第62回日本癌治療学会学術集会
会長特別企画【3. 未来を生きるための企画】
創薬研究の夢とハードル

創薬バイオ企業キャンバスの挑戦・戦略・展望

株式会社キャンバス
（東証グロース 4575）

演者

CanBas
Cancer therapy by Basic research

河邊拓己（かわべ たくみ）株式会社キャンバス 代表取締役社長

内科医・医学博士 京都大学大学院分子医学系専攻修了（免疫研究所所属）
京都大学ウイルス研究所助手、ワシントン大学（セントルイス）で博士研究員として勤務
名古屋市立大学医学部分子医学研究所で助教授在任中、当社創業に参画
2001年当社取締役就任を経て2003年から代表取締役社長

加登住眞（かとずみ まこと）株式会社キャンバス 取締役最高財務責任者

日本合同ファイナンス（現ジャフコグループ）で投資営業部門と企画部に従事
転職とその会社の倒産、独立、ネット系スタートアップ起業を経験
2000年にバイオ特化VC・MBLベンチャーキャピタルの設立に参画
同VC常務取締役として多数の国内バイオ企業への投資を実行
同VCの投資先キャンバスへ2005年に転籍、取締役CFO
広島大学大学院医系科学研究科 客員教授

会社概要

CanBas
Cancer therapy by Basic research

キャンバスは、自社創出・複数の臨床開発パイプラインを有する抗がん剤研究開発に特化した創薬企業です

会社名	株式会社キャンバス 英文名：　CanBas Co., Ltd. 証券コード：　4575
代表者	河邊 拓己　（代表取締役社長　M.D., Ph.D.）
本社	静岡県沼津市大手町2-2-1
設立年月日	2000年1月18日
事業内容	抗がん剤の研究開発
従業員	13名 うち 研究開発部門 10名（派遣等による専従者1名含む） 管理部門　3名

私たちが直面した研究開発・資金調達のハードル

CanBas
Cancer therapy by Basic research

研究開発のハードル

- 大学での基礎研究環境の確保
- 基礎研究・最適化・前臨床試験
- 臨床試験開始
  - ✓ 日本での始めにくさ（米国での始めやすさ）
- 製薬企業等との提携と解消
  - ✓ 新しい/わかりにくい作用機序への忌避感
  - ✓ 製薬企業の単なるポートフォリオ判断による提携解消が投資家判断に及ぼす過大な影響
- 臨床試験
  - ✓ 第2相試験（NSCLC）フェイル
    - サブグループ解析結果から作用機序再点検
  - ✓ 米国第3相試験開始承認不調、欧州へ

資金調達のハードル

- ベンチャーキャピタルからの資金調達
  - ✓ 未上場段階の企業価値（株価）の段階的上昇
  - ✓ 基礎研究段階の「成果」の伝え方
- 上場準備と上場（2009年）
  - ✓ 2008年リーマンショックによる市場打撃
  - ✓ 資本政策上の工夫・新しい試みへの逆風と克服
  - ✓ 「提携があること」への過大評価
- 上場後の資金調達
  - ✓ 「大手との提携がない」への先入観との対峙
  - ✓ 研究開発進捗を企業価値向上として伝える困難

現在：両者共通 過去最大のハードル

- 自社のリスクで後期臨床開発まで進める「創薬パイプライン型開発」への挑戦

～2000年

起業前史

CanBas
Cancer therapy by Basic research

キャンバス創業に至る経緯

CanBas
Cancer therapy by Basic research

河邊拓己

- 高校生の時「癌を治したい」と思い、京都大学医学部を目指した
- 臨床医として、癌で亡くなってゆく多くの患者さんを目の当たりにした
- 基礎医学を志し大学院に入ったが、癌を倒すための研究の機会に恵まれなかった
- 米国留学のチャンスを得た
  - ✓ 5年間の留学中、論文発表は一つも出来なかった
- 名古屋市立大学で抗癌剤開発のきっかけをつかんだが、その研究を続けられる環境ではなかった
- ミレニアム予算獲得の可能性があり、キャンバスを設立したが予算消失

letters to nature

by disrupting either the silicone polymer itself or crosslinks formed between polymers during vulcanization (see below). The compliance of the traditional silicone (dimethyl polysiloxane) is not noticeably increased by similar irradiation. The second optical property is a high index of refraction (1.536), similar to glass, and so is suited to many types of microscopy, including interference reflection microscopy (IRM). IRM yielded low-contrast images with the previous silicone, and is useful because it allows visualization of cell–substratum contacts at which traction force is applied.

Creation of thin films. Thin films of silicone rubber were produced by vulcanizing the surface of a layer of fluid in one of two ways. The first method was to pass a coverslip bearing silicone fluid through a Bunsen-burner flame for about 1 s on a motorized mount, similar to the original method[27], but the sheets are not easily reproduced and are somewhat heterogeneous. We have overcome this limitation by developing a new method in which heat is applied in a controllable manner by a hot tungsten wire (K.B. and D.L.T., manuscript in preparation). This technique also allows the fabrication of stiffer sheets than is possible with flame vulcanization, and should complement work in which crosslinking of the silicone has been controlled by the use of glow discharge[28].

Measurement of forces. Forces applied by cells to silicone sheets were estimated by using flexible microneedles (white arrowheads in Fig. 1c, d) to calibrate sheets produced in the same way. Needle stiffness was measured by hanging weights fabricated from small glass beads. To apply force to sheets in a reversible manner without causing damage, we fixed cells to sheets (1% glutaraldehyde for 10 min) and pushed on the fixed cells with needles (Fig. 1c). The applied force produced wrinkles that were completely reversible (Fig. 1c, d), and most disappeared within a fraction of a second of the stress being removed. Wrinkle 'stiffness', calculated by dividing applied force by wrinkle length, was approximately linear (Fig. 1b, inset). We have not expressed force in terms of stress, as this requires estimates of the area through which force is transmitted; this type of study will be reported separately using IRM[29]. Compliance was increased by short-wave ultraviolet irradiation (6 W at 15–20 mm above the sheet, $\lambda = 254$ nm; 300 μW cm^{-2} at 15 cm from the surface (manufacturer's specification), model UVGL-58, UVP Inc.). Ultraviolet illumination caused wrinkle stiffness to fall exponentially (Fig. 1b). The stiffness of sheets was usually between 10 and 50 nN μm^{-1}, although much more

14. Rappaport, R. *Int. Rev. Cytol.* **105,** 245–281 (1986).
15. Harris, A. K. in *Biomechanics of Active Movement and Division of Cells* (ed. Akkas, N.) NATO ASI Series Vol. H84, 37–66 (Springer, Berlin, 1994).
16. White, J. G. & Borisy, G. G. *J. Theor. Biol.* **101,** 289–316 (1983).
17. Rappaport, R. & Rappaport, B. N. *J. Exp. Zool.* **240,** 55–63 (1986).
18. De Lozanne, A. & Spudich, J. A. *Science* **236,** 1086–1091 (1987).
19. Harris, A. K., Wild, P. & Stopak, D. *Science* **208,** 177–179 (1980).
20. Rappaport, R. *Nature* **156,** 1241–1243 (1967).
21. Hiramoto, Y. in *Cell Motility: Molecules and Organization* (eds Hatano, S., Ishikawa, H. & Sato, H.) 653–663 (Univ. Tokyo Press, 1979).
22. Fishkind, D. J. & Wang, Y. L. *J. Cell Biol.* **123,** 837–848 (1993).
23. Fukui, Y. & Inoué, S. *Cell Motil. Cytoskeleton* **18,** 41–54 (1991).
24. Bray, D. & White, J. G. *Science* **239,** 883–888 (1988).
25. Shu, H. B., Li, Z., Palacios, M. L., Li, Q. & Joshi, H. *J. Cell Sci.* **108,** 2955–2962 (1995).
26. Harris, A. K. *Methods Enzymol.* **163,** 623–642 (1988).
27. Harris, A. K. *J. Biomech. Eng.* **106,** 19–24 (1984).
28. Oliver, T., Dembo, M. & Jacobson, K. *Cell Motil. Cytoskeleton* **331,** 225–240 (1995).
29. Burton, K. & Taylor, D. L. *Mol. Biol. Cell* **4,** 114a (1993).
30. Peterson, M. A. *Biophys. J.* **71,** 657–669 (1996).
31. Dembo, M., Oliver, T., Ishihara, A. & Jacobson, K. *Biophys. J.* **70,** 2008–2022 (1996).

Acknowledgements. We thank F. Lanni for advice; R. DeBiasio, C. Ettensohn, R. Fluck, K. A. Giuliano, D. Hackney, and F. Lanni for comments on a draft of the manuscript; D. Pane for programming; and C. Bartosh for cell culture. This work was supported by the NSF, NIH and AHA, PA affiliate (K.B.).

Correspondence and requests for materials should be addressed to K.B. (e-mail: burton@a.cfr.cmu.edu).

HOX11 interacts with protein phosphatases PP2A and PP1 and disrupts a G2/M cell-cycle checkpoint

Takumi Kawabe*, Anthony J. Muslin† & Stanley J. Korsmeyer*

* *Howard Hughes Medical Institute, Department of Medicine and Pathology, and* † *Cardiology Division, Jewish Hospital of St Louis, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri 63110, USA*

[CANCER RESEARCH 59, 5887–5891, December 1, 1999]

Advances in Brief

Sensitization of Cancer Cells to DNA Damage-induced Cell Death by Specific Cell Cycle G_2 Checkpoint Abrogation[1]

Masashi Suganuma,[2] Takumi Kawabe,[2] Haruna Hori, Takahiko Funabiki, and Takashi Okamoto[3]

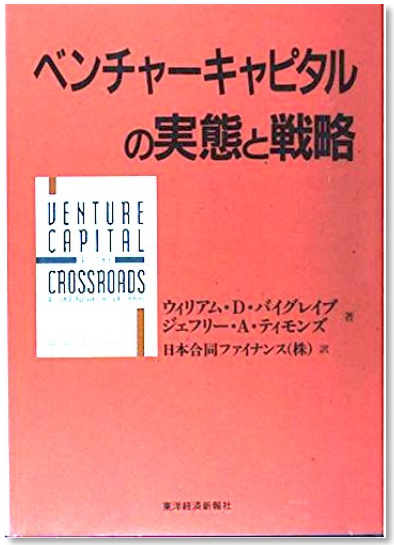
Department of Molecular Genetics, Nagoya City University School of Medicine, Nagoya 467-8601 [M. S., T. K., H. H., T. O.], and Department of Surgery, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake 470-1101 [M. S., T. F.], Japan

キャンバスへの投資に至る経緯

CanBas
Cancer therapy by Basic research

加登住眞

- 文学部ジャーナリズム専攻からの就職活動に失敗
- 偶然みつけた草創期ベンチャーキャピタル会社・ジャフコに就職
  - ✓ 中堅企業投資と上場準備支援で実績
- ジャフコで米国VCに関する研究書翻訳プロジェクトに参画
  - ✓ 『ベンチャーキャピタルの実態と戦略』
  - ✓ 現地調査などを通じて日本のベンチャーキャピタリストあるべき姿や行動と資本政策のありかたを確信
- 転職、倒産、起業を経てVC業界へ
  - ✓ バイオ・ライフサイエンス領域に特化した日本最初のVCファンドのひとつ「ライフサイエンス投資事業組合」の設立に参画、ファンド管理責任者に
- 国内投資の案件創出にも携わることとなり、自らの仮説に沿った資本政策で投資支援するスタートアップを探索していた



2000年～2005年

ベンチャーキャピタルからの調達資金による研究開発

CanBas
Cancer therapy by Basic research

2000年初回ファイナンス

CanBas
Cancer therapy by Basic research

事業計画

- 早期導出を継続する前提
  - ✓ 名古屋市大との共同研究でTAT-S216（CBP501のプロトタイプ）の最適化を実施後製薬会社へ早期導出
  - ✓ その後も、細胞周期に着目した独自の手法で継続的に新薬候補をラボレスで創出、導出
  - ✓ 河邊は創業科学者として参画しつつ、大学に残りキャンバスの共同研究相手方となる計画
- 当初の資金需要計画：上場まで最大10億円程度

VC側の事業計画評価と投資提案

- 多数のネガティブ要因と解決策の提示
  - ✓ 導出の前提となる知的財産権 → 米国特許弁護士事務所が特許を書く気になることを投資の条件に
  - ✓ 共同研究の建付けが完了していない → 最適化作業の長期化リスクも視野に
- 初回投資 1.8億円
  - 💰事業計画の初年度費用予算で1年強に相当
    「とりあえずこれで1年間、目一杯やってみてください。続きはその成果を見てから」

2000年初回ファイナンス

CanBas
Cancer therapy by Basic research

創業メンバーの反応

- 河邊の考え：少なくとも1年間、癌を治すためだけに専念出来る。これまでの研究環境の悪さや、ある日突然、がんで余命1年以下と宣告される人が大勢いることを考えれば…
  人生をかけるだけの価値があると思った。
- 結果、エンジェル投資家らと相談の上、投資提案を受諾

VC側の対応

- ハンズオン社外取締役（加登住）派遣
  - ✓ 経営意思決定の監視、初期的な管理体制の構築
  - ✓ 暫定CFOとして、次回以降のファイナンス候補となる他社VCに対する働きかけを開始

調達資金で実現した進捗

- 名古屋市立大との共同研究が実現できず、ウェットラボの見つかった沼津へ移転
  - ✓ 河邊は名古屋市立大を離れキャンバスに合流、取締役就任（のち代表取締役社長就任）
- 米国での特許リライトと出願を実施、基礎研究も進捗

2001年以後のファイナンスと実現したマイルストーン

CanBas
Cancer therapy by Basic research

2001年ファイナンス 資金調達額 7億円

- 調達資金で実現した進捗
  - 科学顧問会議（SAB）組成
  - プロトタイプTAT-S216からCBP501最適化完了

2003年ファイナンス 資金調達額 11億円

- 調達資金で実現した進捗
  - CBP501前臨床試験完了、米国臨床第1相試験へIND申請
  - 後続パイプラインCBS2401創出

2005年ファイナンス 資金調達額 25.1億円

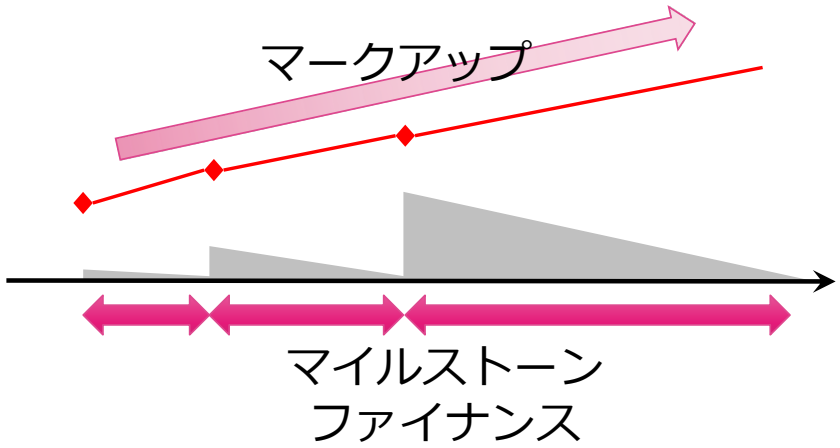
- 調達資金で実現した進捗
  - CBP501米国臨床第1相試験開始
  - 後続パイプラインCBS9106創出
  - 東京証券取引所「上場ガイドライン」に沿った上場準備進捗・CFO採用

当時として超大型のファイナンスを継続実現できた鍵

CanBas
Cancer therapy by Basic research

マイルストーンを意識した研究開発の実行と実現

- エクイティ継続調達のポイント：
  企業価値の上がるマイルストーンの事前明示と
  その達成によるマークアップ（株価上昇）
- 経営陣のアントレプレナーシップの表れる強気の
  マイルストーン設定
- もちろん、大前提である研究開発の順調な進捗



投資家（潜在的投資家を含む）とのコミュニケーション

- 半期事業進捗説明会 2002年から
  - ✓ 基礎研究段階で6ヶ月ごとに進捗説明会を実施するプレッシャー
- 十分なリスク説明

2007年～2009年

製薬企業提携による研究開発と株式上場

CanBas
Cancer therapy by Basic research

製薬企業との提携と上場

CanBas
Cancer therapy by Basic research

2007年3月 武田薬品工業とCBP501共同事業化契約締結

- 主な契約条件
  - アップフロント（第三者割当増資引受）222百万円
  - キャンバス30%・武田薬品70%のリスクシェア・プロフィットシェアによる開発
- 臨床開発計画
  - シスプラチンとの併用による臨床第1相試験（2006年10月開始、提携時点で既に開始済み）
  - ペメトレキセドを加えた3剤併用による2本の臨床第2相試験
    - 悪性胸膜中皮腫・非小細胞肺がん

2009年9月 東京証券取引所マザーズ市場（当時）に上場

- 提携の獲得とその後の順調な開発進捗も評価された
- IPO時の株価
  - 公開価格 2,100円 新規調達額 15.4億円 公開価格ベース時価総額 105億円
  - ✓ 初値 3,730円 初値ベース時価総額 186億円

2010年～2016年

提携解消・臨床試験フェイル
作用機序再検討と低調な資金調達

CanBas
Cancer therapy by Basic research

提携解消と臨床試験フェイル

CanBas
Cancer therapy by Basic research

2010年6月 武田薬品工業とのCBP501共同事業化契約解消

- 解消要因：先方の経営方針変更
  - ✓ がん領域における開発パイプライン各プロジェクトの開発戦略・優先順位等の見直し
  - ✓ その結果、CBP501開発方針について両社間で大きな相違が発生
  - ✓ CBP501に関する有効性・安全性に関して開発継続を妨げるような事象なし
- 提携解消に伴う金銭補償（違約金）7.5億円
  - ✓ これを元に開発を継続し、新たな提携を模索する旨を公表

2012年～13年 CBP501臨床第2相試験（悪性胸膜中皮腫・非小細胞肺がん）結果

- 2012年6月 悪性胸膜中皮腫で主要評価項目達成
- 2013年4月 非小細胞肺がんで主要評価項目達成せず
  - ✓ 主要評価項目（無増悪生存期間）に統計的有意差なし
  - ✓ 副次的評価項目（全生存期間）では顕著な効果が示唆された

臨床試験フェイルからの事業継続

CanBas
Cancer therapy by Basic research

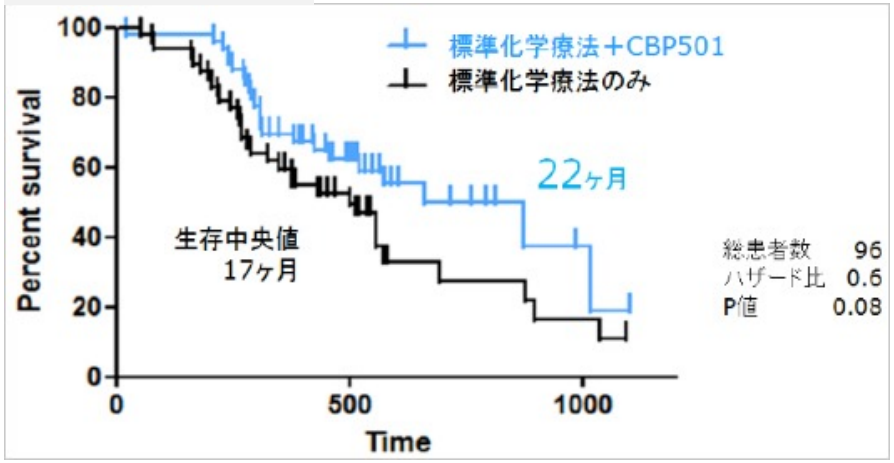
基礎研究

- CBP501作用メカニズムの再検討
  - ✓ がん免疫に広く作用している可能性の確認へ

事業開発

- 提携再獲得を目指す活動は成果につながらず
  - ✓ 提携解消と非小細胞肺がん臨床試験フェイル
  - ✓ 「分子標的薬」でない作用機序への無関心

白血球正常値サブグループ



資金調達

- 基礎研究と事業継続、小規模な臨床第1b相試験実施に必要な最低限の資金を市場から調達
  - 💰 2012～13年 新株予約権 3.0億円
  - 💰 2013～15年 転換社債 1.0億円・新株予約権 8.4億円
  - 💰 2015～17年 新株予約権 7.5億円
  - ✓ CBS9106導出などのニュースはあったが、決して有利とは言えない条件での調達の連続

2016年～2021年

抗がん剤開発パラダイムシフトと開発再開、資金調達の難航

CanBas
Cancer therapy by Basic research

ICI登場によるパラダイムシフトとCBP501

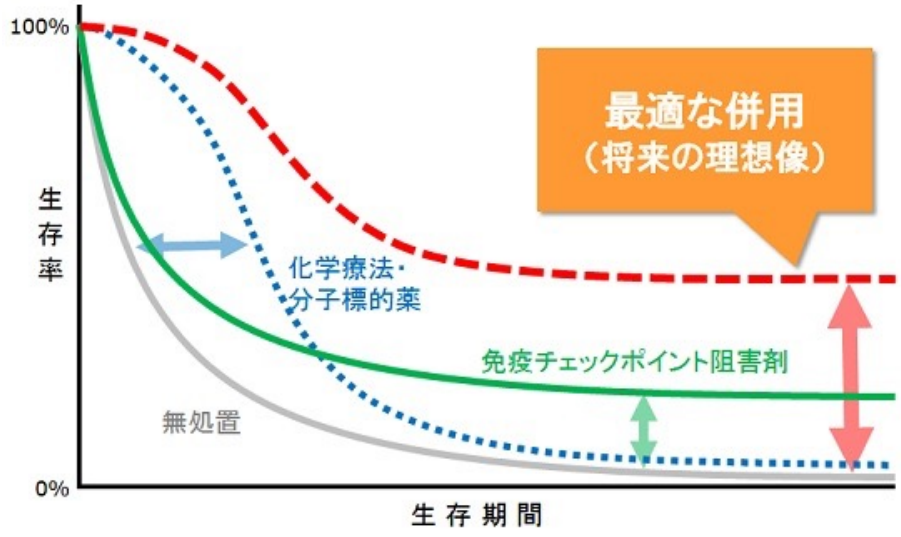
CanBas
Cancer therapy by Basic research

免疫チェックポイント阻害抗体（ICI）の登場

- 一部の患者様の余命延長に劇的な効果
  - ✓ 抗がん剤の開発目標は「延命」から実質的「治癒」へ
- 残念ながら効果のないがんも多い
  - ✓ その領域で効果を示せれば

CBP501作用メカニズム再検討結果との融合

- ✓ カルモジュリン調節を介して広くがん免疫に作用することを実験データで確認
- ✓ シスプラチンがもたらす免疫原性細胞死を増やし免疫コールドを免疫ホットに
- CBP501・シスプラチンとICIの併用に大きな可能性が見えた！

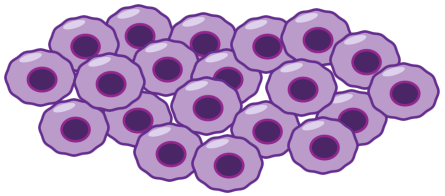


2015年8月 「株式会社キャンバス2015年6月期決算説明会資料」

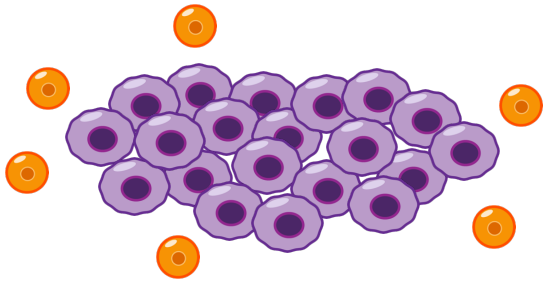
免疫系抗がん剤の効きにくい「免疫コールド」ながん

CanBas
Cancer therapy by Basic research

攻撃するための
T細胞がいない
免疫砂漠

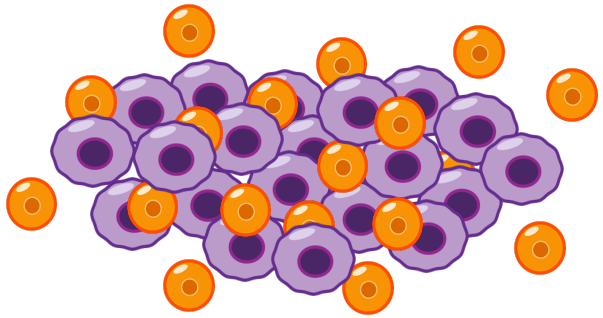


T細胞ががん組織に
入り込めていない
免疫排除



免疫コールドながんを
免疫ホットながんに
変えることが必要

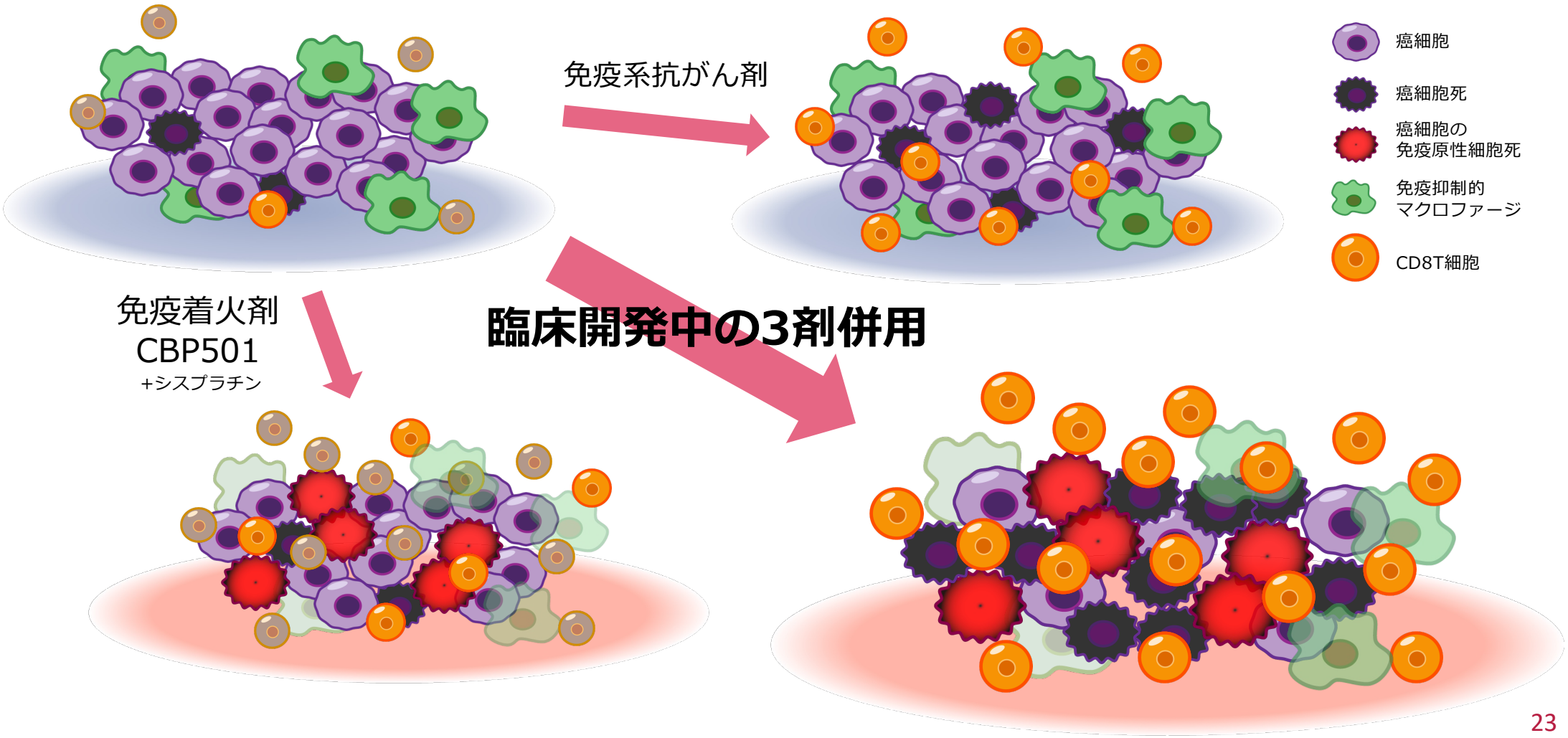
T細胞が十分いて
がんを攻撃できる
免疫ホット



癌細胞　CD8T細胞

CBP501の3剤併用で免疫系抗がん剤を効きやすくする

CanBas
Cancer therapy by Basic research



臨床開発再開と資金調達難航、上場維持の危機と克服

CanBas
Cancer therapy by Basic research

開発の進行と資金調達

- 2017年4月 CBP501・シスプラチン・ニボルマブ3剤併用臨床第1相試験開始
  - 2018～19年 転換社債 2.1億円・新株予約権 4.7億円
    - 臨床第1相試験の進捗がさほど株価に反映されず、当初の目論見を下回る調達にとどまる
  - 2019～20年 転換社債・新株予約権 合計9.2億円（うち7.5億円はのちに消却）
    - 臨床第1相拡大相試験終了・第2相試験準備までの資金調達を目論んだが大きく未達
- 2020年9月 第1相試験拡大相の一部を打ち切り終了
  - 2020年11月 既発行の転換社債7.5億円を借り換えると同時に新株予約権を大量発行
    - 調達目論見額約20億円、最大希薄化率99%の「乾坤一擲」ファイナンス
- 2021年12月 膵臓がん3次治療を対象とする3剤併用臨床第2相試験開始
  - 株価の低位推移で行使が進まず、1年後の運営資金も目処の立ちづらい状況に
    - 2022年3月 上場来最安値 162円 時価総額上場来最低 16.3億円 ※東証グロース上場廃止基準時価総額 40億円
  - 2022年6月 第2相試験途中経過の公表をきっかけに市場の評価急上昇

2022年～

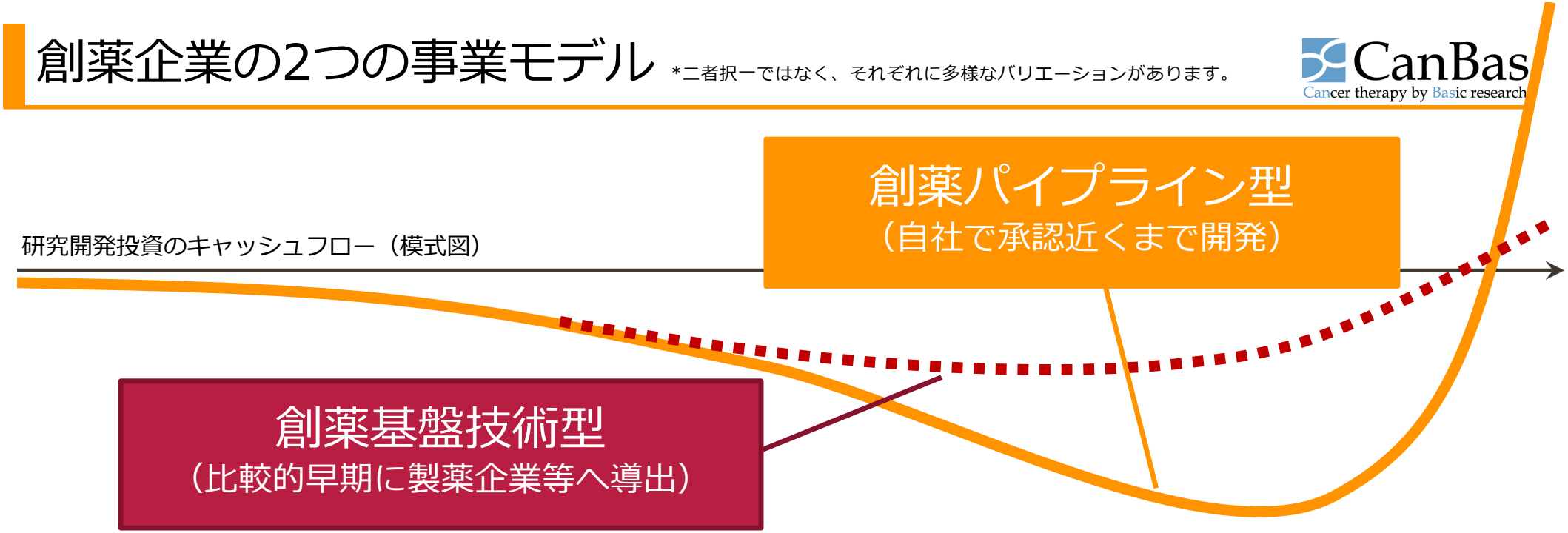
CBP501「創薬パイプライン型」を明確に標榜

CanBas
Cancer therapy by Basic research

創薬企業の2つの事業モデル

*二者択一ではなく、それぞれに多様なバリエーションがあります。

CanBas
Cancer therapy by Basic research



ポジティブ面

- 後期開発リスク（資金調達含む）を導出先に転嫁
- 一時金・マイルストーンで早めの収益が実現

ネガティブ面

- 開発進行の主導権が導出先へ移行
- 利益分配への発言機会小＝獲得機会・比率の毀損

ポジティブ面

- 化合物を最も知る自社が開発の主導権を掌握
- 利益分配への発言機会大＝リターンの最大化

ネガティブ面

- 後期開発に伴うリスク（資金調達含む）の保有
- 一時金など収益実現までの期間が長期化

創薬パイプライン型志向の背景

CanBas
Cancer therapy by Basic research

- SABチェアマン Daniel D. Von Hoff MD, FACP の言葉

  抗がん剤開発は山あり谷ありだから、
  始めた人が手を離すとそこで終わるんだ

  （2001年、当社SABチェアマン就任承諾時に）

- 提携依存のリスクを身をもって経験
  - 提携市場のあやうさ
  - 製薬企業の「プロの目利き」・・・？
  - 意思決定・コントロールの喪失、提携解消の恐怖
- （そもそも）創薬企業の本来のかたちは創薬パイプライン型
  - **大手もやることであれば、わざわざ創薬企業が手掛ける必要はない**
  - リスク分散は多数のプロジェクトを並走している大手製薬企業がやれば良く、
    創薬企業は尖ったリスクを負いリターンを最大化するのが投資家のリスクテイクへの使命

現在

CBP501の現在地
臨床第2相試験データ

CanBas
Cancer therapy by Basic research

CBP501臨床第2相試験データ学会発表

CanBas
Cancer therapy by Basic research

欧州臨床腫瘍学会（ESMO）年次総会ポスタープレゼンテーション

MADRID 2023 ESMO congress

FPN# 1625P

Multicenter, randomized, parallel group, phase 2 study to establish the efficacy and safety of CBP501, cisplatin, and nivolumab for ≥3rd line treatment of patients with exocrine pancreatic cancer and WBC <10,000/mm³

T. Enzler[1], A. Nguyen[2], J. Misleh[3], V.J. Cline[4], M. Johns[5], N. Shumway[6], A. S. Paulson[7], R. Siegel[8], T. Larson[9], W. Messersmith[10], D. Richards[11], J. Chaves[12], E. Pierce[13], M. Zalupski[14], V. Sahai[15], D. Orr[16], T. Kawabe[17], S.A. Ruste[18], A. Haun[19]

[1]Medicine Department, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA;[2]Medicine Department, Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Henderson, NV, USA;[3]Medical Oncology, Medical Oncology Hematology Consultants PA, Newark, Detroit, MI, USA;[4]Oncology, Texas Oncology Austin, Austin, TX, USA;[5]Medical Oncology, Oncology Hematology Care Inc., Cincinnati, OH, USA;[6]Oncology, Texas Oncology San Antonio, San Antonio, TX, USA;[7]Medical Oncology Department, Texas Oncology - Baylor Sammons Cancer Center, Dallas, TX, USA;[8]Oncology, Illinois Cancer Specialists, Arlington Heights, IL, USA;[9]Oncology, Minnesota Oncology, Minneapolis, MN, USA;[10]Oncology, University of Colorado Cancer Center Anschutz Cancer Pavilion, Aurora, CO, USA;[11]Oncology, Texas Oncology-Tyler, Tyler, TX, USA;[12]Oncology, Northwest Medical Specialties, Tacoma, WA, USA;[13]Oncology, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, LA, USA;[14]Oncology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA;[15]Oncology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA;[16]Oncology, Mary Crowley Cancer Research Center, Dallas, TX, USA;[17]Oncology, CanBas Co., Ltd., Numazu City, Shizuoka Pref., Japan;[18]Medical Affairs, Veristat LLC, Southborough, MA, USA;[19]Global Medical Affairs, Veristat LLC, Southborough, MA, USA.

CanBas
Cancer therapy by Basic research

INTRODUCTION

Metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is an aggressive disease without third line standard-of-care treatment option and a low survival rate[1]. CBP501 is a synthetic, cell-permeable dodecapeptide (12-amino acid) G2 checkpoint abrogator and calmodulin-modulating peptide that increases platinum influx into tumor cells inducing tumor immunogenic cell death, suppresses M2 macrophages, reduces cancer stem cell populations and tumor cell migration and enhances anti-tumor activity with anti-programmed cell death-1 (anti-PD-1).

OBJECTIVES

This multicenter, randomized, parallel group, phase 2 study was conducted to assess the efficacy and safety of CBP501, cisplatin, and nivolumab for ≥3rd line treatment in patients with exocrine pancreatic cancer and white blood cell count (WBC) <10,000/mm³ (NCT: 04953962).

METHODS

Patients with metastatic PDAC, who received 2 or more lines of systemic therapy, with WBC <10,000/mm³ were stratified by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status (0 vs 1) and liver metastasis (present vs absent) and randomized 1:1:1:1 to one of the following 4 arms:

1 - CBP501 25 mg/m² + cisplatin 60 mg/m² + nivolumab 240 mg
2 - CBP501 16 mg/m² + cisplatin 60 mg/m² + nivolumab 240 mg
3 - CBP501 25 mg/m² + cisplatin 60 mg/m²
4 - cisplatin 60 mg/m² + nivolumab 240 mg

Therapy was administered every 3 weeks. Patients received up to 4 cycles of combination therapy, then, for patients without disease progression, up to 6 cycles of single-agent nivolumab every 21 days (nivolumab arms only). The primary endpoint was 3-month progression-free survival rate (3M PFSR) in the Intent-To-Treat (ITT) population. Secondary endpoints were safety, progression-free survival (PFS), confirmed and timepoint objective response rate (cORR/ORR) by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, duration of response (DOR), disease control rate (DCR) and overall survival (OS).

A Fleming 2-stage design was used. In stage one, if ≤1 patient was progression-free at 3 months, the treatment group was stopped for futility. If ≥4 patients were progression-free at 3 months, the treatment group was stopped, and the null hypothesis rejected. Otherwise, 14 additional patients were to be accrued to the study arm in the second stage.

RESULTS- PATIENT CHARACTERISTICS

Between 09 December 2021 and 03 August 2022, a total of 36 patients enrolled at 14 sites in the US; nine patients were randomized to each of the 4 treatment arms. Overall, the median age was 69.0 years (range 41-81 years); the majority were male (19 patients, 52.8%), white (32 patients, 88.9%) and had baseline ECOG status of 1 (23 patients, 63.9%). Most patients had liver metastases (24 patients, 66.7%) and received a median of 3 prior lines of systemic therapy. No significant differences in demographics and baseline characteristics were observed across treatment arms.

RESULTS- EFFICACY: PRIMARY ENDPOINT (3M PFSR)

Arms 1 and 2 met the primary efficacy objective, achieving the end-point threshold pre-defined for the study (35%). On 28 October 2022, the safety monitoring committee recommended not to proceed to the second stage for all treatment arms due to the favorable outcomes in the experimental arms.

Parameter	Arm 1 (N=9)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=9)	Arm 4 (N=9)	Overall (N=36)
3M PFSR, n (%)	**4 (44.4)**	**4 (44.4)**	**1 (11.1)**	**3 (33.3)**	**12 (33.3)**
(Lower 90% CI)	(21.04)	(21.04)	(1.16)	(12.95)	(22.85)

3M PFSR – 3-month progression-free survival rate, PFS time greater than 81 days after randomization, considering the planned tumor assessment schedule and visit window allowed; CI – confidence interval

RESULTS- EFFICACY: SECONDARY ENDPOINTS

Progression-Free Survival

Parameter	Arm 1 (N=9)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=9)	Arm 4 (N=9)	Overall (N=36)
Events, n (%)	7 (77.8)	9 (100)	6 (66.7)	8 (88.9)	30 (83.3)
Patients who had progressive disease	6 (66.7)	9 (100)	5 (55.6)	8 (88.9)	28 (77.8)
Patients who died	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	2 (5.6)
Censored observations, n (%)	2 (22.2)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	6 (16.7)
Median PFS, months (95% CI)	**2.8** (1.35-5.86)	**2.1** (1.35-3.03)	**1.6** (1.38-NA)	**1.5** (1.18-4.47)	**1.7** (1.48-2.80)
6-Month PFS, % (95% CI)	**15.6** (0.79-49.09)	**11.1** (0.61-38.77)	**0** (NA-NA)	**12.5** (0.66-42.27)	**10.4** (2.67-24.38)

CI – confidence interval; NA – not available; PFS – progression-free survival,
Note: a patient was censored at date of randomization if death was observed without any post-baseline tumor assessments performed.

Objective Response Rate

Parameter	Arm 1 (N=9)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=9)	Arm 4 (N=9)	Overall (N=36)
Best Overall Response, n (%)					
n	9	9	9	9	36
Complete Response (CR)	0	0	0	0	0
Partial Response (PR)	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.6)**
Stable Disease	1 (11.1)	1 (11.1)	0	3 (33.3)	5 (13.9)
Progressive Disease	4 (44.4)	8 (88.9)	5 (55.6)	5 (55.6)	22 (61.1)
Not Evaluable	2 (22.2)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	7 (19.4)
Confirmed ORR, n (%) (95% CI)	**2 (22.2)** (2.81-60.01)	**0 (0.0)** (0.00-33.63)	**0 (0.0)** (0.00-33.63)	**0 (0.0)** (0.00-33.63)	**2 (5.6)** (0.68-18.66)

CI – confidence interval; ORR – objective response rate, includes randomized patients without measurable disease at baseline and at least 1 post-baseline tumor assessment; best overall response was considered not evaluable if no post-baseline tumor assessment was performed.

Disease Control Rate

Parameter	Arm 1 (N=9)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=9)	Arm 4 (N=9)	Overall (N=36)
DCR, n (%) (95% CI)	**3 (33.3)** (7.49-70.07)	**1 (11.1)** (0.28-48.25)	**0 (0.0)** (0.00-33.63)	**3 (33.3)** (7.49-70.07)	**7 (19.4)** (8.19-36.02)

CI – confidence interval; DCR – disease control rate

Duration of Response

Parameter	Arm 1 (N=9)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=9)	Arm 4 (N=9)	Overall (N=36)
Median DOR*, days 95% CI	**124.5** (107.0-NA)	**NA** (NA-NA)	**NA** (NA-NA)	**NA** (NA-NA)	**124.5** (107.0-NA)

* Complete response and partial response only (n=2)
CI – confidence interval; DOR – duration of response; NA – not applicable

Overall Survival

Parameter	Arm 1 (N=9)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=9)	Arm 4 (N=9)	Overall (N=36)
OS					
Events, n (%)	6 (66.7)	8 (88.9)	9 (100)	7 (77.8)	30 (83.3)
Censored Observations, n (%)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	2 (22.2)	6 (16.7)
Median OS, months (95%, CI)	**6.3** (0.79-NA)	**5.3** (2.89-10.36)	**3.7** (0.86-5.39)	**4.9** (1.09-NA)	**4.7** (2.96-5.66)

CI – confidence interval; NA – not available; OS – overall survival

RESULTS- SAFETY

Safety was evaluable in 33 patients. Most treatment-emergent adverse events (TEAEs) were grade 1-2 (20 patients, 60.6%). TEAEs leading to dose interruption were due to infusion-related reactions (IRR) related to CBP501 (17 patients, 51.5%). TEAEs that led to treatment discontinuation occurred in 1 patient (3.0%), with disease progression as the primary reason for treatment discontinuation.

Parameter, n (%)	Arm 1 (N=8)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=8)	Arm 4 (N=8)	Overall (N=33)
TEAE	7 (87.5)	9 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (97.0)
Treatment-related	7 (87.5)	9 (100)	8 (100)	5 (62.5)	29 (87.9)
CBP501-related	7 (87.5)	8 (88.9)	7 (87.5)	-	22 (66.7)
TEAE Grade ≥3	5 (62.5)	4 (44.4)	3 (37.5)	0	12 (36.4)
Treatment-related	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	4 (12.1)
CBP501-related	1 (12.5)	0	2 (25.0)	-	3 (9.1)†
Serious TEAE	3 (37.5)	2 (22.2)	2 (25.0)	0	7 (21.2)
TEAE leading to dose reduction of any study drug	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	3 (9.1)
Treatment-related	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	3 (9.1)
CBP501-related	1 (12.5)	0	1 (12.5)	-	2 (6.1)ᶠ
TEAE leading to study discontinuation	0	0	1 (12.5)*	0	1 (3.0)
TEAE leading to death	0	0	1 (12.5)§	0	1 (3.0)

† anemia, acute kidney injury, hypertension ᶠ decreased creatinine clearance and anemia * CBP501-related Grade 2 IRR
§ pancreatic carcinoma (death was not related to treatment)

Most Common TEAEs (≥20% of Patients Overall), n (%)	Arm 1 (N=8)	Arm 2 (N=9)	Arm 3 (N=8)	Arm 4 (N=8)	Overall (N=33)
Infusion-related reaction	7 (87.5)	6 (66.7)	7 (87.5)	0	20 (60.6)
Fatigue	3 (37.5)	6 (66.7)	3 (37.5)	4 (50.0)	16 (48.5)
Constipation	1 (12.5)	4 (44.4)	4 (50.0)	2 (25.0)	11 (33.3)
Nausea	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (12.5)	3 (37.5)	10 (30.3)
Decreased appetite	2 (25.0)	5 (55.6)	1 (12.5)	1 (12.5)	9 (27.3)
Abdominal pain	2 (25.0)	2 (22.2)	3 (37.5)	0	7 (21.2)
Weight decreased	2 (25.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (21.2)

The most common CBP501-related TEAE was IRR (19 patients, 57.6%) among those who received CBP501; no grade 3 IRRs occurred. Only 1 SAE (acute kidney injury) was probably related to CBP501 (definitely related to cisplatin [Arm 3]). One TEAE (pancreatic carcinoma) led to death but was not related to treatment.

CONCLUSIONS

CBP501 with cisplatin and nivolumab yielded durable responses and clinically meaningful improvement in 3M PFSR, PFS and OS, with tolerable safety as third-line treatment for metastatic PDAC. This chemoimmunotherapy treatment combination warrants further investigation.

REFERENCES

Orth M, Metzger P, Gerum S et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: biological hallmarks, current status, and future perspectives of combined modality treatment approaches. Radiat Oncol. 2019 Aug 8;14(1):141. doi: 10.1186/s13014-019-1345-6. PMID: 31395068.

FUNDING: CanBas Co., Ltd.
DISCLOSURES: AstraZeneca, BioMed Valley Discoveries, Amgen, Taiho Oncology, NeoImmuneTech, Abbvie, Hoosier Cancer Research Network, Exelixis, CanBas, Arcus Biosciences, Agenus, Tvardi, ECOG-ACRIN.

CONTACT INFORMATION

Corresponding authors emails:
Dr. Thomas Enzler (tenzler@med.umich.edu);
Dr. Athena Ruste (athena.ruste@veristat.com)

MADRID SPAIN
20-24 OCTOBER 2023

CBP501臨床第2相試験データ

CanBas
Cancer therapy by Basic research

- 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）でポスター発表されたCBP501臨床第2相試験結果
  - 主要評価項目 3ヶ月無増悪生存率
    - ✓第1群（3剤併用・CBP501 25mg）第2群（3剤併用・CBP501 16mg）で達成
    - ✓良好な結果を受け、安全性モニタリング委員会はステージ2に進まないことを推奨
  - 副次的評価項目（無増悪生存・客観的奏効率・病勢コントロール率・奏効期間・全生存・安全性）
  - 結論

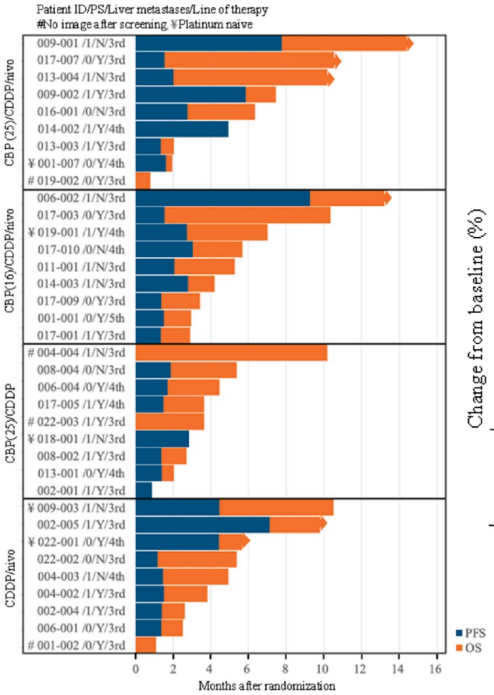
CBP501・シスプラチン・ニボルマブの併用療法は、転移性膵臓腺がんに対する3次治療として、**忍容性のある安全性**で、３ヶ月無増悪生存率、無増悪生存期間および全生存期間において、**持続的な奏効**と**臨床的に意義のある改善**をもたらした。
この化学免疫併用療法は、さらなる検討を進めるべきである。

CBP501臨床第2相試験データ論文発表

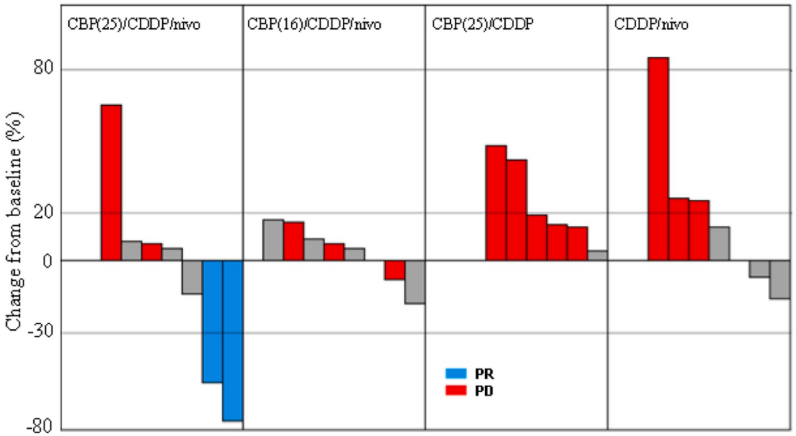
CanBas
Cancer therapy by Basic research

論文（European Journal of Cancer）で追加公表された図表

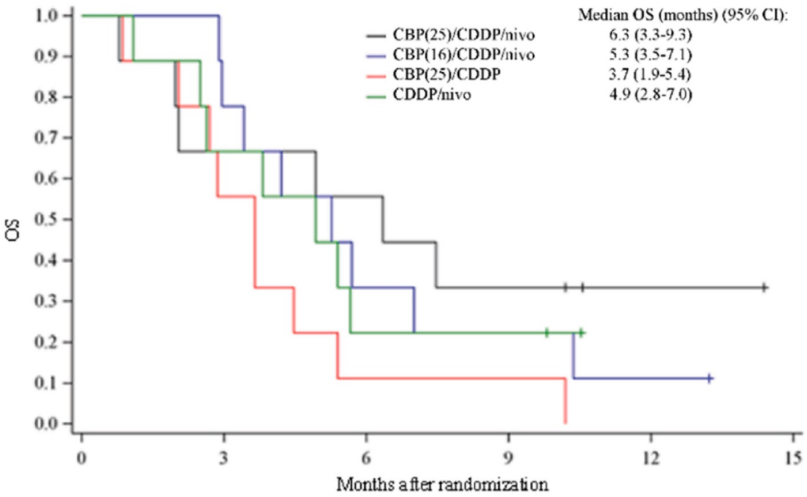
■ **個別症例のPFSとOSを示すスイマープロット図**



■ **腫瘍の増大/縮小を示すウォーターフォール図**



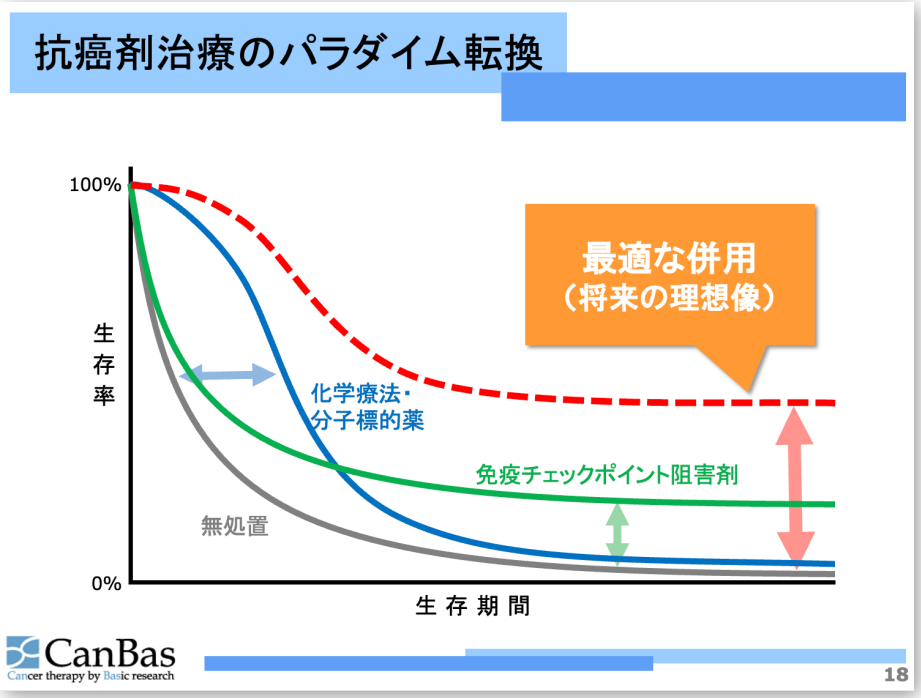
■ **各群のOSの状況を示す生存曲線**



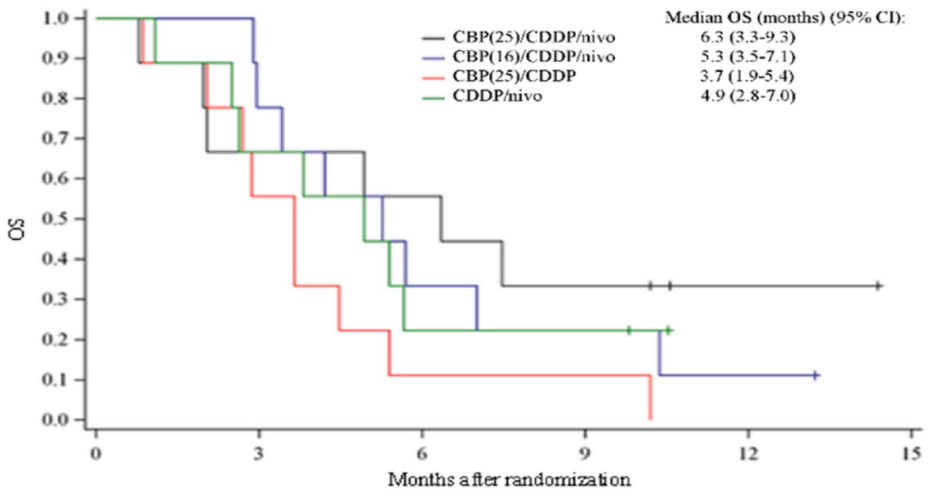
目指してきた「最適な併用」への前進

CanBas
Cancer therapy by Basic research

- 過去の当社プレゼンテーション資料で目指したデータに近づいた



2015年8月 「株式会社キャンバス2015年6月期決算説明会資料」



将来展望

CBP501欧州臨床第3相試験へ
大型資金調達の難航と克服

CanBas
Cancer therapy by Basic research

臨床第3相試験の自社完遂へ向けた活動と資金調達

CanBas
Cancer therapy by Basic research

- 2022年 米国規制当局へ臨床第3相試験開始申請
  - 順調に行けば2023年中盤の臨床第3相試験開始の見通しに
- 2023年6月 資金調達
  - 総額61億円目標
    - ✓ 第三者割当増資 7.3億円、新株予約権 （当初想定）54.2億円
- 米国規制当局との協議の長期化
  - 3剤併用レジメンの承認方針の議論に
    - ✓ 3剤それぞれの寄与証明の必要性 ←→ 効果の期待できない2剤投与群設定の倫理的側面
  - 資金調達への影響
    - ✓ 折衝の長期化を嫌気した投資家が少しずつ離脱、株価低落傾向に
- 米国の開始承認は臨床第2b相試験 → 欧州での臨床開発に活路
  - 一時的な株価下落に見舞われるも徐々に回復し、2023年6月ファイナンス概ね成功へ

（再掲）私たちが直面した研究開発・資金調達のハードル

CanBas
Cancer therapy by Basic research

研究開発のハードル

- 大学での基礎研究環境の確保
- 基礎研究・最適化・前臨床試験
- 臨床試験開始
  - ✓ 日本での始めにくさ（米国での始めやすさ）
- 製薬企業等との提携と解消
  - ✓ 新しい/わかりにくい作用機序への忌避感
  - ✓ 製薬企業の単なるポートフォリオ判断による提携解消が投資家判断に及ぼす過大な影響
- 臨床試験
  - ✓ 第2相試験（NSCLC）フェイル
    - サブグループ解析結果から作用機序再点検
  - ✓ 米国第3相試験開始承認不調、欧州へ

資金調達のハードル

- ベンチャーキャピタルからの資金調達
  - ✓ 未上場段階の企業価値（株価）の段階的上昇
  - ✓ 基礎研究段階の「成果」の伝え方
- 上場準備と上場（2009年）
  - ✓ 2008年リーマンショックによる市場打撃
  - ✓ 資本政策上の工夫・新しい試みへの逆風と克服
  - ✓ 「提携があること」への過大評価
- 上場後の資金調達
  - ✓ 「大手との提携がない」への先入観との対峙
  - ✓ 研究開発進捗を企業価値向上として伝える困難

現在：両者共通 過去最大のハードル

- 自社のリスクで後期臨床開発まで進める「創薬パイプライン型開発」への挑戦

さまざまな場面で感じた
日本と海外の違い

CanBas
Cancer therapy by Basic research

日本のCOLDな環境

CanBas
Cancer therapy by Basic research

2000～03年頃 「その作用機序で承認された薬剤はありますか」「ありません」

- 日本で多数受けた反応
  「じゃあどうなるかわかりませんね」「評価のしようがないなあ」
- 現SABチェアマンVan Hoff氏とのアポなし初回面談時の反応
  「論文を読んで興味を持っていた。おっ、プレゼンテーションをしてくれるのか」
- 米国規制当局への初回相談時の反応
  「これまでの薬は効果がなかったのだから、こういう新しいチャレンジこそ私たちがサポートする価値のある新薬開発だ」

2013～15年頃 日本での臨床試験開始を模索

- 悪性胸膜中皮腫で米国第2相試験成功、オーファン指定獲得の状態で日本での試験開始を模索
- 当局相談等での反応
  「CBP501単剤の第1相試験からやり直してください」「オーファンには該当しません」
  「グローバル大手がやめた（提携解消した）以上は難しいのではないか」

問題提起と提言

創薬研究アントレプレナーらが より大きく活躍できる環境づくり

CanBas
Cancer therapy by Basic research

私たちが阻害要因と感じた事項と改善提言

CanBas
Cancer therapy by Basic research

基礎研究

- 既存路線の延長や確立した権威の後ろ盾のないプロジェクトへの予算のつきづらさ
  - →**地位を確立していない大勢の科学者による提案・審査のしくみ**
  - →**開発の後期プロセスまで研究者が主体的に参加するアントレプレナーシップの促進**

臨床開発

- 新しいコンセプト・アプローチによる新薬臨床開発のやりにくさ
  - →**大企業内分業・職人的な育成 → ガイドラインに沿って自ら開発できる創薬チームの育成**
  - →**過去に誰もやっていない開発を奨励し、伴走し、導き、後押しする**

資金調達

- 「大手製薬企業と提携していない＝魅力がない」という固定観念との闘い
  - →**創薬ベンチャー企業の存在意義の再確認 ～「大手の手掛けないイノベーション」**
  - →**不確実性（リスク）とそれを負うからこそ得られる価値を投資家や市場へ正しく発信**

私たちが阻害要因と感じた事項と改善提言

CanBas
Cancer therapy by Basic research

基礎研究

- 既存路線の延長や確立した権威の後ろ盾のないプロジェクトへの予算のつきづらさ
  - →**地位を確立していない大勢の科学者による提案・審査のしくみ**
  - →**開発の後期プ**[illegible]**ンプレナーシップの促進**

臨床開発

- 新しいコンセプ[illegible]
  - →**大企業内分業**[illegible]**できる創薬チームの育成**
  - →**過去に誰もや**[illegible]**する**

資金調達

- 「大手製薬企業と[illegible]念との闘い
  - →**創薬ベンチャー企業の存在意義の再確認 ～「大手の手掛けないイノベーション」**
  - →**不確実性（リスク）とそれを負うからこそ得られる価値を投資家や市場へ正しく発信**

創薬コールドな環境を
創薬ホットな環境に！

CanBas

Cancer therapy by Basic research