

2023年12月期
第2四半期決算説明資料

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2023年8月8日

Copyright and proprietary to Modalis

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。
- 本資料の作成にあたり、当社は当社が入手可能な情報の真実性、正確性や完全性に依拠し、前提としていますが、科学的な論文・発表を含む外部からもたらされた情報等は公開情報等から引用したものを含んでおり、その正確性あるいは完全性について必ずしも当社として検証を行っていない場合があります、当社は何ら表明及び保証するものではありません。

目次

1. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM®技術とその利点
2. 当期のトピックおよびパイプラインの状況
3. 決算の状況
4. 成長戦略

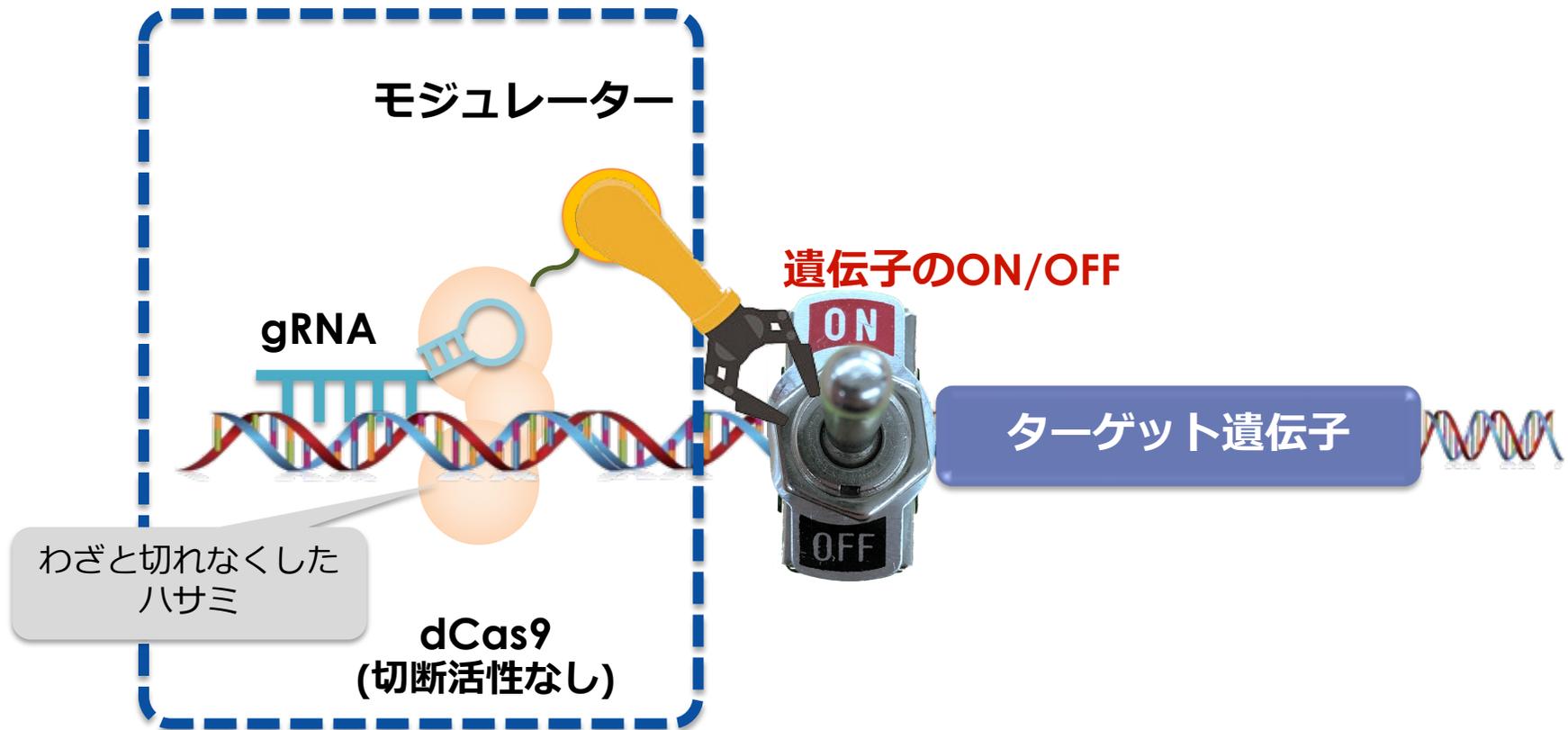
1. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM[®]技術とその利点

「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

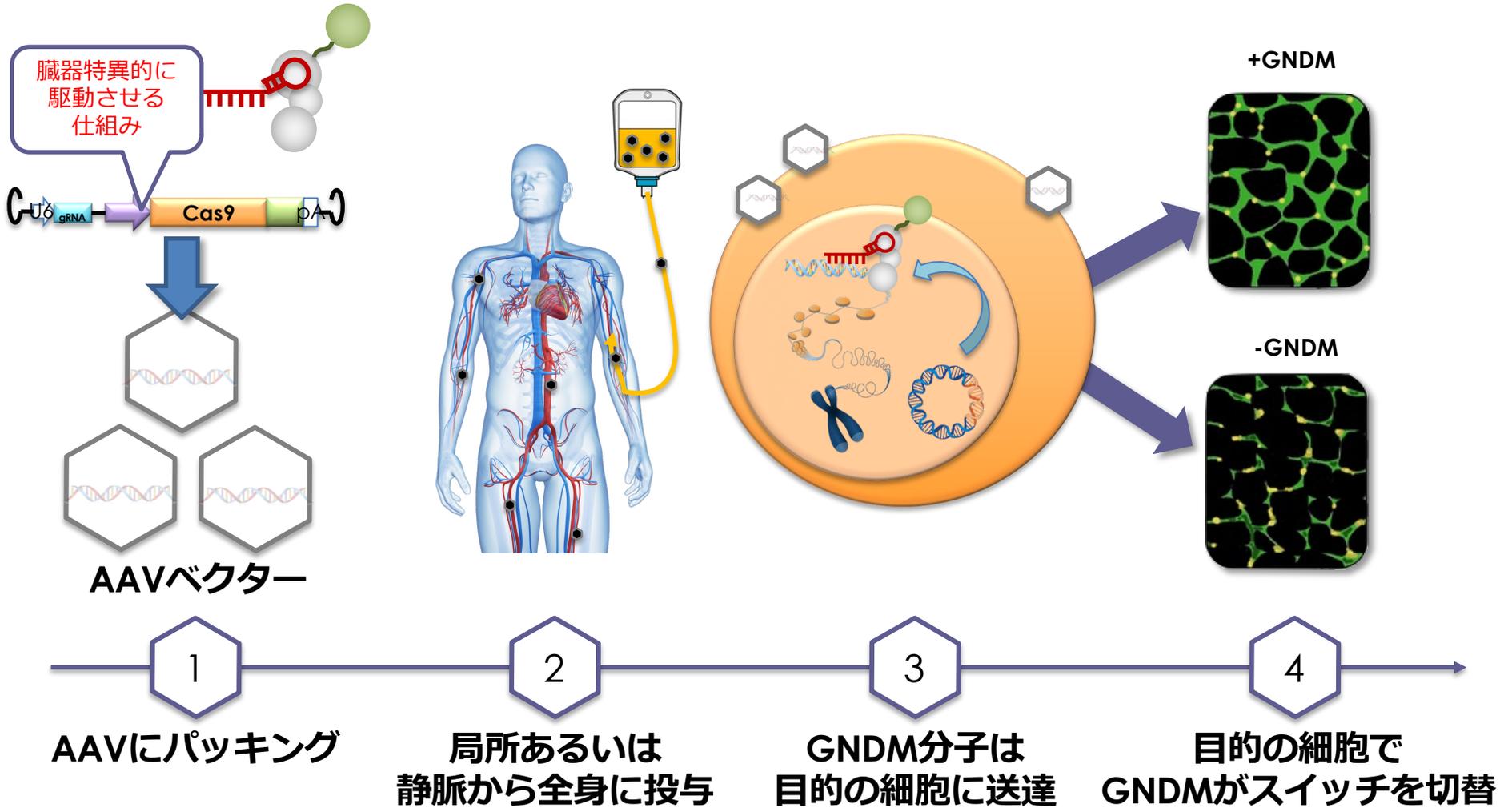
CRISPR-GNDM[®] (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

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



他の精密医療ではカバーできない疾患をターゲットにできる



	一般的な 遺伝子治療	ゲノム編集	アンチセンス siRNA	
高精度 ターゲティング	可能	可能	オフターゲット 臓器にも送達される	可能
持続性	年単位	理論的には 一生	繰り返し投与が 必要	年単位
用途	LoFのみ	現状ではGoF	GoFのみ	LoF及びGoF
ターゲット遺伝子の 制限	小型の遺伝子に 制限	扱える変異箇所は 1箇所のみ	ターゲット臓器は 肝臓などに制限	サイズの制限無し
DNAへの 影響	無し	二重鎖切断に伴う リスクがある	無し	無し

LOF=Loss of function(機能欠失型), GOF=gain of function(機能獲得型)変異

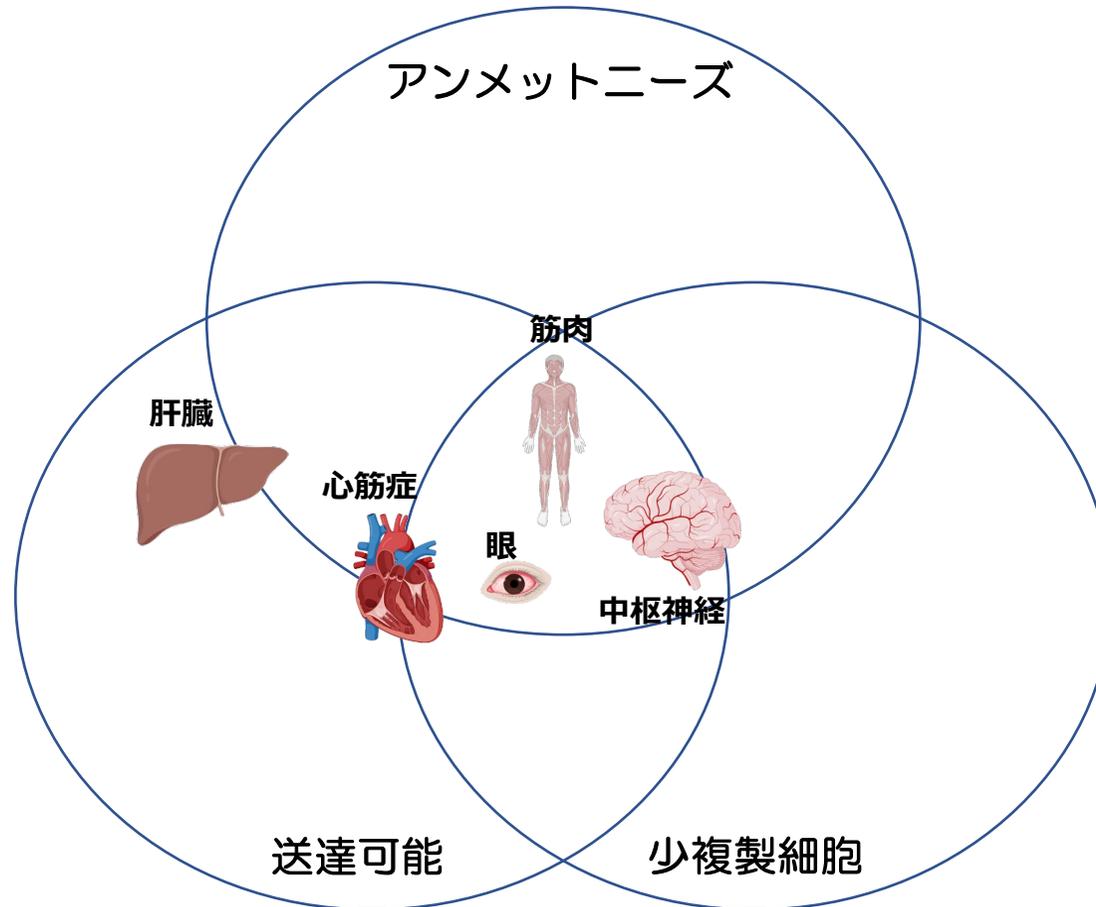
CRISPR 領域においても Modalis はユニークな技術ポジションを確立

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

モダリスは筋肉、中枢神経、心筋症の3分野に注力している

AAV遺伝子治療の対象疾患選択



2. 当期のトピックおよびパイプラインの状況

承認済みの遺伝子治療薬

遺伝子治療薬の薬価と患者数

Trade Name	cost	Indication	Manufacturer	Patient Population	WW market size* (mil USD)
Lxturna	\$850k	RPE65	Spark/Roche	2 per 100,000	\$65M ^b
Zolgensma	\$2.1M	SMA	Novartis (Avexis)	1 in 10,000 live births (Approx. 10,000 to 25,000 in US)	\$1.3B ^b
HEMGENIX	\$3.5M	Hemophilia B	uniQure CSL Behring	1 in 30,000 male	\$88M ^b
ELEVIDYS	\$3.2M	DMD	Sarepta	1 in 3,500 male birth	\$4.1B [#]
Roctavian	\$2.9M	Hemophilia A	BioMarin	1 in 5,000 male	\$262M [#]

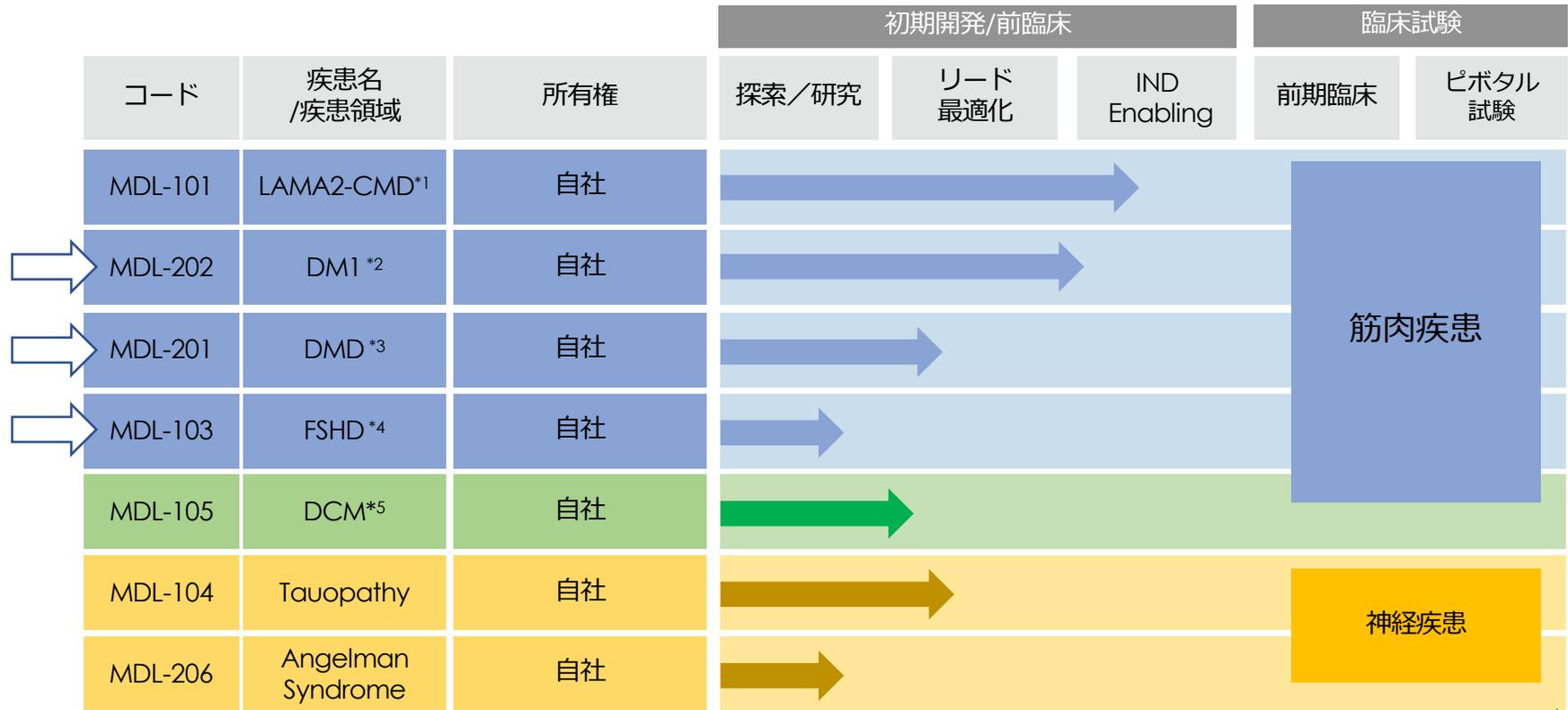
^b each company's website
[#]Grand view research, WW market size

出典: National Organization for Rare Disorder、各社ホームページ他

MDL-201および202の開発、製造・販売権をアステラス社より再取得

- アステラス社からMDL-201とMDL-202の全ての権利を再取得
- 2つのプログラムはそれぞれDMD及びDM1をターゲットとしたプログラム
- 対象疾患規模はいずれも大きく、新たなパートナーシップの設定を含めて収益機会が復活
- 両プログラムは、キャプシドの変更を含めて、MDL-101で培ったノウハウを転用してプロダクトを再生
- MDL-101の開発で、サルにおけるターゲットエンゲージメントが確認できたことにより、プラットフォーム共有するMDL-201及びMDL-202の薬効と安全性へと外挿可能
- 今後、特にMDL-101とMDL-202を優先して開発を進める計画を策定
- 本再取得に伴い、デリバリーと当社ノウハウが確立されている筋肉疾患へのシフトを含め、パイプラインの再編成を実施
- 神経疾患についてはリソースの手当を条件に開発を再開。研究は継続。

パイプラインの再編を行い、ノウハウの確立された筋肉疾患を優先 筋肉疾患パイプラインはキャプシド変更を施した新型で開発



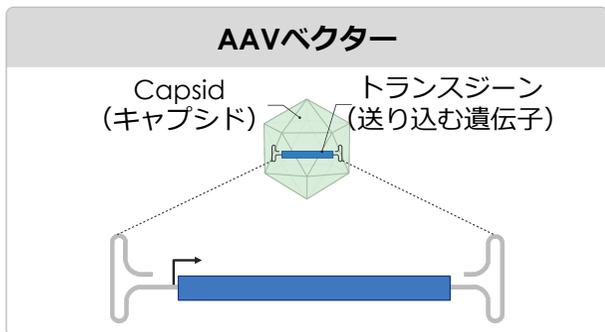
⇒ MDL-102
MDL-205

*1: LAMA2-related congenital muscular dystrophy = 先天性筋ジストロフィー1A型。
 *2: Myotonic Dystrophy Type 1 =筋強直性ジストロフィー1型
 *3: Duchene Muscular Dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)
 *4: facioscapulohumeral muscular dystrophy =顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
 *5: Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

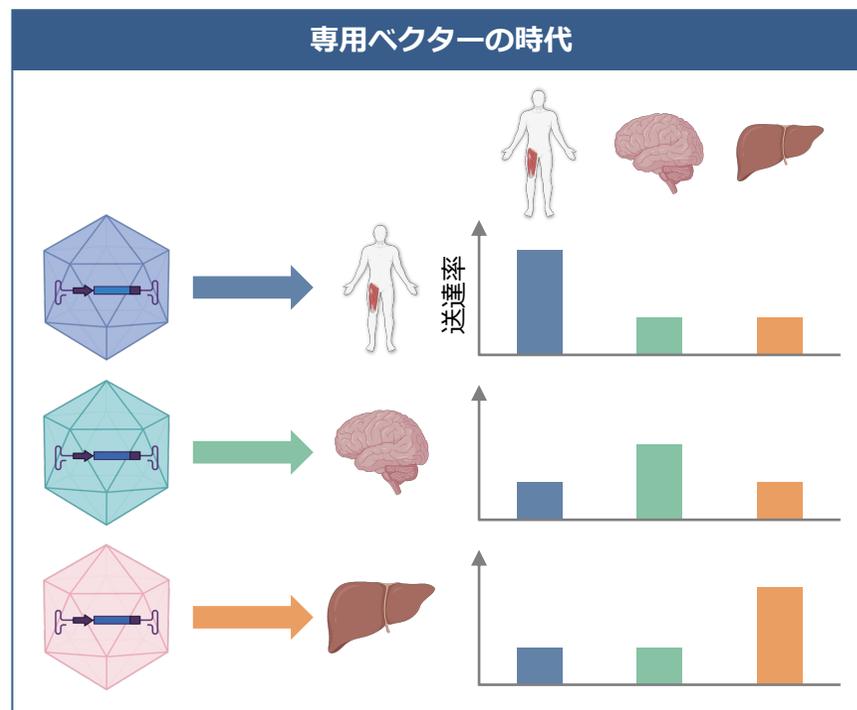
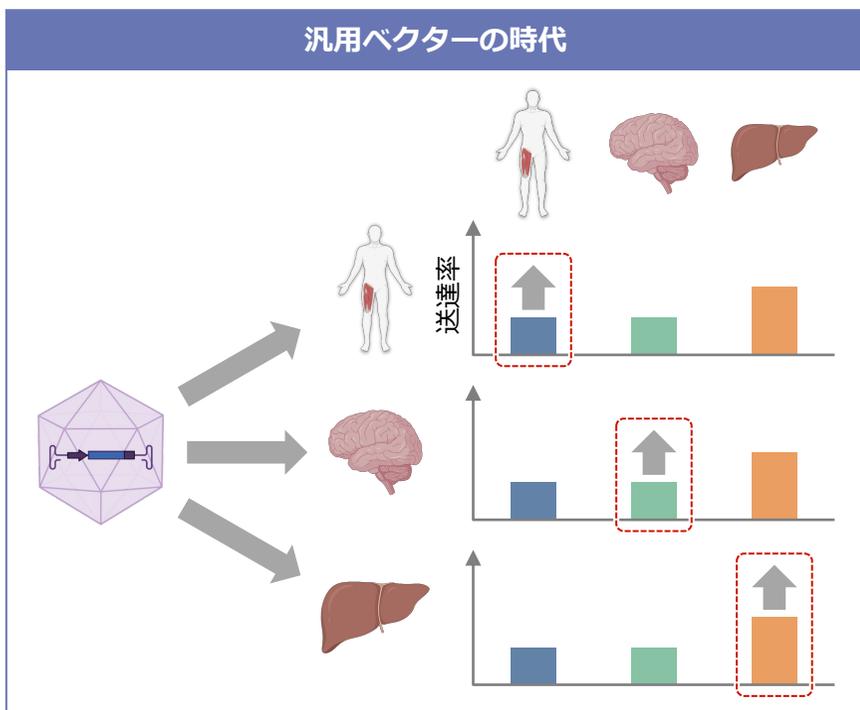
その他パイプライン再編成のポイント

- これまでインキュベーションしてきた筋肉疾患プログラムMDL-103のターゲットがFSHDで、Dux4遺伝子をターゲットとしていることを公表。
- MDL-104を含む神経疾患は研究を継続しながらも筋肉疾患プログラムを優先する。
- MDL-102及びMDL-205はプライオリティを下げる。

AAVベクターには大きな技術革新が近年もたらされた

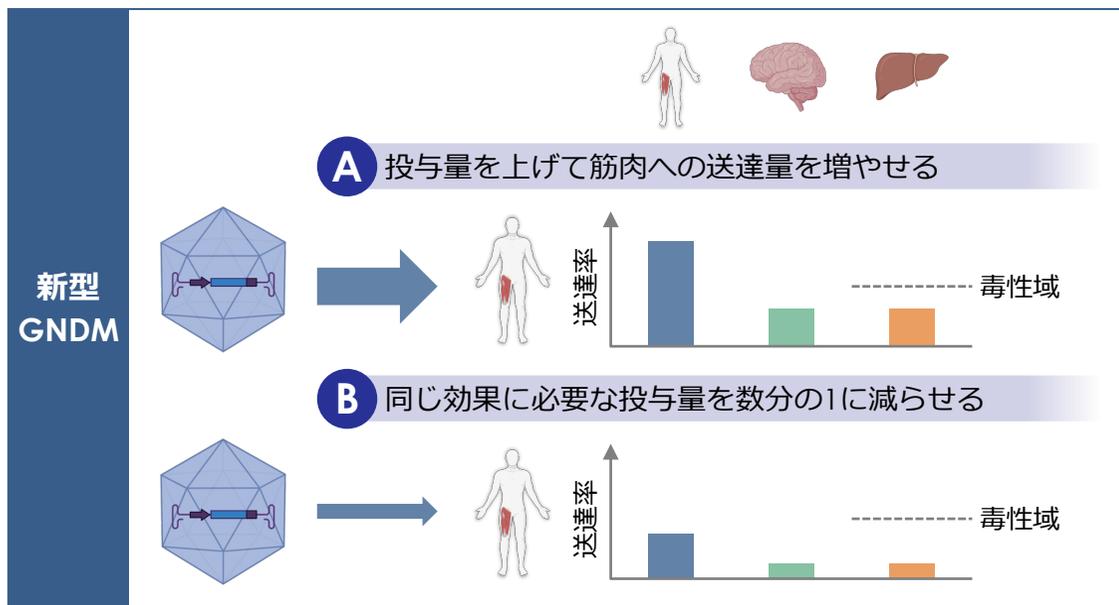
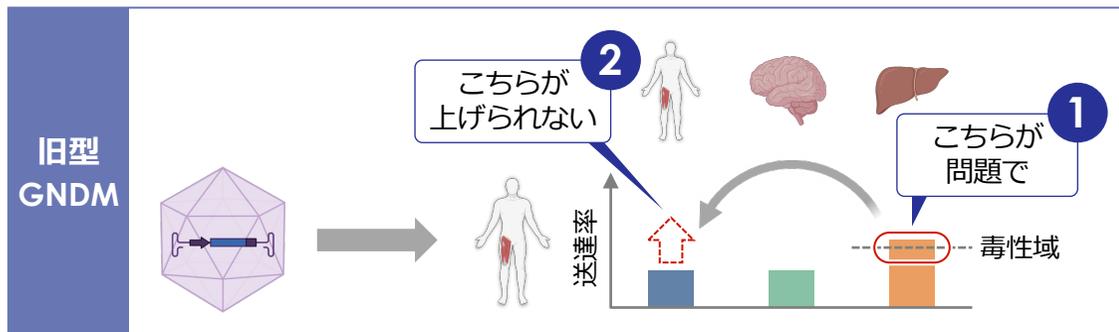


- これまでは AAV2, 6, 8, 9などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



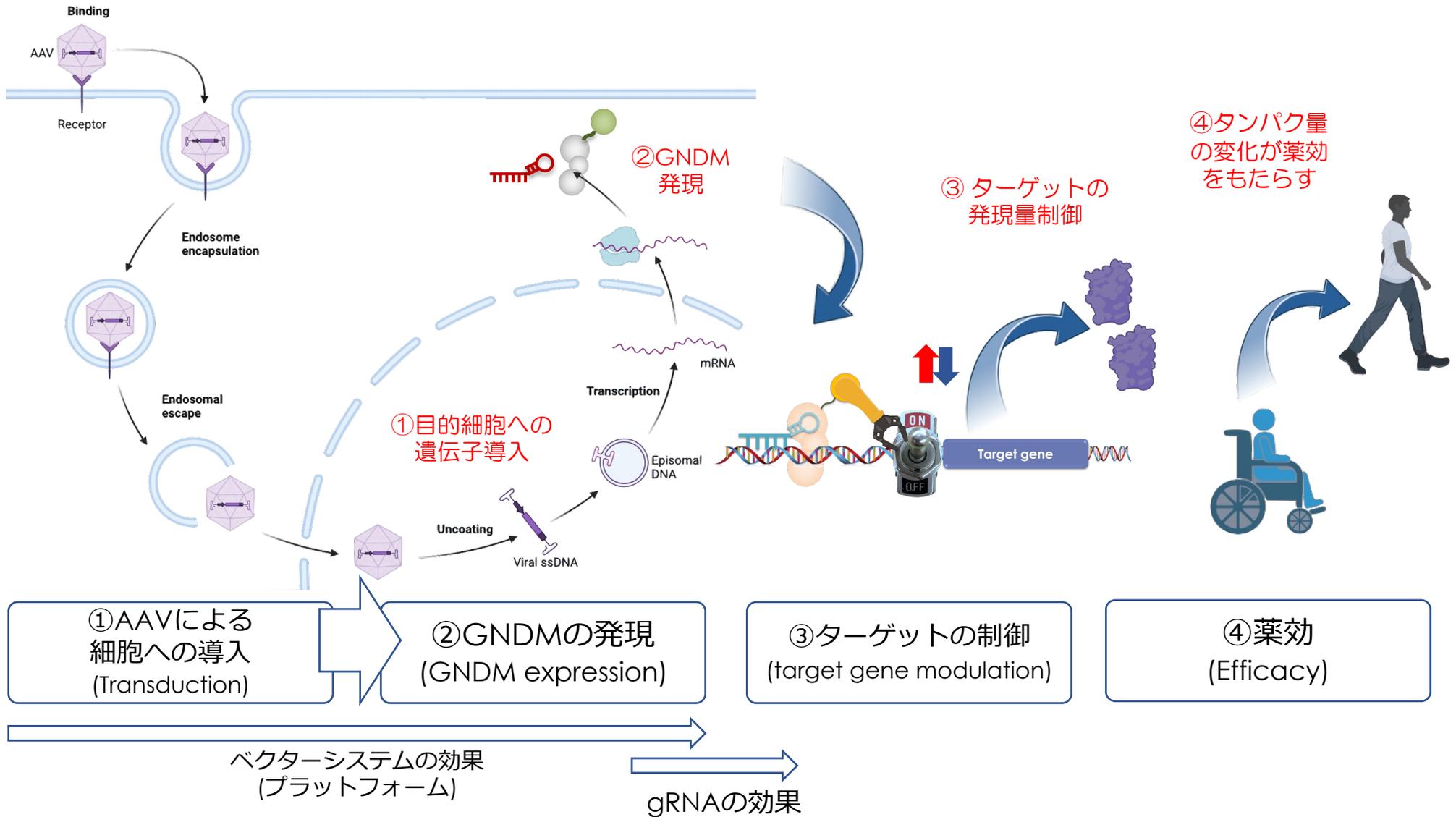
専用Capsidへの移行は時代の要請であり、長期的にはメリットが大きい

MDL-101など筋肉疾患の場合

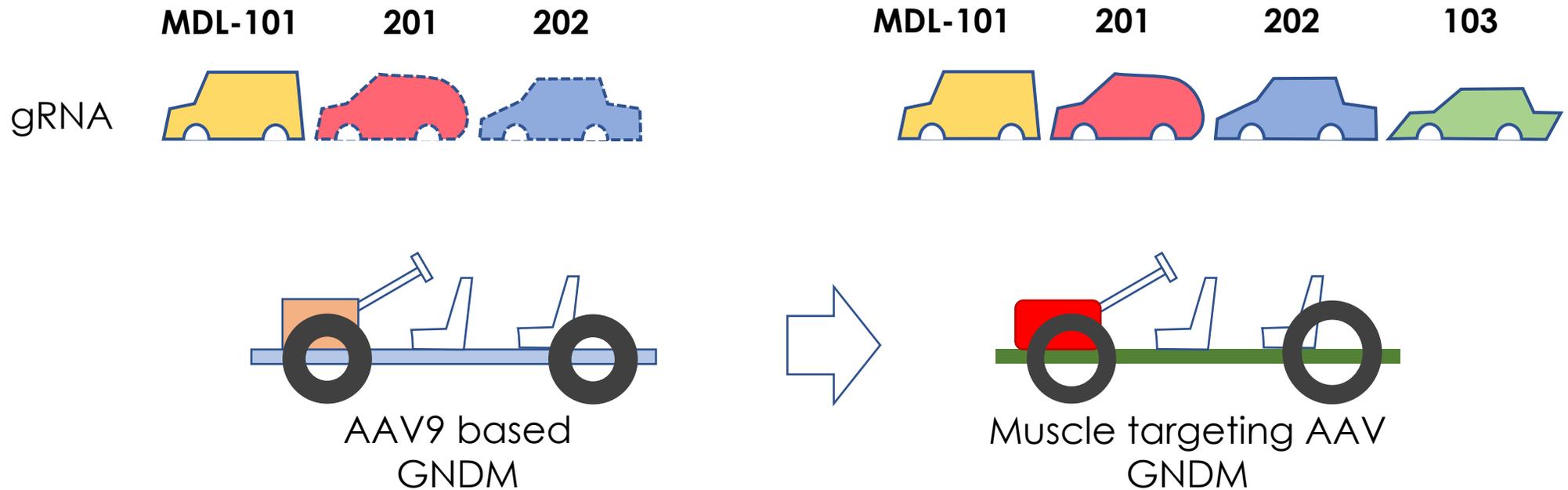


- 汎用 Capsid では肝毒性や血栓障害など、Capsid そのものの毒性によって制限を受け、用量を上げるとターゲット外臓器で毒性が生じる問題があった
- 専用 Capsid に移行することにより、目的臓器への送達率を上げられるので、
 - A** 他臓器での毒性レベルに達することなく目的臓器への送達量を上げられたり、
 - B** 同じ効果を出すために必要な投与量を低減することが可能になる
- 結果的にコストなどにもメリットが生じる

薬効までの4段階のうち、GNDMの発現までは筋肉疾患プログラム内でサルまで動作保証の取れた共通のプラットフォームを使っている



既に新システムに移行しているMDL-101同様に、MDL-201、MDL-202 及び MDL-103も新システムに移植し、プロダクトのポテンシャルを引き上げる



LAMA2-CMD (別名: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の一種

MDL-101

LAMA2-CMDに対する最初かつファーストインクラスとなりうる治療

罹患率	1 in 30,000* 10,000 in US
発症	生後すぐ、あるいは数ヶ月内に著明
病態	思春期を超えて生きられない場合が多い <ul style="list-style-type: none">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
原因	LAMA2遺伝子の変異
市場規模	\$500M以上

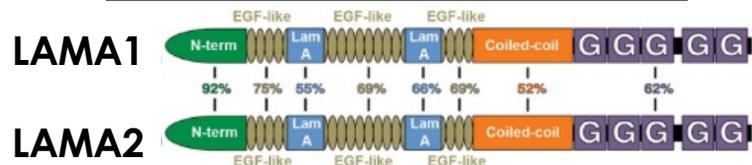
Source: *Ophanet

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

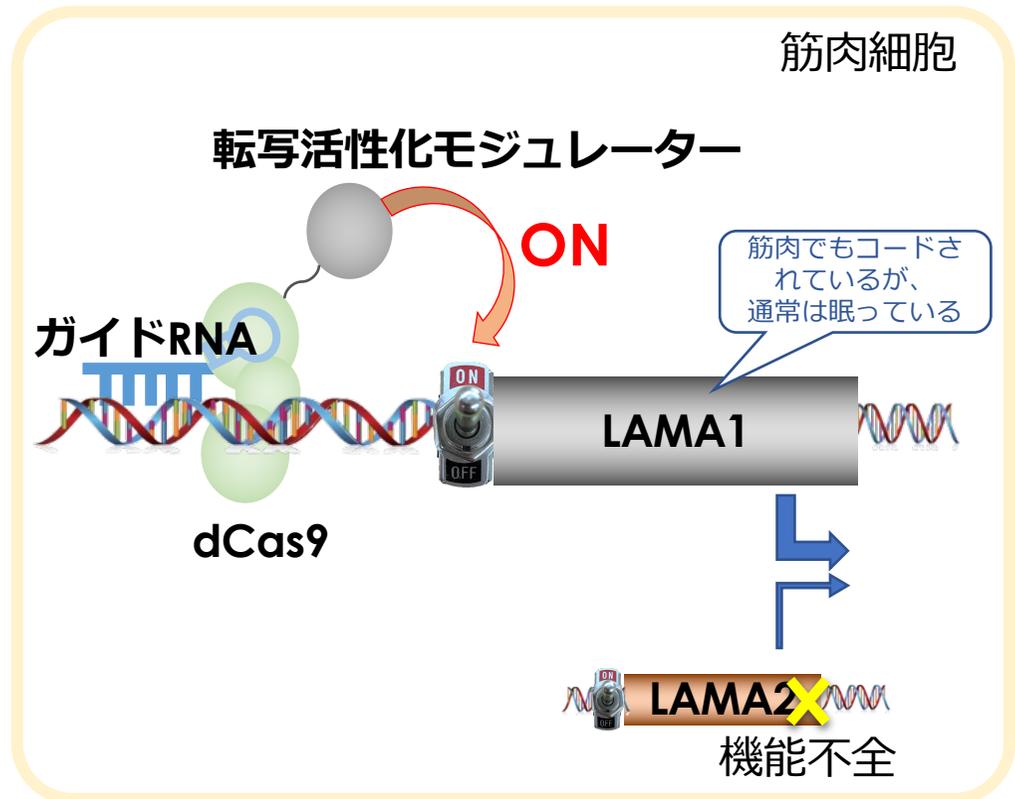
LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



LAMA1とLAMA2タンパクの構造



CRISPR-GNDM®での治療コンセプト



MDL-101 の進捗サマリー

➤ 進捗状況

- 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
- FDA との INTERACT ミーティングの実施（2022年7月）
- Capsid の変更（2022年9月）
- 改良型 Capsid のマウス及びサルにおける評価試験開始（2022年12月開始）
 - 速報ベースだが、LAMA-1 の上昇を含む有効な結果を獲得している
- 改良型 Capsid 変更にともなうプロセス変更
- KOL とのディスカッションを経て臨床概要書及びプロトコールの準備
- Pre-IND レスポンス受領 (2023年6月)

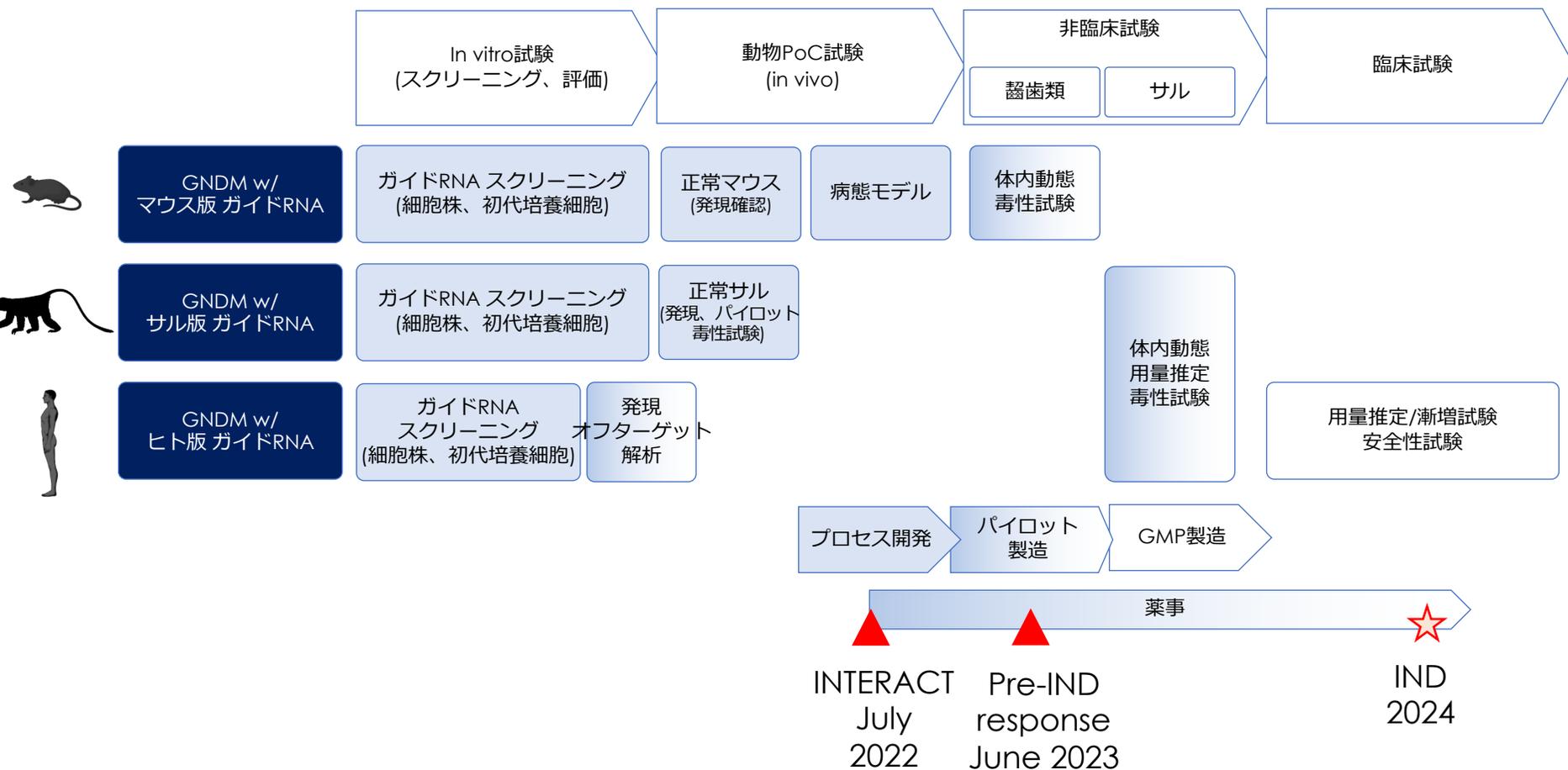
➤ 今後の予定:

- 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

KOL: Key Opinion Leader（分野の専門家）

2種の動物における検証を経て、プロセス開発など製造の確立を含む前臨床試験にむけた取り組みを本格化

CRISPR-GNDM®の臨床までのパス



筋強直性ジストロフィー1型 (DM1)

DMPK遺伝子の3'非翻訳領域にあるリピート配列の伸張

MDL-202

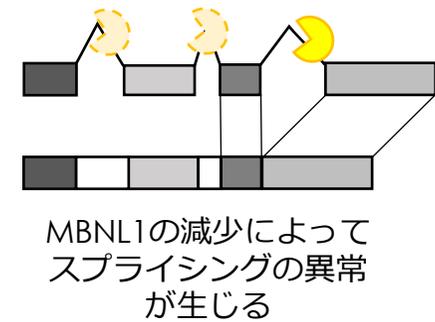
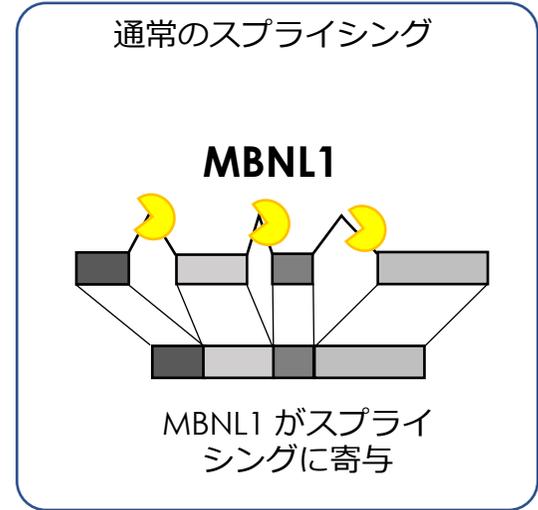
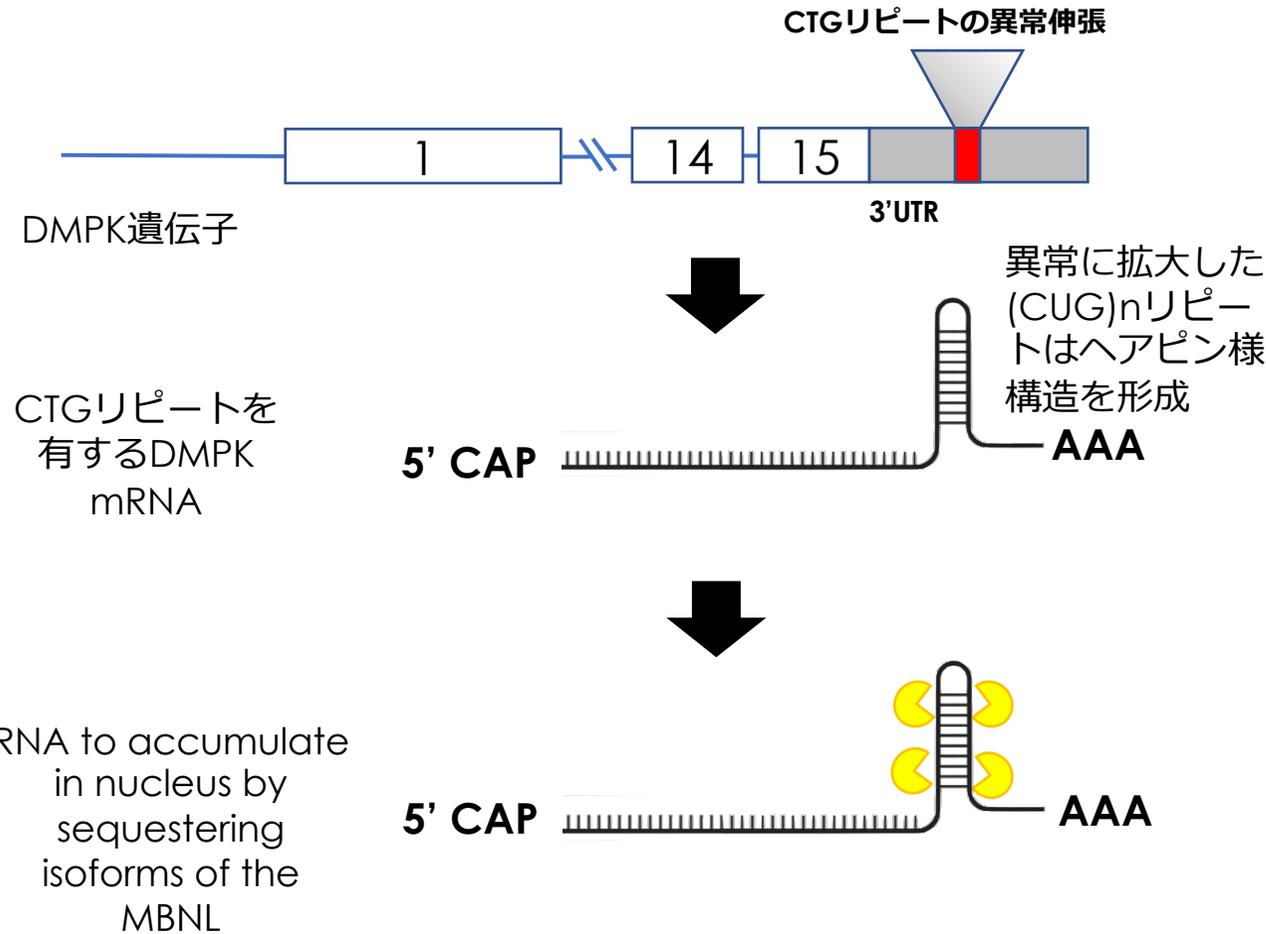
ファーストインクラスとなり得る治療

罹患率	1万人に約1~4.8人 (2300人に1人*)	DMは、ヨーロッパ系の成人において最も一般的な筋ジストロフィーである。
発症	患者により症状の重篤度や発症年齢は様々	発症年齢は20~70歳（典型的な発症は40歳以降）
病態	筋力低下と萎縮、筋緊張症	DMは随意筋の筋力低下を引き起こすが、筋力低下の程度や最も影響を受ける筋肉は、DMの種類や障害者の年齢によって大きく異なる。
原因	DMPK 遺伝子 3'側 非翻訳領域の CTG 反復配列が異常伸長	CTGリピートの伸張によりMBNL1タンパクが捕捉され、正常なスプライシングができなくなる
市場規模	\$2.2B# 2032年時予測	治療薬のない2022年時点で\$80Mであるが、新薬の開発と共に成長が期待されている

*Source: Myotonic Disease Foundation # DelveInsight (DM1とDM2の両方を含む数字)

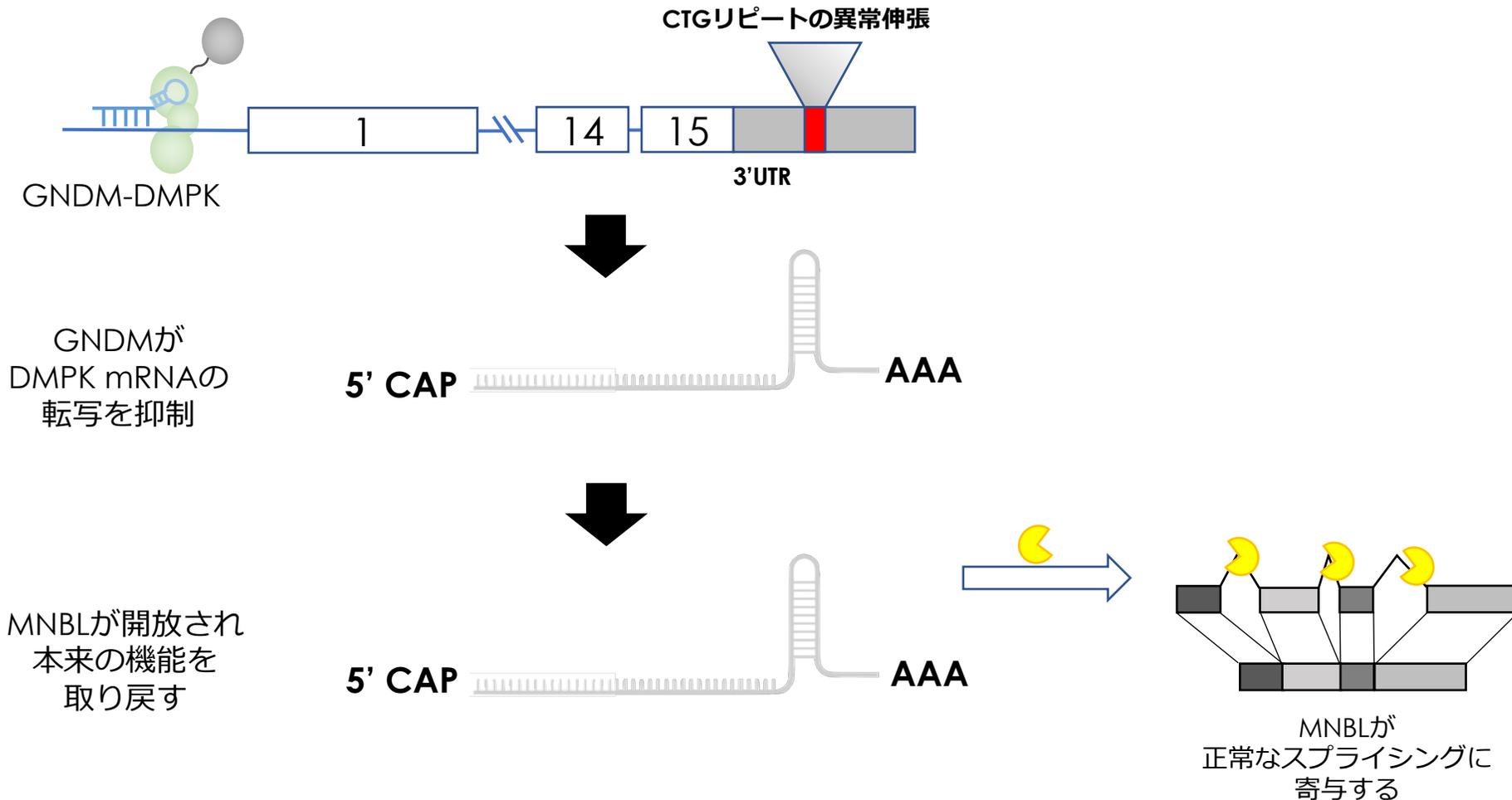
DM1はDMPK遺伝子の3'末端にあるCTGリピートの伸張によっておこるスプライシング異常が原因

DM1発症のメカニズム



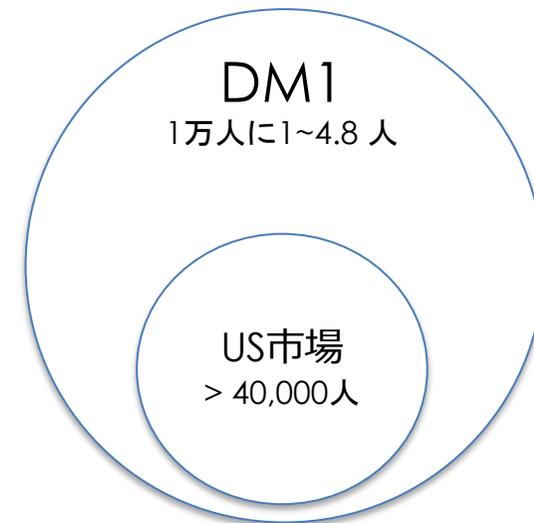
MDL-202はDMPK mRNAの転写を抑制し、MBNLタンパクが本来の機能を果たせるように開放する

MDL-202の動作メカニズム



DM1の罹患数は筋肉疾患の中でも比較的大きい

- USの罹患数は8,000-10,000人とされていた、近年の全世界的なスクリーニングの結果、変異を持つ患者数は10,000人に4.8人と上方修正された
- DM1には新生児から大人まで広く罹患
- USでは40,000人以上 (Japan10,000人以上)



DM1: Myotonic Dystrophy Type 1

Source: Marta Pascual-Gilabert, The myotonic dystrophy type 1 drug development pipeline: 2022 edition

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)

Dystrophin遺伝子の変異を原因とする筋ジストロフィー

MDL-201

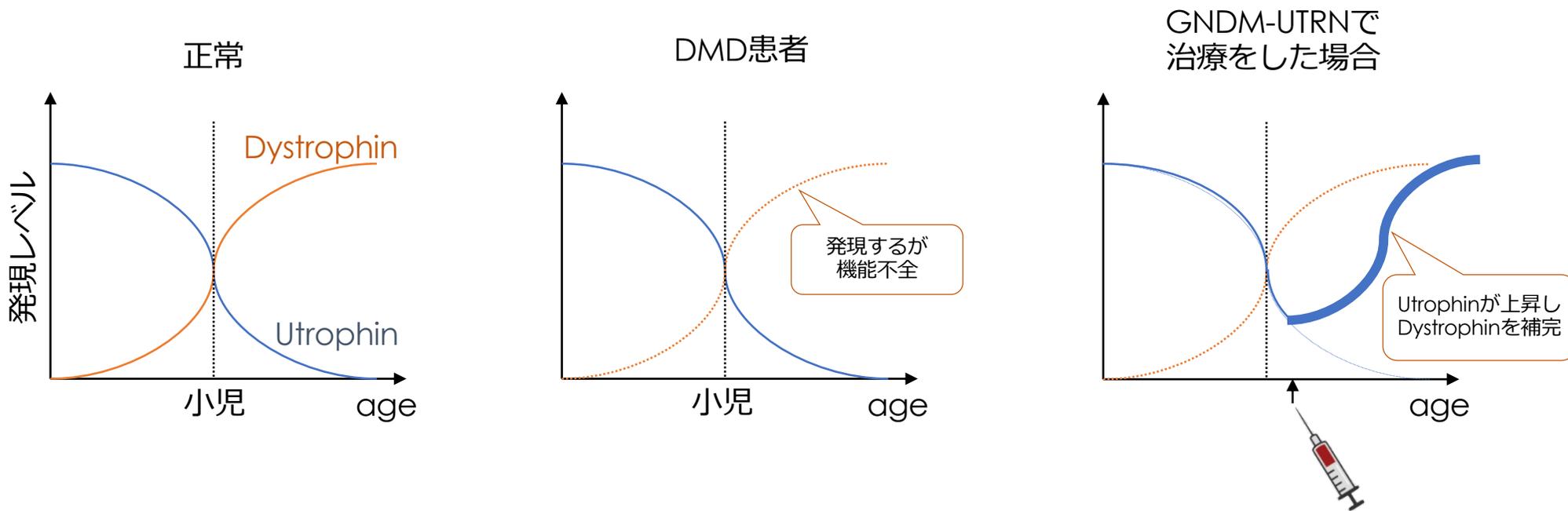
GNDMによりUTRN遺伝子を再起動させることによる治療法でベストインクラスとなり得る治療

罹患率	1 in 3,500 to 5,000 male newborns	比較的頻度の高い遺伝性疾患
発症	3歳から6歳の間に発症することが多い	
病態	筋肉の減退及び萎縮を含む筋ジストロフィーの中で最も重い臨床症状	幼児期に運動発達の遅れが始まり、筋力低下が進行して12歳までに車椅子になる。その後、心筋症や側彎の進行、呼吸器系の合併症など
原因	Dystrophin遺伝子の変異及び欠失	遺伝子の変異により、ジストロフィンが欠損し、筋肉の壊死・再生という組織学的な異常発生
市場規模	\$1.1B* 2022年	新しい治療薬の上市などの期待からCAGR=42.5%で成長するとの予測

Source: *research and markets

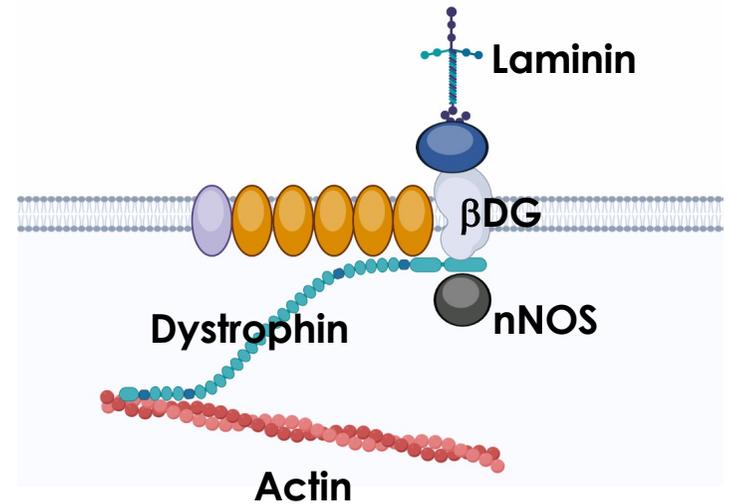
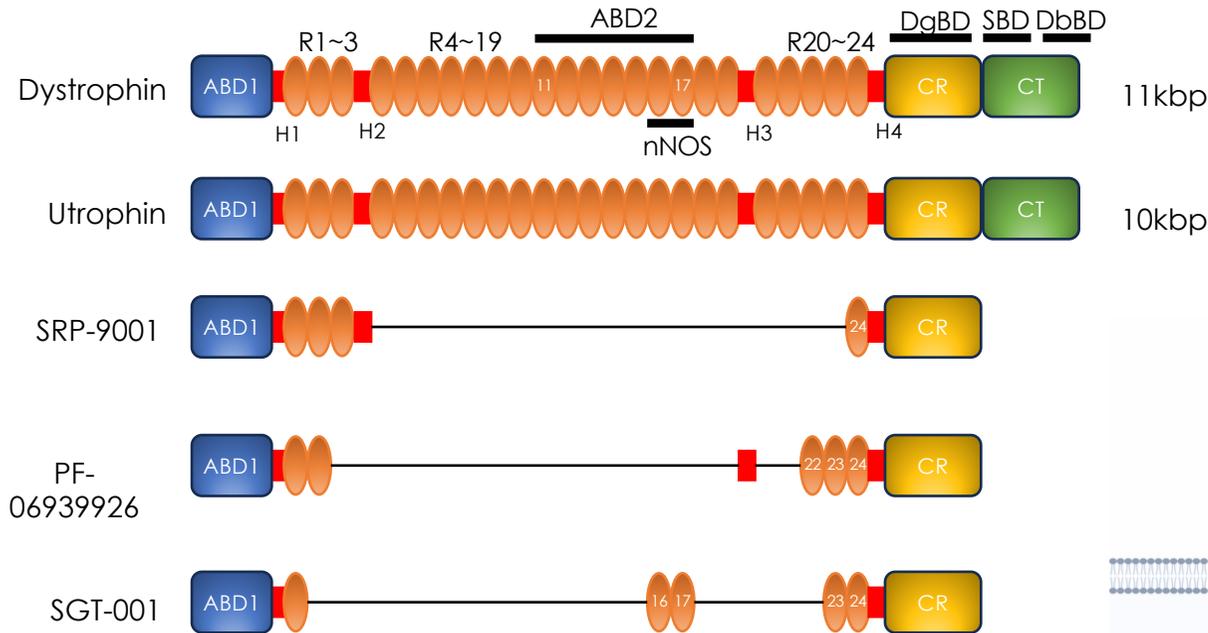
UTRN-GNDMは成長の過程でスリープモードに入っているUtrophin遺伝子を再起動させ、Dystrophinの異常を補完する

GNDM-UTRNによる治療コンセプト



Dystrophinは大きすぎてAAVに搭載できないため機能を犠牲にして小型化しなければならない

Dystrophin/Utrophin Structure and mini-Dystrophins



顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)

Dux4遺伝子を原因とする神経変性疾患

MDL-103

傷害性のあるDux4遺伝子産物の発現を抑制することでファーストインクルラスとなり得る治療

罹患率	約1万-2万人に約1人	成人で最も頻度の高い筋ジストロフィー
発症	20代まで認識されないことが多く、青年期に悪化する傾向	
病態	顔面（目&口）、肩、上腕、手首、下腹部等の筋力低下	顔面、肩、腕と病態は進行一般的に病態の進行は遅い 非対称（アンバランス）な筋力低下の症状が見られる 視力障害、血管異常、聴覚障害など
原因	DUX4遺伝子の過剰発現	常染色体優勢遺伝, FSHD1(95%) &2, DUX4は本来生殖細胞で発現、体細胞では抑制
市場規模	\$500M以上 2022年	

Source: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011425>

Orphanet, Raymond A. Huml MD A concise guide

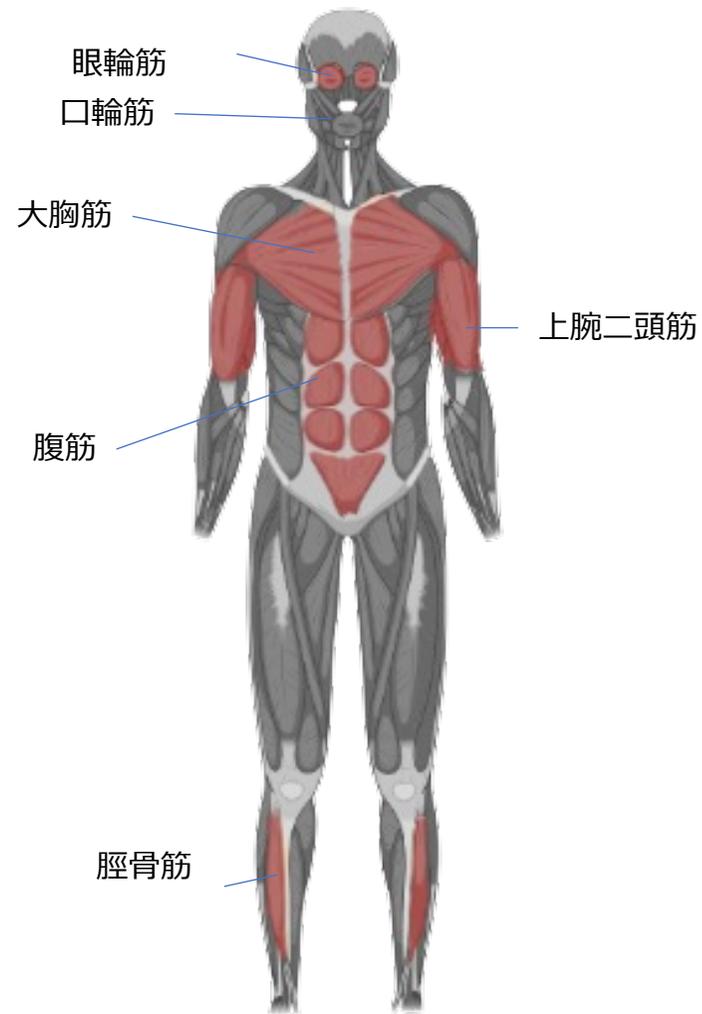
FSHDは顔、肩甲骨、上腕の筋肉が最も影響を受ける遺伝性の筋疾患

顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)は、常染色体優性遺伝の筋ジストロフィーの中で最も一般的な疾患であり、世界中で約8000人に1人が罹患している。

FSHDは通常20歳以前に始まり、目や口の周りの筋肉、肩、上腕、下肢の筋力低下と萎縮がみられる。その後、筋力低下は腹筋や時には臀部の筋肉にまで広がることもある。

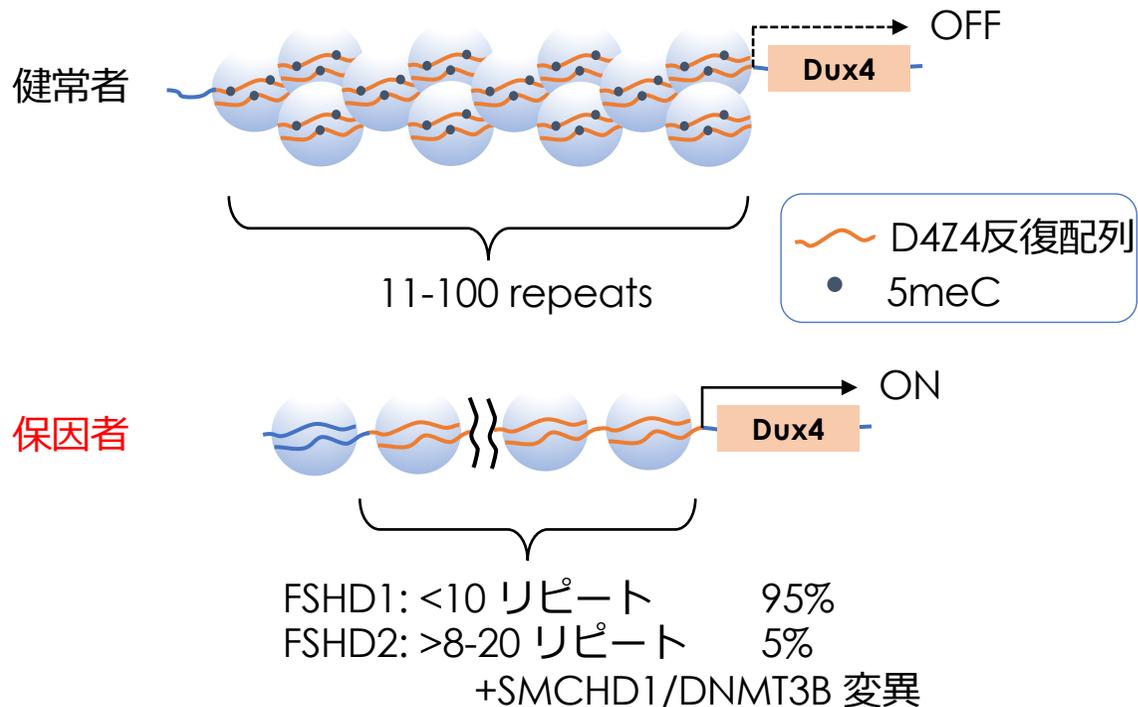
FSHDを成人発症型と小児発症型に分ける専門家もいる。成人発症型の方がはるかに一般的である。

現在のところ、根治的な治療法はない。



FSHDの発症メカニズム

骨格筋におけるDux4の異常発現



- chr4の4q35にあるD4Z4反復領域
- 健常者には多数の高メチル化D4Z4反復配列がある。
- FSHD-1および-2罹患者ではD4Z4リピートが低メチル化されている。
- FSHD-1非発症または非発症では、D4Z4リピートの数は少ないが、メチル化度は高い。

主な進捗と今後予定されるマイルストーン

これまでの進捗

今後予定されるマイルストーン

MDL-101 LAMA2-CMD

- マウス病態モデルでのPoC
- サルにおけるターゲットエンゲージメント
- Pre-INDのファイリング
- ASGCTでデータ公表

- GLP-Tox
- GMP製造
- IND (2H 2024)

MDL-202 DM1

- マウス病態モデルでのPoC
- アステラス社から権利の再取得

- 組織選択的キャプシドへの変更
- 新型202でのサルでのターゲットエンゲージメント確認
- パートナリング

その他

- MDL-201 (DMD)
- MDL-103 (FSHD)
- MDL-105 (DCM)

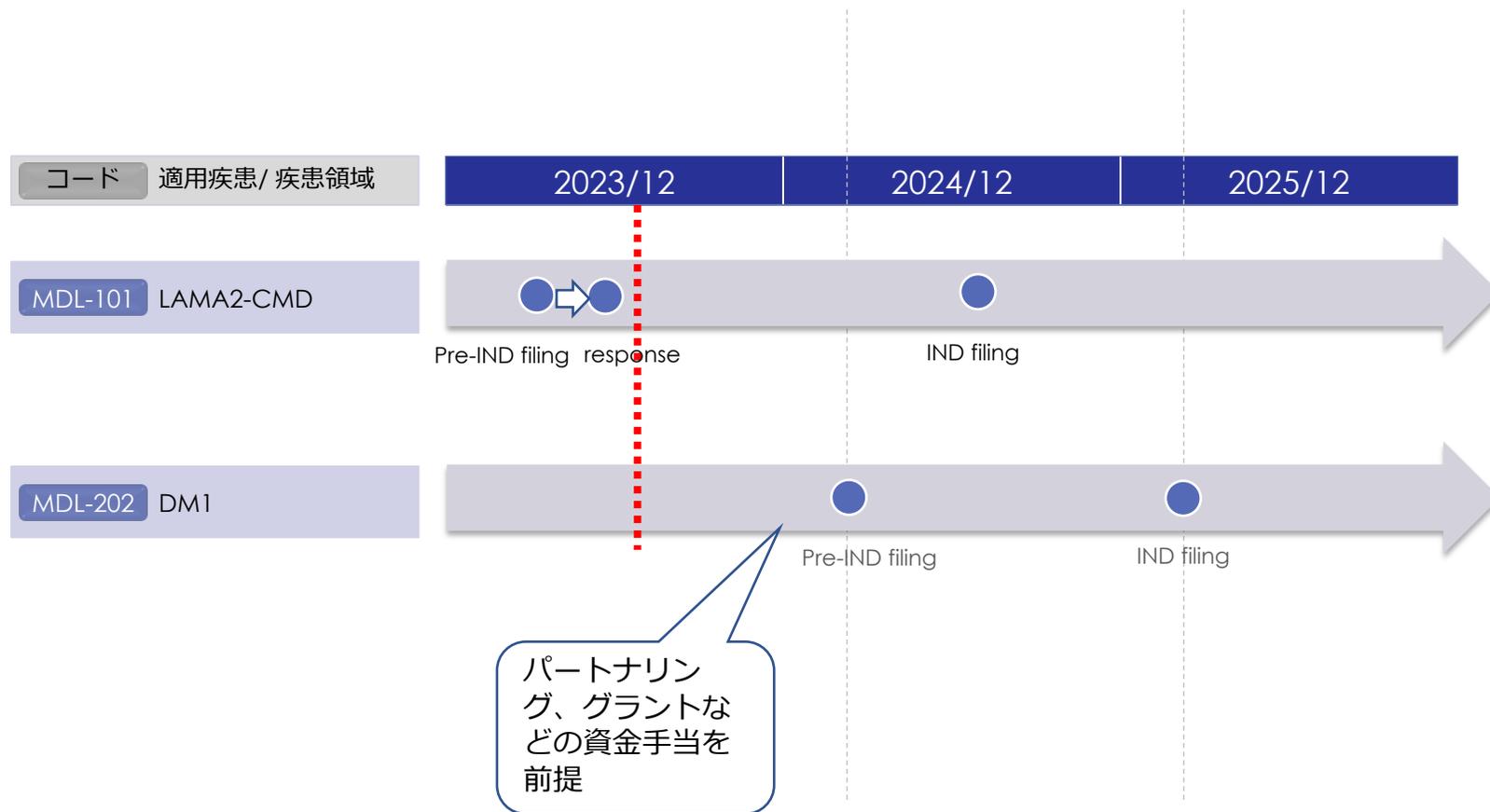
- 中枢神経プログラム

- 組織選択的キャプシドへの変更
- 新キャプシド版GNDMでの動物試験

- 研究の継続
- 神経細胞選択的なキャプシドの探索
- パートナリング

フォーカス・パイプラインの状況

MDL-201及び202の返還に伴ってパイプラインの見直しを実施。
筋肉疾患プログラムのプライオリティを引き上げ



*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。

3. 決算および財務の状況

2023年12月期 第2四半期 業績状況

(百万円)

	2022年12月期 第2四半期 (A)	2023年12月期 第2四半期 (B)	差異 (B) - (A)
事業収益	40	-	△40
事業費用	908	1,044	136
研究開発費	778	906	128
販管費	130	138	8
営業利益	△868	△1,044	△176
経常利益	△780	△995	△215
当期純利益	△775	△1,033	△258

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、AAV 変更費用等）
- ・ 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）

特別損益

- ・ 特別損失として固定資産の減損損失（37百万円）を計上

2023年12月期 第2四半期 財務状況

(百万円)

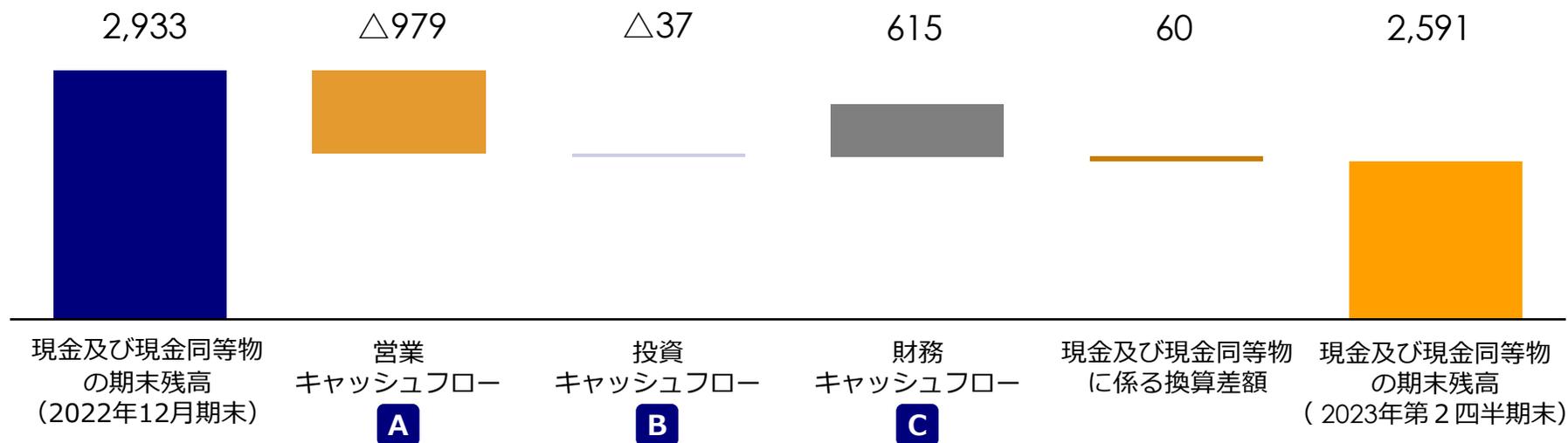
	2022年12月期末 (A)	2023年12月期 第2四半期 (B)	差異 (B)-(A)
流動資産	3,061	2,782	△279
現金及び預金	2,933	2,591	△342
固定資産	68	72	4
資産合計	3,129	2,855	△274
流動負債	141	278	137
固定負債	47	45	△2
負債合計	188	323	135
純資産合計	2,941	2,532	△409
負債純資産合計	3,129	2,855	△274
自己資本比率	93.4%	88.0%	

NOTE

- ・ 高い自己資本比率を維持
より安定した財務基盤を確保するために、ファイナンスを実施中 (p.38 参照)
- ・ 2022年度末からの減損損失計上により固定資産は減少しB/Sはスリムに

2023年12月期 第2四半期 キャッシュ・フロー状況

(百万円)



A 営業キャッシュフロー	<ul style="list-style-type: none"> 税金等調整前当期純損失 (△1,032) 減損損失 (37)
B 投資キャッシュフロー	<ul style="list-style-type: none"> 有形固定資産の取得による支出 (△37)
C 財務キャッシュフロー	<ul style="list-style-type: none"> 新株予約権の行使による株式の発行による収入 (618)

実施中の資金調達

(第三者割当による行使価額修正条項付第9回新株予約権)

資本増強で提携交渉を有利に進めるとともに、成長投資のための資金に充当し研究開発を進捗させることで企業価値の向上を図る

➤ 概要

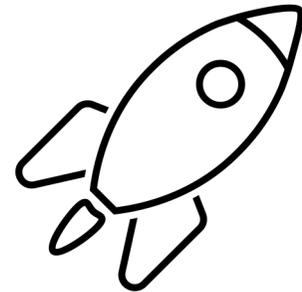
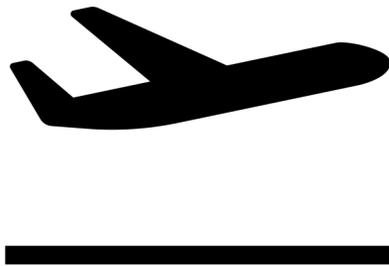
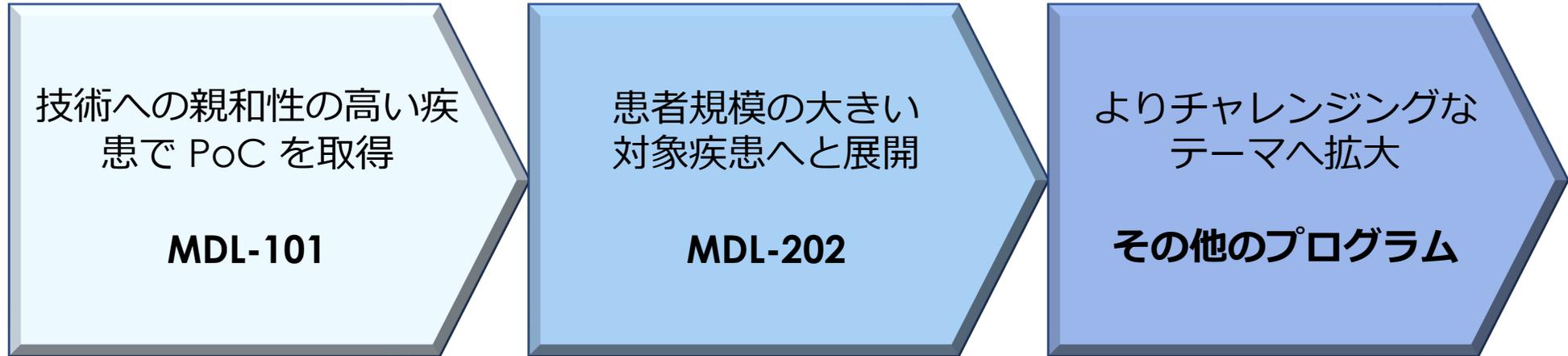
行使可能期間	2022年12月7日～2025年12月5日（約3年間）
発行する潜在株式数	5,800,000株
当該事項での発行済株式数及び調達額（7月末）	2,330,000（未行使株数3,470,000株）、657百万円
行使価額 (新株予約権の行使時の交付株式の対価)	行使の都度、各行使請求日の直前取引日終値×90%に修正
当初行使価額	395円（発行決議日の直前取引日終値）
下限行使価額	277円（発行決議日の直前取引日終値に70%を乗じた額）

➤ 資金使途（7月末調達済資金）

No.	具体的な資金使途	予定金額 (百万円)	実績支出金額 (百万円)	支出予定時期
1	AAVの改良に必要な評価・検証試験、ライセンス料、製造関連費用等	500	500	2022年12月～2023年12月
2	今後新規に開始されるプロジェクトを含めた自社パイプラインの研究開発費（人件費を除く）	1,391	157	2023年1月～2025年12月
3	研究開発を推進する研究員の人件費及び採用費	400	0	2023年1月～2025年12月
	合計	2,291	657	

4. 成長戦略

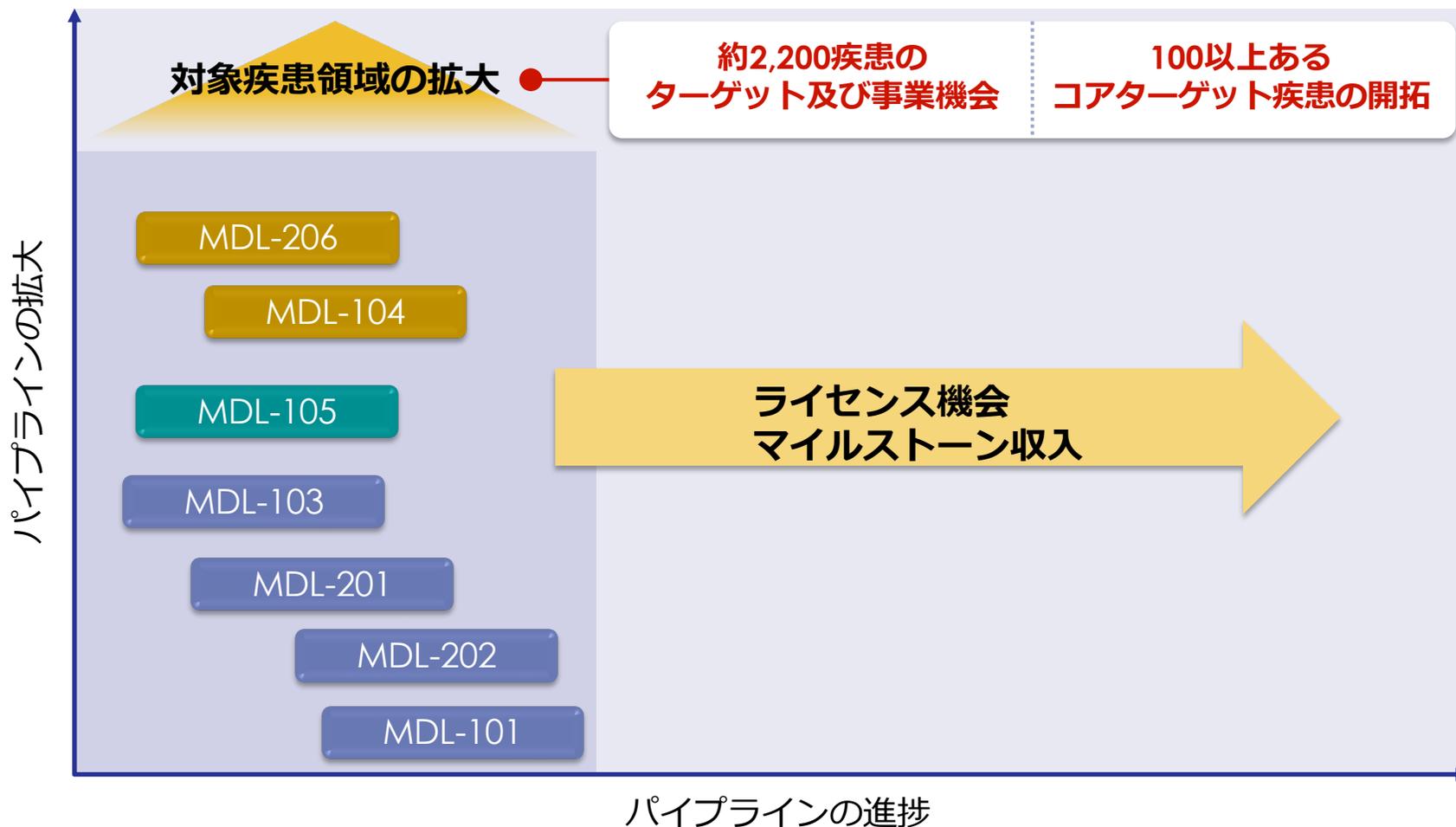
3段階のミッションを持ったパイプライン群で可能性を拡大



成長戦略

パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

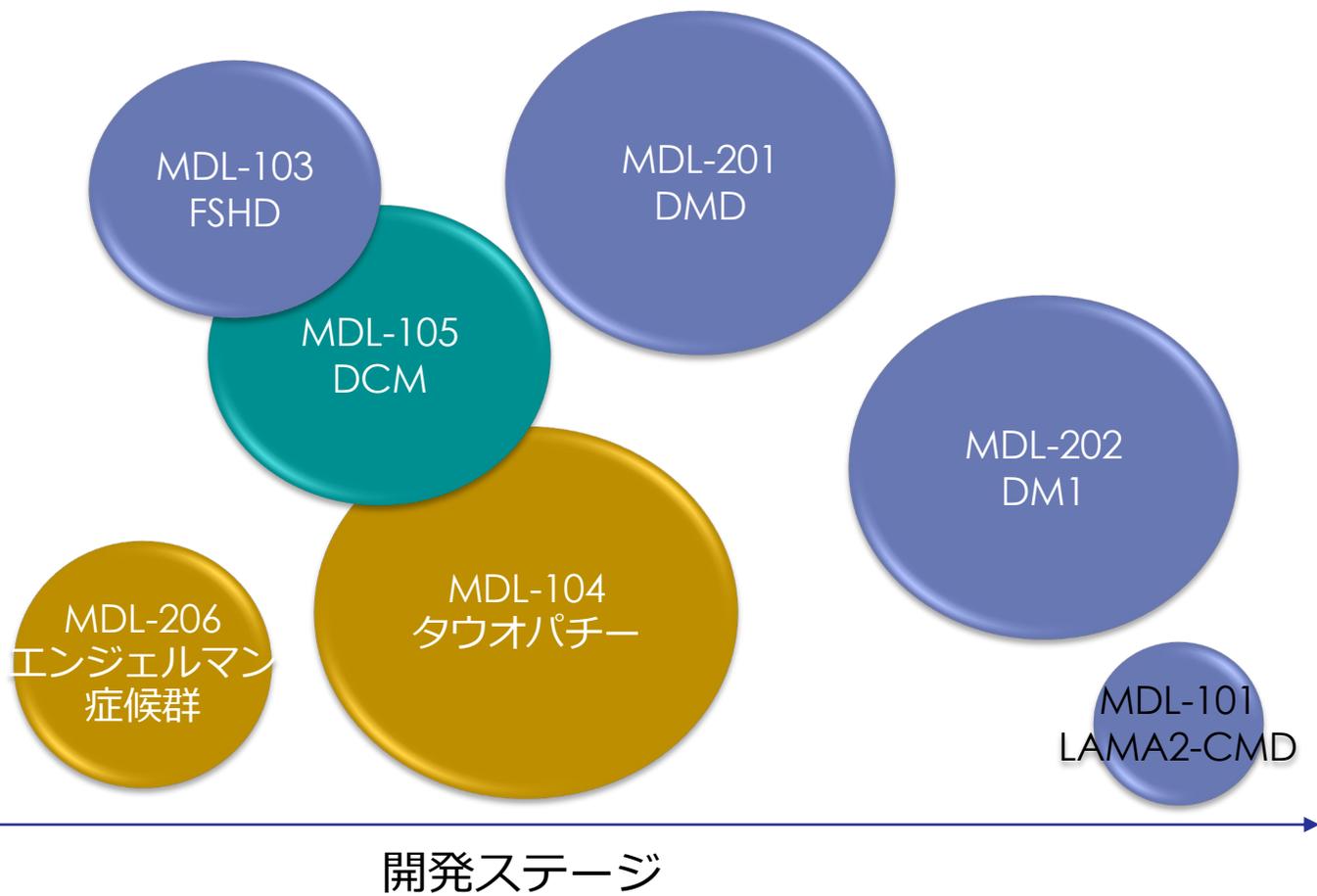
パイプラインの今後の展開



開発パイプラインと市場規模のイメージ

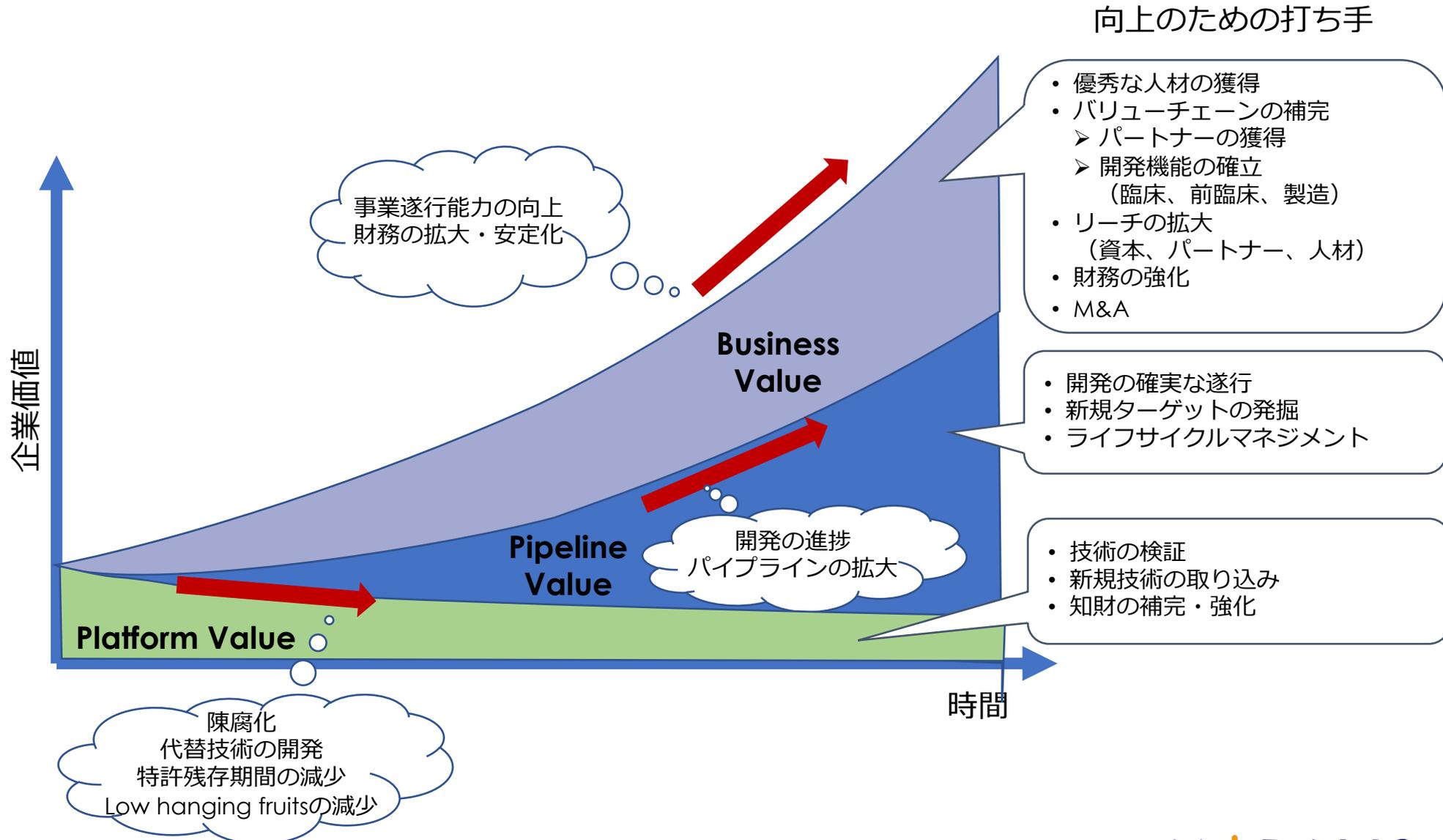
MDL-101 で作る開発実績を、202などの大型パイプラインが追いかける

モダリスの開発パイプライン

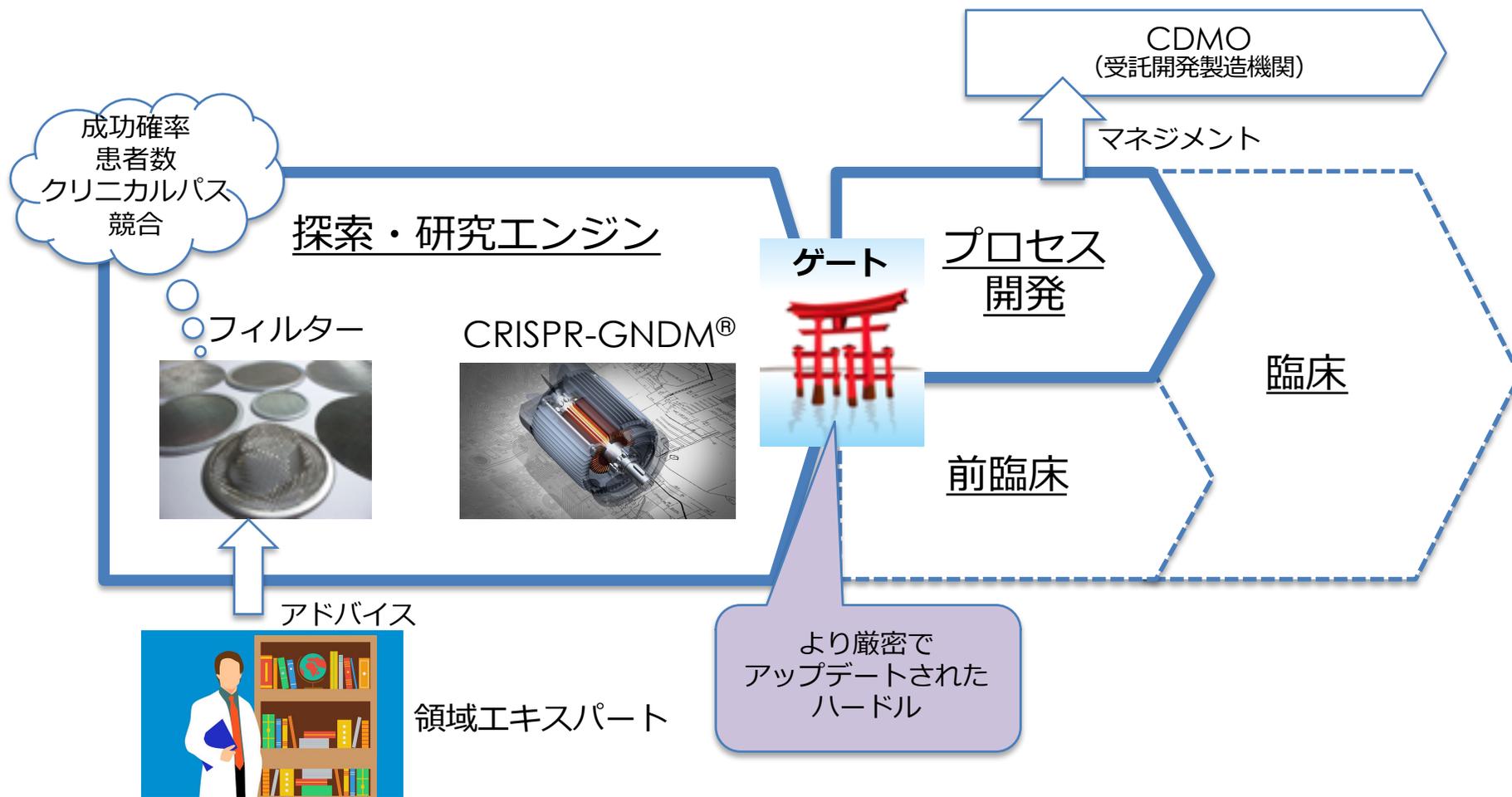


※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

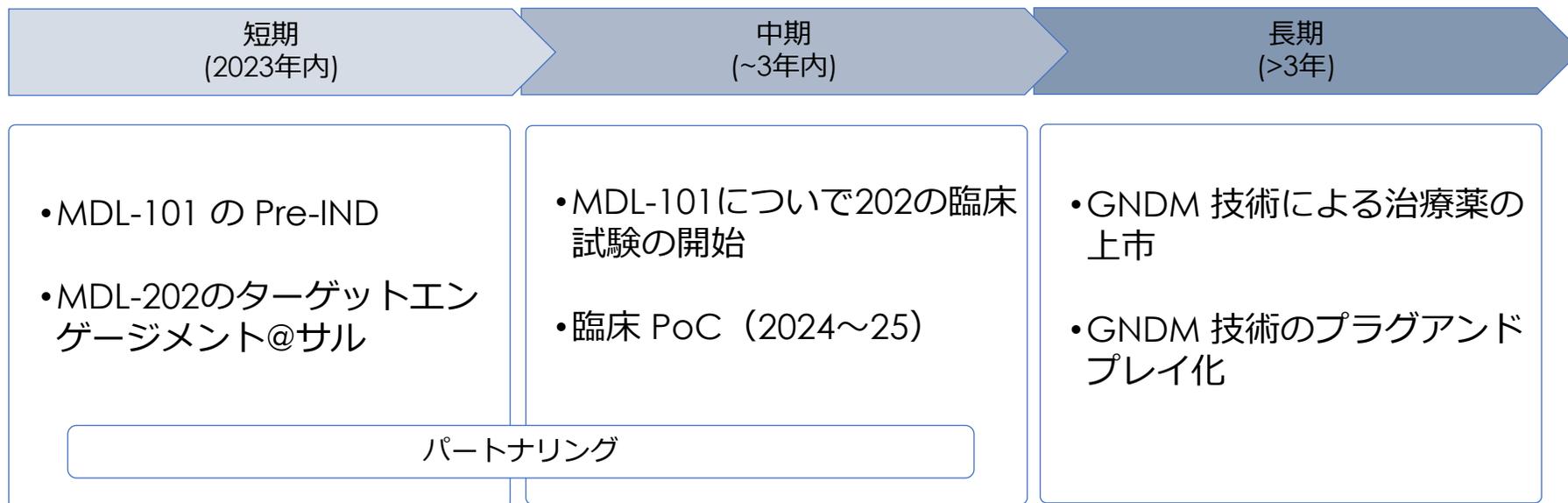
Modalisの企業価値の構成と拡大のための施策



研究に比べてコストのかかる開発段階への移行に際して、
より厳密なステージゲートを設定し、Go/No go判断をすることにより
ROIとリソースの最適化のために重要



モダリスが見ている未来



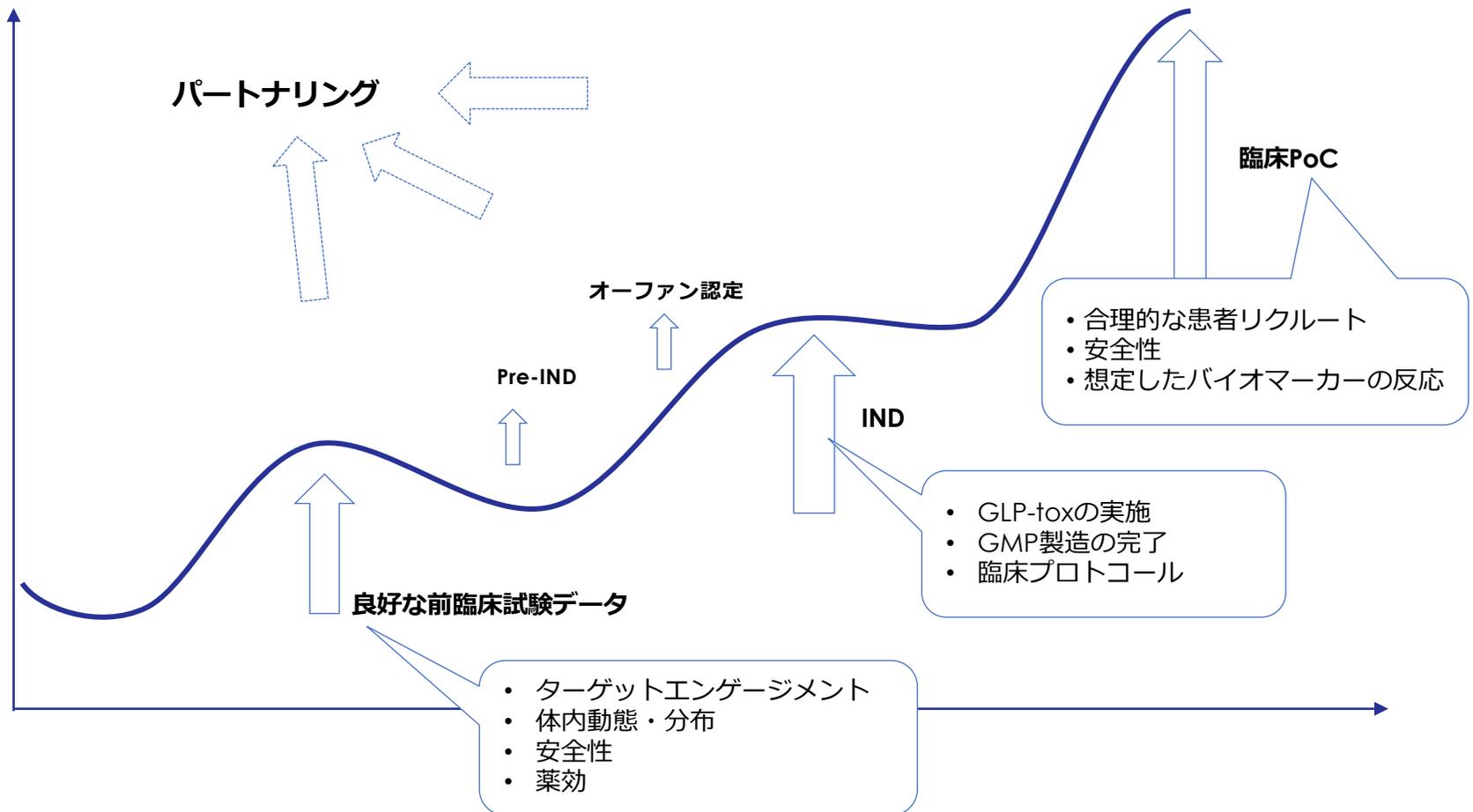
遺伝子解析の一般化・詳細化

遺伝子治療の一般化

遺伝子治療技術の進化

今後、前臨床、臨床を経て、企業価値向上を目指す

計画されるイベントとそれに伴う企業価値推移のイメージ



パートナーリングの方針

- 当社の限定的なリソースを踏まえつつ、一方で CRISPR-GNDM[®] によって開発できる疾患を最大化するために、リスク・プロフィットの共有ができるパートナーを積極的に模索する
- それぞれのパイプラインの価値及び事業特性を踏まえて、適切な条件、時期であると判断された場合にパートナーリングを行う。
- パートナーリングの形態はライセンス、オプション権付与、共同開発を含めてオープンなスタンスを取る。
- 一方で将来の開発の効率化及び利益の最大化を見据えて、自社に開発ノウハウが蓄積する形での提携時期、スキームを交渉していく。

パートナーリングの進捗状況

パートナーリング環境の変化

- 開発の進捗に伴うパイプライン価値の増大は従来と遜色ないか、あるいは増大傾向にある。
- 一方で、遺伝子治療全体への楽観論は後退し、ディールには慎重になる傾向を感じている。

自社モデルパイプライン

- **MDL-101**：臨床入りを最速で実現すべく開発を行いながら、並行してパートナーリング実現に向けてパートナー候補の製薬会社と交渉中。
- **MDL-202**：新型バージョンで追加のデータ取得を行い、早期のパートナーリングを実現。
- **MDL-104**：自社にて研究開発を実施中。並行してパートナーリングのディスカッションを継続中。
- **MDL-201, 103, 105**：自社にて研究開発を継続中。知財整備、開発データの取得など然るべき段階になったらパートナーリングを進めて行く予定。

