

シンバイオ製薬株式会社

(4582 GROWTH)

発行日 2024 年 1 月 29 日

BCV のプラットフォーム化が進展

2023 年 12 月米国血液学会 (ASH) にて有望な成果公表

シンバイオの次期主力品候補、抗ウイルス剤ブリンシドフォビル (以下 BCV) は、さまざまな疾患領域を対象とするプラットフォームとして、現在、開発が進展中である。このうち一番開発が先行しているのは、免疫不全状態のアデノウイルス (AdV) 感染症等を適応症とするもので、2023 年 12 月、米国血液学会 (ASH) にて、Ph2 に関する有望なトップラインデータが公表された。コホート3において、全例、比較的早期に血中ウイルス量が検出限界値以下に減少しており、また、用量依存的に抗ウイルス活性があることが確認された。また、安全性に関して、治療に関連した重篤な有害事象の発生例は無く、治療に関連した有害事象は全 27 例中 7 例あったがいずれも、一過性で、投与終了後は軽快している。現在、投与回数を半減させたコホート4の治療が進行中であるが、これまでの結果で、推奨用量もコホート3の用量で確定されたと考えられる。実際、2024 年 1 月、コホート 3 までのデータを基に、日本で AdV 感染症を対象とした BCV 注射剤の用途特許 (2043 年 8 月まで有効) が迅速承認された。今後、欧米等でも同一内容の特許を出願していく予定である。

BCV のプラットフォーム化が進展中

BCV が対象とする疾患領域は、免疫不全状態の AdV 感染症に限定されるものではない。次に有望視されるのは、免疫不全状態のサイトメガロウイルス (CMV) 感染症である。現在、既にこの分野ではマリバビルが承認されているが、耐性の出現が報告されており、耐性出現の可能性が低い BCV の開発が急務である。2024 年には、造血幹細胞移植後の感染症等を対象とした次の治験申請へ進むと見込まれる。また、EB ウイルス陽性を含むリンパ腫を対象とした BCV の有効性の解明も進展してきており、ここでは免疫チェックポイント阻害剤との併用が検討されている。加えて EB ウイルスが原因の一つと考えられる多発性硬化症を対象とした開発も 2024 年初頭には動物実験段階に入る予定である。このほか、CMV との関連が考えられる脳腫瘍でも動物モデルの種類を増やして非臨床試験を継続する予定であり、BCV はさまざまな疾患を対象としたプラットフォームとして注目を集めていく可能性が高い。

海外大手製薬会社とのパートナーリングの可能性も

トレアキシンの売上げがジェネリック浸透によって浸食されているシンバイオにとって、BCV の開発をすべて独力で行うことは至難である。腎移植後の BK ウイルス感染症の開発 (Ph2) は症例集積の遅延から一旦プロトコルの見直しになっているが、臓器移植の件数が多い欧米では注目されている分野であり、シンバイオでは 2024 年中にプロトコルを修正の予定で、欧米の製薬会社と共同開発として開発を再スタートさせる可能性を模索している。また、BCV はがん微小環境に作用し免疫環境を変える可能性があるため免疫チェックポイント阻害剤との併用が有効であると想定されるなか、免疫チェックポイント阻害剤を有する大手製薬会社とのパートナーリングの交渉が浮上する可能性も考えられる。多くの免疫チェックポイント阻害剤の特許切れが 2027~2028 年に迫るなか、免疫チェックポイント阻害剤を有すると大手製薬会社でも新しい用途を模索し、パートナーリングには積極的になってきていると考えられる。

フォローアップレポート改訂版

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会 社	概 要
所 在 地	東京都港区
代 表 者	吉田 文紀
設 立 年 月	2005 年 3 月
資 本 金	17,600 百万円
上 場 日	2011 年 10 月
U R L	www.symbiopharma.com
業 種	医薬品
従 業 員 数	118 人 (連結)
主要指標 2024/1/26 現在	
株 価	227
52 週高値終値	677
52 週安値終値	215
発行済株式数	42,278 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	9,597 百万円
会社予想配当	0.0 円
予想当期利益ベース EPS	-32.5 円
予 想 P E R	NM
実 績 B P S	186.3 円
実 績 P B R	1.22 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	売上高 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
2018/12 通期実績	3,835	11.4	-2,656	NA	-2,748	NA	-2,752	NA	-165.5	289	115	
2019/12 通期実績	2,837	-26.0	-4,301	NA	-4,376	NA	-4,376	NA	-189.0	275	150	
2020/12 通期実績	2,987	5.3	-4,506	NA	-4,615	NA	-4,090	NA	-124.1	653	243	
2021/12 通期実績	8,256	176.4	1,016	NA	1,001	NA	2,032	NA	53.0	2,423	387	
2022/12 通期実績	10,008	NM	1,963	NM	1,999	NM	1,179	NM	30.2	1,284	610	
2023/12 通期会社予想	5,603	-44.0	-680	NA	-549	NA	-1,291	NA	-32.5	677	225	

次期主力品候補：プリンシドフォビル（BCV）はさまざまな疾患を対象とするプラットフォーム

2023 年 12 月 ASH にて、有望な結果が発表された

1. プリンシドフォビル（SyB V-1901）の新展開

シンバイオの次期主力品候補、抗ウイルス剤プリンシドフォビル（以下 BCV）は、さまざまな疾患領域を対象とするプラットフォームとして、現在、開発が進展中である。シンバイオが開発の対象としている疾患は、第一に、移植後など免疫不全状態の感染症（アデノウイルス、サイトメガロウイルス、BK ウイルス）、第二にウイルス感染を原因とするがん領域（NK/T 細胞リンパ腫等、サイトメガロウイルス感染 GBM 等）、第三として、ウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域（EBウイルス関連疾患多発性硬化症、単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1）感染アルツハイマー型認知症）と広範にわたっている。このうち一番開発が先行していた、免疫不全状態、特に造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象とする BCV 注射剤の Ph2 に関する有望なトップラインデータが 2023 年 12 月、米国血液学会（ASH）にて公表された。

開発品	適応症	第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相	申請	承認
SyB V-1901 プリンシドフォビル 注射剤	造血幹細胞移植後を含む 免疫不全患者のアデノウイルス 感染症（小児・成人）		第Ⅱ相臨床試験実施中			
	腎移植後BKウイルス感染症		第Ⅱ相臨床試験実施中			
	造血幹細胞移植後 サイトメガロウイルス感染症	（第Ⅱb 相臨床試験実施準備中）				
	EBウイルス関連疾患 多発性硬化症	（非臨床試験進行中）				
	単純ヘルペスウイルス1型 アルツハイマー型認知症	（非臨床試験進行中）				
	サイトメガロウイルス感染 GBM	（非臨床試験進行中）				

（出所）シンバイオ製薬ホームページ

（参考 1）導入の経緯

BCV は、もともと、米国キメリックス社（Chimerix Inc.）が開発した高活性のマルチウイルス感染症薬であった。シンバイオがトレアキシン®に続く戦略品として、キメリックス社から、Orthopox を除くすべての疾患を対象とした BCV の独占的グローバルライセンス権利（開発・製造・販売）の取得を発表したのが 2019 年 10 月 1 日である。シンバイオは、それまで海外からライセンス導入して、日本市場中心に開発してきたが、この契約により、開発品をグローバルに導出できる立場へ変身することとなった。（なお、2022 年 9 月、キメリックス社は BCV に関するライセンスをエマージェント・バイオソリューションズ社（Emergent BioSolutions Inc.）に譲渡したが、シンバイオが獲得している権利には影響はない。）BCV の作用機序、対象市場規模の予想等については、弊社レポート 2023 年 7 月 14 日発行のベーシック・レポートを参照ください。

(参考2) ブリンシドフォビルの特徴

ブリンシドフォビル(BCV)は、他の抗ウイルス薬であるシドフォビル(cidofovir; 略称 CDV)やホスカルネット(Foscarnet; 略称 FOS)などと比較して、**高活性**のマルチウイルス感染症薬である。ブリンシドフォビル(BCV)に近い広域スペクトラムを有する薬剤は、シドフォビル(CDV)であるが、シドフォビルには腎毒性があり、扱いにくい。一方、ブリンシドフォビル(BCV)は、毒性が低く、高活性であるにもかかわらず安全性で優れている。

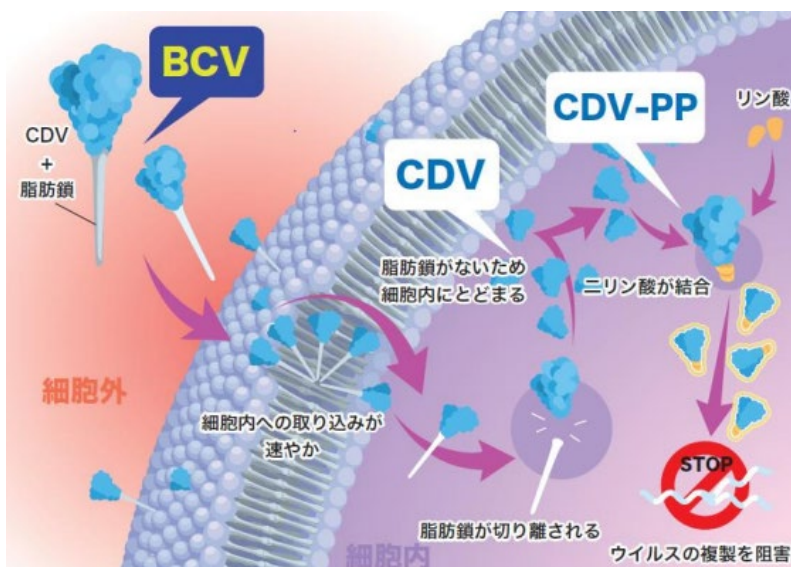
高活性/広域スペクトラムを示すブリンシドフォビル(BCV)



(出所)キメリックス社資料

(注)EC50(薬物や抗体などが最低値から最大反応 50%を示す濃度)は、数字が低いほど高い活性であることを示す。上図は EC50 が高低で色分けされており、緑色は活性が高く、赤色は活性が低い。最も左側にあるBCVは、様々なウイルスで緑色となっている＝広域スペクトラムを持つ。

(参考3)ブリンシドフォビルの作用機序図



(出所)シンバイオ製薬 IR 資料

最初のターゲットは、造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

2020 年 8 月に最初のターゲットとして造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を選定

2021 年 3 月に Ph2a の治験申請し、4 月には FDA から Fast Track 指定を受ける 8 月に FPI 達成

デザインは 4 群、各 6 例程度

2023 年 5 月、コホート3までの 24 例でヒト POC を確認

① 造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

一般に、造血幹細胞移植では、拒絶反応を抑制するために放射線照射や免疫抑制剤が用いられるが、そのためウイルス感染し易い状態になっている。従来、シドフォビル(CDV)やホスカルネット(FOS)など他の抗ウイルス剤が用いられてきたが、腎毒性という副作用の懸念があった。腎毒性の低い BCV は、シンバイオが目指す血液領域でのスペシャリティ・ファーマの実現を後押しする重要な品目の一つである。

開発の経緯を振り返ってみると、

(a)開発方針の決定

シンバイオは、2020 年 2 月に開催したサイエンティフィックアドバイザリーボードを経て、2020 年 8 月に最初の開発ターゲットとして、造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象とし、特に小児を対象とした試験を最優先とすることとした。また、既にキメリックス社のデータで安全性は確認されているため、用量設定の試験(Ph2)から始めることとした。(なお、小児対象の試験で POC が確立した時点で、成人対象の開発も開始される予定である。)

(b)治験計画

国際共同治験 Ph2a の治験申請は 2021 年 3 月 10 日であったが、4 月 26 日には、FDA から小児のアデノウイルス感染症を対象とした開発プログラムが FastTrack 指定を受けた。そして、最初の患者組み入れ FPI(First Patient In)を 2021 年 8 月 16 日に達成した。2022 年 1 月には英国の治験も申請済みである。

治験デザインは、投与量を段階的に増加させて安全性と忍容性をチェックする試験(Ph2a ATHENA 試験; 4 組 各組 6 例程度)を行うものある。対象患者は、AdV 血症の免疫不全患者(主に同種造血幹細胞移植の患者)の小児である。

コホート1 BCV 0.2mg/体重1kg 週 2 回投与 4 週間以上
コホート2 BCV 0.3mg/体重1kg 週 2 回投与 4 週間以上
コホート3 BCV 0.4mg/体重1kg 週 2 回投与 4 週間以上
コホート4 BCV 0.4mg/体重1kg 週1回投与 4 週間以上

(c)ヒト POC 確立

2023 年 5 月 29 日、シンバイオは、コホート3の7例までのデータと合わせて合計 24 例(コホート1; 8 例、コホート2; 9 例、コホート3; 7 例)の臨床データを FDA に提出し、その結果 POC(Proof of Concept)が確認されたと発表した。

2023 年 12 月 ASH にて有望な Ph2 の結果が公表された

用量依存的に抗ウイルス活性を確認

コホート3において、全例、比較的早期に血中ウイルス減少

治療に関連する重篤な有害事象なし

(d)ASH での有望なデータ公表

POC 確立後も、コホート3の観察が続けられ、2023 年 12 月の米国血液学会年次総会(ASH)にて、合計 27 例のデータを基に口頭発表が行われた。ここで、有効性に関してポジティブな結果であったこと、また安全性にも重大な懸念はなかったことが確認された。

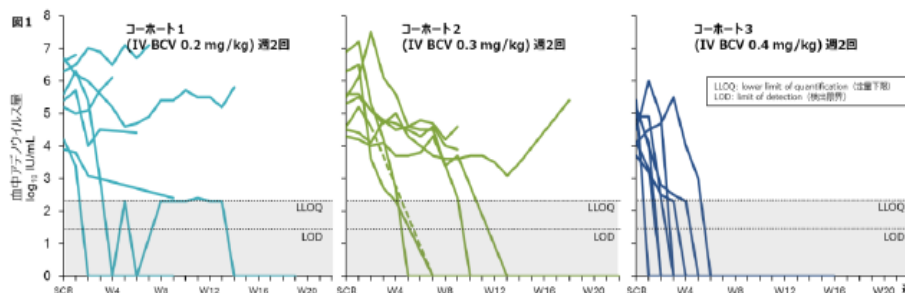
<有効性:抗ウイルス活性>

0.4mg/kg 週 2 回の投与群(コホート3) 全例の血中 AdV 消失

うち 90%は 4 週間以内に消失

また、コホート1、2、3の比較から、用量依存的に抗ウイルス活性が高くなることが類推される。

表 1	Cohort 1 (IV BCV 0.2 mg/kg 週2回) n=6	Cohort 2 (IV BCV 0.3 mg/kg 週2回) n=9	Cohort 3 (IV BCV 0.4 mg/kg 週2回) n=10
IV BCV 投与期間平均値、週 (範囲)	5.1 (0.8-13.7)	8.8 (1.0-13.4)	5.1 (2.6-10.9)
IV BCV 投与期間中央値、週 (四分位範囲)	3.3 (4.7)	8.0 (6.0)	4.0 (2.9)
血中ウイルスの消失が確認された患者数 (%)	2 (25%)	3 (33%)	10 (100%)
IV BCV投与開始後 4 週間以内にウイルス消失が確認された患者数 (%)	1 (13%)	1 (11%)	9 (90%)
IV BCV投与期間平均値、週 (範囲)	8.6 (3.4-13.7)	10.7 (5.4-13.4)	5.1 (2.6-10.9)
IV BCV投与期間中央値、週 (四分位範囲)	8.6 (5.1)	13.1 (4.0)	4.0 (2.9)



(出所)シンバイオ IR 資料 2023 年 12 月 11 日

(注)四分位とは

データを大きさの順番に並べて、4 等分する位置にある値が四分位数である。四分位範囲が大きいということはデータのバラつきが大きいことを示唆する。

上記の図、各症例の血中ウイルス量の変化を示す折れ線グラフをみると、コホート3において、全例、比較的早期に検出限界以下(LOD)まで血中ウイルス量が減少しているのが確認できる。これに対し、コホート1やコホート 2 では、投与期間が長期化しても、ウイルス量が減少しない例が散見される。投与量が不十分であったため、抗ウイルス活性が低く、一部の症例で長期投与となり、四分位範囲が拡大している。

<安全性>

全 27 例のうち、経口の BCV 製剤で確認されていた消化管毒性および肝毒性を含む、治療に関連する重篤な有害事象(Grade4 以上)は認められなかった。(導入時に、経口剤ではなく、注射剤にシンバイオが着目したことは、その目利き力の証左である。)また、有害事象による投与中止例は 6 例あったが、うち治療

治療に関連した有害事象はすべて一過性で可逆性あり	に関連する有害事象は 3 例であった。コホート3で 1 例だけグレード3の AST 値上昇がみられたが、投与中止後、有害事象は消失している。治療に関連した有害事象 7 例すべての例で、投与後に有害事象は消失している。BCV による肝障害 (AST 値上昇やトランスアミナーゼ値上昇など) の機序は不明であるが、一過性で可逆性があり、軽快している。																																				
	<table><tr><th></th><th>コホート1 0.2mg/Kg</th><th>コホート2 0.3mg/Kg</th><th>コホート3 0.4mg/Kg</th></tr><tr><td>症例数</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr><tr><td>安全性</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>治療に関連した有害事象例</td><td>2</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>有害事象による投与中止例</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>うち治療関連有害事象</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>うちGrade 2</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>うちGrade3</td><td></td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td></td><td>(下痢)</td><td>(トランスアミナーゼ値上昇)</td><td>(AST値上昇)</td></tr></table>		コホート1 0.2mg/Kg	コホート2 0.3mg/Kg	コホート3 0.4mg/Kg	症例数	8	9	10	安全性				治療に関連した有害事象例	2	3	2	有害事象による投与中止例	3	2	1	うち治療関連有害事象	1	1	1	うちGrade 2	1			うちGrade3		1	1		(下痢)	(トランスアミナーゼ値上昇)	(AST値上昇)
	コホート1 0.2mg/Kg	コホート2 0.3mg/Kg	コホート3 0.4mg/Kg																																		
症例数	8	9	10																																		
安全性																																					
治療に関連した有害事象例	2	3	2																																		
有害事象による投与中止例	3	2	1																																		
うち治療関連有害事象	1	1	1																																		
うちGrade 2	1																																				
うちGrade3		1	1																																		
	(下痢)	(トランスアミナーゼ値上昇)	(AST値上昇)																																		
	(出所) “Preliminary Results of a Phase2a Clinical Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Intravenous Brincidofovir in Immunocompromised Patients with Adenovirus Infection” Abstracts ASH 2023 より抜粋																																				
便中の AdV も用量依存的に消失している	また、この Ph2a の結果は 2024 年 2 月に開催される 2024Tandem Meetings (米国移植細胞治療学会及び国際血液骨髄移植センター合同会議) の Pediatric Best Abstracts セッションの演題として選出されている。ここでは、便中の AdV に対する抗ウイルス効果に関するデータが追加され、便中の AdV 消失も用量依存的に認められたことが報告される予定である。なお、便中の AdV は小児において AdV 血症に先行して陽性となることが知られており、欧州など海外では通常診療の中で早期の指標としてモニターされている。																																				
	(e) 現状																																				
現在はコホート4の投与・観察を継続中	コホート3は現在も観察が継続中でまもなく最終結果が得られる予定である。コホート4では 6 例の組み入れが完了しているが、投与と観察が継続中である。投与量がコホート3(週 2 回)よりも低い(週 1 回)ので、抗ウイルス効果が出にくく、観察期間がコホート 3 よりも長期化する可能性が出てきている。本試験では、推奨用量の設定が目的の一つであるため、ASH でのトップラインデータ(コホート3までのデータ)にて、その安全性と有効性の検証から、推奨用量の選択 (0.4mg/Kg、週 2 回)ができたと評価される。実際、コホート3までのデータを基に、AdV 感染症を対象とした BCV 注射剤の用途特許が日本において迅速承認された(2024 年 1 月 19 日公表)。この特許の有効期間は、出願から 20 年間の 2043 年 8 月までの期間である。今後、シンバイオでは、欧米等の各国で同一内容の特許を出願していく予定である。																																				
ただし、これまでのデータから推奨用量の選択は完了と判断																																					
実際に用途特許 (有効期間 20 年)が承認された																																					

他の感染症との合わせて開発できないか、プロトコル等の変更も検討する予定	今後は、他の疾患、例えば、後述のサイトメガロウイルス(以下 CMV)感染症を対象とした開発も併せて対象とできないか、<u>プロトコルなどの変更を検討</u>し、第三相試験(Ph3; 数百例規模)について、各国の当局と相談を重ねていく予定となっている。フェアリサーチでは、2024 年中には、次の段階が見えてくることを期待している。
腎移植後の BK ウイルス感染症も BCV の適応症として有望	② 腎移植後の BK ウイルス感染症 シンバイオでは、造血幹細胞移植後のウイルス感染症だけではなく臓器移植後のウイルス感染症も開発対象としている。臓器移植は、日本と異なり、欧米で盛んに行われている。例えば、腎移植の件数は、日本では年間 1600 件程度であるのに対し、米国や欧州(主要 5 か国合計)では、それぞれ 2 万件に達する。このうち、BK ウイルス感染症や CMV(サイトメガロウイルス)感染症の対象となるのは、3 分の 1 程度と推計される。症例数では、日本では 560 件程度に過ぎないが、欧米(米国+EU 主要 5 か国)で 1 万 5 千件程度と推定されている。
2022 年 6 月国際共同 Ph2 の治験計画届を PMDA に提出 8 月には豪州当局にも治験計画届を提出	シンバイオでは、日本、オーストラリア、その他 1 国での開発を計画し、2022 年 6 月 14 日 腎移植後の BK ウイルス感染症を対象とした BCV の国際共同第 II 相臨床試験(Ph2)の治験計画届を PMDA に提出した。また、2022 年 8 月 22 日 オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局(TGA)に治験計画届を提出している。この国際共同試験は、まずは用量設定の試験が行われ、3 群各 12 例のデザインである。2022 年 12 月 13 日オーストラリアで最初の投与開始が発表された。
12 月には豪州で最初の投与開始	コホート1 BCV 0.3mg/体重 1kg 週 2 回投与 8 週から 14 週 コホート2 BCV 0.4mg/体重 1kg 週 2 回投与 8 週から 14 週 コホート3(拡大コホート) BCV 推奨用量 週 2 回投与 8 週から 14 週
症例集積に時間を要し遅れが発生。プロトコル見直しのため中断	当初、2025 年の Ph2 終了を予定していたが、症例集積に遅れが生じていたため、2023 年 8 月、再度試験のプロトコルを見直すこととし、他の適応症での開発(造血幹細胞移植後の CMV 感染症、および有効な治療薬がない脳腫瘍)を優先することとした。
臓器移植に関心高い欧米の製薬会社との共同開発も	ただし、欧米では、日本と比較して臓器移植の件数が多いため、BKV 感染症に対する関心は高く、2024 年中に、プロトコルを修正のうえ、<u>欧米の製薬会社と共同開発として開発を再スタートさせる可能性</u>を模索中である。 ③ 造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症 シンバイオでは、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症を対象とした開発も行う予定である。既に、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイ

造血幹細胞移植後の CMV 感染症が次のターゲットとして浮上

先行して承認されているマリバビルでは半数が耐性出現

BCV はマリバビルと異なり耐性変異は生じにくいと考えられる

ルス感染症を対象とした薬剤として、武田薬品のマリバビルの開発が先行していたため、開発を後回しにしてきたが、マリバビルの臨床試験を行った医師の間から、マリバビル抵抗性を示す患者(44.3%)に対し、BCV の試験の要望があり、再発難治性 CMV 感染症を対象とした開発に取り組む決断をした。**2024 年第 1 四半期には当局へ治験届 (IND) を実施する予定である。**

なお、BCV はマリバビルと異なり、**耐性変異が生じにくい**と考えられる。マリバビルの標的分子は U97 というプロテインキナーゼであり、耐性変異が生じ易い一方、BCV 及び CDV の標的分子は UL54 というウイルス由来 DNA ポリメラーゼであり、ウイルス複製に必須であることから、耐性変異は生じにくいとされている。実際に、BCV の臨床試験では、耐性を伴う変異は検出されていない。

また、今後、同じ造血幹細胞移植後の感染症である AdV 感染症と合わせて、開発ができないか、プロトコルの検討も行われる予定である。

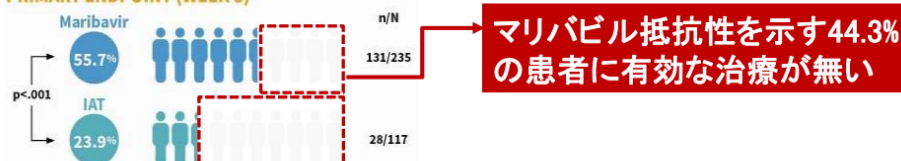
マリバビルの有効性

- ・ マリバビルを含む既存抗ウイルス薬での効果は限定的
- ・ 毒性や抵抗性・交叉耐性獲得の可能性が課題

マリバビル 国際臨床試験第Ⅲ相試験

2021年11月 SOLSTICE試験: 移植後の難治性・抵抗性CMV感染
FDAより承認取得

PRIMARY ENDPOINT (WEEK 8)



【試験結果】

- ・ 主要評価項目: 投与後8週終了時のCMV消失患者割合を達成
- ・ **しかし、44.3%は抵抗性で効果なし**
- ・ ウイルス検出不能後も、**6週後で23%・12週後で30%が再発し耐性発現**

(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023 年 2 月

EB ウイルスが血液腫瘍と関連している

2022 年 ASHにて、NK/T 細胞リンパ腫等に対する BCV の治療効果が発表された

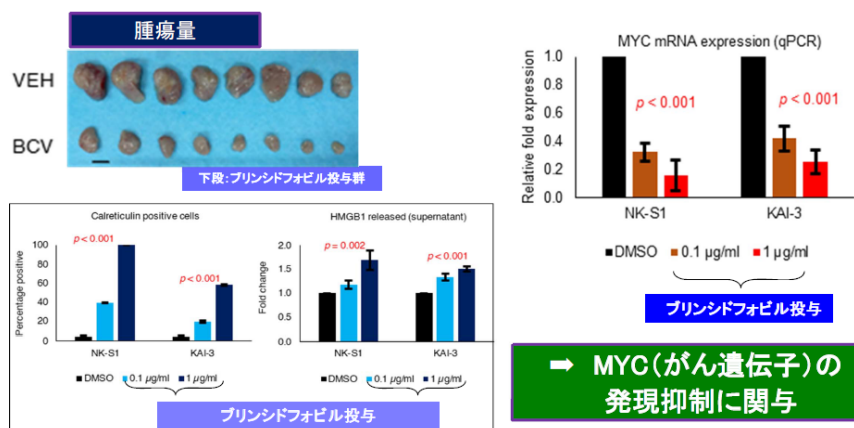
④ 血液がん(NK/T 細胞リンパ腫等)・固形がん(GBM 等)領域

(a)血液がん領域

EB ウイルスは、最初のヒトがんウイルスとして、血液腫瘍の一種であるバーキットリンパ腫から分離された腫瘍ウイルス(1964 年)で、さまざまながんとの関連が知られている。上咽頭がんやホジキンリンパ腫、NK/T 細胞リンパ腫などへの関与が明らかにされている。ただし、感染＝発がんではなく、感染細胞の遺伝子の変化などが EB ウイルスによる発がんに関与していると考えられる。

2022 年 12 月 ASH(米国血液学会)にて、シンバイオとシンガポール国立がんセンターの共同研究の成果として、現在有効な治療法が確立されていない進行の早い NK/T 細胞リンパ腫に対する BCV の治療効果(非臨床)が公表された。

BCV の治療効果



(出所) シンバイオ 会社説明会資料 2023 年 2 月

EB ウイルスはさまざまな経路を通じて腫瘍の悪性化に関与している

前図で示されているように、BCV 投与群では、対象群と比較して腫瘍量の縮小が顕著であり、がん遺伝子の 1 種である MYC の発現抑制にも関与していることが示された。発がん遺伝子の MYC は、古くから腫瘍化に深くかかわる遺伝子として知られており、下記のように様々な腫瘍悪性化にかかわっていると考えられている。

MYC の関与が考えられる事象

無秩序な細胞増殖 細胞分化の抑制 ゲノムの不安定化
嫌気性代謝の促進 がん転移促進 血管新生 など

(出所) 実験医学 2018 年 3 月号 MYC の多機能性 より作成

BCV は腫瘍悪性化を促進する遺伝子群(MYC)の発現を抑制するのみならず、がん微小環境への作用も期待できる

さらに、この共同研究では、BCV は EB ウイルスによる腫瘍悪性化を促進する遺伝子群(MYC)の発現を抑制するのみならず、STING 経路を経由した免疫関連シグナルの活性化(I 型インターフェロンの発現とそれによる抗腫瘍免疫応答の上昇)も確認された。これにより、抗 PD-1 阻害剤など免疫療法との併用の効果が期待できる。

BCV と抗 PD-1 阻害剤など免疫療法との併用の効果も期待

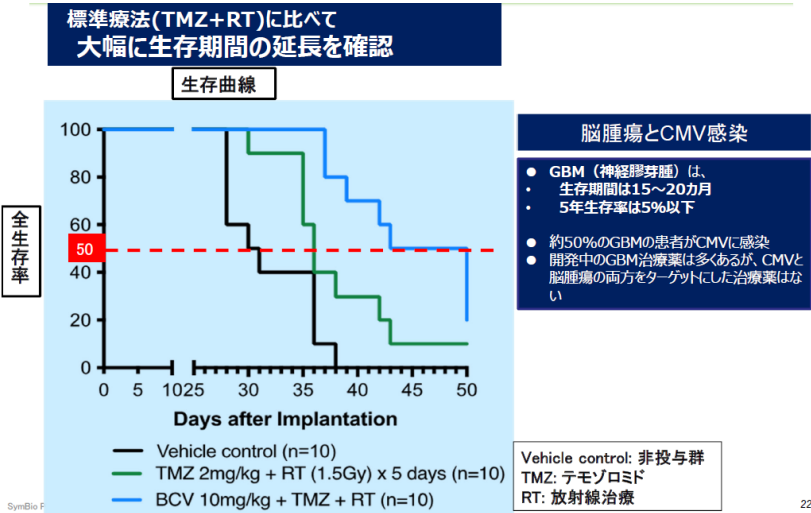
I 型インターフェロン(IFN- α IFN- β など)のがん微小環境への作用

樹状細胞(抗原提示細胞)の成熟化促進
がん抗原特異的 T 細胞の活性化
制御性 T 細胞の免疫抑制力を抑制 など

(出所) 各種資料 よりフェアリサーチ作成

シンバイオでは、現在、さまざまな評価系で免疫チェックポイント阻害剤との併用について検討中であり、2024 年半ばから秋にかけてデータが集積される予定である。そして、動物モデルでの併用効果が確認されれば、免疫チェックポイント

	<u>阻害剤を保有する大手製薬会社とのパートナーリング</u>の交渉が浮上してくる可能性も考えられる。 また、2023 年 6 月国際悪性リンパ腫会議でも、BCV への高感受性が TLE1（がん抑制因子）の低発現、NK/T 細胞リンパ腫患者の予後の悪化、がん遺伝子 MYC 等の発現亢進と相関が高いことが発表されている。シンバイオでは、TLE1 だけでなく、他のバイオマーカーも含めてレスポンスとの関連性を解析し、今後の試験で患者の絞り込みなど治験デザインを構築する手段として用いることも考えている。 なお、2023 年 4 月には、シンバイオは、米国国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）との間で、EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患に対し、BCV の効果を評価する非臨床試験を行うための共同研究開発契約（CRADA）を締結している。
悪性脳腫瘍である膠芽腫（GBM）の患者の半数は CMV 陽性	(b) 固形がん(GBM)領域 膠芽腫(GBM)は最も多い悪性脳腫瘍で、15～20 か月の生存期間しかなく、5 年生存率は 5%以下という極めて Unmet Needs の高い疾患である。この患者のうち約 50%が CMV(サイトメガロウイルス)陽性であることが知られている。現在、様々な治療薬が開発中であるが、CMV をターゲットとした治療薬候補品はない。
米国ブラウン大学の研究では、CMV 感染が GBM がん細胞の成長を促進するメカニズムが証明されている	CMV と脳腫瘍のメカニズムは必ずしも完全に解明されているわけではないが、米国ブラウン大学の研究によると、CMV 感染が NF-κB シグナルを亢進し、血管新生因子である PDGF-D の発現上昇を招き、GBM がん細胞の成長を促進するというメカニズムがマウスモデルで証明されている。そして、抗ウイルス剤であるシドフォビル(CDV)が、CMV 感染マウスの CMV の再活性化を阻害し、生存率を改善させることも判っている。(The Journal of Clinical Investigation 2019, Sean E Lawler et al.)
BCV は抗腫瘍効果と悪性化抑制効果を持つ可能性	GBM における BCV の作用機序は、BCV が細胞内で CDV-PP に変化し、腫瘍細胞の複製サイクルを阻害してアポトーシスを誘導する抗腫瘍効果と、BCV が CMV の再活性化を阻害し、腫瘍成長を抑制する悪性化抑制効果が考えられている。
動物モデルで、BCV と標準療法の併用が有効であることを確認	既に、シンバイオとカリフォルニア大学 SF 校との共同研究(動物実験)において、標準療法に BCV を加えた併用療法が、標準療法と比較して、大幅に生存期間を延長することが確認されている。



（出所）シンバイオ 会社説明会資料 2023 年 8 月

現在、非臨床試験中で、
2025 年から Ph1 開始予定

脳神経変性疾患にはウイルス感染による炎症が原因と考えられるものがある。

現在、多発性硬化症（MS）とアルツハイマー型認知症を対象として非臨床試験中

2022 年 2 月から多発性硬化症を新たなターゲットとして検討開始

2023 年には、米国 NINDS と CRADA 締結

また現在、ブラウン大学とも共同研究中で、BCV の抗腫瘍効果と腫瘍悪性化抑制効果を評価しているところである。

シンバイオでは、科学アドバイザリー会議での意見を踏まえ、さらにモデルマウスの種類を増やして評価することとし、ヒトでの臨床試験(Ph1)は 2025 年初頭から開始する予定と推測される。（従前は 2024 年1Qから）

⑤脳神経変性疾患領域への展開

脳神経変性疾患には、ウイルス感染による炎症が原因として考えられるものがある。シンバイオでは、現在、多発性硬化症とアルツハイマー型認知症を対象として非臨床試験を実施中である。

脳神経変性疾患の開発計画

多発性硬化症			アルツハイマー型認知症		
試験内容	実施者	計画	試験内容	実施者	計画
基礎実験	NIH/シンバイオ	2022年Q3（実施中）	3D脳モデル	Tufts大学	2022年Q4（実施中）
動物モデル	NIH/シンバイオ	2024年上期以降	動物モデル	シンバイオ	2024年中に開始
臨床試験（ヒト）	NIH/シンバイオ	2026年上期以降	臨床試験（ヒト）	パートナーと共同試験	未定

（出所）シンバイオ への取材を基にフェアリサーチ作成

(a)多発性硬化症

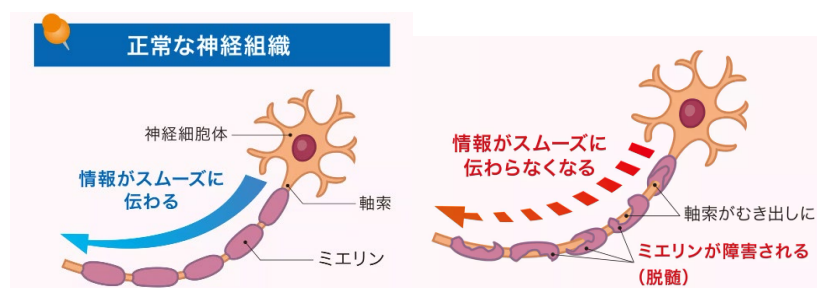
2022 年 2 月、シンバイオは、BCV の適応症として、自己免疫疾患の一種である多発性硬化症（Multiple Sclerosis: MS）を新たなターゲットとして検討していることを公表した。2022 年 8 月には、米国国立衛生研究所（NIH）に属する国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）と EB ウイルスに対する BCV の抗ウイルス作用を評価するための共同研究試料提供契約を締結した。これにより、EB ウイルスを原因とする疾患を対象とした BCV の潜在的な効果を評価する非臨床試験にシンバイオが NINDS に BCV を提供することとなった。さらに、2023 年 3 月、シンバイオは、同 NINDS と、EB ウイルス感染を伴う多発性硬化症の患者由来の細

2024 年初頭から動物モデル、2026 年上期以降にはヒトでの臨床試験 Ph1 ヘス
テップアップ この時点でグ
ローバルパートナーリングを
期待

胞を用い、インビトロ及び動物モデルでBCVの効果を検証する試験を行うため、
共同研究開発契約(CRADA)を締結した。2023 年後半には、基礎実験から動物
モデル(マーモセットを使用)へステップアップする予定であったが、**動物実験に**
関するコンプライアンスが厳しくなる中、審査が長引いたため、**2024 年初頭から**
開始できる見通しになっている。したがって、臨床試験(Ph1)開始は 2026 年上
期以降となる見込みである。ステップアップの過程で、大手製薬会社が注目して
くる可能性が考えられる。

(参考) 多発性硬化症とは

リンパ球が、何らかの原因で神経細胞の軸索を覆っているミエリンを攻撃し脱髄させ、脱髄
が発生した神経では情報がスムーズに伝達されず、様々な神経症状(運動障害、視力障害、
感覚障害、排尿障害など)を引き起こす自己免疫疾患で、再発と寛解を繰り返す。病巣は脳
や脊髄、視神経のあちこちに発生し、また、一か月以上の間隔をあけて再発する。日本の
患者数は視神経脊髄炎を含め約 1 万 8 千人であるが、世界全体では欧米を中心に約 300 万人
存在すると言われている。根本的な治療法はなく、ステロイド剤により炎症を抑制するステロ
イド・パルス療法やリンパ球の活性を抑制する免疫調整剤などが使用されている。



(出所) 多発性硬化症.jp

EB ウイルスにより多発性硬化症(MS)が発生する機序は、完全には解明されていないが、
EB ウイルスとの関連が疫学上の調査で裏付けられている。ハーバード大学研究チームが
1,000 万人を超える米軍兵役成人の結成サンプルを解析した結果、955 例が兵役中に MS と
診断され、この 955 例を調べたところ、EB ウイルス感染後は、他のウイルス感染と比較して、
MS になるリスクが 32 倍になると報告されている。(Science 誌 2022 Jan.13,「Longitudinal
analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis」)

最近、スタンフォード大学の研究チームにより、EB ウイルスによる MS 発症のメカニズムと
して新しい有力な仮説が提唱された(Nature 誌 2022Jan.24「Clonally Expanded B Cells in
Multiple Sclerosis Bind EBV EBNA1 And GlialCAM」)。この仮説は、EB ウイルスの転写因子
EBNA1 と脳のグリア細胞接着分子 GlialCAM が構造的に似通っているため、双方を認識する
自己抗体を産生するリンパ球が中枢に移行し、誤って自己のミエリンを障害し、多発性硬化症
(MS)を発症するというメカニズムである。リンパ球の中枢神経への移入を阻害する(スフィン
ゴシン1(SP1)リン酸受容体作動薬)、あるいはリンパ球のリンパ節からの移出を阻害する(抗

α4 インテグリン抗体)、B 細胞をターゲットとする抗体 CD20 抗体(オクレバス)等の分子標的薬が有効であることも、このメカニズムが正しいことを示唆している。シンバイオでは、このメカニズムが正しいとすれば、MS 発症後、BCV により速やかに EB ウイルスを駆除することで、MS の進行を阻害することができると考えている。現在、多発性硬化症の薬剤の市場規模は、1.5 兆円ほどで、ステロイド剤も含めると 2 兆円と考えられている。シンバイオでは、ここに、新しい機序を持った併用薬剤としてBCVが加わることを期待している。

MS 世界市場規模は1兆5千億円超		
MS治療薬 売上高上位企業(2020年)		
製品名	販売会社	売上高(億円)
Ocrevus (オクレバス)	Biogen / Roche / Genentech	4,922
テクフィデラ	Biogen	4,222
ジレニア/ イムセラ	Novartis/ 田辺三菱製薬	3,246
オーバジオ	Sanofi	2,491
タイザプリ	Biogen	2,078

(出所) シンバイオ会社説明会資料 2023 年 8 月

最近の多発性硬化症を対象とする開発品の多くは BTK 阻害剤であるが、苦戦している

EB ウイルス陽性の B 細胞を減少させる薬剤が有効

最近の多発性硬化症に関するパイプラインを概観すると、BTK 阻害剤が多い。ただし、肝障害が発生しやすいようで、開発が難航している。臨床的に有用性が確認されているのはCD20 抗体(リツキシマブやオクレリズマブなど)で、他のB細胞増殖抑制作用を有する抗体医薬と比べて、**EBウイルス陽性のB細胞**が減少することが異なる点であることが示唆されている。BTK 阻害剤に、そのような作用があるかは不明である。また、ATA188 の失敗の背景には、対象とする患者において、EBV 陽性であること以上に自己免疫による神経組織障害の進行が勝っていた可能性があり、BCV 開発の過程で、対象患者について慎重に検討する必要があることを示唆している。

多発硬化症を対象とした薬剤の開発状況

Project	メカニズム	ステージ	開発会社	状況
Tolebrutinib	BTK inhibitor Irreversible	Ph3	Sanofi	Partial Clinical Hold (肝障害) 2022年7月
Evobrutinib	BTK inhibitor Irreversible	Ph3	Merck KGaA	肝障害懸念でClinical Hold 2023年4月 主要評価項目を達成できなかった (2023年12月)
Fenebrutinib	BTK inhibitor Reversible	Ph3	Roche	Clinical Hold (肝障害) 2023年12月
Remibrutinib	BTK inhibitor Irreversible	Ph3	Novartis	2026年4月Complete予定
ATA188	細胞薬	Ph2	Atara	主要評価項目を達成できず 2023年11月 EBVが感染したCNSのB細胞や形質細胞を標的とするRemyelinating Therapy
Orelabrutinib	BTK inhibitor Irreversible	Ph2	Innocalcare	2026年2月Complete予定
BIIB091	BTK inhibitor Reversible	Ph2	Biogen	2023年7月開始 2026年11月Complete予定
Vidofludimus	Nuur1活性化剤 神経炎症を抑制するNuur1を活性化する	Ph2	Immunic	血清NfLの低下(改善)を確認 2023年10月 パーキンソン病対象の開発が先行
CNM-Au8	Gold Nanocrystals NAD+ passwayとミトコンドリアの機能を回復させ、神経死を減らす	Ph2	Clene	MSは2024年前半に結果判明。ALS対象の開発も並走中

(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成

水痘・帯状疱疹ウイルスが単純ヘルペスウイルス 1 型を活性化させるとアミロイド β が蓄積する

米国タフツ大学の持つ 3-D 脳モデルを用いて、BCV の効果を検証する非臨床試験中

EB ウイルス陽性リンパ腫の開発の方が優先される可能性

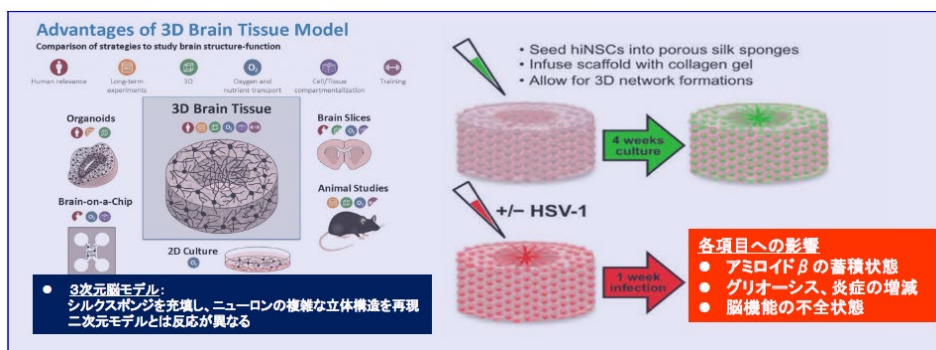
(b)アルツハイマー型認知症

最近、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) がアルツハイマー病の発症に関与しているというエビデンスが積みあがっている (日経・FT 感染症会議: 2022 年 10 月 24 日: 日経新聞)。米国タフツ大学の研究では、VSV (水痘・帯状疱疹ウイルス) が HSV-1 を活性化させると、タウ・タンパク質やアミロイド β が蓄積し、神経細胞の機能が低下する可能性があることが指摘されている。特に、APOE4 遺伝子を保有する人は影響を受けやすいと指摘されている。また、オックスフォード大学でも、HSV-1 が脳内に存在する場合、APOE4 との組み合わせでアルツハイマー病の発症の可能性が高まることを明らかにしている。

シンバイオは 2022 年 12 月 19 日、タフツ大学と受託研究契約を締結し、タフツ大学が確立した 3-D 脳モデルを用いて BCV の単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染モデルに対する効果を検証する非臨床試験を開始した。現在有望なデータが出てきており、2024 年中に動物モデルでの開発に移行予定である。アミロイド β 、タウ・タンパク質などさまざまなバイオマーカーを組み合わせ、慎重かつ着実に開発が継続されていくものと推察される。現時点では、ヒトを対象とした臨床試験の開始時期は未定である。EB ウイルス陽性リンパ腫 (NK/T 細胞リンパ腫) の開発を先行させる可能性もある。

(注) 3-D 脳モデルを用いた HSV 感染モデル

コラーゲンを充填した多孔質シルクプロテインスポンジを基材として、ヒト神経幹細胞を培養し、ウイルス感染にも感受性がある神経細胞とグリア細胞の機能的ネットワークへと増殖・分化させる実験システム。この実験系では、電気生理学的機能、HSV 感染によるアミロイド β 線維形成、神経炎症などを、他の要因を排除した条件下で評価することができる。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023 年 2 月

リゴセルチブは骨髄異形成症候群を対象として開発していたが中断
現在、他の作用機序に注目して開発を検討中

導出元のオンコノバ社では、RAS 阻害機能等に注目

2. リゴセルチブ(SyB L-1101 注射剤、及び SyB C-1101 経口剤)の開発

当初は MDS(骨髄異形成症候群)を対象疾患として開発していたが、国際共同 Ph3 試験(INSPIRE 試験)にて主要評価項目を達成できなかった(2020 年 8 月)が、現在では、RAS 阻害剤としての機能が注目され、リゴセルチブの導出元であるオンコノバ社を中心として、抗がん剤としての開発が推進されている。

開発品	適応症	第 I 相	第 II 相	第 III 相	申請	承認
SyB L-1101 注射剤	再発・難治性 高リスクMDS 単剤		国際共同第III相試験 完了			
SyB C-1101 経口剤	再発・難治性 高リスクMDS		国内試験 完了			
	未治療 高リスクMDS AZA併用		国際共同第 I / II 相試験 完了			

(出所)シンバイオ ホームページ

リゴセルチブの作用機序

リゴセルチブは、次図のように複数の経路による抗腫瘍作用を保有していると考えられている。現在、オンコノバ社では、リゴセルチブに関して、①免疫チェックポイント阻害剤抵抗性のある KRAS 陽性の非小細胞肺癌(NSCLC)を対象としたリゴセルチブ(経口剤)とニボルマブとの併用試験(Ph2)、②希少がんである RDEB-associated SCC を対象としたリゴセルチブ(経口剤/注射剤単剤療法(Ph2)、③免疫チェックポイント阻害剤抵抗性のメラノーマを対象としたリゴセルチブ(経口剤)とペムブロリズマブの併用試験(Ph2)の 3 つのパイプラインを有している。

リゴセルチブの多様な作用機序

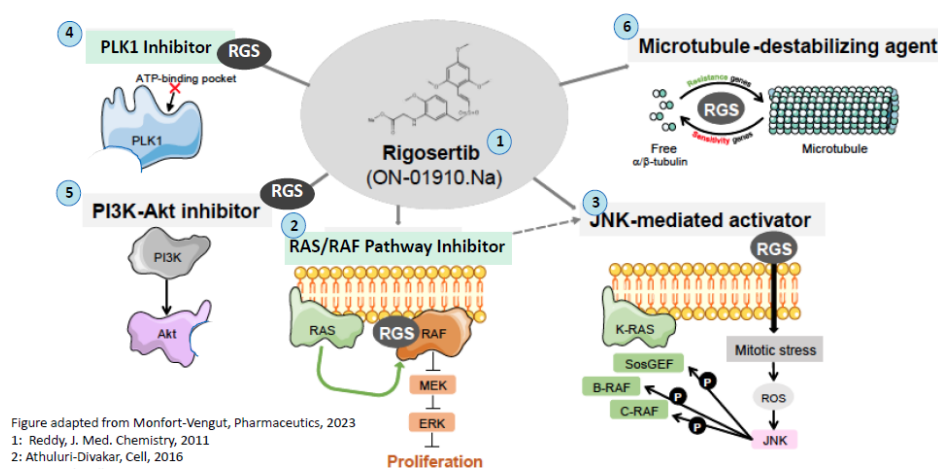


Figure adapted from Monfort-Vengut, Pharmaceuticals, 2023

1: Reddy, J. Med. Chemistry, 2011

2: Athuluri-Divakar, Cell, 2016

3: Ritt, Mol. Cell, 2016

4: Atanasova, Clin. Cancer Res., 2019

5: Anderson, Mol. Cancer Ther., 2013

6: Jost, Mol. Cell, 2017

A Mechanism of Action video can be found on our Pipeline page: [Product Pipeline - Onconova Therapeutics, Inc.](#)



(出所)オンコノバ社 Presentation 資料 2023 年 11 月

一時脚光を浴びた KRAS 阻害剤はその耐性出現で魅力度は低下 一方、リゴセルチブは RAS 変異の有無にかかわらず、RAS シグナルを阻害するため耐性の出現可能性は低い また、Cold Tumor を Hot Tumor へ変化させる作用があるため、免疫チェックポイント阻害剤との併用が奏功しやすい	腫瘍の原因となる遺伝子変異にはさまざまなものがあるが、各がん種で KRAS 変異の割合が高いことが知られている。しかし、KRAS に結合する薬剤の開発は難しく、ようやく 2021 年 5 月、AMGEN 社の Sotorasib（商品名 LUMAKRAS）が世界で初めて迅速承認された。（対象疾患は NSCLC で、KRAS の G12C 変異の阻害剤である。NSCLC の場合、KRAS 変異は約 20%の患者に観測され、うち最も頻度が高い（約 13%）のが G12C 部分の変異である。）AMGEN 社に続いて、米国 Mirati 社も NSCLC を対象に KRAS（G12C）阻害剤 Adagrasib（商品名 KRAZATI）の迅速承認を取得（2022 年 12 月）、さらに、すい臓がん等を対象とした KRAS（G12D）阻害剤の開発も推進している。ちなみに 2023 年 10 月、BMS 社は、最大 58 億ドルで Mirati 社を買収し、抗がん剤のパイプラインを強化することを発表している。 ただし、Sotorasib（LUMAKRAS）も Adagrasib でも、さまざまな経路（複数の機序）を通じて耐性が発生することが判明し、KRAS 阻害剤に対する一時の手放しの歓迎ムードはやや後退している。Sotorasib は、迅速承認後の本承認を目指していたが、2023 年 12 月、本承認を獲得することはできなかった。AMGEN社の薬剤もMirati社の薬剤も KRAS の特定の変異部分に結合し、その変異にのみに作用する薬剤である。これに対し、リゴセルチブは変異の有無にかかわらず RAS シグナリングを抑制するうえ、微小管不安定化作用など複数の作用機序もあり、KRAS の変異の違いにかかわらず作用するだけでなく、耐性の出現可能性は低いと予想されている。 また、免疫チェックポイント阻害剤を有効にするには、がんを取り巻く微小環境を Cold Tumor から Hot Tumor へ変化させることが肝要である。リゴセルチブは、①CD40 の発現を上昇させることにより、がん微小環境における免疫応答を活性化する、②インフラマソーム系を活性化することにより INF-γ 等を含む免疫促進シグナルを活性化する、という機序により Cold Tumor を Hot Tumor へ変化させ、免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブやペムブロリズマブ）との併用効果が期待できる。 （参考）RDEB-associated SCC（劣勢栄養障害型表皮水泡症を伴う扁平上皮がん）に対するリゴセルチブ単剤の有望なデータ（医師主導治験）が、欧州皮膚科性病科学会議で公表された（2023 年 10 月）。患者 4 名のうち 2 名が完全奏効（Complete Cutaneous Remission）、1 名が転移、残り 1 名は治験継続中という内容であった。これは、主に PLK1 阻害剤としての効果である。PLK1 は、さまざまながん種で過剰発現しており、その発現は予後の悪さと関連していると言われている。 シンバイオでも、リゴセルチブに関して、新たな有用性、新規適応症の探索を継続中である。
---	---

シンバイオでも新たな有用性、新規適応症を検討中

2023 年の売上が 2 回ほど下方修正されたが、想定以上にジェネリック浸透があったわけではなく、新型コロナウイルス感染症に加え、季節性インフルエンザなど感染症の流行で、医師が免疫抑制作用のあるベンダムスチンの使用をためらう傾向があったため、市場全体が縮小したためである

ジェネリック浸透の速度は減速しつつある

3. トレアキシン®の売上予想の推移と資金調達

2023 年のトレアキシン売上予想は、当初計画で 70 億円であったが、8 月（中間決算発表時）に、64 億 77 百万円へ、さらに 11 月（第 3 四半期決算発表時）に 56 億 3 百万円へと、2 回下方修正されている。シンバイオでは、下方修正の主な要因は、新型コロナウイルス感染症の影響が継続するなか、夏場でも季節性インフルエンザ等の他の感染症の蔓延も浮上し、医師側が、免疫抑制作用のあるベンダムスチンの使用を手控える傾向となったため、ベンダムスチン市場全体が 2 割前後縮小していることを挙げている。ジェネリックの浸透度については、6 月は 30%であり、12 月は 45%と予想している。これは、ほぼ当初の想定通りで推移しているとのことである。また、10 月以降、ジェネリックの浸食は、鈍化しているようである。一部の大病院では、入院患者にジェネリック、外来患者にはトレアキシン®をいう使い分けをしているところもみられるとのことである。四半期ごとの売上をみると、ファイザー社の参入（2022 年 12 月）のあと 2023 年第 1 四半期から売上げが前年同期比で大きく減少しているが、シンバイオでは、2023 年第 4 四半期の売上は、ほぼ第 3 四半期並みの 11 億 82 百万円で推移すると予想している。（なお、後発品訴訟は現在審理が進行中で、イーグル社との秘密保持契約もあり、現況について具体的な内容の開示はできないとのことである。）

2023 年業績修正の履歴

（百万円）

	当初計画 (2023年5月)	中間決算時 (2023年8月)	第 3 四半期決算時 (2023年11月)
売上高	7,000	6,477	5,603
売上原価	1,474	1,424	na
販管費	5,857	5,384	na
営業利益	-331	-331	-680
経常利益	-351	-219	-549
当期純利益	-370	-370	-1,291

（出所）シンバイオ IR 資料よりフェアリサーチ作成

ところで、2023 年第 2 四半期のみ、薬価低下の影響以上に原価率が上昇している。ただし、これは一時的な不良品の発生で、不良在庫の廃棄を行ったためである。その後、不良品の発生は無く、現在、損失の負担について、製造元のイーグル社と交渉中である。廃棄ロス第 2 四半期の原価に計上されているが、イーグル社から損失補償があった場合、その時点で決算に反映される方針である。

2023 年第2四半期に一時的な不良品発生があったが、現在では問題は解消されている

四半期別トレアキシン®の売上と原価率の推移

CY	2021	2022	2023 (EST)	2022				2023			
				1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q (EST)
売上	8,256	10,008	5,603	2,316	2,557	2,481	2,654	1,544	1,634	1,242	1,182
売上原価 除くマイルストーン	2,456	2,408 1,858	na	417	446	1,026 476	519	301	404	239	na
原価率	29.7%	18.6% 液剤化	na	18.0%	17.4%	19.2%	19.6%	19.5%	24.7%	19.3%	na

(出所) 決算短信などからフェアリサーチ作成

また、11 月(第 3 四半期決算発表時)には、売上げの再下方修正のため、2023 年の営業利益予想、経常利益予想ともに下方修正されている。同時に、事業環境を慎重に勘案したうえで、繰り延べ税金資産の取り崩しを行い、当期利益の赤字幅は、3 億 7 千万円から 12 億 91 百万円に修正されている。

2023 年 9 月末の現預金は 61 億円

2023 年 9 月末の現預金残高は 61 億 14 百万円である。10 月に発表した資金調達計画による調達予定額(2024 年 1 月修正後)は 18 億 27 百万円で、資金使途は BCV 注射剤の開発資金と新規ライセンス導入や M&A 等への投資を想定している。公表されている資金使途に、中断している BkV が記載されているが、これは既に終了している治験の CMO への後払い部分である。また、BkV 対象よりも開発を優先するとした脳腫瘍と CMV 感染症のうち、脳腫瘍に関する記載がないが、まだ前臨床段階であり、Ph1 以降に比較して資金需要が相対的に少ないため記載していないだけである。

さらに 10 月以降 18 億円程度の資金調達を実行中

使途は、BCV の開発資金と新規ライセンス導入

2023 年 10 月発表の資金調達プログラムによる調達資金の使途

使途	金額 (百万円)	支出予定時期
①BCVの開発資金（直接経費） AdV:Ph2、BkV、CMV:Ph1の治験費用	658	2023年10月～2024年6月
②BCVの開発資金（間接経費） BCV開発推進のための人員、組織等の増強	742	2023年10月～2024年6月
③長期的な成長機会を確保するための 新規ライセンス導入やM&A等の投資	427	2023年10月～2024年6月
合計	1,827	

(出所)シンバイオ 2024 年 1 月 22 日修正後

常に 1～2 品程度、新規ライセンス導入候補を保持している

新規ライセンスの導入に関して、シンバイオでは、年 3 回程度開催される科学アドバイザー会議にて毎回 3 品目程度(年間 10 品目程度)を検討対象として審議し、最終的に年間 1～2品目を選定し、常に導入候補品を保有している状

遂に日本市場でもリンパ腫
の分野に二重特異性抗体
の承認例が誕生

このあとも新しい二重特異
性抗体が出現する予定
ただし、ベンダムスチンの
市場を脅かす存在になる
かは不透明

態である。そして導出元との交渉で、経済条件が検討され、合意に至った後公表に至るが、現時点では、まだ公表できる状態ではない。いずれにせよ、具体的な資金使途について、最大限の投資効果を追求した方策を検討中であるとのことである。

（参考）二重特異性抗体の出現とその影響

2023 年 11 月、日本でも二重特異性抗体の一種であるエプキンリ®(Epkinly; 一般名エプコリタマブ; 標的 CD3-CD20;;販売元 Genmab 社)が r/rDLBCL などベンダムスチン(トレアキシ®の一般名)の適応症に重なる対象を適応症として承認された。さらに、Roche グループの中外製薬の二重特異性抗体のモスネツズマブ(CD3-CD20)が、2024 年には濾胞性リンパ腫を対象として、さらに 2025 年には、難治性/再発性アグレッシブ非ホジキンリンパ腫(r/rDLBCL を含む)を対象として、Polivy®との併用療法で承認申請が行われる計画がある。

濾胞性リンパ腫の治療戦略の中で、モスネツズマブの位置づけは、3rd-Line 以降の選択肢となるため、1st-Line で使用されているベンダムスチンへの影響は限定的と考えられる。

また、エプキンリ®は販売開始となっているが、使用される医療機関が限定されるという見方がある。実際に有害事象の発現率とその重症度は考慮すべきものがあり、シンバイオでは、CAR-T 療法などの経験がない医師やスタッフが使用した場合混乱が生じる可能性があると考えている。使用にあたっては 1 か月以上の入院となり、最低 2 週間以上 24 時間体制で副作用の対応ができるような体制の整備が必要、さらに費用も患者 1 人当たり 3 千万円以上というなかで、二重特異性抗体の普及がどの程度進行するかは不透明であるためである。

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

メール: 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。