

MN-166の可能性を広げる適応症を新たに追加

当期はMN-166のパイプラインに、新たにグリオブラストーマ（神経膠芽腫）、DCM（変性性頸椎脊椎症）、化学療法誘発性末梢神経障害の3つの適応症が加わりました。主要プログラムがフェーズ3の準備段階に入る一方で、次の主力候補となる新たなプログラムの開発にも挑戦しています。ここでは、3つの適応症の概要やメディシノバの開発状況などについて整理します。

グリオブラストーマ（神経膠芽腫）

● 病気の概要

脳腫瘍の中でも最も悪性度の高い腫瘍とされ、急速に周囲の脳組織に広がるため非常に進行が早く、致死性も高い疾患です。米国では、2018年に約12,760名の患者が新たに診断されたと考えられています。平均余命は診断から14.6か月、診断後2年生存率は30%、3年以上生存率はわずか5%といわれています。

● 治療の現状

手術による完全摘出が難しく、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：TMZ）による化学療法を行うのが標準治療です。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います。

メディシノバの開発状況

動物実験で、TMZ単独投与と比べてMN-166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ました。

この良好な結果を受け、2019年1月からハーバード大学にあるダナ・ファーバー癌研究所（DFCI）で、再発性グリオブラストーマの患者を対象にフェーズ1/2臨床試験を開始しています。

なお、2018年10月にFDA（米国食品医薬品局）からTMZとの併用療法でオーファンドラッグ指定を受けています。

また、2019年4月にMN-166を併用療法の一部としてグリオブラストーマ、再発グリオブラストーマを適応とする特許承認を米国特許庁から受けています。

DCM(変性性頸椎脊椎症)



● 病気の概要

頸椎脊髄圧迫によって引き起こされる麻痺(まひ)と定義されている病気で、麻痺、うずき、痛み、頸部の硬直、腕・手・指の痛み・しびれなどにつながります。バランスおよび歩行の不調、協調運動障害、腕、肩または手の筋力低下、筋肉硬直、筋肉喪失、過度神経反射および膀胱・直腸機能障害など、さまざまな症状を起こします。米国神経外科学会によると、脊髄または神経根の圧迫を緩和するために、毎年20万件以上の手術が行われています。

● 治療の現状

重症度に応じて、頸椎カラー装具(運動制限のため頸部に装着する装具)、理学療法、鎮痛剤、筋弛緩剤、外科手術などがありますが、承認・認可されている治療薬はありません。

メディシノバの開発状況

イギリス国立疾病研究センター(NIHR)から研究助成金を受け、2018年8月からケンブリッジ大学およびケンブリッジ大学病院(NHS)財団とフェーズ2/3共同臨床治験を開始しました。

動物モデルで神経の再成長を促進することが示されており、頸椎神経機能の部分的または完全な回復をもたらす可能性が期待されます。

化学療法誘発性末梢神経障害



● 病気の概要

がん治療に使用される化学療法の副作用による末梢神経の損傷です。末梢神経障害は、脳および脊髄から起始し、手足など末梢へ延びる神経への損傷によって引き起こされる一連の症状です。有病率は化学療法後の最初の1カ月で68%、3カ月で60%、6カ月以上で30%とされています。

● 治療の現状

いまだに有効な治療法が確立されていませんが、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います。活性グリア細胞抑制効果を持つMN-166による治療効果が期待されます。

メディシノバの開発状況

2018年3月、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の副作用で起こる末梢神経障害を対象としたフェーズ2臨床治験を開始しました。

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同センターから治験研究費のサポートを得て行われおり、早ければ2019年内に終了する可能性もあります。

順調に進む主要プログラム、「開発に成功したら」どうなる？

MN-166の2つの適応症、進行型多発性硬化症とALS(筋萎縮性側索硬化症)がフェーズ3目前となり、最終目標も視界に入ってきました。MN-001ではNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)が順調にフェーズ2臨床試験を終了しています。では、これら疾患の治療薬はどれくらいニーズがあるのでしょうか。希少疾患の難病でも世界に目を向ければ患者さんは大勢います。ここでは、各疾患の概要と治療薬の市場性、メディシノバの優位性についてまとめました。

<参考資料：FISCO企業調査レポート「メディシノバ」(2019年3月25日発行)

進行型多発性硬化症

Q 進行型多発性硬化症とはどんな病気？

脳や脊髄、視神経に病巣ができて脳から全身への司令が適切に伝わらなくなる病気で、歩行、視覚、知力などさまざまな身体機能の障害症状が現れます。原因がほぼ不明で日本では厚生労働省より難病指定されています。

発症後の病状の進行によって大きく再発寛解型、一次性進行型、二次性進行型の3タイプに分類されます。発症時には全体の約85%が再発寛解型、約15%が一次性進行型と診断され、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進行します。症状悪化の進行は、脳の萎縮に起因することがわかっています。

再発寛解型：症状が急に出たり、治まったり(寛解)を繰り返す

二次性進行型：再発寛解を繰り返した後、徐々に体の機能障害が進行する

一次性進行型：始めから寛解を経ずに体の機能障害が進行する

Q すでに承認されている薬はあるの？

2017年3月に一次性進行型多発性硬化症治療薬としてFDA(米国食品医薬品局)が初めて承認したロシュ社のオクレリズマブがあります。また、今年の3月に再発のある二次性進行型多発性硬化症の治療薬にノバルティス社のシポニモドが承認されました。両方とも副作用リスクが大きいことが課題となっています。

Q 患者数や薬の市場規模は？

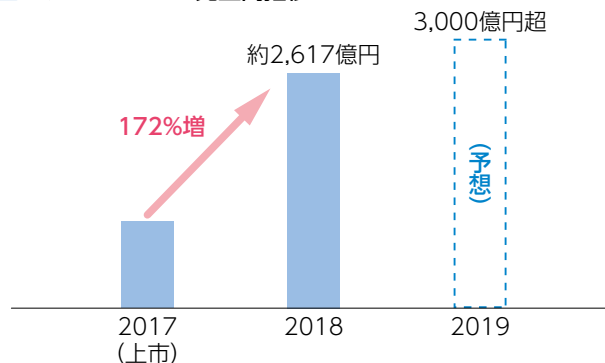
患者数は全世界で約230万人、米国で40万人以上、日本では1.3万人とされています。市場規模は、先行する再発寛解型治療薬が2017年で約2.4兆円。一次性進行型のオクレリズマブは上市2年目(2018年)で売上高が約2,617億円と急拡大し、2019年は欧州での販売拡大もあり3,000億円超を見込んでいます。MN-166は一次性進行型・二次性進行型が対象ですから、それ以上の成長が期待できます。

Q MN-166の優れた点や期待値は？

2017年10月発表のフェーズ2b臨床試験のデータでは、脳萎縮の進行を抑える効果、安全性において、オクレリズマブやシポニモドを上回りました。さらなるデータ解析で、継続する身体的障害の進行を抑える効果は、再発のない二次性進行型多発性硬化症のグループで、強くみられました。

再発のない二次性進行型多発性硬化症には治療薬はありません。経口薬であること、副作用がほとんどないこともMN-166は優位であり、開発に成功すれば高い市場シェアを獲得できると期待されます。

■ オクレリズマブの売上高推移



■ 比べてわかるMN-166の優位性

	オクレリズマブ	シポニモド	再発寛解型治療薬	MN-166
対象病態(市場)	一次進行型	二次進行型	再発寛解型	一次および再発のない二次進行型
脳萎縮の抑制効果		15%	17.5%	48%
継続する身体的障害の進行抑制効果		21%	24%	26%*
投与方法		○経口	△静脈注射	○経口
安全性(副作用)		△リスクあり	△リスクあり	○ほとんどなし

※ 統計学的有意さなし

ALS (筋萎縮性側索硬化症)

Q ALSとはどんな病気？

脳および脊髄の神経細胞にダメージを及ぼす進行性の神経変性疾患です。特定の筋肉への指令が届かなくなるため筋肉が萎縮して弱まっていき、随意運動が不自由となります。病状末期には全身の運動麻痺に至り人工呼吸器などの補助が必要になります。厚生労働省から難病指定されており、診断されてからの生存期間は通常2~5年と言われています。

Q すでに承認されている薬はあるの？

現在、承認されている治療薬にはサノフィ社のリルズールと田辺三菱製薬のエダラボンがありますが、リルズールは2、3カ月の延命と効果は限定的です。エダラボンは発症後2年以内の軽度の患者でのみ、機能障害の進行を2カ月ほど遅らせる効果が確認されましたが、延命効果は確認されていません。腎機能に異常がない患者のみに使用が限られています。

Q 患者数や薬の市場規模は？

米国ALS協会によると、米国の現在のALS患者は約2万人で、毎年約6,000人がALSと診断されており、EUは約3万人、日本は約9,000人と見積もられています。治療薬の需要は、米国だけで年間約3,000億円と試算されています*。

※エダラボンの治療薬費14.6万ドル/年平均×米国患者2万人

Q MN-166の優れた点や期待値は？

2018年7月発表のフェーズ2臨床試験の解析データが良

好な内容で、FDAから「現時点で安全性に問題はない」「上市申請に対してフレキシブルにサポートを行う用意がある」といったポジティブなフィードバックを得ています。米国でファストトラック指定とオーファンドラッグ指定を、欧州でオーファンドラッグ指定も受けています。

注射薬のエダラボンに比べて経口薬であることも優位点です。薬効の高い治療薬が強く望まれている中で、先行品を上回る効果が今後の治験で確認されれば、優位な存在になるでしょう。

NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)

Q NASHとはどんな病気？

肝臓に脂肪が貯まり、肝細胞の炎症および損傷が起きている状態を言います。アルコール性肝障害に類似した一般的な肝疾患ですが、アルコールをほとんどまたは全く飲まない人にも発症し、肝臓の線維化が進むと肝硬変や肝がんに至ります。根本原因は不明ですが、メタボリックシンドローム(メタボ)、肥満、糖尿病などの生活習慣病が深く関わっています。

Q すでに承認されている薬はあるの？

NASH発症の機序はまだ解明されておらず、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を進めていますが、今のところ認可された治療薬は出ていません。

Q 患者数や薬の市場規模は？

国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所によると、米国では10～20%の人が脂肪肝で、NASH有病率は2～5%です。脂肪肝、NASH、肝硬変を含むNAFLD(非アルコール性脂肪性

肝疾患)の患者数は3,000万人以上、うちNASH患者は850万人以上としています。メタボ人口の増加で患者数は今後も拡大が予想され、治療薬の市場規模は世界でピーク時に350億～400億ドルと試算する調査機関もあります。最も医薬品の市場性が大きい疾患の一つです。

Q MN-001の優れた点や期待値は？

線維化を抑える作用や血清中性脂肪を減少させる効果が確認され、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みて開発を進めています。2015年4月にFDAからファストトラック指定を受けているほか、米国特許商標庁や中国特許庁から複数の特許承認を得ています。

2018年4月発表のフェーズ2臨床試験の中間解析データが良好なことから治験を早期に終了し、今後の開発方針を検討中です。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、最も効果的な戦略で開発を進めていく方針です。