



- ❖ 自社プロジェクト RBM007（抗 FGF2 アプタマー）の臨床試験にむけた準備が順調に進展。海外を含む臨床専門医との共同研究を開始。
- ❖ 自社プロジェクト RBM006（抗 Autotaxin アプタマー）について構造解析からアプタマーの作用を証明し、一流学術誌に論文を掲載。
- ❖ AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）創薬基盤推進研究事業への新規採択～「GPCRを標的とするRNAアプタマー創薬基盤技術の開発」
- ❖ 大塚製薬への共同研究製品の導出にむけ、最終評価が継続中。
- ❖ 大正製薬との共同研究が順調に進展。



- I . 平成29年3月期2Q決算
- II . 研究開発の進捗と計画
- III . 平成29年3月期の目標

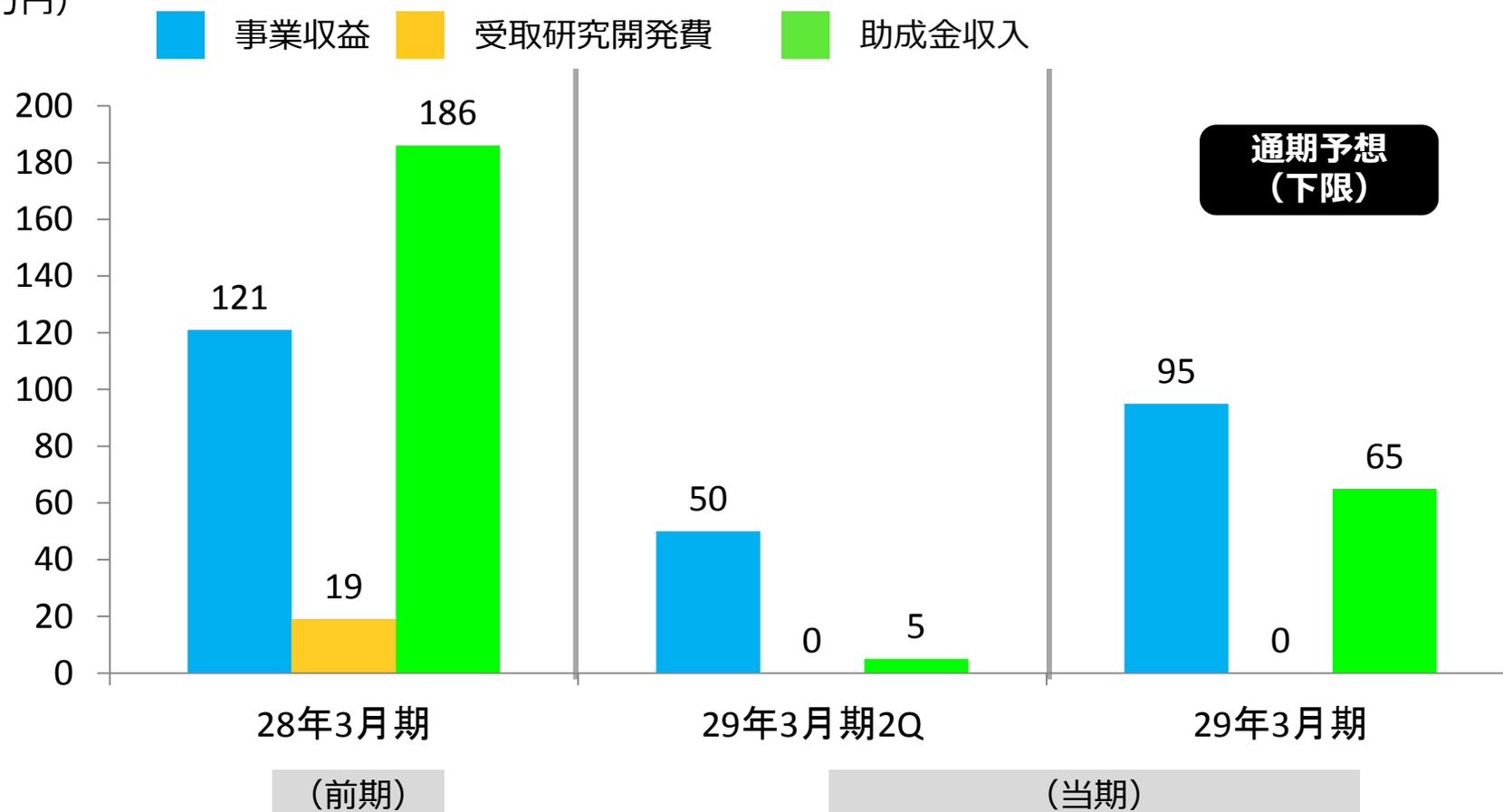


- I . 平成29年3月期2Q決算
- II . 研究開発の進捗と計画
- III . 平成29年3月期の目標

平成29年3月期第2四半期決算概要

① 業績推移－事業関連収入

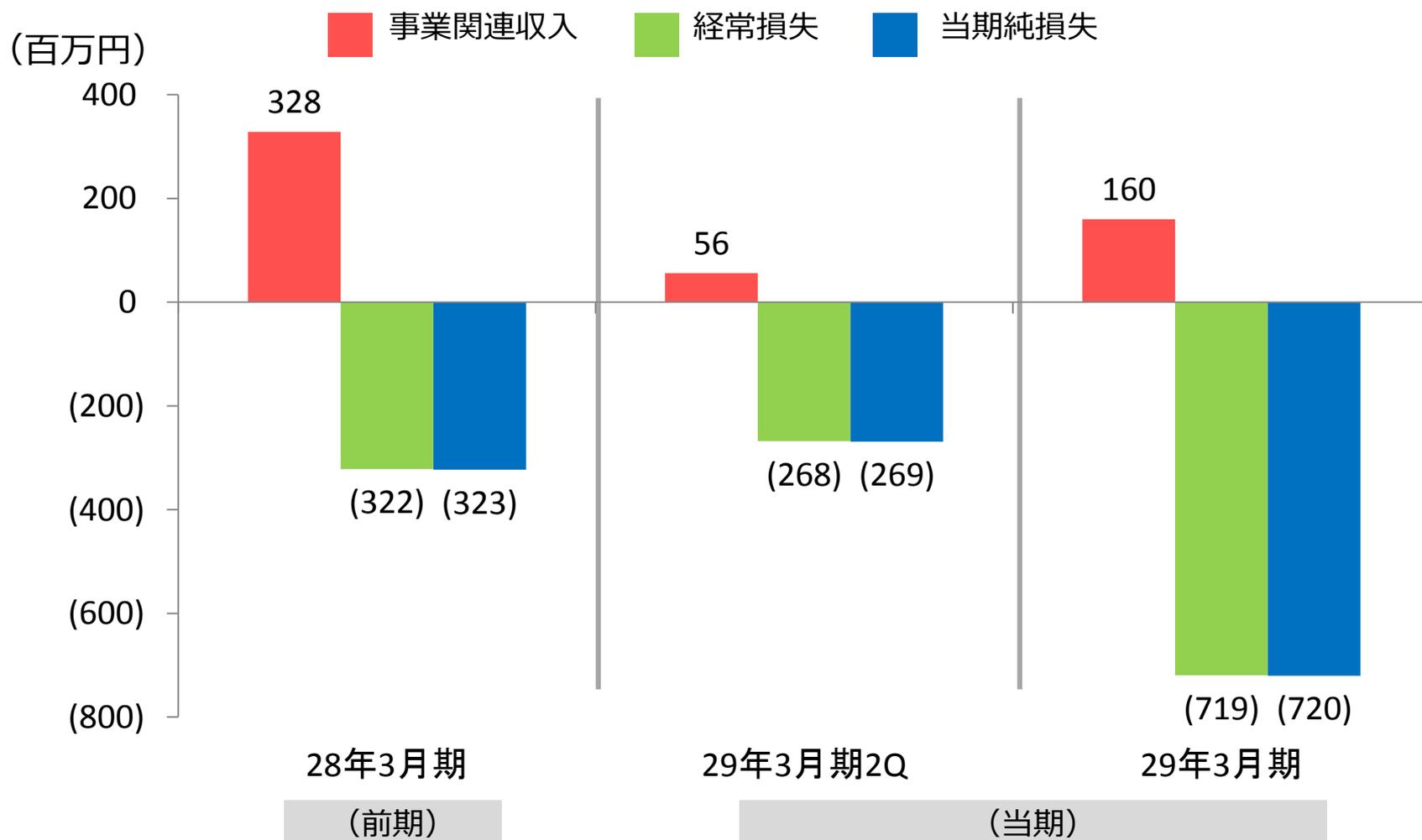
(百万円)



- ✓ 当第2四半期での事業収益は、製薬会社からの共同研究収入を計上。
- ✓ 通期予想での事業収益は、保守的にとらえ既存の契約に基づく共同研究収入のみとしたが、新規アライアンスの締結にともなう事業収益の上積みを目指す。
- ✓ 当第2四半期にAMED委託事業へ新規採択された（当期に税込35百万円の受取りを予定。通期予想には組み込んでいない）

平成29年3月期第2四半期決算概要

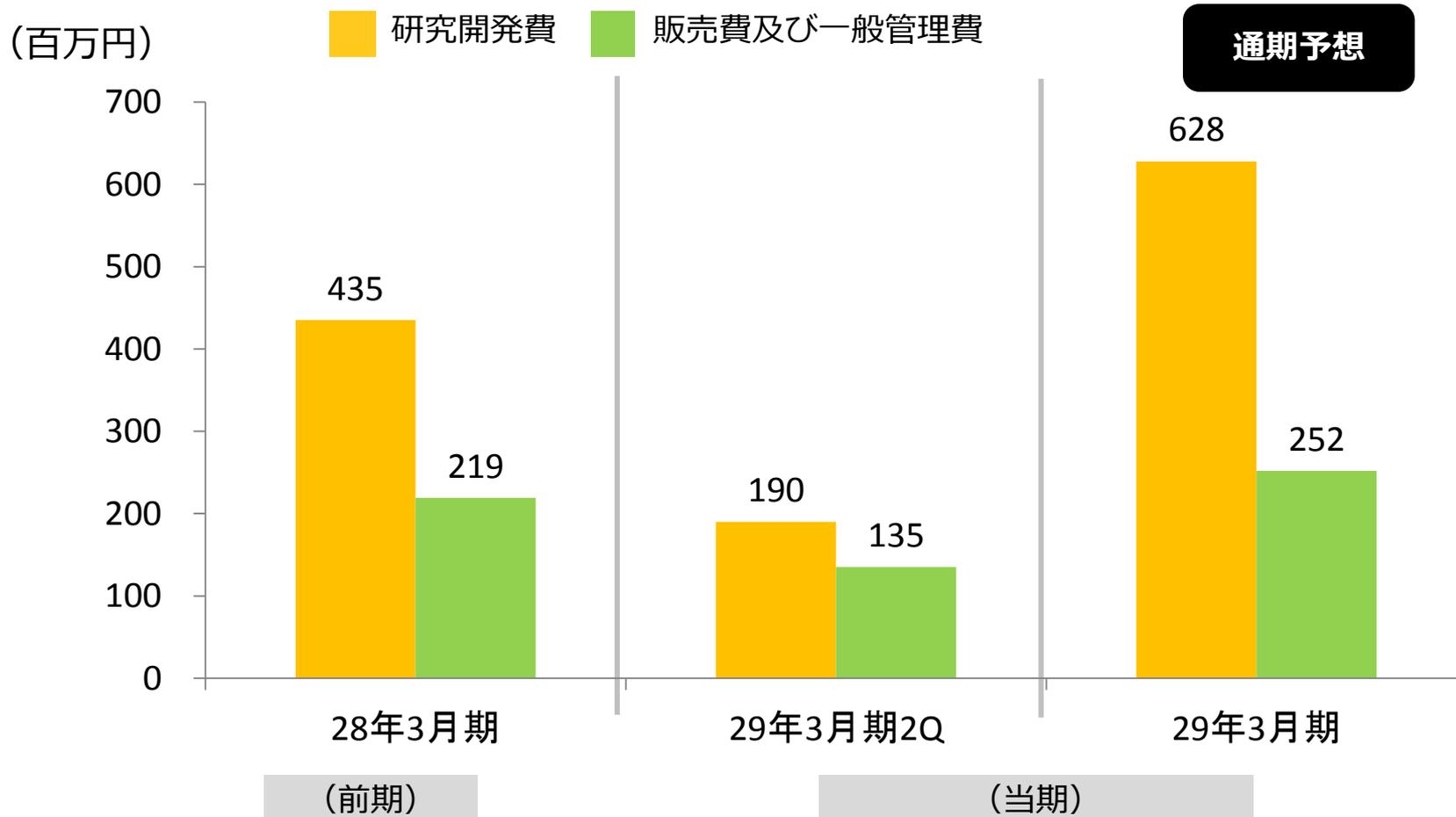
② 業績推移 – 事業関連収入、経常損失、当期純損失



- ✓ 当期、RBM007の臨床開発の準備等に伴い研究開発を積極的に推進。
- ✓ 新規アライアンスの締結による最終損益の改善を目指す。

平成29年3月期第2四半期決算概要

③ 業績推移 – 研究開発費、販売費及び一般管理費



- ✓ 当期はRBM007の臨床開発の準備（AMED補助金等を利用）、AMEDからの新規委託事業であるGPCRプロジェクトを含む新規ターゲットへの取組開始、既存の自社プロジェクトの開発推進に重点的に投資を行う。

平成29年3月期第2四半期決算概要

④ 参考：主要な経営指標等の推移

(単位：百万円)

| | 平成25年 3月期 | 平成26年 3月期 | 平成27年 3月期 | 平成28年 3月期 | 平成29年 3月期2Q |
|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| 事業収益 | 168 | 151 | 479 | 121 | 50 |
| 営業利益 | △411 | △414 | 6 | △532 | △276 |
| 営業外収益 | 135 | 203 | 34 | 210 | 7 |
| 営業外費用 | － | － | 27 | 0 | 0 |
| 経常利益 | △275 | △210 | 13 | △322 | △268 |
| 当期純利益 | △276 | △211 | 10 | △323 | △269 |
| 現預金 | 528 | 330 | 3,337 | 1,860 | ※2,109 |
| 純資産 | 564 | 353 | 3,262 | 3,039 | 2,787 |
| 総資産 | 602 | 492 | 3,419 | 3,183 | 2,899 |
| 営業C/F | △153 | △162 | 134 | △324 | △255 |
| 投資C/F | △104 | 63 | △1,302 | △1,362 | 286 |
| 財務C/F | － | 1 | 2,871 | 98 | 17 |

※ 現預金 2,109百万円に加えて、有価証券699百万円を保有。



- I . 平成29年3月期2Q決算
- II . 研究開発の進捗と計画
- III . 平成29年3月期の目標

Pipelines の進捗



| 研究開発形態 | 製品コード | 標的名 | 開発中の適応症 | 基礎・探索研究 | 前臨床試験 | | | 臨床試験 | 備考 (追加可能な適応疾患等) | | |
|-----------|--------|-----------|--|---------|---|--------|-------|------|--------------------|---------------------------|--|
| | | | | | <i>in vitro</i> <i>in vivo</i> 試験 | 予備毒性試験 | GLP試験 | 第I相 | | | |
| 共同研究開発 | RBM001 | Midkine | 免疫・炎症性疾患 | | | | | | | 大塚製薬において最終評価中 | |
| ※ | RBM002 | 非開示 | 血液疾患 | | | | | | | ※共同研究終了後の取扱いについて大塚製薬と協議継続 | |
| ※ | RBM003 | 非開示 | 線維症 | | | | | | | | |
| ライセンス・アウト | RBM004 | NGF | 疼痛 | | | | | | | 藤本製薬において臨床試験に向け開発中 | |
| 自社開発 | RBM005 | HMGB1 | 敗血症 線維症 | | | | | | | 循環器疾患 他 | |
| 自社開発 | RBM006 | Autotaxin | 肺線維症 強皮症 肝線維症 | | | | | | | 疼痛 他 | Nature Str. Mol. Biol. 論文発表(May 2016) |
| 自社開発 | RBM007 | FGF2 | 骨疾患 癌性疼痛 線維症 加齢黄斑変性症 軟骨無形成性症 | | | | | | | 癌、リウマチ 他 | Mol. Therapy 論文発表(Sep 2016) GLP試験開始 AMED事業として推進 GLP試験開始 |
| 自社開発 | RBM008 | Periostin | 糖尿病性網膜症 | | | | | | | アトピー性皮膚炎 他 | |



TOPICS ①

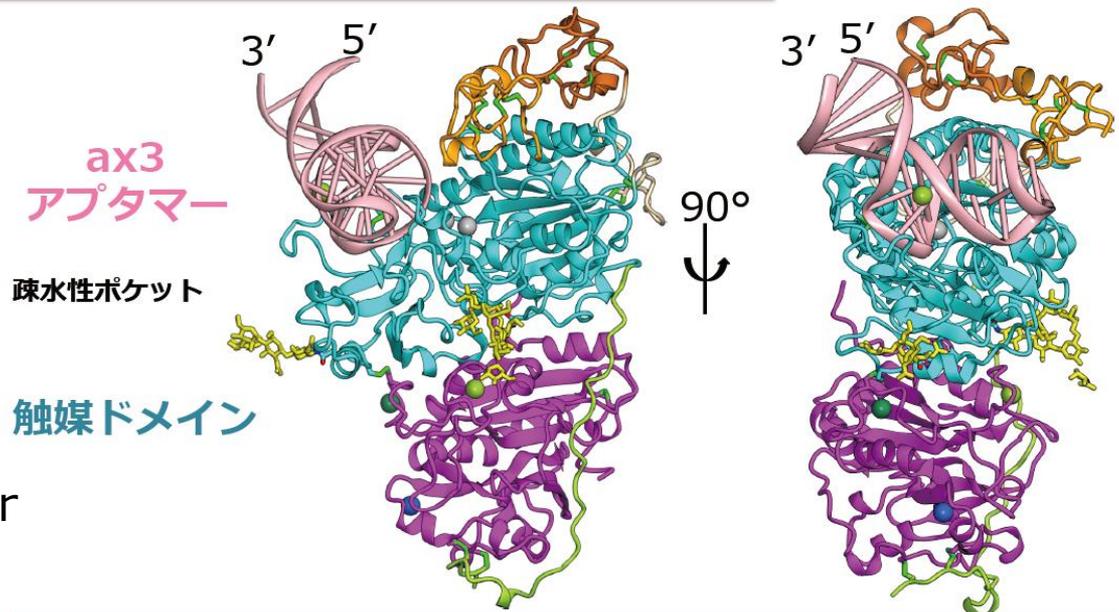
RBM006:
抗 Autotaxin アプタマー



Structural basis for specific inhibition of Autotaxin by a DNA aptamer

Kazuki Kato^{1,6}, Hisako Ikeda^{2,6}, Shin Miyakawa², Satoshi Futakawa², Yosuke Nonaka², Masatoshi Fujiwara², Shinichi Okudaira³, Kuniyuki Kano³, Junken Aoki³, Junko Morita¹, Ryuichiro Ishitani¹, Hiroshi Nishimasu^{1,4}, Yoshikazu Nakamura^{2,5} & Osamu Nureki¹

アプタマーの作用が構造解析からも証明された



Nature Structural & Molecular
Biology (May 2016)

アプタマーはATXの触媒ドメインに結合して、基質LPCの結合を阻害

AutotaxinやLPAを創薬標的とする主要な特許の世界情勢

| Company | Publication year (Patent No.) | Target | Drug |
|-------------|-------------------------------|------------|------|
| Ely Lilly | 2015 (US 8969555) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 0253004) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| Sanofi | 2015 (US 0111889) | LPAR5 阻害剤 | 低分子 |
| | 2015 (US 0141471) | LPAR5 阻害剤 | 低分子 |
| | 2015 (US 0141477) | LPAR5 阻害剤 | 低分子 |
| | 2015 (US 9018383) | LPAR 1 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8618304) | LPAR 1 阻害剤 | 低分子 |
| Roche | 2015 (US 0133512) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2015 (US 0099734) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| Novartis | 2014 (US 0171403) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 0171404) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| Janssen | 2015 (US 0087812) | ATX 阻害剤 | 抗体 |
| BMS (Amira) | 2015 (US 9000025) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 0256744) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 8778983) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 8664220) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8592402) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |

| Company | Publication year (Patent No.) | Target | Drug |
|----------------------------------|-------------------------------|----------|------|
| BMS (Amira) | 2013 (US 0253023) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8541587) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8455499) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8440707) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 0029948) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| Merck Serono (Merck Patent GmbH) | 2012 (US 8329907) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8497283) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8530650) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2013 (US 8557824) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 8822476) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 8859775) | LPAR 阻害剤 | 低分子 |
| | 2014 (US 8841324) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| | 2015 (US 9029387) | ATX 阻害剤 | 低分子 |
| Galapagos NV | 2015 (US 8993590) | ATX 阻害剤 | 低分子 |

世界のメガファーマがここ数年ATX/LPAR阻害剤の開発に注力している



TOPICS ②

RBM007:
抗 FGF2 アプタマー

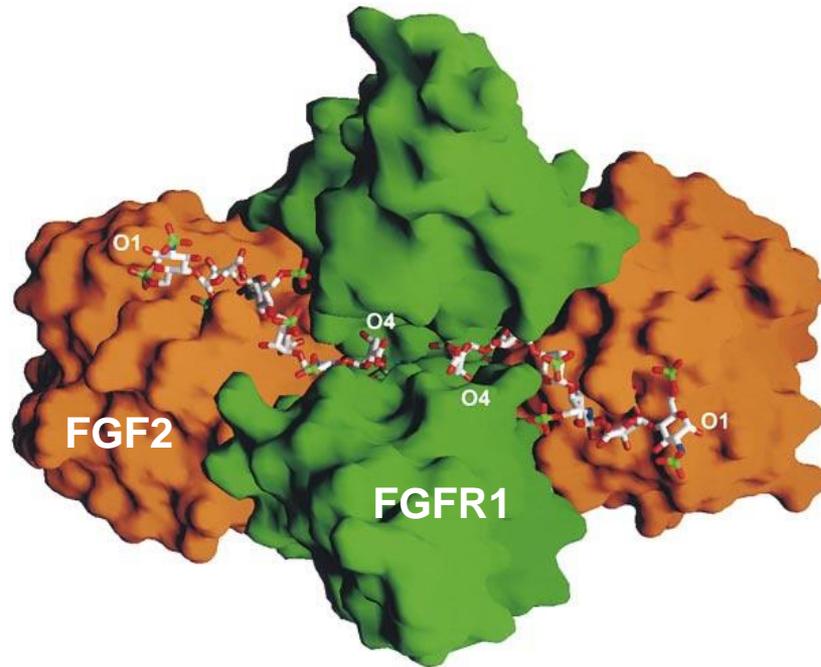


Dual Therapeutic Action of a Neutralizing Anti-FGF2 Aptamer in Bone Disease and Bone Cancer Pain

Ling Jin¹, Yosuke Nonaka¹, Shin Miyakawa¹, Masatoshi Fujiwara¹ and Yoshikazu Nakamura^{1,2}

¹Ribomic Inc., Tokyo, Japan; ²Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Molecular Therapy (advanced online publication September 27, 2016)



FGF2 (線維芽細胞増殖因子2)

- 22 FGFファミリーの主要メンバー
- 組織修復に必要な「善玉」

しかし、細胞試験から、骨疾患においては、FGF2が「悪玉」になることが示唆されていたが、FGF2に対するいい抗体や阻害剤が皆無だったために、動物実験で検証できなかった。



抗体で難しいターゲットに対してアプタマーで阻害剤を作ることに成功



1. Achondroplasia
(軟骨無形成症)
2. AMD
(加齢黄斑変性症)



1. Achondroplasia (軟骨無形成症)

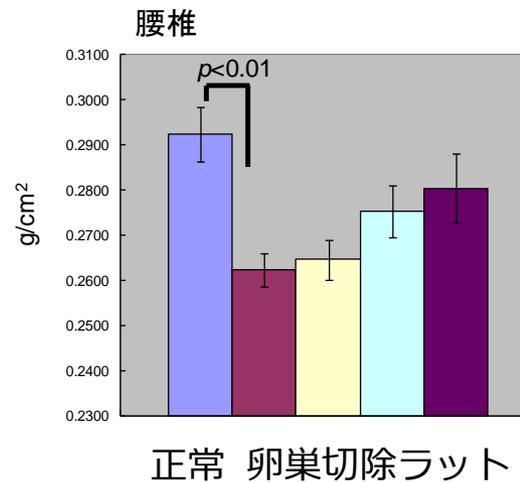
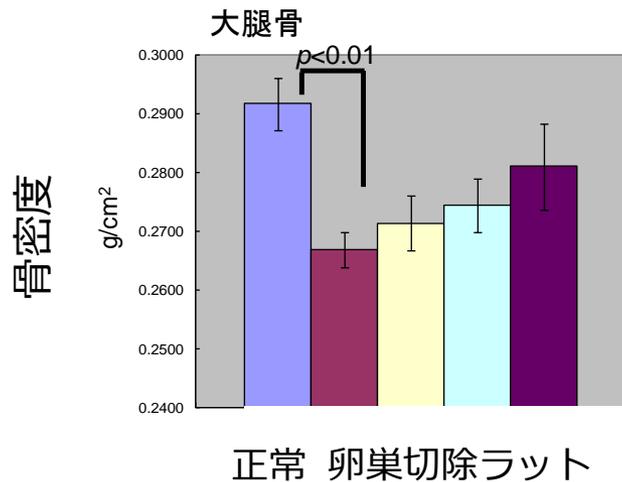
2. AMD (加齢黄斑変性症)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
希少疾患プロジェクトに採択 (2016.2~2018.3)

RBM007：ラットを用いた骨粗鬆症モデル(OVX)試験

卵巣を切除したラットは、徐々に骨密度が減少し、骨粗鬆症のモデルとして利用される。

本実験では、卵巣切除後にアプタマーを隔日投与して、90日目で骨密度を測定した。



X線吸収を利用した骨密度測定装置(DEXA)

アプタマー
投与量

| | | | |
|---------|---|---|----|
| 0 | 1 | 3 | 10 |
| (mg/kg) | | | |

アプタマー
投与量

| | | | |
|---------|---|---|----|
| 0 | 1 | 3 | 10 |
| (mg/kg) | | | |

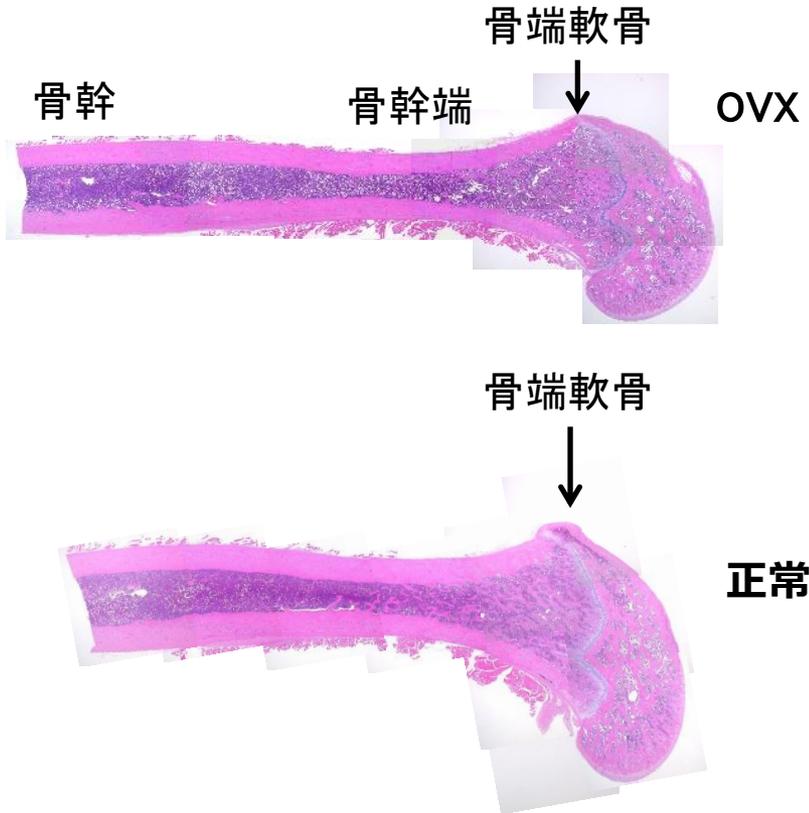
RBM007は骨密度を用量依存的に回復できる

骨粗鬆症の世界市場は約3,204億円 (2022年予測)*

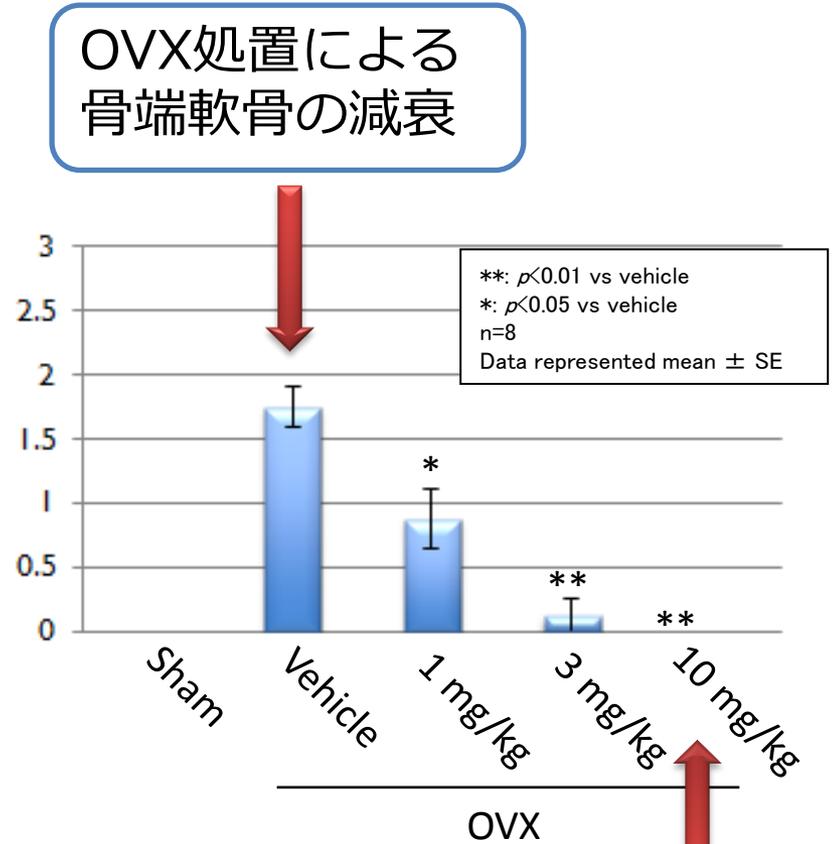
* 富士経済調べ

RBM007 : 軟骨形成の促進作用の発見

大腿骨のHE染色



骨端軟骨減衰の病理組織学的スコア

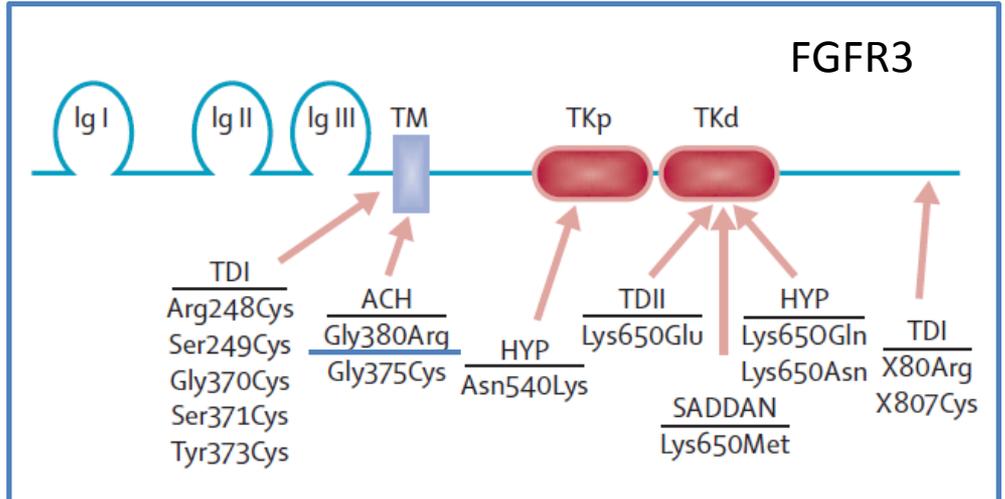


アプタマー投与による骨端軟骨の劇的な回復

軟骨無形成症 (Achondroplasia)



軟骨無形成症（四肢短縮型小人症）は、FGF受容体であるFGFR3におきた突然変異により発症する。新生児約25,000に対して1人の発生率の希少疾患で、有効な治療薬が存在しない。

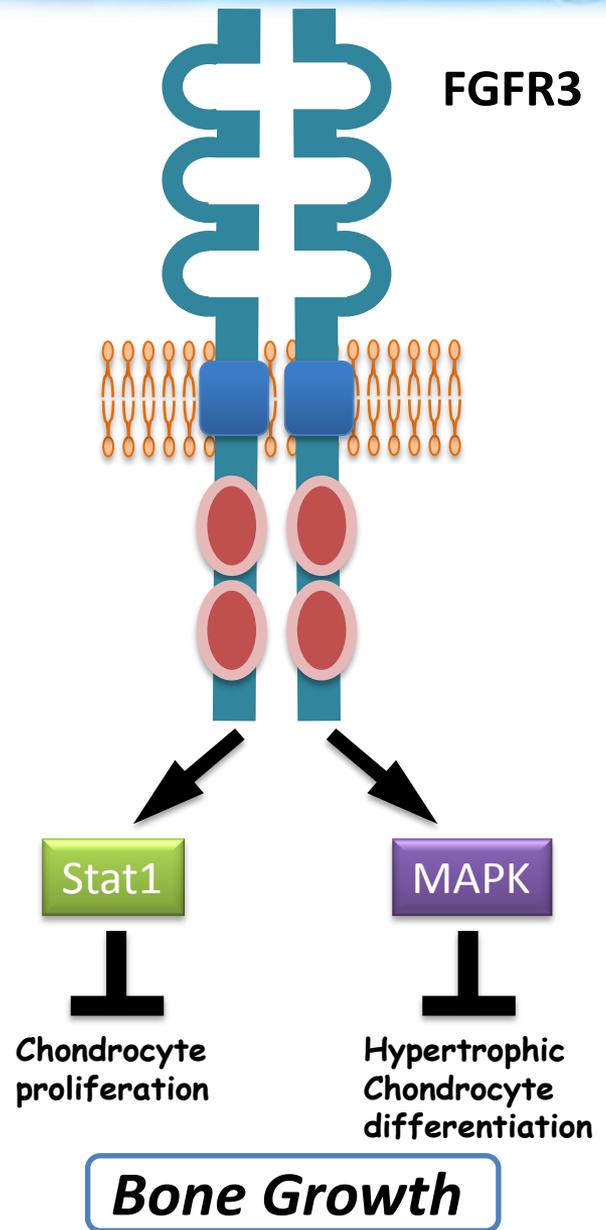


*William A Horton et al. Lancet 2007; 370: 162-72 から転載

RBM007を軟骨無形成症の治療に応用

胎児期における骨格は軟骨からできている。それが成長にともない、骨化して、健康な骨が形成される。この時、FGFR3からのシグナルは、軟骨形成や骨化に抑制的に作用して、全体のバランスを保つ。しかし、変異型FGFR3はその作用が強すぎるために、軟骨形成不全をもたらす。

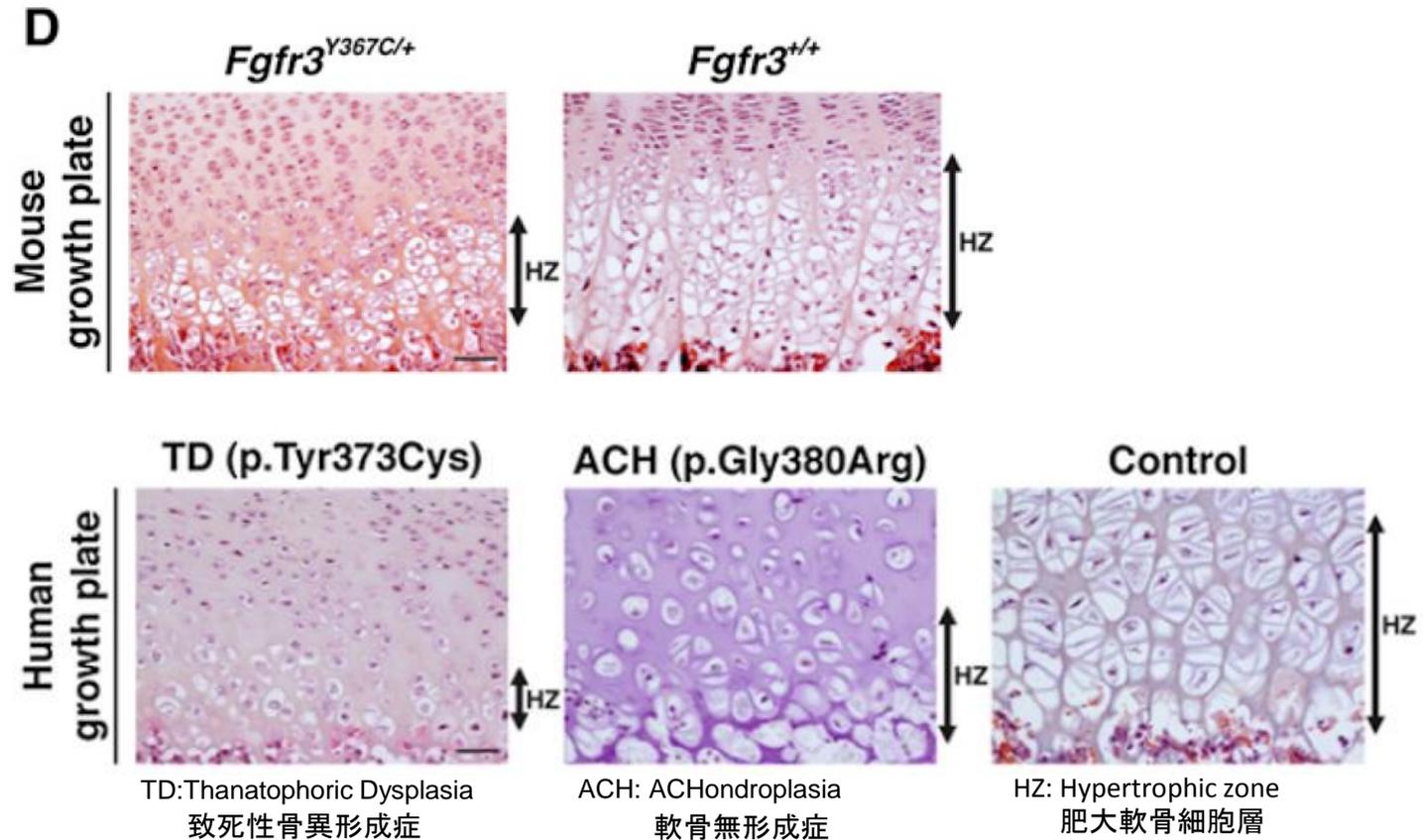
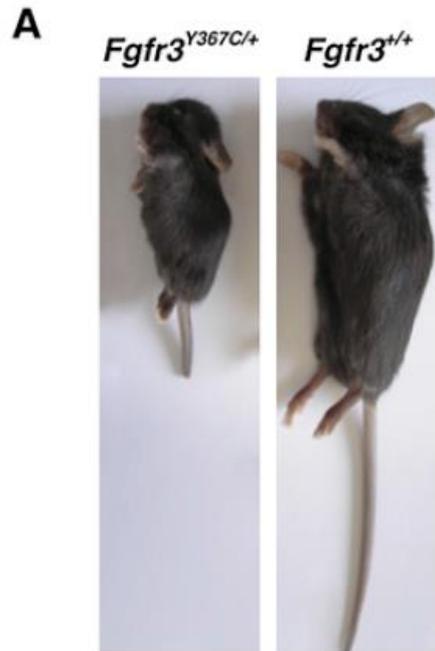
我々は、RBM007によって、FGFR3の過剰なシグナルの流入を防げば、軟骨無形成症に対する治療が可能と考えている。
(AMED希少疾患プロジェクトに採択され開発を推進中)



- ❖ 軟骨無形成症治療の第一人者である大阪大学医学部附属病院小児科大園 恵一教授とiPS細胞を用いたRBM007の薬効薬理試験について共同研究を実施中。
- ❖ Washington大学David Ornitz博士が保有している軟骨無形成性症マウスを用いて、RBM007の薬効薬理試験を実施中。
- ❖ 国際的な軟骨無形成症研究（治療、創薬）プロジェクト組織であるReACHの代表を務めるMasaryk大学（チェコ）のPavel Krejci博士にRBM007を提供し、薬効薬理試験を実施中。



Fgfr3^{Ach} トランスジェニック・マウス



Am J Hum Genet. 2012 Dec 7;91(6):1108-14.

本トランスジェニックマウスを作製したWashington Universityの
Dr. Ornizより分与を受け、評価試験を実施中

カニクイザルにおける静脈内投与及び皮下投与の薬物動態

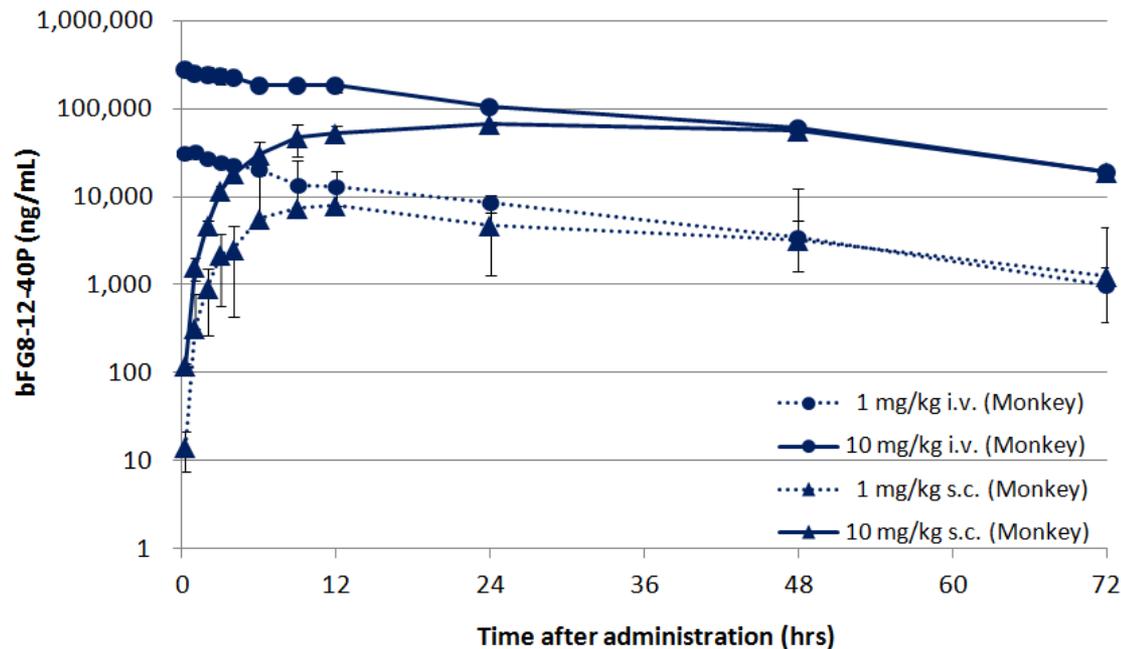


Animal: Cynomolgus monkey , ♀ , 3 to 5 yo

Dose: 10 and 1 mg/kg

Route: *i.v.* and *s.c.*

Plasma sampling time: 0.25, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48 and 72 hours (n=2)

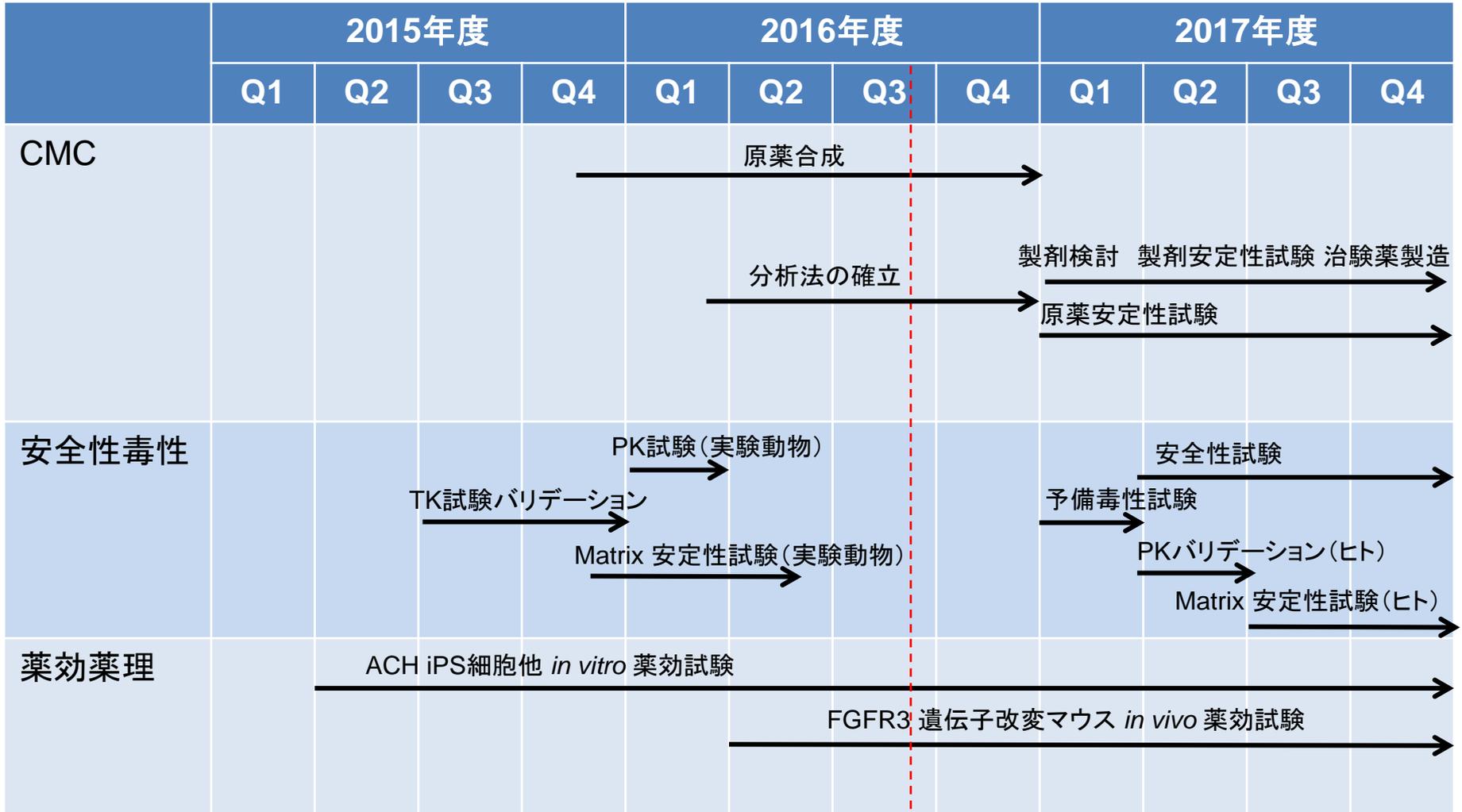


LLOQ: 10 ng/mL

カニクイザルにおいて
良好な薬物動態を
確認。
(ラットも同様)

皮下投与においては、
投与後72時間でも
顕著な減衰は認められ
なかった。

軟骨無形成症・臨床試験に向けた開発計画



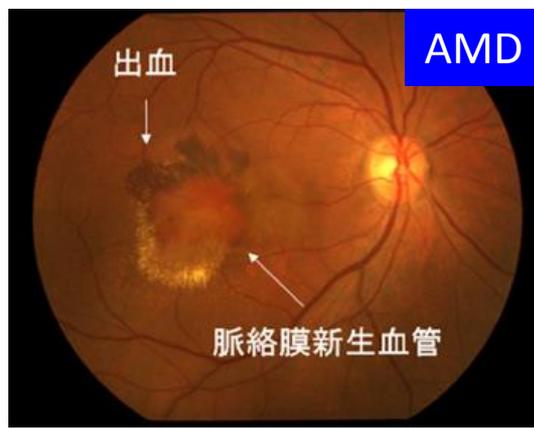
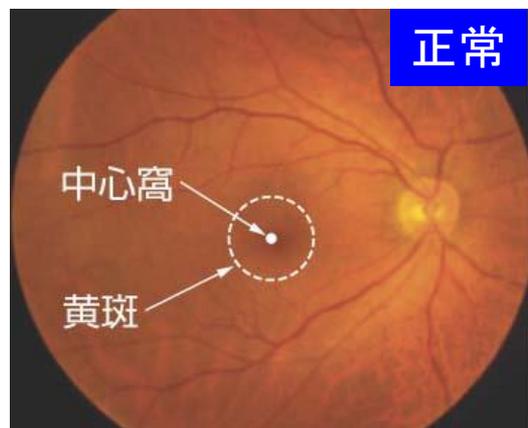
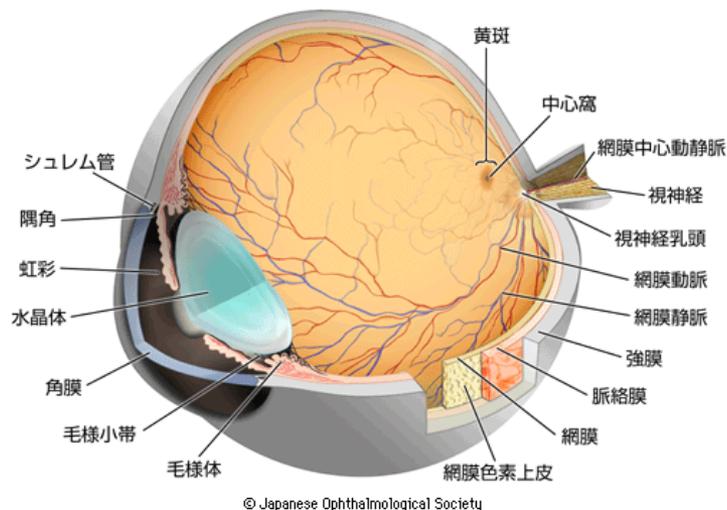
目標：2018年度 Phase I 臨床試験開始

(個別の実施項目については予定修正・変更が生じる可能性があります。)



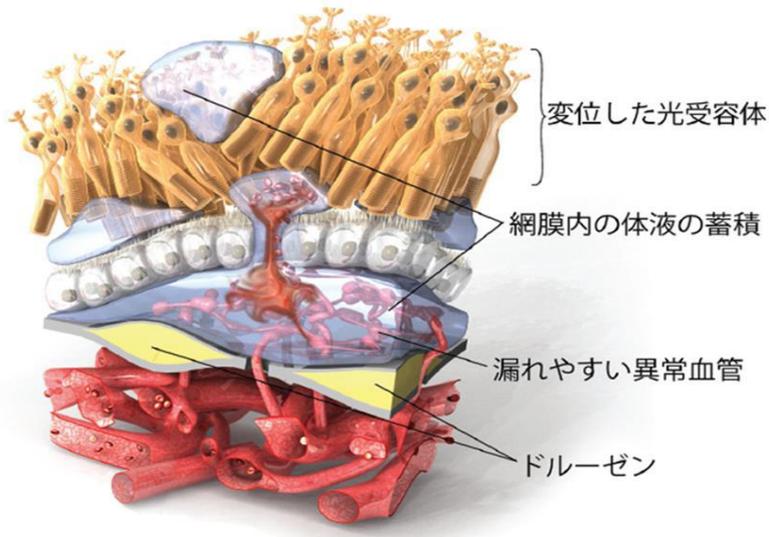
1. Achondroplasia
(軟骨無形成症)
2. AMD
(加齢黄斑変性症)

加齢黄斑変性症 (AMD) の仕組み

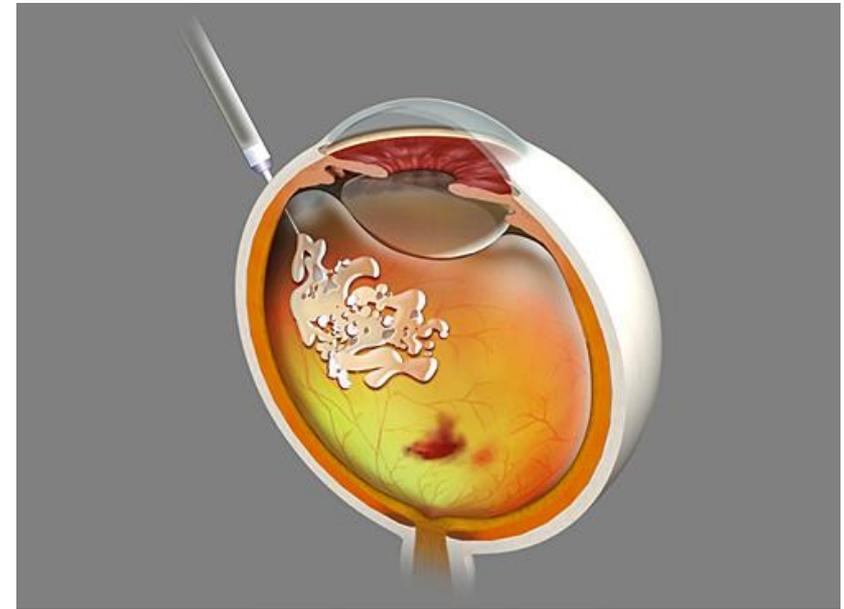


* 日本眼科学会homepage (http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_karei.jsp) より転載

血管新生が失明の原因



血管新生を抑制する薬剤を 眼球 (硝子体) に注射する



第1世代薬剤: VEGF阻害薬 (ルセンチス [ノバルティス]、アイリーア [バイエル]、マクジェン [ファイザー])

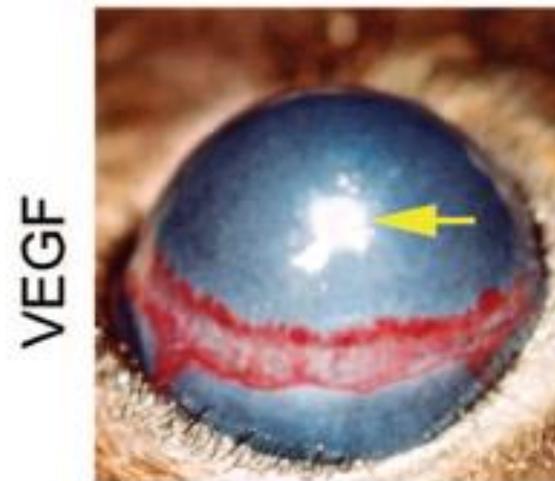
第2世代薬剤: PDGF阻害薬 (フォビスタ [オフトテック・ノバルティスが第3相臨床試験実施中])

第3世代薬剤: **FGF2阻害薬** (当社開発品、臨床試験を準備中)

* 日本眼科学会 homepage (http://www.nichigan.or.jp/public/disease/momaku_karei.jsp) より転載



- FGF2は、血管内皮細胞の増殖促進と筒状構造への組織化（血管新生）を促進。その効果は、VEGFより強い。
- FGF2刺激でVEGFが産生。



角膜：処理5日目

血管新生マウスモデル試験



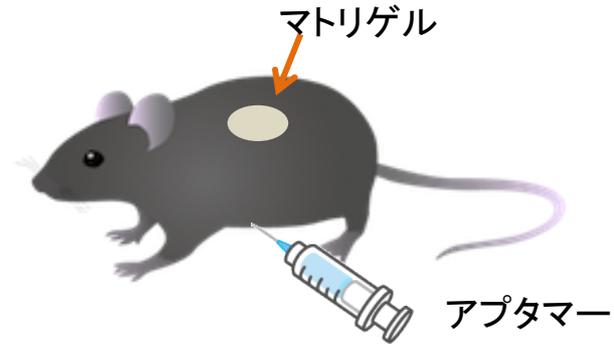
マトリゲル移植
Day 0



マトリゲル摘出
Day 7



Aptamer 1 mg/kg *i.p.*



APT-F2P (mg/kg/day)

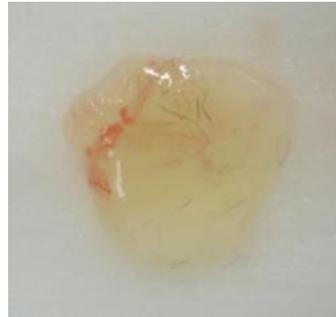
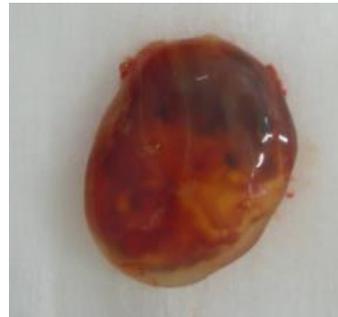
Normal

Vehicle

1

3

10



*In vivo*において、FGF2により誘導される血管新生を強く抑制

Choroidal Neovascularization (CNV) マウス及びラットモデル

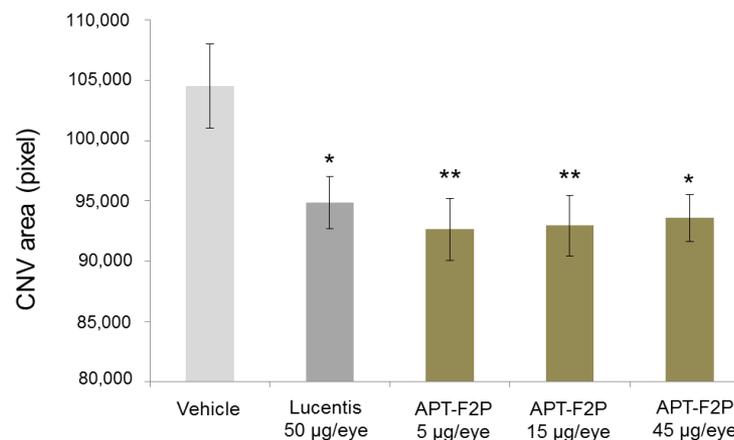
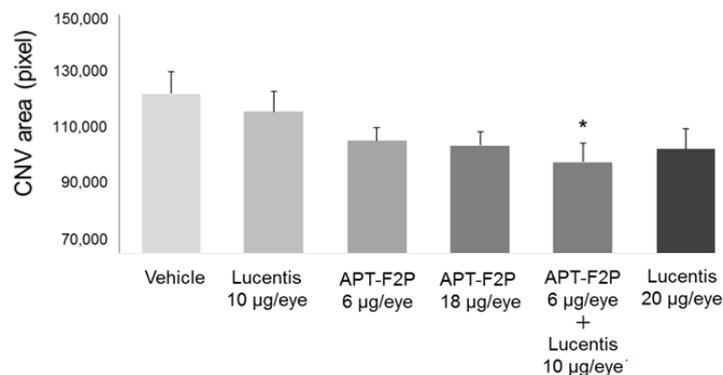
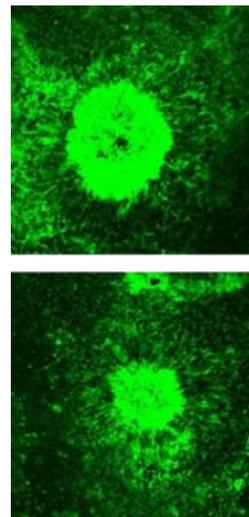


Irradiation areas

眼底にレーザー照射



7日後 (マウス)、14
日後 (ラット) に伸展
標本を作製し、新生血
管エリアを測定

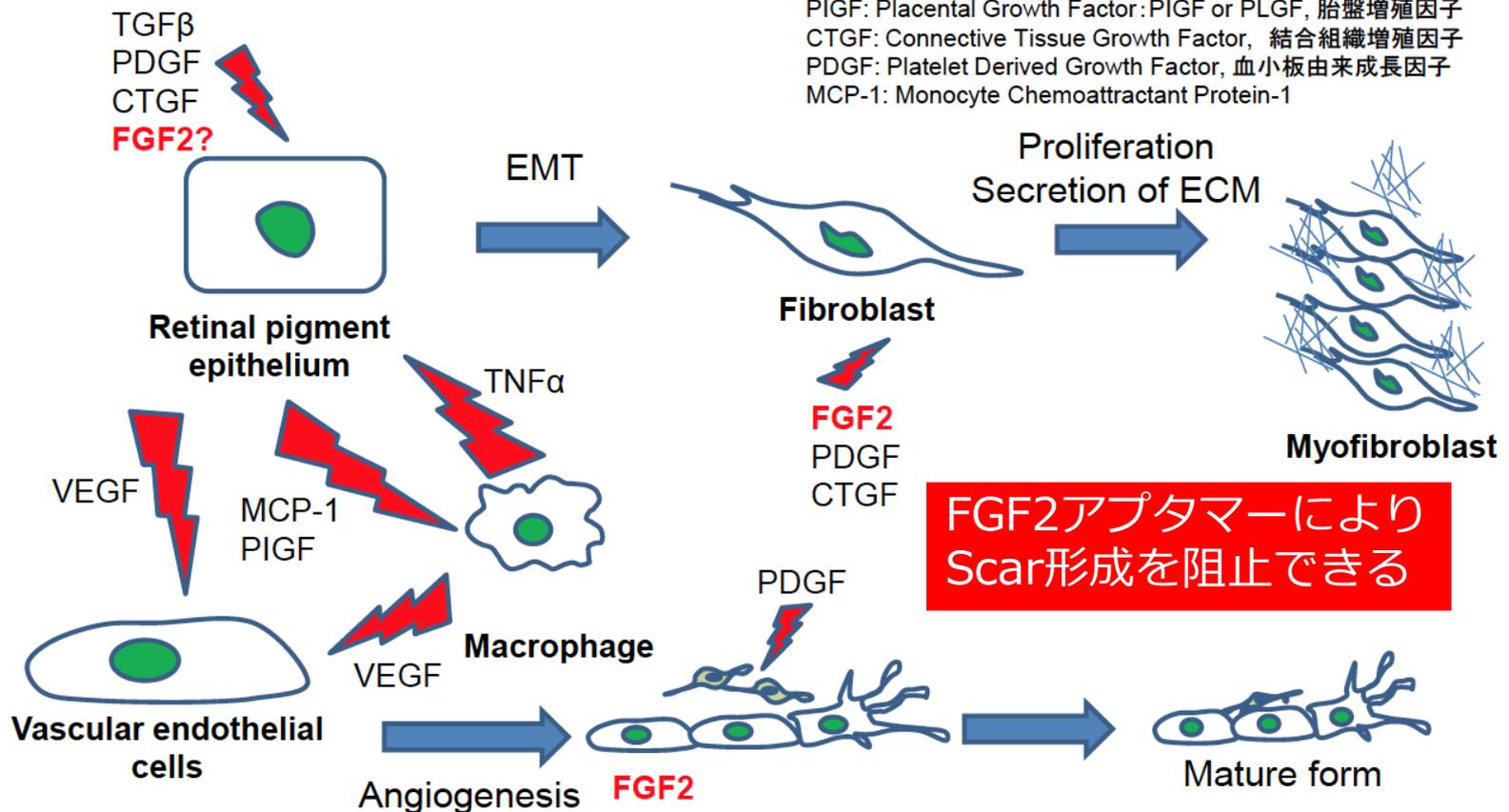


脈絡膜血管新生を統計学的有意差をもって抑制

既存薬では克服できない瘢痕化 (fibrotic scar)



1. There are no fibroblasts under retina.
2. What is mechanism of fibrotic scar formation?



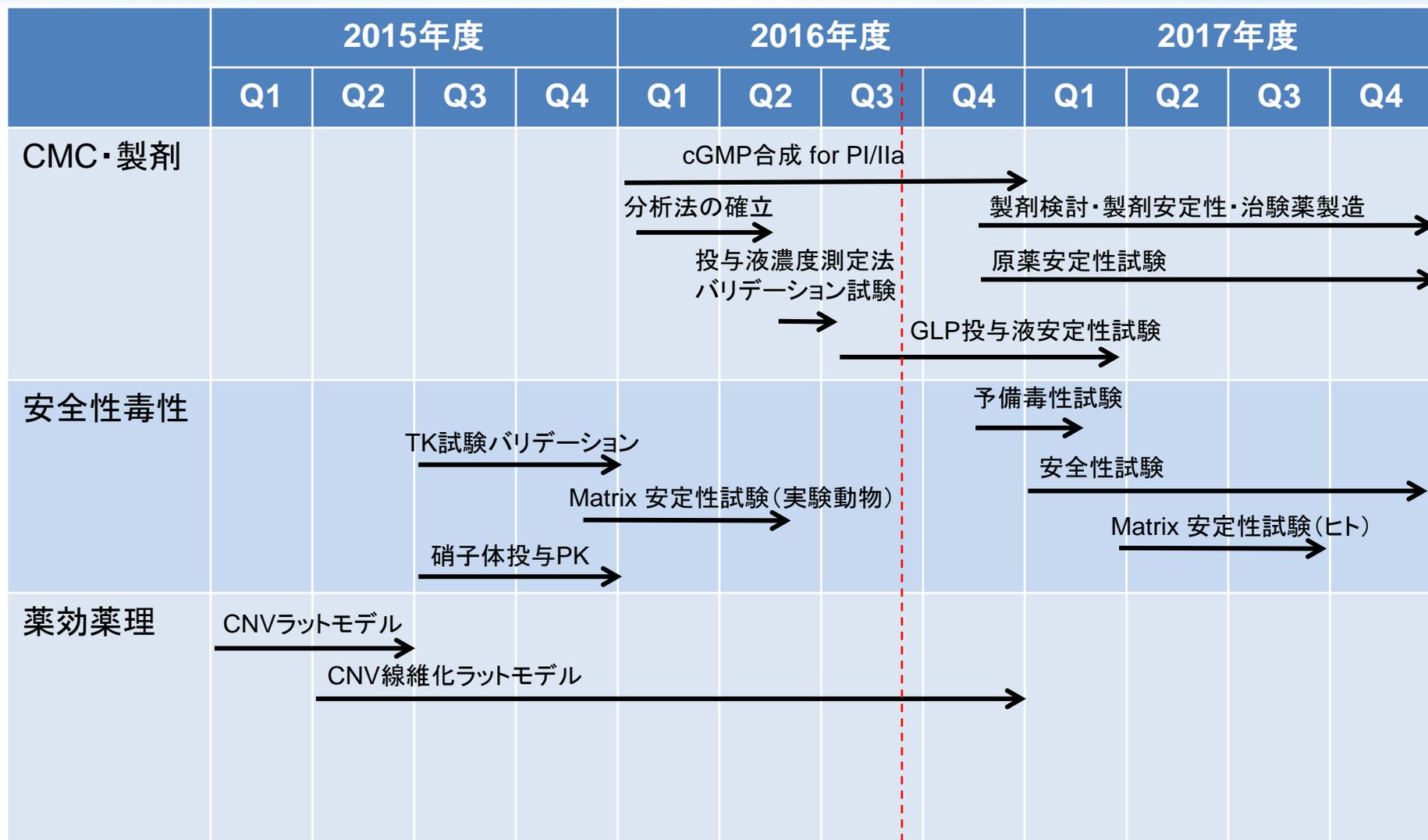
PIGF: Placental Growth Factor: PIGF or PLGF, 胎盤増殖因子
 CTGF: Connective Tissue Growth Factor, 結合組織増殖因子
 PDGF: Platelet Derived Growth Factor, 血小板由来成長因子
 MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

ウサギ硝子体内半減期比較



| 各種眼疾患治療薬 | | | ウサギにおける硝子体内半減期 | 出典 |
|----------|----------|----------------|----------------|------------|
| 商品名 | 一般名 | 作用機序 | | |
| マクジェン® | ペガプタニブ | 抗VEGF | 83時間(3.4日) | |
| アイリーア® | アフリベルセプト | 抗VEGF 抗PIGF | 115 時間(4.8日) | インタビューフォーム |
| ルセンティス® | ラニズマブ | 抗VEGF | 72時間(3 日) | インタビューフォーム |
| RBM007 | - | 抗FGF2 | 150 時間(6.3日) | リボミック社内データ |

加齢黄斑変性症・臨床試験に向けた開発計画



目標：2018年度 Phase I 臨床試験開始

(個別の実施項目については予定修正・変更が生じる可能性がございます。)

アプタマー医薬開発の世界の現状

3年以内に複数本のリボミック発アプタマーの臨床試験入りを目指してまいります

| アプタマー (製品名) | 標的 タンパク質 | 開発製薬企業 | 標的疾患 | 開発 段階 |
|----------------------------------|---|---|--|-------------------------|
| Pegaptanib (Macugen®) | VEGF (Vascular endothelial growth factor)-165 | Eyetech/Pfizer | 加齢黄斑変性症 (AMD) | 発売中 |
| E10030 (Fovista®) | PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) - β | Ophthotech Novartisにライセンス 2014.5.20 Upfront : \$200M | AMD AMD (ルセンティスとの併用) AMD (アバスチン、アイリーアとの併用) | P III P III P III |
| NOX-E36 | CCL2/MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1) | NOXXON | 糖尿病性腎症 II型糖尿病 腎傷害 | P II P II P I |
| NOX-A12 | SDF-1 | NOXXON | 再発多発性メラノーマ 慢性骨髄性白血病 | P II P II |
| NOX-H94 | Hepcidin | NOXXON | 癌患者の慢性貧血 慢性貧血 | P II P I |
| ARC1905 (Zimura®) | C5 (補体) | Ophthotech | ドライ型AMD AMD (ルセンティスとの併用) 脈絡膜血管症 | P I P I / II P II |

*出典 : Clinical Trial Gov のデータを基に当社が作成

TOPICS ③

- ✓ 慶応大学医学部（呼吸器内科 別役智子教授）との共同研究を開始：
「抗FGF2アプタマーを用いた呼吸器疾患（特に肺がん領域）
治療薬の開発」
- ✓ 順天堂大学医学部（眼科 猪俣武範博士）との共同研究を開始：
「抗FGF2アプタマーを用いた角膜疾患治療薬の開発」
- ✓ AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）創薬基盤推進
研究事業に採択：
「GPCRを標的とするRNAアプタマー創薬基盤技術の開発」
- ✓ 膜タンパクを標的としたアプタマー創製の新技术
(Icell-SELEX) に関する論文掲載
(Biochimie)

抗体で難しいターゲット
(膜タンパク) に対する
アプタマー創薬技術



- I . 平成29年3月期2Q決算
- II . 研究開発の進捗と計画
- III . 平成29年3月期の目標**



重点目標

- ✓ ライセンス・アウトの実現
- ✓ 自社臨床試験にむけた事業推進
- ✓ 新規共同研究契約の締結
- ✓ 新規自社製品の拡充

現在の重点的なライセンス・アウト交渉自社品目



| 製品コード | 標的分子 | 適応 | 交渉先 |
|--------|-----------------|-----------|--------|
| RBM006 | ATX (Autotaxin) | 肺線維症、肝線維症 | 欧米ファーマ |
| RBM007 | FGF2 | 疼痛、骨疾患 | 欧米ファーマ |
| RBM101 | IgG | 抗体分離剤 | 欧米ファーマ |

| 研究開発形態 | 製品コード | 標的名 | 用途 | 基礎・探索研究 | 実用化加工 | 実用化評価 | ライセンスアウト等 | 備考 |
|--------|--------|-----|---------------|---------|-------|-------|-----------|-----------------|
| 自社開発 | RBM101 | IgG | 抗体・免疫グロブリン分離剤 | ➔ | | | | IgG・Fc融合タンパク質精製 |

既存品(protein A)は酸性溶出が泣き所、当品は中性溶出が特徴

平成26年度補正、経産省・中小企業庁
「ものづくり・商業・サービス革新補助金」として採択されプロジェクトを実施

全社一丸となって頑張ります。
よろしくご支援をお願いいたします。

