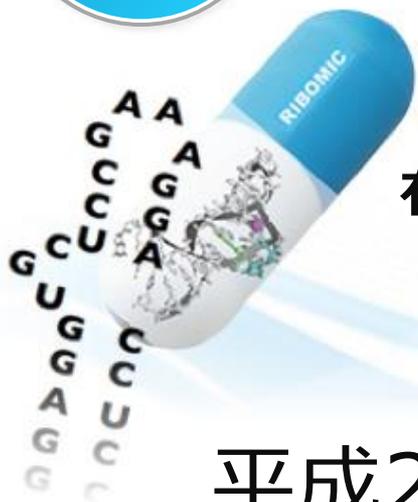


アプタマー
って何？

RNAやDNAの核酸がいろんな形を造って
タンパク質にフィットできる新素材です。

薬に
なるの？

アプタマーは病気の原因タンパク質に
結合して、その働きを抑制する、
次世代の新薬として期待されています。



有効な薬のない不安・・・
そんな不安をなくしたい



平成29年3月期決算及びR&D説明資料

株式会社リボミック（証券コード 4591）
平成29年5月

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、資料の内容は資料作成時に当社が判断したものであり、その情報の正確性を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。

- ❖ **大塚製薬と RBM001（抗 Midkine アプタマー）のライセンス契約を締結。**
- ❖ **アステラス製薬と共同研究契約を締結。**
- ❖ **RBM-007（抗 FGF2 アプタマー）の2疾患（加齢黄斑変性症／軟骨無形成症）の前臨床試験が順調に進展し、平成30年中に臨床試験の開始を予定。米国UCSF Medical Center教授とMedical Expert Agreementを締結。**
- ❖ **大正製薬との共同研究、1年間の延長契約を締結。**



- I . 平成29年3月期決算
- II . 研究開発の進捗
- III . 平成30年3月期の予算及び目標
- IV . 中期経営計画：飛躍に向けて

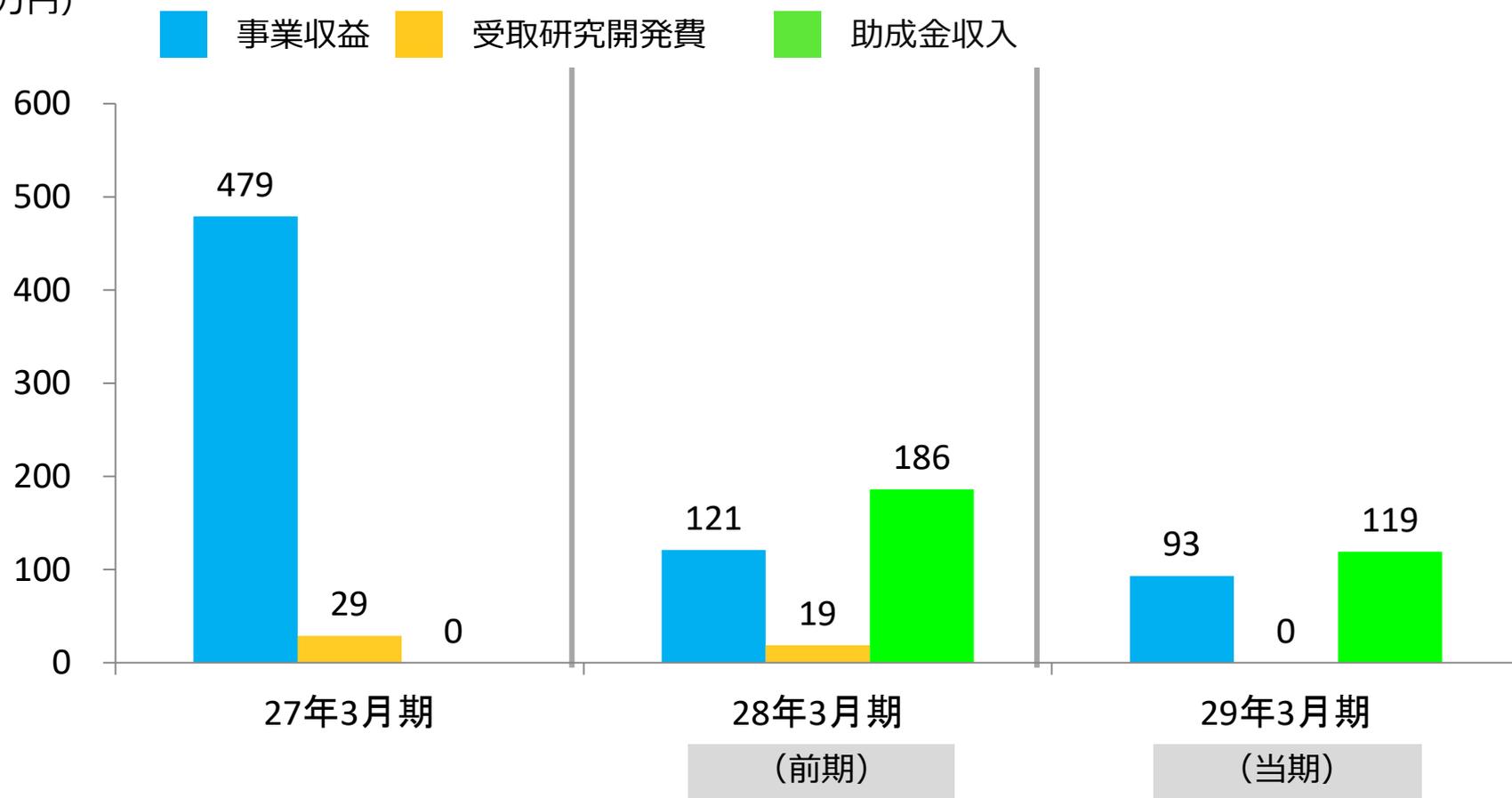


- I . 平成29年3月期決算
- II . 研究開発の進捗
- III . 平成30年3月期の予算及び目標
- IV . 中期経営計画：飛躍に向けて

平成29年3月期決算概要

① 業績推移－事業関連収入

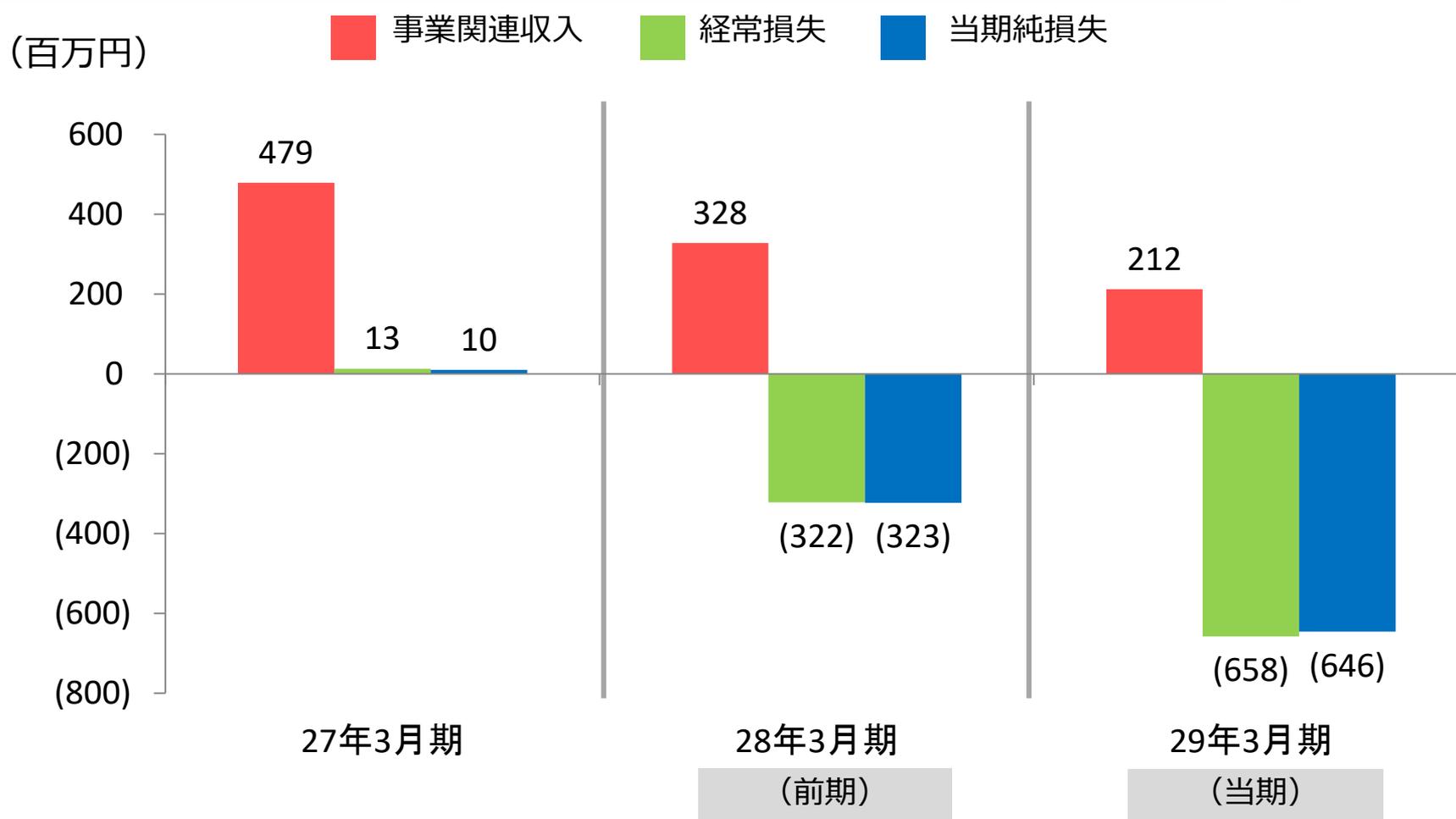
(百万円)



- ✓ 当期の事業収益は、製薬会社からの共同研究収入を計上。
- ✓ 当期の助成金収入としては、AMEDからの「抗FGF2アプタマーを用いた軟骨無形成症治療薬の開発」への補助金（80百万円）および「GPCR を標的とするRNA アプタマー創薬基盤技術の開発」の委託研究開発費（32百万円）等を計上

平成29年3月期決算概要

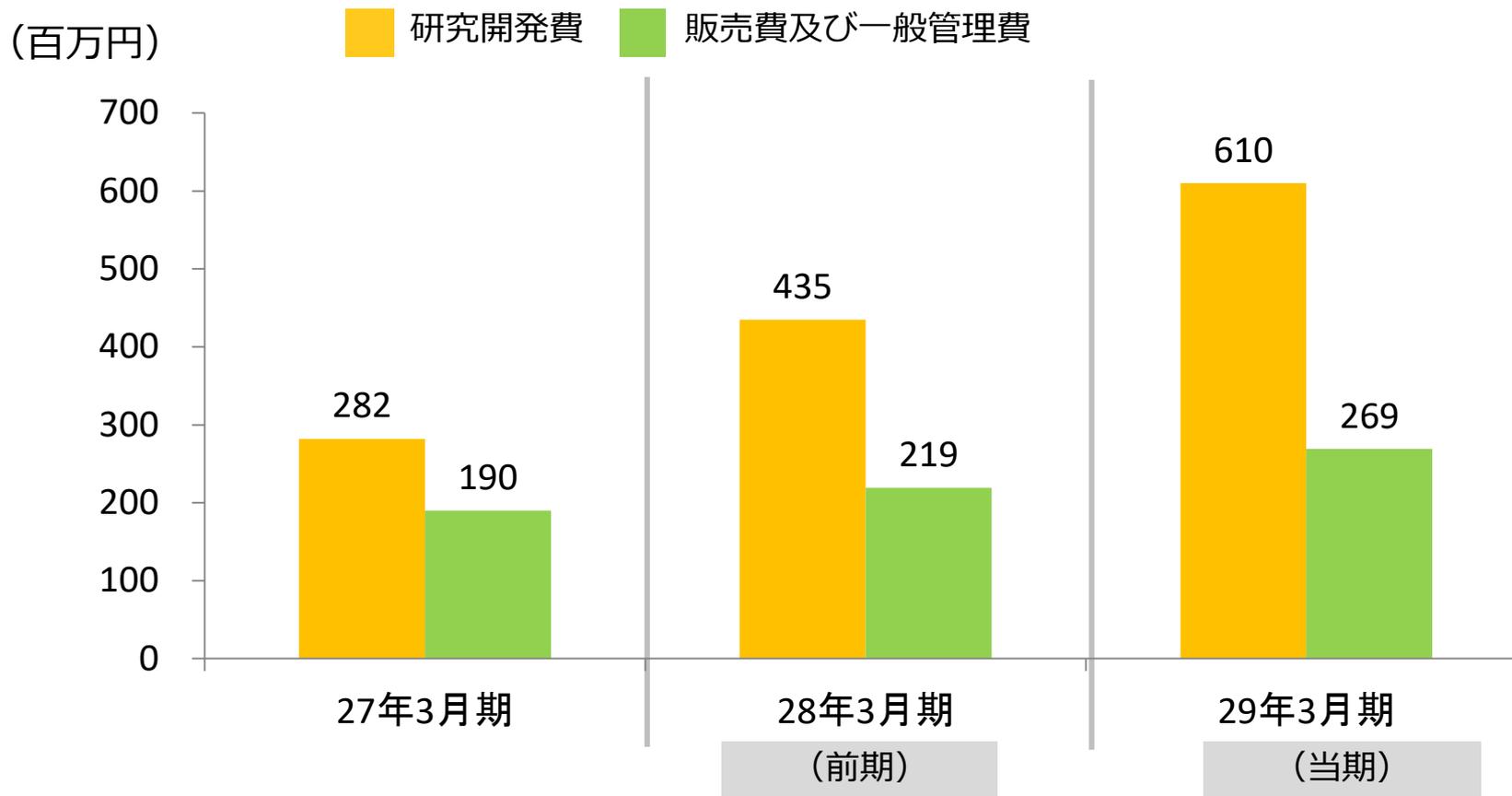
② 業績推移 – 事業関連収入、経常利益、当期純利益



- ✓ 当期、RBM-007の臨床開発の準備等に伴い研究開発を積極的に推進（主要な費用は、30年3月期に実施予定のGLP適合非臨床安全性・毒性試験及び治験用製剤の製造のために必要となる原薬合成委託費用、申請データ蓄積のための試験委託費用他）

平成29年3月期決算概要

③ 業績推移－研究開発費、販売費及び一般管理費



- ✓ 当期はRBM-007の臨床開発の準備（一部にAMEDの補助金を充当）、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推進、製薬会社との共同研究プロジェクトの推進に重点的に投資を行う。

平成29年3月期決算概要

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
事業収益	168	151	479	121	93
営業利益	△411	△414	6	△532	△785
営業外収益	135	203	34	210	127
営業外費用	—	—	27	0	0
経常利益	△275	△210	13	△322	△658
当期純利益	△276	△211	10	△323	△646
現預金	528	330	3,337	1,860	※1,783
純資産	564	353	3,262	3,039	2,438
総資産	602	492	3,419	3,183	2,495
営業C/F	△153	△162	134	△324	△706
投資C/F	△104	63	△1,302	△1,362	594
財務C/F	—	1	2,871	98	45

※ 現預金 1,783百万円に加えて、有価証券599百万円を保有。



- I. 平成29年3月期決算
- II. 研究開発の進捗**
- III. 平成30年3月期の予算及び目標
- IV. 中期経営計画：飛躍に向けて

パイプラインの状況



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)	
					<i>in vitro</i> <i>/in vivo</i> 試験	予備毒性試験	GLP試験	第I相		
大塚製薬へ ライセンス・アウト	RBM001	Midkine	非開示							
自社開発	RBM002	非開示	血液疾患							大塚製薬から 権利譲渡
自社開発	RBM003	非開示	線維症							
藤本製薬へ ライセンス・アウト	RBM004	NGF	疼痛							
自社開発	RBM005	HMGB1	敗血症							(循環器疾患 他)
自社開発	RBM006	Autotaxin	線維症 (臓器・組織)							ライセンス活動中 (疼痛 他)
自社開発	RBM007	FGF2	加齢黄斑変性症							(骨疾患、癌、リウマチ 他) 化合物番号「RBM-007」 AMED事業採択
			軟骨無形成症							
			癌性疼痛							
自社開発	RBM008	Periostin	糖尿病性網膜症							(アトピー性皮膚炎 他)

TOPICS ①

RBM 001: 抗 Midkine アプタマー

大塚製薬とライセンス契約を締結

- ✓ 全世界対象、独占的实施権、サブライセンス権付き
- ✓ 対象疾患：非開示
- ✓ ライセンス対価：契約一時金、ロイヤルティー、サブライセンス対価および事業譲渡対価からの分配金

株式会社リボミック 代表取締役社長中村義一のコメント

～ 大塚製薬株式会社とのライセンス契約の締結に関して

ステークホルダーの皆様、当社をご支援くださった皆様には、長らくお待たせしましたが、大塚製薬とライセンス契約を締結いたしました。これは平成20年から8年間実施してきたミッドカイン・アプタマー（当社製品コードRBM001）及び関連核酸に関する共同研究の成果を、大塚製薬において医薬品として開発・商業化することを目的としたものです。

守秘義務により、残念ながら対象疾患の詳細をお伝えすることはできませんが、当社としては、この薬によって救うことができる患者様のためにも、当面の利益よりも医薬品の開発を促進することこそ重要であると考え、ライセンス契約の締結を決断しました。大塚製薬において開発が速やかに進展することを期待しています。

この共同研究は、大塚製薬の（故）大塚明彦オーナーの格別なご配慮によって実現したもので、（故）大塚オーナーはもとより、粘り強くこのプロジェクトを推進して頂いた関係各位に謝意を表します。



TOPICS ②

RBM-007: 抗 FGF2 アプタマー



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

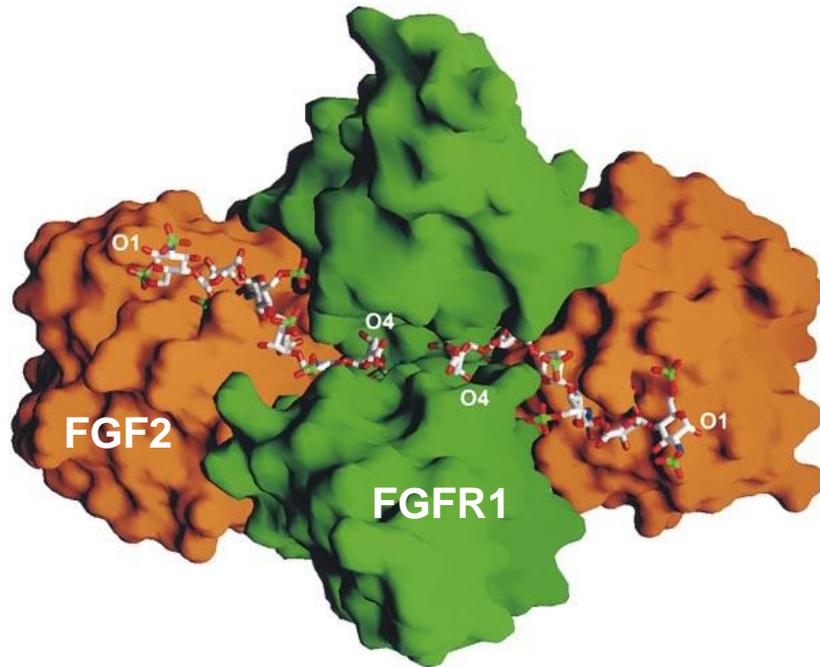
Ling Jin¹, Yosuke Nonaka¹, Shin Miyakawa¹, Masatoshi Fujiwara¹ and Yoshikazu Nakamura^{1,2}

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

「骨疾患及び癌の骨転移痛に対する抗FGF2アプタマーの治療効果」

Molecular Therapy 誌への掲載

(電子版掲載 2016年8月)



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

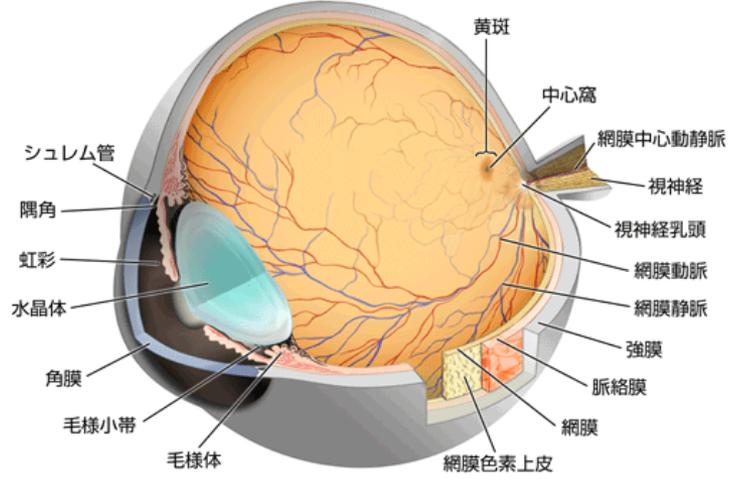


1. AMD
(加齢黄斑変性症)
2. Achondroplasia
(軟骨無形成症)



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

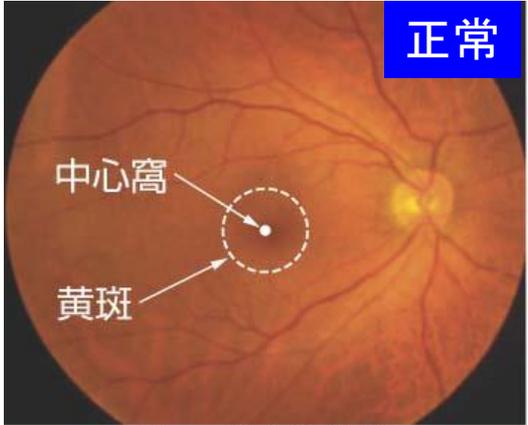
加齢黄斑変性症 (AMD) の仕組み



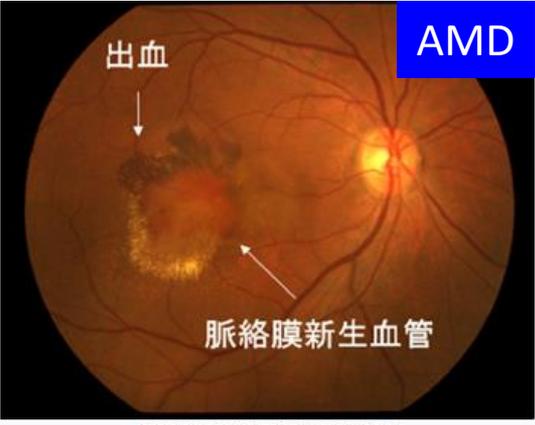
© Japanese Ophthalmological Society



© Japanese Ophthalmological Society



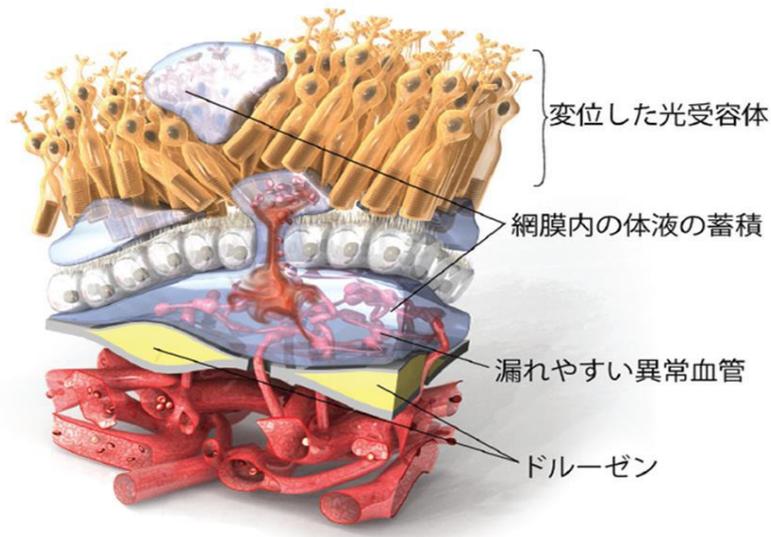
© Japanese Ophthalmological Society



© Japanese Ophthalmological Society

* 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 but...])

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



VEGF阻害薬（Macugen, Lucentis, Eylea）はAMD治療薬として約1兆円のマーケットを形成。それらの臨床使用から約10年経過し、次のような問題が明らかになった。



- 1) 1/3のAMD患者に対して、効果がないか不十分。
- 2) 効いた患者も2～3年後に再び視力が悪化する。
- 3) この再燃は網膜下の瘢痕形成（線維化）が原因と思われるが、これを防止する薬がない。
- 4) 1～2ヶ月に1回の硝子体（眼球）注射は患者にとって大きな負担（QOL）。



AMD には依然として大きな **Unmet Medical Needs** がある



1) 新しい作用機序 (MOA: Mode of Action)

Dual Action :

- ・ 血管新生の抑制 (VEGF阻害薬よりも強力)
- ・ 瘢痕形成 (線維化) の抑制。

2) 優れた薬理効果。

3) 硝子体での長期滞留性 :

- ・ 3ヶ月に1回の硝子体注射を想定。

4) 化学合成薬剤として高い安全性と将来の製造原価低減。

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

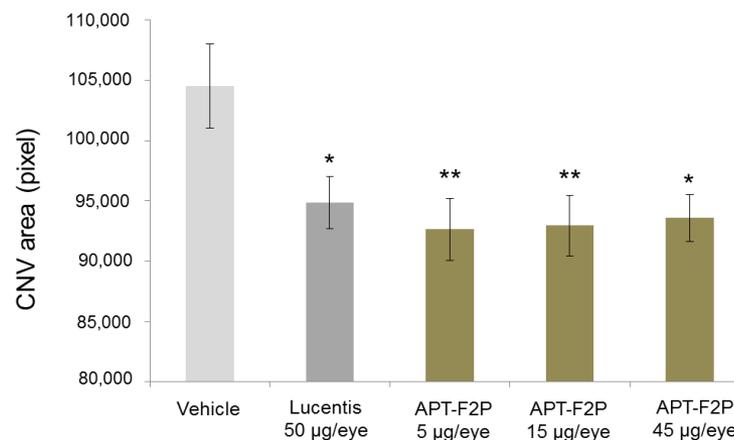
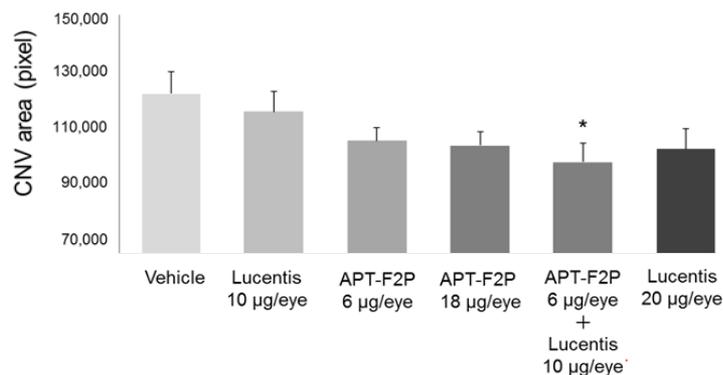
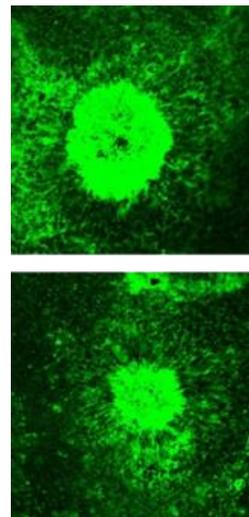


Irradiation areas

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

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

既存承認薬よりも優れた硝子体内滞留性：
3ヶ月に1回の投与を想定（QOLの向上）

Medical Expert (メディカルエキスパート)

Dr. Robert B. Bhisitkul

UCSF(米国)Medical Center眼科教授 (網膜疾患専門医)

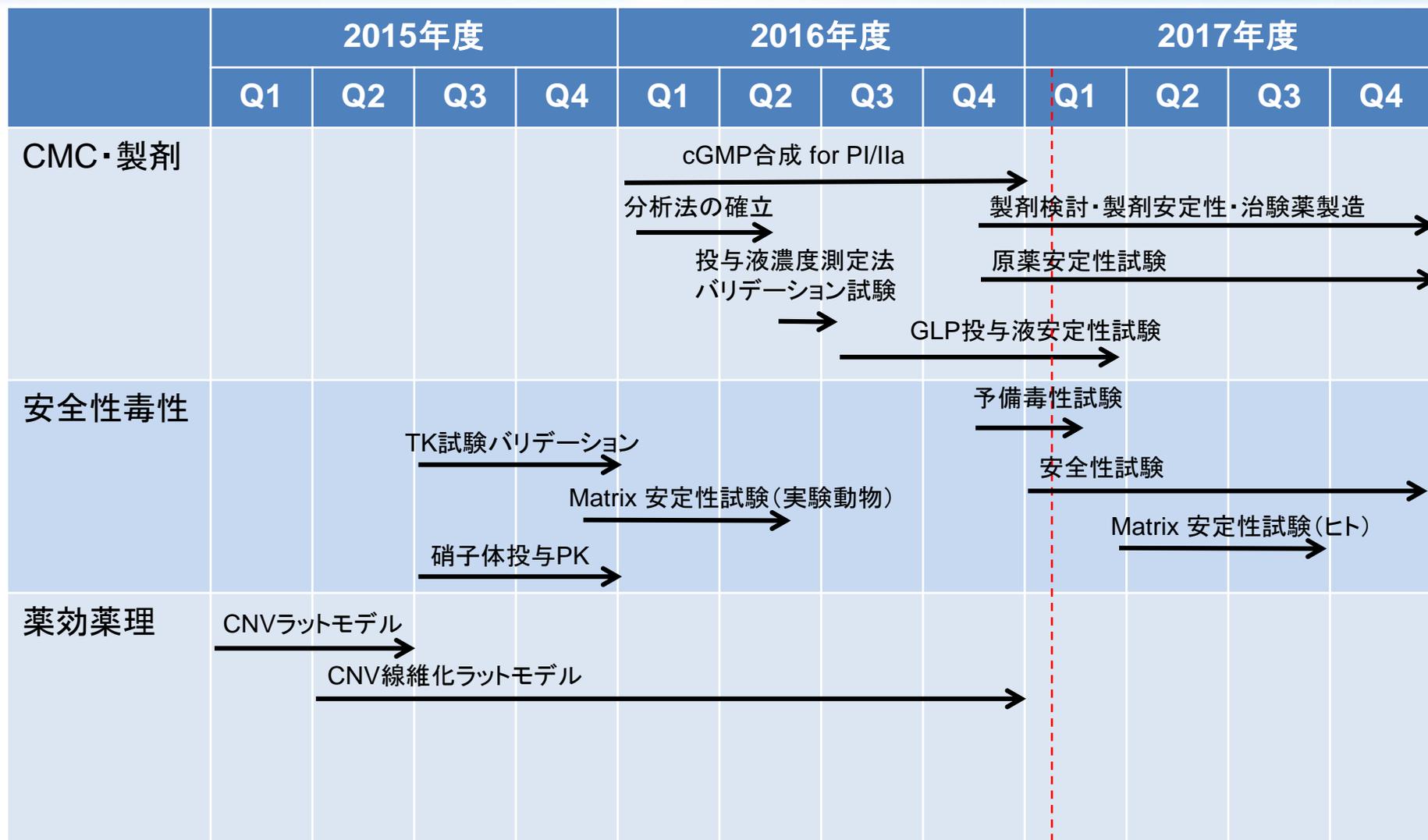
メディカルエキスパートの委嘱に関する契約を締結

→ 臨床試験計画の策定、試験実施に際しての各種調整、試験結果の評価等の業務を実施

- 平成30年3月期中に米国FDAに対して
IND (Investigational New Drug) 申請を予定。



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

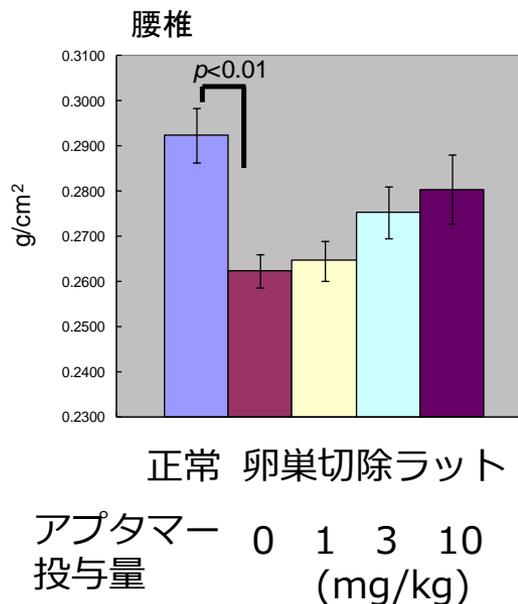
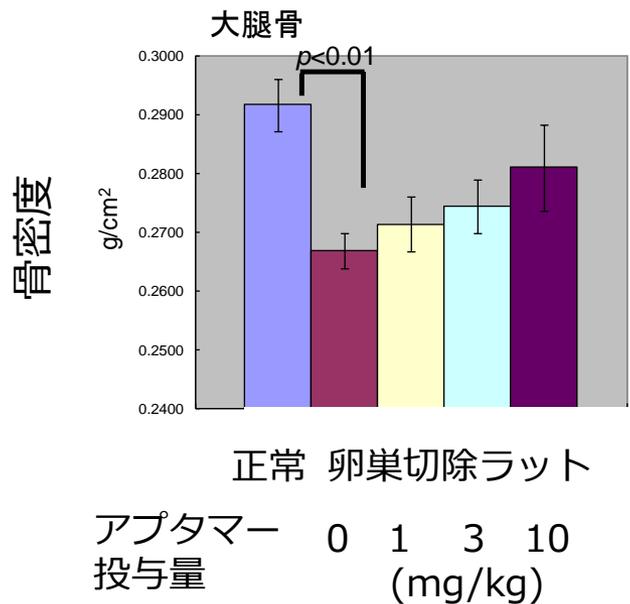
(個別の実施項目については予定修正・変更が生じる可能性がございます。)



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

RBM-007 : 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。

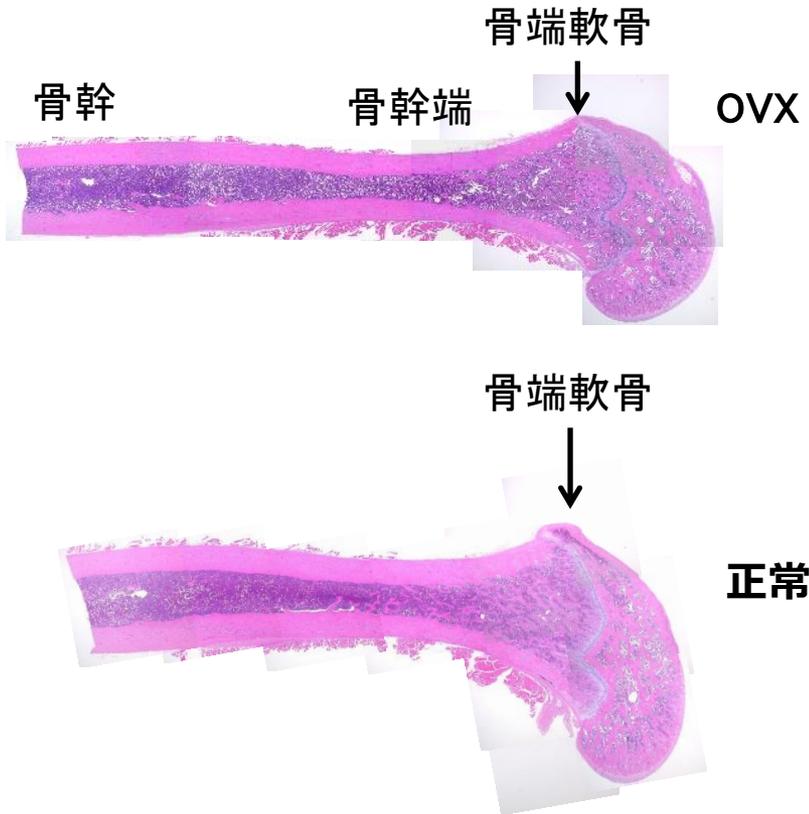


X線吸収を利用した
骨密度測定装置(DEXA)

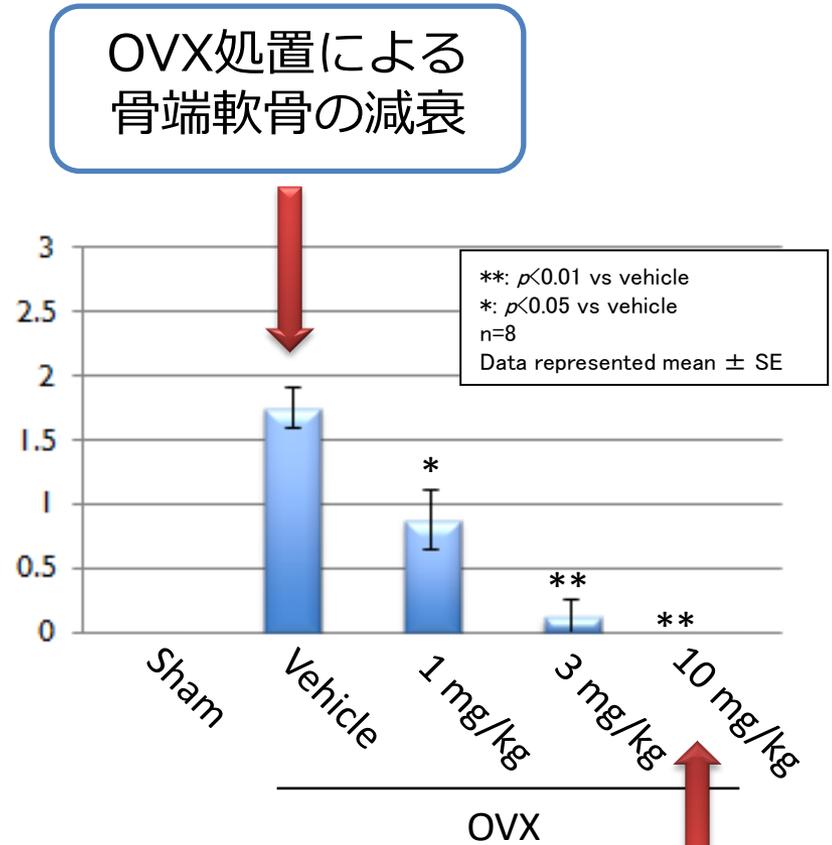
RBM-007は骨密度を用量依存的に回復できる

RBM-007 : 軟骨形成の促進作用の発見

大腿骨のTB染色



骨端軟骨減衰の病理組織学的スコア

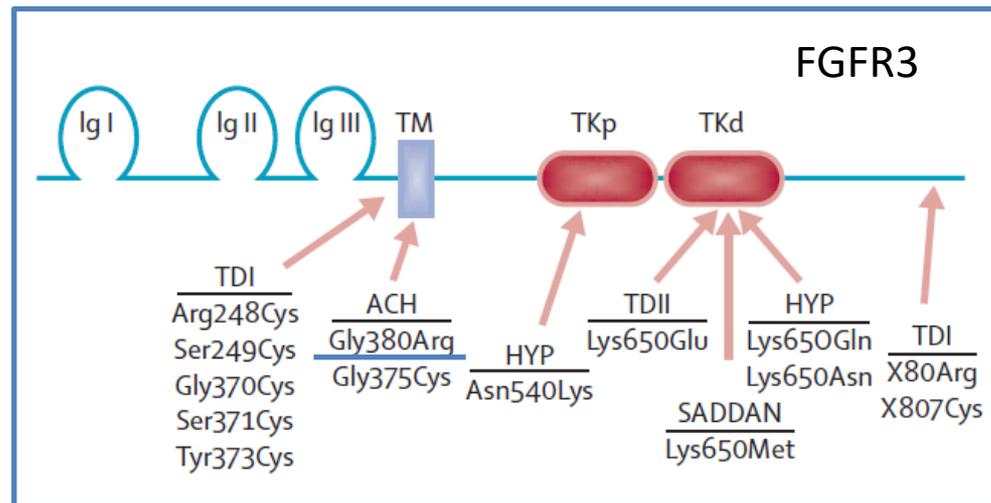


アプタマー投与による骨端軟骨の劇的な回復

軟骨無形成症 (ACH, 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

RBM-007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。それが成長とともに、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。

治療原理

RBM-007の投与

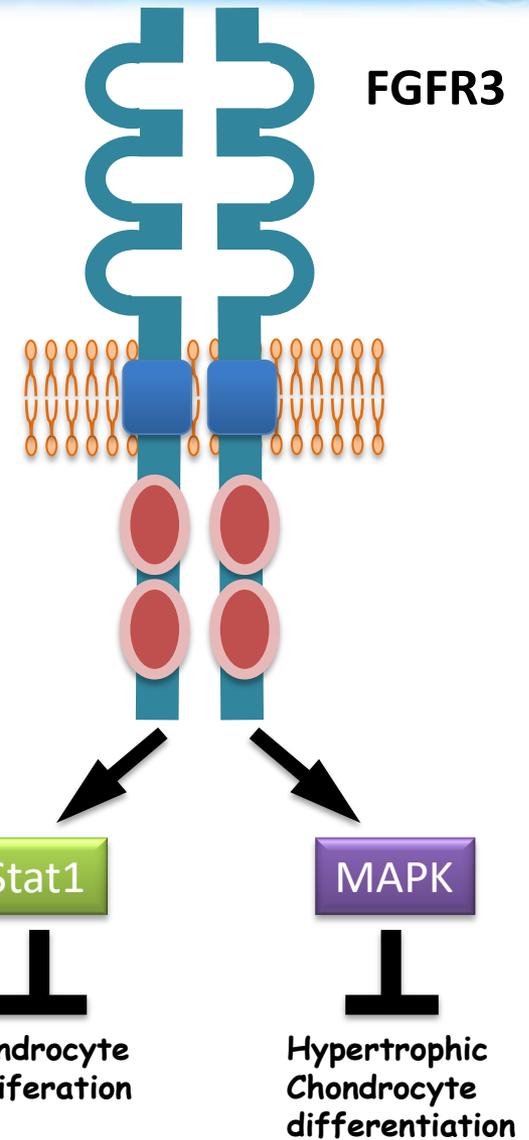


FGFR3の過剰なシグナルの流入抑制



軟骨形成回復

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（平成28-30年度）

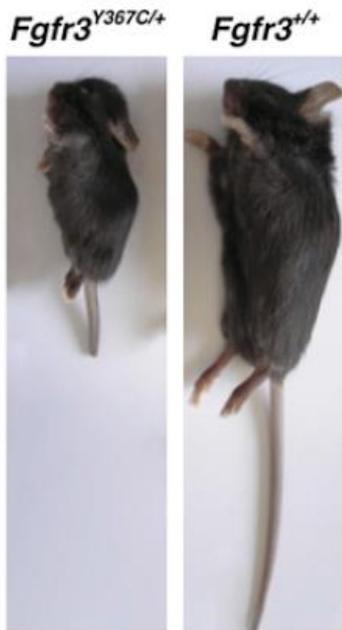


Bone Growth

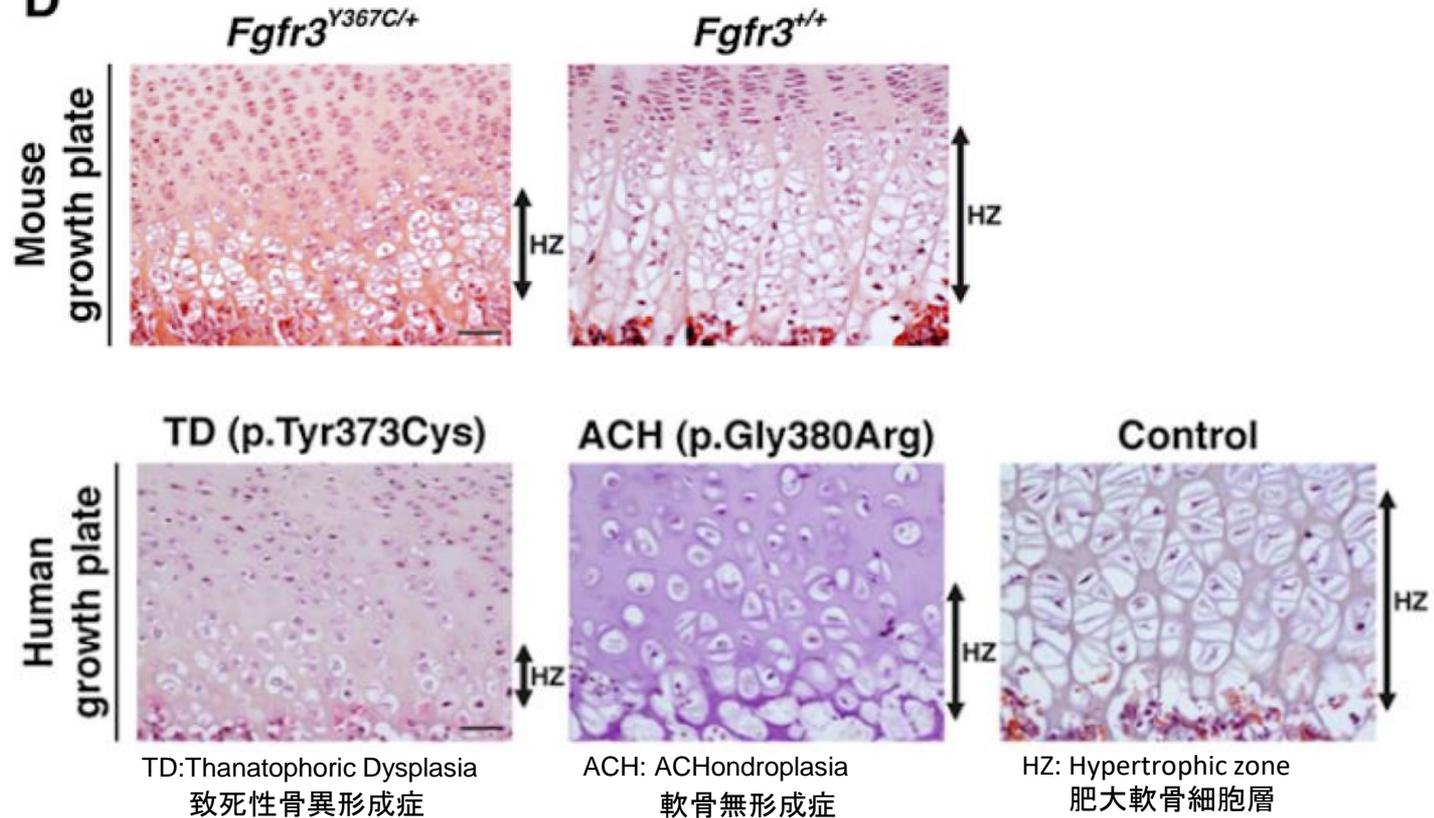
ACH トランスジェニック・マウス



A



D



TD:Thanatophoric Dysplasia
致死性骨異形成症

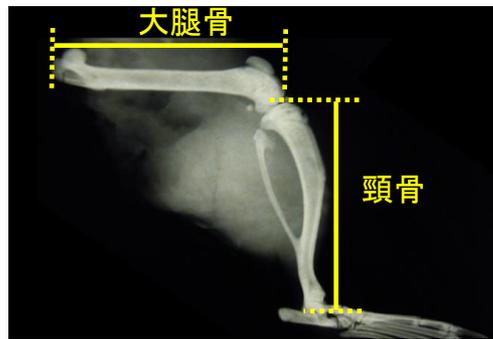
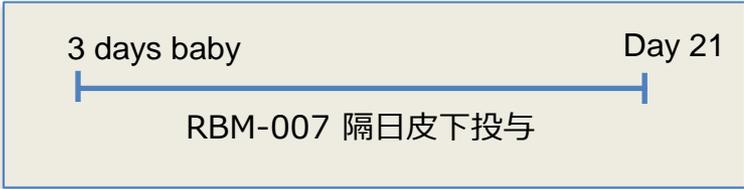
ACH: ACHondroplasia
軟骨無形成症

HZ: Hypertrophic zone
肥大軟骨細胞層

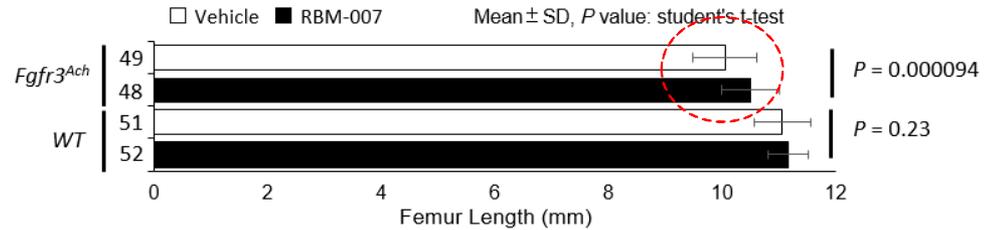
Am J Hum Genet. 2012 Dec 7;91(6):1108-14.

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。

RBM-007による ACH マウスの骨伸張回復



大腿骨長 (21日目)



頸骨長 (21日目)



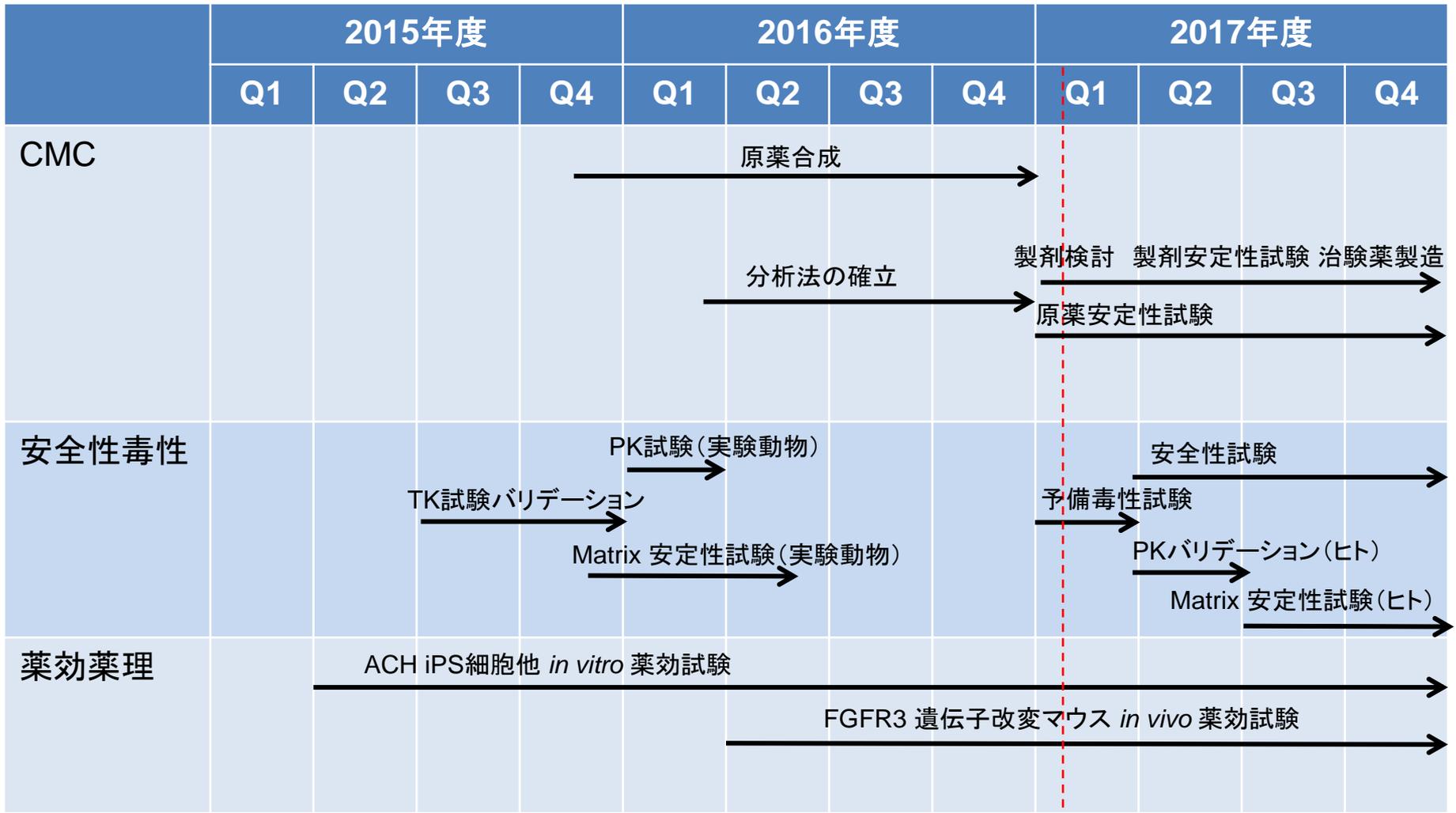
骨伸張の促進を確認！
(非臨床POCの確立)

マウスにおいては骨短縮を5割回復。

- ❖ 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RBM-007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、RBM-007の薬効薬理試験を実施。
- ❖ 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RBM-007を提供し、薬効薬理試験を実施中。



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ございます。)

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 誌）

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月期決算
- II . 研究開発の進捗
- III . 平成30年3月期の予算及び目標**
- IV . 中期経営計画：飛躍に向けて



平成30年3月期予算計画（損益計画）

（単位：百万円）

	平成29年3月期 （実績）	平成30年3月期 （計画）
事業収益	93	65
その他の事業関連収入	119	138
事業費用費 ① 研究開発費	610	750
事業費用費 ② 一般管理費	269	317
経常利益又は 経常損失（△）	△658	△873
当期純利益又は 当期純損失（△）	△646	△875

平成30年3月期予算の前提条件・数値根拠①

▶ 前提条件 - 1. 臨床試験の準備

当社は、中長期的な成長戦略として研究開発型の製薬企業へと発展するために、自社開発品の中からアプタマー医薬品としての特性を最大限に活かす疾患を選び、自社で臨床試験を実施することが必要であると考えております。当社では、RBM-007（抗FGF2アプタマー）の対象疾患として、加齢黄斑変性症 および軟骨無形成症を選定の上、臨床試験を実施することを決定し、事業展開を進めております。

加齢黄斑変性症については、米国での医師主導治験の実施を計画しており、米国の著名な眼科医である Robert Bhisitkul 氏に本薬剤の可能性を評価いただき、メディカルエキスパートとして臨床試験に関与することに同意いただきました。

また軟骨無形成症については、AMEDの創薬支援推進事業に採択され、補助金を得て進めております。

平成30年3月期および、今後実施する、臨床試験及びその申請に必要な試験等においては、それ以前の研究開発段階に比べ多くの研究開発費を要し、当社損益を一時的に悪化させることが想定されます。

平成30年3月期においては、臨床試験実施のための当局への申請に必要な、GLP適合非臨床安全性・毒性試験と、治験薬の製造に要する費用が、主要な必要経費として見込まれております。

しかし、既に動物試験において高い治療効果を示したRBM-007が、臨床試験で、ヒトに対しても安全性と高い治療効果を有する事実を示すことが出来れば、RBM-007を用いた希少疾患や難病の治療薬実現の道を拓くとともに、製薬企業へのライセンス・アウト時の導出価値、また当社企業価値を最大化することにつながるものと考えております。

平成30年3月期予算の前提条件・数値根拠②

➤ 前提条件－ 2. 業績見通しの考え方

当社の業績見通しは、ライセンス収入及び共同研究収入から構成される事業収益を中心に検討がなされておりますが、当社事業収益の大きな変動要因となるのはライセンス収入です。

ライセンス収入及び共同研究収入は、相手先との交渉により契約条件等が定まるため、交渉過程において対価の内容及び収益計上時期等が当社の計画と大きく異なる可能性があり、予測が難しいという特徴があります。

この点を考慮し、平成30年3月期の業績数値については、保守的に、新規契約による事業収益が計上できなかった場合における数値を開示いたしました。

当社としては創薬品目のライセンス・アウト、共同研究のステージアップ、新規共同研究契約の締結を実現し、業績を修正することを目指して、事業を展開してまいります。

➤ 事業収益

製薬企業との既存の共同研究契約に基づく、共同研究収入（研究支援費）のみを見込んでおります。

➤ その他の事業関連収入

AMEDからの補助金を見込んでおります。計上科目は、助成金収入（営業外収益）となります。

中期経営計画の前提条件・数値根拠③

➤ 事業費用

(A)研究開発費、(B) 販管費及び一般管理費（管理部門経費）の二つに区分して策定しております。

(A)研究開発費については、各パイプラインの開発シナリオに応じた数値を見積もっており、主たる費用は、対象アプタマーの合成やその薬効評価試験、安全性毒性試験のための外注費、試薬購入のための研究用材料費となります。

平成30年3月期においては、前述の通り、今後の臨床試験実施のために必要な、GLP適合非臨床安全性・毒性試験と、治験薬の製造に要する費用を主要な必要経費として見込んでおります。

(B) 販管費及び一般管理費（管理部門経費）については、過去実績を勘案し、事業拡大にあわせた数値を見込んでおります。

➤ 営業外損益

助成金収入以外に、特筆すべき営業外収益および営業外費用は見込んでおりません。

➤ 設備投資計画

特筆すべき設備投資は計画しておりません。



重点目標

- ✓ **自社臨床試験にむけた事業推進**
- ✓ ライセンス・アウトの実現
- ✓ 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

株式会社イーバックと共同研究契約を締結
抗体精製におけるRBM101の優位性に関する実証研究を推進中



- I. 平成29年3月期決算
- II. 研究開発の進捗
- III. 平成30年3月期の予算及び目標
- IV. 中期経営計画：飛躍に向けて**



1

**リボミック・アプタマーの自社臨床試験
の実施と臨床POC取得** (注)

2

海外メガファーマとのアライアンスの
締結

3

世界のアプタマー医薬品開発における
主要な地位確立

(注) 臨床Proof of Concept: 新薬の開発段階において、投与薬剤がヒトでの臨床試験（通常は少数の患者を対象としたフェーズⅡa試験）において意図した薬効と安全性を有することが示されること。

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。

