

株式会社ドレックス

(4586 Growth)

発行日 2022 年 9 月 14 日

「選択と集中」により谷を飛び越える

2022 年上期は開発が停滞

ドレックスは、2022 年 8 月の会社説明会で、各パイプラインについて進捗状況を説明した。開発の失敗はない一方、大きな進捗は今後の予定のみである。チザニジン・テープ剤 MRX-4TZT (CPN-101) は、臨床第 II 相試験 (Ph2) の準備中のままであり、承認取得を目指しているリドカイン・テープ剤 MRX-5LBT (Lydolyte) も、まだ追加試験の内容が確定していない。フェンタニル・テープ剤 MRX-9FLT やメマンチン貼付剤 MRX-7MLL でも、次の段階の試験は、今後スタートする予定である。開発資金が限定される中、今後は、複数の開発を同時に並行して開発するというよりも、順次、早期に収益化する開発品を選択し集中する方針へ転換するものと考えられる。収益化した開発品から一定の収益がもたらされるなかで、次の開発へ移行していく姿を予想する。

「選択と集中」

「選択と集中」作戦のトップ・プライオリティにあるものは、承認・上市に最も近づいているリドカイン・テープ剤 (Lydolyte) であることは論を待たない。追加試験の費用は、FDA の回答次第で変動するが、現時点でドレックスが提案している試験案では、2 億円弱となり、既に 2022 年の予算に織り込み済みである。セカンド・プライオリティは、ここまでの開発状況と市場性から考えてチザニジン・テープ剤である。既に、チザニジン・テープ剤の開発を推進するために、第 24 回新株予約権を発行し、資金を調達することを決定している。次のプライオリティは、フェンタニル・テープ剤もしくはメマンチン・テープ剤である。市場性から考えると、NTCS® 技術を用いたメマンチン貼付剤の方の期待が高いが、開発リスクも考慮すると、ITLS® 技術のフェンタニル・テープ剤の方が選好されよう。フェンタニル・テープ剤の Pivotal BE 試験に今期 2 億円程度の資金が投下される見込みであるが、これも予算に織り込み済みである。

谷を飛び越えた後に大型開発品 2 つ

集中と選択の結果、向こう 1 年以内には、リドカイン・テープ剤 (Lydolyte) の承認・上市の目処が確実なものとなり、DWTI 社からのマイルストーン収入 1 億円のほか、販売権の導出も浮上し、収入の安定化も見えてくる。すると、フェンタニル・テープ剤に関する誤用防止機能等の検証試験を実行する資金が確保され、検証試験が成功した段階で、フェンタニル・テープ剤の導出も可能となろう。チザニジン・テープ剤の Ph2 開発は新規調達資金で遂行され、Ph2 成功とともに再導出され、導出先で Ph3 の開発が行われる。再導出も、早ければ 2024 年頃と想定される。弊社では、ドレックスが、「選択と集中」によって、ベンチャーが直面する死の谷を乗り越え、導出が連続して浮上するステージに入り、そのステージ下で、2 つの次期大型開発品 (ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤 MRX-6LDT とマイクロニードル) の開発が進捗、さらに企業価値が拡大していくことを期待している。

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	50 百万円
上場日	2013 年 2 月
URL	www.medrx.co.jp
業種	医薬品
従業員数	21 人 (連結)
主要指標 2021/9/13 現在	
株価	114
52 週安値終値	94
52 週高値終値	188
発行済株式数	24,595,100
売買単位	100 株
時価総額	2,804 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益ベース EPS	-40.9 円
予想 PER	na 倍
実績 BPS	61.72 円
実績 PBR	1.85 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
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	-1,066	na	-1,059	na	-49.6	327	126
22/12 会社計画	289	nm	-1,002	na	-1,003	na	-1,006	na	-40.9		
21/6 上期実績	7	-50.4	-471	na	-475	na	-473	na	-23.9	327	199
22/6 上期実績	9	26.7	-374	na	-382	na	-381	na	-15.5	134	94

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

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

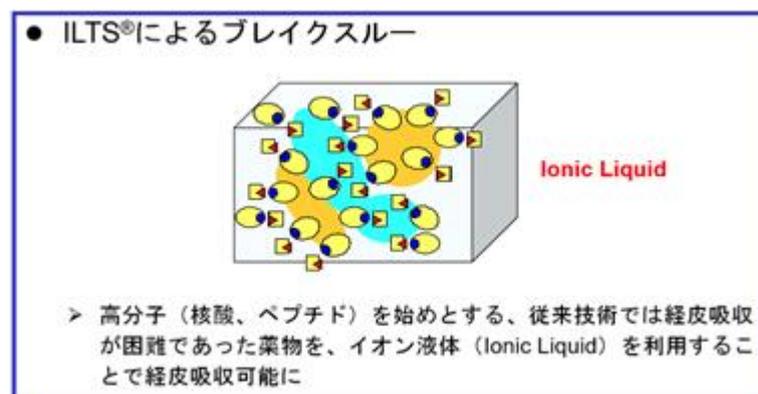
経皮吸収型製剤の特徴は、以下の点を通じて、薬効の最大化、副作用の低減、患者のQOL(生活の質)の向上に寄与することであり、中長期的に拡大する製剤分野の一つである。

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

また、メドレックスのビジネスモデルの特徴は、次の2点である。

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

(注)イオン液体とは、室温で液体である塩のことで、結晶化しにくいイオンから構成されている。揮発性はなく、不燃性・耐熱性と導電性があり、近年では、リチウムイオン電池の電解質などにも応用されている。ILTS®は、メドレックス社が世界に先駆けてイオン液体を経皮吸収技術に応用したものであり、本来皮膚から入りにくい薬物を入り易くする技術である。



(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) 症性麻痺治療貼付剤 (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" 帯状疱疹後神経疼痛治療貼付剤 (リドカイン topical, ILTS®)	→						審査完了報告通知受領、追加試験実施して2023年に承認取得見込み
MRX-9FLT 中枢性鎮痛貼付剤 (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 アルツハイマー治療薬 (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 2022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

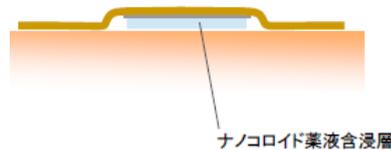
この ILTS®技術を応用した主要な開発品は、Cipla 社への導出に成功したチザニジン・テープ剤(CPN-101, MRX-4TZT)、リドカイン・テープ剤(MRX-5LBT)、フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)とオキシコドン・テープ剤(MRX-1OXT)、そしてジクロフェナックとリドカインのテープ剤(MRX-6LDT)の5つである。

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 low molecular weight の医薬品有効成分をナノサイズのコロイドにすることで経皮吸収性を高め

ることを狙うものである。既に開示されている開発品では、MRX-7MLL(メマンチン〔アルツハイマー治療薬〕の経皮吸収剤)があるが、メマンチンの皮膚刺激性を抑制できる点もあるとのことである。

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



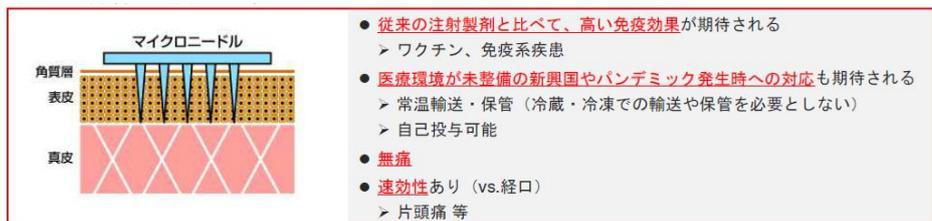
(出所)会社説明会資料等からフェアリサーチ作成

貼るワクチンと呼ばれるマイクロニードル技術も保有

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



メドレックスのマイクロニードルの特徴は、アプリケータ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

(出所)メドレックス 会社説明会資料

<p>開発の進捗が停滞</p>	<h3>1.各パイプラインの現況</h3> <p>メドレックスは、2022年8月の会社説明会で、各パイプラインについて進捗状況を説明した。開発の失敗はなかったが、大きな進捗は今後の予定のままである。チザニジン・テープ剤 MRX-4TZZ(CPN-101)は、臨床第Ⅱ相試験(Ph2)の準備中が続いており、承認取得を目指しているリドカイン・テープ剤 MRX-5LBT(Lydolyte)も、まだ追加試験の内容が確定していない。フェンタニル・テープ剤 MRX-9FLT やメマンチン貼付剤 MRX-7MLL でも、次の段階の試験は、今後スタートする予定である。一方、次期大型開発品として期待されるリドカイン・ジクロフェナック・テープ剤 MRX-6LDT 及びマイクロニードルアレイの実現にはまだまだ時間を要するものと考えられる。</p> <p>このような状況下、メドレックスは、複数の開発を同時に並行して開発するというよりも、資金などの資源を有効に使って、順次、早期に収益化する開発品を選択し集中する方針をとるものと考えられる。その後、収益化した開発品から一定の収益がもたらされるなかで、次期大型開発品の開発を推進していく姿を予想する。どの順番で、選択と集中が行われるか考える前に、パイプラインの現状を概観する。(各パイプラインの詳細は、2022年3月23日発行のベーシックレポート参照)</p>
<p>チザニジン・テープ剤の Ph2 は準備中のまま2年以上経過</p> <p>自力で Ph2 開始の方針へ転換予定</p> <p>そのための資金調達計画も発表</p>	<h4>(1) MRX-4TZZ(CPN-101)の現状</h4> <p>Cipla 社に 2017 年に導出済のチザニジン・テープ剤 MRX-4TZZ(CPN-101) は、現在も臨床第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シング)で、なかなか Ph2 がスタートしない状態が続いていた。</p> <p>そこで、メドレックスは、一部ないし全額メドレックスの負担で Ph2 を実行する方針へ転換し、Cipla 社と今後の進め方について協議中である。メドレックスでは、年内にも Ph2 を開始したい意向であり、全額自社負担を視野に入れている。全額自社負担の場合は、Ph2 の症例数を絞り、Ph2 後に承認申請するのではなく Ph3 まで必要となる公算が高い。この場合、Ph2 成功後に導出する公算が高い。また、症例数を絞った場合の Ph2 の費用は全額で 5~6 億円程度と想定される。メドレックスは、2022年8月22日、第24回新株予約権発行による資金調達を公表しており、調達予定額 7.37 億円の大部分の 5.57 億円をこの Ph2 に充てる計画である。</p> <p>なお、全額自社負担で Ph2 を行う場合は、導出した権利の買戻しも考えており、この点も含めて、Cipla 社と協議を重ねている模様である。現行の契約では、Ph2 開始とともに Cipla 社から 2 百万ドルのマイルストーンがメドレックスへ支払われることになっている。ただし、権利の買戻しでマイルストーンの一部が相殺される可能性も考えられる。</p>

追加試験が必要になったが、

また、FDA から追加試験案に関する回答待ち

順調にいけば 2023 年前半申請予定

再申請後に販売提携交渉を再開

(2) 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。メドレックスは当初、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、承認取得のためいくつかの追加試験が必要であることが判明した。

(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能、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。)

メドレックスは、既に追加試験のデザイン案を FDA へ提出済みで、FDA からの回答を待っているところである。現時点では、順調な場合、2022 年 10 月までには回答を得て、年内に追加試験を開始し、**2023 年前半には再申請し、2023 年中の承認、2024 年の上市を見込んで**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 Inc.)が、これまで普及していたハップ剤 Lidoderm®より優れた特性を持つテープ剤 ZTlido®を上市した、ZTlido®は、年間 600 万枚を超え、リドカイン貼付剤市場で、シェア 10%の 1000 万枚を目指して拡大中である。MRX-5LBT(Lydolyte)も上市後、2~3 年後で 20~30 億円の売上が見込めると考えられる。メドレックスは、**再申請後に販売提携交渉を再開する計画**である。

ZTlido®の売上推移

(million USD)															
2018	2019					2020				2021				2022	
4Q	1Q	2Q	3Q	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	7.5	6.2	6.8	7.9	
年間 21.0					年間 26.3				年間 28.5						

(出所) Sorrento 社有価証券よりフェアリサーチ作成

(注1) 上記の数字は、グロス売上からプロモーション費用などを控除したネットの売上である。2022 年 1Qのグロス売上は 18.4 百万ドルで前年比 26%増と報告されている。グロス売上は伸長しているが、市場拡大のためのプロモーション費用も拡大しているものと推察される。

(注2) 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 5 月に Ph2 開始。

<p>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</p>	<p>(3) MRX-9FLT:フェンタニル・テープ剤</p> <p>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。従来は、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)を2022年内に完了し、その後FDAと試験デザインを相談したうえで皮膚の安全性試験や誤用防止機能を検証する試験等に移行し、2024年前半には新薬申請を行う予定であった。しかし、現時点ではまだ、比較臨床試験(Pivotal BE 試験)の実行中である。Pivotal BE 試験完了まで、あと2百万ドル程度の費用が予想されるが、誤用事故防止試験のデザインが決定された後には導出が可能であると考えられる。</p>
<p>Pivotal BE 試験中</p>	
<p>メマンチン貼付剤の市場ポテンシャルは大きい</p>	<p>(4) MRX-7MLL:メマンチン貼付剤</p> <p>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NTCS®技術を用いて貼付剤にしたものである。メマンチンは皮膚刺激性があり、貼付剤にするのが難しい薬剤であるが、NTCS®技術はその難点を克服できると考えられている。また、MRX-7MLL は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。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。</p>
<p>既に治験薬製造が完了し、治験申請を提出しているが、pilot PK 試験(Ph1a)は開始されていない</p>	<p>MRX-7MLL は2021年11月にIND提出(臨床試験申請)を完了しているが、現時点では、まだ臨床試験は開始されていない。従来は、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行い、2024年には承認申請という予定であったが、現状では半年程度遅れる見込みである。</p> <p>(参考) ドネペジル(アリセプト®)貼付剤(週1回) 2022年秋口上市予定</p> <p>2022年3月、Corium社のドネペジル・パッチ剤ADLARITY®が承認されており、秋口上市予定である。まだ、販売価格は公表されていない。</p>

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

対象疾患は、幅広い慢性疼痛が考えられ、ブロックバスター級の開発品となる可能性あり

まだ公表されていないが、最初の対象疾患は変形性膝関節症 (Knee OA) とする公算が高い

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。

(5) 次期大型開発候補品 MRX-6LDT: ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤

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・ナトリウムとリドカインの両方を用いた貼付剤は存在せず、メドレックス以外に開発している会社はない(注参照)。

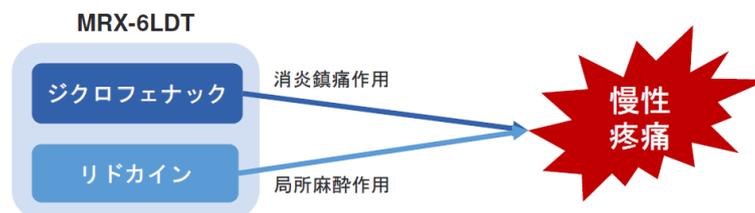
(注) ドイツ Grünenthal 社が、リドカインとジクロフェナック・エポラミンの両方を用いた貼付剤 (開発コード GRT7019) の開発を試みたが、失敗している (2017 年-2018 年)。双方の薬剤の濃度が現在市販されている貼付剤と同程度で、効果が比較群を有意に上回ることが出来なかった。

対象疾患は、最終的には幅広い慢性疼痛が想定されるが、最初の開発対象となる適応症は、変形性膝関節症 (Knee OA) とする公算が高い。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り、治療を受けているのは 9 百万人と推計される。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 ドルだが、単純に患者数を掛けると、非選択的非ステロイド剤の市場は 40 億ドルとなる。**MRX-6LDT 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。**

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。

(参考) 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 資金調達補足説明 2021 年 5 月

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、変形性膝関節症 (Knee OA) を対象に、有効性と安全性を示唆する結

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

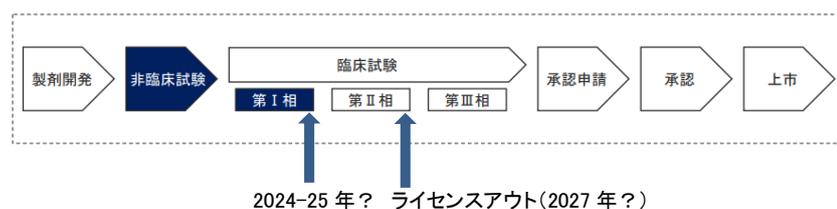
製剤開発は完了
非臨床試験はまだ始まっていない

Ph2 後に導出予定

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。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開発している。

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。たとえば、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。

2021年8月時点で、MRX-6LDTの製剤開発は完了しており、続いて非臨床試験を開始する予定であった。しかし、リドカイン・テープ剤(Lydolyte)の追加試験が必要となったため、MRX-6LDTの開発も遅延し、**まだ非臨床試験は始まっていない**。非臨床試験の後、第I相臨床試験(以下Ph1)を行い、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。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で導出を目指していくものと推察される。ところで、久光製薬の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、変形性膝関節症(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になる見方は変わらない。



(出所) フェアリサーチ

(参考)

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

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)が、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

ロイド系消炎薬)が治療の中心的な役割を果たしている

新しい薬剤の開発も進められているが、多くが失敗している

今後も当面、オピオイドとNSAIDsが中心となろう

機序の薬剤(Non-Opioid)開発が求められてきた。

しかし、抗 NGF 抗体のように開発が中断されるものが続出しており、疼痛分野での薬剤開発は困難な領域となっている。当面は、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。

疼痛薬は失敗の多い分野

開発品	会社	開発段階	メカニズム	状況
Tanezumab	Pfizer/Lilly	Ph3	抗NGF抗体	2021年10月失敗
Fasinumab	Teva/Regeneron	Ph3	抗NGF抗体	副作用で中断中
Ampion	Ampio	Ph3	TLR7 agonist	OAを対象としたPh3失敗(2022年8月)
LY3016859	Lilly	Ph2	TGF α & epiregulin抗体	2022年1QにDrop
ACP-044	Acadia	Ph2	Redox モジュレーター	2022年8月失敗
ETX-810	Eliem	Ph2	palmitoylethanolamide	2022年8月失敗
NYX-2925	Aptinyx	Ph2	NMDAモジュレーター	2022年8月失敗
Resiniferatoxin	Grunenthal	Ph3	TRPV1 agonist	OAを対象に塩野義やSorrentoと国際共同開発中
MEDI7352	Astrazeneca	Ph2	抗NGF/TNF抗体	2023年までPh2
VER-01	Vertanical	Ph3	大麻抽出物	腰痛等を適応症としてドイツで開発中

(出所) Evaluate 社資料などを基にフェアリサーチ作成

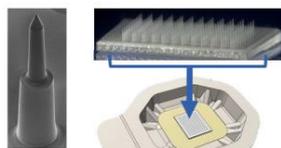
メドレックスのマイクロニードルの特徴は、アプリケータと一体となった形で流通・供給され、指で押すだけで確実な投与が可能であること

特許査定は進捗

(6) 2つ目の大型開発品: マイクロニードル事業の現況

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、メドレックスによれば、その鍵は針先端の形状と装着用具(アプリケータ)にあるとのことである。他社のアプリケータは、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、アプリケータに関しても、日本、米国、中国で特許を登録しており、2022年6月に欧州でも登録、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MNの特長



簡便で確実な投与を実現
簡便で確実な投与を実現する鋭い針先



アプリケータ(挿入器具)と一体となった形で流通・供給 **指で押すだけで確実な投与**
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 2022年2月

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

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は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

開発が行われている

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)だったが、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と協議中であつたが、資金の枯渇から2022年6月 Chapter11 を申請した(開発事業は継続中)。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した模様である。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。

日本でも、ワクチン製剤を目指した開発が進行中

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)。

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フィジビリティ・スタディ中

メドレックスは、2020年4月にマイクロニードルの治験工場を稼働させ、さらに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 を完了させている。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数本のフィジビリティ・スタディが実行中とのことである。

このうち公表されているスタディは2本である。一つは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。

(参考) ファンペップ社の医薬品開発パイプライン

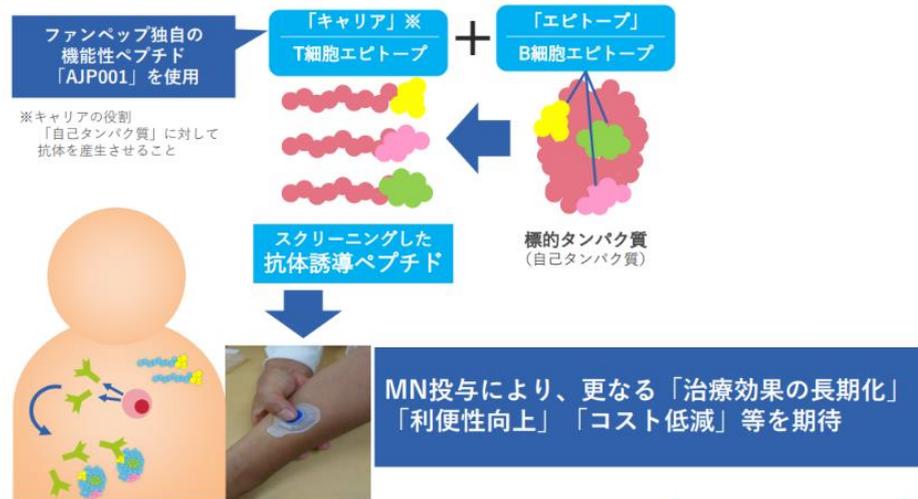
<開発品>

開発品	対象疾患	事業化 想定地域	臨床試験 実施地域	臨床試験			導出先等
				探索研究	前臨床	第I相	
機能性 ペプチド	SR-0379	皮膚潰瘍	全世界	日本	第III相 実施中	2022/7 LPI (被験者登録完了)	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	全世界	豪州	第I/IIa相 実施中	2022/6 LPI (被験者登録完了)	住友ファーマ(株) (北米のオプション契約)
		強直性脊椎炎	全世界	日本	第I相 実施中	2022/4 開始 医師主導治験 AMED	
	FPP004 (標的: IgE)	花粉症 (季節性アレルギー性鼻炎)	全世界	-	前臨床		未定
	FPP005 (標的: IL-23)	乾癬	全世界	-	前臨床		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	大阪大学大学院 医学系研究科 AMED	未定

(出所) ファンペップ社 会社説明会資料 2022年8月

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

(注)フェアリサーチでは、ファンペップ社のパイプラインのうち、前臨床段階にある抗体誘導ペプチドがマイクロニードルのフィジビリティ・スタディの対象となっている可能性があると考えている。

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、次は医師主導治験につながることを期待する。

(注1) 7DW8-5 (a fluorinated phenyl ring-modified α GalCer 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

2024年頃には、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

現在進行中のフィジビリティ・スタディ(動物実験)の中から、2023~2024年には、次の段階(ヒトでの試験)に進展するものも浮上してくる可能性がある。

2022 年上半期決算と 2022 年会社計画

2022 年売上の予想は変更していないが Cipla 社との交渉次第で変動の可能性あり

遅れていた開発の再始動により、年間の研究開発費用は膨らむ見通しである

2022 年上半期の売上は、ヨードコート軟膏売上の 9 百万円のみであるが、年間の売上予想 2 億 89 百万円である。これは、ヨードコート軟膏の売上 9 百万円その他、チザニジン・テープ剤の Ph2 入りに伴う Cipla 社からのマイルストーン収入約 2.8 億円を計上している数値である。なお、マイルストーン収入は、Ph2 の費用負担と権利買戻しを巡る Cipla 社との交渉次第で変動する可能性がある。

2022 年上期の研究開発費は 2 億 74 百万円と前年同期よりも縮小している。これは、リドカイン・テープ剤の追加試験の開始、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。2022 年年間では、下期にリドカイン・テープ剤の追加試験を実施し、遅延していた他のテープ剤の開発再始動もあり、10 億 85 百万円まで拡大することとなっている。(ただし、チザニジン・テープ剤 Ph2 開発費用は含まれていない。)

以上のように、2022 年年間では、売上が前年より 2 億 81 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 2 億 91 百万円拡大するため、営業損失は 10 億 2 百万円とほぼ前年(10 億 61 百万円)並みの赤字が続く予定である。

2021 年上期実績と通期予想

	2021年上期	2022年上期	(百万円)	
			2021年通期	2022年通期 (会社計画)
売上高	7	9	8	289
製品売上	7	7	8	9
研究開発費等収入				280
販管費	477	381	1,067	1,289
研究開発費等収入	331	274	794	1,085
その他	145	106	273	203
営業損失	-471	-374	-1,061	-1,002
経常損失	-475	-382	-1,066	-1,003
当期純損失	-473	-381	-1,059	-1,006

(出所)メドレックス 会社説明会資料 2021 年 8 月

バーンレートは 1 年強

「選択と集中」が必要に

一方、2022 年 6 月末の現預金は、12 億 69 百万円である。年間 10 億円の赤字が継続しているため、バーンレートは 1 年強である。2022 年 8 月、メドレックスは、総額 7.37 億円の調達を見込んだ第 24 回新株予約権の発行を公表したが、前述のように、この調達は、主にチザニジン・テープ剤の Ph2 に充当される予定である。したがって、チザニジン・テープ剤以外の開発推進等のためのキャッシュが 1 年強という状況である。フェアリサーチでは、メドレックスは、早期に導出実現できる＝開発リスクの少ない分野に、「選択と集中」を実行し、その成功後に大型開発品の開発を本格化させる 2 段階作戦をとるものと推察している。

2022年6月末の貸借対照表

(百万円)

	2021年12月末	2022年6月末	増減
流動資産	1,754	1,365	-389
現預金	1,703	1,269	-434
その他	51	96	45
固定資産	353	331	-22
有形固定資産	270	248	-22
投資その他	83	83	0
資産合計	2,108	1,696	-412
負債	153	117	-35
流動負債	125	90	-35
固定負債	27	27	0
純資産	1,955	1,579	-376

(出所) メドレックス 会社説明会資料

結論: 「選択と集中」により谷を乗り越える

トップ・プライオリティはリドカインテープ剤

「選択と集中」作戦のトップ・プライオリティにあるものは、承認・上市に最も近づいているリドカイン・テープ剤(Lydolyte)であることは論を待たない。追加試験の費用は、FDA の回答次第で変動するが、現時点でメドレックスが提案している試験案では、2 億円弱となり、既に 2022 年の予算に織り込み済みである。

セカンド・プライオリティがチザニジン・テープ剤

セカンド・プライオリティは、ここまでの開発状況と市場性から考えてチザニジン・テープ剤である。既に、チザニジン・テープ剤の開発を推進するために、第 24 回新株予約権を発行し、資金を調達することを決定している。

その次は、開発リスクの面から、フェンタニル・テープ剤か

次のプライオリティは、フェンタニル・テープ剤もしくはメマンチン・テープ剤である。市場性から考えると、NTCS®技術を用いたメマンチン貼付剤の方の期待が高いが、開発リスクも考慮すると、ITLS®技術のフェンタニル・テープ剤の方が選好されよう。フェンタニル・テープ剤の Pivotal BE 試験に 2 億円程度の資金が投下される見込みである。

基礎研究や管理部門のランニング費用などで年間 5 億円程度の費用が必要となることを考慮すれば、チザニジン・テープ剤以外で、向こう 1 年間の必要資金は、合計 9 億円程度であり、Cipla社からのマイルストーン収入が変動しても、現在のキャッシュの範囲内に収まる。

すると、まず 2023 年にはリドカイン・テープ剤からマイルストーン収入(DWTI)と販売権導出による収入が見込まれる

収入サイドからみると、向こう 1 年以内には、リドカイン・テープ剤(Lydolyte)の承認・上市の目処が確実なものとなり、DWTI 社からのマイルストーン収入 1 億円のほか、販売権の導出も浮上し、収入の安定化も見えてくる。

その次に、フェンタニル・テープ剤の導出やチザニジン・テープ剤の再導出による収入が期待できる

すると、フェンタニル・テープ剤に関する誤用防止機能等の検証試験を実行する資金が確保され、検証試験が成功した段階(2023-2024 年を想定)で、フェンタニル・テープ剤の導出も可能となろう。チザニジン・テープ剤の Ph2 開発は新規調達資金で遂行され、Ph2 成功とともに再導出され、導出先で Ph3 の開発が行われるシナリオと考えられる。再導出も、早ければ 2024 年頃と想定される。

その間に、2 つの大型開発品の進捗を期待する

弊社では、メドレックスが、「選択と集中」によって、ベンチャーが直面する谷を乗り越え、導出が連続して浮上するステージに入り、そのステージ下で、次期大型開発品(MRX-6LDT とマイクロニードル)の開発が進捗し、さらに企業価値が拡大していくことを期待している。

選択と集中のイメージ

		2022	2023	2024
Top Priority	リドカイン・テープ剤 (Lydolyte)	追加試験	再申請 DWTIからmilestone 販売権導出	上市 ロイヤリティ収入
Second Priority	チザニジン・テープ剤 (CPN-101 (MRX-4TZT))	Ph2開始 資金調達	Ph2	Ph3 導出
Third Priority	フェンタニル・テープ剤 (MRX-9FLT)	Pivotal BE試験	誤用防止機能試験 長期安全性試験	導出
あるいは	メマンチン貼付剤 (MRX-7MLL)	PK試験開始	=> Pivotal BE試験	安全性・長期安定性試験

(出所)フェアリサーチ作成

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。