

株式会社メドレックス

(4586 Mothers)

発行日 2020年8月28日

米国市場での上市品に大きく前進

FDA に対しリドカイン・テープ剤の新薬申請

2020年8月27日、メドレックスは、米国での初めての上市品実現に向けて、リドカイン・テープ剤の申請を行った。米国では、オピオイド危機の裏返しとして、非オピオイド剤に対し、熱い視線が注がれている。リドカイン・テープ剤は、その一つで、先行する ZTlido® は急速に売り上げを伸ばしており、ZTlido® を販売しているサイレックス社の親会社ソレント社には 245% のプレミアムでの買収提案もあった(2019年12月拒絶)。メドレックスのリドカイン・テープ剤は、順調に進展すれば、2021年承認、2022年上市が見込まれる。市場の1割を占有できれば、年間90億円程度の商品に育つと見込まれ、メドレックスにとって、一定規模の安定収入をもたらす初めての米国上市品となろう。

大型開発品の着実な進展

2020年7月、遂にフェンタニル・テープ剤の臨床開発が米国で開始された。オキシコドン・テープ剤の開発が中止された現在では、フェンタニル・テープ剤は、メドレックスにとって、最大の価値をもたらす可能性のあるパイプラインである。他のフェンタニル・テープ剤に対する差別化と高付加価値化のためには、「誤用事故防止機能」の製品ラベルの獲得が重要である。既に、前回の資金調達(2019年11月～2020年4月)で、医療用医薬品としての承認を取得するための標準的な/最低限の開発費用は確保されているが、「誤用事故防止機能」を製品ラベルとして表示するための試験を行うことを決断した。

また、「貼るワクチン」であるマイクロニードルの開発は、紆余曲折を経て、治験工場の稼働(臨床試験等においてヒトに投与できる GMP 規格品を製造できる体制)まで到達した。そして、今般、国内メーカー数社とのフィージビリティスタディに関する協議などを踏まえ、事業提携へのステージアップを企図して、治験工場を、増殖性ウイルスや遺伝子組み換え生物等を扱える施設に増強することを決断した。

厳格なファンダメンタルズ分析に基づく投資家が資金を拠出

コロナウイルス蔓延の影響で、メマンチン貼付剤やチザニジン・テープ剤の開発が若干遅延しているが、全体として、前項で既述したように、大型品の開発は着実に進展し、むしろ、資金調達が必要な状況である。2020年7月、前項で言及した大型開発品の推進に加え、前回の調達でカバーしきれなかった欧州でのリドカイン・テープ剤に開発費用を賄うために、新たな資金調達計画が発表された。調達を引き受けるのは米国 Weiss 社である。この調達計画の浮上は、厳格なファンダメンタルズ分析に基づく価値の追求を投資スタイルとする純投資家の眼鏡にかなったということの裏返しであるとも言えよう。

フォローアップ・レポート

フェアリサーチ株式会社
鈴木 壯

会社概要	
所在地	香川県 東かがわ市
代表者	松村 米浩
設立年月	2002年1月
資本金	6,934百万円
上場日	2013年2月
URL	www.medrx.co.jp
業種	医薬品
従業員数	24人(連結)
主要指標 2020/8/27 現在	
株価	323
52週高値終値	542
52週安値終値	158
発行済株式数	16,540,100
売買単位	100株
時価総額	5,342百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益ベース EPS	-68.80円
予想 P E R	na倍
実績 B P S	101.87円
実績 P B R	3.17倍

自己株式数除く発行済株式数ベース。

業績動向	売上高 百万円	前期比 %	営業利益 百万円	前期比 %	経常利益 百万円	前期比 %	当期純利益 百万円	前期比 %	EPS 円	年度終値株価 円	
										高値	安値
15/12 通期実績	37	43.1	-999	na	-990	na	-878	na	-131.2	1,466	500
16/12 通期実績	22	-40.6	-1,342	na	-1,301	na	-1,259	na	-155.5	1,455	341
17/12 通期実績	198	787.2	-983	na	-988	na	-884	na	-103.2	1,345	453
18/12 通期実績	8	-95.8	-1,273	na	-1,285	na	-1,267	na	-126.7	2,060	425
19/12 通期実績	169	1,922.9	-1,627	na	-1,633	na	-1,616	na	-134.3	698	301
20/12 通期会社予想	334	97.6	-1,089	na	-1,088	na	-1,091	na	-68.8		

会社概要・経営理念

経皮吸収型製剤の開発ベンチャー企業

独自の技術を保有し、通常の新薬創薬ビジネスより成功確率が高い

<ビジネスモデル>

メドレックス社は、主に、既存の経口薬・注射薬の有効成分を経皮吸収型製剤として開発し、製薬会社へ導出、マイルストーン収入や上市後のロイヤリティ収入等を獲得するビジネスモデルの会社である。

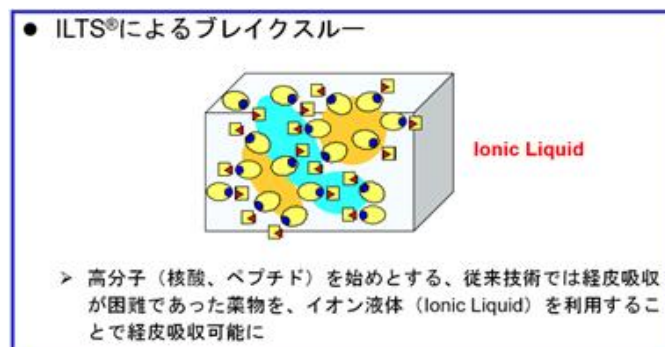
経皮吸収型製剤の特徴は、以下の点を通じて、薬効の最大化、副作用の低減、患者のQOL(生活の質)の向上に寄与することであり、中長期的に拡大する製剤分野の一つである。

- ① 薬効成分の徐放／持続性:薬物の血中濃度を一定に保ち効果を持続させやすい
- ② ファースト・パスの影響を受けにくい:経口薬が肝臓通過時に効果が1～2割程度に減退してしまう場合もあるが経皮吸収型はその影響を受けない。
- ③ 服薬コンプライアンスの向上:嚥下障害などで経口薬投与が困難な患者にも投与が可能であり、飲み忘れ防止にもなる
- ④ 注射剤と異なり痛みを伴わずに投与可能
- ⑤ 多くの疾患領域に適応範囲を拡大できる

また、メドレックスのビジネスモデルの特徴は、次の2点である。

- (a) 新規有効成分の発見・創出から取り組むわけではないので低リスク(成功確率が高い)
- (b) イオン液体による独自の経皮吸収型製剤技術(ILTS®:Ionic Liquid Transdermal System)を保有し、他社との差別化を図っている。

(注)イオン液体とは、室温で液体である塩のことで、結晶化しにくいイオンから構成されている。揮発性はなく、不燃性・耐熱性と導電性があり、近年では、リチウムイオン電池の電解質などにも応用されている。ILTS®は、メドレックス社が世界に先駆けてイオン液体を経皮吸収技術に応用したものであり、本来皮膚から入りにくい薬物を入り易くする技術である。従来の技術では、経皮吸収させることが困難であった核酸や高分子薬物の経皮吸収性を、この技術により格段に向上させることができる。



(出所)メドレックス会社説明会資料

さらに、メドレックス社の ILTS®のユニークな点は、医薬品および添加物として人体への使用実績のある化合物で構成される数百もの豊富なイオン液体ライブラリーを保有すること、薬物特性からどのイオン液体を選択すれば良いか選択のノウハウを保有していること、さらにイオン液体の経皮吸収性向上効果を保持増進させる製剤化ノウハウを有していることであり、参入障壁は大きい。

なお、同社は、米国の経皮吸収型製剤市場を主なターゲットとしている。テープ剤にとってのポテンシャル市場の大きさが最大の理由である。

また、弊社では、米国に於いて、既存薬剤をベースとする場合、承認申請に必要な臨床試験が新薬よりも簡便にできること(すべての場合に当てはまらないが、Ph1(第I相臨床試験)の後、Ph2(第II相臨床試験)をスキップして、Ph3(第III相臨床試験)へ移行できる)、貼り薬の薬価も日本と比較して高い傾向があることを指摘しておきたい。

主要開発パイプライン

製品名・開発コード	製剤開発	非臨床	Ph-I	Ph-II	Ph-III	承認申請	上市
CPN-101(MRX-4TZZ) 痙性麻痺治療貼付剤 (チザニジン transdermal, ILTS®)							
MRX-5LBT "Lydolyte" 帯状疱疹後神経疼痛治療貼付剤 (リドカイン topical, ILTS®)							2020年8月 新薬承認申請
MRX-9FLT 中枢性鎮痛貼付剤 (フェンタニル transdermal, ILTS®)							
MRX-10XT 中枢性鎮痛貼付剤 (オキシコドン transdermal, ILTS®, AMRTS®)							
MRX-7MLL アルツハイマー治療薬 (メマンチン transdermal, NCTS®)							

(出所)会社 HP

メドレックス独自の ILTS®技術を活用した主要なパイプラインは4本で、1本は導出済み、もう一本も2020年8月に新薬申請

ナノコロイドを活用した NCTS®技術では、メマンチン経皮吸収剤があり、治験申請を予定している

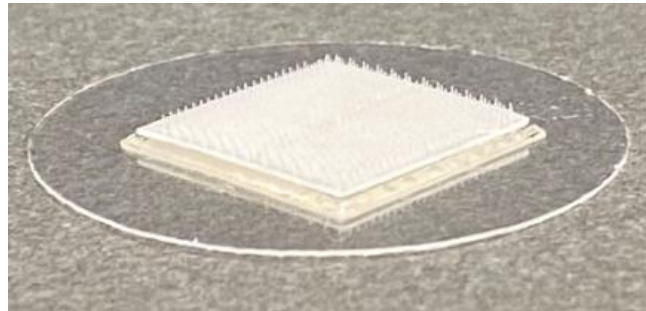
この ILTS®技術を応用した主要な開発品は、今般 FDA に新薬申請したリドカイン・テープ剤(MRX-5LBT)、Cipla 社への導出に成功したチザニジン・テープ剤(CPN-101,MRX-4TZZ)、フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)、オキシコドン・テープ剤(MRX-10XT)の4本存在する。なお、オキシコドン・テープ剤は、米国でのオピオイド製剤に対する逆風下、開発を中断している。

また、ナノコロイドを活用した経皮吸収型製剤技術(NCTS®: Nano-sized Colloid Transdermal System)を保有している。前述の ILTS®技術は、核酸やペプチドなど高分子の経皮吸収に用いられる技術である。NCTS®技術の方は、比較的 low molecular weight の医薬品有効成分をナノサイズのコロイドにすることで経皮吸収性を高めることを狙うものである。既に開示されている開発品では、MRX-7MLL(メマンチン[アルツハイマー治療薬]の経皮吸収剤)があるが、メマンチンの皮膚刺激性を抑制できる点もあるとのことである。

また、「貼るワクチン」として大きな潜在市場が見込まれるマイクロニードルの技術も保有している

このほか、貼るワクチンと呼ばれるマイクロニードルアレイの技術を保有している。通常、ワクチンを皮膚に塗布しても、角質層が物理的バリアーとなって皮膚内に浸透しない。マイクロニードルは、微小な針により、皮膚の表面に孔をあけることで薬剤を皮膚内へ送達する。マイクロニードルの長さは1mm以下で、微小な針であるため、皮膚に穿刺しても神経まで到達しにくく、痛みを伴わないワクチン接種を可能とする。換言すると、「貼るワクチン」を可能とする技術である。マイクロニードルアレイは、多数のマイクロニードルをシート状に並べた集合体で、下図のように、生け花に用いる剣山を数百 μm レベルに縮小したような形状をしている。

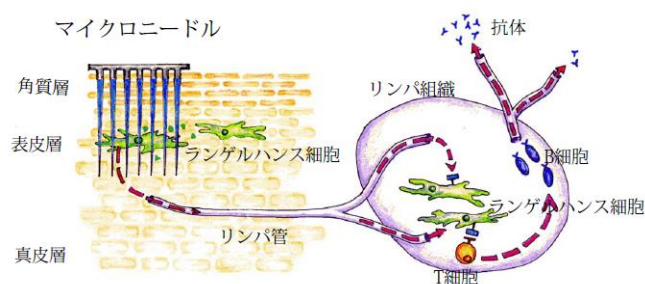
メドレックスのマイクロニードル・パッチ



(出所)メドレックス社

皮膚は、外界から異物の侵入を阻止する物理的バリアーの機能のほか、異物の除去を担う免疫学的バリアーの機能がある。角質層の下の表皮にはランゲルハンス細胞、その下の真皮には真皮樹状細胞という、抗原提示細胞が存在し、生体防御反応において重要な役割を担っている。これら抗原提示細胞に、ワクチン抗原を効率よく伝達することで強力な免疫応答を引き出すことができる。

「貼るワクチン」としてのマイクロニードル



(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

マイクロニードルは医療環境の乏しい発展途上国でのパンデミックに対抗する方法として有望な技術

マイクロニードルの社会的意義は大きい。マイクロニードル技術を応用した「貼るワクチン」では、注射のような痛みがない(低侵襲性)だけでなく、接種に必ずしも医療従事者を必要としない(自己投与可能)。また、微小針に固体のワクチン抗原を塗布している場合、常温保存の可能性が高く、輸送・保存が簡便で、医療環境の乏しい発展途上国でのパンデミックに対抗する方法として有望な技術と考えられる。

＜リドカイン・テープ剤の米国での新薬申請を達成＞

非オピオイドの局所麻酔薬であるリドカインのテープ剤

適応症は帯状疱疹後の神経疼痛であるが、オフラベルで神経因性疼痛に対して広く用いられている

2018年秋にリドカイン・テープ剤として ZTlido® が上市済みだが、急速に売り上げを伸ばしている

オピオイド危機が、リドカイン・テープ剤に追い風となっている側面もあるようだ

リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT)は、非オピオイドの局所麻酔薬の一種であるリドカインのテープ剤で、帯状疱疹後の神経疼痛治療薬として開発されてきた。帯状疱疹は、小児期に後根神経節に潜伏した水痘・帯状疱疹ウイルスが、再活性化して発症する有痛性の疾患である。帯状疱疹患者の大部分は、疱疹の治療とともに痛みも消失するが、約10%程度の患者は治療後も痛みが長年にわたり残存し、帯状疱疹後神経痛に悩まされると言われている。かつては、神経ブロックと薬物療法が主体であったが、1993年3月经皮吸収型のパップ剤 Lidoderm® が米国で承認された。Lidoderm® は、帯状疱疹後神経痛治療薬の第一選択薬の地位を獲得し、一時は12億ドルほどの売上を誇った。また、帯状疱疹後の神経疼痛以外の、神経因性疼痛(Neuropathic pain)に対しても、オフラベルで広範に用いられている。45歳以上の中高年の人口拡大が中長期的な成長ドライバーとして期待できる。

対象市場の規模(米国)は、2018年で年間1億1400万枚である。既にLidoderm® の後発品が複数存在し、1枚2~3ドル程度で販売されている。ここに、2018年10月、米国サイレックス社(Scilex Pharmaceuticals Inc.; 親会社ソレント社 Sorrent Therapeutics Inc.) が、Lidoderm® より優れた特性を持つリドカイン・テープ剤(ZTlido®)を上市した。1枚8.95ドルで販売され、2019年の売上は21.0百万ドルまで拡大している。2020年上半期の売上も10.97百万ドルで、前年同期比45.9%増のペースで拡大中である。

ZTlido®の売上推移

(million USD)						
2018	2019				2020	
4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q
2.6	2.9	4.7	3.8	9.7	5.2	5.8

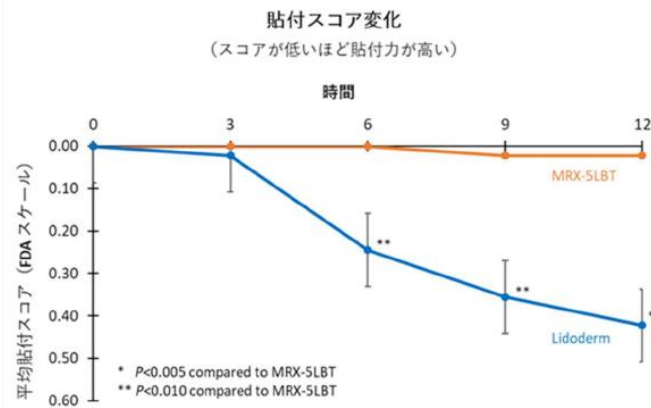
(出所) Sorrent 社 有価証券報告書

米国では、オピオイド危機が深刻化し、非オピオイドであるリドカイン・テープ剤市場に新たな追い風となっているようだ。例えば、帯状疱疹後の神経疼痛の治療の22%でオピオイドが使用されているというデータもあり、依存性の低いリドカイン・テープ剤に代替される可能性もある。

(参考) Sorrent 社の買収拒否 2019年12月

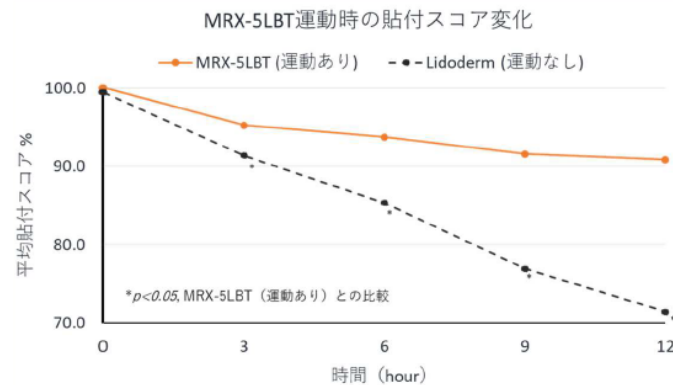
ZTlido®の発売元である Scilex 社の親会社 Sorrent 社は、245%ものプレミアムでの買収の提案があったが、拒否している。米国がオピオイド問題で大きく揺れ動く中、非オピオイド製剤の ZTlido® とその後継品の成長性に着目した買収提案であった。一部のアナリストは500%のプレミアムが妥当であるとしている。

<p>メドレックスも、従来のパップ剤に対し差別化要因がある製品として開発してきた</p>	<p>メドレックス社は、MRX-5LBT を以下の差別化要因を持つ競争力のある製品として開発してきた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ① パップ剤ではなくテープ剤としての使い勝手の良さ ② 少量のリドカイン(従来品の 30%)でも同等の効果 ③ 「皮膚刺激性が少なく」「貼付力に優れ」「運動時にも貼付力持続(=汗をかいてもはがれにくい)」
<p>2016年5月、経皮吸収性の優位性を証明</p>	<p>過去の開発の推移を簡単に振り返ると、2016年5月、MRX-5LBT が Lidoderm® (リドカイン・ハップ剤)と比較して、ILTS®技術で皮下組織により早くより多くのリドカインを浸透させることができることを示唆する結果が得られ、Ph1 を完了した。</p> <p>この時点で、メドレックス社は、承認申請に向けて、次の2つの案を考えていた。</p> <p>プラン A: Lidoderm®よりも優れた有効性を示す第Ⅲ相試験を行う プラン B :Lidoderm®との生物学的同等性を示す</p>
<p>2018年6月には、従来のパップ剤と生物学的同等性(BE)を示すことを証明</p>	<p>その後、メドレックス社は、FDA と協議を進めたうえで、「承認に向けた開発難度」、「開発成功した場合の製品競争力=競合の状況」および「メドレックス社の開発ポートフォリオ全体の中での位置づけ」を総合的に考えた結果、承認取得までに要する時間が短く承認取得に至る可能性もより高いと考えられる B を選択した。2018年6月に、Lidoderm®との生物学的同等性(BE)を示す結果が得られたことを発表し、健常人を対象とした皮膚安全性を確認するための臨床試験等、経皮医薬品開発における付随的な試験を実施して、2020年に承認申請を行う予定であった。</p>
<p>長期の使用に鑑み、より多くの試験を要求され、2019年前半に開発資金の調達を行い、各種試験を遂行していく</p>	<p>ところが、2018年11月、米国 FDA との協議のなかで、慢性疾患治療薬として長期にわたり連続して使用される可能性があることから、当初想定していたよりも多くの試験を要求された。このため、2020年の新薬申請のために必要とされる試験費用は当初予定を7~8億円上回る見込みとなり、その資金を早期に確保すること等を主目的として資金調達を発表し(2019年2月)、増資により FDA から要求された試験を実施する資金を確保し(2019年5月)、開発を加速させた。</p> <p>この結果、2019年7月には、貼付力試験で Lidoderm®よりも優れた貼付力を示すことに成功し、2019年12月には皮膚刺激性試験でも Lidoderm®より皮膚刺激性が少ないことが証明された。</p>



(出所)会社説明会資料

さらに2020年1月、運動による影響(貼付力評価)試験でも、発汗を伴う運動時でも十分な貼付力を示すことに成功した



(出所)会社説明会資料

これらの努力の結果、2020年2月にすべての臨床試験を終え、遂に2020年8月27日、新薬申請に至る

メドレックスにとって、初めての米国上市品で、一定の安定収入をもたらすものと期待される

2020年2月に、すべての臨床試験が完了し、遂に2020年8月にFDAに対し新薬申請(NDA)を行ったところである。

今後は、2021年の承認及び2022年の上市を見込んでおり、導出先は、導出条件を検討し、承認前あるいは承認後に決定する予定である。ZTlido®と同じ価格で販売され、市場の1割を占有できれば、年間90億円程度の売上が見込め、メドレックスにとって一定の規模の安定収入をもたらす初めての米国上市品となる。

なお、2020年4月16日に、株式会社デ・ウェスタン・セラピテクス研究所(以下、DWTI社)と共同研究開発契約を締結した。メドレックスは、米国の事業化の進捗に応じたマイルストーンとして、DWTI社から計2億円(2020年下期に申請で1億円、2021年に承認で1億円と推定)を受け取る予定で、一方、上市後はロイヤリティ収入の一部をDWTI社へ支払うことになっている。

<p>欧州での開発を計画しているが、オフラベル使用の禁止もあり、開発の優先度は劣位にある</p>	<p>また、メドレックスでは、欧州でもリドカイン・テープ剤の開発を目指している。既に欧州の規制当局(BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)と面談会議を実施済みで、欧州での新薬申請に向けたデータ・パッケージについて協議・確認している。欧州主要5か国(ドイツ、フランス、イギリス、イタリア、スペイン)におけるリドカイン貼付剤市場は2018年時点で230億円と推計されている。市場の中心は、ドイツのGrünenthal社のVersatis®である。メドレックスが期待する売上規模は、年間数十億円程度と考えられる。ただし、近年、欧州各国では、リドカイン・テープ剤のオフラベルでの使用が禁止されてきており、市場は縮小傾向にあるようだ。欧州では、米国とは別の試験が必要とされており、この開発費用が必要であるが、2019年11月～2020年4月の資金調達(第15回新株予約権)では、フェンタニル・テープ剤の開発に必要な資金は確保されたものの、リドカイン・テープ剤の欧州での開発資金までは調達はできなかった。2020年7月に公表した新たな資金調達計画(後述)では、この開発資金の再調達を企図しているが、優先順位は、他の開発品よりも劣位におかれている。</p>
<p>フェンタニル・テープ剤は、中～高度のがん性疼痛で汎用されており、市場は大きい一方、誤用事故には当局が重大な懸念を有している</p> <p>メドレックスは、FDAが誤用事故防止は重要で価値のあるゴールであるの見解を示したことを契機として開発を決断</p> <p>2020年7月に臨床開発(pilot PK試験)を開始した</p> <p>2022年の新薬申請を目指す</p>	<p><フェンタニル・テープ剤 (MRX-9FLT)の臨床開発を開始></p> <p>フェンタニルは、オピオイドの一種で、重度の急性疼痛、慢性疼痛、がん性疼痛の緩和に、主に貼付剤として使用されている。特に、フェンタニル貼付剤は、中程度から高度のがん性疼痛で汎用されている。経皮から投与できることから経口摂取不能ながん患者に有用であり、他のオピオイド製剤と比較して眠気や便秘が生じにくいことから、他のオピオイド鎮痛薬で副作用が出現した患者に使用できる。</p> <p>既存のフェンタニル貼付剤は、使用後の放置された貼付剤を幼児・小児が誤って噛んだり貼付したりすることで、年間数例の死亡事故が発生しており、当局も重大な懸念を有している。メドレックスが開発する新規のフェンタニル・テープ剤は、誤用事故を抑制・防止する独自技術が適応されたものである。2019年5月にFDAとの面談で、フェンタニル貼付剤における幼児・小児の誤用事故防止は、重要で価値のあるゴールとの見解を示されたこともあり、2019年11月、メドレックスは、フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)を新規のパイプラインとして浮上させることを公表した。</p> <p>2020年3月にFDAに治験申請を提出し、2020年7月から臨床開発(血中濃度・動態を予備的に確認するpilot PK(Pharmacokinetics)試験)の開始に至った。PK試験の後には、検証的な生物学的同等性(pivotal Biological Equivalence)試験を行った後、FDAとの相談を経て、皮膚の安全性試験や誤用防止(Prevention of Accidental Use)の試験を行い、2022年に新薬申請を予定している。</p>

現時点では、メドレックスにとって最大の価値をもたらすパイプラインであり、他のフェンタニル・テープ剤との差別化と高付加価値化を実現させるため、「誤用事故防止機能」の製品ラベル獲得を目指し、開発を強化することを決断

オキシコドン・テープ剤の開発が中止された現在では、フェンタニル・テープ剤は、メドレックスにとって、最大の価値をもたらす可能性のあるパイプラインである。他のフェンタニル・テープ剤に対する差別化と高付加価値化のためには、「誤用事故防止機能」の製品ラベルの獲得が重要である。既に、前回の資金調達(2019年11月～2020年4月)で、医療用医薬品としての承認を取得するための標準的な／最低限の開発費用は確保されているが、「誤用事故防止機能」を製品ラベルとして表示するための試験費用(4.18億円)を追加で確保することも企図して、2020年7月の資金調達計画が発表された。

<マイクロニードル治験工場のアップグレード>

1990年代以降、微細加工技術の発達とともにマイクロニードルの研究開発が進展

マイクロニードルの概念は、既に1970年代半ばから存在したが、製造技術が困難であり、費用対効果の面でなかなか研究が進展しなかった。しかし、1990年代以降、微細加工技術が発達するとともにさまざまなマイクロニードルの研究開発が進められている。

マイクロニードルには主に4種類ある。中空マイクロニードルは、注射針と同様に、針の内部が空洞になっていて、その空洞に抗原溶液を注入して投与するスタイルで、日本ではASTI社が開発している。ソリッドマイクロニードルは剣山のような微小針で皮膚に穿刺孔を形成し、針を抜いた後ワクチン抗原を塗布する方式である。この2つの方式は、ワクチン抗原を含む液体を用いるため、現在の注射ワクチン製剤と同様に低温保存(コールドチェーン)を必要とするため、普及には課題がある。3番目の方式が、マイクロニードル(剣山)の表面に、乾燥状態のワクチンをコーティングし、皮膚に穿刺する方式である。ワクチンが溶液状態でなく乾燥状態であるため安定性が高く、生ワクチンへの応用も可能である。メドレックスやニプロ、海外の3Mが開発しているのはこの方式であり、安全性を高めるために(=針が折れて体内に残ってもよいように)、マイクロニードルの素材に生分解性バイオポリマーを使用するなどの工夫が施されている。各社の異なる点は、針の形状、単位面積当たりの針の密度やコーティング溶液などであるとみられる。4番目の方式は、マイクロニードルの中にワクチン抗原が練りこまれており、皮膚内で針を形成するバイオポリマーが分解されて、抗原が放出される方式である。富士フィルムが開発しているのがこの方式である。

また、マイクロニードルを皮膚に確実に真っ直ぐ穿刺するための装着用具(アプリケーションケーター)も差別化ポイントであると考えられる。メドレックスの装着用具は、手の力だけで押し込む方式であるのに対し、3Mやニプロの場合、アプリケーションケーターにバネが仕掛けられて押し込む方式となっているようだ。

Zosano 社は片頭痛を対象とした製品を申請済み
Radius 社は骨粗鬆症を対象とした Ph3 を実行中
両社とも量産製造は外部委託の計画

現在、医療用でのマイクロニードル技術は、グローバルでは米国 Zosano Pharma Corp. (以下 Zosano 社)、3M と提携している Radius Health Inc. (以下 Radius 社)などが開発中である。日本では、メドレックスの他、富士フィルムやニプロなども開発中である。現時点でまだ承認された製品はないが、Zosano 社は 2019 年 12 月偏頭痛薬を使ったマイクロニードルの申請を FDA に行っている。Zosano 社及び Radius 社は、開発は自社で行っているが、量産製造は医薬品受託製造大手 Patheon 社 (世界的な分析機器メーカー Thermo Fisher Scientific 社傘下) に委託する計画である。

(参考1) Zosano 社の Qtrypta™ (対象: 偏頭痛) (申請中)



マイクロニードルと皮膚に穿刺するためのアプリケーター

(参考2) Radius 社の ABALOPARATIDE-PATCH (Ph3)



(注) TYMLOS® (骨粗しょう症薬)を注入するためのマイクロニードルとアプリケーター
左端は、大きさを分かり易く比較するための硬貨

メドレックスはワクチンを対象に開発を計画

2018 年 4 月 10 日、メドレックス社は、15 年前から研究開発を手掛けてきたマイクロニードル技術の実用化に向けて、製造設備計画と、そのための資金調達として、第 13 回新株予約権の第三者割当発行(総額 26 億円を計画)を発表し、同年 5 月から治験工場の整備(推定費用 4 億円程度)を開始した。

ワクチンでは量産工場の存在が事業提携の鍵となるが、資金調達の壁は厚かった

地道に治験工場までは整備

提携候補との協議の中で、治験工場を増殖性ウイルスや遺伝子組み換え生物等を扱える施設に増強することを決断

メドレックスでは、マイクロニードルが実装する薬剤として、主にワクチンを想定しているが、ワクチン事業は、大量かつ安定供給が求められる性質がある。メガファーマ自身は医療機器開発への関心は低く、傘下でワクチン開発は行っても、マイクロニードルを自社で開発製造する可能性は低い。そこでメドレックスは、具体的なデバイス量産計画を示し、大手との協業の検討を前進させるため、量産工場建設(推定費用 30 億円以上)とそれを資金的に裏付ける増資の計画発表に踏み切るに至った。

しかし、2018年11月に、資金調達が進展しなかったため、メドレックスは、量産工場建設までの計画を一旦中断した。ただし、2019年、チザニン・テープ剤開発に関するマイルストーン収入等があり、それを充当して、治験工場の整備を進め、2020年4月には、稼働を開始するに至った。既に、臨床試験等においてヒトに投与できるGMP規格品を製造できる体制が整っている。

そして、2020年7月、メドレックスは、国内メーカー数社とのフィージビリティスタディに関する協議などを踏まえ、事業提携へのステージアップを企図して、治験工場を、増殖性ウイルスや遺伝子組み換え生物等を扱える施設に Upgrade することを決断した。同時に、これを実現するため、第3者割当新株発行と第17回新株予約権による資金調達(総額11.18億円の計画で、うちマイクロニードルへの使途は4.8億円)を発表した。メドレックスは、治験までは、自社で行った後、量産製造は外部委託する方式など様々なフィージビリティスタディを行いながら、事業提携を追求しているところである。

メドレックスのマイクロニードル

マイクロニードルをアプリケーターに装着し 手で押すだけで投与完了
た形で流通・供給 ディスポーザブル



(出所)メドレックス社

<p>メマンチン貼付剤の非臨床試験は既に完了。Ph2/3は必要ないため、当初から商業生産を見込んだ製造委託先の選定を米国で行っていたが、コロナウイルス蔓延の影響でやや遅延中</p>	<p><その他の候補品の開発状況></p> <p>(1) メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)</p> <p>メドレックス社は、アルツハイマー治療薬のメマンチン(商品名メモリー)を貼付剤にしたものも開発中である。従来は、ドネペジル(商品名アリセプト)とメマンチンの2剤を配合し、NCTS®技術を活用した貼付剤の開発(MRX-5DML)を行ってきたが、米国において上記2剤の配合剤の販売量が伸びず、メマンチン経口剤、ドネペジル経口剤それぞれが処方される割合は高いことから、メマンチン単剤(MRX-7MLL)、ドネペジル単剤それぞれの貼付剤を優先して開発することに切り替えた。ドネペジルの貼付剤開発は先行している会社(Corium社、日東電工、久光製薬)があり、また、メマンチンはNCTS®技術がより生きることから、メマンチンの方を先行して取り組み、2018年7月に非臨床試験を開始している。</p> <p>2018年12月には、FDAより治験前相談に対する回答として、現在の非臨床試験の内容でPh1を開始するのに十分であることと、メマンチン経口剤との生物学的同等性を示すことができれば、Ph2およびPh3が必要ではないことが示され、比較的早期の新薬申請が可能になったと会社側では考えている。</p> <p>2019年中に非臨床試験は完了しており、現在はIND(臨床試験申請)準備中である。Ph2及びPh3が不要であることから、当初から商業生産までを見込んだ製造委託先を選定中であるが、そのための打ち合わせが、現在のコロナウイルスのパンデミック下で、日本と米国での行き来が制限されているためにやや遅延している。治験薬製造が完了次第、治験申請(IND)を提出予定であり、2020年中にはIND提出を完了したいと考えている。IND受理後、PK(薬物動態)試験(2段階)やBE(生物学的同等性)試験を行い、2022-2023年に新薬申請を行う予定と見込まれる。</p>
<p>2020年中の治験申請を見込む</p> <p>チザニジン・テープ剤はCipla社に導出済み。CNS領域の戦略候補品として位置付けている。</p>	<p>(2) チザニジン・テープ剤 MRX-5TZZ(CPN-101)</p> <p>チザニジン・テープ剤は、肩こり緩和等にも用いられる中枢性筋弛緩薬であるチザニジンにILTS®を用いて経皮製剤化したものである。2017年2月に経口薬に対し、同水準の血中濃度の持続性と眠気などの副作用の低減が確認された(Phase1a)。</p> <p>現在、チザニジンは経口薬のみで貼り薬はなくライバル不在である。2017年4月インドの大手製薬会社Ciplaの米国100%子会社Cipla USAと東アジアを除くGlobal市場での開発・販売ライセンス契約を締結した。(その後、Ciplaグループ内の再編により、契約相手先は、Cipla Technologies, LLCへ変更となっている。以下Cipla社と標記)契約一時金として2017年1.6億円、その後も開発・販売の進捗に応じて合計</p>

2020年2QにPh2が開始される予定であったが、コロナウイルス蔓延の影響でやや遅れている。

最大 3000 万ドルのマイルストーン収入が入り、上市後は売り上げに応じて段階的にロイヤリティ収入が入る条件で契約が締結されたと推察される。

その後、製造スケールアップに時間を要したが、2019年9月に、事前に規定していた基準をクリアして Phase1b は成功した。これにより、2019年のマイルストーンは1百万ドル、2020年2百万ドル、2021年3百万ドルと分割されて支払われる見通しである。

Cipla社は、用量増加の場合に備え、少数の患者を対象に薬効及び眠気等の副作用を調べる Ph2 試験(期間は6か月程度)を、2020年2Qから行う予定であったが、コロナウイルス蔓延の関係で遅延し、2020年後半に開始の予定である。そして、2021年後半から Ph3(期間1年半から2年程度)へステップアップし、2023年初頭に新薬申請、その約1年後に承認という見込みと考えられる。なお、Cipla社では、この候補品を CNS 領域の Strategic な Product Pipeline の一つとして位置付けている。

Tizanidine Patch - CPN-101: Phase 1 Asset

Unmet Need	Strategic Rationale
Inconvenient dosing frequency Twice in a Day (TID) dosing due to short duration of action / half life	<ul style="list-style-type: none"> Convenient Dosing frequency (Once Daily as opposed to Twice in a Day with currently marketed products)
Poor tolerability profile Cmax related side-effects - somnolence, dry mouth, dizziness, etc.	<ul style="list-style-type: none"> Reduced side-effects (due to Cmax blunting) Complex formulation - Difficult to replicate Off-label utility in low back pain and fibromyalgia

Cmax: Level at which concentration of drug is at its peak (in the blood)

(出所) Cipla社 Annual Report 2018-2019

2020年は、ヨードコート軟膏の売上以外に、チザニジン・テープ剤のマイルストーン収入2.1億円とリドカイン・テープ剤のマイルストーン収入1億円が期待できる。

<2020年業績予想と資金調達>

2020年の売上予想は3億34百万円であり、これには、リドカイン・テープ剤の共同開発契約によるDWTI社からの1億円のマイルストーン支払いと、チザニジン・テープ剤の導出契約によるCipla社からの2.1億円のマイルストーン支払い、そしてヨードコート軟膏の売上から構成されると考えられる。ちなみに、上期の売上は15百万円で、ヨードコート軟膏の売上のみであった。上期は、もともとCipla社からのマイルストーン収入を予定していたが、米国でのコロナウイルス蔓延によるPhase2入りの遅れで、マイルストーン支払いは2つとも下期に入る見込みである。

2020年の研究開発費は、フェンタニル・テープ剤の臨床開始等があるものの、リドカイン・テープ剤の開発一段落から11億45百万円へ前年比減少が計画されている。上期は、米国でのコロナウイルスの蔓延の下、臨床開発の遅延があったため、さらに計画より減少したようだが、減少分は下期に期ずれしただけで、年間計画は不変である。この結果、2020年の営業利益は、10億89百万円の赤字を見込んでいる。

メドレックス 損益の推移

	2012/12	2013/12	2014/12	2015/12	2016/12	2017/12	2018/12	2019/12	2020/12 (company est.)
売上高	87	68	26	37	22	198	8	169	334
製品売上	71	33	26	37	22	28	8	23	15
研究開発収入	16	36	0	0	0	170	0	146	319
売上原価	33	8	9	12	8	7	2	5	3
販管費	621	664	1,020	1,025	1,357	1,174	1,279	1,792	1,420
研究開発費	415	397	718	716	1,074	888	980	1,512	1,145
その他管理費	206	267	302	309	283	286	299	280	274
営業利益	-567	-604	-1,003	-999	-1,342	-983	-1,273	-1,627	-1,089
経常利益	-578	-616	-1,012	-990	-1,301	-988	-1,285	-1,633	-1,088
当期純利益	-571	-621	-1,016	-878	-1,259	-884	-1,267	-1,616	-1,091

(出所)決算短信よりフェアリサーチ作成

2020年6月末の現預金は14.6億円ほどあるが、下期は、販管費(含む研究開発費)の計画は7.0億円程度、さらにマイクロニードル治験工場の増強費用(4.1億円)が上乘せになるのに対し、売上は2つのマイルストーン収入から構成される3.1億円と見込まれることから、年末の現預金残高は5億円程度まで低下する可能性あり。

2020年6月末時点の現預金残高は、14億6千万円である。2019年11月に公表された資金調達計画(第15回新株予約権発行)は、2020年4月3日で完了したが、10.54億円の調達予定額に対し、7.36億円の調達に留まった。このため、フェンタニル・テープ剤の開発費用は承認を得るための一定の水準を確保できたものの、欧州でのリドカイン・テープ剤の開発費用は一部しか調達できなかった。

2020年の販管費計画(研究開発費を含む)は14億20百万円の計画である。下期の売上が、2つのマイルストーン収入で3.1億円ほど見込まれる一方、下期の販管費計画(研究開発費を含む)は7億3百万円と計画されているが、ここには、マイクロニードル治験工場の増強は含まれていない。その支出も見込むと12月末の現預金残高は5億円程度へ減少する可能性がある。来期以降も、Cipla社からの開発マイルストーンが見込まれるが、フェンタニル・テープ剤開発の強化、メマンチン・テープ剤の開発継続等を視野に入れると、追加資金が必要である。これが、7月28日に発表された資金調達の背景である。

そこで、2021年以降のフェンタニル・テープ剤の開発強化やメマンチン貼付剤開発の継続なども勘案し、11.2億円ほどの資金調達を発表

今般の資金調達(調達予定額 11.18 億円)の概要及びその用途は、下図の通りである。

資金調達の概要と用途

新株発行による調達	2.0 億円
新株予約権の発行・行使による調達	9.4 億円
発行のための諸費用	▲0.22 億円
(総計)	11.18 億円

① マイクロニードル治験工場増強 4.8 億円

(2020年8月～2020年12月)

② フェンタニル・テープ剤

「誤用事故防止機能」ラベル獲得のための試験費用 4.18 億円

(2021年1月～2021年6月)

③ リドカイン・テープ剤 欧州開発費用 2.2 億円

(2021年1月～2021年12月)

①～③に順で優先的に充当

()内は支出期間

行使コミット:新株予約権は11月25日までに約4分に1を行使する

ロックアップ期間 180日間

割当先:Japan International Partners LLC

このファンドの運営会社は米国 Weiss Asset Management LP

希薄化率 最大 24.15%

(出所)メドレックス「第三者割当による新株式の発行及び行使価額修正条項付第17回新株予約権(行使指定条項付)の発行に関するお知らせ」2020年7月28日

今回の割当先は、ファンダメンタルズ分析をベースとしたブティック投資家 Weiss 社

早期に資金を調達するために、一定期間(70日)において新株予約権の一部行使(約4分の1)をコミットする手法を採用している。株価低迷により、調達金額が、予定に満たない場合は、マイクロニードル治験工場、フェンタニル・テープ剤のラベル取得、リドカイン・テープ剤の欧州でも開発の順に資金が充当される。

今回の割当先は、Weiss 社の関連会社である、Nippon Opportunity Management LLC が運用する Japan International Partners LLC である。実質的には、米国の Weiss Asset Management 社(以下 Weiss 社)が運用しているファンドである。Weiss 社は、米国の経済学者 Andrew Weiss 氏が 1991 年に設立したマルチストラテジー・ファンドで、従業員数は 67 名、本拠地はボストンにあり、サンフランシスコ、香港にも拠点を持ちグローバルな投資プラットフォームを有している。AUM は 36 億ドル(2020 年 3 月末)で、大学などの基金、年金、政府関係機関等の資金を運用している。投資スタイルは、ファンダメンタルズ分析に基づき、厳格に価値を追究するスタイルである。Weiss 社は、アクティビストではなく、純投資目的のブティック投資家である。

<結論>

リドカイン・テープ剤の新薬申請を行ったが、オピオイド危機の裏返しで、リドカイン・テープ剤を取り巻く環境は良好。

マイクロニードルは、治験工場の設備増強で、事業提携へのステージアップを狙う。

臨床試験が始まったフェンタニル・テープ剤の差別化と高付加価値化のため、「誤用自己防止機能」のラベル取得を狙い、開発強化を決定

開発強化のため、新たな資金調達を発表したが、厳格なファンダメンタルズ分析に基づく価値を追究する投資ブティックがそれを支える

2020年8月27日、メドレックスは、遂に米国での初めての上市品実現に向けて、リドカイン・テープ剤の申請を行った。米国では、オピオイド危機の裏返しとして、非オピオイド剤に対し、熱い視線が注がれている。リドカイン・テープ剤は、その一つで、先行する ZTlido[®]は急速に売り上げを伸ばしており、発売しているサイレックス社の親会社ソレント社には245%のプレミアムでの買収提案もあった(2019年12月拒絶)。2021年承認、2022年上市が見込まれ、一定規模の安定収入がメドレックスにもたらされることとなる。

ところで、「貼るワクチン」であるマイクロニードルの開発は、紆余曲折を経て、治験工場の稼働(臨床試験等においてヒトに投与できる GMP 規格品を製造できる体制)まで到達した。そして、今般、国内メーカー数社とのフィージビリティスタディに関する協議などを踏まえ、事業提携へのステージアップを企図して、治験工場を、増殖性ウイルスや遺伝子組み換え生物等を扱える施設に増強することを決断した。

また、オキシコドン・テープ剤の開発が中止された現在では、フェンタニル・テープ剤は、メドレックスにとって、最大の価値をもたらす可能性のあるパイプラインである。他のフェンタニル・テープ剤に対する差別化と高付加価値化のためには、「誤用事故防止機能」の製品ラベルの獲得が重要である。既に、前回の資金調達(2019年11月~2020年4月)で、医療用医薬品としての承認を取得するための標準的な/最低限の開発費用は確保されているが、「誤用事故防止機能」を製品ラベルとして表示するための試験を行うことを計画した。

マイクロニードル治験工場の設備増強とフェンタニル・テープ剤の製品ラベル獲得のための試験、さらに前回の調達でカバーしきれなかった欧州でのリドカイン・テープ剤に開発費用を賄うために、2020年7月新たな資金調達計画が発表された。これは、厳格なファンダメンタルズ分析に基づく価値を追究する投資家の眼鏡にかなったということの裏返しであると言えよう。

(注)

各パイプラインの価値試算については、前回レポート(2020年3月17日発行)参照

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川1-6-12 AIビル茅場町 511

電話 03-6403-9217

メール info@fair-research-inst.jp

ディスクレーム

本レポートは、株式会社ティー・アイ・ダヴリュ/株式会社アイフィスジャパン(以下、発行者)が、「ANALYST NET」のブランド名(登録商標)で発行するレポートであり、外部の提携会社及びアナリストを主な執筆者として作成されたものです。

- 「ANALYST NET」のブランド名で発行されるレポートにおいては、対象となる企業について従来とは違ったアプローチによる紹介や解説を目的としております。発行者は原則、レポートに記載された内容に関してレビューならびに承認を行っておりません(しかし、明らかな誤りや適切ではない表現がある場合に限り、執筆者に対して指摘を行っております)。
- 発行者は、本レポートを発行するための企画提案およびインフラストラクチャーの提供に関して対価を直接的または間接的に対象企業より得ている場合があります。
- 執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは、本レポートを作成する以外にも対象会社より直接的または間接的に対価を得ている場合があります。また、執筆者となる外部の提携会社及びアナリストは対象会社の有価証券に対して何らかの取引を行っている可能性あるいは将来行う可能性があります。
- 本レポートは、投資判断の参考となる情報提供のみを目的として作成されたものであり、有価証券取引及びその他の取引の勧誘を目的とするものではありません。有価証券およびその他の取引に関する最終決定は投資家ご自身の判断と責任で行ってください。
- 本レポートの作成に当たり、執筆者は対象企業への取材等を通じて情報提供を受けておりますが、当レポートに記載された仮説や見解は当該企業によるものではなく、執筆者による分析・評価によるものです。
- 本レポートは、執筆者が信頼できると判断した情報に基づき記載されたものですが、その正確性、完全性または適時性を保証するものではありません。本レポートに記載された見解や予測は、本レポート発行時における執筆者の判断であり、予告無しに変更されることがあります。
- 本レポートに記載された情報もしくは分析に、投資家が依拠した結果として被る可能性のある直接的、間接的、付随的もしくは特別な損害に対して、発行者ならびに執筆者が何ら責任を負うものではありません。
- 本レポートの著作権は、原則として発行者に帰属します。本レポートにおいて提供される情報に関して、発行者の承諾を得ずに、当該情報の複製、販売、表示、配布、公表、修正、頒布または営利目的での利用を行うことは法律で禁じられております。