

2024年12月期 期末決算説明資料

The switch



is the Key

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2025年2月13日

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、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」、「予測する」、「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。当社は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。

Modalis について



MODALISのバリューハイライト

CRISPRを用いた**エピゲノム編集**に基づく治療薬開発に企業として世界で最初に取り組み、CRISPR-GNDM[®]プラットフォームで世界をリード

複数の動物種(齧歯類および霊長類)において、**長期にわたる発現制御と機能改善**を安全性を維持しながら実現

前臨床段階にある**神経筋疾患パイプライン**の他、中枢神経疾患や心筋症など拡張性のあるターゲット領域

難易度の高いAAVに対して**製造法を確立**し、組織選択的なデリバリー法を実現

エピゲノム編集プラットフォームに精通した**経験値の高いチーム**

ライセンス特許を含む複層的な**知財ポートフォリオ**

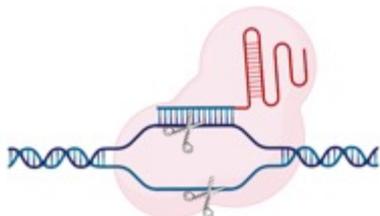
FDAなど当局との対話を通じた**明確化された臨床試験までの道筋**

CRISPR-GNDM[®]はDNA改変を伴わない差別化された遺伝子治療技術

遺伝子疾患をスイッチのON/OFFで制御する

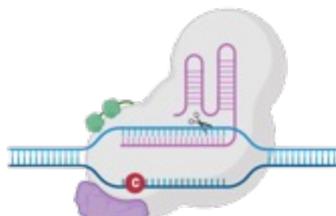
遺伝子治療技術

ゲノム編集



不可逆的な切断

塩基/プライム編集



不可逆的な置換

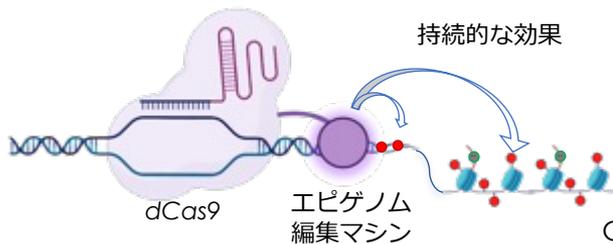
siRNA / アンチセンス核酸



一時的な抑制

エピゲノム編集(CRISPR-GNDM[®])

DNAの切断や改変を伴わない
=安全



持続的な効果

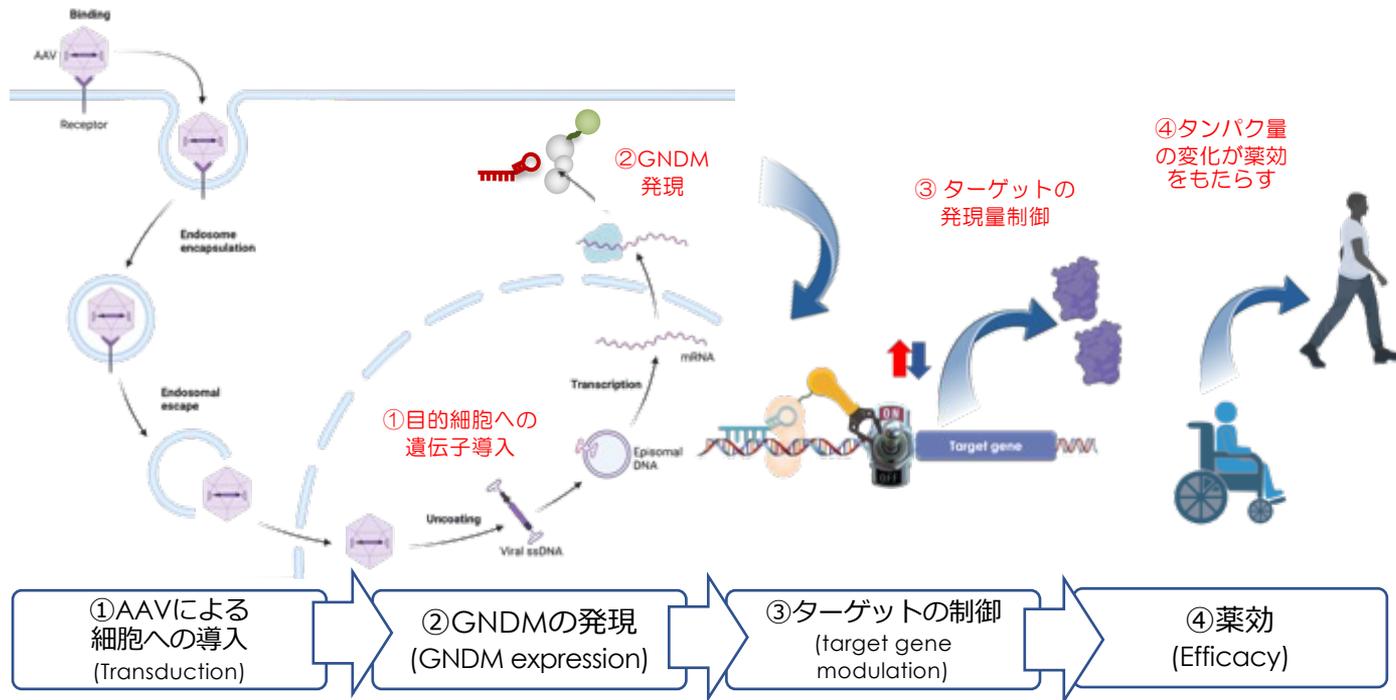
dCas9

エピゲノム
編集マシン

GNDM=Guide Nucleotide Directed Modulation
ガイド核酸誘導型遺伝子制御

薬剤投与から薬効までの4段階

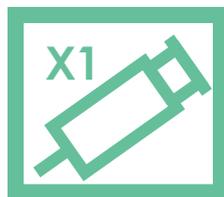
AAVが細胞にGNDMを運び、タンパクとして読み出されたGNDMが目的遺伝子を制御する



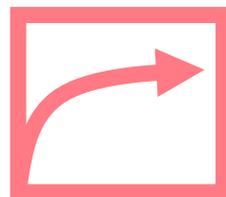
CRISPR-GNDM[®] は医療に革命を起こす新技術

1回の投与で病態改善効果が持続

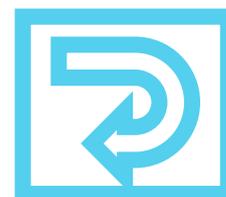
CRISPR-GNDM[®] 技術のもたらしうる効果



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

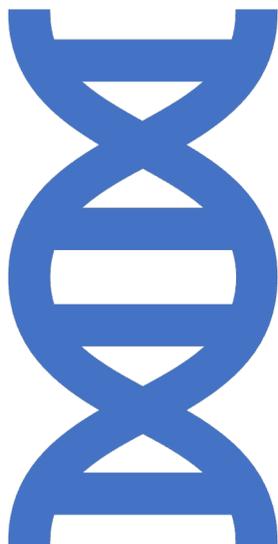


病態を改善
対症療法ではなく
治療を実現

エピゲノム編集の競合環境

2024年末から25年初にかけて競合に動きがあり、優勝劣敗が明確に

企業	設立年	投資ステージ	プラットフォーム	パイプライン/対象疾患	開発ステージ
	2016	公開	CRISPR-GNDM x AAV	• MDL-101/LAMA2-CMD • MDL-201/DMD 遺伝子活性化	preIND完了 IND enabling試験中
Tune Therapeutics	2020	シリーズB (\$175M, 2025)	DNMT-KRAB 融合 dCas9 x LNP	TUNE-401/B型肝炎 遺伝子抑制化	NZからHBVにCTA承認 (HKにてPhase 1b trial承認)
Chroma Medicine	2021	nChroma bio に吸収合併 (Dec 2024)	DNMT-KRAB 融合 dCas9 x LNP	CRMA-1001 PCSK9高コレステロール血症 遺伝子抑制化	不明
EpicBio	2022	シリーズA (\$55M, 2022年7月)	DNMT融合Cas12f x AAVrh74	EPI-321/FSHD 遺伝子抑制化	IND enabling



目次

1. 4Qのトピックおよび2024年の総括
2. 決算状況
3. 成長戦略
4. Q&A

パイプラインの状況

MDL-101を中心とした神経筋疾患にフォーカスして開発

	Code	疾患名 /疾患領域	所有権	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-101	LAMA2-CMD*1	Modalis	→			筋疾患	
	MDL-202	DM1 *2	Modalis	→				
→	MDL-201	DMD *3	Modalis	→				
	MDL-103	FSHD *4	Modalis	→				
	MDL-105	DCM*5	Modalis	→			心筋症	
	MDL-104	タウオパチー	Modalis	→			中枢神経症	
	MDL-206	エンジェルマン症 候群	Modalis	→				
	MDL-207	ドラベ症候群	Modalis	→				

*1: LAMA2-related congenital muscular dystrophy = 先天性筋ジストロフィー1A型。

*2: Myotonic Dystrophy Type 1 =筋強直性ジストロフィー1型

*3: Duchene Muscular Dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

*4: facioscapulohumeral muscular dystrophy =顔面肩甲骨型筋ジストロフィー

*5: Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

1. 2024年12月期のトピック

01

開発の進捗

02

学会発表

03

知財に関する
進捗

04

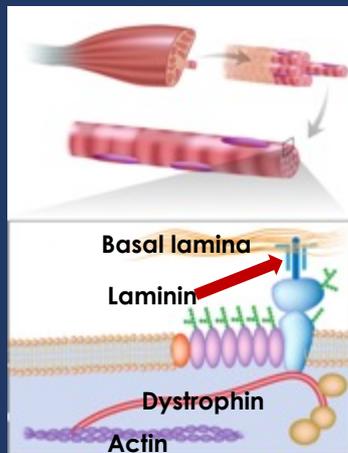
ファイナン
スその他

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
ファーストインクラスの治
療法



罹患率

100万人に8.3人*
USで2500人

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

- 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

原因

LAMA2遺伝子の変異

市場規模

\$500M以上

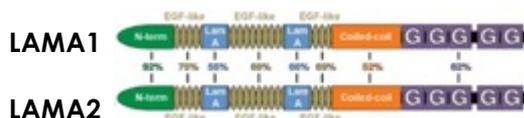


Source: *Estimating the Prevalence of LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy using Population Genetic Databases (2023)

CRISPR-GNDM®の作用メカニズム

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

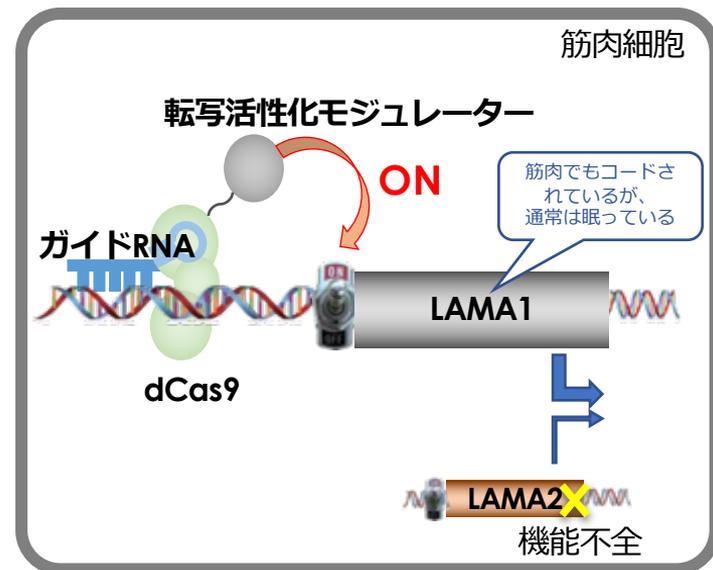
LAMA1とLAMA2タンパクの構造



LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



CRISPR-GNDM® での治療コンセプト



MDL-101は 治験に向けて IND- enablingを 遂行中

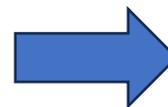
- GMP製造に向けたCDMOへの技術移転、パイロット製造
- GLP毒性試験
 - マウスIND enablingに着手
 - サルGLP毒性試験の準備中
- 治験に向けた患者団体とのコーディネーションを実施中

当局対応の状況

MDL-101に対してFDAオーファン認定、小児希少疾患認定を受領

• Orphan Drug Designation (希少疾患認定)

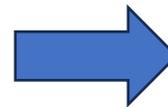
- 臨床試験費用の税控除
- 申請費用などの免除
- 上市後7年間の排他的地位の認定



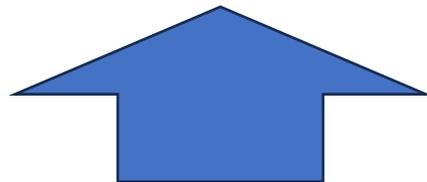
10月末に受領

• Rare Pediatric Disease Designation (小児希少疾患認定) and Priority Review Voucher Programs

- 承認申請後の優先審査バウチャーの付与



9月末に受領



対象疾患の希少性と医学的妥当性などによって審査

論文掲載および学会発表など

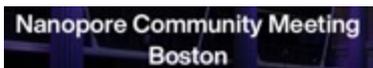
論文発表を皮切りに、カンファレンスにおいてもエピゲノム編集のリーダー企業として情報発信を継続



Efficient and durable gene activation by Cas9-mediated epigenome editing in vivo

Yuanbo Qin, Talha Akbulut, Rajakumar Mandraju, Keith Connolly, John Bechill, Farzaneh Assadian, Alison Shottek, Seth Levy, Jamie Benoit, Tetsuya Yamagata
doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.03.592438>

2024/3Qまで



2024/4Q



口頭報告:

演題名: **Epigenome editing with CRISPR-GNDM® as a treatment platform for unmet medical conditions**

日時: 2024年12月5日

セッション名: Progressing Epigenome Editors into the Clinic

報告内容

当社のMDL-101の開発の進捗状況と今後の戦略について

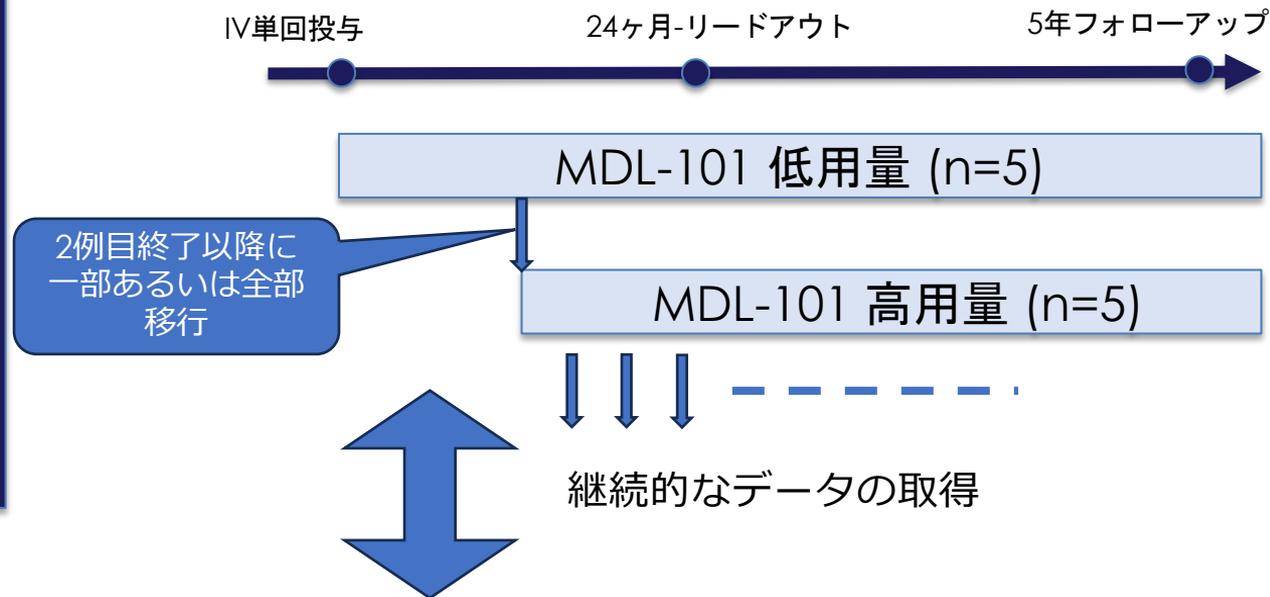
エピゲノム編集、改変キャプシドによる開発などで世界をリードする当社の成果に注目が集まった

臨床試験のデザイン

2用量のオープンラベル試験。自然経過観察試験との比較で薬効を検討

MDL-101-001 フェーズ1/2 オープンラベル用量漸増試験の概要

- LAMA2-CMD 36ヶ月齢あるいはそれ以下の患者(男女)
- 病態およびLama2遺伝子の変異 and/or 筋肉におけるLAMA2 タンパク量の顕著な低下
- 治療上における安定期
- 自律的歩行や座位が困難



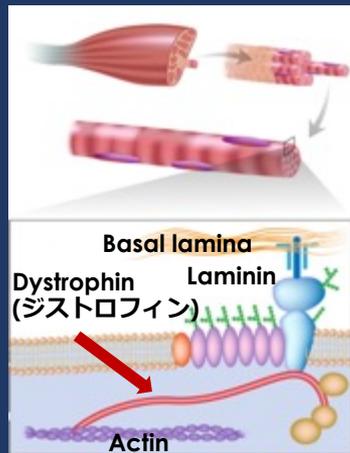
Natural History Study(自然経過観察)との比較
(NCT06354790, NCT04299321, NCT06132750)

Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)治療薬、MDL-201

より大きな患者数を有する疾患にMDL-101で培われたノウハウを水平展開

MDL-201

GNDMによりUTRN遺伝子を再起動させることによる治療法でベストインクラスとなり得る治療

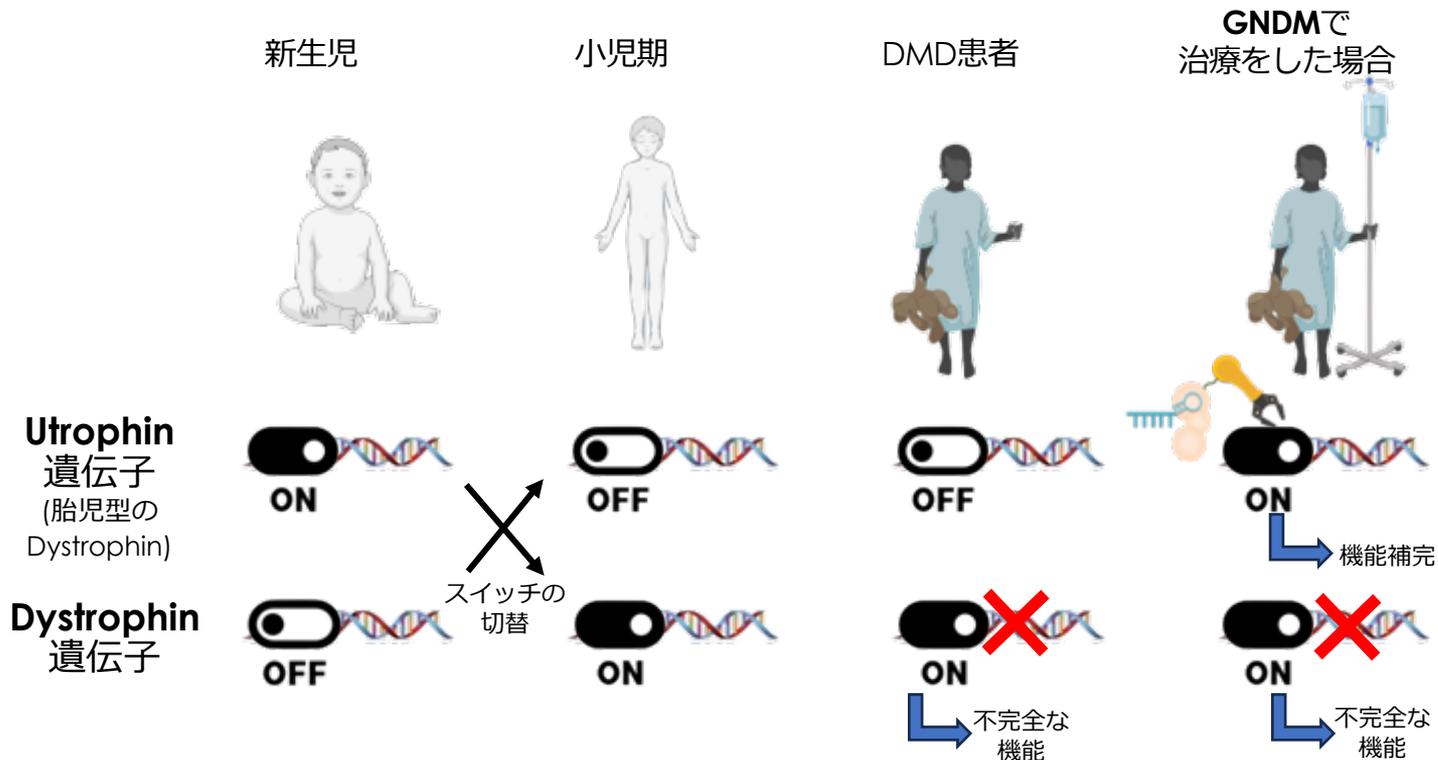


Source: *research and markets

罹患率	3,500~5,000人の男子新生児に1人	比較的頻度の高い遺伝性疾患
発症	3歳から6歳の間が発症することが多い	
病態	筋肉の減退及び萎縮を含む筋ジストロフィーの中で最も重い臨床症状	幼児期に運動発達の遅れが始まり、筋力低下が進行して12歳までに車椅子になる。その後、心筋症や側彎の進行、呼吸器系の合併症など
原因	Dystrophin遺伝子の変異及び欠失	遺伝子の変異により、ジストロフィンが欠損し、筋肉の壊死・再生という組織学的な異常発生
市場規模	\$1.1B* 2022年	新しい治療薬の上市などの期待から CAGR=42.5%で成長するとの予測

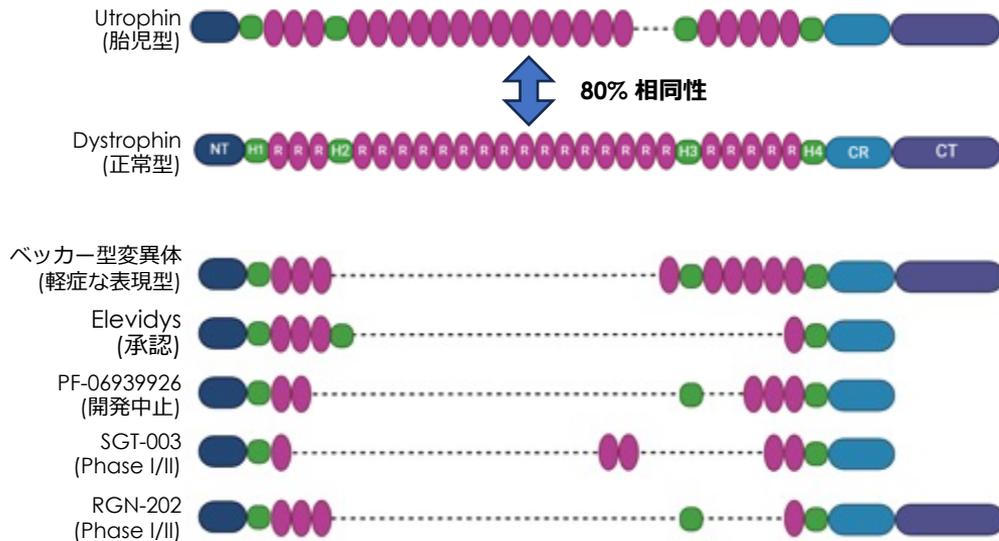
MDL-201 の治療コンセプト

成長の過程でスリープモードに入っているUtrophin遺伝子を再起動して、異常Dystrophinの機能を補完する

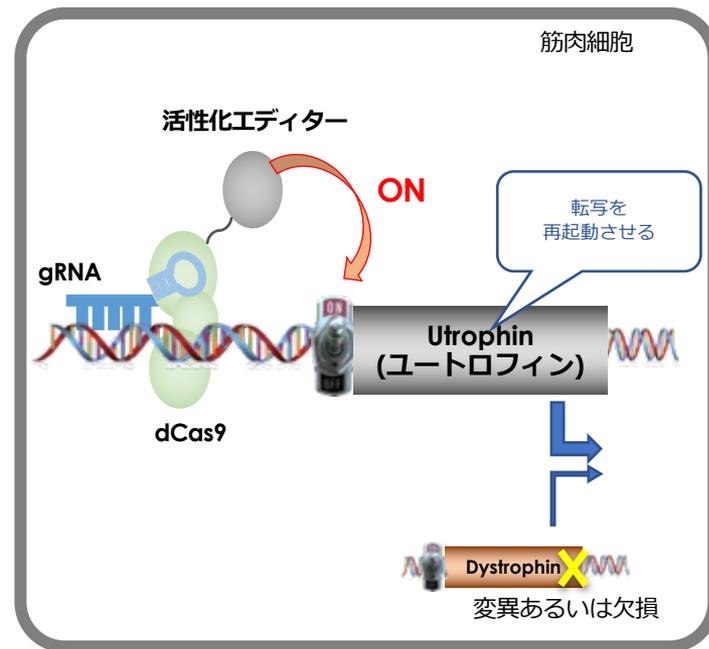


既存のアプローチの問題点とMDL-201の作用機序

mini/micro-Dysは多くの機能ドメインを欠失しているが、ユートロフィンはそのほぼ共有している。



MDL-201の作用機序



GNDMによるUtrophinの活性化はミニDystrophinによる補完よりも優れた薬効を示す可能性が示唆されている

Neuropathol Appl Neurobiol. 2021 Oct;47(6):711-723.

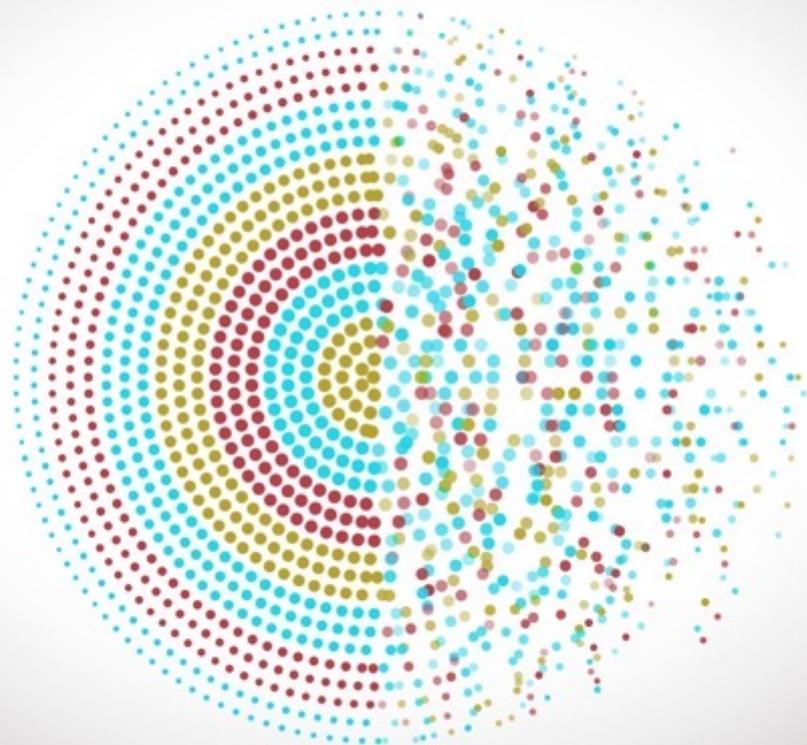
MDL-201開発の背景

MDL-201は既存の治療薬の問題点を解決してベストインクラスの治療薬となり得る

- DMDに対しては、これまでエクソスキッピング薬や、遺伝子治療薬が上市されているが、限定的な効果であるために**アンメットメディカルニーズは依然として大きい**。
- AAVは搭載可能なペイロードサイズに限界があるために、**現行の遺伝子治療薬は完全長のDystrophin遺伝子を搭載することができず**、ベッカー型筋ジストロフィー患者で見いだされた部分長のDystrophin=mini-/micro-Dystrophinを用いている。
- mini-/micro-Dystrophinは、機能上必要な部位を一部欠いているために、**効果も限定的**にならざるを得ない。
- 一方で、当社のMDL-201は、Dystrophinのホモロジー遺伝子であり、ほとんどの患者が正常な配列を有している**Utrophin遺伝子をエピゲノム編集で(再)活性化**し、筋肉機能改善を狙う革新的なDMD治療薬である。
- MDL-201は疾患モデルマウスにおいて、Sarepta社等のアプローチである**mini-Dystrophinによるベンチマーク薬剤に対して優位性を示す行動評価データ**が得られている。
- 現行のプロトタイプは従来型AAVをベースにしているが、当社の他のプログラムで得られたデータによれば、**筋肉指向性AAVキャプシドに換装**することで、数倍～約50倍の効果増強をできる可能性が示されている。
- これをマウス→サルで検証できれば、当社が先行するプログラムで蓄積した製造、安全性、薬事のノウハウをつぎ込むことで、競合に追いつき、**ベストインクラスのDMD遺伝子治療薬**を提供できる可能性がある

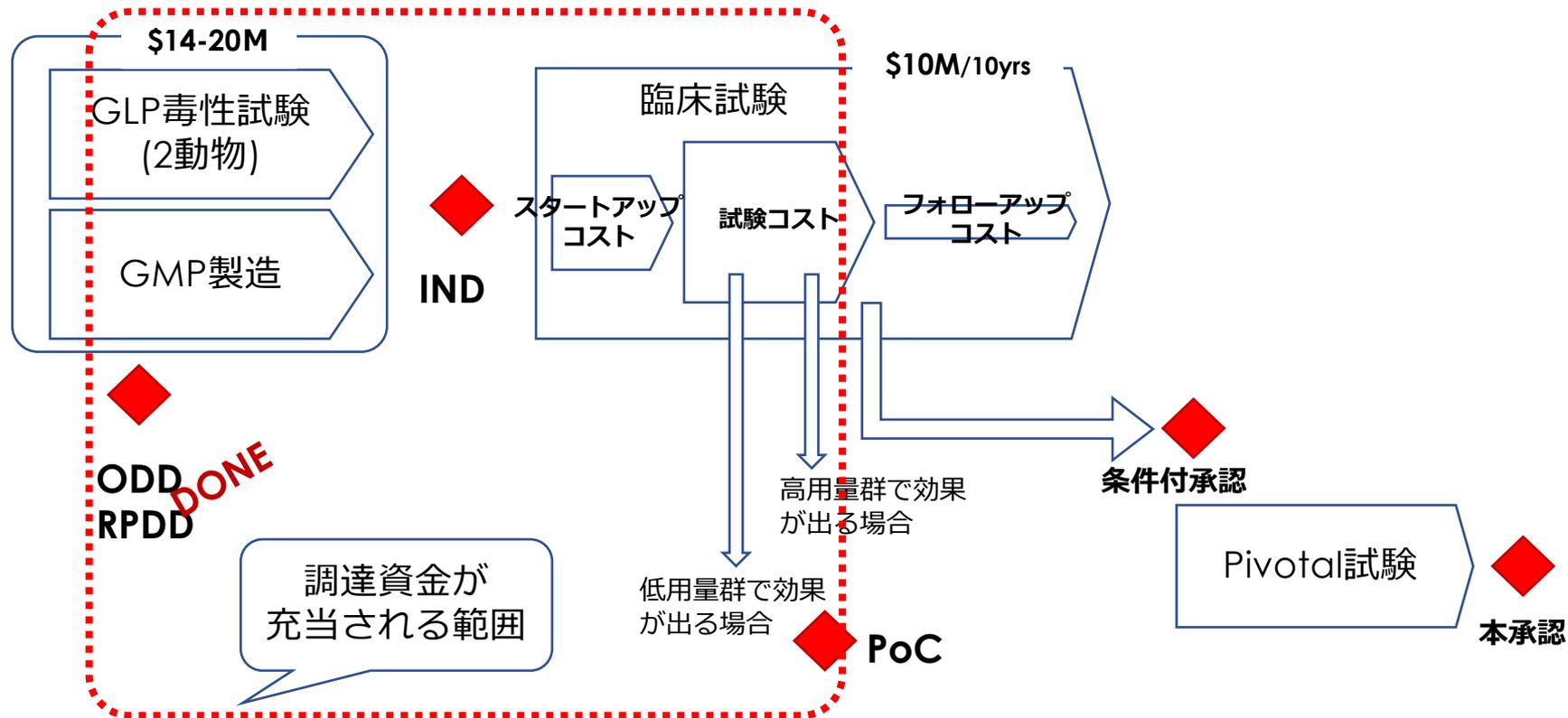
MDL-101、202関連 特許が日本で査定

- DMPK特許、日本で査定(9月)
 - DMPK遺伝子を標的とした筋ジストロフィーの治療方法
 - 特願2022-518586
- LAMA1遺伝子を標的とした筋ジストロフィーの治療方法(1月)
 - CRISPR-GNDM®を用いたLAMA1を標的としたLAMA2-CMDの治療法
 - 特願2022-509664



第2回転換社債および第14回、第15回新株予約権による資金調達

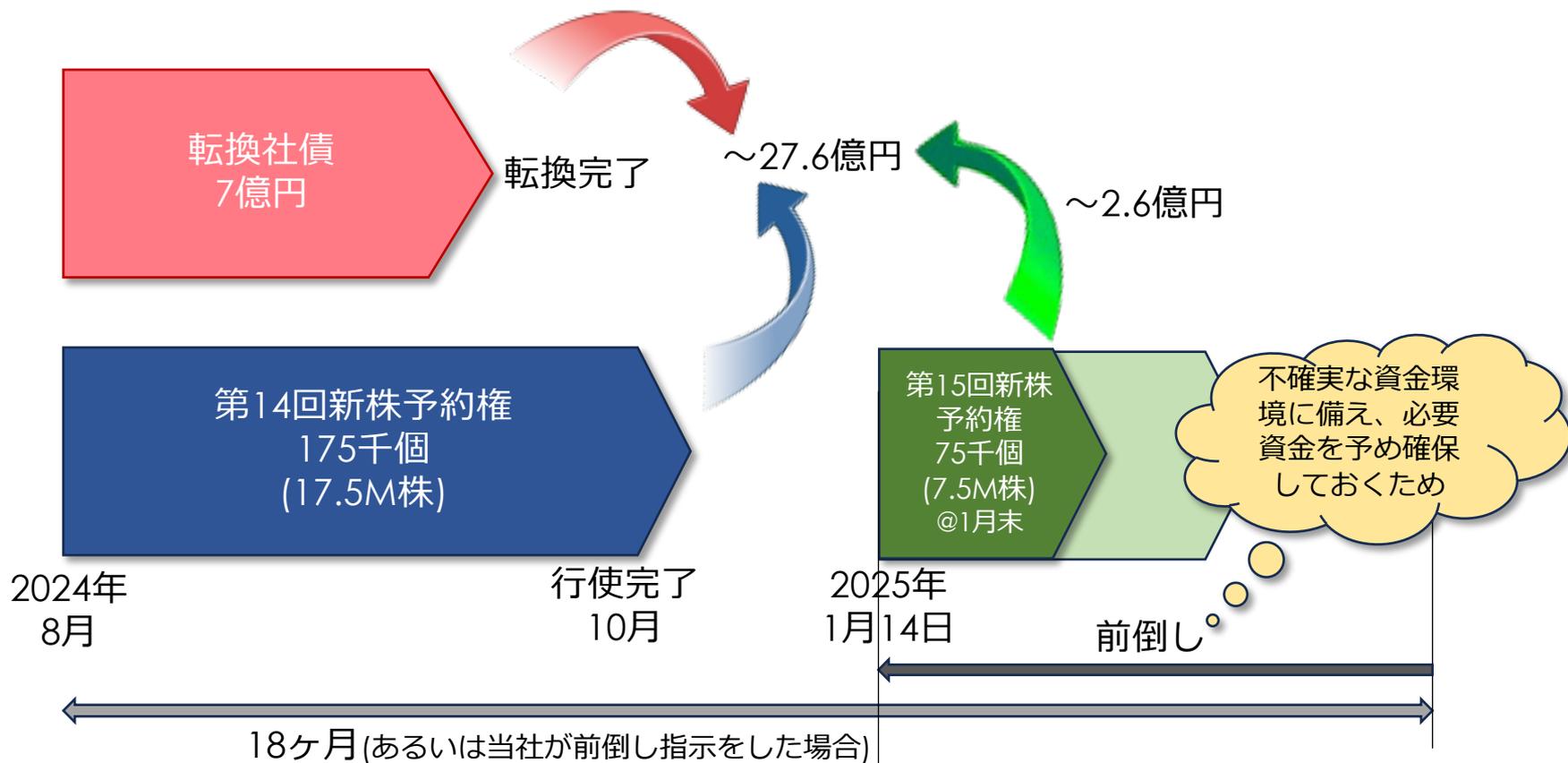
MDL-101のバリューストックポイントと到達までに必要となる資金



注) 資金需要は主にドルで発生するためにドルで記載しており、日本円相当額は為替によって変動する可能性があります。

資金調達の状況

第15回新株予約権の前倒し指示を実施。1月末までに43.9%が消化済



パイプラインの状況と今後のマイルストーン

MDL-101の臨床試験の2025年臨床入りを目指して開発を継続

パイプラインの状況



*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

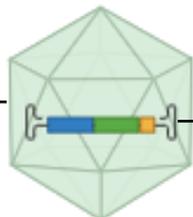
	これまでの進捗	今後予定されるマイルストーン
MDL-101 LAMA2-CMD	<ul style="list-style-type: none">マウス病態モデルでのPoCサルにおけるターゲットエンゲージメントPre-IND実施製造プロセスの確立ODD and RPDD受領データプレゼンテーション(7. 8, 9, 12月)	<ul style="list-style-type: none">GLP-ToxGMP製造IND (2025)
その他	<ul style="list-style-type: none">動物モデルにおけるPoCを確立<ul style="list-style-type: none">MDL-201 (DMD)MDL-104 (タウオパチー)MDL-205 (エンジェルマン症候群)MDL-207 (ドラベ症候群)MDL-103 (FSHD)MDL-105 (DCM)JCRとの共同研究第2ステップへGinkgo Bioworksとの提携GenixCure社とのMOU締結	<ul style="list-style-type: none">新キャプシド版GNDMへの移行(MDL-201)と動物モデルによる検証中枢神経プログラムに最適なキャプシドの探索と投与ルートの検討パートナーリングによる開発資金の手当て動物モデルにおけるPoC確立研究の継続と次のマイルストーンの達成

JCR社との共同研究が前進。第2ステップへ移行

静脈注射により低侵襲かつ脳の広範な部位に効率良く届く革新的な治療薬開発を目指す



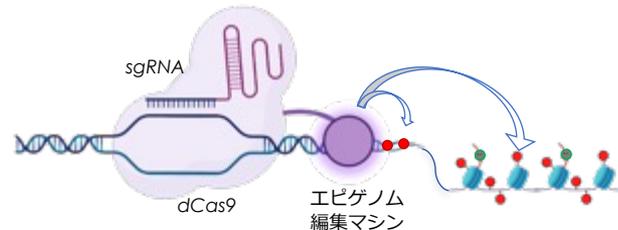
BBB透過型AAVキャプシド
JBC (J-Brain Cargo®) -AAV



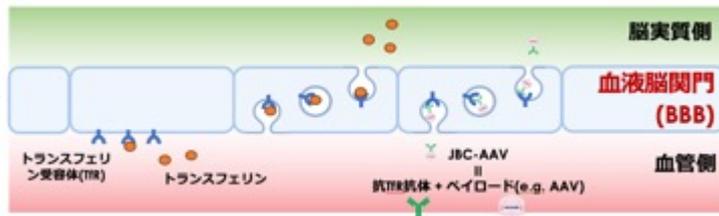
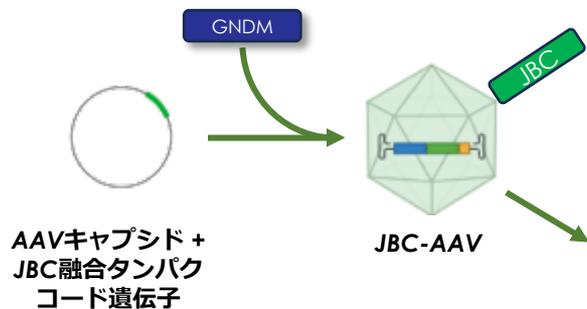
MODALIS

Payload
CRISPR-GNDM®

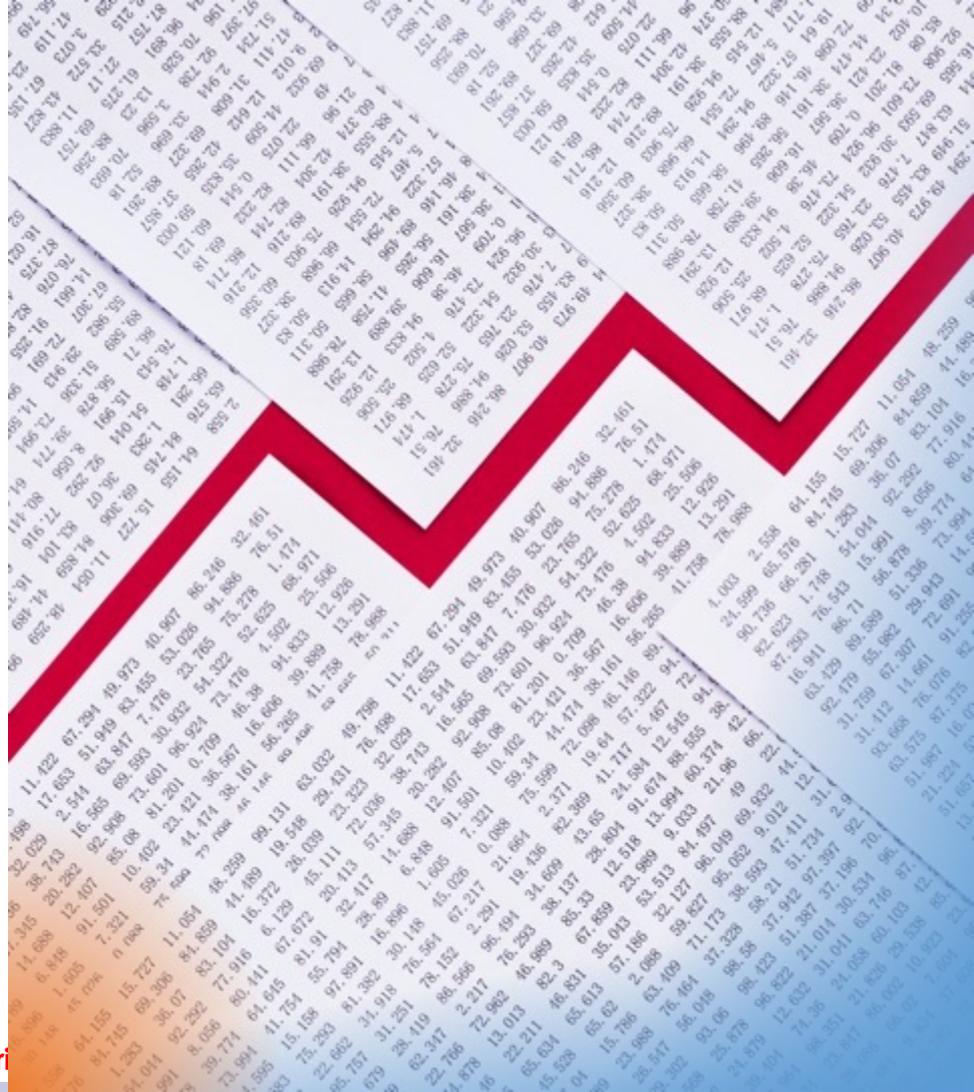
神経疾患を対象（非開示）
前臨床試験を共同で実施



脳実質内にJBC-AAVが薬効を發揮



2. 2024年12月期末 の財務状況



2024年12月期末 財務状況(貸借対照表)

2025年以降の事業に向けて必要な一定水準の現金および預金を維持

(百万円)

	2023年12月期末 (A)	2024年12月期末 (B)	差異 (B)-(A)
流動資産	1,956	3,617	1,660
現金及び預金	1,883	3,575	1,691
固定資産	69	74	4
資産合計	2,025	3,691	1,665
流動負債	198	117	△80
固定負債	447	26	△421
負債合計	645	143	△502
純資産合計	1,380	3,548	2,167
負債純資産合計	2,025	3,691	1,665
自己資本比率	66.8%	95.5%	

NOTE

- ・新株予約権の行使により、現金及び預金が増加
- ・転換社債型新株予約権付社債の転換により、固定負債減少。自己資本比率上昇。

2024年12月期末 財務状況(損益計算書)

MDL-101プログラムの臨床試験に向けた活動費用が主なものとなり、事業費用1,337百万円を計上

(百万円)

	2023年12月期 (A)	2024年12月期 (B)	差異 (B) - (A)
事業収益	-	-	-
事業費用	2,370	1,337	△1,033
研究開発費	2,102	1,092	△1,010
販管費	267	245	△22
営業利益	△2,370	△1,337	1,033
経常利益	△2,351	△1,303	1,048
当期純利益	△2,391	△1,317	1,073

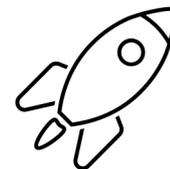
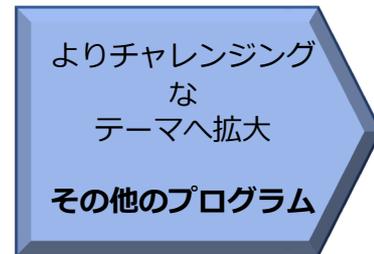
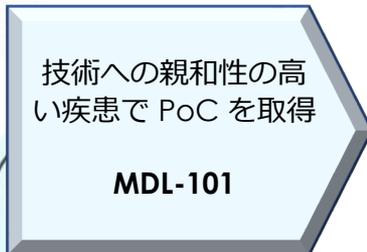
事業費用

- MDL-101 の臨床試験へ向けた前臨床試験および治験薬製造等の費用
- MDL-201を含む自社モデルパイプラインの研究開発費（主に、人件費、試薬等の研究材料費、家賃）

3. 成長戦略



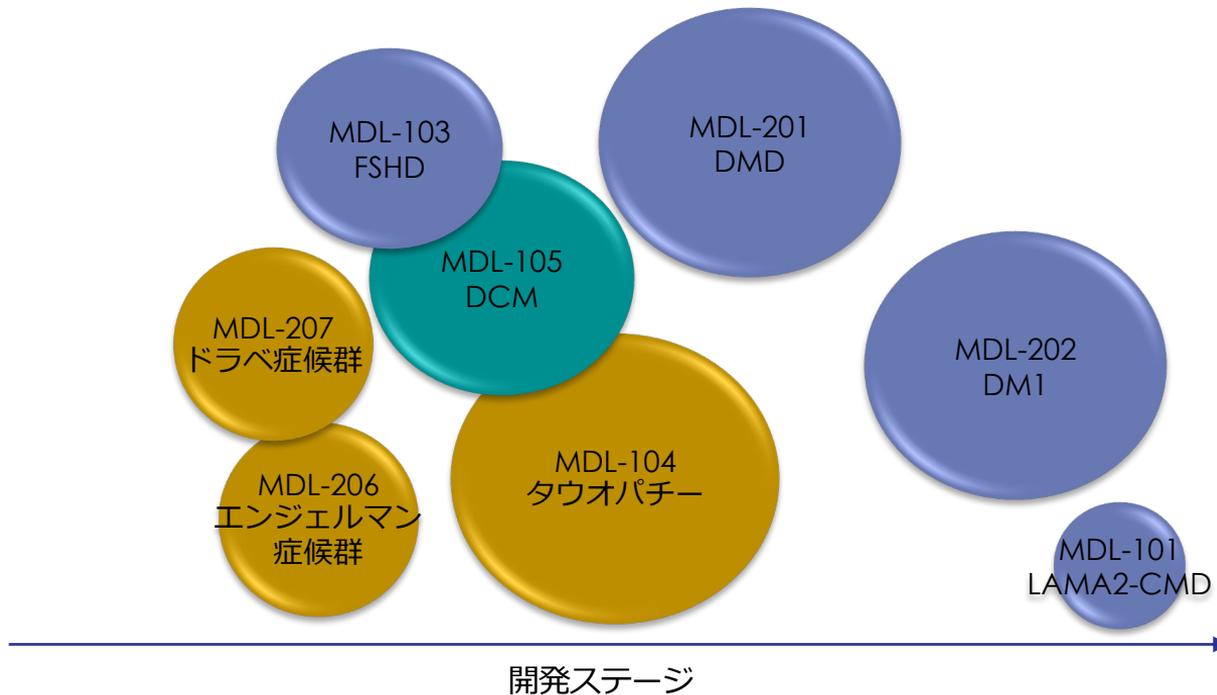
3段階のミッションを持ったパイプライン群で可能性を最大化



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、201、202などの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



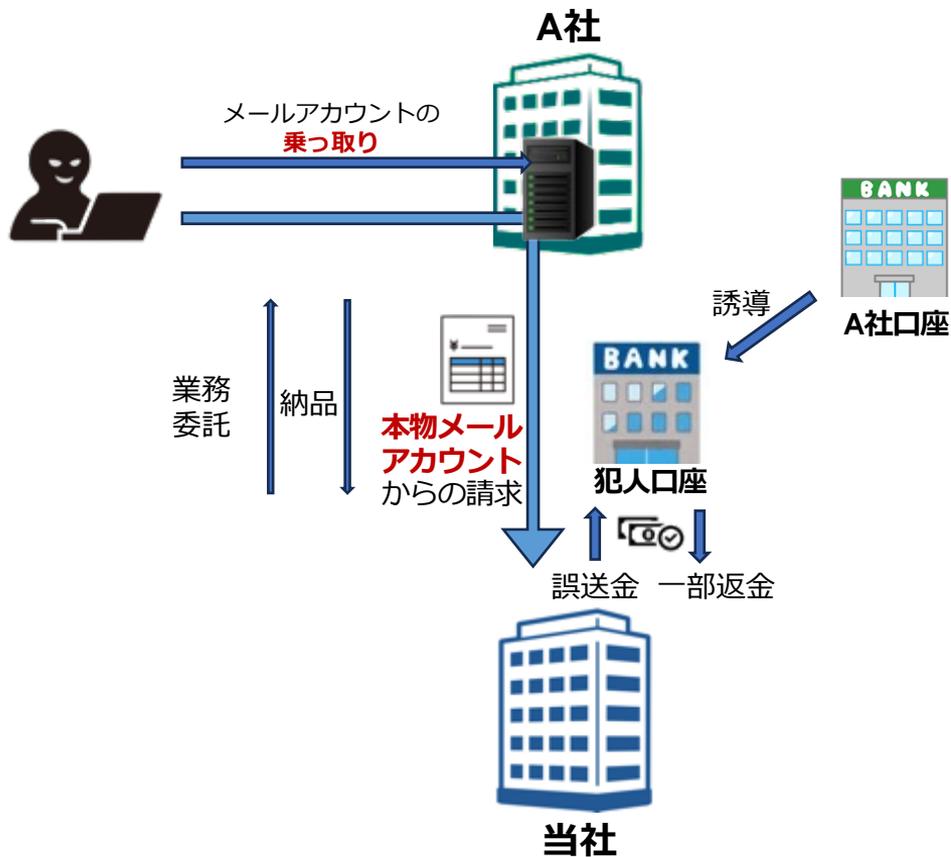
3. まとめ

2024 4Q決算のキーポイント

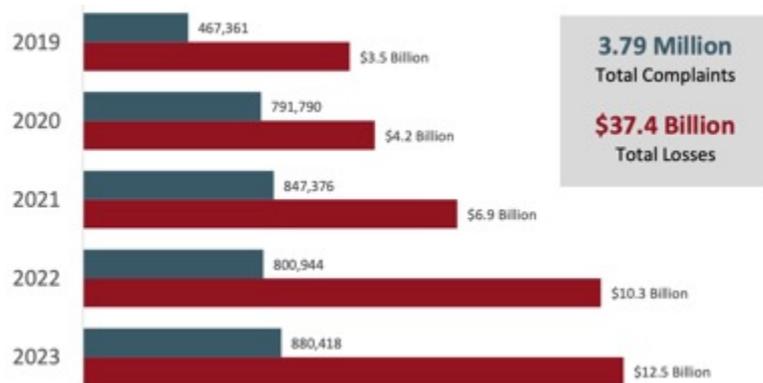
1. リードプログラムのMDL-101の開発は2025年INDを目指して開発を継続
 - **ODDおよびRPDD**の指定を受領(ODDは10月末)
 - IND enabling試験とGMP製造を遂行中。
2. MDL-101と最も似たメカニズムによる**DMD治療薬、MDL-201**の開発を再開。先行品の課題を解決し、それぞれ**ベスト・イン・クラス**のプロダクトになる可能性
3. JCR社との共同研究が前進。**第2ステップ**へ移行

ビジネスメール詐欺(BEC)に関する概略

当社の早期対応と IC3 RECOVERY ASSET TEAM (RAT)の対応により、犯人口座の凍結に成功し、過半の誤送金を回収



Complaints and Losses over the Last Five Years

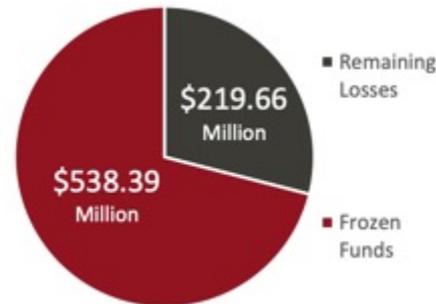


3.79 Million
Total Complaints

\$37.4 Billion
Total Losses

Success to Date

71% Success Rate
3,008 Incidents
\$758.05 Million Losses
\$538.39 Million Frozen



Source: www.ic3.gov

MODALIS



4. Q&A

Q1: 第15回新株予約権の前倒し行使の理由はなんですか？

- 当面の事業資金は第2回無担保転換社債型新株予約権付社債並びに第14回新株予約権で調達した約25億円で満たされていましたが、まだギャップがあったため、2024年8月7日のリリースおよび本資料24ページに説明される事業資金は充足されていなかったこと、昨今の市場環境の不透明感などを勘案し、前倒し判断を行うこととしました。
- なお、2月3日公表の通り、1月末時点で約43.9%が消化されておりますが、割当先との取り決めにより、需給にあまり影響のない範囲で行使されているものと考えます。

Q2: BEC被害の総額はいくらですか？

- 共同して被害にあったA社との取り決めにより、それを含む詳細はこれまでの報告以上には公表できないこととなっています。