



2022 年 12 月 22 日

各 位

会 社 名 株式会社 モダリス
代表者名 代表取締役 CEO 森田 晴彦
(コード：4883、東証グロース)
問合せ先 執行役員 CFO 小林 直樹
(TEL. 03-6822-4584)

個人投資家向け会社説明会の開催のご報告及び使用資料の公開について

株式会社モダリス（所在地：東京都中央区、代表取締役 CEO：森田 晴彦）は、2022 年 12 月 15 日（木）に、個人投資家を対象としたオンライン会社説明会を開催いたしました。

説明会においては、代表取締役 CEO の森田晴彦より、当社の事業概要、パイプラインの開発状況、今後の成長戦略や最近の開示（改良型 AAV・新株予約権の発行等）についてご説明いたしました。

説明会における資料は、次ページ以降に添付しております。

また、説明会の模様は野村インベスター・リレーションズ株式会社様のホームページからオンデマンド配信されておりますので、併せてご覧ください。

- 日時：2022 年 12 月 15 日（木）19：00 ～ 20：00
- 講演者：株式会社モダリス 代表取締役 CEO 森田 晴彦
- 説明会運営会社：野村インベスター・リレーションズ株式会社（野村 IR）
- 説明会動画：<https://webcast.net-ir.ne.jp/48832212/index.html>
(野村 IR ホームページ上の動画に移動いたします。)

引き続きご支援をよろしくお願い申し上げます。

以 上

モダリスの遺伝子治療と事業戦略について

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2022年12月15日

本資料の取扱について

- 本資料は、関連情報のご案内のみを目的として当社が作成したものであり、日本国、米国またはそれ以外の一切の法域における有価証券の取得勧誘または売付け勧誘等を構成するものではありません。米国、日本国またはそれ以外の一切の法域において、適用法令に基づく登録もしくは届出またはこれらの免除を受けずに、当社の有価証券の募集または販売を行うことはできません。
- 本資料に記載されている情報は、現時点の経済、規制、市場等の状況を前提としていますが、その真実性、正確性または完全性について、当社は何ら表明または保証するものではありません。本資料に記載された情報は、事前に通知することなく変更されることがあります。本資料及びその記載内容について、当社の書面による事前の同意なしに、何人も、他の目的で公開または利用することはできません。本資料に記載された将来の業績に関する記述は、将来情報です。将来情報には、「信じる」、「予期する」、「計画する」、「戦略をもつ」、「期待する」、「予想する」、「予測する」または「可能性がある」というような表現及び将来の事業活動、業績、出来事や状況を説明するその他類似した表現を含みます（これらに限定されるものではありません）。将来情報は、現在入手可能な情報をもとにした当社の経営陣の判断に基づいています。そのため、これらの将来情報は、様々なリスクや不確定要素に左右され、実際の業績は将来情報に明示または黙示されたものとは大幅に異なる場合があります。したがって、将来情報に全面的に依拠することのないようご注意ください。新たな情報、将来の出来事やその他の発見に照らして、将来予想に関する記述を変更または訂正する一切の義務を当社は負いません。
- 本資料の作成にあたり、当社は当社が入手可能なあらゆる情報の真実性、正確性や完全性に依拠し、前提としています。当社はかかる情報の真実性、正確性あるいは完全性について独自の検証を行っておらず、その真実性、正確性あるいは完全性について、当社は何ら表明及び保証するものではありません。
- 本資料に記載された情報は、事前に通知することなく変更されることがあります。

MODALIS

- 世界初の CRISPR ベースの遺伝子制御創薬技術
- Epigenetic Modulation のリーディングカンパニー
- これまで治療法がなかった遺伝性疾患の治療法を創出



はじめに

- ✓ 医薬品開発への投資は賭けです。
 - たまにコミナティやスパイクバックスのような大ホームランもありますが、全体としてはいわゆる「千三つ」の世界で、株価も10倍になることもあるならば、1/10になることもあると考えてください。
- ✓ パイプライン（開発品）への賭けはリスクの高い賭けですが、各企業は開発やポートフォリオを組んだり、それらを適切にマネジメントをすることによって、賭けの確率を良い方に傾ける努力をしています。
- ✓ 本プレゼンは背景を含めて投資家の皆さんが何に賭けているかを理解する助力になればと考えています。
 - 賭けをする上で、仕組みやオッズを理解することは大切です。
- ✓ なお、プレスリリースや決算で一喜一憂するのは体に毒です。
 - 開発の失敗は大事（おおごと）ですが、会社の本質的な価値に関わらないリリースがほとんどです。
- ✓ また、パートナーリングの期待はもっともですが、本質的な価値にはあまり影響を与えません。
 - ディールは短期と長期の価値のスワップなので理論的な価値は不変です。
 - 相手方にも応分のメリットがあるからパートナーは応じるのです。
 - コモディティやサービスの販売よりも、選手のトレードに近いイメージです。
 - とはいえ、短期的な財務が安定するのは事実ですし、そこに期待があるのも会社は理解しています。
 - 本当に価値があがるのは、手元にある間に開発のステージが進んで、上市の確度があがる瞬間です。

目次

1. 遺伝子疾患への取り組み
2. 遺伝子治療、ゲノム編集
3. 遺伝子のスイッチで治療を行う
4. モダリスの戦略
5. 第3四半期の財務状況
6. モダリスのこれから
7. まとめ

1. 遺伝子疾患への取り組み

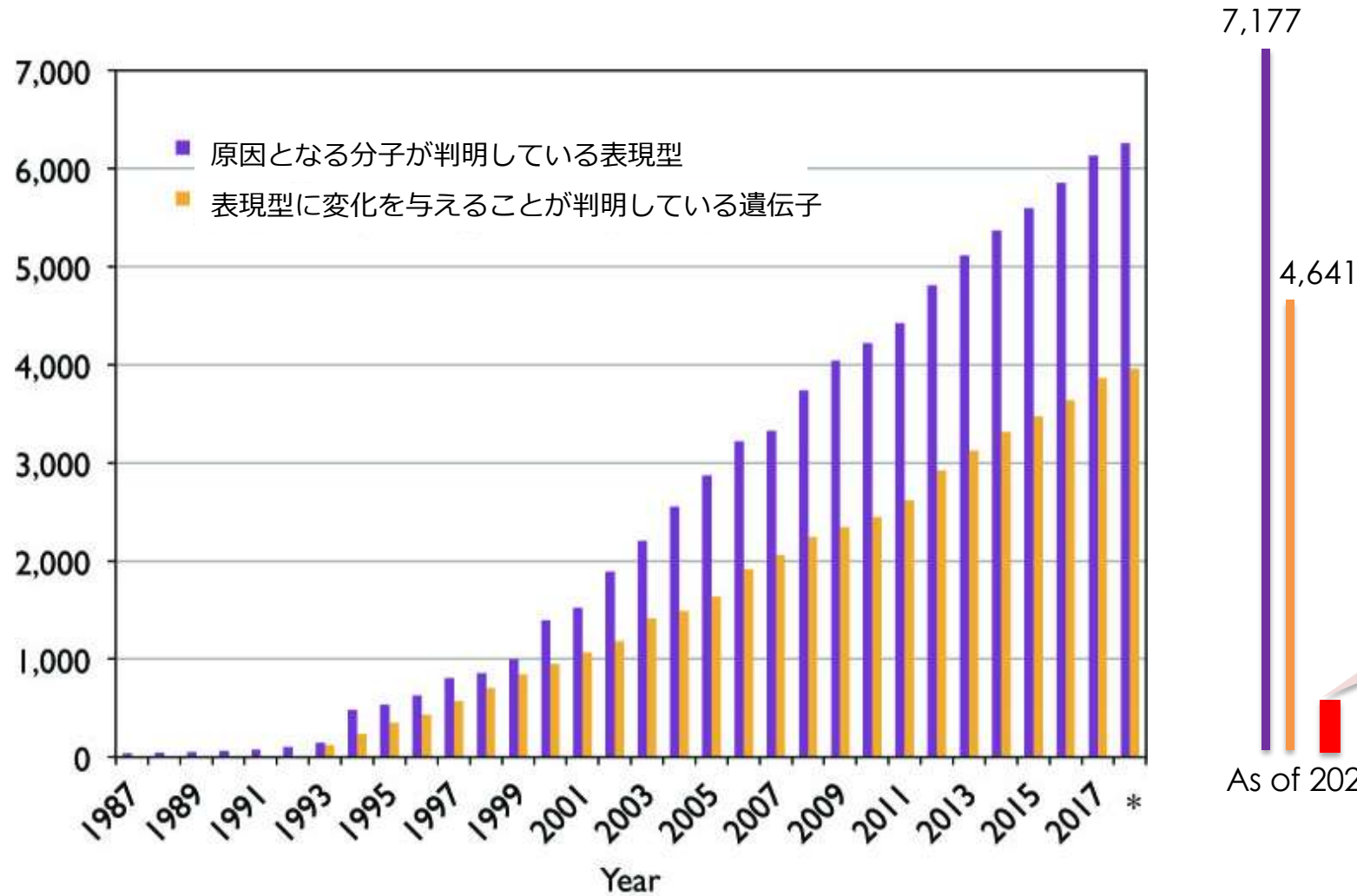
健康に見える人でも、5人に1人は遺伝性疾患あるいはガンに繋がる変異があるといわれる

- 37兆個の細胞が分裂する度に、30億の DNA が複製される
- 1分裂あたり10個の複製エラーが起こる（一日あたりに換算すると数兆個）
- 人生では細胞当たり100 – 200個のエラーが蓄積する*
- そのほとんどは影響のないエラーであるが、残念ながら悪いエラーの方が良いエラーよりも多い



<https://doi.org/10.1038/news.2009.864>

これまでに 7,000の遺伝子と疾患の紐付けがされている



Source: OMIM

しかしながら、たった500の疾患にしか薬がない

Copyright and proprietary to Modalis

モダリスの企業理念

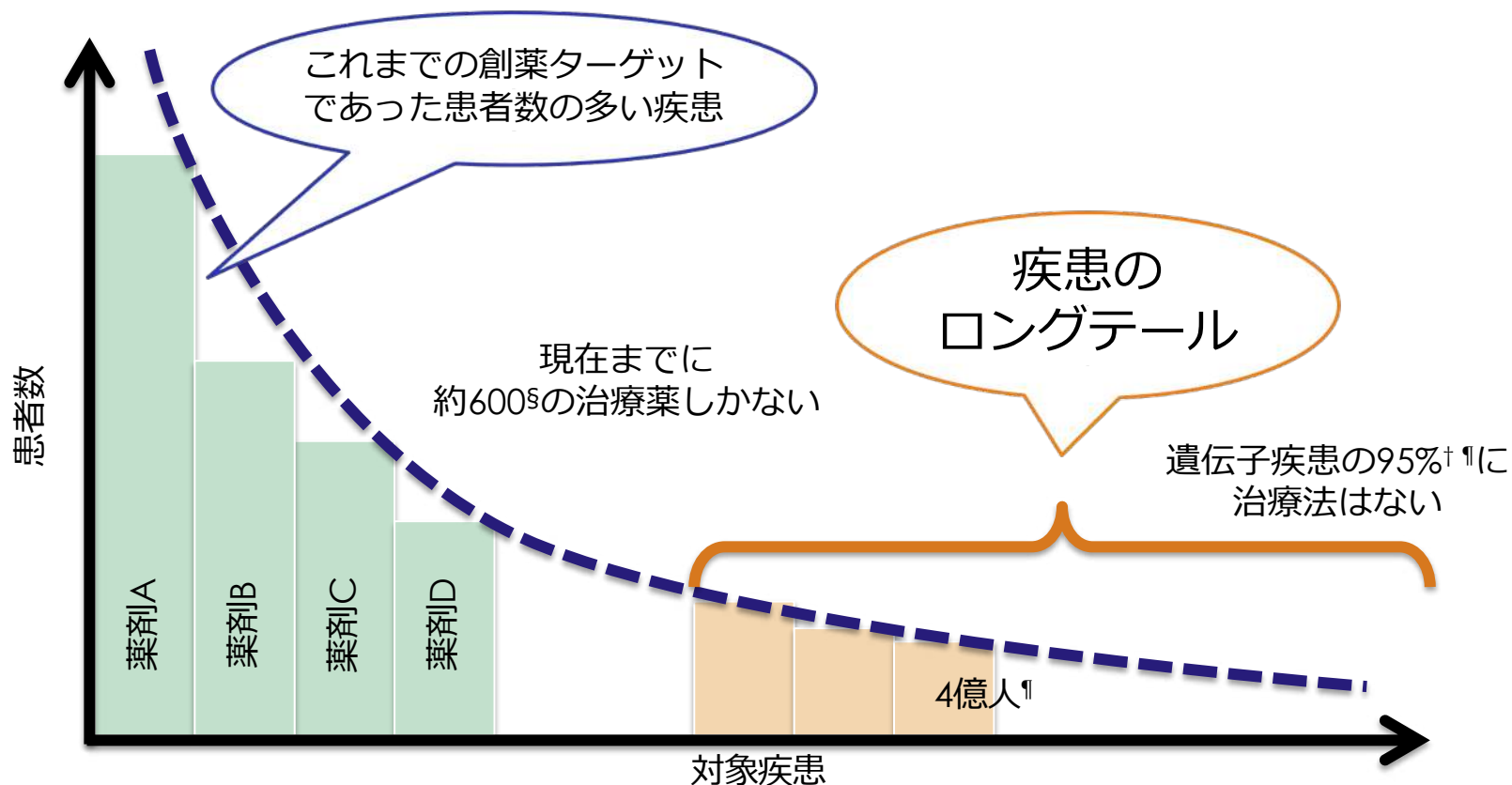
Every life deserves attention

(すべての命に、光を)

当社グループは、コアとなるプラットフォーム技術である『切らない CRISPR 技術（CRISPR-GNDM®技術）』を用いた創薬によって、その多くが希少疾患に属する遺伝子疾患に対して治療薬を次々と生み出し、企業理念である「Every life deserves attention（すべての命に、光を）」のとおり、病気のために希望を失わなくてすむ社会の実現に貢献してまいります。

疾患のロングテール=希少疾患を攻めるにはパラダイムシフトが必要

10,000*と言われるヒトの疾患の中で、約7,000[#]が希少疾患で、その80%[†]が遺伝性疾患とオーバラップする



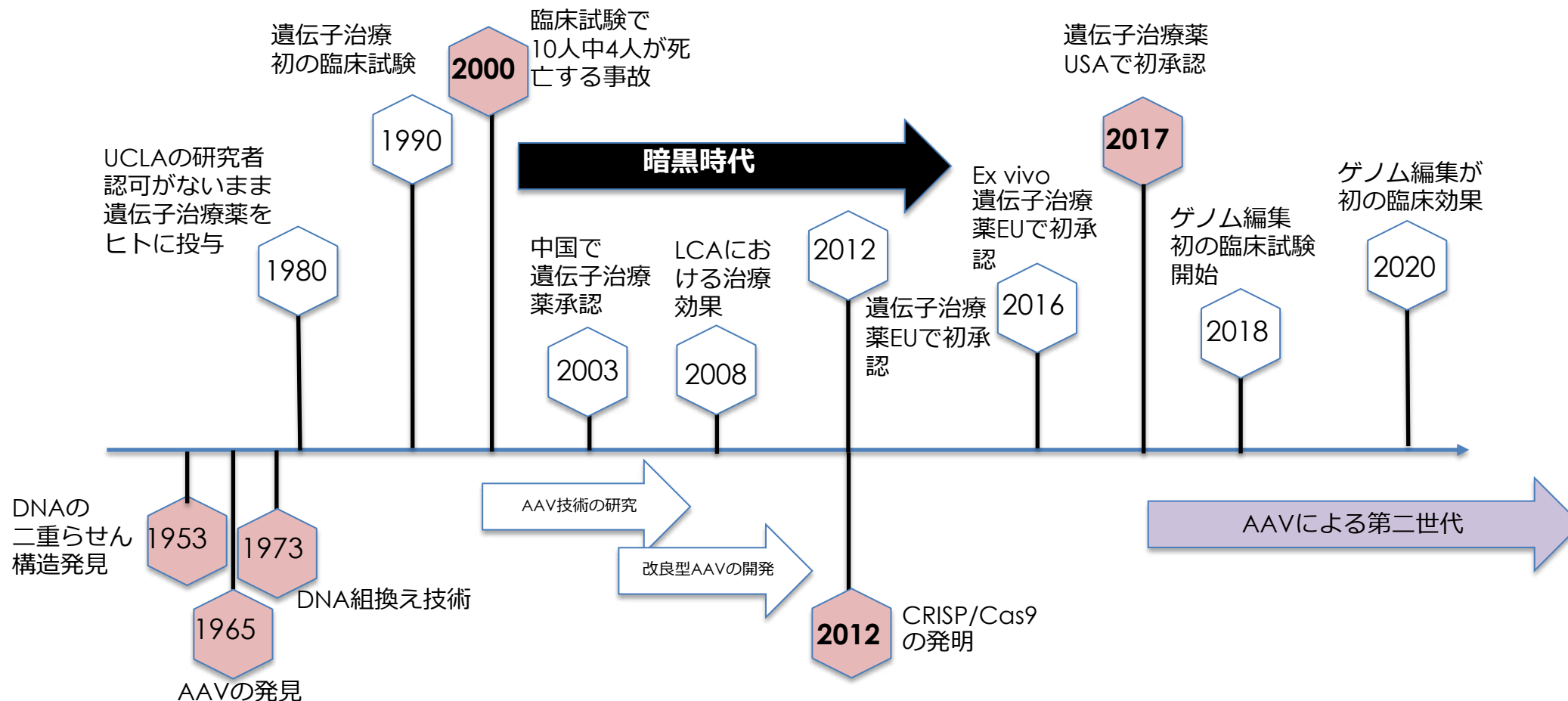
水平展開可能なローコストな開発アプローチが必要

出所: *21st Century Cure Act, [#]NIH GARD [†]innovation.org [‡]GlobalGenes.org

[§]Active therapeutics of 491 NME, 106 BLA, 17 cellular and gene therapy products @FDA as of 2019.7.22 Source from KEGG

遺伝子治療は1980年代にコンセプトができて、現在は第二世代に突入している

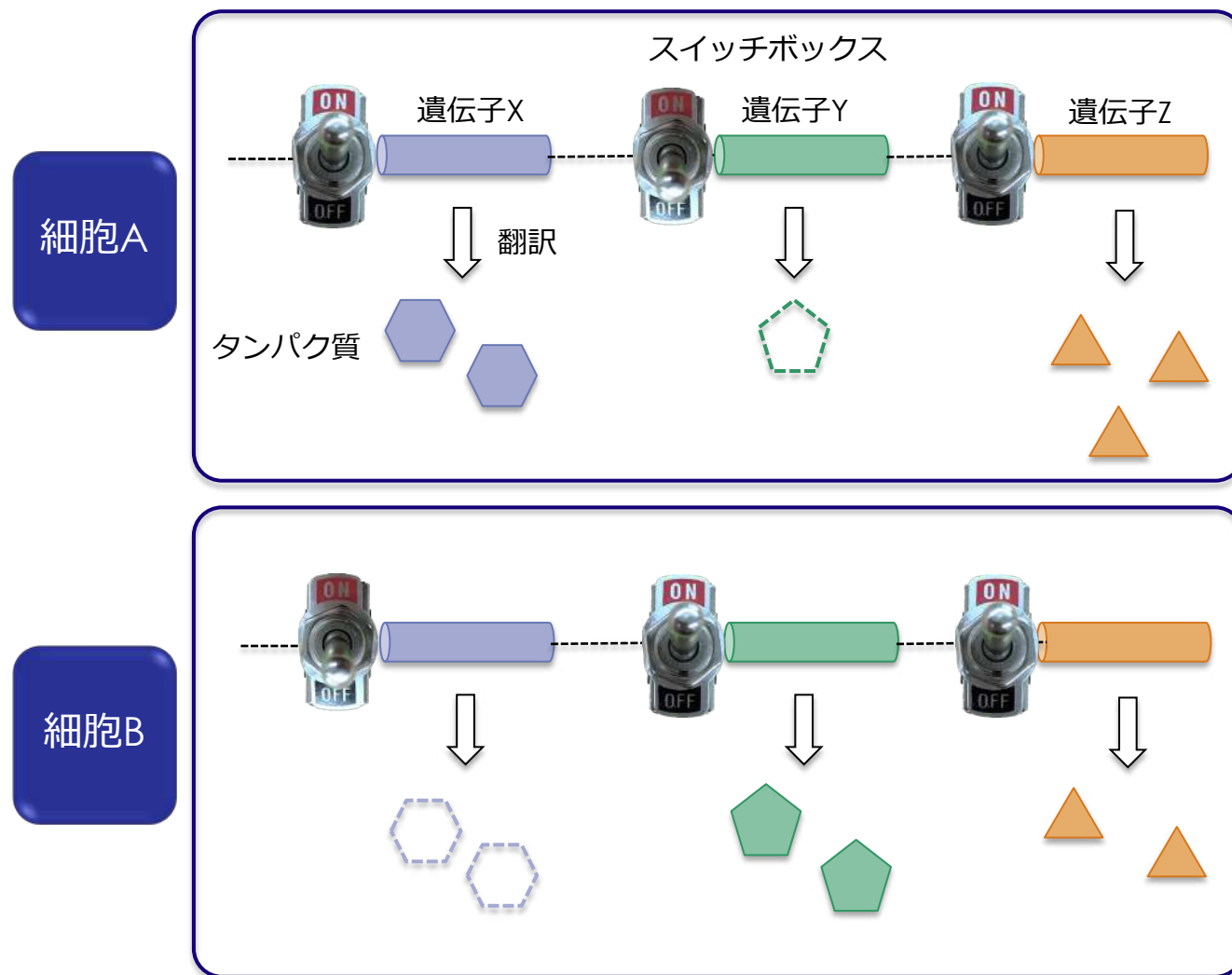
遺伝子治療の歴史



2. 遺伝子治療、ゲノム編集

遺伝子はスイッチで制御されている

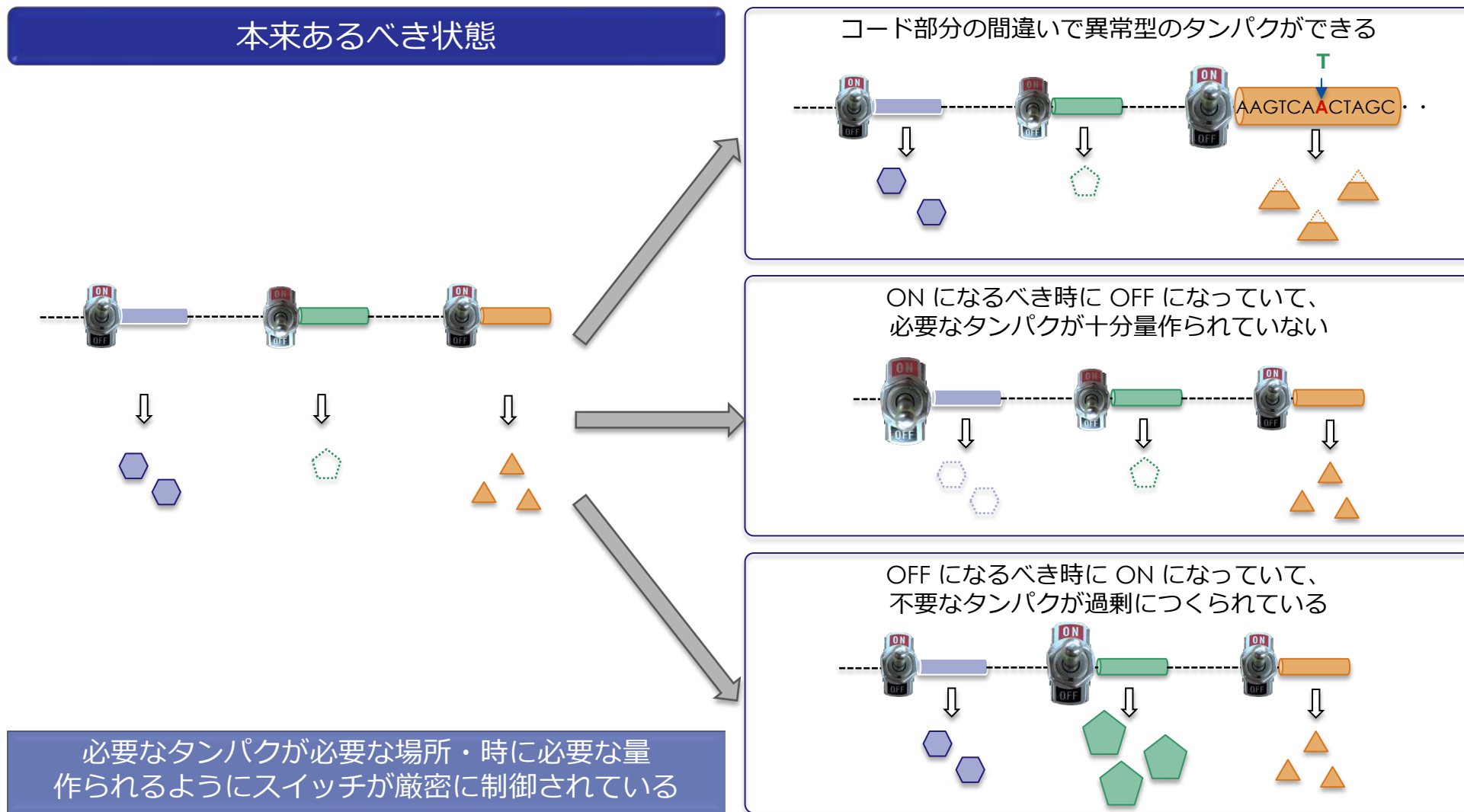
2万個の遺伝子にはそれぞれスイッチがあり、細胞の種類や時間によって ON/OFF を制御



- 我々の体は約**37.2兆個**の細胞でできている
- およそ**200タイプ**ある細胞は見た目も機能も違うが、いずれも同じ DNA の配列を持っている
- この違いは**30億の DNA** によってコードされる**2万個の遺伝子**のうち、どれが ON になり、どれが OFF になるかが細胞毎に厳密に制御されているからである

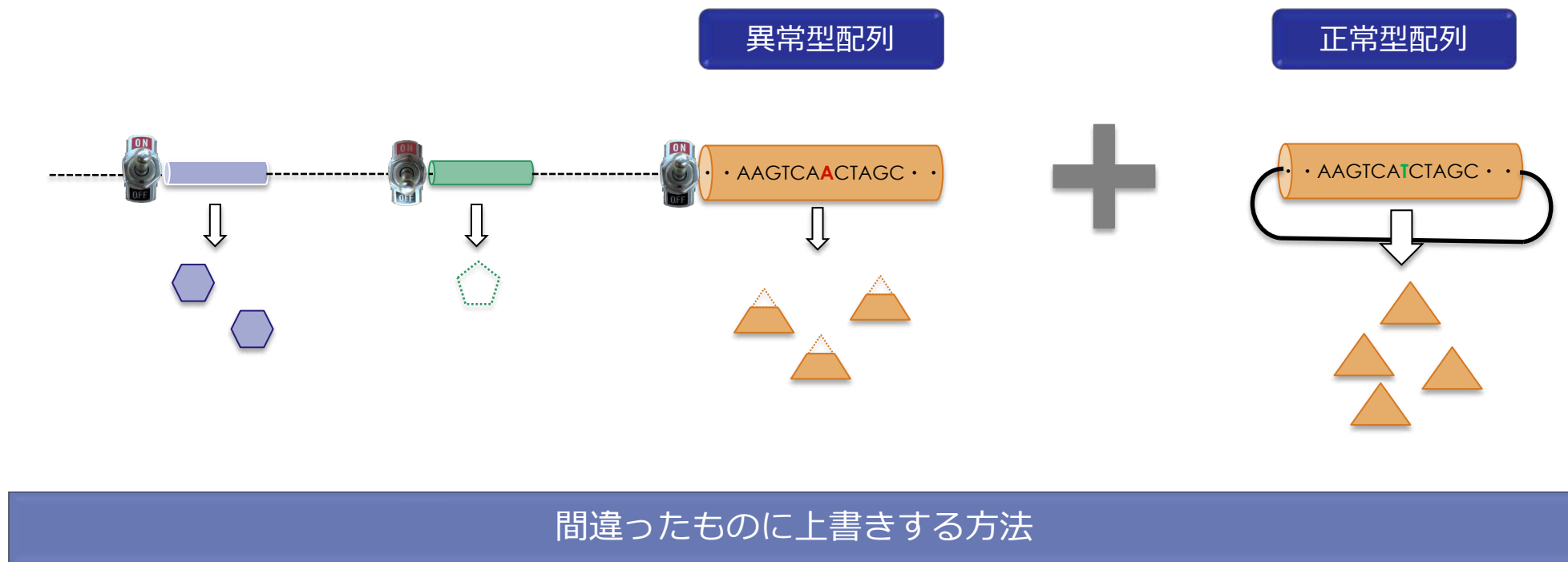
遺伝性疾患の類型

コードの異常とスイッチの異常で病気は発生する



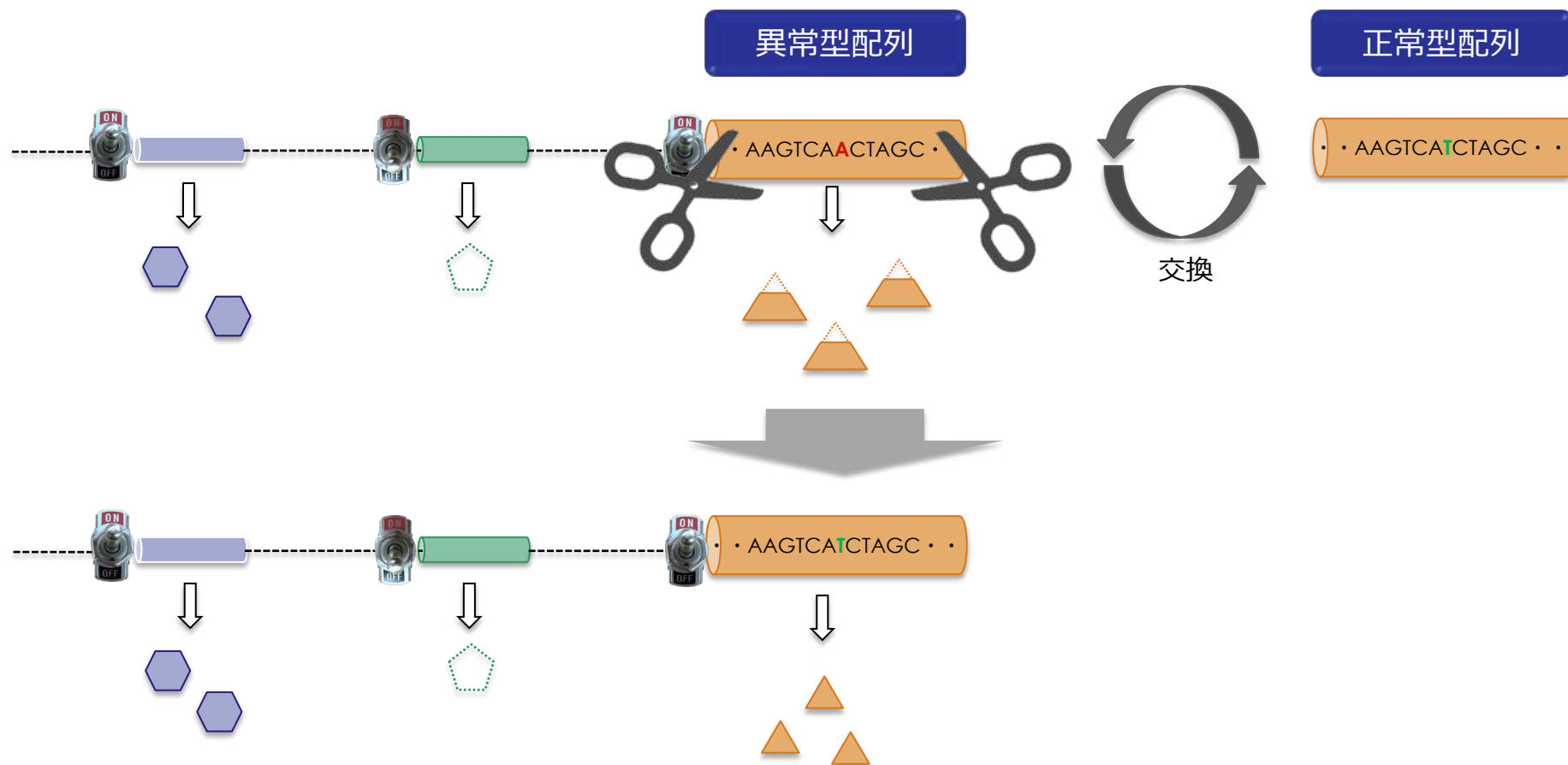
一般の遺伝子治療では

異常型配列を持った DNA に対して、正常型配列を持った DNA を追加する



ゲノム編集とは

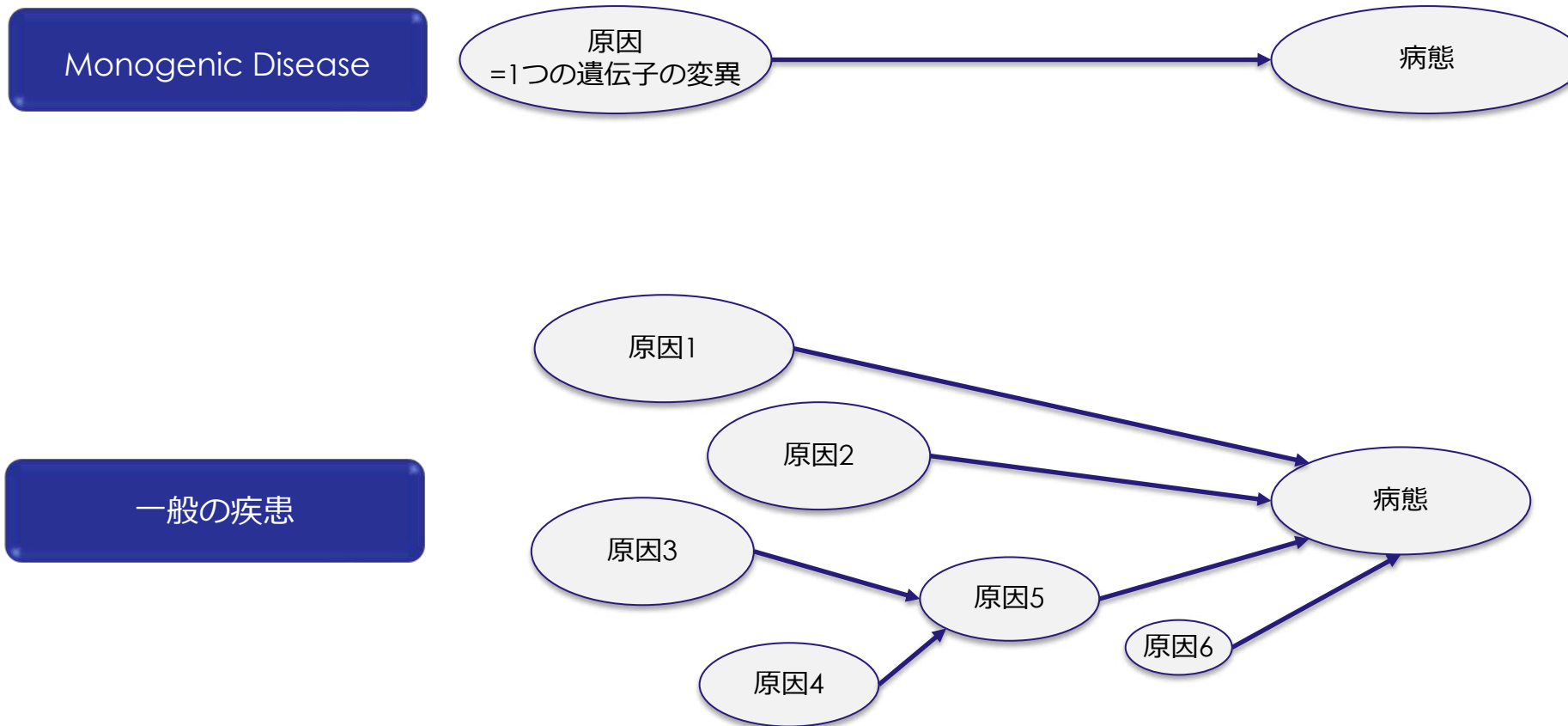
異常型配列を持った DNA を切り出し、正常型配列と置き換えることで本来あるべき配列に戻す治療



しかし DNA を切断することにはガン化などのリスクを伴う

Monogenic Diseases (単因子遺伝性疾患) とは？

なぜ、Monogenic Disease 治療薬の成功の蓋然性が高いのか



単因子遺伝性疾患には大きな事業機会

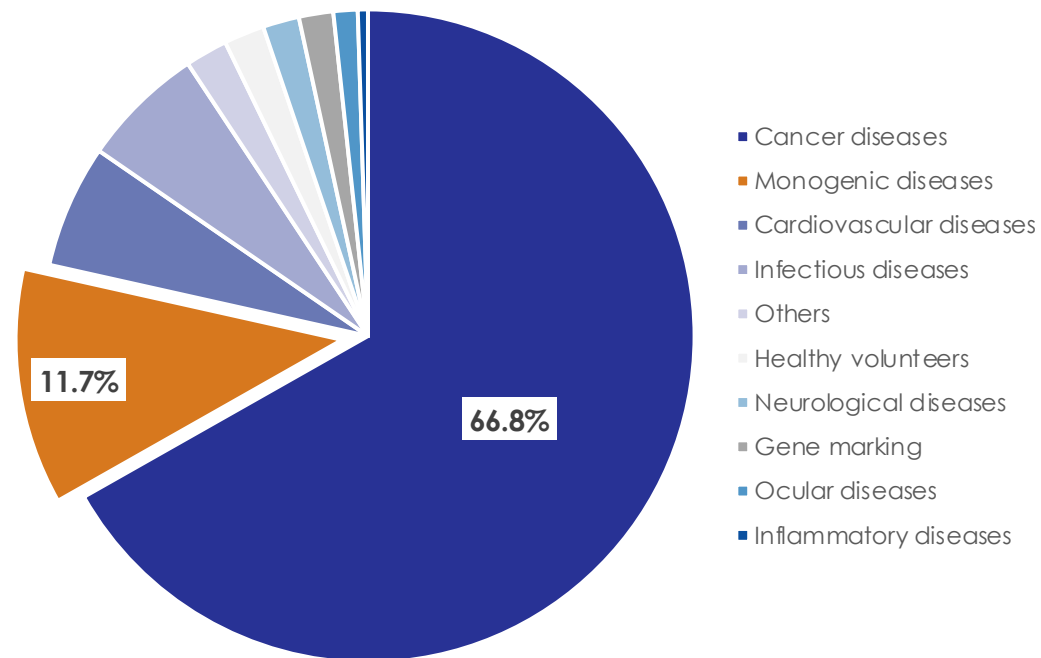
承認および開発途上にある治療薬はごく一部

単因子遺伝性疾患



出所: Discovery Medicineを基にModalis Tx作成

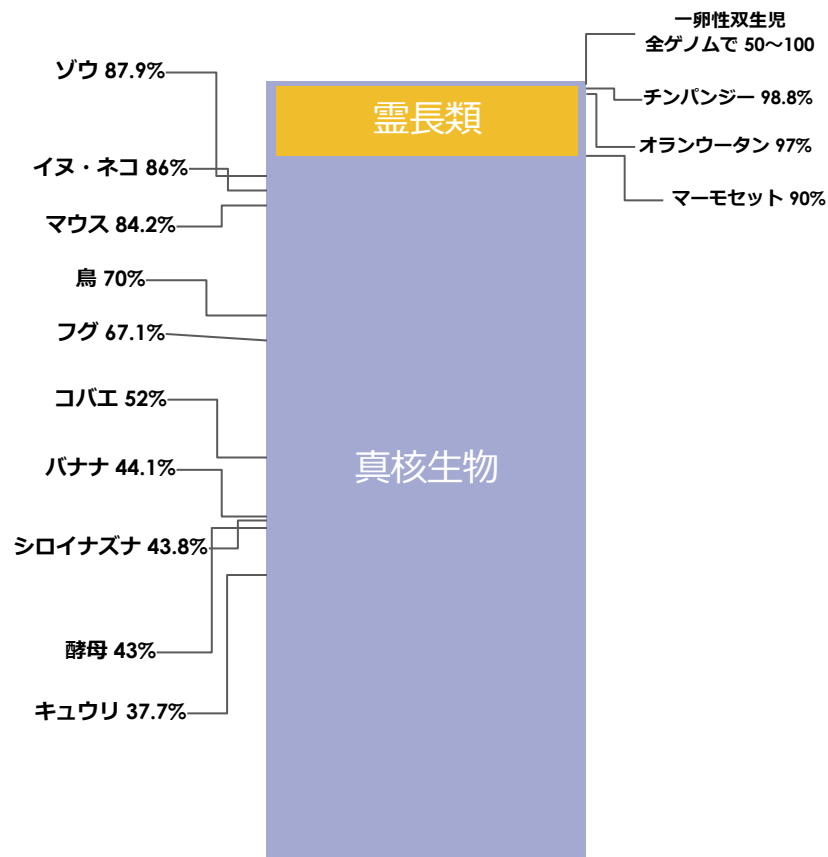
遺伝子治療開発薬の内訳 (1989~ グローバル)



出所: The Journal of Gene Medicine (2019) を基にModalis Tx作成

なぜ GTx では動物試験の結果で臨床効果を予測できるのか？

高等生物においては遺伝子制御の機構（OS）は共通



我々はキュウリと約40%も共通、遺伝子上では

出所: Datascopeを基にModalis Tx作成

3. 遺伝子のスイッチで治療を行う

GNDM は CRISPR 2.0



「1つの非常に面白い新分野があるとする、ゲノム編集以外の利用になると思います。すなわちゲノムに不可逆的なDNAの変化を与えるのではなく、代わりに遺伝子を制御して、それらの遺伝子から作られるタンパクの量をコントロールすることです。これらはCRISPRの新しい利用法になります。この技術を使うことにより、DNAに化学的な変化を与えること無く細胞のコントロールを行えるというのは非常に大きなポテンシャルを持っていると思います。」

-Jennifer Doudna, Nobel Prize Winner on CRISPR

Source: "Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR"

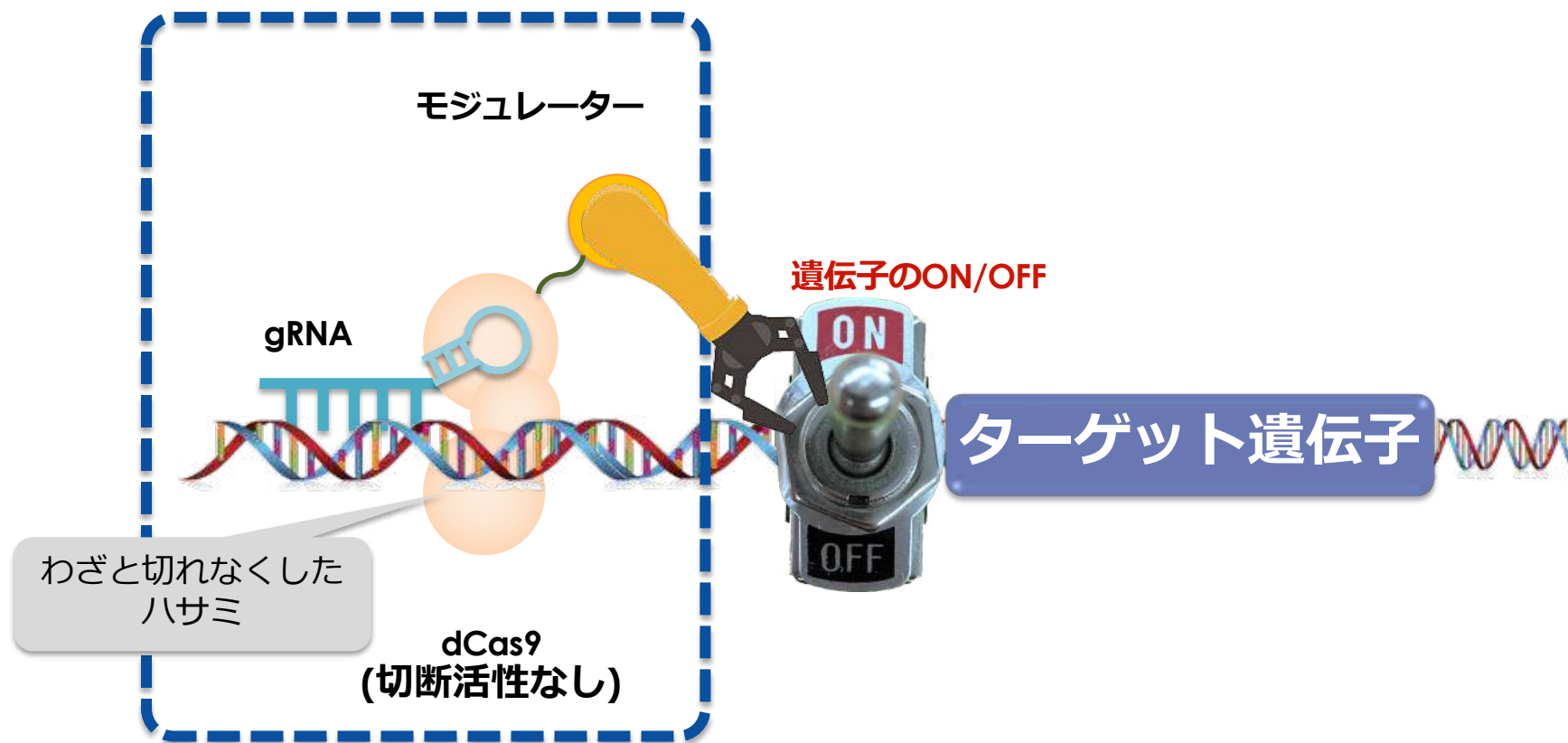
CRISPR-GNDM®

「切らない」 CRISPR 技術 = CRISPR-GNDM[®]

遺伝子のスイッチを制御して治療を行う

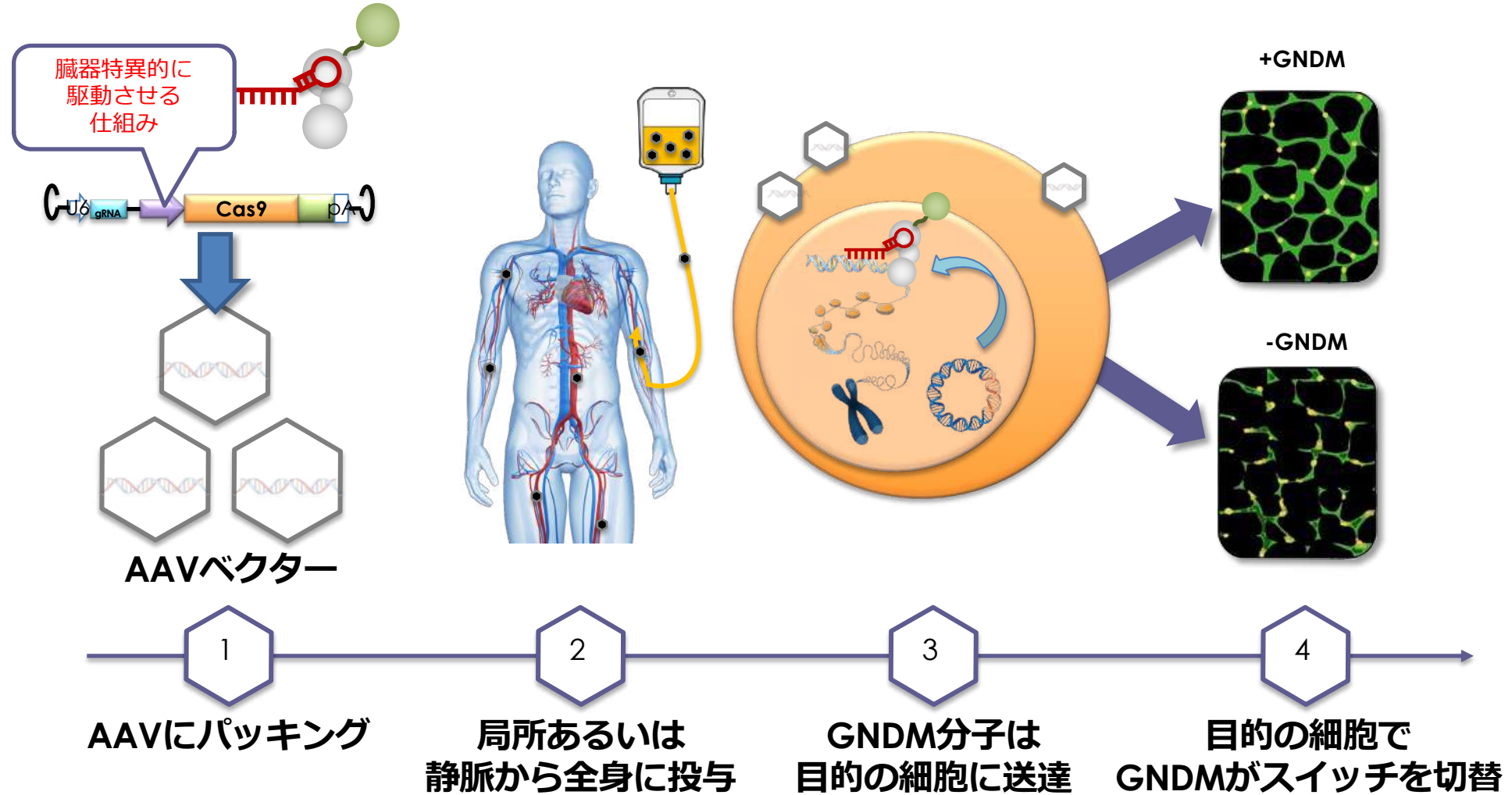
CRISPR-GNDM[®] (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



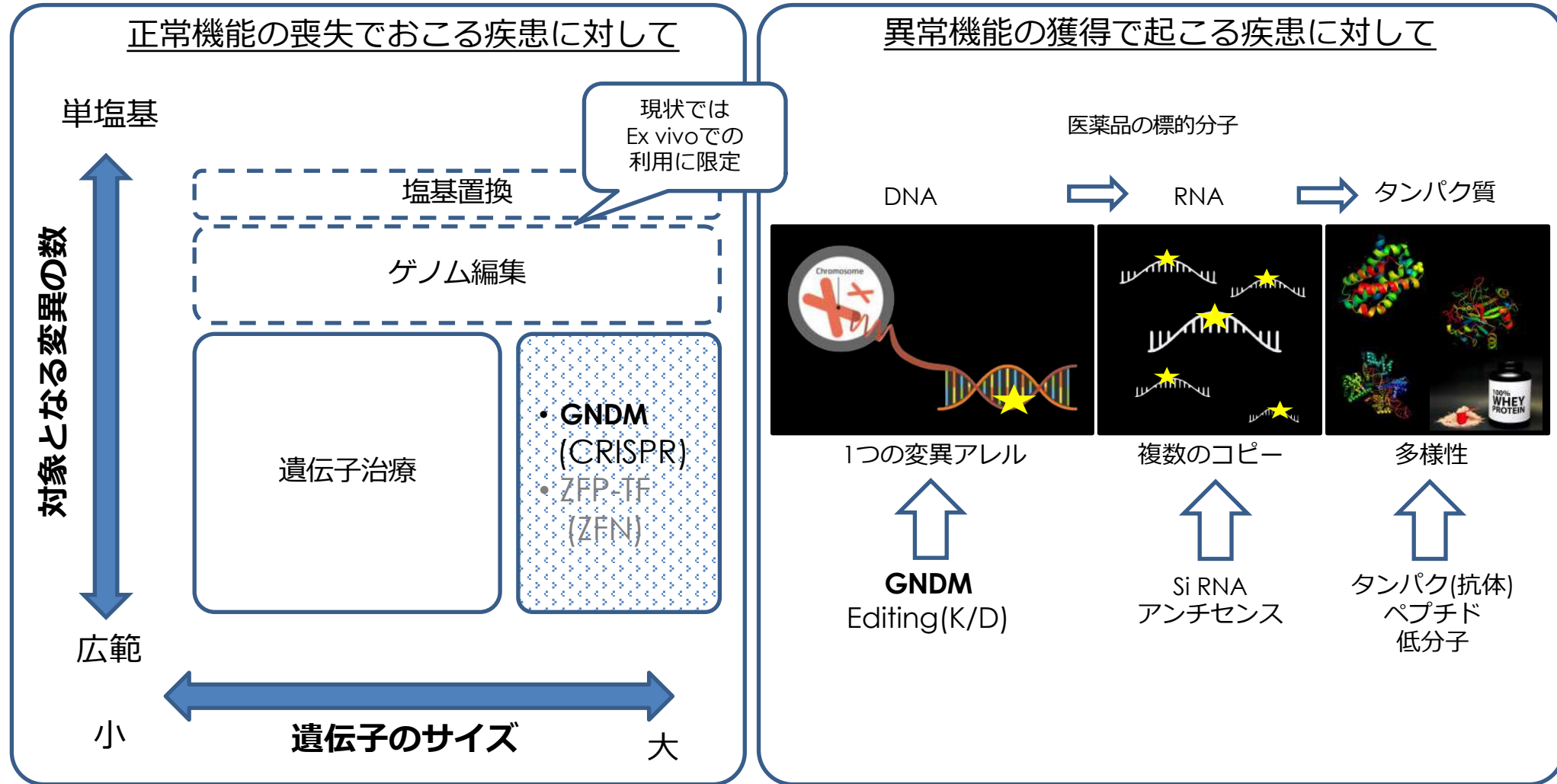
CRISPR-GNDM[®] の送達方法

AAV ベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む



4. モダリスの事業戦略

GNDM は機能喪失、異常機能獲得変異に対して有効なアプローチ



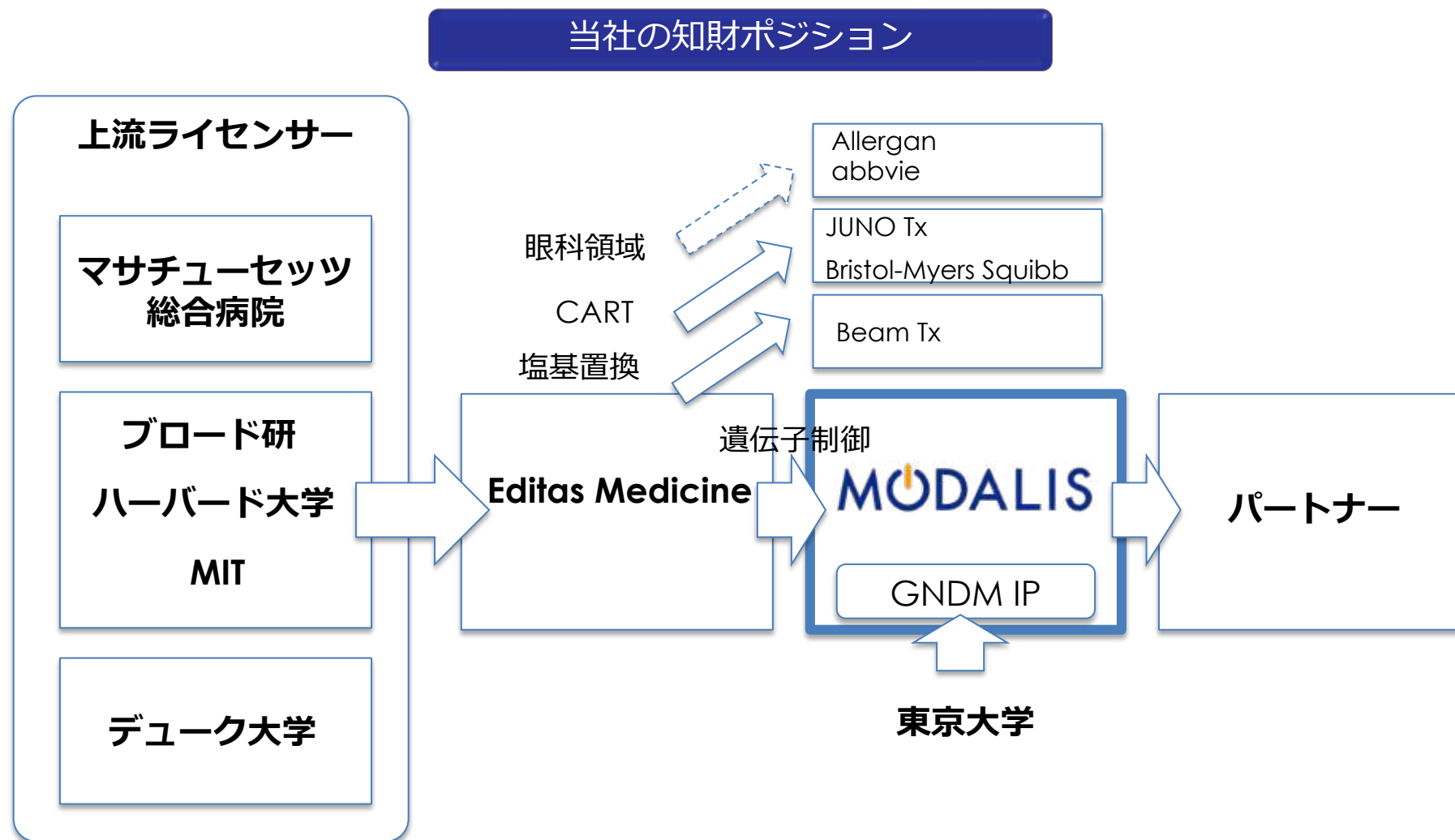
K/D: Knock-down

CRISPRおよびエピジェネティックス編集の領域は、新規設立を含めて俄に賑やかになりつつあり、アプローチへの興味の高さを反映していると考える

CRISPRおよび遺伝子制御領域におけるポジショニング

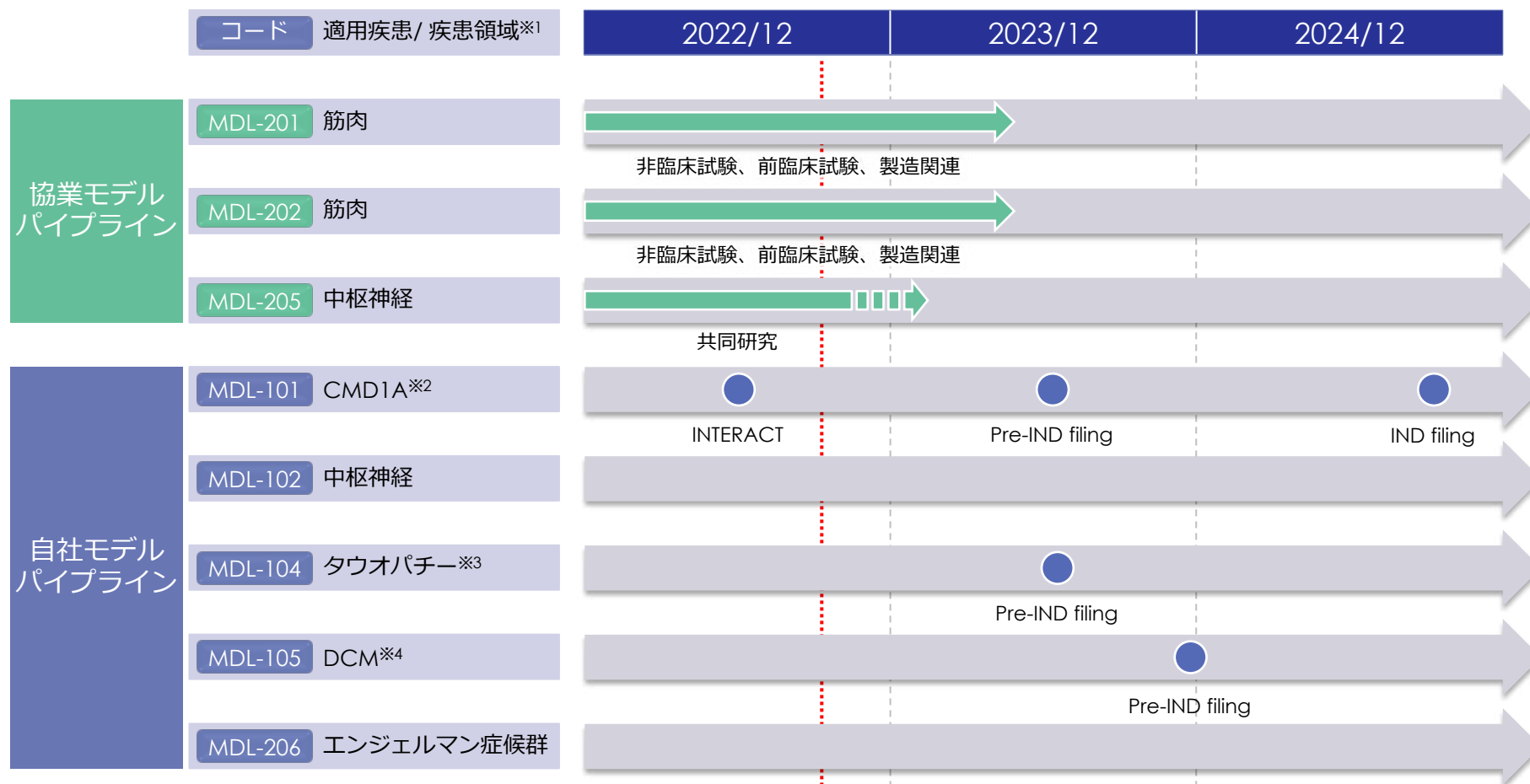
	編集		制御 (エピジェネティック編集)	
	遺伝子	塩基		
CRISPR	Editas Intellia CRISPR	Beam Metagenomi	 Navega	Tune Chroma EpicBio
その他 (例: ZFN)		Sangamo		Encoded

自社確立技術と Broad 研究所由来の CRISPR 基本特許で多層的に保護



出所：各社開示情報を基にModalis Tx作成

パイプラインの状況



*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります。

※1: 具体的な適応疾患名は、出願した特許が公開されるまでは競争上の理由から非開示とする戦略を採用しており、また協業モデルパイプラインは契約上で原則非開示とされているため、きさいしていません。

※2 : CMD1A=先天性筋ジストロフィー1A型

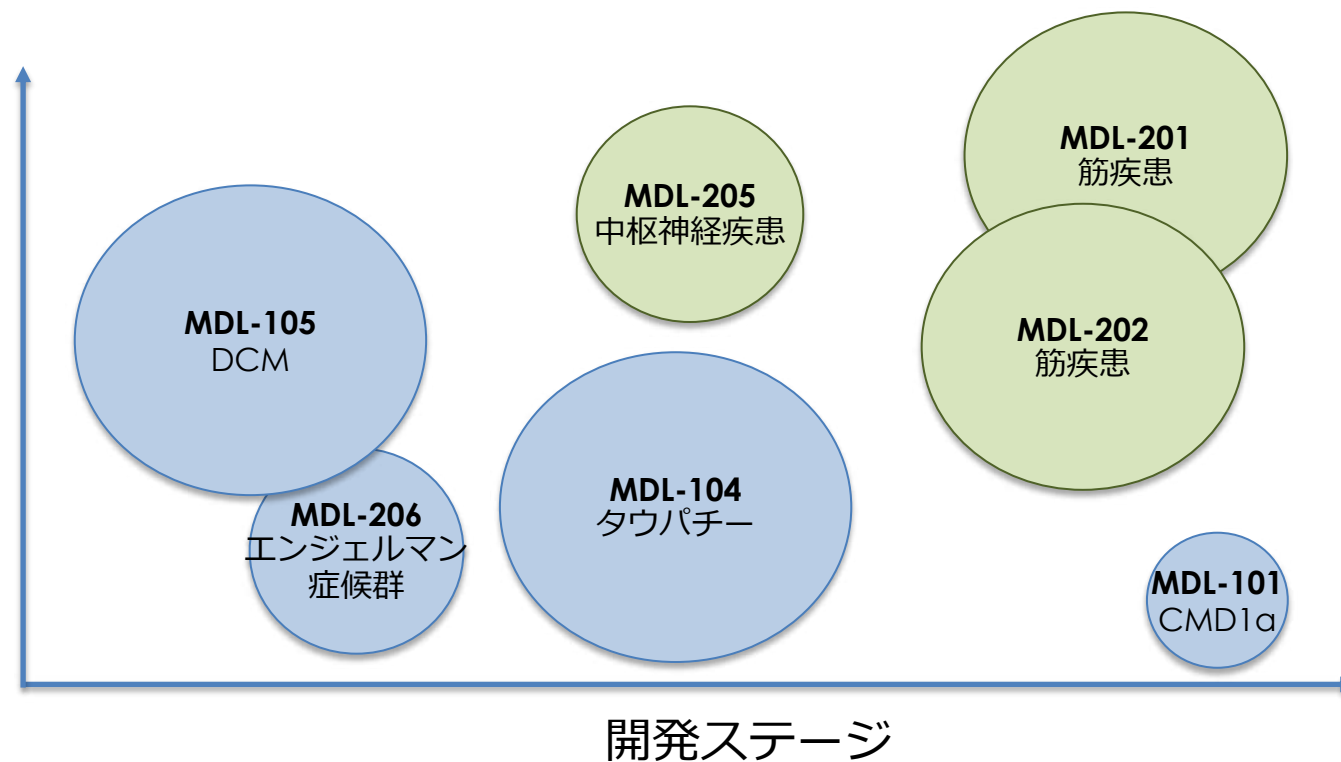
※3 : タウタンパク質による神経原線維変化。アルツハイマー病との相関が示唆されている。

※4 : Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

Copyright and proprietary to Modalis

開発パイプラインと市場規模のイメージ

開発パイプライン

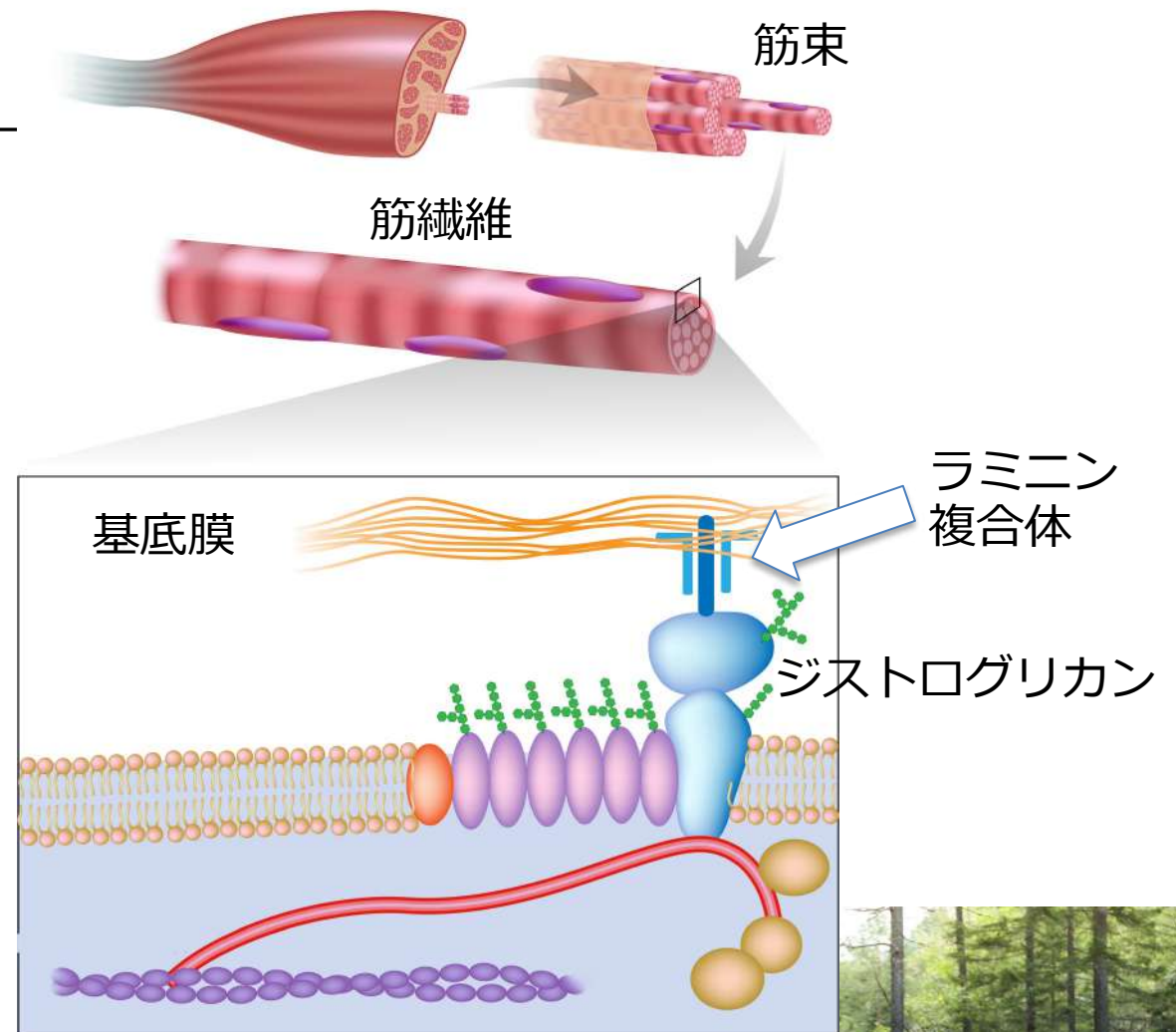


円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

CMD1A（先天性筋ジストロフィー1A型）

LAMA2 遺伝子の変異によって生じる重篤な筋ジストロフィー

- 発症頻度: **1 / 30,000***
- 遺伝形式: **常染色体劣性**
- 発症時期: 誕生時あるいは**生後数ヶ月以内**に明らか
- 臨床症状:
 - 重篤な筋力低下
 - 筋緊張低下症
 - 弱い自発的運動
 - 関節変形
 - 心不全、硬直
- 平均余命
 - 重篤な臨床的問題により**思春期を越えられない**
- 遺伝的原因: **LAMA2** 遺伝子の変異



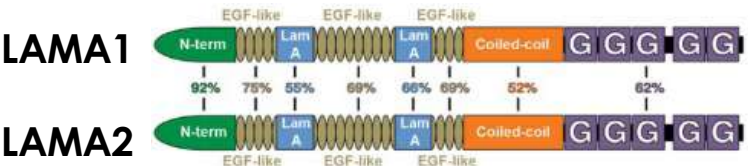
出所: 難病情報センター及びFlores et al, Frontiers in Molecular Neuroscience vol 13 (2020) *Ophanetより

LAMA2 の変異に対して、姉妹遺伝子の LAMA1 をオンにすることで筋肉の機能回復を行う

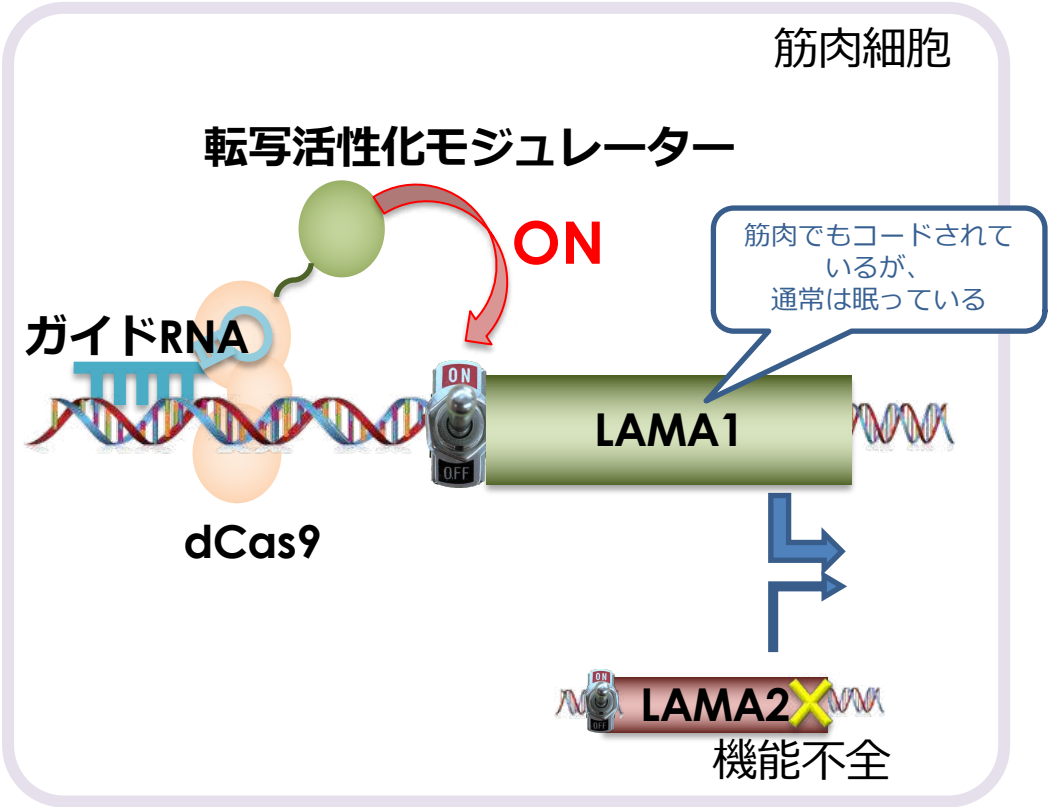
LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



LAMA1とLAMA2タンパクの構造

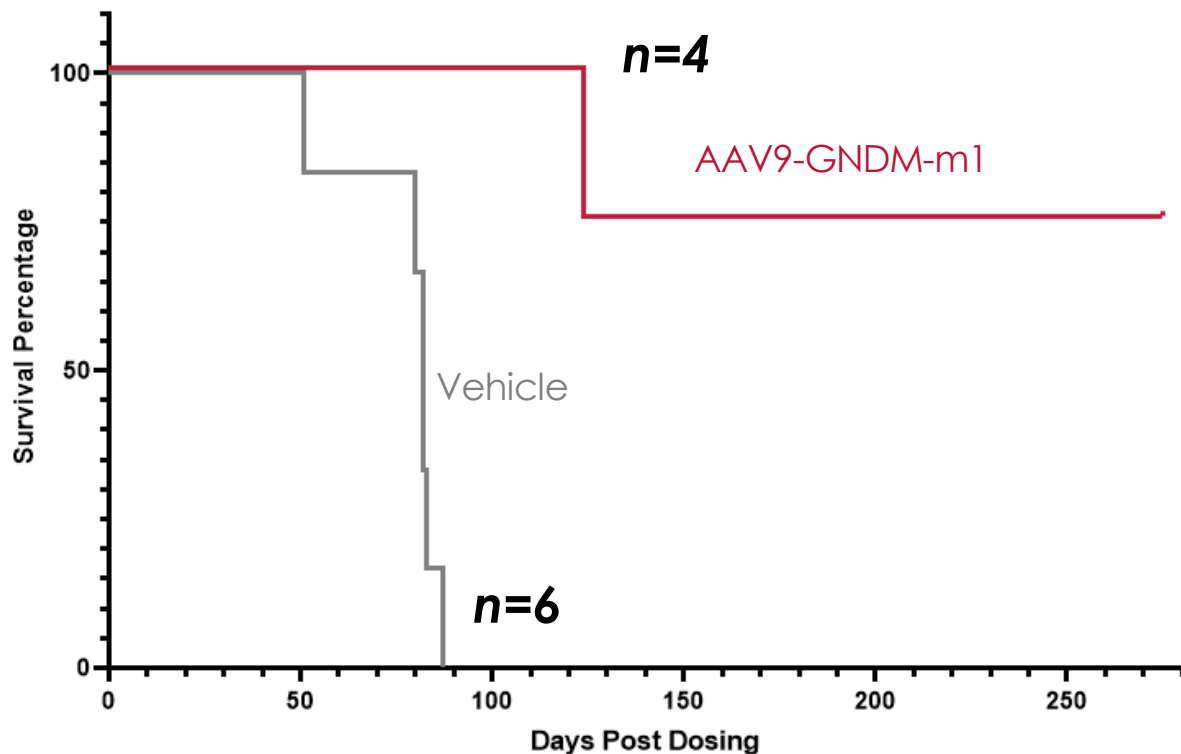


CRISPR-GNDM®での治療コンセプト



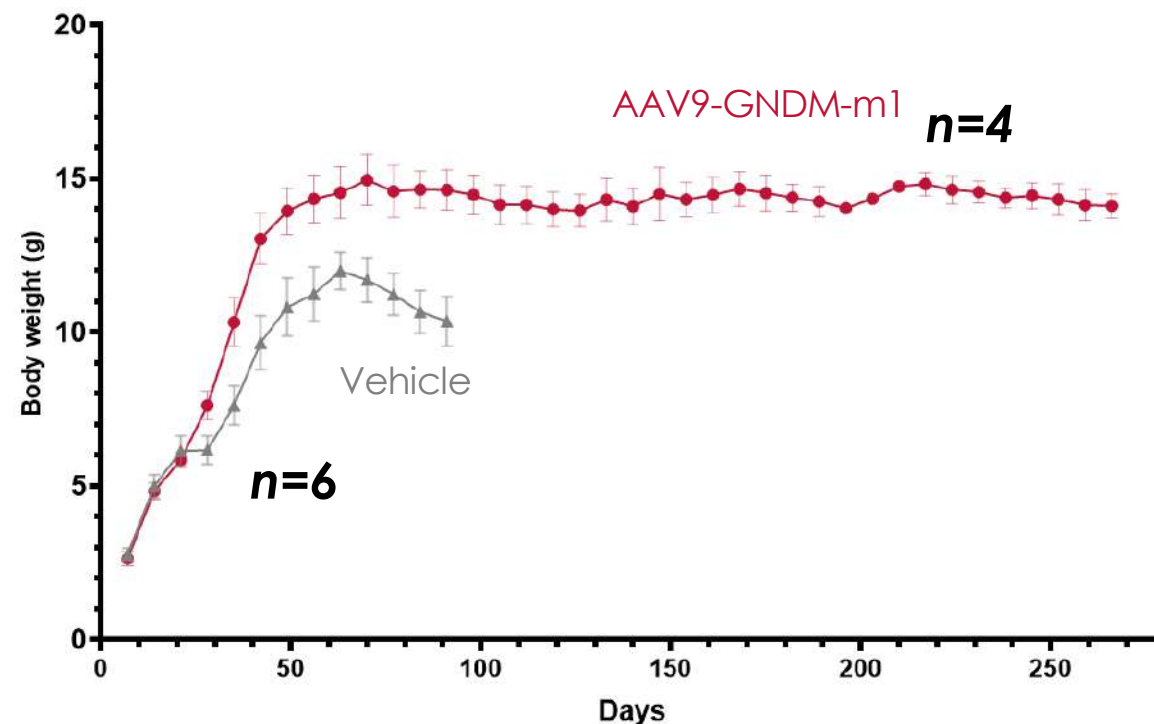
病態モデルマウスへの mMDL-101 の投与によって、生存状況および体重推移が改善した

dyWマウスの生存曲線



$p < 0.005$, log rank test

dy^w の体重の推移



$p < 0.0001$, Mann-Whitney test

3×10^{14} vg/kgでp2マウスに投与

ASGCT 2022にて発表

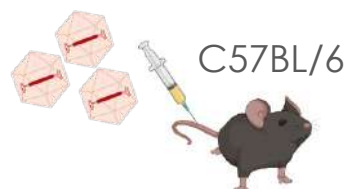
100



- ## MODALISにて取得したデータ

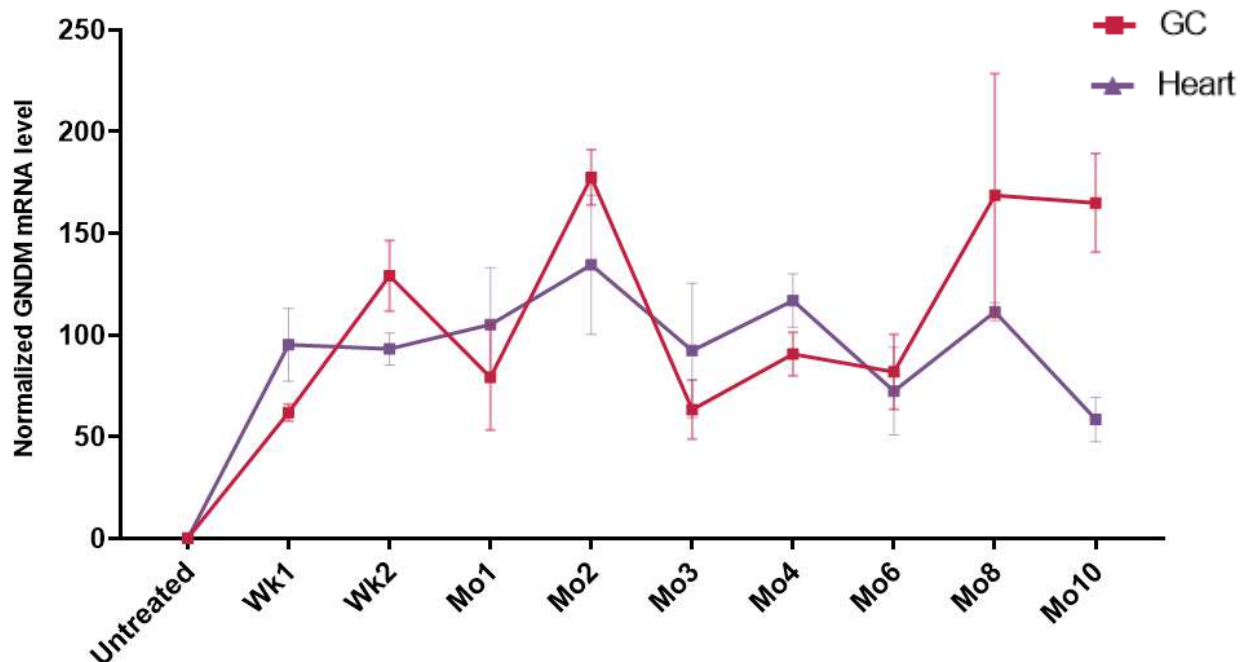
33

GNDM の効果はマウスの投与後10か月後まで維持された

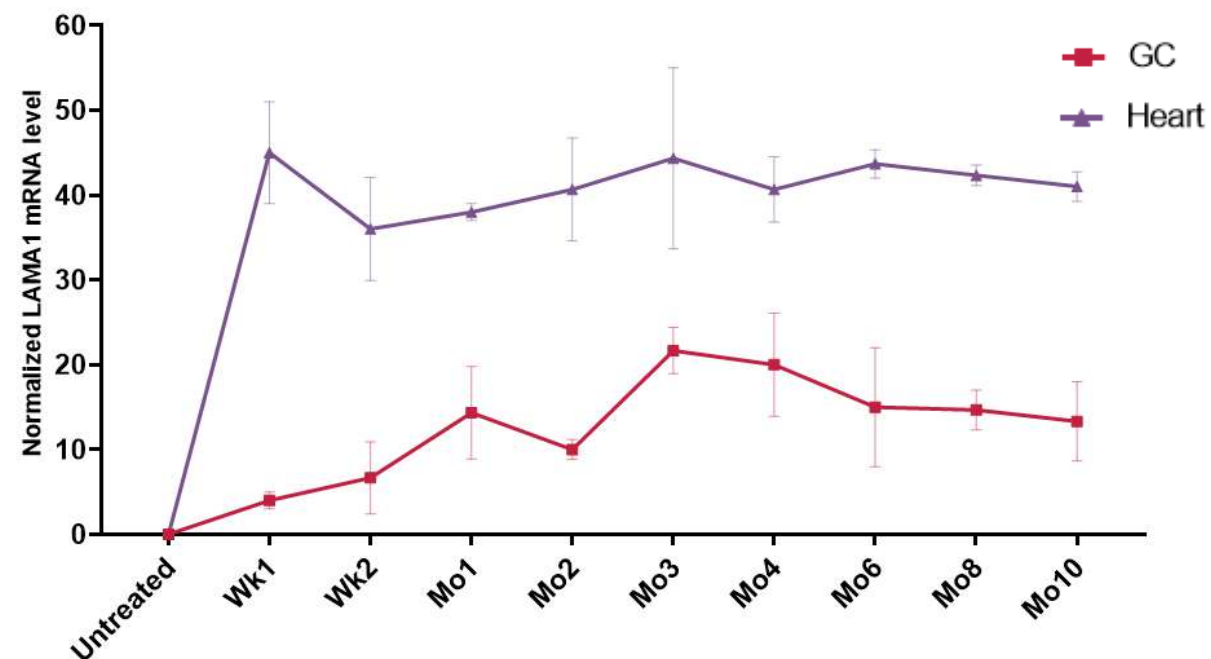


生後3週齢の正常マウスに静脈注射
3.0E+14 vg/kg

GNDM mRNA



Lama1 mRNA

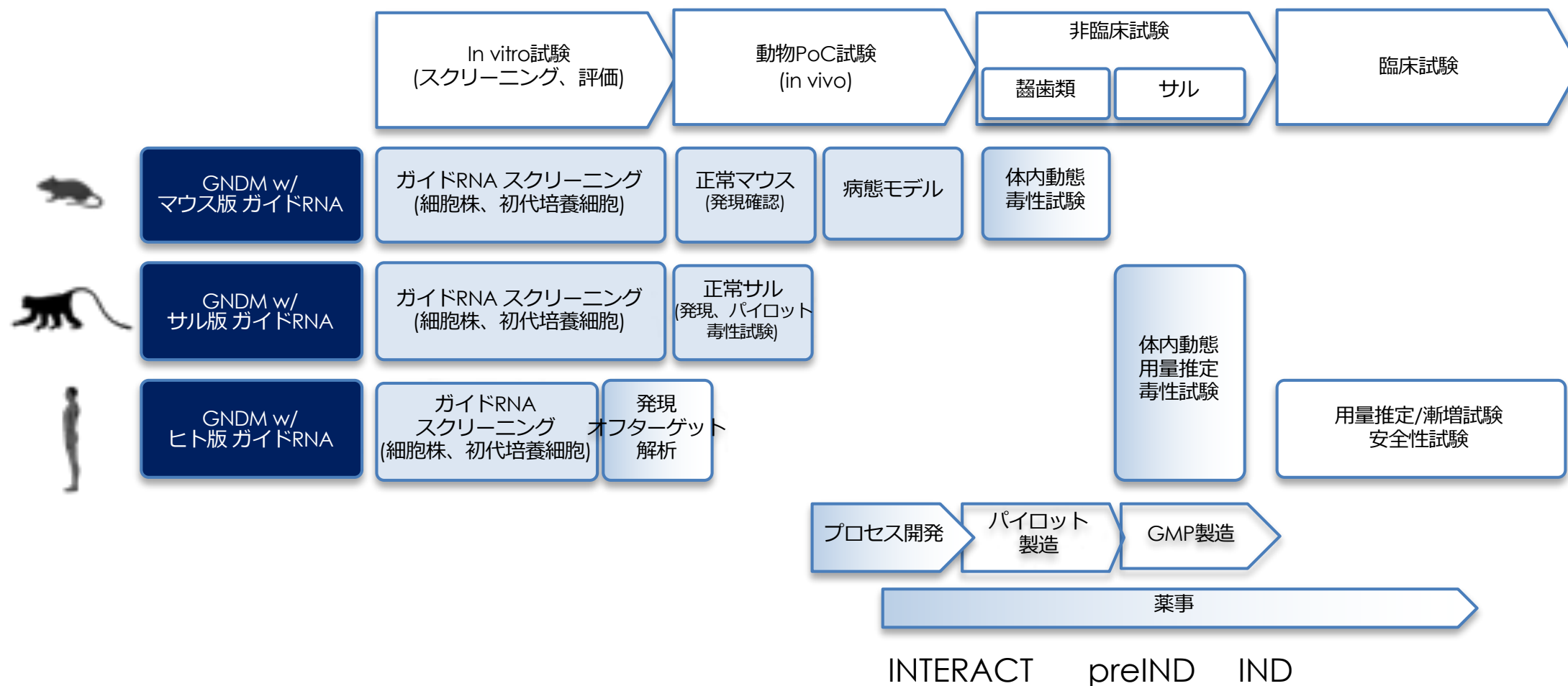


ASGCT 2022にて発表

n=3 for each time point

現在は IND enabling 試験とプロセス開発が進行中

CRISPR-GNDM® の臨床までのパス



INTERACT* ミーティングサマリ

- 開催時期：2022年7月中旬
- 非拘束方式
- モダリス側の事前提出のプロダクト詳細及び質問に対して FDA が文書と回答を行う形式で Web 会議にて開催
- 議題は主として
 - 製造プロセス及びその結果製品の評価方法について
 - 動物試験に用いる標品と臨床試験に用いる標品の互換性に関する考え方について
 - 動物試験を実施する動物種について
 - 動物試験にサロゲート標品を使うことの妥当性について
- いずれもモダリスの想定内の回答であり、計画していた試験及び開発計画に大幅な変更をもたらすものではないと判明。

INTERACT : *Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER Products*

MDL-101 の進捗サマリー

➤ 2022/2Q 報告まで

- 2種の動物モデル（dy2j and dyW）及び正常動物における検証
 - GNDM 分子の発現上昇に伴う LAMA-1 遺伝子及びタンパクの上昇確認
 - 生理学的、機能的改善及びマウスの生存延長の確認
 - マウスにおいて2年にわたる GNDM の発現持続を確認
- サルパイロット試験において投与量及び免疫反応のアセスメントを実施
- CDMO と共同で GMP 製造に向けたプロセス開発開始
- FDA との INTERACT ミーティングの実施

➤ それ以降の進捗:

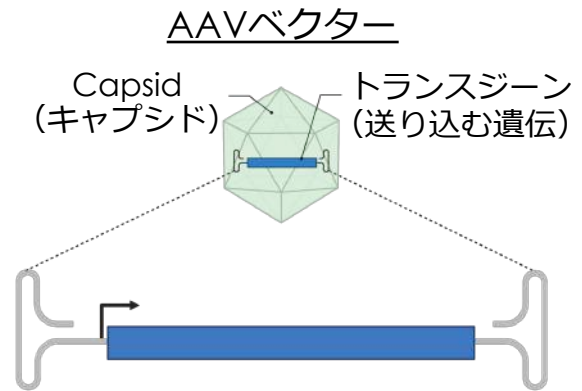
- Capsid* の変更（2022/9/15リリース）
- 改良型 Capsid 最終化のためのサル試験準備
- 改良型 Capsid 変更に伴うプロセス変更

* Capsid : P14参照（AAVベクターとの関係を記載）

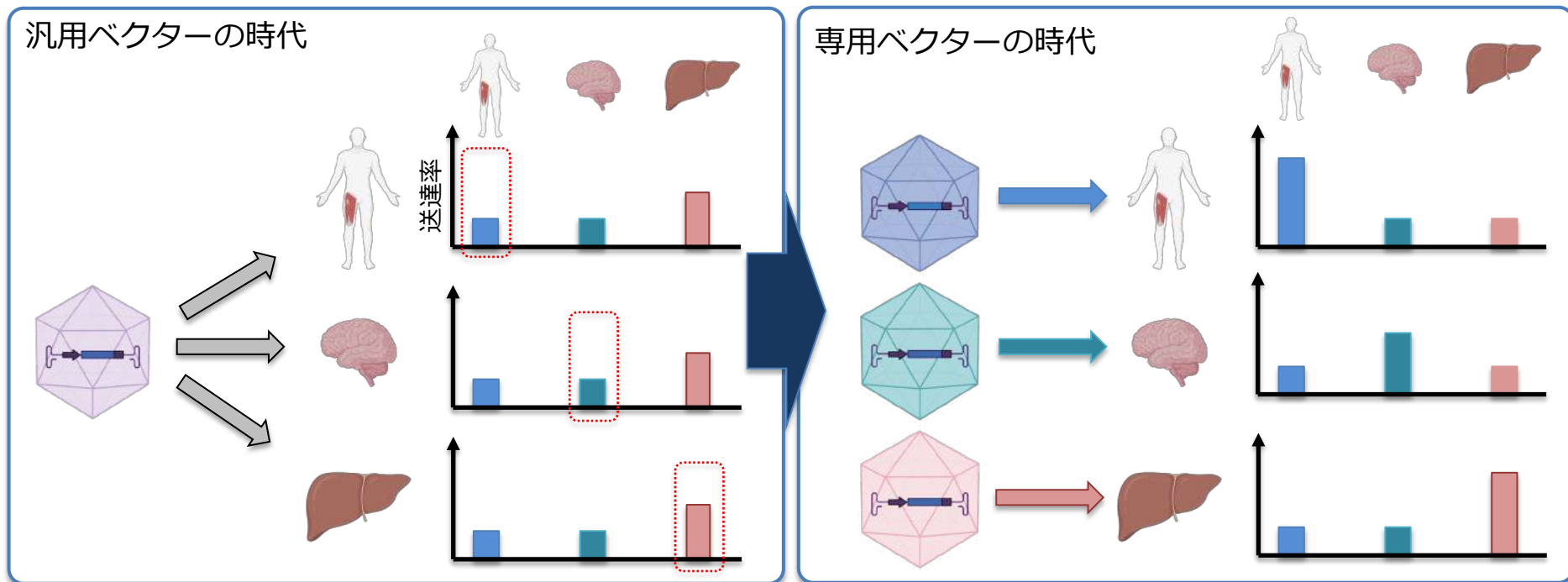
➤ 今後の予定:

- pre-IND ミーティングファイリング（2023年央）
- IND enabling 試験（GLP tox and PK/PD）
- GMP に向けたプロセス開発及びパイロット製造継続

近年 AAV ベクターには大きな技術革新がもたらされた

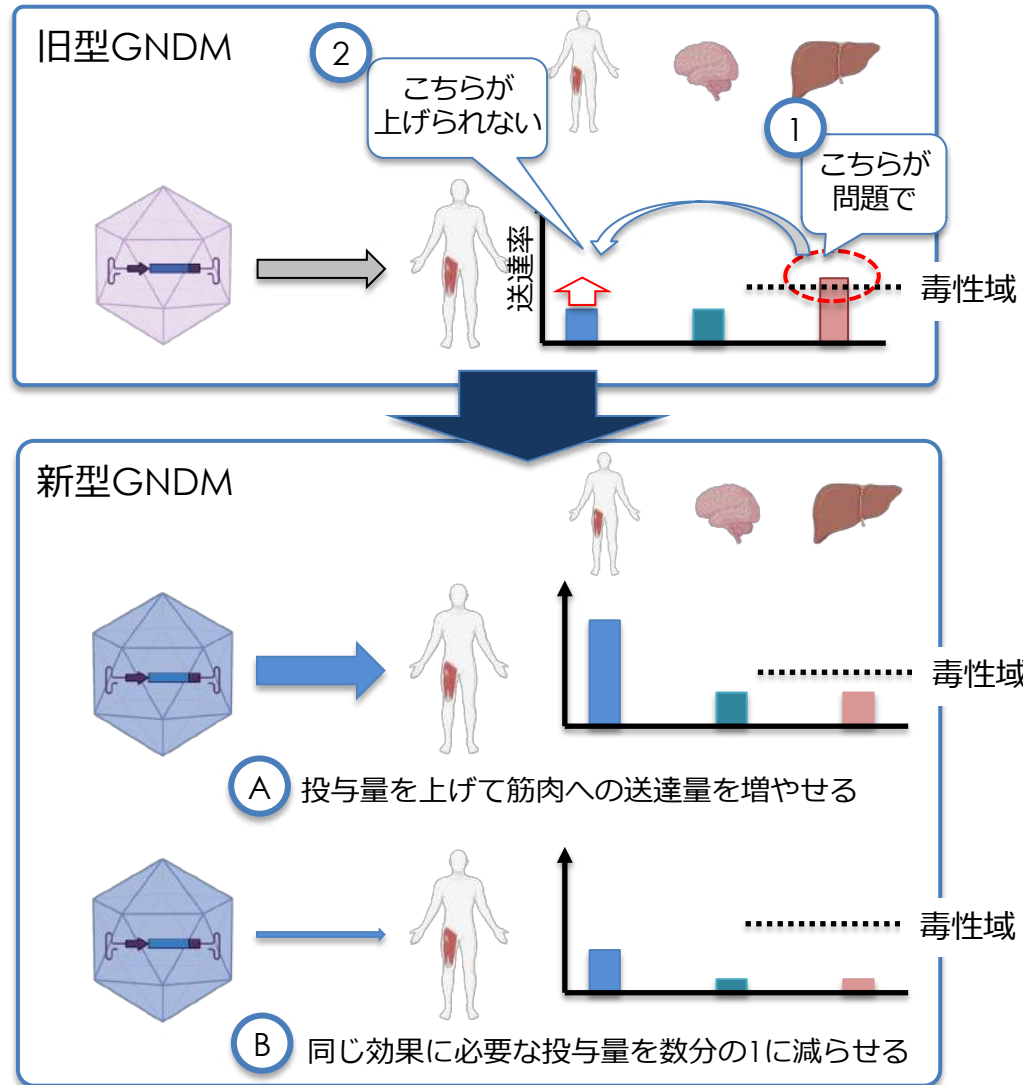


- これまでは AAV2, 6, 8, 9などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



専用 Capsid への移行は時代の要請であり、長期的にはメリットが大きい

MDL-101など筋肉疾患の場合



- 汎用 Capsid では肝毒性や血栓障害など、Capsid そのものの毒性によって制限を受け、用量を上げるとターゲット外臓器で毒性が生じる問題があった
- 専用 Capsid に移行することにより、目的臓器への送達率を上げられるので、**A** 他臓器での毒性レベルに達することなく目的臓器への送達量を上げられたり、**B** 同じ効果を出すために必要な投与量を低減することが可能になる
- 結果的にコストなどにもメリットが生じる

5. 第3四半期の財務状況

2022年12月期 第3四半期 業績状況

(百万円)

	2021年12月期 第3四半期（1-9月） (A)	2022年12月期 第3四半期（1-9月） (B)	差異 (B) - (A)
事業収益	1	40	39
事業費用	678	1,478	800
研究開発費	493	1,290	797
販管費	185	188	3
営業利益	△677	△1,438	△761
経常利益	△661	△1,314	△653
当期純利益	△181	△1,309	△1,128

事業収益

- ・ 共同研究開発のマイルストンの実現

事業費用

- ・ MDL-101の臨床試験への取組み（治験薬製造等のプロセス開発費用等）
- ・ 事業の進捗、自社モデルパイプラインの増加及び米ドルの円安に伴う研究開発費増加（主に、人件費、試薬等の研究材料費、家賃）

2022年12月期 第3四半期 財務状況

(百万円)

	2021年12月期末 (A)	2022年12月期 第3四半期 (B)	差異 (B) - (A)
流動資産	5,067	3,803	△1,264
現金及び預金	4,936	3,681	△1,255
固定資産	1,002	1,083	81
有形固定資産	223	349	126
特許実施権	704	657	△47
資産合計	6,069	4,886	△1,183
流動負債	181	285	104
固定負債	339	317	△22
負債合計	520	602	82
純資産合計	5,549	4,284	△1,265
負債純資産合計	6,069	4,886	△1,183
自己資本比率	91.4%	87.6%	

- ・ 安定した財務基盤、高い自己資本比率
- ・ 米国子会社のラボ拡張により、研究器具等の有形固定資産が増加

6. モダリスのこれから

モダリスが見ている未来

短期（2022年内）

- 既存の共同研究の進捗
- 新規の共同研究の設定

中期（3年内）

- MDL-101 の臨床試験入り（2024年）
- いずれかのプログラムによる臨床 PoC（2024～25年）

長期（> 3 年）

- GNDM 技術による製品の上市
- GNDM 技術の plug-and-play化

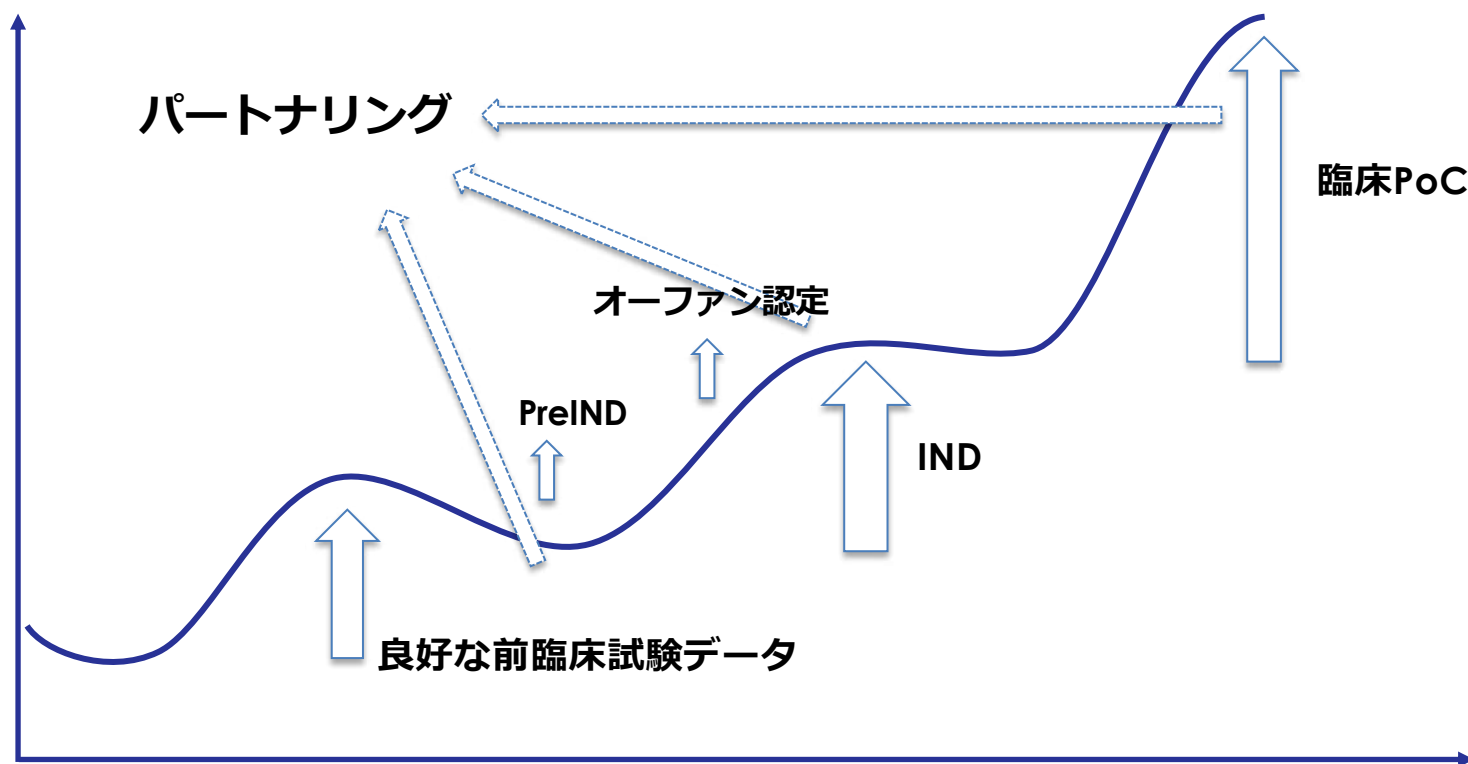
ライセンス契約締結

遺伝子解析の一般化・詳細化

遺伝子治療の一般化・技術の進化

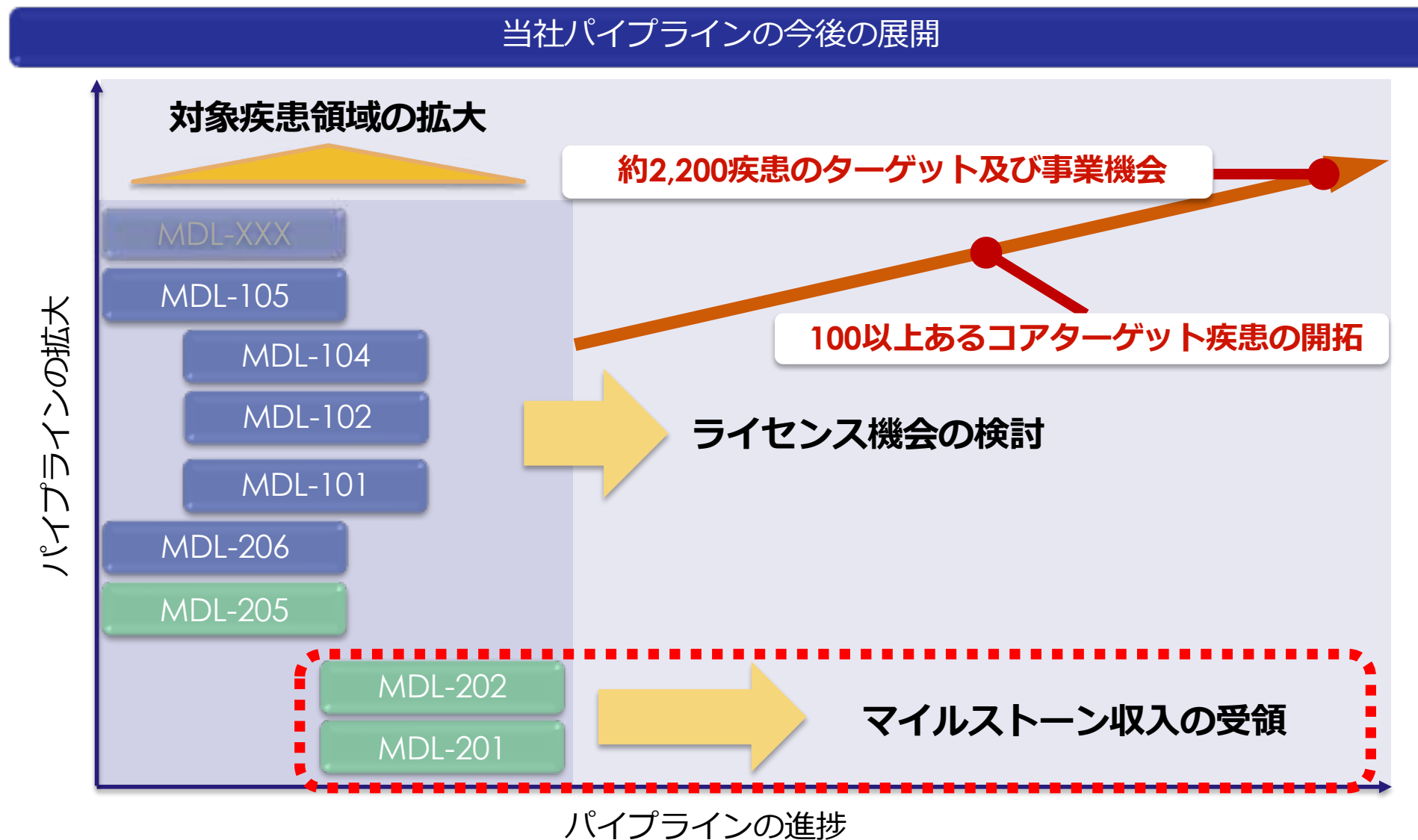
第2世代遺伝子治療の
問題解決

企業価値が上がるタイミングはいつか？



成長戦略

パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

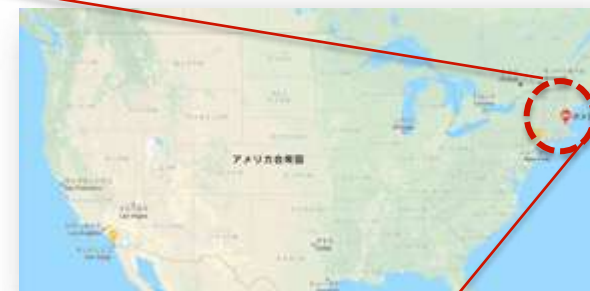
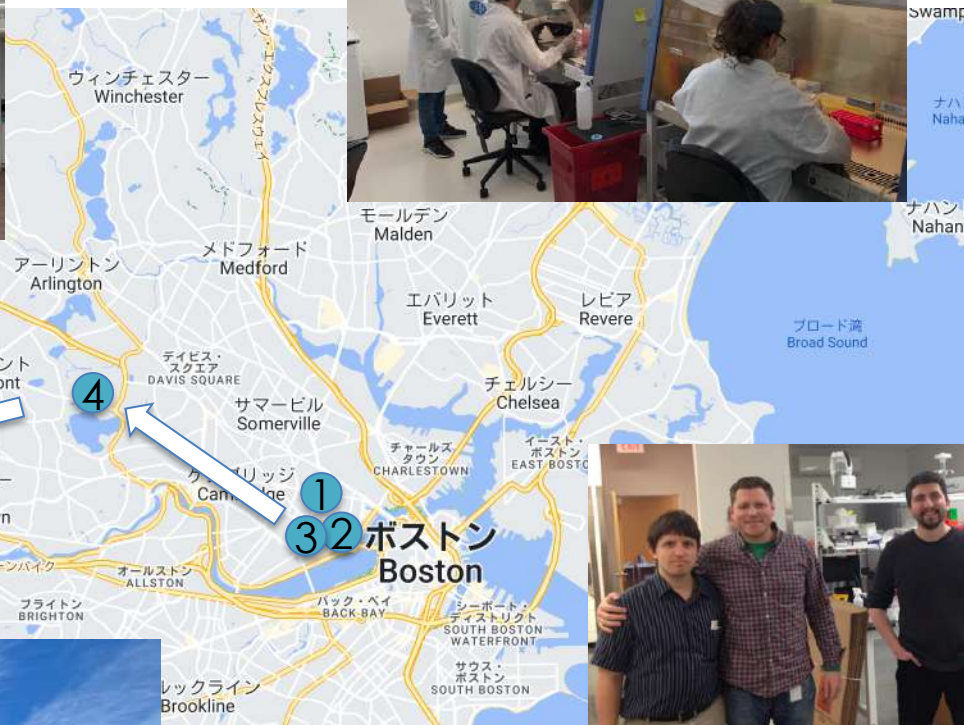


7. まとめ

まとめ

- 第2世代の遺伝子治療は黎明期を経て課題解決フェーズにある。
- 遺伝子治療の中にも様々なタイプの技術があり、それぞれに得意分野が存在する。モダリスは CRISPR-GNDM® 技術で得意ないくつかの疾患において課題解決を狙っている。
- モダリスは 1) 骨格・心筋分野、2) 中枢神経領域を中心に開発を進めている。
- CMD1A をターゲットにした MDL-101 で開発パスを通し、その後大型のパイプラインを開発していくポートフォリオ戦略を採っている。

MODALIS: バイオのウォール街、ボストン近郊に研究拠点



- 世界初の CRISPR ベースの遺伝子制御創薬技術
- Epigenetic Modulation のリーディングカンパニー
- これまで治療法がなかった遺伝性疾患の治療法を創出