



コード:4875



MEDICINOVA

MNOV
NASDAQ[®]
LISTED

2018年12月期 第2四半期決算説明会

メディシノバ

代表取締役社長兼CEO 岩城裕一

チーフ・メディカル・オフィサー 松田和子

執行役副社長 東京事務所代表 岡島正恒

平成30年7月24日



将来の見通しに関する記述

資料には、1995年米国民事証券訴訟改革法に規定する「将来の見通しに関する記述」が含まれている可能性があります。これらの記述には、当社の製品候補の期待される進捗、ライセンスの可能性、提携プランなどに関する記述が含まれます。これらの記述は、当社の経営陣がその時点の状況下において合理的であると判断して立てた前提に基づくものです。このような記述は、臨床試験の結果、見込み提携先の市場利益、当社が米国証券取引委員会に提出した届出書に記載されているものも含めたその他のリスク、不確定要素など、その多くは当社のコントロールが及ばないいくつかの前提、リスク、不確定要素の影響を受けるものです。実際の当社の業績は、「将来の見通しに関する記述」に示唆されるものと大きく異なることがあります。



会社理念と経営方針

会社理念

十分な治療がまだ確立していない疾病を患う
世界中の患者さんに、
よりよい治療を提供することにより社会に貢献すること。

基本経営方針

理念を具現すべく、こうした疾病の問題を
改善する医薬品の導入、開発、販売を手がける
グローバルな製薬企業を目指すこと。



会社概要

- **本社所在地**
4275 Executive Square, Suite 300, La Jolla,
California 92037, USA
- **東京事務所所在地**
東京都港区西新橋1-11-5 新橋中央ビル5F
- **設立年月日**
2000年9月26日
- **資本の部**
75,588,903米ドル (約83.6億円)
(2018/6月末時点)
- **上場市場**
 - 2005年2月8日 東証JASDAQ市場上場
 - 2006年12月7日 米国NASDAQ市場上場
- **主な事業内容**
医薬品の開発



執行役員	
岩城裕一 代表取締役社長兼CEO (最高経営責任者)	ピッツバーグ大学教授、 南カリフォルニア大学教授歴任、ジャフコ、日 本政策投資銀行顧問役
松田和子 チーフ・メディカル・オ フィサー (CMO)	南カリフォルニア大学Keck メディカルスクー ル助教授、ロサンジェルス小児病院 ロマリンド大学小児病院
岡島正恒 副社長 東京事務所代表	大和証券 SMBC、 住友キャピタル証券、住友銀行
ジェフリー・オブライアン 副社長 管理部門担当	UBS, DLJ/クレディ・スイス・ファースト・ボ ストン、野村、バンク・ズイーガルの株式アナ リスト
カーラ・ライエス チーフ・ファイナンシャ ル・オフィサー (CFO)	サンディエゴ小児病院、 シグニチャー・アナリティックスCFO

(独立) 取締役	
ジェフ・ヒマワン 取締役会長	エセックス・ウッドランズ・ヘルス・ベン チャーズマネージング・ディレクター、シード ワンベンチャーズ共同創業
小林温 取締役	セガサミーホールディングス株式会社顧問、参 議院議員 (経済産業大臣政務官、参議院自由民 主党政策審議会副会長)
石坂芳男 取締役	トヨタ自動車顧問、トヨタ自動車海外部門統括 担当副社長、米国トヨタ自動車販売社長
長尾秀樹 取締役	佐川アドバンス・SGシステム監査役、SGアセッ トマックス社長、SGホールディングス経営戦略 部担当部長、日本政策投資銀行新産業創造部長



本日のアジェンダ

- ◆ 2018年上期のハイライト
- ◆ 2018年12月期第2四半期決算状況
- ◆ メディシノバの株式状況
- ◆ メディシノバの主要プログラム開発状況
- ◆ 今後の開発プラン

2018年上期のハイライト



事業活動ハイライト

2018年

- 2月 :
 - MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験 (SPRINT-MS) に関する新たなポジティブデータを発表
 - 米国における公募増資 (発行価格の総額40百万ドル @9.05米ドル) の実施を発表
- 3月 :
 - MN-166の化学療法誘発性末梢神経障害 (抗がん剤による末梢神経障害) 患者を対象とする臨床治験開始を発表
 - MN-166のメタンフェタミン (覚醒剤) 依存症を適応とするフェーズ2臨床治験結果を発表
- 4月 :
 - MN-001の高中性脂肪血症を伴うNASH/NAFLDを適応とするフェーズ2臨床治験の早期終了を発表 (中間解析における極めて良好な結果を踏まえて)
 - MN-001の高中性脂肪血症を伴うNASH/NAFLDを適応とするフェーズ2臨床治験の中間解析に関するポジティブデータを国際肝臓会議2018/第53回欧州連合肝臓研究会年次総会にて発表
 - MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験 (SPRINT-MS) に関するデータを発表
- 5月 :
 - MN-166のALS (筋萎縮性側索硬化症) を適応とする臨床治験での追加臨床データを発表
- 6月 :
 - MN-166のアルコール摂取障害および離脱症を適応とするUCLAとの共同臨床治験開始を発表
 - MN-166 のグリオブラストーマ (神経膠芽腫) 適応とするIND申請に対する承認通知受領を発表
- 7月 :
 - MN-001の高中性脂肪血症、高コレステロール血症及び高リポタンパク血症を適応とする特許 (日本) 承認を発表
 - MN-166のALS (筋萎縮性側索硬化症) を適応とする臨床治験でのサブグループ解析データを発表



学会発表ハイライト（実績）

2018年

- 2月1日： - ACTRIMS年次総会「MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験のトップラインデータについて」（ポスタープレゼンテーション）
- 3月21日： - 第98回日本化学会春季年会「薬の開発 —リポジショニング— 我々の経験を基に」（講演）
- 4月13日： - 国際肝臓会議2018/第53回欧州連合肝臓研究会年次総会「NASH/NAFLDを適応とするMN-001のフェーズ2臨床治験の中間解析結果について」（ポスタープレゼンテーション）
- 4月24日： - 米国神経学会第70回年次総会「イブジラストの進行型多発性硬化症を適応とするフェーズⅡ臨床治験について」（プレナリープレゼンテーション）
- 4月27日： - 米国神経学会第70回年次総会「MN-166のALS（筋萎縮側性索硬化症）を適応とする臨床治験の追加臨床データについて」（ポスタープレゼンテーション）

2018年12月期第2四半期決算の状況



2018年12月期第2四半期決算業績

		2018年度上期	2017年度上期	前期比 (%)
売上高 (営業収益)	千米ドル	-	-	-
	百万円	-	-	
営業損失	千米ドル	8,067	5,829	38.4%増加
	百万円	892	644	
純損失	千米ドル	7,687	5,805	32.4%増加
	百万円	850	642	

為替レートは2017年6月29日
三菱UFJ銀行のTTM1ドル=110.54円を使用

営業収益：0千米ドル

〈前期比：-〉

営業損失：8,067千米ドル

〈前期比：2.24百万米ドル（約2.5億円）増加〉

純損失：7,687千米ドル

〈前期比：1.88百万米ドル（約2.1億円）増加〉

結果：

- 臨床治験に係る費用が前年同期に比べて増加したこと、並びに業績目標に対する達成度に基づく発行済みストック・オプションの会計上の評価額が前年同期に比べて上昇し、費用計上額が増加したことを主な要因に営業損失が2.2百万米ドル増加。また、営業活動によるキャッシュ・フローでは、前年同期が4.0百万米ドルのキャッシュ・アウトだったのに対して、5.7百万米ドルのキャッシュ・アウトとなっており、前年同期比1.7百万ドルの増加となっている。このキャッシュ・アウト増加の主な要因は、臨床治験に係る費用が前年同期に比べて増加したこと。



2018年12月期第2四半期業績の予実対比

(千米ドル)	2018年12月期 第2四半期 業績実績	2018年2月14日発表 の2018年12月期 第2四半期業績予想	増減額 (%)
売上高 (営業収益)	—	—	±0(±0%)
営業損失	8,067	9,341	▲1,274(▲13.6%)
純損失	7,687	9,341	▲1,654(▲17.7%)

営業損失予実対比:1.3百万米ドル減少

純損失予実対比:1.7百万米ドル減少

- 業績予想策定時に想定した治験関連費用発生時期が一部後ろ倒しになっていること、及びNASHのフェーズ2が良好な中間解析結果を受けて早期終了したため、その後の費用発生が抑制されたことを主たる要因として営業損失が業績予想対比で1.3百万米ドル少ない着地となった
- 通期業績予想に変更なし



要約貸借対照表

(千米ドル)	18年6月末	17年12月末	増減
現金及び現金同等物	64,163	27,992	+36,171
前払費用及びその他の流動資産	443	337	+106
のれん	9,600	9,600	-
仕掛研究開発費	4,800	4,800	-
中国JV投資	-	617	△617
有形固定資産（純額）及びその他長期資産	71	74	△3
資産合計	79,077	43,419	+35,658
買掛債務	352	1,520	△1,168
未払債務	1,216	1,361	△144
長期繰延収益賃料及びリース債務	24	-	+24
繰延税金負債	202	202	-
長期繰延収益	1,694	1,694	-
負債合計	3,488	4,777	△1,289
普通株式(額面0.001米ドル)	42	36	+5
払込剰余金	424,783	380,157	+44,630
その他包括損失累計額	△93	△95	+2
累積欠損	△349,143	△341,456	△7,687
株主資本合計	75,589	38,642	+36,947
負債及び純資産合計	79,077	43,419	+35,658

現金及び現金同等物：64.2百万米ドル

〈前期比：36.2百万米ドル（約40.0億円）増加〉

- 2019年12月31日までの事業運営資金をカバー

資産合計：79.1百万米ドル

〈前期比：35.7百万米ドル（約39.4億円）増加〉

- 公募増資の実行、ワラント行使等の財務・投資活動により41.9百万米ドルのキャッシュ・イン、営業活動による5.7百万米ドルのキャッシュ・アウトを相殺し、現金及び現金同等物が36.2百万米ドル増加したことを主な要因として資産合計が35.7百万米ドル増加

負債合計：3.5百万米ドル ※有利子負債は引き続きゼロ

〈前期比：1.3百万米ドル（約1.4億円）減少〉

株主資本合計：75.6百万米ドル

〈前期比：36.9百万米ドル（約40.8億円）増加〉

- 累積欠損13.0百万米ドル増加
- 本年2月に実施した公募増資で455万株、ワラント行使で75万株の新株発行が行われたことを主として合計543万株の普通株を発行、これにより払込剰余金が44.6百万米ドル増加



要約損益計算書

(千米ドル)	2018年上期	2017年上期	増減
売上高	-	-	-
営業費用			
研究開発費及びパテント費	3,041	1,798	+1,243
一般管理費	5,026	4,031	+995
営業費用合計	8,067	5,829	+2,238
営業損失	8,067	5,829	+2,238
受取利息	382	40	+342
その他収益または費用 (△)	0	△10	+10
法人税	2	6	△4
当期純損失	7,687	5,805	+1,882

研究開発費及びパテント費：3.0百万米ドル

〈前期比：1.2百万米ドル（約1.4億円）増加〉

- MN-166及びMN-001の臨床治験に係る費用が前年同期に比べて増加したこと、並び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）役職員への発行済みストック・オプションの会計上の評価額が前年同期に比べて上昇し、費用計上額が増加したことによるもの

一般管理費：5.0百万米ドル

〈前期比：1.0百万米ドル（約1.1億円）増加〉

- 業績目標に対する達成度に基づく（一般管理業務にかかわる）役職員への発行済みストック・オプションの会計上の評価額が前年同期に比べて上昇し、費用計上額が増加したことによるもの

メディシノバの株式状況



米国機関投資家のメディシノバ株式保有状況

(2018/3/31時点の米国機関投資家保有状況 NasdaqのHP[®]-ジより抜粋)

58 Institutional Holders
9,425,235 Total Shares Held

Click on the column header links to resort ascending (▲) or descending (▼).

Owner Name	Date	Shared Held	Change (Shares)	Change (%)	Value (in 1,000s)
BLACKROCK INC.	03/31/2018	2,153,139	441,945	25.83	23,318
VANGUARD GROUP INC	03/31/2018	1,494,731	230,779	18.26	16,188
ESSEX WOODLANDS MANAGEMENT, INC.	03/31/2018	1,170,370	0	0.00	12,675
FMR LLC	03/31/2018	800,768	(382,532)	(32.33)	8,672
SPHERA FUNDS MANAGEMENT LTD.	03/31/2018	630,838	630,838	New	6,832
STATE STREET CORP	03/31/2018	585,944	90,083	18.17	6,346
NORTHERN TRUST CORP	03/31/2018	416,579	45,255	12.19	4,512
GEODE CAPITAL MANAGEMENT, LLC	03/31/2018	338,925	106,514	45.83	3,671
BRIDGEWAY CAPITAL MANAGEMENT INC	03/31/2018	139,082	0	0.00	1,506
BANK OF AMERICA CORP /DE/	03/31/2018	126,938	100,620	382.32	1,375
BANK OF NEW YORK MELLON CORP	03/31/2018	126,055	19,291	18.07	1,365
WEXFORD CAPITAL LP	03/31/2018	125,000	125,000	New	1,354
CRESTLINE MANAGEMENT, LP	03/31/2018	99,206	99,206	New	1,074
JANE STREET GROUP, LLC	03/31/2018	95,322	95,322	New	1,032
TIAA CREF INVESTMENT MANAGEMENT LLC	03/31/2018	87,894	(4,863)	(5.24)	952



財務状況及び時価総額

三菱UFJ銀行の為替レート (TTM) を使用
2018年6月29日、1ドル=110.54円

2017年12月 (前期末)		2018年6月(当四半期末)		(百万円)	2017年12月	2018年6月	増減	単位	
(貸借対照表イメージ)									
(内)現金 27,992	固定資産 15,091	負債 4,777	資本 38,642	現金及び現金同等物	27,992	64,163	+36,171	千米ドル	
					3,094	7,093	+3,998	百万円	
(内)現金 64,163	固定資産 14,471	負債 3,488	資本 75,589	資本合計	38,642	75,589	+36,947	千米ドル	
					4,271	8,356	+4,084	百万円	
				1株当たり	1.06	1.80	+0.74	米ドル	
				純資産	117	199	+82	円	
				1株当たり	0.77	1.53	+0.76	米ドル	
				現金及び現金同等物	85	169	+84	円	
				株価	2017年12月29日終値	2018年6月29日終値			
					ナスダック	6.47	7.96	+1.49	米ドル
					ジャスダック	737	872	+135	円
				時価	ナスダック	235,850	333,357	+97,507	千米ドル
				総額	ジャスダック	26,866	36,519	+9,653	百万円
				発行済株式数	36,452,893	41,879,073	+5,426,180	株	



JASDAQとNASDAQ市場の株価比較

1日あたりの平均出来高（株）

	2009年 通期	2010年 通期	2011年 通期	2012年 通期	2013年 通期	2014年 通期	2015年 通期	2016年 通期	2017年 通期	2018年 上半期
ジャスダック	44,897	20,464	42,542	62,694	165,540	145,978	94,022	306,339	136,536	459,921
ナスダック	8,223	2,221	39,595	31,226	64,467	124,600	118,113	151,239	70,479	229,827





MEDICINOVA

メディシノバの主要プログラム開発状況

実施中臨床治験一覧

※ NINDS : 米国国立神経疾患脳卒中研究所
 NIDA : 米国国立薬物濫用研究所
 NIAAA : 米国国立アルコール濫用/依存症研究所
 VA : 米国退役軍人省

コアプログラム/ インディケーション	FDA指定	前臨床	Phase 1	Phase 2	Phase 3
MN-166 経口 抗炎症 / 神経保護作用					
神経変性疾患					
ALS / バイオマーカー マサチューセッツ総合病院 (MGH)	★	ファストトラック	実施中		
化学療法誘発性末梢神経障害 シドニー大学 (コンコルド癌センターからの助成金)			実施中		
薬物・嗜好品依存					
覚醒剤 (メタンフェタミン) 依存症 UCLA / オレゴン保健科学大学 (NIDA / VAからの助成金)		ファストトラック	実施中		
アルコール依存症 UCLA (NIAAA / NIDAからの助成金)			実施中		
MN-001 経口 抗炎症 / 抗線維化					
NASH (非アルコール性脂肪性肝炎) / NAFLD		ファストトラック	患者登録完了		
IPF (特発性肺線維症)	★	ファストトラック	実施中		

★ オーフアンドラッグ指定

主要プログラムの開発概要

MN-166

Ibudilast (イブジラスト)





MN-166 (イブジラスト) の概要

本邦では 1989 年に喘息・脳梗塞後めまいの治療薬として 承認

- ✓ 低分子化合物、経口薬。日本での承認薬用量は20-30mg/day
- ✓ 過去に知られていたMOA = 非選択性PDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害作用

“ドラッグ・リポジショニング”

新たに解明された新たなMOA (選択的PDE阻害、MIF阻害作用、TLR4阻害作用)
日本では承認されていない高用量 (~100mg/day)



神経変性疾患 (進行型多発性硬化症、ALSなど)

依存症 - 覚醒剤、麻薬系鎮痛薬、嗜好品 (アルコールなど)

開発状況-1

MN-166 (イブジラスト Ibudilast)

- 神経変性疾患
 - 進行型多発性硬化症
 - 筋萎縮性側索硬化症(ALS)
 - 化学療法誘発末端神経障害 (CIPN)
- 薬物・嗜好品依存症
 - メタンフェタミン(覚醒剤)
 - アルコール
 - オピオイド(ヘロイン、麻薬系鎮痛剤)

MN-166



Ibudilast

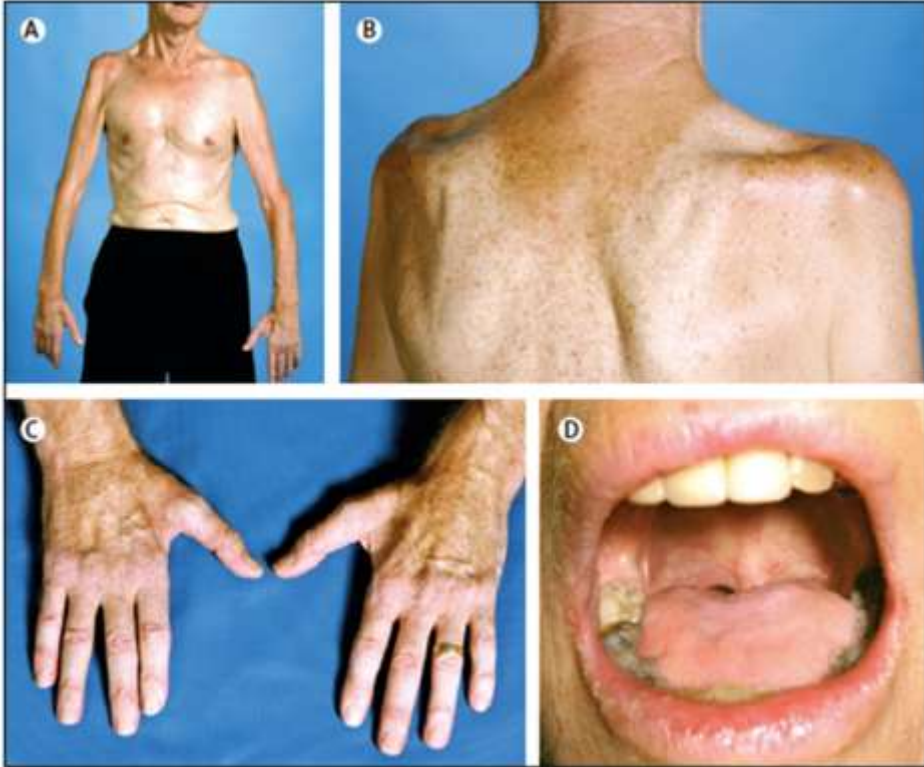


筋萎縮性側索硬化症

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)



筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とは？



Lancet 2011; 377: 942-55

- 原因不明、急速に進行する運動神経のダメージにより筋肉の萎縮、筋力の低下
- 発症から3年～5年ほどで呼吸麻痺が原因で命を落とすことが多い
- 日本では希少疾患、難病指定
- 治療薬としてはリルゾール とラジカットが承認されている
 - ✓ リルゾール：延命効果が2-3ヶ月
 - ✓ ラジカット：発症後2年以内の患者において機能障害進行抑制効果

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態メカニズム

- ALS進行にはグリア細胞の異常活性が関与
- イブジラストのグリア活性抑制効果により、ALS病状進行抑制が期待される

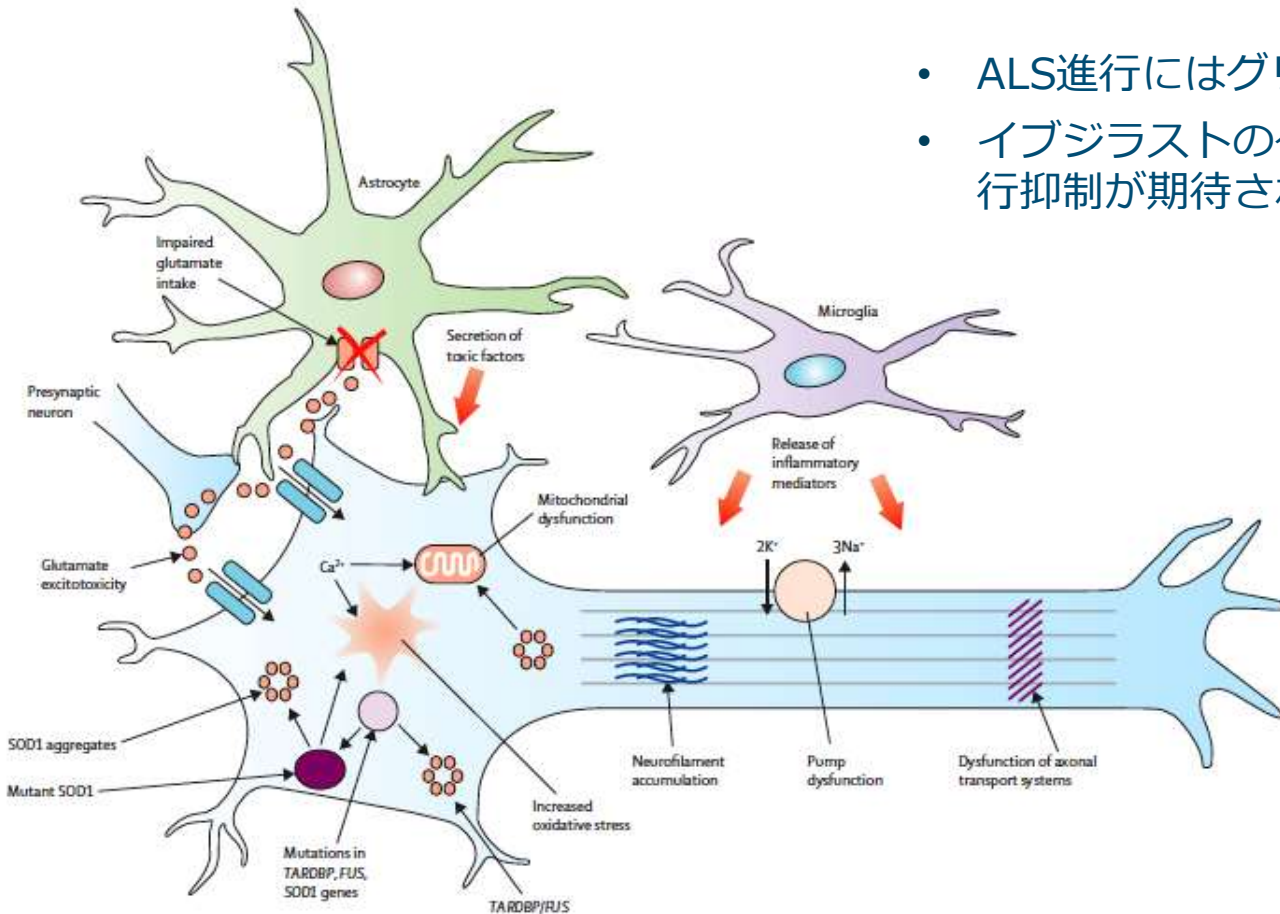


Figure 2: Cellular and molecular processes mediating neurodegeneration in ALS

The mechanisms underlying neurodegeneration in ALS are multifactorial and operate through inter-related molecular and genetic pathways. Specifically, neurodegeneration in ALS might result from a complex interaction of glutamate excitotoxicity, generation of free radicals, cytoplasmic protein aggregates, SOD1 enzymes, combined with mitochondrial dysfunction, and disruption of axonal transport processes through accumulation of neurofilament intracellular aggregates. Mutations in TARDBP and FUS result in formation of intracellular aggregates, which are harmful to neurons. Activation of microglia results in secretion of proinflammatory cytokines, resulting in further toxicity. Ultimately, motor neuron degeneration occurs through activation of calcium-dependent enzymatic pathways. ALS=amyotrophic lateral sclerosis.

ALS フェーズ2 バイオマーカー臨床試験概要

ALSフェーズ2 バイオマーカー臨床試験デザイン

ALS患者

デザイン

オープンレベル(非盲検) フェーズ2臨床試験 / マサチューセッツ総合病院

主任試験医師：ナズィーム・アタッシ医師

期間：36週間

投与量：MN-166 100mg/日

目的

主要評価項目：バイオマーカーを用い脳のミクログリア活性を測定、MN-166の効果を評価

- グリア活性抑制効果をPETスキャンで評価
- 神経炎症 血液バイオマーカーへの影響

副次的評価項目：臨床効果

- ALS機能評価スケール (ALSFRS-R)、静的肺活量 (SVC)、筋力など

現況

実施中

最終患者の登録完了

パートナー



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL



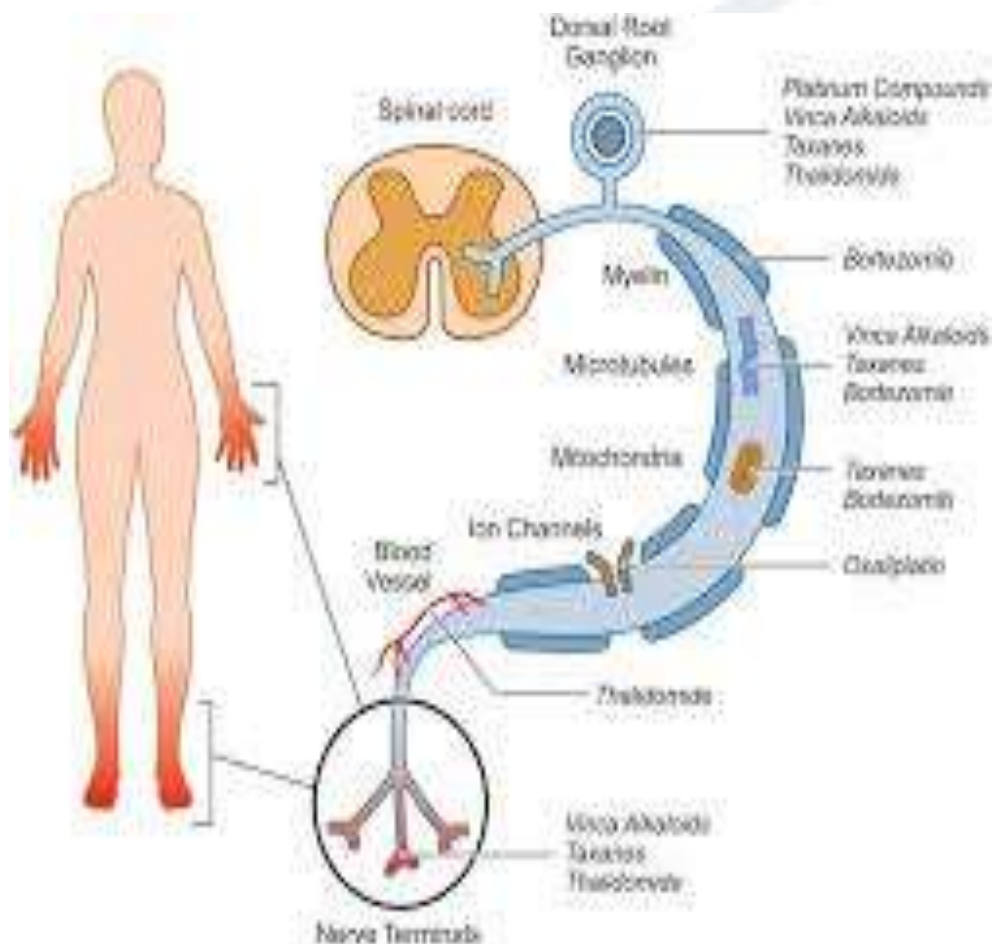
HARVARD
MEDICAL SCHOOL



MEDICINOVA



化学療法誘発性末梢神経障害とは？



抗がん剤の副作用として起きる末梢神経の障害

- **感覚神経障害(痺れ、痛みなど)**
- 運動神経障害(筋萎縮、筋力低下など)
- 自律神経障害(排尿障害、発汗異常、麻痺性イレウスなど)

発症メカニズムの詳細は解っていないが

- 神経細胞体障害
- **軸索障害**
- 髄鞘障害

CIPNのために患者のQoLが損なわれるだけでなく、治療計画への影響し、抗がん剤投与量の減量や使用中止になることも

化学療法誘発性末梢神経障害フェーズ2臨床試験概要

化学療法誘発性末梢神経障害フェーズ2臨床試験デザイン

治験デザイン	<p>転移性消化器癌（大腸・直腸・結腸癌や上消化器癌）化学療法としてオキサリプラチン投与される患者</p> <p>オープンレーベル・クロスオーバーデザイン/シドニー大学 コンコルド癌センター 主任治験医師：ジャネット・バーディー医師 期間：3ヶ月 投与量: MN-166 (30mg・1日2回)</p>
目的	<p>評価項目</p> <ul style="list-style-type: none">・ オキサリプラチンによる急性末梢神経障害への予防効果・ オキサリプラチン・フルオロウラシルと併用した場合の薬物相互作用・ 化学療法誘発性末梢神経障害の症状緩和への効果
現況	実施中

パートナー



THE UNIVERSITY OF
SYDNEY





藥物・嗜好品依存症

Substance Dependence and Addiction



覚醒剤依存症とは？

覚醒剤:

日本人研究者より合成・結晶化

ヒロポンという商品名で大日本住友製薬より販売

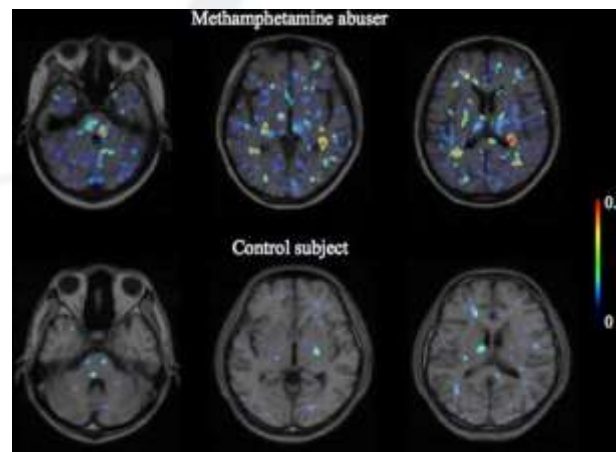
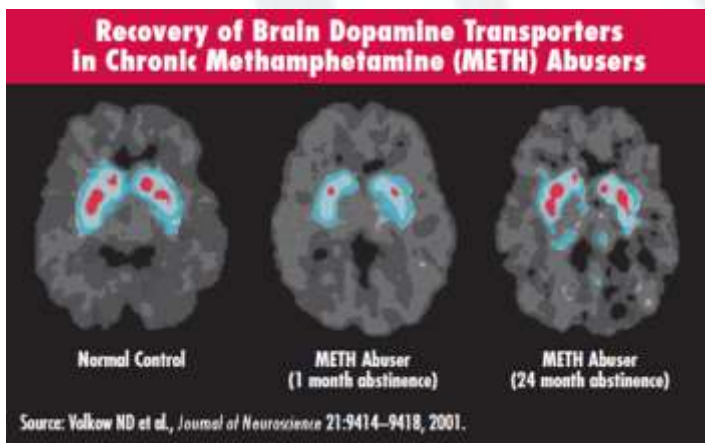
1949年劇薬指定、1951年より覚醒剤取締法で厳格に使用、所持が禁止され、医療用途でも極めて厳しい管理下におかれる

覚醒剤中毒:

日本での2014年度の検挙者は1万人を越える（実際の乱用者の数は？）

アメリカでは約400万人が乱用者

“依存”の原因にはアストロサイト(グリア細胞の1つ)の異常活性が関与



メタンフェタミン（覚醒剤）依存症バイオマーカー臨床試験概要

メタンフェタミン（覚醒剤）依存症臨床試験デザイン

リハビリ施設入院中のメタンフェタミン依存症患者（現在は覚醒剤離脱中）

デザイン

プラセボ対照・無作為二重盲検フェーズ 2 臨床試験／オレゴン保健科学大学

主任責任医師： ミルキー・コウノ博士、ウィリアム・ホフマン医師

期間：4週

投与量：100mg／日（4週間）

目的

評価項目：

磁気共鳴分光法（MRS）陽電子放出断層撮影法（PET）機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）を用いて腹側線条体反応を評価

MN-166の神経炎症抑制効果が脳機能、腹側線条体に変化をもたらすか

現況

実施中

パートナー



MEDICINOVA



アルコール依存症とは？

アルコール(主に飲酒)を摂取することで得られる精神的、身体的作用にとらわれ、飲酒行動をコントロールできず、強迫的にアルコール摂取を繰り返す状態。

精神的依存

- 飲酒行動を自らの意思でコントロール出来ない

身体的依存

- 振戦せん妄などの離脱症状

NIAAA(2015年)によると、

18歳以上の約27%がアルコール暴飲、深酒(血中濃度0.08g/L以上)

AUD(アルコール乱用者)の数は1,500万人といわれている

アルコール摂取が関与する死亡者は年間8万8千人ほどと推定される



アルコール依存症フェーズ2臨床治験概要

アルコール依存症臨床治験デザイン

デザイン	治療を受けていない中等度から重度のアルコール摂取障害の被験者（外来治療） プラセボ対照・無作為二重盲検フェーズ2臨床治験 / UCLA 主任責任医師：ララ・レイ博士 期間：14日間 投与量：100mg / 日
目的	評価項目： <ul style="list-style-type: none">禁酒による禁断症状の基礎レベルを減少させるか禁断症状を鈍化させる効果を評価アルコール離脱症状として不安・不快感を持つグループにおけるMN-166の効果を評価
現況	実施中

パートナー



David Geffen
School of Medicine



MEDICINOVA



MN-001 (タイペルカスト) の概要

- ✓ 新規低分子化合物、経口 錠剤
- ✓ ロイコトリエン拮抗作用、PDE3&4阻害、5-リポキシゲナーゼ(5LO)阻害など多彩なメカニズム
- ✓ 臨床的には抗炎症、抗線維化作用を持つと考えられる

過去の開発経緯

気管支喘息、間質性膀胱炎適応での開発歴

喘息治療薬：軽度から中等度の喘息患者に対するフェーズ2臨床試験で良好な結果
現在まで600名以上に投与経験。良好な認容性、安全性が確立

“ドラッグ リポジショニング”により線維化疾患, 他 新たな適応症で開発

5LO経路を介したロイコトリエン生合成阻害による炎症の軽減、線維化軽減の可能性

動物モデルスタディで、組織染色による線維化スコア、生化学的検査、遺伝子発現検査などで著明な抗線維化作用を確認

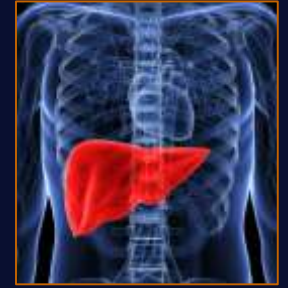
過去の臨床試験で血清中性脂肪値の減少の確認

主要プログラムの開発概要

MN-001

Tipelukast (タイペルカスト)





非アルコール性脂肪性肝炎

Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

非アルコール性脂肪性肝疾患

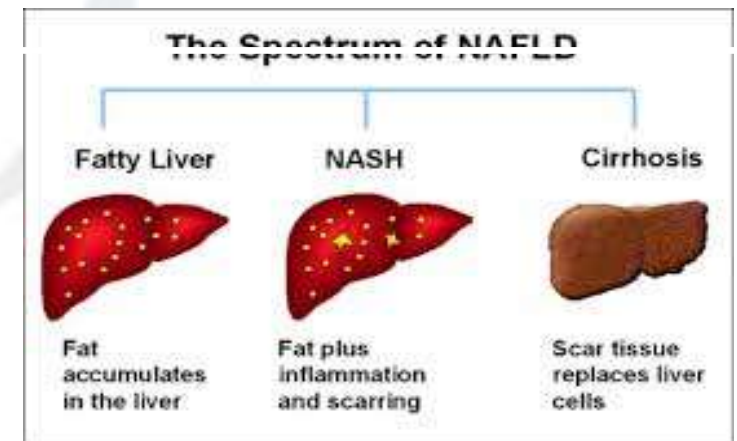
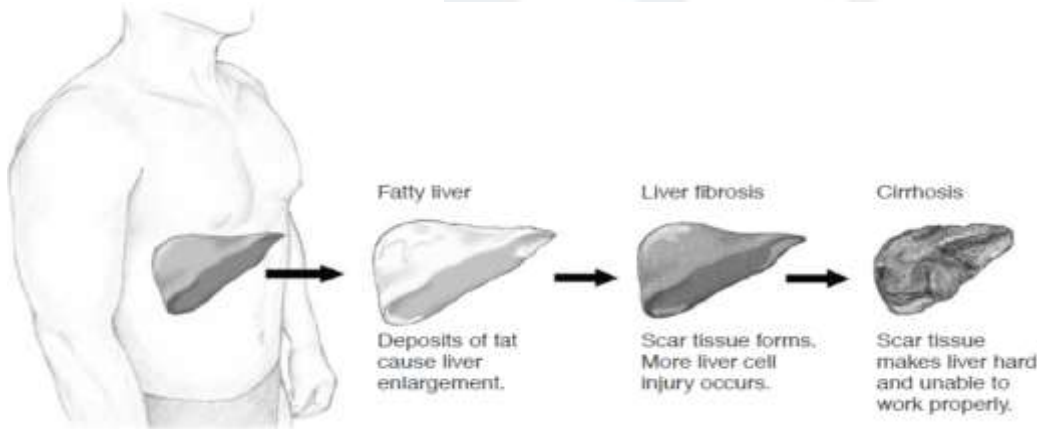
Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)



非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）とは？

NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) :

- ✓ 明らかな飲酒歴がない（アルコール量20g/日以下）
- ✓ 肝臓細胞に中性脂肪（TG）が沈着し、肝障害をきたす疾患総称
- ✓ 予後の良い肝細胞のダメージがない単純脂肪肝と肝臓細胞に炎症や壊死を伴う非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に分かれる。
- ✓ 大部分のNAFLDは肥満、脂質異常症、メタボリックシンドローム、糖尿病を伴う
- ✓ アメリカで3千万人以上の患者



NASH/NAFLD・高中性脂肪症フェーズ2臨床治験概要

NASH / NAFLDフェーズ2臨床治験デザイン及び中間解析結果

デザイン	高中性脂肪血症を伴うNASH/NAFLD患者を対象
	多施設、効果の評価、オープンレベル（非盲検）フェーズ2臨床治験
	投与：最初の4週間、1日1回、250mgのMN-001を服薬し、続く8週間は1日に2回、250mgのMN-001を服薬
目的	主要評価項目：血清中性脂肪値に対する効果、及びコレステロール流出能の評価 副次的評価項目：安全性及び認容性、薬物動態、HDL（善玉）コレステロールまたはLDL（悪玉）コレステロール値、総コレステロール値、肝酵素値、肝臓内脂肪率の変化に対するMN-001の効果
現況	<ul style="list-style-type: none">中間解析における良好な結果を踏まえて、本治験を早期に終了することを決定最終患者最終Visit終了中間解析結果は2018年4月13日パリで開催された国際肝臓会議で発表済

パートナー



NASH/NAFLD・高中性脂肪症フェーズ2臨床治験概要

NASH / NAFLDフェーズ2臨床治験中間解析結果

主要評価項目である血清中性脂肪値（平均値）を統計学的に有意に減少

中間解析結果：
中性脂肪値

血清中性脂肪値 治療前平均値	血清中性脂肪値 治療後（8週間後）平均値	減少幅	p-value
328.6 mg/dL (n=15)	192.9 mg/dL (n=15)	41.3%	0.02
260.1 mg/dL (n=14)*	185.2 mg/dL (n=14)*	28.8%*	0.00006

NASH/NAFLD患者におけるMN-001の安全性や許容性は良好

*治療前血清中性脂肪値が極めて高値を示した1名の患者（治療前血清中性脂肪値が1288mg/dL、治療後の血清中性脂肪値が300mg/dL）を除いた解析結果



特発性肺線維症

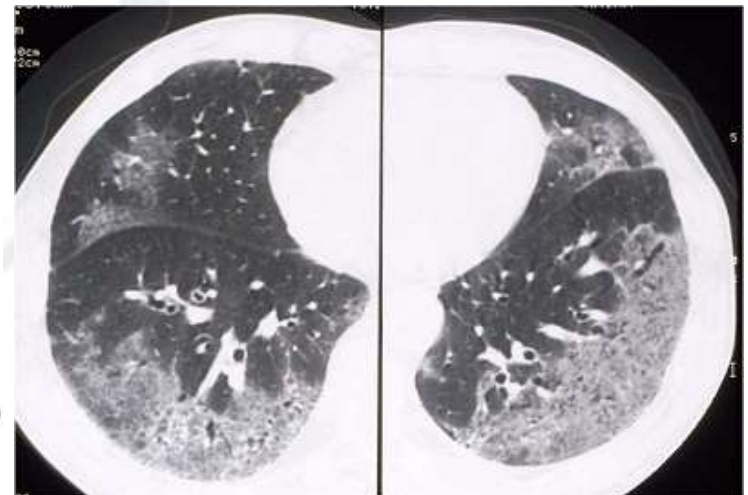
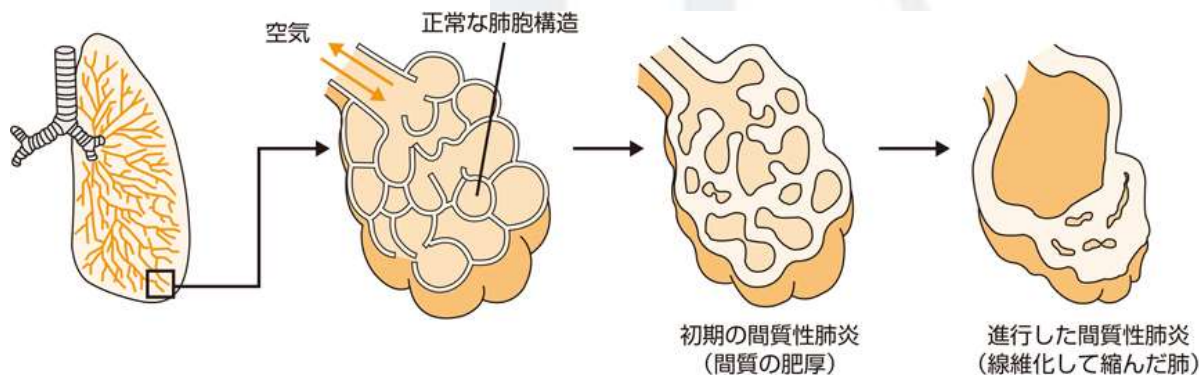
Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)



特発性肺線維症 (IPF) とは？

IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) :

- ✓原因不明の肺実質の線維化疾患
- ✓進行性で致死的疾患、多くが診断から5年以内に死亡
- ✓アメリカでの罹患者は130,000人程度、稀な疾患
- ✓2015年にFDAにより承認された治療薬は重症例での治験実績は無い



IPF（特発性肺線維症） フェーズ2臨床試験概要

IPF（特発性肺線維症） 試験概要

パートナー

デザイン	<p>中等度から重度のIPF（特発性肺線維症）</p> <p>プラセボ対照・無作為二重盲検フェーズ2臨床試験／ペンシルバニア州立大学ミルトン・S・ハーシーメディカルセンター</p> <p>主任試験責任医師：レベッカ・バスコム博士</p> <p>期間：6か月の二重盲検比較期間 + 6か月オープンレベル（非盲検投与：MN-001（1日2回×750mg）またはプラセボ 2:1の比率</p>
目的	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none">• 努力肺活量、および努力肺活量の予測パーセント値の変化 <p>副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none">• 安全性及び認容性• 臨床効果 <p>6分間歩行テスト（6MWT）呼吸困難スケール(MMRC) 特発性肺線維症QOL評価ツール（ATAQ-IPF）など</p>
現況	実施中





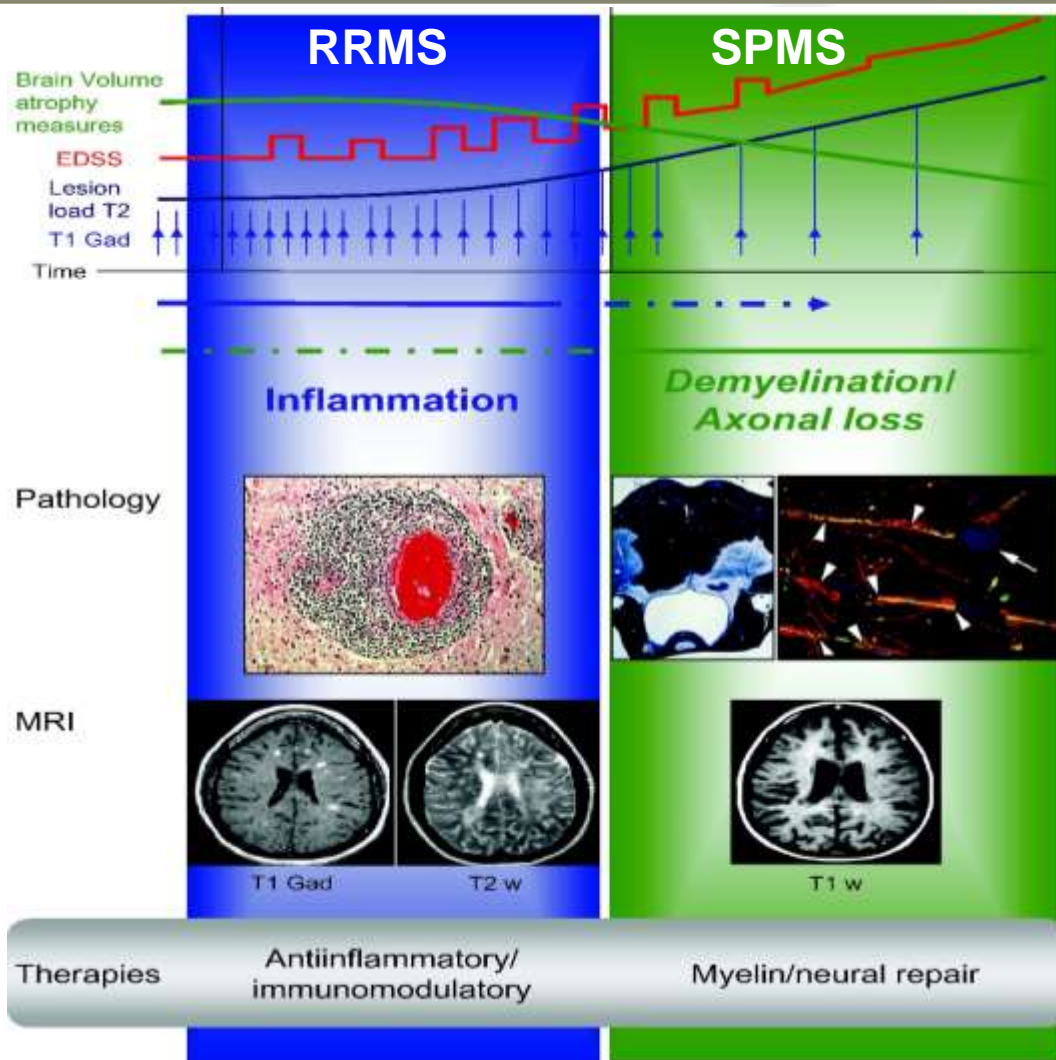
完了した治験結果サマリー

進行型多発性硬化症

筋萎縮性側索硬化症



進行型多発性硬化症(progressive. MS)



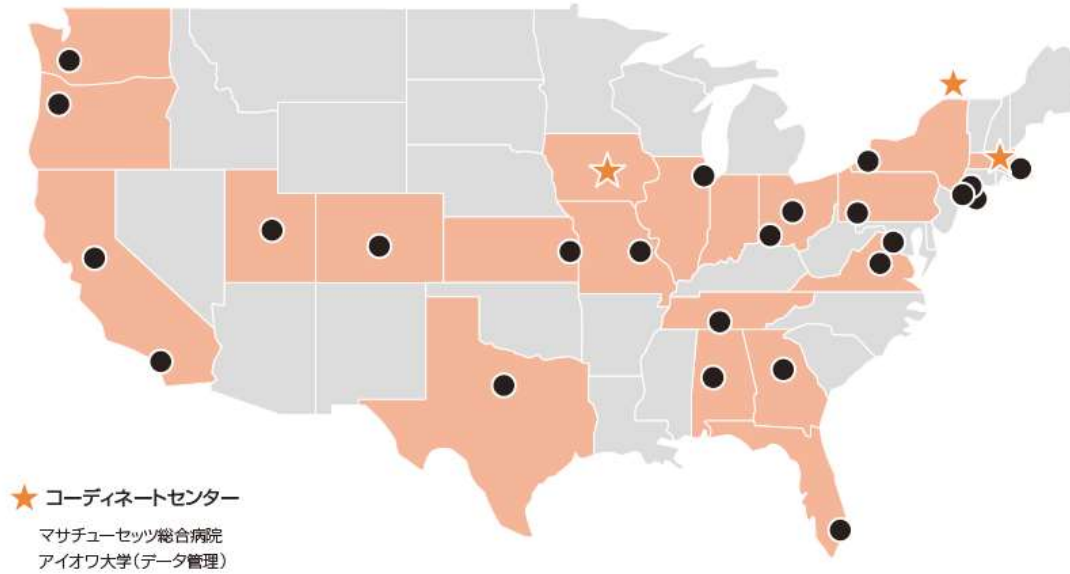
- CNSの変性・脱髄性疾患
- 北欧、オーストラリア南部など 緯度の高い地域での発症率が高い。日本では難病指定.
- MSは再発・寛解型(RRMS)で発症することが多いが10-15%は発症時から症状が悪化する一次性進行型(PPMS)
- RRMSの約半数が10年以内に、寛解せずに症状が悪化し続ける二次性進行型へ(SPMS)

進行型多発性硬化症フェーズ2b臨床試験概要

SPRINT-MS: 試験デザイン

デザイン	一次進行型または二次進行型多発性硬化症患者 併用治療方法（インターフェロンなどの治療の有無）
	プラセボ対照・無作為二重盲検フェーズ2b臨床試験（全米28施設） 主任試験責任医師：ロバート・J・フォックス博士 期間：96週
	MN-166群（～100mg/日）またはプラセボ群に無作為に1：1に振り分け
目的	主要評価項目1：治療96週後における脳実質率を用いたMRI定量分析による全脳萎縮 主要評価項目2：MN-166（最大100mg/日）の安全性・認容性
	副次的評価項目：EDSSによる身体障害、脳や網膜組織の画像分析、QOLなど
現況	<ul style="list-style-type: none">・ 試験完了・ トップラインデータはECTRIMS(2017年10月) ACTRIMS(2018年2月) AAN(2018年4月) に発表

進行型多発性硬化症フェーズ2b臨床治験実施施設



アルベルトアインシュタイン医学校	ニューヨーク州立大学アップステート校	テキサス大学南西医療センター
ブリガム・アンド・ウィメンズ病院	スウェーデン医療センターシアトル	ユタ大学
クリーブランドクリニック	アラバマ大学バーミングム校	バージニア大学シャーロットビル校
コロンビア大学医療センター	カリフォルニア大学デイビス校	ヴァンダービルト大学
エモリー大学	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	ワシントン大学セントルイス校
マサチューセッツ総合病院	シンシナティ大学	ワイルコーネル医科大学
ノースウエスタン大学	コロラド大学デンバー校	
オハイオ州立大学	カンザス大学医療センター	
オレゴン健康科学大学	マイアミ大学医学校	
ニューヨーク州立大学バッファロー校	ピッツバーグ大学	
ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校	ロチェスター大学	

進行型多発性硬化症フェーズ2b臨床試験結果サマリー

SPRINT-MS: 結果

主要評価項目 1 : 全脳萎縮の進行抑制

- MN-166治療群はプラセボ治療群と比較して、脳実質画分を用いたMRI分析により全脳萎縮の進行率が48%低下し、統計学的に有意であった (p=0.04)

副次評価項目 2 : 安全性、認容性

- MN-166の安全性、認容性は良好
 - 認容性ではプラセボ群と比較し有意な違いはなし
 - 安全性ではプラセボ群と比較して、重篤な副反応・副作用の発生頻度には違いはなし
 - 日和見感染、悪性新生物（癌）、心血管イベント（心筋梗塞や脳梗塞など重篤、急激な循環器系疾患）の発症や死亡例はなし
 - MN-166群でより多くの吐き気、軟便など消化器症状が報告され、プラセボ群で上気道感染症がより多く報告された

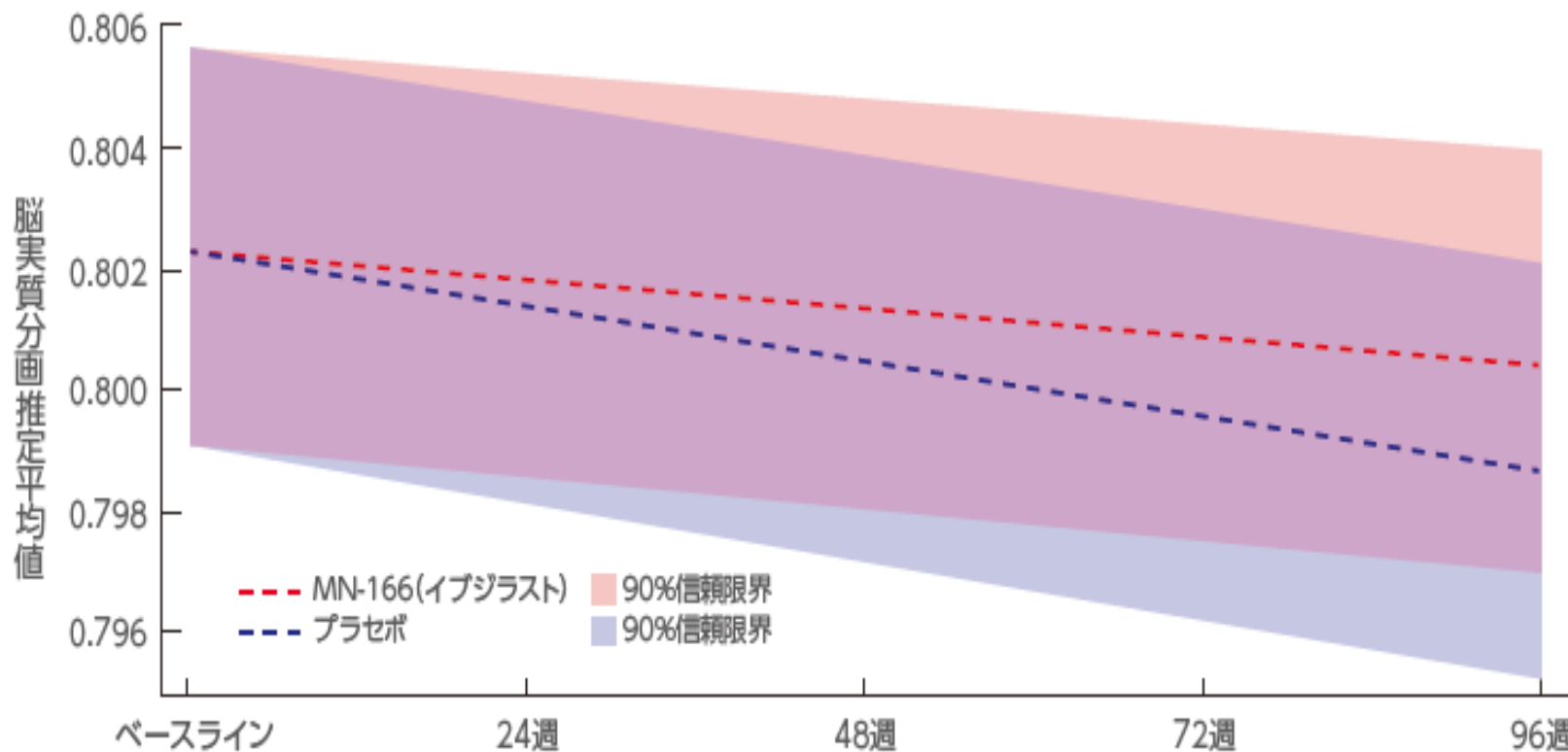
身体的障害の進行

- MN-166（イブジラスト）治療群では、EDSSで評価する“継続する身体的障害の進行リスク”が、プラセボ群と比較し26%低下（Hazard Ratio=0.74）したことが認められた

進行型多発性硬化症フェーズ2b臨床治験

結果（全脳萎縮の進行抑制）

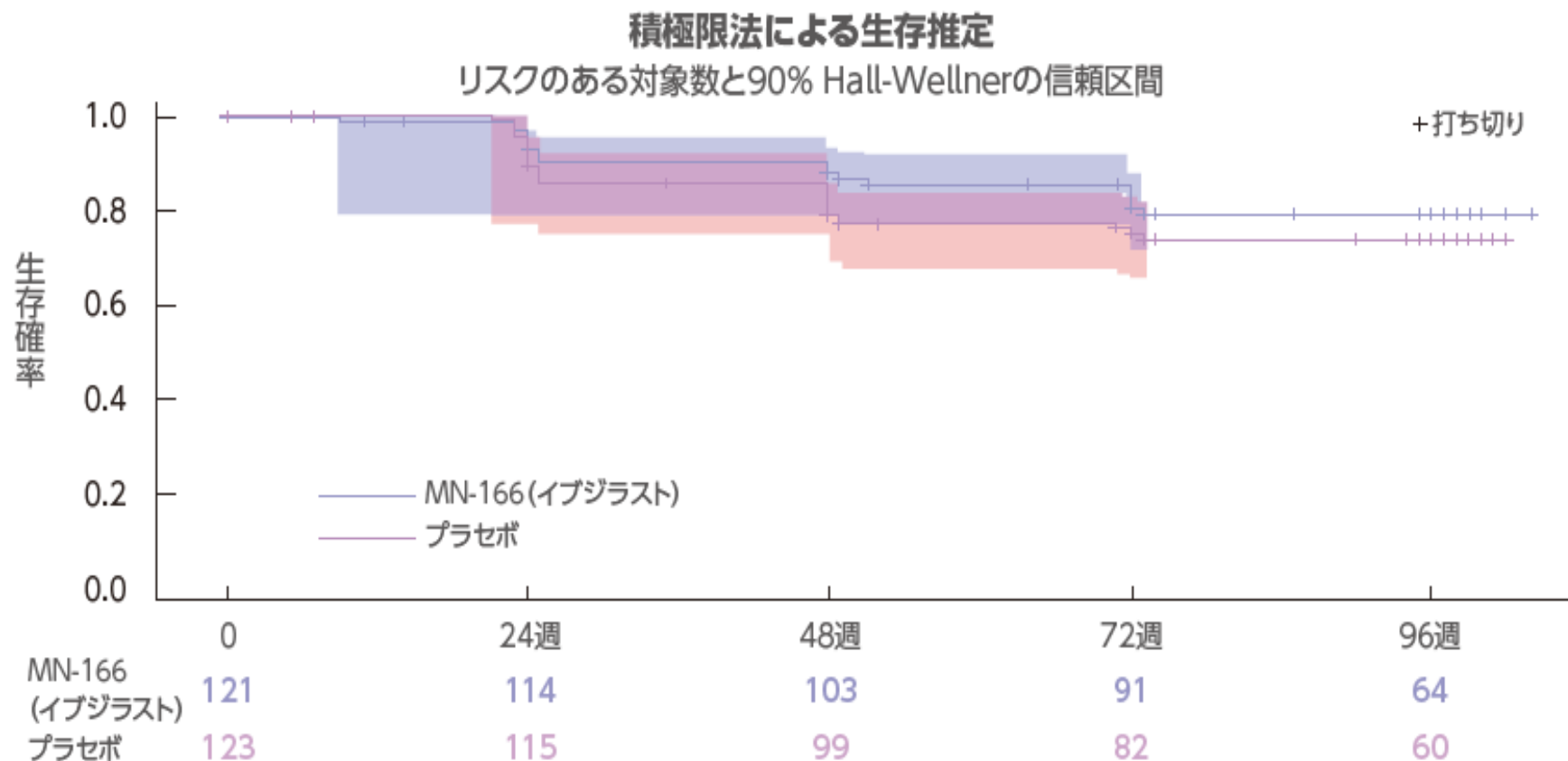
イブジラストは全脳萎縮進行度を48%抑制 (p=0.04)



進行型多発性硬化症フェーズ2b臨床治験

結果（継続する身体的障害の進行リスクの低下）

イブジラストは継続する身体的障害の進行リスクを26% *低下させる



* Hazard ratio = 0.74, EDSS（総合障害度評価尺度）で評価した、“継続する身体的障害の進行リスク”がMN-166治療群はプラセボ群に比べ26%低下

ALS（筋萎縮性側索硬化症）フェーズ2臨床治験概要

ALSフェーズ2臨床治験デザイン

デザイン	Early ALS：診断から5年以内のNIV（非侵襲的換気補助器）未使用患者51名 Advanced ALS：診断から10年以内のNIV使用患者 19名
	プラセボ対照・無作為二重盲検フェーズ2臨床治験（カロライナス神経筋/ALS・MDAセンター） 主任治験医師：ベンジャミン・リックス・ブルックス博士 期間：二重盲検6ヶ月間+オープンレベル（非盲検） 6ヶ月間
	MN-166群（60mg/日）またはプラセボ群に 無作為に2:1振り分け（両群ともリルゾールを服用）
目的	主要評価項目：安全性、認容性 その他評価項目：機能的活動(ALSFRS-R),呼吸機能、筋力、クオリティ・オブ・ライフ（QoL）、臨床全般改善度、バイオマーカー及び薬物動態としての血清中クラチニン
現況	<ul style="list-style-type: none">完了トップラインデータはALS/MND国際シンポジウム(2017年12月) AAN(2018年4月) において発表

ALS（筋萎縮性側索硬化症）フェーズ2臨床治験 トップライン結果

ALSフェーズ2臨床治験トップライン結果

主要評価項目： 安全性、認容性

- MN-166は、リルゾールとの併用で良好な安全性および認容性を達成
- 治験薬による治療と因果関係があると考えられた有害事象は、いずれも軽度から中等度
- 最も多く報告された治験薬に因る有害事象は、吐き気や食欲不振など、MN-166やリルゾールによく知られているもの

治療効果： ALSFRS-Rスコア

- ALSFRS-R*スコアが安定、または改善した人を**治療反応者**と定義
- **二重盲検期間での比較** MN-166群では、プラセボ群に比較して治療反応者の比率が高かった

*筋萎縮性側索硬化症機能評価尺度 - 改訂 (ALSFRS-R) 総スコアは、ALS患者の機能活性を測定するスコア (0-48) で、疾患が進行し症状が悪化するにつれ、患者のALSFRS-Rの合計スコアは経時的に低下。

ALS（筋萎縮性側索硬化症）フェーズ2臨床治験 サブグループ解析データ

ALSフェーズ2臨床治験サブグループ解析データ

サブグループ解析 の対象

プロトコールで定義されたFull Analysis Set（FAS:治験登録した全患者において治験薬を最短14日間服薬し、最低1度の治療効果評価を受けた患者グループ）に含まれる上肢発症型・球麻痺発症型の患者

- 1) Early ALS”FASグループ 49名のうち上肢・球麻痺発症サブグループに含まれたのは31名
- 2) 全ALS（Early+Advanced ALS)”FASグループ67名のうちサブグループに含まれたのは39名

治療反応者は、6ヶ月間の二重盲検期間の終了時にスコアが悪化していない(スコアが改善またはスコアの変化がない) 患者と定義。

サブグループ解析 の結果

ALSFRS-R合計スコア		MN-166 + リルゾール	プラセボ + リルゾール	p value
早期ALSサブグループ	治療反応者	30.0% (6/20)	9.1% (1/11)	p=0.1916
	治療改善者	25.0% (5/20)	0.0% (0/11)	p=0.0912
全ALSサブグループ	治療反応者	26.9% (7/26)	7.7% (1/13)	p=0.1644
	治療改善者	23.1% (6/26)	0.0% (0/13)	p=0.0706

ALSAQ-5スコア治療反応者	MN-166 + リルゾール	プラセボ + リルゾール	p value
早期 ALS サブグループ	60.0% (12/20)	9.1% (1/11)	p=0.0071
全ALSサブグループ	50.0% (13/26)	23.1% (3/13)	p=0.1017

※ALSAQ-5スコアは、ALS患者のクオリティ・オブ・ライフ（QoL）を主観的に評価するスコア。患者自身が身体的可動性、日常生活の自立的活動性、食事・飲料などの経口摂取のレベル、コミュニケーションや情緒反応などを評価。

MMTスコア治療反応者	MN-166 + リルゾール	プラセボ + リルゾール	p value
早期 ALS サブグループ	35.0% (7/20)	18.2% (2/11)	p=0.2866
全ALSサブグループ	34.6% (9/26)	23.1% (3/13)	p=0.3626

※徒手筋力テスト（Manual Muscle Testing : MMT）スコアは、0から5の指標で段階的に評価し、ALS患者の筋力を包括的に測定するものでALS患者は、疾患の進行により症状が悪化するにつれてMMTスコアが減少。

今後の開発プラン

進行性多発性硬化症

- 複数のグローバル製薬会社と交渉中
 - 原則、US以外の権利を導出
 - USの権利はMNOVが保持、しかし導出相手によっては共同開発も考慮

筋萎縮性側索硬化症

- 3QにFDAとのミーティング
 - 原則、自社開発
 - 進行型多発性硬化症の権利導出状況によっては共同開発も考慮