

## シンバイオ製薬株式会社

(4582 JASDAQ)

発行日 2021年6月1日

## 第二の創業期 好循環開始

## 製薬ベンチャーからグローバルなスペシャリティ・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（血液がん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、導入する薬剤は、原則として既に有効性・安全性が確立されたものであるため、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。シンバイオでは、2020年に自販体制への切り替えを完了し、血液分野に特化したスペシャリティ・ファーマに変身した。さらに2019年9月、プリンシドフォビルを導入し、独占的なグローバルライセンス（開発製造販売）を取得したことで、アジアを手始めに欧米まで含むグローバル・ライセンサーへ変身する土台ができた。

## 第二の創業期始まる

2021年3月、主力品であるトリアキシン®の r/rDLBCL への適応拡大が承認され、対象市場の規模はおよそ2倍に拡大された。また、2021年初頭から液剤（RTD 製剤）の販売が開始され、2021年5月には RI（急速静注）投与の申請を完了した。剤型変更による特許期間の延長と利益率の大幅な改善も実現したこととなる。これらにより、2021年のシンバイオの黒字化は確固たるものとなった。今後、シンバイオは、アカデミアとも連携し、トリアキシン®やリゴセルチブの新規機序に着目した新しい療法の開発に着手する予定である。またプリンシドフォビルに関して、造血幹細胞移植後のウイルス感染症を対象とした分野で、グローバルな開発を推進していく予定である。既に2021年2月、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 Ph2 試験の IND 申請を米国 FDA に提出済みである。この試験のうち、小児対象の部分が FastTrack 指定を獲得している。また、国内でも、造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎を対象とした開発を計画している。このように、シンバイオは、トリアキシン®からの利益を源泉として、一定程度の利益率（営業利益率 15-20%）を維持しながら、パイプラインの事業価値を最大化するためのグローバルな開発を推進できる第二の創業期に入った。

## 当面は利益成長モメンタム継続、その後は開発進捗が評価される

トリアキシン®の売上がピークに達するまでは、その限界利益率の高さを反映して、力強い利益成長モメンタムを内在するものと考えられる。間もなくプリンシドフォビルの開発が本格化し、多少モメンタムが減速してくる可能性はあるが、2026年-2027年ごろまでは利益成長が継続する公算が高い。その後、トリアキシン®の売上がピークに到達すると、利益成長は踊り場を迎えることとなる。しかし、この時点までに、プリンシドフォビルや固形がんを対象としたトリアキシン®の開発が進捗し、将来の事業価値の拡大が視野に入ってくる可能性が浮上する。EPSの拡大が止まっても、PERの拡大が望めるフェーズになろう。

## 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	
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	17,070 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	127人(単独)
主要指標 2021/5/31 現在	
株 価	1,899
52 週高値終値	1,899
52 週安値終値	337
発行済株式数	38,414 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	72,950 百万円
会社予想配当	0.0 円
予想当期利益ベース EPS	30.1 円
予 想 P E R	63.11 倍
実 績 B P S	100.64 円
実 績 P B R	18.87 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
2016/12 通期実績	2,368	22.5	-2,127	NA	-2,316	NA	-2,313	NA	-58.8	509	170
2017/12 通期実績	3,444	45.4	-3,947	NA	-3,976	NA	-3,977	NA	-79.7	335	196
2018/12 通期実績	3,835	11.4	-2,656	NA	-2,748	NA	-2,752	NA	-165.5	289	115
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 通期会社予想	9,151	206.4	1,361	NA	1,350	NA	1,149	NA	30.1		

## 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ヤリティ・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

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・スペシヤリティ・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、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・高収益なスペシヤリティ・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、現在では、国内での自社販売体制を整備し、血液分野に特化したスペシヤリティ・ファーマの地位を確立したところである。

## 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（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。

ネットワークと目利きを支える人材・組織に注目

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155名のうち55名が研究開発要員(2020年度末)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。

### 主要な出来事

2005年3月	シンバイオ製薬株式会社を設立
2005年12月	ドイツ アステラスファーマ社より、ベンダムスチンに関する日本における独占的開発販売権を取得
2008年8月	エーザイとベンダムスチンFD剤の国内販売に関する契約を締結
2010年10月	トレアキシン®(ベンダムスチンFD剤)の国内製造販売承認を取得
2010年12月	トレアキシン®(ベンダムスチンFD剤)の国内販売開始
2011年7月	米国 オンコノバ社とリゴセルチブに関するライセンス契約を締結
2011年10月	JASDAQ市場グロースに上場
2015年8月	オンコノバ社 リゴセルチブに関して試験デザインを変更した国際共同Ph3試験(INSIPRE試験)を開始
2015年10月	米国ザ・メディシNZ・カンパニーと手術後の自己疼痛管理医薬品IONSYS®の日本での独占的開発販売権を取得
2016年5月	日本 トレアキシン® 慢性リンパ性白血病への適応拡大が承認される
2016年8月	日本 トレアキシン® 未治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫への適応拡大承認
2017年9月	米国 イーグル・ファーマシューティカル社からベンダムスチン液剤(RTD製剤及びRI製剤)の日本における開発・商業化のライセンスを取得
2017年10月	IONSYS®に関するザ・メディシNZ・カンパニーのライセンス不履行に伴う損害賠償の仲裁を申し立て
2017年11月	IONSYS®に関する契約を解除
2018年7月	濾胞性リンパ腫(CD20陽性)に対し、トレアキシン®とガザイパ®の併用療法が承認
2018年7月	造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版にトレアキシン®が悪性リンパ腫の標準治療法として新規収載
2019年3月	再発・難治性急性リンパ性白血病に対し、キムリア®によるCAR-T療法の前処理剤としてトレアキシン®が承認される
2019年9月	米国キメリックス社から抗ウイルス薬BCVの開発・販売製造に関する独占的グローバルライセンスを取得(ただし、天然痘を除く)
2020年8月	リゴセルチブ国際共同Ph3(INSIPRE試験)のトップライン結果公表 医師選択療法との差異を示せず
2020年9月	トレアキシン®液剤(RTD)が既存適応症を対象に承認取得
2020年9月	IONSYS®に関する損害賠償の仲裁裁定が下りる。仲裁手続きに係る諸費用の50%を受け取ることとなる
2020年12月	トレアキシン®の自社販売開始
2021年1月	東京大学医科学研究所とベンダムスチン及びリゴセルチブの新規適応症探索に関する共同研究契約を締結
2021年3月	造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象に米国にてBCVのPh2試験を開始
2021年3月	トレアキシン®とリツキサン®の併用療法がr/rDLBCLへの適応拡大を承認される
2021年3月	トレアキシン®、リツキサン®、ポリビブ®(Polivy)®の併用療法が承認される
2021年4月	トレアキシン®RTD液剤がr/rDLBCLにも適応拡大承認
2021年4月	BCV アデノウイルス感染症を対象にした開発のうち小児対象プログラムがFastTrack取得
2021年5月	トレアキシン®RI液剤に関する承認申請

(出所)有価証券報告書等よりフェアリサーチ作成

＜主要パイプライン＞

2021年5月時点での主要な開発パイプラインは、トレアキシシン®とリゴセルチブ、そして2019年9月に導入したブリンシドフォビルである。

1. トレアキシシン®(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 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 液剤*	全適応症	承認申請完了				

\* 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, RI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

トレアキシシン®(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。

（参考）悪性リンパ腫

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ガン化して起きる血液の病気で、主にホジキンリンパ腫(Hodgkin's 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、大半(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が、トレアキシシン治療の対象は赤字の部分の NHL である。

悪性リンパ腫の種類

悪性度 (病気の進む速さ)	種類
低悪性度 (年単位で進行)	小リンパ球性 MALT(マルト) ろ胞性(グレード1~3a) 脾辺縁帯B細胞 リンパ形質細胞 節性辺縁帯B細胞
中悪性度 (月単位で進行)	形質細胞腫瘍 マンテル細胞 ろ胞性(グレード3b) びまん性大細胞型
高悪性度 (週単位で進行)	前駆Bリンパ芽球性 パーキット

(出所)「治療の手引き」エーザイ及びシンバイオ作成

トリアキシンは、導入後わずか5年で承認に至り、その後も適応拡大が進行中である。

2010年に最初の承認がされた後、2016年に2つの適応症が追加承認され、市場浸透度も拡大している。

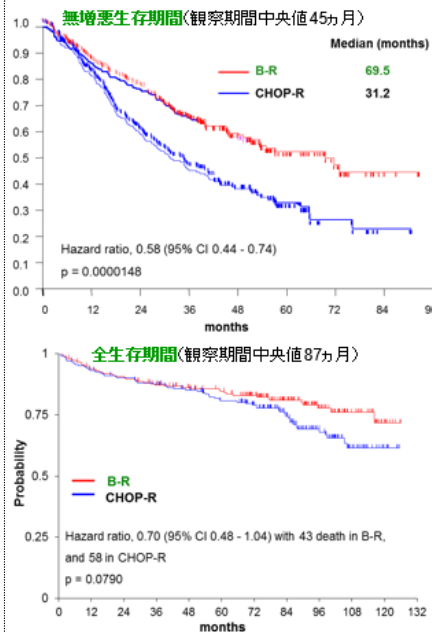
**2018年7月、標準療法として採用される**

**(1)適応拡大の進展**

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、臨床試験開発を行った。そして、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、トリアキシン®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た**。

この背景には、従来の標準療法(CHOP-R 療法:注参照)に対して、トリアキシン®(一般名ベンダムスチン)とリツキシマブを併用する **B-R 療法**の優位性が証明されてきたことがある。(下記:CHOP-R 療法とB-R 療法の比較試験参照)

**CHOP-R 療法とB-R 療法の比較試験**



安全性の比較	B-R (n=260) 患者数	CHOP-R (n=253) 患者数	P value
脱毛	-	+++	< 0.0001
知覚障害	18	73	< 0.0001
口内炎	16	47	< 0.0001
皮膚障害(紅斑)	42	23	= 0.0122
アレルギー反応(皮膚)	40	15	= 0.0003
感染症	96	127	= 0.0025
敗血症	1	8	= 0.0190

参考: Lancet 2013; 381: 1203-10

(出所)会社説明会資料より B-R 療法の方が良好な結果を示している

(注)CHOP-R 療法

分子標的薬のリツキシマブと抗ガン剤のシクロフォスファミド、塩酸ドキソリビシン、硫酸ビンクリスチン、ステロイド剤のプレドニゾロンの化学療法を組み合わせた療法

標準療法の一つとして確立されたことにより、トリアキシン®の市場浸透度は、2017年平均35%から2018年9月末には56%まで上昇し、従来の標準療法であ

2018年まで、順調に市場

浸透が進む

一時売り上げの停滞はあったが、r/rDLBCL への適応拡大で再拡大の見込み

った R-CHOP 療法を完全に凌駕するに至り、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)、さらなる適応拡大で、対象患者数は約 2 倍に増加することが見込まれる。具体的には、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 B-R+Polivy®療法の承認を取得した。適応拡大分野での販売は下期から開始されるものと予想され、薬価ベースで 2021 年の国内売上は 113 億円前後、最終的には 150-170 億円程度まで拡大する可能性があるかと推察される(後述トリアキシン市場規模参照)。

(注)我が国の中悪性度の NHL 中で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: diffuse large B-cell lymphoma (略して DLBCL)である。

(参考)

r/rDLBCL を対象とした B-R 療法の第Ⅲ相臨床試験の詳細は、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。主要評価項目 OS(全生存期間)に関するデータは 2021 年上半期発表予定。

### 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。患者団体並びに関係学会も B-R 療法を早期に使えるようにしてほしいとの要望書が出ている。

血液がんの領域で、トレアキシン®はバックボーンとしての地位を確立

B-R 療法の他、新たに様々な併用療法が浮上中

## (2) 併用療法の拡大

トレアキシン®は血液がんの分野でバックボーンとしての地位を確立しつつある。トレアキシン®が対象としている血液がんの分野では、近年、様々な新規療法が浮上してきている(下記参照)が、いずれも場合でも、トレアキシン®が弾き出されることはなく、新規の薬剤との併用療法でトレアキシン®が用いられている。

具体的には、次の通りである。

- ① 2018年7月、CD20陽性濾胞性リンパ腫(FL)を対象に、抗CD20抗体オビヌツズマブ(商品名ガザイバ)とトレアキシン®の併用療法が承認され新たな治療選択肢が加わった。

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

- ② ノバルティス社が開発したCAR-T療法(薬剤名キムリア)は、白血病を含む造血器腫瘍に対し画期的な療法として注目を集めているが、2019年3月、日本でも再発・難治性の急性リンパ性白血病(ALL)及びDLBCLを対象に承認された。トレアキシン®は、このCAR-T療法と競合するどころか、むしろCAR-T療法の前処置に併用される薬剤として使用されることが承認された。

- ③ 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(トレアキシン®)+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。日本では、2020年7月、中外製薬により、B-R療法とPolivy®の併用療法の申請が行われ、2021年3月に承認された。B-R療法のみで使用されるトレアキシン®の量は1回当たり120mgに対し、この3剤療法では90mgになる。B-R療法かP-BR療法かの選択は、患者の症状や遺伝子タイプによって医師が選択すると考えられ、どちらか一方が凌駕するとは考えられない。

- ④ シンバイオによれば、欧米で、血液がん領域でB-R療法に別の薬剤、特に免疫チェックポイント阻害剤を併用する**新規併用療法(B-R + X)**の開発が数多く進行中である。

以上のことから、造血器腫瘍分野では、B-R療法は既にバックボーンとしての地位を確立しており、それにアドオンする療法として新規療法が開発されているわけで、他の療法と競合する懸念は小さいと考えられる。

(注) B-R療法の成績(奏効率、無増悪生存期間 69.5 か月)は、かなり高い数値を示しており、新規の薬剤候補が、これを単剤で有意に大きく上回る成績を上げる可能性は小さいと考えられる。

また、剤形変更によるライフサイクル・マネジメントも着実に進展中

RTD 液剤 2021年1月から販売開始、4月には適応拡大も取得

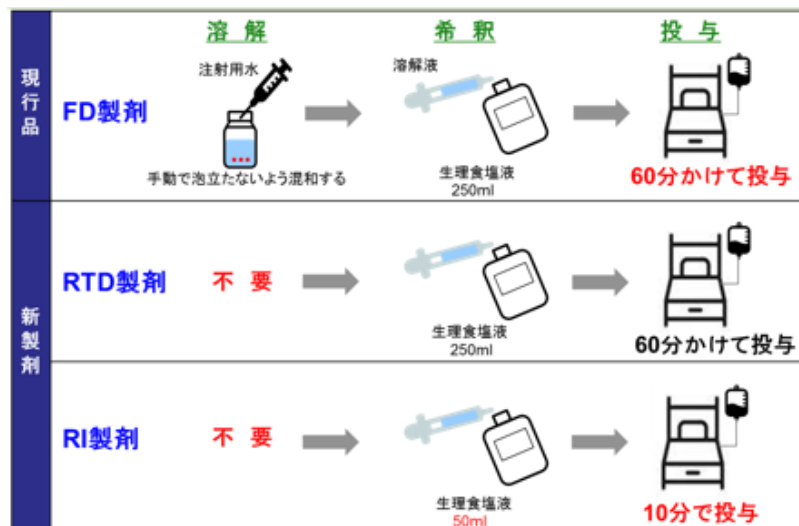
(3) 剤型変更によるライフサイクル・マネジメント

2020年12月までのところ販売されているトレアキシン®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。トレアキシン®は、2020年で承認から10年経過し、2021年から後発品との競合にさらされるリスクがあり、新剤形による製品寿命の延長(2031年まで)が準備されてきた。

まず、2017年9月、シンバイオは、米国のイーグル社 (Eagle Pharmaceuticals Inc.) からトレアキシン液剤 (RTD (Ready to Dilute) 及び RI (Rapid Infusion)) の導入を発表した。現在の FD 製剤は常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液剤については、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申請要件を満たすことを医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と合意済みで、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 液剤でも取得した。シンバイオでは、RTD 液剤の比率は、2021年1-3月期 20%でスタートし、2021年末には 91%に達すると見込んでいる

FD 製剤、RTD 製剤、RI 製剤の比較



(出所)シンバイ決算説明会資料

(参考)米国では、テバ社 (Teva Pharmaceutical Industries) が、2014年に FD 製剤を上市した後、2016年1月には、より短時間で投与可能な RI 製剤 (商品名ベンデカ: イーグル社からの導入) を上市、わずか 2年ほどで、ベンデカ®はトレアキシン®市場の 97%を占めるに至っている。



**RI 液剤も申請まで到達**

液剤の導入でライフサイクルが 2031 年末まで延びる

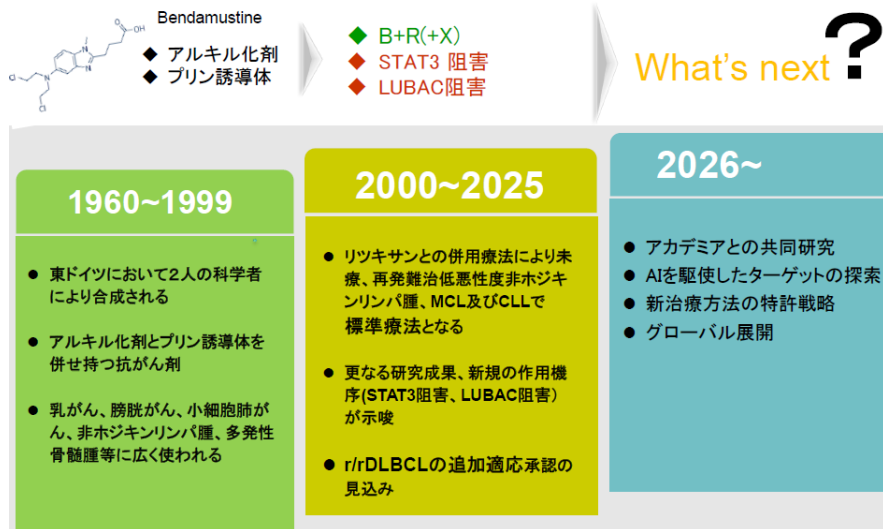
トレアキシン®の新機序に着目し、血液がん以外の分野や新規併用療法の開発へ

RI液剤に関しては、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、承認申請に至っている。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。なお、承認及び上市予定は2022年下半期の見込みである。これら液剤の導入により、製品のライフサイクルが2031年末まで延びることとなる。

**(4) 新機序の探索**

r/rDLBCLへの適応拡大により、悪性リンパ腫を対象としたトレアキシン®の開発は一段落するが、更なる研究の結果、トレアキシン®には、新規の作用機序(STAT3阻害、LUBAC阻害)があることが示唆されている。シンバイオは、アカデミアとの共同研究やAIを駆使したターゲットの模索を通じて、固形がんなど他のがん種での開発の可能性や他剤との組み合わせによる新規療法の開発の研究を推進し、事業価値の拡大に取り組んでいく方針である。トレアキシン®の開発を継続している会社は、グローバルに見てシンバイオだけになっている。

**トレアキシン® さらなる開発の方向性**



\* PLOS ONE 2017, 12: e0170709  
\*\* Cell Chem Biol 2018, 25:1117

(出所)シンバイオ 会社説明会資料

なお中央下部の r/rDLBCL は 2021 年 3 月承認獲得済み

## 2. リゴセルチブ (SyB L-1101:注射剤、SyB C-1101 経口剤)

[リゴセルチブナトリウム]

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 追加解析実施中				
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	国際共同第 I/II 相試験完了				

リゴセルチブは、主に骨髄異形成症候群(MDS)を対象として注射剤と経口剤で開発中だったが…

シンバイオは、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米国のオンコノバ社 (Onconova Therapeutics, Inc.) が開発を進めている。シンバイオは 2011 年 7 月、オンコノバ社が行った Ph2 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)。

### (1) これまでの開発の経緯

標準治療である低メチル化剤(Hypomethylating Agent:略して HMA)の効果が得られない(以下 HMA 不応)、または、治療後に再発した高リスク MDS 患者を対象に国際共同第 III 相臨床試験 (Ph3) を実施し、シンバイオは日本における Ph3 を担当してきた。

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 Ph3 試験 (INSPIRE 試験) を推進してきた。シンバイオは、日本における Ph3 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) 及びデシタビン (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。

ところが、高リスク MDS を対象とした注射剤の開発は再び暗礁に乗り上げ

国際共同Ph3では、有意な結果を示せなかった

オンコノバ社ではRAS模倣分子としての機能に着目した開発に着手

る。2020年8月24日、オンコノバ社は、INSPIRE試験のトップライン結果を公表したが、主要評価項目である全生存期間(OS)は、リゴセルチブ(注射剤)の6.4か月に対し、医師選択療法では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。

経口剤の開発は、オンコノバ社が、未治療の高リスクMDSを対象に国際共同Ph1/2試験を実施し、有効性と安全性が示唆される結果を得ている。(シンバイオでは2019年に安全性と忍容性の確認を完了している。)

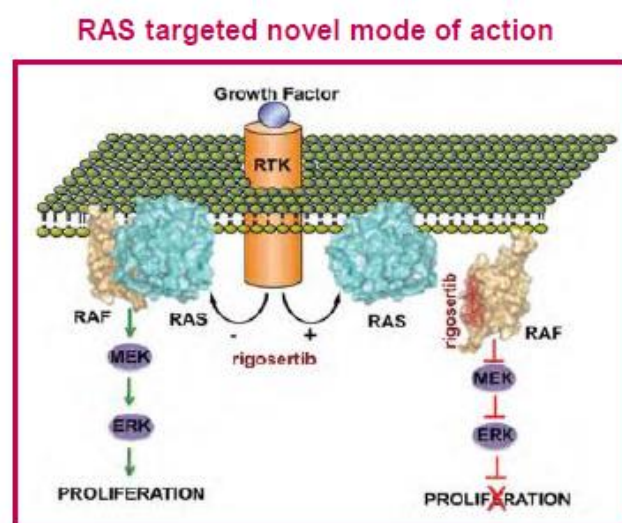
## (2)オンコノバ社の開発戦略

こうした中、オンコノバ社では、リゴセルチブがRAS模倣分子として働くことに着目した開発を進めている。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(経口)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。また、2021年4月22日、オンコノバ社はRDEB(劣性栄養障害型表皮水疱症)関連の局所進行性/転移性扁平上皮がんを対象としたリゴセルチブ(注射剤)の医師主導Ph2試験で最初の患者登録が開始されたことを発表している。

(参考) RAS模倣分子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。具体的には、RAFのなかでRASが結合する部分に、リゴセルチブが結合し、RASの結合を阻害する。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。

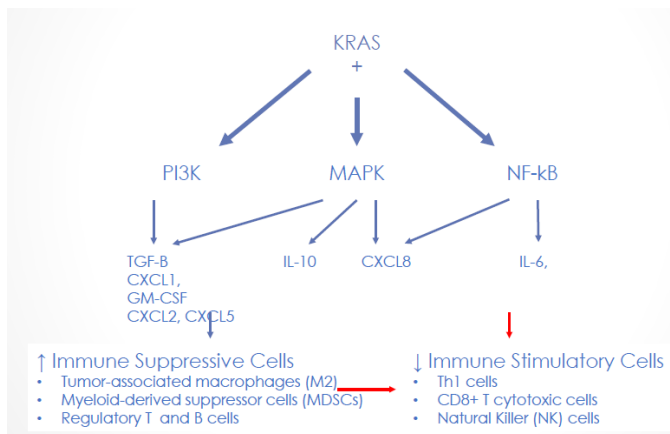
## リゴセルチブの作用機序



(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、RAS の一種である KRAS 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。

**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’

**(3) シンバイオの開発戦略**

シンバイオでは、INSPIRE 試験の追加解析や東京大学医科学研究所との共同研究(2021年1月契約締結)、AIにより解析と仮説検証をもとに、異なる作用機序による相乗効果の追究と新規疾患ターゲットの探索を考えているところである。具体的には、リゴセルチブには、RAS 模倣分子としての作用の他、マイクロチューブリン(微小管重合)阻害作用があることが示唆されており、トレアキシンの効果やアザシチジンの効果が増大される可能性があることが示唆されている。この点を踏まえて、経口剤で、トレアキシンを含めた既存薬との併用療法の可能性を模索する。また、AI解析により新規疾患ターゲットの可能性を探索していく模様である。シンバイオでは 2021 年内にリゴセルチブの新しい開発計画を策定する予定である。

シンバイオでは、リゴセルチブ経口剤と他の薬剤との併用療法の可能性を考えている

2021 年内に新しい開発計画を策定する予定

**リゴセルチブとトレアキシシン(ベンダムスチン)併用の可能性**

他のアルキル化剤と交叉耐性を示さない多様な作用機序

**Bendamustine**



**Rigosertib**



C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 分子量: 473.48

- **STAT3阻害作用\***  
⇒ 増殖・薬剤耐性の抑制
- **LUBAC阻害作用\*\***  
⇒ NF-κβの活性抑制
- **Ras 阻害作用**
- **マイクロチューブリン阻害作用**

**期待する成果**

- Benda+ Rigo併用療法
- 他の薬剤との併用による新治療法の創出
- 相補的關係にあるpathwayへのメリット
- がん根治療法につながる新たな知見
- がん領域以外の治療領域

\* PLOS ONE 2017, 12: e0170709  
\*\* Cell Chem Biol 2018, 25:1117

(出所) シンバイオ 会社説明会資料

BCV は優れた抗ウイルス薬

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

BCV は他の抗ウイルス薬と比較して、高活性・広域スペクトラムを示す

### 3. ブリンシドフォビル(SyB V-1901)

ブリンシドフォビル(BCV)は、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る。

【ブリンシドフォビル】

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	造血幹細胞移植後を含む免疫不全患者のアデノウイルス感染症(小児・成人)(Global)	国際共同臨床試験開始				
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				

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、キメリクス社から、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、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について、2020年12月に承認申請済みで、2021年7月7日に審査終了予定である。

#### (1) 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。

#### 高活性/広域スペクトラムを示すブリンシドフォビル(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) シドフォビル(cidofovir: CDV)

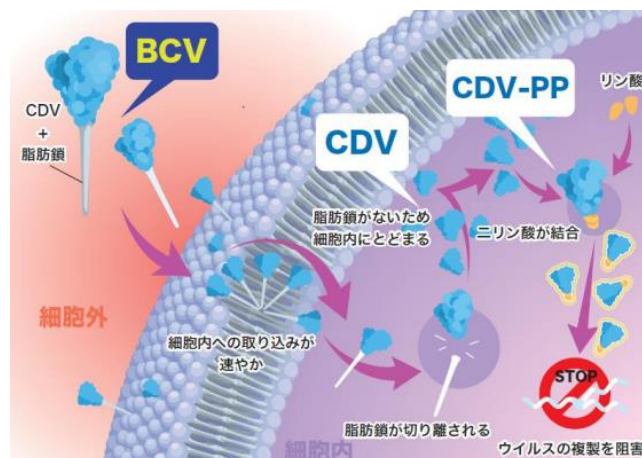
AIDS 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎治療薬として、1996 年に FDA 承認済み。シドフォビル(CDV)は、シトシンヌクレオチド類似物質で、ヘルペスウイルス科のみならず、アデノウイルス、パピローマウイルス、ポリオーマウイルスなどの DNA ウイルスの複製を阻害する。CDV は、ガンシクロビル(GCV)耐性(UL97 遺伝子変異)に対しても有効であり、GCV 耐性出現に際してホスカルネット(FOS)が使用できない場合に有用と考えられている。日本においては、開発されておらず未承認の薬剤である。

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。

## (2) 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、細胞内に取り込まれる割合が低く、効果を上げるために高濃度の投与となり、腎毒性を惹起しやすい。)

しかも、腎毒性が低く、安全性に優れている



(出所)シンバイオ製薬 IR 資料

(3) 対象疾患領域

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だが、血液専門のスペシャリティ・ファーマとして造血幹細胞移植後のウイルス感染症の開発と優先

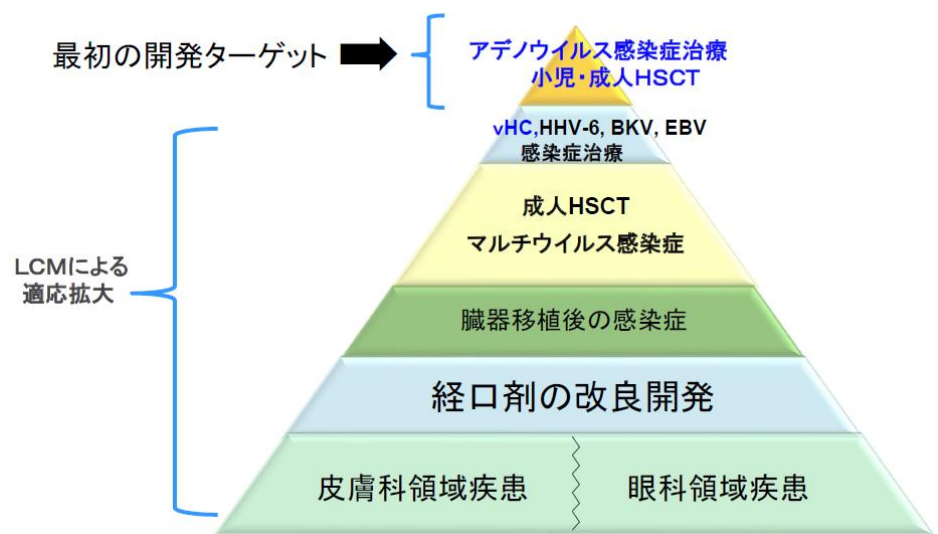
手始めに、造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象とし、なかでも小児対象を優先

一般に、造血幹細胞移植(HSCT)や臓器移植(ZOT)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やす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・ファーマの実現を後押しする重要な品目の一つである。

シンバイオは、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感染症を対象疾患領域として開発することを考えていた。そして、2020年2月に開催したグローバルアドバイザリーボードを経て、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することとし、特に小児を対象とした試験を最優先とすることとした。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、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。

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。このうち、後者の件数が拡大傾向にある。

BCV のライフサイクル・マネジメント



(出所)シンバイオ製薬決算説明会資料 2019年2月

2021年3月FDAに、造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象とするPh2試験のIND申請を提出 小児向けでFastTrack獲得

国内では、ウイルス性膀胱炎を対象とした開発を開始する予定

#### (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で、造血幹細胞である骨髄移植が行われる。骨髄移植には、親族の骨髄を用いる自家骨髄移植と白血球の型が同一の他人の骨髄を用いる同種骨髄移植があり、後者の件数が拡大傾向にある。

シンバイオでは、2021年3月10日に米国FDAに対し、造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症を対象とするBCVのPh2試験のIND申請を提出済した(登録番号NCT04706923)。また、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。順調に推移すれば2021年後半には最初の患者登録が開始される見込みである。まず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(4組各6例)を行い、2022年後半に終了する予定である。順調に推移すれば、次相(Ph3;数百例規模)は2023年にスタートし、2026年にNDA申請、2027年以降に上市という予定になろう。

一方、日本では、造血幹細胞移植後のウイルス性出血性膀胱炎(vHC)を対象とした開発も並行して行われる予定である。2021年には国内での臨床試験Ph1を開始する予定である。また、キメリックス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。

#### (参考)ウイルス性出血性膀胱炎 vHC (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。同種他家移植のうち、8.6%~24%の頻度で発生するとされている。

#### (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

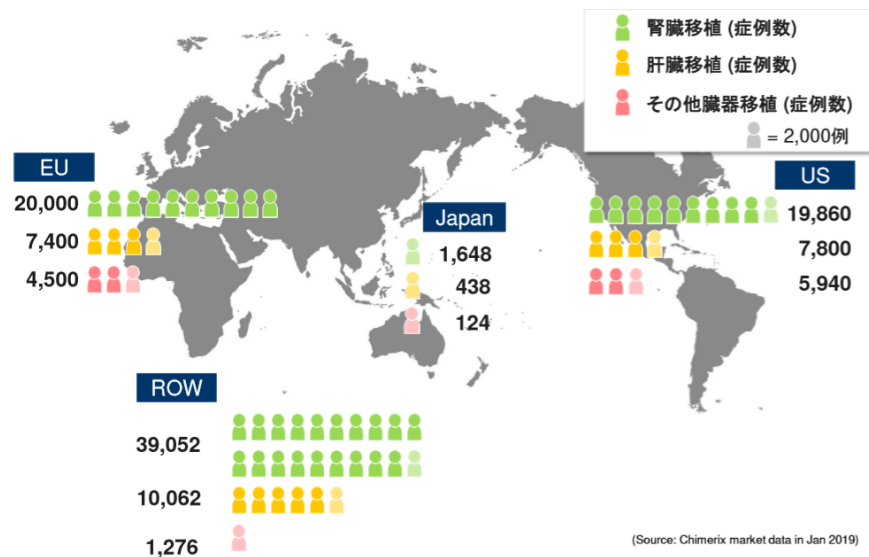


臓器移植後のウイルス感染症対象の開発は、欧米の製薬会社をパートナーとして推進する必要あり

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)

さらにその後は、造血幹細胞移植後のウイルス感染症だけではなく臓器移植時のウイルス感染症へ開発対象を拡大していく計画である。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。

#### 臓器移植(ZOT)の件数



(出所) シンバイオ決算説明会資料

眼科や皮膚科での応用も考えられる

また、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。さらに、シドフォビルには、脳腫瘍(GBM)を対象とした抗腫瘍作用があると認められることから、BCVも、より安全な薬剤としてGBMへ適応できる可能性がある。BCVは、このように息の長いライフサイクル・マネジメントが期待できる薬剤である。

全国で約400の重点カバーすべき血液内科を、6ブロックに分けて、62名体制で営業を推進

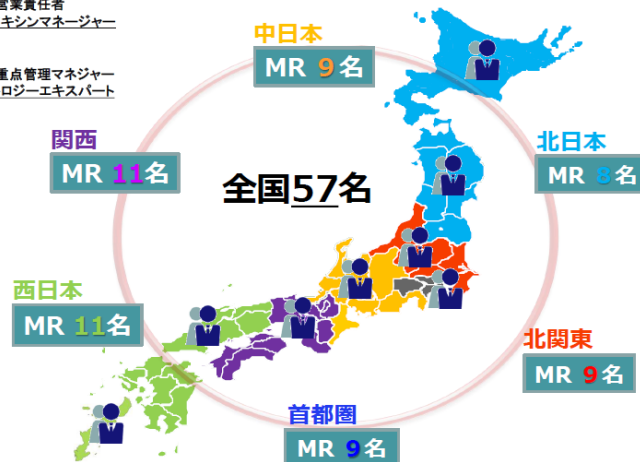
<自社販売体制の稼働開始>

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、57名、さらに、HE(Hematology Expert)4名、KAM(KOL重点管理マネージャー)1名を加えた62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62名という人数も、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) : トリアキシンマネージャー  
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

流通網や物流センター、基幹システムも稼働

2020年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している。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済である。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。

## 主力品の潜在市場規模

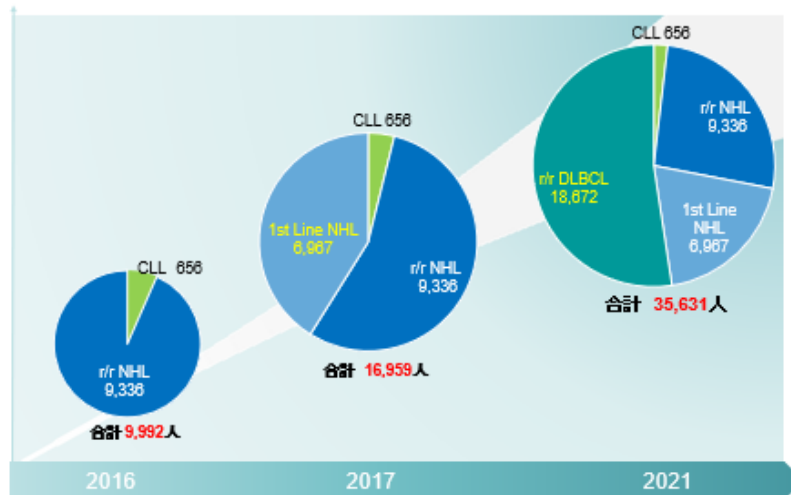
トレアキシシン®は、2020年までに承認済みの3つの適応症で87億円の売上を見込んでいる。

## ＜主力品の潜在市場規模＞

## 1. トレアキシシン®の潜在市場規模

トレアキシシン®は、2021年に適応拡大にした分野を中心に市場拡大が見込まれる。2020年までに承認上市済みの部分は、①再発・難治性低悪性度 NHL/MCL、②慢性リンパ性白血病（CLL）、③未治療低悪性度 NHL/MCL である。2010年に承認された①では、既に市場浸透度は高い水準に達しているため、剤型変更による売り上げの維持を見込む。シンバイオでは、2021年の売上（薬価ベース）目標を41億円と設定している。②CLL や③未治療低悪性度 NHL/MCL は2016年に承認され、既に市場に浸透済みと考えられる。シンバイオでは、②と③に関する2021年の売上目標（薬価ベース）を46億円と設定しており、この水準での売上の維持を見込む。

## トレアキシシン® 適応拡大による対象患者数の増加



（出所）シンバイオ 会社説明会資料

2021年に上市される再発・難治性中高悪性度 NHL の市場規模は60-80億円ほどと推察される

今後、最も市場拡大のドライバーとなるのは、2021年3月に承認された再発・難治性中高悪性度 NHL(r/rDLBCL)での分野である。この分野では、対象患者数が1万8千人強と推定され、市場浸透度40-50%を仮定すると市場規模は60-80億円と試算される。シンバイオでは、2021年第2四半期から販売を開始し、初年度となる2021年の売上目標（薬価ベース）は26億円と設定している。2024年から2025年ごろにピーク売上(60-80億円)に到達するものと想定される。

従来から承認済みの3つの適応症合計で87億円、2021年3月に承認された r/rDLBCL も加えると150-170億円程度の売り上げが見込まれる。

造血幹細胞移植後のウイルス感染症を対象に市場規模を考える

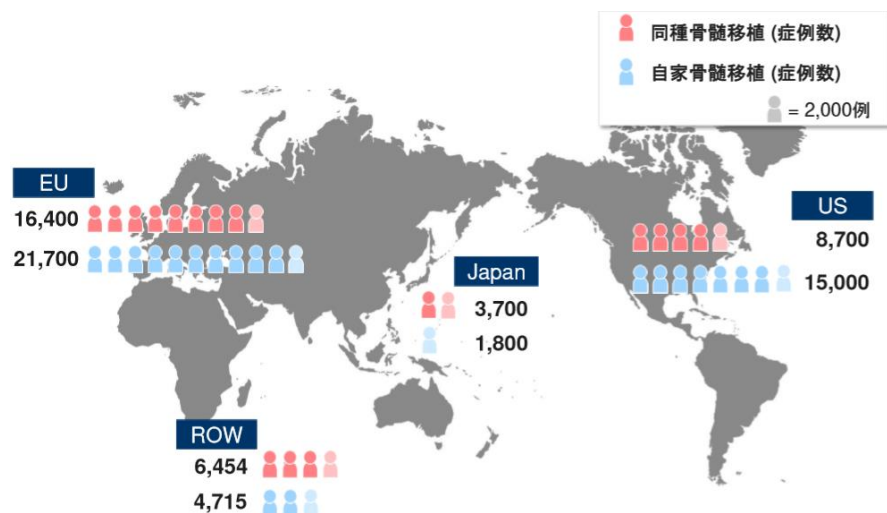
## 2. プリンシドフォビルの潜在市場規模

ここでは、シンバイオが自社開発の方針を示している造血幹細胞移植後のウイルス感染症を対象に市場規模を考える。

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る、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。

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)の件数



(出所)シンバイオ決算説明会資料

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。

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。

<p>さまざまな前提条件を設定した上での試算を行う</p> <p>割引率は、黒字化を反映して8%とした</p>	<p><b>&lt;パイプラインの価値試算&gt;</b></p> <p>ここでは、トレアキシン®のパイプライン価値(DCF法)を試算する。なお、割引率は、赤字継続企業ではあるが、ラボレス・ファブレスでリスクを抑えた製薬ベンチャーであり、黒字化が視野に入ってきたことに鑑み、8%と設定した(前回試算時は10%)。なお、プリンシドフォビルはまだPh2のIND申請を行ったばかりであるが、大胆な仮定をおいて考えてみることにする。また、企業価値を考えるために、全社コストも考慮する。</p>
<p>トレアキシンの試算に関する前提は前回試算時とほぼ同じ</p>	<p><b>1. トレアキシン®に関する前提</b></p> <p>市場規模は、前項で記述した通りとし、ピーク売り上げに到達するのは上市後4年目で、その後3~4年程度はピーク売り上げを維持するが、さらにその後は年率5%ずつ市場が縮小するものと仮定し、2031年以降は急速(年率10%)に縮小していくものとした。また、再発・難治性中高悪性度NHL(r/rDLBCL)向けの治験の成功確率は、トレアキシン®が造血器腫瘍の分野で標準療法の一つとして確立されてきていることに鑑み、100%とした。</p>
<p>マイルストーン支払いのみ変更</p> <p>販売コストも、62名体制を前提に年間20億円とする</p>	<p>販売チャネルは2021年から自社販売とし、2021年以降は、ほとんど液剤(RTD製剤あるいはRI製剤)に切り替わっていくものとする。また、液剤の場合の原価率は、従来品に比べ改善するものと仮定する。液剤切り替え後の原価率は、イーグル社へのロイヤリティ支払いを加えても、20-25%程度になると仮定した。マイルストーン支払いは、100億円達成のセールスマイルストーン及びRI上市のマイルストーンとして、2022年と2023年それぞれ、5.5億円になると仮定した。</p> <p>開発費用(除くマイルストーン支払い)は、全額自社負担とし、2021-2022年は、RI製剤の開発のみなので、4-6億円程度と考える。</p> <p>販売のためのコストは、前述のように、62名体制をベースに、年間20億円程度と設定する。</p>
<p>プリンシドフォビル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HSCT関連のみを対象に試算する</p> <p>市場規模は、日本80億円、欧米420億円程度と仮定した</p>	<p><b>(参考) プリンシドフォビルに関する前提</b></p> <p>プリンシドフォビル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、試算対象を造血幹細胞移植後の5つのウイルス感染症とする。対象市場は、日本と欧米市場とし、日本の市場規模は80億円、海外の市場規模は420億円と仮定する。(前回試算時と比べ、対象となるウイルス感染症を増加させたことを背景に、市場規模を上方修正した。)</p> <p>開発スケジュールは、まず米国で、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開発を先行させ、2022年までPh2、2023年から2026年までPh3試験(400人規模)を行い、2026年NDA申請、2027年上市と仮定する。日本で先行させるvHCを対象疾患とする開発も、欧米でのグローバル開発にスイッチされていくと仮定する。vHCを含め他のウイルス感染症(vHC, HHV-6, BKV、</p>

前回試算時より、開発費を大幅に積み増し

上市は 2027 年以降と想定

ライセンスアウトによるマイルストーンや粗利率についても大胆な仮定をおいた

全社コスト(基礎研究費も含む)は年間 22 億円程度と設定

トリアキシンのパイプライン価値は 628 億円。プリンシドフォビルやリゴセルチブのパイプライン価値を加えるとパイプライン価値合計は 1000 億円を超える可能性がある。

EKV)の開発は、アデノウイルス感染症からそれぞれ 2 年程度遅れて順次進展していくものと仮定する。これらの開発について、適応症ごとに症例数や開発費用は異なると考えられるが、ここでは試算のため単純化して各 80 億円の開発費を要するもの仮定した。

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(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。

海外市場での展開は、もちろん、Ph2 で POC 確立後に、開発費用を折半し、開発販売権をライセンスアウトするケースも考えられるが、ここでは、Ph3 まで開発した後、販売権のライセンスアウトとすることと仮定した。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と同じ 420 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%と設定した。

また、既存の薬剤以外に新しい候補を探索し検討するための研究開発コストや全社管理コストが毎年発生する。ここでは、経常的な探索に係る研究開発費等を 6 億円、全社管理コストを 16 億円、合計 22 億円と高めに設定する。

## 2. 試算結果

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。割引率を8%とすると、トリアキシンの価値(税前)は 628 億円と試算される。参考までに、造血幹細胞移植後のウイルス感染症を対象としたプリンシドフォビルの価値(税前)は 333 億円と試算され、合計 961 億円となる。今回は試算対象としていないが、臓器移植関連のプリンシドフォビルの価値やトリアキシン®の新しい適応症の価値、リゴセルチブの価値を合算すれば、パイプライン価値の合計は 1,000 億円を超える可能性がある。

### シンバイオ製薬のパイプライン価値試算(税前)

	(億円)		
	成功確率	割引率10%	割引率8%
トリアキシン®	100%	570	<b>628</b>
プリンシドフォビル(HSCTのみ)	80%	220	333
小計		790	961
全社コスト		-220	-275
合計		570	686

(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

## <収益の推移と中期計画>

シンバイオの収益源は、製品売上高と権利収入である。2008年12月期に、エーザイヘトリアキシン®の国内独占販売権を導出した契約一時金を計上し営業黒字になった以外は、毎期営業損失となっている。しかし、2021年には遂に黒字化が見込まれ、その後も2桁台半ばの営業利益率が期待される。

### 1. 2020年実績

2020年の売上は品質問題や販売体制切り替えに伴う在庫調整を主因に低迷した

マイルストーン支払いを除外すると、研究開発費は節約。しかし、自販体制整備で経費増

2020年は45億円の営業赤字

2020年12月期の売上は、29.87億円であった。その大部分がトリアキシン®のエーザイへの卸販売額である。2019年春以降発生したトリアキシン®FD製剤の品質問題や自社販売体制への切り替えに伴う在庫調整の影響で、売上は一時低迷していたが、2020年下半年からは、品質検査体制を強化したことなどが奏功し、回復基調に転じている。なお、不良品については、棚卸資産評価損として69百万円を売上原価に計上している(2019年の棚卸資産評価損は187百万円)。

2020年の研究開発費は22.61億円で、2019年の24.42億円から減少している。2020年の研究開発費には、RTD剤承認に伴うマイルストーン支払い(約5億円)が含まれており、その部分も考慮すると約7億円の減少になる。自社販売体制確立に伴う経費増のため、研究開発活動の効率化を推進した結果と推察される。

研究開発費以外の販売費一般管理費は、2020年は31.07億円と、前年から4億円ほど増加した。これは、自社販売体制の準備の本格化により、増加したものと考えられる。この結果、2020年の営業赤字は45.06億円まで拡大した。

### 収益と財務構造の推移

	2014年12月	2015年12月	2016年12月	2017年12月	2018年12月	2019年12月	2020年12月
売上	1,955	1,933	2,368	3,444	3,835	2,838	2,987
製品売上	1,940	1,933	2,137	3,444	3,809	2,811	2,977
権利収入	15	0	231	0	25	27	10
売上原価	1,428	1,483	1,737	2,413	2,662	1,973	2,120
販管費	1,830	3,135	3,031	4,978	3,828	5,166	5,373
うち研究開発費	774	2,035	1,667	3,017	1,832	2,442	2,266
研究開発費を除く	1,056	1,100	1,364	1,961	1,996	2,724	3,107
営業利益	-1,303	-2,552	-2,127	-3,947	-2,656	-4,302	-4,506
経常利益	-1,110	-2,630	-2,317	-3,976	-2,748	-4,377	-4,615
税前利益	-1,112	-2,628	-2,309	-3,974	-2,748	-4,372	-4,080
当期純利益	-1,116	-2,632	-2,313	-3,978	-2,752	-4,376	-4,090
流動資産	7,290	4,827	6,685	4,037	6,038	4,887	5,815
うち現預金等	5,692	4,261	5,719	2,947	4,821	3,910	3,848
固定資産	164	158	193	216	200	386	459
流動負債	488	551	942	1,011	1,336	872	1,615
固定資産	2	2	451	1	1	1	2
うち社債	0	0	450	0	0	0	0
純資産	6,964	4,432	5,485	3,239	4,901	4,400	4,657
うち株主資本	6,763	4,132	5,054	2,702	4,372	3,779	4,037
うち新株予約権	200	300	431	537	530	620	620
(参考)							
新株予約権発行及び行使による収入	54	0	687	1,178	4,301	3,771	4,244
転換社債発行による収入	500	0	3,000	0	0	0	0
Event							
		IONSYS導入費用		トリアキシン液剤導入費用		BCV導入費用	自販体制整備
					自販体制整備		RTD承認マイルストーン和解金受領

(出所) 有価証券報告書よりフェアリサーチ作成

第1四半期の売上は、まだ巡航速度に至らないが回復基調にある。年間目標の達成は可能。

コスト構造は急速に改善し、売上総利益は急拡大

営業赤字は急速に縮小

第2四半期中には単月ベースで黒字化へ

## 2. 2021年第1四半期実績

2021年第1四半期の売上は、2020年12月10日以降、自販体制がスタートしたことを反映した売価の水準訂正(下記(注)参照)を主因とし、14.20億円と前年同期比157.6%を記録した。薬価ベースに換算すると16億円程度と推察される。自販化前に流通していた市中在庫の影響(4億円程度)と新型コロナウイルス感染症による影響という一過性の理由のため、第1四半期のペースは、巡航速度(21-22億円/四半期)まで到達していないが、第2四半期以降は、それらの影響の後退により、2021年のr/rDLBCL以外の適応症で87億円(薬価ベース)という売上げ目標は達成可能と考えられる。

一方で、売上原価率は、自販化によるコスト構造の変化により、28.9%まで低下し(前年同期は76.8%)、売上総利益は10.09億円と前年同期比8.82億円ほど急拡大した。

販売費一般管理費は、BCV及びRI製剤の臨床開発費等による研究開発費4.73億円(前年同期比+8.0%)と自社販売体制への移行による販売費の増加などがあつたものの、1.31億円ほどの増加に止まった。この結果、第1四半期の営業損益は、2.10億円の営業赤字となり、前年同期比7.51億円ほど赤字縮小した。RTD製剤への切り替えとr/rDLBCLへの適応拡大を反映して、第2四半期中には単月ベースで黒字化まで到達できる可能性がある。

### 2021年1Q実績

	(億円)		
	2020年1Q	2021年1Q	2021年目標
売上	5.51	14.20 (薬価ベース： 16億円程度)	91.51 (薬価ベース： 113億円) <span style="border: 1px solid blue; border-radius: 50%; padding: 2px;">うちr/rDLBCL 以外で87億円</span> → 四半期で21-22億円
売上原価	4.23	4.10	21.94
原価率	76.8%	28.9%	24.0%
売上総利益	1.27	10.09	69.57
販管費	10.89	12.20	55.96
うち研究開発費	4.38	4.73	20.19
営業利益	-9.61	-2.10	13.61

(出所)有価証券報告書から作成

(注) シンバイオからエーザイへのトリアキシンの卸価格は薬価の50%程度であったと推定される。また、シンバイオによるアステラス・ドイツランド社からの仕入れコストは卸価格の66%ほどと推定される。自販になると、価格がエーザイへの卸売価格ではなく、医療機関等への卸売価格となり、また、RTD剤・RI製剤への切り替えにより、仕入れ先もアステラス・ドイツランド社からEagle社に代わり、薬剤の取り扱いも容易になることから流通コストも低減され、コスト構造も大きく変化する。



2021年には、自販化と適  
応拡大、液剤の上市で、売  
上は90億円台へジャンプ

利益構造も大きく変化し、  
売上高総利益率は76%へ  
ジャンプ

研究開発費は導入品の契  
約一時金やマイルストーン  
支払い等一時的要因で変  
動するが、それを除くと、開  
発の進捗拡充で拡大傾向

自販体制の整備本格化で  
研究開発費以外の販管費  
も拡大

それでも2021年には一転  
して13億円の黒字となる  
見込み

トリアキシン®液剤の限界  
利益率の高さを考えると、  
適応拡大に伴う売上げ拡  
大がもたらす利益の伸び  
は急角度となるはずだが、  
マイルストーン支払いと  
BCVのグローバル開発推  
進で営業利益率は15-  
20%の範囲内

しばらくは、利益成長のモ  
メンタム維持

### 3. 2021年見通し

2021年の売上は、2020年12月10日以降、自販体制がスタートしたことに加え、3月に承認されたr/rDLBCLへの適応拡大も見込まれることから、大きく水準訂正される予定である。シンバイオでは、2021年の売上目標を91.51億円と設定している(中期経営計画2021年2月公表;薬価ベースでは、113億円)。売上総利益率は、自販化による売価水準の上昇とRTD製剤への切り替えに伴う原価率の低下により、大幅に改善する。2020年の売上総利益率は29.0%に過ぎなかったが、2021年は76.0%となる予定である。この結果、売上総利益は69.57億円へ大幅に増加する(2020年は8.66億円)予定である。

一方、販売費一般管理費は55.96億円の予定で、前年比2.21億円の増加に止まる見込みである。内訳をみると、2021年の研究開発費は、2.51億円ほど減少し、20.1億円の予想になっている。ただし、2020年の研究開発費には、RTD剤承認に伴うマイルストーン支払い(約5億円)が含まれており、この部分を勘案すると2021年の研究開発費は実質増加である。BCVの開発スタートなど開発進展・拡充に伴い、増加していく予定である。研究開発費以外の販売費一般管理費は、2020年の31.07億円から、2021年も自社販売の本格化に伴って、35.77億円まで拡大する計画である。

売上総利益の大幅上昇の一方、販売費一般管理費の増加は小幅にとどまるため、2021年、営業黒字(13.61億円)に転換する可能性はきわめて高い。

### 4. 中期計画(2021年-2023年)及びその後

シンバイオが公表した中期計画では、トリアキシン®の適応拡大の効果が浸透し、売上は、2022年には20%増の109.85億円、2023年も12.5%ほど増加の123.69億円と見込まれている。

営業利益は、2022年17.38億円、2023年20.99億円に達すると計画されている。トリアキシンの新剤型の限界利益率の高さ(80%程度)から推察すると、中期計画の売上伸長をベースとすれば、計画値よりも高い営業利益が想定されるが、2022年・2023年共にイーグル社へのマイルストーン支払い(各5.5億円程度)が発生すること、BCVの開発本格化が見込まれることにより、営業利益が中期計画の値(営業利益率15-20%)に落ち着く見込みである。

2024年以降、BCVの対象ウイルス拡大のための開発が本格化し、また、固形がんを対象としたトリアキシン®の研究開発も見込まれる。ただし、2026年前後まで、トリアキシン®の売上げ拡大が続くため、やや減速するものの、利益拡大のモメンタムは継続すると推察される。

トリアキシン®の売上がピークに到達し、利益成長が踊り場に入っても、BCV等の開発進捗で将来の事業価値が評価されるフェーズへ

また、トリアキシン®がピーク売上に到達した後も、研究開発費が売上高研究開発費比率 25%までの範囲で推移すると、特許の有効期限である 2031 年までは、トリアキシン®をキャッシュ・カウとして、一定の営業利益率(15%-20%)を保持することが可能な収益構造であると考えられる。この間、利益成長が一旦踊り場を迎えたとしても、BCV やトリアキシン®等の開発の進捗で、将来の事業価値拡大が評価される状態に変化すると想定される。

### シンバイオ製薬 2021 年会社計画と中期計画

	(百万円)			
	2020年 (実績)	2021年 (予想)	2022年 (中期計画)	2023年 (中期計画)
売上	2,987	9,151	10,985	12,369
売上総利益	866	6,957		
売上総利益率	29.0%	76.0%		
販管費	5,373	5,596		
うち研究開発費	2,266	2,019		
営業利益	-4,506	1,361	1,738	2,099
営業利益率		14.9%	15.8%	17.0%
経常利益	-4,615	1,350	1,727	2,088
当期純利益	-4,090	1,149	1,470	1,778

(出所)シンバイオ中期経営計画及び有価証券報告書等よりフェアリサーチ作成

(参考) コミットライン(上限 30 億円)の契約 2020 年 12 月

エクイティファイナンスのみに依存した資金調達から卒業: 運転資金は銀行から

従来は、事業資金の調達を新株予約権発行によるエクイティファイナンスに依存してきた。しかし 2020 年 12 月、利益の黒字化見込みを背景に、銀行 2 行とコミットメインとラインの契約(上限 30 億円)を締結し、今後は運転資金を借入で賄えるようになった。ただし、BCV の適応症開発 Ph3 を何本か同時に推進することになると、成長投資のための資金をエクイティファイナンスも含めた外部調達から調達する可能性はある。

2020年まではスペシャリティ・ファーマとしても土台作りの時期

2021年は、第2のステージ＝離陸期に移行

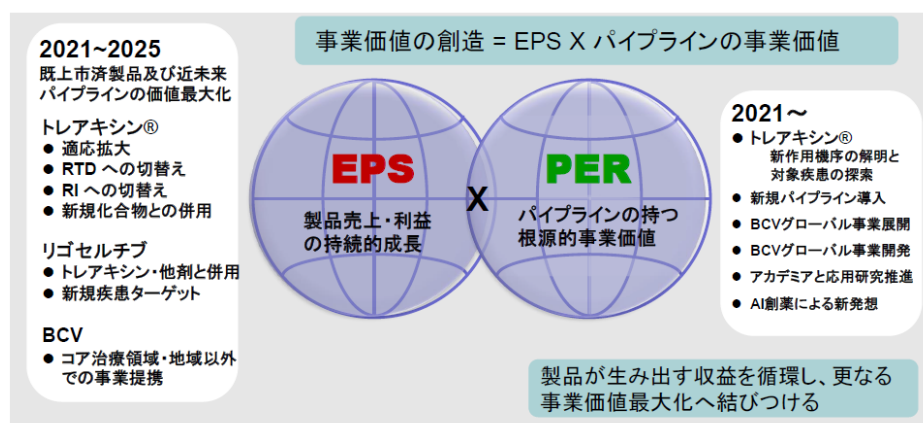
## <結論>

2020年、シンバイオは、自社販売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を整えてきた。

そして2021年、主力品であるトリアキシン®のr/rDLBCLへの適応拡大と剤型変更が実現し、2021年の黒字化が確固たるものとなった。今後のシンバイオは、このトリアキシン®からの利益を源泉として、一定程度の利益率(営業利益率10%台後半)を維持しながら、パイプラインの事業価値最大化を目指して、トリアキシン®やリゴセルチブの新規機序に着目した療法の開発、布林シドフォビル(BCV)の造血幹細胞移植後のウイルス感染症分野でのグローバルな開発を推進していく好循環に入りつつある。パイプラインの事業価値は、トリアキシン®のパイプライン価値(税前)だけでも628億円程度、他のパイプラインの価値も加えると1,000億円以上になると推察される。また、黒字化を背景に、エクイティファイナンスのみに依存しないで運転資金を資金調達することが可能な体制が整ってきた。

2021年のシンバイオは、将に血液専門のグローバル・スペシャリティ・ファーマとして離陸するところにある。

## 第二の創業期(2021～2025)



(出所)シンバイオ 会社説明会資料

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

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。