

株式会社メドレックス

(4586 Growth)

発行日 2024 年 3 月 5 日

Lydolyte 上市と大型開発品の Ph2 入り

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。

通常の新薬創業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。

ようやく転機を迎える年へ

これまで、メドレックスの歩みは必ずしも順調ではなかった。Lydolyte を巡って、FDA より 2 度、審査完了報告通知(Complete Response Letter) 受領し、承認が当初の目論見よりも 3 年程度遅れている。また、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の開発を巡って、導出先の Cipla 社の方針変更があり、開発が大幅に遅延し、自社開発へ方針変更が発生した。資金面でも新株予約権発行が発生する状況が続いてきた。しかし、2024 年は、メドレックスにとって、ようやく転機を迎える年と期待される。メドレックスは、ここ数年、限られた資源の下で、「選択と集中」を強化してきたが、ようやくその成果が出てきたところである。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、追加のデータ解析を行い、2024 年 1 月再々申請を果たした。販売提携交渉も進捗しているものとみられ、年央に期待される承認の前後には、契約締結、そして年内に上市する予定である。また、大型商品として期待されるチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)に関し、2024 年は、商品価値を証明するための Ph2 を独力で開始する予定である。Ph3 のための非臨床試験(要 2 年)も並走して行っていけば、Ph2 後の導出がスムーズに行われる基盤が整うことになる。また、中枢神経治療薬として期待される Alto 社の Alto-101 も、2024 年に統合失調症による認知障害を対象とした Ph2 入りが見込まれる。

パイプライン価値は主要 4 品目で 277 億円(税前)

メドレックスのパイプライン価値は、さまざまな前提を置いたうえでの試算であるが、主要 4 品目(リドカイン・テープ剤、チザニジン・テープ剤、フェンタニル・テープ剤、メマンチン貼付剤)の合計で 277 億円(税前)である。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 52 億円前後であり、各種前提条件を保守的に設定しても 4 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。パイプラインの開発も遅れ気味のなか、なかなか市場はリドカイン・テープ剤以外のパイプライン価値を評価しにくいかもしれない。メドレックスの競争力の源泉は創薬力である。表面に出ているパイプライン以外に、地道に新規パイプライン創出に向けた製剤開発を継続しているからこそ、2023 年 9 月に Alto 社との提携契約に結実できた。「選択と集中」によって、一步一步着実に開発が進展することで評価が向上するものと期待する。

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	847 百万円
上場日	2013 年 2 月
URL	www.medrx.co.jp
業種	医薬品
従業員数	22 人(連結)
主要指標 2024/3/4 現在	
株価	140
52 週安値終値	127
52 週高値終値	315
発行済株式数	38,365,100
売買単位	100 株
時価総額	5,371 百万円
会社予想配当	0 円
予想当期利益 ベース EPS	-36.1 円
予想 PER	na 倍
実績 BPS	48.4 円
実績 PBR	2.89 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	-1,618	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 通期実績	29	-50.3	-933	na	-930	na	-932	na	-26.8	315	91
24/12 通期会社予想	200	612.4	-1,425	na	-1,384	na	-1,386	na	-36.1		

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。

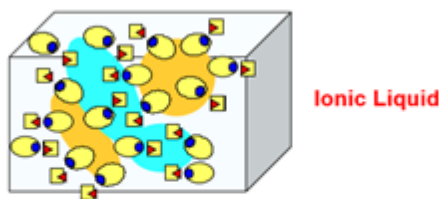
- ① 薬効成分の徐放／持続性:薬物の血中濃度を一定に保ち効果を持続させやすい
- ② ファースト・パスの影響を受けにくい:経口薬が肝臓通過時に効果が1～2割程度に減退してしまう場合もあるが経皮吸収型はその影響を受けない。
- ③ 服薬コンプライアンスの向上:嚥下障害などで経口薬投与が困難な患者にも投与が可能であり、飲み忘れ防止にもなる
- ④ 注射剤と異なり痛みを伴わずに投与可能
- ⑤ 多くの疾患領域に適応範囲を拡大できる

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。

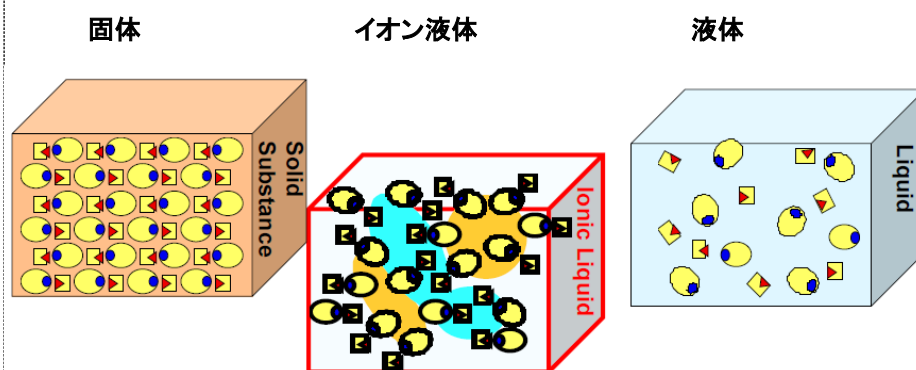
● ILTS®によるブレイクスルー



> 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

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△)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ーを保有しノウハウもあるため参入障壁あり

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。

主に米国市場をターゲットとしている

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。

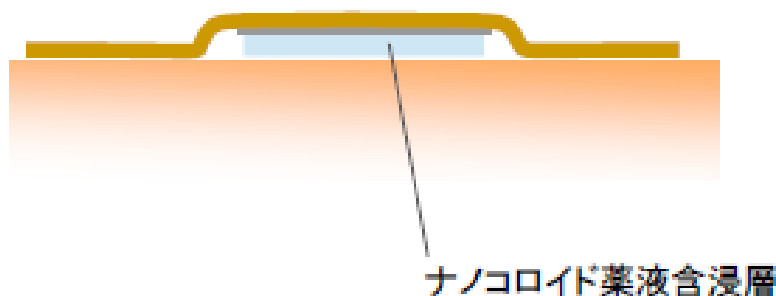
メドレックス独自の ILTS®技術を活用した主要なパイプラインは4本ある

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

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

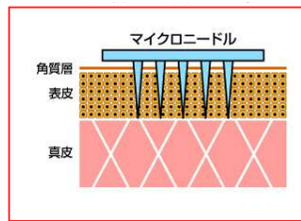
「貼るワクチン」と呼ばれるマイクロニードル技術も開発している

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長さ 1mm 以下の微小な針で、角質層を無痛で局所的に破壊して、ワクチン抗原や薬剤を真皮層に投与する。換言すると、「貼るワクチン」を可能とする技術である。(なお、化粧品に応用されているマイクロニードルは真皮までは到達しないものである。)

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

マイクロニードルの特長



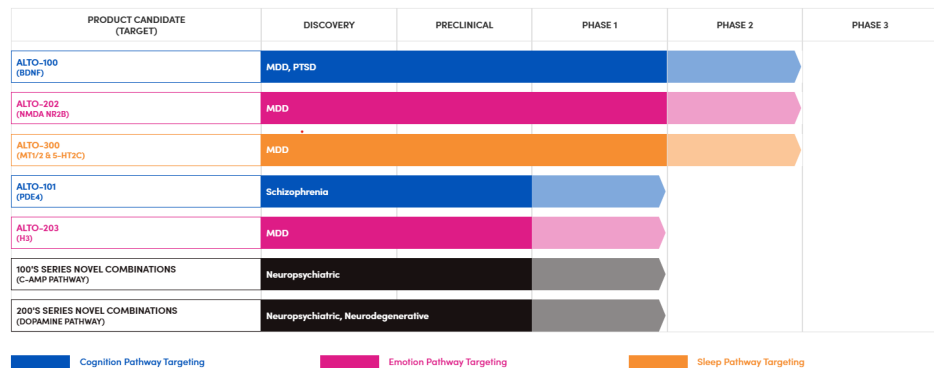
- 従来の注射製剤と比べて、高い免疫効果が期待される
 - ワクチン、免疫系疾患
- 医療環境が未整備の新興国やパンデミック発生時への対応も期待される
 - 常温輸送・保管（冷蔵・冷凍での輸送や保管を必要としない）
 - 自己投与可能
- 無痛
- 速効性あり (vs. 経口)
 - 片頭痛 等

(出所) メドレックス 会社説明会資料 2024年2月

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。

メドレックスは米国の Alto Neuroscience 社(以下 Alto 社)と2023年9月に、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ている。対象となる新規医薬品候補は、PDE4 阻害剤をパッチという剤型で投与する ALTO-101 である。(このパッチは、ILTS®、NCTS® いずれの技術を用いたものかは明らかにされていない。)

Alto 社のパイプライン



(出所) Alto 社 ホームページ

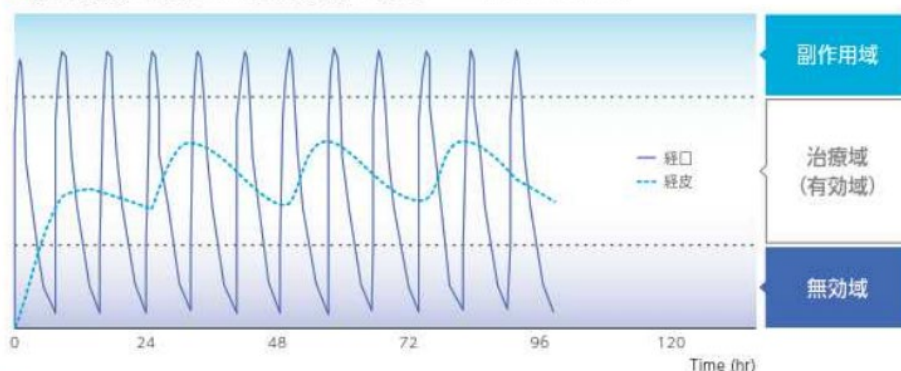
(注) MDD: 大うつ病 Schizophrenia: 統合失調症

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

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。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。なお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。なお、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)メドレックス社会説明会資料

(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

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

その後、Ph2 準備中

これに伴い、Cipla 社からのマイルストーンが変更になる

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。

新型コロナウイルスの影響と Cipla 社の戦略変更で、Ph2 入りが停滞

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(2023 年 2 月、第 24 回新株予約権行使完了。2023 年 9 月第 25 回新株予約権行使完了。調達額合計 19 億 67 百万円)。

2023 年 3 月、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

2023 年 3 月、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を得ることに成功した。これにより、メドレックスは独力で開発を再開し、パイプライン価値の向上を図ることが出来ることとなった。また、この権利回収による業績への影響は軽微である。したがって、この先のマイルストーンを放棄した一方で、無償に近い形で権利を回収したものと考えられる。

独力で Ph2 を遂行することにした

現在、メドレックスはチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)Ph2 試験の準備中である。CRO との契約や治験薬の準備は進行している。FDA とは、試験デザインについて、経口剤と同じ効果で副作用が少ないことをどのように検証していくか等、協議が重ねられ、当初の想定よりも時間を要しているようだ。

Ph2 では経口剤との比較試験を行い、商品価値を証明する	<p>(Ph2 のデザイン想定)</p> <p>Ph2 の対象疾患と規模について詳細は未発表である。チザニジン・テープ剤の商品価値を証明するために、経口剤との比較試験を行い、副作用が少ないことを示すことや至適投与量を決定することが Ph2 の目標と考えられる。</p> <p>対象疾患： 脳梗塞、多発性硬化症または脳性麻痺に伴う振戦</p> <p>症例数： 投与量別 2～3 群 + 対象群(経口剤) 計 3～4 群</p> <p>各群 12～16 例</p> <p>観察期間： 6 カ月程度</p>
Ph3 は導出の可能性 スムーズに導出できるよう Ph3 非臨床試験を計画中	<p>フェアリサーチでは、2024 年後半に Ph2 を開始し、2025 年半ばには Ph2 を終え、2026 年に Ph3 へ移行する予定と想定される。その Ph3 は、プラセボ対比で 2～3 カ月投与になると考えられるが、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よりも、Ph3 に入る段階で導出する可能性が高いと考えている。メドレックスでは、スムーズに Ph3 が開始できる状態を並行して整備しておくことも必要と認識し、Ph3 実施のための非臨床試験(ヒトでの投与前に高用量長期投与の安全性を動物で検証)を計画し、そのための資金調達(第 28 回、第 29 回新株予約権発行)を行っている。</p>
	<p>(市場規模)</p> <p>チザニジン経口剤は、米国において年間約 10 億錠処方されているが、一日 3 回服薬なので、年間約 3.3 億日分と換算される。メドレックスが開発中のチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)は 1 日 1 回貼付なので、年間 3.3 億枚市場が存在することになるが、メドレックスでは、このうち実際にテープ剤に置き換わるのは 9～30%と想定しており、年間 3 千万枚～1 億枚の処方枚数になると考えている。ピーク時の販売価格を 1 枚 10 ドルと仮定すると、300 百万ドル～10 億ドルの売上と計算される。1 ドル 140 円と仮定すると、300 百万ドルでも 420 億円の売上げが期待できることとなる。</p>

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。メドレックス社によ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

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、带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(審査終了目標日は2024年7月11日)。メドレックスでは承認取得後、2024年内の上市を計画しており、同社にとって、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1億4千万枚ほどあった。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。2021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6割、数量ベースで9割を占めるに至っている。

(開発の経緯)

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。

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、FDAから審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領し、この時点

<p>至らず</p>	<p>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 2 月、追加試験で良好な結果が得られたことを公表、3 月 29 日に再申請を行った。</p>
<p>追加試験を行い、2023 年 3 月再申請</p>	<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>
<p>2023 年 9 月、再び CRL 受領</p>	<p>ところが、2023 年 9 月、再び、FDA から審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領し、非臨床試験の一部データを FDA の指示に従って再提出することを求められた。メドレックスでは、データの再解析を進めて、2024 年 1 月に再々申請を行ったところである。PDUFA date(審査終了目標日)は 2024 年 7 月 11 日となっている。メドレックスでは、承認前後に販売提携を締結し、2024 年内に上市する予定で、そのための準備も着々と進行させているところである。</p>
<p>2024 年 1 月再々申請 2024 年 7 月が審査終了目標 年内上市を予定</p>	<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 2 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 審査完了報告通知(Complete Response Letter)を再度受領</p> <p>2024 年 1 月 再々申請</p> <p>2024 年 7 月 審査完了予定</p>
<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>	<p>(市場規模)</p> <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、多額の市場拡大のための販促費用が投入された結果、Gross ベースで前年比 50%成長を遂げたと発表されている。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 年の売上は、Gross ベースで前年比 51-56%増、ネットベースでも前年比</p>

21-37%増の 46-52 百万ドルと報告されている。また、ZTlido®の価格は、公式価格は 10.2ドル/枚であるが、ネットベースの価格は 5~6ドル/枚と推定される。

リドカインパッチ市場全体と ZTlido®の売上(米国)

	2022	2021
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	na 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
売上シェア	na	12.7%
Patch枚数	7.6 百万枚	5.1 百万枚
枚数シェア	4.5%	3.5%
(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) Scilex 社有価証券報告書及び Presentation 資料よりフェアリサーチ作成

現在、販売契約の交渉中

現在、メドレックスでは、再々申請を完了し、販売提携交渉が本格化していると考えられる。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、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。上市後は、ZTlido®の売上成長を追跡していくものと予想される。

ピーク時売上は 95 億円程度が見込まれる

ここで、Lydolyte のピーク時売り上げ枚数を、リドカイン貼付剤全体(年間 1 億 69 百万枚)の 8%と仮定すると、1350 万枚と計算される。価格については、販売会社の戦略も絡むこと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、先行するテープ剤 ZTlido®の 5ドル/枚と同等の価格設定を前提とすると、金額ベースのピーク時売上は、95 億円程度(1ドル 140 円)と試算される。

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、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。

(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、首痛など)の開発を行っている。2022 年 5 月に Ph2 開始、2023 年 9 月、安全性・忍容性に問題なく終了し、2024 年内に Ph3 を開始する予定である。なお、SP-103 は 2022 年 8 月に Fast Track 指定を受けている。

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

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


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。

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、がん性疼痛の緩和に、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「資金調達への補足説明」2019年11月15日

2020年からPK試験を開始	<p>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。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。</p>
2021年7月にはファスト・トラック指定を獲得	<p>その後、パイプラインの選択と集中により、一旦、開発が足踏みしている。開発資金に目途が付いた段階で、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) を行う予定である。Pivotal BE 試験の後には、皮膚の安全性試験や誤用事故防止 (Prevention of Accidental Use) の試験等へ移行する予定である。この中で、どのように誤用事故防止機能を検証するか試験のデザインの策定が一つのヤマ場で、誤用事故防止試験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。</p>
pivotal BE 試験後、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ていく予定	<p>(市場規模)</p>
誤用事故防止機能という高付加価値化により市場奪取	<p>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。メドレックスでは、誤用事故防止機能という高付加価値化により市場奪取と拡大を企図している。仮に現在の市場の半分を奪取し、価格も高付加価値化により、Generic 品の1.5倍が可能であるとすれば、143億円程度の売上が見込めることとなる。</p>
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	<p>4. メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)</p>
メドレックスはメマンチンの貼付剤化を選択	<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 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。</p>
メドレックスはメマンチンの貼付剤化を選択	<p>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</p>

	<p>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。</p> <p>(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。</p>
メマンチン貼付剤の非臨床試験は一旦完了	<p>2018年12月には、FDAより治験前相談に対する回答として、現在の非臨床試験の内容でPh1を開始するのに十分であることと、メマンチン経口剤との生物学的同等性を示すことができれば、Ph2およびPh3が必要ではないことが示され、比較的早期の新薬申請が可能になったと会社側では考えていた。</p>
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	<p>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。</p>
さらに、製剤改良の必要が浮上し、臨床試験開始は2024年第2四半期から	<p>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、現在は、新製剤で一部の非臨床試験を追加実施中である。そして、ようやくヒトでの臨床試験(Ph1a(単回PK試験))が、2024年第2四半期に開始される予定である。その後、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、2027年に新薬申請に到達する予定である。</p>
ジクロフェナックとリドカインの両方を用いたテープ剤は他社で開発中のものはない	<p>5. ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)</p> <p>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。なお、このテープ剤でのリドカイン量は、Lydolyte(リドカイン・テープ剤)の数倍の経皮浸透量となるが、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。なお、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、開発を計画しているところもメドレックス以外にない(注参照)。</p>
	<p>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を行う予定としていたが、その後、</p>

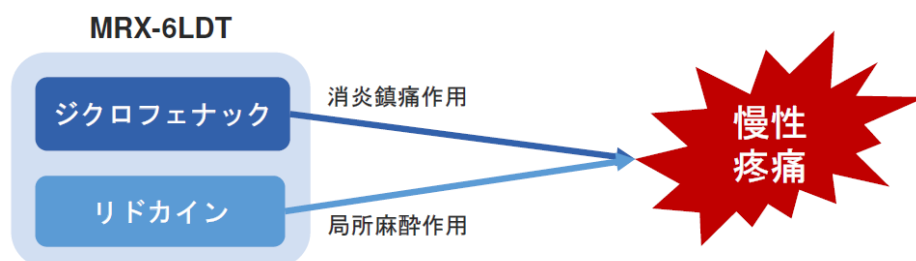
2021年から非臨床試験開始を計画していたが、「選択と集中」のため一旦ペンディング

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。

(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

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

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。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。

久光製薬は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していたが、計画見直し中

(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。

最初の適応症は変形性膝関節症を想定	<p>(参考2)</p> <p>変形性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。</p>
治験の効果を測定するのは痛みの感じ方	<p>(対象疾患)</p> <p>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。</p>
変形性膝関節症は患者のレベルを揃えやすい	<p>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。</p>
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	<p>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。)</p>
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	

(参考) 疼痛薬の開発

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5月開発中止
Fasinumab	Teva/Regeneron	Ph3	抗NGF抗体	2022年11月開発中止
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	Grünenthal	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 2023年中止
VX-548	Vertex	Ph3	Nav1.8 inhibitor	2024年央までに申請予定 術後急性疼痛Ph3成功

(出所)各種資料よりフェアリサーチ作成

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ためである。日本では、塩野義製薬が、2024年申請、2025年上市を目指して開発中である。ただし、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。

失敗の多い疼痛薬の開発のなかで、非オピオイド薬として開発に成功し、2024年に新薬申請が見込まれるのがVertex社のVX-548である。ただし、最初の適応症は、手術後の急性疼痛であり、Ph3では、プラセボ対比で有効性が確認されたが、オピオイドに対する非劣勢は示すことはできなかった。また、次に開発の対象となっているのは、慢性痛である糖尿病神経障害 (糖尿病患者の神経痛) である。

当面は、オピオイドや非ステロイド系消炎薬が主流

変形性膝関節症 (Knee OA) の分野では、まだしばらくは、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. 中枢神経疾患治療薬 (PDE4阻害剤) Alto-101

Alto-101 は PDE4 阻害剤をパッチ剤の形で患者に投与するもので、統合失調症や大うつ病などの精神疾患を対象とする薬剤

メドレックスは、2023年9月、米国の創薬ベンチャーである Alto Neuroscience, Inc. (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薬候補 (Alto-101、PDE4 阻害剤) に関する提携契約を締結した。Alto 社の特長は、脳波記録、行動タスクパフォーマンス、ウェアラブルデータ、遺伝的特徴などを解析することにより、脳のバイオマーカーを計測して、それぞれの患者に最適な薬を提供する Precision Psychiatry Platform (TM) の構築を目指していることである。

まもなく Ph2 へ移行する予定

Alto-101 は、Sanofi から導入した PDE4 阻害剤をパッチ剤の形で患者に投与するものである。持続的に安定した濃度の薬剤を体内へ送達することを目指して、メドレックスの経皮吸収技術を適応したパッチ剤としている (経口投与では、投与直後に血中濃度が高くなり、吐き気の副作用が出やすい)。現在、Ph1 を実施中であり、2024年には、まずは統合失調症の認知障害を対象に Ph2 を開始する計画である。

2023年12月の学会発表で有効性が示唆されている

2023年12月に開催された、American College of Neuropsychopharmacologyの年次総会で、Alto社のプレゼンテーションが行われ、Alto-101が、統合失調症やその他の認知障害に関連するマーカーを用量依存的に変化させることが報告されている。

メドレックスとの契約内容の詳細は開示されていない

(参考) PDE阻害剤と精神疾患

PDE阻害剤によって、cAMPの分解が抑制され、cAMPの濃度が上昇、その結果PKA経路が活性化され、神経炎症や酸化ストレスが減衰されるというメカニズムが想定されている。PDE阻害剤のなかで、PDE4阻害剤は、うつ症状(大うつ病)と統合失調症に対し有望であることが知られている。(参照) Jiang et al. Journal of Translational Medicine 2023

Alto社とメドレックスの契約の詳細は開示されていないが、開示されているポイントは以下の通り。

○所定の段階まで共同で費用負担。以降は、Alto社が主体となって開発を推進。

○Alto社から、契約一時金(0.15百万ドル、2023年受領済)、開発進捗に応じたマイルストーン収入(最初の適応症での上市までの総額11百万ドル、異なる適応症の承認取得ごとに一桁中盤の百万ドル)を受領。製品上市後は、独占的に製品を供給するとともに、売上高に応じたロイヤリティ(一桁中盤%)を受領。また、販売達成額に応じて最大110百万ドルのマイルストーンを受領することが出来る

精度の高い治療法(副作用が少なく、効果大きい)として期待される

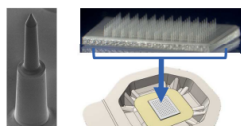
フェアリサーチでは、製剤開発はメドレックスの負担で行われ、それを用いた臨床試験はAlto社によって遂行されるものと推察している。Alto-101は、対象となる精神疾患の患者数は多く、また、それらに対する、精度の高い治療法(副作用が少なく、効果大きい)となる可能性が高い。

7. マイクロニードル

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

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も、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



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



アプリケーター（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
ディスプレイ

(出所) メドレックス 会社説明会資料 2024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。他には、米国 Vaxxas 社は、同社の HD-MAP technology を用いたワクチン開発を行っており、ドイツの LTS 社は Micron Biomedical 社の CDMO としての役割の他、同社の MAP という Micro array patch を用いたワクチン開発も行っている。

(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

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とのことである。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

ワクチンでは量産工場の存在が事業提携の鍵となるが、資金調達への壁は厚かった

その後、地道に治験工場まで整備

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

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

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

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)。

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。

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。

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。

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ツ®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:トテムフィア

®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

開発品	対象疾患	専業化 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	
機能性 ペプチド	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 (かんせん)	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 (きょうちくせいきびえん)	全世界	日本		第 I 相		2023/2 速報記事公表済	
	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 (かんせん)	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

(注) 2024 年のファンペップの注力パイプラインは、花粉症を対象とした FPP004X で、2025 年からヒトでの臨床試験開始を目指して、非臨床試験を推進していく方針である。(ファンペップ社 2023 年 12 月期決算短信)

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、次は医師主導治験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浮上したが、共同開発は中止

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った。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。しかし、2024 年 2 月、VaxSyna 社の事情により、メドレックスとの共同開発は中止された。(近年、米国でのバイオベンチャーは資金確保に苦労している会社が多いようである。)

ヒトでの試験に進展することが注目されるカギとなる

なお、現時点で、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)に進展するものは見えていない。

2023年業績と2024年見通し

2023年はAlto社からの契約一時金などで29百万円の売上となった。リドカイン・テープ剤開発とチザニジン・テープ剤のPh2準備がヤマを越え研究開発費は減少

2024年は、DWTI社からのマイルストーン収入等やLydolyteの製品初期出荷で売上は拡大するが、研究開発費の増加で赤字が拡大する計画

2023年の売上は、PCL等の販売(7百万円)とAlto社からの契約一時金(22百万円)の合計29百万円であった。リドカイン・テープ剤Lydolyteの承認が獲得できなかったため、DWTIからの開発協力金1億円が入らなかった。一方、Lydolyteの臨床開発やチザニジン・テープ剤のPh2準備が山場を越えたため、研究開発費は、前年から20.0%ほど減少し、7億37百万円となった、研究開発費以外の管理費の縮小も努めたため、販管費全体も前年比16.9%減少し、9億6千万円となった。この結果、営業利益は9億33百万円の赤字、当期利益も9億32百万円の赤字と、前年比、小幅な赤字幅縮小となった。

2024年の業績は、売上が2億円と著増する。これは、Lydolyteの初期出荷分の製品売上と、Lydolyteの承認に伴うDWTI社からの開発協力金(1億円)等が発生する予定のためである。ここでは、Lydolyte販売提携契約成立に伴う契約一時金は見込んでいない。また、上市も年内ぎりぎりとなるため、ロイヤリティ収入も見込んでいない。また研究開発費は、チザニジン・テープ剤のPh2開始とPh3非臨床試験の準備を主因として12億21百万円へ大きく拡大する。メマンチン貼付剤のPh1a(PK)試験も行われる。また、研究開発費以外の管理費も、Lydolyteの市販後の安全管理費用をメドレックスが負担する予定であるため、前年比約1億円拡大する予定である。この結果、営業利益は前年より4億92百万円ほど赤字幅が拡大し、14億25百万円の赤字、当期赤字も前年より拡大し13億86百万円となる計画である。なお、Lydolyte販売提携契約成立に伴う契約一時金の規模によっては、売上の規模が変動する可能性がある。

2023年実績および2024年計画

(百万円)

	2022年 (実績)	2023年 (実績)	2024年 (会社計画)	2024年の内容
売上	59	29	200	
製品売上	9	7	99	初期出荷分Lydolyte等の売上
研究開発等収入	50	22	101	主にDWTIからのマイルストーン収入 (2023年はAlto社からの契約一時金)
売上原価	2	2	83	主に初期出荷分Lydolyte製造原価
販管費	1,155	960	1,542	
研究開発費	921	737	1,221	MRX-4TZTのPh2開始等で増加
その他	234	223	321	Lydolyte市販後安全管理費用等で増加
営業利益	-1,098	-933	-1,425	
経常利益	-1,112	-930	-1,384	営業外収入：助成金収入52百万円
当期純利益	-1,111	-932	-1,386	

(出所) 決算説明会資料などからフェアリサーチ作成

2023 年末の現預金水準は 17 億円台で、1 年分の資金は保有している

2023 年 12 月末の現預金残高は 17 億 20 百万円である。2023 年、メドレックスは営業キャッシュフローが当期純損失の拡大を反映して 9 億 13 百万円の赤字となったが、第 24 回新株予約権の権利行使、第 25 回新株予約権の発行と行使により、16 億 39 百万円ほど調達できたため、現預金が 7 億 26 百万円ほど増加したためである。メドレックスにとって、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph2 試験を行うための研究開発費を考慮したうえで、約 1 年分の事業資金は確保していると言える。

バランスシートの推移

		(百万円)		
		2021/12	2022/12	2023/12
流動資産		1,754	1,087	1,785
	現金預金	1,703	994	1,720
	その他	51	93	65
固定資産		353	311	267
	有形固定資産	270	226	181
	無形固定資産	0	0	0
	投資その他	83	84	85
資産合計		2,108	2,108	2,052
負債		153	185	127
	流動負債	125	158	99
	固定負債	27	27	27
純資産		1,955	1,212	1,924
(参考)		2021年	2022年	2023年
財務活動キャッシュフロー		815	356	1,639
うち新株予約権発行・行使		865	356	1,639

(出所) 決算説明会資料などからフェアリサーチ作成

しかし、チザニジン・テープ剤の Ph2 の費用が膨らむため、余裕をもって積極的に研究開発を推進するには十分な水準ではない

そこで 2024 年 1 月、第 28 回及び第 29 回新株予約権の発行を実施

しかし、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph2 を推進するだけでなく、Ph3 非臨床試験やメマンチン貼付剤(MRX-7MLL)の P1a(PK)試験等を推進するために、十分な水準とは言えず、余裕をもって積極的に研究開発を推進するために、何らかの資金調達が望まれる状況であった。そこで 2024 年 1 月、メドレックスは第 28 回及び第 29 回新株予約権の発行を行っている。調達予定額は、合計 17 億 56 百万円で、このうち 1 億 77 百万円がチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph3 非臨床試験の費用、1 億 2 千万円はメマンチン貼付剤(MRX-7MLL)の Ph1a(PK)試験の費用である。残りの 14 億 59 百万円が製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金(2027 年 4 月までの約 3 年間;年間 5 億 4 百万円)が占める。

17億56百万円の調達を計画

第28回、第29回新株予約権による資金調達の資金使途

調達手段	調達金額 (2024.1 末時点)	資金使途	支出予定時期	予定支出金額
第28回 新株予約権	—	① 製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金	2024.2 - 2025.11	815
		② MRX-7MLL P1a試験	2024.4-7	120
		③ MRX-4TZZ 臨床第3相試験のための非臨床試験（前半支払部分）	2024.8-12	90
		合計		1,025
第29回 新株予約権	—	① 製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金	2025.11 - 2027.4	644
		② MRX-4TZZ 臨床第3相試験のための非臨床試験（後半支払部分）	2025.12 - 2026.6	87
		合計		731

(出所)第28回及び第29回新株予約権による資金調達の補足説明 2024年1月

競争力の源泉を創出する製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金を確保は重要

メドレックスの競争力の源泉は創薬力である。表面に出ているパイプライン以外に、地道に新規パイプライン創出に向けた製剤開発を継続しているからこそ、2023年9月にAlto社との提携契約に結実できた。このため、製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金の確保は重要なポイントである。

研究開発費用及び運転資金を確保したうえで、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZZ)のPh3非臨床試験まで遂行し、導出のための基盤整備を計画
メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)のPh1a(PK)試験もカバー

既にLydolyteの再々申請は完了し、あとは承認取得と販売提携を待つのみである。チザニジン・テープ剤(MRX-4TZZ)のPh2は、商品価値を証明するための試験デザインとするため当初の想定よりも膨らんだが、遂行のための資金調達は第25回新株予約権の行使で確保している。今後、第28回、第29回新株予約権の行使が進行すれば、競争力の源泉を創出する製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金を確保したうえで、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZZ)のPh3非臨床試験まで遂行でき、導出のための基盤が整う。また、メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)のPh1a(PK)試験もカバーされる。

2024年開発計画

- MRX-4TZZ: 臨床第2相試験を実施予定
- MRX-5LBT “Lydolyte”: 米国にて、新薬承認取得及び上市予定
- MRX-7MLL: P1a(臨床第1相単回PK)試験を実施予定
- Alto-101: 様々な精神疾患を対象とした臨床第2相試験を実施予定

(出所)メドレックス決算説明会資料 2024年2月

<p>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。</p>	<p>パイプラインの現在価値試算</p> <p>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。</p>
<p>チザニジン・テープ剤は開発の遅れを反映し、上市時期を 2028 年とする また Ph2 までメドレックスが開発し、Ph3 は導出先が開発する</p>	<p>(試算の前提条件)</p> <p>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 ROE 8% 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。</p> <p>(1) チザニジン・テープ剤 (MRX-4TZT)</p> <p>Ph2 及び Ph3 非臨床試験まではメドレックスが負担し、Ph3 以降は導出先の負担で開発遂行と仮定した。Ph2 完了後の導出となるため、マイルストーン総額もかつて Cipla 社から支払われる予定であった金額 (30 億円) よりも増額し 50 億円とした。今後の開発予定は、2024 年から 2025 年にかけて Ph2 が行われ、2026 年に Ph3 入りし 2027 年に新薬申請、2028 年以降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 9% 程度の 420 億円と設定する。また、Ph2 完了時での導出としたため、ロイヤリティ率は 12% と設定する。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% と仮定する。</p>
<p>リドカインテープ剤は先行する ZTlido® の状況を考慮し、ピーク時売上を 95 億円と設定</p>	<p>(2) リドカイン・テープ剤 (Lydolyte ; MRX-5LBT)</p> <p>リドカイン・テープ剤 (Lydolyte) は 2023 年後半に承認、2024 年になってから販売導出と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 69 百万枚 (2022 年) に対して、市場シェア目標 (ピーク時) は 10% であるが、ここではやや保守的に 8% と設定した。この結果、ピーク時売り上げ枚数は、1350 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 5-6 ドル/枚と同程度の 5 ドル/枚とした。すると、金額ベースのピーク時売上は 95 億円程度 (1 ドル 140 円) 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 21 億円と設定した。競合が激しい市場環境下のため、メドレックスから販売会社への製品卸値は、ほぼ製造原価に近い水準で出荷され、メドレックスにとっての利益は、ロイヤリティ収入から発生するものと想定する。ここでのロイヤリティ率は 15% (ネット価格ベース) と仮定する。また、上市後の安全性管理のための費用は、年間 1 億円程度と見込まれるが、これはメドレックスの負担とする。一方、成功確率は再申請済みであることから 100% とした。また DWTI 社との利益配分については、85 対 15 と仮定した。</p>
<p>メドレックスにとっての粗利益率は 15% と設定</p>	

メマンチン貼付剤の上市は 2029 年を見込む	<p>(3) メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・これから、2023 年以降、改良した製剤で一部の前臨床試験を追加したのち 2025 年から pivotal な BE 試験へ移行し、皮膚刺激試験や長期安全性試験などすべての臨床試験が完了するのが 2026 年と見込む。そして、2027 年申請・導出、2028 年承認、2029 年上市と設定する。 ・現在、改良した製剤で一部の前臨床試験を実施中だが、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。 ・申請後の導出と設定したため、メドレックスにとってのロイヤリティ率は 15%と仮定し、マイルストーンは 50 億円と設定した。
フェンタニル・テープ剤は 2028 年の上市、ピーク時売上は 143 億円と設定する	<p>(4) フェンタニル・テープ剤(MRX-9FLT)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、2022 年のフェンタニル貼付剤の市場規模は約 190 億円なのでピーク売上は、143 億円と計算される。 ・開発スケジュールは、チザニジン・テープ剤の Ph2 が終了する 2025 年後半以降に、pivotal な BE 試験及び誤用防止試験へ移行すると考えられる。したがって、2027 年に新薬申請・導出、2028 年に承認・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、メドレックスのロイヤリティ率は 15%と仮定した。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。
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が今回の試算には含めない	<p>(5) ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開発の中断が続いているため、試算から除外する。 <p>なお、市場規模は弊社レポート「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 月発行を参照されたい。</p>
Alto-101 も試算から除外する	<p>(6) 中枢神経疾患治療薬(Alto-101)</p> <p>現在は、Ph1 であり、2024 年には Ph2 へ移行する予定であるが、対象疾患の拡大の可能性や、メドレックスとの契約のなかで非開示になっている部分が大きいため、試算から除外する。</p>
マイクロニードルの潜在市	

場規模も大きいと推定されているが試算しない

また、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1,500億円~3兆円と推定されているものの(メドレックス社会説明会資料 2024年2月)、現時点では、事業化スキームが明確でないため、今回も試算には含まない。

想定される開発・上市スケジュール(まとめ)

試算のための開発スケジュール

	現在	2024	2025	2026	2027	2028	2029
MRX-4TZT	Ph1完了 Ph2準備中	Ph2	Ph2 導出	Ph3 Ph3開発は導出先	Ph3+NDA	承認・上市	
MRX-5LBT	承認待ち	NDA/承認 上市	販売開始				
MRX-7MLL	製造技術移転済 IND提出済 新製剤で非臨床試験中	Ph1a(単回PK)	BE test	Long stability Test etc.	NDA 導出契約(販売)	承認	上市
MRX-9FLT	Fast Track取得 pilot PK完了		BE test 誤用防止試験等	誤用防止試験等	NDA 導出契約(販売)	承認・上市	

(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)

	対象となる市場規模	目標市場 シェア	価格等の前提	目標売上 (億円)
MRX-4TZT	筋弛緩剤(米国) Patch換算年間3.3億枚分	9-30% 程度	ピーク時 1枚10ドル	420 DCF試算では ↑ 保守的に 1400 420億円とする
MRX-5LBT Lydolyte	リドカインパッチ 1億6900万枚	8% 程度	ネットベース 5ドル/枚 (ZTlidoは5-6ドル)	95
MRX-7MLL	メマンチン経口剤 (ほぼGeneric) 90億円 Generic出現前は750億円	25% 程度	先発品と同等	188
MRX-9FLT	フェンタニル貼付剤 (ほぼGeneric) 190億円	50% 程度	Genericの 1.5倍	143

1ドル = 140円

(出所)フェアリサーチ作成

4本のパイプラインの現在価値は、277億円と試算される。
開発・上市が遅延するなか、

(試算結果)

後発品との競争を重視し、各種前提条件を保守的に設定した結果、大型開発品のMRX-6LDTやマイクロニードルの価値を除外しても、パイプラインの現在価値は、合計で277億円(成功確率考慮後:税前)ほどと見込まれる。2024年内に上市予定の、Lydolyteの価値だけでも64億円(税前)と見込まれる。また、現在最も注力して

パイプライン価値が評価されにくいのかもしれない。

いる開発品チザニジン・テープ剤の価値は、85 億円（成功確率考慮後：税前）である。ただし、成功確率を 100%とみなすと、172 億円の価値（税前）となる。また、この試算値は、市場規模を最も保守的に設定した値であることに留意されたい。市場の拡大によっては、さらなる上積みが可能である。現時点のメドレックスに対する市場の評価は、時価総額で 52 億円前後であり、各種前提条件を保守的に設定しても4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。パイプラインの開発も遅れ気味のなか、なかなか市場は Lydolyte 以外の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)	
	成功確率考慮前	成功確率考慮後
リドカイン・テープ剤 (Lydolyte) 成功確率100%	75	75
DWTI寄与分を除く	64	64
フェンタニル・テープ剤 (MRX-9FLT) Fast Track	86	68
成功確率80%		
メマンチン貼付剤 (MRX-7MLL)	108	61
成功確率60%		
チザニジン・テープ剤 (MRX-4 TZT)	172	85
成功確率50%		
小計	441	289
DWTI寄与分を除く	430	277

（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

結論

これまで、メドレックスの歩みは必ずしも順調ではなかった。Lydolyte を巡って、FDA より 2 度、審査完了報告通知(Complete Response Letter)受領し、承認が当初の目論見よりも 3 年程度遅れている。また、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の開発を巡って、導出先の Cipla 社の方針変更があり、開発が大幅に遅延し、自社開発へ方針変更を図ることとなった。また、資金面でも新株予約権発行が発生する状況が続いてきた。

ようやく転機を迎える年へ

しかし、2024 年は、メドレックスにとって、ようやく転機を迎える年となると期待される。メドレックスは、ここ数年、限られた資源の下で、「選択と集中」を強化してきたが、ようやくその成果が出てきたところである。すなわち、リドカイン・テープ剤(Lydolyte)が上市に到達し、大型商品の期待が大きい開発品が Ph2 ヘステップアップする。

Lydolyte の上市

- 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、追加のデータ解析を行い、2024 年 1 月再々申請を果たした。販売提携交渉も進捗しているものとみられ、年央に期待される承認の前後には、契約締結、そして年内に上市する予定となっている。

チザニジン・テープ剤の Ph2
がいよいよ自社で開始

- ② 大型商品として期待されるチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の開発について、2024 年は、商品価値を証明するための Ph2 を独力で遂行する予定である。これに Ph3 非臨床試験(要 2 年)も並走して行っていけば、Ph2 後の導出がスムーズに行われる基盤が整うことになる。

Alto-101 も Ph2 へ

- ③ 中枢神経治療薬として期待される Alto 社の Alto-101 も、2024 年に統合失調症による認知障害を対象とした Ph2 入りが見込まれる。

一つ一つ着実に開発を進捗
させることで、企業価値が高
まっていくことを期待する

今後、一步一步着実に開発を進捗させることで、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。