

【表紙】

【提出書類】 四半期報告書

【根拠条文】 金融商品取引法第24の4の7条1項

【提出先】 関東財務局長

【提出日】 2021年12月10日

【四半期会計期間】 自 2021年7月1日 至 2021年9月30日

【会社名】 メディシノバ・インク  
(MediciNova, Inc.)

【代表者の役職氏名】 代表取締役社長兼CEO  
岩 城 裕 一  
(President and Chief Executive Officer)

【本店の所在の場所】 アメリカ合衆国カリフォルニア州ラ・ホイヤ、スウィート  
300、エグゼクティブ・スクエア4275  
(4275 Executive Square, Suite 300, La Jolla,  
California 92037, USA)

【代理人の氏名又は名称】 弁護士 梅 津 立

【代理人の住所又は所在地】 東京都千代田区大手町1-1-1 大手町パークビルディング  
アンダーソン・毛利・友常法律事務所 外国法共同事業

【電話番号】 (03)6775-1220

【事務連絡者氏名】 弁護士 青 柳 良 則 / 馬 場 健 太 / 吉 本 郷

【最寄りの連絡場所】 東京都千代田区大手町1-1-1 大手町パークビルディング  
アンダーソン・毛利・友常法律事務所 外国法共同事業

【電話番号】 (03)6775-1220

【事務連絡者氏名】 弁護士 青 柳 良 則 / 馬 場 健 太 / 吉 本 郷

【縦覧に供する場所】 株式会社東京証券取引所  
(東京都中央区日本橋兜町2番1号)

- (注1) 本書において、別段の記載がある場合を除き、以下の用語は以下に記載する意味を有しております：  
「発行会社」、「当社」、「メディシノバ社」又は「メディシノバ・インク」：メディシノバ・インク
- (注2) 別段の記載がある場合を除き、本書に記載の「円」は日本の通貨、「ドル」、「米ドル」はアメリカ合衆国の通貨を指すものとします。
- (注3) 本書において便宜上記載されている日本円への換算は、別段の記載がある場合を除き1米ドル=113.77円(2021年11月30日現在の株式会社三菱UFJ銀行の対顧客電信直物売買相場の仲値)により計算されております。)
- (注4) 本書中の表で計数が四捨五入されている場合、合計は計数の総和と必ずしも一致しないことがあります。
- (注5) 本書には、リスク及び不確実性を伴う将来の見通しに関する記述が含まれております。これらの将来の見通しに関する記述は、第2「企業の概況」2「事業の内容」、第3「事業の状況」1「事業等のリスク」、及び、同2「経営者による財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況の分析」の各項に含まれております。これらの記述は、当社の実際の業績を、将来の見通しに関する記述によって明示又は黙示されている将来の業績とは大幅に異なるものとする可能性のある既知及び未知のリスク、不確実性、及びその他の要因に関するものであります。
- 将来の見通しに関する記述は、「～うる」、「可能性がある」、「予定である」、「意図する」、「～であろう」、「～かもしれない」、「場合がある」、「～と思われる」、「予想する」、「～と考える」、「見積もっている」、「予測する」、「潜在的な」、「計画する」などの語句、又はこれらの否定形、及び将来の見通しに関する記述であることを認識することを意図したこれらに類する表現によって識別できる場合があります。これらの記述は、将来の事由に関する当社の現在の見解を反映しており、仮定に基づいており、またリスク及び不確実性を伴います。このような不確実性に鑑み、投資家はこれらの将来の見通しに関する記述を過度に信頼すべきではない場合があります。これらの将来の見通しに関する記述は、本書の提出日現在に限っての当社の見通し及び仮定を示したものであります。当社は、米国証券法により要求されない限り、新情報、将来の事象その他のいずれによるかを問わず、いかなる将来の見通しに関する記述も更新することを予定しておりません。
- 投資家の皆様には、当社の実際の将来の業績は、当社の予想とは大幅に異なりうることを理解した上で、本書を熟読していただきたいと存じます。当社は、その将来の見通しに関する記述のすべてを、上記の注意書きによる条件付のものとしております。

## 第一部【企業情報】

### 第1【本国における法制等の概要】

#### 1【会社制度等の概要】

##### (1) 提出会社の属する国・州等における会社制度

当四半期会計期間において、アメリカ合衆国及び同国デラウェア州における会社制度に重要な変更はありませんでした。

##### (2) 提出会社の定款等に規定する制度

当社は、アメリカ合衆国連邦法及びデラウェア州法により規律されるほか、当社の再表示基本定款（随時の修正を含みます。）（「基本定款」）及び附属定款により規律されます。下記は、当社の基本定款及び附属定款の規定の概要を述べたものであります。当社の基本定款及び附属定款に関する完全かつ正確な情報については、本書の添付書類として提出された、基本定款及び附属定款をご参照いただければと存じます。

#### 株式資本について

取締役会は、発行される各シリーズの株式数、議決権（無制限、制限付き若しくは議決権無し）、並びに当該シリーズ株式に係る指定権、優先権、及びこれに関連する参加権、選択権その他の特別の権利、またその資格、制限若しくは制約を定めることについて、明示的な権限を有しています。

当社の授権株式数は、1株当たりの額面価格0.001米ドルの普通株式100,000,000株及び1株当たりの額面価格0.01米ドルの優先株式3,000,000株であります。2021年9月30日現在、登録された株主が保有する発行済普通株式数は49,028,246株であり、発行済優先株式はありません。

#### 普通株式

各発行済普通株式は、適式かつ有効に発行され、全額払込済み及び追徴不能株式であります。

普通株式の株主は以下の権利を有しておりますが、その時点における発行済優先株式に適用される優先権には従うこととなります。

#### 配当

当社の発行済普通株式の株主は、取締役会の随時の決定により、配当金の支払に充てるのが法律上可能な資産から配当金を受け取る権利を有します。但し、当社の発行済優先株式の保有者の優先配当権に劣後します。

## 議決権

普通株式の各株主は、株主による議決権行使の対象である全ての事項（取締役の選任を含みます。）に関し、その保有する普通株式1株につき1個の議決権を有します。当社の基本定款には、取締役の選任に関する累積投票の規定は設けられておりません。つまり、行使された議決権の過半数を有する株主が当該時点における現行取締役を全員選任できることとなります。

## 先買権、転換及び償還

当社の普通株式には先買権は付与されておらず、転換及び償還はできません。

## 清算及び解散

清算又は解散する際、普通株式の株主は、負債及び優先株式の優先的分配権に基づく支払を全てなした後の会社の全ての残余資産の一切を、その保有する株式の数に比例して受領する権利を有しております。

## オプション

2021年9月30日現在、改訂再表示2004年ストック・インセンティブ・プラン（「2004年プラン」）及び2013年エクイティ・インセンティブ・プラン（その後の変更を含みます。）（「2013年プラン」）に基づき合計8,099,250株の普通株式を購入するオプションが未行使のままです。これらのオプションは、各オプションが付与されたストック・インセンティブ・プランのロックアップに関する条項に従います。

2013年6月14日開催の定時株主総会において、2013年プランが株主により承認され、2017年6月8日、2018年6月7日及び2019年6月10日開催の各定時株主総会において、2013年プランにおいて発行可能な株式数を増加させるための2013年プランの変更が株主により承認されました。2013年プランの導入後は、2004年プランによるオプションの付与はなされません。2013年プランにおいて、当社は、(i)8,700,000株及び(ii)2004年プランのもとで付与された未行使の報酬の対象株式であって、2013年プランの発効日以降、何らかの理由により行使前若しくは決済前に期間満了となるか若しくは終了し、当該株式につき権利確定がなされずに失効し、当初発行価格で買い戻され、又はその他当該報酬に関連する源泉徴収若しくは購入価格に係る義務を履行するために再取得又は留保される株式の合計数を付与することができます。2021年9月30日時点において、2013年プランのもとで付与することができる株式の合計数は、1,853,317株でした。

2013年プランは、取締役会の報酬委員会によって運営され、( )普通株式を購入するオプション、( )普通株式の制限付株式、( )株式評価益権、( )株式ユニット、( )業績連動型株式報酬、( )業績連動型現金報酬、及び( )その他の株式報酬の付与を内容としています。インセンティブ・ストック・オプションは、従業員にのみ付与することができます。非適格ストック・オプション及び他の株式に基づく報酬は、従業員、従業員を兼務していない取締役及びコンサルタントにのみ付与することができます。株式ユニットには、議決権はありません。2013年プランの下で付与された株式ユニットには、確定又は失効する前に、報酬委員会の裁量において、配当同価値物を付与することが可能です。株式ユニットは、株式ユニットの内容を決定する株式ユニット契約の条項にしたがった、当社の資金裏付けも保証もない当社の債務を表象します。

2013年プランは、当社の取締役会が早期に終了させない限り、当社の取締役会が最初に採用したときから10年後に失効します。

2013年プランに基づき付与されたストック・オプションは、一般に、当該ストック・オプションを付与するストック・オプション契約の条項に規定された時期及び回数で行使可能となります（このような条項には、適用される保有者の雇用終了後の行使条項も含まれます。）。2013年プランに基づき付与されたオプションは、当初の付与から10年以上経過すると行使できなくなります。

取締役会は、その裁量で2013年プランを改訂できますが、当該改訂により、当初のオプションの付与による個人の権利を大きく損なうことはできません（当該個人の承諾のある場合を除きます。）。

## 優先株式

当社の取締役会には、デラウェア州一般会社法に基づく制限に従い、1つ又は複数のシリーズの優先株式3,000,000株を発行し、随時各シリーズに含まれる株式数を設定し、まだ未発行である各シリーズの株式について、その権利、優先権及び特権、並びに、その制限、限定及び制約を決定する権限が付与されております。また、当社の取締役会は、当社の株主による追加の議決権行使又は行為なしに、あらゆるシリーズの株式数を増減できます。但し、その数は当該時点における当該シリーズの発行済株式数を下回ってはならないとされております。

当社の取締役会は、当社の普通株主の議決権その他の権利に悪影響を及ぼす議決権付又は転換型償還優先株式の発行を決定できます。優先株式の発行は、今後実施される可能性のある買収、資金調達その他の会社目的に関連して柔軟性を与えるものの、かかる発行によって支配権の変更を遅延、延期又は阻止する効果があり、また当社普通株式の市場価格の下落又は議決権その他普通株主の権利を損なうおそれがあります。

## 株主総会

### 開催場所

株主総会は、附属定款により指定されるか若しくは附属定款が定める方法に従って指定されたデラウェア州内部若しくは外部の場所、又はかかる指定がなされなかった場合には当社の登録事務所若しくは当社の主な営業所で開催することができます。

### 年次株主総会

年次株主総会は、取締役会又はチーフ・エグゼクティブ・オフィサー（「CEO」）が随時指定し、招集通知に記載された日時に毎年開催されます。株主は、一般に、当該総会において任期が終了するクラスの取締役と同数の取締役を選任するほか、株主総会に適式に提出されたその他の検討事項の決議を行います。

### 臨時株主総会

臨時株主総会は、目的の如何を問わず、法令又は基本定款に別段の定めがある場合を除き、取締役会長、CEOの請求又は取締役会の過半数の賛成により適式に承認された決議に基づき、セクレタリーがこれを招集することができます。上記の請求においては、提案された臨時株主総会の目的が表明されなければなりません。臨時株主総会で討議される事項は、招集通知に記載された目的に関連する事項に限定されます。

### 招集通知

法律に別段の定めがある場合を除き、各株主総会（年次又は臨時を問いません。）の書面による通知について、開催場所（もしあれば）、開催日時、遠隔通信手段（もしあれば、かかる遠隔通信手段により株主及び委任状保有者本人が当該株主総会に出席して投票したものとみなされます。）、及び（臨時株主総会の場合には）招集される臨時総会の目的が記載された上で、当該株主総会の10日以上60日前までに当該株主総会において議決権を有する各株主に送付されます。

株主総会が他の場所、日時に延会となった場合であっても、延期された株主総会の会日が、延会が最初に通知された日から30日を超えず、かつ延期された総会の開催場所、日時が、延会の決定された株主総会において通知されている場合は、延期された株主総会について通知を発する必要はありません。

### 定足数

法律又は当社の基本定款が別に定める場合を除き、発行済議決権付株式の過半数の保有者の本人又は代理人による出席をもって、株主総会における定足数とします。

### 延会

株主総会は、出席株主の過半数の賛成により（定足数を下回っても構いません。）、また、いずれの株主も本人又は代理人によって出席していない場合には、当該株主総会の議長又はセクレタリーとして行為する権限を有する役員により、当該総会における公表以外の通知をすることなく、附属定款に従って株主総会を開催することのできる日時及び場所（かかる日時及び場所は当該総会において公表されます。）に、定足数が出席するまで、随時延期されることができます。定足数が出席した延会においては、当初の株主総会において検討される可能性のあった一切の事項が討議されます。延会が30日を越える場合、又は延会後に延期された株主総会のために新たな基準日が設定された場合には、延期された株主総会の通知が、延期された当該株主総会において議決権を有する株主名簿上の各株主に送付されます。

### 議決権

当社の基本定款に別段の定めがある場合を除き、各株主は、各株主総会において当該株主が保有する議決権付株式1株につき1票の議決権を有します。

株主総会に定足数が出席した場合、議決権を有し、本人又は代理人が出席する過半数の株式の保有者の投票により、当該株主総会に提出された議題を決します。但し、当該議題が、法令又は当社の基本定款若しくは附属定款の明文の規定により異なる議決数によることが必要となる議題である場合は、当該議題の決議はかかる明文の規定に従うものとします。当社の年次又は臨時株主総会において採択されることが要求又は許可されているいかなる決議も、株主総会を経ずに採択することはできず、かつ株主総会を経ずに書面で決議の採択に同意する株主の権限はこれを明確に否定します。

#### 株主通知及び議決権の基準日

株主総会若しくはその延会の招集通知を受ける株主、当該株主総会若しくは延会における議決権を有する株主、配当その他の配分の支払若しくは権利の割当てを受ける株主、又は株式の変更、転換若しくは交換に関して権利行使できる株主を決定し、又はその他の適法行為を実施するため、取締役会は、事前に基準日を設定することができます。かかる基準日は、当該総会の期日の10日以上60日前の日でなければならず、当該基準日に関連するその他の行為の60日前でなければなりません。株主総会の招集通知を受ける株主又は当該総会における議決権を有する株主名簿上の株主の決定については、当該株主総会の延会にも適用されます。

#### 取締役会

##### 人数、選任、任期及び資格

取締役会全体を構成する取締役の人数は、現在5名です。但し、取締役会全体を構成する取締役の人数は、取締役会全体の過半数が採択した決議により随時固定されます。取締役会全体を構成する取締役のクラスは、当社の基本定款に定められます。

取締役は、附属定款において別に定められる場合を除き、年次株主総会において選任されるものとし、選任された各取締役は、3年間かつ当該取締役の後任者が選任されその資格を授与されるまで、又はそれ以前に死亡、辞任若しくは解任されるまで、在職します。

##### 権限

当社の事業は、取締役会の指示により又は基づき運営され、取締役会は、法令又は当社の基本定款若しくは附属定款において、株主により行使又は実施することが指示又は要求されている行為及び事項以外の、当社の一切の権限を行使し、かつ、一切の適法行為及び事項を実施することができます。

##### 取締役会の開催場所

取締役会は、デラウェア州内部又は外部のいずれかにおいて、定時及び臨時に会議を開催することができます。

## 定時取締役会

定時取締役会は、取締役会が随時決定する時間及び場所で通知をせずに開催することができます。但し、かかる決定が行われた時に欠席していた取締役に対して、当該決定について速やかに通知を行わなければなりません。

## 臨時取締役会

臨時取締役会は、取締役会長、CEO、プレジデント若しくはセクレタリー、2名以上の取締役の書面による要求、又は在任する取締役が1名の場合には1名の取締役によって、これを招集することができます。臨時取締役会開催の日時及び場所（もしあれば）についての通知は、各取締役への手渡し若しくは電話、又は送料前払いをもって、第一種郵便、商業配達サービス、ファクシミリ、電子メールその他の電子的手段により当社の名簿上に記載された当該取締役の営業所又は住所に送付されることによってなされます。当該通知が郵送される場合、当該通知は、臨時取締役会開催の少なくとも4日前に米国の郵便に投函されなければなりません。当該通知が手渡し若しくは電話、又は商業的配達サービス、ファクシミリ、若しくは電子メールその他の電子的手段によりなされる場合、当該通知は臨時取締役会の開催の少なくとも24時間前になされなければなりません。取締役会の通知又は通知の省略書には、当該会議の目的を記載する必要はありません。

## 定足数、取締役会での行為

すべての取締役会は、当該時点で在任している取締役の過半数（但し、いかなる場合も附属定款に従い取締役が最後に確定した取締役の人数の3分の1未満であってはなりません。）の出席により、議案の決議の定足数が満たされ、法律又は当社の基本定款が別に定める場合を除き、定足数が出席した取締役会に出席した取締役の過半数の行為が取締役会の行為となります。

## 会議を経ない行為

当社の基本定款又は附属定款により別に規制される場合を除き、取締役会又はその委員会において実施することが要求又は許容されている行為は、取締役会又は委員会（場合に応じて）の構成員全員が、書面又は電子的通信により同意し、当該書面又は電子的通信が取締役会又は委員会の手続についての議事録に記録される場合には、会議を経ずに実施することができます。

## 電話会議

当社の基本定款又は附属定款により別に規制される場合を除き、取締役会又はその委員会の構成員は、出席者全員が相互に応答することができるような電話会議又はあらゆる形態の通信機器により、当該取締役会又は委員会（場合に応じて）の会議に参加することができ、かかる方法による会議への参加は、当該会議への本人による出席となります。

## 委員会

取締役会は、取締役会全員の過半数により採択された決議により、1つ以上の委員会（各委員会は当社の取締役1名以上により構成されます。）を設置することができます。当該委員会は、取締役会の決議において定められる範囲内で、当社の事業及び業務の運営に際して取締役会が有する一切の権限を有しかつ行使することができ、かつ当社の社印の押印が必要となる一切の書類に当該社印を押印することを許可することができます。但し、いかなる委員会も、（ ）デラウェア州一般会社法が株主の承認を受けることを明示に要求した決議若しくは事項の承認、採択若しくは株主への提案、又は（ ）附属定款の採択、修正若しくは廃止に関連する権限を有しません。

## 検査権

取締役は、取締役としての地位に合理的に関連する目的のために、当社の株主名簿、当社の株主の一覧表その他の帳簿及び記録を検査する権利を有します。

## 役員

### 役員を選任

当社の役員は、取締役会により選任され、CEO（1名）、プレジデント（1名）、セクレタリー（1名）及びチーフ・フィナンシャル・オフィサー（CFO）又はトレジャラー（1名）等から構成されます。また、取締役会は、チーフ・オペレーティング・オフィサー（1名）、ヴァイス・プレジデント（1名以上）及びアシスタント・セクレタリー又はアシスタント・トレジャラー等（1名以上）を選任することができます。当社の基本定款又は附属定款に別段の定めがある場合を除き、同一人が複数の役員の地位を兼任することができます。

### 任期

当社の各役員は、当該役員を選任又は任命する議決において異なる任期が指定されない限り、その後継人が選任されその地位に就任するまで、又は当該役員が任期前に死亡、辞任、解任又は無能力者となるまで、在職します。取締役会又はCEOが任命した役員は、取締役会又は解任権限を適式に授けられた委員会の過半数の賛成により、理由の有無にかかわらずいつでもこれを解任することができます。但し、CEOが任命した役員については、CEOがこれをいつでも解任することができます。当社の役員の地位の欠員は、取締役会がその裁量によりこれを補充することができるものとします。役員は、当社の主たる営業所宛に、又はCEO若しくはセクレタリーに対して書面による辞任の通知を交付することにより辞任することができます。かかる辞任は、当該通知の受理時に効力を生じます。但し、当該辞任の効力発生時が別途定められた場合、又はその他の事由の発生がその効力発生条件として指定された場合はこの限りではありません。

### 権限の委譲

取締役会は、附属定款の定めにかかわらず、役員の権限又は職務を随時他の役員又は代理人に委譲することができます。

## 2【外国為替管理制度】

当四半期会計期間において、米国における外国為替管理制度に重要な変更はありませんでした。



### 3 【課税上の取扱い】

当四半期会計期間において、米国における課税上の取扱いに重要な変更はありませんでした。

## 第2【企業の概況】

### 1【主要な経営指標等の推移】

以下の主要な経営指標等の数値は、当社の要約連結財務書類(四半期については無監査)から抜粋した数値又は当該連結財務書類に基づいて算出された数値であり、将来の経営成績を表示するものではありません。以下の主要な経営指標等の推移は、当社の要約連結財務書類及びその注記並びに第3「事業の状況」2「経営者による財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況の分析」の項に記載されている情報とともにお読みください。当社は、以下の主要な経営指標等の数値の元となった要約連結財務書類が、有価証券報告書に含まれる監査済連結財務書類と実質的に同様の基準によって作成されており、表示される期間中における財務情報を適正に表示するために必要な調整がなされているとの見解を有しています。いかなる期間における経営成績も将来において期待しうる経営成績を示すものではありません。以下の数字の単位は、個別に単位を記載したものを除き、千米ドルです。

要約連結損益及び包括利益計算書のデータ:

	当第3四半期 連結累計期間 (自 2021年1月1日 至 2021年9月30日)	前第3四半期 連結累計期間 (自 2020年1月1日 至 2020年9月30日)	当第3四半期 連結期間 (自 2021年7月1日 至 2021年9月30日)	前第3四半期 連結期間 (自 2020年7月1日 至 2020年9月30日)	2020年
営業収益	4,038 459百万円	- - 百万円	38 4百万円	- - 百万円	- - 百万円
営業損失	8,113 923百万円	11,165 1,270百万円	3,602 410百万円	3,730 424百万円	14,178 1,613百万円
四半期(当期)純損失	8,051 916百万円	10,869 1,237百万円	3,579 407百万円	3,704 421百万円	13,854 1,576百万円
基本及び希薄化後当社株式1株当 たり四半期(当期)純損失(1)	0.17米ドル 19.34円	0.25米ドル 28.44円	0.07米ドル 7.96円	0.08米ドル 9.10円	0.31米ドル 35.27円

(1) 1株当たり四半期(当期)純損失の算出方法及び1株当たりの数値の計算にあたって使用した株式数の説明については、「第一部 企業情報」「第5 経理の状況」「1 四半期要約連結財務書類」注記7「1株当たり純損失」をご参照ください。

要約連結貸借対照表のデータ:

	2021年9月30日現在	2020年9月30日現在	2020年12月31日現在
資産合計	91,624 10,424百万円	77,293 8,794百万円	75,419 8,580百万円
株主資本合計	86,482 9,839百万円	73,553 8,368百万円	71,327 8,115百万円

要約連結キャッシュ・フロー計算書のデータ:

	当第3四半期 連結累計期間 (自 2021年1月1日 至 2021年9月30日)	前第3四半期 連結累計期間 (自 2020年1月1日 至 2020年9月30日)	2020年
営業活動によるキャッシュ・フロー	5,743 653百万円	8,877 1,010百万円	10,826 1,232百万円
投資活動によるキャッシュ・フロー	29 3百万円	4 0百万円	36 4百万円
財務活動によるキャッシュ・フロー	20,739 2,360百万円	6,747 768百万円	7,106 808百万円
現金及び現金同等物の四半期末 (期末)残高	75,025 8,536百万円	61,661 7,015百万円	60,037 6,830百万円

## 2【事業の内容】

### 概況

当社は、米国市場に商業的な重点を置き、まだ十分に有効な治療法がない重篤な疾患に対する新規の低分子医薬品の開発に特化する生物医薬品会社です。当社の現在の戦略は、進行型多発性硬化症（MS）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、化学療法誘発性末梢神経障害、変性性頸椎椎症、グリオブラストーマ（神経膠芽腫）、薬物依存・中毒（メタンフェタミン依存症、オピオイド依存症及びアルコール依存症等）及び急性呼吸窮迫症候群の予防等の神経疾患・その他の疾患の治療薬のMN-166（イブジラスト）並びに非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）及び特発性肺線維症（IPF）等の線維症治療薬のMN-001（タイペルカスト）に重点を置いています。当社のパイプラインには、喘息急性発作治療薬のMN-221（ペドラドリン）及び固形癌治療薬のMN-029（デニプリン）も含まれます。

MN-166（イブジラスト）は、現在、下記のとおり、複数の異なる神経疾患及びその他の疾患について開発中です。

**進行型多発性硬化症：**当社は、再発性多発性硬化症治療薬のMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b臨床治験を完了し、安全性及び神経保護効果について良好な指標を得ました。同治験のデータは、MN-166（イブジラスト）の進行型多発性硬化症の治療薬としての可能性を示すものでした。

当社は、NeuroNEXTにより実施され、米国国立衛生研究所（NIH）の国立神経疾患脳卒中研究所（NINDS）から資金提供を受けた、一次進行型及び二次進行型多発性硬化症に関するMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b臨床治験について治験責任医師と提携しました。2015年に、進行型多発性硬化症（SPRINT-MS）の臨床治験に関して255人の被験者の無作為化が完了しました。この被験者数は、参加を予定していた目標の250人を上回るものです。2017年10月に、当社は、進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験に関して良好なトップラインの結果を得たことを発表しました。同治験において、全脳萎縮進行抑制及び安全性と認容性に関する2つの主要評価項目をいずれも達成しました。MN-166（イブジラスト）は、脳実質分画（BPF）法を用いたMRI検査による評価において、全脳萎縮進行度に関してプラセボと比較し統計的に有意な48%の抑制がみられ（ $p=0.04$ ）、またプラセボ群と比べてMN-166（イブジラスト）群の重篤な副作用反応、副作用の発生頻度に違いはみられませんでした。また2018年2月には、当社は、同治験における重要な二次的評価項目である継続する身体的障害の進行リスクに関して良好な臨床の有効性がみられたことを発表しました。MN-166（イブジラスト）では、EDSS（総合障害度評価尺度）による評価において、継続する身体的障害の進行リスクに関してプラセボと比較し26%低下（Hazard Ratio=0.74）したことが認められました。進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験の結果は、2018年8月にニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に掲載されました。2019年4月には、当社は、進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験のサブグループ解析に関し、分析結果を発表しました。継続する身体的障害の進行リスクを低下させる傾向が最も強くみられたのが再発を伴わない二次進行型多発性硬化症の被験者のサブグループであり、このサブグループでは、MN-166（イブジラスト）によりプラセボと比較して46%のリスク低下が認められました。2019年5月にペンシルバニア州フィラデルフィアにおいて開催された第71回米国神経学会（AAN）年次総会では、完了した進行型多発性硬化症適応のMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b治験に関する追加的なデータを発表しました。2020年11月には、当社は、進行型多発性硬化症適応のMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験による光コヒーレンストモグラフィ（OCT）の良好な結果がマルチプル・スクレローシス・ジャーナル誌に掲載されたことを発表しました。

当社は、進行型多発性硬化症適応のMN-166（イブジラスト）の開発に対し、米国食品医薬品局（FDA）からファストトラック指定を受けたことを発表しました。

**筋萎縮性側索硬化症（ALS）：**当社は、2014年下半期に、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床治験を開始し、2017年下半期に同治験を完了しました。2017年12月に、当社は、同治験に関して良好なトップラインの結果を発表しました。同治験において、安全性と認容性に関する主要評価項目を達成しました。さらに、MN-166（イブジラスト）群において、プラセボ群と比較したところ、機能的活動の評価基準である改訂筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度（ALSFRS-R）総合スコアへの治療反応者の比率が増加しました。ALSFRS-R総合スコアは、ALS患者の機能的活動を評価するものです。2018年7月、当社は、球麻痺発症型又は上肢発症型のALS患者を対象とするアドホックのサブグループ解析データを発表しました。2018年9月には、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床開発計画についてFDAからフィードバックを受けました。2019年1月には、ALS及びその他の神経変性疾患の治療薬としてのMN-166（イブジラスト）とリルゾールの併用に関する新規特許に関し、米国特許商標庁から承認の通知を受領しました。2019年4月には、当社は、FDAがプロトコルの審査を完了し、当社のALSを適応とするMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b/3臨床治験への着手を承認したことを発表しました。2019年6月には、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b/3臨床治験のキックオフミーティングを当社のカリフォルニア州ラ・ホイヤの本社において開催したことを発表しました。2019年12月には、オーストラリアのパーズにおいて開催された第30回ALS/MND（筋萎縮性側索硬化症/運動神経疾患）国際シンポジウムにおいて、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）の完了した臨床治験に関する追加の解析結果を発表しました。

当社は、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に対して、FDAからファストトラック指定及びオーファンドラッグの指定を受けました。当該指定によって、MN-166（イブジラスト）がALSについて承認された場合、7年間の独占販売権が付与されることとなります。また、欧州委員会からも、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に対してオーファン医薬品の指定を受けました。

**薬物依存・中毒：**依存の分野では、国立薬物乱用研究所（NIDA）は、メタンフェタミン中毒を適応としたMN-166（イブジラスト）のフェーズ2臨床治験に対し資金援助を行いました。カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）との提携により、当該臨床治験は2013年に開始され、2017年9月に患者の登録が完了しました。2018年3月、当社は、当該臨床治験が、治療期間の最後の2週間における尿中薬物スクリーニングによる検証でメタンフェタミン離脱に関する主要評価項目を満たさなかったことを発表しました。2017年11月には、当社は、オレゴン保健科学大学と共同でメタンフェタミン使用障害に対するMN-166（イブジラスト）の効果を評価するためのバイオマーカー研究を開始することを発表し、当該臨床治験は現在進行中です。

コロンビア大学及びニューヨーク州精神医学研究所（NYSPI）の治験責任医師は、オピオイド離脱を適応とするMN-166（イブジラスト）のフェーズ1b/2a臨床治験を完了しました。当該臨床治験は、NIDAから資金援助を受けていました。次いでコロンビア大学及びNYSPIの治験責任医師は、オピオイド又はヘロイン依存症患者の治療のためのMN-166（イブジラスト）の効果を評価するため、NIDAから資金援助を受けたフェーズ2a臨床治験を実施しました。2016年3月、オピオイド依存症に関する完了した同治験の良好な結果が、Behavior, Biology and Chemistry: Translational Research in Addictionの総会において公表されたことを発表しました。

UCLAの研究者は、アルコール依存症を適応としたMN-166（イブジラスト）を評価するための臨床治験に対して、米国アルコール濫用/アルコール依存研究所（NIAAA）から臨床治験の承認及び資金援助を獲得しました。当該臨床治験は完了済みで、2015年12月には、研究結果が第54回米国神経精神薬理学会年次総会において公表されました。また、当社は、2018年5月、新たにNIDAから資金援助を受けて、アルコール摂取障害及び脱離症を適応としたMN-166（イブジラスト）に関するUCLAの研究者との共同臨床治験を行うことを発表し、当該臨床治験は現在進行中です。2018年8月には、当社は新たにNIAAAから資金援助を受けて、アルコール依存症患者における大量飲酒日を評価するMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b臨床治験をUCLAの研究者と共同で行うことを発表しました。当該臨床治験は完了済みで、2020年8月にオンラインで開催された米国心理学会2020年年次大会において、良好な研究結果が発表されました。2021年6月には、当社は、同治験に関する良好な結果がNature関連誌のTranslational Psychiatry Journalに論文掲載されたことをお知らせしました。

**化学療法誘発性末梢神経障害：**2018年3月、当社は、化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）の予防療法を適応としたMN-166（イブジラスト）を評価するための臨床治験をオーストラリアのシドニー大学コンコルド癌センターから資金援助を受けて開始する計画を発表しました。2020年9月には、当社は、当該臨床治験による良好な臨床結果がキャンサー・ケモセラピー・アンド・ファーマコロジー誌に掲載されたことを発表しました。2020年10月には、当社は、CIPNを適応としたMN-166（イブジラスト）を評価するための多施設共同、プラセボ対照、無作為フェーズ2b臨床治験をオーストラレーシア消化器疾患臨床治験グループ（AGITG）から資金援助を受けて開始する計画を発表しました。

**変性性頸椎椎症：**2018年8月、当社は、変性性頸椎椎症（DCM）を適応としたMN-166（イブジラスト）に関する臨床治験をケンブリッジ大学と共同で開始する計画を発表しました。当該治験はイギリス国立疾病研究センター（NIHR）の助成によるものです。2019年5月には、当社は、ケンブリッジ大学の研究者との共同での、DCMを対象とする「変性性頸椎椎症における再生（RECEDE Myelopathy）」フェーズ3臨床治験に向けたキックオフミーティングに参加したことを発表しました。

**グリオブラストーマ：**当社は、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）を評価するための臨床治験を開始しました。2017年6月、当社は、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）の臨床的有効性の可能性を評価した動物モデル研究から得た良好な結果を発表しました。この結果は2017年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会において発表されました。2018年5月、当社は、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）に関する新薬臨床治験開始申請（IND）がFDAにより承認されたことを発表しました。2018年10月には、当社は、FDAにより、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）がテモゾロミドとの併用療法でオーファンドラッグに指定されたことを発表しました。2019年1月には、当社は、ボストンのダナ・ファーバー癌研究所において、再発性グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）のテモゾロミド（TMZ, Temodar-®）との併用に関する臨床治験の患者登録を開始することを発表しました。2019年2月には、当社は、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）の動物実験の結果がサイエンティフィック・リポート誌に掲載されたことを発表しました。2020年6月には、当社は、グリオブラストーマを適応とした併用療法としてのMN-166（イブジラスト）の可能性に関する良好な前臨床結果がフロンティアーズ・イン・イミュノロジー誌に掲載されたことを発表しました。

**COVID-19患者における急性呼吸窮迫症候群の予防：**2020年3月、当社は、ARDSの動物モデルにおける前臨床研究の良好な結果に基づき、重症肺炎及び急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を適応とするMN-166（イブジラスト）の開発を開始する計画を発表しました。2020年4月には、当社は、COVID-19に起因するARDSを適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床治験を開始する計画を

表しました。2020年7月には、当社は、ARDSの予防を適応とするMN-166（イブジラスト）についてFDAにINDを申請し承認されたことを発表しました。当社はまた、FDAから、COVID-19患者におけるARDSの予防を適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床研究の計画を進めてよいとの通知を受領しました。

MN-001（タイペルカスト）は、現在、以下のとおり、線維症疾患について開発段階にあります。

**非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）及び非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）：**当社は、2014年、2つの異なるNASHマウスモデルにおけるMN-001（タイペルカスト）の良好な結果を公表し、2015年にNASHを適応とするMN-001（タイペルカスト）についてFDAにIND（新薬臨床試験開始申請）を申請し承認されました。その後、線維化を伴ったNASH患者の治療薬としてのMN-001（タイペルカスト）に対して、FDAからファストトラックの指定承認を受けました。当社はさらに、NASH患者及びNAFLD患者における高中性脂肪血症の治療薬としてのMN-001（タイペルカスト）を評価するための臨床試験を開始しました。2018年4月、当社は、本臨床試験の中間解析において、MN-001（タイペルカスト）について主要評価項目である中性脂肪値を有意に減少させる効果が確認されましたので、本試験を早期終了することを発表しました。かかるデータは、2018年4月にフランスのバリで開催された2018年国際肝臓会議/第53回欧州連合肝臓研究会（EASL）年次総会において発表されました。2020年11月には、当社は、米国肝臓学会（AASLD）の年次大会において、ヒト肝星細胞（HSC）及び急性肝障害モデルにおけるMN-001（タイペルカスト）の肝臓線維化を抑える効果を評価するインビトロ及びインビボの研究に関する良好な結果を発表しました。

**特発性肺線維症（IPF）：**当社は、2014年に、肺線維症のマウスモデルにおけるMN-001（タイペルカスト）の良好な結果を公表しました。その後、当社は、IPFを適応とするMN-001（タイペルカスト）についてFDAからオーファンドラッグの指定を受けました。当該指定によって、MN-001（タイペルカスト）がIPFについて承認された場合、7年間の独占販売権が付与されることとなります。当社は、2015年9月に、IPF患者の治療薬としてのMN-001（タイペルカスト）に対して、FDAからファストトラックの指定承認を受けました。その後、当社は、IPFを適応とするMN-001（タイペルカスト）のフェーズ2臨床試験を開始し、当該臨床試験は終了しました。

当社は、救急施設における喘息急性発作を適応としたMN-221（ベドラドリン）のフェーズ2臨床試験を完了し、2012年10月に、FDAとのエンド・オブ・フェーズ2ミーティングを実施しました。当該ミーティングにおいて、FDAは、MN-221（ベドラドリン）のリスク/ベネフィットのプロファイルを今後の開発の焦点とし、入院率の減少等の臨床結果を主治験の主要評価項目とすべきことを当社に助言しました。当社は、MN-221（ベドラドリン）の適切な臨床開発には、主治験の開始に先立ち、用法及び喘息急性発作の試験デザイン最適化試験が必要であると考えています。当社は、さらなる臨床開発を開始する前に、資金援助のための提携先を特定することに取り組んでいます。

当社は、これらの製品候補の開発のために、MN-166（イブジラスト）、MN-001（タイペルカスト）、MN-221（ベドラドリン）及びMN-029（デニプリン）につき、ライセンスを取得いたしました。当社は、COVID-19、進行型多発性硬化症、ALS、化学療法誘発性末梢神経障害、変性性頸椎脊椎症、グリオブラストーマ、様々な依存症、NASH及びNAFLD、IPF、喘息急性発作並びに固形癌などの様々な適応症について、これらの製品候補の開発を進めてきました。

## 当社の戦略

当社は、まだ十分に有効な治療法がない重篤な疾患に対する高付加価値な治療分野における差別化された製品の開発の成功によって、持続可能な生物薬剤事業を構築することを目標としております。こうした目標に向けて、主に以下の課題に取り組むことを当社の戦略としております。

### ・非希薄化の資金調達を手段とする、複数の潜在的適応疾患に関するMN-166（イブジラスト）の開発の推進

当社は、治験責任医師が出資する臨床治験、政府の助成金又はその他の助成金を通じて資金援助を受けた治験及び当社が資金を提供する治験により、多様なMN-166（イブジラスト）プログラムを前進させるつもりです。当社は、医薬品の供給及び規制上の支援の提供に加えて、共同事業体から資金援助を受けた治験の一部に対し資金の一部を提供しています。例えば、当社は、NIHから主に資金供与を受けた、進行型多発性硬化症治療薬のMN-166（イブジラスト）の多発性硬化症についての二次進行型及び一次進行型イブジラストNeuroNEXT治験（SPRINT-MS）のフェーズ2b臨床治験に対し資金拠出を行いました。当社はまた、ALS患者を参加させたMN-166（イブジラスト）の臨床治験に対し資金拠出を行いました。当社は、MN-166（イブジラスト）の臨床開発をさらに支援するため、さらなる戦略的提携関係を推進する予定です。

### ・線維症及びその他の疾患に関するMN-001（タイベルカスト）の開発の推進

当社は、治験責任医師主導の治験（助成金の有無を問いません。）及び当社から資金提供による治験等の様々な開発形態を組み合わせ、MN-001（タイベルカスト）の開発を進める予定です。

### ・後期段階の製品開発の完了及び当社の製品の商品化の成功に向けた大手製薬会社との戦略的提携の検討

当社は、大手製薬会社と関係を築き、それを維持してきました。当社は、人での安全性と有効性を検証するフェーズ2臨床治験の完了後、MN-166（イブジラスト）、MN-001（タイベルカスト）、MN-221（ベドラドリン）及びMN-029（デニブリン）等の後期段階の製品候補を求めている大手製薬会社との間で、当社の臨床開発及び製品の商品化の支えとなりうる戦略的提携関係を協議する予定であります。

## 当社の製品候補及びプログラム

当社の製品開発プログラムは、まだ十分に有効な治療法が確立されておらず、大きなビジネス・チャンス秘めていると当社がみなす疾患に対処するものです。当社は、当社の製品候補が、現在の治療法に比べて大きな優越性をもたらし得る新規治療法を提供できると考えております。

当社の製品取得は、主に、ライセンサーが米国外において集積した前臨床試験及び初期臨床治験データを豊富に有する製品候補を中心としております。当社は、米国又はその他の国における開発プログラムの推進のための、IND申請又はその他の国における同等の申請の準備の際、また追加の前臨床試験又は臨床治験を計画、実施する際に、かかる既存データを利用します。

以下は、当社の製品開発プログラムの詳細です。

### MN-166（イブジラスト）

MN-166（イブジラスト）は、新規でファースト・イン・クラスの経口抗神経炎症性及び神経保護性薬剤です。MN-166（イブジラスト）は、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）及び特定のホスホジエステラーゼ（PDE）の阻害薬です。MN-166（イブジラスト）はまた、ある種の神経症状において主要な働きをするグリア細胞の活性化を減衰させます。イブジラストは、日本と韓国において、喘息及び脳梗塞発作後の症状の治療薬として20年以上使用されていますが、当社は、一次進行型及び二次進行型多発性硬化症、ALS、化学療法誘発性末梢神経障害、変性性頸椎椎症、グリオブラストーマ及び薬物依存の治療薬としてMN-166（イブジラスト）の開発を行っています。当社は、2004年に、MN-166（イブジラスト）をキョーリン製薬（「キョーリン」）からライセンス導入しました。

当社は、進行型多発性硬化症、ALS及びメタンフェタミン依存症という3つの別個の症状を適応とするMN-166（イブジラスト）に対して、FDAからファストトラック指定承認を受けました。ファストトラック指定とは、深刻な疾患を適応とし満たされていない医療ニーズを満たす可能性がある医薬品の開発を促進し、承認審査を早めるための制度です。FDAのファストトラック・プログラムの重要な要素は、製品開発の効率性を高めるため、開発及び承認審査の全過程においてFDAと製薬企業との間で迅速かつ頻繁なやり取りが行われることです。従って、ファストトラックの指定を受けると、最終的な医薬品の承認のために要する時間を短縮できる可能性があります。

当社は、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に対して、FDAからオーファンドラッグの指定を受けました。当該指定によって、MN-166（イブジラスト）が米国でALSについて承認された場合、7年間の独占販売権が付与されることになります。当社はまた、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に対して、欧州委員会からオーファン医薬品の指定を受けました。当該指定によって、MN-166（イブジラスト）が欧州でALSについて承認された場合、10年間の独占販売権が付与される等の潜在的な恩恵を受けることができます。MN-166（イブジラスト）は、グリオブラストーマを適応としたテモゾロミドとの併用療法に関しても、FDAからオーファンドラッグの指定を受けています。

当社は、神経系疾患治療のためのMN-166（イブジラスト）の複合的利用についての特許の申請を行いました。一部の特許財産は、米国及び諸外国において承認を取得しております。例えば、当社は、進行型多発性硬化症、ALS、薬物中毒・依存及び神経因性疼痛の治療のためのMN-166（イブジラスト）の使用に関する別個の米国特許を取得しています。

**進行型多発性硬化症：**多発性硬化症は、原因がほぼ不明の複雑な疾病であり、米国多発性硬化症協会（NMSS）によると、全世界に約2.3百万人の多発性硬化症患者がいます。また、NMSSによると、多発性硬化症患者の約85%は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）と最初に診断され、RRMSと最初に診断された患者の一部は最終的に二次進行型多発性硬化症（SPMS）へ進行します。多発性硬化症患者の約15%が一次進行型多発性硬化症（PPMS）と診断されます。PPMSに対する承認済の治療薬は、静注投与される1種類のみです。再発を伴うSPMSに関しては複数の治療薬が承認されているものの、再発を伴わないSPMSに対する、一般に安全で有効であると考えられている承認済の治療薬はありません。PPMS及びSPMSの患者に対する安全で効果的、かつ手軽に投与可能な治療法には大きな医学的需要があり、なかでも再発を伴わないSPMSの患者に関しては、最も対処されていない医学的需要があります。MN-166（イブジラスト）には、このような需要を満たすことができる可能性があります。

2008年に完了した再発性多発性硬化症に関するフェーズ2治験における有望な結果に基づき、米国国立衛生研究所から資金援助を受けるフェーズ2臨床治験ネットワークであるNeuroNEXT共同プロジェクトの治験責任医師は、米国のPPMS及びSPMSの患者に対するMN-166（イブジラスト）の評価を実施しました。SPRINT-MSは、PPMS及びSPMSの患者におけるMN-166（イブジラスト）（最大で1日100mg）の安全性及び認容性を評価するプラセボ対照無作為二重盲検フェーズ2b治験の名称です。米国の28カ所の医療施設における患者の募集及び登録が2013年後半に開始され、2015年6月に255人の被験者の無作為化が完了しました。2017年10月に、当社は、進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験に関して良好なトプラインの結果を得たことを発表しました。同治験において、全脳萎縮進行抑制及び安全性と認容性に関する2つの主要評価項目をいずれも達成しました。MN-166（イブジラスト）は、脳実質分画（BPF）法を用いたMRI検査による評価において、全脳萎縮進行度に関してプラセボと比較して統計的に有意な48%の抑制がみられ（ $p=0.04$ ）、またプラセボ群と比べてMN-166（イブジラスト）群の重篤な副作用反応、副作用の発生頻度の違いはみられませんでした。また、2018年2月には、当社は、同治験における重要な二次の評価項目である継続する身体的障害の進行リスクに関して良好な臨床的有効性がみられたことを発表しました。MN-166（イブジラスト）では、EDSS（総合障害度評価尺度）による評価において、継続する身体的障害の進行リスクに関してプラセボと比較し26%低下（Hazard Ratio=0.74）したことが認められました。進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験の結果は、2018年8月にニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌に掲載されました。2019年4月には、当社は、進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b治験のサブグループ解析結果を発表しました。このサブグループ解析の目的は、障害の進行が認められる重要な段階でのMN-166（イブジラスト）の治療効果が、どのタイプの進行型多発性硬化症患者に対して、最も認められるかに関して、情報提供を行うことです。継続する身体的障害の進行リスクを低下させる傾向が最も強くみられたのは再発を伴わない二次進行型多発性硬化症患者のサブグループであり、このサブグループで、MN-166（イブジラスト）によりプラセボと比較して46%のリスク低下（Hazard Ratio=0.538）が認められました。2019年5月にペンシルバニア州フィラデルフィアにおいて開催された第71回米国神経学会（AAN）年次総会では、完了した進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b治験に関する追加のデータが発表されました。2020年11月には、当社は、進行型多発性硬化症適応のMN-166（イブジラスト）のSPRINT-MSフェーズ2b臨床治験による光コヒーレンストモグラフィ（OCT）の良好な結果がマルチプル・スクレロシス・ジャーナル誌に掲載されたことを発表しました。OCTの評価項目には、黄斑体積、pRNFL（乳頭周囲網膜神経線維層）厚、及び神経節細胞-内網状（GCIP）層厚が含まれました。かかるOCTの評価項目のすべてにおいて、MN-166（イブジラスト）では、プラセボと比較して網膜組織の喪失の低下が見られました。当社は、進行型多発性硬化症適応のMN-166（イブジラスト）に対し、2016年にFDAからファストトラックの指定を受けました。

**筋萎縮性側索硬化症（ALS）：**ルー・ゲーリック病としても知られるALSは、脳及び脊椎の神経細胞に影響を及ぼす進行性の神経変性疾患です。神経が特定の筋肉への指令を伝達することができなくなり、筋肉が弱まっていきます。その結果、随意運動が不自由となり、病状末期には全身の運動麻痺に至ります。ALS患者の平均生存期間は診断後3年から5年です。米国ALS協会によると、米国には約16,000人のALS患者がおり、毎年約5,000人がALSと診断されています。

当社はカロライナ・ヘルスケアシステムの神経科学研究所のカロライナ神経筋ALS-MDAセンターと連携し、同センターによりALS適応のMN-166（イブジラスト）の臨床治験が実施されました。同治験は、6ヶ月間の治療期間に続き6ヶ月間の非盲検期間を有するプラセボ対照無作為二重盲検の治験でした。同治験は、ALS患者を対象に、リルゾールと併用した際の、プラセボに対す



るMN-166（イブジラスト）（1日当たり60mg）の安全性及び認容性の監視に加えて、複数の有効性評価項目を評価しました。被験者の登録は2014年10月に開始されました。当社は、2016年4月に、第68回米国神経学会年次総会において、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床治験の中間解析結果による中間有効データが公表されたことを発表しました。

2017年12月に、当社は、カロライナ神経筋ALS-MDAセンターにおけるALS治験に関して良好なトップラインの結果を発表しました。同治験において、安全性と認容性に関する主要評価項目を達成しました。さらに、MN-166（イブジラスト）群ではプラセボ群と比較し、ALSFRS-R総合スコアへの治療反応者の比率は増加しました。改訂筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度（ALSFRS-R）総合スコアは、ALS患者の機能的活動を評価するものです。また、MN-166（イブジラスト）群ではプラセボ群と比較し、ALSAQ-5スコアへの治療反応者の比率も増加しました。筋萎縮性側索硬化症評価質問表（ALSAQ-5）スコアは、ALS患者の身体的可動性、日常生活の自立的活動性、飲食、コミュニケーションや情緒反応などを評価するものです。2018年7月、当社は、カロライナ神経筋ALS-MDAセンターにおいて、球麻痺発症型又は上肢発症型のALS患者を対象とするアドホックのサブグループ解析データを発表しました。2018年9月には、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床開発計画についてFDAからフィードバックを受けました。2019年4月には、当社は、FDAによるプロトコルの審査が完了し、当社のALSを適応とするMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b/3臨床治験への着手が承認されたことを発表しました。2019年6月には、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）のフェーズ2b/3臨床治験のキックオフミーティングを当社のカリフォルニア州ラ・ホイヤの本社において開催したことを発表しました。2019年12月には、オーストラリアのパースにおいて開催された第30回ALS/MND（筋萎縮性側索硬化症 / 運動神経疾患）国際シンポジウムにおいて、完了した進行型多発性硬化症を適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床治験に関する追加の分析結果を発表しました。この分析は、ALSの病状進行及び治療効果を合理的に予測するために、患者の身体的な要因を見極めるものでした。分析結果では、ALS病歴の短い患者においてMN-166（イブジラスト）のより高い治療効果が見込まれることが示されました。当社は、この分析による結論をフェーズ2b/3臨床治験の設計に取り入れました。

当社は、2015年12月に、FDAから、ALS患者の治療についてMN-166（イブジラスト）に対しファストトラックの指定承認を受けたことを発表しました。2016年3月には、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に関する新たな特許に対し、米国特許商標庁（PTO）から承認の通知を受領したことを発表しました。2016年10月に、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に対して、FDAからオーファンドラッグの指定を受けたことを発表しました。当該指定によって、MN-166（イブジラスト）がALSについて承認された場合、7年間の独占販売権が付与されることとなります。2016年12月に、ALSを適応とするMN-166（イブジラスト）に対して、欧州委員会からオーファン医薬品の指定を受けたことを発表しました。さらに、2017年4月、米国神経学会において、MN-166（イブジラスト）のALS適応の臨床治験の中間解析結果が再び発表されました。2019年1月には、ALS及びその他の神経変性疾患の治療薬としてのMN-166（イブジラスト）とリルゾールの併用に関する新規特許に関し、米国特許商標庁から承認の通知を受領しました。

当社は、2016年2月に、PETバイオマーカーによってモニタリングされるALS患者における脳のミクログリア活性の軽減についてのMN-166（イブジラスト）の効果を研究するため、マサチューセッツ総合病院（MGH）と提携の取り決めを締結しました。同臨床治験（ALS / バイオマーカー研究といいます。）の結果は、2019年12月にオーストラリアのパースにおいて開催された第30回ALS/MND（筋萎縮性側索硬化症 / 運動神経疾患）国際シンポジウムにおいて発表されました。この小規模な研究では、PBR28-PETの集積又は血清中NFIに対する検出可能な効果はみられなかったものの、神経炎症のマーカーである血清中MIFの有意な減少がみられました。但し、非盲検研究という設計上、MN-166（イブジラスト）群と比較するためのプラセボ群が存在しなかったため、この研究から最終的な結論を引き出すことはできませんでした。

**メタンフェタミン依存症：**メタンフェタミンは、アンフェタミンと同様の構造を有する、中枢神経系刺激薬です。メタンフェタミンは、中毒性が高く、治療効果が低い、スケジュール の薬剤です。米国薬物乱用・精神衛生管理庁の薬物使用に関する2019年の全国調査によると、米国のメタンフェタミン使用障害患者（依存症又は乱用患者を含みます。）は約1.0百万人（12歳以上）に上っています。ランド・コーポレーションは、米国におけるメタンフェタミン使用による経済的負担を約234億米ドルと推定しています。現在のところ、メタンフェタミン依存症の承認済治療薬はありません。メタンフェタミン依存の再発に関する動物モデルにおけるMN-166（イブジラスト）の効果についての非臨床結果に基づき、UCLAの治験責任医師は、MN-166（イブジラスト）の安全性及び予備的效果を調査するため、入院患者治験における非治療目的のメタンフェタミン依存症患者を対象とした、NIDAから資金援助を受けたフェーズ1b臨床治験を実施しました。同治験は2012年に完了しました。その後、UCLAの治験責任医師は、メタンフェタミン依存症の外来患者を対象とした、MN-166（イブジラスト）評価のための2013年に開始されたフェーズ2臨床治験について、NIDAから資金援助を獲得しました。2018年3月、当社は、当該臨床治験が、治療期間の最後の2週間における尿中薬物スクリーニングによる検証でメタンフェタミン離脱に関する主要評価項目を満たさなかったことを発表しました。2017年11月には、当社はオレゴン保健科学大学と共同でメタンフェタミン使用障害に対するMN-166（イブジラスト）の効果を評価するためのバイオマーカー研究を開始することを発表し、当該研究は現在進行中です。当社は、2013年に、メタンフェタミン依存症を適応としたMN-166（イブジラスト）について、FDAからファストトラック指定承認を受けました。

**オピオイド離脱及び依存：**米国薬物乱用・精神衛生管理庁の薬物使用及び健康に関する2019年の全国調査によると、米国の鎮痛剤使用障害患者（依存症又は乱用患者を含みます。）は約1.4百万人（12歳以上）おり、そのうちヘロイン使用障害患者

(依存症又は乱用患者を含みます。)は約438,000人(12歳以上)に上っています。オピオイド処方薬に対するアクセスは、オピオイドの処方に関する政策がより厳しくなったことを受けて、近年より困難になりました。かかる政策により、ヘロイン使用の増加という意図せぬ結果がもたらされました。ヘロインは、より安価で入手しやすいためオピオイド処方薬より魅力的です。ヘロインは、HIV及びC型肝炎感染、過剰摂取並びに死亡のリスクといった深刻な健康問題をもたらします(クノップ、2012年)。オピオイド処方薬及びヘロイン依存症治療のための安全で効果的で非中毒性、かつ非オピオイドの治療薬に対する緊急の医学的需要は未だ満たされていません。コロンビア大学及びNYSPIの治験責任医師は、以前、ヒトにおけるオピオイド離脱症状の緩和に関するMN-166(イブジラスト)の効果を評価するためのNIDAから資金援助を受けたプラセボ対照無作為二重盲検のフェーズ1b/2a臨床治験を完了しました。その後、コロンビア大学及びNYSPIの治験責任医師は、オピオイド又はヘロイン依存を適応とした、NIDAから資金援助を受けたMN-166(イブジラスト)のフェーズ2臨床治験を実施しました。2016年3月、オピオイド依存症に関する完了した同治験の良好な結果が、Behavior, Biology and Chemistry: Translational Research in Addictionの総会において公表されたことを発表しました。

**アルコール中毒:** 米国薬物乱用・精神衛生管理庁の薬物使用及び健康に関する2019年の全国調査によると、米国のアルコール使用障害患者(依存症又は乱用患者を含みます。)は約14.5百万人(12歳以上)に上っています。米国疾病対策予防センターの報告によると、米国における過剰なアルコール使用による経済負担は、年間2,490億米ドルとされています。FDAの承認を得たアルコール依存症治療薬には、Antabuse®、Vivitrol®、Campral®及びRevia®等が含まれます。しかしながら、これらのFDAの承認を得た化合物の成果は限定的であり、安全で有効な治療薬の探求は依然として不確定です(Witkiewitz他、2012年)。非臨床治験において(ベル他、2013年)、ラット及びマウスにおけるMN-166(イブジラスト)の効果が調査され、アルコール選択性のPラット及び多量のアルコール摂取のラットにおけるアルコール摂取が50%減少し、アルコール依存のマウスについては、非依存のマウスでは効果がなかった用量においてアルコール摂取が減少することが発見されました。UCLAの治験責任医師は、MN-166(イブジラスト)の安全性、認容性及び当初のヒトに対する有効性を判断するため、治療下でないアルコール乱用又は依存症患者24人を対象として、プラセボ対照無作為二重盲検被験者内クロスオーバーデザインの研究を実施するために、NIAAAから資金援助を受けました。同治験は2014年初めに開始され、2015年6月に24人の被験者の登録が完了しました。アルコール依存症の研究結果は、2015年12月に第54回米国神経精神薬理学会年次総会において発表されました。研究期間を通して、MN-166(イブジラスト)は日々のアルコール渴望度を有意に減少させました( $p < 0.05$ )が、プラセボはかかる結果を示しませんでした。MN-166(イブジラスト)は、刺激誘因性又はストレス誘因性のアルコール渴望度に対しては変化を認めませんでしたが、刺激への反応及びストレス負荷に対して心理状態をポジティブに促進しました。MN-166(イブジラスト)の安全性及び認容性は良好でした。2018年5月、当社は、アルコール中毒及び離脱を適応としたMN-166(イブジラスト)に関し、NIHから資金援助を受けた臨床治験をUCLAの研究者と共同で開始する計画を発表しました。当該フェーズ2b臨床治験の結果は、2020年8月にオンラインで開催された米国心理学会2020年年次大会において発表されました。MN-166(イブジラスト)は、プラセボと比較して大量飲酒日の数を大幅に減少させました( $p = 0.03$ )。MN-166(イブジラスト)は、fMRIにより評価された、アルコール飲料イメージ対ノンアルコール飲料イメージの両側腹側線条体(VS)におけるパーセント信号の変化に大きく影響し、これにより、MN-166(イブジラスト)がプラセボと比較してVSにおけるアルコールの刺激誘導性活性化を抑制することが示されました。これは、MN-166(イブジラスト)により脳内におけるアルコールに対する報酬反応が抑制されることを意味します。2021年6月当社は、同治験、MN-166(イブジラスト)のアルコール使用障害を適応とするフェーズ2臨床治験、の良好な結果がNature 関連誌Translational Psychiatry Journalに論文掲載されたことをお知らせしました。2018年8月には、当社は新たにNIAAAからの資金援助により、アルコール中毒を適応としたMN-166(イブジラスト)のフェーズ2b臨床治験をUCLAの研究者と共同で行うことを発表しました。現在進行中の当該治験では、12週間の臨床治験の期間にわたり、MN-166(イブジラスト)がプラセボと比較して大量飲酒日(男性は5杯、女性は4杯を超える飲酒と定義されます。)の割合を減少させるかについての評価が行われています。

**化学療法誘発性末梢神経障害:** 末梢神経障害とは、脳及び脊髄から起始し、末梢へ延びる神経である末梢神経への損傷によって引き起こされる一連の症状です。癌治療に使用される化学療法及び他の薬物のいくつかは、脳に感覚を伝達し手足の運動を制御する末梢神経に損傷を与えることがあります。この損傷は、癌治療の障害を引き起こす副作用となりうる化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)を生じさせます。CIPNでよく見られる症状には、疼痛、灼熱痛、刺痛、感覚喪失、協調運動及び平衡感覚の問題、嚥下障害、排尿障害、便秘並びに血圧変化が含まれます。重度のCIPNでは、化学療法における投薬の減量や中止が必要となる可能性があります。4,000人を超える患者を含むメタ分析によれば、CIPN有病率は、化学療法後の最初の1ヶ月で68%、3ヶ月で60%、6ヶ月以上で30%('発生率、罹患率、化学療法誘発性末梢ニューロパシー: 系統的レビュー及びメタ分析'、Seretny M 他、2014年)とされます。2018年3月、当社は、CIPNの予防療法を適応としたMN-166(イブジラスト)を評価するための臨床治験をオーストラリアのシドニー大学コンコルド癌センターから資金援助を受けて開始する計画を発表しました。この非盲検、逐次クロスオーバーのパイロットスタディでは、オキサリプラチンを投与されていた転移性消化器癌(大腸・直腸・結腸癌や上部消化器癌)患者を対象に、MN-166(イブジラスト)を急性神経毒性、CIPN及び薬物相互作用について評価しました。2020年9月には、当社は、当該臨床治験による良好な臨床結果がキャンサー・ケモセラピー・アンド・ファーマコロジー誌に掲載されたことを発表しました。MN-166(イブジラスト)とオキサリプラチンの併用投与により、オキサリプラチンによる治療を受けていた参加者の過半数で、オキサリプラチン誘発性神経毒性の改善又は安定化が生じました。オキサリプラチン特異的神経毒性スケール(OSNS)での評価によると、14名中12名の参加者について、両サイクルで急性神経毒性(グレード1又は2)が報告されました。MN-166(イブジラスト)の併用治療の結果、この12名のうち10名の参加者においては変化

がなく、2名の参加者においてはグレード2からグレード1まで症状が改善しました。慢性のCIPNが予測される急性神経毒性は、継続的な化学療法を受ける患者において悪化すると予想されます。薬物動態解析では、オキサリプラチンの全身曝露に対するMN-166（イブジラスト）の効果は示されませんでした。2020年10月には、当社は、CIPNを適応としたMN-166（イブジラスト）を評価するための多施設共同、プラセボ対照、無作為フェーズ2b試験をオーストラレーシア消化器疾患臨床試験グループ（AGITG）から資金援助を受けて開始する計画を発表しました。当該臨床試験では、転移性大腸・直腸・結腸癌患者における急性神経毒性の重症度及びCIPNを低下させる可能性のある治療薬としてMN-166（イブジラスト）を評価します。

**変性性頸椎椎症：**変性性頸椎椎症（DCM）（頸椎症性脊髄症とも呼ばれます。）は、頸部の圧迫による脊髄機能障害を伴います。変性性頸椎椎症は、成人にもっとも多く見られる脊髄損傷の形態であり、障害およびクオリティ・オブ・ライフの低下を生じさせます。患者が訴える神経症状には、四肢の痛み及び麻痺、協調運動不全、平衡失調、膀胱の問題などがあります。米国脳神経外科学会によると、脊髄や神経根の圧迫を緩和するための頸部手術は毎年200,000件を超えます。DCMの治療薬として承認された医薬品はありません。2018年8月、当社は、DCMを適応としたMN-166（イブジラスト）に関する臨床試験をケンブリッジ大学と共同で開始する計画を発表しました。イギリス国立疾病研究センター（NIHR）から資金の助成を受けて行う当該臨床試験は、脊髄手術後におけるDCMの補助療法としてのMN-166（イブジラスト）について、脊髄手術後の結果を向上させる上でMN-166（イブジラスト）がプラセボと比べてより効果的であるかを判断する評価を行うものです。2つの主要評価項目は、(1)手術の6ヶ月後における上下肢の運動機能障害、感覚喪失及び膀胱括約筋機能障害について評価する改訂版日本整形外科学会（mJOA）スコア、並びに(2)手術の6ヶ月後における頸部疼痛のビジュアルアナログスケール（VAS）とされています。2019年5月には、当社は、ケンブリッジ大学の研究者との共同によるDCMを対象とする「変性性頸椎椎症における再生（RECEDE Myelopathy）」フェーズ3臨床試験のキックオフミーティングに参加したことを発表しました。

**グリオブラストーマ：**米国脳神経外科協会によると、グリオブラストーマは、膠細胞（星状膠細胞及びび突起膠細胞）で発生する悪性の脳腫瘍であり、急速に成長し、周囲の脳組織に転移することも多くあります。米国脳腫瘍協会の報告によると、グリオブラストーマは、全原発性脳腫瘍の約15%を占めます。米国では、年間約10,000人がグリオブラストーマと診断されています。標準的治療（手術、テモゾロミド及び放射線療法）を受けた悪性度の高いグリオブラストーマ（IDH野生型）成人患者の平均生存期間は、約11ヶ月から15ヶ月です。2017年6月に、当社は、MN-166（イブジラスト）のグリオブラストーマに対する臨床的有効性の可能性を評価した動物モデル研究から得た良好な結果を発表しました。この結果は、2017年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会において発表されました。グリオブラストーマのマウスモデル研究により、MN-166（イブジラスト）とテモゾロミド（TMZ）の組合せの治療群の平均生存期間がテモゾロミドのみの治療群の平均生存期間と比べて長いという結果が示されました。2018年5月、当社は、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）に関する新薬臨床試験開始申請（IND）がFDAにより承認されたことを発表しました。当社はまた、FDAから、グリオブラストーマを適用としたMN-166（イブジラスト）のテモゾロミドとの併用療法に関する臨床研究を進めてよいとの通知を受けました。2018年10月には、当社は、FDAにより、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）がテモゾロミドとの併用療法でオーファンドラッグに指定されたことを発表しました。2019年1月には、当社は、ボストンのダナ・ファーバー癌研究所において、再発性グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）のテモゾロミド（TMZ, Temodar-®）との併用に関する臨床試験の患者登録を開始することを発表しました。2019年2月には、当社は、グリオブラストーマを適応としたMN-166（イブジラスト）の動物モデルスタディの結果が*Scientific Reports*に掲載されたことを発表しました。「イブジラストはマクロファージ遊走阻止因子（MIF）を標的とすることによりグリオブラストーマのテモゾロミドへの感受性を高める（Ibudilast sensitizes glioblastoma to temozolomide by targeting Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)）」と題されたこの論文は、MN-166（イブジラスト）のグリオブラストーマに対する臨床有用性の可能性が報告された最初の出版物です。2020年6月には、当社は、グリオブラストーマを適用とした併用療法としてのMN-166（イブジラスト）の可能性に関する良好な前臨床結果がフロンティアーズ・イン・イミューノロジー誌に掲載されたことを発表しました。「グリオブラストーマ骨髄由来抑制細胞サブセットは、免疫抑制を低下させるために標的化されうる特異的なマクロファージ遊走阻止因子受容体プロファイルを発現させる（Glioblastoma myeloid-derived suppressor cell subsets express differential macrophage migration inhibitory factor receptor profiles that can be targeted to reduce immune suppression）」と題されたこの記事は、当社のクリーブランド・クリニックとの共同研究に基づいています。

**COVID-19患者における急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の予防：**ARDSは、血液中の酸素濃度を低下させる重篤な肺疾患です。通常、ARDSの初期症状は息苦しさです。ARDSの最も一般的な危険因子は感染症であり、かかる感染症にはインフルエンザ、コロナウイルス、その他ウイルス等が含まれます。ARDS財団によると、米国では年間推定190,000件のARDSの症例があります。ARDS入院患者の死亡率は、約40%です。2020年3月、当社は、ARDSの動物モデルにおける前臨床研究の良好な結果（Yang他、2020年）に基づき、重症肺炎及びARDSを適応とするMN-166（イブジラスト）の開発を開始する計画を発表しました。当該前臨床研究の結果は、MN-166（イブジラスト）での治療により、炎症、出血、肺泡うっ血および肺胞壁浮腫を含む、ARDSマウスモデルで観察された組織学的変化が改善することを示すものでした。とりわけ、肺水腫は、MN-166（イブジラスト）での治療により有意に減少しました（ $p < 0.001$ ）。また、MN-166（イブジラスト）は、TNF- $\alpha$ （ $p < 0.001$ ）、IL-1 $\beta$ （ $p < 0.001$ ）、IL-6（ $p < 0.001$ ）及びMCP-1（ $p < 0.001$ ）を含む炎症性サイトカインの水準を用量依存的に有意に低下させ、MN-166（イブジラスト）が炎症反応を抑制することを示しました。当該研究の結果はまた、MN-166（イブジラスト）が肺組織における細胞アポ

トーシスを減弱することによって肺障害を防止することを示唆しています。ARDSの動物モデルによるデータに加えて、MN-166（イブジラスト）は、SARS-CoV-2複製阻害について1,520種の化合物をスクリーニングしたインビトロの研究において、潜在的抗SARS-CoV-2活性を有する化合物として特定されています（Touret他、2020年）。2020年4月には、当社は、COVID-19に起因するARDSを適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床治験を開始する計画を発表しました。2020年7月には、当社は、ARDSの予防を適応とするMN-166（イブジラスト）についてFDAにINDを申請し承認されたことを発表しました。当社はまた、FDAから、COVID-19患者におけるARDSの予防を適応とするMN-166（イブジラスト）の臨床研究の計画を進めてよいとの通知を受領しました。

## MN-221 (ベドラドリン)

MN-221 (ベドラドリン) は、喘息急性発作治療薬として開発された、新規の高度選択的な 2アドレナリン作動性受容体作動薬です。当社は、2004年2月に、キッセイ薬品株式会社(「キッセイ」)からMN-221 (ベドラドリン)に関するライセンスを取得いたしました。現在の喘息急性発作治療薬の吸入 作動薬は、炎症及び気道の狭窄による気道収縮又は不十分なエアフローにより、薬剤が肺へ十分に届かないために、効果が限られています。加えて、心臓血管を刺激する副作用(心拍の増加等)の恐れがあるため、患者が耐えうる吸入薬の量は限られています。

MN-221 (ベドラドリン) は、静注による投与方法をとっていますが、これは発作によって狭められた気道を経由しないため、薬剤を肺に届けることができます。前臨床試験では、MN-221 (ベドラドリン) は、肺の 2アドレナリン・レセプターにより親和性があり、心臓組織の 1アドレナリン・レセプターとは、はるかに親和性が低いことが確認されました。MN-221 (ベドラドリン) の肺への薬剤供給の改善及び心臓に対する副作用の軽減は、喘息急性発作患者の呼吸を容易にし、患者が高額な入院を免れる手助けをすることによって、満たされていない需要を満たす可能性を有しています。

喘息急性発作：米国国立健康統計センターの最新のデータによると、米国の2017年における喘息による救急診療科への外来患者数は1.56百万人、2017年における喘息による死者数は3,564人でした。

当社は、救急施設における喘息急性発作患者を対象に、MN-221 (ベドラドリン) を評価することを目的とした無作為プラセボ対照二重盲検フェーズ2b臨床試験(N=175)を完了いたしました。MN-221 (ベドラドリン) は、主要評価項目であるプラセボに対するFEV1 (1秒間努力呼気肺活量) の改善において、統計的有意性を達成できませんでした。しかしながら、MN-221 (ベドラドリン) 治療は、呼吸困難指標に関する評価項目に関して統計上有意な改善を示しました。MN-221 (ベドラドリン) 治療では、0~3時間後における呼吸困難指標のベースラインからの変化がプラセボと比べて著しく増加(改善)し(AUC [0-3hr] に基づく、 $p=0.0405$ )、2時間後における呼吸困難指標のベースラインからの変化がプラセボと比べて著しく増加し(平均スコアに基づく、 $p=0.0042$ )、また2時間後において呼吸困難指標の1ポイントを超える改善が見られた患者の割合がプラセボと比べて著しく増加しました( $p=0.0323$ )。治療不成功率(研究過程の進行中に入院し又は救急施設へ戻った患者の数)を評価するための事後解析も実施されました。試験薬投与の3時間以上前にコルチコステロイドの投与を受けた患者においては、プラセボ群の治療不成功率(74%)は、MN-221 (ベドラドリン) 群の治療不成功率(43%)を著しく上回りました( $p=0.0489$ )。臨床的に重大な安全性/認容性の問題は認められませんでした。

当社は、2012年10月に、当該製品候補の将来の開発を検討するためFDAとエンド・オブ・フェーズ2ミーティングを行いました。FDAは、MN-221 (ベドラドリン) のリスク/ベネフィットのプロファイルを今後の開発の焦点とし、入院率の減少等の臨床結果を主試験の主要評価項目とすべきことを当社に助言しました。当社は、FDAから受けたフィードバックに基づきMN-221 (ベドラドリン) の今後の開発を設計すること、及び喘息に関するMN-221 (ベドラドリン) の今後の臨床試験開発を、資金調達の観点から提携先と協働して行うことを決定しました。

## MN-001 (タイベルカスト)

MN-001 (タイベルカスト) は、新規の経口投与可能な低分子化合物であり、いくつかのメカニズムによって前臨床モデルにおいて線維化を抑える効果や炎症を抑える効果を発揮しています。その中には、ロイコトリエン(LT)受容体拮抗作用、PDE (主に3及び4)の阻害及び5-リポキシゲナーゼ(5-L0)の阻害が含まれます。5-L0/LT経路は、線維化の病原因子であるとされており、5-L0及び5-L0/LT経路に対するMN-001 (タイベルカスト) の阻害作用は線維化治療の新たな手法であると考えられています。MN-001 (タイベルカスト) は、LOXL2、Collagen Type 1及びTIMP-1等の線維化を促進する遺伝子の発現を下方制御することが知られています。MN-001 (タイベルカスト) はまた、CCR2及びMCP-1等の炎症を促進する遺伝子の発現を下方制御することが知られています。さらに、病理組織検査において、MN-001 (タイベルカスト) が複数の動物モデルにおいて線維化を軽減することが示されています。当社は、2002年に、MN-001 (タイベルカスト) をキヨーリンからライセンス導入しました。当社は、線維化を伴うNASHを適応としたMN-001 (タイベルカスト) に対するファストトラック指定承認をFDAから受けたことに加えて、特発性肺線維症(IPF)を適応としたMN-001 (タイベルカスト) に対してもFDAからオーファンドラッグの指定及びファストトラック指定承認を受けました。

当社は、以前には、喘息に対する臨床的有効性についてMN-001 (タイベルカスト) の評価を行い、喘息に関するフェーズ2試験を完了し、良好な結果を得ていました。MN-001 (タイベルカスト) は、600人以上の被験者に投与され、おおむね安全で良好な認容性を示していると考えられています。

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)：非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、肝臓に脂肪が貯まり、肝細胞の炎症及び損傷が起きている状態をいいます。NASHは、アルコール性肝障害に類似した一般的な肝疾患ですが、アルコールをほとんど又は全く飲まない人にも発症します。国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所によると、米国の成人におけるNASHの有病率は3~12%であり、これに加えて米国の成人の30~40%が非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)を有

します。NASHの根本原因は不明ですが、肥満の中年に有病率が高くなっています。NASH患者の多くは、血清脂質濃度が高く、糖尿病又は糖尿病予備軍です。NASHは肝硬変に進行する可能性があります。肝不全を伴う進行性肝硬変の治療法は肝臓移植のみであり、現在のところNASHの承認済治療薬はありません。

当社は、NASH治療薬としての臨床的有効性を評価するためMN-001（タイベルカスト）の前臨床試験を完了しました。NASHのSTAM™（NASH-HCC）のマウスモデルにMN-001（タイベルカスト）を1日1回経口投与し（3週間にわたり10、30、100mg/kg）、肝臓生化学及び肝臓病理組織、NAFLDの活動スコア（NAS）ならびに線維化の割合及び遺伝子発現によって、その効果を評価しました。MN-001（タイベルカスト）は、肝臓のヒドロキシプロリン量の減少に見られるとおり、プラセボと比較して用量依存的に線維化領域を大幅に減少させました（ $p < 0.01$ ）。これは、MN-001（タイベルカスト）の線維化の予防の可能性を支持するものです。MN-001（タイベルカスト）は、NASを大幅に改善させました（ $p < 0.01$ ）。MN-001（タイベルカスト）は、当該動物モデルにおいて、肝細胞障害（ $p < 0.01$ ）及びballooning（肝実質細胞の死）（ $p < 0.01$ ）を阻害し、NASHの病状を改善させました。MN-001（タイベルカスト）は、同時に、肝臓における一定の遺伝子発現を減少させることが確認され、MN-001（タイベルカスト）がNASHモデルにおいて線維化の形成を減少させることが示されました。当社は、進行型NASH治療薬としての臨床的有効性を評価するためMN-001（タイベルカスト）の2番目の前臨床試験を完了しました。同試験は、NASHのマウスモデルを対象としたMN-001（タイベルカスト）の最初の前臨床試験に対し、NASHのより進行期のマウスを用いています。MN-001（タイベルカスト）は、進行型NASHのマウスモデルにおいて、NASHを抑える効果や線維化を抑える効果を示しました。MN-001（タイベルカスト）の治療群におけるNAFLD活動スコア（NAS）は、非治療群に対し大幅に減少しました（ $p < 0.001$ ）。肝細胞の風船様腫大スコア（ $p < 0.001$ ）、肝葉炎症巣スコア（ $p < 0.01$ ）及び脂肪化スコア（ $p < 0.05$ ）等のすべてのNAS構成要素において、一貫して減少が認められました。また、MN-001（タイベルカスト）の治療群において、肝臓の線維化が減少しました（ $p < 0.01$ ）。さらに、MN-001（タイベルカスト）の治療群において、 $\alpha$ -SMAの染色部分が大幅に減少しました（ $p < 0.001$ ）。総じて、これらの結果により、ヒトのNASHの治療にはMN-001（タイベルカスト）のさらなる治験・評価が必要であるという有力な証拠が提示されました。

当社は、FDAに対しINDを提出し、FDAから、米国におけるNASHを適応としたMN-001（タイベルカスト）に関する2つの異なるフェーズ2臨床治験のプロトコルについて承認を取得しました。2018年4月、当社は、NASH患者及びNAFLD患者における高中性脂肪血症の治療薬としてのMN-001（タイベルカスト）のフェーズ2臨床治験の中間解析において有意なポジティブな結果が得られたことから、本治験を早期終了することを発表しました。かかるデータは、2018年4月にフランスのパリで開催された国際肝臓会議/第53回欧州連合肝臓研究会（EASL）年次総会において発表されました。MN-001（タイベルカスト）は、平均血清トリグリセリドを135.7mg/dLと有意に減少させ、結果として41.3%の減少が認められました（ $p = 0.02$ ）。これには、8週間の治療を完了した15名の被験者のデータが含まれます。治療開始前のトリグリセリド値が1,288mg/dLと非常に高かった1件の外れ値を除けば、MN-001（タイベルカスト）は、平均血清トリグリセリドを74.9mg/dLと有意に減少させ、結果として28.8%の減少が認められました（ $p = 0.00006$ ）。当社は、FDAから、線維化を伴ったNASH患者の治療薬としてのMN-001（タイベルカスト）に対しファストトラックの指定承認を受けました。

2020年11月には、当社は、米国肝臓学会（AASLD）の年次大会において、ヒト肝星細胞（HSC）及び急性肝障害モデルにおけるMN-001（タイベルカスト）の肝線維化を抑える効果を評価するインビトロ及びインビボの研究に関する良好な結果を発表しました。MN-001（タイベルカスト）は、マウスの急性四塩化炭素（CCl<sub>4</sub>）誘発性肝障害モデルにおいて、TGF- $\beta$ 1誘発性HSC活性化、TGF- $\beta$ 1媒介性のHSC運動性及び収縮性の増加、並びに線維形成シグナル伝達を減弱させました。これらのデータは、MN-001（タイベルカスト）の肝臓における抗線維化作用を支持するさらなる科学的証拠となります。

**特発性肺線維症（IPF）**：肺線維症は、肺の癒痕化によって内膜が厚くなり、不可逆な拘束性換気障害をきたす進行性肺疾患です。肺線維症の原因は様々ですが、抗がん剤治療や化学物質への暴露等で起こります。特発性肺線維症は、原因不明の肺線維症の一種です。米国国立医学図書館によると、米国におけるIPFの患者は約100,000人であり、毎年30,000人から40,000人が新たにIPFと診断されています。IPFは予後不良であり、ほとんどの患者の生存期間は診断後わずか3年から5年です。

当社は、肺線維症治療薬としての臨床的有効性を評価するためMN-001（タイベルカスト）の前臨床試験を完了しました。ブレオマイシンによって誘発された肺線維症のマウスモデルにMN-001（タイベルカスト）を1日1回経口投与し（2週間にわたり30、100、300mg/kg）、CTスキャンによる肺密度の評価、病理組織学的染色に基づくアシュクロフトスコアによる肺線維症の程度及び線維化又は細胞におけるコラーゲン蓄積の指標となるヒドロキシプロリンの量によって、その効果を評価しました。MN-001（タイベルカスト）の治療群におけるアシュクロフトスコアは、2週間の治療後に、非治療群に対し大幅に減少し（ $p < 0.05$ ）、肺密度は非治療群に対し減少しました。さらに、MN-001（タイベルカスト）の治療群におけるヒドロキシプロリンの量は、非治療群に対し大幅に減少しました（ $p < 0.01$ ）。これらの結果により、MN-001（タイベルカスト）による治療がブレオマイシンによって誘発された肺線維症のマウスに対し線維化を抑える効果があることが提示されました。当社は、FDAに対しINDを提出し、FDAから、米国におけるIPFを適応としたMN-001（タイベルカスト）に関するフェーズ2臨床治験のプロトコルについて承認を取得しました。当社は、IPFを適応としたMN-001（タイベルカスト）に関する同フェーズ2臨床治験をペンシルバニア州立大学において終了しました。FDAは、IPF治療に関してMN-001（タイベルカスト）をオーファンドラッグに指定しました。オーファンドラッグの指定によって、MN-001（タイベルカスト）がIPFについて承認された場合、7年間の独占販売権が付与されることとなります。当社はまた、IPF患者の治療薬としてのMN-001（タイベルカスト）に対し、FDAからファストトラックの指定承認を受けました。

## MN-029 (デニブリン)

MN-029 (デニブリン) は、固形癌治療のために開発中の新規のチューブリン結合物質です。MN-029 (デニブリン) は、チューブリン重合の阻害を逆転することによって細胞骨格の分裂を引き起こし、その結果、癌細胞を変形させ、最終的に固形癌の広範な中心壊死を生じさせます。当社は、2002年に、アンジオジーン・ファーマシューティカルズ社(「アンジオジーン」)からMN-029 (デニブリン) のライセンスを取得しました。

複数の前臨床薬理において、乳腺癌、大腸癌、肺癌及びKHT肉腫のネズミの実験モデルの生体内におけるMN-029 (デニブリン) の作用機序及び抗癌作用が評価されました。これらの試験において、MN-029 (デニブリン) は、腫瘍細胞への直接的作用に加えて、十分に形成されていない腫瘍血管の血管壁を損傷することによって漏出や凝固を起こし、結果的に腫瘍内の血流を阻害しました。これらの試験は、MN-029 (デニブリン) の作用が速やかであり、短時間で体内から排出されることを示唆しており、これによって、化学療法に共通してみられる副作用が軽減される可能性があります。腫瘍内の血流の遮断は、ダイナミック造影MRIの使用によって確認されました。2件のフェーズ1臨床試験では、腫瘍の血流を阻害するレベルの用量においても、MN-029 (デニブリン) の認容性は良好でした。

最初のフェーズ1試験は、難治性癌患者34人を対象に3週間おきにMN-029 (デニブリン) を単回投与し、MN-029 (デニブリン) の安全性、認容性及び最大耐量を調査しました。最大耐量は180mg/m<sup>2</sup>とされ、25サイクルの間の3週間おきの単回静注投与は安全であるように見受けられました。日常的な実験の評価、バイタルサイン又はECG監視において臨床的に重大な変化は見られませんでした。最も多く報告された有害事象は、他の化学療法と同様、嘔吐、吐き気、下痢及び疲労感でした。合計で9件の重篤な有害事象が報告され、有害事象を理由に当該患者の試験は中止されました。抗癌作用の予備的評価では、完全寛解又は部分寛解に達した患者はいませんでした。しかしながら、12人の患者の症状は安定していました。MN-029 (デニブリン) は、120mg/m<sup>2</sup>の用量を投与された11人の患者のうち7人の患者について望ましい血管作用を示しました。9人の患者は、引き続き治療の延長サイクルを受けました。

2番目のフェーズ1試験は、進行性/転移性の固形癌患者を対象に7日おきに合計3回のMN-029 (デニブリン) の単回投与を行い(1日目、8日目及び15日目)、その後13日間の回復期間を設け(16日目から28日目)、MN-029 (デニブリン) の安全性、認容性及び最大耐量を調査しました。MN-029 (デニブリン) による治療に認容性を示した患者は、追加サイクルを受けました。20人の被験者全員が、試験薬に関する有害事象を少なくとも1回報告しました。試験薬に起因すると考えられる有害事象のうち最も一般的なものは、嘔吐、吐き気、関節痛及び頭痛でした。日常的な実験の評価、バイタルサイン又はECG監視において臨床的に重大な変化は見られませんでした。試験薬に無関係だと考えられる重篤な有害事象が1件報告されました。前回のフェーズ1試験と一貫して、最大で180mg/m<sup>2</sup>のレベルの用量が安全であり、認容性が良好であるように見受けられました。1人の患者が部分寛解に達し、74日間継続しました。7人の患者の症状は安定していました。同試験の結果は、MN-029 (デニブリン) が血流に作用することを示しましたが、被験者数をより多くすることが必要です。

当社は、2014年1月に、MN-029 (デニブリン) 二塩酸塩に関する新たな特許を米国特許商標庁から付与されました。2032年7月以降に失効することになる当該特許は、MN-029 (デニブリン) 二塩酸塩に基づく化合物、医薬組成物及び特定の細胞増殖性疾患(固形癌を含みます。)の治療法を対象としています。当社は、かかる米国の特許に基づき諸外国において特許の申請を行い、そのうちのほとんどを取得しました。

MN-166 (イブジラスト) 臨床治験及びプログラム

適応症	臨床治験	主要な治験責任医師 / 機関 / 資金提供機関	状況
COVID-19	ARDSを発症するリスクのあるCOVID-19患者を対象にMN-166 (イブジラスト)の有効性、安全性、認容性、バイオマーカー及び薬物動態を評価するためのプラセボ対照無作為二重盲検並行群間比較治験	多施設共同 メディシノバ	進行中
一次進行型及び二次進行型多発性硬化症	進行型多発性硬化症患者を対象にMN-166 (イブジラスト)の安全性、認容性及び作用を評価するためのプラセボ対照無作為二重盲検治験	クリーブランド・クリニック / 多施設共同 国立神経疾患脳卒中研究所 メディシノバ	完了
筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象にMN-166 (イブジラスト)の安全性、認容性及び臨床的エンドポイント反応性を評価するための6ヶ月間の単独施設、プラセボ対照、無作為二重盲検治験 (その後非盲検期間を有する。)	カロライナ・ヘルスケアシステム神経科学研究所 メディシノバ	完了
ALS / バイオマーカー	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象にMN-166 (イブジラスト)を評価するためのバイオマーカー研究	マサチューセッツ総合病院 メディシノバ	完了
筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象にMN-166 (イブジラスト)の効果及び安全性を評価するための12ヶ月間のフェーズ2b/3多施設共同、プラセボ対照、無作為二重盲検臨床治験 (その後非盲検期間を有する。)	多施設共同 メディシノバ	進行中
変性性頸椎脊椎症	変性性頸椎脊椎症の減圧手術の補助療法としてのMN-166 (イブジラスト)の効果の評価するための多施設共同、プラセボ対照、無作為二重盲検治験	ケンブリッジ大学 / 多施設共同 イギリス国立疾病研究センター (NIHR)	進行中
化学療法誘発性末梢神経障害	化学療法誘発性急性神経毒性の予防におけるMN-166 (イブジラスト)の影響を評価するとともに、オキサリプラチンの投与を受ける消化器癌患者におけるオキサリプラチンとの薬物動態を評価するパイロットスタディ	シドニー大学 オーストラリア・コンコルド癌センター	完了
化学療法誘発性末梢神経障害	転移性大腸・直腸・結腸癌患者におけるオキサリプラチン急性神経毒性がMN-166 (イブジラスト)により低下するか - フェーズ2無作為治験	シドニー大学 オーストラリアのオーストラレーシア消化器疾患臨床治験グループ	進行中



グリオブラストーマ	再発性グリオブラストーマ患者におけるMN-166（イブジラスト）とテモゾロミドの併用療法の安全性、認容性及び効果を評価するためのフェーズ1a/2b多施設共同、非盲検、用量漸増研究	ダナ・ファーバー癌研究所 メディシノバ	進行中
薬物依存・中毒 メタンフェタミン依存症	メタンフェタミン依存症に関するMN-166（イブジラスト）の無作為治験	UCLA 米国国立薬物乱用研究所	完了
メタンフェタミン依存症/ バイオマーカー	メタンフェタミン使用者の神経炎症に対するMN-166（イブジラスト）の効果	オレゴン保健科学大学	進行中
オピオイド依存症	オピオイド乱用者のオキシコドン自己投与に対するグリア活性化の阻害剤であるMN-166（イブジラスト）の効果	コロンビア大学/NYSPI 米国国立薬物乱用研究所 メディシノバ	完了
アルコール依存症	アルコール依存症の新規治療薬としてのMN-166（イブジラスト）の開発	UCLA アルコール乱用/アルコール依存症研究所	完了
アルコール依存症及び離脱	MN-166（イブジラスト）及び離脱に伴う精神不安	UCLA 米国国立薬物乱用研究所	完了
アルコール依存症	アルコール使用障害の治療薬としてのMN-166（イブジラスト）	UCLA アルコール乱用/アルコール依存症研究所	進行中

## 営業及びマーケティング業務

現在、当社はマーケティング能力及び販売能力を有しておりません。当社は、当社の製品を商品化するにあたっては、戦略的提携先に頼ることを見込んでおります。

## 製造

当社は、研究、開発、前臨床試験及び臨床治験に用いる大半の医薬品有効成分（「API」）及び治験用製品の完成品の製造を外部委託しております。当社は、当社の臨床治験あるいは将来的な販売のために、API及び完成品の製造を、今後も外部製造業者に委託することが必要であると見込んでおります。当社は、当社の臨床治験の要件あるいは将来的な販売の要件に見合い、かつ商業上妥当な条件で、当社の製品のAPI及び完成医薬品の製造を委託できる製造業者が複数存在すると考えております。

当社は、MN-166（イブジラスト）開発プログラムに関して、日本でPinatos<sup>®</sup>として販売されている遅発放出性のMN-166（イブジラスト）のカプセルを大正薬品工業株式会社（「大正」）から調達し、輸入しています。この他に、当社は、MN-166（イブジラスト）開発プログラムのためのAPI及び完成品の製造に関して委託製造業者も利用しています。

MN-221（ベドラドリン）に関するキッセイとのライセンス契約に基づき、キッセイは、MN-221（ベドラドリン）のAPIの販売用供給を製造する独占的権利を有しております。当社がキッセイと供給契約を締結した場合、当社は、当該製品候補についてFDAその他規制当局の販売承認が得られることを条件に、MN-221（ベドラドリン）の供給に必要なすべてのAPIをキッセイから購入する予定です。

## 知的財産権及びライセンス契約

2000年9月の創業以来、当社は、現在有する製品候補につき、ライセンス契約を製薬会社と締結しております。当社はまた、製品候補に関する追加の知的財産につき、大学とライセンス契約を締結しております。通常、当社は、販売が見込まれる製品については特許を取得して保護するか、又はライセンサーが有する関連特許により同様の保護を得るようにしております。当社の許諾済特許のほとんどは既に失効しているものの、当社は、米国外における1件の失効していない交付済み特許を保有しています。これらのライセンス権利に加えて、当社は米国で、26件の交付済み特許を有しており、11件の特許申請を新たに提出しました。また米国外において、上記の米国特許及び特許申請に相当する、58件の交付済み外国特許及び36件の出願中の外国特許申請を有しております。当社は、当社が保有し又はライセンスを許諾した特許に対する、第三者のいかなる侵害も認識しておりません。当社はまた、第三者から、その知的財産権を当社が侵害したとする重大な請求を受けておりません。以下は、当社の各臨床製品候補に関して当社が有する既存のライセンス契約及び知的財産権の詳細です。

## MN-166 (イブジラスト)

当社は、2004年10月22日、MN-166 (イブジラスト) の開発及び商品化に関して、キョーリンと独占的ライセンス契約を締結いたしました。キョーリンは、日本の総合医薬品企業で、東証一部上場会社です。当社は、多発性硬化症治療薬MN-166 (イブジラスト) に関する特許権につき独占的かつ全世界 (日本、中国、韓国及び台湾を除きます。) で再許諾可能なライセンス (点眼薬の製剤を除きます。) を取得いたしました。MN-166 (イブジラスト) について、組成物に関する特許は取得されておりません。かかるライセンスの基盤となる多発性硬化症治療薬のMN-166 (イブジラスト) の米国における使用方法の特許は、2018年8月10日に失効しました。一部のその他の国でも、これに相当する用法特許が2018年8月10日に失効しました。契約の条件に従い、当社は、MN-166 (イブジラスト) 化合物を使用した眼科製品を世界中のあらゆる場所において、また、MN-166 (イブジラスト) 化合物を使用した眼科に無関係の製品を当社の販売区域外において開発するために、当社の前臨床、臨床及び規制データベースを使用するための無償の独占的かつ再許諾可能なライセンスをキョーリンに付与いたしました。

同ライセンス契約は、一方の当事者が本契約に対し重大な違反を行い、当該違反が治癒されない場合には、他方当事者が解除することができます。また、当社はキョーリンに対する90日前までの書面による通知をもっていかなる理由によっても同契約を解除することができ、第三者がMN-166 (イブジラスト) がかかる第三者の知的所有権を侵害する旨を主張した場合には、30日前までの書面による通知をもって同契約を解除することができます。

同契約の期間は、各国ごとの基準により決定され、同契約上の支払義務が満了する日、又は、同契約により付与されるライセンスがなければ、薬品の製造、使用又は販売が、キョーリンが有する有効な特許クレームの侵害に該当することになる期間の最終日、若しくは適用ある市場独占期間の最終日まで延長されます。特定の国において、有効な特許クレーム及びジェネリック製品との競争が存在しない場合、同契約は、当社が最初に製品の販売を行った日から数えて5年後、又は、かかる国においてジェネリック製品との競争が生じてから第2四半期末のいずれか早い日に終了します。

同ライセンス契約に基づき、当社は、現在までにキョーリンに対し、0.7百万米ドルを支払っております。また、臨床治験及び薬事規制において一定の段階に到達した場合には最大で5百万米ドルを支払う義務があります。当社はまた、ライセンス製品の純売上高に対するライセンス使用料を支払う義務があります。

当社は、MN-166 (イブジラスト) 及びその類似物について、10件の交付済み米国特許及び10件の出願中の米国特許申請、並びに23件の交付済み外国特許及び17件の出願中の外国特許申請についてのライセンスを保有し又は共同保有しております。これらの特許及び特許申請は、当社の開発ポートフォリオに関連するものであり、主に、MN-166 (イブジラスト) 及びその類似物を使用した様々な適応疾患に対する治療法を対象としています。

当社は、進行型多発性硬化症治療薬としてのMN-166 (イブジラスト) の使用に関する米国特許を取得いたしました。当該特許は、2029年11月以降に失効することになっています (特許期間の回復に関する規則に基づき認められる可能性のある延長を含みません。)。当該特許は、MN-166 (イブジラスト) を投与することによる、PPMS又はSPMSの治療法に対するものです。かかる特許申請に相当する申請が特定の外国において承認されております。2020年12月、当社は、PPMS及びSPMSの両方を含む進行型多発性硬化症治療薬としてのMN-166 (イブジラスト) とインターフェロンベータの併用に関する出願中の米国特許について、承認の通知を受領したことを発表しました。承認された当該米国特許出願に基づく特許は、発行された場合、2039年10月以降に失効する見込みです。当社は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療薬としてのMN-166 (イブジラスト) の使用に関する米国特許を取得いたしました。当該特許は、2029年1月以降に失効することになっています。当社は、ALS及びその他の神経変性疾患の治療薬としてのMN-166 (イブジラスト) とリルゾールの併用に関する米国特許を取得いたしました。当該特許は、2035年11月以降に失効することになっています。当社は、グリオブラストーマの併用療法の一部としてのMN-166 (イブジラスト) の使用に関する米国特許を取得いたしました。当該特許は、2039年2月以降に失効することになっています。当社は、薬物依存・中毒又は薬物離脱症候群治療薬としてのMN-166 (イブジラスト) の使用に関する米国特許を取得いたしました。当該特許は、2030年1月以降に失効することになっています。当該特許申請に相当する特許が海外の一定の国々において承認されています。当社は、神経因性疼痛治療薬としてのMN-166 (イブジラスト) の使用に関する米国特許を取得いたしました。当該特許は、2025年12月以降に失効することになっています。

## MN-221 (ベドラドリン)

当社は、2004年2月25日、MN-221 (ベドラドリン) の開発及び商品化に関してキッセイと独占的ライセンス契約を締結いたしました。キッセイは、日本の総合医薬品企業で、東証上場会社です。当社は、当該特許権において開示され、含まれ又は対象となるMN-221 (ベドラドリン) 及びその他の化合物に関する様々な特許権及びノウハウにつき、すべての適応疾患のための、全世界の(日本を除きます。)独占的かつ再許諾可能なライセンスを取得いたしました。同ライセンスは、1件の米国特許並びにこれに相当する外国における特定の特許に基づく、独占的なライセンスを含んでおります。同ライセンスは、キッセイの書面による同意を取得することにより再許諾可能です。かかるライセンスの基盤となる米国における組成物特許は、2000年10月17日に交付され、2017年2月18日に失効しました。他の各国でも、これに相当する組成物特許のほとんどが2017年2月18日に失効しました。

許諾済特許に加えて、当社は、MN-221 (ベドラドリン) の追加の使用及び製剤に関する特許申請を米国及び米国外において提出しております。当社は、喘息急性発作治療薬としてのMN-221 (ベドラドリン) の使用に関する米国特許について、承認を取得いたしました。当該特許は、2030年11月以降に失効することになっております。当該特許は、MN-221 (ベドラドリン) を標準療法と併用して使用する権利を含んでおり、経静脈、経口及び吸入等の異なる投与方法についての適用を含んでいます。当社は、過敏性腸症候群治療薬としてのMN-221 (ベドラドリン) の使用に関する米国特許について、承認を受けました。当該特許は、2031年4月以降に失効することになっております。

同ライセンス契約は、一方の当事者が本契約に対し重大な違反を行い、当該違反が治癒されない場合には、他方当事者が解除することができます。また、当社は、科学的又は商業的理由がある場合には、開発段階においては100日前までの書面による通知を、商品化段階においては180日前までの書面による通知をキッセイに送付することによって、同契約を解除することができます。

同契約の期間は、各国ごとの基準により決定され、ライセンス上のキッセイの特許権のうち、最後の特許権(又はそれと同等のもの)が失効する日まで、又は、有効な特許クレームが存在しない場合若しくは有効な特許クレームが最初の製品の販売日から10年より後に失効する場合には、最初の製品の販売日後10年後まで、延長されます。かかる契約期間は、上記のいずれの場合にも、いずれの国においてもジェネリック製品との競争が始まる日を超えて延長されるものではありません。

同ライセンス契約に基づき、当社は、現在までにキッセイに対し、1百万米ドルを支払っております。また、臨床治験及び薬事規制において一定の段階に到達した場合には最大で17百万米ドルを支払う義務があります。当社はまた、ライセンス製品の純売上高に対するライセンス使用料を支払う義務があります。2011年9月にキッセイとの間で締結された契約の条件に従い、当社は、目標達成支払金及びライセンス使用料の現在の水準について、キッセイと誠実に再交渉することに合意いたしました。

## MN-001 (タイベルカスト)

2002年3月14日、当社は、MN-001 (タイベルカスト) の開発及び商品化に関して、キョーリンと独占的ライセンス契約を締結いたしました。当社は、当該特許権において開示され、含まれ又は対象となるMN-001 (タイベルカスト) 及びその活性代謝産物であるMN-002に関する特許権及びノウハウにつき、すべての適応疾患(点眼薬の製剤を除きます。)のための、独占的かつ全世界(日本、中国、韓国、及び台湾を除きます。)で再許諾可能なライセンスを取得いたしました。同ライセンスは、2件の米国特許並びにそれに相当する外国における特定の特許に基づく独占的かつ再許諾可能なライセンスを含むものでした。ライセンスの基盤となるMN-001 (タイベルカスト) 及びMN-002 (タイベルカスト) の米国における組成物特許は、それぞれ2009年2月23日及び2011年12月30日に失効いたしました。MN-001 (タイベルカスト) 及びMN-002 (タイベルカスト) の外国における組成物特許もまた失効いたしました。当社は、MN-001 (タイベルカスト) 及びMN-002 (タイベルカスト) に付随する特定の組成物、用途及び製造過程を対象とする14件の米国特許について、承認を取得いたしました。これらの特許の対象となる用途には、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、線維化を伴う進行型NASH、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、脂肪症、高中性脂肪血症、高コレステロール血症、高リポタンパク血症、線維化、潰瘍性結腸炎、間質性膀胱炎及び過敏性腸症候群が含まれます。これらの米国特許に相当する特許申請は、特定の外国において提出されており、複数の外国特許が交付されております。

契約の条件に従い、当社は、MN-001 (タイベルカスト) を使用した眼科製品を世界中のあらゆる場所において、また、MN-001 (タイベルカスト) を使用した眼科に無関係の製品を当社の販売区域外において開発するために、当社の前臨床、臨床及び規制データベースを使用するための無償の独占的かつ再許諾可能なライセンスをキョーリンに付与いたしました。同ライセンス契約は、一方の当事者が本契約に対し重大な違反を行い、当該違反が治癒されない場合には、他方当事者が解除することができます。また、当社は、いかなる理由の場合でも、キョーリンに対する90日前までの書面による通知をもって同契約を解除

することができ、第三者がライセンスされた特許若しくはノウハウがかかる第三者の知的所有権を侵害する旨を主張した場合には、30日前までの書面による通知をもって同契約を解除することができます。

同契約の期間は、各国ごとの基準により決定され、同契約上の支払義務が満了する日、又は同契約により付与されるライセンスがなければ、製品の製造、使用又は販売が、キョーリンが有する有効な特許クレームの侵害に該当することになる期間の最終日、若しくは適用ある市場独占期間の最終日まで延長されることとなります。特定の国において、有効な特許クレーム及びジェネリック製品との競争が存在しない場合、同契約は、当社が最初に製品の販売を行った日から数えて5年後、又はかかる国においてジェネリック製品との競争が生じてから第2四半期末のいずれか早い日に終了します。

同ライセンス契約に基づき、当社は、現在までにキョーリンに対し、4百万米ドルを支払っております。また、臨床治験及び薬事規制において一定の段階に到達した場合には最大で5百万米ドルを支払う義務があります。当社はまた、ライセンス製品の純売上高に対するライセンス使用料を支払う義務があります。

#### MN-029 (デニブリン)

当社は、2002年6月19日、ANG-600シリーズ化合物の開発及び商品化に関して、英国における株式会社未公開の創薬企業であるアンジオジーンと独占的ライセンス契約を締結いたしました。当社は、当該特許権において開示され、含まれ又は対象となるANG-600シリーズ化合物に関する特許権及びノウハウにつき、すべての適応疾患のための、全世界の独占的かつ再許諾可能なライセンスを取得いたしました。MN-029 (デニブリン) は、かかるライセンスにより保護されるANG-600シリーズ化合物の一つです。当社は、MN-029 (デニブリン) 二塩酸塩に関する米国特許を付与されました。当該特許は、2032年7月以降に失効することになっています。承認された特許は、MN-029 (デニブリン) 二塩酸塩に基づく化合物、組成物及び特定の細胞増殖性疾患 (固形癌を含みます。) の治療法を対象としています。この米国特許に相当する特許申請が特定の外国において提出され、そのうちの複数の特許が付与又は承認されています。

同ライセンス契約は、一方の当事者が本契約に対し重大な違反を行い、当該違反が治癒されない場合には、他方当事者が解除することができます。また、当社は、アンジオジーンに対する30日前の書面による通知をもって、いつでも同契約を解除することができます。

同契約の期間は、各国ごとの基準により決定され、ライセンスの対象であるアンジオジーンが有する特許権 (又はそれと同等のもの) のうち有効な特許クレームを有する最後の特許権 (又はそれと同等のもの) が失効する日又は最初の製品の販売日から15年後のいずれか早い日まで延長されます。

同ライセンス契約に基づき、当社は、現在までにアンジオジーンに対し、1.4百万米ドルを支払っております。また、臨床治験及び薬事規制において一定の段階に到達した場合には最大で16.5百万米ドルを支払う義務があります。当社はまた、ライセンス製品の純売上高に対するライセンス使用料を支払う義務があります。

#### 一般事項

当社が企図する商業活動は、競合会社、大学及び/又はその他に対して既に付与されているか又は付与される可能性のある特許に抵触するおそれがあります。また、第三者が特許侵害を主張して当社、当社のライセンサー又はサブライセンサーに対して法的措置を行い、損害賠償を請求したり、又は影響を被った製品の製造及び販売、若しくは当該製品の使用若しくは製法の利用を禁じたりする可能性があります。このような行為が認められた場合、当社は、補償、損害賠償及び場合により弁護士報酬の支払の責任を負う可能性に加えて、影響を被った製品の製造、使用又は販売を継続するためには、ライセンスの取得が必要となる可能性があり、かかるライセンスは商業上妥当な条件では取得できないか、又はまったく取得できないおそれもあります。また、場合により、営業秘密又は秘密保持に係る合意に依拠する方が特許よりも当社にとって好都合なことがあり、その場合、当社は、特許を受けていない専有技術も利用いたします。しかし、他の者が実質的に同一の専有情報及び技術を独自に開発し又はかかる専有技術を手入し若しくは開示するおそれがあります。当社は、このような特許を受けない専有技術における当社の権利については、これを有効に保護できないおそれがあります。また、当社が研究を行う他の医薬化合物や技術について、第三者が権利を保有していたり、又はこれが第三者の特許権に服していたりする可能性もあります。これにより、当該研究に基づく製品が商品化された場合には、その販売活動が特許その他の権利を侵害し、これにより当社がかかる特許その他のライセンスを取得しなければならないことがあります。当社は、当社が保有し又はライセンスを許諾した特許について、第三者によるいかなる侵害も認識しておりません。当社はまた、第三者から、その知的財産権を当社が侵害したとする重大な請求を受けておりません。

当社がアサイニー、ライセンサー又は潜在的なライセンサーとして利益を有するような特許申請を、当社又は他の者が申請することにより、付与されるという保証はありません。また、かかる特許が付与されたとしても、類似の技術又は製品を有する競合会社に対して当社を保護するものとなるか、あるいは特許の保護を回避されたり異議を申し立てられたりすることがないかについては不確実です。例えば、当社は、MN-166 (イブジラスト) による進行型多発性硬化症の治療法、MN-166 (イブジラスト) によるALSの治療法、併用療法の一部としてのMN-166 (イブジラスト) によるグリオブラストーマの治療法、MN-166 (イブジラスト) による薬物依存・中毒の治療法及びMN-166 (イブジラスト) による神経因性疼痛の治療法について米国特許

を取得しておりますが、MN-166（イブジラスト）についての組成物特許のクレームは失効したため有しておりません。従って、無関係の第三者が、MN-166（イブジラスト）に関する使用方法の特許、当社がライセンサーを通じて独占権を有するその他の特許又は当社が取得し得るの特許も侵害しないのであれば、MN-166（イブジラスト）と同種のAPIを使用した製品を開発するおそれがあります。

加えて、当社の開発した製品がいずれの特許の対象ともならない場合、当社は、当該製品につき、米国においてはハッチ・ワックスマン法の新規化学物質専有に関する規定及び／又は欧州においてはデータ専有に関する規定に基づく市場優先権の取得に依拠することになります。当社が、当局の承認取得後に当社の製品について強力な専有権の保護を得ることができない場合、競合会社は、長期にわたる臨床治験を要求されることなく当社製品との生物学的同等性を立証することが可能な簡易手続のみにより当局の承認を取得することによって、競合的なジェネリック製品を販売することができるようになる可能性があります。当社の特定のライセンス契約には、ジェネリック製品による競合が生じた場合には、ライセンス使用料を減額するか、又は放棄する旨が定められております。

## 競合

新薬の開発及び商品化は競合が厳しく、広範な研究努力及び急速な技術進歩を特徴とします。業界における競合は様々な分野にわたっており、他社より先に新製品を開発及び販売すること、より低価格で既存製品と同一の効能を有する新製品を開発すること、並びに既存製品より優れた効能を有する新製品を開発することが挙げられます。当社は、米国及びその他の国々における医薬品企業及びバイオテクノロジー企業並びに多くの学術機関、研究機関及び政府機関との競合に直面しています。このような競合相手の中には、当社の製品開発プログラムが焦点とする疾患及び症状と同一のものを対象とした製品を有している、又はそのような医薬品を開発している企業若しくは機関もあります。当社の競合相手の多くは、承認済み若しくは開発後期段階にある製品を有しており、当社の製品よりも、効果的で安全性が高くコストが低い医薬品あるいは容易に投与することができる医薬品の開発に成功する可能性があります。また、当社の競合相手は、当社の製品より早期に特許権保護若しくは商品化を実現する可能性があります。当社の競合相手はまた、当社が製品に対する承認を取得することができたとしても、当該製品の市場をさらに狭めうる代替療法を開発する可能性があります。

当社が取扱う疾病分野の多くについて、異なる作用機序並びに魅力的な有効性及び安全性プロフィールを有する新たな化合物の開発に取り組む潜在的な競合相手が存在します。当社の競合相手の多くが、実質的に当社よりも優れた財務、研究開発資源（人的資源及び技術を含みます。）、臨床治験の経験、製造、販売及びマーケティング能力並びに製造施設を有しております。小規模企業もまた、独自の研究開発や大手医薬品企業及びバイオテクノロジー企業との提携関係により、重要な競合相手となる可能性があります。

### 進行型多発性硬化症治療薬（Progressive MS）のMN-166（イブジラスト）

当社のMN-166（イブジラスト）の製品候補は、進行型多発性硬化症の治療薬として現在開発中です。二次進行型多発性硬化症治療薬としては、ミトキサントロンが承認されておりますが、ミトキサントロンは、心毒性の危険性のため長期的に使用することができません。再発性二次進行型多発性硬化症治療薬としては、Mayzent（シボニモド）、Mavenclad（クラドリピン）、Vumerity（フマル酸ジロキシメル）、Zeposia（オザニモド）、Kesimpta（オファツムマブ）及びBafiertam（フマル酸モノメチル）が承認されております。進行型多発性硬化症に関する臨床開発におけるその他のプログラムには、MedDayのMD1003及びABサイエンスのマシチニブが含まれます。

### 筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療薬のMN-166（イブジラスト）

当社のMN-166（イブジラスト）の製品候補は、ALSの治療薬として現在開発中です。ALS治療薬としては、Rilutek及びTiglutikの各ブランド名でも販売されているジェネリック版リルゾール、及びRadicava（エダラボン）が承認されています。当社は、ALSの治療薬として、サイトキネティックス、ブレインストーム・セル・セラピューティックス・インク、ABサイエンス、バイオジェン、オーファザイム、Amylyx Pharmaceuticals社等のその他の製薬会社において、その他の化合物が臨床開発段階にあることを認識しています。

### 薬物依存・中毒治療薬のMN-166（イブジラスト）

当社のMN-166（イブジラスト）の製品候補は、オピオイド依存、メタンフェタミン依存症並びにアルコール依存症の治療薬として現在開発中です。現在のオピオイド離脱症状の治療薬には、ジェネリック版メタドン等の麻薬並びにインディピアー・インクのSuboxone Film（ブプレノルフィン+オピオイド拮抗性ナロキソン）が含まれます。オピオイド依存症について承認済のその他の製品には、アルカミーズのVivitrol（ナルトレキソン1ヶ月有効型注射剤）、オレクソのZubsolv（ブプレノルフィン及びナロキソン）、バイオデリバリー・サイエンスのBunavail（ブプレノルフィン及びナロキソン）、タイタン・ファーマスーティカル・インクのProbuphine（ブプレノルフィン）インプラント及びインディピアーのSublocade（ブプレノルフィン徐放性注射剤）が含まれます。2018年12月、ブレイバーンは、中等度から重度のオピオイド使用障害の治療薬として、週1回及

び月1回投与型の徐放性注射用ブプレノルフィン製品であるBRIXADIがFDAにより仮承認されたことを発表しました。BRIXADIは、2020年11月以降、製造販売承認を取得することができます。2020年12月には、ブレイバーンは、FDAにより、BRIXADIの新薬承認申請（NDA）に関する審査完了報告通知が交付されたことを発表しました。FDAは、第三者の製造施設における最近の調査で発見された欠陥により、BRIXADIの当該NDAを承認不可としました。オピオイド離脱症状に対する非麻薬性の医薬品候補は限られています。ユーエス・ワールドメッズ・エルエルシーのLucemyra（ロフェキシジン）は、オピオイドの急激な断薬を円滑化するためのオピオイド離脱症状の軽減に関して承認された中枢性  $\beta_2$  アドレナリン拮抗薬です。現在のところ、メタンフェタミン依存症の治療薬として承認されている医薬品はありません。アルコール依存症の承認済治療薬には、Antabuse（ジスルフィラム）、Vivitrol（ナルトレキソン）及びジェネリック版アカンプロセートがあります。当社は、オピオイド・ファーマスーティカルズ等のその他の製薬会社において、その他の治療薬がアルコール依存症治療のために開発段階にあることを認識しています。

#### 化学療法誘発性末梢神経障害治療薬のMN-116（イブジラスト）

当社のMN-166（イブジラスト）の製品候補は、化学療法誘発性末梢神経障害の治療薬として開発されています。現在のところ、化学療法誘発性末梢神経障害の治療薬として承認されている医薬品はありません。デュロキセチンが、かかる適応症に適応外使用される場合があります。

#### 変性性頸椎脊椎症治療薬のMN-166（イブジラスト）

当社のMN-166（イブジラスト）の製品候補は、変性性頸椎脊椎症の治療薬としても開発されています。現在のところ、変性性頸椎脊椎症の治療薬として承認されている医薬品はありません。

#### グリオブラストーマ治療薬のMN-166（イブジラスト）

当社は、グリオブラストーマ治療薬としてのMN-166（イブジラスト）の製品候補の臨床開発を開始しました。グリオブラストーマの現在の標準的な治療法は、手術、放射線治療及びテモゾロミド剤による化学療法です。また、グリオブラストーマの治療薬として、GLIADELWAFER（カルムスチン・インプラント）及びAVASTINR（ベバシズマブ）が承認されています。当社は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ及びアムジェン等の他社において、その他の化合物がグリオブラストーマ治療のために開発段階にあることを認識しています。

#### COVID-19患者における急性呼吸窮迫症候群（ARDS）予防薬のMN-166（イブジラスト）

当社のMN-166（イブジラスト）の製品候補は、COVID-19患者におけるARDSの予防薬としても開発中です。当社は、特にこの適応症を対象とする他の開発中の医薬品は認識していないものの、COVID-19の治療薬として承認済み又は開発中の他の医薬品については認識しています。2020年10月、ギリアド・サイエンシズは、入院を必要とするCOVID-19患者の治療のための抗ウイルス薬であるVeklury（レムデシビル）がFDAにより承認されたことを発表しました。2020年11月、FDAは、重度のCOVID-19への進行及び/又は入院のリスクが高いCOVID-19患者の治療を目的とするイーライ・リリーの治験段階の中和抗体であるバムラニピマブ（LY-CoV555）に、緊急使用許可（EUA）を与えました。2020年11月、イーライ・リリー及びインサイトは、入院中のCOVID-19患者に対するレムデシビルとの併用投与のための、バリシチニブの配布及び緊急使用に関するEUAがFDAにより発行されたことを発表しました。2020年11月、リジェネロン・ファーマシューティカルズは、同社のカシリピマブとイムデビマブの併用によるマルチ抗体療法について、FDAからCOVID-19治療法としてのEUAを取得したことを発表しました。当社は、イーライ・リリー、アムジェン、エーザイ及びアストラゼネカを含む他社において、COVID-19のさらなる治療薬の開発が進められていると認識しています。

#### 喘息急性発作治療薬のMN-221（ベドラドリン）

当社のMN-221（ベドラドリン）の製品候補は、緊急治療室における喘息急性発作の治療薬として現在開発中です。現在の一般的な喘息急性発作治療薬としては、吸入アルブテロール（ $\beta_2$ アドレナリン受容体作動薬）、吸入イプラトロピウム（抗コリン作動薬）及び経口若しくは注入コルチコステロイドがあります。さらに、テルブタリン（ $\beta_2$ アドレナリン受容体作動薬）の皮下投与が特に小児患者に対する治療薬として使用されることがあります。

#### 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）治療薬のMN-001（タイペルカスト）

当社のMN-001（タイペルカスト）の製品候補は、NASHの治療薬として開発中です。現在のところ、NASHの治療について承認された治療薬はありません。当社は、インターセプト・ファーマスーティカルズ、ジェンフィット、ガレクチン・セラピューティックス、ギリアド・サイエンシズ、アッヴィ、ガルメド・ファーマシューティカルズ、ブリストル・マイヤーズ スクイ

ブ、ファイザー、ノバルティス、ノボ ノルディスク及びエナンタ・ファーマシューティカルズ等のその他の製薬会社において、化合物がNASH治療のために臨床開発段階にあることを認識しています。

#### 特発性肺線維症（IPF）治療薬のMN-001（タイペルカスト）

当社のMN-001（タイペルカスト）の製品候補は、IPFの治療薬として開発中です。IPF治療薬として米国で承認されている製品には、ロシュ（旧インターミューン）のEsbriet（pirfenidone）及びベーリンガー・インゲルハイムのOFEV（nintedanib）があります。IPF治療薬のための臨床開発プログラムに取り組む他の製薬会社には、ギリアド、ガラバゴス及びファイブロジェンが含まれます。

#### 固形癌治療薬のMN-029（デニブリン）

当社のMN-029（デニブリン）の製品候補は、固形癌の治療薬として開発中です。HER2抗体チューブリン重合阻害剤複合体であるロシュのカドサイラが、以前はトラスツマブ及びタキサンによる治療を受けていたHER2陽性転移性乳癌患者に対する治療薬として承認されました。転移性結腸直腸癌について承認されたキナーゼ阻害剤であるバイエルのStivargaが、進行性、切除不能（外科的切除を行うことができません。）又は転移性の消化管間質腫瘍の患者についても承認されました。固形癌について承認されたその他の医薬品には、ロシュのAvastin及びXeloda、アムジェンのXgeva、ファイザーのSutent及びノバルティスのAfinitorが含まれます。当社は、イーライ・リリー、ロシュ、ノバルティス、ファイザー、サノフィ、アムジェン、バイエル、メルク、アストラゼネカ、アッヴィ及びプリストル・マイヤーズ スクイブ等の製薬会社において、その他の化合物が固形癌治療のために開発段階にあることを認識しています。

### 政府の規制

米国及びその他各国の政府機関は、当社が開発するような医薬品及び生物製剤に関する研究、開発、試験、製造、表示、販売促進、広告、販売、サンプリング、マーケティング並びに輸入及び輸出について広範囲に規制しております。米国において、FDAは、連邦食品医薬品化粧品法（Federal Food, Drug and Cosmetic Act。その後の改正を含みます。）並びにその他の連邦法及び規制に基づき、医薬品について広範囲かつ厳密な検討を行っております。該当する規制要件を満たさない場合、承認の前後を問わず、当社、外部製造業者、請負業者、供給業者及び提携先は、例えば、承認の遅延、出願中の申請の承認拒否、罰金、行政警告書（warning letters）、製品のリコール、製品差押え、製造・販売の全部又は一部中止、差止命令及び/又は刑事上の訴追等の行政上又は司法上の制裁を被ることがあります。

#### 米国監督機関の承認

**概要** 米国においては、医薬品と医薬品の治験は、州や地域の政府機関に加えて、連邦食品医薬品化粧品法（「FDCA」）の下、FDAによる規制を受けます。すべての開発中の製品候補は、商品化前に、政府機関の承認を得なければなりません。当社は、FDAから新製品の承認を得るために、特に、安全性及び有効性を示すデータ並びに製品の製造や構成及び予定されている表示に関する詳細な情報を提出しなければなりません。当社の製品候補は治験の初期の段階にあり、同局の承認を受けたものではありません。医薬品が承認されるまでの一般的な手順は以下が含まれます。

- ・ 非臨床検査、動物研究及び製剤研究の完了。
- ・ IND申請（米国での人体臨床治験開始前に効力が生ずる必要があります。）の提出。
- ・ 製品候補につき承認申請の対象となる適応ごとの安全性及び有効性を確立するための、適切かつ十分に管理された人体臨床治験の完了。
- ・ FDAに対する多額の申請料を添えての新薬承認申請（「NDA」）の提出。
- ・ FDAの命ずる商業医薬品製造管理及び品質管理基準（「cGMP」）に合致した製造過程の開発、並びに、cGMPの遵守及び治験責任医師による医薬品の臨床治験の実施に関する基準（Good Clinical Practice）の遵守に関するFDAの査察の順調な完了。
- ・ FDAによるNDAの検討及び承認（諮問委員会からFDAへの意見並びに更なる臨床治験及び医薬品のリスク軽減のための販売制限に関する承認後のコミットメントを含むことがあります。）。

治験、データ収集、必要な申請の準備及び承認の手続には、膨大な時間、努力及び資金が必要となります。加えて、法令、規則、規制及び政策が変更され、新たな規制が発令される可能性があります。そのような場合、当社の医薬品の承認が遅れる可能性があります。FDAは、迅速に又は当社に有利に当社の申請を検討するとは限りません。当社は、FDAによる承認を得る際に、著しい困難や膨大な費用に直面することがあり、その結果として当社の製品候補の販売が遅れる又は妨げられる可能性があります。

**前臨床試験** 前臨床試験は、製品候補、その化学的性質、毒性、剤形及び安定性の実験室評価と、当該製品候補の潜在的な安全性及び有効性を評価するための動物実験から成ります。前臨床試験の結果は、製造情報、分析データ及び製品候補に関して入手されるその他の情報と併せて、INDの一部としてFDAに提出されます。前臨床試験及び研究は完了までに数年の歳月を要することがあり、試験及び研究が完了したとしても、FDAが臨床治験の開始を許可しないこともあります。

**INDプロセス** 治験段階の医薬品を人体に投与するためにはINDが効力を生じていなければなりません。INDは、FDAがこれを受理してから30日後に自動的に効力が生じますが、この30日間において、FDAがINDの臨床治験差止めを命じた場合にはこの限りではありません。またFDAは、かかる30日間の満了後に、INDの書類に概要が記載されている治験の実施について懸念又は疑問を呈することがあり、FDAが適切であるとみなす場合、臨床治験の差止めを強制することもあります。この場合、INDを行った開発業者及びFDAは、臨床治験が開始・継続される前にかかる懸念を解消しなければなりません。INDは極めて多額の費用を要することがあり、当社の製品候補の開発を大幅に遅らせるおそれがあります。さらに、前臨床試験又は過去の人体治験における結果が肯定的であったとしても、必ずしもその後の臨床治験の結果が肯定的となると予測されるものではありません。

当社は、臨床治験の結果を詳述した進捗報告書を毎年FDAに提出しなければならず、また深刻かつ想定外の有害事象や、実験動物試験の結果で被験者への重大なリスクを示すものについては、IND安全性報告書をFDA及び治験責任医師に対して速やかに提出しなければなりません。

**臨床治験** 人体への臨床治験は、通常、重複する可能性のある3つの連続した段階を経て行われなければなりません。

- ・ 第1相（フェーズ1）：最初に少人数の健康な被験者又は患者に対して医薬品候補を投与し、安全性、許容投与量、吸収、分散、排出及び代謝についての検査を行います。被験製品を健康なボランティアに医療用として投与することが本質的に有害であると考えられる場合、最初の人体治験をターゲットの患者群に対して実施することも多くあります。
- ・ 第 相（フェーズ2）：少数の患者に対して医薬品候補を投与し、焦点を絞った特定の適応疾患に対しての有効性、許容投与量及び最適用量を評価し、潜在的副作用並びに安全性リスクの有無を確認します。
- ・ 第 相（フェーズ3）：臨床効果及び安全性をさらに評価するために様々な地域の臨床治験施設において、より広範な患者群に対して医薬品候補を投与します。フェーズ3治験の目的は、医薬品候補のリスク/ベネフィット分析を行い、製品表示に十分な根拠を与えることにあります。FDAによるNDAの承認を得る上で、2回の適切かつ十分に管理されたフェーズ3治験を行うことが一般的です。

各臨床治験の開始に先行して、実施を申し出た各医療現場に対して、独立の治験審査委員会（IRB）が臨床治験の研究手順を検討のうえで承認しなければならず、また被験者に対しては、研究への参加に対するインフォームド・コンセントが行われなければなりません。

当社は、製品候補についてフェーズ1、2又は3の各臨床治験を完了することができるか、完了することができたとしても、特定の期間内に順調に完了できるかについては確証を得ることができません。臨床治験は、FDAの医薬品の臨床治験の実施基準の要件（「GCP」）に従って実施されなければなりません。FDAは、臨床治験がかかると判断した場合には、いつでも臨床治験を部分的、一時的若しくは永続的に中止し、又はその他の罰則を課すことがあります。IRBは、臨床治験がIRBの要件に従っていなかった場合には、かかる現場における臨床治験を一時的あるいは永続的に中止し、又はその他の罰則を課すことがあります。当社はさらに、被験者又は患者が容認できない健康上のリスクにさらされていることが明らかになった場合を含む様々な理由により、随時、臨床治験を一時的に中断するか又は打ち切る可能性があります。

当社は、新薬開発の過程で、INDの提出前、エンド・オブ・フェーズ2ミーティングの時点及びNDAの提出前等にFDAとのミーティングを要求することがありますが、FDAとのミーティングはこれらの特定の機会に限られません。エンド・オブ・フェーズ2ミーティングは、フェーズ2臨床治験の結果について協議し、新薬の承認に役立つと当社が考えるフェーズ3主治験の計画を提示することを目的とするものです。進行中の臨床治験と並行して、追加的な動物安全性研究、製剤研究及び薬理学的研究も実施されます。また、新薬の品質、純度及び力価が基準を満たすものと見込まれる場合、cGMPの要件に従って、新薬を商業用規模で製造するためのプロセスを決定します。医薬品開発業者は、特別プロトコル査定（SPA）を要求することもできますが、これはフェーズ3臨床治験のプロトコル設計及び有効性の主張の基礎となる分析についてFDAの合意を得ることを目的とするものです。

**ファストトラック指定** FDAは、一定の基準を満たした新たな医薬品及び生物製品の承認審査のプロセスを迅速化又は円滑化することを目的としたファストトラック・プログラムを設けています。具体的には、新たな医薬品及び生物製品は、それらが重篤又は命に関わる状態の治療を目的とするものであり、かかる状態に対する新規の有効な治療法となる可能性を有する場合、ファストトラック指定の対象となります。ファストトラック指定は、製品と、その研究対象となっている特定の適応との組み合わせに対して適用されます。ファストトラック指定製品の場合、FDAは、医薬品開発業者がNDAの各セクションの提出スケジュールを提示し、FDAがNDAをセクション毎に受理することに同意し、また当該スケジュールが容認可能であると判断し、



かつ医薬品開発業者が必要な利用者手数料を、NDAのセクションを最初に提出する際に支払う場合、完全な申請が提出される前に、NDAの各セクションを順次審査することを検討することができます。

ファストトラック・プログラム対象製品を含め、販売に向けてFDAに提出された製品は、開発及び承認審査の迅速化を目的とするFDAの他のプログラム（優先審査、迅速承認等）の対象となることもあります。優先審査は、他に十分な治療法が存在しない分野に安全かつ有効な治療法をもたらす可能性又は疾患の治療、診断若しくは予防において市販製品と比べて著しく向上する可能性を有する製品が対象となります。FDAは、承認審査を円滑化するため、優先審査の対象に指定されたNDAの評価に追加的な資源を投じるよう努めます。さらに、製品は迅速承認の対象にもなる場合があります。重篤又は命に関わる疾患の治療における安全性及び有効性が研究されており、かつ既存の治療法を上回る重要な治療効果をもたらす薬剤が、迅速承認を受けることができます。迅速承認とは、薬剤が、適切かつ十分に管理された臨床試験により、臨床的有効性が合理的に見込まれる代用エンドポイントに関して効果を有するか、又は生存若しくは不可逆的罹患を除く臨床的エンドポイントに関して効果を有すると証明されたことを根拠として承認されることをいいます。承認の条件として、FDAは、迅速承認を受ける薬剤の医薬品開発業者に対し、適切かつ十分に管理された販売後臨床試験の実施を要求することがあります。さらに、FDAは現在、迅速承認の条件として、販促資料の事前承認を義務付けており、これにより製品の市場での販売開始の時期に悪影響が及ぶ可能性があります。ファストトラック指定、優先審査及び迅速承認により、承認の基準が変わることはありませんが、開発又は承認プロセスが迅速化される可能性があります。

**米国における特許期間回復及び独占販売権** FDAによる医薬品候補の承認の時期、期間及び特性に応じて、製品候補に対する米国特許の一部が、1984年医薬品の価格競争と特許期間回復法（ハッチ・ワックスマン改正法）に基づく限定的な特許期間の延長の対象となる場合があります。ハッチ・ワックスマン改正法は、製品開発及びFDAによる規制上の審査の過程で喪失した特許期間の補償として、最大5年間の特許回復期間を認めています。但し、特許期間の回復において、特許の残存期間を製品の承認日から合計14年間を超えて延長することはできません。特許回復期間は、通常、INDの発効日からNDAの提出日までの期間の半分にNDAの提出日から申請の承認日までの期間を加えた期間とされます。延長の対象となるのは、承認された医薬品に適用される特許のうち一つのみで、延長申請は、特許期間の終了前になされる必要があります。特許期間の延長又は回復の申請の審査及び承認は、米国特許商標庁が、FDAとの協議の下で行います。当社は将来的に、現在所有しているか又はライセンスを受けている特許の一つ又は複数について、臨床試験の予想期間や関連NDAの提出に関わるその他の要素に応じて、現行の特許期間終了日後まで特許期間を延長するための特許期間回復申請を行う可能性があります。

また、FDCAの独占販売権に関する規定により、他社による特定の申請であって別の会社のNDAを参照しようとするものの提出又は承認が遅れる可能性があります。新規化学物質に対するNDAの承認を取得した最初の申請者は、FDCAに基づき、米国内において5年間、特許なく独占的に販売を行う権利を与えられます。医薬品は、FDAが同様の活性部分（すなわち、原薬の作用に関与する分子又はイオン）を含有するその他一切の新薬に対して過去に承認を付与したことがない場合、新規化学物質とされます。独占期間中、FDAは、他社が当該医薬品の別のバージョンに関して行う簡略新薬申請（「ANDA」）又は505(b)(2)NDAの審査要求であって、申請者が承認に必要なすべてのデータを参照する法的権利を有しないものを受理することはできません。但し、イノベーターNDA保有者によってFDAに登録された特許の一つについて特許の無効性又は非侵害性の証明を含む申請であれば、4年後以降提出することができます。FDCAはまた、申請者が実施又は出資した新規臨床試験（バイオアベイラビリティ研究を除きます。）が申請の承認において不可欠であると見なした場合、既存の医薬品の新規の適応疾患、投与量若しくは効能等について新規若しくは補足的になされたNDAの承認について3年間の独占販売権を付与します。この3年間の独占権は、新規臨床試験に関連する条件のみを対象とするものであり、FDAによる、元となる活性薬剤を含む医薬品に関するANDAの承認を禁止するものではありません。5年間及び3年間の独占権により、完全なNDAの提出又は承認が遅延することはありません。但し、申請者は、完全なNDAを提出するにあたり、安全性及び有効性を示すために必要なすべての前臨床研究及び適切かつ十分に管理された臨床試験を実施するか、又はこれらを参照する権利を得る必要があります。小児独占権も、米国における規制上の独占販売権の種類の一つです。小児独占権が付与された場合、既存の独占期間及び特許期間に6カ月が追加されます。この6カ月間の独占権は、他の独占権保護期間又は特許期間の終了後に適用開始され、FDAにより公表された小児試験に関する「要求書」に基づく小児試験の自主的な完了に応じて付与されます。

**米国外における規制** 米国内における規制に加え、当社及び当社の戦略的提携先は、臨床試験並びに当社製品の商業的な販売及び流通等に関する他の法域における様々な規制の対象となります。

当社は、製品に関してFDAの承認を得るか否かにかかわらず、外国における臨床試験の開始や製品の販売開始に先立って、かかる国の規制当局から必要な承認を得なければなりません。米国外の一部の国では、人体臨床試験開始前にINDのような臨床試験申請を提出することを義務付ける、米国と同様のプロセスが設けられています。例えば、欧州連合では、各国の保険当局及び独立倫理委員会（それぞれFDA及びIRBに相当するもの）に対して臨床試験申請（CTA）を提出しなければなりません。各国の要件に従ってCTAが承認された後に、臨床試験開発を進めることができます。

臨床試験の実施、製品のライセンス、価格決定及び還付に関する要件及びプロセスは、各国毎に異なります。いずれの場合にも、臨床試験は、GCP、適用ある規制上の要件及びヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って行われます。

欧州連合の薬事制度の下で被験薬に対する規制当局の承認を得るためには、当社又は当社の戦略的提携先は、市場化に係る認可の申請を行う必要があります。各国毎に必要な書類等を除き、米国でNDAを提出する際の申請は、欧州連合で義務付けられるものと類似しています。

欧州連合以外の国（東欧、ラテンアメリカ又はアジア等の国々）については、臨床治験の実施、製品のライセンス、価格決定及び還付に関する要件は、各国毎に異なります。いずれの場合にも、上記と同様に、臨床治験は、GCP、適用ある規制上の要件及びヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従って行われます。

当社又は当社の戦略的提携先は、適用ある外国規制要件を遵守できない場合、罰金、規制当局の承認の保留又は撤回、製品のリコール、製品差押え、営業の規制及び刑事上の訴追等の対象となる可能性があります。

## 第3【事業の状況】

### 1【事業等のリスク】

本書に記載されるその他の情報と併せて、本書に参照することにより組み込まれる2020年12月31日に終了した事業年度についての有価証券報告書における「事業等のリスク」で記された、当社の事業、財務状況又は将来の業績に重大な影響を与える様々な要素を慎重に考慮することを推奨いたします。当社が直面するリスクは、有価証券報告書に記載されるリスクだけではありません。当社が現在認識していない又は現在重大だと考えていない新たなリスク及び不確実性が、当社の事業、財務状況及び業績に重大な悪影響を与える可能性があります。2020年12月31日に終了した事業年度についての有価証券報告書に記載した「事業等のリスク」について、重要な変更はありません。

### 2【経営者による財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況の分析】

下記の内容については、第5「経理の状況」並びに本書に含まれる四半期財務書類及び関連する注記と併せてお読みいただくことを推奨いたします。下記に記載する内容には、リスク及び不確定事項といった将来についての記述が含まれております。1「事業等のリスク」で記された様々な要素により、当社の実際の業績が、これらの将来の見通しに関する記述で明示的又は黙示的に示されたものとは大幅に異なる結果となる可能性があります。

#### 概況

当社は、米国市場に重点を置き、まだ十分に有効な治療法がない重篤な疾患に対する治療のために新規の医薬品の開発に特化する生物医薬品企業です。当社は現在、進行型多発性硬化症（MS）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、化学療法誘発性末梢神経障害、変性性頸椎椎症、グリオブラストーマ（神経膠芽腫）、薬物依存症・中毒（メタンフェタミン依存症、オピオイド依存症及びアルコール依存症等）等の神経疾患及び急性呼吸窮迫症候群の予防に関するMN-166（イブジラスト）、並びに非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、特発性肺線維症（IPF）等の線維症に関するMN-001（タイベルカスト）の開発活動に重点を置くことを戦略としています。また、当社のパイプラインには、喘息急性発作治療薬のMN-221（ベドラドリン）及び固形癌に関するMN-029（デニプリン）が含まれます。当社は、2000年9月にデラウェア州で設立されました。

当社は、設立以来多額の純損失を負ってきました。2021年9月30日現在、設立以来、当社の累積赤字は391.0百万米ドルでした。当社は、特定の既存の製品開発候補の開発を継続することにより、今後数年間相当な純損失を計上することを見込んでおり、また、研究開発プログラムの拡張、及び当社の製品、技術若しくは事業を補完するような製品、技術若しくは事業の取得又はライセンス導入が実施された場合にも、長期間にわたり相当な純損失を計上する可能性があります。

当社は、まだ十分に有効な治療法がない重篤な疾患に対する高付加価値な治療分野における差別化された製品の開発の成功によって、持続可能な生物薬剤事業を構築することを目標としております。当社の戦略の主要な要素は以下のとおりです。

#### ・非希薄化の資金援助を受けての、複数の潜在的適応疾患に関するMN-166（イブジラスト）の開発の推進

当社は、治験責任医師から資金援助を受けた臨床治験、政府の助成金又はその他の助成金を通じて資金援助を受けた治験及び当社の資金供与による治験の組み合わせにより、多様なMN-166（イブジラスト）プログラムを前進させるつもりです。当社は、医薬品の供給及び薬事上の支援の提供に加えて、共同事業体から資金援助を受けた治験の一部に対し資金を提供しました。例えば、当社は、NIHから主に資金供与を受けた二次進行型・一次進行型多発性硬化症治療薬としてのMN-166（イブジラスト）のNeuroNEXT治験（SPRINT-MS）フェーズ2b臨床治験に対し資金拠出を行いました。また、ALS患者を登録したMN-166（イブジラスト）の臨床試験に対して資金拠出を行いました。当社は、MN-166（イブジラスト）の臨床開発を更に進めるため、新たな戦略的提携を推進することを企図しています。

## ・線維症及びその他の疾患に関するMN-001（タイペルカスト）の開発の推進

当社は、助成金による資金調達の有無を問わず、治験責任医師から資金援助を受けた治験及び当社の資金供与による治験を含む様々な手段により、MN-001（タイペルカスト）の開発を前進させる予定であります。

## ・製品開発の完了及び当社の製品の商品化の成功に向けた大手製薬会社との戦略的提携の検討

当社は、大手製薬会社と関係を築き、それを維持してきました。当社は、MN-166（イブジラスト）、MN-001（タイペルカスト）、MN-221（ベドラドリン）及びMN-029（デニプリン）等の製品候補を求めている大手製薬会社との間で、当社の臨床開発及び製品の商品化の支えとなりうる戦略的提携関係を協議する予定であります。

## 当社の事業に対するCOVID-19の影響

新型コロナウイルスの発生によるパンデミック（「COVID-19」又は「パンデミック」）は、国内及び全世界の経済に大混乱をもたらしましたが、大混乱は恐らく今後も続き、当社の事業に悪影響を与える可能性があります。このパンデミックにより、当社の一部の臨床治験実施施設における来院患者数は減少していますが、当社はこれを一時的な影響と予想しています。パンデミックの初期と比べると来院患者数には増加が見られ、当社は引き続き、臨床治験の患者登録を行っています。パンデミックの期間中も、当社は新たな臨床治験実施契約の締結、予算の交渉、治験審査委員会（「IRB」）の承認取得、実地研修及び新たな臨床治験実施施設の使用開始に関するその他の活動を含む通常の臨床治験活動を続けてきました。また、パンデミックの発生後、当社は、COVID-19による急性呼吸窮迫症候群（「ARDS」）の予防を適応としたMN-166（イブジラスト）の評価のための臨床治験を計画しました。これは、公表された、ARDSを適応としたMN-166（イブジラスト）の動物モデル研究の良好な研究結果に基づくものです。パンデミックの継続中も、当社は通常の薬事活動を続けることができています。例えば、当社はARDSの予防を適応としたMN-166（イブジラスト）に関する新薬臨床治験開始申請（「IND」）を首尾よく提出し、当該INDは米国食品医薬品局（「FDA」）により承認されています。当社はまた、FDAから、COVID-19患者におけるARDSの予防を適応としたMN-166（イブジラスト）の臨床研究案を進めてよいとの通知を受けました。経営陣の現在の評価によれば、COVID-19ウイルスの大流行により当社の臨床開発計画、長期的な開発スケジュール又は流動性に重大な悪影響が生じることは想定されません。しかしながら、当社は、現在の状況並びに当社の財務状況、流動性、営業、サプライヤー、産業及び労働力に対する影響の可能性を積極的に監視しています。

## 収益及び営業収益原価

2011年10月、当社は、払戻不要の2.5百万米ドルを前払いで受領する代わりに、MN-221（ベドラドリン）に関する研究開発業務を実施する提携契約をキッセイ薬品株式会社（「キッセイ」）との間で締結いたしました。かかる契約に基づき、当社は、かかる業務の実施において生じる一切の費用を負担します。当社は、当該業務を基準書に従って評価し、同契約に基づき実施される2件の研究が2つの独立した履行義務に相当するものと結論付けました。取引価格は、2つの独立した履行義務とみなされる2件の研究に対し、各義務に関して見込まれる費用に基づいて配分されました。収益は、業務期間にわたって発生する、各履行義務に関して見込まれる費用総額に比例して認識されます。最初の研究は、2013年に完了しています。キッセイから受領し割り当てられた金額（収益に計上された金額を除きます。）は、当期繰延収益としてバランスシートに含まれます。2020年及び2021年各9月30日に終了した四半期及び9カ月について、同社との契約に関する収益は認識されておりません。2021年9月30日現在、当社とキッセイは、提携契約を解除し、同契約の下で企図されていた第二段階の研究を中止するために、相互に作業を進めています。当社は、2021年10月に前払金のうち1.3百万米ドルを払い戻し、2021年12月31日までに終了契約をまとめる予定です。

2005年12月、アヴィジェン・インクとジェンザイム・コーポレーションは譲渡契約（「ジェンザイム契約」）を締結しました。同契約において、ジェンザイムは、12.0百万米ドルの当初の支払いと引き換えに、アヴィジェンから特定の遺伝子治療の知的財産、プログラム及びその他の関連資産を取得しました。アヴィジェンはまた、アヴィジェンが過去に開発した技術を用いてジェンザイムが製品開発に成功した場合には、追加の開発マイルストーンの支払い、サブライセンス料及びロイヤリティの支払いを受けることができました。その後、アヴィジェンは、ジェンザイム契約に基づくアヴィジェンの権利及び義務と共に、2009年12月に当社に買収されました。ジェンザイムが、ジェンザイム契約に規定されるとおり、譲渡された技術を用いて製品の商業化又はマーケティングを真摯に遂行しなかった場合、譲渡された権利の一部は、将来当社に返還される可能性があります。ジェンザイム契約に記載される開発マイルストーンは、ジェンザイムが製品開発に対する責任を負っており、当社に要求される実質的な役務提供努力は存在しないため、マイルストーンの支払いに対する収益認識に関する当局の指針における実質的なマイルストーン義務の定義を満たしていません。2021年3月、当社は、ジェンザイム契約の対象であるAAV（アデノ随伴ウイルス）ベクター技術を応用した遺伝子治療製品について、2つの臨床開発マイルストーンが達成され、2つのマイルストーンの支払いを受けることになった旨の通知を受けました。したがって、当社は、2021年9月30日に終了した9カ月において、4百万米ドルの収益を認識しました。

## 研究開発及びパテント費

当社の研究開発及びパテント費は、主に当社の製品候補に関するライセンス料、給与及び関連従業員手当、当社の製品開発プログラムの前臨床及び臨床開発に関連する費用、並びに薬事申請等の非臨床活動及び商品化に先立つ製造開発活動にかかる

費用から構成されております。当社は、臨床治験並びに当社の製品候補の前臨床及び臨床開発に関して行われる業務の大部分において使用される当社の化合物の製造を、外部業務提供業者に委託しております。研究開発及びパテント費には、当社の知的財産に関する法律業務、特許及び特許出願に伴う顧問報酬及び費用を含む、顧問、委託研究機関、委託製造業者その他外部業務提供業者に支払われる報酬が含まれます。内部の研究開発費用には、研究開発人員に支払う報酬その他費用、備品、設備費用及び減価償却費が含まれます。研究開発及びパテント費は、発生の都度、費用に計上されており、当社は自社の開発プログラムの進展に伴い、2021年末にかけて、かかる費用が増加することを見込んでいます。

下表は、当社の各製品開発プログラムに関する研究開発及びパテント費を下記期間についてまとめたものです。人件費を含め、特定の製品開発プログラムに割り当てられない費用は、「その他の研究開発費」の項目に含まれます。

(単位：上段/千米ドル 下段/千円)

	9月30日に終了した四半期		9月30日に終了した9カ月	
	2021年	2020年	2021年	2020年
外部開発費：				
MN-221	1	4	5	(1)
	114	455	569	(114)
MN-166	1,363	1,313	4,351	3,346
	155,069	149,380	495,013	380,674
MN-001	110	33	152	129
	12,515	3,754	17,293	14,676
MN-029	1	1	2	3
	114	114	228	341
その他	-	110	28	110
	-	12,515	3,186	12,515
外部開発費合計	1,475	1,461	4,538	3,587
	167,811	166,218	516,288	408,093
研究開発人員の費用	446	596	1,607	1,630
	50,741	67,807	182,828	185,445
研究開発設備費用・減価償却費	11	12	35	36
	1,251	1,365	3,982	4,096
パテント費	86	97	361	295
	9,784	11,036	41,071	33,562
その他の研究開発費	71	72	220	140
	8,078	8,191	25,029	15,928
研究開発及びパテント費合計	2,089	2,238	6,761	5,688
	237,666	254,617	769,199	647,124

#### 一般管理費

当社の一般管理費は、主に給与、株式報酬費用、扶助金並びに当社の総務、財務、人事、事業開発、法務、情報システムなどのサポート機能に関して顧問及び専門職に支払う費用、設備費及び保険料から構成されております。一般管理費は、発生の都度、費用に計上されます。

当社の製品開発プログラムが成功し当社のインフラストラクチャーを拡張する必要が出てきた場合、並びに当社の製品開発プログラムを支援するために資金を調達する際、又は当社の提携、ライセンス導出若しくは製品処分に関連して増加する事業開発活動に関連して、当社の一般管理費が将来的に増加する可能性があります。

#### 重要な会計方針及び見積り

当社の財務状態及び経営成績の分析は当社の連結財務書類に基づいており、これらは米国において一般に公正妥当と認められている会計原則に従って作成されております。財務書類の作成にあたり、当社は見積り、判断及び仮定を行わなければならない、これらの見積り、判断及び仮定は、財務書類の日付現在計上された資産及び負債の額及び偶発資産及び負債の開示並びに報告期間について計上された費用の額に影響を与えます。当社の見積りは、これまでの経験並びに見積り時点の時点で当社が状況に応じて合理的であると判断するその他の要因及び仮定に基づいており、これが他の情報源からは容易に判断できない資産及び負債の簿価に関する判断の基礎となります。異なる仮定又は条件の下では、実際の業績がこれらの見積りとは異なる場合があります。当社は、状況の変化、事実及び経験に照らして、当社の見積り及び判断を定期的に見直しております。

当社の重要な会計方針は、米国において一般に公正妥当と認められている会計原則です。この会計原則により、当社は、不確かであり、当社の財務状態及び経営成績並びに当社がかかる会計原則を適用する具体的な方法に重大な影響を与える可能性がある事項について主観的な見積り及び判断を行わなければならない。当社の重要な会計方針については、当社の2020年12月31日終了事業年度の報告書様式10-Kの年次報告書に含まれる「財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況の分析 重要な会計方針」をご参照ください。2021年9月30日に終了した9カ月において、重要な会計方針に重大な変更はありませんでした。

#### 業績

##### 2021年及び2020年各9月30日に終了した四半期の比較

###### (研究開発及びパテント費)

2021年及び2020年各9月30日に終了した四半期の研究開発及びパテント費は、それぞれ2.1百万米ドル及び2.2百万米ドルでした。かかる0.1百万米ドルの減少は、主に、業績目標に対する達成度に基づく(研究開発にかかわる)役職員への株式報酬の評価額が当社株価の下落に起因して減少したことによるものです。

###### (一般管理費)

2021年及び2020年各9月30日に終了した四半期の一般管理費は、それぞれ1.6百万米ドル及び1.5百万米ドルでした。かかる0.1百万米ドルの増加は、主に、弁護士費用及び顧問報酬が増加したことによるものです。

##### 2021年及び2020年各9月30日に終了した9カ月の比較

###### (収益)

2021年及び2020年各9月30日に終了した9カ月の収益は、それぞれ4.0百万米ドル及び0.0百万米ドルでした。かかる4.0百万米ドルの増加は、ジェンザイム契約に基づく2つのマイルストーンの支払いを受けたことによるものです。

###### (研究開発及びパテント費)

2021年及び2020年各9月30日に終了した9カ月の研究開発及びパテント費は、それぞれ6.8百万米ドル及び5.7百万米ドルでした。かかる1.1百万米ドルの増加は、主に、ALSを適応とするMN-166(イブジラスト)の進行中の臨床治験による臨床治験費用が増加したことによるものです。

#### (一般管理費)

2021年及び2020年各9月30日に終了した9カ月の一般管理費は、それぞれ5.4百万米ドル及び5.5百万米ドルでした。かかる0.1百万米ドルの減少は、主に、業績目標に対する達成度に基づく(研究開発にかかわる)役職員への株式報酬の評価額が当社株価の下落に起因して減少したことによるものです。

#### 流動性及び資本資源

2021年9月30日に終了した9カ月において営業活動に使用された現金純額は、2020年同期の8.9百万米ドルに対し、5.7百万米ドルでした。かかる3.2百万米ドルの差異は、主に、純損失の減少、並びにこれらの期間の営業資産及び負債の増減に関連するものです。

2021年9月30日に終了した9カ月において財務活動により調達された現金純額は、2020年同期の6.7百万米ドルに対し、20.7百万米ドルでした。2021年9月30日に終了した9カ月において財務活動により調達された現金純額は、主に、2021年1月11日付けの証券買取契約に基づく普通株式3,656,307株の売却と引き換えに19.9百万米ドルの手取金純額を取得したこと、及び普通株式345,955株を購入するオプションの行使による0.8百万米ドルの現金手取金によるものです。2020年9月30日に終了した9カ月において財務活動により調達された現金純額は、主に、2019年ATM契約に基づき811,798株の普通株式を6.1百万米ドルの手取金純額で売却したこと、及び普通株式203,863株を購入するオプションの行使による0.6百万米ドルの現金手取金によるものです。財務活動により調達された現金手取金は、運転資金及び全社的な一般経費のために使用されます。

当社は、2019年8月23日付けで、B. Riley FBR, Inc. (「B. Riley FBR」)との間でAt-The-Market新株販売代理契約(「2019年ATM契約」)を締結しました。当社は、同契約に基づき、B. Riley FBRを通じて発行価格総額75.0百万米ドルを上限とする当社普通株式を随時売却することができます。B. Riley FBRを通じた当社普通株式の売却(もしあれば)は、1933年連邦証券法(その後の改正を含みます。)に基づき公布される規則415に定義される「時価」株式募集であるとみなされるあらゆる方法により行われます。その中には、NASDAQにおける直接の売却、普通株式のその他の既存取引市場における直接の売却又はマーケットメーカーに対するものか若しくはそれを通じた直接の売却が含まれます。B. Riley FBRはまた、当社から事前に承認を得た場合、相対取引において普通株式を売却することができます。当社は、同契約に基づき売却される普通株式による手取金総額の3.5%を上限とした手数料をB. Riley FBRに支払うことに合意しました。普通株式の売却による収益は、B. Riley FBRに売却される普通株式の数及び各取引の1株当たりの購入価格に左右されます。2021年9月30日に終了した四半期及び9カ月において、2019年ATM契約に基づき売却された普通株式はありませんでした。

2021年9月30日現在、当社の現金及び現金同等物は、75.0百万米ドル、運転資金は72.0百万米ドルでした。当社は、本書の日付現在当社が有する運転資金が、少なくとも2022年度末までの事業運営の資金需要を充足すると考えています。しかしながら、予定されている当社のすべての研究開発プログラムを実施するためにかかる資本資源が十分であると保証することはできません。

#### 契約上の義務及びコミットメント

2021年9月30日に終了した9カ月において、通常の業務過程以外で当社の契約上の義務及びコミットメントに重大な変更はありませんでした。

#### オフ・バランスシートの取り決め

2021年9月30日現在、当社は、オフバランス取引の実現を容易にするために設立される、ストラクチャード・ファイナンスの変動持分事業体若しくは特別目的事業体などと呼ばれる非連結の事業体又は金融上のパートナーシップとの関係を有しておりません。更に当社は、非取引所取引に係る取引活動は行っておりません。従って、当社はそのような関係を有していた場合に生じうる資金調達リスク、流動性リスク、市場リスク又は信用リスクにはさらされておりません。当社はまた、本書において開示するものを除き、当社又は当社の関連事業者との非独立的な関係により利益を得るような個人又は事業体と、関係及び取引を有しておりません。

#### 市場リスクに関する量的及び質的開示

当社の主な市場リスクは、金利の変動によるものであり、これは主に、当社が投資ポートフォリオから獲得することができる利子所得の増減に関連するものです。当社の投資活動の主たる目的は、元本を保護することにあります。但し、金利の変動が当社にとってリスクとなるのは、当社が、特にその影響を受けやすい金融商品へ投資した場合に限られます。当社は、金利の変動によるリスクを回避するため、金利デリバティブ商品を扱っておりません。当社は、投資適格の高い有価証券に投資す



ることにより、デフォルト・リスクを緩和しております。仮に、利回り曲線（イールド・カーブ）すべてにおいて100ベース・ポイントの下落があっても、当社の保有する金利変動型金融商品の公正価額は、その相対的な短期性により、重大な影響を受けることはありません。

2021年9月30日現在の現金及び現金同等物は75.0百万米ドルであり、これらは主に短期金融市場の利付口座又はマネー・マーケット・ファンドに投資されました。仮に、当社の現金及び現金同等物の平均金利について10%の不利な変動があっても、2021年9月30日に終了した四半期及び9カ月における当社の純損失が重大な影響を受けることはありません。

### 3【経営上の重要な契約等】

経営上の重要な契約等については、第2「企業の概況」2「事業の内容」の「知的財産権及びライセンス契約」及び本第3「事業の状況」の2「経営者による財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況の分析」をご参照ください。

## 第4【提出会社の状況】

### 1【株式等の状況】

#### (1) 株式の総数等

株式の総数 (2021年9月30日現在)

	授権株数	発行済株式総数	未発行株式数
普通株式	100,000,000株	49,028,246株	50,971,754株(注)
優先株式	3,000,000株	0株	3,000,000株

(注) オプションの行使により発行される予定の株式の数、種類等につきましては、第1「本国における法制等の概要」1「会社制度等の概要」(2)「提出会社の定款等に規定する制度」中の「オプション」の項の項をご参照ください。

発行済株式 (2021年9月30日現在)

記名・無記名の別及び額面・無額面の別	種類	発行数(株)	上場金融商品取引所名 又は登録認可金融商品取引業協会名	内容
記名・額面 (額面金額0.001米ドル)	普通株式	全額払込済 49,028,246株	東京証券取引所JASDAQ市場(スタンダード)  NASDAQグローバル市場 (Nasdaq Global Market)	(注)
計	-	49,028,246株	-	-

(注) 普通株式の内容

#### ( ) 配当

当社の発行済普通株式の株主は、取締役会の随時の決定により、配当金の支払に充てることが法律上可能な資産から配当金を受け取る権利を有します。但し、当社の発行済優先株式の保有者の優先配当権に劣後します。

#### ( ) 議決権

普通株式の各株主は、株主による議決権行使の対象である全ての事項(取締役の選任を含みます。)に関し、その保有する普通株式1株につき1個の議決権を有します。当社の基本定款には、取締役の選任に関する累積投票の規定は設けられておりません。つまり、行使された議決権の過半数を有する株主が当該時点における現行取締役を全員選任できることとなります。

#### ( ) 先買権、転換及び償還

当社の普通株式には先買権は付与されておらず、転換及び償還はできません。

#### ( ) 清算及び解散

清算又は解散する際、普通株式の株主は、負債及び優先株式の優先的分配権に基づく支払を全てなした後の会社の全ての残余資産の一切を、その保有する株式の数に比例して受領する権利を有しております。

#### (v) 単元株式数

単元株式数は100株であります。

(2) 行使価額修正条項付新株予約権付社債券等の行使状況等

該当事項はありません。

(3) 発行済株式総数及び資本金の推移

普通株式

年月日	発行済株式総数増減数	発行済株式総数残高	資本金増減額	資本金残高
2021年6月30日	-	48,924,163株	-	48,924.16米ドル (5,566,102円)
2021年7月1日 ~ 2021年9月30日 (注1)	104,083株	49,028,246株	104.08米ドル (11,841円)	49,028.24米ドル (5,577,943円)

(注1) 当社は、オプション行使に対して普通株104,083株を発行致しました。

シリーズA優先株式（注）

年月日	発行済株式総数増減数	発行済株式総数残高	資本金増減額	資本金残高
2021年6月30日		0株		0.00米ドル (0.00円)
2021年7月1日 ～9月30日	0株	0株	0.00米ドル (0.00円)	0.00米ドル (0.00円)

（注）当社は転換型優先株式であるシリーズA優先株式を発行しておりましたが、新規株式公開に伴い、2005年2月4日時点で権利未行使であったシリーズA優先株式は自動的に普通株式へと転換されました。

シリーズB優先株式（注）

年月日	発行済株式総数増減数	発行済株式総数残高	資本金増減額	資本金残高
2021年6月30日		0株		0.00米ドル (0.00円)
2021年7月1日 ～9月30日	0株	0株	0.00米ドル (0.00円)	0.00米ドル (0.00円)

（注）新規株式公開に伴い、2005年2月4日時点で権利未行使であったシリーズB優先株式は自動的に普通株式へと転換されました。

シリーズC優先株式（注）

年月日	発行済株式総数増減数	発行済株式総数残高	資本金増減額	資本金残高
2021年6月30日		0株		0.00米ドル (0.00円)
2021年7月1日 ～9月30日	0株	0株	0.00米ドル (0.00円)	0.00米ドル (0.00円)

（注）当社は転換型優先株式であるシリーズC優先株式を発行しておりましたが、新規株式公開に伴い、2005年2月4日時点で権利未行使であったシリーズC優先株式は自動的に普通株式へと転換されました。

オプションの残高、行使価格等につきましては、第1「本国における法制等の概要」1「会社制度等の概要」(2)「提出会社の定款等に規定する制度」中の「オプション」の項をご参照ください。

また、アヴィジェンとの合併の対価として、当社は29,445,824.82米ドルの転換社債を発行しましたが、2011年6月18日付での転換社債の失効に伴い、未転換の転換社債の元本の全額が償還されました。

(4) 大株主の状況

当四半期会計期間は、第3四半期会計期間であるため、記載事項はありません。

## 2【役員の状況】

### 新任役員

氏名           ダグラス・ポーリン (Douglas Paulin)  
生年月日       1975年7月27日  
役職            CF0 (Chief Financial Officer ; 最高財務責任者)  
就任日         2021年7月31日 (米国太平洋夏時間)  
任期            任期の設定なし  
所有株式       普通株式 0株

略歴            新CF0のDouglas Paulin氏 (以下「ポーリン氏」といいます。) は、企業実務のプロフェッショナルとして25年以上の経験を持ち、会計、財務、人事、ビジネスアドバイザー、リスク管理等、幅広い知識・経験と、企業組織を構築・牽引してきた実績を有しています。  
米国NASDAQ市場に上場するオーディオ機器メーカーSonos, Inc.のEMEA (欧州、中東及びアフリカ) 地域の財務責任者、自動車向けソフトウェアメーカーAutonet Mobile, Inc.の最高財務責任者、プラットフォーム運営会社Zego, Inc. (旧PayLease, LLC) の財務担当役員など、数々の企業の管理職を歴任。それぞれの企業の成長戦略にコミットし、事業の成長を支えてきました。  
バブソン大学 (Babson College) において会計の学士号を取得、米国公認会計士 (USCPA) の資格を有しております。

上記異動後における (i) 男性の執行役、役員及び取締役の数 : 7名、(ii) 女性の執行役、役員及び取締役の数 : 2名 (女性の執行役、役員及び取締役の割合 : 22.2%)

上記を除き、前事業年度の有価証券報告書の提出日 (2021年6月10日) 後、当四半期累計期間において役員に異動はありませんでした。

## 第5【経理の状況】

a 本書記載のメディシノバ・インク及び連結子会社（以下「当社」という。）の邦文の四半期要約連結財務書類は、米国における諸法令及び一般に公正妥当と認められる会計原則に準拠して作成された本書記載の原文の四半期要約連結財務書類（米国証券取引委員会(SEC)に提出された2021年度第3四半期の報告書様式10-Q）（以下「原文の四半期連結財務書類」という。）を翻訳したものであります。当社の四半期要約連結財務書類の日本における開示については、「四半期財務諸表等の用語、様式及び作成方法に関する規則」（平成19年内閣府令 第63号）第85条第1項の規定を適用しております。

なお、日本と米国との会計処理の原則及び手続並びに表示方法の主要な差異については、第5の「3 日本と米国との会計原則の相違」に記載しております。

b 原文の四半期連結財務書類は、独立登録会計事務所の四半期レビューを受けておりません。

c 邦文の四半期連結財務書類には、原文の四半期連結財務書類中の米ドル表示の金額のうち主要なものについて円換算額を併記しております。日本円への換算には、2021年11月30日現在の株式会社三菱UFJ銀行の対顧客電信直物売買相場の仲値、1米ドル=113.77円の為替レートを使用しております。なお、円表示額は、単に便宜上の表示のためのものであり、米ドル額が上記のレートで円に交換されることを意味するものではありません。

d 日本円及び第5の2及び3の事項は原文の四半期連結財務書類には記載されておりません。



1【四半期要約連結財務書類】

(1) 四半期要約連結貸借対照表

	当第3四半期 連結会計期間末 (2021年9月30日) (無監査)	前連結会計年度 (2020年12月31日)
区分	金額(米ドル)	金額(米ドル)
<b>(資産)</b>		
流動資産:		
現金及び現金同等物	75,025,384	60,036,763
前払費用及びその他の流動資産	1,134,727	680,171
流動資産合計	76,160,111	60,716,934
のれん	9,600,240	9,600,240
仕掛研究開発費(IPR&D)	4,800,000	4,800,000
有形固定資産(純額)	64,317	55,700
使用権資産	881,754	170,857
その他の長期資産	117,538	75,379
資産合計	91,623,960 (10,424,058千円)	75,419,110 (8,580,432千円)
<b>(負債及び株主資本)</b>		
流動負債:		
買掛債務	642,418	616,629
未払債務及びその他の流動負債	1,714,849	1,391,293
オペレーティング・リース負債	150,682	186,028
繰延収益	1,694,163	-
流動負債合計	4,202,112	2,193,950
長期繰延収益	-	1,694,163
繰延税金負債	201,792	201,792
その他の長期負債	737,716	2,705
負債合計	5,141,620 (584,962千円)	4,092,610 (465,616千円)
契約債務及び偶発債務		
株主資本:		
普通株式 額面0.001米ドル	49,028	45,025
( 授權株式数 )	(100,000,000株)	(100,000,000株)
( 発行済株式数 )	(49,028,246株)	(45,024,560株)
払込剰余金	477,506,300	454,296,536
その他の包括損失累計額	95,039	88,219
累積欠損	390,977,949	382,926,842
株主資本合計	86,482,340 (9,839,096千円)	71,326,500 (8,114,816千円)
負債及び株主資本合計	91,623,960 (10,424,058千円)	75,419,110 (8,580,432千円)

添付の四半期要約連結財務書類に対する注記を参照のこと

(2) 四半期要約連結損益及び包括利益計算書（無監査）

< 第3四半期連結累計期間 >

	当第3四半期 連結累計期間 (自 2021年1月1日 至 2021年9月30日)	前第3四半期 連結累計期間 (自 2020年1月1日 至 2020年9月30日)
区分	金額（米ドル）	金額（米ドル）
営業収益	4,037,500	-
営業費用：		
研究開発及びパテント費	6,761,015	5,687,658
一般管理費	5,389,466	5,477,223
営業費用合計	12,150,481	11,164,881
営業損失	8,112,981	11,164,881
受取利息	107,159	324,175
その他の収益または費用（ ）	45,285	27,902
四半期純損失	8,051,107	10,868,608
当社株主に帰属する四半期純損失	8,051,107 ( 915,974千円)	10,868,608 ( 1,236,522千円)
基本及び希薄化後 1 株当たり四半期純損失	0.17 ( 19.34円)	0.25 ( 28.44円)
基本及び希薄化後 1 株当たり四半期純損失の 計算に使用した株式数	48,445,840株	44,229,715株
当社株主に帰属する四半期純損失	8,051,107	10,868,608
その他の包括利益または損失（ ）（税引後）： 為替換算調整勘定	6,820	2,646
四半期包括損失	8,057,927 ( 916,750千円)	10,865,962 ( 1,236,220千円)

添付の四半期要約連結財務書類に対する注記を参照のこと

(3) 四半期要約連結キャッシュ・フロー計算書（無監査）

	当第3四半期 連結累計期間 (自 2021年1月1日 至 2021年9月30日)	前第3四半期 連結累計期間 (自 2020年1月1日 至 2020年9月30日)
区分	金額（米ドル）	金額（米ドル）
営業活動：		
四半期純損失	8,051,107	10,868,608
四半期純損失から営業活動により生成された（使用された）現金（純額）への調整：		
非現金の株式に基づく報酬費用	2,474,485	2,777,503
減価償却費及び償却費	19,775	15,487
非現金のリース費用	163,282	152,771
資産及び負債の変動：		
前払費用及びその他の資産	510,486	378,314
買掛債務、未払債務及びその他の負債	330,492	414,139
オペレーティング・リース負債	169,080	161,977
営業活動によるキャッシュ・フロー（純額）	5,742,639 ( 653,340千円)	8,877,277 ( 1,009,968千円)
投資活動：		
有形固定資産の取得	28,732	3,794
投資活動によるキャッシュ・フロー（純額）	28,732 ( 3,269千円)	3,794 ( 432千円)
財務活動：		
普通株式の発行並びにストック・オプションの行使による収入	20,851,540	6,936,765
新株発行費用	118,368	201,364
従業員株式購入プラン(ESPP)に基づく付与株式の発行による収入	6,110	11,708
財務活動によるキャッシュ・フロー（純額）	20,739,282 (2,359,508千円)	6,747,109 (767,619千円)
現金及び現金同等物に係る換算差額	20,710	2,646
現金及び現金同等物の増減額	14,988,621	2,131,316
現金及び現金同等物の期首残高	60,036,763	63,792,657
現金及び現金同等物の四半期末残高	75,025,384	61,661,341
非現金投資活動の補足的開示		
オペレーティング・リース負債と交換で取得した使用権資産	875,515	-

添付の四半期要約連結財務書類に対する注記を参照のこと

#### (4) 四半期要約連結財務書類に対する注記（無監査）

### 1. 四半期財務情報

#### 組織と事業

当社は、2000年9月にデラウェア州に設立され現在は公開企業です。当社の株式は米国及び日本で上場され、ナスダック・グローバル市場及び東京証券取引所のジャスダック市場において売買されています。当社は、米国市場に商業的な重点を置き、医療ニーズが満たされていない重篤な疾病治療を対象とした新規性のある治療法の開発に特化したバイオ医薬品会社です。当社は現在、以下の開発に注力しています。

- ・ 進行型多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)、変性性頸椎脊椎症(DCM)及びグリオブラストーマ(神経膠芽腫)並びにメタンフェタミン(覚醒剤)、オピオイド(麻薬)及びアルコール依存症といった薬物依存症・中毒の神経系疾患等の治療、さらには急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を適応とするMN-166(イブジラスト)
- ・ 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)や特発性肺線維症(IPF)をはじめとする線維症の治療を適応とするMN-001(タイプルカスト)

当社のパイプラインには、この他にも気管支喘息急性発作の治療を適応とするMN-221(ペドラドリン)及び固形癌の治療を適応とするMN-029(デニプリン)が含まれます。

#### 開示の基本方針

当社は米国において期中財務情報のための一般に公正妥当と認められる会計原則(GAAP)及び報告書様式10-Qに対する米国証券取引委員会(SEC)の指示書並びにRegulation S-XのRule 10-01に準拠して、添付した要約連結財務書類(無監査)を作成しております。したがって当連結財務書類には、GAAPにおいて完全な財務書類に求められている情報及び開示項目のすべてが含まれているわけではありません。経営者は、表示された期中会計期間について財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況を適正に表示するために必要な、通常かつ経常的取引に対する全ての会計上の調整がなされているものと考えています。添付の要約連結財務書類(無監査)には、当社及びその完全子会社の財務書類が含まれております。

これらの財務書類はSECに提出した当社の2020年12月31日終了事業年度の報告書様式10-K上の年次報告書に含まれる監査済連結財務書類及び開示事項と合わせて読まれるべきものです。この報告書上の期中会計期間の経営成績は必ずしもその他の期中会計期間又は事業年度全体の成績を示唆するものではありません。2020年12月31日現在の貸借対照表は同日現在の監査済財務書類を基に作成されたものですが、GAAPにおいて完全な財務書類に求められているすべての情報及び開示項目が含まれているわけではありません。

#### 表示の組み替え

当年度の連結財務書類の表示に合わせるため、過年度の連結財務書類の一部を組み替えて表示しています。

「使用権資産」は従来、「前払費用及びその他の流動資産」に含めて表示していましたが、2020年12月31日終了事業年度の連結貸借対照表において独立した科目に組み替えて表示しております。また、「オペレーティング・リース負債」は従来、「未払債務及びその他の流動負債」に含めて表示していましたが、同じく2020年12月31日終了事業年度の連結貸借対照表において独立した科目に組み替えて表示しております。さらに、この組み替えにより、2020年9月30日に終了した前年度第3四半期連結累計期間におけるキャッシュ・フロー計算書の営業活動における表示にも変更が生じております。なお、営業活動によるキャッシュ・フローの総額に変更はありません。また、これらの組み替えによる過年度に報告した経営成績、キャッシュ・フロー、及び利益剰余金の金額への影響はありません。

#### 連結の原則

当連結財務書類は、メディシノバ・インク及びその完全所有子会社の勘定を含んでおります。連結会社間取引及び子会社投資勘定はすべて、連結に当たり相殺消去されています。

#### セグメント情報

事業セグメントとは、企業の最高意思決定者が資源の配分に関する意思決定を行い、その業績を評価するために必要な個別の財務情報が入手可能な企業の構成単位として識別されるものです。当社は、自社の事業を、医療ニーズが満たされていない重篤な疾病治療を対象とした治療法の獲得及び開発という単一の事業セグメントと捉えて経営しております。

#### 現金及び現金同等物

現金及び現金同等物は、現金及びマネー・マーケット・ファンドを始めとする容易に換金可能なその他の投資で構成されております。

#### 研究開発及びパテント費

研究開発費は発生した期間に費用計上され、主に従業員の給料その他の人件費、設備及び減価償却費、研究開発用の部材費、ライセンス費用及び外注業者への業務委託料などが含まれます。当第3四半期連結累計期間及び前年同期の研究開発費の総額は、それぞれ6.4百万米ドル及び5.4百万米ドルでした。

特許の出願及び特許化を目指すための費用は、回収可能性が不確実なため発生時に全額費用計上しています。当社は、パテントの出願に関連する全ての外部費用を研究開発及びパテント費に含めています。当第3四半期連結累計期間及び前年同期におけるパテント関連費用の総額は、それぞれ0.4百万米ドル及び0.3百万米ドルでした。

#### 臨床治験に関する未払債務及び前払費用

前臨床研究、臨床研究及び臨床試験用の医薬品製造活動に係るコストは、研究開発費として認識されます。研究開発費の認識は、患者の登録、治験実施施設の立ち上げ、供給業者から当社に提供された原価情報などのデータを使って供給業者が行う個別業務の進捗度評価に基づいて行われます。これらの活動に対する支払いは、個々の契約条件に基づいて行われていますが、支払時期と役務が実際に提供される期間が大きく異なる場合があります。このような場合における未払債務の見積りについては、研究の進捗、完了状況や提供された役務に関する担当者や外注業者からの報告及び彼らとの協議を通じて行っています。貸借対照表日現在の未払債務の見積りは、その時点で既知の事実や状況に基づいています。また役務の提供前に支払ったコストは前払費用として繰延べられ、役務が提供される期間にわたって償却されます。

#### リース取引

当社は、契約の締結にあたり当該取引がリース取引であるかどうかを判断し、リース取引である場合には、オペレーティング・リースまたはファイナンス・リースのいずれに該当するかを決定します。当社は、リース期間が12ヶ月以内のリース取引については、使用権資産およびリース負債を認識しておらず、また、非リース構成部分をリース構成部分と区分していません。オペレーティング・リースの使用権資産および負債は、リース期間にわたり支払われるリース料の現在価値に基づいて開始日現在において認識しています。オペレーティング・リース費用は、リース期間にわたって定額法により認識され、一般管理費に含まれています。当社が有するオペレーティング・リース契約の大半において計算利率が示されていないことから、当社はリース料の現在価値を決定する際に、開始日に入手可能な情報に基づく追加借入利率を使用しています。追加借入利率は、有担保の完全分割返済型ローンを通じ、リース期間と同様の期間にわたり、同様の経済環境のもとで、リース料と同額の借入を行う場合に当社が支払うと想定される利率としています。

#### 当社の事業に対する新型コロナウイルス感染症の影響

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的な感染拡大により、国内及び全世界の経済に大きな混乱が生じています。この状況は今後も続くものと予想され、当社の事業にも悪影響が及ぶ可能性があります。COVID-19の世界的流行により、当社の特定の治験実施施設を訪れる患者数に減少が見られましたが、影響は一時的なものと予想しています。実際に、流行初期に比べて訪問患者数は増加しており、臨床治験への患者登録も引き続き実施しています。当社は感染拡大の期間を通して、新規の治験合意書の履行や予算交渉、治験審査委員会（IRB）による承認、治験実施施設でのトレーニング、新規治験実施施設の立ち上げに関連するその他の活動等、日常的な治験活動を継続しています。またCOVID-19の世界的流行を受け、当社は、COVID-19による急性呼吸窮迫症候群（ARDS）に対するMN-166（イブジラスト）の予防効果を評価する臨床治験を計画しました。当社による現状評価としては、COVID-19の世界的流行が当社の臨床開発計画、長期的な開発スケジュール又は流動性に重要な負の影響を及ぼすような事態は想定しておりません。しかしながら引き続き状況を注視し、当社の財務状況、流動性、業務運営、仕入業者、製薬業界及び従業員への影響の把握に努めております。

## 見積りの使用

GAAPに準拠した連結財務書類を作成するために、経営者は、連結財務書類及び注記における報告金額に影響を与えるような見積り及び仮定を行わなければなりません。実際の結果がこうした見積りと相違することもあり得ます。

## 最近適用された会計基準

2019年12月、米国財務会計基準審議会（以下「FASB」という。）はASU No. 2019-12「法人所得税（Topic 740）：法人所得税の会計処理の簡素化」（以下「ASU 2019-12」という。）を公表しました。ASU 2019-12は、Topic 740の一般原則に対する一部適用免除を削除することで法人所得税の会計処理を簡素化するものです。ASU 2019-12はまた、既存の指針を明確化及び修正することで、Topic 740のその他分野の一貫した適用と簡素化を促進します。ASU 2019-12は2020年12月16日以降に開始する事業年度及び当該事業年度の期中会計期間より適用され、早期適用も認められています。当社は、2021年1月1日より本基準の適用を開始していますが、当社の連結財務書類及び関連開示に重要な影響を与えてはおりません。

## 新会計基準の公表

2016年6月、FASBはASU No.2016-13「金融商品 信用損失（Topic 326）：金融商品に関する信用損失の測定」（以下「ASU 2016-13」という。）を公表しました。ASU 2016-13は、信用損失の早期認識を求めると同時に信用リスクについてさらに透明性を高める新たな損失計上手法である現在予想信用損失（以下「CECL」という。）を導入しました。CECL手法では、貸付金、満期保有負債証券、売掛債権、償却原価で測定されるその他債権に対して、金融資産の組成又は取得時に信用損失を認識するために全期間の「予想信用損失」を測定する方針を採用します。FASBはASU 2016-13の公表後、解釈指針の明確化、狭い範囲を対象とした改善及び追加的な開示指針の提供を目的として複数のASUを追加的に公表しました。2019年11月、FASBは小規模報告企業に対してASU 2016-03を2022年12月16日以降に開始する事業年度から適用する改訂を公表しました。新たな基準は、2023年1月1日又は当社が小規模報告企業ではなくなるか、いずれか早い時期から適用されます。当社は現在、本基準が連結財務書類及び関連開示に与える影響について調査中です。

2020年8月、FASBはASU No. 2020-06「負債 - 転換及びその他のオプションを有する負債証券（Subtopic 470-20）」及び「デリバティブ及びヘッジ 企業自身の持分の契約（Subtopic 815-40）」（以下「ASU 2020-06」という。）を公表しました。ASU 2020-06は会計モデルの数及び主契約と区分して認識することができる組み込み要素の数を削減することで、転換社債の会計処理を簡素化するものです。その結果、デリバティブとして区分して認識しなければならない其他要素がない場合、償却原価で測定される単一の負債として計上できる転換社債が増えることとなります。またASU 2020-06では、転換可能商品の希薄化後1株当たり利益の計算に、転換仮定方式の利用を求めています。ASU 2020-06は小規模報告企業については2023年12月16日以降に開始する事業年度及び当該事業年度の期中会計期間より適用され、早期適用も認められています。新たな基準は、2024年1月1日又は当社が小規模報告企業ではなくなるか、いずれか早い時期から適用されます。当社は現在、本基準が連結財務書類及び関連開示に与える影響について調査中です。

## 2. 収益認識

### 収益の計上基準

収益は主に顧客との契約に従って履行される研究開発に係る役務によって構成されています。当社は各契約において独立した履行義務を評価し、当該役務について見積った独立販売価格を考慮しつつ取引価格を各履行義務に配分し、このような義務が一定の期間にわたりもしくは一時点で充足された時点で、かつ次の要件のいずれかを満たした場合に、収益を計上しています。

- (1) 顧客が、供給業者の履行によって提供される経済的便益を、同時に受け取って消費する。
- (2) 供給業者が、顧客が支配する資産を創出するかまたは増価させる。
- (3) 供給業者の履行が、供給業者が他に転用できる資産を創出せず、かつ、供給業者が現在までに完了した履行に対する支払を受ける強制可能な権利を有している。

### キッセイ薬品工業株式会社

2011年10月、当社は、2.5百万米ドルの払戻不要な前払い一時金を対価として、キッセイ薬品工業株式会社（以下「キッセイ薬品」という。）との間でMN-221（ベドラドリン）に関連して研究開発を実施する提携契約(collaborative arrangement)を締結いたしました。本契約の条項に従い、当社は、本研究開発の実施に関連して生じる一切の費用を負担します。当社は本研究開発に関わる役務を基準書に従って評価した結果、本契約には2つの独立した履行義務があるものとして結論付けました。取引価格は、当該2つの独立した履行義務とみなされる研究開発に対して、各義務に関連して生じるコストに基づき配分しました。収益は、各履行義務に係る役務提供期間中に発生が予想される総コストに対する比率に応じて計上しています。第一回臨床試験は2013年に完了しました。なおキッセイ薬品から受領した一時金から収益計上額を控除した金額は、連結貸借対照表上で繰延収益として計上されています。当第3四半期連結累計期間及び前年同期においてキッセイ薬品との提携契約に関連して認識された収益はありません。2021年9月30日現在、当社とキッセイ薬品は提携契約の解除、および同契約のもとで予定されていた第二回臨床試験の中止に向けてお互いに活動しております。2021年10月、当社は前払金のうち1.3百万米ドルを返金し、2021年12月31日までに契約を終了させる予定です。

### Genzyme Corporation

2005年12月、Avigen, Inc.（以下「Avigen社」という。）とGenzyme Corporation（以下「Genzyme社」という。）間で、譲渡契約（以下「本譲渡契約」という。）が締結されました。本譲渡契約に基づきGenzyme社は、当初対価12.0百万米ドルを支払うことでAvigen社から遺伝子治療に係る知的財産、開発プログラムその他の関連資産を取得しました。また本譲渡契約によれば、Genzyme社がAvigen社によって従前に開発された技術を用いて製品の開発に成功した場合、Avigen社は、開発マイルストーン、サブライセンス料及びロイヤリティーの追加的な支払いを受ける可能性があります。2009年12月、当社はAvigen社を買収し、本譲渡契約における同社の権利・義務を継承しました。さらにGenzyme社が、本譲渡契約によって譲渡された技術を用いた製品の商業化またはマーケティングを、勤勉性をもって追求しなかった場合には、譲渡した権利の一部が将来のある時点で当社に返還される可能性もありました。

本譲渡契約において、製品の開発に責任を有するのはGenzyme社であり、当社にはさらなる実質的なサービスを提供する義務はないことから、本譲渡契約で概要が示されている開発マイルストーンは、マイルストーン・ペイメントに係る収益認識基準が定める実質的なマイルストーンに関する義務の定義を満たすものではありませんでした。2021年3月、当社は本譲渡契約の対象となるAAV（アデノ随伴ウイルス）ベクター技術に基づく遺伝子プロジェクトが、2つの臨床開発マイルストーンを達成したとの通知を受け、これにより2つのマイルストーン・ペイメントの受領権を得るに至りました。これに伴い当社は、当第3四半期連結累計期間において4.0百万米ドルの収益を計上しております。

### 3. 公正価値の測定

公正価値とは、市場参加者間の秩序ある取引において、資産の売却により受け取るであろう価格又は負債を移転するために支払うであろう価格、すなわち出口価格を指します。従って公正価値は、市場参加者が資産又は負債の価格付けを行う際に用いるであろう仮定に基づいて決定される市場を基礎とした測定値です。このような仮定を考慮する基礎として、公正価値ヒエラルキーを下記の3つのレベルに分類することにより、公正価値を測定する際に用いるインプットの優先順位づけを行っています。

- レベル1: 活発な市場における相場価格のような観察可能なインプット
- レベル2: 活発な市場における類似の資産・負債の相場価格、或いは測定日前後では活発でない市場における同一又は類似の資産・負債の相場価格によるインプット
- レベル3: 市場データが皆無あるいはほとんどないため観察可能でないインプットであり、報告企業による独自の仮定が要求される。

現金同等物は、2021年9月30日及び2020年12月31日現在で公正価値測定されたマネー・マーケット・アカウント（それぞれ694,249米ドル及び694,127米ドル）を含んでおり、公正価値ヒエラルキーのレベル1として分類されています。

#### 4. リース取引

当社は、主に米国および日本の不動産を対象としたオペレーティング・リース契約を有しております。このうち米国におけるリースは、サンディエゴの本社ビルを対象としたもので、当初は2021年12月31日までの4年1ヶ月間の契約でしたが、2021年8月に2022年1月31日まで1ヶ月間延長されました。また、サンディエゴ本社ビルの新たなリース契約は、期間が2022年2月1日から2027年1月31日までの5年間となっています。当社の東京におけるリースは、2021年5月に契約が更新され、期間は2年間で、さらに2年間の自動更新条項が付されています。これらの不動産に係るオペレーティング・リースは、当社の連結貸借対照表上「使用権資産」に含まれておりますが、これは当該契約のリース期間にわたって原資産を使用する当社の権利を表しています。一方、当社のリース料支払義務は、当社の連結貸借対照表上「オペレーティング・リース負債」および「その他の長期負債」に含まれています。

2021年9月30日現在におけるオペレーティング・リース負債の満期分析は以下のとおりです。

	(金額単位：米ドル)	
2021	\$	61,971
2022		213,697
2023		222,325
2024		189,170
2025		197,586
2025年以降		223,752
合計		1,108,501
(控除)利息相当額		220,103
リース負債合計	\$	888,398
オペレーティング・リース負債(流動)	\$	150,682
オペレーティング・リース負債(長期)		737,716
オペレーティング・リース負債合計	\$	888,398
加重平均残存リース期間(年)		4.51
加重平均割引率		9.7%

#### 5. 株式に基づく報酬

##### 株式インセンティブ・プラン

2013年6月に当社は、2013年株式インセンティブ・プラン(以下「2013年プラン」という。)を設けました。このプランの下では、当社又は子会社のその時点における従業員、役員、非従業員取締役又はコンサルタントである個人に対して、ストック・オプション、株式増価受益権、制限付株式、制限付株式ユニット(RSU)及びその他の報奨を付与することができます。2013年プランは当社の修正後2004年株式インセンティブ・プラン(以下「2004年プラン」という。)の後継プランです。2013年プランに基づく発行のために留保されている普通株式は合計で8,700,000株であります。これに加えて、随時利用可能となる「返還株式」が、同プランに足し戻されています。なお「返還株式」とは、2004年プランにより付与されたものの行使又は決済前に失効又は契約終了した株式、権利確定に至らなかったため失効した株式、買い戻された株式、さらにはこうした報奨に伴う源泉徴収義務や購入価格義務を履行するために天引処理された株式を指します。当社は、2004年プランの下での新たな報奨の付与は行っておりませんが、同プランの下で付与され未だ行使されていないものについては、引き続き同プランで定められた行使条件等が適用されます。2021年9月30日現在、1,853,317個のオプションが、2013年プランに基づく将来の付与のために利用可能な状態にあります。



当社は随時、従業員業績連動型ストック・オプションを発行し、その権利確定は、業績評価期間終了時において当社取締役会が下す、一定の企業目標の達成に関する判断に基づき行われます。取締役会がかかる判断を下した日が、当該報酬の付与日となります。付与日までの期間において、当該報酬に係る費用は、各報告日現在の公正価値に基づき測定されます。

#### ストック・オプション

2013年プラン及び2004年プランにより付与されたオプションは、早期に終了しない限り、付与日より10年間有効であり、一般に付与日から3年ないし4年後に権利が確定します。2021年及び2020年9月30日までに付与されたすべてのオプションの行使価格は、付与日現在の当社普通株式の市場価格と一致しています。

2021年9月30日現在における当社のストック・オプションの増減及び関連情報の要約は以下のとおりです。

	株式数 (株)	加重平均 行使価格 (米ドル)
2020年12月31日現在未行使残高	7,401,387	5.70
付与数	1,315,000	5.82
行使数	345,955	2.46
取消数	271,182	6.71
2021年9月30日現在未行使残高	8,099,250	5.82
2021年9月30日現在行使可能残高	6,782,917	5.83

#### 従業員株式購入プラン

当社の2007年度従業員株式購入プラン（以下「ESPP」という。）の下で、普通株式300,000株が発行のため当初留保されました。留保される株式はさらに、「15,000株」、「前会計年度の最終日現在の発行済普通株式数の1%」又は「取締役会により決議されたこれらより少ない金額に相当する株式数」のうち、最も少ない株式数だけ毎年自動的に加算されます。ESPPは、常勤従業員に対し普通株式を「申込期間の開始日における公正市場価格の85%」又は「各6ヶ月の申込期間の終了日における公正市場価格の85%」のいずれか低い方の価格にて、給与天引により購入することを認めています（ただし、各従業員の給与の15%を超えることはできません）。なお、ESPPは報酬制度とみなされますので、当社は報酬費用を損益計算書に計上していません。

当第3四半期連結累計期間において、ESPPにより合計で1,424株が発行されました。2021年9月30日現在、ESPPによる将来の発行のために利用可能な株式は212,678株です。

#### 報酬費用

ストック・オプション及びESPPに関連する株式に基づく報酬費用は各事業年度の営業費用合計に含まれています。

当第3四半期連結累計期間及び前年同期における株式に基づく報酬費用の要約は以下の通りです。

（金額単位：米ドル）

	9月30日に終了した9ヶ月間	
	2021年	2020年
研究開発及びパテント費	866,486	843,117
一般管理費	1,607,999	1,934,386
株式に基づく報酬費用合計	2,474,485	2,777,503

当社は、株式に基づく従業員への報奨及びESPPにより購入された株式の見積り公正価値の算定に、ブラック＝ショールズ評価モデルを使用しています。以下の表は、当第3四半期連結累計期間及び前年同期において付与されたオプション及び当該期間においてESPPにより購入された株式の公正価値、並びに2021年及び2020年9月30日現在の業績連動型ストック・オプションの公正価値を見積るために用いられたブラック＝ショールズ評価モデルにおける前提条件を示しています。

	9月30日に終了した9ヶ月間	
	2021年	2020年
<b>ストック・オプションの前提条件:</b>		
無リスク利率	0.42 - 0.98%	0.16 - 1.68%
普通株式の予想株価変動率	74.31 - 77.51%	57.44 - 75.82%
配当利回り	0%	0%
予想期間(年)	4.5 - 5.8	4.5 - 5.8

2021年9月30日現在、権利未確定のストック・オプション報奨に関連する未償却の報酬コストが1.1百万米ドルありますが、これは加重平均の残存権利確定期間である0.40年にわたって定額法にて認識される見込みです。

## 6. 株主資本

### At-The-Market新株販売代理契約と第三者割当増資

当社は、2019年8月23日付けで、B. Riley FBR, Inc. (以下「B. Riley FRB」という。)との間でATM新株販売代理契約(以下「2019年ATM契約」という。)を締結しました。2019年ATM契約により、当社はB. Riley FRBを通じ、当社普通株式を発行価格総額75.0百万米ドルを上限として随時売却することができます。B. Riley FRBを通じて普通株式を売却する場合には、1933年証券法(その後の改正を含む)に基づき公布されたRule 415における定義上で「市場を通じた」株式発行と見なされるあらゆる方法にて売却が実施されます。これらの方法には、NASDAQその他の既設の普通株式の売買市場で直接売却する方法、並びに、マーケットメーカーを通じた売却方法が含まれます。また、当社の事前承認を前提に、B. Riley FRBは普通株式を相対取引で売却することもできます。当社は、B. Riley FRBに対する手数料として、2019年ATM契約に基づき売却された普通株式による手取金総額の3.5%を上限として支払うことに合意しました。当社の手取金は、B. Riley FRBに売却される当社普通株式の数及び各取引における1株当たりの購入価格に左右されます。

2021年1月11日、当社はある投資家との間で証券売買契約を締結しました。2021年1月29日、当社はこの契約書の定めるところにより、当社普通株式3,656,307株を1株当たり5.47米ドルで発行し、この投資家に第三者割当の方法で割り当てることにより、約0.1百万米ドルの発行費用控除後で純額で19.9百万米ドルを調達しました。

## 7. 1株当たり純損失

当社は基本1株当たり純損失を、自己株式を除いた発行済普通株式の期中加重平均株式数で除して計算しております。希薄化後1株当たり純損失は、自己株式を除いた発行済普通株式及び潜在的に希薄化効果を有する証券(普通株式同等物)の期中加重平均株式数で除して計算しております。自己株式方式により決定される発行済普通株式同等物は、当社におけるストック・オプションの取決め及びワラントに基づき発行される可能性のある株式より構成されます。普通株式同等物が逆希薄化効果を有する場合、当社の財務書類に表示された全ての期間について希薄化後1株当たり純損失の計算から除外されています。

逆希薄化効果があるため希薄化後1株当たり純損失の計算から除外した潜在的に希薄化効果を有する未行使のストック・オプションは、2021年及び2020年9月30日現在、それぞれ8,099,250株及び7,510,387株であります。

## 2【その他】

該当事項はありません。

## 3【日本と米国との会計原則の相違】

当該四半期報告書に含まれる四半期要約連結財務書類は米国において一般に公正妥当と認められる期中財務情報の会計原則(米国会計基準)に準拠して作成されています。従って同四半期連結財務書類は、日本において一般に公正妥当と認められる会計原則(日本会計基準)に準拠して作成された四半期連結財務書類と比較して、会計原則、会計慣行及び表示方法が異なります。米国会計基準と日本会計基準の主な相違点は、当社の2020年度の有価証券報告書の「第6. 4. 日本と米国との会計原則の相違」をご参照ください。

## 第6【外国為替相場の推移】

米ドルと円の為替相場は日本国内において時事に関する事項を掲載する2紙以上の日刊新聞紙に当該四半期中において掲載されているため省略いたします。

## 第二部【提出会社の保証会社等の情報】

### 第1【保証会社情報】

該当事項はありません。

### 第2【保証会社以外の会社の情報】

該当事項はありません。

### 第3【指数等の情報】

該当事項はありません。