

# 2021年度 会社説明資料

**The switch**



**is the Key**

株式会社モダリス  
2021年2月12日

**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。本資料およ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」というような表現および将来の事業活動、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。当社に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。

# 目次

1. 企業概要
2. 遺伝子治療・ゲノム編集
3. CRISPR-GNDM<sup>®</sup>技術およびその強みと特長
4. MDC1A治療薬・MDL-101
5. 成長戦略

# 1. 企業概要

# 会社概要（2020年12月末）

Modalis Therapeuticsは CRISPR 技術をベースに設立された遺伝子治療ベンチャー

		年月	沿革
会社名	株式会社モダリス（証券コード: 4883）	2016年1月	東京都中央区にエディジーン株式会社（現 株式会社モダリス）を設立
設立	2016年1月（東京大学発ベンチャー）	2016年4月	米国マサチューセッツ州ケンブリッジ市に連結子会社EdiGENE Inc.（現 Modalis Therapeutics Inc.）を設立
代表者	代表取締役CEO 森田 晴彦	2017年4月	アステラス製薬株式会社との間で「CRISPR-GNDM」を用いた共同研究契約を締結
会社所在地	東京都中央区日本橋本町3-11-5 日本橋ライフサイエンスビルディング2 7F	2017年12月	富士フイルム株式会社、他数社を引受先とする出資契約を締結
		2017年12月	アステラス製薬株式会社との間で拡大共同研究契約を締結
米国法人	Modalis Therapeutics Inc. (51 Moulton st. Cambridge MA)	2019年1月	当社を東京都中央区内で移転
		2019年3月	アステラス製薬株式会社との間で遺伝子治療薬開発のライセンス契約を締結
事業概要	CRISPR技術を用いた医薬品開発、 プラットフォーム技術提供	2019年3月	米国子会社を米国マサチューセッツ州ケンブリッジ市内で移転・拡張
		2019年8月	商号を株式会社モダリス（英語表記：Modalis Therapeutics Corporation）へ変更 同時に米国子会社EdiGENE Inc.の社名をModalis Therapeutics Inc.へ変更
資本金	2,707,320千円	2019年9月	アステラス製薬株式会社との間で遺伝子治療薬開発の2例目となるライセンス契約を締結
発行済株式数	28,515,600株	2019年11月	エーザイ株式会社との間で「CRISPR-GNDM」を用いた共同研究契約を締結
従業員数	22名(連結、うちPhD 8名) ([国内]4名 [海外]18名)	2020年4月	Editas Medicine, Inc.との間でCRISPR/Cas9特許の非独占的実施の許諾を受けるライセンス契約を締結
		2020年8月	東京証券取引所マザーズ市場へ上場（証券コード: 4883）

# Modalis Therapeuticsの6つの強み

私たちは遺伝子治療・ゲノム編集のイノベーションの瞬間に、強力な技術と優秀な人材で立ち会っている

## 遺伝子治療・ゲノム編集はnext big thing

- 黎明期を経て拡大が想定される**成長マーケット**
- 数百の疾患にアプローチ可能な**大きな事業機会**

## 『切らないCRISPR』技術で治療薬開発を行う日本発の世界のリーディング企業

- 遺伝子を切らない方法で差別化可能な新しい遺伝子治療の**プラットフォーム**
- 基本特許のライセンスを含む**ユニークな知財ポジション**

## 重層的で拡張性のあるパイプライン

- 工数の読める創薬と予見可能な臨床の**成果**
- 5本の協業モデルパイプライン及び3本の自社モデルパイプラインを保有

## 製薬企業とのパートナーシップ

- グローバル展開する製薬企業3社との**協業実績**
- 2つのアウトライセンスにより**合計380億円**を超えるマイルストーン契約

## 高い成長性と財務的な安定性を誇るハイブリッドモデル

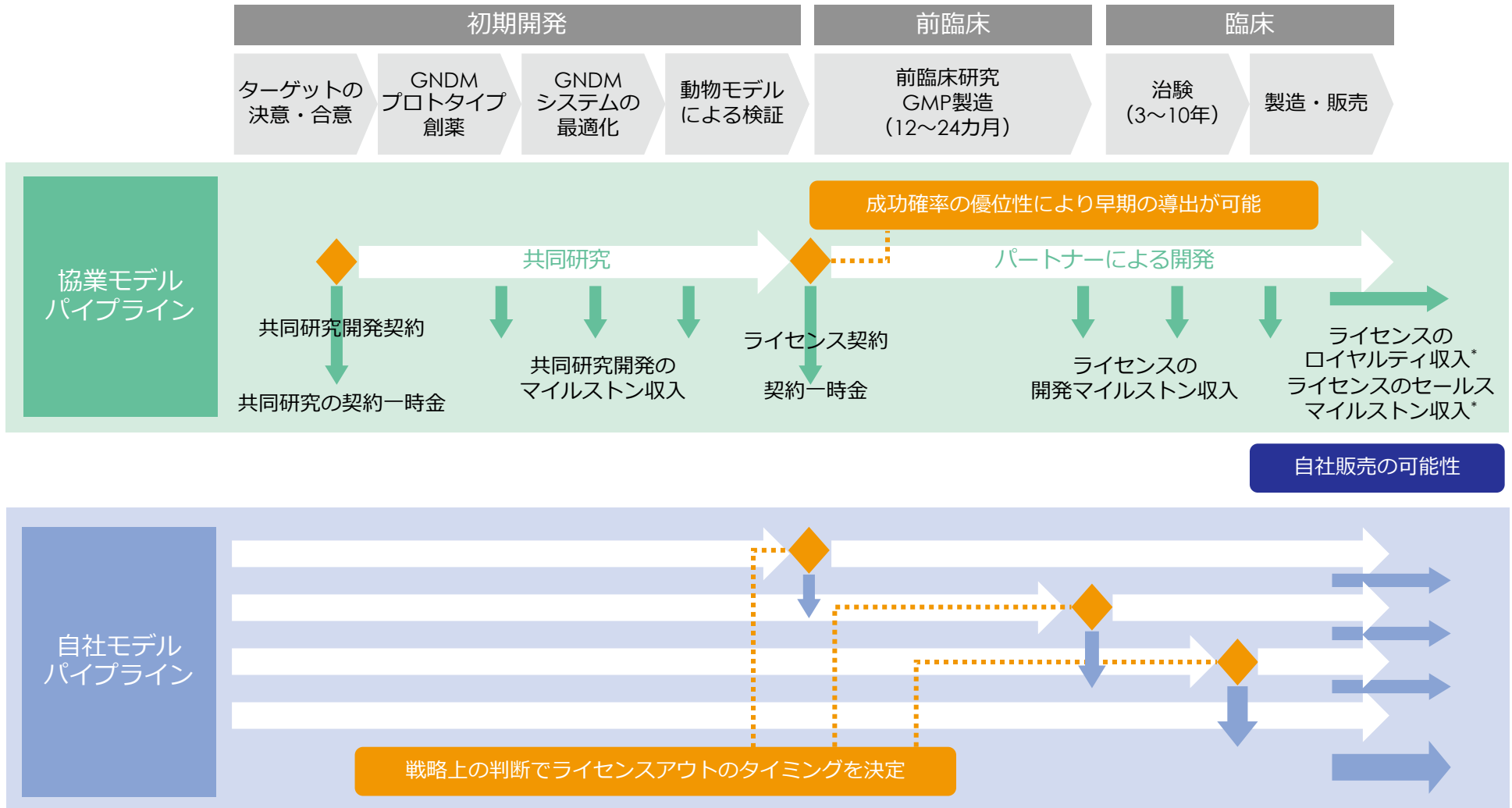
- 早期からの安定した収益と将来の**アップサイド**を両立
- 2019.12期に**黒字化**を実現

## 強力なチームアップ

- 経験豊富なマネジメントチームと能力の高いサイエンティスト

# ビジネスモデル

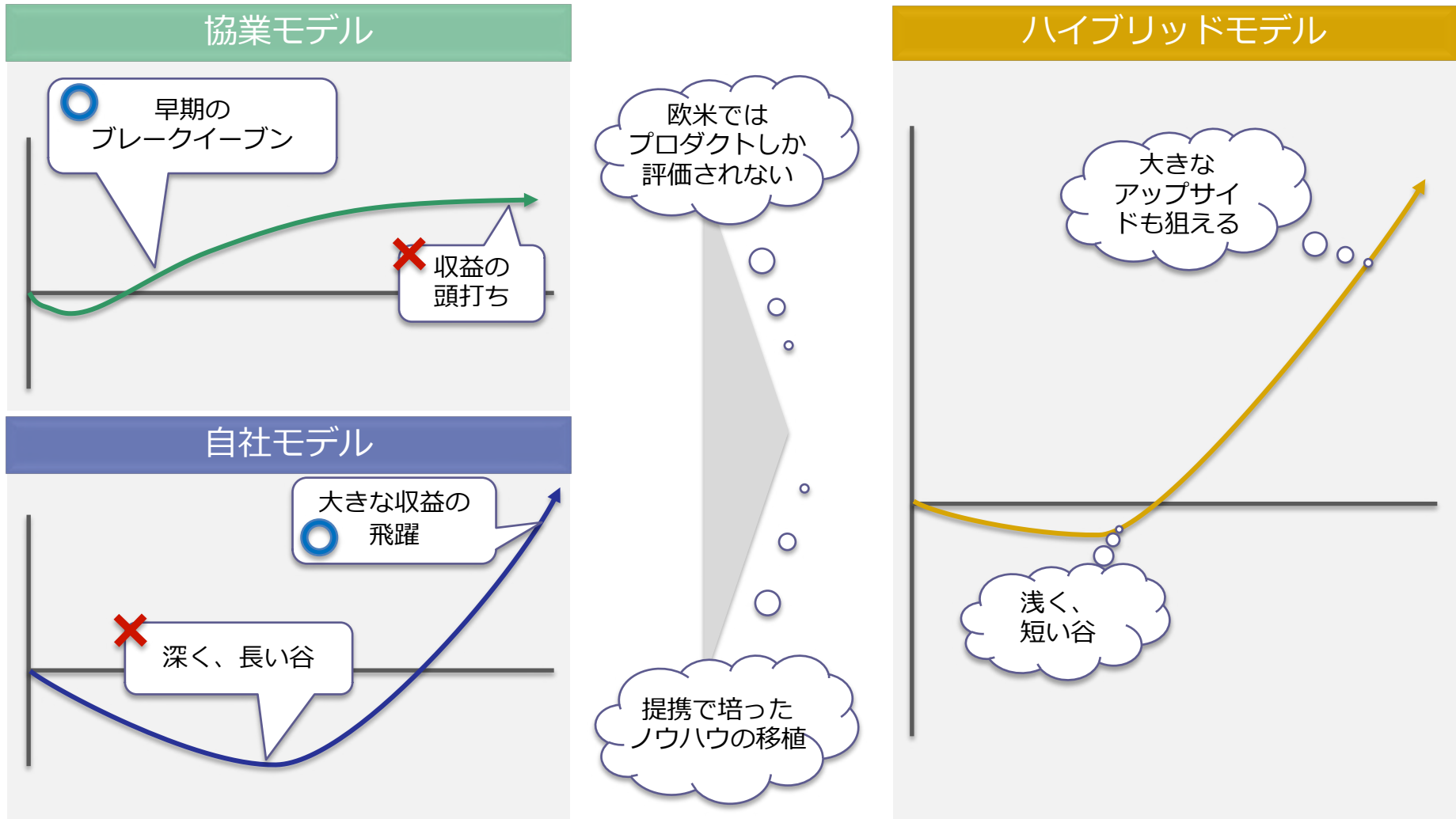
## 協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



\* 現時点での実績はないが、将来計画している収益

# Modalisが切り拓くハイブリッドモデル

協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り

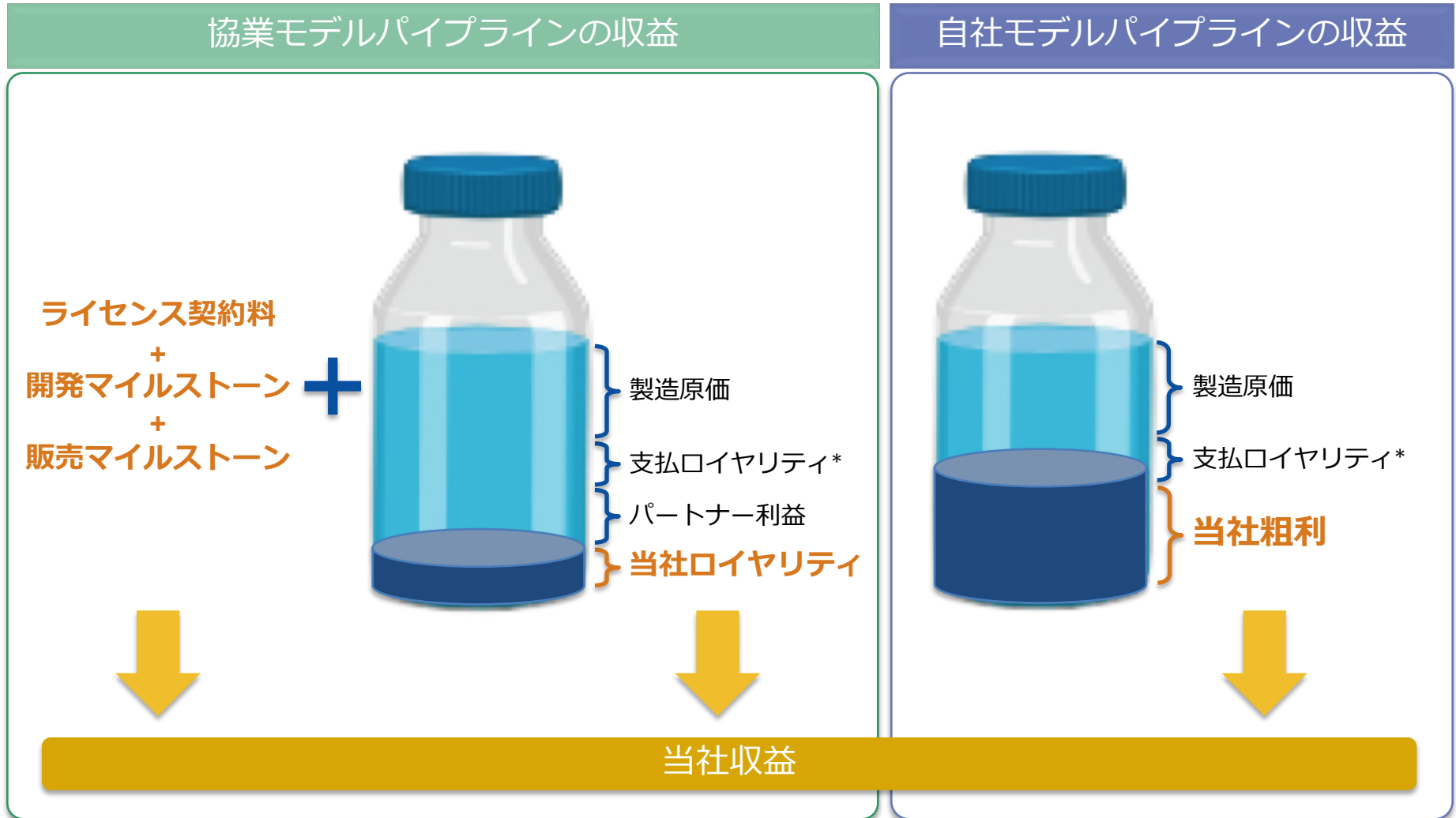


注: 上記はあくまでもイメージ図であり、当社の将来の業績を示唆し又はこれを保証するものではありません



# 収益の構造

協業モデルは早期にマイルストーン収入を得られる他、開発費用をパートナーが負担



\*:ライセンスイン(導入)した知財の対価として知財保有機関に対して上市後売上げの一定比率を支払うもの

## 2020年12月期末 パイプライン

コード	疾患名 /疾患領域*1	パートナー	ストラクチャー	初期開発/前臨床	臨床試験			
				探索/研究/前臨床	IND	第I相	第II相	第III相
MDL-201	筋肉	アステラス製薬	ライセンス	協業モデル				
MDL-202	筋肉	アステラス製薬	ライセンス					
MDL-204	中枢神経	アステラス製薬	共同研究開発					
MDL-205	中枢神経	エーザイ	共同研究開発					
MDL-206	中枢神経	アステラス製薬	共同研究開発					
MDL-101	MDC1A*2	自社	自社	自社モデル				
MDL-102	中枢神経	自社	自社					
MDL-104	タウオパチー*3	自社	自社					

## パイプラインの拡張

\*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、記載していません

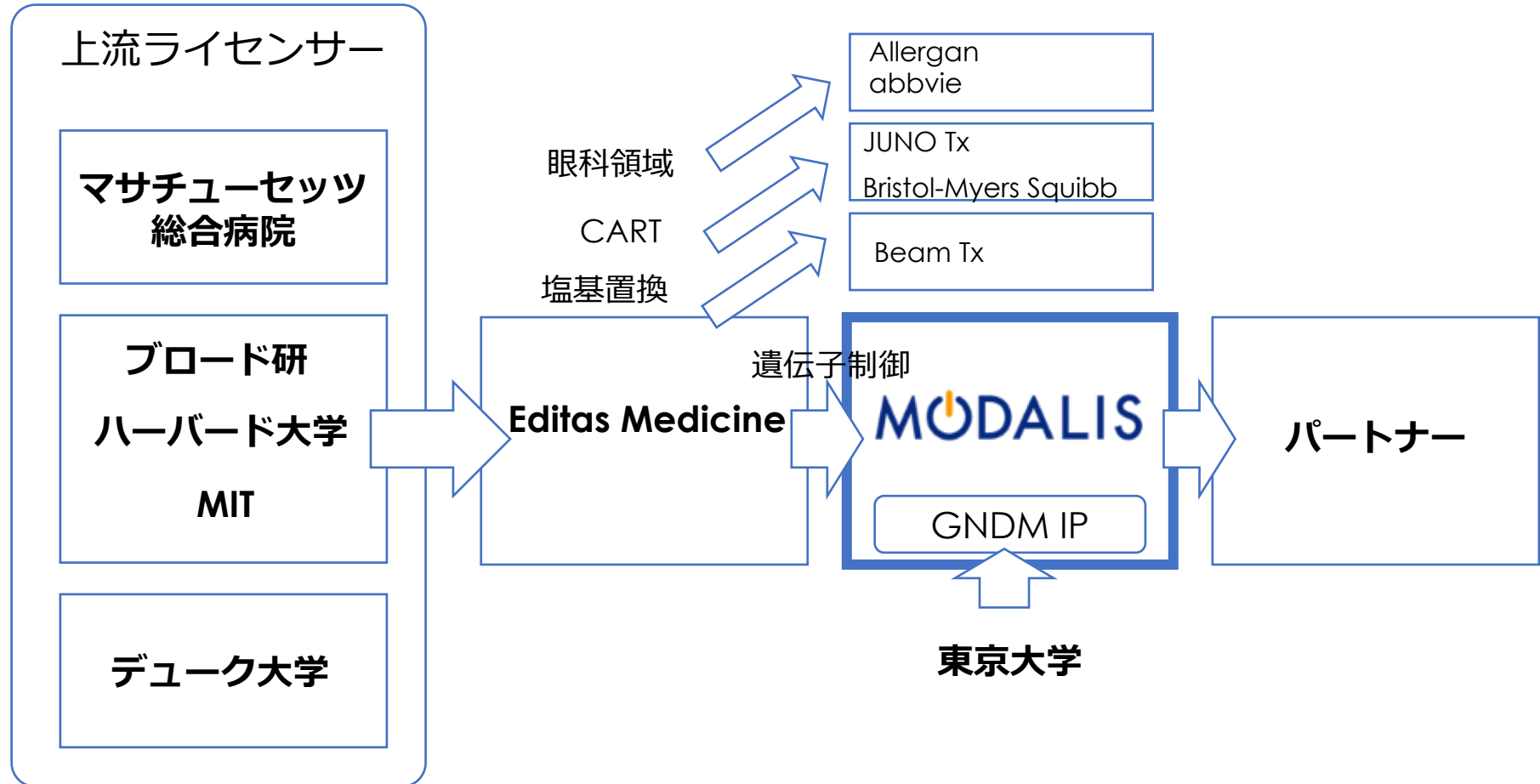
\*2: MDC1A=先天性筋ジストロフィー1A型

\*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。

# 知財ポジション

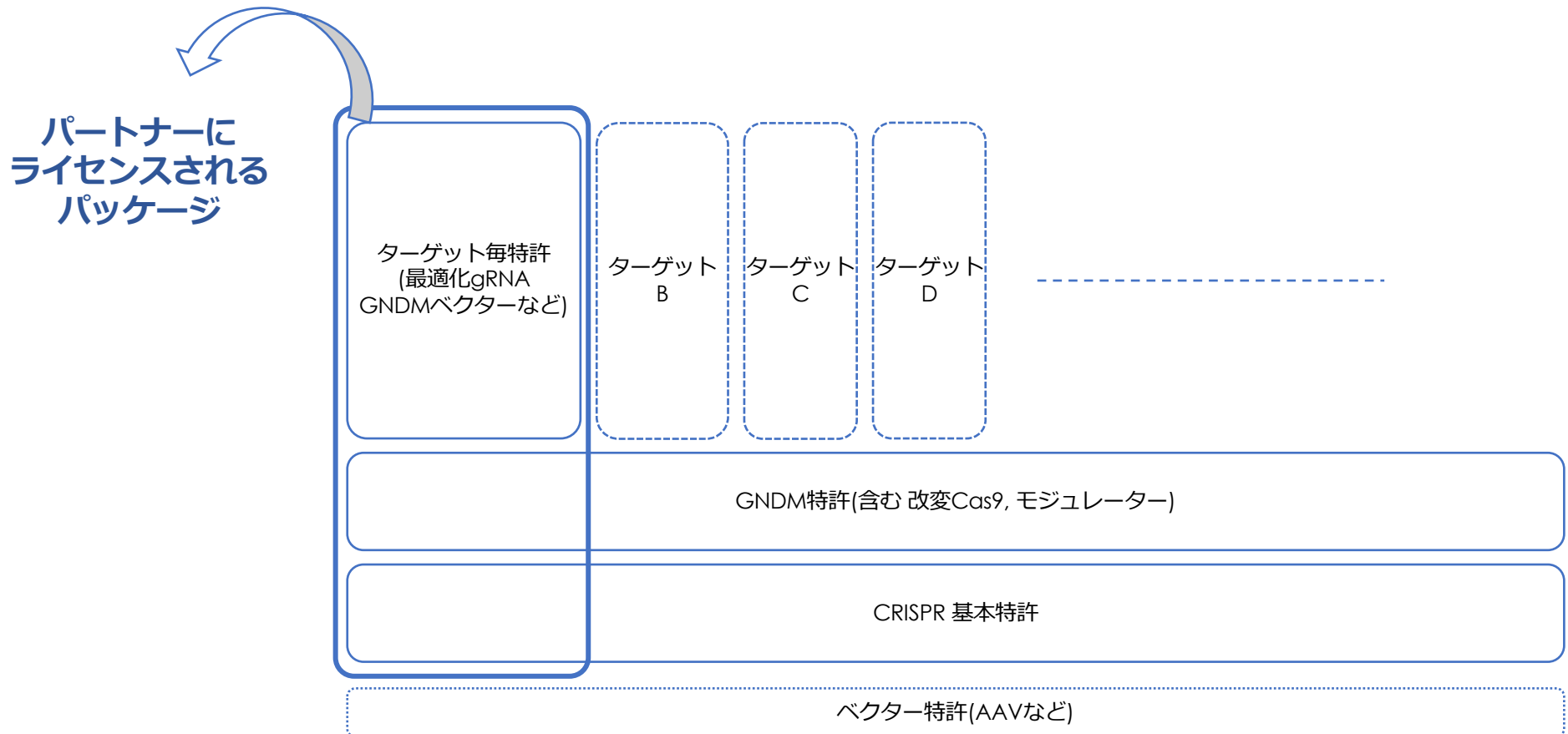
Broad研究所由来のCRISPR基本特許と東大由来の改変酵素特許の上に自社技術を確立

## 当社の知財ポジション



出所：各社開示情報を基にModalis Tx作成

# それぞれのプロダクトは複数レイヤーの特許によって守られる



# 経営陣紹介

## 経験豊富な取締役によるガバナンス体制



代表取締役CEO  
森田 晴彦

- ・ レグイミュレーション(理研ベンチャー) 元代表取締役兼CEO, ワイズセラピューティックス(東大ベンチャー), ブーズ・アレン・アンド・ハミルトン (現 PwC Strategy &), キリンビール (現 協和キリン)
- ・ 東京大学工学部卒 同大学院修了



社外取締役 サイエнтиフィック・ファウンダー  
濡木 理

- ・ 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授(現任)
- ・ 紫綬褒章受章



MD PhD: SVP, Chief Technology Officer  
山形 哲也

- ・ グラクソ・スミスクライン, テンペロファーマシューティカルズ
- ・ Joslin Diabetes Center(ハーバード), 東京大学医学部卒 同大学院修了



社外取締役  
竹田 英樹

- ・ Medical Patent Research 代表取締役(現任)
- ・ 日本網膜研究所 (現 ヘリオス) (理研ベンチャー) 前代表取締役, 藤沢薬品工業(現 アステラス製薬)



MBA: SV, Chief Financial Officer  
小林 直樹

- ・ オンコリスバイオファーマ(財務担当取締役), はてな(CFO), Argenes(抗体医薬品開発), デロイトトーマツ, 大京
- ・ 一橋大学大学院 修了



社外取締役  
Joseph S. McCracken

- ・ Roche グローバル・ライセンス ヘッド, Genentech, Sanofi-Aventis

社外取締役 (監査等委員)  
嶋根 みゆき

- ・ 中外製薬

社外取締役 (監査等委員) 公認会計士  
田島 照久

- ・ 田島公認会計士事務所 代表(現任), 中央監査法人
- ・ 社外監査役・監査等委員 (クオンタムバイオシステムズ、オンコセラピー・サイエンス、PRISM BioLab他)

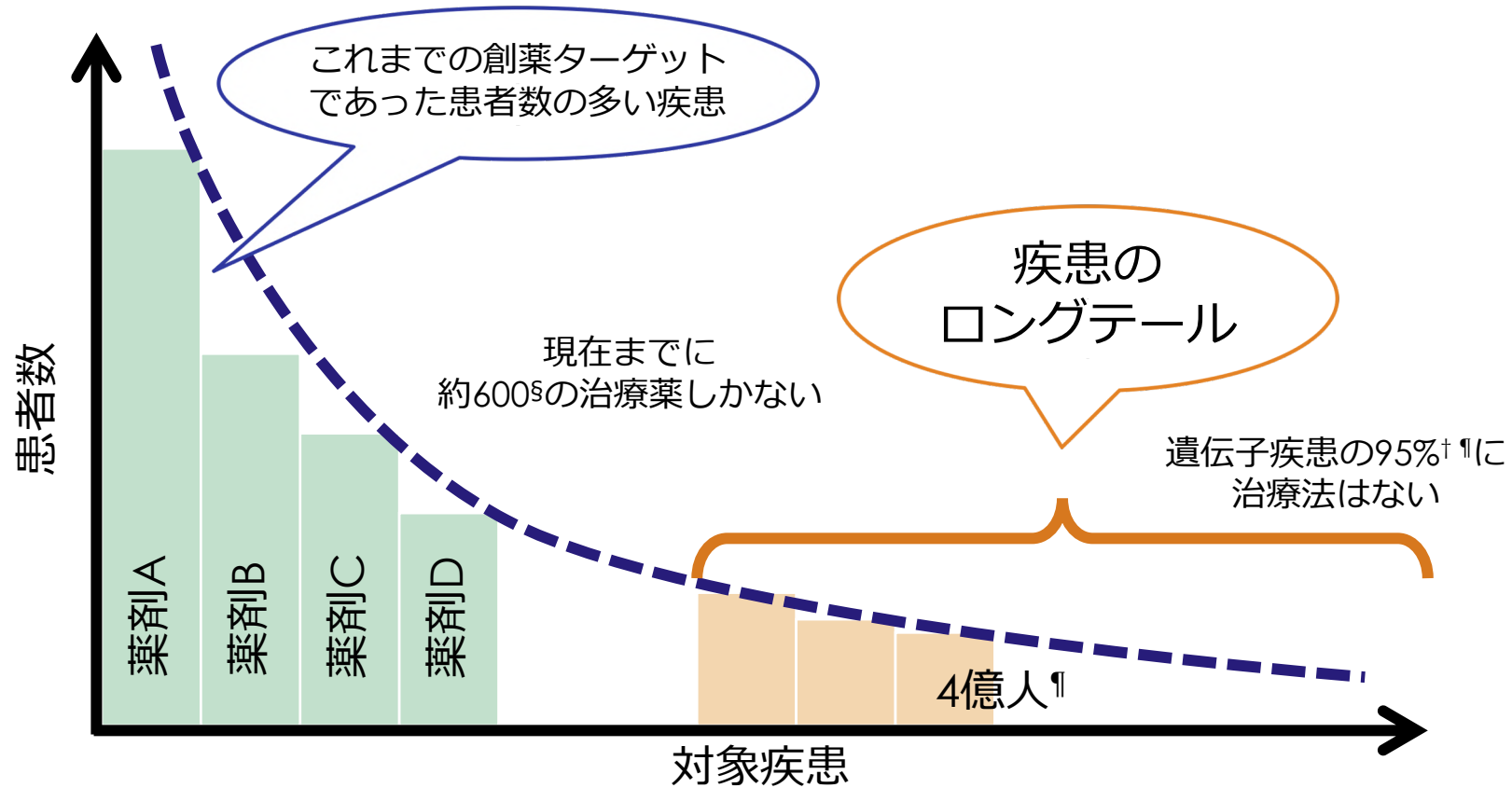
社外取締役 (監査等委員) 弁護士  
古田 利雄

- ・ クレア法律事務所 代表社員(現任)
- ・ 監査役・監査等委員 (ネットイヤーグループ、キャンバス、ゼンリンデータコム他)

## 2. 遺伝子治療・ゲノム編集

# 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

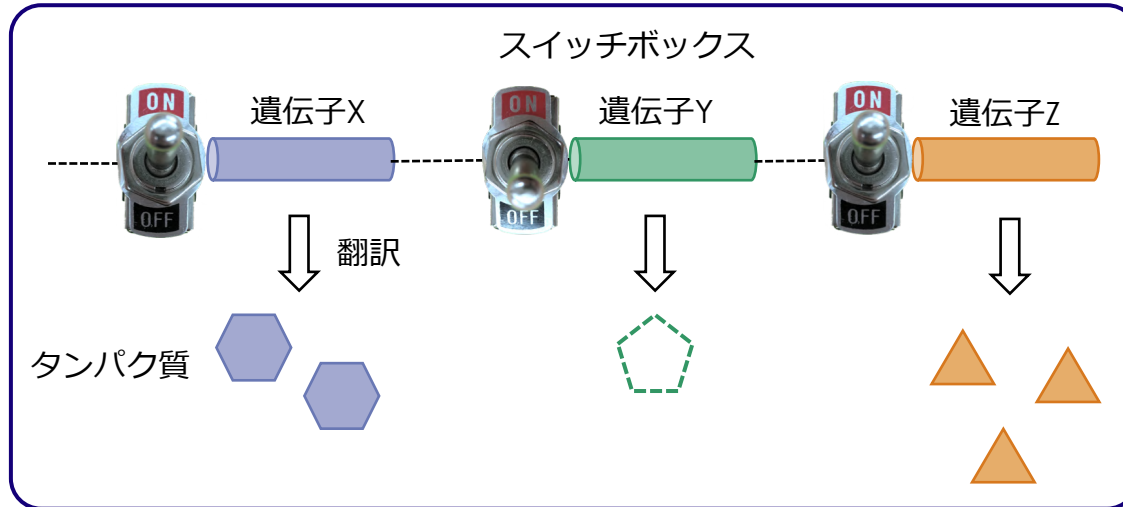
出所: \*21st Century Cure Act, #NIH GARD †innovation.org ¶GlobalGenes.org

§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

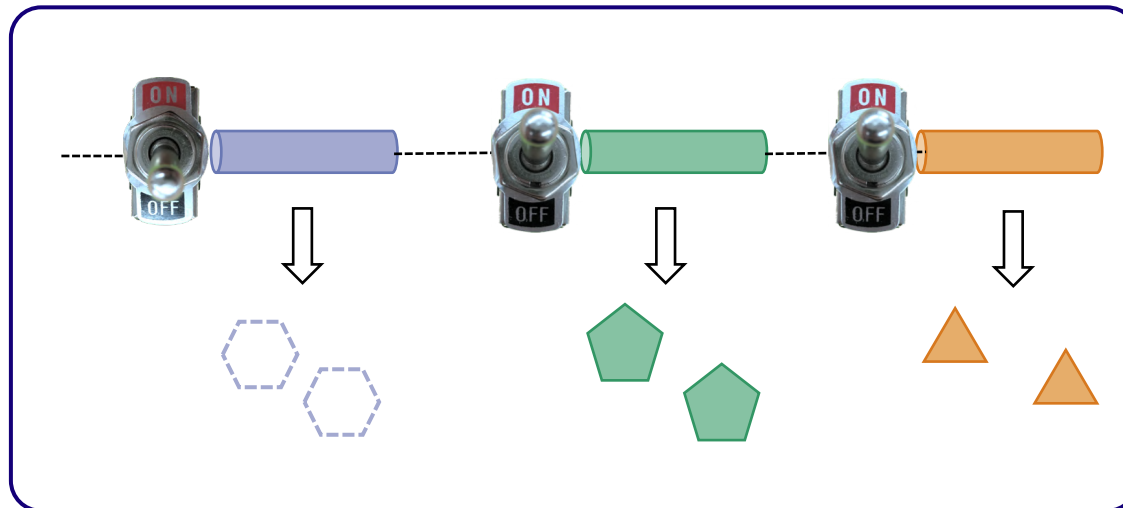
2万個の遺伝子にはそれぞれスイッチがあり、細胞の種類や時間によってON/OFFを制御

細胞A



- 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

細胞B



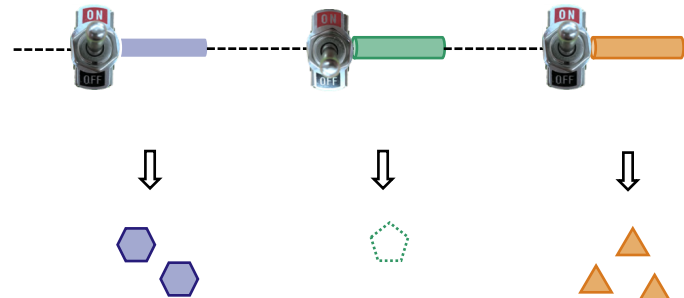
- この違いは**30億のDNA**によってコードされる**2万個の遺伝子**のうち、どれがONになり、どれがOFFになるかが細胞毎に厳密に制御されているからである



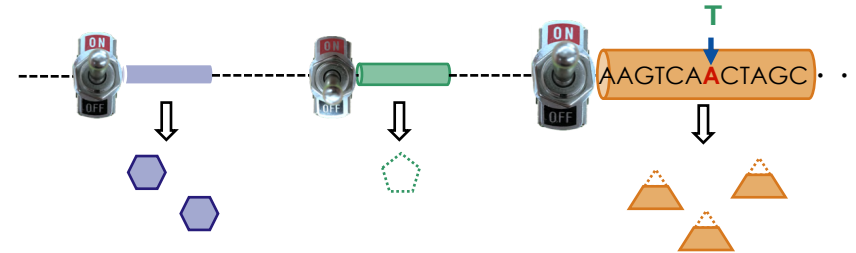
# 遺伝性疾患の類型

コードの異常とスイッチの異常で病気は発生する

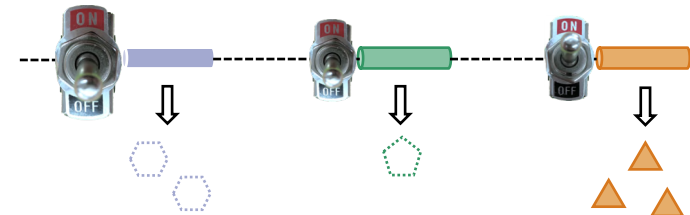
本来あるべき状態



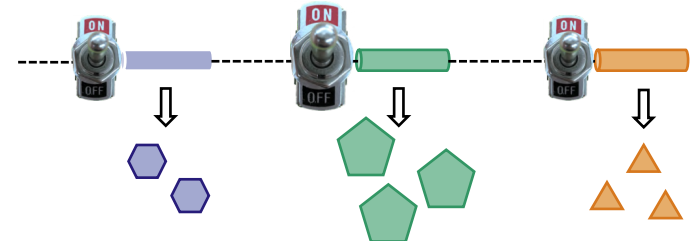
コード部分の間違いで異常型のタンパクができる



ONになるべき時にOFFになっていて、必要なタンパクが十分量作られていない



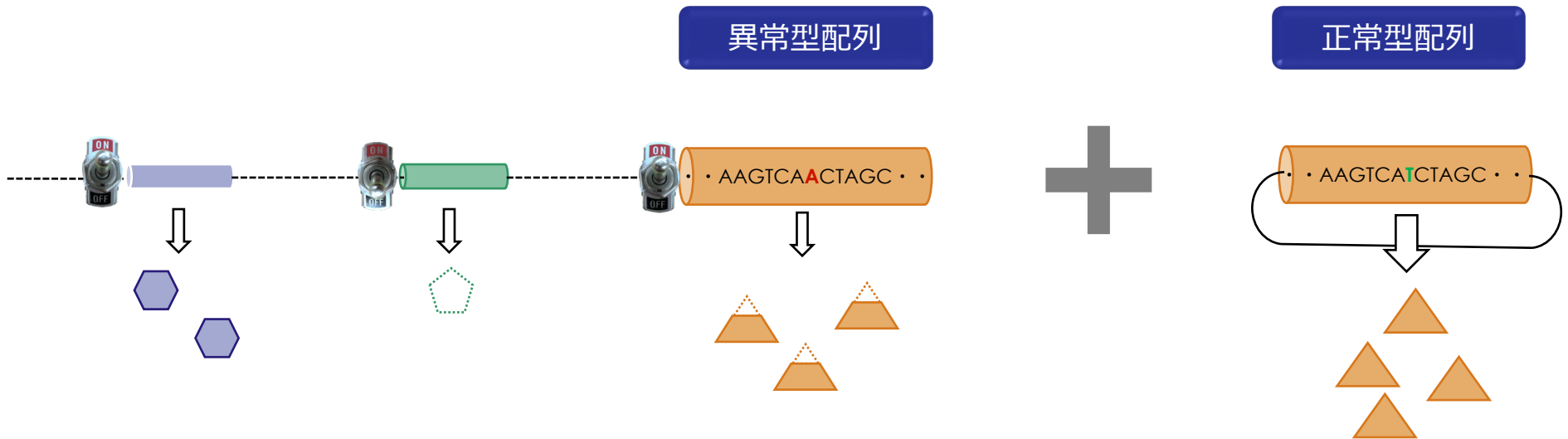
OFFになるべき時にONになっていて、不要なタンパクが過剰につくられている



必要なタンパクが必要な場所・時に必要な量作られるようにスイッチが厳密に制御されている

# 一般の遺伝子治療では

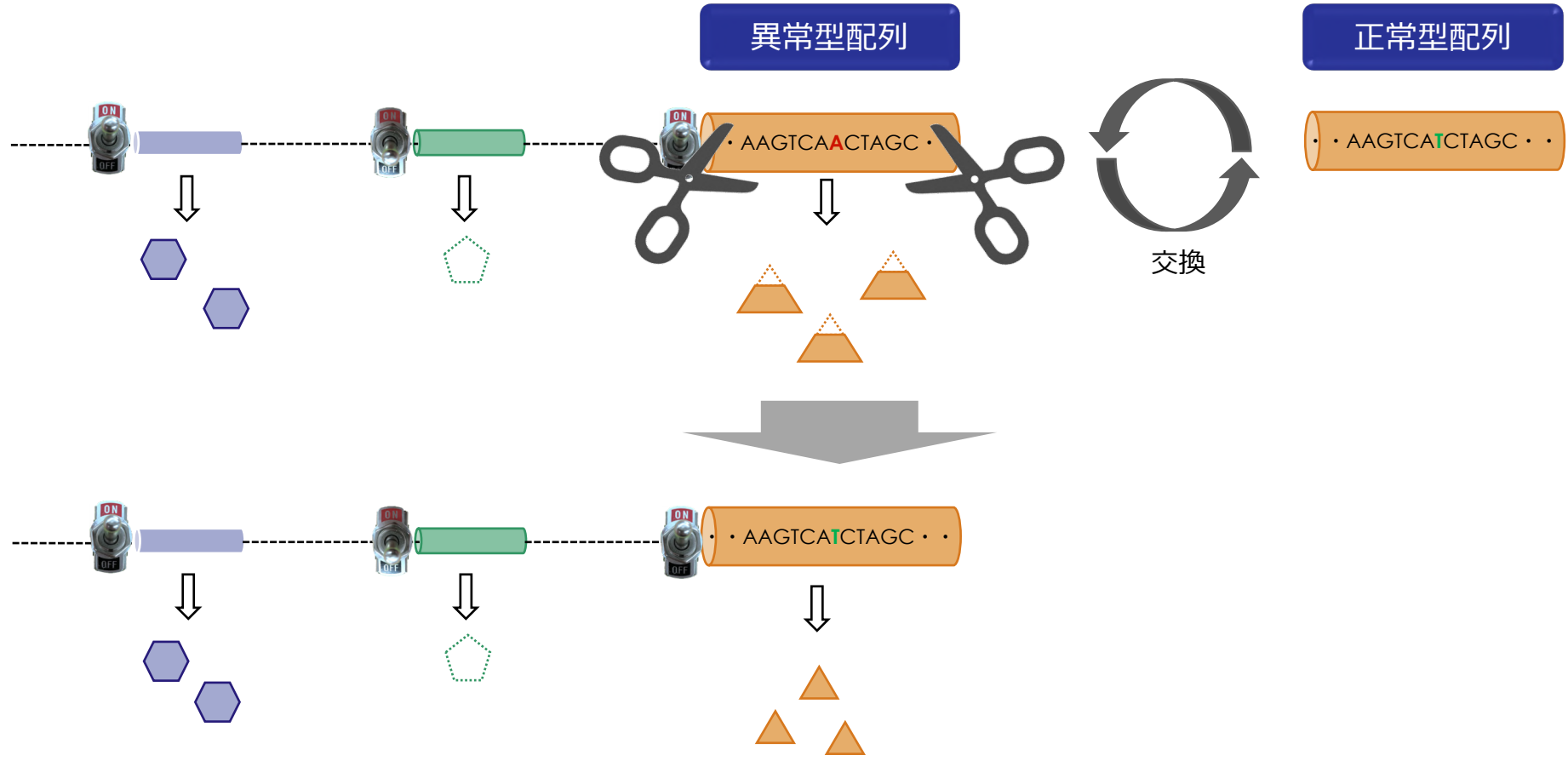
異常型配列を持ったDNAに対して、正常型配列を持ったDNAを追加する



間違ったものに上書きする方法

# 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

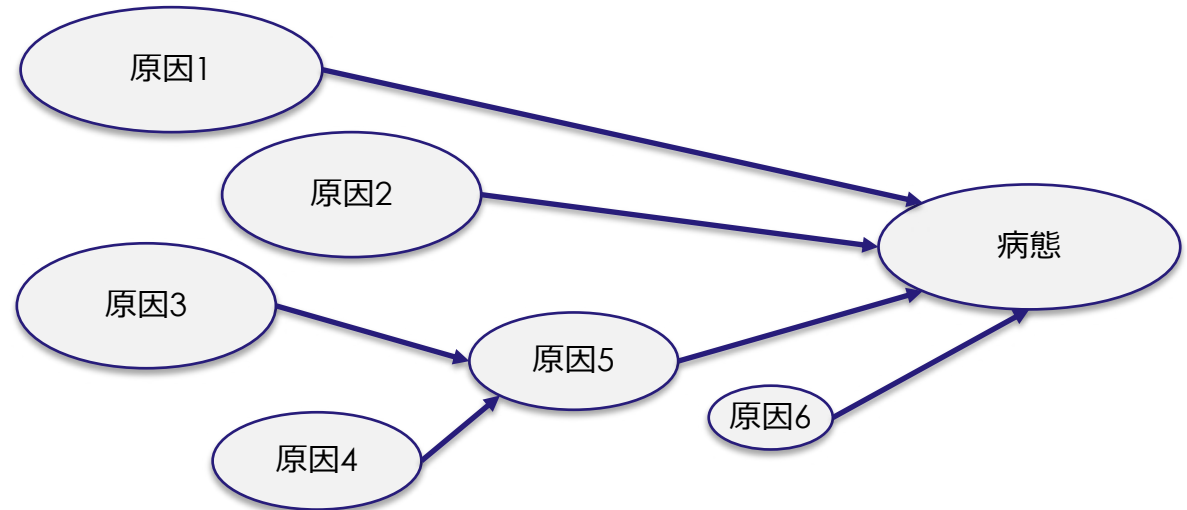
# Monogenic Diseases(単因子遺伝性疾患)とは？

なぜMonogenic Disease治療薬の成功の蓋然性が高いのか

Monogenic Disease



一般の疾患

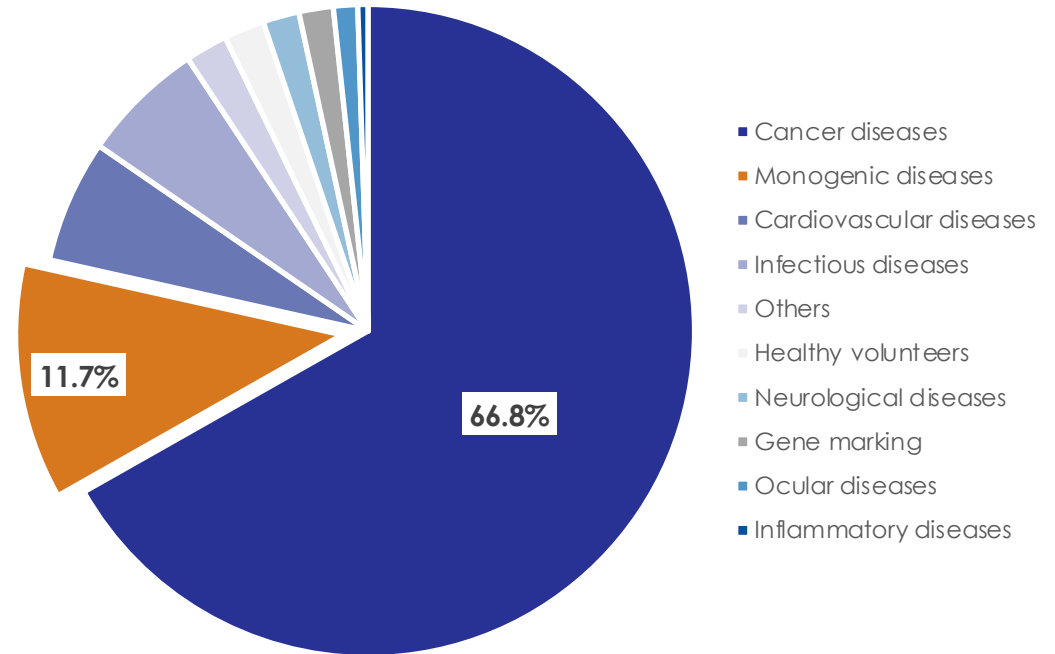


# 単因子遺伝性疾患には大きな事業機会

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

遺伝子治療開発薬の内訳  
(1989~グローバル)

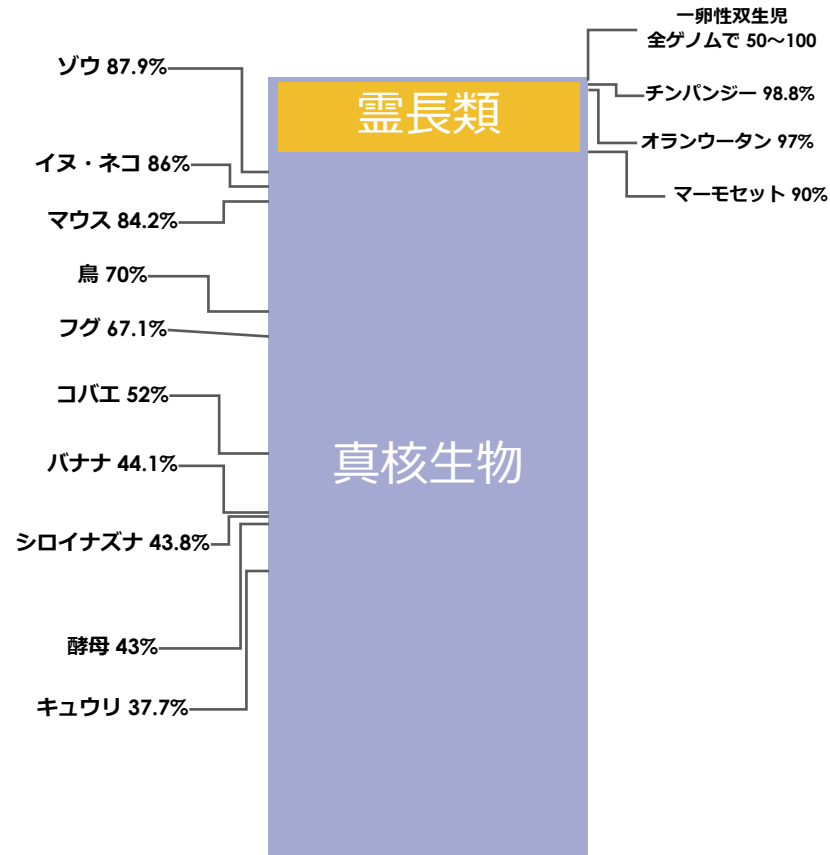


出所: Discovery Medicineを基にModalis Tx作成

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



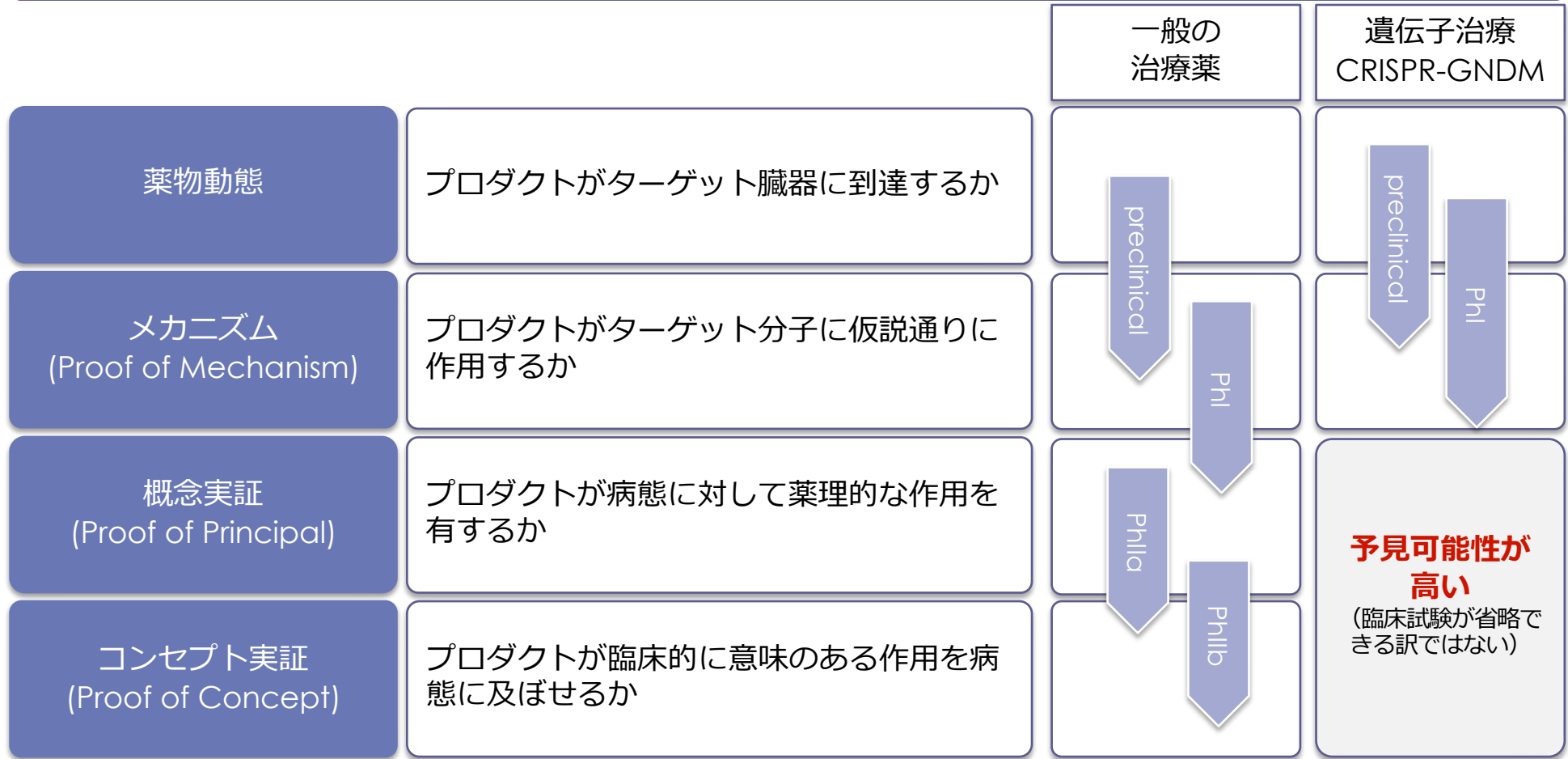
我々はキュウリと約40%も共通、遺伝子上では

出所: Datascopeを基にModalis Tx作成

# 医薬品開発の主要なハードル

GTxではPoPとPoCは開発の早期から予見可能性が高い

## 低分子およびバイオリジクスの開発ハードル

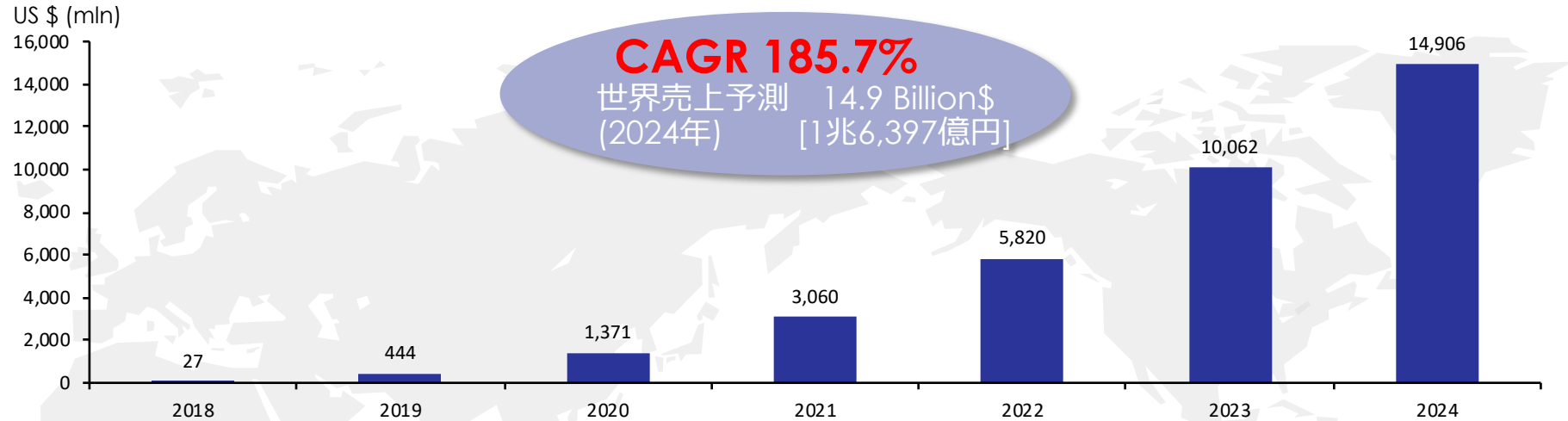


出所: Nature Biotechnology volume 30, p596-599 (2012)を基にModalis Tx作成

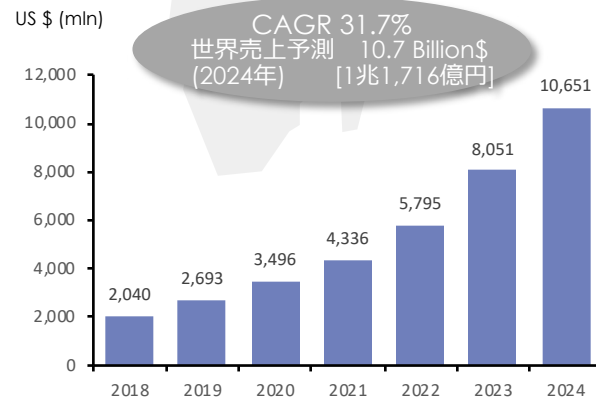
# GTxと他モダリティの売上成長比較

GTxは他のモダリティを凌駕するスピードで成長すると予測されている

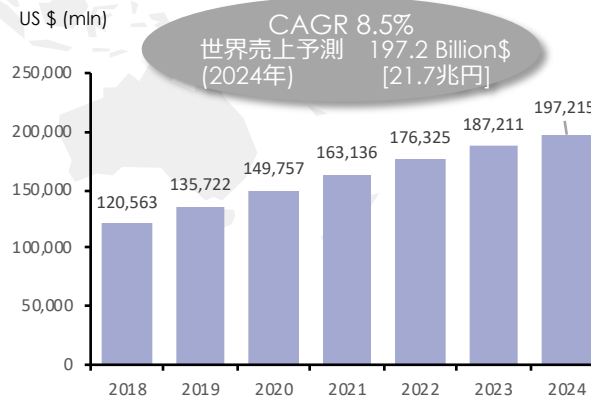
## 遺伝子治療 (Gene Therapy) 世界売上成長予測



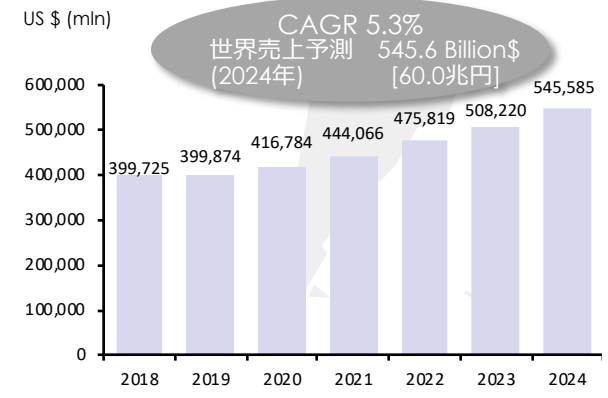
## 核酸医薬 (DNA&RNA therapeutics)



## 抗体医薬 (Monoclonal antibody)



## 低分子医薬 (Small molecule chemistry)



出所: Evaluate Ltd (2019年8月時点データ) 注: CAGRは2018年~2024年の年平均成長率。予測値は2019~2024年度 1\$=110円



# CRISPRは新しいゲノム編集技術

可変部分が合成可能なRNAに限定されるスピードとスループットに優れた最新のゲノム編集技術

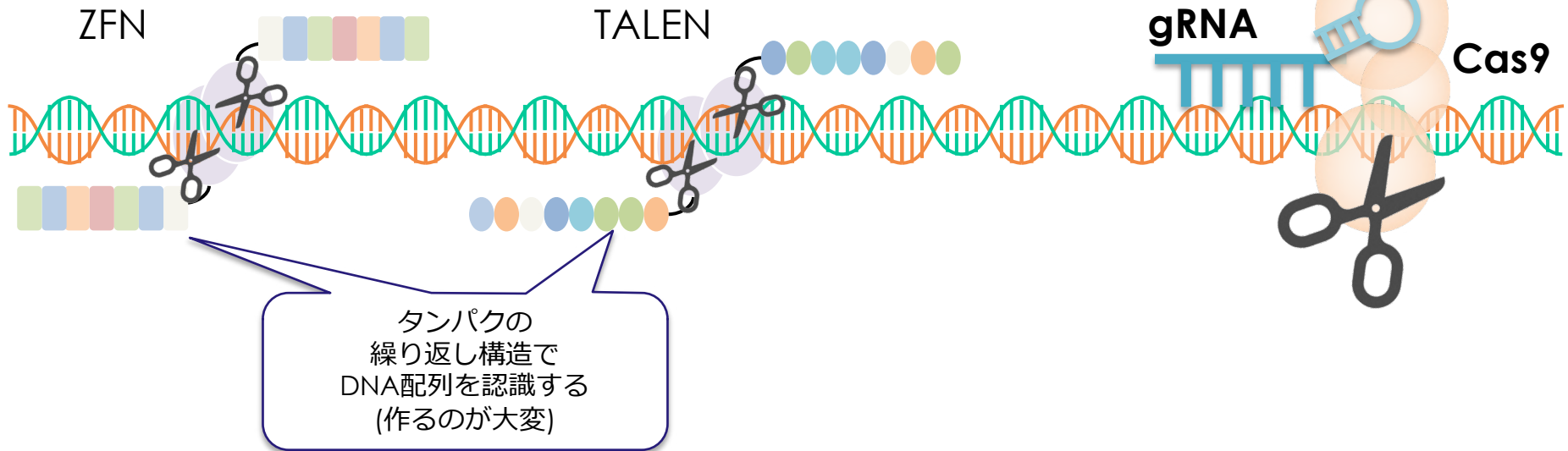
## 従来のゲノム編集技術

ZFN

TALEN

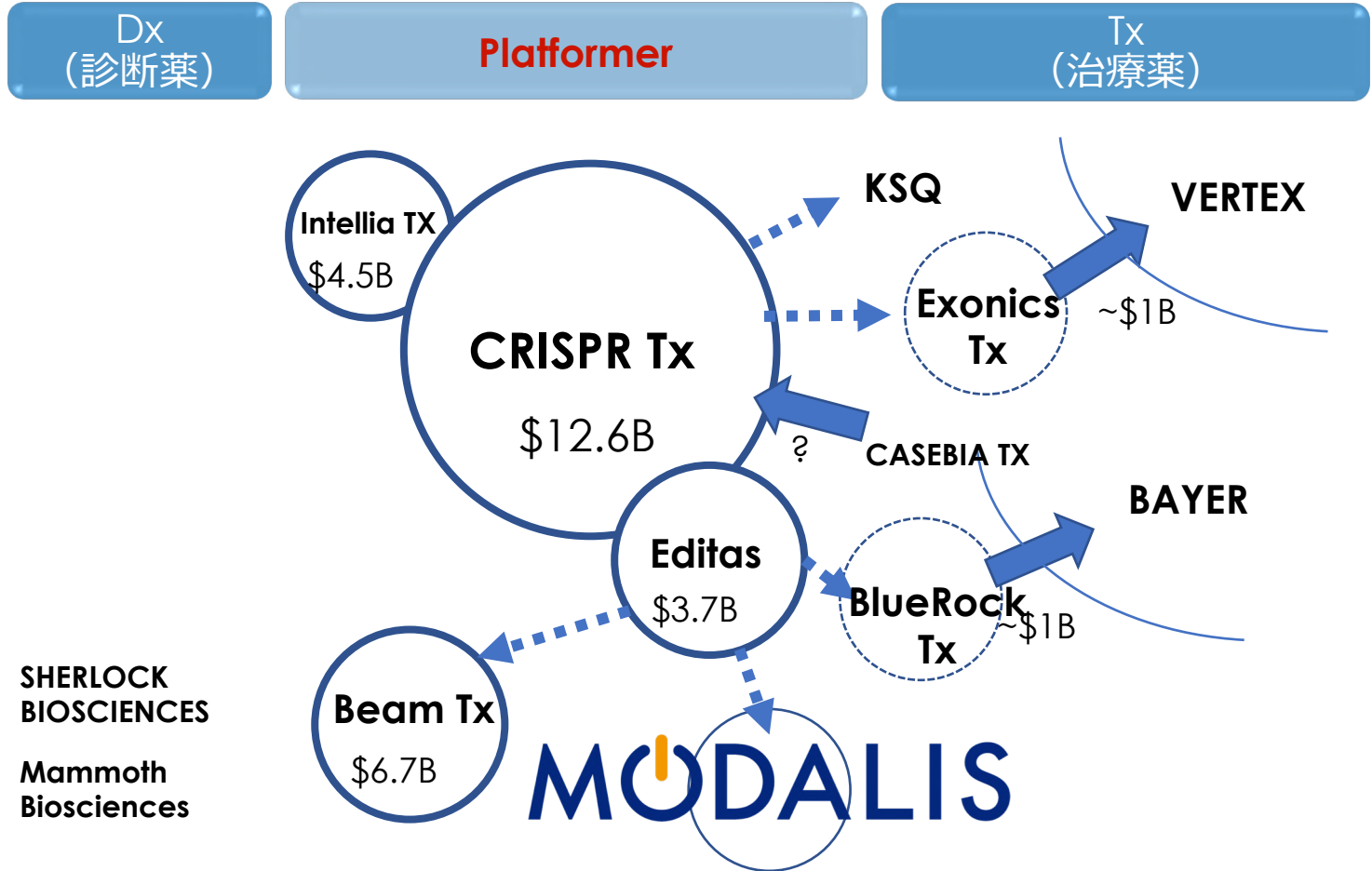
CRISPR

相補的な配列のRNAでDNAを認識する  
(作るのが簡単)



# CRISPR領域におけるメジャーなプレイヤー

軒並み高い時価総額を有する他社に比してもパイプラインも遜色なく、ユニークなポジションを構築



注：丸の太線枠は公開企業および 2021/2/10 時点時価総額、点線枠は被買収企業および買収価格。B=Billion

### 3. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM<sup>®</sup>技術

## 2020年度ノーベル化学賞はCRISPR/Cas9に

10月7日にノーベル賞委員会は本年度のノーベル化学賞をゲノム編集技術CRISPR/Cas9を発明した女性研究者2人に授与すると発表

受賞者の1人であるジェニファー・ダウドナ博士は受賞後のインタビューで以下のように回答しています。

Q: 「今後のCRISPRの主要な発展分野は何になると思いますか？」

ダウドナ博士: 「それはよくある非常に難しい質問ですね。私たちはかなりこの分野を掘り下げてきました。でも1つの非常に面白い新分野があるとすると、**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。」

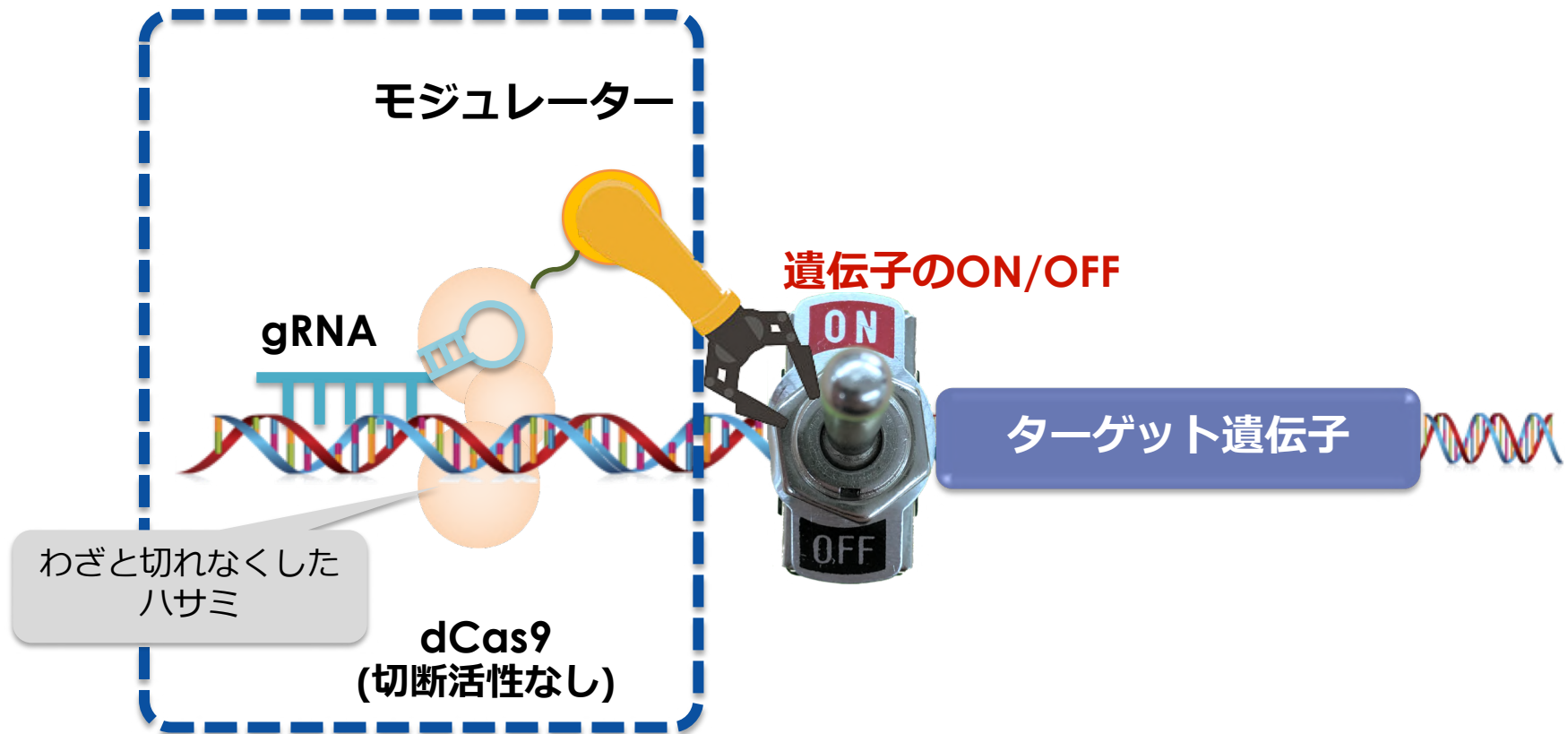
出典: Future Humanにおけるインタビュー “Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR”

# 「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

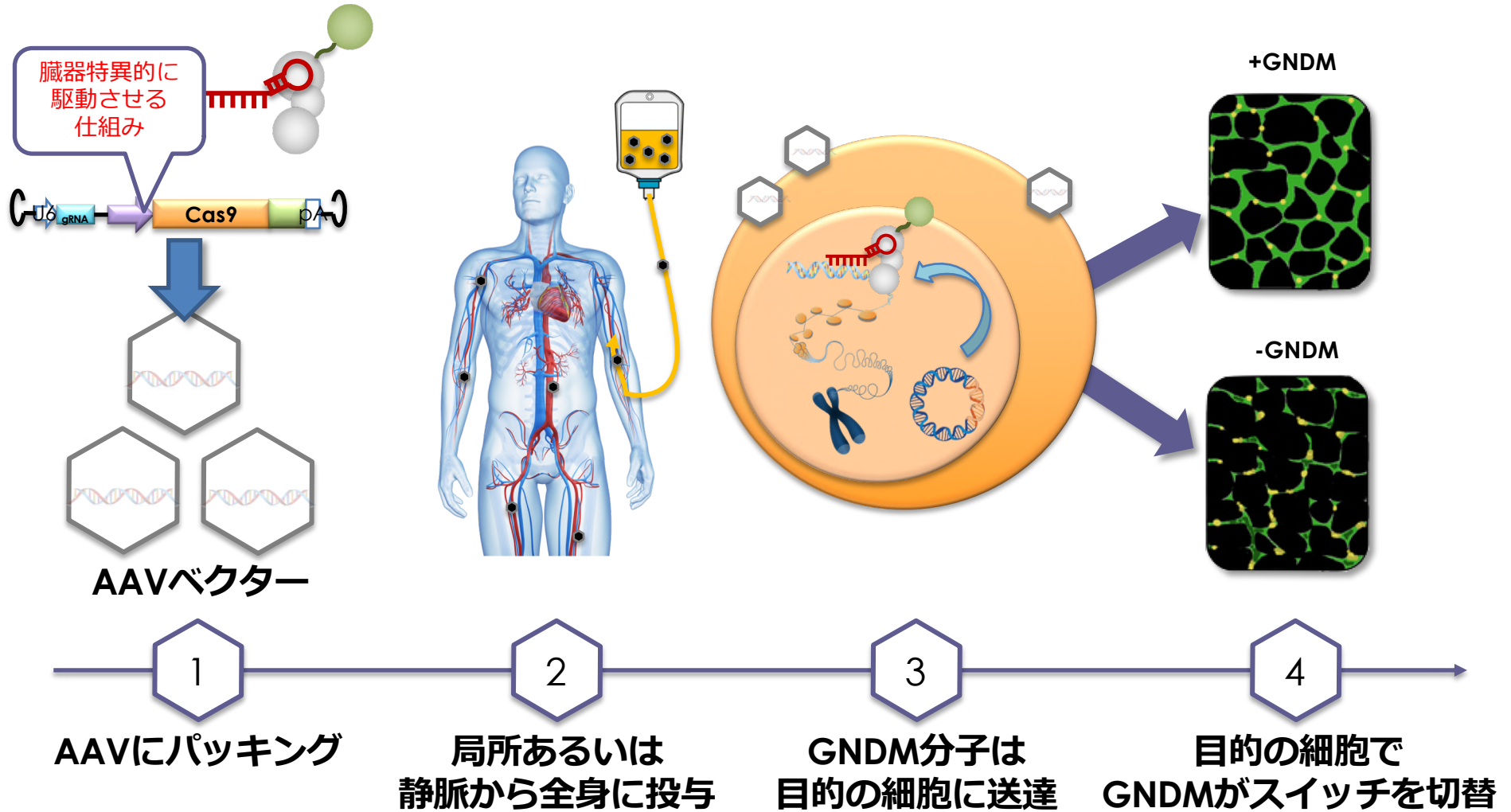
CRISPR-GNDM® (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



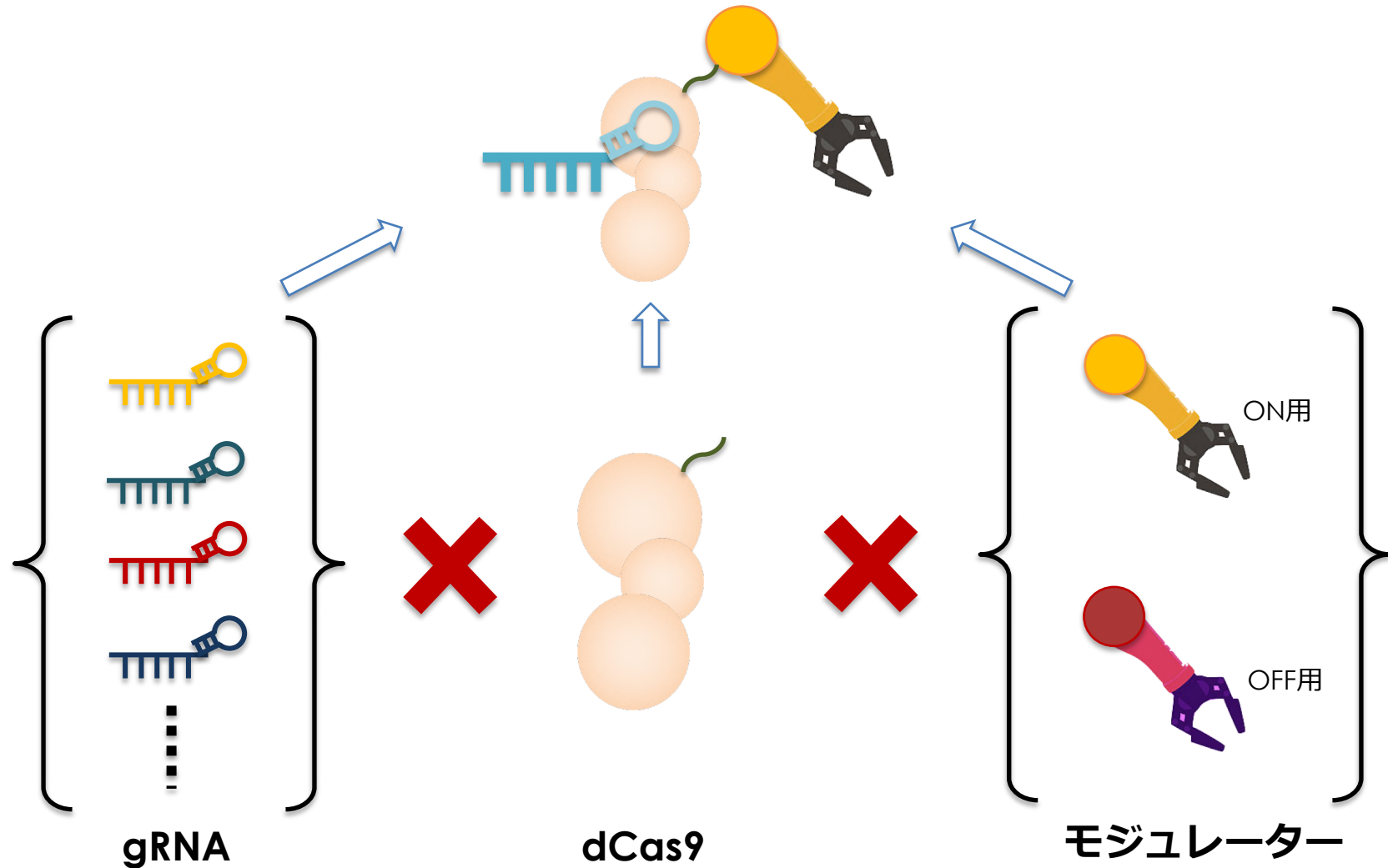
# CRISPR-GNDM®の送達方法

AAVベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む



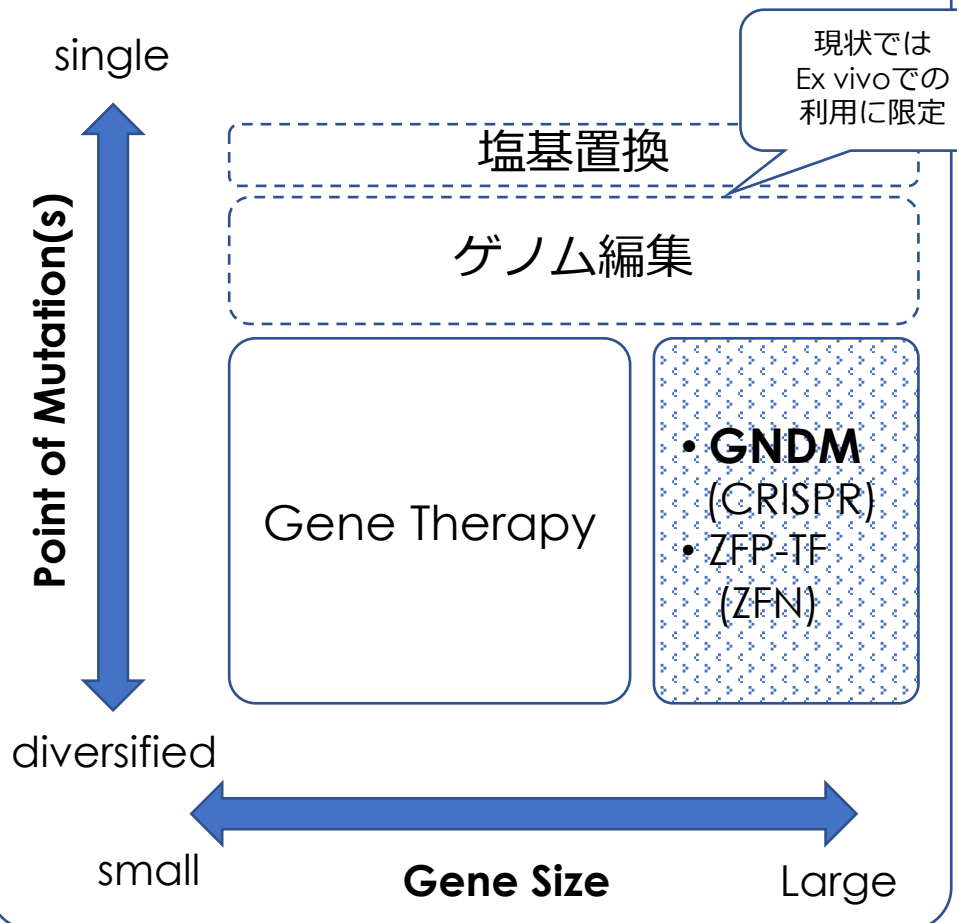
# なぜGNDMはスケーラブルなのか

ターゲットに合わせてデザインするのはgRNAだけで、あとのパーツはアッセンブルするだけ

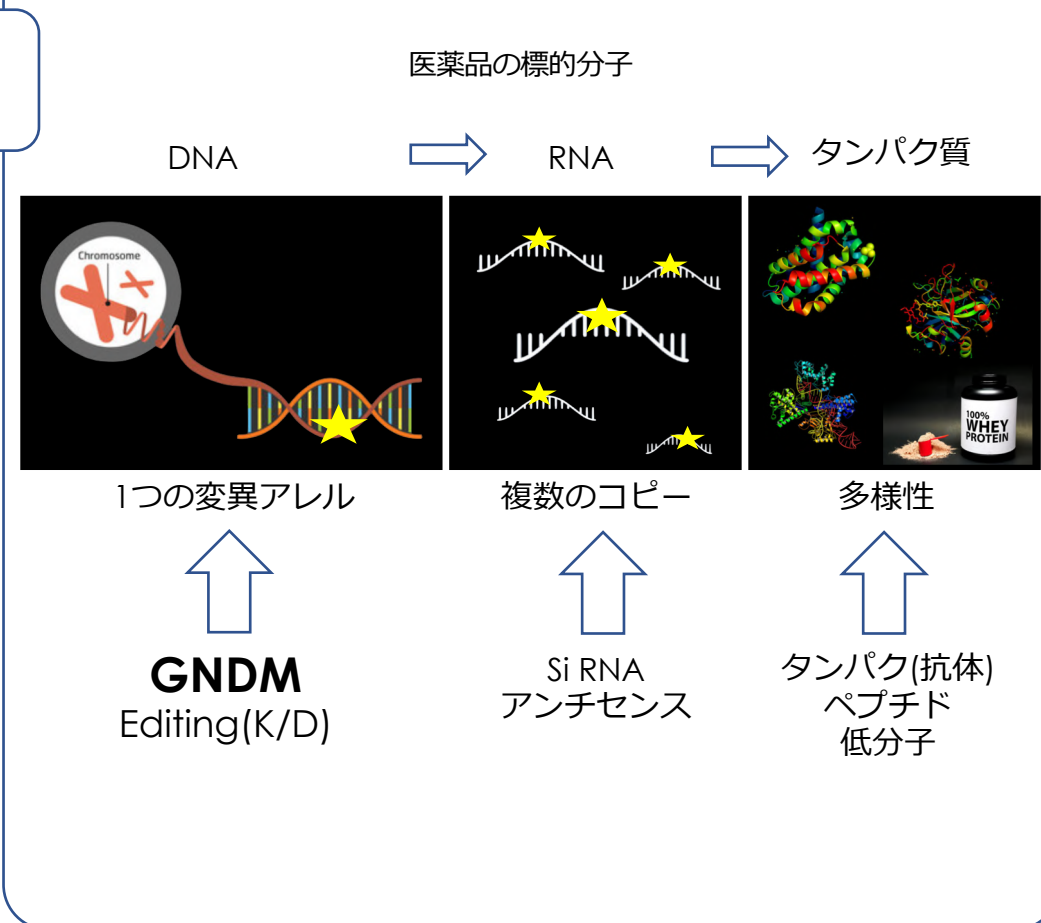


# GNDMは機能喪失、異常機能獲得変異に対して有効なアプローチ

正常機能の喪失でおこる疾患に対して

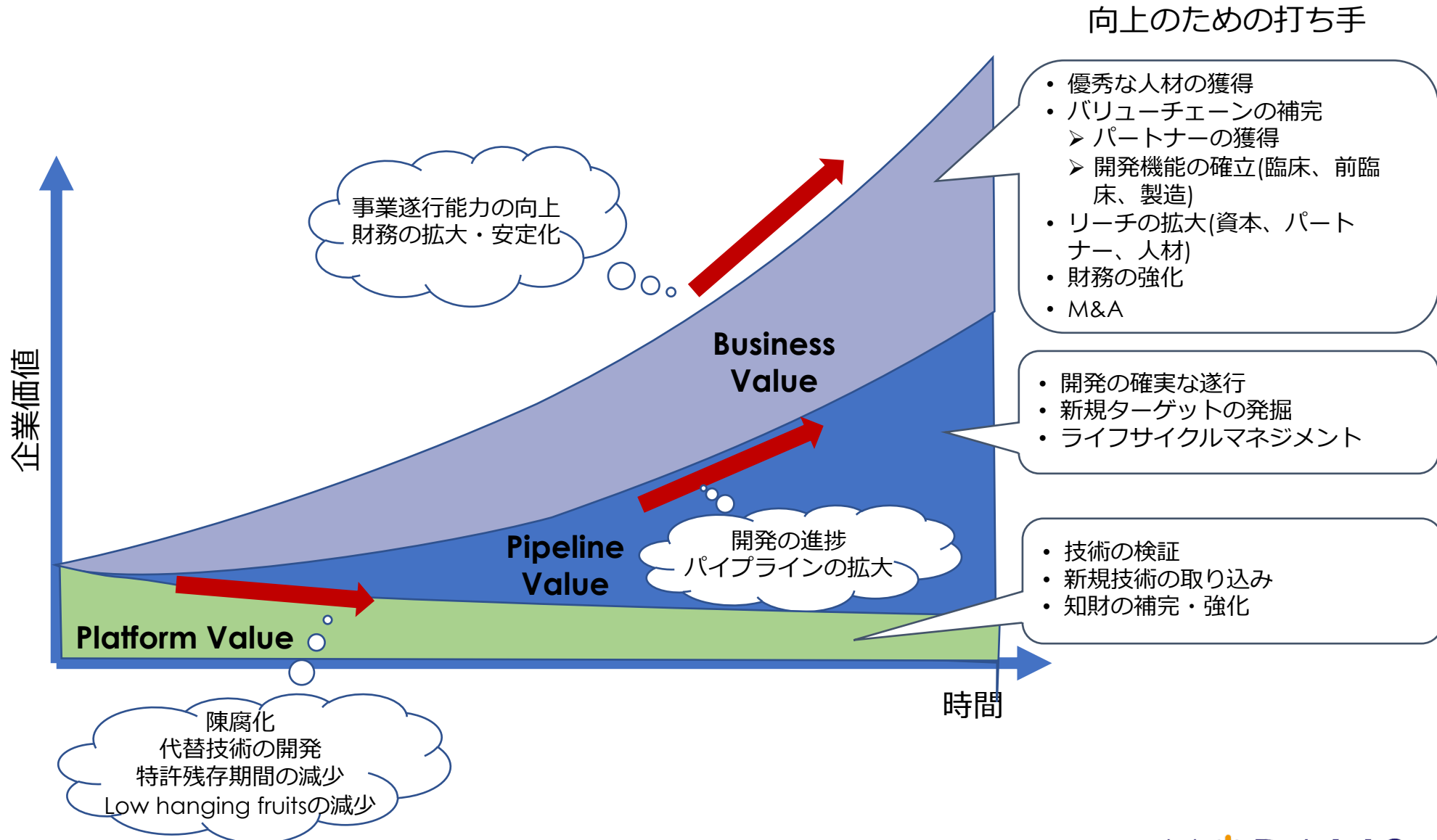


異常機能の獲得で起こる疾患に対して





# Modalisの企業価値の構成と拡大のための施策



## 4. MDC1A治療薬 MDL-101

# MDC1A(先天性筋ジストロフィー1A型)

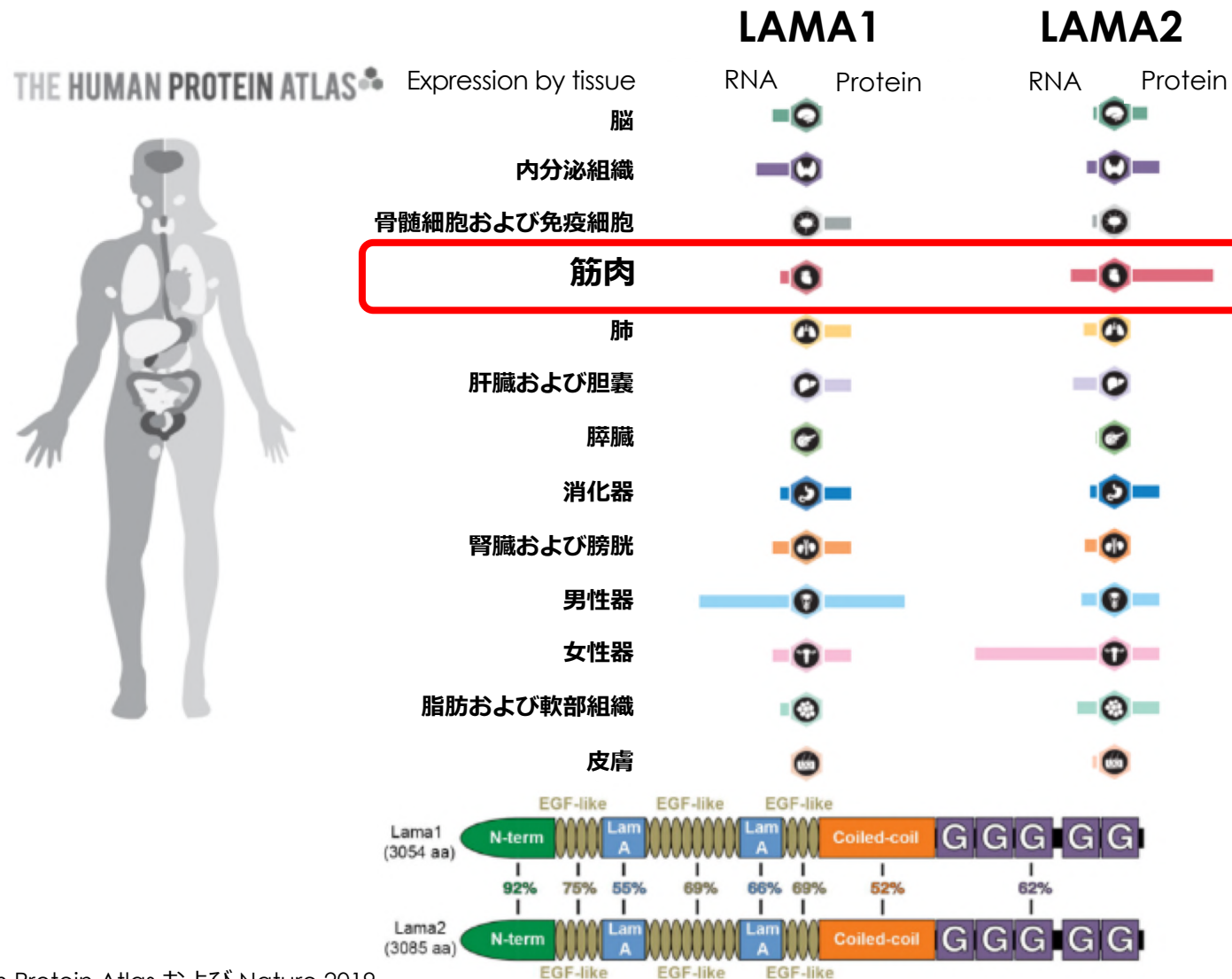
LAMA2 遺伝子の変異によって生じる重篤な筋ジストロフィーの一種

- 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: 難病情報センターおよびFlores et al, *Frontiers in Molecular Neuroscience* vol 13 (2020) \*Ophanetより

# LAMA2には姉妹遺伝子のLAMA1が存在する

LAMA2遺伝子の異常は構造も機能も似ているLAMA1の発現によって補完できる

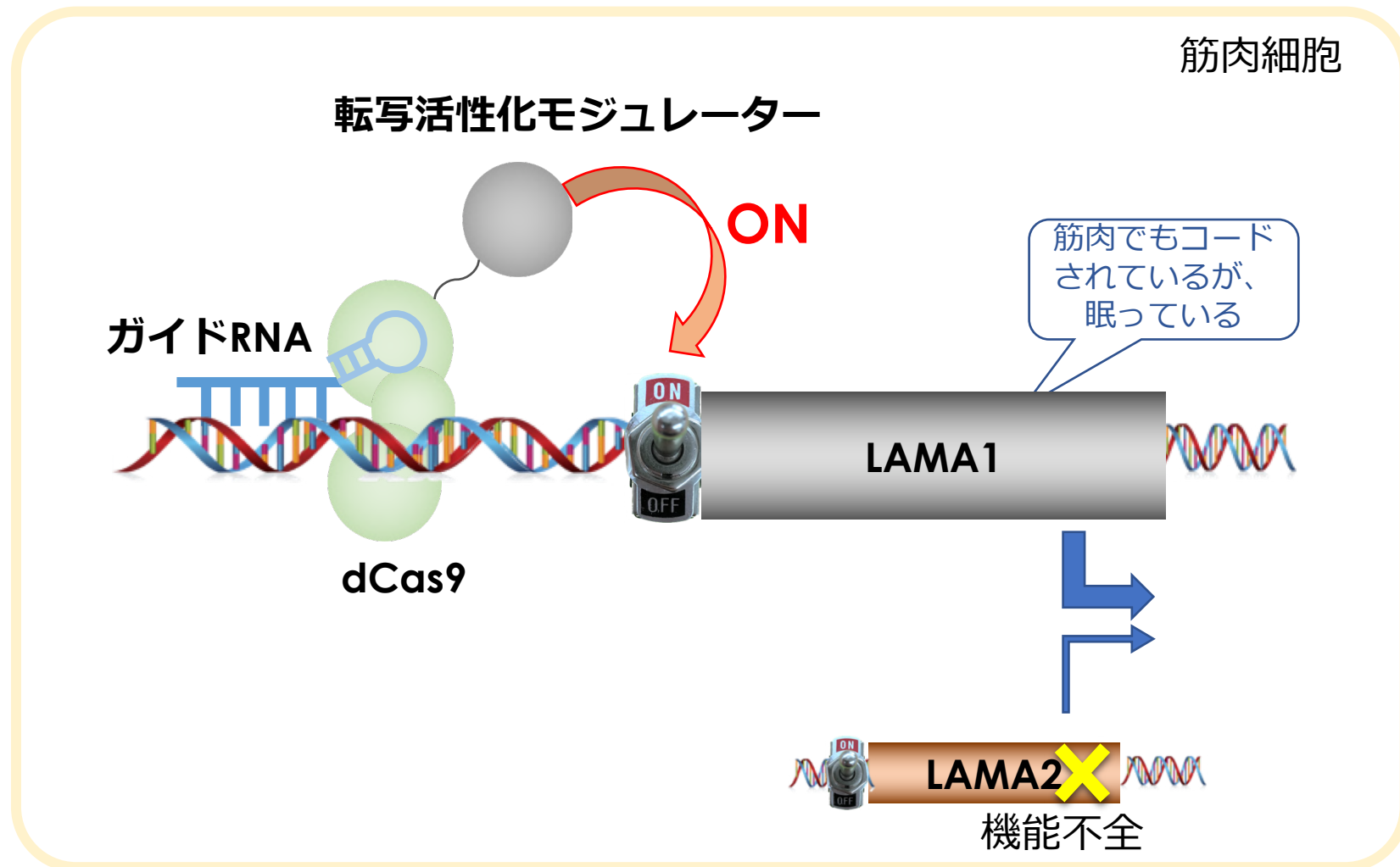


出所: Human Protein Atlas および Nature 2019

# ではどうやってGNDMでMDC1Aを直すか

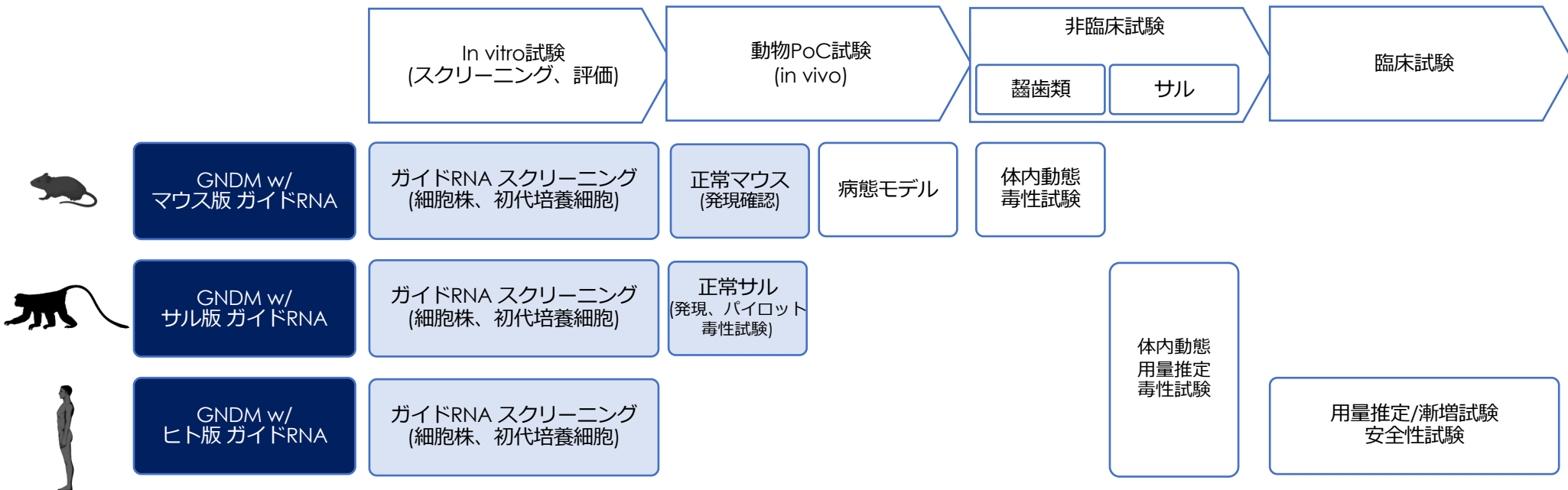
筋肉細胞で眠っているLAMA1遺伝子のスイッチをONにする

CRISPR-GNDM<sup>®</sup> - a targeting LAMA1



## MDL-101はサルの試験の進捗を持って、いよいよ非臨床試験へ

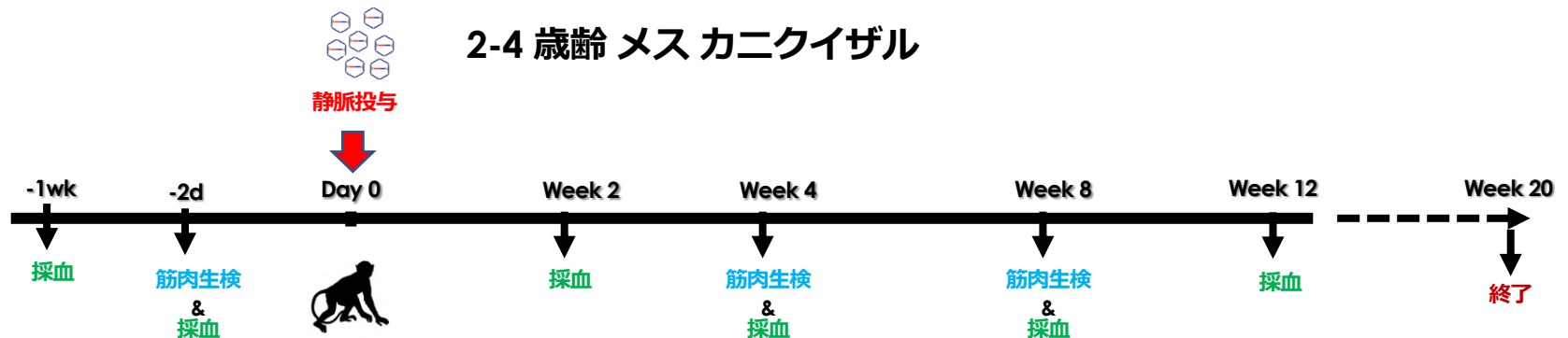
## CRISPR-GNDM®の臨床までのパス



# サルパイロット試験の目的はGNDM分子の免疫反応の程度の確認

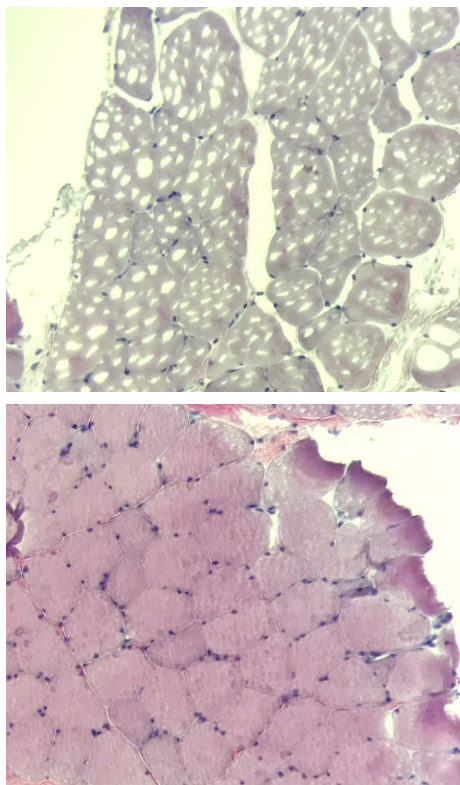
## MDL-101 サルパイロット試験スケジュール

コホート	サンプル	用量 (vg/Kg)	N=
非投与	Mock	0	3
低用量	AAV – cGNDM-LAMA1	$1.1 \times 10^{13}$	2
高用量	AAV – cGNDM-LAMA1	$1.1 \times 10^{14}$	3

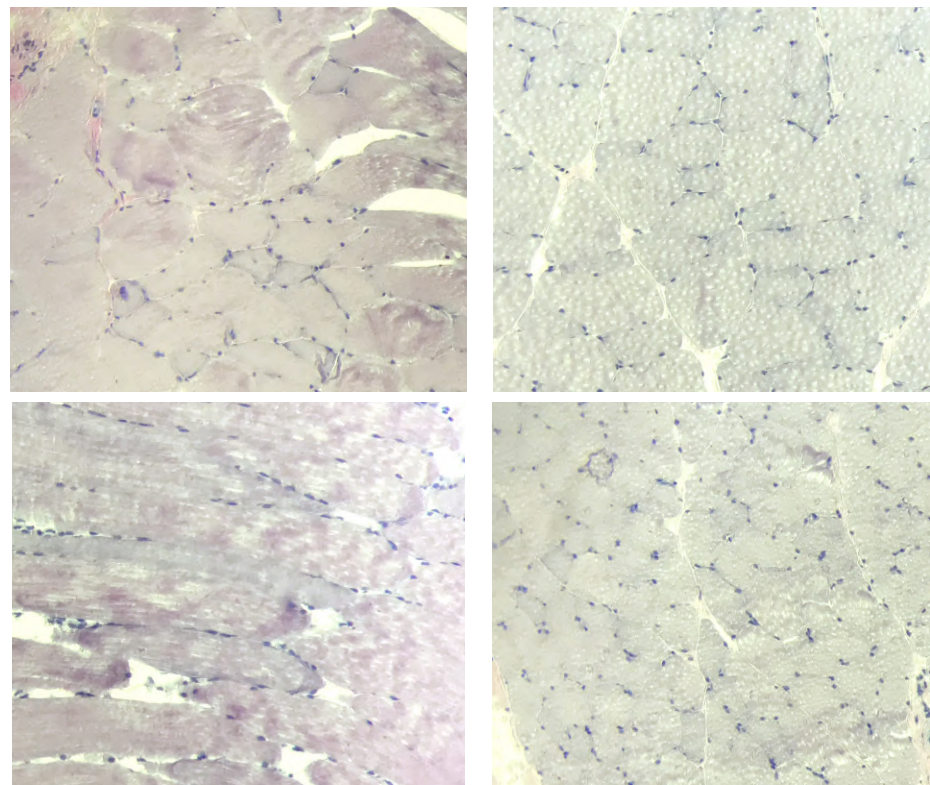


# GNDM法の潜在的な懸念であった免疫細胞の浸潤は確認されなかった

非投与



高用量群



投与後4週

投与後8週



## In vivo試験のまとめ

### • マウス

- LAMA-1 の誘導が骨格筋及び心筋で確認
  - CRISPR-GNDM<sup>®</sup>mRNAの発現上昇
  - 正常LAMA-2の50%程度までのLAMA-1 mRNAの発現上昇
  - GNDM/Cas9 タンパクの免疫染色での確認
  - LAMA-1 タンパクの広範な筋肉細胞における発現(免疫染色)
- MDC1 $\alpha$ 疾患モデルマウス試験による薬効確認実施中

### • サル

- サル版gRNA搭載のAAV-cyMDL-101投与試験
  - ウィルスベクターの投与により想定通りのCas9に対する弱い免疫反応を確認
  - **免疫細胞の浸潤は確認されず**
  - 8週まで持続したGNDM発現を確認
  - LAMA-1 mRNA の上昇を高用量群で確認



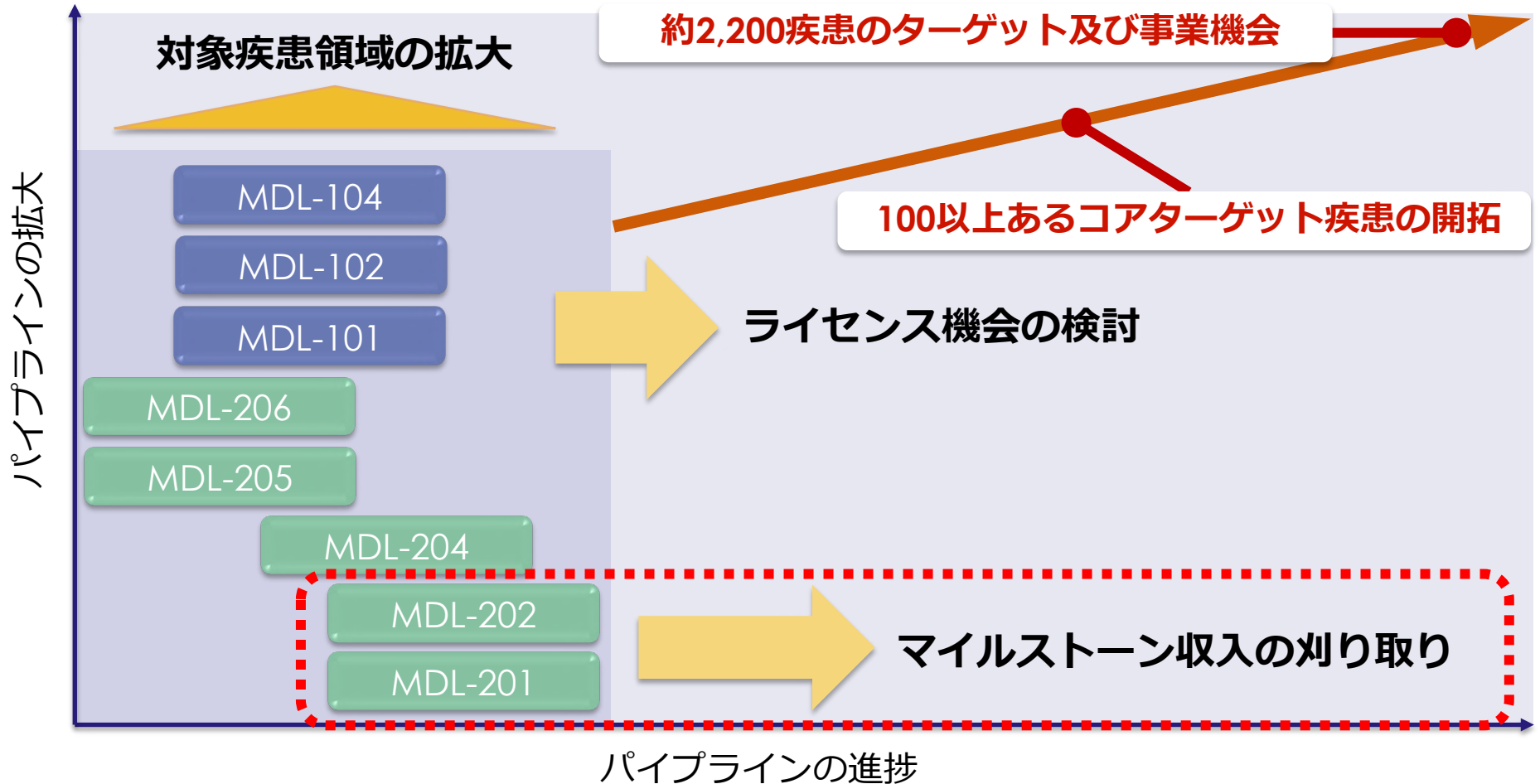
動物試験における主な懸念点を払拭

## 5. 成長戦略

# 成長戦略

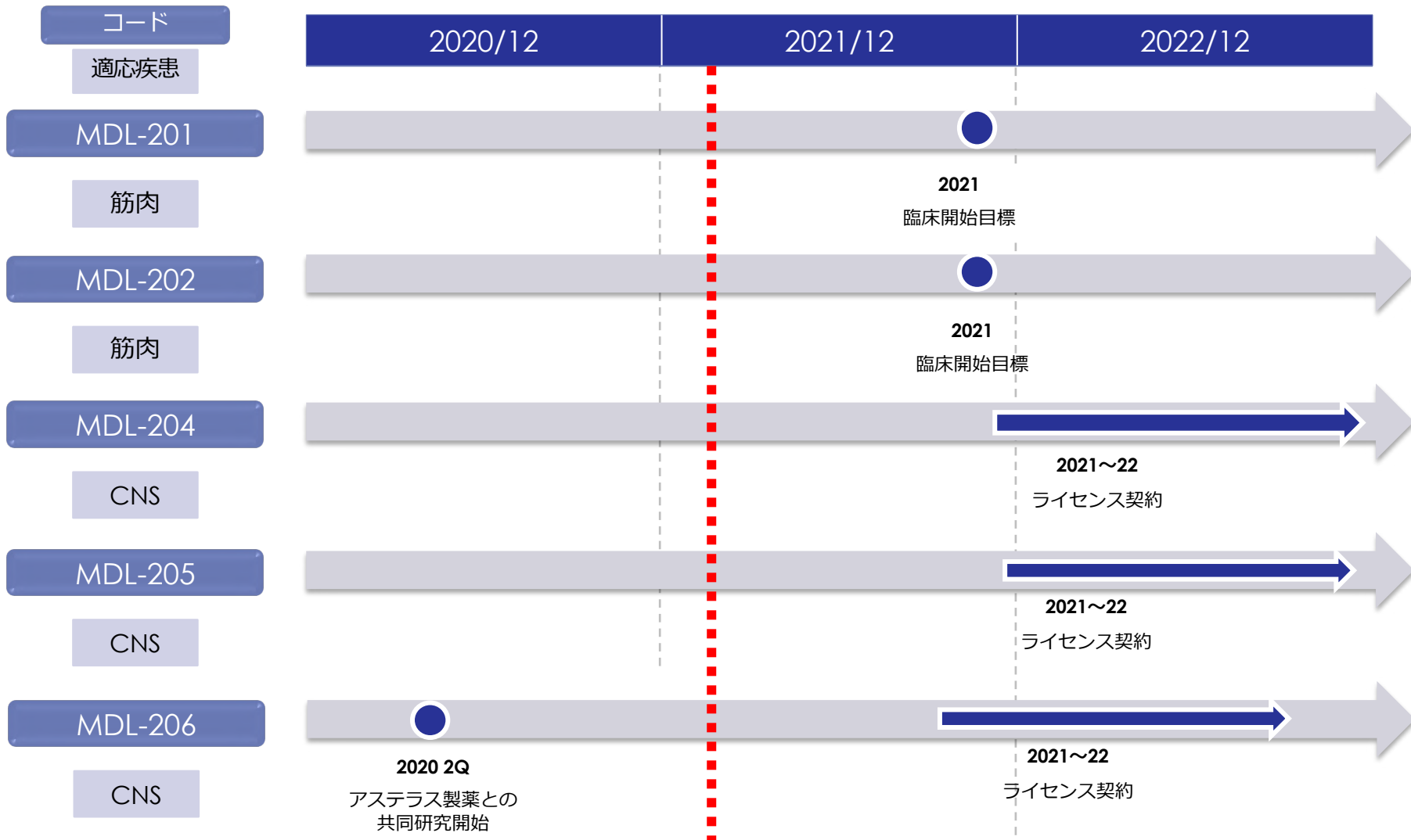
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

## 当社パイプラインの今後の展開



# 協業モデルパイプライン

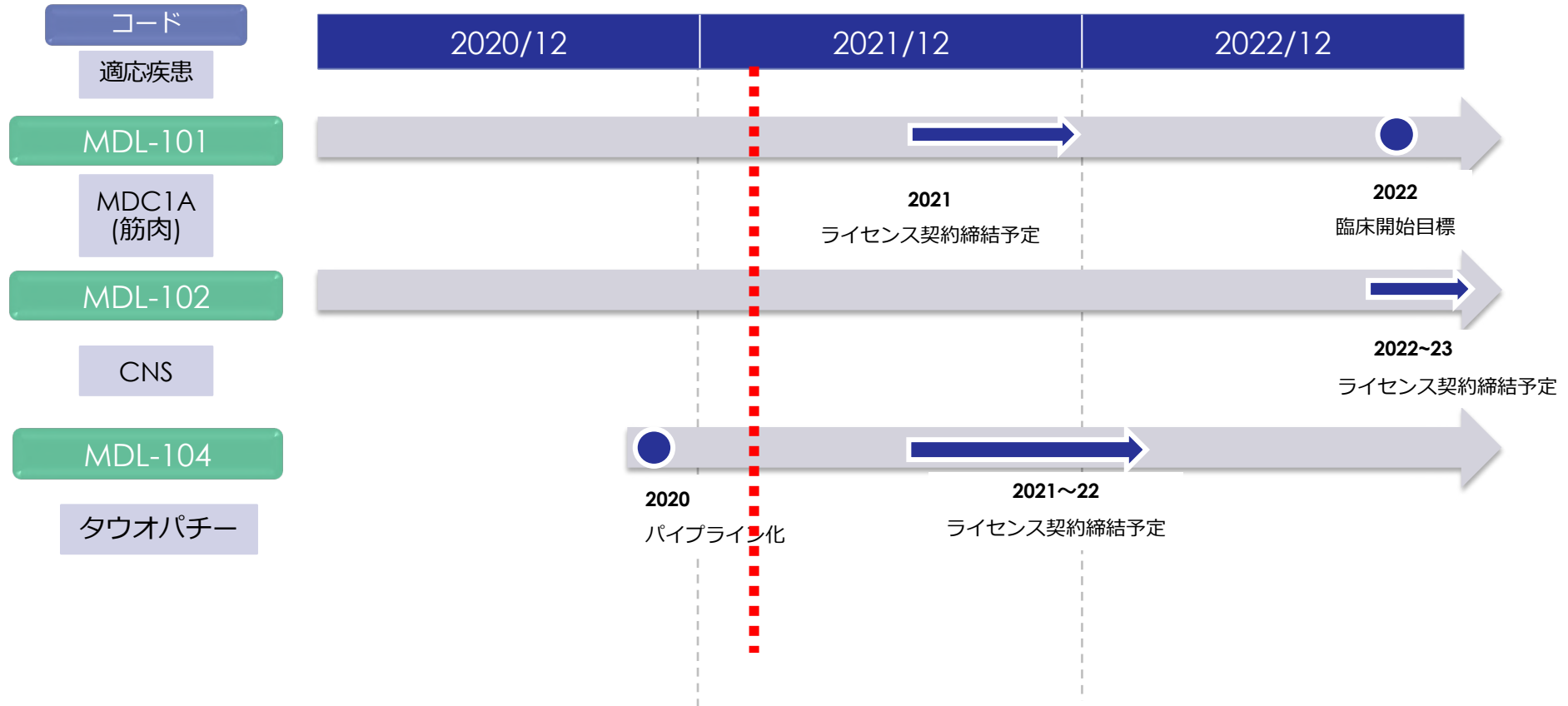
直近の達成イベントと予定されるマイルストーンイベント\*



\*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

# 自社モデルパイプライン

予定されるマイルストーンイベント\*



\*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

## GNDMプラットフォームの事業上の特性

- 数百あるポテンシャル疾患の広がり
  - 事実上上限のない成長機会
- 経験と実績から工数と成功確率が予見できる研究プロセス
  - 千三つからの脱却
- ノウハウが他の疾患に水平展開可能
  - スケールする開発