

株式会社メドレックス

(4586 Mothers)

発行日 2021 年 9 月 28 日

次期大型候補品はブロックバスター級の市場規模

2021 年下期: 開発進捗が再スタート

2021 年上期の研究開発費は 3 億 31 百万円と前年同期よりも縮小している。これは、治験製剤製造委託先の繁忙でメマンチン貼付剤の臨床試験開始が遅延、また、新型コロナウイルス感染症の影響やフェンタニル・テープ剤の製造委託先への技術移転が遅延したこと等を反映したものである。チザニジン・テープ剤の Ph2 も、提携先の戦略変更で、まだ開始されていない。しかし、下期には、多くのプロジェクトが活動を再開する見込みである。フェンタニル・テープ剤は、年内には Pivotal BE 試験を開始し、2022 年春までに完了させる予定である。メマンチン貼付剤も治験薬製造が完了次第、治験申請を提出し、2021 年中には pilot PK 試験(Ph1a)を開始する予定である。チザニジン・テープ剤はサブライセンス先が見つかり次第、Ph2 が再開されると見込まれる。

次期大型候補品の市場規模はブロックバスター級

メドレックスの次期大型開発品、ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(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。間もなく非臨床試験を開始する見込みとなっている。最初の開発対象となる適応症は、変形性膝関節症(Knee OA)となる公算が高い。米国で変形性膝関節症であり、かつ治療を受けている患者数は 9 百万人と推定される、変形性膝関節症治療中の患者の非ステロイド剤費用は年間 442 ドルなので、非ステロイド剤全体で 40 億ドル(4,364 億円)となる。その 4 分の 1 だけでも 1000 億円市場であり、MRX-6LDT の対市場規模はブロックバスター級となろう。久光製薬のジクロフェナック貼付剤 HP-5000 も、変形性膝関節症(Knee OA)の市場を狙って開発中である。HP-5000 が上市され、市場でジクロフェナック貼付剤が評価され始めるタイミングで、メドレックスのジクロフェナック・リドカイン・テープ剤はちょうど Ph2 を完了し、ライセンスアウトの時機を迎える可能性が高い。

マイクロニードル開発で新たな展開

現在、世界中でマイクロニードルを用いたワクチン製剤の研究開発が行われている。なかには、マイクロニードルパッチで新型コロナワクチンを投与する研究開発も複数浮上してきている。メドレックスのマイクロニードルの治験工場は 2020 年 4 月に完成し、2021 年 1 月には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 も完了している。現在は、製薬会社・ワクチンベンチャーなど複数の会社と、ワクチン・マイクロニードル製剤の有効性、安全性等を確認し、実現可能性を検討する動物試験を行いながら、事業提携を模索している。2021 年 8 月には、その 1 例として、ファンペップ社の抗体誘導ペプチド(AJP001)をメドレックスのマイクロニードルに塗布した製剤のフィジビリティ・スタディを行っていることが明らかになった。2022 年には、動物実験から次の段階に進展するものも出現することが期待される。

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	7,679 百万円
上 場 日	2013 年 2 月
U R L	www.medrx.co.jp
業 種	医薬品
従 業 員 数	22 人(連結)
主要指標 2021/9/27 現在	
株 価	175
52 週安値終値	167
52 週高値終値	327
発行済株式数	22,695,100
売 買 単 位	100 株
時 価 総 額	3,972 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益 ベース EPS	-53.3 円
予 想 P E R	na 倍
実 績 B P S	91.98 円
実 績 P B R	1.90 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	-1,285	na	-1,267	na	-126.7	2,060	425
19/12 通期実績	169	1922.9	-1,627	na	-1,633	na	-1,616	na	-134.3	697	301
20/12 通期実績	115	-32.2	-1,130	na	-1,152	na	-1,114	na	-68.6	426	425
21/12 会社予想	327	184.2	-1,111	na	-1,115	na	-1,117	na	-53.3	698	160
20/6 上期実績	15	-47.7	-706	na	-713	na	-713	na	-23.9	433	158
21/6 上期実績	7	-50.4	-471	na	-483	na	-473	na	-47.1	327	199

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

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

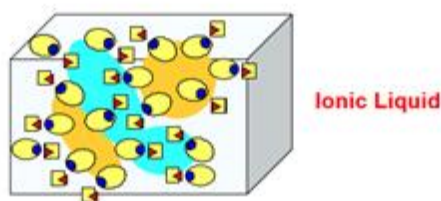
独自の技術を保有し、通常の新薬創薬ビジネスより成功確率は高い

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。

● ILTS®によるブレイクスルー



➢ 高分子(核酸、ペプチド)を始めとする、従来技術では経皮吸収が困難であった薬物を、イオン液体(Ionic Liquid)を利用することで経皮吸収可能に

(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-4TZT) 痙攣麻痺治療貼付剤 (チザニジン transdermal, ILTS®)				Cipla Technologiesと開発・販売ライセンス契約締結(東アジア除く) P1b試験成功、P2試験準備中			
MRX-5LBT "Lydolyte" 帯状疱疹後神経痛治療貼付剤 (リドカイン topical, ILTS®)				審査完了報告通知受領 2021年内の承認取得を見込む			
MRX-9FLT 中重度鎮痛貼付剤 (フェンタニル transdermal, ILTS®)				Fast Track指定 臨床開発実施中			
MRX-1OXT 中重度鎮痛貼付剤 (オキシコドン transdermal, ILTS®/AMRTS®)				P1a試験結果判明			
MRX-7MLL アルツハイマー治療薬 (メマンチン transdermal, NCTS®)			非臨床試験完了 IND・P1a試験準備中				
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)							
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							

(出所)会社説明会資料 2021 年 8 月

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5本ある

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)とオキシコドン・テープ剤(MRX-1OXT)、そして今般浮上したジクロフェナックとリドカインのテープ剤(MRX-6LDT)の5つである。

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

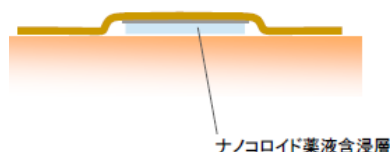
また、ナノコロイドを活用した経皮吸収型製剤技術(NCTS®: Nano-sized Colloid Transdermal System)を保有している。前述の ILTS®技術は、核酸やペプチドなど高分子の経皮吸収に用いられる技術である。NCTS®技術の方は、比較的低分子の医薬品有効成分をナノサイズのコロイドにすることで経皮吸収性を高め

貼るワクチンと呼ばれるマイクロニードル技術も保有

メドレックスのマイクロニードルの特徴は、アプリケーションと一体となった形で流通・供給され、指で押すだけで確実な投与が可能であること

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

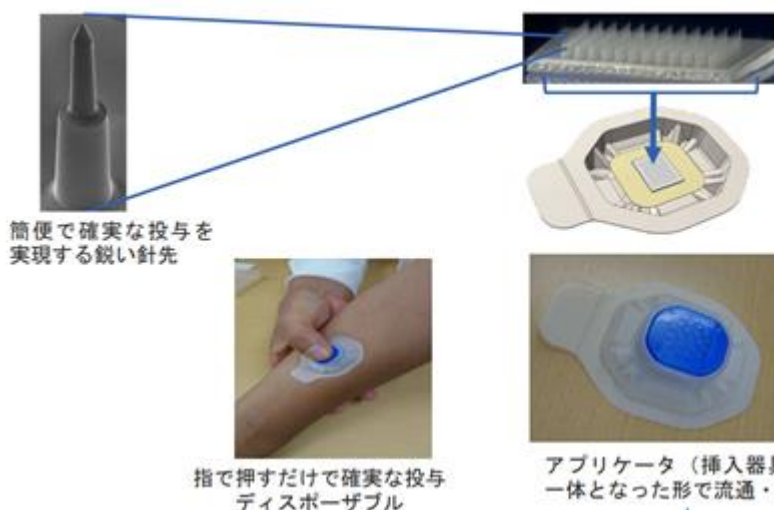


(出所)会社説明会資料等からフェアリサーチ作成

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。

メドレックスのマイクロニードルアレイ



(出所)メドレックス 会社説明会資料

上半期は一部に開発進捗の遅延等が見られた

申請済みのリドカイン・テープ剤に関し、CRL を受領

しかし、追加試験の必要はなく、FDA の質問に対し適切に回答することにより、年内承認の見通しは不変

リドカイン・テープ剤市場は年率 5% で成長中

上市后 2~3 年で、20~30 億円の売上を見込む

チザニジン・テープ剤の Ph2 は準備中のまま 2 年ほど経過

サブライセンス先を見つけて、Ph2 開始へ

1.2021 年上半期の開発進捗状況

2021 年 8 月の会社説明会で、各パイプラインの進捗状況について説明があった。新型コロナウイルスの影響などで、一部進捗が遅れているパイプラインも存在する。一方、次期大型開発品 MRX-6LDT は間もなく非臨床試験が開始されることが明らかになり、もう一つ大型化が期待されるマイクロニードル事業に関しても、ファンペップと抗体誘導ペプチド MN 製剤のフィジビリティ・スタディを開始するなどの新展開が説明された。

(1) MRX-5LBT”Lydolyte“

リドカイン・テープ剤 MRX-5LBT(Lydolyte) は 2020 年 8 月に米国 FDA に対し新薬申請を行い同年 10 月に受理されていた。ところが、2021 年 7 月 5 日、メドレックスは FDA から審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領し、さらに FDA からの質問に対応する必要があることを明らかにした。メドレックスによれば、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 年内に承認される見通しは不変である、とのことである。

なお、米国リドカイン・テープ剤市場は、枚数ベースで年率 5%程度の成長を続けており、9500 万~1 億枚の規模となっている。MRX-5LBT(Lydolyte)に先行して 2018 年 4Q に上市されたテープ剤 ZTlido®は、年間 600 万枚を超え、市場シェア 10%の 1000 万枚を目指して拡大中である。MRX-5LBT(Lydolyte)も上市后、2~3 年後で 20~30 億円の売上が見込めると考えられる。現在、メドレックスは、複数社と販売提携を模索しているところである。

ZTlido®の売上推移

(百万ドル)										
2018		2019				2020				2021
4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q
2.6	2.9	4.7	3.8	9.7	5.2	5.8	7.8	7.5	7.0	7.8
年間 21.0					年間 26.3					

(出所) Sorrent 社有価証券よりフェアリサーチ作成

(2) MRX-4TZZ(CPN-101)

Cipla 社に 2017 年に導出済のチザニジン・テープ剤 MRX-4TZZ(CPN-101) は、現在臨床第 II 相試験(Ph2)の準備中である。当初は、2020 年央にも Ph2 に入る予定であったが、新型コロナウイルス感染症による治験活動の遅延と Cipla 社の戦略変更(CNS 領域のサブライセンス化)でなかなか Ph2 がスタートしていない。現在、メドレックスは、Ph2 の準備を進めるのと同時に、Cipla 社と今後の進め方について協議中である。Ph2 の準備は、メドレックスが担当し、Ph2 自体は、Cipla 社が紹介する他社へ再導出(サブライセンス)して推進される方向にあると考えられる。

フェンタニル・テープ剤は、2021 年 7 月 FDA から Fast Track 指定を獲得 上半期は、治験製剤の製造が遅延し、開発が遅れたが、年内には Pivotal BE 試験を開始する予定	(3) MRX-9FLT がん性疼痛を対象市場として開発中のフェンタニル・テープ剤 MRX-9FLT は、誤用事故を抑制・防止するためのメドレックス独自の技術を適応した新規のフェンタニル貼付剤である。2020 年 3 月に治験申請を行い、2020 年 9 月には、参照商品 (Duragsic®) と同等の血中濃度推移と誤用事故防止機能について、ヒトでの有用性を予備的に確認する結果を得ていた。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、参照製品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) や誤用事故防止機能を検証する試験等に進むところである。2021 年上半期には、テープ剤の製造を委託している先 (Tapemark 社) が繁忙のため、治験製剤の供給が遅れたが、年内には Pivotal BE 試験を開始し、2022 年春までに完了、その後、FDA と試験デザインの相談を経て、誤用事故防止試験に移行し、2023 年前半には新薬申請を行う予定である。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。
メマンチン貼付剤は、治験製剤製造のための技術移転が新型コロナウイルスの影響などで遅延 治験薬製造が完了次第、治験申請を提出し、2021 年中には pilot PK 試験 (Ph1a) を開始する予定である	(4) 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 N TCS 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 120 億円に縮小したが、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。MRX-7MLL は、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遅延が継続している。治験薬製造が完了次第、治験申請を提出し、2021 年中には pilot PK 試験 (Ph1a) を開始する予定である。
	このほか、ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤 (MRX-6LDT) とマイクロニードルアレイ (MN) の開発にも進捗があった。これら大型化が期待できるパイプラインは、次節以降で取り上げる。

大型開発候補のジクロフェナック・リドカイン・テープ剤（MRX-6LDT）が 2021 年 5 月に浮上

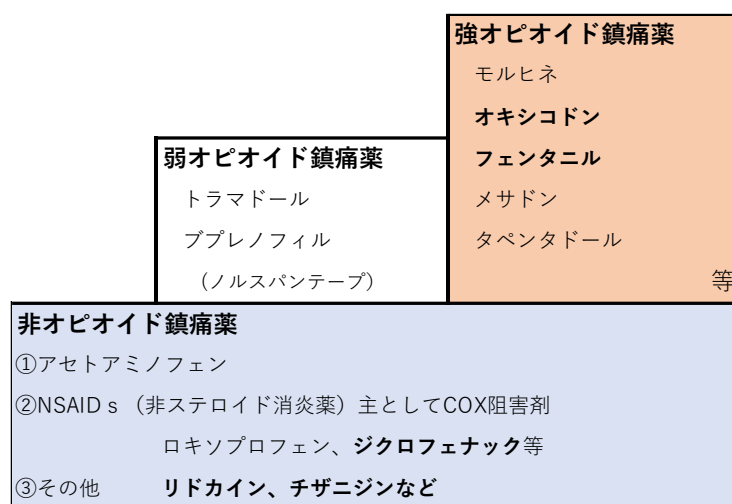
8 月の会社説明会で、間もなく非臨床試験開始の見込みであることが浮上

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。同様の先行品もない。

2. 次期大型開発候補品 MRX-6LDT とその市場規模

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。そして、2021 年 8 月の会社説明会で、間もなく非臨床試験を開始することを発表した。

<参考：鎮痛剤の種類>



（注）

アセトアミノフェンは中枢神経に作用

NSAID s は主に末梢神経に作用

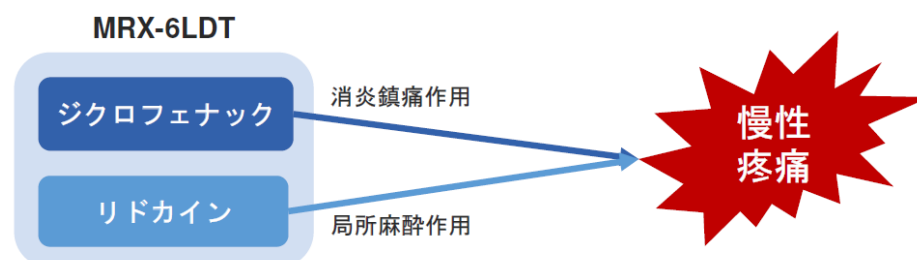
リドカインは神経膜のナトリウムチャネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経及び運動神経を遮断する局所麻酔

チザニジンは、延髄にある血管運動中枢の $\alpha 2$ 受容体を刺激することで、興奮性伝達物質の放出を抑制し、末梢血管を拡張させ、筋肉の緊張や痛みを緩和する

（出所）各種資料よりフェアリサーチ作成

<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 資金調達の補足説明 2021 年 5 月

久光製薬が米国でジクロフェナックの血中濃度が高濃度となるジクロフェナック貼付剤 HP-5000 を開発中。

MRX-6LDT もジクロフェナックの血中濃度が高濃度となることを目指す またリドカインの量も Lydolyte の数倍以上を目指す

製剤開発は完了

これから非臨床試験と Ph1 を行い、2023 年 3 月完了予定

その後 Ph2 を行い、HP-5000 が市場開拓してくれた頃にライセンスアウト

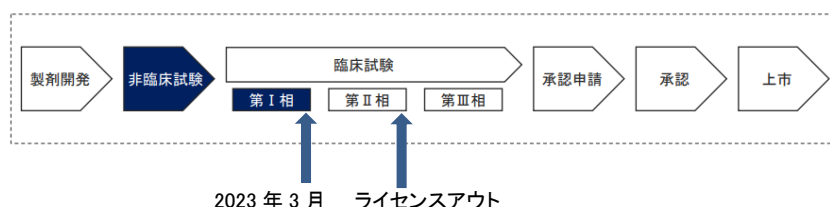
まだ公表されていないが、最初の対象疾患は変形性膝

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目指している。現在、久光製薬が米国でジクロフェナック貼付剤 (HP-5000) を変形性関節症 (Knee Osteoarthritis; 以下 Knee OA と略する) の疼痛を適応症として開発中 (Ph3; NCT04683627) である。久光製薬は、Ph2 段階で、高濃度で患部に薬剤を送達させ、変形性関節症 (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発表している (2019 年 11 月)。なお、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。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。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開発を開始している。

一方、リドカインに関しても、メドレックスが現在 NDA 申請中の 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。間もなく非臨床試験を開始し、2022 年には第 I 相臨床試験 (以下 Ph1) を行う予定である。Ph1 では、安全性・忍容性の他、ヒトでの薬剤の浸透度 (血中濃度など) を確認する予定である。Ph1 の完了は、2023 年 3 月頃を見込んでいる。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、効果を確認した時点 (2024 年以降) で導出を目指していくものと推察される。HP-5000 の Ph3 の完了は、2022 年 12 月と予定されている。すると、HP-5000 が販売され、変形性関節症 (Knee OA) での市場開拓が進んでいくのが 2024～2025 年ごろになると想像される。ちょうど、変形性関節症 (Knee OA) を対象としたジクロフェナック貼付剤市場が拡大するという追い風のなかで、MRX-6LDT の導出タイミングを迎えることとなるかもしれない。



(出所) メドレックス 資金調達補足説明 2021 年 5 月より作成

＜対象疾患＞

最終的には幅広い慢性疼痛に対し、消炎・鎮痛剤として使用されること目指しているが、最初の開発対象となる適応症は、変形性関節症 (Knee OA) となる公算が高い。鎮痛剤の開発の難しさは、エトリート®テープ剤開発の失敗でも経験したように、

関節症 (Knee OA) となる公算が高い	治験の効果を測定するエンドポイントが、個人の痛みの感じ方に依存することに起因する。痛みの感じ方の個人的な差異をなるべく揃えることが開発の成否に関わってくるのであるが、その点で変形性膝関節症 (Knee OA) は患者のレベルを揃え易いと言われている。まずは、変形性膝関節症 (Knee OA) を対象とした開発が進められ、成功した後は、現在オキシコドンが用いられている大きな市場、腰痛 (Low Back Pain) 等に適応拡大を目指して開発していく可能性が高い。
変形性膝関節症 (Knee OA) の治療の分野で、最終的な治療法は手術であるが、手術に至る前は、OA に伴う疼痛の治療が主な治療法で、オピオイドと NSAIDs (非ステロイド系消炎薬) が治療の中心的な役割を果たしている	変形性膝関節症 (Knee OA) の治療法は現在のところ、最終的には、人工関節への置換手術となっている (自家細胞培養による再生医療もあるがさらに高価である)。手術に至る前には、変形性膝関節症 (Knee OA) に伴う疼痛の治療が主要な治療法となる。この 10 年、オピオイドと NSAIDs (非ステロイド系消炎薬) が治療の中心的な役割を果たし、大半の患者で使用されてきた。ただし、オピオイドには依存性があり乱用に繋がるリスクがある。また、NSAIDs の長期使用は、消化器系・心血管系の副作用を引き起こす可能性がある。このため新しい作用機序の薬剤開発が求められてきた。
新しい薬剤の開発も進められているが、最も注目されていた抗 NGF 抗体の開発は、頓挫しかけている	現在、開発が進められている薬剤には、様々なものがあるが、最も注目されてきたものは、抗 NGF 抗体の開発である。しかし、アストラゼネカが MEDI-578 の開発を Ph1 で中断 (2012 年)、Abbvie も ABT-110 の開発を Ph1 で中断 (2013 年)、J&J が Fulranumab の開発を Ph3 で断念 (2016 年)、アステラス製薬が ASP6294 を Ph2 で中断 (2020 年)、Regeneron/Teva (十田辺三菱) が Fasinumab の開発 (Pivotal) を進めてきたが投与試験を中断 (2020 年) しており、今後の方針が決まっていない。また、大いに期待されていた Pfizer と Lilly による Tanezumab (Ph3) は 2021 年 5 月に FDA と the Drug Safety and Risk management Advisory Committee から Negative な見方が発出されたところである。(抗 NGF 抗体の場合、関節炎や骨壊死が増加し、安全性が懸念される場合がある。)
今後も当面、オピオイドと NSAIDs が中心となろう	また、膝軟骨の再生を誘導する軟骨誘導性転写因子 RUNX1 の m-RNA を膝関節内に直接投与して根治を目指す研究なども浮上しているが、まだ研究の初期段階にある。
米国で変形性膝関節症 (Knee OA) の治療を受けているのは成人人口の 4% 程度という調査がある	このように、鎮痛薬の必要性を減らす OA の進行抑制剤の開発は、まだ初期段階にある。しばらくは、オピオイドと NSAIDs (非ステロイド系消炎薬) が治療の中心的な役割を担い続ける状態が続くそう。 <米国での市場規模推計> 米国での関節炎 (Arthritis) の患者数の患者数は 54 百万人で、うち変形性関節症 (Osteo Arthritis) の患者数は 32.5 百万人と推定されている (2015 年; CDC OA Prevalence & Burden)。変形性関節症のうち最も多くの部分を占めるのが、変形性膝関節症 (Knee OA) であり、この症状を持つ人口は 14 百万人 (2016 年) とされている。ただし、変形性膝関節症 (Knee OA) の症状があっても、軽度の場合、必ずしも治療を受けるとは限らない。実際に、治療を受ける割合は、米国での成人人口の 4% と推計されている (「Real-world Healthcare Resource Utilization and Costs among US

すると、治療を受けているのは 9 百万人と推計される

patients with Knee Osteoarthritis Compared with Controls」 ClinicoEconomics and Outcomes Research 2021 May)。

米国の成人人口は 255 百万人(2019 年)であり、何らかの医療保険等に参加している割合が 88%と仮定する。すると、保険等に参加し治療を受けている患者数は 9.0 百万人と試算される。

変形性膝関節症 治療者数	9.0 百万人
<前提条件>	
米国人口	328 百万人
うち成人	255 百万人
医療保険等の加入率	88%
変形性膝関節症治療者 比率	4% (成人のうち)

(出所) 各種資料よりフェアリサーチ作成

一方、患者一人当たりの年間医療コストは平均 4,674ドルと推計されている。薬剤コストは合計 3,255 ドルで、ジクロフェナック等の非選択的非ステロイド剤 (nonselective NSAID)が 442ドル、オピオイド剤が 727ドルなどとなっている。

変形性膝関節症 患者1人当たり年間コスト

患者 1 人あたり年間薬剤コストは 3,255ドル、このうち、ジクロフェナック等の非選択的非ステロイド剤は 442ドル

		(ドル)
医療コスト合計	平均	4,674
薬剤コスト合計	平均	3,255
内訳		
非選択的非ステロイド剤 (NSAID)	平均	442
COX-2阻害剤	平均	150
ステロイド剤(関節注入)	平均	616
ステロイド剤(非関節注入)	平均	309
ヒアルロン酸 (関節注入)	平均	1,012
オピオイド剤	平均	727

(出所) Bedenbaugh et al. "Real-world Healthcare Resource Utilization and Costs among US Patients with Knee Osteoarthritis Compared with Controls" ClinicoEconomics and Outcomes Research 2021 Mayよりフェアリサーチ作成

患者数を掛けると、非選択的非ステロイド剤の市場は 40 億ドル

患者一人当たり年間コストに推計治療患者数を掛けて市場規模を試算すると、薬剤全体では 292 億ドル(3 兆 2,139 億円)、そのうち、非選択的非ステロイド剤は 40 億ドル(4,364 億円)、オピオイド剤では 65 億ドル(7,178 億円)となる。MRX-6LDT の対象市場として、非選択的非ステロイド剤(nonselective NSAID)市場の 4 分の 1を狙ったとしても 1000 億円を超える対象市場が出現する。また、仮に MRX-6LDT の価格が 1 枚 10 ドルで、患者一人当たり 1 日当たり 1 枚処方と仮定すると、年間では

MRX-6LDT 等が対象とする市場はブロックバスター級の可能性がある

3,650ドルの支出となる。変形性膝関節症(Knee OA)患者 9 百万人のうち 3%の患者が MRX-6LDT を毎日使用したとすると、総額 9.8 億ドルとなり、1000 億円規模の市場となる。

変形性膝関節症 市場規模試算(米国)

		(億ドル)	(億円)
医療コスト合計	平均	420	46,149
薬剤コスト合計	平均	292	32,139
内訳			
非選択的非ステロイド剤 (NSAID)	平均	40	4,364
COX-2阻害剤	平均	13	1,481
ステロイド剤(関節注入)	平均	55	6,082
ステロイド剤(非関節注入)	平均	28	3,051
ヒアルロン酸(関節注入)	平均	91	9,992
オピオイド剤	平均	65	7,178

1ドル=110円と仮定

(出所) フェアリサーチ作成

世界中でマイクロニードルを用いたワクチン製剤の研究開発が行われている

ただし、臨床試験まで到達しているものは少ない

障害は、大量かつ安定的な供給が求められる体制

3. マイクロニードル事業の新展開

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。メドレックスでは針の形状に関して特許を取得しており、アプリケータに関しても、日本及び中国で特許を登録しており、米国、欧州、ブラジル、インドでも権利化を目指している。

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、主にワクチン等を想定している。ワクチンは、数十 μg という少量の投与で有効性があるため、マイクロニードルでの投与に適している。また、マイクロニードルによる投与では、薬剤が徐放されるため、ワクチンにとって重要な抗原提示能が増強される

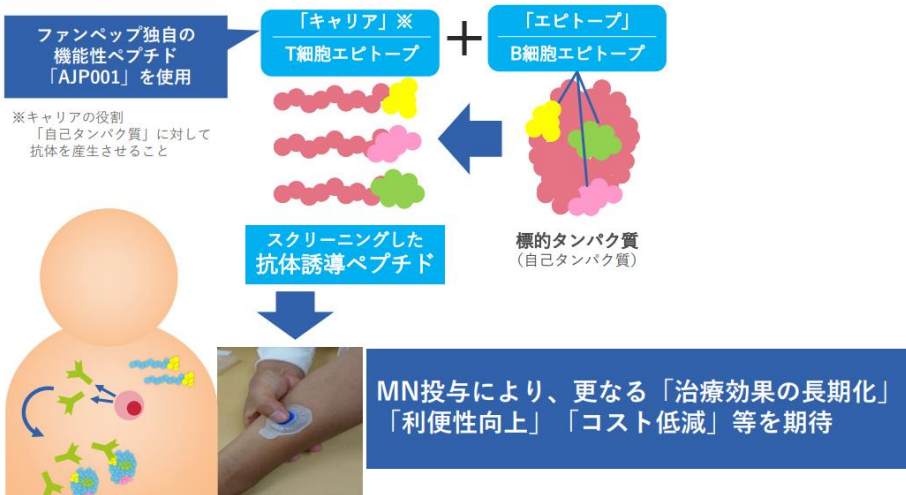
現在、世界中でマイクロニードルを用いたワクチン製剤の研究開発が行われている。なかには、マイクロニードルパッチで新型コロナワクチンを投与する研究開発も複数浮上してきている。

マイクロニードルを用いたワクチン製剤の開発企業

会社	マイクロニードルのタイプ	対象ワクチン
Micron Biomedical	Dissolving MN	Inactivated rotavirus
3M(Kindeva)	Hollow MN	Cancer vaccines
BD technologies (BS Soluvia)	Stainless steel MN	Influenza
Flugen	Metal MN	Influenza
Debiothech	Hollow MN	COVID-19
Verndari(Vaxipatch)	Stainless steel MN	Influenza, COVID-19
Nanopass(MicroJet)	Silicon MN	Influenza, Polio, Cancers, Hepatitis B, COVID-19, Varicella-Zoster
BioSerenTach Inc.	Dissolving MN	Vaccine
Sorrento therapeutics(Sofusa)	Nanotopographical imprinted MN (coated)	Immuno-oncology
Vaxxas (Nanopatch)	Coated MN array patch	Influenza, COVID-19
Quadmedicine	Dissolving MN	Influenza, Canine Influenza
Vaxess	Dissolving MN	Influenza, COVID-19, skin cancer
Raphas	Dissolving MN	HPV, Polio, Tdap, HBV, IPV, Hepatitis B

(出所) Menon, I. et al, "Microneedles: A new Generation Vaccine Delivery System" Micromachines 2021 Apr.

上表の出所である「Microneedles: A new Generation Vaccine Delivery System」(Micromachines 2021, Apr.)によると、2017 年以降、PubMed search を用いた論文検索で、「microneedle vaccine」というキーワード検索で浮上した論文は 236 に上る。しかし、臨床試験に関する論文は非常に少ない。この背景には、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り、臨床試験に入るためには、商業生

構築の整備 メドレックスもかつて量産工場を計画したが一旦中断し、治験工場を完成させた 国内外の製薬会社・ワクチンベンチャー等複数社とフィジビリティ・スタディ中 2022 年には、動物実験から次の段階に進展するものも浮上する可能性	産も見越した大規模製造を視野に入れなければならないためである。 ところが、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)。しかし、資金調達が進展しなかったため、メドレックスは、2018 年 11 月に量産工場建設までの計画を一旦中断し、2019 年に量産工場の前段階として、治験工場の整備を進めた。治験工場は 2020 年 4 月には、稼働を開始し、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。そして、2020 年 7 月、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、「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。 現在では、国内外の製薬会社・ワクチンベンチャー等複数社(5~10 社)とのフィジビリティ・スタディ(動物実験)を通じて事業提携を模索中である。2021 年 8 月には、ファンペップが保有する抗体誘導ペプチド(AJP001)をメドレックスのマイクロニードルに塗布した製剤のフィジビリティ・スタディを行っていることが明らかになった。 ファンペップの抗体誘導ペプチド・マイクロニードル製剤 STEP UP(Search Technology of EPitope for Unique Peptide vaccine)  (出所)メドレックス 会社説明会資料 2021 年 8 月 2022 年には、動物実験から次の段階に進展するものも浮上する可能性
--	---

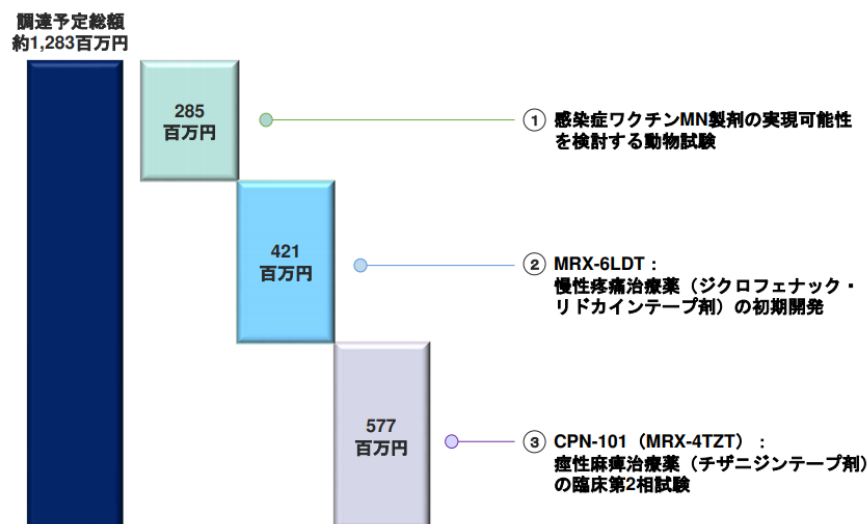
4. 資金調達状況について

2021 年 5 月 18 日、MRX-6LDT の浮上とともに、メドレックスは新たな資金調達計画を公表していた。予定していた調達総額は、12 億 83 百万円である。当初の計画では、社債で 5.5 億円を調達し、その後 MS ワラント(第 20 回新株予約権)により社債を優先的に償還し、さらに上積みして 1.2 億円ほど資金を調達する(合計 6.7 億円)計画であった。加えて新株予約権(第 21 回)の発行で 6.27 億円を調達する予定であった。また、MS ワラント(第 20 回新株予約権)による調達額が行使価格修正で 5.5 億円に満たなかった場合、第 21 回新株予約権は、MS ワラントに変更し、未償還の社債償還に優先的に充当されるスキームとなっていた。

2021 年 8 月 25 日、第 20 回新株予約権の行使が完了し、これにより、5.55 億円の調達を達成した。先行して発行した社債(5.5 億円)の償還額とほぼ同等の金額しか調達できず、目標調達額には到達しなかったため、2021 年 9 月 10 日、第 21 回新株予約権は MS ワラントに変更された。

当初の調達資金の使途は、下図の通りで、①感染症ワクチンのマイクロニードル製剤の実現可能性を検討する動物試験、②MRX-6LDT の初期開発(非臨床と Ph1)、③CPN-101 (MRX-4TZT) : チザニジン・テープ剤の Ph2 費用の順に優先度が割り当てられていた。

2021 年 5 月発表の資金調達計画 資金使途



(出所)メドレックス 資金調達の補足説明

2021 年 8 月、第 20 回新株予約権の行使が完了

2021 年 9 月、第 21 回新株予約権を MS ワラントへ変更

感染症ワクチンのマイクロニードル製剤、MRX-6LDT の初期開発費用まではカバーできる予定だが、チザニジンテープ剤の Ph2 費用全額は

今後、第 21 回新株予約権が現状の株価付近(167 円)で行使された場合、調達金額は 3.1 億円程度と想定され、第 20 回新株予約権による調達額と合計すると、8.6 億円になると考えられる。すると、資金使途として優先度の高い①感染症ワクチンのマイクロニードル製剤の実現可能性を検討する動物試験、②MRX-6LDT の初期開発(非臨床と Ph1)まではカバーされるが、③CPN-101 の Ph2 の費用全額まではカバ

カバーできない	一されない。③に充当できるのは 1.5 億円程度である。ただし、CPN-101 のサブライ センスに成功すれば、Ph2 の準備費用(治験製剤の準備等; 約 1 億円程度)はメドレ ックスの負担になったとしても、その後の試験費用はサブライセンス先が負担するこ とが考えられる。急いで次の調達計画を考える段階にはないと言える。																																																							
しかし、サブライセンスに成 功し、Ph2 準備費用分まで の負担で済むならば、不足 は生じない																																																								
売上の予想は変更しない	(補足) 2021 年上半期決算と 2021 年業績予想 2021 年上半期の売上は、ヨードコート軟膏売上の 7 百万円のみであるが、年間の 売上予想 3 億 27 百万円である。この中には、ヨードコート軟膏の売上 7 百万円の 他、先送りになった Cipla 社からのマイルストーン収入約 2.2 億円と Lydolyte 承認に よる DWTI からのマイルストーン収入 1 億円から構成されているものとみられる。 Lydolyte のライセンスアウト収入は見込んでいない数値となっている。 2021 年上期の研究開発費は 3 億 31 百万円と前年同期よりも縮小している。これ は、メマンチン・テープ剤の臨床試験開始やフェンタニル・テープ剤の開発が遅延し たことを反映したものである。2021 年年間では、期初には、9 億 45 百万円と 2020 年 並みの水準が続く見込みであったが、慢性疼痛治療薬 MRX-6LDT(ジクロフェナッ ク・リドカイン・テープ剤)の開発や「感染症に対するワクチン・マイクロニードル製剤 の実現性を検討する動物試験」の実施などにより、2 億 25 百万円の費用が発生し、 11 億 70 百万円まで拡大することとなっている。 以上のように、2021 年年間では、売上が前年より 2 億 12 百万円増加する見通し であるが、研究開発費など販管費も 1.85 億円拡大するため、営業損失は 11 億 11 百万円とほぼ前年(11 億 30 百万円)並みの赤字が続く予定である。																																																							
新規開発品の浮上やマイク ロニードル開発の進展など により費用が膨らむ見通し である	2021 年上期実績と通期予想 <table><tr><th></th><th>2020年上期</th><th>2021年上期</th><th colspan="2">(百万円)</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>2020年通期</th><th>2021年通期 (会社予想)</th></tr><tr><td>売上高</td><td>15</td><td>7</td><td>115</td><td>327</td></tr><tr><td>製品売上</td><td>15</td><td>7</td><td>15</td><td>7</td></tr><tr><td>研究開発費等収入</td><td></td><td></td><td>100</td><td>320</td></tr><tr><td>販管費</td><td>717</td><td>477</td><td>1,241</td><td>1,436</td></tr><tr><td>研究開発費等収入</td><td>574</td><td>331</td><td>967</td><td>1,170</td></tr><tr><td>その他</td><td>142</td><td>145</td><td>274</td><td>266</td></tr><tr><td>営業損失</td><td>-706</td><td>-471</td><td>-1,130</td><td>-1,111</td></tr><tr><td>経常損失</td><td>-713</td><td>-483</td><td>-1,152</td><td>-1,115</td></tr><tr><td>当期純損失</td><td>-713</td><td>-473</td><td>-1,114</td><td>-1,117</td></tr></table> (出所)メドレックス 会社説明会資料 2021 年 8 月		2020年上期	2021年上期	(百万円)					2020年通期	2021年通期 (会社予想)	売上高	15	7	115	327	製品売上	15	7	15	7	研究開発費等収入			100	320	販管費	717	477	1,241	1,436	研究開発費等収入	574	331	967	1,170	その他	142	145	274	266	営業損失	-706	-471	-1,130	-1,111	経常損失	-713	-483	-1,152	-1,115	当期純損失	-713	-473	-1,114	-1,117
	2020年上期	2021年上期	(百万円)																																																					
			2020年通期	2021年通期 (会社予想)																																																				
売上高	15	7	115	327																																																				
製品売上	15	7	15	7																																																				
研究開発費等収入			100	320																																																				
販管費	717	477	1,241	1,436																																																				
研究開発費等収入	574	331	967	1,170																																																				
その他	142	145	274	266																																																				
営業損失	-706	-471	-1,130	-1,111																																																				
経常損失	-713	-483	-1,152	-1,115																																																				
当期純損失	-713	-473	-1,114	-1,117																																																				

一方、2021 年 6 月末の現預金は、22 億 52 百万円である。2021 年上半期は、資金調達により 8 億 64 百万円ほど調達した。2020 年 8 月発行の第 17 回新株予約権（2021 年 1 月行使完了）のうち 2021 年 1 月に行使されて調達した部分（49 百万円）と 2021 年 5 月発行の社債（5.5 億円）と第 20 回新株予約権行使によるものである。なお、第 20 回新株予約権の行使完了は、2021 年 8 月であるが、6 月までに行使により調達された額は 3.24 億円であり、7-8 月に行使により 3.03 億円ほど調達されている。

2021 年 6 月末の貸借対照表

（百万円）

	2020年12月末	2021年6月末	増減	備考
流動資産	1,886	2,309	422	
現預金	1,812	2,252	440	資金調達864 有形固定資産取得△1 臨床試験費用などの支出による減少△424
その他	74	56	△18	
固定資産	410	381	△19	
有形固定資産	328	299	△28	
投資その他	82	81	△0	
資産合計	2,297	2,690	392	
負債	149	700	550	
流動負債	122	673	550	社債発行550
固定負債	27	27	0	
純資産	2,147	1,989	△158	

（出所）メドレックス 会社説明会資料

	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
--	---

ディスクレームー

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。