

2020年3月期第2四半期決算 説明資料

2019年11月12日

株式会社リボミック（証券コード 4591）

エグゼクティブ・サマリー (2019.11.12)

RBM-007 (抗FGF2アプタマー) に関する進捗

- ▶ 滲出型加齢黄斑変性 (wet AMD) の臨床試験 (米国)
Phase 1/2a 試験 (SUSHI Study) 完了 : 安全性・忍容性・薬効示唆 (bioactivity) の確認
Phase 2 試験 (TOFU Study) FDA申請完了
- ▶ 軟骨無形成症 (Achondroplasia) の臨床開発 (日本)
PMDA対面助言完了 : Phase 1 実施に対する前臨床試験データの充足性の確認
Phase 1 試験開始予定 (2020年度前半)
- ▶ 国内外の製薬企業との提携協議を継続

目次

- I. 2020年3月期2Q決算
- II. パイプラインと事業の進捗
- III. 中期計画

目次

- I. 2020年3月期2Q決算
- II. パイプラインと事業の進捗
- III. 中期計画

損益計算書の概要

	2019年3月期 第2Q	2020年3月期第2Q		
			前年同期比 増減額	主な増減要因
事業収益	0	3	3	共同研究収入の増加 +3
営業利益	▲ 463	▲ 400	62	
助成金収入	0	6	6	人工知能技術を用いたアプタマー創薬に関するJST助成金の増加 +6
経常利益	▲ 473	▲ 398	75	
当期利益	▲ 474	▲ 399	75	

研究開発費	297	228	▲ 69	RBM-007関連の開発費の減少▲55 (前期は臨床試験用の製剤製造を実施)
-------	-----	-----	------	---

(単位:百万円)

貸借対照表の概要

	2019年3月期末	2019年9月期末		
			前年比 増減額	主な増減要因
流動資産	2,502	2,369	▲ 132	
固定資産	67	61	▲ 5	
資産合計	2,569	2,430	▲ 138	
流動負債	86	110	24	
固定負債	1,000	200	▲ 800	転換社債の転換 ▲800
負債合計	1,086	310	▲ 775	
純資産合計	1,483	2,120	637	利益剰余金の減少 ▲399 転換社債の転換、新株予約権行使 +1,036
負債・純資産合計	2,569	2,430	▲ 138	

(単位:百万円)

目次

- I. 2020年3月期2Q決算
- II. **パイプラインと事業の進捗**
- III. 中期計画

研究開発パイプライン

化合物コード	ターゲット	疾患	前臨床	臨床			パートナー
				1	2a	2	
RBM-007	FGF2	滲出型加齢黄斑変性症(AMD)					
RBM-007	FGF2	軟骨無形成症					AMED (研究費助成)
RBM-007	FGF2	疼痛					
RBM-004	NGF	疼痛					藤本製薬 (導出)
RBM-003	Chymase	心不全					大阪医科大学 (共同研究)
RBM-010	ADAMTS-5	変形性関節症					
RBM-006	Autotaxin	線維症					
RBM-001	Midkine	骨硬化性疾患					

化合物コード	ターゲット	用途	創製	実用化	製品化
RBM-101	IgG	抗体・免疫グロブリン・Fc融合タンパク質の分離精製			

2019年度の主な動き – 1 (RBM-007)

▷ 滲出型加齢黄斑変性 (wet AMD) の臨床試験 (米国)

Phase 1/2a (SUSHI) Study

2018年

10月29日 第1コホート (低用量群) の最初の患者への投与

2019年

5月1日 第3コホート (高用量群) の最後の患者への投与完了

6月17日 試験結果の速報発表 (安全性・忍容性・薬効示唆の確認)

Phase 2 (TOFU) Study

2019年

9月25日 米国FDAに対して治験修正届 (IND Amendment) 及びPhase 1/2a試験結果報告書 (CSR) を提出

10月4日 治験審査委員会 (IRB) の審査開始

2019年度の主な動き – 2 (RBM-007)

▷ 軟骨無形成症 (Achondroplasia) の臨床開発 (日本)

2018年

4月 AMED難治性疾患実用化研究事業に採択 (3年間)

2019年 (実施済み)

7月 PMDA・RS事前面談

9月 PMDA対面助言

10月 PMDA対面助言・相談記録の受領：
“Phase 1 実施に対する前臨床試験データの充足性の確認”

2020年 (予定)

1Q Phase 1 治験計画に関するPMDA事前面談・対面助言

2Q 治験届出

3Q Phase 1 治験開始

2019年度の主な動き – 3

▷ 論文発表

2019年

9月 RBM-007の加齢黄斑変性に対する動物モデルでの薬理作用に関する研究論文の発表、Matsuda et al. Mol. Ther. Nucl. Acids, 17:819-828 (2019)

10月 RBM-007の肺線がん抑制作用に関する慶應義塾大学医学部との共同研究論文の掲載、Hegab et al. J. Pathology, 249:193-205 (2019)

▷ 資金調達

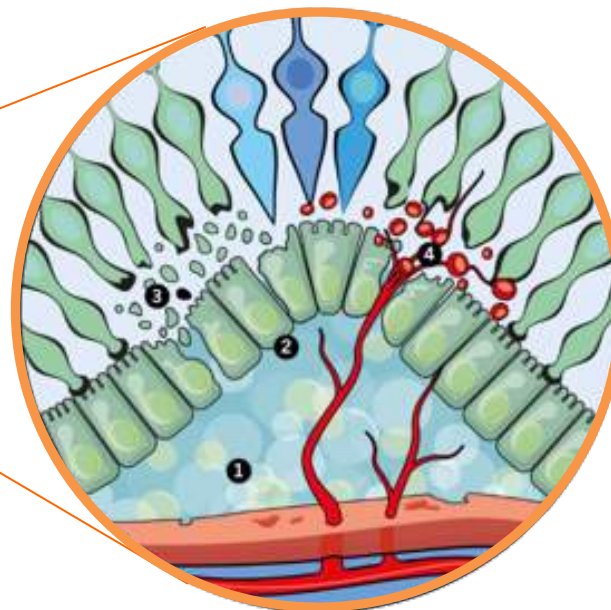
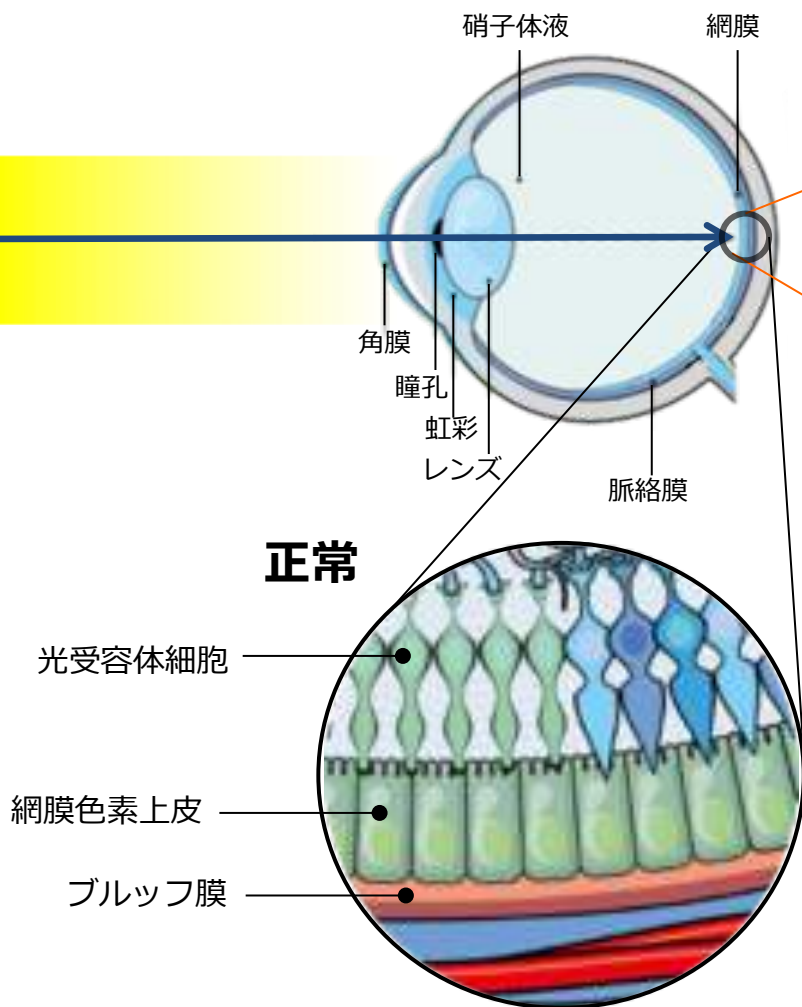
2019年

6月 2018年5月発行の第三者割当てによる転換社債（10億円）の8億円の転換、ならびに新株予約権（10億円）の2億円の行使

RBM-007
wet AMD を対象とした
Phase 1/2a (SUSHI) 試験の結果

滲出型加齢黄斑変性症(wet AMD)の病理と治療

滲出性加齢黄斑変性 (wet AMD)



治療のため、血管新生を抑制する薬剤を眼球（硝子体）に注射

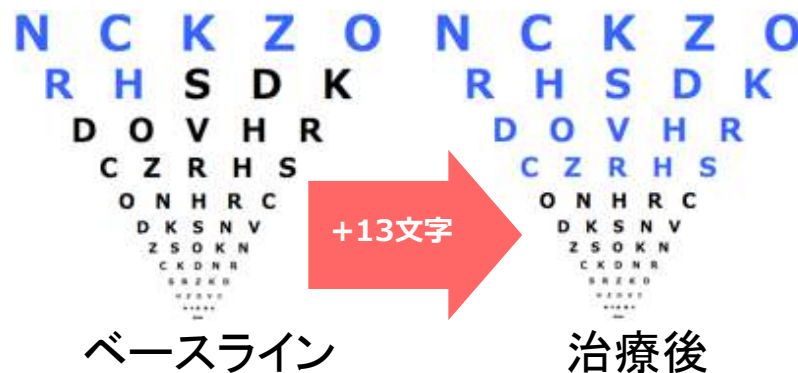
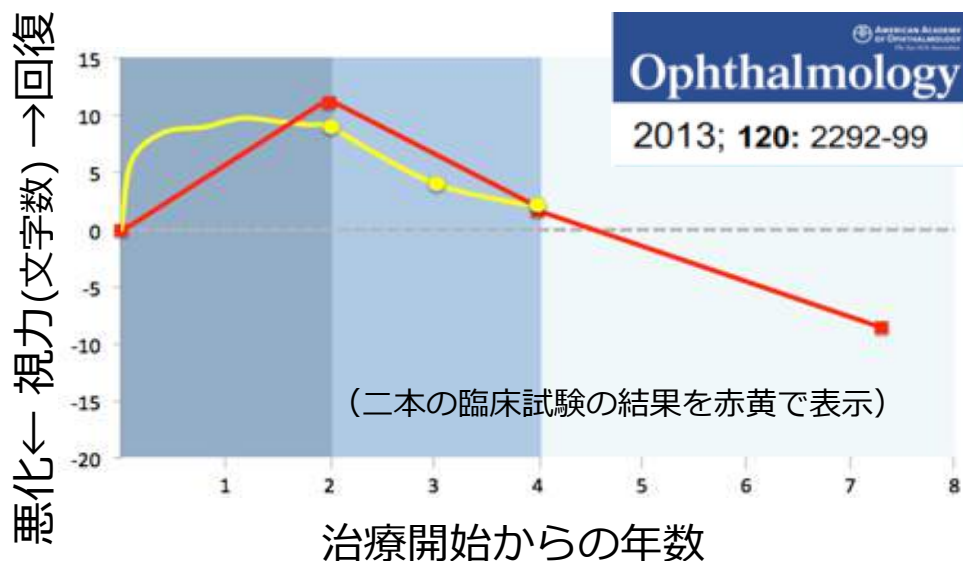


VEGF阻害薬（ルセンティス [ノバルティス]、アイリーア [バイエル]）：
AMD治療薬等として約**1兆円**のマーケットを形成

既存薬（抗VEGF阻害剤）の問題点

抗VEGF薬（Lucentis[®], Eylea[®]）はAMD患者にとって福音となったが、

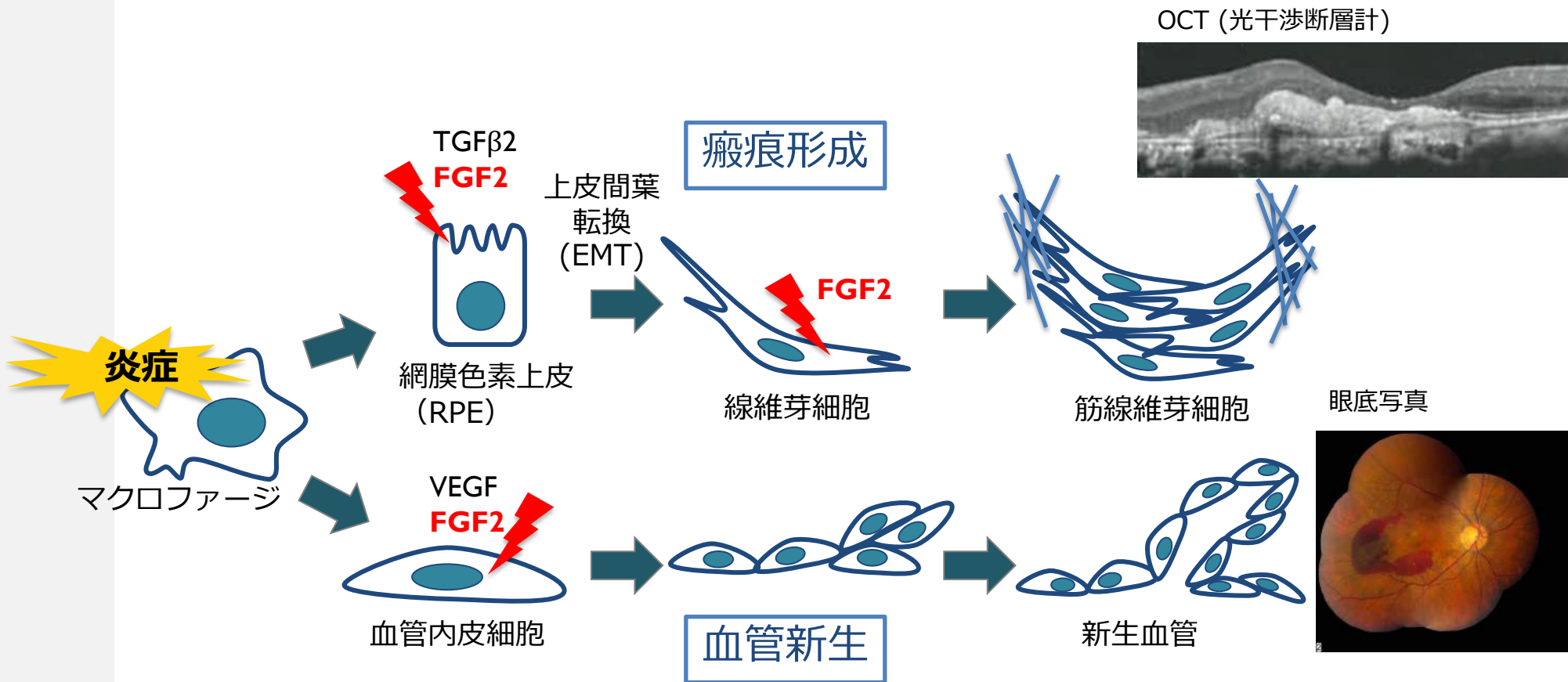
- ▶ 患者の1/3は薬が奏効せず、効いた患者も、2年経過後 薬効が低下し、視力が再悪化する（7年間の追跡調査の結果）
- ▶ 網膜部の瘢痕形成（線維化）が再燃の原因となるが、防止する薬がない
- ▶ 毎月1回の眼球（硝子体）注射は容易ではない



AMD治療には、抗VEGF薬にかわる新しい機序の薬が必要

FGF2を標的とする理由：wet AMD発症の要因

- ▷ FGF2 はVEGFよりも強力な血管新生作用をもつ
- ▷ FGF2 は網膜の線維化（瘢痕化）を誘導する



臨床デザイン : Phase 1/2a (SUSHI)試験

試験デザイン	コホート(群)	用量	患者数	患者組込み基準
<ul style="list-style-type: none"> ・ 単回投与 ・ 硝子体注射 ・ 3用量漸増 	Cohort 1	0.2 mg/eye	3	難治性wet AMD患者: (a)過去数年間にわたる抗VEGF薬の治療歴、(b)長期の硝子体注射にもかかわらず病状(視力)が回復しない
	Cohort 2	1 mg/eye	3	
	Cohort 3	2 mg/eye	3	
治験施設				責任医師
治験サイト (サンフランシスコ近郊)	Stanford University			Dr. Diana Do
	Retinal Consultants Medical Group, Sacramento			Dr. Joel Pearlman
	Retinal Consultants Medical Group, Sacramento			Dr. Margaret Chang
	Bay Area Retina Associates, Walnut Creek			Dr. Subhransu Ray
評価項目	測定内容			
主要	硝子体投与4週間における安全性と忍容性			
副次的	1. ベースラインからの視力変化 2. OCT(光干渉断層計)測定による網膜の肥厚変化(網膜液の有無)			

Phase 1/2a (SUSHI)試験のプロトコル



用量漸増試験

コホート(群)	RBM-007用量	患者数	投与手順	SRT (安全性評価)
Cohort 1	0.2 mg	3	● ● ●	●
Cohort 2	1.0 mg	3	● ● ●	●
Cohort 3	2.0 mg	3	● ● ●	●

用量漸増試験の経過

安全性評価チーム (SRT, safety review team) の検証と推奨に基づき、第1から第3コホートまでの患者への投与を実施。

Phase 1/2a (SUSHI) 試験の結果

主要評価項目

- ▷ 安全性と忍容性の確認

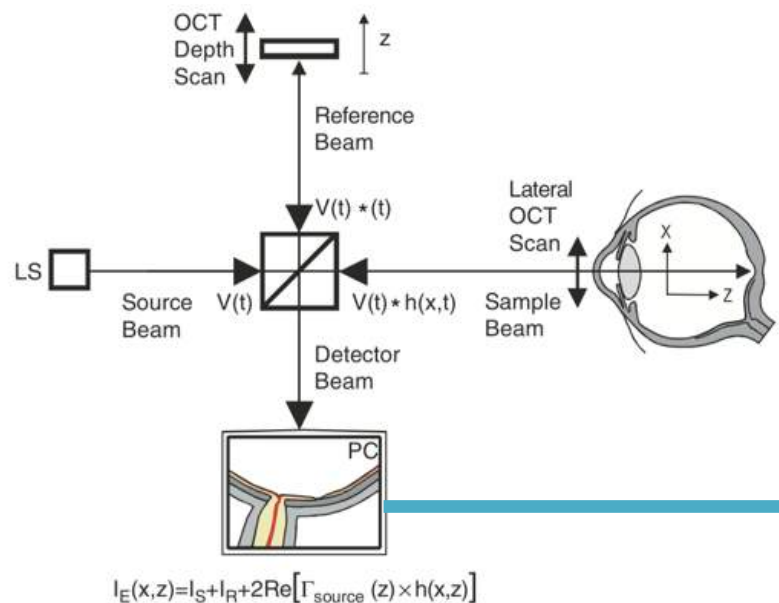
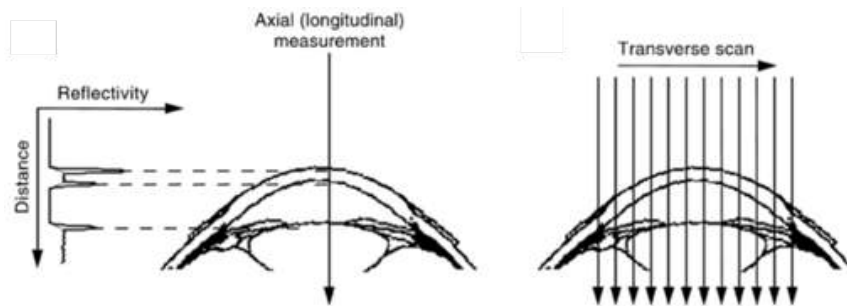
副次的評価項目

- ▷ ベースラインからの視力変化
- ▷ ベースラインからの中心窩網膜厚 (CFT)の変化

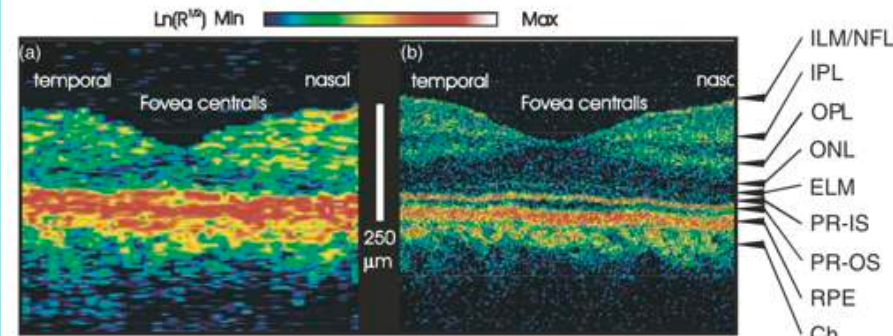


光干渉断層計：中心窩網膜厚（CFT）の測定 OCT (Optical Coherence Tomography)

OCT検査とは、近赤外光を利用して網膜の断面像を得ることのできる検査です。患者さん自身にほとんど負担をかけることなく眼底の断面図をミクロンレベルで繰り返し撮影することが可能な、非常に画期的な検査です。



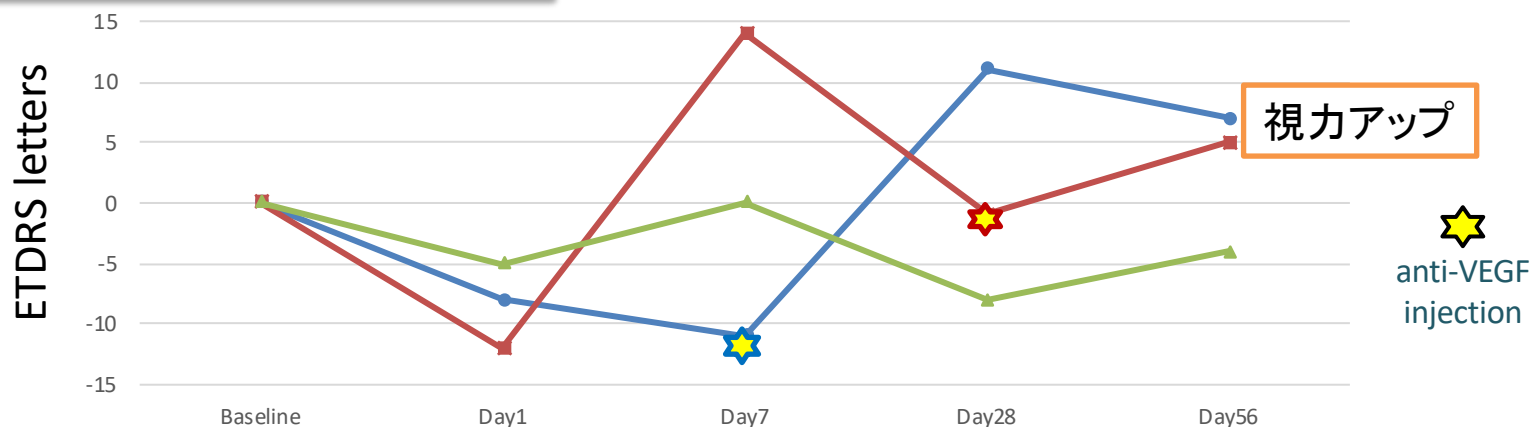
Ophthalmic OCT imaging



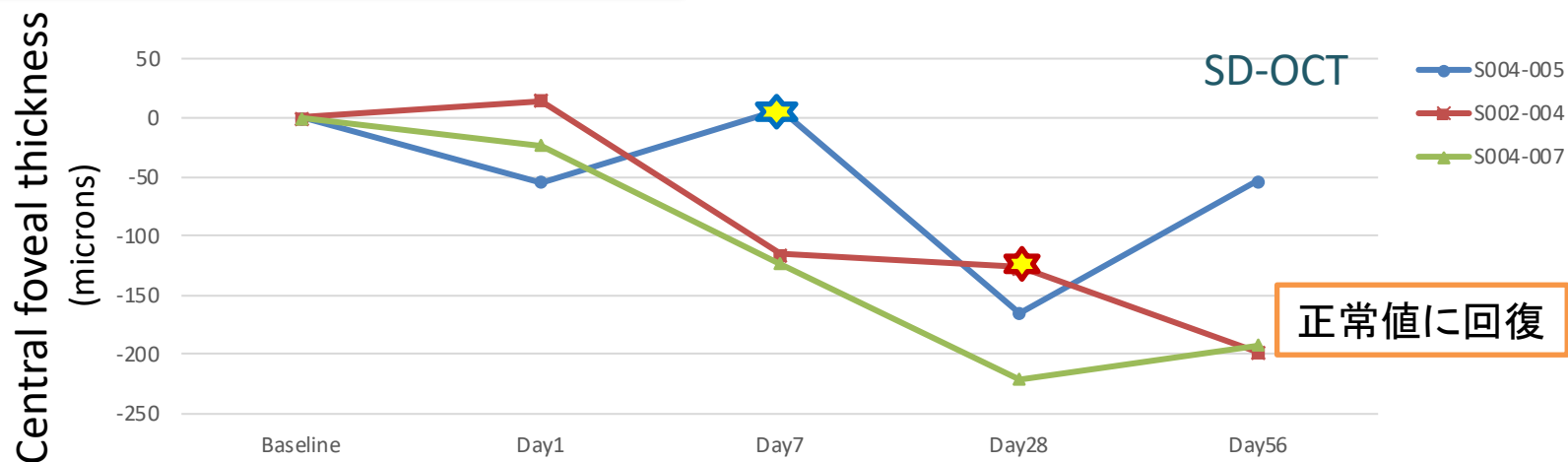
ILM/NFL = inner limiting membrane/nerve fibre layer
 IPL = inner plexiform layer
 OPL = outer plexiform layer
 ONL = outer nuclear layer
 ELM = external limiting membrane
 PR-IS = photoreceptors inner segment
 PR-OS = photoreceptors outer segment
 RPE = retinal pigment epithelium
 Ch = choriocapillaris and Choroid

Cohort 3 (2 mg/eye) 被験者3名の副次的評価の結果

ベースラインからのBCVA視力の変化



ベースラインからの中心窩網膜厚の変化



Phase 1/2a (SUSHI) 試験のまとめ

- ▶ RBM-007の硝子体内単回投与の安全性と忍容性の確認
- ▶ 抗VEGF薬が奏功しないwet AMDに対する薬効の示唆する結果を確認

wet AMDに対するFGF2の関与が強く示唆される

RBM-007に関する研究発表



- ▷ 学会名 : EURETINA 2019 国際会議
(European Society of Retina Specialists)
- ▷ 講演日 : 2019年9月8日
- ▷ 演題名 : Anti-angiogenic and anti-scarring
dual action of an anti-Fibroblast
Growth Factor-2 aptamer in animal
models of retinal disease
前臨床試験成績に加えてPhase 1/2a
試験の結果を報告
- ▷ 講演者 : 中村義一 (当社CEO)

RBM-007
wet AMD を対象とした
Phase 2 (TOFU) 試験

Phase 2 (TOFU) 試験デザイン

被験者	既治療 wet AMD 1) 抗VEGF薬が非奏功 (non- or poor-responders) 2) 網膜のOCT検査により視力回復の可能性ありと判断される患者 (光受容体等の構造的変性を除外する)
試験規模	81 患者数 (各治療群 27名 x 3群)
試験期間	5ヶ月 (主要評価項目 4ヶ月目)
試験サイト	全米10数カ所
投与方法	硝子体内注射、1ヶ月間隔で計4回
治療群構成	<ul style="list-style-type: none">• RBM-007単独投与• RBM-007とEylea® (Aflibercept) の併用投与• Eylea® (Aflibercept)単独投与
投与用量	2.0 mg RBM-007 SUSHI 試験により安全性と薬効示唆が担保された最大用量

Phase 2 (TOFU) 試験評価項目

主要評価項目

- ▶ **視力**：ベースラインからのBCVA視力変化の平均値
- ▶ **安全性**：安全性と忍容性

副次的評価項目

- ▶ 中心窩網膜厚（CFT）の減少（網膜内液・網膜下液の減少）
- ▶ 網膜の瘢痕抑制
- ▶ 黄斑萎縮の改善

比較評価の目的

- ▶ **非劣勢**：RBM-007単剤治療 vs. Eylea®単剤治療
- ▶ **優勢**：RBM-007とEylea®の併用治療 vs. Eylea®単剤治療

Phase 2 (TOFU) 実施体制の強化

Daniel de Souza Pereira, MD

網膜疾患臨床医

RIBOMIC USA Inc.

Senior Global Clinical Operations Scientist (新規採用)

“ 臨床医の立場から円滑な臨床試験を遂行 ”

Rajendra Apte, MD, PhD

ワシントン大学セントルイス校医学部眼科学 教授

網膜疾患専門医

当社学術顧問

Jerry Cagle, PhD

Alcon社(現ノバルティスファーマ社)前R&D上級副社長兼CSO

当社学術顧問



RBM-007
軟骨無形成症を対象とした
Phase 1 試験開始に向けて

軟骨無形成症 (ACH, Achondroplasia)

軟骨無形成症とは？

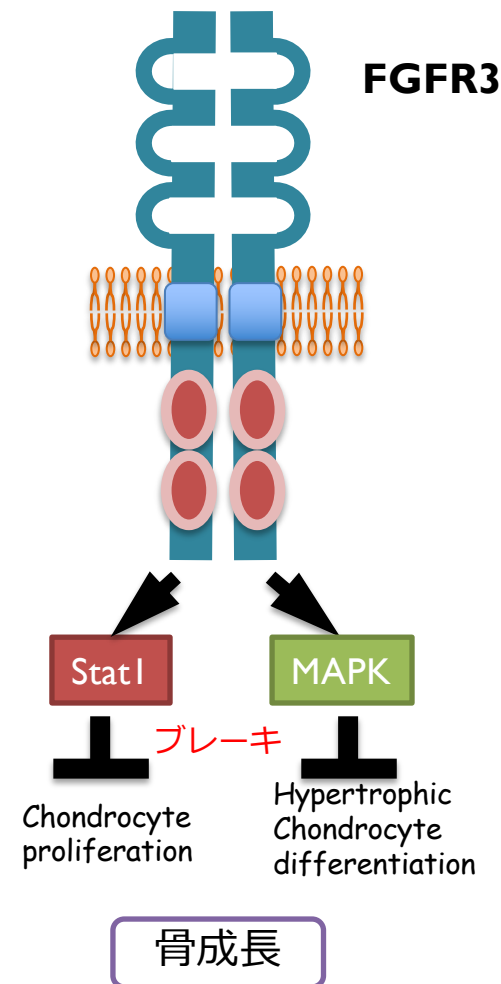
骨の成長に必要な軟骨組織（成長板）の形成に過剰なブレーキがかかり、四肢短縮となる希少疾患。

有効な治療薬が存在しない。

原因は、FGFタンパク質に対する受容体FGFR3におきた突然変異



RBM-007は過剰なブレーキを解除し骨の成長を促す新薬となることが期待される。

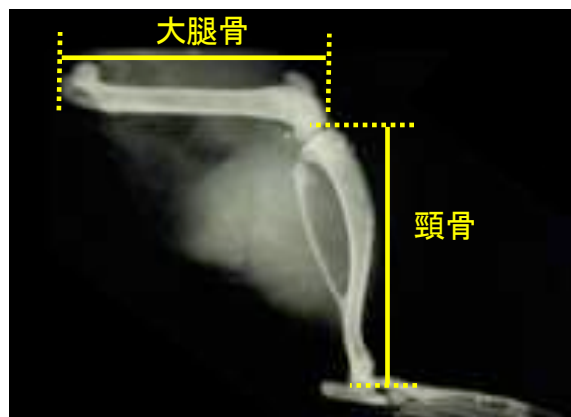


病態マウスの骨伸長の回復

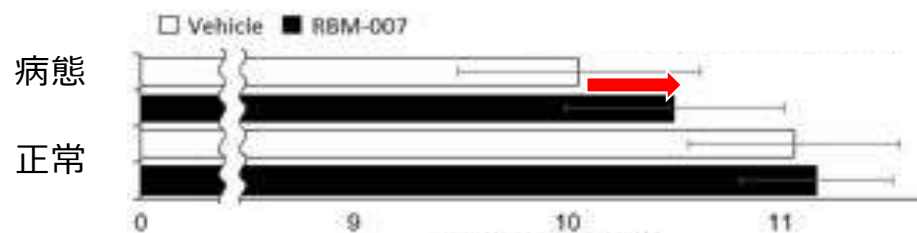
生後3日目

21日目

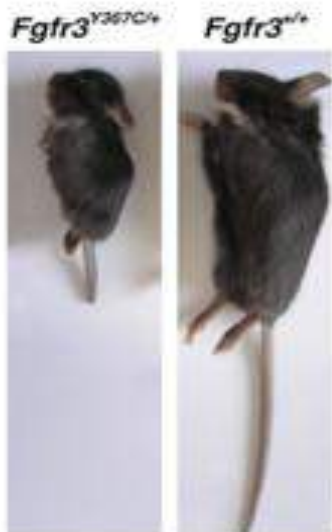
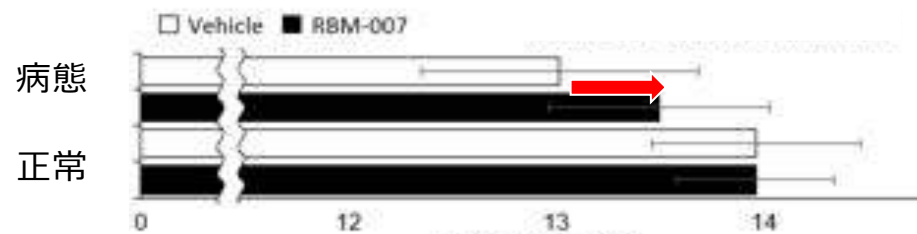
RBM-007 隔日皮下投与



大腿骨長 (21日目)



頸骨長 (21日目)



マウスにおいては骨伸長を5割回復

薬効薬理データ



骨の伸長

ACH変異モデルマウス
FGF2過剰発現モデルマウス



成長板軟骨の形成

ACH患者由来のiPS細胞を用い、軟骨細胞へ分化誘導
同細胞移植の免疫不全マウスにおける軟骨形成



軟骨の形質回復

ラット軟骨細胞を用い、FGFR3特異的シグナル誘導

臨床試験実施体制の強化

池上 直隆

執行役員臨床開発部長（新規採用）

▷ 経歴

三共株式会社(現 第一三共株式会社)入社以来、臨床開発から製造承認取得、市販後の調査・試験、メディカルアフェアに至る国内外での業務に従事し、グローバルでの臨床開発戦略の立案や実務に精通。



開発中の他剤との比較

プロフィール	RBM-007	Vosoritide	TA-46
開発企業	RIBOMIC (Tokyo)	BioMarin Pharmaceutical (CA)	Therachon (Basel) acquired by Pfizer with US\$340M + 470M (May 2019)
医薬品	抗FGF2 アプタマー	C型ナトリウム利尿 ペプチド(CNP)アナ ログ	可溶性FGFR3細胞外 領域と IgG抗体Fc部 分との融合タンパク 質 (sFGFR3)
分子量	52 KDa	4.1 KDa	~150 KDa
作用機序	FGF2 阻害	MAPK シグナル阻害	FGF トラップ
開発ステージ	Phase I 開始予定 (2020年)	Phase III 開始 (2016年)	Phase I 開始 (2018年)
投与方法	月 1 ~ 2 回皮下注射	毎日皮下注射	週 1 回皮下注射

目次

- I. 2020年3月期2Q決算
- II. パイプラインと事業の進捗
- III. 中期計画**

今後の開発計画



RBM-007
滲出型加齢黄斑
変性症(wet AMD)

Phase 2 完了 (POC 確認)
Partnering (導出)
適応拡大の検討 (糖尿病性網膜症等)



RBM-007
軟骨無形成症
(ACH)

Phase 1 開始 (安全性と忍容性の確認)
Partnering (導出)



RBM-003
心不全

開発戦略の策定
非臨床試験データの充足
Phase 1 実施とPartnering検討



RBM-010
変形性関節症

非臨床試験データの充足
Partnering (導出)

RBM-007 : 各網膜疾患に適応拡大の可能性

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

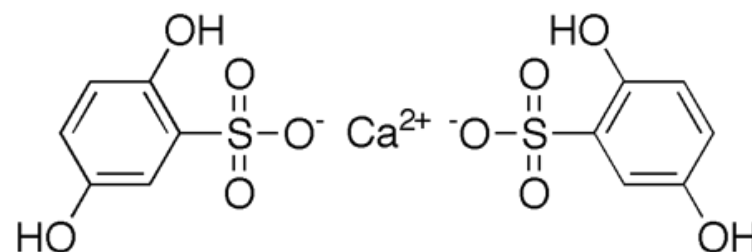
(中心性漿液性網脈絡膜症)

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-003 : 急性心不全に対する顕著な薬効 (動物モデル)

ハムスター心筋梗塞 急性期モデル



ハムスターにおける
冠動脈結紮

3日間



抗Chymaseアプタマーの
皮下投与 (1日1回)



心機能計測

RBM-003の投与により、
顕著な心機能改善と救命
効果を確認

目標：
急性心筋梗塞に対する新薬の
開発

参考例「**エピペン**」は、医師
の治療を受けるまでの間、ア
ナフィラキシー症状の進行を
一時的に緩和し、ショックを
防ぐための補助治療剤（アド
レナリン自己注射薬）



写真:ファイザー株式会社

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

2020年3月期第2四半期決算 説明資料