

## シンバイオ製薬株式会社

(4582 GROWTH)

発行日 2023 年 7 月 14 日

## 真のグローバル・スペシャリティ・ファーマを目指して

## 2023 年は大転換の年

2023 年は、シンバイオにとって大きな転換期の年となっている。長年にわたってドル箱に育ててきたトリアキシン®市場が、ジェネリックによる浸食が 2023 年から本格化し始めてきた。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)について、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感染症)にて、ヒト POC が確立された。それに続く適応症(腎移植後の BK ウイルス感染症、造血幹細胞移植後あるいは臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症)でも自社開発推進にむけた橋頭堡が出来つつある。また、2023 年になって、シンバイオは、米国国立衛生研究所(NIH)に属する 2 つの研究機関、米国国立神経疾患・脳卒中研究所(NINDS)及び米国国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)と共同研究開発契約(CRADA)を締結した。世界最大の生命科学・医学研究所である NIH 傘下の研究所と CRADA を締結したということは、米国の国家予算、そして NINDS と NIAID が保有する施設、知財、人材を用いて研究が推進されるということの意味する。CRADA は、パラダイム・シフトとなるような案件にしか締結されないため、この 2 つの CRADA 締結は画期的なことである。また、研究成果を使用できるライセンスはシンバイオが独占できる。

## 造血幹細胞移植後・臓器移植後感染症の BCV 市場規模は 450 億円

2028 年に上市が予想される造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症を対象とした BCV の市場は、60 億円と試算されるが、それに続いて開発が進行している腎移植後の BK ウイルス感染症対象の市場は 240 億円、また、造血幹細胞移植後あるいは臓器移植後の CMV 感染症のうち抵抗性・難治性 CMV 感染症を対象とした BCV 市場は 150 億円程度と推定され、合計すると 450 億円市場が期待できる。この市場だけでも BCV のパイプライン価値は 419~604 億円と試算される。さらに、次のターゲットとしている、ウイルス感染を要因とするがん領域(NK/T 細胞リンパ腫や膠芽腫 GBM 等)やウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域(多発性硬化症やアルツハイマー型認知症)の市場は非常に大きいことは言うまでもない。

## 2030 年には、真のグローバル・スペシャリティ・ファーマへ

シンバイオは、当面、自社で、造血幹細胞移植後、あるいは臓器移植後の感染症を対象とした BCV の開発とグローバル市場の開拓に集中する一方、トリアキシンの市場は縮小する。ただし、脳神経変性疾患領域での研究成果が積みあがれば、2024 年あるいは 2025 年頃にはグローバル・パートナーリング契約が期待できる。そして、2030 年以降、ウイルス感染を要因とするがん領域や、ウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域での開発にも本格的に参入する計画である。これらすべてを同時進行させることは容易ではないが、成功すれば、非常に大きな市場が待っていることは間違いない。シンバイオの旺盛な開発意欲を支える投資家の支援が欠かせない。

## 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	17,568 百万円
上場日	2011 年 10 月
URL	www.symbiopharma.com
業種	医薬品
従業員数	121 人(連結)
主要指標 2022/7/13 現在	
株価	422
52 週高値終値	881
52 週安値終値	357
発行済株式数	39,827 千株
売買単位	100 株
時価総額	16,807 百万円
会社予想配当	0.0 円
予想当期利益ベース EPS	-9.36 円
予想 PER	NM
実績 BPS	205.4 円
実績 PBR	2.05 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
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	NM	1,999	NM	1,179	NM	30.2	1,284	610
2023/12 通期会社予想	7,000	-30.1	-331	NA	-351	NA	-370	NA	-9.4		

## 会社概要・経営理念

## &lt;ビジネスモデル&gt;

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、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、2021年以降、国内での自社販売体制を整備し、血液分野を中心としたスペシヤリティ・ファーマの地位を確立している。

## 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。これにより、従来、日本向けのライセンスを供与してもらった立場であったが、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した。

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(Proof of Concept)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17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。社員のうち約3分の1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。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。

**自社販売体制の確立**

- ▶ 地域密着型の営業体制を構築、全国4つの地域に分け展開
- ▶ 学術的支援のため血液領域専門エキスパート (HE)を各地域に配置



全国流通物流体制を完備



(出所)シンバイオ 「事業計画及び成長可能性に関する事項」2022年4月

**SAB(Scientific Advisory Board)のメンバー**

	ジョージ・モースティン (議長)	前アムジェン上級副社長グローバルデベロップメント兼 CMO		ロバート・ルイス	前アベンティス上級副社長 兼 フリッジオーター研究所最高責任者
	堀田 知光	公益財団法人がん研究振興財団 理事長 国立がん研究センター 名誉総長 国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長		小川 一誠	愛知県がんセンター 名誉総長
	中畑 龍俊	京大名誉教授 公益財団法人実験動物中央研究所 理事		須田 年生	国立大学法人熊本大学国際先端医学研究機構 卓越教授 シンガポール国立大学がん研究所 教授
	竹内 勤	慶應義塾大学名誉教授 埼玉医科大学副学長		平家 俊男	京大名誉教授 兵庫県立尼崎総合医療センター 院長
	高橋 康一	テキサス大学MDアンダーソンがんセンター白血球、ゲノム医療科アシスタント・プロフェッサー		マティアス・J・リンメル (シニアアドバイザー)	Justus-Liebig-University (ユーストウス・リービグ大学) 血液学および内科腫瘍学外来医長

(出所)シンバイオ

## 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	トレアキシム®（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	トレアキシム®（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・メディシズ・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 トレアキシム® 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 トレアキシム® 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・メディシズ・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、トレアキシム®とガザイバ®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年版にトレアキシム®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ム®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	トレアキシム®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	トレアキシム®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	トレアキシム®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	トレアキシム®、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	トレアキシム®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	トレアキシム®RI液剤に関する承認申請
2021年8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Ph2で1例目の投与開始（FPI）
2022年2月	トレアキシム®RI液剤に関する承認取得
2022年2月	トレアキシム®ジェネリック承認
2022年6月	東和薬品 トレアキシムのジェネリック販売開始 r/rDLBCLも対象
2022年6月	BCV 腎移植後のBKV感染症に関するPh2 豪州で最初の患者登録（FPI）
2022年11月	トレアキシムのRI投与（東和薬品・ファイザー社）のジェネリックも承認される
2022年12月	BCV ASHにて、NK/T細胞リンパ腫に対するBCVの効果の研究を発表
2022年12月	ファイザー社および東和薬品に対しジェネリックの製造販売の差し止めと損害賠償を求める訴訟を提起
2022年12月	BCV Tufts大学と共同で、3D脳モデルを用いてHSV-1感染に起因するアルツハイマー型認知症への効果を検証する研究契約締結
2023年3月	BCV 米国国立神経疾患脳卒中研究所（NINDS）と共同研究開発契約締結 対象：EBVによる多発性硬化症
2023年4月	BCV 米国国立アレルギー感染症研究所と行動研究開発契約締結 対象：EBV疾患に対する治療効果
2023年5月	BCV 造血幹細胞移植後のAdV感染症に関するヒトPOCを確立

（出所）有価証券報告書等よりフェアリサーチ作成

＜製品パイプライン＞

次期主力品候補: プリンシドフォビル (BCV)

2019年、米国キメリックス社から高活性の抗マルチウイルス剤 BCV を導入

最初のターゲットは、造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

1. プリンシドフォビル (SyB V-1901)

シンバイオの次期主力品候補は、抗ウイルス剤プリンシドフォビルである。プリンシドフォビル (以下 BCV) は、もともと、米国キメリックス社 (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。シンバイオが開発の対象としている疾患は、第一に、造血幹細胞移植領域 (造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染症)、第二に臓器移植領域 (腎移植後の BK ウイルス感染症)、第三に、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、サイトメガロウイルス感染 GBM 等)、第四として、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 相臨床試験実施中			
	腎移植後 BK ウイルス感染症		第 II 相臨床試験実施中			
	造血幹細胞移植後 サイトメガロウイルス感染症	(第 I b 相臨床試験実施準備中)				
	EBウイルス関連疾患 多発性硬化症	(非臨床試験進行中)				
	単純ヘルペスウイルス 1 型 アルツハイマー型認知症	(非臨床試験進行中)				
	サイトメガロウイルス感染 GBM	(非臨床試験進行中)				

(出所) シンバイオ製薬ホームページ

シンバイオがトレアキシン®に続く戦略品として、キメリックス社から、天然痘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 5 月 16 日、キメリックス社は 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.) に譲渡することが公表されたが、シンバイオが獲得している権利には影響はない。)

① 造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

現在、先行して Ph2 に入っているのが、造血幹細胞移植後のアデノウイルス感染症および腎移植後の BK ウイルス感染症である。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

<p>2020年8月に最初の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選定</p>	<p>れるが、そのためウイルス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。腎毒性の低い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。</p> <p>開発の経緯を振り返ってみると、</p> <p>(a)開発方針の決定</p> <p>シンバイオは、2020年2月に開催したサイエンティフィックアドバイザリーボードを経て、2020年8月に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。また、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)から始めることとした。(なお、小児対象の試験でPOCが確立した時点で、成人対象の開発も開始される予定である。)</p>
<p>2021年3月にPh2aの治験申請し、4月にはFDAからFast Track指定を受ける8月にFPI達成</p>	<p>(b)治験計画</p> <p>国際共同治験Ph2aの治験申請は2021年3月10日であったが、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。そして、最初の患者組み入れFPI(First Patient In)を2021年8月16日に達成した。2022年1月には英国の治験も申請済みである。</p>
<p>デザインは4群、各6例程度</p>	<p>治験デザインは、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(Ph2a ATHENA試験; 4組 各組6例程度)を行うものある。</p> <p>第一コホート BCV 0.2mg/体重1kg 週2回投与 4週間以上  第二コホート BCV 0.3mg/体重1kg 週2回投与 4週間以上  第三コホート BCV 0.4mg/体重1kg 週2回投与 4週間以上  第四コホート BCV 0.4mg/体重1kg 週1回投与 4週間以上</p>
<p>2023年5月、第三コホートまでの24例でヒトPOCを確認</p>	<p>(c)ヒトPOC確立</p> <p>2023年5月29日、シンバイオは、第三コホートの7例までのデータと合わせて合計24例(第一コホート8例、第二コホート9例、第三コホート7例)の臨床データをFDAに提出し、その結果POC(Proof of Concept)が確認されたと発表した。これにより、第三コホートを終了し、第四コホートの投与スケジュールの検討を実施するとともに、FDAと第Ⅲ相臨床試験(Ph3)の開始に向けて協議を進めている。</p>
<p>Ph3に向けてFDAと協議開始</p>	
<p>Ph3は2024年開始  上市は2027-2028年ごろ</p>	<p>順調にいけば、次相(Ph3; 数百例規模)は2024年前半にスタートし、2026-2027年にFDAに対しNDA申請、2027-2028年に上市という予定になろう。</p>

2番目のターゲットは、腎移植後のBKウイルス感染症

2022年6月国際共同Ph2の治験計画届をPMDAに提出 8月には豪州当局にも治験計画届を提出

12月には豪州で最初の投与開始

デザインは3群 Ph2完了は2025年前半

自社単独での開発を推進

② 腎移植後のBKウイルス感染症

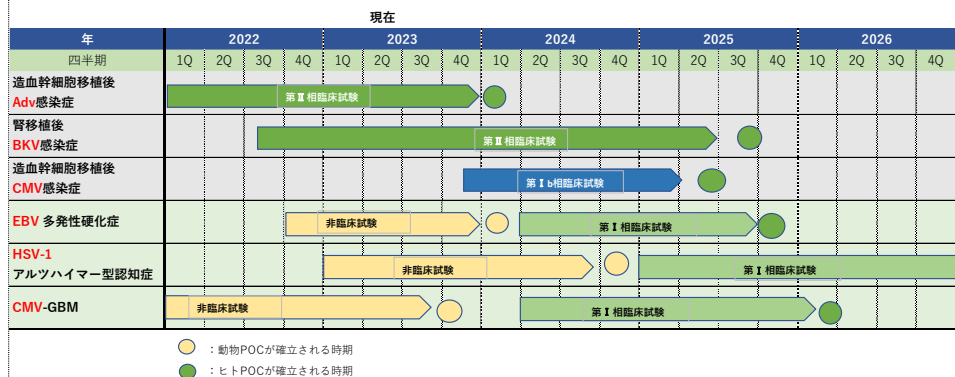
シンバイオでは、造血幹細胞移植後のウイルス感染症だけではなく臓器移植後のウイルス感染症も開発対象としている。臓器移植は、日本と異なり、欧米で盛んに行われている。例えば、腎移植の件数は、日本では年間1600件程度であるのに対し、米国や欧州(主要5か国合計)では、それぞれ2万件に達する。このうち、BKウイルス感染症やCMV(サイトメガロウイルス)感染症の対象となるのは、3分の1程度と推計される。症例数では、日本では560件程度に過ぎないが、欧米(米国+EU主要5か国)で1万5千件程度と推定されている。

シンバイオでは、日本、オーストラリア、その他1国での開発を計画し、2022年6月14日 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(Ph2)の治験計画届をPMDAに提出した。また、2022年8月22日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。この国際共同試験は、まずは用量設定の試験が行われ、3群各12例のデザインである。2022年12月13日オーストラリアで最初の投与開始が発表された。Ph2の完了時期は2025年前半と考えられる。

- 第一コホート1 BCV 0.3mg/体重1kg 週2回投与 8週から14週
- 第二コホート2 BCV 0.4mg/体重1kg 週2回投与 8週から14週
- 第三コホート3(拡大コホート) BCV 推奨用量 週2回投与 8週から14週

まずは自社単独での開発を推進して予定である。ただし、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積極的に考えていく可能性も考えられる。

BCV 注射剤: 開発計画タイムライン



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月より作成

造血幹細胞移植後の CMV 感染症が次のターゲットとして浮上

先行して承認されているマリバビルでは半数が耐性出現

BCV はマリバビルと異なり耐性変異は生じにくいと考えられる

EB ウイルスが血液腫瘍と関連している

2022年ASHにて、NK/T細胞リンパ腫等に対する

### ③ 造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症

シンバイオでは、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染症を対象に、2023年内に Ph1b 試験の開始を検討している。既に、造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染症を対象とした薬剤として、武田薬品のマリバビルの開発が先行していたため、開発を後回しにしてきたが、マリバビルの臨床試験を行った医師の間から、マリバビル抵抗性を示す患者(44.3%)に対し、BCV の試験の要望があり、再発難治性 CMV 感染症を対象とした開発に取り組む決断をした。

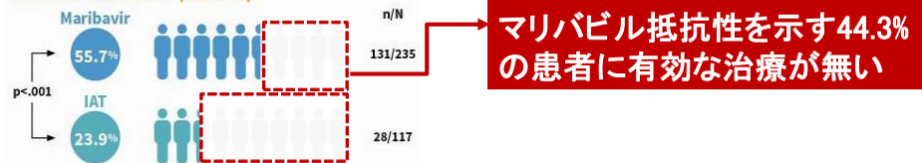
#### マリバビルの有効性

- ・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

#### PRIMARY ENDPOINT (WEEK 8)



#### 【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

なお、BCV はマリバビルと異なり、耐性変異が生じにくいと考えられる。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。

### ④ 血液がん(NK/T細胞リンパ腫等)・固形がん(GBM等)領域

#### (a)血液がん領域

EBウイルスは、最初のヒトがんウイルスとして、血液腫瘍の一種であるバーキットリンパ腫から分離された腫瘍ウイルス(1964年)で、さまざまながんとの関連が知られている。上咽頭がんやホジキンリンパ腫、NK/T細胞リンパ腫などへの関与が明らかにされている。ただし、感染=発がんではなく、感染細胞の遺伝子の変化などがEBウイルスによる発がんに関与していると考えられる。

2022年12月ASH(米国血液学会)にて、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の成果として、現在有効な治療法が確立されていない進行



BCV の治療効果が発表された

NK/T 細胞リンパ腫は東アジアや南米に多い

ほとんどが EB ウイルス陽性

の早いNK/T 細胞リンパ腫に対する BCV の治療効果(非臨床)が公表された。

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。

**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 (罹患率60%として概算) 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 Malig Rep. 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 2017; 138: 429-434. 9) 19406007 科学研究費補助金研究成績報告書 10) Diagnostic Pathology volume 13, Article number 17 (2018) 11) CancerMPact Patient Metrics JP 2020

(出所)ASH2022 12月

EB ウイルスはさまざまな経路を通じて腫瘍の悪性化に関与している

発がんのメカニズムは、完全に解明されているわけではないが、概ね、次のような機構が考えられている。NK/T 細胞リンパ腫のがん細胞において、EB ウイルスは潜伏感染状態にあり、さまざまな EB ウイルス遺伝子を発現する。例えば、EBNA-1、EBNA-2、LMP-1、LMP-2 などである。EBNA-1 が発現すると p53 を抑制し、腫瘍細胞のアポトーシスが抑制される。LMP-1 は、NF-κB を活性化し、こちらもアポトーシスを抑制する。LMP-2 は、PI3K 経路や MAPK 経路を通じて発がんに関与しているものと考えられている。

**EBV が腫瘍悪性化を促進する遺伝子群**

- EBNA-1 => P53 不安定化 => アポトーシス抑制
- EBNA-2 => MYC、LMP-1/2 発現促進 => 不死化
- LMP-1 ==> NF-κB 活性化 ==> アポトーシス抑制
- LMP-2 = PI3K pathway / MAPK pathway 活性化 => 発がんへの関与など

BCV は腫瘍悪性化を促進する遺伝子群の発現を抑制するのみならず、免疫原性細胞死を誘導する

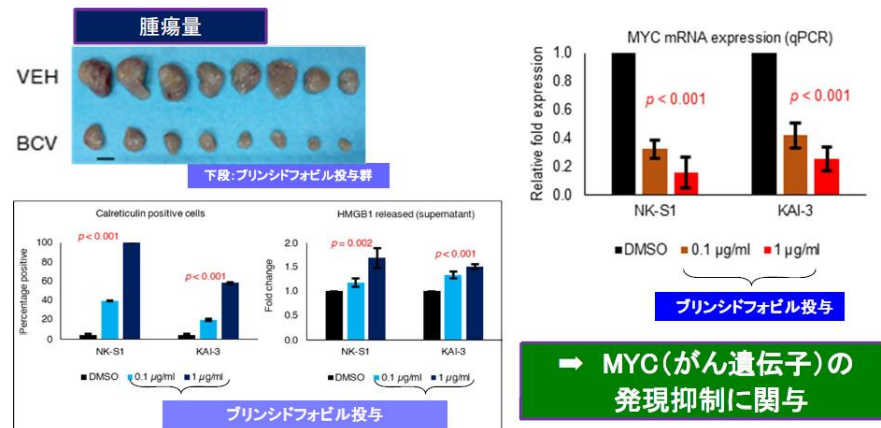
今回の研究では、BCV は EB ウイルスによる腫瘍悪性化を促進する遺伝子群(MYC)の発現を抑制するのみならず、腫瘍細胞を破壊して、がん免疫を活性化する免疫原性細胞死を誘導することも確認された。これにより、抗 PD-1 阻害剤など免疫療法との併用の効果も期待できる。

BCVと抗PD-1阻害剤など  
免疫療法との併用の効果  
も期待

(注)免疫原性細胞死

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。

### BCVの治療効果



(出所) シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月

2023年6月の国際悪性リンパ腫会議でも、BCVの効果を確認

さらに、2023年6月国際悪性リンパ腫会議でも、BCVへの高感受性がTLE1(がん抑制因子)の低発現、NK/T細胞リンパ腫患者の予後の悪化、がん遺伝子MYC等の発現亢進と相関が高いことが発表されている。

2023年4月、米国NIAIDとEBウイルス関連リンパ増殖性疾患に対するBCVの効果に関しCRADA締結

なお、2023年4月には、シンバイオは、米国国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)との間で、EBウイルス関連リンパ増殖性疾患に対し、BCVの効果を評価する非臨床試験を行うための共同研究開発契約(CRADA)を締結している。

### (b)固形がん(GBM)領域

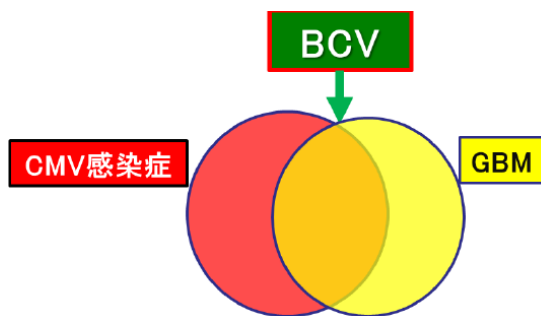
悪性脳腫瘍である膠芽腫(GBM)の患者の半数はCMV陽性

膠芽腫(GBM)は最も多い悪性脳腫瘍で、15~20か月の生存期間しかなく、5年生存率は5%以下という極めてUnmet Needsの高い疾患である。この患者のうち約50%がCMV(サイトメガロウイルス)陽性であることが知られている。現在、様々な治療薬が開発中であるが、CMVをターゲットとした治療薬候補品はない。

米国ブラウン大学の研究では、CMV感染がGBMががん細胞の成長を促進するメカニズムが証明されている

CMVと脳腫瘍のメカニズムは必ずしも完全に解明されているわけではないが、米国ブラウン大学の研究によると、CMV感染がNF-κBシグナルを亢進し、血管新生因子であるPDGF-Dの発現上昇を招き、GBMがん細胞の成長を促進するというメカニズムがマウスモデルで証明されている。そして、抗ウイルス剤であるシドフォビル(CDV)が、CMV感染マウスのCMVの再活性化を阻害し、生存

率を改善させることも判っている。(The Journal of Clinical Investigation 2019, Sean E Lawler et al.)



BCV は抗腫瘍効果と悪性化抑制効果を持つ可能性

GBM における BCV の作用機序は、BCV が細胞内で CDV-PP に変化し、腫瘍細胞の複製サイクルを阻害してアポトーシスを誘導する抗腫瘍効果と、BCV が CMV の再活性化を阻害し、腫瘍成長を抑制する悪性化抑制効果が考えられている。

現在、非臨床試験中で、2024 年から Ph1 開始予定

現在、シンバイオは米国カリフォルニア大学との共同研究で BCV の抗腫瘍ポテンシャルを評価中であり、またブラウン大学と共同研究中で、BCV の抗腫瘍効果と腫瘍悪性化抑制効果を評価しているところで、2023 年内には結果が得られる予定である。その後 2024 年から、Ph1 を開始する予定である。

⑤脳神経変性疾患領域への展開

脳神経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。

脳神経変性疾患には、ウイルス感染による炎症が原因として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として非臨床試験を実施している。

脳神経変性疾患の開発計画

多発性硬化症			アルツハイマー型認知症		
試験内容	実施者	計画	試験内容	実施者	計画
基礎実験	NIH/シンバイオ	2022年Q3 (実施中)	3D脳モデル	Tufts大学	2022年Q4 (実施中)
動物モデル	NIH/シンバイオ	2023年Q3~	動物モデル	シンバイオ	2023年Q4~
臨床試験 (ヒト)	NIH/シンバイオ	2024年Q2~	臨床試験 (ヒト)	パートナーと共同試験	2025年Q1~

現在、多発性硬化症 (MS) とアルツハイマー型認知症を対象として非臨床試験中

(出所) シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月

(a)多発性硬化症

2022年2月から多発性硬化症を新たなターゲットとして検討開始

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検討していることを公表した。2022年8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 ウイルスに対する BCV の抗ウイルス作用を評価するための共同研究試料提供契約を締結した。これにより、EB ウイルスを原因とする疾患を対象とした BCV の潜在的な効果を評価する非臨床試験にシンバイオが NINDS に BCV を提供することとなった。さらに、2023年3月、シンバイオは、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS) と、EB ウイルス感染を伴う

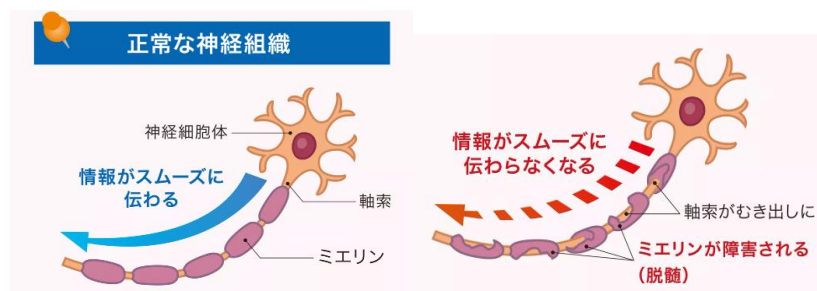
2023年には、米国 NINDS と CRADA 締結

2023 年後半から動物モデル、2024 年にはヒトでの臨床試験 Ph1 ヘステップアップ この時点でグローバルパートナーリングを期待

多発性硬化症の患者由来の細胞を用い、インビトロ及び動物モデルで BCV の効果を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。2023 年後半には、基礎実験から動物モデル (マーモセットを使用) ヘステップアップする予定で、2024 年の後半には臨床試験 (Ph1) 開始の計画である。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、視神経のあちらこちらに発生し、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。現在、多発性硬化症の薬剤の市場規模は、1.5 兆円ほどで、ステロイド剤も含めると 2 兆円と考えられている。シンバイオでは、ここに、新しい機序を持った併用薬剤としてBCVが加わることを期待している。

**MS治療薬 売上高上位企業(2020年)**

作用機序	製品名	販売会社	世界売上高
抗CD20抗体	Ocrevus (オクレバス)	Biogen社 / Roche社 / Genentech社	4,922億円
免疫調節	テクフィデラ	Biogen社	4,222億円
スフィンゴシン1リン酸受容体作動	ジレニア/イムセラ	田辺三菱製薬 / Novartis社	3,246億円
ジヒドロオロト酸脱水素酵素阻害	オーバジオ	Sanofi社	2,491億円
抗α4インテグリン抗体	タイサブリ	Biogen社 / バイオジェン・ジャパン	2,078億円

(出所)シンバイオ 決算説明会資料 2022年2月

**(b)アルツハイマー型認知症**

VS ウイルスが単純ヘルペスウイルス 1 型を活性化させるとアミロイドβが蓄積する

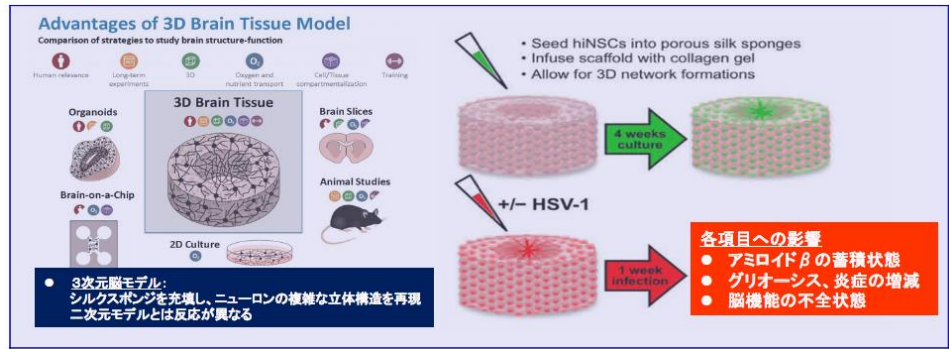
最近、単純ヘルペスウイルス 1 型(HSV-1)がアルツハイマー病の発症に関与しているというエビデンスが積みあがっている(日経・FT 感染症会議:2022年10月24日:日経新聞)。米国タフツ大学の研究では、VSV(水痘・帯状疱疹ウイルス)がHSV-1を活性化させると、タウ・タンパク質やアミロイドβが蓄積し、神経細胞の機能が低下する可能性があることが指摘されている。特に、APOE4 遺伝子を保有する人は影響を受けやすいと指摘されている。また、オックスフォード大学でも、HSV-1 が脳内に存在する場合、APOE4 との組み合わせでアルツハイマー病の発症の可能性が高まることを明らかにしている。

米国タフツ大学の持つ 3-D 脳モデルを用いて、BCV の効果を検証する非臨床試験中

シンバイオは 2022年12月19日、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開始した。長期的には、アルツハイマー病を対象とした抗ウイルス薬の開発も視野に入ってきた。現在、アルツハイマー病の治療薬として、レカネマブなどの抗アミロイドβ線維抗体が脚光を浴びているが、シンバイオでは、BCV がこれらの抗体が奏功するステージより幅広くさまざまなステージで奏効することを目指している。

**(注)3-D 脳モデルを用いた HSV 感染モデル**

コラーゲンを充填した多孔質シルクプロテインスポンジを基材として、ヒト神経幹細胞を培養し、ウイルス感染にも感受性がある神経細胞とグリア細胞の機能的ネットワークへと増殖・分化させる実験システム。この実験系では、電気生理学的機能、HSV 感染によるアミロイドβ線維形成、神経炎症などを、他の要因を排除した条件下で評価することができる。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月

その他にもさまざまなウイルス感染を原因とする疾患への効果を検証中

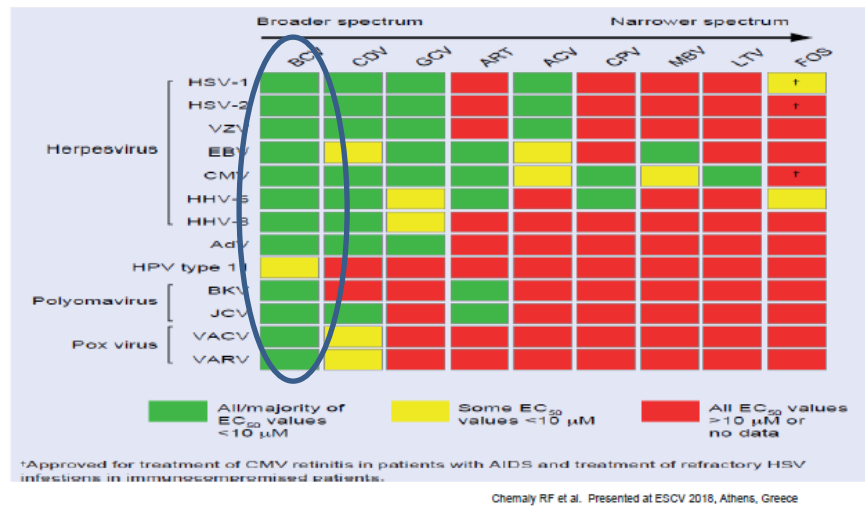
このほか、シンバイオは 2022 年 11 月米国ペンシルバニア州立大学との間で試料提供契約を締結し、ポリオーマウイルス感染モデルに対する BCV の効果を検証する非臨床試験を開始している。ポリオーマウイルスは二本鎖 DNA ウイルスの中でも重篤な疾患を引き起こすもので、既存の抗ウイルス薬ではほとんど効果が見られないといわれる。なお、ポリオーマウイルスには BK ウイルスと JC ウイルスが属する。

BCV の特徴は高活性のマルチウイルス感染症薬であること

(復習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。

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)キメリックス社資料

(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。

しかも安全性が高い

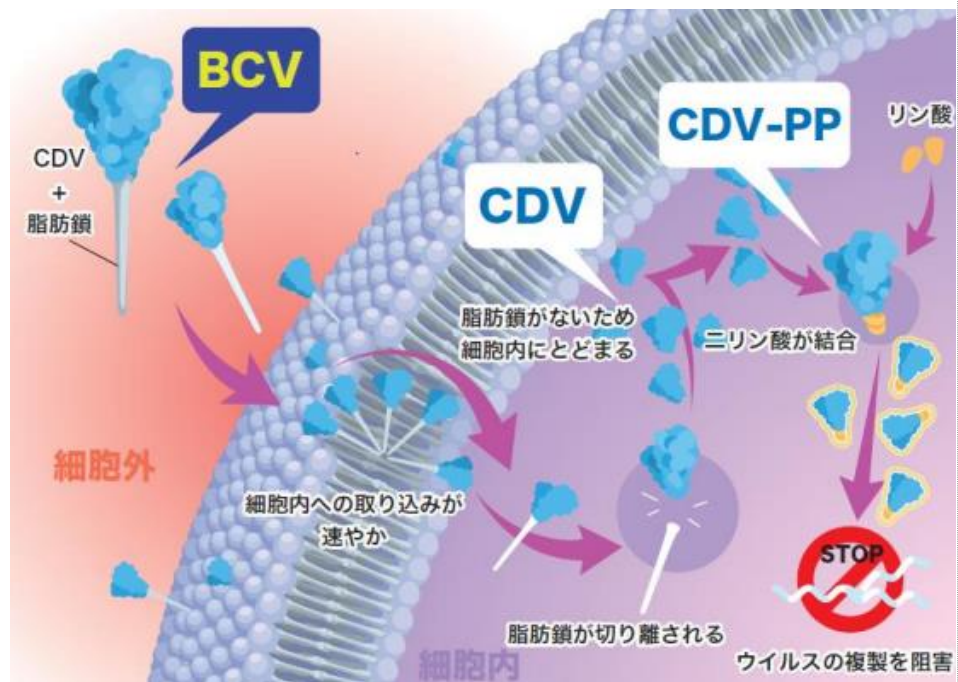
(参考) シドフォビル(cidofovir: CDV)

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。

**(復習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、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

リゴセルチブは骨髄異形成症候群を対象として開発していたが中断  
現在、他の作用機序に注目して開発を検討中

導出元のオンコノバ社では、RAS 阻害機能に着目

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

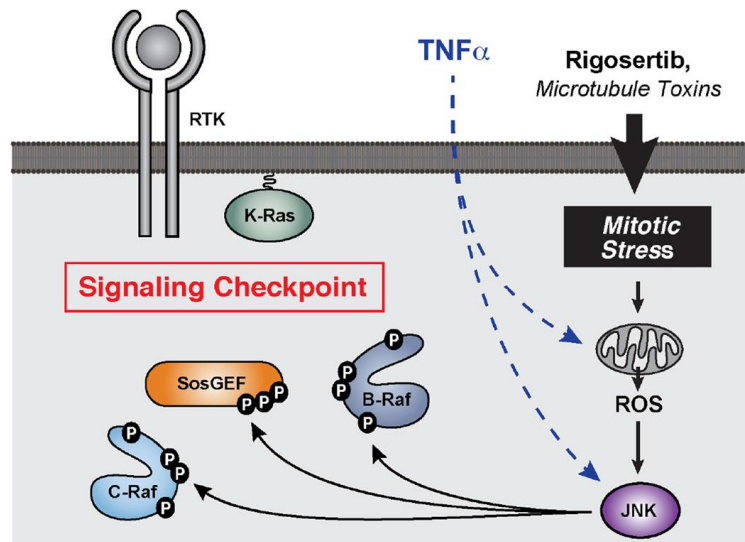
当初は MDS(骨髄異形成症候群)を対象疾患として開発していたが、国際共同 Ph3 試験(INSPIRE 試験)にて主要評価項目を達成できなかった(2020年8月)。

開発品	適応症	第 I 相	第 II 相	第 III 相	申請	承認
SyB L-1101 注射剤	再発・難治性 高リスクMDS <small>単剤</small>		国際共同第III相試験 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 <small>AZA併用</small>		国際共同第 I / II 相試験 完了			

(出所)シンバイオ ホームページ

しかし、現在では、RAS 阻害剤としての機能が注目され、リゴセルチブの導出元であるオンコノバ社を中心として、抗がん剤としての開発が推進されている。

### リゴセルチブの作用機序



(出所) Daniel A Ritt et al, 「Inhibition of Ras/Raf/MEK/ERK Pathway Signaling by a Stress-induced Phospho-regulatory Circuit」 Mol Cell 2016 Dec

リゴセルチブの微小管(microtubule)阻害作用が JNK を活性化し、Ras/Raf/MEK/ERK 経路に作用すると考えられている

2021年9月、オンコノバ社は、KRAS 変異のある非小細胞肺癌(NSCLC)を対象としたリゴセルチブ(経口剤)と抗 PD-1 抗体ニボルマブ(オプジーボ®)の併用試験(Ph1/2a)における Ph1 パートの中間結果を公表した。

対象患者は、KRAS 変異のある NSCLC 患者で、抗 PD-1 抗体による治療が少なくとも 1 回は経験した患者である。NSCLC 患者の場合、オプジーボ®のよう



な抗 PD-1 抗体の対象となるのは、PD-L1 発現比率が 50%以上の患者であるが、PD-L1 発現比率が 50%以上の患者のうち、抗 PD-1 抗体が奏功する比率は 45%程度に過ぎない。換言すると、遺伝子検査で抗 PD-1 抗体(オプジーボ)の治療対象となっても、1 次治療では 55%には効かない。ここにアンメット・メディカルニーズがあり、各社がしのぎを削っている分野でもある。

結果は、12 名の被験者のうち、2 名がまだ評価期間に至らず、3 名が副作用などで中断のため、評価可能患者数は 7 名であるが、うち 2 名が部分奏効 (PR)、1 名が病勢安定 (SD) で、病勢コントロール率は 43%であった。部分奏効は、KRAS 変異のなかでも、G12C 部分の変異だけでなく、G12V の部分の変異の患者でも観測された。また、予期せざる重篤な副作用は観測されなかった。

NSCLC の場合、KRAS 変異は約 20%の患者に観測され、うち最も頻度が高い(約 13%)のが G12C 部分の変異である。KRAS 阻害剤として、世界で初めて承認された LUMAKRAS(一般名 Sotorasib; AMGEN 社 2021 年 5 月迅速承認)は G12C 変異の阻害剤である。米国 Mirati 社も NSCLC を対象に KRAS(G12C)阻害剤 Adagrasib の開発を進めており、また、すい臓がん等を対象とした KRAS(G12D)阻害剤の開発にも着手している。ただし、AMGEN社の薬剤もMirati社の薬剤も KRAS の特定の変異部分に結合し、その変異にのみに作用する薬剤である。一方、リゴセルチブは RAS シグナル阻害や微小管不安定化作用など複数の作用機序が想定されており、上述のように KRAS の変異の違いにかかわらず作用することから広く適応できる可能性があると考えられる。

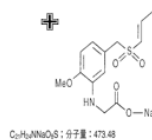
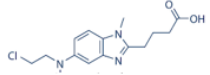
シンバイオではアカデミアと協力して新たな機序を研究中

シンバイオでは、リゴセルチブやトレアキシン®(ベンダムスチン)の新たな作用機序をアカデミア(東京大学、京都大学等)などとも協力して研究を重ねており、新たな有用性、新規適応症の探索が続いている。

リゴセルチブとトレアキシン®(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

- **STAT3阻害作用\***  
⇒ 増殖・薬剤耐性の抑制
- **LUBAC阻害作用\*\***  
⇒ NF-kBの活性抑制
- **Ras 阻害作用**
- **微小管不安定化**

\* PLOS ONE 2017, 12: e0177079  
\*\* Cell Chem Biol 2018, 25:1117

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
- 相補的関係にある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

(出所) シンバイオ 会社説明会資料

シンバイオは、日本における悪性リンパ腫の標準療法の一つとして、トリアキシン®を育ててきた

トリアキシン®の適応対象は低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、再発・難治性 DLBCL

3. トリアキシン®(SyB L-0501(凍結乾燥注射剤) /SyB L-1701(RTD 液剤) /SyB L-1702(RI 液剤) )

トリアキシン®(一般名ベンダムスチン)は、日本では、シンバイオが最初に悪性リンパ腫を対象に開発、また剤型変更の開発も行い、承認を得てきた薬剤である。現在では、トリアキシン®を用いた治療法は、悪性リンパ腫に対する標準療法の一つとして確立されている。

開発品	適応症	第 I 相	第 II 相	第 III 相	申請	承認
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 投与 ※	全適応症					2022年2月承認済

※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投与)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投与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 ホームページ

なお、悪性リンパ腫の中で、トリアキシン®の適応対象は次の4つである。

- 再発・難治性 indolent-B-NHL および MCL(2010年10月承認取得)
- 未治療 indolent-B-NHL および MCL(2016年12月承認取得)
- 慢性リンパ性白血病(CLL)(2016年8月承認取得)
- 再発・難治性 DLBCL(2021年3月承認取得)

(注) 未治療 DLBCL は適応対象にはなっていない(Off-Label)。

(参考) 悪性リンパ腫の種類

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、がん化して起きる血液の病気で、高齢化社会を反映して、その罹患数は年々増加している。リンパ腫は、主にホジキンリンパ腫(Hodgkin 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、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。

○低悪性度(indolent-B-NHL): 年単位で病状が進行(MALT や FL(グレード 3a まで)など)

FL: 濾胞性リンパ腫、MALT: MALT リンパ腫

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

○中悪性度:月単位で病状が進行(MCL や DLBCL など)

MCL:マントル細胞リンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

○高悪性度:週単位で行状が進行(バーキットリンパ腫など)

NHL のうち、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(DLBCL)であるが、予後の悪い疾患で、再発・難治性 DLBCL(r/rDLBCL) となる比率が高い。

**悪性リンパ腫の症例別割合(日本)**

		(%)
非 ホジ キン リン パ 腫	DLBCL	45.3
	濾胞性リンパ腫	13.5
	MALTリンパ腫	7.2
	慢性リンパ性白血病/SLL	3.2
	マントル細胞リンパ腫	2.0
	バーキット腫	1.3
	T/NK 細胞腫瘍	18.1
ホジキンリンパ腫	5.9	
その他	3.8	

トリアキシンの  
の適応症

- 低悪性度リンパ腫
- 中・高悪性度リンパ腫

(注) DLBCLのうちr/rDLBCLが適応症、未治療DLBCLは適応外(off-Label)

また、その他に属する脾辺縁帯B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫も適応症

(出所) Chihara D et al, 「differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States」 British Journal of Haematology 2014 より作成

シンバイオがトリアキシシ®  
を日本に導入したのは  
2005年12月

導入契約から5年で最初  
の適応症の承認を獲得

2018年には、標準療法の  
一つとして確立

**① 開発の歴史**

簡単に開発の歴史を振り返ると、トリアキシシ®は、1971年にドイツで開発された。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・ドイッチランド GmbH)から日本における独占の開発権及び販売権を取得し、臨床試験開発を行ってきた。そして、導入から僅か5年後の2010年10月に、再発・難治性 indolent-B-NHL および MCL を適応症として承認を得、12月に販売を開始する。さらに、2016年8月には、慢性リンパ性白血病(CLL)、同年12月には、未治療 indolent-B-NHL および MCL への適応拡大が承認された。さらに2018年7月には、トリアキシシ®が承認されている indolent-B-NHL と MCL、CLL 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収載され、**名実ともに標準療法**となった。標準療法の一つとして確立されたことにより、トリアキシシ®の市場浸透度が上昇し、従来の標準療法であった R-CHOP 療法を完全に凌駕、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

2021年には r/rDLBCL も対象として承認され、売上が拡大

シンバイオは、使い勝手の良い剤型開発の行ってきた

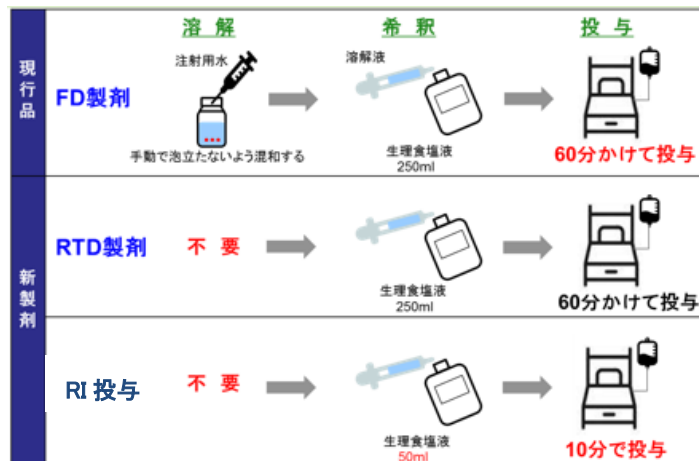
2020年9月 RTD 製剤承認 RTD 製剤への切り換えで原価率も大幅に低下

2022年2月、投与時間が短縮された RI 投与も承認

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)、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 P-BR 療法 (Polivy®+B-R 療法)の承認を取得し、売上再拡大の段階に入った。

また、シンバイオでは、より使い勝手のよい剤型の開発も行ってきた 2020年12月までは、販売されているトレアキシシ®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)であったが、2017年9月、シンバイオは、米国のイーグル社 (Eagle Pharmaceuticals Inc.) からトレアキシシ液剤 (RTD (Ready to Dilute) 製剤)の導入を発表した。従来の FD 製剤は室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 製剤については、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 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 製剤でも取得した。さらに、より短時間で投与可能な RI 投与: 10分投与 (商品名 BENDEKA: イーグル社からの導入) に関して、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月申請、2022年2月、すべての適応症に関して、承認に至っている。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。

FD 製剤、RTD 製剤、RI 投与 (10分投与) の比較



(出所)シンバイオ決算説明会資料

<p>2022年2月、後発品(RTD製剤)の製造販売が承認された</p> <p>ジェネリック4社の一角が、販売延期の判断をしたが、東和薬品は販売開始</p> <p>2022年6月にはジェネリックの適応症がr/rDLBCLまで拡大</p> <p>2022年11月には、東和薬品とファイザー社がRI投与ジェネリックの承認を取得P-BR療法での使用も認められた</p> <p>2022年12月、シンバイオは特許権侵害を理由として東和薬品とファイザー社に対し訴訟を提起</p>	<p><b>②後発品(ジェネリック)の出現とシンバイオの対応</b></p> <p><b>(a)ジェネリック参入の経緯</b></p> <p>2022年2月、トリアキシン®の後発品(ジェネリック)の参入が始まった。2022年2月15日、ファイザー社、Meiji Seika ファルマ社、コーアイセイ社、東和薬品社の4社がトリアキシン®点滴静注液(RTD製剤)のジェネリックの製造販売承認を取得した。日本では、ジェネリック普及促進の国策の下、剤型や投与方法の場合、製剤に先発品とは異なった成分を組み入れることにより、改良品としてジェネリックが承認され易いようであるが、特許侵害の問題が存在している。</p> <p>2022年2月25日にシンバイオは、「後発医薬品の製造販売承認に対する当社対応について」という文書を発表し、4社に対して、特許権の侵害の懸念を通告している。当該特許は、RTD製剤・RI投与のライセンス元である、米国のイーグル社(Eagle Pharmaceuticals Inc.)が保有している特許で日本でも認められたものである。トリアキシンのRI投与であるBENDEKA®の特許侵害は、すでに米国で先行して発生しており、イーグル社(ライセンス供与先のテバ(Teva)社)の勝訴等により、後発品各社が一定期間、同製品を発売することが出来ない結果となっている。また、シンバイオでは、2022年2月28日に、RTD製剤よりも、さらに利便性に高いRI投与の承認を獲得し、RI投与への切り替えを進めてきた。このような状況下、5月11日、Meiji Seika ファルマ社は、6月に予定されていた薬価基準収載の見送りを公表するなど、ジェネリック4社の一角が、販売延期の判断をしたことで後発品リスクはやや後退した。当初販売を開始したのは東和薬品1社であった。</p> <p>なお、4社のジェネリックの適応症は、2月の承認時点ではindolent-B-NHLおよびMCLであり、r/rDLBCLは含まれていなかったが、6月に東和薬品がr/rDLBCLへの適応追加の承認を獲得した。CLLについては、再審査期間中(2026年まで)は、排他的な保護があり、後発品の適応症には含まれない。この時点では、r/rDLBCLを対象としたP-BR療法での使用は認められていなかった。</p> <p>ところが、2022年11月9日、東和薬品とファイザー社がRI投与ジェネリック品の承認も取得し、ファイザー社は12月16日から販売を開始した。ファイザー社の適応症には、r/rDLBCLのP-BR療法も含まれる(2023年2月、東和薬品に対してもP-BR療法での使用が求められた)。これに対し、シンバイオでは、RI投与についても、特許侵害の可能性があると見て、2022年12月16日、東和薬品に対し、特許権侵害を理由としてジェネリック品の製造販売の差止及び損害賠償を求める訴訟を提起した。加えて、12月26日、ファイザー社に対しても、同様の訴訟を提起している。</p>
--	--

2022年時点では、ジェネリック参入の売上への影響は約2億円程度であった

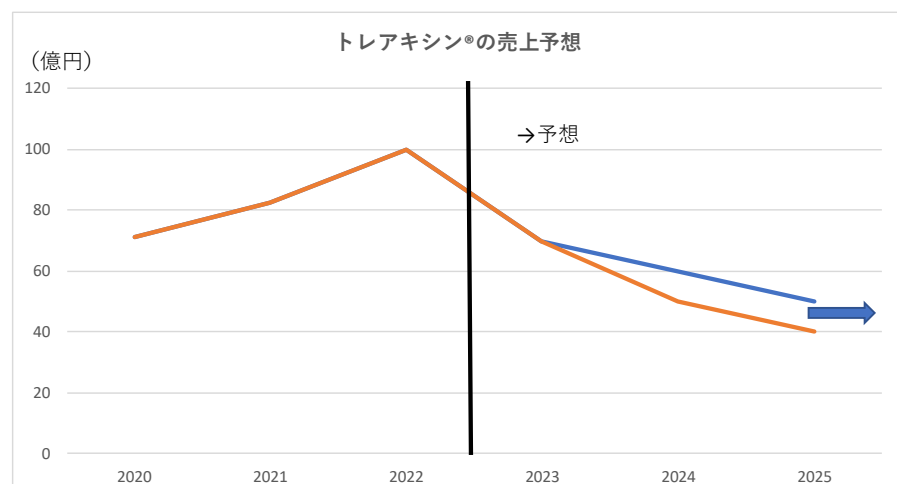
しかし、ブランド力のあるファイザー社の参入とr/rDLBCLで主流となってきたP-BR療法での使用が認められたことにより、2023年の売上は3割減の70億円を見込むこととなった

ジェネリックの浸透と薬価改定により、2024年の売上は50~60億円、2025年の売上げは、40~50億円と考えられる

### (b)売上への影響

ジェネリック参入による売上げへの影響は、2022年に限定すれば2億円程度の影響にとどまったようだ。2022年8月、シンバイオは、売上高の見通しを、期初予想の109億92百万円から、9.9億円ほど引き下げ100億3百万円としたが、ジェネリック参入の影響は約2億円と見積もっていた。シンバイオによれば、見積もりに当たっては、各施設のジェネリック採用率、直近の抗がん剤の採用状況、入院外来比率、施設の経営母体(ジェネリック採用圧力の高い公営病院かなど)、乾燥凍結剤(FD製剤)口座の有無、特約店調査の薬剤部感度、MR(トリアキシンマネージャーTM)による医療施設感度、さらにRIの使用状況、RTDの切り替えタイミングを指数化するなど精緻に予測したとのことである。この時点で、第3四半期の売上予想を24億76百万円、第4四半期の売上予想は26億54百万円であったが、実際の第3四半期の売上は24億81百万円と、ほぼ予想通りで、見積もりの正確さが証明された。10月半ばで、ジェネリックの納品を確認した施設数は20施設ほどで、ジェネリック採用に対して慎重な姿勢がうかがえた。

ところが、2022年12月になって、強いブランド力を持つファイザー社も参入し、しかもRI投与やr/rDLBCLの治療において主流となってきたP-BR療法でのジェネリックの適応も承認された。このことにより、トリアキシンの売上に、より慎重な見方が必要となった。シンバイオでは、2023年のトリアキシン®の売上げを、前年比3割減の70億円ほどと見込んでいる。さらに、2024年の売上げは、薬価改定もあり50~60億円、2025年の売上げは、40~50億円という方向で考えているようだ。

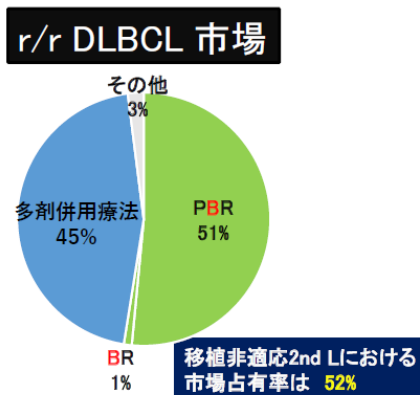


(出所)ヒアリングをもとにフェアリサーチ作成

もちろん、血液腫瘍内科の現場では、トリアキシン®とは若干成分が異なるジェネリック品に対し比較的慎重な態度が根強いと考えられること、また、シンバイオでは、r/rDLBCL r/rDLBCLを対象とした分野でのB-R療法およびP-BR療法のシェアはまだ半

を対象とした分野でのシェア拡大に注力で売上げの安定化を図る計画

分程度なので、まだシェア拡大による処方増が期待できる。より具体的に言うと、r/rDLBCLの分野で、B-R療法およびP-BR療法は、3次治療や4次治療などのLate Lineから浸透し始めたが、2次治療などより早い段階での使用が増えてきており、営業の現場でも、r/rDLBCLを対象とした分野でのシェア拡大に注力しているとのことである。これらの努力により、2026年以降は、トレアキシンの売上が40億円台で安定することを期待したい。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月

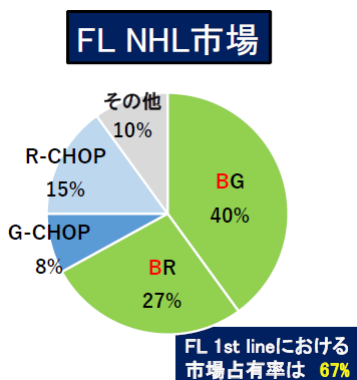
(参考)

トレアキシンの対象症例数(年間)

- ① r/r indolent-B-NHL 約 9,000 症例
- ② CLL 約 600 症例
- ③ 1st-Line indolent-B-NHL 約 6,000 症例
- ④ r/r DLBCL 約 10,000 症例

(出所)シンバイオへのヒアリングを基にフェアリサーチ作成

このうち③の4分の3程度を占める濾胞性リンパ腫(FL)では、既に約7割のシェアを占めている。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023年2月

＜次期主力品の潜在市場規模＞

対象患者数は播種性 AdV 感染症で 2000 人、BKV 感染症で 8000 人、抵抗性・難治性 CMV 感染症で 1 万人

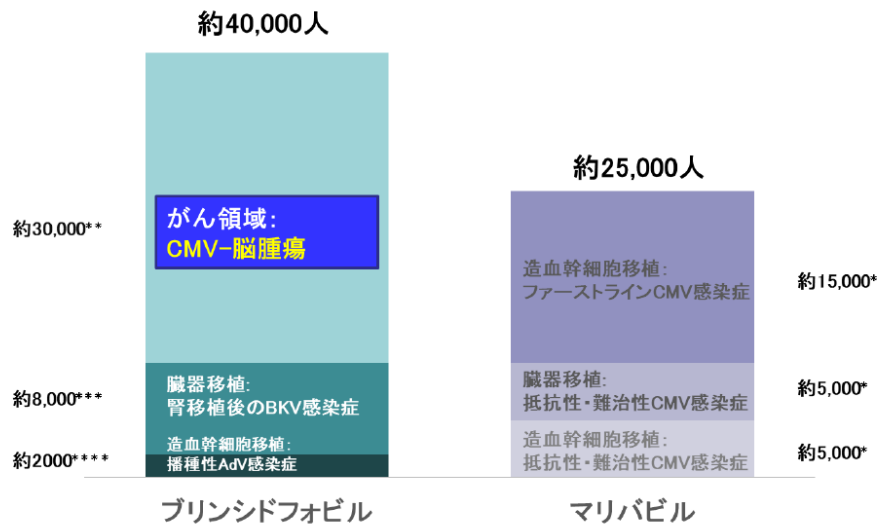
ブリシンドフォビル(BCV)の市場規模

ここでは、シンバイオが自社開発の方針を示している(a)造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症、(b)腎移植後の BK ウイルス感染症、(c)造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症を対象として市場規模を考える。NK/T 細胞リンパ腫などの血液がんも自社開発の方針であるが、まだ開発計画が明確ではないことから市場規模の算出は行わない。固形がんの一種である膠芽腫(GBM)は、参考値として算出する。

他方、神経変性疾患(多発性硬化症やアルツハイマー型認知症)、は、現在のシンバイオの専門領域からはずれ、外部の有力な製薬企業との連携が欠かせない分野であるため、現段階では算出の対象としない。

BCV が対象とする分野の患者数は、①造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症で約 2 千人、②腎移植後の BK ウイルス感染症で約 8 千人、③造血幹細胞移植後抵抗性・難治性 CMV 感染症及び臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症でそれぞれ約 5 千人と推計されている。

ブリシンドフォビルとマリバビルの対象患者数比較



\* 武田薬品工業 2016年11月21日 R&D Day  
 \*\* GlobalData: Forecast of Incident cases of GBM in US, SRJ, China and Japan (2027)より推定  
 \*\*\* International report on Organ Donation and transplantation Activities worldwide summary 2019, April 2021及びTransplantation 2012  
 \*\*\*\* Euro Marrow Transplantation 2016, Euro Marrow Transplantation 2019

(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2022年2月

ただし、抵抗性・難治性 CMV 感染症の対象患者はマリバビル耐性の患者のみに限定し 5 千人

なお、造血幹細胞移植後の CMV 感染症のうち、ファーストラインの部分(約 1 万 5 千人)は、BCV の対象とはしない。BCV は、抵抗性・難治性 CMV 感染症を対象とする。③造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症での患者(合計約 1 万人)では約半数がマリバビル耐性を示すため、BCV に対象患者数は、これらの半分と仮定すると、合計約 5 千人と考えられる。



<p>1件当たりの薬剤費を300万円と仮定すると3つのウイルス感染症合計で450億円</p> <p>参考までにGBMでは900億円との試算できる</p> <p>ウイルス感染症に起因するがん領域や脳神経変性疾患の領域は非常に大きな市場が見込まれる</p>	<p>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、</p> <p>①造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症 2,000人×300万円=60億円</p> <p>②腎移植後のBKウイルス感染症 8,000人×300万円=240億円</p> <p>③造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性CMV感染症 5,000人×300万円=150億円</p> <p>以上のように、①～③合計で450億円と試算されるが、その他の領域への適応拡大の余地は大きいことを留意しておきたい。</p> <p>(参考) 膠芽腫(GBM) 30,000人×300万円=900億円 多発性硬化症(MS) 現在の市場規模は2兆円</p>
<p>&lt;Pipeline Value&gt;</p> <p>さまざまな前提条件を設定した上での試算を行う 割引率は、10%とした</p> <p>トレアキシンの売り上げはジェネリック参入を考慮</p> <p>販売コストは年間10億円とする</p> <p>BCVのパイプライン価値試算にはあまりにも不確定要素が多い</p>	<p>(参考)パイプラインの価値試算</p> <p>ここでは、トレアキシン®および布林シンドフォビルのパイプライン価値(DCF法)を試算する。割引率は、トレアキシン®のジェネリック出現で当面収益力が低下することから、10%と設定した(前回は8%)。</p> <p>(a) トレアキシン®に関する前提 市場規模は、前項で記述した通りとし、ジェネリック出現の影響をうけて、2023年70億円、2024年50～60億円、2025年40～50億円と減少し、その後は微減傾向で推移するものとする。ただし、2031年以降は急速(年率10%)に縮小していくものとした。</p> <p>販売チャネルは2021年から自社販売とし、2023年以降は、ほとんど液剤(RI製剤)に切り替わっていると仮定する。また、液剤の場合の原価率は、イーグル社へのロイヤリティ支払いを加えても、20%程度になると仮定した。またイーグル社へのマイルストーン支払いは、既に終了している。販売のためのコストは、営業体制のスリム化で年間10億円程度になっていると想定する。</p> <p>(b) ブリンシンドフォビル(BCV)に関する前提 布林シンドフォビル(BCV)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、①造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症、②腎移植後のBKウイルス感染症、③造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性CMV感染症とする。</p>

対象疾患は造血幹細胞移植後の AdV 感染症と腎移植後の BKV 感染症、造血幹細胞移植後または臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症に限定

2028 年には造血幹細胞移植後の AdV 感染症を対象とした BCV が上市、その後、続々上市が続くと想定

キメリックスへのマイルストーン支払いはあと 175 百万ドル残っている

キメリックスへのロイヤリティ率は 12%と仮定する

欧米でも、自販体制の確立を目指す

欧州・米国での販売費用は年間各 10 億円

**(対象市場の市場規模)**

前述のように、それぞれ①60 億円、②240 億円、③150 億円と仮定する。

**(開発スケジュール及び開発コスト)**

シンバイオから、開発コストに関する具体的な数値や承認上市のタイミングについて公表されていないため、試算のためにフェアリサーチが独自に、下表のような大胆な仮定を設定した。実際には、大きく変動する可能性がある点に留意いただきたい。

**BCV 関連の開発スケジュールと費用の想定**

(億円)

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	Ph3の規模のImage
AdV SOT-AdV	Ph2	Ph3開始 5	Ph3 5	Ph3 10	Ph3 10	申請承認 上市							Ph3:100症例 + Histrical
BKV ZOT-BKV	Ph2	Ph2 11	Ph2終了 7	Ph3 4	Ph3 10	Ph3 15	Ph3 15	申請・承認 上市					Ph3:200症例 + Histrical
CMV SOT-r/CMV	Ph1b	Ph1b 5	Ph1b-Ph2 5	Ph2 5	Ph2 5	Ph2-Ph3 10	Ph3 10	Ph3 10	申請・承認 上市				Ph3:150症例 + Histrical
ZOT-r/CMV			Ph1b 1	Ph1b 5	Ph1b-Ph2 5	Ph2 5	Ph2 5	Ph2-Ph3 10	Ph3 10	Ph3 10	Ph3 10	申請・承認 上市	ずつ
小計	1	5	6	10	10	15	15	20	10	10			
BCV合計	17	17	20	30	25	30	15	20	10	10	0		

(出所)フェアリサーチ

**(マイルストーン)**

キメリックス社から BCV の導入契約にあたり、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)とロイヤリティをキメリックス社に支払うこととなっている。マイルストーンを支払タイミングや金額の詳細は公表されていないが、試算のため、各適応症の上市時期や一定の売上に達した時点等での支払いがあるものと仮定する。

**(ロイヤリティと製造原価率)**

売上に対す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、試算にあつたては 12%と仮定する。また製造原価率も公表されていないが、試算のため 20%と保守的に設定する。

**(販売費用)**

また、シンバイオでは、上市まで自社開発した後、販売権を導出するのではなく、欧米でもスペシャリティ・ファーマとしての地位を確立すべく、販売体制を構築する構想である。これは、カバーすべき移植センターの施設数が日本では 35 施設程度であるのに対し、米国約 75 施設、欧州約 90 施設であるため、自販体制の確立が可能であると考えられるためである。欧米での販売体制を構築維持す

日本では5億円の追加

るため、欧州、米国ともにそれぞれ年間10億円程度の販売費用を見込む。日本での販売費用は、現在のトレアキシン®の販売費用10億円に5億円ほど上乘せされると仮定する。最後に、成功確率は、既にヒトでBCVの有効性が確認されていることから60%~80%とする。

このほか、全社費用として、新しい候補を探索し検討するための基礎的な研究開発コストや一般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や全社管理コスト、合計25億円と設定する。

### (c) 試算結果

トレアキシン®の価値は  
187億円(税前)

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。トレアキシン®の価値(税前)は、ジェネリック参入の影響と割引率変更で前回試算(557億円)に比べ大きく減価し、187億円と試算される。BCVの価値は、自社開発・自社販売に前提を変更したため、成功確率60%で419億円という試算値になった。トレアキシン®とBCVの価値を合算すれば606億円であるが、全社コストを差し引くと356億円のパイプライン価値(税前)と試算される。成功確率を80%と仮定するとプリンシドフォビルの価値は604億円と試算され、トレアキシン®+BCV-全社コスト=541億円という数値となる。今回は試算対象としていないが、BCVの適応拡大(膠芽腫:GBMや多発性硬化症など)や、リゴセルチブなどの応用も考えるとパイプライン価値はさらに拡大する。税率等を考慮しても、2023年7月3日における200億円以下の時価総額は、低すぎる評価ではなかろうか。

BCVの価値は成功確率も  
考えて419~604億円

### パイプライン価値の試算(税前)

(億円)

全社コストを差し引いても  
356~541億円の価値

	成功確率100%	成功確率80%	成功確率60%
トレアキシン®	187	---	---
BCV	788	604	419
小計	975	791	606
全社コスト	-250	-250	-250
合計	725	541	356

discount rateは10%と設定

BCVの対象は、SOT-AdV、ZOT-BKV、SOT-r/rCMV及びZOT-r/rCMV

(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

悪性脳腫瘍や脳神経分野  
への展開も考えると価値は  
さらに上昇

<中期見通し>

2021年遂に黒字化を達成したが、ジェネリック参入とBCV開発の拡大で2022年は減益

2023年の会社予想は3.3億円の営業赤字  
ただし、保守的な前提をおいているため収支トントンとなる可能性あり

2024年以降も、トリアキシン®の売上が減少  
BCVの開発も本格化

中期的な収益の軌道

シンバイオは2021年遂に黒字化を達成した。ところが2022年、主力品であるトリアキシン®にジェネリックが出現したことにより、それまで描いていた、「次の主力品となるBCVの開発を遂行する中でも、トリアキシン®の売上拡大で利益を確保できる」というシナリオが揺らいできた。BCVの最初の適応症(造血幹細胞移植後の播種性AdV感染症)に対する売上が見込まれるのが2028年頃となり、それまでトリアキシン®以外の売上が見込めない。そこで、足元の2023年のみならず、2024年、2025年も3年間に限定して収益軌道を考えてみたい。

まず、2023年の会社予想では、売上が70億円に減少して、営業利益は、3億31百万円の赤字に転じる見込みである。要因は、売上の急減、販管費の増加、原価率の悪化である。研究開発費はBCV関連を中心に8億25百万円ほど増加し、研究開発費以外の販管費を節減するものの、販管費全体では2億2千万円の増加となる。ただし、トリアキシン®の将来が懸念される中、次期主力品BCVの開発強化は欠かせない。2023年の原価率は、会社想定では21.1%である。2022年の原価率は表面上24.1%であるが、ここにはイーグル社への販売マイルストーン5億5千万円の支払いが含まれており、これを除くと、原価率は18.6%である。また2023年第1四半期の原価率は19.5%であった。会社では薬価下落で原価率も上昇すると見込んでいるが、やや保守的な設定とみられる。また、販管費の節減余地もあるものと見込まれ、最終的には、営業利益はゼロ近傍で着地できる可能性がある。

2023年の会社計画

	(百万円)			(百万円)	
	2021年	2022年	2023年 (会社予想)	2022年 1-3月期	2023年 1-3月期
売上高	8,256	10,008	7,000	2,315	1,544
売上原価	2,456	2,408	1,474	417	301
原価率 除くマイルストーン支払い	29.7%	24.1%	21.1%	18.0%	19.5%
		18.6% 液剤化で大幅低下	薬価低下による悪化		
販管費	4,784	5,636	5,857	1,388	1,192
うち研究開発費 (BCV関連)	1,736 NA	2,554 1,111	3,380 1,739	495	549
営業利益	1,016	1,963	-331	509	51
当期利益	2,032	1,179	-370	163	4

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

2024年は、ジェネリックの浸透と薬価改定により、さらに売上げが減少し、50~60億円と見込まれる。一方、研究開発費の方は、BCVの開発がAdV感染症の臨床試験がPh3にステップアップするなど強化・進展するものの、腎移植後

ただし、2024年から2025年にかけて、脳神経変性疾患領域でのグローバル・パートナーリングによる収入を期待

グローバル・パートナーリングによる開発協力金が20億円ずつ5年間と仮定すると、2024年、および2025年は大きな赤字に転落しない可能性あり

ただし、想定以上にBCVの開発対象が拡大、あるいは加速した場合には赤字幅は拡大する

開発意欲旺盛なシンバイオにとって、資金は充分であるとは断言できない

のBKV感染症に関する臨床施設の開設費用等が一巡し、2023年の水準から著変することなく推移できると考えられる。折しも、シンバイオでは、2024年末、遅くとも2025年までには、それまでの非臨床試験の結果をもとに、脳神経変性疾患領域で、グローバルなメガファーマと共同研究開発契約の締結を目指している。シンバイオでは、このグローバル・パートナーリングにより、100億円の開発協力金を期待している。

BCVの最初の適応症(造血幹細胞移植後の播種性AdV感染症)に対する売上が見込まれるのが2028年となり、それまでトレアキシン®以外の売上が見込めないなか、この開発協力金収入は、自社開発のBCV(脳神経変性疾患以外)を完遂するために必要不可欠である。

この開発協力金が、どのようなスケジュールで何億円ずつ支払われるか予断はできないが、20億円ずつ5年間(2024~2028年)と仮定すると、2024年、および2025年は大きな赤字に転落しない可能性がある。

中期的な収益のイメージ	(億円)		
	2023	2024	2025
売上			
トレアキシン	70.0	50~60	40~50
パートナーリングによる開発協力金		20	20
総利益	0.0	59~67	51~59
研究開発費	33.8	32	35
BCV(SOT,ZOT後の感染症)	17.4	17	20
上記以外	16.4	15	15
販売費	24.6	24	24
Chimerixへのマイルストーン支払い	0.0	0	0
営業利益	-3.3	4~12	-6~4

ゼロ近傍

(出所)フェアリサーチ試算

なお、想定以上にBCVの開発対象が拡大、あるいは加速した場合には赤字幅は拡大する。グローバル・パートナーリングによる開発協力金の規模や時期によっても変動する点には留意いただきたい。また2026年以降は、BCVの開発の拡大状況やトレアキシン®の売上が安定してくるか否か等、不透明要素が多いため、中期的な収益を予想するのは困難である。

足元(2023年3月末)の現預金は59億39百万円ほどあり、グローバル・パートナーリングによる開発協力金を100億円ほど期待できる。ただし、開発意欲旺盛なシンバイオにとって、これらの資金で充分と言える水準か否か予断は禁物である。

<p>2023 年は大転換の年</p> <p>ジェネリックの浸透本格化</p> <p>IV BCV のヒト POC 確立</p> <p>NIH 傘下の研究所と2つの CRADA を締結した意義は大きい</p> <p>米国の国家予算、そして NINDS と NIAID が保有する施設、知財、人材を用いて研究が推進される</p> <p>当面は、自社で、移植後の感染症を対象にしたグローバル開発を完遂し、市場も開拓</p> <p>2030 年以降はウイルス感染を要因とするがん領域や、ウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域で本格的に参入</p>	<p><b>結論</b></p> <p>2023 年は、シンバイオにとって大きな転換期の年となっている。長年にわたってドル箱に育ててきたトレアキシン®市場が、ジェネリックによる浸食が 2023 年から本格化し始めてきた。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)について、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感染症)にて、ヒト POC が確立された。それに続く適応症(腎移植後の BK ウイルス感染症、造血幹細胞移植後あるいは臓器移植後の抵抗性・難治性 CMV 感染症)でも自社開発推進にむけた橋頭堡が出来つつある。</p> <p>また、2023 年になって、シンバイオは、米国国立衛生研究所(NIH)に属する 2 つの研究機関、米国国立神経疾患・脳卒中研究所(NINDS)及び米国国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)と共同研究開発契約(CRADA)を締結した。世界最大の生命科学・医学研究所である NIH 傘下の研究所と CRADA を締結したということは、米国の国家予算、そして NINDS と NIAID が保有する施設、知財、人材を用いて研究が推進されるということの意味する。だからこそ、CRADA は、パラダイム・シフトとなるような案件にしか締結されない。また、研究成果を使用できるライセンスはシンバイオが独占できる。</p> <p>シンバイオは、当面、自社で、造血幹細胞移植後、あるいは臓器移植後の感染症を対象とした BCV の開発とグローバル市場を開拓に集中していく方針である。そして、2030 年以降、ウイルス感染を要因とするがん領域や、ウイルス感染暴露による脳神経変性疾患領域での開発にも本格的に参入する計画である。これらすべてを同時進行させることは容易ではないが、成功すれば、非常に大きな市場が待っていることは間違いない。旺盛な開発意欲を支える投資家の支援が欠かせない。</p> <p style="text-align: center;"><b>シンバイオ 事業展開のイメージ</b></p> <p style="text-align: center;">(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2023 年 2 月</p>
--	---

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。