

株式会社キャンバス

(4575 Growth)

発行日 2025年3月6日

薫風かおる季節を前に朗報を待つ

欧州での Phase3 開始に向けた現況

2024年2月、キャンバスが欧州での Phase3 を目指すことを決定してから、ほぼ1年の歳月が流れた。2024年6月には、欧州での Phase3 を断念した場合のリスクヘッジとして米国で Phase2b を行うことができるよう準備もしていたが、米国の CRO への前渡金の一部を返還させたことにより、欧州での Phase3 の可能性が高まったことが示唆された。さらに8月には EMA より CBP501 がすい臓がん対象としてオーファンドラッグ指定を受け、Phase3 の開始に向けて前進している印象を受けた。ただ、11月に、Phase3 で使用する CBP501 の製造・製剤の工程に関する欧州規制適合対応の作業が遅れ Phase3 の開始は2025年になることが開示されたが、Phase3 開始に向けた EMA とのやり取りが進んでいるとのことであった。2025年2月の会社説明会では、「欧州での Phase3 開始の可能性が全くないのであれば、既にそのような反応が来ているはずと考えられること、また、最近の EMA からの質問内容には、プロトコルの詳細に関するものがあり、先方が真剣に Phase3 を検討しているものと、キャンバスでは手ごたえを感じている。」との説明がなされた。残存する第20回新株予約権の行使期限(6月4日)までに、EMA より Phase3 開始承認の朗報が届き、より高い価額で行使が完了することがキャンバスにとって望ましいシナリオであろう。薫風かおる頃までには、EMA からの朗報を期待したい。

Phase3 中間解析までの開発資金には目処がついている

2024年12月末の現預金残高は28億61百万円であった。仮に、未行使の新株予約権がすべて行使下限価格で行使されたと仮定しても、5.8億円のキャッシュ・インが見込まれるため、合計34億円ほどの資金が確保できると想定される。一方、欧州での Phase3 実施費用は合計45~50億円が見込まれている。中間解析が2年後(2026年央頃)に行われると仮定すると、34億円の資金は、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。

CBT005: キャンバスのがん免疫に関する知見の結晶

2025年1月、免疫系抗ガン剤化合物 CBT005 が米国にて特許査定を受領したことが明らかになった。同時に作用機序の一端が開示された。CBT005 は、現在注目を集めている創薬分野の一つであるペプチドを用いた PDC(ペプチド薬物複合体)の一つである。薬物部分は TLR アゴニストとなっており、抗原提示細胞の TLR を刺激して、CD8T 細胞(キラーT細胞)を活性化する狙いがある。しかし、TLR は全身の細胞に存在するため、がん細胞のみを標的とする工夫(DDS; Drug Delivery System)が必要である。CBT005 は DDS を担う部分として、ADC(抗体薬物複合体)で用いられる抗体ではなくペプチドを採用している。抗体を使用すると、血管内皮細胞等に発現している FcγR を介して、抗体がリサイクルされ、全身の血管内皮で TLR アゴニストが働いてしまうためである。また、活性化しているがん細胞を標的としているのではなく、あくまで死にかけているがん細胞を使って抗原提示細胞を活性化させる点がユニークである。活性化しているがん細胞を攻撃し奏効するほど高い濃度の薬剤を投入すると、免疫の負のフィードバックが出現してしまうためである。CBT005 はキャンバスのがん免疫に関する知見の結晶とも言えよう。

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
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 通期実績	0	NM	-1,262	NM	-1,208	NM	-1,209	NM	-67.9	1,236	422
2025/6 上期実績	0	NM	-468	NM	-479	NM	-480	NM	-25.7	1,361	432

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	8,166百万円
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 2025/3/5 現在	
株価	1,020
52週高値終値	1,361
52週安値終値	432
発行済株式数	19,113千株
売買単位	100株
時価総額	19,496百万円
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	156.26円
実績PBR	6.53倍

(注)EPS、PER、BPS、PBRは自己株式数除く発行済株式数ベース。

会社概要・経営理念

キャンパス社は、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

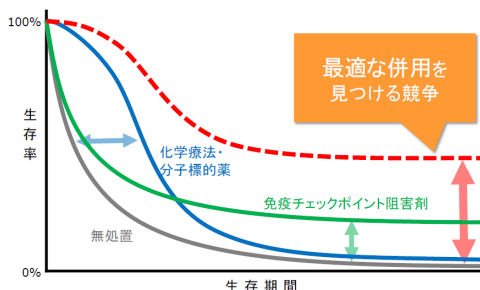
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

欧州での Phase3 を目指す方針が公表されて約 1 年経過

2024 年春には順調に経過しているとの報告あり

2024 年 6 月、欧州での Phase3 開始に経営資源を集中させると表明

1. CBP501 欧州での臨床開始に向けた進捗状況

キャンバスが、臨床第 2 相試験前半(Phase2a)で有効性を示した免疫着火剤 CBP501 について、FDA の勧告に従い米国で臨床第 2 相試験後半(Phase2b)を行うのではなく、欧州での臨床第 3 相試験(Phase3)開始を目指すことを表明したのは、2024 年 2 月 9 日であった。この時点では、2024 年内の Phase3 開始を目標としていた。

(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

その後、キャンバスは、「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」と表明してきた。

そして、2024 年 6 月 25 日、キャンバ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、その際に米国 Phase2b の実施費用の一部として CRO へ前渡ししていた前渡金の一部を返還させ、欧州での Phase3 開始に経営資源を集中させることを表明した。このことにより、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たものと推察された。

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

(参考)2024 年 6 月 25 日 業績予想開示時の IR

「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

<p>2024年8月、EMAとの質疑継続中だが2024年内の開始は不変と報告</p>	<p>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。」</p> <p>欧州でのPhase3を目指すの開示のあった時点から半年程度経過した2024年8月20日の会社説明会では、欧州医薬品庁(EMA)との質疑のやり取りが継続しており、2024年内の欧州でのPhase3開始を目指して活動していることが改めて表明された。</p>
<p>同月、EMAからオーファン指定も獲得</p>	<p>さらに、2024年8月23日には、EMAからCBP501がすい臓がんに対するオーファンドラッグ指定の通知を受領し、開発に関し臨床試験プロトコル作成支援(科学的助言)などを受けることができるようになるとともに、販売が承認された場合には、10年間の市場独占権が与えられることとなった。</p>
<p>ただし、11月になると製造・製剤の工程に関する欧州規制適合対応の遅れからPhase3開始は2025年にずれ込むことが判明</p>	<p>2024年11月13日、欧州でのPhase3で使用するCBP501の製造・製剤の工程に関する欧州規制適合対応の作業を進めてきたものの、対応が終了した後の薬剤供給が2024年中に始められないため、仮にEMAからのPhase3開始承認を2024年中に受領できても、Phase3の開始は2025年になることが開示された。なお、規制適合のための作業そのものは完了したと考えている。ただし、この時点で、「EMAに対するPhase3開始申請は時期の不確実性を除いて、現在も特に問題なく進んでいます。」と開示されており、「臨床試験開始承認を得られてから臨床試験開始までの期間短縮など、実施施設との調整も順調に進んでいることから、2027年の承認・上市という目標の実現可能性は変わっていない」と報告されていた。</p>
<p>ただし、EMAとのやり取りは特に問題なく進行中と報告あり</p>	<p>2024年中には、EMAからのPhase3開始の承認という朗報は届かなかったが、2025年2月20日の会社説明会で、進捗に関し、改めて、2024年11月のシナリオが不変であることが説明された。</p>
<p>2024年中には、Phase3開始の承認という朗報は届かなかったが、申請に関して問題が発生したわけではない</p>	<ul style="list-style-type: none"> <p>📌 欧州臨床第3相試験開始申請手続きの現状認識</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 開始承認取得の時期には、当社でコントロール不能な不確実性が存在 ➢ 時期以外の面では、現時点で米国臨床第2b相試験への移行検討は不要な状況 ➢ 時期以外でも状況が悪化したときは米国移行を検討。現状はその兆候なし <p>📌 欧州試験開始最優先を継続。欧州第3相試験開始は2025年に</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 本試験用薬剤の供給開始可能時期が2025年初頭以降に(2024年11月13日公表) ➢ 申請自体に問題は生じていない ➢ 第3相試験費用見通しは現時点で45-50億円(2023年ファイナンス時の想定に変動なし) ➢ 初期の目標(2027年承認・上市)実現可能性は変化なし <p>📌 引き続き経営資源を欧州臨床試験開始に集中</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 念のため米国第2b相試験はペンディング継続 <p>(出所) キャンパス 会社説明会資料 2025年2月20日</p>

もし Phase3 の可能性が無いのであれば既にその兆候があるはず

EMA からの最近の質問内容にはプロトコルの詳細に関するものあり

試験申請から判断までの期間に関するルールはあるが、審査が長引くことは稀ではない

残存する新株予約権の行使期限(6月4日)までに、朗報が届き、より高い価額で行使が完了することが望ましいシナリオ

さらに同説明会にて、次のようなキャンバスからの発言があった。

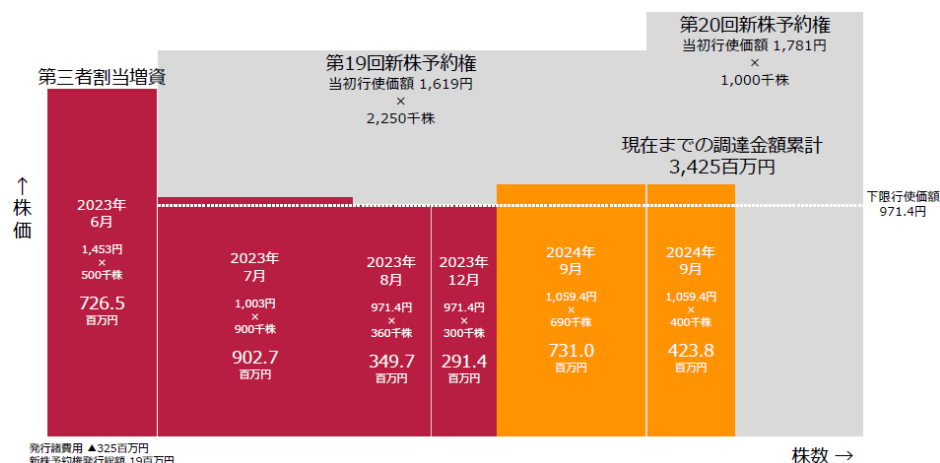
・欧州での Phase3 開始の可能性が全くないのであれば、既にそのような反応が来ているはずではと考えられる。(ただし、どんでん返しは予兆なく出現するものなので、米国での Phase2b の可能性はかなり低下しているが、ゼロとはしていない。)

・2025 年に入ってから EMA からの質問内容には、プロトコルの詳細に関するものがあり、先方が真剣に Phase3 を検討しているものと、キャンバスでは手ごたえを感じている。

臨床試験申請から判断までの期間に関するルールがあり、今回 CBP501 の臨床試験開始の審査が当該ルールで定められた期間を超過していることから、悲観的な見方をする向きもあるが、実際には、規制当局による実質的な審査や検討の期間がルールよりも長引くことは稀ではなく、期間のみを見て悲観的になる必要はない。

なお、Phase3 試験の前半までを賄うため資金調達が行われているが、その実施状況が下記のグラフである。まだ現時点(2025年2月末)で、第20回新株予約権で未行使の部分(60,000株; 下限行使価額で計算すると5.8億円分)が残されているが、行使期限が2025年6月4日である。行使期限までに、EMA より Phase3 開始承認の朗報が届き、より高い価額で行使が完了することがキャンバスにとって望ましいシナリオであろう。薫風がおる頃までには、EMA からの朗報を期待したい。

2023年公表のファイナンスの実行状況

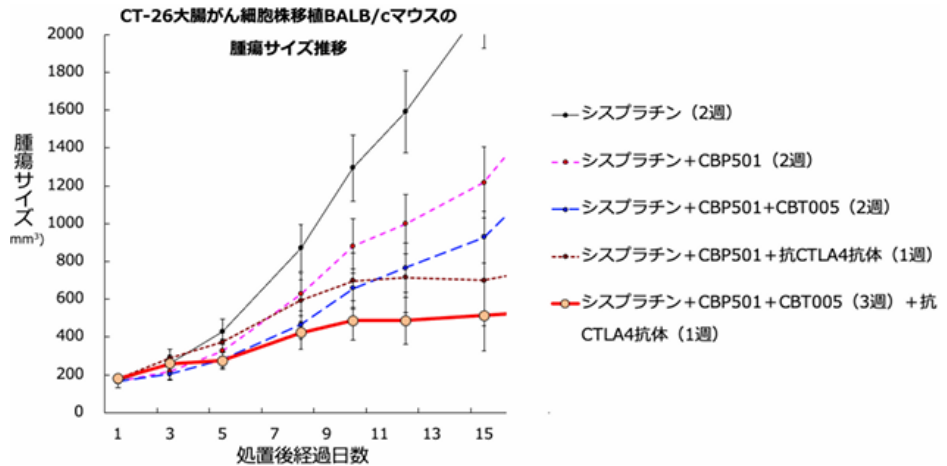


(出所) キャンバス 会社説明会資料 2025年2月20日

免疫系抗がん剤 CBT005
が米国で特許査定を受領

2. CBT005 の作用機序判明

2025年1月6日、免疫系抗がん剤化合物 CBT005 に関して、米国特許庁から特許査定を受領したことが開示された。この CBT005 は現在の主力候補品 CBP501 の後継品として位置付けられている。2021年11月には、マウス実験において、魅力的な抗腫瘍効果が確認されたことが報告されていた。



(出所) キャンパス IR 資料 2011年11月12日

2011年の段階で魅力的な抗腫瘍効果が公表されていた

2011年の段階では、CBT005 は DDS 部分とがん免疫関連部分を合体させ両方の機能を有するよう設計されていること、東京大学医学部附属病院とすい臓がんモデルマウスを用いた共同研究をしていること、そして以下のような特徴を有すると考えられることが開示された。

- 幅広いがんに適応可能
- 一般に免疫系抗がん剤の効果が見られない、サイズの大きながんにも効果が期待できる
- 長期間の投与が可能
- 副作用が少ないことが期待される
- 耐性が生じにくい作用メカニズム

また、2023年9月には、東京大学のマウスとは異なる遺伝子変異を持ち、すい臓がんを自然発症するモデルマウスを用いて、日本大学医学部総合研究所と研究連携を開始することが発表された。この時点では、樹状細胞やマクロファージなどの貪食細胞の活性化を促し、自然免疫と獲得免疫を刺激することが期待されるものであることが開示された。

2023年10月には、前臨床段階へステップアップすることが決定されていた

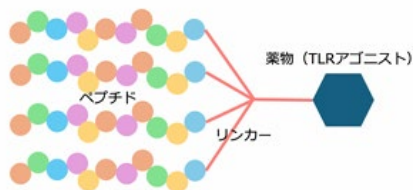
そして、2023年10月25日には、前臨床にむけて準備を開始するという意思決定がなされたが、詳しい作用機序は競合等の配慮からまだ明らかにはされていない。

今般、特許査定を受領したことで大まかな作用機序が公表された

CBT005 は PDC の一種である

今般、米国特許庁から特許査定を受領した時点で、大まかな作用機序が明らかとなった。現在、低・中分子創薬の世界では、タンパク質分解剤、RNA 阻害剤(スプライシング抑制剤)、ペプチドの3つの分野が注目を集めているが、CBT005 はペプチドを DDS に用いた PDC(ペプチド-薬物複合体)である。最近では、抗体と薬物の複合体である ADC(Antibody Drug Conjugate: 第一三共のエンハーツ® やアステラス製薬のパドセフ®)が有名であるが、標的に結合する部分が抗体(Antibody)ではなくペプチド(Peptide)を用いているのが PDC(Peptide Drug Conjugate)である。

CBT005 模式図

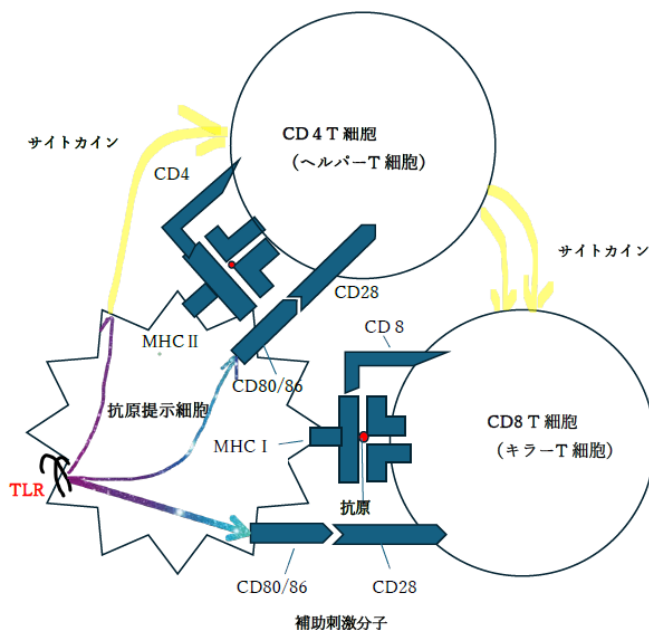


(出所)キャンパス IR 資料 2025年1月6日

薬物に相当する部分は、TLR アゴニストである。TLR によって抗原提示細胞を活性化させ、その結果 CD8 細胞(キラー細胞)による攻撃を惹起させる

CBT005 の薬物に相当する部分は、TLR アゴニスト(TLR 作動薬)である。CBT005 の TLR アゴニスト部分は、がん細胞の TLR への刺激ではなく、抗原提示細胞の活性化を目指している。具体的には、抗原提示細胞(樹状細胞)の TLR(トールライクレセプター)が、TLR アゴニストの刺激を受けると、①炎症性サイトカインを放出する、②抗原提示細胞(樹状細胞)の補助刺激分子(CD80/86 など)を刺激し、CD4T細胞(ヘルパーT細胞)や CD8T細胞(キラーT細胞)の補助刺激分子と結合、その結果 CD8T細胞(キラーT細胞)が攻撃を始めることとなる。

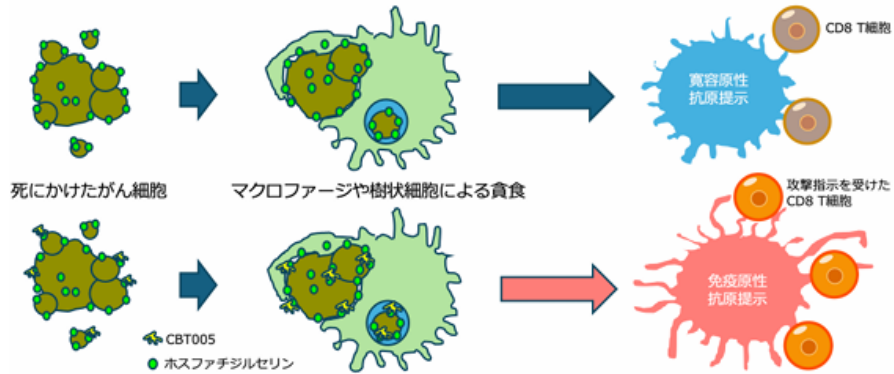
TLR への刺激から CD8T 細胞活性化の流れ



(出所)各種生物学教科書より作成

(注)CD8T 細胞が抗原提示細胞から抗原を提示されただけでは活性化しない。抗原提示細胞との間で補助刺激分子が結合することや活性化したヘルパーT 細胞が放出するサイトカインの刺激が必要である。

想定しているCBT005の作用機序



(出所)キャンバス IR 資料 2025 年 1 月 6 日

全身の細胞に各種TLRが存在するため、がん細胞だけを標的とするよう DDS の工夫が必要

DDS として抗体を用いると問題が発生するためペプチドを用いた PDC とした

活性化しているがん細胞ではなく、死にかけているがん細胞を使って抗原提示細胞を活性化させる点がユニークであり、キャンバスがこれまで蓄積してきたがん免疫領域での知見の集積

CBT005 の場合、DDS を担う部分として、がん細胞が死亡するときに細胞表面に提示されるホスファチジルセリンに結合する 4 つのペプチドを用いている。これまでTLRアゴニストは免疫系抗がん剤の有効なターゲット候補として多くの研究開発が行われてきたが、今のところ、抗がん剤として承認された例は稀である(下注参照)。全身の細胞に各種TLRが存在するため、全身に投与して免疫スイッチがOnになってしまうと大きな副作用がある。そこでがん組織だけを標的にするよう工夫が必要である。ただし、がん組織だけ標的にした抗体と TLR アゴニストの複合体 ADC には問題がある。血管内皮細胞等に発現している FcγR を介して、抗体がリサイクルされ、全身の血管内皮で TLR アゴニストが働いてしまうためである。

また、活性化しているがん細胞を標的としているのではなく、あくまで死にかけているがん細胞を使って抗原提示細胞を活性化させる点がユニークである。活性化しているがん細胞を攻撃し奏効するほど高い濃度の薬剤を投入すると、免疫の負のフィードバックが出現してしまうためである。キャンバスがこれまで蓄積してきたがん免疫領域での知見が反映されている。

(注)FDA が承認しているがん関連の Toll-like receptor agonist は以下の3つ

Bacillus Calmette-Guérin (BCG): Approved for superficial transitional cell carcinoma of the bladder.

Monophosphoryl lipid A (MPL): Used as an adjuvant in Cervarix®, a vaccine for the prevention of human papillomavirus (HPV)-associated cervical cancer.

Imiquimod: Approved for the treatment of actinic keratosis, superficial basal cell carcinoma, and external genital warts.

2025年6月期上期の営業損失は、前年比でみると、欧州 Phase3 準備費用の増加で拡大

(追補) 2025年6月期第2四半期決算

2025年6月期第2四半期(2024年7月-12月)のポイントは、下記の通り、売上に相当する事業収益はゼロである一方、基礎研究費と販管費は通常ペースで推移し、変動要因である臨床開発費は206百万円と欧州 Phase3 準備費用の増加で前年比拡大している。このため、営業損失は4億68百万円と前年比81百万円ほど損失が拡大した。

2025年6月期第2四半期損益のポイント

- 事業収益計上なし
- CBP501臨床開発を中心に研究開発先行投資
 - ✓ 2Q累計事業費用468百万円の内訳：
 - 基礎研究費*1 116百万円(前年2Q 92百万円) 臨床開発費*2 206百万円(同148百万円) 販管費145百万円(同146百万円)
 - 基礎研究費は若干増、販管費前年並み。臨床開発費は欧州第3相の準備費用支出増加
 - ✓ 営業外費用(為替差損・株式交付費)

	2024年6月期2Q	前年2Q比	注
事業収益(売上高)	— 百万円		
営業利益	△468 百万円	損失増 81 百万円	
経常利益	△479 百万円	損失増 86 百万円	
中間純利益	△480 百万円	損失増 86 百万円	

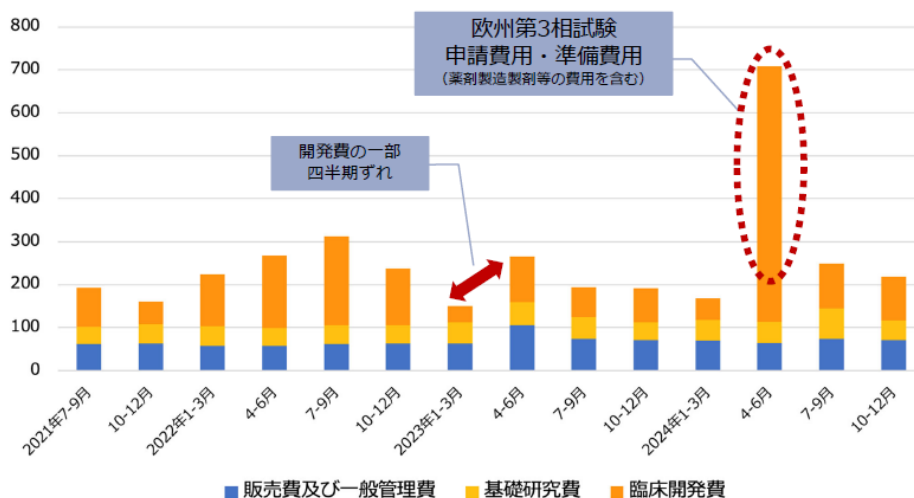
*1 共通の人員・設備・消耗品等が多岐あるため、基礎研究段階のプロジェクト個別の費用内訳は開示していません。
 *2 臨床開発費は全額CBP501関連の費用です。CBS9106・CBT005に関する費用はありません。

(出所)キャンバス 会社説明会資料 2025年2月

四半期ごとにみると、臨床開発費は1億円程度で推移しているが、Phase3が始まると拡大を予想

四半期ごとの支出の推移をみると、臨床開発費(=欧州 Phase3 準備費用)は、2024年4-6月期に大きく拡大したものの、その後は各四半期1億円程度で推移している。今後は、Phase3 開始に伴って拡大していくものと見込まれる。

四半期ごとの支出の推移



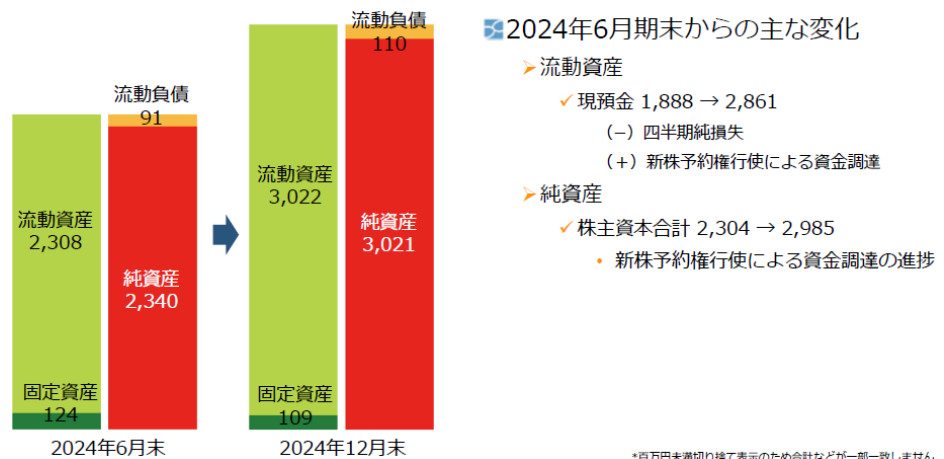
(出所)キャンバス 会社説明会資料 2025年2月

2024年12月の現預金残高は約28億円。残存する新株予約権の行使で、さらに6億円ほど調達が見込まれ、Phase3の前半部分までの資金は確保される見込み

一方、バランスシートを見ると、2024年12月末の現預金残高は、28億61百万円ほどあり、今後、残存する第20回新株予約権の行使により、約6億円の追加で資金調達が見込まれるため、欧州でのPhase3の前半部分、すなわち、もし設定されるとすれば中間解析までの資金は確保されるものと見込まれる。

(Phase3全体では40-45億円の費用が見込まれている。またCBP501の臨床開発費用の他、基礎研究費が年間4億円程度、販管費も年間3億円程度発生する。)

2025年6月期第2四半期 バランスシートのポイント



(出所)キャンバス 会社説明会資料 2025年2月

巻末付録:CBP501(免疫着火剤)に関する復習

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。

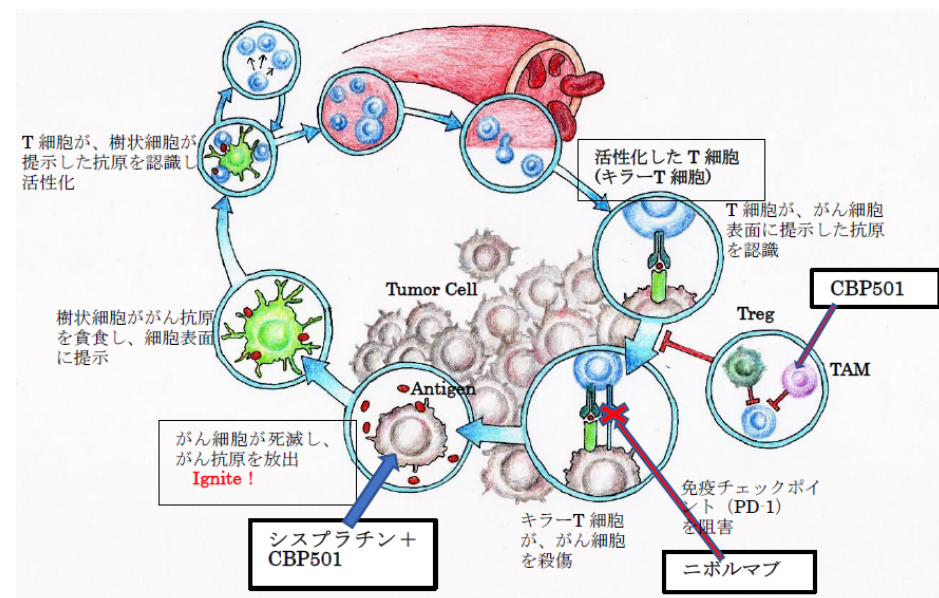
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を經由してシスプラチン(プラチナ系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を經由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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**。

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

拡大相は、すい臓がんと直腸大腸がん(MSS)、各 10

(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せることができるので、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

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倍で、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)
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

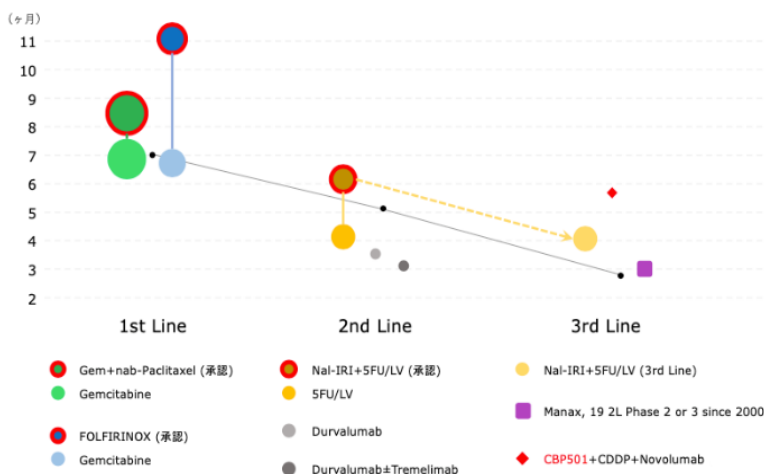
(出所)キャンパス 拡大相(すい臓がん)中間解析結果 2020年6月1日

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



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 (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。

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

議論の長期化はPhase3の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

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。

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)。

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。

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。

(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

ディスクレマー

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。
- 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。