

シンバイオ製薬株式会社

(4582 JASDAQ)

発行日 2021 年 12 月 6 日

会社予想(13 億円台半ば)の営業黒字は達成可能

2021 年 13 億円台半ばの営業黒字は射程内

主力のトレアキシンの販売は、自社販売体制への切り替えに伴う在庫調整や新型コロナウイルス感染症の影響で、第 3 四半期までの売上げは会社の通期予想に対し進捗率 60.7%とやや勢いを欠く。ただし、2021 年 3 月に承認された r/rDLBCL への適応拡大が順調に進捗し、自社販売体制も着実に立ち上がっている。一方、RTD 製剤への切り替えは、会社側が計画していたペースでは進まず、切り替えによる原価低減効果の進捗は想定よりやや遅れたため、第 3 四半期の原価率は、第 2 四半期から 0.3%ポイント低下の 26.4%にとどまっている。それでも、第 3 四半期の営業利益率は 25.7%に到達し、第 1-3 四半期累計で営業利益は 4.24 億円の黒字に転じた。シンバイオ製薬では、当初の想定よりも、3 か月程度の遅れが生じつつも RTD 製剤への切り替えが進展していくと予想しており、それに沿って考えると、第 4 四半期の原価率は 22-24%、来年は 20%程度まで低下する見通しである。仮に年間売上が会社予想の 91.5 億円に対し、83.5 億円と未達となっても、第 4 四半期の原価率が 24%まで低下し、販管費が第 3 四半期並みで推移すると、年間の営業利益は会社予想並みの 13 億円台半ばを確保することは十分可能である。原価率がさらに低下し、売上も会社予想 91 億円に近づけば、営業利益は会社予想を上振れる可能性が高い。

新規療法の出現でもトレアキシンの地位は当面揺るがず

主力製品のトレアキシンの主戦場とする悪性リンパ腫、特に r/rDLBCL の分野では抗体療法や免疫療法の開発が盛んになっている。Polivy®のような ADC (抗体薬物複合体) も出現し、奏効率の高い CAR-T 療法も複数誕生し、そして BiTEs (二重特異性抗体) の開発が期待されている。これらの療法でもトレアキシンの併用されたり (Pola-BR 療法)、前治療で使用 (CAR-T) されたりすることが多い。BiTEs では、トレアキシンの併用の試験はまだ存在しないが、可能性はゼロではない。いずれにせよ、r/rDLBCL の治療成績は未だ十分とは言えないことから、これまで概観してきた各種併用療法や逐次使用として様々な組み合わせの治療法が検討されていく可能性が高い。ただし、使い慣れた B-R 療法の奏効率を大きく上回る療法が出現しない限り、トレアキシンの地位は当面揺るがないものと考えられる。

リゴセルチブ、プリンシドフォビルの開発

シンバイオ製薬では一旦パイプラインの戦略見直しに入っている。すなわち、リゴセルチブに関しては、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、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。シンバイオ製薬でも、他の作用機序の解明をアカデミアと共同して研究中である。また、プリンシドフォビル (BCV) は、血液がん患者の造血幹細胞移植後のウイルス感染症を視野に小児対象のアデノウイルス感染症の Phase2 試験を実施中だが、2022 年後半には Global な Pivotal 試験へステップアップする計画が浮上してくるものと考えられる。さらに、BCV では腎移植後のウイルス感染症や悪性脳腫瘍を適応症とした開発も視野にあり、今後の開発計画に期待したい。

フォローアップ・レポート

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会 社	概 要
所 在 地	東京都港区
代 表 者	吉田 文紀
設 立 年 月	2005 年 3 月
資 本 金	17,152 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	144 人 (単独)
主要指標 2020/12/3 現在	
株 価	1,236
52 週高値終値	2,423
52 週安値終値	387
発行済株式数	38,449 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	47,523 百万円
会社予想配当	0.0 円
予想当期利益ベース EPS	30.0 円
予 想 P E R	41.19 倍
実 績 B P S	117.60 円
実 績 P B R	10.51 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	335	196
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
2020/1Q-3Q 実績	2,332	16.2	-3,142	NA	-3,220	NA	-2,694	NA	-84.6	644	264
2021/1Q-3Q 実績	5,553	138.1	424	NA	414	NA	324	NA	8.48	2,423	387
2021/12 通期会社予想	9,151	206.4	1,361	NA	1,350	NA	1,149	NA	30.0		

会社概要・経営理念

<ビジネスモデル> ラボレス・ファブレスで新薬に係るリスクを抑制する一方、ニッチ戦略で高収益を狙うスペシャリティ・ファーマ	シンバイオ製薬株式会社(以下シンバイオ製薬)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・スペシャリティ・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・高収益なスペシャリティ・ファーマ 開発のターゲットは、がん、血液のような医療ニーズが高い分野のなかで、大手があまり参入してこない希少疾患に絞っている。このようなニッチ戦略で高シェア・高収益を目指している。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・稼働させ、血液分野に特化したスペシャリティ・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 さらに、2019 年 9 月、シンバイオ製薬は、独占的ライセンス契約(開発・製造・販売)をグローバルに適應できる品目(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することを意味する。
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	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。
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	シンバイオ製薬では、第一号開発品のトレアキシシ®(一般名ベンダムスチン)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(最初の適應症は再発・難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫およびマントル細胞リンパ腫)に成功した。その後次々と適應症を拡大し、2016 年 8 月に

2018 年には標準療法として選定された

さらに適応症の拡大にも成功

は、**慢性リンパ性白血病**（Chronic Lymphocytic Leukemia 以下 **CLL**）、同年 12 月には、**未治療の低悪性度 NHL/MCL** への適応拡大が承認された。さらに 2018 年 7 月には、**トレアキシン®**が承認されているすべての適応症に関し、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（編集：日本血液学会）で標準的治療法の選択肢として新たに収載され、**名実ともに標準療法**となった。そして、2021 年 3 月には、**再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（r/rDLBCL）**での承認獲得に成功している。

（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、トレアキシン治療の対象は NHL である。また、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。

悪性リンパ腫の種類（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

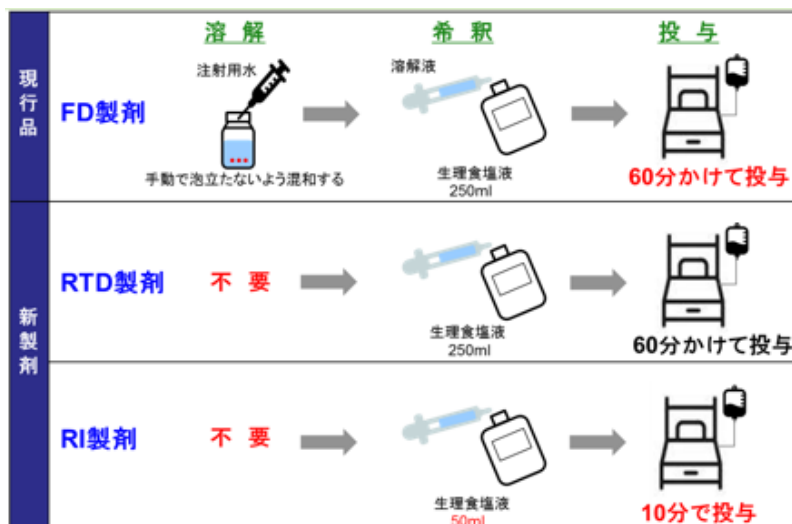
	低悪性度リンパ腫
	中・高悪性度リンパ腫

（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

剤型変更によるライフサイクル・マネジメントも推進

加えて、剤型変更によるライフサイクル・マネジメントにも注力し、従来の凍結乾燥製剤（FD 製剤）に代えて、利便性の高い液剤の導入開発を推進し、2020 年 9 月には RTD 製剤の承認を獲得している。現在は、さらに利便性の高い RI 製剤も 2021 年 5 月に承認申請済みであり、2022 年上半期には承認される見込みで、これ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。

FD 製剤、RTD 製剤、RI 製剤の比較



（出所）シンバイオ製薬 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（商品名ペンデカ：イーグル社からの導入）を上市、わずか 2 年ほどで、ペンデカ®はトリアキシン®市場の 97%を占めるに至っている。

この目利き力と開発成功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。

ネットワークと目利きを支える人材・組織に注目

これまで会社創業から約 15 年間で、最終的に 6 品を導入してきた。現在は、3 つの薬剤の開発を推進中である。1 つ目は、トリアキシン®のもつ様々な作用機序を解明し更なる適応拡大を目指した開発である。2 つ目は、米国オンコノバ社（Onconova Therapeutics）から導入した RAS 経路阻害剤としてのリゴセルチブであり、3 つ目は、米国キメリックス社（Chimerix Inc.）から導入した高活性のマルチウイルス感染症薬ブリンシドフォビル（BCV）である。血液がん患者の造血幹細胞移植後、自己免疫が回復するまでの間に発生する様々なウイルス感染症に対応できるほか、臓器移植後のウイルス感染症も適応対象として視野にある。

(参考) シンバイオ製薬 パイプライン一覧

[トレアキシ®]

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。

[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				

注: 現在、複数の作用機序を研究し、今後の開発方向を検討中

[プリンシドフォビル]

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				

(出所) シンバイオ製薬 ホームページ

	2021 年第 3 四半期決算の示唆するもの
第3四半期累計で、遂に営業利益が黒字に転換	2021 年 11 月 11 日、シンバイオ製薬の第 3 四半期決算が公表された。遂に、第3四半期累計(1-9 月期)で営業利益が 4.24 億円の黒字に転じた。各四半期に分解してみると、既に第2四半期(4-6 月期)には、わずかではあるが既に黒字に転じ、第3四半期で累計でも黒字になったところである。
売上は回復しつつあるが、会社の年間予想に対する進捗率は遅れている	昨年央までに、自社販売体制が整備され、12 月に稼働し始めたところである。ただし、エーザイから自社販売体制の切り替えに伴う在庫調整や新型コロナウイルス感染症に伴う営業活動への影響もあって、第1四半期の売上は 14.2 億円、第2四半期の売上は 17.26 億円とやや低調な滑り出しとなったが、2021 年 3 月に適応症として r/rDLBCL が承認されたことなどを背景に、第 3 四半期には 24.0 億円まで売上げが回復している。一方、原価率は、自社販売体制への切り替えと RTD 製剤への切り替えにより、2020 年の 71.0%から大幅に低下し、第1四半期は 28.9%、第 2 四半期は 26.7%となり、収益性の改善が黒字化につながった。
ただし、自社販売への転換と液剤への切り替えで、原価率が大幅に低下し、収益性改善	
ただし、液剤への切り替えも会社の想定よりも遅れている	ところが、RTD 製剤への切り替えは、会社側が計画していたペース(第1四半期 20%程度でスタートし、2021 年末までに 91%)では進まず、RTD 製剤への切り替えによる原価低減効果の進捗は想定よりやや遅れたため、第3四半期の原価率は、第 2 四半期から 0.3%ポイント低下の 26.4%までの低下となった。それでも、第3四半期の営業利益率は 25.7%に到達している。
液剤への切り替えは、会社想定よりも 3 か月程度の遅れで進展	RTD 製剤への切り替えが、想定通り進展しなかった背景には、従来の FD 製剤では 100mg 規格品の他に 25mg 規格品があるが、RTD 製剤は 100mg 規格品のみで、25mg 規格品の使用に慣れていた医療機関での切り替えがスムーズにできなかったことや、バイアルから薬液を抜き取る際の器具の改良に時間を要したことがある。シンバイオ製薬では、当初の想定よりも、3 か月程度の遅れが生じつつも切り替えが進展していくと予想しており、それに沿って考えると、第 4 四半期の原価率は 22-24%、来年は 20%程度まで低下する見通しである。
第4四半期の原価率は 22-24%まで低下する見込み	
すると、売上が会社計画未達でも、営業利益は会社計画達成の公算が高い	第 4 四半期も、r/rDLBCL 適応拡大の効果が持続し、売上げは増加基調を維持すると想定される。ただし、仮に第4四半期の売上が 28 億円にとどまり、年間売上も会社予想の 91.51 億円に対し、83.53 億円と未達となっても、第 4 四半期の原価率が 24%まで低下し、販管費が第 3 四半期並みで推移すると、年間の営業利益は会社予想(13.61 億円)並みの 13 億円台半ばを達成することは十分可能である。原価率がさらに低下し、売上も会社予想 91 億円に近づけば、営業利益は会社予想を上振れする可能性が高い。(なお、2021 年には、液剤導入元の Eagle 社へのマイルストーン支払いは発生しない。)

シンバイオ製薬 四半期決算と試算

(百万円)

	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q (試算)	
売上	1,420	1,726	2,407	2,800	~ 3,600
売上原価	410	461	636	672	~ 864
総利益	1,009	1,265	1,771	2,128	~ 2,736
販管費	1,220	1,249	1,152	1,200	~ 1,200
R&D	473	439	374	400	~ 400
Excl R&D	747	810	778	800	~ 800
営業利益	-210	16	618	928	~ 1,536
経常利益	-208	5	617	928	~ 1,536
当期純利益	-209	4	529		
原価率	28.9%	26.7%	26.4%	24.0%	24.0%
営業利益率	-14.8%	0.9%	25.7%	33.1%	42.7%
(増減)	1 Q	2 Q	3 Q		
現預金	-915	-607	287		
売掛金	455	199	777		
商品製品	83	177	-30		
半製品	-63	156	-299		
前払費用	48	53	-42		

部分は仮定

(出所)短信よりフェアリサーチ作成

(参照)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)シンバイオ製薬 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

(百万円)

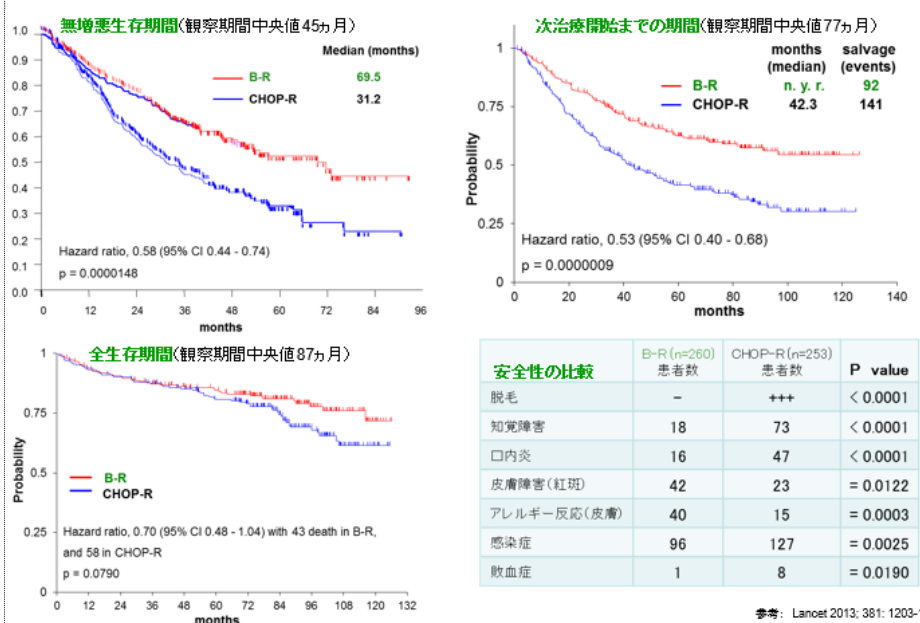
	1 Q	2 Q累計	3 Q累計	4 Q累計 (試算)	
売上	1,420	3,146	5,553	8,353	~ 9,153
売上原価	410	871	1,507	2,179	~ 2,371
総利益	1,009	2,274	4,045	6,173	~ 6,781
販管費	1,220	2,469	3,621	4,821	~ 4,821
R&D	473	912	1,286	1,686	~ 1,686
Excl R&D	747	1,557	2,335	3,135	~ 3,135
営業利益	-210	-194	424	1,352	~ 1,960
経常利益	-208	-203	414	1,342	~ 1,950
当期純利益	-209	-205	324	1,149	
(残高)	前年末	1 Q	2 Q	3 Q	
現預金	3,848	2,933	2,326	2,613	
売掛金	406	861	1,060	1,837	
商品製品	271	354	531	501	
半製品	672	609	765	466	
前払費用	80	128	181	139	

悪性リンパ腫の主流をなす DLBCL の治療において、B-R 療法は標準療法の地位を獲得している

DLBCL を巡る治療薬開発の潮流とトレアキシン®

簡単に DLBCL 治療法の歴史を振り返ると、DLBCL、特に r/rDLBCL の治療は、多剤化学療法(例 CHOP 療法)が開発されるまでは、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る。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。このため、より副作用が少なく、奏効率も高い B-R 療法(トレアキシン®(一般名ベンダムスチン)+リツキサン®(一般名:リツキシマブ))が開発され、標準療法の一つの選択肢として確立されたところである。

R-CHOP 療法と B-R 療法の比較試験



(出所)シンバイオ製薬 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)R-CHOP 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、塩酸ドキソルビン、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

ただし、近年では、悪性リンパ腫の分野でも、抗体療法や免疫療法の新規モダリティの開発が盛んである

現在では、悪性リンパ腫の分野でも、抗体・免疫療法が進歩し、先進的な療法として開発が進んでいる。悪性リンパ腫は B 細胞の異常に起因するものが多いが、悪性化した B 細胞は、表面に CD19、CD20、CD22、CD30、CD79a、CD79b 等を発現しており、これらをターゲットとした療法開発が進んでいる。

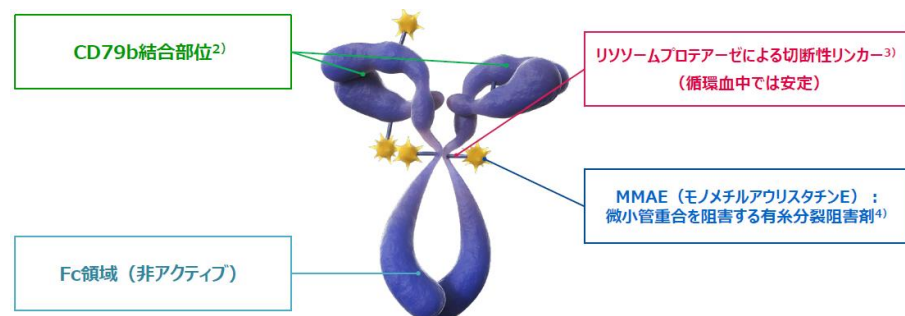
Polivy®は世界で最初に承認された抗体薬物複合体 (ADC)

Polivy®は単剤ではなく、トレアキシシン®とリツキサン®の併用(Pola+BR 療法)で用いられる

① ADC(抗体薬物複合体)

r/rDLBCL を対象に承認された Polivy®(ポラツズマブ・ベドチン)は、CD79b に結合する部位と微小管重合を阻害する有糸分裂阻害剤 MMAE の ADC(抗体薬物複合体)である。Polivy®は腫瘍細胞の細胞膜上にある CD79b に結合し、細胞内に取り込まれ、MMAE を遊離する。遊離した MMAE は微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導するというメカニズムである。

Polivy®の構造



(出所) 中外製薬 ポライビ一点滴静注用説明会資料 2021 年 6 月

Polivy®は単剤で用いられるわけではなく、トレアキシシン®(ベンダムスチン)及びリツキサン®(リツキシマブ)と併用で Pola+BR 療法として用いられる。

(参考) Pola+BR 療法 対 B-R 療法 (r/rDLBCL)

Pola+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

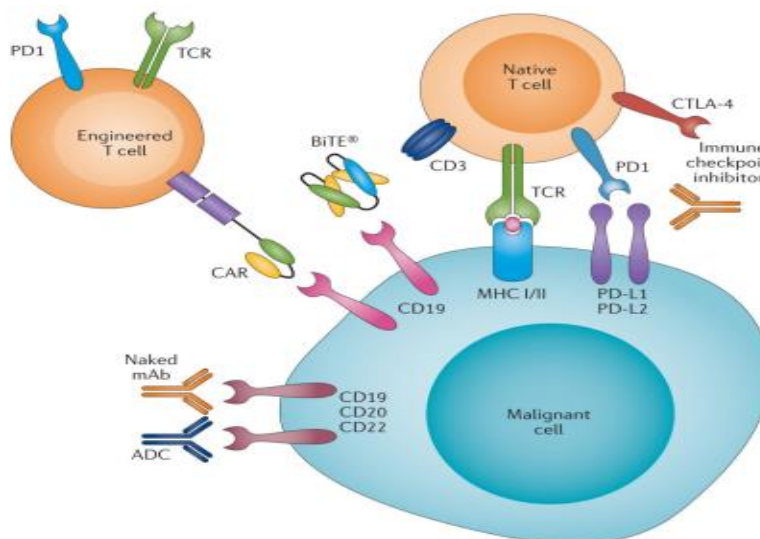
(出所) Sehn LH et al, J Clin Oncol 2019 及びシンバイオ製薬 IR 資料より作成

r/rDLBCL の分野では、Pola-BR 療法と B-R 療法双方が主流になっていくと考えられる	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 療法でのトレアキシン®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 でのトレアキシン®の投与量は 120mg/m²で、トレアキシン®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。<u>現時点では、Pola-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。</u> r/rDLBCL では、Pola-BR 及び B-R が主流となっていくと考えられ、いずれにせよトレアキシン®(ベンダムスチン)が用いられる。 なお、1st-Line の DLBCL では、現在 Pola+RCHP の試験が進行しており、Pola+RCHP も 1st-Line 治療法の選択肢となる可能性がある。ただし、トレアキシン®が適応を有する r/rDLBCL 市場の市場規模は、短期的には大きく変わらないと考えられる。Pola-RCHP で PFS(無増悪生存期間)の延長が実現しても、再発率が低下するか否か現時点では不明である。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。また、1st-Line でのトレアキシン®の売上(オフラベル)には大きな影響は無いと考えられる。 この他のADCとして、Zynlonta®(一般名 Loncastuximab)が、3rd-Line の DLBCL を対象に承認されている(2021 年 4 月米国)。CD19 を標的とした抗体とアルキル化剤の ADC であるため、アルキル化作用のあるトレアキシン®と併用される可能性は低く、競合する可能性はあるが、3 次治療のため競合は限定される。Brentuximab vedotin(標的 CD30)は、DLBCL ではリツキサン®(リツキシマブ)とレナリドマイドとの併用で試験が進行中であり、トレアキシン®との併用はホジキンリンパ腫にて検討されている(但し、日本では未承認の適応症である)。Coltuximab ravtansine(標的 CD19)は単剤での Phase2 が進行中である。いずれも、将来競合する可能性はあるが、当面、大きな競合が発生するわけではない。
CAR-T 療法は普及するには課題が多い	② CAR-T 細胞療法 ADC の他、注目されている療法は、CAR-T 細胞療法である。CAR-T 療法は既にキムリア®(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。現在、CAR-T 細胞療法は、移植非適応の場合(主に 3rd-Line)に限定されている。さらに 2nd-Line への対象拡大を企図して、自家移植よりも高い奏効を目指して開発が進行している。ただし、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

CAR-T 療法では、前治療としてトリアキシンが用いられる

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。なお、キムリア®、イエスカルタ®、ブレヤンジ®いずれの場合も前治療として、トリアキシン®が用いられている。

CAR-T と BiTEs の概念図



(出所) Batlevi CL et al. 「Novel immunotherapies in lymphoid malignancies」

Nat Rev Clin Oncol 2016

現在、期待されているのは二重特異性抗体

(bispecific T cell engagers; BiTEs) の開発

③ BiTEs (Bispecific T cell engagers) ; 二重特異性抗体

CAR-T よりも導入障壁の低い療法として期待されているのが、二重特異性抗体 (bispecific T cell engagers; BiTEs) の開発である。腫瘍化した B 細胞の表面に出現している CD19 や CD20 に結合する部分と T 細胞の表面に出現している CD3 に結合する部分を保有した複合体で、免疫細胞である T 細胞を腫瘍化した B 細胞に誘導するがん免疫療法である。現在、1st-Line の DLBCL に対し、リツキシマブベースの免疫化学療法後に Blinatumomab (CD19/CD3 BiTEs) を投与する Phase2 試験が行われており、良好な成績が報告されている。Glofitamab (CD20/CD3 BiTEs) も 1st-Line の DLBCL に対し、R-CHOP、G-CHOP 併用試験を実施中で、Mosunetuzumab (CD20/CD3 BiTEs) も r/rDLBCL に対する試験を実施している。これらとトリアキシン®の併用試験はないが、併用療法が検討される場合、CD20 を標的とするリツキシマ®よりも、トリアキシン®との併用の可能性が考えられる。

使い慣れた B-R 療法の奏効率を大きく上回る療法が出現しない限り、トリアキシン®の地位は揺るがない

いずれにせよ、r/rDLBCL の治療成績は未だ十分とは言えないことから、これまで概観してきた各種併用療法や逐次使用として様々な組み合わせの療法が検討されていく可能性が高い。ただし、使い慣れた B-R 療法の奏効率を大きく上回る療法が出現しない限り、トリアキシン®の地位は当面揺るがないものと考えられる。

リゴセルチブは導出元のオンコノバ社が RAS 経路阻害剤としての開発に転換

KRAS 変異のある NSCLC を対象に、オプジーボ®(抗 PD-1 抗体)との併用で奏功を確認

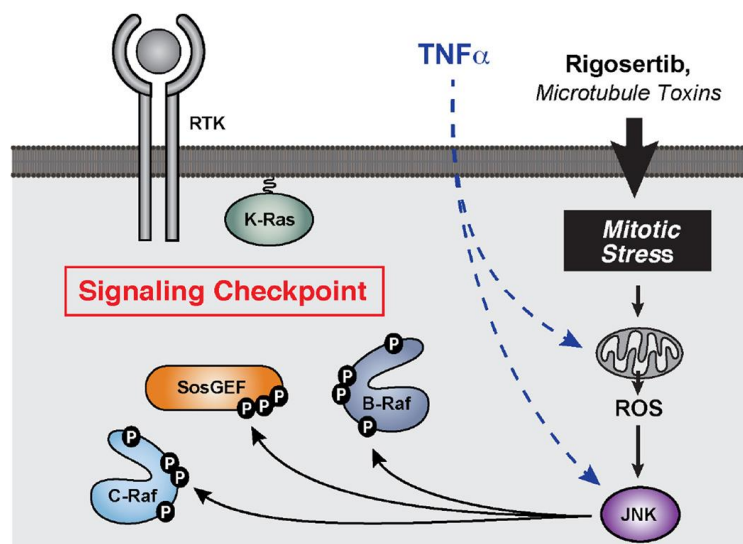
PD-L1 発現比率の高い患者でも、オプジーボ®が奏功しない場合があるため、各社とも併用剤開発に注力

リゴセルチブ及びプリンシドフォビル(BCV): 開発の方向

① リゴセルチブ(注射剤及び経口剤)

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

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、OD-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。

他社の KRAS 阻害剤は変異部分に直接結合するタイプ

特定の変異にだけ作用する

リゴセルチブは変異の違いにかかわらずレスポンスあり

シンバイオ製薬ではリゴセルチブの今後の方向性を検討中

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。

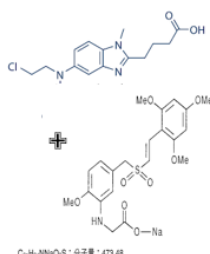
NSCLC の場合、KRAS 変異は約 20% の患者に観測され、うち最も頻度が高い (約 13%) のが G12C 部分の変異である。KRAS 阻害剤として、世界で初めて承認された LUMAKRAS (一般名 Sotorasib; AMGEN 社 2021 年 5 月迅速承認) は G12C 変異の阻害剤である。米国 Mirati 社も NSCLC を対象に KRAS (G12C) 阻害剤 Adagrasib の開発を進めており、また、すい臓がん等を対象とした KRAS (G12D) 阻害剤の開発にも着手している。ただし、AMGEN 社の薬剤も Mirati 社の薬剤も KRAS の特定の変異部分に結合し、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レスポンスが得られることから広く適応できる可能性があると考えられる。

シンバイオ製薬では、リゴセルチブやトレアキシシン® (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 年央には、リゴセルチブの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) シンバイオ製薬 会社説明会資料

② プリンシドフォビルの開発の新展開

血液がんにおける造血幹細胞移植後の AdV 感染症が最初のターゲット

小児を対象とした AdV 感染症の国際共同 Phase2 試験において、2021 年 8 月 FPI 達成

2022 年後半には国際共同試験を終了し、グローバルな Pivotal 試験へステップアップする予定

腎臓移植後のウイルス感染症も開発も有望視される

ウイルス疾患だけでなくオンコロジー領域への展開も予定

悪性脳腫瘍にはサイトメガロウイルスが関連している

プリンシドフォビルの開発を加速し、商業化するため米国子会社にキーパーソンを招聘し、本格稼働へ

シンバイオ製薬は、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プリンシドフォビル注射剤（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。この試験は、現在、有効な治療方法がないため医療ニーズが極めて高い小児の免疫不全状態での播種性 AdV 感染症（血液がん治療のための造血幹細胞移植後の感染症）を対象にした試験で、安全性、忍容性及び有効性等を評価し、次試験のための推奨用量を決定するためのものである。今後は米国での施設開設がさらに進むことで試験も順調に進捗するものと思われ、2022 年には英国の施設も試験に参加する予定である。2022 年後半にはこの国際共同試験を終了し、グローバルな Pivotal 試験へステップアップする予定である。また、成人でも免疫不全状態での AdV 感染症を対象とした開発を計画している。このほか、9 月には、エプスタイン・バール・ウイルス（EB ウイルス）陽性リンパ腫に対する抗腫瘍効果とその機序の探索に関して、シンガポール国立がんセンターと共同研究契約を締結している。

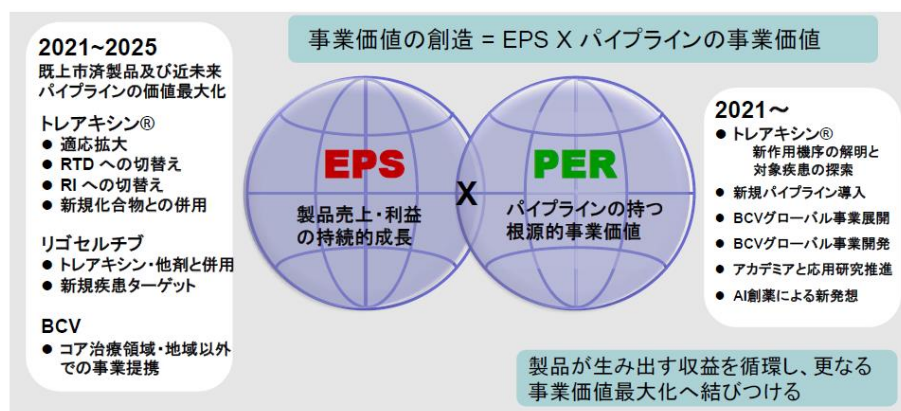
さらに他の適応症についても開発を検討中で、世界的に件数の多い腎臓移植後の BK ウイルス感染症を対象とした開発が有望視される。2022 年前半には新しい開発計画が開示される可能性がある。

シンバイオ製薬では、ウイルス疾患に加え、Oncology 領域への展開も予定している。2021 年 9 月に、シンバイオ製薬は、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討する臨床前試験をカリフォルニア大学サンフランシスコ校脳神経外科脳腫瘍センター（Brain Tumor Center, Department Neurological Surgery, University of California, San Francisco「UCSF」）で開始した。BCV は脳血液関門（BBB）を通過することができる。悪性脳腫瘍では、ほぼ常に大量のサイトメガロウイルス（CMV）が存在していると言われている（日経サイエンス 2009 年 3 月号）。腫瘍の成長に不可欠な異常な細胞成長を防ぐ働きをしている遺伝子のスイッチを切るタンパク質をサイトメガロウイルスが生成していることが知られており、BCV によって腫瘍の成長にブレーキをかける働きを取り戻すことが期待できる。

2021 年 10 月には、100%子会社であるシンバイオフーマ USA は、シンバイオフーマ USA の副社長、プロジェクトマネジメント及びクリニカルオペレーションズの責任者とし Dr.Carolyn Yanavich を選任し、本格稼働を開始した。今後は、グローバル・スペシャリティ・ファーマの戦略的拠点として、プリンシドフォビル注射剤の開発を欧米において加速し、商業化を実現する予定である。

ビジネスプランは、概ね順調に進捗し、営業黒字へ転換 2021 年通期で 13 億円台半ばの営業黒字は達成可能 主戦場の r/rDLBCL では、様々な新規モダリティが出現 使い慣れた B-R 療法の奏効率を大きく上回る療法が出現しない限り、トリアキシン®の地位は揺るがない リゴセルチブ、布林シドフォビルの新展開も浮上	<結論> シンバイオ製薬は、自販体制の構築と布林シドフォビル(BCV)の取得により、グローバルなライセンスを持つ血液専門のスペシャリティ・ファーマとして成長していく土台が整い、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、自社販売体制の準備も着実に実行されている。2021 年 11 月に公表された 2021 年第3四半期決算では、遂に営業黒字(第1—3四半期累計)に転じた。2021 年通期の業績も、多少売上が会社計画未達になっても、営業利益は十分会社計画を達成できる見込みである。 主力製品のトリアキシン®が主戦場とする悪性リンパ腫、特に r/rDLBCL の分野では抗体療法や免疫療法の開発が盛んになっている。Polivy®のような ADC (抗体薬物複合体)も出現し、奏効率の高い CAR-T 療法も複数誕生し、そして BiTEs(Bispecific T-cell engagers)の開発が期待されている。これらの療法でもトリアキシン®が併用されたり(POLA-BR 療法)、前治療で使用(CAR-T)されたりすることが多い。BiTEsでは、併用の試験はまだ存在しないが、可能性はゼロではない。いずれにせよ、r/rDLBCL の治療成績は未だ十分とは言えないことから、これまで概観してきた各種併用療法や逐次使用として様々な組み合わせの治療法が検討されていく可能性が高い。ただし、使い慣れた B-R 療法の奏効率を大きく上回る療法が出現しない限り、トリアキシン®の地位は当面揺るがないものと考えられる。 第 2 の創業期に入ったところで、シンバイオ製薬では一旦パイプラインの戦略見直しに入っている。すなわち、リゴセルチブに関しては、RAS 阻害剤としての途が開けてきた他、他の作用機序の解明も研究中である。また、BCV は、血液がん患者の造血幹細胞移植後のウイルス感染症を視野に小児対象のアデノウイルス感染症の Phase2 試験が始まっているが、2022 年後半には Global な Pivotal 試験の計画が浮上してと考えられる。さらに、腎移植後のウイルス感染症や悪性脳腫瘍を適応症とした開発も視野にあり、今後大きな市場を獲得できる可能性がある。
--	--

シンバイオ製薬 第2の創業期へ



(出所)シンバイオ製薬 決算説明会資料

(参考) 各パイプライン価値の試算等については、弊社 2021 年 6 月 1 日発行のベシッ
ク・レポート「第二の創業期 好循環開始」をご参照ください。

	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4階 メール info@fair-research-inst.jp

ディスクレマー

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。