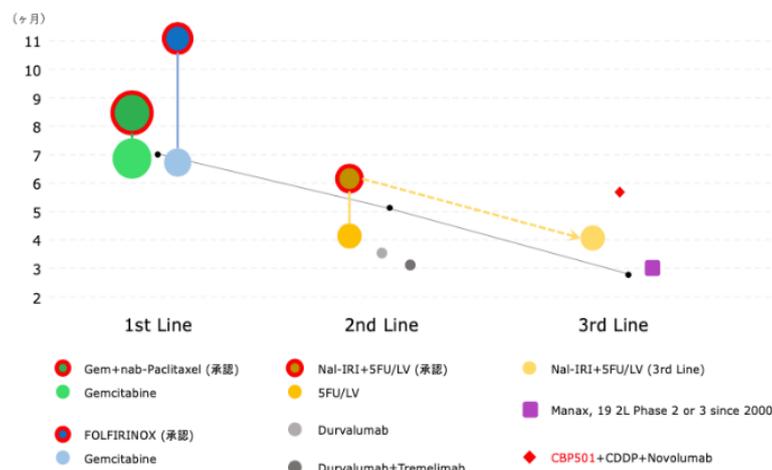
(出所)キャンパス 拡大相(すい臓がん)中間解析結果 2020年6月1日

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 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

Phase1b 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

(d)Phase2 のデザインと結果

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



・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)キャンパス 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は行われず (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、次相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	
	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				Historical Data
	(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

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。

詳細な結果は2023年秋のESMOで発表

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	0
部分奏効 (PR) 例	2	0	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/早期無効中止の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

3 剤投与群が「早期有効中止」

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

① 各群の投与内容

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。

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 カ月無増悪例)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。

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	<p>(安全性)</p> <p>試験担当医の方で、全体として、<u>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</u>。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。</p>
	<p>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>
3剤併用群のみで部分奏効2例を確認	<p>(客観的奏効率: ORR)</p> <p>4群の内、<u>奏効例は第1群の2例のみ</u>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>
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>(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は、第1群が2.8ヵ月</u>と最も長く、次いで第2群の2.1ヵ月、次は第3群の1.6ヵ月、最短は第4群の1.5ヵ月となっている。第4群で3ヵ月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>
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ヵ月と良好	<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m-OSの値は、<u>第1群で6.3ヵ月</u>を観測した。<u>ヒストリカルなデータでは、すい臓がんの3次治療のOSは2.8ヵ月</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</p>

DORも3剤併用群で継続的な奏効を確認

全体として、ほぼ想定通りの良好な結果

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

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。

(奏効期間:DOR)

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。

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。

- (a) 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」)。
- (b) 安全性で新たな問題は発生していない。
- (c) 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求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。

<p>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</p>	<p>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。</p>
<p>議論の長期化は Phase3 の実現につながらないと判断</p>	<p>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(2024 年 2 月 9 日)。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>(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。 キャンバスは、2024 年 2 月 27 日、欧州規制当局(EMA)へ臨床試験開始申請手続きを開始し、Phase3 試験の具体的な内容に関する協議が始まったことを開示した。</p>

(参考) キャンバスが希望しているPhase3のデザイン

- ・CBP501+シスプラチン+ニボルマブの3剤併用群と医師最適選択治療群の2群比較
- ・100例+100例の計200例
- ・中間解析を実施
- ・主要評価項目 OS(全生存期間)
- ・複数国・約50施設での実施

フェアリサーチ株式会社

104-0033

東京都中央区新川1-3-21 BIZ SMART 茅場町4階

Mail: 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。