

COMPANY RESEARCH AND ANALYSIS REPORT

|| 企業調査レポート ||

メディシノバ

4875 東証 JASDAQ

[企業情報はこちら >>>](#)

2019年3月27日(水)

執筆：客員アナリスト

佐藤 譲

FISCO Ltd. Analyst **Yuzuru Sato**



FISCO Ltd.

<http://www.fisco.co.jp>

目次

■ 要約	01
1. イブジラストの開発動向	01
2. タイペルカストの開発動向	01
3. 業績動向	02
■ 事業概要	03
1. 会社沿革	03
2. ビジネスモデルと現在の開発ポートフォリオ	04
■ 開発パイプラインの動向	06
1. イブジラスト	06
2. タイペルカスト	11
■ 業績動向と財務状況について	13
1. 2018年12月期実績及び2019年12月期見通し	13
2. 財務状況	14

■ 要約

進行型多発性硬化症を適応とする P3 治験に突入予定 JASDAQ の上場廃止基準は現在進めているライセンス交渉や パイプラインの導出によりクリアする見込み

メディシノバ<4875> (MediciNova, Inc.) は、2000年に設立された米国本社の創薬ベンチャーで、東証 JASDAQ と米 NASDAQ に株式を上場している。現在は米国を中心に事業活動を行っており、主に MN-166 (以下、イブジラスト)、MN-001 (以下、タイベルカスト) の2つの低分子化合物、8つのプログラムの開発を進めている。将来的に、開発品のライセンスアウトだけでなく、販売も行うグローバル製薬企業を目指している。

1. イブジラストの開発動向

イブジラストは、進行型多発性硬化症を適応とする P2b 治験において、プラセボ群に対して脳萎縮の進行率を 48% 遅らせる効果、及び継続する身体的障害の進行リスクを 26% 低下する効果が確認されたことを受け、2018年9月より複数のグローバル製薬企業と契約交渉を本格的に開始、契約締結が決まった後に、P3 治験に入る予定となっている。進行型多発性硬化症は白人に多く発症する疾患で、患者数は全世界で 230 万人超、潜在的な市場規模は 2 兆円を超えていると言われていたほか、現在、副作用リスクの低い有効な治療薬がないこともあって、市場価値も大きくなるものと期待される。また、ALS (筋萎縮性側索硬化症) を適応とする P2 治験については患者の発症型にとらわれず、発症早期の患者群で良好なデータを得ていることから、2019年6月末までに単独で P3 治験に進む予定となっている。こちらは米国だけで約 3 千億円の市場規模が想定されている。その他、2018年には新たな開発パイプラインとして、消化器系がんの抗がん剤治療後に発症する末梢神経障害を適応とした P2 治験、グリオブラストーマ (神経膠芽腫) ※を適応とする P1/2 治験がそれぞれ開始されている。

※ グリオブラストーマ…脳腫瘍のなかでも最も悪性度の高い腫瘍で、5年生存率は 3~6%。

2. タイベルカストの開発動向

タイベルカストについては、非アルコール性脂肪性肝炎 (以下、NASH) 及び特発性肺線維症 (以下、IPF) ※を適応対象とした開発が進んでいる。NASH に関しては P2 治験の中間解析で主要評価項目である血清中性脂肪の大幅な減少効果が確認されたことを受け、2018年4月に早期終了し、現在データロック準備中となっている。データ結果を踏まえて今後の開発方針を決定していくが、中性脂肪の減少によって治療効果が得られる疾患は NASH 以外にも多くあり、最も効果的な開発戦略を進めていく意向を示している。また、IPF に関しては P2 治験を実施中で、目標症例 15 例のうち 12 例の登録が完了した段階。希少疾患のため 2016年3月の治験開始から 3年が経過したが、治療期間は 1年のため最終的に P2 治験が終了するのは早くても 2020年前半ということになる。

※ IPF…肺が線維化することで咳が出たり、酸素が上手く取り込めなくなり、症状が進行すると呼吸が維持できなくなる難病。平均生存期間は診断後わずか 2~3年で、患者の 3分の2以上が 5年以内に亡くなる。根治療法が確立されていない疾患。

要約

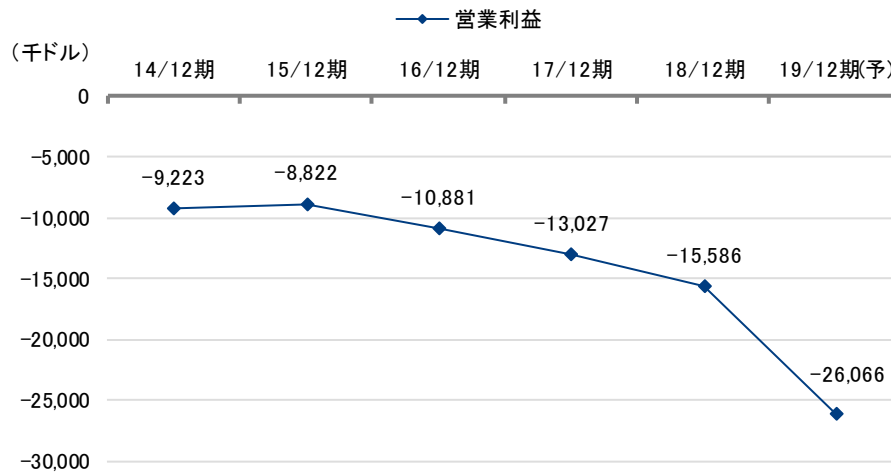
3. 業績動向

同社は開発ステージのため、業績については損失が続いている。2019年12月期の業績見通しは営業損失で26,066千ドル(前期は15,586千ドルの損失)を見込んでいる。治験費用の増加により研究開発費で前期比6,100千ドルの増加を見込んでいるほか、一般管理費も業績連動型ストック・オプションの会計上の費用計上により同4,400千ドルの増加を想定している。なお、2019年12月期も営業利益及び営業キャッシュ・フローがマイナスとなればJASDAQの上場廃止基準に抵触することになるが、パイプラインの導出やその他のオプション契約などを含めて多様な選択肢があり、クリアしていけるものと同社では考えている。

Key Points

- ・イブジラストは進行性多発硬化症でライセンス契約交渉中、ALSは自社でP3治験を2019年期中に開始する予定
- ・NASH/NAFLD向けP2治験は良好なデータ結果により早期終了、次のステップの準備を進める
- ・大型契約が期待される進行性多発硬化症のライセンス契約動向に注目

業績推移



出所：決算短信よりフィスコ作成

■ 事業概要

市場規模の大きい米国で開発を進めるバイオベンチャー

1. 会社沿革

同社は2000年9月、医薬品候補品の導入・開発を目的に田辺製薬（株）（現田辺三菱製薬 <4508>）の米国子会社であるタナベ リサーチ ラボラトリーの100%子会社として米国に設立された。代表取締役社長の岩城裕一（いわぎゆういち）氏は、臓器移植専門の外科医師として27歳で渡米し、臓器移植のメッカである米ピッツバーグ大学で最年少教授となるなど医療の最前線で活躍していたが、外科医として救える患者数の限界を感じ、より広範な患者の治療に役立つような医薬品を開発していくという思いで同社を立ち上げ、現在に至っている。

設立2年目には、田辺製薬の経営方針転換により、田辺製薬から独立して事業を継続していくことになり、2002年に杏林製薬（株）（現キョーリン製薬ホールディングス <4569>）より抗炎症剤のタイペルカストをライセンス導入したのを皮切りに、中堅製薬企業から有望と思われる医薬品のライセンス導入を行い、米国で開発を進めている。現在の主な開発化合物はイブジラストとタイペルカストの2つで、合わせて8の適応領域において開発を進めている。上市まで進んだ開発品はまだないため、安定的な収入はなく開発フェーズの企業となる。株式の上場は2005年で、まず大阪証券取引所ヘラクレス外国部（現東証 JASDAQ）に上場を果たし、2006年に米 NASDAQ 市場に上場している。

2019年3月末の従業員数は8名で、うち研究開発部門が3名、事業開発部門が2名、管理・財務部門が3名といった構成となっている。医薬品の開発戦略に関しては、日米で小児科専門医であったCMO（チーフ・メディカル・オフィサー）の松田和子（まつだかずこ）氏が中心となって進めている。同社の特徴は、医療現場での勤務経験のある人材が医師の視点から開発を進めていることにあり、実際の医療ニーズやトレンドなどを的確に判断できる点にある。

子会社は4社あり、2006年に欧州での臨床開発を目的としたメディシノバ・リミテッド（ヨーロッパ）を、2007年に日本・アジアでの事業展開、IR・PR活動を目的としたメディシノバ製薬（株）をそれぞれ設立したほか、2009年に神経疾患治療薬の開発を行っていたNASDAQ上場の創薬ベンチャーの米アヴィジェンを完全子会社化している。また、2019年に入り、ブレグジット（英国のEU離脱）を考慮し、今後のEUにおける臨床開発を円滑に進めるためにドイツで子会社を設立している。

事業概要

会社沿革

年月	主な沿革
2000年 9月	医薬品候補品の導入・開発を目的に米カリフォルニア州に田辺製薬の子会社、タナベ・リサーチ・ラボラトリーの100%子会社として設立（現在、資本関係なし）
2002年 3月	抗炎症剤の MN-001 を杏林製薬よりライセンス導入
2002年 6月	腫瘍血流遮断剤の MN-029 を英アンジオジーンよりライセンス導入
2004年 2月	β レセプター作動剤の MN-221 をキッセイ薬品（株）よりライセンス導入
2004年10月	抗炎症剤の MN-166 を杏林製薬よりライセンス導入
2005年 2月	大阪証券取引所へラクレス外国部に株式上場
2006年12月	米 NASDAQ 市場上場、英国に子会社メディシノバ・リミテッド（ヨーロッパ）を設立
2007年 1月	日本に子会社メディシノバ製薬（株）を設立
2009年12月	遺伝子治療や神経疾患治療薬の開発を行うアヴィジェンを子会社化
2019年 3月	ドイツに子会社メディシノバ・ヨーロッパを設立

出所：会社資料よりフィスコ作成

2. ビジネスモデルと現在の開発ポートフォリオ

同社のビジネスモデルは、主として日本の中堅製薬企業から、新たな適応領域の可能性があると思われる医薬品に関して、主に欧米での開発販売に関するライセンスを導入し、市場規模の大きい米国で開発を進め、収益化していくことを基本戦略としている。また、ライセンス導入した医薬品に関して、自社で臨床開発から上市まで進めるケース、治験のフェーズ2が終わった段階で提携先企業にライセンスアウトし、契約一時金やマイルストーン収入、ロイヤルティ収入を得るケースに分けられる。どちらを選択するかは、開発パイプラインの状況やその時の財務状況などによって判断していくことになるが、将来的にはグローバルに展開する製薬企業になることを目標としている。

日本の製薬企業の中で、海外で医薬品の開発を積極的に行う体力やスキルがあるのは売上規模で5,000億円を超える大手5社程度に限られており、中堅以下の製薬企業では自社で海外開発を進めるよりも、他社にライセンス供与することで収益機会を得る戦略を選択するケースが多い。同社はこうした中堅製薬企業が保有している医薬品の中から、有望な製品を探索してライセンス導入を行い、市場規模の大きい米国市場で有効と考えられる適応領域を見出しながら開発を進めている。このように既存の医薬品や開発段階で中断した化合物を、当初の適応領域とは異なる疾患の治療薬として開発することを“ドラッグ・リポジショニング”と呼んでおり、近年、新たな新薬開発の手法として脚光を浴びている。既にヒトでの安全性や薬物動態の試験が済んでいるため、いくつかの試験をスキップでき、開発期間の短縮や研究開発コストの低減が可能になるといった利点がある。

“ドラッグ・リポジショニング”の分かりやすい実例としては、アスピリン（解熱鎮痛薬→血栓予防薬、心筋梗塞予防薬）、ミノキシジル（高血圧薬→毛髪再生薬）、バイアグラ（狭心症治療薬→男性機能改善薬）などがある。

現時点の開発化合物は4つで、これまで合わせて11の適応領域において開発を進めてきたが、このうち2つの化合物（イブジラスト、タイベルカスト）に経営資源を集中し、今後の開発を進めていく方針となっている。これら主要開発パイプラインの中には、FDAからオーファンドラッグ指定を受けたものが4件、ファストトラック指定を受けたものが5件あり、また、ALSの適応症についてはFDAからだけでなく、欧州委員会からもオーファンドラッグ指定を受けるなど、創薬ベンチャー企業の中では突出した指定承認件数となっている点は注目される。

事業概要

現在進行中の開発パイプライン

開発コード / 化合物名 (導入先)	適応症	進捗状況	備考	連携機関
MN-166/ イブジラスト (杏林製薬)	進行型多発性硬化症 ファストトラック指定	P2 終了	2018年2月にP2b治験の結果発表。国立衛生研究所(NIH)より11.3百万ドルの助成金。グローバル製薬企業とライセンス契約交渉中。	クリーブランド・クリニック、NeuroNEXT、国立神経疾患脳卒中研究所
	ALS(筋萎縮性側索硬化症) ファストトラック指定 オーファンドラッグ指定(米、欧)	P2 終了	P2治験の患者登録完了。2018年7月サブグループ解析データでポジティブな内容を発表。P3に関するFDAからのポジティブなフィードバックを受ける。	カロライナ・ヘルスケアシステム神経科学研究所神経筋/ALS・MDAセンター
		P2 実施中	グリタ活性抑制効果をPETスキャンで評価するP2治験の最終患者登録完了。	マサチューセッツ総合病院、ハーバード大学
	覚せい剤(メタンフェタミン)依存症 ファストトラック指定	P2 実施中	バイオマーカー P2 治験を2019年より開始(予定症例数65名)。国立薬物乱用研究所(NIDA)から助成金。	オレゴン保健科学大学、ポートランド在郷軍人病院、NIDA
	オピオイド(ヘロイン、処方鎮痛剤)依存症	P2 実施中	コロンビア大学及びニューヨーク州精神医学研究所(NYSPI)にて2012年よりP2治験開始。NIDAから助成金。	コロンビア大学、NYSPI、NIDA
	アルコール依存症	P2 実施中	UCLAにて2本のP2治験を実施中。国立アルコール濫用/依存症研究所(NIAAA)から助成金。	UCLA、NIAAA
	化学療法誘発性末梢神経障害	P2 実施中	2018年3月より転移性消化器癌の化学療法としてオキサリプラチンを投与される患者に実施(予定症例数20名、14名登録)。	シドニー大学コンコルド癌センター
	グリオブラストーマ オーファンドラッグ指定	P1/2 実施中	2019年1月に再発性グリオブラストーマを適応とするP1/2治験を開始、1名の登録が終了(予定症例数15~18名(P1)、32名(P2))	ハーバード大学ダナ・ファーバー癌センター
	クラッペ病治療薬 オーファンドラッグ指定 希少小児疾患治療薬候補指定	P2 準備中	2015年6月にFDAがオーファンドラッグ指定。2016年1月にFDAが希少小児疾患治療薬候補指定。	シドニー大学、Royal North Shore Hospital
	MN-001/ タイベルカスト (杏林製薬)	非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)治療薬 ファストトラック指定	P2 終了	高中性脂肪血症に伴うNASH及びNAFLD患者を対象としたP2が終了。データロック準備中。
特発性肺線維症(IPF)治療薬 オーファンドラッグ、ファストトラック指定		P2 実施中	2016年3月よりP2治験開始(予定症例数15名、12名登録)。	ペンシルベニア州立大学

出所：会社資料よりフィスコ作成

オーファンドラッグ(希少疾患用医薬品)とは

米国では、米国内の患者数が20万人未満の疾病、または20万人以上でも開発及び販売にかかる費用の回収が困難と思われる疾病を適応とする薬剤又は生物製剤が、安全で効果的であると認定された場合に指定される。オーファンドラッグ指定を受けると、7年間の排他的先発販売権が与えられるほか、米国政府から補助金が得られたり、治験実施計画書の審査に対して優遇措置が受けられる。また、欧州では、治験プロトコルへの助言支援、経費の一部免除のほか、ヨーロッパにおける上市後10年間の排他的販売権などの優遇措置が受けられる。

ファストトラック(優先承認審査制度)とは

深刻な疾患に対する治療薬の開発を促進し、承認審査を早め、満たされていない医薬ニーズに対応するための制度。指定を受けるには、1) 治験対象となる疾患が深刻または生命を脅かす危険性がある、2) 現在の治療法を超える治療効果を満たす可能性がある、ことが条件となっている。指定された医薬品は、以下の特例のうち、一部またはすべてが適用される。

- 医薬品の開発計画について医薬品の承認をサポートするデータ収集確保のために、FDAと頻繁なミーティングが行われる。
- 迅速承認…臨床上の利益を予測することができる「妥当な代替的評価項目」を根拠として、迅速な承認を得ることができる。
- 逐次承認…新薬承認申請の際の審査用資料について、製薬企業は資料全体の完成を待たずに、完成した項目から順次提出し、審査を受けることができる。
- 優先審査…FDAは提出から6ヶ月以内に審査を完了することを目標とする。

出所：会社資料よりフィスコ作成

■ 開発パイプラインの動向

イブジラストは進行性多発硬化症でライセンス契約交渉中、ALS は自社で P3 治験を 2019 年内に開始する予定

1. イブジラスト

イブジラストは、気管支喘息及び脳梗塞発症後の治療薬として杏林製薬が 1989 年に日本で上市した医薬品で、既に 320 万人以上の患者に処方されており、安全性に関しては問題のない医薬品となっている。同社は、2004 年に多発性硬化症を適応疾患として独占的・全世界（日本、中国、韓国、台湾を除く）での再許諾可能な開発販売のライセンス（点眼薬を除く）を取得した。その後、2009 年の旧 Avigen（アヴィジェン）の吸収合併及び独自の研究開発の結果、現在は神経系疾患において主に 5 つの適応領域において開発を進めている。各開発動向は以下のとおり。

(1) 進行型多発性硬化症

多発性硬化症とは中枢性脱髄疾患の 1 つで、神経線維を取り巻くミエリン（電線を被覆する絶縁体のようなもの）が炎症で壊れ、神経伝達がうまく伝わらなくなることで発症すると考えられている。症状としては、手足のしびれ、目が見えなくなる、失禁、歩行困難などを引き起こす。高緯度地方に住む白人に多い病気で、患者数は世界で約 230 万人、米国で 40 万人以上、日本では 1.3 万人と言われており、厚生労働省では難病指定されている疾病である。

多発性硬化症には発症後の状態によって再発寛解型（症状が出たり、治まったり（寛解）を繰り返すタイプ）、一次進行型（発症後、症状が治まらずに進行（悪化）するタイプ）、二次性進行型（再発寛解型から進行型に移行するタイプ）の 3 タイプに分類され、全体の約 85% が再発寛解型、約 15% が一次進行型と診断され、再発寛解型については約半数が 10 年以内に二次性進行型へ移行すると言われてている。また、症状悪化の進行は、脳の委縮に起因することがわかっている。

2005 ～ 2008 年に欧州で実施された多発性硬化症の P2 治験結果（被験者数 300 人）から、イブジラストが脳萎縮の抑制効果があり、進行型多発性硬化症の症状進行を予防・抑制する効果が高いことが明らかとなり、同結果を受けて進行型多発性硬化症を適応対象として米国で P2b 治験を 2013 年から開始し、2017 年 5 月に終了した（被験者数 255 人）。なお、同治験では NIH（国立衛生研究所）より、11.3 百万ドルの助成金が拠出されている。

開発パイプラインの動向

治験デザインは、現在治療薬（コパキサン、 $INF\ \beta$ ）を服用している被験者に対して、プラセボ対照二重盲検試験を 2 年間実施し、主要評価項目はイブジラストの脳萎縮抑制効果と安全性及び認容性をプラセボ群と比較するというもの。2017 年 10 月に発表されたトプラインデータでは、脳萎縮抑制効果について、プラセボ群に対して委縮進行率が 48% 抑制されたとのデータ結果が示され、統計的有意差で $p=0.04$ と成功基準となる $p=0.05$ 以下の水準を達成した。また、安全性及び認容性も良好であったとの結果が出ている。ちなみに、2017 年 3 月に一次進行型多発性硬化症治療薬として FDA が初めて承認したロシュ社（スイス）のオクレリズマブ（Ocrevus）は、脳萎縮の進行抑制率が 17.5% となっており、イブジラストの脳萎縮抑制効果について大きな優位性が確認されている。

また、2018 年 2 月発表された追加データによれば、二次評価項目であった「継続する身体的障害の進行リスク」が、プラセボ群に対して 26% 低下したことが確認されている。オクレリズマブは同数値が 24% となっており大きな差は見受けられないが、これはオクレリズマブの 24% の有意差を確認された観察期間が、治験期間 2 年間に 12 週間延長した期間のデータであり、イブジラストでの結果は 96 週時点でのものであり、同様の期間で比較していれば、さらに差は広がるものと考えられる。P3 治験については、現在交渉が進んでいるグローバル製薬企業とのライセンス契約締結後に開始する見込みとなっているが、これらのデータから判断すると開発に成功する可能性は高いと弊社では見ている。ちなみに、P3 治験から承認申請に進む確率を疾患部位別で見ると、中枢系では 57.4% となっている。また、薬剤の種類別で見ると、バイオ医薬品が 57.2%、低分子化合物（新規成分）が 48.7% となっているのに対して、イブジラストが該当する低分子化合物（既存成分）は 73.9% と高水準となっている※。こうしたことから、開発に成功する可能性が高いことがうかがえる。

※ 出所：経済産業省「伊藤レポート 2.0～バイオメディカル産業版～」

注目のライセンス契約交渉の状況だが、同社は 2018 年 9 月からメガファーマとの本格的な交渉に入ったようだ。治験データの結果発表から交渉に入るまで数ヶ月のタイムラグがあるが、これは同治験が NIH の助成金で行われ、すべてのデータを同社が入手したのが同年 8 月だったことが理由のようだ。現在は、対象エリアや対象疾患をどうするか、細部の条件を詰めている段階にあると見られる。特に、イブジラストは複数の適応疾患で開発が進行しており、この取扱いをどうするかが時間を要する原因になっていると見られる。ただ、ライセンス契約締結の可能性が従前よりも一段と高まっているのは間違いないと思われる。

現在、進行型多発性硬化症では一次型でオクレリズマブが販売されているほか、二次型ではノバルティスのシポニモドが承認申請中となっている。ただ、いずれも自己免疫疾患治療薬として開発された薬剤のため、副作用リスクが大きいことが短所となっている。一方、イブジラストは副作用が殆ど無いため、開発に成功すれば高い市場シェアを獲得できるものと弊社では予想している。オクレリズマブの売上高は上市 2 年目の 2018 年で約 2,617 億円の規模に急拡大しており、2019 年は欧州での販売も本格拡大することから 3,000 億円超えが確実視されている。イブジラストが開発に成功すれば同様の成長が期待できると思われる。なお、再発寛解型の多発性硬化症治療薬については 2017 年で約 2.4 兆円の市場規模となっている。

開発パイプラインの動向

進行型多発性硬化症治療薬の比較

薬剤名	開発企業	対象疾患の病態	投与方法	治験段階 / 被験者数	2年後の全脳萎縮抑制効果	継続する身体的障害の進行抑制効果
イブジラスト (P2b 終了)	同社	一次進行型 二次進行型	経口	P2/255 人	48%	26%
オクレリズマブ (上市)	ロシュ	一次進行型	静脈注射	P3/732 人	17.5%	24%
シボニモド (承認申請中)	ノバルティス	二次進行型	経口	P3/1,651 人	15%	21%

出所：会社資料よりフィスコ作成

(2) ALS (筋萎縮性側索硬化症)

ALS とは、脳及び脊椎の神経細胞にダメージを及ぼす進行性の神経変性疾患の一種で、発症原因はまだ解明されていない。症状としては、手足など特定の筋肉を動かすための脳からの指令が何らかの理由で届かなくなることで筋肉が萎縮し、筋力低下の進行に伴い随意運動が不自由となる。発症から3～5年ほどで呼吸不全となり、人工呼吸器などの補助が必要となり、診断されてからの平均生存期間は2～5年とされている。ALSの症状進行には、研究結果からグリア細胞であるアストロサイトとミクログリアの異常が関与していることが判明しており、イブジラストの持つグリア細胞活性抑制効果により、症状の進行抑制効果が期待されている。

米国 ALS 協会によれば、米国内の患者数は約2万人で、毎年6千人が新たに診断されているという。また、出版資料によれば EU では2.9万人と見積もられている。日本でも患者数は約9千人で希少疾患、難病指定されている。現在、承認されている治療薬としてはリルゾール（開発元、現サノフィ）とエダラボン（開発元、田辺三菱製薬）がある。ただ、リルゾールについては、延命効果が2～3ヶ月と限定的で効果は低いと見られている。一方、エダラボンは2015年6月に日本で承認され、2017年5月に米国でも日本の治験データを援用する格好で承認されている。ただ、対象は発症後2年以内の軽度の患者で、かつ腎機能に異常がない患者者に限定されている。また、薬効についてはリルゾール、エダラボンともに比較的早い段階において機能障害の進行を2ヶ月程度遅らせる程度のものであり、効果は決して高くはない。

このためイブジラストがこれら先行品を上回る薬効が治験で確認されれば、販売承認される可能性は高い。米国でファストトラック指定及びオーファンドラッグ指定を受けているほか、欧州でもオーファンドラッグ指定を受けており、薬効の高い治療薬が強く望まれているためだ。ALS 治療薬の市場規模としては、米国だけで年間3千億円の需要があると同社では見ている。これはエダラボンの1年間の治療薬費が平均14.6万ドルと言われており、これに2万人の患者数を乗算したものとなる。なお、エダラボンは日本では1回当たり5千円であるのに対して、米国では製薬企業が価格決定権を握っていることもあり、1千ドルと高額となっている。

開発パイプラインの動向

ALS を適応対象とした治験については、2014 年 10 月よりカロライナ・ヘルスケアシステムの神経科学研究所・神経筋 ALS-MDA センターにて実施された P2 治験(被験者数 70 人)が終了しており、2018 年 7 月にサブグループの解析データが発表された。同発表内容によれば、上肢発症型(上肢麻痺)・球麻痺発症型(言語障害、嚥下障害、咀嚼筋の麻痺)の被験者 39 名を早期 ALS サブグループ、全 ALS サブグループに分けて、3 種類の評価テストを行い、治療反応者の数を集計し、プラセボ群と比較している。ALS 患者の運動機能や呼吸機能を包括的に評価する ALSFRS-R スコアでは、プラセボ群では 13 人中、治療反応者は 1 人だけにとどまったが、イブラジスト投与群では 26 人中、7 人に治療反応が出たことが確認された。特筆されるのは、7 人中 6 人は治療前よりスコアが改善している点にあり、イブラジストの薬効の高さを示すデータとして注目される。同様に他の 2 つの評価テストでもプラセボ群に対してイブラジスト投与群の治療反応者の比率が上回る結果となっている。被験者数が少ないため統計的有意差が出るまでには至っていないが、ALS 患者にとってはポジティブな内容となっている。

サブグループ解析の結果

ALSFRS-R 合計スコア		MN-166+ リルゾール	プラセボ+リルゾール	p 値
早期 ALS サブグループ	治療反応者	30.0%(6/20)	9.1%(1/11)	0.1916
	治療改善者	25.0%(5/20)	0.0%(0/11)	0.0912
全 ALS サブグループ	治療反応者	26.9%(7/26)	7.7%(1/13)	0.1644
	治療改善者	23.1%(6/26)	0.0%(0/13)	0.0706

- ・早期 ALS…非侵襲的人工呼吸器を使用していない患者
- ・全 ALS…非侵襲的人工呼吸器を必要とする患者も含む
- ・治療反応者…治験終了時にスコアが悪化していない(症状が進行していないまたは改善した)患者
- ・治療改善者…治験終了時にスコアが改善(症状が改善)した患者

ALSAQ-5 スコア治療反応者	MN-166+ リルゾール	プラセボ+リルゾール	p 値
早期 ALS サブグループ	60.0%(12/20)	9.1%(1/11)	0.0071
全 ALS サブグループ	50.0%(13/26)	23.1%(3/13)	0.1017

※ ALSAQ-5 スコアは、ALS 患者の QOL を主観的に評価するスコア。患者自身が身体的可動性、日常生活の自立的活動性、食事・飲料等の経口摂取のレベル、コミュニケーションや情緒反応などを評価。

MMT スコア治療反応者	MN-166+ リルゾール	プラセボ+リルゾール	p 値
早期 ALS サブグループ	35.0%(7/20)	18.2%(2/11)	0.2866
全 ALS サブグループ	34.6%(9/26)	23.1%(3/13)	0.3626

※ MMT(徒手筋力テスト)スコアは、0 から 5 の 5 段階で評価し、ALS 患者の筋力を包括的に測定するもので、ALS 患者は、疾患の進行により症状が悪化するにつれて MMT スコアが減少する。

出所：会社リリースよりフィスコ作成

こうした結果を受けて、FDA から P3 治験に関してのポジティブなフィードバックも受けている。具体的には、1) 次の治験で ASDFRS-R 等の ALS 機能評価スケールで評価し、イブラジスト投与群がプラセボ群に対して統計的有意差が認められた場合は、追加の治験は必要ない可能性、2) イブラジストのポテンシャルの効果を最大限引き出すために、より広い ALS 患者グループ群を参加させることが望ましい、3) 安全性には現時点で問題は無く、次回の治験終了後に安全性については検討を行う、4) 上市申請に対して、FDA はフレキシブルにサポートを行う用意がある、の 4 点となる。これらの内容を踏まえて現在、P3 治験のプロトコルを策定中であり、2019 年 6 月末までに P3 治験を開始することを目指している。

開発パイプラインの動向

なお、ALS では別に P2 のバイオマーカーを見る治験(被験者数 35 名)をハーバード大学にあるマサチューセッツ総合病院で実施しており、最終被験者の登録が完了し、36 週間の治療期間のフォローアップを待っている状況(2019 年 2 月時点)となっている。同治験では主要評価項目として、脳のグリア活性抑制効果を PET スキャンで評価するほか、副次評価項目として ALS 機能評価スケールなども見ている。

(3) 化学療法誘発性末梢神経障害

新たに、大腸がんや胃がんなどの消化器系がんの化学療法として使用される抗がん剤オキサリプラチンを投与される患者で多く見られる副作用の 1 つである、末梢神経障害を適応対象とした P2 治験(被験者数 20 名)がオーストラリアのシドニー大学コンコルド癌センターにて 2018 年 3 月より開始されている。同治験は医師共同研究で、コンコルド癌センターから治験研究費がサポートされている。既に 14 名が登録しており、早ければ 2019 年内に終了する可能性もある。治療期間は 3 ヶ月で、評価項目は末梢神経障害の予防効果があるかどうか、抗がん剤と一緒に使った場合の薬剤の相互作用、末梢神経障害の症状がイブジラストの服用によって緩和されるかどうか、の 3 点となる。

化学療法誘発性末梢神経障害の発症については、グリア細胞の活性化が関与していると考えられており、有病率は化学療法後の最初の 1 ヶ月で 68%、3 ヶ月で 60%、6 ヶ月以上で 30% とされている。その痛みから患者は投薬量を減らしたり、中断したりするケースもあると言う。未だ有効な治療法が確立されておらず、活性グリア細胞抑制効果を持つイブジラストによる治療効果が期待されている。

(4) グリオブラストーマ(神経膠芽腫)

グリオブラストーマは脳腫瘍の中でも最も悪性度の高い腫瘍と言われている。脳内に腫瘍が浸潤的かつ急速に増殖するため、手術による完全摘出が困難なためである。現在、標準治療法は手術で可能な限り腫瘍を摘出した後に、放射線治療や抗がん剤(テモゾロミド)による化学療法を行うというものだが、診断後 3 年以上生存率は 5%、平均余命は診断から 14.6 ヶ月と極めて短い。米国では毎年、約 1.3 万人が新たに発症すると見られている。

同社では、イブジラストがグリオブラストーマの症状進行を抑制する可能性があるとして、2019 年 1 月よりハーバード大学にあるダナ・ファーバー癌センターにて再発性グリオブラストーマの患者を対象に P1/2 治験を開始している。P1 では投与量を徐々に上げながら、テモゾロミドと同時に使った際の安全性・耐容性を見ると同時に、薬物の相互作用なども確認し、最適な投薬容量を決定する(被験者 15 ~ 18 名)。P2 ではデモゾロミドとの併用療法における腫瘍の無増悪期間(腫瘍が悪化しない状態)や生命予後にどのような効果があるかを見ていく(被験者 32 名)。

動物実験ではテモゾロミド単独投与と比較して、イブジラストを併用投与したマウスの生存期間が顕著に延長したことが確認されている。患者数は少ないものの、症状の進行が早く診断後の平均余命は極めて短いことから、延命効果のある治療薬の開発が強く望まれており、今後の開発動向が注目される。なお、2018 年 10 月に FDA よりオーファンドラッグ指定を受けている。

開発パイプラインの動向

(5) 薬物・アルコール依存症

薬物・アルコール依存症の治験は現在、3つ進められている。1つ目は、覚せい剤依存症の患者を対象とした P2 のバイオマーカー治験となり、2019 年 2 月からオレゴン保健科学大学とポートランド在郷軍人病院で開始されている。リハビリ施設に入院中で、現在は覚せい剤から離脱している患者を対象にしている。米国の退役軍人省から助成金が拠出されていることもあり、PTSD で薬物依存症になった退役軍人が主な患者になっている。評価項目は、PET スキャン及び fMRI 装置（機能的磁気共鳴イメージング装置）を用いてグリア細胞の活性度合いと神経炎症の状態を、イブジラスト投与前と投与後で比較する。治療期間は 6 週間で被験者数は 65 名としている。

薬物依存症患者は体内の薬物が減少すると「離脱症状」が生じ、再度薬物を使用する循環に入ることが知られている。「離脱症状」が生じる原因として、脳内のグリア細胞の 1 つであるアストロサイトの異常活性が関与していることが判明しており、グリア細胞の働きを抑制する効果があるイブジラストを服用すれば「離脱症状」が抑制され、薬物の再使用率を低減させる効果があると当社では考えている。覚せい剤依存症向け治療薬で承認されている医薬品はまだなく、イブジラストは同疾患でもファストトラック指定を受けている。米国でのメタンフェタミン使用者数は約 44 万人に上り、経済損失は年間で約 234 億ドルに達すると言われていただけに、今後の動向が注目される。

また、アルコール依存症の患者を対象とした P2 治験が UCLA で 2 つ進んでいる。いずれも国立アルコール濫用・依存症研究所 (NIAAA) から助成金が拠出されている。1 つ目は、治療を受けていない中等度から重度のアルコール摂取障害の患者（外来治療）を対象としたもので、治療期間 14 日間、被験者数は 50 名の小規模治験となる。評価項目は、禁酒による禁断症状の基礎レベルの変化、禁断症状を鈍化させる効果、アルコール離脱症状として不安症状を持つ患者に対する効果などを評価していく治験となる。

2 つ目の治験は、治療を受けていない中等度から重度のアルコール摂取障害の患者（外来治療）を対象としたもので、治療期間が 12 週間、被験者数も 132 名と規模の大きい治験となる。評価項目はアルコール摂取量の変化、不安症状や神経炎症発現の有無などを評価していく治験となる。

米国の 2015 年調査（薬物乱用・精神衛生管理庁）によれば、アルコール摂取障害患者数は約 1,570 万人に上り、経済損失は 2010 年の 1 年間で 2,490 億ドル（米国疾病対策予防センター調査）とされているだけに、社会的課題として今後も研究開発は継続していくものと見られる。

NASH/NAFLD 向け P2 治験は良好なデータ結果により早期終了、次のステップの準備を進める

2. タイベルカスト

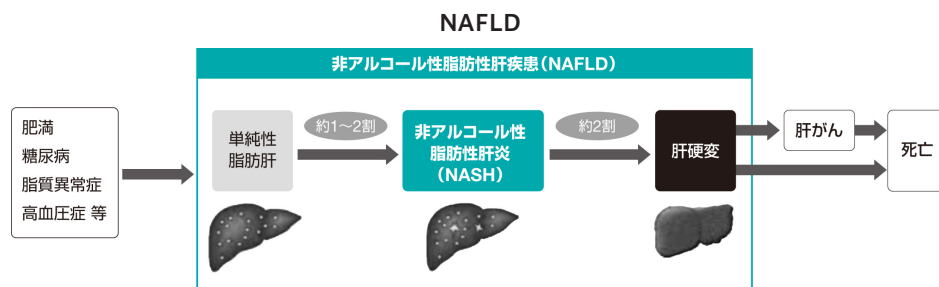
タイベルカストは杏林製薬が経口タイプの喘息薬として開発したもので、抗線維化作用・抗炎症効果も持つ。2002 年に独占的・全世界（日本、中国、韓国、台湾を除く）での再許諾可能な開発販売のライセンスを取得した（点眼薬を除く）。現在、2 つの適応領域において開発を進めており、その動向は以下のとおり。

開発パイプラインの動向

(1) 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は近年、メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病などの合併疾患として認識されるようになった肝臓疾患で、過度のアルコール摂取がないにもかかわらず、アルコール性肝障害と類似した病気の進行をたどり、肝硬変や肝細胞がんに至る病気である。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の患者数は米国で 3,000 万人以上、このうち肝細胞にダメージ (炎症、線維化、結節など) がある脂肪肝を NASH と呼び、850 万人以上の患者がいる (米国の成人有病率約 12%)。NASH 患者に肝臓の線維化が進むと通常は元に戻らず、肝硬変に進行する。NASH 発症の機序はまだ解明されておらず、複数の製薬企業が開発を進めているが FDA によって認可された治療薬はいまだ出ていない。

タイペルカストには抗線維化作用があるほか、血清中性脂肪を減少させる効果も確認されており、NASH から肝硬変への進行を抑制するなど治療効果が高いと見て開発を進めている。なお、2015 年 4 月に FDA よりファストトラックに指定されている。



出所：会社資料より掲載

2016 年 3 月より高中性脂肪血症を伴う NASH 及び NAFLD 患者を対象とした P2 治験 (最大 40 名予定) は、2018 年 4 月に発表した中間解析データ (被験者 15 名) が極めて良好だったことから、早期終了したことを同月に発表した。具体的には、治療期間 8 週間で主要評価項目の 1 つであった血清中性脂肪の値が、治療前平均値 260.1mg/dl から治療後は 185.2mg/dl ($p=0.00006$) と統計的に有意に減少し、また、安全性や許容性も良好だったことを受け、本治験を早期に終了し、次のステップに向けての準備に着手している。今回の治験で血清中性脂肪を大きく低減させる効果が確認できたこともあり、NASH/NAFLD 患者だけではなく、より多くの患者に有効な可能性が考えられるとしている。また、2 つ目の主要評価項目であったコレステロールのクオリティ評価データについては、2019 年後半の AASLD (米国肝臓学会) で発表する意向を示しており、今後の開発方針についても最も効果的な戦略で進めていく方針としている。2019 年 3 月に東京慈恵医科大学と肝臓疾患に及ぼす臨床効果についての共同研究を開始することを発表したのも、その一環と考えられる。

なお、NASH に関しては患者数が今後も世界的に拡大していくことが予想されており、治療薬の市場規模としては世界でピーク時に 350 ~ 400 億ドルと試算する調査機関もあり、医薬品業界の中では最も市場性の大きい疾患の 1 つとなっている。米国ではメガファーマからバイオベンチャーに至るまで複数の企業が開発にしのぎを削っており、同社の今後の開発動向が注目される。

開発パイプラインの動向

(2) IPF (特発性肺線維症) 治療薬

IPFとは、様々な原因により肺（肺胞・間質）が炎症を起こし線維化することで、肺が硬化・縮小し肺機能の働きが著しく低下する病気である。症状としては息切れや乾いた咳が始め、症状が進行すると自発的呼吸が困難となり、酸素吸入器が必要となる。現在は根治療法がなく、症状の進行を抑制する薬が複数ある程度で、患者の3分の2は診断からの生存期間が5年以内となっている。米国での患者数は約13万人で、希少疾患である。

タイペルカストは抗線維化作用があることからIPFに対する治療効果（症状の進行を遅らせる効果）が期待されており、FDAが2014年10月にオーファンドラッグに指定したのに続いて、2015年9月にはファストトラックにも指定している。2016年3月よりペンシルベニア州立大学にてP2治験を開始している。同治験では中等度から重度のIPF患者を対象としており、最長3ヶ月間のスクリーニング期間を設け、治療期間として12ヶ月間を予定している。主要評価項目としては、治療前と治療後における呼吸機能検査（肺活量等）の変化となる。単一医療施設での治験となるため、治験終了予定時期については未定だが、予定登録者数15名に対して12名の登録が完了している。

現在、米国で承認されている治療薬はロシュ社やベーリンガー・インゲルハイム社の製品があるがいずれも症状の進行を遅らせる薬となっている。市場規模としては米国で2025年までに30億ドルの規模に達するとの調査機関の予測もあり、P2治験の主要評価項目において良好なデータが得られれば、注目度も上がってくるものと思われる。

業績動向と財務状況について

大型契約が期待される 進行型多発性硬化症のライセンス契約動向に注目

1. 2018年12月期実績及び2019年12月期見通し

損益計算書（連結）

（単位：千ドル）

	17/12期	18/12期	前期比増減額	19/12期(予)	前期比増減額
売上高	-	-	-	-	-
研究開発及びパテント費	4,223	5,625	1,402	11,725	6,100
一般管理費	8,803	9,961	1,158	14,361	4,400
営業利益	-13,027	-15,586	-2,560	-26,066	-10,479
税引前当期純利益	-12,907	-14,669	-1,762	-25,066	-10,397
同社株主に帰属する 当期純利益	-11,163	-14,675	-3,512	-25,072	-10,397

出所：決算短信よりフィスコ作成

業績動向と財務状況について

(1) 2018 年 12 月期業績実績

同社は研究開発ステージであるため、業績については損失が続いている。2018 年 12 月期の連結業績は、営業損失で 15,586 千ドル（前期は 13,027 千ドルの損失）となった。費用の内訳を見ると、研究開発及びパテント費は臨床治験費用の増加を主因に前期比 1,402 千ドル増加の 5,625 千ドルとなった。また、一般管理費は業績目標達成度に基づくストック・オプションの会計上の費用計上が増加したことにより、同 1,157 千ドル増加の 9,961 千ドルとなった。営業外収支が前期比 797 千ドル改善したが、これは米国の金利上昇による受取利息の増加が要因となっている。

(2) 2019 年 12 月期見通し

2019 年 12 月期の連結業績は、営業損失で 26,066 千ドルと前期比 10,479 千ドル損失が拡大する見通し。費用の内訳としては、研究開発及びパテント費が前期比 6,100 千ドル増加の 11,725 千ドル、一般管理費が同 4,400 千ドル増加の 14,361 千ドルを見込んでいる。増加要因についてはそれぞれ前期と同様となる。また、営業外収支についても受取利息の拡大により改善が続く。同社株主に帰属する当期純損失については 25,072 千ドルと前期比 10,397 千ドル損失が拡大することになる。

なお、同社は 2019 年 12 月期も営業利益及び営業キャッシュ・フローのマイナスが続けば JASDAQ 市場の上場基準に抵触することになるが、現在進めているライセンス交渉やその他のパイプラインの導出、オプション契約など含めて多様な選択肢があり、クリアすることは可能と当社では考えているようだ。可能性は低いながらも、仮に JASDAQ 市場で上場廃止になったとしても、NASDAQ 市場での売買が可能となっている。当面は進行型多発性硬化症のライセンス契約動向に注目が集まるものと見られる。契約が締結されれば、その市場性から判断して大型契約となる可能性が高いためだ。

事業活動資金は米 NASDAQ 市場で調達

2. 財務状況

2018 年 12 月期末の財務状況を見ると、総資産は前期末比 33,804 千ドル増加の 77,222 千ドルとなった。主な変動要因は、現金及び現金同等物が同 34,322 千ドル増加の 62,313 千ドルとなったことによる。同水準は 2019 年 12 月期末までの事業運営資金を十分カバーする水準となっている。

一方、負債合計は買掛債務の減少を主因として前期末比 662 千ドル減少の 4,115 千ドルとなった。また、株主資本は前期末比 34,465 千ドル増加の 73,107 千ドルとなった。同社株主に帰属する当期純損失 14,675 千ドルを計上した一方で、2018 年 2 月に米 NASDAQ 市場で実施した公募増資のほか、ワラントの行使、新株発行の販売代理契約（ATM）の実施、ストック・オプションの行使等により払込剰余金が 49,133 千ドル増加したことが主因となっている。

業績動向と財務状況について

同社は創業来、開発フェーズにあるため損失が続いているが有利子負債はなく、事業資金は米 NASDAQ 市場において公募増資を中心に普通株式を発行することで調達している。日本と比較して米国市場ではエクイティファイナンスの申請・審査手続きが簡便なほか、必要な際に迅速に調達を行う制度が確立されているためだ。同社は米 NASDAQ 市場で合計 2 億ドルのエクイティファイナンス（公募やワラントなど）の発行登録枠を設けており、同制度を使って各種エクイティファイナンスを行うことで事業資金を調達している。今後も開発の進捗状況と手元キャッシュの水準を見ながら、必要があればエクイティファイナンスを実施し、資金調達を行っていくものと予想される。

貸借対照表（連結）

（単位：千ドル）

	15/12 期末	16/12 期末	17/12 期末	18/12 期末	増減額
流動資産	22,726	24,703	28,328	62,758	34,430
（現金及び現金同等物）	22,076	24,118	27,991	62,313	34,322
のれん	9,600	9,600	9,600	9,600	-
仕掛研究開発費	4,800	4,800	4,800	4,800	-
JV 投資	650	618	616	-	-617
有形固定資産	20	90	62	53	-10
総資産	37,906	39,813	43,419	77,222	33,804
負債合計	5,153	5,281	4,776	4,115	-662
（有利子負債）	-	-	-	-	-
株主資本	32,752	34,531	38,642	73,107	34,465
（累積欠損）	-319,427	-330,293	-341,456	-356,131	-14,675
経営指標					
株主資本比率	86.4%	86.7%	89.0%	94.7%	
有利子負債比率	-	-	-	-	

出所：決算短信よりフィスコ作成

重要事項（ディスクレーマー）

株式会社フィスコ（以下「フィスコ」という）は株価情報および指数情報の利用について東京証券取引所・大阪取引所・日本経済新聞社の承諾のもと提供しています。“JASDAQ INDEX”の指数値及び商標は、株式会社東京証券取引所の知的財産であり一切の権利は同社に帰属します。

本レポートはフィスコが信頼できると判断した情報をもとにフィスコが作成・表示したものです。その内容及び情報の正確性、完全性、適時性や、本レポートに記載された企業の発行する有価証券の価値を保証または承認するものではありません。本レポートは目的のいかんを問わず、投資者の判断と責任において使用されるようお願い致します。本レポートを使用した結果について、フィスコはいかなる責任を負うものではありません。また、本レポートは、あくまで情報提供を目的としたものであり、投資その他の行動を勧誘するものではありません。

本レポートは、対象となる企業の依頼に基づき、企業との電話取材等を通じて当該企業より情報提供を受けていますが、本レポートに含まれる仮説や結論その他全ての内容はフィスコの分析によるものです。本レポートに記載された内容は、資料作成時点におけるものであり、予告なく変更する場合があります。

本文およびデータ等の著作権を含む知的所有権はフィスコに帰属し、事前にフィスコへの書面による承諾を得ることなく本資料およびその複製物に修正・加工することは堅く禁じられています。また、本資料およびその複製物を送信、複製および配布・譲渡することは堅く禁じられています。

投資対象および銘柄の選択、売買価格などの投資にかかる最終決定は、お客様ご自身の判断でなさるようお願いいたします。

以上の点をご了承の上、ご利用ください。

株式会社フィスコ