

March 22, 2023  
Symbio Pharmaceuticals Limited  
Fuminori Yoshida  
Representative Director  
President and Chief Executive Officer  
(Securities Code: 4582)

## **Development of Brincidofovir for Multiple Sclerosis CRADA with the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)**

**TOKYO, Japan, March 22, 2023** -- Symbio Pharmaceuticals Limited (Headquarters: Tokyo, “the Company”) today announced that Symbio has entered into a Cooperative Research and Development Agreement (“CRADA”<sup>\*1</sup>) for brincidofovir (BCV) with the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (“NINDS”<sup>\*2</sup>), part of the National Institutes of Health (“NIH”<sup>\*3</sup>) in the United States.

The purpose of this CRADA is to verify the efficacy of BCV as an anti-viral therapeutic for Epstein-Barr virus (EBV) in the treatment of multiple sclerosis<sup>\*4</sup>, by conducting in-vitro and animal model studies using cells derived from patients with multiple sclerosis associated with EBV infection, and to obtain necessary data with a view to future clinical trials.

In August 2022, Symbio entered into a collaboration agreement for the transfer of materials with NINDS to evaluate the antiviral effects of BCV against EBV, and NINDS has already conducted non-clinical studies to evaluate the potential efficacy of the BCV.

Statement from Mr. Fuminori Yoshida, President and CEO of Symbio: “We expect that this collaboration with the National Institute of Neurological Disorders and Stroke will accelerate the development of BCV in the neurodegenerative diseases field and offer new treatment options for patients by directly targeting EBV, the primary cause of multiple sclerosis.”

The Company does not expect the information presented herein to have any material impact on its financial outlook for the fiscal year ending December 31, 2023.

### **[Contact]**

Investor Relations  
Tel: +81 (0)3 5472 1125

### **Note 1: Cooperative Research and Development Agreement (CRADA)**

A Cooperative Research and Development Agreement (CRADA) is a formal agreement that facilitates research and development collaborations between federal laboratories at a government agency and a non-federal partner such as a private company or university, to jointly pursue common research goals. . The purpose of the CRADA is to make available government facilities, intellectual property, and expertise for collaborative interactions that lead to the development of useful, marketable products that benefit public health. Under the CRADA, the Collaborator is granted the first option to take a license, for any inventions that are made jointly by NIH inventors/researchers and the Collaborator's inventors/researchers during the research program or by NIH inventors/researchers alone.

### **Note 2: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)**

The NINDS is one of the 27 institutes and centers that make up the NIH, whose mission is to seek fundamental knowledge about the brain and nervous system and to use that knowledge to reduce the burden of neurological disease for all people. The NINDS' FY 2022 budget is \$2.6 billion. Its major research areas include basic biology of the brain and nervous system, genetics, neuro degeneration, learning and memory, motor control, brain repair, and synapses, and also funds clinical research on diseases and disorders of the brain and nervous system, including AIDS, Alzheimer's disease, epilepsy, muscular dystrophy, multiple sclerosis, Parkinson's disease, spinal cord injury, stroke, and traumatic brain injury. The NINDS also funds clinical research on brain and nervous system diseases and disorders, including Alzheimer's disease, epilepsy, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and traumatic brain injury.

### **Note 3: National Institutes of Health (NIH)**

The NIH is the world's largest grant-making and research organization in the field of medical research, organized under the umbrella of the United States Department of Health and Human Services (HHS). Its origins date back to 1887, when a laboratory was established in Staten Island, New York, in the Naval Hospital (now the U.S. Public Health Service (PHS)) to treat merchant seamen. The NIH's FY 2021 budget is \$41.4 billion and its core missions are as follows:

- Creative basic science research, development of innovative research strategies, and bridging fundamental discoveries to improved health
- Development, maintenance, and advancement of scientific and human resources that enhance the U.S. capacity to prevent disease
- Development of the U.S. economy and the pursuit of higher returns from public investment in research and development in medicine and dissemination of fundamental knowledge in peripheral scientific fields
- Promote scientific integrity, social accountability, and social responsibility of scientists in science

To carry out the above objectives, the NIH is organized as a collection of 27 independent institutes and centers that focus on different diseases and human body tissues.

#### **Note 4: multiple sclerosis (MS)**

Multiple sclerosis is a specific disease designated by the Ministry of Health, Labour and Welfare and intractable neurological disease [designated intractable disease 13]. It is an autoimmune disease of the central nervous system. There are approximately 3 million patients worldwide, mainly in Europe and the United States, and it is said that there are approximately 18,000 patients in Japan. The disease affects the brain, spinal cord, optic nerves, etc., and various neurological symptoms appear, and the disease repeatedly relapses and goes into remission.

#### **About the anti-viral drug Brincidofovir**

Brincidofovir (BCV) is a lipid conjugate of cidofovir (CDV). CDV is an antiviral drug already approved and marketed in the United States and the European Union, but unapproved in Japan. As BCV exhibits not only higher anti-viral activity, but also a superior safety profile in comparison with CDV, BCV is expected to be an effective treatment against a wide spectrum of dsDNA viruses such as herpesviruses such as cytomegalovirus (CMV), adenovirus (AdV), Epstein-Barr virus (EBV) and BK virus, papillomavirus. Moreover, BCV is an easy-to-use and novel highly active antimultiviral agent that can reduce the risk of nephrotoxicity, which is a serious side effect of CDV. Symbio entered into an exclusive global license agreement with Chimerix Inc. (Headquarters: Durham, NC, "Chimerix") for brincidofovir (BCV) on September 30, 2019. Under the terms of the agreement, Chimerix grants Symbio exclusive worldwide rights to develop, manufacture, and commercialize BCV in all human indications, excluding the prevention and treatment of orthopox infections (which includes smallpox and monkeypox). To develop global operations, the Company is considering partnerships that will utilize regional characteristics of the target diseases, and striving to maximize the business value of the products and to deliver to patients who need our products as soon as possible. The Company aims to serve the patients not only in Japan but also in Europe and the U.S. market where the market size for organ transplantation is large, and Asia, including the Chinese market.

#### **About Symbio Pharmaceuticals Limited**

Symbio Pharmaceuticals Limited was established in March 2005 by Fuminori Yoshida who previously served concurrently as Corporate VP of Amgen Inc. and founding President of Amgen Japan. In May 2016, the Company incorporated its wholly-owned subsidiary in the U.S., Symbio Pharma USA, Inc. (Headquarters: Durham, North Carolina, President: Carolyn Yanavich).

The Company's underlying corporate mission is to "deliver hope to patients in need" as it aspires to be a leading global specialty biopharmaceutical company dedicated to addressing underserved medical needs.

以下、日本語訳

2023年3月22日

各位

## ブリンシドフォビルの多発性硬化症に向けた開発 米国国立神経疾患・脳卒中研究所と共同研究開発契約(CRADA)を締結

2023年3月22日 日本国東京発——シンバイオ製薬株式会社（本社：東京都、以下「シンバイオ」）は、この度、ブリンシドフォビル（brincidofovir、以下「BCV」）について、共同研究開発契約（CRADA<sup>注1</sup>: Cooperative Research and Development Agreement）を、米国国立衛生研究所（NIH<sup>注3</sup>: National Institutes of Health）の一部である米国国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS<sup>注2</sup>: National Institute of Neurological Disorders and Stroke）との間で締結したことをお知らせします。

本CRADAは、多発性硬化症<sup>注4</sup>の治療におけるBCVのEB（エプスタイン・バール）ウイルスに対する効果を検証し、EBウイルス感染を伴う多発性硬化症の患者由来の細胞を用い、インビトロ試験及び動物モデル試験を行うことによって、今後の臨床試験の実施に向けて必要とされる情報を得ることを目的としています。

2022年8月にシンバイオは、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に、NINDSとの間で共同研究試料提供契約（Collaboration Agreement for The Transfer of Human Materials）を締結し、既にNINDSはBCVの潜在的な効果を評価する非臨床試験を実施しております。

吉田文紀社長兼CEOは「この度の米国国立神経疾患・脳卒中研究所との共同研究によりBCVの脳神経変性疾患領域への開発が加速化し、多発性硬化症の主要原因であるEBウイルスを直接的に標的にすることにより新しい治療方法を生み出し、新たな選択肢を患者さんに提供できることを期待しております。」と語っています。

なお、本件が2023年12月期業績予想に与える影響はありません。

以上

問い合わせ先

IR 室

電話：+81 (0) 3 5427 1125

【注1：共同研究開発契約（CRADA: Cooperative Research and Development Agreement）】

共同研究開発契約(CRADA)とは、連邦政府研究機関と連邦政府に関係しない民間企業または大学が、共通の研究目的の追求のために研究開発を促進するために締結される制度に則った正式な契約です。

CRADAの目的は、政府の施設、知的財産、専門知識を、共同で研究開発することにより広く人の健康のために有用で市場性のある製品につなげてゆくことです。CRADAの下では、研究から生まれるNIHの発明者/研究者と共同研究機関の発明者/研究者による共同発明、もしくはNIHの発明者/研究者による単独発明について、特許権の使用許諾を得る優先権が共同研究機関に与えられます。

【注2：米国国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke）】

NIHを構成している27の研究所及びセンターの一つで、その使命は、脳・神経系に関する基本的な知識を模索し、その知識を活用して全ての人々の神経疾患の負担を軽減することにあります。2022年度予算は26億ドルで、主な研究領域は、脳と神経系の基礎生物学、遺伝学、神経変性、学習と記憶、運動制御、脳修復、シナプスなど基礎科学研究に焦点を当てており、エイズ、アルツハイマー病、てんかん、筋ジストロフィー、多発性硬化症、パーキンソン病、脊髄損傷、脳卒中、外傷性脳損傷など、脳や神経系の疾患や障害に関する臨床研究にも資金を提供しています。

【注3：米国国立衛生研究所（NIH: National Institutes of Health）】

NIHは米国保健福祉省（HHS: United States Department of Health and Human Services）傘下に組織された医学研究分野における世界最大のグラント助成・研究機関です。その起源は、1887年ニューヨーク・スタテン島において、商船船員の治療を行なう海軍病院（現在の米国公衆衛生サービス：PHS）内に設置された一研究室に始まります。その後、コレラや黄熱病などの感染症研究を通じて公衆衛生・医学研究機関としての役割を拡大させた歴史を持ちます。NIHの2021年度予算は414億ドルでコアミッションは次のとおりです。

- 創造性に富んだ基礎科学研究、革新的研究戦略の開発、そして、基礎的な発見の健康増進への橋渡し
- 米国の疾患予防能力を高める科学的資源・人材の開発、維持、進歩
- 米国経済の発展と研究開発への公的投資から生じる高い利益の追求のための医療・周辺科学分野における基盤知識の普及
- 科学における科学的誠実性・社会への説明責任・科学者の社会的責任の推進

上記の目的を遂行するため、NIHは異なる疾患やヒトの体組織を研究テーマとする27の独立研究所・センターの集合体として組織されています。

【注4：多発性硬化症（MS: Multiple Sclerosis）】

厚生労働省指定の特定疾患で神経難病[指定難病13]。中枢神経の自己免疫疾患とされています。世界全体では欧米を中心に患者数は約300万人で、日本では患者数は約1万8000人とされています。脳、脊髄、視神経などに発病し、様々な神経症状が現れ再発と寛解を繰り返します。

【抗ウイルス薬ブリンシドフォビル（brincidofovir : BCV）概要】

BCVは欧米では既承認のシドフォビル（cidofovir : CDV、本邦は未承認）の脂質結合体として新しい作用機序を持ち、CDV及び他の抗ウイルス薬と比べて高活性の抗ウイルス効果など優れた特徴を併せ持ち、広範囲の2本鎖DNAウイルス感染症（サイトメガロウイルス、アデノウイルス、エプスタイン・バール・ウイルス（EBウイルス）、ヘルペスウイルス、BKウイルス、パピローマウイルス及び天然痘ウイルス等）

に対して有効な治療方法となり得るものと期待されています。BCV分子の画期性は、CDVに特定の長さの脂肪鎖を結合することにより細胞内への取り込み効率を飛躍的に向上させ、細胞内で直接作用する分子に変換され高い抗ウイルス効果を発揮します。更には、CDVを初めとする他の抗ウイルス薬に比べ深刻な副作用である腎毒性または骨髄抑制を回避できる新規の高活性の抗マルチウイルス薬として期待されています。2019年9月30日に、シンバイオはChimerix, Inc. (本社：米国ノースカロライナ州ダーラム、「Chimerix」)との間でBCVを対象とするグローバルなライセンス契約を締結しています。この契約において、Chimerixはシンバイオにオルソポックス（天然痘・サル痘を含む）を除くヒトの全適応症のための排他的な全世界を対象地域とするBCVの開発・製造・商業化のためのライセンスを許諾しています。グローバルな事業展開のために、シンバイオは、個々の適応症を対象とした地域特性を活用した事業提携を検討しており、開発医薬品の価値の極大化に努めることによって患者様が待たれている医薬品を最速でお届けするように努めています。シンバイオは、日本のみならず、臓器移植市場が大きい欧米、さらには中国市場を含めたアジアの患者さんに資することを目標にしています。

### 【当会社概要】

シンバイオ製薬株式会社は、米国アムジェン社元副社長で、旧アムジェン株式会社の実質的な創業者である吉田文紀が2005年3月に設立した医薬品企業です。経営理念は「共創・共生」（共に創り、共に生きる）で表され、患者さんを中心として医師、科学者、行政、資本提供者を「共創・共生」の経営理念で結び、満たされない医療ニーズに応じてゆくことにより、社会的責任及び経営責任を果たすことを事業目的としています。なお、2016年5月に米国完全子会社 SymBio Pharma USA, Inc. (本社：米国ノースカロライナ州ダーラム、社長：キャロリン・ヤナビッチ) を設立しました。