

2024年12月13日

各位

会社名 シンバイオ製薬株式会社
代表者名 代表取締役社長兼 CEO 吉田 文紀
(コード番号: 4582)
問合せ先 IR室 (TEL. 03-5472-1125)

**注射剤プリンシドフォビルの抗腫瘍効果と
免疫チェックポイント阻害薬との併用療法の可能性に関する
研究成果について第66回米国血液学会年次総会で発表**

シンバイオ製薬株式会社（本社：東京都、以下「シンバイオ」）は、既報の通り、米国カリフォルニア州サンディエゴにて12月7日から10日にかけて開催された第66回米国血液学会総会（The American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting）において、シンガポール国立がんセンター（National Cancer Centre Singapore 以下「NCCS」）との共同研究による注射剤プリンシドフォビル（IV BCV）の非ホジキンリンパ腫*1に対する抗腫瘍効果と、免疫チェックポイント阻害薬*2との併用療法の可能性に関する研究成果の発表が行われましたのでお知らせします。

シンバイオは、現在NK/T細胞リンパ腫*3や末梢性T細胞リンパ腫*4を対象とした第Ib相臨床試験を実施中です。本発表では、悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果に加え、BCVと免疫チェックポイント阻害薬を併用することにより腫瘍に浸潤する免疫細胞が顕著に増加することが示されました。これは、BCV自身の抗腫瘍作用に加えて、免疫チェックポイント阻害薬等のがん免疫療法との併用によりさらに臨床効果を強める可能性を示唆しており、今後は各種のがん種に対するIV BCVの臨床開発ならびに免疫チェックポイント阻害薬との併用の検討を進めてまいります。

NCCS メディカルオンコロジー部門指導医兼主任研究者及び Duke-NUS Medical School 臨床助教授である Dr. Jason Y Chan は、「本共同研究において、BCVの抗腫瘍活性のみならず、がん免疫をも賦活させる可能性と免疫療法との併用効果の有用性が示唆されたことにより、BCVの潜在的な可能性に期待が膨らみます。」とコメントしています。

吉田文紀社長兼 CEO は「この度の共同研究の成果はIV BCVの抗腫瘍効果を実証し、また免疫チェックポイント阻害薬との併用効果が見出されたことにより、血液腫瘍及び固形がん領域の展開をより一層期待させるものです。」と語っています。

以上

本発表について

本研究では、NK/T 細胞リンパ腫や B 細胞リンパ腫を含む 44 の細胞株モデルと、それぞれのマウス異種移植モデル^{*5}を使用して、BCV の効果を評価しました。

ほとんどの細胞株において BCV は強力な阻害効果を示し、NK/T 細胞リンパ腫では 68% (17/25)、B 細胞リンパ腫では 68.4% (13/19) で臨床的に達成可能なヒト血漿中濃度以内であり、今後の臨床試験を計画する上で有用なデータであると考えています。

また、マウス異種移植モデルにおいては、BCV の投与によりすべてのモデルで腫瘍の増殖が有意に抑制されました。また、NK/T 細胞リンパ腫モデルで BCV が MYC^{*6} および MYC 標的経路を抑制しました。これは、BCV の抗腫瘍効果の作用機序の一つと考えられます。

さらに、BCV は STING 経路を活性化するとともに、免疫原性細胞死^{*7}を誘発することが明らかとなり、PD-L1^{*8}の増加により示されたように、がん免疫が賦活化されていることが、免疫チェックポイント阻害薬との併用効果を生むことに繋がったと考えられます。

タイトル : 4172 Therapeutic Repurposing of Brincidofovir in Non-Hodgkin Lymphoma – Potential Synergy with Immune Checkpoint Blockade

(参考訳 : 非ホジキンリンパ腫におけるプリンシドフォビルの治療的再利用 - 免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の潜在的な可能性について)

セッション名: 605. Molecular Pharmacology and Drug Resistance: Lymphoid Neoplasms: Poster III

セッション日時: 2024 年 12 月 9 日 (月) 6:00 PM - 8:00 PM (米国太平洋標準時)

場所: San Diego Convention Center, Halls G-H

本発表の抄録は ASH website (英語) をご参照ください

<https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper202761.html>

【注記】

1 : 非ホジキンリンパ腫

リンパ球ががん化する病気で、B 細胞リンパ腫と T 細胞リンパ腫・NK 細胞リンパ腫を合わせて非ホジキンリンパ腫と呼び、悪性リンパ腫の 90%以上を占めます。

2 : 免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬は、さまざまな免疫細胞の働きを抑制する「免疫チェックポイント」を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤です。

3 : NK/T 細胞リンパ腫

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。進行の速さによって、「低悪性度 (進行が年単位)」、「中悪性度 (進行が月単位)」、「高悪性度 (進行が週単位)」に分類されます。NK/T 細胞リンパ腫は、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します。また中国を含めた東南アジアで比較的多くみられるのが特徴です。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おります。

4：末梢性 T 細胞リンパ腫（Peripheral T-cell lymphoma, PTCL）

PTCL は、胸腺での分化・成熟を経て末梢組織に移動した T 細胞に由来する種々のリンパ系腫瘍の総称であり、速やかに進行するアグレッシブリンパ腫に分類される希少がんの一つです。PTCL にはさまざまな病型が含まれ、非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫、節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫などが主要な病型として知られております。一次治療は多剤化学療法や放射線が用いられますが、必ずしも十分な効果はなく、近年再発または難治性の PTCL に対し様々な治療薬が臨床使用されておりますが、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ます。

5：マウス異種移植モデル

高度免疫不全状態のマウスを用いた異種移植モデルは、ヒトのがん細胞株を移植し、がん細胞を標的とした抗がん剤の評価のために用いられています。

6：MYC

MYC は、c-Myc として古くから知られるがん遺伝子の一つで、造血器腫瘍における転座、変異、増幅をはじめ、広範ながん種において同ファミリー遺伝子の異常が見いだされています。核内転写調節因子として機能し、支配遺伝子の発現を調節することで造血器細胞の増殖・分化バランスを制御する非常に重要な因子として知られています。

7：免疫原性細胞死（immunogenic cell death, ICD）

一部の抗がん剤、放射線照射、腫瘍溶解ウイルス等でがん細胞内の小胞体ストレスが高まり、calreticulin のような DAMPs（damage-associated molecular patterns）が放出されることによってがん細胞に対する獲得免疫系が活性化されます。

8：PD-L1

PD-L1 は多くのがん細胞で高発現がみられ、免疫細胞に発現する PD-1 と結合することで、免疫細胞の不活性化や増殖抑制を促進し、免疫寛容を引き起こしがん細胞への攻撃を逃れます。現在 PD-L1 をターゲットとする複数の免疫チェックポイント阻害薬が発売されています。

関連プレスリリース

NCCS との共同研究

2024年8月19日：[がん領域におけるFIH（First in Human）試験として注射剤布林シドフォビルによる悪性リンパ腫患者を対象に国際共同第Ib相臨床試験を開始](#)

2024年6月24日：[末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）に対する布林シドフォビルの抗腫瘍効果を確認 がん原遺伝子 MYC の抑制及び免疫調整遺伝子の発現を誘導](#)

2024年3月18日：[B細胞リンパ腫に対する布林シドフォビルの抗腫瘍効果 AACR Annual Meeting 2024 における研究成果の学会発表](#)

2023年6月12日：[布林シドフォビルの抗腫瘍効果を予測するバイオマーカーの研究成果を発表（第17回 ICML において）](#)

2022年12月13日：ブリンシドフォビルの抗リンパ腫活性に関する研究成果を第64回米国血液学会年次総会において発表

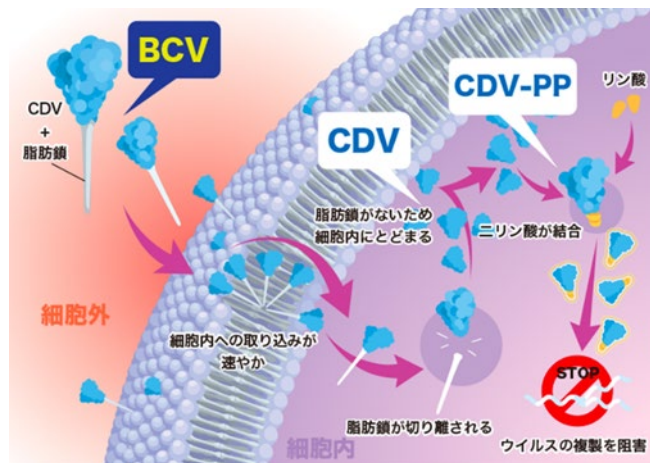
悪性リンパ腫に対する臨床試験

【ブリンシドフォビル (brincidofovir : BCV) 概要】

■ 作用機序

BCVは、米国で承認されている cidofovir (CDV)、本邦では未承認)の脂質結合体で、CDVに比べて細胞内へのBCVの取り込み効率が飛躍的に向上しています。BCVが細胞内に取り込まれるとCDV-PP (CDV diphosphate)に変換され、ウイルスの複製阻害作用により、高い抗ウイルス効果を発揮します。そのため、BCVはCDVや他の抗ウイルス薬と比べ、より低用量で広範囲の抗ウイルス効果を示すなど優れた特徴を併せもち、様々な2本鎖DNAウイルス(サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス等のヘルペスウイルスや、アデノウイルス、BKウイルス、パピローマウイルス及び天然痘ウイルスやエムポックスウイルス等)に対して有効な治療方法になり得るものと期待されています。

またBCV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。



■ 臨床試験

移植後感染症領域

シンバイオは、免疫不全状態のアデノウイルス感染症患者を対象とした注射剤ブリンシドフォビル (IV BCV) の第IIa相臨床試験を開始し(2021年3月)、FDAよりファスト・トラック指定(2021年4月)を受けています。現在、第II相試験を終了し欧米の当局と相談を実施中です。また、コーホート3までのデータに基づき抗ウイルス効果のPOC (Proof of Concept) の確立を確認(2023年5月)。同結果を基に、日本における用途特許を取得(2024年1月)しました。本試験の中間解析結果は、米国血液学会年次総会(2023年)、米国2024 Tandem Meetings、欧州血液骨髄移植学会年次総会(2024年)、米国ID Week2024等の主要学会で口頭発表されました。

また、2024年6月に、免疫不全状態のサイトメガロウイルス感染症に対する第IIa相臨床試験の第1例目の患者登録を実施し、現在試験が進行中です。

がん領域

2024年8月に、悪性リンパ腫を対象とした国際共同第Ib/II相臨床試験の日本における治験

計画届書を提出し、第Ib相臨床試験を開始。今後もPOCデータの確立をベースとして、臨床開発プラットフォームの構築を目指し、他の適応症に対する臨床開発を進めてまいります。

■ 非臨床試験

現在、著名な研究機関との主な共同研究開発として主に下記を推進しており、共同研究成果の学会発表も積極的に行なわれております。

米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS)

EBウイルスの関連疾患であることが近年証明された難病の多発性硬化症について、多発性硬化症の病態に対するBCVのEBウイルスを介した効果を検討し、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共同研究開発契約 (CRADA : Cooperative Research and Development Agreement) を締結 (2023年3月)、欧州多発性硬化症学会において、CRADAによる最初の研究成果を学会発表 (2023年10月)

米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID)

EBウイルス関連リンパ増殖性疾患に対するBCVの有効性を評価することを目的とし、CRADAを締結 (2023年4月)

米国タフツ大学

アルツハイマー型認知症を含めた様々な脳神経領域の重篤性疾患に、潜伏しているウイルスの再活性化による感染の関与についての研究がこの数年進んでおり、米国タフツ大学により確立されたヒト神経幹細胞を培養し脳組織を三次元に模倣した単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染・再活性化モデルを用いて、HSV感染に対するBCVの効果を検証するための委託研究契約 (Sponsored Research Agreement) を締結 (2022年12月)

シンガポール国立がんセンター

細胞や動物モデルにおいてNK/T細胞リンパ腫に対するBCVの抗腫瘍活性が確認され、学会で結果発表 (2022年12月米国血液学会・2023年6月国際リンパ腫会議・2024年6月欧州血液学会)

ペンシルベニア州立大学

ポリオーマウイルス、特にJCウイルスは、dsDNAウイルスの中でも、その感染によって脳に重篤な疾患を引き起こすことが知られており、既存の抗ウイルス薬ではほとんど効果が見られないため、有効な治療薬の開発が待ち望まれています。2022年11月に米国ペンシルベニア州立大学医学部との間で試料提供契約 (MTA : Material Transfer Agreement) を締結し、ポリオーマウイルス感染マウスモデルにおけるBCVの抗ウイルス活性を検証する非臨床試験を実施しています。また、2024年7月には、その研究成果の第一報として、新たな知見がmBio誌に公表されました。

また、カリフォルニア大学サンフランシスコ校などとの間で、他のがん種に関しても抗腫瘍活性を確認するための共同研究が進行中

■ ライセンス

2019年9月、シンバイオは、Chimerix, Inc. (キメリックス社、本社：米国ノースカロライナ州)との間で、BCVに関して、オルソポックスウイルス（天然痘やエムポックスなど）を除いたすべての疾患で世界全域対象の開発・販売・製造を含めた独占的権利の取得を目的とするライセンス契約を締結しました。なお、2022年9月にキメリックス社からBCVのライセンスを譲渡された Emergent BioSolutions Inc (エマージェント・バイオソリューションズ社、本社：米国メリーランド州)とライセンス契約を締結しています。

なお、錠剤および経口懸濁液（経口剤）は、2021年6月4日に天然痘の治療薬として成人および新生児を含む小児の患者を対象に米国で承認され、現在はエマージェント・バイオソリューションズ社がライセンスを保持しています。また、BCVはEU（欧州連合）における免疫不全患者におけるアデノウイルス感染症とサイトメガロウイルス感染症予防に対するオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）指定を受けています。

【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。