

2023年12月期 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14日

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



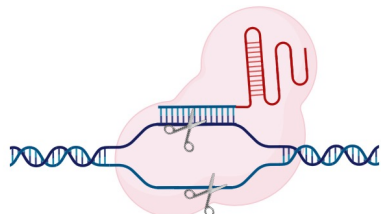
FDAなど当局との対話を通じた明確化された臨床試験までの道筋

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

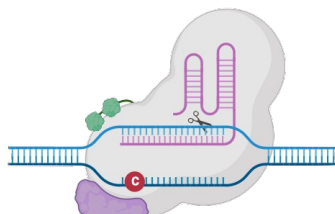
遺伝子治療技術

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

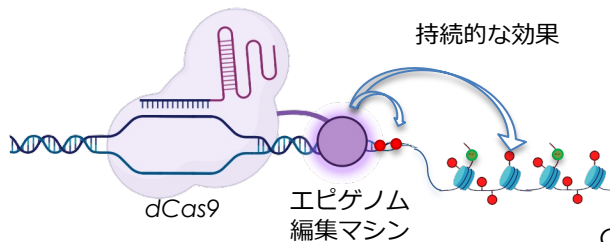
siRNA / アンチセンス核酸



一時的な抑制

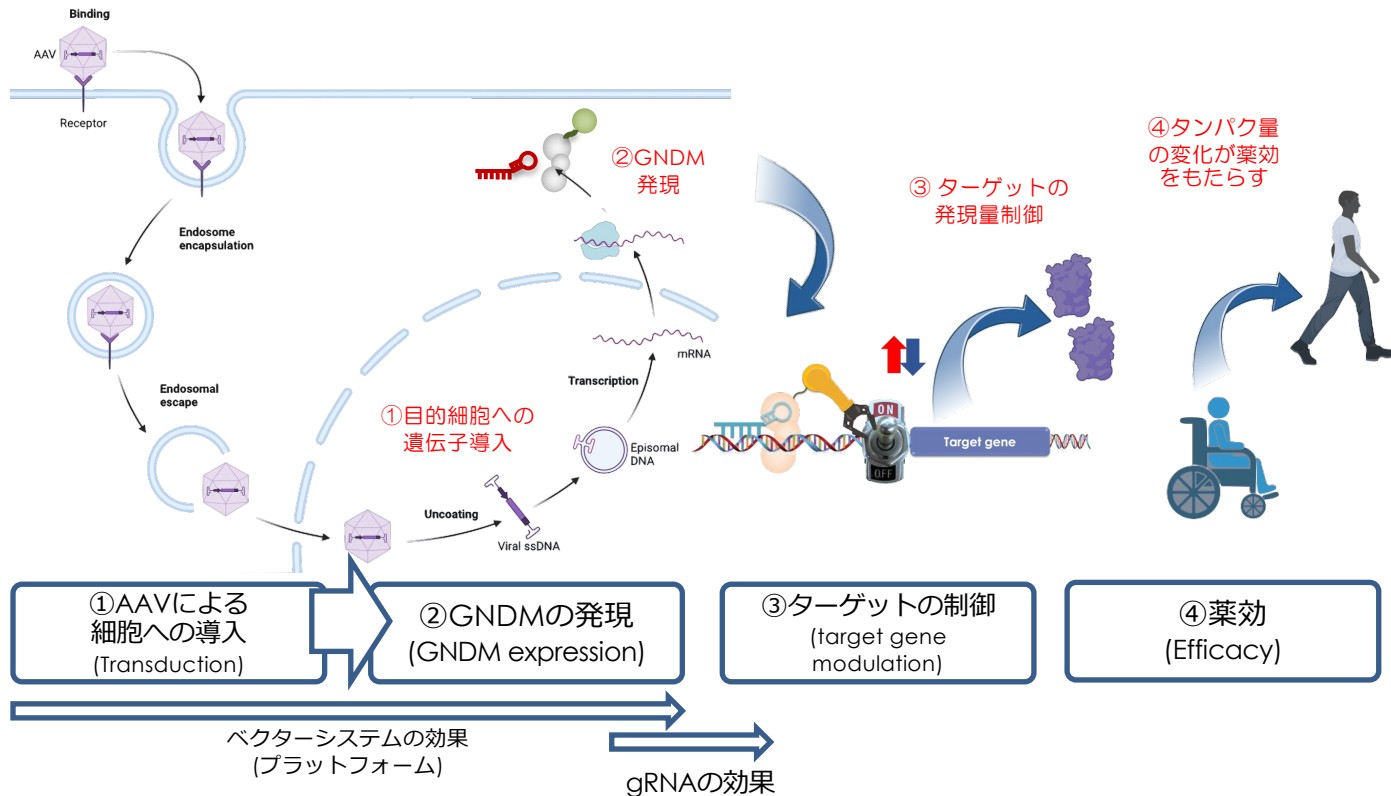
エピゲノム編集(CRISPR-GNDM[®])

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

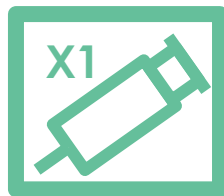
薬効までの4段階のうち、GNDMの発現までは筋肉疾患プログラム内でサルまで動作保証の取れた共通のプラットフォームを使っている



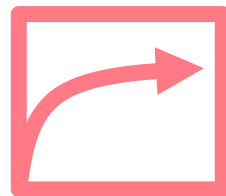
CRISPR-GNDM[®] は医療に革命を起こす新技術

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



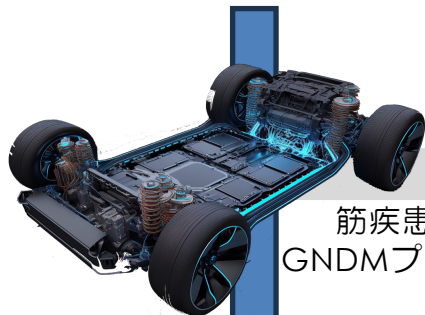
効果が持続
数年あるいは数十年
に渡って効果が持続



病態を改善
対症療法ではなく
治療を実現

MDL-101とプラットフォームを共有する他のプログラムは今後どうなるのか？

薬効や毒性だけでなく、製造なども同じノウハウを共有するので、かなりのことが予見可能



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

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

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 | Funding | Platform | Pipeline/Target indication | Stage of Development |
|-----------------------------|------|--------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Modalis Therapeutics | 2016 | Public | CRISPR-GNDM x AAV | <ul style="list-style-type: none">MDL-101/LAMA2-CMDMDL-202/Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) | IND enabling PreIND completed |
| Tune Therapeutics | 2020 | Series A (\$40M, Dec 2021) | DNMT-KRAB fusion dCas9 x LNP | PCSK9 for hypercholesterolemia? HBV | NHP study reported at ASGCT2023 |
| Chroma Medicine | 2021 | Series B (\$135M, Mar 2023) | DNMT-KRAB fusion dCas9 x LNP | PCSK9 for cardiovascular disease | Mice study reported at ASGCT2023 |
| Epic Bio | 2022 | Series A (\$55M Jul 2022) | Cas12f-fused with demethylation enzyme x AAVrh74 | EPI-321/FSHD | Mice study reported at ASGCT2023 |
| Moonwalk Bioscience | 2023 | Series A (\$57M 2023) | Not known | Not known | Not known |

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

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

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

- プロセス開発はほぼ終了
 - 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

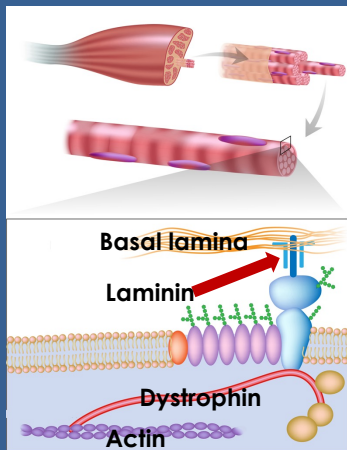
- 小型Cas9 日本特許成立
- PAM-Flex1-SpCas9 中国特許査定
- miniVR(小型転写アクチベーター) ロシア特許成立 No. 2800921

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 **1万人に8.3人***
USで1万人

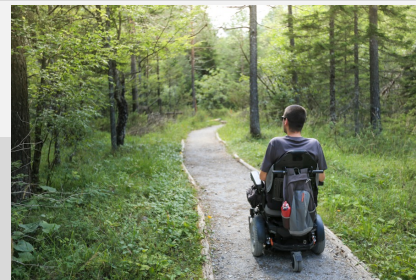
発症 **生後すぐ、あるいは数ヶ月内に著明**

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**

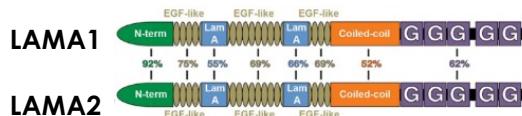


Source: *Estimating the Prevalence of LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy using Population Genetic Databases (2023)

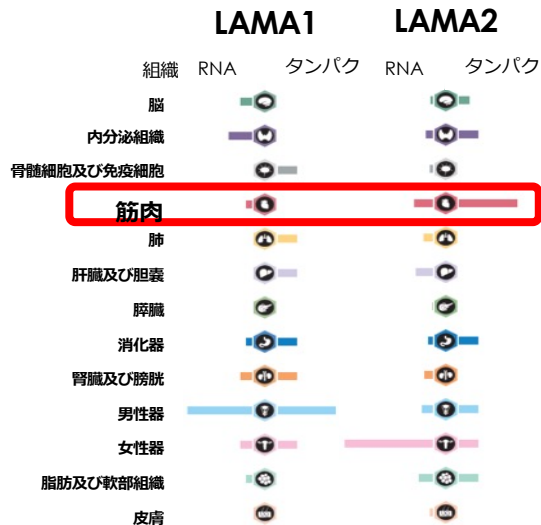
CRISPR-GNDM[®]の作用メカニズム

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

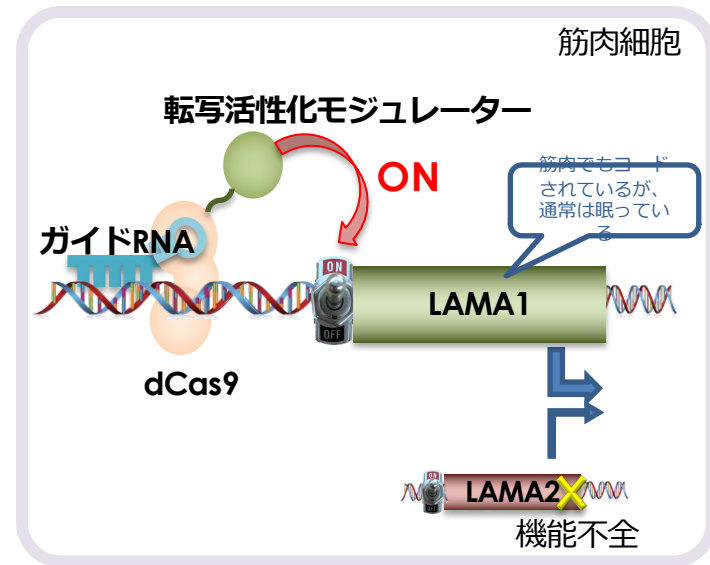
LAMA1とLAMA2タンパクの構造



LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



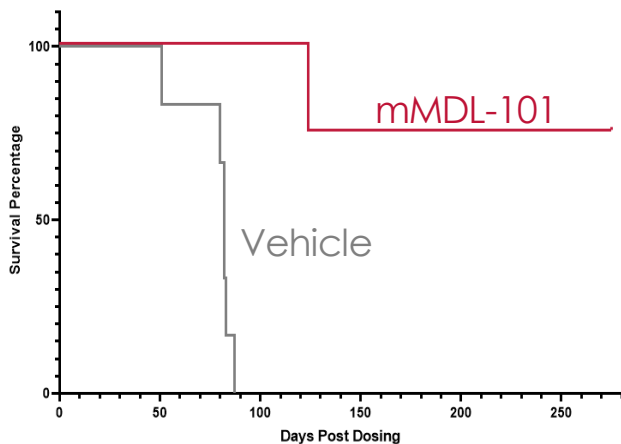
CRISPR-GNDM[®]での治療コンセプト



病態モデルにおける薬効

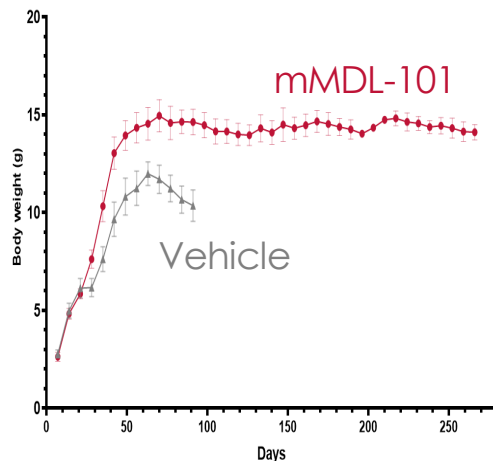
dy^w マウスモデルにおいて、生存延長、体重増加、握力改善を達成

生存延長(% 生存率)



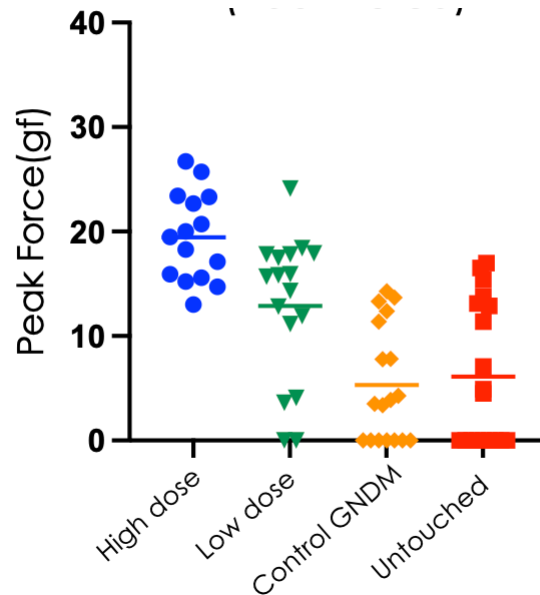
$p < 0.005$, log rank test

体重増加(体重g)



$p < 0.0001$, Mann-Whitney test

前脚の最大握力(gf)



MDL-101（対象疾患：LAMA2-CMD）の進捗サマリー

➤ 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)
- 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

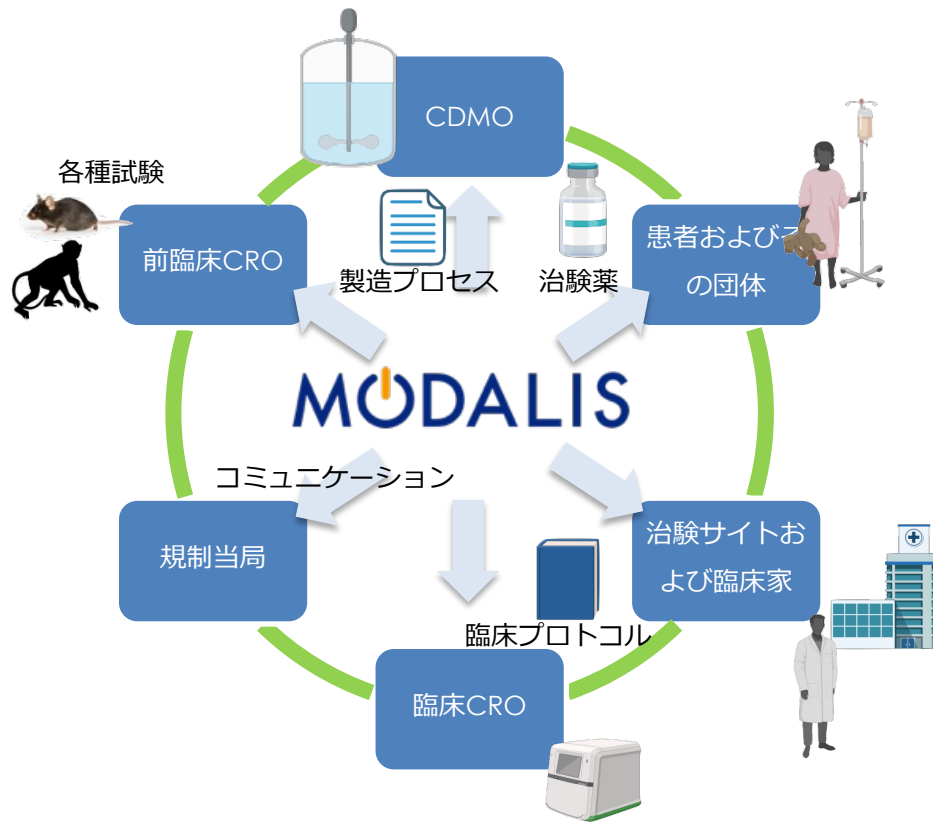
➤ それ以降の進捗:

- ✓ 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

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



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

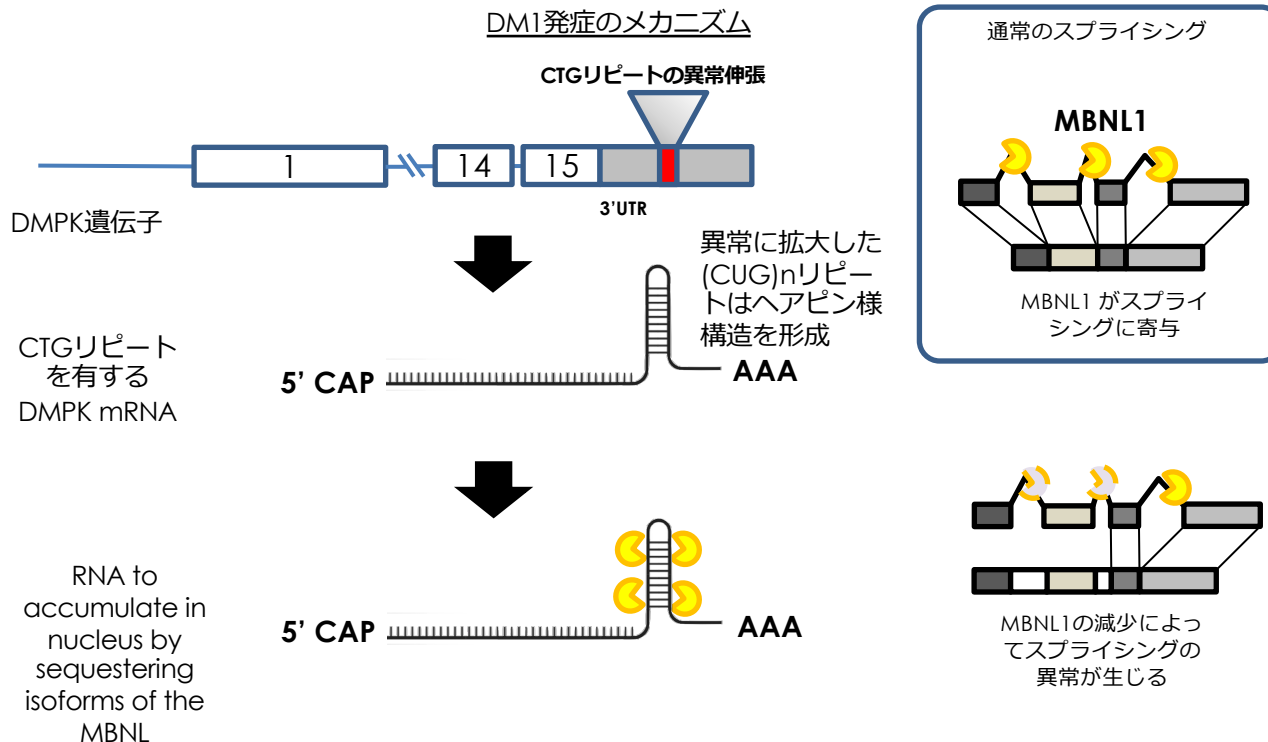
MDL-202

ファーストインクラス
となり得る治療

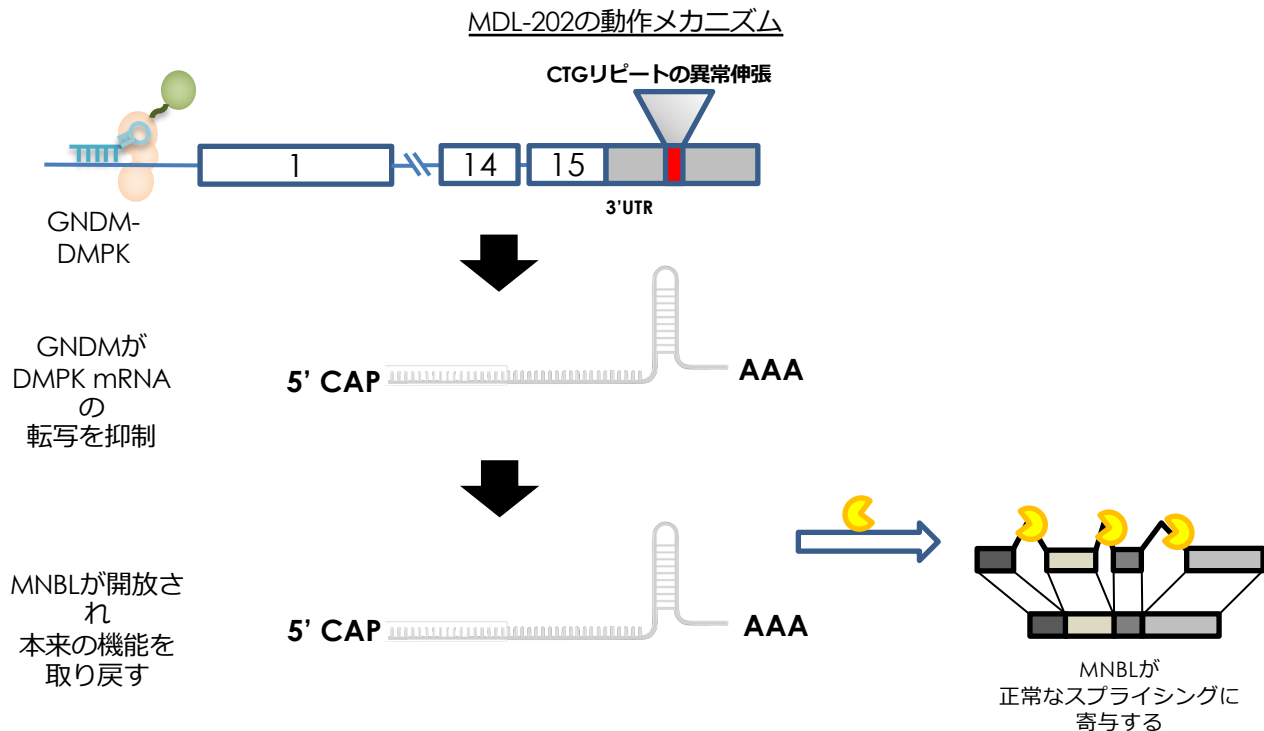
| | | |
|------|-----------------------------------|--|
| 罹患率 | 1万人に約1~4.8人 (2300人に1人*) | DMは、ヨーロッパ系の成人において最も一般的な筋ジストロフィーである。 |
| 発症 | 患者により症状の重篤度や発症年齢は様々 | 発症年齢は20~70歳（典型的な発症は40歳以降） |
| 病態 | 筋力低下と萎縮、筋緊張症 | DMは随意筋の筋力低下を引き起こすが、筋力低下の程度や最も影響を受ける筋肉は、DMの種類や障害者の年齢によって大きく異なる。 |
| 原因 | DMPK 遺伝子 3'側 非翻訳領域の CTG 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
 - ✓ 再取得契約の締結(8月)
 - ✓ アセットの再取得完了
 - ✓ 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は臨床に向けた現実的なパスとエピゲノム編集で最速なアプローチ



サルで発現が確認された筋肉選択的キャプシドへ換装されたリード分子



スケールアップ可能な現実的な製造プロセスが確立済



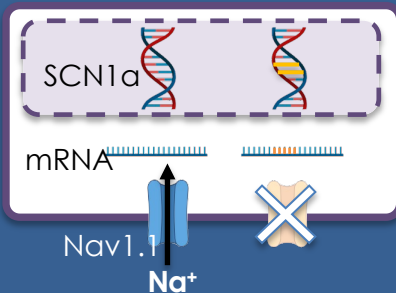
MDL-101で当局対応を完了している共通のプラットフォームにより、臨床への道筋が検証済

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

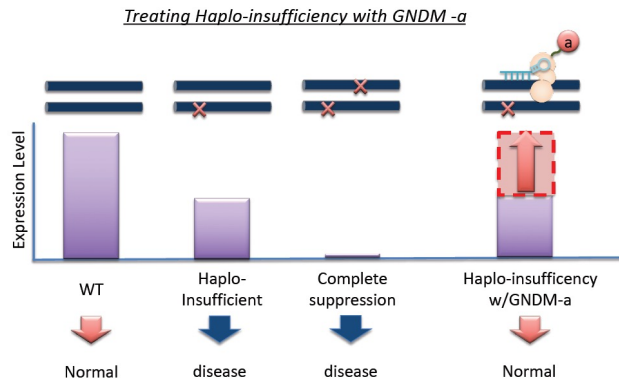
MDL-207

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">• SCN1a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 |

ドラベ症候群の治療はNav1.1タンパクの発現量を倍増させることで実現可能



| Company | Modality | MOA | Route | Stage | IND |
|---------------------|---|--|------------------|--------------------|------|
| Enoded Therapeutics | AAV-ETN (regulatory element) | <ul style="list-style-type: none"> ZFN由来のScn1aの転写制御ユニットを過剰発現させる GABA作動性抑制性ニューロンに特異的に内在性のScn1a発現を上昇させる | ICV(M) | IND cleared | 2021 |
| E-Rare | Adenovirus-Scn1a | <ul style="list-style-type: none"> Scn1a mRNAとNav1.1タンパク質レベルの回復 | unknown | Preclinical | TBD |
| UCL | Lentivirus-Scn1a | <ul style="list-style-type: none"> Scn1a mRNAとNav1.1タンパク質レベルの回復 | Direct injection | Preclinical | TBD |
| OPKO | AntagoNAT | <ul style="list-style-type: none"> DNAに結合し、SCN1Aの内因性抑制因子を除去する。 Scn1a mRNAとNav1.1タンパク質レベルの回復 | IT | Preclinical | TBD |
| PTC therapeutics | Small molecule (nonsense reading through) | <ul style="list-style-type: none"> mRNA上のナンセンス停止コドンスキップさせ、細胞が完全長で機能的なタンパク質を産生できるようにする (Scn1aに特異的ではない) | Oral | Phase 2 (pending?) | N/A |
| Stoke Therapeutics | ASO (TANGO) | <ul style="list-style-type: none"> スプライシング調節を介して、非生産的なmRNAを減少させ、生産的なScn1a mRNAを増加させる 成熟mRNAとNav1.1タンパク質のレベルの増加 | ICV | Preclinical | 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 |
|-------------------|--|--|
| 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) |
| MDL-202 DM1 | <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) パートナリング |
| その他 | <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

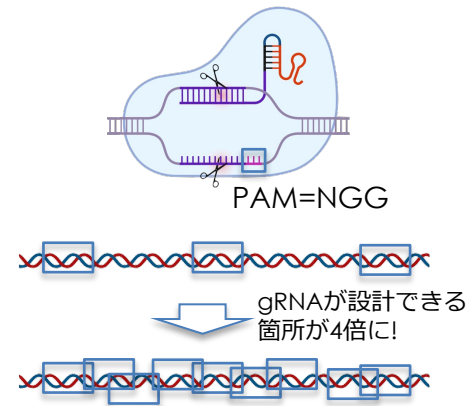
➤ 知財に関する進捗

- 小型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
- miniVR(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

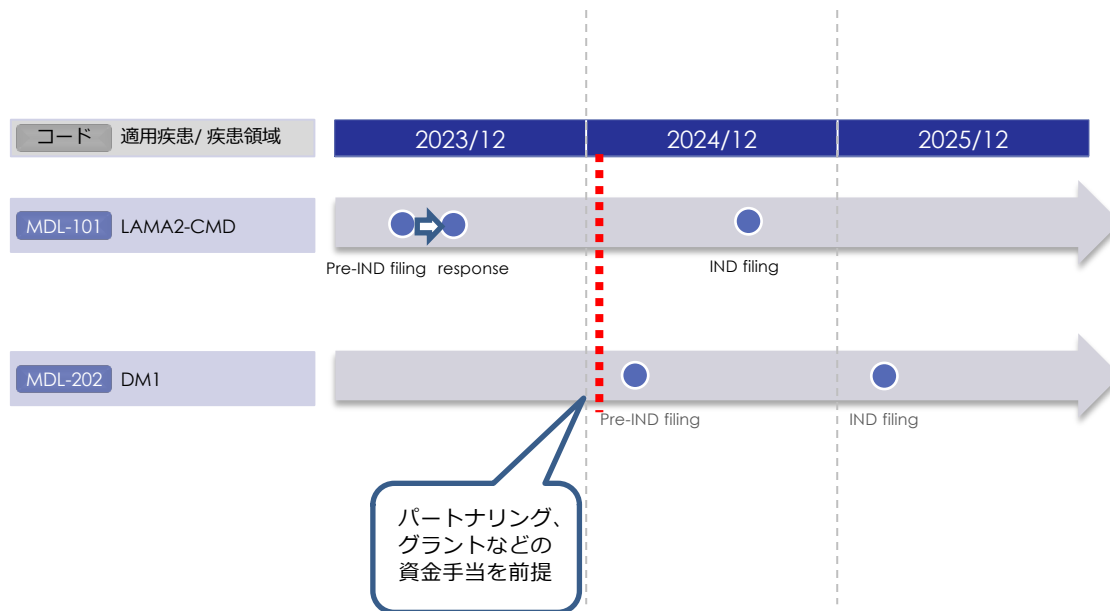
- JCR との共同研究の設定と開始
 - CNS領域のターゲット(非開示)に対してJCR社のJBC-AAV技術と当社のCRISPR-GNDM技術を組み合わせた取り組み
- MDL-101 の新たな評価結果を追加して複数の会社と提携に向けたディスカッションを継続
- MDL-202の開発再開とともにパートナーリングのディスカッションを開始
- 新規共同研究: 複数の製薬・バイオテック企業とディスカッション中

PAM-Flex Cas9



フォーカス・パイプラインの状況

MDL-201及び202の返還に伴ってパイプラインの見直しを実施。
筋肉疾患プログラムのプライオリティを引き上げ



*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)

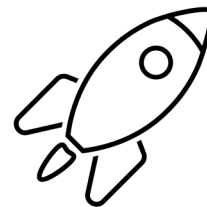
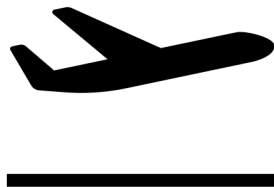
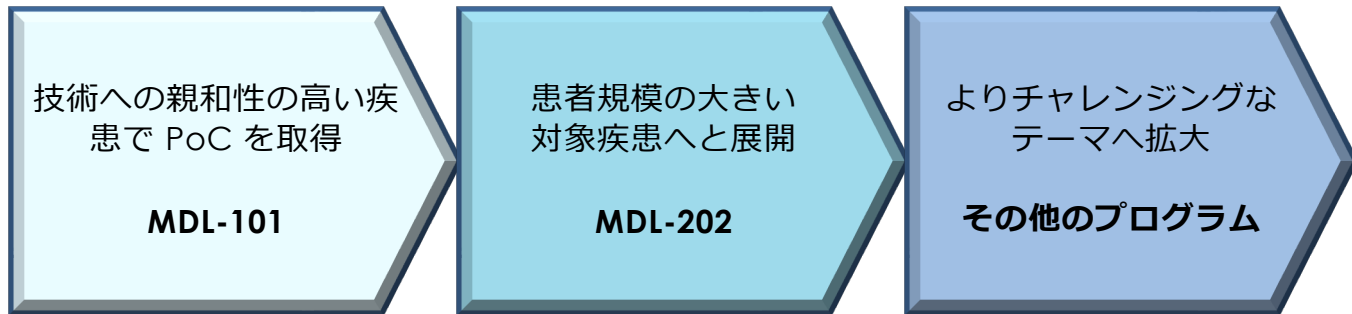
| | 2022年12月期末 (A) | 2023年12月期末 (B) | 差異 (B)-(A) |
|---------|-------------------|-------------------|---------------|
| 流動資産 | 3,061 | 1,956 | △1,104 |
| 現金及び預金 | 2,933 | 1,883 | △1,049 |
| 固定資産 | 68 | 69 | 1 |
| 資産合計 | 3,129 | 2,025 | △1,104 |
| 流動負債 | 141 | 198 | 56 |
| 固定負債 | 47 | 447 | 400 |
| 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)
- ・ 減資に伴い、純資産減少

3. 成長戦略

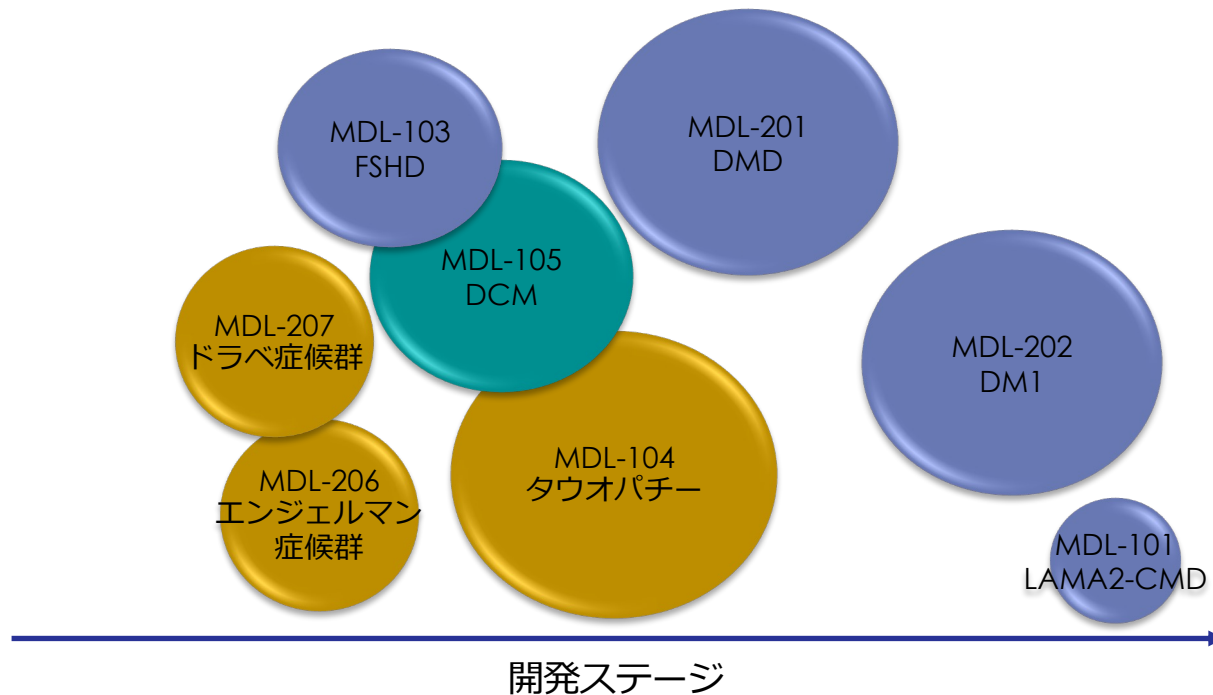
3段階のミッションを持ったパイプライン群で可能性を拡大



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

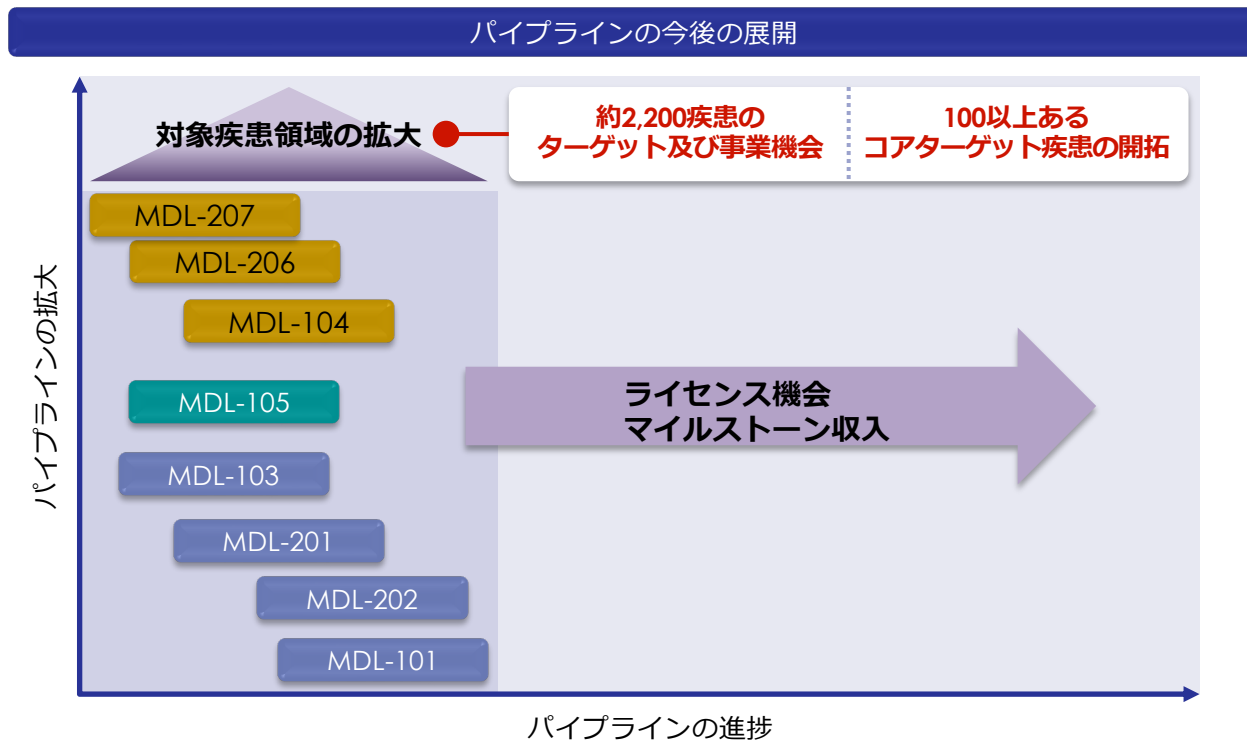
モダリスの開発パイプライン



※ 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

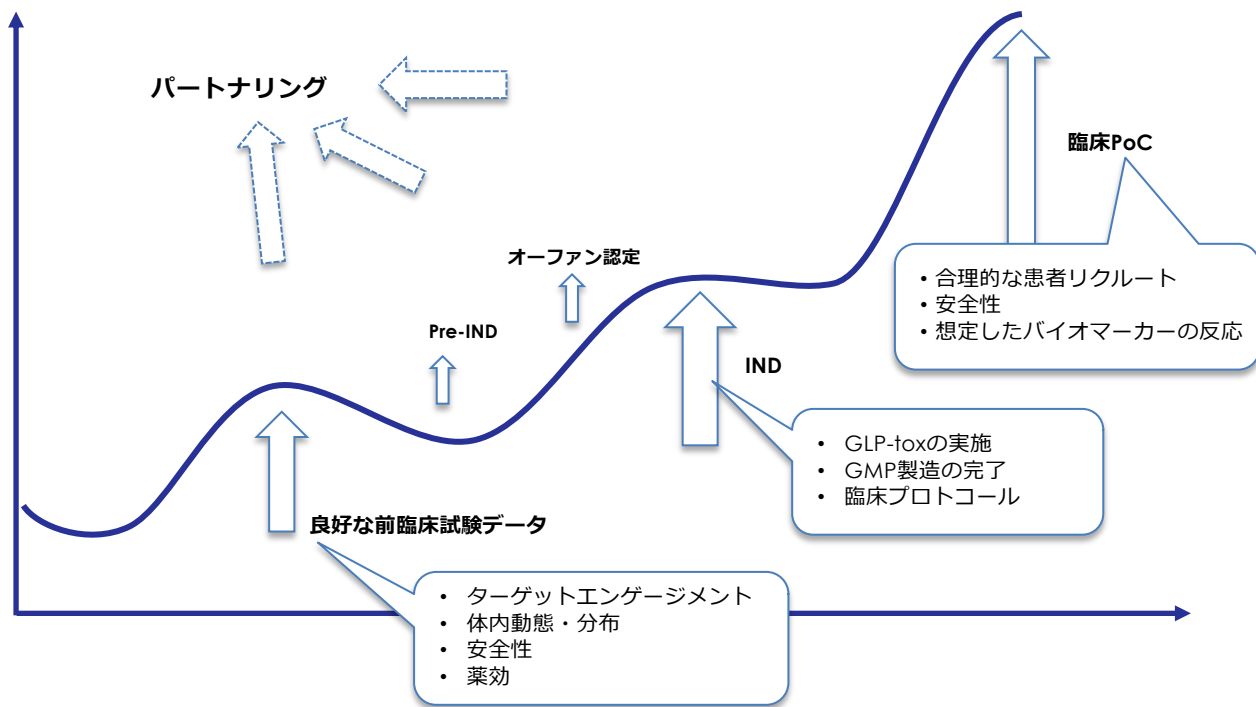
成長戦略

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。