

## シンバイオ製薬株式会社

(4582 JASDAQ)

発行日 2019年4月16日

## パイプライン価値を約 518 億円へ上方修正

## 製薬ベンチャーから製薬会社へステージアップ

シンバイオは、自社で創薬研究を行うのではなく、世界中の創薬企業とのネットワークと目利き力を活かして有望な新薬を導入し開発してきた。開発のターゲットは、医療ニーズが高いにも拘わらず、大手があまり参入して来ない希少疾患（がん、血液を中心とする希少疾患）に絞るニッチ戦略で、高シェア・高収益を狙っている。また、導入する新薬候補は原則として既に有効性・安全性が確立されたもののため、開発リスクは低く抑制されている。実際、シンバイオの第一号開発品（トレアキシン）は、導入から僅か 5 年という短期間で承認・発売に至った。今般、主力品であるトレアキシン®が標準療法の地位を確立したところである。また、さらなる適応拡大や剤型変更による製品寿命の延長も視野に入ってきたところであり、シンバイオは自社販売体制の構築へ舵を切り、名実ともに製薬会社へステージアップを目指す。

## 主力品の適応拡大とライフサイクル・マネジメントで黒字化が視野に

トレアキシン®は 2010 年に悪性リンパ腫の一種である再発・難治性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を対象に承認されたあと、2016 年には、慢性リンパ性白血病や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を適応対象とする承認を獲得した。

現在は、さらなる適応拡大を目指し開発が進行中で、再発・難治性の中高悪性度非ホジキンリンパ腫（DLBCL）の第Ⅲ相臨床試験の患者登録が既に完了している。加えて、剤型変更によるライフサイクル・マネジメントも実行中である。トレアキシン®は 2020 年で承認から 10 年経過し、後発品に曝されるリスクがあるが、米国イーグル社から、使い勝手の良い液剤を導入し、現在の凍結乾燥剤を置換していくことで、そのリスクを回避していく方針である。

これらの方策により、トレアキシン®の市場規模は、ピーク時 204 億円程度まで拡大する可能性がある。最近、注目されている白血病対象の CAR-T との併用など、新規の併用療法も考慮すると、さらに拡大が見込まれよう。

トレアキシン®の適応拡大や液剤導入、第二の開発品であるリゴセルチブの開発、さらに経常的な新薬の探索活動など高水準の開発コストと自社販売体制の整備が重荷になるものの、トレアキシン®の売上拡大で 2021 年 12 月期には営業利益が黒字に転化する可能性は高い。

## 新薬探索コスト等考慮後のパイプライン価値は、518 億円程度（税前）と試算

自社販売体制を前提としたトレアキシン®の現在価値（税前）は、①液剤への切り替えによる粗利益率の上昇、②切り替え時期の若干前倒し、③造血器腫瘍領域でバックボーンとしての地位を確立したことに鑑み、再発・難治性中高悪性度非ホジキンリンパ腫（r/rDLBCL）を対象とした試験の成功確率を 100%としたこと、を反映して、約 404 億円に上方修正した。

リゴセルチブの現在価値も、経口剤の第Ⅱ相臨床試験が良好な結果に終わったことを反映し、成功確率を 50%へ変更したことを主因として 187 億円へ上方修正する。

この2つのパイプライン価値合計から、経常的に発生する新薬探索コストや全社費用を除いたシンバイオの事業価値はおおよそ 518 億円（税前）と推定される。今後 2 年間に発生する資金調達（計 70 億円程度）を考慮しても、現在の時価総額と事業価値の間の乖離は大きい。

## ベーシックレポート

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	12,972 百万円
上場日	2011年10月
URL	www.symbiopharma.com
業種	医薬品
従業員数	90人(単独)
主要指標 2018/4/15 現在	
株価	190
52週高値終値	272
52週安値終値	116
発行済株式数	82,398 千株
売買単位	100株
時価総額	15,656 百万円
会社予想配当	0.0円
予想当期利益ベースEPS	-43.88円
予想PER	NA倍
実績BPS	53.06円
実績PBR	3.58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
2014/12 通期実績	1,955	27.6	-1,303	NA	-1,110	NA	-1,115	NA	-36.26	393	196
2015/12 通期実績	1,933	-1.1	-2,551	NA	-2,630	NA	-2,632	NA	-81.30	383	177
2016/12 通期実績	2,368	22.5	-2,127	NA	-2,316	NA	-2,313	NA	-58.82	509	173
2017/12 通期実績	3,444	45.4	-3,947	NA	-3,976	NA	-3,977	NA	-79.78	311	200
2018/12 通期実績	3,835	11.4	-2,656	NA	-2,748	NA	-2,752	NA	-41.38	263	116
2019/12 通期会社予想	4,465	16.4	-3,587	NA	-3,612	NA	-3,616	NA	-43.88		

## 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製薬会社へ飛躍

収益の根幹を握っているのは、創薬企業とのネットワークと目利き力

第一号開発品は導入後5年で承認に至った上市製品を保有する稀有なバイオベンチャー

ネットワークと目利きを支える人材・組織に注目

シンバイオ製薬株式会社(以下シンバイオ)は、以下のような特色を持った会社である。

## ① ラボレス・ファブレス戦略でリスクを抑制し収益をあげる

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。その結果、絞られた新薬候補に関して、ライセンス契約を締結し、日本国内での開発を実行した後、他社へ導出あるいは自社販売し収益をあげるビジネスモデルとなっている。

=>国内での製薬開発は自社で行うため、単なる技術商社ではなく、バイオ製薬会社として位置付けられる。

## ② ニッチ戦略で高シェア・高収益

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。

## ③ ポスト POC 戦略

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。

以上のように、なるべく創薬にまつわるリスクを抑制する一方で、製薬による高い収益を狙ったビジネスモデルである。

このビジネスモデルの成否の根幹を握っているのは、言うまでもなく、世界中の創薬企業とのネットワークや目利き力にある。

それを証明するのは、まず、この会社のトラックレコードであろう。通常、医薬品の開発には、基礎研究から上市まで10-20年程度の年月を要し、また成功確率も、化合物段階からカウントすると3万分の1以下、POCが確立された段階からカウントしても7~8%の確率といわれている。これに対してシンバイオでは、第一号開発品のトレアキシン®が、導入から製造販売承認取得まで約5年という短期間で上市成功に至り、2018年7月には名実ともに標準療法として推奨されるようになった。これまで会社創業から約11年間で1500の創薬候補をスクリーニングし、そのうちおよそ600を社内で正式に検討し、最終的に5品を導入、現在、うち2品が開発中である。

このトラックレコードを支えているのが、人材と仕組みであろう。従業員90名のうち40名以上が研究開発要員で、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(社長略歴参照)。

**吉田社長の略歴**

1949年東京都生まれ  
 1071年学習院大学理学部（化学専攻）卒業  
 1973年MIT大学院修士課程（生命科学）修了  
 ハーバード大学大学院（経営学・医療政策論）修了  
 1975年三菱商事入社  
 1977年AHSジャパン（現バクスター）入社  
 1980年日本バイオラッドラボラトリーズ設立  
 1991年日本シンテックス（現ロシュ）入社  
 1993年日本アムジェン社長、米国アムジェン副社長  
 2005年シンバイオ製薬設立  
 （出所）有価証券報告書等よりフェアリサーチ作成

シンバイオは、2018年、主力品であるトレアキシンが名実ともに標準療法として採用されたこと、適応拡大や剤形変更も含めた各薬剤の開発が順調に進行していることに加え、遂に自社販売体制構築を決定し、名実ともにバイオベンチャーから製薬企業への飛躍を企図する段階へステージアップしたところである。

**<主要パイプライン>**

2019年3月時点での主要な開発パイプラインは、トレアキシン®とリゴセルチブである。

<補足>

シンバイオは、2015年10月に自己疼痛管理用医薬品「IONSYS」を米国ザ・メディシズ・カンパニー社(The Medicines Company 社)から導入契約(契約一時金約10億円)を結び2016年6月から国内で第Ⅲ相臨床試験(Ph3)を開始した。しかし、2017年5月、導入先が突然事業撤退の可能性を発表したため患者登録を中止、2017年11月に契約を解消し、補償についての仲裁を国際商業会議所に申し立てている(約90億円の補償を要求している)。

(1) トレアキシン(SyB L-0501(凍結乾燥注射剤) /SyB L-1701(RTD 製剤) /SyB L-1702(RI 製剤) /SyB C-0501(経口剤))

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
トレアキシン® FD	再発・難治性 低悪性度NHL/MCL	2010年10月 承認済				
	慢性リンパ性白血病	2016年8月 承認済				
	未治療 低悪性度NHL/MCL	2016年12月 承認済				
	再発・難治性 中高悪性度NHL (r/r DLBCL)	2017年8月第Ⅲ相試験開始 症例登録中				
トレアキシン® RTD	全適応症	申請準備中				
トレアキシン® RI	全適応症	2018年11月臨床試験開始				
トレアキシン® 経口剤	進行性固形がん	2018年1月 第Ⅰ相試験開始 症例登録中				
トレアキシン® 経口剤	全身性エリテマトーデス(SLE)	2018年7月 前臨床試験開始				

トレアキシンは、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

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

### 悪性リンパ腫

リンパ腫とは、リンパ球(白血球の一種)という免疫の働きをする細胞がガン化して起きる血液の病気で、主にホジキンリンパ腫(Hodgkin's Lymphoma:以下HL)と非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's Lymphoma:以下NHL)の2つに大別される。日本人の悪性リンパ腫の場合、大半(94%)がNHLとされている。NHLは、病気の進行速度によって以下の3つに分類されているが、トレアキシン治療の対象は赤字の部分のNHLである。

### 悪性リンパ腫の種類

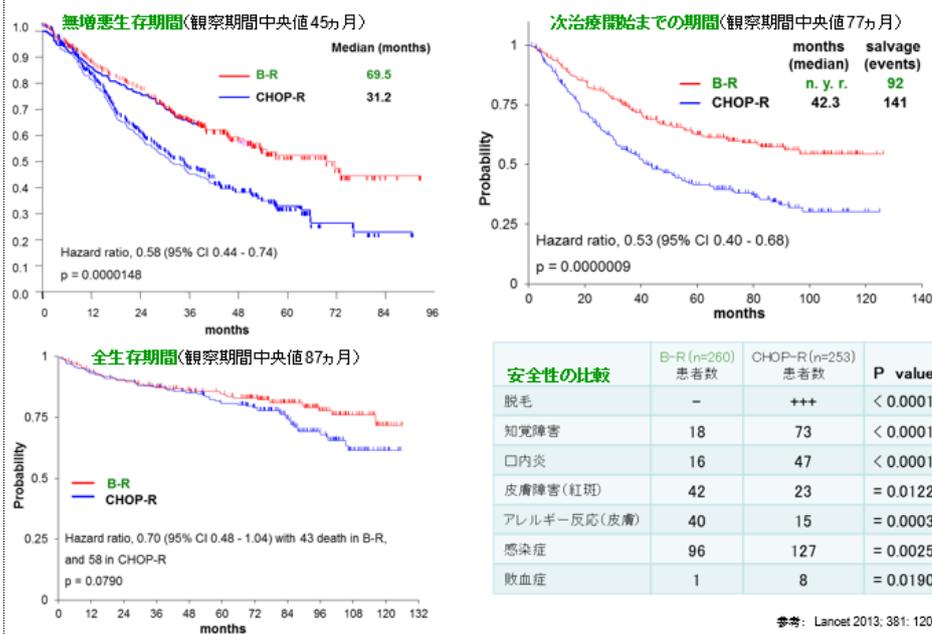
悪性度 (病気の進む速さ)	種類
低悪性度 (年単位で進行)	小リンパ球性 MALT(マルト) ろ胞性(グレード1~3a) 脾辺縁帯B細胞 リンパ形質細胞 節性辺縁帯B細胞
中悪性度 (月単位で進行)	形質細胞腫瘍 マンテル細胞 ろ胞性(グレード3b) びまん性大細胞型
高悪性度 (週単位で進行)	前駆Bリンパ芽球性 パーキット

(出所)「治療の手引き」エーザイ及びシンバイオ作成

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・ファーマ社から日本における独占の開発権及び販売権を取得し、開発を行った。この結果、導入から僅か5年後の2010年10月に、**再発・難治性の低悪性度NHL**および**マンテル細胞リンパ腫(Mantle Cell Lymphoma 以下MCL)**を適応症として承認を得、12月に販売を開始するに至る。さらに、2016年8月には、**慢性リンパ性白血病(Chronic Lymphocytic Leukemia 以下CLL)**、同年12月には、**未治療の低悪性度NHL/MCL**への適応拡大が承認された。さらに2018年7月には、トレアキシン®が承認されているすべての適応症に関し、造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版(編集:日本血液学会)で標準的治療法の選択肢として新たに記載され、**名実ともに標準療法**となった。

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

### CHOP-R 療法と B-R 療法の比較試験



(出所)会社説明会資料より B-R 療法の方が良好な結果を示している

(注)CHOP-R 療法

分子標的薬のリツキシマブと抗ガン剤のシクロホスファミド、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

この結果、トリアキシン®の市場浸透度は、2017 年平均 35%から 2018 年 9 月末には 56%まで上昇し、従来の標準療法であった R-CHOP 療法を完全に凌駕するに至り、販売開始 8 年目となる 2018 年の国内売上は 85 億円(薬価ベース)まで拡大している。

### B-R 療法の市場浸透度



(出所) M3 市場調査からシンバイオ製薬作成

## 自社販売体制構築へ舵を切った

## 再発・難治性の中高悪性度 NHL 対象の Ph3 の患者登録が進行中

## B-R 療法その他、新たに様々な併用療法が浮上中

なお、シンバイオは 2008 年 8 月にエーザイに日本におけるトリアキシシン®の共同開発権と独占的販売権を導出しており、シンバイオがアステラス・ドイツラント社からトリアキシシン®を仕入れ、エーザイへ卸し、エーザイが国内販売をしている形態となっている。トリアキシシン®に関する開発費は、エーザイが半分負担していると推定される。なお、エーザイへの導出契約は 2020 年で終了する。2018 年 10 月に、シンバイオは、2021 年以降は、シンバイオが自社販売の構築を発表した。(自社販売体制については後述)

2019 年 3 月時点では、さらなる適応拡大を目指して、開発が進行している。期待されるのは、**再発・難治性の中高悪性度 NHL(以下 r/rDLBCL)**を対象にした分野で、2018 年 1 月第Ⅲ相臨床試験(以下 Ph3)の最初の患者が登録され、医薬品医療機器総合機構(PMDA)との協議を経て目標症例数を変更し、2019 年 4 月に症例登録を完了した。今後、登録症例のフォローアップ期間が終了した後、有効性及び安全性を統計解析し、再発・難治性 DLBCL を追加適応症として、予定通り 2020 年上半期に承認申請を行う。また、進行性固形がんを対象とした経口剤の第Ⅰ相臨床試験(以下 Ph1)も 2018 年 1 月に開始され、現在進行中である。2019 年 3 月現在で 12 例まで登録が完了しており、安全性の他、経口剤として有効ながん種を探索していく予定である。また、2018 年 7 月に、慶應義塾大学医学部と共同で、自己免疫疾患の一種である全身性エリテマトーデス(SLE)に関する前臨床試験を開始している。2019 年下期以降 Ph1 を開始する予定である

(注)我が国の中悪性度の NHL 中で最も発生頻度が高いのが、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫: diffuse large B-cell lymphoma(略して DLBCL)である。

加えて、最近では、トリアキシシン®を使った様々な併用療法が研究・承認されるようになってきた。具体的には、次の通りである。

- ① 2018 年 7 月 2 日に濾胞性リンパ腫を対象に、抗 CD20 抗体オビヌツズマブ(商品名ガザイバ)とトリアキシシン®の併用療法が承認され新たな治療選択肢が加わった。

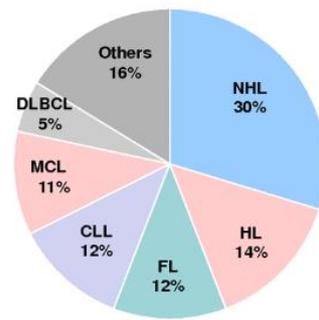
(注)濾胞性リンパ腫は低悪性度非ホジキンリンパ腫のなかの約 80%を占める病型

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

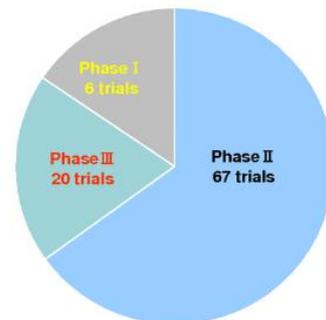
- ③ シンバイオの調査では、欧米で、血液がん領域で B-R 療法に別の薬剤を併用する新規併用療法(BR+X)の開発が 100 本近く進行中である。これは、B-R 療法が造血器腫瘍分野で既にバックボーンとしての地位を確立していることを示唆している。

開発中の新規併用療法

適応症別



開発フェーズ別



(出所)SyteLine Data よりシンバイオ作成

- ④ 世界中で、免疫チェックポイント阻害剤との併用試験が行われており、使用が拡大する可能性がある。

免疫チェックポイント阻害剤との併用

作用機序	製品名	開発段階	対象疾患	併用レジメン	進捗
PD-1抗体	オブジーボ® (nivolumab)	1/2	r/r DLBCL	BR療法 + オブジーボ + ゲムシタピン	進行中
		2	HL	B単剤 + オブジーボ + アドセトリス	進行中
		1/2	r/r HL	B単剤 + オブジーボ + ゲムシタピン	進行中
		1/2	r/r HL	B単剤 + オブジーボ + アドセトリス	終了
PD-L1抗体	テセントリク® (atezolizumab)	1/2	NHL	B単剤 + テセントリク + オビヌツズマブ	終了
		3	r/r DLBCL	BR療法 + バベンチオ + ウトミルマブ**	進行中
				B ± R + イミフィンジ	進行中

(注) ウトミルマブは臨床開発段階にある免疫共役刺激剤

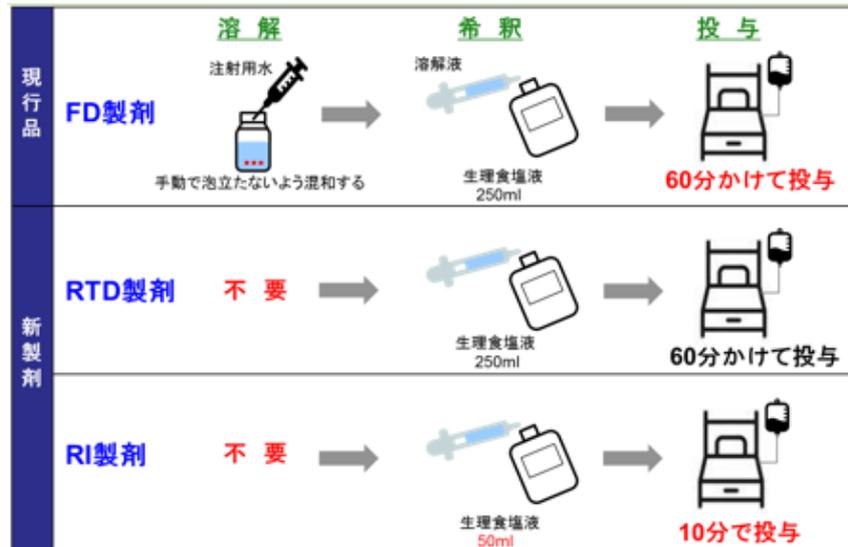
(出所)会社説明会資料

また、剤形変更によるライフサイクル・マネジメントも着実に進展中

さらに、重要な点は、剤形変更によるライフサイクル・マネジメントである。トレアキシン®は、2020年で承認から10年経過し、2021年から後発品との競争にさらされるリスクがあるが、新剤形による製品寿命の延長(2031年まで)が企図されている。2017年9月21日、トレアキシン®の現在のFD(凍結乾燥)製剤に加え、米国のイーグル社(Eagle Pharmaceuticals Inc.)からRTD(Ready to Dilute)製剤、RI(Rapid Infusion)製剤という液剤の導入を発表した。現在のFDは常温保存できるというメリットはあるもの、投与前に溶剤で溶かし、生理食塩水で希釈する作業が必要で、時間と手間がかかっていた一方、液剤は冷蔵保存が必須であるが、生理食塩水で希釈するだけで調剤作業が短縮され医療機関の負担が少ないというメリットがある。米国では、テバ社(Teva Pharmaceutical Industries)が、2014年にFD製剤を上市

し、2016年1月には、より短時間で投与可能なRI製剤(商品名ベンデカ:イーグル社からの導入)を上市、わずか2年ほどで、ベンデカはトレアキシン®市場の97%を占めるに至っている。

FD製剤、RTD製剤、RI製剤の比較



(出所)会社説明会資料

液剤の導入でライフサイクルが2031年末まで延びる公算

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申請要件を満たすことを医薬品医療機器総合機構(PMDA)と合意済みである。これにより、RTD製剤の承認予定時期は2021年から2020年10-12月期に早まったようである。RI製剤に関しては、濃度と投与時間が異なるため安全性試験等が必要だが、PMDAとの間で、大規模の試験ではなく36例の試験で安全性を確認するという内容で合意しており、2019年4月に治験に関する最初の患者登録が完了した。RI製剤は本試験終了後に承認申請を行い、2022年上半期の上市を予定している。これらの製剤によりライフサイクルが2031年末まで延びることとなる。

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

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

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
リゴセルチブ注射剤	再発・難治性 高リスクMDS	国際共同第III相試験 症例登録中				
	再発・難治性 高リスク MDS 単剤	症例登録中				
リゴセルチブ経口剤	未治療 高リスク MDS AZA併用	準備中				
	未治療 高リスク MDS AZA併用	国際共同第III相試験 準備中				

シンバイオは、主に骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes 以下 MDS)を対象とした抗がん剤で米国のオンコノバ社(Onconova Therapeutics, Inc.)が開発を進めている。シンバイオは2011年7月、オンコ

ノバ社が行った Ph2 試験終了時に、注射剤、経口剤の日本、韓国に於ける独占的開発権および販売権を取得した(契約一時金約 8 億円と推定)。現在の開発状況は、以下の通りである。

#### (a)注射剤

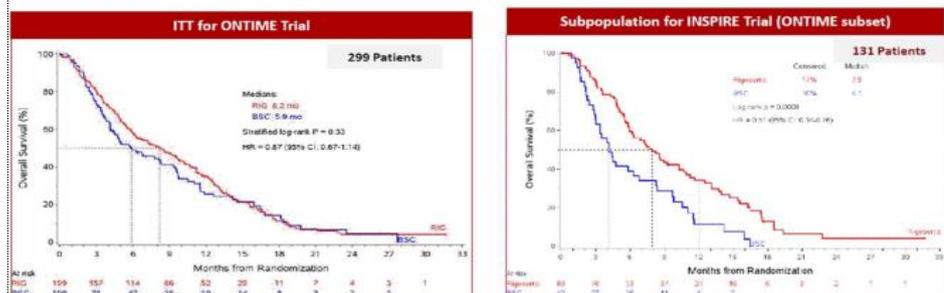
標準治療である低メチル化剤(Hypomethylating Agent:略して HMA)の効果が得られない(以下 HMA 不応)または、治療後に再発高リスク MDS 患者を対象に国際共同 Ph3 を実施中である。シンバイオは日本における Ph3 を担当している。

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

オンコノバ社は再発・難治性の高リスク MDS の Ph3(ONTIME 試験)を 2014 年 2 月に終了している。この試験結果は、リゴセルチブ投与群と対照(緩和ケア)群の間で全生存期間に統計的有意な差が認められなかったものであった。しかし、HMA 不応、または前治療中に病勢の進行した患者に限定してみると、リゴセルチブ投与群と対照群の間で、全生存期間(OS)が、それぞれ 7.9 か月と 4.1 か月となり、有意な差が認められた。そこで、オンコノバ社は、この部分解析の結果を踏まえ試験デザインを変更して、2015 年 8 月から HMA 不応、または治療後再発した高リスク MDS 患者を対象とした国際共同 Ph3(INSPIRE 試験)を開始している。

#### ONTIME 試験(左)と部分解析(INSPIRE 試験と同様の症例:右)結果

ITT OS analysis of ONTIME – HR = 0.87; NS survival benefit  
ITT OS of proposed INSPIRE population – HR = 0.51; P = 0.0008



\*Guillermo Garcia-Manero, Pierre Fenaux, Aref Al-Kali, Maria R Baer, Mikkael A Sekeres, Gail J Roboz, et al. Rigosertib versus best supportive care for patients with higher-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, Phase 3 trial. The Lancet Oncology 2016 (17): 496–508

開発元のオンコノバ社は試験デザインを変更して国際共同 Ph3 を継続中  
シンバイオも国際共同試験

(出所)会社説明会資料

シンバイオは 2012 年 6 月から再発・難治性の高リスク MDS を対象にした Ph1 を開始し、2015 年 10 月に終了、オンコノバ社や当局と協議の結果、2015 年 12 月からオンコノバ社が行っている国際共同 Ph3(INSPIRE 試験)

に参加中

2018年1月中間解析の結果、症例を追加して継続中。申請は2021年以降に

経口剤は、オンコノバ社が現在計画中の国際共同Ph3へ参加する予定

に参加し、日本での治験を担当している。2018年1月、オンコノバ社は、INSPIRE試験の中間解析結果を踏まえ、症例数を増やして(225例⇒360例へ)継続することとし、日本でもシンバイオが症例を追加し継続することとなった。2019年3月19日現在、42症例まで登録が進んでいる(目標50例)。従って、申請・承認の時期は、2021年頃申請、2022年頃承認になると考えられる。

#### (b)経口剤

欧米では、既に高リスクMDS(アザシチジンとの併用)を対象としたPh1/2試験で経口剤の安全性・有効性が示されていた(2017年第14回国際MDSシンポジウム)。また、2018年米国血液学会(ASH)にて、リゴセルチブ経口剤のPh2結果が発表され、HMA未治療および再発・難治性のMDS患者を対象として、アザシチジン併用で良好な忍容性と優れた全奏効率が示された。

#### リゴセルチブ 第II相臨床試験結果(2018ASH)

奏効率 (2006 IWG基準)	低メチル化薬 未治療例 (1 <sup>st</sup> line, 29例)	低メチル化薬 不応例 (2 <sup>nd</sup> line, 26例)
全奏効率	26例(90%)	14例(54%)
完全寛解(CR)	10例(34%)	1例(4%)
部分寛解(PR)	0例	1例(4%)

(出所)会社説明会資料

このような状況下、オンコノバ社は2018年12月にSPA(特別プロトコル査定)をFDAに申請し、未治療高リスクMDSを対象として、アザシチジン併用によるPh3を計画している。

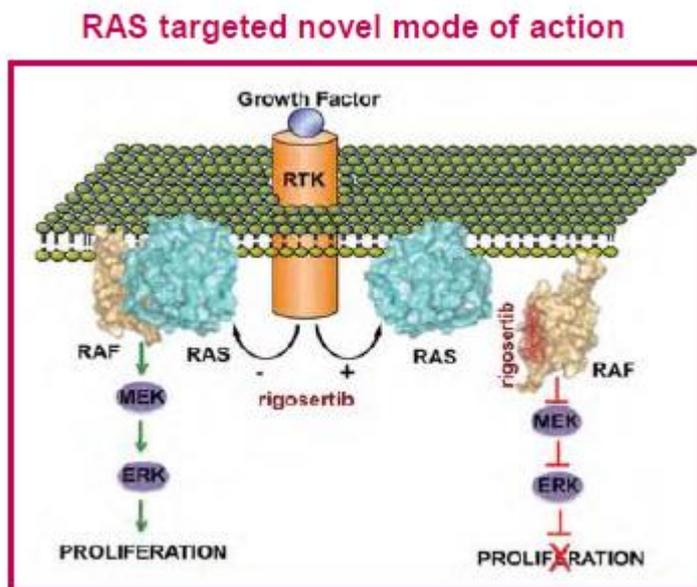
(注)SPA:Ph2終了後、Ph3に関する対象疾患、目的、試験デザイン、エンドポイント(主要及び副次評価項目)、解析方法などについてFDAと事前合意し、試験終了後は合意内容を変更せずにそのまま承認審査の承認要件として認める制度。これにより、エンドポイントが達成されていれば、承認の可能性が高まり、審査のプロセスと時間が短縮されるものである。

オンコノバ社は、2019年上期中に予定されているFDAとの協議後、全奏効率(完全寛解+部分奏効の比率)を主要評価項目としてPh3を開始する予定である。シンバイオは、FDAがSPAを承認後、オンコノバ社が予定している国際共同Ph3に参加する計画である。

リゴセルチブの作用ポイントは、Ras経路の下流(例えばMEKやERK)ではなく、Ras-RAFの相互作用を阻害するものであることが分かっている。近年、ゲノム研究の発展に伴って造血器腫瘍の遺伝子変異解析が急速に進んでいる中、多数の病型が認識されるようになってきているが、将来、どのよ

うな遺伝子変異を持った病型に適応すべきか解明が進むとともに、完全奏効率の向上が図られる可能性があるだろう。

### リゴセルチブの作用機序



(出所)オンコノバ社 Presentation 資料 2018年10月

リゴセルチブに対する開発中の競合品は、Syros Pharmaceuticals の SY-1425 (経口剤) であろう。現在、第Ⅱ相臨床試験(以下 Ph2)が完了し、Ph3 の準備中である。なお、SY-1425 に関し、急性骨髄性白血病(AML)および高リスク MDS を対象とした Ph2(10 例)に於いて、アザシチジンとの併用で、5-6 割の完全奏効率であったと報告されているが、AML でも一部の遺伝子変異型(RAR $\alpha$  ポジティブ)を対象としたものであることに留意したい。

## ＜2018年度業績と2019年計画＞

2018年の売上成長率鈍化は一時的な要因によるもの。2019年は、自社販売体制への切り替えによる販促活動の一次的停滞を織り込み16%成長と見込む。

2018年の研究開発費は、実質的には拡大しており、開発は順調に進捗しているものと推察される。

自社販売体制整備のため販管費の拡大は続く。

2018年末のキャッシュ残高は48億円。2019年と2020年も赤字が継続するが、マルチイヤーでの資金調達継続で資金枯渇は回避される見通し。

シンバイオの収益源は、製品売上高とマイルストーン収入である。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る。

2018年12月期の売上は、38.3億円であるが、大部分がトレアキシン®のエーザイへの卸販売額である。売上原価(=主にアステラス・ドイツラント社からの仕入れ額)は26.6億円、粗利益は11.7億円であった。シンバイオからエーザイへのトレアキシンの卸価格は薬価の50%程度と推定され、またシンバイオによるアステラス・ドイツラント社からの仕入れコストは卸価格の66%ほどと推定される。2018年の売上の伸びは、2017年の伸びに対して鈍化しているが、これは、主に、2018年10月に25mlのバイアルの87%に外観不良があり、一時的に出荷停止となったことによる。

2019年の売上予測は、16%増の44.6億円である。トレアキシン®の売上目標(薬価ベース)は101億円で、従来の予想より下方修正となっているが、これは、自社販売体制への切り替えが視野に入中、エーザイ側の販促活動低下の影響を考慮したものとなっている。

2018年の研究開発費は18.3億円で、前年の30.2億円から減少している。ただし、前年の研究開発費のうちイーグル社への契約一時金(液剤導入)が13.8億円と推定され、また、自己疼痛管理用医薬品「IONSYS」(2018年2月開発中止)関連の4-5億円を差し引くと、残りは11-12億円となり、これと比較すると、研究開発費は6-7億円程度拡大しており、順調に開発が進展している証左と考えられる。(2018年の研究開発費の中身は、トレアキシン®関連で10億円程度、リゴセルチブ関連で4億円程度、その他新薬の探索などで4億円と推察される。)2019年の研究開発費は、開発進展により6.7億円ほど増加し、25.0億円の予想になっている。

研究開発費以外の販売費一般管理費は、2018年は19.9億円と、ほぼ前年並みの水準であった。基本的な販管費は14億円程度だが、2017年はIONSYSに係る訴訟費用などで膨らみ、2018年は自社販売体制に向けた様々な施策の開始(後述:10名のTM確保)で膨らんでいるものと推察される。2019年の研究開発費以外の販売費一般管理費は、25.4億円と自社販売体制の準備の本格化(後述:TM20名体制)が反映された計画値となっている。

バランスシート面では、EVOファンドおよびWhizファンドへの新株予約権発行と行使により35億円程度調達することができたため、2018年の期末現預金は48.2億円へ増加している。2019年と2020年も、パイプライン開発推進と自社販売体制整備のため赤字が継続するものと見込まれ、予定通り新株予約権発行と行使を通じた資金調達(各年35億円前後)が継続される見通しである。

## シンバイオ製薬 利益とバランスシートの推移

(百万円)

	2013年12月期	2014年12月期	2015年12月期	2016年12月期	2017年12月期	2018年12月期	2019年12月期 (会社予)
売上	1,532	1,955	1,933	2,368	3,444	3,835	4,465
商品収入	1,432	1,940	1,933	2,137	3,444	3,809	4,457
マイルストーン収入	100	15	0	231	0	25	7
売上原価	1,214	1,428	1,483	1,737	2,413	2,662	2,998
販売費一般管理費	1,999	1,830	3,135	3,031	4,978	3,828	5,053
研究開発費	1,053	774	2,035	1,667	3,017	1,832	2,508
営業利益	-1,681	-1,303	-2,552	-2,127	-3,947	-2,656	-3,587
経常利益	-1,601	-1,110	-2,630	-2,317	-3,976	-2,748	-3,612
税前利益	-1,601	-1,112	-2,628	-2,309	-3,974	-2,748	
法人税等	4	4	4	4	4	4	
当期利益	-1,605	-1,116	-2,632	-2,313	-3,978	-2,752	-3,616
流動資産	7,634	7,290	4,827	6,685	4,037	6,038	
うち現預金	6,163	5,692	4,261	5,719	2,947	4,821	
固定資産	53	164	158	193	216	200	
流動負債	251	488	551	942	1,011	1,336	
うち未払金	207	143	184	553	331	504	
固定負債	3	2	2	451	1	1	
うち社債	0	0	0	450	0	0	
株主資本	7,336	6,763	4,132	5,054	2,702	4,372	
新株予約権	97	200	300	431	537	530	
純資産	7,433	6,964	4,432	5,485	3,239	4,901	

(出所)有価証券報告書等よりフェアリサーチ作成

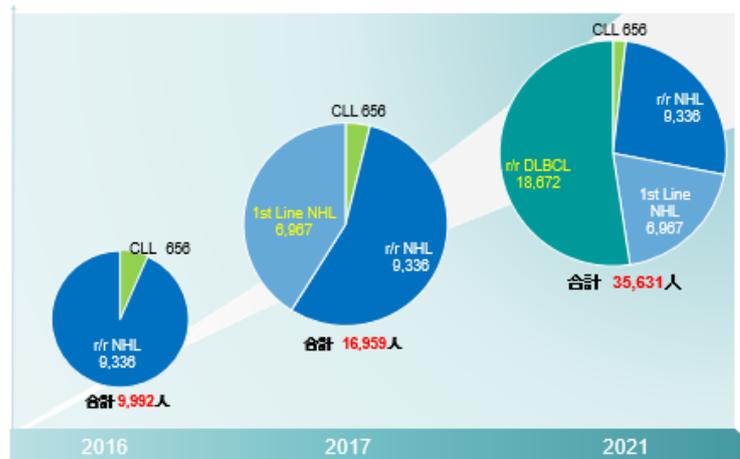
## トリアキシン®とリゴセル テブの市場規模>

トリアキシン®は承認済みの3つの適応症で106億円、Ph3段階の再発・難治性中高悪性度 NHL の市場規模は98億円ほどと推察される。

トリアキシン®は市場浸透度の上昇と適応拡大による市場拡大が見込まれる。既に承認済みの部分では、①再発・難治性低悪性度 NHL/MCL、②慢性リンパ性白血病 (CLL)、③未治療低悪性度 NHL/MCL がある。①の分野での売り上げは47.2億円に達しているが、対象患者数は9,336人と推定され、既に市場浸透度58%まで到達していると思われる。この部分の売り上げは剤形変更で維持されると見込む。②CLL や③未治療低悪性度 NHL/MCL は承認されてから日が浅く、売り上げは合わせてまだ26.8億円(2017年度)ほどである。対象患者数が、それぞれ656人と6,967人と見込まれ、市場浸透度は2017年平均で35%ほどと推定されるが、更なる市場浸透が期待できる。仮に②CLL で市場浸透度を55%まで上昇すると仮定すると、3.4億円の市場規模となる。また、③未治療低悪性度 NHL/MCL では最大浸透度75%まで見込むと、市場規模は55.7億円と推定される。また、Ph3段階の再発・難治性中高悪性度 NHL(r/rDLBCL) は、対象患者数が1万8千人強と推定され、市場浸透度60%を仮定すると市場規模は97.7億円と試算される。

以上から承認済みの3つの適応症合計で106.3億円、現在Ph3段階にあるr/rDLBCLへの適応も加えると204億円の売り上げが見込まれる。なお、CAR-T等との新規の併用療法に係る拡大分は、現時点で試算に見込んでいない。

## トリアキシン®の市場性

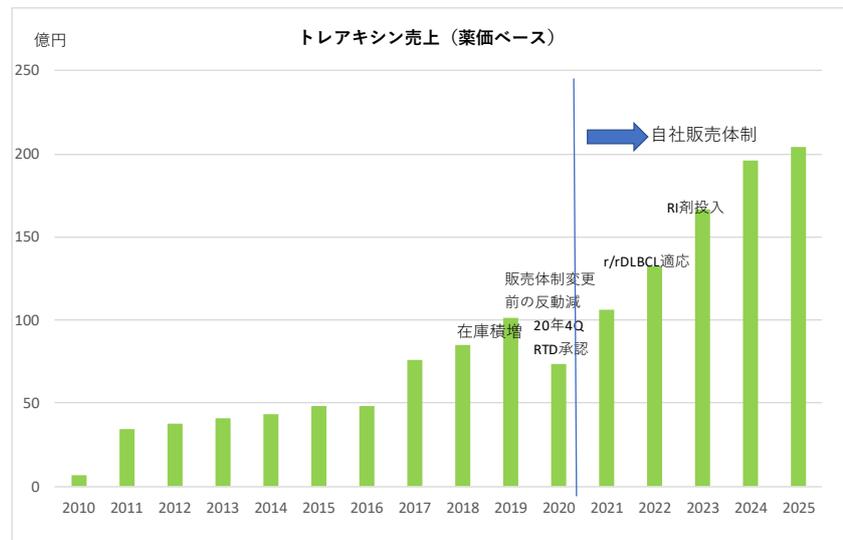


(出所)シンバイオ会社説明会資料

向こう3-4年を予測するにあたっては、販売体制がエーザイから自社へ切り替わることが視野に入ってくるため、エーザイによる販促活動低下のリスクや販売体制切り替え前の在庫積み増しとその後の反動減などを考慮に入れる必要がある。

シンバイオでは、エーザイの販促活動低下を反映して、未治療適応症での市場浸透率予想(2020年末)を従来想定定の75%から70%へ引き下げ、2021年末以降に75%に到達するものと変更した。加えて、2020年下半期に販売体制切り替えによる在庫調整(エーザイの在庫縮減)が発生し、2020年の売上は伸び悩むものと想定している。

また、r/rDLBCL への適応に関して、発売時期は予定通り 2021 年上半期であるが、r/rDLBCL 向けの売上が本格化するのには 2022 年になってからと変更している。



(注)2018 年まで実績。2019 年会社目標。2020 年以降はフェアリサーチ推計

(出所)会社説明会資料およびフェアリサーチ

#### 参考:シンバイオ社の中期計画

	2019年 12月期予想	2020年 12月期目標	2021年 12月期目標	2022年 12月期目標
売上高	4,465	3,282	9,132	11,282 ~ 11,809
営業利益	-3,587	-5,180	1,225	2,084 ~ 2,464
経常利益	-3,612	-5,224	1,181	2,040 ~ 2,420
当期純利益	-3,616	-5,228	1,005	1,736 ~ 2,060

(単位:百万円)

(注)中期計画期間中の売上は、トリアキシン®関連。リゴセルチブは上市されていない予定。

2020 年まではエーザイへの卸売り、2021 年から自社販売

(出所)シンバイオ中期経営計画 2019 年 2 月

リゴセルチブの注射剤は  
46 億円、経口剤のポテン  
シャルは 116 億円と推定

リゴセルチブの注射剤は、高リスク MDS のうち HMA 不応の患者に適応が限定されるため、対象患者数は 900 人と推定されており、ビダーザの薬価を参考に試算すると、市場規模は 46 億円ほどとなる。経口剤は、高リスク MDS のなかで注射剤対象以外の部分とし、対象患者数は 2300 人と考えられる。すると経口剤の市場規模は、116 億円と推定され、注射剤との合計では 160 億円ほどとなる。ただし、将来、より高い完全奏効を目指して、適応対象が特別な遺伝子変異に関する病型に絞られた場合、市場規模は変動する可能性がある。

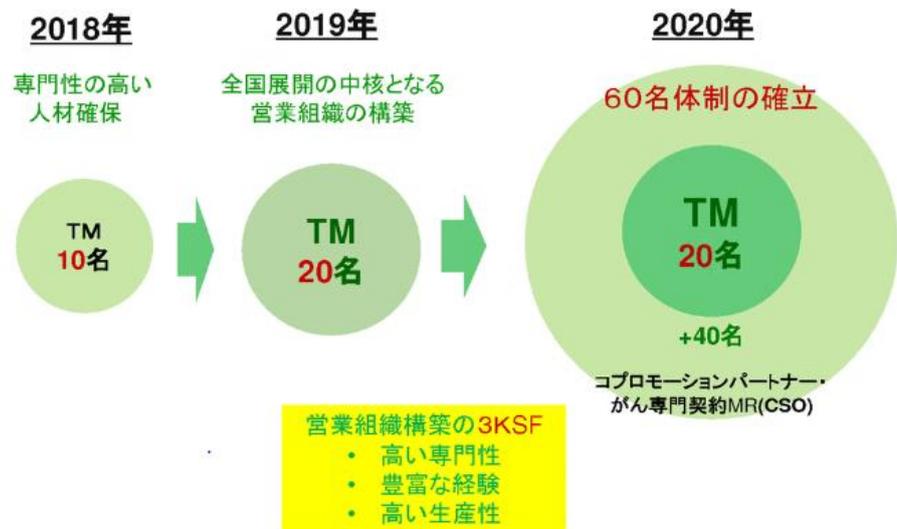
## 60名の自社販売体制を構築予定

### 自社販売体制の構築

シンバイオは、2018年既にトリアキシン®の販売活動を行う専門性の高い人材を10名確保し、トリアキシン・マネージャー（以下、TM）と位置付けている。2019年にはTMを20名に増強し、2020年は、コ・プロモーション・パートナー（部分的に他の製薬会社経由での販売）、あるいは、がん専門契約MR(CSO)を40名ほど加えて、合計60名体制の構築を計画している。

全国で血液内科を有する病院やクリニック数は1100-1200施設程度、うち病院は800-900病院程度と推定される。シンバイオでは、カバーすべき重点施設は3割程度の400施設と見込んでおり、全国を2エリア・6ブロックに分けて20名のTMでカバー（TM一人当たり20施設）、TM以外のコ・プロモーション・パートナーやがん専門の契約MRで補強していく予定である。

これらTMを核とするMRの人件費やプロモーション活動費で、トリアキシン®の販売費用は年間17億円程度が見込まれ、2018年よりも10億円程度拡大すると見込まれる。



(出所)会社説明会資料

## ＜パイプラインの価値と企業価値の試算＞

### パイプラインの現在価値試算

ここでは、企業価値を試算するにあたって、トレアキシン®の価値(r/rDBLCLへの適応拡大、剤型変更と自社販売化を反映した価値)とリゴセルチブ(注射剤と経口剤)の価値(DCF法)の合算から全社コスト(探索活動と全社管理コスト)の価値(DCF法)を引いたものとする。なお、割引率は、赤字継続企業ではあるが、ラボレス・ファブレスでリスクを抑えた製薬ベンチャーであり、既に上市品があることに鑑み10%と設定した。

### ＜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、ピーク売り上げに到達するのは上市後4年目で、その後3~4年程度はピーク売り上げを維持するが、さらにその後は年率5%ずつ市場が縮小するものと仮定し、2031年以降は急速(年率10%)に縮小していくものとした。また、再発・難治性中高悪性度 NHL(r/rDLBCL)向けの治験の成功確率は、トレアキシン®が造血器腫瘍の分野で標準療法の一つとして確立されてきていることに鑑み、100%とした。

販売チャネルは2020年までエーザイ経由であるものの2021年から自社販売とし、2021年以降は、ほとんど液剤(RTD製剤あるいはRI製剤)に切り替わっていくものとする。また、液剤の場合の原価率は、従来品に比べ改善するものと仮定する。液剤切り替え後の原価率は、イーグル社へのロイヤリティ支払いも加えると、30%程度になると仮定した。マイルストーン支払いは、RTD製剤承認時に発生するものとし、7億円規模になると仮定した。

開発費用は、全額自社負担とし、2019年から2020年までは16~17億円、2021~2022年は5~6億円程度と考える。

また、販売のためのコストは、前述のように、TM20名をコアとする60名体制をベースに、年間17億円程度と考えた。

### ＜リゴセルチブに関する前提＞

市場規模は、前項で示した通りで、ピーク売り上げに到達するのは上市後4年目で、その後3~4年程度はピーク売り上げを維持するが、さらにその後は年率5%ずつ市場が縮小し、2035年以降は急速(年率10%)に縮小していくものとした。上市の時期は、注射剤で2023年頃、経口剤では2024年になるものとし、成功確率は、治験の段階を反映して、注射剤(Ph3)で50%、経口剤(Ph3準備中)は50%と設定した。また、オンコナビ社への製剤供給代とロイヤリティは合計して売り上げの25%と仮定した。マイルストーン支払いは注射剤、経口剤それぞれの上市時とし、それぞれ5億円、15億円と仮定した。なお、販売のための費用は、トレアキシンの販売チャネルと共通のMRを使うこととし、計上していない。

経常的な薬剤探索活動に係る費用、全社管理コスト及び足元の現預金を勘案すると、シンバイオのパイプライン価値の試算値(税前)は518億円(割引率10%)と試算される。

さて、2つの薬剤以外に新しい候補を探索し検討するための研究開発コストや全社管理コストが毎年発生する。収益構造の項の分析を基に、経常的な探索に係る研究開発費を2~3億円、全社管理コストを14億円、合計17億円と設定する。

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404億円、リゴセルチブの価値(税前)は187億円、合計すると591億円と試算される。

シンバイオ全体のパイプライン価値(税前)は、2つの薬剤のほか、全社コストの現在価値と足元の現預金を勘案して約518億円と試算される。仮に割引率を8%にした場合は、約618億円と試算される。

### シンバイオ製薬のパイプライン価値試算

	割引率	
	10%	8%
合計(税前)	<b>518.5</b>	<b>618.5</b>
トレアキン	404.7	469.7
リゴセルチブ	187.1	232.1
全社コスト	-121.5	-131.5
現預金	48.2	48.2
(参考) 実効税率31%と仮定すると		
	割引率 10%	割引率 8%
合計(税引後)	357.8	426.8
2019年4月12日		
	時価総額	154.9

(出所) フェアリサーチ試算

#### <追記>

2019年2月28日、シンバイオは、6月末時点で4株を1株にまとめる株式併合を発表した。株式併合の効果として、①株数減少により、株式の管理コストが低減される、②低位株となっていたことで投機の対象となり易かったが、株価の上昇でその状態から脱却できるなどが挙げられる。一方、併合で見かけ上の株価が上昇しても、株価が下落し易くなるだけと指摘する意見もあるが、それは、長期にわたり業績が低迷し低位株となっている会社が株式併合を行う例が多いことを反映した経験則に過ぎない。株価形成の源泉となっているファンダメンタルズこそ着目すべきで、元来、株式併合により、原則として企業価値に変化はないことを強調しておきたい。

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川1-6-12 AIビル茅場町 511

電話 03-6403-9217

メール [info@fair-research-inst.jp](mailto: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。