

【表紙】

【提出書類】

有価証券報告書

【根拠条文】

金融商品取引法第24条1項

【提出先】

関東財務局長

【提出日】

2019年6月12日

【事業年度】

2018年度（自 2018年1月1日 至 2018年12月31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

【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／山 下 貴  
行

【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

【電話番号】

(03)6775-1220

【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、下記の用語は下記の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、「ユーロ」は欧州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＝109.36円、1ユーロ＝121.74円(2019年5月31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、主に第一部第3「事業の状況」4「事業等のリスク」の項目をはじめ、第2「企業の概況」3「事業の内容」、及び、第3「事業の状況」7「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。これらのリスクの多くは、第一部第3「事業の状況」4「事業等のリスク」の項においてさらに詳述されております。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

当社は、アメリカ合衆国デラウェア州法に基づき設立されました。アメリカ合衆国の事業法人は、民間企業の設立を対象とする連邦法が銀行等の特殊な例外を除き存在しないため、いずれかの州又はコロンビア特別区の法に準拠して設立されております。当社を一般的に規制する法体系は、アメリカ合衆国連邦法並びにカリフォルニア法、デラウェア州法及び当社が事業活動を行う州の州法です。

アメリカ合衆国連邦法は、独占禁止、破産、労使関係、有価証券及び税務に関する法律を含む、会社の事業活動の広範囲にわたって影響を及ぼしています。アメリカ合衆国の連邦証券関係諸法の施行は、SECがこれを司っておりますが、同法は、その数多い役割の一つとして、詐欺的手段による有価証券の提供及び販売を禁ずるものです。またSECは、当社を含む株式公開会社に対し、定期的に財務その他の報告をSEC及び株主に行うことを要求しています。

デラウェア州一般会社法に準拠して設立された会社である当社は、会社の株式の所有者である株主とは別個の独立の法人格を有します。以下に、当社の設立準拠法であるデラウェア州一般会社法及びデラウェア州裁判所による同法の解釈の規定の骨子を述べます。

デラウェア州の会社は、その基本定款により認められる範囲で、1種若しくは数種の株式を発行することができ、かかる株式は、1種又は数種の普通株式又は優先株式によって構成されております。株式の一部又は全部について額面株式又は無額面株式とすることができ、また、その一部又は全部について議決権株式又は無議決権株式とすることができます。優先株式は、とりわけ一定率による配当及び清算の分配において普通株式に優先するものとすることができます。通常、適切な資本構成を有するデラウェア州法に基づく株式会社においては、株主は、会社の負債について通常何らの個人的責任も負担しません。但し、株主は、自らの行為に基づいて責任を負担することがあります。

デラウェア州の会社は、通常、年次株主総会において株主により選任された取締役会により運営されます。一般的に、デラウェア州一般会社法、基本定款、附属定款によって課されている制限の範囲内において、会社の事業は、取締役会が広範な権限と裁量のもとに運営しています。

株主総会の権限は、通常次の事項を含みます。

- a) 取締役の選任
- b) 定款の変更
- c) 合併、統合、解散、清算又は会社の資産の全部若しくは実質的に全部の譲渡等、会社の事業に関する重大な変更の承認

取締役会は、主要な役員を任命し、その責務を特定します（当社の付属定款で当該役員の責務及び肩書が特定されている場合を除きます。）。主要な役員は、一般に会社の日常業務を遂行します。取締役会は、少なくとも会社の附属定款の定める頻度で定期的に開催されなければなりません。

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（各委員会は取締役1名以上により構成される。）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、会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ます。但し、いかなる委員会も、(i)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(ii)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。各委員会は、その会議について書面又は一般的に書面に転換可能な形式による議事録を保管します。

会社は、デラウェア州一般会社法又は附属定款に記載される肩書及び職責をもった役員を置かなければなりません。役員のうち1人は、株主総会及び取締役会のすべての手続を議事録に記録しなければなりません。定款又は附属定款に別段の定めがない限り、同一人が複数の役員の地位を兼務することができます。附属定款は、株主総会によって、又は基本定款の規定に従い、取締役会によって改正されることがあります。

## デラウェア州の反企業買収法

当社には企業買収を規制するデラウェア州一般会社法第203条が適用されます。一般に、これらの規定はデラウェア州の会社に対して、ある株主が利害関係を有する株主（法で定義されています。）となった日から3年間は以下の場合を除き、当該株主との間で事業結合を行うことを禁じています。

- ・ 当該株主が利害関係を有する株主となる前に、事業統合又は当該株主が利害関係株主となった取引が取締役会によって承認された場合、
- ・ 当該利害関係株主になった取引の完了時において、当該利害関係株主が少なくとも当該取引開始時点における会社の発行済株式の85パーセント以上の議決権を有していた場合、又は
- ・ 利害関係株主となった日若しくはそれ以降において、当該事業結合が取締役会により承認され、かつ当該利害関係株主以外の株主が保有する発行済議決権付株式の少なくとも3分の2以上の議決権行使をもって株主総会で承認された場合。

デラウェア州の会社は、当初の基本定款又は株主が承認した修正後の基本定款若しくは附属定款において明記される場合には、本規定の適用から免除されます。しかしながら、当社は本規定の適用を免除されておられません。この制定法によって合併、その他の企業買収若しくは支配権の変更の計画が禁止又は遅延される場合があります、これによって、当社の買収を目論む企業が阻止される可能性があります。

### (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。

当社の授權株式数は、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。2018年12月31日現在、登録された株主が保有する発行済普通株式数は42,081,306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になります。

### ①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。

## ②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になります。

## ③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。

## ④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

2018年12月31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6,609,647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日及び2018年6月7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)5,200,000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執行し、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。2018年12月31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、1,494,592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、(i)普通株式を購入するオプション、(ii)普通株式の制限付株式、(iii)株式評価益権、(iv)株式ユニット、(v)業績連動型株式報酬、(vi)業績連動型現金報酬、及び(vii)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

### ①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。

### ②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実務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。

### ③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。

### ④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。

### ⑤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。

## ⑥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あります。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。

## ⑦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所有者の投票により、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。

## ⑧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

### ①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。

### ②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。

### ③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。

### ④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。

### ⑤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。

### ⑥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。

### ⑦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。

### ⑧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。

### ⑨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、(i)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(ii)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。

#### ⑩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

#### ①役員の選任

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）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（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。

#### ②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。

#### ③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】

テロリズムの阻止と回避のために必要な適切な手段を提供することによりアメリカを統合し強化する2001年の法（Uniting and Strengthening America by Providing Appropriate Tools Required to Intercept and Obstruct Terrorism Act of 2001）（その後の改正を含みます。）及び対米外国投資委員会（Committee on Foreign Investment in the United States）による基準及び検討プロセスを除いて、米国においては、一般に、米国非居住者による国内会社の株式の取得、当該非居住者への配当及び売却代金の送金又は会社清算に際しての資産の分配に対し、いかなる外国為替管理上の制限も存在しません。

### 3【課税上の取扱い】

以下、当社普通株式の購入、所有及び処分に関して非米国株主（以下において定義します。）に適用のある米国連邦所得税・遺産税への影響について概説いたしますが、全てのあり得べき税務面での利益・不利益について分析することを目的とするものではありません。この記述は、1986年米国内国歳入法（以降の改正を含みます。）（「歳入法」）、米国財務省規則、行政上の判断、司法上の判断及び内国歳入庁（「IRS」）の公表された見解（すべて本書の日付現在のものです。）に基づいております。これらの根拠は、（場合によっては適及的に）変更される可能性があり、かかる変更により、米国連邦所得税への影響は、以下の記述とは異なるものとなる可能性があります。また、この記述は、歳入法第1221項の規定における資本資産として当社普通株式を保有する非米国株主のみを対象としております。

この記述は、米国の州法若しくは地方管轄若しくは米国外の法律又は（別段の定めがない限り）米国連邦贈与税、世代間財産移転税及び遺産税法のもとで発生する税務上の考慮を対象としておらず、また、保険貢献税の適用可能性についても対象としておりません。また、この記述は、当社普通株式に対する投資への日米租税条約の影響又はFATCA（以下において定義します。）に関する日米の政府間合意についても対象としておりません。さらに、この記述は、投資家の特定の状況又は特別の税務規則が適用される可能性がある投資家に対して適用のある税務上の考慮を対象とするものではありません（ここでいう、特別の税務規則が適用される可能性がある投資家は、銀行、保険会社その他の金融機関、最低代替税の適用を受ける者、非課税団体、証券若しくは通貨業者、米国連邦所得税との関係で定義される「被支配外国法人」又は「受動的外国投資会社」、米国連邦所得税との関係におけるパートナーシップ若しくはパートナーシップとして分類されるエンティティ又はかかるエンティティに対する投資家、保有する証券につき時価会計の方法を用いることを選択する証券トレーダー、当社普通株式の5%超を保有する又は保有するものとみなされる者（但し、以下に別途規定される場合を除きます。）、一部の元米国市民又は米国の長期居住者、ヘッジ取引、ストラドル、コンバージョン取引その他のリスク軽減を目的とした取引におけるポジションとして当社普通株式を保有する者、従業員ストック・オプションの行使その他業務の対価として当社普通株式を取得する者、歳入法のみなし譲渡規定により当社普通株式を売却したものとみなされる者を含みますが、これらに限られません。）。

パートナーシップ（又はその他米国連邦所得税上パートナーシップとして取り扱われるエンティティ又はアレンジメント）が当社普通株式を保有する場合、パートナーの税務上の取扱いは一般に当該パートナーの地位及び当該パートナーシップの活動内容によります。当社普通株式を保有するパートナーシップのパートナーである場合には、投資家各自の税務顧問にご確認ください。

本項において「非米国株主」とは、当社普通株式の実質的所有者であり、パートナーシップ（又は米国連邦所得税上パートナーシップとして扱われるその他事業体若しくは協定）ではなく、かつ以下のいずれにも該当しない者をいいます。

- ・ 米国連邦所得税の関係上、米国の市民若しくは居住者である個人
- ・ 米国、州若しくはコロンビア特別区における法において、又はそれらの法に基づいて設立又は組織された法人（又は米国連邦所得税の関係上、法人として扱われる法人以外の主体）
- ・ 所得の源泉の如何を問わず、その所得が米国連邦所得税による課税を受ける遺産財団
- ・ (i) その管理が米国内の裁判所の第一次的な監督を受け、一人以上の米国民が管理における重要な決定権を有する信託、(ii) 米国財務省規則の規定に従い、米国民として取り扱われる旨の有効な選択をしている信託

個人である非米国人は、当暦年中に31日以上米国に物理的に滞在し、かつ、当暦年を含む過去3年間に合計183日以上米国に滞在している場合には、米国連邦所得税との関係で、非居住者ではなく居住者として取り扱われることができます。一定の例外を除き、かかる日数の計算においては、当暦年は滞在日数の全部、前年度は滞在日数の3分の1、前々年度は滞在日数の6分の1が算入されます。

#### 米国における営業所得又は事業所得

以下の説明において、当社普通株式の配当及び売却、交換その他処分による利益は、当該所得又は利益が、非米国株主による米国における営業又は事業の遂行と実質的に関連する場合、「米国における営業所得又は事業所得」とみなされます。米国との租税条約の利益を享受することができる非米国株主に関しては、当該所得が、米国内の恒久的施設に帰属し、歳入法において「米国における営業所得又は事業所得」の取扱いから除外されていない場合は、当該所得は「米国における営業所得又は事業所得」とみなされます。一般に、米国における営業所得又は事業所得には、通常の累進税率により、純所得ベースで米国連邦所得税が課されます。特定

の状況においては、非米国株主である法人の米国における営業所得又は事業所得には、適用ある所得税条約により定められた30%以下の「支店収益税」がさらに賦課される場合があります。

## 配 当

当社が、当社普通株式につき配当を行う場合、かかる配当の支払は、米国連邦所得税に係る原則に従い、当期利益及び留保利益から支払われる限度で米国連邦所得税との関係で配当を構成します。かかる配当の支払が当期利益及び留保利益を超過する場合には、資本の払戻しを構成し、まずは、当社普通株式の調整後基礎価額がゼロになるまで減額され、余剰額は、当社普通株式その他の処分により得られた利益として取り扱われ、「普通株式の処分」に記載されるところにより取り扱われます。

一般に、非米国株主に支払われる配当は、当該配当が米国における営業所得又は事業所得であり、かつ、当該非米国株主が適式に作成した内国歳入庁の様式W-8ECIを源泉徴収義務者に提出することを含む適用ある証明及び開示の要件に従わない場合を除き、30%の米国連邦所得税が源泉徴収されます。30%の源泉徴収税率は、当該非米国株主が、より低い税率を定めた所得税条約の適用を受ける資格を有する場合、引き下げられる可能性があります。一般に、普通株式を保有する非米国株主は、所得税条約の特典を受けようとする場合、適式に作成された内国歳入庁の様式W-8BEN又は様式W-8BEN-E（いずれか該当するもの）を提出し、適用ある証明その他の要件（一定の場合、納税者番号を取得することや通知することが要請されることを含みます。）を満たすことを要求されます。非米国株主は、当社普通株式が「活発に取引される（actively traded）」場合には、当社普通株式の配当に関する条約上の特典を主張するために、納税者番号を通知する必要はありません。所得税条約上、米国源泉徴収税の軽減税率が適用される普通株式を保有する非米国株主は、適切な還付申告書を内国歳入庁に提出することによって、超過徴収された源泉徴収額の還付又は税額控除を受けることができます。非米国株主の皆様には、該当する所得税条約上、自らが受ける権利のある特典について、ご自身の税務顧問にご相談いただきたく存じます。非米国株主の皆様は、一般に、その様式を定期的にアップデートすることを求められます。非米国株主の皆様には、いつ内国歳入庁の様式W-8のアップデートを求められる可能性があるかについて、ご自身の税務顧問にご相談いただきたく存じます。

## 普通株式の処分

通常、非米国株主は、以下のいずれかに該当する場合を除き、普通株式の売却又は交換により生じた利益については米国連邦所得税を賦課されることがありません。但し、「情報の報告及びバックアップ源泉」及び「FATCA」の記載に従います。

- ・ 当該利益が米国における営業所得又は事業所得（下記ご参照。）である場合
- ・ 当該非米国株主が当該売却又は交換の課税年度においてのべ183日以上米国に物理的に滞在し、その他の要件を満たす個人である場合（この場合、収益は定率30%の米国連邦所得税の課税対象となりますが、米国源泉のキャピタル・ロスにより相殺される可能性もあります。）（但し、適用ある所得税又は他の条約に別段の定めがある場合は、その定めるところによります。）
- ・ 当社が米国連邦所得税の関係上、現に「米国不動産保有法人」であるか、当社普通株式処分日に終了した5年間又は当該非米国株主による当社普通株式保有期間がそれより短い場合は当該期間のうち一時期でも米国不動産保有法人であった場合

米国不動産保有法人に関する課税は、非米国株主が直接的及び間接的に保有する株式が、適用ある期間を通じて当社の全普通株式の5%未満である場合は、適用されません（但し、当社普通株式が既存の証券市場（適用ある米国財務省規則の定義によります。）で日常的に取引されていることを条件とします。）。一般に、ある法人の「米国における不動産持分」の公正市場価額が、全世界における不動産持分及びその法人の営業又は事業のために使用されるその他の資産の公正市場価額の合計の50%以上である場合、当該法人は、米国不動産保有法人とされます。当社は、米国連邦所得税の関係上、自らが米国不動産保有法人であったことはなく、また現に米国不動産保有法人ではないと考えており、また将来、米国不動産保有法人となることも予定しておりません。しかしながら、非米国株主がその保有する普通株式を売却する時点において当社が米国不動産保有法人でないと保証することはできません。

## 情報の報告及びバックアップ源泉徴収

### 配 当

当社は毎年、各非米国株主に対して支払った配当（もしあれば）の額及び当該配当に関して源泉徴収した税額を内国歳入庁及び当該株主に報告しなければなりません。この情報報告義務は、当該配当が実質的に関連する配当であること、又は適用ある租税条約によって源泉徴収税が減免されたことを理由として源泉徴収が要求されない場合であっても課されます。この情報報告書の写しは、特定の条約又は契約の規定に基づき、非米国株主が居住する国又は設立された国の税務当局にも提供される場合があります。通常、虚偽と判明した場合は偽証罪に問われるという条件の下で非米国株主が非米国株主であることを証明した場合、又はその他免除を受ける資格を有する場合、同人が支払を受けた配当についてはバックアップ源泉徴収義務が免除されます（但し、当社と当社の代理人のいずれも、当該非米国株主が米国人であること、又はその他の免除要件が実際には充足されていないことを知らず、また、それを知っている理由もないことが条件となります。）。

### 普通株式の処分

米国籍又は外国籍のブローカーの米国にある事務所に対する、又はかかる事務所を通じた普通株式の処分による売却代金の支払については、当該処分者が上記の証明を行い、又はその他免除を受ける資格を有する場合を除き、情報報告義務が課され、またバックアップ源泉徴収の対象となる可能性があります。一般に、米国外で非米国株主がブローカーの外国事務所に対して、又はかかる事務所を通じて普通株式を処分する場合、その売却代金に関しては情報報告義務及びバックアップ源泉徴収義務が生じません。しかしながら、当該ブローカーが、米国民、被支配外国法人、ある一定期間におけるそのあらゆる源泉からの総所得の50%以上が米国における営業又は事業と実質的に関連している外国人、又は米国における営業若しくは事業に従事している外国籍のパートナーシップ若しくは合計にしてパートナーシップの所得若しくは資本持分の50%超を保有する1名以上の米国民をそのパートナーとする外国籍のパートナーシップである場合は、情報報告義務が課されます。但し、当該ブローカーが当該株主は米国民でないことについての証拠書面とともに提出し、かつ当該株主が米国民であるということを実際に知らず、若しくは知らないことに正当な理由がある場合、又はその他当該株主が免除を受ける資格を有する場合は、この限りではありません。

バックアップ源泉徴収税の税率は、現在24%となっていますが、これは付加税ではありません。バックアップ源泉徴収ルールに基づいて源泉徴収された額は、必要な情報又は適切な還付申告書を内国歳入庁に適時に提出することによって、非米国株主の米国連邦所得税債務（それがあつた場合）からの控除が認められます。

### FATCA

通称、FATCAといわれる法律により、当社の普通株式に係る配当及び（下記の米国財務省規則案に服するものとして）普通株式の総処分代金が外国事業体に対して支払われる場合には、以下のいずれかに該当する場合を除き、当該外国事業体が受益者であるか仲介者であるかにかかわらず、30%の米国源泉徴収税が課されます。

- (i) 当該外国事業体が「外国金融機関」である場合であつて、一定のデュー・ディリジェンス、報告、源泉徴収及び証明義務を履行する場合
- (ii) 当該外国事業体が「外国金融機関」でない場合であつて、当該外国事業体とその米国投資家を特定する場合
- (iii) FATCAにおける適用除外に該当する場合

なお、米国との政府間協定を有する法域に所在する外国金融機関は、別段の規則に服する可能性があります。FATCAに基づく源泉徴収義務は、当社普通株式について支払われる配当に適用されています。FATCAに基づく源泉徴収は、2019年1月1日以降になされる当社普通株式の売却その他の総処分代金の支払いについても適用される予定でしたが、2018年後半に提案された米国財務省規則において、総処分代金の支払いに関するFATCAの源泉徴収は全面的に撤廃されています。納税者は、一般的に、最終的な米国財務省規則が公布されるまでの間、かかる米国財務省規則案に依拠することができます。投資家の皆様におかれましては、当社普通株式への投資へのFATCAの影響については、ご自身の税務顧問にご相談いただきたく存じます。

### 連邦遺産税

当社普通株式の所有者として取り扱われる個人の非米国株主、又は、生前に当社普通株式を譲渡した個人の非米国株主は、米国連邦遺産税の関係上、当該個人の総遺産の価額にその当社普通株式の価値を算入しなければならない、適用ある相続税条約に別段の規定がない限り、米国連邦遺産税が賦課される可能性があります。

投資家の皆様におかれましては、ご自身の特定の状況に基づく、当社普通株式の購入、所有及び処分による米国の連邦税、州税及び地方税並びに米国外における税金への特定の影響（適用ある法律について提案されている改正による影響を含みます。）については、ご自身の税務顧問にご相談いただきたく存じます。

## 日本の課税上の取扱い

以下の記述の内容は、本書の提出日現在施行されている日本の租税法令に基づくものであり、また、今後、適用ある諸法令の改正により変更されることがあります。課税上の取扱いの詳細及び各投資家における具体的な課税上の取扱いについては、投資家各自の税務顧問にご確認ください。

## 配当課税

当社から当社株主に支払われる配当は、日本の税法上、配当所得として取扱われます。日本の居住者たる個人（「居住者」）又は日本の法人に対して支払われる当社の配当金については、当該配当金額（米国における当該配当の支払の際に米国又は各州・各地方自治体の源泉徴収税が徴収される場合、当該控除後の金額）につき、当該配当の支払を受けるべき期間に応じ、下表に記載された源泉徴収税率に相当する金額の日本の所得税・住民税が源泉徴収されます。

| 配当を受けるべき期間            | 配当課税の源泉徴収税率     |                  |
|-----------------------|-----------------|------------------|
|                       | 日本の法人から源泉徴収する場合 | 居住者から源泉徴収する場合    |
| 2014年1月1日～2037年12月31日 | 所得税15.315%      | 所得税15.315%、住民税5% |
| 2038年1月1日～            | 所得税15%          | 所得税15%、住民税5%     |

居住者は、当社から株主に支払われる配当については、配当金額の多寡に関係なく確定申告の対象となる所得金額から除外することができます。居住者が2009年1月1日以降に支払を受けるべき上場株式の配当については、申告分離課税を選択することが可能です。申告分離課税による確定申告の場合に適用される税率は、2014年1月1日から2037年12月31日までに支払を受けるべき上場株式の配当については20.315%（所得税15.315%、住民税5%）、2038年1月1日以降に支払を受けるべき上場株式の配当については20%（所得税15%、住民税5%）です。かかる配当の額は、2016年1月1日以降に発生し得る上場株式等の譲渡損及び一定の社債の譲渡損と損益通算が可能です。居住者又は日本の法人が米国において課税された税額は、日本の税法の規定に従い、配当につき確定申告した場合には外国税額控除の対象となりえます。

「所得に対する租税に関する二重課税の回避及び脱税の防止のための日本国とアメリカ合衆国との間の条約」が適用になる場合には、ある米国法人の少なくとも50%超の持分を有する日本の法人は、当該米国法人から支払われる配当についての米国における課税を免除されます。また、ある米国法人の少なくとも10%以上の持分を有する日本の法人は、当該米国法人から支払われる配当について5%を超えない率で課税され、その他の居住者及び日本の法人は米国法人から支払われる配当について10%を超えない率で課税されます。もし当社株式がパートナーシップを通じて日本の当社株主に保有されている場合には、配当は、源泉徴収税の税額控除も含め、パートナーシップにおける当該株主の持分に応じて割り当てられます。

## 売買損益課税

### 居住者の場合

居住者の当社株式の売買によって生じた売買損益の日本の税法上の取扱は、所得税の対象となり、2016年分以後における当社株式の株式売買損については、当社株式及びその他の上場株式等の配当所得の金額(申告分離課税を選択したものに限り、)、並びに上場株式等の売買益並びに一定の社債の利子所得の金額及び売買益から控除することができます。

納税者は課税対象年の株式譲渡益全体(純額)の20%相当額(2013年1月1日から2037年12月31日までは20.315%相当額)の納税を行うことになります。

### 日本の法人の場合

当社株主が日本の法人である場合については、当社株式の売買損益は、当該法人の損益として課税所得の計算に算入されます。

## 相続税・贈与税

日本の税法上、居住者である当社株主が、当社株式を相続又は贈与によって取得した場合、日本の相続税法によって相続税又は贈与税が課されますが、国外で日本の相続税又は贈与税に相当する税が課される等、一定の要件を満たしているときには、外国税額控除が認められることがあります。

## 4【法律意見】

当社の主たる米国社外法律顧問であるガンダーソン・デットマー・スタウ・ヴィルヌーヴ・フランクリン・アンド・ハチガン・エルエルピー (Gunderson Dettmer Stough Villeneuve Franklin & Hachigian, LLP) により、以下の趣旨の法律意見が提出されております。

本書提出日現在において、

- (1) 当社はアメリカ合衆国デラウェア州の一般会社法に基づき、適正に設立され、有効に存続し、適格な会社であります。
- (2) 本書第1「本国における法制等の概要」におけるアメリカ合衆国連邦証券・租税法及びアメリカ合衆国デラウェア州の一般会社法に関する記載は、一切の重要な点において、真実かつ正確です。

## 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推移は、当社の監査済連結財務書類からの抜粋であり、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、当社の連結財務書類及びその注記並びに第3「事業の状況」3(3)「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。以下の四半期の経営指標等の推移は、当社の未監査連結財務書類からの抜粋であり、当社は、かかる連結財務書類が本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公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。以下の金額の単位は、1株当たりデータについては、上段は米ドル、下段は円であり、1株当たりデータ以外については、上段は千米ドル、下段は百万円です。

|                                               | 12月31日に終了した年度 |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                               | 2018年         | 2017年       | 2016年       | 2015年       | 2014年       |
| <b>連結損益計算書のデータ：</b>                           |               |             |             |             |             |
| 営業収益                                          | -             | -           | -           | -           | -           |
| 営業費用：                                         | -             | -           | -           | -           | -           |
| 研究開発及びパテント費                                   | 5,626         | 4,224       | 3,519       | 3,017       | 3,260       |
|                                               | 615百万円        | 462百万円      | 385百万円      | 330百万円      | 357百万円      |
| 一般管理費                                         | 9,961         | 8,803       | 7,363       | 5,805       | 5,963       |
|                                               | 1,089百万円      | 963百万円      | 805百万円      | 635百万円      | 652百万円      |
| 営業費用合計                                        | 15,587        | 13,027      | 10,882      | 8,822       | 9,223       |
|                                               | 1,705百万円      | 1,425百万円    | 1,190百万円    | 965百万円      | 1,009百万円    |
| 営業損失                                          | (15,587)      | (13,027)    | (10,882)    | (8,822)     | (9,223)     |
|                                               | (1,705百万円)    | (1,425百万円)  | (1,190百万円)  | (965百万円)    | (1,009百万円)  |
| その他の費用（純額）                                    | (23)          | (26)        | (47)        | (55)        | (13)        |
|                                               | (3百万円)        | (3百万円)      | (5百万円)      | (6百万円)      | (1百万円)      |
| 受取利息                                          | 940           | 146         | 67          | 39          | 37          |
|                                               | 103百万円        | 16百万円       | 7百万円        | 4百万円        | 4百万円        |
| 税引前当期純損失                                      | (14,670)      | (12,907)    | (10,862)    | (8,838)     | (9,199)     |
|                                               | (1,604百万円)    | (1,412百万円)  | (1,188百万円)  | (967百万円)    | (1,006百万円)  |
| 法人所得税等                                        | (5)           | 1,744       | (4)         | (7)         | 4           |
|                                               | (0.5百万円)      | 191百万円      | (0.4百万円)    | (0.8百万円)    | 0.4百万円      |
| 当期純損失                                         | (14,675)      | (11,163)    | (10,866)    | (8,845)     | (9,195)     |
|                                               | (1,605百万円)    | (1,221百万円)  | (1,188百万円)  | (967百万円)    | (1,006百万円)  |
| 当社株主に帰属する<br>当期純損失                            | (14,675)      | (11,163)    | (10,866)    | (8,845)     | (9,195)     |
|                                               | (1,605百万円)    | (1,221百万円)  | (1,188百万円)  | (967百万円)    | (1,006百万円)  |
| 基本及び希薄化後<br>普通株式1株当たり当期純<br>損失                | (0.36)        | (0.32)      | (0.33)      | (0.33)      | (0.38)      |
|                                               | (39.37円)      | (35.00円)    | (36.09円)    | (36.09円)    | (41.56円)    |
| 基本及び希薄化後<br>普通株式1株当たり当期純<br>損失の計算に使用した株式<br>数 | 41,124,909株   | 35,137,028株 | 32,986,740株 | 26,578,770株 | 24,067,781株 |

|              | 12月31日現在                 |                          |                          |                          |                          |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|              | 2018年                    | 2017年                    | 2016年                    | 2015年                    | 2014年                    |
| 連結貸借対照表のデータ: |                          |                          |                          |                          |                          |
| 現金及び現金同等物    | 62,313<br>6,815百万円       | 27,992<br>3,061百万円       | 24,118<br>2,638百万円       | 22,077<br>2,414百万円       | 11,669<br>1,276百万円       |
| 運転資本         | 60,566<br>6,623百万円       | 25,447<br>2,783百万円       | 23,074<br>2,523百万円       | 21,236<br>2,322百万円       | 10,539<br>1,153百万円       |
| 総資産          | 77,223<br>8,445百万円       | 43,419<br>4,748百万円       | 39,813<br>4,354百万円       | 37,906<br>4,145百万円       | 27,273<br>2,983百万円       |
| 累積欠損         | (356,131)<br>(38,946百万円) | (341,456)<br>(37,342百万円) | (330,293)<br>(36,121百万円) | (319,427)<br>(34,933百万円) | (310,582)<br>(33,965百万円) |
| 株主資本合計       | 73,108<br>7,995百万円       | 38,642<br>4,226百万円       | 34,532<br>3,776百万円       | 32,753<br>3,582百万円       | 22,011<br>2,407百万円       |



| 2018年12月31日に終了した年度       |                     |                     |                     |                   |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
|                          | 第1四半期               | 第2四半期               | 第3四半期               | 第4四半期             |
| 四半期毎の主要な財務データ（未監査）：      |                     |                     |                     |                   |
| 営業費用合計                   | 4,667<br>510百万円     | 3,400<br>372百万円     | 7,028<br>769百万円     | 492<br>54百万円      |
| 四半期純損失                   | (4,543)<br>(497百万円) | (3,144)<br>(344百万円) | (6,780)<br>(741百万円) | (208)<br>(23百万円)  |
| 当社株主に帰属する四半期純損失          | (4,543)<br>(497百万円) | (3,144)<br>(344百万円) | (6,780)<br>(741百万円) | (208)<br>(23百万円)  |
| 基本及び希薄化後 1 株当たり四半期純損失(1) | (0.12)<br>(13.12円)  | (0.08)<br>(8.75円)   | (0.16)<br>(17.50円)  | (0.00)<br>(0.00円) |

| 2017年12月31日に終了した年度       |                     |                     |                     |                     |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                          | 第1四半期               | 第2四半期               | 第3四半期               | 第4四半期               |
| 四半期毎の主要な財務データ（未監査）：      |                     |                     |                     |                     |
| 営業費用合計                   | 3,024<br>331百万円     | 2,805<br>307百万円     | 3,792<br>415百万円     | 3,406<br>372百万円     |
| 四半期純損失                   | (3,017)<br>(330百万円) | (2,789)<br>(305百万円) | (3,755)<br>(411百万円) | (1,602)<br>(175百万円) |
| 当社株主に帰属する四半期純損失          | (3,017)<br>(330百万円) | (2,789)<br>(305百万円) | (3,755)<br>(411百万円) | (1,602)<br>(175百万円) |
| 基本及び希薄化後 1 株当たり四半期純損失(1) | (0.09)<br>(9.84円)   | (0.08)<br>(8.75円)   | (0.11)<br>(12.03円)  | (0.02)<br>(2.19円)   |

(1) 1 株当たり純損失は、開示されている各四半期ごとに個別に計算されています。従って、各四半期の 1 株当たり純損失の総和が、1年間の合計と同額になるとは限りません。

## 2【沿革】

| <u>年月</u>             | <u>事項</u>                                                                                    |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2000年9月               | 医薬品候補品の導入・開発を目的としてアメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴ市にメディシノバ社を設立。                                         |
| 2000年12月及び<br>2001年8月 | シリーズA優先株式発行。                                                                                 |
| 2002年3月               | 杏林製薬株式会社との間でMN-001に関する日本及びアジアの一部を除く全世界独占的ライセンス導入契約を締結。                                       |
| 2002年6月               | 英国アンジオジーン社との間でMN-029に関する全世界独占的ライセンス導入契約を締結。                                                  |
| 2003年3月から<br>2004年5月  | シリーズB優先株式発行。                                                                                 |
| 2003年12月              | 旭化成ファーマ株式会社との間でマスターサービス契約を締結。                                                                |
| 2004年2月               | キッセイ薬品株式会社との間でMN-221 ( $\beta_2$ 受容体作動剤) に関する日本を除く全世界独占的ライセンス導入契約を締結。                        |
| 2004年4月               | 三菱ウェルファーマ株式会社との間でMN-305 (セロトニン5HT <sub>1A</sub> 受容体作動剤) に関する日本及びアジアの一部を除く全世界独占的ライセンス導入契約を締結。 |
| 2004年6月               | 米国食品医薬品局によるMN-029(固形癌適応)のフェーズ1臨床治験開始申請の承認。                                                   |
| 2004年6月               | MN-001(気管支喘息適応)の米国食品医薬品局に対するフェーズ2臨床治験開始申請。                                                   |
| 2004年6月               | 株式会社Argenesとの間でマスターサービス契約を締結。                                                                |
| 2004年9月               | シリーズC優先株式発行。                                                                                 |
| 2004年9月               | MN-029(固形癌適応)のフェーズ1臨床治験開始。                                                                   |
| 2004年10月              | 杏林製薬株式会社との間でMN-166(抗炎症剤)に関する日本及びアジアの一部を除く全世界独占的ライセンス導入契約を締結。                                 |
| 2004年12月              | 三菱ウェルファーマ株式会社との間でMN-246 ( $\beta_3$ 受容体作動薬)に関する日本及びアジアの一部を除く全世界独占的ライセンス導入契約を締結。              |
| 2004年12月              | MN-221(切迫早産適応)について新薬臨床治験開始申請(IND)を提出。                                                        |
| 2004年12月              | MN-305(全般性不安障害適応)のフェーズ2臨床治験開始。                                                               |
| 2005年2月               | 新規株式公開並びに新規普通株式発行。                                                                           |
| 2005年2月               | MN-221(切迫早産適応)の追加フェーズ1臨床治験開始。                                                                |
| 2005年3月               | MN-001(気管支喘息適応)のフェーズ2臨床治験開始。                                                                 |
| 2005年5月               | MN-001(間質性膀胱炎適応)のフェーズ2臨床治験開始。                                                                |
| 2005年6月               | MN-029(固形癌適応)の2本目のフェーズ1臨床治験開始。                                                               |
| 2005年7月               | MN-221(切迫早産適応)の追加フェーズ1臨床治験結果：安全性を示唆。                                                         |

|          |                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------|
| 2005年8月  | MN-166（多発性硬化症適応）のフェーズ2臨床治験開始。                          |
| 2005年12月 | MN-001（気管支喘息適応）のフェーズ2臨床治験結果：有効性・安全性を示唆。                |
| 2006年3月  | MN-246（尿失禁適応）のフェーズ1臨床治験開始。                             |
| 2006年6月  | MN-029（固形癌適応）のフェーズ1臨床治験結果発表。                           |
| 2006年6月  | MN-305（全般性不安障害適応）のフェーズ2/3臨床治験結果発表。                     |
| 2006年6月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）の新たな臨床開発プログラム開始。                    |
| 2006年9月  | MN-001（間質性膀胱炎適応）のフェーズ2臨床治験患者登録完了。                      |
| 2006年10月 | 発行済普通株式を10株毎に1株とする株式併合を実施。                             |
| 2006年10月 | Meiji Seika ファルマ株式会社からの2つの新規医薬品候補を導入。                  |
| 2006年11月 | MN-001（気管支喘息適応）のフェーズ3臨床治験開始。                           |
| 2006年11月 | ライツ・プランを導入。                                            |
| 2006年12月 | 普通株式をナスダックグローバル市場へ上場。                                  |
| 2006年12月 | 英国に子会社であるメディシノバ・リミテッド（ヨーロッパ）を設立。                       |
| 2006年12月 | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2臨床治験開始。                       |
| 2007年1月  | 子会社であるメディシノバ製薬株式会社を設立。                                 |
| 2007年1月  | MN-001（間質性膀胱炎適応）のフェーズ2/3臨床治験結果発表。                      |
| 2007年1月  | MN-305（不眠症適応）のフェーズ2臨床治験開始。                             |
| 2007年1月  | 米国において普通株式公募。                                          |
| 2007年3月  | MN-166（多発性硬化症適応）のフェーズ2臨床治験結果発表。                        |
| 2007年6月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）及びMN-166（多発性硬化症適応）へ経営資源を集中する新方針を決定。 |
| 2007年6月  | MN-001（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ3臨床治験一旦停止。                     |
| 2007年8月  | MN-221（切迫早産適応）のフェーズ1b臨床治験結果発表。                         |
| 2007年10月 | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2a臨床治験結果発表。                    |
| 2007年10月 | MN-305（不眠症適応）のフェーズ2a臨床治験結果発表。                          |
| 2008年2月  | MN-166（多発性硬化症適応）のフェーズ2臨床治験追加解析結果発表。                    |
| 2008年3月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2（特殊単盲検比較）臨床治験開始。              |
| 2008年4月  | MN-166（多発性硬化症適応）のフェーズ2臨床治験2年目の結果発表。                    |
| 2008年6月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2（非盲検比較）臨床治験開始。                |
| 2008年9月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2（非盲検比較）臨床治験中間結果発表。            |

|          |                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2009年1月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2（特殊単盲検比較）臨床治験中間結果発表及び大規模フェーズ2（二重盲検比較）臨床治験開始。             |
| 2009年4月  | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のフェーズ2（特殊単盲検比較）臨床治験結果発表。                                       |
| 2009年8月  | アヴィジェン・インクの完全子会社化による買収につき最終的な契約を締結。                                               |
| 2009年11月 | MN-221（慢性閉塞性肺疾患適応）のフェーズ1b臨床治験開始。                                                  |
| 2009年12月 | アヴィジェン・インクの完全子会社化による買収を完了。                                                        |
| 2010年3月  | MN-221（慢性閉塞性肺疾患適応）のフェーズ1b臨床治験結果発表。                                                |
| 2010年5月  | オックスフォード・ファイナンス・コーポレーションとの融資契約を締結。                                                |
| 2010年9月  | イブジラスト（MN-166、AV-411）のメタンフェタミン依存を適応とするフェーズ1b臨床治験開始（実施：UCLA）。                      |
| 2010年12月 | イブジラスト（MN-166、AV-411）のオピオイド離脱を適応とするフェーズ1b/2a臨床治験結果発表（実施：コロンビア大学及びニューヨーク州精神医学研究所）。 |
| 2011年3月  | 中華人民共和国における浙江医药股份有限公司（Zhejiang Medicine Co., Ltd.）との合弁会社設立につき基本合意。                |
| 2011年3月  | イブジラストの薬物依存症適応を対象とする特許（米国）承認。                                                     |
| 2011年4月  | オックスフォード・ファイナンス・コーポレーションからの融資を一括返済。                                               |
| 2011年6月  | 中華人民共和国における浙江医药股份有限公司（Zhejiang Medicine Co., Ltd.）との合弁会社設立につき合弁事業契約を締結。           |
| 2011年8月  | イブジラスト（MN-166、AV-411）の薬剤誘発性頭痛を適応とするフェーズ2臨床治験への共同参画を決定。                            |
| 2011年10月 | 中華人民共和国における浙江医药股份有限公司（Zhejiang Medicine Co., Ltd.）との合弁会社設立について、中華人民共和国商務部より最終承認。  |
| 2011年10月 | キッセイ薬品工業株式会社との間でMN-221（気管支喘息急性発作適応）に係る臨床治験共同実施契約を締結。                              |
| 2011年10月 | MN-221（気管支喘息急性発作適応）のCOPD（慢性閉塞性肺疾患）を適応とするフェーズ1b反復投与臨床治験開始。                         |
| 2012年1月  | コロラド大学（ボルダー）との間で外傷性脳損傷後の治療にイブジラスト（MN-166、AV-411）を使用することについてのインライセンス契約締結。          |
| 2012年2月  | イブジラスト（MN-166）に対する進行型多発性硬化症を適応とする特許（米国）承認。                                        |
| 2012年3月  | イブジラスト（MN-166）に対する神経因性疼痛治療を適応とする特許（日本）承認。                                         |
| 2012年3月  | MN-221の重度の喘息急性発作患者を対象としたフェーズ2臨床治験（治験番号MN-221-CL-007）患者登録完了。                       |
| 2012年4月  | イブジラスト（MN-166）に対する神経因性疼痛治療を適応とする特許（オーストラリア）承認。                                    |

|          |                                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2012年5月  | MN-221の重度の喘息急性発作患者を対象としたフェーズ2b臨床治験（治験番号MN-221-CL-007）結果発表。                                 |
| 2012年8月  | MN-221のCOPD（慢性閉塞性肺疾患）を適応とするフェーズ1b反復投与臨床治験結果発表。                                             |
| 2012年9月  | イブジラストのメタンフェミン依存を適応とするフェーズ2臨床治験（UCLAによる実施）への米国国立衛生研究所（NIH）の承認及び資金供与の決定。                    |
| 2012年10月 | イブジラスト（MN-166）に対する進行型多発性硬化症を適応とする特許（ヨーロッパ）承認。喘息急性発作適応のMN-221に関するFDAとのエンド・オブ・フェーズ2ミーティング実施。 |
| 2012年11月 | イブジラスト（MN-166）に対する薬物依存及び急性疼痛治療へのオピオイドとの併用を対象とする2件の特許（ヨーロッパ）承認。                             |
| 2012年11月 | イブジラスト（MN-166）のオピオイド離脱を適応とするフェーズ2臨床治験（コロンビア大学及びニューヨーク州精神医学研究所による実施）開始。                     |
| 2012年12月 | MN-221に対する喘息の急性発作を適応とする用法特許（米国）承認。喘息急性発作適応のMN-221のエンド・オブ・フェーズ2ミーティング結果に関してFDAから通知を受領。      |
| 2013年1月  | 今後の開発戦略を発表。                                                                                |
| 2013年2月  | イブジラスト（MN-166）のメタンフェタミン依存症治療適応に対するFDAのファストトラック指定承認。                                        |
| 2013年6月  | MN-001のNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）を適応とする前臨床試験開始の決定。                                                 |
| 2013年7月  | MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b共同臨床治験の開始。                                                     |
| 2013年7月  | MN-166の進行型多発性硬化症を適応とする共同臨床治験へのNeuroNEXTの治験研究費供与額の確定。                                       |
| 2013年8月  | MN-166のアルコール依存症治療を適応とする臨床治験（UCLA実施）に対する米国国立アルコール濫用/依存症研究所（NIAAA）の研究費供与の決定。                 |
| 2013年10月 | MN-029に対する細胞増殖性疾患治療を適応とする特許（米国）承認。                                                         |
| 2013年11月 | MN-221に対する過敏性腸症候群（IBS）を適応とする特許（米国）承認。                                                      |
| 2014年1月  | ジェンザイムから、遺伝子治療プログラムに関するマイルストーン600万米ドルの受領                                                   |
| 2014年1月  | MN-001のNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）を適応とする治験結果発表。                                                     |
| 2014年3月  | MN-166のマリファナ（大麻）依存症治療を適応とする臨床治験に対する米国国立薬物濫用研究所（NIDA）の資金供与の決定及びフェーズ2a臨床治験開始。                |
| 2014年3月  | 今後の開発方針の発表。                                                                                |
| 2014年6月  | MN-001の肺線維症（Pulmonary Fibrosis, PF）を適応とする試験結果発表。                                           |
| 2014年8月  | MN-001の進行型NASH（線維化を伴った非アルコール性脂肪性肝炎）モデルにおける試験結果の発表。                                         |
| 2014年8月  | MN-001及びMN-002の非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）治療を適応とする特許承認。                                           |

|          |                                                                                           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2014年8月  | MN-166のオピオイド依存症治療を適応とするフェーズ2a臨床治験の中間解析結果の発表。                                              |
| 2014年8月  | MN-166のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とするフェーズ2a臨床治験開始。                                                  |
| 2014年9月  | MN-166のオピオイド依存症治療を適応とする臨床治験に対する米国国立衛生研究所（NIH）の助成金追加供与決定。                                  |
| 2014年10月 | MN-001の特発性肺線維症（IPF）治療適応に対するFDAのオーファンドラッグ指定。                                               |
| 2014年10月 | MN-166のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とするフェーズ2臨床治験に対するCDCサポート決定。                                        |
| 2014年12月 | MN-001及びMN-002の肝臓疾患治療を適応とする特許承認。                                                          |
| 2015年1月  | MN-001のNASHを適応とするIND申請に対する承認通知受領。                                                         |
| 2015年1月  | MN-029に対する細胞増殖性疾患治療を適応とする日本における特許承認。                                                      |
| 2015年2月  | MN-001及びMN-002のNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）を適応とする特許承認。                                              |
| 2015年2月  | MN-001の特発性肺線維症（IPF）を適応とするフェーズ2臨床治験の承認通知受領。                                                |
| 2015年4月  | MN-001（タイペルカスト）の肝線維化を認めるNASH適応に対するFDAのファストトラック指定承認。                                       |
| 2015年4月  | MN-166のALSを適応とするフェーズ2臨床治験の安全性に関する中間解析結果の発表。                                               |
| 2015年5月  | MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験の患者登録完了。                                                  |
| 2015年6月  | MN-166のクラッペ病治療適応に対するFDAのオーファンドラッグ指定。                                                      |
| 2015年6月  | MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験における255名の登録患者の無作為化完了。                                     |
| 2015年7月  | MN-166のアルコール依存症を適応とするフェーズ2a臨床治験の患者登録完了。                                                   |
| 2015年7月  | 高中性脂肪血症を伴うNASH患者を対象とするMN-001のフェーズ2臨床治験プロトコルに対するFDAの承認通知受領。                                |
| 2015年9月  | MN-166のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とする臨床治験においてNIV（非侵襲的換気補助器）のサポートを受ける進行ALS患者を対象とする修正プロトコルにおける患者登録開始。 |
| 2015年9月  | MN-001（タイペルカスト）の特発性肺線維症（IPF）適応に対するFDAのファストトラックの指定承認。                                      |
| 2015年10月 | MN-001の特発性肺線維症（IPF）を適応とするフェーズ2臨床治験開始。                                                     |
| 2015年11月 | ALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とするMN-166の効果をバイオマーカーで評価する新規臨床プロトコルに対するFDAからの承認。                          |
| 2015年11月 | MN-221に対する過敏性腸症候群（IBS）を適応とする日本における特許承認。                                                   |
| 2015年11月 | MN-001の高中性脂肪血症を伴うNASH患者を対象とするフェーズ2a臨床治験開始。                                                |
| 2015年12月 | MN-029（デニブリン）二塩酸塩に対する中国における特許承認。                                                          |

|          |                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 2015年12月 | MN-166（イブジラスト）の筋萎縮性側索硬化症（ALS）適応に対するFDAのファストトラック指定承認。                             |
| 2016年1月  | MN-029（デニブリン）二塩酸塩に対するヨーロッパにおける特許承認。                                              |
| 2016年1月  | MN-166の早期乳児型クラッペ病治療適応に対するFDAの希少小児疾患治療薬候補指定。                                      |
| 2016年1月  | MN-001及びMN-002の肝線維化を認める進行型NASHを適応とする特許承認。                                        |
| 2016年3月  | MN-166のオピオイド依存症治療を適応とするフェーズ2臨床治験に関するポジティブな結果発表。                                  |
| 2016年3月  | MN-166のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とする米国特許商標庁からの特許承認。                                       |
| 2016年3月  | MN-166の進行型多発性硬化症適応に対するFDAのファストトラック指定承認。                                          |
| 2016年3月  | MN-001及びMN-002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米国特許商標庁からの特許承認。                |
| 2016年3月  | MN-001に対する中国における特許承認。                                                            |
| 2016年6月  | 当社株式のラッセル2000及びラッセル・グローバル指数への採用                                                  |
| 2016年7月  | MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験の中間解析開始。                                         |
| 2016年7月  | MN-001及びMN-002の“線維症・線維化疾患”を適応とする米国における特許承認。                                      |
| 2016年10月 | MN-166のALS治療適応に対するFDAのオーファンドラッグ指定。                                               |
| 2016年12月 | 当社株式のNASDAQバイオテクノロジー指数への採用。                                                      |
| 2016年12月 | MN-166 の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ 2b 臨床治験継続決定。                                         |
| 2016年12月 | MN-166のALS治療適応に対する欧州委員会のオーファンドラッグ指定。                                             |
| 2017年9月  | 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臨床治験の患者登録完了。                                   |
| 2017年10月 | MN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床治験に関する2つの主要評価項目（プライマリーエンドポイント）達成。                  |
| 2017年11月 | MN-166のメタンフェタミン（覚醒剤）依存患者を対象とするバイオマーカー臨床治験開始。                                     |
| 2017年12月 | MN-166のALSを適応とする臨床治験に関するポジティブなトップラインの発表。                                         |
| 2018年2月  | MN-166の進行型多発性硬化症適応のフェーズ2b臨床治験（SPRINT-US）に関する新たなポジティブデータ発表のお知らせ。                  |
| 2018年2月  | 米国神経学会第70回年次総会における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）結果に関する発表のお知らせ。      |
| 2018年3月  | MN-166の化学療法誘発性末梢神経障害）患者を対象とする臨床治験開始。                                             |
| 2018年3月  | 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臨床治験結果の発表。                                     |
| 2018年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（中間解析におけるきわめて良好な結果が認められたことによるもの）。 |

|          |                                                                                               |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018年4月  | 国際肝臓会議2018年／第53回欧州連合肝臓研究会年次総会におけるMN-001のNASH/NAFLDを適応とするフェーズ2b臨床試験の中間解析に関するポジティブデータ発表のお知らせ。   |
| 2018年4月  | 米国神経学会第70回年次プレナリーセッションにおけるMN-166の進行型多発性硬化症を適応とするフェーズ2b臨床試験（SPRINT-MS）データ発表のお知らせ。              |
| 2018年4月  | 米国神経学会第70回年次総会におけるMN-166のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とする臨床試験での追加臨床データ発表のお知らせ。                            |
| 2018年5月  | MN-166のアルコール摂取障害及び離脱症を適応とするUCLAとの共同臨床試験開始。                                                    |
| 2018年5月  | 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FDAからの承認通知受領。                                            |
| 2018年6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日本における特許承認。                                         |
| 2018年7月  | MN-166のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とする臨床試験でのサブグループ解析データ発表。                                               |
| 2018年7月  | ALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とするMN-166の効果をバイオマーカーで評価する臨床試験の患者登録完了。                                        |
| 2018年8月  | 第29回 ALS/MND 国際シンポジウムにおける MN-166 のALS を適応とする臨床試験事後解析(ad -hoc)データの発表。                          |
| 2018年8月  | MN-166のDegenerative Cervical Myelopathy（変性性頸椎脊椎症）を対象とする ケンブリッジ大学とのフェーズ2/3共同臨床試験の開始。           |
| 2018年8月  | 米国国立アルコール摂取障害・依存症研究所（National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA）からのR01研究助成金授与。 |
| 2018年8月  | 臨床試験データの事後解析に関する東京理科大学との共同研究契約締結。                                                             |
| 2018年8月  | MN-166の進行型多発性硬化症（SPRINT-MS）フェーズ2b臨床試験結果の New England Journal of Medicine への論文掲載。              |
| 2018年9月  | ALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とするMN-166のフェーズ3臨床試験に関するFDAからのポジティブなフィードバック受領。                                |
| 2018年10月 | MN-166のグリオブラストーマ（神経膠芽腫）治療適応に対するFDAのオーファンドラグ指定。                                                |
| 2019年1月  | MN-001及びMN-002の “線維症・線維化疾患” を適応とする日本における特許承認。                                                 |
| 2019年1月  | 再発性グリオブラストーマ（神経膠芽腫（GBM））を適応とするMN-166（イブジラスト）とTMZ（テモゾロミド）の併用療法の患者登録開始。                         |
| 2019年1月  | MN-166 とリルゾール併用療法でのALS（筋萎縮性側索硬化症）およびその他の神経変性疾患を適応とする特許承認。                                     |
| 2019年3月  | MN-166を用いたグリオブラストーマ（神経膠芽腫）のin vitroおよび動物モデルスタディに関する論文掲載。                                      |
| 2019年3月  | 欧州（ドイツ）子会社の設立。                                                                                |
| 2019年3月  | 東京慈恵会医科大学との共同研究開始。                                                                            |



|         |                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2019年3月 | 米国神経学会 第71 回年次総会（ペンシルベニア州 フィラデルフィア）におけるMN-166 の進行型多発性硬化症を適応とするSPRINT-MS フェーズ 2b 臨床治験の新たな解析結果発表。 |
| 2019年4月 | MN-166 の進行型多発性硬化症を適応とするSPRINT-MS フェーズ 2b 臨床治験サブグループ解析結果。                                        |
| 2019年4月 | 中国における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承認。                                          |
| 2019年4月 | MN-166（イブジラスト）のALS（筋萎縮性側索硬化症）を適応とするフェーズ2b/3 臨床治験プロトコルのFDA 審査完了。                                 |
| 2019年4月 | 米国におけるMN-166のグリオブラストーマ（神経膠芽腫）を適応とする特許承認。                                                        |

### 3【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）及び薬物依存・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）等の神経疾患治療薬の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（タイベルカスト）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（ベドラドリン）及び固形癌治療薬のMN-029（デニブリン）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。

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、ALSFRS-R総合スコアへの治療反応者の比率が増加しました。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。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)のフェーズ3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出願中の特許申請に関し、米国特許商標庁から承認の通知を受領しました。

当社は、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)の効果を研究する臨床治験をマサチューセッツ総合病院(MGH)と提携して行っています。現在進行中の同臨床治験(ALS/バイオマーカー研究といいます。 )も複数の臨床結果を評価するものです。2018年7月には、当社はALS/バイオマーカー研究の患者登録が完了したことを発表しました。

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になります。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)の使用に関するフェーズ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、当該臨床治験は現在進行中です。

・ **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、当該臨床治験は現在進行中です。

・ **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あり、2019年半ばに患者登録が開始される見込みです。

・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・ファーマ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<sup>®</sup>）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。

MN-001（タイペルカスト）は、現在、以下のとおり、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（新薬臨床治験開始申請）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治験を開始しました。2018年4月、当社は、本臨床治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。

・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になります。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臨床治験を開始し、現在当該臨床治験の患者登録を行っています。

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臨床治験を完了し、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治験デザイン最適化治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（デニブリン）につき、ライセンスを取得いたしました。当社は、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、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治療薬としてのMN-166（イブジラスト）の臨床治験及び実施中のALS／バイオマーカー研究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（タイペルカスト）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さまざまな開発形態を組み合わせ、MN-001（タイペルカスト）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（タイペルカスト）、MN-221（ベドラドリン）及びMN-029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、さらなる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おります。

## 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・チャンスを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、新薬臨床治験開始（「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。

**一次進行型及び二次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大部分が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対する大きな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。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年です。米国ALS協会によると、米国には約20,000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）のフェーズ3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。

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になります。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出願中の特許申請に関し、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。現在進行中の同臨床治験（ALS／バイオマーカー研究といいます。）は、安全性及び認容性並びにALS機能評価スケール（ALSFRS-R）、肺活量（SVC）及び手動の動力測定法（HHD）によって測定される筋力等のさまざまな臨床結果の評価も実施する予定です。2018年7月には、当社はALS／バイオマーカー研究の患者登録が完了したことを発表しました。

**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II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2017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964,000人（12歳以上）に上っています。ランド・コーポレーションによると、データを入手可能な最近の米国におけるメタンフェタミン使用による経済的負担は約234億米ドルと推定されています。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2017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1.7百万人（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652,000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（クノッブ、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2017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、2010年（完全なデータが入手可能な最新年度）の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。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。現在進行中の当該臨床治験では、MN-166（イブジラスト）が禁酒中における否定的感情の基礎レベルを減少させるか、及びその過程において、アルコール誘発性の否定的感情の鈍化を阻害するかについて評価が行われています。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チー：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、化学療法誘発性末梢神経障害を適応とした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。当該臨床治験は、オキサリプラチンを投与される転移性消化器癌（大腸・直腸・結腸癌や上部消化器癌）患者に対

象に、MN-166（イブジラスト）を急性神経毒性、化学療法誘発性末梢神経障害及び薬物相互作用について評価する、現在進行中の非盲検、逐次クロスオーバーのパイロットスタディです。

**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。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治験は、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。主要評価項目は、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）スコアとされています。

**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（星状膠細胞及び乏突起膠細胞）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%及び全グリオーマ（神経膠腫）の約56%を占めます。グリオブラストーマは、全悪性腫瘍の中で最も症例数が多く、2018年の新規症例数は推定12,760件とされています。テモゾロミド及び放射線療法による治療を受けた悪性度の高いグリオブラストーマ成人患者の平均生存期間は、約14.6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。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・ファーマ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。

#### **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 $\beta 2$ 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 $\beta$ 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 $\beta 2$ 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 $\beta 1$ 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2015年における喘息による救急診療科への外来者数は1.74百万人、2010年（データが入手可能な直近の年）における喘息による入院患者数は439,000人、2016年における喘息による死者数は3,518人でした。米国国立心肺血液研究所によると、2010年（データが入手可能な直近の年）には、米国で喘息による入院治療のために費やされた直接医療費は55億米ドルと推測されています。



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、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（タイペルカスト）**

MN-001（タイペルカスト）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-LO）の阻害が含まれます。5-LO/LT経路は、線維化の病原因子であるとされており、5-LO及び5-LO/LT経路に対するMN-001（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）をキョ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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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 (タイペルカスト) の線維化の予防の可能性を支持するものです。MN-001 (タイペルカスト) は、NASを大幅に改善させました ( $p < 0.01$ )。MN-001 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) に対しファストトラックの指定承認を受けました。

**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。肺線維症基金によると、米国におけるIPFの患者は132,000人から200,000人であり、推定で50,000人が毎年新たにIPFと診断されています。IPFは予後不良であり、平均生存期間は診断後わずか2年から3年であって、患者の3分の2以上が5年以内に亡くなります。

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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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ハイドロオ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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) の治療群におけるハイドロオ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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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 (タイペルカスト) 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現在実施中です。FDAは、IPF治療に関してMN-001 (タイペルカスト) 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になります。当社はまた、IPF患者の治療薬としてのMN-001 (タイペルカスト) 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。日常的な実験的評価、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、 $\geq 120\text{mg/m}^2$ 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。日常的な実験的評価、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、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。

### 製品候補及びプログラム—MN-166 (イブジラスト)

| 適応症                | 臨床試験                                                                     | 主要な試験責任医師／機関／資金<br>提供機関                                                 | 状況 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 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イブジラスト（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試験 | Robert J. Fox、M.D.、M.S.、FAAN<br>クリーブランド・クリニック<br>国立神経疾患脳卒中研究所<br>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) 患者を対象にイブジラスト (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、無作為二重盲検試験 (その後に非盲検期間を有する。) | Benjamin R. Brooks, M.D.<br>カロライナ・ヘルスケアシステム<br>神経科学研究所<br>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) 患者を対象にイブジラスト (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                                                          | Nazem Atassi, M.D.、MMSc<br>マサチューセッツ総合病院<br>メディシノバ                                         | 進行中                   |
| 変性性頸椎椎症                 | 変性性頸椎椎症の減圧手術の補助療法としてのイブジラストの効果を評価するための多施設共同、プラセボ対照、無作為二重盲検試験                                                              | Dr. Mark Kotter<br>ケンブリッジ大学<br>イギリス国立疾病研究センター (NIHR)                                      | 2019年半ばから<br>患者登録開始予定 |
| 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                              | Dr. Janette Vardy<br>シドニー大学<br>オーストラリア・コンコルド癌センター                                         | 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                               | Patrick Y. Wen, M.D.<br>ダナ・ファーマー癌研究所<br>Kerrie McDonald, Ph.D.<br>ニューサウスウェールズ大学<br>メディシノバ | 進行中                   |
| 薬物依存・中毒<br>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イブジラストの無作為試験                                                                                               | Keith Heinzerling, M.D.、MPH<br>UCLA<br>米国国立薬物乱用研究所                                        | 完了                    |
| メタンフェタミン依存症<br>／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イブジラストの効果                                                                                             | Milky Kohno, Ph.D.<br>William Hoffman, M.D.、Ph.D.<br>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イブジラスト (MN-166 (イブジラスト)) の効果                                                          | Sandra D. Comer, Ph.D.<br>コロンビア大学／NYSPI<br>米国国立薬物乱用研究所<br>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イブジラスト (MN-166 (イブジラスト)) の開発                                                                            | Lara Ray, Ph.D.<br>UCLA<br>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 | イブジラスト（MN-166（イブジラスト））及び離脱に伴う精神不安       | Lara Ray, Ph. D.<br>UCLA<br>米国国立薬物乱用研究所         | 進行中 |
| 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イブジラスト（MN-166（イブジラスト）） | Lara Ray, Ph. D.<br>UCLA<br>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試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®として販売されている遅発放出性のイブジラストのカプセルを大正製薬株式会社（「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の利用も開始しました。

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、24件の交付済み特許を有しており、9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、36件の交付済み外国特許及び40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られません。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、7件の交付済み米国特許及び8件の出願中の米国特許申請、並びに22件の交付済み外国特許及び11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。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。

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、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）の追加的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（タイペルカスト）*

2002年3月14日、当社は、MN-001（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）及びMN-

002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（タイペルカスト）及びMN-002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（タイペルカスト）及びMN-002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（タイペルカスト）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（タイペルカスト）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になります。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。アンジオジーンは、英国における株式未公開の創薬企業です。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、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に入れ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、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ァイ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、ミトキサントロンのみが承認されております。しかしながら、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。一次進行型多発性硬化症治療薬としては、Ocrevus（オクレリズマブ）のみ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、ノバルティスのBAF312（シボニモド）、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、リルゾール及びラジカヴァ（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、マリクロット、バイオジェン、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ビアー・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・サイエンシズの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ビアーの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。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 $\alpha_2$ 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、アンタビュース®（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、インディビアー、オピアント・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、GLIADEL® WAFER（カルムスチン・インプラント）及びAVASTIN®（ペバシズマブ）が承認されています。当社は、アッヴィ、セルジーン、アムジェン等の会社において、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。

#### 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（ $\alpha\beta_2$ 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（ $\alpha\beta_2$ 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されました。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・ファーマシューティカルズ、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、アラガン（トビラ・セラピューティックスを買収）、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・スクイブ及びコナタス・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の治療薬としても現在開発中です。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製薬会社には、パイオジェン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現在開発中です。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、以前はトラスツズ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スチバーガ®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、ロシュのアバスチン及びゼローダ、アムジェンのXgeva、ファイザーのスーテント及びノバルティスのアフィニートールが含まれます。当社は、イーライ・リリー、ロシュ、ノバルティス、ファイザー、アムジェン及びセルジーン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

米国及びその他の各国の政府機関は、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（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、努力及び資金源が必要となります。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Ⅰ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あります。
- ・ 第Ⅱ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Ⅲ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、臨床治験にかかるFDAの要件に従っておらず、又は臨床治験の被験者に対して容認できないリスクを及ぼすと判断した場合には、何時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い場合には、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治験により、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治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、米国特許商標局が、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、臨床治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治験（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、新規臨床治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治験を実施するか、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治験に関する「要求書」に基づく小児治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、臨床治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、外国における臨床治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、人体臨床治験開始前にINDのような臨床治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）に対して臨床治験申請（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、臨床治験開発を進めることができます。

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。

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。

#### 4【関係会社の状況】

##### (1) 親会社

当社には親会社はありません。

##### (2) 子会社

本書提出日現在の当社の子会社に関する情報は以下のとおりです。

| 名称                                                           | 住所              | 資本金                       | 主要な事業の内容                | 議決権の所有割合 |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|----------|
| メディシノバ・リミテッド<br>(ヨーロッパ) (MediciNova<br>(Europe) Limited) (注) | 英国ロンドン市         | 5,000米ドル<br>(546,800円)    | 欧州(EU)における臨床開発          | 100%     |
| メディシノバ製薬株式会社<br>(注)                                          | 東京都港区           | 10,000,000円               | 日本及びアジアにおける事業展開、IR・PR活動 | 100%     |
| アヴィジェン・インク<br>(Avigen, Inc.) (注)                             | 米国カリフォルニア州アラメダ市 | 29,836米ドル<br>(3,262,865円) | バイオ医薬品企業                | 100%     |
| メディシノバ・ヨーロッパ・<br>ゲーエムベーハー (MediciNova<br>Europe GmbH) (注)    | ドイツミュンヘン市       | 25,000ユーロ<br>(3,043,500円) | 欧州(EU)における臨床開発          | 100%     |

(注) いずれも当社の特定子会社に該当します。

## 5【従業員の状況】

当社は、管理全般、臨床開発、薬事規制及び事業開発の分野において核となる能力を有する経験豊富な経営陣及びサポート・チームの強い結束のもとに運営されております。本書提出日現在、当社は、8名のフルタイムの従業員を擁することになりました。当社の従業員のうち3名は研究開発業務に従事し、2名は事業開発業務を行っています。また、3名は管理・財務業務に従事しております。当社の従業員の平均年齢は54歳、平均勤続年数は9年7ヶ月、平均年収（賞与を含みます。）は314,398米ドル（34,382,565円）です。また、臨時従業員はおりません。当社では従業員との関係は良好であり、ストライキの発生は皆無です。



## 第3【事業の状況】

### 1【経営方針、経営環境及び対処すべき課題】

第2「企業の概況」3「事業の内容」及び第3「事業の状況」3「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」(3)「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。

### 2【事業等のリスク】

当社の所属する業界は、ダイナミックで変化の早い環境にあり、多くのリスク及び不確実性を抱えております。当社の事業、財務状況及び業績に重大な悪影響を与える事項があり、それらを慎重に考慮する必要があります。従って、当社の事業を評価するにあたり、本書及びその他の米国証券取引委員会（「SEC」）・東京証券取引所等への提出資料に記載する他の項目とともに、下記に述べるリスク・ファクターを参照してください。なお、その他の、当社が現在予測していない事象や重要ではないと考えている事象もまた、当社の業績及び財務状況に影響を与える可能性があります。

当社の事業及び業界に関連するリスク

1. 当社は、創立以来多額の営業損失を計上していますが、さらに、近い将来にわたり、かかる損失が継続することを見込んでおります。

当社は、設立以来多額の純損失を負ってきました。2018年12月31日に終了した年度における当社の純損失は、14.7百万米ドルでした。設立以降、2018年12月31日時点で、当社の累積赤字は356.1百万米ドルでした。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、また、研究開発プログラムの拡張、並びに当社の製品、技術及び事業を補完するような製品、技術及び事業の取得又はライセンスの導入が実施された場合には長期間にわたり、相当な純損失を計上することを見込んでおります。2018年12月31日現在、当社の利用可能な現金及び現金同等物は62.3百万米ドル、運転資本は60.6百万米ドルでした。当社が将来合意可能な条件に基づく十分な資金調達を利用できるか、又はそもそも資金調達を利用できるかについて、保証することはできません。当社が追加資金を調達できない場合、当社は、ライセンスアウトを行い、一つ以上のプログラムを売却し、又は営業を停止しなければならない可能性があります。

将来的な当社の資金需要は、下記の事項に左右されます。

- ・ 将来の臨床治験及びその他の研究開発の経過及び費用
- ・ 当社の製品開発プログラムの範囲、優先順位及び数量
- ・ 臨床治験、薬事承認又は商取引上の事由に関し目標を達成した場合マイルストーンを支払わなければならないという、ライセンス契約上当社が負うべき義務
- ・ ライセンス契約及びその他協定を含む戦略的提携を確立・維持する当社の能力
- ・ 薬事承認の取得のタイミング及び費用
- ・ 当社の製品候補の臨床治験用生産又は商業生産に要する製造準備を確保するための費用
- ・ 当社の経営陣、人員、システム及び設備を拡充するために必要な費用
- ・ 訴訟に関する費用
- ・ 当社が取得する可能性のある事業の運営又は縮小に関する費用
- ・ 特許権及びその他知的財産権の出願、侵害の告発、実施及び防御に関する費用
- ・ 当社製品候補の販売のための薬事承認を取得した場合に、営業及びマーケティング能力並びに商品化活動の構築又は契約に係る費用

当社は、2019年の研究開発費について、2019年にMN-166（イブジラスト）及びMN-001（タイペルカスト）の開発を引き続き重視したことを理由として、2018年の研究開発費よりも増加すると予測しています。当社の将来的な営

業費用の現金需要に関する予測は、追加の資金調達又は一つあるいは複数の戦略的提携を確保しない限り新たに追加の大きな臨床開発へ資金を拠出しないことを前提としています。当面は、多額の営業損失を継続して負担することが予測されております。医薬品の開発に伴う多くのリスク及び不確実性のため、当社は、将来的な損失額の程度や利益を上げることのできる時期について予測することができません。

もし将来当社が課税所得を得た場合に、所有者変更が起これば、純営業損失の利用又は税額控除の繰戻は、1986年内国歳入法382項及び383項に従い実質的に年間限度額の定めに従うことになり、また同様な州の規定に従わなければなりません。こうした所有者変更は、課税所得及び税金との相殺にそれぞれ利用することのできる純営業損失及び税額控除の繰越額を制限することとなります。

2. 当社事業の運営に必要な資金調達ができない場合、当社は製品候補を開発し、商品化することができなくなります。

当社は、設立以来多額の資本を消費しております。

当社の事業は引き続き相当額の研究開発費を必要とします。当社は、入手可能な資金源から資金調達を行わなければ、当社の事業を継続して現在保有する製品候補の開発を終えるため、又は順調に開発した製品を上市するために適切な資金がなくなると考えています。負債やエクイティ・ファイナンス、提携先との取り決め、その他の資金源から、当社に有利な条件で、必要な時に適切な資金が得られるか、又はそもそも資金が得られるかについて、保証はありません。事業に必要なタイミングで十分な追加資金を得られない場合、当社は一つ若しくは複数の当社の臨床活動若しくは薬事活動の中止、遅延若しくは縮小、又は一般管理費のさらなる削減を余儀なくされる可能性があります。

3. 当社はまだ販売が認可された製品を有しておりません。また、仮に認可を得られても、当面のところ製品販売による収益は期待できません。

当社は今日まで、主として有価証券の売却、及びこれより少ない程度で負債による資金調達により事業資金を得ております。当社は、今後少なくとも数年間は、製品候補の商品化による収益を得ることはないものと思われます。当社は、製品候補が商品化される前の段階においては、当社が協力関係や戦略的提携関係を結ぶか、又は一定の契約関係を締結することができ、かかる契約により規定されている場合には、ライセンス導出契約による前払金及びマイルストーンが当社の主な収入源となると見込んでおります。当社の製品候補の販売から収益を得るには、当社が、単独又は第三者と共同で、大消費市場向けの医薬品を開発し、薬事承認を受け、製造及び販売において成功を収めなければなりません。当社は、これらの活動において成功しない可能性があり、さらに、当社の営業活動を継続させ、又は採算を取るだけの十分な収益を上げることができない可能性もあります。

4. 当社は、製品候補MN-166（イブジラスト）及びMN-001（タイペルカスト）の成功に著しく依存しておりますが、これらの製品候補が首尾よく薬事承認を受け、商品化することを保証することはできません。

当社は現在、まだ販売承認を得た製品を有しておらず、今後、医薬品を上市できる保証もありません。医薬品に関わる研究、試験、製造、表示、承認、販売、マーケティング、流通などのすべては、FDA及び米国外の当局の広範な規制に従わなければなりません。当社はFDAへ新薬承認申請（NDA）を、又は米国外の規制当局へNDAと同等の申請を提出して、その承認を受けるまでは、米国内で製品候補を商品化し、販売することができません。しかし、FDAの承認までは、長く、コストがかかり、しかも不確実な道のりです。当社の事業の成功は、主に、製品候補MN-166（イブジラスト）及びMN-001（タイペルカスト）の開発及び販売の成功に依存しております。現在、これらの製品候補は、まだ臨床開発段階にあるため、NDA又はNDAと同等の申請は未提出で、販売の許可を受けておりません。

当社の製品候補の安全性や効能について、FDAや米国外の規制当局を満足させる結果を出せず必要な承認を得ることができないような場合をはじめとする多くの理由により、MN-166にかかる臨床開発プログラムが医薬品としての上市に結びつかないことがあり得ます。臨床治験を経て製品候補開発を進めるには不十分な財務資源及びその他の

資源しか持つことができない場合、又は第三者との戦略的提携関係を確保することができない場合には、必要な承認が得られないことも考えられます。当社の製品候補について臨床治験の完了又は規制当局からの承認取得が適時に行われなかった場合や遅延した場合は、当社の事業及び株価に重大な悪影響を及ぼします。

5. 臨床初期段階の臨床治験の結果が必ずしも後期の臨床結果を予測できるものではないため、いずれかの適応において当社が臨床治験を行う製品候補は、臨床後期において良好な結果を出し、薬事承認に至ることがないかもしれません。

当社の製品候補は医薬品開発に内在する失敗のリスクにさらされています。当社は、製品候補の商品化の薬事承認を受けるに先立ち、当社開発の製品候補がターゲットの適応疾患を患う多様な人種の患者にとって安全で有効性を持つことを、うまくコントロールされた臨床治験により示さなければなりません。初期臨床段階の臨床治験における成功が、たとえ、統計的な有意差が認められていても、後期段階の臨床治験では安全性や有効性を示すことができずに成功を意味しないこともありえます。

製薬会社には、初期の臨床治験で有望な結果を得ていたとしても、その後の臨床治験で大きな挫折を経験した例が多く見られます。当社の製品候補の計画中の臨床治験において、治験デザイン、十分な数の被験者の登録ができない、副作用その他の安全性の問題、薬効の不足などを含む様々の要因により、成功に至らない可能性があります。もしも、製品候補が十分な安全性又は有効性を示すことができない場合、その製品候補の開発に重大な遅れが出たり、開発の中止を余儀なくされることがあります。

6. NASH及びIPFについてMN-001（タイペルカスト）を開発する当社の試みは、その他の製品候補に関する当社の開発努力を損ない、当社の製品開発努力全体の効果を制限する可能性があります。

当社は、NASH及びIPFについてMN-001（タイペルカスト）の開発を進めることを決定しました。この活動は、当社のその他の製品開発活動から財源及び経営資源が分散され、かかるその他のプログラムを完了又は継続する当社の能力が制限される可能性があります。

7. 成功裡に治療薬剤を商品化するためには、製品候補の臨床治験を完了し、薬事承認を取得しなければならず、この治験は複雑なもので、多大な時間及び費用を費やし、またその失敗の可能性は高く、遅延又は中止される可能性があります。

当社の製品候補は開発、臨床治験、製造及び商品化に関して当局の広範な規制に従わなければなりません。FDA及びその他の規制当局から薬事承認を取得する過程は、多大な時間及び費用を要するとともに不確実であり、さらに予期せぬ遅延を余儀なくされることもあります。製品候補の市販に向けて薬事承認を受けるため、当社は自社費用で、製品候補の安全性と効能を示す目的で、患者である被験者に対して適切かつ十分に管理された臨床治験を行わなければなりません。臨床治験には多大な資本と年月を有し、その結果は不確実なものです。当社は今日までに、当社の製品開発プログラムについて臨床治験を行うために必要な薬事承認を取得しております。当社の製品候補についてFDAから新薬臨床治験開始申請（IND）が承認され、現在も有効です。

医薬品の商品化に必要となる臨床開発を完了するために数年かかる可能性があり、また臨床開発のどの段階においても遅延又は失敗は起こりうることで、そうなれば、FDA又は米国外の規制当局により最終的に承認された当社の製品候補由来の製品を市販・販売することができなくなります。臨床治験の結果がネガティブなものであったり、決定的な結果が出ず、追加の臨床治験及び／又は非臨床治験を実施することを当社が決定したり、又は規制当局に課されたりする場合があります。臨床治験の中間結果は、必ずしも最終結果を予測するものではなく、前臨床試験及び早期の臨床治験における成功は、その後の臨床治験の成功を保証するものではありません。医薬品業界の多くの企業は、早期の治験段階で有望な結果が得られた場合でも、その後の段階の臨床治験において進捗の大幅な停滞を経験しています。加えて、臨床治験完了の遅延や臨床治験から得られたデータの規制当局による拒否は、開発コストの増大につながり、該当する製品候補の開発に重大な悪影響を及ぼす可能性があります。

それぞれの製品候補の臨床試験の実施に関連して、当社は以下のリスクをはじめとする多くのリスクに直面しております。

- ・ 製品候補に適応症に対する効能がないことが判明する可能性
- ・ 臨床試験の被験者が、深刻な副作用又はその他の好ましくない副作用を呈する可能性
- ・ 早期段階の臨床試験で得られた良好な結果と一致しない結果が出る可能性
- ・ FDA又はその他の規制当局が、当社が提案する開発計画に同意しない可能性又は完了した臨床研究の結果を受理しない可能性
- ・ 当社が計画する臨床試験及びそこから得たデータを、FDAなどの薬事当局が不十分であるとみなす可能性（この場合、これにより当社の製品候補について、後期段階における臨床研究で成功を収めるまで、又はこれらの研究により導かれた結果が承認基準を満たしているとFDA又はその他の規制当局がみなすまでには、追加的な開発を要することになります。）

もし、当社が保有する製品候補について、成功裡に臨床開発を終えることができなければ、規制当局から承認を得ることができないため商品化が不可能となり、かかる製品候補から収益を得ることができなくなります。また、製品候補の臨床試験を行う過程において必要となる十分な財務資源又はその他の資源を得られなければ、必須の薬事承認を受けられない可能性もあります。さらに、当社が薬事承認を受けるために必要な前臨床又は臨床データを提供することができたと思っていっても、FDA又は米国外の規制当局は、その管轄内における当該製品候補の商品化を最終的に承認しないおそれがあります。このような場合、当社の営業収益獲得能力は著しく制限され、当社の事業に悪影響を及ぼします。また、当社の製品候補が薬事承認を得ることに成功しても、その後も、追加試験の実施、製品表示の変更、製造過程に関する規制要件の追加や変更、医師への書面による勧告又は製品のリコールや回収など、FDAの規制を受け続けることとなります。

8. 当社は、当社の製品候補に関して厳重な規制を受けます。これによって当社製品候補の開発及び販売に遅れが生じるおそれがあります。

当社、当社の外部製造業者、業務提供者、供給業者及び提携先（もしあれば）、並びに当社の製品候補は、FDA及びその他米国における規制当局並びに諸外国における同種の規制当局による厳重な規制を受けております。当社の製品候補は、FDAの承認を経るまで、米国市場で販売できません。現在まで、当社の製品候補は、いずれもまだFDAから承認を受けておらず、また、かかる承認をいかなる製品候補についても一切受けられない可能性もあります。FDAの承認を得るためには、通常臨床開発に数年かかり、多くの資源を必要とします。さらに、規制要件や指針の変更はありうることで、また、製品候補や適応症に関する新しい情報が出ることもあります。そうした場合、予期せぬ追加の非臨床試験又は臨床試験を行ったり、これらの変更を織り込んで臨床試験プロトコルの修正を行わなければならないとなったりする場合があります。予期せぬ追加の試験には費用がかかるだけでなく、製品候補に対する薬事承認の遅延や拒絶につながるおそれがあります。これらの規制要件は、製品候補の市場規模を制限し、又は追加費用を発生させることがあります。必要な承認の取得が遅れ又は取得できない場合、当社の該当製品候補からの収益力が大幅に弱められ又は全く失われる可能性があります。

さらに、薬事承認の前後において、当社、当社の提携先及び当社の製品候補は数々のFDAの規制上の要求、とりわけ、試験、製造、品質管理、製品表示、広告、販促、流通及び輸出といった事項に関する要求に服します。FDAの規制要件は変更される可能性があり、また政府による追加的な規制が施行される可能性があり、これらは当社、当社の提携先及び当社の製品候補に影響を及ぼす可能性があります。近年注目を集めた特定の医薬品の安全性に関わる有害事象が引き金となり、FDAは承認の条件として、安全性の監視、流通や適応法の制限、患者の教育、表示の改善、特別な梱包又は表示方法、特定の副作用についての迅速な報告、販促資料の事前承認、直接的な対消費者宣伝の制限など、費用のかかるリスク管理プログラムを要求する可能性があります。その上当社は、米国内外における将来的な立法又は行政行為により生じ得る政府の規制の可能性、性質及び程度については予測することができません。

米国以外の市場に当社のいずれかの製品を売り込むためには、当社及び当社の戦略的提携先及びライセンシーは、

安全性及び効能に関する当該国の多くの様々な規制要件を満たしていることを立証し、これらを遵守しなければなりません。承認手続は国によって異なり、FDAの課す要件以上のさらなる製品試験及び追加的な事務審査期間を要することがあります。米国以外の国で承認を取得するために要する時間は、FDAからの承認を取得する際に要する時間とは異なることがあります。米国以外の国における薬事承認のプロセスは、FDAからの承認に関する上記記載のリスクのすべてを伴うことがあります。米国を含むある国において薬事承認を得たからといって、他国においても薬事承認を得ることができるとは限りませんが、ある国における薬事承認取得の失敗又は遅延は、他国における薬事承認プロセスに悪影響を与える可能性があります。また、当社が申請する当該製品候補の適応症がすべて承認されるとは限らないため、当社製品の使用が制限され、当社の潜在的なライセンス使用料収入及び製品売上に悪影響を及ぼします。また、当社の受けたいずれかの承認により、販売される製品の適応用法に制限が加えられ、又は多額の費用のかさむ市販後研究を命じられることがあります。

米国内外において適用される規制要件を遵守することができなければ、当社は、罰金その他の民事罰、製品の承認の遅延又は不認可、薬事承認の差止め又は取り消し、製品リコール、製品の差押え、業務制限、製造又は臨床治験の中止、差止め及び刑事告発等の様々な規制等の対象となる可能性があります、そのいずれもが当社の業務に損害を与えるものです。

9. 当社の製品候補が薬事承認を取得できても、引き続き開発や規制に関わる問題に直面する可能性があります。

米国における薬事承認を取得しても、FDAが、製品の適応又はマーケティングに関して重大な制限を課す場合や、追加の研究開発及び臨床治験等、コストのかかるおそれのある承認後研究を継続的に要求することがあります。これらの措置によって、製品から得べかりし収益が損なわれる可能性があります。例えば、その他の既存の製品候補又は将来ライセンス導入し若しくは取得する可能性のある製品候補（もしあれば）について、薬事承認を得られたとしても、最終的に、その製品表示に用法に関する制限を加えられ又は当社が定めた適応症を含められないこととなる場合もあります。

当社の製品候補はまた、薬事承認を取得できた場合、製品表示、梱包、保管、宣伝、販促、記録の保管及び安全性その他の医薬品に関する市販後情報の提出について、継続してFDAの規制に従わなければなりません。それに加えて、承認を受けた製品、製造業者及び製造施設は、常に、定期的な審査・査察を受けることになります。規制当局が、深刻な又は頻繁に起こる予期せぬ副作用の存在や製品の製造施設に関する問題等、製品に関して既知でない問題を発見した場合は、該当製品又は当社に対して、市場からの製品の回収を含む措置を課すことも考えられます。当社の製品候補がcGMPsなどの当局の適用規制に従わない場合、当局は以下の措置を取る可能性があります。

- ・ 行政警告書（warning letters）又はアンタイトルド・レター（untitled letters）の発行
- ・ 各種罰金の賦課、査察費用の償還、特定の措置の期限、違反に対する罰金などを定めた同意判決（consent decree）の受け入れの要求
- ・ その他の民事・刑事罰の賦課
- ・ 薬事承認の延期
- ・ あらゆる進行中の臨床治験の一時停止
- ・ 当社の提出した審議中の出願又は承認済みの出願に対する補足事項の承認拒否
- ・ 費用のかかる新しい製造要件など、業務制限の賦課
- ・ 製品の差し押さえ又は製品リコールの要求

10. 当社が臨床治験を実施する製品候補が副作用を引き起こす可能性があります。また、その他にも薬事承認を遅らせたり、阻止したり、販売潜在力を限定する属性を持っているおそれもあります。

当社が臨床治験を実施するいかなる製品候補の副作用も、当社又は規制当局に臨床治験の中止、遅延若しくは中断させること、又はFDA若しくはその他の規制当局が一部若しくはすべての適応に対する薬事承認を却下することにつながり、また、それにより当社は開発プログラムの再評価を余儀なくされる場合があります。これにより、当社は当該製品候補の商品化ができず、販売による売上を上げることができなくなるおそれがあります。

また、当社が開発し販売承認を得た製品候補について、後から副作用を認識した場合、又は他者により副作用が認識された場合には、以下を含む重大なマイナスの結果を生じる可能性があります。

- ・ 規制当局が製品の承認を撤回する、又は処方に限定を課すこと
- ・ 規制当局が、リスクを相殺するに足るより大きい臨床効果を求めること
- ・ 規制当局が、製品の用途の範囲を狭めたり、製品の商業的な成功を制限するような表示の追加を求めること
- ・ 製品の投与方法の変更を余儀なくされること。また、追加の臨床試験の実施、製品の表示の変更、リスク評価・リスク緩和戦略が必要になること
- ・ 製品の販売中止を余儀なくされること
- ・ 訴訟を起こされ、患者が被った損害に対し製造物責任を負わなければならないこと
- ・ 受諾可能な条件で提携契約を結ぶことができず、当社のビジネスモデルを実現できないこと
- ・ 当社の評判を損なうこと

11. 臨床試験の開始若しくは完了の遅れ、又は臨床試験の中断若しくは中止が、費用の増加及び製品候補の薬事承認獲得の遅延又は制限を招く可能性があります。

当社の臨床試験の開始又は完了に遅延が生じた場合、製品開発費用が大きく増加し、製品候補の薬事承認取得が遅れるか又は制限されるおそれがあります。臨床試験の開始及び完了には、十分な数の試験実施施設を特定し維持するとともに、それらの試験場に十分な数の患者を登録する必要があります。当社は、製品候補に関する今後の臨床試験の患者登録が予定通り完了するか、あるいは計画中又は実施中の追加臨床試験が予定通り完了するかについて、予想することはできません。

臨床試験の開始及び完了は、下記事由の遅延を含む様々な要因によって遅延する可能性があります。

- ・ 臨床試験の開始又は変更の承認
- ・ 想定されている臨床試験受託機関（「CRO」）及び試験実施施設との間で受け入れ可能な条件での契約締結に到ること。かかる条件は、多くの交渉を要し、また、異なるCROや試験実施施設の間では大きく異なってくるものです。
- ・ 臨床試験参加患者の勧誘及び登録
- ・ 臨床試験に参加したものの、試験プロトコル、効能がないこと、個人的な問題若しくは治療による副作用のため試験から離脱しようとする患者又はフォローアップできなくなった患者を維持・確保すること
- ・ 十分な量の製品候補を製造すること
- ・ 想定される試験実施施設における臨床試験を実施し、又は変更するため、試験審査委員会（「IRB」）の承認又は米国外の相当機関の承認を取得すること

加えて、下記事由を含む複数の要因によって、当社、FDA又はその他の規制当局は、臨床試験を遅延させ、中断し又は中止する可能性があります。

- ・ 当社の臨床試験の範囲若しくは計画に関する規制当局との継続的な協議を行った結果、又は当社の臨床試験結果に関して規制当局から補足的情報が要請された結果、INDに関し臨床試験の差し止めが課される場合。また、差し止めを解除し臨床試験を再開すべくFDAその他の規制当局の疑問を氷解させることができない場合
- ・ FDAその他の規制当局による当社、CRO又は臨床試験実施施設の実施する臨床試験に対する検査の結果、臨床試験の差し止めを受ける場合、又は、当該臨床試験に基づくデータを、製品候補の薬事承認の要請のためには利用できなくなる可能性がある場合
- ・ 当社、又は当社のCRO、臨床試験実施施設のスタッフ若しくは臨床試験に携わるその他の第三者業務提供者の過失又は能力不足によって、規制基準又は当社の試験プロトコルに基づいた臨床試験を行わない、又は行うことができない場合

- ・ 臨床治験における患者の登録数又は確保率が予想を下回る場合
- ・ 臨床治験参加者に許容できないレベルの危険性又は予期せぬ副作用の問題に関する新情報又は許容不可能な健康被害があることが決定的となった場合
- ・ 臨床治験を行うために必要な製品候補やその他原料の供給不足又は品質欠陥
- ・ 臨床治験の継続に十分な資金（例えば、患者登録の遅れ、追加治験及び研究の実施の要請、当社のCRO又はその他の第三者との業務提携費用の増加による予期せぬコストの負担等を含む。）の欠如
- ・ 製品候補の組成又は用法は、意図せず患者の服薬不履行を招く可能性があり、このことが低い患者確保率、適切な分析を行うには不完全なデータ、及び臨床治験の未完了につながる場合

当社の臨床治験に遅延が生じる場合、当社製品候補の商品化の見通しは損なわれ、かかる製品候補の開発費用が増大し、かかる製品候補にかかる薬事承認の取得にも遅れ又は制限が生じます。臨床治験の開始又は完了を遅らせる種々の要因が、最終的に製品候補の薬事承認の拒否につながるおそれもあります。さらに、臨床治験のプロトコルの修正があった場合、当社は、IRB又は米国外の相当機関にプロトコルを再提出しなければならないおそれがあります。このことにより、臨床治験の完了が遅延し、又は費用、タイミングの問題や、臨床治験の首尾よい完了に影響が及ぼされることがあります。

## 12. 当社の製品候補の開発・販売を行う権利の喪失は、当社の事業を著しく損なう可能性があります。

当社は、製品候補の開発及び販売を行うために化合物の権利のライセンスを受けております。

当社には、相互に合意された諸条件に従って、これらのうちいくつかの製品候補を開発し、商品化する義務があります。ライセンス導入契約の諸条件の一部又は全部を当社が満たすことができるかどうかは、多くの要因に依存しており、この中には当社には制御不能な要因も含まれています。当社のライセンス導入契約は、当社が本契約に基づく義務について重大な違反を犯し、ある一定の期間内にかかる違反が治癒されない場合には、解除される可能性があります。

当社のライセンス導入契約のいずれかが終了した場合、当社は、かかるライセンスの対象となっている製品候補の開発及び商品化を行う権利を失うことになります。また、製品候補に関するライセンス導入契約の終了も、当社の事業に著しい悪影響を及ぼすおそれがあります。

## 13. 当社の競合会社が当社の製品候補よりもより有効な製品を開発し、市販することによって、当社のビジネス・チャンスを減少又は消滅させる可能性があります。

バイオテクノロジー業界及び医薬品業界は、急速で著しい技術変化の影響を受けます。当社は、米国内外において医薬品企業及びバイオテクノロジー企業、並びに複数の学術・研究機関及び政府機関との競争に直面しており、かかる競争には今後も継続的に直面することになります。いくつかの競合企業は、当社の製品開発プログラムの目的と同じ疾病及び症状を対象とした製品を有しており、又はそのような医薬品の開発を試みております。競合企業による開発の結果、当社の製品候補が時代遅れになり、又は競争力をなくす可能性があります。競合企業の多くは、すでに承認を得ているか又はより進んだ開発段階にある製品候補を有しています。これらの競合企業が、当社の製品候補に比べより有効で、より安全で、価格が安く、投与方法もより簡便な製品の開発に成功してしまう可能性があります。さらに、当社の製品候補より先に特許権保護（patent protection）を受けてしまうことや商品化してしまうことも考えられます。また、当社が製品の承認を受けられたとしても、競合企業が、当社が承認を受けた製品候補の市場を限定的なものとしてしまうような、代替の治療法を開発するおそれもあります。しかも、医薬品業界では、他社の医薬品技術の開発や疾病の予防法などの新たな開発が、急速に起こります。その結果、当社の医薬品候補が時代遅れなものとなることや競争力をなくすことは十分あり得ることです。

当社が対象としている多くの疾病の分野では、潜在的な競合企業が異なる作用機序、魅力的な効能及び安全性プロフィールを有する新しい化合物の開発に取り組んでおります。当社の競合企業の多くは、当社よりも多くの財源、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力並びに製

造設備を有します。小規模の企業も同様に、特に独自の創薬研究及び大手医薬品企業や既存のバイオテクノロジー企業との提携契約を通じて、重要な競合相手となる可能性があります。

これらの要因によって、当社の競合企業が、当社より先に薬事承認を取得する可能性、又は当社が製品候補を開発し商品化することを阻むような特許権その他の知的財産権を取得してしまう可能性があります。また、競合企業が、当社のものに比べより有効かつ安価な医薬品を開発する可能性があります。また、これらの競合企業が製品の製造・マーケティングにおいて当社より成功する可能性もあります。さらに、当社製品候補の開発や商品化の助けとなる適切な提携業者又はパートナーを決定するにあたって、同様な競合に直面することが予想されます。

14. 選択された製品候補を開発及び商品化するために第三者との戦略的な提携に依存することになります。かかる第三者との提携に至った場合、これら製品候補の開発及び商品化に関わる多くの重要な部分につき当社の管理が及ばないこともあります。

当社の主要戦略は、当社の選択した製品候補に関し、後期臨床治験及びその後の開発、商品化を手がける意欲のある大手医薬品企業との提携関係を探ることにあります。現在までのところ、当社はこうした提携関係を結んでおらず、また合意可能な条件で提携関係を築き、又はそれらの製品候補を商品化することはできない可能性もあります。

これらの戦略的な提携を結ぶことによって、資金について、並びに提携する製品候補の開発、薬事規制及び商品化に係る専門知識について、当社の提携先に依存する可能性があります。当社の製品候補のいずれかに関して戦略的な提携を成功裡に結ぶことができたとしても、当社の提携先は、下記の理由により、当社の製品候補の開発又は効率的な販売を行えない可能性があります。

- ・ 提携先に十分な資源がない場合、又は、現金若しくは人材に限られているなど、内部的な制約により提携先が必要な資源を投入しないことを決定する場合
- ・ 提携先が、提携枠組みの外で、当社の製品候補と競合する可能性のある製品開発に取り組むことを決定する場合
- ・ 提携先が、必要な薬事承認を取得できない場合
- ・ 提携先が、市場機会を魅力的なものではないと決定する場合
- ・ 提携先が、複数の供給先から又は合理的な費用で、必要な材料の十分な量を製造できない場合

また、当社は、提携先を模索するにあたって、世界中のバイオテクノロジー・医薬品企業と競合しています。これらの競合先の多くが当社より大規模であり、かつ財政的コミットメント、人材の提供又は開発、製造、薬事規制若しくは商品化における専門知識及びサポートの点で当社より魅力的な条件を提示することができるのです。

各製品候補につき、当社が提携先を確保し、受諾可能な条件で提携関係を結ぶことができなかった場合、又はこれらの製品候補を商品化できなかった場合、当社は、当社の製品候補について、開発の完了又は薬事承認の取得に至らないこともあり得ます。このような場合、かかる製品候補から収益を生み出し、採算性を確保又は維持する当社の能力は、大幅に損なわれることになります。

15. 業務提携の締結、株式の追加発行又は借入による資金調達の場合、当社の事業を侵害し、また株主の利益を著しく希薄化させる可能性があります。

当社が、第三者との業務提携あるいはライセンス契約により追加資本を調達する場合、製品候補に対する商品化権を含むいくつかの権利の放棄を余儀なくされる場合があります。その結果、収益を生み出し、採算性を確保又は維持する当社の能力は、大幅に損なわれることになります。また、株式の発行により資金調達を行う場合（借入による資金調達の一部として行う場合を含みます。）には、株主は相当の株主利益の希薄化を被る可能性があります。負債による資金調達が可能な場合にも、多額の現金支払義務及び当社の事業遂行能力を損なうような制限的なコベナントその他融資条件を伴うことが考えられます。いかなる負債による資金調達又は株式の追加発行にも、当社及び当社の株主に不利な条件が付される可能性があります。



16. 当社は、当社の臨床治験の実施において第三者に依存しており、これらの第三者が契約上の義務を果たすことができなかった場合や期限を守らなかった場合には、追加の開発費用の発生及び臨床治験の開始又は完了の遅延が起こりうるとともに、当社の製品候補についてタイムラインの見込み通りに薬事承認が取得できず、また商品化できない場合があります。

当社は、臨床治験の実施、データの収集及び分析並びに提出書類の作成に関する重要な役割の実施について、CRO、医療機関、治験医師、契約研究室及びその他の業務提供者に広範囲にわたり依存しております。当社は、各臨床治験が治験計画又はプロトコルに沿って実施されるように現行の臨床治験の計画及び／又は管理を行っていますが、当社には、当社の製品候補の臨床治験のすべての過程を直接遂行する能力はありません。

FDAは当社及びCROに、通常、適正臨床実施基準（「GCPs」）と呼ばれる規制や基準を遵守することを求めています。この基準は、臨床治験のデータ及び結果が科学的に正確で信頼性があること、並びに臨床治験の参加者が潜在的なリスクについて十分に説明を受けることを保証するために、臨床治験の実施、モニタリング、記録及び結果の報告に関して定められているものです。CROに委託していることによって、GCPsに対する当社の責任及び義務が免除になるわけではありません。臨床治験の実施のために当社が採用するCRO、医療機関、治験責任医師、契約研究所及びその他の業務提供者は当社の社員ではないため、彼らが当社の製品開発プログラムに投入する資源の量及びタイミングについて、当社の支配が及ぶものでもありません。これらの第三者のいずれかが十分な注意や時間、資源を当社の製品開発プログラムにかけないことを怠った場合、そのパフォーマンスが標準以下であった場合、又はFDAの査察を受けGCPsを遵守していないことが明らかになった場合等には、関係する臨床治験の完了及び影響を受ける開発プログラムの進展に遅れを生じるおそれがあります。契約により臨床治験の実施を委託するCROは、臨床治験の実施及びその後のデータ収集・解析に重要な役割を果たします。CRO等が義務を履行しない場合、当社の製品候補の臨床開発に悪影響を及ぼすことがあります。また、CRO、治験責任医師及びその他の業務提供者の中には、他の商業組織と関わりを持つものもあり、そのような商業組織が競合品を開発中又はすでに商品化している場合も考えられます。CRO、治験責任医師及びその他の業務提供者がこのような競合する企業を支持する場合、当社の競争上の地位が危うくなる可能性があります。第三者が契約上の義務を成功裡に履行しない場合や期限を遵守できない場合、又は何らかの理由で臨床データの質や正確性が損なわれた場合、当社の臨床治験は延長、遅延又は中止の事態に陥る可能性もあります。その場合、当社の製品候補に対する薬事承認を取得することができなくなる可能性が生じます。さらに、当社はこれらの業務を提供する代替取引先は多数あると考えておりますが、遅延又は追加支出なく取引先の変更を手配できる可能性は低いと思われます。

17. 当社は製品候補の生産を外部製造業者に依存しており、これにより当社の臨床治験及び製品の商品化に遅延が生じ、また費用が増える可能性があります。

当社には、製造設備がなく、また、近い将来において臨床治験用に又は商業営利目的で製品候補の製造設備を設置することを予定しておりません。当社は、臨床治験用に十分な数量の当社製品候補を共同で製造するために、外部製造業者と契約しております。また、当社は、FDAその他規制当局に薬事承認される可能性がある当社製品候補を商業販売用の十分な数量分製造するために、外部製造業者と契約することを予定しております。当社の製品候補を製造できる競争力のある供給先は他にもあると考えておりますが、供給契約締結に際しては、事業の遅延又は追加支出を要する可能性があります。これらの遅延又は費用については確定的な予測はできません。

外部製造業者に製造を委託していることにより、製造過程の一部に対する当社の支配力は限られています。そのことによって、当社は、薬事承認を受けた製品の商品化及び臨床治験を行う当社の能力に対するリスク、薬事規制の遵守及び品質保証を第三者に依存しているリスク、外部製造業者の長期にわたる供給の拒否又は能力欠如のリスク等の様々な深刻なリスクにさらされることになります。さらに、医薬品の製造業者は、特に初期生産の拡大などに関して、しばしば困難な問題に直面しています。これらの問題には、生産コストと利益の問題、製品候補の安定性や品質保証検査など品質管理に関する問題、資格を有する人員の不足の問題、連邦・州・米国外の規制遵守の問題などがあげられます。契約外部製造業者が合意した条件を守らない場合も考えられます。外部製造業者が上記のような問題に直面した場合、臨床治験又は商業生産のために製品候補をタイムリーに製造することが困難になり、

結果として臨床治験又は薬事承認の遅れ及び収益の逸失又は遅れを招きます。

当社は、商業的製造・供給契約を、製品の商業化のために必要な商取引法上合理的な条件では締結・維持できない可能性があります。このような必要とされる商業的供給契約の確保・維持ができなかった場合、供給の阻害や収益の逸失又は遅延が生じ、当社の事業に悪影響を与える可能性があります。製品候補の商業的規模の生産の準備に関わるいかなる遅れや問題も、FDAやその他の規制当局による製品候補に対する薬事承認の遅れや商業的規模の生産能力の低下につながり、当社の事業に悪影響を与える可能性があります。例えば当社と契約した外部製造業者は、多様な条件下における、商業的に実行可能な期間を通じた製品候補の安定性を示すために、特定量の製品候補を製造しなければなりません。当社及び当該契約外部製造業者は、製品候補の商品化に対する認可を受けるために、FDAその他の規制当局に対し、かかる製品候補の安定性のデータ、並びに製造法及びその過程の正当性を明示する必要があります。

当社の製造業者は、FDAの命じるcGMP及び（場合により）日米EU医薬品規制調和国際会議（「ICH」）の基準に従って業務を行わなければなりません。当社の外部製造業者が、cGMP及び/又はICHの基準を作成及び遵守できず、またかかる慣行の遵守を文書で立証できなければ、臨床治験の実施及び完了の著しい遅延、製品候補の薬事承認取得の著しい遅延、又は当社製品の市場での販売開始の著しい遅延が生じるおそれがあります。さらに、外部製造業者を変更することは困難です。例えば、特定の製品候補の外部製造業者を変えた場合、cGMPに基づいた製造過程及び手続の再審査が必要となり、多くの時間と費用がかかる可能性があります。また当社の製造業者が、当社が新しい製造業者に対し当社製品の製造過程及び手続を譲渡するのに十分な協力を行わない場合、又はこれらの過程若しくは手続の一部をカバーする知的所有権を保有しており、当社が当該知的所有権に関してライセンスを取得しなければならない場合もあります。当社の外部製造業者又は当社が適用規制を遵守しない場合、罰金、差し止め命令、民事賠償、薬事承認の遅れ、停止又は取消し、製品の没収又はリコール、業務制限及び刑事告発等の制裁が当社に課せられるおそれがあります。

18. 当社は、商業用規模で製品候補を製造できず、その結果、製品候補の商品化ができない可能性があります。

現在に至るまで、当社の前臨床研究及び臨床治験用製品候補の製造は少量にとどまっています。これらの製品候補のいずれかがFDA又は米国外の同種の規制当局による販売承認を得た場合、当社は、かかる製品候補をより大量に製造しなければならなくなります。当社は、当社の製品候補生産能力を、適時に若しくは合理的な方法で、又は全く成功裡に高めることができない可能性があります。大幅な製造規模の拡大は、新たに適格性の審査を必要とすることがあり、その場合、FDAによる審査及び承認を受けなければなりません。当社が製品候補の生産力を成功裡に高めることができない場合、当該製品候補の薬事承認若しくは市場での販売開始が遅れ、又は供給不足となる可能性があります。当社の製品候補には、精密かつ高品質の製造が必須となります。製造誤差の発生等で、外部製造業者と協力してこのような高い製造基準を達成し維持できない場合には、患者の障害若しくは死亡、製品のリコール若しくは回収、製品試験若しくは流通の遅延若しくは失敗、予算超過、又はその他当社の事業、財務状況及び業績を害するような問題を招く可能性があります。

19. 当社の製品候補を製造するために必要な原材料が、商取引上合理的な条件で、又は全く入手できず、当社製品候補の開発及び商品化に遅れが生じる可能性があります。

当社は、臨床治験用に製造する必要があるAPI及び製品候補の原材料の外部供給業者からの購入につき、当社製品候補の外部製造業者に依存しております。また、当社の製品のいずれかが販売承認を取得した場合に、当社の製品の販売流通に製造する必要があるAPI及び完成製品の原材料の外部供給業者からの購入につき、当社製品の製造業者に頼ることになります。当社の製造業者が当社の納品のスケジュールにあわせてかかる原材料を必要とする際に、又は商取引上合理的な条件で、供給業者が、製造業者に対して当該原材料を販売しない可能性があります、全く販売しない可能性もあります。当社は、当社の製造業者によるこれらの原材料の取得のプロセス及びタイミングを管理することは一切できません。さらに、当社は現在、これらの原材料の製造について契約を締結しておりません。当社の製造業者が臨床治験用にこれらの原材料を入手できない場合、かかる製品候補の製品試験に遅延が生じ、かかる製品候補の開発能力に著しい影響を与えることになります。当社製品が薬事承認を取得した後、当社又は当社の製

造業者がこれらの原材料を購入できない場合、当該製品の市場での販売開始の遅延又は製品の供給不足が発生し、かかる製品からの収益及び採算性の確保又は維持に悪影響を与えることになります。

20. 当社の製品候補が販売の承認を受けても、医師、患者及び医学界から受け入れられない場合、潜在的収益が制限されるおそれがあります。

FDA又はその他規制当局によって当社のいずれかの製品候補の販売承認が得られた場合でも、承認を受けた製品が、市場で、医師、医療従事者及び第三者支払機関によりどの程度受け入れられるか、その結果、当社の採算性及び成長性がどの程度のものになるかは、下記事項を含む複数の要素に左右されます。

- ・ 効能の実証
- ・ 適応症に対する標準療法の変更
- ・ 相対的な利便性及び投与の簡易度
- ・ 副作用の頻度及び重症度
- ・ より安価なジェネリック医薬品等の代替治療の有無、その費用及び有利性
- ・ 規制の対象となりうる価格の設定及びコストパフォーマンス
- ・ 当社又は当社の提携先による営業及びマーケティング戦略の有効性
- ・ FDA又は米国外の規制当局により要求されている製品表示及び説明書
- ・ 第三者支払機関からの十分な保険金給付又は支払償還の有無

当社が開発する製品候補が、現在の標準療法と同程度に有益な若しくは有益とみなされる治療法を提供できない場合、又は患者に効果をもたらさない場合、かかる製品候補は、仮に商業販売に向けたFDAその他の規制当局からの薬事承認を受けた場合であっても、市場において受け入れられる見込みがなくなると考えられます。薬事承認を取得した製品を効果的に宣伝し販売できるかは、競争力ある価格で医薬品を製造できるか、第三者支払機関の給付又は支払償還を受けることができるかなど、価格の設定及びコストパフォーマンスにかかっています。薬事承認を取得した製品候補が、医師、患者及び第三者支払機関から適切な支持を得られない場合、当社が当該製品から収益を上げる能力は、大幅に縮小されます。また、当社の製品候補の有益性について医薬品業界や第三者支払機関に理解してもらうためには、多大な資源が必要となり、必ずしも成功するとは限りません。

21. 当社の製品が市場に受け入れられない場合、又は当社製品のユーザーが政府若しくは第三者支払機関から適切な給付や償還を得ることができない場合には、当社の収益及び採算性に悪影響を及ぼします。

当社が製品を成功裡に商品化できるか否かは、当社が競争力のある価格で製品を製造することができるか、政府当局、民間の健康保険会社、又は保険維持機構（HMOs）をはじめとするその他の保険機関から製品に対していかに適切な保険金給付及び支払償還並びに関連する手当てを受けることができるかなど、価格の設定及びコストパフォーマンスに大きく依存します。第三者支払機関は、昨今、医薬品や医療サービスの価格に異議を唱えることが増えています。従って第三者支払機関が、当社の製品について、費用効果があると判断するか否か、又は、当社製品の全部若しくは一部につき保険金給付若しくは支払償還を行うか否かについて、当社に確証はありません。

新しく承認された医薬品及び医療サービス並びに新しく承認された既存の医薬品の適応症に関して、保険金給付又は支払償還が認められるか否かは不確実です。第三者支払機関は、当社の製品について、既存の競合品よりも安全性、効能、又はコストパフォーマンスの点で劣っていると判断し、保険金給付及び支払償還を認めない可能性があります。仮に当社製品について第三者支払機関から保険金給付や支払償還を得ることができなければ、医師は、当社の製品の処方又は投薬の数量や条件を制限するおそれがあります。かかる当社製品の使用の削減又は制限は、売上を削減する可能性があります。第三者支払機関が償還を認めたとしても、その支払のレベルが十分でないために、当社製品の売上の収益性が低くなるおそれがあります。

米国又はその他の主要なマーケットにおいて、製品候補が市場に受け入れられるか否か及びその売上は、おおむね医療費還付のポリシーによって決定づけられます。また、米国における絶え間ない医療制度改革が医療又は医薬

品の購買力を支配し、大きな影響を与えています。さらに結果として当社の製品に対する保険金給付及び支払償還を不十分なものにすることもあり得ます。多くの第三者機関は、医療コストを削減するため、医薬品リストの使用等を含む様々な方法を試みています。当社の製品のマーケット展開は、この医薬品リスト（かかるリストに掲載された医薬品に対して第三者支払機関が支払償還をするという意味を持った医薬品のリスト）に載るかどうかが鍵を握っています。かかる医薬品リストは、非常に限られた製品しか掲載しなくなっているため、医薬品企業は、医薬品リストに自社の製品を載せようと、激しくしのぎを削っています。こうした競争の強化が、医薬品業界における価格引き下げの圧力となっています。政府関連支払機関を含む第三者支払機関が引き起こしているコスト抑制策が、当社の採算性にも重大な悪影響を及ぼすおそれがあります。

22. 当社は、経営陣（とりわけ代表取締役社長やチーフ・エグゼクティブ・オフィサー）及び経験豊富な科学知識を有する人員に依存しており、当社が、主要従業員を維持し、鼓舞し、確保することができなければ、当社の製品開発プログラムに遅延が生じ、当社の製品候補の開発又は商品化を成功裡に行えない可能性があります。

当社は、執行役及びその他の主要従業員、とりわけ設立者であり当社代表取締役社長兼チーフ・エグゼクティブ・オフィサーを務め、設立当初より日本の医薬品企業からの製品候補のライセンス導入及び日本企業からの資金調達に尽力してきた岩城裕一氏による継続的な業務の執行に依存しております。製品候補の当社へのライセンス導入を行っている医薬品企業及び当社からのライセンス導出を予定している医薬品企業との間に当社の主要な経営陣が築いた関係は、雇用、取締役会における業務遂行又はコンサルティング契約のいずれによるかを問わず、当社を主要な経営陣の継続的な業務遂行に著しく依存させる結果となっています。また、当社は、当社の製品開発プログラムが高度に技術的な性質を有するため、臨床開発責任者による継続的な業務の遂行に実質的に依存しております。現在のところ、当社の執行役又は主要な従業員が退職する予定はありません。退職した個人は、退職後に当社と競合するその他の事業に従事することが可能です。

当社が新規の製品候補の獲得又はライセンス導入を行った場合、当社の成功は、これらの新しい製品候補の開発を管理する有能な経営陣及び科学知識を有する人員を確保し、維持し、鼓舞できるかに左右されます。特に、当社の製品開発プログラムは、当社がいかに経験豊富な臨床開発の人員を確保し、維持できるかにかかっております。しかしながら、経験豊富な専門職をめぐっては、当社は多数の企業及び学術機関並びにその他研究機関との獲得競争に直面しております。当社の本社所在地であるカリフォルニア州サンディエゴにおける有能な人材の獲得競争は特に激しいものであります。当社の短い事業の歴史及び不確実性のため、人員を確保及び維持することができず、当社の開発・商品化目標の達成が著しく妨げられる可能性があります。また、当社は、製品開発又は臨床戦略に関して当社に助言を行う、科学アドバイザー及び臨床アドバイザーを擁しております。しかし、これらの第三者アドバイザーは当社の社員ではなく、他の組織との間で、彼らの当社への貢献を限定的なものとするコミットメント又は契約を締結している可能性があります。また、他の企業と、当社の製品候補と競合する製品の開発に協力する協定を締結している可能性もあります。

当社は経営陣の主要メンバーとの間で雇用契約を結んでおりますが、当社の各従業員は、適切な通知要件に従って、常時その雇用関係を終了することができます。当社には、上級管理職のメンバーをカバーするための「主要役員」の保険がありません。当社が主要な経営陣のいずれかを失えば、適切な代替要員を見つけれず、当社の事業に障害が生じることがあります。

23. 当社が単独であるいは第三者と協働で販売・マーケティング・流通能力を構築できない場合、当社は、製品候補の商品化を成功裡に行えなくなることが考えられます。

現在に至るまで、当社は、医薬品の販売、マーケティング又は流通を一切行っておりません。当社が、自社のいずれかの製品候補につき事業承認の取得に成功し、又はその他の承認済みの製品を取得すれば、当社は当該製品の商品化のため、販売、マーケティング及び流通能力を、当社自身で又は提携先と共に構築することが必要となります。効果的な販売体制及びマーケティング基盤を獲得又は開発するためには、多額の資金及び時間を要するものと考えられ、製品発売の遅れなど、商品化に悪影響を与えるおそれもあります。当社は、適時に又はコストパフォーマンス良く、十分な又は効果的な販売体制を構築及び管理することができない可能性があり、全く構築及び管理できない可能性もあります。また、当社が構築した販売体制については、当社の製品に対する需要を喚起できない可能性もあり、その場合、当社が収益を上げ、採算性を確保又は維持することは難しくなります。加えて、当社が社内販売能力を構築することができなければ、製品販売を目的として、外部業者と契約を結ぶか、あるいは提携を結ぶことが必要となります。当社が、独自であると第三者と提携するとを問わず、適切に販売・マーケティング・流通能力を構築することができない場合は、製品から収益を得ることができず、増加費用が生じ、採算が取れない可能性があります。さらに、当社は米国外において、販売に向けて事業承認を受けた製品を販売するために戦略的な提携を成立させる予定ですが、このような提携を結ぶことができない場合、当社が直接米国外で当社の製品候補を販売する必要性が生じる可能性があります。この場合、当社はこれに対応して、実務的専門性と販売を支援する流通力を持った国際的販売・マーケティング能力を構築しなければならない可能性があります。

24. 医療保健改革政策は当社の事業に悪影響を及ぼす可能性があります。

医薬品企業及びバイオテクノロジー企業の事業及び財務状態は、政府及び第三者支払機関による医療保健の費用を抑制し、又は削減する試みに影響を受けます。米国及び米国以外の法域において、医療保健制度の仕組を変えようとする多くの立法及び規制の提案がこれまでになされてきており、また、これからなされるであろうと予想されます。例えば、米国以外のいくつかの国においては、処方薬の価格は政府によって管理されており、当社は、同様の管理を米国でも行うべきだとする提案が継続してなされるだろうと予想しております。もう一つ当社の事業への影響があると予想される改革の提案例は、米国への医薬品の再輸入をめぐる現在の議論です。さらに、かかる提案が未決定の間又は承認された場合、当社の株価、当社の資本調達能力、又は当社の戦略的提携若しくはライセンスを獲得する能力を低下させるおそれがあります。より最近では、非常に多くの医療改革を規定する医療保険改革法案が成立し、これによりコスト、法律的要求事項及び当社の事業に影響が及ぶおそれがあります。

25. 当社は製造物責任について訴訟を起こされる可能性があり、これによって当社の利用可能な経営資源を超える重大な債務が生じ、かつ当社の評判を悪化させる可能性があります。

製剤の開発及び商品化には、重大な製造物責任のリスクを伴います。当社が臨床治験に製品候補を使用する場合及びいずれかの承認済みの製品を販売する場合に、製造物責任に関する請求が生じる可能性があります。かかる請求に対して、成功裡に防御することができない場合、多大な賠償責任を課されることがあります。メリットや最終的な結果にかかわらず、製造物責任補償請求は下記の結果を引き起こすおそれがあります。

- ・ 臨床治験参加者の離脱
- ・ 臨床治験施設の使用又は臨床治験そのものの中止
- ・ 製品候補に対する需要の減退
- ・ 当社事業の評判の悪化
- ・ 関連訴訟費用の発生
- ・ 患者その他の原告に対する相当額の仲裁金の支払
- ・ 収益の喪失
- ・ 当社製品候補の商品化の失敗

当社は現在、当社の臨床治験に保険を付しております。当社は、現段階では合理的に十分な保険を付していると考えておりますが、当社の付した保険では、当社の被る可能性のある損失や費用をすべて補償することができないおそれがあります。また、当社が新たな臨床治験又はより大規模な臨床治験を開始する場合、並びに当社の製品候補の販売が承認された場合には、当該保険の補償範囲を増大及び拡張する必要があります。かかる保険は非常に高額となり、又は当社の潜在的債務を十分に補償できない可能性があります。さらに、合理的な価格で十分な保険を付すること又はその他により潜在的な製造物責任請求を防御することができなければ、当社又は当社のいずれかの提携先が開発する製品の薬事承認又は商品化が妨げられる可能性があります。製造物責任請求が認められれば、当社の事業及び業績に重大な悪影響を及ぼす可能性があります。当社のいずれかの製品候補から被害が生じたと主張する第三者が提起する訴訟に当社が勝つことができない場合、かかる請求による債務は、当社の総資産額を超えるおそれがあります。

26. 当社は業績の変動を予想しているため、四半期ごとの実績から将来の実績を予見することは困難です。

当社の四半期ごとの業績は、過去不安定に推移しており、これから同様の状況が続くものと思われます。当社の業績が四半期ごとに変動する要因には、以下のものがあげられます。

- ・ 当社の製品候補の開発の状況、特に、当社の製品開発プログラムに関する活動の前進又は終了、及びライセンス契約に基づくマイルストンの支払のタイミング
- ・ その他の提携契約、ライセンス契約その他これらに類似の契約の締結及びかかる契約に基づき当社がしなければならない支払又は受領のタイミング
- ・ 当社の製品開発プログラムに関わる費用の水準の変化
- ・ 期中に発生した提携関係がもたらす予見不可能な影響
- ・ 適用される規制要件（もしあれば）を当社が充足するタイミング
- ・ 当社の臨床開発及びその他の社内研究開発努力の拡大の程度
- ・ 訴訟の費用
- ・ 競合技術及び競合製品並びに市場の進展の影響
- ・ 全般的な経済状況及び業界特有の経済状況

当社の決算の四半期又は年次による比較には必ずしも意味があるとは思われず、将来の実績を予測する目安にすべきとは思われません。

27. 当社は公開会社であるために、事業運営により大幅に増大するコストを継続的に負担することとなります。当社の経営陣は、多大な時間を新たなコンプライアンスへの取り組みに充てなければなりません。

公開会社である当社は、SEC及びNASDAQ株式市場が施行する規則並びに日本の金融商品取引法の他、2002年サーベンス・オクスリー法（「SOX法」）の遵守を義務付けられているため、相当額の弁護士、会計士その他の費用を負担しなければなりません。これらの規則は、有効な開示及び財務に関する統制、並びに適切なコーポレート・ガバナンスに関わる実務の確立及び維持をはじめとして、公開会社に様々な要求項目を課しています。当社の経営陣をはじめとする関係者は、これらのコンプライアンスについての取り組みを行うためにすでにかかなりの時間を費やし、またこれから引き続き多くの時間を費やすと思われる。その上、かかる規則は、当社が弁護士及び会計士に支払うコンプライアンス関連の費用を増大させ、また、当社の取締役や執行役の損害保険の更新をより難しく高額なものとしています。その結果、保険範囲及び保険金給付の範囲の縮小に甘んじることになります。

SOX法は、(i) 財務報告及び開示のコントロール・手続に関する有効な内部統制の維持並びに(ii) SOX法404条の規定に従い、経営陣による当社の内部統制の有効性の報告を可能にするための財務報告に関する内部統制の評価を行うことを要求しております。東京証券取引所JASDAQ市場の上場規則は、当社にSOX法404条か、日本の同趣旨の規定のいずれかに従うことを求めています。当社はSOX法404条に従うことを選択しました。また、当社は、2018年12月31日現在の財務報告に関する内部統制について、日本の金融商品取引法に基づき、当社の独立登録会計事務所の監査証明を受ける必要があります。SOX法404条及び関連規定を遵守するために、当社は、相当の財政的資源及び経営資源を費やしており、今後も費やし続けることを義務付けられております。当社は、将来、統制システムの有効性に関して重要な弱点が生じないと確証することはできません。重要な弱点が発見された場合、SEC、東京証券取引所及びNASDAQ株式市場その他の規制当局による制裁又は調査の対象となるおそれがあり、その結果、財政的資源及び経営資源の追加的な負担を余儀なくされ、さらに、費用のかかる訴訟や当社の内部統制に対する世間の信用の失墜などを引き起こすことがあります。こうしたことが起これば、当社の株価に悪影響を与えるおそれがあります。

さらに2010年7月には、ドッド・フランク・ウォールストリート改革及び消費者保護法(ドッド・フランク法)が成立しました。ドッド・フランク法には、コーポレート・ガバナンス及び執行役員の報酬に関連した重要な規定が多く定められ、これに従って、SECも追加の規定を多く定めなければならませんでした。コーポレート・ガバナンスや公的開示において高い行動基準を維持するために、当社は、このような遵守プログラムや規則、基準を守るために合理的な範囲で資本を投資しています。これらの投資が、一般管理費を増大し、経営陣の時間やコミットメントを戦略的な利益創出・費用管理活動から奪ってしまうおそれがあります。

28. システム障害及び自然災害が当社の事業及び業務に害を及ぼす可能性があります。

セキュリティのために様々な手段を講じてはいるものの、当社のコンピューターシステムは、ウィルス、権限のないアクセス、自然災害、テロ、戦争、通信エラー又は電気障害が引き起こすダメージに非常に弱いものです。当社の業務の障害となる、いかなるシステム故障、事故又はセキュリティの侵害も、当社の医薬品開発プログラムに対する重大な障害となり得ます。例えば、薬事承認の取得が遅れ、データの復旧のための大幅な追加費用の負担を余儀なくされるおそれがあります。システム障害又はセキュリティ侵害が、当社のデータ又はアプリケーションの損失あるいは機密情報の不適切な漏洩を招いた場合、損害賠償義務を課される場合があり、製品候補のその後の開発が遅れる可能性があります。

29. 国際的に当社が事業を行い、製品を販売することに付随する様々なリスクが、当社の事業に深刻な悪影響を及ぼす場合があります。

当社の事業のうち相当の割合が、米国外で営まれています。当社は、薬事、価格、還付・償還、税金、政治あるいは労働に関する非協力的又は不利な状況など、国際的な営業活動に付随し当社の事業を脅かすリスクにさらされています。これらのリスクには、下記の例があげられます。

- ・ 当社の製品に対する、国ごとに違う、又は予期しない薬事要件の遵守
- ・ 米国外での人員確保及び事業の困難さ
- ・ 当社の製品候補をヨーロッパで販売する場合などある状況下では、販売業者又は戦略的提携先に販売努力を過度に依存してしまう可能性
- ・ 米国外の政府の税、規制、許可要件
- ・ 米国及び米国外の政府の関税、貿易制限、価格、為替管理及びその他の規制要件
- ・ 特定の国々においては、インフレ、自然災害、戦争、テロ、又は政情不安を含む経済的弱点
- ・ 営業費用の増加及び収益の減少をもたらす通貨の為替レートの変動、並びに米国外における事業運営に関連するその他の義務
- ・ 海外に居住(旅行)する従業員に関わる税、雇用、移住、労働法、規制規則などの遵守
- ・ 米国よりも労働不安がよく見られる国における労働力の不確実さ
- ・ 外交及び貿易関係の変動
- ・ 特に、米国と同程度に知的財産権を尊重、保護しない国において、契約上の権利又は知的財産権を行使することへの異議申し立て

上記を含む、国際的に事業を展開することに付随するリスクが当社の事業、財務状態及び経営成績に深刻な影響を及ぼすおそれがあります。

#### 当社の知的財産に関連するリスク

##### 1. 当社が適切に当社の財産権を保護しなければ、当社の競争力が低下する可能性があります。

当社の特許（当社の所有する特許及びライセンス導入した特許の双方を含みます。）が競争上の優位性をもたらすことができないリスクが存在します。例えば、当社の一つ又は複数の製品候補について当社が薬事承認及び販売承認を取得する前に、当社の特許、とりわけライセンス導入した特許が期限を迎えてしまう場合があります。また、当社の競合企業が、当社の知的財産権が及ぶ範囲を超える方法論及び技術を駆使して、当社製品と類似する製品を開発する可能性があります。APIについての組成物特許は、組成、用法その他の制限に関係なく、医薬品を保護する可能性があります。当社は、当社製品候補のMN-166（イブジラスト）、MN-001（タイペルカスト）及びMN-221（ベドラドリン）のAPIについて、化合物特許による保護を有していません（但し、MN-001（タイペルカスト）の特定の結晶多形については特許による保護、及びMN-166（イブジラスト）類似体については組成物の発明に関する保護を有しております。）。その結果、必要な薬事承認を取得している競合企業は、当社が保有し又は当社のライセンサーを通して独占的な権利を有する、使用方法、製造方法、処方又は（特にMN-001（タイペルカスト）の場合には）特異的多形特許に関する特許を侵害しない限り、MN-166（イブジラスト）、MN-001（タイペルカスト）及びMN-221（ベドラドリン）に含まれるものと同じAPIを使用した製品を販売することができます。例えば、当社はMN-029に関する化合物特許を保有していますが、MN-166（イブジラスト）、MN-001（タイペルカスト）及びMN-221（ベドラドリン）に関して、現在使用方法の特許に依存しております。

当社が許諾を受けた付与済み特許の維持及び当該特許に対する特許出願について、ライセンサーと協議するのが当社の方針です。但し、通常各ライセンサーは、登録特許の維持に関して主要な管理責任を担っております。各ライセンサーによる当社のための資金の投入額又は投入のタイミングについては、当社の支配権は、仮に存在したとしても限られたものです。こうした支配権の欠如のために、当社がライセンスを受けた特許の維持、及び当社がライセンスを受けた特許の出願からの特許の追加付与を、当社は保証することはできません。米国において登録済特許の有効性を継続するためには、維持費の支払が義務付けられています。当社は通常、当社のライセンサーにこの支払を依存しており、ライセンサーがその支払を怠った場合には、特許を適時に維持しなかったとして、特許の失権という結果になる可能性があります。米国以外の国の特許庁の多くも、特許及び特許出願の維持のために、定期的な費用の支払を義務付けています。当社は通常、この費用の支払についても支配権を有しておらず、当社のライセンサーが適時にかかる費用を支払うこと、また、付与済み特許が放棄されないことを約束することはできません。例えば、実際に当社のMN-002（MN-001（タイペルカスト）の代謝産物）に基づきライセンスされた外国特許に関して、一部の費用が適時に支払われなかったということがあったため、その地域における当社の特許が損なわれたお



それがあります。さらに、当社のライセンサーは、外国特許の保護については一定限度の選択を行ったと考えられ、従って、商取引上重要と思われるすべての国において特許申請が行われているわけではなく、外国特許がすべての国において完了されたわけではない可能性があります。

当社の製品候補及び技術の特許保護には、法律上及び事実上の複雑な問題が絡んできます。当社のライセンス導入契約の大部分は当社に特許権を実施する権利を与えるものであり、義務を課すものではありません。当社のライセンサーにとって当社の特許権の実施に協力することが必要又は有益である範囲でしか、各ライセンサーからの当社のための資金の投入の額若しくはタイミングについて、又は当社による特許権の実施について彼らが設ける優先度について、当社はコントロールできません。当社は、発見が困難な、第三者による当社の知的財産権の侵害、とりわけ製造方法についての特許権の侵害については、知的財産権を保護できない可能性があります。また、当社の知的財産権保有、知的財産権実施能力又はその基礎となるライセンスに対して、異議申立てが行われる可能性があります、これらは時として米国以外の法律に基づいて行われてきましたが、この場合には米国法による保護とは異なる保護をもたらす可能性もあります。

当社又は当社のライセンサーが有する当社製品候補及び技術に関連するいずれの特許又は特許出願についても、競合製品から十分に当社製品候補を保護できるという確証はありません。当社の成功は、当社又は当社へのライセンサーが下記事項を達成できるか否かに一部依存しております。

- ・ 当社の製品候補を保護するための特許の取得及び維持
- ・ 第三者の技術を使用するために必須の又は望ましいライセンス（特許によって保護されている可能性のあるもの）の取得及び維持
- ・ 当社の営業秘密及びノウハウの保護
- ・ 第三者の知的財産権及び財産権を侵害しない事業運営
- ・ 当社が権利を保有する登録済特許の実施
- ・ 特許性のある新たな専有技術開発

当社の財産権に関して将来得られる保護の程度は不明であります。例えば、以下の可能性が存在します。

- ・ 当社の出願中の特許又は登録済特許の対象となる発明に関して、当社又は当社のライセンサーが最初の発明者でない可能性
- ・ これらの発明に関して当社又は当社のライセンサーが最初の特許出願者でない可能性
- ・ 第三者が独自に当社技術のいずれかに類似する若しくは代替的な技術を開発する可能性又は当社技術のいずれかを複製する可能性
- ・ 当社の出願中の特許がいずれも特許の付与に至らない可能性
- ・ 当社が権利を有する特許では、商業的に実現可能な製品の独占的市場を維持するための基盤を築くことができない可能性、当該特許では、当社に競争上の優位性をもたらすことができない可能性、又は当該特許につき、米国法若しくは米国以外の法に基づいて第三者から無効、侵害がない若しくは実施不可能であるとの異議を申し立てられるという可能性
- ・ 当社が権利を有するいずれかの登録済特許が、米国内外の特許法の展開において、有効若しくは実施可能ではない可能性、又はその保護の回避に成功される可能性

2. 従業員その他との間で締結されている秘密保持契約が、当社の持つ営業秘密その他専有情報の漏洩を適切に防ぐことができない、又は当社の知的財産権を適切に保護することができないおそれがあります。当社が適切に当社の財産権を保護できなければ、当社の競争力が低下する可能性があります。

当社は低分子化合物という高度に技術的な研究開発分野で事業を展開していることから、専有する営業秘密及び特許を受けていないノウハウを保護するため、営業秘密の保護に一部依存しております。しかし、営業秘密の保護は困難で、第三者が独自に同様又は類似する技術を開発しないという確証はありません。当社は、当社の営業秘密及び特許を受けていないノウハウを保護するために、当社の従業員、コンサルタント、社外の科学研究協力者、当社が後援する研究者及びその他顧問との間で秘密保持契約を締結することを含め対策を講じております。通常の場

合、この秘密保持契約は、契約当事者に対し、当社と取引等の関係がある間に当社が開示したすべての秘密情報及び当該当事者が開発したすべての秘密情報に関して、機密を保持し第三者に情報を開示しないことを義務付けています。また、当社は通常、当社に対する業務を提供する過程で当該当事者によって考案された発明は、当社の独占的な財産となる旨当該当事者から合意を得ております。しかし、これらの契約が遵守されず、知的財産権が当社に有効に譲渡されない可能性があります。さらに、当社のライセンサーにより醸成された営業秘密の保護について、当社の支配権は、仮に存在するとしても限定的なものとなります。当社の営業秘密又はノウハウを不法入手し使用している当事者に対し、請求権を執行することは困難であるとともに、費用及び時間を費やすものであり、結果の予測は不可能です。さらに、米国以外の国の裁判所は、営業秘密又はノウハウの保護について米国の裁判所より積極的でない可能性があります。営業秘密保護の取得又は保持ができない場合、当社の競争力に悪影響を及ぼすおそれがあります。

3. 当社又は第三者の財産権の侵害又は不正利用に関する紛争は、多大な時間及び費用を費やすことがあり、不利な結果となれば当社の事業に悪影響を及ぼす可能性があります。

当業界には、特許及びその他知的財産権に関する重大な訴訟が存在します。現在、当社が当事者となっている係属中の知的財産訴訟は一切なく、そのような訴訟のおそれについても既知ではありませんが、将来、当社の製品候補、その用途、製造方法又はその他技術若しくは活動が第三者の知的財産権を侵害しているという請求に基づいて、第三者から訴訟を提起される可能性は存在します。また、化合物及びその用途に関連する特許は多数存在します。当社の化合物、その用途又は製造方法がこのような特許を侵害していると認定された場合、当社は、多額の損害賠償を支払わなければならない又は特許権の許諾を受けるよう努めなければならない可能性があります。当社は、当社の製品候補に関して第三者に付与された有効期限内の特許について、包括的な調査は実施しておりません。従って、当社の製品候補又はその用途若しくは製造方法についての請求を含む第三者の有効期限内の特許が存在しないと保証することはできません。さらに、米国における特許出願の一部は、特許が付与されるまで秘密裏に行われるため、並びに米国及び諸外国の多くの法域における特許出願は通常申請から18カ月間は特許出願が公開されないため、現在又は将来の当社の製品候補に関連し、当社の一つ又は複数の製品候補の開発及び商品化に重大な影響を及ぼしうる登録済特許に至る可能性のある特許出願を、第三者が行っていないという確証はありません。明白に権利を侵害された特許権保有者は、告発された（accused）侵害者に対し、侵害に係る製品の輸入、製造、マーケティング、流通、使用又は販売を禁じるために民事訴訟を起こすことができます。当社は、当社の知的財産権を実現するため、又は第三者の財産権の範囲、有効性及び執行可能性につき宣言的判決を求めるべく訴訟手段を用いる必要が生じることもあります。同様に、当社が不適切に第三者の営業秘密又はその他の専有する情報を使用又は開示したとする旨の請求の対象となる可能性があります。当社が訴訟に巻き込まれた場合、勝訴又は敗訴するかを問わず、当社の経営上及び財政上の資源の大部分を費やす可能性があります。当社の競合企業の一部は、当社より大幅に多くの資源を有しているために、複雑な知的財産訴訟の費用を当社よりも効率的に拠出できる可能性があります。当社は、訴訟費用を支払えない可能性があります。当社又は当社の提携業者に対する法的行為により、以下の事由が起こるおそれがあります。

- ・ 当社に法的責任があるとされた違反行為が故意によるものとみなされ、かつ当社に対する裁判が裁判官により異例と認められた場合、損害賠償、ライセンス使用料、利益損失額、潜在する拡大損害及び弁護士費用を支払わなければならないおそれ
- ・ 当社の製品をその後も開発、商品化及び販売する能力を事実上阻むような、差止め又はその他衡平法上の救済措置を招くおそれ
- ・ 当社又は当社の提携業者との間で、正当な又は商取引上合理的な条件でライセンス契約を締結できないおそれ
- ・ 多大な費用が発生し、当社の経営陣にとって業務の妨げとなるおそれ

この結果、既存又は将来の製品候補の開発又は商品化が妨げられる可能性があります。

4. 当社は、当社の従業員が前雇用主の営業秘密を濫用又は開示したとの申し立てを受けることがあります。

バイオテクノロジー又は医薬品の業界によく見られるように、当社は、競合企業又は潜在的競合企業を含む他のバイオテクノロジー企業又は医薬品企業に以前勤めていた者を雇うことがあります。前雇用主の営業秘密やその他の機密情報を、当社の従業員又は当社が過失その他により使用、開示したことを理由に、申立てを受けることはあり得ます。訴訟において、こうした申立てに対して抗弁を行う必要があるかもしれません。訴訟に勝訴したとしても、訴訟には多大な費用がかかり、経営の妨げになるおそれがあります。

当社の普通株式への投資及び証券市場に関連するリスク

1. 当社の株価は不安定であるため、売却により利益を確保できない可能性があり、また売却不可能な場合もあり得ます。

当社は、NASDAQグローバル市場と東京証券取引所JASDAQ市場（スタンダード）の2箇所に普通株式の上場をしておりますが、その取引量は少なく、当社普通株式につき活発な証券市場取引は展開されない可能性があります。2018年における一日の平均株式取引数は、NASDAQにおいて約160,365株、東京証券取引所JASDAQ市場（スタンダード）において約348,379株でした。

バイオ医薬品企業やバイオテクノロジー企業、及び当社のような初期段階の創薬・医薬品開発企業の株式の取引価格は、沿革的に非常に不安定であり、将来もその状態が続くと思われます。例えば、2005年2月8日の日本における当社の新規株式公開日以降2018年12月31日までの間、当社の普通株式は、1株あたり高値では42米ドル、底値では1.30米ドルで取引されています。このセクションの他の箇所に記載されたリスク要因以外にも、当社の株価に重大な影響を与えるものには以下の要素が考えられます。

- ・ 臨床治験の結果、当社の製品候補に関する規制当局の決定事項など、当社の製品候補開発の状態
- ・ 提携協定の締結・解約・範囲の縮小及びこうした提携に関する紛争や進展
- ・ 当社の製品候補の薬事承認の取得失敗など、FDA又は米国外の規制当局関係の事項
- ・ 当社又は競合企業の技術革新、新製品又は重大なイベントに関するニュースのリリース
- ・ 当社の知的財産権に関する紛争や進展
- ・ 医薬品又はバイオテクノロジー業界の市場状況
- ・ 四半期又は年度の経営成績の実績及び予想値の変動
- ・ 株式市場全体における価格及び取引量の変動
- ・ 当社の財務実績に関する証券アナリスト又は投資家の予想の変化、さらにその予想に合致しないこと
- ・ 主要従業員の参加又は離職
- ・ 経済紙や科学紙、又はインターネット上の投資家コミュニティによる、当社の事業、経営、製品、財務実績、将来性及び株価等に関する議論
- ・ 当社の製品候補の安全性に関わる訴訟及び社会的関心
- ・ 処方薬の価格設定や入手可能性、医薬品の安全性及び投薬技術についての社会的関心及び法的措置
- ・ 米国及びその他の国々における規制の進展

経済的要素、政治的要素に加え、当社の属する市場や産業に内在する広範な要素もまた、当社の株価に深刻な悪影響を及ぼす可能性があります。

2. 当社の普通株式は、NASDAQグローバル市場又は東京証券取引所JASDAQ市場への上場を廃止される可能性があります。

上記のリスクに加え、当社の普通株式の市場価格、及び当社株主が保有株式の売却により利益を確保できる可能性又はそもそも保有株式を売却できる可能性は、適用ある上場基準を満たさなかったことによる当社の株式の上場廃止により影響を受けるおそれがあります。例えば、NASDAQグローバル市場では最低株式取引価格が定められており、当社の株価は過去にかかる最低要件を下回りました。さらに、JASDAQ市場の上場基準は現在、上場企業に、5年以内に営業利益又は営業活動によるキャッシュ・フローが正となることを要求しています。当社の普通株式が上場

されているいずれかの証券取引所のこれらの又は他の上場基準を満たすことができなかった場合、当社の普通株式の市場価格、及び当社株主が保有株式の売却により利益を確保できる可能性又はそもそも保有株式を売却できる可能性に悪影響を与えるおそれがあります。

3. 新株発行枠を利用した既存の販売代理契約に基づく普通株式の追加売却が、既存株主の保有する株式を相当程度希薄化するおそれがあり、また、マッコリーが購入した普通株式を売却すれば、当社普通株式の値崩れを起こす可能性があります。

当社は、2015年5月22日付けで、MLV & Co. LLC（「MLV」）との間で新株発行枠を利用した販売代理契約（「ATM契約」）を締結しました。当社は、同契約に基づき、MLVを通じて発行価格総額30.0百万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。当社は、2016年9月16日に、同契約における販売代理人にFBR Capital Markets & Coも含めるよう修正ATM契約を締結しました。当社は、ATM契約に基づき、当社普通株式を随時売却することができます。その時の市場の流動性によりますが、ATM契約による当社の普通株式の売却が、当社の普通株式の取引価格を下落させ、既存株主が保有する株式の希薄化を招くおそれがあります。ATM契約に基づく相当数の当社普通株式の売却又は売却予想は、将来、当社が望む価格やタイミングにおいて当社の株式及び株式関連有価証券を売却することを困難にするおそれがあります。

4. 当社は証券保有者から集合代表訴訟を起こされる可能性があります。その場合、事業そのものに対する経営陣の関心が薄れ、事業に悪影響を及ぼすことが考えられます。

過去何度も、株式市場における株価又は取引量の変動が、バイオテクノロジー企業又はバイオ医薬品企業の普通株式価格に影響を与えてきました。全般的な市場の不安定さが、当社の普通株式の株価を引き下げることもあります。今までにも、有価証券の市場価格の低下に続いて株主による集合代表訴訟が起こされることがしばしばありました。過去のバイオテクノロジー企業及びバイオ医薬品企業の株価の変動は、こと当社にもこうした訴訟の著しい危険性が存することを示しております。将来当社はこの集合代表訴訟を提訴される可能性があります。訴訟には通常多大な費用がかかり、経営陣の注意や会社の資源の分散を余儀なくさせるため、当社の事業に悪影響を与えることがあります。

5. 将来起こりうる当社の普通株式の売却によって、当社の株価が下落する可能性があり、当社が追加資本を調達し、又は株主が株式を売却することが困難になるおそれがあります。

当社の普通株式の大量の売却、又は普通株式が売却可能となることが、当社の普通株式の市場流通価格に悪影響を及ぼすことが考えられます。もしこのようなことが起こり、その状況が継続する場合には、当社が望んでも、証券の売却によって追加資本を得ることが困難になるおそれがあります。さらに、当社の普通株式の買い手を探すことも難しくなる、又は不可能になるおそれがあります。

当社は、現行の従業員株式購入プラン（employee benefits plans）のもとで発行可能な全普通株式についてすでに発行登録を行っております。従って、かかる株式は、付与及び制限について証券法制に準拠した契約上の条件に従うことを条件として、発行と同時に公開市場で売却可能となります。さらに、当社の取締役及び執行役は、将来、普通株式の売却を効果的に行うために、証券取引所法ルール10b5-1に基づいた売却プランプログラム（programmed selling plans）を構築する可能性があります。かかる事情により、公開市場で大量の当社株式が売却された場合、当社の普通株式の取引価格の低下を引き起こし、当社の資金調達能力が損なわれる可能性があります。

6. 当社の設立書類及びデラウェア州法に基づく企業買収防止規定の存在は、当社の買収をより複雑にし、当社の取締役及び経営陣の解任及び交代をより困難にする可能性があります。

当社の再表示基本定款及び改訂附属定款には、支配権の変更を遅らせ若しくは妨げ、当社の普通株式の市場価格を超えるプレミアム価格での入札を妨げ、又は当社普通株式の市場価格及び普通株式保有者の議決権その他の権利に悪影響を及ぼす可能性のある規定が組み込まれております。これらの規定は、株主が当社の取締役及び経営陣の

解任及び交代を行うことを困難にしております。これらの規定は以下の内容を定めております。

- ・ 当社の取締役会のメンバーの解任は、当社株式資本の過半数を保有する株主の賛成投票によってのみ認められること
- ・ 発行済株式総数を増やすことにより買収を阻止し又は遅らせることを目的として、取締役会に「白紙委任」優先株式の裁量的発行を認めていること
- ・ 臨時株主総会を招集できる者が制限されていること
- ・ 取締役候補者の指名又は株主総会の議案事項の提案について、事前通知の要件が定められていること
- ・ 株主の3分の2の承認がない限り、当社株主が再表示基本定款又は改訂附属定款に一定の修正を加えることを禁じていること
- ・ 取締役のクラスを分け、任期満了の時期をずらしていること

また、当社は、保有者による当社株式の取得につき当社取締役会の事前承認を得た場合を除いて、一般に当社普通株式の15%以上を保有する実質株主との企業結合を3年間禁止する、デラウェア州会社法の規定に制約される可能性があります。当社は、これらの規定は、潜在的購入者に対し当社取締役会との交渉を義務付けることによって、より高い対価の提供を受ける機会を当社に与えるものであると考えておりますが、買収提案が一部の株主により有益であるとみなされ得る場合にも、これらの規定が適用されます。いずれの場合にも、これらの規定が、第三者による当社の買収を遅らせ又は阻止する可能性があります。かかる遅延又は阻止によって、当社普通株式の市場価格が下落するおそれがあります。

7. 当社は株式の配当を支払ったことはなく、また近い将来現金配当を支払う予定もありません。

当社は現在まで、いかなる種類の株主資本についても現金配当を支払ったことはありません。当社は、現在のところ、将来収益が生じた場合にも、事業の拡大及び開発実施のために利益を留保する方針です。近い将来、当社の普通株式について現金配当を支払う予定もありません。その結果、当面、投資家が得る利益の源泉となりうるのは、当社の普通株式の評価増額のみということになります。

### 3【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】

#### （1）【業績等の概要】

下記「（3）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。

#### （2）【生産、受注及び販売の状況】

下記「（3）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。

#### （3）【財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況の分析】

以下の内容については、第6「経理の状況」並びに本書に含まれる連結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。2「事業等のリスク」に記したものを含む様々な要素により、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。

#### 事業及び業績の概要

##### 背景

当社は、米国市場に商業上の重点を置き、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低分子医薬品の獲得及び開発に特化する、生物医薬品企業です。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。2018年12月31日に終了した事業年度における当社の純損失は、14.7百万米ドルでした。設立以降、2018年12月31日時点で、当社の累積赤字は356.1百万米ドルです。当社は、特定の既存の製品開発プログラムの開発を継続することにより今後数年間、また、研究開発プログラムの拡張、並びに当社の製品、技術及び事業を補完するような製品、技術及び事業の取得又はライセンスの導入が実施された場合には長期間にわたり、相当な純損失を計上することを見込んでおります。

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及び薬物依存症・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）及び特発性肺線維症（IPF）等の線維症に関するMN-001（タイペルカスト）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（デニブリン）が含まれます。

当社は、人での安全性と有効性を検証するフェーズ2臨床試験の完了後、後期段階の製品候補を必要とする大手の製薬会社又はバイオテクノロジー企業と戦略的提携関係を築くことに関して協議し、更なる臨床開発及び製品の商品化を進める予定であります。当社は、更なる臨床開発の実施に関して下す決定に応じて、追加的な資本調達を要する可能性があります。当社はまた、潜在的なパートナーシップ及び米国外の市場における当社プログラムのライセンスの導出先を模索する可能性があります。

当社は、2011年9月27日付けで、浙江医药股份有限公司（Zhejiang Medicine Co., Ltd.）及びBeijing Medfron Medical Technologies Co., Ltd.（旧北京美福润医药科技有限公司（Beijing Make-Friend Medicine Technology Co., Ltd.））との間で合弁会社の設立に関する契約を締結しました。かかる合弁事業契約は、中国においてMN-221（ベドラドリン）の開発及び商品化を行うとともに、更なる開発対象の化合物を模索するための合弁会社である浙江森迈医药生物技术有限公司（Zhejiang Sunmy Bio-Medical Co., Ltd.）（「Zhejiang Sunmy」）について定めたものでした。2017年7月24日、当社とBeijing Medfron Medical Technologies Co., Ltd.は、適用ある中国の規制当局の承認を得ることを条件に、Zhejiang Sunmyの解散について合意しましたが、当該承認は、2017年12月11日に取得されました。2017年12月31日付けで、当社は連結貸借対照表において、Zhejiang Sunmyに対する当社の投資を表す長期資産（発生した損失又は収益の当社の割合に応じた部分を控除後）を反映しました。2018年4月、当社は合弁事業の解散及び当社の投資の清算に伴い0.6百万米ドルの手取金を受領し、その結果、2018年12月31日に終了した事業年度の損益計算書において、その他の費用（純額）として重要ではない増加を計上しました。

#### 収益及び営業収益原価

当社は、2018年、2017年及び2016年各12月31日に終了した事業年度に収益を計上しませんでした。

2011年10月、当社は、キッセイ薬品工業株式会社（「キッセイ薬品」）との間で、2.5百万米ドルの払戻不能の前払金を対価として、MN-221（ベドラドリン）に関連する研究開発業務を行う契約を締結いたしました。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たか又は今後生じる一切の費用を負担します。2.5百万米ドルの前払金は、当初は繰延収益に計上され、うち0.8百万米ドルが、最初の研究の完了に関して、2013年までに認識されました。第二段階の研究の時期は、2018年12月31日の時点で未定です。2018年、2017年及び2016年には、キッセイ薬品との契約に関する収益は計上されませんでした。

#### 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、臨床試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外部費用が含まれます。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、発生都度、費用に計上されており、当社は開発プログラムの進展に伴い、2019年に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当社の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。人件費を含む費用が特定の製品開発プログラムに割り当てられない場合、当該費用は、「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/百万円) |                |                |
|---------------|---------------------|----------------|----------------|
|               | 12月31日に終了した事業年度     |                |                |
|               | 2018年               | 2017年          | 2016年          |
| 外部開発費：        |                     |                |                |
| MN-166        | 1,993<br>(218)      | 1,055<br>(115) | 707<br>(77)    |
| MN-001        | 278<br>(30)         | 420<br>(46)    | 364<br>(40)    |
| MN-221        | 35<br>(4)           | 12<br>(1)      | 6<br>(0.7)     |
| MN-029        | 2<br>(0.2)          | 3<br>(0.3)     | 3<br>(0.3)     |
| 外部開発費合計       | 2,308<br>(252)      | 1,490<br>(163) | 1,080<br>(118) |
| 研究開発人員の費用     | 2,818<br>(308)      | 2,264<br>(248) | 1,951<br>(213) |
| 研究開発設備費用      | 47<br>(5)           | 57<br>(6)      | 57<br>(6)      |
| パテント費         | 284<br>(31)         | 311<br>(34)    | 369<br>(40)    |
| その他の研究開発費     | 169<br>(18)         | 102<br>(11)    | 62<br>(7)      |
| 研究開発及びパテント費合計 | 5,626<br>(615)      | 4,224<br>(462) | 3,519<br>(385) |

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きました。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としてのMN-166（イブジラスト）の多発性硬化症二次進行型・一次進行型イブジラスト・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治療薬としてのMN-166（イブジラスト）の臨床試験及びALS／バイオマーカーに関する進行中の研究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）の臨床開発のサポートを更に進めるため、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ことを企図しています。

・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、医薬品業界をリードする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（タイペルカスト）、MN-221（ベドロリン）及びMN-029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、更なる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。

一般管理費

当社の一般管理費は、主に給与、手当、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、設備費並びに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ある場合、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。

その他の費用（純額）

その他の費用は、主に合併事業の純損失及び外貨建ての供給業者への請求書に関する純為替差損により構成されます。

利子所得

利子所得は、現金及び現金同等物から得る金利により構成されます。

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。連結財務書類の作成にあたって、当社は見積り及び仮定を行う必要がありますが、これらの見積り及び仮定は、計上された資産、負債、収益及び費用の額並びに関連する偶発債務の開示に影響を与えます。当社は、当社の多額の見越し額に関連するものも含め、継続的に当社の見積りを見直しております。当社の見積りはこれまでの経験、及び当社が状況に応じて合理的であると判断するその他仮定に基づいており、これが資産及び負債の簿価に関する判断の基礎となります。実際の業績は、これらの見積りとは異なる場合があります。

当社の重要な会計方針は、第6「経理の状況」1「連結財務書類」(5)「連結注記表」1に記載しております。当社の最も重要な会計の見積りは、運営費用及び未払債務に影響を与える研究開発及びパテント費、運営費用に影響を与える株式報酬費用、並びにのれん及び取得無形固定資産を含んでおります。当社は、見積り及び仮定を定期的に見直しており、かかる見直しの結果を、見直しが必要と認められる期間について反映しております。下記の会計方針は、当社の連結財務書類の作成にあたり使用された判断及び見通しを理解する上で必要不可欠です。

研究開発及びパテント費

研究開発及びパテント費は、実施された作業の見積り、達成された目標、患者の登録及び同様の契約経験など契約上の一定の要因に基づき、発生の都度、費用に計上されます。見越し額は、実際の費用が計上された時点で調整されます。本書の日付現在、当社の未払いの研究開発及びパテント費と実際の負担費用との間に大幅な差異は見られません。

株式報酬費用

当社は、2013年ストック・インセンティブ・プランに基づき、当社の従業員及び取締役に対し、当社の普通株式を購入するオプションを付与しております。更に当社は、当社の修正及び改訂後2004年ストック・インセンティブ・プランに基づいて付与した発行済のストック・オプションも有しています。当社の2007年従業員株式購入プランに基づき、フルタイムの従業員は、募集期間の開始時現在の公正価値の85%又は6カ月間の各募集期間の終了時現

在の公正価値の85%のいずれか低い金額で、給与天引きにより普通株式を購入することができます。これらすべてのプランに基づく給付金の支給においては、ストック・オプション、従業員株式購入制度等の従業員に発行されたエクイティ証券報酬としての株式報酬費用を、連結財務書類上の費用として認識することが義務付けられます。かかる報酬の費用は、付与日における公正価値により測定され、従業員がかかる報酬に対応する役務を提供しなければならない期間（一般的には権利確定期間）につき定額法にて計上されます。当社は、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、後に一定の企業目標の達成に関する当社取締役会の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、かかる報酬の付与日となります。付与日までの期間において、かかる報酬の費用は、各報告日現在の公正価値により測定されます。

当社のストック・オプション付与の査定条項は、見積変動率及び予想寿命等、一部の変数についての見積りを、当社に対して義務付けるものです。仮に当社の見積りに変化が生じた場合、かかる変化が、当社が認識する株式報酬費用額に重大な影響を及ぼす可能性があります。

#### のれん及び取得無形固定資産

のれんは、買収に関して支払われる対価が、取得した事業に関して識別された純有形固定資産及び純無形固定資産の公正価値を上回る場合に計上されます。買収における購入価格の割当においては、購入価格を、それぞれの公正価値に基づいて、識別される取得有形固定資産及び取得無形固定資産並びに引受負債に割り当てるために広範な会計上の見積り及び判断を用いることが要求されます。加えて、企業結合において、購入価格の一部はのれんのみ割り当てることができるため、当社は、取得した事業体を事業とみるか、純資産の集合とみるかについて決定しなければなりません。

のれん及び耐用年数が無限とみなされる無形固定資産（仕掛研究開発費（IPR&D）等）は償却されませんが、年1回の減損テストの対象となります。耐用年数が有限の無形固定資産の金額及び耐用年数の評価には、見積りの使用及び判断の行使が必要となります。かかる判断は、当社の営業損益（純額）に重要な影響を及ぼす可能性があります。のれん及びIPR&Dは耐用年数が無限とみなされ、取得原価で計上されます。2018年及び2017年各12月31日現在、当社はそれぞれ9.6百万米ドル及び4.8百万米ドルののれん及びIPR&Dを有しています。

当社は、少なくとも年1回第4四半期に、又は減損の兆候がある場合にはより頻繁に、のれん及び取得無期限無形固定資産の減損テストを実施いたします。減損評価は、当社が単一の事業セグメント及び報告ユニットにより事業を展開していることを前提に実施されます。減損が生じた場合、のれんの簿価は公正価値まで切り下げられます。のれん減損テストでは、報告ユニットの公正価値が50%超の確率でその簿価を下回るかの判断にあたり定性的な情報を検討しています。報告ユニットの簿価がその公正価値を上回る場合には、差額（無形資産の簿価を上限とします。）がのれん減損費用として計上されます。表示されたいずれの報告期間についても、のれんの減損は生じておりません。

当社はまた、当社の長期性資産の簿価及び見積耐用年数を定める上で用いた当初の前提及び根拠を定期的に再評価いたします。こうした評価の基準には、資産が将来的に営業利益及びポジティブ・キャッシュ・フローを生み出す継続的な能力、並びに当社の経営目標における無形固定資産の戦略的重要性に関する経営陣による見積りが含まれます。資産の減損が生じたとみなされる場合、認識された減損は、かかる資産の簿価とかかる資産の公正価値との差額となります。

#### 新会計基準の公表

新会計基準の公表による影響の詳細については、第6「経理の状況」1「連結財務書類」(5)「連結財務書類に対する注記」1に記載しております。

#### 業績

#### 2018年12月31日に終了した事業年度と2017年12月31日に終了した事業年度の比較

##### (収益)

当社は、2018年及び2017年各12月31日に終了した事業年度には、一切収益を計上しませんでした。

（研究開発及びパテント費）

2018年12月31日に終了した事業年度の研究開発及びパテント費は、2017年同期と比べて1.4百万米ドル増加しました。これは主に、MN-166（イブジラスト）の治験に関連する臨床治験活動が増加したこと、及び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上昇し、費用計上額が増加したことによるものです。

（一般管理費）

2018年12月31日に終了した事業年度の一般管理費は、2017年同期と比べて1.2百万米ドル増加しました。これは主に、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）役職員への株式報酬の評価額が上昇し、費用計上額が増加したことによるものです。

（その他の費用（純額））

2018年及び2017年に終了した各事業年度のその他の費用は、それぞれ約23千米ドル及び約26千米ドルでした。その他の費用は、合弁事業について、持分法に基づき当社の持分の割合に応じて計上された純損失、支払利息及び外貨建ての供給業者への請求書に関する純取引差損により構成されました。

（利子所得）

2018年12月31日に終了した事業年度の利子所得は、2017年同期の利子所得が約146千米ドルであったのに対し、約940千米ドルとなりました。利子所得は、現金及び現金同等物から得る金利により構成されました。

2017年12月31日に終了した事業年度と2016年12月31日に終了した事業年度の比較

（収益）

当社は、2017年及び2016年各12月31日に終了した事業年度には、一切収益を計上しませんでした。

（研究開発及びパテント費）

2017年12月31日に終了した事業年度の研究開発及びパテント費は、2016年同期と比べて0.7百万米ドル増加しました。これは主に、MN-001（タイペルカスト）及びMN-166（イブジラスト）の治験に関連する臨床治験活動が増加したこと、及び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上昇し、費用計上額が増加したことによるものです。

（一般管理費）

2017年12月31日に終了した事業年度の一般管理費は、2016年同期と比べて1.4百万米ドル増加しました。これは主に、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）役職員への株式報酬の評価額が上昇し、費用計上額が増加したほか、当社の米国証券取引委員会（SEC）に対する届出及びその他の法的事項に関する弁護士費用の増加によるものです。

（その他の費用（純額））

2017年及び2016年に終了した各事業年度のその他の費用は、それぞれ約26千米ドル及び約47千米ドルでした。その他の費用は、合弁事業について、持分法に基づき当社の持分の割合に応じて計上された純損失、支払利息及び外貨建ての供給業者への請求書に関する純取引差損により構成されました。

（利子所得）

2017年12月31日に終了した事業年度の利子所得は、2016年同期の利子所得が約67千米ドルであったのに対し、約146千米ドルとなりました。利子所得は、現金及び現金同等物から得た金利により構成されました。

## 流動性及び資本資源

当社は、2018年、2017年及び2016年各12月31日に終了した事業年度について、それぞれ14.7百万米ドル、11.2百万米ドル及び10.9百万米ドルの損失を計上しました。2018年12月31日現在、当社の累積欠損は356.1百万米ドルです。今日まで当社の営業損失は主に、自己株式の買戻しを控除し、当社株式の私募、当社普通株式の公開、長期借入金、提携先との開発契約及び創業者のワラントの行使により賄われてきました。

下表は、12月31日に終了した各事業年度に関する当社のキャッシュ・フローをまとめたものです。

|                      | (単位：上段/千米ドル 下段/百万円) |                   |                  |
|----------------------|---------------------|-------------------|------------------|
|                      | 2018年               | 2017年             | 2016年            |
| 営業活動によるキャッシュ・フロー（純額） | △9,114<br>(△997)    | △6,924<br>(△757)  | △6,546<br>(△716) |
| 投資活動によるキャッシュ・フロー（純額） | 626<br>(68)         | -                 | △84<br>(△9)      |
| 財務活動によるキャッシュ・フロー（純額） | 42,809<br>(4,682)   | 10,797<br>(1,181) | 8,666<br>(948)   |
| 合計                   | 34,321<br>(3,753)   | 3,873<br>(424)    | 2,036<br>(223)   |

## エクイティ・ファイナンス

当社は、2015年5月22日付けで、MLV & Co. LLC (MLV) との間でAt-The-Market新株販売代理契約（「ATM契約」）を締結しました。当社は、同契約に基づき、MLVを通じて発行価格総額30.0百万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。MLV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。MLV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4.0%を上限とした手数料をMLV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、MLV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。当社は、販売代理契約に基づき普通株式の売却を行う義務を負わず、書面による通知によって販売代理契約をいつでも解除することができます。

当社は2015年8月24日付けで、1株当たり引受金額3.50米ドルにて、買取引受方式による普通株式5,000,000株の公募増資を完了し、これにより総額で17.5百万米ドル、純額で約16.0百万米ドルの手取金を受領しました。手取金の純額は、手取金の総額から引受ディスカウント・手数料及び公募費用を控除した額です。

当社は2016年9月16日付けで、ATM契約に対する修正契約第1号をMLVと締結し、FBR Capital Markets & Co. (FBR) を販売代理人に加えました。

2018年12月31日に終了した事業年度に、当社は当社普通株式200,000株を1株当たり7.81米ドルで売却して総額で1.6百万米ドル、純額で1.5百万米ドルの手取金を受領しました。2017年12月31日に終了した事業年度に、当社は当社普通株式1,689,436株を1株当たり5.30米ドルから6.98米ドルまでの間の価格で売却して総額で10.3百万米ドル、純額で9.9百万米ドルの手取金を受領しました。

## 公募

2018年2月12日、当社は買取引受方式により1株当たり9.05米ドルで当社普通株式4,419,890株の公募増資を完了し、これにより総額で40.0百万米ドル、純額で約37.4百万米ドルの手取金を受領しました。手取金の純額は、手取金の

総額から引受ディスカウント・手数料及び公募費用を控除した額です。さらに当社は、公募価格で追加的に当社普通株式662,983株を上限株数として買い取る30日間のオプションを引受証券会社に付与し、2018年2月21日、引受証券会社による超過割当オプションの一部の行使により、当社普通株式126,038株を追加的に売却し、総額で1.1百万米ドルの手取金を受領しました。

#### ワラント

2018年12月31日及び2017年12月31日に終了した各事業年度中、株式750,000株及び119,047株を購入するワラントが手取金総額2.4百万米ドル及び0.4百万米ドルでそれぞれ行使されました。

#### 将来的な財政状態及び流動性に影響を及ぼす可能性のある要素

2018年12月31日現在、当社は、62.3百万米ドルの利用可能な現金及び現金同等物と、60.6百万米ドルの運転資金を有しています。当社は、本書の日付現在当社が有する運転資金が、2020年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。

当社の将来的な必要資本額は、下記を含む多くの要素に左右されます。

- ・ 将来の臨床治験及びその他の研究開発の経過及び費用
- ・ 当社の製品開発プログラムの範囲、優先順位及び数量
- ・ 臨床治験、薬事承認又は商取引上の事由に関し目標を達成した場合、マイルストーンを支払わなければならないという、ライセンス契約上の当社の義務
- ・ ライセンス付与その他の協定等を含む戦略的提携を確立・維持し、更なる製品候補を取得する当社の能力
- ・ 薬事承認の取得のタイミング及び費用
- ・ 当社の製品候補の臨床治験用生産又は商業生産に要する製造準備を確保するための費用
- ・ 当社の経営陣、人員、システム及び設備を拡充するために必要な費用
- ・ 訴訟に関する費用
- ・ 当社が取得する可能性のある事業の運営又は縮小に関する費用
- ・ 特許権その他の知的財産権の出願、侵害の告発、行使及び防御に関する費用
- ・ 当社の製品候補の販売について薬事承認を取得した場合に、営業及びマーケティング能力並びに商品化活動の構築又はそれらに係る契約に要する費用

## その他重要な契約に基づく債務

下表は2018年12月31日現在の、当社の将来的な流動性に影響を与える可能性がある、長期的な契約に基づく債務予想をまとめたものです。

| 契約に基づく債務     | (単位：上段/千米ドル 下段/百万円) |             |                |              |     |
|--------------|---------------------|-------------|----------------|--------------|-----|
|              | 支払期限までの期間           |             |                |              |     |
|              | 合計                  | 1年未満        | 1年以上<br>3年未満   | 3年以上<br>5年未満 | 5年超 |
| オペレーティング・リース | 480<br>(52)         | 183<br>(20) | 296<br>(32)    | 1<br>(0.1)   | -   |
| 研究開発業務 (1)   | 2,351<br>(257)      | -           | 2,351<br>(257) | -            | -   |
| 合計 (2)       | 2,831<br>(310)      | 183<br>(20) | 2,647<br>(289) | 1<br>(0.1)   | -   |

(1) 2011年10月、当社は、キッセイ薬品との間で、2.5百万米ドルの払戻不能の前払金を対価として、MN-221（ベドランドリン）に関連する研究開発業務を行う契約を締結いたしました。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。未完了の業務の実施において今後生じる費用の見積額は、上表に含まれます。

(2) 当社はまた、臨床治験の実施、当社の製品候補の製造、データ収集及び分析、並びに当社の製品開発プログラムに関連するその他の業務のため第三者と契約を締結します。これらの契約に基づく当社による支払義務は、当社の製品開発プログラムの進展に依存するため、当社がこれらの契約に基づき負担する可能性のある将来的な費用を現時点で見積ることはできません。

## オフバランス取引

2018年12月31日現在、当社は、オフバランス取引や、その他のより狭められ若しくは限定された契約上の目的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（VIE）若しくは特別目的事業体（SPE）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。

## 4【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」3「事業の内容」の「知的財産権及びライセンス契約」をご参照ください。

## 5【研究開発活動】

第2「企業の概況」3「事業の内容」及び本第3「事業の状況」3「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」(3)「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【設備の状況】

### 1【設備投資等の概要】

#### (1) 当社

当社は原賃貸人であるアーバイン・カンパニーの承諾を受け、転貸人であるカーディナルヘルス127インクとの間で当社の本社に関する2017年12月1日付けの転貸借契約（以下「転貸借契約」といいます。）を締結しました。転貸借契約は約4,400平方フィートを対象とするもので、同契約の期間は4年1カ月です。当社は2005年6月、日本国東京都における事務所スペースを、2013年5月を当初の満期とし、その後自動更新による2年毎の延長が設けられた解約不能オペレーティング・リース契約により賃借しましたが、延長の承諾を得て、同契約を2019年5月まで延長しました。当社は、実験、研究又は製造設備を有しておらず、それらの業務は外部業務提供者により当社に提供されているため、当該設備を購入又は賃借する予定はありません。当社は、現時点での当社設備が当面の当社のニーズに見合うものであり、必要な場合は、当社事業の拡大に対応する適切な追加スペースを商取引上合理的な条件で使用できると考えております。

#### (2) メディシノバ・リミテッド（ヨーロッパ）

メディシノバ・リミテッド（ヨーロッパ）に関しては、不動産の所有又は賃借はありません。

#### (3) メディシノバ製薬株式会社

メディシノバ製薬株式会社は、東京都港区西新橋1-11-5新橋中央ビル5階において、1,726平方フィートの事務所スペースを賃借しております。2019年5月に更新を行い、次回の更新時期は2021年5月です。この賃貸借契約により、2007年については、9,797,760円を、2008年については、9,797,760円を、2009年については、9,797,760円を、2010年については、9,797,760円を、2011年については、8,817,984円を、2012年については、8,817,984円、2013年については、8,817,984円、2014年については、8,817,984円、2015年については8,817,984円、2016年については8,817,984円、2017年については9,290,375円、2018年については、9,447,840円を支払いました。また、2019年については、9,631,548円の支払が必要となる予定です。

#### (4) アヴィジェン・インク

アヴィジェン・インクに関しては、不動産の所有又は賃借はありません。

#### (5) メディシノバ・ヨーロッパ・ゲーエムベーハー

メディシノバ・ヨーロッパ・ゲーエムベーハーに関しては、不動産の所有又は賃借はありません。

### 2【主要な設備の状況】

1「設備投資等の概要」をご参照ください。

### 3【設備の新設、除却等の計画】

該当事項はありません。

## 第5【提出会社の状況】

### 1【株式等の状況】

#### (1) 株式の総数等

##### ① 株式の総数（2019年4月11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 | 43,061,161株 | 56,938,839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。

##### ② 発行済株式（2019年4月11日現在）

| 記名・無記名の別及び額面・無額面の別      | 種 類  | 発行数                  | 上場金融商品取引所名<br>又は登録認可金融商品取引業協会名                                    | 内容  |
|-------------------------|------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 記名・額面<br>(額面金額0.001米ドル) | 普通株式 | 全額払込済<br>43,061,161株 | 東京証券取引所JASDAQ市場(スタンダード)<br>ナスダックグローバル市場<br>(Nasdaq Global Market) | (注) |
| 計                       | —    | 43,061,161株          | —                                                                 | —   |

(注) 普通株式の内容

#### (i) 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。

#### (ii) 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になります。

#### (iii) 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。

#### (iv) 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。

#### (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                             |
|---------------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| 2006年2月13日<br>(注1)        | 600,000株     | 99,455,856株  | 600.00米ドル<br>(65,616.00円)          | 99,455.86米ドル<br>(10,876,492.85円)  |
| 2006年3月2日<br>(注1)         | 1,250,000株   | 100,705,856株 | 1,250.00米ドル<br>(136,700.00円)       | 100,705.86米ドル<br>(11,013,192.85円) |
| 2006年4月3日<br>(注1)         | 1,000,000株   | 101,705,856株 | 1,000.00米ドル<br>(109,360.00円)       | 101,705.86米ドル<br>(11,122,552.85円) |
| 2006年5月23日<br>(注2)        | 4,000株       | 101,709,856株 | 4.00米ドル<br>(437.44円)               | 101,709.86米ドル<br>(11,122,990.29円) |
| 2006年8月7日<br>(注3)         | 1,500,000株   | 103,209,856株 | 1,500.00米ドル<br>(164,040.00円)       | 103,209.86米ドル<br>(11,287,030.29円) |
| 2006年8月15日                | 10,000株      | 103,219,856株 | 10.00米ドル<br>(1,093.60円)            | 103,219.86米ドル<br>(11,288,123.89円) |
| 2006年8月16日                | 1,000,000株   | 104,219,856株 | 1,000.00米ドル<br>(109,360.00円)       | 104,219.86米ドル<br>(11,397,483.89円) |
| 2006年10月31日<br>(注4)       | △93,797,876株 | 10,421,980株  | △93,797.88米ドル<br>(△10,257,736.16円) | 10,421.98米ドル<br>(1,139,747.73円)   |
| 2007年1月1日<br>(注5)         | 332,196株     | 10,754,176株  | 332.20米ドル<br>(36,329.39円)          | 10,754.18米ドル<br>(1,176,077.12円)   |
| 2007年2月1日<br>(注6)         | 1,000,000株   | 11,754,176株  | 1,000.00米ドル<br>(109,360.00円)       | 11,754.18米ドル<br>(1,285,437.12円)   |
| 2007年9月21日<br>(注7)        | 317,851株     | 12,072,027株  | 317.85米ドル<br>(34,760.08円)          | 12,072.03米ドル<br>(1,320,197.20円)   |
| 2009年7月1日<br>～9月30日(注8)   | 77,854株      | 12,149,881株  | 77.85米ドル<br>(8,513.68円)            | 12,149.88米ドル<br>(1,328,710.88円)   |
| 2009年10月1日<br>～12月31日(注9) | 22,629株      | 12,172,510株  | 22.63米ドル<br>(2,474.82円)            | 12,172.51米ドル<br>(1,331,185.69円)   |
| 2010年1月1日<br>～3月31日(注10)  | 249,291株     | 12,421,801株  | 249.29米ドル<br>(27,262.35円)          | 12,421.80米ドル<br>(1,358,448.05円)   |

| 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                           |
|-------------------------------------|------------|-------------|------------------------------|---------------------------------|
| 2010年4月1日<br>～6月30日 (注11)           | 26,719株    | 12,448,520株 | 26.72米ドル<br>(2,922.10円)      | 12,448.52米ドル<br>(1,361,370.15円) |
| 2010年7月1日<br>～9月30日 (注12)           | 20,694株    | 12,469,214株 | 20.69米ドル<br>(2,262.66円)      | 12,469.21米ドル<br>(1,363,632.81円) |
| 2010年10月1日<br>～12月31日 (注13)         | 13,653株    | 12,482,867株 | 13.65米ドル<br>(1,492.76円)      | 12,482.87米ドル<br>(1,365,126.66円) |
| 2011年1月1日<br>～3月31日 (注14)           | 7,306株     | 12,490,173株 | 73.06米ドル<br>(7,989.84円)      | 12,490.17米ドル<br>(1,365,924.99円) |
| 2011年3月30日 (注15)                    | 2,800,666株 | 15,290,839株 | 2,800.67米ドル<br>(306,281.27円) | 15,290.84米ドル<br>(1,672,206.26円) |
| 2011年4月1日<br>～4月19日 (注16)           | 32,060株    | 15,322,899株 | 32.06米ドル<br>(3,506.08円)      | 15,322.90米ドル<br>(1,675,712.34円) |
| 2011年4月19日<br>～6月30日 (注17)          | 3,795株     | 15,326,694株 | 3.80米ドル<br>(415.57円)         | 15,326.69米ドル<br>(1,676,126.82円) |
| 2011年7月1日<br>～9月30日 (注18)           | 921株       | 15,327,615株 | 0.92米ドル<br>(100.61円)         | 15,327.62米ドル<br>(1,676,228.52円) |
| 2011年10月1日<br>～12月31日 (注19)         | 800,000株   | 16,127,615株 | 800.00米ドル<br>(87,488.00円)    | 16,127.62米ドル<br>(1,763,716.52円) |
| 2012年1月1日<br>～3月31日                 | 0株         | 16,127,615株 | 0.00米ドル<br>(0.00円)           | 16,127.62米ドル<br>(1,763,716.52円) |
| 2012年4月1日<br>～4月19日 (注20)           | 15,000株    | 16,142,615株 | 15.00米ドル<br>(1,640.40円)      | 16,142.62米ドル<br>(1,765,356.92円) |
| 2012年4月19日<br>～2012年6月30日<br>(注21)  | 45,000株    | 16,187,615株 | 450.00米ドル<br>(49,212.00円)    | 16,187.62米ドル<br>(1,770,278.12円) |
| 2012年7月1日<br>～2012年9月30日<br>(注22)   | 969,696株   | 17,157,311株 | 969.70米ドル<br>(106,046.39円)   | 17,157.31米ドル<br>(1,876,323.42円) |
| 2012年9月30日<br>～2012年12月31日<br>(注23) | 250,000株   | 17,407,311株 | 250.00米ドル<br>(27,340.00円)    | 17,407.31米ドル<br>(1,903,663.42円) |
| 2013年1月1日<br>～2013年3月31日<br>(注24)   | 841,377株   | 18,248,688株 | 841.38米ドル<br>(92,013.32円)    | 18,248.69米ドル<br>(1,995,676.74円) |
| 2013年4月1日<br>～2013年4月19日<br>(注25)   | 161,881株   | 18,410,569株 | 161.88米ドル<br>(17,703.20円)    | 18,410.57米ドル<br>(2,013,379.94円) |
| 2013年4月19日<br>～2013年6月30日<br>(注26)  | 3,737,924株 | 22,148,493株 | 3,737.92米ドル<br>(408,778.93円) | 22,148.49米ドル<br>(2,422,158.87円) |
| 2013年7月1日<br>～2013年9月30日<br>(注27)   | 229,450株   | 22,377,943株 | 229.45米ドル<br>(25,092.65円)    | 22,377.94米ドル<br>(2,447,251.52円) |
| 2013年10月1日<br>～2013年12月31日<br>(注28) | 117,500株   | 22,495,443株 | 117.50米ドル<br>(12,849.80円)    | 22,495.44米ドル<br>(2,460,101.32円) |

|                                          |              |               |                                  |                                      |
|------------------------------------------|--------------|---------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 2014年1月1日<br>～2014年3月31日<br>(注29)        | 1, 592, 976株 | 24, 088, 419株 | 1, 592. 98米ドル<br>(174, 208. 29円) | 24, 088. 42米ドル<br>(2, 634, 309. 61円) |
| 2014年4月1日<br>～2014年4月18日<br>(注30)        | 58, 000株     | 24, 146, 419株 | 58. 0米ドル<br>(6, 342. 88円)        | 24, 146. 42米ドル<br>(2, 640, 652. 49円) |
| 2014年4月19日<br>～2014年6月30日                | 0株           | 24, 146, 419株 | 0米ドル<br>(0円)                     | 24, 146. 42米ドル<br>(2, 640, 652. 49円) |
| 2014年7月1日<br>～2014年9月30日<br>(注31)        | 30, 898株     | 24, 177, 317株 | 30. 9米ドル<br>(3, 379. 22円)        | 24, 177. 32米ドル<br>(2, 644, 031. 72円) |
| 2014年10月1日<br>～2014年12月31日<br>(注32)      | 259, 000株    | 24, 436, 317株 | 259. 0米ドル<br>(28, 324. 24円)      | 24, 436. 32米ドル<br>(2, 672, 355. 96円) |
| 2015年1月1日<br>～2015年3月31日<br>(注33)        | 180, 000株    | 24, 616, 317株 | 180. 0米ドル<br>(19, 684. 80円)      | 24, 616. 32米ドル<br>(2, 692, 040. 76円) |
| 2015年4月1日<br>～2015年4月17日<br>(注34)        | 86, 604株     | 25, 702, 921株 | 86. 6米ドル<br>(9, 470. 58円)        | 24, 702. 92米ドル<br>(2, 701, 511. 33円) |
| 2015年4月17日<br>～2015年6月30日<br>(注35) (注36) | 190, 300株    | 24, 893, 221株 | 190. 30米ドル<br>(20, 811. 21円)     | 24, 893. 22米ドル<br>(2, 722, 322. 54円) |
| 2015年7月1日<br>～2015年9月30日<br>(注37)        | 5, 063, 274株 | 29, 956, 495株 | 5, 063. 27米ドル<br>(553, 719. 21円) | 29, 956. 50米ドル<br>(3, 276, 042. 84円) |
| 2015年10月1日<br>～2015年12月31日               | 0株           | 29, 956, 495株 | 0米ドル<br>(0円)                     | 29, 956. 50米ドル<br>(3, 276, 042. 84円) |
| 2016年1月1日<br>～2016年3月31日<br>(注38)        | 2, 090, 887株 | 32, 047, 382株 | 2, 090. 89米ドル<br>(228, 659. 73円) | 32, 047. 38米ドル<br>(3, 504, 701. 48円) |
| 2016年4月1日<br>～2016年4月15日<br>(注39)        | 199, 813株    | 32, 247, 195株 | 199. 81米ドル<br>(21, 851. 22円)     | 32, 247. 20米ドル<br>(3, 526, 553. 79円) |
| 2016年4月15日<br>～2016年6月30日<br>(注40)       | 2, 221, 000株 | 34, 468, 195株 | 2, 221米ドル<br>(242, 888. 56円)     | 34, 468. 20米ドル<br>(3, 769, 442. 35円) |
| 2016年7月1日<br>～2016年9月30日<br>(注41)        | 19, 235株     | 34, 487, 430株 | 19. 24米ドル<br>(2, 104. 09円)       | 34, 487. 43米ドル<br>(3, 771, 545. 34円) |
| 2016年10月1日<br>～2016年12月31日<br>(注42)      | 36, 248株     | 34, 523, 678株 | 36. 25米ドル<br>(3, 964. 30円)       | 34, 523. 68米ドル<br>(3, 775, 509. 64円) |
| 2017年1月1日<br>～2017年3月31日<br>(注43)        | 16, 775株     | 34, 540, 453株 | 16. 78米ドル<br>(1, 835. 06円)       | 34, 540. 45米ドル<br>(3, 777, 343. 61円) |
| 2017年4月1日<br>～2017年4月13日                 | 0株           | 34, 540, 453株 | 0米ドル<br>(0円)                     | 34, 540. 45米ドル<br>(3, 777, 343. 61円) |
| 2017年4月13日<br>～2017年6月30日<br>(注44)       | 478, 187株    | 35, 018, 640株 | 478. 19米ドル<br>(52, 294. 86円)     | 35, 018. 64米ドル<br>(3, 829, 638. 47円) |

|                                     |            |             |                              |                                 |
|-------------------------------------|------------|-------------|------------------------------|---------------------------------|
| 2017年7月1日<br>～2017年9月30日<br>(注45)   | 653,625株   | 35,672,265株 | 653.63米ドル<br>(71,480.98円)    | 35,672.27米ドル<br>(3,901,119.45円) |
| 2017年10月1日<br>～2017年12月31日<br>(注46) | 780,628株   | 36,452,893株 | 780.63米ドル<br>(85,369.70円)    | 36,452.89米ドル<br>(3,986,488.05円) |
| 2018年1月1日<br>～2018年3月31日<br>(注47)   | 4,676,180株 | 41,129,073株 | 4,676.18米ドル<br>(511,387.04円) | 41,129.07米ドル<br>(4,497,875.10円) |
| 2018年4月1日<br>～2018年4月12日            | 0株         | 41,129,073株 | 0米ドル<br>(0円)                 | 41,129.07米ドル<br>(4,497,875.10円) |
| 2018年4月12日<br>～2018年6月30日<br>(注48)  | 750,000株   | 41,879,073株 | 750.00米ドル<br>(82,020.00円)    | 41,879.07米ドル<br>(4,579,895.10円) |
| 2018年7月1日<br>～2018年9月30日<br>(注49)   | 2,233株     | 41,881,306株 | 2.23米ドル<br>(243.87円)         | 41,881.31米ドル<br>(4,580,140.06円) |
| 2018年10月1日<br>～2018年12月31日<br>(注50) | 200,000株   | 42,081,306株 | 200.00米ドル<br>(21,872.00円)    | 42,081.31米ドル<br>(4,602,012.06円) |
| 2019年1月1日<br>～2019年3月31日<br>(注51)   | 979,855株   | 43,061,161株 | 979.86米ドル<br>(107,157.49円)   | 43,061.16米ドル<br>(4,709,168.46円) |
| 2019年4月1日<br>～2019年4月11日            | 0株         | 43,061,161株 | 0米ドル<br>(0円)                 | 43,061.16米ドル<br>(4,709,168.46円) |

(注1) 当社は、当社の創設者及び前役員によるワラントの行使に対して、普通株式合計2,850,000株(資本金増加額合計2,850.00米ドル)の発行を行いました。

(注2) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式4,000株(資本金増加額4.00米ドル)の発行を行いました。

(注3) 当社は、当社の創設者によるワラントの行使に対して、普通株式合計1,500,000株(資本金増加額合計1,500.00米ドル)の発行を行いました。

(注4) 当社は、2006年10月31日を発効日として、発行済普通株式を10株毎に1株とする株式併合を実施しました。上記は、この株式併合による株式数、資本金の減変動を示したものです。なお、本書より、単位未満株買取消却による調整で発生しました5株減少を反映しております。

(注5) 当社は、当社の創設者及び前従業員によるワラントの行使に対して、普通株式合計332,196株(資本金増加額合計332.20米ドル)の発行を行いました。

(注6) 当社は、公募による新株発行につき、普通株式合計1,000,000株(資本金増加額合計1,000.00米ドル)の発行を行いました。

(注7) 当社は、当社の創設者によるワラントの行使に対して、普通株式合計317,851株(資本金増加額合計317.85米ドル)の発行を行いました。

(注8) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計77,854株(資本金増加額合計77.85米ドル)の発行を行いました。

(注9) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計22,629株(資本金増加額合計22.63米ドル)の発行を行いました。

(注10) 当社は、転換社債の転換通知により、普通株式合計249,291株(資本金増加額合計249.29米ドル)の発行を行いました。

(注11) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計18,629株(資本金増加額合計18.63米ドル)、転換社債の転換通知により、普通株式合計8,090株(資本金増加額合計8.09米ドル)の発行を行いました。

(注12) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計1,274株(資本金増加額合計1.27米ドル)、転換社債の転換通知により、普通株式合計19,420株(資本金増加額合計19.42米ドル)の発行を行いました。

(注13) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計6,899株(資本金増加額合計6.90米ドル)、転換社債の転換通知により、普通株式合計6,754株(資本金増加額合計6.75米ドル)の発行を行いました。

(注14) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計1,917株(資本金増加額合計1.92米ドル)、転換社債の転換通知により、普通株式合計5,389株(資本金増加額合計5.39米ドル)の発行を行いました。

(注15) 当社は、米国において公募増資を行い、普通株式合計2,800,666株(資本金増加額合計2,800.67米ドル)の

新株を発行いたしました。

- (注16) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計29,998株（資本金増加額合計30.00米ドル）、転換社債の転換通知により、普通株式合計2,062株（資本金増加額合計2.06米ドル）の発行を行いました。
- (注17) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式合計3,795株（資本金増加額合計3.80米ドル）の発行を行いました。
- (注18) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式921株（資本金増加額0.92米ドル）の発行を行いました。
- (注19) 当社は、キッセイ薬品に対する第三者割当増資により、普通株式800,000株の発行を行いました。
- (注20) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式15,000株の発行を行いました。
- (注21) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式45,000株の発行を行いました。
- (注22) 当社は、アスパイアとの新株購入契約（米国発行登録制度に基づいた新株発行枠を設定）により、新株を発行しました。
- (注23) 当社は、アスパイアとの新株購入契約（米国発行登録制度に基づいた新株発行枠を設定）により、新株を発行しました。
- (注24) 当社は、アスパイアとの新株購入契約（米国発行登録制度に基づいた新株発行枠を設定）により、新株800,000株を発行し、また、オプションの行使に対して、普通株式41,377株を発行しました。
- (注25) 当社は、アスパイアとの新株購入契約（米国発行登録制度に基づいた新株発行枠を設定）により、新株150,000株を発行し、また、オプションの行使に対して、普通株式11,881株を発行しました。
- (注26) 当社は、アスパイアとの新株購入契約（米国発行登録制度に基づいた新株発行枠を設定）により、648,472株を、また、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約（米国発行登録に基づいた発行枠を設定）により、1,770,971株を発行しました。また、Samurai investments San Diego LLC及びFountain Erica LLCに対して、第三者割当により1,158,730株を発行いたしました。さらに、当期間中、オプションの行使に対して、普通株式合計38,085株を、ワラントの行使に対して、普通株式合計121,666株をそれぞれ発行いたしました。
- (注27) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約（米国発行登録に基づいた発行枠を設定）により165,266株を、また、アスパイアとの新株購入契約（米国発行登録に基づいた発行枠を設定）により50,000株をそれぞれ発行しました。また、従業員株式購入プランの実施に伴い、14,184株の新株を発行いたしました。
- (注28) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約（米国発行登録に基づいた発行枠を設定）により、新株117,500株を発行いたしました。
- (注29) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約により、新株1,490,000株を発行しました。また、ワラントの行使に対して新株85,500株を、従業員株式購入プランの実施に伴って新株17,476株を、それぞれ発行いたしました。
- (注30) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約により、新株58,000株を発行いたしました。
- (注31) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式15,000株を、また、従業員株式購入プランの実施に伴い、普通株式15,898株を、それぞれ発行いたしました。
- (注32) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約により、新株237,000株を発行いたしました。また、ワラントの行使に対して、普通株式17,000株を、オプションの行使に対して普通株式5,000株を、それぞれ発行いたしました。
- (注33) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約により、新株180,000株を発行いたしました。
- (注34) 当社は、ワラントの行使に対して、普通株式65,000株を、また、従業員株式購入プランの実施に伴い、普通株式21,604株を、それぞれ発行いたしました。
- (注35) 当社は、マッコリー・キャピタルとの新株購入契約により、新株52,800株を発行いたしました。
- (注36) 当社は、ワラントの行使に対して、普通株式137,500株を発行いたしました。
- (注37) 当社は、米国における米国発行登録制度に基づき、普通株式5,000,000株を新規発行いたしました。また、ワラントの行使に対して、63,274株の普通株式を発行いたしました。
- (注38) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式63,444株、ワラントの行使に対して普通株式2,006,728株を、それぞれ発行いたしました。また、従業員株式購入プランの実施に伴い、普通株式20,715株を発行いたしました。
- (注39) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式74,841株、ワラントの行使に対して普通株式124,972株を、それぞれ発行いたしました。
- (注40) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式21,000株を発行いたしました。また、シリーズB優先株式の転換により、普通株式2,200,000株を発行いたしました。
- (注41) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式13,300株を、また、従業員株式購入プランの実施に伴い、

普通株式5,935株を、それぞれ発行いたしました。

(注42) 当社は、MLVとの新株購入契約により、36,248株の新株を発行いたしました。

(注43) 当社は、MLVとの新株購入契約により、4,000株の新株を発行いたしました。また、従業員株式購入プランの実施に伴い、普通株式12,775株を発行いたしました。

(注44) 当社は、MLVとの新株購入契約により、478,187株の新株を発行いたしました。

(注45) 当社は、MLVとの新株購入契約により614,735株、オプション行使に対して普通株36,512株、従業員株式購入プランの実施に伴い普通株式2,378株をそれぞれ発行いたしました。

(注46) 当社は、MLVとの新株購入契約により592,514株、ワラント行使に対して普通株式119,047株、オプション行使に対して普通株式69,067株をそれぞれ発行いたしました。

(注47) 当社は、米国において公募増資を行い、普通株式合計4,545,928株の新株、オプション行使に対して普通株式125,391株、従業員株式購入プランの実施に伴い普通株式4,861株をそれぞれ発行いたしました。

(注48) 当社は、ワラント行使に対して、普通株式750,000株を発行いたしました。

(注49) 当社は、従業員株式購入プランの実施に伴い、普通株式2,233株を発行いたしました。

(注50) 当社は、MLVとの新株購入契約により、200,000株の新株を発行いたしました。

(注51) 当社は、オプションの行使に対して、普通株式977,454株を、また、従業員株式購入プランの実施に伴い、普通株式2,401株を、それぞれ発行いたしました。

#### 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                           |
|------------|--------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 2000年12月7日 | 5,000,000株   | 5,000,000株  | 5,000.00米ドル<br>(546,800.00円)      | 5,000.00米ドル<br>(546,800.00円)    |
| 2001年8月1日  | 5,000,000株   | 10,000,000株 | 5,000.00米ドル<br>(546,800.00円)      | 10,000.00米ドル<br>(1,093,600.00円) |
| 2005年2月4日  | △10,000,000株 | 0株          | △10,000.00米ドル<br>(△1,093,600.00円) | 0.00米ドル<br>(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。

なお、株式数は優先株式が普通株式に転換された後の普通株式数に基づいて表示しております。

シリーズB優先株式

| 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                           |
|-----------------------|--------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 2003年3月31日（注1）        | 6,750,000株   | 6,750,000株  | 6,750.00米ドル<br>(738,180.00円)      | 6,750.00米ドル<br>(738,180.00円)    |
| 2003年4月30日（注1）        | 500,000株     | 7,250,000株  | 500.00米ドル<br>(54,680.00円)         | 7,250.00米ドル<br>(792,860.00円)    |
| 2003年5月28日（注1）        | 2,000,000株   | 9,250,000株  | 2,000.00米ドル<br>(218,720.00円)      | 9,250.00米ドル<br>(1,011,580.00円)  |
| 2003年12月22日（注1）       | 1,000,000株   | 10,250,000株 | 1,000.00米ドル<br>(109,360.00円)      | 10,250.00米ドル<br>(1,120,940.00円) |
| 2003年12月23日（注1）       | 500,000株     | 10,750,000株 | 500.00米ドル<br>(54,680.00円)         | 10,750.00米ドル<br>(1,175,620.00円) |
| 2004年1月28日（注1）        | 500,000株     | 11,250,000株 | 500.00米ドル<br>(54,680.00円)         | 11,250.00米ドル<br>(1,230,300.00円) |
| 2005年2月4日（注1）         | 350,000株     | 11,600,000株 | 350.00米ドル<br>(38,276.00円)         | 11,600.00米ドル<br>(1,268,576.00円) |
| 2004年3月29日（注1）        | 500,000株     | 12,100,000株 | 500.00米ドル<br>(54,680.00円)         | 12,100.00米ドル<br>(1,323,256.00円) |
| 2004年3月30日（注1）        | 80,000株      | 12,180,000株 | 80.00米ドル<br>(8,748.80円)           | 12,180.00米ドル<br>(1,332,004.80円) |
| 2004年3月31日（注1）        | 5,000,000株   | 17,180,000株 | 5,000.00米ドル<br>(546,800.00円)      | 17,180.00米ドル<br>(1,878,804.80円) |
| 2004年4月5日（注1）         | 500,000株     | 17,680,000株 | 500.00米ドル<br>(54,680.00円)         | 17,680.00米ドル<br>(1,933,484.80円) |
| 2004年4月9日（注1）         | 2,000,000株   | 19,680,000株 | 2,000.00米ドル<br>(218,720.00円)      | 19,680.00米ドル<br>(2,152,204.80円) |
| 2004年4月21日（注1）        | 500,000株     | 20,180,000株 | 500.00米ドル<br>(54,680.00円)         | 20,180.00米ドル<br>(2,206,884.80円) |
| 2004年4月28日（注1）        | 300,000株     | 20,480,000株 | 300.00米ドル<br>(32,808.00円)         | 20,480.00米ドル<br>(2,239,692.80円) |
| 2004年5月20日（注1）        | 260,000株     | 20,740,000株 | 260.00米ドル<br>(28,433.60円)         | 20,740.00米ドル<br>(2,268,126.40円) |
| 2004年5月24日（注1）        | 8,375,000株   | 29,115,000株 | 8,375.00米ドル<br>(915,890.00円)      | 29,115.00米ドル<br>(3,184,016.40円) |
| 2005年2月4日<br>（注1）（注2） | △29,115,000株 | 0株          | △29,115.00米ドル<br>(△3,184,016.40円) | 0.00米ドル<br>(0.00円)              |
| 2011年10月13日（注3）       | 220,000株     | 220,000株    | 2,200.00米ドル<br>(240,592.00円)      | 2,200.00米ドル<br>(240,592.00円)    |
| 2016年3月31日（注4）        | △220,000株    | 0株          | △2,200.00米ドル<br>(△240,592.00円)    | 0米ドル<br>(0.00円)                 |

（注1）普通株式に転換された後の普通株式数に基づいて表示しております。

（注2）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。

(注3) 当社は、キッセイ薬品に対して、第三者割当によるシリーズB優先株式合計220,000株（資本金増加額合計2,200.00米ドル）の発行を行いました。

(注4) 当社は転換型優先株式であるシリーズB優先株式を発行しておりましたが、シリーズB優先株式は全て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                           |
|-----------|--------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 2004年9月2日 | 27,667,856株  | 27,667,856株 | 27,668.00米ドル<br>(3,025,772.48円)   | 27,668.00米ドル<br>(3,025,772.48円) |
| 2005年2月4日 | △27,667,856株 | 0株          | △27,668.00米ドル<br>(△3,025,772.48円) | 0.00米ドル<br>(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。

なお、株式数は優先株式が普通株式に転換された後の普通株式数に基づいて表示しております。

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) 所有者別状況 (2019年4月11日現在)

普通株式

|            | 所有株式数         | 割合       |
|------------|---------------|----------|
| 取締役及び執行役   | 2, 254, 917株  | 5. 24%   |
| 事業会社       | 3, 258, 100株  | 7. 57%   |
| ベンチャーキャピタル | 0株            | 0%       |
| その他個人      | 25, 351, 485株 | 58. 87%  |
| 不明         | 12, 196, 659株 | 28. 32%  |
| 合 計        | 43, 061, 161株 | 100. 00% |

(注) 上記表では、所有株式数、割合ともに、普通株式数に基づいて表示しております。上記表は、普通株式を実質的に保有すると当社が認識している株主により保有される普通株式に関して、当社が認識している情報によるものです。

(5) 大株主の状況（2019年4月11日現在の上位10名の大株主）

(a) 所有株式数別

普通株式

| 氏名又は名称                                    | 住所                                                       | 所有株式数(注1)   | 発行済株式総数に対する所有株式数の割合(%) (注1) |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| ブラックロック                                   | 10055ニューヨーク州<br>ニューヨーク・イース<br>ト52ストリート55                 | 2,808,364株  | 6.52%                       |
| 里見 治                                      | 東京都港区                                                    | 2,217,000株  | 5.15%                       |
| バンガードグループ                                 | 19482-2600ペンシルベ<br>ニア州 バレーフォー<br>ジ・ピーオーボックス<br>2600      | 1,648,504株  | 3.83%                       |
| キッセイ薬品工業株式会社                              | 長野県松本市芳野19番<br>48号                                       | 1,400,000株  | 3.25%                       |
| エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベン<br>チャーズ・ファン ド VI・エルピー | 94301カリフォルニア<br>州 パーロ・アルト 3<br>階 ブライアント・ス<br>トリート435     | 1,170,370株  | 2.72%                       |
| 岡島 正恒                                     | 神奈川県横浜市                                                  | 1,040,530株  | 2.42%                       |
| 岩城 裕一                                     | 92037カリフォルニア<br>州 ラ・ホイヤ ス<br>ウィート300エグゼク<br>ティブ・スクエア4275 | 885,290株    | 2.06%                       |
| ステート・ストリート・バンク・アンド・ト<br>ラスト・カンパニー         | 02171マサチューセッ<br>ツ州ノース・クイン<br>シー ヘリテージ・ド<br>ライブ1776       | 713,100株    | 1.66%                       |
| J Pモルガン・チェース・バンク(I A)                     | 75254テキサス州ダラ<br>ス ダラス・パーク<br>ウェイ14201 12階                | 692,395株    | 1.61%                       |
| 日本トラスティサービス信託銀行(信託財産<br>口/投信)             | 東京都中央区晴海1-8-<br>11                                       | 604,200株    | 1.40%                       |
| 計                                         |                                                          | 13,179,753株 | 30.61%                      |

(注1) 上記表では、所有株式数、発行済み株式総数に対する所有株式数の割合ともに、普通株式数に基づいて表示しております。上記表は、普通株式を実質的に保有すると当社が認識している株主により保有される普通株式に関する情報です。各保有者に関する情報は、各保有者が提供した情報に基づくものです。また、発行済株式総数に対する所有株式数の割合は、2019年4月11日現在において発行済みの当社普通株式の合計43,061,161株に基づいて計算されております。

## (b) 議決権の数別

## 普通株式

| 氏名又は名称                                    | 住所                                                       | 議決権の数(注1)   | 総議決権数に対する所有割合<br>(%) (注1) |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
| ブラックロック                                   | 10055ニューヨーク州<br>ニューヨーク・イース<br>ト52ストリート55                 | 2,808,364個  | 6.52%                     |
| 里見 治                                      | 東京都港区                                                    | 2,217,000個  | 5.15%                     |
| バンガードグループ                                 | 19482-2600ペンシルベ<br>ニア州 バレーフォー<br>ジ・ピーオーボックス<br>2600      | 1,648,504個  | 3.83%                     |
| キッセイ薬品工業株式会社                              | 長野県松本市芳野19番<br>48号                                       | 1,400,000個  | 3.25%                     |
| エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベン<br>チャーズ・ファン ド VI・エルピー | 94301カリフォルニア<br>州 パーロ・アルト 3<br>階 ブライアント・ス<br>トリート435     | 1,170,370個  | 2.72%                     |
| 岡島 正恒                                     | 神奈川県横浜市                                                  | 1,040,530個  | 2.42%                     |
| 岩城 裕一                                     | 92037カリフォルニア<br>州 ラ・ホイヤ ス<br>ウィート300エグゼク<br>ティブ・スクエア4275 | 885,290個    | 2.06%                     |
| ステート・ストリート・バンク・アンド・ト<br>ラスト・カンパニー         | 02171マサチューセッ<br>ツ州 ノース・クイン<br>シー ヘリテージ・ド<br>ライブ1776      | 713,100個    | 1.66%                     |
| J P モルガン・チェース・バンク (I A)                   | 75254テキサス州ダラ<br>ス ダラス・パーク<br>ウェイ14201 12階                | 692,395個    | 1.61%                     |
| 日本トラスティサービス信託銀行(信託財産<br>口/投信)             | 東京都中央区晴海1-8-<br>11                                       | 604,200個    | 1.40%                     |
| 計                                         |                                                          | 13,179,753個 | 30.61%                    |

(注) 2019年4月11日現在、当社は0株の自己株式を保有しており、総株主の議決権に対する所有議決権数の割合は、2019年4月11日現在の総株主の議決権数43,061,161個に基づいて計算されています。

## 2【配当政策】

当社は現在まで、いかなる種類の当社株式についても現金配当の宣言又は支払を行ったことがなく、近い将来に現金配当を支払う予定はありません。当社は、将来収益が生じた場合にも、当社の発展及び成長への出資のために内部留保する予定です。

## 3【株価の推移】

### (1) 最近5年間の事業年度別最高・最低株価

#### ① 株式会社大阪証券取引所（2013年7月より東京証券取引所）JASDAQ市場（スタンダード）

| 年間  | 2014年 | 2015年 | 2016年  | 2017年 | 2018年  |
|-----|-------|-------|--------|-------|--------|
| 最高値 | 498円  | 549円  | 1,100円 | 923円  | 1,496円 |
| 最安値 | 170円  | 325円  | 425円   | 480円  | 710円   |

#### ② ナスダック株式市場

| 年間  |     | 2014年    | 2015年    | 2016年      | 2017年    | 2018年      |
|-----|-----|----------|----------|------------|----------|------------|
| 最高値 | ドル  | 5.25     | 5.90     | 10.16      | 7.85     | 14.50      |
|     | (円) | (574.14) | (645.22) | (1,111.10) | (858.48) | (1,585.72) |
| 最低値 | ドル  | 1.66     | 2.62     | 3.50       | 4.40     | 6.49       |
|     | (円) | (181.54) | (286.52) | (382.76)   | (481.18) | (709.75)   |

### (2) 当該事業年度中最近6月間の月別最高・最低株価

#### ① 株式会社東京証券取引所JASDAQ市場（スタンダード）

| 月別  | 7月     | 8月     | 9月     | 10月    | 11月    | 12月    |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 最高値 | 1,120円 | 1,350円 | 1,450円 | 1,478円 | 1,377円 | 1,125円 |
| 最低値 | 710円   | 977円   | 1,196円 | 983円   | 1,046円 | 791円   |

#### ② ナスダック株式市場

| 月別  |     | 7月         | 8月         | 9月         | 10月        | 11月        | 12月        |
|-----|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 最高値 | ドル  | 10.74      | 12.21      | 12.60      | 12.91      | 12.22      | 10.14      |
|     | (円) | (1,174.53) | (1,335.29) | (1,377.94) | (1,411.84) | (1,336.38) | (1,108.91) |
| 最低値 | ドル  | 6.87       | 8.09       | 11.00      | 8.51       | 9.17       | 7.30       |
|     | (円) | (751.30)   | (884.72)   | (1,202.96) | (930.65)   | (1,002.83) | (798.33)   |

#### 4【役員の状況】

##### (1) 執行役及び取締役

男性の執行役、役員及び取締役の数：6名、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：25.0%）

本書提出日現在の当社の執行役、役員及び取締役並びに彼らの年齢は以下の通りです。  
また、実質所有普通株数に関しては、2019年4月11日現在、各人の保有する普通株の株式数です。

| 氏名                                           | 年齢  | 生年月日       | 役職                        | 実質所有普通株数   | 任期                   |
|----------------------------------------------|-----|------------|---------------------------|------------|----------------------|
| 岩城裕一 M. D.、<br>Ph. D. (注4)                   | 69才 | 1949年9月17日 | 代表取締役社長兼<br>CEO           | 3,147,083株 | 2021年開催の年次<br>株主総会まで |
| ジェフ・ヒマワン<br>Ph. D.<br>(注1) (注2) (注3)<br>(注5) | 54才 | 1965年4月15日 | 取締役会長                     | 1,170,370株 | 2020年の年次株主<br>総会まで   |
| 小林温<br>(注1) (注2) (注3)<br>(注6)                | 55才 | 1964年4月21日 | 取締役                       | 196,800株   | 2019年開催の年次<br>株主総会まで |
| 石坂芳男 (注1) (注2)<br>(注3) (注7)                  | 79才 | 1940年1月9日  | 取締役                       | 105,000株   | 2019年開催の年次<br>株主総会まで |
| 長尾秀樹 (注8)                                    | 62才 | 1956年9月6日  | 取締役                       | 66,000株    | 2020年の年次株主<br>総会まで   |
| 松田和子<br>M. D.、Ph. D.、MPH<br>(注10)            | 53才 | 1965年10月8日 | チーフ・メディカ<br>ル・オフィサー       | 1,650,107株 | —                    |
| ジェフリー・オブライ<br>エン<br>J. D.、M. B. A<br>(注11)   | 50才 | 1969年1月9日  | 執行役、ヴァイ<br>ス・プレジデント       | 1,019,350株 | —                    |
| カーラ・ライエス                                     | 47才 | 1971年6月28日 | チーフ・フィナン<br>シャル・オフィ<br>サー | —          | —                    |

(注1) 報酬委員会の委員

(注2) 指名・企業統治委員会の委員

(注3) 監査委員会の委員

(注4) 岩城氏が保有する普通株式885,290株及びストック・オプションの行使により発行可能な2,261,793株を含む。

(注5) エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベンチャーズ・ファンドVI・エルピー（以下「エセックス」という。）、エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベンチャーズ・VI・エルピー（エセックスのジェネラル・パートナーであり、以下「GPパートナーシップ」という。）、エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベンチャーズ・VI・エルエルシー（GPパートナーシップのジェネラル・パートナーであり、以下「ジェネラル・パートナー」という。）、ジェフ・ヒマワン氏及び管理職であるその他の個人が、2016年2月12日にSECに提出したSchedule 13D/A並びに当社が入手したその他の情報に基づく。ジェフ・ヒマワン取締役は、エセックスのマネージング・ディレクターを務める。エセックスが保有する普通株式1,170,370株を含む。エセックスのパートナーシップ契約に基づき、ヒマワン氏は、エセックスの利益のためにオプションを保有し、エセックス（行使により発行可能な株式を受領する権利を有する。）の指図のみに基づいてオプションを行使しなければならない。エセックス、GPパートナーシップ及びジェネラル・パートナーのそれぞれは、有価証券に

ついて単独の議決権及び投資権限を有するとみなされる可能性がある。GPパートナーシップ、ジェネラル・パートナー、ヒマワシ氏及びその他の管理職は、当該有価証券について、それぞれの金銭的利益を除く、実質的保有者としての請求権を放棄する。

(注6) 小林氏が保有する普通株式106,800株及びストック・オプションの行使により発行可能な普通株式90,000株を含む。

(注7) 石坂氏が保有する普通株式15,000株及びストック・オプションの行使により発行可能な普通株式90,000株を含む。

(注8) スtock・オプションの行使により発行可能な普通株式66,000株を含む。

(注9) 松田氏が保有する普通株式72,457株及びストック・オプションの行使により発行可能な1,577,650株を含む。

(注10) オブライアン氏が保有する普通株式5,000株及びストック・オプションの行使により発行可能な1,014,350株を含む。

なお、役員の報酬、役員が特別の利益を受ける場合等につきましては、5「コーポレート・ガバナンスの状況等」をご参照ください。

(2) 取締役の主要略歴

| 氏名                             | 主要職歴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ジェフ・ヒマワン<br/>Ph. D.</p>     | <p>2006年1月より取締役及び2007年3月より取締役会会長。2001年エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベンチャーズ・エルピー入社、同社マネージング・ディレクター。エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベンチャーズ及びその関連会社は当社の発行済普通株式の約2.7%を保有。エセックス・ウッドランド・ヘルス・ベンチャーズ入社前は、シード・ワン・ベンチャーズ・エルエルシーのマネージング・ディレクター及び共同創立者。シード・ワン・ベンチャーズ・エルエルシー以前は、学術及び産業分野において科学者として活動。2007年から、ホライゾン・セラピューティクス・ピーエルシー（ナスダック：HZNP）の取締役。2002年から2007年までアイオマイ・コーポレーションの取締役。マサチューセッツ工科大学においてB. S.（生物学）、ハーバード大学においてPh. D.（生物化学及び分子薬理学）を取得。ヒマワン氏の企業金融及び資金調達分野での経験、並びにバイオテクノロジー産業における幅広い経験に基づき、取締役会は、ヒマワン氏が当社の取締役を務めるにふさわしい一連のスキルを有していると考えている。</p>                                                                                                  |
| <p>岩城裕一<br/>M. D. 、 Ph. D.</p> | <p>2000年9月当社を共同設立、設立当初より2007年3月まで取締役会会長。2005年7月にエグゼクティブ・チェアマン、2005年9月にチーフ・エグゼクティブ・オフィサー（CEO）代行、2006年3月に社長兼CEOにそれぞれ就任。2001年9月から2007年1月にかけて、資金調達取引及び事業開発活動に関する当社の相談役。1994年から2008年までアヴィジェン・インク（以下「アヴィジェン」という。）の取締役。南カリフォルニア大学医学部泌尿器科学、外科学及び病理学の3分野の教授を務め、1992年以来、同大学移植免疫及び免疫遺伝学研究室ディレクター。東邦大学医学部客員教授。南カリフォルニア大学医学部教員として勤務する以前の1989年から1991年にかけて、ピッツバーグ大学医学部教授（外科学及び病理学）。札幌医科大学においてM. D. 及びPh. D. を取得。査読論文200本超及び書籍40章超を執筆。過去30年にわたり、製薬会社及びベンチャー・キャピタル・ファンドに対し、研究及び投資戦略についての助言を行い、バイオテクノロジー企業数社の取締役。岩城氏の医療分野での経験、日本の主要なバイオテクノロジー企業との関わり、並びに教授及び製薬会社の顧問としての幅広い経験に基づき、取締役会は、岩城氏が当社の取締役を務めるにふさわしい一連のスキルを有していると考えている。</p> |

| 氏名    | 主要職歴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 小林 温  | 2013年10月より取締役。20年以上のビジネス経験を有する。様々な企業のコンサルタント又は特別顧問を歴任。さらに、2001年に日本の参議院議員に選出され、2007年に再選。2005年には、日本の経済産業大臣政務官。早稲田大学を卒業。ジョーンズ・ホプキンス大学高等国際関係論大学院特別研究員。日本の議会におけるリーダーシップ経験及び幅広いビジネス経験に基づき、取締役会は、小林氏が当社の取締役を務めるにふさわしい一連のスキルを有していると考えている。                                                                                                                                                                                                                                     |
| 石坂 芳男 | 2014年4月より取締役。トヨタ自動車株式会社のマーケティング及び製品開発において50年の経験を有する。海外経験には、日本、ヨーロッパ及び米国における任務が含まれる。一橋大学法学部を卒業後、トヨタ自動車株式会社に入社。1986年から1990年まで、米国トヨタ自動車販売の上席副社長及びCCOを務め、レクサス部門の開発に尽力。1990年に、トヨタ自動車株式会社ヨーロッパ部門のジェネラルマネージャーに就任し、ヨーロッパにおいて統合的かつ地域に密着した組織の構築に貢献。1992年に、トヨタ自動車株式会社の取締役に就任。1996年から1999年まで、米国トヨタ自動車販売の社長。1999年に日本に戻り、海外担当専務取締役に就任。2001年に、トヨタ自動車株式会社（海外部門統括担当）副社長に就任。2005年に、トヨタ自動車株式会社取締役会の相談役に就任。米国内外でのマーケティング及び製品開発における幅広い経験に基づき、取締役会は、石坂氏が当社の取締役を務めるにふさわしい一連のスキルを有していると考えている。 |
| 長尾 秀樹 | 2017年11月に当社取締役に就任。40年にわたる、日本の金融機関における財務及び会社法に関する経験によって取締役会を補完している。日本開発銀行に入社後、2006年に日本政策投資銀行新産業部長就任。2008年からSGホールディングス株式会社、2009年に佐川フィナンシャル株式会社代表取締役社長、2012年に佐川グローバルロジスティックス株式会社取締役、2013年にSGアセットマックス株式会社代表取締役社長を務めた。現在、佐川アドバンス株式会社及びSGシステム株式会社の監査役を務めている。東京大学法学部において学位取得。過去には2004年から2010年まで当社取締役を務めた。                                                                                                                                                                    |



(3) 執行役の主要略歴

| 氏名                             | 主要職歴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 岩城裕一<br>M. D.、Ph. D.           | <p>当社の設立者であり、2000年9月の設立時より2007年3月まで取締役会会長。2005年7月にエグゼクティブ・チェアマン、2005年9月にチーフ・エグゼクティブ・オフィサー（CEO）代行、2006年3月に社長兼CEOにそれぞれ就任。2013年11月から2014年4月8日にかけて、チーフ・フィナンシャル・オフィサー代行。2001年9月から2007年1月にかけて、資金調達取引及び事業開発活動に関する当社の相談役。1994年から2008年までアヴィジェン・インク（以下「アヴィジェン」という。）の取締役。南カリフォルニア大学医学部泌尿器科学、外科学及び病理学の3分野の教授を務め、1992年以来、同大学移植免疫及び免疫遺伝学研究室ディレクター。東邦大学医学部客員教授。南カリフォルニア大学医学部教員として勤務する以前の1989年から1991年にかけて、ピッツバーグ大学医学部教授（外科学及び病理学）。札幌医科大学においてM. D. 及びPh. D. を取得。査読論文200本超及び書籍40章超を執筆。過去30年にわたり、製薬会社及びベンチャー・キャピタル・ファンドに対し、研究及び投資戦略についての助言を行い、バイオテクノロジー企業数社の取締役。</p> |
| 松田和子<br>M. D.、Ph. D.、MPH       | <p>2011年9月1日にチーフ・メディカル・オフィサーに就任。2010年4月から2011年9月まで、当社の臨床開発部門ヴァイス・プレジデント。当社の臨床開発すべてについて責任を負う。2008年8月から2009年11月まで、南カリフォルニア大学のカーク医科大学にて助教授。2005年8月から2008年7月まで、ロサンジェルスの小児病院の臨床研究員。ミシガン州立大学にて内科及び小児科の研修期間を開始し、ロマ・リンダ大学にて小児科の研修期間を完了。日米両国の小児科医師免許を有する。札幌医科大学においてM. D. 及びPh. D. を取得し、ハーバード大学公衆衛生学部においてMPHを取得。</p>                                                                                                                                                                                                                                        |
| ジェフリー・オブライアン<br>J. D.、M. B. A. | <p>2009年から事業開発担当ディレクター、2012年から事業開発及び戦略計画担当上級ディレクターを務めた後、2013年10月にヴァイス・プレジデントに昇進。当社に入社以前は、2004年から2008年にかけてヴァイス・プレジデントとして、UBS証券、野村證券及びバンク・ゾーガルを含む複数のインベストメント・バンクにおいて製薬企業及びバイオテクノロジー企業を対象とする株式リサーチ・アナリストを務めた。ドナルドソン・ラフキン・ジャンレット／クレディ・スイス・ファースト・ボストンでは、医療分野専門のインベストメント・バンカーを務めた。大学院入学前に、ザ・リボソーム・カンパニーにおいてバイオテクノロジー商品の開発に成功。デラウェア大学において優秀な成績で化学専攻の理学士を取得。バンダービルト大学ロースクールで法学士を、さらにバンダービルト大学オーウェン経営学大学院においてMBAを同時に取得。</p>                                                                                                                                |
| カーラ・ライエス<br>MBA／CPA            | <p>会計サービス企業であるシグニチャー・アナリティックス・エルエルシーに在籍しており、2018年6月1日付けでチーフ・フィナンシャル・オフィサーに就任。2018年5月にシグニチャー・アナリティックスに入社。2013年8月から2018年5月までサンディエゴ・ラディ小児病院のアカウンティング・マネージャーを務め、財務報告、助成及び契約並びに慈善活動経理を担当した。それ以前には、2009年5月から2013年8月までワイヤレス・サービス事業者であるクリケット・コミュニケーションズのシニア・マネージャーを務めた。また過去には、SAIC、ネクストウェーブ及びクエスト・ソフトウェアにおいて会計及び一般開示に関する役職を務めた。サンディエゴ大学において会計学士及びMBAを取得。</p>                                                                                                                                                                                              |

#### (4) チーフ・エグゼクティブ・オフィサー

当社のチーフ・エグゼクティブ・オフィサーは、当社の取締役会の決定に従ってその任務を行い、その任期は、後任の者が選任されるまで又は彼の任期満了前の辞任若しくは解任までの期間です。当社のその他の執行役及び役員は、当社のチーフ・エグゼクティブ・オフィサーに直属します。当社のいずれの取締役、執行役又は役員の間にも、家族関係は存在しません。

## 5【コーポレート・ガバナンスの状況等】

### (1)【コーポレート・ガバナンスの状況】

#### ①企業統治の体制の概要及び当該企業統治の体制を採用する理由等

##### 取締役の独立性

ナスダック上場基準において要求されているとおり、上場会社の取締役会のメンバーの過半数は「独立」していると取締役会により判断されなければなりません。取締役会は、当社の外部顧問と協議し、取締役会の判断が「独立」の定義に関する関連の上場基準、証券その他の関連法令（ナスダック上場基準に規定されるものを含みます。）と一致するよう努めています。

このような判断と一致して、各取締役又はその家族と当社、当社の上級経営陣及び当社の独立登録会計事務所との間のあらゆる取引又は関係について再検討を行った結果、取締役会は、ヒマワン氏、長尾氏、石坂氏及び小林氏が適用されるナスダック上場基準の意味における独立取締役であると判断しました。このような判断を行うにあたり、取締役会は、上記取締役のいずれも当社との間で重大な又はその他の不適切な関係を有していないと判断しました。当社の社長兼CEOである岩城氏は、当社との現在の雇用関係によりナスダック規則における独立取締役には該当しません。

##### 取締役の指名

取締役会は、その構成員が多様な経験、視野及び技能を有する経験豊富かつ仕事熱心な個人から成ることを目標としています。指名・企業統治委員会は、適格候補者の指名又は選任のために、取締役会に対して当該適格候補者の選定、評価、募集、及び推薦を行う責任を負います。指名・企業統治委員会は、個人の性格、判断力、経験の多様性、事業に対する洞察力、及び株主全員のために行動する能力に基づいて取締役選任の候補者を選定します。これらの基準の充足度は、指名・企業統治委員会及び取締役会による取締役及び候補者の継続的な検討を通じて実施・評価されます。これらの活動、並びに取締役会及び取締役候補者の現在の構成の検討に基づき、指名・企業統治委員会及び取締役会は、これらの基準が充足されていると考えています。

指名・企業統治委員会は、取締役候補者が、経営又は会計・財務の経験等の関連した経験、会社にとっても取締役会にとっても有用である産業・科学技術等の知識、人的にもプロフェッショナルとしても高い倫理、取締役としての業務を効果的に実行するために十分な時間をささげるだけの意欲と能力を持つべきであると考えています。取締役会のメンバーが異なる視野及び背景を示すことができるような、取締役会の多様性に貢献する専門的経験、技能並びにその他個人の資質及び特性の多様性は、候補者の選定にあたり指名・企業統治委員会が一般的に考慮し、かつ重要視する要素の一つです。

指名・企業統治委員会は、取締役会の過半数の委員がナスダック市場規則の「独立取締役」の定義を満たすことが適切であり、さらに、当社社長及びチーフ・エグゼクティブ・オフィサー（CEO）が取締役会の構成員として任務を遂行することが有益であると考えています。

各年次株主総会開催に先立ち、指名・企業統治委員会は、まず、当該年次株主総会において任期が終了する現職の取締役で、継続して任務を遂行する意思のある取締役を評価することによって、取締役の候補者を決定します。かかる候補者は、上述の基準と併せて、かかる候補者の取締役としての従前の業務並びに取締役会が要求する取締役としての能力及び経験により評価されます。取締役がその任務の継続を希望せず、指名・企業統治委員会が、取締役を再指名しないことを決定した場合、又は取締役の退任、取締役の増員、若しくはその他の事由により取締役会に欠員が生じた場合には、指名・企業統治委員会は、指名・企業統治委員会の構成員、その他取締役会構成員、経営陣構成員、指名・企業統治委員会が依頼した管理職専門の人材斡旋会社、株主等が指名する候補者を含む様々な候補者を検討します。指名・企業統治委員会が候補者を選任した場合、当該候補者を取締役会全体に推薦し、取締役会は年次株主総会で選任される当該候補者として指名するか否か決定します。

指名・企業統治委員会は、取締役、経営陣その他の者が指名する候補者を評価するのと同じように、株主が推薦する候補者を評価します。取締役会の候補者を指名することを希望する株主は、指名・企業統治委員会の構成員に

対し、適切と考える資料を添えて書面によりご通知ください。当該書面は、92037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に所在するメディシノバ・インク本社にご送付ください。

さらに、当社の修正及び改訂後付属定款（以下「付属定款」といいます。）には、株主が、年次株主総会において、ある個人を取締役選任の候補に指名することができる手続を規定した条項が定められています。株主による候補者の推薦にあたっては、当該株主は当社に対し書面により適時にご送付いただく必要がありますが、その他、付属定款の規定に基づいてご指名ください。推薦書には、以下の情報を必ず記載してください。(a)株主が取締役選任の候補に指名しようとする各人について、(i)氏名、年齢、勤務先の住所及び自宅の住所、(ii)主な職業、(iii)実質的に保有する当社株式資本の種類、シリーズ及び株式数、(iv)市民権に関する記述、並びに(v)証券取引所法第14項及び同条項において定められる関連規定に基づき取締役選任に関する委任状の勧誘において開示されることが要求されているその他の情報です。また、(b)指名を行う株主について、(i)氏名及び登録住所、並びに(ii)実質的に保有する当社株式資本の種類、シリーズ及び株式数です。さらに、指名・企業統治委員会は、かかる候補者に対し、かかる候補者が取締役として務める適格性を有することを判断するために合理的な範囲でその他の情報の提供を要求する場合があります。推薦状は、92037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 メディシノバ・インク 指名・企業統治委員会宛てにご送付ください。付属定款の写しをご覧になりたい場合には、上記の当社の住所宛てに書面にてご請求ください。

### 取締役会のリーダーシップ構造及び取締役会のリスク監視機能

取締役会は、経営陣を独立して監視すべく、最適なリーダーシップ構造を評価・決定することが、自身の主要な責任の一つであると認識しています。取締役会は、取締役会がリーダーシップを発揮するための一般に妥当する唯一のアプローチというものは存在しないこと、及び状況に応じて取締役会のリーダーシップ構造が変化することを理解しています。当社取締役会のリーダーシップ構造は現在、取締役会を監視し取締役会関連事項につきチーフ・エグゼクティブ・オフィサーと密接に仕事をする独立した取締役会会長から成っています。取締役会の独立性を高めるため、当社のチーフ・エグゼクティブ・オフィサーである岩城氏は、当社取締役会長を兼ねておりません。取締役会の各委員会は、異なる取締役が委員長を務めており、委員会による活動及び決定について取締役会に報告を行います。当社は、会長とチーフ・エグゼクティブ・オフィサーとが役割を分担し、また様々な取締役が各委員会の委員長を務めるというこのリーダーシップ構造が、当社取締役会での効率的な意思決定及び意思伝達の促進に役立つと考えています。

取締役会による積極的な監視を前提として、当社の経営陣は主に、当社が通常の事業運営過程で直面するリスクの管理に対する責任を負います。当社取締役会は、経営陣から執行及び戦略的な提案（当社事業に対する主要なリスクについての検討結果を含みます。）を受けます。さらに取締役会は、その各委員会に一定のリスク監視機能を委託しています。監査委員会は、資金管理、株主資本管理及び契約方針等、特定の領域に関するリスク監視機能について取締役会を支援しています。監査委員会はまた、開示に関する統制及び手続の体制（system of disclosure controls and procedures）並びに財務報告に関する当社の内部統制体制についてレビューし、経営陣と討議します。報酬委員会は、当社の報酬方針及び制度、並びに従業員確保の問題に関するリスク監視機能について取締役会を支援しています。指名・企業統治委員会は、適用される証券関連法令及び証券取引所規則を確実に遵守するため、倫理規約及び事業活動規約の定期的な検討を含む重要な法令遵守事項に関するリスク監視機能について取締役会を支援しています。当社は、このようなリーダーシップ構造が、当社事業について当社の監視機能を果たす際の効率を高め、取締役会、各委員会及び当社経営陣間におけるリスク管理監視責任の分離を促進すると考えています。

### 株主の皆様との連絡手段

株主の皆様が取締役会と連絡をお取りになりたい場合には、92037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 メディシノバ・インク 取締役会会長宛てに書面にてご連絡ください。取締役会会長は、受領したすべてのご連絡を、その内容に基づき、適切な取締役又は取締役会内の委員会に回送します。かかる書面通知によるご連絡には、貴殿のお名前及びご住所並びに当社の株主であるか否かを記載してください。

### 倫理規約及び事業活動規約

当社は、チーフ・エグゼクティブ・オフィサー（CEO）、チーフ・フィナンシャル・オフィサー（CFO）及び取締役会に指定された主要管理職従業員に適用される、「シニア・オフィサーに対する倫理規約」を採用しております。当社は、また、従業員、コンサルタント、代理人、役員、取締役に適用される「事業活動規約」も定めております。「シニア・オフィサーに対する倫理規約」及び「事業活動規約」はいずれも当社のウェブサイト <https://medicinova.jp> の「株主・投資家情報」ページの「コーポレート・ガバナンス」に掲載されております。

(i) 「シニア・オフィサーに対する倫理規約」若しくは「事業活動規約」のいずれかの規定が（執行役又は取締役に対して）放棄された場合、又は(ii) 「シニア・オフィサーに対する倫理規約」若しくは「事業活動規約」のいずれかの規定が変更された場合には、当社のウェブサイトに掲載いたします。

## 取締役会及び委員会

取締役会は、2018年12月31日に終了した年度において7回の会議を開催しました。各取締役は、昨事業年度のうち当該取締役が取締役又は委員会の委員を務めた期間において、取締役会及び各自が所属する委員会の全会議の75%以上に出席しました。当社は、取締役に対し、年次株主総会への出席を推奨していますが、これを義務付けてはいません。1名の取締役が2018年の年次株主総会に出席しました。

## 独立取締役及び監査委員会

監査委員会の構成員は、米国の証券取引委員会（以下「SEC」といいます。）及びナスダックによって定められた監査委員会に関する独立基準を満たしています。監査委員会の各構成員は、経営実績、当社の財務状態及び営業成績の開示、財務報告に関する当社の内部統制及び当社の独立登録会計事務所の監督並びに当社の財務書類の分析、評価を行う資格を十分に有し、かつ、その他ナスダック市場規則の適用ある要件を満たしているという判断のもとで取締役会により選任されています。取締役会は、当社監査委員会の委員長である石坂氏が、少なくとも監査委員会の構成員のうち一人は過去の財務若しくは会計分野での業務経験、会計に関する所定の専門資格又はその他これらと同等の経験若しくは経歴を有し、それにより財務知識を有する人物でなければならない、というナスダック市場規則5605(c)(2)の要件を満たすものと考えています。取締役会はまた、石坂氏が、豊富な財務及び業務経験により、適用あるSEC規則に定義される「監査委員会財務専門委員」の資格を有しており、また、ナスダック上場基準において要求される財務の洗練性及び必要な経験を有しているものと判断しています。

## 取締役会の委員会及び委員会規則

取締役会には、監査委員会、報酬委員会及び指名・企業統治委員会の3常任委員会があります。指名・企業統治委員会は、これらの委員会の構成を決定します。当社の委員会のすべての構成員は、適用されるSECの規則及びナスダック上場基準で定められた独立取締役であります。すべての委員会は、取締役会により承認された書面による委員会規則によって統治されています。各委員会規則は、当社ホームページ (<https://medicinova.jp>) の「株主・投資家情報」ページの「コーポレート・ガバナンス」でご覧いただけます。各委員会の構成員数、現構成員の氏名、直近の事業年度における開催会議数、及び機能は、以下のとおりです。

## 監査委員会

|             |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構成員数        | 3名                                                                                                                                                                                                                                             |
| 構成員         | 石坂氏（委員長）<br>ヒマワシ氏<br>小林氏                                                                                                                                                                                                                       |
| 開催した<br>会議数 | 4                                                                                                                                                                                                                                              |
| 機能          | 監査委員会は、当社の独立登録会計事務所が提供した業務を承認し、当社の連結財務書類及び財務報告に対する内部会計統制体制に関する当該会計事務所の報告書を精査することにより、取締役会が当社の会計、監査、財務報告、内部統制及び法令遵守機能に関連する事項についての法律上の義務及び信託義務（fiduciary obligations）を果たすことを支援します。監査委員会は、当社の独立登録会計事務所の任命、報酬、雇用、監督及び当該会計事務所の経営陣からの独立の確保につき責任を負います。 |

## 報酬委員会

|             |                          |
|-------------|--------------------------|
| 構成員数        | 3名                       |
| 構成員         | ヒマワシ氏（委員長）<br>石坂氏<br>小林氏 |
| 開催した<br>会議数 | 1                        |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 機能             | 報酬委員会は、当社の総合的な報酬に関する方針及び取扱いを定めます。報酬委員会はまた、当社の執行役に支払われる報酬パッケージを審査・承認し、かかる審査に基づき、総合的な執行役の報酬パッケージを取締役会に提言します。さらに、報酬委員会は、当社の取締役、執行役、従業員及びコンサルタントに対する株式ベースでの報酬を審査・決定し、当社のストック・インセンティブ・プラン及び従業員株式購入プランを管理します。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 報酬委員会のプロセス及び手続 | 一般的に、報酬委員会は少なくとも年に一度会議を開催し、必要に応じてより頻繁に会議を開催します。各会議の議題は、通常、報酬委員会の委員長がCEOと協議してこれを策定します。報酬委員会は、非公開で会議を開催します。しかしながら、経営陣の複数のメンバー及びその他の従業員並びに外部の顧問又はコンサルタントが報酬委員会により招聘され、プレゼンテーションを行い、財務その他の背景情報若しくは助言を提供し、又は報酬委員会の会議に参加することがあります。CEOは、自らの報酬に関する報酬委員会の審議若しくは決定に参加し、又は同席することはできません。報酬委員会は、報酬委員会規則により、法律、会計その他に関する内部及び外部の顧問及びコンサルタントからの助言及び支援並びに報酬委員会がその職務の履行において必要であるか又は適切であると判断するその他の外部資源を当社の費用負担で入手する権限を付与されています。特に、報酬委員会は、執行役及び取締役の報酬の査定の際に支援を提供する報酬コンサルタントを任用する権限（コンサルタントの合理的な報酬及びその他の任用条件を承認する権限を含みます。）を単独で有しています。                                                                |
|                | 前事業年度において、報酬委員会は、報酬コンサルタントとして外部コンサルタントを雇用しませんでした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                | 報酬委員会は、開催される1回又は複数の会議において、年次報酬について重要な調整を行い、賞与及び株式報酬を決定し、さらに新たな業績目標を設定しています。しかしながら、報酬委員会は、新たに雇用された執行役の報酬等の個人の報酬に関する事項、並びに当社の報酬戦略の有効性、当該戦略について生じうる修正及び報酬に関する傾向、計画又は手法等の高度な戦略事項の検討も行っています。一般的に、報酬委員会のプロセスは、当年度についての報酬水準の決定及び業績目標の設定という2つの関連した要素で構成されています。報酬委員会は、CEO以外の執行役について、CEOから査定及び提言を求め、その検討を行っています。CEOについては、CEOの業績の査定は報酬委員会により行われ、報酬委員会が当該報酬の調整及び付与される報酬を取締役会に提言します。報酬委員会は、すべての執行役及び取締役について、審議の一環として、財務報告書及び見積もり、運営データ、財務・会計情報、様々な仮定上のシナリオにおいて執行役に支払われる報酬総額を規定した集計用紙、執行役及び取締役の株式保有情報、会社の株式業績データ、過去の執行役の報酬水準及び現在の当社全体の報酬水準の分析、並びに他社における執行役及び取締役の報酬の分析等の資料の精査及び検討を適宜行うことができます。 |

#### 指名・企業統治委員会

|         |                                                                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 構成員数    | 3名                                                                                                                            |
| 構成員     | 小林氏（委員長）<br>ヒマワシ氏<br>石坂氏                                                                                                      |
| 開催した会議数 | 1                                                                                                                             |
| 機能      | 指名・企業統治委員会は、取締役の候補者並びに取締役会の規模及び構成に関し、取締役会に提案する責任を有しています。指名・企業統治委員会はまた、当社の企業統治ガイドライン及び企業統治に関する報告を監督し、企業統治に関する事項について取締役会に提案します。 |

## 特定の関係及び関連当事者間取引

当社の監査委員会は、利益相反の可能性を検討し、すべての関連当事者間取引（適用される連邦証券法に基づき「関連当事者」間取引として開示が義務付けられる取引を含みます。）を検討し承認する責任を負っています。当社の監査委員会は、かかる検討を行うための具体的な手続を採用しておらず、提示される具体的な事実及び状況を考慮して各取引を検討しています。

当社は、各々の執行役及び取締役との間で補償契約を結んでいます。また、当社の執行役及び取締役は、デラウェア州会社法（Delaware General Corporation Law）及び付属定款に基づきデラウェア州法の許容する最大限の範囲で補償されます。当社はさらに、特定の状況において弁護、和解又は判決の支払に関する費用について当社の取締役及び役員に補償を行う、取締役及び役員の損害賠償保険制度を有しています。

### ②内部統制システム及びリスク管理体制の整備の状況

SOX法の第404条等に定められる内部統制及びリスク管理体制を構築すべく社内体制の評価、試験、及び改善を行っております。

### ③役員の報酬等

下記の表は、2018年、2017年及び2016年各12月31日に終了した事業年度において、NEOが受領又は稼得した報酬を示しています。

| 氏名及び役職                                      | 年度   | 給与<br>(単位：米ドル) | オプション報酬(1)<br>(単位：米ドル) | ストック・インセンティブ・プラン以外の報酬(2)<br>(単位：米ドル) | その他の全報酬(3)<br>(単位：米ドル) | 合計<br>(単位：米ドル) |
|---------------------------------------------|------|----------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|
| 岩城裕一、M.D.、Ph.D.<br>代表取締役社長兼CEO              | 2018 | 551,108        | 1,913,699              | 371,998                              | 16,500                 | 2,853,305      |
|                                             | 2017 | 533,503        | 1,740,825              | 266,751                              | 16,200                 | 2,557,279      |
|                                             | 2016 | 523,042        | 1,135,800              | 261,521                              | 15,900                 | 1,936,263      |
| 松田和子、M.D.、Ph.D.<br>チーフ・メディカル・オフィサー          | 2018 | 394,816        | 1,201,152              | 213,201                              | 16,500                 | 1,825,668      |
|                                             | 2017 | 382,203        | 1,083,180              | 171,992                              | 8,279                  | 1,645,654      |
|                                             | 2016 | 347,458        | 697,767                | 121,610                              | 8,496                  | 1,175,331      |
| ジェフリー・オブライアン、J.D.<br>／M.B.A.<br>ヴァイス・プレジデント | 2018 | 307,746        | 834,699                | 166,183                              | 16,500                 | 1,325,127      |
|                                             | 2017 | 297,914        | 773,700                | 128,103                              | 16,200                 | 1,215,917      |
|                                             | 2016 | 259,056        | 374,009                | 90,670                               | 15,900                 | 739,634        |

- (1) FASBの会計原則基準書のトピック718（本書ではASC 718という。）に基づき計算される付与日における公正価格を表す。報酬の評価額の決定に用いられる前提事実については、2018年12月31日に終了した年度の様式10-Kによる当社年次報告書の連結財務書類の注記に記載される注7「Share-based Compensation（株式に基づく報酬）」を参照のこと。付与日における公正価格は、オプションの付与時に業績に関する条件がすべて達成されていることを前提としている。
- (2) 業績ベースの現金インセンティブ支払金を表している。
- (3) 401(k)雇用者分担金相当額を含む。団体長期障害所得補償保険料及び健康保険料（双方とも一般に全従業員に対して区別なく提供される。）を除く。

## 雇用契約

**岩城裕一 M.D.、Ph.D.** 当社は、2007年4月1日付で、岩城裕一M.D.、Ph.D.との雇用契約（修正済み）を締結し、岩城氏は同契約に基づき当社の社長兼チーフ・エグゼクティブ・オフィサーを務めております。岩城氏は現在、12ヶ月毎に自動的に更新される同契約に基づき、年間551,108米ドルの報酬を受領しております。同氏はまた、(i)取締役会の単独の裁量により、他の役員及び／又は従業員に支払われる賞与の額を勘案して決定される定期的な賞与、並びに(ii)取締役会の単独の裁量による株式報酬の付与を受ける権利を有します。さらに、当社は岩城氏に、当社の経営陣に通常提供している標準的な内容の手当及び保険を提供しています。いずれの当事者も、3ヶ月前に通知した上でいつでも同契約を終了することができます。当社が3ヶ月前の通知により岩城氏との契約を解約する場合、岩城氏は、その時点で有効な雇用方針に基づき定められた退職金を受領する権利を有します。ただし、当社は、3ヶ月前の通知に代えて、岩城氏の年間基本給の75%に相当する金額を支払うことができます。さらに、岩城氏の雇用が何らかの理由により解約された場合、当社は同氏をコンサルタントとして四半期単位で任用することもできます。コンサルティング業務に対する四半期当たりの報酬は、岩城氏の年間基本給の15%に相当する金額となります。雇用契約に基づき岩城氏への契約終了時支払金が支払われる時期は、歳入法第409A条の適用ある要件及び関連する米国財務省の規定に従うものとします。

## 解雇保護契約

当社は、2014年7月14日に、当社の各NEOとの間で、従前に当社の取締役会により承認された形式による解雇保護契約（かかる形式を以下「本解雇保護契約」といいます。）を締結しました。本解雇保護契約により、当社の支配権の変更（以下に定義されます。）の結果として又はそれに関連して執行役が解任された場合には手当が支給されます。

支配権の変更後12ヶ月以内に、(i)「正当な理由」若しくは障害を理由に当社によるか、(ii)執行役の死亡による



か、又は(iii)「相当な理由」以外の理由で執行役によって、執行役が解任されたか又は退任した場合、本解雇保護契約に従い、執行役は、解任後5日以内に一括現金払いで支払われる未払報酬及び比例計算による賞与（「正当な理由」による当社による解任の場合を除きます。）を受領することができます。

支配権の変更の直前30日以内に若しくは支配権の変更後12ヶ月以内に、上記の理由以外の理由で当社により執行役が解任されたか若しくは執行役が自ら退任した場合、又は支配権の変更の直前30日以内に執行役の立場、地位若しくは職責について重大な変更が生じ、その後支配権の変更後24ヶ月以内に執行役が解任された場合、執行役は、解任後5日以内に一括現金払いで支払われる未払報酬及び比例計算による賞与を受領することができます。加えて、請求権放棄書を締結することにより、(a)執行役は、かかる解任又は退任から60日後に一括現金払いで支払われる、当該執行役の「基本給の額」及び「賞与の額」の合計の2倍に相当する金額並びに18ヶ月間についての継続の生命保険及び高度障害給付金の保険料見積額を受領することができ、(b)当社は、解任又は退任後18ヶ月間について、執行役及び当社の医療補償制度に基づき付保される適格扶養家族に対し、COBRAに基づく医療、歯科及び眼科に関する継続保障費を支払います。当社は、また、12ヶ月間又は執行役が別の雇用の申し出を受けるまでのいずれか短い期間について、合理的なアウトプレースメント・サービスを執行役に提供します。加えて、未確定の株式報酬に関して権利確定が繰り上げられ、執行役の権利が完全に確定します。

本解雇保護契約において、支配権の変更とは、一般的に、(i)当社の議決権付き発行済有価証券の40%以上の取得、(ii)2014年1月1日現在の取締役会のメンバーの過半数の変更、(iii)合併、重要な資産の売却若しくはこれに類似した取引で、現在の株主がその取引の結果、当社若しくは当該取引による事業体の普通株式及び議決権付き有価証券の50%以下を保有することになるもの、又は(iv)株主による完全な清算若しくは解散の承認をいいます。

本解雇保護契約に従い当社が執行役に提供する支払又は手当は、歳入法第409A条に従い行われます。本解雇保護契約に従い執行役に支払われる支払又は手当について、歳入法に基づく消費税が課される場合、当該支払又は手当は、消費税の支払を回避するために必要な範囲で減額されます。

本解雇保護契約の当初の期間は、2014年12月31日まででした。本解雇保護契約は、当該年度の10月1日までにいずれかの当事者が更新しない旨の書面による通知を送付した場合を除き、その後1年間自動的に更新されます。

年度終了時点で未行使の株式報酬

下記の表は、2018年12月31日現在において当社のNEOが保有するすべての未行使の株式報酬を含むものです。

| 氏名                                              | 付与日        | オプション報酬                |                          |                         |                     |            |
|-------------------------------------------------|------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|------------|
|                                                 |            | 行使可能な未行使オプションに係る有価証券の数 | 未稼得の未行使オプションに係る有価証券の数(1) | 行使不可能な未行使オプションに係る有価証券の数 | オプション行使価格(単位:米ドル/株) | オプション満了期限  |
| 岩城裕一、M. D.、 Ph. D.<br>代表取締役社長兼CEO               | 2009/1/30  | 18,572                 |                          |                         | 2.20                | 2019/1/29  |
|                                                 | 2010/1/29  | 58,043                 |                          |                         | 7.34                | 2020/1/28  |
|                                                 | 2011/7/13  | 100,000                |                          |                         | 2.54                | 2021/7/12  |
|                                                 | 2011/8/3   | 86,250                 |                          |                         | 2.46                | 2021/8/2   |
|                                                 | 2013/5/13  | 145,000                |                          |                         | 4.10                | 2023/5/12  |
|                                                 | 2013/5/13  | 62,500                 |                          |                         | 4.10                | 2023/5/12  |
|                                                 | 2013/12/12 | 200,000                |                          |                         | 2.64                | 2023/12/11 |
|                                                 | 2015/1/7   | 250,000                |                          |                         | 3.09                | 2025/1/6   |
|                                                 | 2016/1/7   | 116,667                |                          | 3,333 (2)               | 3.91                | 2026/1/6   |
|                                                 | 2016/1/7   | 320,000                |                          |                         | 3.91                | 2026/1/6   |
|                                                 | 2017/1/18  | 450,000                |                          |                         | 6.10                | 2027/1/17  |
|                                                 | 2018/1/6   |                        | 470,000                  |                         | 7.00                | 2028/1/5   |
| 松田和子<br>チーフ・メディカル・<br>オフィサー                     | 2009/7/7   | 37,000                 |                          |                         | 4.80                | 2019/7/6   |
|                                                 | 2010/1/29  | 11,900                 |                          |                         | 7.34                | 2020/1/28  |
|                                                 | 2010/6/14  | 20,000                 |                          |                         | 5.13                | 2020/6/13  |
|                                                 | 2011/7/13  | 75,000                 |                          |                         | 2.54                | 2021/7/12  |
|                                                 | 2011/8/3   | 56,250                 |                          |                         | 2.46                | 2021/8/2   |
|                                                 | 2011/9/1   | 60,000                 |                          |                         | 2.30                | 2021/8/31  |
|                                                 | 2013/5/13  | 80,000                 |                          |                         | 4.10                | 2023/5/12  |
|                                                 | 2013/5/13  | 42,500                 |                          |                         | 4.10                | 2023/5/12  |
|                                                 | 2013/12/12 | 105,000                |                          |                         | 2.64                | 2023/12/11 |
|                                                 | 2014/12/4  | 120,000                |                          |                         | 3.24                | 2024/12/3  |
|                                                 | 2015/1/7   | 125,000                |                          | —                       | 3.09                | 2025/1/6   |
|                                                 | 2016/1/7   | 97,223                 |                          | 2,777 (2)               | 3.91                | 2026/1/6   |
|                                                 | 2016/1/7   | 170,000                |                          |                         | 3.91                | 2026/1/6   |
|                                                 | 2017/1/18  | 280,000                |                          |                         | 6.10                | 2027/1/17  |
|                                                 | 2018/1/6   |                        | 295,000                  |                         | 7.00                | 2028/1/5   |
| ジェフリー・オブライア<br>ン、J. D. /M. B. A.<br>ヴァイス・プレジデント | 2009/7/7   | 21,700                 |                          |                         | 4.80                | 2019/7/6   |
|                                                 | 2010/1/29  | 11,900                 |                          |                         | 7.34                | 2020/1/28  |
|                                                 | 2011/7/13  | 32,000                 |                          |                         | 2.54                | 2021/7/12  |
|                                                 | 2011/8/3   | 26,250                 |                          |                         | 2.46                | 2021/8/2   |
|                                                 | 2013/5/13  | 55,000                 |                          |                         | 4.10                | 2023/5/12  |
|                                                 | 2013/5/13  | 22,500                 |                          |                         | 4.10                | 2023/5/12  |
|                                                 | 2013/10/15 | 70,000                 |                          |                         | 2.58                | 2023/10/14 |
|                                                 | 2013/12/12 | 105,000                |                          |                         | 2.64                | 2023/12/11 |
|                                                 | 2014/12/4  | 15,000                 |                          |                         | 3.24                | 2024/12/3  |
|                                                 | 2015/1/7   | 105,000                |                          |                         | 3.09                | 2025/1/6   |
|                                                 | 2016/1/7   | 29,167                 |                          | 833 (2)                 | 3.91                | 2026/1/6   |

|           |         |         |      |           |
|-----------|---------|---------|------|-----------|
| 2016/1/7  | 115,000 |         | 3.91 | 2026/1/6  |
| 2017/1/18 | 200,000 |         | 6.10 | 2027/1/17 |
| 2018/1/6  |         | 205,000 | 7.00 | 2028/1/5  |

- (1) 2018年1月、2018年に関して設定された業績目標の達成に基づく権利確定条件の下で、業績ベースのストック・オプションが付与された。報酬委員会は、適用ある業績目標の達成度を判定した後、2019年1月に業績ベースのストック・オプションについて業績達成を認定した。これにより、かかるオプションは、2019年1月付けで全て権利確定した。
- (2) これらの付与については、付与日である確定開始日から、3年間にわたり毎月分割で同数が確定する。

## 取締役報酬

当社は、現在従業員を兼務していない取締役（ヒマワシ氏を除きます。）に対して取締役会での職務にかかる報酬を支払います。これらの現在従業員を兼務していない各取締役（ヒマワシ氏を除きます。）は、取締役会での職務に関して年間現金報酬10,000米ドルを受け取ることができます。

従業員を兼務していない取締役は、通常、初めて当社取締役となった時点で、当社普通株式20,000株を購入する、完全に権利確定した非適格オプションを付与されます。取締役会は毎年、その裁量により、当社の従業員を兼務していない取締役に対してストック・オプションを付与するか否かを検討し、決定します。従業員を兼務していない取締役に対して付与されるストック・オプションは、目的となる株式の付与日における公正市場価格の100%に相当する1株当たり行使価格を有し、一般的に、付与された時点で完全に権利確定します。当社は、取締役会及び委員会の会合への出席に関連して当社の取締役が負担した合理的な経費を当該取締役に支払っています。

2018年、取締役会は、石坂氏、小林氏及び長尾氏に対し、当社普通株式20,000株を購入する、完全に権利確定した非適格オプションを付与しました。

下記の表は、2018年12月31日に終了した事業年度中に従業員を兼務していない当社の取締役を務めたすべての者に関する報酬の情報を示したものです。

| 氏名                 | 現金稼得報酬又は<br>現金支払報酬<br>(単位：米ドル) | オプション報酬<br>(単位：米ドル)<br>(1) (2) | 合計<br>(単位：米ドル) |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                    |                                |                                |                |
| ジェフ・ヒマワシ、Ph.D. (3) | —                              | —                              | —              |
| 小林温 (4)            | —                              | 110,200                        | 110,200        |
| 石坂芳男 (5)           | 10,000                         | 110,200                        | 120,200        |
| 長尾秀樹 (5)           | 10,000                         | 110,200                        | 120,200        |

- (1) オプション報酬の欄に記載される金額は、ASC 718に基づき計算された付与日の公正価格を反映している。報酬の評価額の決定に用いられる前提事実については、2018年12月31日に終了した年度の様式10-Kによる当半年次報告書の連結財務書類の注記に記載される注7「Share-based Compensation（株式に基づく報酬）」を参照のこと。
- (2) 2018年12月31日時点で各取締役が保有する未行使オプション報酬に係る株式の総数は、長尾氏が71,000株、小林氏が95,000株、石坂氏が95,000株である。
- (3) ヒマワシ氏は、取締役会での職務に関して現金報酬又はストック・オプションの付与を受けないことを選択した。
- (4) 小林氏は、取締役会での職務に関して現金報酬の付与を受けないことを選択した。
- (5) 石坂氏及び長尾氏は、取締役会での各通年の職務に関して現金報酬10,000米ドルを受領した。

## ④独立登録会計事務所

監査委員会は、2019年12月31日に終了する事業年度における当社の独立登録会計事務所として、BD0 USA・エルエルピー（以下「BD0」といいます。）を選定しました。BD0の代表者は、本年次株主総会に出席し、その代表者が希望する場合には意見表明を行い、また適切な質疑に応じることが予定されています。付属定款又はその他の規則は、独立登録会計事務所に関して株主の承認を得ることを義務付けておりませんが、株主の皆様はこの重要な企業決定に参加していただけるよう、当社はBD0の選定を上程いたします。

## 事前承認の方針及び手続

当社は、当社の独立登録会計事務所により提供されるすべての監査業務及び非監査業務は、監査委員会による事前の承認を得る必要があるという方針を採っております。監査委員会は、SECの規則及びナスダック市場規則により当社の独立登録会計事務所が提供することが禁止されている業務について、当該独立登録会計事務所がかかる業務を行うことを承認しません。監査委員会は、非監査業務に、当社の独立登録会計事務所を利用することを承認するか否かを評価するにあたり、かかる会計事務所の客観性を損なう外観を有する関係が最小限となるよう努力します。

監査委員会は、当社の独立登録会計事務所から提供される非監査業務が効果的又は経済的である場合及び業務の性質によりかかる会計事務所の独立性が損なわれることがない場合のみ、かかる会計事務所から当該業務の提供を受けることを承認します。2018年12月31日及び2017年12月31日に終了した事業年度において、当社の独立登録会計事務所が行ったすべての監査業務は、監査委員会による事前の承認を得ており、非監査業務は一切行われませんでした。

#### ⑤監査委員会

監査委員会は、取締役会が採択した書面による委員会規則に基づき運営されています。監査委員会の委員会規則の写しは、当社ウェブサイト<https://medicinova.jp>で閲覧可能です。監査委員会の委員は、石坂芳男（委員長）、ジェフ・ヒマワシ及び小林温であり、各人は、ナスダック市場規則及びSECの規則が規定する独立取締役の基準を満たしています。

監査委員会は、取締役会が採択した書面による委員会規則に基づき運営されています。監査委員会の委員会規則の写しは、当社ウェブサイト<https://medicinova.jp>で閲覧可能です。監査委員会の委員は、石坂芳男（委員長）、ジェフ・ヒマワシ及び小林温であり、各人は、ナスダック市場規則及びSECの規則が規定する独立取締役の基準を満たしています。

監査委員会は、取締役会に代わって当社の財務報告過程を監督し、当社の会計、監査、財務報告、内部統制及び法令遵守に係る機能に関する独立した、かつ客観的な監督を行う責任を負っています。監査の計画若しくはその実行、又は当社の財務書類が完全かつ正確であり、一般に公正妥当と認められている会計原則に従ったものであるかについて判断を行うことは、監査委員会の職務ではありません。経営陣が、当社の財務書類及び内部統制システムを含む報告過程についての責務を負っています。かかる財務書類が一般に公正妥当と認められている会計原則に適合している旨の意見表明は、独立登録会計事務所がその報告書において行う責任を負います。

監査委員会は、当社の経営陣及び独立登録会計事務所と共に、2018年12月31日に終了した年度についての様式10-Kによる年次報告書中の当社の監査済財務書類を検討し議論しました。監査委員会は、独立登録会計事務所と非公開で会談し、かかる会計事務所が重要と考える事項（PCAOB監査基準第1301号「監査委員会とのコミュニケーション（Communication with Audit Committees）」において要求される事項を含みます。）に関して議論しました。さらに、監査委員会は、PCAOB規則第3526号「独立性に関する監査委員会とのコミュニケーション（Communication with Audit Committees Concerning Independence）」により要求される、書面による開示を当社の独立登録会計事務所から受領し、かかる会計事務所の当社からの独立性に関して議論しました。BD0は監査委員会に対し、BD0がこれまで当社に対して独立した会計事務所であり、かつ今後も独立した会計事務所であり続ける旨の通知を行いました。

上記に概説した検討及び議論に基づいて、監査委員会は取締役会に対して、SECに提出する2018年12月31日に終了した年度についての様式10-Kによる当社の年次報告書に監査済財務書類を含めるべき旨提言しました。

#### ⑥株式の保有状況

本書提出日現在、当社の保有する投資有価証券はありません。

### （2）【監査報酬の内容等】

#### ①【外国監査公認会計士等に対する報酬の内容】

以下は、当社が、2018年12月31日及び2017年12月31日に終了した各事業年度に、BD0により提供された専門的業務に対して支払った費用を示したものです。

| 区分    | 2017年度                                 |      |                                            | 2018年度                                 |      |                                            |
|-------|----------------------------------------|------|--------------------------------------------|----------------------------------------|------|--------------------------------------------|
|       | 監査費用<br>(1)<br>(単位：上段/米<br>ドル<br>下段/円) | 税金費用 | 非監査業務<br>に基づく報酬<br>(単位：上段/<br>米ドル<br>下段/円) | 監査費用<br>(1)<br>(単位：上段/米<br>ドル<br>下段/円) | 税金費用 | 非監査業務<br>に基づく報酬<br>(単位：上段/米<br>ドル<br>下段/円) |
| 提出会社  | 287,452<br>(31,435,751円)               | 0    | 0                                          | 258,014<br>(28,216,411円)               | 0    | 0                                          |
| 連結子会社 | 0                                      | 0    | 0                                          | 0                                      | 0    | 0                                          |
| 計     | 287,452<br>(31,435,751円)               | 0    | 0                                          | 258,014<br>(28,216,411円)               | 0    | 0                                          |

(1) 監査費用には、当社の年次連結財務書類及び内部統制の監査、並びに当社の様式10-Qに含まれる各四半期連結財務書類のレビュー、コンフォート・レターの交付及びレジストレーションステートメント提出に関する費用が含まれます。

②【その他重要な報酬の内容】

該当なし。

③【外国監査公認会計士等の提出会社に対する非監査業務の内容】

①「外国監査公認会計士等に対する報酬の内容」をご参照ください。

④【監査報酬の決定方針】

(1)「コーポレート・ガバナンスの状況」④「独立登録会計事務所」の「事前承認の方針及び手続」をご参照ください。

## 第6【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連結財務書類（米国証券取引委員会（SEC）に提出されたForm 10-K）（以下「原文の連結財務書類」という。）を翻訳したものであります。当社の連結財務書類の日本における開示については、「財務諸表等の用語、様式及び作成方法に関する規則」（昭和38年大蔵省令第59号）第131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6の4「日本と米国との会計原則の相違」に記載しております。

b 2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度に関する原文の連結財務書類は、米国における独立登録会計事務所であるBDO USA, LLPにより監査を受けております。その監査報告書及び同意書の原文及び訳文は本書に掲載しております。

また、当社の連結財務書類には、金融商品取引法施行令（昭和40年政令第321号）第35条の規定に基づき「財務諸表等の監査証明に関する内閣府令」（昭和32年大蔵省令第12号）第1条の3の規定が適用されるため、日本の公認会計士又は監査法人による監査は必要とされておられません。

c 邦文の連結財務書類には、原文の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、2019年5月31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＝109.36円の為替レートを使用しています。

d 日本円及び第6の2から4までの事項は原文の連結財務書類には記載されておらず、当該事項における原文の連結財務書類への参照事項を除き、上記bの監査の対象になっておりません。

# 1 【連結財務書類】

## (1) 連結貸借対照表

|                                   | 2018年12月31日現在               | 2017年12月31日現在               |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                   | 米ドル                         | 米ドル                         |
| <b>資産</b>                         |                             |                             |
| 流動資産：                             |                             |                             |
| 現金及び現金同等物                         | 62,313,418                  | 27,991,743                  |
| 前払費用及びその他の流動資産                    | 444,942                     | 336,580                     |
| 流動資産合計                            | 62,758,360                  | 28,328,323                  |
| のれん                               | 9,600,240                   | 9,600,240                   |
| 仕掛研究開発費 (IPR&D)                   | 4,800,000                   | 4,800,000                   |
| JV投資                              | —                           | 616,657                     |
| 有形固定資産 (純額)                       | 53,134                      | 62,886                      |
| その他の長期資産                          | 10,958                      | 10,958                      |
| 資産合計                              | 77,222,692<br>(8,445,074千円) | 43,419,064<br>(4,748,309千円) |
| <b>負債及び株主資本</b>                   |                             |                             |
| 流動負債：                             |                             |                             |
| 買掛債務                              | 616,753                     | 1,520,225                   |
| 未払債務                              | 1,575,161                   | 1,360,744                   |
| 流動負債合計                            | 2,191,914                   | 2,880,969                   |
| 長期繰延賃料及びリース負債                     | 27,211                      | —                           |
| 繰延税金負債                            | 201,792                     | 201,792                     |
| 長期繰延収益                            | 1,694,163                   | 1,694,163                   |
| 負債合計                              | 4,115,080<br>(450,025千円)    | 4,776,924<br>(522,404千円)    |
| 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                   |                             |                             |
| 授權株式数                             |                             |                             |
| 2018年及び2017年12月31日現在 100,000,000株 |                             |                             |
| 発行済株式数                            | 42,081                      | 36,453                      |
| 2018年12月31日現在 42,081,306株         |                             |                             |
| 2017年12月31日現在 36,452,893株         |                             |                             |
| 払込剰余金                             | 429,289,968                 | 380,156,510                 |
| その他の包括損失累計額                       | △93,150                     | △94,623                     |
| 累積欠損                              | △356,131,287                | △341,456,200                |
| 株主資本合計                            | 73,107,612<br>(7,995,048千円) | 38,642,140<br>(4,225,904千円) |
| 負債及び株主資本合計                        | 77,222,692<br>(8,445,074千円) | 43,419,064<br>(4,748,309千円) |

添付の連結財務書類の注記を参照のこと。



(2) 連結損益及び包括利益計算書

|                                   | 12月31日に終了した事業年度 |                |                |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
|                                   | 2018年           | 2017年          | 2016年          |
|                                   | 米ドル             | 米ドル            | 米ドル            |
| 営業費用：                             |                 |                |                |
| 研究開発及びパテント費                       | 5,625,814       | 4,223,746      | 3,519,172      |
| 一般管理費                             | 9,961,012       | 8,803,347      | 7,362,662      |
| 営業費用合計                            | 15,586,826      | 13,027,093     | 10,881,834     |
| 営業損失                              | △15,586,826     | △13,027,093    | △10,881,834    |
| その他の費用（純額）                        | △22,894         | △25,601        | △47,038        |
| 受取利息                              | 939,909         | 145,508        | 66,647         |
| 税引前当期純損失                          | △14,669,811     | △12,907,186    | △10,862,225    |
| 法人所得税等                            | △5,276          | 1,744,050      | △3,754         |
| 当社株主に帰属する当期純損失                    | △14,675,087     | △11,163,136    | △10,865,979    |
|                                   | (△1,604,868千円)  | (△1,220,801千円) | (△1,188,303千円) |
|                                   |                 |                |                |
| 基本及び希薄化後1株当たり当期純損失                | △0.36           | △0.32          | △0.33          |
|                                   | (△39.37円)       | (△35.00円)      | (△36.09円)      |
| 基本及び希薄化後1株当たり当期純損失の計算に<br>使用した株式数 | 41,124,909株     | 35,137,028株    | 32,986,740株    |
| 当社株主に帰属する当期純損失                    | △14,675,087     | △11,163,136    | △10,865,979    |
| その他の包括利益（税引後）：                    |                 |                |                |
| 為替換算調整勘定                          | 1,473           | 1,377          | 6,765          |
| 包括損失                              | △14,673,614     | △11,161,759    | △10,859,214    |
|                                   | (△1,604,706千円)  | (△1,220,650千円) | (△1,187,564千円) |

添付の連結財務書類の注記を参照のこと。

### (3) 連結株主資本等変動計算書

|                                            | 優先株式     |           | 普通株式       |           | 払込剰余金       | その他の包括<br>利益<br>(損失)<br>累計額 | 累積欠損         | 株主資本合計      |
|--------------------------------------------|----------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------------------------|--------------|-------------|
|                                            | 株式数      | 金額<br>米ドル | 株式数        | 金額<br>米ドル | 金額<br>米ドル   | 金額<br>米ドル                   | 金額<br>米ドル    | 金額<br>米ドル   |
| 2015年12月31日残高                              | 220,000  | 2,200     | 29,956,495 | 29,957    | 352,250,667 | △102,765                    | △319,427,085 | 32,752,974  |
| 株式に基づく報酬費用                                 | -        | -         | -          | -         | 3,972,533   | -                           | -            | 3,972,533   |
| 従業員株式購入プランにおける<br>普通株式発行                   | -        | -         | 26,650     | 27        | 87,702      | -                           | -            | 87,729      |
| ATM新株購入及び販売代理契約<br>における普通株式発行(発行費<br>用控除後) | -        | -         | 36,248     | 36        | 159,493     | -                           | -            | 159,529     |
| 優先株式の普通株式への転換                              | △220,000 | △2,200    | 2,200,000  | 2,200     | -           | -                           | -            | -           |
| オプション行使による普通株式<br>発行                       | -        | -         | 172,585    | 173       | 829,353     | -                           | -            | 829,526     |
| ワラント行使                                     | -        | -         | 2,131,700  | 2,132     | 7,586,720   | -                           | -            | 7,588,852   |
| 当期純損失                                      | -        | -         | -          | -         | -           | -                           | △10,865,979  | △10,865,979 |
| 為替換算調整勘定                                   | -        | -         | -          | -         | -           | 6,765                       | -            | 6,765       |
| 2016年12月31日残高                              | -        | -         | 34,523,678 | 34,525    | 364,886,468 | △96,000                     | △330,293,064 | 34,531,929  |
| 株式に基づく報酬費用                                 | -        | -         | -          | -         | 4,474,945   | -                           | -            | 4,474,945   |
| 従業員株式購入プランにおける<br>普通株式発行                   | -        | -         | 15,153     | 15        | 77,304      | -                           | -            | 77,319      |
| ATM新株購入及び販売代理契約<br>における普通株式発行(発行費<br>用控除後) | -        | -         | 1,689,436  | 1,689     | 9,889,626   | -                           | -            | 9,891,315   |
| オプション行使による普通株式<br>発行                       | -        | -         | 105,579    | 105       | 425,908     | -                           | -            | 426,013     |
| ワラント行使                                     | -        | -         | 119,047    | 119       | 402,259     | -                           | -            | 402,378     |
| 当期純損失                                      | -        | -         | -          | -         | -           | -                           | △11,163,136  | △11,163,136 |
| 為替換算調整勘定                                   | -        | -         | -          | -         | -           | 1,377                       | -            | 1,377       |
| 2017年12月31日残高                              | -        | -         | 36,452,893 | 36,453    | 380,156,510 | △94,623                     | △341,456,200 | 38,642,140  |
| 株式に基づく報酬費用                                 | -        | -         | -          | -         | 6,330,305   | -                           | -            | 6,330,305   |
| 従業員株式購入プランにおける<br>普通株式発行                   | -        | -         | 7,094      | 7         | 51,002      | -                           | -            | 51,009      |
| 公募による普通株式発行(発行<br>費用控除後)                   | -        | -         | 4,545,928  | 4,546     | 38,468,425  | -                           | -            | 38,472,971  |
| ATM新株購入及び販売代理契約<br>における普通株式発行(発行費<br>用控除後) | -        | -         | 200,000    | 200       | 1,514,905   | -                           | -            | 1,515,105   |
| オプション行使による普通株式<br>発行                       | -        | -         | 125,391    | 125       | 407,071     | -                           | -            | 407,196     |
| ワラント行使                                     | -        | -         | 750,000    | 750       | 2,361,750   | -                           | -            | 2,362,500   |
| 当期純損失                                      | -        | -         | -          | -         | -           | -                           | △14,675,087  | △14,675,087 |
| 為替換算調整勘定                                   | -        | -         | -          | -         | -           | 1,473                       | -            | 1,473       |
| 2018年12月31日残高                              | -        | -         | 42,081,306 | 42,081    | 429,289,968 | △93,150                     | △356,131,287 | 73,107,612  |

添付の連結財務書類の注記を参照のこと。

(4) 連結キャッシュ・フロー計算書

|                                             | 12月31日に終了した事業年度 |             |             |
|---------------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|
|                                             | 2018年           | 2017年       | 2016年       |
|                                             | 米ドル             | 米ドル         | 米ドル         |
| 営業活動：                                       |                 |             |             |
| 当期純損失                                       | △14,675,087     | △11,163,136 | △10,865,979 |
| 当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                              | 6,330,305       | 4,474,945   | 3,972,533   |
| 減価償却費及び償却費                                  | 25,881          | 28,098      | 14,127      |
| その他の包括利益の増減に係る税効果                           | —               | —           | △1,901      |
| JV投資損益                                      | △19,867         | 1,673       | 32,139      |
| 営業資産及び負債の変動：                                |                 |             |             |
| 未収金、前払費用及びその他の資産                            | △111,682        | 242,064     | 175,495     |
| 買掛債務、未払債務及びその他の流動負債                         | △663,671        | 1,246,630   | 127,373     |
| 繰延税金負債、繰延収益及びその他の長期負債                       | —               | △1,754,208  | —           |
| 営業活動によるキャッシュ・フロー(純額)                        | △9,114,121      | △6,923,934  | △6,546,213  |
| 投資活動：                                       |                 |             |             |
| 合併会社の解散に伴う収入                                | 636,524         | —           | —           |
| 有形固定資産の取得                                   | △10,200         | —           | △84,483     |
| 投資活動によるキャッシュ・フロー(純額)                        | 626,324         | —           | △84,483     |
| 財務活動：                                       |                 |             |             |
| 普通株式の発行並びにストック・オプション及びワラントの行使による収入(発行費用控除後) | 42,757,772      | 10,719,707  | 8,577,907   |
| 従業員株式購入プランに基づく株式の発行による収入                    | 51,009          | 77,319      | 87,729      |
| 財務活動によるキャッシュ・フロー(純額)                        | 42,808,781      | 10,797,026  | 8,665,636   |
| 現金に係る換算差額                                   | 691             | 614         | 6,348       |
| 現金及び現金同等物の増減額                               | 34,321,675      | 3,873,706   | 2,041,288   |
| 現金及び現金同等物の期首残高                              | 27,991,743      | 24,118,037  | 22,076,749  |
| 現金及び現金同等物の期末残高                              | 62,313,418      | 27,991,743  | 24,118,037  |
| キャッシュ・フローに係る追加情報：                           |                 |             |             |
| 法人税等支払額                                     | 6,005           | 9,203       | 6,035       |

添付の連結財務書類の注記を参照のこと。

## (5) 連結注記表

### 1 組織及び重要な会計方針の概要

#### 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低分子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、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・中毒の神経系疾患治療を適応とするMN-166(イブジラスト)、並びに非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)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(タイペルカスト)の開発に注力しています。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(ベドラドリン)及び固形癌の治療を適応とするMN-029(デニブリン)が含まれます。

2018年12月31日現在、当社の現金及び現金同等物は62.3百万米ドル、運転資本は60.6百万米ドルでした。

#### 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

当社は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低分子治療法の獲得及び開発という単一の事業セグメントにより事業を展開しています。

#### 見積りの使用

添付の連結財務書類は、米国で一般に公正妥当と認められる会計原則(以下「米国会計基準」という。)に準拠して作成されています。米国会計基準に準拠した連結財務書類を作成するために、経営者は、財務書類作成日現在の資産・負債の計上額及び偶発資産・負債の開示、並びに報告期間における費用計上額に影響を与える見積り及び仮定を行わなければなりません。実際の結果は、これらの見積りとは異なることもあり得ます。

#### 現金及び現金同等物

現金及び現金同等物は、現金並びに取得日後3ヶ月以内に満期日が到来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。2018年及び2017年12月31日現在の現金同等物は、マネー・マーケット・ファンドです。

#### 集中と信用リスク

当社は資金を複数の金融機関に保有しており、それらの残高は連邦預金保険公社により保護される250,000米ドルを通常は超えています。当社はまたマネー・マーケット・ファンドを複数の金融機関に保有しており、その主な運用先が米国政府証券ではあるものの、それらに対する政府の保護はありません。当社はこれまでそれらの口座でいかなる損失も被ったことはなく、経営者は、そうした現金及び現金同等物に関する重要な信用リスクを当社は負っていないと考えています。

#### 金融商品の公正価値

当社の現金及び現金同等物、前払費用及びその他の流動資産並びに買掛債務及び未払債務を含む金融商品は取得原価で計上していますが、これらの金融商品は満期までの期間が短いことから、経営者は、当該取得原価を公正価値に近似する金額であると考えています。

### のれん及び買入無形資産

当社はのれん及びその他の無形資産を取得時の当該資産の公正価値により計上しています。取得資産の公正価値を評価するに際して当社は、詳細な会計上の見積りと判断に基づき購入対価を、取得した有形固定資産及び無形資産純額の公正価値に配分しています。当社は取得した無形資産の価値を見積るにあたってDCF法を使っています。

当社はのれん及び耐用年数を確定できない無形資産については、毎年第4四半期中、又は減損の兆候が認められる場合はより高い頻度で、公正価値評価の技法により減損テストを行っています。減損評価は、当社が単一セグメントかつ単一報告単位で運営されていると仮定して実施しております。減損が発生した場合、のれんの帳簿価額に対して公正価値までの評価減を行います。のれんの減損テストでは、報告単位の公正価値がその帳簿価額を下回る確率が高いか否かを判断するにあたって、定性的情報を考慮することが求められています。仮に下回る確率が高いと判断された場合には、従来通り、2段階ののれんの減損テストが適用されます。まず第1段階では、潜在的な減損を識別するため、報告単位の公正価値とのれんを含む帳簿価額を比較します。報告単位の帳簿価額が公正価値を超える場合、第2段階のテストを行う必要がありますが、超えていない場合には潜在的な減損は存在しないことになるため、これ以上のテストは不要です。第2段階では、減損損失の額を測定するため、報告単位ののれんの想定公正価値と帳簿価額を比較します。報告単位ののれんの帳簿価額が想定公正価値を超える場合、その超過額が減損損失として認識されます。なお当社の財務書類に表示された全ての期間について、のれんの減損は発生していません。

当社は長期性資産の帳簿価額及び耐用年数を決定するにあたって当初採用した仮定や論拠について、定期的に再評価を行っています。これらの評価に用いられる規準には、当社の事業目的における無形資産の戦略的重要性だけでなく、資産が将来にわたって営業活動による利益とキャッシュ・フローを生み出す継続的な能力についての経営者による見積りが含まれます。もし資産が減損していると認められた場合、当該資産の帳簿価額が公正価値を上回る金額が減損損失として認識されます。なお当社の財務書類に表示された全ての期間について、長期性資産の減損は発生していません。

### 研究開発及びパテント費

研究開発費は発生した期に費用計上しており、主に従業員の給料その他の人件費、施設費及び減価償却費、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。2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度における研究開発費の総額は、それぞれ5.3百万米ドル、3.9百万米ドル及び3.1百万米ドルでした。

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、特許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。2018年及び2017年12月31日に終了した各事業年度におけるパテント関連費用の総額は、共に0.3百万米ドルで、2016年12月31日に終了した事業年度においては0.4百万米ドルでした。

### 株式に基づく報酬費用

当社はストック・オプションの公正価値を、付与日現在において、ブラック＝ショールズ・オプション評価モデルを用いて見積っています。当社は、確定すると見込まれる資本性金融商品の公正価値を認識し、株式に基づく報酬を得るために必要な勤務期間（通常3年から4年）にわたり定額法により償却しています。但し、当社の株式報酬制度の下では、取締役会が妥当と考える権利確定スケジュールを設定することが可能です。権利の失効は発生時に認識されます。

### 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います。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（以下「普通株式同等物」という。）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。普通株式同等物は逆希薄化効果があるため、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、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した潜在的に希薄化効果を有する証券は、以下の通りであります。

|            | 12月31日現在  |           | (株)       |
|------------|-----------|-----------|-----------|
|            | 2018年     | 2017年     | 2016年     |
| ストック・オプション | 6,609,647 | 5,514,038 | 4,432,017 |
| ワラント       | -         | 750,000   | 1,067,067 |
| 合計         | 6,609,647 | 6,264,038 | 5,499,084 |

### 新会計基準の公表

2017年5月、米国財務会計基準審議会（以下「FASB」という。）は「報酬—株式報酬(Topic 718): 条件変更の会計処理の範囲」(ASU No. 2017-09)を公表しました。本指針は、株式に基づく報酬の契約条件に変更があった場合、どのような場合に条件変更の会計処理を行わなければならないかを明確にしたものです。企業は、株式に基づく報酬の価値、権利確定条件あるいは報酬の分類に変更があった場合に、条件変更の会計処理について定められた指針を適用します。本指針は、当社においては2018年1月1日から開始する会計年度及び期中報告期間から適用されます。本指針は早期適用も認められていますが、適用開始日以降に変更された報酬に対して将来に向かって適用されます。当社は本指針を2018年度から適用していますが、適用開始時における当社の連結財務書類に与える影響は軽微であります。

2014年5月、FASBは「顧客との契約から生じる収益」(ASU No. 2014-09)を公表しました。本基準及び関連する修正は、顧客との契約から生じる収益の会計処理に対する単一のモデルを提供するもので、これに伴い従前の収益認識基準（業種別の収益認識基準を含む）は廃止されます。従前の収益認識基準では、リスクと経済価値が顧客に移転したときに収益を認識するとされてきましたが、新たな収益認識モデルでは、財又はサービスの支配が顧客に移転したときに収益を認識することをコア原則としています。本基準の適用にあたっては、表示される過去の各報告期間すべてに遡及適用する方法、又は本基準を遡及適用することによる累積的影響額を適用開始年度に認識する方法（以下「修正遡及移行法」という。）のいずれかを選択することが認められています。当社は、修正遡及移行法により2018年1月1日付けで本基準の適用を開始しています。なお、過去にキッセイ薬品工業株式会社と締結した契約への影響はありません。本件に関する詳細情報につきましては、「2 収益認識」を参照願います。

2016年2月、FASBは「リース」(ASU No. 2016-02)を公表しました。本基準により借手は、従前の基準においてオペレーティング・リースとして区分されてきたリースについて、リース資産及びリース債務を認識することになります。この新基準により確立された使用权(ROU)モデルによれば、借手はリース期間が12ヶ月を超えるリースすべてについて、使用权資産とリース債務を貸借対照表に計上することが義務付けられます。本基準は、2018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ますが、早期適用も認められています。当社は、2件の建物賃貸借

契約と複数のコピー機に係るリース契約を本基準に基づくリースとして識別いたしました。本基準が当社の損益計算書に与える影響は軽微と予想される一方で、貸借対照表に与える影響につきましては、現在数値化作業を行なっています。当社は修正遡及移行法を選択し、2019年1月1日より本基準の適用を開始する予定です。

2017年1月、FASBは「無形資産—のれん及びその他」(ASU No. 2017-04)を公表し、定量的なれんの減損テストから第2段階のプロセスを削除しました。第2段階のプロセスは、のれんの減損が発生している場合の減損損失を算定するにあたり、先ず報告単位に係るのれんの想定公正価値を算定したうえで、これを報告単位に係るのれんの帳簿価額と比較することを要求するものでした。新たな指針では、企業は、報告単位の公正価値をその帳簿価額と比較する第1段階のプロセスのみの定量的なテストを行い、報告単位の（のれんを含む）帳簿価額がその公正価値を超過した場合、その超過額を減損損失とすることになりました。ただし減損損失の額が、当該報告単位に配分されたのれんの総額を上回ることにはできません。本基準は、2020年度第1四半期より適用開始されますが、測定日が2017年1月2日以降ののれんの減損テストに早期適用することも認められています。また本基準は将来に向かって適用されます。当社は本基準を2018年12月31日付けで行った減損テストから早期適用しています。当社の年次減損テストは、定性的アプローチを用いて行なわれたため、本指針の早期適用が当社の減損テストの結果に影響を与えることはありませんでした。

2018年8月、FASBは「公正価値測定(Topic 820)」(ASU No. 2018-13)を公表しました。本ASUは、公正価値測定の開示に関する要求の一部を削除、追加および修正するものです。修正後の基準では、公正価値ヒエラルキーのレベル3に区分される経常的な公正価値測定について、純損益に含まれている未実現損益の変動に関する開示要求が削除される一方で、レベル3に区分される経常的な公正価値測定について、未実現損益の変動をその他の包括利益に含めることが要求されています。さらに、レベル3に区分される経常的及び非経常的な公正価値測定について、重大な観察可能でないインプットを設定するにあたって使用した値の範囲及び加重平均値並びに加重平均値の計算方法の開示が要求されています。本改訂は、2019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ますが、早期適用も認められています。本基準の適用は、当社の連結財務書類に重要な影響を与えることはないものと見込んでいます。

## 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、当該役務は、ASC 606の適用範囲外であるASC 808に従った提携契約(collaborative arrangement)の定義を満たすものと判断いたしました。ただし提携契約の認識・測定につきましては、ASC 808は指針を提供していないため、ASC 606を類推適用しております。

当社は、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。当社は契約開始時に対価を前受けしていますが、当時の両当事者は、本契約が1年以内に完了するものと想定していたため、契約開始日において重大な金融要素は存在しないものとされました。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年に完了しましたが、第二回臨床試験の開始時期は、2018年12月31日時点で未定であります。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、貸借対照表上で長期繰延収益として計上されており、今後は残りの履行義務の充足に応じて収益に振り替えられます。2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度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。

### 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。

マネー・マーケット・アカウントを含む現金同等物の2018年及び2017年12月31日現在の残高それぞれ677,594米ドル及び666,265米ドルは公正価値により測定されており、レベル1に分類されます。

### 4 貸借対照表の詳細

#### 有形固定資産

有形固定資産（純額）は以下の項目により構成されています。

|            | 12月31日現在     |              |
|------------|--------------|--------------|
|            | 2018年<br>米ドル | 2017年<br>米ドル |
| 建物附属設備     | 16,121       | 15,742       |
| 器具備品       | 235,095      | 233,441      |
| ソフトウェア     | 285,446      | 285,418      |
|            | 536,662      | 534,601      |
| 減価償却累計額    | △483,528     | △471,715     |
| 有形固定資産（純額） | 53,134       | 62,886       |

当社は減価償却費の認識にあたり耐用年数3年から5年の定額法を採用しています。2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度において計上した有形固定資産の減価償却費は、それぞれ25,881米ドル、28,098米ドル及び14,127米ドルでした。



## 未払債務

未払債務は以下の項目により構成されています。

|        | 12月31日現在     |              |
|--------|--------------|--------------|
|        | 2018年<br>米ドル | 2017年<br>米ドル |
| 未払給与   | 1,137,869    | 952,470      |
| 研究開発費  | 226,597      | 122,665      |
| 専門家報酬  | 18,763       | 144,105      |
| その他    | 191,932      | 141,504      |
| 未払債務合計 | 1,575,161    | 1,360,744    |

## 5 契約債務及び偶発債務

### リース取引

当社は2021年12月を満期とする当初期間4年1ヶ月のオペレーティング・リース契約により、オフィスをサブリースしています。2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度の支払リース料はそれぞれ229,613米ドル、254,593米ドル及び256,314米ドルでした。最低リース料総額と支払リース料総額の定額法による認識額との差額は繰延賃料として計上されています。2018年及び2017年12月31日現在の繰延賃料はそれぞれ24,762米ドル及び253米ドルでした。

2018年12月31日現在、当社の解約不能な建物及びコピー機のリースに係る2019年度以降の各年度における最低リース料総額は、以下の通り見積られています。

| 12月31日に終了する事業年度 | 米ドル     |
|-----------------|---------|
| 2019年           | 182,847 |
| 2020年           | 144,234 |
| 2021年           | 149,951 |
| 2022年           | 1,532   |
| 2023年           | 1,404   |
| 最低リース料総額合計      | 479,968 |

### 製造物責任

当社の事業は製品候補による製造物責任のリスクに晒されています。製造物責任に関する個別又は一連の請求に対して、成功裡に防御することができない場合、当社は多大な賠償責任を負い、かつ経営者が本来の事業運営に集中できなくなる可能性があります。当社は受諾可能な条件で保険契約を維持できなくなるか、あるいは製造物責任に関する請求に対して保険による補償が十分にできなくなる可能性があります。もし利用可能であったとしても、当該製造物責任保険が潜在的な賠償請求を補償できなければ、当社はそのような賠償請求に対するリスクに対して自家保険せざるを得なくなります。当社は製造物責任に対して合理的に考えて十分な補償が得られる保険に加入しているものと考えています。

### ライセンス及び研究開発契約

当社は複数の製薬会社とライセンス導入契約を締結しています。これらの契約条項に従い、当社は特定の特許権を得ている又は特許権出願中の研究開発、ノウハウ及び技術のライセンスを取得しています。これらの契約では当社は通常、契約一時金を支払い、更にマイルストーンを達成した時点で追加の支払いを要求されます。当社はまた将来の販売に対し、販売開始後、特許権の期限満了日又は該当する市場独占権の最終日のいずれか遅い時まで、国ごとに計算したロイヤリティを支払うことが義務付けられております。

これらの契約上の費用は、2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度においてはありませんでした。現在開発中の製品について、MN-166（イブジラスト）及びMN-001（タイペルカスト）の製品開発に基づく将来の潜在的なマイルストーン支払額は、2018年12月31日現在において10.0百万米ドルであります。また、その他すべての製品について、開発マイルストーン及び商業化マイルストーンに関する将来の潜在的なマイルストーン支払額は、2018年12月31日現在において合計で33.5百万米ドルになります。なお、いかなるライセンス契約においても、最低ロイヤリティが要求される条項を含むものではありません。かかる支払いは当社の製品開発プログラムの進捗度合に依存するため、これらのマイルストーンの支払いの発生時期を確実に見積ることはできません。

#### 法的手続

当社は随時、通常の事業過程において生じる法的手続や賠償請求の当事者となる可能性があります。当社は、当社の事業、財政状態又は経営成績に、個別又は総体として重大な悪影響を与えるものと考え得られる法的手続や賠償請求について、一切関知していません。

### 6 合併事業

当社は、2011年9月27日を発効日として、浙江医药股份有限公司Zhejiang Medicine Co., Ltd.と北京美福润医药科技股份有限公司Beijing Medfron Medical Technologies Co., Ltd.（旧Beijing Make-Friend Medicine Technology Co., Ltd.）との間で、合併会社を設立する契約を締結いたしました。2014年8月に、中国政府は浙江医药股份有限公司の合併事業からの離脱とそれに伴う合併事業契約の変更を承認しました。合併事業契約の変更によって、合併会社であるZhejiang Sunmy Bio-Medical Co., Ltd.（以下「Zhejiang Sunmy」という。）は、北京美福润医药科技股份有限公司と当社がそれぞれ50%ずつ出資する形となり、中国におけるMN-221（ベドラドリン）の開発及び商品化並びに更なる化合物の開発を行うことが可能となりました。

2017年7月24日、当社と北京美福润医药科技股份有限公司は、該当する中国の規制当局の承認を得ることを条件にZhejiang Sunmyを解散させることで合意し、当局の承認を2017年12月11日に得ました。2017年12月31日現在の当社の連結貸借対照表上には、Zhejiang Sunmyに対する投資額に損益の持分割合相当額を加減した額が長期資産として計上されています。2018年4月、当社は本合併事業の解散および投資の清算に伴い、0.6百万米ドルの手取金を受領しました。なおこれに伴い計上した利得に重要性がないことから、2018年12月31日に終了した事業年度の損益計算書において、その他の費用（純額）に含めています。

### 7 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)およ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当初留保された普通株式は合計で2,500,000株でした。2018年6月に開催された定時株主総会において同プランの改定が当社株主により承認され、同プランに基づく発行のために留保される普通株式の数が1,500,000株増加しました。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いないが、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。2018年12月31日現在、1,494,592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。2018年12月31日現在、未行使かつ権利確定していない業績連動型ストック・オプションの総数は1,162,000個で、これらのオプションは2019年中に権利が確定します。

#### 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。

2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度中に付与されたすべてのオプションの行使価格は、付与日現在の当社の普通株式の市場価格と一致しています。

当社の2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度におけるストック・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<br>(株) | 加重平均行使価格<br>(米ドル)            |
|----------------------|------------|------------------------------|
| 2018年1月1日現在未行使残高     | 5,514,038  | 4.03                         |
| 付与数                  | 1,222,000  | 7.11                         |
| 行使数                  | △125,391   | 3.25                         |
| 取消数                  | △1,000     | 4.52                         |
| 2018年12月31日現在未行使残高   | 6,609,647  | 4.61                         |
| 2018年12月31日現在行使可能残高  | 5,408,814  | 4.07                         |
|                      | 株式数<br>(株) | 付与日における<br>加重平均公正価値<br>(米ドル) |
| 2018年1月1日現在権利未確定残高   | 1,261,837  | 3.73                         |
| 付与数                  | 1,222,000  | 4.57                         |
| 権利確定数                | △1,283,004 | 3.78                         |
| 2018年12月31日現在権利未確定残高 | 1,200,833  | 4.04                         |
|                      | 株式数<br>(株) | 加重平均行使価格<br>(米ドル)            |
| 2017年1月1日現在未行使残高     | 4,432,017  | 3.47                         |
| 付与数                  | 1,195,000  | 6.10                         |
| 行使数                  | △105,579   | 4.04                         |
| 取消数                  | △7,400     | 7.76                         |
| 2017年12月31日現在未行使残高   | 5,514,038  | 4.03                         |
|                      | 株式数<br>(株) | 加重平均行使価格<br>(米ドル)            |
| 2016年1月1日現在未行使残高     | 4,133,969  | 4.69                         |
| 付与数                  | 1,158,000  | 4.00                         |
| 行使数                  | △172,585   | 4.81                         |
| 取消数                  | △687,367   | 11.27                        |
| 2016年12月31日現在未行使残高   | 4,432,017  | 3.47                         |

2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度におけるオプション行使による手取金は、それぞれ407,196米ドル、426,013米ドル及び829,526米ドルでした。なお、2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度中に行使されたオプションの本源的価値総額はそれぞれ788,423米ドル、198,164米ドル及び414,572米ドルでした。また、未行使のオプション及び行使可能なオプションの2018年12月31日現在における加重平均契約期間は、共に6.32年でした。

2018年及び2017年12月31日現在において未行使のオプションの本源的価値総額は、それぞれ23.6百万米ドル及び13.6百万米ドルでした。また行使可能なオプションの本源的価値総額は、2018年及び2017年12月31日現在においてそれぞれ22.2百万米ドル及び12.9百万米ドルでした。

#### 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。）に従い、当初、普通株式300,000株が発行のため留保されました。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、当社は報酬費用を計上しています。

2018年12月31日に終了した事業年度中に、ESPPにより7,094株が発行された結果、将来の発行のために利用可能な株式は191,878株となりました。

#### 報酬費用

当社はストック・オプションの見積公正価値を、付与日現在でブラック＝ショールズ・オプション評価モデルにより算定しており、ストック・オプションの付与について以下の加重平均による前提条件を使用しています。

|                   | 12月31日に終了した事業年度 |        |        |
|-------------------|-----------------|--------|--------|
|                   | 2018年           | 2017年  | 2016年  |
| <b>ストック・オプション</b> |                 |        |        |
| 無リスク利率            | 2.52%           | 2.06%  | 1.60%  |
| 普通株式の予想株価変動率      | 61.56%          | 72.55% | 78.30% |
| 配当利回り             | 0.00%           | 0.00%  | 0.00%  |
| オプションの予想期間(年)     | 4.56            | 5.67   | 5.57   |

当社はESPPによる従業員株式購入権の見積公正価値を、付与日現在でブラック＝ショールズ・オプション評価モデルを用いて算定しており、ストック・オプションの付与について以下の加重平均による前提条件を使用しています。

|                   | 12月31日に終了した事業年度 |        |        |
|-------------------|-----------------|--------|--------|
|                   | 2018年           | 2017年  | 2016年  |
| <b>従業員株式購入プラン</b> |                 |        |        |
| 無リスク利率            | 2.07%           | 1.09%  | 0.44%  |
| 普通株式の予想株価変動率      | 70.41%          | 38.34% | 51.65% |
| 配当利回り             | 0.00%           | 0.00%  | 0.00%  |
| オプションの予想期間(年)     | 0.5             | 0.5    | 0.5    |

無リスク利子率の仮定値は、当社の従業員ストック・オプションの予想期間に応じた実際の利率に基づいております。予想株価変動率は、当社普通株式の株価の過去の変動率に基づいております。当社は創立以来、普通株式について配当を支払ったことはなく、また予見し得る将来においても、普通株式について配当を支払うことは予定しておりません。従来のストック・オプションの行使状況のデータが予想期間の見積りについての合理的な基礎を提供しないため、オプションの予想期間は、株式報酬に関する会計基準で定められている簡便法に基づいております。

2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度に付与したストック・オプションについて、付与日現在でブラック＝ショールズ・オプション評価モデルを使用して見積った加重平均公正価値はそれぞれ、オプション1個当たり4.57米ドル、3.78米ドル及び2.64米ドルでした。

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。2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度においては、ストック・オプションとESPPに関連する株式報酬費用はそれぞれ6.3百万米ドル、4.5百万米ドル及び4.0百万米ドルであり、このうちそれぞれ4.5百万米ドル、3.1百万米ドル及び2.9百万米ドルが一般管理費として、並びにそれぞれ1.8百万米ドル、1.4百万米ドル及び1.1百万米ドルが研究開発及びパテント費として計上されています。

2018年12月31日現在、権利未確定のストック・オプション報酬に関連する未償却の報酬費用が0.3百万米ドルあり、これは加重平均の残存権利確定期間である0.03年にわたって定額法にて認識される予定です。

## 8 株主資本

### 株式発行

当社は、2015年5月22日付けで、MLV & Co. LLC（以下「MLV」という。）との間でAt-The-Market新株販売代理契約（以下「ATM契約」という。）を締結しました。同契約により、当社はMLVを通じ、当社普通株式を、発行価格総額30.0百万米ドルを上限として随時売却することができます。MLV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よる売却が可能となります。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への売却及び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、MLV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、MLVに対する手数料として、同契約に基づき売却された普通株式による手取金総額の4.0%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、MLV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。当社は、同契約上、株式を売却するいかなる義務も負わず、また、いつでも書面通知により同契約を解約できます。当社は、2016年9月16日付けでMLVと結んだ本ATM契約を改定し、FBR Capital Markets & Co. を販売代理人に加えました。

以下の表は、2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度中に、ATM契約に従って行われた取引活動を要約したものです（単位：千米ドル。ただし、株価と売却株式を除く）。

|         | 12月31日に終了した事業年度 |             |             |
|---------|-----------------|-------------|-------------|
|         | 2018年           | 2017年       | 2016年       |
| 手取金総額   | 1,562           | 10,303.0    | 264.0       |
| 手取金純額   | 1,515           | 9,891.3     | 159.5       |
| 売却株式数   | 200,000株        | 1,689,436株  | 36,248株     |
| 株価（米ドル） | 7.81            | 5.30 - 6.98 | 6.90 - 7.54 |

## ワラント

2018年12月31日に終了した事業年度において、ワラントの行使により当社普通株式750,000株が発行され、総額で2.4百万米ドルの手取金を受領いたしました。2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度において、ワラントの行使により当社普通株式119,047株及び2,131,700株が発行され、それぞれ総額で0.4百万米ドル及び7.6百万米ドルの手取金を受領いたしました。一方、2017年5月10日をもって、198,020株に対して行使可能だったワラントが未行使のまま失効いたしました。

2018年12月31日現在、当社普通株式に係る未行使のワラントはありません。

## 将来発行される可能性のある潜在的普通株式

以下の表は、2018年12月31日現在における将来発行される可能性のある潜在的普通株式を要約したものです。

|                                                     | 株式数                |
|-----------------------------------------------------|--------------------|
| 従業員株式購入プラン (ESPP) に基づく 普通株式                         | 191, 878           |
| 未行使のオプションが行使された時に発行される 普通株式<br>(2004年プラン及び2013年プラン) | 6, 609, 647        |
| 将来の株式報酬のために留保された普通株式 (2013年プラン)                     | 1, 494, 592        |
|                                                     | <u>8, 296, 117</u> |

## 公募増資

当社は、2018年2月12日付けで、買取引受方式により、1株当たり9.05米ドルで当社普通株式4,419,890株の公募増資を完了し、これにより総額で40.0百万米ドル、純額で約37.4百万米ドルの手取金を受領しています。なお、手取金の純額は、手取金の総額から引受ディスカウント・手数料及び公募費用を控除した額です。これに加え、当社は、最大で662,983株の普通株式を公募価格で追加購入できる30日間のオーバーアロットメント・オプションを引受会社に付与していましたが、2018年2月21日に、引受会社がこのオプションを一部行使したことにより、追加で当社普通株式126,038株を売却し、総額で1.1百万米ドルの手取金を受領しました。

## 9 法人所得税等

2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度の米国内及び外国（米国以外）における税引前当期損失は以下のとおりです。

|         | 12月31日に終了した事業年度    |                    |                    |
|---------|--------------------|--------------------|--------------------|
|         | 2018年              | 2017年              | 2016年              |
|         | 米ドル                | 米ドル                | 米ドル                |
| 米国      | △14,689,617        | △12,940,362        | △10,892,276        |
| 外国      | 19,807             | 33,176             | 30,050             |
| 税引前当期損失 | <u>△14,669,810</u> | <u>△12,907,186</u> | <u>△10,862,226</u> |

2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度の法人所得税等の内訳は以下のとおりです。

|               | 12月31日に終了した事業年度 |           |        |
|---------------|-----------------|-----------|--------|
|               | 2018年           | 2017年     | 2016年  |
|               | 米ドル             | 米ドル       | 米ドル    |
| 当期税金収益（費用）    |                 |           |        |
| 連邦            | —               | —         | 1,489  |
| 州             | —               | —         | 412    |
| 外国            | △5,276          | △10,158   | △5,655 |
| 当期税金収益（費用）－小計 | △5,276          | △10,158   | △3,754 |
| 繰延税金収益（費用）    |                 |           |        |
| 連邦            | —               | 1,329,888 | —      |
| 州             | —               | 424,320   | —      |
| 外国            | —               | —         | —      |
| 繰延税金収益（費用）－小計 | —               | 1,754,208 | —      |
| 法人所得税等－合計     | △5,276          | 1,744,050 | △3,754 |

当社の2018年及び2017年12月31日現在における繰延税金資産・負債の重要な構成項目については、以下のとおりです。

|                 | 12月31日現在      |               |
|-----------------|---------------|---------------|
|                 | 2018年<br>千米ドル | 2017年<br>千米ドル |
| 繰延税金資産：         |               |               |
| 繰越欠損金           | 62,025        | 59,480        |
| 資産計上されているライセンス  | 286           | 429           |
| 研究開発費税額控除       | 8,434         | 8,160         |
| ストック・オプション      | 3,922         | 2,585         |
| その他(純額)         | 580           | 572           |
| 繰延税金資産合計        | 75,247        | 71,226        |
| 繰延税金負債：         |               |               |
| 仕掛研究開発費 (IPR&D) | △1,343        | △1,343        |
| 繰延税金負債合計        | △1,343        | △1,343        |
| 繰延税金資産(純額)      | 73,904        | 69,883        |
| 評価性引当金          | △74,106       | △70,085       |
| 繰延税金負債(純額)      | △202          | △202          |

当社は、繰延税金資産(純額)について、その実現可能性が不確実であることから評価性引当金を計上しています。当社は定期的に繰延税金資産の回収可能性を検討しており、当該繰延税金資産が50%超の確率で実現可能であると判断した場合には、評価性引当金が取崩されます。

当社は2018年12月31日現在、連邦税及びカリフォルニア州税上の繰越欠損金を、それぞれ約248.9百万米ドル及び約139.6百万米ドル有しております。連邦税上の繰越欠損金は2020年より、カリフォルニア州税上の繰越欠損金は2028年より、それぞれ失効が開始します。当社は、2018年12月31日現在、連邦税及びカリフォルニア州税上の研究開発費に係る税額控除繰越額を、それぞれ約6.96百万米ドル及び約1.9百万米ドル有しております。連邦税上の研究開発費に係る税額控除繰越額は2024年より失効が開始しますが、カリフォルニア州税上では失効することなく、使用される

まで無期限で繰越可能です。

なお、1986年内国歳入法382条(以下「382条」という。)及び同383条(以下「383条」という。)並びに同様の州税法の規定により、「株主持分の変更」が発生した場合、将来の課税所得及び税金と相殺するために単年度においてそれぞれ使用できる繰越欠損金及び税額控除繰越額に制限が設けられる可能性があります。382条及び383条が規定するところによれば、一般に、ある特定の株主又は一般株主の株主持分が3年間で50%超増加した場合に、「株主持分の変更」とみなされます。当社は2011年以来、繰越欠損金及び試験研究費に係る税額控除繰越額の使用額制限に関する382条及び383条の分析作業を完了していません。したがって、当該分析を行った2011年12月以降、新たな「株主持分の変更」が発生しているリスクがあります。仮に「株主持分の変更」が発生しているとした場合、繰越欠損金及び税額控除繰越額がさらに消滅又は制限される可能性があります。仮に消滅していた場合には、関連する繰延税金資産及び評価性引当金の金額が減額されることになります。ただし、評価性引当は既に計上済みであるため、今後米国における当社の事業に関連して、「株主持分の変更」による制限が発生しても、当社の実効税率に対する影響はありません。

法定連邦税率から当社の実効税率への調整は以下のとおりです。

|                 | 12月31日に終了した事業年度 |        |       |
|-----------------|-----------------|--------|-------|
|                 | 2018年           | 2017年  | 2016年 |
|                 | %               | %      | %     |
| 法定連邦税率          | 21.0            | 35.0   | 35.0  |
| 州税(連邦税上の税効果控除後) | 6.4             | 5.2    | 3.5   |
| 税額控除            | 1.5             | 1.1    | 0.9   |
| 評価性引当金の増減       | △27.2           | 247.4  | △8.4  |
| 永久差異            | △0.1            | △0.3   | △0.1  |
| 税務上の属性の失効       | —               | △18.7  | △17.2 |
| 2017年米国税制改正法    | —               | △253.7 | —     |
| 株式報酬            | △1.7            | △2.9   | △13.6 |
| その他             | 0.1             | 0.4    | △0.1  |
| 法人所得税の負担率       | 0.0             | 13.5   | 0.0   |

2017年12月22日、2017年米国税制改正法(Tax Cuts and Jobs Act of 2017)(以下「TCJA」という。)案が大統領により署名され成立し、内国歳入法に大幅な変更が加えられました。変更には、(a) 2018年1月1日以降に開始する課税年度からの連邦法人所得税率の35%から21%への引き下げ、(b) 連邦法人所得税に係る代替ミニマム税(AMT)の廃止及び既存の代替ミニマム税額控除の計上方法の変更、(c) 1百万米ドルを超える一定の役員報酬控除を含む、様々な国内生産所得控除及び税額控除の廃止等が含まれますが、これらに限りません。この税率引き下げに伴い当社は、2017年12月31日現在の繰延税金資産残高及び評価性引当金を、それぞれ32.7百万米ドル及び33.4百万米ドルだけ減額させました。

2017年12月、米国証券取引委員会(SEC)は職員会計公報第118号(以下「SAB 118」という。)を公表しました。SAB 118は、TCJAによる一定の法人所得税上の影響に関する会計処理についてのガイダンスを提供しています。SAB 118は、TCJAの効力発生日から1年を超えない間に、会社は米国会計基準Topic 740「法人所得税(ASC 740)」に基づき、TCJAに関連した会計処理を完了させなければならない、としています。会社はSAB 118に沿って、ASC 740に基づいた会計処理をTCJAによる法人所得税への効果を反映して完了させなければなりません。会社の会計処理がTCJAによる法人所得税への影響を完全には織り込んでいないが、会社が合理的な見積もりができる場合、会社はその暫定的な見積もりを財務書類に記載しなければなりません。もし会社が暫定的な見積もりを財務書類に記載することができない場合には、会社はTCJAの施行直前まで効力のあった税法の



規定を基に、ASC 740を適用し続けることとなります。当社は、2017年のTCJAにより変更された内国歳入法162条(m)が及ぼす潜在的影響について2018年12月22日より前に分析を終えましたが、従前の分析結果に変更はありません。

当社は連邦、カリフォルニア州、及び米国外の税務管轄区域において税務申告を行っています。当社は税務上の損失を計上していることから、設立当初から現在に至るまで、基本的に税務当局による税務調査の対象となります。当社の方針として、税務上発生する利息及び課徴金は税金費用として認識します。2018年12月31日現在において、当社には未認識税務ベネフィットはなく、未認識税務ベネフィット又は税務上の課徴金に係る重要な未払利息もありません。

#### 10 従業員貯蓄制度

当社はほぼ全員の従業員が利用できる従業員貯蓄制度を採用しております。当該制度において、従業員は給与天引により当該制度に拠出することを選択できます。当該制度では当社からも任意に拠出が行われており、2018年、2017年及び2016年12月31日に終了した各事業年度の総額は、それぞれ76,903米ドル、65,995米ドル及び66,289米ドルでした。

#### 11 四半期財務情報(未監査)

以下の表は2018年12月31日までの連続8四半期分の四半期財務情報です。未監査の四半期財務情報は、監査済連結財務書類と同様の基準で作成されており、経営者の意見において、適正な表示に必要であるすべての修正を反映しております(単位：千米ドル。ただし、1株当たりの数値を除く)。

|                                    | 2018年12月31日に終了した事業年度 |        |        |       |
|------------------------------------|----------------------|--------|--------|-------|
|                                    | 第1四半期                | 第2四半期  | 第3四半期  | 第4四半期 |
| 主要な四半期財務情報：                        |                      |        |        |       |
| 営業費用合計                             | 4,667                | 3,400  | 7,028  | 492   |
| 四半期純損失                             | △4,543               | △3,144 | △6,780 | △208  |
| 当社株主に帰属する四半期純損失                    | △4,543               | △3,144 | △6,780 | △208  |
| 基本及び希薄化後1株当たり四半期純損失 <sup>(1)</sup> | △0.12                | △0.08  | △0.16  | △0.00 |

|                                    | 2017年12月31日に終了した事業年度 |        |        |        |
|------------------------------------|----------------------|--------|--------|--------|
|                                    | 第1四半期                | 第2四半期  | 第3四半期  | 第4四半期  |
| 主要な四半期財務情報：                        |                      |        |        |        |
| 営業費用合計                             | 3,024                | 2,805  | 3,792  | 3,406  |
| 四半期純損失                             | △3,017               | △2,789 | △3,755 | △1,602 |
| 当社株主に帰属する四半期純損失                    | △3,017               | △2,789 | △3,755 | △1,602 |
| 基本及び希薄化後1株当たり四半期純損失 <sup>(1)</sup> | △0.09                | △0.08  | △0.11  | △0.02  |

(1) 1株当たり純損失は、表示されている四半期毎に個別に計算されているため、各四半期の1株当たり純損失の総和が、通期の1株当たり当期純損失と同額になるとは限りません。

#### 12 後発事象

当社は添付の財務書類の日付後から2019年2月13日までの期間に発生した全ての後発事象を検証した結果、当社の連結財務書類に認識又は開示が必要な事象又は取引はありませんでした。

**MEDICINOVA, INC.**  
**CONSOLIDATED BALANCE SHEETS**

|                                                                                                                                                                                                                             | December 31,         |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                             | 2018                 | 2017                 |
| <b>Assets:</b>                                                                                                                                                                                                              |                      |                      |
| Current assets:                                                                                                                                                                                                             |                      |                      |
| Cash and cash equivalents                                                                                                                                                                                                   | \$ 62,313,418        | \$ 27,991,743        |
| Prepaid expense and other current assets                                                                                                                                                                                    | 444,942              | 336,580              |
| Total current assets                                                                                                                                                                                                        | 62,758,360           | 28,328,323           |
| Goodwill                                                                                                                                                                                                                    | 9,600,240            | 9,600,240            |
| In-process research and development                                                                                                                                                                                         | 4,800,000            | 4,800,000            |
| Investment in joint venture                                                                                                                                                                                                 | —                    | 616,657              |
| Property and equipment, net                                                                                                                                                                                                 | 53,134               | 62,886               |
| Other long-term assets                                                                                                                                                                                                      | 10,958               | 10,958               |
| Total assets                                                                                                                                                                                                                | <u>\$ 77,222,692</u> | <u>\$ 43,419,064</u> |
| <b>Liabilities and Stockholders' Equity</b>                                                                                                                                                                                 |                      |                      |
| Current liabilities:                                                                                                                                                                                                        |                      |                      |
| Accounts payable                                                                                                                                                                                                            | \$ 616,753           | \$ 1,520,225         |
| Accrued liabilities                                                                                                                                                                                                         | 1,575,161            | 1,360,744            |
| Total current liabilities                                                                                                                                                                                                   | 2,191,914            | 2,880,969            |
| Long-term deferred rent and lease liability                                                                                                                                                                                 | 27,211               | —                    |
| Deferred tax liability                                                                                                                                                                                                      | 201,792              | 201,792              |
| Long-term deferred revenue                                                                                                                                                                                                  | 1,694,163            | 1,694,163            |
| Total liabilities                                                                                                                                                                                                           | 4,115,080            | 4,776,924            |
| Commitments and contingencies                                                                                                                                                                                               |                      |                      |
| Stockholders' equity:                                                                                                                                                                                                       |                      |                      |
| Common stock, \$0.001 par value; 100,000,000 shares authorized at December 31, 2018 and December 31, 2017; 42,081,306 and 36,452,893 shares issued and outstanding at December 31, 2018 and December 31, 2017, respectively | 42,081               | 36,453               |
| Additional paid-in capital                                                                                                                                                                                                  | 429,289,968          | 380,156,510          |
| Accumulated other comprehensive loss                                                                                                                                                                                        | (93,150)             | (94,623)             |
| Accumulated deficit                                                                                                                                                                                                         | (356,131,287)        | (341,456,200)        |
| Total stockholders' equity                                                                                                                                                                                                  | 73,107,612           | 38,642,140           |
| Total liabilities and stockholders' equity                                                                                                                                                                                  | <u>\$ 77,222,692</u> | <u>\$ 43,419,064</u> |

*See accompanying notes to consolidated financial statements.*

MEDICINOVA, INC.

CONSOLIDATED STATEMENTS OF OPERATIONS AND COMPREHENSIVE LOSS

|                                                             | Years ended December 31, |                 |                 |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
|                                                             | 2018                     | 2017            | 2016            |
| Operating expenses:                                         |                          |                 |                 |
| Research, development and patents                           | \$ 5,625,814             | \$ 4,223,746    | \$ 3,519,172    |
| General and administrative                                  | 9,961,012                | 8,803,347       | 7,362,662       |
| Total operating expenses                                    | 15,586,826               | 13,027,093      | 10,881,834      |
| Operating loss                                              | (15,586,826)             | (13,027,093)    | (10,881,834)    |
| Other expense, net                                          | (22,894)                 | (25,601)        | (47,038)        |
| Interest income                                             | 939,909                  | 145,508         | 66,647          |
| Loss before income taxes                                    | (14,669,811)             | (12,907,186)    | (10,862,225)    |
| Income tax benefit (expense)                                | (5,276)                  | 1,744,050       | (3,754)         |
| Net loss applicable to common stockholders                  | \$ (14,675,087)          | \$ (11,163,136) | \$ (10,865,979) |
| Basic and diluted net loss per common share                 | \$ (0.36)                | \$ (0.32)       | \$ (0.33)       |
| Shares used to compute basic and diluted net loss per share | 41,124,909               | 35,137,028      | 32,986,740      |
| Net loss applicable to common stockholders                  | \$ (14,675,087)          | \$ (11,163,136) | \$ (10,865,979) |
| Other comprehensive income, net of tax:                     |                          |                 |                 |
| Foreign currency translation adjustments                    | 1,473                    | 1,377           | 6,765           |
| Comprehensive loss                                          | \$ (14,673,614)          | \$ (11,161,759) | \$ (10,859,214) |

See accompanying notes to consolidated financial statements.

MEDICINOVA, INC.

CONSOLIDATED STATEMENTS OF STOCKHOLDERS' EQUITY

|                                                                       | Preferred stock |          | Common stock |           | Additional      | Accumulated                       | Accumulated     | Total                |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|--------------|-----------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------|
|                                                                       | Shares          | Amount   | Shares       | Amount    | paid-in capital | other comprehensive income (loss) | deficit         | stockholders' equity |
| Balance at December 31, 2015                                          | 220,000         | \$ 2,200 | 29,956,495   | \$ 29,957 | \$352,250,667   | \$ (102,765)                      | \$(319,427,085) | \$ 32,752,974        |
| Share-based compensation                                              | —               | —        | —            | —         | 3,972,533       | —                                 | —               | 3,972,533            |
| Issuance of shares under an employee stock purchase plan              | —               | —        | 26,650       | 27        | 87,702          | —                                 | —               | 87,729               |
| Issuance of common stock under at-the-market equity distribution      | —               | —        | —            | —         | —               | —                                 | —               | —                    |
| and sales agreements, net of offering costs                           | —               | —        | 36,248       | 36        | 159,493         | —                                 | —               | 159,529              |
| Conversion of preferred stock to common stock                         | (220,000)       | (2,200)  | 2,200,000    | 2,200     | —               | —                                 | —               | —                    |
| Issuance of common stock for option exercises                         | —               | —        | 172,585      | 173       | 829,353         | —                                 | —               | 829,526              |
| Exercise of warrants                                                  | —               | —        | 2,131,700    | 2,132     | 7,586,720       | —                                 | —               | 7,588,852            |
| Net loss                                                              | —               | —        | —            | —         | —               | —                                 | (10,865,979)    | (10,865,979)         |
| Foreign currency translation adjustments                              | —               | —        | —            | —         | —               | 6,765                             | —               | 6,765                |
| Balance at December 31, 2016                                          | —               | —        | 34,523,678   | 34,525    | 364,886,468     | (96,000)                          | (330,293,064)   | 34,531,929           |
| Share-based compensation                                              | —               | —        | —            | —         | 4,474,945       | —                                 | —               | 4,474,945            |
| Issuance of shares under an employee stock purchase plan              | —               | —        | 15,153       | 15        | 77,304          | —                                 | —               | 77,319               |
| Issuance of common stock under at-the-market equity distribution      | —               | —        | —            | —         | —               | —                                 | —               | —                    |
| and sales agreements, net of offering costs                           | —               | —        | 1,689,436    | 1,689     | 9,889,626       | —                                 | —               | 9,891,315            |
| Issuance of common stock for option exercises                         | —               | —        | 105,579      | 105       | 425,908         | —                                 | —               | 426,013              |
| Exercise of warrants                                                  | —               | —        | 119,047      | 119       | 402,259         | —                                 | —               | 402,378              |
| Net loss                                                              | —               | —        | —            | —         | —               | —                                 | (11,163,136)    | (11,163,136)         |
| Foreign currency translation adjustments                              | —               | —        | —            | —         | —               | 1,377                             | —               | 1,377                |
| Balance at December 31, 2017                                          | —               | —        | 36,452,893   | 36,453    | 380,156,510     | (94,623)                          | (341,456,200)   | 38,642,140           |
| Share-based compensation                                              | —               | —        | —            | —         | 6,330,305       | —                                 | —               | 6,330,305            |
| Issuance of shares under an employee stock purchase plan              | —               | —        | 7,094        | 7         | 51,002          | —                                 | —               | 51,009               |
| Issuance of common stock under public offering, net of offering costs | —               | —        | 4,545,928    | 4,546     | 38,468,425      | —                                 | —               | 38,472,971           |
| Issuance of common stock under at-the-market equity distribution      | —               | —        | —            | —         | —               | —                                 | —               | —                    |
| and sales agreements, net of offering costs                           | —               | —        | 200,000      | 200       | 1,514,905       | —                                 | —               | 1,515,105            |
| Issuance of common stock for option exercises                         | —               | —        | 125,391      | 125       | 407,071         | —                                 | —               | 407,196              |
| Exercise of warrants                                                  | —               | —        | 750,000      | 750       | 2,361,750       | —                                 | —               | 2,362,500            |
| Net loss                                                              | —               | —        | —            | —         | —               | —                                 | (14,675,087)    | (14,675,087)         |
| Foreign currency translation adjustments                              | —               | —        | —            | —         | —               | 1,473                             | —               | 1,473                |
| Balance at December 31, 2018                                          | —               | \$ —     | 42,081,306   | \$ 42,081 | \$429,289,968   | \$ (93,150)                       | \$(356,131,287) | \$ 73,107,612        |

See accompanying notes to consolidated financial statements.

MEDICINOVA, INC.

CONSOLIDATED STATEMENTS OF CASH FLOWS

|                                                                                                              | Years ended December 31, |                 |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                                              | 2018                     | 2017            | 2016            |
| Operating activities:                                                                                        |                          |                 |                 |
| Net loss                                                                                                     | \$ (14,675,087)          | \$ (11,163,136) | \$ (10,865,979) |
| Adjustments to reconcile net loss to net cash (used in) provided by operating activities:                    |                          |                 |                 |
| Non-cash share-based compensation                                                                            | 6,330,305                | 4,474,945       | 3,972,533       |
| Depreciation and amortization                                                                                | 25,881                   | 28,098          | 14,127          |
| Tax benefit from fluctuations in other comprehensive income                                                  | —                        | —               | (1,901)         |
| Change in joint venture investment                                                                           | (19,867)                 | 1,673           | 32,139          |
| Changes in assets and liabilities:                                                                           |                          |                 |                 |
| Receivables, prepaid expenses and other assets                                                               | (111,682)                | 242,064         | 175,495         |
| Accounts payable, accrued liabilities and other current liabilities                                          | (663,671)                | 1,246,630       | 127,373         |
| Deferred tax liability, deferred revenue and other long-term liabilities                                     | —                        | (1,754,208)     | —               |
| Net cash used in operating activities                                                                        | (9,114,121)              | (6,923,934)     | (6,546,213)     |
| Investing activities:                                                                                        |                          |                 |                 |
| Proceeds from dissolution of joint venture                                                                   | 636,524                  | —               | —               |
| Acquisitions of property and equipment                                                                       | (10,200)                 | —               | (84,483)        |
| Net cash provided by (used) in investing activities                                                          | 626,324                  | —               | (84,483)        |
| Financing activities:                                                                                        |                          |                 |                 |
| Proceeds from issuance of common stock, exercise of common stock options and warrants, net of issuance costs | 42,757,772               | 10,719,707      | 8,577,907       |
| Proceeds from issuance of equity under ESPP                                                                  | 51,009                   | 77,319          | 87,729          |
| Net cash provided by financing activities                                                                    | 42,808,781               | 10,797,026      | 8,665,636       |
| Effects of foreign exchange rates on cash                                                                    | 691                      | 614             | 6,348           |
| Net increase in cash and cash equivalents                                                                    | 34,321,675               | 3,873,706       | 2,041,288       |
| Cash and cash equivalents, beginning of period                                                               | 27,991,743               | 24,118,037      | 22,076,749      |
| Cash and cash equivalents, end of period                                                                     | \$ 62,313,418            | \$ 27,991,743   | \$ 24,118,037   |
| Supplemental disclosure of cash flow information:                                                            |                          |                 |                 |
| Income taxes paid                                                                                            | \$ 6,005                 | \$ 9,203        | \$ 6,035        |

See accompanying notes to consolidated financial statements.

## MEDICINOVA, INC.

### Notes to Consolidated Financial Statements

#### 1. Organization and Summary of Significant Accounting Policies

##### *Organization and Business*

The Company was incorporated in the state of Delaware in September 2000 and is a public company. The Company's common stock is listed in both the United States and Japan and trades on the NASDAQ Global Market and the JASDAQ Market of the Tokyo Stock Exchange. The Company is a biopharmaceutical company focused on developing novel, small molecule therapeutics for the treatment of serious diseases with unmet medical needs with a commercial focus on the United States market. The Company's current strategy is to focus its development activities on MN-166 (ibudilast) for neurological disorders such as progressive multiple sclerosis (MS), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), chemotherapy-induced peripheral neuropathy, degenerative cervical myelopathy, glioblastoma, and substance dependence and addiction (e.g., methamphetamine dependence, opioid dependence, and alcohol dependence), and MN-001 (tipelukast) for fibrotic diseases such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The Company's pipeline also includes MN-221 (bedoradrine) for the treatment of acute exacerbation of asthma and MN-029 (denibulin) for solid tumor cancers.

As of December 31, 2018, the Company had available cash and cash equivalents of \$62.3 million and working capital of \$60.6 million.

##### *Principles of Consolidation*

The consolidated financial statements include the accounts of MediciNova, Inc. and its wholly-owned subsidiaries. All intercompany transactions and balances are eliminated in consolidation.

##### *Segment Reporting*

The Company operates in a single operating segment – the acquisition and development of small molecule therapeutics for the treatment of serious diseases with unmet medical needs.

##### *Use of Estimates*

The accompanying consolidated financial statements have been prepared in accordance with accounting principles generally accepted in the United States ("GAAP"). The preparation of consolidated financial statements in conformity with GAAP requires management to make estimates and assumptions that affect the reported amounts of assets and liabilities and disclosure of contingent assets and liabilities at the date of the financial statements and the reported amounts of expenses during the reporting period. Actual results could differ from those estimates.

##### *Cash and Cash Equivalents*

Cash and cash equivalents consist of cash and other highly liquid investments with original maturities of three months or less from the date of purchase. Cash equivalents at December 31, 2018 and 2017 consisted of money market funds.

##### *Concentrations and Credit Risk*

The Company maintains cash balances at various financial institutions and such balances commonly exceed the \$250,000 amount insured by the Federal Deposit Insurance Corporation. The Company also maintains money market funds at various financial institutions which are not federally insured although are invested primarily in U.S. government securities. The Company has not experienced any losses in such accounts and management believes that the Company does not have significant credit risk with respect to such cash and cash equivalents.

#### ***Fair Value of Financial Instruments***

Financial instruments, including cash and cash equivalents, prepaid expenses and other current assets, accounts payable and accrued liabilities, are carried at cost, which management believes approximates fair value because of the short-term maturity of these instruments.

#### ***Goodwill and Purchased Intangibles***

The Company records goodwill and other intangible assets based on the fair value of the assets acquired. In determining the fair value of the assets acquired, the Company utilizes extensive accounting estimates and judgments to allocate the purchase price to the fair value of the net tangible and intangible assets acquired. The Company uses the discounted cash flow method to estimate the value of intangible assets acquired.

The Company assesses goodwill and indefinite lived intangible assets for impairment using fair value measurement techniques on an annual basis during the fourth quarter of the year, or more frequently if indicators of impairment exist. The impairment evaluation is performed assuming that the Company operates in a single operating segment and reporting unit. When impaired, the carrying value of goodwill is written down to fair value. The goodwill impairment test involves consideration of qualitative information to determine if it is more likely than not that the fair value of a reporting unit is less than its carrying value. If such a determination is made, then the traditional two-step goodwill impairment test is applied. The first step, identifying a potential impairment, compares the fair value of a reporting unit with its carrying amount, including goodwill. If the carrying value of the reporting unit exceeds its fair value, the second step would need to be conducted; otherwise, no further steps are necessary as no potential impairment exists. The second step, measuring the impairment loss, compares the implied fair value of the reporting unit goodwill with the carrying amount of that goodwill. Any excess of the reporting unit goodwill carrying value over the respective implied fair value is recognized as an impairment loss. There was no impairment of goodwill for all periods presented.

The Company periodically re-evaluates the original assumptions and rationale utilized in the establishment of the carrying value and estimated lives of its long-lived assets. The criteria used for these evaluations include management's estimate of the asset's continuing ability to generate income from operations and positive cash flows in future periods as well as the strategic significance of any intangible assets in the Company's business objectives. If assets are considered to be impaired, the impairment recognized is the amount by which the carrying value of the assets exceeds the fair value of the assets. There was no impairment of long-lived assets for the periods presented.

#### ***Research, Development and Patents***

Research and development costs are expensed in the period incurred. Research and development costs primarily consist of salaries and related expenses for personnel, facilities and depreciation, research and development supplies, licenses and outside services. Such research and development costs totaled \$5.3 million, \$3.9 million and \$3.1 million for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016, respectively.

Costs related to filing and pursuing patent applications are expensed as incurred, as recoverability of such expenditures is uncertain. The Company includes all external costs related to the filing of patents on developments in Research, Development and Patents expenses. Such patent-related expenses totaled \$0.3 million for the years ended December 31, 2018 and 2017 and \$0.4 million for the year ended December 31, 2016.

#### ***Share-Based Compensation***

The Company estimates the fair value of stock options using the Black-Scholes option pricing model on the date of grant. The fair value of equity instruments expected to vest are recognized and amortized on a straight-line basis over the requisite service period of the award, which is generally three to four years; however, the Company's equity compensation plans provide for any vesting schedule as the board may deem appropriate. Forfeitures are recognized as they occur.

#### Net Loss Per Share

The Company computes basic net loss per share using the weighted average number of common shares outstanding during the period. Diluted net income per share is based upon the weighted average number of common shares and potentially dilutive securities (common share equivalents) outstanding during the period. Common share equivalents outstanding, determined using the treasury stock method, are comprised of shares that may be issued under the Company's stock option agreements and warrants. Common share equivalents were excluded from the diluted net loss per share calculation because of their anti-dilutive effect for all periods presented.

Potentially dilutive outstanding securities excluded from diluted net loss per common share because of their anti-dilutive effect for the periods presented are as follows:

|               | December 31, |           |           |
|---------------|--------------|-----------|-----------|
|               | 2018         | 2017      | 2016      |
| Stock options | 6,609,647    | 5,514,038 | 4,432,017 |
| Warrants      | —            | 750,000   | 1,067,067 |
| Total         | 6,609,647    | 6,264,038 | 5,499,084 |

#### Recent Accounting Pronouncements

In May 2017, the FASB issued ASU No. 2017-09, Compensation-Stock Compensation Topic 718-Scope of Modification Accounting ("ASU 2017-09"). This guidance will clarify when changes to the terms and conditions of share-based payment awards must be accounted for as modifications. Entities will apply the modification accounting guidance if the value, vesting conditions, or classification of an award changes. ASU 2017-09 is effective for the Company at the beginning of fiscal 2018, including interim periods within fiscal 2018. Early adoption is permitted and the guidance will be applied prospectively to awards modified on or after adoption. The Company adopted this standard in 2018 and there was no significant impact on the Company's consolidated financial statements at the time of adoption.

In May 2014, the Financial Accounting Standards Board ("FASB") issued Accounting Standards Update ("ASU") No. 2014-09, *Revenue from Contracts with Customers*. ASU 2014-09 and its related amendments provide companies with a single model for accounting for revenue arising from contracts with customers and supersedes prior revenue recognition guidance, including industry-specific revenue guidance. The core principle of the model is to recognize revenue when control of the goods or services transfers to the customer, as opposed to recognizing revenue when the risks and rewards transfer to the customer under the existing revenue guidance. The guidance permits companies to either apply the requirements retrospectively to all prior periods presented, or apply the requirements in the year of adoption, through a cumulative adjustment. The Company adopted the new accounting standard using the modified retrospective transition method effective January 1, 2018 and there was no impact to the Company's historical Kissei contract. See Note 2 for further information.

In February 2016, the FASB issued ASU 2016-02, *Leases*, which introduces the recognition of lease assets and lease liabilities by lessees for those leases classified as operating leases under previous guidance. The new standard establishes a right-of-use (ROU) model that requires a lessee to record an ROU asset and a lease liability on the balance sheet for all leases with terms longer than 12 months. The new standard is effective for fiscal years beginning after December 15, 2018 and interim periods within those fiscal years with early adoption permitted. The Company has completed its identification of leases which is comprised of two building leases and copiers. The Company is in the process of quantifying the impact to the balance sheet while the impact to the statement of operations is expected to be immaterial. The Company will adopt the new accounting standard using a modified retrospective transition option effective January 1, 2019.

In January 2017, the FASB issued ASU No. 2017-04, *Intangibles - Goodwill and Other*, which eliminates step two of the quantitative goodwill impairment test. Step two required determination of the implied fair value of a reporting unit, and then a comparison of this implied fair value with the carrying amount of goodwill for the reporting unit, in order to determine any goodwill impairment. Under the new guidance, an entity is only required to



complete a one-step quantitative test, by comparing the fair value of a reporting unit with its carrying amount, and any goodwill impairment charge is determined by the amount by which the carrying amount exceeds the reporting unit's fair value. However, the loss should not exceed the total amount of goodwill allocated to the reporting unit. The standard is effective for the Company in the first quarter of 2020, with early adoption permitted as of January 1, 2017, and is to be applied on a prospective basis. The Company early adopted this standard with its December 31, 2018 impairment test. The Company's annual impairment test was completed using a qualitative approach, so the early adoption did not impact the results of the Company's impairment test.

In August 2018, the FASB ASU No. 2018-13, *Fair Value Measurement (Topic 820)*, which eliminates, adds and modifies certain disclosure requirements for fair value measurements. The modified standard eliminates the requirement to disclose changes in unrealized gains and losses included in earnings for recurring Level 3 fair value measurements and requires that changes in unrealized gains and losses be included in other comprehensive income for recurring Level 3 fair value measurements of instruments. The standard also requires the disclosure of the range and weighted average used to develop significant unobservable inputs and how weighted average is calculated for recurring and nonrecurring Level 3 fair value measurements. The amendment is effective for fiscal years beginning after December 15, 2019 and interim periods within that fiscal year with early adoption permitted. The Company does not expect the standard to have a material impact on its consolidated financial statements.

## **2. Revenue Recognition**

### ***Revenue Recognition Policy***

Revenues consist mainly of research and development services performed under a contract with a customer. The Company evaluates the separate performance obligation(s) under each contract, allocates the transaction price to each performance obligation considering the estimated stand-alone selling prices of the services and recognizes revenue upon the satisfaction of such obligations over time or at a point in time dependent on the satisfaction of one of the following criteria: (1) the customer simultaneously receives and consumes the economic benefits provided by the vendor's performance (2) the vendor creates or enhances an asset controlled by the customer (3) the vendor's performance does not create an asset for which the vendor has an alternative use, and the vendor has an enforceable right to payment for performance completed to date.

### ***Kissei Pharmaceutical Co., Ltd***

In October 2011, the Company entered into a collaboration agreement with Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., ("Kissei"), to perform research and development services relating to MN-221 (bedoradrine) in exchange for a non-refundable upfront payment of \$2.5 million. Under the terms of the agreement, the Company is responsible for all costs to be incurred in the performance of these services. The Company assessed the services in accordance with the authoritative guidance and concluded that it meets the definition of a collaborative arrangement per ASC 808 which is outside of the scope of ASC 606. Since ASC 808 does not provide recognition and measurement guidance for collaborative arrangements, the Company analogized to ASC 606.

The Company concluded the two studies to be performed under the agreement represented two separate performance obligations. The transaction price was allocated among the two studies that were deemed separate performance obligations based on the expected costs to be incurred for each obligation. While amounts were received in advance for the studies, at contract inception, both parties anticipated the contract would be completed within 1 year, so no significant financing component existed at contract inception. Revenue is recognized proportional to the total costs expected for each performance obligation as incurred over the service period. The first study was completed in 2013 and the timing of the second study is undetermined as of December 31, 2018. The amount received from Kissei and allocated, net of the amount recorded as revenue, is included on the balance sheet as long-term deferred revenue and will be recognized as revenue as the remaining performance obligation is satisfied. No revenue was recognized for the years ended December 31, 2018, 2017 or 2016 in connection with the collaboration agreement with Kissei.

### 3. Fair Value Measurements

Fair value is an exit price, representing the amount that would be received to sell an asset or paid to transfer a liability in an orderly transaction between market participants. As such, fair value is a market-based measurement that should be determined based on assumptions that market participants would use in pricing an asset or liability. As a basis for considering such assumptions, a three-tier fair value hierarchy has been established, which prioritizes the inputs used in measuring fair value as follows:

- Level 1: Observable inputs such as quoted prices in active markets;
- Level 2: Inputs are quoted prices for similar items in active markets or inputs are quoted prices for identical or similar items in markets that are not active near the measurement date; and
- Level 3: Unobservable inputs due to little or no market data, which require the reporting entity to develop its own assumptions

Cash equivalents including money market accounts of \$677,594 and \$666,265 measured at fair value as of December 31, 2018 and 2017, respectively, are classified within Level 1.

### 4. Balance Sheet Details

#### Property and Equipment

Property and equipment, net, consist of the following:

|                                                | December 31, |           |
|------------------------------------------------|--------------|-----------|
|                                                | 2018         | 2017      |
| Leasehold improvements                         | \$ 16,121    | \$ 15,742 |
| Furniture and equipment                        | 235,095      | 233,441   |
| Software                                       | 285,446      | 285,418   |
|                                                | 536,662      | 534,601   |
| Less accumulated depreciation and amortization | (483,528)    | (471,715) |
| Property and equipment, net                    | \$ 53,134    | \$ 62,886 |

The Company uses the straight-line method to record depreciation expense with useful lives of three to five years. Depreciation and amortization of property and equipment of \$25,881, \$28,098, and \$14,127, was recorded for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016, respectively.

#### Accrued Liabilities

Accrued liabilities consist of the following:

|                                | December 31, |              |
|--------------------------------|--------------|--------------|
|                                | 2018         | 2017         |
| Accrued compensation           | \$ 1,137,869 | \$ 952,470   |
| Research and development costs | 226,597      | 122,665      |
| Professional services fees     | 18,763       | 144,105      |
| Other                          | 191,932      | 141,504      |
| Total accrued liabilities      | \$ 1,575,161 | \$ 1,360,744 |

## 5. Commitments and Contingencies

### Lease Commitments

The Company subleases its office space under an operating lease with an initial term of four years and one month, expiring in December 2021. Rent expense for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016 was \$229,613, \$254,593 and \$256,314, respectively. The difference between the minimum lease payments and the straight-line amount of total rent expense is recorded as deferred rent. Deferred rent at December 31, 2018 and 2017 was \$24,762 and \$253, respectively.

As of December 31, 2018, the total estimated future annual minimum lease payments under the Company's non-cancelable building and copier leases for the years ending after December 31, 2018 are as follows:

| Years ending December 31: |            |
|---------------------------|------------|
| 2019                      | \$ 182,847 |
| 2020                      | 144,234    |
| 2021                      | 149,951    |
| 2022                      | 1,532      |
| 2023                      | 1,404      |
| Total minimum payments    | \$ 479,968 |

### Product Liability

The Company's business exposes it to liability risks from its potential drug products. A successful product liability claim or series of claims brought against the Company could result in the payment of significant amounts of money and divert management's attention from running the business. The Company may not be able to maintain insurance on acceptable terms, or the insurance may not provide adequate protection in the case of a product liability claim. To the extent that product liability insurance, if available, does not cover potential claims, the Company would be required to self-insure the risks associated with such claims. The Company believes it carries reasonably adequate insurance for product liability.

### License and Research Agreements

The Company has entered into in-licensing agreements with various pharmaceutical companies. Under the terms of these agreements, the Company has received licenses to research, know-how and technology claimed, in certain patents or patent applications. Under these license agreements, the Company is generally required to make upfront payments and additional payments upon the achievement of milestones and/or royalties on future sales of products until the later of the expiration of the applicable patent or the applicable last date of market exclusivity after the first commercial sale, on a country-by-country basis.

No amounts have been expended under these agreements during the years ended December 31, 2018, 2017 or 2016. For products currently in development, future potential milestone payments based on product development of MN-166 (ibudilast) and MN-001 (tipelukast) are \$10.0 million as of December 31, 2018. For all other products, future potential milestone payments related to development milestones and commercialization milestones totaled \$33.5 million as of December 31, 2018. There are no minimum royalties required under any of the license agreements. The Company is unable to estimate with certainty the timing on when these milestone payments will occur as these payments are dependent upon the progress of the Company's product development programs.

### Legal Proceedings

From time to time, the Company may be subject to legal proceedings and claims in the ordinary course of business. The Company is not aware of any such proceedings or claims that it believes will have, individually or in aggregate, a material adverse effect on its business, financial condition or results of operations.

## 6. Joint Venture

The Company entered into an agreement to form a joint venture company with Zhejiang Medicine Co., Ltd. and Beijing Medfron Medical Technologies Co., Ltd. (formerly Beijing Make-Friend Medicine Technology Co., Ltd.) effective September 27, 2011. In August 2014, the Chinese government approved the amendment to the joint venture agreement to allow for the departure of Zhejiang Medicine Co., Ltd. The amended joint venture agreement provided for the joint venture company, Zhejiang Sunmy Bio-Medical Co., Ltd. (Zhejiang Sunmy), to develop and commercialize MN-221 (bedoradrine) in China and pursue additional compounds to develop, each with a 50% interest in Zhejiang Sunmy.

On July 24, 2017, the Company and Beijing Medfron Medical Technologies Co., Ltd. agreed to dissolve Zhejiang Sunmy, subject to approval by applicable Chinese regulatory authorities which was granted on December 11, 2017. At December 31, 2017, the Company reflected a long-term asset on its consolidated balance sheet which represented the Company's investment in Zhejiang Sunmy, net of the Company's portion of any generated loss or income. In April 2018, the Company received proceeds of \$0.6 million from the dissolution of the joint venture and liquidation of its investment, resulting in an immaterial gain recorded within other expense, net in the statement of operations for the year ended December 31, 2018.

## 7. Share-based Compensation

### *Stock Incentive Plans*

In June 2013, the Company adopted the 2013 Equity Incentive Plan, or 2013 Plan, under which the Company may grant stock options, stock appreciation rights, restricted stock, restricted stock units and other awards to individuals who are then employees, officers, non-employee directors or consultants of the Company or its subsidiaries. The 2013 Plan is the successor to the Company's Amended and Restated 2004 Stock Incentive Plan, or 2004 Plan. A total of 2,500,000 shares of common stock were initially reserved for issuance under the 2013 Plan. At the annual meeting of stockholders held in June 2018, the Company's stockholders approved an amendment to the 2013 Plan to increase the number of shares of common stock reserved for issuance under the plan by 1,500,000 shares. In addition, "returning shares" that may become available from time to time are added back to the plan. "Returning shares" are shares that are subject to outstanding awards granted under the 2004 Plan that expire or terminate prior to exercise or settlement, are forfeited because of the failure to vest, are repurchased, or are withheld to satisfy tax withholding or purchase price obligations in connection with such awards. Although the Company no longer grants equity awards under the 2004 Plan, all outstanding stock awards granted under the 2004 Plan will continue to be subject to the terms and conditions as set forth in the agreements evidencing such stock awards and the terms of the 2004 Plan. As of December 31, 2018, 1,494,592 shares remain available for future grant under the 2013 Plan.

The Company issues employee performance-based stock options, the vesting of which is based on a determination made by the board of directors as to the achievement of certain corporate objectives at the end of the performance period. The grant date of such awards is the date on which the board of directors makes its determination. For periods preceding the grant date, the expense related to these awards is measured based on their fair value at each reporting date. As of December 31, 2018, total performance options outstanding and unvested was 1,162,000. These options became vested in 2019.

### *Stock Options*

Options granted under the 2013 Plan and 2004 Plan have terms of ten years from the date of grant unless earlier terminated and generally vest over a three or four-year period.

The exercise price of all options granted during the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016 was equal to the market value of the Company's common stock on the date of grant.

A summary of stock option activity and related information for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016 is as follows:

|                                  | Number of<br>Option Shares | Weighted Average<br>Exercise Price |
|----------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Outstanding at December 31, 2015 | 4,133,969                  | \$ 4.69                            |
| Granted                          | 1,158,000                  | \$ 4.00                            |
| Exercised                        | (172,585)                  | \$ 4.81                            |
| Cancelled                        | (687,367)                  | \$ 11.27                           |
| Outstanding at December 31, 2016 | 4,432,017                  | \$ 3.47                            |
| Granted                          | 1,195,000                  | \$ 6.10                            |
| Exercised                        | (105,579)                  | \$ 4.04                            |
| Cancelled                        | (7,400)                    | \$ 7.76                            |
| Outstanding at December 31, 2017 | 5,514,038                  | \$ 4.03                            |
| Granted                          | 1,222,000                  | \$ 7.11                            |
| Exercised                        | (125,391)                  | \$ 3.25                            |
| Cancelled                        | (1,000)                    | \$ 4.52                            |
| Outstanding at December 31, 2018 | 6,609,647                  | \$ 4.61                            |
| Exercisable at December 31, 2018 | 5,408,814                  | \$ 4.07                            |

|                                 | Number of<br>Option Shares | Weighted Average<br>Grant-Date Fair Value |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| Non-vested at December 31, 2017 | 1,261,837                  | \$ 3.73                                   |
| Granted                         | 1,222,000                  | \$ 4.57                                   |
| Vested                          | (1,283,004)                | \$ 3.78                                   |
| Non-vested at December 31, 2018 | 1,200,833                  | \$ 4.04                                   |

Cash received from stock option exercises for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016 was \$407,196, \$426,013 and \$829,526, respectively. The aggregate intrinsic value of options exercised was \$788,423, \$198,164 and \$414,572 for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016, respectively. Options outstanding and exercisable at December 31, 2018 had a weighted average contractual life of 6.32 years, respectively.

As of December 31, 2018 and 2017, the total intrinsic value of options outstanding was \$23.6 million and \$13.6 million, respectively. Total intrinsic value of options exercisable was \$22.2 million and \$12.9 million as of December 31, 2018 and 2017, respectively.

#### **Employee Stock Purchase Plan**

Under the Company's 2007 Employee Stock Purchase Plan (ESPP), 300,000 shares of common stock were originally reserved for issuance. In addition, the shares reserved automatically increase each year by a number equal to the lesser of: (i) 15,000 shares; (ii) 1% of the outstanding shares of common stock on the last day of the immediately preceding fiscal year; or (iii) such lesser amount as determined by the Board. The ESPP permits full-time employees to purchase common stock through payroll deductions (which cannot exceed 15% of each employee's compensation) at the lower of 85% of fair market value at the beginning of the offering period or the end of each six-month offering period. The ESPP is considered a compensatory plan and the Company records compensation expense.

For the year ended December 31, 2018, an aggregate of 7,094 shares were issued under the ESPP, leaving 191,878 shares available for future issuance.

### Compensation Expense

The estimated fair value of each stock option award was determined on the date of grant using the Black-Scholes option valuation model with the following weighted-average assumptions for stock option grants:

|                                     | Year Ended<br>December 31, |        |        |
|-------------------------------------|----------------------------|--------|--------|
|                                     | 2018                       | 2017   | 2016   |
| <b>Stock Options</b>                |                            |        |        |
| Risk-free interest rate             | 2.52%                      | 2.06%  | 1.60%  |
| Expected volatility of common stock | 61.56%                     | 72.55% | 78.30% |
| Dividend yield                      | 0.00%                      | 0.00%  | 0.00%  |
| Expected option term (in years)     | 4.56                       | 5.67   | 5.57   |

The estimated fair value of employee stock purchase rights under the Company's ESPP was determined on the date of grant using the Black-Scholes option valuation model with the following weighted-average assumptions for stock option grants:

|                                     | Year Ended<br>December 31, |        |        |
|-------------------------------------|----------------------------|--------|--------|
|                                     | 2018                       | 2017   | 2016   |
| <b>Employee Stock Purchase Plan</b> |                            |        |        |
| Risk-free interest rate             | 2.07%                      | 1.09%  | 0.44%  |
| Expected volatility of common stock | 70.41%                     | 38.34% | 51.65% |
| Dividend yield                      | 0.00%                      | 0.00%  | 0.00%  |
| Expected option term (in years)     | 0.5                        | 0.5    | 0.5    |

The risk-free interest rate assumption is based upon observed interest rates appropriate for the expected term of employee stock options. The expected volatility is based on the historical volatility of the Company's common stock. The Company has not paid nor does the Company anticipate paying dividends on its common stock in the foreseeable future. The expected term of employee stock options is based on the simplified method as provided by the authoritative guidance on stock compensation, as the historical stock option exercise experience does not provide a reasonable basis to estimate the expected term.

The weighted-average fair value of each stock option granted during the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016, estimated as of the grant date using the Black-Scholes option valuation model, was \$4.57 per option, \$3.78 per option and \$2.64 per option, respectively.

Share-based compensation expense for stock option awards and ESPP shares are reflected in total operating expense for each respective year. For the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016, share-based compensation expense related to stock options and the ESPP was \$6.3 million, \$4.5 million and \$4.0 million, respectively, of which \$4.5 million, \$3.1 million and \$2.9 million was recorded as a component of general and administrative expense, respectively, and \$1.8 million, \$1.4 million and \$1.1 million was recorded as a component of research, development and patents expense, respectively.

As of December 31, 2018, there was \$0.3 million of unamortized compensation cost related to unvested stock option awards which is expected to be recognized over a remaining weighted-average vesting period of 0.03 years, on a straight-line basis.

### 8. Stockholders' Equity

#### Equity Offerings

On May 22, 2015, the Company entered into an at-the-market issuance sales agreement (ATM Agreement) with MLV & Co. LLC (MLV), pursuant to which the Company may sell common stock through MLV from time to time up to an aggregate offering price of \$30.0 million. Sales of the Company's common stock through MLV, if any, can

be made by any method that is deemed to be an "at-the-market" equity offering as defined in Rule 415 promulgated under the Securities Act of 1933, as amended, including sales made directly on NASDAQ, on any other existing trading market for the common stock or to or through a market maker. MLV may also sell the common stock in privately negotiated transactions, subject to the Company's prior approval. The Company agreed to pay MLV an aggregate commission rate of up to 4.0% of the gross proceeds of any common stock sold under this agreement. Proceeds from sales of common stock will depend on the number of shares of common stock sold to MLV and the per share purchase price of each transaction. The Company is not obligated to make any sales of common stock under the sales agreement and may terminate the sales agreement at any time upon written notice. On September 16, 2016, the Company amended the original sales agreement with MLV to also include FBR Capital Markets & Co as a sales agent.

The following table summarizes the activity under the ATM agreements for the following periods (in thousands except share price and shares sold):

|                | Year Ended<br>December 31, |               |               |
|----------------|----------------------------|---------------|---------------|
|                | 2018                       | 2017          | 2016          |
| Gross proceeds | 1,562                      | 10,303.0      | 264           |
| Net proceeds   | 1,515                      | 9,891.3       | 159.5         |
| Shares sold    | 200,000                    | 1,689,436     | 36,248        |
| Price range    | \$7.81                     | \$5.30 - 6.98 | \$6.90 - 7.54 |

#### Warrants

During the year ended December 31, 2018, 750,000 shares of the Company's common stock were issued upon exercise of warrants for gross proceeds of \$2.4 million. During the years ended December 31, 2017 and 2016, 119,047 and 2,131,700 shares of the Company's common stock were issued upon exercise of warrants for gross proceeds of \$0.4 million and \$7.6 million, respectively, with warrants exercisable for 198,020 shares expiring unexercised on May 10, 2017.

At December 31, 2018, there were no warrants outstanding to purchase shares of the Company's common stock.

#### Common Stock Reserved for Future Issuance

The following table summarizes common stock reserved for future issuance at December 31, 2018:

|                                                                                                             |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Common Stock reserved for issuance under the ESPP                                                           | 191,878          |
| Common stock reserved for issuance upon exercise of options outstanding (under the 2004 Plan and 2013 Plan) | 6,609,647        |
| Common stock reserved for future equity awards (under the 2013 Plan)                                        | 1,494,592        |
|                                                                                                             | <u>8,296,117</u> |

#### Public Offering

On February 12, 2018, the Company completed a firm-commitment underwritten public offering of 4,419,890 shares of common stock at a purchase price of \$9.05 per share for aggregate gross proceeds of \$40.0 million and received aggregate net proceeds of approximately \$37.4 million, net of underwriting discounts and commissions and offering expenses. Additionally, the Company granted the underwriters a 30-day option to purchase up to an additional 662,983 shares of common stock at the public offering price, and on February 21, 2018, the Company sold an additional 126,038 shares of Common Stock for gross proceeds of \$1.1 million pursuant to the partial exercise by the underwriters of their over-allotment option.

## 9. Income Taxes

A reconciliation of loss before income taxes for domestic and foreign locations for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016 is as follows:

|                                 | 2018                  | 2017                  | 2016                  |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| United States                   | \$(14,689,617)        | \$(12,940,362)        | \$(10,892,276)        |
| Foreign                         | 19,807                | 33,176                | 30,050                |
| <b>Loss before income taxes</b> | <b>\$(14,669,810)</b> | <b>\$(12,907,186)</b> | <b>\$(10,862,226)</b> |

A reconciliation of income tax benefit (expense) for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016 is as follows:

|                                             | 2018             | 2017                | 2016             |
|---------------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Current:                                    |                  |                     |                  |
| Federal                                     | \$ —             | \$ —                | \$ 1,489         |
| State                                       | —                | —                   | 412              |
| Foreign                                     | (5,276)          | (10,158)            | (5,655)          |
| Total current income tax benefit (expense)  | (5,276)          | (10,158)            | (3,754)          |
| Deferred:                                   |                  |                     |                  |
| Federal                                     | —                | 1,329,888           | —                |
| State                                       | —                | 424,320             | —                |
| Foreign                                     | —                | —                   | —                |
| Total deferred income tax benefit (expense) | —                | 1,754,208           | —                |
| <b>Total income tax benefit (expense)</b>   | <b>\$(5,276)</b> | <b>\$ 1,744,050</b> | <b>\$(3,754)</b> |

The significant components of deferred income taxes at December 31, 2018 and 2017 are as follows (in thousands):

|                                   | 2018            | 2017            |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Deferred tax assets:              |                 |                 |
| Net operating loss carryforwards  | \$ 62,025       | \$ 59,480       |
| Capitalized licenses              | 286             | 429             |
| Research tax credits              | 8,434           | 8,160           |
| Stock options                     | 3,922           | 2,585           |
| Other, net                        | 580             | 572             |
| Total deferred tax assets         | 75,247          | 71,226          |
| Deferred tax liabilities          |                 |                 |
| In process R&D                    | (1,343)         | (1,343)         |
| Total deferred tax liabilities    | (1,343)         | (1,343)         |
| Net deferred tax assets           | 73,904          | 69,883          |
| Valuation allowance               | (74,106)        | (70,085)        |
| <b>Net deferred tax liability</b> | <b>\$ (202)</b> | <b>\$ (202)</b> |

The Company has established a valuation allowance against net deferred tax assets due to the uncertainty that such assets will be realized. The Company periodically evaluates the recoverability of the deferred tax assets. At such time as it is determined that it is more likely than not that deferred tax assets will be realizable, the valuation allowance will be reduced.



At December 31, 2018, the Company has federal and California net operating losses, or NOL, carryforwards of approximately \$248.9 million and \$139.6 million, respectively. The federal NOL carryforwards begin to expire in 2020, and the California NOL carryforwards begin to expire in 2028. At December 31, 2018, the Company also had federal and California research tax credit carryforwards of approximately \$6.96 million and \$1.9 million, respectively. The federal research tax credit carryforwards begin to expire in 2024, and the California research tax credit carryforward does not expire and can be carried forward indefinitely until utilized.

The above NOL carryforward and the research tax credit carryforwards are subject to an annual limitation under Section 382 and 383 of the Internal Revenue Code of 1986, and similar state provisions due to ownership change limitations that have occurred which will limit the amount of NOL and tax credit carryforwards that can be utilized to offset future taxable income and tax, respectively. In general, an ownership change, as defined by Section 382 and 383, results from transactions increasing ownership of certain stockholders or public groups in the stock of the corporation by more than 50 percentage points over a three-year period. The Company has not completed an IRC Section 382/383 analysis since 2011 regarding the limitation of net operating loss and research and development credit carryforwards. There is a risk that additional changes in ownership have occurred since the completion of the Company's analysis, which was through December 2011. If a change in ownership were to have occurred, additional NOL and tax credit carryforwards could be eliminated or restricted. If eliminated, the related asset would be removed from the deferred tax asset schedule with a corresponding reduction in the valuation allowance. Due to the existence of the valuation allowance, limitations created by future ownership changes, if any, related to the Company's operations in the United States will not impact the Company's effective tax rate.

A reconciliation of the federal statutory income tax rate to the Company's effective income tax rate is as follows:

|                                            | 2018   | 2017    | 2016   |
|--------------------------------------------|--------|---------|--------|
| Federal statutory income tax rate          | 21.0%  | 35.0%   | 35.0%  |
| State income taxes, net of federal benefit | 6.4    | 5.2     | 3.5    |
| Tax credits                                | 1.5    | 1.1     | 0.9    |
| Change in valuation allowance              | (27.2) | 247.4   | (8.4)  |
| Permanent differences                      | (0.1)  | (0.3)   | (0.1)  |
| Expiration of attributes                   | —      | (18.7)  | (17.2) |
| Tax Cuts and Jobs Act                      | —      | (253.7) | —      |
| Stock compensation                         | (1.7)  | (2.9)   | (13.6) |
| Other                                      | 0.1    | 0.4     | (0.1)  |
| Provision for income taxes                 | 0.0%   | 13.5%   | 0.0%   |

On December 22, 2017, the Tax Cuts and Jobs Act of 2017 (TCJA) was signed into law making significant changes to the Internal Revenue Code, including, but are not limited to (a) reducing the federal corporate income tax rate from 35% to 21%, effective January 1, 2018; and (b) eliminating the federal corporate alternative minimum tax (AMT) and changing how existing AMT credits can be realized; and (c) eliminating several business deductions and credits, including deductions for certain executive compensation in excess of \$1 million. As a result of the rate reduction, the company reduced the deferred tax asset balance as of December 31, 2017 by \$32.7 million and the valuation allowance by \$33.4 million.

In December 2017, the SEC issued Staff Accounting Bulletin No. 118 (SAB 118), which provides guidance on accounting for the income tax effects of the TCJA. SAB 118 provides a measurement period that should not extend beyond one year from the TCJA enactment date for companies to complete the accounting relating to the TCJA under Accounting Standards Codification Topic 740, "Income Taxes" (ASC 740). In accordance with SAB 118, a company must reflect the income tax effects of those aspects of the TCJA for which the accounting under ASC 740 is complete. To the extent that a company's accounting for TCJA-related income tax effects is incomplete, but the company is able to determine a reasonable estimate, it must record a provisional estimate in its financial statements. If a company cannot determine a provisional estimate to be included in its financial statements, it should continue to apply ASC 740 on the basis of the provisions of the tax laws that were in effect immediately before the enactment of

the TCJA. The Company has completed its evaluation of the potential impacts of IRC Section 162(m) as amended by the Act of 2017 prior to December 22, 2018 and there was no change to the Company's previous analysis.

The Company files income tax returns in the United States, California and foreign jurisdictions. Due to the Company's losses incurred, the Company is essentially subject to income tax examination by tax authorities from inception to date. The Company's policy is to recognize interest expense and penalties related to income tax matters as tax expense. At December 31, 2018, there are no unrecognized tax benefits nor any significant accruals for interest related to unrecognized tax benefits or tax penalties.

#### 10. Employee Savings Plan

The Company has an employee savings plan available to substantially all employees. Under the plan, an employee may elect salary reductions which are contributed to the plan. The plan provides for discretionary contributions by the Company, which totaled \$76,903, \$65,995 and \$66,289 for the years ended December 31, 2018, 2017 and 2016, respectively.

#### 11. Quarterly Financial Data (Unaudited)

The following table presents certain quarterly financial data for eight consecutive quarters ended December 31, 2018 and 2017. The unaudited quarterly information has been prepared on the same basis as the audited consolidated financial statements and, in the opinion of management, includes all adjustments, necessary for a fair presentation of this data (in thousands, except per share data).

|                                                 | Year Ended December 31, 2018 |                |                |                |
|-------------------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                 | 1st<br>Quarter               | 2nd<br>Quarter | 3rd<br>Quarter | 4th<br>Quarter |
| <b>Selected quarterly financial data:</b>       |                              |                |                |                |
| Total operating expenses                        | \$ 4,667                     | \$ 3,400       | \$ 7,028       | \$ 492         |
| Net loss                                        | (4,543)                      | (3,144)        | (6,780)        | (208)          |
| Net loss applicable to common stockholders      | (4,543)                      | (3,144)        | (6,780)        | (208)          |
| Basic and diluted net loss per common share (1) | (0.12)                       | (0.08)         | (0.16)         | (0.00)         |

  

|                                                 | Year Ended December 31, 2017 |                |                |                |
|-------------------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                 | 1st<br>Quarter               | 2nd<br>Quarter | 3rd<br>Quarter | 4th<br>Quarter |
| <b>Selected quarterly financial data:</b>       |                              |                |                |                |
| Total operating expenses                        | \$ 3,024                     | \$ 2,805       | \$ 3,792       | \$ 3,406       |
| Net loss                                        | (3,017)                      | (2,789)        | (3,755)        | (1,602)        |
| Net loss applicable to common stockholders      | (3,017)                      | (2,789)        | (3,755)        | (1,602)        |
| Basic and diluted net loss per common share (1) | (0.09)                       | (0.08)         | (0.11)         | (0.02)         |

(1) Net loss per share is computed independently for each of the quarters presented. Therefore, the sum of the quarterly net income and loss per share will not necessarily equal the annual per share calculation.

#### 12. Subsequent Events

The Company has evaluated all subsequent events that have occurred after the date of the accompanying financial statements through February 13, 2019 and determined that there were no events or transactions occurring which require recognition or disclosure in the Company's consolidated financial statements.

## 2 【主な資産および負債の内容】

連結財務書類に対する注記参照。

## 3 【その他】

### (1) 決算日後の状況

連結財務書類の注記12を参照。

### (2) 訴訟

連結財務書類の注記5を参照。

## 4 【日本と米国との会計原則の相違】

当該有価証券報告書に含まれる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っています。米国会計基準と日本会計基準の主な相違点は以下のとおりであります。

### (1) 株式に基づく報酬

米国においては、ASC 718「株式報酬」により、ストック・オプション等の株式報酬を財務諸表上の費用として認識することを要求しています。付与日における公正価値を測定対象として報酬費用を決定し、必要な役務提供期間にわたって認識されます。

日本においては、報酬として従業員等に付与したストック・オプションは、公正な評価額に基づいて報酬に対する必要役務提供期間にわたって費用として認識され、対応する金額はストック・オプションの権利の行使または失効が確定するまでの間、貸借対照表の純資産の部に新株予約権として計上されます。

### (2) 研究開発活動のために支払った前渡金の会計処理

米国においては、ASC 730「研究開発取り決め」により、将来の研究開発活動のために利用又は提供される商品又はサービスに対して支払った払戻不能の前渡金を繰延べ、回収可能性の評価を前提に、当該商品の引渡期間又は関連サービスの提供期間にわたって償却します。

日本においては、そのような会計処理は求められていません。

### (3) のれんの会計処理

米国においては、ASC 350「無形資産－のれん及びその他」により、のれんは償却せず、少なくとも年に一度、および減損兆候発生の都度、2段階の減損テストを実施することが要求されています。ただし、第1段階の定性的な評価により、のれんの公正価値が帳簿価値を下回る可能性が高くなければ、第2段階の減損テストに進まないことが認容されます。減損が認識された場合、のれんの帳簿価値に対して公正価値までの評価減を行います。

日本においては、のれんはその効果が及ぶ20年以内の期間にわたって定額法、その他の合理的な方法により規則的に償却され、また減損の兆候がある場合には減損テストが実施されますが、年に一度の減損テストは求められていません。

### (4) 公正価値評価

米国においては、ASC 820「公正価値評価及び開示」により、公正価値の測定に係る枠組みが定められ、公正価値測定に関する開示範囲が拡大されています。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となります。また、同ガイダンスでは、測定のためのフレームワークとして3つのレベルに階層化した公正価値ヒエラルキーを設

けたうえで、公正価値ヒエラルキーのレベルに応じた開示の拡充を求めています。

日本においては、このような公正価値の測定、計上、及び開示に関する包括的な会計基準はありません。

#### (5) 後発事象に係る開示

米国においては、ASC855.10「後発事象」により年度末後から財務諸表が発行されるまで、又は発行が可能になるまでの期間に発生した事象の会計処理及び開示方法が規定されています。当基準において後発事象の評価対象となる期間（財務諸表発行日又は発行が可能になる日を終了日とする何れかの期間）及びその期間の選定根拠の開示が義務付けられています。

日本においては、決算日後に発生した会社の財政状態、経営成績及びキャッシュ・フローの状況に影響を及ぼす会計事象のうち、監査報告書日までに発生した後発事象について会計処理及び開示方法に関する監査上の取扱いが規定されています。

## 第7【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最近5年間の事業年度において掲載されているため省略いたします。

## 第8【本邦における提出会社の株式事務等の概要】

### 1【日本における株式事務等の概要】

#### (1) 株式の名義書換取扱場所及び株主名簿管理人

本邦には当社普通株式に関する当社の名義書換取扱場所又は株主名簿管理人は存在しません。

当社は、当社普通株式を表章する株券をニューヨークの預託信託会社であるデポジトリ・トラスト・カンパニー(Depository Trust Company)（「現地保管機関」）に預託しております。

株式会社証券保管振替機構（「保管振替機構」）又はその指定名義人名義となっている株券の実質株主に対する株式事務は、保管振替機構から保管振替機構の定める外国株券等の保管及び振替決済に関する規則に基づき委任を受けた住友信託銀行株式会社（「株式事務取扱機関」）がこれを取扱います。株式会社東京証券取引所（「取引所」）に上場された当社株式は、保管振替機構の外国株券等保管振替決済制度（「保管振替制度」）に従い保管振替機構の名義で、現地保管機関に保管され、保管振替機構又はその指定名義人名義で当社の株主名簿に登録されます。従って、当社普通株式の取引所決済にあたっては、取引所の取引参加者である証券会社間では保管振替機構に開設した当該取引参加者の口座間の振替が行われ、また、同一取引参加者の顧客間の決済については、同取引参加者に顧客が外国証券取引口座設定約款に従い開設した外国証券取引口座間の振替が行われるため、通常当社株主名簿における株式名義書換は行われません。

但し、日本における当社株式の取引の結果として保管される当社株式の株数残高の増減が生じた場合は、米国内における株式の名義書換の手続に従って当社の名義書換取扱場所において名義書換が行われます。

一方、当社の定款附属規則によれば、当社は、その株主名簿上の登録名義人を当社普通株式の事実上の所有者として取扱う権利を有し、デラウェア州法が要求する場合を除いては、他の者の当社普通株式に対する衡平法上その他の権利を承認する義務を負いません。従って、取引所の取引により当社の株式を取得し、それを保管振替機構の定める上記保管振替制度に従って保管させている投資家、すなわち実質株主は、配当を受領する権利、議決権等の権利を、保管振替機構を通じて行使することとなります。

以下に記載するものは、上記保管振替制度に基づき締結された保管振替機構及び現地保管機関間の保管契約、保管振替機構、株式事務取扱機関及び当社間の株式事務委任に関する契約、保管振替機構、配当金取扱機関（定義は以下に記載します。）と当社間の配当金支払事務委任に関する契約等に基づく実質株主の配当を受領する権利、議決権等の権利を保管振替機構を通じて間接的に行使するための、実質株主に関する株式事務等の概要です。この株式事務等は、今後変更されることもありえ、上記の記載は、投資家が当社の株主名簿上の登録名義人につきこれと異なる取り決めをした場合には適用されません。

#### (2) 株主に対する特典

ありません。

#### (3) 株式の譲渡制限

当社普通株式に関して、所有権の譲渡に関する制限はありません。

#### (4) その他株式事務に関する事項

##### ①基準日

配当金又は株式配当等を受け取る権利を有する株主は、配当支払等のために定められた基準日現在株主名簿に登録されている者です。

##### ②事業年度の終了

当社の事業年度は毎年12月31日に終了します。

##### ③公告

当社普通株式に関し、本邦において東京証券取引所規則その他の法令・規則等において要求される場合を除き、当社は公告を行いません。

##### ④株式事務に関する手数料

実質株主は、窓口証券会社取引口座を開設する際に、当該窓口証券会社の定めるところにより口座管理料を支払います。

##### ⑤定時株主総会

取締役会又はCEOが指定し、招集通知に記載された日時に開催されます。

##### ⑥株券の種類

いかなる株数の券面も発行することができます。

## 2【日本における実質株主の権利行使に関する手続】

#### (1) 実質株主の議決権行使に関する手続

日本における実質株主は、当社の株主総会における議決権の行使について、所定の期日までに株式事務取扱機関に指示を行うことができます。株式事務取扱機関は、当社から議決権代理行使のための資料を受領し、これを、基準時現在で同機関が作成した実質株主明細表に基づき実質株主に交付します。実質株主が株式事務取扱機関にかかる指示を行った場合には、株式事務取扱機関は保管振替機構又はその指定名義人を通して、実務上可能な範囲で指示通りの議決権の行使を行うよう努める義務を負います。

実質株主が株式事務取扱機関に対して指示を行わない場合には、保管振替機構若しくはその指定名義人は、議決権を行使いたしません。

#### (2) 配当請求に関する手続

当社から現地保管機関に支払われた配当金は、当社が指定し、保管振替機構が配当金取扱事務を委任した配当金支払取扱銀行（「配当金取扱機関」）に入金され、配当金取扱機関は、株式事務取扱機関が作成した実質株主明細表に基づき原則として銀行口座振込みにより実質株主に配当金を交付します。

当社普通株式の株式配当、株式分割、無償交付等により当社が追加の当社株式を保管振替機構又はその指定名義人に割り当てる場合は、原則として保管振替機構を通じてかかる追加の当社株式が実質株主に係る取引参加者の口座に記帳されます。但し、1株未満の当社株式は、売却処分され、その売却代金は株式事務取扱機関を通じて実質株主に支払われます。

この際、保管振替機構が、当社の所在国等の諸法令又は慣行等により費用を徴収された場合には、当該費用は実質株主の負担とし、配当金から控除するなどの方法により徴収されます。

#### (3) 株式の移転に関する手続

実質株主は、当社株式の株券を保有しません。実質株主は、当社普通株式に関する権利を取引所の取引により譲渡することができます。

(4) 新株予約権の行使に関する手続

当社普通株式について新株予約権が付与されたことにより当社が追加の当社株式を保管振替機構又はその指定名義人に割り当てる場合は、保管振替機構は当該当社普通株式の実質株主に係る取引参加者の口座に記帳します。この場合において、保管振替機構が所定の時限までに取引参加者から実質株主が新株式の引受けを希望する旨の通知を受け、実質株主から取引参加者を通じ払込代金を受領するときは、保管振替機構は実質株主に代わって当該新株予約権を行使して新株式を引き受け、実質株主に係る取引参加者の口座に記帳しますが、保管振替機構が所定の時限までに取引参加者から上記通知を受けないときは、新株式を引き受けることはできません。行使されなかった新株予約権が売却処分された場合、その売却代金は上記の配当金の交付の手続に準じて実質株主に支払われます。

(5) 配当等に関する課税上の取扱い

第1「本国における法制等の概要」3「課税上の取扱い」をご参照ください。



## 第9【提出会社の参考情報】

### 1【提出会社の親会社等の情報】

当社には、金融商品取引法第24条の7第1項に規定する親会社等はありません。

### 2【その他の参考情報】

2018年1月1日以降これまでに以下の報告書を関東財務局長に提出しました。

#### ①有価証券報告書関係

---

■有価証券報告書（2017年1月1日-2017年12月31日）及び添付書類並びにこれに係る確認書

---

---

2018年6月11日提出

---

#### ②内部統制報告書関係

---

■内部統制報告書（2017年12月31日を基準日とするもの）及び添付書類

---

---

2018年6月11日提出

---

#### ③四半期報告書関係

---

■四半期報告書（2018年1月1日-2018年3月31日）及びこれに係る確認書

---

---

2018年6月13日提出

---

---

■四半期報告書（2018年4月1日-2018年6月30日）及びこれに係る確認書

---

---

2018年9月12日提出

---

---

■四半期報告書（2018年7月1日-2018年9月30日）及びこれに係る確認書

---

---

2018年12月12日提出

---

#### ④臨時報告書関係

---

■臨時報告書

金融商品取引法第24条の5第4項及び企業内容等の開示に関する内閣府令第19条第2項第1号に基づくもの。

---

---

2018年3月6日提出

---

---

■臨時報告書

金融商品取引法第24条の5第4項及び企業内容等の開示に関する内閣府令第19条第2項第9号の2に基づくもの。

---

---

2018年6月22日提出

---

## **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。

## 独立登録会計事務所の同意書

私どもは、「第一部 企業情報」における「第5 5 コーポレート・ガバナンスの状況等」、「第6 経理の状況」において私どもに言及すること、及び、日本において関東財務局に提出される2018年12月31日に終了した事業年度の有価証券報告書に含まれる、メディシノバ社の連結財務書類及びメディシノバ社の財務報告に係る内部統制の有効性に対する2019年2月13日付の私どもの監査報告書を使用することに同意いたします。

BDO USA, LLP

カリフォルニア州サンディエゴ市  
2019年6月12日

Consent of Independent Registered Public Accounting Firm

MediciNova, Inc.  
La Jolla, California

We consent to the reference to our firm under sections “V-5 outline of Corporate Governance and VI. Financial Condition” in Part I “Information of the Company” and to the use of our reports dated February 13, 2019 with respect to the consolidated financial statements of MediciNova, Inc., and the effectiveness of internal control over financial reporting of MediciNova, Inc. included in the Annual Securities Report for the year ended December 31, 2018 filed with Kanto Zaimu Kyoku in Japan.

/s/ BDO USA, LLP

San Diego, California  
June 12, 2019

---

※ 上記は、監査人の同意書の署名付原本に記載された事項を電子化したものであり、その原本は有価証券報告書提出会社が別途保管しております。

## 独立登録会計事務所の監査報告書

(翻訳)

カリフォルニア州ラ・ホイヤ  
メディシノバ・インク  
取締役会及び株主 御中

### 連結財務書類に対する意見

私どもは、添付のメディシノバ・インクの2018年及び2017年12月31日現在の連結貸借対照表、並びに2018年12月31日をもって終了した3年間の各事業年度の連結損益及び包括利益計算書、連結株主資本等変動計算書及び連結キャッシュ・フロー計算書、並びに関連する注記（これらを総称して、連結財務書類という）について監査を行った。私どもの意見では、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会計原則に準拠して、メディシノバ・インクの2018年及び2017年12月31日現在の連結財政状態、並びに2018年12月31日をもって終了した3年間の各事業年度の連結経営成績及び連結キャッシュ・フローの状況を、すべての重要な点において適正に表示している。

私どもはまた、トレッドウェイ委員会支援組織委員会(COSO)が公表した「内部統制—統合的枠組み」（2013年改訂版）に基づき、2018年12月31日現在のメディシノバ・インクの財務報告に係る内部統制について、米国公開企業会計監視委員会(PCAOB)の基準に準拠して監査を行い、2019年2月13日付の私どもの報告書において、無限定意見を表明した。

### 意見表明の基礎

これらの連結財務書類の作成責任は会社の経営者にあり、私どもの責任は、私どもの監査に基づいて、これらの連結財務書類に対する監査意見を表明することにある。私どもは、PCAOBに登録している会計事務所であり、米国連邦証券法、並びにそれに関連した米国証券取引委員会及びPCAOBの規則に準拠して、会社に対して独立した存在であることを求められている。

私どもは、PCAOBの基準に準拠して監査を実施した。これらの基準は、連結財務書類に誤謬や不正に起因した重要な虚偽の表示がないかどうかについて合理的な保証を得るために、私どもが監査を計画し実施することを要求している。

私どもの監査は、連結財務書類について誤謬や不正に起因した重要な虚偽表示が起るリスクを評価する手続を実施すること、また、それらのリスクに対応する手続を実施することを含

んでいる。これらの手続は、連結財務書類における金額及び開示に関する証拠を試査によって  
検証することを含んでいる。私どもの監査はまた、経営者が採用した会計原則及び経営者が  
行った重要な見積りの評価も含め、連結財務書類全体の表示に関する評価を含んでいる。私ど  
もは、監査の結果として意見表明のための合理的な基礎を得たと判断している。

BDO USA, LLP

私どもは、2015年より会社の監査を行っている。

カリフォルニア州サンディエゴ市

2019年2月13日

## Report of Independent Registered Public Accounting Firm

Shareholders and Board of Directors  
MediciNova, Inc.  
La Jolla, California

### Opinion on the Consolidated Financial Statements

We have audited the accompanying consolidated balance sheets of MediciNova, Inc. (the “Company”) as of December 31, 2018 and 2017, the related consolidated statements of operations and comprehensive loss, stockholders’ equity, and cash flows for each of the three years in the period ended December 31, 2018, and the related notes (collectively referred to as the “consolidated financial statements”). In our opinion, the consolidated financial statements present fairly, in all material respects, the financial position of the Company at December 31, 2018 and 2017, and the results of its operations and its cash flows for each of the three years in the period ended December 31, 2018, in conformity with accounting principles generally accepted in the United States of America.

We also have audited, in accordance with the standards of the Public Company Accounting Oversight Board (United States) ( “PCAOB” ), the Company’s internal control over financial reporting as of December 31, 2018, based on criteria established in Internal Control - Integrated Framework (2013) issued by the Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission ( “COSO” ) and our report dated February 13, 2019 expressed an unqualified opinion thereon.

### Basis for Opinion

These consolidated financial statements are the responsibility of the Company’s management. Our responsibility is to express an opinion on the Company’s consolidated financial statements based on our audits. We are a public accounting firm registered with the PCAOB and are required to be independent with respect to the Company in accordance with the U.S. federal securities laws and the applicable rules and regulations of the Securities and Exchange Commission and the PCAOB.

We conducted our audits in accordance with the standards of the PCAOB. Those standards require that we plan and perform the audit to obtain reasonable assurance about whether the consolidated financial statements are free of material misstatement, whether due to error or fraud.

Our audits included performing procedures to assess the risks of material misstatement of the consolidated financial statements, whether due to error or fraud, and performing procedures that respond to those risks. Such procedures included examining, on a test basis, evidence regarding the amounts and disclosures in the consolidated financial statements. Our audits also included evaluating the accounting principles used and significant estimates made by management, as well as evaluating the overall presentation of the consolidated financial statements. We believe that our audits provide a reasonable basis for our opinion.

/s/ BDO USA, LLP

We have served as the Company’s auditor since 2015.  
San Diego, California  
February 13, 2019

※ 上記は、監査人の同意書の署名付原本に記載された事項を電子化したものであり、その原本は有価証券報告書提出会社が別途保管しております。