

2022年度 事業計画及び成長可能性に関する事項

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2022年3月29日

本資料の取扱いについて

- 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。
- 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。
- 本資料のアップデートは今後1年に1回を行うものとし、毎年3月頃を目途として開示を行う予定です。

目次

1. 企業概要
2. 遺伝子治療・ゲノム編集
3. CRISPR-GNDM[®]技術およびその強みと特長
4. トピック
 - MDL-101 for MDC1A
 - MDL-104 for タウオパチー
 - MDL-206 for エンジェルマン症候群
 - 新規のターゲット領域の設定とインキュベーション
5. 成長戦略
6. リスク情報

1. 企業概要



- 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



希少疾患への取組み

モダリスの企業理念

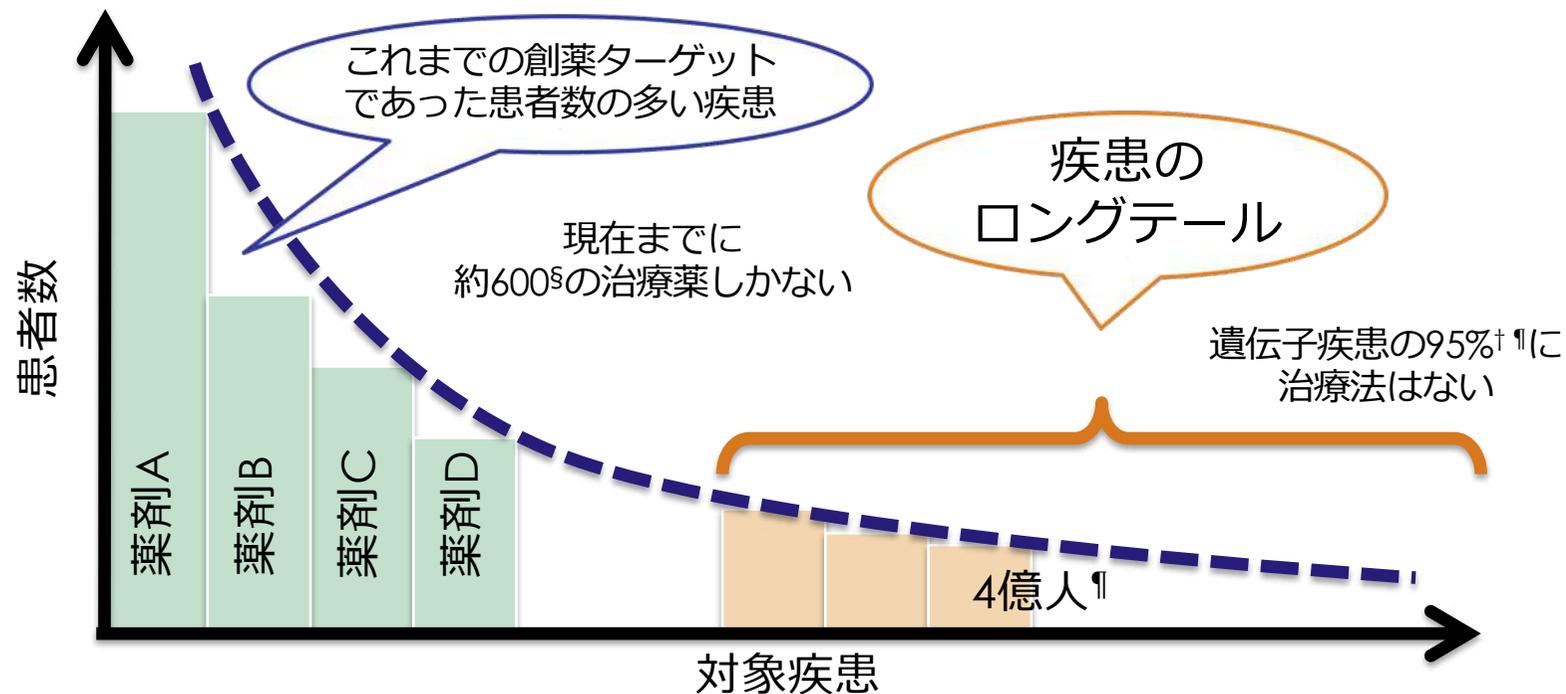
Every life deserves attention

(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済む社会の実現に貢献してまいります。

希少疾患への取組み

10,000*と言われるヒトの疾患の中で、約7,000#が希少疾患（疾患のロングテール）で、その80%†が遺伝性疾患とオーバラップし、その95%‡に治療法はありません。当社の技術力でこの問題解決に挑みます。



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

会社概要（2021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

会社名	株式会社モダリス（証券コード: 4883）	年月	沿革
設立	2016年1月	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
代表者	代表取締役CEO 森田 晴彦	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
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 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
米国法人	Modalis Therapeutics Inc. (43 Foundry Avenue, Waltham, Massachusetts)	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
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	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
資本金	2,744,447千円	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
発行済株式数	28,967,500株	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
従業員数	27名(連結、うちPhD 12名) ([国内]4名 [海外]23名)	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
		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）
		2021年10月	米国子会社を米国マサチューセッツ州ウォルサム市内へ移転・拡張

Modalisの事業の6つの強み・ポイント

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される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**
- ・ 協業モデルパイプライン及び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（MDL201及びMDL202）

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

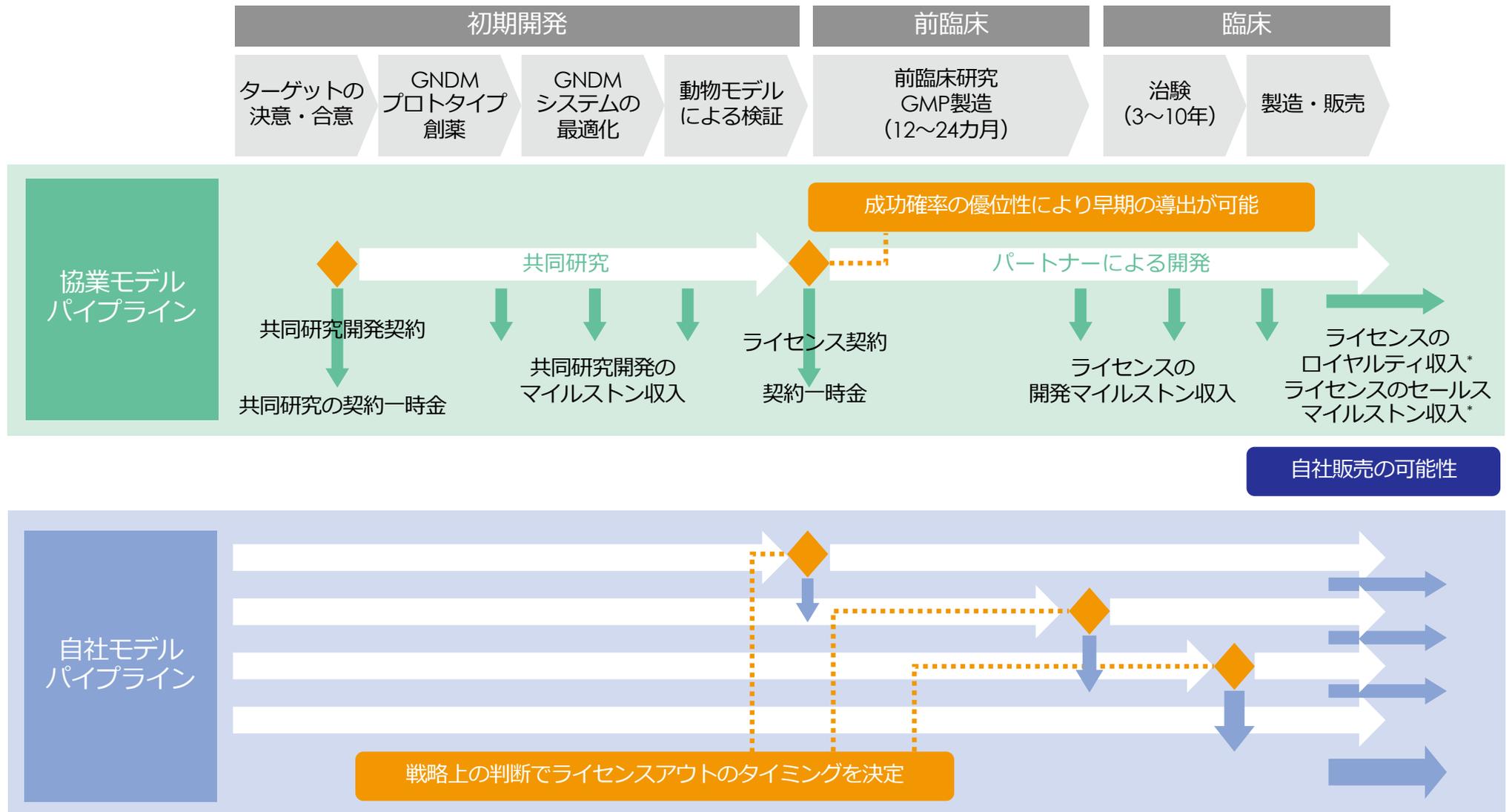
- ・ 早期からの収益と将来のアップサイドを**両立**

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

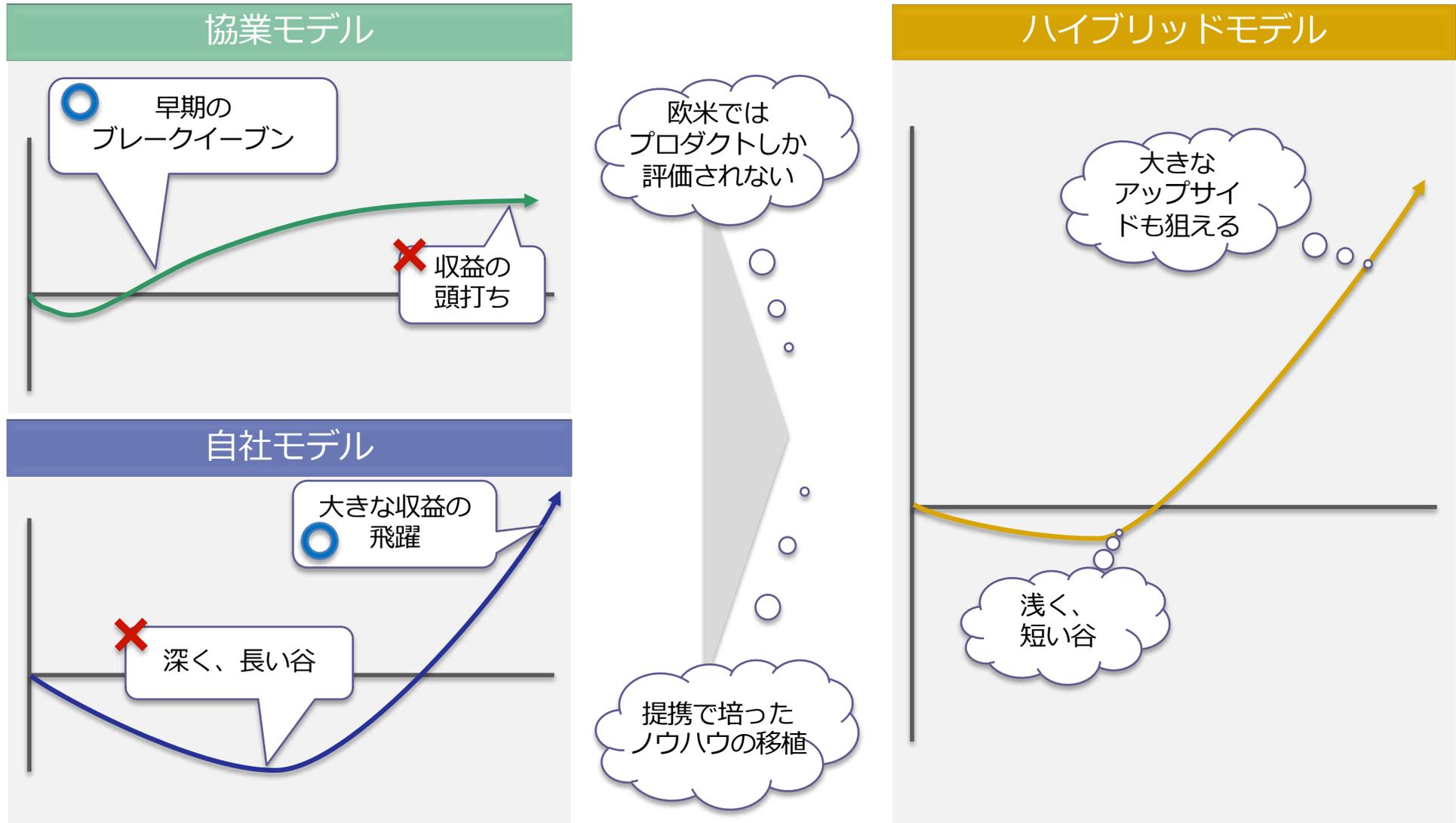
協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



* 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

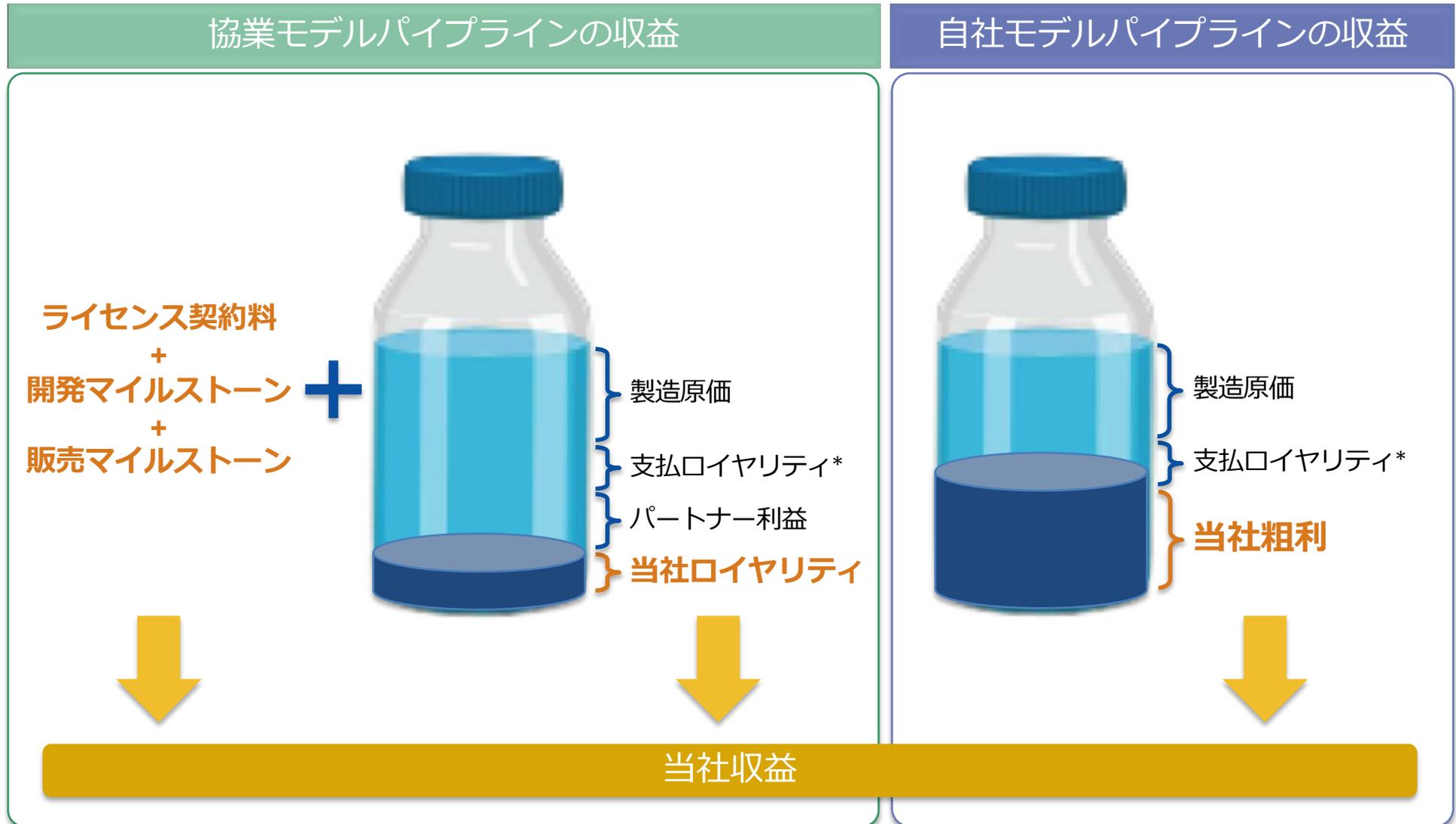
協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り



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

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-205	中枢神経	エーザイ	共同研究開発	→					
MDL-101	CMD1A*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	→					
MDL-206	エンジェルマン 症候群	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

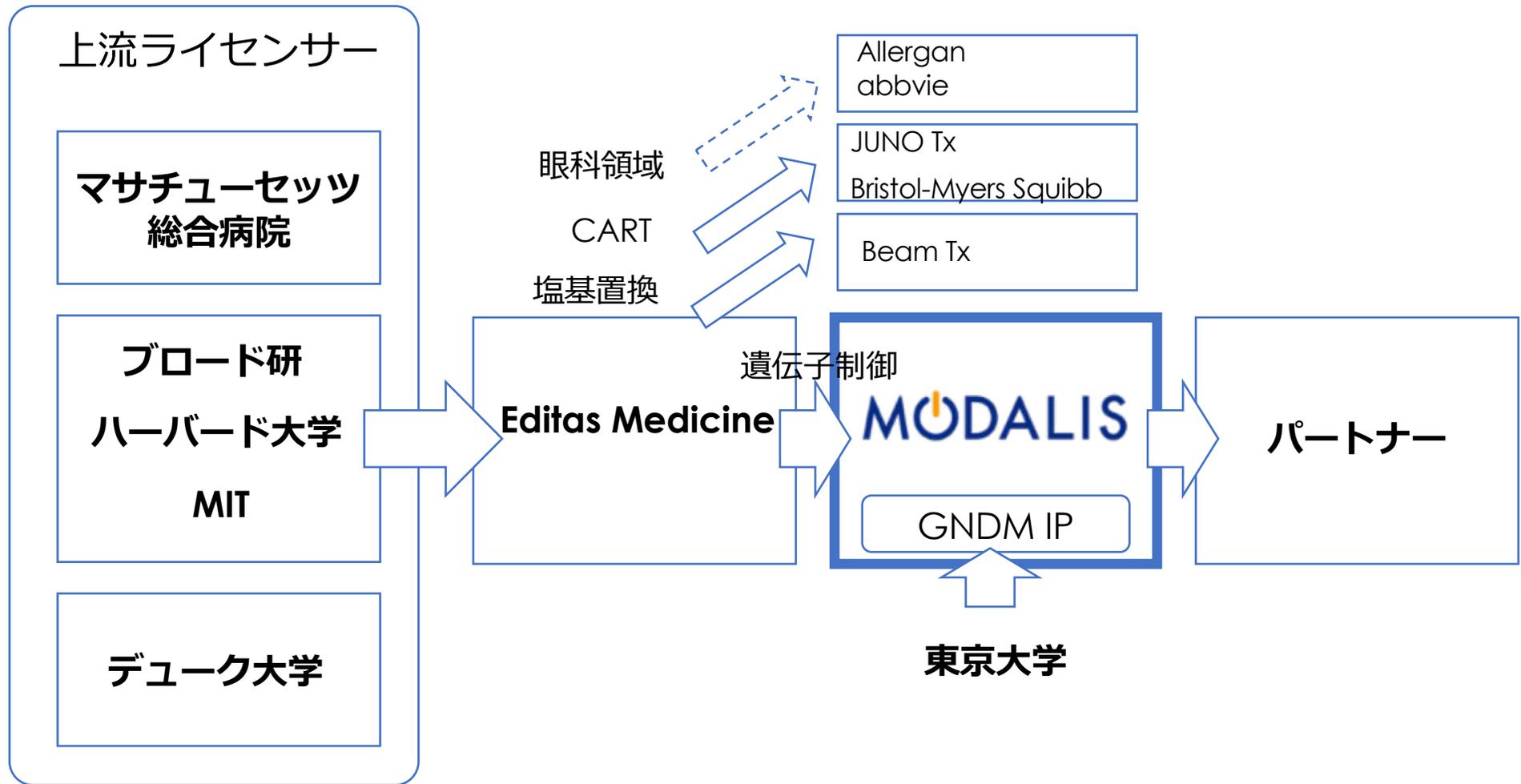
*2: CMD1A=先天性筋ジストロフィー1A型

*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。

知財ポジション

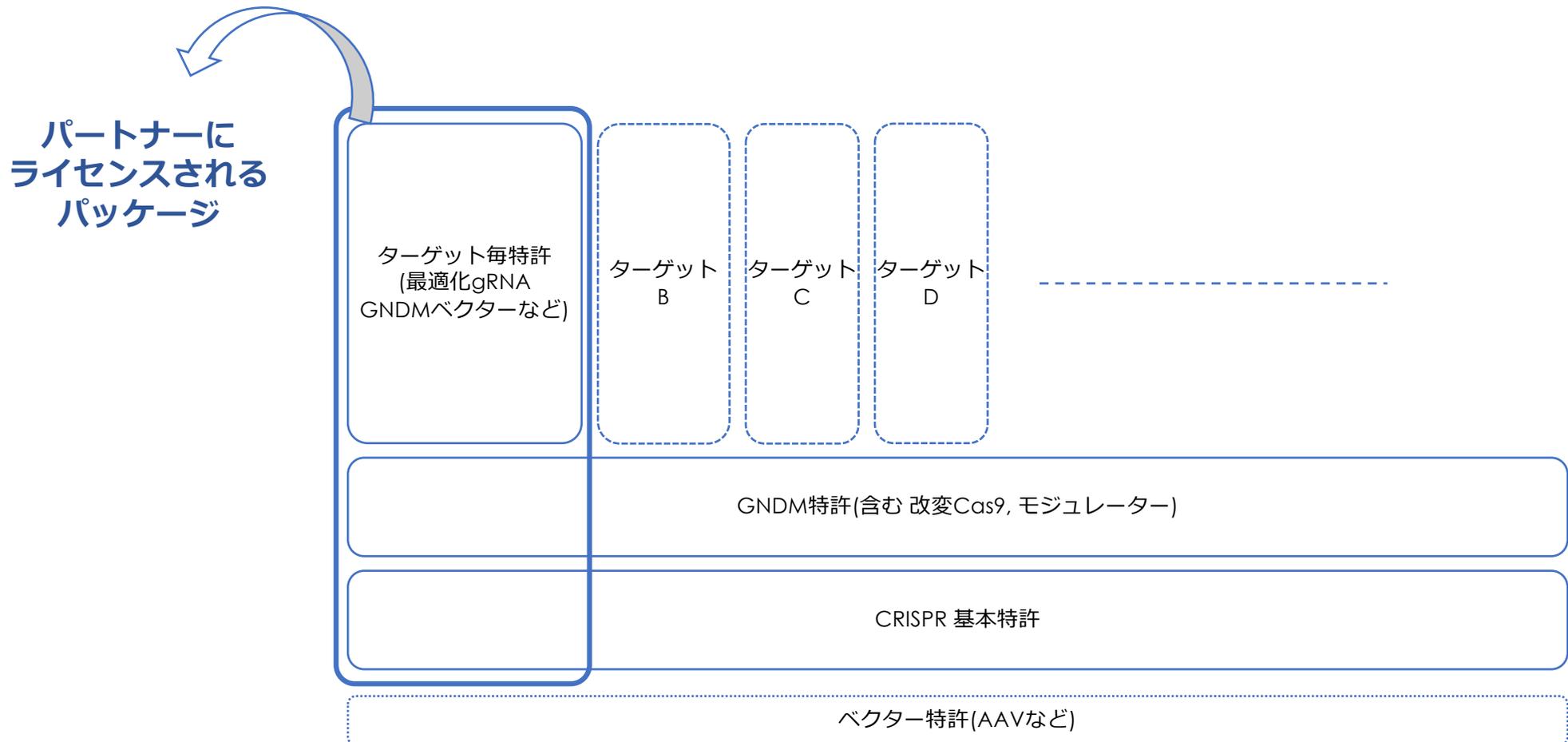
Broad研究所由来のCRISPR基本特許と東大由来の改変酵素特許の上に自社技術を確立

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

執行役員



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



MBA: SV, Chief Financial Officer
小林 直樹

- ・ オンコリスバイオフーマ(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



代表取締役CEO
森田 晴彦

- ・ レグイミューン(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
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)



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

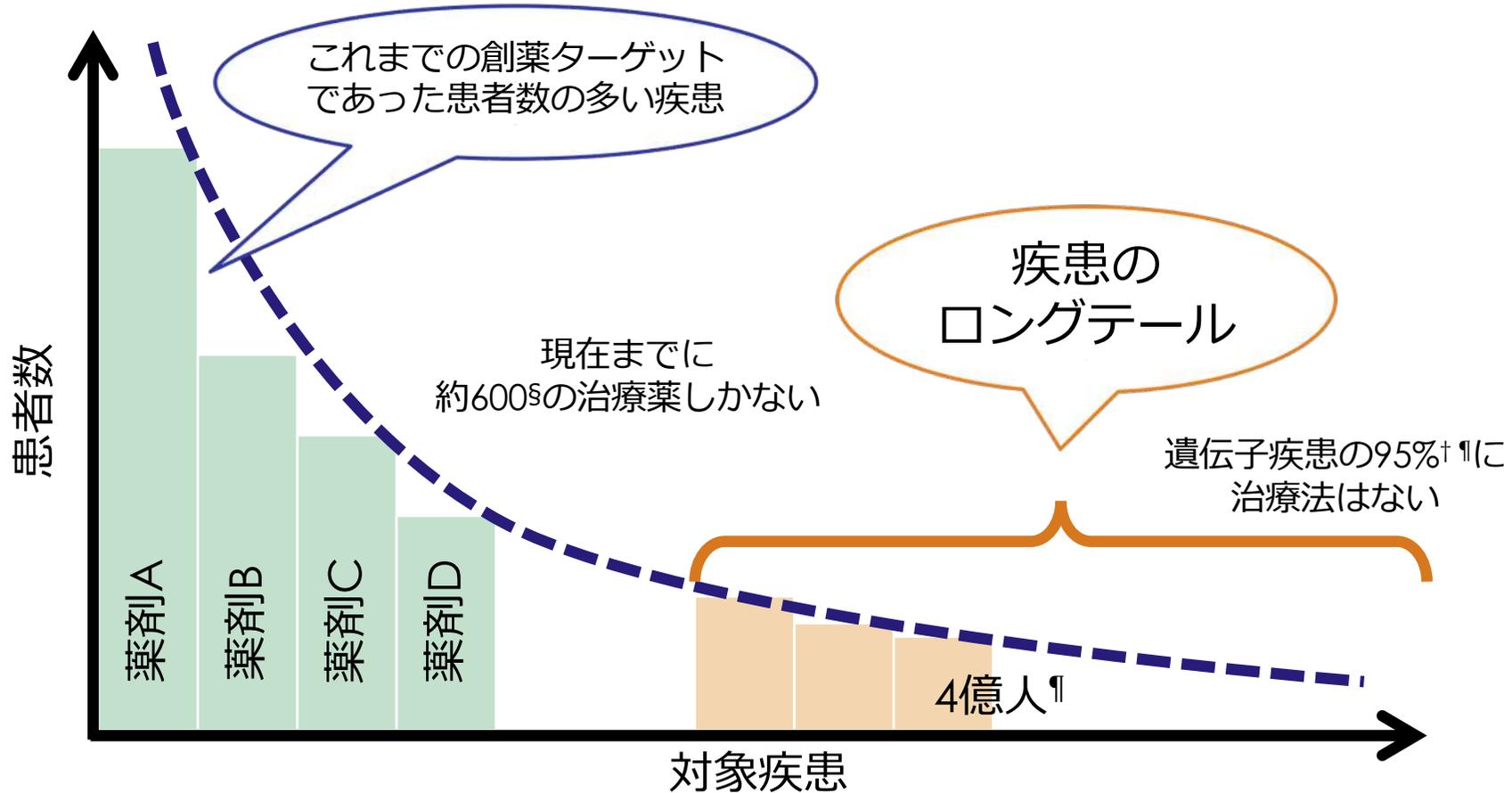
- ・ クレア法律事務所 代表社員(現任)
- ・ 監査役・監査等委員 (ネットイヤーグループ, キャンバス, ゼンリンデータコム他)

取締役

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

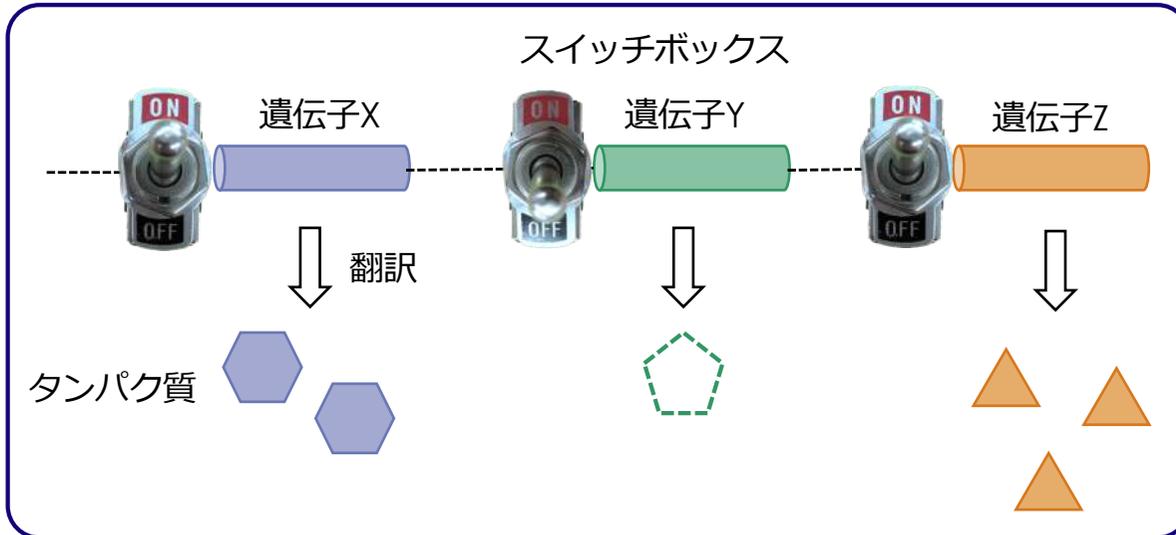
出所: *21st Century Cure Act, #NIH GARD †innovation.org ¶GlobalGenes.org

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

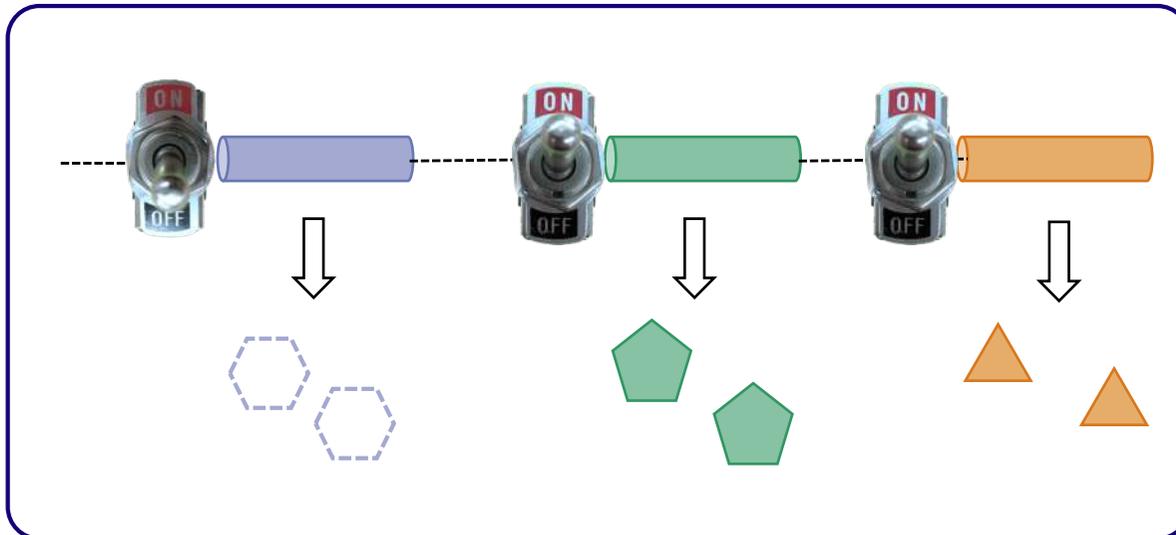
遺伝子はスイッチで制御されている

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



細胞B

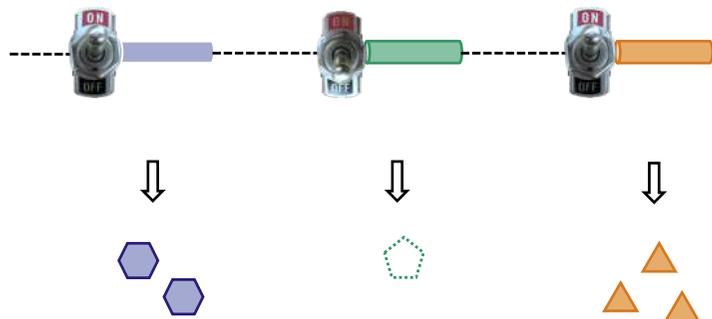


- 我々の体は約**37.2兆個**の細胞でできている
- およそ**200タイプ**ある細胞は見た目も機能も違うが、いずれも同じDNAの配列を持っている
- この違いは**30億のDNA**によってコードされる**2万個の遺伝子**のうち、どれがONになり、どれがOFFになるかが細胞毎に厳密に制御されているからである

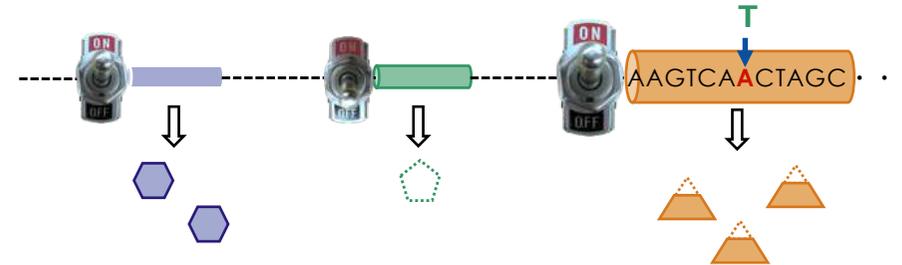
遺伝性疾患の類型

コードの異常とスイッチの異常で病気は発生する

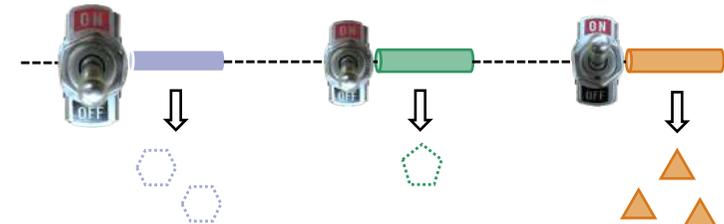
本来あるべき状態



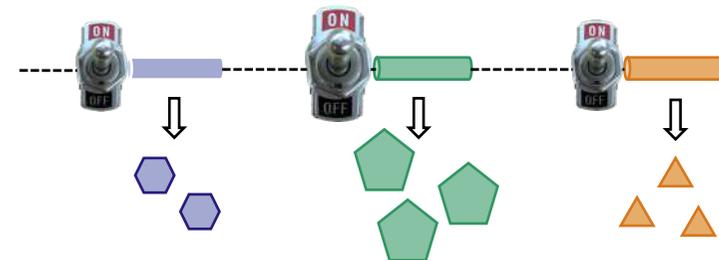
コード部分の間違いで異常型のタンパクができる



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



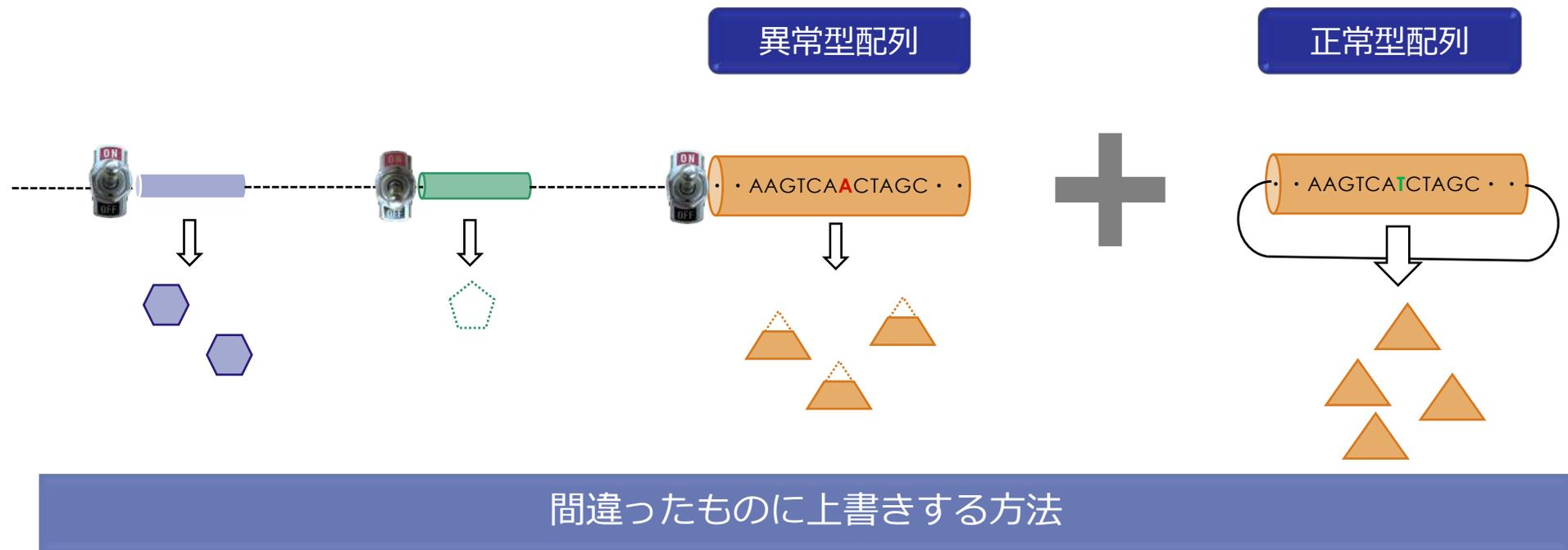
OFFになるべき時にONになっていて、不要なタンパクが過剰につくられている



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

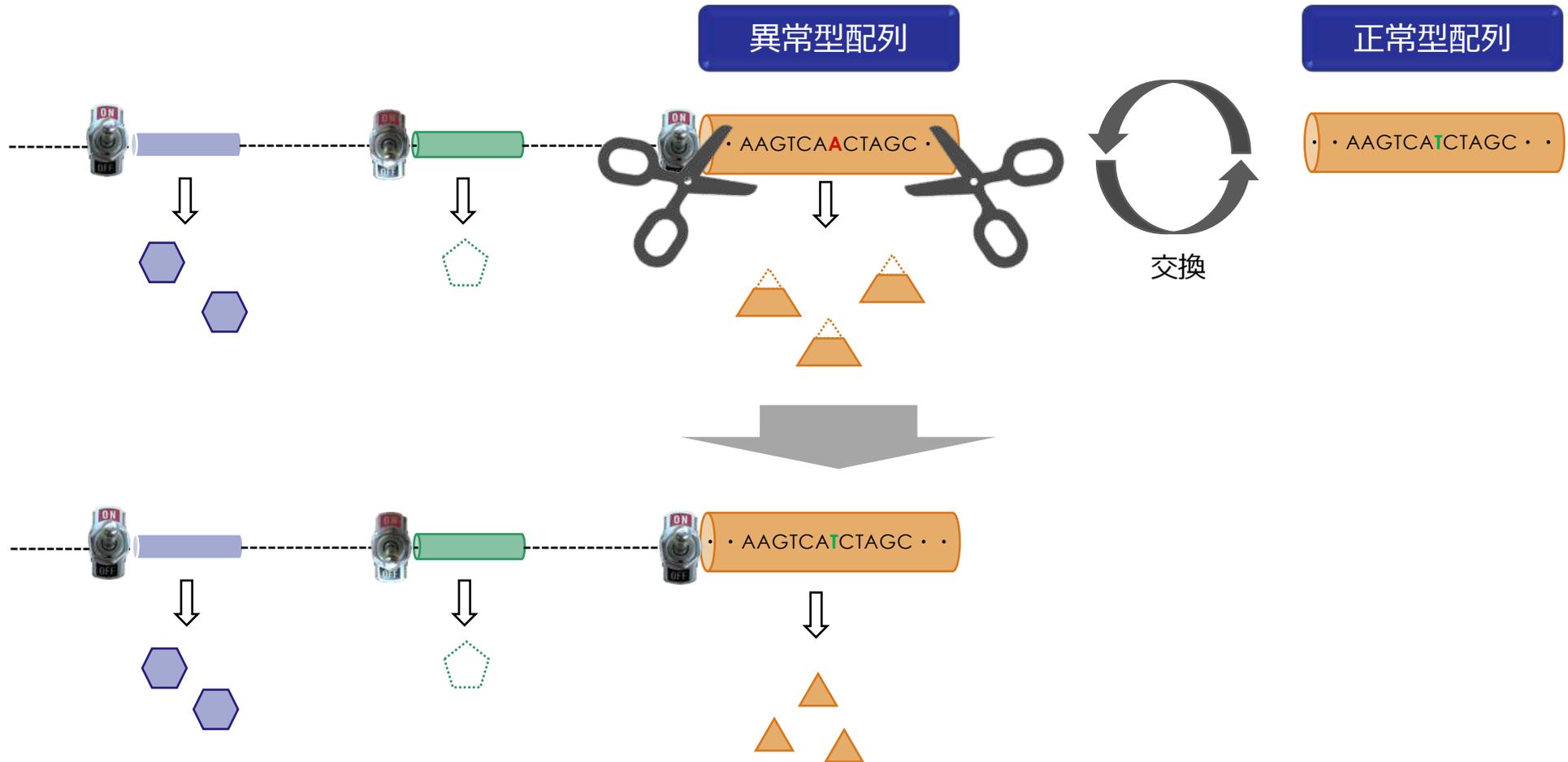
一般の遺伝子治療では

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



ゲノム編集とは

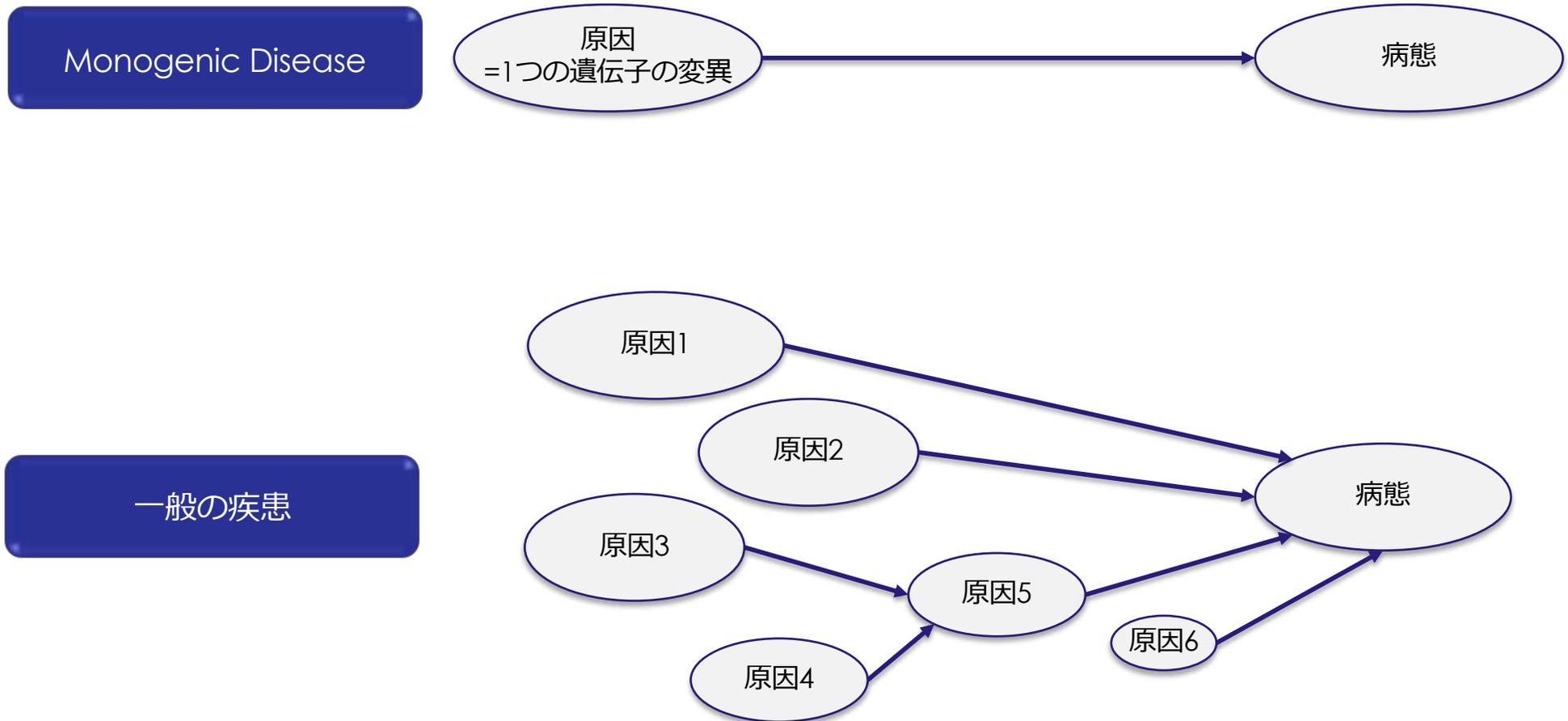
異常型配列を持ったDNAを切り出し、正常型配列と置き換えることで本来あるべき配列に戻す治療



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

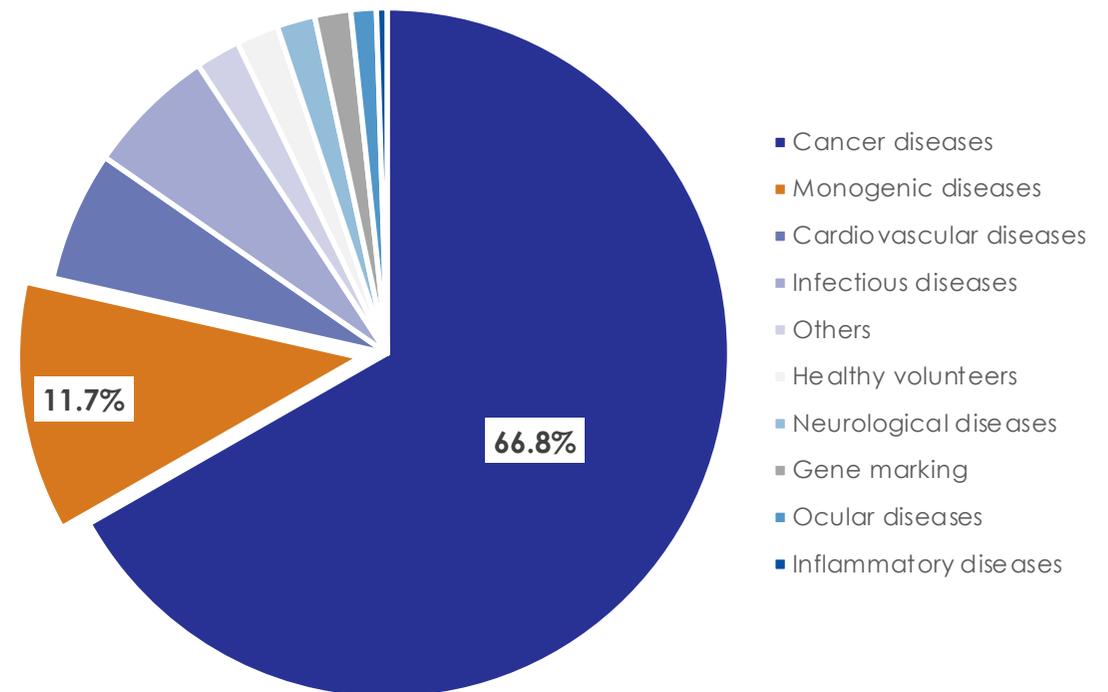
承認および開発途上にある治療薬はごく一部

単因子遺伝性疾患



出所: Discovery Medicineを基にModalis Tx作成

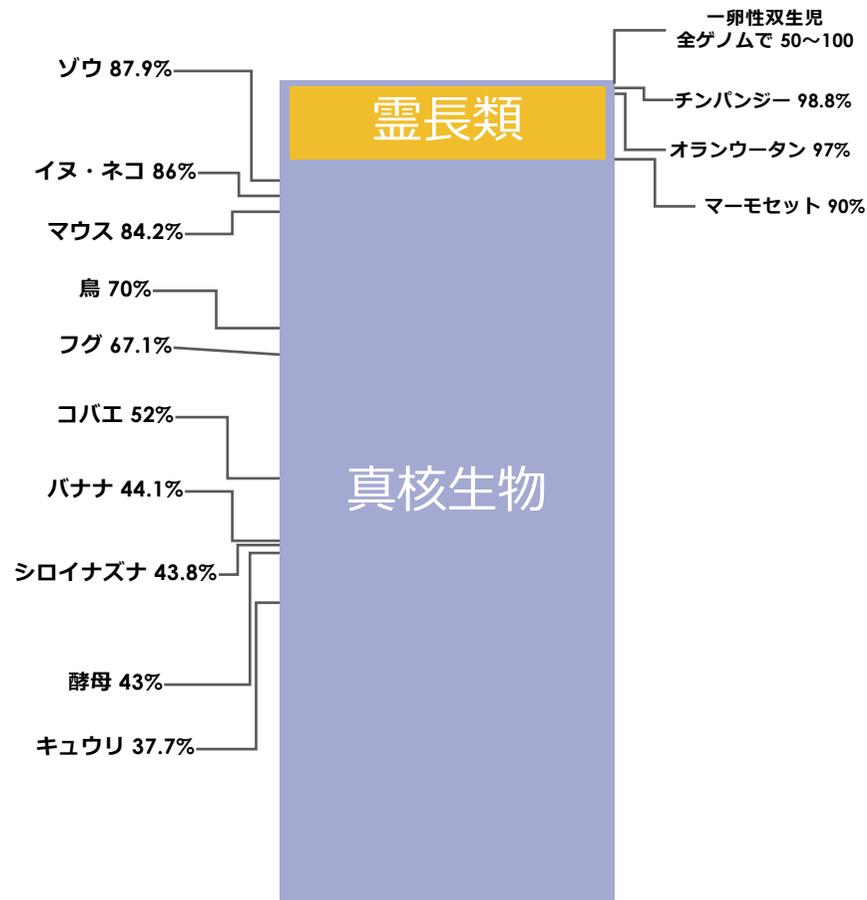
遺伝子治療開発薬の内訳
(1989~ グローバル)



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

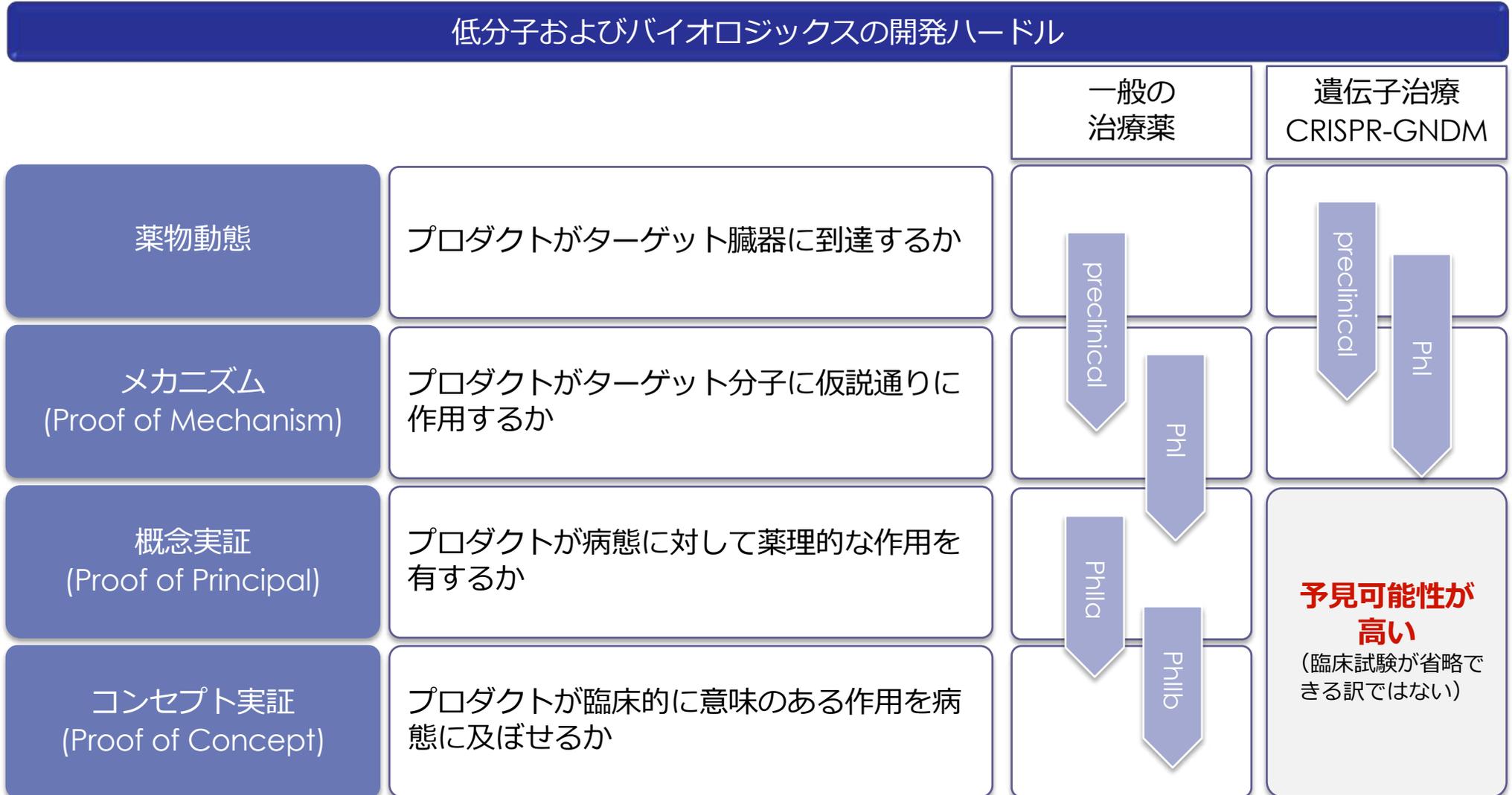


我々はキュウリと約40%も共通、遺伝子上では

出所: Datascopeを基にModalis Tx作成

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

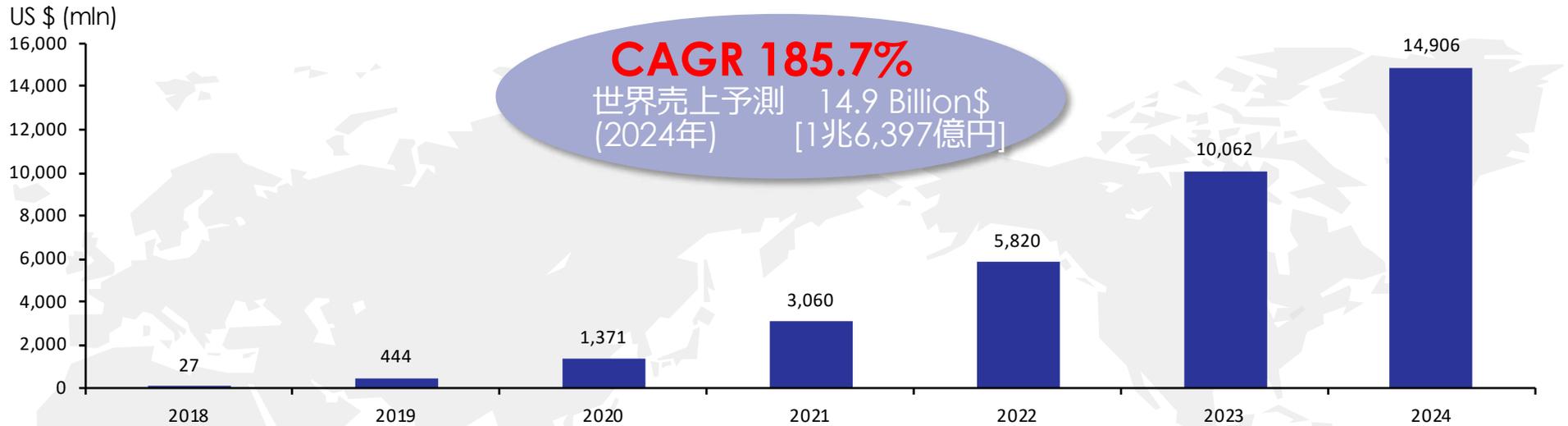


出所: Nature Biotechnology volume 30, p596-599 (2012)を基にModalis Tx作成

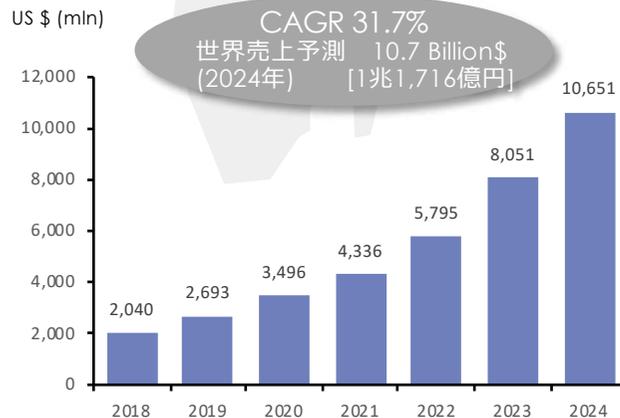
GTxと他モダリティの売上成長比較

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

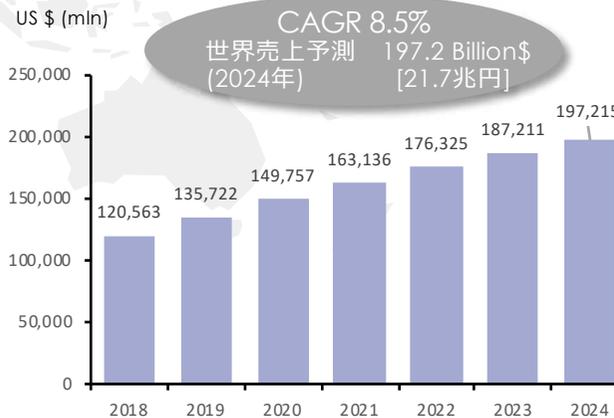
遺伝子治療 (Gene Therapy) 世界売上成長予測



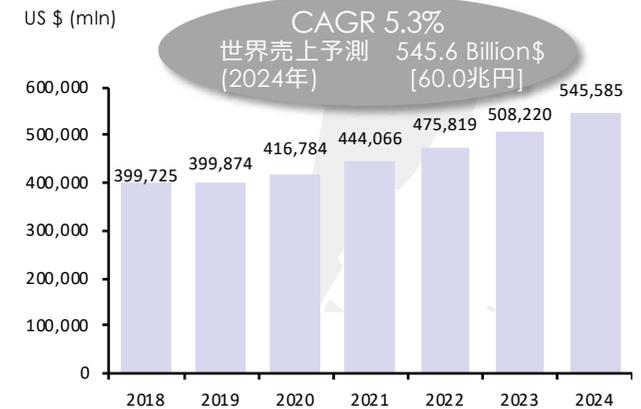
核酸医薬(DNA&RNA therapeutics)



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

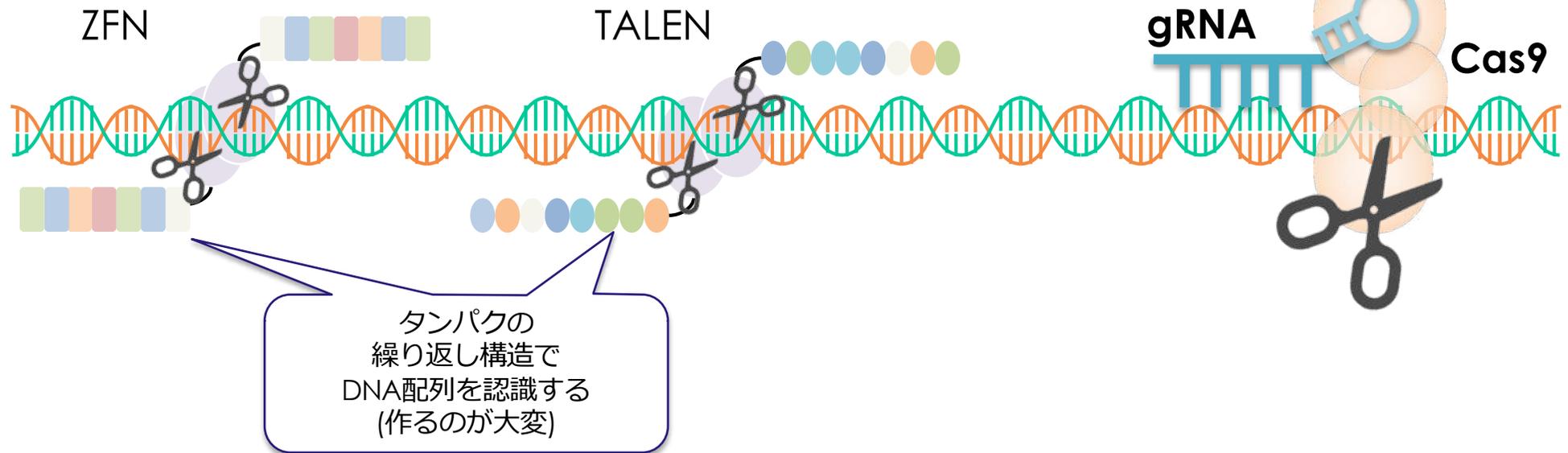
従来のゲノム編集技術

ZFN

TALEN

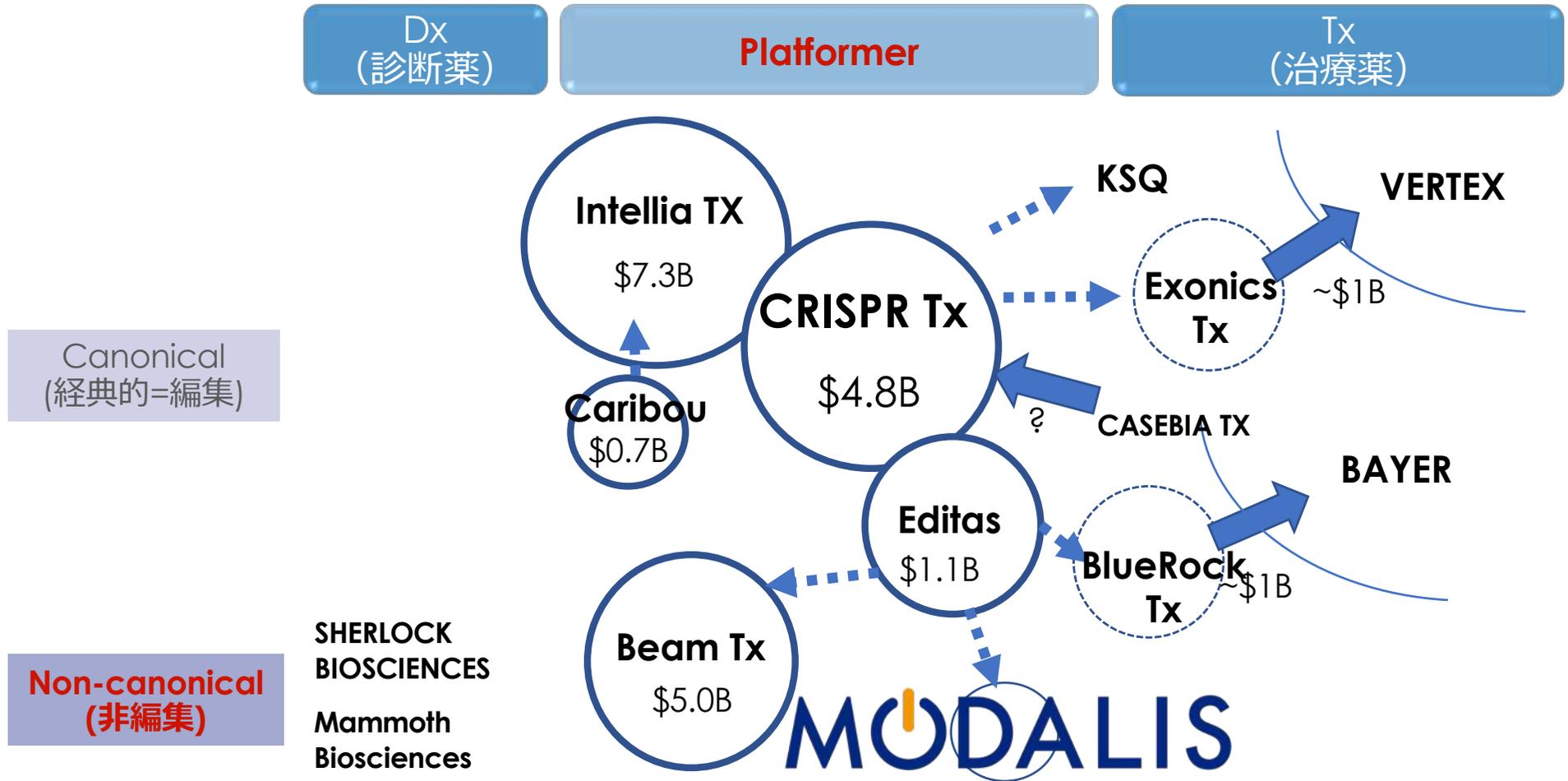
CRISPR

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 2022/2/15 時点時価総額、点線枠は被買収企業および買収価格。B=Billion

市場規模

遺伝子治療の薬価と患者数

Trade Name (proper name)	cost	Indication	Manufacturer	Patient Population	US market size* (mil USD)
Kymriah	\$475k	B-ALL	Novartis	1.6 per 100,000 (6500 new cases per yr in US)	< 3,000
Yescarta	\$373k	NHL	Gilead (Kite Pharma)	3.8 per 100,000 (7500 new cases per yr in US)	< 2,800
Lxturna	\$850k	RPE65	Roche (Spark Therapeutics)	2 per 100,000	< 1,700
Strimvelis	\$648k	ADA-SCID	GSK	0.5-0.1 per 100,000	< 324
Glybera	\$1.2M	LPLD	uniQure	0.1 per 100,000	< 120
Zolgensma	\$2.1M	SMA	Novartis (Avexis)	1 in 10,000 live births (Approx. 10,000 to 25,000 in US)	< 50,000

*US人口を3億人として罹患率から推定

薬価 × 患者数 = 市場規模 となることから市場規模は薬価の関数となる。
 しかし薬価が治療薬ごとに異なることから疾患別の市場規模の推定は困難。
 一方でUltra Rareを狙わなければUSで\$1B, WWで\$2B/疾患以上は可能。

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

3. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM[®]技術

遺伝子制御はCRISPRの中の新分野



「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。」

-Jennifer Doudna, Nobel Prize Winner on CRISPR

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

CRISPR-GNDM®

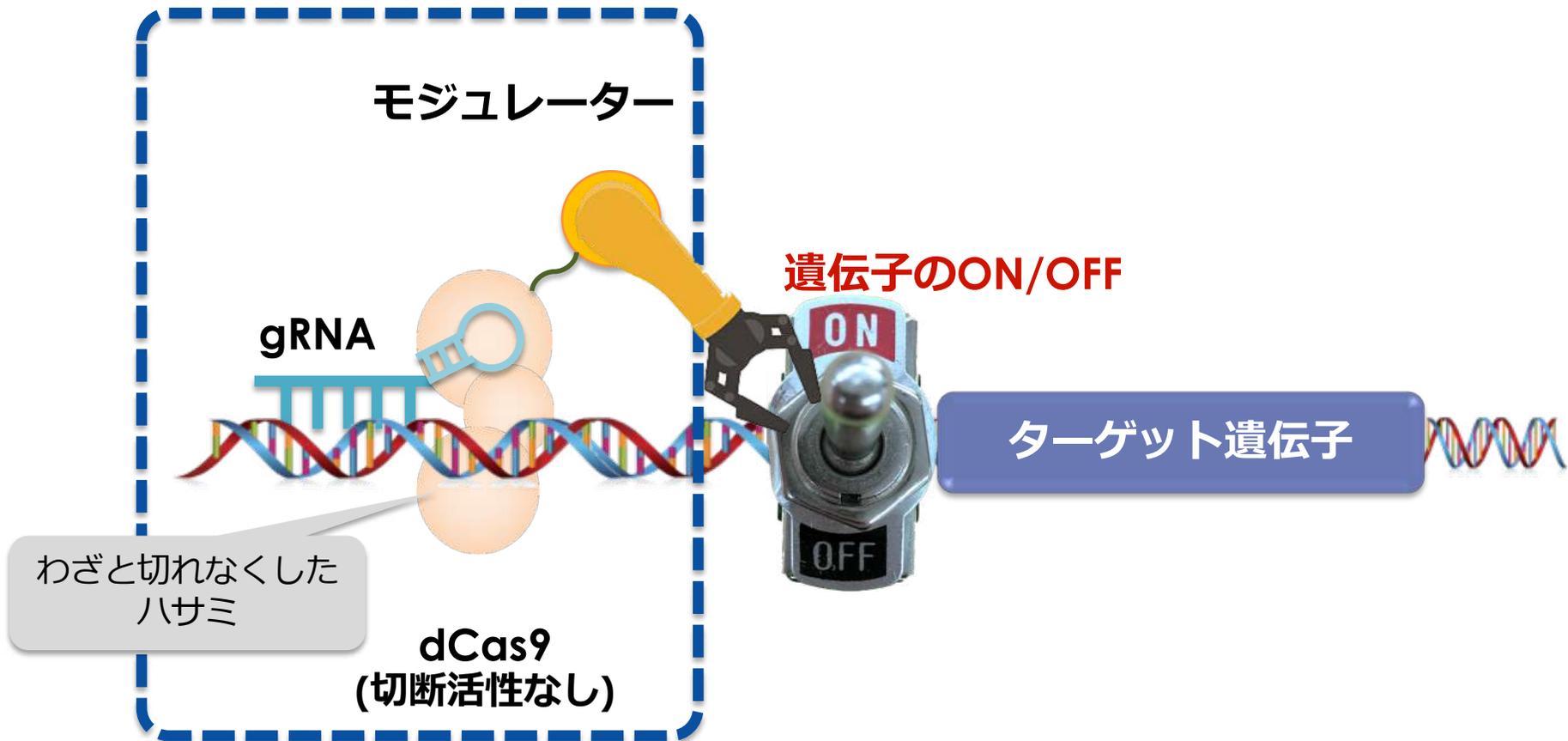
出典: Future Humanにおけるインタビュー “Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR”

「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

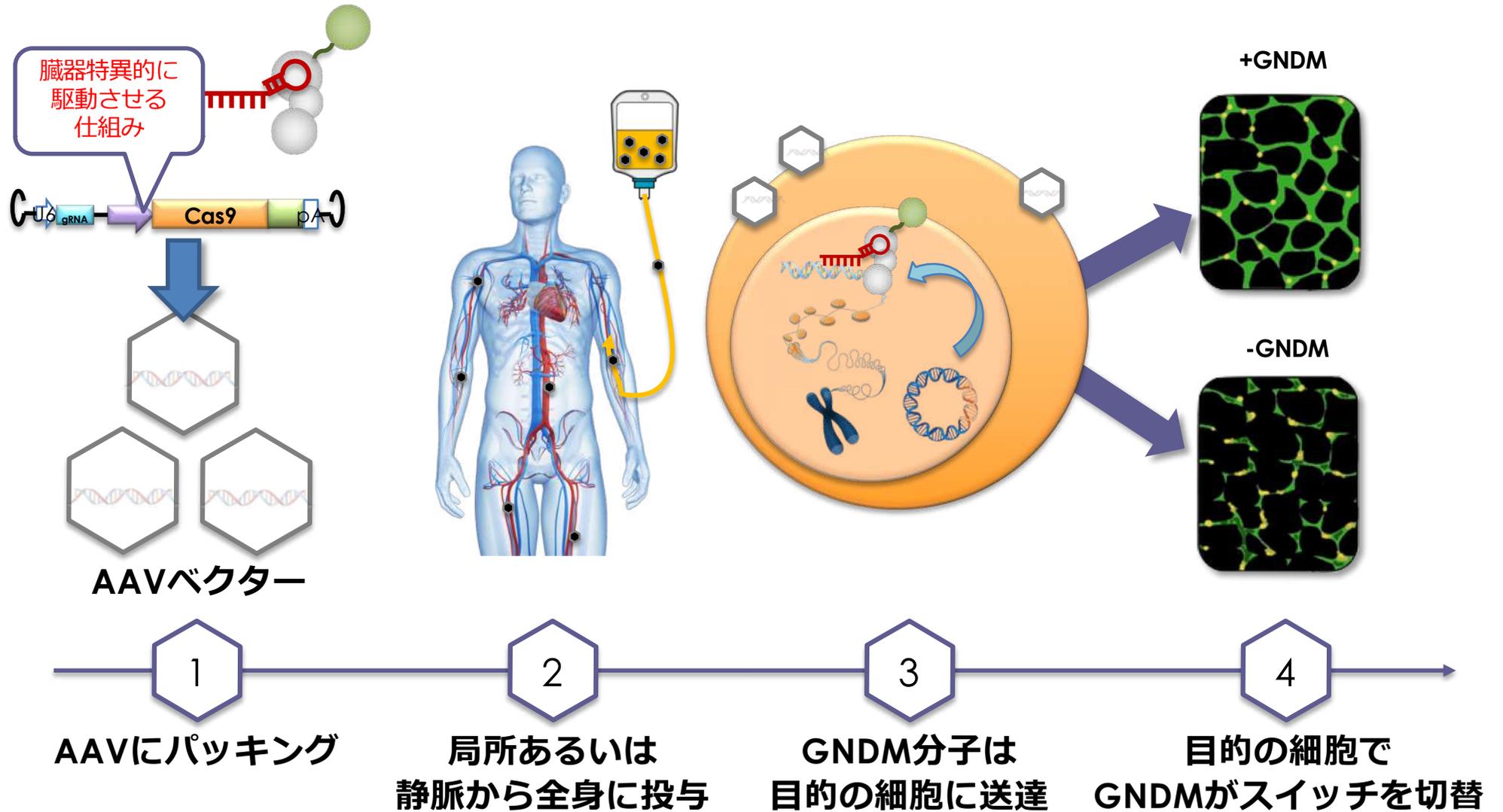
CRISPR-GNDM® (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



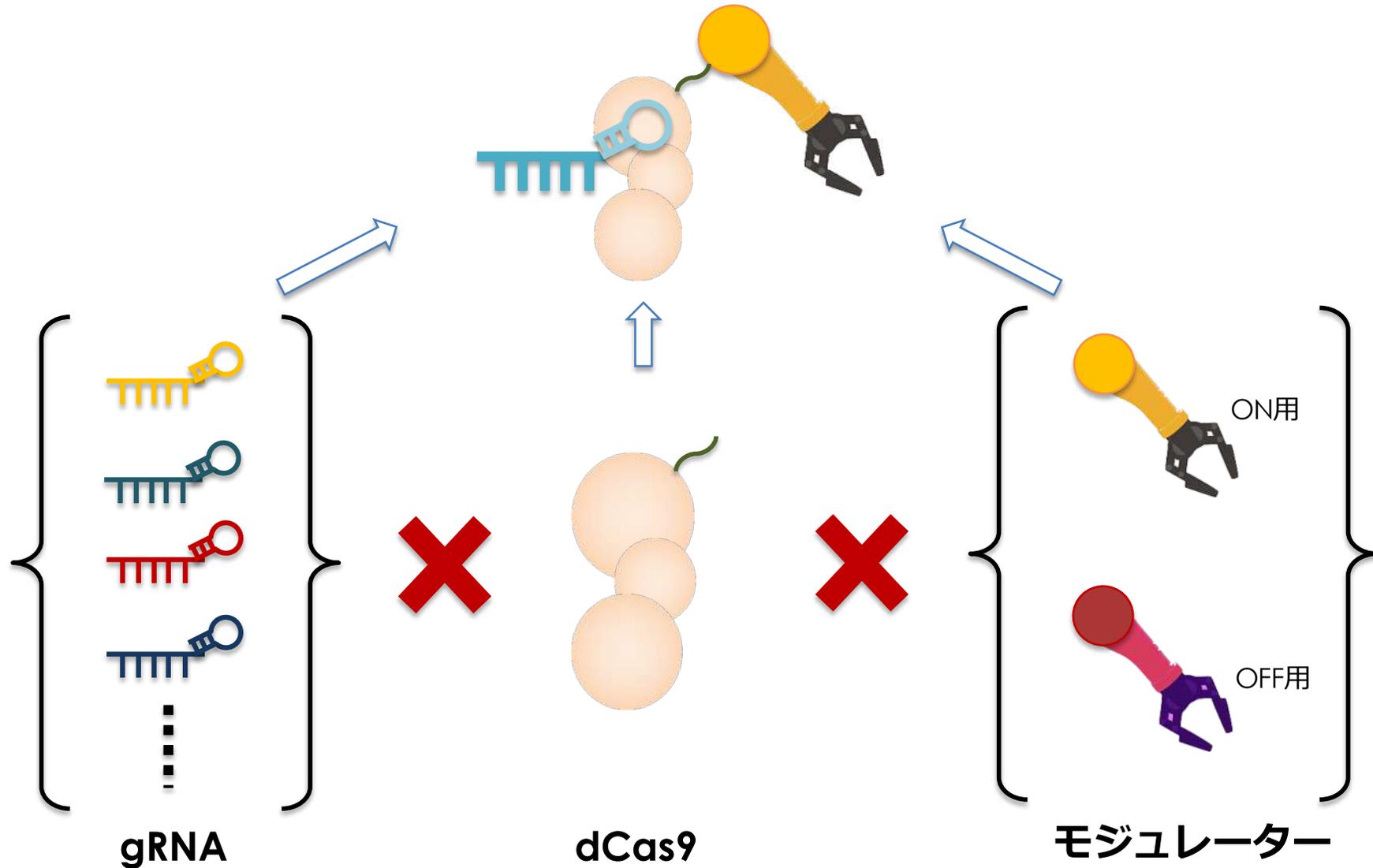
CRISPR-GNDM®の送達方法

AAVベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む

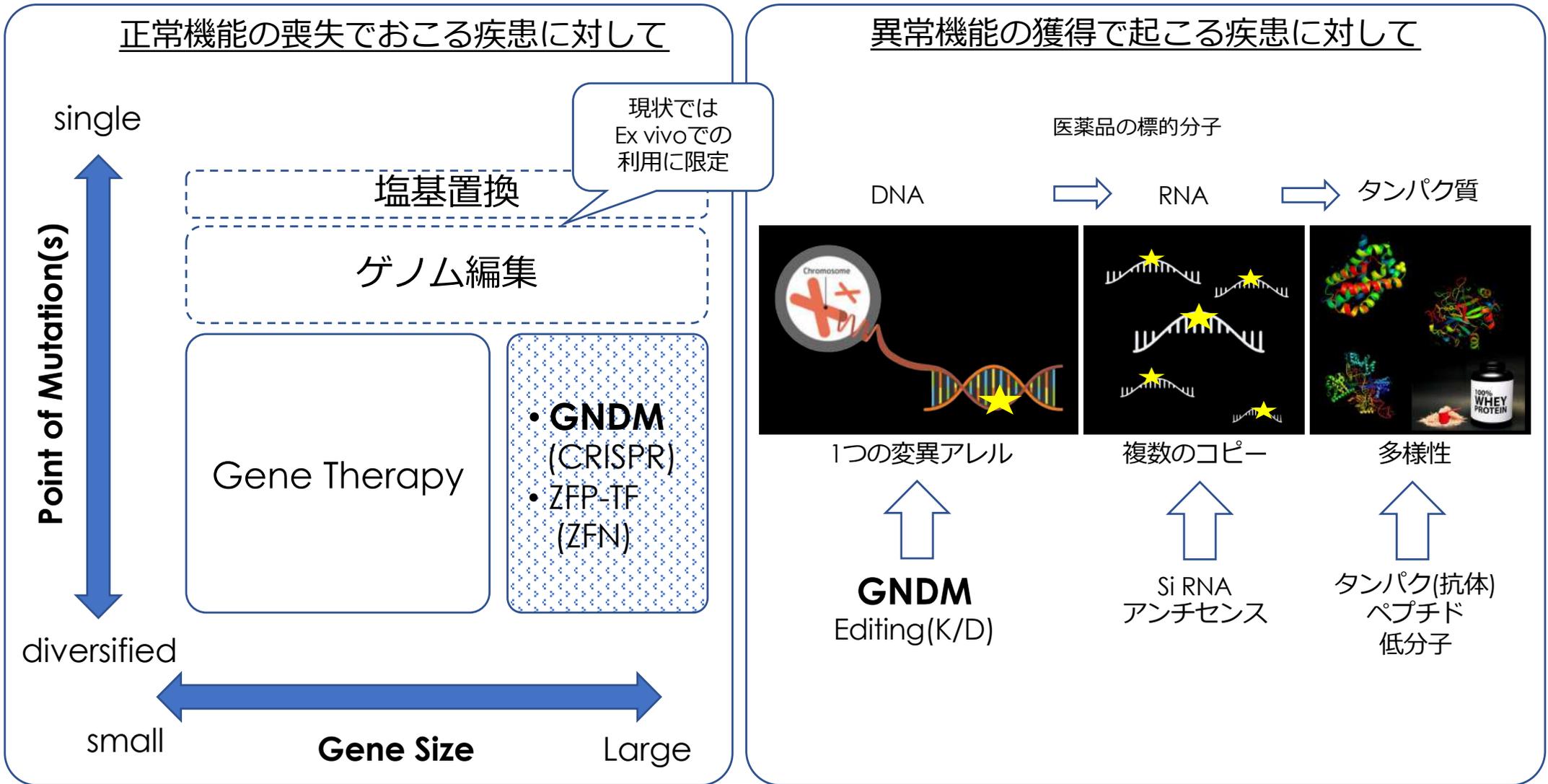


なぜGNDMはスケーラブルなのか

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



K/D: Knock-down

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	
その他 (例: ZFN)		Sangamo	

4. トピック

MDL-101 for CMD1A

MDL-104 for タウオパチー

MDL-206 for エンジェルマン症候群

新規のターゲット領域の設定とインキュベーション

トピック

研究開発の状況に関するサマリー

➤ MDL-101

- 臨床試験に向けた各種試験を準備・実施中
 - GLP-Tox等
- FDAとの対話に向けて準備を開始
 - INTERACT meeting申請完了→2022/7に開催予定
 - Pre-IND meetingの申請 4Q
- プロセス開発進行中

➤ 他のパイプライン

- 新規のターゲット領域(心臓疾患領域)の設定とインキュベーション
- MDL-205 Eisaiとの共同研究継続中
- MDL-204 共同研究の終了 (2022/1/7報告 Q&A参照)

➤ その他

- ASGCT* (2022/5/16 - 19 @米国ワシントンDC) に複数の演題の報告を予定

*ASGCT: American Society of Gene & Cell Therapy (米国遺伝子細胞治療学会)
<https://annualmeeting.asgct.org>

その他事業に関するサマリー

➤ パートナリング

- MDL-101: 複数の会社と提携に向けたディスカッションを継続
- MDL-205: Eisai社と共同研究実施中。
研究期間終了後にOpt-in（ライセンス）の判断を予定
- 新規共同研究: 複数の製薬・バイオテック企業とディスカッション中

➤ USラボを拡張移転（2021/10/20）

- 当社の新しい成長の基盤作りのためにCambridge近郊のWaltham市に移転
- 13,000sqf（1,200 m²）超の規模となり、これまでのDiscoveryの機能に加えてプロセス開発など臨床に向けた開発の機能を想定
- 40~50人規模までの成長を収容可能

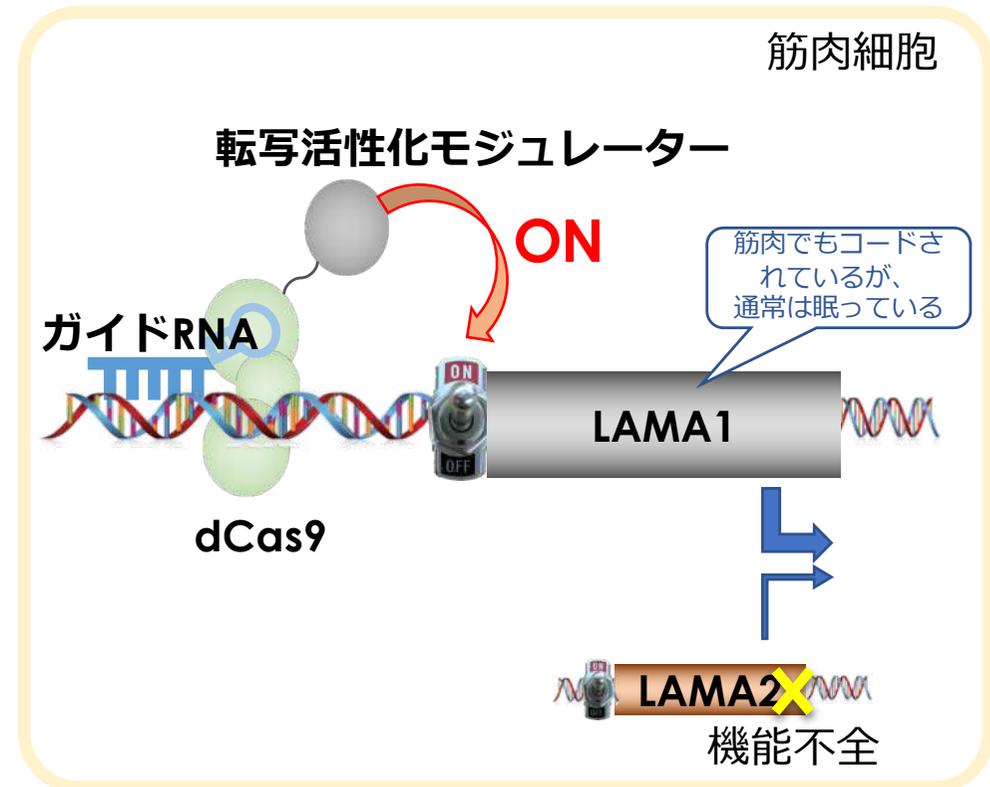
MDL-101 for CMD1A

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

- 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

CRISPR-GNDM[®]での治療コンセプト



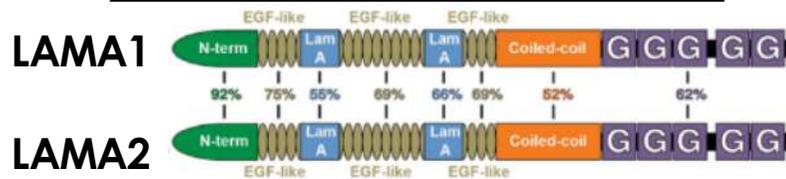
出所: 難病情報センター及びFlores et al, *Frontiers in Molecular Neuroscience* vol 13 (2020) *Ophanetより

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

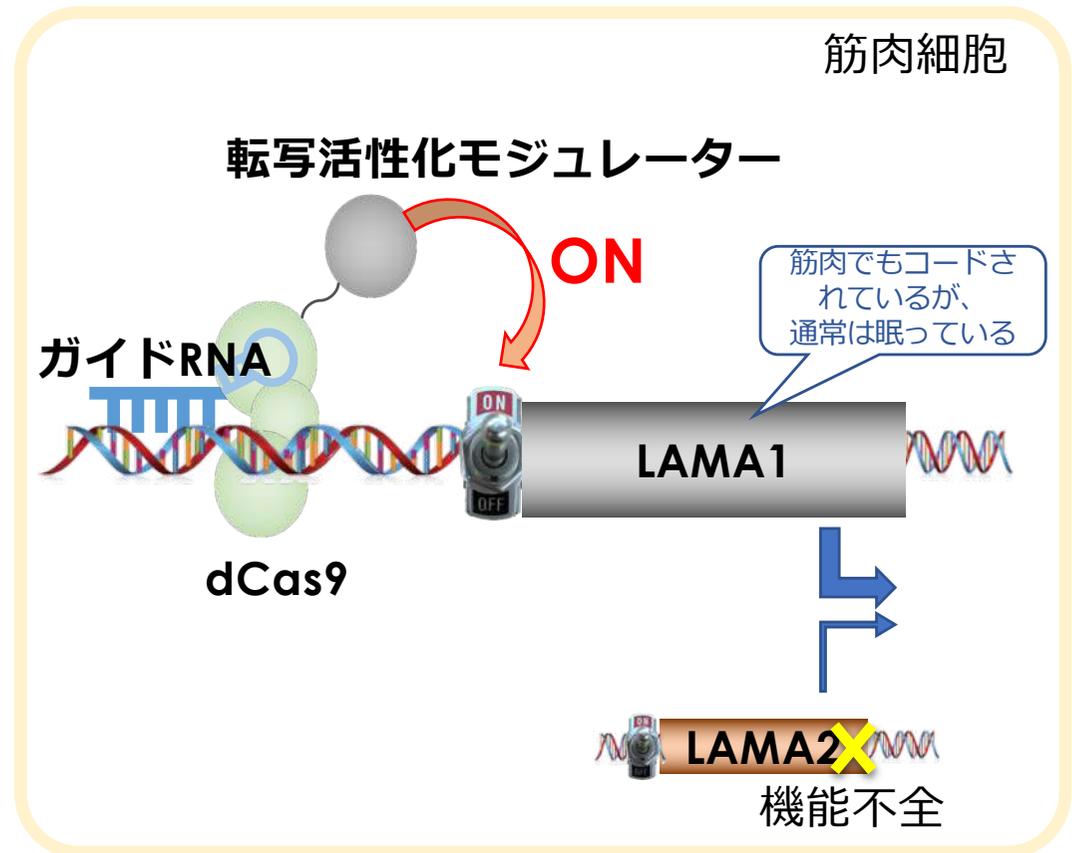
LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



LAMA1とLAMA2タンパクの構造

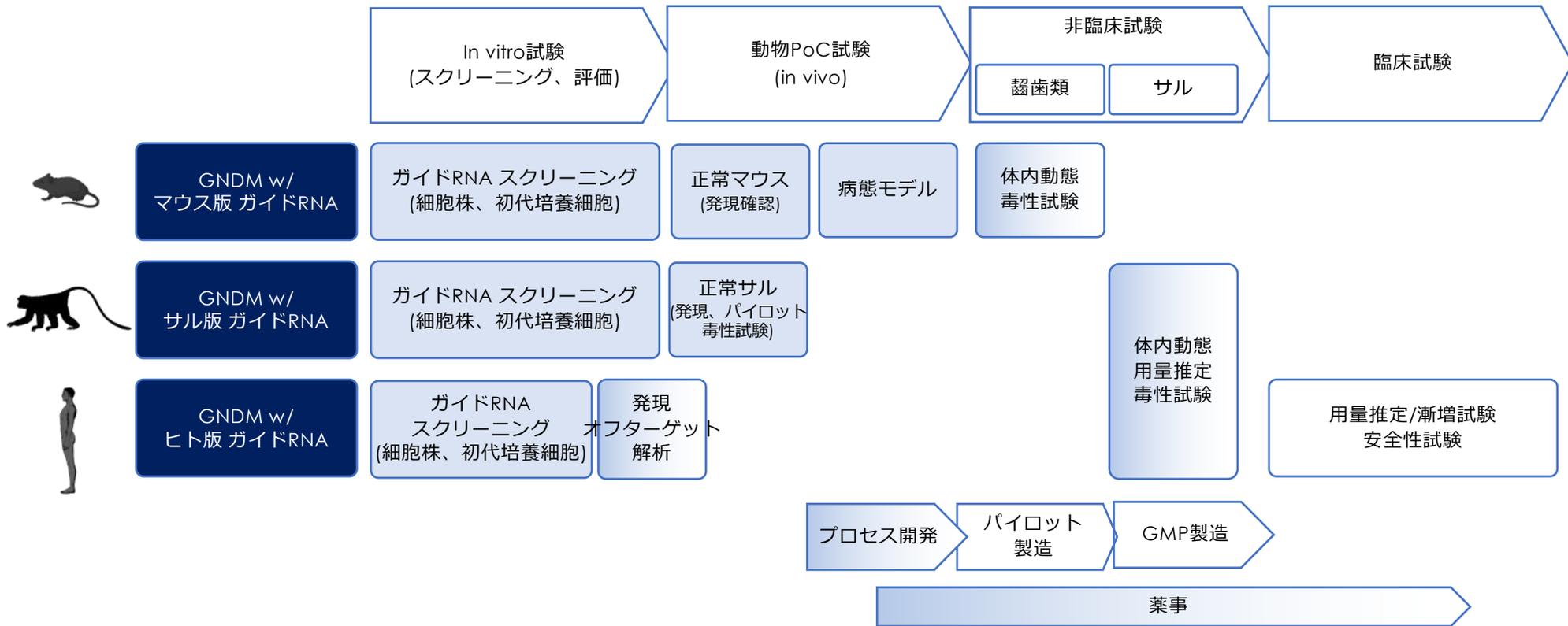


CRISPR-GNDM®での治療コンセプト



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、薬事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



パイプラインの進捗状況および今後の計画

➤ 進捗状況

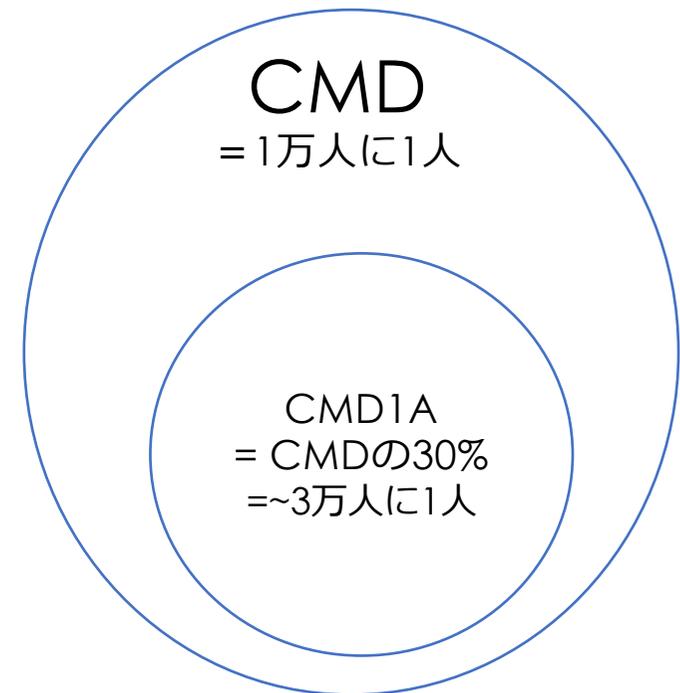
- 2種類の疾患モデルマウス（dy2j and dyW）での評価
 - GNDM分子の発現およびそれに伴うLAMA-1遺伝子・タンパクの上昇
 - 生化学的、機能的パラメーターの改善および生存延長
- 2年間にわたるGNDM分子の発現持続
- GMP製造に関する戦略的提携をCDMO構築
- プロセス開発チームの構築と製造に向けた準備の開始
- 2番目のサル試験をAAV9とさらに最適化されたgRNAで開始
- 臨床試験に向けたGNDMカセットの更なる最適化と製造に向けたロックイン（コドン最適化、配列の位置変更など）

➤ 今後の予定:

- INTERACTミーティングおよび pre-INDミーティングに向けた準備
- IND enabling 試験（GLP tox and PK/PD）

先天性筋ジストロフィー1A型(CMD1A)の有病率

- CMD1A有病率は報告によっても異なり、正確な患者数は捕捉されていない。
 - CMDの有病率は下記のレンジとされている
 - 10万人あたり1-9人
 - CMD1A はCMDの約30%とされている
 - **3万人に1人***
(ただし、地域差があるとされている)

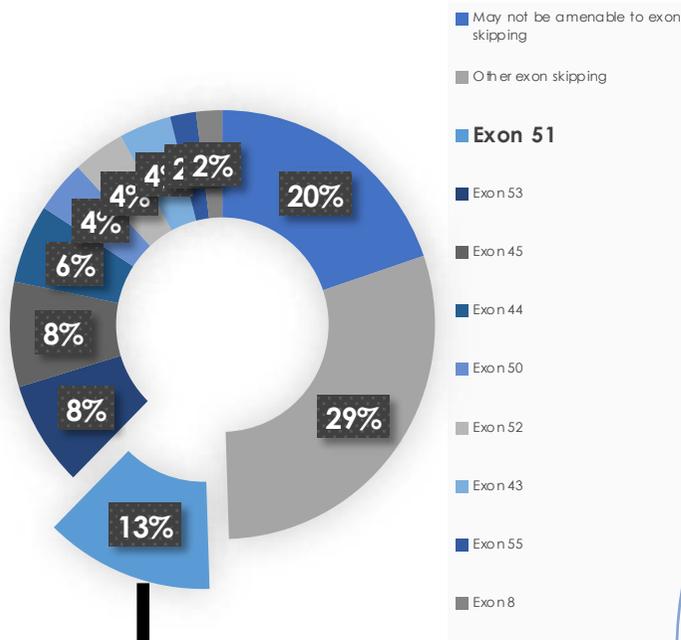


CMD: congenital muscular dystrophy (先天性筋ジストロフィー)

*出典: orpha.net

代表的な筋ジストロフィーであるDMDとの比較では

最も多い Exon51の変異とほぼ同じ規模



DMD
=3,500人に1人#

exon51
=DMDの約13%*
=約2.7万人に1人

CMD
=1万人に1人

CMD1A
= CMDの約30%
=約3万人に1人#
=米国で1万人

DMD: Duchenne muscular dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

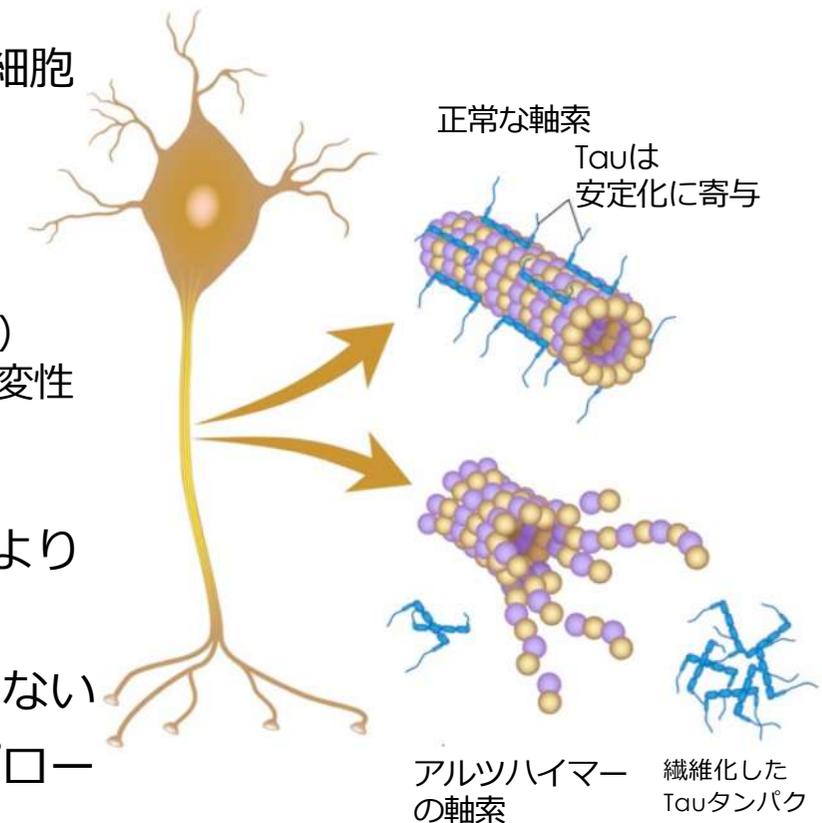
*<https://www.cureduchenne.org/cure/exon-skipping/>

#Source: www.orpha.net

MDL-104 for タウオパチー

Tau(タウ)タンパクはアルツハイマー病のターゲットとして注目を集めている

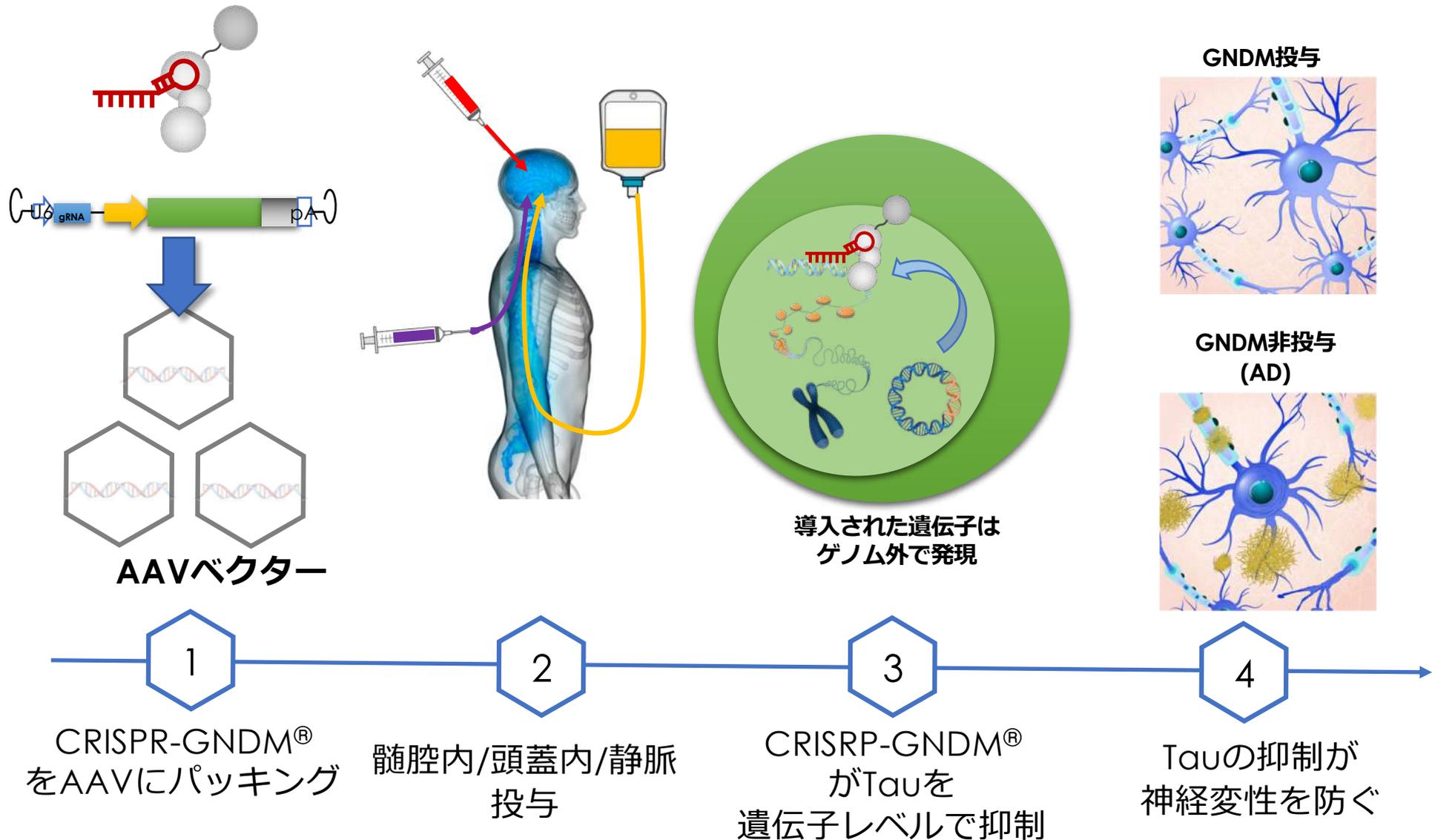
- 発症頻度: 5-6 / 100,000*
- Tauはアルツハイマーおよび他のタウオパチーにおいて症状や神経変性との相関が示されている
 - Tauの凝集や繊維化は神経変性、シナプスの喪失、神経細胞死を誘導すると考えられている
 - タウオパチーは多くの重要な疾患を含む
 - AD (Alzheimer's Disease: アルツハイマー病)
 - FTLD (Frontal Lobar Degeneration: 前頭側頭葉変性症)
 - PSP (Progressive Supranuclear Palsy: 進行性核上性麻痺)
 - CBD (Corticobasal Degeneration: 概要大脳皮質基底核変性症)
 - Pick's disease (ピック病)
- TauはA β よりも臨床的障害とよりよく相関するため、A β よりも優れた標的である可能性が高い
- Tauの遺伝子ノックアウト (欠失) は目立った障害を示さない
- したがって、Tau遺伝子の抑制は合理的な治療薬開発アプローチであるといえる



出典: Congdon EE, Nature Review Neurology 2018 "Tau-targeting therapies for Alzheimer disease"

* <https://doi.org/10.1159/000440840> Genetic Disorders with Tau Pathology: "A Review of the Literature and Report of Two Patients with Tauopathy and Positive Family Histories" Neurodegener Dis 2016;16:12-21

CRISPR-GNDM[®] の投与によってTau遺伝子の抑制が可能



パイプラインの進捗状況および今後の計画

➤ 進捗状況

- マウスにおいてマウス版MDL-104の投与によってTauの抑制を確認
- ヒト版MDL-104のための最適なgRNAの選択を行い、特許を出願

➤ 今後の予定:

- 動物モデルにおいて機能面における効果を検証
- 投与ルートおよびキャプシドの更なる検討

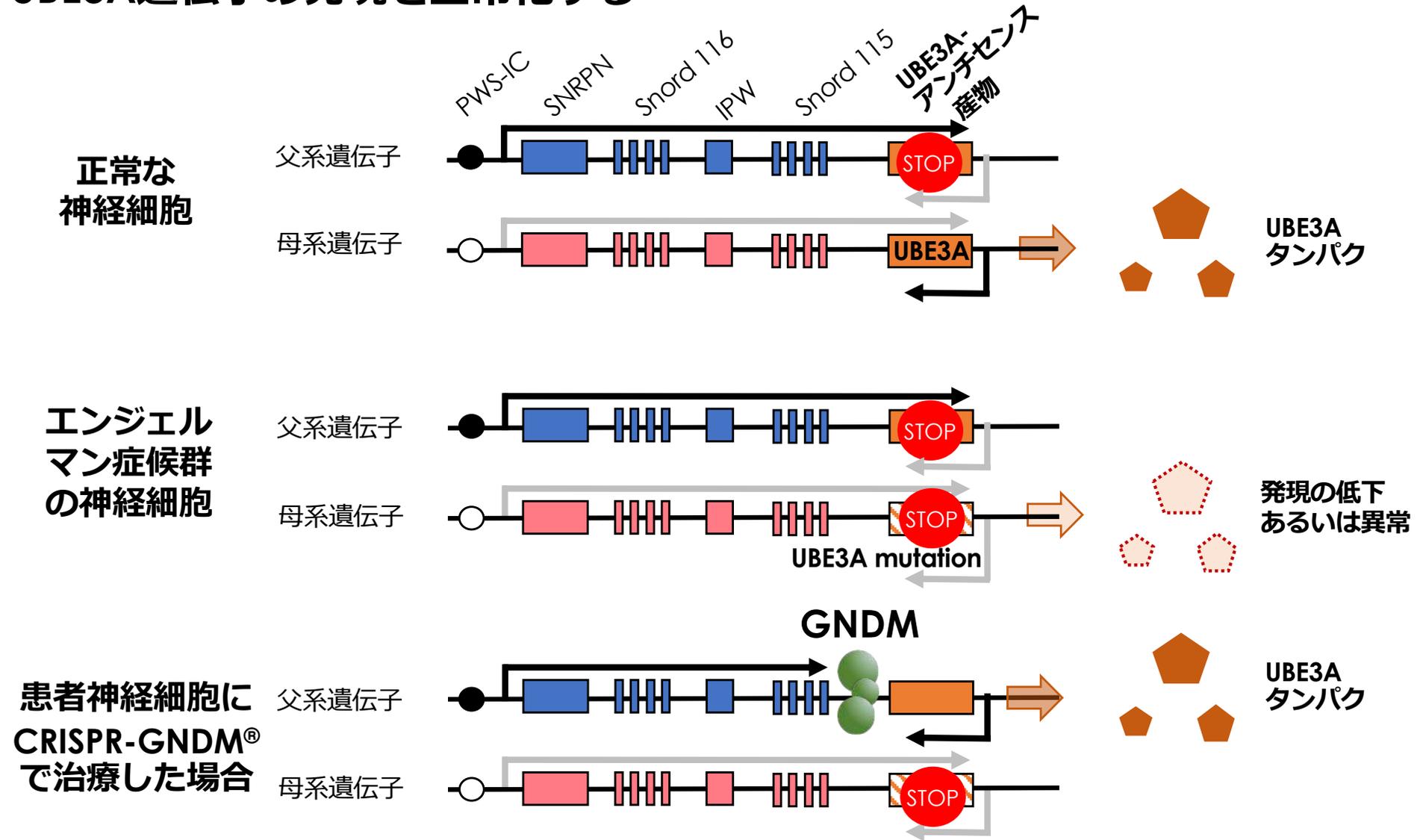
MDL-206 for エンジェルマン症候群

エンジェルマン症候群とは

- エンジェルマン症候群（Angelman syndrome: AS）は新生児の1.5万人に1人あるいは、世界中で50万人の患者さんのいる神経性遺伝子疾患です。
- この疾患の原因は母由来の第15染色体上にある**UBE3A**遺伝子の機能喪失によって生じます。
- ASは自閉症、痙攣あるいはプラダー・ウィリ症候群様の症状を呈します。
- ASは生後**6 – 12ヶ月**で診断に至り、共通の症状として重度の**精神発達の遅れ、てんかん発作、失調性運動障害**などを伴います。

出典: Angelman Syndrome Foundationおよび難病情報センター

CRISPR-GNDM[®]によって抑制機構を解除することにより UBE3A遺伝子の発現を正常化する



パイプラインの進捗状況および今後の計画

➤ 進捗状況

- CRISPR-GNDM[®] に基づく分子を用いて疾患モデルマウスにおいてコンセプト実証を確立。

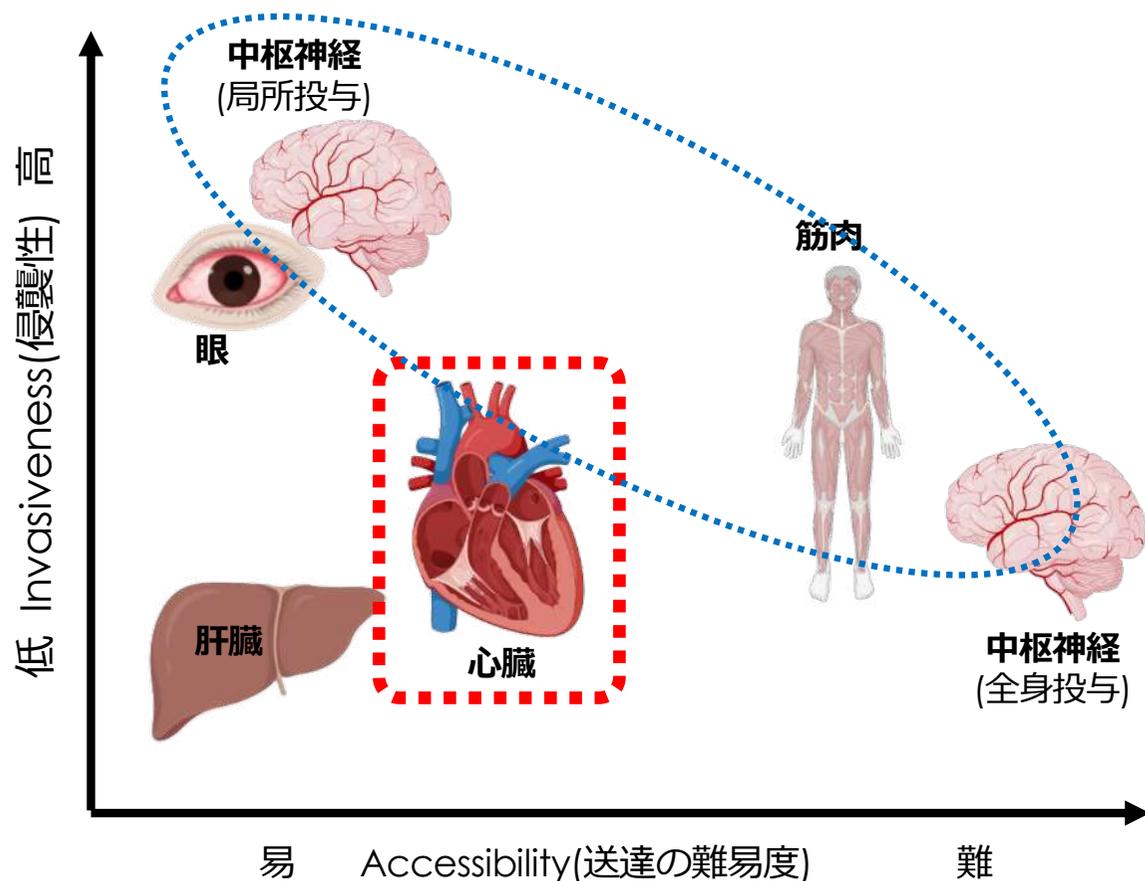
➤ 今後の予定:

- 全世界における開発権を再取得したので、自社で開発を進めアンチセンス治療薬、遺伝子治療薬、低分子薬など他のモダリティによる開発品に対する優位性を明らかにしていく。
- 同時にパートナーリングに向けての取り組みも並行して行う。

新規のターゲット領域の設定とインキュベーション

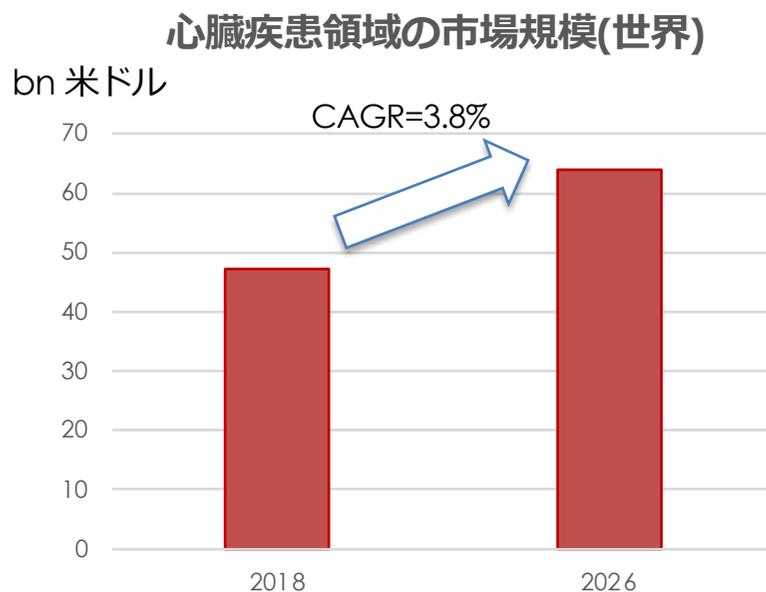
心臓血管領域は次の成長機会

遺伝子治療の対象臓器



- これまでの筋疾患領域、中枢疾患領域に加えて心臓領域へ展開
- 心臓血管はAAVの全身投与で非侵襲的に送達可能な臓器
- 当社の筋肉疾患で蓄積されたノウハウと経験により心筋が原因となる心臓疾患への展開が可能と判断
- 複数のプログラムを投入し開発を進めていく

心臓血管領域には大きな機会が存在する



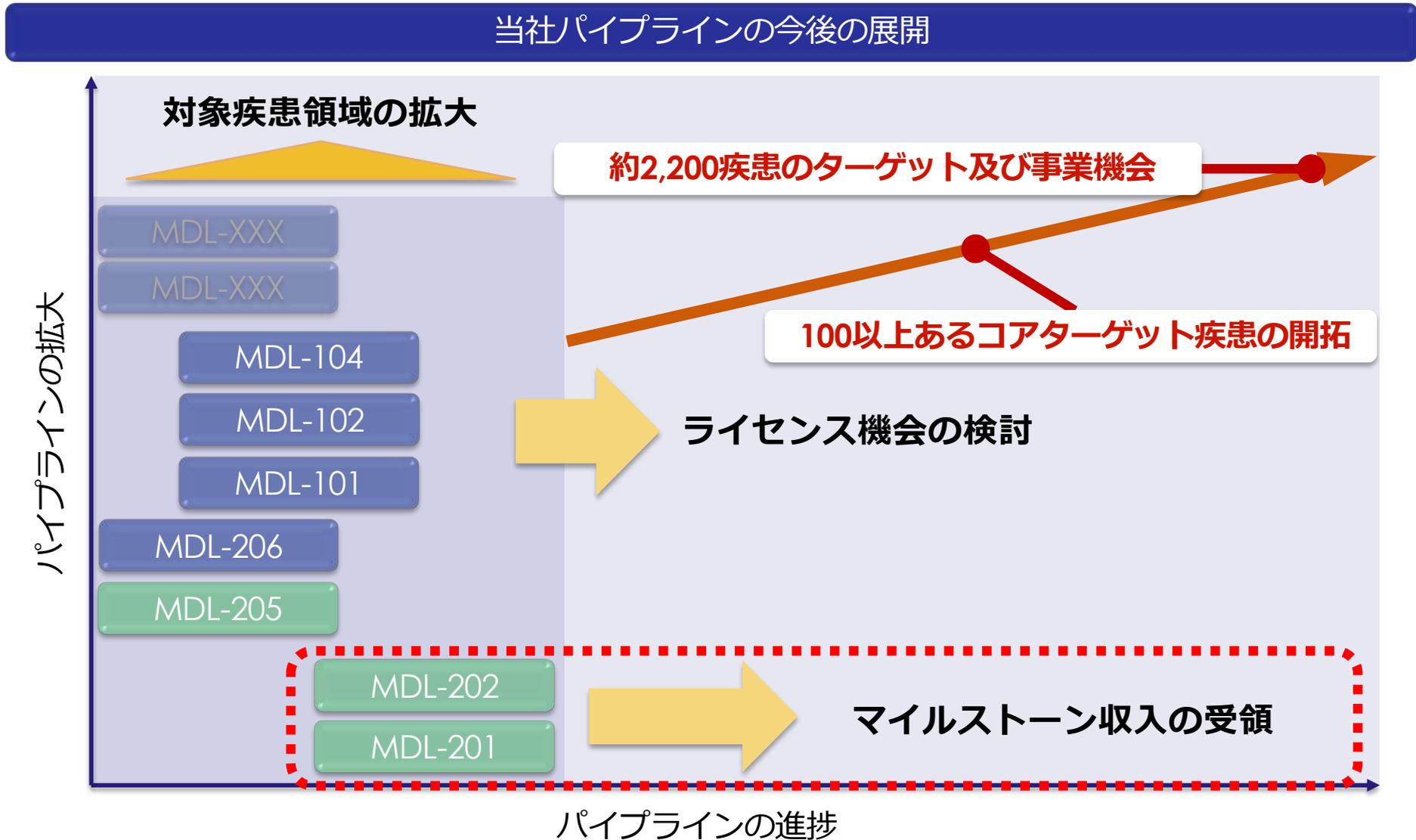
出典: Fortune Business Insight

遺伝性心臓疾患	提案されている原因遺伝子
重症 高コレステロール血症	LDLR, APOB, ABCG5, ABCG8, ARH, PCSK9
肥大型心筋症 (HCM)	MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, FHL1, MYL3, GLA, PRKAG2, NEXN, ACTC1, LAMP2, PLN
拡張型心筋症 (DCM)	TTN, DSP, MYH7, LMNA, TNNT2, TPM1, VCL, TCAP, LDB3, MYBPC3, ABCC9, DES, TNNI3, ACTC1, SGCD, PLN, TAZ
不整脈原性右室心筋症 (ARVC)	PKP2, DSP, DSG2, DSC2

5. 成長戦略

成長戦略

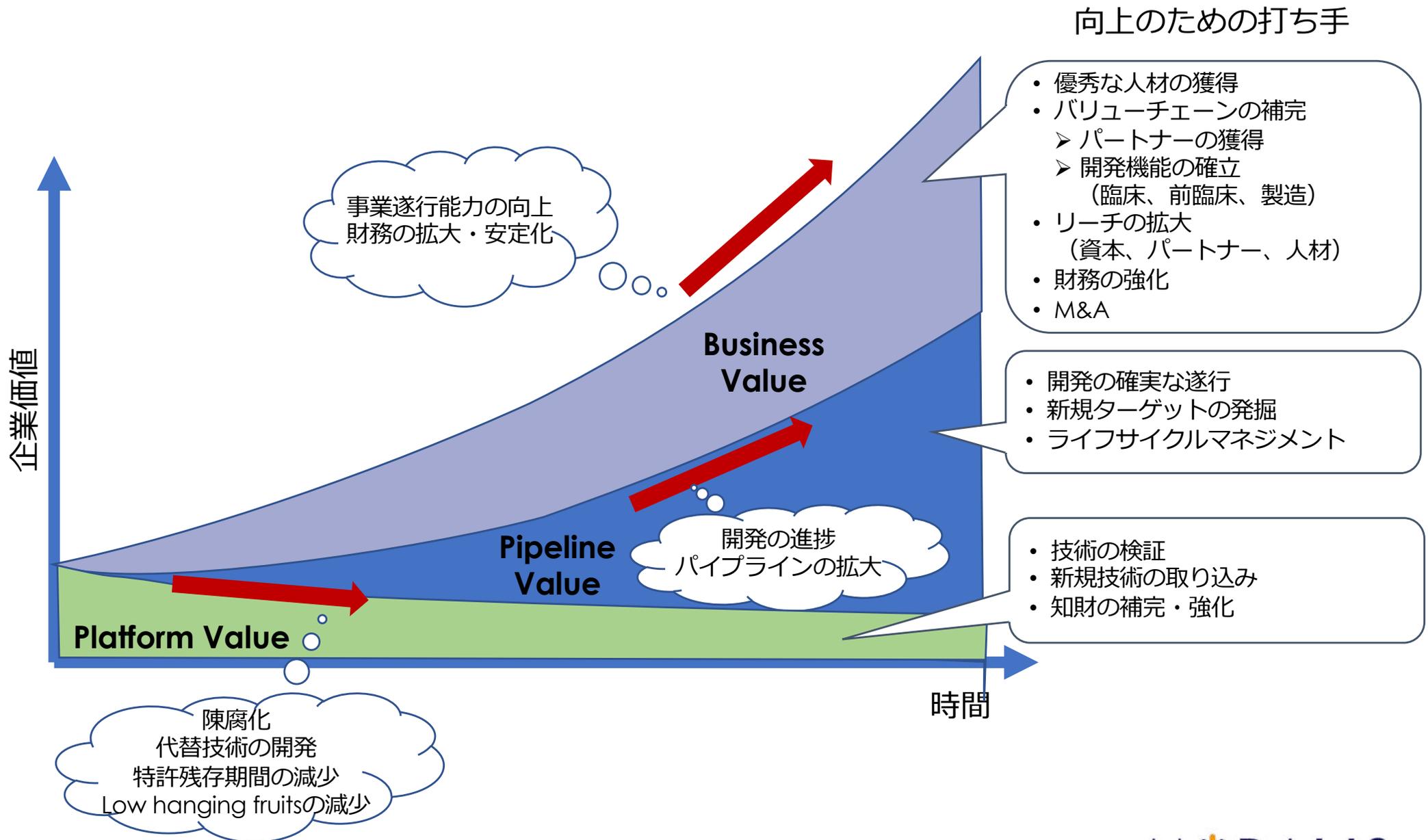
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富



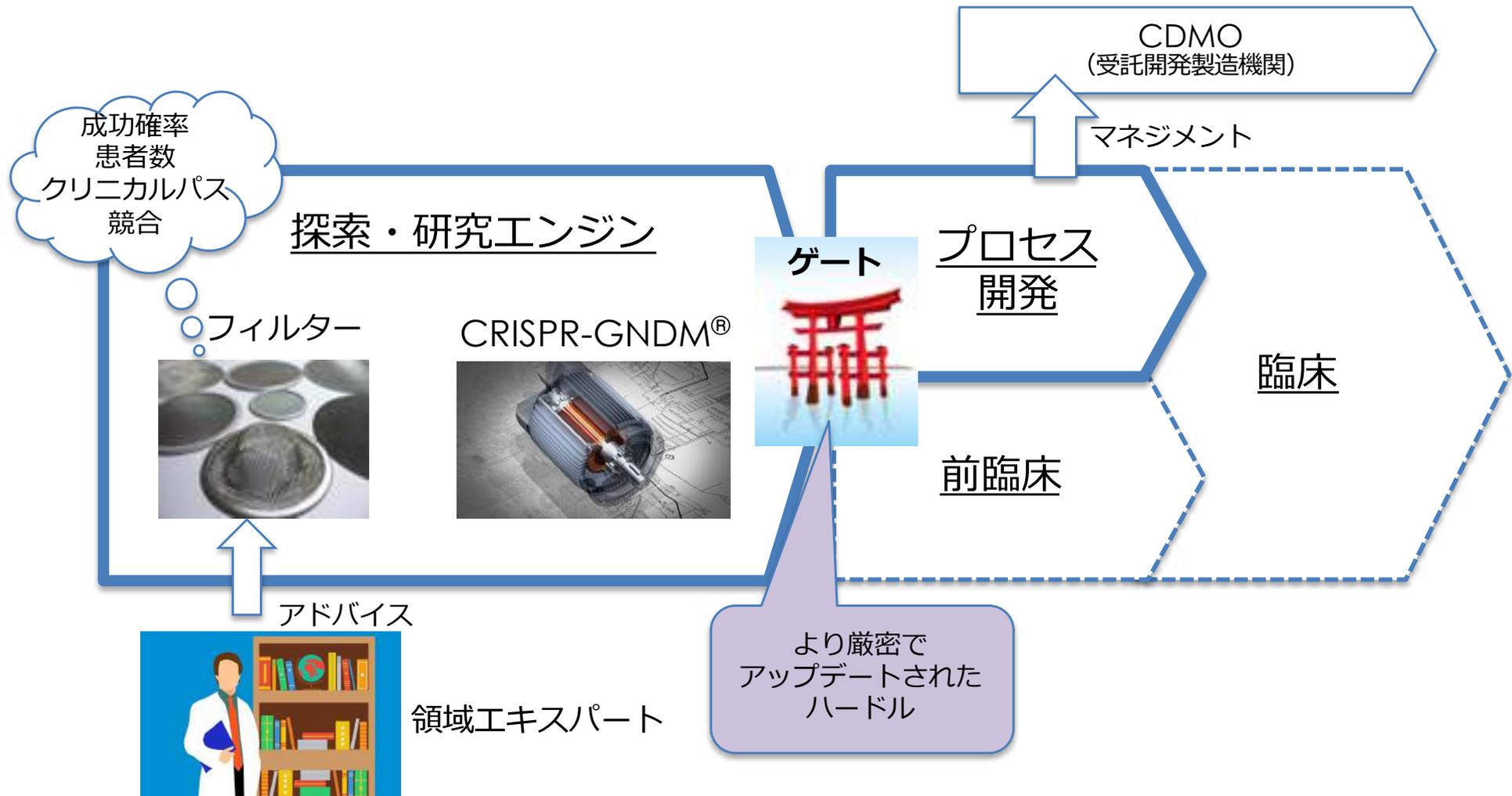
GNDMプラットフォームの事業上の特性

- 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

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



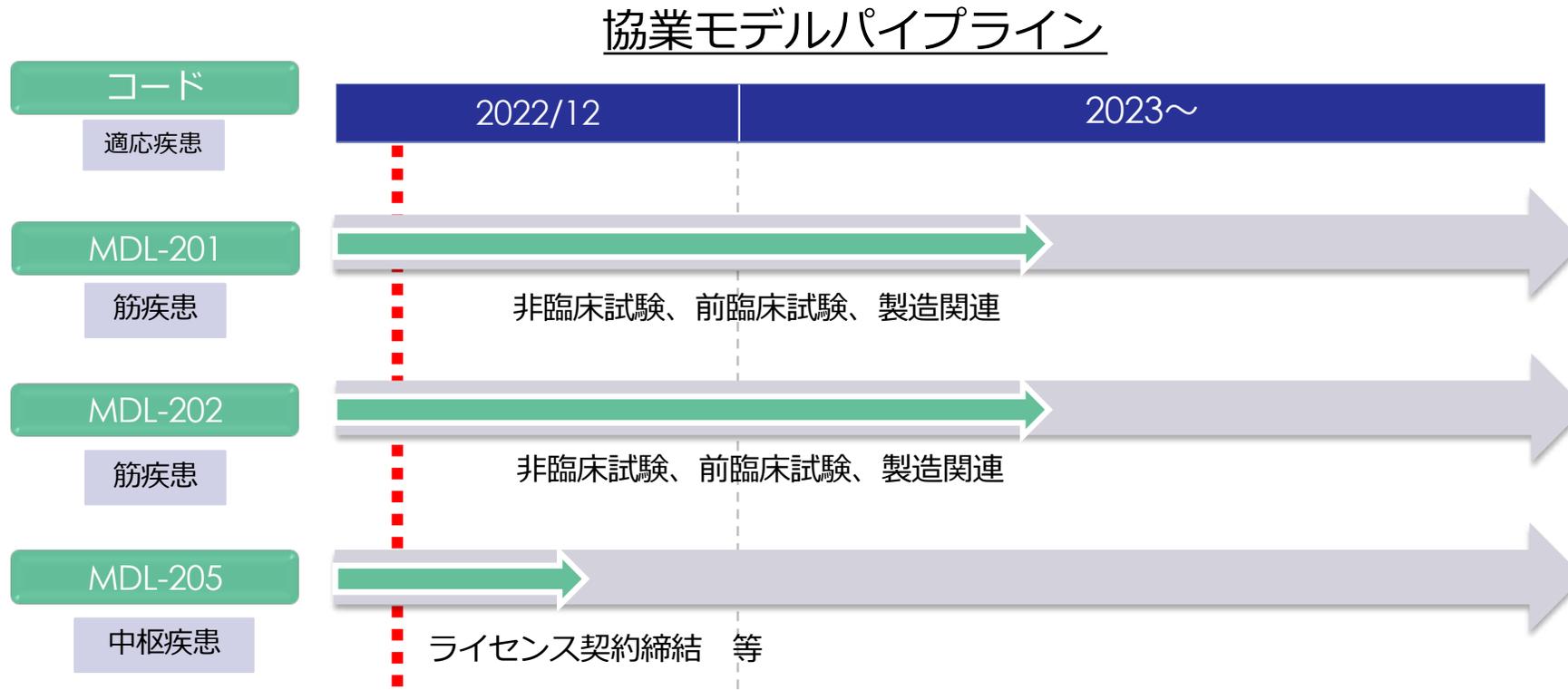
101は確実に進捗 インキュベーション中の新規パイプラインを追加予定

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。

MDL-201 と 202は非臨床試験を実施中 MDL-205は年前半にパートナーングに係る意思決定



*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

#パートナーの要望により前臨床段階の進捗に関する社外開示はしない方針となりました。

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およ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およ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。

パートナリングの進捗状況

協業モデルパイプライン

- MDL-201及びMDL-202: ライセンス契約締結済。パートナーのアステラス社において臨床に向けて開発を実施中。
- MDL-205: 共同研究開発を継続して実施中。共同研究完了後にライセンスに関する協議の予定。

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、2022年度のパートナ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-102: 自社にて研究開発を継続中。知財整備の完了など然るべき段階になったらパートナリングを進めて行く予定。
- MDL-104: 自社にて研究開発を実施中。平行して2022年度のパートナリングのディスカッションを継続中。
- MDL-206:自社パイプラインとして研究開発を継続。並行してライセンス契約あるいは共同開発契約を検討

新規パイプライン

- 心臓領域および筋肉疾患領域で複数のターゲットにおける提携協議が進行中。

6. リスク情報

認識するリスク及び対応策（1）

大項目	主要なリスク	顕在化の可能性	顕在化した際の影響度	リスク対応策
(1) 遺伝子治療薬の研究開発に関するリスク	先端医療であることから機会である一方で思わぬ問題が生じるリスク	低	大	常に最先端の科学技術や関連企業をモニタリングし、適切な判断、アクションを実施
	競合する新技術が出現する可能性あるいは個別の疾患で他のモダリティとの競合が発生するリスク	中	中	各要素技術のさらなるバージョンアップを行っていくと同時に、最新の技術の動向をモニタリングしながら必要な技術については導入などを検討 また、競合優位性のあるパイプラインを優先して研究開発実施、競合優位性が保てない疾患については中止判断等のポートフォリオの見直しを随時行う
(2) 医薬品業界に関するリスク	医薬品開発ではプロダクトおよびテクノロジーを原因とした失敗や中止判断が発生するリスク	中	大	パートナー企業との連携やパイプラインのポートフォリオ化を行うことでリスクの分散・適切なポートフォリオの入れ替えを含む見直しを随時実施
(3) 事業遂行上のリスク	遂行および判断がパートナーに依存するために、開発の失敗が生じなくても中止判断となり、提携解約・解消が起こるリスク	中	大	パイプラインの更なる重層化及びポートフォリオ化を図ることで、安定的な将来の利益拡大を志向
	外部委託を行う製造や前臨床試験で適切な業務提携が行われなければタイムラインに遅れが生じるリスク	低	大	適切なプロジェクト管理、複数の委託先候補との協議を並行して行いタイムラインに遅延が生じないようなスロットの確保

認識するリスク及び対応策（2）

大項目	主要なリスク	顕在化の可能性	顕在化した際の影響度	リスク対応策
(4) 知的財産権に関するリスク	製造販売のために必要な特許のライセンスが合理的な条件で受けられないリスク	低	大	必要な特許については開発の段階にを考慮しながら適切な時期にライセンスの導入を検討する
(5) 業績・財政状態等に関するリスク	収益がライセンス契約やマイルストーンに大きく依存するために収益計上が安定しないリスク	中	大	ハイブリッドモデルにより、パイプラインの更なる重層化及びポートフォリオ化を図ることで、安定的な将来の利益拡大を志向
(6) 会社組織に関するリスクについて	研究開発分野における専門的な知識・技能をもった優秀な人材の確保をできないリスク	低	大	人材獲得のために魅力ある開発、環境作りを図ると共に事後交付型株式報酬制度の導入を含めた競争力のある条件での採用
	否定的な風説や風評が当社グループの社会的信用に影響を与えるリスク	低	中	不当な風説・風評には厳正に対処、常に公平公正かつタイムリーな開示を通じて当社の姿勢を堅持

*記載されている認識するリスク及び対応策は主要な事項になりますので、詳細は有価証券報告書をご参照ください。