

2022年12月期
第2四半期決算説明資料

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2022年8月5日

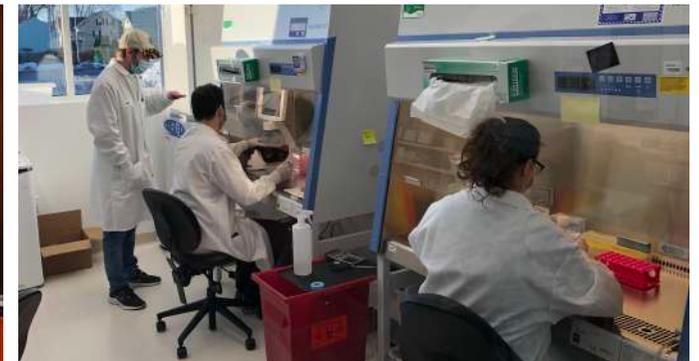
Copyright and proprietary to Modalis

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

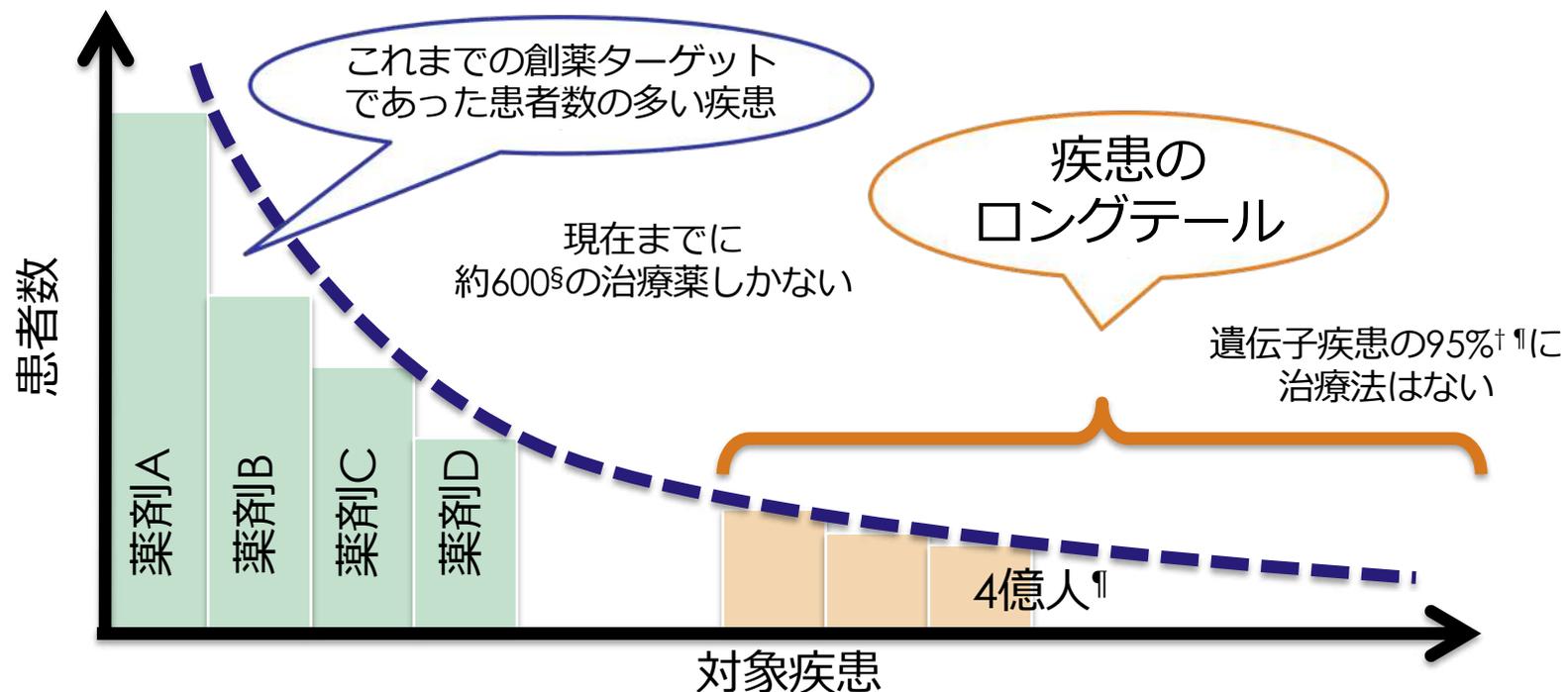
Every life deserves attention

(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。



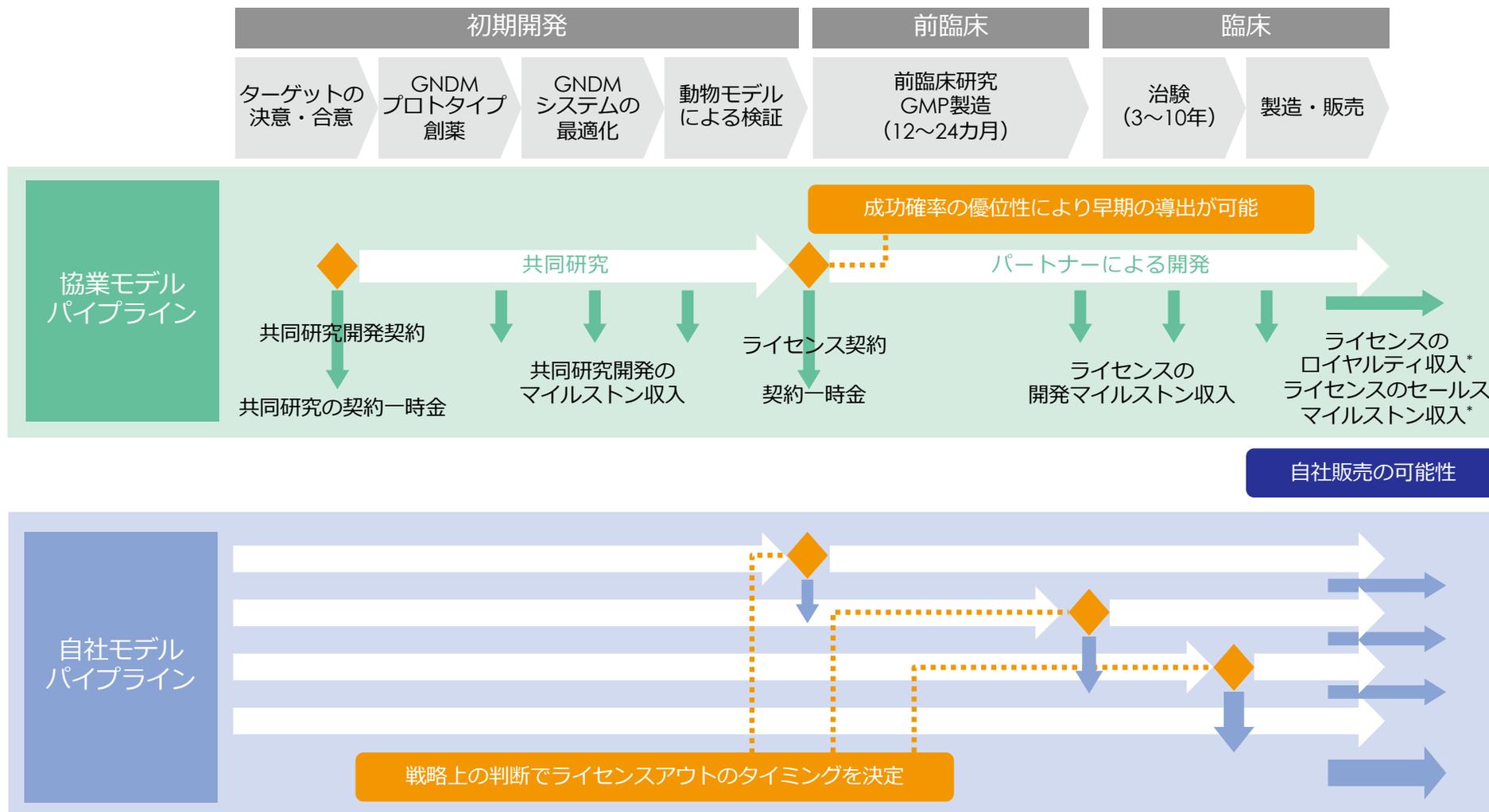
水平展開可能なローコストな開発アプローチが必要

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

ビジネスモデル

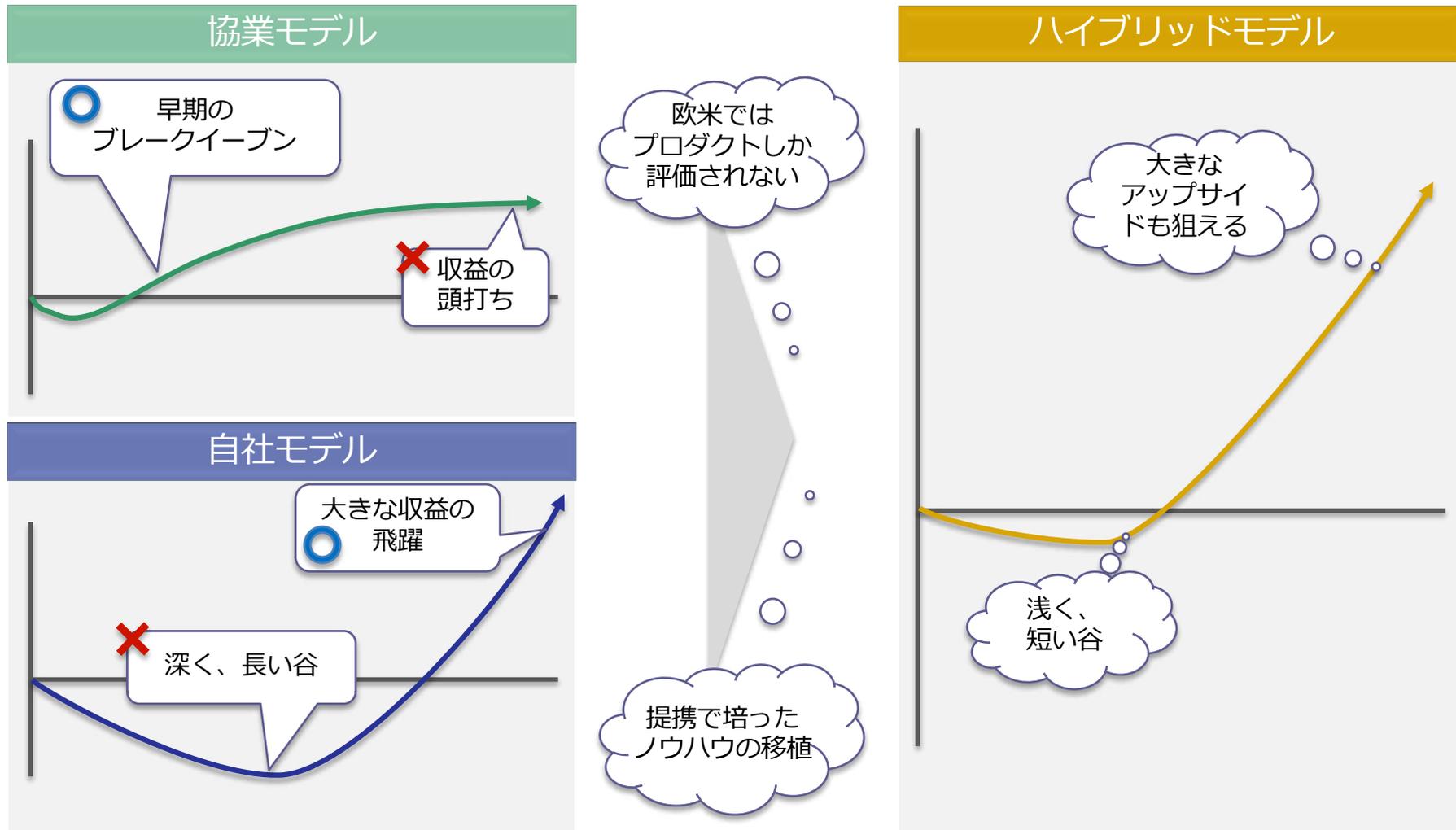
協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



* 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

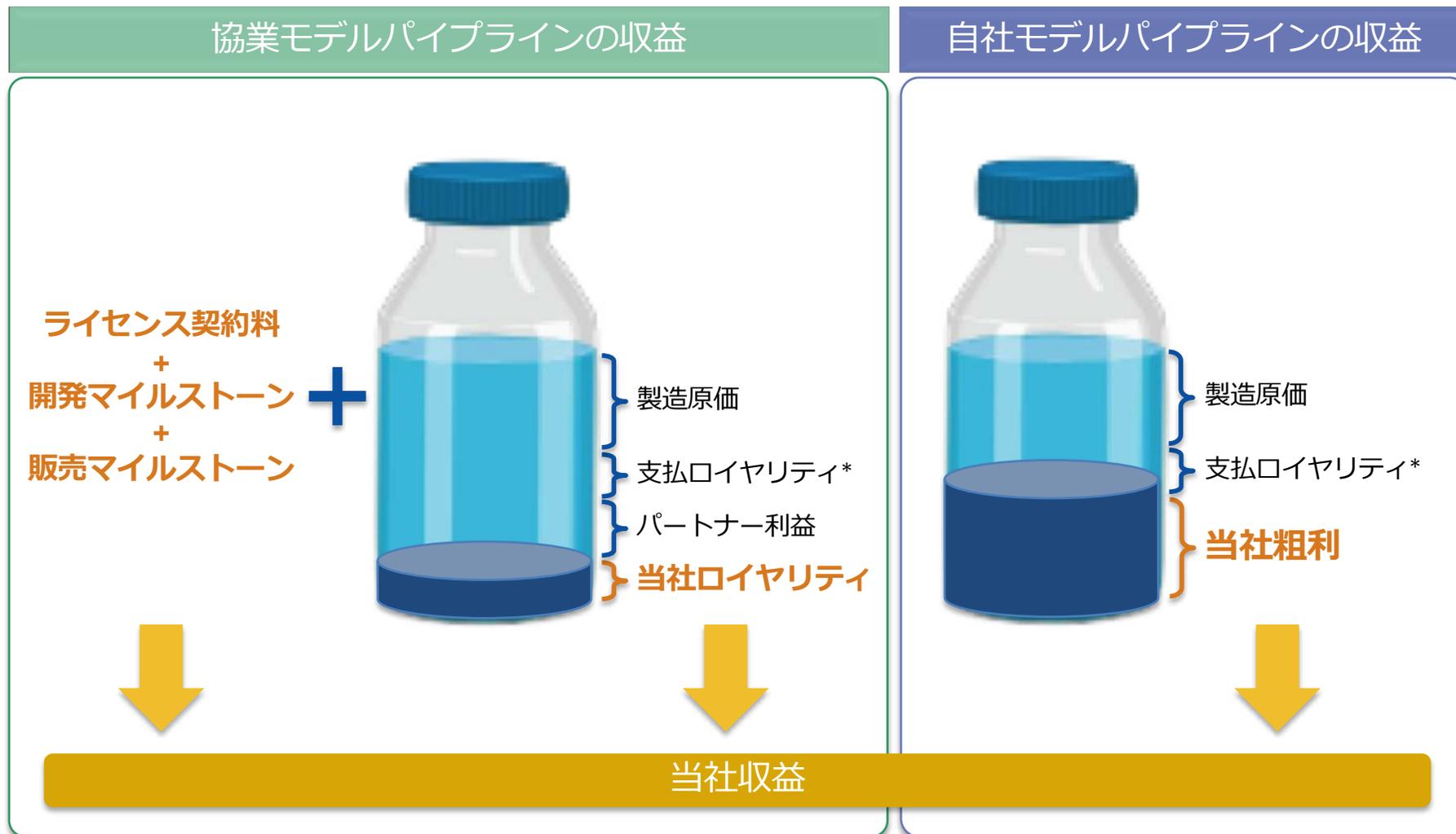
協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り



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

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、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®

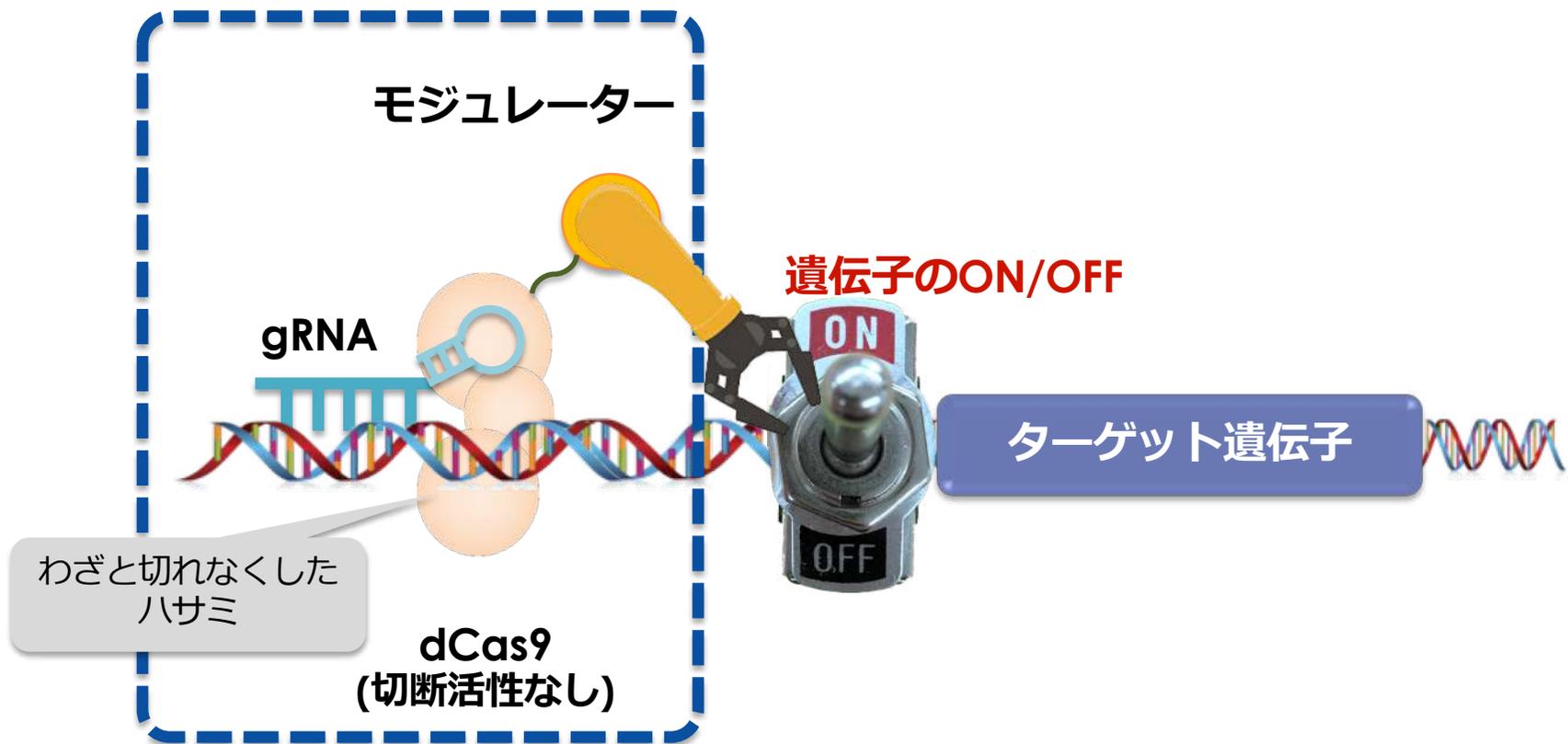
出典: Future Humanにおけるインタビュー - "Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR"

「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

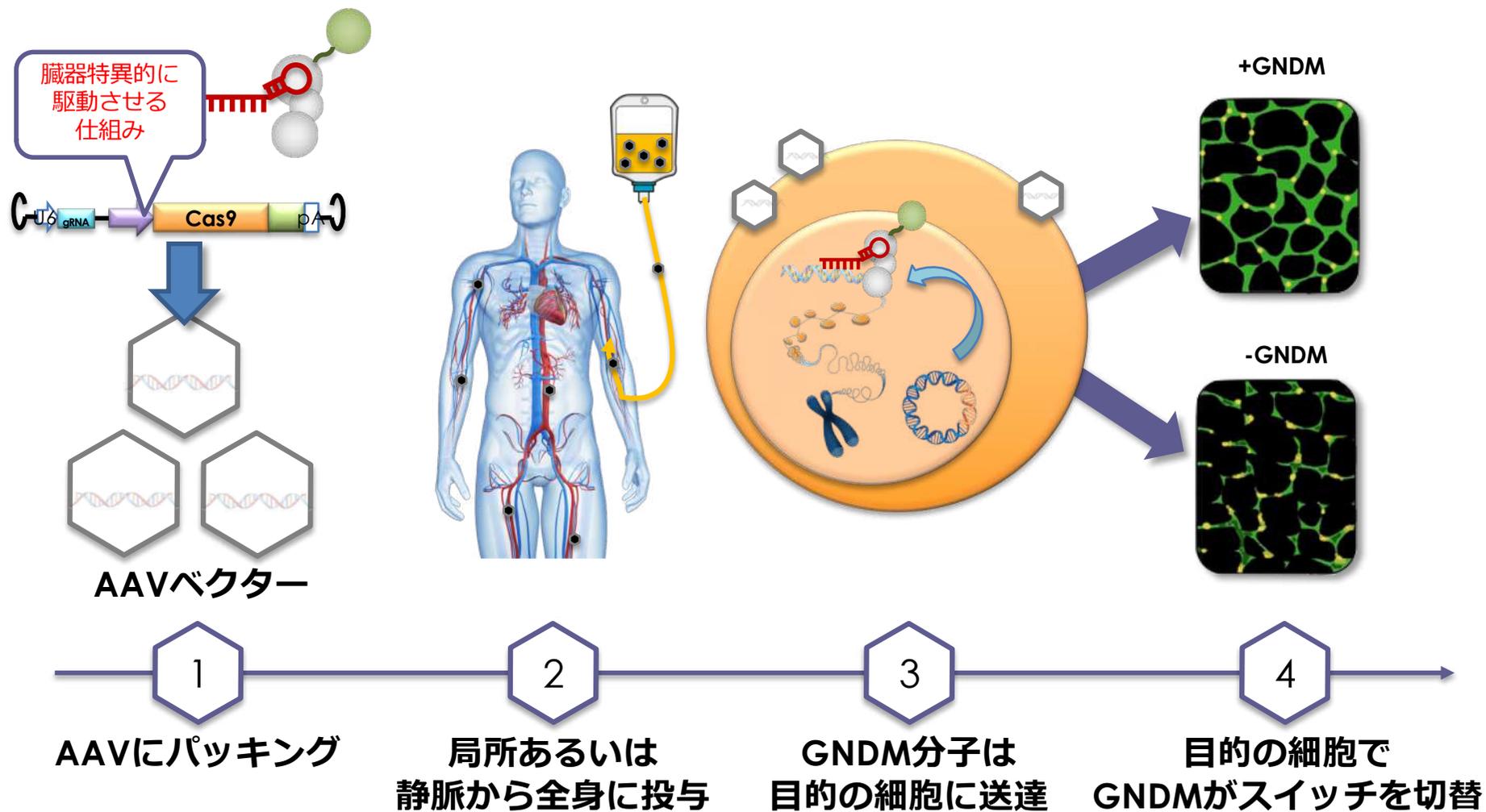
CRISPR-GNDM[®] (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



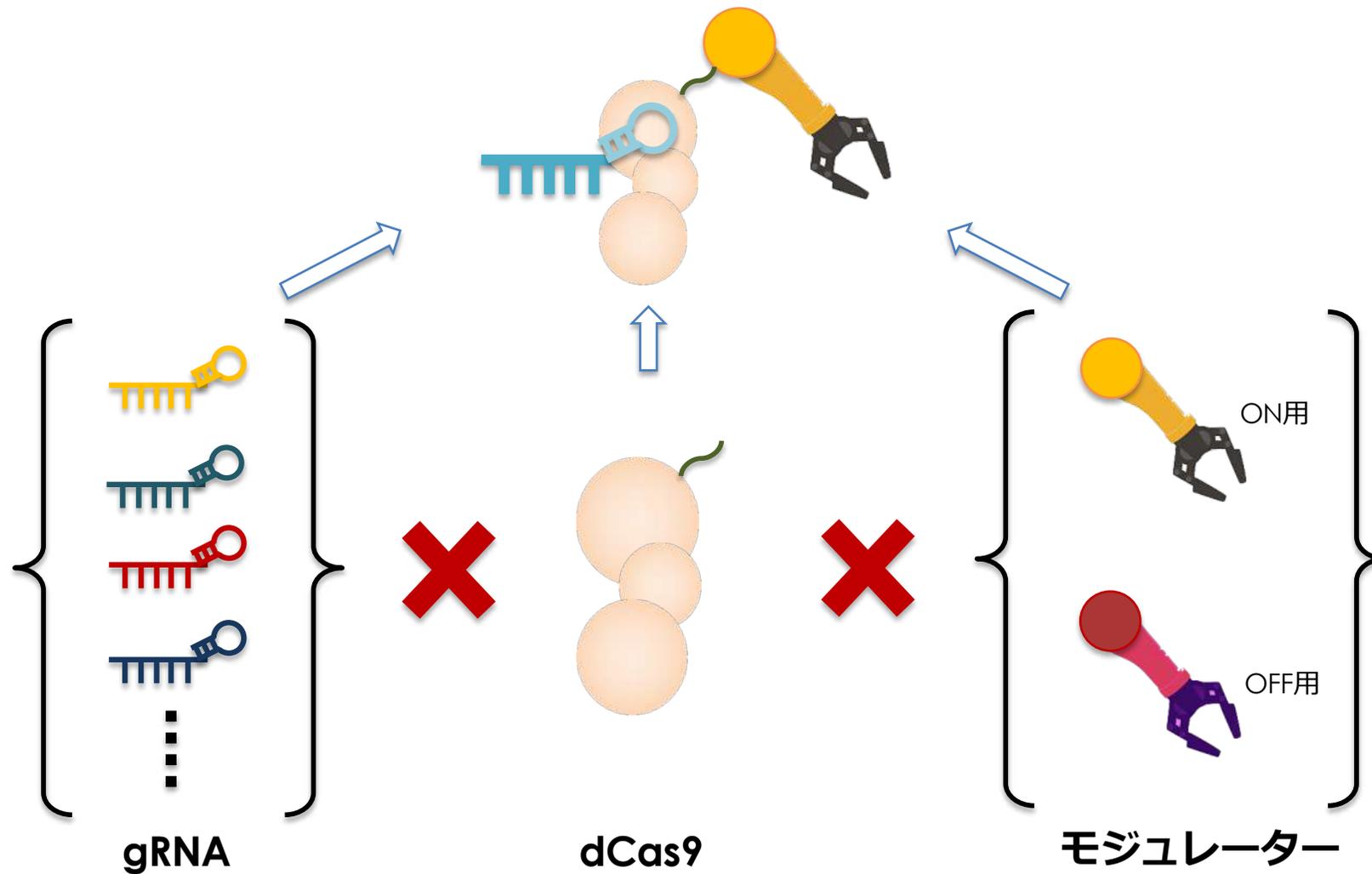
CRISPR-GNDM[®]の送達方法

AAVベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む

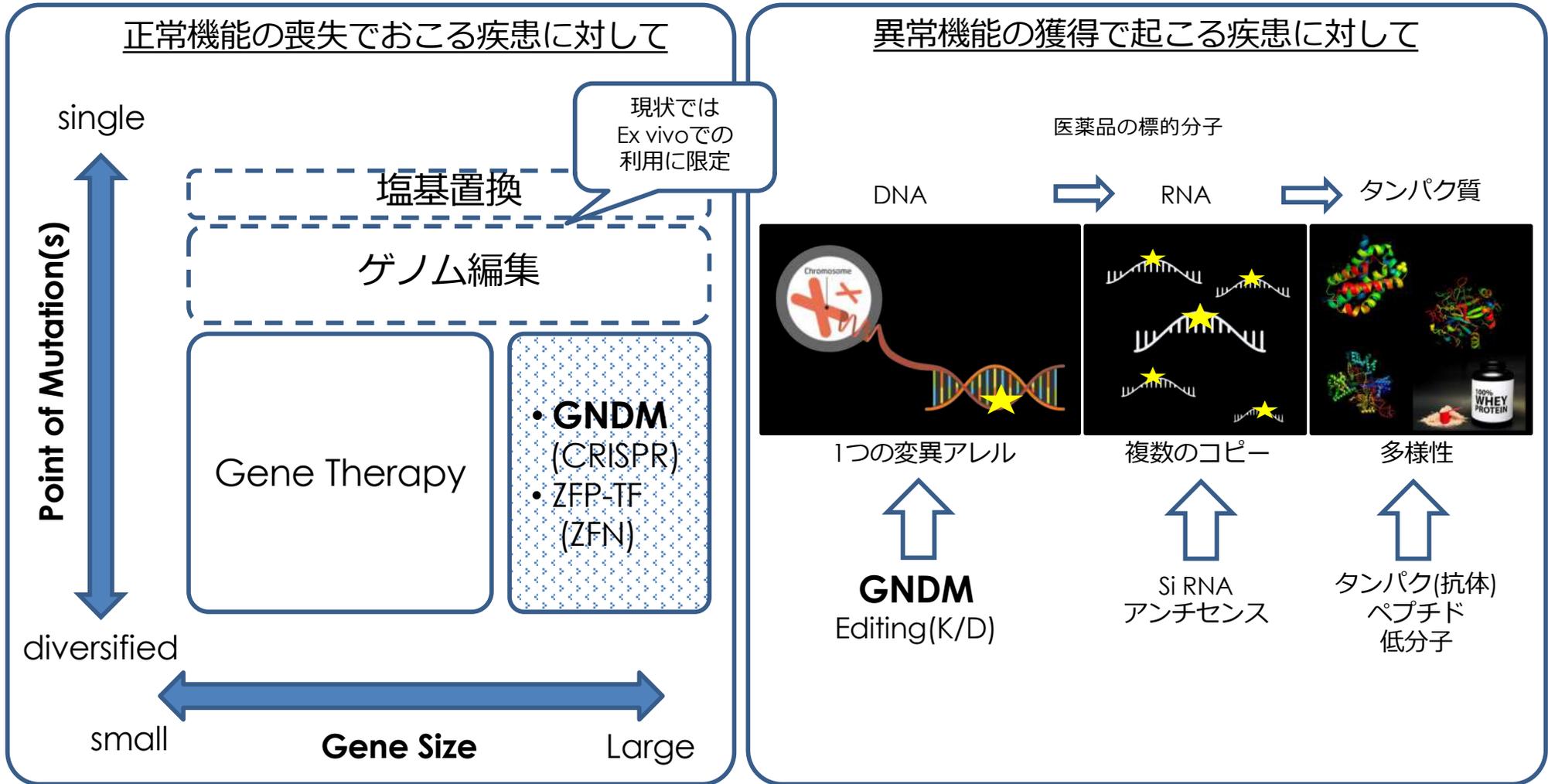


なぜGNDMはスケーラブルなのか

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 (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	

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2四半期 業績状況

(百万円)

	2021年12月期 第2四半期 (A)	2022年12月期 第2四半期 (B)	差異 (B) - (A)
事業収益	1	40	39
事業費用	478	908	430
研究開発費	349	778	429
販管費	129	130	1
営業利益	△477	△868	△391
経常利益	△464	△780	△316
当期純利益	17	△775	△792

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）
- ・ 事業の進捗及び自社モデルパイプラインの増加に伴う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）

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	→	→				
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	→	→				
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	→					

協業モデル

自社モデル

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2四半期 財務状況

(百万円)

	2021年12月期末 (A)	2022年12月期 第2四半期 (B)	差異 (B) - (A)
流動資産	5,067	4,255	△812
現金及び預金	4,936	4,158	△778
固定資産	1,002	1,088	86
有形固定資産	223	342	119
特許実施権	704	673	△31
資産合計	6,069	5,343	△726
流動負債	181	205	24
固定負債	339	325	△14
負債合計	520	530	10
純資産合計	5,549	4,813	△736
負債純資産合計	6,069	5,343	△726
自己資本比率	91.4%	90.0%	

- 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

2022年12月期 第2四半期 キャッシュ・フロー状況

(百万円)



A 営業キャッシュフロー	<ul style="list-style-type: none"> 税金等調整前当期純損失 (△780) 減価償却費 (58)
B 投資キャッシュフロー	<ul style="list-style-type: none"> 有形固定資産の取得による支出 (△129)
C 財務キャッシュフロー	<ul style="list-style-type: none"> 新株予約権の行使による株式の発行による収入 (7)

2. 当期のトピック

MDL-101 の進捗サマリー

- 2022/1Q報告まで
 - 2種の動物モデル (dy2j and dyW) およ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
 - サルパイロット試験において投与量およ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
- それ以降の進捗:
 - INTERACT ミーティング実施(7月中旬)→次ページ参照
 - パイロット毒性に向けた2番目のサル試験in-life*パート終了。サンプル解析中
 - Pre-INDおよびINDに向けた試験デザインおよび実施
 - GMP 製造に向けたプロセス開発進行中
 - クリニカルアドバイザーの設定
- 今後の予定:
 - 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
 - GMPに向けたプロセス開発およびパイロット製造継続

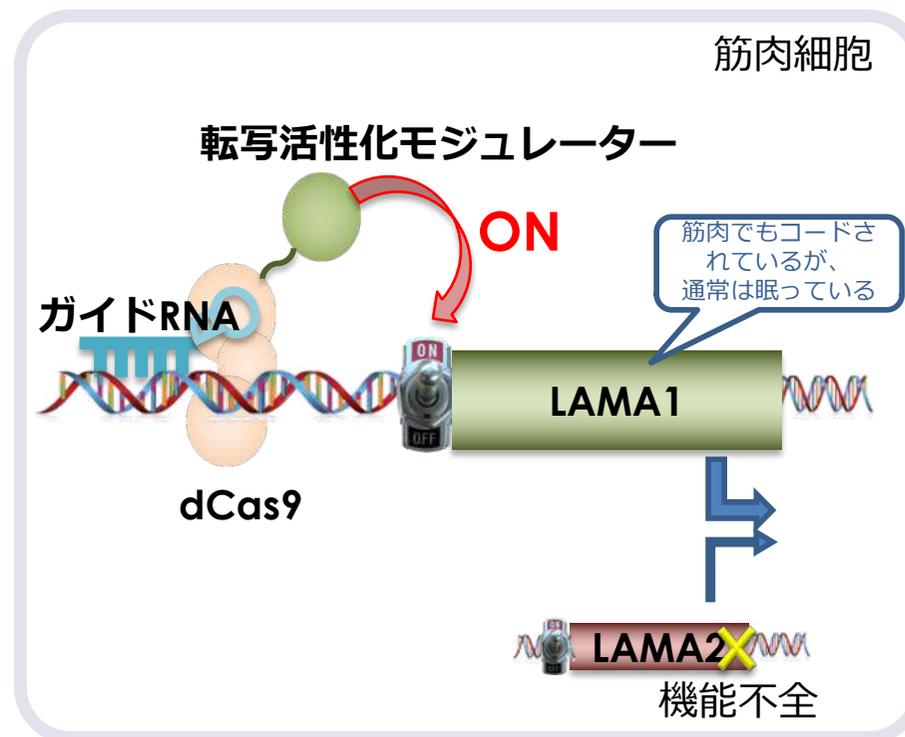
in-life*: 試験の投与およびモニタリング期間

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



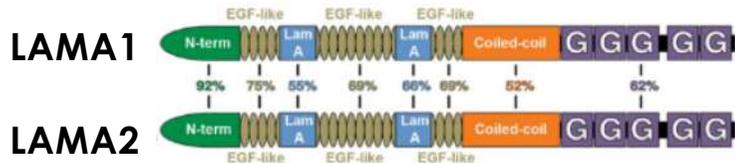
出所: 難病情報センター及びFlores et al, *Frontiers in Molecular Neuroscience* vol 13 (2020) *Ophanetより

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

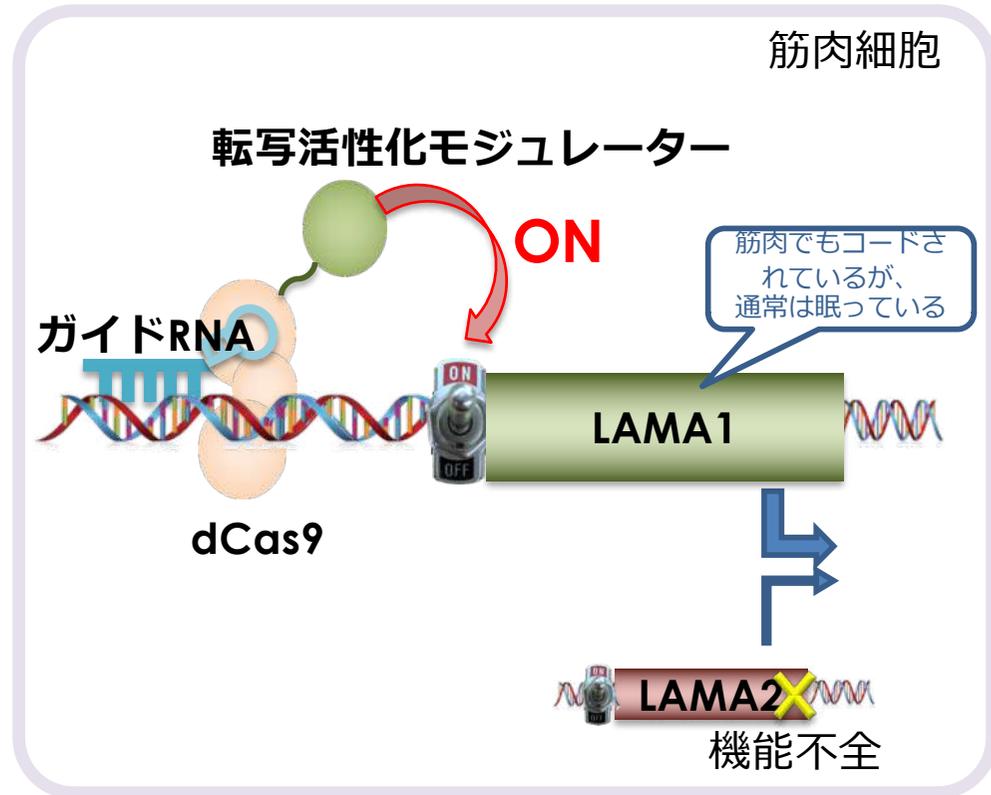
LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



LAMA1とLAMA2タンパクの構造

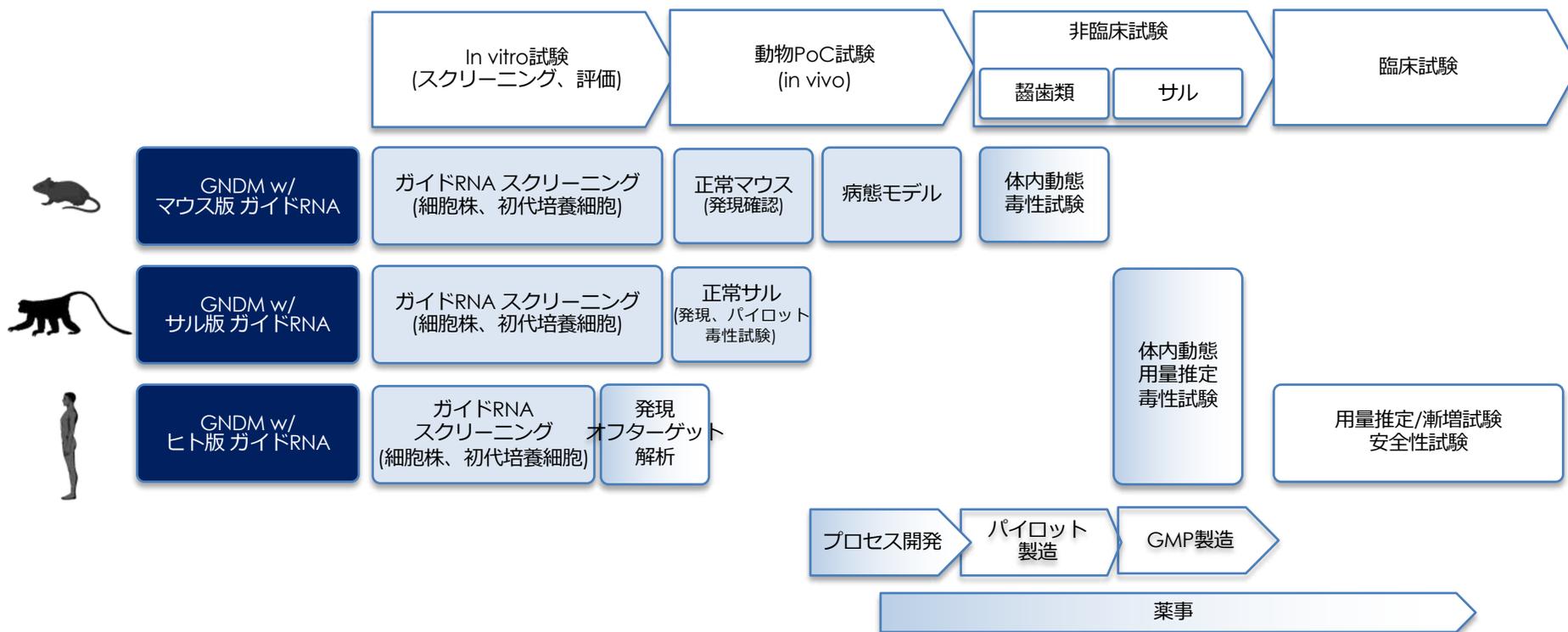


CRISPR-GNDM® での治療コンセプト

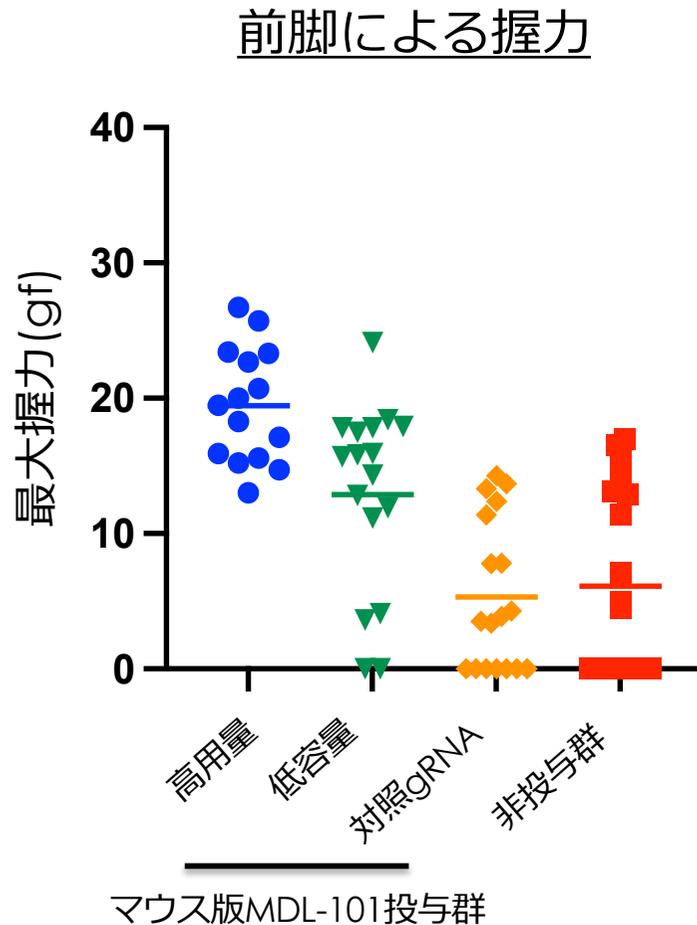


2種の動物における検証を経て、プロセス開発など製造の確立、 薬事を含む前臨床試験にむけた取り組みを本格化

CRISPR-GNDM®の臨床までのパス



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



- dyWマウス (重篤なMDC1 α モデルマウス) にGNDM (非特異的gRNA および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

INTERACT*ミーティングサマリ

- 開催時期: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および質問に対して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
 - 製造プロセスおよ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、計画していた試験およ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*

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)

- ヒト化TauモデルマウスにてGNDMによるTauの抑制を確認

■ MDL-105 (TTN)

- サイエンティフィック、クリニカルアドバイザーを設定

➤ その他

■ 第25回米国遺伝子細胞治療学会(ASGCT)にてMDL-101, 104, 105, 205を含む6演題を発表 (5月16-19日@ワシントンDC)

- <https://annualmeeting.asgct.org>

■ CureCMD(curecmd.org)コンファレンスでLAMA-1およびTitinプログラムに関する進捗を発表 (6月29日-7月1日 @テネシー州ナッシュビル)

- <https://www.scifam.info>

その他事業に関する進捗サマリー

➤ 特許に関する進捗

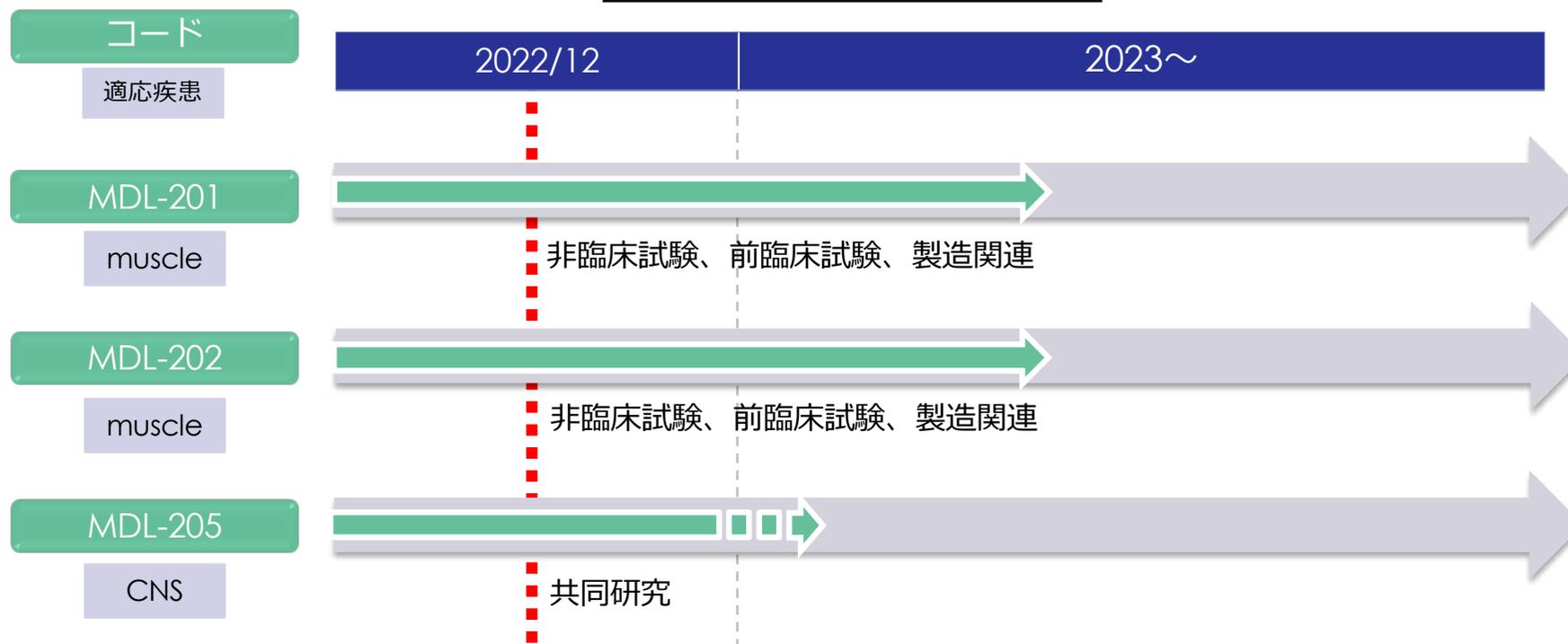
- 米国特許庁より当社とアステラス社とが共同で出願した「ユートロフィン遺伝子を標的とした筋ジストロフィーの治療法」の査定通知を受領 (6月)

➤ 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
- 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

協業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-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



To be announced

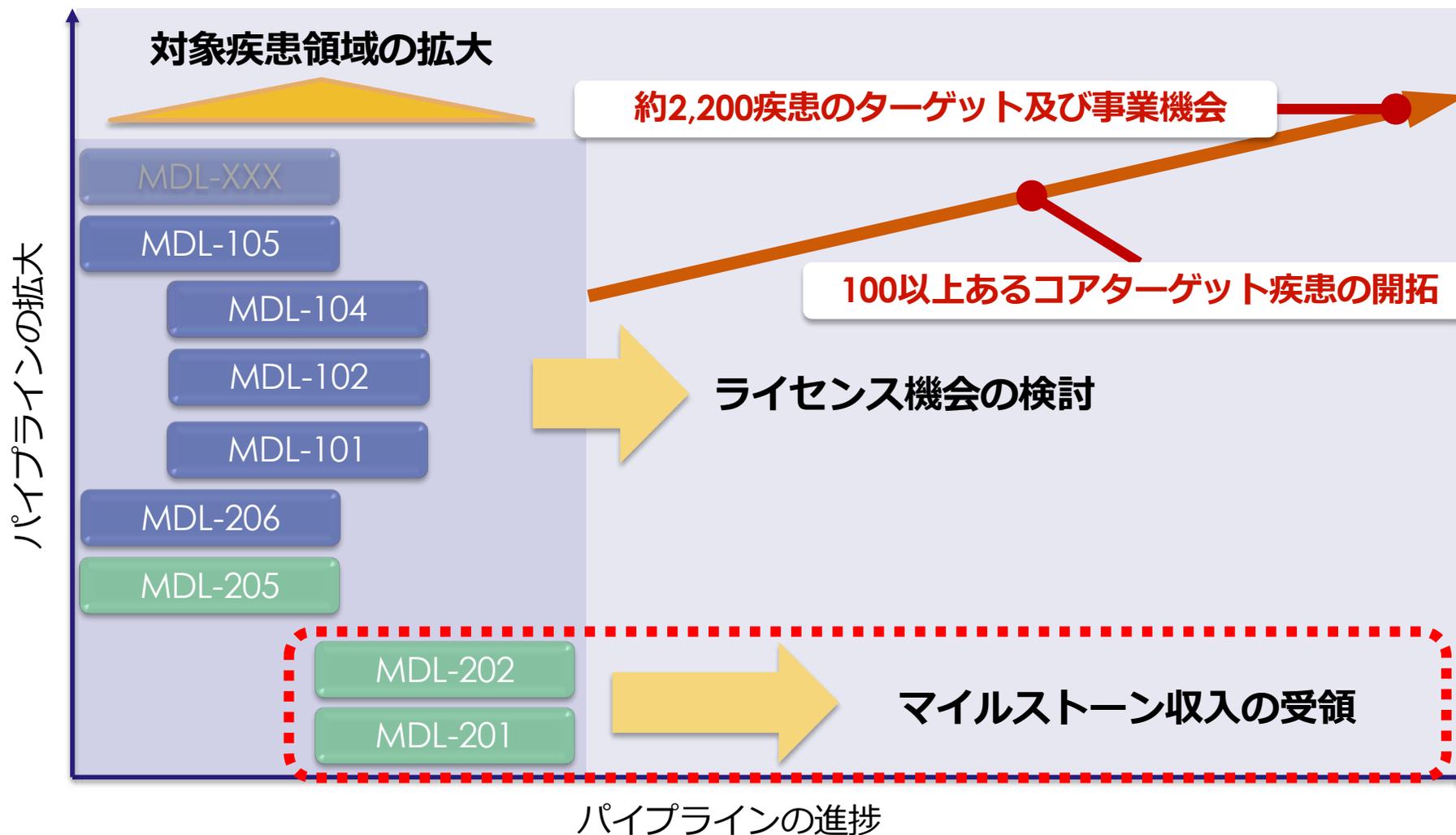
*予定されるマイルストーンイベントは将来情報であり、状況に応じて変更される可能性があります。

3. 成長戦略

成長戦略

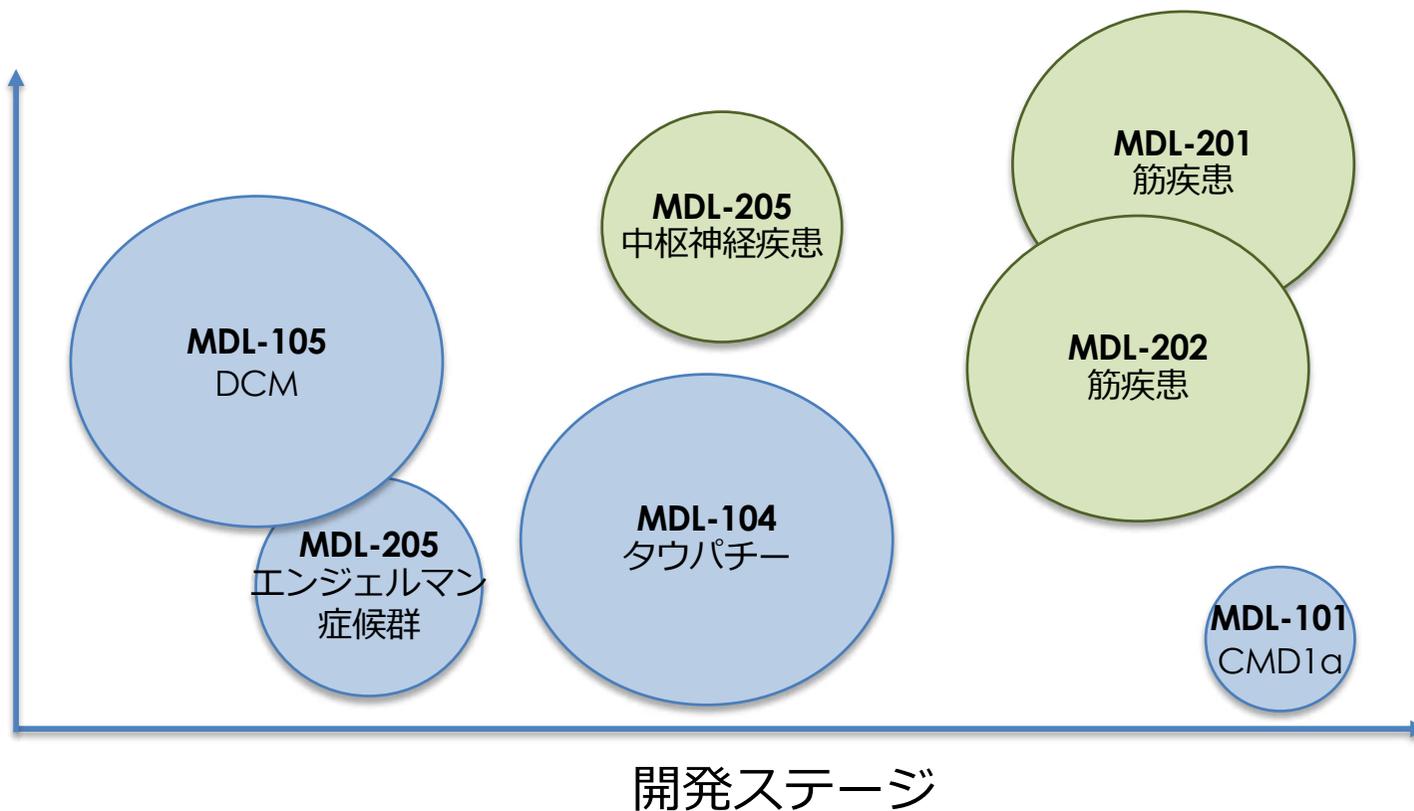
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

当社パイプラインの今後の展開



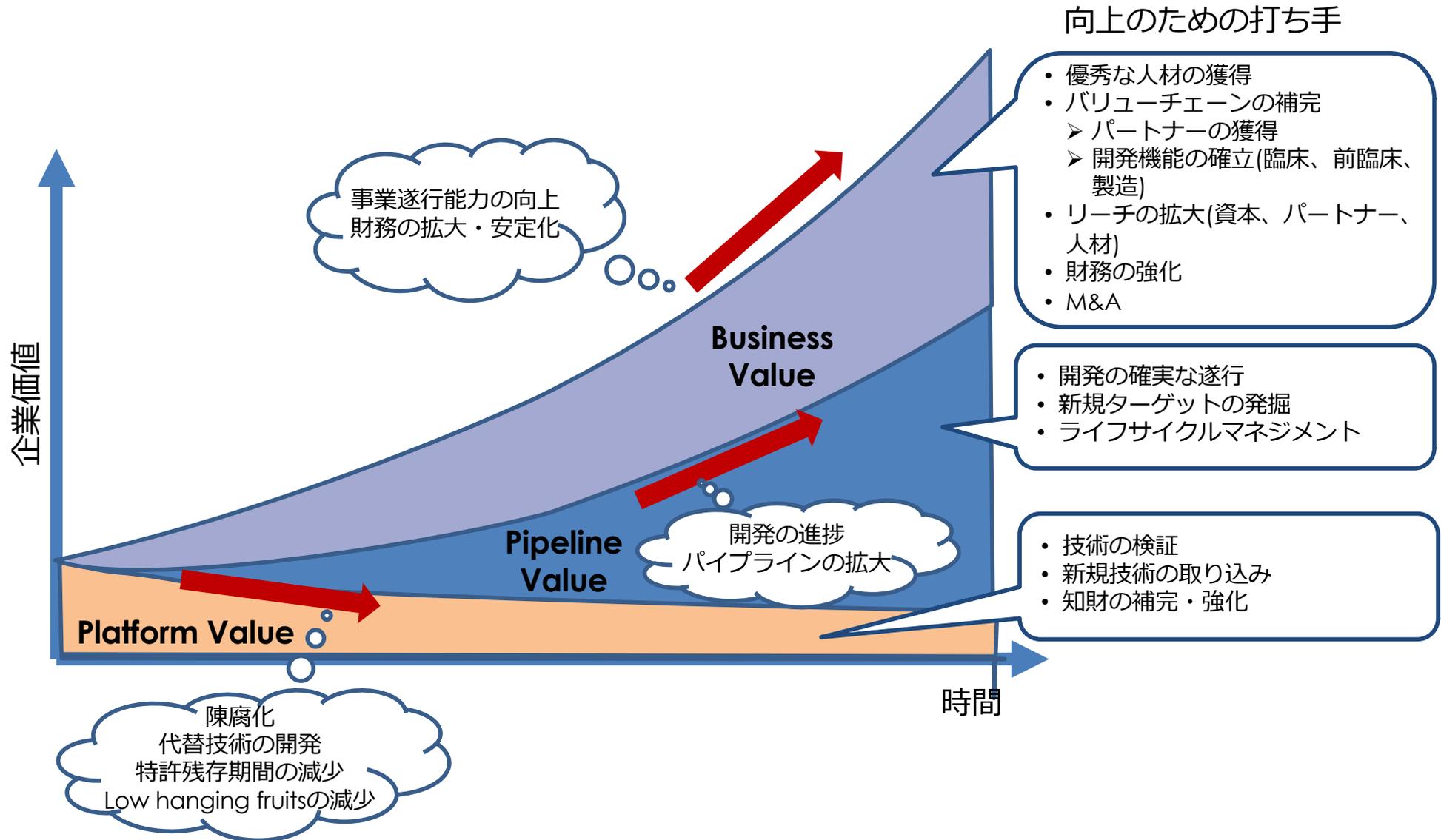
MDL-101 で作る開発実績を、大型パイプラインが追いかける

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

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 MDL101のライセンスアウトが2022年前半の計画でしたが、進捗は怎么样了か？

- A) 引き続き有力なパートナー候補との対話は続けておりますが、臨床試験に向けた開発を計画通りに進めていくことが結果的にはプログラム及び技術への付加価値を高めることとなり、より良い条件で提携の実現に繋がると考えて事業を進めております。
- 提携は当社のみならず相手側の意思やタイミングによって決定されるものであるため、当社のみでの努力によって実現するものではありません。一方で、当社が参加した CureCMDにおいてあらためて認識しましたが、MDC1Aという病気は患者様の生命に関わる猶予のない病気であり、当社の開発する薬が希望である現状を踏まえると、当社のできることにとしては最速で開発を進め、高いコミットメントを持って一緒に開発を進められるパートナーと然るべき時期に然るべき条件で合意をすることであると考えます。

Q2 パートナリング目標を非開示方針とした理由を教えてください。

A) 当社は自社モデルパイプラインについて、投資情報に資すると考えパートナーリング目標の意思や時期を開示しておりました。

しかしながら、パートナーリングは開発状況の進捗や当社の意思だけでなく、相手方の意思や戦略に依存して行われるものであるため、当社のコントロールにはないものを開示対象とすることは投資情報に適さないと判断しました。また、当社のパートナーリングの意思や期限を開示をしていくことは交渉上に良い影響を与えないこと、また実際にそのような影響がでているケースも発生しております。そのため、パートナーリング目標を非開示の方針といたしました。

Q3 ASGCT（米国遺伝子細胞治療学会）で発表されたとのことですが、反応はどうだったのでしょうか？

- A) 本年のASGCTは当社にとって初めて学術会議で当社技術及び開発品目を発表する機会となったわけですが、多くの注目を集めたと考えています。これは、遺伝子治療やゲノム編集という急速に発展する分野の中でも、当社のアプローチが極めて新しくユニークであること、また、エピゲノム編集や遺伝子制御を標榜する新しい企業が登場していることと整合しています。
- 結果として、複数の提携に関する問い合わせを受けることとなり、今後の事業展開に大いにポジティブに働いたと考えています。

Q4 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、どのような影響がありますか？

A) 日本に続いて米国で特許査定となったということは、製品が当該国で本特許にもとづく医薬品が上市された際に特許によって保護がなされるということになります。したがって、医薬品の市場として約半分を占めると考えられる米国での特許査定は大きな意義があると考えます。

当社は引き続きパートナーと共に、残りの対象国においても特許の成立を目指す方針です。

Q5 FDA との間で INTERACT meetingの結果どうでしたか？

A) 本ミーティングはMDL-101及びCRISPR-GNDM技術が医薬品当局と接触する最初の機会となりました。

詳細な内容の開示をすることはできませんが、ミーティングの結果以下の事項について当社側の理解が進むことになりました。

1. 当該開発品および技術の遺伝子治療における位置づけおよび適用されるガイドライン
2. 治験薬とGLP試験に用いる標品とのブリッジングに関する論点
3. INDにおいて当社が示すべきデータ
4. Pre-INDにおいて当社が示すべき試験デザインの根拠

結果として、当社が当初より考えていた試験デザインとFDAの見解は概ね一致しており、当社の試験計画・戦略に大幅な変更を行う必要が無いと当社は考えております。

参考：

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

Q6 6/7閣議決定された岸田内閣の骨太方針に「遺伝子治療」が明記されていますが、どんな影響がありますか？

- A) 遺伝子治療が現内閣の考える重点領域の1つとして取り上げられたということですが、予算措置および法整備などはこれに基づいて今後なされていくことと当社は理解しており、当該決定の影響は現時点ではまだ不明です。
- しかしながら、当社が事業領域とする分野が国益に関わり、インセンティブを付与していくべき重点領域とされたということは、当社事業に追い風にこそなれ、逆風になるものではないと考えています。願わくばその中でも適切な選別が行われ、予算配分が行われることを望んでおります。

参考：経済財政運営と改革の基本方針 2022 について

https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2022/2022_basicpolicies_ja.pdf