

GGAG^UG^CUCC^GA
CCUC A A^GG^AA

2022年3月期第4四半期

決算説明会

株式会社リボミック（証券コード 4591）

2022年5月17日

本日の内容

- トピックス
- 2021年度4Q決算
- 事業の進捗
- 中期計画

本日の内容

- トピックス
- 2021年度4Q決算
- 事業の進捗
- 中期計画

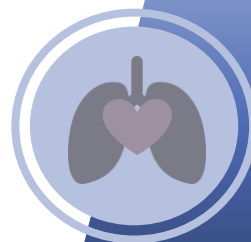
トピックス



RBM-007 :
滲出型加齢黄斑変性 (wet AMD)
Phase 2 試験完了、
未治療患者で治療有効性が明らかになった



RBM-007 : 軟骨無形成症 (ACH)
Phase 1 試験完了、
初期 Phase 2 試験・観察試験の治験申請



RBM-011 :
肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
毒性試験・Phase 1 用の GMP 合成開始



サステナビリティの取り組み
三田労働基準監督署長賞 一般事業場賞
を受賞



資金調達
3.5億円追加行使、資金残高合計47億円

2021年度 投資家説明会等

- **J.P.モルガン・ヘルスケア・カンファレンス 2022 (Virtual)**

Date: January 11, 2022

Presenter: Yoshikazu Nakamura, CEO of RIBOMIC Inc.

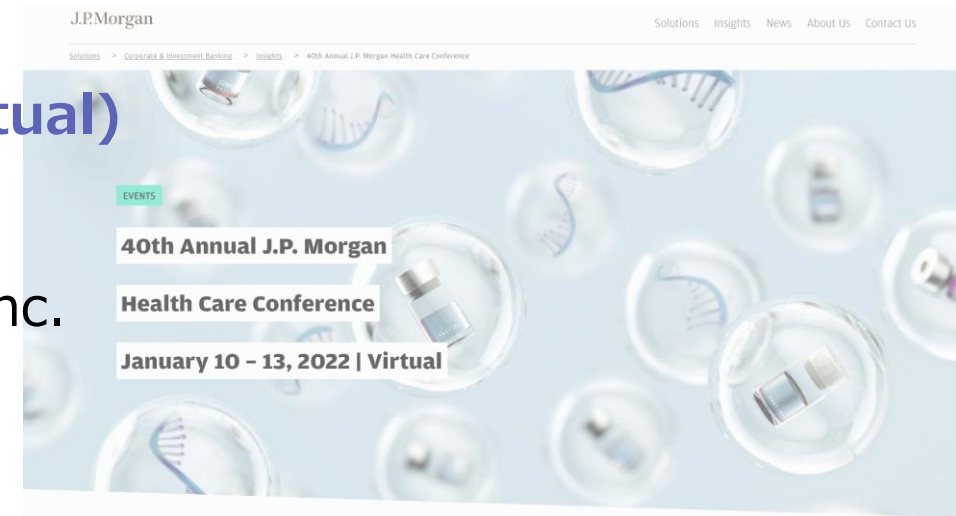
- **個人投資家説明会**

SMBC日興証券株式会社「日興 Web IR Day」

Date : August 25 ~ September 27, 2021

- **株主・投資家との対話**

株主・投資家からのご質問は、弊社web site「皆様からのQ&A」にて、月2回のペースで回答。



2021年度 研究成果

● 研究論文

▷ Science Translational Medicine 掲載

論文名 : RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia



▷ PNAS 掲載

論文名 : Nucleic acid ligands act as a PAM and agonist depending on the intrinsic ligand binding state of P2RY2

● 国際学会

▷ Pacificchem 2021 Congress (Virtual)

Date : December 16, 2021

Presenter : Yoshikazu Nakamura, CEO of RIBOMIC Inc.



▷ 9th Oligo Networking Event (Virtual)

Date : March 22, 2022

Presenter : Yoshikazu Nakamura, CEO of RIBOMIC Inc

財務・資金調達

2021年12月

第三者割当による第14回新株予約権の追加行使

割当先 ウィズ・ヘルスケア日本 2.0投資事業有限責任組合・
THE ケンコウ FUTURE 投資事業有限責任組合

割り当て日 2018年6月13日

行使日 2021年12月10～23日

行使株式数 599,556 株

資金調達額 3.5 億円



本日の内容

- トピックス
- 2021年度4Q決算
- 事業の進捗
- 中期計画

損益計算書の概要

(単位：百万円)

	2022年3月期	2021年3月期	前年度比 増減額	主な増減要因
事業収益	80	91	▲11	試験受託 ▲11百万円（国立循環器病研究センター）
営業利益	▲1,748	▲1,239	▲508	研究開発費の増加
営業外収益	115	84	30	AMED助成金 +19百万円 為替差益 +11百万円
経常利益	▲1,635	▲1,184	▲450	
当期利益	▲1,684	▲1,187	▲497	
研究開発費	1,482	957	524	RBM-007 +463百万円 RBM-011 +42百万円

貸借対照表の概要

(単位：百万円)

		2022年3月末	2021年3月末	前年度末比 増減額	主な増減要因
	流動資産	4,908	6,050	▲1,141	有価証券 ▲700百万円 現金 ▲436百万円 . . . R&Dに使用
	固定資産	46	69	▲23	
資産合計		4,954	6,119	▲1,165	
	流動負債	260	116	143	未払金 +134百万円 . . . RBM-007の毒性試験、 子会社での臨床開発費
	負債合計	260	116	143	
純資産合計		4,693	6,002	▲1,308	当期純損失 ▲1,684百万円
負債・純資産合計		4,954	6,119	▲1,165	

※ 2021年6月29日開催の第18回定時株主総会において、資本金及び資本準備金の額の減少並びにその他資本剰余金の処分について承認可決され、2021年8月3日付でその効力が発生しております。これに、第14回新株予約権の一部行使、及び譲渡制限付株式の交付による影響を加え、当事業年度末において資本金が238百万円、資本準備金が6,139百万円、繰越利益剰余金が▲1,684百万円となっております。

公的研究助成金

助成機関名	事業名	研究開発課題名	研究開発予定期間	2022年度 受取内定額
AMED	創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品 指定前実用化支援事業	抗FGF2アプタマー（RBM-007）を用いた軟骨無 形成症治療薬の開発	2021～2023年度	100百万円
AMED	難治性疾患実用化研究事業	抗Interleukin-21アプタマーを用いた肺動脈性肺 高血圧症の革新的治療薬の開発	2020～2022年度	62百万円
JST	戦略的創造研究推進事業 CREST研究領域 「イノベーション創発に資する人工知 能基盤技術の創出と統合化」	AIアプタマー創薬プロジェクト 「人工知能アプタマー創製技術の検証と人工知能 技術を活用した医薬品候補アプタマー創製」	2018～2023年度	23百万円
			合計	186百万円 (税抜)

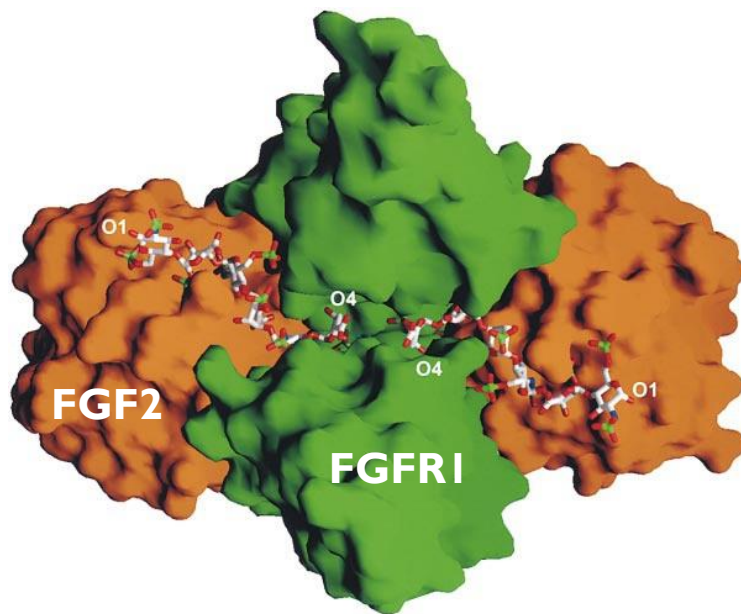
本日の内容

- トピックス
- 2021年度4Q決算
- 事業の進捗
- 中期計画

パイプライン：臨床優先度の高い自社開発品

化合物コード	ターゲット	疾患	探索	前臨床	臨床			
					1	2a	2b	3
RBM-007	FGF2	滲出型加齢黄斑変性症(wet AMD)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RBM-007	FGF2	軟骨無形成症 (ACH)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
RBM-011	IL-21	肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
RBM-003	Chymase	急性心不全	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
RBM-010	ADAMTS5	変形性関節症	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				

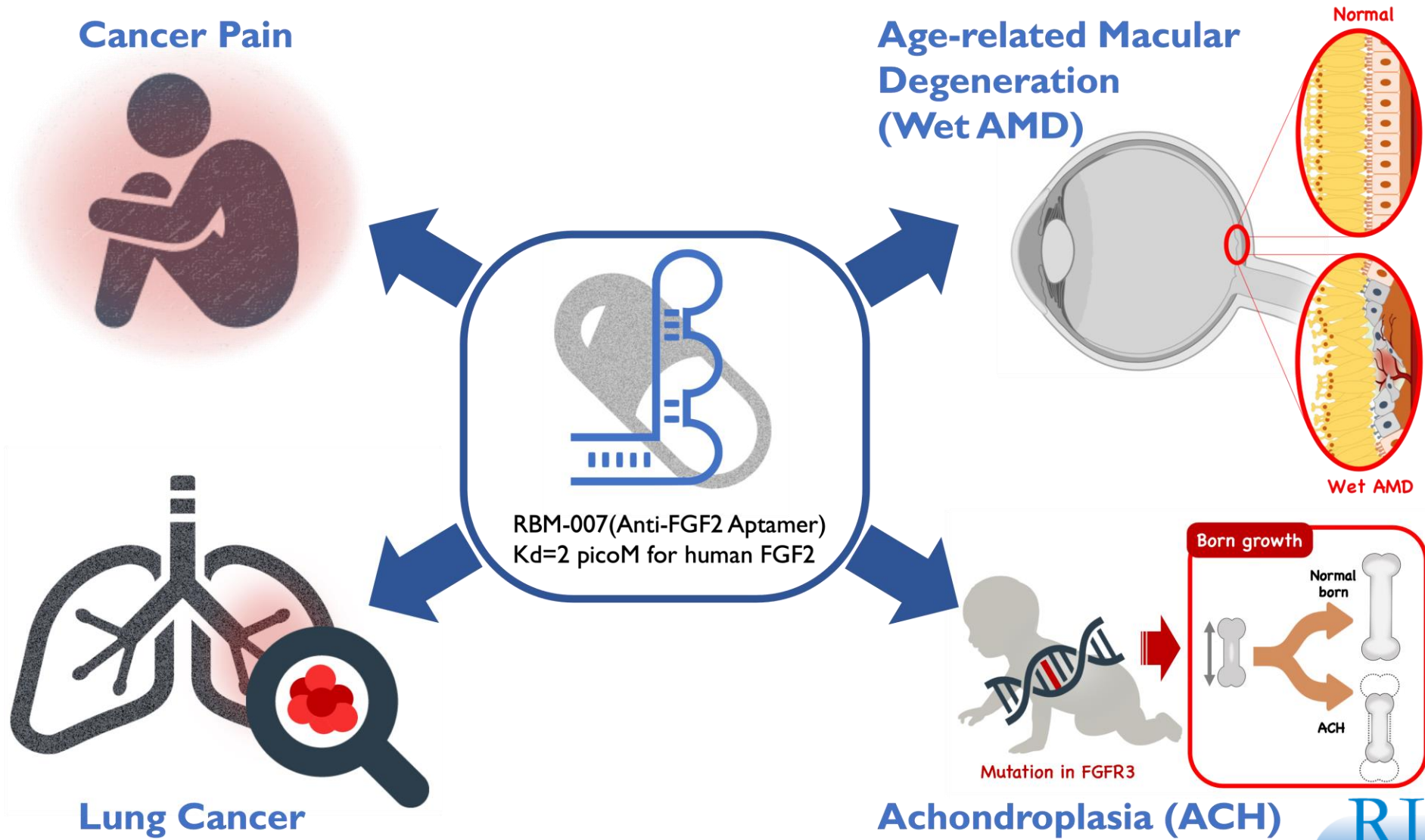
Fibroblast growth factor 2 (FGF2)



- 22種類あるFGFファミリーの中で主要なタンパク質
- 発生や組織のリモデリング、修復に積極的な役割を果たす

FGF2は、良い阻害剤がなかったため、治療標的として検討されたことがなかった

FGF2 阻害剤 (RBM-007) の多様な臨床適用



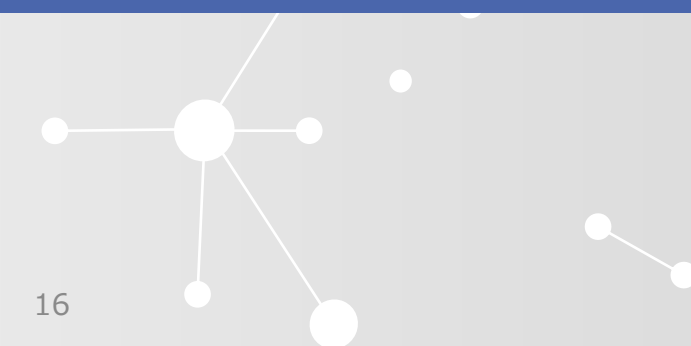
RBM-007 (Anti-FGF2 Aptamer)
Kd=2 picoM for human FGF2

*Yoshikazu Nakamura
Cells 2021 Jun
28;10(7):1617.



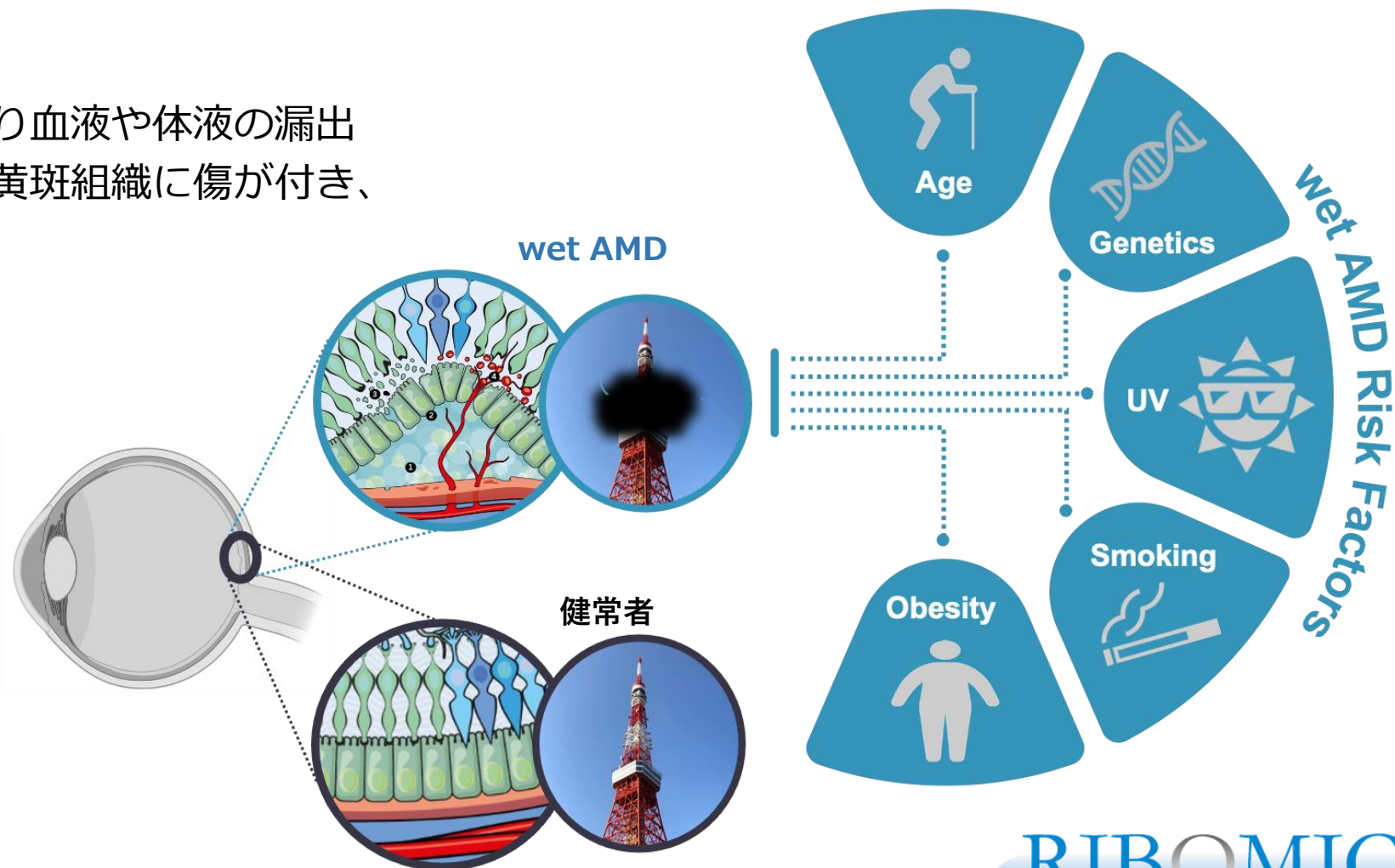
RBM-007

wet AMDを対象とした臨床試験



滲出型加齢黄斑変性症 (wet AMD)

- **滲出型加齢黄斑変性症とは**
網膜の下に生じた新生血管により血液や体液の漏出を引き起こします。これにより黄斑組織に傷が付き、視力障害となります。
- **滲出型加齢黄斑変性症の症状**
物が歪んで見えたり、視野の中心部が暗く欠けて見えたりします。さらに網膜での瘢痕形成が進むと失明の原因になります。



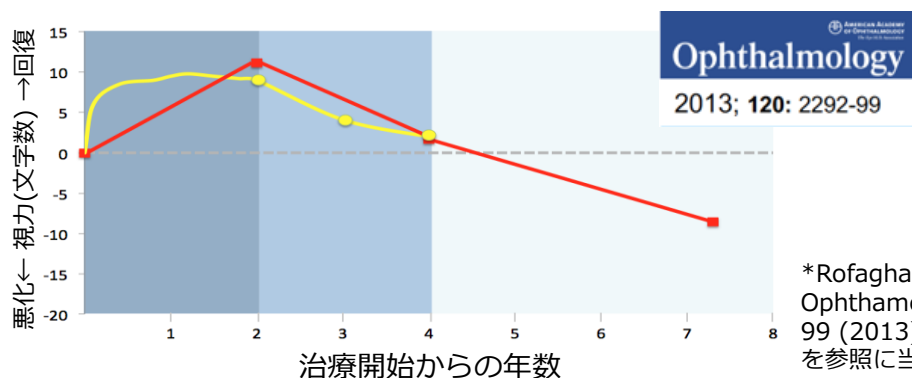
FGF2を標的とする理由：wet AMD発症の要因

既存の治療法

血管新生を阻害するVEGF阻害剤の硝子体内注射：
Lucentis[®], Eylea[®], Avastin[®] etc.

問題点

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
(追跡調査結果)

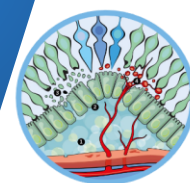


*Rofagha et al.
Ophthalmology 120:2292-99 (2013)
を参照に当社で再編

NEXT



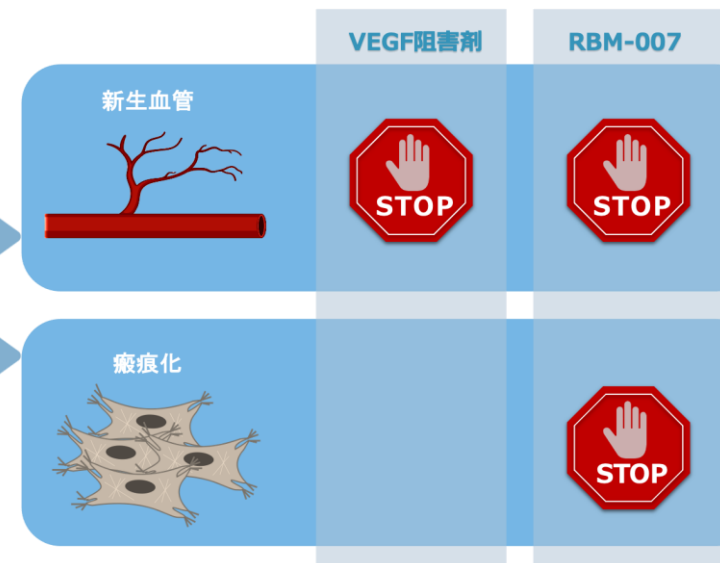
wet AMD
Treatment



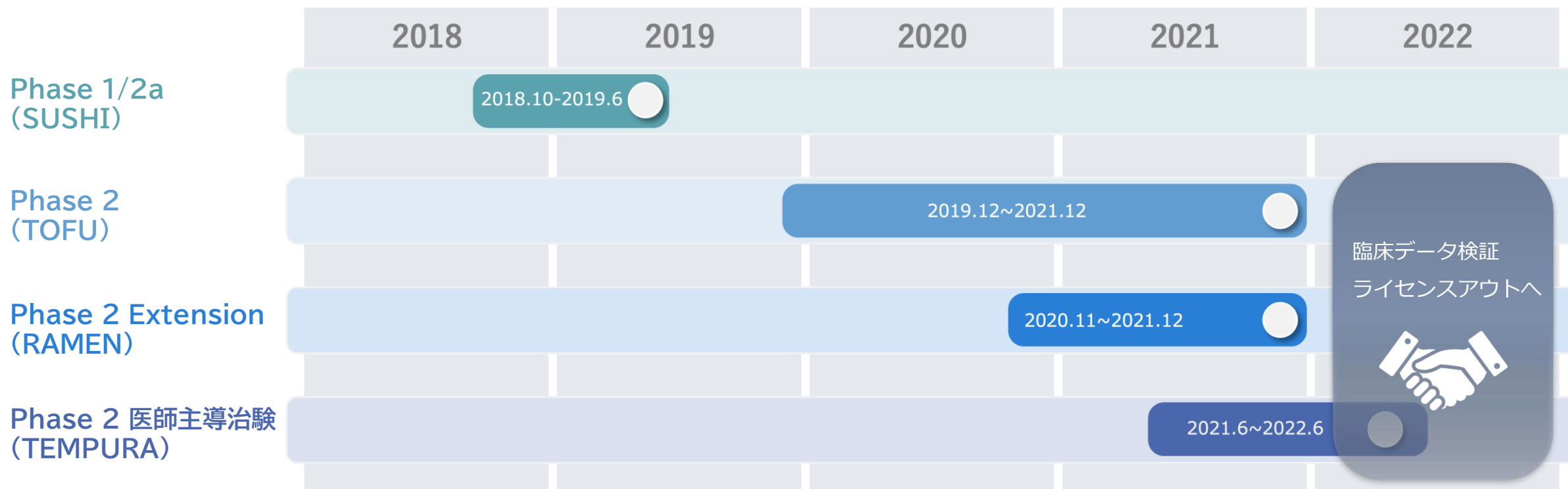
wet AMD

RBM-007(FGF2阻害アプタマー)

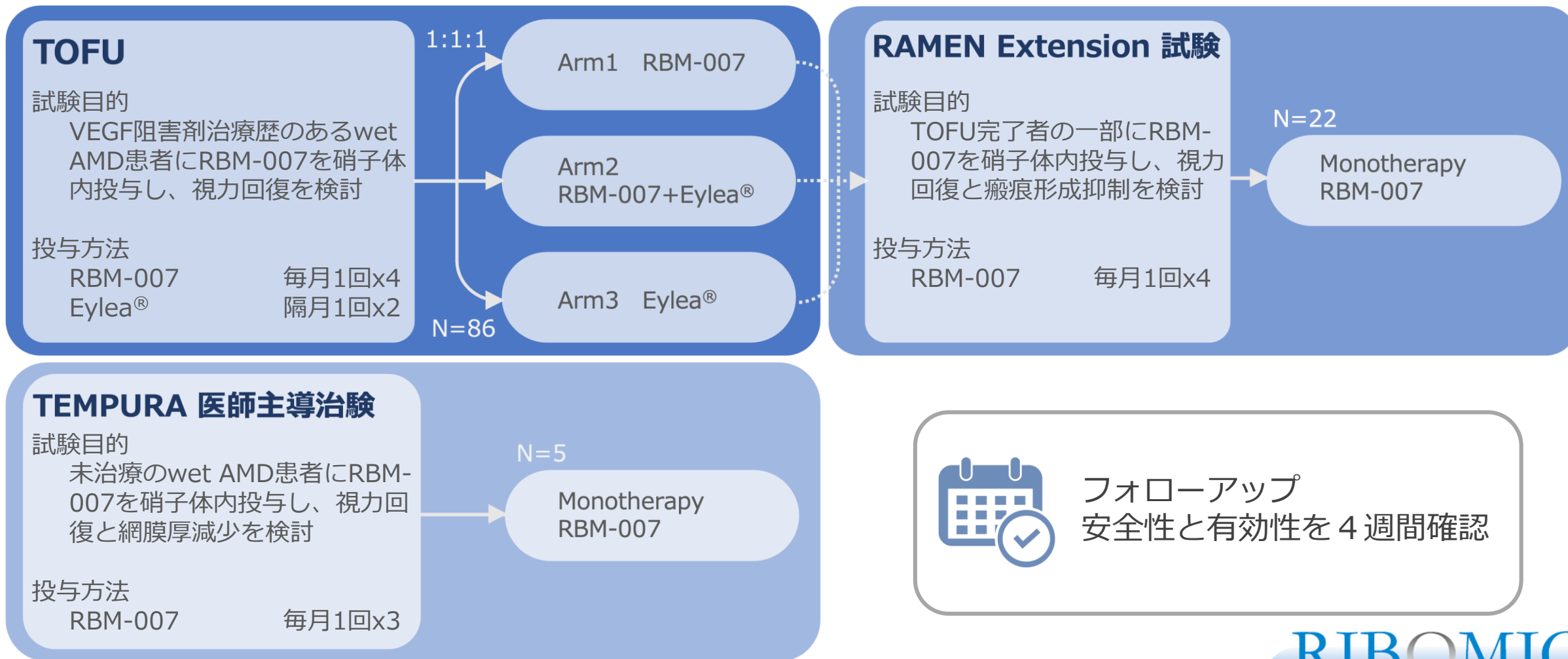
FGF2はVEGFより強力な血管新生作用をもち、
網膜の線維化（瘢痕化）を誘導する



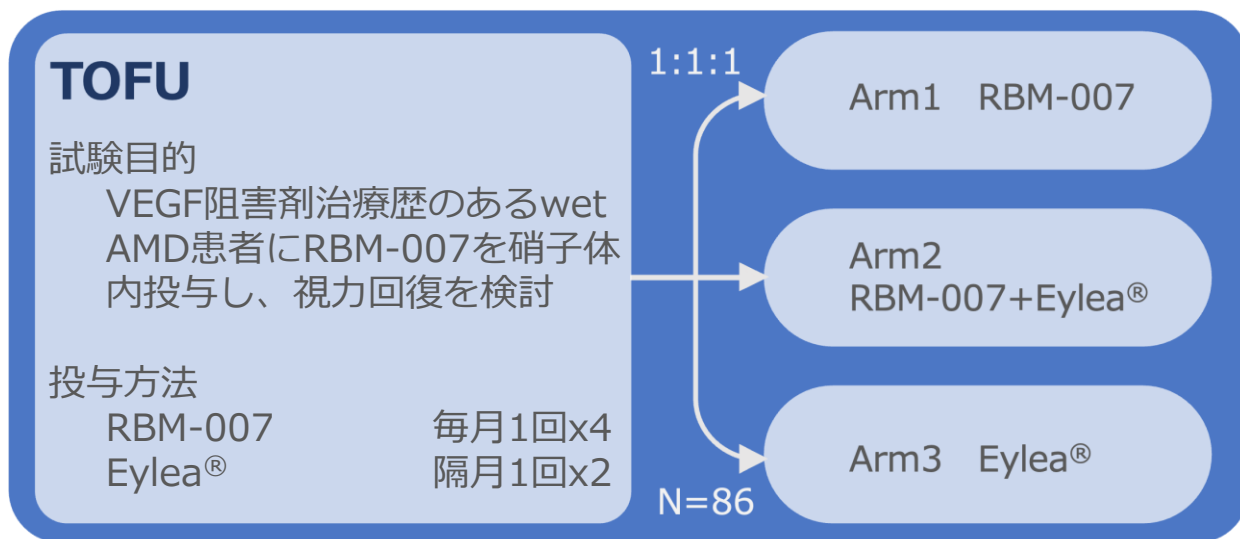
米国におけるwet AMD臨床試験



Phase 2 試験 各試験の詳細



TOFU 試験の結果



安全性 **良好**
予期せぬ有害事象の発生なし



RBM-007単独治療群とEylea®との併用治療群において、
Eylea®単独治療群を上まわる視力の改善効果は認められなかった

TEMPURA 試験の結果



医師主導治験 責任者

Dr. Raj K. Maturi

(Midwest Eye Inst.)



安全性 **良好**

予期せぬ有害事象の発生なし



未治療患者において
視力と網膜組織構造
の改善を確認

TEMPURA 医師主導治験

試験目的

未治療のwet AMD患者にRBM-007を硝子体内投与し、視力回復と網膜厚減少を検討

投与方法

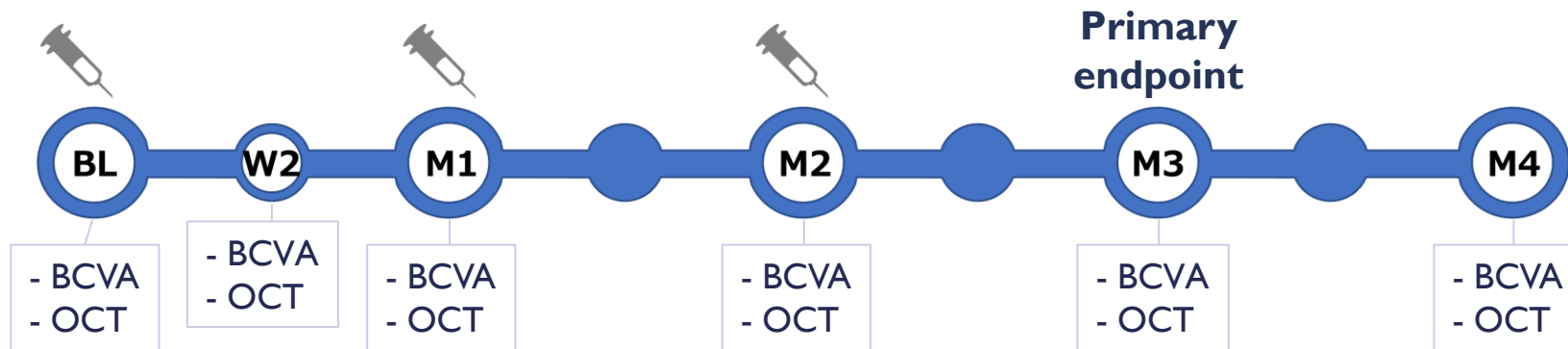
RBM-007 毎月1回x3

N=5

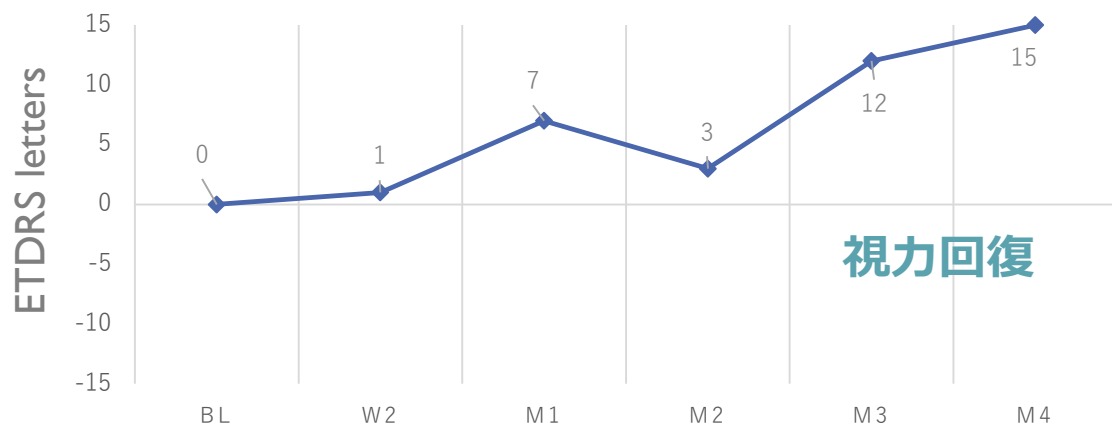
Monotherapy
RBM-007

TEMPURA 試験

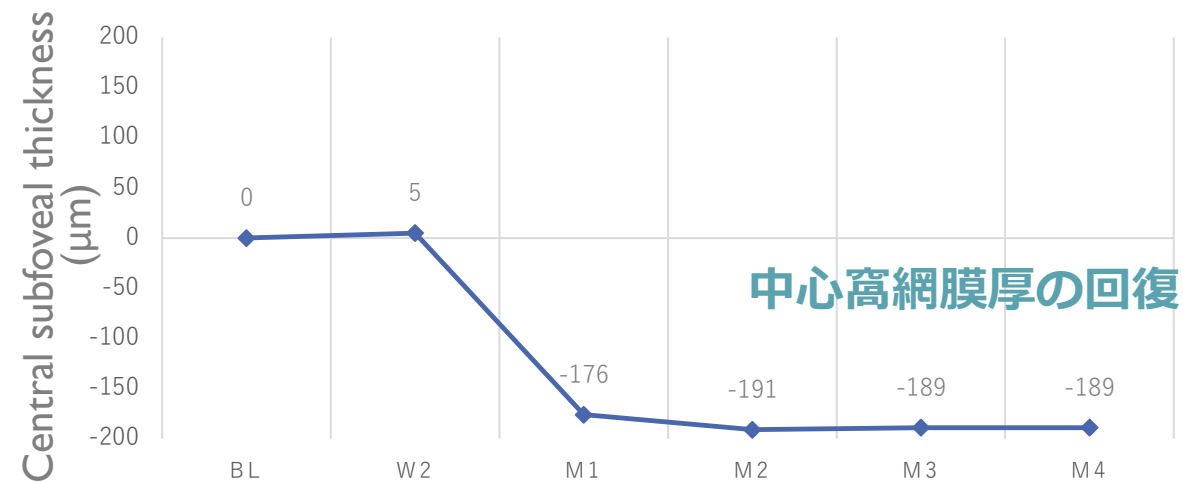
Subject 03: 66歳 男性, 白人



ベースラインからのBCVA視力変化



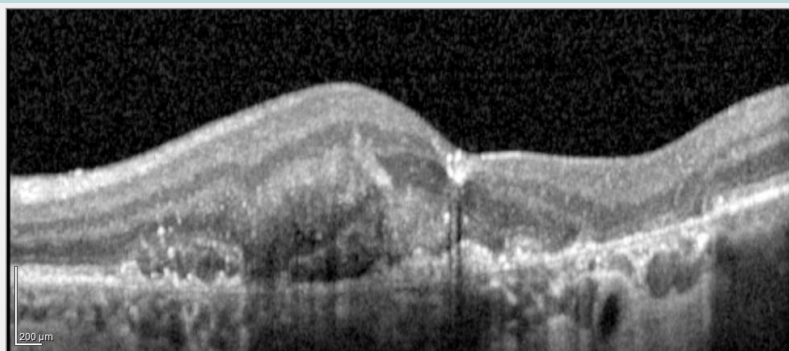
ベースラインからの中心窩網膜厚変化



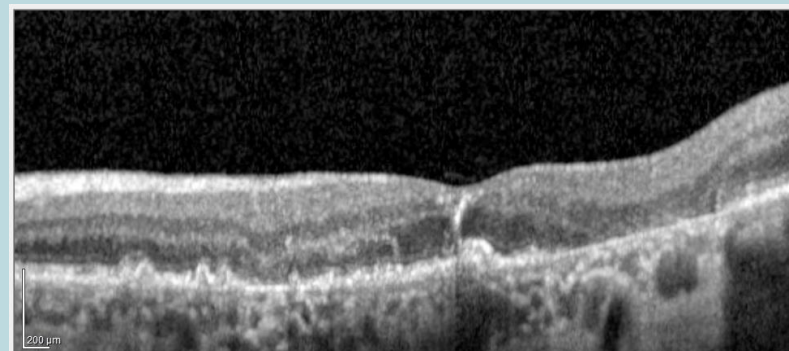
TEMPURA 試験 (OCT画像)

Subject 03: 66歳 男性, 白人

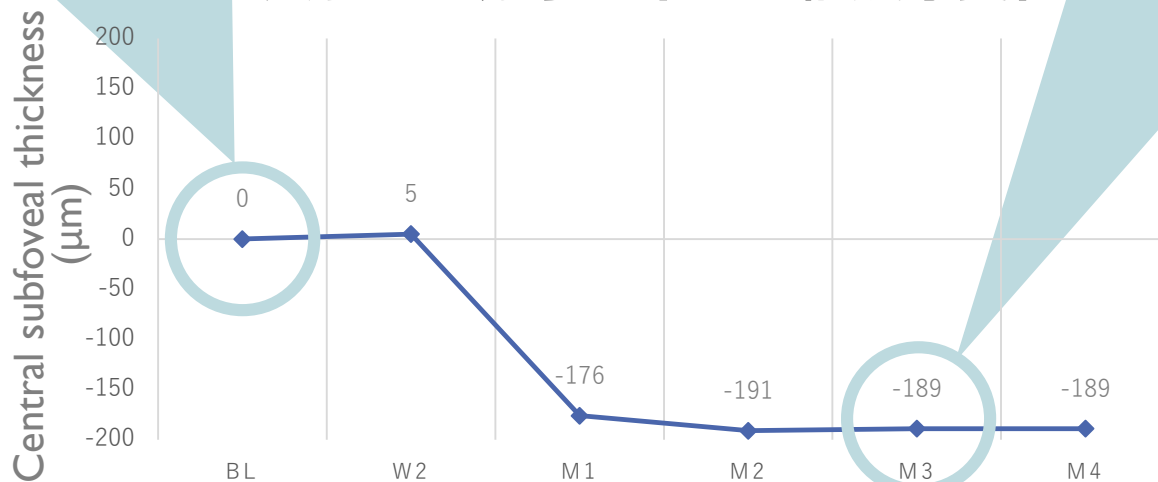
ベースライン



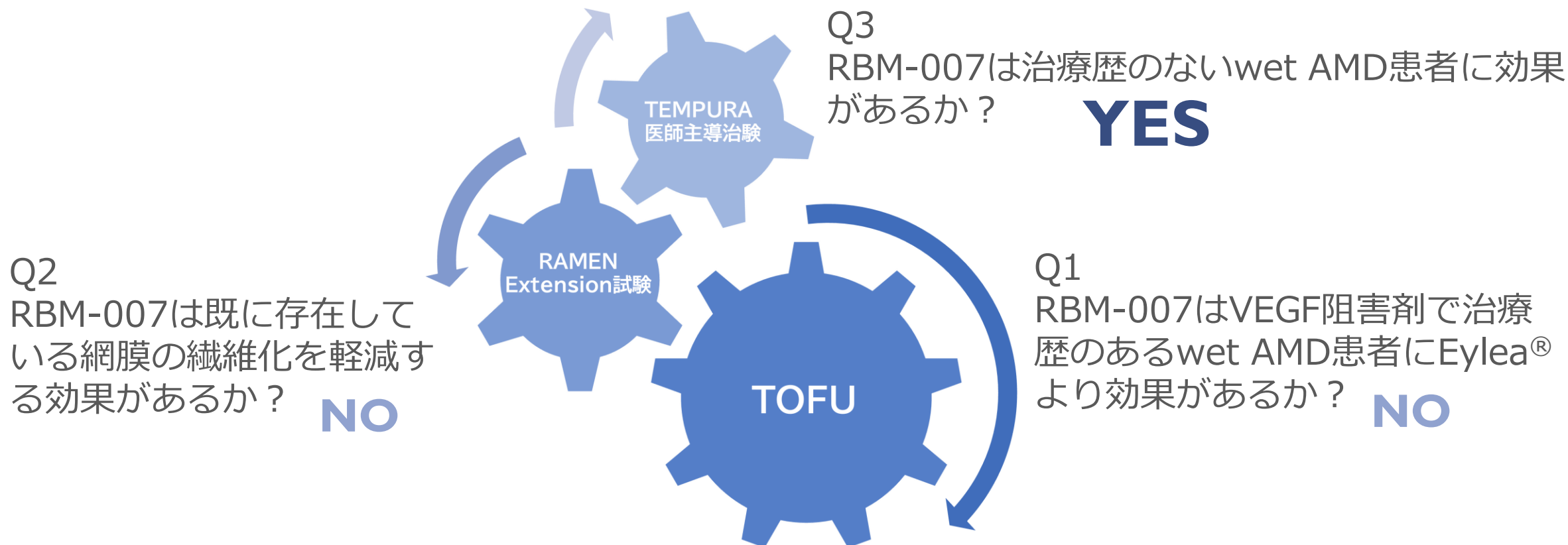
3ヶ月後 (Primary endpoint)



ベースラインからの中心窩網膜厚変化



Phase 2 試験のまとめ : RBM-007 有効性の有無

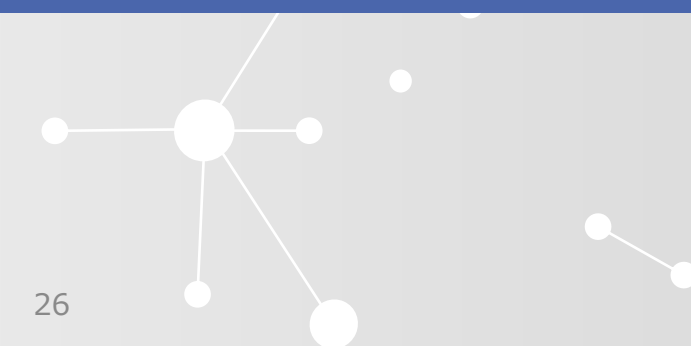


治療歴のあるwet AMD患者にはEylea®を上回る有効性がみられなかった
治療歴のないwet AMD患者で治療有効性が明らかになった



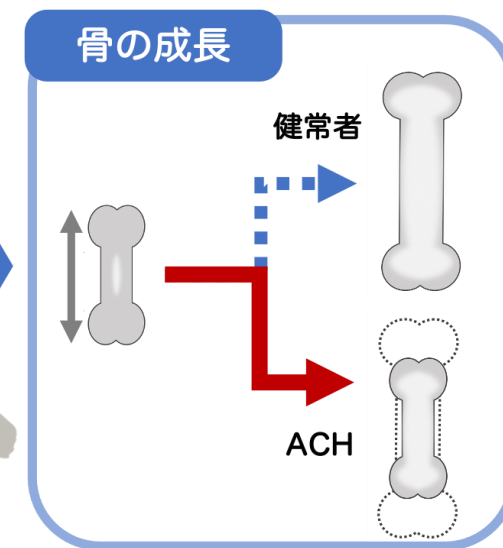
RBM-007

ACHを対象とした臨床試験



軟骨無形成症（ACH, Achondroplasia）

- **軟骨無形成症（ACH）とは**
手や足の短縮を伴う低身長となる希少疾患です。
有効な治療薬が存在しません。
- **軟骨無形成症（ACH）の原因**
FGFタンパク質に対する受容体FGFR3におきた突然変異です。
変異したFGFR3によって、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、骨の成長が妨げられます。
- **軟骨無形成症（ACH）の患者数*1**
日本：約6,000人
米国：20,000～30,000人
世界：約25万人



*2 Horton et al. Lancet 2007; 370: 162-72

*1 難病情報センターHPの軟骨無形成症（指定難病276）と軟骨無形成症治療ガイドライン等を用い、当社にて作成。

研究成果 : Science Translational Medicine 掲載

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

BONE

An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice

Takeshi Kimura^{1†}, Michaela Bosakova^{2,3,4†}, Yosuke Nonaka^{5†}, Eva Hrubá⁴, Kie Yasuda¹, Satoshi Futakawa⁵, Takuo Kubota¹, Bohumil Fafílek^{2,3,4}, Tomas Gregor^{2,3}, Sara P. Abraham², Regina Gomolkova^{2,4}, Silvie Belaskova³, Martin Pesl^{2,3,6}, Fabiana Csukasi^{7,8}, Ivan Duran^{7,8}, Masatoshi Fujiwara⁵, Michaela Kavkova⁹, Tomas Zikmund⁹, Josef Kaiser⁹, Marcela Buchtova^{4,10}, Deborah Krakow⁷, Yoshikazu Nakamura^{5,11*}, Keiichi Ozono^{1*}, Pavel Krejci^{2,3,4*}

Achondroplasia is the most prevalent genetic form of dwarfism in humans and is caused by activating mutations in FGFR3 tyrosine kinase. The clinical need for a safe and effective inhibitor of FGFR3 is unmet, leaving achondroplasia currently incurable. Here, we evaluated RBM-007, an RNA aptamer previously developed to neutralize the FGFR3 ligand FGF2, for its activity against FGFR3. In cultured rat chondrocytes or mouse embryonal tibia organ culture, RBM-007 rescued the proliferation arrest, degradation of cartilaginous extracellular matrix, premature senescence, and impaired hypertrophic differentiation induced by FGFR3 signaling. In cartilage xenografts derived from induced pluripotent stem cells from individuals with achondroplasia, RBM-007 rescued impaired chondrocyte differentiation and maturation. When delivered by subcutaneous injection, RBM-007 restored defective skeletal growth in a mouse model of achondroplasia. We thus demonstrate a ligand-trap concept of targeting the cartilage FGFR3 and delineate a potential therapeutic approach for achondroplasia and other FGFR3-related skeletal dysplasias.

INTRODUCTION

Achondroplasia (ACH) is the most common dwarfism in humans, occurring in between 1:15,000 and 1:40,000 live births (1). ACH is caused by mutations in the *FGFR3* gene, which encodes a transmembrane receptor tyrosine kinase. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transduces the communication signals delivered by fibroblast growth factors (FGFs) (2). In addition to ACH, activating

cytokine/signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling, and bone morphogenetic protein (BMP) and Hedgehog signaling (5–7). The complex molecular phenotypes induced by FGFR3 affect chondrocyte behavior, inducing proliferation arrest, degradation of cartilaginous extracellular matrix, and premature senescence. Collectively, these changes lead to disruption of the growth plate cartilage and defective endochondral ossification (8).

Copyright © 2021
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

Downloaded from <http://stm.sciencemag.org>



論文内容 :

軟骨無形成症モデルマウスとACH患者由来iPS細胞で、当社開発のRBM-007(FGF2アプタマー)を用いたFGF2阻害により骨の成長が促進された

軟骨無形成症に対するRBM-007
の薬理効果・作用機序の解明
治療薬開発の科学的な裏付け

**Sci Transl Med.* 2021 May 5;13(592):eaba4226. doi: 10.1126/scitranslmed.aba4226.

RIBOMIC

Phase 1 試験 結果



Phase 1

- 試験目的
健康な成人男性にRBM-007を皮下投与し、安全性・忍容性・薬物動態を検討
- 期間
2020.7～2021.5

N=12

Cohort 1

1回投与 用量漸増：
0.1、0.3、1.0、0.6*mg/kg

N=12

Cohort 2

2回投与 用量漸増：
0.1、0.3mg/kgを1週間隔
0.6mg/kgを2週間隔

* 1mg/kg投与の1例で重篤有害事象発生のため、用量を0.6mg/kgに減量して残りの3例を実施



1.0mg/kg 1回投与の1例で重篤な副作用(急性アナフィラキシー反応)が発生したが、適切な処置により症状は消失したため試験は継続した。残り3例は0.6mg/kg に減量して実施した。



RBM-007を0.1～0.6mg/kgで2回まで、1又は2週間隔で皮下投与した場合の忍容性については、特に問題はなかった。



RBM-007の血中濃度測定により、次実施するPhase 2の基礎データが取得できた。

国内におけるACH 開発スケジュール



🕒 2022年4月国内 Phase 2a 試験に向けた観察試験の治験申請



RBM-011 抗IL-21アプタマー 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

国立循環器病研究センターNCVC（中岡部長ら）との共同研究

肺動脈性肺高血圧症（PAH）と IL-21

- **肺動脈性肺高血圧症（PAH）とは**

難治性呼吸器疾患に認定されている原因不明の難病

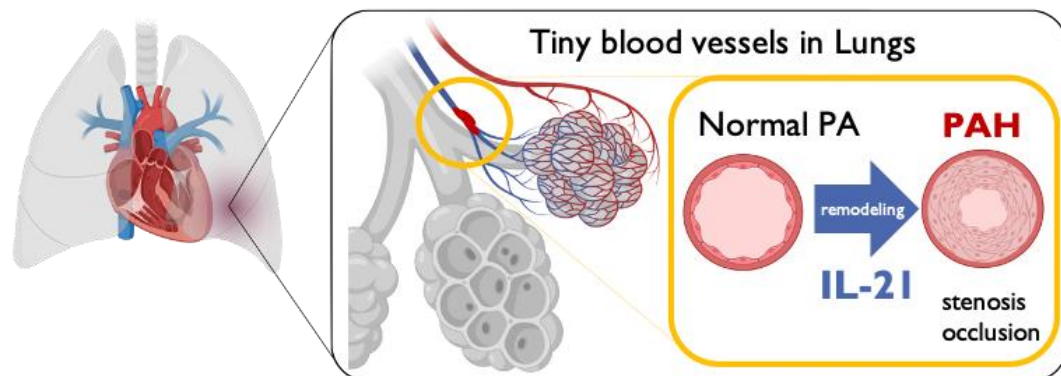
肺動脈壁が肥厚して血管の狭窄が進行した結果、全身への血液や酸素の供給に障害が生じ、最終的には心不全から死に至ることのある重篤な疾患

- **既存の治療法**

既存治療薬は血管を拡張させる作用を持つものであり、血管壁の肥厚を抑制する根本治療薬は存在しない

- **肺動脈性肺高血圧症（PAH）の原因**

IL-21（インターロイキン21）による肺動脈壁のリモデリング



患者数（世界）

76,600

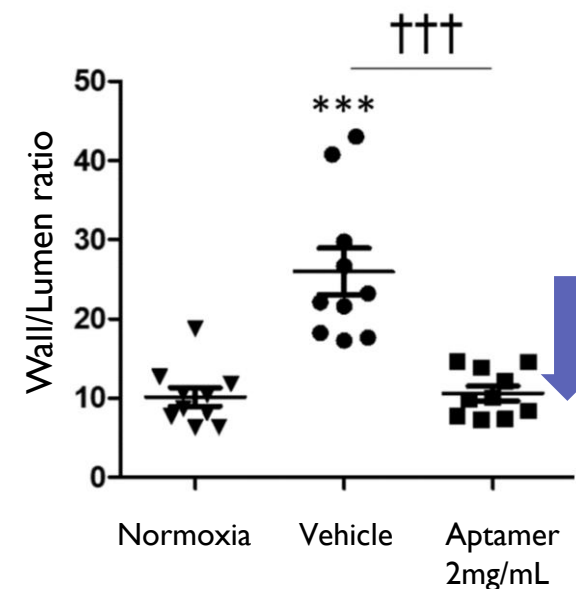
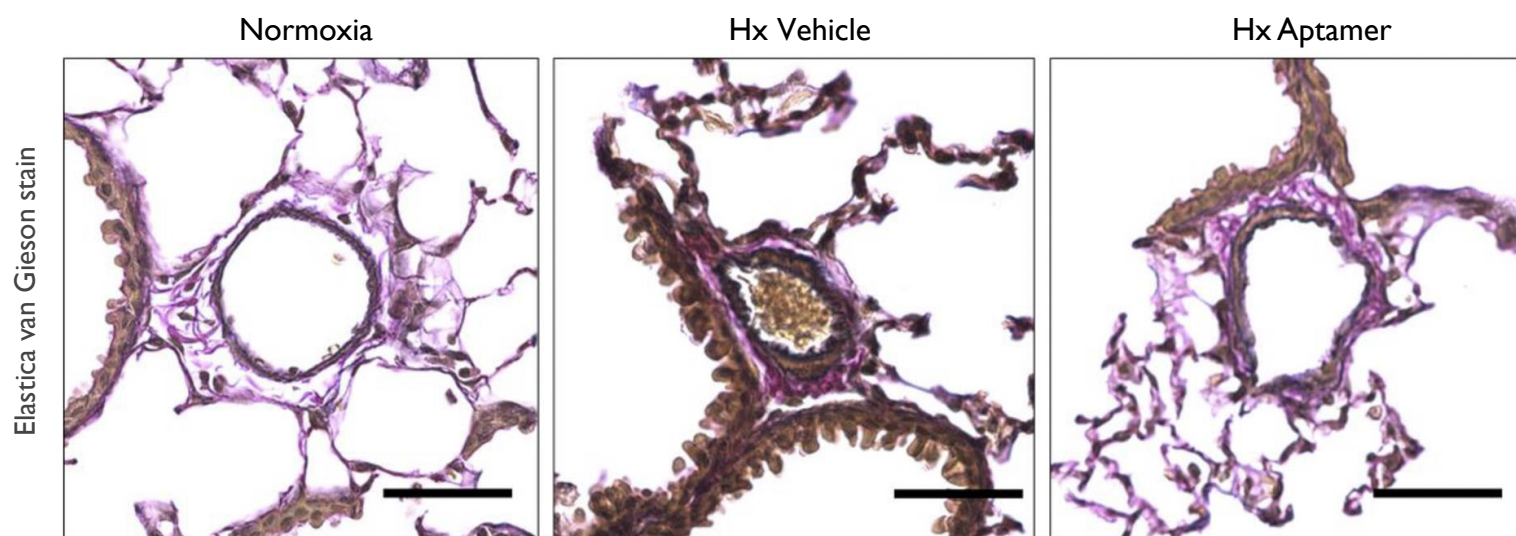
市場規模

US\$ 1.3B

**Hashimoto-Kataoka T, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 112: E2677-86 (2015)*

RIBOMIC

肺高血圧症モデルマウス実験

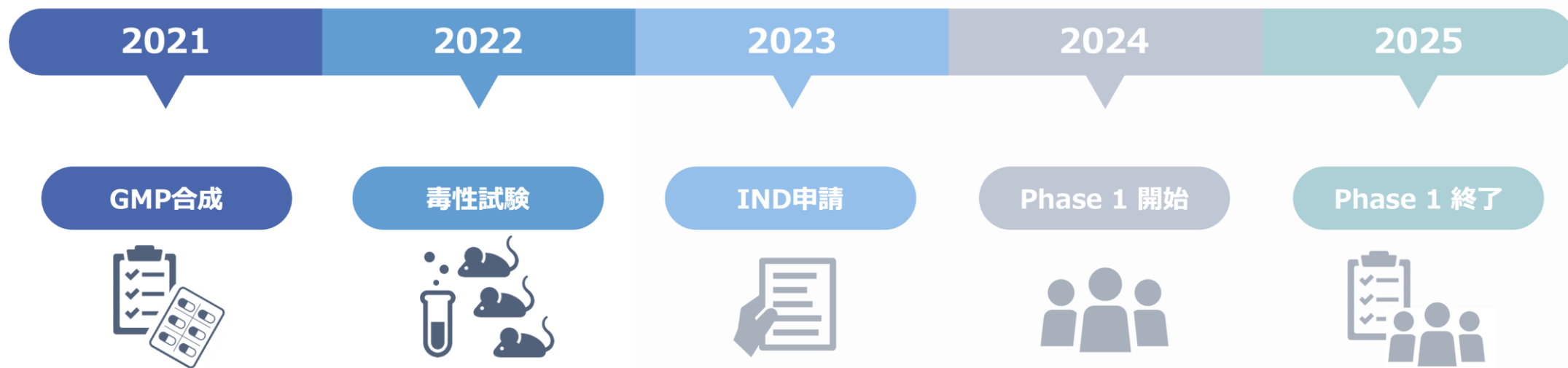


Anti-mIL-21 aptamer significantly inhibited on smooth muscle in hypertrophy pulmonary arterial near trachea in PAH mouse model.

抗IL-21アプタマーによる肺動脈壁の肥厚抑制効果を確認

進捗と開発スケジュール

- ▶ 2021年度から製剤のGMP合成を開始。また、2022年度から毒性試験も開始し、試験の終了は2023年度を予定。それらのデータを元にIND申請を予定。
- ▶ 国内での臨床試験に向け、PMDAとも協議中。



本日の内容

- トピックス
- 2021年Q2 決算
- 事業の進捗
- 中期計画

中期事業目標

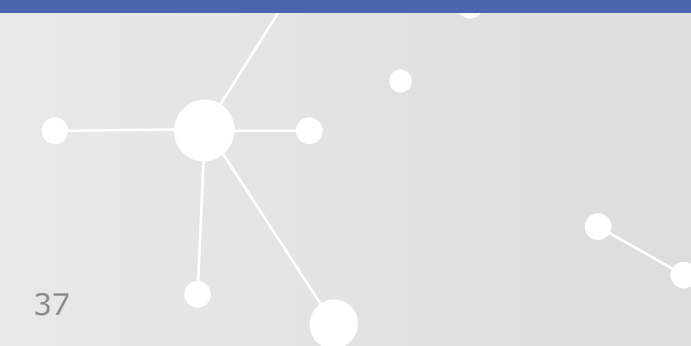
1 Discovery(探索)からClinical(臨床)ステージへの脱皮

2 次世代アプタマー・テクノロジーの開発

3 社会に対する企業価値の創出



VISION 2025

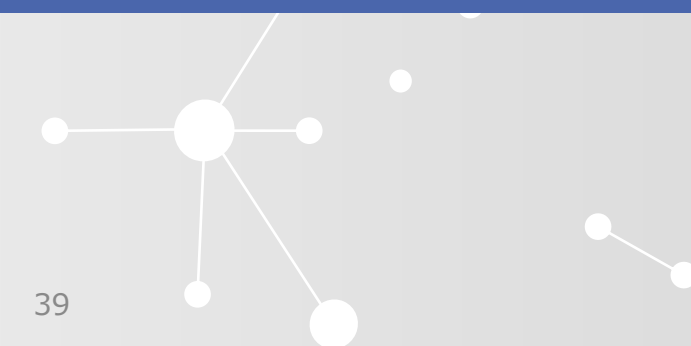


VISION 2025: 5つの臨床試験プログラム目標

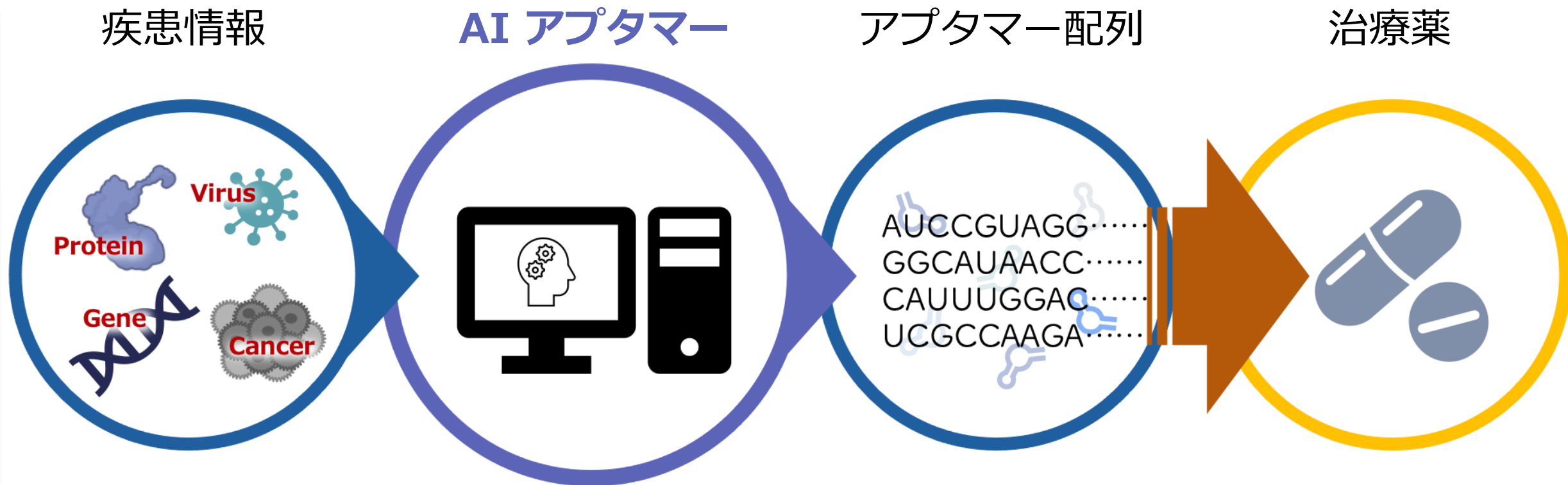
 RBM-007 滲出型加齢黄斑変性 (wet AMD)	2021 2022	Phase 2 試験の完了 製薬企業との提携に向け交渉中
 RBM-007 軟骨無形成症 (ACH)	2021 2022	Phase 1 試験の完了 ACH 小児に対する Phase 2a 試験の開始
 RBM-011 肺高血圧症 (PAH)	2023 2024	非臨床試験の完了 Phase 1 試験の開始
 RBM-003 急性心不全	2024 2025~	非臨床試験の完了 Phase 1 試験の開始
 RBM-010 変形性関節症		



次世代アプタマー・テクノロジーの開発



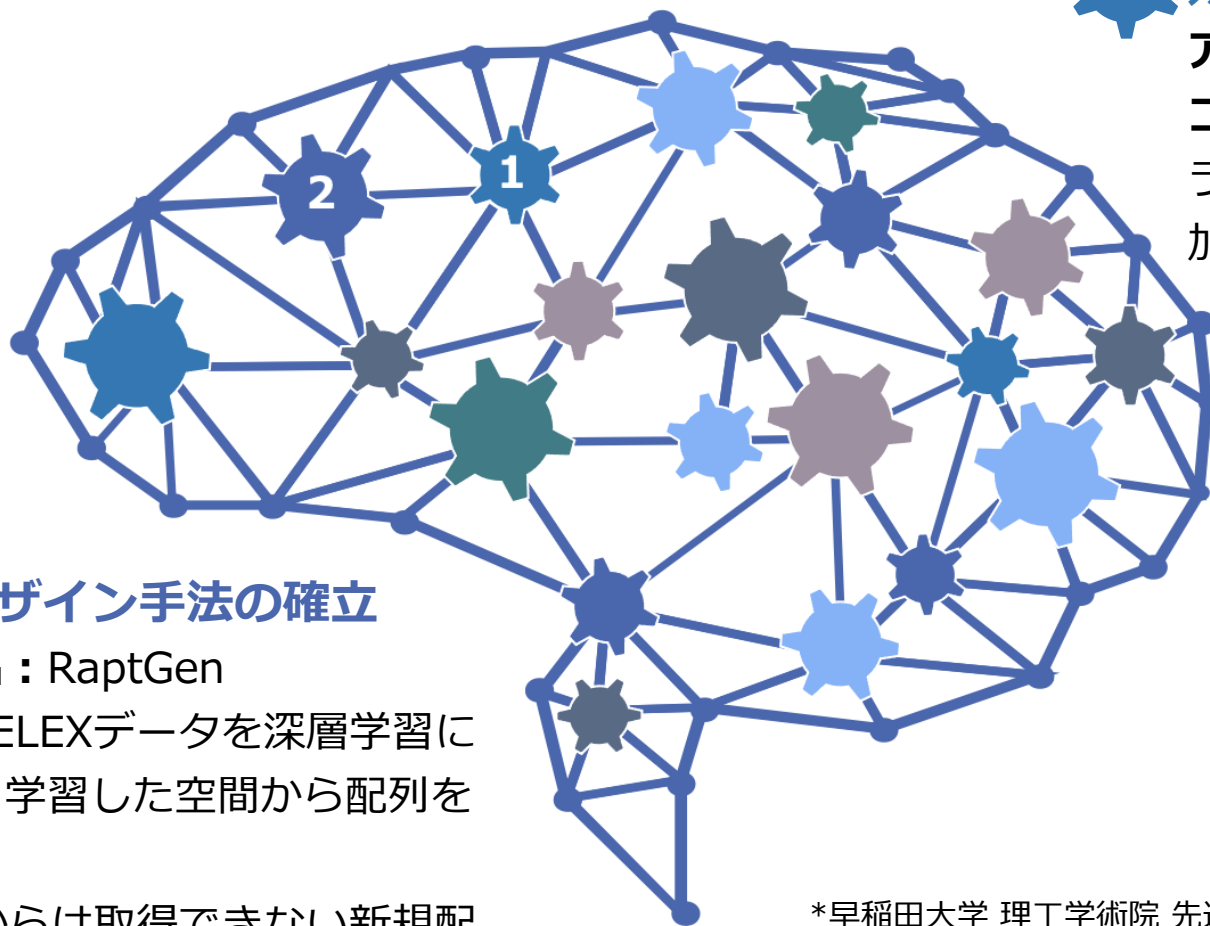
AI アプタマーのコンセプト (Nature Computational Science 2022)



AIアプタマーとは、人工知能（AI）を活用し、効率良くアプタマーのリード配列を取得すること

JST・CREST：AIアプタマー創薬プロジェクトにて、早稲田大学理工学院浜田研究室を中心に共同研究

AI アプタマーの詳細



1 効率的なアプタマー探索手法の確立

アルゴリズム名 : RaptRanker

コンセプト : SELEXデータから配列のクラスタリングを行う際、二次構造情報を加えることにより予測精度を向上させた

in press

2 アプタマーデザイン手法の確立

アルゴリズム名 : RaptGen

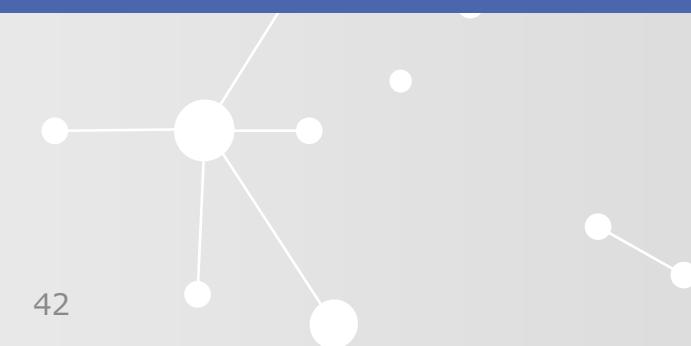
コンセプト : SELEXデータを深層学習によって学習し、学習した空間から配列を生成する技術

SELEXデータからは取得できない新規配列を取得

*早稲田大学 理工学術院 先進理工学部 浜田道昭 研究室との共同研究



社会に対する企業価値の創出



サステナビリティの取り組み

Environment 環境

- リサイクル活動
- 社内ペーパーレス化
- 研究資源の管理
- 廃棄物の徹底した分別管理



Social 社会

- 次世代の研究者への貢献
- ダイバーシティの尊重
- 働きやすい環境づくり
- 従業員の労働安全衛生
- イノベーション創出



Governance 企業統治

- BCP対応/ニューノーマルの推進
- 経営ガバナンス強化
- 株主・投資家との対話
- 法令遵守



サステナビリティの取り組み： 三田労働基準監督署長賞を受賞

受賞種別：三田労働基準監督署長賞 一般事業場賞

受賞日：2021年11月2日

表彰（推薦）事由要旨：

化学物質によるばく露防止対策を積極的に講じていること。また、法適用外であるが、産業医を選任し、ストレスチェックを実施する等の安全衛生活動を積極的に行っていること。

**港区は東京都内で上場企業が一番多く
(452/2069社*)、また建設工事の現場も多い
中、安全衛生面で一般の事業場として表彰された。**

* TNSF上場企業リサーチ 2021年11月5日現在

港地区 健康と安全推進大会



リボミックの取り組み

研究資源の管理

- ・ 在庫管理システムによる研究材料のムダの削減
- ・ 各種法令に基づいた研究材料の管理(組換え生物、試薬等)

廃棄物の徹底した分別管理

すべての実験廃液を分別管理して無害化处理を実施

従業員の安全確保

研究室内の作業環境測定、研究従事者の特殊健康診断の実施、従業員のストレスチェックの実施

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。



RIBOMIC

URL : <https://www.ribomic.com>

Contact information : info@ribomic.com