

株式会社ドレックス

(4586 Growth) 発行日 2023 年 10 月 12 日

リドカイン・テープ剤 年内再申請へ

ニッチな市場で独自の技術

ドレックス社は、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(ライセンス供与)、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。

通常の新薬創薬ビジネスと比較して、既存の薬剤の有効成分をベースにしているため成功確率は高く、ニッチな分野であるため競合も限定され、しかも独自の ILTS®技術や NCTS®技術等で差別化されている。また、マイクロニードルという「貼るワクチン」の技術も保有し、フィジビリティ・スタディを継続中である。

リドカイン・テープ剤 再申請の見込み

ドレックス初の上市品になると期待されているリドカイン・テープ剤(Lydolyte)だが、2023年9月29日、FDAから2度目の審査完了報告通知(CRL)を受領する結果となった。しかし、ドレックスでは、追加試験を行うことなくデータの再解析でFDAの指示(非臨床試験の一部のデータの再提出)に対応できると判断しており、年内に再申請を計画している。順調にいけば、承認は2024年前半、上市は2024年後半と予想される。Lydolyteのピーク時売上は85億円程度と推計され、ここから一定の利益がドレックスにもたらされると考えられる。2023年6月の現預金水準は13億円で、積極的に研究開発を行いながら事業運営をしていくために必要な資金の1年分であるが、2024年にはLydolyteの承認・上市で、事業資金の上積みが見込める。

「選択と集中」の継続

2023年4月、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)について、ようやく導出先のCipla社からすべての権利を取り戻し、独力でPh2を遂行する環境が整備された。ドレックスは、当面、少なくとも400億円程度のピーク時売上が見込めるチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の開発に集中し、保有するリソースを投下していく見込みである。フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)の開発はBE試験にとどめ、誤用防止技術の試験など中核となる試験は2024年以降となる。メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)の開発も、製剤改良に留め、PK試験などは2024年以降に持ち越す予定である。またブロックバスター級の売上が見込まれるジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)の開発はペンディング継続である。開発意欲が旺盛なドレックスは、いくつものパイプラインを保有する開発意欲が旺盛なバイオベンチャー企業ではあるが、「選択と集中」を継続し、一つ一つ着実に上市品を増やしていくことで、企業価値が高まっていく過程にあることを再確認したい。

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 | 227百万円 |
| 上場日 | 2013年2月 |
| URL | www.medrx.co.jp |
| 業種 | 医薬品 |
| 従業員数 | 23人(連結) |
| 主要指標 2023/10/12 現在 | |
| 株価 | 169 |
| 52週安値終値 | 91 |
| 52週高値終値 | 315 |
| 発行済株式数 | 37,145,100 |
| 売買単位 | 100株 |
| 時価総額 | 6,278百万円 |
| 会社予想配当 | 0円 |
| 予想当期利益 ベースEPS | -26.2円 |
| 予想PER | na倍 |
| 実績BPS | 45.87円 |
| 実績PBR | 3.68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 |
| 18/12 通期実績 | 8 | -95.8 | -1,273 | na | -1,267 | na | -1,267 | na | -126.7 | 2,060 | 425 |
| 19/12 通期実績 | 169 | 1922.9 | -1,627 | na | -1,618 | na | -1,616 | na | -134.3 | 698 | 301 |
| 20/12 通期実績 | 115 | -32.2 | -1,130 | na | -1,149 | na | -1,114 | na | -68.6 | 426 | 160 |
| 21/12 通期実績 | 8 | -92.7 | -1,061 | na | -1,066 | na | -1,059 | na | -49.6 | 327 | 126 |
| 22/12 通期実績 | 59 | 612.4 | -1,098 | na | -1,112 | na | -1,111 | na | -43.8 | 133 | 92 |
| 23/12 通期会社予想 | 27 | -78.2 | -1,050 | na | -1,003 | na | -1,006 | na | -26.2 | | |

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は高い

メドレックスは、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。

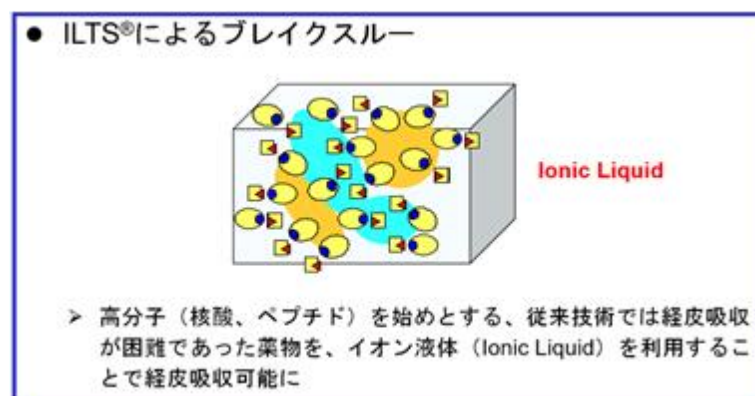
経皮吸収型製剤の特徴は、以下の点を通じて、薬効の最大化、副作用の低減、患者の QOL(生活の質)の向上に寄与することであり、中長期的に拡大する製剤分野の一つである。

- 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。



(出所)メドレックス会社説明会資料

さらに、メドレックスの 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。米国は、世界の医薬品市場の 4 割強を占め、近年も高い成長率を維持していること、また、自由価格の米国市場において、貼付剤のような新剤型による付加価値(効果増大、副作用低減、QOL や利便性の向上等)が医薬品価格に反映されやすい、とメドレックスでは考えている。

(注) 公的保険及び公費で医療費の大半をカバーし公的な医薬品価格が設定されている日本や欧州では、財政上の制約もあり、米国市場と比較して相対的に、新剤型による付加価値が価格に反映されにくい。

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 |
|---|--------------------------------------|-----|------|------------------------------|--------|------|----|
| MRX-4TZT 痙性麻痺治療薬 (チザニジン transdermal, ILTS®) | ▶ | | | P1b試験成功 P2試験準備中 | | | |
| MRX-5LBT "Lydolyte" 帯状疱疹後神経痛治療薬 (リドカイン topical, ILTS®) | ▶ | | | ▶ 2023.9 審査完了報告通知受領 対応検討中 | | | |
| MRX-9FLT 中枢性鎮痛薬 (フェンタニル transdermal, ILTS®) | ▶ | | | Fast Track指定 臨床開発実施中 | | | |
| MRX-7MLL アルツハイマー治療薬 (メマンチン transdermal, NCTS®) | ▶ | | | IND承諾 | | | |
| MRX-6LDT 慢性疼痛治療薬 (ジクロフェナック・リドカインテープ剤) | ▶ | | | | | | |
| Altoとの共同開発品 中枢神経疾患治療薬 | ▶ | | | | | | |
| マイクロニードルアレイ (MN) | 感染症に対するワクチン等のMN製剤の実現可能性を検討する動物試験を実施中 | | | | | | |

豊富なイオン液体ライブラリーを保有しノウハウもあるため参入障壁あり

(出所) メドレックス ホームページ Lydolyte は 2023 年内に再申請予定

主に米国市場をターゲットとしている

この ILTS®技術を応用した主要な開発品は、Cipla 社への導出に成功したチザニジン・テープ剤(CPN-101,MRX-4TZT)、リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT)、フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)、ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)の4つである。

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

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本ある

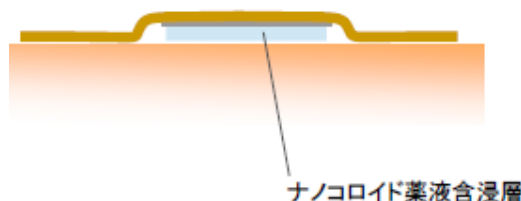
ナノコロイドを活用した NCTS®技術では、メマンチン貼付剤がある

「貼るワクチン」と呼ばれるマイクロニードル技術も開発している

マイクロニードルは、途上国でのパンデミックに対抗する有望な技術

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。

NCTS®: Nano-sized Colloid Transdermal System 技術のイメージ

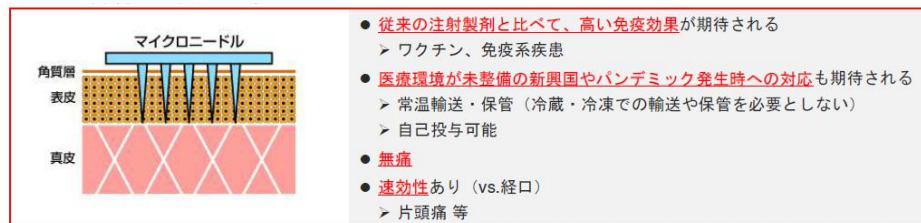


(出所)会社説明会資料等からフェアリサーチ作成

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。マイクロニードル技術は、微小な針により、皮膚の表皮の孔をあけることで薬剤を皮膚内へ伝達する技術である。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。

ただし、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、皮膚の表皮の孔をあけることで薬剤を皮膚内へ伝達させる。マイクロニードルは長さ1mm以下の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。

マイクロニードルの特長



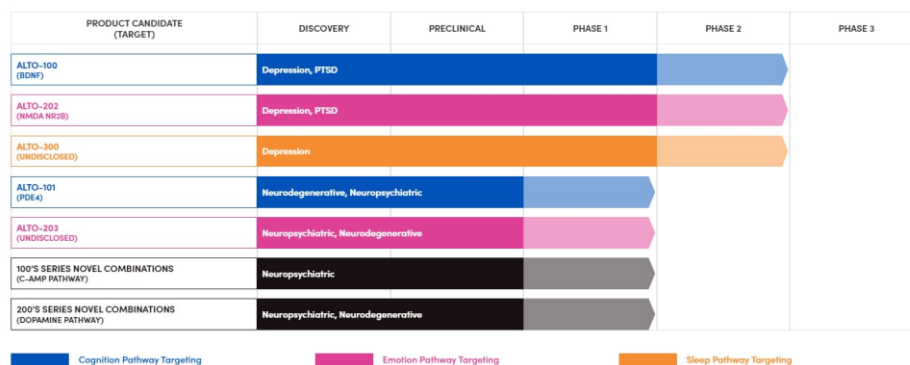
(出所)メドレックス 会社説明会資料

この事業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。

さらに、いずれの技術を用いたものかは非開示であるが、2023 年 9 月、メドレックスは、米国の Alto Neuroscience 社(以下 Alto 社)とメドレックスの経皮吸収技術を適応した中枢神経領域の新規医薬品候補に関する提携契約を締結したことを発表した。現在、Alto 社で臨床第 I 相試験(Ph1)が行われている開発品で、2024 年から第 II 相試験(Ph2)が開始される予定である。所定の開発段階まで共同で費用を負担して開発を推進し、その後は Alto 社が主体となって開発を行い全世界で商業化する権利を持つ。メドレックスは、契約一時金と開発の進捗に応じたマイルストーン収入を受領する予定である(金額は非開示)。さらに、上市後は、Alto 社へ独占的に製品供給するとともに、売上に応じたロイヤリティを受領する契約となっている。

Alto 社のパイプライン



(出所) Alto 社ホームページ 下方 4 つが現在 Ph1

リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT)は、带状疱疹後の神経疼痛治療薬として開発されてきた。メドレックス社にとって第一号の米国上市品となる予定

先行の Lidoderm およびその Generic(ハップ剤)に対し、3つの差別化ポイントあり

2020年2月までに申請に必要な試験は一旦完了し、8月新薬申請したが、承認に至らず

1. リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT:商品名 Lydolyte)再申請へ

Lydolyte は、局所麻酔薬の一種のリドカインのテープ剤で、带状疱疹後の神経疼痛治療薬である。2023年9月29日、メドレックスは、米国FDAから2度目の審査完了通知(CRL)を受領した。CRLにおいて、非臨床の一部のデータをFDAの指示に従って再提出するように求められていたが、メドレックスでは、追加試験を行うことなくデータの再解析でFDAの指示に対応できると判断し、2023年内に再申請を行う計画である。順調にいけば、2024年前半に新薬承認を獲得し、販売提携契約を締結した後、2024年後半には、メドレックス社にとって初めての米国での上市品となる予定である。

带状疱疹は、小児期に後根神経節に潜伏した水痘・带状疱疹ウイルスが、再活性化して発症する有痛性の疾患である。带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。通常、ウイルスは免疫細胞にブロックされて眠っているが、加齢や慢性疾患などで免疫が低下したとき再び活動を始める。日本でも、90%の成人が带状疱疹の原因となるウイルスを保有しており、30人に1人が带状疱疹を発症しているとされている。

带状疱疹後の神経痛に対して、かつては、神経ブロックと薬物療法が主体であったが、1999年3月経皮吸収型のハップ剤 Lidoderm®が米国で承認され、第一選択薬として急拡大した。また、FDAによって認可されている対象疾患は带状疱疹後神経痛のみであるが、带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。こうして、Lidoderm®は、一時は12億ドルほどの売上を誇り、販売枚数は、1億4千枚ほどあった。2014年特許が切れ、後発品が登場、また低濃度のOTC品も出現し、競合は激しくなっている。2022年の米国リドカイン貼付剤市場は約340億円で、うちLidoderm Generic製品が金額ベースで5割、数量ベースで9割を占めるに至っている。

メドレックスは、この市場を対象に、Lydolyte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。

- ① ハ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)」

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)、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ている(2019年)。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。

| | |
|-------------------------------|---|
| 追加試験を行い、2023 年 3 月再申請 | <p>メドレックスは、2020 年 2 月までに申請に必要な試験はすべて完了させ、2020 年 8 月新薬申請を行い 10 月に FDA に申請を正式に受理された。ところが、2021 年 7 月 5 日、FDA から審査完了報告通知 (Complete Response Letter) を受領し、この時点では、承認されなかった。当初、メドレックスでは、追加試験の必要性はなく、FDA への質問に適切に対応することにより、2021 年内に承認されると考えていたが、FDA との交渉の過程で、承認取得のためにいくつかの追加試験が必要であることが判明した(注参照)。その後、メドレックスは、2022 年後半から追加試験を行い、2023 年 1 月、追加試験で良好な結果が得られたことを公表し、3 月 29 日に再申請を行った。ところが 2023 年 9 月 29 日、再び審査完了報告通知 (Complete Response Letter) を受領した。今度は、非臨床試験の一部のデータを FDA の指示に従って再提出するよう求められている。メドレックスでは、共同開発先の株式会社デ・ウエスタン・セラピテクス研究所(以下、DWTI 社)とともに精査した結果、追加試験を行うことなく、データの再解析により FDA の指示に対応できると判断し、2023 年内に再申請する計画である。上市は 2024 年後半という予定を考えているとみられる。</p> |
| 2023 年 9 月再び CRL 受領 | <p>(注)FDA は 2021 年 7 月に新しい Draft guidance for transdermal adhesion systems を発行し、運動時や発汗時、あるいはシャワーを浴びた時の貼付性、さらに衣服や寝具との摩擦でも剥がれないことなど申請に要求される貼付性能やその試験に関するポイントを記述している。</p> |
| 2023 年内に再申請を予定 | <p style="text-align: center;"><これまでの経緯></p> <p>2019 年 貼付力、皮膚刺激性に関して良好な結果</p> <p>2020 年 1 月 運動時の貼付力に関しても良好な結果</p> <p>2020 年 8 月 新薬申請 (10 月受理)</p> <p>2021 年 7 月 審査完了報告通知 (Complete Response Letter) を受領</p> <p>2023 年 1 月 追加試験で良好な結果</p> <p>2023 年 3 月 再申請</p> <p>2023 年 9 月 再び 審査完了報告通知 (Complete Response Letter) を受領</p> |
| テープ剤としては 2 番目 先行するテープ剤が拡大中 | <p>既に、米国では、リドカイン・テープ剤が存在する。2018 年 10 月、米国サイレックス社 (Scilex Pharmaceuticals Inc.; 親会社ソレント社 Sorrento Therapeutics Inc. (注)) が、Lidoderm® より優れた特性を持つリドカイン・テープ剤 (ZTlido®) を上市している。ZTlido® の市場シェア (枚数ベース) は約 5% 程度と推定されるが、10% を目指して拡大中である。2022 年の売上は、市場拡大のため、多額の販促費用が投入された結果、Gross ベースで前年比 50% 成長を遂げた。販促費用を控除したネット売り上げでも 38.0 百万ドルと、前年比 21.4% 増を記録している。2023 年上期も力強い売上げ成長が続いている。</p> |

リドカインパッチ市場全体と ZTlido®の売上(米国)

| | 2022 | 2021 | 2023年上半期 | 2022年上半期 |
|--------------|-----------|-----------|----------|---------------|
| 市場全体 処方箋枚数 | 4.6 百万枚 | 3.9 百万枚 | | |
| Patches | 169 百万枚 | 147 百万枚 | | |
| 市場規模 | 260 百万ドル | 246 百万ドル | | |
| ZTlido ネット売上 | 38.0 百万ドル | 31.3 百万ドル | ネット売上 | 20.5~23.0百万ドル |
| 売上シェア | 14.7% | 12.7% | | 14.7百万ドル |
| Patch枚数 | 7.6 百万枚 | 5.1 百万枚 | グロス売上 | 64.2~67.3百万ドル |
| 枚数シェア | 4.5% | 3.5% | | 39.4百万ドル |
| (枚数前年比) | 48% | | | |
| 推定単価 | 5.0 ドル/枚 | 6.1 ドル/枚 | | |

はフェアリサーチ想定

(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成

また、ZTlido®の価格は、公式価格は 10.2 ドル/枚であるが、現在のネットベースの価格は 5 ドル/枚弱と推定される。

(注)2023 年 2 月、ソレント社は、その 100%子会社の Scintilla 社とともに Chapter11 の申請を行った。過去に導出した抗がん剤 Cynviloq®に関する開発を巡り、導出先と法廷闘争をしていたが、2023 年 2 月 7 日、ソレント社が導出先へ 175 百万ドル、導出先がソレント社へ 125 百万ドルの支払い裁定が下された。ソレント社にとって、ネットで 50 百万ドルの資金流出が迫られ、短期的な資金繰り懸念から Chapter11 の申請に至った模様である。なお、ソレント社の資産は 10 億ドル以上あり、債務超過に陥っているわけではない。サイレックス社は、ソレント社との間に債務関係がないこと、また上場(2022 年 11 月 11 日)によりソレント社の持ち分は低下していることから、Chapter11 の対象とはなっていない。またソレント社は、JCM Capital の支援を受け、Chapter11 申請後も通常通りの運営を継続している

複数社と販売契約の交渉中
承認獲得時には決定か

再申請後、メドレックスでは、複数社と販売提携交渉が本格化していくものと考えられる。テープ剤の販売のため、比較的少数の MR(100~200 人程度)でカバーできる(ZTlido®は 100 人程度、先発品 Lidoderm®は 250 人程度のMR)と考えており、プライマリーケアに営業網を有する会社、特に一般開業医やペインクリニックに強い会社をパートナーとして想定している。承認獲得前後に、販売提携契約を締結し、2024 年後半の上市を見込んでいる。上市後は、皮膚刺激性や貼付力の優位性をアピール、販売価格もパートナーとの協議により戦略的に設定し、ZTlido®の売上成長を追跡していくものと予想される。

ピーク時売り上げ枚数は、リドカイン貼付剤の枚数年間 1 億 69 百万枚(2022 年)に対して、最終的な市場シェア目標を8%と仮定すると、1350 万枚となる。価格については、販売会社の戦略とも絡む事項なので、現時点で明確な見通しを持つことはできない。ただし、競争的な価格設定(先行するテープ剤 ZTlido®の 5 ドル/枚弱に対し 4.5 ドル/枚)になると仮定すると、金額ベースのピーク時売上は 85 億円程度(1 ドル 140 円)と試算される。

(参考)

販売権導出に伴う契約一時金は、ピーク時売上の約 4 分の1とすると 20 億円が期待できるが、競合が激しい市場環境のため、予断はできない。そのほか、販売会社からメドレックスかへ支払われるロイヤリティ率も現時点では不明であるが、仮にメドレックスから販社への卸値をネット価格の 30%程度と仮定すると、ピーク時には、年間 25~26 億円の売上がメドレックスにもたらされることになろう。さらに製造原価率をネット価格の 15%ほどと仮定すると、メドレックスにもたらされる粗利は年間 12~13 億円程度と見込まれる。

なお、メドレックスは、2020 年 4 月 16 日に、DWTI 社と共同研究開発契約を締結している。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、申請時に 1 億円受領済、残りは承認時に 1 億円と推定)を受け取る予定である。なお、一方、上市後はロイヤリティ収入の一部(10~20%:推定値)を DWTI 社へ支払うことになっている。

(参考)サイレックス社では、さらにリドカインの濃度を 3 倍に上げたテープ剤 SP-103(適応症:腰痛など)の開発を行っている。2022 年 8 月には Fast Track 指定を受けており、2023 年 9 月、Ph2 で安全性と有効性が確認されたとの発表があった。

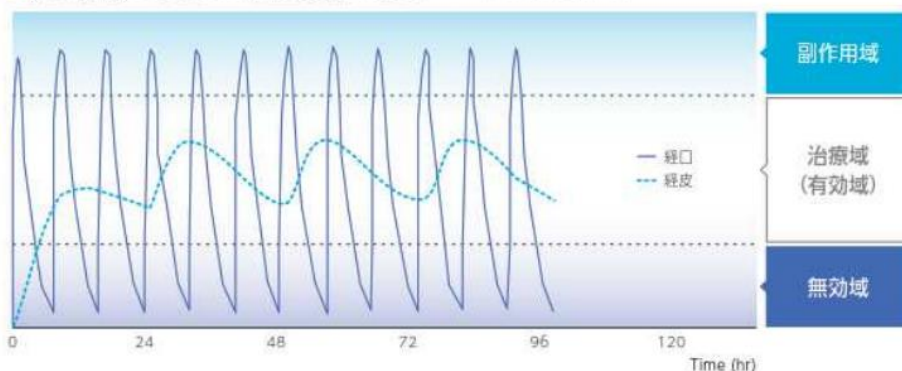
チザニジン・テープ剤は肩こり緩和などに用いられる中枢性筋弛緩薬のテープ剤貼付剤としての競合は無い

2. チザニジン・テープ剤:MRX-4TZT の開発へ注力

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(商品名 Zanaflex)にメドレックスの ILTS®技術を用いて経皮製剤化したものである。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。米国での筋弛緩剤の市場規模は 1700 億円程度(2022 年)と推定されている。

チザニジンは脳／中枢神経に作用するものであり、リドカインのように局所(末梢神経、筋肉)への作用ではなく、血中濃度が薬効に結び付きやすい。2017 年 2 月に米国 Ph1a(臨床第 I 相試験の探索段階)の結果が判明しており、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ている。

■ 経口製剤と比較した経皮製剤の特長 - 血中濃度動態比較



- 経口製剤の血中濃度は、飲んだあと急激に上下するスパイク型の動態を示すため、副作用が出る領域まで上がりすぎてしまうリスクがある。
- 経皮製剤では、皮膚から薬が徐々に吸収される(徐放性)ため、治療域(有効域)の血中濃度が持続し、副作用が出るリスクを減らすことができる。また、治療域(有効域)の血中濃度が持続することから1日の投薬回数を減らすことが可能となる。

(出所)メドレックス 会社説明会資料

(開発の経緯)

2017 年 2 月に Ph1a を完了し、2017 年 4 月に Cipla 社へ導出

2018 年中に Ph1b と Ph2 へステップアップする予定だったが製造スケールアップの遅延により開発全体も遅延

メドレックスは Ph1a 成功後の 2017 年 4 月に、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ようである。2018 年 1 月には、追加の Ph1a' 試験開始で想定通りの結果を得たと発表された。その時点では、2018 年中に、治験薬を製造スケールアップした上で追加の反復投与試験(PK(薬物動態)試験:Ph1b)と PD(薬力学)試験(Ph2)を実施する予定であった。

＜チザニジン・テープ剤開発を巡る過去の経緯＞

2017 年 2 月 Ph1a 成功

4 月 Cipla 社へ導出

2018 年 1 月 追加の Ph1a' 成功

2019 年 9 月 Ph1b(反復 PK 試験) 成功

2020 年 Cipla 社 CNS 領域の開発戦略変更で Ph2 の開始が足踏み

2022 年 Cipla 社と開発の進め方についてメドレックスが Ph2 費用の一部または全額を負担することを本線として協議

2023 年 3 月 Cipla 社からすべての権利を取り戻すことで合意

しかし、製造スケールアップに想定以上に時間を要し、2018 年中に Ph1b を実施できなかったが、2019 年初頭に開始し、9 月には、事前に規定していた基準をクリアし成功した。本来は、Ph1b 成功で 6 百万ドルのマイルストーンが期待されていたが、双方の事情により、2019 年のマイルストーンは 1 百万ドルと減額された。

その後は、2020 年央から Cipla 社主導で、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)を行う予定であった。

ところが、新型コロナウイルス感染症による影響で治験薬量産化の技術移転が遅延したうえ、また Cipla 社が 2020 年途中から CNS 領域の開発戦略を変更し、CNS 領域は自社開発ではなく、再導出(サブライセンス)に方針転換したため、開発は足踏みしてしまう。そこで、メドレックスは、Ph2 の準備はメドレックスが担当し、Cipla 社とともにサブライセンス候補の選別・交渉を行ってきたが、サブライセンス契約には至らず、2022 年からは、メドレックスが Ph2 費用の一部または全額を負担する方針に転換し、Cipla 社と協議を行ってきた。同時に、自力で Ph2 を遂行するため必要な資金の調達を、2 度にわたり実行してきた(第 24 回新株予約権発行及び第 25 回新株予約権発行)。

そして 2023 年 3 月、ついにメドレックスは、Cipla 社から MRX-4TZT のすべての権利を取り戻すことで合意し、4 月にライセンス契約終了合意契約を締結した。これにより、メドレックスは自力で開発を再開し、パイプライン価値の向上を図ることが出来るようになった。また、この権利回収による業績への影響は軽微であるとの発表があった。したがって、この先のマイルストーンを放棄した一方で、無償に近い形で全ての権利を回収したものと考えられる。

今後、メドレックスは自力でチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の開発を本格化させていく予定である。2023 年 2 月に第 24 回新株予約権の行使、9 月には第 25 回新株予約権の行使が完了した。これにより第 24 回新株予約権と第 25 回新株予約権による調達額の合計は 19 億 67 百万円となり、Ph2 実施に必要な資金は確

新型コロナウイルス感染症の影響と Cipla 社の戦略変更で Ph2 入りが停滞

2023 年 4 月、メドレックスはすべての権利を Cipla 社から取り戻し、自力で Ph2 を準備

Ph2 準備（治験薬準備や FDA との協議など）に想定よりも時間を要している

また従来想定よりも Ph2 に係る期間が長期化する見通しに

保された。現在、メドレックスは FDA と Ph2 のプロトコル等に関して協議を行っている最中である。

ただし、試験準備に想定よりも時間を要していることから、調達計画発表時の支出予定時期が変更されている。すなわち、チザニジン・テープ剤（MRX-4TZT）の Ph2 にかかわる支出の期間が、第 24 回新株予約権で調達された資金は、当初予定の 2022 年 9 月～2023 年 9 月が、2022 年 9 月～2024 年 3 月へ変更された。なおこの変更により、年間の業績予想も変更となっている（後述の 2023 年業績の項参照）。また、従来想定よりも試験期間が長期化する見通しとなったことも加わり、第 25 回新株予約権で調達された資金は、当初予定の 2023 年 9 月～2024 年 2 月が、2024 年 9 月～2024 年 12 月へ変更された。

第 24 回新株予約権、第 25 回新株予約権で調達された資金の使途（変更後）

| | 第24回新株予約権 | | | 第25回新株予約権 | | |
|--|-----------|-----|-----------------|-----------|-----|------------------|
| | 使途予定額 | 支出済 | 支出予定時期 | 使途予定額 | 支出済 | 支出予定時期 |
| 新規バイブライン創出に向けた製剤開発 | 180 | 180 | 2022年9月～2023年2月 | 210 | 127 | 2023年4月～2023年12月 |
| MRX-4TZT:痙性麻痺治療薬（チザニジンテープ剤）の臨床第2相試験（治験薬試製造等の準備費用を含む） | 387 | 158 | 2022年9月～2024年3月 | 1,190 | 0 | 2024年4月～2024年12月 |
| 合計 | 567 | 338 | | 1,400 | 127 | |

（出所）メドレックス 新株予約権支出時期変更のお知らせ 2023 年 9 月 15 日

（Ph2 のデザイン想定）

Ph2 の対象疾患と規模について詳細は未発表である。想定以上に試験準備（治験薬の製造や CRO の契約、FDA との協議等）に時間を要し、また試験期間が長期化する見通しであるということ以外は公表されていない。現時点では、対象疾患として概ね次のようなものが考えられよう。

対象疾患：脳梗塞・多発性硬化症・脊髄損傷のいくつかを対象とした震戦

また、Ph2 のデザインを組むうえで、対プラセボとの比較試験とするか、既に経口剤が普及している状況に鑑み、他剤（経口剤）との比較試験を行い、副作用の少ないことを示して、商品価値を証明する試験とするのか、が大きな分岐点となる。現在、その点も含めて FDA と協議している模様である。

フェアリサーチでは、順調にいけば、2023 年内に FDA との協議を終え、2024 年初頭に Ph2 を開始するものと考えている。すると、2024 年中に Ph2 を終え、2025 年から Ph3 へ移行することができる。ただし、Ph3 では、各群 100 例以上の試験になると見込まれ、メドレックス単独で開発を継続する可能性もあるが、Ph3 に入る段階で導出する可能性も高いと考えている。

Ph2 のプロトコルは FDA と協議中

他剤（経口剤）との比較試験で商品価値を証明することも視野にある

2024 年初頭から Ph2 開始予定 Ph3 に入る段階で導出も

メドレックスは、ピーク時売
上げ予想を約 400~1400 億
円と公表

フェンタニル貼付剤は、中程
度から高度のがん性疼痛を
対象に汎用されている

米国の市場規模は 190 億
円程度(2022 年)で、ほとん
どがジェネリック

(市場規模)

ピーク時売上げ予想が、2023 年 8 月の会社説明会で、約 400~1400 億円と示された。この根拠は以下の通りである。

<Volume>

チザニジン経口剤は米国において年間約 10 億錠、1 日 3 回服用なので約 3.3 億日分が処方されている(2017-2021 年)。

MRX-4TZT の販売ピーク時において、チザニジン経口剤の 9-30%が

1 日 1 回貼付の副作用が少ない MRX-4TZT に置き換わると想定すると年間 3,000 万枚~1 億枚

<Price>

ピーク時の販売価格を 1 枚 10 ドルと想定

(出所)メドレックス 会社説明会資料 2023 年 8 月

なお、上市後、Generic を含む経口剤が支配している市場にテープ剤を浸透させるため、ネット価格を 5 ドル/枚で市場開拓を敢行し、経口剤の 20%(=9~30%のほぼ中間)がテープ剤に置き換わるという仮定を置くと、売上は 467 億円と試算される。これは現在の筋弛緩薬の市場規模 1700 億円 (2022 年) の 27%に相当する。

3.フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)

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。一方、作用する受容体が限られるため、フェンタニルから他の製剤に切り替わる場合もある。

最初に貼付剤を開発したのは、米国 Alza 社であるが、Alza 社は、この開発成功により、2001 年にヤンセン社(J&J の医薬品部門)によって 105 億ドルの株式交換でヤンセン社に吸収されている。ヤンセン社の米国でのフェンタニル貼付剤(Duragesic®)の売り上げは、特許切れ直前の 2004 年時点で 24 億ドル(約 2600 億円)を超えていた。価格は、当時 1 枚 100 ドルであったが、特許切れとともにジェネリック品の参入があり、現在では、1 枚当たり 10 ドルを切る価格になっており、市場規模(米国)は、2022 年において 190 億円ほど(ほとんどジェネリック)である。オキシコドン・テープ剤の項で後述するように、米国では 2017 年以降、オピオイド危機の影響で規制が強化され、フェンタニル貼付剤の市場も一旦縮小傾向に陥っている。しかし、がん性疼痛市場が消失することはないため、フェンタニル貼付剤は essential drug として一定の市場規模は維持すると考えられる。

FDA は幼児・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

ところで、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。

フェンタニル・テープ剤開発の背景

- フェンタニルは、オピオイドの一種で医療用麻薬に指定されており、重度の急性疼痛、慢性疼痛、癌性疼痛の緩和に、主に貼付剤として使用されている。
- 既存のフェンタニル貼付剤は、使用後の貼付剤を幼児・小児が誤って噛んだり貼付したりすることで死亡する誤用事故が報告されている。



- MRX-9FLT：貼付剤における誤用事故を抑制・防止する当社の独自技術を適用した、新規のフェンタニル貼付剤
 - 2019年5月の面談会議において、米国規制当局（FDA：Food and Drug Administration）は、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す
- 米国におけるフェンタニル貼付剤市場は、2018年において340億円
 - 誤用事故防止機能という高付加価値化による市場奪取・拡大を狙う

(出所)メドレックス「資金調達の補足説明」2019 年 11 月 15 日

2020 年から PK 試験を開始。

メドレックスは、2020 年 3 月に治験申請を提出し、7 月から試験を開始、9 月には最初の臨床試験結果が得られている。この臨床試験は、血中濃度・動態を予備的に確認する pilot PK(Pharmacokinetics)試験で、参照製品である Duragesic®と同等の血中濃度推移を確認、また、誤用事故防止機能についてもヒトでの有用性を予備的に確認したとのことである。

2021 年 7 月にはファスト・トラック指定を獲得
現在 pivotal BE 試験中だが足踏み状態
FDA との相談を経て、安全性試験や誤用事故防止試験を重ね 2026 年に新薬申請の予定

既述のように、フェンタニル貼付剤では誤用事故防止機能が重要視されており、2021 年 7 月には、FDA からファスト・トラック指定を獲得した。現在は、リドカイン・テープ剤やチザニジン・テープ剤の開発に集中しているため、参照製品 Duragesic®との生物学的同等性を示すための比較臨床試験(Pivotal BE 試験)の途中で足踏みが続いている。Pivotal BE 試験の後、皮膚の安全性試験や誤用防止(Prevention of Accidental Use)の試験等のデザインが固まり、2025 年に試験が完了、2026 年の新薬申請の予定となろう。また、誤用事故防止試験のデザインが決定された後は導出も可能であると考えられる。

4.メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)

MRX-7MLL は、アルツハイマー治療薬のメマンチンをメドレックスが保有する NCTS®技術を用いて貼付剤にしたものである。貼付剤であるため投薬状況を目視確認でき、また投薬頻度も、経口剤(1日1回)より少なく済む(3日に1回あるいは7日に1回)という長所がある。米国でのメマンチン経口剤市場はジェネリックの登場で、かつての約750億円から約90億円(2022年)に縮小したが、メドレックスは、貼付剤の持つ機能が評価され、ジェネリックとは競合せず、比較的高い価格で市場に受け入れられると考えている。

ドネペジル(アリセプト)では既に承認された貼付剤がある

メドレックスでは、かつて、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。その後、ドネペジルの貼付剤は先行して開発が進行しているテープ剤(注)があり、また、メマンチンはNCTS®技術がより活きることから、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た。メドレックスは、貼付剤の持つ機能が評価され、ジェネリックとは競合せず、比較的高い価格で市場に受け入れられると考えている。市場シェアを25%程度、価格を先発品と同じレベルと仮定すると、**200億円弱の市場規模**が見込まれる。

メドレックスはメマンチンの貼付剤化を選択

(注)2022年3月14日、Corium社のドネペジル・パッチ剤(ADLARITY®)はFDAの承認獲得し、2022年9月米国で上市された。米国では1枚120ドル程度である。日本でも、帝国製薬製造、興和薬品販売でアドリネ®パッチとして、2023年4月から販売開始。

メマンチン貼付剤の非臨床試験は一旦完了

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、比較的最早期の新薬申請が可能になったと会社側では考えていた。

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と技術移転を米国で行っていたが、新型コロナウイルス蔓延の影響で遅延

2019年中に非臨床試験は一旦完了していたが、MRX-7MLLは、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の選定と技術移転が必要であった。ところが、新型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、製造委託先選定と技術移転に時間を要し、2021年11月、ようやく治験申請を提出し、2022年に承諾を得ている。

さらに、製剤改良の必要が浮上し、臨床試験開始は2024年以降に

さらに、その後FDAからの示唆・助言を反映する形で製剤を改良することとなり、一部の非臨床試験を追加実施する必要が出てきたため、開発は当初の見込みから2年程度遅れている。すなわち、2024年PK(薬物動態)試験(2段階)、2025年BE(生物学的同等性)試験、皮膚での安全性試験と長期の安定性試験、2026年に新薬申請となる見込みである。

ジクロフェナックとリドカインの両方を用いた貼付剤は他社で開発中のものはない

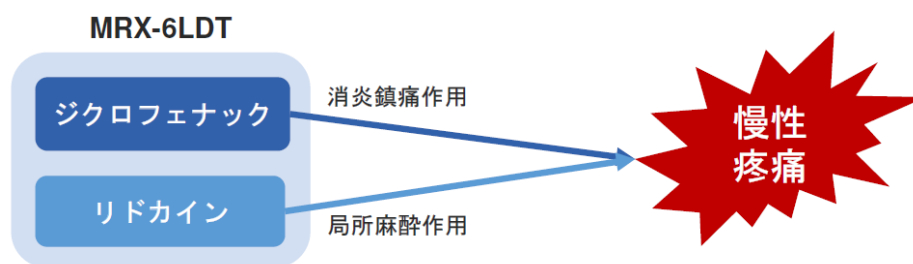
5. ジクロフェナック・リドカイン貼付剤(MRX-6LDT)

2021 年 5 月 18 日、メドレックスは新規パイプライン MRX-6LDT の開発計画を公表した。MRX-6LDT は、メドレックス独自の経皮製剤技術 ILTS®を用いて、消炎鎮痛薬のジクロフェナックと局所麻酔薬リドカインの両方を同時に経皮吸収させるテープ剤である。現在、ジクロフェナックとリドカインの両方を用いた貼付剤は存在せず、開発しているところもメドレックス以外にない(注参照)。

(注) ドイツ Grünenthal 社が、リドカインとジクロフェナック・エポラミンの両方を用いた貼付剤(開発コード GRT7019)の開発を試みたが、失敗している(2017 年-2018 年)。双方の薬剤の濃度が現在市販されている貼付剤と同程度で、効果が比較群を有意に上回ることが出来なかった。

(MRX-6LDT の特徴)

MRX-6LDT は、異なる疼痛作用を持つジクロフェナックとリドカインの相加的あるいは相乗的な治療効果が期待できる(下図)。



(出所) メドレックス 資金調達への補足説明 2021 年 5 月

久光製薬が高濃度のジクロフェナック貼付剤を米国で変形膝関節症の疼痛を対象に開発(Ph3)していたが、計画見直し中

MRX-6LDT では、ILTS®技術を用いることにより、ジクロフェナックの経皮浸透度に関して、日本などで広く使用されている従来のジクロフェナック貼付剤と比べて数倍以上高い濃度を狙っている。久光製薬が米国でジクロフェナック貼付剤(HP-5000)を変形膝関節症(Knee Osteoarthritis;以下 Knee OA と略する)の疼痛を適応症として開発し、Ph2 段階(2019 年 11 月)で、高濃度で患部に薬剤を送達させ、変形膝関節症(Knee OA)を対象に、有効性と安全性を示唆する結果が得られたとして Ph3 (NCT04683627)にステージアップして開発を進めてきたが、2022 年 11 月主要評価項目を達成できなかったことを公表し、開発計画を見直しているところである。

(参考1)ジクトル(R)テープ

2021 年 3 月に久光製薬のジクロフェナック貼付剤(ジクトル(R)テープ;対象疾患はがん性疼痛)が日本で承認されている。さらに 2022 年 6 月には、腰痛症などへ適応拡大が追加された。このテープ剤のジクロフェナックの濃度は 75mg/枚であり、市販の OTC ジクロフェナック貼付剤の 5 倍の濃度である。同時に 2-3 枚貼付することが出来るため、従来の 10~15 倍の投与可能ということとなる。HP-5000 のジクロフェナック含有量は公開されていないが、ジクトル(R)テープと同等程度の濃度ではないかと推察される。メドレックスの MRX-6LDT も、ジクロフェナックを高濃度で患部に送達させることを目指している。

メドレックスでは、高濃度のジクロフェナックとリドカインを患部に到達させることを目指している

2021 年から非臨床試験開始を計画していたが、「選択と集中」のため一旦ペンディング

(参考2)

変形膝関節症の疼痛を対象とした開発中の薬剤のなかで、Ph3段階にあるものとして、Resiniferatoxin (Grünenthal社が主導して国際共同Ph3展開中)が注目される。この薬剤は、中等症～重症の患者を対象としたもので、半年に1回の膝関節内注射で痛みが軽減され機能改善が期待できるとされている。日本では、塩野義製薬が、2025年1-3月期の承認申請を目指して開発中である。ただし、この薬剤は、NSAIDs(非ステロイド系消炎薬)が中心的役割を果たしている軽症の患者は対象となっていないため、MRX-6LDTと直接競合することは無いと考えられる。

一方、この MRX-6LDT に含有されるリドカインに関しても、メドレックスが現在再申請を計画している Lydolyte(リドカイン・テープ剤)の数倍以上の経皮浸透量となる製剤を考えているようだ。たとえ、Lydolyte の数倍であっても、注射剤で副作用が出現する血中濃度には至らないため、十分忍容性は確保される見込みである。

(開発スケジュール)

現時点で MRX-6LDT の製剤開発は完了している。2021 年 8 月の会社説明会では、まもなく非臨床試験を開始し、2022 年は Ph1 を行う予定であったが、まずはリドカイン・テープ剤(Lydolyte)が承認獲得のための開発に集中し、その次にチザニジン・テープ剤の開発に注力する方針となったため、開発は一時ペンディング状態となっている。メドレックスでは、まず、非臨床試験と Ph1 を実施して、MRX-6LDT の高い経皮浸透性及び製品ポテンシャルをヒトでのデータを確認することを考えているが、パイプラインポートフォリオと開発資金余力を睨めながら、今後の開発スピードを検討していくこととしている。なお、Ph1 は、安全性・忍容性の他、ヒトでの薬剤の浸透度(血中濃度など)を確認で1年程度の時間を要し、その後、適応症と奏効を確認するために、3つ前後の適応症を対象として、各数十例ずつ、2~3か月程度の投与期間の Ph2 を行い、Ph3へステージアップされていく段取りになると考えられる。また、Ph2 で効果を確認した時点で導出を目指していくものと推察される。

マイクロニードルの開発では「簡便で確実な投与」が鍵となる

6. マイクロニードル

メドレックスは、16 年前から、簡便で確実な投与を目指してマイクロニードルの開発を続けてきた。簡便で確実な投与とは、無痛で垂直に真皮まで針を到達させなければならないが、その鍵は針先端の形状と装着用具(アプリケータ)にある模様だ。他社の場合、アプリケータにバネが仕掛けられていて押し込む方式となっており、より大きな力がかかり、痛みを感じる可能性がある一方、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。メドレックスでは針の形状に関して、日本、米国、中国、欧州、ブラジル、インドで特許を取得しており、アプリケータに関して、日本、米国、中国、欧州でも登録済みで、インド、ブラジルでも出願中である。また、マイクロニードルの「簡便で確実な投与」を実現するための基本技術の一つであるマイクロニードルの皮膚への固定性を高める技術に関する特許を米国で登録していたが、2022 年 7 月、日本でも登録されたところである。

メドレックスMMNの特長



(出所) メドレックス 会社説明会資料 2022 年 2 月

米国では、インフルエンザ・ワクチンや麻疹・風疹のワクチンをマイクロニードルで投与する製剤の臨床試験で一定の成果が公表されている

現在、世界中でマイクロニードルを用いた医療製剤の研究開発が活発に行われている。最近では、新型コロナウイルス感染症の蔓延を承けて、Covid-19 ワクチン製剤の開発も浮上してきている。米国の Micron Biomedical 社は 2023 年 5 月、同社のマイクロニードルアレイを用いた麻疹と風疹のワクチンに関する臨床試験(Ph1/2)にて、安全性と免疫原性獲得が確認されたことを公表した。また、米国 Vaxess technologies 社は 2023 年 6 月、同社のマイクロニードル MIMIX を用いたインフルエンザワクチン(VX-103)に関する臨床試験(Ph1)の結果を公表し、安全性と免疫反応の持続性を確認できたとしている。また、同社では、Covid-19 ワクチン製剤の開発も行っている。

(参考)

かつて Zosano 社や Raduis 社のマイクロニードルを用いた医療製剤の開発は Ph3 まで到達していたが、どちらも開発中止となっている。Zosano 社は 2019 年片頭痛薬を用いたマイクロニードル Qtrypta™の新薬申請を行ったが、2020 年承認されず、その後追加試験を行い FDA と協議していたが、2023 年 5 月開発を断念した。Radius 社は骨粗しょう症薬(TYMLOS®)を用いた開発(Ph3)を進めていたが、2021 年 12 月、注射剤との非劣勢を示せず、現行世代のマイクロニードル製剤 ABALOPARATIDE-PATCH の開発を断念した。マイ

日本でも、ワクチンや鎮静剤を仕込んだマイクロニードル製剤の開発が行われている

クロニードルでは投与量にバラツキが発生し、安定して必要量の投与が確実に行われることが課題となっているようだ。

日本では 2021 年 12 月、北海道大学病院が、マイクロニードルを用いた日本脳炎ワクチンをヒト(39 例)に投与し、従来の皮下注射に比べ 10 倍以上の有効性を解明したと発表した(Ph1)。このマイクロニードルは富士フィルムが開発したものとみられる。また、コスメディ製薬が大阪大学などと共同で開発中のマイクロニードル(ニプロが GMP 製造)は、インフルエンザ・ワクチンを念頭に開発中であり、2023 年度に臨床試験着手の予定である(読売新聞 2022 年 7 月 22 日夕刊)が、現在のところ新しい情報は無い。また、2023 年 9 月、久光製薬が、同社のマイクロニードル技術である HalDisc® Technology を用いて鎮静薬製剤(HP-6050)の国内 Ph2 を開始したことを発表した。Ph2 では、せん妄、精神運動興奮状態、易怒性を示している患者を対象に有効性・安全性についてプラセボ対照で検討することである。結果判明時期は 2024 年度の予定である。

メドレックスも当初は、ワクチンを対象に開発を計画

メドレックスでは、当初、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た。さて、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、量産工場建設とそれを資金的に裏付ける増資の計画発表に踏み切った(2018 年 4 月)。

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

その後、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が、2019 年、チザニジン・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、量産工場ではなく、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。これにより、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た。

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

さらに、2020 年 7 月、メドレックスは、国内メーカー数社とのフィジビリティ・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、治験工場をワクチンに用いられる病原性のある細菌やウイルス、遺伝子組み換え生物等の取り扱いを可能にする施設に Upgrade することを決断し、2021 年 1 月 28 日、治験工場病原性のある細菌やウイルス、遺伝子組み換え生物等の取り扱いを可能にする「拡散防止等のバイオセーフティ対策」を中心とした Upgrade を完了している。

現在、複数の製薬会社・ワクチンベンチャー等とフィジビリティ・スタディを実施中

この間、メドレックスは、国内外の製薬会社・ワクチンベンチャー等複数社とのフィジビリティ・スタディ(動物実験)を展開し、事業提携を模索してきている。現在は 10 本弱のフィジビリティ・スタディが実行中である。このうち公表されているスタディは 3 本である。

公表されている例は、抗体誘導ペプチドを塗布したマイクロニードル製剤
 マイクロニードルにより
 長期にわたる抗体の産生が期待できる

一つ目は 2021 年 8 月に公表されたファンペップ社が保有する抗体誘導ペプチドを塗布したマイクロニードル製剤のフィジビリティ・スタディである。抗体医薬よりも安価なペプチドを用いることでコスト低減も見込まれ、狙った抗体を産生させるペプチドをマイクロニードルで投与することにより、長期にわたる抗体の産生を可能とし、利便性も向上する。2023 年 8 月、この製剤が抗 IL-23 抗体誘導ペプチド FPP005 を用いたものであることが公表された。対象疾患は乾癬(psoriasis)である。

一般的に乾癬の治療には外用剤(塗り薬)が用いられるが、比較的症状の重い中等症や重症の乾癬には経口剤が用いられる。経口剤として、PDE4 阻害剤のオテズラ®Otezla やその Generic、より有効性の高い TYK2 阻害剤経口剤のソーティクト®Sotyktu(経口薬)が外用剤と併用される。ただし、経口剤でも症状に改善が見られない場合には、免疫細胞の情報伝達に用いられるサイトカイン(IL-17,IL-23)を阻害して炎症を抑え皮膚の新陳代謝を促す皮下注射剤(代表例:トレムフィア®Tremfya;IL-23 抗体)が用いられる。FPP005 は、IL-23 に対する抗体を誘導するペプチドで、注射剤に対し、マイクロニードルによる投与利便性を狙った製剤となる。現在は、マイクロニードル製剤開発中で、前臨床段階にある。ちなみに 2022 年のトレムフィア®の売り上げは 26 億 68 百万ドルであった。

ファンペップのパイプライン

| 機能性ペプチド | 開発品 | 対象疾患 | 事業化 想定地域 | 臨床試験 実施地域 | 探索研究 | 前臨床 | 臨床試験 | | | 導出先等 |
|-------------------|------------------------|----------------------------|-------------|--------------|------|-----|--------------|--------|-------------------|---------------------------|
| | | | | | | | 第 I 相 | 第 II 相 | 第 III 相 | |
| | SR-0379 | 皮膚潰瘍 (ひふかいよう) | 全世界 | 日本 | | | 第 III 相 | | | 塩野義製薬(株) (全世界のライセンス契約) |
| 抗体誘導 ペプチド | FPP003 (標的: IL-17A) | 乾癬 (かんぜん) | 全世界 | 豪州 | | | 第 I / II a 相 | | 次相試験計画 検討中 | 住友ファーマ(株) (北米のオプション契約) |
| | | 強直性脊椎炎 (きょうちくせいせきついえん) | 全世界 | 日本 | | | 第 I 相 | | 2023/2 速報結果公表済 | |
| | FPP004X (標的: IgE) | 花粉症 (季節性アレルギー性鼻炎) | 全世界 | - | | | 前臨床 | | 新規開発化合物 前臨床開始 | 未定 |
| | FPP005 (標的: IL-23) | 乾癬 (かんぜん) | 全世界 | - | | | 前臨床 | | 製剤技術研究を 優先実施 | 未定 |
| 新型コロナ ペプチドワクチン | FPP006 | 新型コロナウイルス 感染症(COVID-19) | 全世界 | - | | | 前臨床 | | | 未定 |

(出所)ファンペップ 会社説明会資料 2023 年 8 月

また、免疫賦活剤と抗ガンペプチドの投与も研究されている

二つ目は、2022 年 3 月に公表されたコロンビア大学アービング医療センターとの共同研究である。これは、マイクロニードルを用いて、免疫賦活剤「7DW8-5」と抗がんペプチド「iRGD」を投与することで乳がんに対する抗ガン作用の可能性を探究する研究である。まずは、マウスを使った試験から開始しているが、次は医師主導治療につながることを期待する。

(注1) 7DW8-5(a fluorinated phenyl ring-modified αGalCer analog)

ナチュラルキラーT 細胞を強く刺激して抗腫瘍活性を上昇させる糖脂質

(注2)iRGD(a cyclic peptide)

腫瘍細胞・組織に特異的に浸潤する環状ペプチド

| | |
|---------------------------|---|
| さらに子宮頸がんワクチンを仕込んだ製剤も研究中 | 三つめは、2022 年 10 月に公表された米国 VaxSyna 社との子宮頸がんワクチンに関する共同研究である。この共同研究は、VaxSyna 社が第一開発候補品として開発を進めているヒトパピローマウイルス(HPV)に対するワクチンとメドレックスのマイクロニードルアレイを組み合わせたものである。 |
| ヒトでの試験に進展することが注目されるカギとなろう | 2025 年には、これらのフィジビリティ・スタディの中から、動物実験から次の段階(ヒトでの試験)に進展するものも浮上する可能性があると考えられる。 |

2023 年上期業績と 2023 年年間見通し

2023 年上期はリドカイン・テープ剤開発継続とチザニジン・テープ剤の Ph2 準備で研究開発費が増加

2023 年は、DWTI 社からのマイルストーン収入が消滅。

研究開発費のピークアウトが見込めるため赤字幅が縮小するが、チザニジン・テープ剤の Ph2 準備で当初想定よりも費用が増加するため、赤字幅の縮小は小幅となる

2023 年上期の売上は、6 百万円のみで、これは PCL 販売等による収入である。一方、Lydolyte の開発継続とチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph2 準備費の増加で、研究開発費は、前年同期から 31.3%ほど増加し、3 億 6 千万円となった、研究開発費以外の管理費の拡大抑制に努めたものの、営業利益は 4 億 78 百万円の赤字、当期利益も 4 億 81 百万円の赤字と、前年同期比、1 億円程度の赤字幅拡大となった。

2023 年の業績は、売上は 27 百万円の予想で、この中には、PCL 販売等の製品売上 6 百万円の他、Alto 社との提携契約に伴う契約一時金も反映されている。当初、売上予想は 1 億円 27 百万円の予想であったが、Lydolyte 承認による DWTI 社からのマイルストーン(1 億円)は来年以降に先送りとなり、9 月 29 日に下方修正されている。また Lydolyte の追加試験は無い予定のため研究開発費は、ピークアウトする見込みであるが、FDA との会議や治験薬製造に関する工数増加などチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph2 準備費用が当初予想を上回る予想となり、9 月 15 日、販管費の見通しを変更している。当初の見込みより、販管費が 1 億 2 千万円ほど増加し、その分だけ利益が下方修正された。Alto 社との提携が 2023 年の業績に及ぼす影響は既に織り込み済みで、2024 年からメドレックスの業績向上につながるが見込まれている。

2023 年上期実績および 2023 年計画

(百万円)

| | 2022年上期 | 2023年上期 | 2023年通期 | | | |
|----------|---------|---------|---------|-------------------|---------|---------|
| | | | 2022年通期 | 2023年通期 (会社計画) | 9月15日修正 | 9月29日修正 |
| 売上高 | 9 | 6 | 59 | 127 | 127 | 27 |
| 製品売上 | 9 | 6 | 9 | 6 | 6 | 6 |
| 研究開発費等収入 | | | 50 | 121 | 121 | 21 |
| 販管費 | 381 | 483 | 1,155 | 955 | 1,075 | 1,075 |
| 研究開発費 | 274 | 360 | 921 | 746 | 866 | 866 |
| その他 | 107 | 123 | 233 | 209 | 209 | 209 |
| 営業損失 | -274 | -478 | -1,098 | -830 | -950 | -1,050 |
| 経常損失 | -382 | -480 | -1,122 | -783 | -903 | -1,003 |
| 当期純損失 | -381 | -481 | -1,111 | -786 | -906 | -1,006 |

(出所) 決算説明会資料などからフェアリサーチ作成

2023 年 6 月末の現預金水準は 13 億円台で、1 年分の資金は保有している

2023 年 6 月末の現預金残高は 13 億 26 百万円である。2023 年上期、メドレックスは第 24 回新株予約権の権利行使(2 億 22 百万円)、第 25 回新株予約権の発行(1 百万円)と行使(7 億 26 百万円)で合計 9 億 5 千万円ほど調達したが、営業キャッシュフローが当期純損失や未払金の減少を反映して 6 億 15 百万円の赤字となったため、現預金の増加は 3 億 32 百万円ほどであった。

7-9 月で 6 億 28 百万円ほど調達

来年以降、DWTI 社からのマイルストーン収入や販売契約に伴う一時金が期待できる

この現預金 13 億円という水準は、年間 1~2 本程度の臨床試験（研究開発費 8 億円前後）を実施し会社を運営するために必要な事業資金の約 1 年分に相当し、大きな余裕があるわけではないが、現時点で、現預金水準を過度に懸念する必要はないと考えられる。7 月以降も、第 25 回新株予約権が進捗、9 月 13 日には行使完了し、7-9 月で 6 億 28 百万円ほど調達できている。また、2024 年に Lydolyte® が承認されれば、DWTI 社からのマイルストーン収入（1 億円）が発生し、販売権導出による契約一時金も期待できる。ただし、チザニジン・テープ剤（MRX-4TZT）の Ph2 のデザイン次第（商品価値の訴求を目的としたデザインへの変更等）では、開発費が拡大することも念頭に入れておくべきであろう。

バランスシートの推移

| (百万円) | | | |
|------------|-----------|--------------|------|
| | 2022年12月末 | 2023年6月末 | 増減 |
| 流動資産 | 1,087 | 1,448 | 361 |
| 現預金 | 994 | 1,326 | 332 |
| その他 | 93 | 122 | 29 |
| 固定資産 | 311 | 288 | -23 |
| 有形固定資産 | 226 | 203 | -23 |
| 投資その他 | 84 | 84 | 0 |
| 資産合計 | 2,108 | 1,696 | -412 |
| 負債 | 185 | 56 | -129 |
| 流動負債 | 158 | 28 | -130 |
| 固定負債 | 27 | 27 | 0 |
| 純資産 | 1,955 | 1,579 | -376 |

(出所) 決算短信よりフェアリサーチ作成

Lydolyte は年内に再申請の見込み

今後の注力開発品は、400 億円以上のピーク売り上げが見込めるチザニジン・テープ剤

結論

メドレックスにとって、同社初の上市品になると期待されているリドカイン・テープ剤 (Lydolyte) は再び CRL の受領という結果となったが、2023 年内には追加試験なしで再申請できる見通しである。2024 年には、承認に伴うマイルストーン収入 (1 億円) のほか、販売提携が浮上し契約一時金が見込まれ、上市後は売上が発生し始める。ピーク時には年間数十億円の売上がメドレックスにもたらされる。

次の開発の焦点は、チザニジン・テープ剤 (MRX-4TZT) と Alto 社との共同開発品に移行する。チザニジン・テープ剤 (MRX-4TZT) は、2023 年 4 月に Cipla 社からすべての権利を取り戻し、独力で Ph2 を遂行する体制が整備された。試験準備に想定以上の時間を要しているが、2023 年中に FDA との協議がまとまれば、2024 年初頭から Ph2 開始となろう。少なくとも 400 億円以上のピーク売り上げが見込める開発品である。Alto 社との共同開発品は、2024 年に Ph2 ヘステップアップする予定であり、このときマイルストーン収入の発生が期待できる。

2023年開発計画

- CPN-101 (MRX-4TZT): 米国にて第2相臨床試験を実施予定
- MRX-5LBT “Lydolyte”: 米国にて新薬承認取得のための再申請および承認取得予定 → 2023 年内に再申請の見込み
- MRX-9FLT: 米国にて参照製品との生物学的同等性を示すための検証的な比較臨床試験等を実施予定
- MRX-7MLL: 製剤改良した上で一部の非臨床試験を追加実施予定

(出所)メドレックス決算説明会資料 に加筆修正

「選択と集中」を強化し、一つ一つ着実に上市品を増やしていくことで、企業価値が高まっていくことを期待する

「選択と集中」のため、そのほかの開発品は、メドレックスの保有する資金や人材などのリソースを見極めながら、一つ一つ着実に開発が進められていくこととなろう。一時停止していたフェンタニル・テープ剤 (MRX-9FLT) の開発は、当面 BE 試験の再開にとどまり、皮膚の安全性試験や誤用防止 (Prevention of Accidental Use) の試験等は 2024 年以降になる見込みである。メマンチン貼付剤 (MRX-7MLL) の開発も当面は製剤改良等に留め、PK 試験などは 2024 年以降に持ち越される予定である。またブロックバスター級の売上が見込まれるジクロフェナック・リドカイン・テープ剤 (MRX-6LDT) の開発は当面停止したままである。

今後、一步一步着実に上市品を増やしていくことで、企業価値が高まっていくことを期待する。

フェアリサーチ株式会社

<連絡先>

104-0033 中央区新川1-3-21 BIZ SMART 茅場町 4 階

メール info@fair-research-inst.jp

ディスクレマー

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。