

2019年3月期第2四半期決算 説明資料

2018年11月

株式会社リボミック（証券コード4591）

2019年3月第2四半期 エグゼクティブ・サマリー

- ▶ **RBM-007 (抗FGF2アプタマー) を用いた加齢黄斑変性症 (AMD) の米国治験 (Phase I/IIa, SUSHI Study) を開始。**

Global 企業との提携を視野に開発を進める。

- ▶ 臨床開発資金として6億円の調達完了、転換社債10億円・新株予約権10億円を発行。
- ▶ 軟骨無形成症治療薬 (RBM-007) 開発に対するAMEDの難治性疾患実用化研究事業の開始 (2018~2020年度)。2020年3月期中の臨床試験開始に向け、社内体制 (臨床開発部) を強化。
- ▶ 「AI (人工知能) を用いた革新的アプタマー創薬システムの開発」が科学技術振興機構 (JST) CREST事業に採択 (2018~2020年度)。

目次

- I. 2019年3月期第2四半期決算
- II. 研究開発の進捗
- III. 核酸医薬をとりまく環境

目次

- I. 2019年3月期第2四半期決算
- II. 研究開発の進捗
- III. 核酸医薬をとりまく環境

損益計算書の概要

	2018年3月期 第2四半期 累計	2019年3月期第2四半期累計		
			前年同期比 増減額	主な増減要因
事業収益	34	-	▲ 34	共同研究収入の減少 ▲34.1
営業利益	▲ 318	▲ 463	▲ 144	研究開発費の増加 +96.7
助成金収入	-	-	0	(毎期年度末に計上)
経常利益	▲ 322	▲ 473	▲ 151	
当期利益	▲ 323	▲ 474	▲ 151	

研究開発費	201	297	96	治験関連の外注費の増加 +86.5
-------	-----	-----	----	-------------------

(単位:百万円)

貸借対照表の概要

	2018年3月期末	2019年3月期第2四半期末		
			前年比 増減額	主な増減要因
流動資産	2,240	2,898	658	社債発行（10億）に伴う現預金の増加
固定資産	86	78	▲ 8	
資産合計	2,326	2,977	650	
流動負債	99	132	32	
固定負債	-	1,000	1,000	社債発行 + 1,000
負債合計	99	1,132	1,032	
純資産合計	2,227	1,845	▲ 382	利益剰余金の減少 ▲474.5 第12回新株予約権行使 + 93.1
負債・純資産合計	2,326	2,977	650	

（単位：百万円）

目次

I. 2019年3月期第2四半期決算

II. 研究開発の進捗

III. 核酸医薬をとりまく環境

重点パイプライン

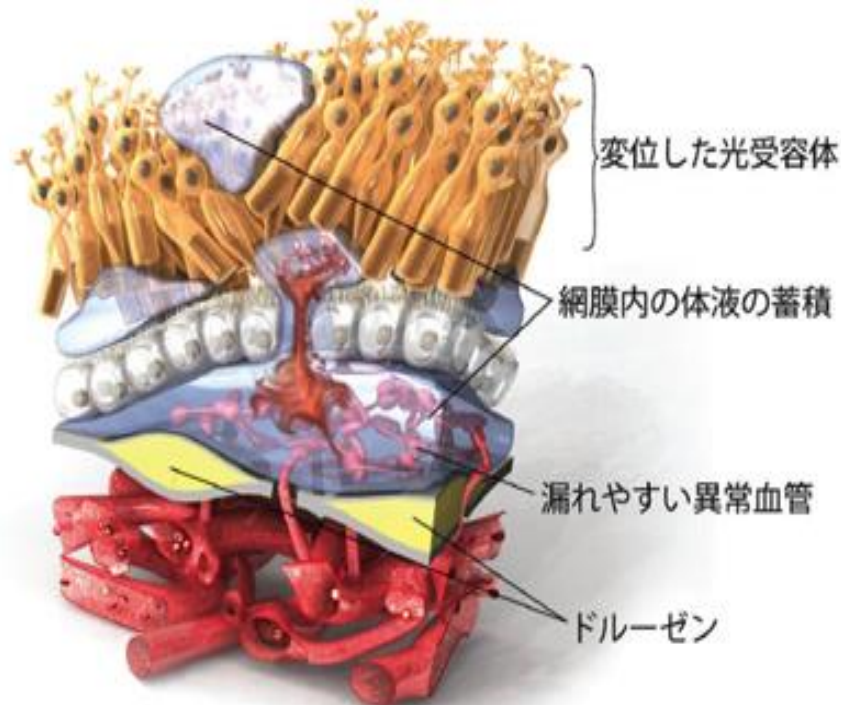
化合物 コード	ターゲット	対象疾患	Pre- clinical	Clinical phase				Partner
				1	2a	2b	3	
RBM-007	FGF2	加齢黄斑変性症	■	■	■			
		軟骨無形成症	■					AMED (事業支援)
		癌性疼痛	■					
RBM-003	Chymase	心不全	■					大阪医科大学 (共同研究)

RBM-007 (抗FGF2アプタマー)

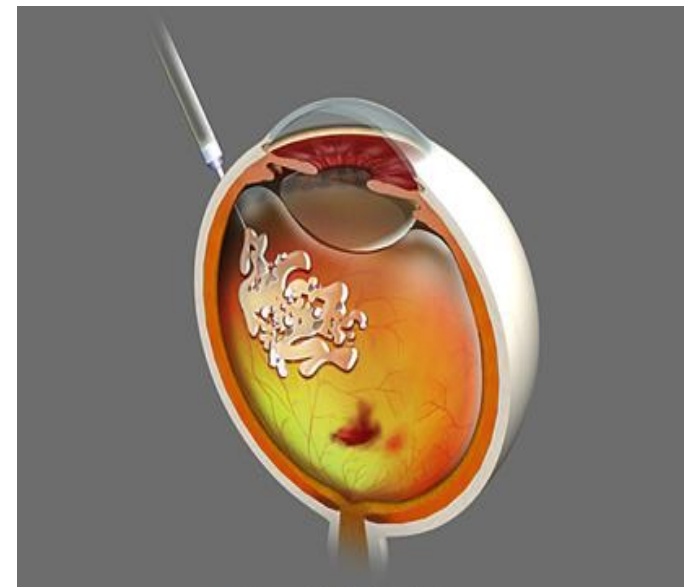
加齢黄斑変性症(AMD)の病理と
医薬品としての特徴

滲出型加齢黄斑変性症(wet AMD)の病理と治療

血管新生が失明の基本的な原因



血管新生を抑制する薬剤を 眼球（硝子体）に注射



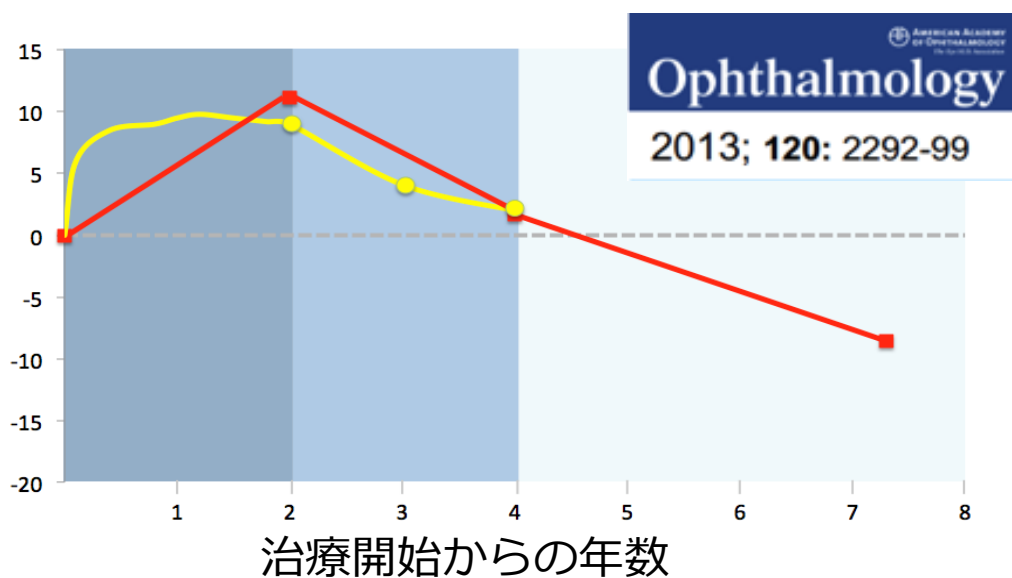
© Japanese Ophthalmological Society

VEGF阻害薬（ルセンチス [ノバルティス]、アイリーア [バイエル]）：
AMD治療薬等として**約1兆円**のマーケットを形成

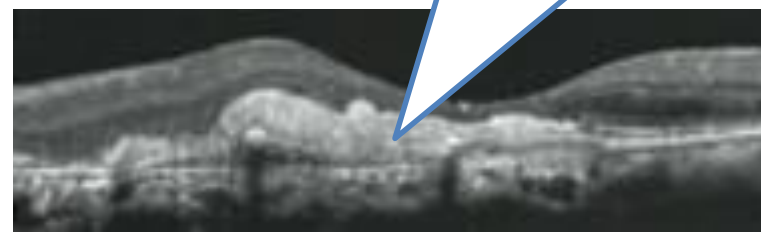
既存薬（抗VEGF阻害剤）の問題点

- ▶ 薬が奏功しない患者が相当数存在する。
- ▶ 毎月1回の眼球（硝子体）注射は容易ではない。
- ▶ 7年間の追跡調査の結果、2年経過後 薬効が低下し、視力の再悪化が確認。

悪化 ← 視力 → 回復



この再燃は網膜部の瘢痕形成（線維化）が原因と思われるが、これを防止する薬がない。



OCT (光干渉断層計)

AMDは依然としてUnmet Medical Needsの疾患です。

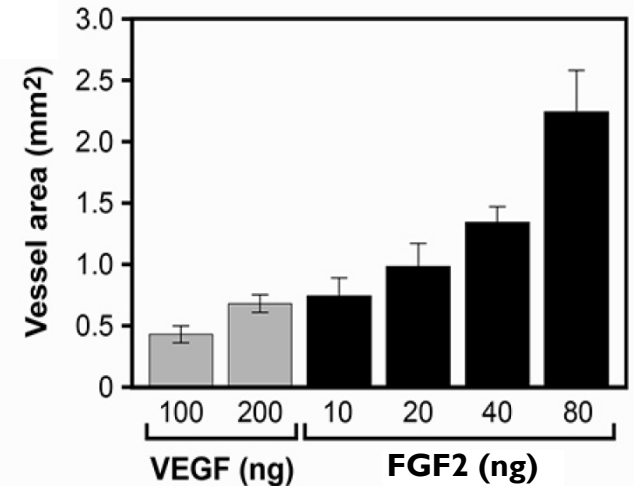
FGF2を標的とする理由：wet AMD発症の要因

REASON 1

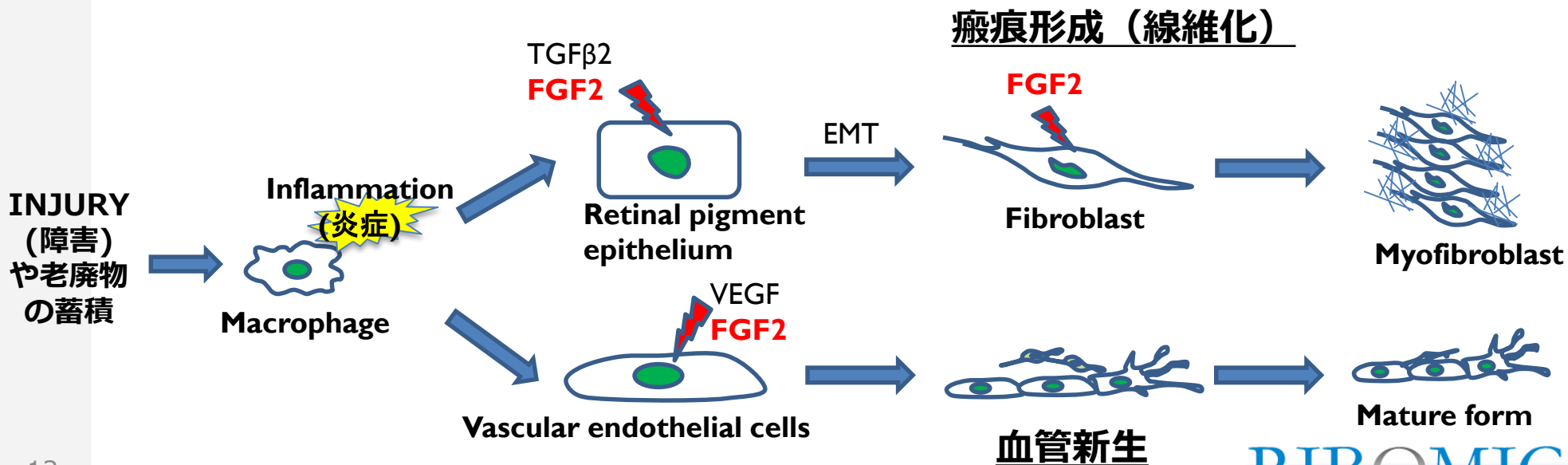
FGF2 はVEGFよりも強力な血管新生作用をもつ。

REASON 2

FGF2 は網膜の線維化（癒痕化）を誘導する。



J. Vis. Exp. (90), e51375, 2014.



RBM-007の特徴 ①

既存薬に対する優位性(Superiority)

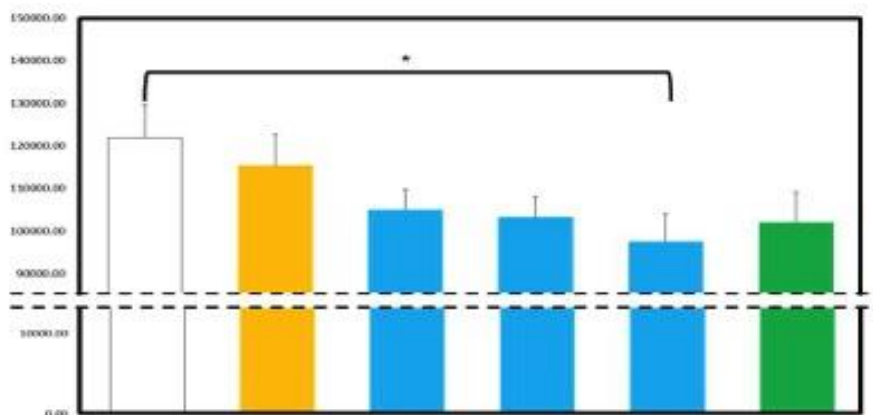
動物実験により証明された特徴：

1) 新しい作用機序 (Mode of Action): Dual Action (異なる二つの作用)

- 血管新生の抑制 (VEGF阻害薬と併用効果あり)
- 癒痕形成 (線維化) の抑制

眼底レーザー照射による
脈絡膜血管新生(CNV)マウス実験

新生血管面積 (計測数値)

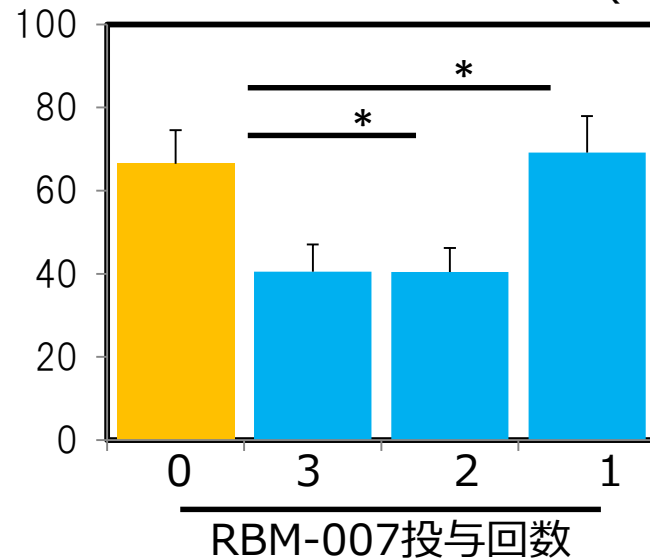


投与薬剤
ルセンティス
RBM-007

- + - - + ++
- - + ++ + -

眼底レーザー照射による
脈絡膜血管新生(CNV)ラット実験

Score 2以上の癒痕化の出現率(%)



RBM-007の特徴 ②

既存薬に対する優位性(Superiority)

動物実験により証明された特徴：

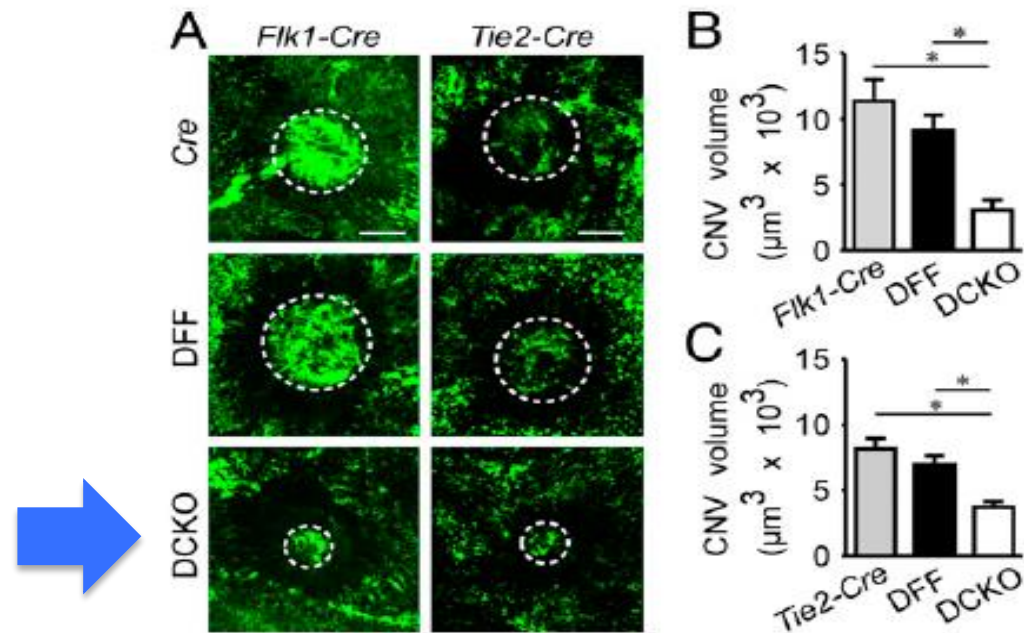
- 2) 硝子体での長期滞留性： RBM-007 > Eylea® > Lucentis®
2~3ヶ月に1回の硝子体注射を想定

うさぎの硝子体（眼球）注射後、眼球を摘出して残存薬剤量を定量

薬剤	投与量 (mg/eye)	半減期 $T_{1/2}$ (hours)	Reference
RBM-007	0.5	150	自社データ
Macugen® (Pegaptanib)	0.5	83	NDA No.: 021756, Approval Date: 17 December 2004
Lucentis® (Ranibizumab)	0.5	70	NDA No.: 125156, Approval Date: 30 June 2006
Eylea® (Aflibercept)	0.5	115	NDA No.: 125387, Approval Date: 18 November 2011

AMD治療にRBM-007を用いる妥当性 (Supportive evidence)

FGF受容体R1/R2の二重欠損マウス(DCKO)は、レーザー誘発脈絡膜血管新生(CNV)が軽減され、同時にFGF2の発現も低下する。



Oladipupo, SS et al. (2014). *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 13379–13384.

RBM-007は各網膜疾患に適応の可能性

FGFシグナル遮断薬として知られるDobesilateを硝子体内に投与した場合に、各種の網膜疾患において有効性を示すことが報告されている。

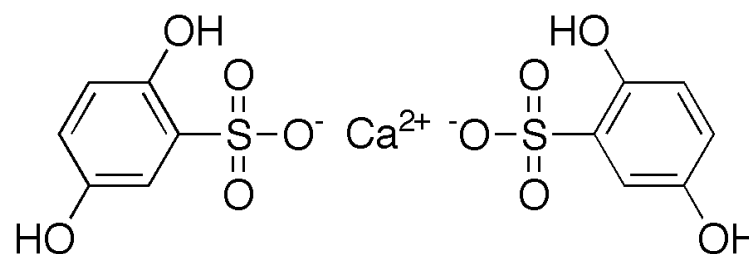
Wet AMD (滲出型加齢黄斑変性症)

Dry AMD (萎縮型加齢黄斑変性症)

Central Serous Chorioretinopathy
(中心性漿液性網脈絡膜症)

chronic cystoid macular edema
(慢性嚢胞様黄斑浮腫)

Stargardt Disease
(スターガルト病)



Dobesilate

Cuevas et al. (2012) BMJ Case Rep. doi:10.1136/bcr-2012-006619

Cuevas et al. (2012) BMJ Case Rep. doi:10.1136/bcr-2012-007128

Cuevas et al. (2012) BMJ Case Rep. doi:10.1136/bcr-2012-006376

Cuevas et al. (2012) BMJ Case Rep. doi:10.1136/bcr.02.2012.5942

Cuevas et al. (2012) Eur J Med Res. 17:22

Cuevas et al. (2013) J Biomed Sci Engineering 6: 8-14

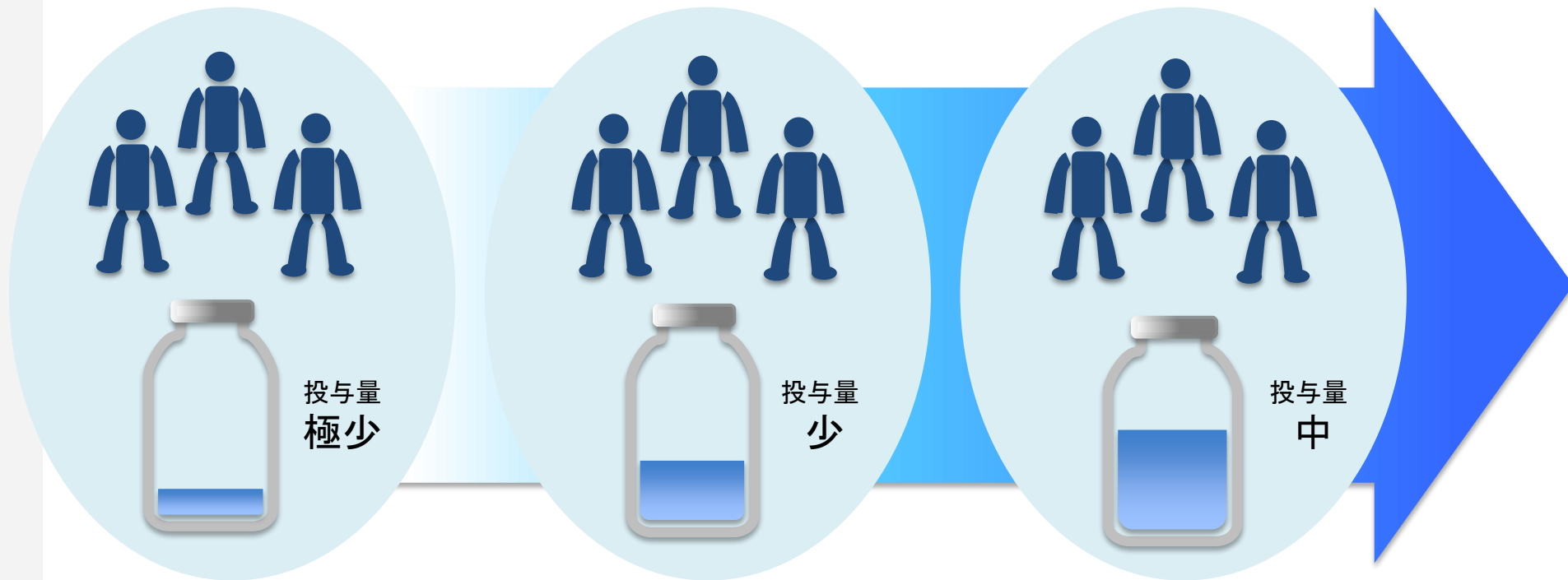
RBM-007 (抗FGF2アプタマー)

臨床試験計画

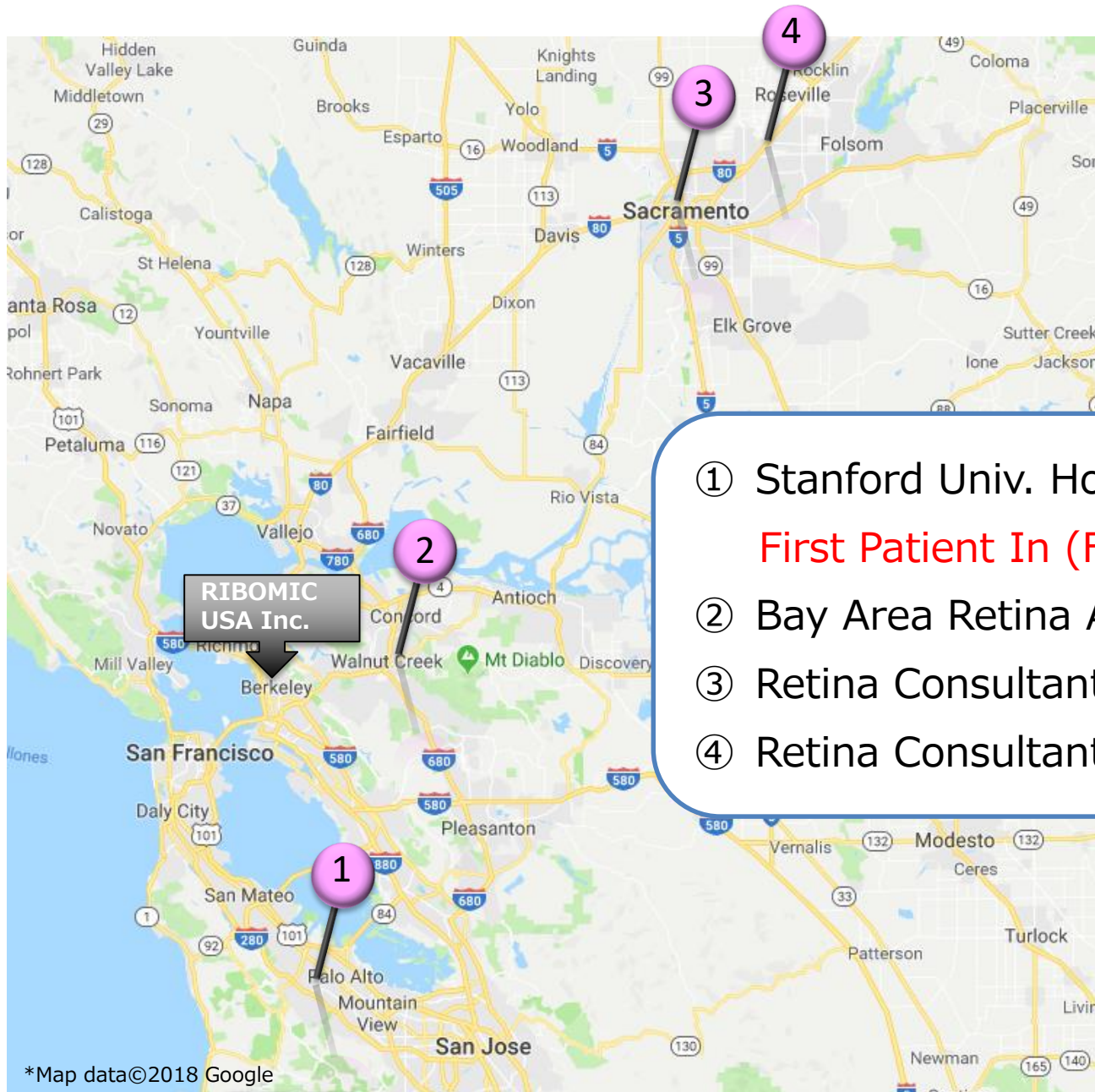
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633084>

SUSHI Study (Phase I/IIa)

- ▷ 安全性・忍容性を確認
動物を用いたGLP安全性・毒性試験で安全性が確認された用量の範囲内の投与量（極少・少・中）で行う。
- ▷ 対象：9人の患者さま

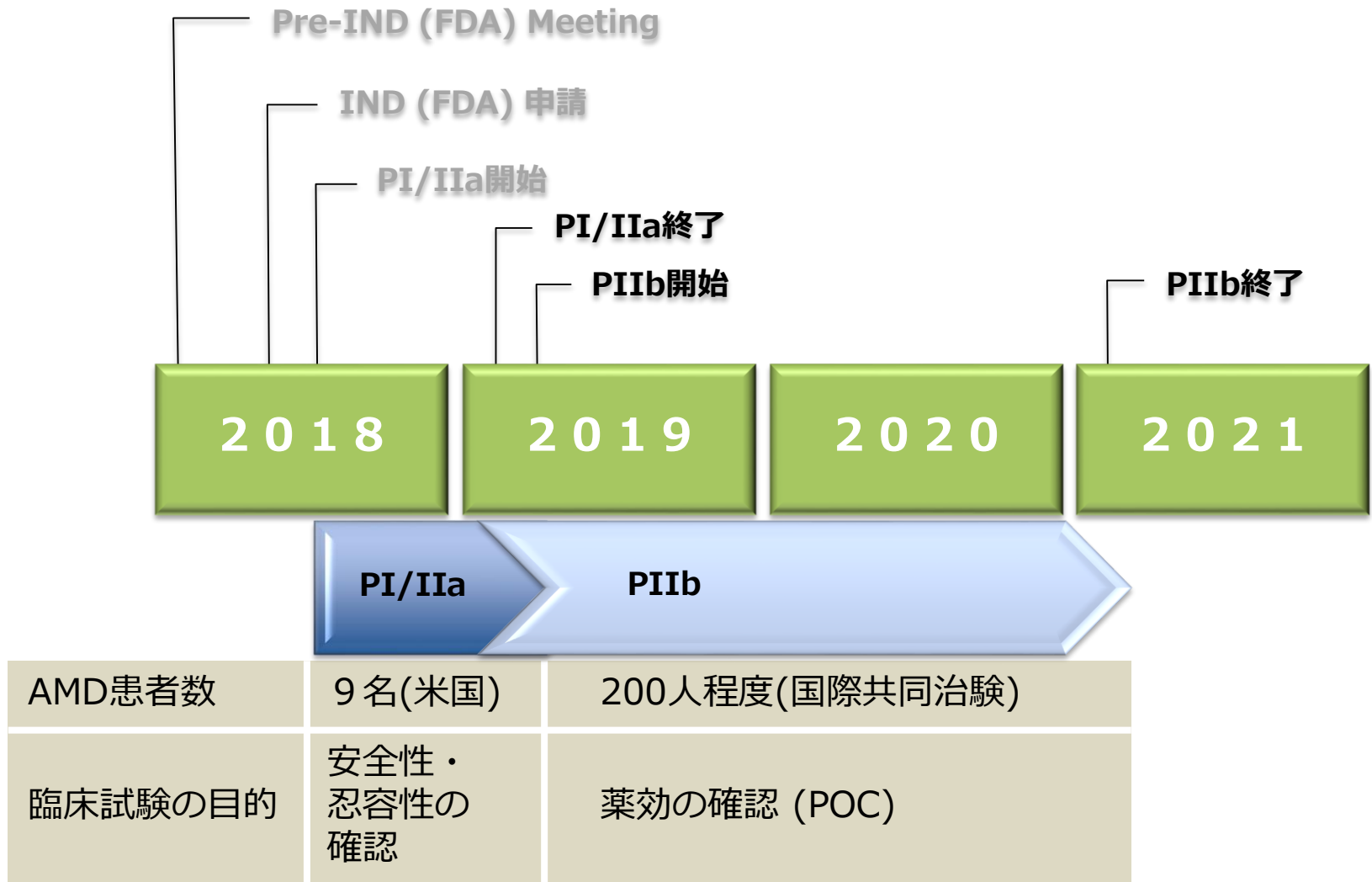


4ヶ所の治験施設 (SUSHI Study)



- ① Stanford Univ. Hospital
First Patient In (FPI) 2018.10.29
- ② Bay Area Retina Associates
- ③ Retina Consultants Medical Group
- ④ Retina Consultants Medical Group

AMD臨床試験計画



対象患者：
抗VEGF既存薬
が奏功しない
AMD患者

米国での臨床試験の実施体制

科学諮問会議



**Dr. Quan Dong
Nguyen**
Stanford University
Professor

Dr. Yusuf Ali
RIBOMIC USA Inc.
CEO

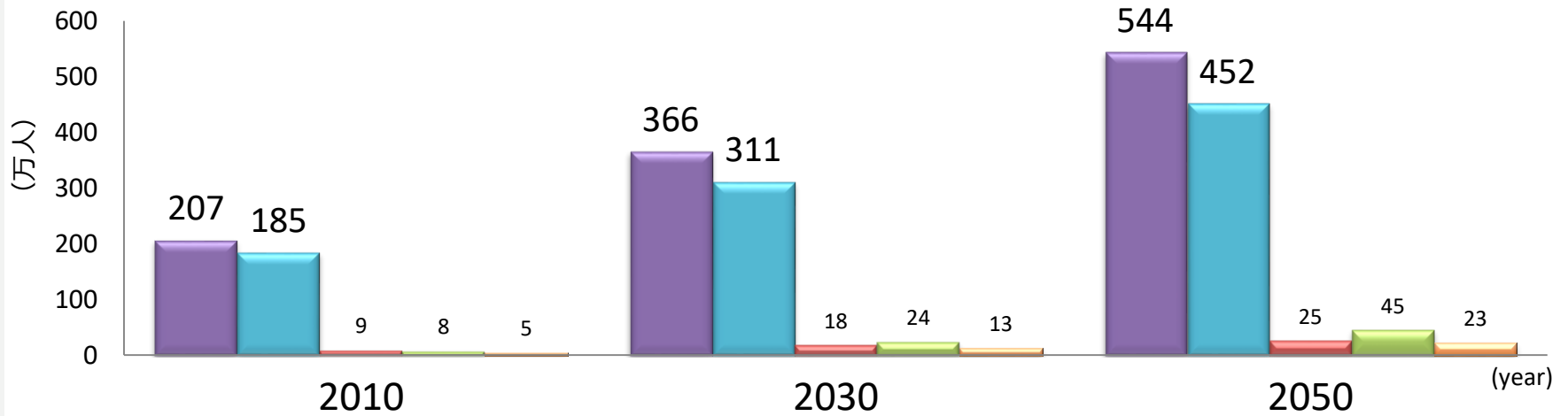
**Dr. Yoshikazu
Nakamura**
RIBOMIC Inc.
CEO

**Dr. Robert B.
Bhisitkul**
UCSF
Medical Center
Professor

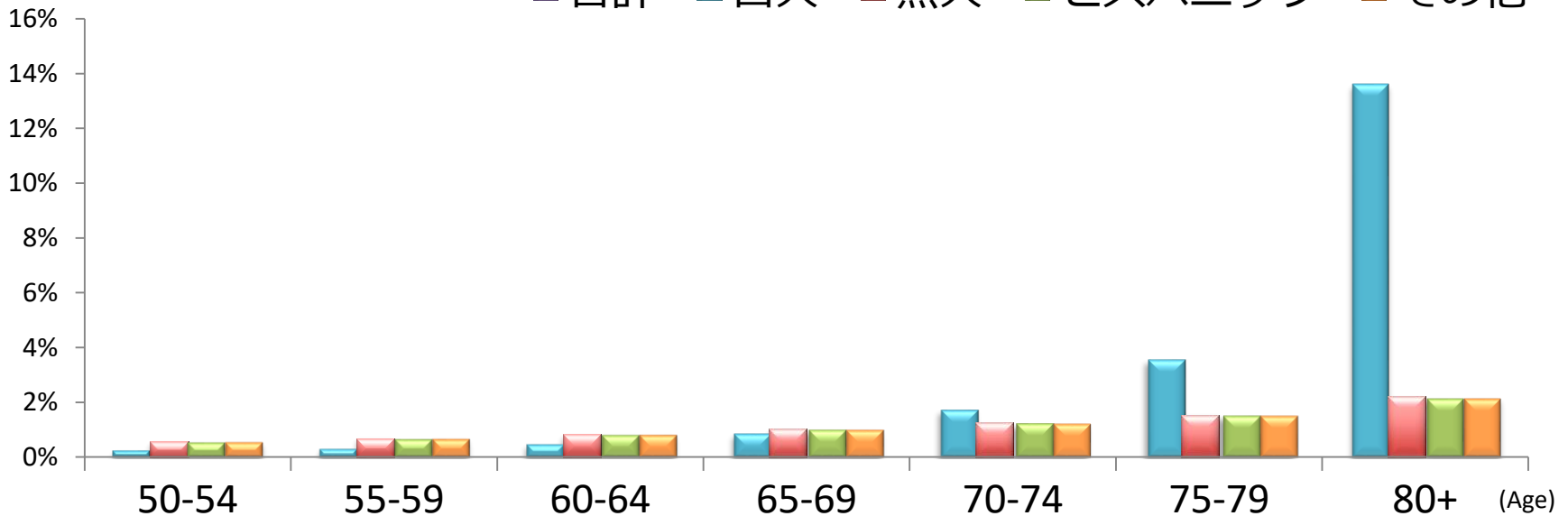
Dr. Karl G. Csaky
Retina Foundation
of the Southwest
Director

米国におけるAMD患者数

AMD患者推計予測



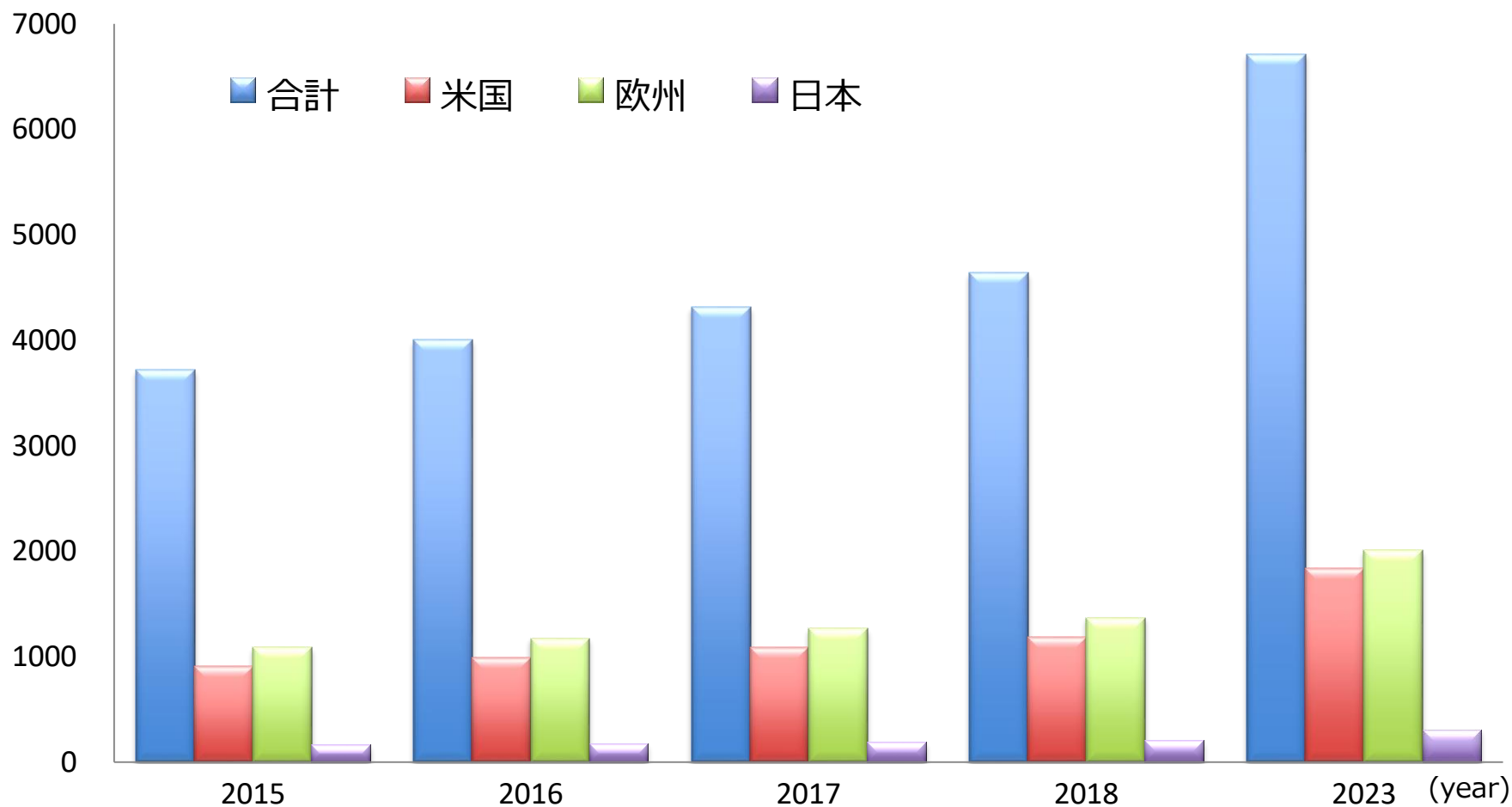
AMD患者年齢分布



*National Eye Institute ; AMD Defined

世界におけるwet AMD医薬品の市場規模

(単位：億円)



*wet AMDの治療に限定した市場規模としてMarket Research Future社2018年6月の資料を基に当社にて作成
(為替 115円/ドル想定)

Summary

特徴	AMD（加齢黄斑変性症）
患者数（世界）	1億3,500万人（2014年） ¹⁾
市場規模（世界）	約1兆円（抗VEGF阻害剤合計） ²⁾
病因	Wet AMD: 脈絡膜血管新生による視力低下（失明に至るリスク大） Dry AMD: 老化による網膜色素上皮細胞の炎症（地図状萎縮に至るリスク）
既存薬	Wet AMD: 抗VEGF阻害剤（Lucentis [®] 、Eylea [®] 等） Dry AMD: なし
Wet AMDの既存療法の問題点	<ul style="list-style-type: none"> 血管新生が再発する患者及び奏功しない患者が相当数存在 奏功した患者も2~3年経過すると視力悪化が再燃 視力悪化の原因と思われる瘢痕形成に対して抑制作用がない 毎月1回の硝子体（眼球）注射による患者負担が大
RBM-007の優位性	<ul style="list-style-type: none"> 脈絡膜血管新生を抑制³⁾ 瘢痕化を抑制³⁾ (二重の異なる作用) 2~3ヶ月の硝子体投与を想定

1) Market Scope, 2014、Community Eye Health Journal 2014年12月の資料等を基に当社にて作成

2) Visiongain社2017年7月の資料、Roche社、Novartis社、Regeneron社の2017年Annual Report等を基に、抗VEGF阻害剤が対象とするAMDを含む網膜疾患治療薬の現在の市場規模として当社にて作成

3) 動物実験で証明（当社）

目次

- I. 2019年3月期第2四半期決算
- II. 研究開発の進捗
- III. 核酸医薬をとりまく環境

RIBOMIC

核酸医薬品（上市）

化学名	商標	種類	ターゲット	作用機序	疾患	承認
Fomivirsen	Vitravene	ASO (anti sense oligo)	IE2 mRNA	翻訳抑制	サイトメガロウイルス感染症	1998 (US)
Pegaptanib	Macugen	RNA aptamer	VEGF	タンパク質不活化	加齢黄斑変性症	2004 (US)
Mipomersen	Kynamro	ASO	ApoB-100 mRNA	mRNA分解 (翻訳抑制)	家族性高コレステロール血症	2013 (US)
Eteplirsen	EXONDYS 51	ASO	dystrophin pre-mRNA	Exon 51 skipping	ディセンヌ型筋ジストロフィー	2016 (US)
Nusinersen	Spinraza	ASO	SMN2 pre-mRNA	選択的splicing制御によりSMN1に変換	脊髄性筋萎縮症 (SMA)	2016 (US)
Patisiran	Onpattro	siRNA	TTR mRNA	mRNA分解 (翻訳抑制)	トランスサイレチンアミロイドーシス (TTR amyloidosis)	2018 (US)

核酸医薬開発の飛躍的な進展

アプタマー医薬品開発の現状

アプタマー	ターゲット	会社名	対象疾患	開発段階
Pegaptanib (Macugen®)	VEGF-165	Eyetech/Pfizer	滲出型加齢黄斑変性症	上市
REG1	Factor IXa	Regado	抗凝固作用	P III failed (アナフィラキシー)
E10030 (Fovista®)	PDGF-BB	Ophthotech	滲出型加齢黄斑変性症 (抗VEGF薬との併用療法)	P III failed (PDGFのターゲットとしての の妥当性の問題と考察)
NOX-E36	MCP-1	NOXXON	糖尿病性腎症 II型糖尿病 腎障害	P II stop P II stop P I stop
NOX-A12	SDF-1	NOXXON	再発性多発性黒色腫 慢性骨髄性白血病	P II stop P II stop
NOX-H94	Hepcidin	NOXXON	がん患者の慢性貧血 慢性貧血	P II stop P I stop
ARC1905 (Zimura®)	C5	Ophthotech	萎縮型加齢黄斑変性症	P IIb
BC007	Auto antibodies	Berlin Cures	心筋症の症状	P I
RBM-007	FGF2	RIBOMIC	滲出型加齢黄斑変性症	P I/IIa

Non-VEGF標的のAMD医薬品の ライセンス契約（事例）

契約内容	ライセンスおよび販売契約 New York, NY – May, 19, 2014 (OPHTHOTECH press release)	オプション権付開発提携契約 CARLSBAD, Calif., Oct. 10, 2018 (IONIS press release)
導出元	Ophthotech	Ionis
導出先	Novartis	Roche
開発品	Fovista® (Anti-PDGF-BB aptamer)	IONIS-FB-LRx targeting Factor B (FB) (Antisense)
開発ステージ	Phase IIb	Phase I
作用機序	血管新生に関与するPDGF (血小板由来増殖因子)の不活化	免疫反応を媒介する補体系調整因子Bの発現抑制
対象疾患	wet AMD	dry AMD (地図状萎縮)
対象地域	米国を除く全世界	全世界
Upfront	\$200 Million	\$75 Million
Milestones	>\$1 Billion (Upfront含む総額)	\$684 Million
Royalty	非開示	10~20%

留意事項

当該資料は当社の会社内容を説明するために作成されたものであり、投資勧誘を目的に作成されたものではありません。

また、当該資料に記載された内容について合理的な注意を払うよう努めておりますが、記載された情報の内容の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について、当社は何ら保証するものではありません。

投資を行う際は、投資家ご自身の判断で行っていただきますようお願いいたします。

なお当該資料に記載されている開発品の情報は、当該製品を宣伝・広告するものではありません。

株式会社リボミック

2019年3月期第2四半期決算 説明資料