

わかちあう、創薬の喜び。



シンバイオ製薬株式会社

シンバイオ製薬株式会社

第15期定時株主総会

2020年3月26日

取締役

氏名	役職
吉田 文紀	代表取締役社長兼CEO
松本茂外志	社外取締役
ブルース・デビッド・チェソン	社外取締役
ロックフォード・ダグラス・ノービー	社外取締役

氏名	役職
渡部 潔	常勤監査役(社外)
遠藤今朝夫	社外監査役
海老沼英次	社外監査役

報告事項

**報告事項1: 第15期(2019年1月1日から2019年12月31日まで)
事業報告の内容報告の件**

**報告事項2: 第15期(2019年1月1日から2019年12月31日まで)
計算書類の内容報告の件**

決議事項

第1号議案: 取締役5名選任の件

第2号議案: 補欠監査役1名選任の件

■議決権を有する株主数

22,278名

■総株主の議決権総数

255,965個

監查報告

報告事項

**報告事項1：第15期（2019年1月1日から2019年12月31日まで）
事業報告の内容報告の件**

**報告事項2：第15期（2019年1月1日から2019年12月31日まで）
計算書類の内容報告の件**

ビデオ放映

対応すべき課題

2020年3月26日

医療ビジネスを取り巻く環境に 未曾有のパラダイムシフトが起こっている

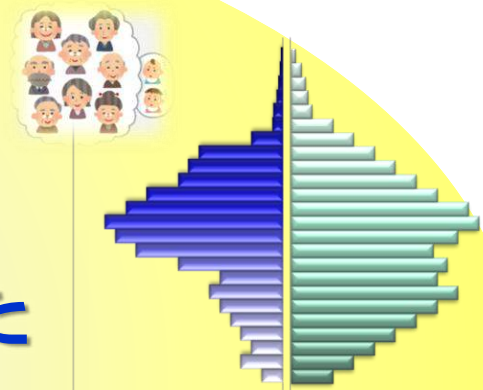


高質の医療 (QOL)
に対するニーズ増大

ゲノム・AI・ビッグデータ等
の新薬開発技術の進歩



超高齢化・超少子化社会に突入



イノベーションに基づいた
医療ビジネスにとって
大きなチャンス

生命科学の急速な発展



社会保障費の深刻な財源不足

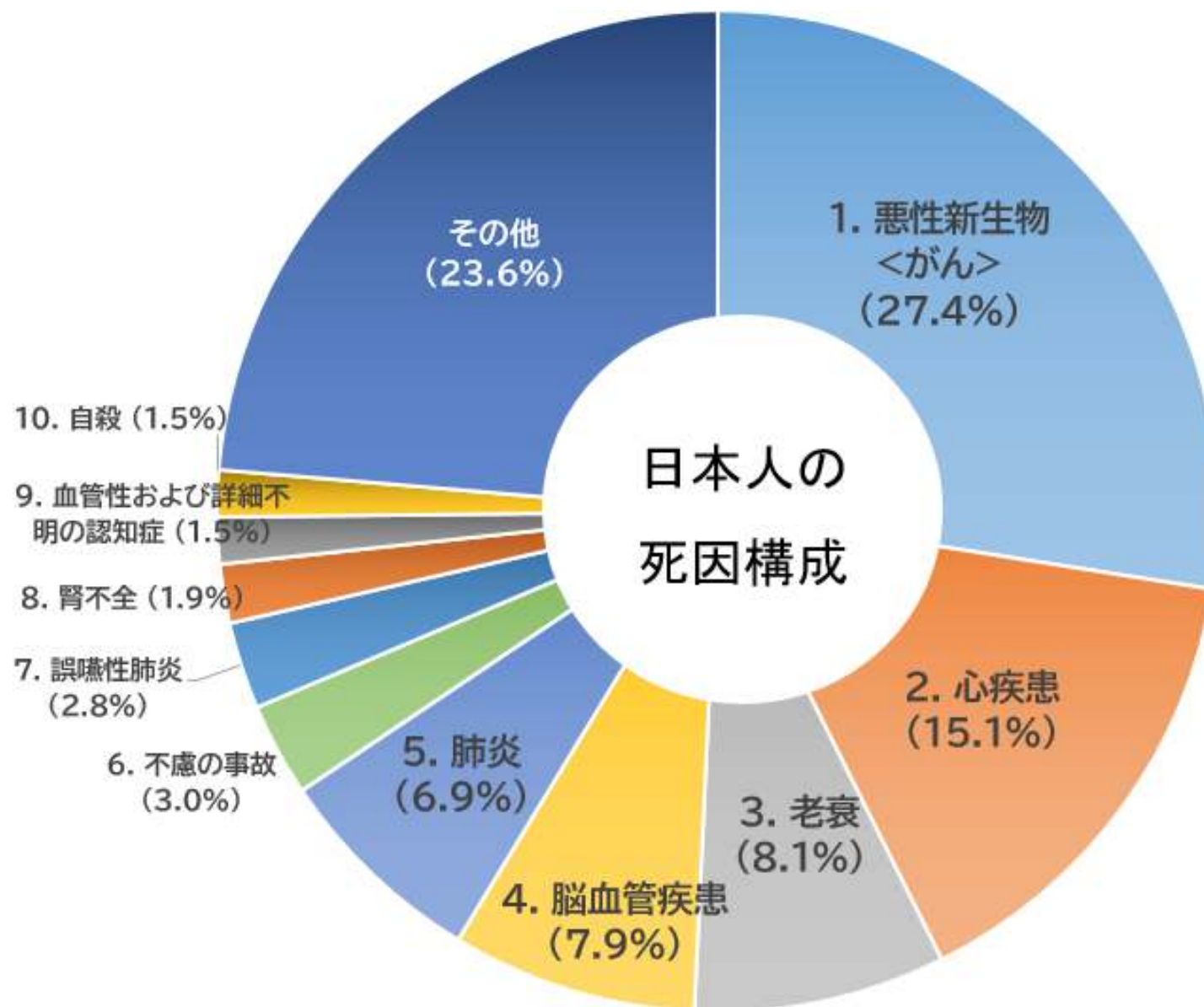


シンバイオ製薬の企業使命



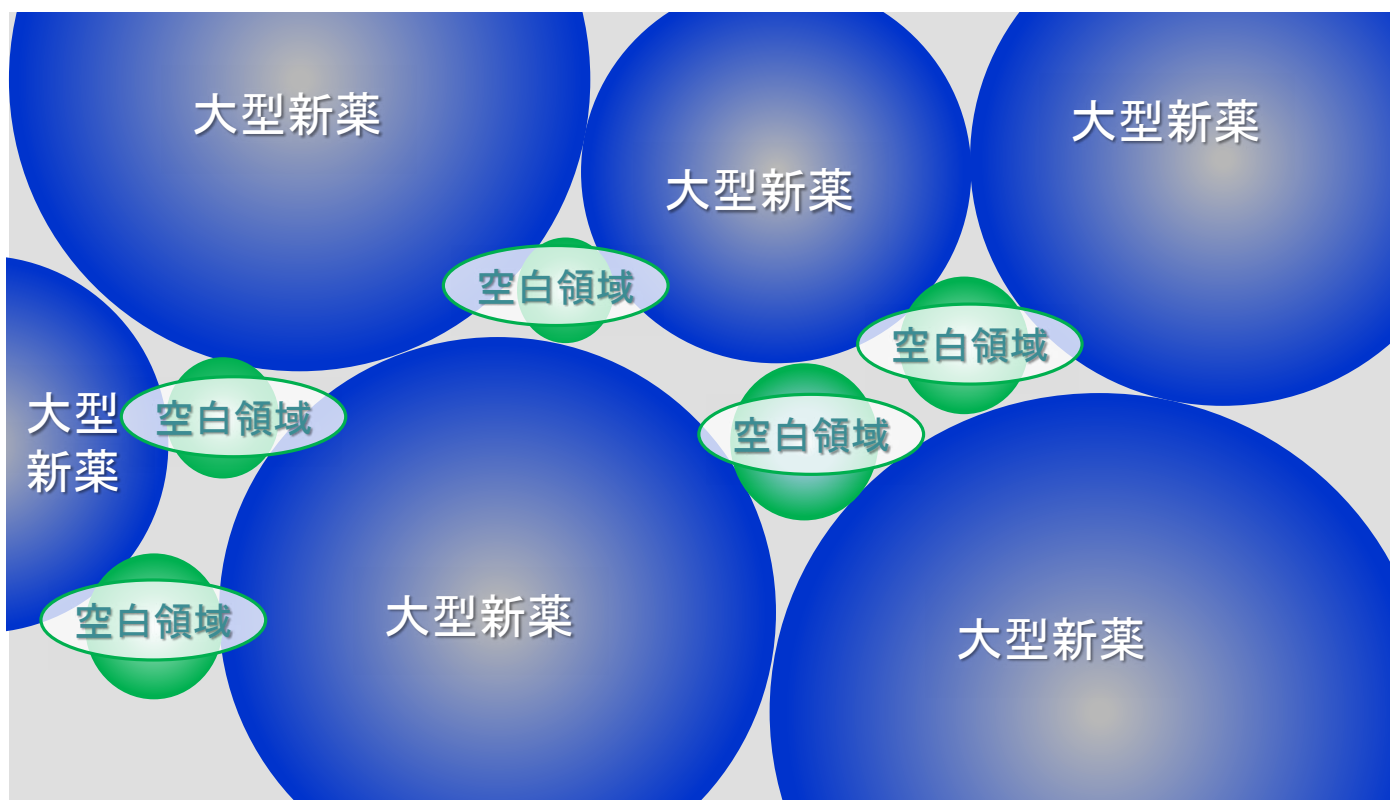
治療方法が未だ確立されていない領域において、患者さんと医療現場のニーズに応えるため費用対効果の高い医薬品の開発を行い、また、新薬の提供を通じて医療費の削減に貢献することにより、社会的責任および経営責任を果たします。

日本人の死因 第1位はがん



シンバイオの企業使命 「空白の治療領域」を埋めること

“患者さんは待っている”

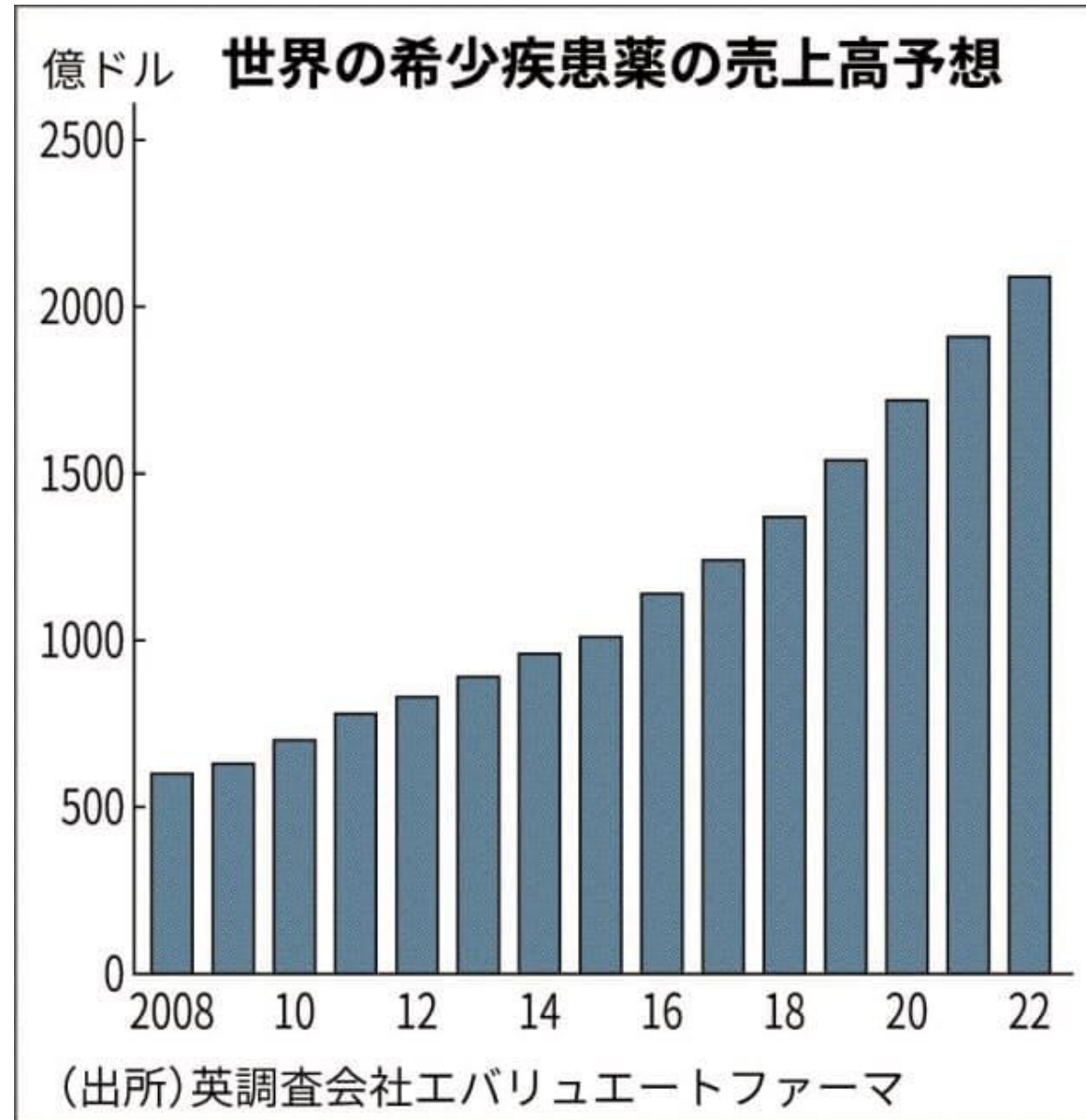


シンバイオの事業の原点 それは... ”患者さんの声”



世界の希少疾患事業の規模 この10年間で3倍に急成長

- 医療ニーズは極めて高く、新薬を切望する患者さんは多い
- 一疾患当たりの市場規模は小さく、開発の難易度は高い
- 有効な治療薬は乏しい

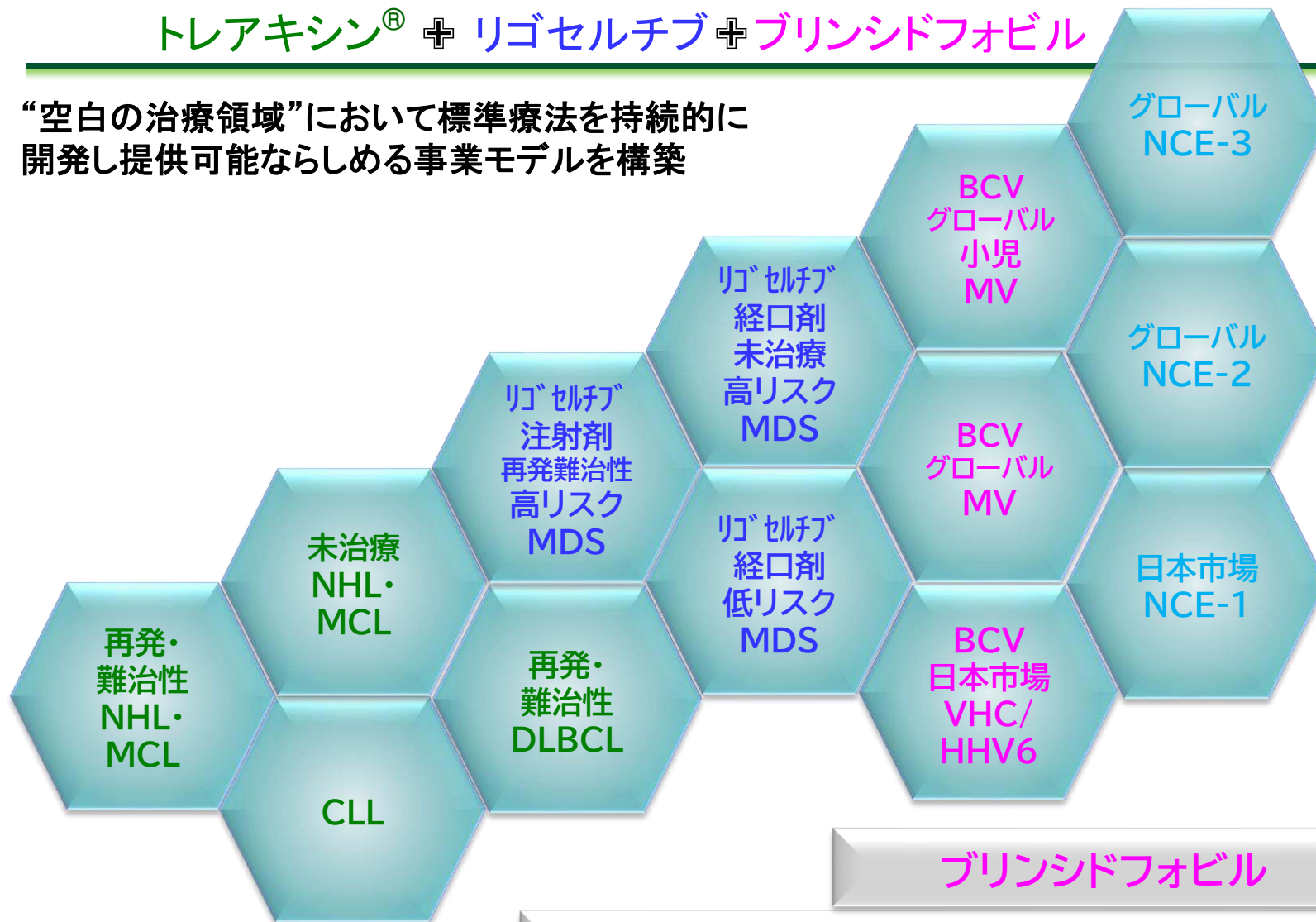


“進化と深化”を続けるパイプライン

トレアキシ[®] + リゴセルチブ + ブリンシドフォビル



“空白の治療領域”において標準療法を持続的に
開発し提供可能ならしめる事業モデルを構築



ブリンシドフォビル

リゴセルチブ

FD

液剤(RTD/RI)

2018

2020

トレアキシ[®]

2031

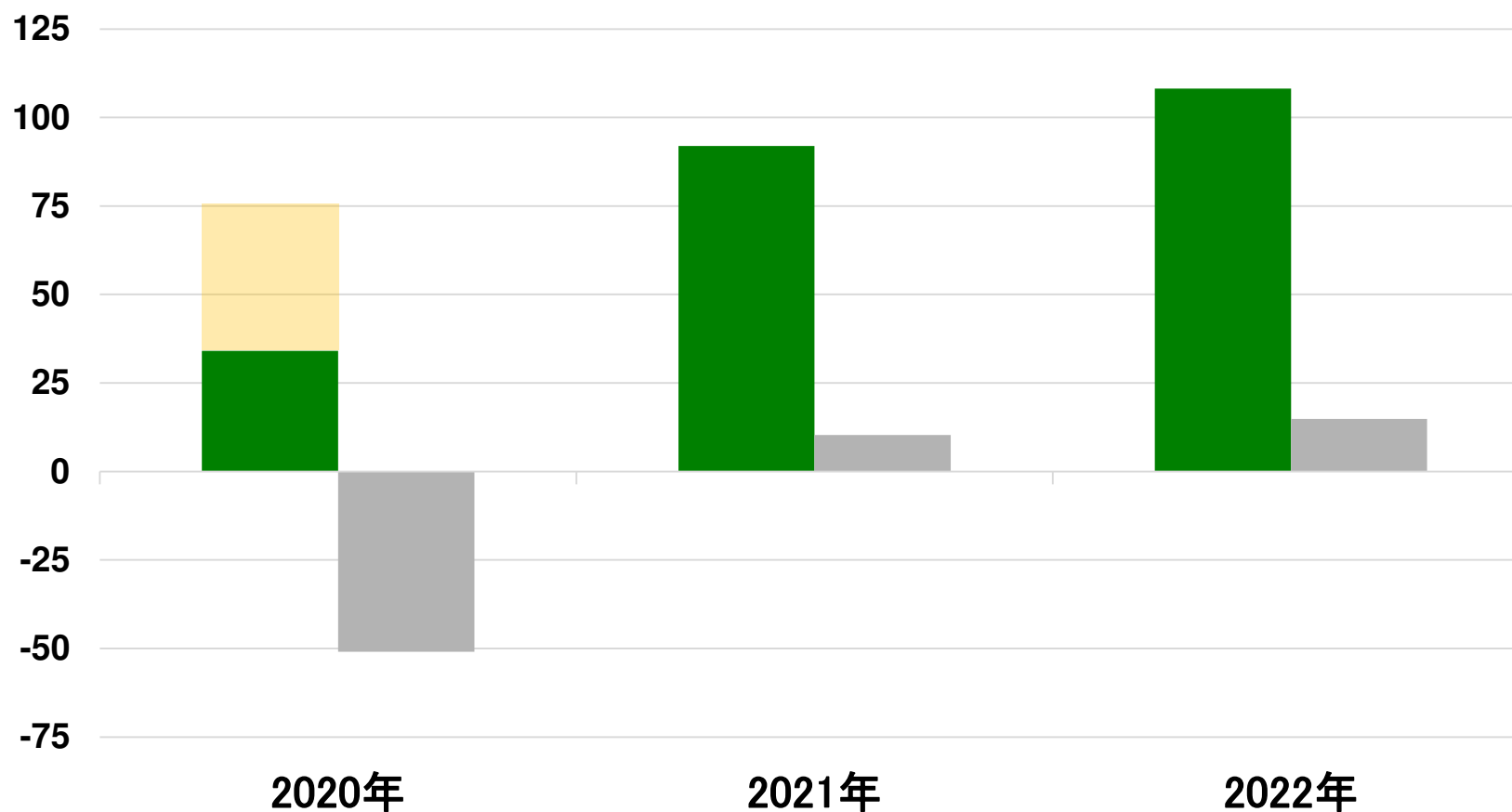
中期経営計画(2020-2022)

研究開発型から 収益モデルへの転換



(単位:億円)

■ 売上高 ■ 営業利益



2021年度黒字化のKSF(重要成功要因)



黒字化に向けていずれも順調に進展

◎

自社販売体制の構築

2

トレアキシン[®]年間売上高100億円の達成

3

トレアキシン[®]液剤RTDの承認と切替え

4

トレアキシン[®] r/r DLBCL適応症の承認と早期浸透

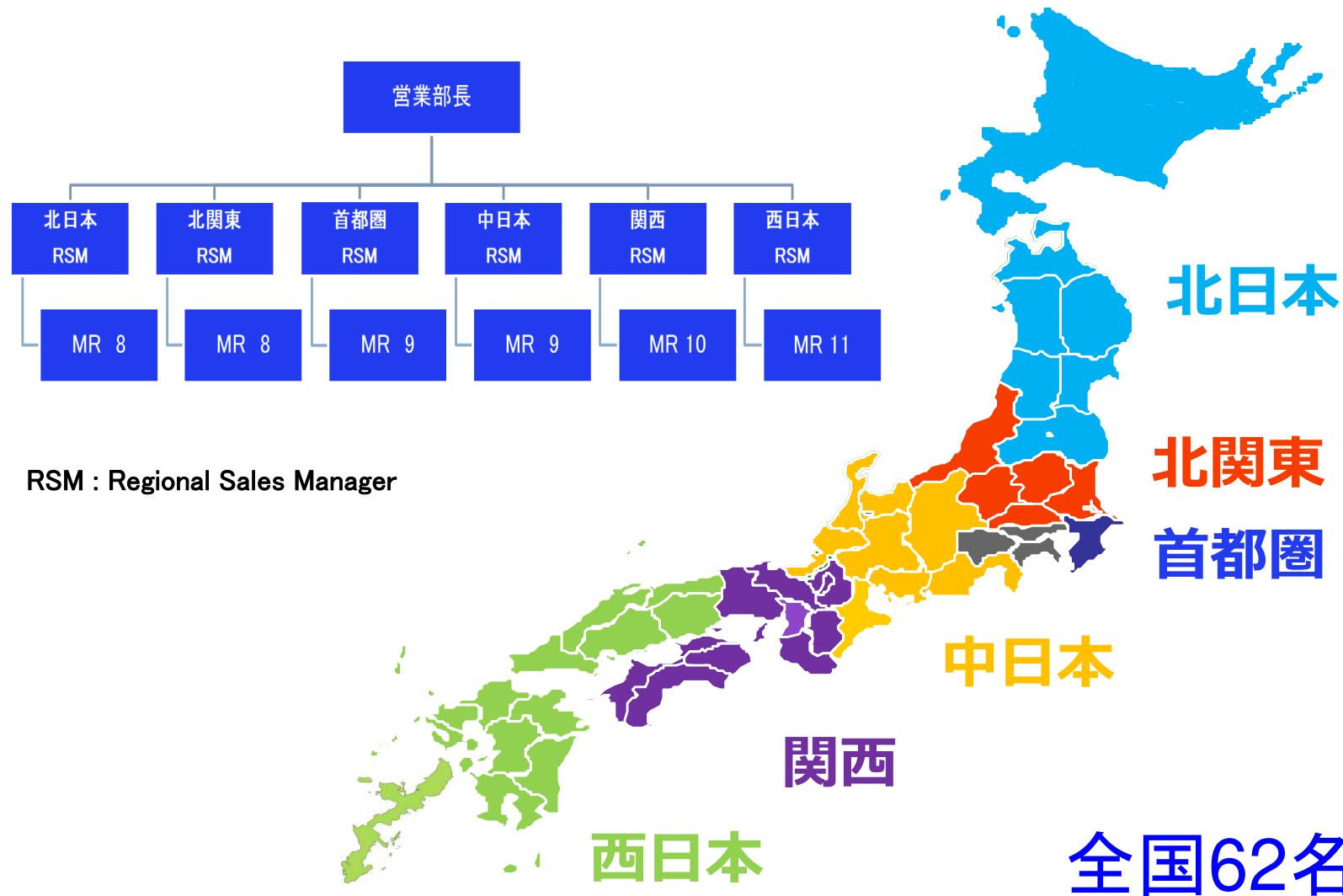
◎

優秀な人材の確保

自社販売体制の構築は着実に進展 全国営業組織(62名体制)の構築は、第2四半期に完了



精鋭の血液領域専門チームにより構成、全国を6つのリージョンに分け営業展開



RSM : Regional Sales Manager

r/rDLBCLの患者さんの切実な声

”残念ながら、「真っ白」”

ベンダムスチン適応拡大に関する
シンバイオ製薬株式会社の皆様へのメッセージ

一般社団法人グループ・ネクサス・ジヤパン理事長
天野慎介（あまのしんすけ）

ベンダムスチン（販売名・トレアキシン）の初回治療に対する適応拡大につき、シンバイオ製薬株式会社の吉田文紀社長をはじめ、適応拡大に向けてご尽力いただいた社員並びに関係者の皆様に、改めて御礼申し上げます。

初回治療への適応拡大につきましては、ここ数年来、造血器腫瘍に関わる医療者や多くの患者さんより、適応拡大を切望する声をいただいております。特にここ数ヶ月は「いつから使えるようになるのか」とのご質問を当会にも多数頂いており、まさに多くの患者・家族の待ち望んだ適応拡大でした。

新規治療薬については、有効性と安全性を確認することが求められますが、ベンダムスチンについては既に多くの再発・難治性患者さんに対する使用実績もあり、その有効性と安全性は一定程度示されていると考えます。一方で、新規治療薬は必ずしも速やかに使用されるというわけではなく、医療機関によっては合理的な理由もなく、単に「様子を見てから」という理由で患者さんに使用しないというケースも多いと聞きます。必要とする患者さんが地域にかかわらず均しく新規治療薬の恩恵が受けられるよう、引き続きシンバイオ製薬株式会社の皆様のご尽力を賜りたく存じます。

なお、リンパ腫全体での新規治療薬の国内開投状況において、びまん性大細胞型リンパ腫の再発・難治の新規治療薬については、**残念ながら「真っ白」という状況であることが、改めて明らかとなっています。**患者さんは、**未だ従来の多剤併用療法以外に選択肢が無い状況にあります。**この研究開発や適応拡大については、様々な困難があるとは聞き及んでおりますが、ぜひこちらについても引き続きご検討をいただければと願っております。

がん患者さんは、新たな治療薬に希望をもちつつ、1日1日を大切に生きています。より多くの患者さんに新たな希望が届くよう、シンバイオ製薬株式会社の皆様にも引き続きご尽力を賜りたく、何卒よろしくお願い申し上げます。


r/rDLBCL第Ⅲ相試験 BR療法が主要評価項目を達成



➤ 第2四半期に承認申請を予定

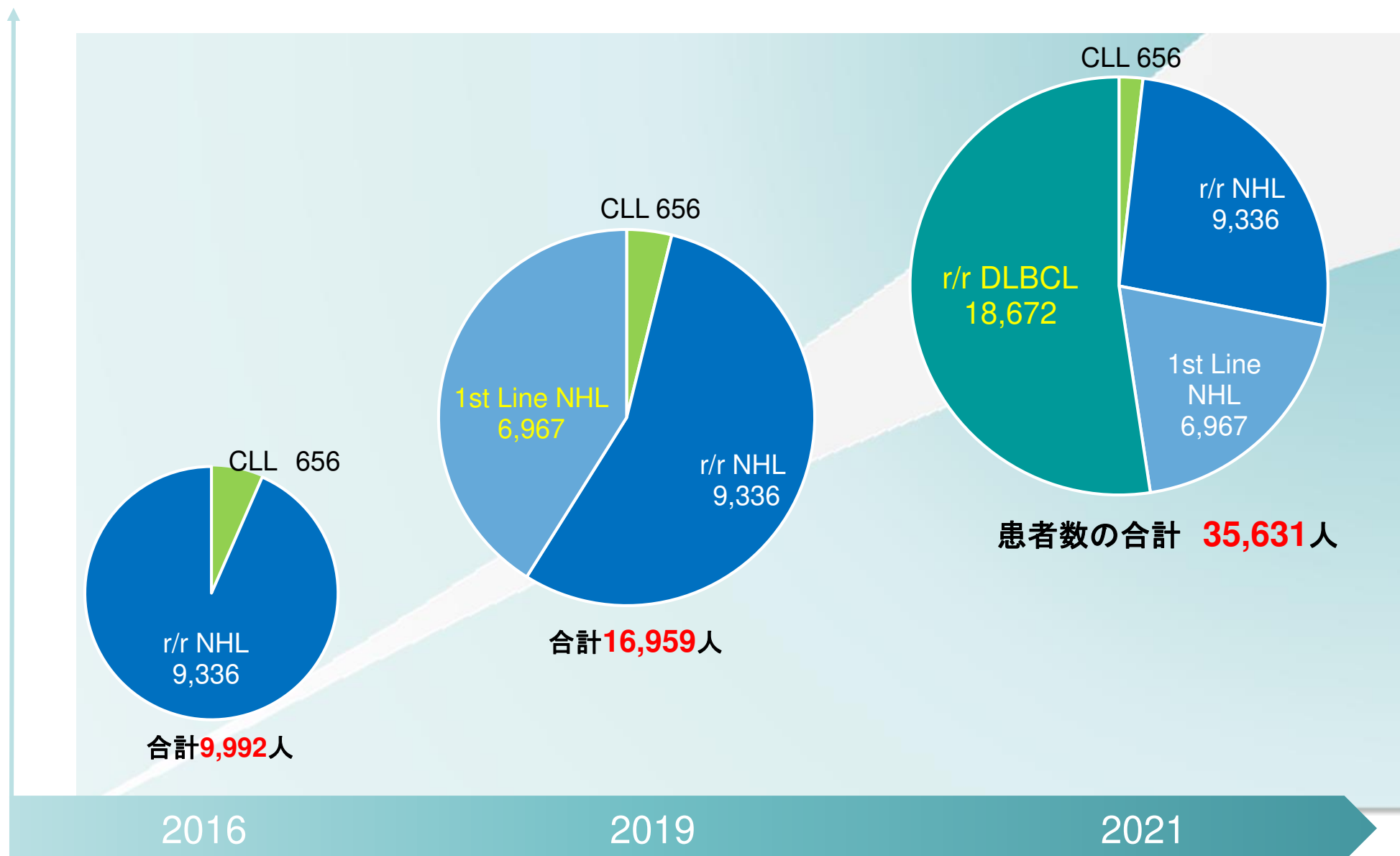
再発・難治性DLBCLを対象としたBR療法（トレアキシンと
リツキシマブの併用）により、第Ⅲ相試験で主要評価項目
において 期待奏効率を上回る良好な結果

r/rDLBCL治療の新たな選択肢

P-BR併用療法が主要評価項目を達成(中外製薬発表) 

- ◆ 主要評価項目はプライマリーレスポンスアセスメント(PRA)時点におけるPET-CTによる完全奏効率(CRR)を達成した。
- ◆ 移植非適応のr/rDLBCLを対象にジェネンテック社の抗CD79b抗体ポラツズマブベドチン複合体とベンダムスチン+リツキシマブ(P-BR療法)併用療法を米FDAは2019年6月10日、欧州においても2020年1月19日迅速承認した。

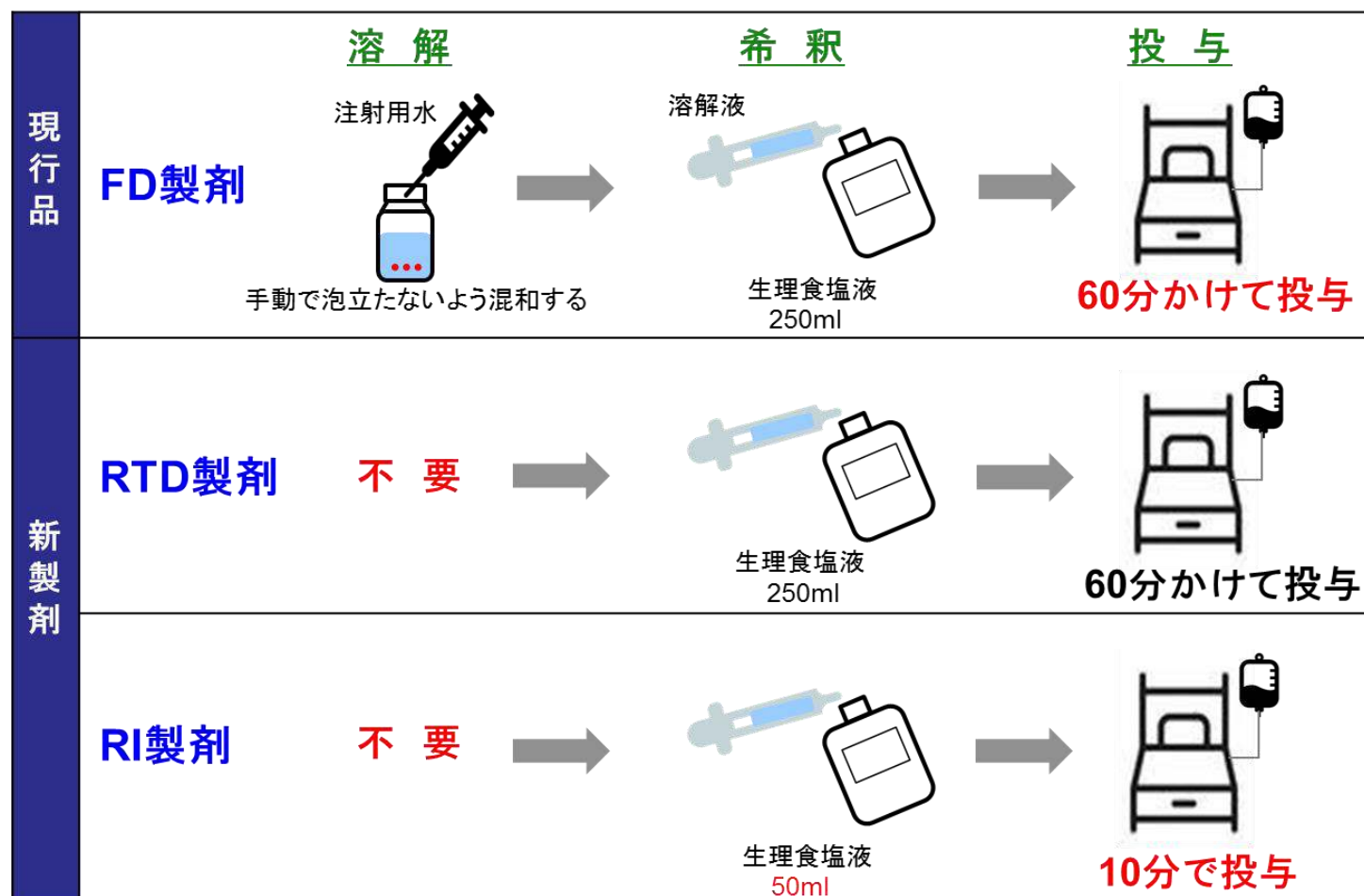
再発難治性DLBCL(r/rDLBCL)適応追加 による市場規模の拡大



トレアキシン[®]液剤

RTD製剤は承認申請を完了、RI製剤は目標症例登録を完了 

- ◆ 患者さんと医療従事者の負担の大幅な低減
- ◆ トレアキシン[®]製品寿命の延長
- ◆ 開発中のRIは減塩となり、患者さんに更にやさしい製剤



トレアキシン®
持続的成長と事業価値の創造



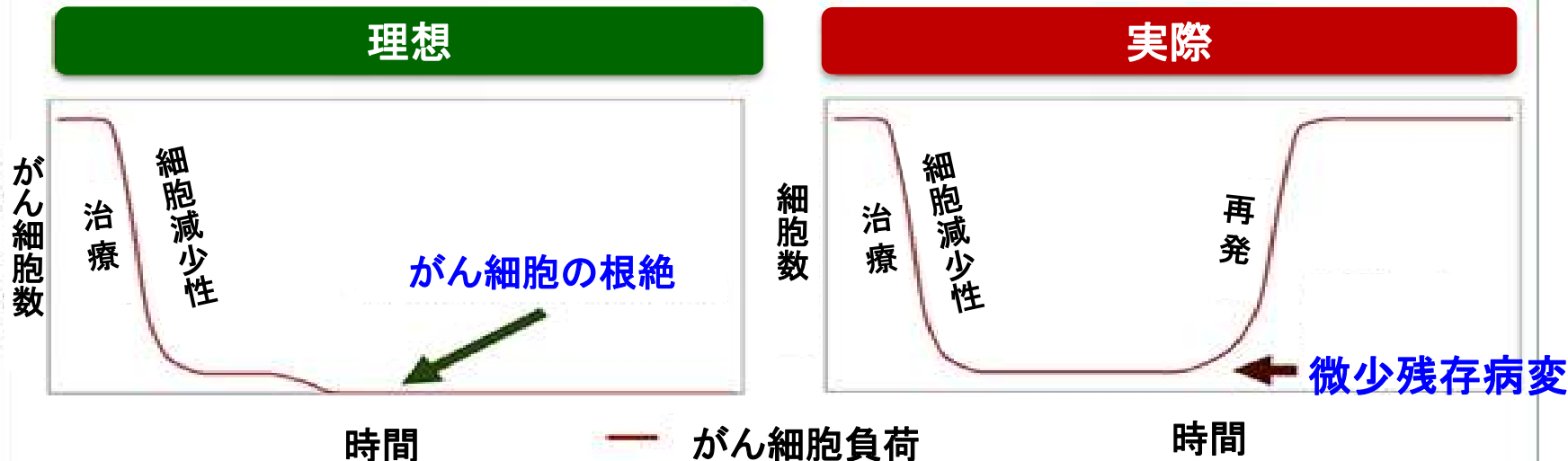
SOC x LCM

SOC: Standard Of Care (標準治療)

LCM: Life Cycle Management (製品寿命)

MRDの有無のフォローアップにより 悪性リンパ腫の治癒を確認

治療中のMRD (Minimal Residual Disease: 微少残存病変) の追跡は治療戦略に重要



- 治療後の病気の状態を示す
- 微少残存病変の存在すると残存病変の増殖により最終的には病変の再発に至る事が多い
- 微少残存病変の存在は短いPFSやOSと関連している

微少残存病変(MRD: minimal residual disease)とは、抗がん剤投与や根治切除手術により、一定の効果が確認された後でも、患者さんの体内にまだ残っているだろうと想定されるがん病変(細胞)のことをいい、最初の治療において、できるだけ多くの腫瘍細胞を殺す目的で、抗がん剤による強力な化学療法を行います。

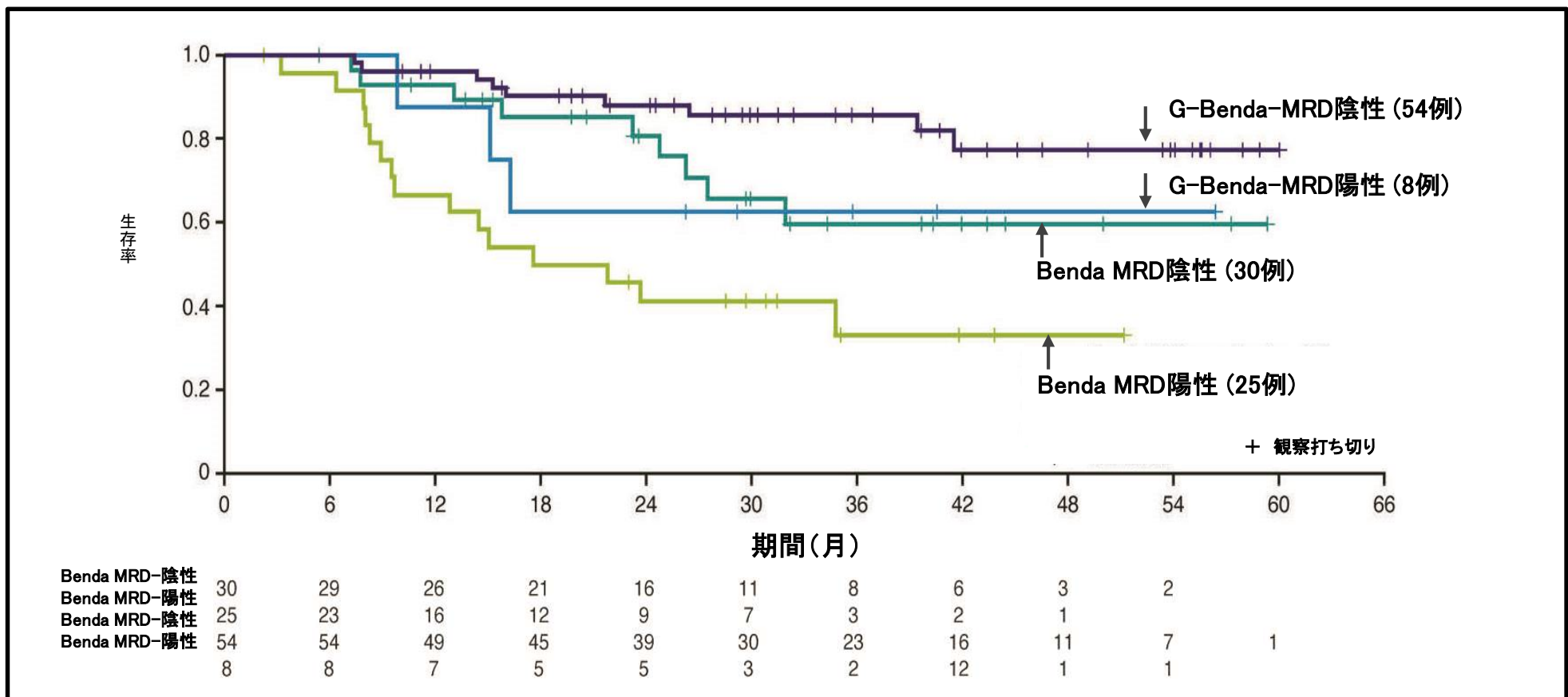
再発・難治性濾胞性リンパ腫

新たな選択肢 G-Benda (2018年7月承認済み)



- MRD陰性化率は長期予後の改善と関係する有効性の重要な指標である
- トレアキシン®単剤治療により多くの患者はMRDが陰性化 (EOI陰性化率55%)
- 新規治療薬ガザイバ(G)とトレアキシン®の併用によりMRD陰性化率を高める (EOI陰性化率87%)
ことにより長期生存に寄与する有望な結果が示された

再発・難治性濾胞性リンパ腫を対象とするGADOLIN試験の長期観察結果



従来、**不治の病**と考えられていた濾胞性リンパ腫 2年間のフォローアップしたところ、**腫瘍細胞が消滅**していた

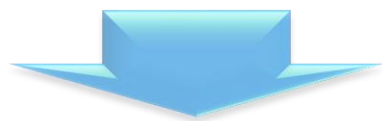
2019年度米国血液学会: S.Y. Yazdy, B. Cheson等



新診断技術の高感度の次世代シーケンス(NGS)

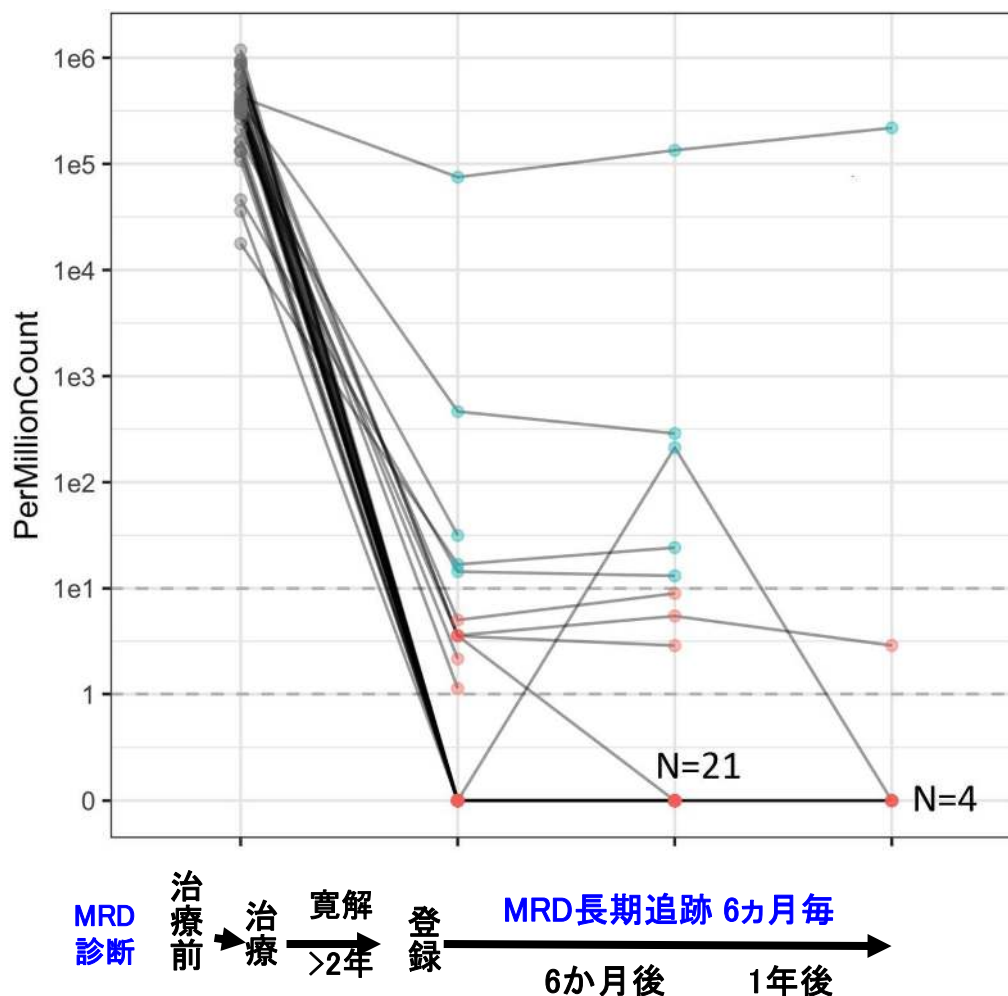
で長期追跡調査によりMRDの有無を追跡

微少残存病変(MRD, 10^{-5})の長期追跡調査



”**治癒可能な病**”
である事が示唆された

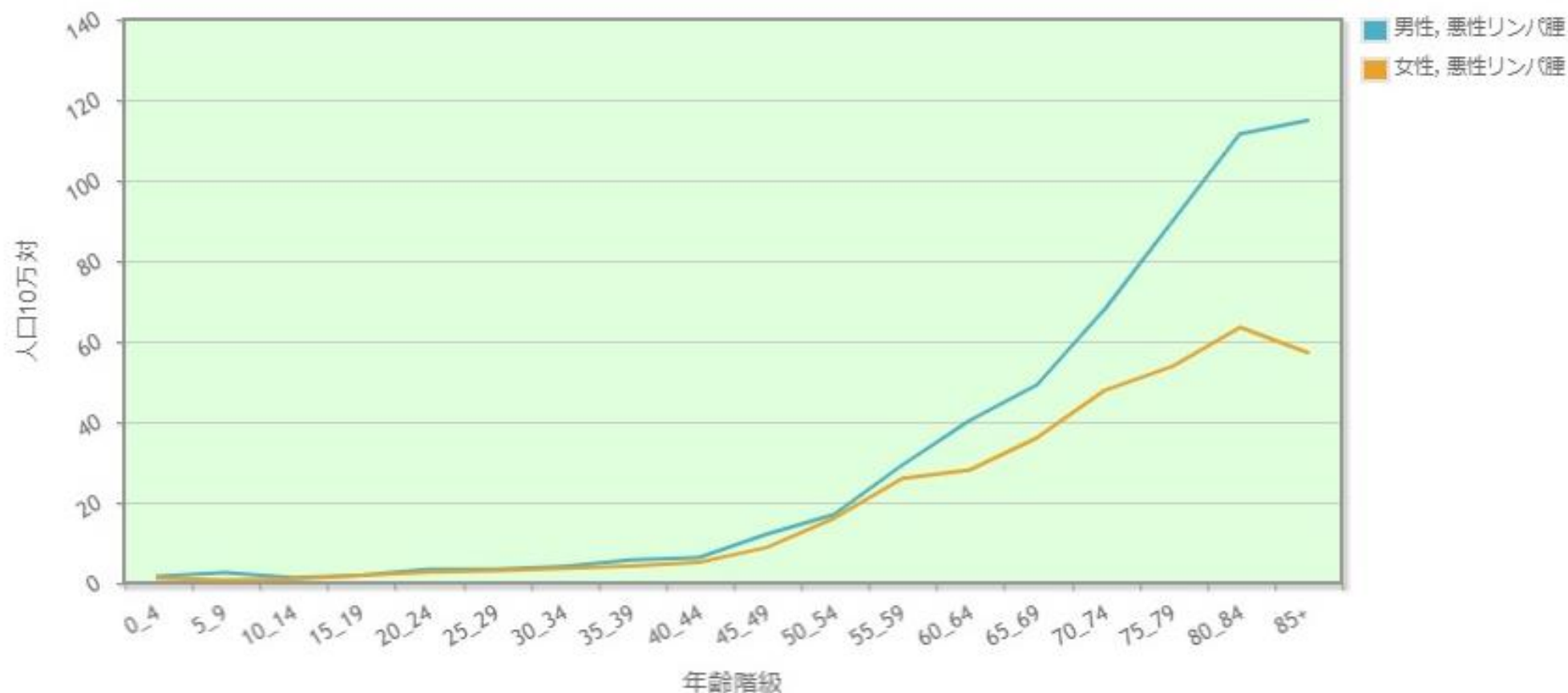
ASH 2019: Pilot Study of Next-Generation Sequencing
For Undetectable Minimal Residual Diseases in Patients with
Follicular Lymphoma, Maryam Sarraf Yazdy



高齢社会において増加する”悪性リンパ腫”

60歳代から急激に上昇

年齢階級別罹患率(2015年全国統計値)



資料：国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
Source: Cancer Information Services, National Cancer Center, Japan

強固になる事業基盤 トレアキシン®の標準療法としての役割は増大

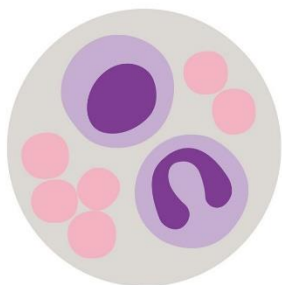


造血器腫瘍

診療ガイドライン 2018年版

Practical guidelines for hematological malignancies, 2018

一般社団法人 日本血液学会 編
Japanese Society of Hematology



金原出版株式会社

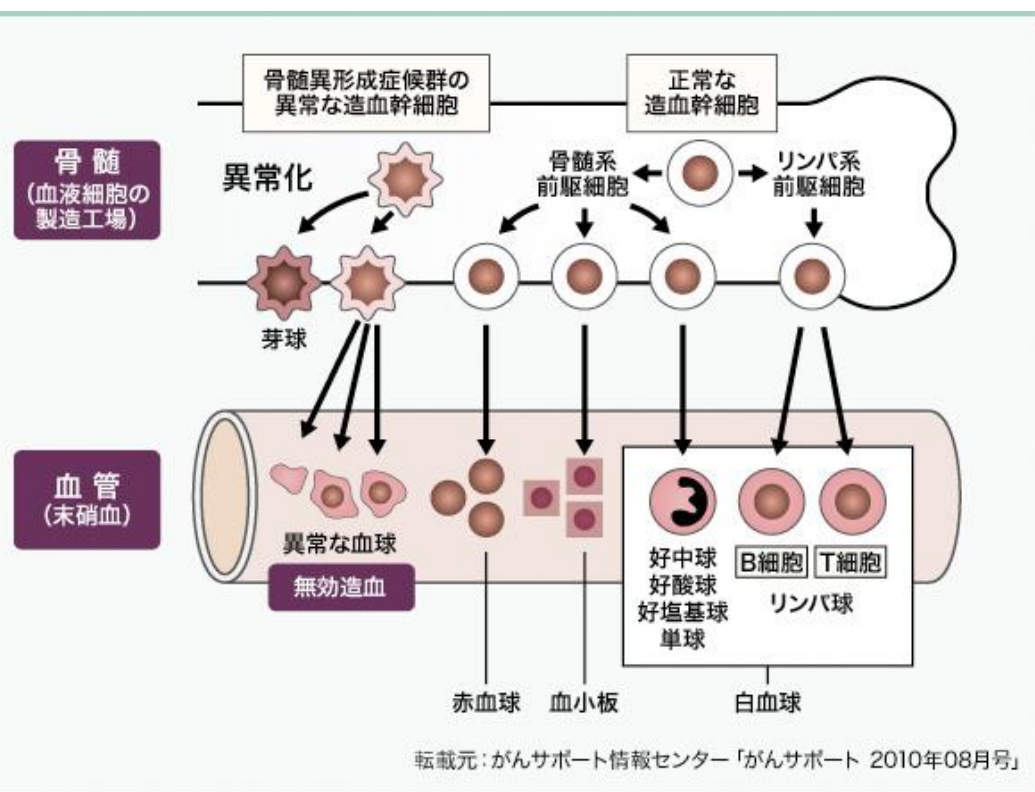
“BR療法は悪性リンパ腫の
治療領域の新しい歴史を創った”
Mathias Rummel教授



リゴセルチブの対象疾患

難病のひとつ 骨髄異形成症候群(MDS)

骨髄異形成症候群(MDS)とは、骨髄にある造血幹細胞の異常により、正常な血液細胞(赤血球、白血球、血小板)を造ることができなくなる病気です。正常な血液細胞は減少し、貧血、感染症、出血などの症状がみられます。また未熟で異常な血液細胞(芽球)が増え、急性骨髄性白血病に移行することも知られています。日本におけるMDSの患者数は11,000人程度と推定され、年齢別では高齢者に多く、男女比は2対1で男性に多くみられます。



現在、日本で骨髄異形成症候群を対象に承認された新薬はビダーザ®のみ

※ 造血幹細胞とは、増殖(自己複製)する能力と、すべての血球を造る能力を兼ね備えた、もととなる細胞です

高齢社会において増加する”MDS”

60歳以上の患者さんが80%を占める



「AML及び高リスクMDS患者は急激な罹患率の上昇がみられ、現在の日本が直面する高齡化において将来的なMDS、AML罹患率の増加は確実であり、必要な医療体制の整備が急務」 国立長寿医療研究センター：高齢者造血障害に関する分子疫学的研究

総括研究報告 22－9

年齢分布

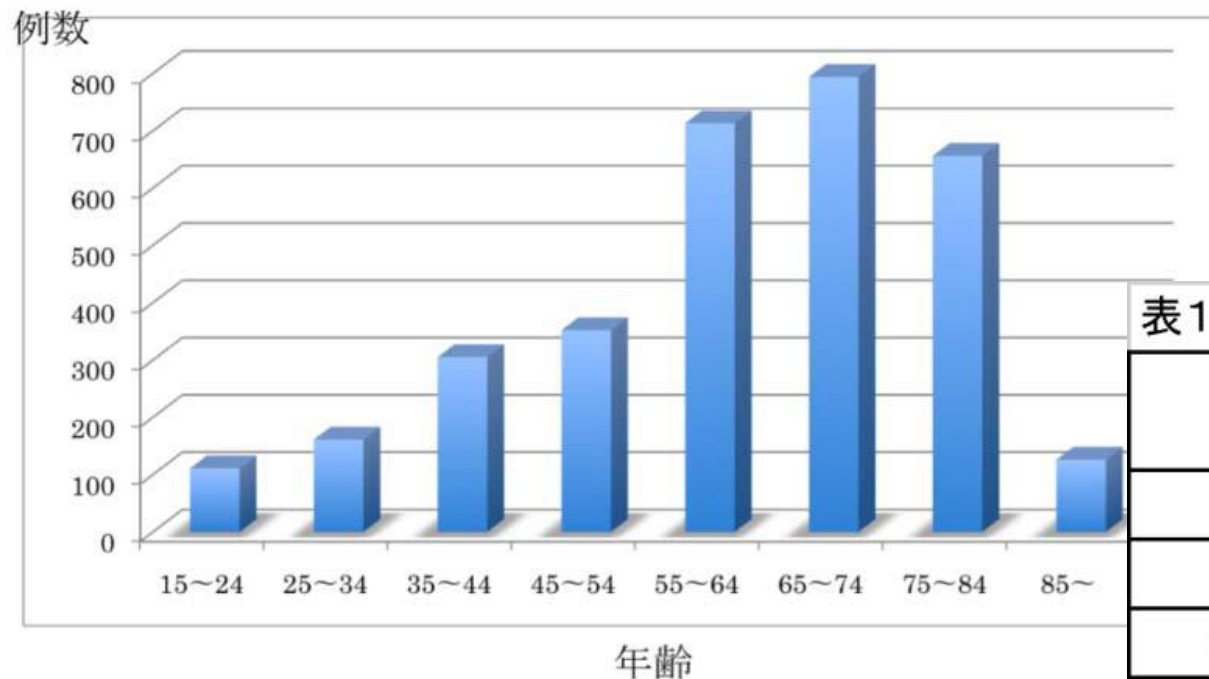


表1 年齢別2年全生存率

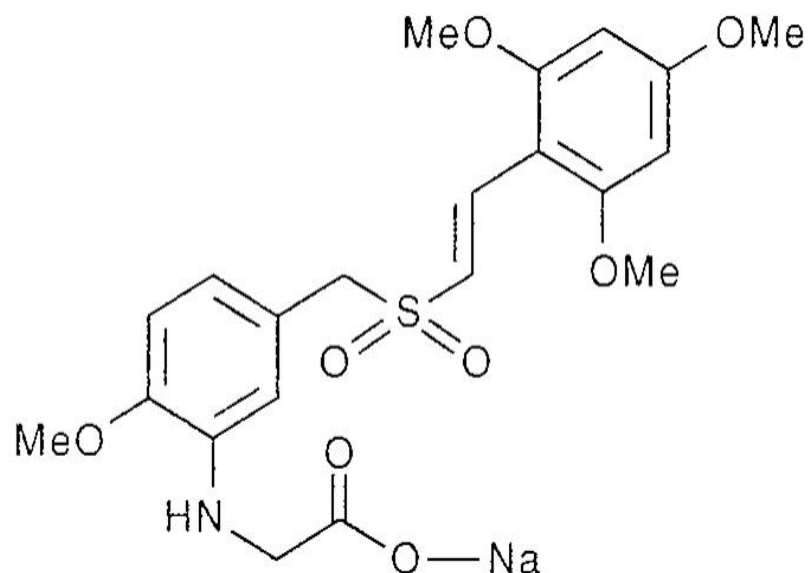
年齢	例数	2年全生存率 (%)
15～35	202	70.6
36～45	227	63.4
46～55	250	51
56～65	518	40.9
66～75	509	22
76～	443	13.4

リゴセルチブ注射剤

再発難治・高リスクMDSを対象

国際共同INSPIRE第Ⅲ相試験

- ◆ 目標症例登録(360例)は完了し、
- ◆ トップラインの確定は下半期の予定



C₂₁H₂₄NNaO₈S ; 分子量 : 473.48

リゴセルチブ経口剤

第Ⅱ相臨床試験結果

(2018年米国血液学会議にて発表)



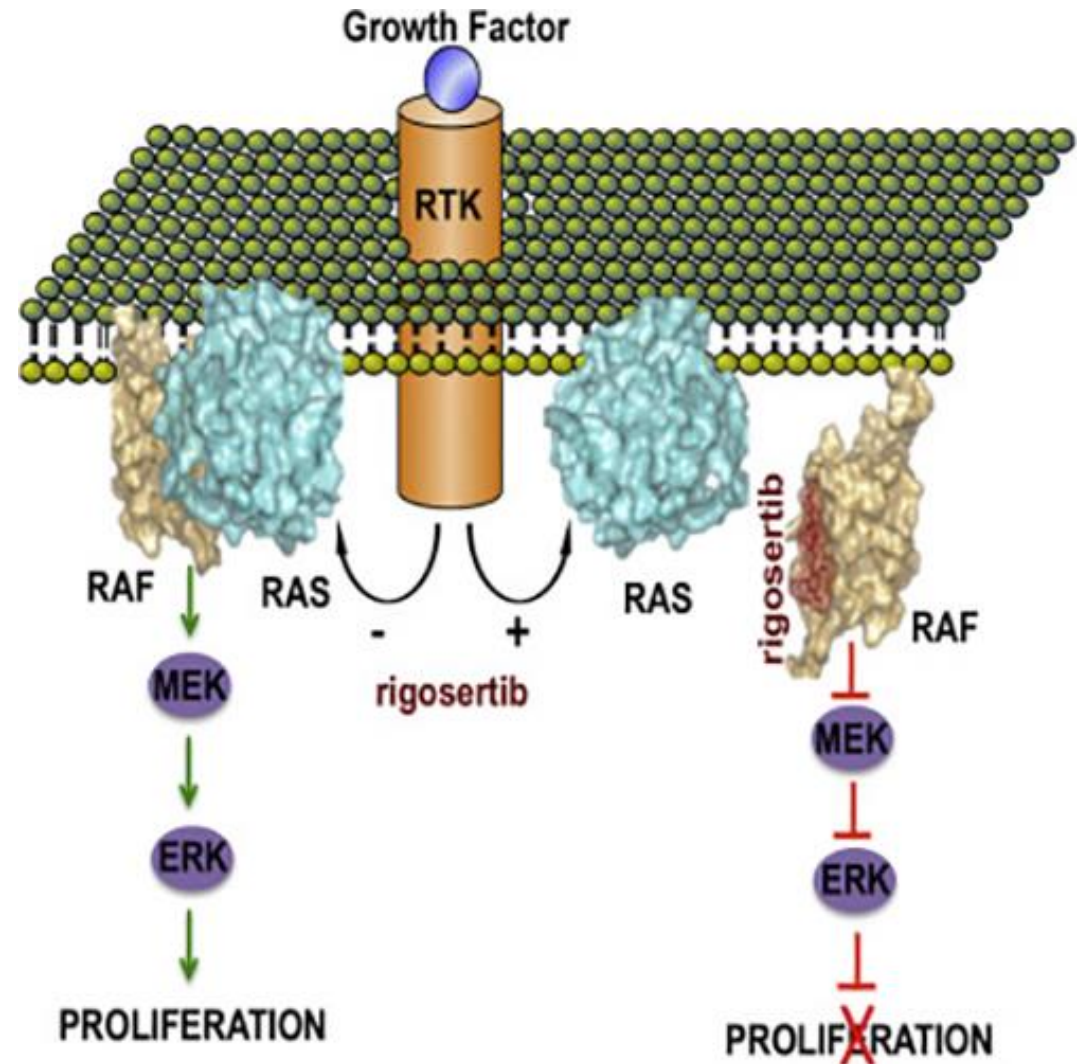
リゴセルチブ経口剤は、HMA未治療および再発・難治性のMDS患者を対象としてアザシチジン併用で、良好な忍容性と優れた全奏効率および完全寛解を示した。

奏効率 (2006 IWG基準)	低メチル化薬 未治療例 (1 st line, 29例)	低メチル化薬 不応例 (2 nd 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%)

- ◆ 有害事象については、泌尿器系に関するものを除きアザシチジン単剤と同様であり、泌尿器系の有害事象も高用量設定 (1120mg) への各種安全性対策により軽減された。

RAS模倣分子としてリゴセルチブは 活性化RASによる発がんを抑制

- リゴセルチブがRas模倣分子として働き、活性化Rasにシグナル伝達分子が結合するのを競争的に阻害する。
- 活性化Rasによる発がんを抑制し、また活性化Rasによりガン化した細胞の増殖を抑制できる効果があることを示している。



リゴセルチブ経口剤の開発

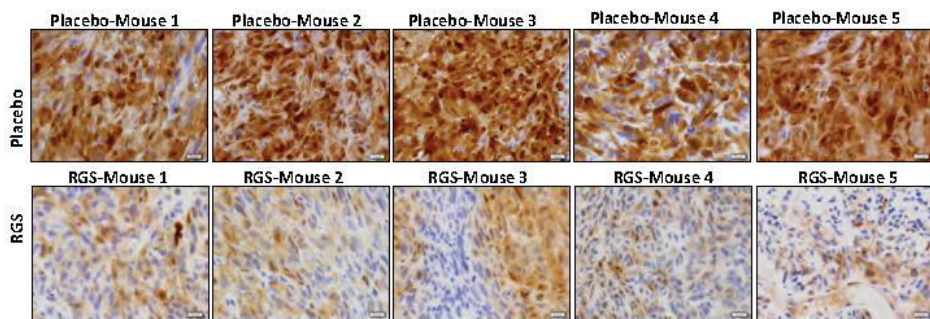
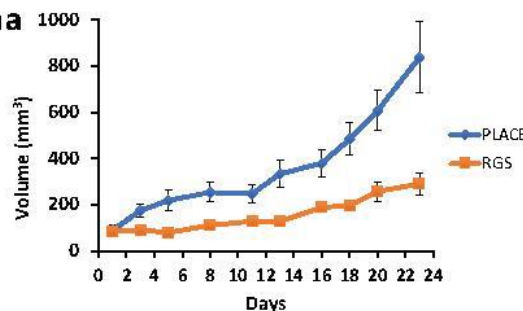
PD1阻害剤との併用によりRAS変異の固形がん対象



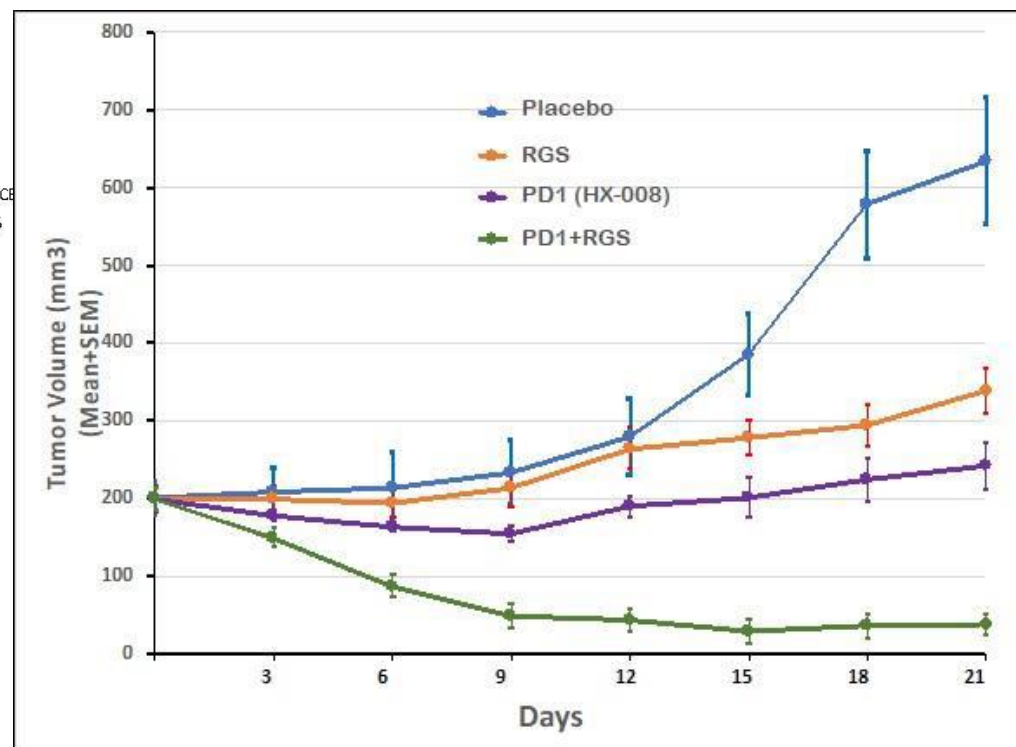
オンコノバ社は、動物モデルによりPD1阻害剤とリゴセルチブを併用することで相乗効果が示唆されたことから、医師主導試験によりオブジーボとの併用で、進行性KRAS陽性NSCLCを対象として第I相試験を計画。当試験のプロトコルは、既にFDAにより承認済み。

MC30 CRC Tumor Model PD1阻害剤との相乗効果が示された

Metastatic lung adenocarcinoma
AJCC IV
53 y/o female
KRAS^{G12D}
ALK+
89.1% PD-L1+ (surface)



pERK Staining

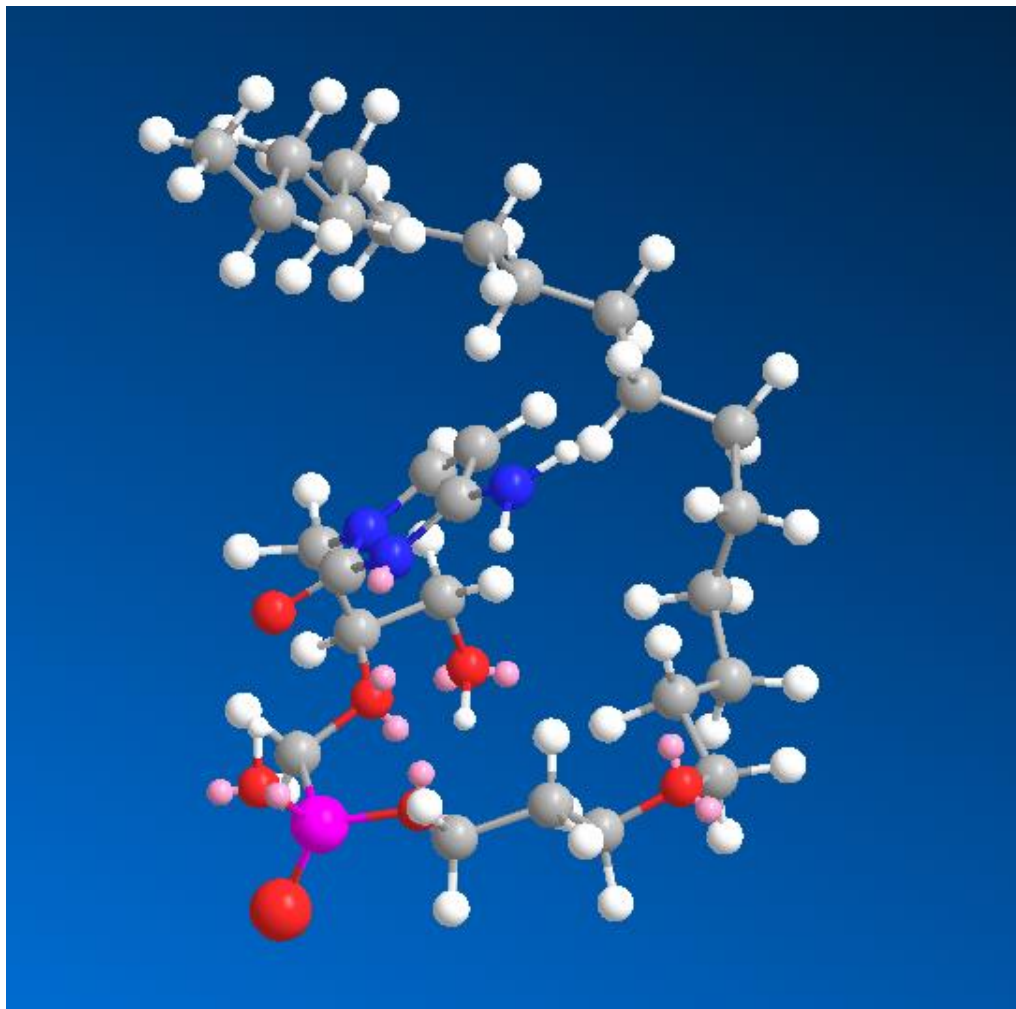


第3の柱となる布林シドフォビル(BCV)

製造権を含めた独占的グローバルライセンスの取得



“ゲームチェンジャー”の可能性を持つ新薬

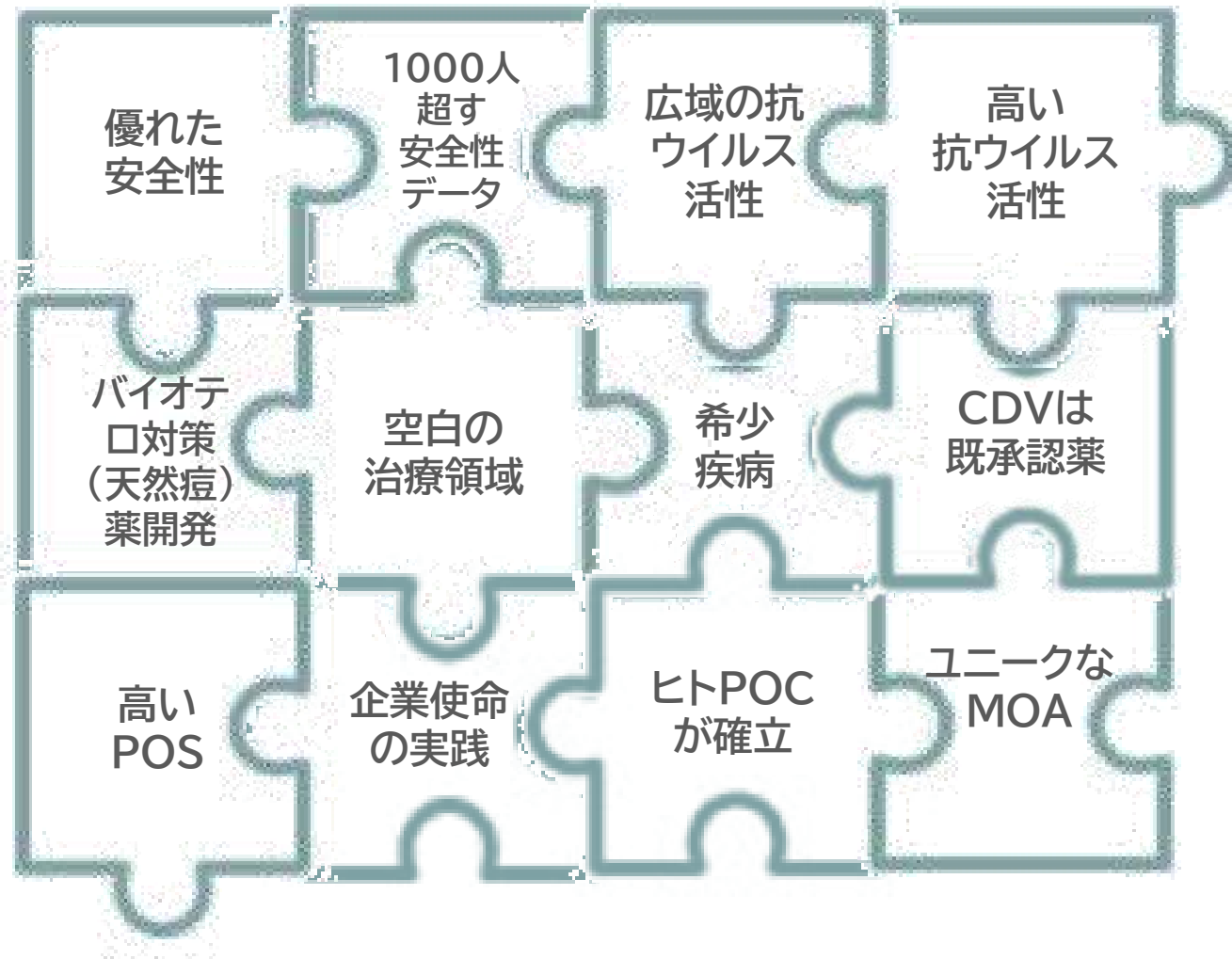


布林シドフォビルは核酸アナログで二本鎖(ds)DNAウイルス5種類に対するin vitro活性を有し、骨髄抑制は無く腎毒性のリスクも低いため造血幹細胞移植後及び臓器移植後のウイルス感染の管理を容易にする。

米FDAからサイトメガロウイルス、アデノウイルス、及び天然痘を対象としてファーストトラック指定を受けた。また欧州EMAからアデノウイルス、サイトメガロウイルス、及び天然痘を対象としてオーファン指定を受けている。

BCVを導入した12の理由

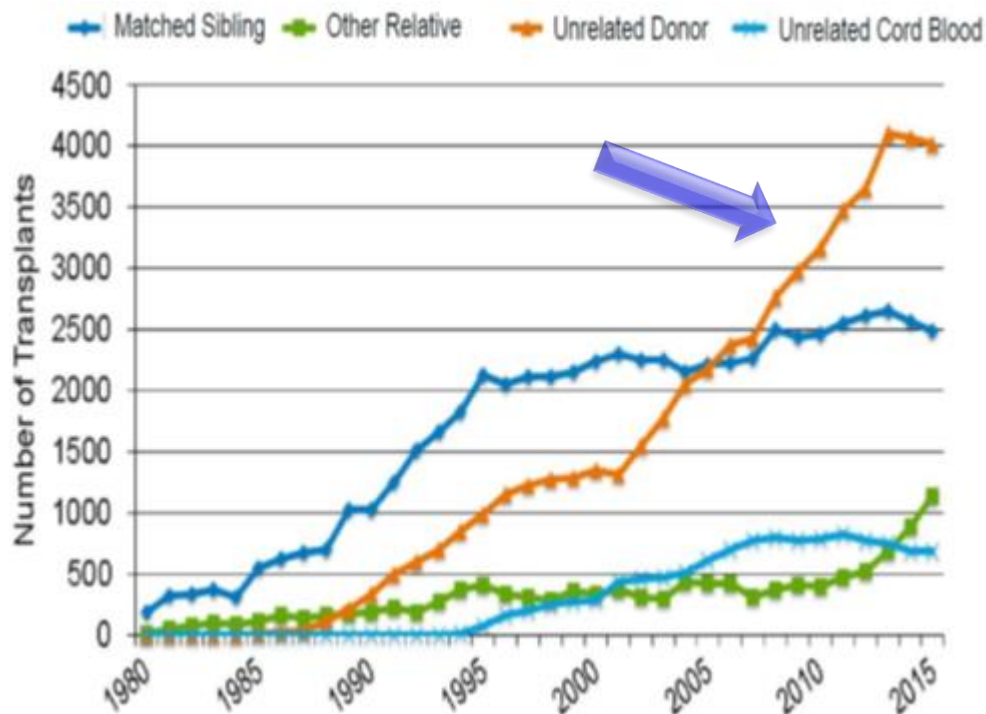
造血幹細胞移植領域のゲームチェンジャーの可能性



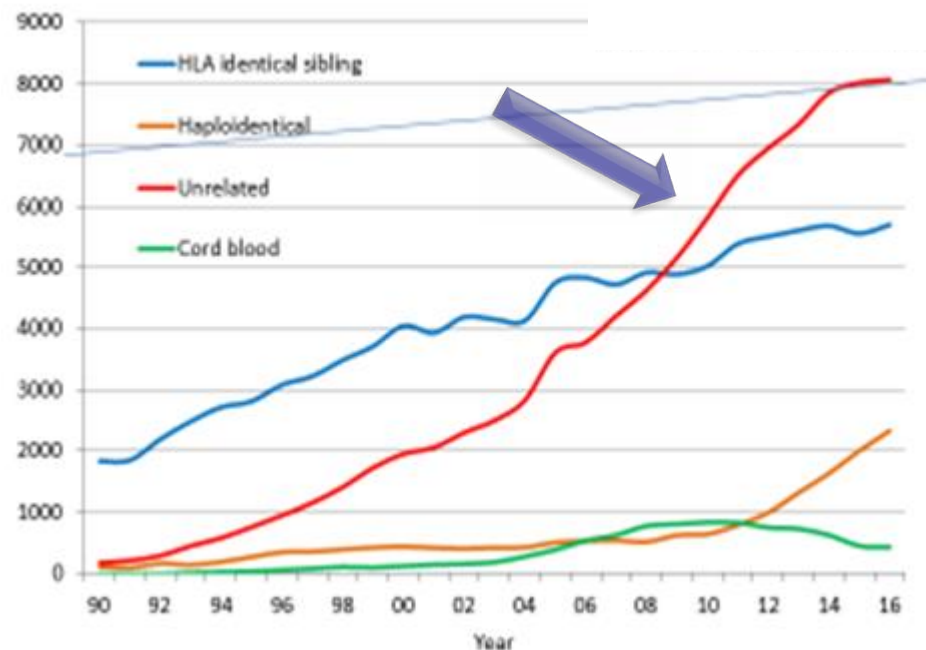
欧米において非血縁者間 造血幹細胞移植が大幅に増加



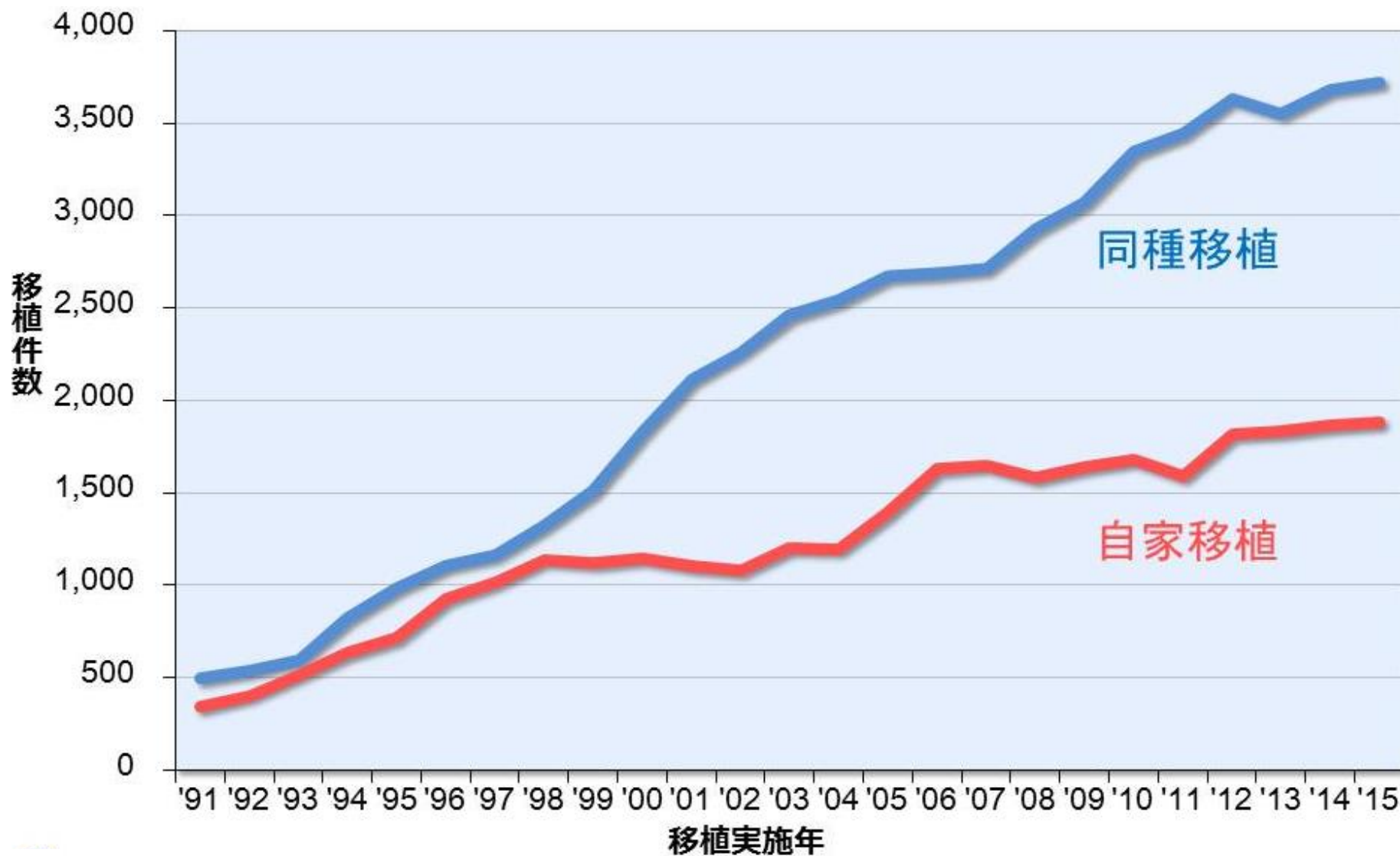
Annual Number of HCT Recipients in the US by Transplant Type



HSCT Activity in Europe 1990-2016:
donor origin: 1st. HSCT



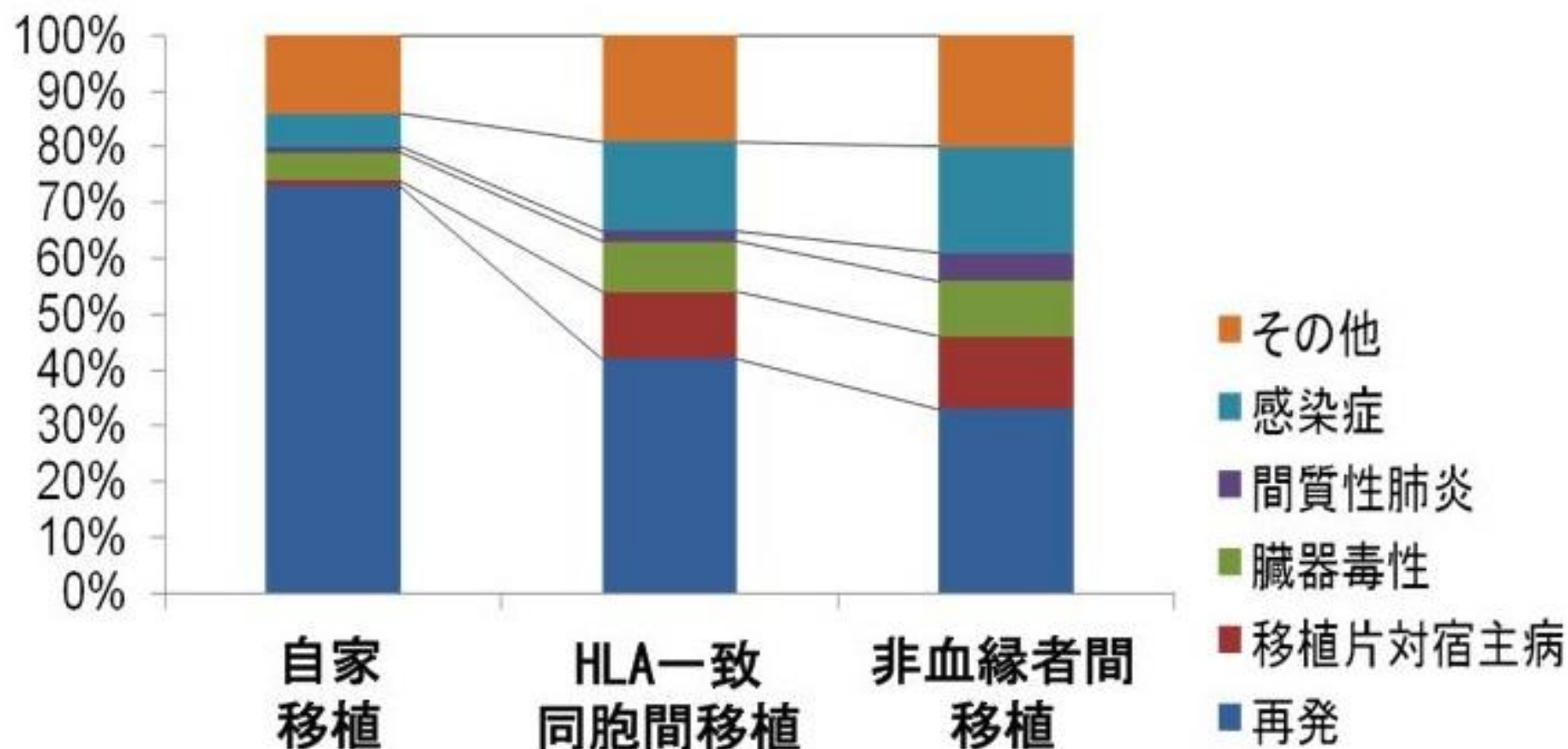
日本においても 造血幹細胞移植は30年間一貫して増加傾向



一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2016年度 日本における造血幹細胞移植の実績

非血縁者間移植の死因の大半は 感染症とGVHD

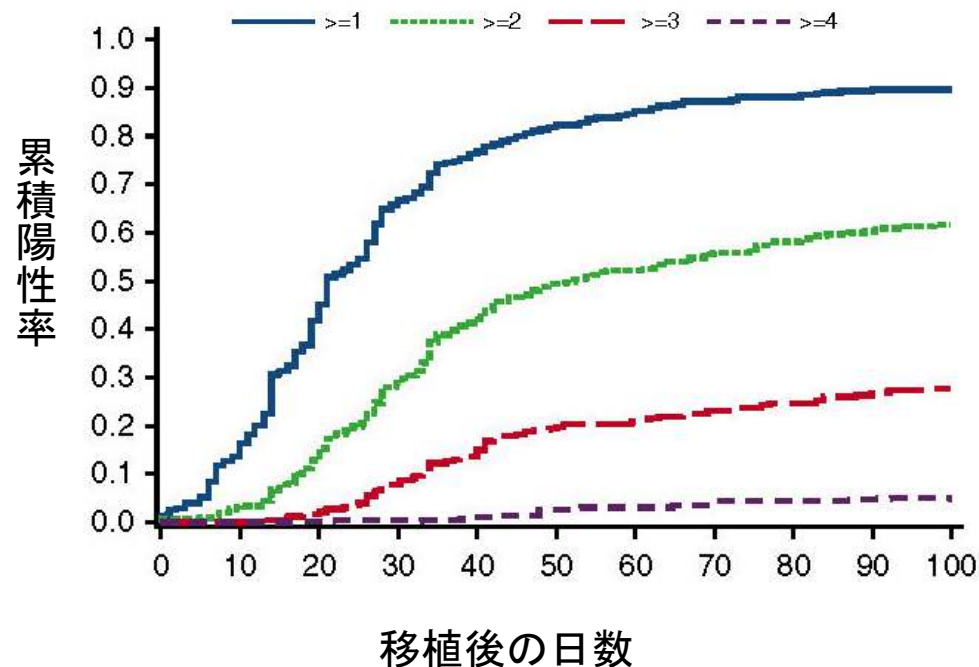
造血幹細胞移植後の死亡要因 (IBMTR)



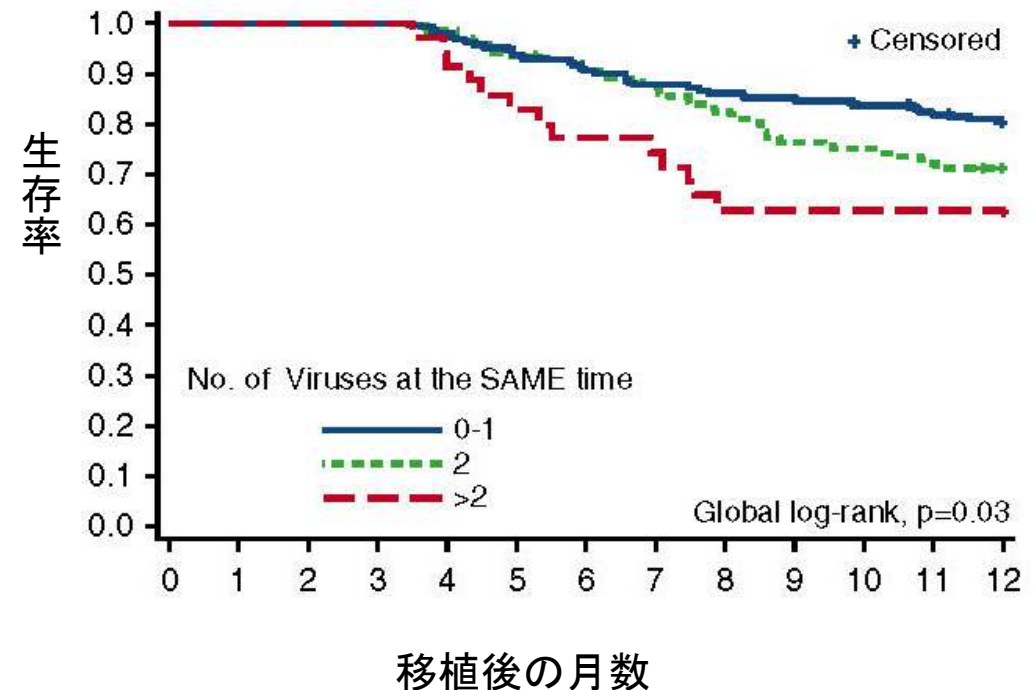
同時多発性ウイルス感染 の検出率は高く、予後は不良

- 3人に2人は2つ以上、3人に1人は3つ以上 のウイルスに感染

累積陽性率のタイムコース



同時多発性ウイルスの生存期間の関係

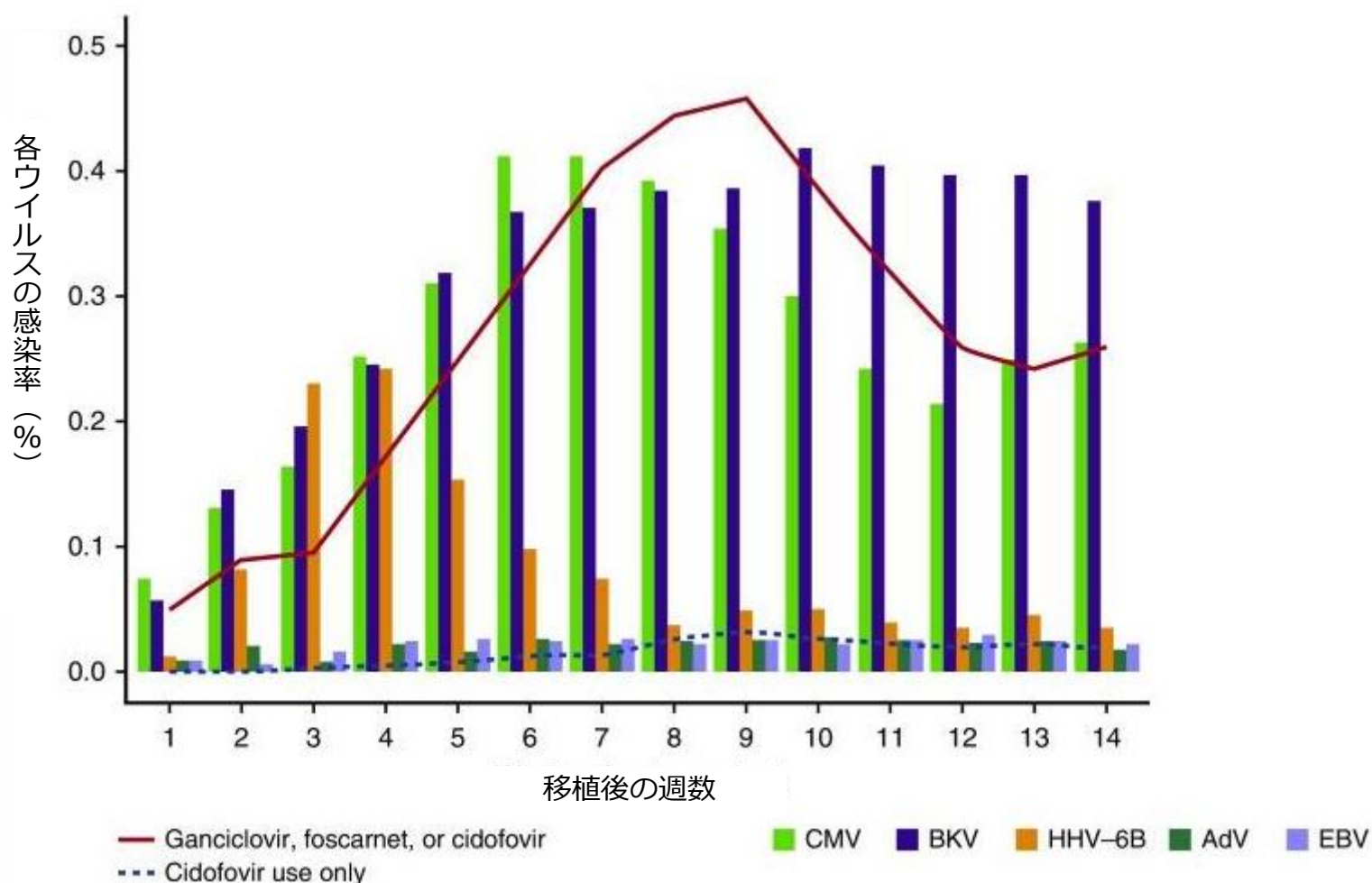


ワシントン大学医学部フレッドハッチンソンがん研究センターのグループが
同種幹細胞移植(404例)後の二重鎖DNAウイルスの検出率と予後の関係を調査

同種造血幹細胞移植後の ウイルス感染は多岐にわたる

マルチ・ウイルス感染症のための新薬が切望される

CMV>BKV>HHV-6B>AdV>EBV



高活性/広域スペクトラムを持つ

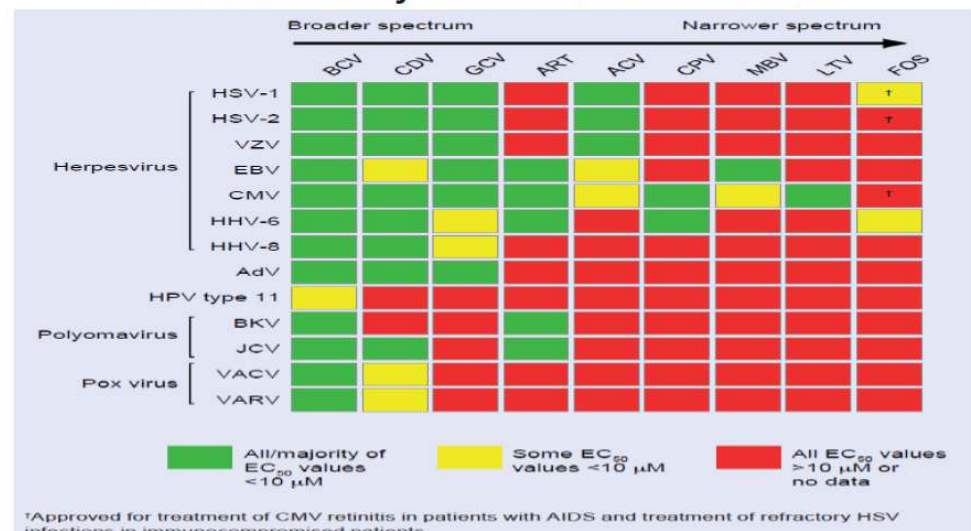
抗マルチ・ウイルス感染治療薬に対する期待は高い

抗ウイルス活性 IC50 (μM)

C_{max} after oral 100 mg BCV: 0.445 μM

Viral Family	Virus	BCV	Cidofovir	Maribavir	Letermovir	Ganciclovir*	Foscarnet	Acyclovir
Herpes	Cytomegalovirus	0.001	0.4	0.31	0.005	3.8	50-800	>200
	Epstein-Barr Virus	0.03	65.6	0.63	>10	0.9	<500	6.2
	Human Herpesvirus 6	0.003	2.7	Inactive	>10	5.8	16	10
	Human Herpesvirus 8	0.02	2.6	Inactive	—	8.9	177	>100
	Herpes Simplex Virus 1	0.01	3.0	Inactive	>10	0.7	92-95	3.8
	Herpes Simplex Virus 2	0.02	6.5	Inactive	>10	2.5	91-96	4.4
	Varicella Zoster Virus	0.0004	0.5	Inactive	>10	1.3	39.8	3.6
Adenovirus	Adenovirus (AdV-B7)	0.02	1.3	—	>10	4.5-33	Inactive	>100
Polyoma	BK Virus (BKV)	0.13	115	—	—	>200	Inactive	>200
	JC Virus (JCV)	0.045	>0.1	—	—	—	Inactive	—
Papilloma	Human Papillomavirus	17	716	—	—	Inactive	—	Inactive
Pox	Variola	0.1	27	—	—	—	—	—
	Vaccinia	0.8	46	—	—	>392	Inactive	>144

BCV: Broad Spectrum and High Potency vs. Other Antivirals Results from a systematic literature review



Note: BCV and CDV data here differ from a published paper (Viruses 2010,2:2740; also from Chimerix)

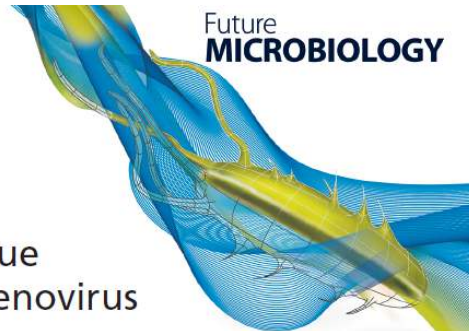
Cell lines used in studies with BCV:

- Human foreskin fibroblast (HFF) cells for AdV (J Infect Dis 2005,191:396), herpes (Antimicrob. Agents Chemother 2005, 49:3724), vaccinia (Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:991)
- Embryonic normal human lung WI-38 cells for BKV (Antimicrob Agents Chemother 2006, 50:1564)
- Human fetal brain SVG cell for JCV (Antimicrob Agents Chemother 2010, 54:4723)

BCVが持つ抗マルチウイルス効果 に対する欧米の研究者の期待は大きい

Drug Evaluation

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com



Brincidofovir: understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections

Julio J Alvarez-Cardona¹, Laura K Whited² & Roy F Chemaly^{*,1}

¹Department of Infectious Diseases, Infection Control & Employee Health, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA

²Division of Pharmacy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA 77030

*Author for correspondence: Tel.: +1 713 745 1116; rchemaly@mdanderson.org

Brincidofovir (BCV) is a lipid conjugate of cidofovir with good oral bioavailability, enabling optimal intracellular levels of the active drug. Lower rates of nephrotoxicity and myelotoxicity make it a favorable alternative. Despite a greater safety profile among pediatric hematopoietic cell transplant recipients, the oral formulation has been associated with increased gastrointestinal toxicity in adult hematopoietic cell transplant recipients. Oral BCV continues to be developed as a countermeasure against smallpox, while a potentially safer intravenous preparation has been out licensed to another company. BCV has demonstrated great *in vitro* potency against double-stranded DNA viruses, especially adenovirus. Because of its importance for immunocompromised patients, this review aims to evaluate BCV's clinical and safety profile to support its continued development.

First draft submitted: 18 November 2019; Accepted for publication: 18 February 2020; Published online: 13 March 2020

Executive summary

Mechanism of action & spectrum of activity

- Brincidofovir (BCV) is an oral lipid-conjugate of cidofovir that has greater uptake by infected cells.
- BCV undergoes cleavage of its lipid moiety at the target site and is phosphorylated inside cells via kinases to cidofovir diphosphate.
- BCV has a broad spectrum of activity and inhibits DNA polymerase, terminating elongation of many viruses.
- Because of the BCV is not concentrated in the renal tubule, its rates of nephrotoxicity are significantly lower than those of cidofovir.

Efficacy

- BCV has demonstrated the greatest *in vitro* potency and broad-spectrum activity against opportunistic double-stranded DNA viruses.
- *In vivo* efficacy of BCV against adenovirus during lymphopenia was demonstrated in a Phase II trial that included pediatric and adult hematopoietic cell transplant (HCT) recipients.
- Pre-emptive BCV therapy of asymptomatic viremia among recipients of allogeneic HCT was associated with lower treatment failure rates than placebo, but results were not statistically significant because of the small sample in a Phase II trial.
- Virologic response in both adult and pediatric allogeneic HCT recipients was associated with higher survival rates than nonresponse in a Phase III trial of allogeneic HCT recipients with asymptomatic adenoviral viremia.

Safety

- BCV has a good safety profile with no myelotoxicity or nephrotoxicity but gastrointestinal adverse effects reported among the adult and pediatric HCT recipients and the general healthy populations.
- The oral formulation and high intracellular levels of BCV have been associated with increased gastrointestinal toxicity, especially among adults HCT recipients who received it in part for cytomegalovirus prophylaxis in a Phase III trial.
- The BCV safety profile in high-risk adult HCT recipients should be evaluated in more extensive studies, as the gastrointestinal toxicity of BCV has been demonstrated to be histologically similar to other infectious and noninfectious causes (i.e., graft vs host disease) of gastrointestinal symptoms, with implications for management decisions.

Conclusion

- Suboptimal results from Phase III study assessing BCV prophylactic efficacy and safety in adult HCT recipients have led to discontinuation of the clinical development program of BCV for cytomegalovirus infections.
- Work was in progress for an intravenous formulation with potentially less severe gastrointestinal toxicity.
- Future development for indications other than smallpox will be undertaken by SymBio.

グローバルアドバイザリーボードを開催 開発戦略の方向性を決定

BCV注射剤のグローバル開発戦略の指針

- ◆ BCVの強みのマルチウイルス活性を活かして開発を進める
- ◆ 治療薬がなく、医療ニーズが高いアデノウイルスを含むマルチ感染症をターゲットとする
- ◆ 医療ニーズが高い小児の移植領域を優先的に開発する



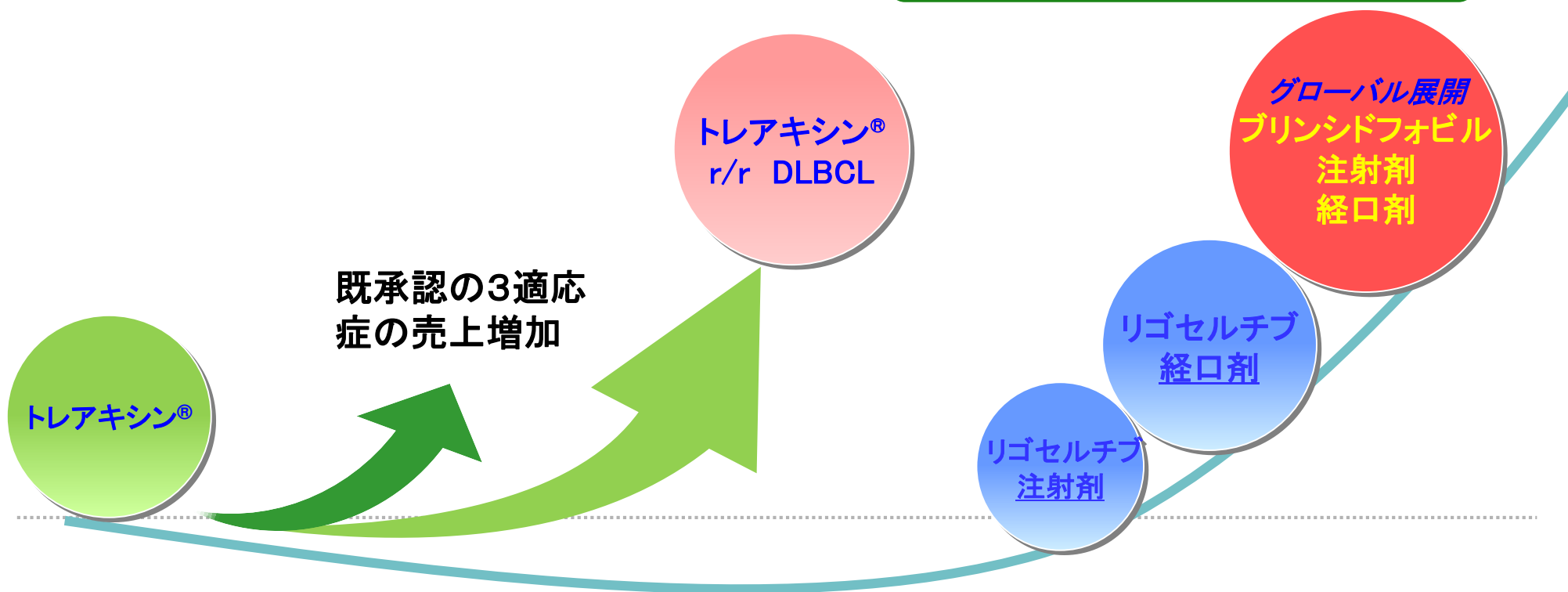
収益性と成長性を兼ね備えた

”第2のシンバイオ” のイメージ



収益化を目指して
トレアキシ[®]プラットフォームの充実

さらなる成長と拡大を目指して
パイプラインの拡大



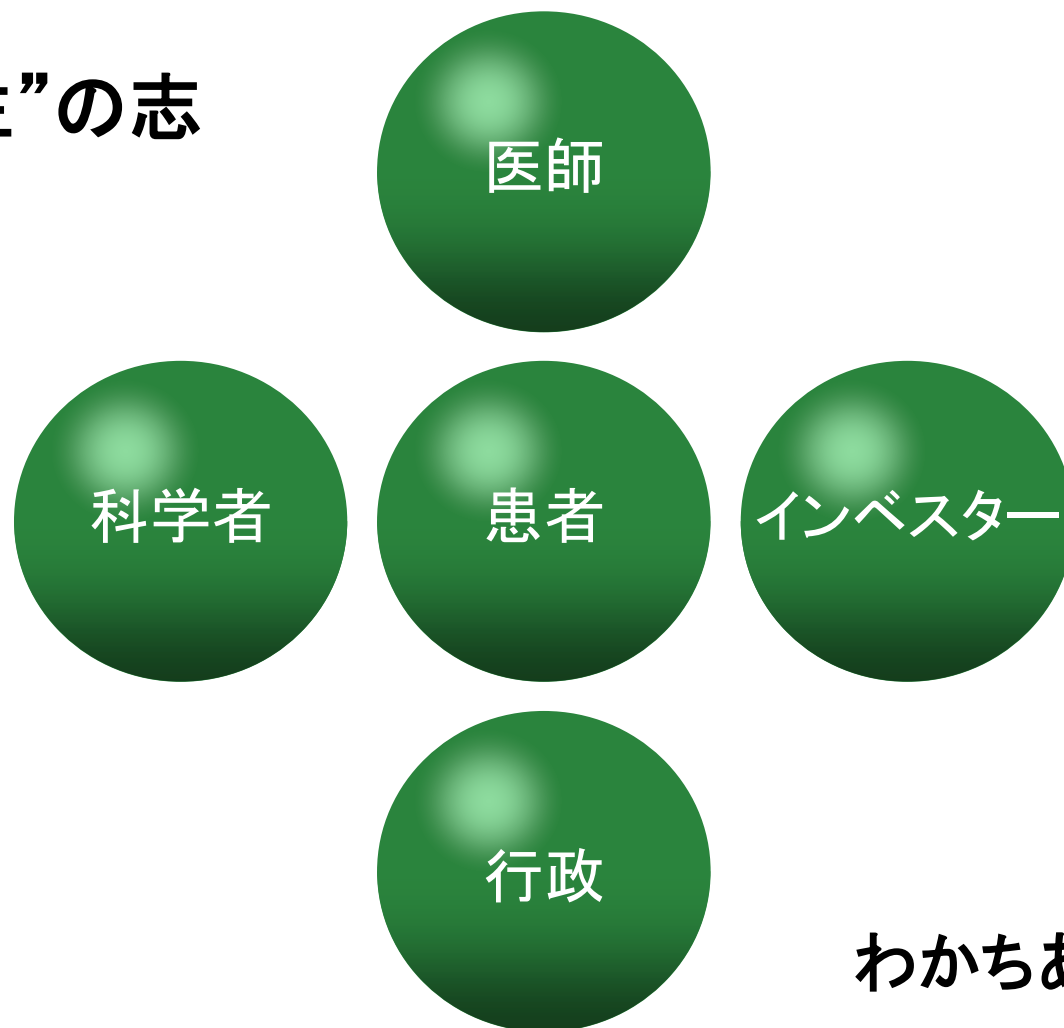
2019 ● 研究開発投資 ● 自社販売体制構築

2021

2022

ご清聴ありがとうございました

“共創・共生”の志



わかちあう、創薬の喜び

決議事項

取締役5名選任の件


補欠監査役1名選任の件

採 決

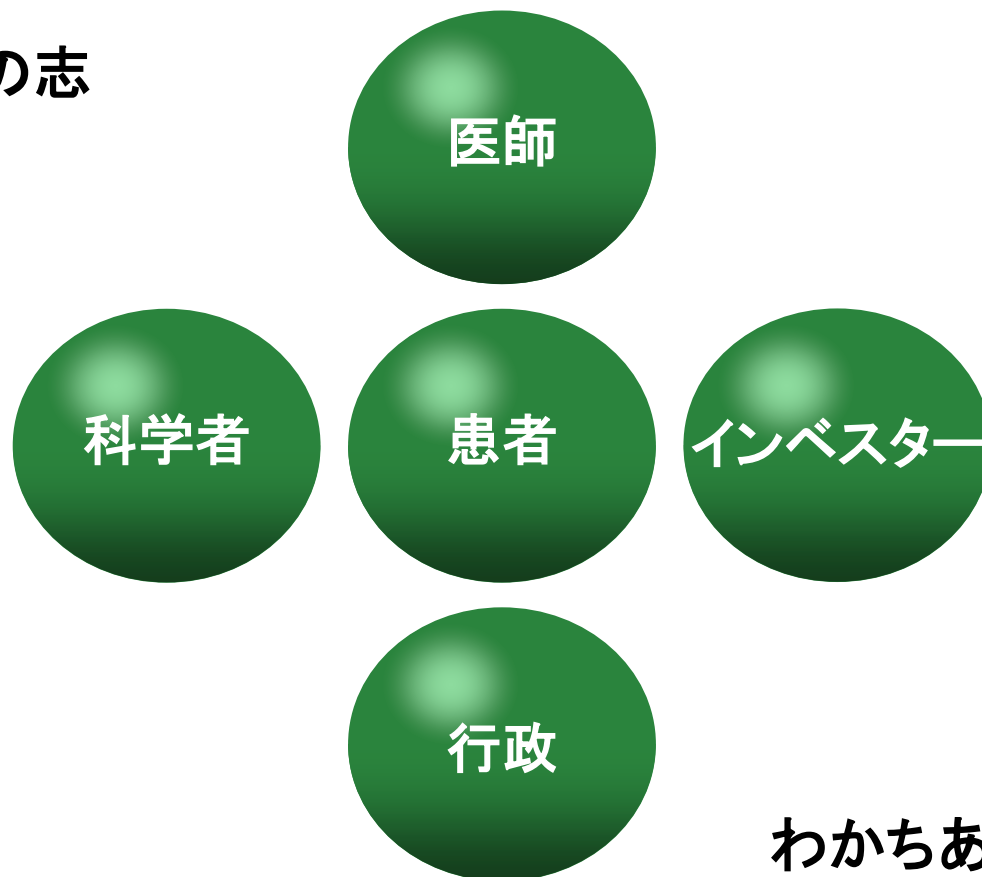
取締役5名選任の件

補欠監査役1名選任の件

新任取締役 木村 重雄

本日はご出席を頂きましてありがとうございました 

“共創・共生”の志



わかちあう、創薬の喜び