

シンバイオ製薬株式会社

(4582 JASDAQ)

発行日 2019 年 11 月 7 日

グローバル・ライセンサーに変身

複数の有望な新薬を持つスペシャリティ・ファーマへ

シンバイオは、自社で創薬研究を行うのではなく、世界中の創薬企業とのネットワークと目利き力を活かして有望な新薬を導入し開発してきた。開発のターゲットは、医療ニーズが高いにも拘わらず、大手があまり参入して来ない希少疾患(がん、血液を中心とする希少疾患)に絞るニッチ戦略で、高シェア・高収益を狙える。また、導入する新薬候補は原則として既に有効性・安全性が確立されたもののため、開発リスクは低く抑制されている。第一号品はトリアキシンで、導入後5年で承認・上市され、2018年には標準療法の一つに採用された。現在はさらなる適応拡大を目指した開発とライフサイクル・マネジメントの一環として剤型変更の開発を推進している。さらに、2020年を目途に自販体制も整備中であり、血液分野に特化したスペシャリティ・ファーマの確立を目指している。第二の導入・開発品であるリゴセルチブも、血液病の一種である骨髓異形成症候群を対象にした第Ⅲ相臨床試験が順調に進行している模様である。そして、2019年10月、第三の品目として、プリンシドフォビルの導入と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。日本だけでなく、中国を含むアジアを手始めに欧米も含むグローバル展開できるライセンサーへ変身達成した。

プリンシドフォビルの独占的グローバルライセンス取得

プリンシドフォビルは、米国キメリックス社が開発してきた抗ウイルス薬で、アンメット・メディカルニーズの高い造血幹細胞移植後や臓器移植後のウイルス感染症が対象である。造血幹細胞移植や臓器移植では、拒絶反応を抑制するために免疫抑制剤を用いるため、感染症にかかり易くなっている。造血幹細胞移植では約2割の患者がウイルス性膀胱炎を発症すると言われている。また、同じ造血幹細胞移植後に発症するHHV-6脳炎は、一旦発症すると致死性が高く、生存時も重篤な後遺症が残るため、予防措置が重要である。プリンシドフォビルは、従来使用されてきた他の抗ウイルス薬よりも毒性が低く、効果が高い。当面は、国内で、造血幹細胞移植後のウイルス性膀胱炎を対象とした開発を先行させ、次いで造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎を対象に開発、その後アジアへ拡販することも視野に入ろう。また、臓器移植の盛んな欧米での展開は現時点では、パートナーと組んで展開する可能性が高いと考えられる

プリンシドフォビルのポテンシャルは極めて大きい

今回の導入に当たり、シンバイオがキメリックスに対して支払うマイルストーンは総額180百万ドル(うち導入契約時5百万ドル)であり、上市後のロイヤリティ率は2桁と発表されている。一方、日本での造血幹細胞移植後のウイルス感染症(ウイルス性膀胱炎+HHV-6脳炎)の対象数は年間2600件程度、市場規模は70~80億円程度と推察される。欧米では年間1万4千件の規模が見込まれる。アジアを含む発展途上地域では、まだ人口当たりの造血幹細胞移植の件数は日米欧の20分の1程度に過ぎず、今後拡大が予想される。また、次に適応が期待される腎移植後のウイルス感染症の症例数は、日本では年間500件程度と推計されるが、臓器移植の盛んな海外での規模は大きく、欧米では年間1万5千件程度が見込まれる。大胆な仮定条件を置いた上での試算ではあるが、日米欧の造血幹細胞移植対象のみでも、そのパイライン価値は240~440億円程度と試算され、対象とウイルス感染症の拡大や臓器移植への展開を考えると500億円も視野に入る。主要開発三品合計では900億円超が見える。

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
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	12,972百万円
上 場 日	2011年10月
U R L	www.symbiopharma.com
業 種	医薬品
従 業 員 数	102人(単独)
主要指標 2018/11/6 現在	
株 価	765
52週高値終値	1,088
52週安値終値	542
発行済株式数	24,363千株
売 買 単 位	100株
時 価 総 額	18,637百万円
会社予想配当	0.0円
予想当期利益ベースEPS	-167.66円
予 想 P E R	NA倍
実 績 B P S	198.87円
実 績 P B R	3.85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
2014/12 通期実績	1,955	27.6	-1,303	NA	-1,110	NA	-1,115	NA	-145.0	1,572	784
2015/12 通期実績	1,933	-1.1	-2,551	NA	-2,630	NA	-2,632	NA	-325.0	1,532	708
2016/12 通期実績	2,368	22.5	-2,127	NA	-2,316	NA	-2,313	NA	-235.3	2,036	692
2017/12 通期実績	3,444	45.4	-3,947	NA	-3,976	NA	-3,977	NA	-319.1	1,244	800
2018/12 通期実績	3,835	11.4	-2,656	NA	-2,748	NA	-2,752	NA	-165.5	1,052	464
2019/12 通期会社予想	3,092	-19.4	-3,780	NA	-3,856	NA	-3,859	NA	-167.66		

会社概要・経営理念

<ビジネスモデル>

ラボ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製薬会社へ飛躍

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、以下のような特色を持った会社である。

① ラボレス戦略でリスクを抑制し収益をあげる

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。その結果、絞られた新薬候補に関して、ライセンス契約を締結し、日本国内での開発を実行した後、他社へ導出あるいは自社販売し収益をあげるビジネスモデルとなっている。

=>国内での製薬開発は自社で行うため、単なる技術商社ではなく、バイオ製薬会社として位置付けられる。

② ニッチ戦略で高シェア・高収益

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。

③ ポスト POC 戦略

原則として、POC(Proof of Concept)が確立されている、すなわち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。

以上のように、なるべく創薬にまつわるリスクを抑制する一方で、製薬による高い収益を狙ったビジネスモデルである。

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 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、第一号開発品のトリアキシン®が、導入から製造販売承認取得まで約 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最終的に 6 品を導入、現在、うち 3 品が開発中・開発予定である。

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。従業員 90 名のうち 40 名以上が研究開発要員で、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。

シンバイオは、2018 年、主力品であるトリアキシンが名実ともに標準療法として採用されたこと、適応拡大や剤形変更も含めた各薬剤の開発が順調に進行していることに加え、遂に自社販売体制構築を決定し、名実ともにバイオベンチャーから製薬企業への飛躍を企図する段階へステージアップしたところである。

＜第三の柱＞
 ブリンシドフォビルのグローバルライセンス取得

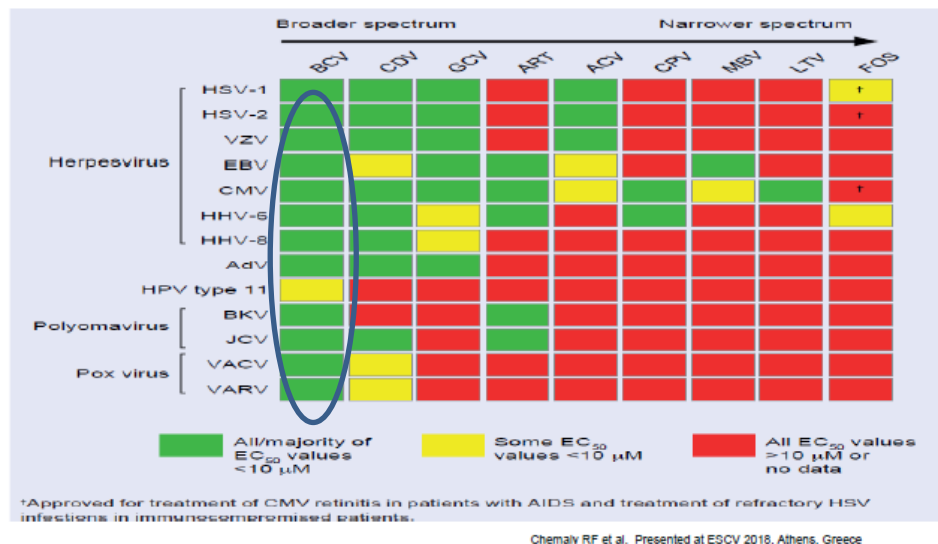
BCV は他の抗ウイルス薬と比較して、高活性で毒性も低い特徴がある

2019 年 10 月 1 日、シンバイオは、トレアキシシ、リゴセルチブに続く第三の戦略品として、米国キメリクス社 (Chimerix Inc.) から、天然痘を除くすべての疾患を対象としたブリンシドフォビル (略称 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。シンバイオは、こ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、今回の契約により、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。

ブリンシドフォビルの特徴

ブリンシドフォビル (BCV) は、他の抗ウイルス薬であるシドフォビル (cidofovir; 略称 CDV) やホスカルネット (Foscarnet; 略称 FOS) などと比較して、高活性のマルチウイルス感染症薬である。

さまざまなウイルスで高活性を示すブリンシドフォビル (BCV)



(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。

(出所) Chimerix 社資料

(参考)

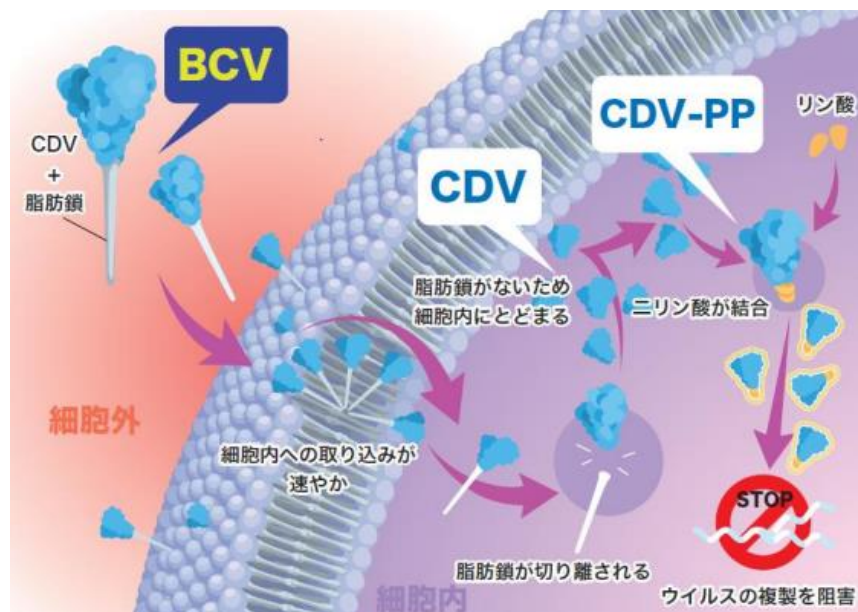
シドフォビル (cidofovir: CDV) (シンバイオ IR 資料から抜粋)

AIDS 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎治療薬として、1996 年に FDA 承認済み。シドフォビル (CDV) は、シトシンヌクレオチド類似物質で、ヘルペスウイルス科のみならず、アデノウイルス、パピローマウイルス、ポリオーマウイルスなどの DNA ウイルスの複製を阻害する。CDV は、ガンシクロビル (GCV) 耐性 (UL97 遺伝子変異) に対しても有効であり、GCV 耐性出現に際してホスカルネット (FOS) が使用できない場合に有用と考えられている。日本においては、開発されておらず未承認の薬剤である。(シンバイオ IR 資料から抜粋)

キメリックス社は、自然界に存在するリン脂質のように振る舞い、薬の代謝分布を良くするなどして効果を高め、毒性を改善する技術を保有して医薬品を開発している。既に承認されている抗ウイルス薬の代表例はシドフォビル(CDV)だが(日本では未承認、個人輸入で使用)、布林シドフォビル(BCV)は、シドフォビル(CDV)とは代謝分布が大きく異なり、腎毒性を回避できる。また、HHV-6 脳炎で承認されているホスカルネット(FOS)にも腎毒性があるが、布林シドフォビル(BCV)は腎毒性を回避できる。

(参考)布林シドフォビル(BCV)の作用機序

布林シドフォビル(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。



(出所)シンバイオ製薬 IR 資料

BCV の対象は、造血幹細胞移植後および臓器移植後のウイルス感染症

対象疾患領域

シンバイオは、布林シドフォビル(BCV)の特性を活かして、予後が悪く致死性が高い、しかもアンメット・メディカルニーズの強い領域である、造血幹細胞移植後あるいは腎臓移植後のウイルス感染症を、最初の対象疾患領域として開発することを表明している。一般に、造血幹細胞移植や臓器移植では、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

血液領域でのスペシャリティ・ファーマ実現を後押しする品目

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。プリンシドフォビル(BCV)は、シンバイオが目指す血液領域でのスペシャリティ・ファーマを実現するのを後押しする重要な品目の一つである。

最初のターゲット疾患領域は、

- ① 造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎
- ② 造血幹細胞移植後の HHV-6 感染による脳炎
- ③ 腎移植後の BK ウイルス感染

としている。

(参考)造血幹細胞移植

抗がん剤治療(化学療法)や放射線治療だけでは治すのが難しい血液疾患(主に白血病等の血液がん)に対して、完治を目指して行われる治療法。

(参考)ウイルス性出血性膀胱炎 (シンバイオ IR 資料から抜粋)

造血幹細胞移植後に頻発するウイルス感染症の中でも、出血性膀胱炎をきたすアデノウイルス感染症は、一般に難治性であり、頻尿、腹痛、排尿痛など患者を苛む症状も激しく、重症化すると播種性の感染症を来して致死性となる。また、アデノウイルスが腎臓に移行して腎不全をもたらす致死となる例も報告されている。特に国内での比率が高い非血縁者ドナーおよび臍帯血移植において発症しやすく、免疫システムの再構築に要する時間的問題もあいまって、きわめて難治性となることが多い。

(参考)HHV-6 脳炎(シンバイオ IR 資料から抜粋)

HHV-6(Human herpesvirus 6)は6番目に発見されたヒトヘルペスウイルスである。同種造血幹細胞移植において HHV-6 の再活性化が 30-70%の患者に生じ、HHV-6 脳炎の原因となる。ほとんどの HHV-6 脳炎は 2-6 週目に発症し、最も頻度が高いのは移植後 3 週目である。記憶障害、意識障害、痙攣が三大症状であり、典型例では記憶障害から意識障害、痙攣と段階的に症状が進行するが、痙攣の発症頻度は 30-70%と報告されている。進行が早い例では神経症状は時間単位で悪化し繰り返す痙攣や呼吸抑制のため人工呼吸器管理を必要とする症例も少なくない。HHV-6脳炎発症例に対しては早期の治療開始は極めて重要で、短時間で急速に患者の状態が悪化することが多い。診療ガイドライン※では、第1選択薬はホスカルネット(FOS)またはガンシクロビル(GCV)、第2選択薬はシドフォビル(CDV)である。CDVが第2選択薬とされているのは強い腎毒性と薬剤の脳脊髄液(CSF)中への移行不良のためとされる。しかしこれら in vitro で効果が確認された薬剤の、HHV-6 脳炎発症例に対する臨床効果を確認する試験は現在まで実施されていない。※造血細胞移植ガイドライン:ウイルス感染症の予防と治療 HHV-6(日本造血細胞移植学会:2018年2月版)

潜在市場規模と開発戦略

造血幹細胞移植の件数は全世界で年間7万8千件程度と推計されているが、うち拒絶反応の低い自家移植(autologous)が約4万3千件、拒絶反応を抑止するために免疫反応を抑制する必要があり、ウイルス感染症のリスクが高い同種他家移植(allogeneic)が約3万5千件である。

プリンシドフォビル(BCV)の対象は、後者の同種他家移植のうち、8.6%~24%の頻度で発生すると言われているウイルス性出血性膀胱炎と 30-70%の頻度で発生するといわれている HHV-6 脳炎である。日本では、非血縁移植の比率が高いことから、脳炎発症の確率も高いと言われている。

シンバイオでは、欧米での対象を同種他家移植のうち 50-60%、日本での対象を 70%程度と見込んでいる。この結果、日本での対象件数は、年間 2600 件程度、欧米(米国+EU 主要 5 か国)での件数は 1 万4千件程度となる。先進国以外の地域では、まだ人口当たりの造血幹細胞移植の件数は先進地域の 20 分の 1 程度であるが、今後上昇傾向にあると考えられる。

造血幹細胞移植(HCT)と臓器移植(SOT)の件数と BCV の対象

TRANSPLANTS PER YEAR (population)	US (320M)	EU (550M)	Japan (130M)	ROW	Total
HCT					
Allogeneic	8,700	16,400	3,700	6,454	35,254
Autologous	15,000	21,700	1,800	4,715	43,215
HCT TOTALS	23,700	38,100	5,500	11,169	78,469
SOT					
Kidney	19,880	20,000	1,648	39,052	80,560
Liver	7,800	7,400	438	10,062	25,700
Other SOT	5,940	4,500	124	1,276	11,840
SOT TOTALS	33,600	31,900	2,210	50,390	118,100
TOTAL TRANSPLANT	57,300	70,000	7,710	61,559	196,569

<Symbio Estimate >

Indications	Estimated # of Patients in 2027	
	US + EU5	JAPAN
Post HSCT vHC・HHV-6 encephalitis	14,189	2,592
BKV・CMV infections post kidney transplant	15,386	558

(出所)Cimerix 社資料を基にシンバイオ作成

ここで、仮に、1 件当たりの薬剤費を、他の抗ウイルス薬との比較で、300 万円と仮定すると、造血幹細胞移植後のウイルス感染症を対象とした市場規模は、日本では 80 億円程度、欧米(米国+EU 主要 5 か国)では 420 億円超と試算される。アジアでの造血幹細胞移植は普及途上にあるものと考えられるが、仮に人口一人当たりの件数が日本と同等になると仮定すると、中国市場(人口約 14 億人)の潜在的規模は 830 億円超と試算される。ただし、医療環境の整った沿海部だけ考えると半分以下と推察される。

シンバイオでは、まず日本で、ウイルス性出血性膀胱炎を対象とした開発を先行させる予定と見られる。2020 年初頭から開始して、既に存在する日本人を含む海外でのデータも活用して早期に完了し、2020 年後半から 50 名程度の規模で日本のピボタル試験を開始するものと予想される。すると、1 年半かけて症例組み入れ完了、2023 年後半にピボタル試験を完了し、2024 年に承認申請、

潜在市場規模は、造血幹細胞移植対象で、日本 80 億円、欧米 420 億円。アジア(含む中国)の潜在的市場規模も大きい。

造血幹細胞移植対象の部分は、日本で開発し、中国を含むアジアでの展開を考

える。

最初のウイルス性出血性膀胱炎大砲の開発は2020年後半からピボタル試験を、HHV-6脳炎対象の開発はその1年遅れを想定

臓器移植後のウイルス感染症対象の開発は、欧米の製薬会社をパートナーとして推進する戦略

2025年に上市と考えられる。また、HHV-6脳炎対象の試験は、出血性膀胱炎対象の試験も、同規模で約1年遅れて進行していくと考えられる。海外での展開は、日本での承認を取得後と考えられるが、今後、まずは、中国を含むアジアでの展開について方向性を検討していくものと考えられる。

臓器移植は、日本と異なり、欧米で盛んに行われている。例えば、腎移植の件数は、日本では年間1600件程度であるのに対し、米国や欧州(主要5か国合計)では、それぞれ2万件に達する。このうち、BKウイルス感染症やCMV(サイトメガロウイルス)感染症の対象となるのは、3分の1程度と推計される。症例数では、日本では560件程度に過ぎないが、欧米(米国+EU主要5か国)で1万5千件程度と推定されている。臓器移植の分野は、シンバイオの専門領域から外れており、また日本での症例数も少ないことから、欧米の製薬会社をパートナーとして、臓器移植対象の開発と販売を推進する戦略を採用する可能性が高いと考えられる。

(参考) BGVパイプライン価値の試算

今回の契約にあたり、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(売上の一定比率)をキメリックス社に支払うこととなっている。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、試算に当たっては12%と設定する。また、試算のための対象を造血幹細胞移植後の2つのウイルス感染症に絞る。対象市場は、日本と中国を中心としたアジアにまず展開するものとし、日本の市場規模は80億円、海外の市場規模は、控えめに設定して、日本の4倍の320億円と仮定する。開発費用は、前述のように、適応種毎に、ピボタル試験で50名の被験者と仮定すると、それぞれ年間5億円程度になると設定する。また、国内での製品の粗利率を80%と仮定する。海外市場での販売は、自社展開の可能性も考えられるが、ここでは販売権のライセンスアウトすることと仮定し、その場合、シンバイオの粗利は50%、ライセンスアウトに伴うマイルストーン収入は、総額でピークセールスのおよそ3分の1の100億円と仮定した。また、成功確率は、既にPOCが人間で確立されていることから80%以上と考えられる。このように様々な条件を大胆に仮定したうえで、パイプライン価値を試算すると、240-440億円程度の数値が見込まれる。さらに、その他のウイルス感染症や臓器移植への展開も考えると、このプリンシドフォビル(BCV)のパイプライン価値(税前)は500億円を超える可能性もあると想像される。

BCVのパイプライン価値試算(税前)

(対象は造血幹細胞移植後の2つのウイルス感染症のみ)

		(億円)	
		成功確率	
		80%	100%
割引率	8%	328	436
	10%	241	325

(出所)フェアリサーチ試算

キメリックスは急性骨髄性白血病を対象とした薬剤と天然痘を対象としたBCVの開発に注力へ

キメリックス社の事情

キメリックスは、従来から抗ウイルス剤である布林シドフォビル(BCV)の開発に注力してきたが、大きく戦略を転換し、がん領域を中心とする事業に集中し始めている。2019年7月に「CX-01」をCantex Pharmaceuticals, Inc.より導入、急性骨髄性白血病(AML)を適応症としてPhase3を準備中である。一方、布林シドフォビル(BCV)に関しては、2019年9月、天然痘を除くグローバルライセンスをシンバイオ製薬株式会社へ導出した。

キメリックスは、かつて布林シドフォビル(BCV)の開発に注力し、株式市場でも大いに期待されていた時期があった。しかし、2015年12月に、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染症対象の第Ⅲ相臨床試験で、有意に感染を減らすことが出来なかったことを公表し、期待は大きく萎むこととなった。これは、GVHD(移植片体宿主病:移植された造血幹細胞に混入していたドナーの白血球が自己細胞を攻撃し発症する症状)を抑制するために、高用量のステロイド剤も投与され、再感染が惹起されたためと考えられている。キメリックスは、その後も、試験デザインを変更しながら開発を継続してきたが、抗ウイルス効果は証明できたものの下痢の副作用が一部で問題視されてきた。このため、なかなか試験のための患者登録が進行しないこともあり、開発は遅れていた。キメリックスは、経口剤(100mg)と静脈注射剤(10mg)の両方を開発してきたが、その重点は、投与量の多い経口剤であった。しかし、シンバイオでは、投与量が少なくても効果のある静脈注射剤での開発を考えており、下痢等の副作用は問題視されないと考えている。

その他のパイプラインの開
発状況 update

2019年10月現在、プリンシドフォビル(BCV)以外の主要な開発品は、再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(r/rDLBCL)を適応症とするトリアキシン®と、トリアキシンのライフサイクル・マネジメントとしての RTD 製剤及び RI 製剤、骨髄異形成症候群(MDS)を対象としたリゴセルチブの注射剤、同経口剤である(詳細は、2019年4月16日発行のベーシック・レポート参照)。ここでは、主として、前回レポート発行後のアップデートを記載する。

(1)トリアキシン®

開発品	適応症	臨床試験			申請	承認
		第 I 相	第 II 相	第 III 相		
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 中高悪性度NHL (r/r DLBCL)	2017年8月第III相試験開始 LPLV完了				
SyB L-1701 RTD 液剤 ※	全適応症	承認申請済				
SyB L-1702 RI 液剤 ※	全適応症	2018年11月臨床試験開始 症例登録中				
SyB C-0501 経口剤	進行性固形がん	2018年1月 第 I 相試験開始 症例登録中				
	全身性エリテマトーデス (SLE)	2018年7月 前臨床試験開始				

※ 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製剤)のライセンス権利を取得しています。2021年上半期にRTD製剤の発売を目指し、順次RI製剤の市場投入を進めてまいります。

(出所)シンバイオ HP

再発・難治性 DLBCL の
Ph3 で期待奏効率を上回
る奏効を達成。順調に開発
が進捗

◎再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(r/rDLBCL)

2019年4月8日、前回レポートでも報告したように、4つ目の適応症である再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(r/rDLBCL)の第III相臨床試験の症例登録完了を発表している。そして、同年9月18日に、すべての患者の観察期間が完了し、11月5日には主要評価項目の奏効率において期待奏効率を上回る良好な結果が得られたことが公表されており、順調に開発が進捗している。2020年2四半期の申請、2021年第三四半期の上市予定に変更はない。

◎RTD 製剤

2019年9月26日、RTD 製剤(Ready-To-Dilute: 溶解不要で希釈するのみの製剤)の申請を発表した。2021年第1四半期の上市計画は変わらない。

◎RI 製剤

2019年4月10日、RI 製剤(急速静注製剤)の治験(症例数 36)の最初の患者が行われたことが発表された。症例登録は順調に進捗中とのことである。2022年前半の上市予定は不変である。

◎経口剤

2019 年 7 月、経口剤の第 I 相臨床試験で 16 症例が登録済みとなった。

◎CAR-T 療法での使用可能に

2019 年 5 月 22 日、ノバルティス・ファーマ株式会社が、再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)および再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)を対象として、キメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T 細胞)療法「キムリア®点滴静注」(一般名:チサゲンレクルユーセル、以下「キムリア®」)が薬価収載されたことを発表した。既に、2019 年 3 月にトリアキシン®は、腫瘍特異性 T 細胞輸注療法の前処理に関する一部変更の承認を取得しており、キムリア®点滴静注の前処理に使用されることが可能になった。

◎Polivy®との併用承認(米国 FDA)

2019 年 6 月、米国 FDA は、移植非適応で再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(r/rDLBCL)を対象に、ベンダムスチン(トリアキシン®)+リツキマシブ(リツキサシ®)(B-R 療法)に抗 CD79b 抗体-薬物複合体の polatuzumab vedotin(商品名 Polivy®; 開発は Genentech と Roche)を加えた三剤療法を迅速承認したことを発表した。日本での申請は 2021 年になる見込みである。B-R 療法で使用されるトリアキシンの量は 1 回当たり 120mg に対し、この 3 剤療法では 90mg になる。現時点では、この 3 剤療法は、B-R 療法を補完する位置づけとなると見込まれ、トリアキシンの使用量に大きな影響を与えるものとは考えない。

◎競合品の開発状況

2019 年 5 月 28 日、米国 FDA は、濾胞性リンパ腫及び辺延帯リンパ腫を対象として、レブラミド®(Revlimid®; 一般名 Lenalidomide)とリツキサシ®との併用療法を承認したことを発表している。レブラミド®は Celgene 社が開発した経口の免疫調節薬で、既に多発性骨髄腫(MM)及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群(5q-MSD)で既に承認されている。2019 年 5 月 22 日、Celgene 社は、レブラミド®について、再発難治性の低悪性度びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象にリツキサシ®との併用療法の承認申請を行ったことを発表した。ただし、レブラミド®については、過半を占める GCB 型の DLBCL では効果は低いという試験結果もあり、Non-GCB 型での試験(ROBUST study)が進行中である。なお、途中段階の速報結果ではあるが、Non-GCB 型の多くを占める ABC 型の DLBCL で、期待された効果を示せなかったという報告が出てきている。

(2)リゴセルチブ

開発品	適応症	臨床試験			申請	承認
		第 I 相	第 II 相	第 III 相		
SyB L-1101 注射剤	再発・難治性 高リスクMDS	国際第 III 相臨床試験 症例登録中				
SyB C-1101 経口剤	再発・難治性高リスクMDS 単剤	症例登録中				
	未治療 高リスクMDS AZA併用	国際共同第 III 相臨床試験 準備中				
	輸血依存性 低リスクMDS 単剤	臨床試験準備中				

(出所)シンバイオ HP

◎注射剤の国際共同第 III 相臨床試験 (INSPIRE 試験)

注射剤 Ph3 の患者組入が進行。順調に開発が進行中。

2019 年 8 月 2 日時点で、日本での症例数は 44 例であり、目標の 50 例に近づいている。2019 年 10 月 24 日、導出元のオンコノバ社のリリースによると、患者の組入れが、目標とする 360 症例の 90% に近づきつつあり、2020 年上半期にトップライン(主要評価項目)の結果を報告するとしており、順調に開発が進捗しているようだ。

◎経口剤(対象:未治療高リスクMDS)

オンコノバ社は、2019 年 10 月 24 日、FDA との SPA(特別プロトコル査定;2019 年 1 月に申請)に関する協議の結果、未治療高リスク MDS を対象とした第 II 相臨床試験 (Ph2) のデザイン(リゴセルチブ・アザシチジン併用とアザシチジン単剤との比較を目的とした試験)を検討すると発表した。

◎競合品の開発動向

高リスクの骨髄異形成症候群 (MDS) の薬剤として、開発中の品目は、アザシチジンと同様のメチル化阻害剤であるグアデシタビン(大塚製薬の米国子会社:アステックス社が開発中)と分子標的薬 Pevonedistat (米国 Millennium Pharmaceutical 社、日本では武田薬品工業が開発中)であるが、いずれも Ph3 試験のままである。また、多剤抵抗性多発性骨髄腫対象に承認された米国 Karyopharm Therapeutics 社の XPOT1 阻害剤 Selinexor(日本での権利は小野薬品工業)は、骨髄異形成症候群 (MDS) も対象として開発中であるが、依然として第 II 相臨床試験の段階にある。また、Syros Pharmaceuticals の SY-1425 (経口剤)は、開発の対象として、骨髄異形成症候群 (MDS) よりも RAR α 変異のある AML(急性骨髄性白血病)を優先しているように見える。

トリアキシン・マネージャー 30 名体制は 2020 年初頭にも完成する見通し。既に全国販売体制を構築中

自社販売体制の構築の状況

シンバイオは、2018 年既にトリアキシン®の販売活動を行う専門性の高い人材を 10 名確保し、トリアキシン・マネージャー（以下、TM）と位置付けている。2019 年 7 月には 17 名まで増加し、販売体制の全国展開の構築を始めたところである。会社では、最終的には TM 合計 30 名体制の構築を計画している。さらに、派遣 MR(Medical Representative)による増強(25-30 名)も予定している。現在のところ、採用は順調に進んでおり、2020 年初頭には自社 MR(TM)30 名体制が整う見通しとのことである。

2018 年 10-12 月期に続き 2019 年上半年も品質問題発生し、業績を下方修正

(補足) 2019 年業績修正について

シンバイオは、2019 年 8 月にトリアキシン®の出荷の遅延により 2019 年 12 月期の業績を下方修正した。売上は、44 億 65 百万円から 30 億 92 百万円に 13 億 72 百万円ほど下方修正された。修正の原因は、製造元(アステラス ドイツランド GmbH)から輸入したトリアキシン®(FD 剤:凍結乾燥製剤)の品質問題である。2018 年第 4 四半期にも 25mg 製剤で品質問題があったため、2019 年第 1 四半期からすべて 100mg 製剤の輸入に切り替えていたが、第 2 四半期に入り 100mg 製剤でも異物混入や多量の外見不良が認められた。このため、第 2 四半期以降に予定していた出荷の相当部分が年内に出荷できず、2020 年初頭以降に遅延することになった。現在では、原因究明が完了し対策も実施中であり、問題は解決しつつあるとのことである。

不要不急の経費を抑制し、利益の修正幅は極力圧縮

営業利益の下方修正幅は、売上の修正幅より小幅である。当初予算と比べ、研究開発費を 5 億円ほど節約し、販管費が 3 億円ほど抑制され、営業利益の下方修正幅は 1 億 93 百万円に留まる。なお、研究開発の縮減分は、基礎研究などが主で、2021 年以降の黒字化に必要な開発の手は緩めていないとのことである。また、研究開発費以外の販管費は当初予想より拡大しているが、これは自社販売体制が前倒しで進捗していることによるものと考えられる。

2019 年 12 月期業績修正の内容

	(百万円)			
	当初予想	修正予想 (8月)	上期実績	下期予想 (8月)
売上	4,465	3,092	2,005	1,087
売上総利益	1,497	979	529	450
販管費	5,053	4,759	2,544	2,214
うち研究開発費	2,508	2,029	962	1,067
研究開発費を除く販管費	2,545	2,730	1,582	1,148
営業利益	-3,780	-3,780	-2,015	-1,765
経常利益	-3,856	-3,856	-2,069	-1,787
当期純利益	-3,859	-3,859	-2,070	-1,789

(出所)決算短信等からフェアリサーチ作成

ただし、2019年8月の修正計画には、BCVの導入費用は含まれず、再修正の公算

それでも当面資金枯渇の懸念はない

会社側の中期計画も修正予定。2021年の黒字化は不変だが、BCVの開発費用で2022年以降の利益の伸び方は緩やかに

ただし、8月の修正値には、今般のプリンシドフォビル(BCV)の導入一時金支出は含まれておらず、最終的には、営業利益は5億円ほど再修正され、43億円の赤字、当期赤字も44億円程度の赤字になると考えられる。2019年下期では、営業利益、当期利益ともに23億円程度の赤字と推測される

これに対し、2019年6月末の現預金残高は60億円程度であり、マルチヤーで計画していた資金調達最後の部分(30億円前後)も2020年に実行される予定であるため、自社販売体制の確立及び主力3品の開発継続を視野に入れても、向こう1-2年での資金枯渇の懸念はなからう。

一方、ザ・メディシンズ・カンパニー社を相手に国際商業会議所に申し立てている仲裁手続きは一定の進捗があり、年末か来年初頭には何らかの結論が出る見込みとなってきた(なお、シンバイオが要求している損害賠償額は日本円換算で約90億円である)。仲裁による和解金が入れば、資金ポジションはより良化する。

会社側が提示している中期計画は、2019年の業績予想修正の余波とプリンシドフォビル(BCV)導入の影響を加味し、現在修正計画策定中とのことである。2020年について、2019年に出荷できなかった部分の一部が繰り延べられる可能性がある。また、2021年の黒字化は不変と考えられる。むしろ、2022年以降に関し、プリンシドフォビル(BCV)開発費の上乗せ分だけ、利益の伸び方が抑制される方向に修正されるものと考えられる。言うまでもないが、これは、さらなる成長とグローバルなスペシャリティ・ファーマ構築のために必要な投資である。

従来の中期計画

	2019年 12月期予想	2020年 12月期目標	2021年 12月期目標	2022年 12月期目標
売上高	4,465	3,282	9,132	11,282 ~ 11,809
営業利益	-3,587	-5,180	1,225	2,084 ~ 2,464
経常利益	-3,612	-5,224	1,181	2,040 ~ 2,420
当期純利益	-3,616	-5,228	1,005	1,736 ~ 2,060

(単位:百万円)

(注)中期計画期間中の売上は、トレアキシ[®]関連。リゴセルチブ等は上市されていない予定。2020年まではエーザイへの卸売り、2021年から自社販売

(出所)シンバイオ中期経営計画 2019年2月

<p>主要3品のパイプライン価値合計(税前)は900億円以上</p> <p>再評価される契機に注目</p>	<p><結論></p> <p>シンバイオは、自販体制の構築と布林シドフォビル(BCV)の取得により、グローバルなライセンスを持つ血液専門のスペシャリティ・ファーマとして成長していく土台が整いつつある。その主要開発品3品(トリアキシン®、リゴセルチブ、布林シドフォビル)のパイプライン価値合計(税前)は900億円以上とも推察され、その潜在価値は大きい。(トリアキシン®、リゴセルチブの価値について、ベースック・レポート2019年4月16日発行を参照)</p> <p>足元では、他社由来の品質問題で下方修正を余儀なくされているが、主力のトリアキシン®の開発(適応拡大や剤型変更)は順調に進捗しており、マルチイヤーでの資金調達完了(2020年)、さらに2021年の黒字化も見えてくることから、再評価されることを期待したい。</p> <p>(注)パイプライン価値と企業価値は異なる点に留意いただきたい。</p>
---	--

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川1-6-12 AIビル茅場町 511

電話 03-6403-9217

メール info@fair-research-inst.jp

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（しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております）。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。