

シンバイオ製薬株式会社

(4582 GROWTH)

発行日 2024 年 9 月 30 日

BCV: 2025 年のグローバルパートナーリングに向けて

BCV の適応範囲拡大のための臨床試験が 2 本スタート

シンバイオは、現在、大きな転換期の最中にある。長年にわたってドル箱に育ててきたトリアキシン®市場が、ジェネリックによる浸食が本格化してきた。一方、シンバイオが今後のグローバル展開の柱と位置づけているプリシンドフォビル (BCV) は、2023 年 5 月、最初の適応症 (造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス (AdV) 感染症) にて、ヒト POC が確立され、2023 年 12 月には米国血液学会 (ASH) にて、Ph2 の有望なデータが公表された。そして現在は Ph3 のデザインを検討中である。それに続いて、2024 年 2 月に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臨床試験 (Ph2) も開始され、6 月には最初の患者組み入れに至っている。腎移植後の BK ウイルス感染症でも、Ph2 の再開に向けて検討が重ねられている。このように自社で、造血幹細胞移植 (HSCT) 後、あるいは臓器移植後の感染症を対象とした BCV の開発が先行していたが、次の段階として、2024 年 8 月、血液腫瘍である悪性リンパ腫 (NK/T 細胞リンパ腫や PTCL など) を対象とした臨床開発 (Ph1b/2) に着手した。

造血幹細胞移植後・臓器移植後感染症の BCV 市場規模は 2,520 億円

2028 年頃に上市が予想される造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症を対象とした BCV の市場は 168 億円と試算されるが、それに続いて開発が進行している腎移植後の BK ウイルス感染症対象の市場は 672 億円、そして造血幹細胞移植あるいは臓器移植後の CMV 感染症のうち抵抗性・難治性 CMV 感染症を対象とした BCV 市場が 420 億円程度と推定される。また、造血幹細胞移植後のファーストライン CMV 感染症の市場 1,260 億円への浸透も期待できる。合計すると 2,520 億円の市場が視野に入る。さらに、次のターゲットとしている、ウイルス感染を要因とするがん領域 (NK/T 細胞リンパ腫や膠芽腫 GBM 等) やウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域 (多発性硬化症やアルツハイマー型認知症) の市場も大きな規模となる可能性が高い。

BCV の早期事業化とグローバルパートナーリングに全力投球

2024 年中には、BCV と免疫チェックポイント阻害剤の併用の効果の検討結果が浮上してくる予定である。2025 年は、アデノウイルス (AdV)、サイトメガロウイルス (CMV) の 2 つのプログラムが、開発の後期に移行していく予定である。血液腫瘍での臨床開発 (Ph1b) の進捗も期待される。また、2025 年には、固形がんの領域での臨床試験 (Ph1) が浮上する可能性がある。現在、シンバイオでは、グローバルパートナーリングに関して複数の企業と交渉中であることを明らかにしており、2025 年には、その中の 1 社とパートナーリング締結という朗報が浮上することを期待したい。

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	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	18,328 百万円
上場日	2011 年 10 月
URL	www.symbiopharma.com
業種	医薬品
従業員数	110 人 (連結)
主要指標	2024/9/27 現在
株価	257
52 週高値終値	450
52 週安値終値	149
発行済株式数	45,910 千株
売買単位	100 株
時価総額	11,799 百万円
会社予想配当	0.0 円
予想当期利益ベース EPS	-84.1 円
予想 PER	NM
実績 BPS	134.3 円
実績 PBR	1.91 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
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 通期実績	5,589	-44.1	-811	NA	-736	NM	-1,962	NM	-49.1	651	229
2024/12 通期会社予想	2,623	-53.1	-3,702	NA	-3,524	NA	-3,628	NA	-84.1		

会社概要・経営理念

<ビジネスモデル>

ラボレス・ファブレスで創薬に係るリスクを抑制した一方で、ニッチ戦略で高収益を狙った製薬ベンチャー企業からグローバルなスペシャリティ・ファーマへ

収益の根幹を握っているのは、創薬企業とのネットワークと目利き力

第一号開発品は導入後5年で承認に至った上市製品を保有する稀有なバイオベンチャー

ネットワークと目利きを支える人材・組織に注目

シンバイオ製薬株式会社(以下シンバイオ)は、がん、血液のような医療ニーズが高い分野のなかで、大手があまり参入してこない希少疾患に絞り、リスクの高い創薬段階からではなく、臨床試験から自社販売まで手掛けるグローバル・スペシャリティ・ファーマである。ビジネスモデルの特色は次の3点である。

① ポストPOC 戦略

自社で創薬研究を行うのではなく、世界中の創薬ベンチャー、製薬会社などが開発した新薬候補を探索・吟味する。その際、原則として、人間で安全性や有効性が確立されている新薬候補を導入することで、開発のリスクを低く抑制している。

② ニッチ戦略で高シェア・高収益なスペシャリティ・ファーマ

開発のターゲットは、がん、血液のような医療ニーズが高い分野のなかで、大手があまり参入してこない希少疾患に絞っている。このようなニッチ戦略で高シェア・高収益を目指している。2020年までは、絞られた新薬候補に関して、ライセンス契約を締結し、日本国内で開発を実行した後、他社へ導出し収益をあげるビジネスモデルであったが、2021年以降、国内での自社販売体制を整備し、血液分野を中心としたスペシャリティ・ファーマの地位を確立している。

③ グローバル・ライセンサーへの変身

さらに、2019年9月、シンバイオは、独占的ライセンス契約(開発・製造・販売)をグローバルに適応できる品目(プリンシドフォビル)を入手した。これにより、従来、日本向けのライセンスを供与してもらう立場であったが、今後は、中国も含むアジアを手始めに欧米も含む全世界へライセンスを提供する立場へ変身した。

このビジネスモデルの成否の根幹を握っているのは、言うまでもなく、世界中の創薬企業とのネットワークや目利き力にある。それを証明するのは、まず、この会社のトラックレコードであろう。通常、医薬品の開発には、基礎研究から上市まで10-20年程度の年月を要し、また成功確率も、化合物段階からカウントすると3万分の1以下、POC(Proof of Concept)が確立された段階からカウントしても7~8%の確率といわれている。これに対してシンバイオでは、第一号開発品のトレアキシン®が、導入(2005年)から製造販売承認取得(2010年)まで約5年という短期間で上市成功に至り、2018年7月には名実ともに悪性リンパ腫の分野で標準療法として推奨されるようになった。これまで会社創業から約17年間で、最終的に6品を導入、現在、うち3品が開発中・開発計画中である。

そして、このトラックレコードを支えているのが、人材と仕組みであろう。社員のうち約3分の1が研究開発要員で、さらに、ノーベル賞候補者などを擁した専門家による候補品の検討会議(Scientific Advisory Board: SAB)が探索活動を支えている。もちろん、創業者である吉田社長が培ってきたネットワークと知見の存在が大きいことは言うまでもない。

<製品パイプライン>

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)

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、グリオブラストーマ等)、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一型認知症) と広範にわたっている。

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				
	造血幹細胞移植後 サイトメガロウイルス感染症	第 II 相臨床試験実施中				
	NK/T細胞リンパ腫	第 Ib 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				
	EBウイルス/多発性硬化症、単純ヘルペスウイルス1型/アルツハイマー型認知症、 サイトメガロウイルス/GBMにおいて、非臨床試験実施中					

(出所)シンバイオ製薬ホームページ

(参考) 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シン®に続く戦略品として、キメリックス社から、Orthopox (天然痘やエムポックス (サル痘) など) 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 は、高活性で広範なスペクトラムをもつ抗ウイルス剤である

安全性も高い

血液脳関門も通過しやすい

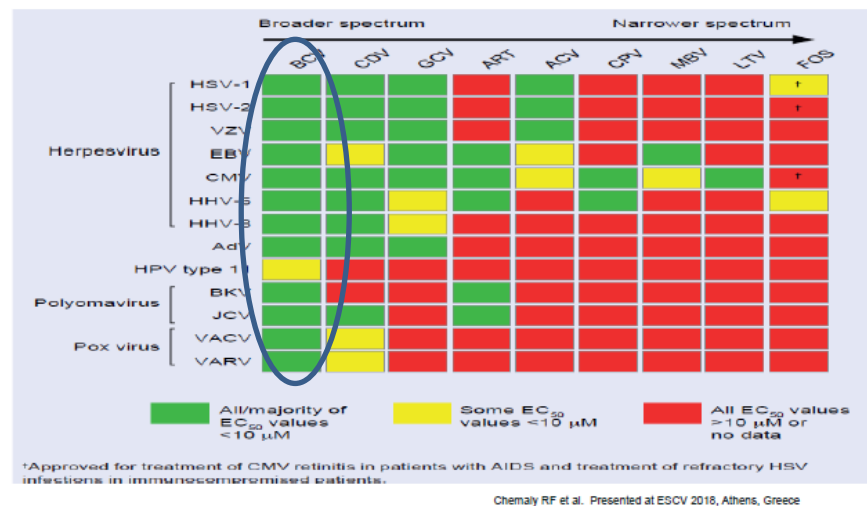
(1) プリンシドフォビルの特徴

プリンシドフォビル (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。プリンシドフォビル (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、プリンシドフォビル (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。

BCV の 3 つの特色

- ◎広範囲の 2 本鎖 DNA ウイルスに対する高い抗ウイルス効果
- ◎他の抗ウイルス剤がもつ深刻な副作用である腎毒性や骨髄抑制がない
- ◎血液脳関門 (BBB) の高い通過性を有する

高活性/広域スペクトラムを示すプリンシドフォビル (BCV)

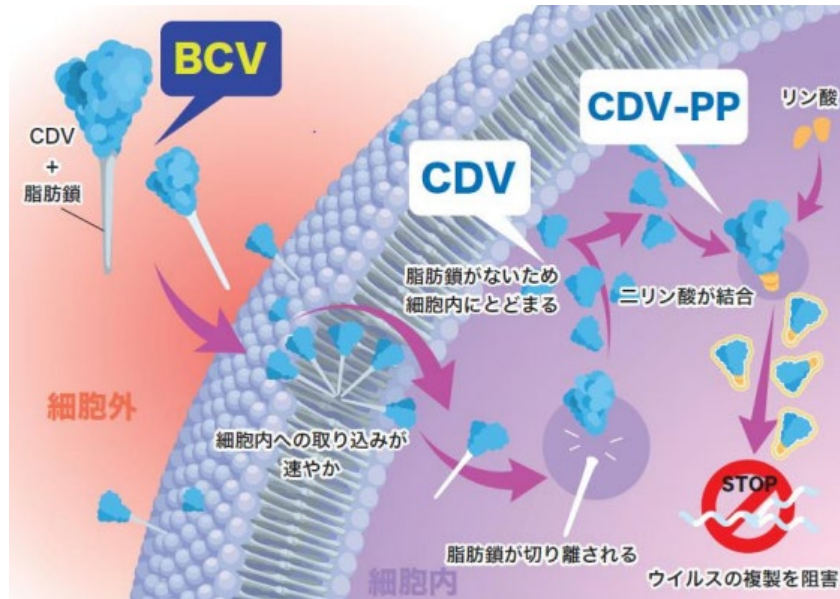


(出所) キメリックス社資料

(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) プリンシドフォビル (BCV) の作用機序

プリンシドフォビル (BCV) は、シドフォビル (CDV) に脂肪鎖 (ヘキサデシルオキシプロピル: HDP) が結合した構造となっており、速やかに脂質二重膜へ取り込まれ効率よく細胞内へ移行した後、細胞内ホスホリパーゼによる代謝によって脂肪鎖が切り離され、生成された活性化体 (CDV-PP: CDV diphosphate) が細胞内で長時間保持される結果、抗ウイルス活性が飛躍的に向上した化合物である。また、HDP 結合により、OAT-1 トランスポーターによる腎尿細管上皮細胞への蓄積が生じないことに加え、CDV が血中に遊離するレベルは低いため、CDV の根本的問題であった腎毒性を回避できる。(CDV は、脂肪鎖を持たないため、OAT-1 の基質となって腎尿細管上皮細胞へ蓄積する結果、腎毒性を惹起しやすい。)



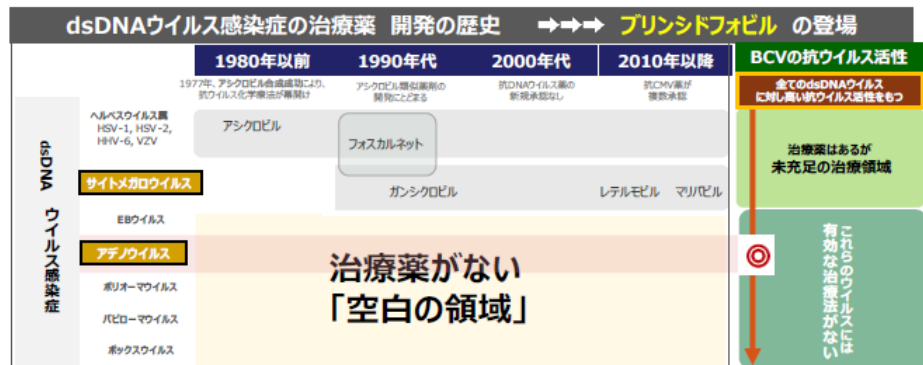
(出所)シンバイオ製薬 IR 資料

(2) ブリンシドフォビル(BCV)が期待される領域

抗ウイルス剤が開発されていない、EB ウイルス、アデノウイルス、ポリオーマウイルスなど空白の領域でBCVの開発が期待される

最初の dsDNA ウイルス薬が出現したのは 1977 年のアシクロビル(ACV)である。その後、1990 年代に、類似剤としてホスカルネット(FOS)、ガンシクロビル(GCV)が開発された。2000 年代には新規の薬剤が出現しなかったが、2017 年になってメルク社がアイキュリス(AiCuris)社から導入したレテルモビル(LTV)が承認され発売されている。そして、武田製薬が買収したシャイヤー社から手に入れたマリバビルが承認された。このように、dsDNA ウイルスに対する抗ウイルス剤は多くない。また、現存する抗ウイルス剤が活性を示す対象は、ヘルペスウイルス類とサイトメガロウイルス(CMV)である。**EB ウイルス、アデノウイルス、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス等については空白の治療領域**であるため、高活性で広範なスペクトラムを持つ BCV の登場が期待される。

2 本鎖DNA(dsDNA)ウイルス感染症治療薬 開発の歴史



(出所)シンバイオ会社説明会資料 2024年8月21日

本レポートは、フェアリサーチ株式会社(以下、FRI)が、投資家への情報提供を目的として作成したものであり、証券売買の勧誘を目的としたものではありません。FRIが信頼できると判断した情報・資料に基づいており、掲載された内容の正確性・信頼性・完全性・適合性・適時性をなんら保証するものではありません。FRIは本レポートを利用したことまたは依拠したことによる直接的・間接的な損害を含むいかなる結果に対しても一切の責任を負いません。有価証券並びにその他の取引に関する責任は投資家自身にあります。本レポートの知的所有権はFRIに帰属し、許可なく複製、転写、引用等を行うことは法的に禁止されています。

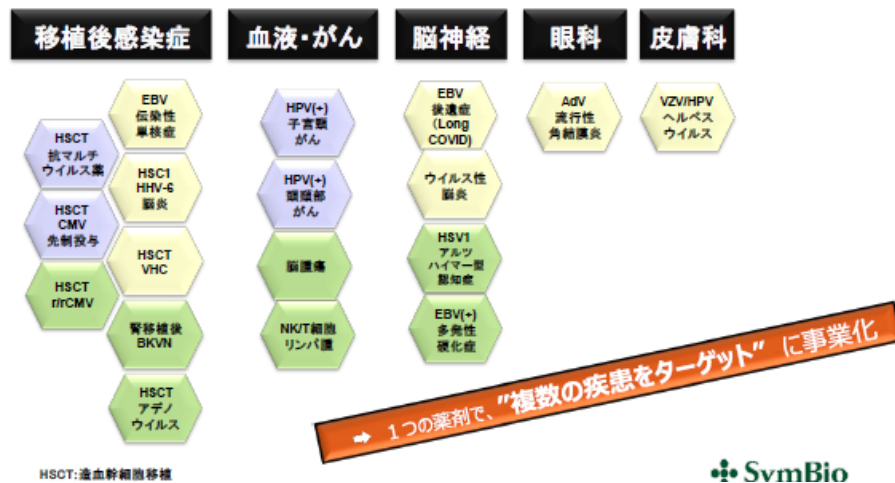
また既存の抗ウイルス剤でも副作用や耐性の懸念がある分野でもBCVが期待される

疾患としては、移植後感染症、血液腫瘍、固形がん、脳神経領域などが対象となる

また、ヘルペスウイルス類やサイトメガロウイルスに対する抗ウイルス薬は存在するが、副作用(腎毒性や骨髄抑制など)や薬剤耐性の出現などの問題がある。BCVはそれらの問題を克服する薬剤としても期待される。

BCVの対象となるウイルス類は、さまざまな疾患との関連がある。アデノウイルスやサイトメガロウイルス、ポリオマウイルスは、通常、多くの成人が感染しているが、ほとんど症状は無い(潜伏感染の状態にある)。しかし、造血幹細胞移植や臓器移植の時に拒絶反応を抑えるため、免疫抑制剤が投与されるが、そのような免疫抑制状態のときに重篤な感染症を引き起こす。また、EBウイルスは、NK/T細胞リンパ腫など血液腫瘍との関連が指摘されているほか、多発性硬化症との関連も明らかにされている。ヒトパピローマウイルス(HPV)は頭頸部がんや子宮頸がんを引き起こすことが知られている。このほか、近年では、サイトメガロウイルスが脳腫瘍と関連性があることが指摘されている。

BCV 事業化のポテンシャル



(出所)シンバイオ会社説明会資料 2024年8月

(3) プリンシドフォビル(BCV)開発中のパイプライン

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

① 造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

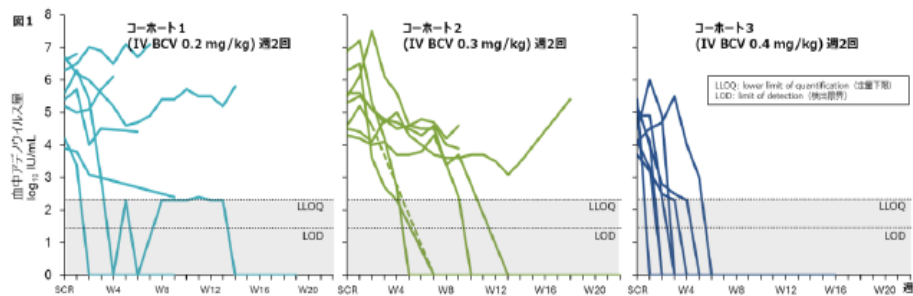
一般に、造血幹細胞移植では、拒絶反応を抑制するために放射線照射や免疫抑制剤が用いられるが、そのためウイルス感染し易い状態になっている。従来、シドフォビル(CDV)やホスカルネット(FOS)など他の抗ウイルス剤が用いられてきたが、腎毒性という副作用の懸念があった。腎毒性の低いBCVは、シンバイオが目指す血液領域でのスペシャリティ・ファーマの実現を後押しする重要な品目の一つである。

<p>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</p>	<p>開発の経緯を振り返ってみると、</p> <p>(a)開発方針の決定</p> <p>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。)</p>
<p>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</p>	<p>(b)治験計画</p> <p>国際共同治験 Ph2a (ATHENA 試験)の治験申請は、米国において2021年3月10日に FastTrack 指定申請と共に FDA 提出され、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月には英国で治験申請が提出された。</p>
<p>デザインは4群、各6例程度</p>	<p>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。</p> <p>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</p>
<p>2023年5月、コホート3までの24例でヒト POC を確認</p>	<p>(c)ヒト POC 確立</p> <p>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。</p>
<p>2023年12月 ASH にて有望な Ph2 の結果が公表された</p>	<p>(d)ASH での有望なデータ公表</p> <p>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。</p>
<p>用量依存的に抗ウイルス</p>	<p><有効性:抗ウイルス活性></p> <p>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</p>

活性を確認

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 (0.6-13.7)	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。

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

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>

治療に関連する重篤な有害事象なし

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。

治療に関連した有害事象はすべて一過性で可逆性あり

	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Grade 3			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 2024 Tandem 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

これまでのデータから推奨用量の選択は完了と判断

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。

実際に用途特許(有効期間 20 年)が承認された

コホート4の観察も終了し、Ph3のデザインを検討中

また、コホート4の 7 例の投与と観察も既に完了し、第三相試験(Ph3)のデザイン(対象群を設定したランダム化比較試験で症例数は 150 例程度)を検討中である。フェアリサーチでは、2024 年中には、次の段階(Ph3 の概要)が見えてくることを期待している。したがって、2028 年上市という計画は不変と考えられる。

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

② 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(以下 CMV)感染症を対象とした開発も開始した。

既に、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイ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

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

Ph2 は3コホートで至適投与量を探る試験

18 例目標で 2025 年中に Top Line Result を期待

ポリオーマウイルス(BK ウイルス、JC ウイルス等)も重篤な感染症を惹起する

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 の要望があり、シンバイオは、CMV 感染症を対象とした開発にも取り組む決断をし、造血幹細胞移植後の感染症を対象とした BCV の開発対象に CMV 感染症も加えるよう、ATHENA 試験の**プロトコル変更**を申請していた。そして、2024 年 2 月、FDA に変更申請が受理され、2024 年 6 月には、第一例目の患者組み入れを達成した。

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。

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



- 【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

なお、このプロトコル変更によって、AdV 感染症に関する開発スケジュールには変更はない。**CMV 感染症対象の Ph2 (ATHENA 試験)の方は、3つのコホートによる Dose finding 試験デザイン**であり、症例数は **18 例**を目標にしている。**2025 年中には Top Line Result 取得**を目指して開発が進行中である。すでに、数例組み入れが進行しており、高い効果が観察されているようである。

③ ポリオーマウイルス感染症

ヒトに感染するポリオーマウイルスは、主に BK ウイルスと JC ウイルスである。(このほか、メルケル細胞がんを引き起こす MCPy ウイルスもある。)ポリオーマウイルスは、健常人では、ほとんど無症候性であり、主に、泌尿器系、リンパ組織に潜伏感染しているが、免疫機能が低下した時に、ウイルスが再活性化され、重篤な感染症につながる。腎移植後の BK ウイルス感染症では、移

BCV はポリオーマウイルスの増殖を抑える治療効果が期待できる

既に腎移植後の BK ウイルス感染症を対象とした開発には着手済

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 12 月には豪州で最初の投与開始

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

植腎の喪失(Graft Loss)が約半数で発生する。JC ウイルスは、難病に指定されている進行性多巣性白質脳症(PML)の原因ウイルスである。(なお、PML の生存期間の中央値はわずか 3 カ月である。)かつては非常に稀な疾患であったが、HIV 感染による免疫不全で PML を発症する例が報告されている。

2022 年 11 月、シンバイオは、布林シドフォビル(BCV)のポリオーマウイルス感染マウスモデルに対する検証試験のために、ペンシルバニア州立大学医学部との間で資料提供契約を締結していた。そして、2024 年 7 月、その研究成果が「mBio」誌に論文として掲載され、BCV はポリオーマウイルスの増殖を抑えることが示された。

◎腎上皮細胞および大脳皮質細胞を用いた初期培養試験

- ・ポリオーマウイルス接種後の感染性ウイルス産生を BCV は選択的に抑制
- ・感染性ウイルス産生の抑制にはウイルスの T 抗原(ウイルス由来タンパク質)の減少が関与することが示唆された

◎マウスモデルにおける試験

- ・BCV はポリオーマウイルスに対して、比較的低用量から腎、脳における感染性ウイルス産生を抑制
- ・免疫不全マウスモデルにおいてもポリオーマウイルスの慢性感染に対するウイルス産生抑制効果を確認

シンバイオでは、既に腎移植後の BK ウイルス感染症を対象とした開発に着手している。

腎移植後の BK ウイルス感染症

シンバイオは、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。

- 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

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。

2024年3月、EUでAdv感染症とCMV感染症を対象にオーファン指定を取得

EBウイルスが血液腫瘍と関連している

NK/Tリンパ腫はアジアに多く、標準療法は確立されていない

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)は、一次療法では十分な効果がない

現在、患者の選択基準を含めた試験デザインの見直しを行っており、2024年中には開発戦略を再構築する予定で、試験再開に向けた準備を進めている。

なお、シンバイオは2024年3月、欧州において、免疫不全患者におけるAdv感染症とCMV感染症予防に関するオーファンドラッグ(希少疾病用医薬品)指定を取得し、EUで上市後10年間の排他的先発販売権を付与された。

④ 血液がん(NK/T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、DLBCL等)

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。

2023年4月、シンバイオは、米国国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)との間でも、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。

(注)NK/T細胞リンパ腫と末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)とは

NK/T細胞リンパ腫は悪性リンパ腫の1つで、NK細胞あるいはT細胞由来のリンパ腫である。主に節外性NK/T細胞リンパ腫として、鼻腔周囲や皮膚に発生する。この疾病は、欧米に比べ、東アジアや南米に多く、欧米では非ホジキンリンパ腫の1%以下なのにに対し東アジア(中国)では10%程度である。そして、NK/T細胞リンパ腫は、ほとんどがEBウイルス陽性である。標準療法が確立されていないため、新たな療法の開発が望まれている。

NK/Tリンパ腫患者の分布

	Japan	US	EU	China	
# NHL (2020)	34,792 ¹¹	80,160 ⁵	67,988 ⁶	68,500 ⁷ (est. 2016)	Nationwide
% NK/T lymphoma	0.8%	<< 1% ⁴	<< 1% ⁴	12% ⁸	5 major hospitals in Beijing, Chengdu, and Shanghai
# NK/T lymphoma	283 ¹	<< 802	<< 680	8,220	
% EBV+	100% ²⁻³	100% ³	100% ³	94 - 100% ^{9, 10}	
# EBV+ NK/T	283	<< 802	<< 680	7,727 - 8,220	

1) 日本血液学会 2019年血液疾患症例登録(標榜率60%として概算) 2) Ito Y et al., Clin. Cancer Res. 2012; 18: 4183-4190, 3) Tisi MC et al., Blood. 2011; 118: 6018-6022, 4) Bradley M. H et al., Hematol Malign Rep. 2016 Dec; 11(6): 514-527, 5) Treatment Architecture NHL US, 6) Treatment Architecture NHL EU, 7) Journal of Hematology & Oncology (2019) 12:115, 8) Am J Clin Pathol 2012; 138: 429-434, 9) 19406007 科学研究費補助金研究成績報告書 10) Diagnostic Pathology volume 13 Article number 17 (2018) 11) CancerMPact Patient Metrics, JP 2020

(出所)ASH2022 12月

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)も、悪性リンパ腫の1つで、非ホジキンリンパ腫の7%程度と言われている希少疾患である。PTCLは、胸腺での分化成熟を経て末梢組織に移動したT細胞由来のリンパ腫の総称で、さまざまな病型が含まれ、末梢性T細胞リンパ腫非特定型(PTCL-NOS)、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL/L)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)などが主な病型である。一部の病型(ATL/L、ALK

難治性・再発性 PTCL では標準的な治療法が確立されていない

陽性 ALCL)を除いて、一次治療は、多剤化学療法や放射線療法が用いられるが、必ずしも十分な効果はない。再発性・難治性の PTCL(r/rPTCL)に対し、様々な治療薬(レミトロ、ダルビラス、エザルミアなど)が臨床使用されているが、標準な治療は確立されていないため、新たな治療薬の開発が望まれている。

NK/T細胞リンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫の主な病型

緩徐進行型	急速進行型	超急速進行型
T細胞大型顆粒リンパ球性白血病(T-LGLL)	末梢性T細胞リンパ腫非特定期型 (PTCL-NOS)	急速進行性NK細胞白血病(ANKL)
成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL/L)	成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL/L)	
菌状息肉症/セザリ-症候群(CTCL)	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL)	
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(PC-ALCL)	節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型 (ENTKL)	
	未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)	

NT/K細胞の主な病型

末梢性T細胞リンパ腫の主な病型

(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

EB ウイルスは様々な経路を通じてがんに関与している

EB ウイルスによる発がんのメカニズムは、完全に解明されているわけではないが、概ね、次のような機構が考えられている。NK/T 細胞リンパ腫等の血液腫瘍細胞において、EB ウイルスは潜伏感染状態にあり、さまざまな EB ウイルス遺伝子を発現する。例えば、EBNA-1、EBNA-2、LMP-1、LMP-2 などである。EBNA-1 が発現すると p53 を抑制し、腫瘍細胞のアポトーシスが抑制される。LMP-1 は、NF-κB を活性化し、こちらもアポトーシスを抑制する。LMP-2 は、PI3K 経路や MAPK 経路を通じて発がんに関与しているものと考えられている。

EBV が腫瘍悪性を促進する遺伝子群

EBNA-1 => P53 不安定化 => アポトーシス抑制

EBNA-2 => MYC、LMP-1/2 発現促進 => 不死化

LMP-1 ==> NF-κB 活性化 ==> アポトーシス抑制

LMP-2 = PI3K pathway / MAPK pathway 活性化 => 発がんへの関与など

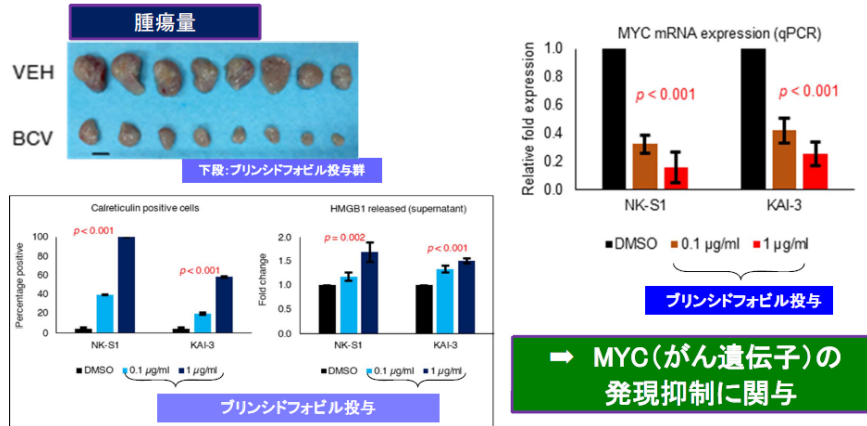
(a) NK/T 細胞リンパ腫

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。

次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。

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

BCV の治療効果



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月

発がん遺伝子 MYC は、腫瘍の悪性化に関与しているが、BCV は MYC の発現を抑制する

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

免疫チェックポイント阻害剤との併用効果も期待できる

また、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。

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

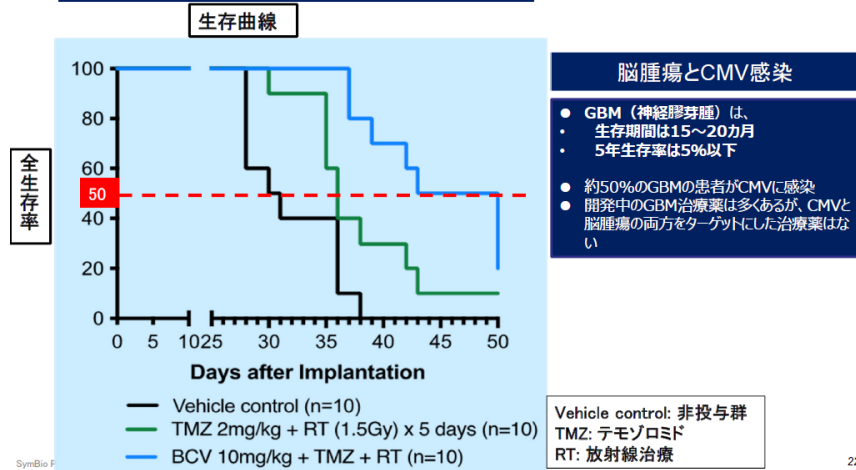
さらに、2023年6月、国際悪性リンパ腫会議にて、シンバイオとシンガポール国立がんセンターとの共同研究成果として、次のことが発表されている。

- ・BCV への高感受性が TLE1(がん抑制因子)の低発現と高い相関にある
- ・TLE1 の低発現が NK/T 細胞リンパ腫患者の予後(PFS: 無増悪生存期間)の悪化と高い相関にある
- ・TLE1 の低発現が、がん遺伝子 MYC 等の発現亢進と相関が高い

	<p>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。</p> <p>(b)末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)</p> <p>2024 年 6 月、欧州血液学会(EHA2024)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、PTCL に対する BCV の抗腫瘍効果(非臨床)が公表された。</p>
BCV は、NK/T 細胞リンパ腫と同様、末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)に対する効果あり	<p>ここでは、次のことが報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BCV は、すべての T 細胞リンパ腫細胞株において濃度依存的に高い細胞傷害性を示した ・異種移植マウスにおいては腹腔内投与の BCV が対象群と比較して有意に腫瘍増殖を明確に抑制した ・BCV 処理した PTCL 細胞では、NK/T 細胞リンパ腫モデルにおける遺伝子発現変化(特に抗腫瘍効果を示す MYC 関連遺伝子発現の低下、IFNγの上昇などから免疫調整機能遺伝子発現の誘導)と同様の変化が観察された
DLBCL にも適応できる可能性あり	<p>(c)びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)</p> <p>2024 年 4 月、米国がん学会(AACR2024)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、DLBCL に対する BCV の抗腫瘍効果(非臨床)も公表されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全 19 種の B 細胞リンパ腫の細胞株(DLBCL の他ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫)を用い BCV の抗腫瘍効果を評価。またマウスでの in vivo 効果も評価 ・BCV は濃度依存的に全ての B 細胞リンパ腫細胞株を抑制 ・うち 9 つの細胞株(難治性である double-hit DLBCL 細胞株を含む)では顕著な感受性が示された ・DLBCL マウス群では TLE1 の高発現と全生存期間悪化が関連(NK/T 細胞リンパ腫における TLE1 の関連とは対照的)
各種血液腫瘍に対する BCV の抗腫瘍効果を確認それを承けて、2024 年 8 月臨床試験(Ph1b)へステップアップ	<p>以上のように、シンバイオとシンガポール国立がんセンターとの共同研究(非臨床試験)にて、BCVのNK/T細胞リンパ腫及びPTCLなどの悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果が確認された。この結果を承けて、シンバイオは、2024 年 8 月、再発・難治性のリンパ腫患者(NK/T 細胞リンパ腫及び PTCL など)を対象とした BCV(注射剤)の国際共同第 I b/ II 相臨床試験の治験計画届を PMDA に提出し、臨床試験を開始した。造血幹細胞移植後の感染症の次の開発領域として、血液腫瘍が選ばれた。</p>

<p>悪性脳腫瘍である膠芽腫 (GBM) の患者の半数は CMV 陽性</p> <p>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</p> <p>BCV は抗腫瘍効果と悪性化抑制効果を持つ可能性</p> <p>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</p>	<p style="text-align: center;">⑤ 固形がん領域</p> <p>膠芽腫(グリオブラストーマ)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、抗ウイルス薬である治療薬候補品はない。また、悪性腫瘍での薬剤開発では、血液脳関門(BBB)の通過性が問題となるが、BCVは高い BBB 通過性を持つ。</p> <p>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.)</p> <p>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。</p> <p>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(テモゾロモド(TMZ:アルキル化剤)+放射線)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。次図において、水色の線が BCV と標準療法の併用療法群、緑色の線が標準療法群、黒線が対象群の生存曲線であり、明らかに、BCV と標準療法の併用療法群は、標準療法群に対し大幅に生存期間を延長している。また、テモゾロミド(アルキル化剤)の有効性が低い非メチル化の MGMT 群に対しても有効性を示す可能性があることが報告されている。(アルキル化剤は DNA をメチル化し遺伝子発現抑制するが、MGMT は非メチル化してしまう。)</p>
--	---

標準療法(TMZ+RT)に比べて
大幅に生存期間の延長を確認



(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

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。

⑥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考えられるものがある。

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

アルツハイマー型認知症		
試験内容	実施者	計画
3D脳モデル	Tufts大学	2022年Q4 (実施中)
動物モデル	シンバイオ	2023年Q4~
臨床試験 (ヒト)	パートナーと共同試験	2025年Q1~

(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月から多発性硬化症を新たなターゲットとして検討開始

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

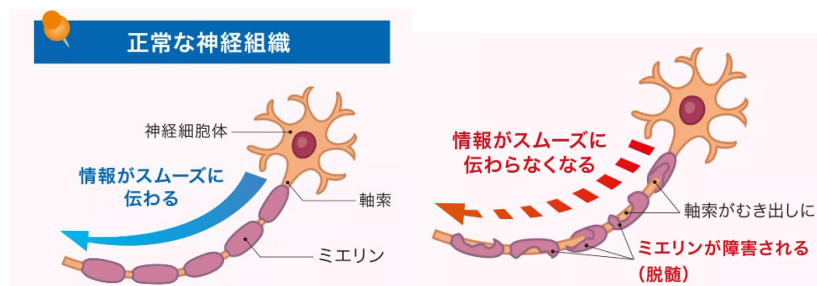
2023 年には、米国 NINDS と CRADA 締結

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

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 $\alpha 4$ 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
タイサブリ	Biogen	2,078

(出所) シンバイオ会社説明会資料 2024 年 8 月

(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。(APOE4 はアミロイド β の集積を起しやすくすることが知られている)

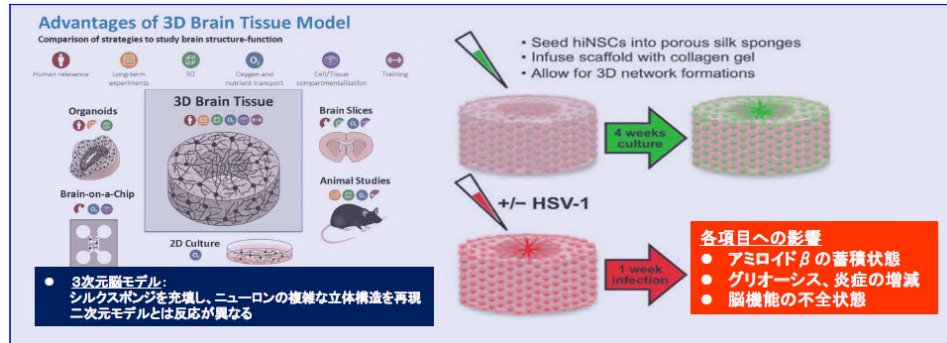
水痘・帯状疱疹ウイルスが単純ヘルペスウイルス 1 型を活性化させるとアミロイド β が蓄積する

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

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。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。

(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

BCV の潜在市場規模

対象患者数は播種性 AdV 感染症で 2000 人、BKV 感染症で 8000 人、造血幹細胞移植後のファーストラインが 1 万 5 千人、抵抗性・難治性 CMV 感染症で 1 万人

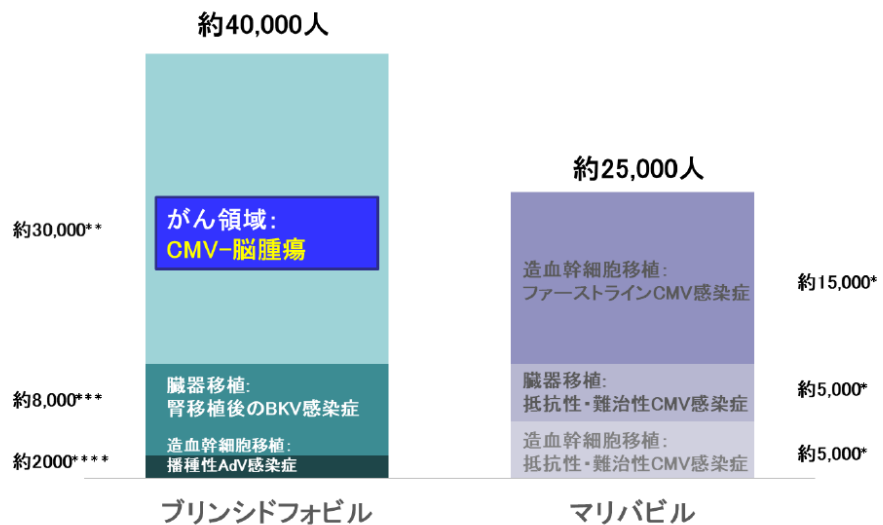
(3)プリシンドフォビル(BCV)の市場規模

ここでは、POC が確立された(a)造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症に加え、Ph2 段階にある(b)腎移植後の BK ウイルス感染症、(c) 造血幹細胞移植後のファーストライン CMV 感染症 (d) 造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症を対象として市場規模を考える。NK/T 細胞リンパ腫などの血液がんは Ph1b に着手したばかりであるため、市場規模の算出は行わない。

他方、神経変性疾患(多発性硬化症やアルツハイマー型認知症)、は、現在のシンバイオの専門領域からはずれ、外部の有力な製薬企業との連携が欠かせない分野であるため、現段階では算出の対象としない。

BCV が対象とする分野の患者数は、①造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症で約 2 千人、②腎移植後の BK ウイルス感染症で約 8 千人、③造血幹細胞移植後のファーストライン CMV 感染症が約 1 万 5 千人④造血幹細胞移植後抵抗性・難治性 CMV 感染症及び臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症がそれぞれ約 5 千人で合計 1 万人、と推計されている。

プリシンドフォビルとマリバビルの対象患者数比較



* 武田薬品工業 2016年11月21日 R&D Day
 ** GlobalMx: Forecast of incident cases of Graft-versus-Host Disease (GVHD) in US, SFL, China and Japan (2027)より推定
 *** International report on Organ Donation and transplantation Activities executive summary 2019, April 2021 及び Transplantation 2012
 **** Bone Marrow Transplantation 2016, Bone Marrow Transplantation 2018

(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2022年2月

(注)現在のマリバビルの対象には造血幹細胞後移植後のファーストライン CMV 感染症は含まれていない

ただし、抵抗性・難治性 CMV 感染症の対象患者はマリバビル耐性の患者のみに限定し 5 千人

ただし、③造血幹細胞移植後のファーストライン CMV 感染症の分野では、既存の薬剤の市場にどれだけ BCV(注射剤)が浸透していくか、を勘案しなければな

1件当たりの薬剤費を840万円と仮定すると①②③④の合計での最大2,520億円となる

ウイルス感染症に起因するがん領域や脳神経変性疾患の領域は非常に大きな市場が見込まれる

らない。また、④造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性CMV感染症での患者(合計約1万人)では約半数がマリバビル耐性を示すため、BCVの対象患者数は、これらの半分と仮定すると、合計約5千人と考えられる。

ここで、仮に、1件当たりの薬剤費を、マリバビルの薬価を参考に、840万円と仮定すると、

① 造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

2,000人×840万円=168億円

② 腎移植後のBKウイルス感染症

8,000人×840万円=672億円

③ 造血幹細胞移植後のファーストラインCMV感染症

15,000人×840万円=1,260億円

(実際には既存の抗ウイルス薬との競合などを踏まえ市場浸透度を勘案する必要がある。)

④ 造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性CMV感染症

5,000人×840万円=420億円

以上のように、①～④を合計すると最大2,520億円と試算される。さらに、その他の領域への適応拡大の余地は大きいことを留意しておきたい。

リゴセルチブは当初 MDS を対象に開発していたが、Ph3 で主要評価項目を達成できなかった

導出元のオンコノバ社がトラウス・ファーマ社に買収され、リゴセルチブは導出の対象になっている

シンバイオでは新たな有用性の探索を継続中

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)。

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 <small>単剤</small>	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 <small>AZA併用</small>	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

一方、リゴセルチブの導出元であるオンコノバ社では、2023年までは、RAS 阻害剤としての機能に着目し、抗がん剤としての開発を推進していた。しかし 2024年4月合併によりトラウス・ファーマ社(Traws Pharma Inc.)と会社名が変更され、新たな経営陣での事業運営となった。現在、リゴセルチブに関して、希少疾患を対象とした医師主導治験が行われているが、トラウス・ファーマ社では、リゴセルチブを導出の対象としている。

シンバイオでは、リゴセルチブの新たな有用性、新規適応症の探索を継続中である。

トレアキシシ®は、日本では、シンバイオが最初に悪性リンパ腫を対象に開発、また剤型変更の開発も行い、承認を得てきた薬剤である

3. トレアキシシ®(SyB L-0501(凍結乾燥注射剤) /SyB L-1701(RTD 液剤) /SyB L-1702(RI 液剤))

トレアキシシ®(一般名ベンダムスチン)は、日本では、シンバイオが最初に悪性リンパ腫を対象に開発、また剤型変更の開発も行い、承認を得てきた薬剤である。現在では、トレアキシシ®を用いた治療法は、悪性リンパ腫に対する標準療法の一つとして確立されている。

開発品	適応症	第I相	第II相	第III相	申請	承認
SyB L-0501 FD 凍結乾燥剤	再発・難治性 低悪性度NHL/MCL					2010年10月承認済
	慢性リンパ性白血病					2016年8月承認済
	未治療 低悪性度NHL/MCL					2016年12月承認済
	再発・難治性 DLBCL					2021年3月承認済
SyB L-1701 RTD 液剤 ※	全適応症 (再発・難治性 DLBCL 除く)					2020年9月承認済
	再発・難治性 DLBCL					2021年4月承認済
SyB L-1702 RI 投与 ※	全適応症					2022年2月承認済

※2017年9月20日にEagle Pharmaceuticals, Inc.(米国ニュージャージー州)より、ベンダムスチン液剤(RTD製剤、RI投与)のライセンス権利を取得しています。2021年1月よりRTD製剤の販売を開始し、順次RI投与の市場投入を進めてまいります。

RTD: Ready To Dilute, RI: Rapid Infusion

(出所) シンバイオ ホームページ

なお、悪性リンパ腫の中で、トレアキシシ®の適応対象は次の4つである。

- 再発・難治性 indolent-B-NHL および MCL(2010年10月承認取得)
- 未治療 indolent-B-NHL および MCL(2016年12月承認取得)
- 慢性リンパ性白血病(CLL)(2016年8月承認取得)
- 再発・難治性 DLBCL(2021年3月承認取得)

(注) 未治療 DLBCL は適応対象にはなっていない(Off-Label)。

(参考) 悪性リンパ腫の種類

リンパ腫とは、リンパ球(白血球の一種)という免疫の働きをする細胞が、がん化して起きる血液の病気で、高齢化社会を反映して、その罹患数は年々増加している。リンパ腫は、主にホジキンリンパ腫(Hodgkin Lymphoma: 以下 HL)と非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's Lymphoma: 以下 NHL)の2つに大別される。日本人の悪性リンパ腫の場合、94%が NHL とされている。NHL は、病気の進行速度によって以下の3つに分類されている。

○低悪性度(indolent-B-NHL): 年単位で病状が進行(MALT や FL(グレード 3a まで)など)

FL: 濾胞性リンパ腫、MALT: MALT リンパ腫

濾胞性リンパ腫は低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫のなかの約 80%を占める病型

○中悪性度:月単位で病状が進行(MCL や DLBCL など)

MCL:マントル細胞リンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

○高悪性度:週単位で行状が進行(バーキットリンパ腫など)

NHL のうち、最も発生頻度が高いのが、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)であるが、予後の悪い疾患で、再発・難治性 DLBCL(r/rDLBCL) となる比率が高い。

悪性リンパ腫の症例別割合(日本)

		(%)
非 ホジ キン リン パ 腫	DLBCL	45.3
	濾胞性リンパ腫	13.5
	MALTリンパ腫	7.2
	慢性リンパ性白血病/SLL	3.2
	マントル細胞リンパ腫	2.0
	バーキット腫	1.3
	T/NK 細胞腫瘍	18.1
ホジキンリンパ腫	5.9	
その他	3.8	

トリアキシンの
適応症

- 低悪性度リンパ腫
- 中・高悪性度リンパ腫

(注) DLBCLのうちr/rDLBCLが適応症、未治療DLBCLは適応外(off-Label)
また、その他に属する脾辺縁帯B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞リンパ腫、節性
辺縁帯B細胞リンパ腫も適応症

(出所) Chihara D et al, 「differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States」 British Journal of Haematology 2014 より作成

シンバイオがトリアキシシ®
を日本に導入したのは
2005年12月

導入契約から5年で最初
の適応症の承認を獲得

2018年には、標準療法の
一つとして確立

(1) 開発の歴史

簡単に開発の歴史を振り返ると、トリアキシシ®は、1971年にドイツで開発された。シンバイオは、2005年12月にアステラス製薬の欧州子会社アステラス・ファーマ社(現在の社名:アステラス・ドイッチランド GmbH)から日本における独占的開発権及び販売権を取得し、臨床試験開発を行ってきた。そして、導入から僅か5年後の2010年10月に、再発・難治性 indolent-B-NHL および MCL を適応症として承認を得、12月に販売を開始する。さらに、2016年8月には、慢性リンパ性白血病(CLL)、同年12月には、未治療 indolent-B-NHL および MCL への適応拡大が承認された。さらに2018年7月には、トリアキシシ®が承認されている indolent-B-NHL と MCL、CLL に関し、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版(編集:日本血液学会)で標準的治療法の選択肢として新たに収載され、**名実ともに標準療法**となった。標準療法の一つとして確立されたことにより、トリアキシシ®の市場浸透度が上昇し、従来の標準療法であった R-CHOP 療法を完全に凌駕、販売開始8年目となる2018年の国内売上は85億円(薬価ベース)まで

2021年には r/rDLBCL も対象として承認され、売上が拡大

シンバイオは、使い勝手の良い剤型開発の行ってきた

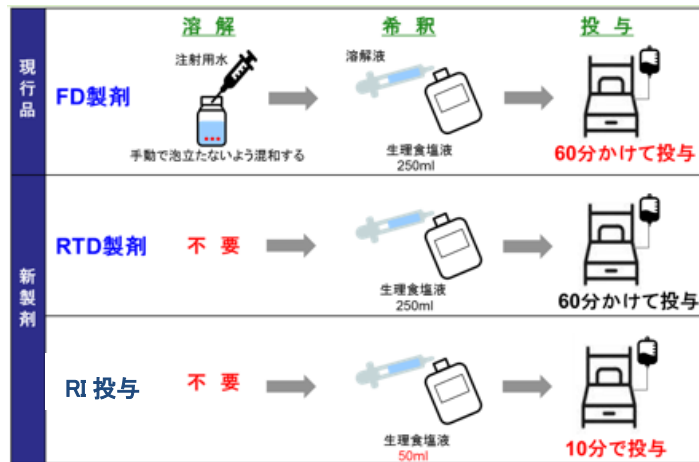
2020年9月 RTD 製剤承認 RTD 製剤への切り換えで原価率も大幅に低下

2022年2月、投与時間が短縮された RI 投与も承認

拡大した。その後、一時、製造元の品質問題や自社販売体制への切り替えに伴う在庫変動による売上げの停滞があったものの(2020年の国内売上 81 億円:薬価ベース)、2021年3月、再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (r/rDLBCL)を対象とした B-R 療法及び P-BR 療法 (Polivy®+B-R 療法)の承認を取得し、売上再拡大の段階に入った。

また、シンバイオでは、より使い勝手のよい剤型の開発も行ってきた 2020年12月までは、販売されているトレアキシシ®はアステラス・ドイツランド GmbH が製造する凍結乾燥製剤 (FD 製剤)であったが、2017年9月、シンバイオは、米国のイーグル社 (Eagle Pharmaceuticals Inc.) からトレアキシシ液剤 (RTD (Ready to Dilute) 製剤)の導入を発表した。従来の FD 製剤は室温保存できるというメリットはあるもの、投与前に溶剤で溶かし、生理食塩水で希釈する作業が必要で、時間と手間がかかっていた。一方、液剤は冷蔵保存が必須であるが、生理食塩水で希釈するだけで調剤作業が短縮化され医療機関の負担が少ないというメリットがある。また、液剤への切り替えにより、原価率が大幅に低減する効果も期待できる。RTD 製剤については、効能や投与方法が FD 剤と同様であるため、追加の治験は不要で、薬剤の安定性のデータのみで 2019年9月申請、2020年9月に、既存の適応症を対象とした承認を取得し、2021年1月12日から販売を開始している。また、2021年4月には、r/rDLBCL への適応拡大を RTD 製剤でも取得した。さらに、より短時間で投与可能な RI 投与: 10分投与 (商品名 BENDEKA: イーグル社からの導入)に関して、濃度と投与時間が異なるため、安全性の確認・薬物動態等の検討を目的とした臨床試験を行い、2021年5月申請、2022年2月、すべての適応症に関して、承認に至っている。投与時間も10分に短縮され、塩分も少ないため高齢者の多い悪性リンパ腫の患者には適した製剤と位置づけられている。

FD 製剤、RTD 製剤、RI 投与 (10分投与) の比較



(出所)シンバイオ決算説明会資料

2022年2月、後発品(RTD製剤)の製造販売が承認された

ジェネリック4社の一角が、販売延期の判断をしたが、東和薬品は販売開始

2022年6月にはジェネリックの適応症がr/rDLBCLまで拡大

2022年11月には、東和薬品とファイザー社がRI投与ジェネリックの承認を取得P-BR療法での使用も認められた

2022年12月、シンバイオは特許権侵害を理由として東和薬品とファイザー社に対し訴訟を提起

(2)後発品(ジェネリック)の出現とシンバイオの対応

①ジェネリック参入の経緯

2022年2月、トリアキシン®の後発品(ジェネリック)の参入が始まった。2022年2月15日、ファイザー社、Meiji Seika ファルマ社、コーアイセイ社、東和薬品社の4社がトリアキシン®点滴静注液(RTD製剤)のジェネリックの製造販売承認を取得した。日本では、ジェネリック普及促進の国策の下、剤型や投与方法の場合、製剤に先発品とは異なった成分を組み入れることにより、改良品としてジェネリックが承認され易いようであるが、特許侵害の問題が存在している。

2022年2月25日にシンバイオは、「後発医薬品の製造販売承認に対する当社対応について」という文書を発表し、4社に対して、特許権の侵害の懸念を通告している。当該特許は、RTD製剤・RI投与のライセンス元である、米国のイーグル社(Eagle Pharmaceuticals Inc.)が保有している特許で日本でも認められたものである。トリアキシンのRI投与であるBENDEKA®の特許侵害は、すでに米国で先行して発生しており、イーグル社(ライセンス供与先のテバ(Teva)社)の勝訴等により、後発品各社が一定期間、同製品を発売することが出来ない結果となっている。また、シンバイオでは、2022年2月28日に、RTD製剤よりも、さらに利便性に高いRI投与の承認を獲得し、RI投与への切り替えを進めてきた。このような状況下、5月11日、Meiji Seika ファルマ社は、6月に予定されていた薬価基準収載の見送りを公表するなど、ジェネリック4社の一角が、販売延期の判断をしたことで後発品リスクはやや後退した。当初販売を開始したのは東和薬品1社であった。

なお、4社のジェネリックの適応症は、2月の承認時点ではindolent-B-NHLおよびMCLであり、r/rDLBCLは含まれていなかったが、6月に東和薬品がr/rDLBCLへの適応追加の承認を獲得した。CLLについては、再審査期間中(2026年まで)は、排他的な保護があり、後発品の適応症には含まれない。この時点では、r/rDLBCLを対象としたP-BR療法での使用は認められていなかった。

ところが、2022年11月9日、東和薬品とファイザー社がRI投与ジェネリック品の承認も取得し、ファイザー社は12月16日から販売を開始した。ファイザー社の適応症には、r/rDLBCLのP-BR療法も含まれる(2023年2月、東和薬品に対してもP-BR療法での使用が求められた)。これに対し、シンバイオでは、RI投与についても、特許侵害の可能性があると見て、2022年12月16日、東和薬品に対し、特許権侵害を理由としてジェネリック品の製造販売の差止及び損害賠償を求める訴訟を提起した。加えて、12月26日、ファイザー社に対しても、同様の訴訟を提起している。また、2024年6月に、東和薬品とファイザー社に加え高田薬品(製造はコーアイセイ社)がジェネリックの販売を開始している。

2022年時点では、ジェネリック参入の売上への影響は約2億円程度であった

2023年はブランド力のあるファイザー社の参入とr/rDLBCLで主流となってきたP-BR療法での使用が認められたことにより、ジェネリックの浸透度が50%まで拡大したほか、感染症の蔓延で市場全体が縮小したため、売上は前年比44.1%減少

2024年の売上は大幅薬価改定前の買い控えと想定以上のジェネリック浸透から前年比-53.1%の計画へ

②売上への影響

ジェネリック参入による売上げへの影響は、2022年に限定すれば2億円程度の影響にとどまったようだ。2022年8月、シンバイオは、2022年の売上高の見通しを、期初予想の109億92百万円から、9.9億円ほど引き下げ100億3百万円としたが、ジェネリック参入の影響は約2億円と見積もっていた。10月半ばで、ジェネリックの納品を確認した施設数は20施設ほどで、ジェネリック採用に対して慎重な姿勢がうかがえた。そして、実際の2022年の売上は、100億8百万円とほぼ予想通りで、見積もりの正確さが証明された。

ところが、2022年12月になって、強いブランド力を持つファイザー社も参入し、しかもRI投与やr/rDLBCLの治療において主流となってきたP-BR療法でのジェネリックの適応も承認された。このことにより、トリアキシンの売上に、より慎重な見方が必要となった。シンバイオでは、2023年のトリアキシン®の売上げを、当初、前年比3割減の70億円ほどと見込んでだが、8月に64億77百万円へ、さらに11月には56億3百万円へ下方修正した。ジェネリックの浸透度は、2023年12月時点で約45%と見込んでいたのが約50%と若干予想を上回って推移した。また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感染症が蔓延し、医師側が、免疫抑制作用のあるベンダムスチンお使用を控える傾向となり市場全体が縮小した。この結果、2023年の売上は、55億89百万円（前年比-44.1%）となった。

2024年は、4月からの大幅な薬価改定(-18.6%)とジェネリックの浸透度年間平均50%を見込んで、当初計画での売上予想を36億41百万円（前年比-34.9%）としていた。しかし、薬価改定前の1-3月期に買い控え等が発生したことや、ジェネリックの浸透度が想定を上回っていることを背景に、5月に26億23百万円（前年比-53.1%）へ下方修正している。（ジェネリックの浸透度は5月時点で約60%まで上昇している。なお、2024年10月から施行・適用される「選定療養」の対象となるか否かはわからないため、「選定療養」の影響は考慮していない。）現在の傾向が継続すると2025年のジェネリックのシェアは年間平均65%程度まで上昇すると考えられる。

トリアキシン売上げの推移

	2022年 (実績)	2023年 (実績)	2024年 (予想)
トリアキシン売上 (百万円)	10,008	5,589	2,623
バイアル数(千本)			
市場全体	128	117	114
トリアキシン	126	77	45

(出所)ヒアリングなどによりフェアリサーチ作成

<Pipeline Value>

さまざまな前提条件を設定した上での試算を行う
割引率は、10%とした

トレアキシンの売り上げはジェネリック参入を考慮

販売コストは年間 10 億円とする

BCV のパイプライン価値試算にはあまりにも不確定要素が多い

対象疾患は造血幹細胞移植後の AdV 感染症と腎移植後の BKV 感染症、造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症及びファーストライン CMV 感染症とした

2028 年には造血幹細胞移植後の AdV 感染症を対象とした BCV が上市、その後、続々上市が続くと想定

<パイプラインの価値試算>

ここでは、トレアキシ[®]および布林シドフォビルのパイプライン価値(DCF法)を試算する。割引率は、トレアキシ[®]のジェネリック出現で当面収益力が低下することから、10%と設定する。

(a) トレアキシ[®]に関する前提

市場規模は、前項で記述した通りとし、ジェネリック出現の影響をうけて、2024年 26 億円、2025年 25 億円、2026年 24 億円と減少し、その後も微減傾向で推移するものとする。ただし、2031年以降は急速(年率 10%)に縮小していくものとした。また、原価率は、イーグル社へのロイヤリティ支払いを加えて、22%程度になると仮定した。またイーグル社へのマイルストーン支払いは、既に終了している。販売のためのコストは、営業体制のスリム化で年間 10 億円程度になると想定する。

(b) ブリシドフォビル(BCV)に関する前提

ブリシドフォビル(BCV)に関する試算は不確定要素が多く、困難である。あくまで参考のために、試算対象を、①造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症、②腎移植後の BK ウイルス感染症、③造血幹細胞移植後のファーストライン CMV 感染症(ここでは試算のため、対象患者 1 万 5 千人のうち 3 分の 1 に浸透すると仮定)、④造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症とする。

(対象市場の市場規模)

前述から、それぞれ①168 億円、②672 億円③1260 億円の 3 分の 1 の 420 億円④420 億円と仮定する。

(開発スケジュール及び開発コスト)

シンバイオから、開発コストに関する具体的な数値や承認上市のタイミングについて公表されていないため、試算のためにフェアリサーチが独自に、下表のような大胆な仮定を設定した。実際には、大きく変動する可能性がある点に留意いただきたい。 **BCV 関連の開発スケジュールと費用の想定**

	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
HSCT-Adv	Ph2	Ph3	Ph3	Ph3 /File	App /Launch							
HSCT-r/rCMV	Ph2a	Ph2a-b	Ph2b-Ph3	Ph3	Ph3	File /approved	Launch					
HSCT-1st Line CMV			Ph2	Ph2	Ph3	Ph3	Ph3	File /approved	Launch			
腎移植-BKV	Ph2	Ph2	Ph2-Ph3	Ph3	Ph3	Ph3	File /approved	Launch				
臓器移植-r/rCMV		Ph2	Ph2	Ph2	Ph2-Ph3	Ph3	Ph3	File /approved	Launch			
Chimerixへの Milestone (mil USD)	180											
150yen/USD (億円)					10 15		20 30	50 75	50 75			50 75
開発コスト (億円)												
HSCT-Adv		5	10	10	3							
HSCT-r/rCMV		5	5	15	15	15	3					
HSCT-1st Line CMV				15	15	45	45	45	3			
腎移植-BKV	10	10	20	30	30	30	3					
臓器移植-r/rCMV		5	5	5	5	15	15	15	3			

(出所)フェアリサーチ

<p>キメリックスへのマイルストーン支払いはあと175百万ドル残っている</p>	<p>(マイルストーン)</p> <p>キメリックス社からBCVの導入契約にあたり、シンバイオは総額180百万ドルのマイルストーン(含む導入時契約金5百万ドル)とロイヤリティをキメリックス社に支払うこととなっている。マイルストーンを支払うタイミングや金額の詳細は公表されていないが、試算のため、各適応症の上市時期や一定の売上に達した時点等での支払いがあるものと仮定する。</p>
<p>キメリックスへのロイヤリティ率は12%と仮定する</p>	<p>(ロイヤリティと製造原価率)</p> <p>売上に対するロイヤリティ率は2桁台のパーセント率と公表されているが、10%台前半と推察され、試算にあつたては12%と仮定する。また製造原価率も公表されていないが、試算のため20%と保守的に設定する。</p>
<p>欧米でも、自販体制の確立を目指す</p> <p>欧州・米国での販売費用は年間各10億円</p> <p>日本では5億円の追加</p>	<p>(販売費用)</p> <p>メガファーマとの共同開発や導出などの可能性があるが、ここでは、上市まで自社開発した後、販売権を導出するのではなく、欧米でもスペシャリティ・ファーマとしての地位を確立すべく、販売体制を構築することを仮定した。これは、カバースべき移植センターの施設数が日本では35施設程度であるのに対し、米国約75施設、欧州約90施設であるため、自販体制の確立が可能であると考えられるためである。欧米での販売体制を構築維持するため、欧州、米国ともにそれぞれ年間10億円程度の販売費用を見込む。日本での販売費用は、現在のトリアキシン®の販売費用10億円に5億円ほど上乗せされると仮定する。最後に、成功確率は、既にヒトでBCVの有効性が確認されていることから60%~80%とする。</p>
<p>トリアキシン®の価値は57億円(税前)</p> <p>造血幹細胞移植後の感染症と臓器移植後の感染症を対象にしたBCVの価値は成功確率も考えて1,241~1,761億円</p>	<p>(c) 試算結果</p> <p>以上の前提条件の下、割引現在価値を算出すると、下表のような結果となる。トリアキシン®の価値(税前)は、ジェネリック参入の影響拡大で前回試算(に比べ大きく減価し、57億円と試算される。BCVの価値は、自社開発・自社販売に前提とし、成功確率60%で1,241億円という試算値になった。(参考までにBCVの対象を臓器移植後の感染症除くベースに限定すると、成功確率60%で1,014億円と試算値となる。)トリアキシン®とBCVの価値を合算すれば1,298億円となる。また、成功確率を80%と仮定するとプリンシドフォビルの価値は1,761億円と試算され、トリアキシン®+BCV=1,818億円という数値となる。今回は試算対象としていないが、BCVの適応拡大(造血幹細胞移植後のファーストラインCMV感染症、血液腫瘍や膠芽腫、多発性硬化症)や、他の固形がんなどへの応用も考えるとパイプライン価値はさらに拡大する。</p>

血液腫瘍、悪性脳腫瘍及び脳神経分野への展開も考えると価値はさらに上昇

パイプライン価値の試算(税前)

(億円)

	成功確率100%	成功確率80%	成功確率60%
トレアキシ [®]	57	---	---
BCV	2,282	1,761	1,241
うち臓器移植後の感染症を除く	(1,737)	(1,375)	(1,014)
トレアキシ [®] + BCV (除く臓器移植後の感染症)	2,339 (1,794)	1,818 (1,432)	1,298 (1,071)

discount rateは10%と設定

(出所) フェアリサーチ試算

(注)パイプライン価値(税前)と時価総額は、単純に比較できないことに留意

2024年は薬価改定とジェネリックの浸透を主因として、売上は前年比-53.1%となる予定

一方、BCVの開発本格化で2024年の販管費は前年より5億63百万円増加

結果として、通期の営業損失は37億2百万円の予定

<2024年上期決算と通期予想>

2024年上期の売上は12億84百万円で、前述のようにジェネリックの浸透と4月の薬価改定、及び改定前の買い控えにより、前年比-59.6%と大幅に縮小した。2024年間の売上予想は、上期の落ち込みと想定以上のジェネリックの浸透を背景に5月に26億23百万円(前年比-53.1%)へ下方修正している。上期の原価率は、円安進行と薬価改定により22.4%へ悪化しているが、下期には円安修正などにより改善を見込み、通期では20.6%を見込んでいる。上期の販管費は前年比7.6%増の27億15百万円であったが、これは主に研究開発費、特にBCV開発費が増加したためである。通期の販管費は、前年より5億63百万円増の57億85百万円の予定である。研究開発費は、NK/Tリンパ腫など血液腫瘍を対象とした臨床開発にも着手したことから、34億9百万円まで拡大する予定である。この結果、上期の営業利益は17億19百万円の損失となり、通期の営業利益は、37億2百万円の損失となる予定である。

2023年-2024年 損益の推移

	2023年			2024年				2024年			
	(実績)	(会社予想)	(当初予想)	1-3月期 (実績)	4-6月期 (実績)	1-6月期 (実績)	7-12月期 (実績)	1-3月期 (実績)	4-6月期 (実績)	1-6月期 (実績)	7-12月期 (会社予想)
売上 (前年比)	5,589 -44.1%	2,623 -53.1%	3,641 -34.9%	1,544 -33.3%	1,634 -36.1%	3,178 -34.8%	2,411 -53.0%	597 -61.3%	687 -58.0%	1,284 -59.6%	1,339 -44.5%
売上原価 (原価率)	1,178 21.1%	541 20.6%	855 23.5%	301 19.5%	404 24.7%	705 22.2%	473 19.6%	126 21.1%	162 23.6%	288 22.4%	253 18.9%
販管費	5,222	5,785	5,624	1,192	1,330	2,522	2,700	1,277	1,438	2,715	3,070
うち研究開発費	2,628	3,409	3,208	549	654	1,203	1,425	691	840	1,531	1,878
営業利益	-811	-3,702	-2,837	51	-100	-49	-762	-806	-913	-1,719	-1,983
経常利益	-736	-3,524	-2,867	48	18	66	-802	-727	-754	-1,481	-2,043
当期純利益	-1,962	-3,628	-2,870	4	-83	-79	-1,883	-777	-764	-1,541	-2,087

(百万円)

減損と繰り延べ税金資産取り崩し
4月から薬価18.6%下落

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

なお2023年10月に発表した包括的株式発行とその第三者割当実行の結果(調達総額14億18百万円)、2024年6月現在の現預金水準は、63億58百万円であり、向こう2-3年程度の資金は確保済みである。また、この間に、BCVの開発に関して、メガファーマとのグローバルパートナーリングが浮上すれば、契約一時金やマイルストーン等の収入が見込める可能性がある。

向こう2-3年程度の資金は保有している

<p>2023年 造血幹細胞移植 (HSCT)後の AdV 感染症を対象に BCV のヒト POC 確立</p> <p>現在は Ph3 デザインを検討中</p> <p>HSCT 後の CMV 感染症を対象とした Ph2 もスタート</p>	<p><まとめ></p> <p>シンバイオは、現在、大きな転換期の最中にある。長年にわたってドル箱に育ててきたトリアキシン®市場が、ジェネリックによる浸食が本格化してきた。一方、シンバイオが今後のグローバル展開の柱と位置づけているブリシンドフォビル (BCV)は、2023年5月、最初の適応症(造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス(AdV)感染症)にて、ヒト POC が確立され、2023年12月には米国血液学会(ASH)にて、Ph2 の有望なデータが公表された。そして現在は Ph3 のデザインを検討中である。それに続いて、2024年2月に造血幹細胞移植(HSCT)後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症を対象とした臨床試験(Ph2)も開始され、6月には最初の患者組み入れに至っている。腎移植後の BK ウイルス感染症でも、Ph2 の再開に向けて検討が重ねられている。</p>
<p>造血幹細胞あるいは臓器移植後の感染症のみならず血液腫瘍の分野での開発にも着手</p>	<p>このように自社で、造血幹細胞移植後、あるいは臓器移植後の感染症を対象とした BCV の開発が先行していたが、次の段階として、2024年8月、悪性リンパ腫(NT/T細胞リンパ腫や PTCL など)を対象とした臨床開発(Ph1b/2)に着手した。</p>
<p>その先には脳神経変性疾患領域での開発が待っている</p>	<p>その先には、ウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域での開発も視野に入る。この脳神経変性疾患領域も、メガファーマとのパートナーリングが期待できる分野である。成功すれば、非常に大きな市場が待っていることは間違いないが、これらすべてを同時進行させることは容易ではない。</p>
<p>2025年の予定</p>	<p>2025年、アデノウイルス(AdV)、サイトメガロウイルス(CMV)の2つのプログラムが、開発の後期に移行していく予定である。また、血液腫瘍の臨床試験の進展や固形がんの領域での臨床試験(Ph1)の開始も期待される。</p>
<p>BCV 開発の進展と</p> <p>グローバルパートナーリングの締結</p>	<p>現在、シンバイオでは、グローバルパートナーリングに関して複数の企業と交渉中であることを明らかにしており、2025年には、その中の1社とパートナーリング締結という朗報が浮上することを期待したい。</p>
	<p>フェアリサーチ株式会社</p> <p><連絡先></p> <p>104-0033 中央区新川1-3-21 BIZ SMART 茅場町</p> <p>メール info@fair-research-inst.jp</p>

ディスクレーム

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。