2024年5月30日

各　位

会 社 名　株式会社　モダリス
代表者名　代表取締役CEO　森田　晴彦
（コード：4883、東証グロース）
問合せ先　執行役員CFO　小林　直樹
（TEL. 03-6822-4584）

個人投資家向け会社説明会の開催のご報告及び使用資料の公開について

株式会社モダリス（所在地：東京都中央区、代表取締役CEO：森田 晴彦）は、2024年５月28日（火）に、 個人投資家を対象としたオンライン会社説明会を開催いたしました。
説明会では、代表取締役CEOの森田晴彦より、当社の事業概要、開発状況、今後の事業戦略、財務戦略についてについてご説明いたしました。

説明会における資料は、次ページ以降に添付しております。

また、説明会の模様は野村インベスター・リレーションズ株式会社様のホームページからオンデマンド配信されておりますので、併せてご覧ください。

- 日時：2024年５月28日（火）19：00 ～ 20：00
- 講演者：株式会社モダリス 代表取締役CEO 森田 晴彦
- 説明会運営会社：野村インベスター・リレーションズ株式会社（野村IR）
- 説明会動画： https://webcast.net-ir.ne.jp/48832405/index.html
（野村IRホームページ上の動画に移動いたします。）

引き続きご支援をよろしくお願い申し上げます。

以　上

モダリスの遺伝子治療開発と事業戦略について



株式会社モダリス
（証券コード：4883）
2024年5月28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。

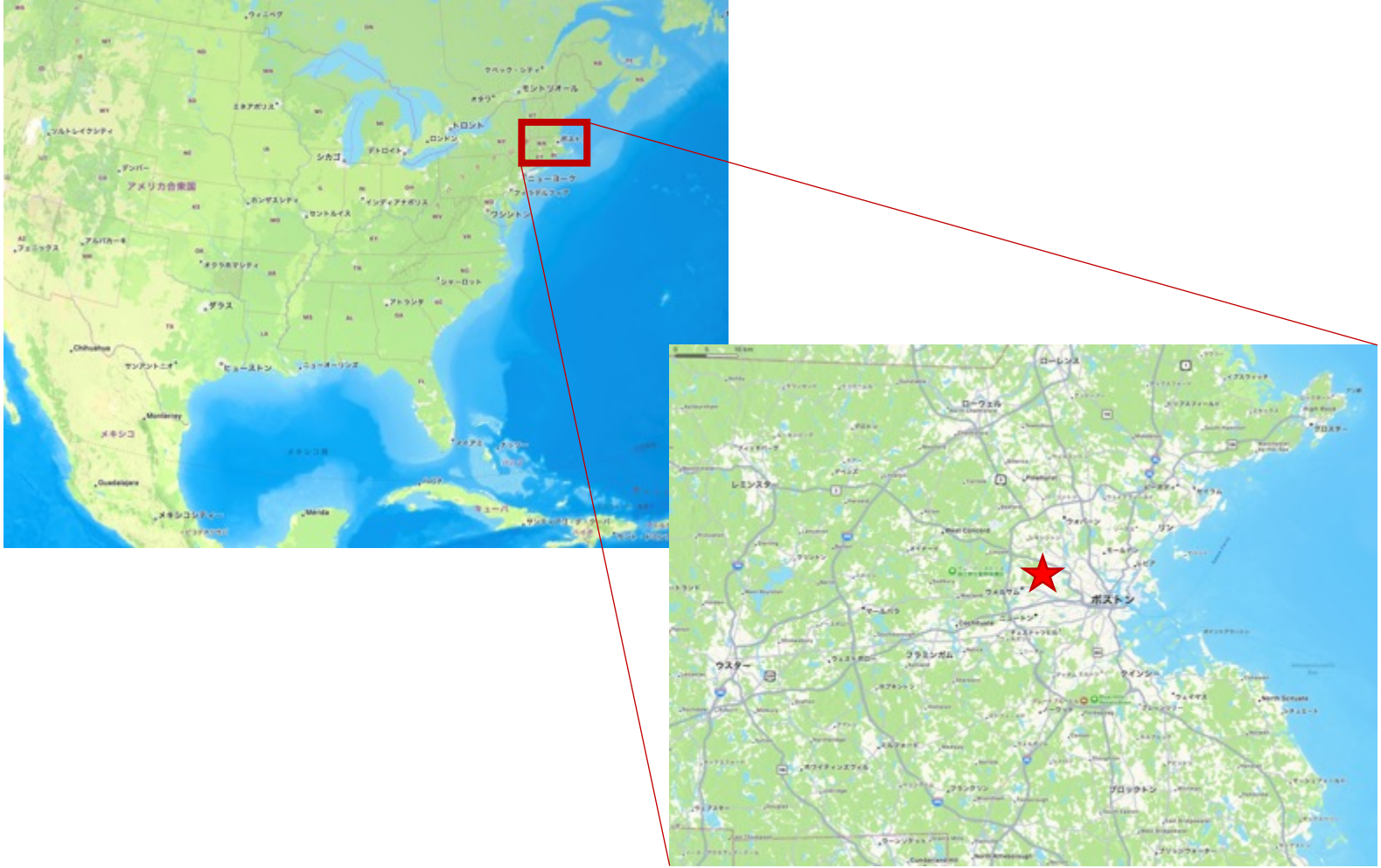
- 本資料の作成にあたり、当社は当社が入手可能なあらゆる情報の真実性、正確性や完全性に依拠し、前提としています。当社はかかる情報の真実性、正確性あるいは完全性について独自の検証を行っておらず、その真実性、正確性あるいは完全性について、当社は何ら表明及び保証するものではありません。

Copyright and proprietary to Modalis

Modalis概要

- CRISPRによるエピゲノム編集薬開発を世界で最初に始め、リードするバイオテック企業
- 2016年設立
- 東証上場 (グロース 4883)
- 本社=東京、研究開発拠点=米国マサチューセッツ州ウォルサム





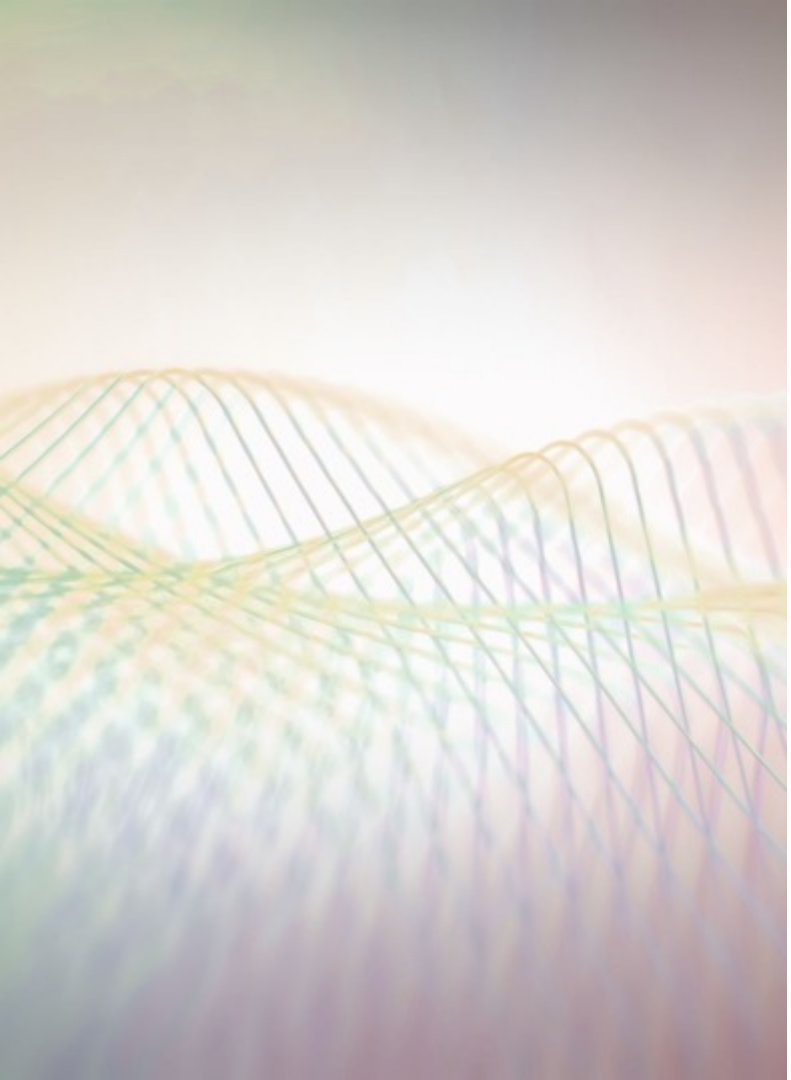
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS



目次

1. 遺伝子治療について(なるべく簡単に)
2. モダリスの技術と開発品目について
3. 直近のトピックスについて
4. 財務戦略
5. 成長戦略



1. 遺伝子治療について (なるべく簡単に)

2000年のヒトゲノム解読宣言から22年経って実際に全ての遺伝子が解明された



『nature』2001年2月15日号

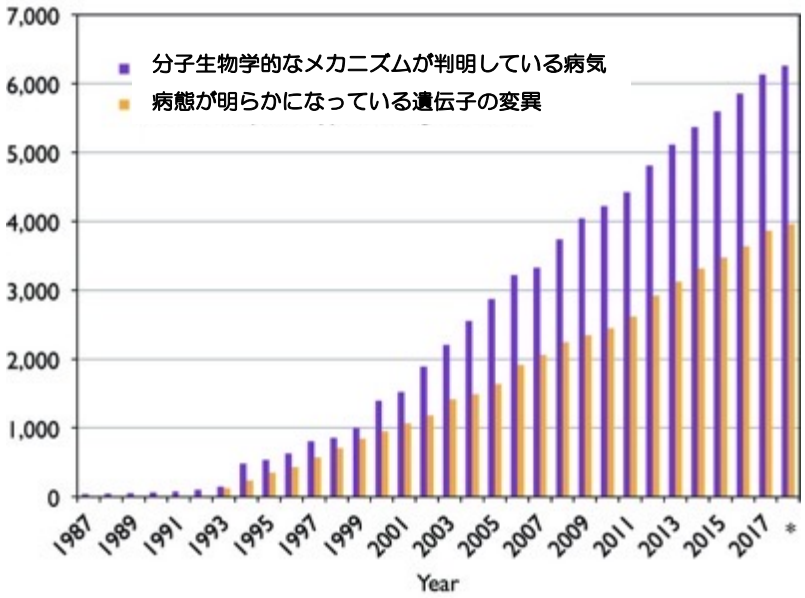


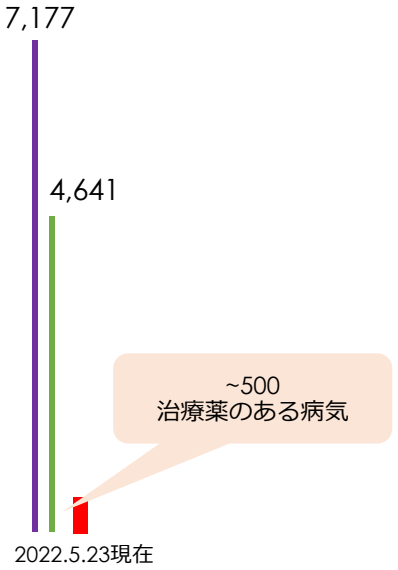
『Science』2022年4月1日号

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

これまでに 7,000の疾患と4600の遺伝子が紐付けされている





しかしながら、たった500の疾患にしか薬がない

Source: OMIM

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

健康に見える人でも、5人に1人は遺伝性疾患あるいはガンに繋がる変異がある

- 37兆個の細胞が分裂する度に、30億のDNAが複製される
- 1分裂あたり10個の複製エラーが起こる(一日あたりに換算すると数兆個)
- 人生では細胞当たり100-200個のエラーが蓄積する*
- そのほとんどは影響のないエラーであるが、残念ながら悪いエラーの方が良いエラーよりも多い。

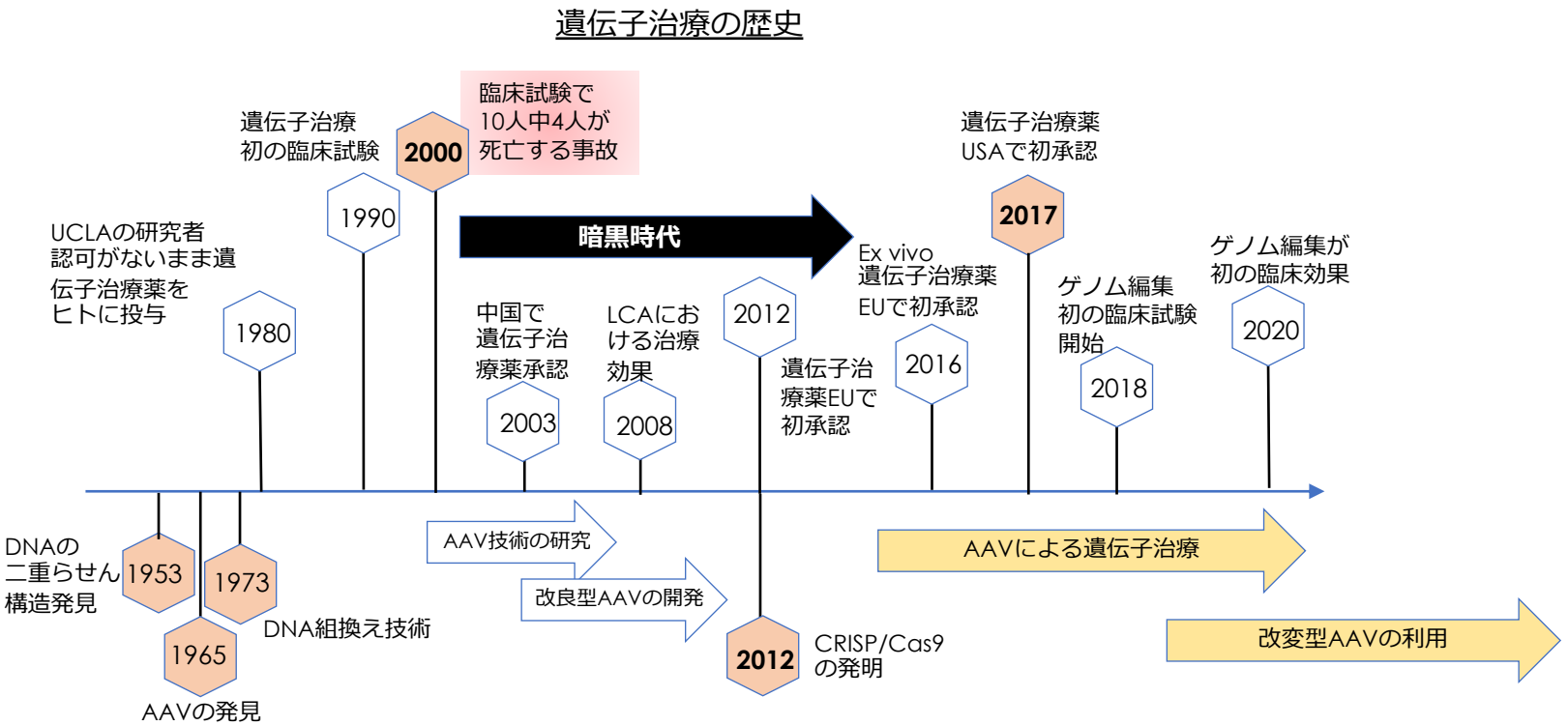


https://doi.org/10.1038/news.2009.864

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

遺伝子治療は1980年代にコンセプトができて、現在は 新世紀に突入している



Copyright and proprietary to Modalis

2024年も2剤目がFDAに承認され、遺伝子治療は収穫期へ

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

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)
LUXTURNA	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	$3.2B[*4]
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	$11B[#4]
Casgevy		$2.2M	SCD	CRISPR Tx/Vertex	アメリカに10万人	>$2B[#5]
LYFGENIA		$3.1M		Bluebird		
Lenmeldy	2024	$4.25M	異染性白質ジストロフィー	Orchard/KyowaKirin	10万人の新生児に1人	?
beqvez		$3.5M	血友病B	pfizer	3万人の男性に1人	$3.2B[*4]

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 *4 DelveInsight

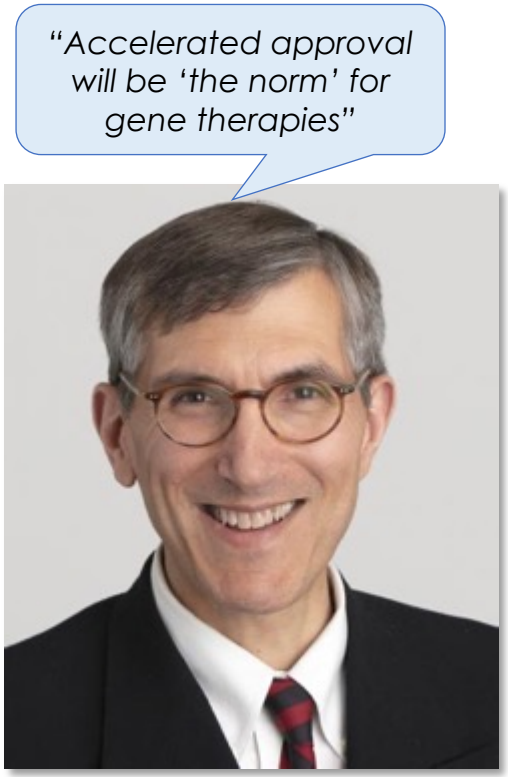
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

“希少疾患の遺伝子治療では迅速承認が標準になる”

- 米食品医薬品局（FDA）生物製品評価研究センター（CBER）のPeter Marksセンター長が2024年2月21日にワシントンDCで開催されたワークショップでコメント
- 特に幼児、小児の極めてまれな遺伝性疾患を対象に開発された遺伝子治療への適用を念頭に、**遺伝子治療の迅速承認を支持**する立場を明確にしている。

- プラセボ群を置かない確認試験の容認
- 適格性が認定されていないバイオマーカーの容認

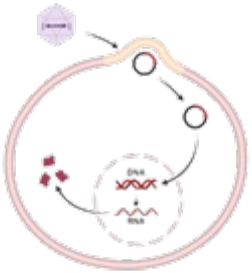
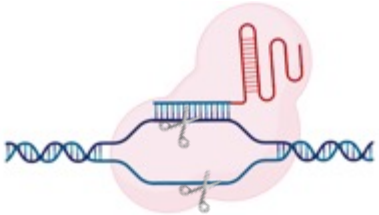
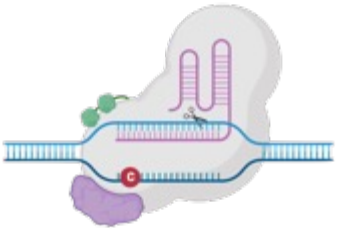


Source: Peter Marks M.D., PhD.

Copyright and proprietary to Modalis

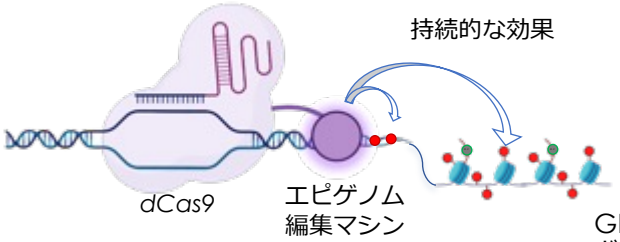
CRISPR-GNDM®の他、多様な遺伝子治療の技術がある

遺伝子治療技術

遺伝子治療	ゲノム編集	塩基/プライム編集	siRNA / アンチセンス核酸
			
	不可逆的な切断	不可逆的な置換	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

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

エピゲノムって何？

「エピ(=上)ゲノム」は遺伝暗号を超えた存在

世界最初のクローン三毛猫



DNAを提供したネコ　　代理母　　子猫(CC)

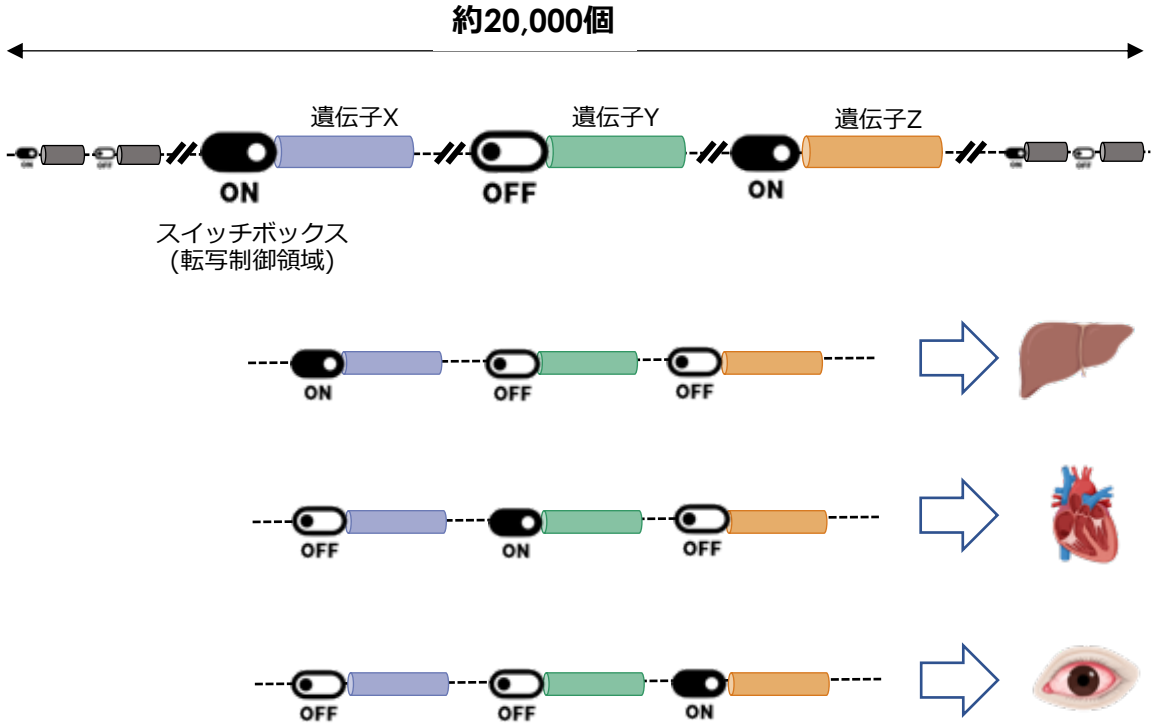
出典 *Nature* **volume 415**, page 859 (2002)

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

エピゲノムはどうやって働いているか？

遺伝子の活動をスイッチのように制御するもの



スイッチによる制御は生体にとってとても重要

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

つまり…
オーケストラのようにどの遺伝子が、いつ、どこで、どのぐらい働くかが調整されている



このバランスが狂うと体に不協和音=病気が生じる

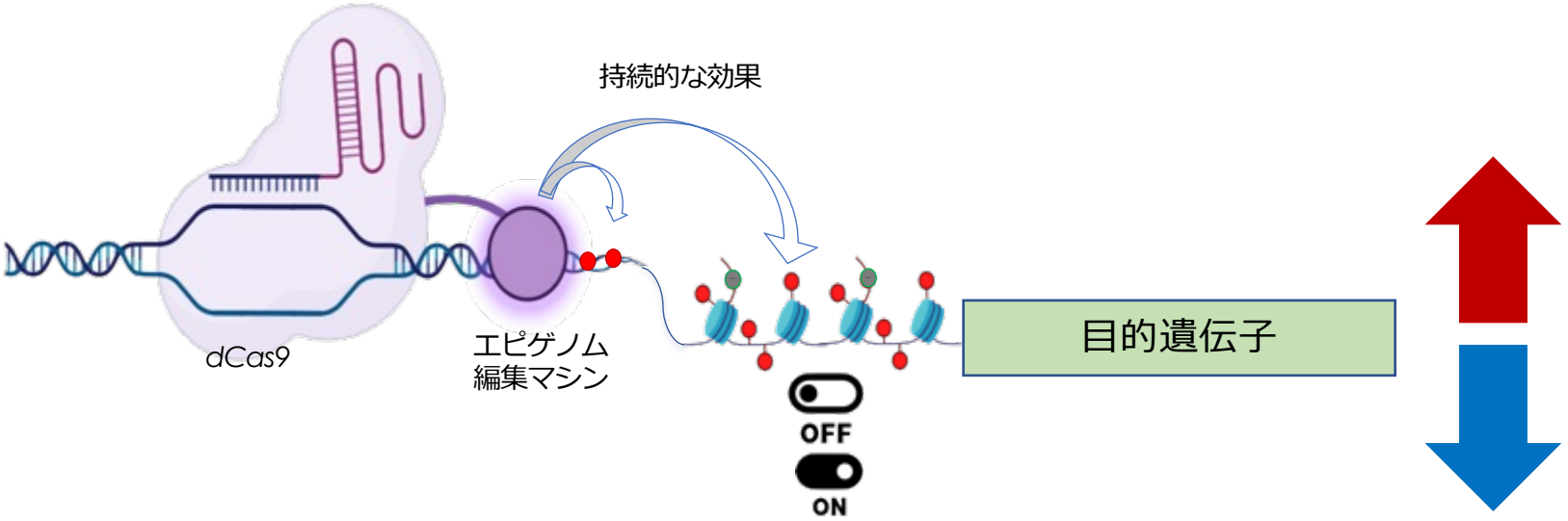
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS



2. モダリスの技術と開発品目について

CRISPR-GNDM®はエピゲノムを変化させ、遺伝子のON/OFFをコントロールする



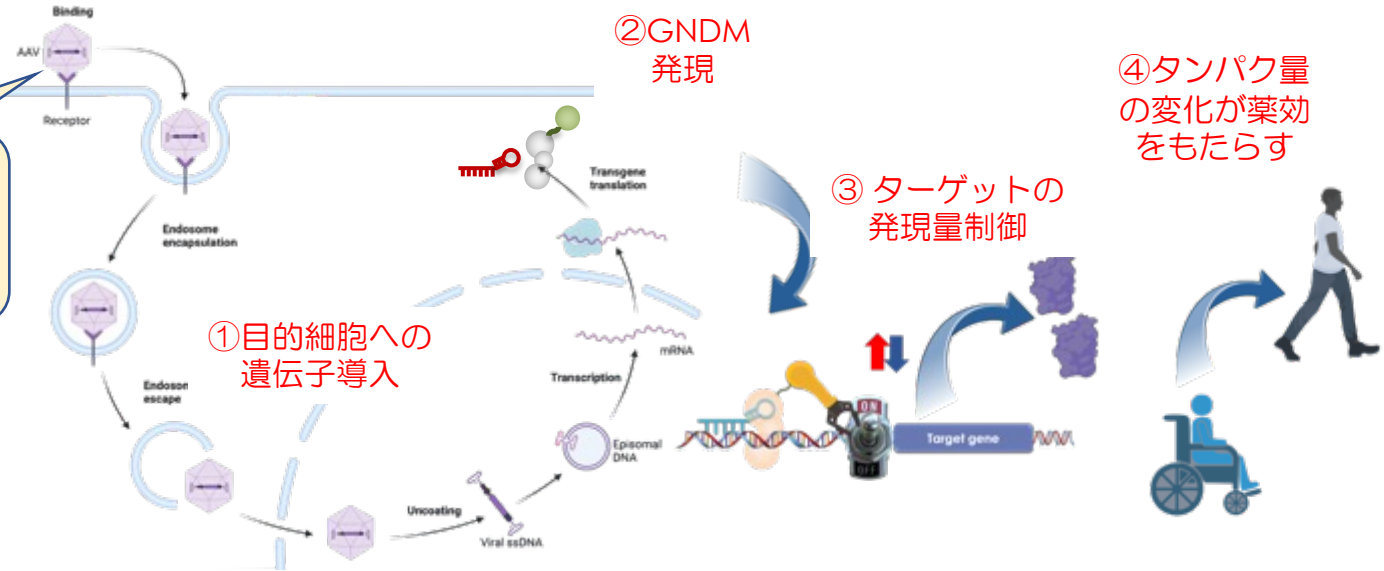
GNDM=Guide Nucleotide Directed Modulation
ガイド核酸誘導型遺伝子制御

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

GNDMを目的の場所に運ぶためにはAAVと呼ばれるウィルスベクターを使っている

ウィルスは
ペイロード(弾頭)を
届けるのに
パワフルなツール



①AAVによる細胞への導入 (Transduction)	②GNDMの発現 (GNDM expression)	③ターゲットの制御 (target gene modulation)	④薬効 (Efficacy)

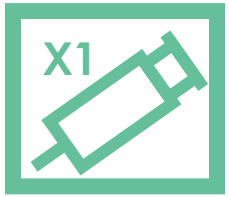
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

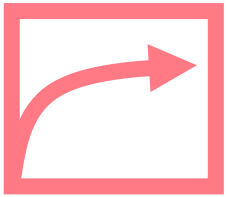
CRISPR-GNDM® は医療に革命を起こす新技術

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

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

エピゲノム編集の競合環境

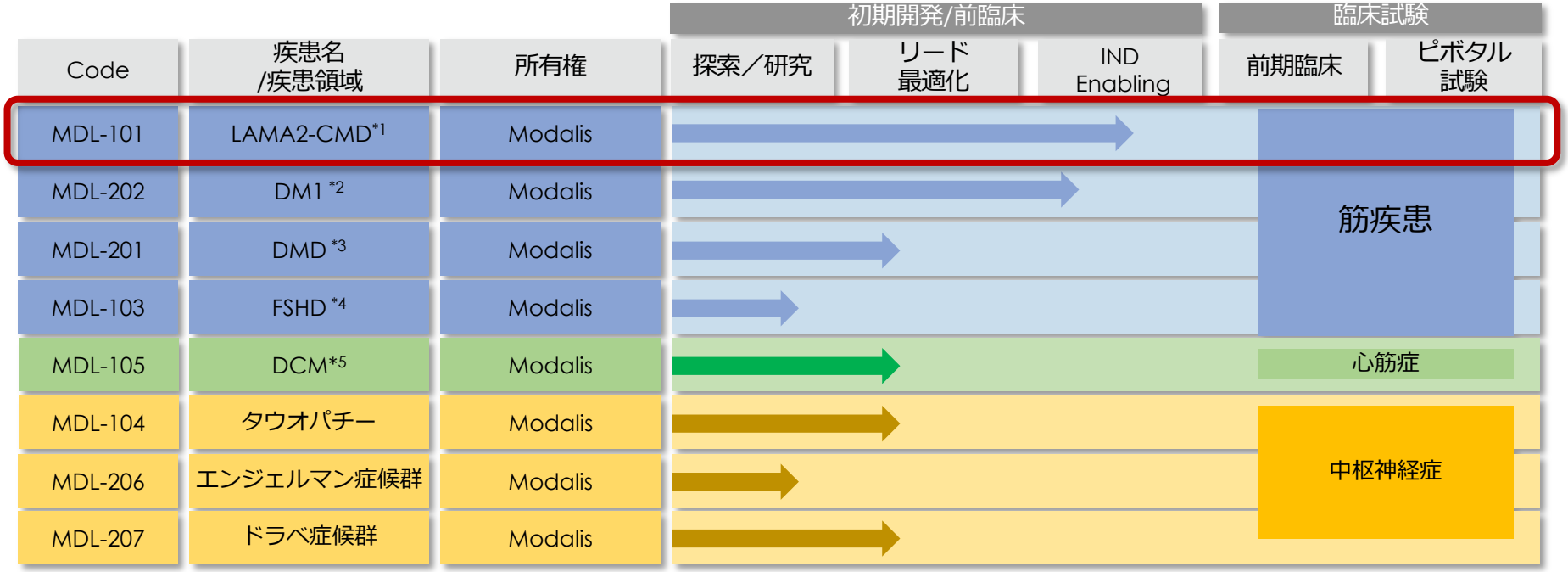
追走集団が現れるも、モダリスが経験とノウハウでリード

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
MODALIS	2016	公開	CRISPR-GNDM x AAV	• MDL-101/LAMA2-CMD • MDL-202/DM1	preIND完了 IND enabling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	前臨床 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	前臨床 ASGCT2024で報告
EpicBio	2022	シリーズA ($55M, 2022年7月)	DNMT融合Cas12f x AAVrh74	EPI-321/FSHD	前臨床 ASGCT2024で報告

Copyright and proprietary to Modalis

パイプラインの状況

MDL-101を中心とした神経筋疾患フォーカスして開発



*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 =顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

*5: Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

Copyright and proprietary to Modalis

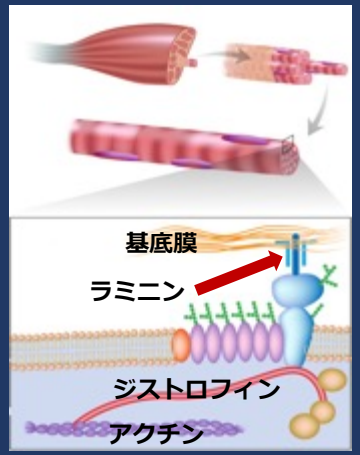
MODALIS

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**	

USの遺伝子治療薬の薬価が$3M(4.5億円)/ショットであることを考えれば…



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

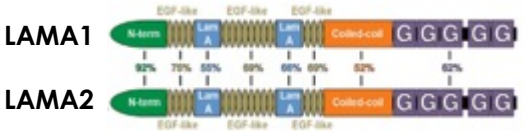
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

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

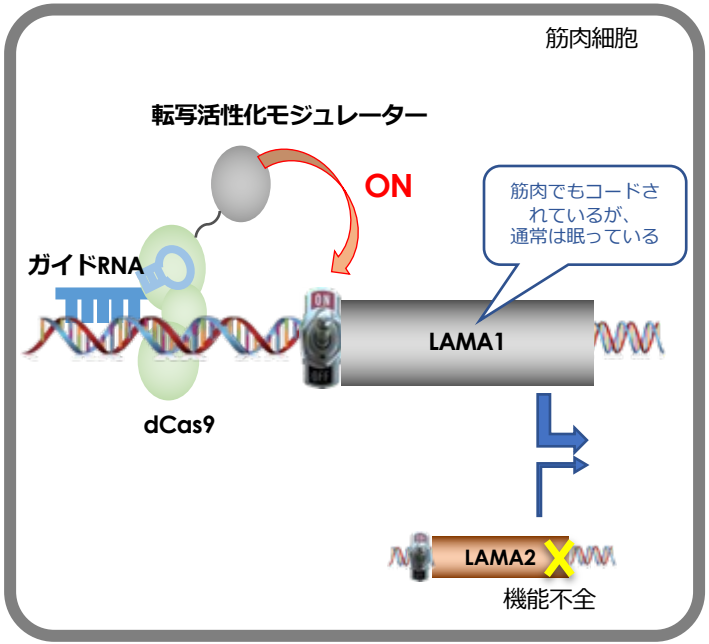
LAMA1とLAMA2タンパクの構造



LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



CRISPR-GNDM® での治療コンセプト



Copyright and proprietary to Modalis



3. 直近のトピックスについて

MODALIS

5月7日に
MDL-101論文
発表



bioRχiv
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

New Results

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

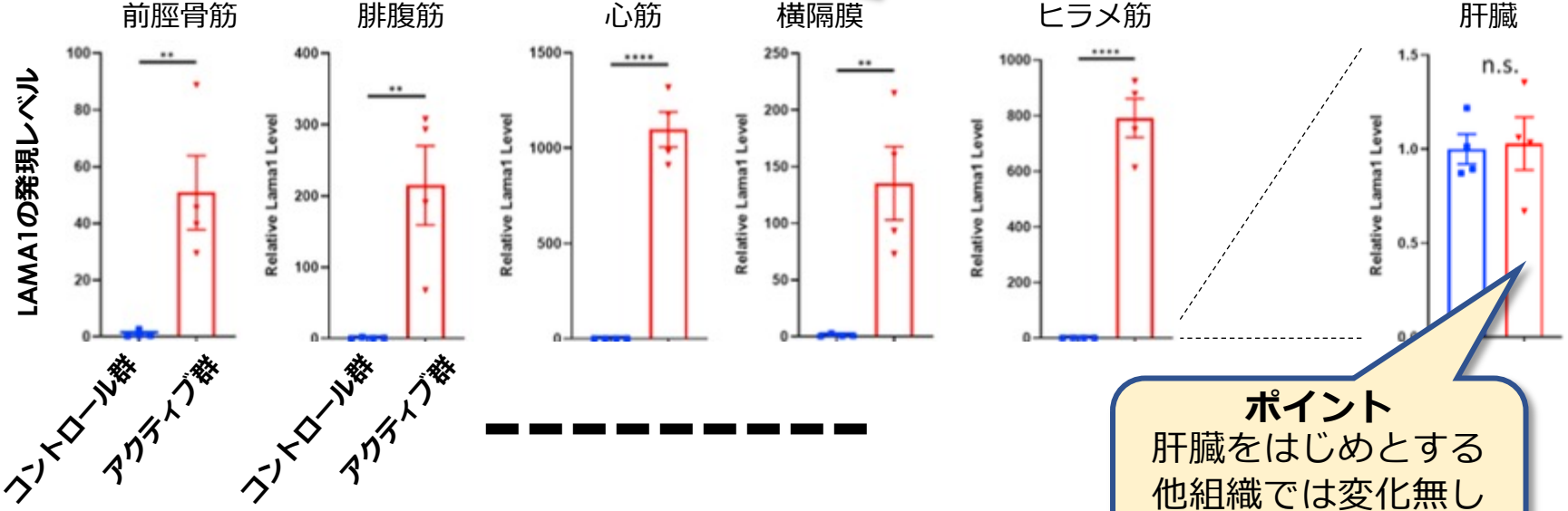
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

論文のポイント

GNDM投与によってLAMA1は広範な筋肉組織で上昇し、非筋肉組織では変化なし

ポイント
広範な筋肉組織で圧倒的な上昇



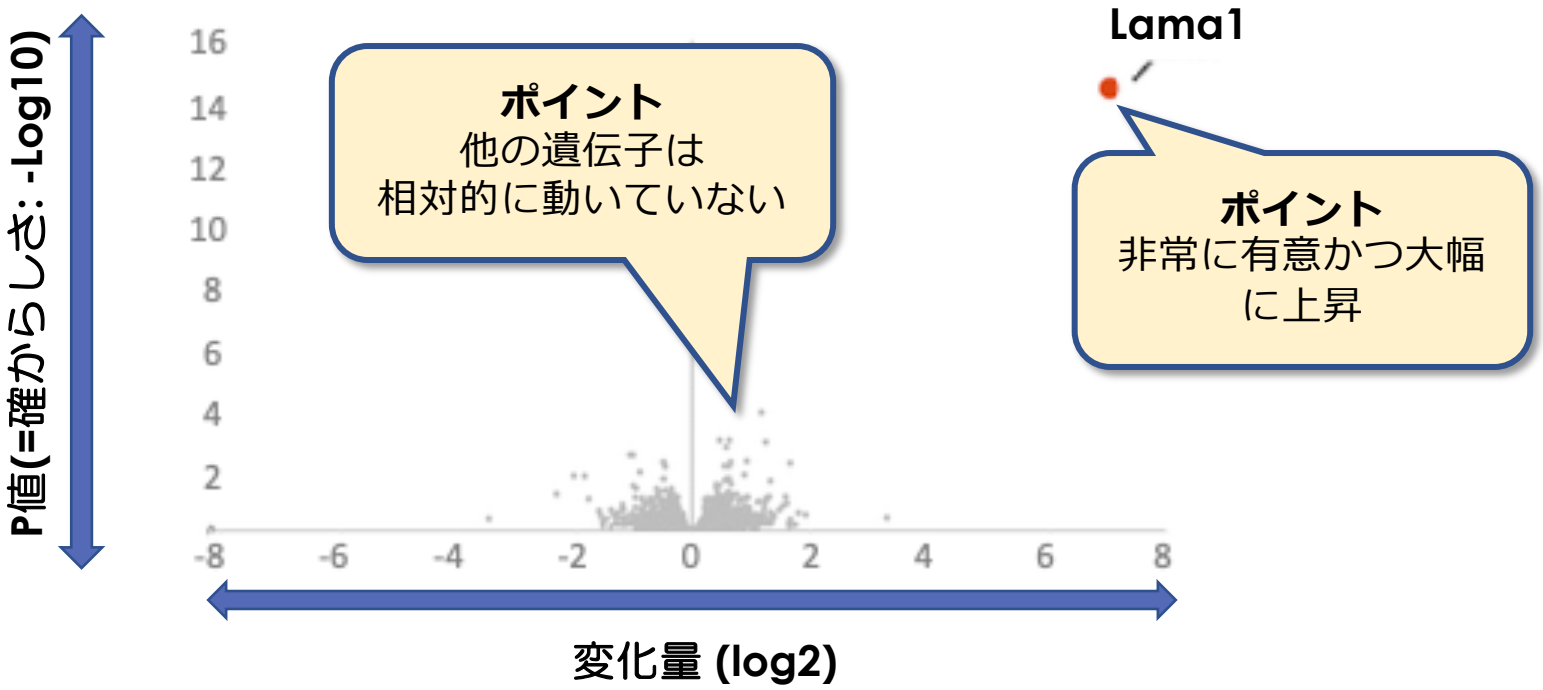
ポイント
肝臓をはじめとする
他組織では変化無し
かつ低位

Copyright and proprietary to Modalis
MODALIS

論文のポイント

GNDMはLAMA1を選択的に上昇させる

RNAseqによる遺伝子の増減比率解析

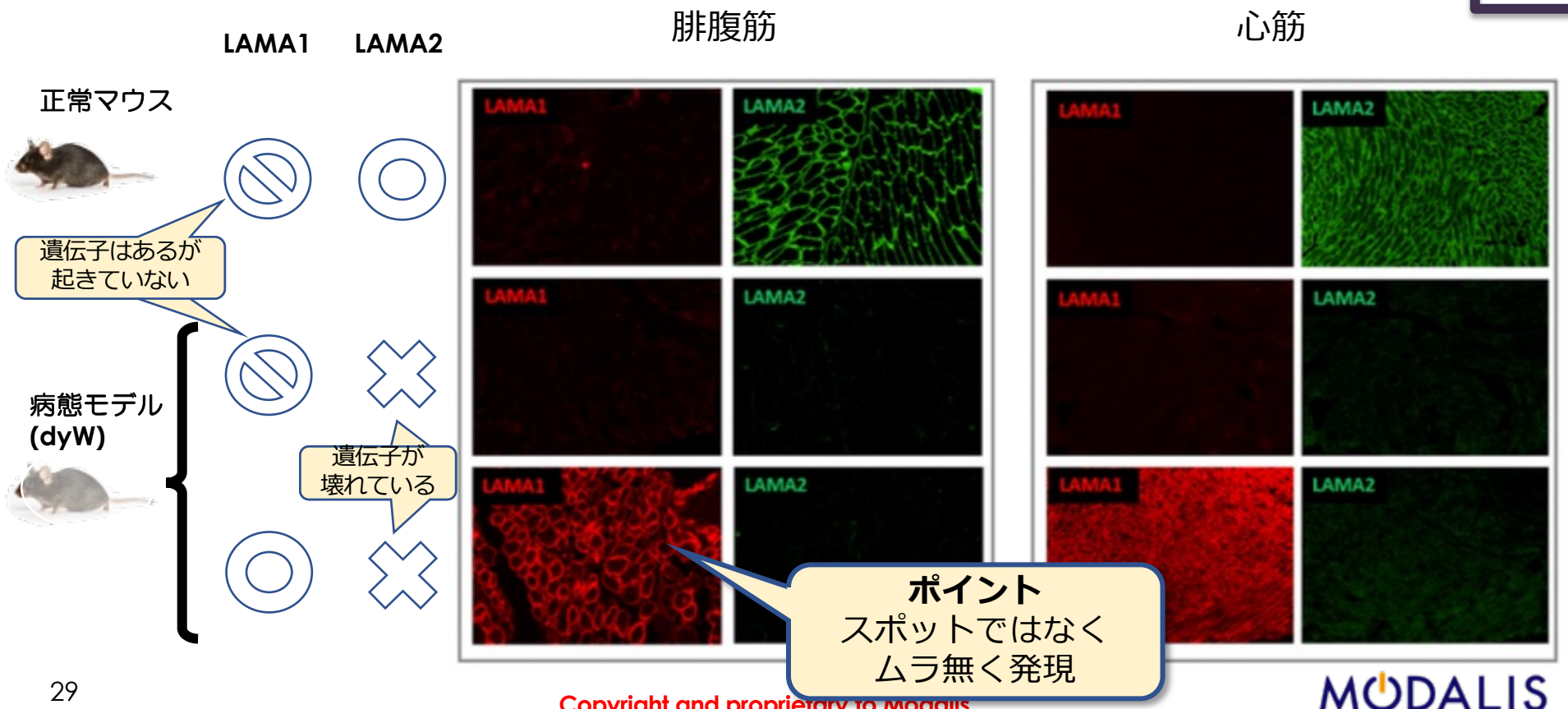


Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

論文のポイント

LAMA1は広範な筋肉細胞に発現

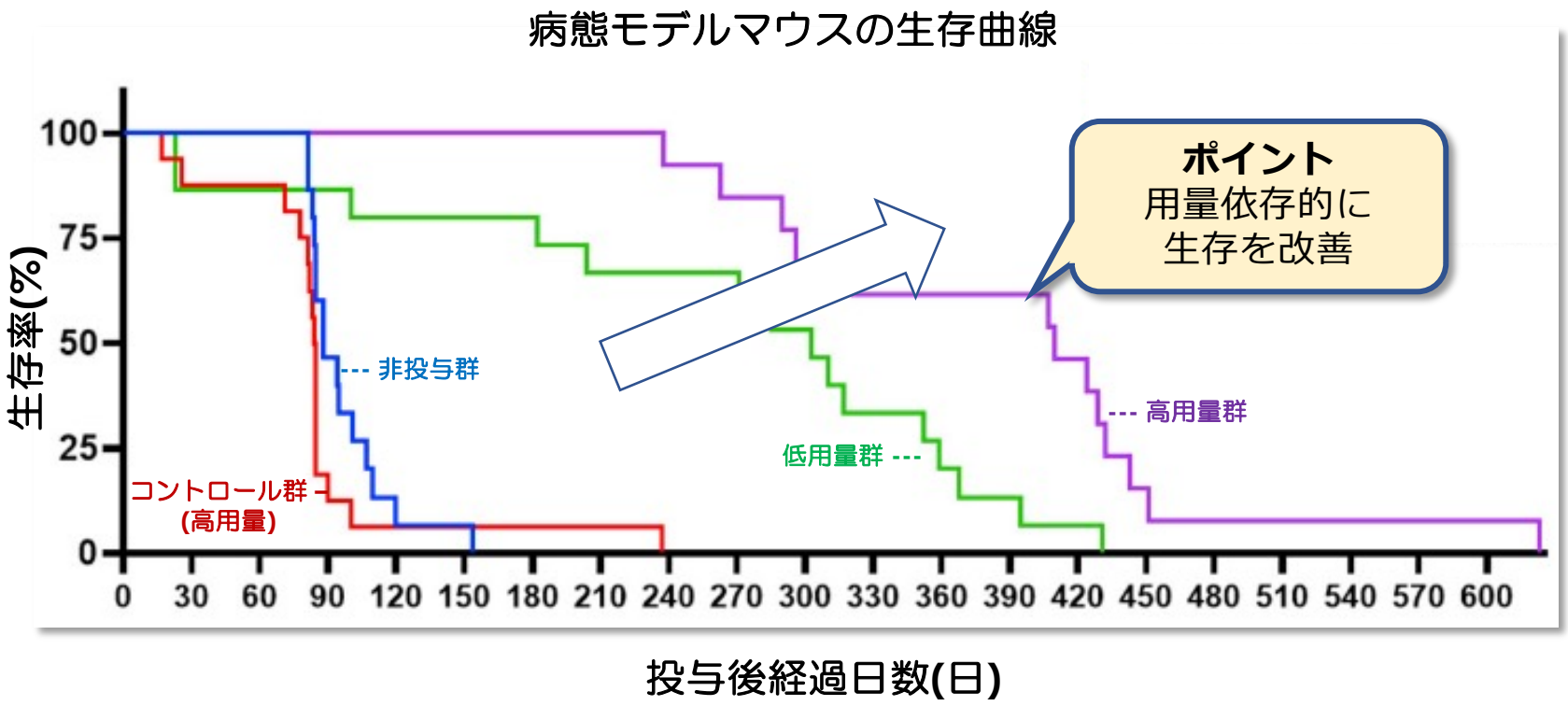


Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

論文のポイント

MDL-101の投与によって、生存率は大幅に改善



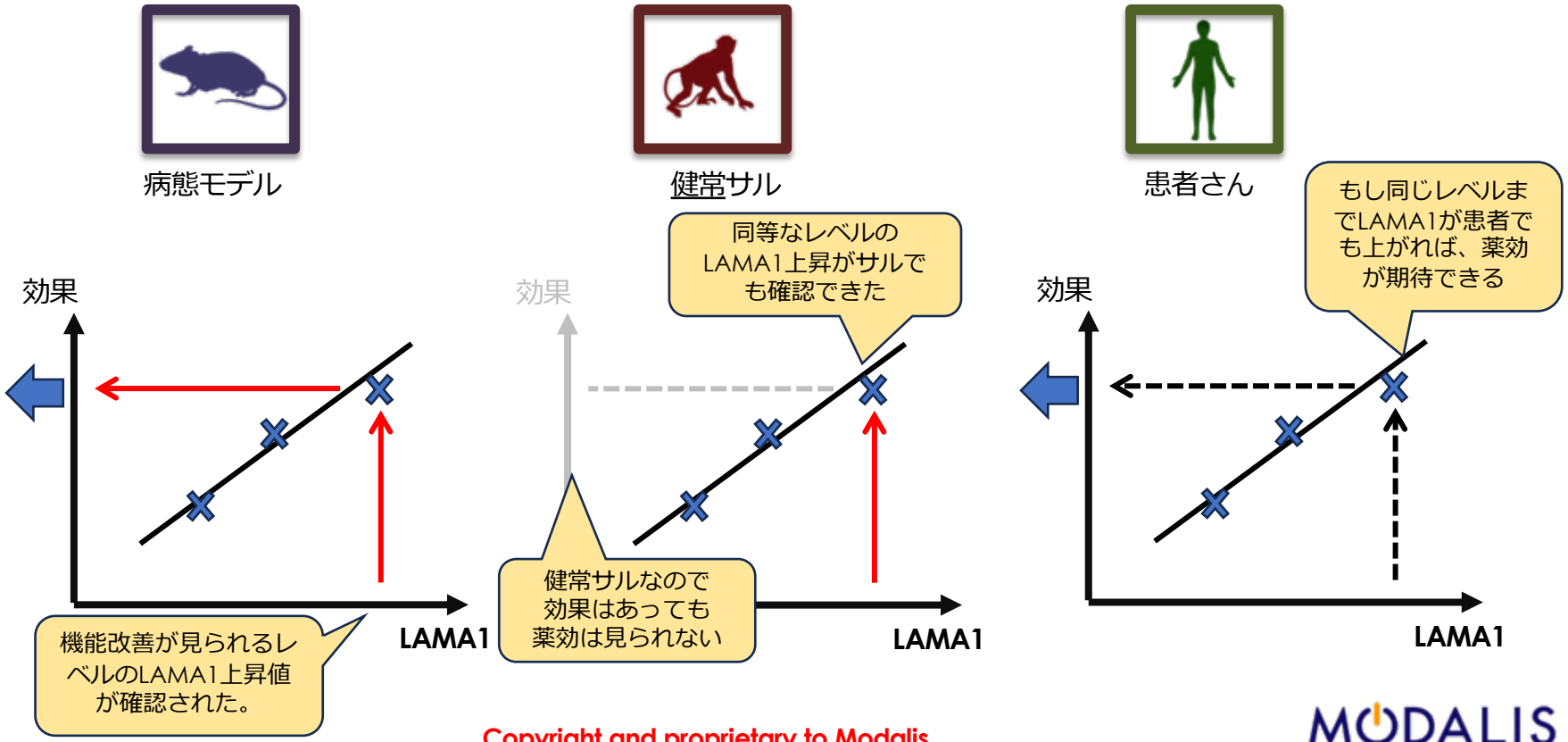
Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

論文のポイント

サル示されたLAMA1上昇は臨床における薬効を示唆する

マウス病態レベルで機能改善が見られたレベルまでのLAMA1上昇をサルで確認

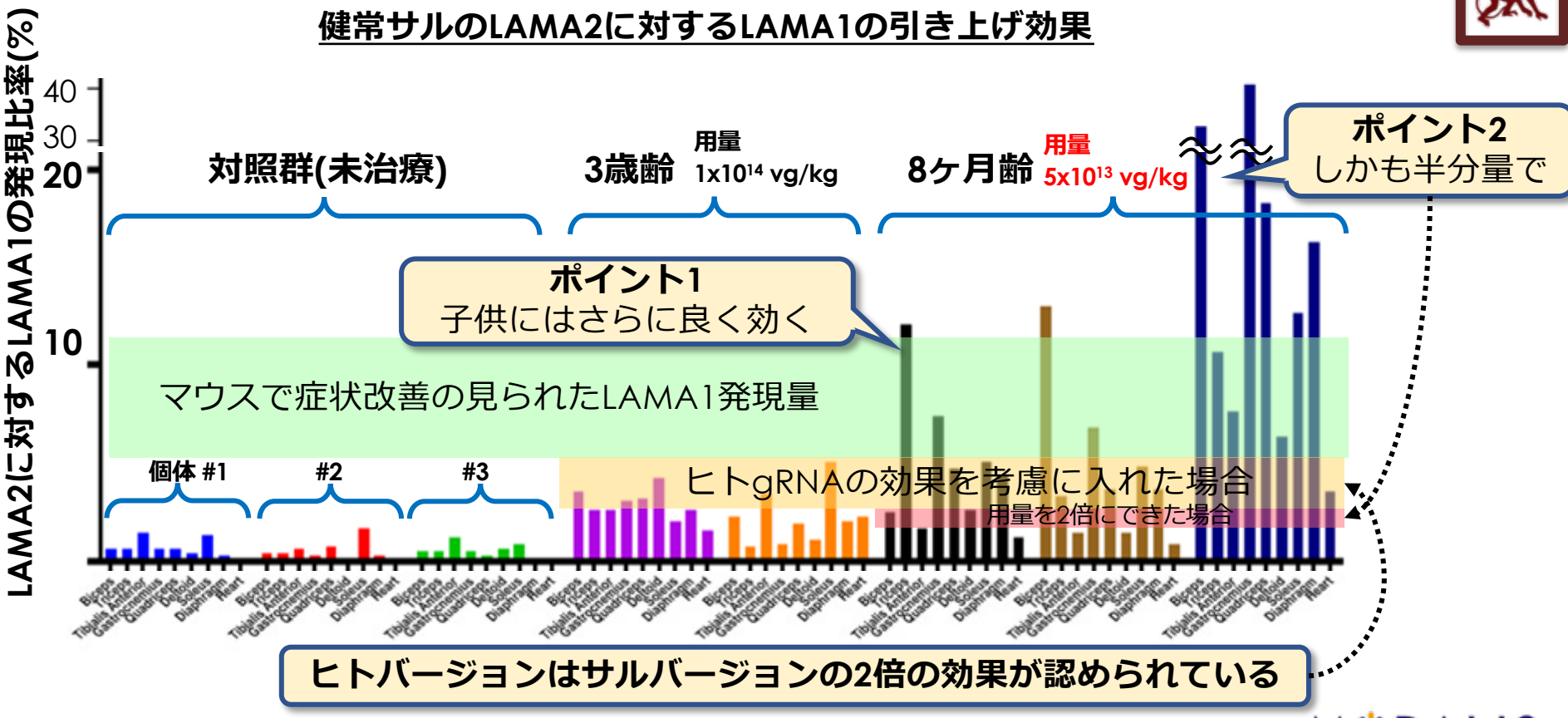


Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

論文のポイント

サルにおいて、症状改善が見られるレベル以上のLAMA1発現を確認



Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

MDL-101はINDに向けて前臨床試験と製造を遂行中

- プロセス開発を完了
- GLP毒性試験計画の準備
  - 動物試験の結果を受けて、用量設定
- 臨床試験関連の組織化とコーディネーション

難しい改変型キャプシドの製造方法を確立

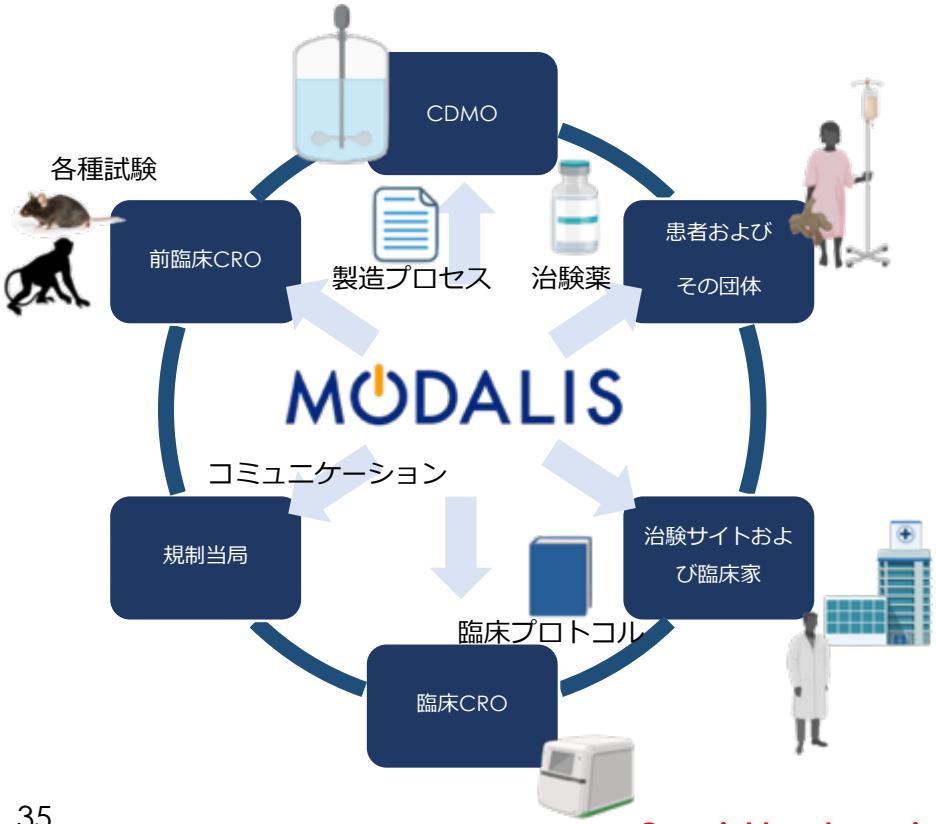
- 改変型キャプシドに適応した製造プロセス
- 合理的な生産効率、収率、品質を実現
- 分析方法の確立も並行して実施
- 臨床に必要なサンプルの製造計画



Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

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





Copyright and proprietary

Presentation

- 第4回次世代遺伝子治療ベクターサミット
  (4th Annual Next Generation Gene Therapy Vectors Summit)
  2024年6月12-14日、@Boston MA
  •2024年6月14日 11:15AM（米国東海岸時間）
  •セッション名: Accelerating innovative payload design

- グローバル細胞遺伝子治療サミット
  (Cell and Gene Therapy: CGT)
  2024年7月8-10日、@Boston MA
  日時: 2024年7月8日 10-12AM（米国東海岸時間）
  セッション名: Gene Editing Breakthroughs & Therapeutics Approaches

ht and proprietary to Modalis
MODALIS



と提携

- 世界で最も先進的な合成生物学バイオテック企業
- 世界最大級のバイオファウンドリー企業の1つ

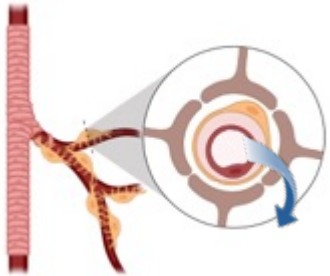
- **合成生物学**と**エピゲノム編集**の融合による新規プログラムの推進
- 双方のクロスマーケティングによる地理的、領域的カバレッジの拡大

脳に薬剤を送り届けるための2択



1. 頭蓋に穴を開けてCSFに直接打つか

CSFへの導入効率はいいが、脳の深部に送達するのは難しい



2. 血流に載せて血液脳関門(BBB)を透過させるか？

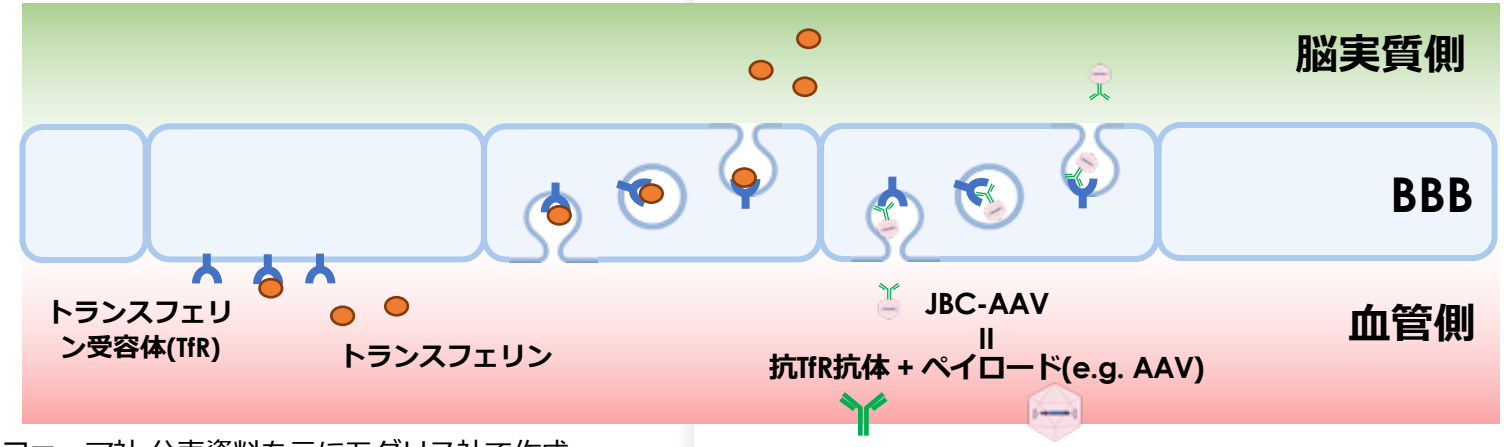
脳に満遍なく行き渡るが、BBBの透過率が悪い

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

JBC-AAVによって、
脳に効率良くAAVが
送達できる可能性

中枢神経疾患への
アプローチが容易に



Source: JCRファーマ社 公表資料を元にモダリス社で作成

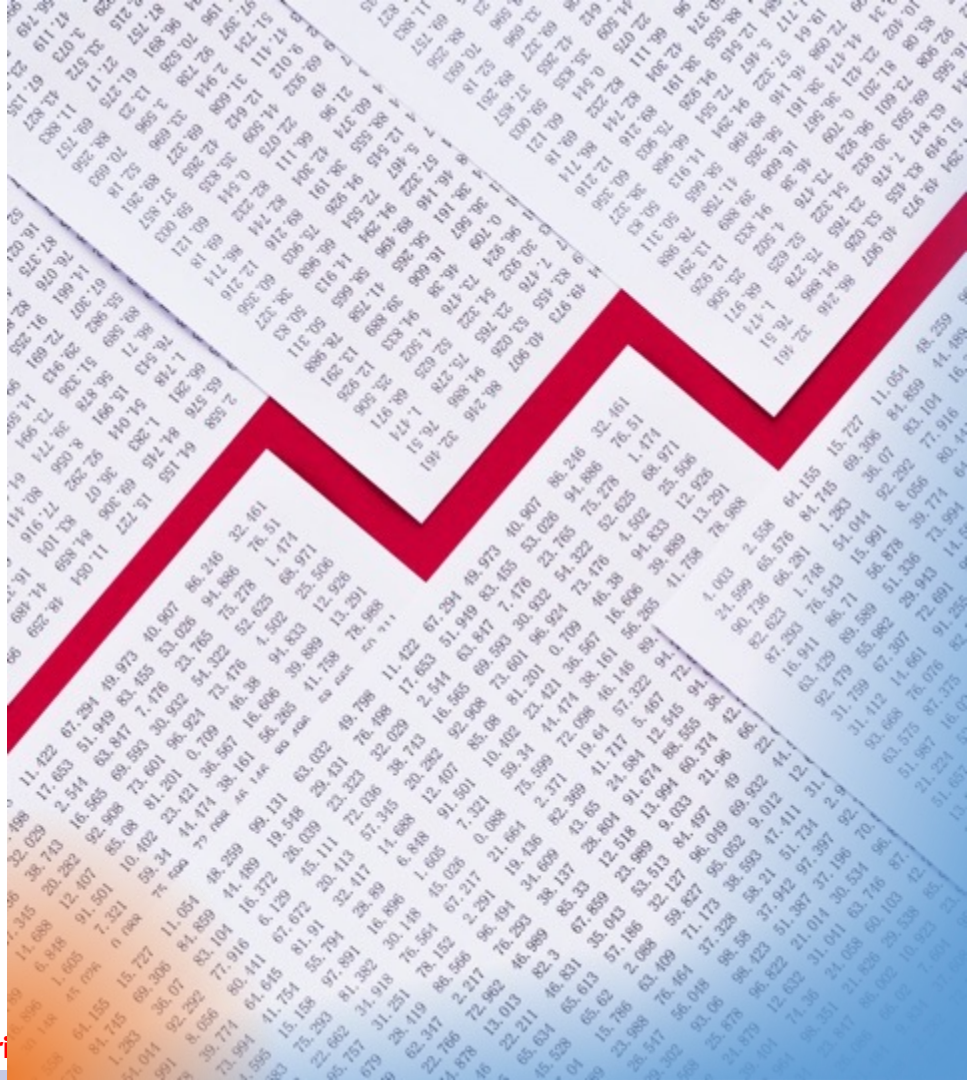
戦略的パイプラインの優先順位付けと経営合理化を実施(4/12)

- MDL-101によりフォーカスした開発戦略にシフト
  - 他のプログラムは引き続き研究を継続
- 米国法人の人員を35名→20名にダウンサイズ
  - ミッションを完了した製造チームを中心にダウンサイズを実施
- 共同研究などは維持

nd proprietary to Modalis

MODALIS

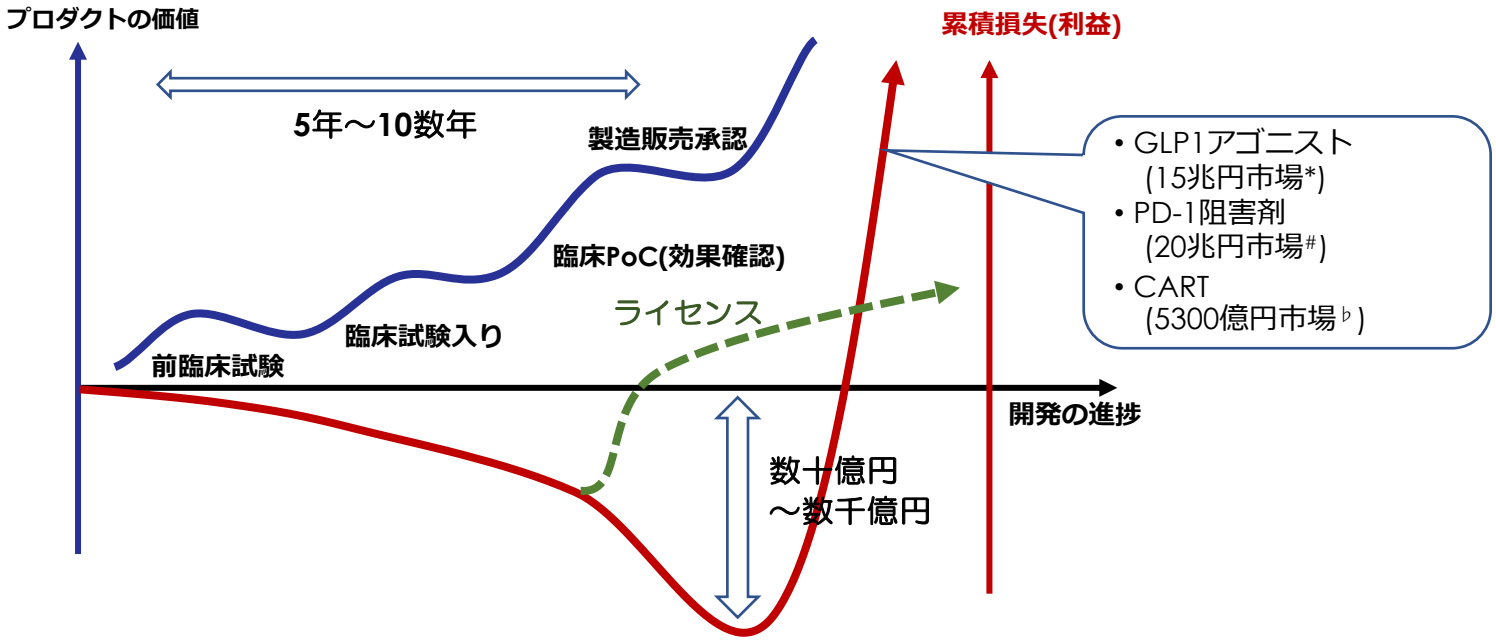
4. 財務戦略



Copyright and propri

上手く行けば行くほど、お金がかかるのが医薬品開発

パイプライン価値と累積開発費のイメージ



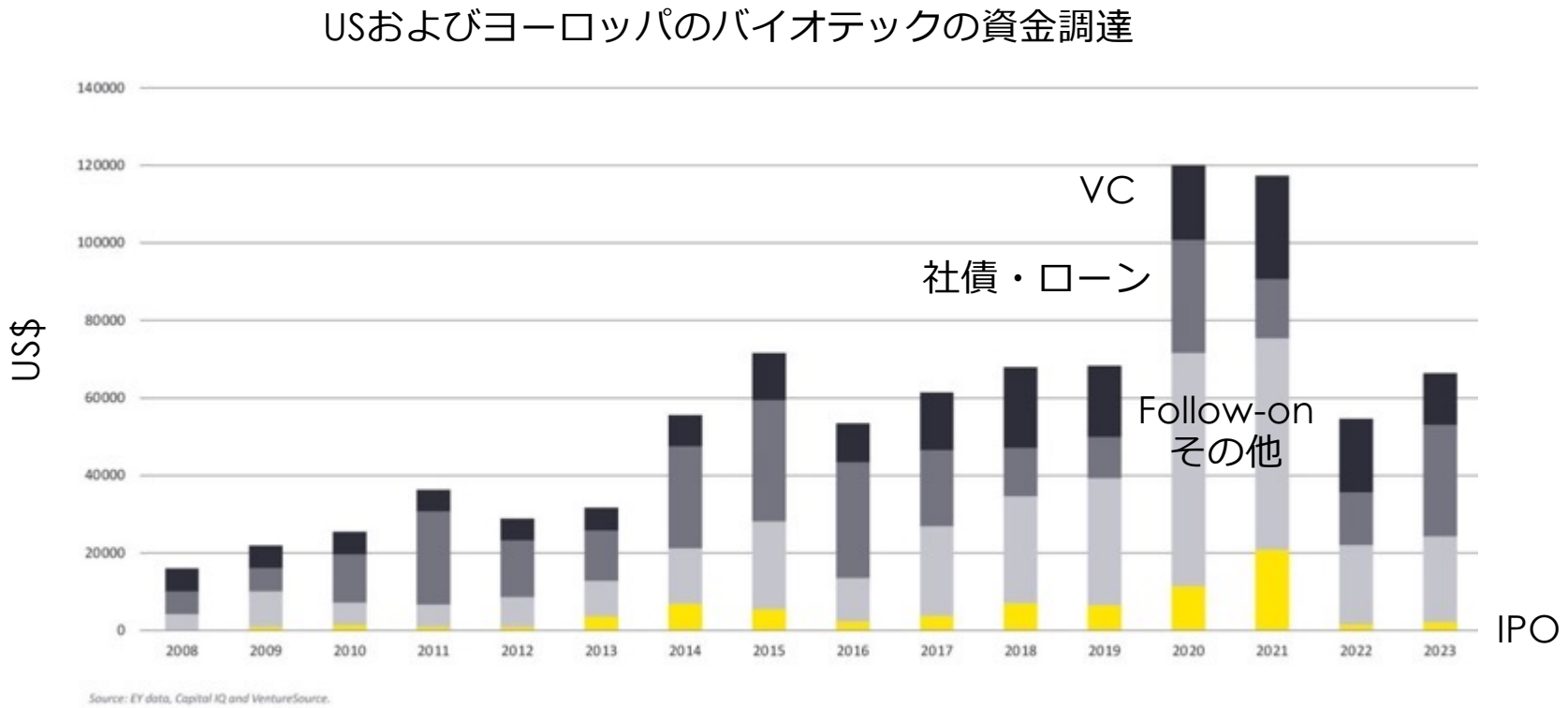
しかし、成功の暁には莫大なリターンが得られる

Source: *岡三証券 “世界が熱狂する肥満症治療薬” *SkyQuest Industry forecast2023-2030 ♭ Report Ocean “CAR T-CELL THERAPY MARKET BY DRUG TYPE”

Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

バイオテック企業の資金調達は細り、多くの会社が対応を迫られている

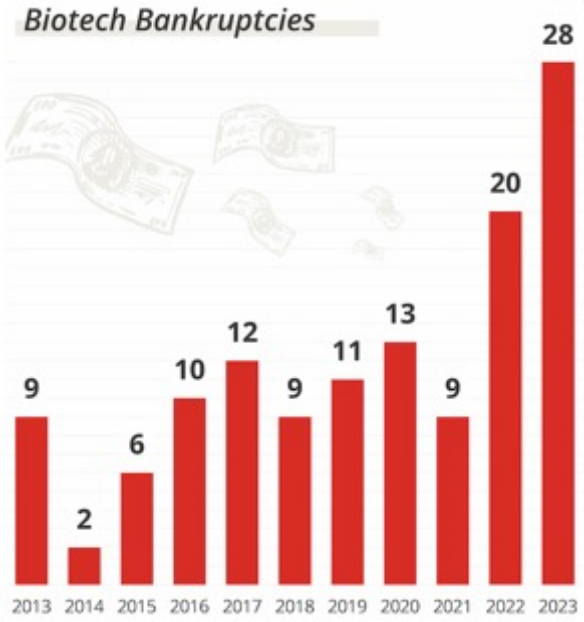


Copyright and proprietary to Modalis

2023年はバイオテック業界にとって、国を問わず大変な年であった

Biotech Bankruptcies Skyrocket

Published: Dec 22, 2023 | By Ana Mulero BioSpace



Biotech bankruptcies hit 10-year peak in 2023

FIERCE Biotech

By Annalee Armstrong, Gabrielle Masson | Feb 12, 2024 05:00am

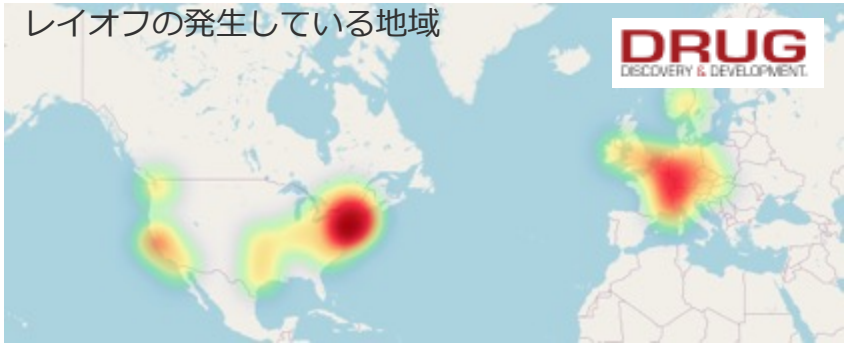
In a record year for biotech bankruptcy, here are 3 companies that went under

A challenging funding environment and lack of partnering deals have contributed to the market's ongoing troubles.

Published Nov. 2, 2023

PharmaVoice

Layoff tracker: Mapping the nearly 13,300 biotech and pharma layoffs in early 2024



Copyright and proprietary to Modalis

MODALIS

countermeasures

よりスリムな経営

コア・プロジェクトに集中

資源を節約

持続可能な前進を目指す

5．成長戦略



Copyright and proprietary to Moda

しかし、希望もそこに



MDL-101の確かな効果

開発の着実な前進

パートナーや投資家の興味

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

技術への親和性の高い疾患で PoC を取得

MDL-101

患者規模の大きい対象疾患へと展開

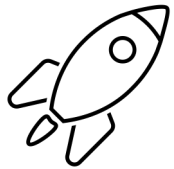
MDL-202

よりチャレンジングなテーマへ拡大

その他のプログラム





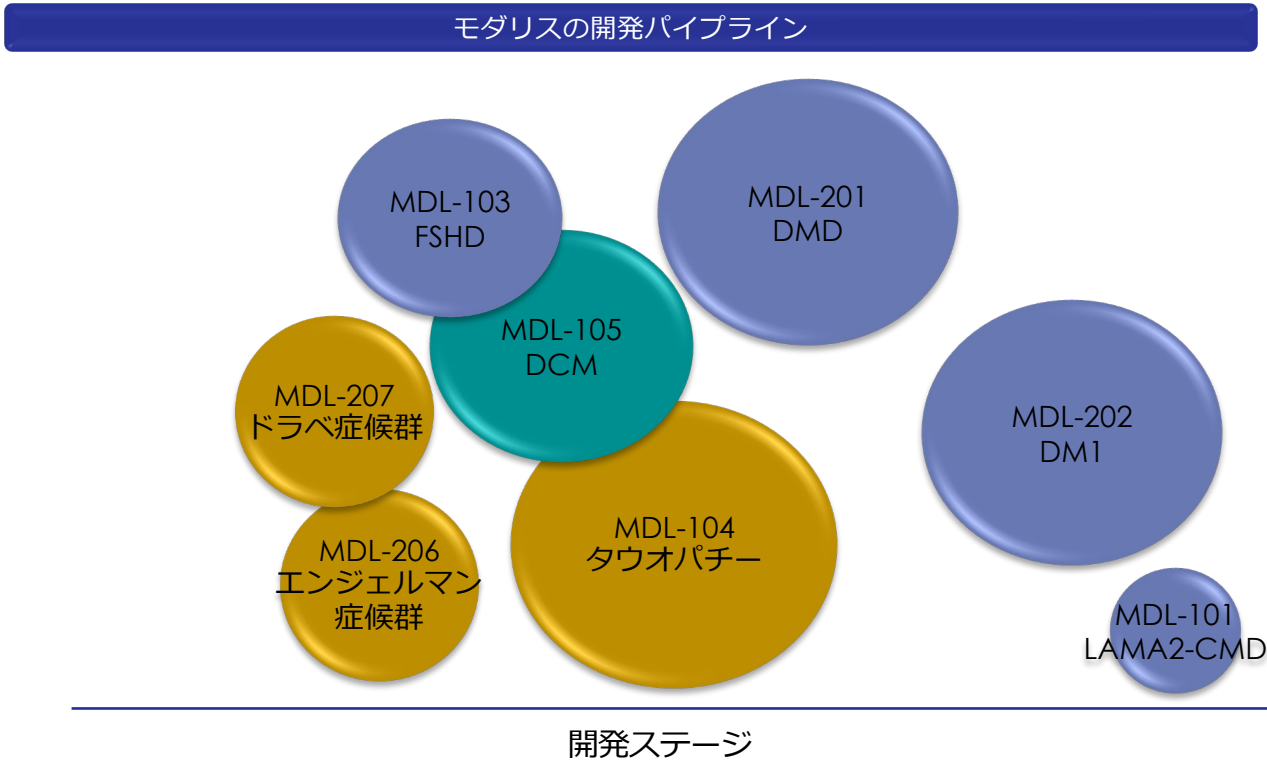


ht and proprietary to Modalis

MODALIS

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

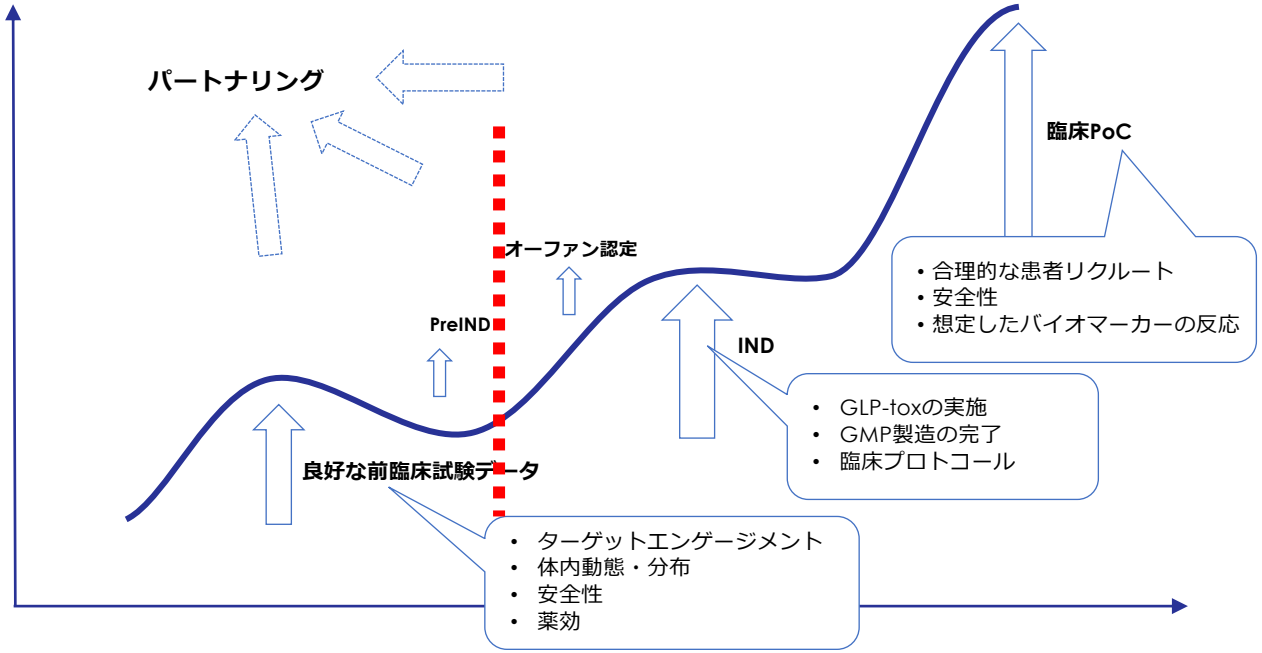


※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

Copyright and proprietary to Modalis

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



Copyright and proprietary to Modalis

モダリスのバリューハイライト

- **エピゲノム編集**に基づく治療薬開発で世界をリード
- 複数の動物種で、**薬効と安全性**を確認
- **製造法**と臨床までの**薬事**的な道筋を確立
- 強力な**知財**ポートフォリオ
- 他にも、**中枢神経疾患**や**心筋症**など拡張性のあるパイプライン