

2022年12月期  
第3四半期決算説明資料

The switch



is the Key

**MODALIS**

株式会社モダリス  
(証券コード：4883)  
2022年11月7日

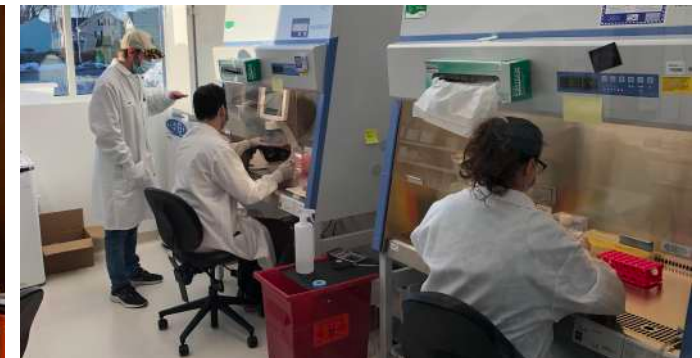
Copyright and proprietary to Modalis

## 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***

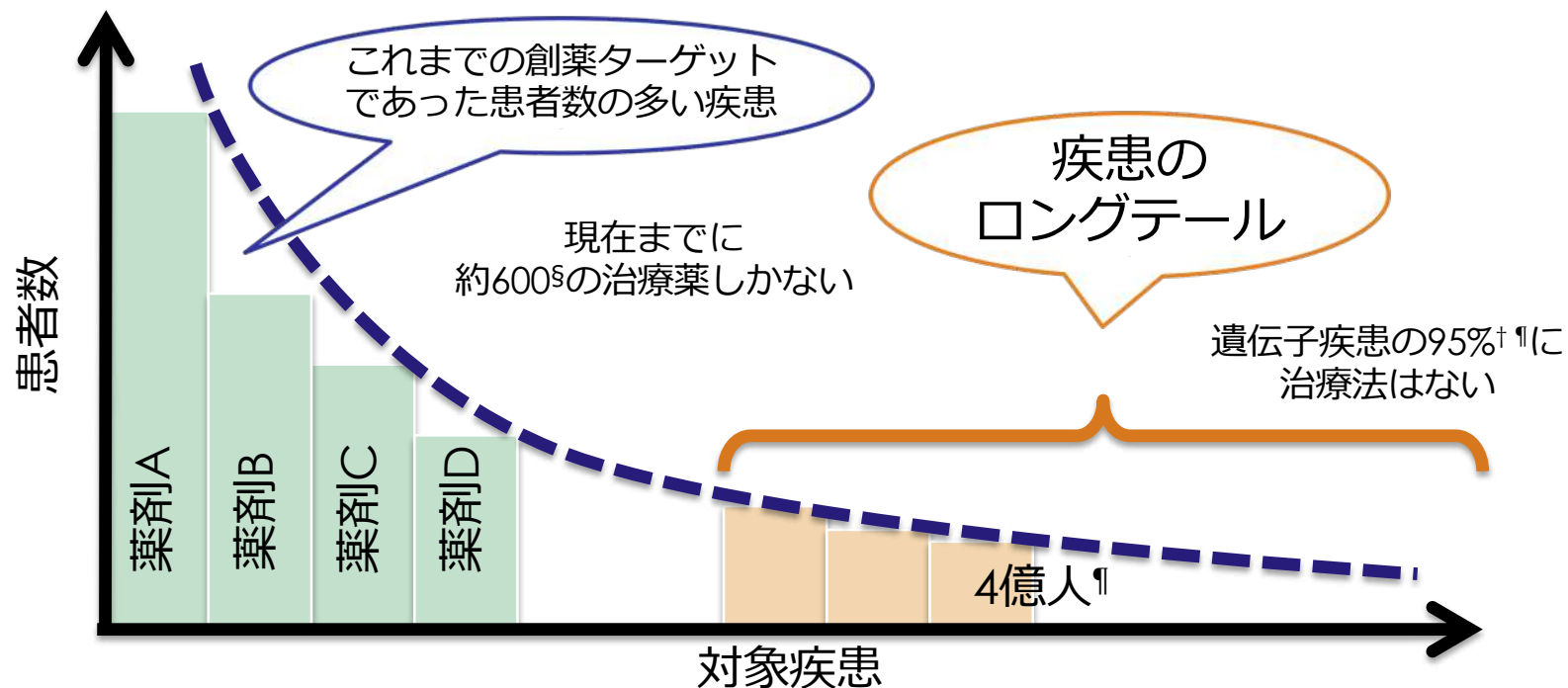
(すべての命に、光を)

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）



# 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	リード最適化	IND Enabling	前期臨床	ピボタル試験
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-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: DCM = Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

## 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

## 2. 当期のトピック

## 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（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 変更にともなうプロセス変更
- 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

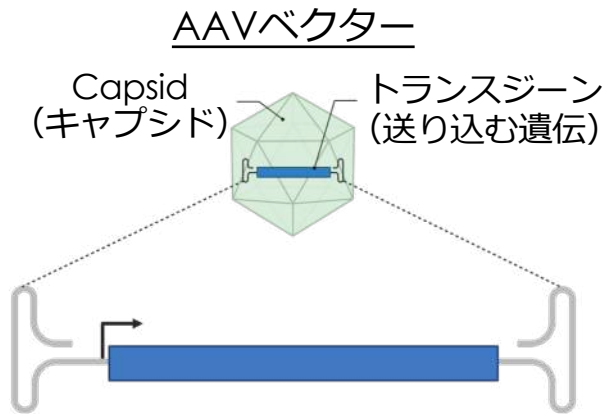
\* Capsid : P14参照（AAVベクターとの関係を記載）

## INTERACT\*ミーティングサマリ

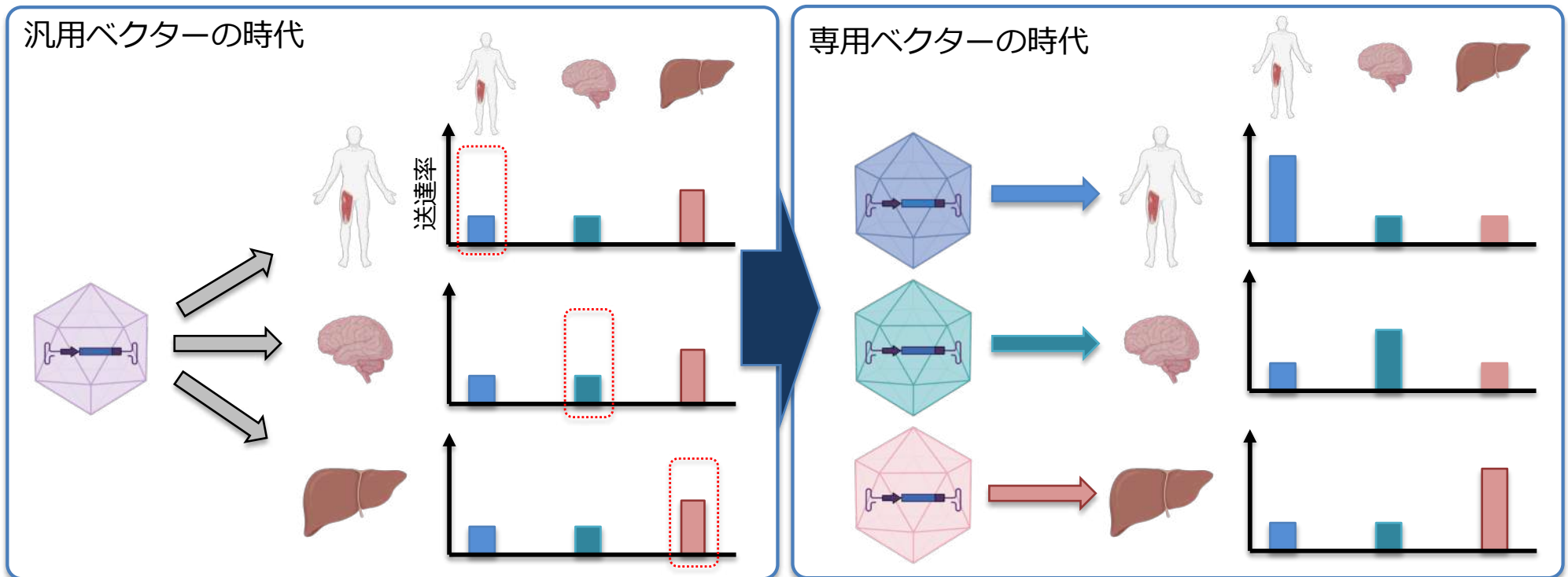
- 開催時期 : 2022年7月中旬
- 非拘束方式
- モダリス側の事前提出のプロダクト詳細及び質問に対して FDA が文書と回答を行う形式で Web 会議にて開催
- 議題は主として
  - 製造プロセス及びその結果製品の評価方法について
  - 動物試験に用いる標品と臨床試験に用いる標品の互換性に関する考え方について
  - 動物試験を実施する動物種について
  - 動物試験にサロゲート標品を使うことの妥当性について
- いずれもモダリスの想定内の回答であり、計画していた試験及び開発計画に大幅な変更をもたらすものではないと判明。

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

# 近年 AAV ベクターには大きな技術革新がもたらされた



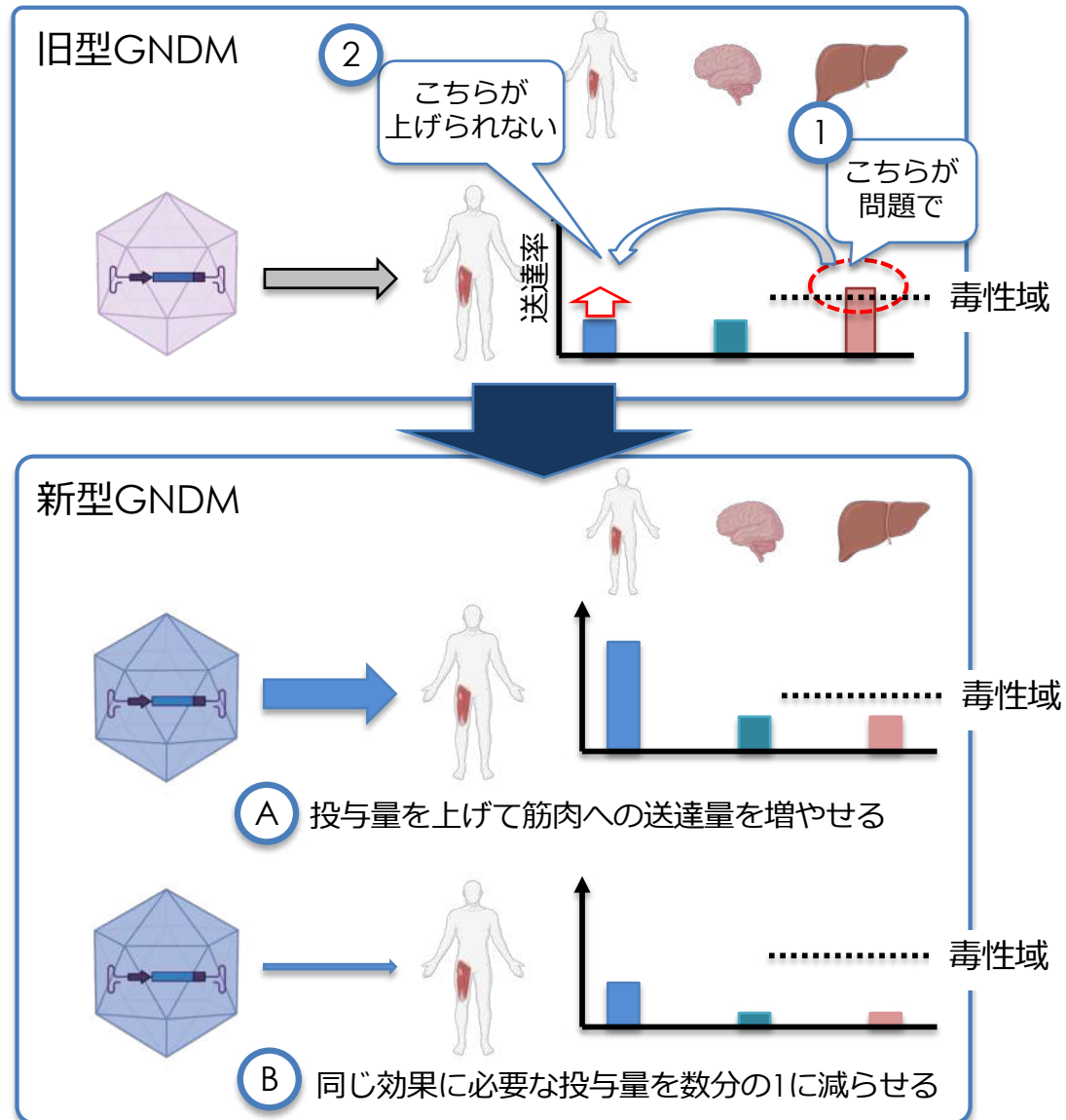
- これまでは AAV2, 6, 8, 9 などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する





# 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

## 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-104 (Tau)

- コドン最適化など臨床試験に向けたベクターの選定
- ベクター最終化のためのサル試験準備
- 臨床試験のためのプロトコールの準備

#### ■ MDL-105 (TTN)

- 病態モデルの導入を行い、動物モデルによるPoC検証に着手

## その他事業に関する進捗サマリー

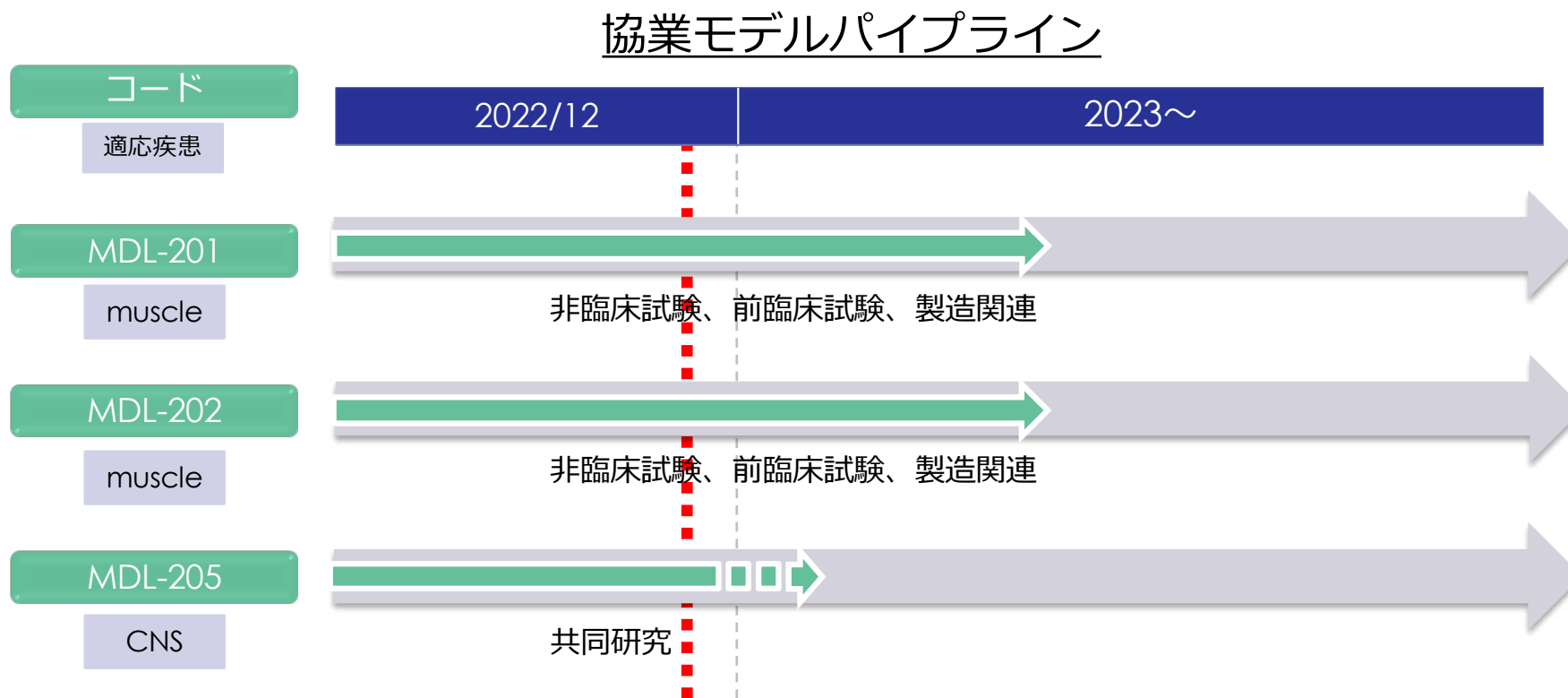
### ➤ 特許に関する進捗

- 10月18日に“METHOD FOR TREATING MUSCULAR DYSTROPHY BY TARGETING UTROPHIN GENE” がUS 11,473,071 B2として特許発効

### ➤ パートナリングに関する進捗

- MDL-101、104、105: 複数の会社と提携に向けたディスカッションを継続
- 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

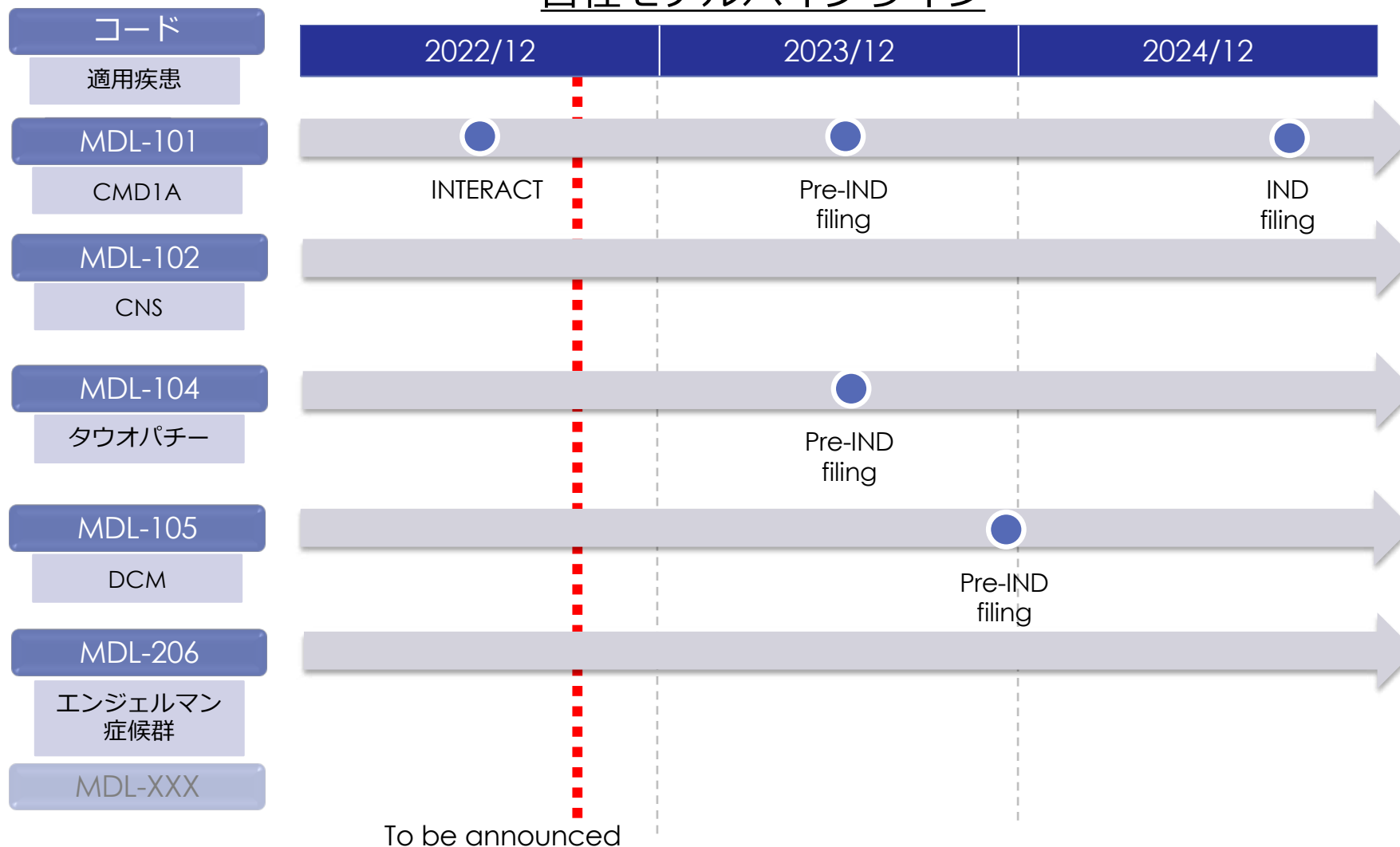


\*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります。

# 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



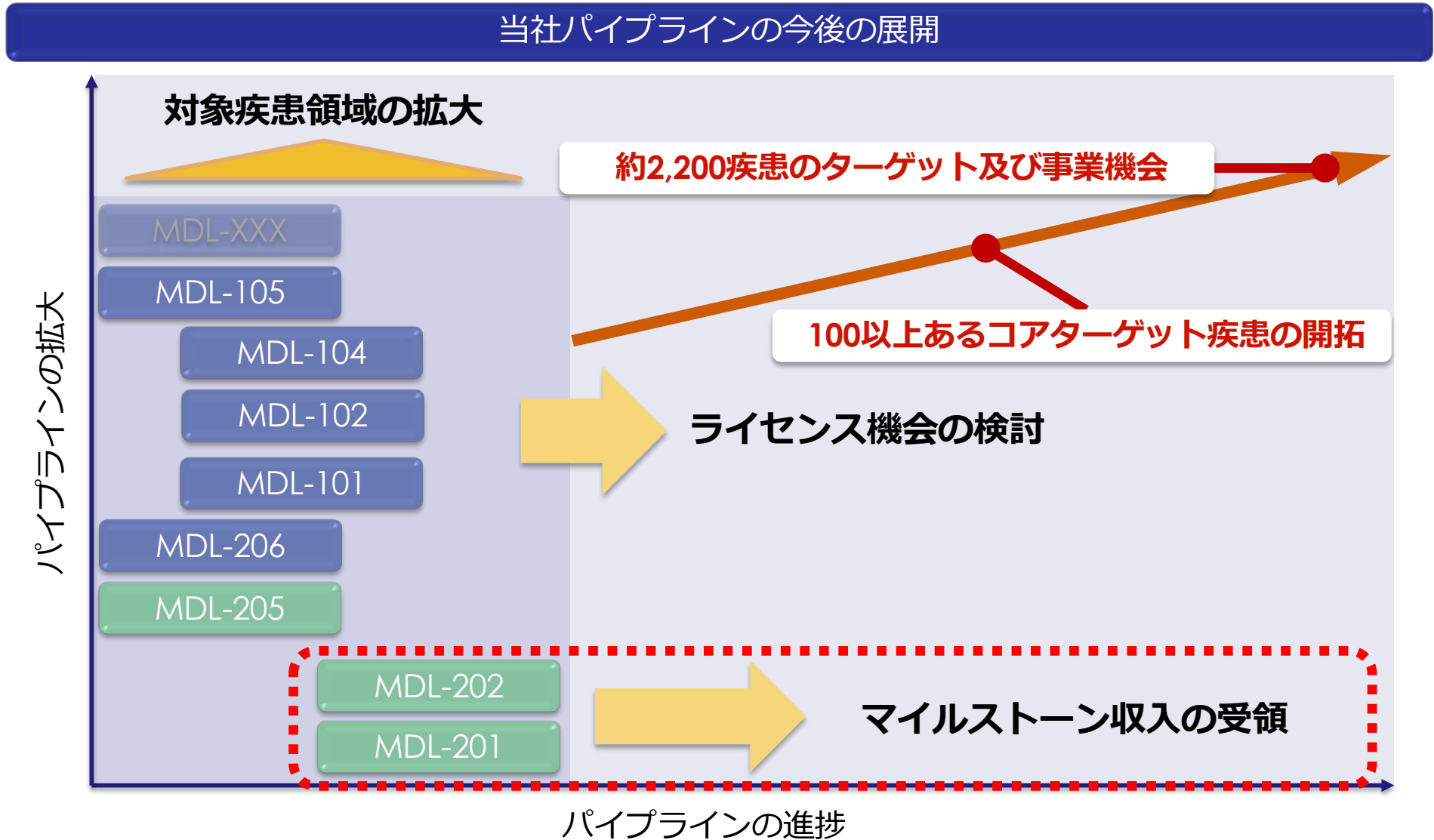
\*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります。

## 3. 成長戦略



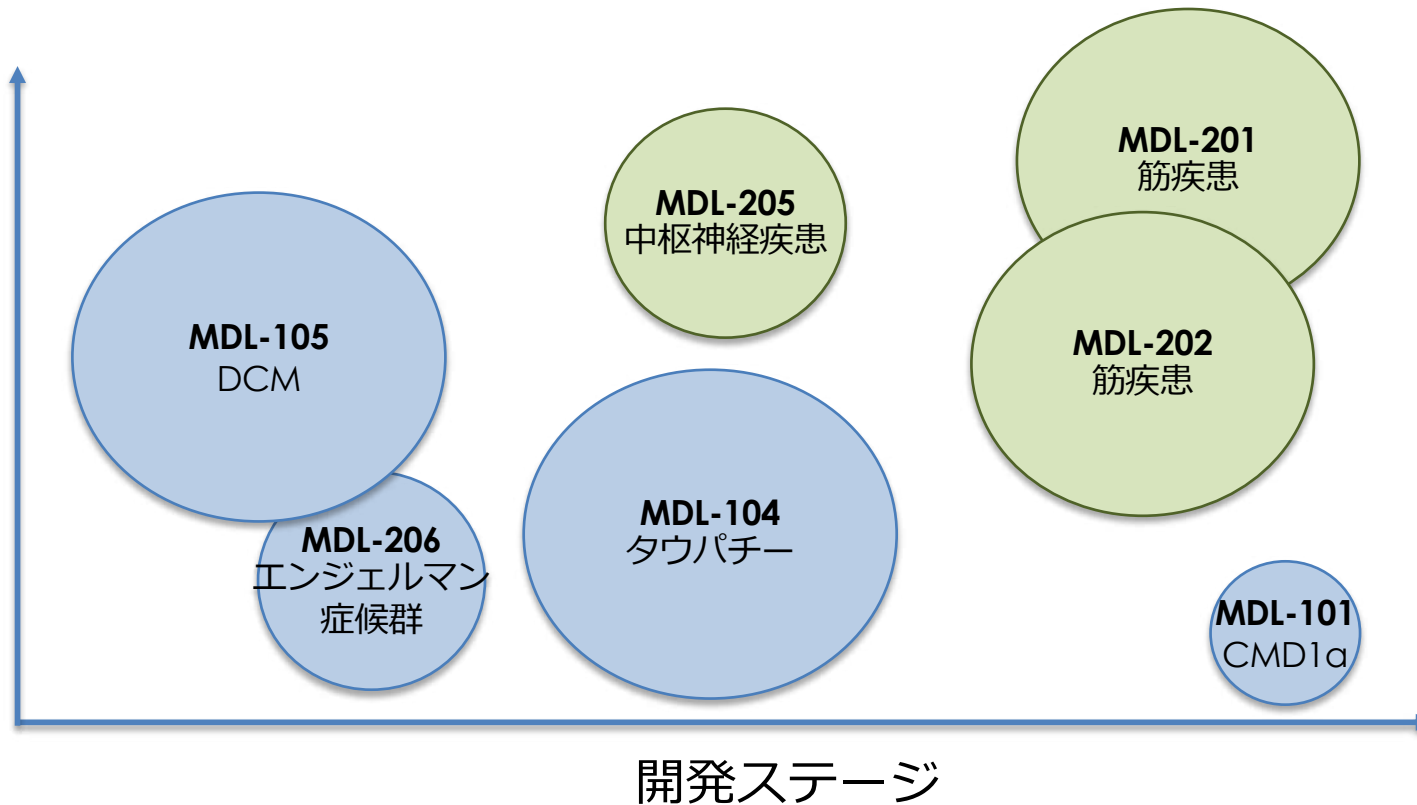
# 成長戦略

パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富



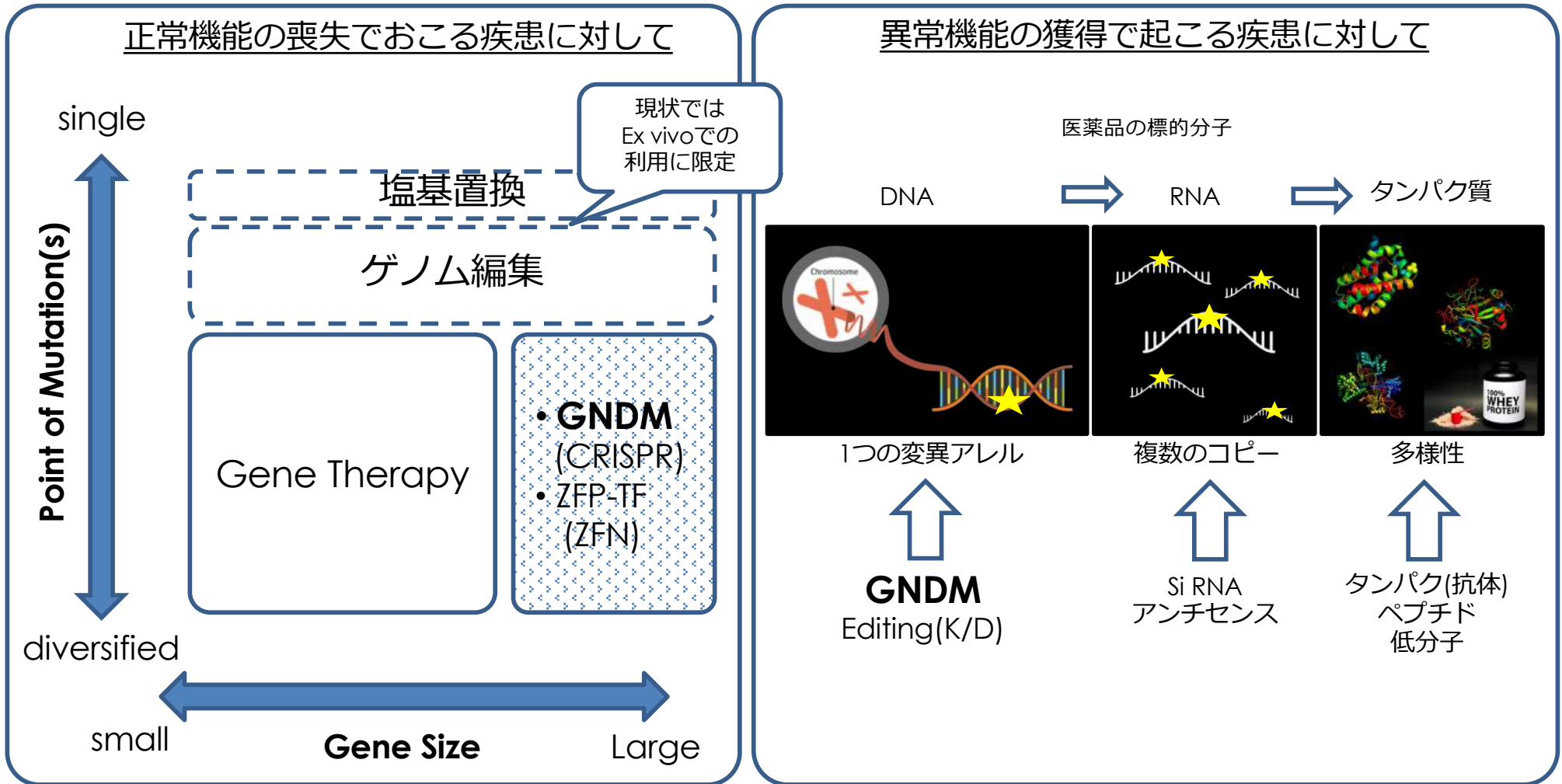
# MDL-101 で作る開発実績を、大型パイプラインが追いかける

## 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



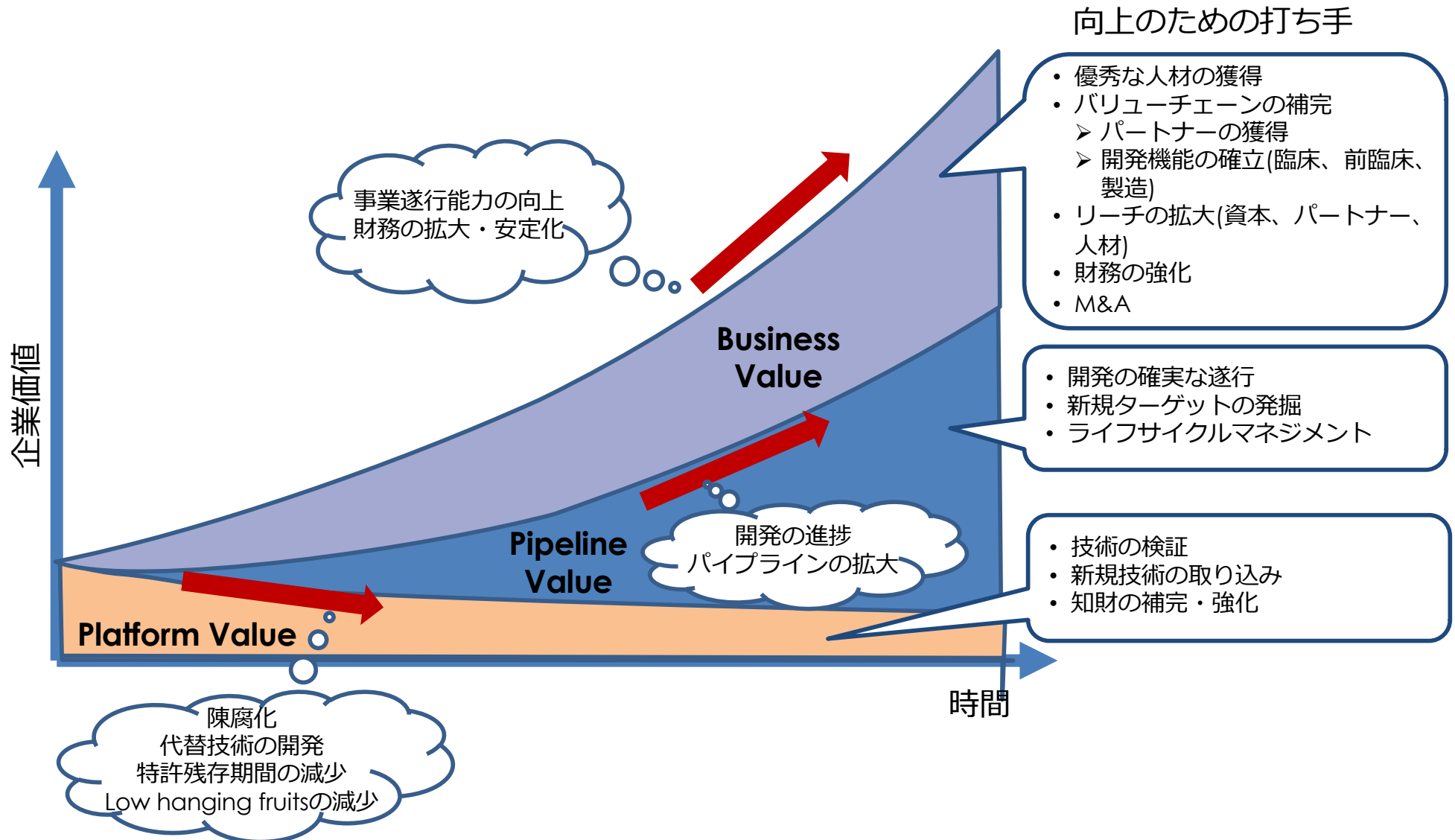
K/D: Knock-down

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

# 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 当社のパイプラインの適用疾患が筋肉系や中枢神経系が多い理由は何ですか？ガンを対象とすることはできますか？

- A) 現在の遺伝子疾患を対象とした遺伝子治療のための送達ツールとしては AAV（アデノ随伴ウイルス）ベクターが主流となっています。これは送達効率及び安全性の面で優位性があるからですが、一方で、安全性の裏返しとして、送達された細胞のなかでウィルスが増殖しないようになっているので、細胞が分裂する度に効果は減衰することになります。従って、増殖の活発な細胞においては効果が持続しないことになります。このために、当社技術に関わらず、AAV を用いた遺伝子治療のターゲットとなり得る疾患は、比較的細胞増殖が活発ではない臓器や組織に限定されることになり、その結果、筋肉であるとか、中枢神経といった細胞がターゲットになることが多く、逆に血液細胞やガン細胞のようなものは回避されることになります。
- また、ガン細胞の場合には100%に近い細胞にベクターが送達されなければ、送達されなかったガン細胞から再び増殖が起こることになりますので、効果が一時的になってしまいます。
- 一部にガンをターゲットとした遺伝子治療もありますが、その場合にはガンそのものをターゲットにするのではなく、ガンを攻撃する細胞に遺伝子導入を行い、殺ガン細胞活性を高めるような効果を狙っています。

## Q2 米国金利が上昇や為替が円安に推移していることにより、どんな影響がありますか？

### A) 米国金利の上昇：

当社は借入金はないため金利支払い等の直接的な影響は受けておりません。

### 為替の円安傾向：

当社は米国マサチューセッツ州にラボを構えて研究開発を行なっているため、米ドルベースでの支払いが多いため、円安により日本円ベースでコスト増の影響を受けることになりましたが、将来的な入金等をドルベースで受け取ることによって効果は相殺されると考えています。

### Q3 第2四半期中においてユートロフィン特許について米国で特許査定されましたが、実際に登録されたのでしょうか？

A) はい、2022年10月に特許が発効されています。

特許審査の流れとしましては、一般的に特許査定が行われれば、登録料を納付することで特許登録は行われます。そのため、特許査定の特許等があれば、時間の経過で特許登録がされるとご認識していただければと思います。

## Q4 「監査上の主要な検討事項（KAM）」の論点はなんですか？

A) 「監査上の主要な検討事項（KAM）」とは Key Audit Matters の略で、監査人が職業的専門家として特に重要であると判断した監査論点のことで、監査人が監査報告書内で記載するもののことです。

当期の内容は、年度末に監査人が最終的に判断することになりますので、当社から回答をすることはできませんが、昨年度の内容は、「遺伝子治療薬開発事業における固定資産の減損損失の認識の要否に関する判断の妥当性」となっており、詳細は下記を参照ください。

2022年3月29日「当期連結財務諸表に対する監査報告書」 ([bit.ly/edinetE35518](https://bit.ly/edinetE35518))

一般論として固定資産については、会計基準上の一定のルールに従って資産計上が認められないと判断された場合には、固定資産の全額及び部分的に減損処理する可能性があります（2022年3Q時点で、有形固定資産349百万円、無形固定資産657百万円、無形固定資産に対応する負債△292百万円計上）。会計上の論点のため、実際にキャッシュ・アウトはなく、事業上の価値や固定資産そのものが無くなる訳ではありません。

## Q & A

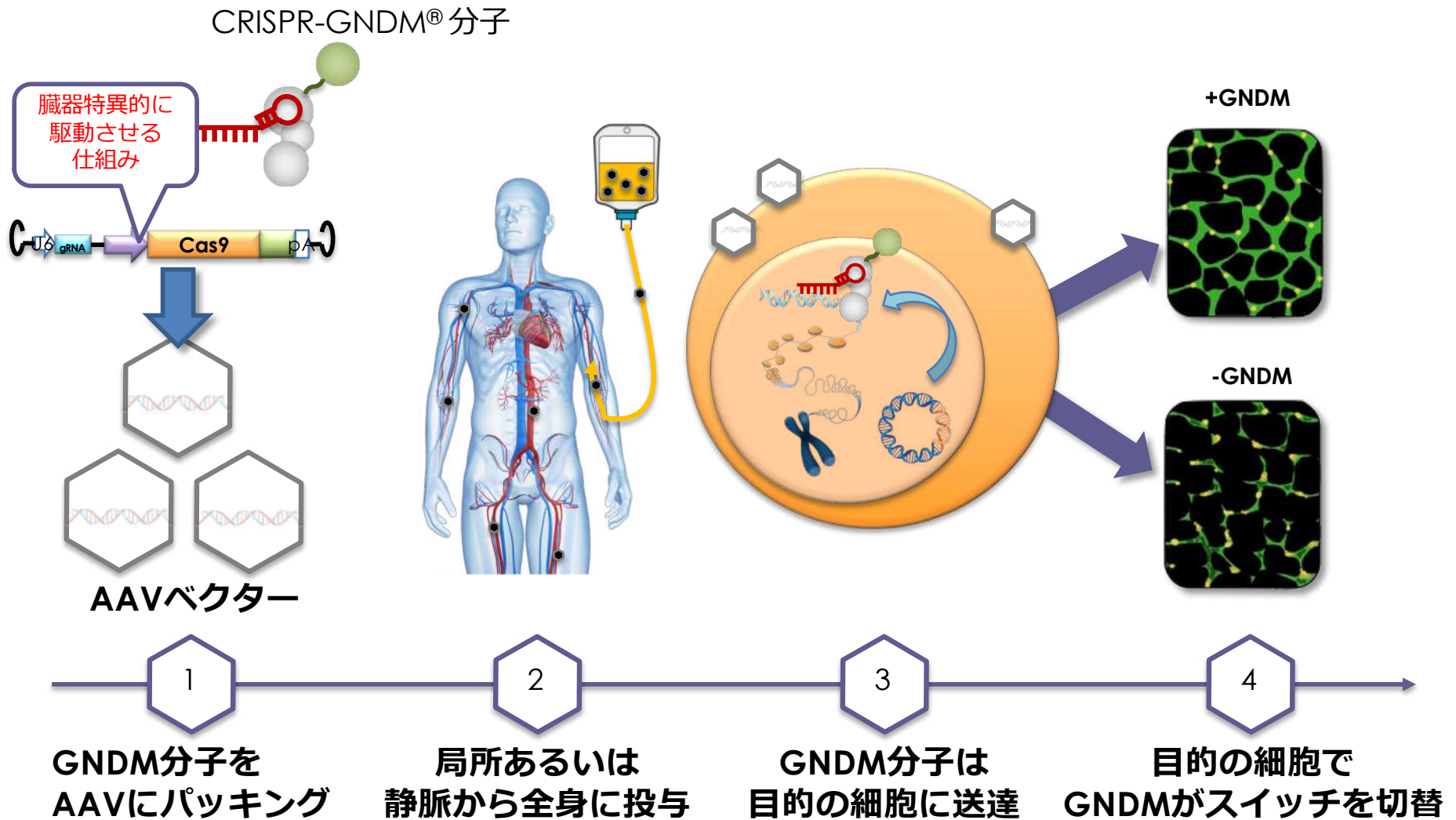
(2022/9/15開示済み MDL-101の改良型への移行について)

## Q1 AAVとは、どのようなものですか？また、AAVとCRISPR-GNDM®分子とはどのような関係ですか？

A) 当社の治療薬の投与方法は、当社独自のCRISPR-GNDM®分子をアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込むことを想定しています。つまり、AAVとはCRISPR-GNDM®分子を細胞に届ける送達ツールのことです。詳細については、次のページを参照ください。

# CRISPR-GNDM<sup>®</sup>の送達方法

CRISPR-GNDM<sup>®</sup>分子をAAVベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む





## Q2 この時期に AAV を変更する理由を教えてください。また改良型の AAV の優位性についてわかりやすく教えてください。

A) 2010年代からの遺伝子治療が成果を上げてきた背景には、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターという比較的安全性の高いとされるベクターによるところが大きかったと考えられています。AAV は、投与後に体内で自己複製をしたり、染色体に挿入されるリスクが低いとされ、前世代のものに比べて大きな安全性上のメリットがありました。

この AAV を用いた初期の遺伝子治療は、眼科領域など局所投与で治療を行うものを中心に開発がなされてきましたが、その成果が著しかったために、全身投与を必要とする筋肉疾患などへとその対象が広がってきました。現在、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬の各社パイプラインが後期臨床試験から承認申請に至る段階にありますが、臨床試験の結果などから大量の全身投与に伴う各種の問題が議論されています。これらの問題を回避するためにアカデミアや製薬業界においては、筋肉などの対象組織への指向性を高めた改良型の AAVベクターが開発されてきましたが、近年開発されたいくつかの改良型ベクターは、指向性などの特性が従来型に比べて10倍を超えて改善されたものが確認されるようになってきました。これらは、肝臓などのオフターゲット臓器における毒性の低減や必要投与量の低下に伴う製造コストの低減などにおいて破壊的なインパクトがあると考えられます。

このような状況下では、現行の技術で開発を継続することの意義が大きく失われ、より安全性の高い新技術がある以上、懸念を有する旧技術に基づく開発品を患者様へ投与することの倫理的な問題が生じると当社は考えるにいたりました。

新技術に基づく開発品の方が、薬効、安全性、製造コスト、そして成功確率などの面においてより優れていると考えており、短期的には開発の一時的な延期を伴いますが、長期的にはプロダクトや企業価値の拡大によりプラスの影響をあたえると当社は判断しております。



### Q3 MDL-101の AAV を修正することにより、今までの研究開発は無駄になりますか？

A) AAV に搭載する CRISPR-GNDM<sup>®</sup> 分子自体には問題はなく、これまでと基本的に同じ分子になりますので、これまで取得した薬効や安全性のデータなどは外挿性を有することになります。

製造については、まだ GMP (Good Manufacturing Practice) 製造を開始していない段階になりますので、一部のプロセス開発は新型分子に合わせてやり直しをすることになりますが、最小限の後戻りで済むと考えております。

## Q4 MDL-101 のライセンスアウトに影響はありますか？

A) パートナリングのスケジュールに影響を与える可能性はあるかもしれませんが、一方で改良型 MDL-101 の構成の方がパートナーにより強い支持を得られると考えますので、結果的にはポジティブに働くと考えています。



\*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。

## Q5 今まで後発にいた MDL-104 の優先度を上げたことの、メリットやリスクを教えてください。

A) MDL-101 など全身投与を必要とするパイプラインは、Q1に記した理由により改良型 AAV 移行への影響をうけることとなりますが、MDL-104 や MDL-205、MDL-206 など CNS（中枢神経）への局所投与を想定している分子については同じリスクを有しておりません。

当社パイプラインポートフォリオの多様性を考えるに当たってリスク分散を考慮した場合に、MDL-101 と異なるリスク性向を有している MDL-104 を並行して開発していくことに合理性があると考えております。

MDL-104 の利点には、1) 局所投与により全身性の毒性を回避できる点、2) 同じく局所投与により臨床で必要な量の製造が大幅に少ない点、3) ヒト化 Tau マウスが利用可能なために臨床用量をマウス試験でダイレクトに推定できる点などがあげられます。

上記などの理由により、MDL-104 の開発タイムラインが短縮できる可能性があり、結果的に改良を行った MDL-101 のタイムラインに接近することもあり、優先度を引き上げる判断をいたしました。

**Q6 開発計画の修正を開示していますが、今後も開発計画に修正がある毎にプレスリリースはされますか？**

A) 開発計画に著しい変更があった場合には、プレスリリース等を開示を行う方針です。  
通常の場合は、各四半期等の適切なタイミングでの開示を行う方針です。