

各位

会社名 MediciNova, Inc
代表者名 代表取締役社長兼 CEO 岩城 裕一
(コード番号: 4875 東証スタンダード)
問合せ先 東京事務所代表 副社長 松田 和子
兼最高医学責任者 (CMO)
電話: 03-3519-5010
E-Mail: infojapan@medicinova.com

米国生物医学先端研究開発機構 (BARDA) との提携共同開発による
塩素ガス暴露による肺障害に対する医学的対策としての
MN-166 (イブジラスト) の研究結果に関するお知らせ

2023年9月27日 米国 ラ・ホイヤ発 - メディシノバ (MediciNova, Inc.) (米国カリフォルニア州 ラ・ホイヤ、代表取締役社長兼 CEO: 岩城裕一) は、本日、米国福祉保健局 (HHS) の一部である生物医学先端研究開発機構 (BARDA) ^{*1} との契約に基づき実施した非臨床試験の結果についてお知らせします。

MN-166 (イブジラスト) ^{*2} は、塩素ガス暴露による急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や急性肺障害 (ALI) ^{*3} に対する治療法・医療対策 (Medical countermeasures; MCM) への可能性から BARDA の Department of Research, Innovation, and Ventures (DRIVE 研究・イノベーション・ベンチャー) 部門の Repurposing Drugs in Response to Chemical Threats ReDIRECT プログラム (ドラッグリポジショニングによる化学物質暴露脅威への対策) の共同開発の化合物として選定され (参照 1)、その潜在的な臨床的有用性を評価するために、二つの異なる塩素ガス誘発性急性肺障害非臨床モデルを用いたスタディを実施しました。

一つ目の非臨床モデル有効性スタディ (参照 2) の目的は、塩素ガス誘発性 ALI に対する MN-166 (イブジラスト) の安全性と薬理学的活性などを評価することで、MN-166 (イブジラスト) の単回投与と複数回投与による治療が評価されました。主要評価項目は、肺機能測定値 PaO₂/FiO₂ (動脈酸素分圧と吸入酸素分画の比・mmHg) です。

塩素ガス吸入暴露により中等度の ALI を誘発させ (平均 PaO₂/FiO₂ 値 < 200mmHg)、被験動物を MN-166 (イブジラスト) 低用量と高用量、ポジティブ対照 (ロリプラム)、ネガティブ対照 (薬物を溶解するのに用いた溶媒のみ、無治療)、の異なる 4 つの群に分け、それぞれ 30 分かけて静脈内投与しました。

パイロットデザインの単回投与スタディでは、被験動物への治療は塩素ガス吸入暴露終了後に 1 回だけ投与されました。MN-166 (イブジラスト) 高用量群およびポジティブ対照 (ロリプラム) 群では、MN-166 (イブジラスト) 低用量群およびネガティブ対照 (無治療) 群に比べ、塩素ガス吸入暴露後 12 時間まで治療効果が観察されましたが、スタディ終了までの総合的な平均 PaO₂/FiO₂ 値については統計学的に有意な結果は得られませんでした。MN-166 (イブジラスト) 静脈投与の忍容性は良好で、単回投与試験では安全性に関する懸念は認められませんでした。複

数回投与スタディにおける MN-166（イブジラスト）の至適投与回数を決めるために、薬物動態（PK）試験を行いました。

被験動物の PK プロファイルに基づき、複数回投与スタディでは塩素ガス吸入暴露後、各治療薬を 12 時間ごとに合計 4 回投与しました。全てのタイムポイントにおける平均 PaO₂/FiO₂ 比を 4 群間で比較したところ、MN-166（イブジラスト）の高用量投与群の平均 PaO₂/FiO₂ 比は、他の 3 群の PaO₂/FiO₂ 比よりも有意に高いことが認められました（p<0.0001）。

ネガティブ対照群の平均 PaO₂/FiO₂ 比は、48 時間後に 224.8mmHg とベースライン（塩素ガス暴露直後）の 518.7mmHg より 57%減少し、MN-166（イブジラスト）高容量群では 327.8mmHg とベースライン値の 516.0mmHg から 36%減少しました。スタディ最後の評価タイムポイント 48 時間後の MN-166（イブジラスト）高容量群の平均 PaO₂/FiO₂ 比はネガティブ対照群に比べ 46%高いことが確認されました。ARDS の重症度は PaO₂/FiO₂ で分類され、ネガティブ対照群の平均 PaO₂/FiO₂ 値は 48 時間のスタディ終了時に 300mmHg 未満で軽度 ARDS に分類される値でしたが、MN-166（イブジラスト）高用量投与群の平均 PaO₂/FiO₂ 値は ARDS と分類されないほどにまで回復していました。複数回投与スタディにおいても MN-166（イブジラスト）の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念は認められませんでした。

二つ目の非臨床モデルスタディ（参照 3）では、塩素ガス暴露 ALI に対する治療法・医療対策として MN-166（イブジラスト）を評価するためのツールとして、このモデル自体の実現可能性を評価する予備的な概念実証（Proof of Concept ; POC）スタディが最初に行われました。対象動物での塩素ガス誘発 ALI モデルを確立するために何度も試みましたが、薬剤候補を評価するための実行可能なモデルではないと判断され、二つ目の非臨床モデル POC スタディからは有効性に関する結果は得られませんでした。

当社取締役兼 CMO（最高医学責任者）の松田和子は次のようにコメントしています。

「非臨床モデルスタディにおける良好な結果を報告できることを大変嬉しく思います。MN-166 の複数回投与により、肺機能の大きく有意な改善と生存率の向上が確認できました。私たちは以前、LPS 誘発性 ARDS 非臨床モデルで MN-166 の投与が肺組織の浮腫などの組織学的変化を抑制し、肺組織の細胞アポトーシスを減少させることで肺障害から保護することを報告しました（参照 4）。また、ARDS 発症リスクのある入院中の重症 COVID-19 患者を対象とした臨床試験でも、有意で良好な結果を得たことを報告しています（参照 5）。今回の塩素ガス誘発性 ALI モデル非臨床試験の良好な結果と、ARDS 発症リスクのある重症 COVID-19 患者を対象とした臨床試験の良好な結果を鑑みると、MN-166 には様々な原因による急性肺疾患を治療する可能性があると考えています。

私たちは、この開発プログラムの次のステップについて FDA とミーティングを持つ予定です。医療対策の開発においては、倫理的あるいは実行可能でない場合には、有効性を立証するためのヒトでの臨床試験を必要としません。塩素ガス暴露誘発性 ALI に対する治療法については、この適応症に特化して承認された薬剤がなく、大きなアンメット・メディカル・ニーズがあります。最後に私たちはこのプログラムに対する BARDA の支援に深く感謝します。」

（参照 1） 2021 年 3 月 10 日公表

「米国生物医学先端研究開発機構（BARDA）との提携による MN-166（イブジラスト）の共同開発に関するお知らせ」

<https://medicinova.jp/wp-content/uploads/2021/03/03102021.pdf>

（参照 2） 2021 年 6 月 7 日公表

「米国生物医学先端研究開発機構（BARDA）との提携共同開発における MN-166（イブジラスト）の塩素ガス暴露による肺障害に対する動物試験の開始のお知らせ」

<https://medicinova.jp/wp-content/uploads/2022/01/06072021.pdf>

(参照3) 2021年6月28日公表

「米国生物医学先端研究開発機構 (BARDA) との提携共同開発による MN-166 (イブジラスト) の塩素ガス暴露による肺障害に対するマウスモデル試験の開始のお知らせ」

<https://medicinova.jp/wp-content/uploads/2022/01/06282021.pdf>

(参照4) 2020年3月10日公表

「重症肺炎および急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を対象とした MN-166 (イブジラスト) の開発開始に関するお知らせ」

<https://medicinova.jp/wp-content/uploads/2020/03/03102020.pdf>

(参照5) 2022年6月8日公表

「MN-166 (イブジラスト) の急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) リスクを有する重症 COVID-19 入院患者を対象とするフェーズ2臨床試験の良好なトップラインデータに関するお知らせ」

<https://medicinova.jp/wp-content/uploads/2022/06/06082022.pdf>

本プロジェクトは、契約番号 75A50121C00022 の下、保健社会福祉省 準備・対応担当次官補室 バイオメディカル先端研究開発局からの連邦資金により、開発資金の全体または一部が提供されています。

なお、本件が当社の 2023 年 12 月期の業績に与える影響は現在のところ未定ですが、今後、開示すべき事項が生じた場合には、速やかにお知らせいたします。

以上

***1 米国福祉保健局 (HHS) 米国生物医学先端研究開発機構 (BARDA) について**

生物医学先端研究開発機構 (BARDA) は、米国福祉保健局 (HHS) の一部であり、化学、生物、放射線、核 (CBRN) の脅威や、パンデミックインフルエンザ (PI) や新興感染症 (EID) の脅威から国を守るために設立されました。BARDA は、ワクチン、医薬品、診断薬などの医療対策の移行を支援し、FDA による承認や戦略的国家備蓄品に含めるための検討に向けて、研究から高度な開発まで取り組んでいます。BARDA の支援には、臨床研究機関ネットワークから先端開発・製造イノベーションセンター、充填・製造ネットワークに至るまで、資金提供、技術支援、中核的サービスなどが含まれます。BARDA は医療対策の多様なポートフォリオをサポートしており、これまでに合計 57 の FDA 承認、ライセンス、またはクリアランスを取得しています。

BARDA の使命は、リスクを共有し、効率性を高め、開発を加速させるために、産業界との官民パートナーシップを成功させることで達成されており、同時に、国の安全保障に不可欠な対策品への継続的なアクセスを保証する市場を維持しています。

***2 MN-166 (イブジラスト) について**

MN-166 はファースト・イン・クラスの経口摂取可能な小分子化合物で、マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) 阻害剤、ホスホジエステラーゼ-4 及び-10 の阻害剤で、炎症促進作用のあるサイトカイン、IL-1 β 、TNF $\cdot\alpha$ 、IL-6 などを阻害する働きを有しており、また、反炎症性のサイトカイン IL-10、神経栄養因子及びグリア細胞由来神経栄養因子を活性化する働きも認められています。グリア細胞の活性化を減衰し、ある種の神経症状を緩和することがわかっています。前臨床研究および臨床研究において抗神経炎症作用及び神経保護作用を有することが確認されており、これらの作用が MN-166 の神経変性疾患 (進行型多発性硬化症、ALS など)、各種依存症、慢性神経因性疼痛などに対する治療効果の根拠と考えられています。当社は、進行型多発性硬化症及び ALS、薬物依存症をはじめとする多様な神経系疾患を適応とする新薬として開発しており、進行型多発性硬化症、ALS、薬物依存などを含むさまざまな疾患治療をカバーする特許のポートフォリオを有しております。

***3 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) / 急性肺障害 (ALI) について**

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、血液中の酸素レベルの低下を引き起こす重篤な肺機能不全の一種です。何らかの理由で肺が損傷を受けると、肺胞と呼ばれる小さな空気嚢の内部に血液や体液が溜まり、肺胞が膨らみを保つ界面活性剤 (サーファクタント) が分解され、肺胞がつぶれた状態になります。そのため、肺から吸い込む空気中の酸素を血液中に取り込むことができず、低酸素状態になります。急性期を過ぎると肺が線維化し固くなり、コンプライアンスが低下します。ARDS は数日で発症する場合もあれば、非常に急速に悪化する場合もあります。ARDS

の最初の症状は通常、息切れで、他の徴候と症状として、低酸素血症、急速で浅い呼吸、呼吸時の肺のクリック音、水疱音、または喘鳴が聞かれます。感染症は、ARDSの最も一般的な危険因子です。これらの感染には、インフルエンザ、コロナウイルスまたはその他のウイルス感染症、敗血症などが含まれます。発症後死亡率は、ARDS患者の約40%とされています。急性肺障害(ALI)は、ARDS発症前後の状態を言います。

メディシノバについて

メディシノバ(MediciNova, Inc.)は、臨床開発ステージにあるバイオ医薬品開発企業であり、炎症性疾患、線維化疾患、神経変性疾患などの様々な疾患領域において、新規低分子化合物の広範な後期パイプラインを開発しています。主要な開発品である2つの化合物、MN-166(イブジラスト)とMN-001(タイペルカスト)は、複数の作用機序と高い安全性プロファイルを有しており、当社は、これら2つの化合物について現在11の臨床開発プログラムを有しております。

当社の主力開発品であるMN-166(イブジラスト)は、現在、筋萎縮性側索硬化症(ALS)及び変性性頸椎椎骨症(DCM)で臨床第Ⅲ相(フェーズ3)段階、進行性の多発性硬化症(MS)において臨床第Ⅲ相(フェーズ3)準備段階にあります。加えて、MN-166(イブジラスト)は、膠芽腫(グリオブラストーマ)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)及び薬物依存症の治療薬として臨床第Ⅱ相(フェーズ2)段階にあります。

MN-001(タイペルカスト)は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)について、臨床第Ⅱ相(フェーズ2)の準備段階にあります。

当社は、公的機関からの資金助成を受け、多くの医師主導型臨床治験を実施してきた強固な実績を有しています。

当社詳細につきましては<https://medicinova.jp/>をご覧ください。本社所在地はアメリカ合衆国カリフォルニア州ラ・ホイヤ、スイート300、エグゼクティブ・スクエア4275(電話1-858-373-1500)です。

注意事項

このプレスリリースには、1995年米国民事証券訴訟改革法(The Private Securities Litigation Reform Act of 1995)に規定される意味での「将来の見通しに関する記述」が含まれている可能性があります。これらの記述には、MN-166、MN-001、MN-221及びMN-029の治療法の将来における開発や効果に関する記述などが含まれます。これらの「将来の見通しに関する記述」には、そこに記述され、示されたものとは大きく違う結果または事象に導く多数のリスクまたは不確定要素が含まれます。かかる要素としては、MN-166、MN-001、MN-221、またはMN-029を開発するための提携先または助成金を得る可能性、当社の事業または臨床開発を行うために十分な資金を調達する可能性、将来の臨床治験のタイミング、費用、計画など、臨床治験、製品開発および商品化に付随するリスクや不確定要素、FDAに対して書類を提出するタイミング、臨床開発及び商品化のリスク、現段階の臨床治験の結果が必ずしもその後の製品開発の行方を確定するものではない可能性、当局の承認取得の遅延または失敗の可能性、臨床治験の資金を第三者機関に頼ることによるリスク、商品候補に対する知的財産権に関するリスク及びかかる権利の防御・執行能力に関するリスク、製品候補の臨床治験または製造を依頼している第三者機関が当社の期待通りに履行できない可能性、さらに臨床治験の開始、患者登録、完了または解析、臨床治験計画の妥当性または実施に関連する重大な問題、規制当局への書類提出のタイミング、第三者機関との提携またはタイムリーな資金調達の可否などに起因する遅延及び費用増大に加え、当社が米国証券取引委員会に提出した2022年12月期のForm10K及びその後の10Q、8Kなど届出書に記載されているものも含め、しかしそれに限定されないその他のリスクや不確定要素があります。したがって、「将来の見通しに関する記述」はその時点における当社の状況を述べているにとどまり、実際の結果または成り行きは、必ずしも予想通りにはならない可能性があることにご留意下さい。また当社には、この記述に関して、情報の修正または更新を行う義務はありません。