

株式会社リボミック

(4591 Mothers)

発行日 2021年6月18日

開発競争の中で注目されている RBM-007

RBM-007 の開発は予定通り進行中

リボミックは、従来、他の製薬会社の要請に応じて新薬の種を提供する創薬探索をビジネスの柱としてきた。しかし、現在では、一定の段階で導出を行うことで、さらに企業価値を高めようという段階にステップアップした会社である。リボミックの主力開発品である抗 FGF2 アプタマー: RBM-007 は、滲出型加齢黄斑変性症を対象とした Phase2 試験を米国で実施中である。途中、新型コロナウイルス感染症の影響を受けたにもかかわらず、予定通り 2021 年以内に完了できる見込みである。軟骨無形成症を対象とした Phase1 試験も、2021 年 5 月に最後の被験者の投与が完了しており、予定通り 2021 年以内に Phase1 が完了する予定である。

滲出型加齢黄斑変性症の新薬開発競争の中で注目されている

滲出型加齢黄斑変性症の薬剤は抗 VEGF 抗体が主流であるが、既存薬には 2 つの問題点があり、新薬開発競争が盛んである。RBM-007 は、その開発競争の中で注目されているプロジェクトの一つになっている。

滲出型加齢黄斑変性症の薬剤は、投与方法が一般的に眼球注射であるため、その頻度を低減させる薬剤の開発が盛んである。また、既存薬の標的が、VEGF-A や VEGF-B に限定されているため、奏効しない患者の存在がある。そこで他の標的を阻害する新薬の開発も行われている。このような中で、RBM-007 は、FGF2 を阻害することで、VEGF-A のみならず VEGF-C も抑制することが期待できる。また、他の開発品にはない瘢痕形成抑制効果もあると考えられている。現在行われている Phase2 が成功し、POC が確立されれば、まずは滲出型加齢黄斑変性症 2nd-Line での治療戦略に大きな変化をもたらすものと考えられる。

ライセンスアウトの時期

2020 年 1 月に発行した第 15 回新株予約権の行使は、同年 8 月までに完了し、リボミックは、約 50 億円の調達に成功した。このため、手元流動性は高水準(2021 年 3 月末 58 億円)であり、向こう 2 年程度の開発資金を有している。しかし、肺高血圧症(PAH)を対象とした RBM-011、急性心不全を対象とした RBM-003、変形性関節症を対象とした RBM-010 の開発も、現在、前臨床段階にあり、2023 年以降、続々と臨床入りを計画している。このように次々と臨床試験入りする開発候補品を抱えているため、RBM-007 が滲出型加齢黄斑変性症を適応症とした POC を確立した後の 2022 年には、大型ライセンスアウトが待ち望まれる。軟骨無形成症を対象とする RBM-007 も、先行する新規薬剤が市場を開拓している時期(2023 年以降)に POC 確立を迎え、追い風が吹く中、大型ライセンスを期待したい。

フォローアップ・レポート

フェアリサーチ株式会社

鈴木 壯

会 社 概 要	
所 在 地	東京都港区
代 表 者	中村義一
設 立 年 月	2003 年 8 月
資 本 金	6,542 百万円
上 場 日	2014 年 9 月
U R L	www.ribomic.co.jp
業 種	医薬品
従 業 員 数	25 人(単独)
主要指標 2021/6/17 現在	
株 価	344
52 週高値終値	713
52 週安値終値	301
発行済株式数	27,908 千株
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	9,601 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	-85.75 円
予 想 P E R	NA 倍
実 績 B P S	215.04 円
実 績 P B R	1.60 倍

(注)EPS、PER、BPS、PBR は
自己株式数除く発行済株式数ベース。

業績動向	事業収益 百万円	前期比 %	営業利益 百万円	前期比 %	経常利益 百万円	前期比 %	当期純利益 百万円	前期比 %	EPS 円	年度終値株価 円	
										高値	安値
2017/3 通期実績	93	-23.1	-785	NM	-658	NM	-646	NM	-48.8	1,051	635
2018/3 通期実績	64	-31.0	-899	NM	-751	NM	-753	NM	-55.6	779	526
2019/3 通期実績	7	-87.7	-928	NM	-835	NM	-836	NM	-58.2	890	287
2020/3 通期実績	121	1,427.0	-914	NM	-853	NM	-855	NM	-53.6	961	260
2021/3 通期実績	91	-24.2	-1,239	NM	-1,184	NM	-1,187	NM	-46.1	713	306
2022/3 会社通期予想	80	-11.9	-2,495	NM	-2,391	NM	-2,393	NM	-85.7		

会社概要・経営理念

核酸医薬(アプタマー)の研究開発型創薬企業

<ビジネスモデル>

株式会社リボミック(以下、リボミック)は、核酸医薬の一種であるアプタマー医薬の研究開発を専門とする東京大学発のバイオベンチャーである。核酸医薬は、低分子薬や抗体医薬による創薬の種が、これまでの開発競争で枯渇化している懸念のなか、治療が難しかった疾患に対する新しい創薬モダリティ(治療手段)として注目を集めている。アプタマーは、核酸の一種であり、疾患の原因になっているタンパク質などの分子に特異的に結合し、その動きを阻害することで疾患を治療しようとする核酸である。

リボミックの技術の源泉は、社長の中村義一氏が東京大学医科学研究所でRNAを長年研究してきたことに由来する。中村社長は、研究の中で、一本鎖のRNAは、それ自体で様々な形を形成することができ、体内においてタンパク質と類似した構造や作用(分子擬態)を持つことを発見した。このRNAの性質を応用し、抗体医薬と同様に、標的タンパク質に直接作用する分子標的薬が開発できるという確信のもと、2003年にリボミックが創立された。

独自のアプタマー創薬プラットフォームを有し、継続して創薬の種を創出

リボミックは、アプタマー創薬技術に関する独自のプラットフォームである「RiboARTシステム(Ribomic Aptamer Refined Therapeutics System)」をベースに創薬事業を展開している。換言すると、RiboARTシステムにより、様々な疾患や創薬ターゲットに対して新薬の種を継続して創出できるプラットフォーム系バイオベンチャーである。最近では、新型コロナウイルス感染症に対するアプタマーの開発も浮上してきた。このため、下記のパイプライン図にみられるように、小規模な会社ながら開発候補品が多い。

パイプライン：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)	■	■	■	■	■	
RBM-007	FGF2	軟骨無形成症(ACH)	■	■	■			
RBM-011	IL-21	肺高血圧症(PAH)	■	■				
RBM-003	Chymase	急性心不全	■	■				
RBM-010	ADAMT5	変形性関節症	■	■				
(未指定)	SARS-CoV-2	新型コロナウイルス感染症(COVID-19)	■					

(出所)会社資料

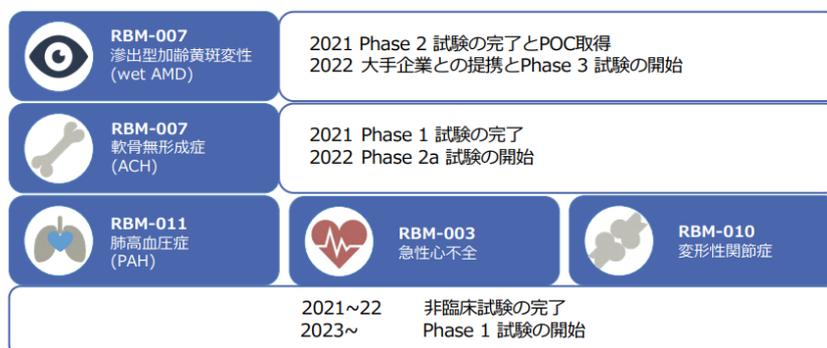
リボミックは、かつては、他の製薬会社の要請に応じて新薬の種を提供する創薬探索をビジネスの柱としてきたが、現在では、自社創薬の開発へシフトして

共同研究開発から、ライセンス契約、自社開発へシフトしてきている

しかも、その開発候補品は次々と用意してある

きている。2018年以降、自社でも臨床試験を開始した(滲出型加齢黄斑変性症(wet-AMD)を対象としたRBM-007)。現時点では、wet-AMDを対象としたRBM-007の開発が、第Ⅱ相臨床試験(Phase2)の最中にあり、年内完了予定で、POC取得を目指している。また、軟骨無形成症(ACH)を対象としたRBM-007の開発も第Ⅰ相臨床試験(Phase1)段階にあり、2022年からPhase2a入りを目指している。さらに、肺高血圧症(PAH)を対象としたRBM-011、急性心不全を対象としたRBM-003、変形性膝関節症を対象としたRBM-010の開発も、前臨床段階にあり、2023年以降、続々と臨床入りを計画している。

臨床試験が連続して浮上する予定



(出所)リボミック 会社説明会資料 2020年5月

リボミックは、既に、創薬の種を提供する段階から、自社で臨床開発の一定の段階まで行い、導出によりライセンス収入を狙う段階にステージアップしている。しかも、ライセンス収入を得るための開発候補品が、次々と用意されているのが特徴である。

滲出型加齢黄斑変性症を
対象とした RBM-007

2018-2019年に臨床試験
(SUSHI 試験; Phase1/2a)
を实行

2019年12月からPhase2
(TOFU 試験)を開始

より視力回復効果が測定し
やすいような被験者選定

最近の新展開について

<RBM-007:順調な進展>

リボミックが有するパイプラインの中で、現在最も注力している薬剤は、RBM-007である。RBM-007は線維芽細胞増殖因子2 (FGF2) に結合し、その働きを阻害するアプタマーである。対象疾患は、滲出型加齢黄斑変性症 (wet-AMD)、希少疾患である軟骨無形成症 (ACH)、疼痛であるが、現時点で、臨床試験段階に達しているのは wet-AMD 対象の開発と ACH 対象の開発である。Wet-AMD を対象とした RBM-007 は、既存の抗 VEGF 薬と同様あるいはそれ以上の新生血管阻害作用に加え、網膜部の瘢痕形成を阻害する効果も期待できる開発品である。

2018年10月から2019年7月にかけて、米国で wet-AMD を対象とした第 I / II a 相臨床試験 (SUSHI 試験) が実施された。SUSHI 試験では、主要評価項目 (安全性と忍容性の確認) を達成し、併せて副次的評価項目において薬効を示唆する結果も認められている。そして、SUSHI 試験終了後の 2019年12月に、韓国 AJU 薬品会社に対して、韓国・東南アジアを対象に wet-AMD に関するライセンスアウト契約を締結している (最大 600 万ドルの対価)。

この結果を受けて、2019年12月より、第 II 相臨床試験 (Phase2; TOFU 試験) が米国で開始された。試験デザインは、下図にある通りである。

TOFU 試験の概要



(出所) リボミック会社説明会資料

(a) TOFU 試験の対象患者

抗 VEGF 薬の治療歴がある患者で、抗 VEGF 薬が奏功しなかった患者、かつ OCT (光干渉断層計) 検査により網膜黄斑部に構造変性が見られない患者となっている。RBM-007 が既存の抗 VEGF 薬では奏功しない患者

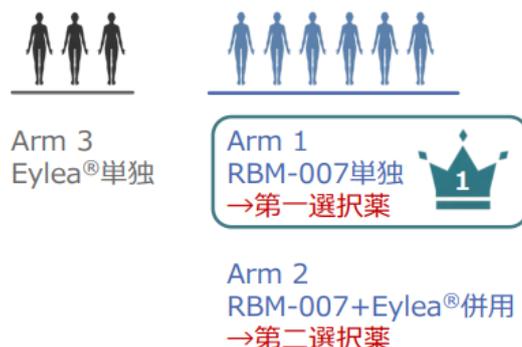
ビジネス戦略なども考慮し
3群に分けた試験デザイン

にも奏効することを企図している。また、視力回復度を計測するために、既に高齢化などで網膜黄斑部が萎縮し、全く視力回復の見込みのない患者を除外している。(SUSHI試験では、主要評価項目である安全性を確認するために、かなり高齢の被験者も対象とし、必ずしも、副次的評価項目である視力回復度を計測するのに適した被験者群ではなかった。)

(b) 試験デザイン: 3群(各群27名)とビジネス戦略

RBM-007の単独投与(ARM1)、RBM-007と抗VEGF薬であるEylea®の併用投与(ARM2)、Eylea®の単独投与(ARM3)の3つの群を比較するデザインとなっている。元来Eylea®が奏効しない患者を選んでいるため、RBM-007単独投与群(ARM1)、あるいはRBM-007とEylea®の併用群(ARM2)が、Eylea®の単独投与(ARM3)よりも良好な結果が得られると期待される。ARM1の奏効度が3群の中で一番良好であれば、RBM-007は第一選択薬の地位を獲得できる可能性があると考えられるが、仮にARM2が一番良好であっても、第二選択薬の地位を獲得できる。

試験結果とビジネスデザイン



(出所) リボミック会社説明会資料

新型コロナウイルスの影響
で一時中断はあったものの
2021年5月13日時点で、
予定の約70%の患者組入

TOFU試験は、新型コロナウイルス感染症拡大による一時的な患者登録中断があったものの、現時点(2021年5月13日)では、予定患者登録数81名のうち54名が登録済みで、さらに足元で患者登録が加速しており、7月には患者登録完了(LPI)の見込みである。したがって、当初目標の2021年末完了を目途に、順調に試験が進行している。

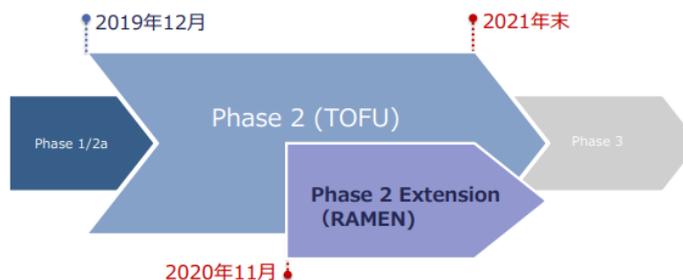
Phase2は予定通り2021
年末終了できる

網膜の線維化の抑制を確認
するためのRAMEN試験
も2021年末完了予定

(c) TOFU Extension試験(RAMEN試験)

さらに、2020年11月から、RBM-007による長期的な薬理作用、特に、網膜の線維化(瘢痕形成)の抑制を確認するため、TOFU試験を完了した被験者40名を対象に、RBM-007の投与を4回(月1回)追加投与するRAMEN試験を開始した。こちらも、比較的順調に患者登録が進行しており、TOFU試験と同様に2021年12月までに完了する予定で進行中である。

RAMEN 試験の概要



治験計画

被験者	TOFU試験を完了した被験者40名
試験デザイン	RBM-007 を一ヶ月間隔で4回硝子体内投与
評価項目	試験目的：長期的な薬理作用に関する知見収集 ・追加投与に伴う、安全性と有効性 ・癬痕形成の抑制効果に関する情報

(出所) リボミック会社説明会資料

<RBM007:注目される他の開発品との比較>

Wet-AMD の開発競争のなかで、RBM-007 は注目されている

2021年5月に開催されたリボミックの決算説明会にて、RBM-007はWet-AMDの分野でKey Pipelineとして認識されていることが示された(米国調査会社Delveinsight社)。

Delveinsight社の調査を紹介した記事の中で、取り上げられているパイプラインは、以下の通りである。

注目されている開発品(wet-AMD)

開発品名	ステージ	開発会社	標的	種類	投与 及び 備考
OPT-302	Ph3	Opthea Limited	VEGF-C,D	抗体	眼球注射 既存抗VEGF薬で奏効しない患者にも奏効期待
RGX-314	Ph3	Regenxbio	VEGF-A	AAV vector	網膜下注射 1回の注射で、その後投与不要 脈絡膜下投与も
KSI-301	Ph3	Kodiak Sciences	VEGF-A	抗体	眼球注射 投与間隔が6か月 Biopolymer Conjugate
ABP938	Ph3	Amgen	VEGF-A	バイオシミラー	眼球注射
RBM-007	Ph2	Ribomic	FGF2	Oligonucleotides (Aptamer)	眼球注射 癬痕形成抑制効果も期待 既存抗VEGF薬で奏効しない患者にも奏効期待
Faricimab	Ph3	Roche	Ang-2+VEGF-A	bispecific抗体	眼球注射 4か月間隔
GB-102	Ph2	GrayBug Vision	VEGF-A,B,C,D PLGF	低分子 (TKI)	眼球注射 Ph2でEylea®に対する非劣勢示せず 既存抗VEGF薬で奏効しない患者にも奏効期待
ADVM-022	Ph1	Adverum Biotechnologies	VEGF-A	AAV vector	眼球注射 ADE情報あり 1回の注射で、その後投与不要
SCT510A	Preclinical	Sinocelltech	VEGF-A	バイオシミラー	眼球注射
OpRegen	Ph1/2	Lineage Cell Therapeutics	cell replacement	再生医療	眼球注射 Dry-AMDとRPEを対象疾患として開発中

Most promising therapyとして記事に取り上げられていたもの
Key Pipelineとして掲載されていたもの
上記両方に取り上げられていたもの

(出所) Delveinsight Business Research LLP の記事
(<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/03/10/2190007/0/en/Age-related-Macular-Degeneration-Pipeline-Analysis-of-70-key-Therapeutic-Products.html>) よりフェアリサーチ作成

開発競争の主眼は、投与頻度の低減と既存薬で奏功しない患者の救済

投与頻度の低減を目指し、既存の抗 VEGF 抗体と他の標的と結合する分子を複合したタイプが開発中

また遺伝子治療技術を用いて1回で投与が済む薬剤の開発も
ただし、様々な課題がありそうだ

既存の抗 VEGF 薬は、

このうち、Amgen の ABP983(Ph3)と Sinnocelltech 社の SCT510A(preclinical)が、既存の抗 VEGF 薬のバイオシミラーである。Lineage Cell Therapeutics 社の OpRegen(Ph1/2)は、wet-AMD ではなく dry-AMD を対象に開発されている。再生医療分野の開発品であり、一般への普及は、他分野の薬剤よりも難しいと考えられる。これら3つ以外の開発品を概観しリボミックの RBM-007 の特徴を考えてみたい。

現在開発されている薬剤の多くは、既存の抗 VEGF 薬の問題点の克服を目指して開発されている。既存の VEGF 薬の問題点として、①眼球注射の投与頻度 (Lucentis[®]で、1か月に1回程度、Eylea[®]では2か月1回程度)、②奏功しない場合がある、2つが挙げられる。

既存薬(抗 VEGF-A 抗体)が奏功しない比率

抗VEGF-A薬を投与されたにもかかわらず・・・
(Lucentis[®], Eylea[®], Avastin[®])



(出所)Opthea 社 Corporate Presentation 資料より作成
Avastin[®]は欧米で広範に Off-Label で使用

まず、投与頻度の問題を解決するために、抗 VEGF 薬と他の標的と結合する分子を複合したタイプの薬剤がいくつか開発されている。Roche 社による Faricimab(2021 年中に申請予定)は、VEGF-A と Ang2 を標的とした Bispecific 抗体で、投与間隔が 4 か月となる。Kodiak Sciences社の KSI301(Ph3)は VEGF-A を標的とした抗体とバイオポリマーの複合体で 6 か月に 1 回の投与を目指している。

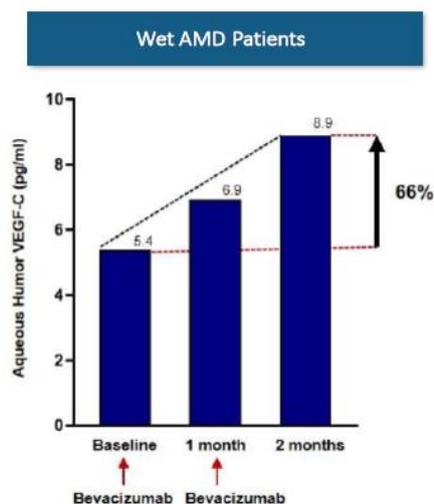
また、抗 VEGF 抗体を産生する遺伝子を埋め込んだ遺伝子治療薬も開発中で、一度の投与で済むことを目指している。Regenxbio 社の RGX-314(pivotal)は、アデノウイルスベクターを用いて VEGF-A 阻害抗体を産生する薬剤である。ただし、投与方法は、網膜下注射で難度の高い手技が必要とされる。(なお、網膜下注射より安全な脈絡膜下注射による試験(ph2)も始まったが、特殊な器具の装着が必要である。)同様の遺伝子治療でも、ADVM-022(Ph1)は眼球注射による投与であるが、2021年4月、予期しない副作用例が出現し、現在投与を中断し、原因などを解析中である。

次に、既存の抗 VEGF 抗体がすべての wet-AMD 患者すべてに奏効するわけではない点が問題である。また、奏効した患者でも長期治療の過程で、その多くの患者で、薬効が次第に減弱し、やがて失明に向かうことが臨床的に明らかに

VEGF-A と VEGF-B を標的としてきた

なっている(薬効継続は2年程度)。長期投与では、約半数程度の患者のみが、視力改善ないし視力安定であるという調査があり、また約3分の1の患者は視力が顕著に悪化しているとの報告がある。この主因は、VEGF阻害剤への抵抗性獲得や網膜部での瘢痕形成(線維化)などが考えられるが、今のところ、防止する治療薬はない。既存の抗VEGF抗体はVEGFの中でも、VEGF-A(Lucentis[®]やAvastin[®])あるいはVEGF-AとVEGF-Bの双方(Eylea[®])を阻害するものである。ところが、VEGF-Aを阻害することによって、VEGF-Cの作用が亢進されることが知られており、抗VEGF薬が奏功しない原因の一つとして考えられている。

抗VEGF-A薬の投与はVEGF-Cを亢進



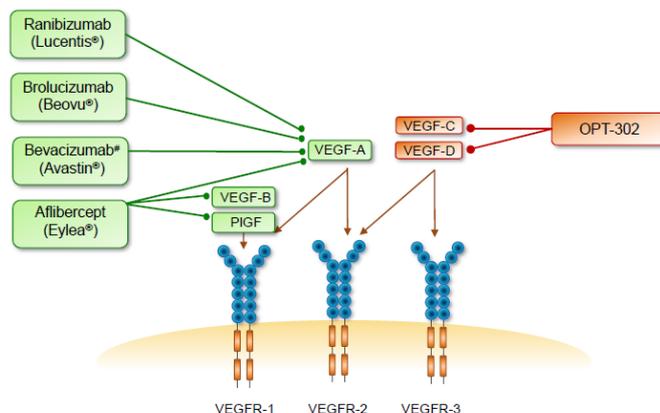
(出所)Opthea社 Corporate Presentation 資料

ここでの抗VEGF-A薬はBevericizumab(Avastin[®])

VEGF-AとVEGF-B以外を標的とする創薬が期待されている

この点に着目して開発されているのが、VEGF-C、Dを標的としたOpthea社のOPT-302(Ph3、FPI完了)である。OPT-302は、First-Lineの患者を対象として、既存の抗VEGF薬との併用による奏効を目指している。

既存の抗VEGF薬の標的とOPT-302の標的



(出所)Opthea社 Corporate Presentation 資料

リボミックの RBM-007 は FGF2 を阻害することで、VEGF-A だけでなく、VEGF-C も抑制する

また、他の開発品では狙っていない癒痕抑制効果が期待できる

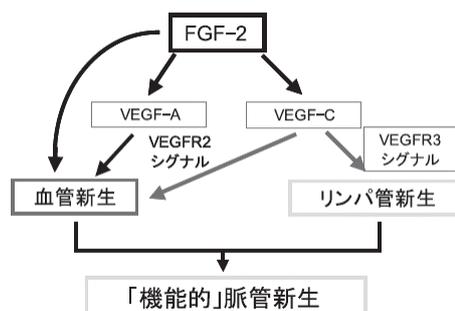
TOFU 試験で、RBM-007 単剤投与群が3つの群の中で最良の結果を示せば単剤で 2nd-Line に用いられる可能性あり

投与頻度を低減させる工夫があれば、1st-Line への適応拡大の可能性も

また、GrayBug Vision 社の GB-102 は、チロシキナーゼ阻害剤(TKI)の一種で、既に経口で一部のがん(腎細胞がん等)に使用されている Sunitinib をマイクロパーティクルで包含したものである。GB-012 は VEGF-A、BだけでなくC、D及びPGF(Placental Growth Factor)も阻害し、また、マイクロパーティクルによる徐放効果で6カ月に1回の投与(眼球注射)が可能である。2021年5月12日、Phase2の結果が公表され、残念ながら、Eylea®に対する非劣勢は示すことが出来なかった。(注:Sunitinibには血液毒性があり、肝機能障害などの副作用があることが知られている。)

リボミックの RBM-007 は、上記の開発品と異なり、FGF2 を標的としている。FGF2の活性化は VEGF-A 及び VEGF-C を亢進(upregulate)させることが知られており、FGF2を阻害することによって、VEGF-A と VEGF-C 双方を抑制させることが出来る。また、他の開発品にはない線維化抑制効果が期待できる。これらの点が評価され Key Pipeline の一つとして評価されたと推察される。

FGF2 と VEGF の関係



(出所)血栓止血誌 16,2005 九州大学 居石先生の論文より

仮に、TOFU 試験で ARM1 が最良の結果を示せば、まずは単剤で 2nd-Line にて使用される可能性が浮上する。1st-Line でも単剤で用いられるようにするには、眼球内での徐放性を実現し、投与頻度を低下させることが重要である。RBM-007 の投与間隔は 2~3 ヶ月に 1 回を想定しているが、さらに投与間隔を延長できるような徐放性を確保できるのであれば、1st-Line への適応拡大の可能性が浮上しやすいと考えられる。

(参考1) RBM-007 の対象市場規模推計

(再掲:2019年11月弊社ベーシックレポート)

① 患者数

AMD の患者数は、wet、dry とともに軽症の患者も含めると非常に多い。米国の患者数は 1100 万人 (Bright Focus foundation) であり、うち約 10%(=110 万人)が wet-AMD とされている。残りの 90%は dry-AMD に分類されるが、視野欠損のある AMD 患者が約 200 万人 (NIH) とされることから、dry-AMD の重症者数は 90 万人程度と推察される。日本では、九州大学が中心になって行っている福岡県久山町の研究を基に難病情報センター等で推計がなされているが、AMD 患者は軽症を含めて 920 万人、wet-AMD 患者は 63 万人、重症の dry-AMD 患者 (GA) は 6 万人程度と考えられる。欧州の総患者数は、独

ン大学の推計(「Retinal Diseases in Europe」2017年8月)では、軽症を含めて3360万人、重症のAMD患者は280万人で、うちwet-AMD患者が170万人、dry-AMD患者(GA)は110万人と推計されている。

地域別対象患者数

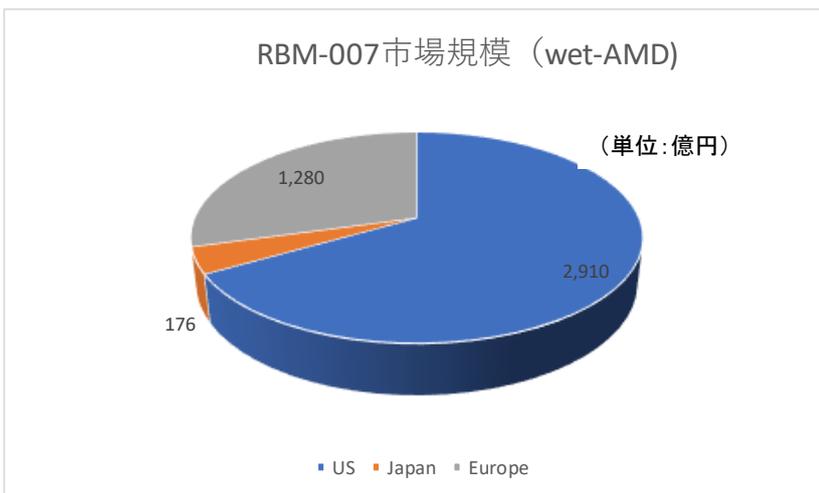
患者数	(万人)		
	US	Japan	Europe
重症AMD	200	69	280
wet-AMD	110	63	170
dry-AMD	90	6	110

(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

② 想定市場規模

wet-AMD患者で、既存の抗VEGF薬が奏功せず、2nd-Lineの治療対象となるのは、保守的にみて長期投与で顕著に悪化する割合を参考に3分の1とする。(視力の改善や安定が見られない患者を対象とすると約半分となる。)この2nd-LineでRBM-007が使用されると仮定する。薬価は、同じアプタマーを用いたwet-AMD薬のマクジェン®登場時の薬価や現在主流の抗VEGF薬のコストを参考にして、患者1名当たり年間100万円と設定する。

2nd-Lineの全ての患者でRBM-007が用いられるわけではないが、仮に、100%用いられるとすれば、米国でのピーク時売上は2910億円、日本では176億円、欧州では1280億円と想定され、合計4365億円規模のブロックバスターとなる。



(出所)フェアリサーチ試算

(参考2) wet-AMD向け既存薬の市場規模について

Lucentis®とEylea®の売上は約1.2兆円(2019年)であるが、ここには、wet-AMD以外の対象疾患分も含まれる。その一方、wet-AMDを対象として、Avastin®が欧米では広くオフラベル使用されている。日本ではほとんど使用されていないが、米国では6割程度、欧州等その他の地域では4割程度の患者が、Lucentis®やEylea®ではなく、Avastin®を使用しているとされている(日本の眼科2015年8号「抗VEGF薬を取り巻く解禁の情勢」; ASRA学会PAT調査の引用)。Lucentis®とEylea®の売上のうち5~6割がwet-AMD向けと仮定し、Avastin®を使用している患者がEylea®を使用したと仮定した場合、既存の抗VEGF薬市場規模は約1.3兆円と試算される。

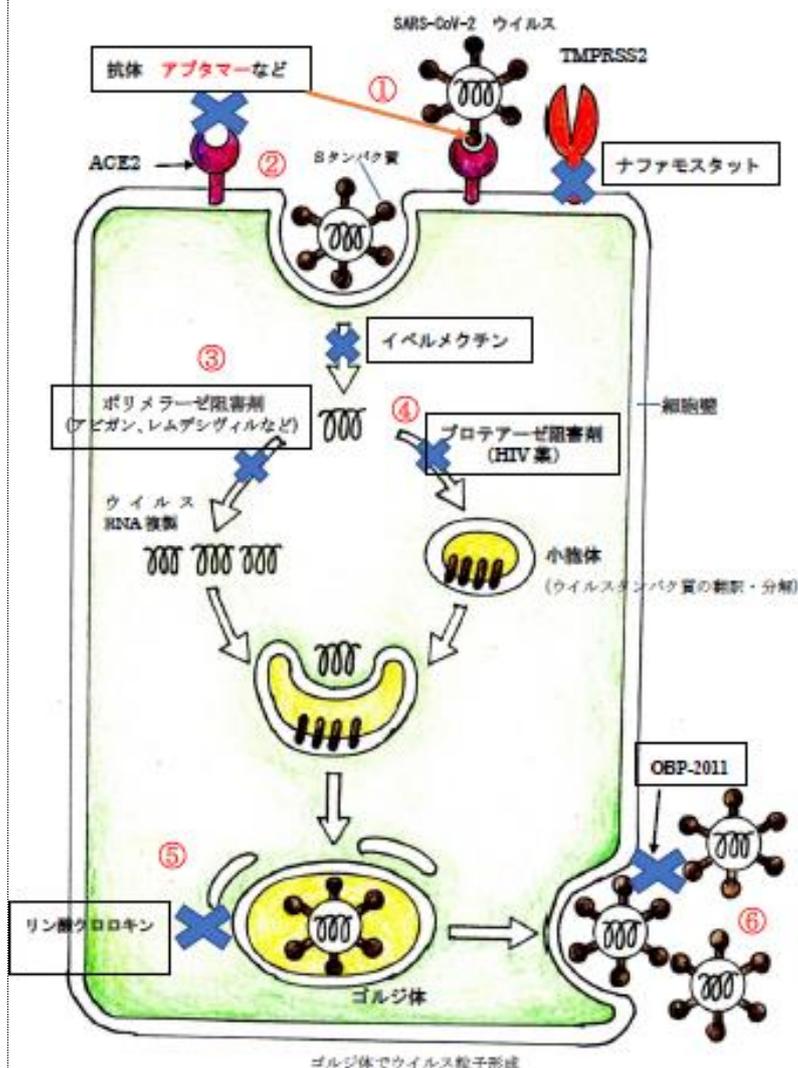
新型コロナウイルス表面にあるSタンパク質やSタンパク質の受容体に結合するアプタマーを発見

<新型コロナウイルス感染症治療薬としてのアプタマー開発の現状>

2020年5月12日に、COVID-19ウイルスの感染阻害アプタマーの創出に関する取り組みが公表された。COVID-19の原因ウイルスSARS-CoV-2は、ウイルス表面のスパイク(S)タンパク質が、人の細胞表面にある受容体(ACE2タンパク質)に結合することによって、感染・増殖する。リボミックは、Sタンパク質中のS1部分やACE2タンパク質に結合することで、Sタンパク質とACE2の結合を阻害するanti-S1アプタマーやanti-ACE2アプタマーを創製、さらに、ウイルスの細胞侵入にはSタンパク質の中のS2部分が必要なことが分かっているので、anti-S2アプタマーも創製する計画を発表した。そして2020年8月には、Sタンパク質に対して優れた結合性を有するアプタマーの発見に至り、11月からは東京大学医科学研究所との共同研究を開始しシュードタイプウイルス感染実験で感染阻害効果を確認していた。

(注)シュードタイプウイルスとは、取り扱いが比較的容易なウイルスの表面上に異なるウイルスの表面タンパク質等をつくらせた遺伝子組み換えウイルス

新型コロナウイルス感染症と各薬剤の作用ポイント



(注1) ウイルスの感染過程

- ① SARS-CoV-2 ウイルスの S タンパク質が細胞上の ACE2 に結合
- ② 結合すると、細胞膜上にあるタンパク質分解酵素 TMPRSS2によって S タンパク質が切断され、ウイルスが細胞内に取り込まれる。
- ③ ウイルス RNA が細胞質へ放出され、RNA ポリメラーゼによってウイルス RNA が複製される。
- ④ ウイルス RNA から小胞体でウイルスタンパク質の翻訳・分解が行われる
- ⑤ ゴルジ体中でウイルス粒子が形成される
- ⑥ ウイルス粒子の放出

(注2) リボミックが開発中のアプタマーは変異したウイルスにも有効であると考えられる。 ウイルスの変異が起こった場合でも、S2 は比較的構造が変化しにくいことが知られている。

(注3) 図は新型コロナウイルス増殖抑制に関する薬剤に関して記したものである。このほか、重症化をもたらすサイトカインを抑制する薬剤(免疫調整薬)として、デカドロン® (Dexamethasone)、オルミエント® (Baricitinib)、アクテムラ® (Tocilizumab) が用いられている。

(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

現時点で、ワクチン以外では、承認されている新型コロナウイルス感染症治療薬はない

S タンパク質を標的とする抗体療法の開発が期待を集めているが、変異で効かなくなる場合も

2021年5月、リボミックが開発状況を報告

まだ、医薬品として十分な阻害活性を持つアプタマー取得に至らない

多様なアプタマーの取得と分子量の大きい機能分子

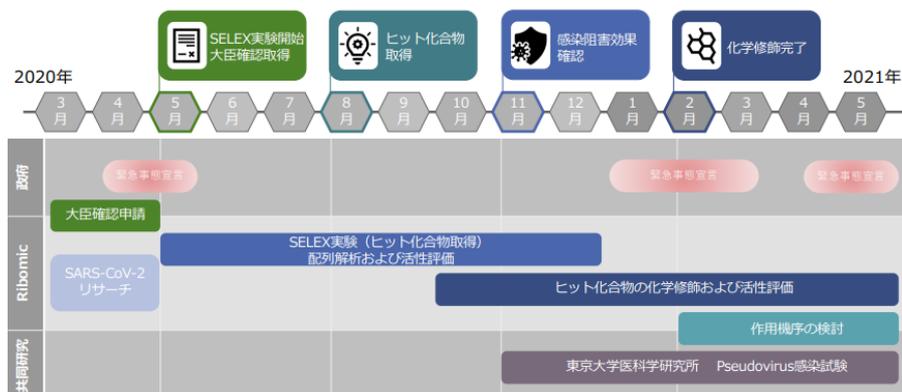
現在のところ、ワクチンは別として、新型コロナウイルス治療薬として承認されている薬剤は存在しない。米国では、緊急使用許可の下で2つの抗体療法が使用されている。いずれも S タンパク質を標的とした抗体である。そのうちの一つである Eli Lilly の Bamlanivimab は、2021年初頭大いに期待されていたが、2021年4月の単剤療法の緊急使用許可が取り消された。Bamlanivimab が効かない変異株が発生したためである。現在は、Bamlanivimab と Etesevimab の抗体カクテル療法が利用可能となっている。もう一つは欧州でも緊急使用されている、Regeneron による Casirivimab と Imdevimab の抗体カクテル療法である。(2021年6月に、米国政府が大型の調達契約を結んだことで話題となったメルクの Molnupiravir (現在 Ph3) は、リボヌクレオチド・アナログで、ウイルスの RNA の複製を阻害する経口剤である。)

このように、抗体でも、正式に承認された療法が出現していない中、2021年5月10日、リボミックから、これまで取得したアプタマーの阻害活性は医薬品化のためには十分ではない可能性があるとの報告がなされた。アプタマーは、抗体と比較して分子量が小さいため、結合する領域によっては十分な阻害活性を示さない場合あるとのことである。したがって、①今後さらに多様なアプタマーの取得を目指すこと、②ポリエチレングリコール(PEG)など分子量の大きい機能性分子

との複合体で難所を乗り越える

とアプタマーの複合体(Conjugate)を合成し、新たな阻害作用メカニズムを検討することが表明された。新規の薬剤開発が乗り越えなければならない山谷は常に存在する。引き続き、治療用のアプタマー開発に期待したい。

COVID-19 プロジェクト進捗



(出所)リボミック 会社説明会資料 2021年5月

軟骨無形成症は不均一な低身長をもたらすだけでなく、様々な合併症を伴う

原因は、FGFR3 の遺伝子変異
FGFR3 の異常な活性化が骨の形成を抑制する

根本的な治療薬の無い難病である

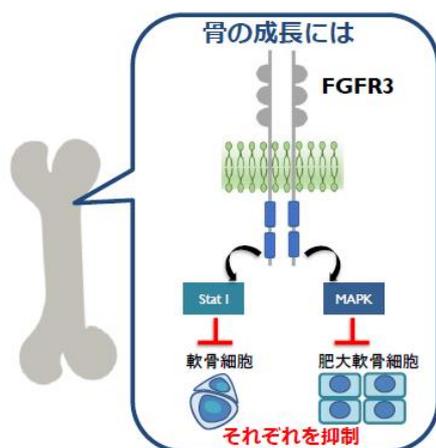
<軟骨無形成症 (ACH, Achondroplasia) : Ph1 の最終投与達成>

軟骨無形成症(以下、ACH)とは、骨を形成する成長軟骨の異常により、低身長(成人男性で 130cm 前後、成人女性で 124 cm前後までしか成長しない)や四肢の短さ、指の短さが引き起こされる病気で、不均衡な低身長をもたらす病態のなかでは、最も一般的なものである。手足の短縮の他にも、大後頭孔の狭窄や水頭症などの脳神経疾患や、睡眠時無呼吸症、脊柱管狭窄症などの疾患、滲出性中耳炎や O 脚、歯列異常など様々な合併症が起こり得る。

原因は、線維芽細胞増殖因子受容体 3 型 (FGFR3) の突然変異とされている。大部分は FGFR3 の膜貫通領域に存在する 1 アミノ酸の変異 (G380R) であり、このために FGFR3 の異常な活性化が発生し、骨形成が抑制されているものと考えられている。

ACH の発生頻度は 1 万人から 3 万人に 1 人 (Horton Wa, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. Lancet 2007) とされており、対症療法 (成長ホルモンの投与や骨延長手術) が中心で、根本的な治療法はなく、指定難病に認定されている希少疾患である。全世界の患者数は約 25 万人 (前出 Lancet 2007)、日本でも 6,000 人程度 (難病情報センター) の患者数と言われている。

FGFR3 と骨の形成



(出所)リボミック 会社説明会資料 2020年5月

FGFR3 のシグナルを抑制するタイプの薬剤がいくつか開発中

ACH に関する根本的な治療薬として FGFR3 のシグナルを抑制する薬剤が研究・開発されている。代表例として、①FGFR3 シグナルを抑制するナトリウム利尿ペプチドアナログ (例: 米国 BIOMARIN 社 (以下、バイオマリン社) の Vosoritide)、②抗 FGF2 アプタマー (例: リボミックの RBM-007; FGF2 は FGFR3 に結合し、FGFR3 を活性化する)、③FGFR3 に関するデコイ受容体 (スイス Therachon 社の TA-46; Pfizer 社による買収後の名称は recifercept) などである。

RBM-007 は、そのうちの
一つで、FGFR3 の主要なリ
ガンドである FGF2 に関する
抗 FGF2 アプタマー

投与頻度からみて他の開
発品に対し優位性がある

2021年5月、Phase1 の最
終被験者への投与完了
予定通り進行中
先行する Vosoritide が市
場を開拓してくれているさ
なかに、RBM-007 の POC
が確立、ライセンスアウト
の追い風に

ACH 臨床開発中の他剤との比較

	RBM-007	Vosoritide	Recifercept (TA-46)
開発企業	Ribomic	BioMarin Pharmaceutical	Pfizer (Therachon)
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	sFGFR3 (decoy FGFR3)
作用機序	FGF 2 阻害	MAPKシグナル阻害	FGFトラップ
開発段階	Phase1	申請中(米国、欧州)	Phase2
投与方法	月1回皮下注射	毎日皮下注射	週1回皮下注射

(出所)リボミック 会社説明会資料 などから作成

臨床開発中の他剤との比較を見ると、投与頻度に大きな差異がある。RBM-007 が週1回～月1回の投与を目指しているのに対し、Vosoritide は、毎日皮下注射しなければならないので、患者の負担が大きい。Recifercept は、週1回の皮下注射である。RBM-007 は、投与頻度からみて、開発が成功すれば、他剤に対し競争力をもつことになろう。

リボミックは2020年7月から第I相臨床試験(Phase1)を開始し、2021年5月12日、最後の被験者への投与完了を発表した。このように開発は、予定通り進行しており、2022年のPhase2入りが想定される。先行するVosoritideの承認が2021年後半、上市は2022年と予想される。すると、Vosoritide がACHの根本的な治療薬として市場を開拓していくなか(2023年以降)、ちょうどRBM-007のPOC確立を迎え、より投与頻度が少なく済む薬剤として大型ライセンスアウトへの期待が高まる可能性がある。

RBM-007 ACH 対象の Phase1 試験の概要



治験計画

被験者組み込み基準	健康な成人男性 24名
試験デザイン	単回あるいは2回の皮下注射 3用量群の順次漸増
試験項目	・安全性と忍容性の確認 ・薬物動態の検討

(出所)リボミック 会社説明会資料 2021年5月

<2020年度決算とバランスシートの概況>

2020年度は、wet-AMDを対象とした RBM-007 の Phase2の本格化と ACH 対象の Phase1 開始で赤字幅拡大

2021年度は、wet-AMDを対象とした RBM-007 の Phase2、及び ACH 対象の Phase1 が佳境に入り、最終段階を迎えていることや、その他パイプラインの臨床段階へのステージアップで赤字幅はさらに拡大へ

2020年度の事業収入は、前年度から29百万円減少し、91百万円となった。2019年度に発生した滲出型加齢黄斑変性症(wet-AMD)を対象とした RBM-007の韓国 AJU社への導出によるライセンス収入1億8百万円が剥落する一方、国立循環器センターからの試験受託収入78百万円が発生したためである。2020年度の事業費用は、RBM-007の wet-AMD 対象の Phase2 本格化と ACH 対象の Phase1 開始、その他パイプラインのステージアップのための研究開発費増加などを主因として増加し、13億31百万円となった。2020年度の研究開発費は9億57百万円と前年度比2億3百万円ほど拡大しているが、この増分のうち、2億8百万円分は RBM-007 関連、77百万円は RBM-011 関連の増加である。このため、営業利益は、2020年度は12億39百万円の赤字に赤字幅が拡大した。AMED等からの助成金収入は82百万円ほどであり、2020年度の当期利益は11億87百万円の赤字であった。

2021年度は、wet-AMDを対象とした RBM-007の Phase2、及び ACH 対象の Phase1 が佳境に入り、最終段階を迎えていることや、その他パイプラインの臨床段階へのステージアップで赤字幅はさらに拡大へ

2021年度は、wet-AMDを対象とした RBM-007の Phase2、及び ACH 対象の Phase1 が佳境に入り、最終段階を迎えていることや、その他パイプラインの臨床段階へのステージアップで赤字幅はさらに拡大へ

2021年度の事業収益は、締結済みの契約に基づく事業収益のみを計上し80百万円を見込んでいる。事業費用は、25億76百万円と大幅な増加を見込んでいる。RBM-007(対象:wet-AMD及びACH)の臨床開発の進捗が、研究開発費の増加の主因であり、その他パイプラインの臨床段階へのステージアップや他社との提携等の成果につなげるために必要な研究開発費も見込まれている。この結果、2021年度は営業利益の予想は、24億95百万円の赤字である。2021年度も AMED などからの助成金収入を計上するが、当期純利益は23億93百万円の赤字となる見込みである。

損益計算書の推移

	2015年3月	2016年3月	2017年3月	2018年3月	2019年3月	2020年3月	2021年3月	2022年3月
								(会社予想)
事業収益	479	121	93	64	7	121	91	80
	RBM-004ライセンス					AJUヘライセンス		
事業費用	473	654	879	964	936	1,035	1,331	2,576
研究開発費	282	435	610	663	612	673	957	
販管費	190	219	269	300	323	362	374	
営業利益	6	-532	-785	-899	-928	-914	-1,239	-2,495
営業外収益	34	210	127	156	105	77	84	
助成金収入	0	186	119	155	103	74	82	
受取研究開発費	29	19	0	NA	NA	NA	NA	
営業外費用	27	0	0	7	11	16	29	
経常利益	13	-322	-658	-751	-835	-853	-1,184	-2,391
特別利益	0	0	13	0	0	0	0	
特別損失	1	0	0	0	0	0	985	
税引前利益	11	-322	-645	-751	-835	-853	-1,185	
当期利益	10	-323	-646	-753	-836	-855	-1,187	-2,393

(出所)決算短信からフェアリサーチ作成

ただし、2021年3月末の手元流動性は58億円程度あ

2021年3月末時点の手元流動性(現預金+短期有価証券)は58億38百万円である。これは、2020年1月に発行した第15回新株予約権の行使が、2020

り、当面、資金枯渇の心配はないが、2022年中にRBM-007ライセンスアウトできるか否かが大きな経営課題

年8月に完了し、約50億円の調達に成功したためである。2021年度は、当期利益の赤字幅が23億円程度まで拡大するが、現在計画している研究開発に関して、向こう2年程度は、資金面の支障はないと考えられる。主力開発品であるRBM-007のWet-AMD対象のPhase2完了予定は2021年末であり、Phase2完了とともに欧米市場を対象としたメガファーマへの導出を成功させることが、リボミックにとっての最大の経営課題であることは言うまでもない。

バランスシートの概況

	2015年3月	2016年3月	2017年3月	2018年3月	2019年3月	2020年3月	2021年3月
流動資産	3,387	3,112	2,433	2,240	2,502	2,175	6,050
現金	3,337	1,860	1,783	1,580	1,413	1,601	3,338
有価証券		1,199	599	599	999	399	2,500
固定資産	32	70	62	86	67	94	69
資産合計	3,419	3,183	2,495	2,326	2,569	2,269	6,119
流動負債	156	144	57	99	86	88	116
固定負債	0	0	0	0	1,000	0	0
社債	0	0	0	0	1,000	0	0
(転換社債)							
負債合計	156	144	57	99	1,086	310	116
純資産	3,262	3,039	2,438	2,227	1,483	2,180	6,002
株主資本	3,262	3,039	2,438	2,224	1,481	2,164	6,001
新株予約権				2	1	16	1
<資金調達>							
株式発行収入	2,879	98	42	534	92	732	4,998
(IPO)				第12回新株予約権行使	第12回新株予約権行使	第14回/15回予約行使	第15回新株予約権行使
転換社債発行収入					989		
転換社債償還による支出						-202	
(備考)	2014年9月上場		2017年6月 第12、13回 新株予約権発行	2018年5月 第12回予約権行使完了 第13回予約権消却	2020年1月 転換社債償還 第15回新株予約権発行	2018年6月 第14回新株予約権発行 第1回転換社債発行	2020年8月 第15回新株予約権 行使完了

(出所)有価証券報告書等からフェアリサーチ作成

RBM-007 の Phase2(wet-AMD 対象)成功により大型提携が締結され、その資金を原資に、継続して創出される画期的な新薬の開発が進展する好循環の出現を期待したい

結論

リボミックの主力開発品である RBM-007 の開発は順調に進展している。米国での滲出型加齢黄斑変性症(wet-AMD)対象の Phase2 試験(TOFU 試験及び RAMEN試験)は、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴う一時的な中断があったものの、開発スケジュールに変更はなく、2021 年末完了予定である。また、軟骨無形成症(ACH)を対象とした Phase1 試験も 2021 年内に完了予定である。

Wet-AMD の分野では、既存薬の問題点を克服すべく、世界中で多数の開発プロジェクトが進行中だが、その中で、RBM-007 は注目されている開発品の一つである。RBM-007 は既存の抗 VEGF 薬とは異なる標的を阻害し、また、瘢痕形成抑制効果もあるためではないかと考えられる。

2020 年 1 月に発行した第 15 回新株予約権の行使は、同年 8 月までに完了し、リボミックは、約 50 億円の調達に成功した。このため、手元流動性は高水準であり、向こう 2 年程度の開発資金を有していると見込まれる。しかし、次々と臨床試験入りする開発候補品を抱えており、wet-AMD 分野で RBM-007 の大型ライセンスアウトが待ち望まれる。

リボミックに関する過去のレポート

ベーシック・レポート「ブロックバスターの可能性に開眼」2019年11月26日発行

フォローアップ・レポート「単発機から双発機へグレードアップ」2020年2月3日発行

フォローアップ・レポート「小児用希少疾患薬の臨床試験開始へ」2020年6月24日発行

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川 1-3-21 BIZ SMART 4階

電話 03-6869-6518

メール info@fair-research-inst.jp

ディスクレマー

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン(以下、発行者)が、「ANALYST NET」のブランド名(登録商標)で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません(しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております)。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。