

2023年12月期 第4四半期決算説明資料

The switch



is the Key

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2024年2月20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。
- 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。

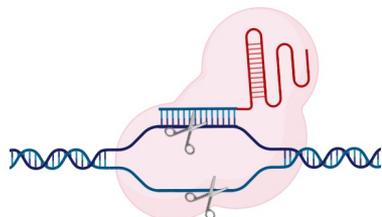
MODALIS バリューハイライト

-  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、臨床試験までの**薬事的な道筋**が明確化

CRISPR-GNDM[®]はDNA改変を伴わない差別化された技術 遺伝子疾患をスイッチのON/OFFで制御する

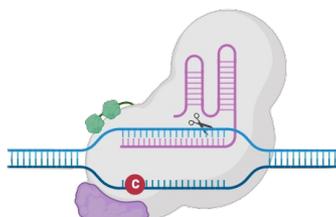
遺伝子治療技術

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

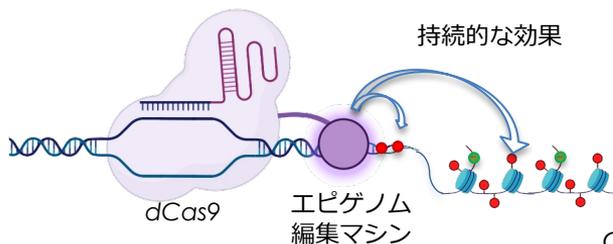
siRNA / アンチセンス核酸



一時的な抑制

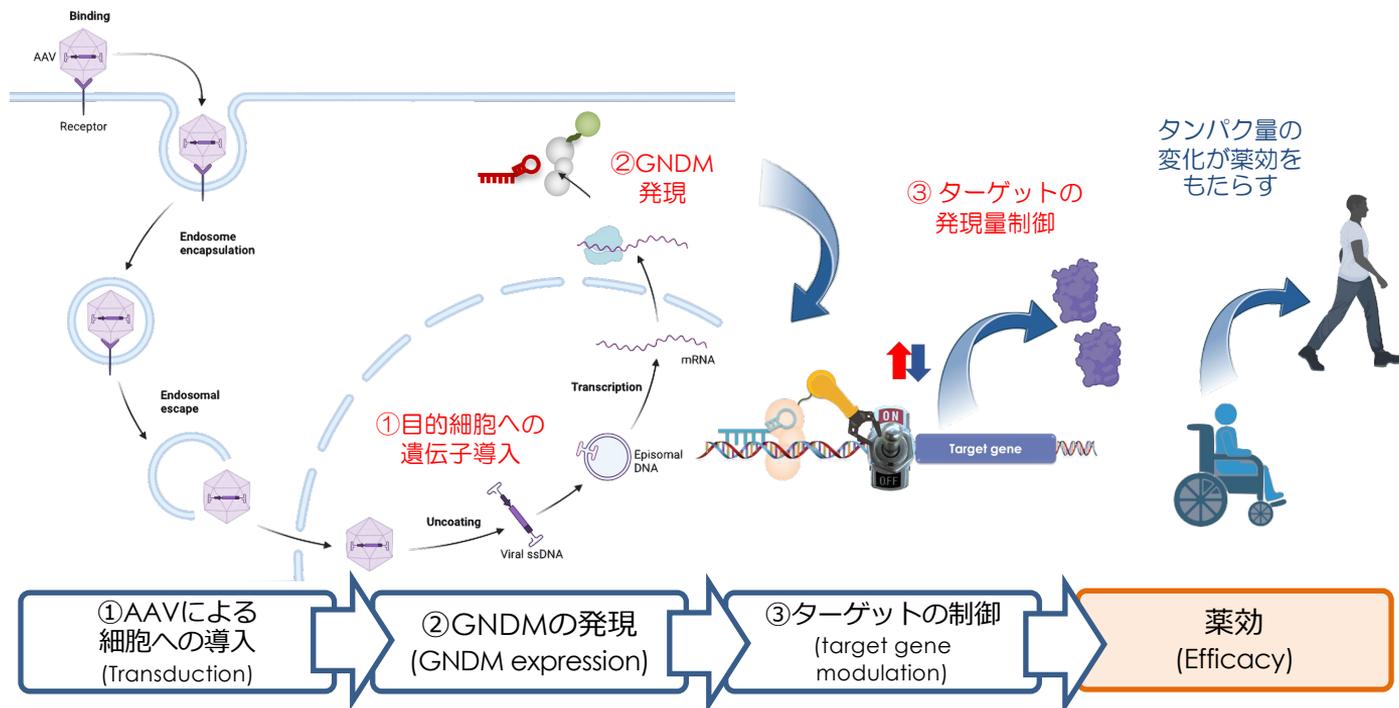
エピゲノム編集(CRISPR-GNDM[®])

DNAの切断や改変を伴わない



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

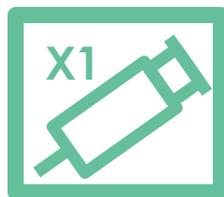
CRISPR-GNDM[®]は3ステップを経て薬効を見せる



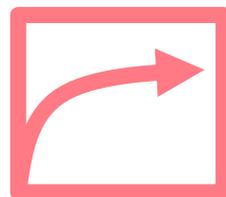
CRISPR-GNDM[®] は医療に革命を起こす新技術

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

しかも CRISPR-GNDM[®] はDNAを切断しない

遺伝子治療は成功しつつあるのか？

近年の成功を元に、遺伝子治療は局所投与から全身投与へとターゲットを拡大し始めた

USで承認された遺伝子治療薬

製品名	承認年	薬価	対象疾患	開発企業	患者規模 ^{#1}	世界市場規模 (USD)
LUXTURN A	2017	\$850k	遺伝性網膜ジストロフィー RPE65	Spark/Roche	10万人に2人	\$65M ^{#3}
ZOLGENSMA	2018	\$2.1M	SMA ^{*1}	Novartis (Avexis)	1万人の新生児に1人 (米国で約1~2.5万人)	\$1.3B ^{#3}
HEMGENIX	2022	\$3.5M	血友病B	uniQure CSL Behring	3万人の男性に1人	\$88M ^{#3}
Vyjuvek	2023	\$631k/患者・年	DEB ^{*2}	Krystal	100万人に3.5~20.4人	~\$200M ^{#2}
ELEVIDYS		\$3.2M	DMD ^{*3}	Sarepta	3500人の男子新生児に1人	\$4.1B ^{#4}
ROCTAVIAN		\$2.9M	血友病A	BioMarin	5千人の男性に1人	\$262M ^{#4}
Casgevy		\$2.2M	SCD	CRISPR Tx/Vertex	100,000 in America	>\$2B ^{#5}

出典: National Organization for Rare Disorder、#2 Fierce Biotech #3各社ウェブサイト #4Grand view research社 #5 Fortune Business Insight

*1: Spinal muscular atrophy(脊髄性筋萎縮症) *2: dystrophic epidermolysis bullosa *3: Duchenne muscular dystrophy

他の技術に対する優位性

他の精密医療ではターゲットできない疾患にアプローチできる

	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

LOF=Loss of function(機能欠失型), GOF=gain of function(機能獲得型)変異

各プログラムは、MDL-101とプラットフォームを共有する

薬効や毒性だけでなく、製造なども検証済みの同じノウハウを共有する



筋疾患ターゲット
GNDMプラットフォーム



MDL-101



MDL-202



MDL-201



MDL-103

エピゲノム編集の競合環境

追走集団が現れるも、モダリスが経験とノウハウでリード

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
モダリス	2016	公開	CRISPR-GNDM x AAV	<ul style="list-style-type: none">MDL-101/LAMA2-CMDMDL-202/DM1	preIND完了 INDenabling試験中
Tune Therapeutics	2020	シリーズA (\$40M, 2021年12月)	DNMT-KRAB 融合 dCas9 x LNP	PCSK9高コレステロール血症 B型肝炎	サル試験の結果がASGCT2023で報告
Chroma Medicine	2021	シリーズB (\$135M, 2023年3月)	DNMT-KRAB 融合 dCas9 x LNP	PCSK9高コレステロール血症 B型肝炎	マウス試験の結果がASGCT2023で報告
Epic Bio	2022	シリーズA (\$55M, 2022年7月)	DNMT融合Cas12f x AAVrh74	EPI-321/FSHD	マウス試験の結果がASGCT2023で報告
Moonwalk Bioscience	2023	シリーズA (\$57M 2023年12月)	不明	不明	不明

1. 当期のトピック

2. 決算状況

3. 成長戦略

1. 当期のトピック

当期のポイント

1. MDL-101はINDに向けて前臨床試験を遂行中

- プロセス開発は終了
 - CDMOへの移管を準備
 - GLP試験用のサンプル製造に着手
- GLP毒性試験計画の立案終了
 - PreINDおよび追加質問に対するレスポンスを受けて設計改訂

2. MDL-202はサル試験のサンプル解析中

- 8週間のパイロット試験のin-lifeパートを完了
- MDL-101と同等レベルのGNDMの発現を確認

3. 自社プログラムとしてドラベ症候群プログラム(MDL-207)を追加

- SCN1aタンパクの発現を上昇させることによるユニークなアプローチ

4. JCRと中枢神経疾患領域で共同研究を設定

- JBC-AAVとCRISPR-GNDMを組み合わせた中枢神経領域で研究

5. GNDM要素技術特許で進捗

- 小型Cas9 日本特許成立
- PAM-Flex1-SpCas9 中国特許査定
- miniVR(小型転写アクチベーター) ロシア特許成立

パイプラインの状況

MDL-101と202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	→			Muscular disorders	
MDL-202	DM1 *2	Modalis	→				
MDL-201	DMD *3	Modalis	→				
MDL-103	FSHD *4	Modalis	→				
MDL-105	DCM*5	Modalis	→			Cardiovascular	
MDL-104	Tauopathy	Modalis	→			CNS disorders	
MDL-206	Angelman Syndrome	Modalis	→				
New → MDL-207	Dravet Syndrome	Modalis	→				

*1: LAMA2-related congenital muscular dystrophy

*2: Myotonic Dystrophy Type 1

*3: Duchene Muscular Dystrophy

*4: facioscapulohumeral muscular dystrophy

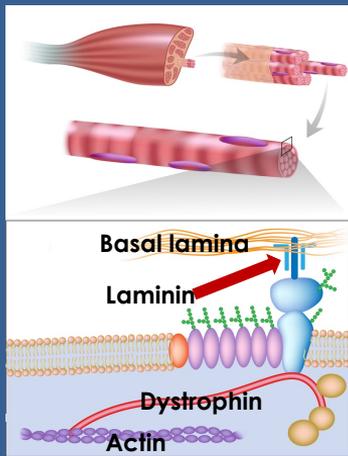
*5: Dilated Cardiomyopathy

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に対するあらゆるモダリティを含めて初めての治療法



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

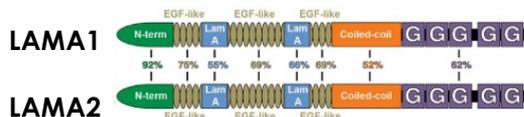


Source: *Estimating the Prevalence of LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy using Population Genetic Databases (2023)

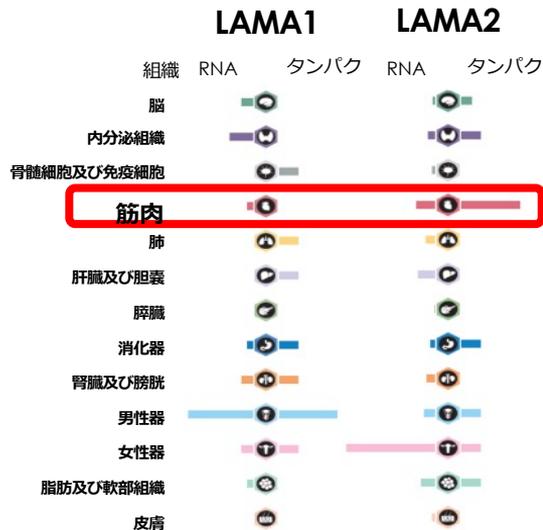
CRISPR-GNDM®の作用メカニズム

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

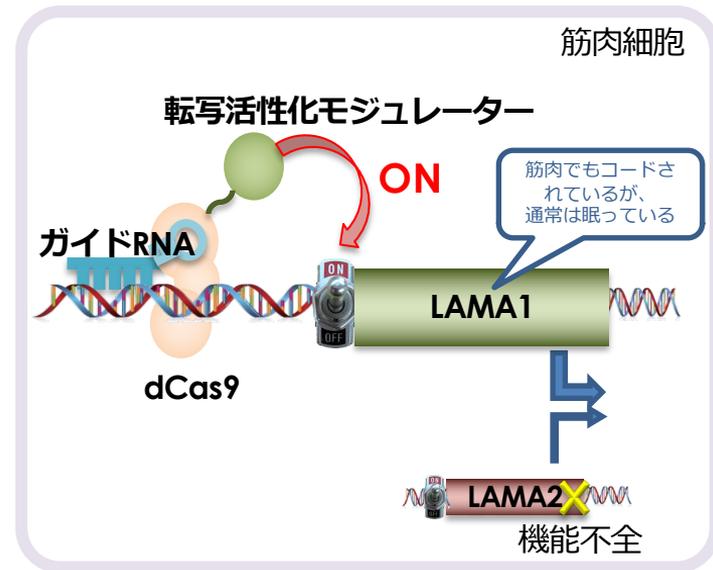
LAMA1とLAMA2タンパクの構造



LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



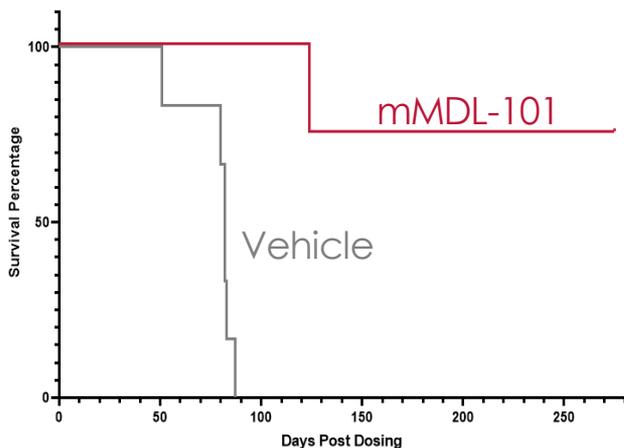
CRISPR-GNDM® での治療コンセプト



病態モデルにおける薬効

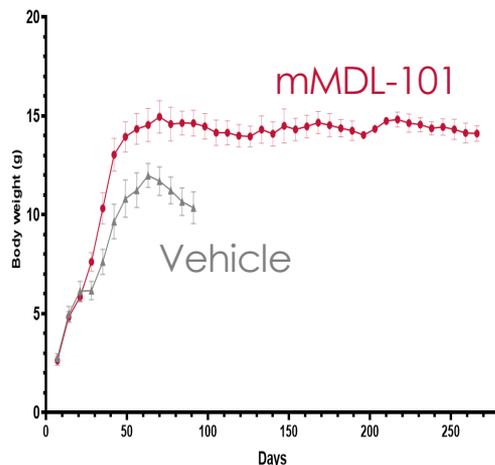
dy^w マウスモデルにおいて、生存延長、体重増加、握力改善を達成

生存延長(% 生存率)



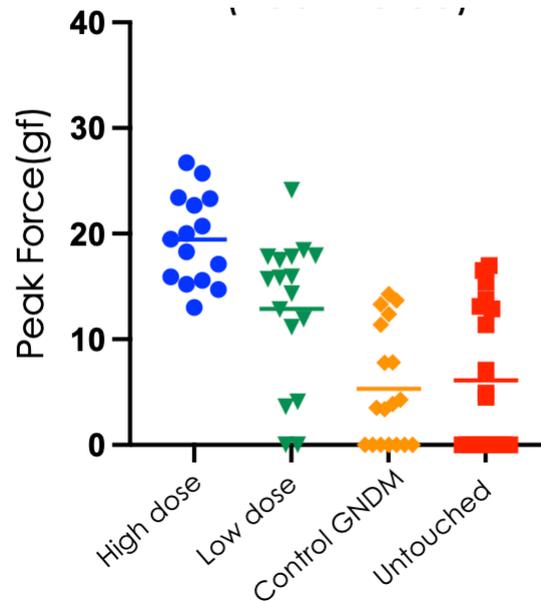
p<0.005, log rank test

体重増加(体重g)

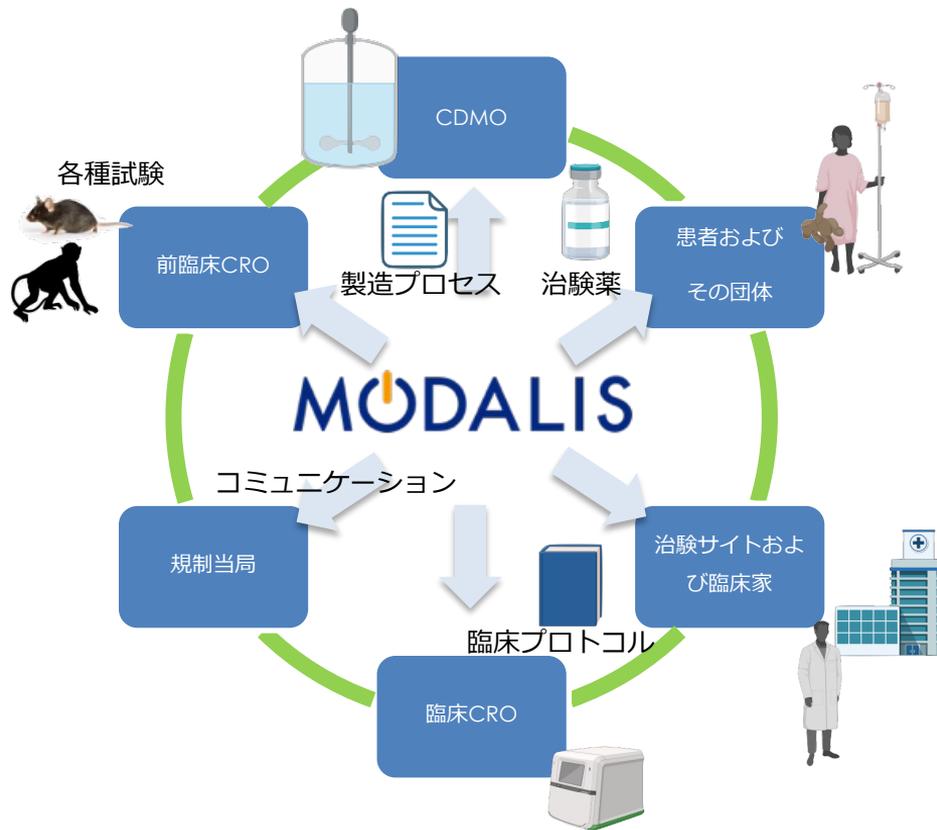


p<0.0001, Mann-Whitney test

前脚の最大握力(gf)



臨床に向けてネットワークを着実に構築し、アライメントを実施中



MDL-101（対象疾患：LAMA2-CMD）の進捗サマリー

INDに向けて技術的な障害を解消。残りはGLP毒性試験とGMP

- 2023/3Q 報告まで
 - **改良型 Capsid**バージョンで、マウス動物モデルにおける薬効とサルにおけるターゲットエンゲージメントを確認
 - 病態モデルマウスにおいて**長期のGNDMとLAMA1の発現**を確認
 - **小児サル試験**にて安全性および大人サル(2歳齢)に比べて同等以上のベクター導入効率とLAMA1発現上昇を確認
 - KOL（分野の専門家）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
 - **米国遺伝子細胞治療学会(ASGCT)**で動物モデルのデータを報告(2023年5月)
 - 前向きな**Pre-IND** レスポンスの受領（2023年6月末）
 - 現実的な収率と品質を実現する**製造プロセス**の確立
- それ以降の進捗:
 - ✓ GLP tox試験への着手
 - ✓ PreINDの追加レスポンス受領(12月)
- 今後の予定:
 - IND enabling 試験（GLP tox and PK/PD）
 - GMP に向けたパイロット製造および本製造

最初のエピゲノム編集治療薬として臨床入りできる可能性を有したプログラム



CRISPR-GNDM は**LAMA1遺伝子を選択的に上昇**されることができる



機能改善を含む強力な動物における**コンセプト実証データ**



筋特異的キャプシドを用いた世界で最先端の**製造プロセス**を実用的なレベルの生産性、収率、品質で確立



マウスおよびサルでの試験で**安全性上障害のあるような問題は確認されなかった**

筋強直性ジストロフィー1型 (DM1)

DMPK遺伝子の3'非翻訳領域にあるリピート配列の伸張

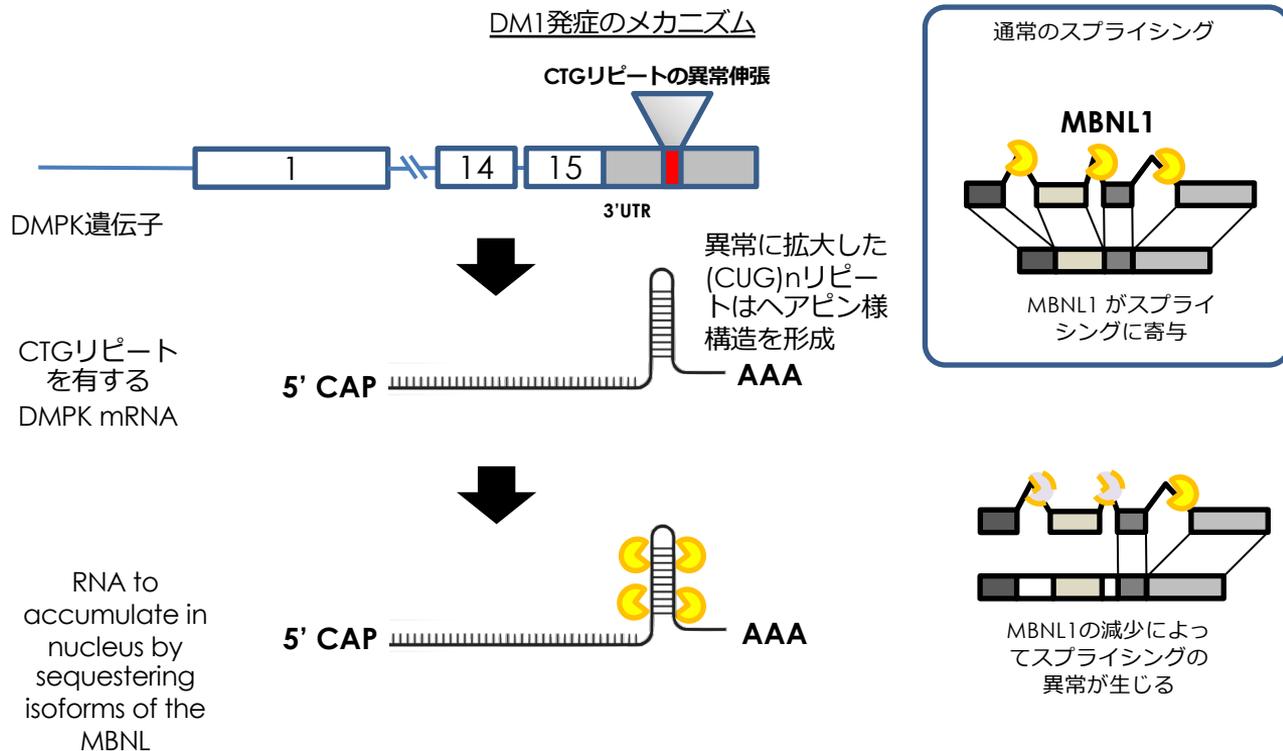
MDL-202

ファーストインクラス
となり得る治療

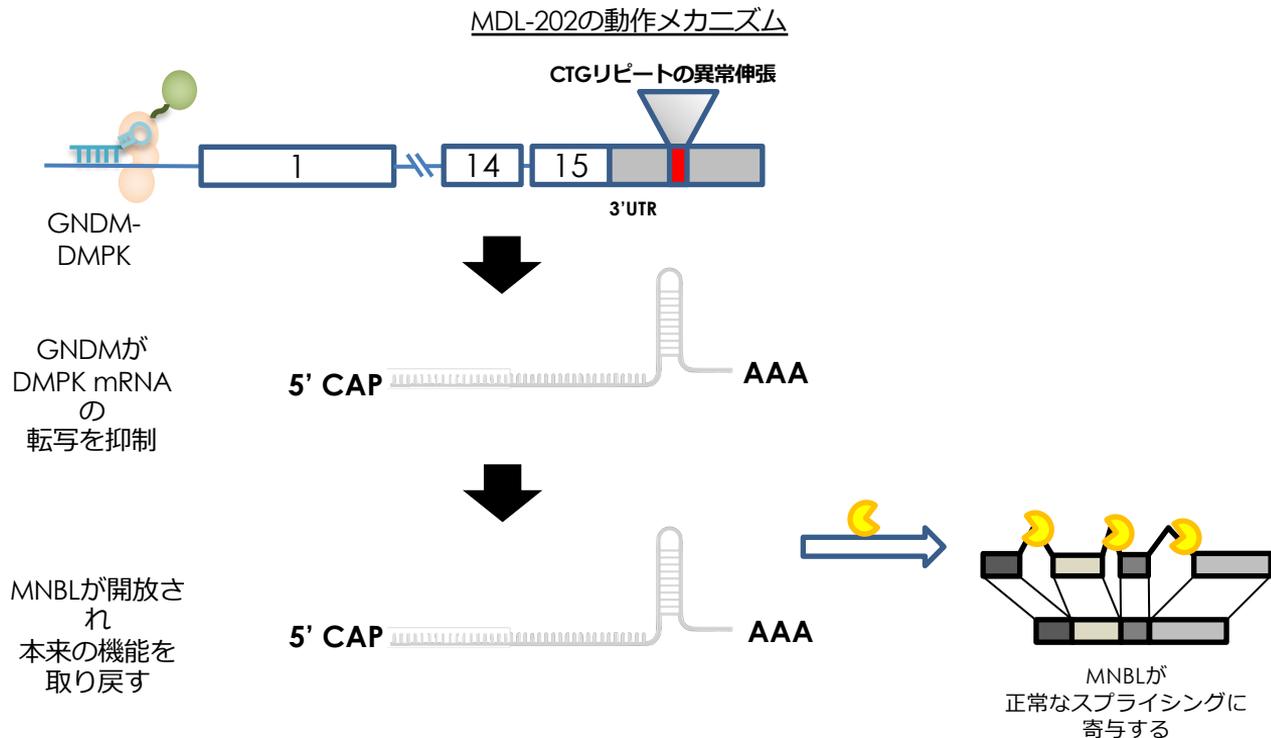
罹患率	1万人に約1~4.8人 (2300人に1人*)	DMは、ヨーロッパ系の成人において最も一般的な筋ジストロフィーである。
発症	患者により症状の重篤度や発症年齢は様々	発症年齢は20~70歳（典型的な発症は40歳以降）
病態	筋力低下と萎縮、筋緊張症	DMは随意筋の筋力低下を引き起こすが、筋力低下の程度や最も影響を受ける筋肉は、DMの種類や障害者の年齢によって大きく異なる。
原因	DMPK 遺伝子 3'側 非翻訳領域の CTG 反復配列が異常伸長	CTGリピートの伸張によりMBNL1タンパクが捕捉され、正常なスプライシングができなくなる
市場規模	\$2.2B# 2032年時予測	治療薬のない2022年時点で\$80M であるが、新薬の開発と共に成長が期待されている

*Source: Myotonic Disease Foundation # DelveInsight (DM1とDM2の両方を含む数字)

DM1はDMPK遺伝子の3'末端にあるCTGリピートの伸張によっておこるスプライシング異常が原因



MDL-202はDMPK mRNAの転写を抑制し、MBNLタンパクが本来の機能を果たせるように開放する



DM1を対象疾患としたMDL-202の進捗サマリー

- 3Qまでの進捗
 - ✓ DM1アセットの再取得
 - ✓ 筋肉選択的キャプシド版202への移行
 - ✓ 候補コンストラクト(複数)の作成
 - ✓ パイロット製造の完了
 - ✓ マウスおよびサル・ターゲットエンゲージメント試験の開始
- それ以降の進捗
 - ✓ サル試験のin-lifeパートの完了
 - ✓ MDL-101と同等レベルのGNDM分子発現を確認
 - ✓ マウス評価試験の開始
 - ✓ 正常モデルマウス試験におけるGNDM発現確認
 - ✓ 病態モデル (DMSXL) マウス試験の着手
- 今後の予定:
 - サル・ターゲットエンゲージメント試験のリードアウト
 - 病態モデルマウスにおける薬効試験

MDL-202 はDM1治療遺伝子治療として合理的な道筋を提供する



サルでのターゲットエンゲージメントを確認した筋特異的なAAVに基づく候補物質を有している



大規模製造に持ち上げられる製造方法を確立できている



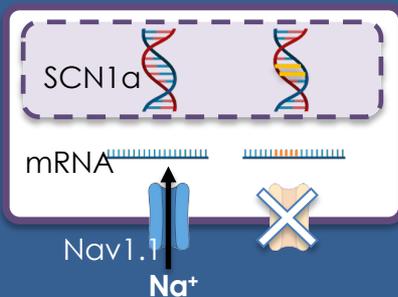
プラットフォームを共有するMDL-101でpreINDを経験していることから、薬事プロセスを理解している

ドラベ症候群

SCN1A 遺伝子の変異によって引き起こされるハプロ不全型てんかん

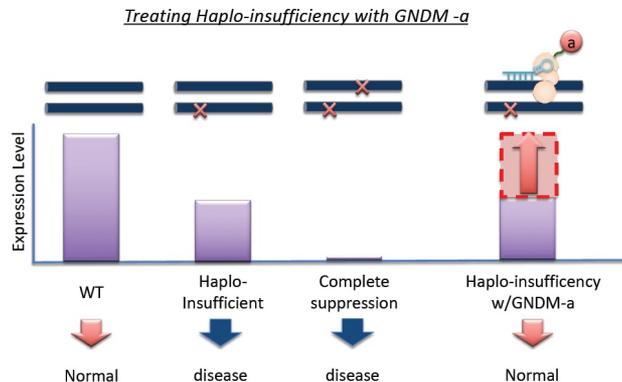
MDL-207

ベスト・イン・クラス
ならびに精密医療として
初めてのドラベ症候
群治療薬となる可能性



罹患率	2~4万人に1人* USで約1万人	
発症	てんかん症状は 1~5歳 に発症	
病態	患者さんの 約10-20% は 成人前に死亡	<ul style="list-style-type: none">• SUDEP (てんかん患者の突然死)• てんかん重積状態 (SE)• 自閉症様スペクトラム (ASD)• 注意欠陥多動性障害 (ADHD)
原因	SCN1A遺伝子の 変異	<ul style="list-style-type: none">• SCN1α遺伝子の片側アレルの異常によるハプロ不全疾患
市場規模	US\$500M+	<ul style="list-style-type: none">• 現在、根本治療薬は不在• 市場は年平均成長率9.6%で成長 # 新規治療薬が牽引

SCN1aタンパクの発現を引き上げることが治療の戦略目標



開発企業	モダリティ	MOA	Route	Stage	IND
Enoded Therapeutics	AAV-ETN (ZFNベースの転写因子)	• Scn1aタンパクの転写誘導による発現上昇をZFN連結転写活性化因子をAAVでGAB抑制性ニューロンに選択的に発現	ICV	IND cleared	2021
E-Rare	アデノウイルス-Scn1a	• Scn1a mRNA および Nav1.1 タンパクの発現レベルを上昇させるHd-AdVベースの遺伝子治療薬	ICV	前臨床	TBD
UCL	レンチウイルス-Scn1a	• Scn1a mRNA および Nav1.1 タンパクの発現レベルを上昇させるレンチウイルスベースの遺伝子治療薬	ICV(?)	前臨床	TBD
OPKO	AntagoNAT	• DNAに結合し、SCN1Aの発現抑制を解除する • Scn1a mRNA および Nav1.1 タンパクの発現レベルを上昇させる	IT	前臨床	TBD
PTC therapeutics	低分子 (ナンセンスストップコドンのスキッピング)	• ナンセンスストップコドンの読み飛ばし、全長のScn1aを発現させる(ただしSCN1aに非選択的)	Oral	Phase 2 (pending?)	N/A
Stoke Therapeutics	ASO (TANGO)	• スプライシングの制御により機能的Scn1aのmRNAの発現を上昇させる	ICV	前臨床	2020

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
<p>MDL-101</p> <p>LAMA2-CMD</p>	<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のファイリング ASGCTでデータ公表 	<ul style="list-style-type: none"> GLP-Tox GMP製造 IND (2H 2024)
<p>MDL-202</p> <p>DM1</p>	<ul style="list-style-type: none"> マウス病態モデルでのPoC アステラス社から権利の再取得 組織選択的キャプシドへの変更 マウス試験 マウス病態モデル試験 サル・ターゲットエンゲージメント試験 	<ul style="list-style-type: none"> サル試験のリードアウト (1Q/2024) マウス病態モデル試験のリードアウト (2Q/2024) パートナーリング
<p>その他</p>	<p>筋肉疾患プログラム</p> <ul style="list-style-type: none"> MDL-201 (DMD) MDL-103 (FSHD) MDL-105 (DCM) <p>中枢神経プログラム</p> <ul style="list-style-type: none"> MDL-104 (Tauopathy) MDL-206 (Angelman) MDL-207 (Dravet) 	<ul style="list-style-type: none"> 組織選択的キャプシドへの変更 新キャプシド版GNDMでの動物病態モデルにおけるPoC取得 (FSHDおよびDCM) パートナーリング 研究の継続 神経細胞選択的なキャプシドの探索 パートナーリング

その他事業に関する進捗サマリー

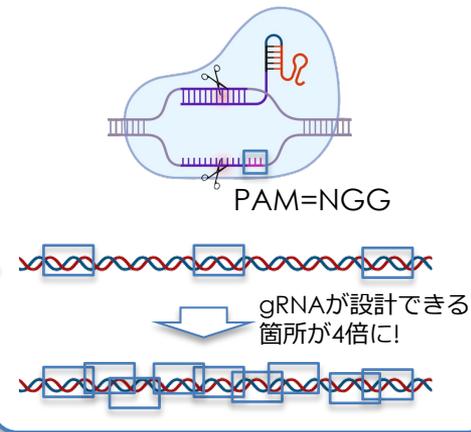
➤ 知財に関する進捗

- **ミニCas9** 日本特許成立 (特許第7412001号(特願2020-523211))
- **PAM-Flex-SpCas9** 中国特許査定 No. 201880050453.1
- **ミニVR**(小型転写アクチベーター) ロシア特許成立 No. 2800921

➤ パートナリングに関する進捗

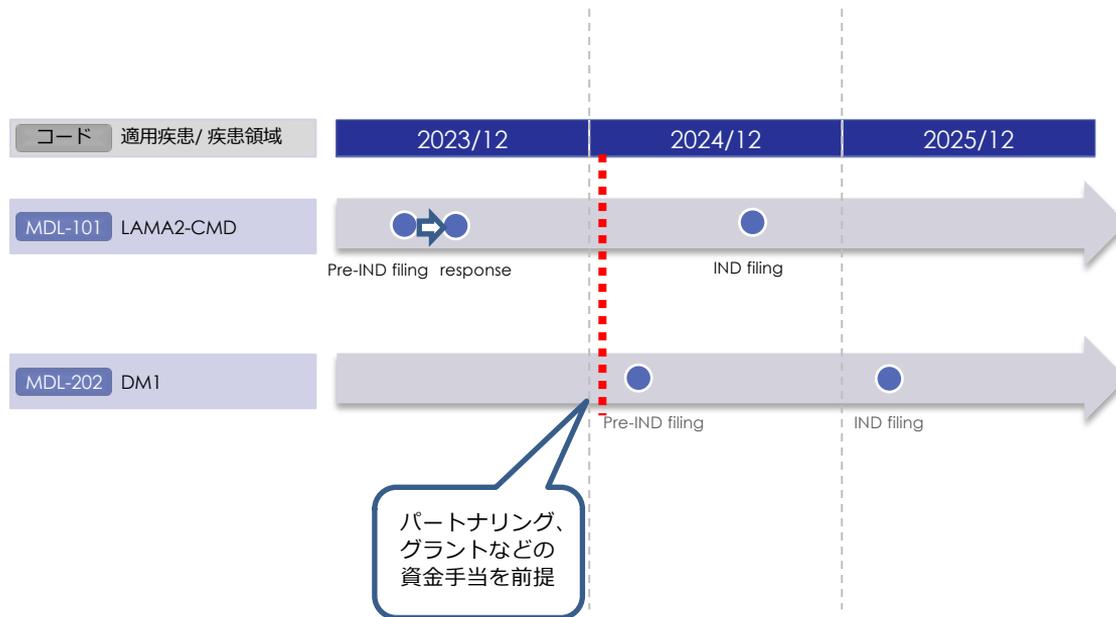
- **JCR** との共同研究の設定と開始
 - CNS領域のターゲット(非開示)に対してJCR社のJBC-AAV技術と当社のCRISPR-GNDM技術を組み合わせた取り組み
- MDL-101 の新たな評価結果を追加して複数の会社と提携に向けたディスカッションを継続
- MDL-202の開発再開とともにパートナリングのディスカッションを開始
- 新規共同研究: 複数の製薬・バイオテック企業とディスカッション中

PAM-Flex Cas9



フォーカス・パイプラインの状況

筋肉疾患プログラムを中心に開発



*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。

2. 決算状況

2023年12月期末 業績状況

(百万円)

	2022年12月期末 (A)	2023年12月期末 (B)	差異 (B) - (A)
事業収益	40	-	△40
事業費用	2,103	2,370	267
研究開発費	1,861	2,102	241
販管費	242	268	26
営業利益	△2,063	△2,370	△307
経常利益	△1,995	△2,351	△355
当期純利益	△2,702	△2,392	310

事業費用

- MDL-101 の臨床試験への取組みの前進（治験薬製造等のプロセス開発費用、AAV 変更費用等）
- MDL-202を含む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）

特別損失

- 当期純利益では、主に固定資産の減損損失が減少したことに伴い増加しております。

2023年12月期末 財務状況

(百万円)

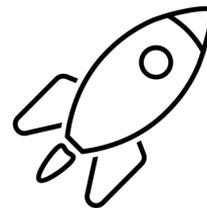
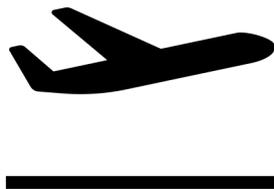
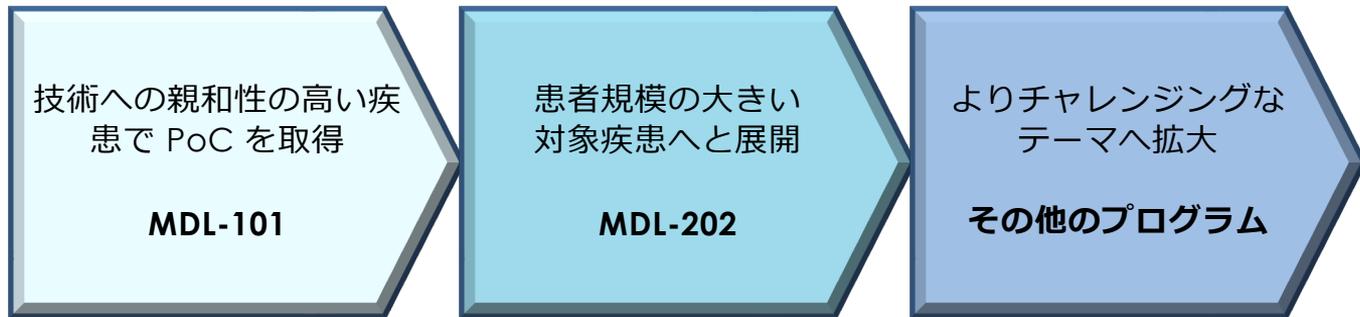
	2022年12月期末 (A)	2023年12月期末 (B)	差異 (B)-(A)
流動資産	3,061	1,956	△1,104
現金及び預金	2,933	1,883	△1,049
固定資産	68	69	1
資産合計	3,129	2,025	△1,104
流動負債	141	198	56
固定負債	47	447	400
負債合計	188	645	456
純資産合計	2,941	1,380	△1,560
負債純資産合計	3,129	2,025	△1,104
自己資本比率	93.4%	66.8%	

NOTE

- ・ 転換社債型株予約権付社債発行により、固定負債増加(412百万円)
- ・ 親会社株式に帰属する当期純損失の発生に伴い、純資産減少

3. 成長戦略

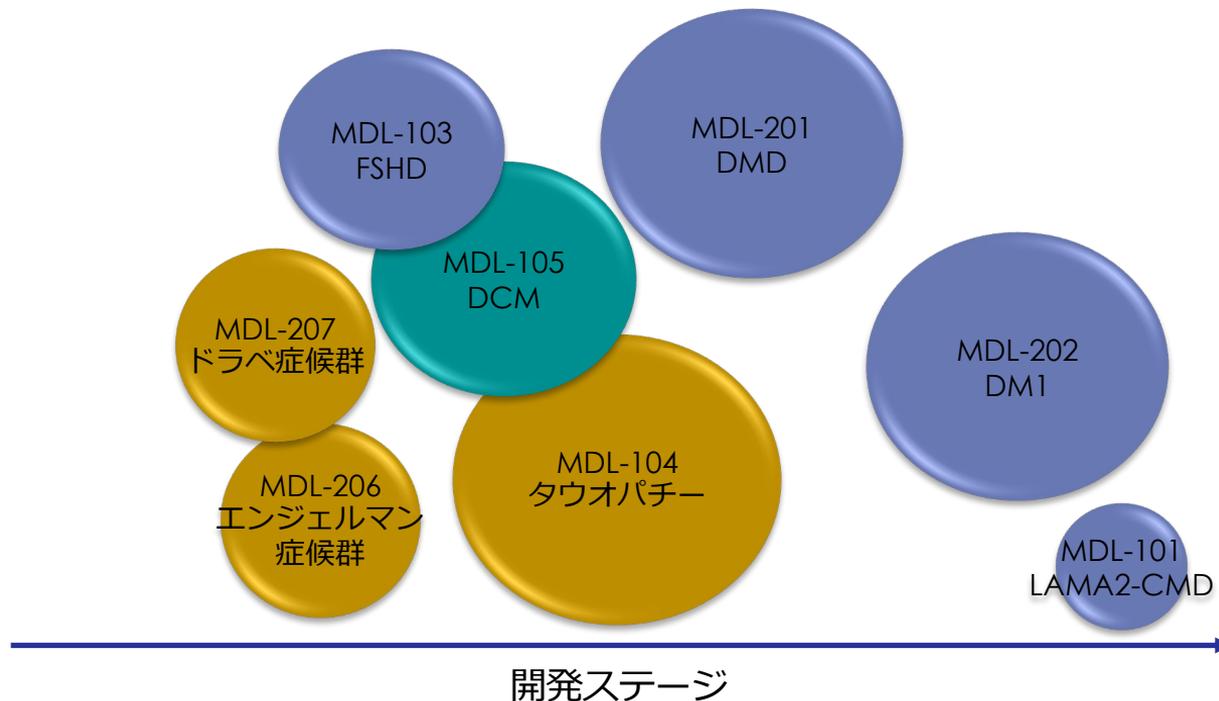
3段階のミッションを持ったパイプライン群で可能性を拡大



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、202などの大型パイプラインが追いかける

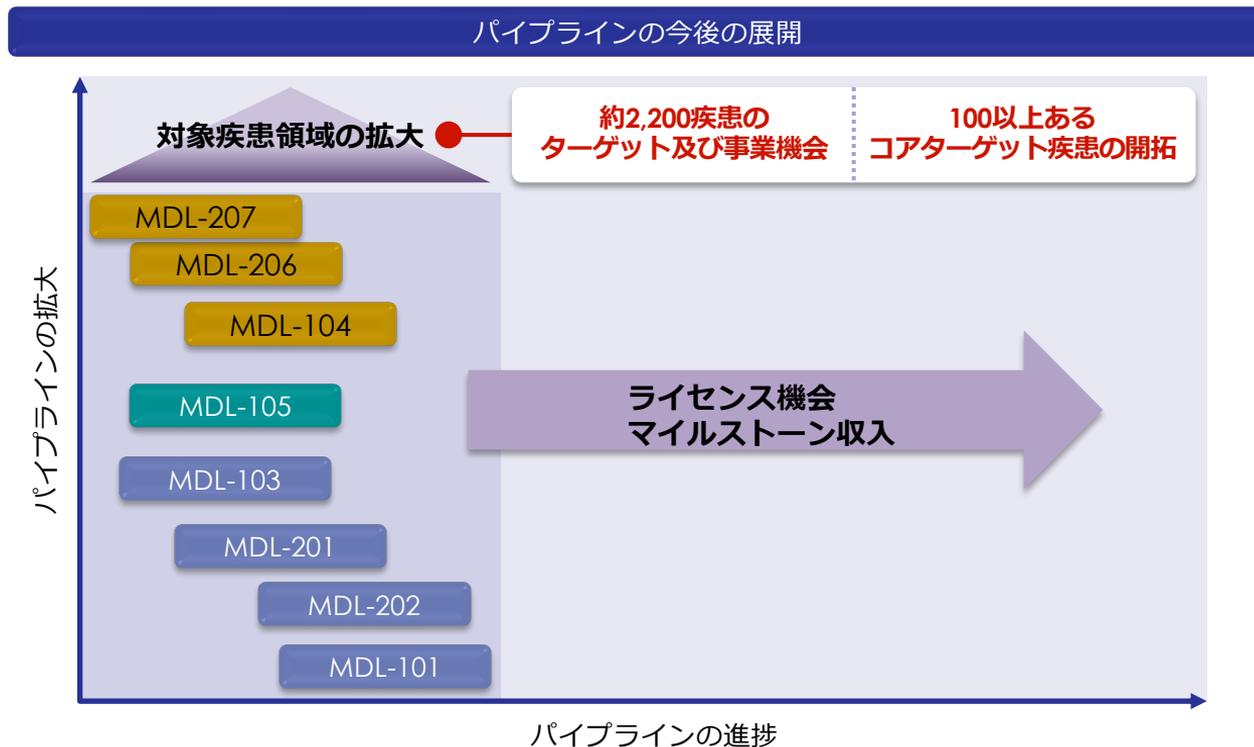
モダリスの開発パイプライン



※ 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

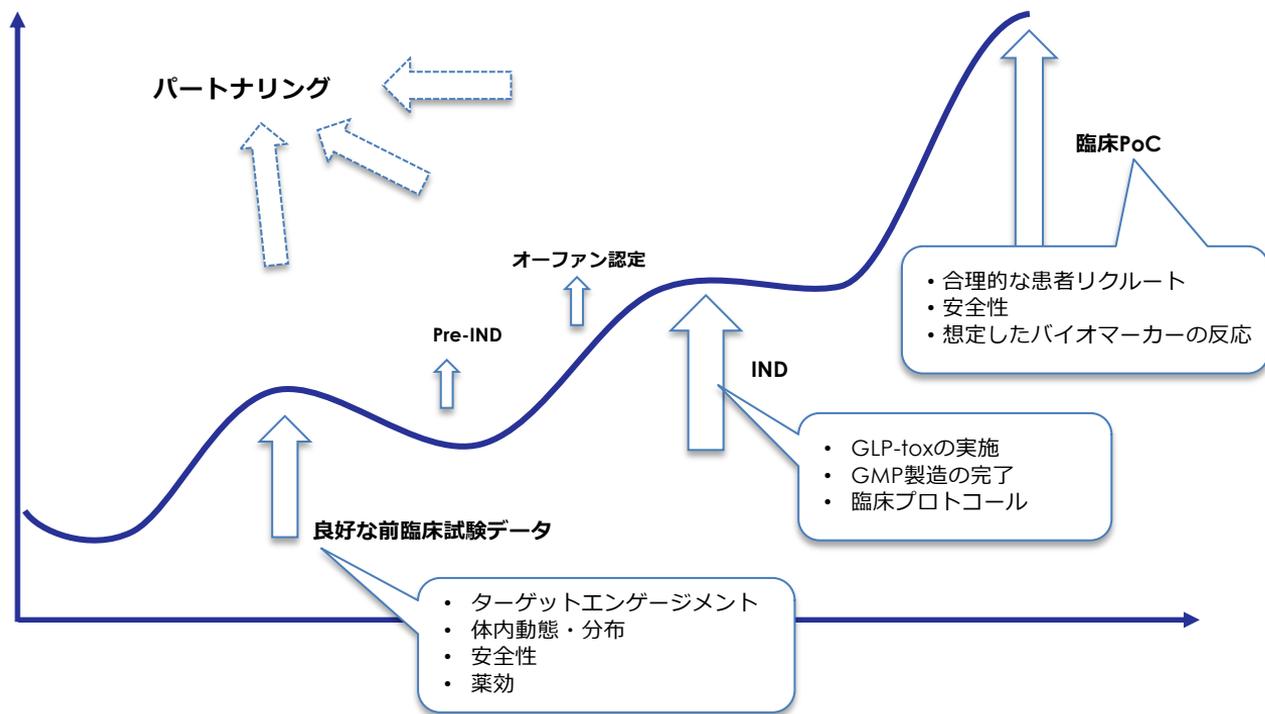
成長戦略

パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富



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



当社へのお問い合わせについて

IR等に関するお問い合わせについて、当社ではフェアディスクロージャーの観点から、個別に直接のご連絡によるご回答ではなく、ウェブサイト等において情報開示を充実させ、広く周知を図ることが適切であると判断して、下記のご対応としております。

お問い合わせは、当社HPの「お問い合わせ」ページにて受付しております。

<https://www.modalistx.com/jp/contact/>

いただいたお問い合わせは、当社にて公表の良否を諮り、ご回答すべきと判断した内容を当社HPのFAQページまたは今後の開示情報にて公開いたします。

なお、電話でお問い合わせをいただいても、お問い合わせの受付または担当者へのお取次ぎは致しかねますので、予めご了承くださいませようお願いします。

今後とも、株主の皆様ならびに投資家の皆様への公平な情報の開示に一層心掛けてまいりますので、何卒ご理解賜りますようお願いいたします。