

2022年12月期
第1四半期決算説明資料

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2022年5月9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。当社が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



モダリスの企業理念

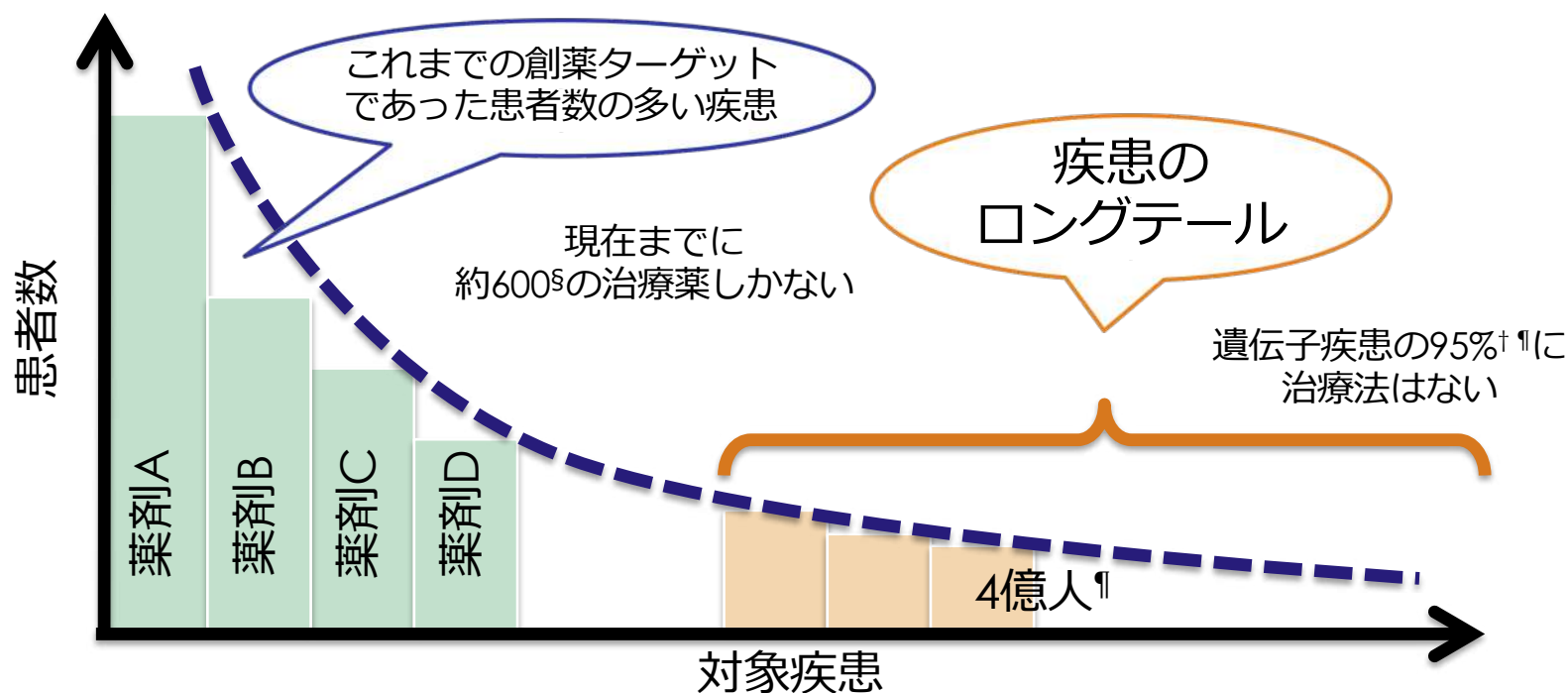
Every life deserves attention

(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

目次

1. 決算状況
2. 当期のトピック
3. 成長戦略
4. Q&A

1. 決算状況

2022年12月期 第1四半期 業績状況

(百万円)

	2021年12月期 第1四半期 (A)	2022年12月期 第1四半期 (B)	差異 (B) - (A)
事業収益	0	40	40
事業費用	253	507	254
研究開発費	184	442	258
販管費	69	65	△4
営業利益	△252	△466	△214
経常利益	△245	△443	△198
当期純利益	201	△438	△639

事業収益

- ・ 共同研究開発のマイルストンの実現

事業費用

- ・ 事業の進捗に伴い研究開発費前期比増加（主に、人件費、試薬等の研究材料費、家賃）
- ・ 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）

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	→					
New! MDL-105	DCM*4	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。

*4: Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

2022年12月期 第1四半期 財務状況

(百万円)

	2021年12月期末 (A)	2022年12月期 第1四半期 (B)	差異 (B) - (A)
流動資産	5,067	4,573	△494
現金及び預金	4,936	4,404	△532
固定資産	1,002	1,051	49
有形固定資産	223	295	72
特許実施権	704	689	△15
資産合計	6,069	5,624	△445
流動負債	181	171	△10
固定負債	339	327	△12
負債合計	520	498	△22
純資産合計	5,549	5,126	△423
負債純資産合計	6,069	5,624	△445
自己資本比率	91.4%	91.2%	

- 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

2. 当期のトピック

MDL-101 の進捗サマリー

- 2021/4Q報告まで
 - 2種の動物モデル（dy2j and dyW）における検証
 - GNDM 分子の発現上昇に伴う LAMA-1 遺伝子およびタンパクの上昇確認
 - 生理学的、機能的改善およ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
 - GMP 製造に向けたプロセス開発進行中
- それ以降の進捗：
 - パイロット毒性に向けた2番目のサル試験実施中
 - INTERACT ミーティング・リクエストのファイリングおよび実施確認
 - 開発分子の最適化およびロックイン。
 - Director, Translational Researchの採用
- 今後の予定：
 - INTERACT ミーティング実施（7月）
 - pre-IND ミーティングファイリング（年内）
 - IND enabling 試験（GLP tox and PK/PD）継続

その他研究開発に関する進捗サマリー

- 他のパイプライン
 - MDL-105 を正式プログラムを追加
 - Titin 遺伝子をターゲットとしたDCM治療
 - エーザイ社との共同研究プログラムのリサーチマイルストーン実現。共同研究期間の延長

- その他
 - ASGCT*（5月16 - 19日 @米国ワシントンD.C.）に MDL-101 および 105を含む 6 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>

Titin はヒト体内で最大のタンパク

– AAVには大きすぎて搭載不可能

ヒトで**最大**のタンパク

35,000 アミノ酸 / cDNAサイズ17kb

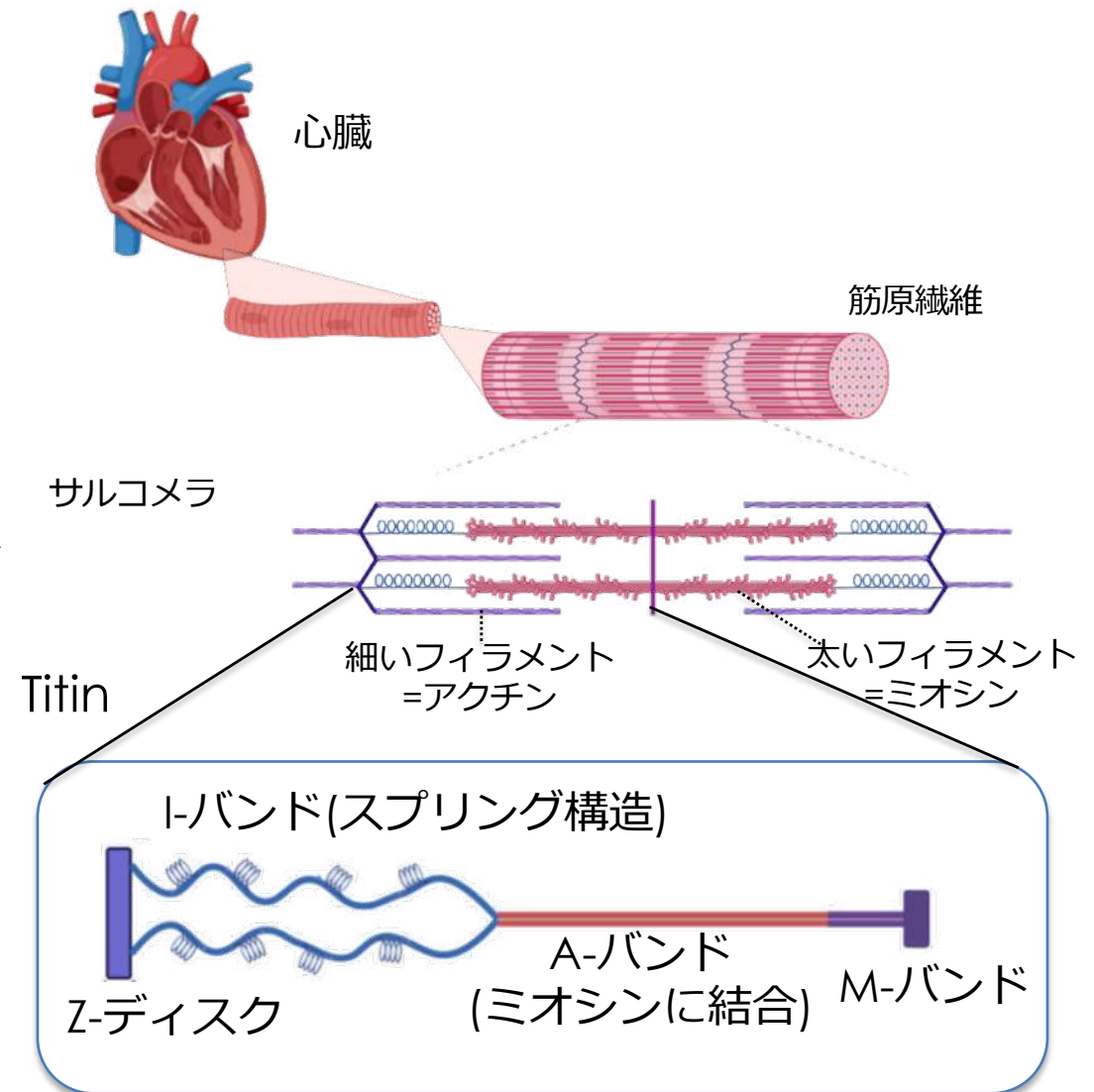
- 363 エクソン
- サルコメラ中のバネとして機能

ヒトの体に**大量**に存在

ミオシンとアクチンに次いで筋肉で3番目に多いタンパク

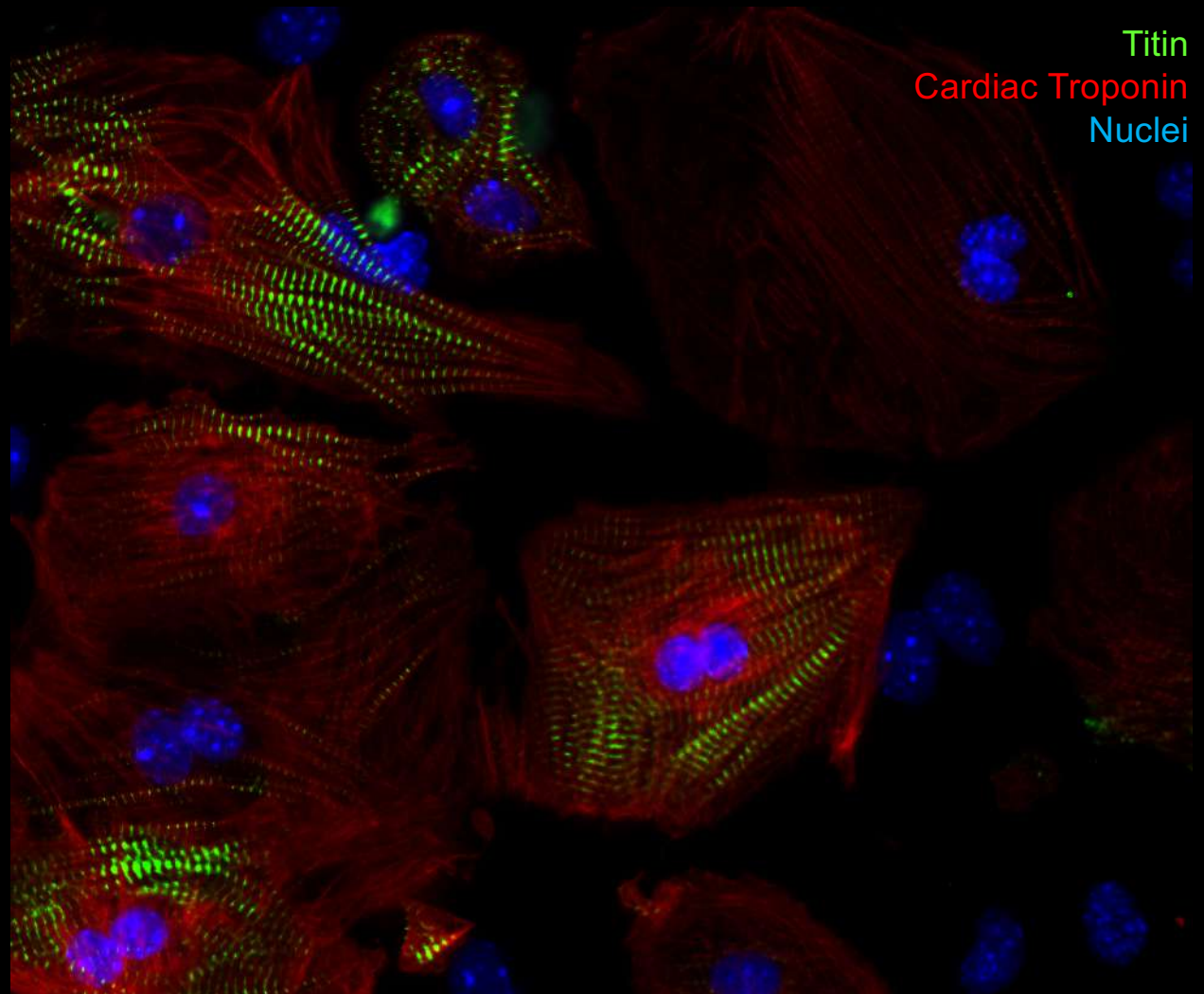
成人男性では約0.5 kg存在

~90%の変異は**欠失変異** (TTNtv)



Ttn タンパク

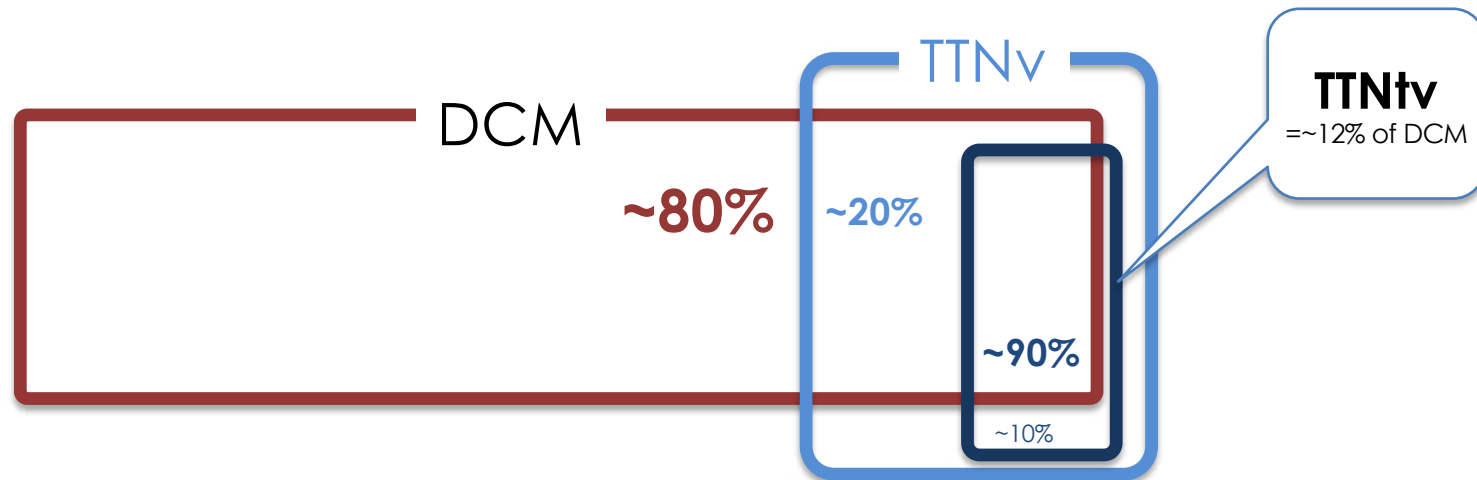
ex vivo cardiomyocytes, Day 10



Titin
Cardiac Troponin
Nuclei

TTN 欠失変異は DCM 患者において高頻度で発見される

- 40歳以上の DCM 患者の87.5% (7/8) に存在 (PMID: 33941202)
- 40歳以上の DCM 患者の >95% (n=37) に存在 (PMID: 22335739)
- 欠失変異の発病前の検査が重要

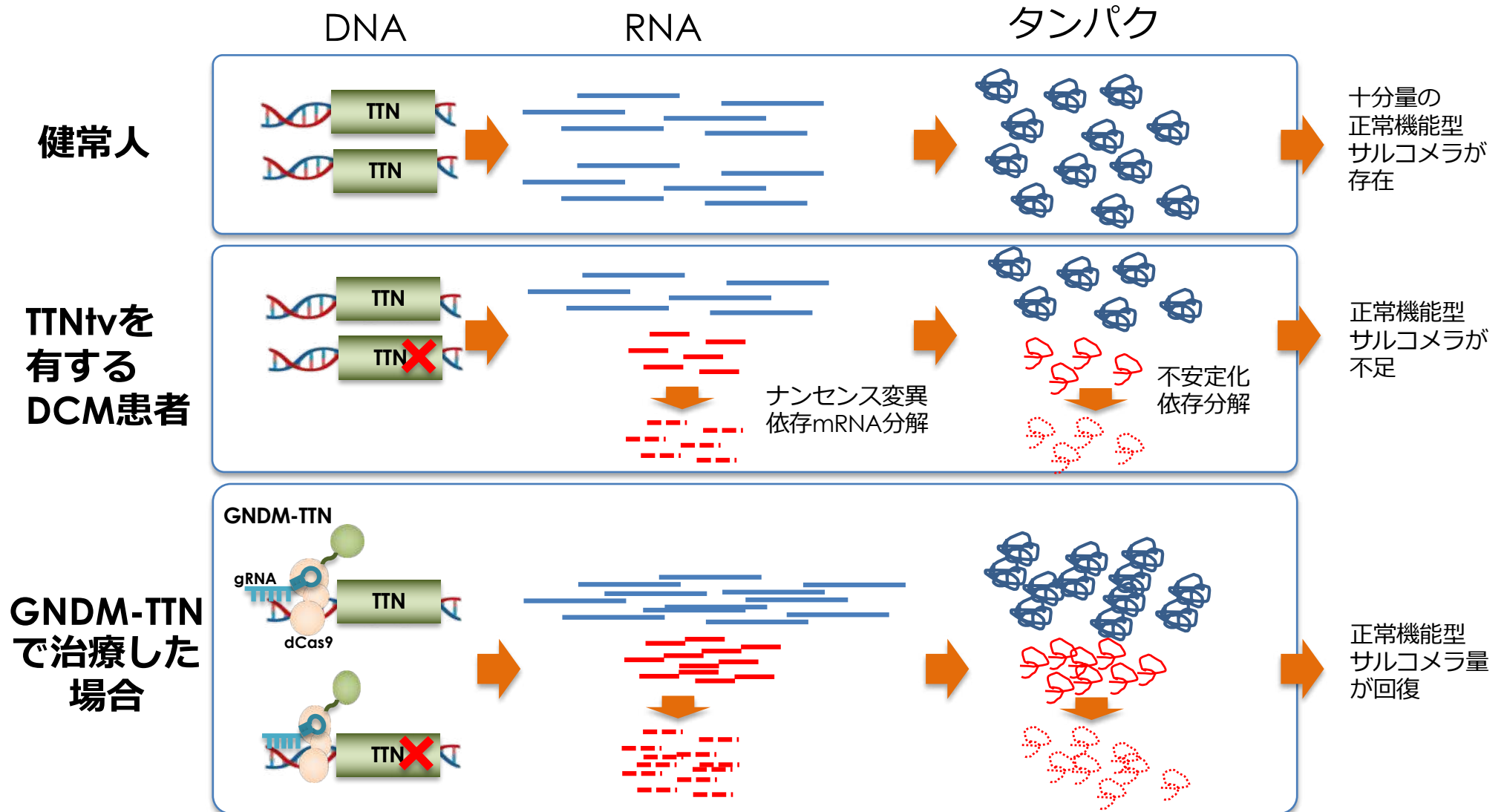


TTNv: TTN変異 TTNtv: TTN欠失変異

プロダクトコンセプト:

TTN のブーストによって正常なサルコメラ量を回復させる

GNDMによるDCM治療の作業仮説



何故 CRISPR-GNDM[®] による TTN へのアプローチが合理的なのか？

- TTN 変異は DCM の決定的要因である。
- TTN 変異は全 DCM 症例の15-23% にみられる。
- TTNtv はドミナントネガティブ（機能阻害）変異ではなくハプロ不全型変異である。
 - 機能欠失型変異
- TTN は大きすぎるタンパクであるために、他のアプローチがこれまでに全くなかった。



CRISPR-GNDM[®] による TTN へのアプローチはユニークかつ差別化された方法

(参考) ASGCTで発表の6演題

- Novel single AAV vector treatment for Congenital Muscular Dystrophy type 1A (MDC1A) using CRISPR-GNDM[®] technology
- NGS based evaluation of AAV genome integrity for improved production and function
- Utilizing CRISPR-GNDM[®] mediated gene activation of the extra-large gene titin for the treatment of dilated cardiomyopathy and other titinopathies
- Blocking SNHG14/UBE3A-ATS lncRNA Transcription with Dead Cas9 (CRISPR- GNDM[®]) Can Un-Silence Paternal UBE3A in an Angelman Syndrome Mouse Model
- Evaluation of Cas9 mediated immune response effect on long term transgene expression in WT mice and NHPs without immune suppression
- Robust suppression of Tau by CRISPR-GNDM[®] system for treatment of Tauopathies

その他事業に関する進捗サマリー

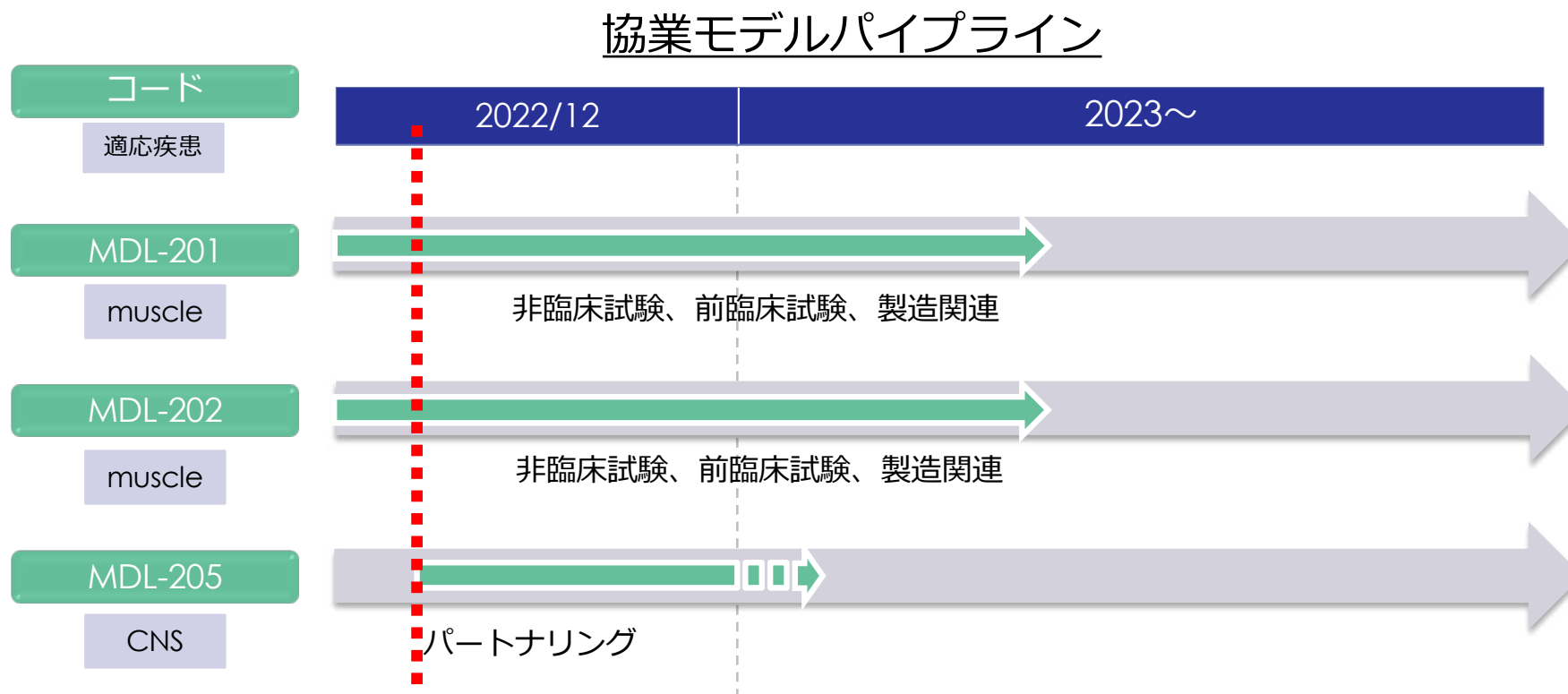
➤ 特許に関する進捗

- Broad 研究所とカリフォルニア大学等との間で争われていた CRISPR の米国における先発明を争う2番目のインターフェアレンスの手続きにおいてブロード研に有利な形で米国特許庁の裁定（2022年2月）
- 当社とアステラス社とが共同で出願した「ユートロフィン遺伝子を標的とした筋ジストロフィーの治療法」が日本で特許登録（5月）

➤ パートナリングに関する進捗

- 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: エーザイ社と共同研究延長
 - 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

MDL-201 と 202 は非臨床試験を実施中 MDL-205 は マイルストーン達成の上、共同研究を延長



*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-101 は確実に進捗

DCM をターゲットとした MDL-105 をパイプラインとして追加

自社モデルパイプライン



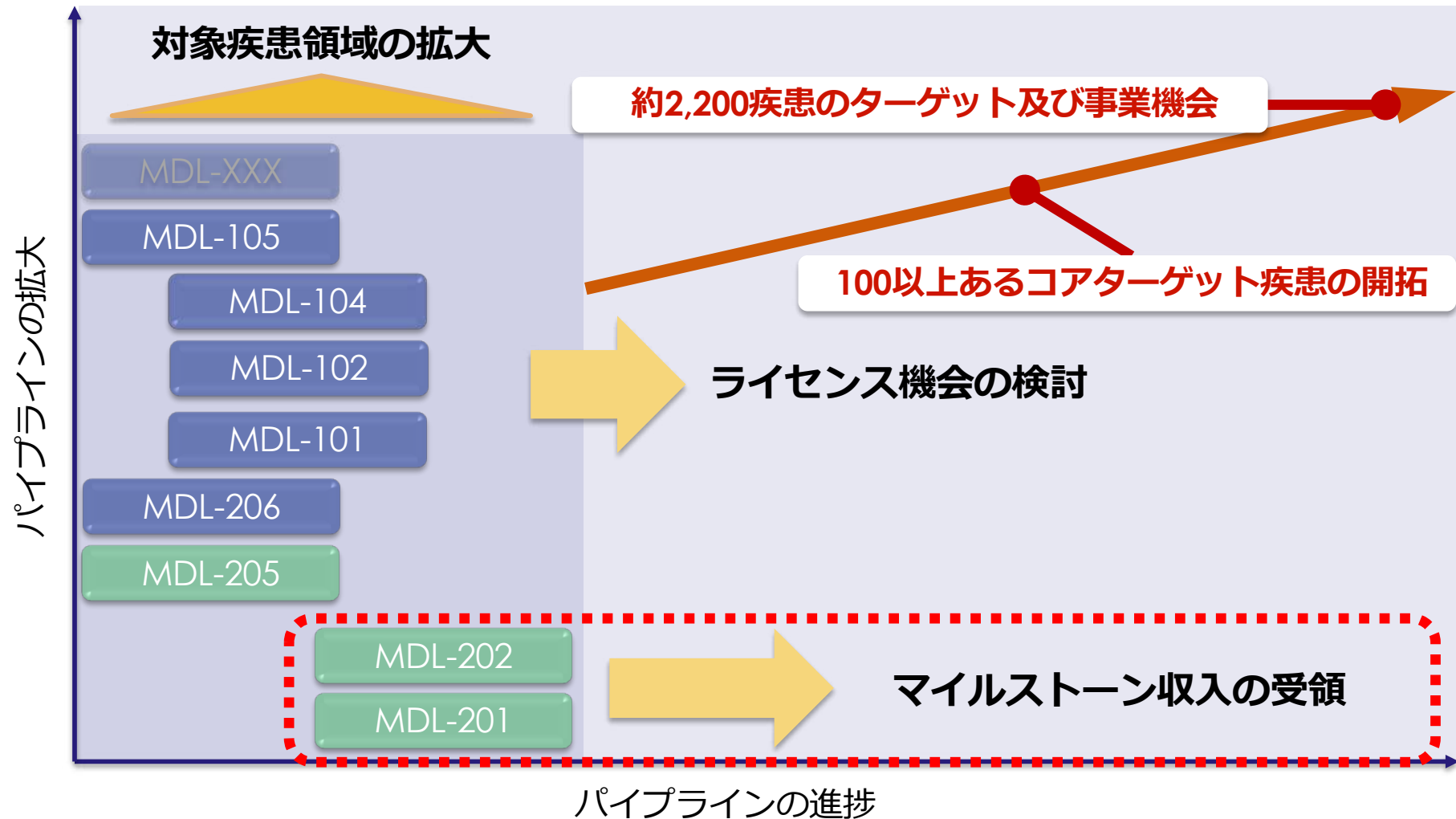
*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります。

3. 成長戦略

成長戦略

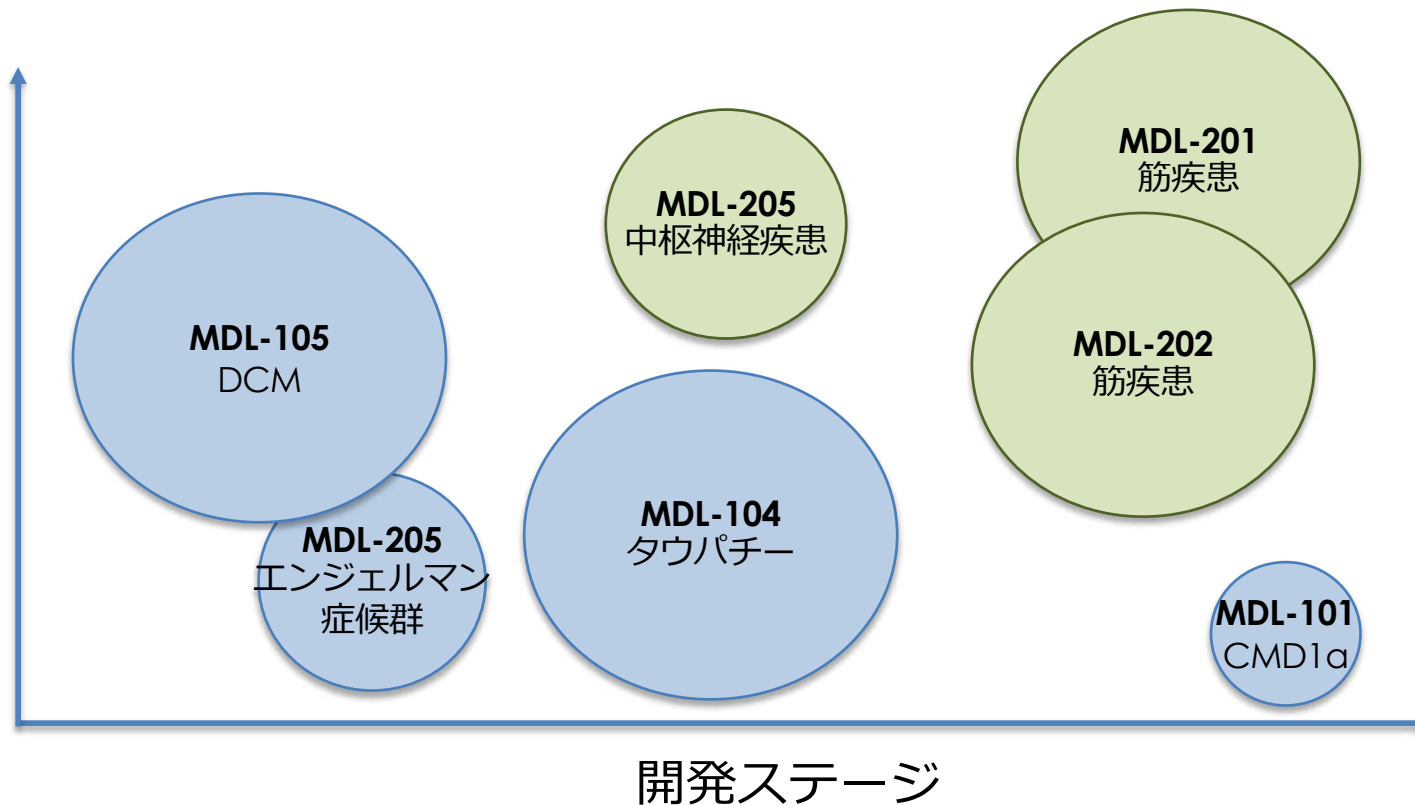
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

当社パイプラインの今後の展開



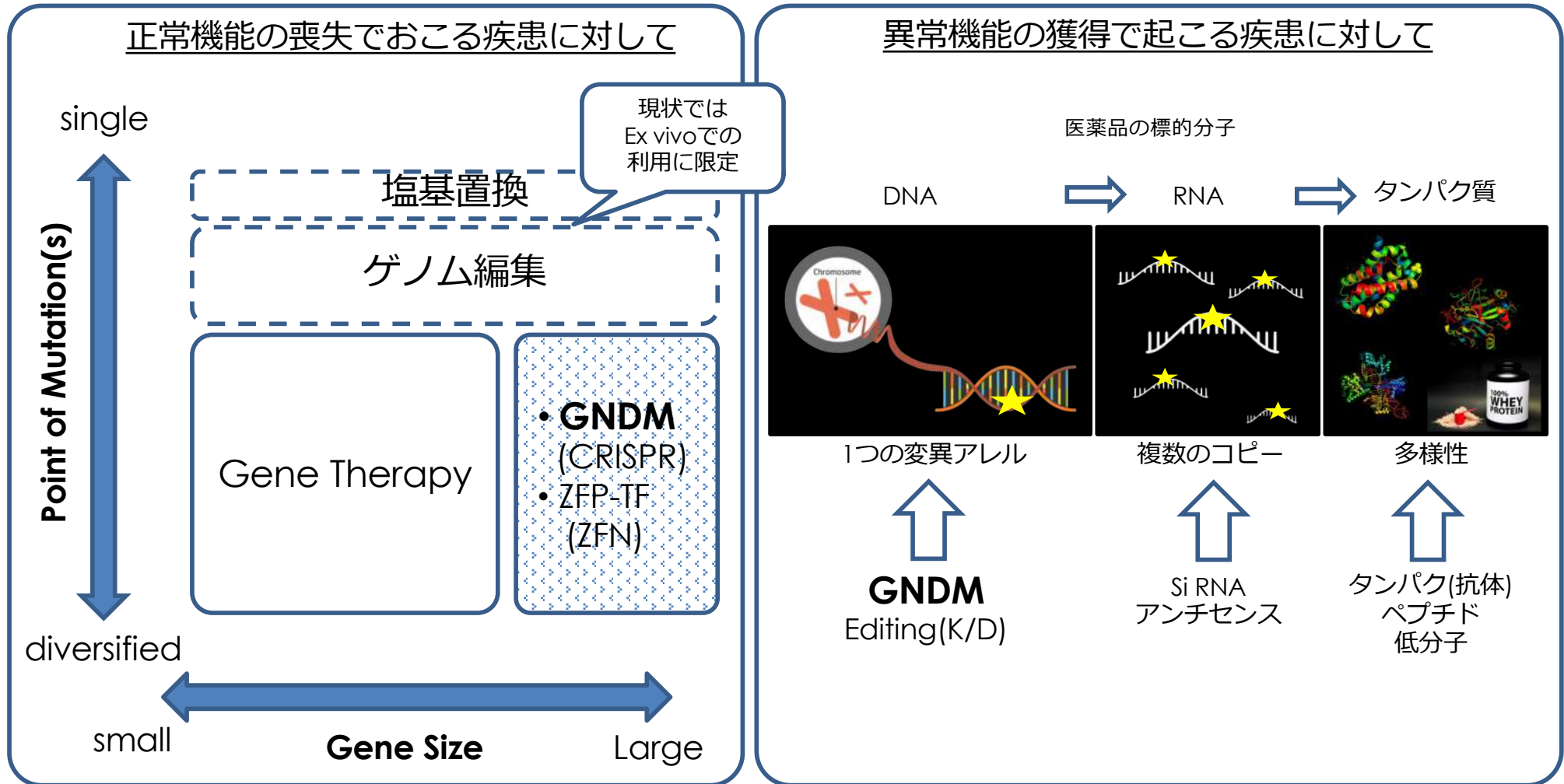
MDL-101 で作る開発実績を、大型パイプラインが追いかける

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

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

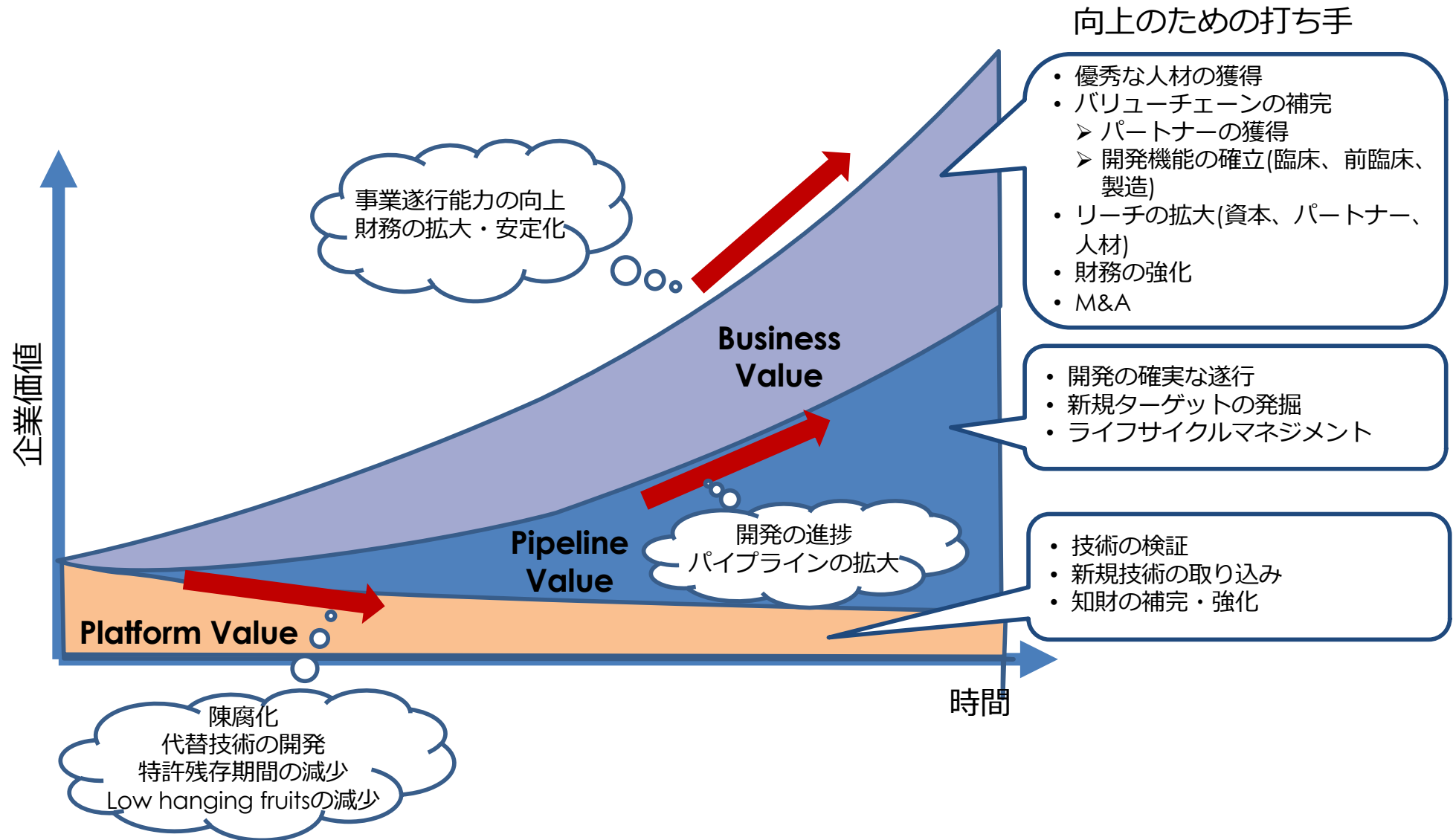


K/D: Knock-down

モダリスは CRISPR においてもユニークなポジションを有している

	編集		制御 (エピジェネ編集)
	遺伝子	塩基	
CRISPR	Editas CRISPR Tx Intellia	BEAM	
Other (e.g. ZFN)		Sangamo	

Modalis の企業価値の構成と拡大のための施策



4. Q & A

(本開示資料及びお問い合わせに関して)

Q1 FDA との間で INTERACT meeting の申請が完了し、2022年7月に開催予定とのことですが、どんな意義がありますか？

- A) **IN**itial **T**argeted **E**ngagement for **R**egulatory **A**dvice on **C**BER products
(INTERACT) ミーティングは pre-IND ステージにあるプロダクトに対して米国 FDA が事前の非公式なコンサルテーションを行う会議体です。
これは先進的な研究開発品目の開発に付随する固有の課題に対して FDA がコンサルテーションを行う機会です。
近年のミーティングでの採択率（採択されなかった場合は書面による回答）を考えると、当社の目指す医療が先進的で FDA の興味を引いたものと考えております。
本ミーティングを通じて臨床に至るまでの課題を明確化することが当社のゴールになります。

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/industry-biologics/interact-meetings>

Q2 ASGCT（米国遺伝子細胞治療学会）で発表するとのことですが、ASGCTとはどのようなものでしょうか？

- A) ASGCTは、約5,000人の会員を擁する世界で最大規模の遺伝子治療関連の学術団体です。昨年の年会はVirtual開催ながら約6,800人の参加者があったと報告されています。毎年、最先端の科学的知見が披露されるだけでなく、薬事的、規制的な側面も議論されています。
- 本年会で当社が発表を行う意義は、当社の進捗状況を披露するだけでなく、Epigenetic Editingのリーダー企業である責任として、学術界に知識の共有を行うことと考えております。

Q3 なぜ MDL-205 のスケジュールが変更させたのですか？

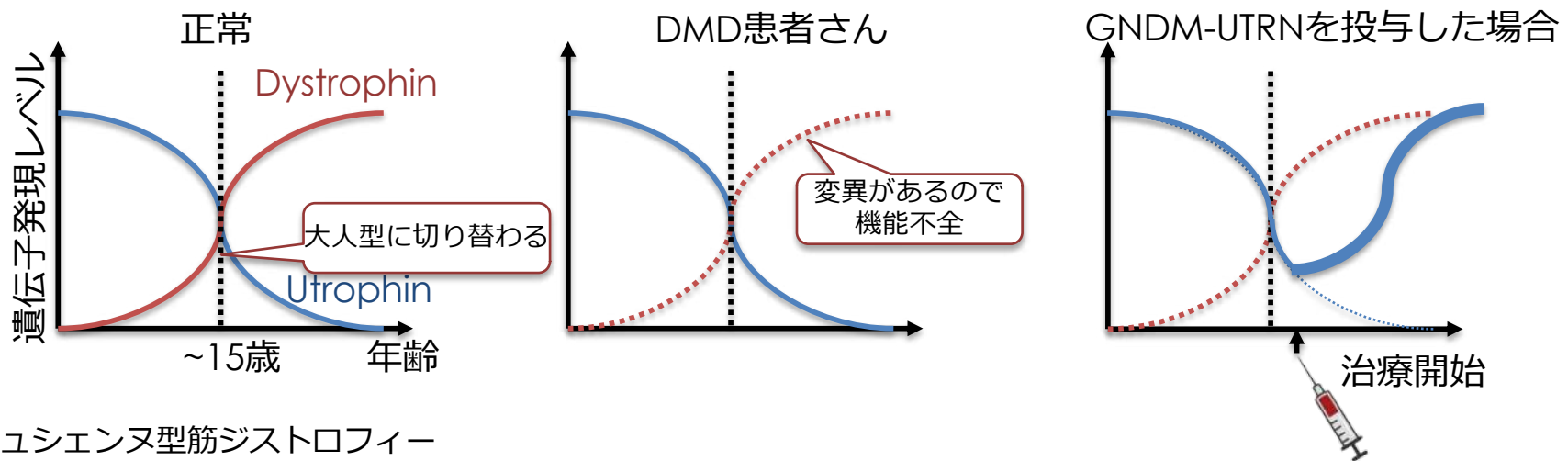
A) エーザイ社と共同研究を行っている MDL-205 ですが、1Qに計上されているマイルストーン認定を受けているように順調に進捗しています。さらにプロダクトの成功確率を上げていく目的でこの度双方の合意により、共同研究期間を延長することといたしました。

追加延長期間をはじめとしてその他の状況は規定により公開することはできません。

Q4 ユートロフィン特許はどのような内容の特許ですか？

- A) 本特許は GNDM 技術を使って DMD 治療を行う治療薬についての特許になります。DMD の原因遺伝子で、患者さんにおいては変異のある Dystrophin 遺伝子に代わって幼若型の Utrophin 遺伝子を発現上昇させることによって Dystrophin の機能を補完して治療を行う仕組みで治療を行います。
- Dystrophin 遺伝子の cDNA は14kbp と通常の AAV ベクターには搭載できない大型遺伝子で、GNDM の利点を生かした対象疾患であると考えています。
- なお、どの特許がどのプログラムに対応するかはコラボレーションプログラムについては開示をしております。

GNDM法によるDMD治療のコンセプト



DMD: デュシェンヌ型筋ジストロフィー

Q5 米国における特許インターフェアレンスの手続きにおいて、Broad 研に有利な裁定となりましたが、当社事業にどのような影響をあたえますか？

- A) 米国特許庁（USPTO）において Broad 研究所（Broad）とカリフォルニア大学、ウィーン大学およびエマニュエル・シャルパンティエ博士（総じてCVC）との間で米国における先発明を争うインターフェアレンス（インターフェアレンス番号106,115号）が行われていましたが、2022年2月28日に米国特許商標庁審判部（PTAB）は本件インターフェアレンスについても事実上の干渉はないとする Broad 側の権利を認める判決を下しました。これは先に同じくインターフェアレンスの手続きが行われていた106,048号 同様に CVC 側の主張を退けた結果となります。
- これは Broad が出願したヒトを含む真核生物におけるゲノム編集技術に関する特許が米国において有効であると示したことになります。
- 結果、我々が Editas 社とのライセンス契約を通じてその実施権を有する CRISPR 基本特許が当社の事業領域において引き続き有効であると示されたこととなり、当社事業を引き続き担保することになると考えられます。

Q6 FDA のゲノム編集に関するドラフトガイダンスが本年3月に 出されていますが、その影響はありますか？

A) 本ドラフトガイダンスは、いくつかのゲノム編集治療薬の開発品目が臨床段階に進んだことを受けて、そこで分かった知見などを反映させて FDA が主として前臨床段階にあるプロダクトを開発する企業に対して示したものになります。当社が開発する製品も広義にはこの範疇に入ると考えられますが、このような形で治験開始までのハードルが明示されることは、我々を含む開発企業にとってはより開発をし易くする方向であると考えております。

なお当社は、今回のガイドラインで当社が想定していなかったような新しいハードルは特に見当たらなかったと現時点で分析しています。

参照

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing>

Q7 対象の患者数や市場規模と収益の関係を教えてください。

- A) 希少疾患の市場規模は多くの場合参照可能な既存薬がないことから、患者数 × 薬価で推定することになりますが、薬価はその効果などに依存して大きくブレることから市場規模の算定を難しくしています。
- また患者数と逆相関して薬価が大きくなる傾向があり、従って患者数と市場規模は必ずしも一定の相関を持たないと考えられています。