

2024年3月期 第2四半期

決算説明

株式会社リボミック (証券コード 4591)
2023年11月14日

GGAG^GUC^UCGA
CCUC A AGG A_A

トピックス



RBM-007 : 軟骨無形成症 (ACH) 治験 堅調に進捗

- ・ 治験病院 5 施設を稼働 (8 施設に拡張予定)
- ・ 観察試験から前期 Phase 2 試験に移行
- ・ 現時点で障害となる安全性の懸念は生じていない



事業開発 : CDA下でのライセンス交渉

RBM-007 (wet AMD & ACH) 、RBM-011 (PAH)
各疾患で国内外複数社と交渉中



RBM-007 : 滲出型加齢黄斑変性 (wet AMD) 解析完了

- ・ 臨床POC (Proof of Concept) 確立、論文 2 報 採択

RBM-006 : 増殖性硝子体網膜症 (PVR) 論文 採択

- ・ 抗AutotaxinアプタマーのPVR予防効果を発見

本日の内容

- 2024年3月期2Q決算
- 事業の進捗
- 中期計画

損益計算書の概要

(単位：百万円)

	2023年3月期2Q	2024年3月期2Q	前年同期比 増減額	主な増減要因
事業収益	3	—	▲3	あすか製薬株式会社との共同研究終了
営業利益	▲927	▲581	345	研究開発費の減少
営業外収益	48	27	▲21	為替差益 ▲22百万円
経常利益	▲878	▲554	324	
当期利益	▲878	▲554	323	
研究開発費	764	399	▲365	減少要因：RBM-007（合成・分析） ▲375百万円 RBM-007（AMD） ▲118百万円 増加要因：RBM-011 +79百万円

貸借対照表の概要

(単位：百万円)

		2023年3月末	2023年9月末	前年度末比 増減額	主な増減要因
流動資産	流動資産	4,542	3,920	▲621	有価証券 +300百万円 現預金 ▲867百万円・・・R&Dに使用
	固定資産	41	53	12	
	資産合計	4,583	3,974	▲609	
流動負債	流動負債	199	144	▲54	未払金 ▲68百万円 ・・・RBM-007安定性試験、RBM-010原薬製造他
	負債合計	199	144	▲54	
純資産合計		4,384	3,829	▲554	四半期純損失 ▲554百万円※
負債・純資産合計		4,583	3,974	▲609	

※2023年6月27日開催の第20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、2023年8月1日付でその効力が発生しております。これにより2024年第2四半期累計期間末日において資本金が50百万円、資本準備金が4,334百万円、繰越利益剰余金が▲554百万円となっております。

公的研究助成金

助成機関名	事業名	補助事業課題名	研究開発予定期間	2023年度 受取額
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
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
NEDO	量子・AIハイブリッド技術のサイバー・フィジカル開発事業	量子・AI 次世代創薬	2023～2025年度	13百万円
(公財) 東京都中小企業振興公社	外国特許出願費用助成事業	抗FGF2アプタマー（RBM-007）の外国特許出願費用一部補助	2023年度	1.7百万円
			合計(税抜)	137.7百万円

本日の内容

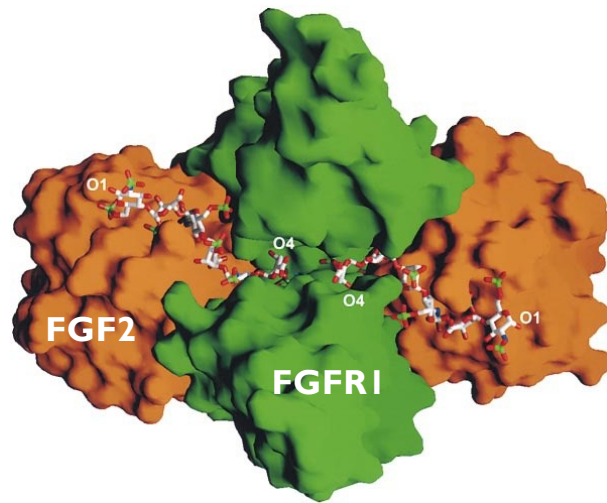
- 2024年3月期2Q決算
- 事業の進捗
- 中期計画

パイプライン：臨床優先度の高い自社開発品

(updated on Nov 14, 2023)

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 (wet AMD)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
RBM-007	FGF2	軟骨無形成症 (ACH)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
RBM-011	IL-21	肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
RBM-006	Autotaxin	増殖性硝子体網膜症 (PVR)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
RBM-003	Chymase	急性心不全	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
RBM-010	ADAMTS5	変形性関節症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

線維芽細胞増殖因子 2 (FGF2)



FGFファミリータンパク質22種類中の
主要メンバー

発生分化や組織再生に働く「善玉」と
考えられてきた

**However, FGF2 has never been investigated as a therapeutic target,
because of the lack of FGF2 inhibitors.**

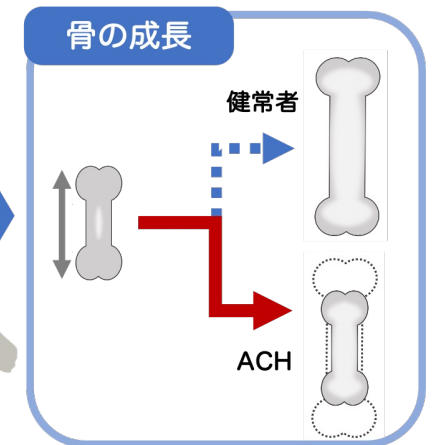
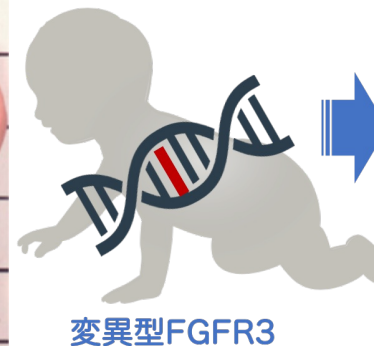


RBM-007

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。

非臨床試験のエビデンス (Sci. Transl. Med. 掲載)



Restored Bone Growth
in ACH Animal Models



Regeneration of Patient-
derived iPS Cells

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 Fafulek^{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 FG2, for its activity against FGFR3. In cultured rat chondrocytes or mouse embryonal tibial bone, RBM-007 rescued the proliferation arrest, degradation of cartilaginous extracellular matrix, pre- and impaired hypertrophic differentiation induced by FGFR3 signaling. In cartilage xenografts derived from pluripotent stem cells from individuals with achondroplasia, RBM-007 rescued impaired chondrocyte 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-specific FGFR3 signaling pathway and delineate a potential therapeutic approach for achondroplasia and other FGFR3-related skeletal

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 bone morphogenetic protein signaling (5–7). The complex of FGFs and FGFR3 affect chondrocyte proliferation and degradation of cartilaginous matrix, leading to chondrocyte senescence. Collectively, these changes lead to growth plate cartilage and d

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



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

国内におけるACH 開発スケジュール



ACH 臨床試験の概要と進捗

▷ Phase 1 試験 結果

- 被験者：24名の健康成人男性を対象とし実施
- 良好な安全性と忍容性（0.1～0.6 mg/kg 皮下投与）
- 良好な体内動態

▷ Phase 2a 試験 概要

- 被験者：5～14才の小児ACH患者を対象とし12名予定
- 治験サイト：国内5施設稼働（8施設に拡張予定）
- 主な評価項目：有効性（身長伸び率）、安全性
- 第1例目の皮下投与を2023年4月に開始



RBM-007

wet AMDを対象とした臨床試験

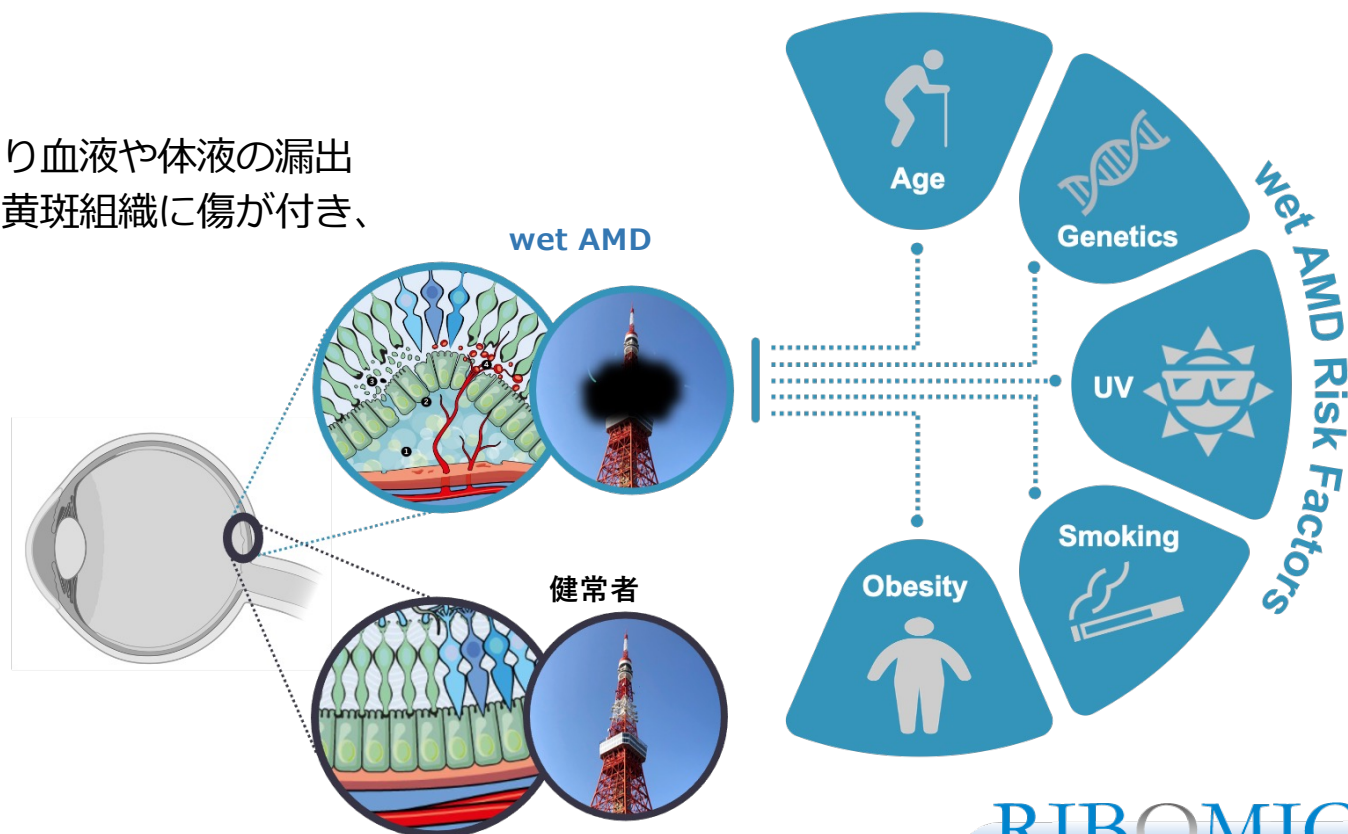
滲出型加齢黄斑変性 (wet AMD)

- **滲出型加齢黄斑変性とは**

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。

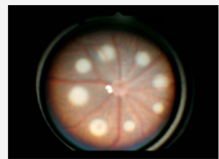
- **滲出型加齢黄斑変性の症状**

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。



非臨床試験におけるDual作用: 血管新生と瘢痕化の抑制

Mouse CNV test



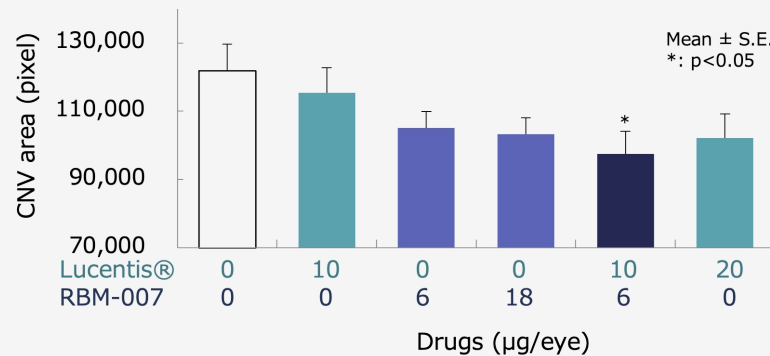
Irradiation areas

At Day 0: Laser irradiation / drug injection

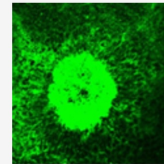


At Day 7: Angiography exam

Area of neovascularization



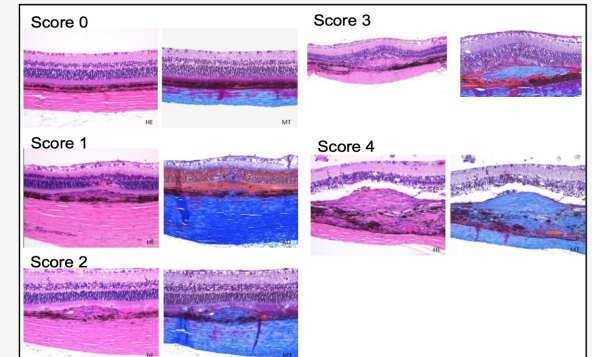
Rat scar formation test



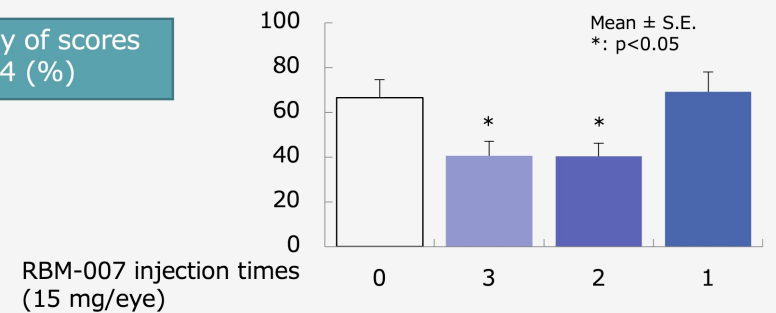
At Week 0, 2, 4:
RBM-007 injection



At Week 6:
Histopathological exam



Frequency of scores 2, 3 and 4 (%)



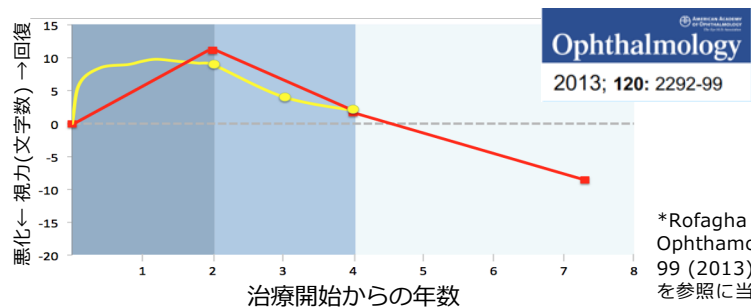
FGF2を標的とする理由：wet AMD発症の要因

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)

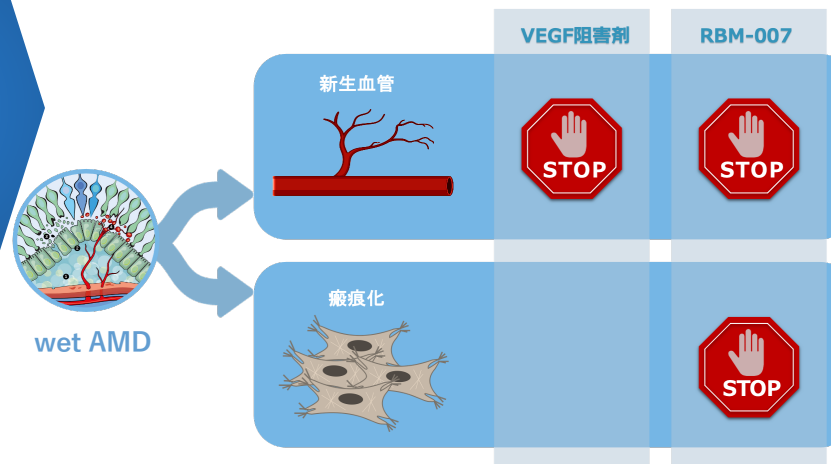


NEXT

wet AMD Treatment

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



RBM-007 (wet AMD) Phase 2 試験の結果

	TOFU	RAMEN TOFUの延長試験	TEMPURA 医師主導治験
被験者の Anti-VEGF治療歴	Yes	Yes	No
安全性	OK	OK	OK
病状の進行抑制効果	Yes	Yes	Yes
視力の改善効果	No 比較薬(Eylea®)に劣る	No	Yes
備考		比較薬なし	比較薬なし

RBM-007 (wet AMD) Phase 2 試験の評価

TOFU

Anti-VEGF 治療歴患者における
RBM-007の治療効果

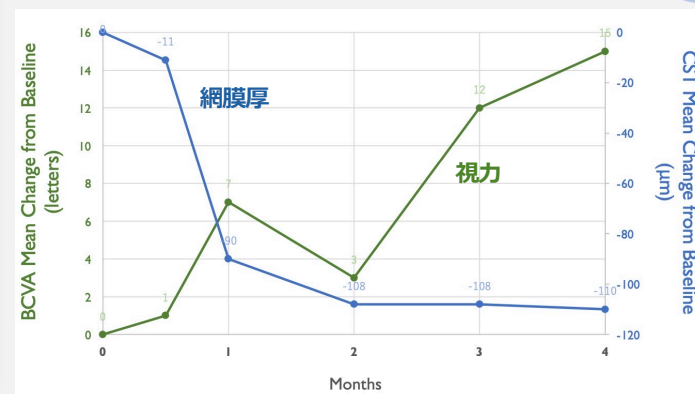
- 治療歴が長期だと、Eylea®に劣性
- 治療歴が短期だと、Eylea®に非劣性
- 病気の進行抑制を確認(瘢痕化停止)

RAMEN
TOFUの延長試験



未治療患者における
顕著な治療効果を確認

TEMPURA
医師主導試験



瘢痕抑制効果を含め、未治療患者でのランダム化比較試験が必要

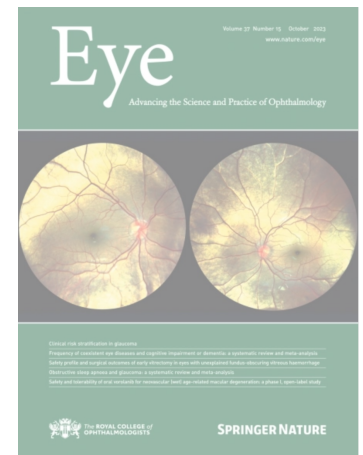
RIBOMIC

総合評価：臨床POC（Proof of Concept）の確立と今後の展望

- ▷ 抗VEGF薬による標準治療および未治療患者において、RBM-007単剤治療の臨床POCを確立
- ▷ 抗VEGF薬による標準治療から（異なる作用機序の）RBM-007への切り替えによって若干の視力低下が生じる
 - RBM-007は First-Line 治療薬としての検証が必要
- ▷ 未治療のwet AMD患者における Phase 2b/Phase 3試験の実施に関して提携協議中

これらの内容が下記の論文 2 報とし、英国王立眼科学会誌 Eye に採択 (in press)

- Safety and tolerability of intravitreal umedaptanib pegol (anti-FGF2) for neovascular (wet) age-related macular degeneration: a phase 1, open label study
- Clinical proof of concept for anti-FGF2 therapy in exudative age-related macular degeneration (nAMD): phase 2 trials in treatment-naïve and anti-VEGF pretreated patients



RIBOMIC



RBM-006 (抗Autotaxinアプタマー) 増殖性硝子体網膜症 (PVR) の予防効果を発見

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野・長岡泰司教授 (現 旭川医科大学教授) との共同研究

増殖性硝子体網膜症（PVR）

- **増殖性硝子体網膜症（PVR、proliferative vitreoretinopathy）とは**

多種の細胞が網膜表面、網膜内、硝子体腔内で増殖膜を形成し、当該増殖膜が収縮することによって網膜に皺襞（しゅうへき）形成や牽引性網膜剥離が生じ、失明に至る疾患。

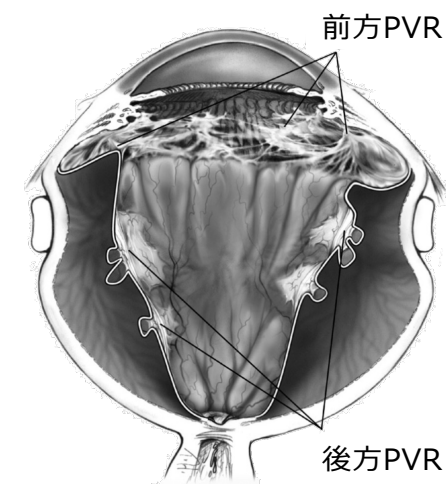
- **既存の治療法**

硝子体手術などの治療によっても重篤な視力障害や失明に至る事が多く、また現在のところ有効な予防法は存在しない。

- **増殖性硝子体網膜症（PVR）の原因と患者数**

網膜剥離や糖尿病網膜症の放置、不適切な網膜剥離の手術によって起こり、網膜剥離患者の5-10%で主要な合併症として発症する*1。

*1 EyeWiki® -American Academy of Ophthalmology-のPVRより引用



*2 Polly A. Quiram et al. Ophthalmology. 113(11):2041-7(2006)

RIBOMIC

RBM-006 (抗Autotaxinアプタマー) によるPVR予防効果の発見

International Journal of Molecular Sciences MDPI

Article

The Effect of Anti-Autotaxin Aptamers on the Development of Proliferative Vitreoretinopathy

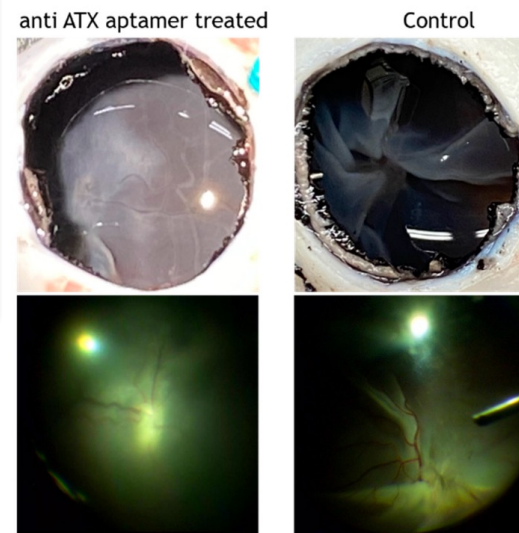
Hirotsugu Hanazaki ¹, Harumasa Yokota ¹, Satoru Yamagami ¹, Yoshikazu Nakamura ^{2,3} and Taiji Nagaoka ^{1,*}

¹ Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan; hanazaki.hirotsugu@nihon-u.ac.jp (H.H.); atokoy18@gmail.com (H.Y.); yamagami.satoru@nihon-u.ac.jp (S.Y.)
² The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan; yoshi@ribomic.com
³ RIBOMIC Inc., Minato-ku, Tokyo 108-0071, Japan
 * Correspondence: taijinagaoka@gmail.com; Tel: +81-3-3972-8111 (ext. 2531)

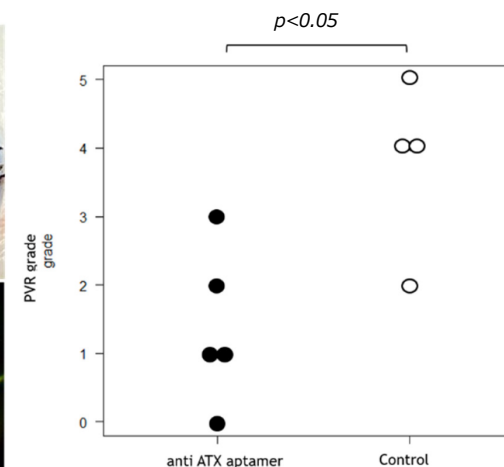
* *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(21), 15926; <https://doi.org/10.3390/ijms242115926>

日本大学医学部視覚科学系眼科学分野・
 長岡泰司教授（現 旭川医科大学教授）との間
 で進めてきたPVR予防薬の開発研究

Effect of the anti-Autotaxin aptamer on proliferative vitreoretinopathy (PVR) in vivo



* 豚眼モデルを使用

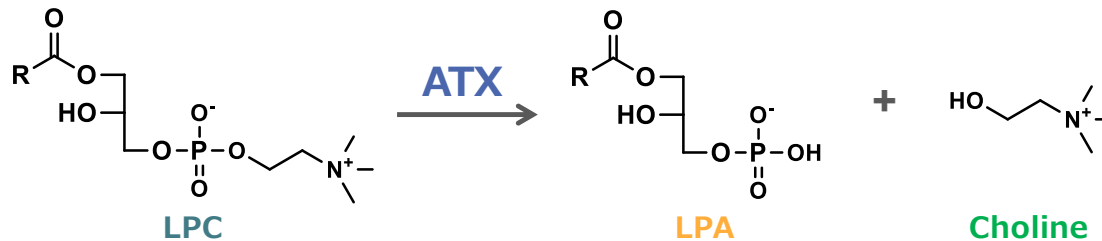


The incidence of TRD in PVR

Autotaxin と RBM-006 (抗Autotaxinアプタマー)

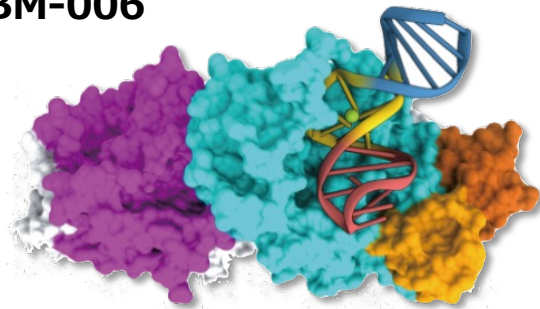
▷ Autotaxin (オートタキシン、ATXと略称)

リン脂質代謝酵素で、LPC → LPA を産生する



LPA は生体の機能維持に働く重要な脂質メディエーター

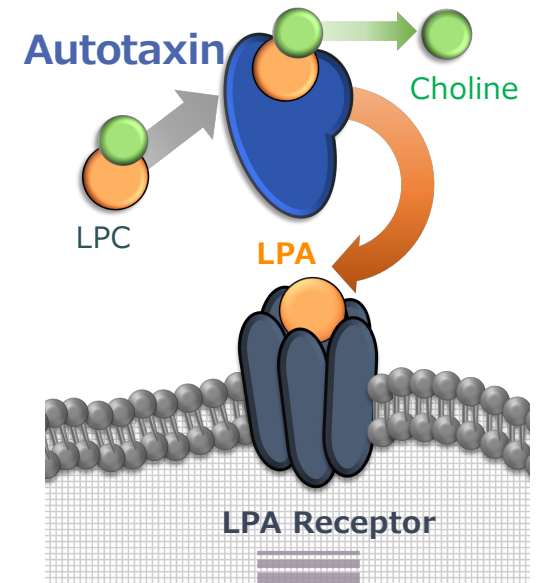
▷ RBM-006



2.0 Å crystal structure of the autotaxin/AX3 complex

Collaboration with Osamu Nureki's laboratory

Kato et al., *Nature Str. Mol. Biol.*, 23: 395-401, 2016



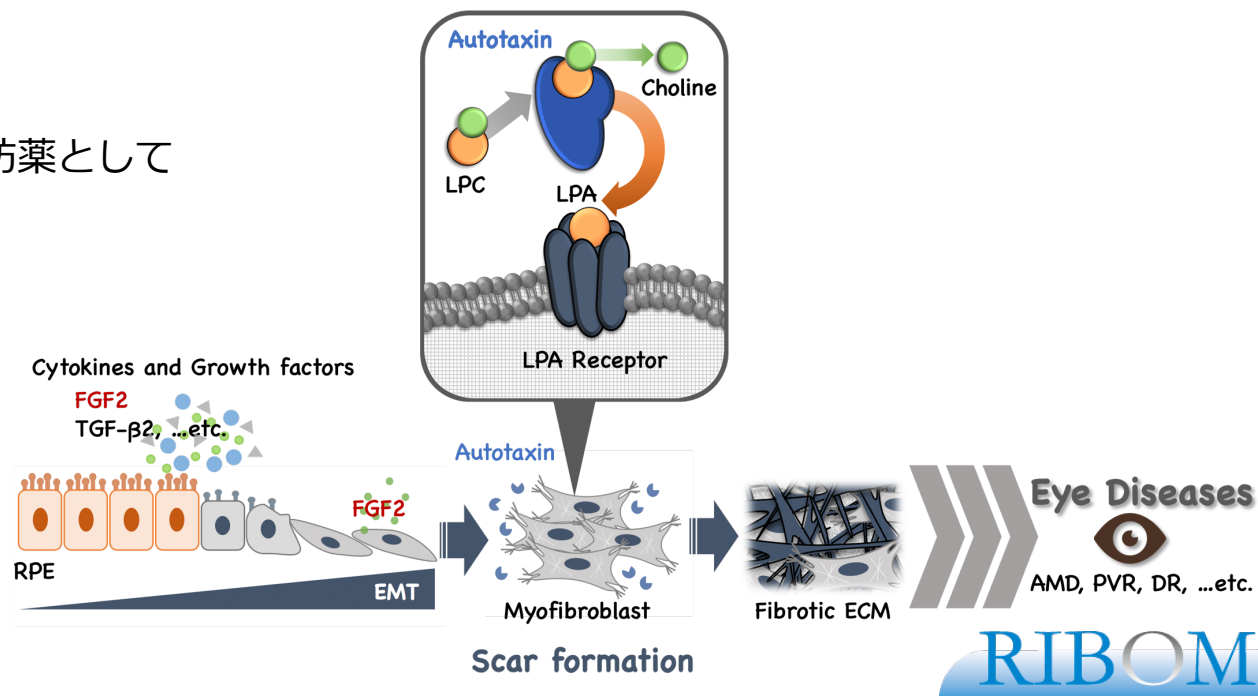
LPA増加により
線維症、癌、疼痛の発症等
疾患を引き起こす

RIBOMIC

PVR予防効果に関する、今後の展望

- RBM-006（抗Autotaxinアプタマー）に優れたPVR予防効果が確認された。
- RBM-007（抗FGF2アプタマー）でも、同様のPVR予防効果の検証実験を長岡教授らのグループと現在実施している。

その結果を踏まえた上で、PVR予防薬として臨床試験の実施を検討する。





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

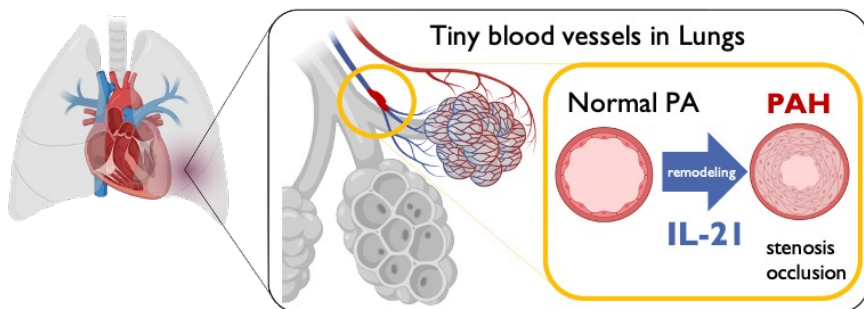
肺動脈壁が肥厚して血管の狭窄が進行した結果、全身への血液や酸素の供給に障害が生じ、最終的には心不全から死に至ることのある重篤な疾患

- **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



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

患者数（世界）

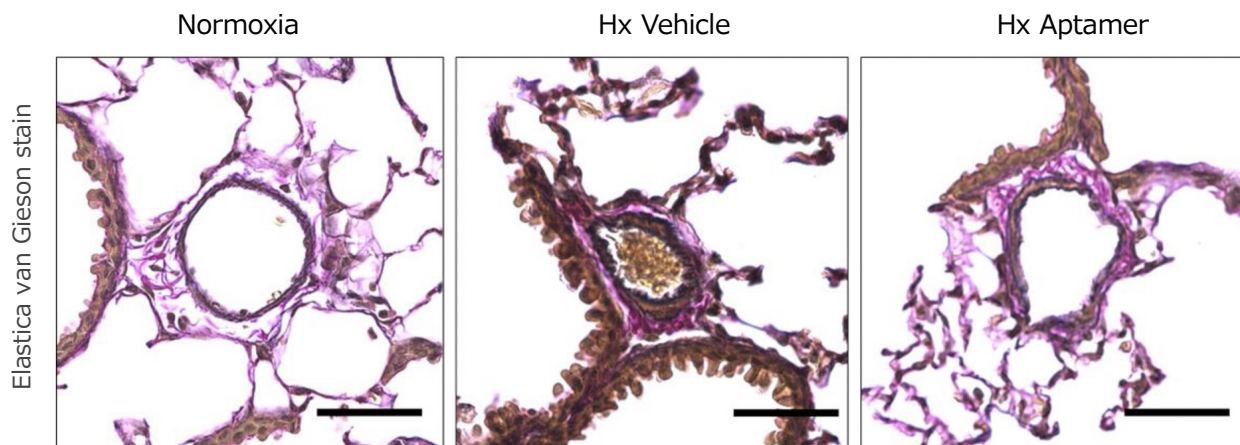
76,600

市場規模

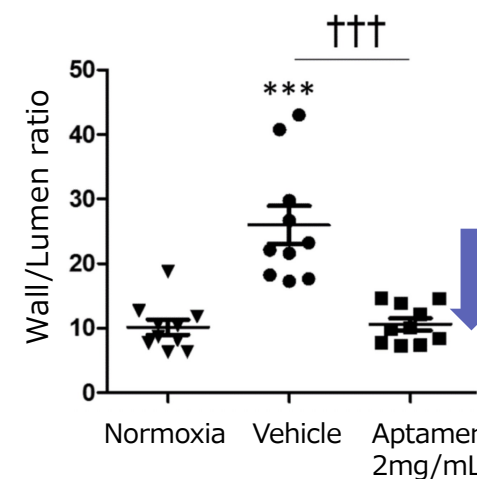
US\$ 1.3B

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

これまでの進捗と今後の展望

▷ 動物モデルでの検証実験

薬理効果を確認済み

▷ 臨床開発に向けた提携準備

- 2021年：原薬のGMP合成を実施
- 2022年：毒性試験を開始、2023年6月終了
- 2023年：ライセンス交渉を開始

本日の内容

- 2024年3月期2Q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: 臨床試験プログラム目標

(updated on Nov 14, 2023)

 RBM-007 滲出型加齢黄斑変性(wet AMD)	2022 2023	 Phase 2 試験の完了  臨床POCの確立、未治療患者の治験に向け提携協議中
 RBM-007 軟骨無形成症(ACH)	2022 2023	 ACH 小児に対する Phase 2a 観察試験の開始 Phase 2a 試験の推進
 RBM-011 肺高血圧症(PAH)	2023	非臨床試験の完了、ライセンス交渉開始
 RBM-006 増殖性硝子体網膜症(PVR)	2024 2025~	非臨床試験の完了 臨床試験の準備 (検討)
 RBM-003 急性心不全		
 RBM-010 変形性関節症		

世界におけるアプタマー医薬品開発の動向

Aptamer	Target	Company	Indication	Stage
Pegaptanib (Macugen®)	VEGF-165	Eyetechn/Pfizer	wet AMD 	Launched
ARC1905 (Zimura®)	C5	Iveric Bio	dry AMD 	Approved
RBM-007 (umedaptanib pegol)	FGF2	RIBOMIC	wet AMD  Achondroplasia	P2 P2
ApTOLL	TLR-4	aptaTargets	Cerebral ischemia	P2
BT-200	VWF	Band Therapeutics	Von Willebrand's disease Hemophilia A	P2 P2
BC007	Autoantibodies against GPCRs	Berlin Cures	Cardiomyopathy symptoms Heart failure	P2 P2
QN-165	Nucleolin	Qualigen	Cancer, renal	P2
NOX-A12	SDF-1	TME Pharma	Cancer, brain, colorectal, pancreatic	P2
NOX-E36	MCP-1	TME Pharma	Cancer	P1
AON-D21	C5a	Aptarion Biotech	(Immune modulation)	P1
DTRI-031 (BB-031)	VWF	Basking Biosciences	Cerebral ischemia	P1

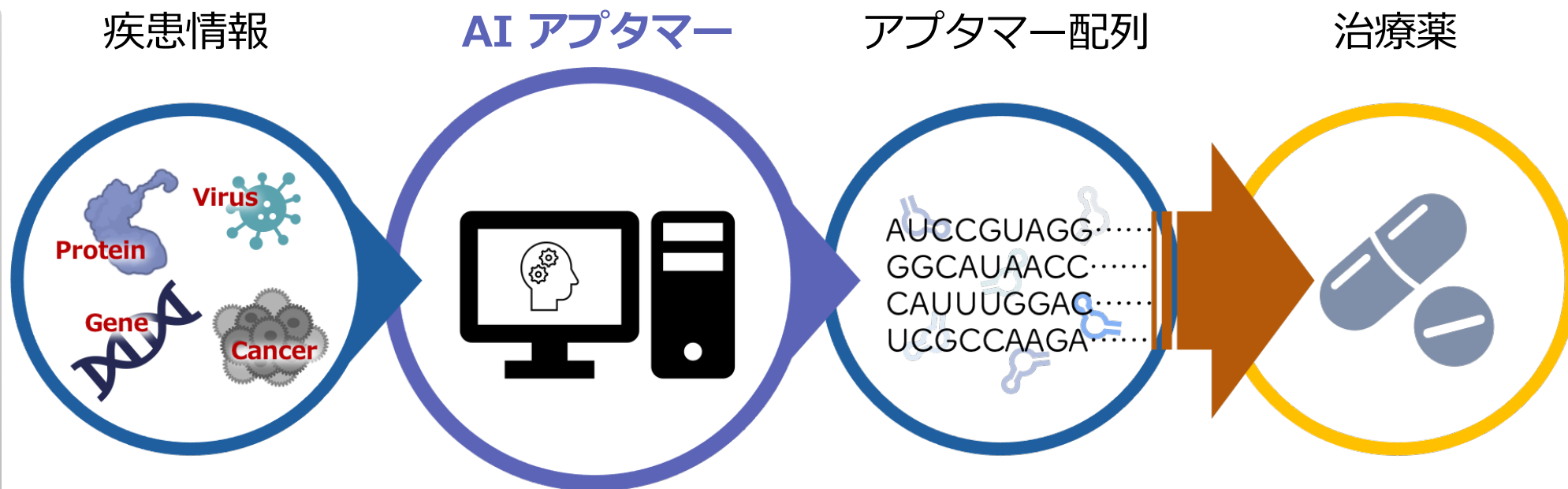
 アプタマーは
網膜疾患に適した
Modalityである

RIBOMIC



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



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

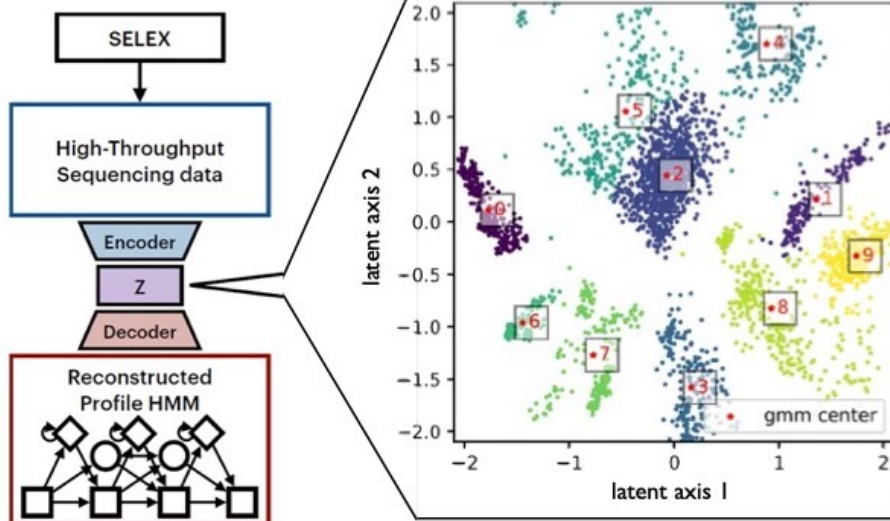
Nature Computational Science 論文掲載

RaptGen: AI-based Generation of Aptamers

CNN:
Convolutional
neural network

HMM:
hidden Markov
models

Latent embeddings of SELEX data



Clusters were estimated by Gaussian-mixture-model (GMM). The plot colors indicate the different clusters. Profile HMMs were obtained from each center of the Gaussian distributions(★).

nature
computational
science

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s43588-022-00249-6>

Check for updates

OPEN

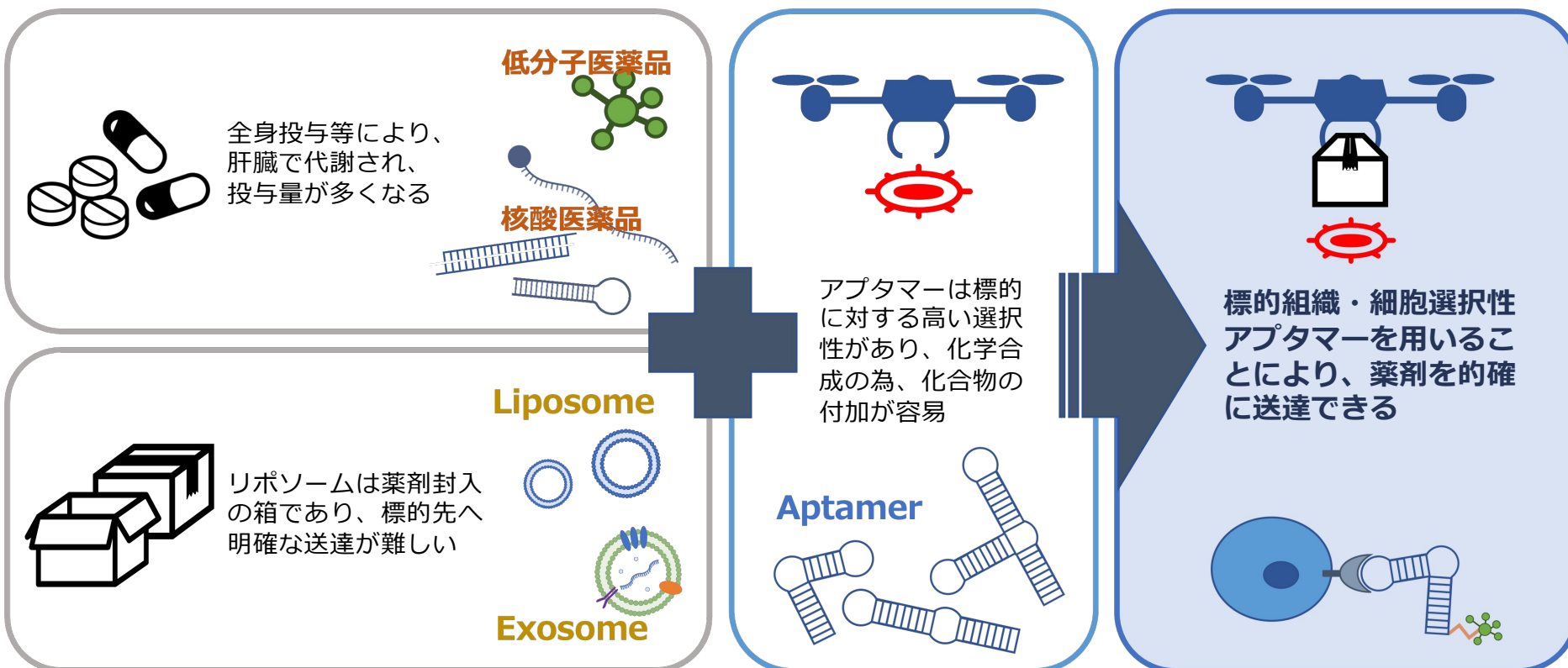
Generative aptamer discovery using RaptGen

Natsuki Iwano¹, Tatsuo Adachi², Kazuteru Aoki², Yoshikazu Nakamura² and Michiaki Hamada^{1,3,4}✉

Nucleic acid aptamers are generated by an in vitro molecular evolution method known as systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX). Various candidates are limited by actual sequencing data from an experiment. Here we developed RaptGen, which is a variational autoencoder for in silico aptamer generation. RaptGen exploits a profile hidden Markov model decoder to represent motif sequences effectively. We showed that RaptGen embedded simulation sequence data into low-dimensional latent space on the basis of motif information. We also performed sequence embedding using two independent SELEX datasets. RaptGen successfully generated aptamers from the latent space even though they were not included in high-throughput sequencing. RaptGen could also generate a truncated aptamer with a short learning model. We demonstrated that RaptGen could be applied to activity-guided aptamer generation according to Bayesian optimization. We concluded that a generative method by RaptGen and latent representation are useful for aptamer discovery.

*Iwano N., Adachi T., et al.
Nature Computational Science 2, p378–386
(2022)

DDSアプタマーのコンセプト





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



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