

シンバイオ製薬株式会社

(4582 GROWTH)

発行日 2022 年 6 月 8 日

事業展開の加速の予感

血液専門のスペシャリティ・ファーマの地位を確立

シンバイオ製薬は、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・ファーマとしての土台が整い、第2の創業期に入った。主力のトリアキシン®の販売は、自社販売体制への切り替えに伴う在庫調整やコロナウイルス感染症の影響で売上げの伸びはやや勢いを欠くが、適応拡大や剤型変更は順調に進捗し、自社販売体制も順調に立ち上がっている。シンバイオの営業利益は、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黒字になった以外は、每期損失となっていたが、2021年には遂に黒字化を達成した。2022年も、トリアキシン®の売上成長と高い収益性から、BCVの研究開発費を拡大させても、74.2%もの営業増益を達成できる見込みである。

新しい領域(腫瘍・脳神経)への挑戦

2022年、シンバイオは、血液専門のグローバル・スペシャリティ・ファーマから、腫瘍領域や脳神経疾患領域にも橋頭堡を伸ばし始めている。現在、BCVに関して、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Ph2が進行中で、腎移植後のBKウイルス感染症を対象としたPh2もまもなく開始予定である。さらに、BCVが悪性脳腫瘍に応用できる可能性が浮上し、現在開発計画を策定中である。また、多発性硬化症など脳神経領域でも応用できる可能性も考えられ、事業化を検討中である。トリアキシン®による利益成長は当面継続する見込みであるが、シンバイオでは、血液領域での導入品を拡充し、血液専門のスペシャリティ・ファーマの地位をさらに確固とするのみならず、新しい領域(感染症、腫瘍や脳神経)へ、その翼を広げることで、利益成長が踊り場になっても新領域での事業価値が評価される構造に進化していくことを企図している。

ジェネリック問題の考え方

2022年2月15日、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。これに対し、シンバイオは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製剤のライセンス元である、米国のイーグル社が保有している特許と考えられる。トリアキシン®(RTD製剤)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。なお、4社のジェネリックの適応症は、2月の承認時点では低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫であったが、再発・難治性びまん性/大細胞型B細胞リンパ腫(r/rDLBCL)への適応追加の動きもある。ただし、うち1社は、5月になって販売延期の判断をした。また慢性リンパ性白血病(CLL)について、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。さらに、シンバイオは、RTD製剤による、利便性の高いRI投与(10分投与)の承認を獲得しており、RI投与(10分投与)への切り替えを進めている。ジェネリックの影響がどの程度発生するか、不透明であるが、大きな影響が出現する可能性は低いものと考えられる。

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		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	17,169百万円	
上場日	2011年10月	
URL	www.symbiopharma.com	
業種	医薬品	
従業員数	141人(単独)	
主要指標 2022/6/7 現在		
株価	689	
52週高値終値	2,423	
52週安値終値	622	
発行済株式数	39,553千株	
売買単位	100株	
時価総額	27,253百万円	
会社予想配当	0.0円	
予想当期利益ベースEPS	38.6円	
予想PER	17.87倍	
実績BPS	164.6円	
実績PBR	4.19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
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 通期実績	8,256	176.4	1,016	NA	1,001	NA	2,032	NA	53.0	2,423	387
2022/12 通期会社予想	10,992	33.1	1,770	74.2	1,750	74.8	1,480	-27.2	38.6		

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、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 プリッジウォーター研究所最高責任者
	堀田 知光	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	京都大学名誉教授 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	慶応義塾大学名誉教授 埼玉医科大学副学長		平家 俊男	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病科、ゲノム医療科アシスタント・プロフェッサー			

シニアアドバイザー

	マティアス・J・ルンメル	Justus-Liebig-University (ユストゥス・リービヒ大学) 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年版にトレアキシン®が悪性リンパ腫の標準治療法として新規記載
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®、ポリビイー（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
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	トレアキシン®RI液剤に関する承認取得

（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＞

シンバイオの主力品は、悪性リンパ腫の治療薬であるトレアキシ[®](一般名: Bendamustine ベンダムスチン)である。トレアキシ[®]の適応拡大と剤型変更のための開発は一巡し、自社販売への切り替えも完了している。今後は、トレアキシ[®]の高い収益力と市場拡大が、次期主力品候補の抗ウイルス剤ブリンシドフォビルの開発、さらには、トレアキシ[®]やリゴセルチブの新作用機序の解析とその応用研究(抗腫瘍分野)を支え、さらなる事業価値創造に向けた新しい段階に入ったところである。

1.トレアキシ[®](SyB L-0501(凍結乾燥注射剤) /SyB L-1701(RTD 液剤) /SyB L-1702(RI 液剤))

開発品目	適応症	第I相試験	第II相試験	第III相試験	申請	承認
SyB L-0501 トレアキシ [®] 「FD製剤」	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 トレアキシ [®] 「RTD製剤」	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 トレアキシ [®] 「RI投与」	全適応症			2022年2月 承認済		

(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	ト レ ア キ シ ン の 適 応 症
	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	
	マンテル細胞リンパ腫	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		

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

(1)適応症と開発の歴史

悪性リンパ腫の中で、トリアキシシン®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)。

簡単に開発の歴史を振り返ると、トリアキシシン®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

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。

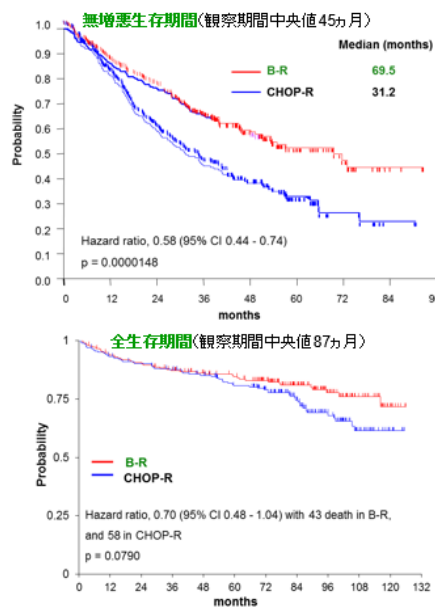
2010年に最初の承認がされた後、2016年に2つの適応症が追加承認され、市場浸透度も拡大している。

2018年7月、標準療法として採用される

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、トリアキシン®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、トリアキシン®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)まで拡大した。

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 療法の有用性が示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 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がん剤のシクロfosファミド、塩酸ドキソルビシン、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

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ところである。

DLBCL、特に r/rDLBCL の治療は、多剤化学療法(例 CHOP 療法)が開発さ

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中

BR 療法はより副作用が少なく、奏効率も高い

上市後わずかの期間で30%の市場浸透率

競合環境を再点検

れるまでは、有効な治療法のない疾患であった。1970年代に CHOP 療法が開発され、不治の病ではなくなったものの、その効果は十分なものではなかった。1997年に、リツキサン®(一般名:リツキシマブ)を用いた R-CHOP 療法が承認されると OS(生存期間)は CHOP 療法に比べ顕著に改善した。しかし、依然として、3分の1の患者は、治癒しないか再発し、アンメット・メディカルニーズが高い疾患であった。また、悪性リンパ腫の患者は高齢者が多く、R-CHOP 療法に用いられる多剤化学療法に対し、副作用の懸念が高い。一方、B-R 療法は、より副作用が少なく、奏効率も高いため、r/rDLBCL を対象とした分野でも急速に市場に浸透し始めている。2021年後半に上市されたばかりであるが、既に現在では、市場浸透率30%程度まで到達しており、60%を目標して拡大中である。

(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。

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

(2) 競合環境

トリアキシン®は、前述のように血液がんの分野でバックボーンとしての地位を確立してきたが、トリアキシン®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。また、2022年2月、トリアキシン®のジェネリック承認という事態も浮上した。そこで、トリアキシン®の競合環境を再点検する。

① Indolent-B-NHL(低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫)

Indolent-B-NHL では、造血器主要診療ガイドラインにて、トリアキシン®と抗 CD20 抗体(リツキシマブ(商品名リツキサン)またはオビヌツマブ(商品名ガザイ

Indolent-B-NHL では、最近レブラミドとリツキサンの併用療法(R-R 療法)が承認されたが、B-R 療法が標準療法であることは不変

r/rDLBCL の分野では、B-R 療法だけでなく、P-BR 療法も出現。P-BR 療法の方がトレアキシンの投与量が少ない

バ)の併用療法(B-R 療法および B-G 療法)が標準的治療の選択肢として推奨されており、名実ともに標準療法として位置づけられている。2020年1月、再発・難治性 indolent-B-NHL に関し、レナリドミド(商品名レブラミド)とリツキサンの併用療法(R-R 療法)が承認された。ただし、レブラミド®は、サリドマイド誘導体であり、催奇性の可能性があることから、適正管理手順が定められている。個々の患者の状態と薬剤特性から治療が選択されるものと考えられ、B-R 療法が標準療法の一つであることは変わらないと考えられる。

(参考)RR 療法の承認のもととなった AUGMENT 試験では、RR 療法の無増悪生存期間 PFS 中央値は 39.4 カ月とリツキサンのみの対象群の 14.1 カ月を大きく上回った。単純に比較できるものではないが、前述の CHOP-R 療法と B-R 療法の比較試験では、B-R 療法の PFS は中央値 69.5 カ月であった。

② r/rDLBCL(再発・難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)

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®)+リツキサムシブ(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(P-BR)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。

(参考) P-BR 療法 対 B-R 療法 (r/rDLBCL)

P-BR 療法の CR 率(完全奏効率)は 40.0%というデータがある(GO29365 試験; Phase1b/2、出所; Sehn LH et al, J Clin Oncol 2019)。また、日本国内での Phase2 試験(P-DRIVE 試験)の結果は、CR 率 34.3%であった。GO29365 試験のなかで対象群とされた、B-R 療法の CR 率は 17.5%というデータである。一方、シンバイオ製薬が公表している r/rDLBCL対象の B-R 療法 Phase3 試験の結果は CR 率 47.4%、ORR 率(全奏効率)76.3%、全生存期間中央値(mOS) 29.2 カ月である。(参考:遺伝子解析ができた患者のうち non-GCB タイプの割合は 70%; GO29365 試験における B-R 療法群では non-GCB タイプの患者の割合は 57.5%)

	GO29365試験		シンバイオ
	Pola-BR (但し 90mg/m ²)	BR	BR (120mg/m ²)
ORR	70.0%	32.5%	76.3%
CR	57.5%	20.0%	47.4%
mOS	12.4カ月	4.7カ月	29.2カ月

() はトレアキシン®の投与量

(出所) Sehn LH et al, J Clin Oncol 2019 及びシンバイオ製薬 IR 資料より作成

優劣はつけられず、双方とも主流となっていく見込み

患者背景等が異なるため単純な比較はできない。ただし、GO29365 試験での B-R 療法でのトリアキシン®の投与量は 90mg/m²であるのに対し、シンバイオ製薬が公表した B-R 療法 Phase3 でのトリアキシン®の投与量は 120mg/m²で、トリアキシン®の投与量が、同じ B-R 療法の奏効率に影響した可能性が存在する。現時点では、P-BR 療法と B-R 療法に優劣をつけることはできないと考えられる。

いずれにせよ r/rDLBCL を適応症とした分野で P-BR 及び B-R が主流となっていくと考えられる。

なお、中外製薬が 2021 年 12 月に、1st-Line の DLBCL(トリアキシン®の適応外)を対象に、P-RCHP 療法の申請を行った。ただし、臨床試験の結果では、従来の R-CHOP 療法と OS の差は小さく、医師の評価は固まっていない。現時点では、P-RCHP で再発率が低下するか否か不明である。仮に再発率が低下すると、r/rDLBCL 市場が縮小する可能性があるが、治療抵抗性である難治性患者の割合が上昇する。加えて、1st-Line で P-RCHP 療法が選択された場合、不応症例や再発症例では 2nd-Line 以降 P-BR 療法が奏効しないと考えられる。

③ CAR-T 療法

CAR-T の前治療としてトリアキシンが用いられなくなってきたが、そもそも CAR-T 療法は限定的なので影響は軽微

r/rDLBCL において CAR-T 療法が浸透し始めている。CAR-T 療法として、既にキムリア®(kymriah)、イエスカルタ®(Yescarta)、ブレヤンジ®(Breyanzi)が承認されている。CAR-T とは、腫瘍化した B 細胞表面にあるがん抗原 CD19 に特異的に結合する CAR(キメラ抗原受容体)を持つ T 細胞である。T 細胞ががん化した B 細胞だけを狙って攻撃し、奏効率は 70-90%に至るとされている。

以前は、CAR-T 療法の前治療としてベンダムスチン(トリアキシン®)が用いられると考えていたが、現在では、前治療にトリアキシン®の使用は避けるべきといくつかのガイドラインやレビューに記載されたため、CAR-T 療法の前に P-BR 療法や BR 療法が使用されるケースはほとんどなくなっている。

ただし、CAR-T 療法の対象患者は、現在、移植非適応の場合(主に 3rd-Line)に限定されている。また、CAR-T 療法は、自家細胞を用いて CAR-T 細胞を作成するため高度の技術や設備と手間がかかり、非常にコストが高い(1 回 3 千万円以上ともいわれている)うえ、サイトカイン放出症候群などの有害事象に対応できる施設でのみ投与可能である。このため CAR-T 細胞療法の採用は極めて限定されるものと考えられる。

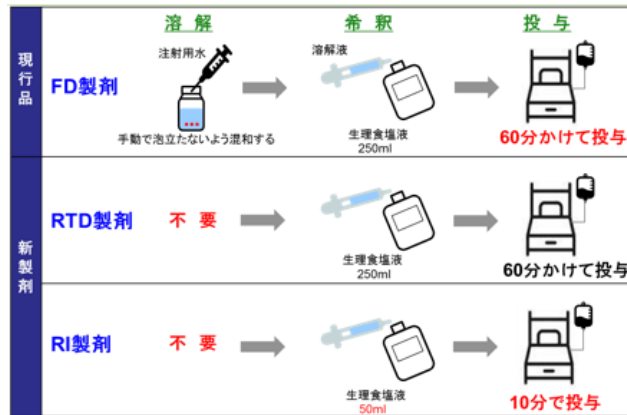
④ ジェネリックの出現

RTD 製剤のジェネリックが出現

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

<p>RTD 製剤に関する特許は米国イーグル社が保有している。</p>	<p>販売承認を取得した。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、最近 r/rDLBCL への適応追加の動きもみられる(東和薬品 6月1日)。なお CLL について、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。</p>
<p>米国ではジェネリックの販売は一定期間不可となっている</p>	<p>これに対し、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と考えられる。トリアキシンのRTD 製剤である 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。日本では、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した。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後退しつつある。</p>
<p>国内のジェネリック4社の1角も販売延期の判断</p>	<p>シンバイオは、2022年2月に、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いる。ジェネリックの薬価などが未定の現時点では、影響がどの程度発生するか、不透明であるが、即座に大きな影響が出現する可能性は低いものと考えられ、シンバイオでは2022年の会社計画を変更していない。</p>
<p>より利便性の高い RI 投与への切り替えも防護壁</p>	<p>(参考) 剤型変更の経緯</p> <p>2020年12月までは、販売されているトリアキシン®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。トリアキシン®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)を準備してきた。</p> <p>まず、2017年9月、シンバイオは、米国のイーグル社(Eagle Pharmaceuticals Inc.)からトリアキシン液剤(RTD(Ready to Dilute)製剤)の導入を発表した。従来の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化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。</p> <p>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。シンバイオでは、RTD 製剤の比率は、2021年1-3月期20%でスタートし、2021年末には80%程度に達したと見込まれる。</p>

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

(注)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投与:10分投与(商品名BENDEKA:イーグル社からの導入)を上市、わずか2年で、BENDEKA®はTREANDA®市場の97%を置き換えている。

RI投与(10分投与)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。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。

(補足)PI3K阻害剤

血液がんの分野では、投与が容易な経口剤としてPI3K阻害剤が注目されていた。米国では2014年にイデラリシブ(idelalisib)が承認されて以来4種のPI3K阻害剤が血液がんの分野で承認/申請されている。これらは、いずれもPh2試験に基づく迅速審査対象であり、販売後の検証試験で有効性と安全性の再検証の対象であった。この再検証の過程で、イデラリシブでは一部の適応症で承認取り下げがあり、他剤でも承認/申請取り下げが相次いでいる。これらの結果を鑑み、FDAは今後PI3K阻害剤の申請にはランダム化比較試験が必要との姿勢に転換しており、Ph2データによる迅速審査による申請を予定していたザンデリシブ(zandelisib)は大幅な計画変更を余儀なくされている。

日本で、現在開発中のものは、パサラシリブ(pasaraclib、Ph2)、ザンデリシブ(zandelisib、Ph3)、デュベリシブ(duvelisib、申請済)である。ただし、パサラシリブのPh2は濾胞性リンパ腫の3rd-Line、ザンデリシブのPh3は濾胞性リンパ腫2nd-Lineを対象としており、トリアキシン®は1st-Lineでも適応を取得しているため、トリアキシン®の売り上げへの影響は軽微と考えられる。デュベリシブの適応症はCLL/SLLの3rd-Lineという極めて限られた分野である。

2. 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。

血液がんを対象とした経口剤PI3K阻害剤は安全性と有効性の問題で開発が滞ってきている

開発品目	適応症	開発・臨床試験地域	臨床試験			申請	承認
			第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		
ブリンシドフォビル注射剤	造血幹細胞移植後 免疫不全患者の アデノウイルス 感染症 (Global)						
	腎移植後 BKウイルス 感染症 (Global)						
	CMV 感染 GBM (Global)		(前臨床試験進行中)				

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ブリンシドフォビルを導入

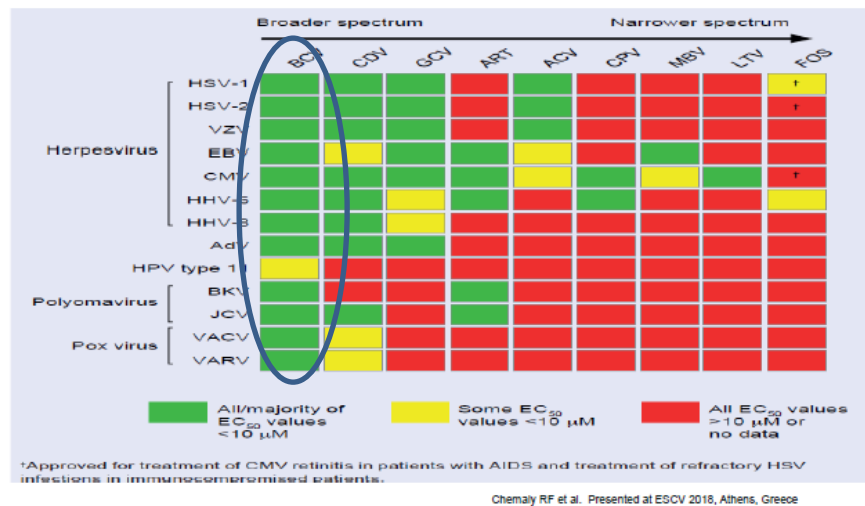
2019年10月1日、シンバイオは、トレアキシン®に続く戦略品として、キメリックス社から、天然痘を除くすべての疾患を対象としたブリンシドフォビル(略称BCV)の独占的グローバルライセンス権利(開発・製造・販売)の取得を発表した。シンバイオは、これまで海外からライセンス導入して、日本市場中心に開発してきたが、この契約により、開発品をグローバルに導出できる立場へ変身することとなった。(なお、2022年5月16日、キメリックス社はBCVに関するライセンスをエマージェント・バイオソリューションズ社(Emergent BioSolutions Inc.)に譲渡することが公表されたが、シンバイオが獲得している権利には影響はない。)

(1) 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)

ブリンシドフォビルは様々なウイルスに対し高い活性を示す



(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。

(参考) シドフォビル(cidofovir: CDV)

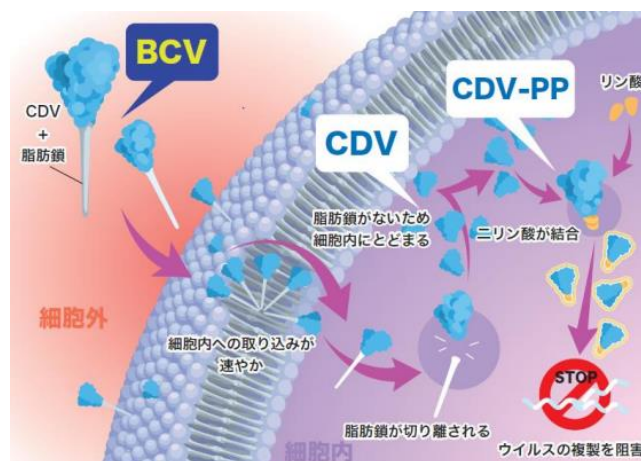
AIDS 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎治療薬として、1996年にFDA承認済み。シドフォビル(CDV)は、シトシンヌクレオチド類似物質で、ヘルペスウイルス科のみならず、アデノウイルス、パピローマウイルス、ポリオーマウイルスなどのDNAウイルスの複製を阻害する。CDVは、ガンシクロビル(GCV)耐性(UL97遺伝子変異)に対しても有効であり、GCV耐性出現に際してホスカルネット(FOS)が使用できない場合に有用と考えられている。日本においては、開発されておらず未承認の薬剤である。

前記の図からわかるようにブリンシドフォビル(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、ブリンシドフォビル(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) ブリンシドフォビル(BCV)の作用機序

ブリンシドフォビル(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。)

また、抗ウイルス剤で問題となる腎毒性も低い



(出所)シンバイオ製薬 IR 資料

(3) 対象疾患領域

シンバイオでは、既存の抗ウイルス剤が承認されていない「空白の治療領域」を狙って BCV の開発を進める戦略である。ただし、CMV(サイトメガロウイルス)

を適応症とした抗ウイルス剤は多数存在するが、悪性脳腫瘍である神経膠芽腫 (GBM)を対象とした抗 CMV 剤も「空白の治療領域」であり、この分野も開発対象と考えている。

◆ 治療薬を待ち望む “空白の治療領域” は多い

●承認済み
○開発対象

治療薬／適応	CMV	AdV	BKV	EBV
プリンシドフォビル	○	○	○	○
マリバビル	●			
レテモビル	●			
フォスカーネット	●			
シドフォビル	●			
ガンシクロビル	●			



しかし・・・

**CMV-GBMは
「空白の治療領域」**

シンバイオでは、空白の治療領域を狙うブルーオーシャン戦略

(出所)シンバイオ 決算説明会資料 2022年2月

①造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

一般に、造血幹細胞移植(HCT)や臓器移植(SOT)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。

1 番目は、造血幹細胞移植後の播種性アデノウイルス感染症

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。

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

既に米国と英国でPh2 から
開発を開始

最初は小児対象 (Fast
Track) 続いて成人対象の
Ph2 も 2022 年中に開始

次相は 2024 年前半にスタ
ート予定

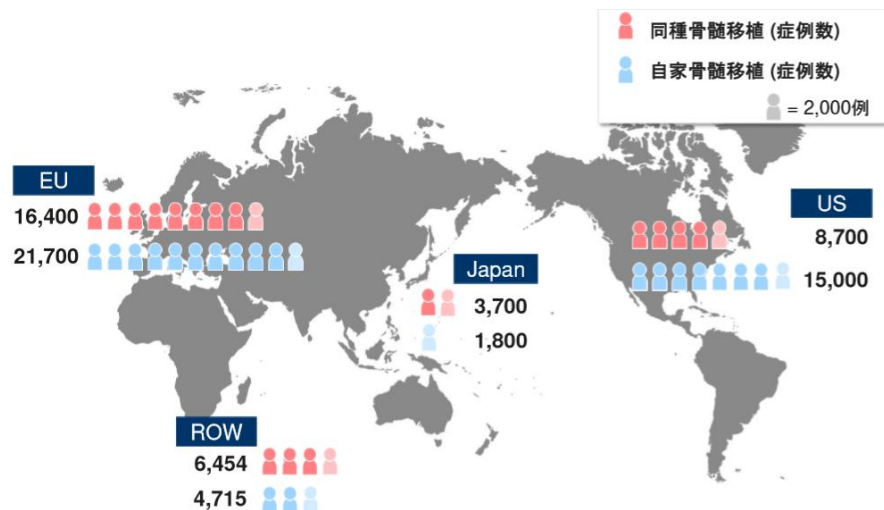
2 番目は腎移植後の BK ウ
イルス感染症

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。2021 年 8 月 16 日、小児を対象としたアデノウイルス感染症 (以下「AdV 感染症」) に対する抗ウイルス薬ブリンドフォビル注射剤 (brincidofovir、以下「BCV IV」) の国際共同 Phase2 試験において FPI (First Patient In) を達成した。2022 年 1 月には英国の治験も申請済みである。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 年後半か 2023 年初めに終了する予定である。また、成人を対象とした Ph2 も 2022 年中に開始される予定である。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 NDA 申請、2027-2028 年に上市という予定になる。

(参考) 造血幹細胞移植 (HCT) の件数

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、親族の骨髄を用いるため拒絶反応の低い自家移植 (autologous) が約4万3千件、白血球の型が同一の他人の骨髄を用いるため、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同種他家移植 (allogeneic) が約3万5千件である。後者は、ウイルス感染症のリスクが高い。また、後者の件数が拡大傾向にある。

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 2020 年 2 月

②腎移植後の BK ウイルス感染症

さらにシンバイオでは、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。

2022年前半中にオーストラリア等で Ph2 から開始予定


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

3 番目は、悪性脳腫瘍(神経膠芽腫)

この分野で CMV(サイトメガロウイルス)をターゲットとした治療薬候補はない

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 2022 年中に開始する予定である。容量設定の Ph2 試験で、アデノウイルスの Ph2 と同様の規模を考えているとのことである。まずは自社単独での治験を開始する予定であるが、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方針である。

臓器移植(SOT)の潜在市場

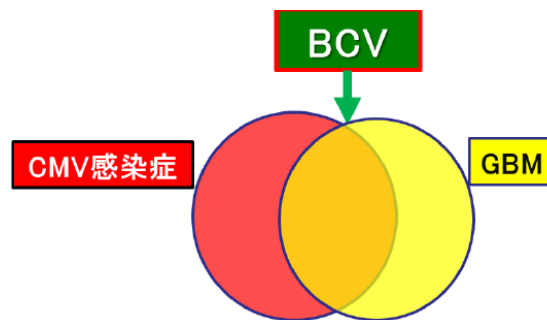
US>ROW>EU>Japan 地域特性を生かしたグローバル事業展開 



(出所) シンバイオ「事業計画及び成長可能性に関する事項」

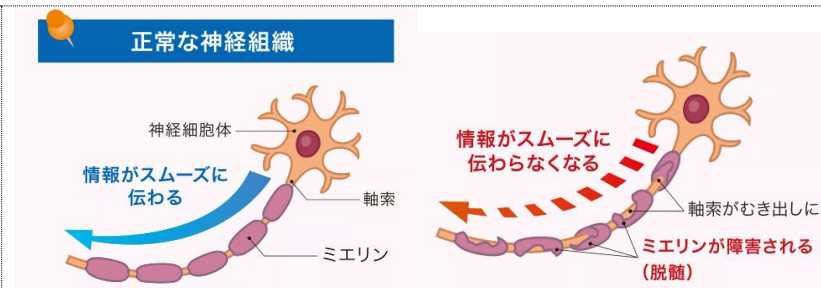
③ 悪性脳腫瘍(GBM)を対象とした開発

神経膠芽腫(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はない。



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

<p>CMV 感染が神経膠芽腫の成長を促進するというメカニズムに着目</p> <p>BCV が抗腫瘍効果と悪性化抑制効果をもつ</p> <p>カリフォルニア大学やブラウン大学と共同で研究中</p>	<p>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.)</p> <p>この研究等を基に、シンバイオでは、GBM を対象とした薬剤として BCV の開発を行うか否か検討中である。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。</p> <p>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ある。共同研究のデータが得られ次第、次のステップに進むか判断が下されることとなる。</p>
<p>4 番目は多発性硬化症対象</p> <p>EB ウイルスは腫瘍性ウイルスであり、多発性硬化症の原因としても注目されている</p>	<p>④ 神経ウイルス学(Neurovirology)分野への展開(多発性硬化症)</p> <p>BCV のエプスタイン・バールウイルス(EB ウイルス)に対する EC50 値は他の抗ウイルス剤に比較して顕著に低い値であり、BCV は EB ウイルスに対してきわめて高い抗ウイルス活性を持つことが知られている。EB ウイルスとは、ヘルペスウイルス 4 型と呼ばれるもので、成人の 95%は EB ウイルスに感染している。EB ウイルス感染症のほとんどは無症状であり、リンパ球 B 細胞の中で活動せずに、潜伏している。ただし、一部の人には、血液がんやその他の難病(自己免疫疾患など)を発症させると考えられている。</p> <p>さらに、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。</p> <p>(参考)多発性硬化症とは</p> <p>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。</p>



(出所) 多発性硬化症.jp

疫学的に EB ウイルスと多発性硬化症の関連が強いことを指摘する論文あり

リンパ球(B細胞)に感染した EB ウイルスの転写因子が脳のグリア細胞の接着因子と構造が類似

EB ウイルスと交差する自己抗体が誤って神経の軸索を障害する

BCV で EB ウイルスを駆除し多発性硬化症の進行を阻害する

事業展開するか否か検討中

新型コロナウイルス感染症の後遺症にも EB ウイルスが関連する可能性もあり、BCV の脳神経分野での応用範囲は大きいかもしれない

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 Glial CAM」)。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、海外のエキスパートとBCVの神経疾患分野での応用研究について試験デザインなど検討中であり、2022年後半には事業展開を決定する予定である。

また、シンバイオでは、新型コロナウイルス感染症の後遺症(Long COVID 症状:疲労やブレイン・フォッグ、発疹など)は、新型コロナウイルス感染後にEB ウイルスが再活性化することが原因である可能性にも着目している。2021年7月、World Organization of Gold 博士は、The Journal of Pathogens誌で、「Long COVID 症

状を有する患者の大半が EB ウイルス再活性化に陽性であったが、コントロール群では 10%のみであった。」と発表している。また、シンバイオは Long COVID を研究ターゲットとするか否か判断していないが、BCV は、その応用範囲を、MS のみならず、脳神経領域へ広がる可能性を秘めている。

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

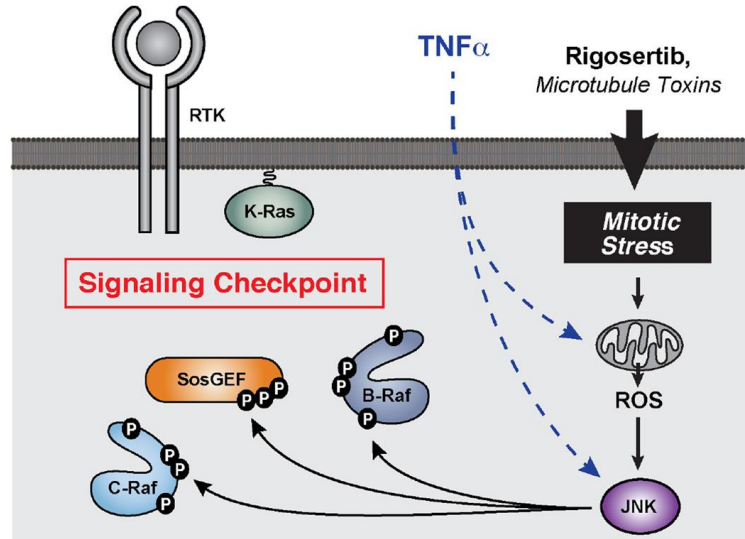
(出所)シンバイオ 決算説明会資料 2022年2月

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

3. リゴセルチブ(注射剤及び経口剤)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 Phase3 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)。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

導出元のオンコノバ社は、RAS 阻害機能に着目

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(Phase1/2a)における Phase1 パートの間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。

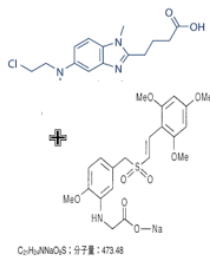
シンバイオではアカデミアと協力して新たな機序を研究中
2022 年後半には今後の方向性が明らかになる

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(東京大学医科学研究所、群馬大学)などとも協力して研究を重ねており、2022 年後半には、今後の方向性が明らかになる予定である。

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-κBの活性抑制
- **Ras 阻害作用**
- **微小管不安定化**

* PLOS ONE 2017, 12: e0170709
** 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

<主力品の潜在市場規模>

トリアキシン®売上(2021年)は、再発・難治性 indolent-B-NHL、CLL、未治療 indolent-B-NHL の3つの適応症で61.3億円、再発・難治性 DLBCL で21.3億円である。

未治療 indolent-B-NHL のおよそ8割を占める未治療濾胞性リンパ腫での市場浸透度の上昇と再発・難治性 DLBCL の市場浸透度の上昇を見込むと、ピーク時123億円(薬価ベース150億円)を見込む

1. トリアキシン®の潜在市場規模

ここでは、特許問題やRI投与(10分投与)への切り替えを背景にジェネリックの影響は軽微であると仮定して市場規模を考える。トリアキシン®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B細胞性NHL/MCL、②慢性リンパ性白血病(CLL)、③未治療B細胞性低悪性度NHL/MCLである。①から③を適応症としたトリアキシンの売上は、2021年61.3億円(ネットベース)であった。①及び②の分野では、トリアキシン®は既に市場に浸透済みと考えられるが、未治療の低悪性度B細胞性NHLの8割を占める未治療の濾胞性リンパ腫では、現在の市場浸透度は50%で、将来的に75%までの浸透を見込んでいる。すると、ピーク時には73億円程度(ネットベース;薬価ベースでは87億円程度)の売上に達すると見込まれる。また2021年3月に承認されたばかりのr/rDLBCLを対象としたトリアキシン®の売上は、2021年21.3億円(ネットベース)であり、現在の市場浸透度は30%程度と考えられている。シンバイオではこの分野で60%の市場浸透度を見込んでおり、今後、最も市場拡大のドライバーとなる。ピーク時には、50億円程度(ネットベース;薬価ベースでは60億円程度)と見込まれる。全体でピーク時の売上は、薬価ベースで150億円程度、ネットベースで123億円程度が見込まれる。

トリアキシン® 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 1 st -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

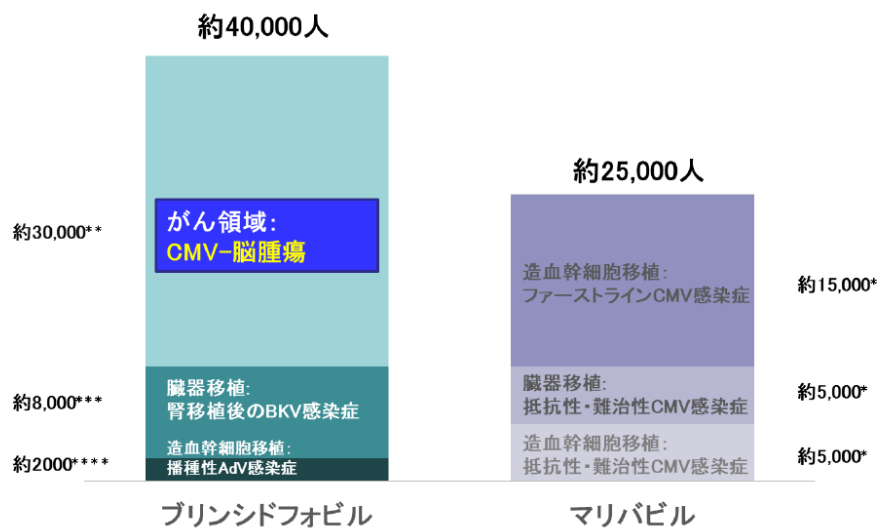
対象患者数は播種性 AdV 感染症で 2000 人、BKV 感染症で 8000 人、悪性脳腫瘍で 3 万人を見込む

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播種性アデノウイルス感染症、腎移植後の BK ウイルス感染症、そして悪性脳腫瘍(GBM)を対象に市場規模を考える。

シンバイオでは、各適応症の対象人数は、造血幹細胞移植後の播種性 AdV 感染症で約 2000 人、腎移植後の BKV 感染症が約 8000 人、悪性脳腫瘍が約 3 万人で合計約 4 万人と推計している。

プリンシ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 2018年11月21日 R&D Day
 ** GlobalData: Forecast of Incident cases of GBM in US, S&P1 China and Japan (2027)より推定
 *** International report on Organ Donor and transplantation Activities executive summary 2019, April 2021及びTransplantation 2012
 **** Bone Marrow Transplantation 2016, Bone Marrow Transplantation 2018

(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2022年2月

1 件当たりの薬剤費を 300 万円と仮定すると 2 つのウイルス感染症だけで 3000 億円、悪性脳腫瘍も入れると 1 兆 2 千億円

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、約 1 兆 2000 億円と試算される。ただし、2022 年時点で、臨床試験中(Ph2)の造血幹細胞移植後の播種性 AdV 感染症に限定すると 600 億円、2022 年前半に臨床試験開始予定(Ph2)の腎移植後の BKV 感染症では 2400 億円程度で、合計 3000 億円の市場が Ph2 試験の対象下にある。

なお、武田薬品によると、マリバビルの市場規模は 7~8 億ドル(8400~9600 億円: 1 ドル 120 円ベース)と公表されている。

<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>(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®およびブリンドフォビルのパイプライン価値(DCF法)を試算する。黒字化が達成されたことに鑑み、割引率を8%と設定した。</p>
<p>割引率は、黒字化を反映して8%とした</p>	<p>① トレアキシン®に関する前提</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后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。</p>
<p>トレアキシン原価率は20%と設定</p>	<p>販売チャネルは2021年から自社販売とし、2022年以降は、ほとんど液剤(RTD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%程度になると仮定した。マイルストーン支払いは、2023年と2024年それぞれ、5.5億円になると仮定した。また、販売のためのコストは、年間20億円程度と設定する。</p>
<p>販売コストも年間20億円とする</p>	<p>② ブリンドフォビルに関する前提</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>ブリンドフォビル(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、現在Ph2が進行している造血幹細胞移植後の播種性AdV感染症と腎移植後のBKV感染症を対象とする。対象市場の市場規模は、前述のように、それぞれ600億円、2400億円と仮定する。開発スケジュールは播種性AdV感染症の方がやや先行し、2023年までPh2、2024年から2027年までPh3試験(400人規模)を行い、2027年NDA申請、2028年上市と仮定する。BKV感染症の方は、2022年にPh2が始まり、2024年に終了、2025年から2028年までPh3試験(1200人規模)で、2029年にNDA申請、2030年に上市と仮定する。</p>
<p>対象疾患は前出のAdv感染症とBKV感染症に限定 上市はそれぞれ2028年と2030年と仮定</p>	
<p>キメリックスへのロイヤリティ率は12%と仮定する</p>	<p>キメリックス社から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。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。一方、シンバイオは、播種性Adv感染症についてPh3まで単独で遂行したのち、開発販売権をグローバル・ファーマにライセンスアウト、BKV感染症についてはPOC確立後(Ph2終了後)、ライセンスアウトし、Ph3の開発費は折半するケースを想定する。そして、シンバイオが負担する開発費(Ph2~Ph3)は、播種性Adv感染症で80億円、BKV感染症では130億円と仮定する一方、ライセンスアウトに伴うマイルストーンは、ピーク時売上げの4分の1の250億円、また売上げの50%を粗利として受領するものと想定した。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。</p>
<p>AdvはPh3まで自社開発、BKV感染症はPh3からパートナーと共同開発とし、シンバイオの開発負担をそれぞれ80億円、130億円とする</p>	
<p>販売導出先から得られるマイルストーンはピーク売り</p>	

<p>上げの4分の1と仮定</p>	<p>このほか、既存の薬剤以外に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22億円と設定する。</p>																								
<p>トレアキシン®の価値は552億円(税前)</p> <p>BCVの価値は成功確率も考えて267~427億円</p>	<p>③ 試算結果</p> <p>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、トレアキシンの価値(税前)は552億円と試算される。ブリンシドフォビルの価値試算は困難であるが、一定の仮定の下、成功確率60%で267億円という試算値である。トレアキシン®とブリンシドフォビルの価値を合算すれば819億円であるが、全社コストを差し引くと544億円のパイプライン価値(税前)と試算される。</p>																								
	<p style="text-align: center;">パイプライン価値の試算(税前)</p> <p style="text-align: right;">(億円)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>成功確率100%</th> <th>成功確率80%</th> <th>成功確率60%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トレアキシン®</td> <td style="text-align: center;">552</td> <td style="text-align: center;">---</td> <td style="text-align: center;">---</td> </tr> <tr> <td>ブリンシドフォビル (AdV+BKVのみ)</td> <td style="text-align: center;">571</td> <td style="text-align: center;">427</td> <td style="text-align: center;">267</td> </tr> <tr> <td>小計</td> <td style="text-align: center;">1,123</td> <td style="text-align: center;">979</td> <td style="text-align: center;">819</td> </tr> <tr> <td>全社コスト</td> <td style="text-align: center;">-275</td> <td style="text-align: center;">-275</td> <td style="text-align: center;">-275</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td style="text-align: center;">848</td> <td style="text-align: center;">704</td> <td style="text-align: center;">544</td> </tr> </tbody> </table>		成功確率100%	成功確率80%	成功確率60%	トレアキシン®	552	---	---	ブリンシドフォビル (AdV+BKVのみ)	571	427	267	小計	1,123	979	819	全社コスト	-275	-275	-275	合計	848	704	544
	成功確率100%	成功確率80%	成功確率60%																						
トレアキシン®	552	---	---																						
ブリンシドフォビル (AdV+BKVのみ)	571	427	267																						
小計	1,123	979	819																						
全社コスト	-275	-275	-275																						
合計	848	704	544																						
<p>全社コストを差し引いても500億円台の価値</p>	<p>(出所) フェアリサーチ試算</p> <p>(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</p>																								
<p>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</p>	<p>今回は試算対象としていないが、ブリンシドフォビルの適応拡大(悪性脳腫瘍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。</p>																								

〈収益の推移と会社計画〉

2021年遂に黒字化を達成

2021年の売上は自販化と適応拡大で水準訂正
ただし、新型コロナウイルス感染症の影響と在庫調整で、計画は未達

自販化で原価率も大きく改善。しかし、液剤への切り替えでFD製剤の棚卸評価損や液剤への切り替えも想定よりも遅れたため、当初計画よりも改善幅縮小

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、エーザイヘトレアキシン®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たが、自社販売に切り替えた2021年には遂に黒字化を達成した。

1. 2021年実績

2021年12月期の売上は、82.56億円であった。前年までがエーザイを通じた卸売であったが2021年12月期から、自社販売に切り替え、水準が大きく上昇した。しかし、新型コロナウイルス感染症拡大による治療の見合わせ・遅延(約4億円のマイナス)と自販化前に流通していたエーザイの市中在庫消化の調整(約4.5億円のマイナス)などの影響で、売上は当初計画の91.51億円に達しなかった。また自販化により原価率が29.7%へ前年(71.0%)から大幅に改善したが、FD製剤からRTD製剤への切り替えによりFD製剤の棚卸評価損などが3.3億円分発生したこと、またRTD製剤への切り替えも想定より遅れたことにより、当初計画よりも原価率の改善は5.7%ポイントほど縮小した。

収益と財務構造の推移

	2015年12月	2016年12月	2017年12月	2018年12月	2019年12月	2020年12月	2021年12月	
							実績	当初計画
売上	1,933	2,368	3,444	3,835	2,838	2,987	8,256	9,151
製品売上	1,933	2,137	3,444	3,809	2,811	2,977	8,256	9,151
権利収入	0	231	0	25	27	10	0	0
売上原価	1,483	1,737	2,413	2,662	1,973	2,120	2,456	2,194
原価率	76.7%	73.3%	70.1%	69.4%	69.5%	71.0%	29.7%	24.0%
販管費	3,135	3,031	4,978	3,828	5,166	5,373	4,784	5,596
うち研究開発費	2,035	1,667	3,017	1,832	2,442	2,266	1,736	2,019
研究開発費を除く	1,100	1,364	1,961	1,996	2,724	3,107	3,048	3,577
営業利益	-2,552	-2,127	-3,947	-2,656	-4,302	-4,506	1,016	1,361
経常利益	-2,630	-2,317	-3,976	-2,748	-4,377	-4,615	1,001	1,350
税引前利益	-2,628	-2,309	-3,974	-2,748	-4,372	-4,086		
当期純利益	-2,632	-2,313	-3,978	-2,752	-4,376	-4,090	2,302	1,149
流動資産	4,827	6,685	4,037	6,038	4,887	5,815	6,747	
うち現預金等	4,261	5,719	2,947	4,821	3,910	3,848	3,860	
固定資産	158	193	216	200	386	459	1,705	
流動負債	551	942	1,011	1,336	872	1,615	1,518	
固定負債	2	451	1	1	1	2	189	
うち社債	0	450	0	0	0	0	0	
純資産	4,432	5,485	3,239	4,901	4,400	4,657	6,745	
うち株主資本	4,132	5,054	2,702	4,372	3,779	4,037	6,226	
うち新株予約権	300	431	537	530	620	620	519	
(参考)								
新株予約権発行及び行使による収入	0	687	1,178	4,301	3,771	4,244	0	
転換社債発行による収入	0	3,000	0	0	0	0	0	
Event								
	IONSYS導入費用		トレ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	自販開始 剤型変更による原価率改善 FD製剤棚卸資産評価損 繰延税金資産計上
					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

2021年の研究開発費は17.36億円で、2020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

研究開発活動の効率化もあり、研究開発費は縮小

黒字化定着が見込まれることから繰り延べ税金資産の繰り入れがあり、当期利益は著増

現預金残高は 38 億円台を維持

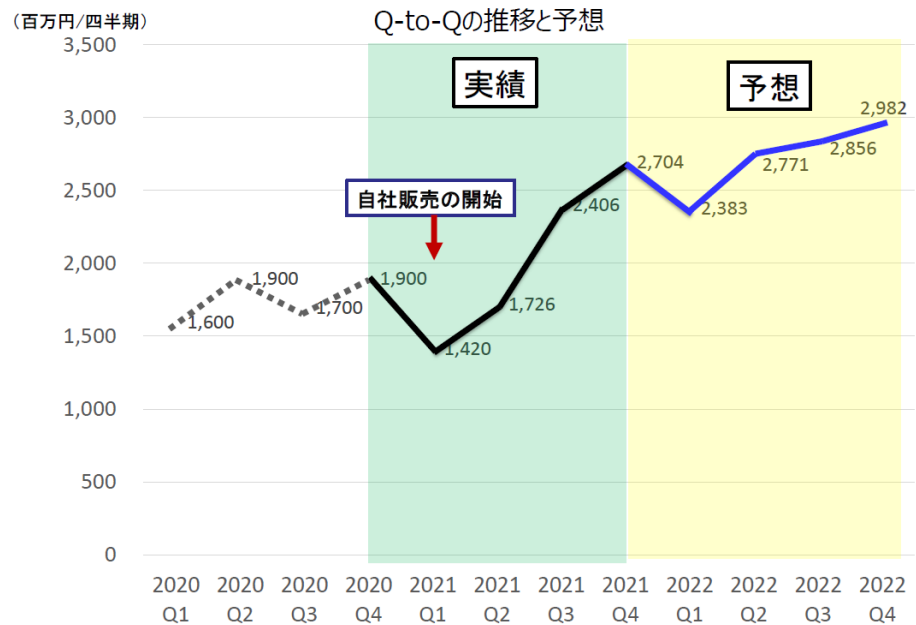
2022 年は、r/rDLBCL への市場浸透継続などをドライバーに 33.1%の増収を見込む
液剤への切り替えも完了し、原価率はさらに改善

ジェネリックの影響が出てくるとすれば年後半

億円)が含まれており、その部分も考慮しても約 2 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、2021 年は 30.48 億円と、ほぼ前年並みである。この結果、営業利益は、10.16 億円となった。また、黒字化により、繰り延べ税金資産の繰り入れ 12.7 億円が発生し当期純利益は 20.32 億円となった。

四半期別の売上げ推移と予測



(出所) シンバイオ「事業計画及び成長可能性に関する事項」

(注) 2022 1Q 実績は 2,315 百万円でほぼ予想通り

なお、2021 年末の純資産は、当期利益の黒字化を反映し 20.8 億円増加した。現預金残高も 38 億円台を維持している。

2. 2022 年見通し

2022 年の売上は、2020 年 3 月に承認された r/rDLBCL への適応拡大をドライバーにして前年比 33.1%増 109.92 億円と想定している。原価率は、液剤 (RTD/RI) への切り替え完了を見込んで 20%まで低下し、売上総利益率は 80%に達する予定である。ジェネリックの薬価収載は 2022 年 6 月の予定で、仮に影響が出始めるとすれば下期後半からと考えられるため、シンバイオでは、2022 年売上予想を修正していない。

一方、販売費一般管理費は 70.26 億円の予定で、前年比 22.41 億円の大幅増加となる見込みである。内訳をみると、2022 年の研究開発費は、13.19 億円

BCVの開発が本格化していくため、研究開発費が著増するが、それでも74.2%増益を達成できる見込み

ほど増加し、30.56億円の予想になっている。この主因は、2022年第2四半期からオーストラリアでBKウイルス感染症対象の臨床試験を始めるなどBCV関連の開発費用が膨らむためである。それでも、営業利益は17.70億円と74.2%増益を見込んでいる。営業利益率は16.1%まで上昇する見込みである。

2022年業績(会社計画)

	2021年 (実績)	2022年 (予想)	(百万円)
			2022年1Q (実績)
売上	8,256	10,992	2,315
売上総利益	5,800	8,796	1,898
売上総利益率	70.3%	80.0%	82.0%
販管費	4,784	7,026	1,388
うち研究開発費	1,736	3,056	469
(BCV関連)	408	1,269	NA
営業利益	1,016	1,770	509
営業利益率	12.3%	16.1%	22.0%
経常利益	1,016	1,750	478
当期純利益	2,032	1,480	163

(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

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

(参考) コミットメントライン(上限30億円)の契約 2020年12月と延長 2022年3月
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行とコミットメントラインの契約(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。2022年3月には、上限を31億5千万円として契約をロールオーバーした。

(参考) 2021年第1四半期業績

2022年5月12日に公表された2022年第1四半期の売り上げは、23億15百万円で、ほぼ想定通りの売り上げである。2022年3月末時点で、RTD製剤の比率は99%超となっており、切り替えは順調に進んでいる。自販化と製剤切り替えの効果により、売上総利益率は82%に達している。このため、販管費は前年同期比13.8%増加したが、営業利益は5億9百万円に達した。また、4月末時点で、93%超の医療施設においてRI製剤への切り替え意向を確認しているとのことである。

3. 新たな資金調達-ハイツ・キャピタル・マネジメント社からの投資打診

投資先と良好な関係を築き投資先を育成する投資スタイルのファンドからの打診を受諾

2022年5月16日、シンバイオは新たに総額21億9千万円ほどの資金調達計画を発表した。調達方法は、100万株の新株発行と200万株に相当する新株予約権の発行によるもので、いずれもハイツ・キャピタル・マネジメント社が運用するCVI Investments Inc.への第三者割当により発行される。ハイツ・キャピタル・マネジメント社は、サスケハナ・インターナショナル・グループに属しており、グルー

BCV の開発資金と新規ライセンス導入や M&A 資金として、総計 21 億 9 千万円の調達を計画

プとして日本を含め 100 件を超えるバイオテクノロジーへの投資及び資産運用の実績があり、投資先と良好な関係を構築しながら投資先を育成していく方針の投資スタイルである。

2021 年 10 月頃、ハイツ・キャピタル・マネジメント社からシンバイオ側にコンタクトがあり、その後、シンバイオが検討した結果、長期保有が期待でき、将来の成長を加速するための資本パートナーとして位置付けることが可能な相手であり、株価への悪影響も少ないと判断して、投資の提案を受け入れることになった。新株予約権の行使価額は 785 円で、修正条項はなく、新株予約権の行使期間は 2022 年 6 月 2 日から 2027 年 6 月 1 日までの 5 年間である。なお、新株の発行価額は 662 円/株である。

資金用途は、BCV の開発資金として、直接経費 12 億 19 百万円、間接経費 5 億 76 百万円、合わせて 17 億 95 百万円を予定している。このほか、新規ライセンス導入や M&A 等の投資資金として 3 億 95 百万円程度も予定しており、こちらは、シンバイオが得意とする血液がん領域での新規導入品等に向けられる可能性があると考えられる。

将来の成長を盤石なものとするための資金調達

(百万円)					
	新株発行による調達	支出予定時期	新株予約権発行・行使による調達	支出予定時期	合計
抗ウイルス薬プリンシドフォピルの開発資金（直接経費）	432.00	2022年7月～ 2022年10月	787.00	2022年10月～ 2023年3月	1,219.00
同上（間接経費）	190.00	2022年7月～ 2022年10月	386.00	2022年10月～ 2023年3月	576.00
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などの投資資金	-		395.76	2022年7月～2023年3月	395.76
合計	622.00		1,568.76		2,190.76

（出所）シンバイオ 第三者割り当てによる新株式及び第 58 回新株予約権の発行に関するお知らせ 2022 年 5 月 16 日

<結論>

しばらくは、力強い利益成長モメンタムを内在

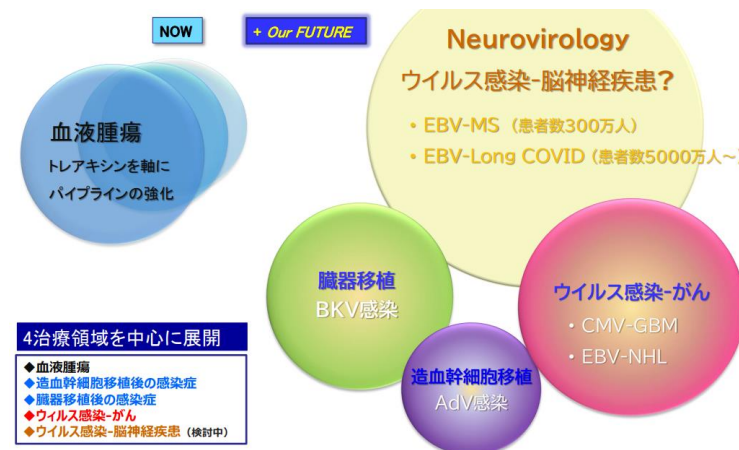
その間に、BCVの開発が進行し、血液分野のスペシャリティ・ファーマから腫瘍分野や脳神経分野へ翼が広がる

2020年、シンバイオは、自社販売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った。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年以降の黒字化が確固たるものとなった。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。

そして、やがてトリアキシン®の売上がピークに到達したとしても、専門である血液領域での導入品の拡充や造血幹細胞移植後のウイルス感染症や腎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(BCV)の承認・上市が次の成長ドライバーとして浮上してくる。さらに2031年以降、RI製剤の特許が切れたとしても、プリンシドフォビル(BCV)が、その開発領域を悪性脳腫瘍などの腫瘍領域や多発性硬化症などの神経疾患分野へ広げ、さらなる事業価値の拡大が視野に入ってくる。

間もなくプリンシドフォビルの開発が本格化し、利益成長モメンタムは減速する可能性もあるが、ハイツ・キャピタル・マネジメント社からの投資を受け入れることにより、BCVの開発推進に加え、新規のライセンス導入等のための資金確保の裏付けができ、むしろ、さらに将来の成長加速を確固とするための土台が固まったと考えられる。

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552億円程度、プリンシドフォビルのパイプライン価値は、造血幹細胞移植後の播種性AdV感染症と腎移植後のBKV感染症合計で267~427億円という試算値だが、悪性脳腫瘍や多発性硬化症への適応拡大も考えると、その価値は計り知れない。



(出所)シンバイオ 会社説明会資料 2022年2月

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

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。