

シンバイオ製薬株式会社

(4582 JASDAQ)

発行日 2020 年 11 月 4 日

見えてきた2021年の黒字化

第2の創業期に入る

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。また、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スへ変身を達成した。現在は、トリアキシン®のさらなる適応拡大とライフサイクル・マネジメントの一環としての剤型変更が順調に進行中である。さらに、2021年からスタートする予定の自販体制の整備もほぼ完了し、血液分野に特化したスペシャリティ・ファーマとして第2の創業期に入っている。

パイプライン戦略の見直しが進む

シンバイオは、プリンシドフォビル(BCV)の特性を活かして、導入当初、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、造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎を、最初の対象疾患領域として、注射剤の開発を推進することを表明していた。しかし、2020年2月に開催されたグローバル・アドバイザー・ボードの諮問を受けて、2020年8月、新たなグローバル開発戦略が発表された。すなわち、他の治療薬がなく、医療ニーズが高い分野で、成功が確実視される分野での開発を最優先とすることとし、造血幹細胞移植時(HSCT)の小児及び成人のアデノウイルス感染症としての開発を先行させることとした。自社単独で、海外のCROも活用してグローバルな開発を推進する予定である。また、リゴセルチブについては、国際第Ⅲ相臨床試験(INSPIRE試験)で医師選択療法と有意差が示せなかったが、ゲノム解析とのクロス解析や日本人のみの解析結果を踏まえ、来春にも新しい方針を立てる予定である。

2021年の黒字化は視野に

フェアリサーチでは、2021年の黒字化とその後の10%~20%の営業黒字率へ向けた軌道は見えてきていると考えている。2021年は、自社直販化による売上の水準訂正がある一方、トリアキシン®のRTD製剤への切り替えが始まり、原価率の低減が見込める。また、研究開発費も、トリアキシン®の開発費のピークアウト、剤型変更に伴うマイルストーン支払いの剥落、リゴセルチブの開発の一時見直しとBVCの開発計画の見直しにより、抑制されたものになる。2022年以降は、r/rDLBCLへの適応拡大が奏功し、売上は徐々に2倍の規模へ膨らんでいく。また、剤型変更による原価率の低減もさらに進行することとなろう。ただし、一方でBCVの開発対象の拡大やリゴセルチブの開発再開も想定されるうえ、長期的な成長機会を確保するための新規ライセンス導入やM&A等の投資が浮上する蓋然性は高い。シンバイオは、利益とのバランスを勘案して、経営計画を立案していくものと考えられる。

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	16,519百万円
上 場 日	2011年10月
U R L	www.symbiopharma.com
業 種	医薬品
従 業 員 数	125人(単独)
主要指標 2020/11/2 現在	
株 価	355
52週高値終値	791
52週安値終値	264
発行済株式数	35,198千株
売 買 単 位	100株
時 価 総 額	12,495百万円
会社予想配当	0.0円
予想当期利益ベースEPS	-116.16円
予 想 P E R	NA倍
実 績 B P S	147.68円
実 績 P B R	2.40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
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	-253.3	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 通期実績	2,837	-26.0	-4,301	NA	-4,376	NA	-4,376	NA	-189.03	1,088	542
2020/12 通期会社予想	3,043	7.2	-4,592	NA	-4,656	NA	-3,796	NA	-116.16		

会社概要・経営理念

<ビジネスモデル>

ラボレス・ファブレスで新薬に係るリスクを抑制する一方、ニッチ戦略で高収益を狙うスペシャリティ・ファーマ

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 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、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。

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。従来は、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をとってきたが、現在では、自社販売体制の整備を完了し、血液分野に特化したスペシャリティ・ファーマを確立という第 2 の創業期に入ったところである。

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。このことは、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することを意味する。

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、第一号開発品のトレアキシン®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約 15 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。

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 125 名のうち 44 名が研究開発要員で、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、主力品であるトレアキシン®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

自社販売体制を確立
グローバル・ライセンサーへ変身

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血液分野でのスペシャリティ・ファーマへの飛躍する段階へステージアップしたところである。そして、2019年9月、プリンシドフォビルのグローバルな独占的ライセンスを導入したことにより、グローバル・ライセンサーへ変身する足がかりを得たと評価できる。

パイプラインの開発状況 update

2020年10月現在、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)を適応症とするトレアキシシ®と、トレアキシシ®のライフサイクル・マネジメントとしての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、そして抗マルチウイルス剤のプリンシドフォビル(BCV)である。

第2の創業期に入り、パイプラインの見直しへ

現在、会社は、自社販売体制への切り替えの準備がほぼ完了し、主力品であるトレアキシシ®の適応拡大(r/rDLBCL)の承認申請とRTD製剤(Ready-To-Dilute: 溶解不要で希釈するのみの製剤)承認を完了したところで、第2の創業期ともいえる時期に入り、水面下でパイプラインの見直しも進んでいるようだ。

(1) トレアキシシ®(一般名ベンダムスチン)
(SyB L-0501, SyB L-1701, SyB L-1702)

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)	2020年5月 承認申請完了 (BR療法)				
SyB L-1701 RTD 液剤*	全適応症	2020年9月承認済				
SyB L-1702 RI 液剤*	全適応症	臨床試験 症例登録完了				

* 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、R製剤)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製剤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 HP

トレアキシシ®(一般名:Bendamustine ベンダムスチン)は、1971年にドイツで開発された抗がん剤で、悪性リンパ腫のなかの低悪性度非ホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病などの治療薬として使用されている。

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。

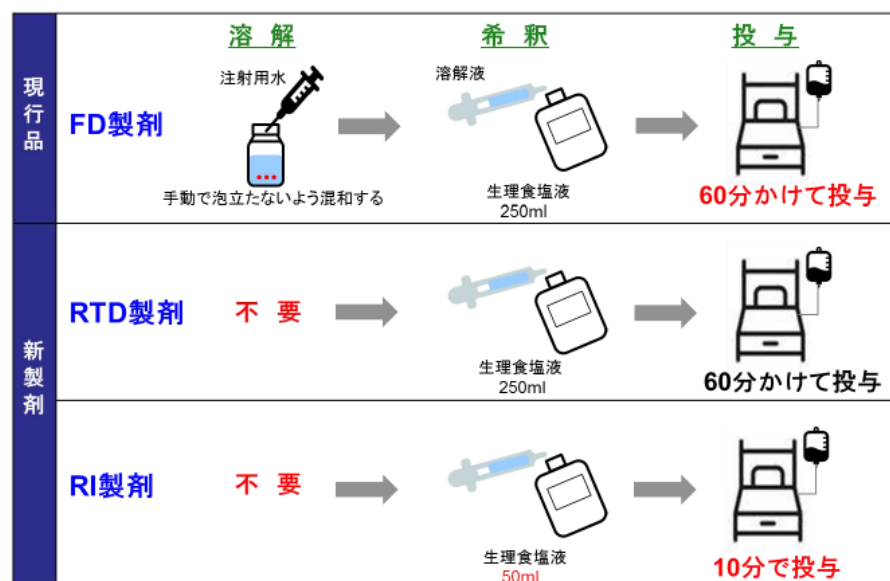
シンバイオは、2005年12月にアステラス製薬の欧州子会社アステラス・ファーマ社(現在の社名:アステラス・ドイツランド GmbH)から日本における独占的開発権及び販売権を取得し、開発を行った。この結果、導入から僅か5年後の2010年10月に、**再発・難治性の低悪性度 NHL およびマンテル細胞リンパ腫 (Mantle Cell Lymphoma 以下 MCL)**を適応症として承認を得、12月に販売を開始するに至る。さらに、2016年8月には、**慢性リンパ性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia 以下 CLL)**、同年12月には、**未治療の低悪性度 NHL/MCL への適応拡大**が承認された。さらに2018年7月には、**トレアキシン®**が承認されているすべての適応症に関し、**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記載され、**名実ともに標準療法**となっている。

現在は、剤型変更によるライフサイクル・マネジメントと再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(r/rDLBCL)への適応拡大のための開発を行っている。

① ライフサイクル・マネジメントの進行:RTD 製剤の承認

2020年9月18日、トレアキシン®の RTD 製剤が承認され、2021年第1四半期の上市に向けて既に医療機関に RTD 製剤に関する情報提供を行っているところである。折しも、2020年12月中には、トレアキシン®の販売体制も、従来のエーザイ経由から自社販売体制になり、急速に従来の FD 製剤(乾燥凍結製剤)から RTD 製剤への切り替えも進展していくと予想される。さらに、RTD 製剤の調達先(米国イーグル社)は、FD 製剤(アステラス・ドイツランド GmbH)とは異なるため、この2年ほど問題となってきた不良品問題も軽減されていくことが期待できる。

2020年9月、RTD 製剤の承認
2021年自社販売開始とともに製剤の切り替えが発生し、不良品問題の軽減されよう



(出所)シンバイオ会社説明会資料

さらに利便性の高い RI 製剤の開発も順調

さらに利便性の高い RI(製剤(急速静注製剤))の開発も順調に進展している。
2020年3月17日に RI 製剤(急速静注製剤)の治験(症例数 36)の最後の患者登録、2020年9月9日には、すべての被験者の観察期間完了(LPLV 達成)が公表された。2022年下半期の承認を予定しているとのことである。

トレアキシン®は、2020年で最初の承認から10年経過しているが、これらライフサイクル・マネジメントの成功により、2031年までの製品寿命の延長が図られることとなる。

2020年5月、r/rDLBCLへの適応拡大を申請

② 再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(r/rDLBCL)への適応拡大を申請

さらなる適応拡大のための開発も大きく前進した。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(トレアキシン®;一般名; Bendamustine)とリツキサン®;一般名 Rituximab)の2剤)の第Ⅲ相臨床試験は、2019年9月18日に、すべての患者の観察期間が完了し、同年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と公表されていた。そして、2020年5月11日、シンバイオ製薬は、再発・難治性 DLBCL を対象とした B-R 療法の承認申請を行った。

本試験の詳細は、2020年6月の欧州血液学会(EHA)で発表され、奏効率(ORR)76.3%、完全奏効率(CR)47.4%と良好なものであった。造血幹細胞移植による治療が標準療法とはならない65歳以上の高齢者の症例でも、高い有効性が確認されたことは、大きな成果である。また、予後が悪いとされる non-GCB 型の DLBCL でも完全奏効率(CR)は39%である。

r/rDLBCL を対象とした B-R 療法の第Ⅲ相試験の結果

完全奏効率(CR) : 47.4%、奏効率(ORR) : 76.3%

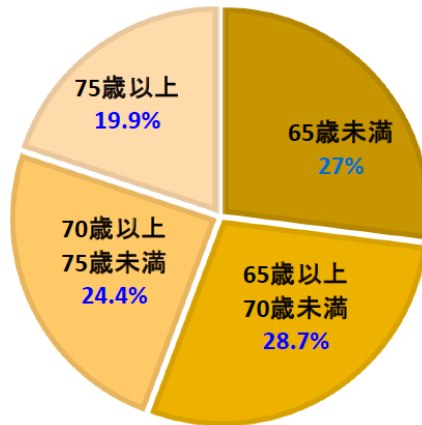
分類 (症例数)	奏効率 (%)		総合効果 (%)	完全奏効 (%)
全症例 38	CR: 47.4	PR: 28.9	76.3	47.4
年齢別奏効率				
65歳未満 7	CR: 71.4	PR: 14.3	85.7	71.4
65 ~ 75歳 20	CR: 45.0	PR: 30.0	75.0	45.0
76歳以上 11	CR: 36.4	PR: 36.4	72.7	36.4

(出所)シンバイオ会社説明会資料

もともと r/rDLBCL は高齢者の患者が多く(65歳以上が73%)、これまで高齢者患者対象では、多剤併用療法が主流であったが、複数の抗がん剤を組み合わせることで副作用などの有害事象が問題となっていた。トレアキシン®とリツキサン®の2剤のみの B-R 療法は、奏効率・安全性ともに優れ、この疾患でも標準療法の一つとして認知される可能性が高いと考えられる。

適応拡大に入り市場規模は2倍へ

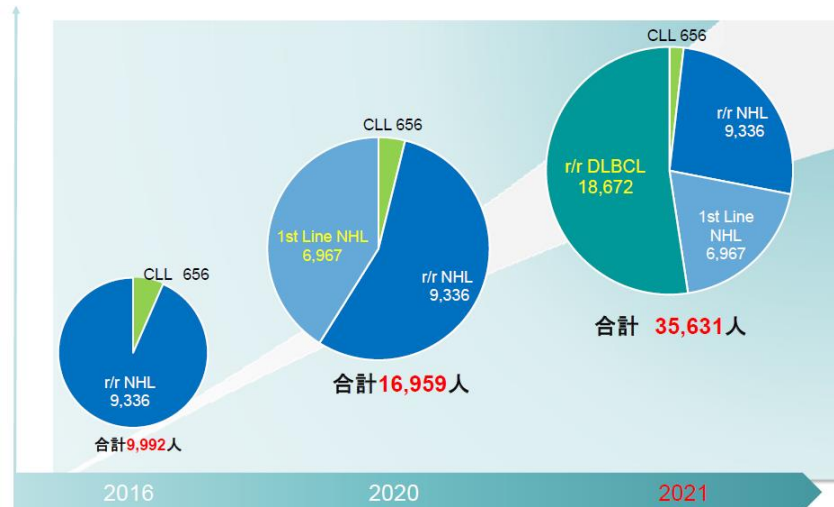
DLBCL 患者の年齢分布(シンバイオ調べ)



(出所)シンバイオ会社説明会資料

この適応拡大により、対象患者数は、約2倍程度になると見込まれ、トリアキシン®の市場は大きく拡大するものと見込まれる。現時点では、承認取得は2021年の上期となり、下期から上市の予定と考えられる。

トリアキシン®の適応症拡大に伴う対象患者数



(出所)シンバイオ会社説明会資料

③ Polivy®との併用承認申請(日本)

2019年6月、米国FDAは、移植非適応で再発・難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(r/rDLBCL)を対象に、ベンダムスチン(トリアキシン®)+リツキマシブ(リツキサン®)(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3剤療法を迅速承認したことを発表した。日本では、2020年7月、B-R療法とPolivy®の併用療法の申請が行われたところである。B-R療法のみ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。ただし、現

2020年7月、日本でもPolivy®との併用が申請された

<p>現時点で、差し迫った競合品は見当たらない</p>	<p>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（OSはB-R療法の方が長い）、トレアキシン®の使用量に大きな影響を与えるものとは考えない。</p> <p>④ 競合品の開発状況</p> <p>協和キリンは、国内で低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象としたZendelisib(ホスファチジルイノシトール3-キナーゼδ:PI3Kδ阻害剤)の開発(単剤)を行っているが、第2相試験を開始したばかりである(2020年10月)。</p> <p>米国カリオファーマ社のXpivo®(Selinexor)は、もともと多発性骨髄腫(5剤抵抗性患者)対象に開発された新機序(XPO1;エクスポートイン・ワン阻害剤)の薬剤で、2019年7月に米国FDAに承認された薬剤である。そして、2020年6月にはr/rDLBCL対象に迅速承認されている。日本の小野薬品工業は、2017年10月、カリオファーマ社とSelinexor及びその後継品KPT-8602について、すべてのガン種を対象に、日本、韓国、台湾、香港およびASEAN諸国で独占的に開発及び商業化するライセンス契約を結んでいたが、2020年に入り、戦略上の理由から開発を断念し権利を返還した。他のXPO1阻害剤を開発している側からは、Xpivo®は、可逆性が劣り、副作用の懸念が高いため多剤抵抗性の症例に適応が限定されるという意見もある。</p>
-----------------------------	---

(2)リゴセルチブ(Rigosertib; SyB L-1101、SyB C-1101)

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 単剤		国際共同第Ⅲ相試験 症例登録完了			
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 AZA併用	準備中				
	未治療 高リスクMDS AZA併用	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 準備中				

(出所)シンバイオ HP

リゴセルチブは、主に骨髄異形成症候群(MDS)を対象に開発されてきた

リゴセルチブは、主に骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes 以下 MDS) を対象とした抗がん剤である。米国のオンコノバ社 (Onconova Therapeutics, Inc.) が中心となって開発を進めている。シンバイオは 2011 年 7 月、オンコノバ社が行った第Ⅱ相臨床試験終了時に、注射剤、経口剤の日本、韓国に於ける独占的開発権および販売権を取得した(契約一時金約 8 億円と推定)。

オンコノバ社は再発・難治性の高リスク MDS の Ph3(ONTIME 試験)を一旦 2014 年 2 月に終了している。この試験結果は、リゴセルチブ投与群と対照(緩和ケア)群の間で全生存期間に統計的有意な差が認められなかったものであった。しかし、標準治療である低メチル化剤(Hypomethylating Agent:略してHMA)不応、または前治療中に病勢の進行した患者に限定してみると、リゴセルチブ投与群と対照群の間で、全生存期間(OS)が、それぞれ 7.9 か月と 4.1 か月となり、有意な差が認められた。そこで、オンコノバ社は、この部分解析の結果を踏まえ試験デザインを変更して、2015 年 8 月から HMA 不応、または治療後再発した高リスク MDS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (INSPIRE 試験)を推進してきた。シンバイオは、日本における第Ⅲ相臨床試験を担当してきた。

(参考) 高リスク MDS は IPSS(国際予後スコアリングシステム)で高リスクと判定されたものと中リスクのうち 2 群(リスクの高い方)と判定されたもので、白血病等に移行するリスクが高い。現在、標準治療は、アザシチジン(商品名ビダーザ)及びデシタピン(商品名ドカジェン)の投与であるが、高リスク MDS の中には標準治療薬に対して抵抗性を示すまたは、治療後再発するものがある。リゴセルチブは、そのような再発・難治性の高リスク MDS を適応症とするもので、競合する承認済みの薬はまだない。

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (INSPIRE 試験)のトップライン結果は、医師選択療法と比較して、有意な差を示せなかった

① 注射剤の国際共同第Ⅲ相臨床試験 (INSPIRE 試験)のトップライン結果

2020 年 8 月 24 日導入元であるオンコノバ社から、INSPIRE 試験のトップライン結果が公表された。主要評価項目は全生存期間(OS)であるが、ITT ベースで、リゴセルチブ(注射剤)の OS は 6.4 か月に対し、医師選択療法の OS は 6.3 か月(P 値 0.33)と、残念ながら両群の間に有意な差は認められなかった。(なお、安全性解析では、リゴセルチブは概ね良好な忍容性を示し、重篤な有害事象も比較的稀であった。)

現在ゲノム解析とのクロス解析中。シンバイオは、この結果と、日本のみのデータの提供を受けて分析し、開発方針を再検討する予定

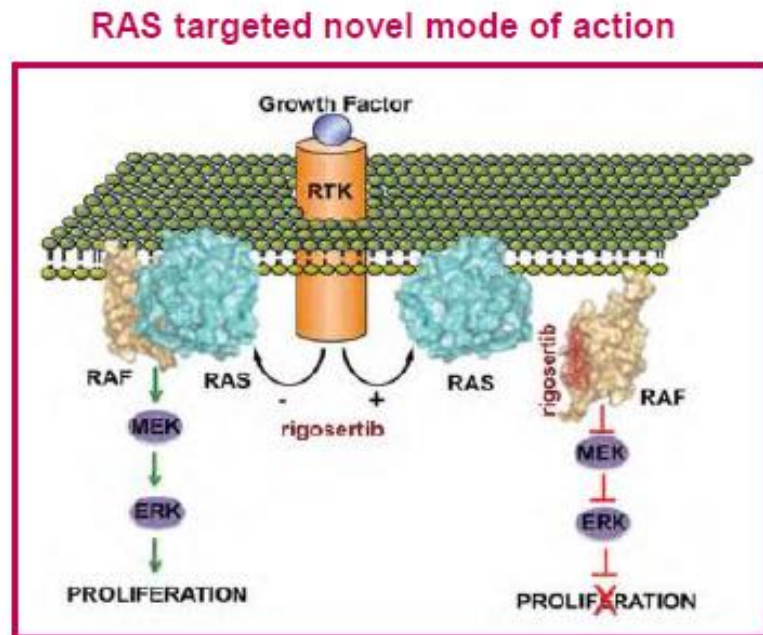
リゴセルチブは RAS 阻害剤として抗がん作用があり、さらに免疫チェックポイント阻害剤との併用でシナジー効果が期待できる

オンコノバ社は、症例患者のゲノム解析とクロス分析を行い、リゴセルチブの開発を検討していくこととしている。なぜなら、近年、ゲノム研究の発展に伴って造血器腫瘍の遺伝子変異解析が急速に進展しており、治療反応性とゲノム変異との関連性に関して多くの知見が増えてきているからである。また、シンバイオでは、クロス分析の結果とオンコノバ社から日本の症例 50 例の分析結果の提供も受けて、開発方針を再検討していくこととしている。

② RAS 経路阻害剤としてのリゴセルチブ

リゴセルチブは RAS 模倣分子として働くことが判明している。活性化 RAS がシグナル伝達分子(下図では RAF、RAF 以外では PLK,RAL,PI3K)に結合するのをリゴセルチブが競争的に阻害する。この阻害により Ras-Raf-Mapk の伝達経路を遮断することで、活性化 RAS による発がんを抑制することが期待されている。

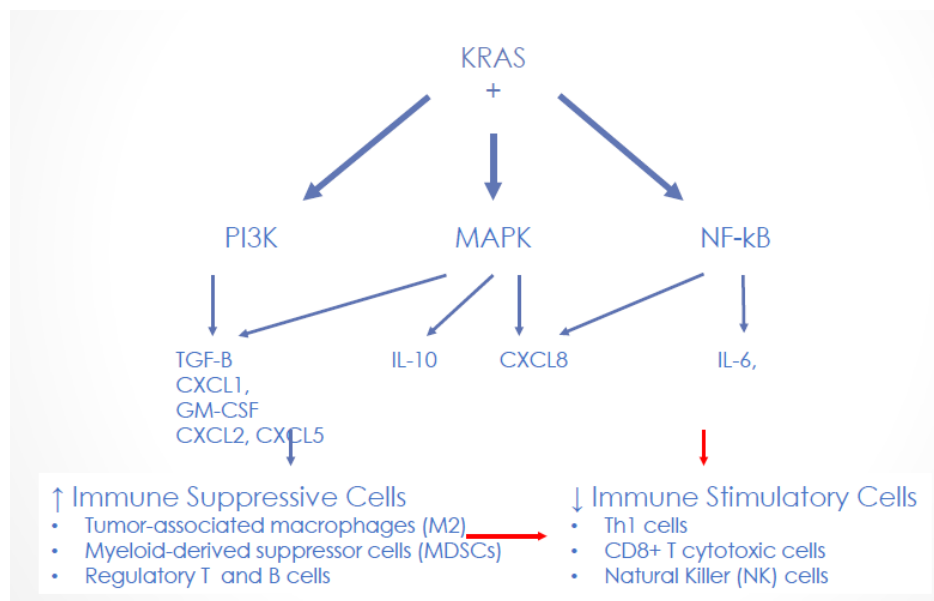
リゴセルチブの作用機序



(出所) シンバイオ会社説明会資料; Cell 誌 2016 Apr 21;165(3):643 より引用

また、KRAS シグナルは、がんを取り巻く微小環境に大きな影響を与えていると考えられている。すなわち、KRAS の活性化が、免疫を抑制するⅡ型マクロファージ(M2)や MDSC を亢進させ、さらに T 細胞等を抑制する IL-6 の亢進につながると考えられる。このため、KRAS 阻害剤は、がんを取り巻く免疫環境を変化させ、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を高め、シナジー効果が期待できる。オンコノバ社では、2020年6月22日、免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブ(オプジーボ®)とリゴセルチブの併用による KRAS (G12D)陽性の進行性非小細胞肺癌での医師主導試験(Ph1/2a)の症例登録を開始している。

KRAS シグナルとがん微小環境



(出所)オンコノバ社 ‘Key Opinion Leader Meeting 2019February7’

来春には、シンバイオによる新しい開発方針が見えてくる可能性あり

シンバイオでも、オンコノバ社による KRAS 阻害剤としての展開に着目しているが、まずは、INSPIRE 試験のゲノム解析とのクロス解析や日本人のみの解析のデータを待ち、今後の開発方針を検討し行くこととなろう。早ければ、2021年の春ごろには、次の方針が見えてくる可能性がある。

(3) ブリンシドフォビル(BCV; SyB V-1901)

開発品	適応症	臨床試験			申請	承認
		第I相	第II相	第III相		
SyB V-1901 注射剤	造血幹細胞移植後など免疫不全状態下のアデノウイルス感染症 (小児・成人) (Global)	国際共同第II相試験開始の準備				
SyB V-1901 経口剤	製剤改良の開発 (Global)	2020年製剤改良の開発着手				

(出所)シンバイオ HP

天然痘以外を対象とした独占的グローバルライセンスを取得

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)を取得した。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、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。

(参考) キメリクス社が天然痘にかかわる全権利を保持する背景

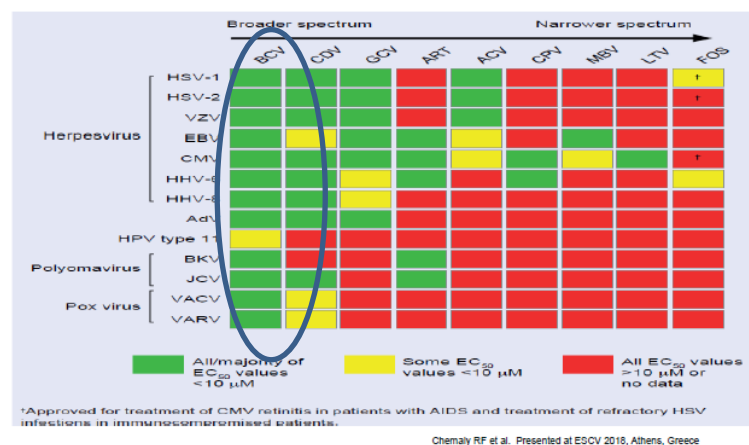
米国の国家戦略備蓄プログラム(BARDA)は、バイオテロ対策の一環として天然痘の適応症とするBCVの開発を目的とし、キメリクス社に1億ドルを超す資金を供与している。また、FDAもFast Track指定とOrphan指定を与えている。キメリクス社では、天然痘を対象とするBCVの承認申請について、2020年4月FDAの了承を得てローリング・サブミッション(新薬の段階的承認申請)を開始し、年内には申請を完了する予定である。同社では、天然痘を対象としたBCVの上市后5年後から12年後には、年間80-100百万ドルのキャッシュフローをもたらす製品とみている。

<ブリンシドフォビルの特徴>

BCVは高活性で幅広い対象に効く抗ウイルス薬

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。

高活性/広域スペクトラムを示すブリンシドフォビル(BCV)



導入当初は、造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎を、最初の対象疾患領域としていたが、造血幹細胞移植後の小児及び成人のアデノウイルス感染症へ変更

(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。

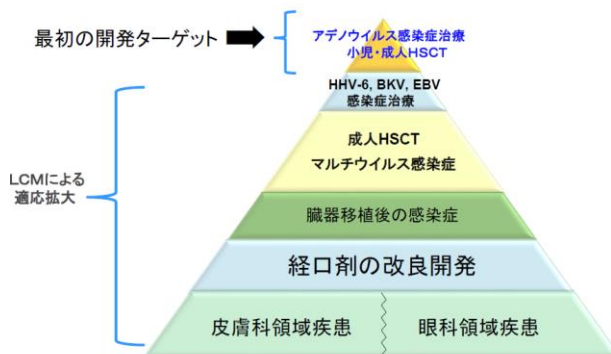
(出所)Chimerix 社資料

前記の図からわかるようにプリンシドフォビル(BCV)に近い高活性/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。

シンバイオは、導入当初、プリンシドフォビル(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、造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎を、最初の対象疾患領域として、注射剤の開発を推進することを表明していた。

しかし、2020年2月に開催されたグローバル・アドバイザリー・ボードの諮問を受けて、2020年8月、新たなグローバル開発戦略が発表された。すなわち、他の治療薬がなく、医療ニーズが高い分野で、成功が確実視される分野での開発を最優先とすることとし、造血幹細胞移植時(HSCT)の小児及び成人のアデノウイルス感染症としての開発を先行させることとした。自社単独で、海外のCROも活用してグローバルな開発を推進する予定である。

BCVの開発戦略(2020年8月)



(出所)シンバイオ会社説明会資料

詳細な計画は来春にも明らかになってくると考えられるが、まずは2021年上半期から、欧米で、小児対象の用量設定試験を始め、成人へ拡大していく予定

現時点では、2021年上半期から、医療ニーズがより高い小児対象の開発を先行させる。既に Chimerix 社のデータで安全性は確認されているため、日米欧で用量設定の試験(グローバル第Ⅱ相臨床試験)から始め、その後、小児対象の試験が軌道に乗ったところで、成人の用量設定も開始される予定である。

現在は、シンバイオ社内で、詳細な計画を練っているところとみられ、試験デザインやスケジュール等は、2021年春ごろに発表される可能性がある。同時にBCVの適応症別の市場規模等も改めて公表されることを期待したい。

<p>その後、他の感染症や臓器移植時の感染症へ順次適応拡大される</p>	<p>その後は、小児へのアデノウイルス感染症の Pivotal 試験の中間解析等を見て、導入当初の想定と同様に、他のウイルス感染症(HHV-6 や BKV 等)への展開を順次拡大させていくものと考えられる。その後、HSCTだけではなく臓器移植時のウイルス感染症への適応拡大につながっていく計画である。一方、Chimerix 社が開発を中断した経口剤は、製剤改良で復活させるべく開発に着手している。</p>
<p>皮膚科(軟膏)、眼科(点眼薬)での応用も期待されている</p>	<p>また、8月に発表された計画では、手術時の抗ウイルス剤だけではなく、眼科(点眼剤)や皮膚科(軟膏)での適応も視野に入っている。これらの分野では、抗菌剤が主流であり、抗ウイルス剤は殆ど存在しないため、医療ニーズは高いものと推察される。既に、それぞれの分野の製薬会社のいくつかは、BCVの使用に関してシンバイオにアプローチしているようだ。今後は、各社が、剤型(点眼剤や軟膏)とAPIの相性を見極めながら、開発を進めていくものと考えられる。</p>

質・量ともに十分な自社販売体制の構築が進展

特に、KOL(キイ・オピニオン・リーダー)と強いネットワークを持つ KOL マネージャーとヘマトロジー・エキスパートが合計 7 名揃った

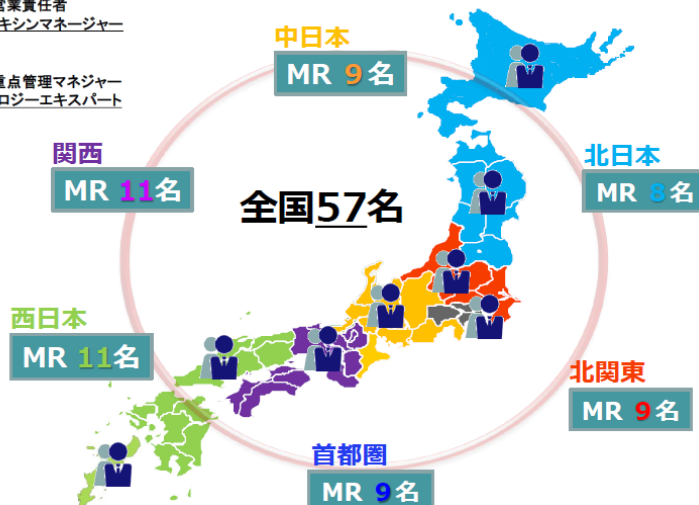
自社販売体制の構築の状況

全国で血液内科の医師数は約 4 千名で、血液内科を有する病院数は約 1200 施設程度と推定される。シンバイオでは、カバーすべき重点施設は、その 3 割程度の 400 施設、ターゲットドクター1200 名と見込んでおり、2021 年からの自販体制スタートに向けて、2018 年から専門性の高い人材の招集を開始した。目標とする営業体制として、全国を 6 ブロックに分けて合計 57 名の部隊を考えていた。

2020 年 6 月、予定通り、シンバイオは、この自社販売体制のための人材確保を完了した。内訳は、血液領域の高い専門性をもつ MR(Medical Representative)51 名、RSM(地域営業責任者)6 名で、これに加え HE (Hematology Expert)6 名、KAM(KOL 重点管理マネージャー)1 名の体制となった。シンバイオによると、特に、HE と KAM は KOL(Key Opinion Leader)と強いネットワークを有し、新型コロナウイルス感染症流行下の現況でもオンラインでアポ取り・面談ができる人材を揃えており、極めて質の高い部隊であるということである。また 57 名と言う人数も、他社と比較して、オンコロジーの中の一つの分野あたりの人数としては、必ずしも少ないわけではない。(例:エーザイ オンコロジー3 分野で MR 約 150 名)

自社販売体制構築準備

- RSM (6) : 地域営業責任者
- MR (51) : トレアキシマンマネージャー
計 57 名
- + KAM (1) : KOL 重点管理マネージャー
- + HE (4) : ヘマトロジーエキスパート
合計 62 名



(出所)シンバイオ会社説明会資料

エーザイからの承継作業を開始

流通網や基幹システムも整備も完了した

そして、9月7日、シンバイオはエーザイとの承継作業を開始したことを発表した。エーザイとの事業提携契約は12月9日に契約満了を迎え、その後、自社販売体制が稼働する予定である。また、スズケン、東邦薬品と取引基本契約を締結し、2社を総代理店として取引を行う体制を整え、物流センターも東日本・西日本の2拠点を用意し、流通網の整備も完了したことが発表された。また、社内の基幹システムであるERPの導入やITシステムのアップグレードも平行して行われ、こちらも2020年第2四半期に整備完了している。

2020年業績予想

売上は厳しかった上期の実績を踏まえ下方修正されたが、下期は回復に向かう

営業利益は、自社販売体制確立のための経費と来期のBCVの試験準備以外は徹底的に絞り込み、5億円ほど上方修正

MDOからの訴訟費用の一部支払いも加わり、当期純利益は10億円ほど上方修正

2020年業績修正と中期計画への影響

シンバイオは、2020年9月17日、新型コロナウイルス感染症の影響や不良品問題の影響残存等により厳しい結果となった上半期の実績を踏まえ、2020年通期の業績予想修正を行った。

ポイントは、次の3点であろう。

- ① 売上は、2020年通期では3.6億円ほどの下方修正となったが、上期の13.6億円から下期は16.8億円へ増加する。トレアキシン®の需要は、上期より下期偏重の季節性があるうえ、海外売上が下半期に増加が見込まれているためである。
- ② 営業利益は、販管費の大幅圧縮により、5億円弱の上方修正を行った。2020年12月10日にスタートする自社販売体制の開始と2021年黒字化達成に必要な活動、そして2021年上半期に予定しているBCVのグローバル第Ⅱ相試験の準備のために必要な投資を最優先とし、その他全ての経費の見直しと絞り込みを計画している。売上原価や販管費等の内訳は公表されていないが、R&D経費は22億円程度(下期のRTD製剤承認によるマイルストーン支払い5億円程度を含む)、R&D以外の販管費は、自社販売体制整備の一方で、33億円程度へ抑制されるものと推定される。
- ③ 当期純利益は、10億円ほどの上方修正となっている。営業利益の上方修正に加え、ザ・メディシNZ・カンパニー(MDCO)からシンバイオへ支払われる予定の495百万ドルを特別利益として見込んでいるためである。

2020年12月期業績修正の内容

(百万円)

	2020年		2020年上期		2020年修正後下期		(参考)		
	当初予想	修正予想					2019年実績	2019年上期	下期
売上	3,404	3,043	1,360	1,683			2,838	2,004	834
売上原価	2,258		1,030				1,973	1,475	498
SG&A	6,236		2,169				5,166	2,544	2,622
R&D	2,731	22億円程度	833				2,442	962	1,480
R&D以外	3,505	33億円程度	1,336				2,724	1,582	1,142
営業利益	-5,090	-4,592	-1,839	-2,753			-4,302	-2,015	-2,287
経常利益	-5,134	-4,656							
当期利益	-4,803	-3,796	-1,884	-1,912			-4,376	-2,069	-2,307

(注) 2019年下期のR&DにはChimerix社への導入一時金5.4億円を含む

2020年のR&DにはEagle社へのマイルストーン5億円程度(下期)が含まれる

(出所)決算短信等からフェアリサーチ作成

2020年6月末の現預金は54億円ほどあり、当面資金枯渇の懸念はない

当面は、長期的な成長機会を確保するための新規ライセンス導入やM&A等の投資を先送り

<補足>

シンバイオは、2015年10月に自己疼痛管理用医薬品「IONSYS」を米国ザ・メディシズ・カンパニー社(The Medicines Company 社; 以下 MDCO)から導入契約(契約一時金約10億円)を結び2016年6月から国内で第Ⅲ相臨床試験(Ph3)を開始した。しかし、2017年5月、導入先が突然事業撤退の可能性を発表したため患者登録を中止、2017年11月に契約を解消し、補償についての仲裁を国際商業会議所(ICC)に申し立てた(約90億円の補償を要求)。なお、MDCOは、2020年1月にノバルティス社(Novartis AG)によって買収されている。2019年6月にICC仲裁裁判所の管理下で審問が実施され、12月に仲裁手続きは完了し、2020年7月21日仲裁判断が下された。シンバイオの損害賠償請求は、残念ながら認められなかったものの、仲裁手続きに関わる諸費用の半分を、MDCOがシンバイオに支払うよう判断を下した。

2020年下期の当期純利益は19億円ほどの赤字を見込んでいるが、2020年6月末の現預金残高は54億円程度であり、さらに10月以降、第51回新株予約権の行使(調達予定額16億円強)が開始される予定であるため、当面資金枯渇の懸念は極めて低い。

(参考)

シンバイオは10月13日、2月に発行決議した第50回新株予約権(行使済み)及び51回新株予約権(未行使)について、資金使途の変更と第51回新株予約権の行使開始を公表した。第50回新株予約権による調達は、予定していた38億円に対し、株式市場の低迷から、22.8億円に留まり、導入パイプラインの開発と自社販売体制構築をカバーするのに十分な金額を調達することができなかった。そのため、第51回新株予約権による調達も、優先的に導入パイプラインの開発と自社販売体制構築へ振り向けることとし、長期的な成長機会を確保するための新規ライセンス導入やM&A等の投資資金は、将来資金需要が発生する時点で改めて調達等を検討することになった。

資金使途の変更について

(百万円)

	第50回新株予約権による調達金額	第51回新株予約権による調達金額	調達額の合計	支出予定時期
①導入済みパイプラインの開発	2,375 => 1,380	55 => 1,059	2,430 => 2,439	2020年3月 ~2021年6月
②自社販売体制の構築	1,431 => 900	54 => 585	1,485 => 1,485	2020年3月 ~2021年6月
③長期的な成長機会を確保するための新規ライセンス導入やM&A等の投資	0 => 0	1,535 => 0	1,535 => 0	当初は 2020年10月 ~2021年6月
合計	3,806 => 2,280	1,644 => 1,644		

(出所)シンバイオ会社 IR 資料 2020年10月13日より作成

中期計画の修正は2020年のみで、2021年以降は精査中

今般、中期計画の修正は、2020年のみでの修正となり、2021年及び2022年の2か年については精査中とし、計画数値を確認次第、修正開示をすることとなっている。

中期計画(暫定)

(百万円)

	2019年 (実績)	2020年 (修正予想)	2021年 (中期計画)	2022年 (中期計画)
売上	2,837	3,043	9,008	10,816
営業利益	-4,301	-4,592	1,031	1,482
経常利益	-4,376	-4,656	987	1,438
当期純利益	-4,376	-3,796	1,356	1,717

(出所)シンバイオ中期経営計画(2020年2月)および2020年業績修正(2020年9月)

しかし、2021年の黒字化と2022年以降の10%台半ば程度の営業黒字率の軌道へ乗せる道程は見えてきている

フェアリサーチでは、2021年の黒字化とその後の10%~20%の営業黒字率へ向けた軌道は見えてきていると考えている。

まず、2021年は、自社直販化による売上の水準訂正がある一方、トレアキシンのRTD製剤への切り替えが始まり、原価率の低減が見込める。また、研究開発費も、トレアキシンの開発費のピークアウト、剤型変更に伴うマイルストーン支払いの剥落、リゴセルチブの開発の一時見直しとBVCの開発計画の見直し(小児のアデノウイルス対象から開始)により、抑制されたものになりそうだ。これらを背景として、2021年の黒字化はほぼ確実に達成されると見込まれる。

2022年以降は、r/rDLBCLへの適応拡大が奏功し、売上は徐々に2021年の売上の2倍へ向けて膨らんでいくと想定される。また、RTD製剤及びRI製剤への切り替えにより、原価率の低減もさらに進行することとなろう。ただし、一方でBCVの開発対象の拡大やリゴセルチブの開発再開も想定されるうえ、長期的な成長機会を確保するための新規ライセンス導入やM&A等の投資が浮上する蓋然性は高く、一方的に利益が急拡大していくとは限らない。シンバイオは、利益とのバランスを勘案して、経営計画を立案していくものと考えられる。

<結論>

ビジネスプランは、概ね順調に進捗し、第2の創業期に入った

第2の創業期入りで、パイプラインの見直しを行っているところ

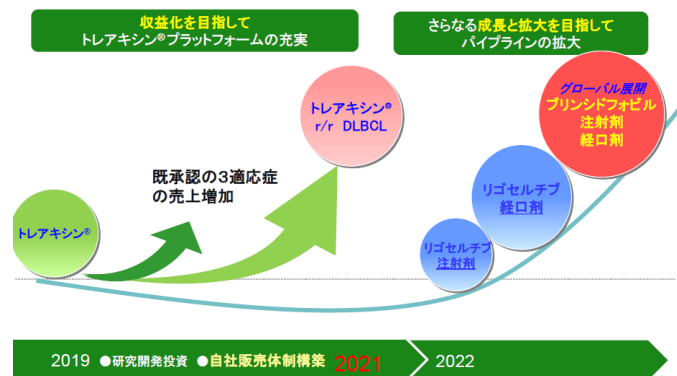
2021年2月に発表されると予想される中期計画と見直し後の開発戦略が再評価の契機になろう

シンバイオは、自販体制の構築とプリンシドフォビル(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、第2の創業期に入った。主力のトレアキシン®の販売は、足元では、コロナウイルス感染症の影響や他社由来の品質問題で売り上げの下方修正を余儀なくされているが、適応拡大や剤型変更は順調に進捗し、自社販売体制の準備も着実に実行されている。

第2の創業期に入ったところで、シンバイオでは一旦パイプラインの戦略見直しに入っている。すなわち、リゴセルチブに関しては、INSPIRE 試験の結果を受けて、さらなる詳細な解析をみて開発戦略を見直す予定である。また、BCVは、対象となる適応症を、より確実にアンメット・メディカルニーズが高い分野へ変更し、当初の試験規模も縮小できる見通しである。いずれも今後のより具体的な計画は2021年2月発表と予想される新中期計画発表時に、同時に公表されると考えられる。

2021年は、自社販売体制の稼働とパイプライン見直しの効果により、営業利益の黒字化の蓋然性は極めて高いと考えられる。新中期計画では、その後も10%~20%の営業黒字率へ向けた軌道にあることが改めて示されるものと期待される。2021年2月の新中期計画が、シンバイオ再評価の契機となる可能性に留意したい。

シンバイオ 第2のステージへ



(出所)シンバイオ決算説明会資料

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

11月12日から 中央区新川1-3-21 BIZ SMART 茅場町4階へ移転予定

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。