

## シンバイオ製薬株式会社

(4582 GROWTH)

発行日 2025 年 4 月 11 日

## トリアキシンの穴を埋める大型候補品 BCV の開発進捗

## BCV:免疫チェックポイント阻害抗体との併用効果を狙った提携を予定

2022 年以降、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)で、次期主力候補プリシドフォビル(BCV)の血液腫瘍(NK/T 細胞リンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)など)に対する抗腫瘍効果が確認されてきた。さらに、2024 年 12 月の米国血液学会総会にて、BCV と免疫チェックポイント阻害抗体(抗 PD-1 阻害剤)の併用効果が発表された。①BCV が腫瘍細胞の DNA 複製を阻害し、免疫原性細胞死を惹起すること、②BCV により、インターフェロンやサイトカインの分泌や PD-L1 の発現が惹起され、免疫賦活化が発生すること、③実際の腫瘍成長抑制効果や免疫細胞の浸潤などを確認した。特許切れが迫る免疫チェックポイント阻害剤を有するメガファーマは新たな用途で免疫チェックポイント阻害剤のライフサイクルマネジメントを企図しており、有望な用途を持つ提携先を探している。シンバイオでは、2025 年内(第 4 四半期)のグローバルパートナーリング締結を予定している。

## 大型商品化が期待できる CMV 感染症の POC 確立も近い

2025 年は、造血幹細胞移植後のアデノウイルス(AdV)感染症、サイトメガロウイルス(CMV)感染症の 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。AdV 感染症の方は、既に PhaseII での有望なデータが公表されており、2025 年第 4 四半期には PhaseIII を開始する予定である。CMV 感染症を対象とした Phase II は 2025 年 9 月までに終了し、POC 確立の予定である。ここで注目したいのは、先行するマリバビルでは再発難治性の CMV 感染症のみを対象とし、しかも約 44% の患者ではマリバビルに対して不応または抵抗性があるのに対し、BCV は耐性発生の可能性が低く、未治療の患者も対象とした開発が行われている点である。未治療の患者数は 1 万 5 千人と推計され、1000 億円を超える大型商品となる可能性に留意したい。

## アルツハイマー型認知症への挑戦

近年、ウイルス感染が多発性硬化症(MS)やアルツハイマー病(AD)等の神経変性疾患の一因となっていることが明らかになってきている。AD では、神経細胞に潜伏するヘルペスウイルス(HSV-1)が、水痘ウイルス(VZV)によって再活性化され、アミロイドβの凝集を促進し、凝集したアミロイドβがタウの異常リン酸化に繋がり、神経変性を引き起こすというメカニズムが考えられている。BCV により HSV-1 感染によるアミロイドβの凝集を抑制できれば、アミロイドβを標的にした薬剤の開発に新たな光明をもたらすこととなる。既に、シンバイオは米タフツ大学と共同で、3 次元脳モデルを使用して、HSV-1 によって誘導される AD 関連指標を BCV が抑制するというデータを得ており、特許も出願済みである。グローバルな開発の本格化は 2030 年以降となる見込みだが、脳神経変性疾患の患者数は移植後感染症や血液腫瘍などの患者数を大きく凌駕するだけに、今後の開発進捗が楽しみである。

## フォローアップレポート

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	18,336 百万円
上場日	2011 年 10 月
URL	www.symbiopharma.com
業種	医薬品
従業員数	108 人(連結)
主要指標	2025/4/10 現在
株価	144
52 週高値終値	450
52 週安値終値	126
発行済株式数	47,921 千株
売買単位	100 株
時価総額	6,901 百万円
会社予想配当	0.0 円
予想当期利益ベース EPS	-80.5 円
予想 PER	NM
実績 BPS	84.66 円
実績 PBR	1.70 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
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	NA	1,999	NA	1,179	NA	30.2	1,284	610
2023/12 通期実績	5,589	-44.1	-811	NM	-736	NM	-1,962	NM	-49.1	651	229
2024/12 通期実績	2,452	-56.1	-3,876	NA	-3,689	NM	-3,833	NM	-85.0	450	149
2025/12 通期会社予想	1,858	-24.3	-4,263	NA	-4,347	NA	-4,468	NA	-80.5		

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

1. 進展するプリンシドフォビル (SyB V-1901) の開発

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 (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。

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 相臨床試験完了		
	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					
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

(1) 造血幹細胞移植後・臓器移植後の DNA ウイルス感染症領域

造血幹細胞移植後の感染症を対象とした開発が PhaseIIまで進行

既に造血幹細胞移植後の感染症 (アデノウイルス及びサイトメガロウイルス) を対象とした開発が PhaseII (ATHENA 試験) まで進行している。アデノウイルス (AdV) 感染症を対象とした群は既に完了し、ウイルス量を顕著に減少させる効果が公表されており、現在 PhaseIII の計画を立案中である。また、サイトメガロウイルス (CMV) を対象とした開発 (PhaseII) について ATHENA 試験に CMV 群を加える形で現在進行中である。

① AdV 感染症を対象とした開発

AdV 感染症を対象とする PhaseIIIは有望なデータを示して完了

既に 2023 年 12 月の ASH にて、PhaseII (ATHENA 試験) のコホート 3 までのデータを基に、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無かったことが報告されていたが、2024 年 10 月、ID Week 2024 (米国国際感染症学会週間) でコホート 4 までの全症例の結果が公表された。

有効性に関しては、31 例中、血中 AdV の消失を 20 例で達成しており、さらに、そのうち 19 例で、臨床症状の消失または改善が報告されている。特に、コホート 3 (0.4mg/kg 週 2 回投与) では 9 例中全例でウイルスの消失と感染症症状

の改善または消失が示された。また、コホート3では4週間以内に88.9%の症例においてウイルスのクリアランスを達成している。安全性・忍容性についても再確認され、経口投与 BCV でみられた重篤な消化器及び肝毒性は注射剤 BCV では認められなかった。

**造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症 PhaseIIa 試験**

	Cohort 1 n=8	Cohort 2 n=9	Cohort 3 n=10	Cohort 4 n=7	Total
Patients with AdV disease, n	8	8	9	6	31
Viremia clearance by WSD1, n (%)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (88.9)	3 (50.0)	13 (41.9)
Viremia clearance by end of study, n (%)	2 (25.0)	5 (62.5)	9 (100.0)	4 (66.7)	20 (64.5)
Resolved/improved disease, n (%)	2 (100.0)	4 (80.0)	9 (100.0)	4 (100.0)	19 (95.0)
Resolved disease, n	2	3	6	4	15
Improved disease, n	0	1	3	0	4
No viremia clearance by end of study, n (%)	6 (75.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	2 (33.3)	11 (35.4)
Resolved/improved disease, n (%)	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.4%)
Resolved disease, n	1	0*	0	0*	1
Improved disease, n	1	0	0	0	1

**IV BCV 投与量**  
 Cohort 1: 0.2 mg/kg or 10 mg/dose 週 2 回  
 Cohort 2: 0.3 mg/kg or 15 mg/dose 週 2 回  
 Cohort 3: 0.4 mg/kg or 20 mg/dose 週 2 回  
 Cohort 4: 0.4 mg/kg or 20 mg/dose 週 1 回

(出所)シンバイオ製薬 IR 資料 2024 年 10 月 23 日

(参考) 感染症薬開発の難所

薬剤によって用量依存的にウイルス量が減少・消失することが証明されても、症状の改善と結びつかなければ、なかなか薬剤の承認に結びつかないケースが多い。日本でも、新型コロナ感染症薬のゾコーバの緊急承認を巡り、症状改善の評価を巡って紆余曲折があったことは記憶に新しい。現在、2重鎖 DNA ウイルスのなかで、ウイルス量と治療効果(症状)の相関が証明されているのはサイトメガロウイルスだけである。相関関係の証明には多数の症例を集めた研究が必要であるが、サイトメガロウイルス感染症以外は希少疾患となるため症例の集積が難しい。

現在、シンバイオでは、PhaseIIIへのステップアップを計画しており、各国当局と協議中である。ここでは成人を含む造血幹細胞移植後の AdV 感染症患者を対象に、2群(対象群は標準療法、多くはシドフォビル投与)で行われると想定される。ただし、試験のエンドポイントについては、米国 FDA と欧州 EMA では意見の相違があり、試験デザインの合意について凡そ良い感触が得られている欧州で開発を先行させる可能性も考えられる。2025 年半ばには、方向性を決定し、2025 年第4四半期には PhaseIII開始の予定である。

**② サイトメガロウイルス(CMV)を対象とした PhaseII (ATHENA 試験)**

具体的な試験内容は現在開示されていないが、概ね AdV とほぼ同様の試験と推察される。

**3 群 各群 6 例程度 の用量漸増試験**

2024 年 2 月開始 6 月一例目の投与開始 (FPI)

現在 第2コホートの途中まで組み入れ

終了予定は 2025 年 9 月 その後の国際学会で結果発表

PhaseIIIのステップアップを計画しているが、エンドポイントの置き方等を検討中

2025 年半ばまでには方向性を決定し 4Q には開始

CMV を対象とする試験 PhaseIIのデザインは公表されていないが、3 群の用量漸増試験とみられる 第2コホートの途中まで患者組み入れを完了しており 2025 年 9 月終了予定

先行するマリバビルと異なり、未治療の患者も対象にできれば、ブロックバスター級の商品となる可能性もある

BCVは耐性も生じにくい可能性あり

なお、対象患者は、2<sup>nd</sup>Line以降の難治性抵抗性CMV感染症のみならず、1<sup>st</sup>LineのCMV感染症患者も含む。

ところで、造血幹細胞移植後のCMV感染症患者数は、未治療で1万5千人、2<sup>nd</sup>Line以降の難治性抵抗性CMV感染症の患者数は5千人と推計されており、未治療(1<sup>st</sup>Line)のCMV感染症患者数が圧倒的に多い。今後の試験の結果次第ではあるが、シンバイオが、未治療のCMV感染症患者も対象にできれば、その対象市場規模はブロックバスター級である。

1<sup>st</sup>Line市場: 1万5千人 × 840万円(マリバビルの薬価と同等) = 1260億円  
 2<sup>nd</sup>Line+市場: 5千人 × 840万円(マリバビルの薬価と同等) = 420億円

(注) 実際の売上は、既存の抗ウイルス薬との競合があるので、市場シェアも勘案する必要あり

なお、マリバビルは約44%の患者に抵抗性があり、効果が無いことが知られていること、マリバビルでは耐性を伴う変異が生じ易いが、BCVではその懸念は低いことは改めて言うまでもない。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

(参考)マリバビルの適応症

マリバビルは2021年11月、2<sup>nd</sup>Line以降の再発難治性CMV感染症を対象にFDAより承認された。しかし、2022年12月、未治療のCMV感染症に関するAURORA試験(PhaseIII)にて、マリバビル群は、対象群(バルガンシクロビル群)に対し、エンドポイントであるCMV消失の達成率に関して、非劣性を示すことが出来なかった。現在も、適応症は2<sup>nd</sup>Line以降の再発難治性CMV感染症のみである。



腎移植後の BK ウイルス感染症を対象とした開発は、BK ウイルスのみならずマルチウイルスを対象としたバスケット試験へ

開発推進にはパートナーの存在が必要と考えられる

血液がん領域での臨床開発にも着手済み

2022 年以降、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により、血液がんの分野で BCV の抗腫瘍効果を確認

### ③ 腎移植後の BK ウイルス(BKV) 感染症を対象とした開発

シンバイオは 2022 年 6 月、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 (Phase II) の治験計画届を PMDA に提出し、同年 8 月には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。当初、2025 年の Phase II 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、現在も開発戦略を再構築中である。

腎移植では、BKV 感染症よりも CMV 感染症の方が、症例数が多いため、現時点では、BKV 感染症だけではなく、さまざまなウイルス感染症を対象としたバスケット試験を模索している。ここでも、エンドポイント (評価項目) として、ウイルス量の減少・消失を設定することが妥当であることを当局に認められるかという点が課題である。また、腎移植後のマルチウイルス感染症を対象とした開発となると、試験の規模も大きくなると想定されるため、開発にはパートナーの存在が必要と考えられ、パートナーの探索も課題となっている。

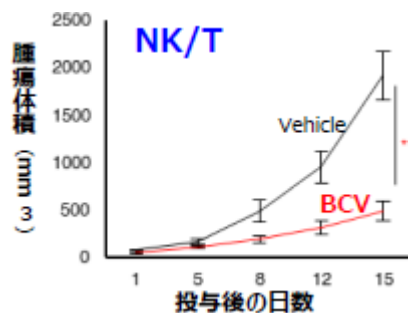
### (2) 血液がん・固形がん領域

#### ① 血液がん (NK/T 細胞リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫)

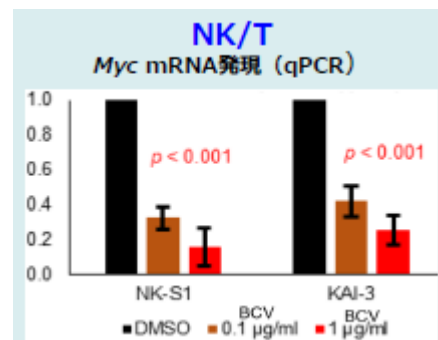
2022 年以降、シンバイオとシンガポール国立がんセンターとの共同研究 (非臨床試験) にて、BCV の NK/T 細胞リンパ腫及び末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) などの悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果が確認されてきた。

(a) 2022 年 12 月の米国血液学会 (ASH) では、BCV による腫瘍縮小効果に加え、BCV が腫瘍の悪性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関連する細胞応答の上昇) をもたらしことが発表された。

腫瘍縮小効果 (NK/T)

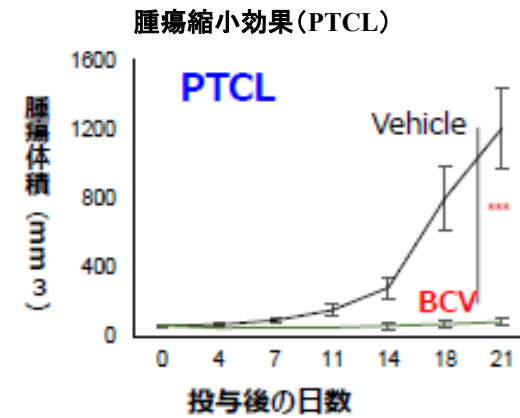


がん遺伝子 Myc の発現抑制



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

- (b) 2023 年 6 月、国際悪性リンパ腫会議(ICML)では、BCV の抗腫瘍効果を予測するバイオマーカー(TLE1)に関する研究成果が発表された。
- (c) 2024 年 4 月には、米国がん学会(AACR2024)にて、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)に対する BCV の抗腫瘍効果(非臨床)も公表された。
- (d) 2024 年 6 月、欧州血液学会(EHA2024)では、PTCL に対する BCV の抗腫瘍効果(非臨床)が公表された。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

これまでの研究から BCV と免疫チェックポイント阻害剤の併用効果が予測されてきたが、今般、実際に併用効果を確認した

BCVは免疫原性細胞死を惹起する

インターフェロン、サイトカインの分泌に加え、PD-1 の発現も惹起=免疫賦活

上記の研究発表のうち、(a)の研究にて、既に免疫関連シグナルの活性化が確認されたことから、BCV と抗 PD-1 阻害剤などの免疫チェックポイント阻害抗体との併用の効果が理論的に期待されていた。

- (e) 2024 年 12 月の ASH にて、実際の免疫チェックポイント(PD-1)阻害抗体との併用効果が発表された。

・細胞周期の S 期(DNA 修復期)で、BCV が腫瘍細胞の DNA 複製を阻害し(DNA 障害が発生し)、細胞死となる。並行して DNA 損傷が STING 経路を通じて免疫原性細胞死を惹起する。

(注)免疫原性細胞死(ICD: Immunogenic Cell Death)とは  
がん細胞が死亡するとき、細胞が破壊されて細胞の内容物が放出されると、免疫細胞の一種である樹状細胞にがん細胞が破壊されたというシグナルが届き、エフェクター・メモリー T 細胞にがん細胞の見分け方を伝授して免疫系が作用するようになる。このような細胞死を「免疫原性細胞死」という。

・インターフェロン及びサイトカインの分泌や PD-L1 の発現が惹起され、免疫を賦活化しうる状態となる。PD-L1 の発現に関して BCV の用量依存性も確認されている。

化

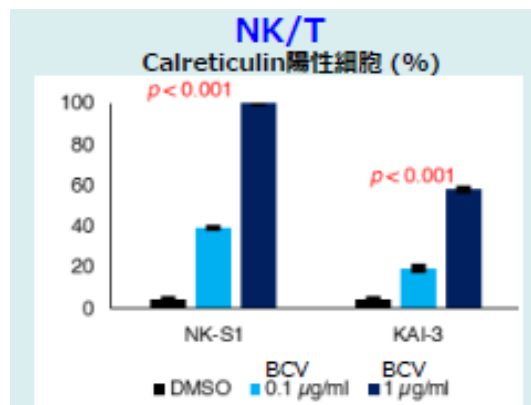
実際に、腫瘍成長抑制効果も確認

・BCV 単剤あるいは BCV と PD-1 抗体の併用例では、PD-1 抗体単剤の場合と比べて腫瘍成長の抑制効果が大きい。

・BCV 単剤と併用例 (BCV+PD-1 抗体) では腫瘍の抑制効果に顕著な差異はなかった。ただし、組織検査では、併用の方が、より顕著な免疫細胞の浸潤が観測されている。

・T 細胞や樹状細胞を誘導するケモカイン群 (CCL2、CCL12、CXCL9、CTLA4 など) に関する遺伝子発現も併用群の方が高い。

免疫原性細胞死(ICD)の誘導と用量依存性



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

(注)Calreticulin とは、細胞内の小胞体に存在するカルシウム結合の分子シャペロン。免疫原性細胞死が発生すると、膜の表面に露出してくるため、免疫原性細胞死のマーカーとなる。NK-S1 と KAI-3 はいずれも NK/T 細胞リンパ腫の細胞株

(f) 再発/難治性リンパ腫 (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 Phase I b/ II 試験の概要公開

再発/難治性リンパ腫 (NK/T 細胞リンパ腫及び PTCL) を対象とした国際共同試験のデザインが明らかになった

(a)~(e)にて、BCV が血液がんに対して有効であることが非臨床段階ではあるが示唆されてきた。次の段階はヒトでの臨床試験である。2024 年 8 月、シンバイオは血液がんを対象とした臨床試験(PhaseIb/II)の開始を公表し、概要が公開されている(2024 年 12 月 24 日 :jRCT2061240096、2025 年 1 月 7 日 NCT06761677)。

PhaseIb 試験 3 群 × 各群 3 例ずつ 最大 18 例

適応症:再発/難治性リンパ腫患者

投与期間:1 週間に 2 度投与で 1 サイクル 28 日

PhaseIIでの投与推奨量を探るための用量漸増試験

(PhaseIb/II終了予定は 2029 年 7 月とされている)

PhaseIb の症例登録完了予定は 2025 年中と推定される

PhaseIb は 2025 年中に症例登録完了予定

NK/T 細胞リンパ腫は、欧米では症例が少ないため日本における試験 (PhaseII) で承認申請を予定

そして、PhaseII試験は以下のように想定される。

**適応症:** 再発/難治性リンパ腫患者

**症例数:** 25 例(脱落例も含めて) 投与推奨量での週 2 回投与の単群  
**終了見込み:** 2027 年と推定 (PhaseIb: 2025 年中の症例登録完了が前提)  
 オープン試験なので、2025 年末ごろには日本の部分の結果が見えてくる予定。PTCL はその結果次第で Global 試験へ展開予定

NK/T 細胞リンパ腫は、欧米では症例が少ないうえ、日本でも希少疾患に該当するため、日本における試験 (PhaseII の日本部分) で、PMDA に対し承認申請を予定と推察される。

**投与観察期間:** 7 か月

**評価項目:** Best Overall Response

#### (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。2ndLine 以降の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 <sup>11</sup>	80,160 <sup>5</sup>	67,988 <sup>6</sup>	68,500 <sup>7</sup> (est. 2016)	Nationwide
% NK/T lymphoma	0.8%	<< 1% <sup>4</sup>	<< 1% <sup>4</sup>	12% <sup>8</sup>	5 major hospitals in Beijing, Chengdu, and Shanghai
# NK/T lymphoma	283 <sup>1</sup>	<< 802	<< 680	8,220	
% EBV+	100% <sup>2-3</sup>	100% <sup>3</sup>	100% <sup>3</sup>	94 - 100% <sup>9, 10</sup>	
# 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 (補綴率 60% とし概算) 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 Res. 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. 科学研家費補助金研究成報集巻 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 7-10% 程度と言われている希少疾患である。患者数に関して、米国では毎年 8,000~12,000 人が PTCL と診断され、日本では 2 千人程度と推計されている。PTCL とは、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)、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 (アドセトリス、ポテリジオ、レミトロ、ダルビマス、エザルミアなど) が臨床使用されているが、標準的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/セザリー症候群(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

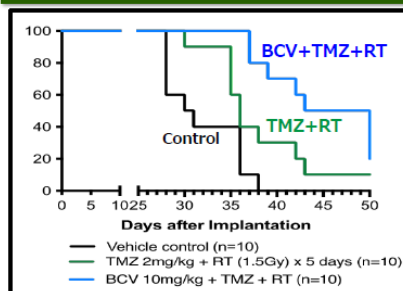
(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

② 固形がん:悪性脳腫瘍;膠芽腫(グリオブラストーマ:GBM)

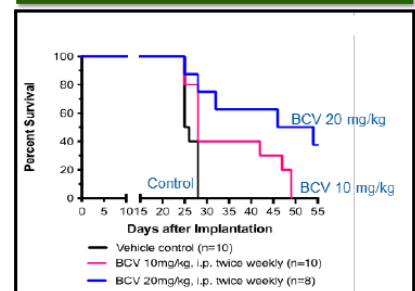
既に動物実験ではBCVと標準療法(RT(放射線)+TMZ(テモダール))の併用療法、及びBCV単剤療法の効果(生存期間の延長)が検証されている。

BCVによる生存期間の有意な延長(併用療法及び単剤両方)

CDXモデル:BCV+標準療法(RT+TMZ)



PDXモデル:BCV単剤療法



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

GBMに関する動物実験の結果は2025年に公表予定、PhaseIbは2025年末までに日本で開始する予定

現在は、モデルマウスの種類を増やして評価中であるが、2025年の国際学会でその結果が公表される予定である。臨床試験(PhaseIb)については、2025年半ばにかけて当局と相談を行い、2025年第4四半期に開始する予定である。GBMは希少疾患であり、再発が多く完治が難しい疾患であるため、日本での先駆け審査指定の取得も視野に開発を考えているようである。

(参考)先駆け総合評価の強化

2024年、先駆け審査指定の下、期限付き条件付き承認を得た薬剤が、本承認に至らなかった事例(アンジェス社コラテジェン、テルモ社ハートシート)が発生したことを背景として、申請前の「先駆け総合評価」が強化されているようだ。そこでは、これまで行われてきた数々の臨床試験のみならず、市販後における臨床試験計画の詳細な内容を含めて審査されるようになってきている。

開発費節減や開発期間短縮化等のため、BCVが奏

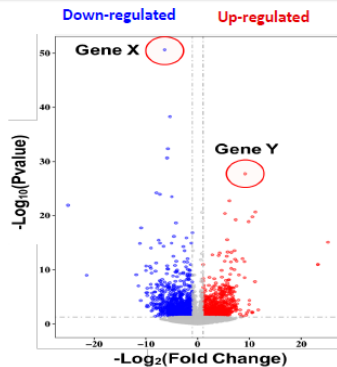
開発費節減や試験期間短縮、さらに最近の規制環境の変化等も考慮すると、治験申請に向け、より有効性・有用性を高めるための工夫も重要になってきていると推察される。シンバイオでは、より有効性を高めるため、予めBCVに感受性

功しやすい患者を絞り込むためのバイオマーカーを探

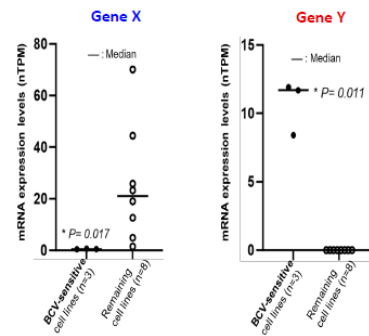
がある患者の絞り込みを行うことを考えている。その絞り込みのためのバイオマーカー候補を発見済みで、特許出願も行っている。BCV のレスポナーの絞り込みにより、BCV の奏効と試験の成功確率が向上するだけでなく、試験期間と開発費節減も見込むことが出来そうだ。

バイオマーカー候補の同定

Volcanoプロットによる バイオマーカー候補の同定



GBM細胞株における mRNA発現レベル



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

(注)左図:Volcano グラフ 横軸は BCV に対する投与群とコントロール群の反応度の差 (中心から乖離するほど大きい) 縦軸は有意性 上に行くほど有意性が高い 反応度の差異が大きく、有意である遺伝子 X と遺伝子 Y を同定

右図は遺伝子 X と Y に関する mRNA の発現レベル(BCV 投与群 vs コントロール群)

③ 固形がん:頭頸部がん(HNSCC)

頭頸部がんでの免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は高くない

BCV との併用で免疫原性細胞死が惹起され奏効率向上を期待

頭頸部がんは、免疫監視機構が抑制されている悪性腫瘍とされており、HPV や EBV のウイルスの持続的感染が関与しているため PD-L1 発現比率も高いと言われているため、比較的免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすいがん種と考えられてきた。しかし、免疫チェックポイント阻害剤(+放射線)による奏効率は、必ずしも満足できる水準にはない。BCV との併用で免疫原性細胞死が惹起され、奏効率が向上する期待がある。頭頸部がんを対象とした BCV の開発は、血液がんや脳腫瘍に次ぐ抗がん剤としての柱となる可能性が高い。

(参考) 頭頸部がんに対する免疫チェックポイント阻害剤の効果

(a) ニボルマブ(オプジーボ®) Checkmate141 試験 PhaseII  
全奏効率 13.3% vs 研究者選択治療の全奏効率 5.8%

(出所)口腔腫瘍 30 巻 4 号 144-149、2018

(b) アテゾリズマブ(テセントリク®)  
全奏効率 22% 病勢安定率 19% (PhaseIの結果、32 例)

(出所)Annals of Oncology 29、2018 Sep.

④ 血液がん・固形がんでの BCV のまとめ

BCV は血液がん (PTCL) では、他の療法とは異なる安全性・有効性プロファイルが期待される。脳腫瘍分野でも標準療法 (RT+TMZ) との高い併用効果があり、TMZ 抵抗性あるいは再発難治患者に対する有効な選択肢となり得る可能性がある。また、頭頸部がんにおいて、BCV と免疫チェックポイント阻害剤の併用療法は、免疫チェックポイント阻害剤のみの場合の奏効率を超える有効性を示す可能性があるうえ、既存の化学療法 (プラチナ製剤) と比べて安全性が大幅に改善することが期待できる。

BCV の価値 (血液がん・固形がん分野)

	PTCL	脳腫瘍 (GBM)	頭頸部がん
	患者数 (米国、EU5、日本) ~11,000人	患者数 (米国、EU5、日本) ~22,000人	患者数 (米国、EU5、日本) ~181,000人
	2030年 世界市場規模 (予) >3,000億円	2030年 世界市場規模 (予) >1,500億円	2030年 世界市場規模 (予) >6,000億円
医療ニーズ	アドセトリス® (CD30+) と化学療法以外の選択肢に限られており、1L及び再発難治患者に対する有効性と安全性の改善に期待	非メチル化/TMZ抵抗性患者及び再発難治患者に対する、より持続的で高い奏効率に対する期待	抗PD-1療法を超える有効性、及び標準化学療法と比べ安全性の大幅な改善に対する期待
BCVの潜在的価値	標準治療と比較して毒性が低い有効性の改善	TMZ抵抗性に対して有効な選択肢	標準療法のプラチナ製剤を置き換える可能性

(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

(3)脳神経変性疾患

脳変性疾患には、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。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に開発を進めている。

① 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いることを公表した。そして 2023 年 3 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 ウイルス感染を伴う多発性硬化症の患者由来の細胞を用いてインビトロ及び動物モデルで BCV の効果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。

そして、2023 年 10 月、NINDS のステイーブ・ヤコブソン博士らの研究グループにより、その研究成果の第一報が第 9 回 ECTRIMS-ACTRIMS 合同学会で発表された。

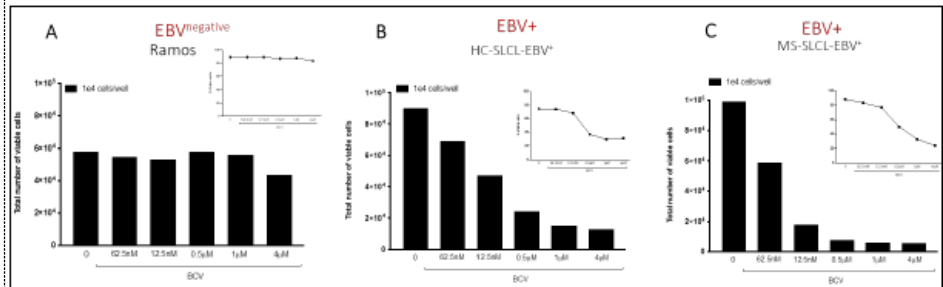
・多発性硬化症患者及び健康者由来の EBV に感染した EBV 陽性 B 細胞株において、BCV 処理によって濃度依存的にウイルス複製が抑制された (下図の B (健康者由来) と C (多発性硬化症患者由来))。

多発性硬化症を対象とした開発では、インビトロと動物試験を開始

その第一報では、原因となる EBV に感染した B 細胞でウイルスの増殖を BCV が抑制することが明らかとなった

・EBV 陰性(EBV に感染していない)B 細胞では、増殖抑制も含め BCV による作用は認められなかった(下図A)。

BCV による EBV 陽性 B 細胞の減少



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

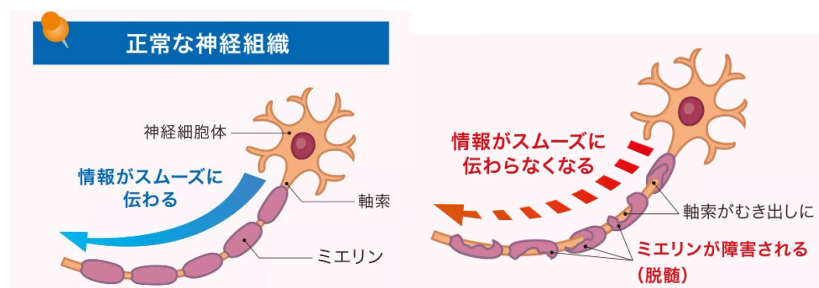
(注) BCV は EBV 陽性-B 細胞の細胞数を減少させる(B と C)が EBV 陰性 B 細胞株の細胞数は減少させない(A)。

2025 年 6~7 月には動物試験の結果がまとまり、2026 年には臨床試験入りの可能性

2023 年後半には、基礎実験から動物実験(マーマセツを使用)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、審査が長引き、ようやく 2024 年から動物実験が始まって現在も進行中である。2025 年 6~7 月には、その結果がまとめられ、Positive な結果であれば、2026 年には臨床試験(PhaseI)開始を検討する予定である。なおシンバイオでは NIH との共同研究の成果から、多発性硬化症を対象とした BCV 療法に関する特許を出願している。また、臨床試験への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



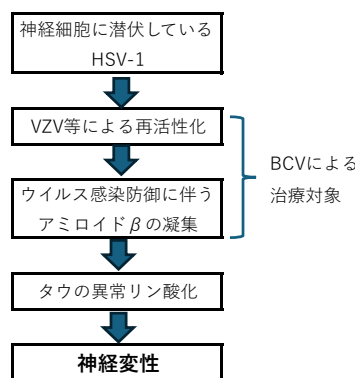
EB ウイルスにより多発性硬化症 (MS) が発生する機序は、完全には解明されていないが、EB ウイルスとの関連が疫学上の調査で裏付けられている。ハーバード大学研究チームが 1,000 万人を超える米軍兵役成人の結成サンプルを解析した結果、955 例が兵役中に MS と診断され、この 955 例を調べたところ、EB ウイルス感染後は、他のウイルス感染と比較して、MS になるリスクが 32 倍になると報告されている。(Science 誌 2022 Jan.13,「Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus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

② 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 (NIH によるフィンランドと英国の合計 50 万人のビッグデータ解析: Neuron 誌 2023 年 1 月)。米国タフツ大学の研究では、VZV (水痘・帯状疱疹ウイルス) が **HSV-1 を活性化させると、アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) が凝集・沈着し、その沈着した A $\beta$  がタウの異常リン酸化を引き起こして、神経原線維の変性が進行し、ニューロンを死滅させる**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 A $\beta$  の集積を起こしやすくすることが知られている)。

HSV-1 を活性化させるとアミロイド  $\beta$  が凝集し、沈着したアミロイド  $\beta$  がタウの異常リン酸化を惹起して、ニューロンが死滅する



(出所)シンバイオ会社説明会資料を基にフェアリサーチ作成

HSV-1 の活性化がどのようなメカニズムでアミロイドβの沈着を発生させるか解明されていない

BCV はアルツハイマー型認知症の治療法の一つとなる可能性あり

アルツハイマーに関する3-D 脳モデルを用いた非臨床試験では、BCV によるアルツハイマー病関連指標の抑制を確認

動物モデルへの移行を検討中

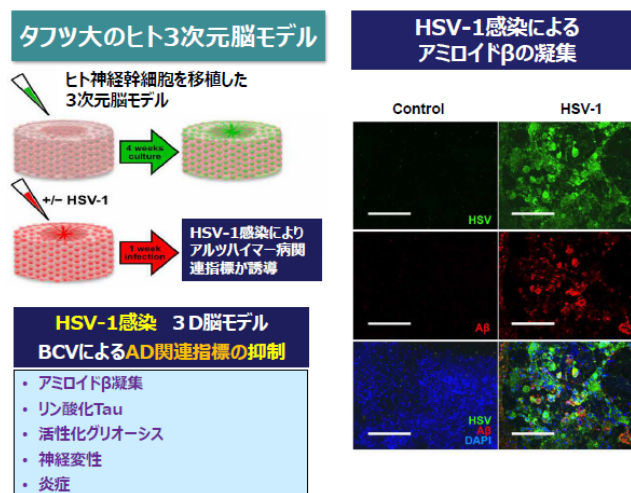
HSV-1 への感染防御反応が Aβ 凝集につながっていると考えられているが、HSV-1 の活性化がどのような機序で Aβ の凝集につながるかは明らかにはなっていない。例えば、HSV-1 感染によって、NLRP3 が活性化して炎症反応を惹起し Aβ の沈着を促進するという経路や、免疫細胞であるミクログリア細胞が Aβ の周辺から減少して HSV-1 の周辺で増加し、ミクログリア細胞の Aβ 除去作用が低下するなどの仮説が存在する。

(参考) 「Herpes Simplex virus 1 accelerates the progression of Alzheimer’s disease by modulationg microglial phagocytosis and activationg NLRP3 pathway」 Wang et al. Journal of Neuroinflammation 2024)

抗ウイルス薬である BCV は、アルツハイマー型認知症の治療法の一つとなりうる可能性がある。これまで Aβ を標的にして、BACE 阻害剤や抗 Aβ 抗体の開発が行われてきたが、凝集してしまった Aβ を除去することは難しく、一部の抗 Aβ 抗体(レカネマブ等)が軽度認知症(MCI)を対象に承認されているだけである。BCV は、神経細胞に潜伏した HSV-1 が VZV 等で再活性化しないよう VZV 感染を抑制する、あるいは、活性化した HSV-1 への感染を抑制し HSV-1 が引き起こす Aβ の凝集を防ぐことが期待される。また、BCV が、HSV-1 感染によるミクログリア細胞の Aβ 除去作用低下を抑制する可能性も考えられる。

シンバイオは、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行い、下図が示すように、HSV-1 により Aβ が凝集することを確認している。さらに、BCV によるアルツハイマー病関連指標(Aβ の凝集、リン酸化Tau、活性化グリオシス、炎症)が抑制されるというデータを得ているとのことである。このデータをもとに、シンバイオでは、BCV による HSV-1 誘導アミロイド凝集の抑制に関して特許を出願済みである。現在は、動物モデルへの移行を検討しているところである。

HSV-1 感染によるアミロイドβ (Aβ) の凝集(3D 脳モデル)



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

(参考)抗ウイルス薬とアルツハイマー病

Valacyclovir が HSV 陽性アルツハイマー病の進行を遅らせることができるか否か、臨床試験(PhaseII)が行われている(NCT03282916, NCT02997982)。これらは 2024 年までに終了しているが、結果はまだ公表されていない。

<BCVに関する復習>

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

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

<ご参考:BCVに関する復習>

導入の経緯

BCVは、もともと、米国キメリクス社(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。シンバイオがトリアキシン®に続く戦略品として、キメリクス社から、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。)

(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)

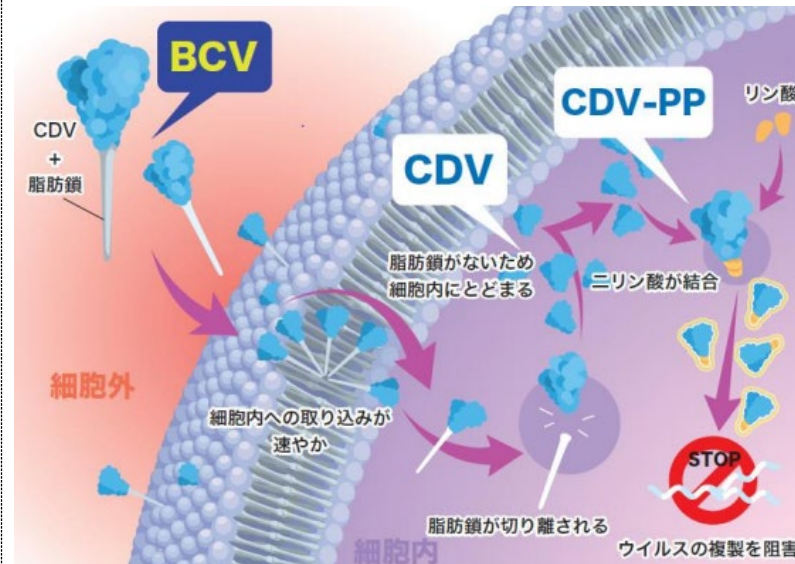


(出所)キメリクス社資料

(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

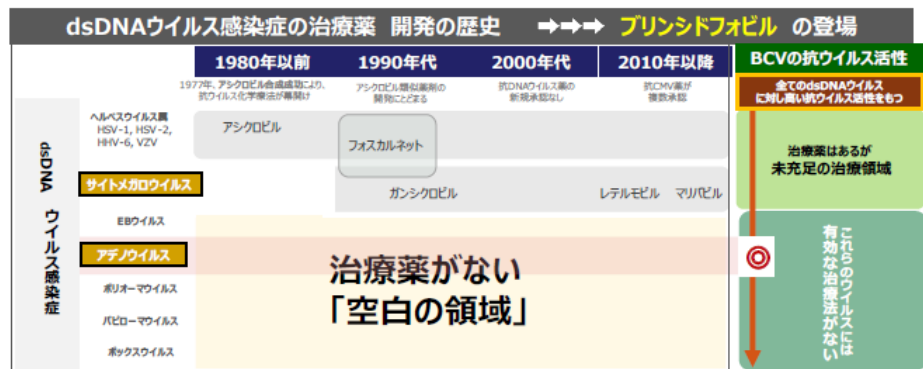
#### (2) プリンシドフォビル(BCV)が期待される領域

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、武田薬品が買収したシャイア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(EBV)、アデノウイルス(AdV)、ポリオーマウイルス、ヒトパピローマウイルス(HPV)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

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する。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、ポリオーマウイルスは、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。

ジェネリックの浸透は、若干予想を上回るペースで進行している

ジェネリックメーカー2社との訴訟も和解 今期及び将来の業績への影響は軽微

2024年の原価率は、円安や薬価改定の影響の他、一過性の要因などもあり悪化  
研究開発費の増加して、赤字拡大

## 2. 2024年決算と2025年見通し

2024年の売上はトレアキシン®による24億52百万円で、トレアキシン®のジェネリックの浸透と4月の薬価改定により、前年比-56.1%となった。ジェネリックのシェアは、これまで2024年6月の約60%から2025年には65%という線で想定していたが、実際には想定線を若干上回るペースで70%に至っている模様である。なお、ジェネリック2社(東和薬品及びファイザー(日本))に対する製造販売の差止と損害賠償請求訴訟は、既に2社とも和解が成立している。この和解が当期の業績に与える影響は軽微であると公表されており、将来の業績に与える影響もない模様である。

2024年の原価率は23.8%と前年より2.5%ポイント悪化した。4-6月期に、円安進行と薬価改定により23.6%へ悪化している。なお、7-9月期の原価率が4-6月期以上に悪化し27.0%に達しているが、この原因は、前年発生した不良品問題で検査費用がかさんでいた部分の在庫が、7-8月に出荷されたためで一過性のものである。10-12月期の原価率は、22%台へ戻っている。また、2024年の販管費は57億50百万円であったが、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。この結果、2024年の営業利益は38億76百万円の損失となった。

### 2023年-2024年 損益の推移

(百万円)

	2023年	2024年	2025年	2023年				2024年			
	(実績)	(実績)	(会社予想)	1-3月期 (実績)	4-6月期 (実績)	7-9月期 (実績)	10-12月期 (実績)	1-3月期 (実績)	4-6月期 (実績)	7-9月期 (実績)	10-12月期 (実績)
売上	5,589 (前年比) -44.1%	2,452 -56.1%	1,858 -24.2%	1,544 -33.3%	1,634 -36.1%	1,243 -49.9%	1,168 -56.0%	597 薬価改定前の買控え -61.3%	687 -58.0%	614 -50.6%	554 -52.6%
売上原価 (原価率)	1,178 21.1%	579 23.6%	503 27.1%	301 19.5%	404 24.7%	239 19.2%	234 20.0%	126 円安	162 円安+薬価改定	166 27.0%	125 22.6%
販管費	5,222	5,750	5,620	1,192	1,330	1,237	1,463	1,277	1,438	1,520	1,515
うち研究開発費	2,628	3,379	3,661	549	654	620	805	691	840	961	887
		NK/Tリンパ 腫の臨床試験 開始	BCV開発本格化								
営業利益	-811	-3,876	-4,263	51	-100	-234	-528	-806	-913	-1,072	-1,085
経常利益	-736	-3,689	-4,347	48	18	-222	-580	-727	-754	-1,278	-930
当期純利益	-1,962	-3,833	-4,468	4	-83	-709	-1,174	-777	-764	-1,304	-783

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

2025年もジェネリック浸透と薬価切り下げにより売上減少が続く  
管理費等を節約するが研究開発費増加で販管費全体は横ばいのため、赤字は拡大

2025年の会社予想では、トレアキシン®の売上が前年比-24.3%の18億58百万円になると見込んでいる、ジェネリックの浸透(ジェネリックのシェアは年平均72.5%まで上昇)と薬価切り下げ(4月から5.5%引き下げ)の影響を見込んでいる。一方、研究開発費はBCVの開発本格化に伴い、36億61百万円へ増加するものの、その他の販管費を節約し、販管費全体ではほぼ横ばいの56億20百万円を計画している。この結果、営業損失は42億63百万円に拡大し、当期純損失も44億68百万円となる。ただし、ここには、第3四半期に予定している新規ライセンスの導入に係る費用は含まれていない。

12月現在の現預金水準は、39億63百万円であり、向こう1年程度の資金は確保済み

BCV開発の停滞を招かないよう資金調達を継続していく

2024年12月現在の現預金水準は、39億63百万円であり、向こう1年程度の資金は確保済みである。ただし、トレアキシンの売上がジェネリックに徐々に浸食されていく一方で、BCVを巡る各種開発が本格化していくため、シンバイオは、開発の停滞を招かないよう資金調達を継続していく必要がある。

これまでのBCVの開発を巡る資金調達を概観すると、次の通りである。2022年6月に計画した資金調達は、第三者割当による新株発行部分の6億22百万円の調達が実行されたものの、第58回新株予約権は未行使のままで、この新株予約権行使で期待された15億69百万円は未調達である。また、2023年10月に計画した包括的株式発行プログラム（「STEP」）による資金調達（5回にわたる新株予約権発行）は、株価低迷のため、当初計画の21億83百万円に対し、実際の調達金額は12億38百万円となった。

### BCVを巡る過去3年間の資金調達

#### I. 第三者割当による新株発行（2022年6月）

（百万円）

	資金使途 （当初）	支出予定時期 （当初）	実際の調達金額 と充当状況
①BCVの開発資金（直接経費）	432	2022年7月～2022年10月	432
②BCVの開発資金（間接経費）	190	2022年7月～2022年10月	190
合計	622		622

#### II. 第58回新株予約権（2022年6月発行）=>未行使

（百万円）

	資金使途 （当初）	支出予定時期 （当初）	実際の調達金額 と充当状況
①BCVの開発資金（直接経費）	787	2022年10月～2023年3月	0
②BCVの開発資金（間接経費）	386	2022年10月～2023年3月	0
③新規ライセンス導入やM&A等	396	2022年7月～2023年3月	0
合計	1,569		0

（注）今後行使価額は下記IV.CBの転換価額と同額に修正される

#### III. 前回（2023年10月）の資金調達（STEP）による調達

（百万円）

	資金使途 （当初）	支出予定時期 （当初）	実際の調達金額 と充当状況
①BCVの開発資金（直接経費）	658	2023年10月～2024年6月	633
②BCVの開発資金（間接経費）	742	2023年10月～2024年6月	584
③新規ライセンス導入やM&A等	783	2023年10月～2024年6月	21
合計	2,183		1,238

（出所）シンバイオ IR 資料よりフェアリサーチ作成

2024年12月4本のCBにより24億円の調達計画を公表

株価低迷から、調達金額を18億円に変更

CBにより確実に資金を獲得する一方、既存株主へも配慮したスキーム

そのような環境下、2024年12月25日、シンバイオは、Cantor Fitzgerald Europeを割当先とする新株予約権付社債(CB)発行プログラムを公表した。Cantor Fitzgerald Europeは、広範な機関投資家網を背景に投資銀行業務をグローバルに展開しているCantor Fitzgeraldグループの欧州部門である。なお、同グループは、バイオヘルス企業を担当するアナリストなどを多数抱えるなどバイオヘルスケアに特化したプロフェッショナルチームを有し、毎年米国ニューヨークでグローバル・ヘルスケア・カンファレンスを開催している。

当初は、2025年1月から4月まで、毎月、割当先に対しCBを発行、最大合計24億円の調達を計画していた。発行諸費用を控除した後の手取り総額は最大23億円の計画であった。しかし、第4回CBと第5回CBでの調達による潜在株数の増加が約680万株に達したため、今回の調達プログラム全体での潜在株式数の上限1130万株に鑑みて、第6回CBによる調達は中止し、第7回CBによる調達で終了することに変更した。これにより、調達総額は計18億円、発行諸費用を控除した後の手取り総額は17億円となる。なお、潜在株式数の合計は約1060万株で、希薄化率は23.09%となる。

#### 新株予約権付社債(CB)プログラム(2025年1~4月)

	調達額(百万円)	転換価額(円)	利率	償還期限	発行による潜在株数
第4回CB	600	182.7	2025年1月11日~2026年1月10日3.5% 2026年1月11日以降 6.0%	2027年1月10日	3,284,072
第5回CB	600	171.0	2025年2月6日~2026年2月5日3.5% 2026年2月6日以降 6.0%	2027年2月5日	3,508,771
第6回CB(中止)	0 当初は最大600を予定 (2025年2月20日)	発行決議日の前日の株価の90% (2025年2月20日)	2025年3月11日~2026年3月10日3.5% 2026年3月11日以降 6.0%	2027年3月10日	0
第7回CB	600	157.5	2025年4月11日~2026年4月10日3.5% 2026年4月11日以降 6.0%	2027年4月10日	3,809,523
合計	1,800 最大 (第6回CB中止後)				10,602,366

(注) 当初、「CBが転換された場合に交付される株式総数が1130万株を上回る場合、後続のCBの発行額は減少または停止される予定」であったため、第6回は中止された

発行諸費用控除後手取り概算額	1,700 最大 (第6回CB中止後)
----------------	------------------------

今回のCBによる資金調達(2025年1月~4月)の使途 (百万円)

	資金使途		支出予定時期 (当初)
	(当初)	(変更後)	
①BCVの開発資金(直接経費)	1,300	960 (75)	2025年1月~2025年10月
②BCVの開発資金(間接経費)	1,000	740 (23)	2025年1月~2025年10月
合計	2,300	1,700	

( )内は2025年1月における支出済金額

(出所)シンバイオ IR 資料よりフェアリサーチ作成

今回のポイントは、まずCB発行により確実に資金を獲得できる点である。その一方で、既存株主への配慮も今回のプログラムのなかに織り込まれている。まず、希薄化への配慮から、CB転換による交付株式総数が発行済み株式総数の約25%(1130万株)を超過しないよう調達額を減額する仕組みであり、実際に



満期は2年だが、その間に、BCVの開発が進捗し、CBの転換が進む可能性あり

シンバイオがBCVの開発成功に自信を持っていることの裏返しか

第6回CBの発行が中止された。さらに、開発の進捗に伴う株価上昇などを背景に、割当先がCBを株式に転換しても、原則市場内での売却は禁止され、海外投資家へ市場外で売却する方針である。(ただし、売却株を取得した海外投資家が市場内で売却することはありうる。)

各CBの満期は2年であり、2027年4月までに償還日が到来する。また、CBの利率は、1年目の利率は3.5%であるが、2年目は6%となる。ただし、前段で記述したように、向こう2年のうちに、BCVの開発に関して、次のようなイベントが予想され、開発の進捗を好感した株価上昇や、メガファーマとの提携を期待した株価上昇などを背景に、CBの株式への転換が進展すれば、財務上の重荷とはならない。

#### 2025年半ば

- ◎造血幹細胞移植後のAdV感染症 PhaseIIIの概要浮上
- ◎大型商品となる可能性がある造血幹細胞移植後のCMV感染症を対象としたPhaseIIの結果公表+PhaseIIの結果を踏まえた提携?
- ◎国内 新規導入品浮上
- ◎多発性硬化症(MS)を対象とした動物POC確立

#### 2025年末にかけて

- ◎造血幹細胞移植後のAdV感染症 PhaseIII開始
- ◎NK/T細胞リンパ腫 PhaseIbによるPOC確立
- ◎脳腫瘍(GBM) PhaseIb開始
- ◎BCVのグローバルパートナーリング浮上(血液腫瘍や頭頸部がんを対象とした免疫チェックポイント阻害剤との併用療法)

#### 2026年~2027年

- ◎多発性硬化症(MS)を対象とした臨床試験(PhaseI)が開始
- ◎脳神経変性症領域でもPOC確立へ
- ◎血液腫瘍を対象としたPhaseIIが進展。NK/T細胞リンパ腫は日本のデータのみで、PMDAに対し、申請を行う可能性あり

換言すると、シンバイオはBCVの開発の進捗に関し大いなる自信を持っているからこそ、CBの満期を2年とし、利率もステップアップしていく仕組みとしていると推察される。

<2025 年に期待されること>  
トレアキシン®の売上減少  
を新規導入品でカバー

HSCT 後の AdV 感染症を  
対象とした PhaseIIIを4Q  
に開始予定

HSCT 後の CMV 感染症  
を対象とした開発では 3Q  
に POC 確立の予定

大型商品となる可能性あり

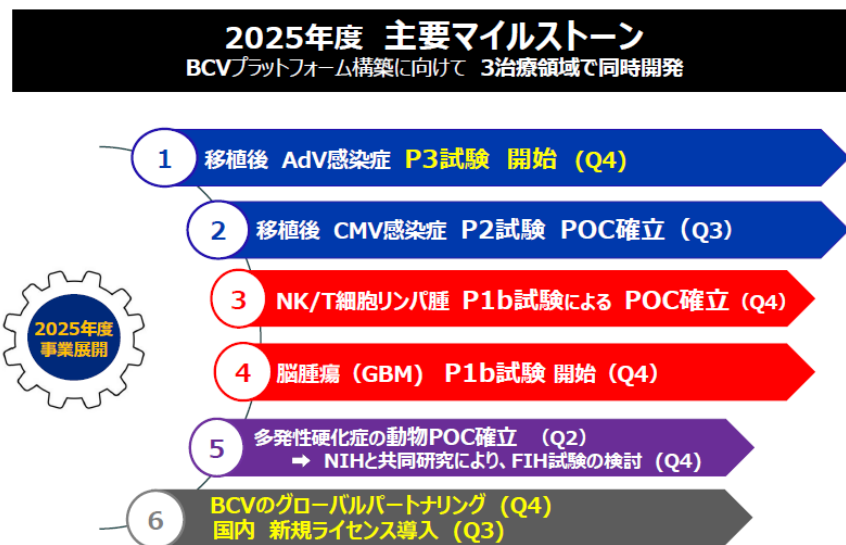
血液腫瘍の分野では  
2025 年中に POC 確立へ

### 3. まとめ: 成長のイメージ

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レアキシン®市場において、ジェネリックによる浸食が本格化している。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、ようやく、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、2025 年 4Q には PhaseIIIが開始されるところにある。シンバイオでは、BCV の上市までの間、トレアキシン®売上の減少を補完すべく、シンバイオの専門分野である血液腫瘍領域で 2025 年第 3 四半期までに新たな導入品(新規ライセンス導入)を計画している。

BCV の最初の適応症に続いて、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(PhaseII)も、患者組み入れが進展しており、2025 年 3Q には PhaseII試験を終了し、ヒト POC の確立が見込まれる。ここで注目したいのは、先行するマリバビルでは再発難治性の CMV 感染症のみを対象とし、しかも約 44%の患者ではマリバビルに対して不応または抵抗性があるのに対し、BCV は耐性発生の可能性が低く、未治療の患者も対象とした開発が行われている点である。未治療の患者数は 1 万 5 千人と推計され、大型商品となる可能性がある。

また、2024 年 8 月、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(国際共同 PhaseIb/II)に着手しているが、2025 年中に PhaseIb の症例登録が完了する予定である。そして、2025 年第四四半期に、PhaseIb の日本の部分のデータを基に POC の確立が見込まれ、移植後の感染症領域と血液がんの領域の 2 つの治療領域でヒト POC の確立が達成される計画である。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025 年 2 月

免疫チェックポイント阻害剤との併用効果が非臨床試験で示唆されている  
年内にグローバルパートナーリングの浮上を期待

<2026年以降の期待>  
2027年までに3つの領域でヒトPOC確立

2028年には最初の新薬申請  
2030年までに2つの領域で新薬承認に至る予定

2030年以降、脳神経変性症分野でのグローバル開発へ

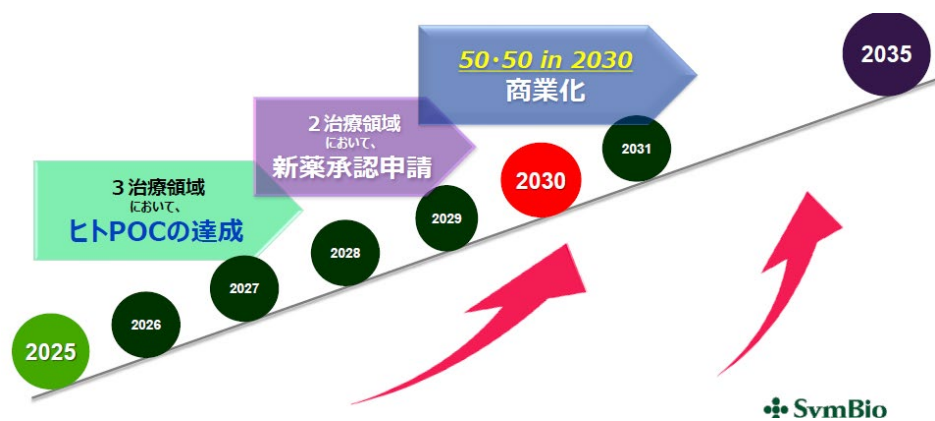
加えて、これまでの非臨床試験では、BCVと免疫チェックポイント阻害剤との併用効果が示唆されている。特許切れが迫る免疫チェックポイント阻害剤を有するメガファーマは新たな用途で免疫チェックポイント阻害剤のライフサイクルマネジメントを企図しており、有望な用途を持つ提携先を探している。年内にグローバルパートナーリングが浮上することを期待したい。

さらに、2026年以降2027年までには、脳神経変性症領域でのヒトPOC確立が達成され、3つの領域でBCVのヒトPOCの達成に至る予定である。

事業化について、2028年には、最も先行している造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象としたBCVが新薬承認申請に至る計画であり、2030年までに、移植後の感染症領域とがん領域(血液がん・固形がん)の2つの領域で、複数の新薬承認に至る計画である。その結果として、2030年ごろには、国内売上と海外売上が50:対50となる見通しである。

3つの目領域である、脳神経変性症分野でのグローバル開発は2030年以降となるが、対象となる年間患者数は、移植後感染症(>4万人)、がん領域(>20万人)を大きく凌駕し、990万人以上は見込めるため、さらに大きな飛躍が期待できる。  
(注)患者数はシンバイオ 会社説明会資料 2025年2月による。

### 2030年に向けた成長戦略のイメージ



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2025年2月

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川1-3-21 BIZ SMART 茅場町

メール [info@fair-research-inst.jp](mailto:info@fair-research-inst.jp)

## ディスクレマー

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン（以下、発行者）が、「ANALYST NET」のブランド名（登録商標）で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません。
- 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。