

株式会社キャンバス

(4575 Growth) 発行日 2023 年 10 月 25 日

ESMO での発表：新たな地平を開く可能性

臨床的に意義のある改善と忍容可能な安全性を確認

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) 総会のポスター発表にて公表された。主要評価項目 (3 カ月無増悪例) に関する速報は、既に 2022 年 11 月に公表されている。CBP501・シスプラチン・ニボルマブ 3 剤併用投与群は、2 群とも 4 例の主要評価達成例が 4 例出現し、「早期有効中止」という結果であった。2 剤投与群は、一方が「早期無効中止」、他方がどちらでもないという結論であった。今般の ESMO のポスター発表データで、各群の投与内容や副次的評価項目 (安全性や m-PFS、m-OS など) が明らかとなった。これによると、安全性で新たな問題は発生していないこと、3 剤併用群のうち CBP501 の投与量の多い群のみで、奏効例が出現しており、奏効期間は 120 日を超えて継続的な奏効を示している。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、副次的評価項目でも、他の群よりも優っている。今回の臨床試験の統括責任医師は、「この中間結果は、CBP501・シスプラチン・ニボルマブ 3 剤併用投与について、転移性すい臓腺がん 3 次治療として臨床的に意義のある改善と忍容可能な安全性を示している。」と結論づけている。また、今回の ESMO のすい臓がんに関する注目抄録紹介のセッションで 4 つの革新的戦略を探索している臨床試験が紹介されたが、そのうちの一つがこの試験である。ここで、ミュンヘン大学病院 Westphalen 医師から、「この 3 剤のような化学免疫併用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。

Phase3 の概要：年内にも浮上

現在、キャンバスでは、Phase3 の試験デザインを巡って FDA と相談を重ねている段階と推察される。既に Phase3 の試験薬の準備は完了しており、CRO との契約も提携済みである。Phase3 のデザインについては、その確定時期を見通せるわけではないが、フェアリサーチでは、年内遅くとも来年初頭には固まるものと推察している。Phase3 の Protocol が確定した段階で、試験施設との契約が始まる。順調にいけば、2024 年半ばに、最初の患者組み入れ (FPI) が始まり、2025 年末～2026 年前半には、Phase3 を終えることが出来ると推察される。会社側の標ぼうする 2027 年の上市目標は依然として不変である。

Phase3 の群数と規模に着目

Phase3 のデザインについて、現時点で会社側では、群数は明示せず、被験者数 300 名程度の規模観を示し、資金調達を遂行中である。フェアリサーチでは、ESMO での公表データなどを参考にすると、メインシナリオとして、2 群 (Ph2 で奏効例のあった三剤併用群 (Arm1)、医師選択治療群) を想定しているが、仮に 3 群 (Ph2 で奏効例のあった三剤併用群 (Arm1)、3 例の 3 カ月 PFS が出現した 2 剤併用群 (Arm4)、医師選択治療群) となったとしても、各群 100 例で統計的にハザード比から優劣を示すことが可能で、300 例という規模は大きく変化しないと考えている。今後、注目されるイベントは、①CBP501 の後継品の前臨床入り決定、②CBP501 の Phase3 のデザイン決定と想定されるが、これらのイベントが株価に好影響を及ぼせば、現在進行中の資金調達にも好影響をもたらし、Phase3 実行の資金が十分にカバーできることも期待したい。

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	
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	6,777 百万円
上 場 日	2009 年 9 月
U R L	www.canbas.co.jp
業 種	医薬品
従 業 員 数	12 人 (単独)
主要指標 2023/10/24 現在	
株 価	1,021
52 週高値終値	2,801
52 週安値終値	717
発行済株式数	17,655 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	18,026 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 P E R	NA 倍
実 績 B P S	115.77 円
実 績 P B R	8.82 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
2019/6 通期実績	115	5.0	-533	NM	-534	NM	-456	NM	-77.6	1,208	369
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

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

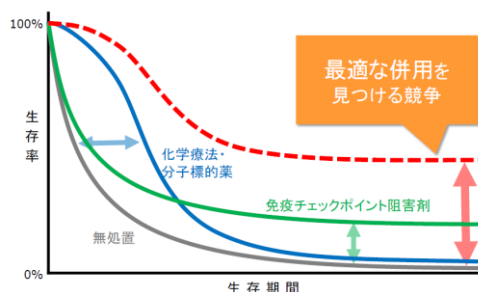
がんの微小環境の研究が進展するにつれ、キャンパス社の独自アプローチが有望な新薬を創出するものとして期待される

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。

2023 年 10 月 23 日、ESMO 総会にて、Phase2 の詳細データが公表された

既に主要評価項目は公表されていたが、各群の投与内容や副次的評価項目が判明

奏効例があったのは、3 剤併用群のうち、CBP501 の投与量が 25mg であった群 (Arm1)

2 剤投与群のうち、「早期無効中止」となったのは CBP501 とシスプラチンの投与群 (Arm3)

3 カ月 PFS が 3 例出現したのは、ニボルマブとシスプラチンの投与群 (Arm4)

1. CBP501 Phase2: 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) にて詳細データ公表

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。主要評価項目 (3 カ月無増悪例) に関する速報は、既に 2022 年 11 月に公表されており、ステージ2を経ることなく Phase3 へ進むことが決断されている。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) が明らかとなった。

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	3
	病勢進行 (PD) 例	4	8	5
	評価不能例	2	0	4
主要評価項目				
3 カ月 PFS 達成例				
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

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。

なお、今回の試験は、群間比較を目的としたデザインにはなっていない 2 剤投与群(Arm3、Arm4)では、病勢進行が速かったことなどを背景に早期離脱した症例の比率が高かったようである特に第 3 群(Arm3)では、全 9 例のうち、評価不能例は 4 例第 3 群と第 4 群の比較は困難	(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。
新たに重大な副作用の発生は無い	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) 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ァイル</u>(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

客観的奏効率¹⁾は、第 1 群 (Arm1) で 22.2%	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。 (客観的奏効率:ORR) 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。
病勢コントロール率は、第 1 群と第 4 群で 33.3%	(病勢コントロール率:DCR) 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。
m-PFS は第 1 群が 2.8 カ月と最長 最短は第 4 群の 1.5 カ月	(無増悪生存期間中央値:m-PFS) m-PFS 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。
Phase3 の主要評価項目と考えられる m-OS は、第 1 群で 6.3 カ月。すい臓がんの 3 次治療対象のヒストリカルな数値と比べると、2 倍以上	(全生存期間中央値:m-OS) Phase3 の主要評価項目と考えられる m-OS 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、すい臓がんの 3 次治療の OS は <u>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。
第 1 群の DOR は 124.5 日であり、継続的な奏効を確認	(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、

「転移性すい臓腺癌 3 次治療として臨床的に意義のある改善と忍容可能な安全性」を確認

ESMO にて、すい臓がんに関する注目抄録の一つに入る

年内、遅くとも来年初頭には Phase3 の Protocol などが確定すると見込む

Phase3 は 2 群ないし 3 群で、いずれの場合でも症例数は 300 例程度と考えられる

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。

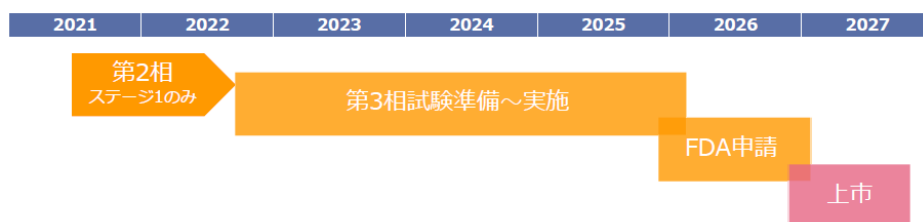
今回の臨床試験の統括責任医師(ミシガン大学 Enzler 医師)は、「CBP501・シスプラチン・ニボルマブ 3 剤併用投与療法は、転移性すい臓腺癌 3 次治療として、持続的な奏効と 3 カ月無増悪生存率、無増悪生存期間、生存期間に関する臨床的に意義のある改善、忍容可能な安全性を示した。この化学免疫療法は、さらなる探究に値する。」と結論づけている。

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。

2. 今後の注目点

現在、キャンバスでは、Phase3 の試験デザインを巡って FDA と相談を重ねている段階と推察される。既に Phase3 の治験薬の準備は完了しており、CRO との契約も提携済みである。Phase3 のデザインについては、その確定時期を見通せるわけではないが、フェアリサーチでは、年内遅くとも来年初頭には固まるものと推察している。Phase3 の Protocol が確定した段階で、治験施設との契約が始まる。順調にいけば、2024 年半ばに、最初の患者組み入れ(FPI)が始まり、2025 年末～2026 年前半には、Phase3 を終えることが出来ると推察される。会社側の標ぼうする 2027 年の上市目標は依然として不変である。

CBP501 開発スケジュール



(出所) 会社 IR 資料

Phase3 のデザインについて、現時点で会社側では、群数は明示せず、被験者数 300 名程度の規模観を示し、資金調達を遂行中である。フェアリサーチでは、メインシナリオとして、2 群(Ph2 で奏効例のあった三剤併用群(Arm1)、医師選択治療群)を想定しているが、仮に 3 群(Phase2 で奏効例のあった三剤併用

	群(Arm1)、3 例の 3 カ月 PFS が出現した 2 剤併用群(Arm4)、医師選択治療群)となったとしても、各群 100 例で統計的にハザード比から優劣を示すことが可能で、300 例という規模は大きく変化しないと考えている。 (追記) Phase3 の開発費用と資金調達については、フェアリサーチ・レポート「今後期待される 3 つのイベント」 2023 年 9 月 11 日をご参照ください。
	3. 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、それが今回の試験の結果により、証明されつつある。 2023 年 5 月、キャンバスは、自力で CBP501 の Phase3 を行うことを前提とした資金調達計画の発表を行った。合わせて、Ph3 を行うための相談を FDA と開始していることも明らかにされた。2023 年 10 月の ESMO で公表されたデータにより、CBP501・シスプラチン・ニボルマブ 3 剤併用療法が、転移性すい臓腺癌 3 次治療として臨床的に意義のある改善と忍容可能な安全性を示していることが確認できた。 今後、注目されるイベントは、①CBP501 の後継品の前臨床入り決定、②CBP501 の Phase3 のデザイン決定と考えられる。①CBP501 の後継品候補の内、CBP-A08 と CBT005 のいずれかが前臨床へ進むことが年内に決定され公表される予定である。キャンバスのパイプライン価値増強を後押しするイベントになろう。そして、最も注目されているのが②Phase3 デザイン公表である。現在 FDA と相談中で、いつ頃決定されるかは不明であるが、フェアリサーチでは、年内遅くとも来年初頭にはデザインが固まるものと推測する。デザインが固まった後、治験施設との契約が始まり、2024 年半ばまでに最初の患者組み入れ(FPI)が達成できれば、従来の計画通り、2027 年上市は可能であると考えられる。また、デザインが固まったことによって、提携交渉などへの好影響も期待したい。 さらに、これらのイベントが株価に好影響を及ぼせば、現在進行中の資金調達にも好影響をもたらし、Phase3 実行の資金が十分にカバーできることも期待したい。

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。

(巻末付録) CBP501(免疫着火剤)についての復習

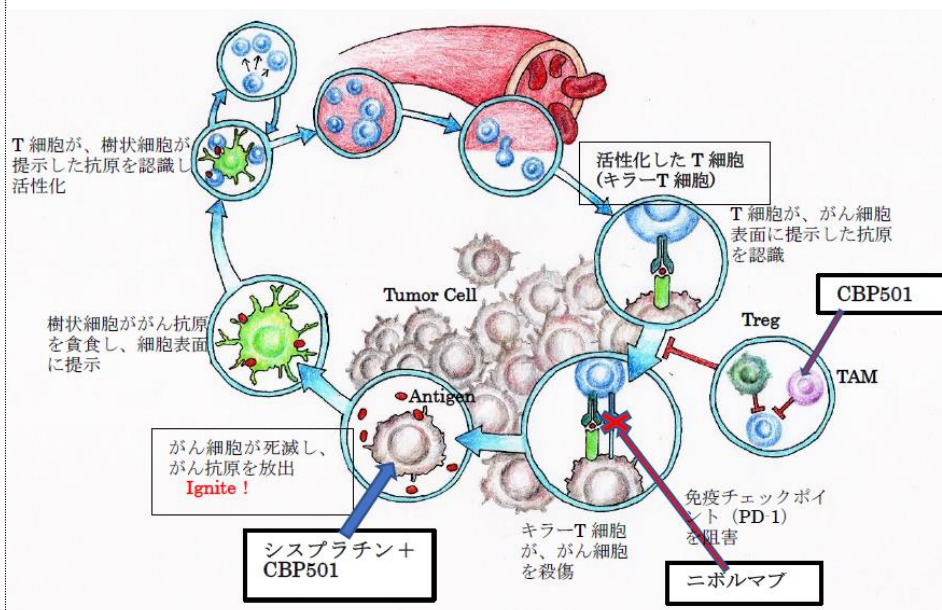
CBP501 は、当初は G2チェックポイント阻害剤として開発されていたが、その後の研究により、G2 チェックポイント阻害活性を示すよりも低い濃度で、カルモジュリンに作用することにより①イオンチャンネルへの影響を経由してシスプラチン(プラチナ系抗がん剤)の細胞流入をがん細胞でのみ高めていること、②カルモジュリンへの作用を経由して、「がん微小環境」「がん免疫」「がん幹細胞」などに係る広範な分野で抗がん活性を示すことが判明してきた。

(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。カルシウムー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。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。(沿革参照)

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 Phase1b 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。

① 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%**

② 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%**

③ 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 例)を計画	(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 <u>用量漸増相での手応え</u> ② <u>過去データ</u>: 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 <u>免疫チェックポイント阻害剤単剤での奏効率</u> ・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。 ・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
--	---

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 カ月を達成。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)、Phase1b 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 (Phase 1b) 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 5.6 カ月と、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) キャンバス 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 カ月 (キャンバス 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。

CBP501 の OS 値が長いという見方があるが、1 次治療及び 2 次治療を対象とした結果と 3 次治療を対象とした結果を区分して見る必要がある。

同時に、中間解析では、CD8 発現 T 細胞(キラー T 細胞)の浸潤増加がみられた症例で長い PFS が観察されている。

◆膵臓癌治療前後の生検サンプルの組織染色

CD8発現細胞割合(治療前→2回投与後)と無増悪生存期間

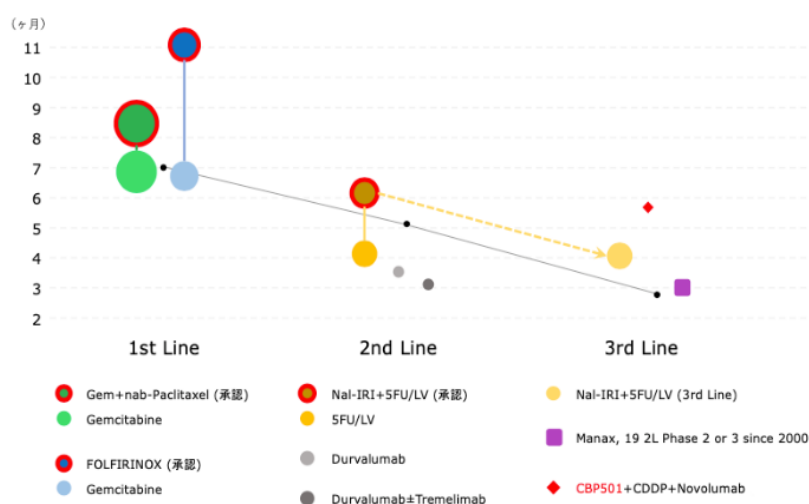
患者A	0% → 1-5% (増加)	5.9ヶ月
患者B	<0.1% → 1-2% (増加)	8.1ヶ月
患者C	2% → 2% (不変)	1.3ヶ月
患者D	5% → 5% (不変)	1.9ヶ月

(出所)キャンパス 拡大相(すい臓がん)中間解析結果 2020 年 6 月 1 日

このこともまた、作用機序の仮説の正当性を示唆するものである。すなわち、CBP501 とシスプラチンが誘導した免疫原性細胞死が、CD8 発現 T 細胞の浸潤を促進して、がんに対する免疫反応が生じやすい環境を形成し、免疫チェックポイント阻害剤の薬効を向上させたことを示唆するものと考えられる。

さらに、対象としているすい臓がん 3 次治療(3rd Line)に於ける全生存期間(OS)は、Historical Data の 2.8 か月(下図 3rd Line 黒色の点)から、CBP501 では 5.6 か月(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 1 次治療、2 次治療、3 次治療で比較した論文による(1 次治療 7.0 か月、2 次治療 5.1 か月、3 次治療 2.8 か月)

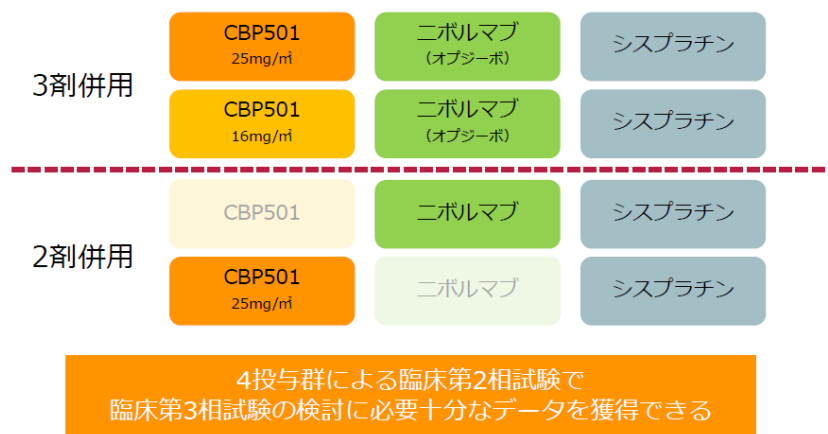
Phase1 の良好な結果を踏まえ、Phase2 へ
Phase2 は 2 段階に分割し、試験期間や規模の縮小を狙う

- ・オレンジの丸が 3 つあるが、2 次治療での Ph3 データと、点線の先に、実際の医療で 3 次治療に用いられた際のデータを示してある。
- ・紫色の■は、2 次治療、3 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

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 Phase2 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 ヘステップ・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

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 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 (Phase3) 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 剤併用群のうちの一つの群(2-1群)でも、主要評価項目達成例が 3 例出現し、この群について、単群でのステージ2が必要となる可能性が浮上してきた。
- ④ もう一つの 2 剤併用群(2-2群)では、最大でも主要評価項目達成が 1 例に留まるため、ステージ2は行われない(早期無効中止)が確定。

このように2剤併用群のうちの一つの群でも、主要評価項目達成例が 3 例出現したため、ステージ2が必要となるか否かが注目されていた。

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、Phase2 試験を早期終了することを決定した。

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（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。