

株式会社メドレックス

(4586 Growth)

発行日 2024年9月10日

紆余曲折から脱却の契機

紆余曲折の連続

これまでのところ、メドレックスの歩みは、紆余曲折の連続であった。リドカイン・テープ剤 Lydolyte を巡って、FDA より 3 度も審査完了報告通知 (Complete Response Letter) を受領し、承認が当初の目論見より3年以上遅れることとなった。また、次の大型開発品であるチザニジン・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うえ、商用生産を前提とした CMO への製造技術の移転が遅れ、Ph2 開始が遅延している。このような開発の遅れを反映し、メドレックスは、資金面で新株予約権発行が発生する状況が続いてきたうえ、開発品の「選択と集中」を強いられてきた。

曙光も見え始めてきた

新しい進展も浮上してきている。メマンチン貼付剤 (MRX-7MLL) に関して、FDA の指示による製剤改良が完了し、9 月に Ph1a 試験 (単回 PK 試験) が開始される予定である。その後、Ph2 や Ph3 を経ることなく、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すれば、新薬申請に到達できる。チザニジン・テープ剤 (MRX-4TZT) も製造技術の移転が完了し、年末前後には Ph2 開始に漕ぎ着けそうである。さらに、中枢神経治療薬として期待される Alto-101 経皮剤の Ph1 が成功し、マイルストーン収入が発生した。6 月からは統合失調症による認知障害を対象とした Ph2 が始まり、2025 年後半にはそのトップラインデータが浮上してくる。

停滞ムード転換の契機

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。一步一步着実に開発を進展させることで評価が向上する。当面は、リドカイン・テープ剤 Lydolyte に関し、FDA から指摘された残り僅かな課題を完全に解決・再申請し、上市品第一号を成し遂げること、そして、次の大型開発品であるチザニジン・テープ剤 (MRX-4TZT) の Ph2 を開始することが重要なポイントである。「七転び八起き」ではないが、粘り強く開発を継続する一方、なるべく早期に上市品につなげる開発が、今、メドレックスに求められている。

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	2,109百万円
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 2024/9/9 現在	
株価	97
52週安値終値	83
52週高値終値	315
発行済株式数	45,045,100
売買単位	100株
時価総額	4,369百万円
会社予想配当	0円
予想当期利益 ベース EPS	-19.2円
予想 PER	na倍
実績 BPS	55.4円
実績 PBR	1.75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	259	793.1	-919	na	-868	na	-846	na	-19.2		

会社概要・経営理念

経皮吸収型製剤の開発ベンチャー企業

独自の技術を保有し、通常の新薬創薬ビジネスより成功確率は高い

メドレックス社は、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。

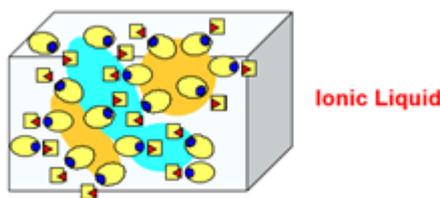
- ① 薬効成分の徐放／持続性：薬物の血中濃度を一定に保ち効果を持続させやすい
- ② ファースト・パスの影響を受けにくい：経口薬が肝臓通過時に効果が1～2割程度に減退してしまう場合もあるが経皮吸収型はその影響を受けない。
- ③ 服薬コンプライアンスの向上：嚥下障害などで経口薬投与が困難な患者にも投与が可能であり、飲み忘れ防止にもなる
- ④ 注射剤と異なり痛みを伴わずに投与可能
- ⑤ 多くの疾患領域に適応範囲を拡大できる

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。

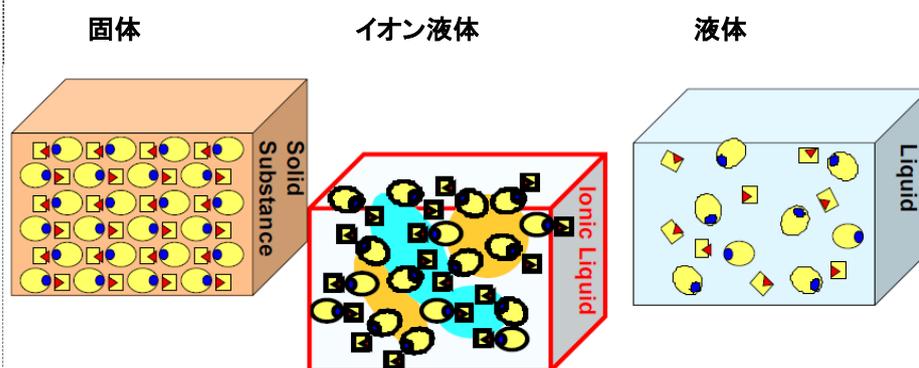
● ILTS®によるブレイクスルー



> 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。

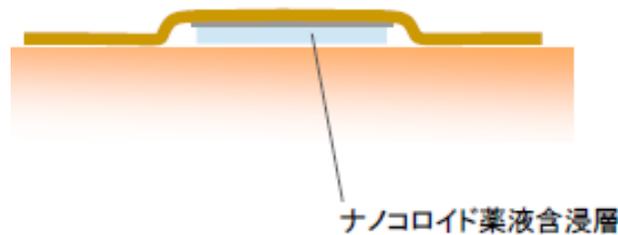
メドレックス独自の ILTS®技術を活用した主要なパイプラインは4本ある

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-4TZZT)、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

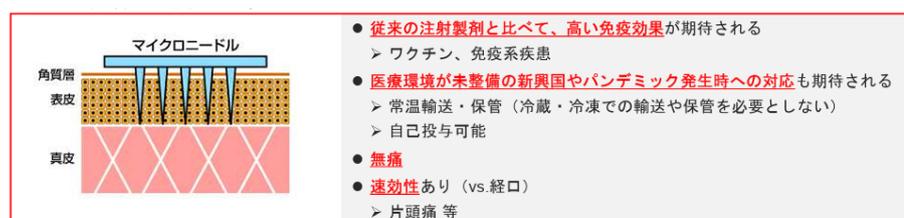


(出所)会社説明会資料等からフェアリサーチ作成

「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。

マイクロニードルの特長



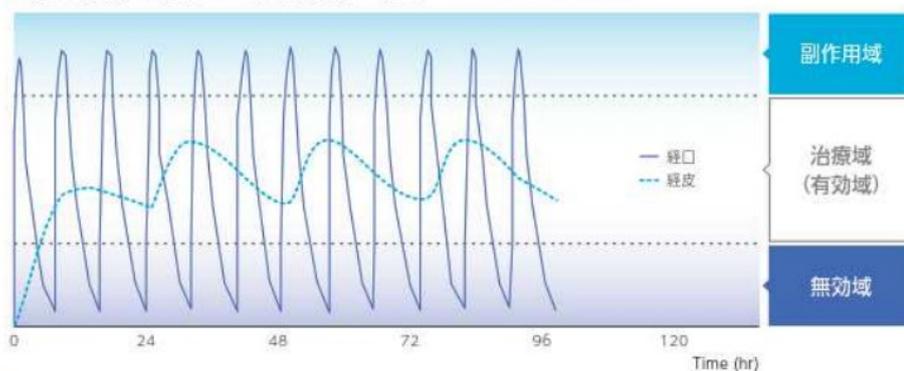
(出所)メドレックス 会社説明会資料 2024年2月

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 2100 億円程度(2023 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

現在 製剤化の技術移転等に想定以上の時間を要したが、2024 年末前後には Ph2 開始の見込み

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感染症の影響と 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 FDA との協議など準備は進行している。一方で、既に商業生

Ph2 では経口剤との比較試験を行い、商品価値を証明する

産を見込んで現地 CMO へ製剤化を委託しているが、その製造技術移転で時間を要し、2024 年後半 Ph2 開始予定が、2024 年末前後になりそうだ。現在、製造技術の移転は完了し製剤は完成しているが、新製剤のテスト(吸収性など)中である。

(Ph2 のデザイン想定)

Ph2 の対象疾患と規模について詳細は未発表である。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、安定した治療効果が見られる中で副作用が少ないことを示すことが Ph2 の目標となる。副作用の出方には個人差があるため、投与群とプラセボ群のクロスオーバー試験(途中で実薬群とプラセボ群を入れ替える試験方法)も想定される。

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

症例数： 投与量別 2～3 群 + 対象群(経口剤) 計 3～4 群

各群 12～16 例

観察期間： 1 カ月程度

Ph3 は導出の可能性

フェアリサーチでは、2024 年年末に Ph2 を開始し、2025 年中盤には 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。

スムーズに導出できるよう

Ph3 非臨床試験を計画中

(市場規模)

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。

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

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たものである。既に米国 FDA に3回ほど新薬申請を行ったが、そのたびに審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領し、承認には至っていない。メドレックスでは早期の再申請を計画しており、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月经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。2023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 Generic が席捲する市場を対象に、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

<p>月新薬申請したが、承認に至らず</p>	<p>月、FDA から審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領し、この時点では、承認されなかった。当初、メドレックスでは、追加試験の必要性はなく、FDA への質問に適切に対応することにより、2021 年内に承認されると考えていたが、FDA との交渉の過程で、承認取得のためにいくつかの追加試験が必要であることが判明した(注参照)。その後、メドレックスは、2022 年後半から追加試験を行い、2023 年 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。ところが、2024 年 7 月 11 日、3 度目の審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領してしまう。<u>データの再解析で FDA が指摘したポイントをほぼカバーできたものの、わずかな部分で FDA の完全な理解を得ることが出来なかったためである。</u>メドレックスでは、委託ラボを増やして<u>化学分析を再度実施し、残された課題をクリアーして申請をやり直す</u>計画である。まだ、申請時期は明確になっていないが、2024 年内に再申請を行い、2025 年前半に承認、そして 2025 年内の上市を目論んでいると推察される。販売提携の契約は承認前後となる計画である。</p>
<p>2024 年 1 月再々申請 2024 年 7 月 3 度目の CRL</p>	<p><これまでの経緯></p>
<p>残された課題はわずかなので再分析を実施し、再び申請する方針</p>	<p>2019 年 貼付力、皮膚刺激性に関して良好な結果 2020 年 1 月 運動時の貼付力に関しても良好な結果 2020 年 8 月 新薬申請（10 月受理） 2021 年 7 月 審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領 2023 年 2 月 追加試験で良好な結果 2023 年 3 月 再申請 2023 年 9 月 審査完了報告通知(Complete Response Letter)を再度受領 2024 年 1 月 再々申請 2024 年 7 月 審査完了報告通知(Complete Response Letter)を 3 度目の受領</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) 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.)が、Lidoderm®より優れた特性を持つリドカ</p>

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、ネットベースで前年比22.9%増の46百万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。原価率は33.5%であるが、ライセンス元へのロイヤリティ支払いを除くと15-16%と推測される。

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

ピーク時売上は 95 億円程度が見込まれる

もし、メドレックスの 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。原価率は15-20%程度と推測される。

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7-9月期にPh2完了、現在はPh3の準備中である。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250億円程度(2023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、2023年において250億円ほど(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

<p>2020 年から PK 試験を開始</p> <p>2021 年 7 月にはファスト・トラック指定を獲得</p> <p>その後は資金制約から足踏み状態</p>	<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>
<p>資金の目処がつけば、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>	<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、現在も次の段階の準備にとどまっている。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>
<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>	<p>(市場規模)</p> <p>市場規模(米国)は、2023 年において 250 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、180 億円程度の売上が見込めることとなる。</p>
<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>	<p>4. メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)</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 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 73 億円(2023 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>
<p>メドレックスはメマンチンの貼付剤化を選択</p>	<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>

メマンチン貼付剤の非臨床試験は一旦完了

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遅延

さらに、製剤改良の必要が浮上し、臨床試験開始は 2024 年 9 月から

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

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。

(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。

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。

2019 年中に非臨床試験は一旦完了していたが、MRX-7MLL は、Ph2 及び Ph3 が不要であることから、当初から商業生産までを見込んだ製造委託先の選定と技術移転が必要であった。ところが、新型コロナウイルスのパンデミック下で、日本と米国での行き来が制限されているために、製造委託先選定と技術移転に時間を要し、2021 年 11 月、ようやく治験申請を提出し、2022 年に承諾を得ている。

さらに、その後 FDA からの示唆・助言を反映する形で製剤改良を行うこととなり、非臨床試験を追加実施してきたが、このほど、ようやく製剤改良が完了し、9 月から Ph1a 試験(P1a(単回 PK)試験)が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。

5. ジクロフェナック・リドカイン・テープ剤(MRX-6LDT)

2021 年 5 月 18 日、メドレックスは新規パイプライン MRX-6LDT の開発計画を公表した。MRX-6LDT は、メドレックス独自の経皮製剤技術 ILTS®を用いて、消炎鎮痛薬のジクロフェナックと局所麻酔薬リドカインの両方を同時に経皮吸収させるテープ剤である。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)。

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、

2021年から非臨床試験開始を計画していたが、「選択と集中」のためペンディング状態が続いている

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

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

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

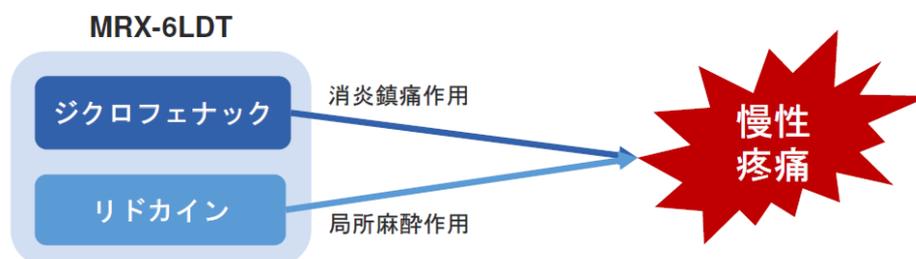
変形性膝関節症は患者のレベルを揃えやすい

リドカイン・テープ剤(Lydolyte)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、MRX-6LDTの開発はペンディング状態が続いている。

(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

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。久光製薬は、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ていた。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。

(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。

6. 中枢神経疾患治療薬(PDE4阻害剤) Alto-101

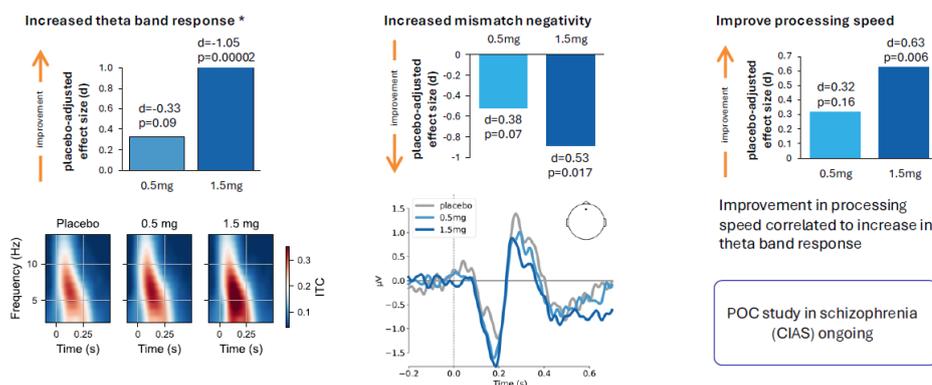
Alto-101 は PDE4 阻害剤をパッチ剤の形で患者に投与するもので、統合失調症や大うつ病などの精神疾患を対象とする薬剤

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。

2024年4月、統合失調症の認知機能の改善に関して、有望な Ph1 の結果が公表された

2024年4月、Alto-101 の Ph1 の結果が公表されている。用量依存的に、認知機能に関連した脳波マーカー EEG(electroencephalography)で計測したシータ波帯域の活性(Increased theta band response)が改善していること、認知機能向上効果を示す、ミスマッチ否定性(mismatch negativity)や反応速度(processing speed)も用量依存的に改善していることが確認された。

Phase 1 PD-focused Dose-response Study (N=40, crossover):



(出所)Alto 社 Presentation 資料

(注)mismatch negativity

認知機能の評価に用いられる尺度。繰り返される聴覚刺激に対し、予測できない音が発生した時に誘発される事象関連脳電位を測定することで計測される

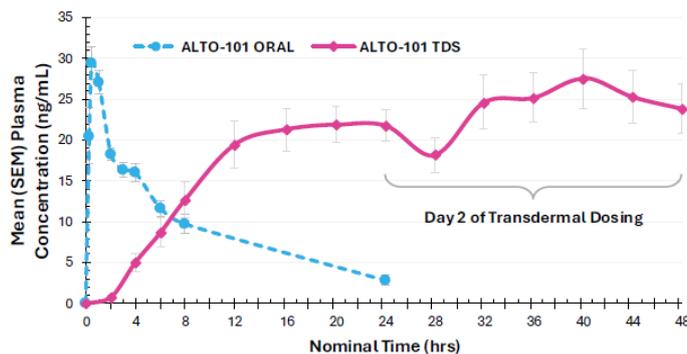
(注)ITC(Inter-Trial Coherence)

脳波の活動がどれだけ一貫しているかを評価する指標

経口剤に対する経皮製剤の優位性も証明され、メドレックスはAlto社から開発マイルストーンを受領

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。Ph1 では、経皮製剤が十分な量の薬剤を体内に到達させた上で、PDE4 阻害剤を経口投与した際によくみられる副作用(経口投与では、投与直後に血中濃度が高くなり、眠気(Dizziness)や吐き気(Nausea)等の副作用が出やすい)を低減させていることが示された。この試験結果に基づいてメドレックスは Alto 社より開発マイルストーンを受領している。

Alto-101 経口剤(ORAL)と経皮吸収剤(TDS)



Related Adverse Events >5%	ALTO-101 Oral Formulation (N = 15)	ALTO-101 TDS Formulation (N = 14)
PDE-4i Class-Related AEs		
Dizziness, n (%)	6 (40.0)	1 (7.1)
Nausea, n (%)	3 (20.0)	0
Diarrhea, n (%)	1 (6.7)	0
Dyspepsia, n (%)	1 (6.7)	0
Vertigo, n (%)	1 (6.7)	0
Other AEs		
Headache, n (%)	2 (13.3)	5 (35.7)
Administration site pruritus, n (%)	0	2 (14.3)
Asthenia, n (%)	1 (6.7)	0

(出所)Alto 社 Presentation 資料

6 月から統合失調症患者を対象とする Ph2 試験が始まった

2025 年下期にトップラインデータが浮上予定

現在は、既に統合失調症患者に対する Ph2 試験が進行中である。試験の概要は、21~55 歳の統合失調症患者約 70 名を対象とした、Alto-101 経皮製剤を用いた実薬群とプラセボ群のクロスオーバー二重盲検の用量増加試験である。最重要評価項目は、各投与期間終了時に EEG を用いて測定されるシータ帯域活性である。2025 年下半期に結果速報が浮上する見込みである。

(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

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

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。Alto 社では、米国の統合失調症患者数は 2.8 百万人であり、そのうち Alto-101 の対象となり得る、認知機能に支障がある患者最大 2 百万人と見込んでいる

7. マイクロニードル

メドレックスは、16 年前から、簡便で確実な投与を目指してマイクロニードルの開発を続けてきた。簡便で確実な投与とは、無痛で垂直に真皮まで針を到達させなければならないが、その鍵は針先端の形状と装着用具（アプリケータ）にある模様だ。他社の場合、アプリケータにバネが仕掛けられていて押し込む方式となっており、より大きな力がかかり、痛みを感じる可能性がある一方、メドレックスの装着用具は、手の力だけで押し込む方式である。メドレックスでは針の形状に関して、日本、米国、中国、欧州、ブラジル、インドで特許を取得しており、アプリケータに関しても、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ている。

メドレックス MN の特長



（出所）メドレックス 会社説明会資料 2024 年 2 月

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。

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

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

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

ヒトでの試験に進展することが注目されるカギとなる

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。

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

三つ目は、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。)

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。

2024 年上期業績と 2024 年見通し

2024 年上期は Alto 社からの開発マイルストーン収入と治験製剤販売で 231 百万円の売上となった。下期は製剤販売のみで、年間売上計画は 259 百万円の計画

2024 年上期の研究開発費は開発の端境期となり減少したが、下期は、メマンチン貼付剤の Ph1a 開始とチザニジンテープ剤の Ph2 開始で増加予定

年間の営業損失は、当初計画と比べ、チザニジンテープ剤の Ph2 が遅れている分、赤字幅縮小

2024 年上期の売上は、Alto 社からの開発マイルストーン収入と治験製剤の販売で 2 億 31 百万円となった。下期は、治験製剤販売のみの計画で、通期では 2 億 59 百万円の計画(修正計画)となっている。当初計画では、Lydolte の承認を前提に上市に向けた製品出荷と DWTI からのマイルストーン(1 億円)受領を前提に 2 億円の計画であったが、7 月に Lydolte が承認されなかったため、計画を変更している。製品出荷もなくなり、このため売上原価の計上もなくなった。

2024 年上期の研究開発費は、Lydolte 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、2 億 56 百万円と減少しているが、下期にはメマンチン貼付剤の Ph1a 開始やチザニジン・テープ剤の Ph2 入りを見込み、上期対比大幅に拡大する予想である。ただし、2024 年通期では、チザニジン・テープ剤の Ph2 入りが遅れたため、当初計画より大きく減少している。

以上の要因を背景に、2024 年上期の営業利益は 1 億 35 百万円の損失となり、前年同期に比べると、赤字幅は大きく縮小した。なお、営業損失と経常損失の差は、主に助成金収入(52 百万円)による。また経常利益と当期純利益の差は、新株予約権戻入益(20 百万円)による。2024 年通期の営業利益は、9 億 19 百万円の損失を予定している。上期よりも赤字幅が 7 億 84 百万円拡大するが、これは前述したように研究開発費が拡大するためである。なお、当初計画より赤字幅が縮小するのは、研究開発費の変動による。

業績の推移と会社計画

(百万円)

	2023年		2024年		2023年 通期 (実績)	2024年 通期	
	1-6月期 (実績)	7-12月期 (実績)	1-6月期 (実績)	7-12月期 (修正計画)		(修正計画)	(当初計画)
売上	6	23	231	28	29	259	200
製造原価	2	0	0	0	2	0	83
販管費	483	477	367	811	960	1,178	1,542
うち研究開発費	360	377	256	724	737	980	1,221
営業利益	-478	-455	-135	-784	-933	-919	-1,425
経常利益	-480	-450	-84	-784	-930	-868	-1,384
当期純利益	-481	-451	-61	-785	-932	-846	-1,386
営業CF	-615	-298	-218		-913		
投資CF	-0	-0	-0		-0		
財務CF	950	689	658		1,639		

(出所) 決算説明会資料などからフェアリサーチ作成

2024 年 6 月末の現預金は 21 億円台で、約 1.5 年分の事業資金は保有している

2024 年 6 月末の現預金残高は 21 億 66 百万円である。2024 年上期のメドレックスの営業キャッシュフローは当期純損失の継続等を反映して 2 億 18 百万円の赤字となった。しかし、第 28 回新株予約権の発行と行使(5 月行使完了)と第 29 回新株予約権発行により、6 億 56 百万円ほど調達できたことで、現預金が増加したため

ある。メドレックスにとって、メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)の Ph1a やチザニジン・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 1.5 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)	
	2023年12月末	2024年6月末
流動資産	1,785	2,227
うち現預金	1,720	2,166
固定資産	267	304
資産合計	2,052	2,531
負債合計	127	45
純資産合計	1,924	2,487
(参考)	2023年	2024年上期
財務キャッシュフロー	1,639	658
うち新株予約権発行・行使	1,639	656

(出所) 決算説明会資料などからフェアリサーチ作成

7 月以降、第 29 回新株予約権の行使で 7 億円程度の資金を上積みしている

さらに余裕をもって、チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph3 のための非臨床試験(後半部分)や他の研究開発等を推進するためには資金の積み増しが望ましいが、7 月以降、第 29 回新株予約権の行使による資金調達が始まっている。調達予定額は 7 億 31 百万円で、このうち 87 百万円がチザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)の Ph3 のための非臨床試験(後半部分)の費用、残りの 6 億 44 千万円は 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(2024 年 12 月から 2025 年 12 月までの約 1 年分)が占める。

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	資金使途	支出予定時期	予定支出金額
第29回 新株予約権	731 (調達途上であり、調達額未定)	① 製剤開発を中心とした研究開発費用及び運転資金	2024. 12 - 2025. 12	644
		② MRX-4TZT 臨床第3相試験のための非臨床試験(後半支払部分)	2026. 4 - 2026. 12	87
		合計		731

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

競争力の源泉は製剤開発を中心とした研究開発、それを支える資金に当面懸念は無い

第 29 回新株予約権は 2024 年 8 月末までの 2 カ月で 75%ほど行使が進行し、3 億 55 百万円ほど調達が進んでいる。Alto 社との提携に結びついたように、競争力の源泉は製剤開発を中心とした研究開発にある。当面、研究開発を支える資金の確保に懸念はなさそうだ。

<p>紆余曲折の連続</p> <p>その結果、新株予約権発行の連続と開発品の「選択と集中」に迫られてきた</p>	<p>まとめ</p> <p>これまでのところ、メドレックスの歩みは、紆余曲折の連続であった。Lydolyte を巡って、FDA より 3 度も審査完了報告通知(Complete Response Letter)を受領し、承認が当初の目論見より3年以上遅れることとなった。また、次の大型開発品であるチザニジン・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うえ、商用生産を前提とした CMO への製造技術の移転が遅れ、Ph2 開始が遅延している。このような開発の遅れを反映し、メドレックスは、資金面で新株予約権発行が発生する状況が続いてきたうえ、開発品の「選択と集中」を強いられてきた。</p>
<p>停滞ムード転換の契機となるのは</p>	<p>したがって、できるだけ早期に、自社開発品の上市実現と大型商品の Ph2 入りが停滞ムードを転換させる契機となる。</p>
<p>リドカイン・テープ剤の承認上市</p>	<p>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、2024 年 7 月に FDA から指摘された残りのわずかな問題を完全に解明するための化学解析を完了させ、再び申請し、2025 年前半に承認され上市を確実にすること</p>
<p>チザニジン・テープ剤の Ph2 開始</p>	<p>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、商品価値を証明するための Ph2 をできるだけ早く開始すること。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。</p>
<p>さらにその先には Alto-101 の Ph2 のトプラインデータ</p>	<p>実際、新しい進展も浮上してきている。メマンチン貼付剤(MRX-7MLL)に関して、FDA の指示による製剤改良が完了し、9 月に Ph1a 試験(単回 PK 試験)が開始される予定である。その後、Ph2 や Ph3 を経ることなく、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すれば、新薬申請に到達できる。チザニジン・テープ剤(MRX-4TZT)も製造技術の移転が完了し、年末前後には Ph2 開始に漕ぎ着けそうである。さらに、中枢神経治療薬として期待される Alto-101 経皮剤の Ph1 が成功し、マイルストーン収入が発生したほか、統合失調症による認知障害を対象とした Ph2 が 6 月から始まり、2025 年後半にはそのトプラインデータが浮上してくる</p>
<p>開発の進捗こそが、企業価値向上の第一歩</p>	<p>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。</p>

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

注目ポイントの進捗状況

	当初計画（24.2）	進捗状況（24.8）
MRX-4TZT	P2試験を実施	P2試験準備中
MRX-5LBT “Lydolyte”	米国にて新薬承認取得 および上市	再申請した(24.1)がCRL受領(24.7)。 追加解析を実施して再申請を目指す方針の下、 対応進行中
MRX-7MLL	P1a試験を実施	P1a試験準備中
Alto-101	様々な精神疾患を対象 としたP2試験を実施	良好なP1試験結果（24.4） 統合失調症患者に対するP2試験進行中（24.6-）

（出所）メドレックス会社説明会 2024年8月

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。