

2023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)

2023年3月28日

Copyright and proprietary to Modalis

# 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」、「予想する」、「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。
- 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. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM<sup>®</sup>技術
4. パイプラインの状況
5. 成長戦略
6. リスク情報

# 1. 企業概要

## 会社概要（2022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	2,094,767千円	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	29,362,500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	37名（連結、うちPh.D. 12名） （〔国内〕 4名 〔海外〕 33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
		2022年 4月	東京証券取引所の市場再編区分に伴い、マザーズ市場からグロース市場へ移行

# モダリスは最新の技術によってこれまで治療法がなかった希少疾患に画期的な治療法を提供するために遺伝子治療を開発するバイオテック企業

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

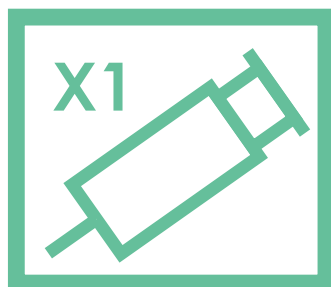
これまで治療法が  
なかった  
遺伝性疾患の  
治療法を創出

*Every life deserves attention*

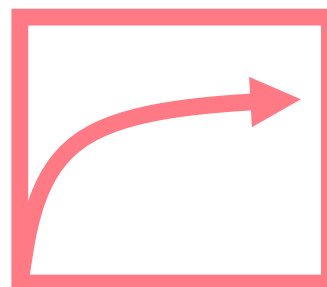
(すべての命に、光を)

# CRISPR-GNDM® は医療に革命を起こす新技術

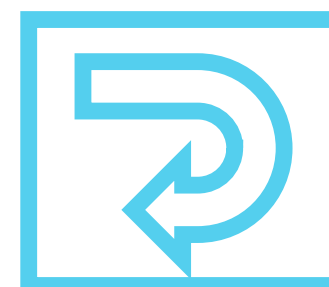
## CRISPR-GNDM® 技術のもたらしうる効果



**単回投与**  
反復投与を  
必要としない



**効果が持続**  
数年あるいは数十年  
に渡って効果が持続



**病態を改善**  
対処療法ではなく  
治療を実現

## Modalis のバリューハイライト

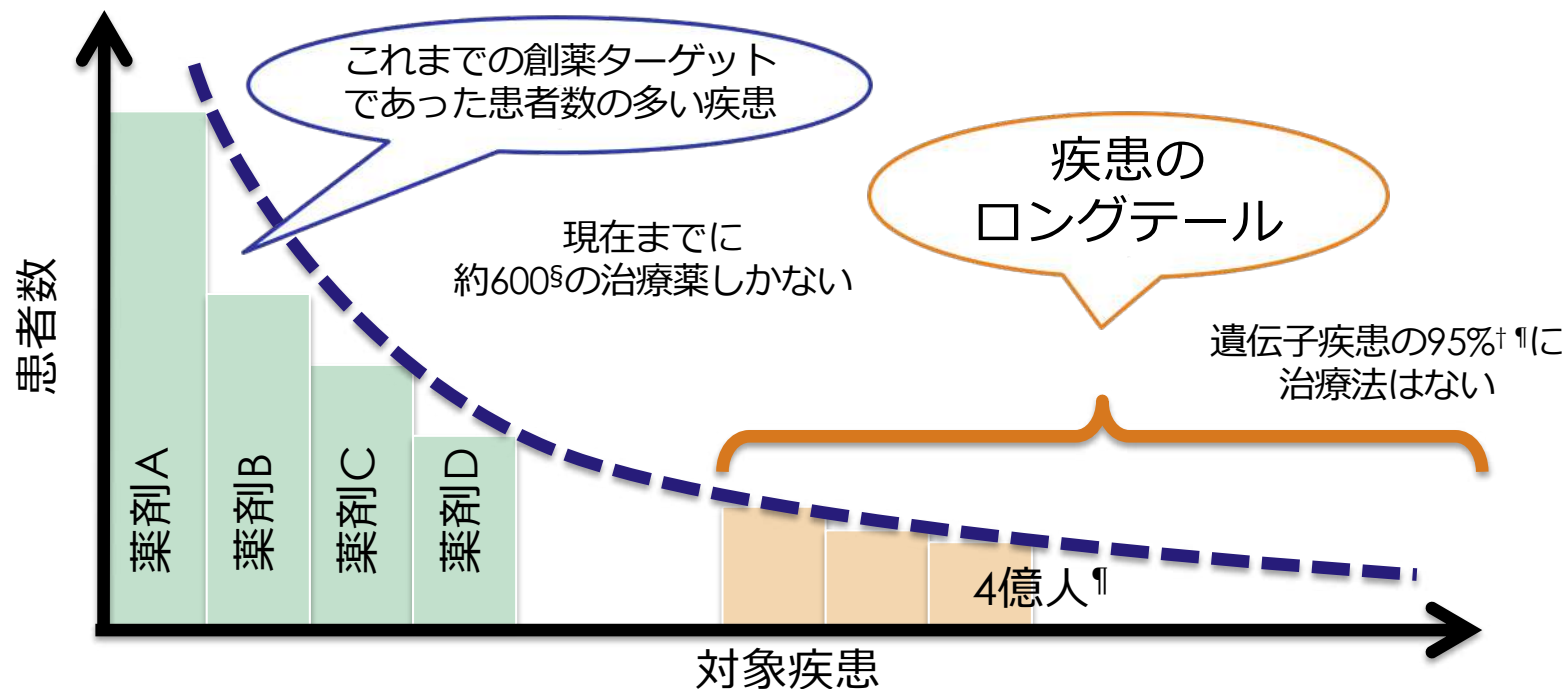
- **CRISPR ベースのエピジェネティックス編集技術のパイオニアで臨床入り間近の開発パイプラインを有する**
  - CRISPR を用いた遺伝子制御あるいはエピジェネティックス編集を医薬品用途に実用化した最初かつリーディング企業。
- **プロダクトを複数レイヤーで保護する知財パッケージ**
  - CRISPR 基本特許へのアクセスを含むユニークな知財パッケージ
- **効率的な創薬エンジンと多くの可能なアプリケーション**
  - GoF 及び LoF 遺伝子疾患の両方に対応
- **技術の臨床 PoC を担う初期プロダクトと高いマーケットポテンシャルを有する後続のプロダクト**
  - バリュードライバーの MDL-101 と価値を大きく飛躍させる後続のプロダクト
- **経験豊かでトラックレコードを持つ経営陣と優秀な研究者**
  - 開発に高度にコミットしたチーム

GoF: gain-of-function and LoF: loss-of-function



## 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。



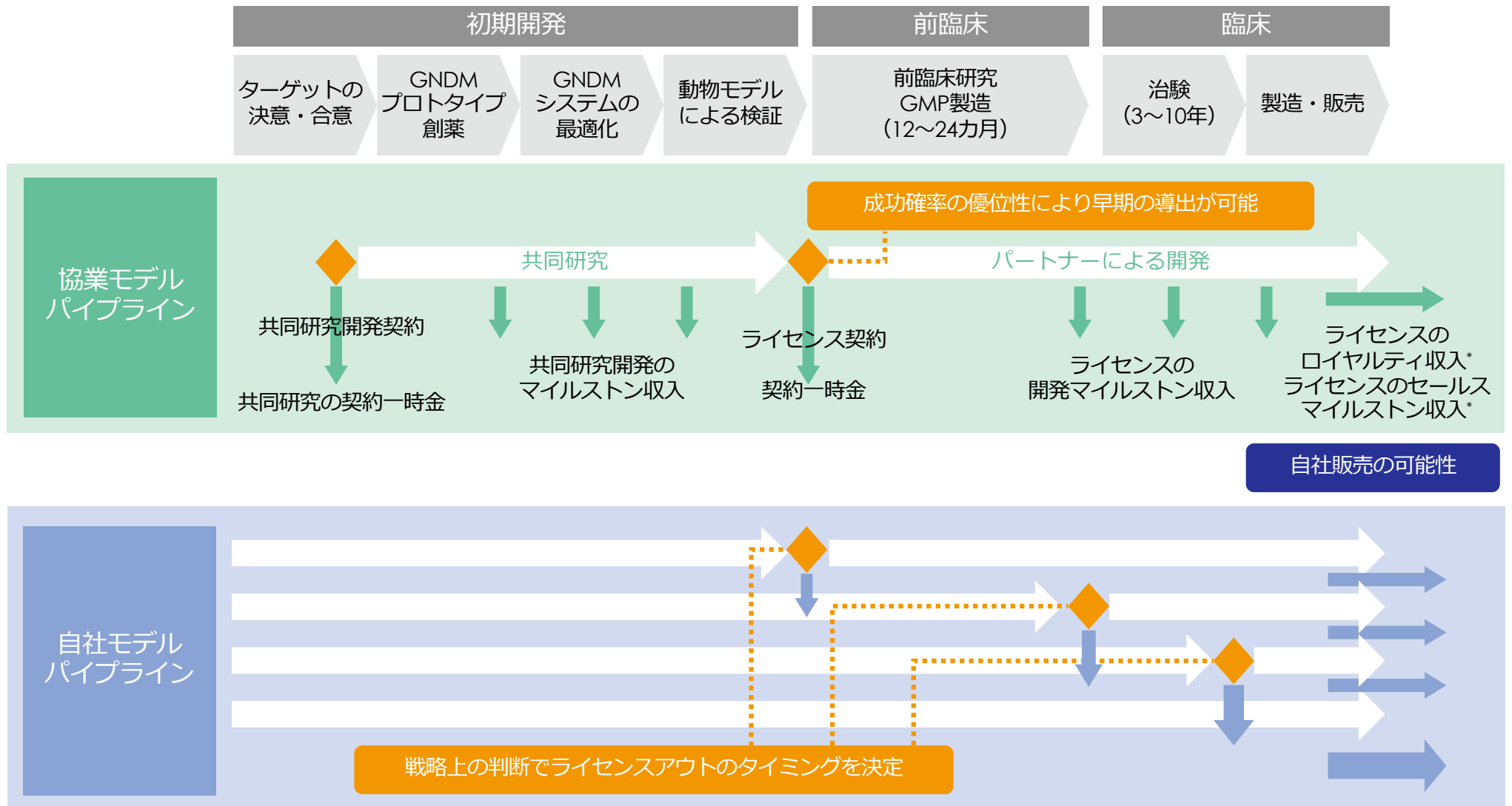
水平展開可能なローコストな開発アプローチが必要

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

# ビジネスモデル

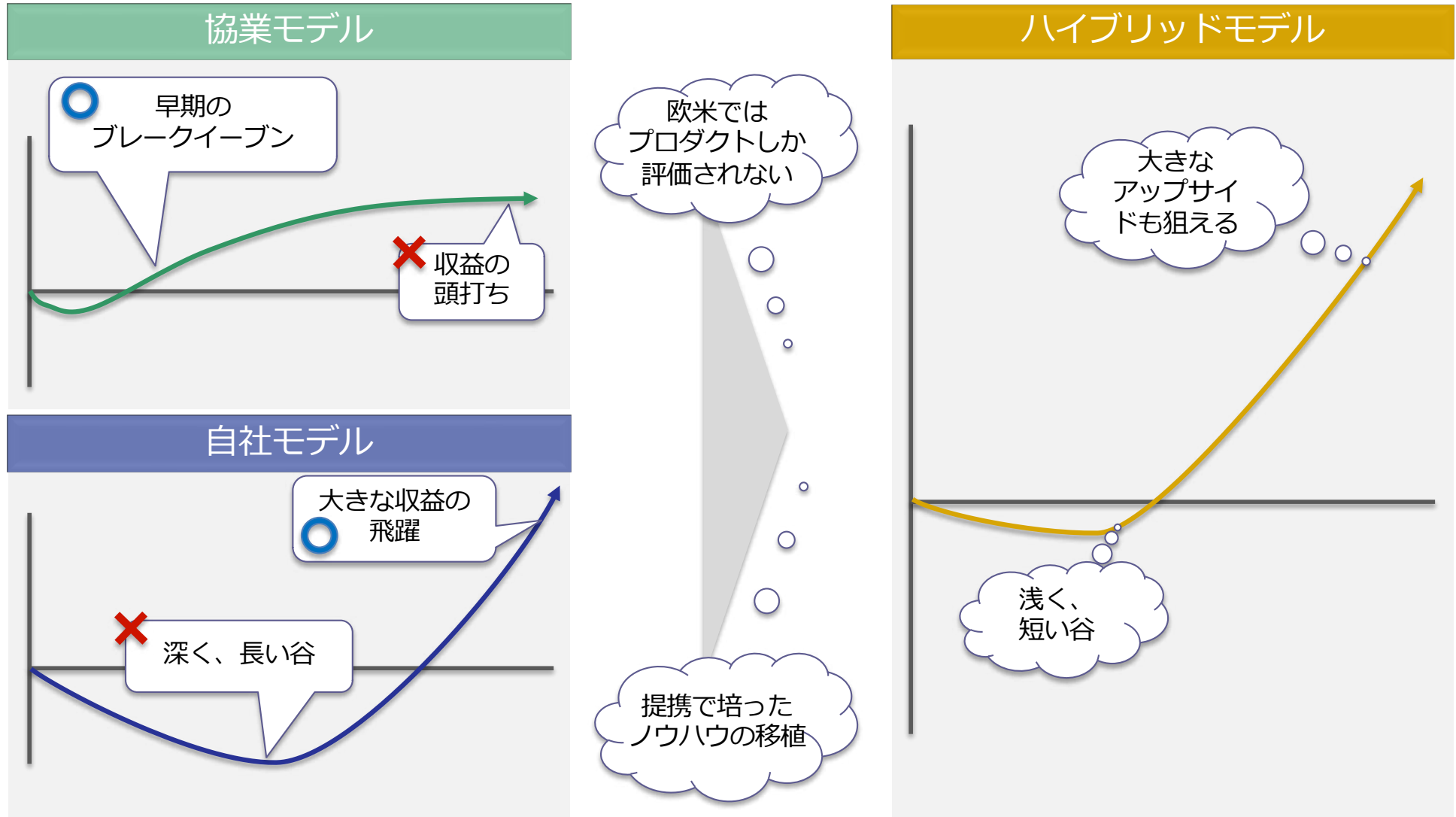
## 協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



\* 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

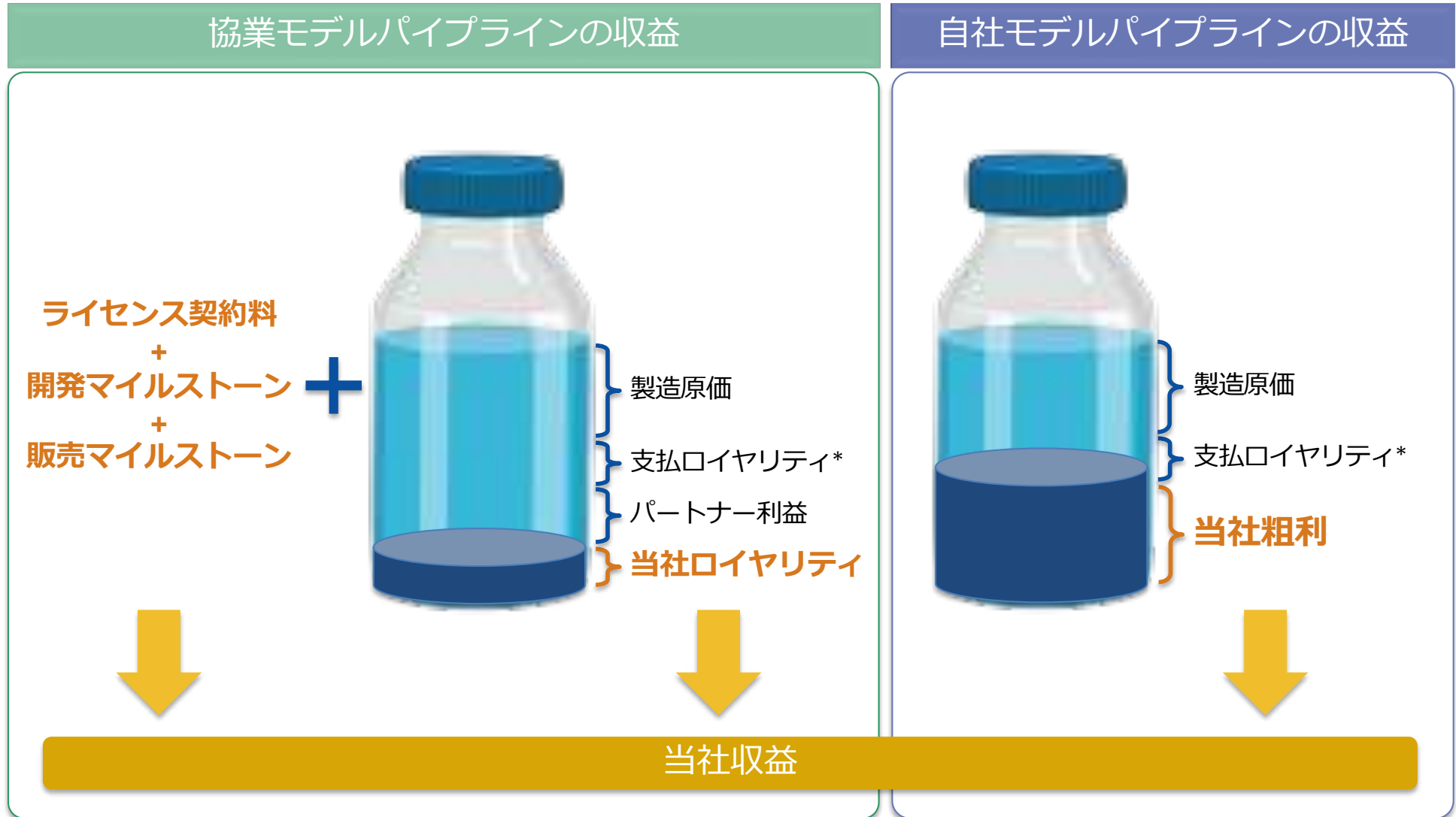
協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り



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	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-101	LAMA2-CMD*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-205	中枢神経	自社	自社	→				
MDL-206	エンジェルマン症候群	自社	自社	→				

\*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: LAMA2-CMD = 先天性筋ジストロフィー1A型。

(これまでCMD1Aと表記してきましたが、昨今はLAMA2-CMDとの表記が一般化しているため表記を変更します)

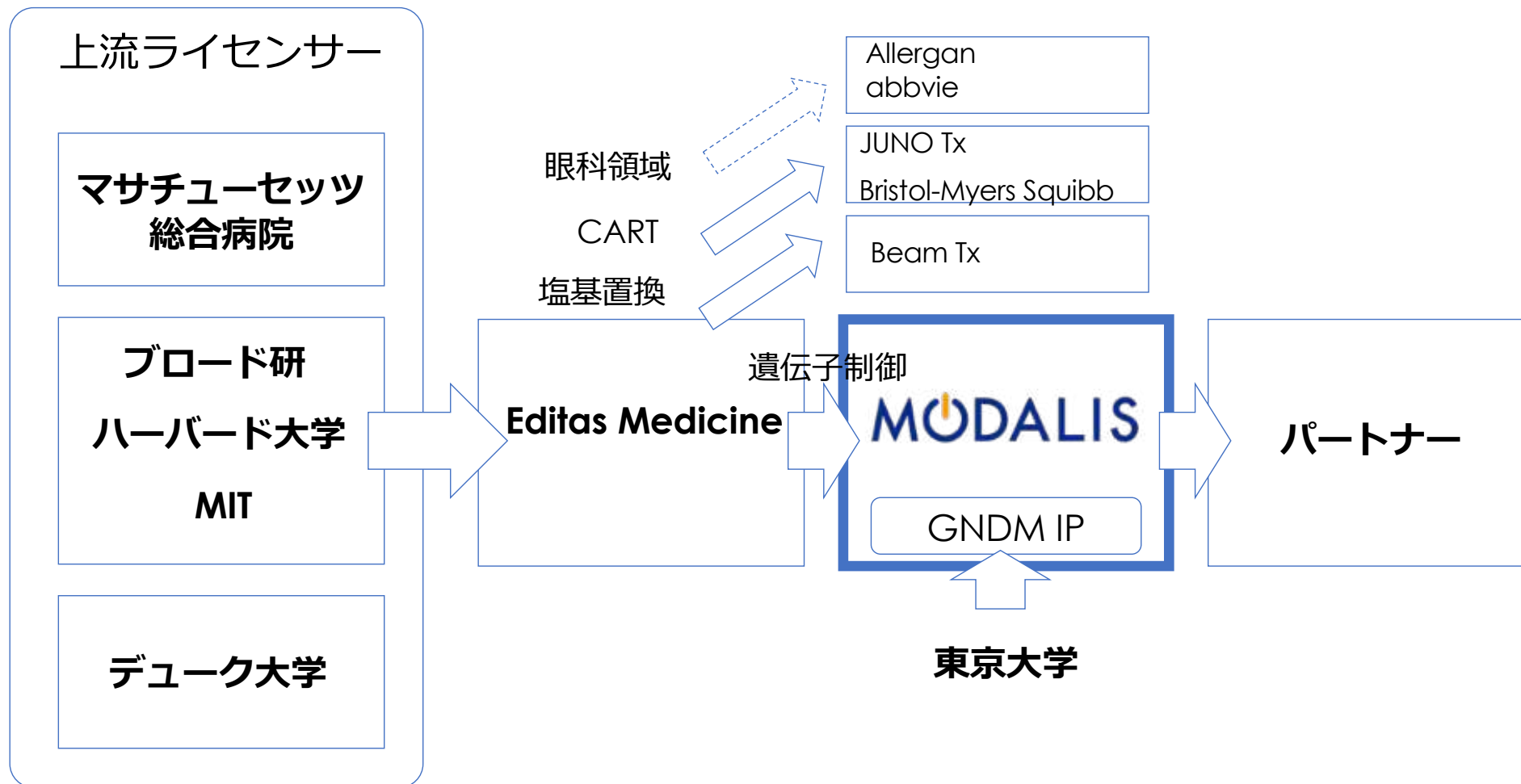
\*3: タウタンパク質による神経原線維変化。アルツハイマー病との相関が示唆されている。

\*4: DCM = Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

# 知財ポジション

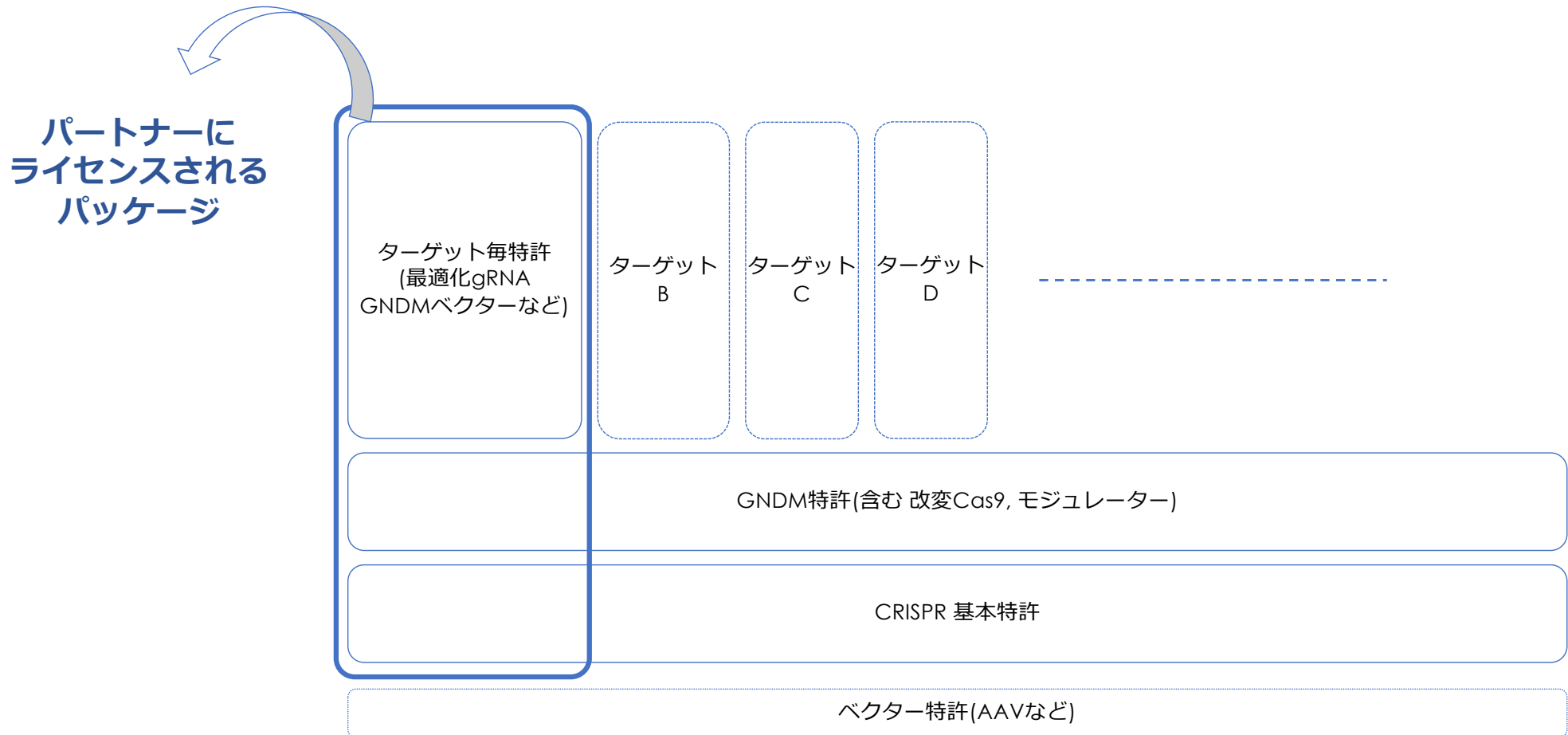
Broad 研究所由来の CRISPR 基本特許と東大由来の改変酵素特許の上に自社技術を確立

## 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

#### 森田 晴彦 代表取締役CEO

- ・ 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)

#### 山形 哲也 MD PhD: SVP, Chief Technology Officer

- ・ 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

#### 小林 直樹 MBA: SV, Chief Financial Officer

- ・ 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

### 取締役

#### 森田 晴彦 代表取締役CEO

#### 竹田 英樹 社外取締役

- ・ 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)

#### Joseph S. McCracken DVM社外取締役

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

#### 嶋根 みゆき 社外取締役 (監査等委員)

- ・ 元中外製薬

#### 田島 照久 公認会計士 社外取締役 (監査等委員)

- ・ 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 (オンコセラピー・サイエンス、PRISM他)

#### 古田 利雄 弁護士社外取締役 (監査等委員)

- ・ 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、キャンパス、ゼンリンデータコム他)

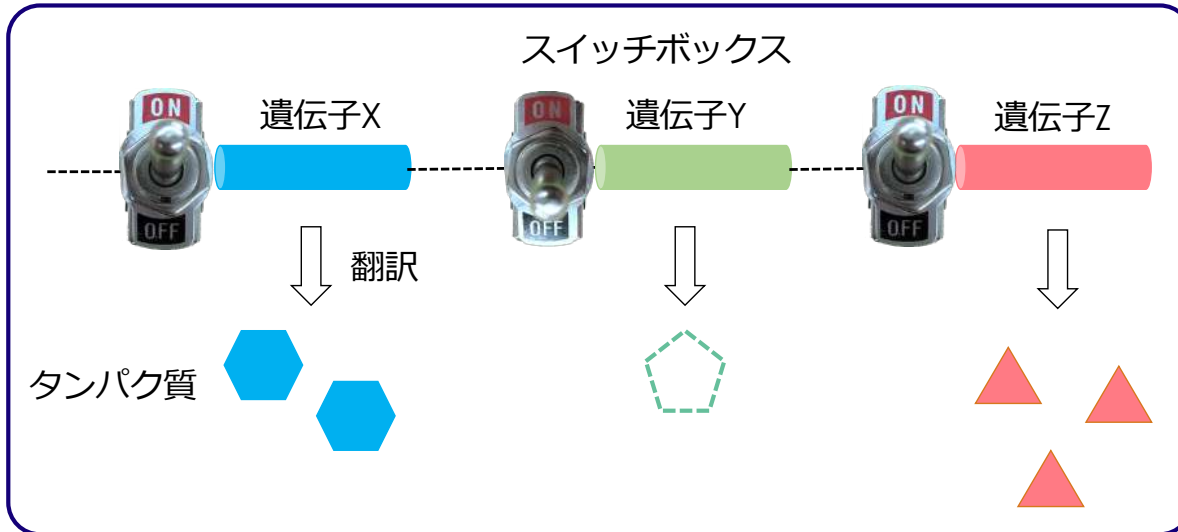


## 2. 遺伝子治療・ゲノム編集

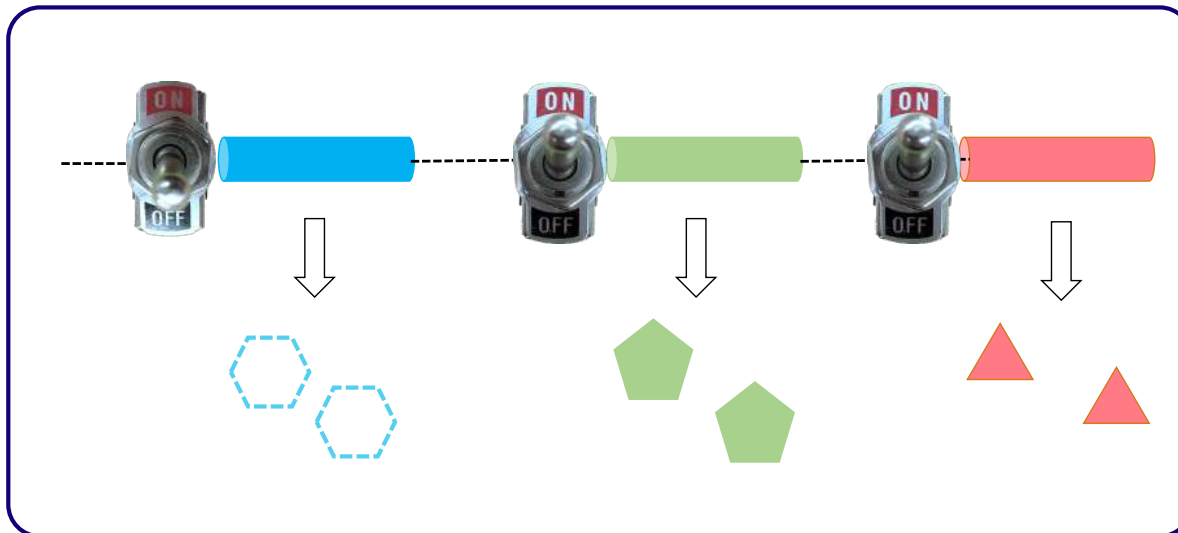
# 遺伝子はスイッチで制御されている

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



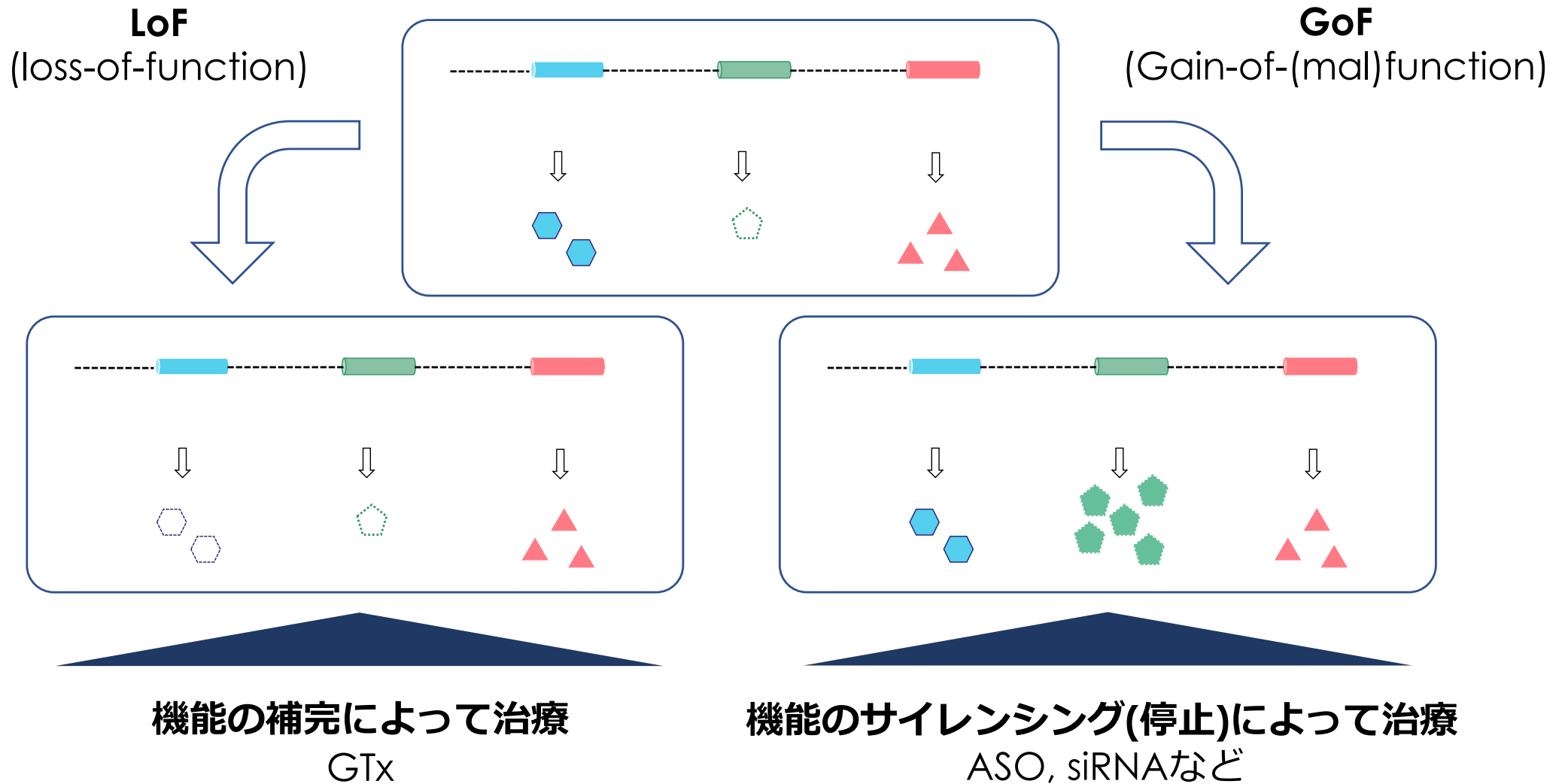
細胞B



- 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

## 遺伝性遺伝子疾患の類型

LoF（機能喪失型変異） or GoF（機能亢進型変異） の2つに大別される



# 単因子遺伝性疾患には大きな事業機会

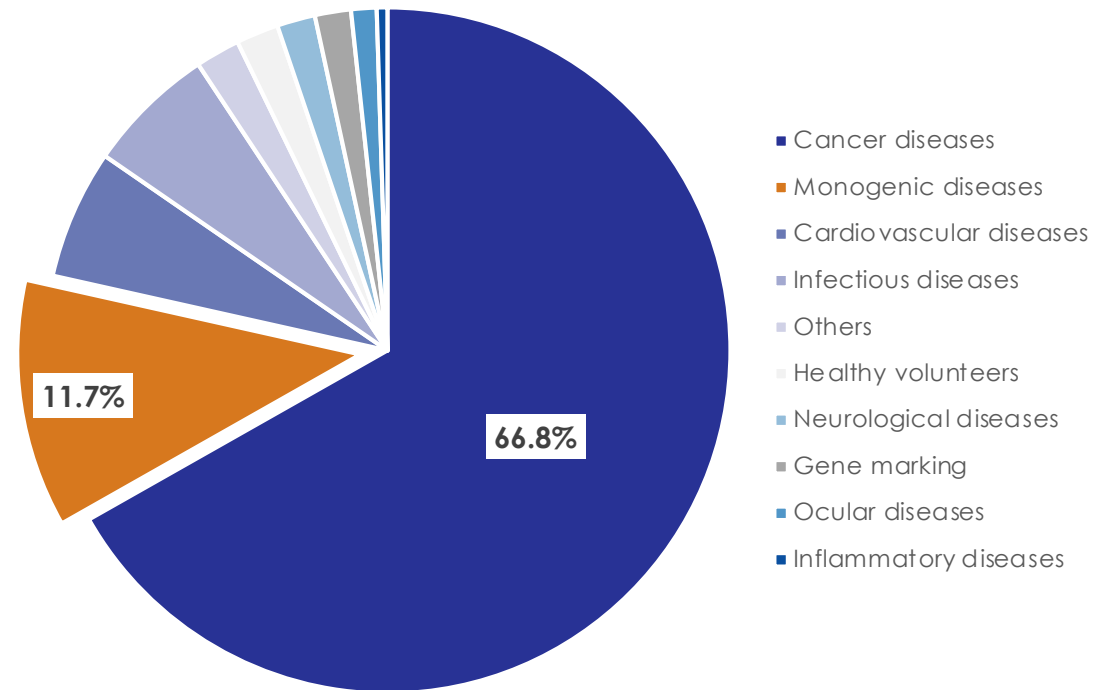
承認及び開発途上にある治療薬はごく一部

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)

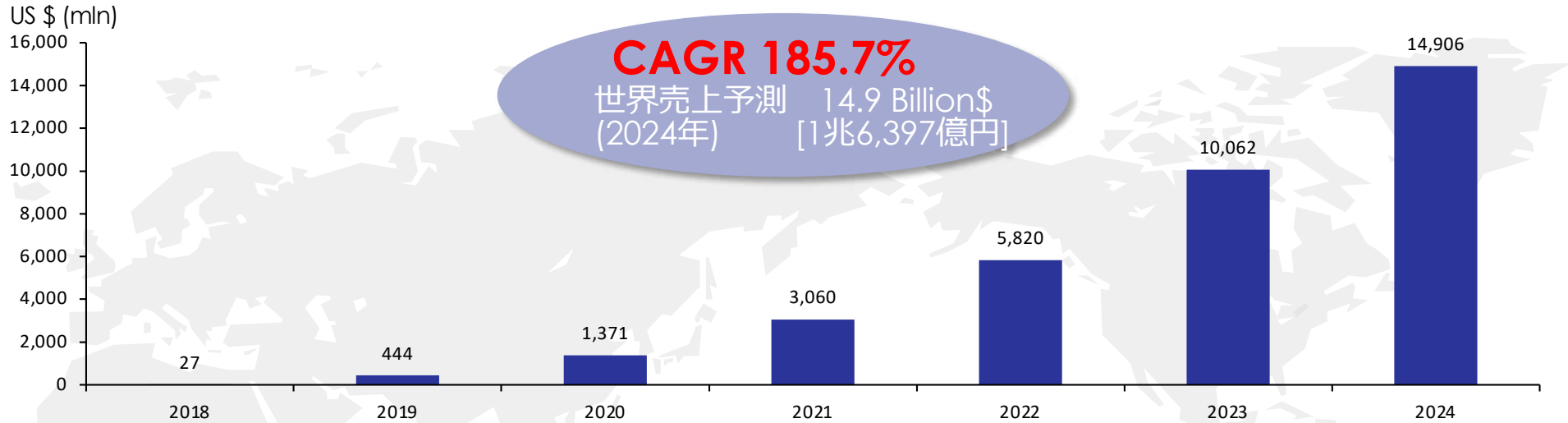


出所: The Journal of Gene Medicine (2019)を基にModalis Tx作成

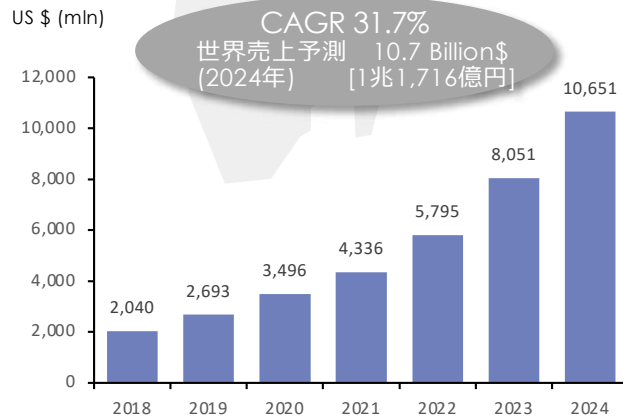
# GTxと他モダリティの売上成長比較

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

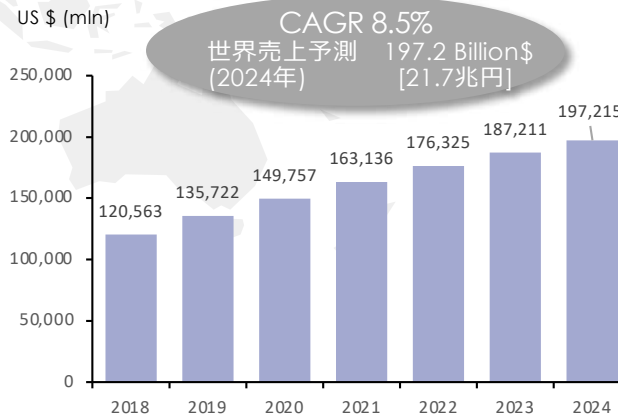
## 遺伝子治療 (Gene Therapy) 世界売上成長予測



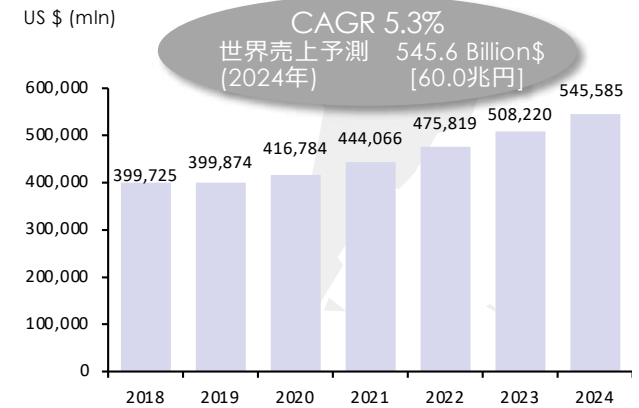
### 核酸医薬(DNA&RNA therapeutics)



### 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

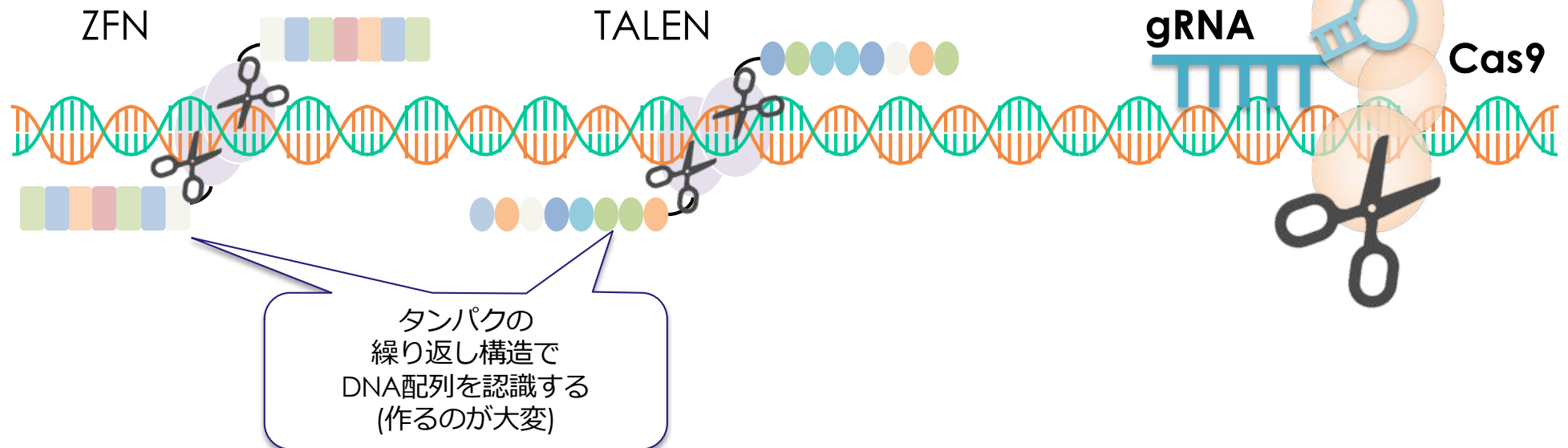
## 従来のゲノム編集技術

ZFN

TALEN

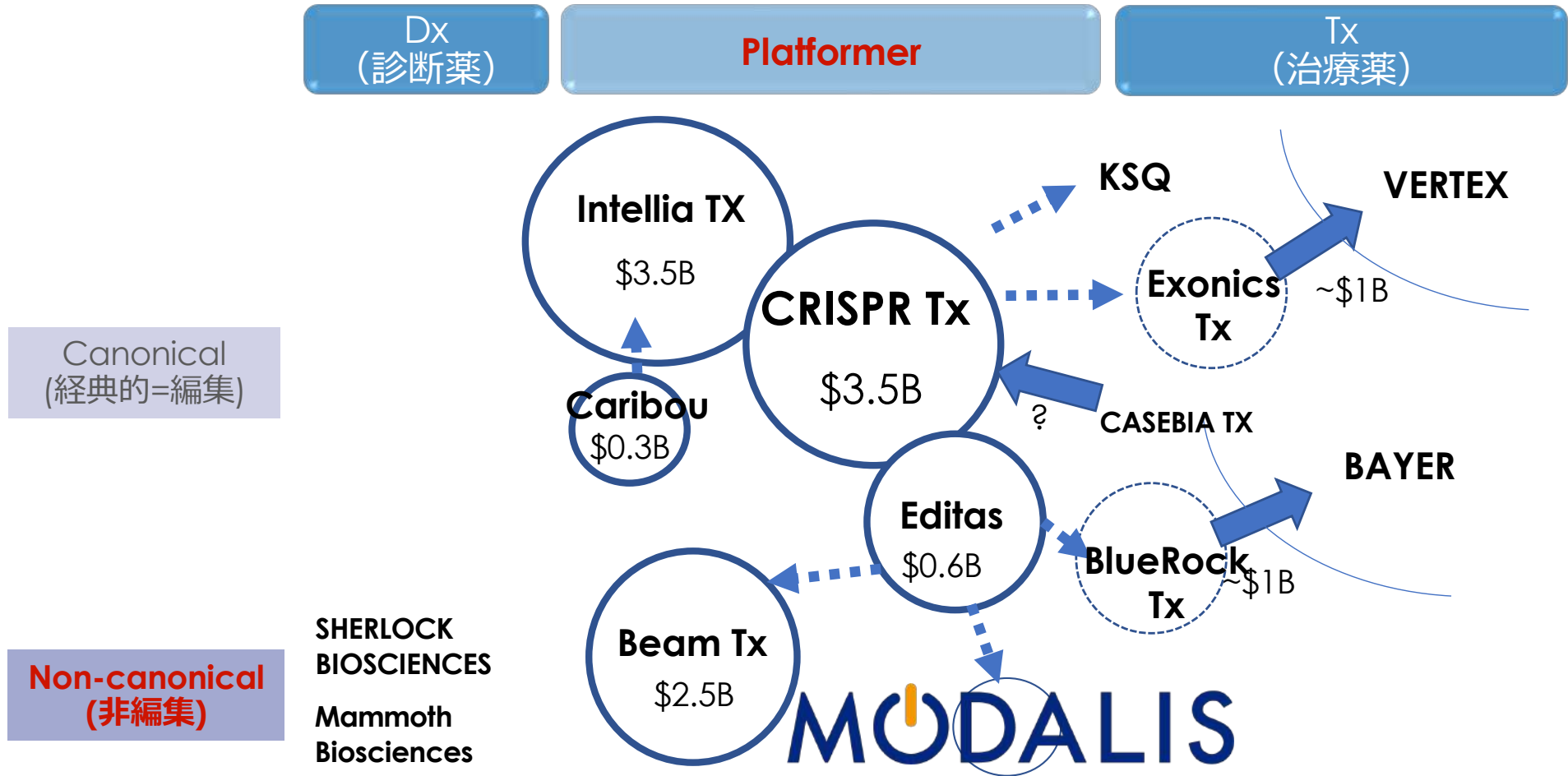
CRISPR

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及び 2023/3/14 時点時価総額、点線枠は被買収企業及び買収価格。B=Billion

# 市場規模

## 遺伝子治療の薬価と患者数

Trade Name	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)	<3000
Yescarta	\$373k	NHL	Gilead (Kite Pharma)	3.8 per 100,000 (7500 new cases per yr in US)	<2800
Lxturna	\$850k	RPE65	Roche (Spark Therapeutics)	2 per 100,000	<1700
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
HEMGENIX	\$3.5	Hemophilia B	CSL Behring	4,500-5,000 in US	<17,500

\*US人口を3億人として罹患率から推定  
黄色でハイライトのものが遺伝性遺伝子疾患に対するもの

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<sup>®</sup>技術

## 遺伝子制御は CRISPR の中の新分野

2020年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にて

Q: 今後の CRISPR の主要な発展分野は何になると思いますか？



「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®

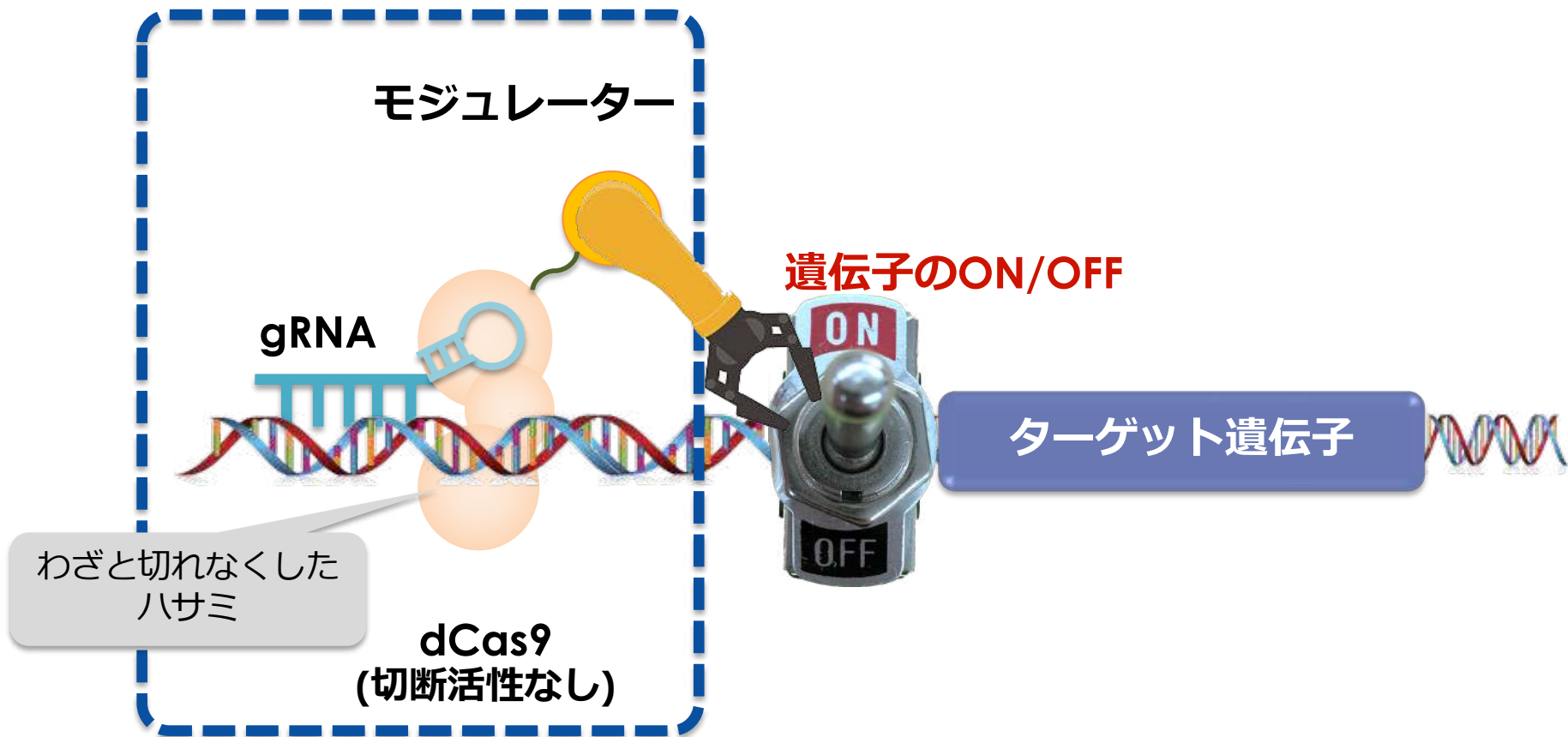
出典: Future Humanにおけるインタビュー “Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR”

# 「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

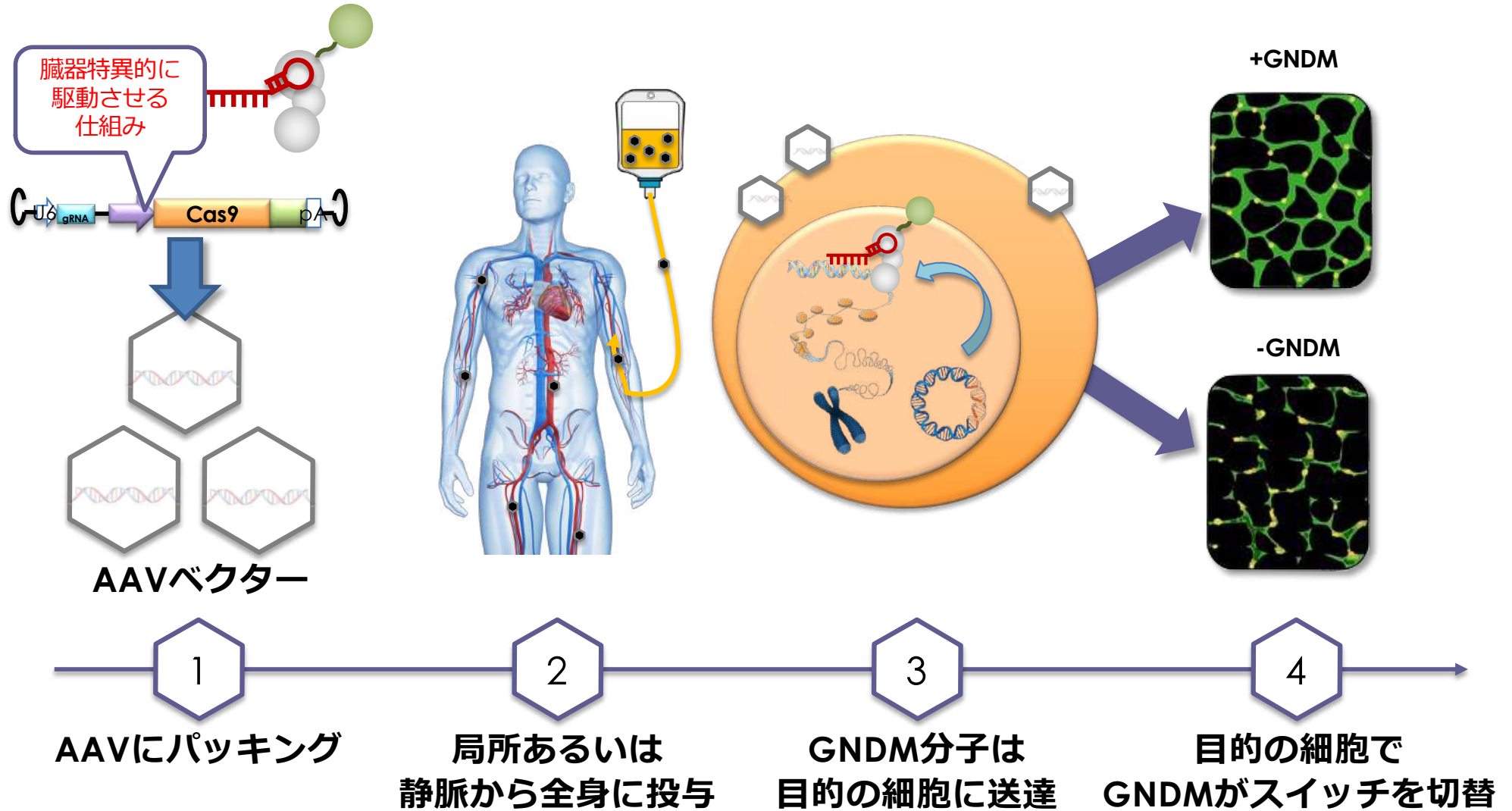
CRISPR-GNDM® (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



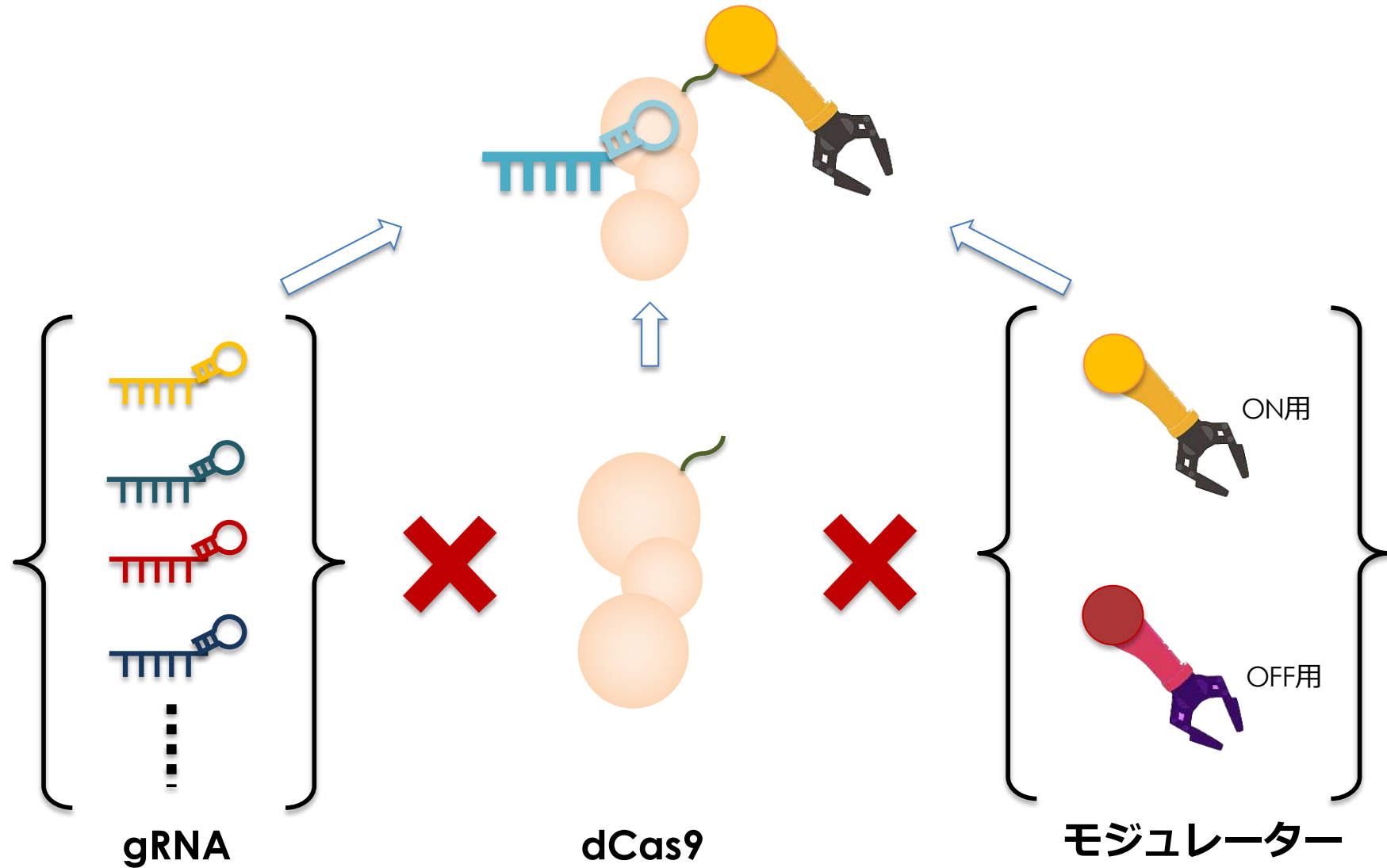
# CRISPR-GNDM®の送達方法

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




## 高精度医療は1つで全ての疾患が網羅できる訳ではない

	一般的な 遺伝子治療	ゲノム編集	アンチセンス siRNA	 CRISPR-GNDM®
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

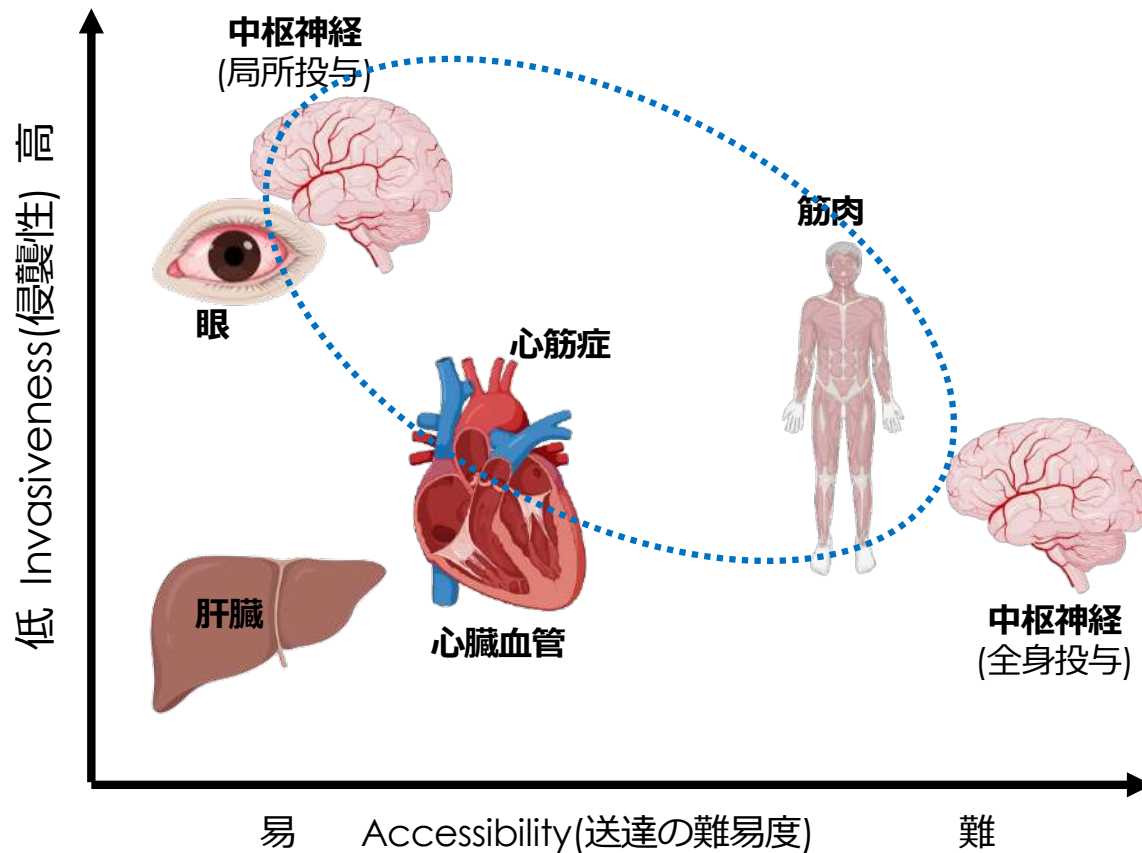
# CRISPR 領域においても Modalis はユニークな技術ポジションを確立

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 Chroma 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

### 遺伝子治療の対象臓器

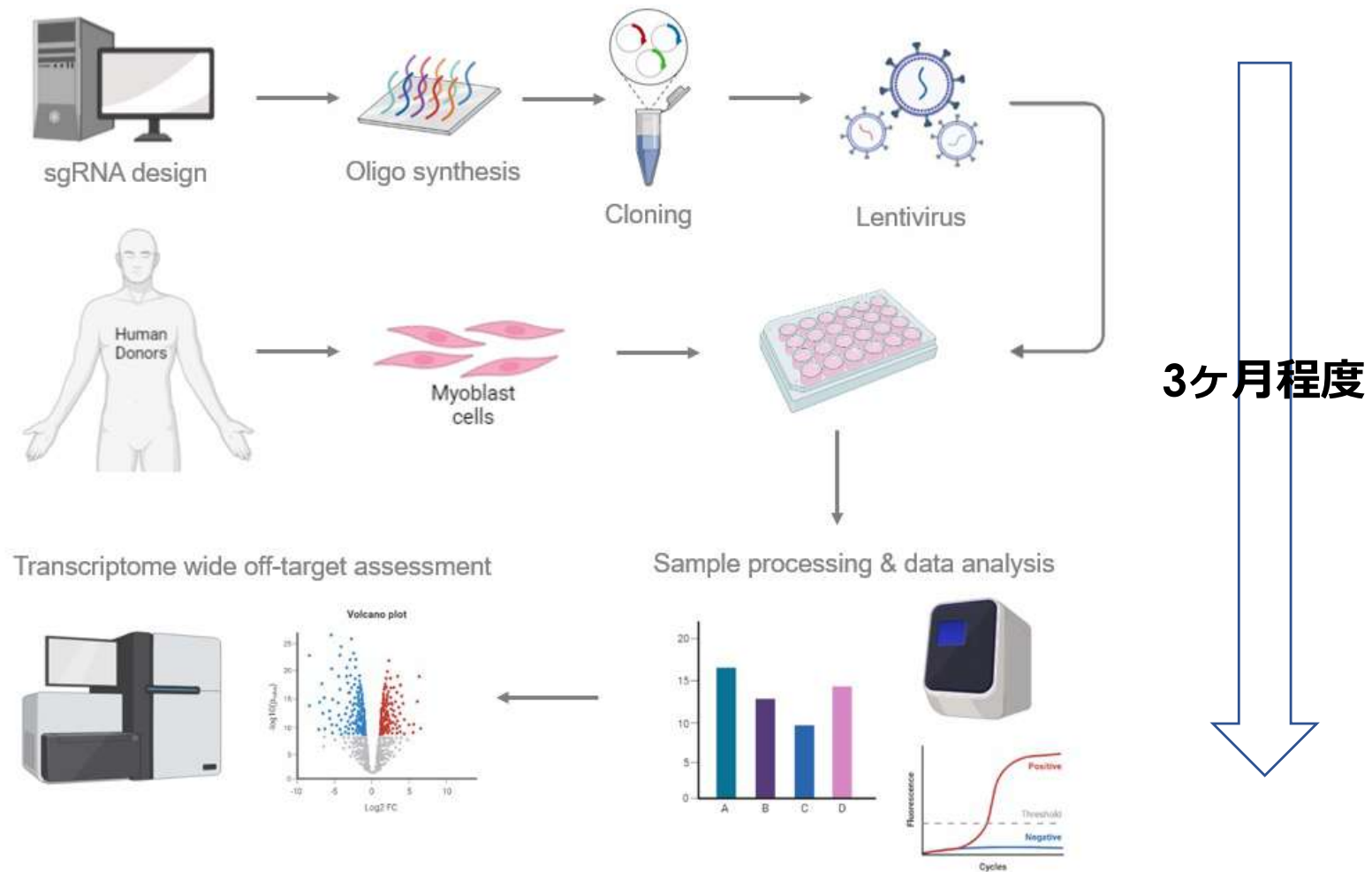


- AAV によるデリバリーが確立している
- 代替法のない重篤な疾患
- 侵襲性の比較的少ない疾患

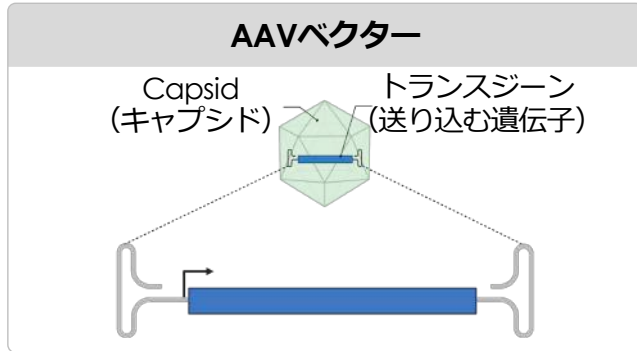


# CRISPR-GNDM® 技術は効率的かつスピーディーに候補品を生み出せる

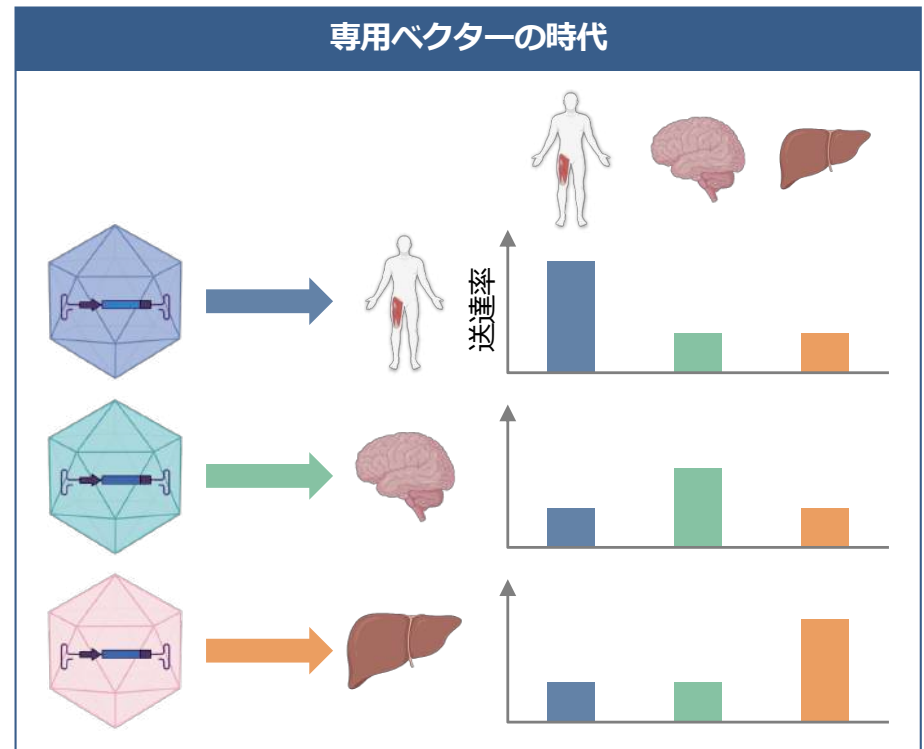
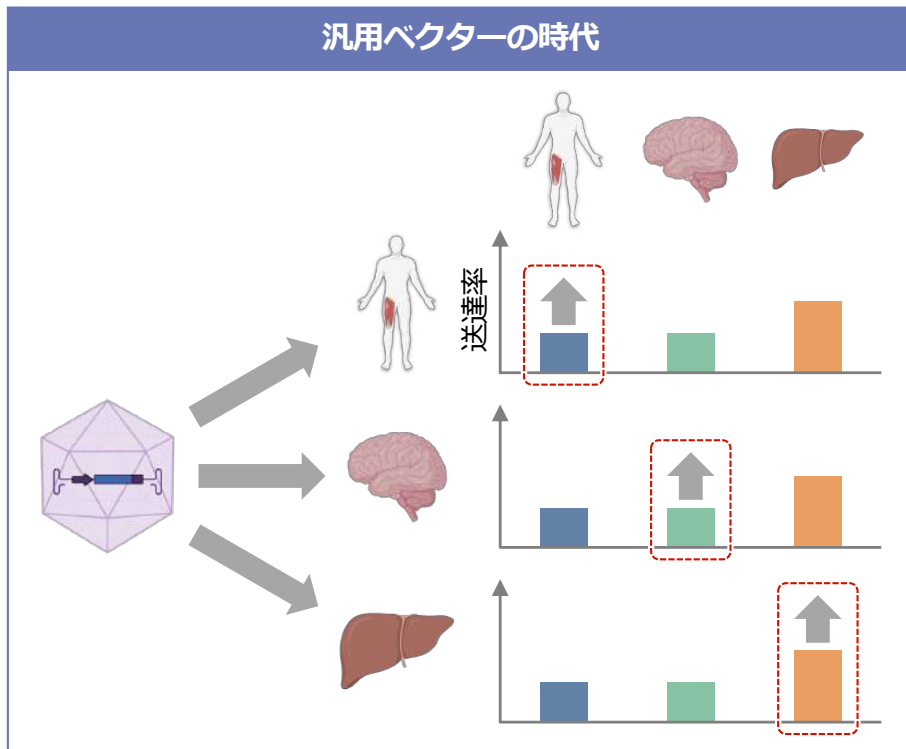
## リードプロダクトをヒト細胞でスクリーニングするプロセス



# AAV ベクターには大きな技術革新が近年もたらされた

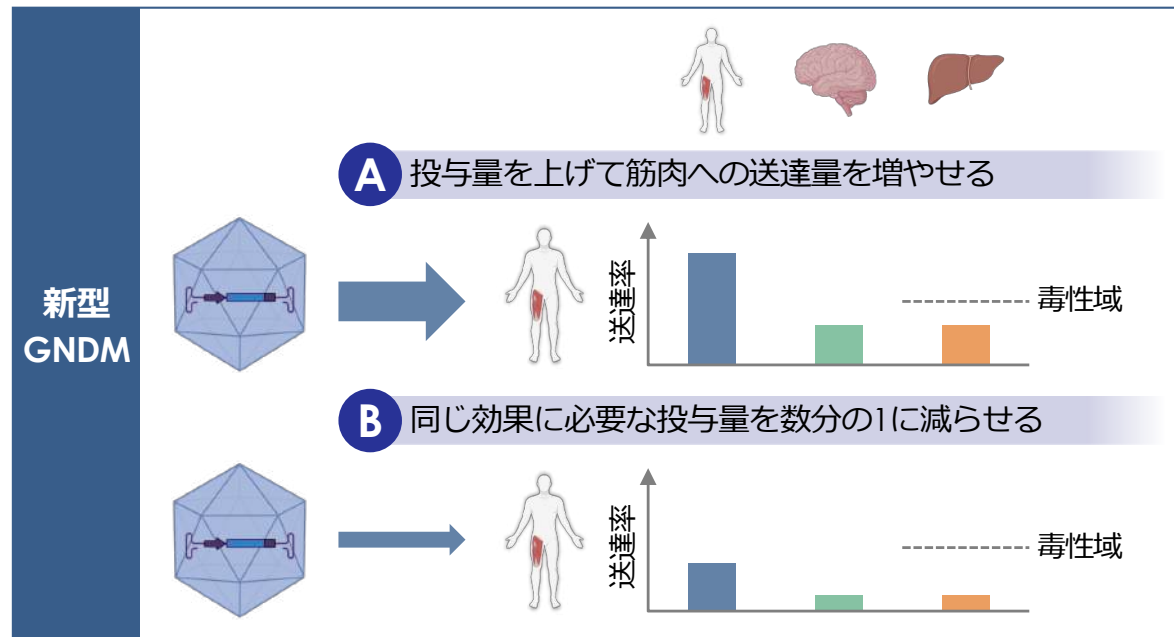
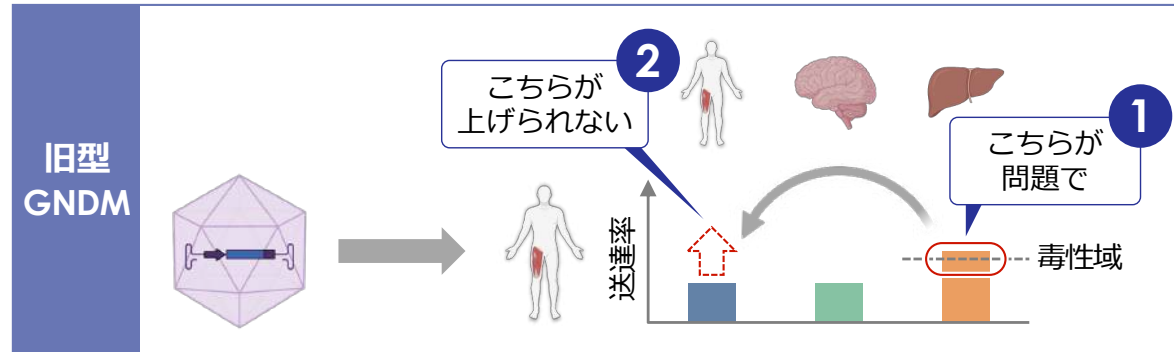


- これまでは AAV2, 6, 8, 9 などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



# 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



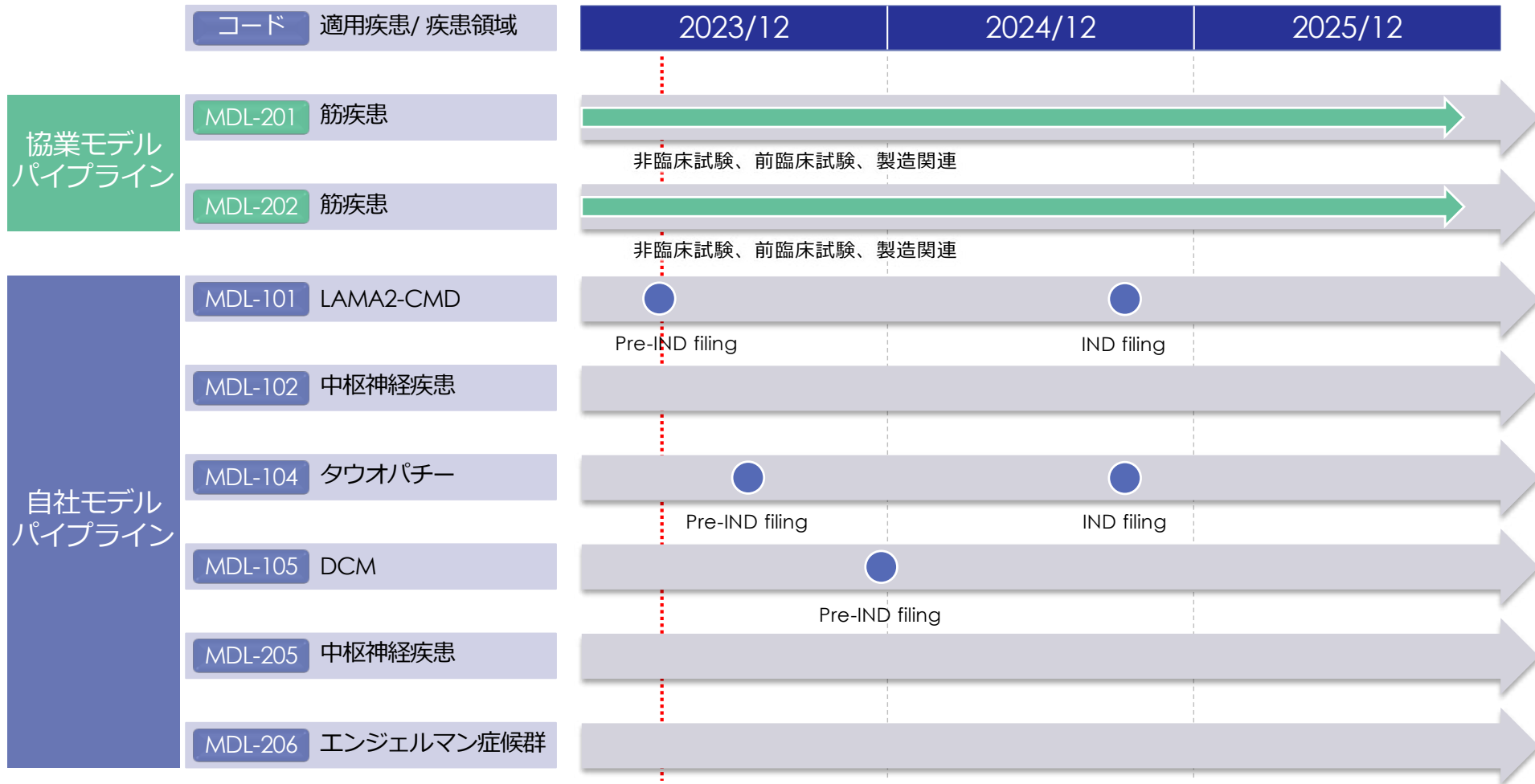
- 汎用 Capsid では肝毒性や血栓障害など、Capsid そのものの毒性によって制限を受け、用量を上げるとターゲット外臓器で毒性が生じる問題があった
- 専用 Capsid に移行することにより、目的臓器への送達率を上げられるので、
  - A** 他臓器での毒性レベルに達することなく目的臓器への送達率を上げられたり、
  - B** 同じ効果を出すために必要な投与量を低減することが可能になる
- 結果的にコストなどにもメリットが生じる

## 4. パイプラインの状況

## パイプラインの状況

MDL-101 は2023年前半の PreIND 申請に向けて進捗中

MDL-205 に関するアセットの取得に際してポートフォリオの見直し中



\*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。

## 主な進捗と今後予定されるマイルストーン

### 2022年の進捗

### 今後予定されるマイルストーン

MDL-101

- ✓ INTERACT ミーティングの実施
- ✓ ターゲット選択的 Capsid 戦略へ適応
- ✓ 新型 Capsid でサル試験を実施

- PreINDミーティングのリクエストファイリング (1Q)
- サル試験のデータ発表 (2Q)

MDL-104

- ✓ 動物 PoC を2種類の病態モデルマウスで確立
- ✓ サル体内動態試験を実施

- サルデータ発表 (2Q)

MDL-105

- ✓ 最初の心臓疾患プログラムとして拡張性心筋症に向けた MDL-105 (TTN) を追加

- マウスモデルでの評価 (3-4Q)

collaboration

- ✓ MDL-205 の動物 PoC を確立

- 205の技術移転を完了 (1-2Q)

IP and others

- ✓ ASGCT (5月) 及び CureCMD コンファレンス (6月) にデータ発表
- ✓ 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 (2022年5月)、米国特許庁より査定通知を受領 (2022年6月)

## MDL-201及び202

## MDL-201及び202 サマリー

MDL-201 及び MDL-202 は、ライセンス契約締結済であり、詳細は下記の通り。  
パートナーのアステラス製薬株式会社において臨床に向けて開発を実施中。

相手方の名称	契約の名称	契約締結日	契約内容
アステラス製薬株式会社	Exclusive License Agreement	2019年3月26日	CRISPR-GNDM <sup>®</sup> を用いた筋疾患治療薬に関する実施許諾契約 <契約期間> 2019年3月26日からすべてのロイヤリティー支払完了日 (ロイヤリティー期間：発売日から発売後10年間又は特許満了日まで)
アステラス製薬株式会社	Exclusive License Agreement	2019年9月12日	CRISPR-GNDM <sup>®</sup> を用いた2例目の筋疾患治療薬に関する実施許諾契約 <契約期間> 2019年9月12日からすべてのロイヤリティー支払完了日 (ロイヤリティー期間：発売日から発売後10年間又は特許満了日まで)

当該ライセンス契約では契約一時金及びマイルストンの合計で380億円以上の契約を締結しており、その他に上市後の売上に応じた販売ロイヤルティが設定されており、開発の進捗にしたがって当社は当該収益を段階的に獲得することになります。



# MDL-101 for LAMA2-CMD

## 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	<b>1 in 30,000*</b> 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"> <li>重篤な筋力低下</li> <li>筋緊張低下症</li> <li>弱い自発的運動</li> <li>関節変形</li> <li>心不全、硬直</li> </ul>
原因	<b>LAMA2遺伝子の変異</b>
市場規模	<b>\$500M以上</b>

Source: \*Ophanet

## MDL-101 の進捗サマリー

### ➤ 進捗状況

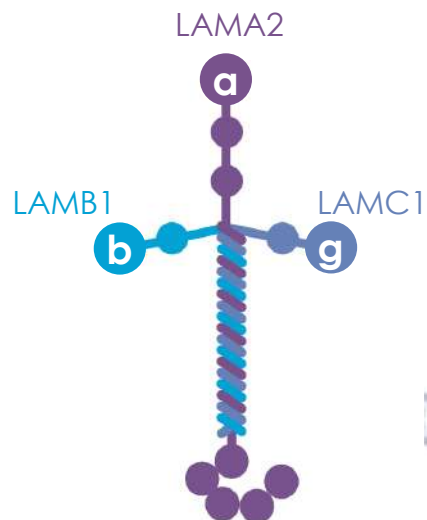
- 2種の動物モデル (dy2j and dyW) 及び正常動物における検証
  - GNDM 分子の発現上昇に伴う LAMA-1 遺伝子及びタンパクの上昇確認
  - 生理学的、機能的改善及びマウスの生存延長の確認
  - マウスにおいて2年にわたる GNDM の発現持続を確認
- サルパイロット試験において投与量及び免疫反応のアセスメントを実施
- CDMO と共同で GMP 製造に向けたプロセス開発
- FDA との INTERACT ミーティングの実施 (2022年7月)
- Capsid の変更 (2022年9月)
- 改良型 Capsid のマウス及びサルにおける評価試験開始 (2022年12月開始)
  - 速報ベースだが、LAMA2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 ミーティングファイリング (2023年央 (前回報告) →3月末実施)

### ➤ 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

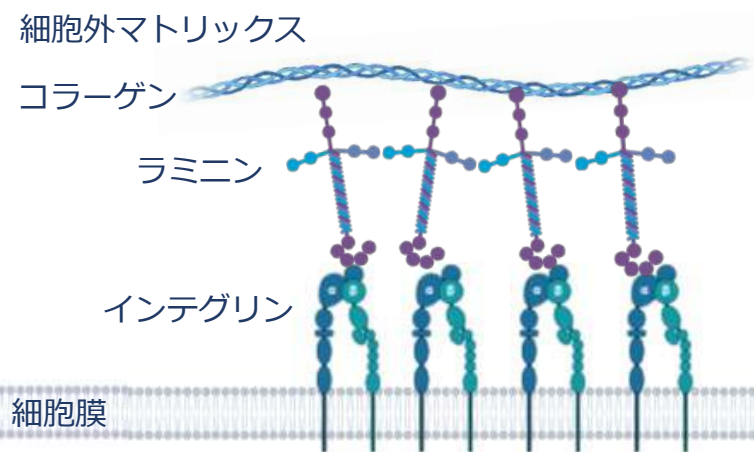
KOL: Key Opinion Leader (分野の専門家)

# LAMA2 機能の消失により LAMA2-CMD を発症する



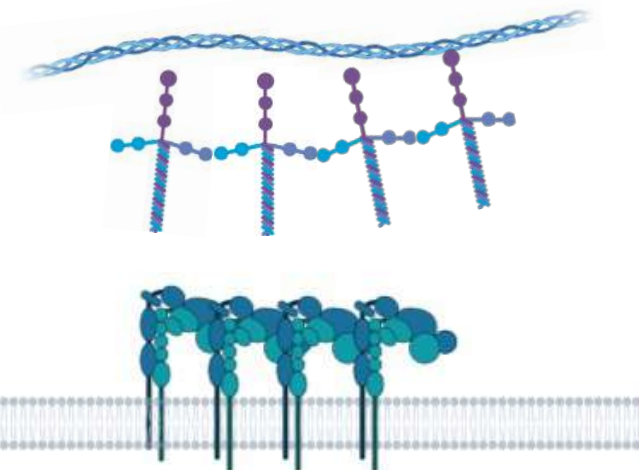
ラミニン211複合体

## 正常なLAMA2機能



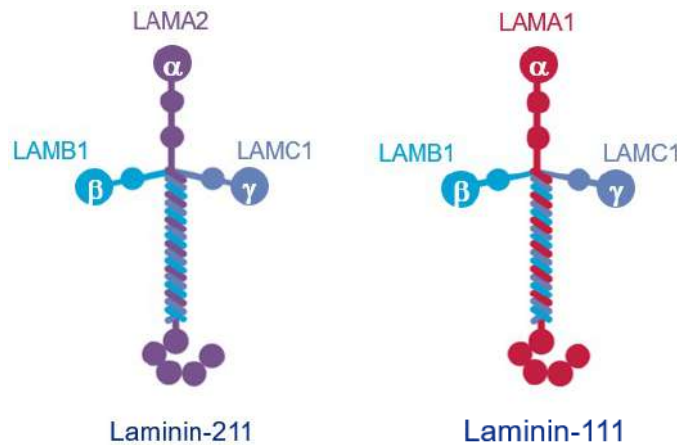
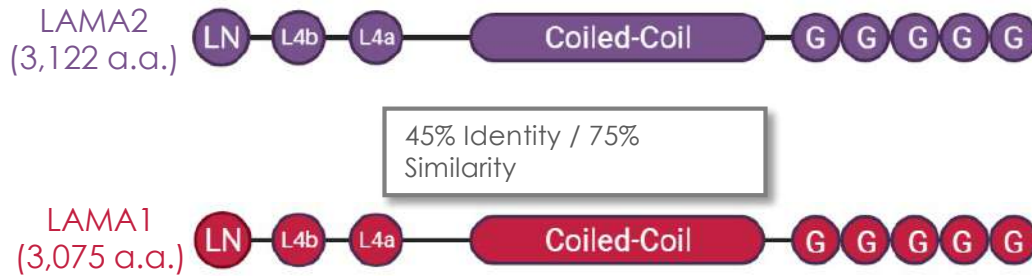
- 骨格筋に強く発現
- 筋肉を収縮ストレスから保護
- ジストログリカンとインテグリンの間の信号伝達に関与

## LAMA2の機能消失



- 先天性筋ジストロフィーの最も多い類型
- 現状では治療法はない

# LAMA1 は LAMA2 の機能を代替できることが動物試験で確認されている



筋肉での発現

多い

無し

*Human Molecular Genetics*, 2004, Vol. 13, No. 16 1775-1784  
doi:10.1093/hmg/ddb190  
Advance Access published on June 22, 2004

**Laminin  $\alpha$ 1 chain reduces muscular dystrophy in laminin  $\alpha$ 2 chain deficient mice**  
Kinga Gawlik<sup>1</sup>, Yuko Miyagoe-Suzuki<sup>2</sup>, Peter Ekblom<sup>1</sup>, Shin'ichi Takeda<sup>2</sup> and Madeleine Durbeej<sup>1,4\*</sup>

*The American Journal of Pathology*, Vol. 180, No. 4, April 2012  
Copyright © 2012 American Society for Investigative Pathology  
Published by Elsevier Inc., all rights reserved.  
ISSN: 10.1016/j.ajpath.2011.12.019

**Laminin-111 Protein Therapy Reduces Muscle Pathology and Improves Viability of a Mouse Model of Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy**  
Jachinta E. Rooney,\* Jolie R. Knapp,\* Bradley L. Hodges,<sup>†</sup> Ryan D. Wuebbles,\* and Dean J. Burkin\*

**LETTER**  
<https://doi.org/10.1038/41596-019-1430-e>

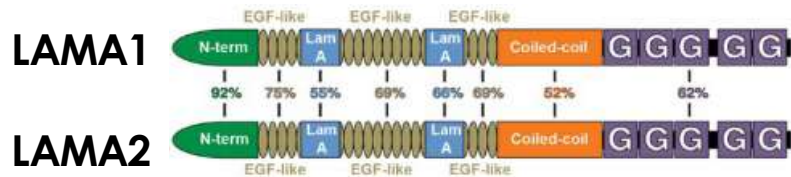
**A mutation-independent approach for muscular dystrophy via upregulation of a modifier gene**  
Dwi U. Kemaladewi<sup>1,2\*</sup>, Prabhpreet S. Bassi<sup>1,3\*</sup>, Steven Erwood<sup>1,3</sup>, Dhekra Al-Basha<sup>4,5</sup>, Kinga I. Gawlik<sup>6</sup>, Kyle Lindsay<sup>1</sup>, Elizabeth Hyatt<sup>1</sup>, Rebeckah Kember<sup>1</sup>, Lara M. Place<sup>1</sup>, Ryan M. Marlet<sup>1</sup>, Madeleine Durbeej<sup>6</sup>, Steven A. Prescott<sup>1,5,7</sup>, Evgenii A. Ivakine<sup>8,9</sup> & Ronald D. Cohn<sup>1,3,30\*</sup>

# 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

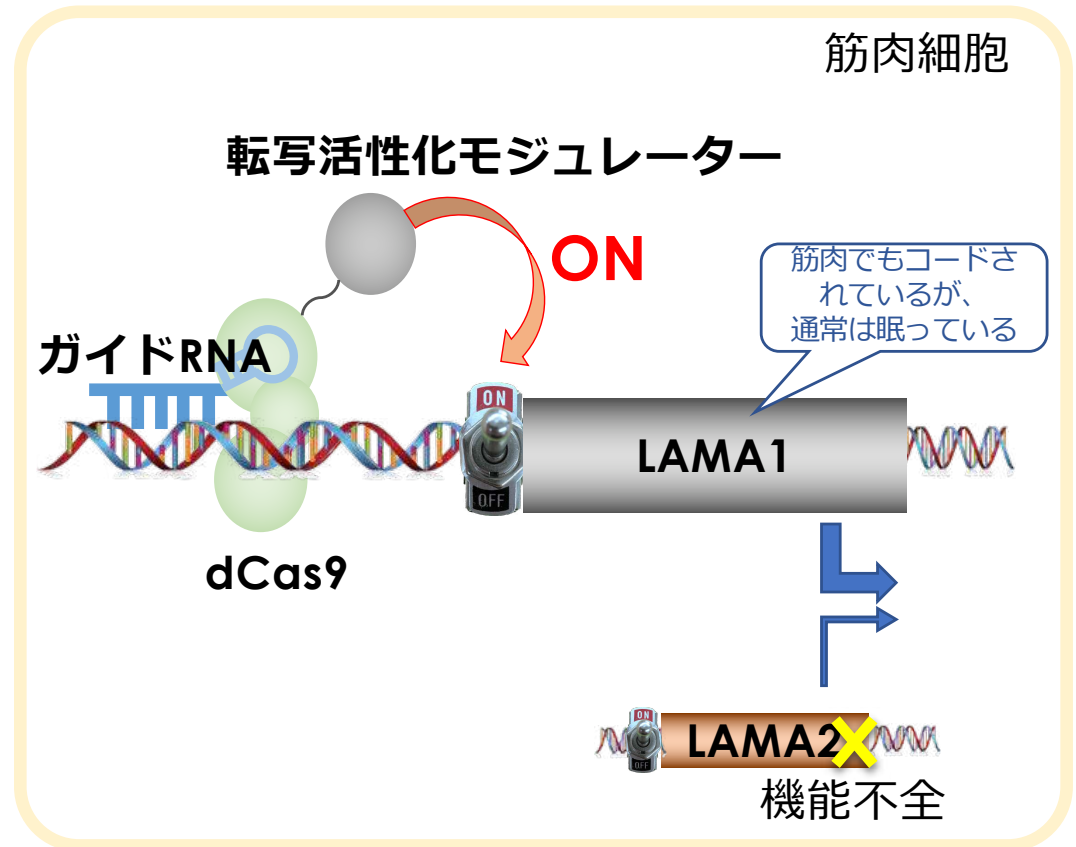
## LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



## LAMA1とLAMA2タンパクの構造

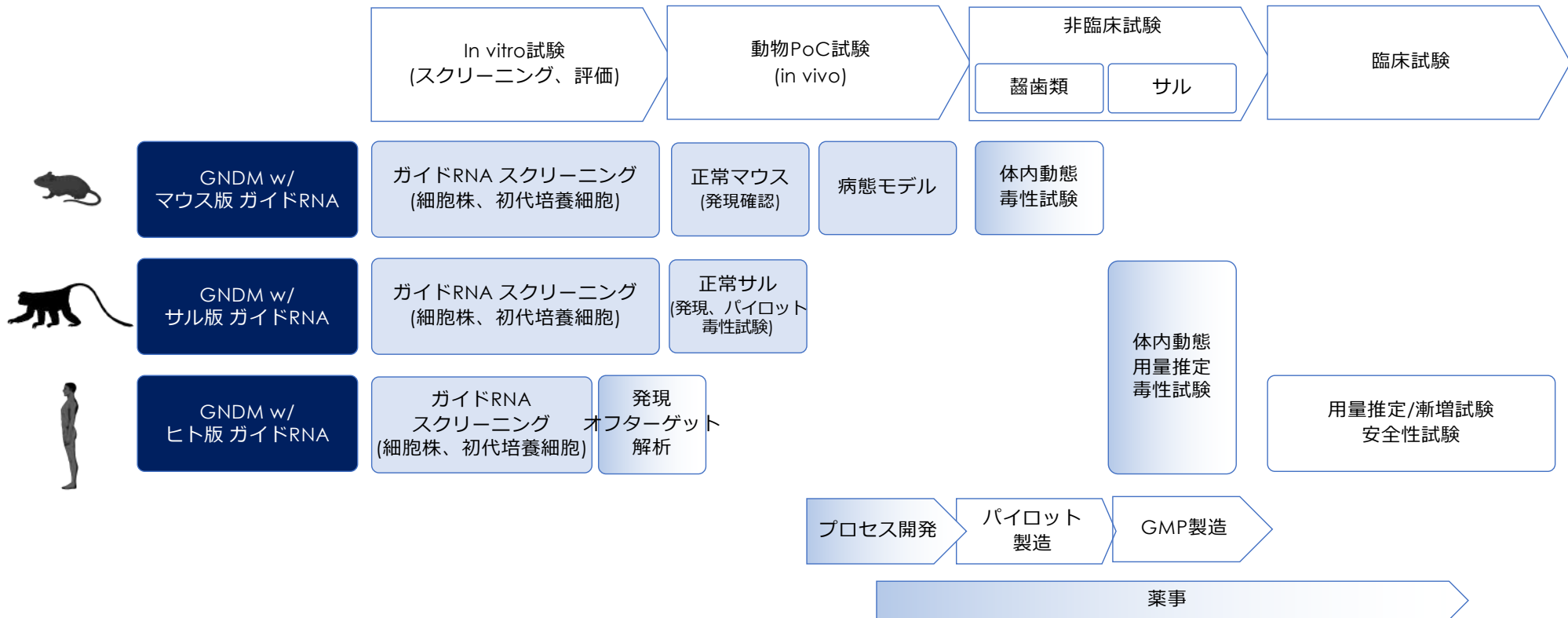


## CRISPR-GNDM®での治療コンセプト



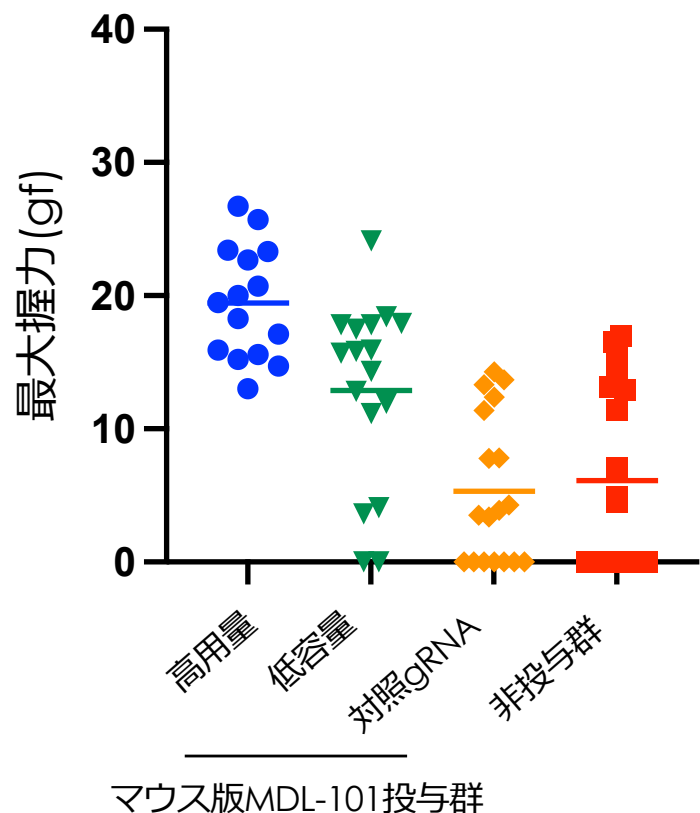
# 2種の動物における検証を経て、プロセス開発など製造の確立を含む前臨床試験にむけた取り組みを本格化

## CRISPR-GNDM<sup>®</sup>の臨床までのパス



## マウス試験では筋肉の著しい機能回復が確認されている

### 前脚による握力



- dyW マウス（重篤な LAMA2-CMD モデルマウス）に GNDM（非特異的 gRNA 及び LAMA-1 にターゲットする gRNA（低/高用量））を投与。
- 投与から34日経過後に握力試験を実施

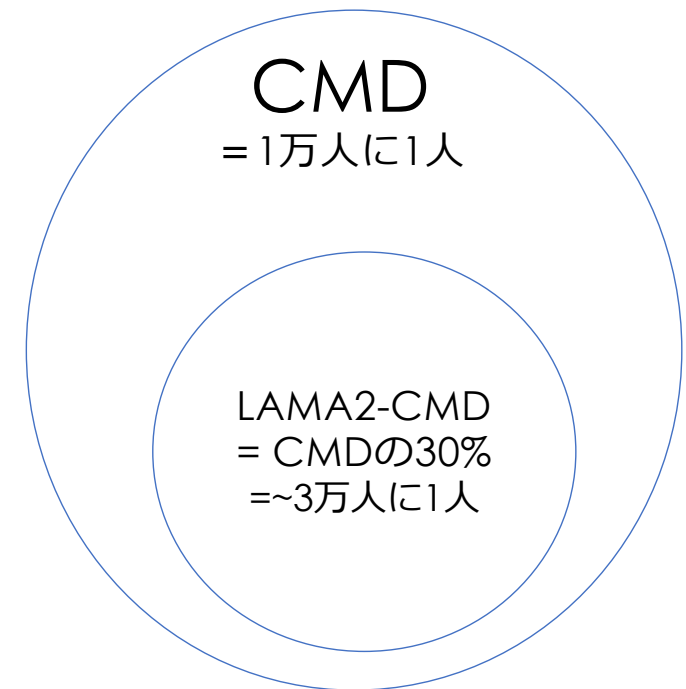
生存曲線の改善に加えて、用量依存的な機能改善も確認された

3回測定の平均値



## 先天性筋ジストロフィー1A型（LAMA2-CMD）の有病率

- LAMA2-CMD 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
  - LAMA2-CMD 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)

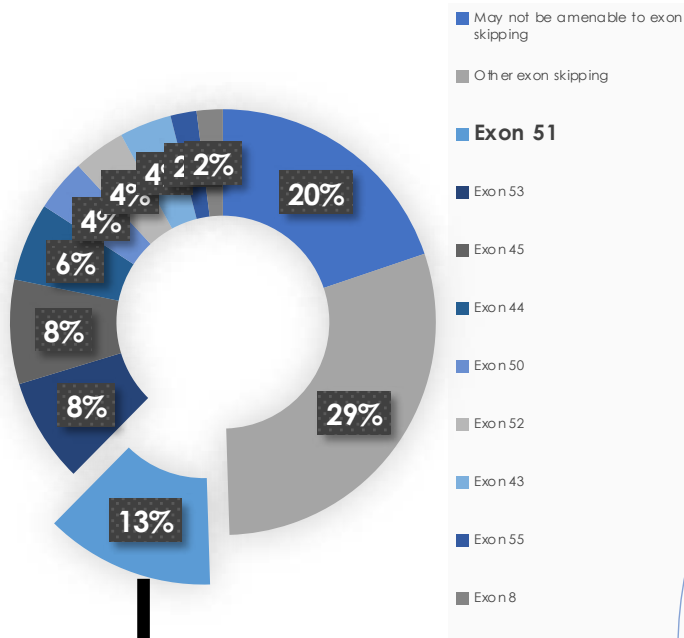


CMD: congenital muscular dystrophy (先天性筋ジストロフィー)

\*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

**LAMA2-CMD**  
= 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

## 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。

# MDL-104 for タウオパチー

## タウオパチー（アルツハイマー病等）

タウの亢進を原因とする神経変性疾患

### MDL-104

細胞内タウをシャットダウンすることにより、ベストインクラスとなりうる治療

罹患率	<b>65歳以上の9人に1人*</b> (全世界で5500万人)	
発症	発症後 <b>6-8年</b> で進行	
病態	<b>記憶障害</b> 特に <b>最近学習した情報</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 進行すると、言語障害、見当識障害（迷子になりやすいなど）、気分の落ち込み、意欲の低下、自己否定、行動障害など</li> </ul>
原因	<b>原因は不明かつ多様</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APO-E, PSEN1, PSEN2他多数の遺伝子変異が報告</li> <li>• いずれの変異もAβの亢進を伴う</li> </ul>
市場規模	<b>\$4.2B</b> 2022年現在#	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2030年には15.6Bと予想#</li> </ul>

Source: \* Alz.org (アルツハイマー型認知症の場合) #Grand View Research

## MDL-104 の進捗サマリー

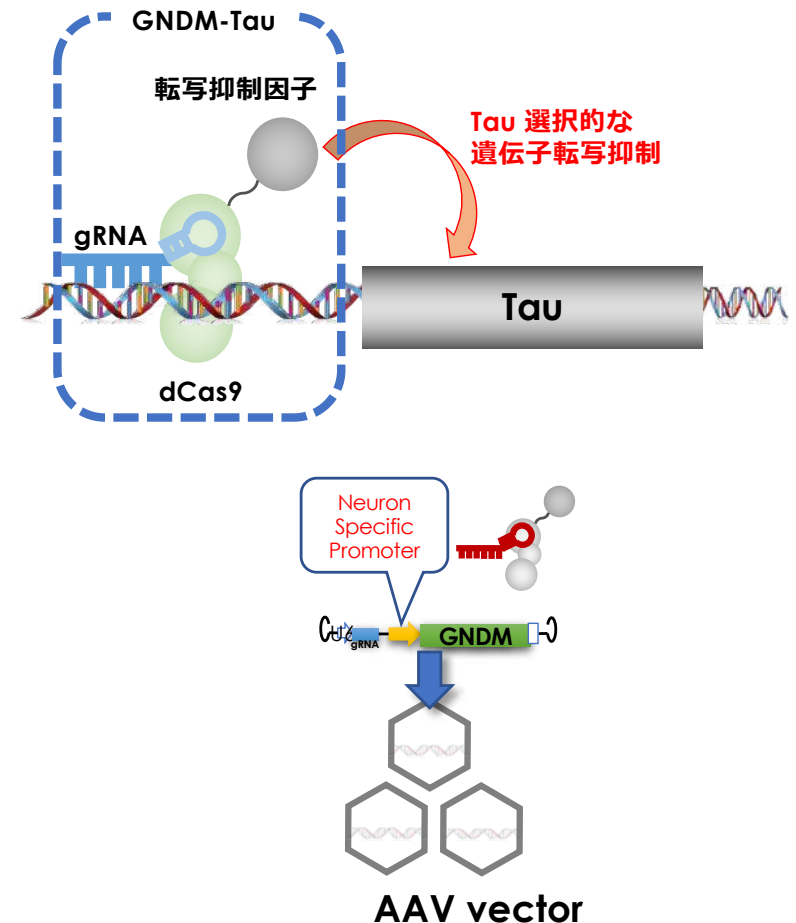
- 進捗状況
  - hTau マウス及び humanized Tau マウスでの評価
    - 大脳及び海馬での Tau の抑制を確認
  - サルにおける BioDistribution (体内分布) study の開始
  - KOL とのディスカッションを通じた対象疾患の選定
    - AD (アルツハイマー型認知症) あるいは FTD (前頭側頭型認知症)  
罹患率、脳内の原因部位、疾患の進行、評価の明確さなどから判断
- 今後の予定:
  - サルデータ報告 (2023年2Q)

hTauマウス (mMAPTノックアウト, hMAPTトランスジェニック)

humanized MAPT マウス (aka MAPT (H2.1) -GR = mMAPTをhMAPT遺伝子に置換)

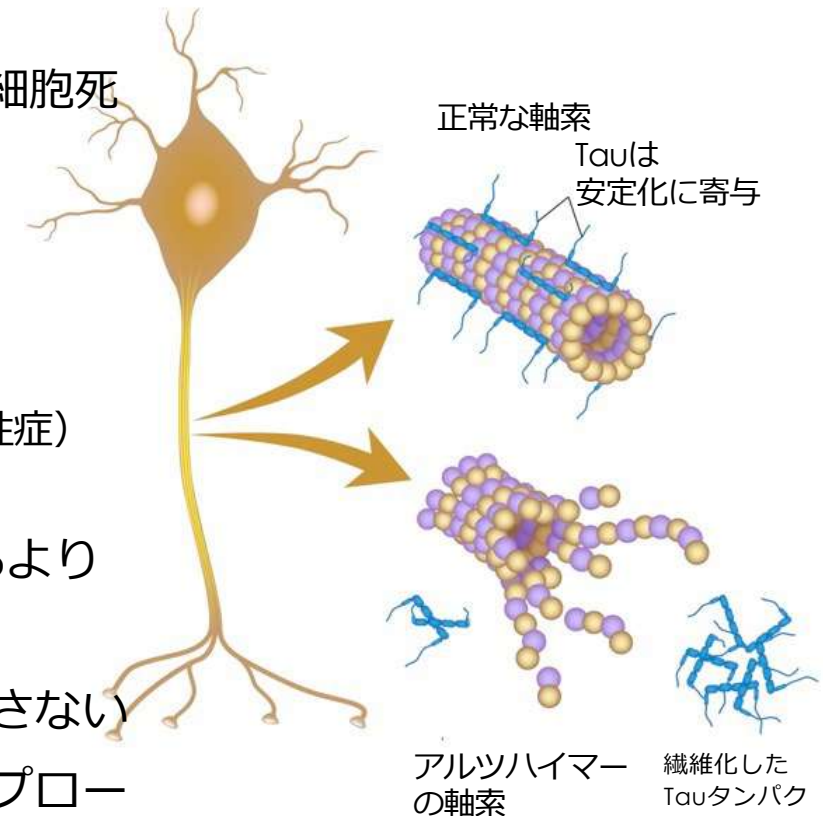
## CRISPR-GNDM<sup>®</sup> によって Tau を抑制する MDL-104 のコンセプト

- タウオパチーの病態の進行あるいは症状を抑制するために Tau の転写を抑制し、Tau タンパクの生成を抑制する。
- GNDM-Tau を神経特異的なプロモーターの制御下で、AAV9 あるいは別のキャプシドを用いて神経細胞に選択的に送達する。
- ICM（頭蓋内：intra-cisterna magna）投与によって脳内に効率的な AAV のデリバリーを行い、全身投与に伴う毒性の問題を回避する



## 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 はアルツハイマー及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Aβよりも臨床的障害とよりよく相関するため、Aβ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

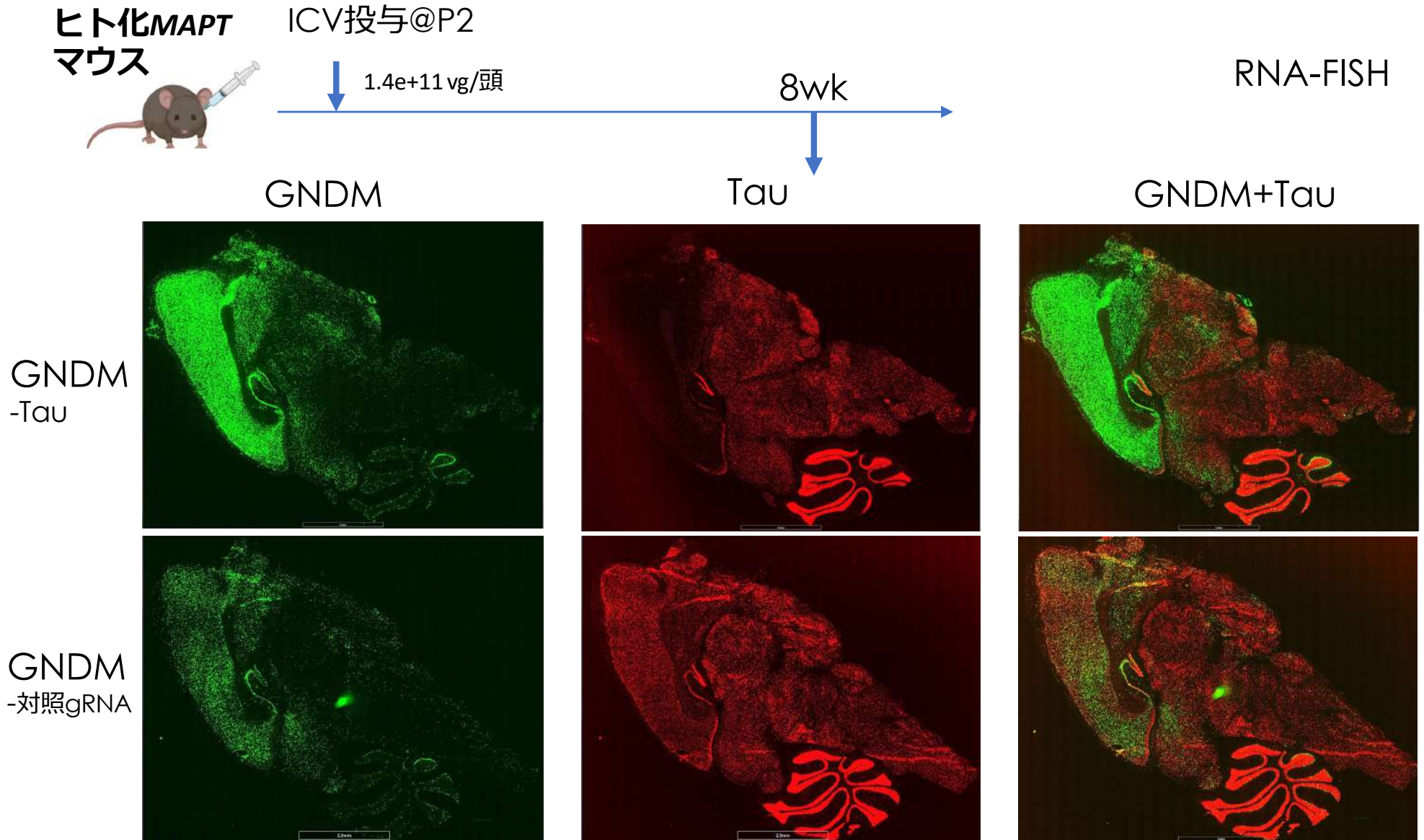


# アルツハイマー型及び前頭側頭型認知症が入り口の対象疾患

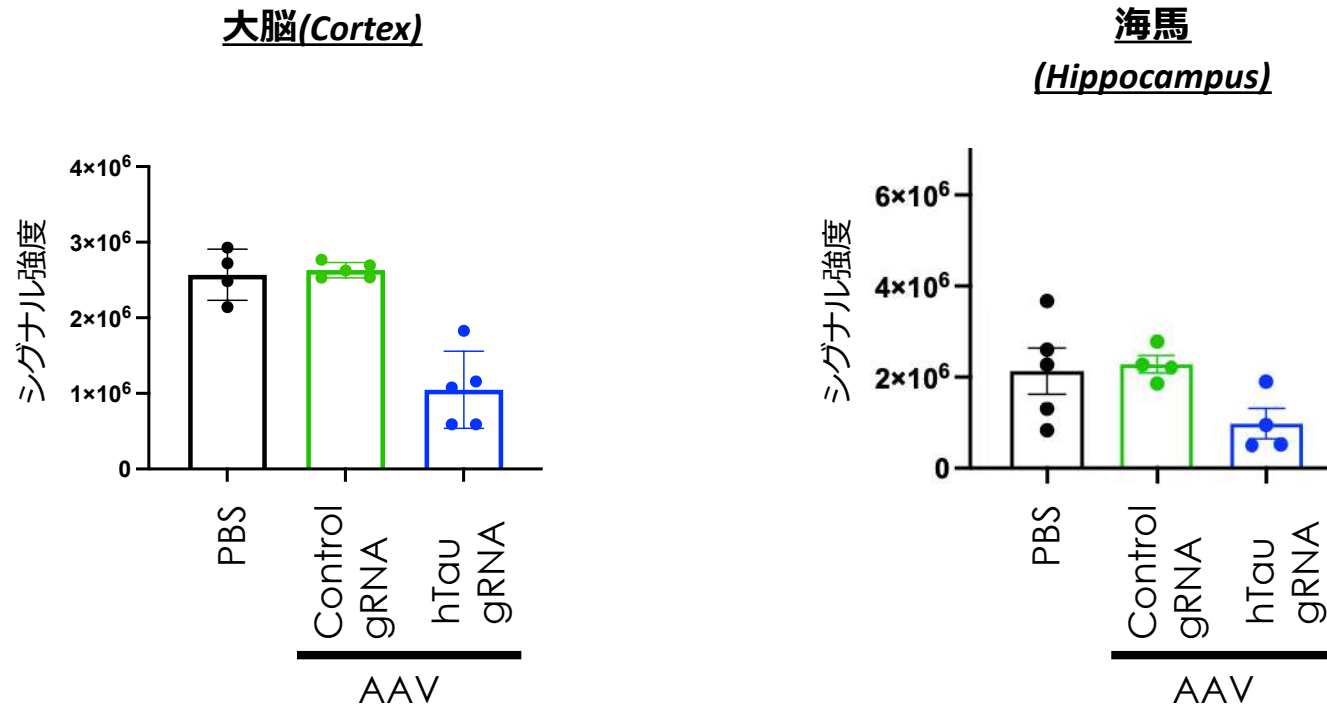
	罹患率	対象部位	主な症状	病態の進行
AD	65歳以上の9人に1人 85歳以上の3人に1人	大脳皮質及び海馬	記憶、運動、言語、判断、行動、抽象思考障害	6-8 yrs
CBD	10万人に5人程度 アジア人では稀	脳内広範	バランス、記憶、筋力コントロール、言語障害	6-8yrs
PSP	10万人に5-17人	大脳基底核と脳幹	運動、歩行・平衡感覚、言語、嚥下、眼球運動・視覚、気分・行動、思考障害 (パーキンソンのような症状)	~7 yrs
FTD	認知症の2-10%	前頭葉と側頭葉	無気力、性格の変化、抑制力の欠如、強迫観念的行動	~8yrs
AGD	18.8% to 80% of PSP 41.2% to 100% of CBD	大脳辺縁系	認知機能の低下、性格の変化、尿失禁、悪液質	3 months
慢性外傷性脳症	全人口の0.79%	病態によって部位は様々	うつ病、爆発性、短期記憶喪失、実行機能障害、認知機能障害	10年単位
脳炎後振戦麻痺	不明	黒質	パーキンソン様症状	不明
亜急性硬化性全脳炎	麻疹に罹患した人のうち5万人に1人	皮質萎縮、白質病変	性格の変化、気分の落ち込み、筋肉のけいれん、発作、視力の低下、認知症など	4 yrs

AD: アルツハイマー型認知症  
 CBD: 大脳皮質基底核変性症  
 PSP: 進行性核上性麻痺  
 FTD: 前頭側頭型認知症  
 AGD: 嗜銀顆粒性認知症

# GNDM の導入された脳内の領域では明らかな Tau 抑制が実現



# hTau はタンパクレベルでも~50%の抑制が脳及び海馬で確認



P2 ICV(脳室内投与)  
8週間後評価  
Jess Simple Western

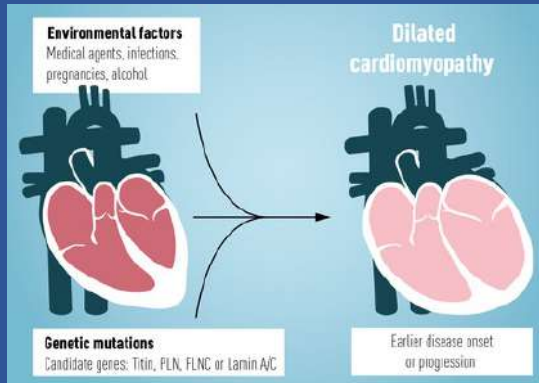
# MDL-105 for DCM

## 拡張性心筋症（DCM）

TTN 遺伝子の短縮変異等によって生じる心筋の障害

### MDL-105

TTN遺伝子の短縮変異を原因とする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	<b>250-2500に1人*</b> >10,000 in US	• うち約20%がTTNの変異に因って、そのうち半分が短縮変異だと推定
発症	主として <b>20-60歳</b> で発症	
病態	<b>約50%が突然死</b>	• 未治療だと1年生存率は70-75%, 5年だと50%
原因	<b>TTN, MYH7, MYBPC3</b> の遺伝子変異他	
市場規模	<b>\$300M以上</b>	• CAGR=4.1%で成長し、2027年には421Mになると推計#

Source: picture MayoClinic \*<https://doi.org/10.1111/joim.12944> #Global Industry Analysts, Inc

## MDL-105 の進捗サマリー

### ➤ 進捗状況

- ヒト gRNA のスクリーニング実施
  - 特許出願
- 病態モデル動物を導入
  - TTN 短縮変異モデルマウス
- 動物による PoC 検証に着手
  - 筋肉選択的キャプシドの採用
- 外部アドバイザーとのディスカッション

### ➤ 今後の予定:

- マウスモデルでの評価 (2023年3-4Q)
- DCM 患者由来細胞による評価

# 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

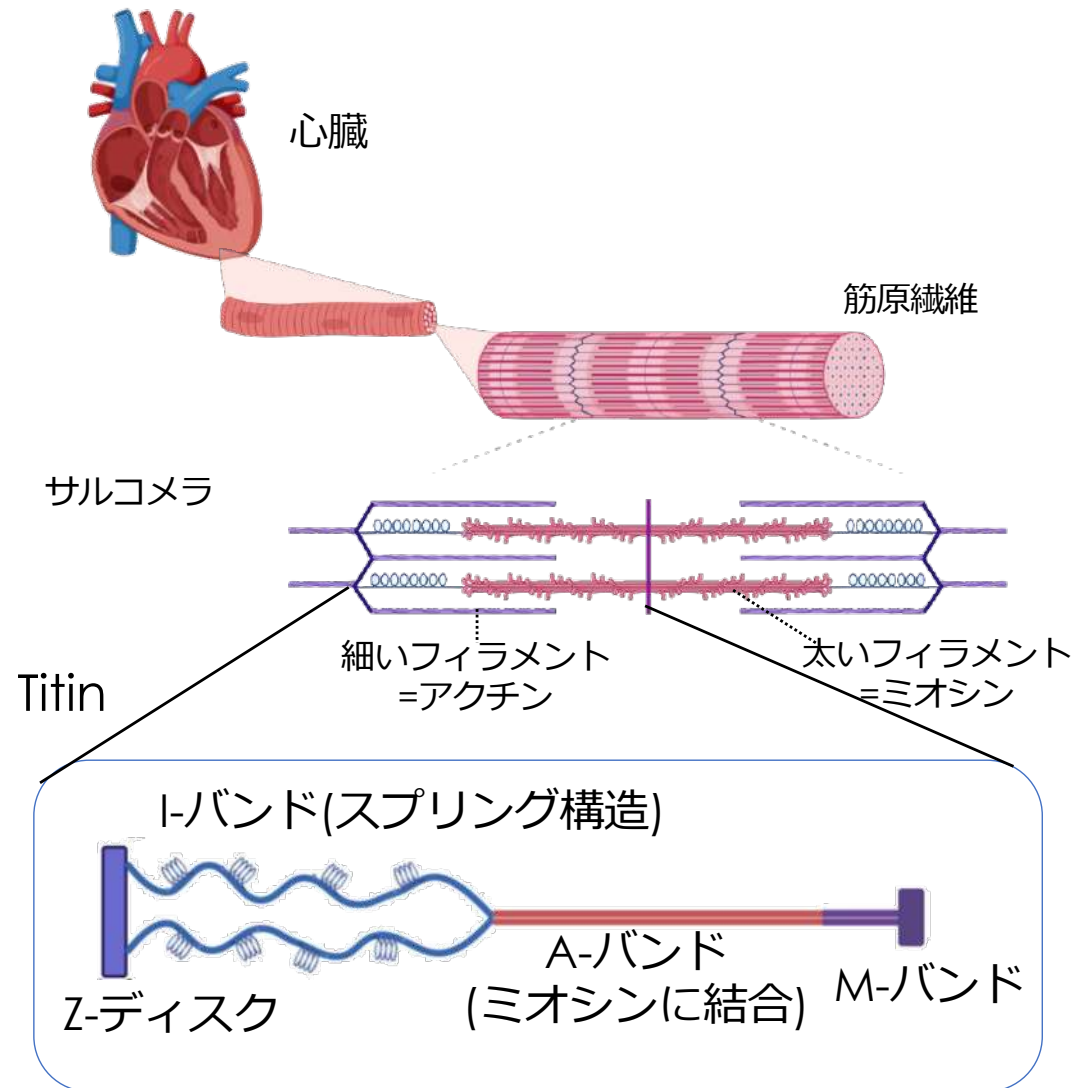
- 363 エクソン
- サルコメラ中のバネとして機能

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)

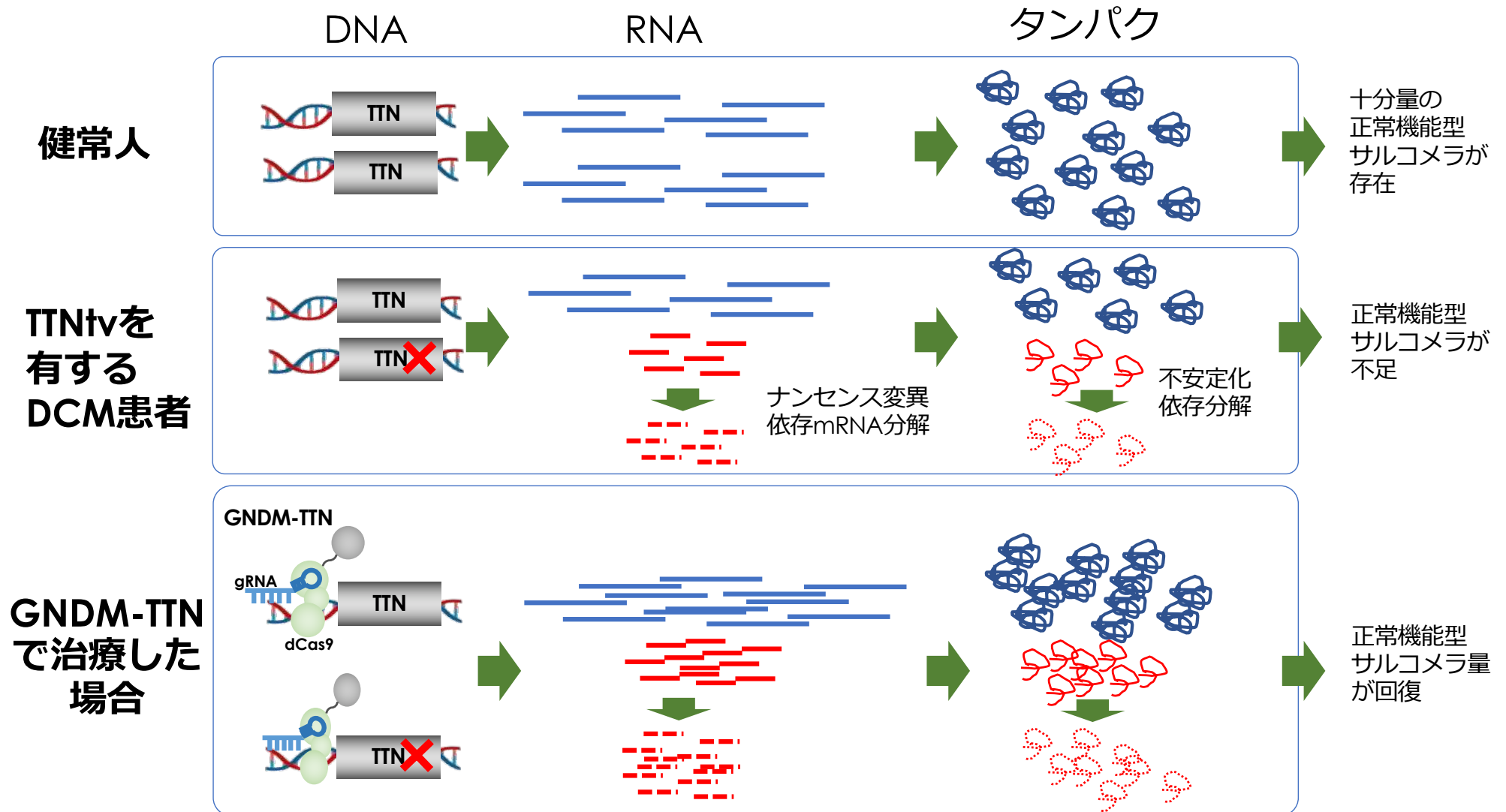




# プロダクトコンセプト:

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 bv

## GNDMによるDCM治療の作業仮説





## 何故 CRISPR-GNDM<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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

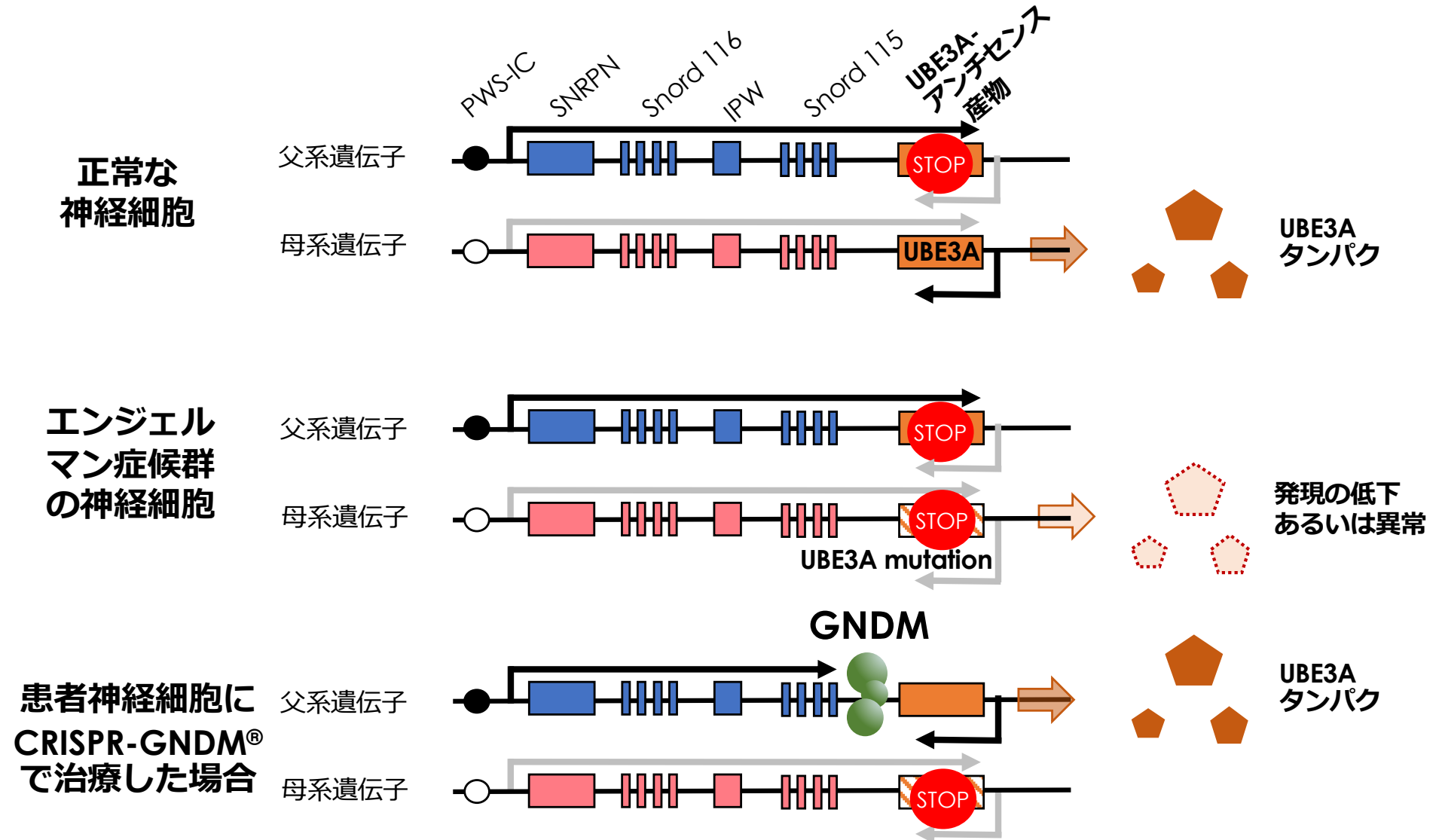
# MDL-206 for エンジェルマン症候群

## 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及び難病情報センター

# CRISPR-GNDM<sup>®</sup> 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



## MDL-206 の進捗サマリー

### ➤ 進捗状況

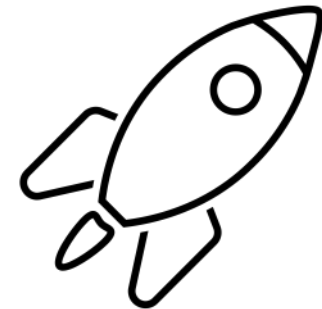
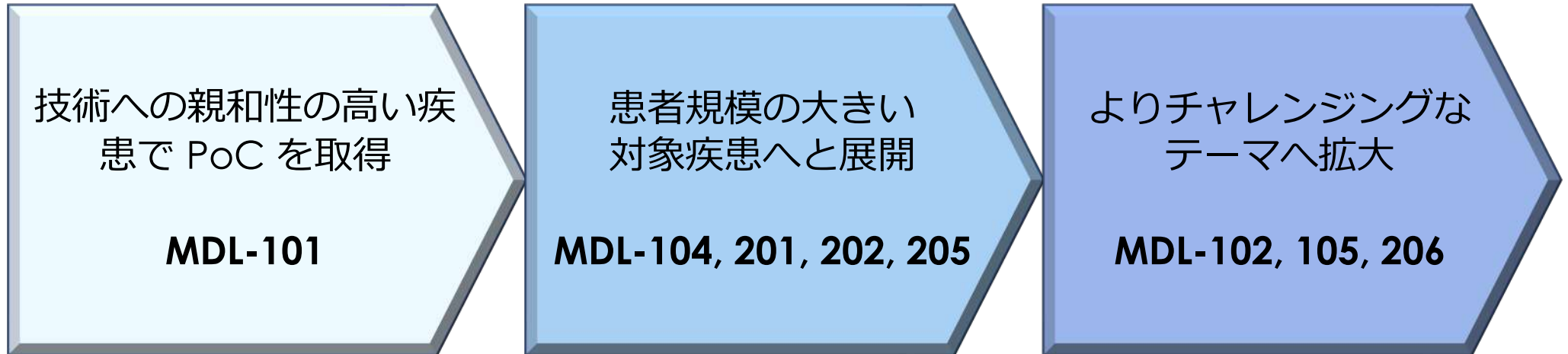
- CRISPR-GNDM® に基づく分子のコンセプト実証を疾患モデルマウスにおいて確立
- UBE3A ヘテロマウスに対する GNDM 導入で UBE3A 遺伝子の上昇を確認

### ➤ 今後の予定:

- 他モダリティによるアプローチとの優位性検証
- 投与ルート、キャプシドの変更などを含み、臨床へ向けた開発戦略の立案及び検証
- 並行してパートナーリングに向けた取り組み

## 5. 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



## 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（2月末）	880,000株（未行使株数4,920,000株）、254百万円
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（2月末調達済資金）

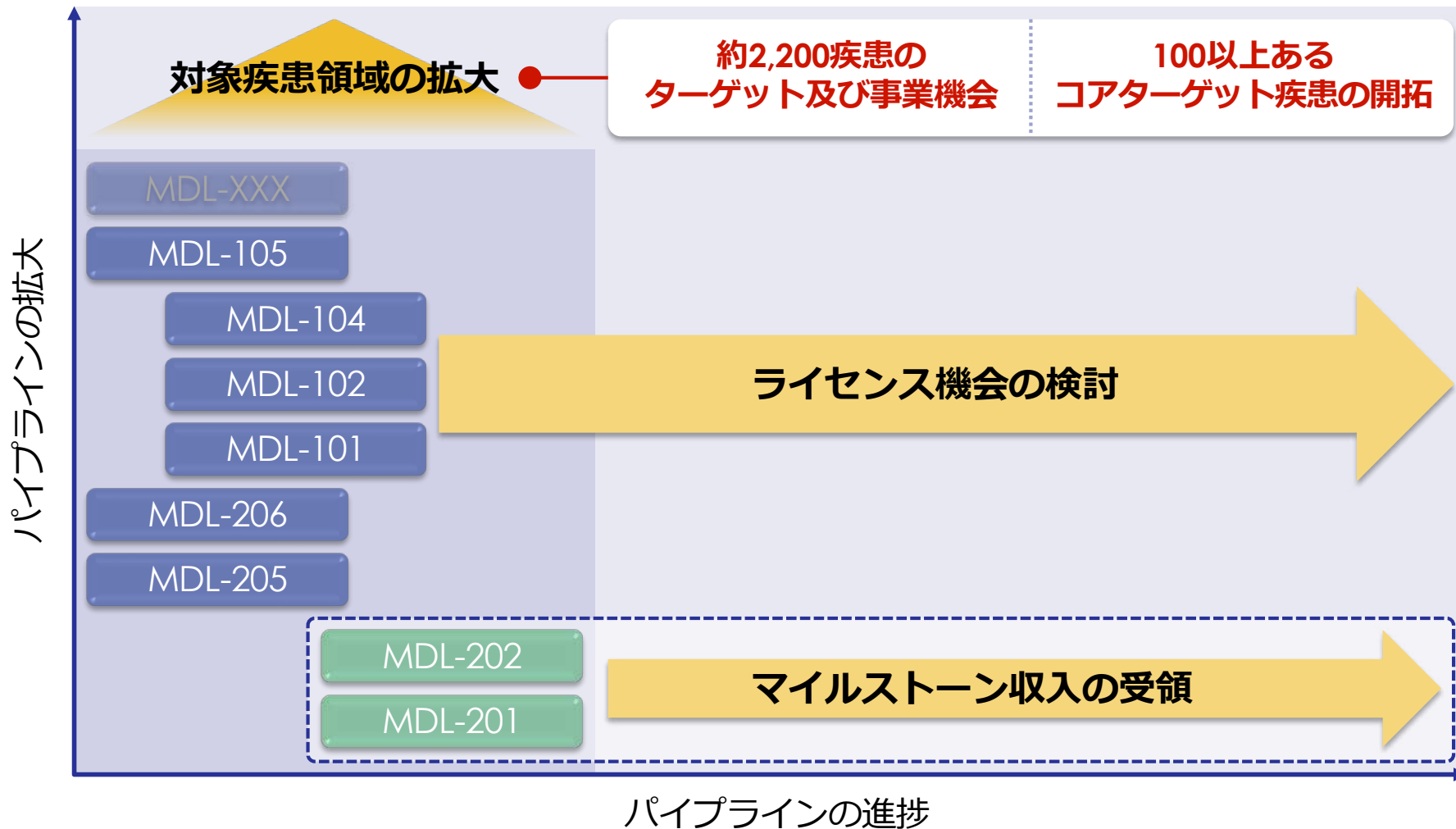
No.	具体的な資金使途	予定金額 （百万円）	実績支出金額 （百万円）	支出予定時期
1	AAVの改良に必要な評価・検証試験、ライセンス料、製造関連費用等	500	254	2022年12月～2023年12月
2	今後新規に開始されるプロジェクトを含めた自社パイプラインの研究開発費（人件費を除く）	1,391	0	2023年1月～2025年12月
3	研究開発を推進する研究員の人件費及び採用費	400	0	2023年1月～2025年12月
	合計	2,291	254	



## 成長戦略

パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

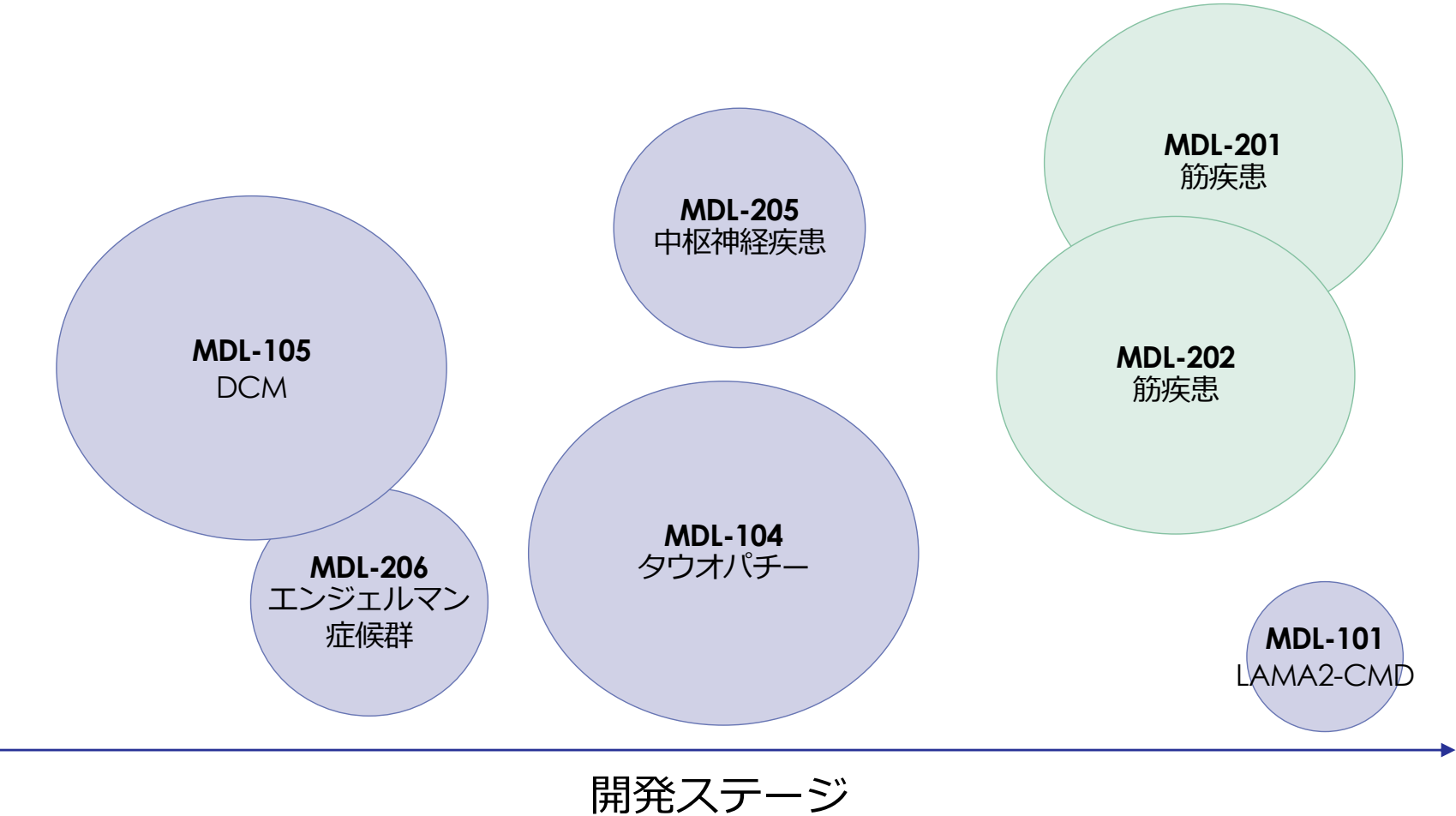
### パイプラインの今後の展開



# 開発パイプラインと市場規模のイメージ

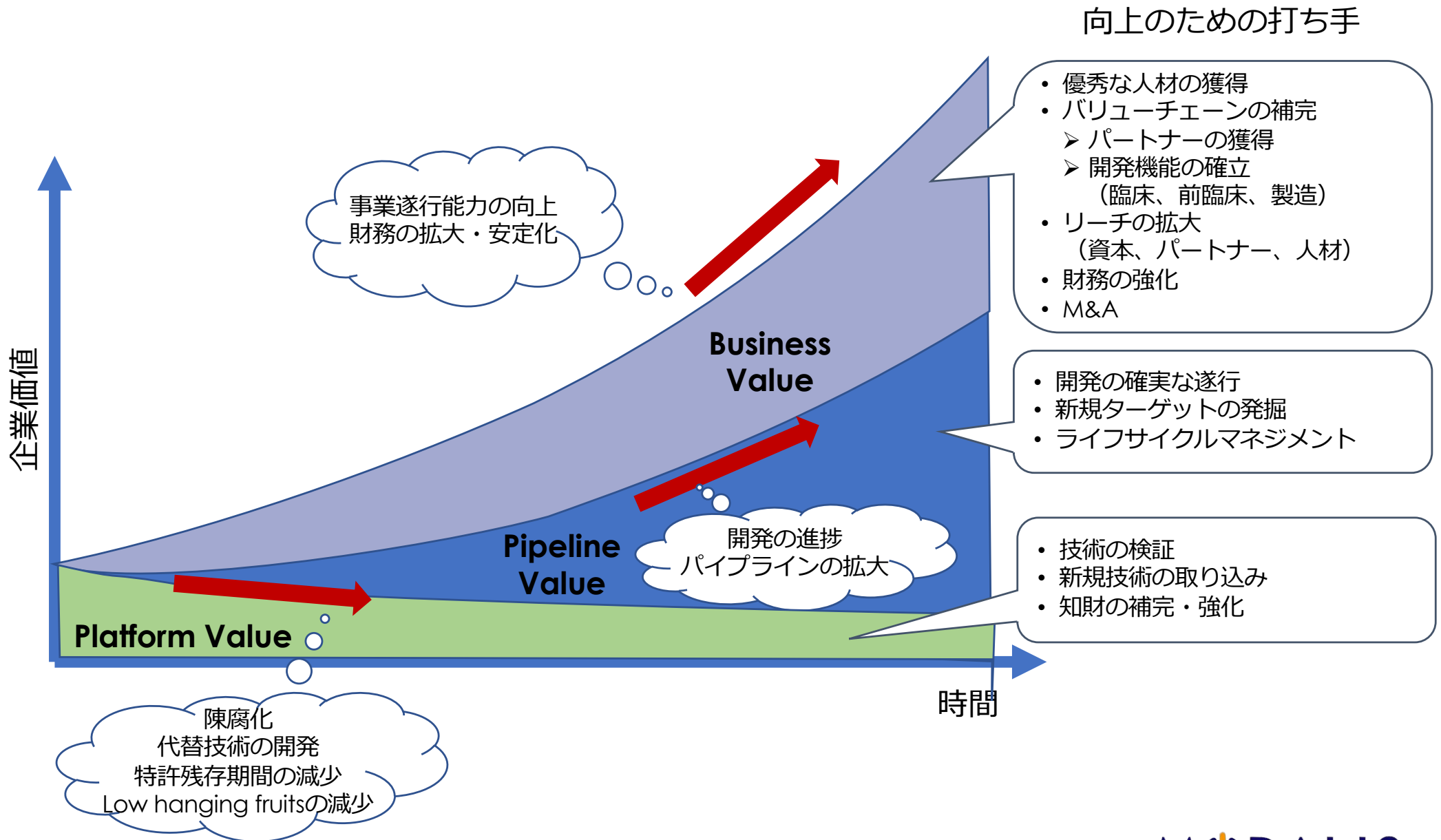
MDL-101 で作る開発実績を、大型パイプラインが追いかける

## モダリスの開発パイプライン

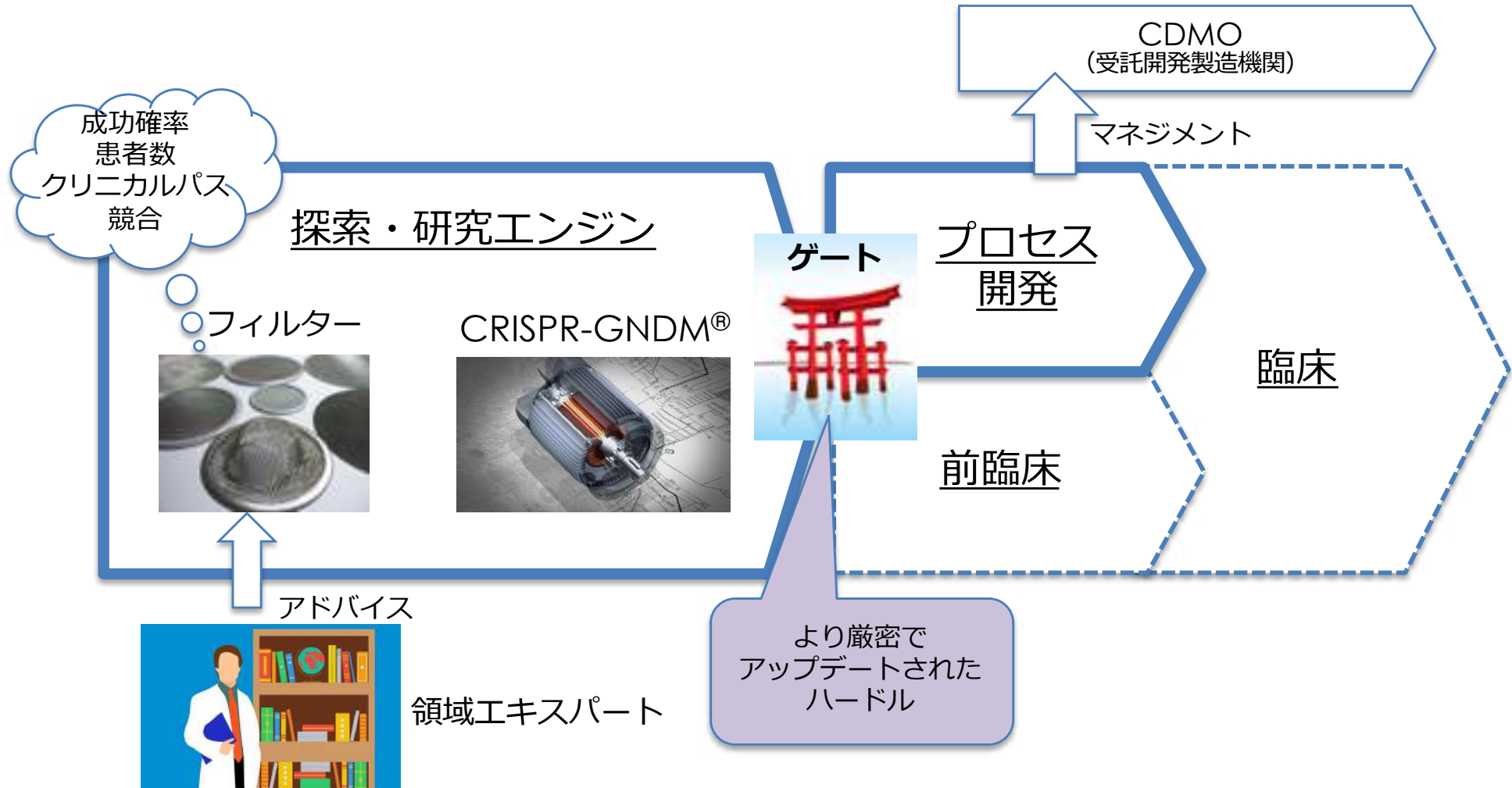


※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

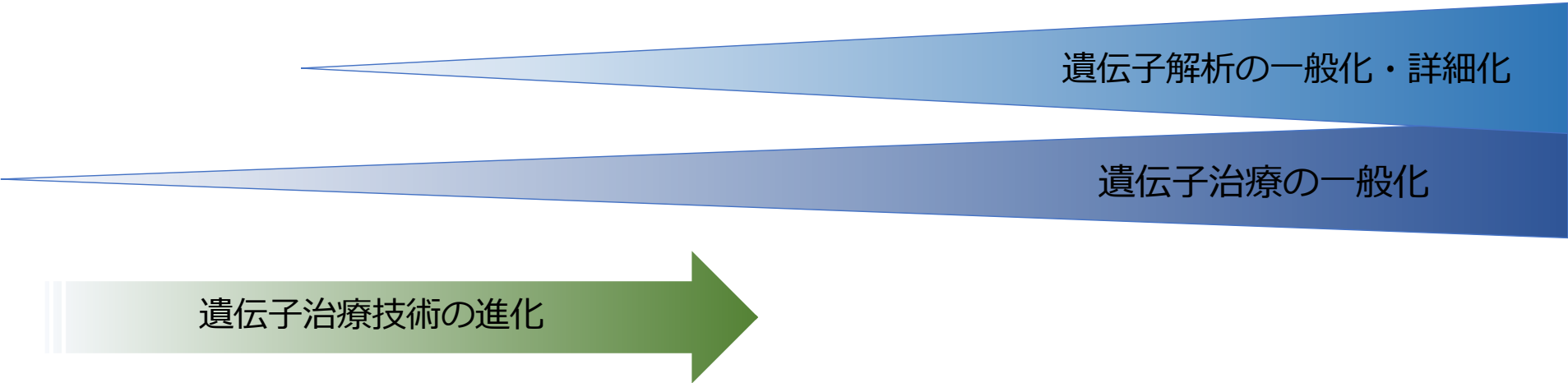
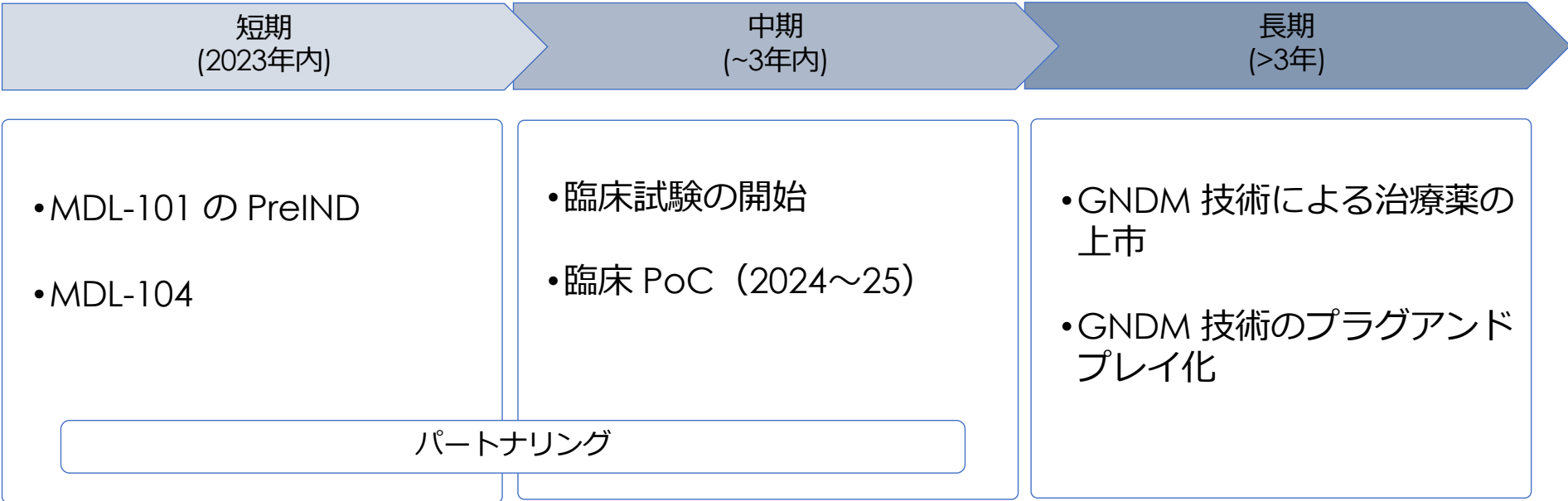
# Modalisの企業価値の構成と拡大のための施策



# 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

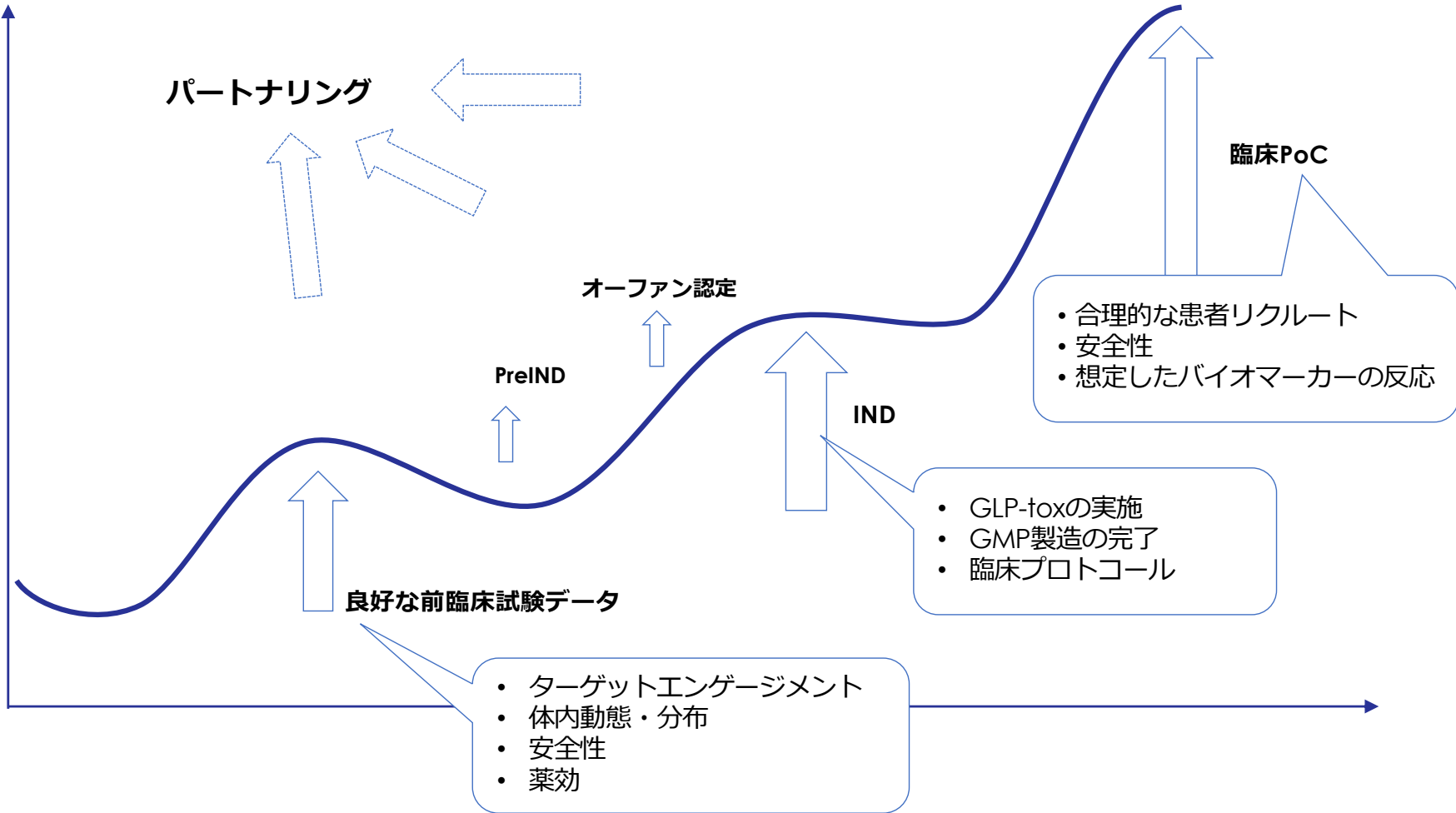


# モダリスが見ている未来



# 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<sup>®</sup> 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。

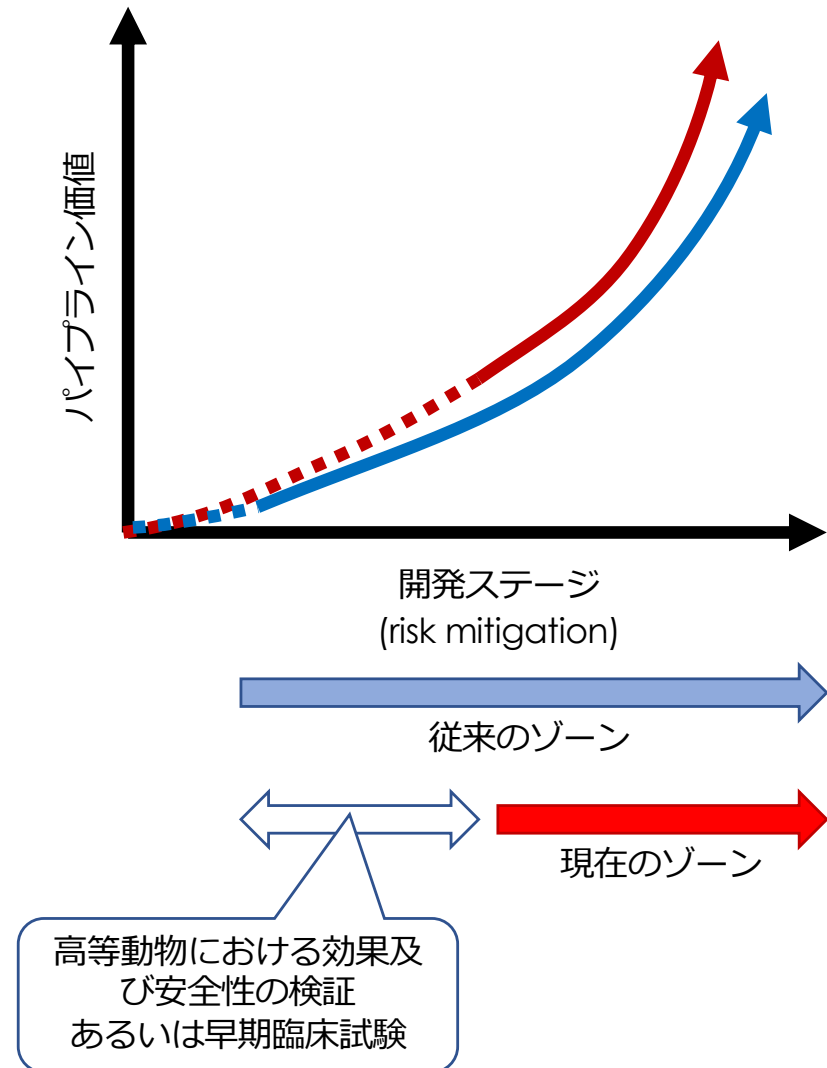
## パートナーリングの進捗状況

### 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-104, 205：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。205については知財の移転を待って交渉開始。
- MDL-102, 105, 206：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。





## 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及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	遂行及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
	継続企業の前提に関する重要事象が発生するリスク	中	大	安定的な将来の利益拡大を志向しつつ、リスクの低減に取り組む。また、適切なタイミングでの資金調達を実施
(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。