

株式会社メドレックス

(4586 Mothers)

発行日 2022 年 3 月 23 日

水面下ではブロックバスターを育成中

ニッチな市場で独自の技術

メドレックス社は、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。

2021年は、開発の停滞が目立ったが…

2021 年のメドレックスは、停滞の年であった。主に、次の3つの停滞があり、見込んでいたマイルストーン収入も発生しなかった。

- ① 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) について、予定されていた承認を獲得できず、追加試験と再申請が必要になってしまった。
- ② Cipla 社に導出しているチザニジン・テープ剤(CPN-101(MRX-4TZT)) のサブライセンス先選定作業が継続し、Ph2 へのステップ・アップが遅れ、2022年に持ち越しとなった。
- ③ メマンチン貼付剤の臨床試験は、2021 年に Ph1 開始の予定であったが、 新型コロナ感染症下で、治験薬製造先の選定と技術移転などに手間取り、開始は 2022 年にずれ込んだ(2021 年は治験申請)。

しかし、水面下では、大型開発候補品が着実に育ってきた年でもあった。

水面下では、大型開発候補品が育っている

メドレックスは、2021年8月に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) の開発開始を公表した。2022 年 は、開発資金が Lydolyte の追加試験のために転用されるため、MRX-6LDT の開発は非臨床試験に留まり、Ph1 は 2023 年以降へずれ込む。しかし、先 行品が市場を開拓し始める 2026 年頃には Ph2 を完了し、導出する計画であ る。市場の拡大を背景に好条件での導出を期待したい。また、大きなポテンシ ャルのあるマイクロニードルも、2021年1月、治験工場で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、国内外の製薬会社やワ クチンベンチャー等とフィジビリティ・スタディを実施中である。メドレックスで は、2023 年にはヒトでの試験で有効性を確認することで、メガファーマの関心 が大きく高まることを期待している。今後、順調に開発が進展すれば 2024 年 以降は、次々と上市品が出現する可能性がある。また、ジクロフェナック・リド カイン・テープ剤とマイクロニードルの開発の進展が織り込まれれば、会社の 価値は大きく変化する。現状の時価総額は、最初に上市される予定のリドカイ ン・テープ剤(Lydolyte)の価値を織り込んでいるに過ぎないと考えられる。

ベーシック・レポート改訂版

フェアリサーチ株式会社 鈴木 壯

会		礻	Ł		概	要
所	在	Ē		地	香川県 東かがれ	-
代	쿺	툿		者	松村 米	浩
設	立	年		月	2002 年 2	月
資	4	ķ.		金	7,803 百7	5円
上	埍	易		日	2013年2	2月
U	F	₹		L	www.medrx	.co.jp
業				種	医薬品	1
従	業	員		数	23 人(連	結)
主	要指	標	2	02	2/3/22	現在
株				価	115	
52	週安	値	終	値	94	
52	週高	値	終	値	327	
発征	污済	株:	式	数	24,595,1	00
売	買	単		位	100 梯	ŧ
時	価	総		額	2,828 百万	5円
会社	性予	想	配	当	0 円	
	想当 一ス			_	-40.9 F	-
予	想	Р	Ε	R	na 倍	
実	績	В	Р	S	77.09 F	9
実	績	Р	В	R	1.49 倍	•

自己株式数除く発行済株式数ベース。

業績動向	売上高	前期比	営業利益	前期比	経常利益	前期比	当期純利益	前期比	EPS	年度終何	直株価 円	
木根利用	百万円	%	百万円	%	百万円	%	百万円	%	円	高値	安値	
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	1922.9	-1,627	na	-1,633	na	-1,616	na	-134.3	698	301	
20/12 通期実績	115	-32.2	-1,130	na	-1,152	na	-1,114	na	-68.6	426	160	
21/12 通期実績	8	-92.7	-1,061	na	-1,074	na	-1,059	na	-49.6	327	126	
22/12 通期会社予想	289	3512.5	-1,002	na	-1,003	na	-1,006	na	-40.9			

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。

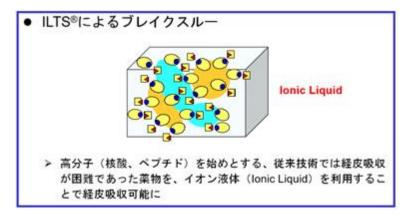
経皮吸収型製剤の特徴は、以下の点を通じて、薬効の最大化、副作用の低減、患者の QOL(生活の質)の向上に寄与することであり、中長期的に拡大する製剤分野の一つである。

- 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。

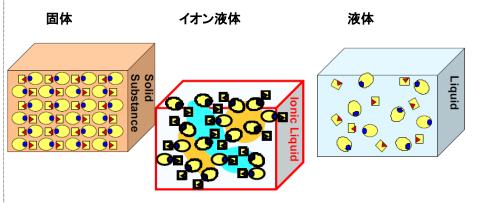
- (a) 新規有効成分の発見・創出から取り組むわけではないので低リスク (成功確率が高い)
- (b) イオン液体による独自の経皮吸収型製剤技術(ILTS®: Ionic Liquid Transdermal System)を保有し、他社との差別化を図っている。

(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。



(出所)メドレックス会社説明会資料

皮膚は、疎水性の高い角質層と親水性の高い表皮・真皮層から構成されて おり、親水性の高い有効成分は、疎水性の高い角質層に分配・拡散しにくい。イ オン液体は、アニオン(陰性)の部分(図中の青い丸)が親水基と結合しており、 カチオン(陽性)の部分(図中の赤いム)が疎水基と結合しているため、両親媒 性(親水性と疎水性の両方の性質)を保有している。しかも、通常の液体のよう に分子がランダム移動しているわけではなく、瞬間瞬間で見るとナノレベルで構 造形成されている。すなわち、イオン液体化している分子が、それぞれ集合して いる(図中の水色の楕円とオレンジ色の楕円:アルキル集合部分とクローン集 合部分)。これをナノ構造流体仮説(Nano-structured Fluid Hypothesis)という。 この仮説に基づくと、薬の有効成分は、イオン液体に溶解し、ナノ粒子に封入さ れているのと同様な状態となる。この技術によって、従来、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、より格段に向上させること ができるということである。



(出所)メドレックス会社説明会資料

豊富なイオン液体ライブラリ め参入障壁あり

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 一を保有しノウハウもあるた。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。

している

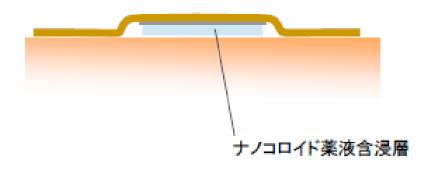
なお、同社は、米国の経皮吸収型製剤市場を主なターゲットとしている。テープ剤 主に米国市場をターゲットと「にとってのポテンシャル市場の大きさが最大の理由である。

> 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。

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)、ジクロフェナック・リドカイン・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楽]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

「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

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。

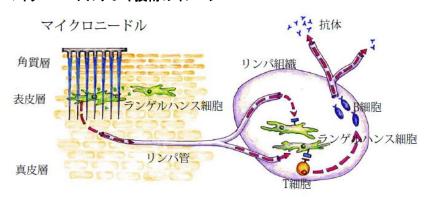
ただし、ワクチンを皮膚に塗布しても、角質層が物理的バリアーとなって皮膚内に 浸透しない。マイクロニードルは、微小な針により、皮膚の表皮の孔をあけることで 薬剤を皮膚内へ伝達させる。マイクロニードルは長さ 1mm 以下の微小な針であるた め、皮膚に穿刺しても神経まで到達しにくく、痛みを伴わないワクチン接種を可能と する。換言すると、「貼るワクチン」を可能とする技術である。

第便で確実な投与を 実現する鋭い針先 指で押すだけで確実な投与 ディスポーザブル

(出所) メドレックス 会社説明会資料 2021年2月

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 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。

マイクロニードルアレイ技術のイメージ



(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

主要開発パイプライン

5 本のテープ剤とメマンチン 貼付剤、マイクロニードルの 7 つのパイプラインを保有す る

現在のメドレックス社のパイプラインは、チザニジン・テープ剤(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)、オキシコド ン・テープ剤(MRX-1OXT)、メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)、ジクロフェナック・リ ドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)の 6 本の貼付剤とマイクロニードルから構成されて いる。うちメマンチン貼付剤を除く 5 本のテープ剤は、鎮痛剤に関するテープ剤であ る。なお、オキシコドン・テープ剤(MRX-1OXT)は、現在、開発が中断されている。

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) 痙性麻痺治療貼付剤 (チザニジン transdermal, ILTS®)				センス契約	nologiesと開身 締結(東アジ 功、P2試験準	ア除く)	
MRX-5LBT "Lydolyte" 帯状疱疹後神経疼痛治療貼付剤 (リドカイン topical, ILTS®)					告通知受領、 23年に承認取		
MRX-9FLT 中枢性鎮痛貼付剤 (フェンタニル transdermal, ILTS®)				Fast Track指 臨床開発実施			
MRX-1OXT 中枢性鎮痛貼付剤 (オキシコドン transdermal, ILTS®,AMRTS®)				P1a試験結果	判明		
MRX-7MLL アルツイマ ニ治療薬 (メマンチン transdermal, NCTS®)			IND提出				
MRX-6LDT 慢性疼痛治療薬 (ジクロフェナック・リドカインテーブ剤)							

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 2022年2月

<参考:鎮痛剤の種類>



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 $\alpha2$ 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

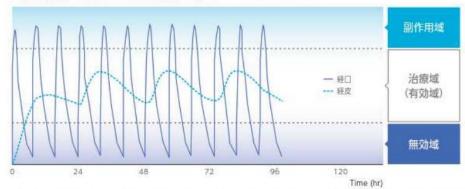
(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

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のテープ剤で、貼付剤としての競合はない

1. チザニジン・テープ剤: MRX-4TZT(CPN-101)

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 ILTS®を用いて経皮製剤化したものである。脳/中枢神経に作用するものであり、リドカインやエトリートのように局所(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た。

■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)メドレックス社会社説明会資料

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1100億円程度(2020年)と推定されている。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。

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、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

2017年2月にPh1aを完了 し、2017年4月にCipla社 に導出済み

2017 年 9 月から反復投与 試験(Ph1a')が始まり、2018 年後半には次のステップの 試験入りかと想定されてい たが、2018 年秋に製造スケ ールアップの遅延により開 発遅延

これに伴い、Cipla 社からの マイルストーンが変更になる

新型コロナ感染症の影響と Cipla 社の戦略変更で、Ph2 入りが遅延したが、2022 年 中のサブライセンス契約締 結を目指し交渉中の模様

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、Cipla 社との協議のうえ、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・交渉を続け てきた。現在は、2022 年中のサブライセンス契約締結を目指し、交渉が進行してい る模様である。マイルストーンのうち残りの 5 百万ドルは、2022 年 2 百万ドル、2023 年3百万ドルと分割されて支払われるものと推測される。

2. リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT: 商品名 Lydolyte)

Lydolyte は、局所麻酔薬の一種の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、既に米国 FDA に新薬申請を受理され、審査中である。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可能性が高い。

リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT)は、帯状疱疹後の神 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

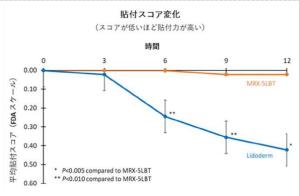
帯状疱疹は、小児期に後根神経節に潜伏した水痘・帯状疱疹ウイルスが、再活 性化して発症する有痛性の疾患である。帯状疱疹患者の大部分は、疱疹の治療と ともに痛みも消失する。通常、ウイルスは免疫細胞にブロックされて眠っているが、 加齢や慢性疾患などで免疫が低下したとき再び活動を始める。かつては、神経ブロ ックと薬物療法が主体であったが、1999年3月経皮吸収型のハップ剤 Lidoderm® が米国で承認され、第一選択薬として急拡大した。また、FDA によって認可されてい る対象疾患は帯状疱疹後神経痛のみであるが、帯状疱疹後の神経疼痛以外の、神 経因性疼痛(Neuropathic pain)に対しても、オフラベルで広範に用いられている。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。2020年の米国リドカイン貼付剤市場は約270億円で、うち Lidoderm Generic 製品が金額ベースで7割、数量ベースで9割を占めるに至って いる。

メドレックス社は、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(い)」

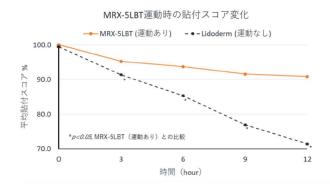
貼付力試験で Lidoderm®よりも優れた貼付力を示すことに成功し(2019 年)、皮 膚刺激性試験でも Lidoderm®より皮膚刺激性が少ないことが証明されている(2019 年)。

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 IJ



(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

2020 年 8 月の新薬申請した が、承認に至らず

追加試験の必要性が浮上 し、2022 年後半(遅くとも 2023 年前半)再申請予定。 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。現在、メドレックスは、追加試験について FDA と細部を詰めている段階である。メドレックスでは、2022 年後半に追加試験を行い、再申請は 2022 年後半中(遅くとも 2023 年前半)、承認取得は 2023 年中、上市は 2024 年という予定を考えているとみられる。

(参考: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。)

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

テープ剤としては2番目 先行するテープ剤は拡大中 Inc.)が、Lidoderm®より優れた特性を持つリドカイン・テープ剤(ZTlido®)を上市している。この ZTlido®は、年間 600 万枚を超え、市場シェア 10%の 1000 万枚以上を目指して拡大中である。MRX-5LBT(Lydolyte)も上市後、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



(出所) Sorrento 社有価証券よりフェアリサーチ作成

なお、メドレックスは、2020 年 4 月 16 日に、株式会社デ・ウエスタン・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、残りは承認時に 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。

3.フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)

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 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、2020年において 210億円ほど(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。

米国の市場規模は 210 億 円程度(2020 年)

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<mark>誤用事故を抑制・防止する当社の独自技術</mark>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。

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

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 2024 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。2022 年内に、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)を終えて、FDA と試験デザインの相談を経て、皮膚の安全性試験や誤用防止(Prevention of Accidental Use)の試験へ移行し、2024 年の早い段階で新薬申請を予定している。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。

4.オキシコドン・テープ剤: MRX-1OXT

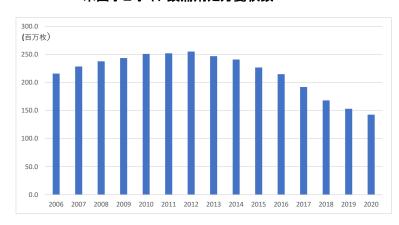
かつてオキシコドン・テープ 剤は、メドレックス社最大の パイプラインと考えられてい た。 オキシコドン・テープ剤は、3年前までは、メドレックス社最大のパイプラインと期待されていた開発品である。メドレックスは、北米での疼痛緩和目的のオピオイド市場で最大シェアを占める薬剤であるオキシコドンにILTS®技術を用いて経皮製剤化し、さらに乱用・誤用防止策(AMARTS®)を施したオキシコドン・テープ剤(MRX-1OXT)を開発中であった。

米国では、約 1800 万人の人々が、長期にわたる疼痛のためオピオイドの処方を必要としており、オピオイド製剤の必要性はなくならないと考えられている。一方、当局も乱用・誤用防止策を施した製剤の開発には注目していた。開発状況は、2018 年2 月に、米国での Ph1 を終え、疼痛治療に十分な血中濃度が実現できる可能性大と発表されており、その後も、吸収性を上昇させ、より小さなパッチサイズで有効な血中濃度を実現できるよう、さらに粘着性も向上させるように、製剤を改良中であった。弊社では、反復投与試験(追加 Ph1 追加試験)が 2019 年後半以降に開始、2019 年末前後に完了する可能性を見込んでいた。

(注)オピオイドとは、モルヒネなど麻薬的な性質を有するアヘン類似物質(アヘンではない) の総称で、中等度から重度の疼痛に対する治療のほか、麻酔、咳抑制など広範に用いられている。

しかし、オピオイド鎮痛剤が抱える薬物の乱用・誤用問題(オピオイド危機)がより深刻化し、全米各地で製薬会社を相手取った訴訟が盛んになり、当局も鎮痛剤の新薬開発にはより時間をかけて検証していく傾向が見られるようになった。

米国オピオイド鎮痛剤処方箋枚数



(出所) CDC U.S. Opioid Dispensing Rate Map よりフェアリサーチ作成

米国では、オピオイド鎮痛剤 の乱用・誤用が社会問題化 しており、乱用や誤用を抑制 防止する独自の新製剤技術 を施したメドレックス社の薬 剤は競合上優位と考えてい

遂に2019年9月に、オキシコンチン®(オキシコドンの経口徐放剤)の製造販売元であったパーデュー・ファーマ社が、相次ぐ訴訟による補償負担に耐えかねて経営破綻に追い込まれた。また、2020年のオピオイド類の処方箋枚数は、ピーク時の

たが、オピオイド製剤メーカ ーに対する訴訟が盛んにな り、導出先を簡単には見つ けられない状況へ

承認後でなければ導出先が 見つからないと判断し、開発 は中断 2012 年前年比 44%減と市場環境が急速に変化している。

このようにオピオイド系新薬開発を巡る不透明感が強まるなか、FDA の承認後でないと導出先が見つからない可能性が出現してきた。オキシコドン・テープ剤(MRX-1OXT)の開発は、副作用が注目されているだけに、Ph II のみならず、大規模な Ph II 試験を要求される可能性が高く、メドレックスが独力で遂行するには、資金的には厳しい。このため、同社最大のパイプラインとして期待されたオキシコドン・テープ剤(MRX-1OXT)の開発は、一時、その優先度を下げて中断し、それに代わる大型開発品を開発する必要性が浮上、ここで、前述のフェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)が登場することとなる。

5. メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)

アルツハイマー治療薬を貼 付剤にする意義は大きい

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

メドレックスはメマンチンの 貼付剤化を選択

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やや 遅延

2022 年から臨床試験開始

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)より少なくて済む(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。

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。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ている。(なお2022年3月14日、Corium社のドネペジル・パッチ剤(ADLARITY®)はFDAの承認獲得を公表。)

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。

2019 年中に非臨床試験は完了していたが、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 IND 提出を完了したところである。2022 年は PK(薬物動態)試験(2 段階)を行い、2023 年から BE(生物学的同等性)試験、皮膚での安全性試験と長期の

安定性試験を実施し、2024年頃に新薬申請を行う予定と見込まれる。

(参考)

米国アルツハイマー治療薬市場 約520億円

うちメマンチン経口剤 約 120 億円

(出所) メドレックス社 会社説明会資料 2022年2月

(注)アルツハイマー治療薬の太宗を占めるドネペジル及びメマンチンは Generic が主流

5. ジクロフェナック・リドカイン貼付剤(MRX-6LDT)

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 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。

<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)。

MRX-6LDT ジクロフェナック 消炎鎮痛作用 慢性 疼痛

(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中(Ph3)

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

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 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。

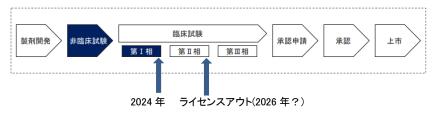
2022 年から非臨床試験開始

Ph1 は 2023 年~2024 年 Ph2 は 2025 年~2026 年の 見込み

久光製薬のジクロフェナック 貼付剤市場が拡大する追い 風の中で導出

<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、リドカイン・テープ剤(Lydolyte)が承認獲得のため追加試験が必要となったために、現時点では、2022 年に非臨床試験開始の予定となっている。Ph1 開始は 2023 年となり、安全性・忍容性の他、ヒトでの薬剤の浸透度(血中濃度など)を確認し、2024 年に Ph1 完了の見込みと考えられる。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(2026 年頃)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、そして 2023 年度申請と予定されている。すると、HP-5000が販売され、変形性膝関節症(Knee OA)での市場開拓が進んでいくのが 2024~2026 年ごろになると想像される。ちょうど、変形性膝関節症(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) フェアリサーチ

<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、変形性膝関節症(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、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)。

最初の適応症は変形性膝 関節症を想定

治験の効果を測定するのは 痛みの感じ方 変形性膝関節症は患者のレ

ベルを揃えやすい

変形性膝関節症の治療法 は最終的には人工関節への 置換手術だが、その手術に 至る前は疼痛の治療が主流

疼痛の治療には、オピオイド や非ステロイド系消炎薬が 用いられるが問題点も多い

一時、抗 NGF 抗体の開発 が脚光を浴びたが、副作用 で開発中断が出現

当面は、オピオイドや非ステロイド系消炎薬が主流

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。

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(+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。)

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。

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きそうだ。

6.マイクロニードル

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

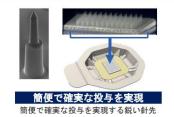
マイクロニードルの概念は、既に 1970 年代半ばから存在したが、製造技術が困難であり、費用対効果の面でなかなか研究が進展しなかった。しかし、1990 年代以降、微細加工技術が発達するとともにさまざまなマイクロニードルの研究開発が進められている。

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ある。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。

「簡便で確実な投与」が鍵と なる 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(アプリケーター)にある模様だ。3M やニプロの場合、アプリケーター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特許を取得しており、アプリケーターに関しても、日本及び中国で特許を登録しており、米国、欧州、インド、ブラジルでも権利化を目指している。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。日本で出願・審査中である。

メドレックスMMの特長





(出所) メドレックス 会社説明会資料 2022年2月

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。ただし、医療用での開発が先行しているのは米国の 2 社 Zosano 社と Radius 社)で、これらはワクチン製剤ではない。Zosano 社は 2019 年12 月偏頭痛薬を使ったマイクロニードルの新薬申請を行ったが、承認されず、現在追加の試験を行い、FDA と協議中である。Radius 社は、骨粗しょう症薬を使ったPh3を行っていたが、2021 年12 月、注射剤との非劣性を示すことが出来ず、現行世代のマイクロニードル製剤開発を断念する模様である。マイクロニードルでは、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。

医療用マイクロニードルで先 行しているのは米国の 2 社

Zosano 社は偏頭痛を対象と した製品を申請したが承認 されず、追加試験中 Radius 社は骨粗鬆症を対象 とした Ph3 失敗

日本では、マイクロニードル を用いて日本脳炎ワクチン 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体内で溶けるタイプで富士フィルムが開発したものとみられる。

をヒトへ投与した医師主導治 験が出現

(参考1) Zosano 社の Qtrypta™ (対象:偏頭痛)



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 失敗)



(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

メドレックスもワクチンを対象 に開発を計画

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 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、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。

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 することを決断した。同時に、これを実現するため、第三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、2021 年 1 月 12 日までに行使を完了した(調達実績 735 百万円)。そして、2021 年 1 月 28 日、治験工場で病原

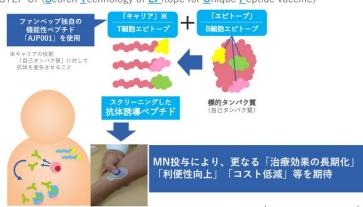
や遺伝子組み換え生物等を 扱える施設に増強 性のある細菌やウイルス、遺伝子組み換え生物等の取り扱いを可能にする「拡散防止等のバイオセーフティ対策」を中心とした Upgrade を完了した。

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

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 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。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。

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

2023 年には、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り、引き続き注目されるところである。

ヒトでの試験結果がメガファ ーマの注目を集める鍵であ る

2021 年業績と2022 年見通し

2021 年は Cipla 社からのマ イルストーン収入が先送りと なり、DWTI からのマイルスト ーンも発生しなかった。リド カイン・テープ剤開発のピー クアウトで赤字縮小

2022 年は、Cipla 社からの マイルストーン収入等で売 上は拡大するが、研究開発 費の増加で赤字はほぼ 2021 年並みの計画 2021年の売上は、8百万円のみで、これは全てヨードコート軟膏等の販売による。期初に予定されていた、Cipla 社からのチザニジン・テープ剤開発に関するマイルストーン収入(2020年分2百万ドル)が、Ph2入りが遅れたため2022年へ先送りとなり、また、Lydolyteの承認も獲得できなかったため、DWTIからの開発協力金1億円も入らなかった。一方、Lydolyteの開発のピークアウトを主因として、研究開発費は、前年から1.6億円程度減少し、7億94百万円となった、このように研究開発費の縮小が寄与し、営業利益は10億61百万円の赤字、当期利益も10億59百万円の赤字と、赤字幅縮小となった。

2022 年の業績は、売上が 2 億 89 百万円と著増するが、この中には、ヨードコート 軟膏の売上 9 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 億円と他の案件の進捗から数千万円の収入が得られることを見込んでいる。なお Lydolyte の承認は 2023 年となる見込みで、DWTI からの開発協力金 1 億円は 2022 年には発生しない。また研究開発費は、Lydolyte の追加試験と再申請による費用、メマンチン・テープ剤の臨床試験開始、フェンタニル・テープ剤の開発等があり、10 億 85 百万円と 2021 年よりも 2 億 9 千万円ほど増加する予定である。この結果、売上 増にもかかわらず、研究開発費以外の管理費を圧縮するものの、営業利益は前年 並みの 10 億 2 百万円の赤字、当期利益も前年並みの 10 億 6 百万円となる計画となっている。

2021 年実績および 2022 年計画

2	2012/12	2013/12	2014/12	0045/40							(百万円)
2	2012/12	2013/12	2014/12	0045/40							
				2015/12	2016/12	2017/12	2018/12	2019/12	2020/12	2021/12	2022/12
											(company est.)
売上高	87	68	26	37	22	198	8	169	115	8	289
製品売上	71	33	26	37	22	28	8	23	15	8	9
研究開発収入	16	36	0	0	0	170	0	146	100	0	280
売上原価	33	8	9	12	8	7	2	5	4	2	2
販管費	621	664	1,020	1,025	1,357	1,174	1,279	1,792	1,241	1,067	1,289
研究開発費	415	397	718	716	1,074	888	980	1,512	967	794	1,085
その他管理費	206	267	302	309	283	286	299	280	274	273	203
営業利益	-567	-604	-1,003	-999	-1,342	-983	-1,273	-1,627	-1,130	-1,061	-1,002
経常利益	-578	-616	-1,012	-990	-1,301	-988	-1,285	-1,633	-1,152	-1,074	-1,003
当期純利益	-571	-621	-1,016	-878	-1,259	-884	-1,267	-1,616	-1,114	-1,059	-1,006

(出所) 決算説明会資料などからフェアリサーチ作成

2021 年末の現預金水準は 17 億円台で、1.5 年分の資 金は保有 2021 年 12 月末の現預金残高は 17 億 3 百万円で、2022 年の当期純利益予想額の約 1.5 年分に相当する。2021 年、メドレックスは第 17 回新株予約権の権利行使、第 20 回及第 21 回新株予約権の発行と権利行使等で 8 億 65 百万円ほど調達している(第 17 回新株予約権は 2021 年 1月行使完了、第 20 回 新株予約権は 2021 年 8 月行使完了、第 21 回新株予約権は 2021 年 12 月行使完了)。一方で短期借入金の返済 50 百万円(固定負債減)を行ったため、財務活動によるキャッシュフローは 8 億 15 百万円の黒字となった。営業キャッシュフローは、当期純損失の縮小を反映して 9 億 23 百万円の赤字となったため、現預金の減少は 1 億 1 千万円程度に留まった。

当面は Lydolyte の追加試験と再申請を着実に実行

ジクロフェナック・リドカイン・ テープ剤の初期開発は従来 の計画よりも先送り 財務活動によるキャッシュフローのうち、第 20 回新株予約権の発行・行使による調達額は 5.55 億円、第 21 回新株予約権の発行・行使による調達額は 2.48 億円、事務手数料等を控除したネットで合計 7.93 億円 であったが、これらは、マイクロニードル製剤に関する動物試験(2 億 85 百万円)とジクロフェナック・リドカイン・テープ剤の初期開発(4 億 21 百万円)、チザニジン・テープ剤の Ph2 準備費用(87 百万円)に充てられる予定であった。しかし、Lydolyte に関して追加試験を行ったうえで再申請が必要となったことにより、資金使途の変更を行い(2022 年 2 月)、ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤の初期開発は 7 百万円に減額し、その分を Lydolyte の追加試験及び再申請費用と 2022 年 7 月までの運転資金に振り向けることとしている。

バランスシートの推移

(百万円) 2012/12 2013/12 2014/12 2015/12 2016/12 2017/12 2018/12 2019/12 2020/12 2021/12 IPO CB発行 CB転換完了 1,886 流動資産 2,857 1,937 1,754 507 4,008 2,204 2,736 1,836 1,50 現金預金 465 3.937 2.780 2.063 2.640 1.737 1.796 1.410 1.812 1.703 その他 42 71 77 141 96 98 141 91 74 51 固定資産 280 722 831 774 342 296 373 546 410 353 有形固定資産 215 256 346 278 264 220 295 471 328 270 無形固定資産 2 0 0 0 0 0 投資その他 483 75 77 83 65 465 494 76 75 82 4,730 3,685 2,978 2,047 2,297 資産合計 787 3,079 2,133 2,311 2,108 負信 511 227 171 205 573 99 180 126 149 153 流動負債 450 158 79 110 103 88 170 116 122 125 61 69 92 96 469 10 27 27 固定負債 10 10 純資産 275 4.503 3.514 2.772 2.507 2.037 2.130 1.920 2.147 1.955

(出所) 決算短信からフェアリサーチ作成

資金の資金使途・支出予定時期の変更(第 20 回・21 回新株予約権行使分)

 (変更前)
 具体的な使途
 金額 (百万円)

 ① 感染症に対するワクチン等の M 製剤の実現可能性を検討する動物試験
 285
 2021年6月~2022年5月

 ② MEX-GLDT: 慢性疼痛治療薬(ジクロフェナック・リドカインテーブ剤)の初期開発
 421
 2021年6月~2023年3月

 ③ CPN-101 (MEX-ALTZ): 症性麻痺治療薬(デザニジンテーブ剤)の臨床第2 相試験準備費用
 87
 2021年9月~2022年4月

(変更後) 具体的な使途 支出予定時期 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 285 2021年6月~2022年5月 MRX-6LDT: 慢性疼痛治療薬 (ジクロフェナック・リドカイン ープ剤) の初期開発 2021年6月~2021年12月 CPN-101 (MRX-4TZT): 痙性麻痺治療 ブ剤) の臨床第 2021年9月~2022年4月 87 2 相試驗準備費用 ④ MRX-5LBT "Lvdolvte" : 帯状疱疹 158 2022年2月~2022年12月 験・再申請に要する費用 運転資金 2022年2月~2022年7月 256

(出所)メドレックス 適時開示資料 2022年2月10日

〈参考〉 パイプラインの現在価値試算

以上の概況をもとに、それぞれのパイプラインの現在価値を DCF 法で再試算した。 (注:あくまで試算値は、大胆な前提を複数重ねての試算なので一つの目安である。)

市場環境の変化や開発状況の変化を踏まえ、パイプライン価値を再試算した。

(試算の前提条件)

上市からピーク売上まで 4~5年程度、ピーク後は年率5%減で減衰していくが、2040年以降は後発品などの発生を考慮し、年率 10%で減衰していく最終ステージと設定した。割引率は、株式市場に要求されている ROE8%に加え、これまで大型上市製品がなく赤字続きであるバイオベンチャーとみなされていることから高めの 12%と置いた。ロイヤリティ収入は、導出時の開発段階に応じて、売上の 10-15%と仮定した。各パイプラインのマイルストーン総額は、判明しているチザニジン・テープ剤以外は、概ねピーク売上の 4 分の1と仮定した。

チザニジン・テープ剤は開発 の遅れを反映し、上市時期 をずらした (1) チザニジン・テープ剤 (MRX-4TZT,CPN-101)

Ph2 の準備まではメドレックス社が負担し、Ph2 以降はサブライセンス先の負担で開発遂行、マイルストーンも現在の契約に従って入金を前提に試算。今後の開発予定は、2022 年から 2023 年にかけて Ph2 が行われ、2024年以降 Ph3 入りし 2026 年に新薬申請、2027年に承認上市と設定した。ピーク時売上は、現在の筋弛緩剤市場の 30%程度の 300 億円と設定する。また、Ph1 完了時での導出であったため、ロイヤリティ率は低めの 10%と設定した。また、現時点では開発状況が Ph2 前であるため、成功確率は 50%とした。

リドカインテープ剤は先行する ZTlido®の状況を考慮し、ピーク時売上とマイルストーンを保守的に設定

(2) リドカイン・テープ剤 (Lydolyte; MRX-5LBT)

リドカイン・テープ剤(Lydolyte)は 2022 年後半に再申請を行い、2023 年承認と販売導出、2024 年上市というスケジュールを設定した。売上見込みに関しては、リドカイン貼付剤の枚数年間 1 億 29 百万枚(2020 年)のうち、Lydolyte の市場シェア目標(ピーク時)を 10%とすると、1290 万枚となる。価格については、競争的な価格設定(先行するテープ剤 ZTlido®の 4-5 ドル/枚に対し 3 ドル/枚、差別化ポイント考慮し従来の後発品の 1.5 倍)とした。すると、金額ベースのピーク時売上は 44 億円程度と試算される。これに伴い、導出に伴うマイルストーンは、ピーク時売上の約 4 分の1の 12 億円と設定した。競合が激しい市場環境ではあるが、承認前後の導出になるため、ロイヤリティ率は 15%と設定した。

一方、成功確率は申請が受理済みであることから 100%とした。また DWTI との利益配分については、9対1の割合と仮定した。

- (3) メマンチン・テープ剤(MRX-7MLL)
 - ・これから、Ph1 が開始されるところだが、2023 年に pivotal な BE 試験、長期安

フェンタニル・テープ剤は

2025 年の上市、ピーク時売

ジクロフェナック・リドカイン・

テープ剤はブロックバスター

級の売上が期待できる

上は 157 億円と設定する

全性試験などが完了し、2024年申請、2025年承認、2026年上市と設定する。

- ・前臨床が終了した段階だが、Ph2 や Ph3 は不要なので、成功確率は 60%と置 いた。
- ・ピーク時市場シェアを 25%程度、価格は先発品と同じレベルと仮定して 188 億 円と設定した。
- ・ロイヤリティ率は 12%とし、マイルストーンは 50 億円と設定した。
- (4) フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)
 - ・フェンタニル貼付剤市場のほとんどが後発品で占められている中、誤用事故防止 機能のアピールで差別化を図り、枚数ベースで 50%の市場シェアを狙う。新規機 能があるが、競合も念頭に、価格は、既存の後発品の 1.5 倍程度と仮定する。
 - ・すると、2020 年のフェンタニル貼付剤の市場規模は約 210 億円 (メドレッ クス会社説明会資料)なのでピーク売上は、157億円と計算される。
 - 開発スケジュールは、2024年後半に新薬申請と導出、2025年承認・上市 と設定する。 今後 BE 試験や誤用事故防止試験等のみで申請可能とみられる ことから、成功確率は80%と設定した。
 - ・ライセンス導出は、FDA の承認後でロイヤリティ率は 15%を狙う。マイルストーン は、ピーク時売上の 4 分の 1 程度の 30 億円と仮定した。
- (5) ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)
 - ・米国の変形性膝関節症(Knee OA)患者で治療を受ける対象は 9 百万人と推 計される。また、米国の変形性膝関節症(Knee OA)を対象とする NSAIDs 剤 の市場規模は 4400 億円と推計される。(弊社レポート「時期大型候補品はブロック バスター級の市場規模」 2021 年 9 月発行参照)
 - 価格は1枚10ドルで患者一人当たり1日1枚処方と仮定する
 - ・9 百万人のうち3%が毎日ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤を利用すると仮 定すると総額 9.8 億ドルとなり。ピーク時 1000 億円規模の市場となる。これは、 NSAIDs 剤市場の 4 分の1を占めることとなる。
 - ・開発スケジュールは、2026 年の Ph2 完了と同時に導出し、そこから先(Ph3)は 導出先が開発、2029年頃新薬申請に至り、2030年の承認・上市と設定する。
 - ・まだ前臨床段階にあるため、成功確率は 20%と他のパイプラインよりも低めに 設定した

マイクロニードルの潜在市 場規模は大きいと推定され ているが、今回は試算しな LJ

なお、マイクロニードルの潜在市場規模は、ワクチン向けだけで 500 億円~1 兆円と 推定されているものの(メドレックス社会社説明会資料 2021 年 2 月)、現時点では、 事業化スキームが明確でないため、今回の試算には含めない。

想定される開発・上市スケジュール(まとめ)

	現在	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
MRX-4TZT	Ph1完了	サプライセンス提携	Ph2	Ph3	Ph3	Ph3+NDA	承認・上市			
	Ph2準備中	Ph2開始								
MRX-5LBT	追加試験に関し	年後半 NDA	承認	上市						
	FDAと協議中		導出契約(販売)							
MRX-7MLL	製造技術移転済	PK(Ph1a, Ph1b)	BE test (Ph1c)	NDA	承認	上市				
	IND提出済		Skin safaty,	導出契約(販売)						
			Long stability							
MRX-9FLT	Fast Track取得	Pivotal BE	誤用防止試験等	NDA	承認・上市					
	pilot PK完了			導出契約(販売)						
MRX-6LDT	製剤開発中	Precilinical	Ph1a	Ph1b,c	Ph2	Ph2	Ph3	Ph3	Ph3+NDA	承認・上市
						導出契約 (開発・販売)				

(出所)フェアリサーチ作成

(注)最も順調な場合を想定。遅延・中断のリスクがあることに留意。

目標売上の設定(まとめ)

		目標市場	価格等の前提	目標売上
	対象となる市場規模	シェア	m.II 43.62 B.13VC	(億円)
		/ _ /		(応口)
MRX-4TZT	筋弛緩剤(米国)			
	1100億円	30%		300
		程度		
MRX-5LBT	リドカインパッチ		ネットベース	
	1億2900万枚	10%	3ドル/枚	44
	ネット270億円市場	程度	(Zlidoは4-5ドル)	
MRX-7MLL	メマンチン経口剤			
	(ほぼGeneric) 120億円	25%	先発品と同等	188
	Generic出現前は750億円	程度		
MRX-9FLT	フェンタニル貼付剤			
	(ほぼGeneric) 210億円	50%	Genericの	157
		程度	1.5倍	
MRX-6LDT	変形性膝関節症		1日あたり	
	患者数9百万人	3%	10ドル/枚	1,000
	(NSAID剤4400億円)	程度		

(出所)フェアリサーチ作成

(試算結果)

5 本のパイプラインの現在価値は、276 億円と試算される。

開発・上市が遅延するなか、 パイプライン価値が評価さ れにくいのかもしれない。 後発品との競合を重視し、各種前提条件を保守的に設定した結果、5 つのパイプラインの現在価値は、合計で 276 億円(成功確率考慮後:税前)ほどと見込まれる。ただし、全ての成功確率を 100%とした場合、680 億円(税前)ほどとなる。ブロックバスター級のジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)の成功確率が試算値に大きく影響する。開発の進展に伴って、成功確度が上がっていくにしたがって、パイプライン価値が上昇していくことが見込まれる。現時点のメドレックス社に対する市場の評価は、時価総額で 27 億円前後であり、各種前提条件を保守的に設定しても5本の主要なパイプライン合計の現在価値(税前)とは乖離が大きい。Lydolyte が再申請となり、他のパイプラインの開発も遅れ気味のなか、なかなか市場はパイプライン価値を評価しにくいのかもしれない。

主要パイプラインの割引現在価値(税前)

(億円)

		「尼ロノ
	成功確率考慮前	成功確率考慮後
 リドカイン・テープ剤		
(MRX-5LBT) 成功確率100%	37	37
DWTI寄与分を除く	33	33
(MRX-9FLT) Fast Track 成功確率80%	108	85
メマンチン貼付剤		
(MRX-7 MLL)	93	51
成功確率60%		
チザニジン・テープ剤		
(MRX-4 TZT)	96	48
成功確率50%		
ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤		
(MRX-6LDT)	350	60
成功確率20%		
小計	684	280
DWTI寄与分を除く	680	276

(出所) フェアリサーチ試算

(注) 各種前提条件により変動する試算値であることに留意 企業価値は、パイプライン価値の他、各種経費や税金等を考慮しなければ ならない

リドカイン・テープ剤が安定 収益をもたらし、他の開発品 も上市に向かうころには黒 字化も視野に入ってくる可能 性あり

マイクロニードルのヒトでの 試験結果がメガファーマとの 提携に繋がれば早期に高評価される可能性も

リドカイン・テープ剤 Lydolyte の導出と上市が成功すると、メドレックスは安定した収入源を確保することができる。Lydolyte が上市される 2024 年以降、フェンタニル・テープ剤(2025 年頃)、メマンチン貼付剤(2026 年頃)、チザニジン・テープ剤(2027 年頃)と次々と上市品が出現してくる流れにある。また 2026 年頃には、ブロックバスター級の売上が期待できるジクロフェナック・リドカイン・テープ剤の導出も浮上し、メドレックスは次のステージに昇るものと考えられる。さらに、マイクロニードル・ワクチンも、ヒトでの試験(早ければ 2023 年頃)で有効性が確認されると、大手の注目を集め、量産化の資金を手にすることになれば、さらに一段異なる評価を受けるかもしれない。

結論

2021年のメドレックスは、停滞の年であった。すなわち、次の3つの停滞があった。

- ① 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)について、予定されていた承認を獲得できず、追加試験と再申請が必要になってしまったことと承認時に入る予定のマイルストーン収入 1 億円も発生しなかった
- ② Cipla 社に導出しているチザニジン・テープ剤(CPN-101(MRX-4TZT))のサブライセンス先選定作業が継続し、Ph2 へのステップ・アップが遅れ、こちらのマイルストーン収入(2.2 億円程度)も発生しなかった。
- ③ メマンチン貼付剤の臨床試験は、2021年にPh1開始の予定であったが、新型コロナ感染症下で、治験薬製造先の選定と技術移転などに手間取り、開始は2022年にずれ込んだ(2021年は治験申請)。

一方で、水面下では、大型開発候補品が育っている。メドレックスは、2021年8月に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)の開発開始を公表した。2022年は、開発資金が Lydolyte の追加試験のために転用されるため、MRX-6LDT の開発は非臨床試験に留まり、Ph1 は2023年以降へずれ込む。しかし、先行品が市場を開拓し始める2026年頃にはPh2を完了し導出する計画である。また、フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)は、2021年7月にFDAからファスト・トラック指定を獲得し、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)に進んでいる。さらに、大きなポテンシャルのあるマイクロニードルも、2021年1月、治験工場で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、国内外の製薬会社やワクチンベンチャー等とフィジビリティ・スタディを実施中である。メドレックスでは、2023年にはヒトでの試験で有効性を確認することで、メガファーマの関心が大きく高まることを期待している。

今後、順調に開発が進展すれば 2024 年以降は、次々と上市品が出現する見込みである。また、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(「貼るワクチン」)の開発の進展が織り込まれれば、会社の価値は大きく拡大する。現在の時価総額(20 億円台後半)は、最初に上市が見込まれるリドカイン・テープ剤(Lydolyte)の価値のみを織り込んでいるにすぎないように見える。

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

ディスクレーマー

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。