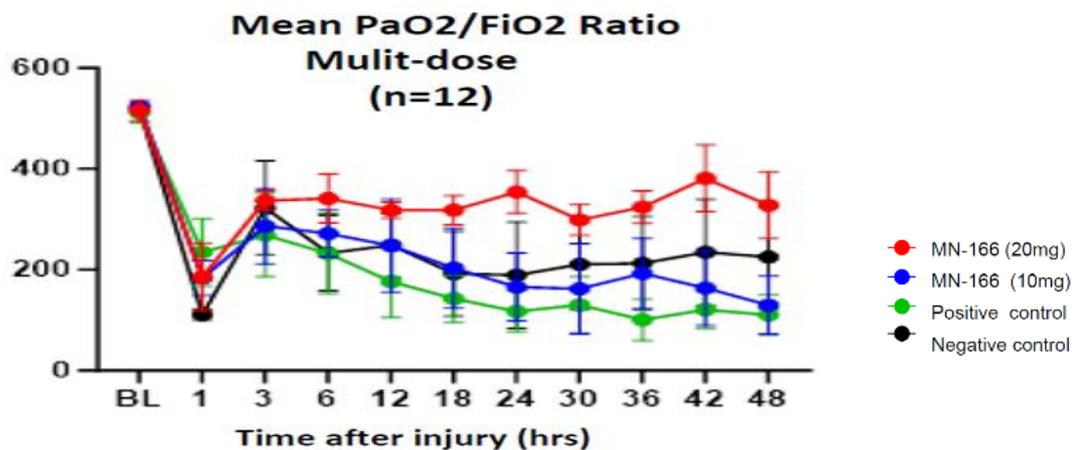


## ご質問・ご意見に対する回答 (2023年10月3日号)

弊社 web サイト等よりお寄せいただきました主なご質問・ご意見に対し、以下のとおり回答を公開させていただきます。

なお、以下の回答は、お寄せいただきましたご質問・ご意見の中から回答を公開すべきと弊社が判断をしたものであり、お寄せいただきましたすべてのご質問・ご意見に対するものではありませんので、あらかじめご了承ください。

Q1	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プレスリリースについて、補足説明をお願いします。
A1	<p>先週、9月28日にプレスリリースにて BARDA との共同開発で行われた研究結果について発表しましたが、内容が分かりづらいというご指摘を複数いただきましたので、補足説明させていただきます。</p> <p>契約上、プレスリリースの内容については BARDA からの承認を受けなければ発表できないことになっています。BARDA のポリシーが変更になり、以前のプレスリリースでは含めることが出来た動物スタディの用語や内容に関して、今回は変更・削除するように要請を受けました。研究結果の詳細についても、プレスリリースではなく、関連する学会や論文などの学術発表にて詳細発表をするようにとの要請を受けました。その結果、回りくどい言い方になり分かりづらい部分があったこととお詫びいたします。</p> <p>1 つ目の羊モデルスタディですが、羊は平均体重が 40 kg程で、人工呼吸器装着下での全身管理が可能で、最もヒトに近い動物モデルと考えられています。このスタディは羊の塩素ガス誘発性肺障害モデルを確立している経験豊富な大学関連研究施設で行いました。</p> <p>被験動物は中等度の急性肺障害（P/F 値 200mmHg 以下、スタディ完了時の致死率 25–30%）を引き起こすとされる塩素ガス暴露（ガス濃度×暴露時間の組み合わせ）後に治療を開始し、集中治療室（ICU）にて 48 時間にわたり管理・観察されました。治療効果として生存率、肺機能、心臓・循環機能、血液・代謝機能を継続的に測定しました。特に肺機能に関しては、P/F 値、心肺血行動態、肺レントゲン写真による肺障害スコア、肺水腫の評価や肺組織の病理組織検査も行いました。</p> <p>単回投与スタディでは 1 回の投薬だけでは治療効果が 12 時間程度しか観察されず、薬物動態（PK）スタディで得られた MN-166 静脈投与による半減期に基づき、複数回投与スタディでは 12 時間ごとに 4 回の投薬を行いました。その結果、MN-166 の高用量グループは他の治療グループに比べて、スタディ全体を通して（全てのタイムポイントで）有意に、大幅に、肺機能が高いことが認められました。（<math>p &lt; 0.0001</math>）。</p> <p>この結果は言葉で説明するよりも、時間経過と P/F 値を示すグラフを用いて説明するのが一番、分かりやすいと思います。</p>



生存率に関しては、他の治療群ではスタディ完了前に死亡する（正確には肺機能が悪化し、安楽死の基準に至った）動物が各グループで確認されましたが、MN-166 高用量群では全ての被験動物がスタディ完了まで生存しました。P/F 値以外でも肺障害スコアなどで良好な結果を得られましたが、それらの詳細は来年に学会での発表を予定しております。

2 つ目のマウススタディですが、端的に言うと、「マウスでは塩素ガス誘発性肺障害モデル自体が確立出来ず」に、MN-166 のみならず、スタディで用いられたすべての薬剤の有効性を評価するに至りませんでした。

マウススタディでは、まず最初に「7 日後までに半分のマウスが死に至る」塩素ガス暴露（ガス濃度 × 暴露時間の組み合わせ）を同定する試験を行いました。この同定試験では、被験動物に異なる様々な濃度の塩素ガス暴露を行い、7 日後の生存率を調べ「暴露後 7 日までに半分のマウスが死に至る」と推定される塩素ガス暴露（ガス濃度 × 暴露時間の組み合わせ）を同定しました。

引き続き行われた有効性試験では、「7 日後までに半分のマウスが死に至る」とされる塩素ガスに暴露後、MN-166（高用量、中用量、低用量）、ポジティブ対照やネガティブ対照薬で治療し、薬効を評価するという有効性試験を行う予定でした。マウスは非常に小さいため、継続して個々の肺機能検査や心拍機能などを継続して評価するのは不可能なため、生存率のほかは、肺重量測定と肺組織の病理検査のみを評価することになっていました。

実際に行われた有効性試験では、治療を開始する前はかなり早い段階で想定以上の多数の死亡が確認されました。タンク内のガス濃度やガス暴露に用いた器具の検証、飼育環境での空調・餌・飲料水などへの不純物混入や汚染の有無、被験動物が潜在的に感染症を起こしていた可能性、輸送時に何らかへの暴露・接触がなかったかなど多方面から Root cause analysis（根本原因分析）を行いました。原因特定には繋がりませんでした。

改めて行った同定試験では、塩素ガス暴露（ガス濃度 × 暴露時間の組み合わせ）と生存率の結果が最初の同定試験と比べて大きな差があり、マウスでは信用できる塩素ガス暴露肺障害モデルが確立できず、BARDA との協議の上でマウススタディは打ち切られました。

<p>マウススタディの結果は、単純にこの病態でのマウスモデルが確立出来ていないというもので、MN-166の有効性が示せなかったという事ではありません。</p> <p>一方、ヒトに最も近い羊モデルで P/F 値の有意な改善、生存率の結果などにより、塩素ガス暴露肺障害に対する MN-166 の有効性を確認できたことは大きな成果だと考えております。</p>
--

以 上

MediciNova, Inc. (メディシノバ・インク)

東京事務所 IR 担当

E-mail [infojapan@medicinova.com](mailto:infojapan@medicinova.com)

URL <https://medicinova.jp/>