

2023 年度 Corporate Presentation

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
2023年3月17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。本資料およ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」、「予想する」、「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」というような表現および将来の事業活動、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。

目次

1. 企業概要
2. CRISPR-GNDM®技術
3. MDL-101 for LAMA2-CMD
4. その他のプログラム
5. 成長戦略
6. サステナビリティ

1. 企業概要

会社概要（2022年12月末）

Modalis Therapeutics は、CRISPR 技術をベースに設立された遺伝子治療ベンチャー

会社名	株式会社モダリス（証券コード: 4883）	年月	沿革
		2016年1月	東京都中央区にエディジーン株式会社（現 株式会社モダリス）を設立
設立	2016年1月	2016年4月	米国マサチューセッツ州ケンブリッジ市に連結子会社EdiGENE Inc.（現 Modalis Therapeutics Inc.）を設立
		2017年4月	アステラス製薬株式会社との間で「CRISPR-GNDM」を用いた共同研究契約を締結
代表者	代表取締役CEO 森田 晴彦	2017年12月	アステラス製薬株式会社との間で拡大共同研究契約を締結
		2019年3月	アステラス製薬株式会社との間で遺伝子治療薬開発のライセンス契約を締結
会社所在地	東京都中央区日本橋本町3-11-5 日本橋ライフサイエンスビルディング2 7F	2019年8月	商号を株式会社モダリス（英語表記：Modalis Therapeutics Corporation）へ変更 同時に米国子会社EdiGENE Inc.の社名をModalis Therapeutics Inc.へ変更
		2019年9月	アステラス製薬株式会社との間で遺伝子治療薬開発の2例目となるライセンス契約を締結
事業概要	CRISPR 技術を用いた医薬品開発、 プラットフォーム技術提供	2019年11月	エーザイ株式会社との間で「CRISPR-GNDM」を用いた共同研究契約を締結
		2020年4月	Editas Medicine, Inc.との間でCRISPR/Cas9特許の非独占的実施の許諾を受けるライセンス契約を締結
資本金	2,094,767千円	2020年8月	東京証券取引所マザーズ市場へ上場（証券コード: 4883）
		2021年10月	米国子会社を米国マサチューセッツ州ウォルサム市内へ移転・拡張
発行済株式数	29,362,500株		
従業員数	37名（連結、うちPh.D. 12名） （〔国内〕 4名 〔海外〕 33名）		

モダリスは最新の技術によってこれまで治療法がなかった希少疾患に画期的な治療法を提供するために遺伝子治療を開発するバイオテック企業

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

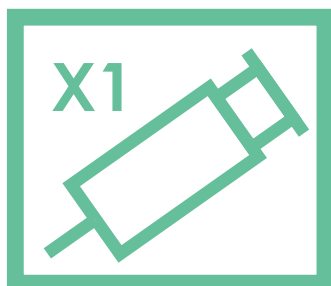
これまで治療法が
なかった
遺伝性疾患の
治療法を創出

Every life deserves attention

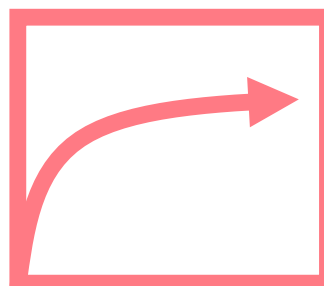
(すべての命に、光を)

CRISPR-GNDM® は医療に革命を起こす新技術

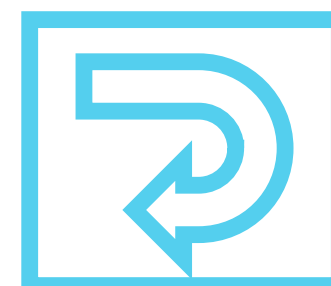
CRISPR-GNDM® 技術のもたらしうる効果



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
対処療法ではなく
治療を実現

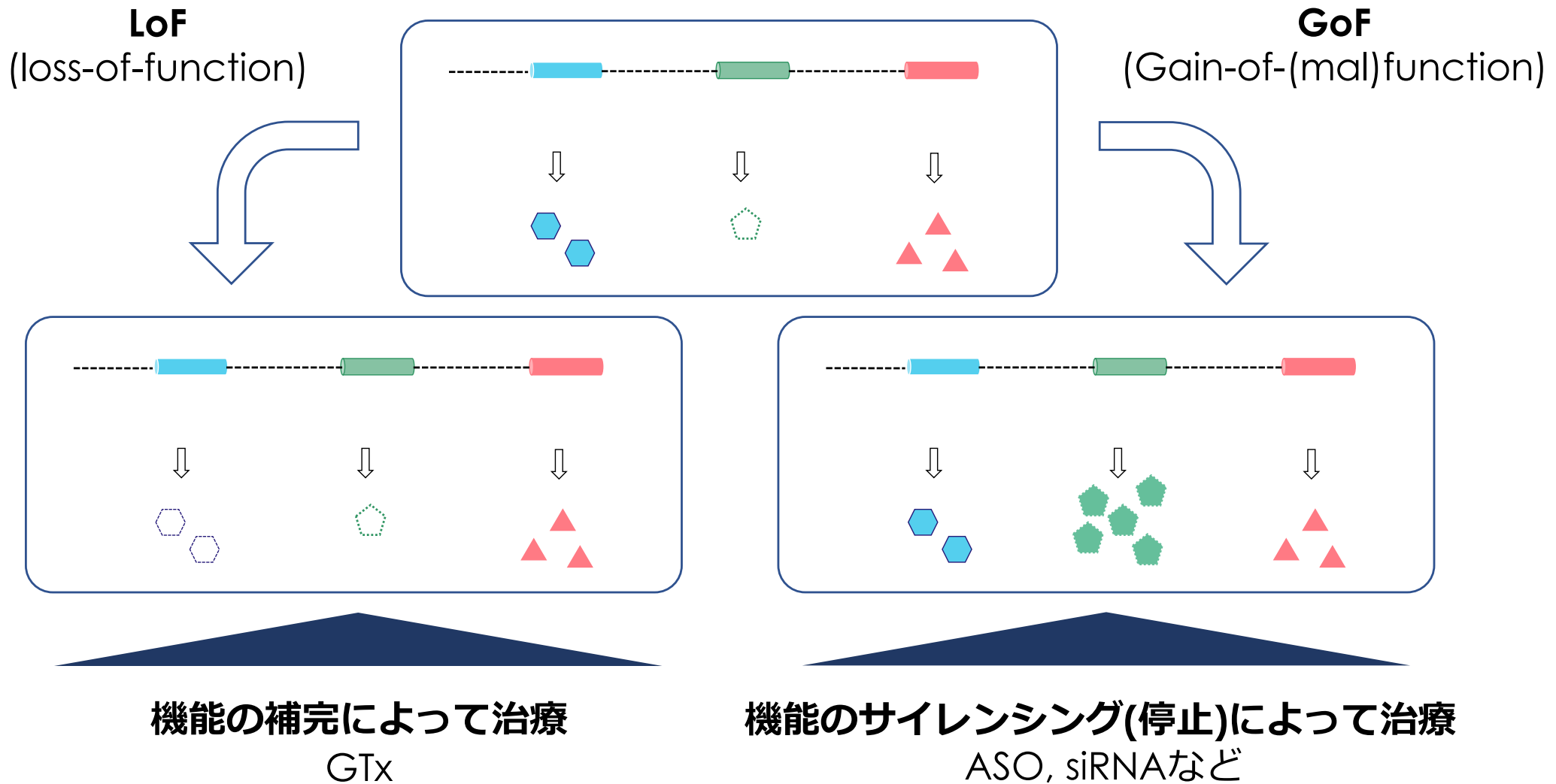
Modalis のバリューハイト

- **CRISPRベースのエピジェネティックス編集技術のパイオニアで臨床入り間近の開発パイプラインを有する**
 - CRISPRを用いた遺伝子制御あるいはエピジェネティックス編集を医薬品用途に実用化した最初かつリーディング企業。
- **プロダクトを複数レイヤーで保護する知財パッケージ**
 - CRISPR基本特許へのアクセスを含むユニークな知財パッケージ
- **効率的な創薬エンジンと多くの可能なアプリケーション**
 - GoF およびLoF 遺伝子疾患の両方に対応
- **技術の臨床PoCを担う初期プロダクトと高いマーケットポテンシャルを有する後続のプロダクト**
 - バリュードライバーのMDL-101と価値を大きく飛躍させる後続のプロダクト
- **経験豊かでトラックレコードを持つ経営陣と優秀な研究者**
 - 開発に高度にコミットしたチーム

GoF: gain-of-function(機能更新型) and LoF: loss-of-function(機能喪失型)

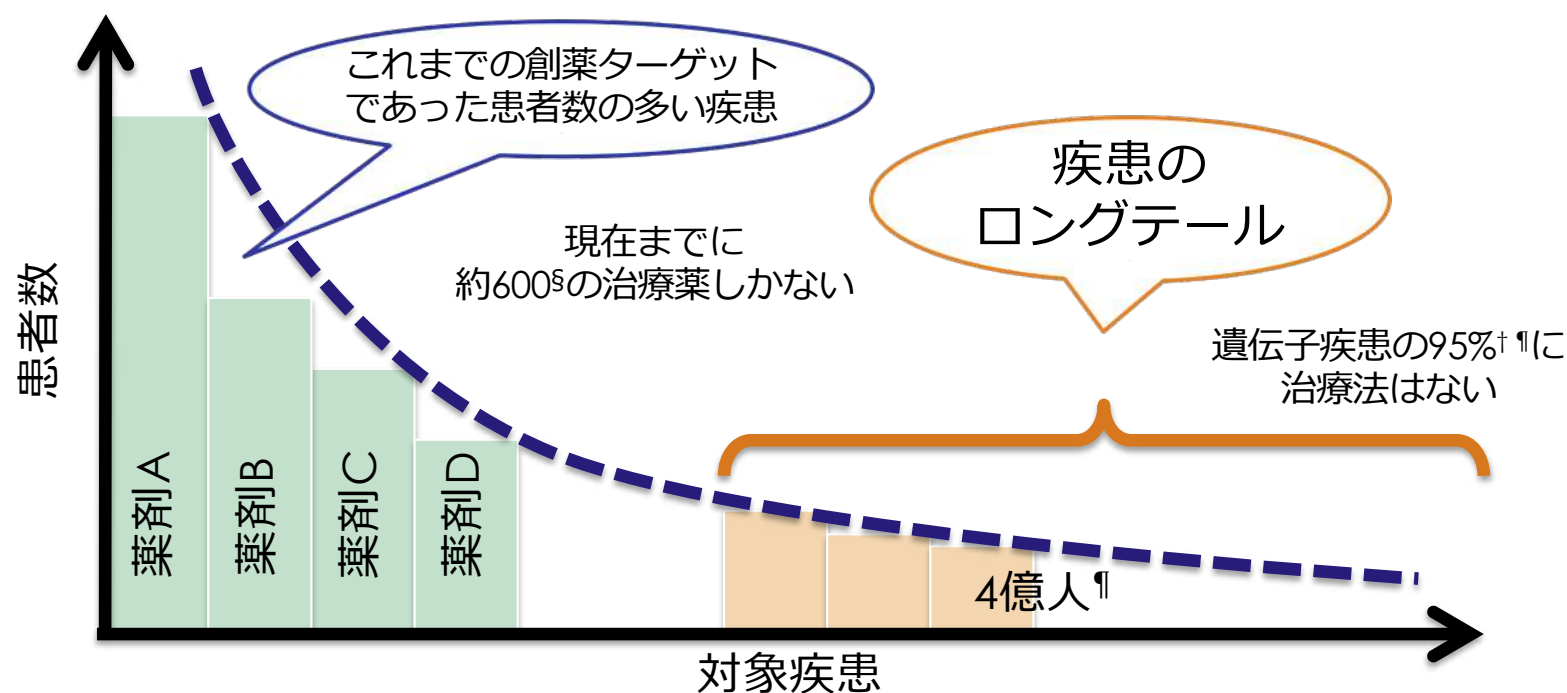
遺伝性遺伝子疾患の類型

LoF（機能喪失型変異） or GoF（機能亢進型変異）の2つに大別される



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

2020年度ノーベル化学賞は CRISPR/Cas9 に

2020年10月7日にノーベル賞委員会は本年度のノーベル化学賞をゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 を発明した女性研究者2人に授与すると発表

受賞者の1人であるジェニファー・ダウドナ博士は受賞後のインタビューにて

Q: 今後の CRISPR の主要な発展分野は何になると思いますか？



「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な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®

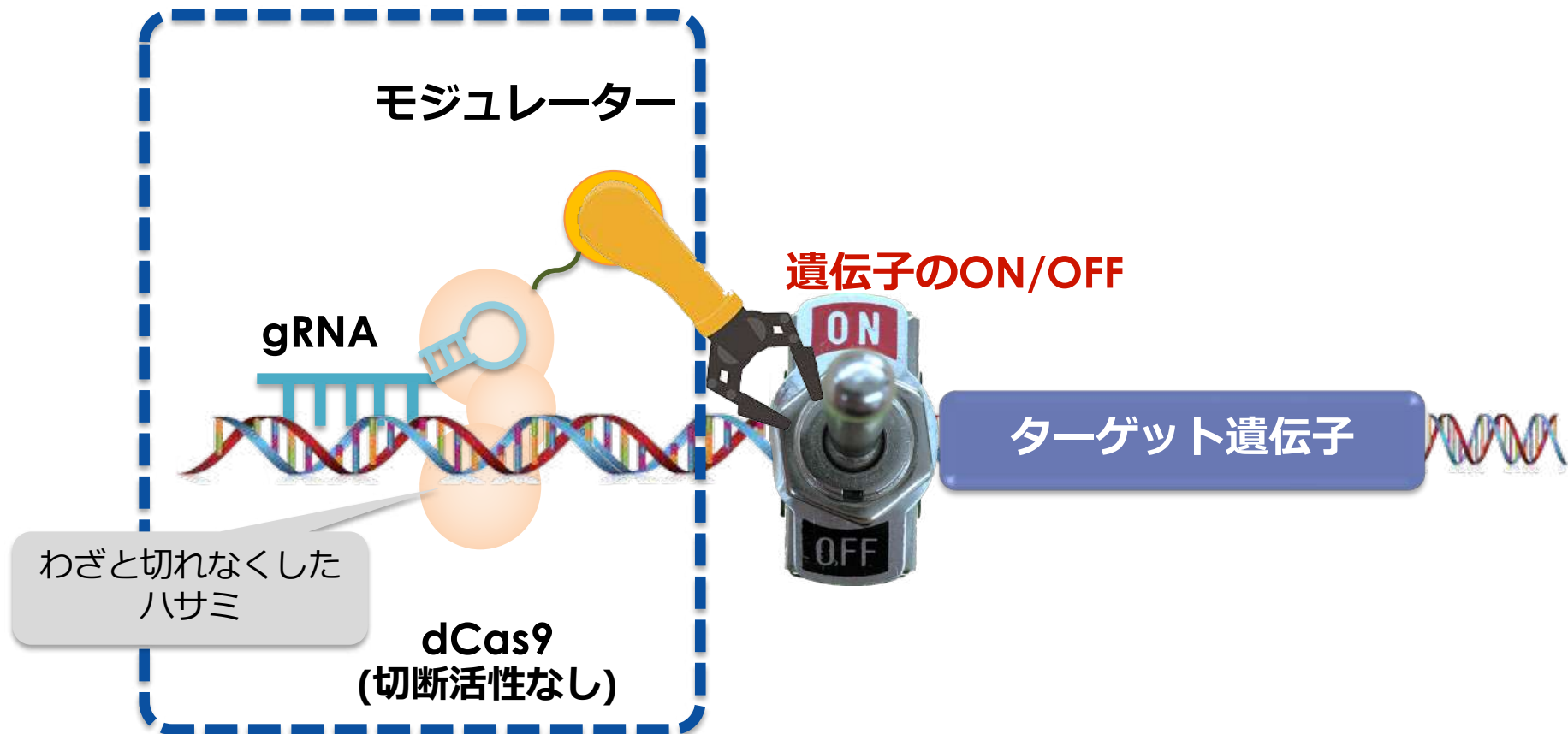
出典: Future Humanにおけるインタビュー “Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR”

「切らない」CRISPR 技術= CRISPR-GNDM®

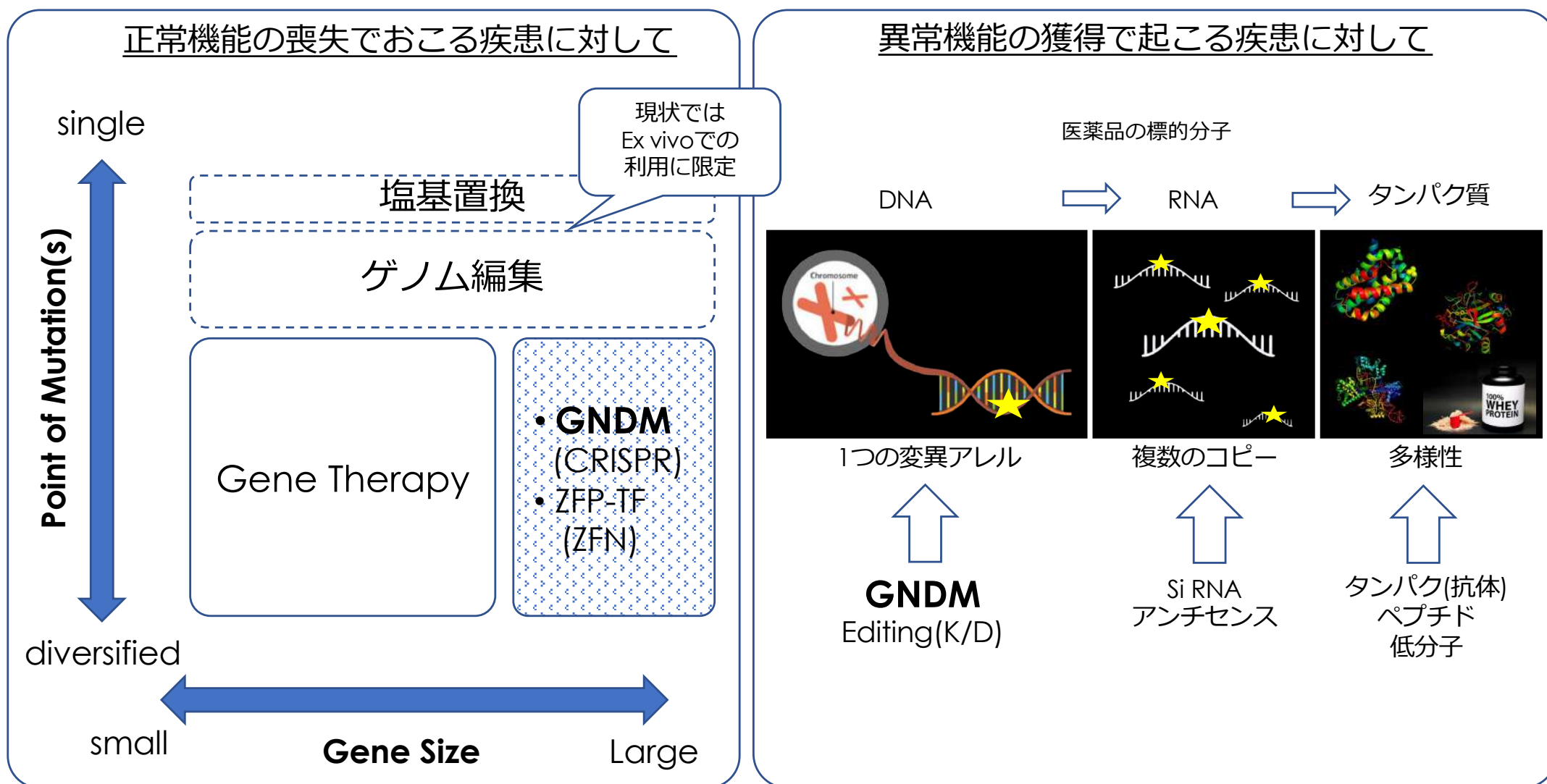
遺伝子のスイッチを制御して治療を行う

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

ガイド 核酸 誘導型 制御



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



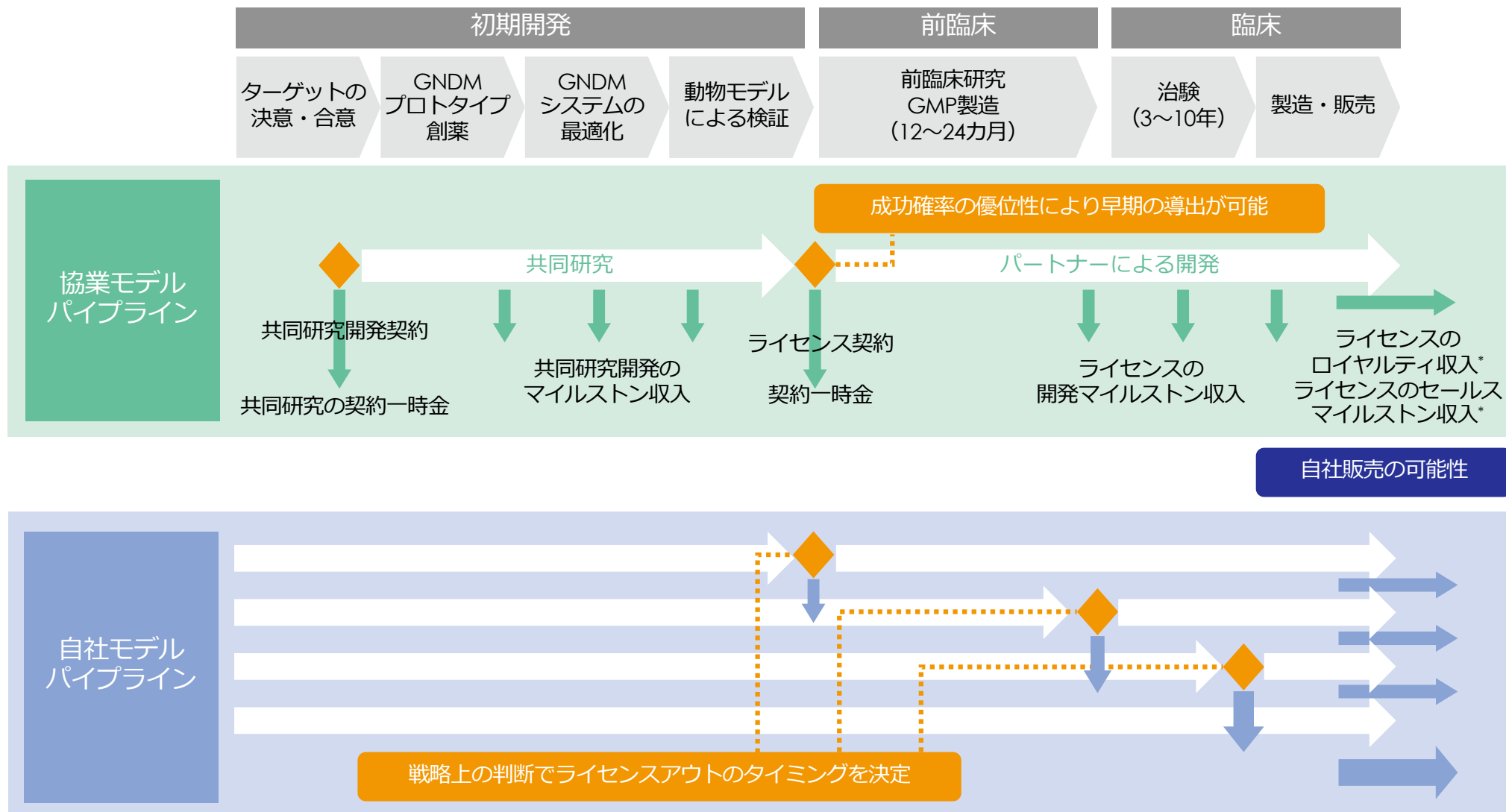
K/D: Knock-down

高精度医療は1つで全ての疾患が網羅できる訳ではない

	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および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

ビジネスモデル

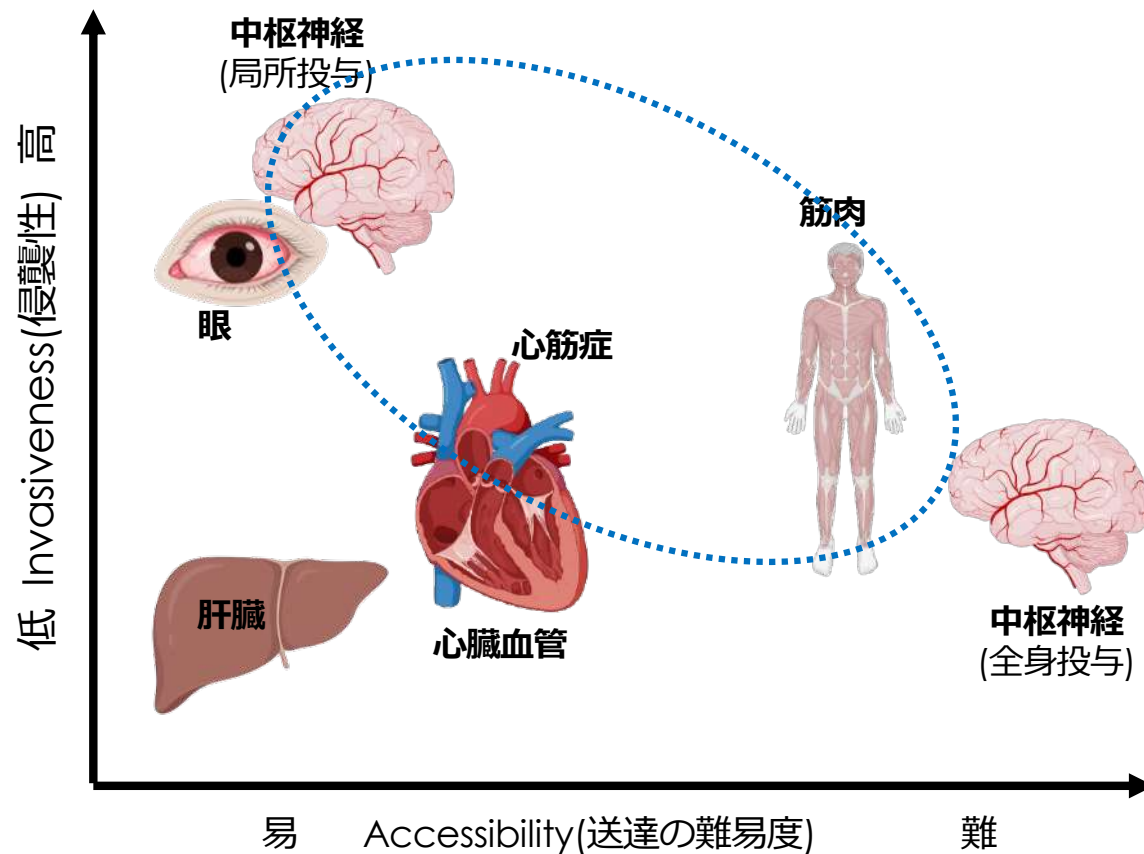
協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



* 現時点での実績はないが、将来計画している収益

モダリスは筋肉、中枢神経、心筋症の3分野に注力している

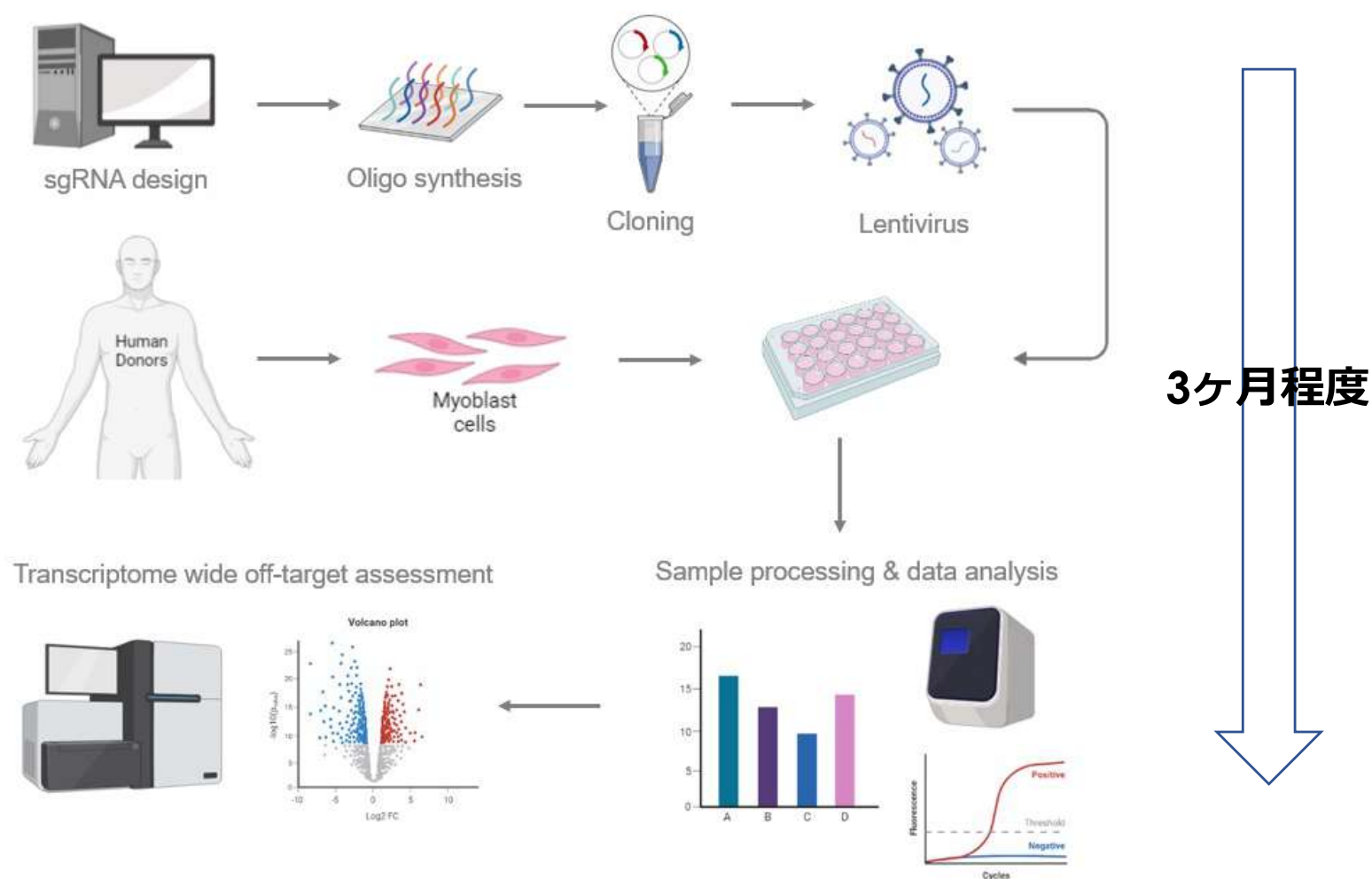
遺伝子治療の対象臓器



- AAVによるデリバリーが確立している
- 代替法のない重篤な疾患
- 侵襲性の比較的小さい疾患

CRISPR-GNDM® 技術は効率的かつスピーディーに候補品を生み出せる

リードプロダクトをヒト細胞でスクリーニングするプロセス



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	リード最適化	IND Enabling	前期臨床	ピボタル試験
MDL-201	筋肉	アステラス製薬	ライセンス				協業モデル	
MDL-202	筋肉	アステラス製薬	ライセンス					
MDL-101	LAMA2-CMD*2	自社	自社				自社モデル	
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-205	中枢神経	自社	自社					
MDL-206	エンジェルマン症候群	自社	自社					

*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: LAMA2-CMD = 先天性筋ジストロフィー1A型。

(これまでCMD1Aと表記してきましたが、昨今はLAMA2-CMDとの表記が一般化しているため表記を変更します)

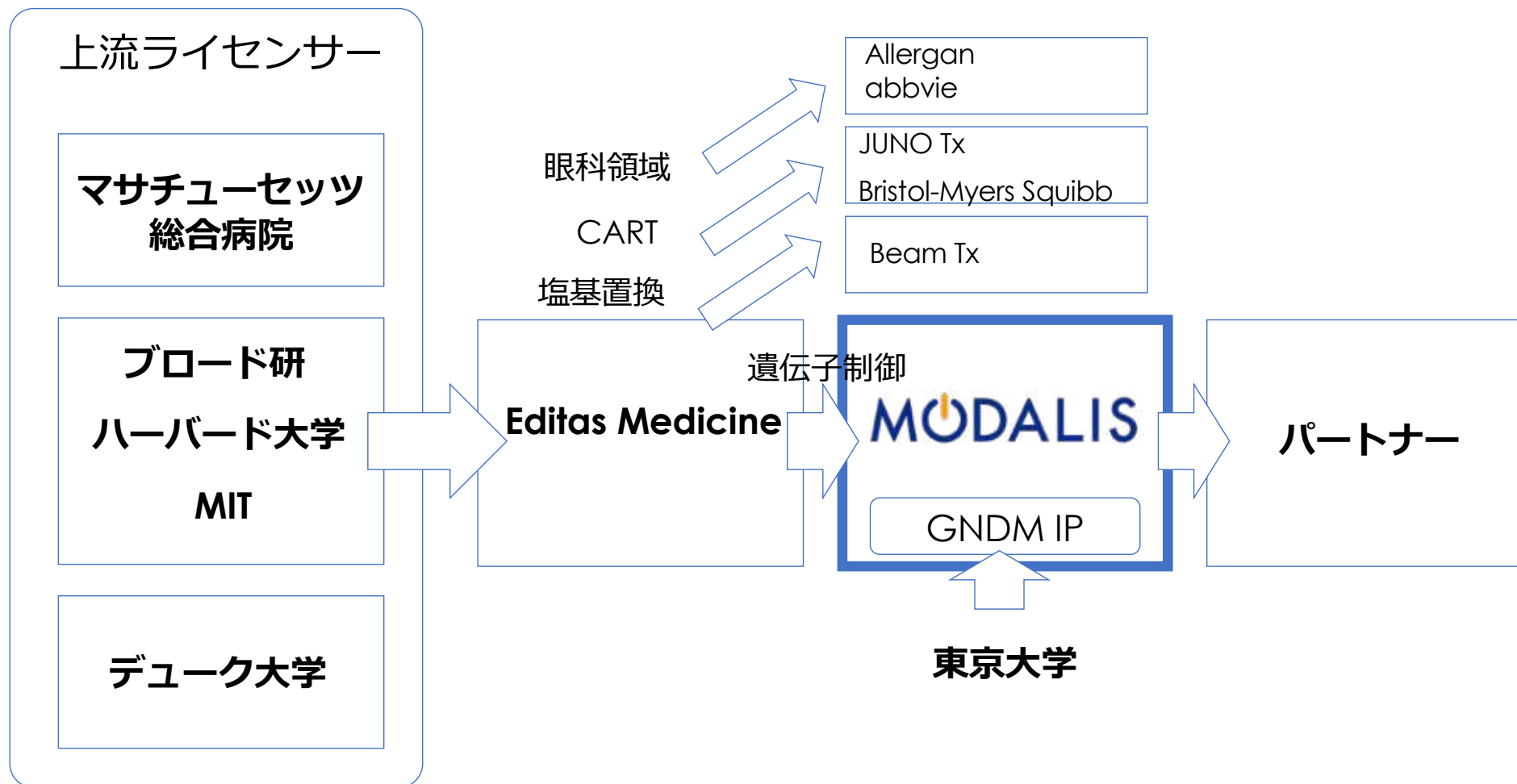
*3: タウタンパク質による神経原線維変化。アルツハイマー病との相関が示唆されている。

*4: DCM = Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

知財ポジション

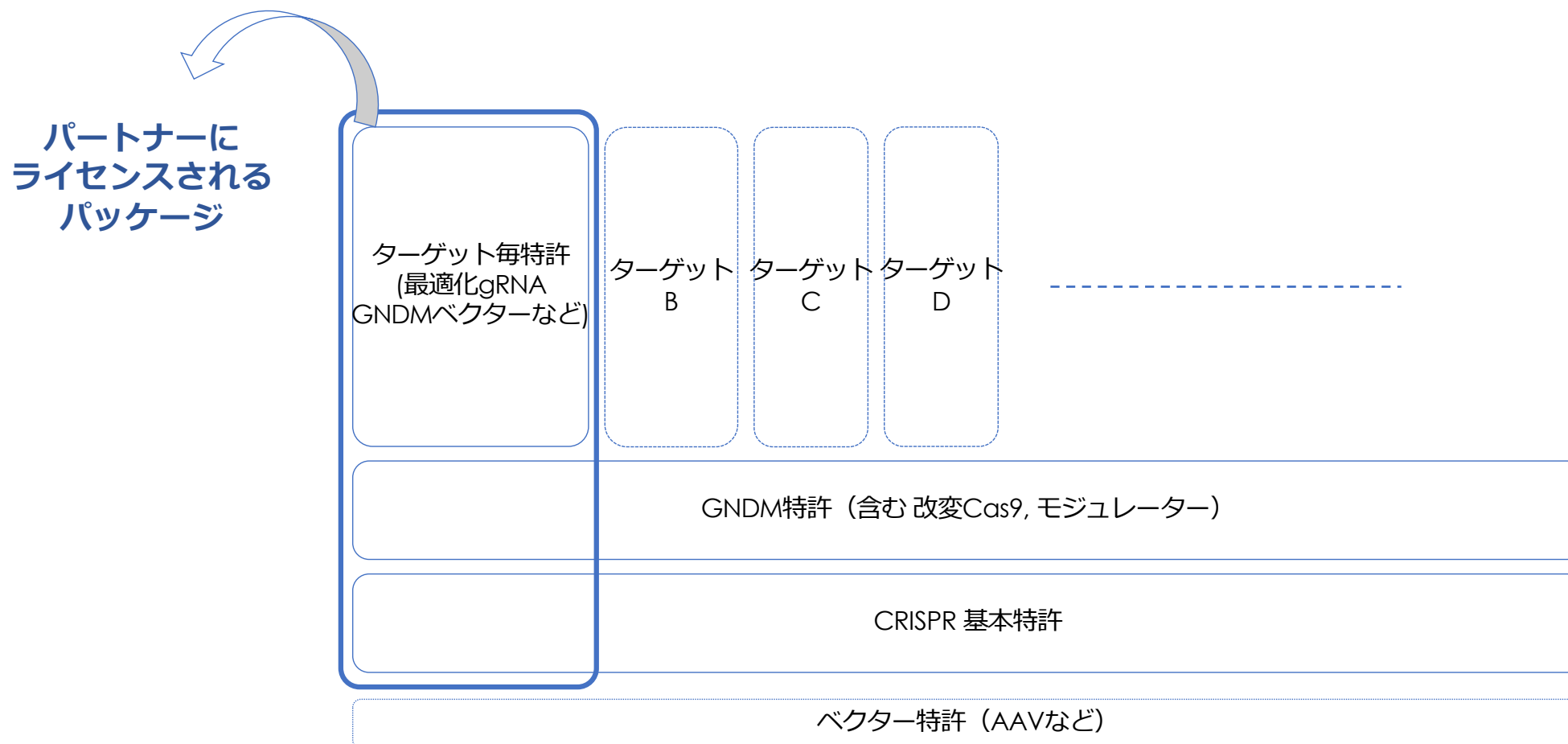
Broad 研究所由来の CRISPR 基本特許と東大由来の改変酵素特許の上に自社技術を確立

当社の知財ポジション

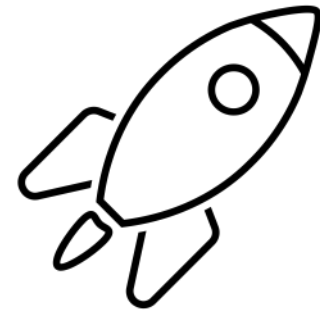
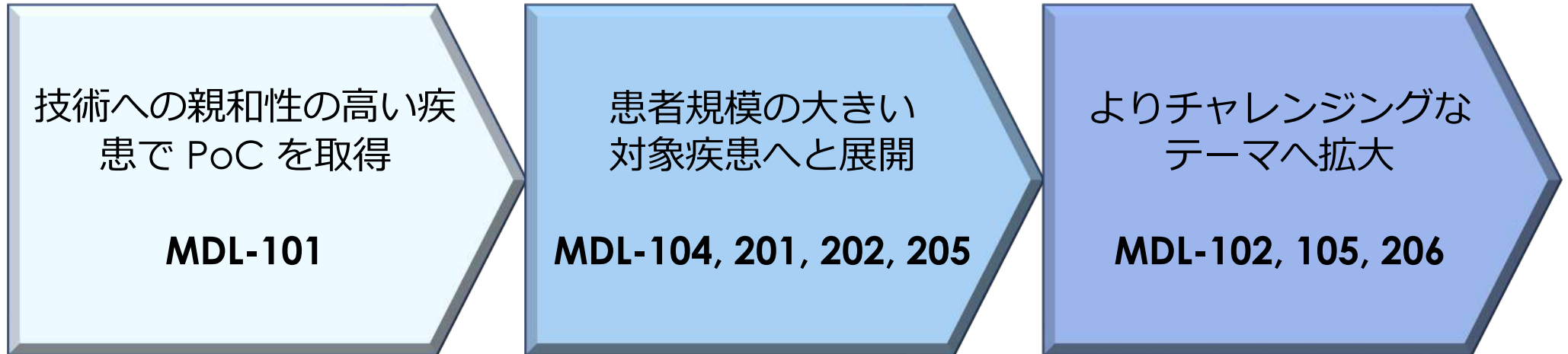


出所：各社開示情報を基にModalis Tx作成

それぞれのプロダクトは複数レイヤーの特許によって守られる



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



経営陣紹介

経験豊富な取締役によるガバナンス体制

執行役員

森田 晴彦 代表取締役CEO

- ・ レグイミューン(理研ベンチャー) 元代表取締役兼CEO, ワイズセラピューティックス(東大ベンチャー), ブーズ・アレン・アンド・ハミルトン (現 PwC Strategy &), キリンビール (現 協和キリン)

山形 哲也 MD PhD: SVP, Chief Technology Officer

- ・ グラクソ・スミスクライン, テンペロファーマシューティカルズ

小林 直樹 MBA: SV, Chief Financial Officer

- ・ オンコリスバイオファーマ(財務担当取締役), はてな(CFO), Argenes(抗体医薬品開発), デロイトトーマツ, 大京

取締役

森田 晴彦 代表取締役CEO

竹田 英樹 社外取締役

- ・ Medical Patent Research 代表取締役(現任)
- ・ 日本網膜研究所 (現 ヘリオス) (理研ベンチャー) 前代表取締役, 藤沢薬品工業(現 アステラス製薬)

Joseph S. McCracken DVM社外取締役

- ・ Roche グローバル・ライセンス ヘッド, Genentech, Sanofi-Aventis

嶋根 みゆき 社外取締役 (監査等委員)

- ・ 元中外製薬

田島 照久 公認会計士 社外取締役 (監査等委員)

- ・ 田島公認会計士事務所 代表(現任), 中央監査法人
- ・ 社外監査役・監査等委員 (オンコセラピー・サイエンス、PRISM他)

古田 利雄 弁護士社外取締役 (監査等委員)

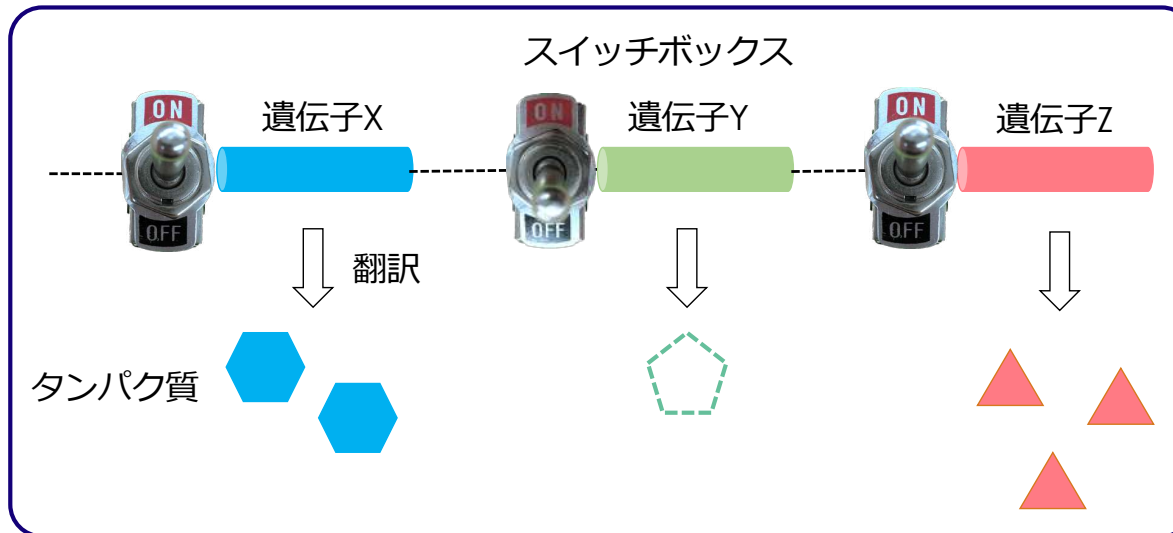
- ・ クレア法律事務所 代表社員(現任)
- ・ 監査役・監査等委員 (ネットイヤーグループ、キャンバス、ゼンリンデータコム他)

2. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM[®]技術

遺伝子はスイッチで制御されている

2万個の遺伝子にはそれぞれスイッチがあり、細胞の種類や時間によって ON/OFF を制御

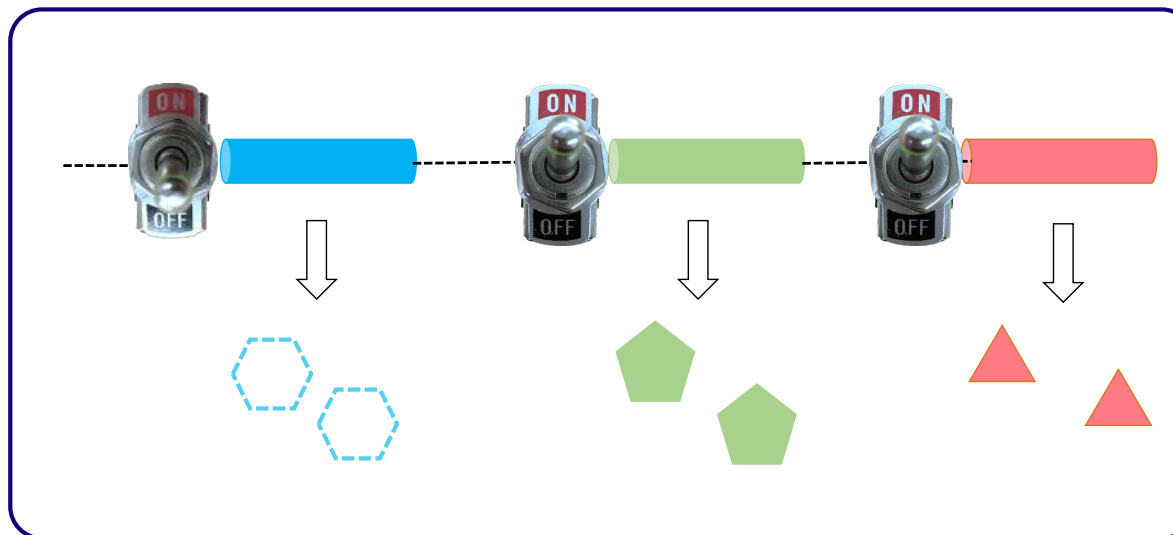
細胞A



- 我々の体は約**37.2兆個**の細胞でできている

- およそ**200タイプ**ある細胞は見た目も機能も違うが、いずれも同じ DNA の配列を持っている

細胞B



- この違いは**30億のDNA**によってコードされる**2万個の遺伝子**のうち、どれが ON になり、どれが OFF になるかが細胞毎に厳密に制御されているからである

CRISPR は新しいゲノム編集技術

可変部分が合成可能な RNA に限定されるスピードとスループットに優れた最新のゲノム編集技術

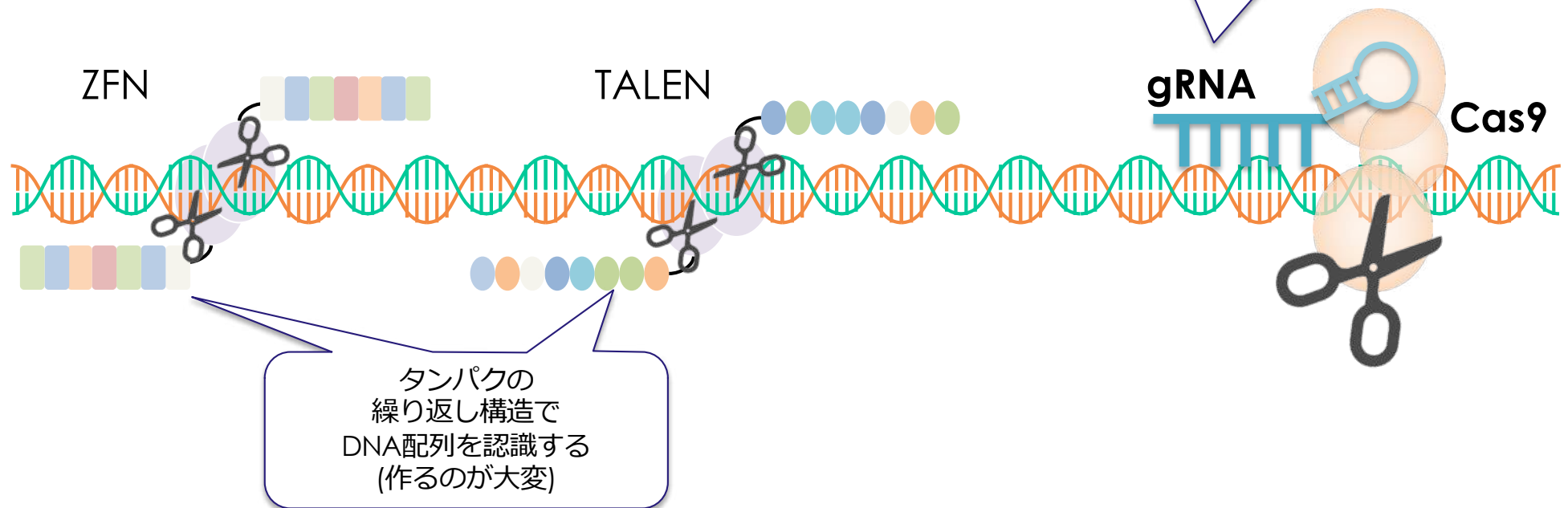
従来のゲノム編集技術

ZFN

TALEN

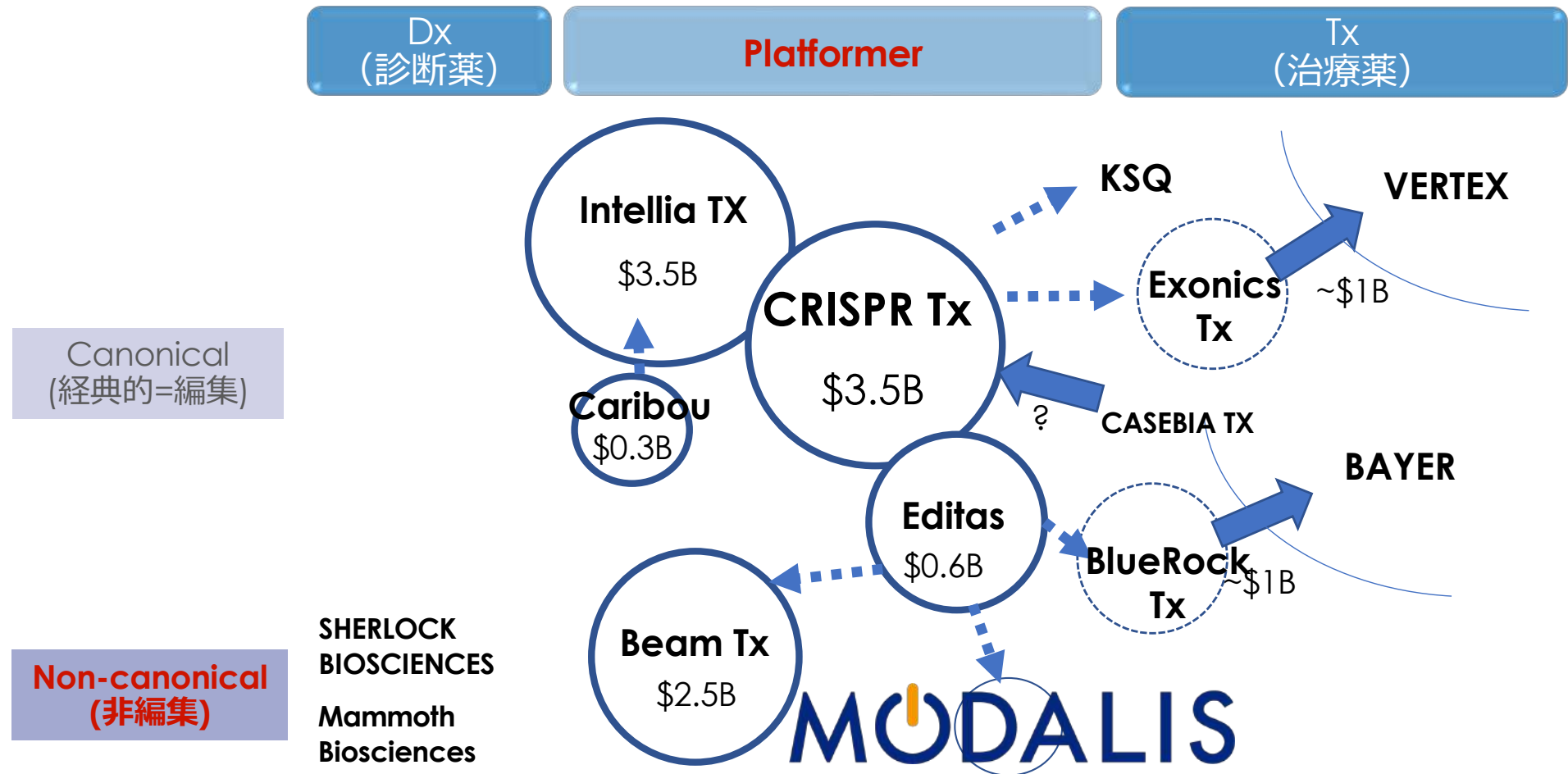
CRISPR

相補的な配列の
RNAでDNAを認識する
(作るのが簡単)



CRISPR 領域におけるメジャーなプレーヤー

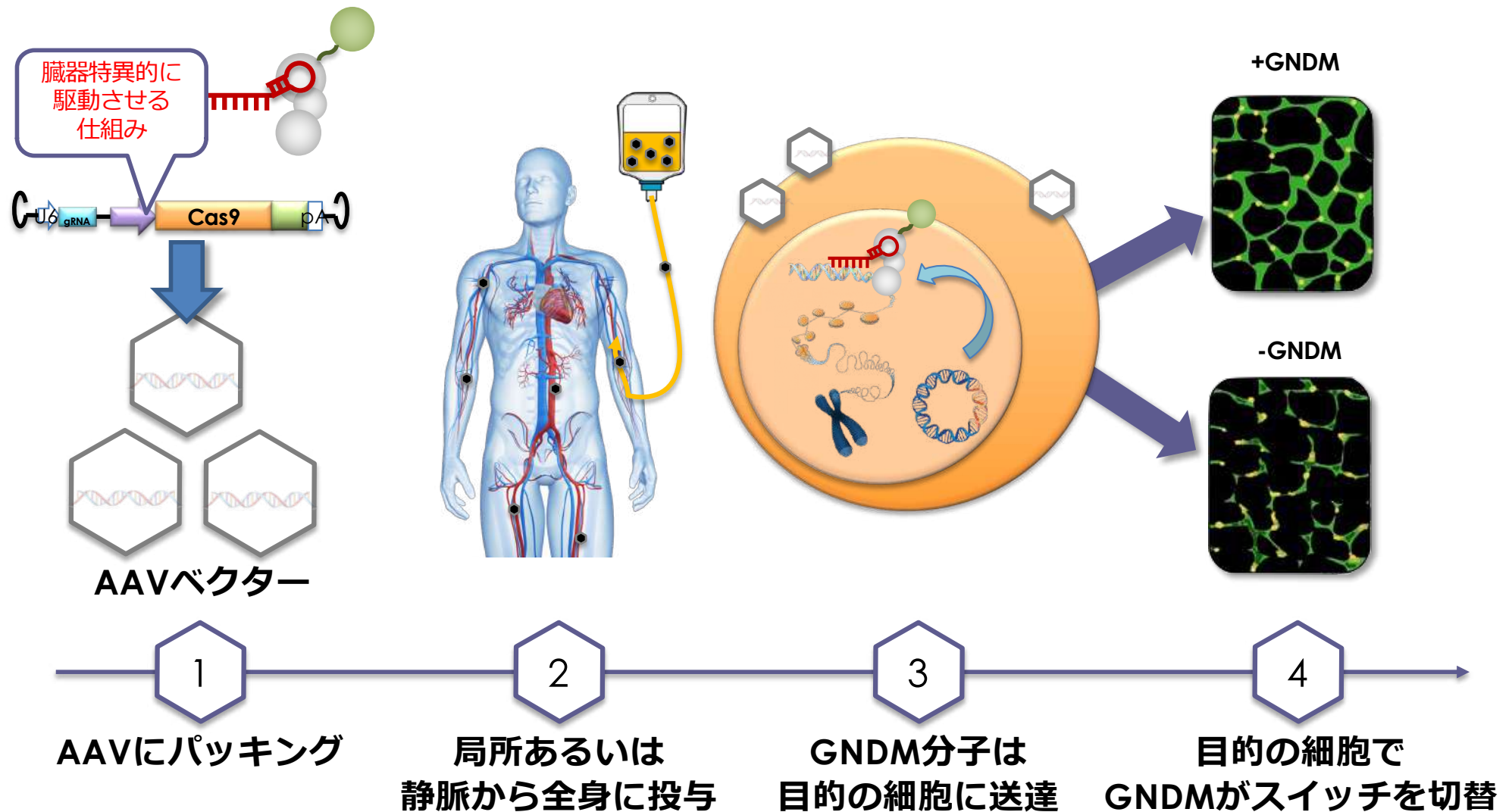
軒並み高い時価総額を有する他社に比してもパイプラインも遜色なく、ユニークなポジションを構築



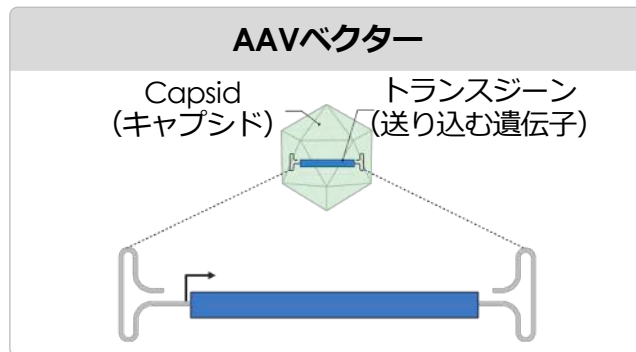
注：丸の太線枠は公開企業および 2023/3/14 時点時価総額、点線枠は被買収企業および買収価格。B=Billion

CRISPR-GNDM® の送達方法

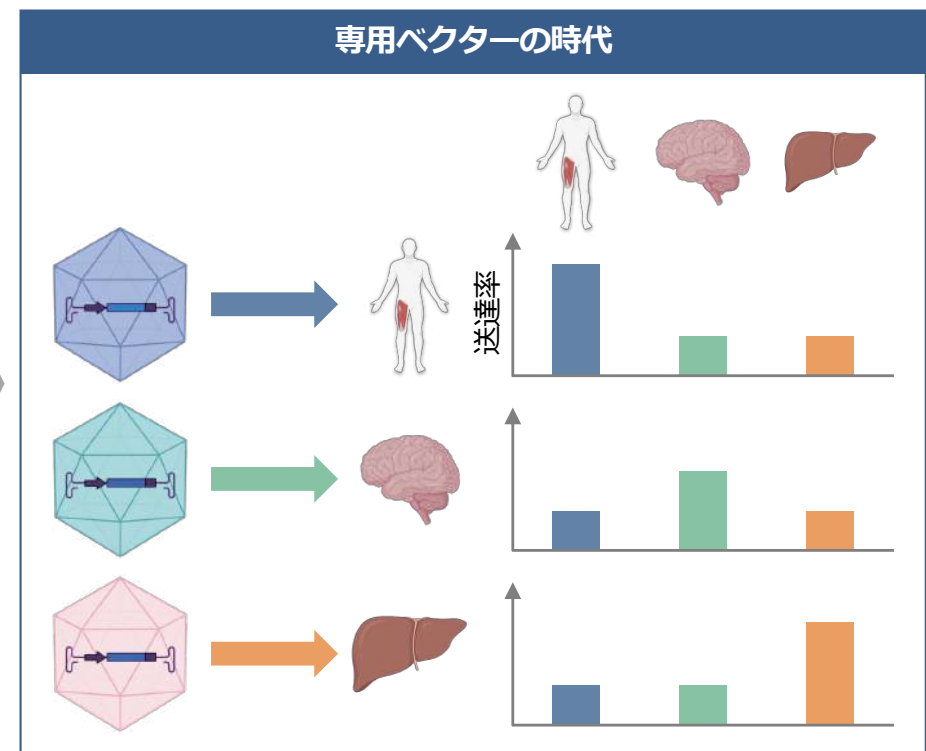
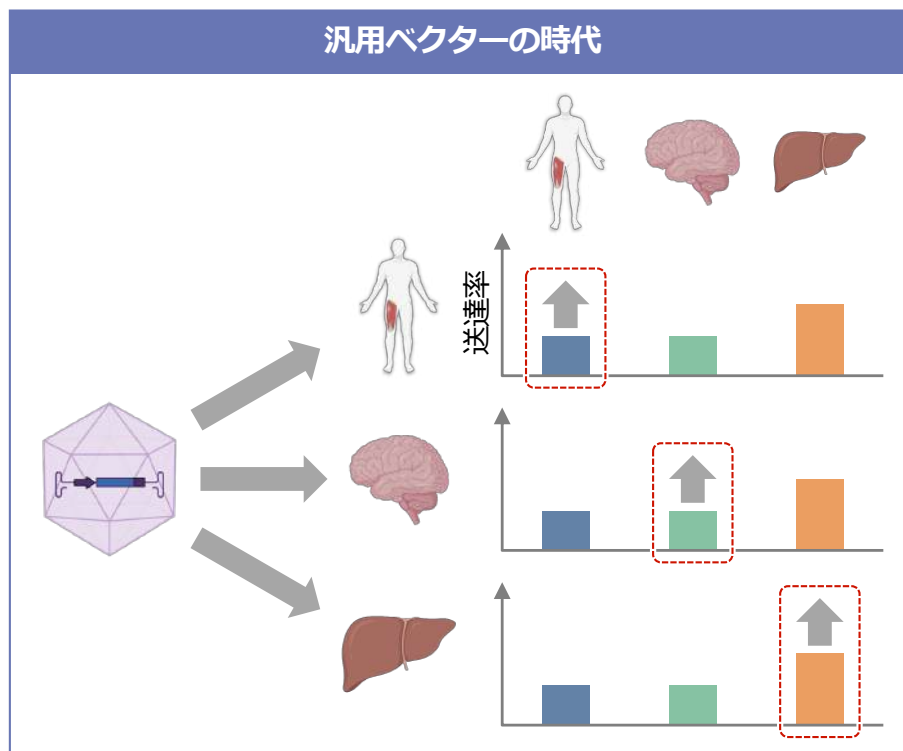
AAV ベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む



AAV ベクターには大きな技術革新が近年もたらされた

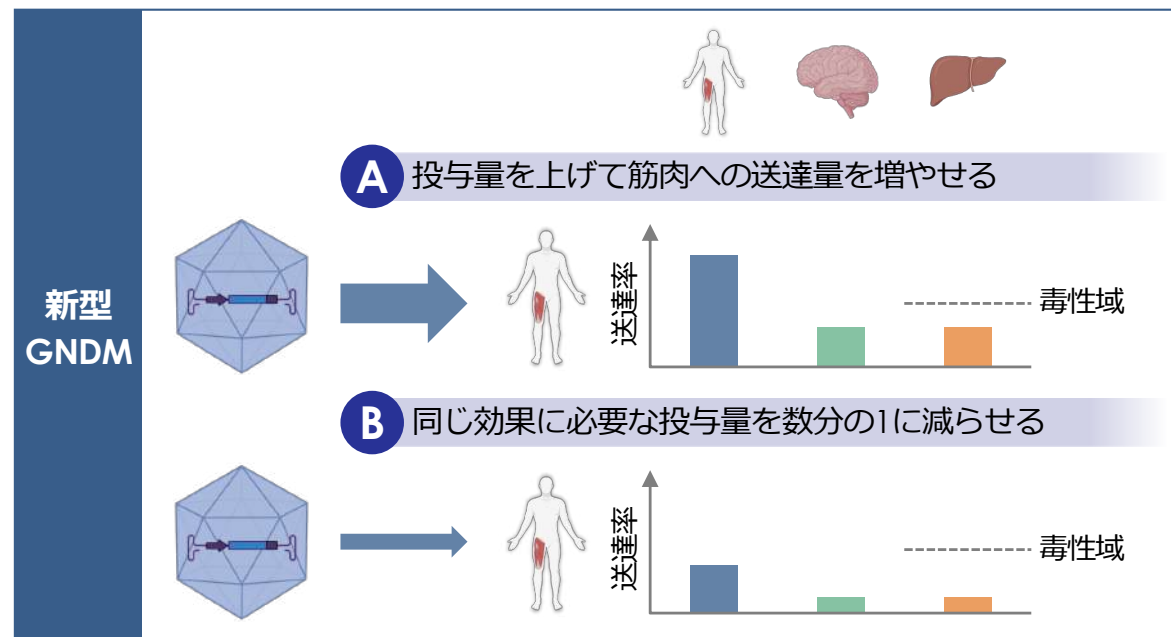
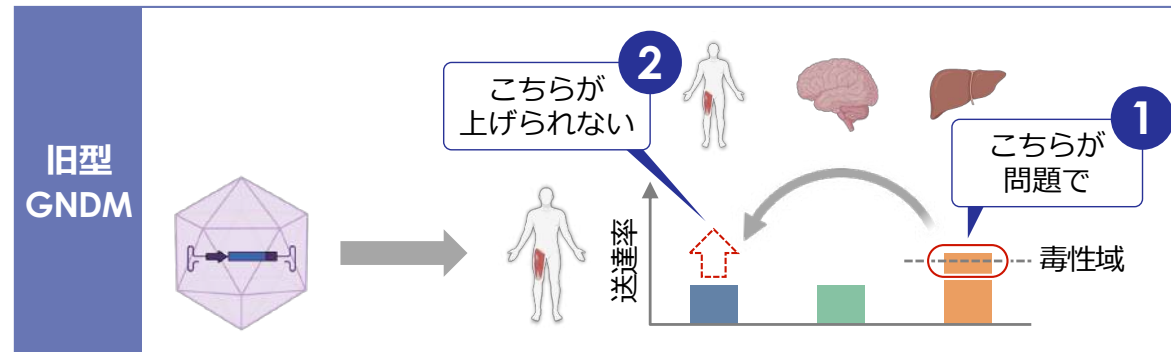


- これまでは AAV2, 6, 8, 9などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



専用 Capsid への移行は時代の要請であり、長期的にはメリットが大きい

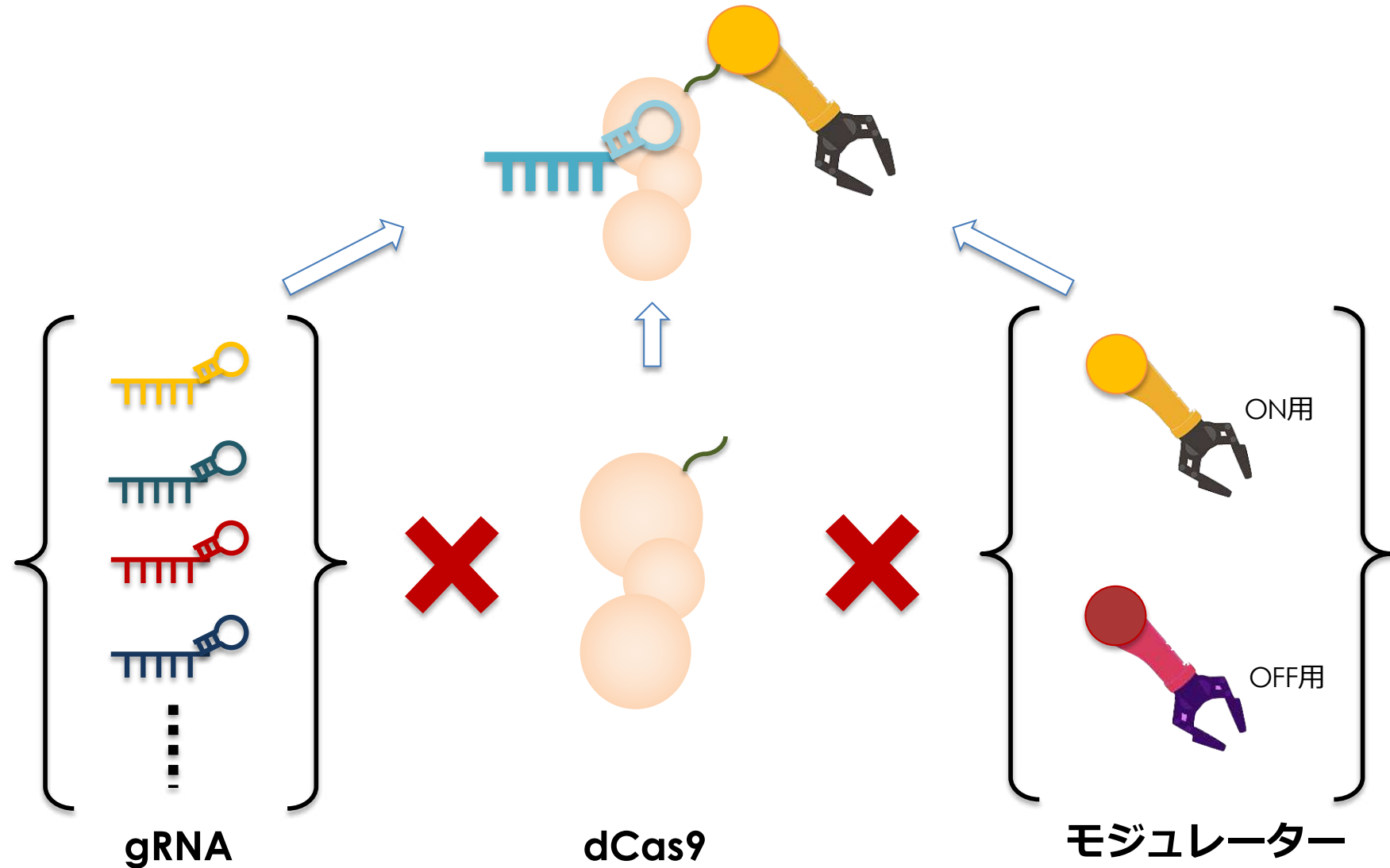
MDL-101など筋肉疾患の場合



- 汎用 Capsid では肝毒性や血栓障害など、Capsid そのものの毒性によって制限を受け、用量を上げるとターゲット外臓器で毒性が生じる問題があった
- 専用 Capsid に移行することにより、目的臓器への送達率を上げられるので、
 - A** 他臓器での毒性レベルに達することなく目的臓器への送達量を上げられたり、
 - B** 同じ効果を出すために必要な投与量を低減することが可能になる
- 結果的にコストなどにもメリットが生じる

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



主な進捗と今後予定されるマイルストーン

2022年の進捗

今後予定されるマイルストーン

MDL-101

- ✓ INTERACTミーティングの実施
- ✓ ターゲット選択的Capsidに戦略へ適応
- ✓ 新型Capsidでサル試験を実施

- PreINDミーティングのリクエストファイリング（1Q）
- サル試験のデータ発表（2Q）

MDL-104

- ✓ 動物PoCを2種類の病態モデルマウスで確立
- ✓ サル体内動態試験を実施

- サルデータ発表（2Q）

Other programs

- ✓ 最初の心臓疾患プログラムとして拡張性心筋症に向けたMDL-105（TTN）を追加

- マウスモデルでの評価（3-4Q）

collaboration

- ✓ MDL-205の動物PoCを確立

- 205の技術移転を完了（1-2Q）

IP and others

- ✓ ASGCT（5月）およびCureCMDコンファレンス（6月）にデータ発表
- ✓ 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」が日本で特許登録（2022年5月）、米国特許庁より査定通知を受領（2022年6月）

3. MDL-101 for LAMA2-CMD

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

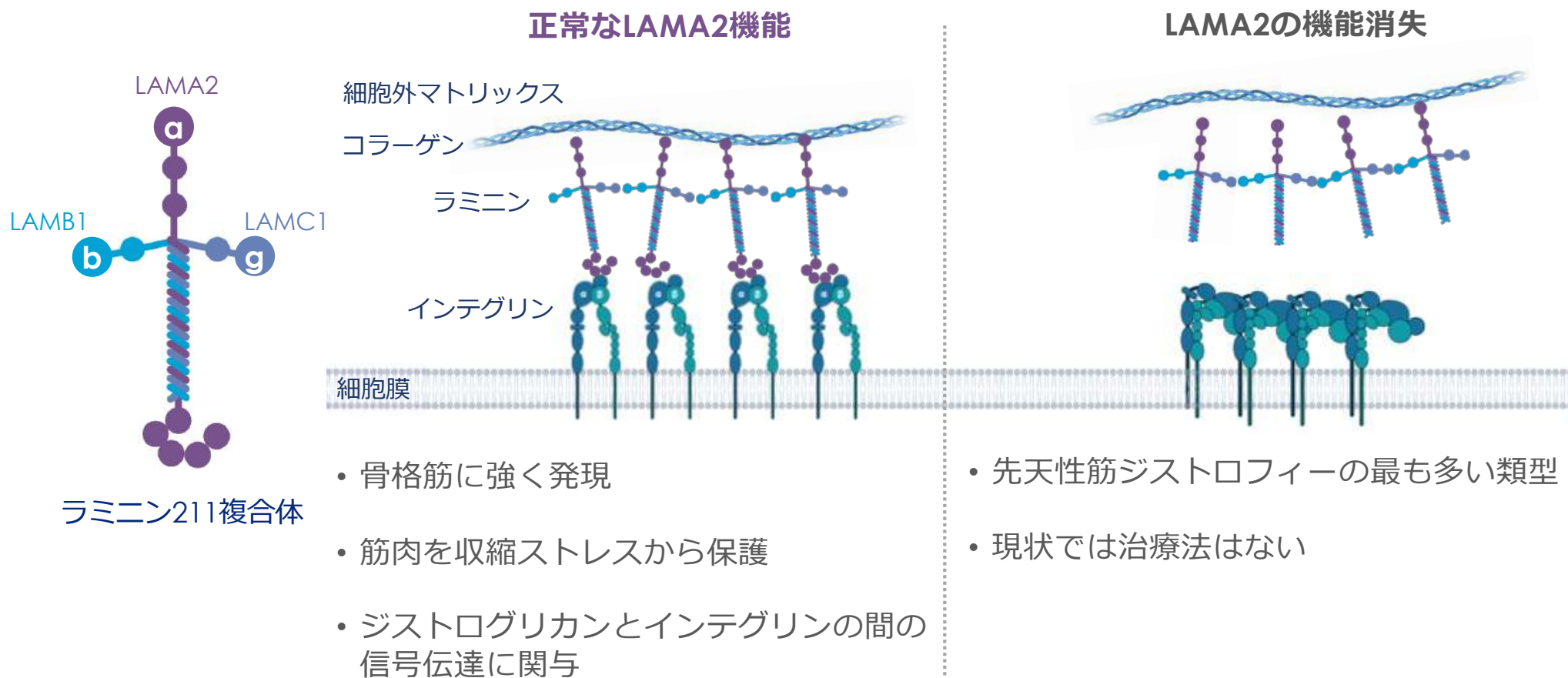
MDL-101

LAMA2-CMDに対する最初かつファーストインクラスとなりうる治療

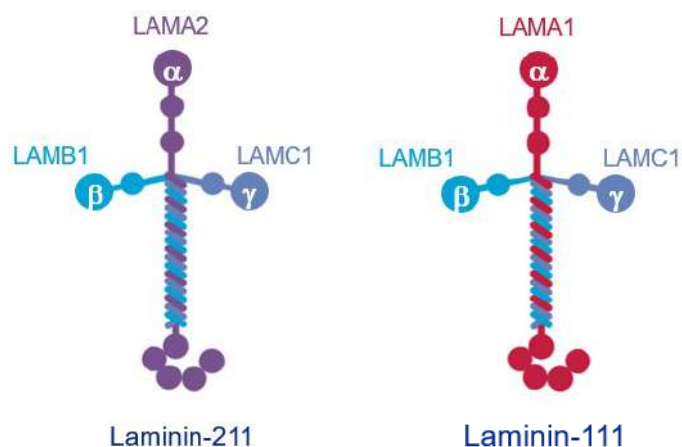
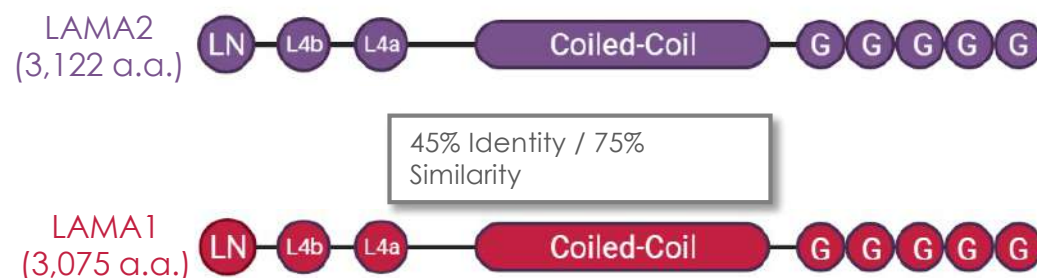
罹患率	1 in 30,000* 10,000 in US	
発症	生後すぐ、あるいは数ヶ月内に著明	
病態	思春期を超えて生きられない場合が多い	- 重篤な筋力低下 - 筋緊張低下症 - 弱い自発的運動 - 関節変形 - 心不全、硬直
原因	LAMA2遺伝子の変異	
市場規模	\$500M以上	

Source: *Ophanet

LAMA2 機能の消失により LAMA2-CMD を発症する



LAMA1 は LAMA2 の機能を代替できることが動物試験で確認されている



筋肉での発現

多い

無し

Human Molecular Genetics, 2004, Vol. 13, No. 16 1775-1784
doi:10.1093/hmg/ddh190
Advance Access published on June 22, 2004

Laminin α 1 chain reduces muscular dystrophy in laminin α 2 chain deficient mice

Kinga Gawlik¹, Yuko Miyagoe-Suzuki², Peter Ekblom¹, Shin'ichi Takeda² and Madeleine Durbeej^{1,*}

The American Journal of Pathology, Vol. 180, No. 4, April 2012
Copyright © 2012 American Society for Investigative Pathology
Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.019

Laminin-111 Protein Therapy Reduces Muscle Pathology and Improves Viability of a Mouse Model of Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy

Jachinta E. Rooney,^{*} Jolie R. Knapp,^{*} Bradley L. Hodges,[†] Ryan D. Wuebbles,^{*} and Dean J. Burkin^{*}

LETTER

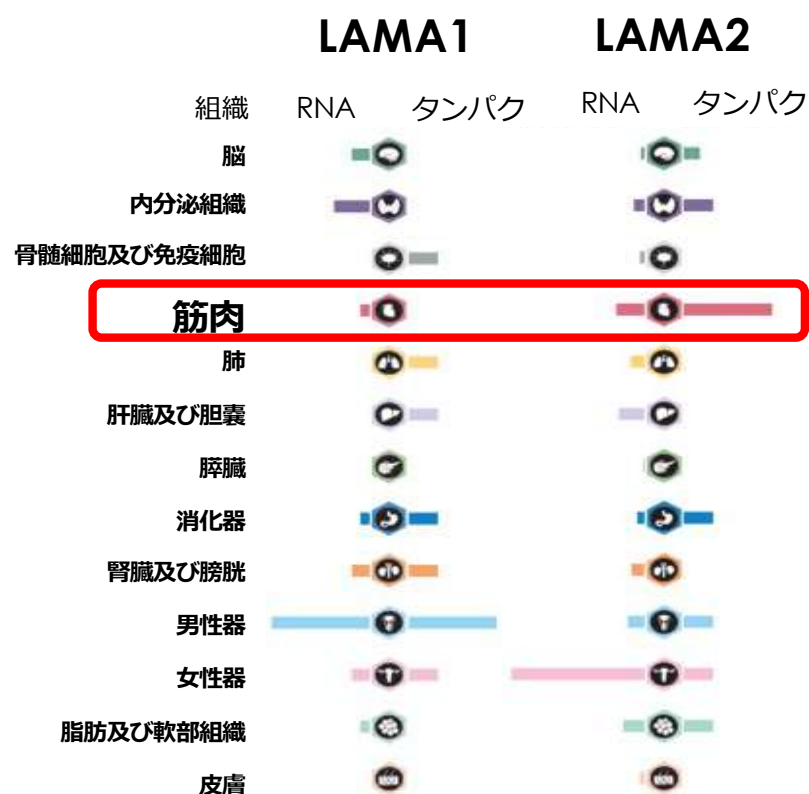
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.12.019>

A mutation-independent approach for muscular dystrophy via upregulation of a modifier gene

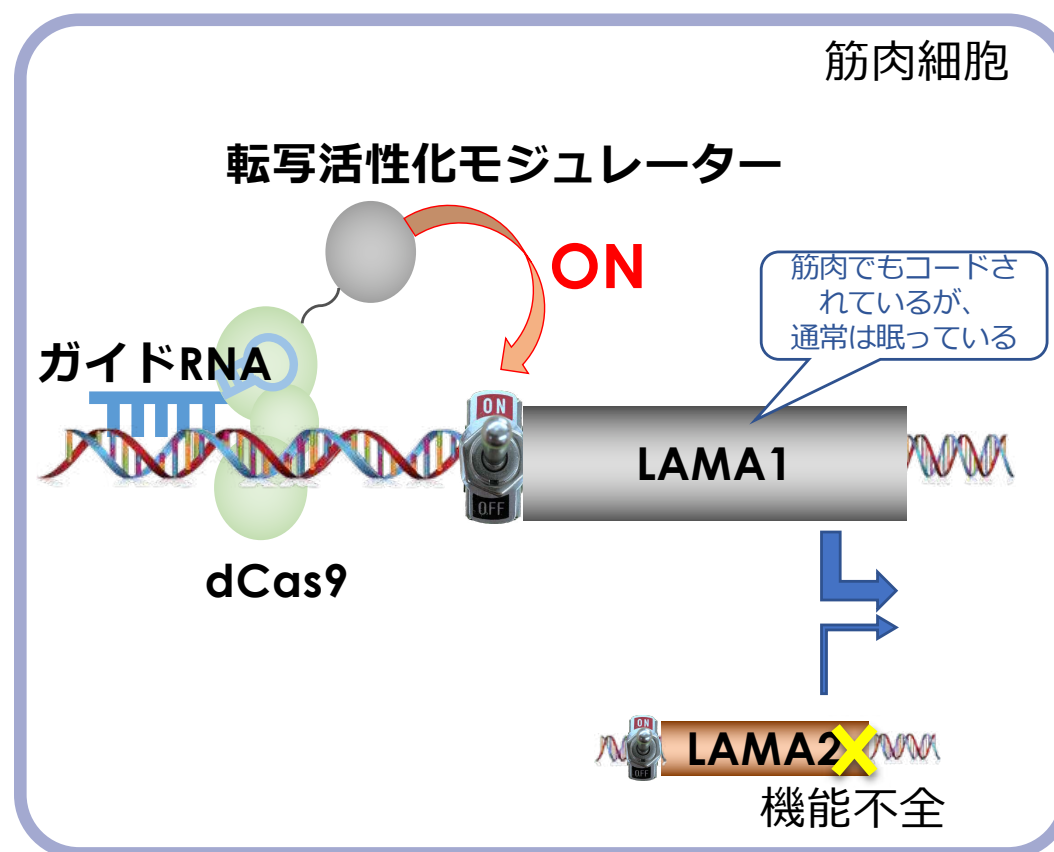
Dwi U. Komaladewi^{1,2,4}, Prabhpreet S. Bassi^{1,3,5}, Steven Erwood^{1,3}, Dheekra Al-Basha^{1,5}, Kinga I. Gawlik⁶, Kyle Lindsay¹, Elizabeth Hyatt¹, Rebekah Kember¹, Lara M. Place¹, Ryan M. Markel¹, Madeleine Durbeej⁶, Steven A. Prescott^{1,5,7}, Evgenii A. Ivakine^{1,9} & Ronald D. Cohn^{1,3,4,10,*}

遺伝子治療では扱えないほど巨大な LAMA2 遺伝子の変異に対して、 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

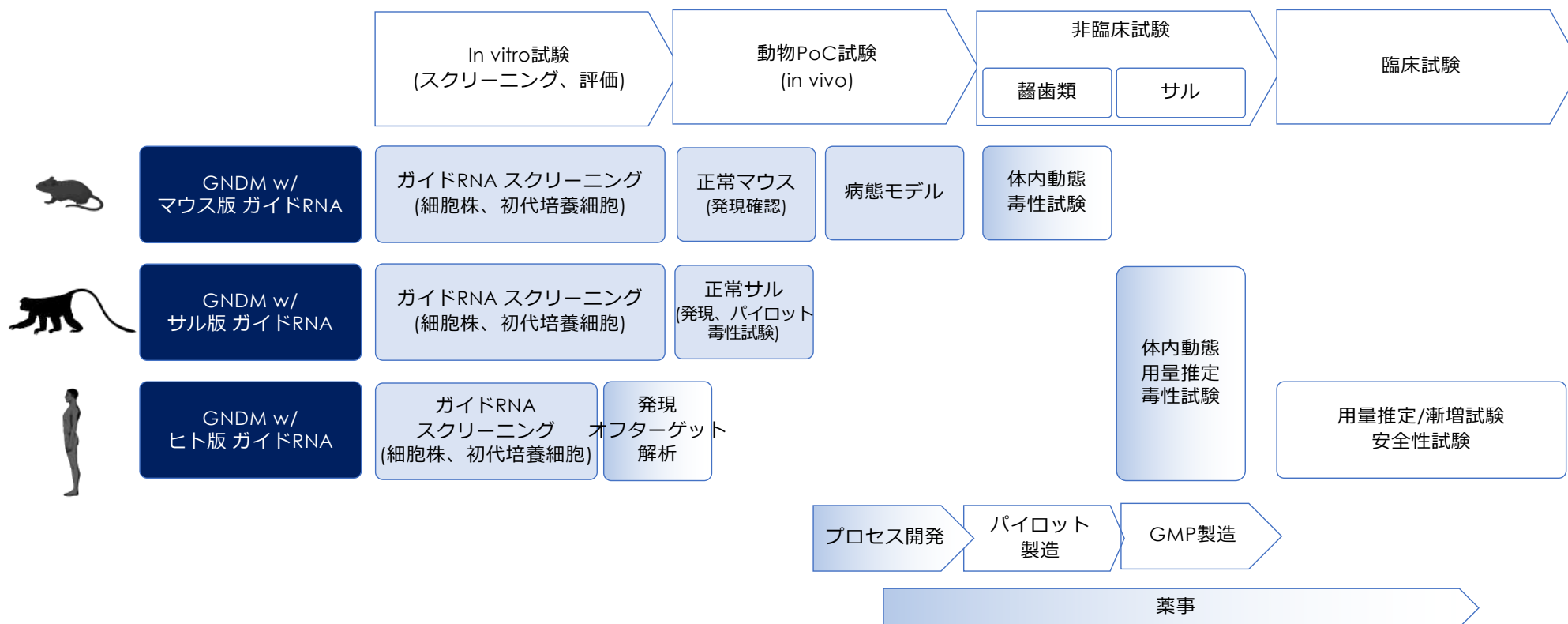


CRISPR-GNDM® での治療コンセプト

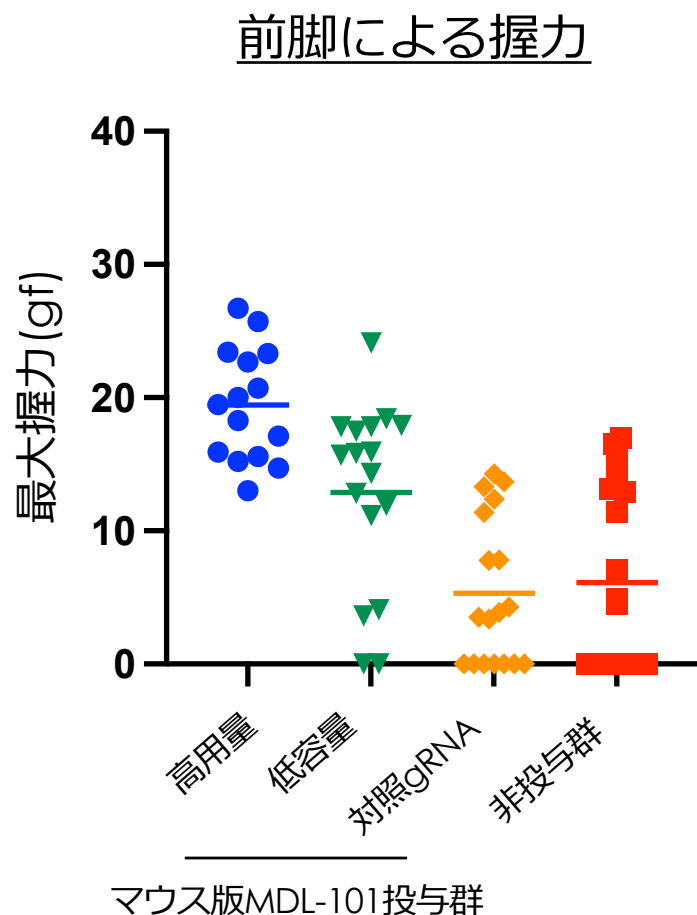


2種の動物における検証を経て、プロセス開発など製造の確立を含む前臨床試験にむけた取り組みを本格化

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 LAMA2-CMD 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

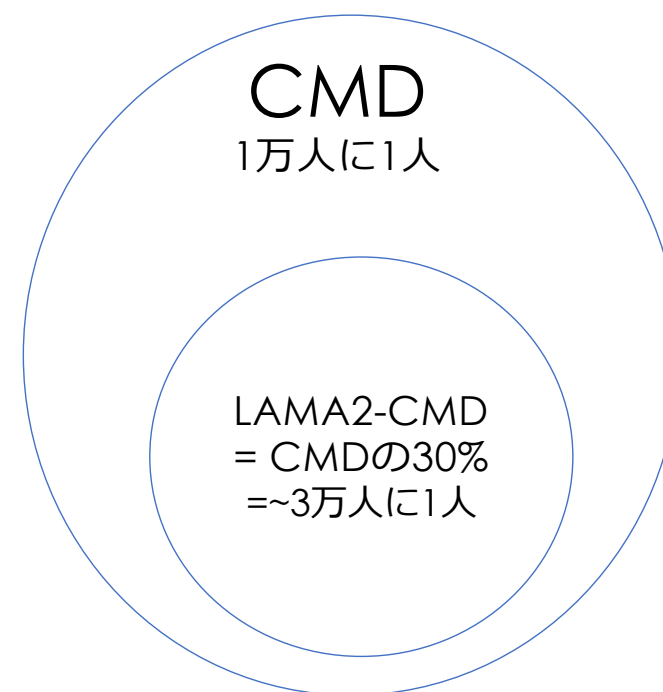
3回測定の平均値

INTERACT* ミーティングサマリ

- 開催時期：2022年 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。

先天性筋ジストロフィー1A型（LAMA2-CMD）の有病率

- LAMA2-CMD 有病率は報告によっても異なり、正確な患者数は捕捉されていない。
 - CMD の有病率は下記のレンジとされている
 - 10万人あたり1-9人
 - LAMA2-CMD は CMD の約30%とされている
 - **3万人に1人*** (ただし、地域差があるとされている)

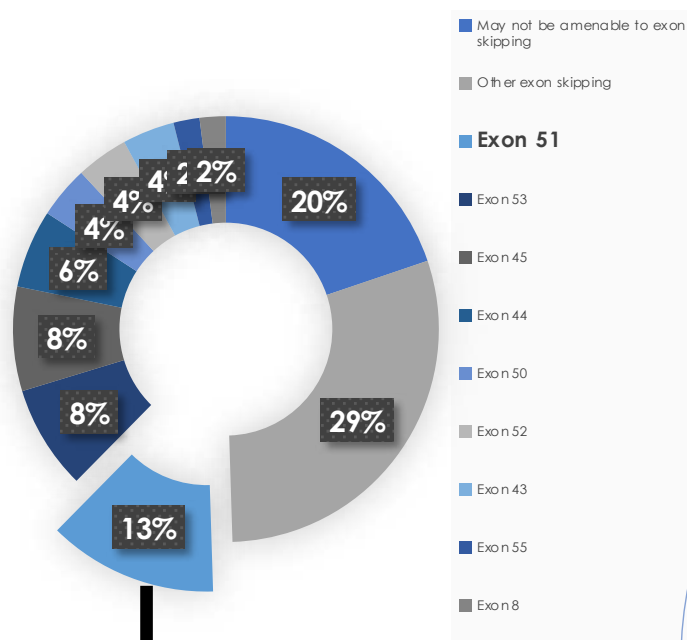


CMD: congenital muscular dystrophy (先天性筋ジストロフィー)

*出典: orpha.net

代表的な筋ジストロフィーである DMD との比較では

最も多い Exon51 の変異とほぼ同じ規模



DMD
=3,500人に1人#

exon51
=DMDの約13%*
=約2.7万人に1人

CMD
=1万人に1人

LAMA2-CMD
= CMDの約30%
=約3万人に1人#
=米国で1万人

DMD: Duchenne muscular dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

*<https://www.cureduchenne.org/cure/exon-skipping/>

#Source: www.orpha.net

MDL-101（対象疾患：LAMA2-CMD）の開発進捗状況

➤ 2022/4Q 報告まで

- 2種の動物モデル（dy2j and dyW）及び正常動物における検証
 - ・ GNDM 分子の発現上昇に伴う LAMA-1 遺伝子及びタンパクの上昇確認
 - ・ 生理学的、機能的改善及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及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
- FDA との INTERACT ミーティングの実施（2022年7月）
- 改良型 Capsid へ変更し、マウス及びサルにおける評価試験を開始
 - ・ LAMA-1 上昇を含む有効な結果を獲得している
- 改良型 Capsid 変更に伴うプロセス変更
- KOL とのディスカッションを経て臨床概要書及びプロトコルの準備

➤ 今後の予定:

- pre-IND ミーティングファイリング（2023年央→3月末～4月初旬）
- IND enabling 試験（GLP tox and PK/PD）
- GMP に向けたプロセス開発及びパイロット製造

KOL: Key Opinion Leader（分野の専門家）

4. その他の開発パイプライン

その他研究開発に関する進捗サマリー

■ MDL-104 (Tau)

- hTau マウス及び humanized Tau マウスでの評価
 - 大脳及び海馬での Tau の抑制を確認
- サルにおける BioDistribution (体内分布) study の開始
- KOL とのディスカッションを通じた対象疾患の選定
 - AD (アルツハイマー型認知症) あるいは FTD (前頭側頭型認知症)

■ MDL-105 (TTN)

- 病態モデル動物を導入
- 動物による PoC 検証に着手

■ MDL-205

- Eisai との共同研究終了を受けて、権利の再取得の方向で調整中
- 調整が済み次第、ターゲット、進捗状況及び今後の開発戦略について報告予定

hTauマウス (mMAPTノックアウト, hMAPTトランスジェニック)

humanized MAPT マウス (aka MAPT (H2.1) -GR = mMAPTをhMAPT遺伝子に置換)

タウオパチー（アルツハイマー病等）

タウの亢進を原因とする神経変性疾患

MDL-104

細胞内タウをシャットダウンすることにより、ベストインクラスとなる治療

罹患率	65歳以上の9人に1人* (全世界で5500万人)	
発症	発症後6-8年で進行	
病態	記憶障害 特に最近学習した情報	・進行すると、言語障害、見当識障害（迷子になりやすいなど）、気分の落ち込み、意欲の低下、自己否定、行動障害など
原因	原因は不明かつ多様	・APO-E, PSEN1, PSEN2他多数の遺伝子変異が報告 ・いずれの変異もAβの亢進を伴う
市場規模	\$4.2B 2022年現在#	・2030年には15.6Bと予想#

Source: * Alz.org (アルツハイマー型認知症の場合) #Grand View Research

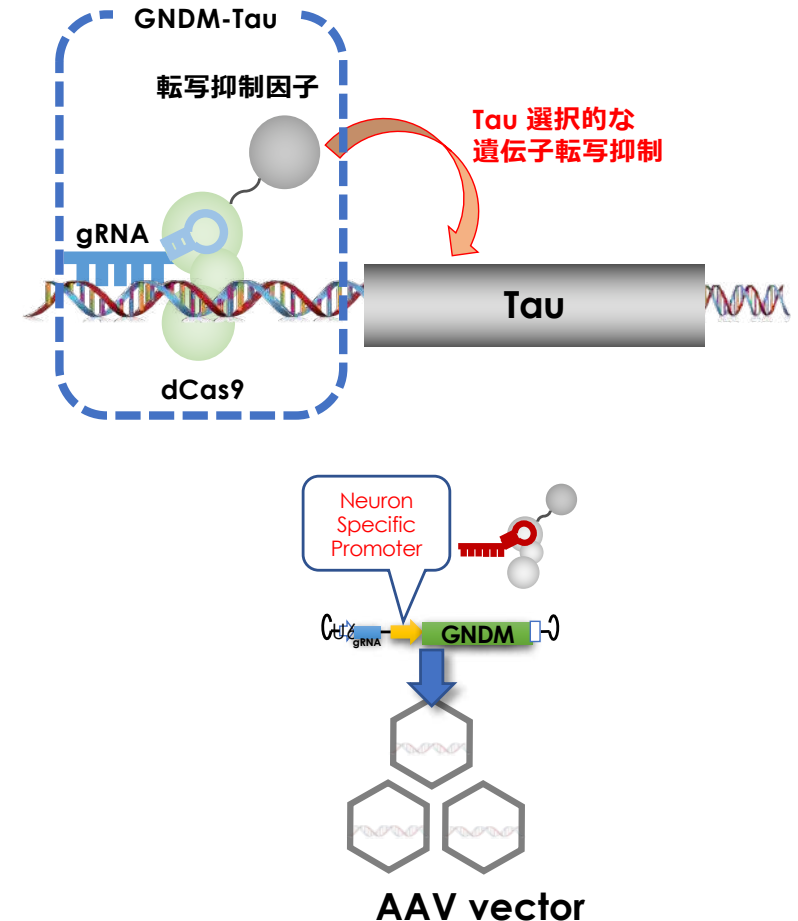
アルツハイマー型及び前頭側頭型認知症が入り口の対象疾患

	罹患率	対象部位	主な症状	病態の進行
AD	65歳以上の9人に1人 85歳以上の3人に1人	大脳皮質及び海馬	記憶、運動、言語、判断、行動、抽象思考障害	6-8 yrs
CBD	10万人に5人程度 アジア人では稀	脳内広範	バランス、記憶、筋力コントロール、言語障害	6-8yrs
PSP	10万人に5-17人	大脳基底核と脳幹	運動、歩行・平衡感覚、言語、嚥下、眼球運動・視覚、気分・行動、思考障害 (パーキンソンのような症状)	~7 yrs
FTD	認知症の2-10%	前頭葉と側頭葉	無気力、性格の変化、抑制力の欠如、強迫観念的行動	~8yrs
AGD	18.8% to 80% of PSP 41.2% to 100% of CBD	大脳辺縁系	認知機能の低下、性格の変化、尿失禁、悪液質	3 months
慢性外傷性脳症	全人口の0.79%	病態によって部位は様々	うつ病、爆発性、短期記憶喪失、実行機能障害、認知機能障害	10年単位
脳炎後振戦麻痺	不明	黒質	パーキンソン様症状	不明
亜急性硬化性全脳炎	麻疹に罹患した人のうち5万人に1人	皮質萎縮、白質病変	性格の変化、気分の落ち込み、筋肉のけいれん、発作、視力の低下、認知症など	4 yrs

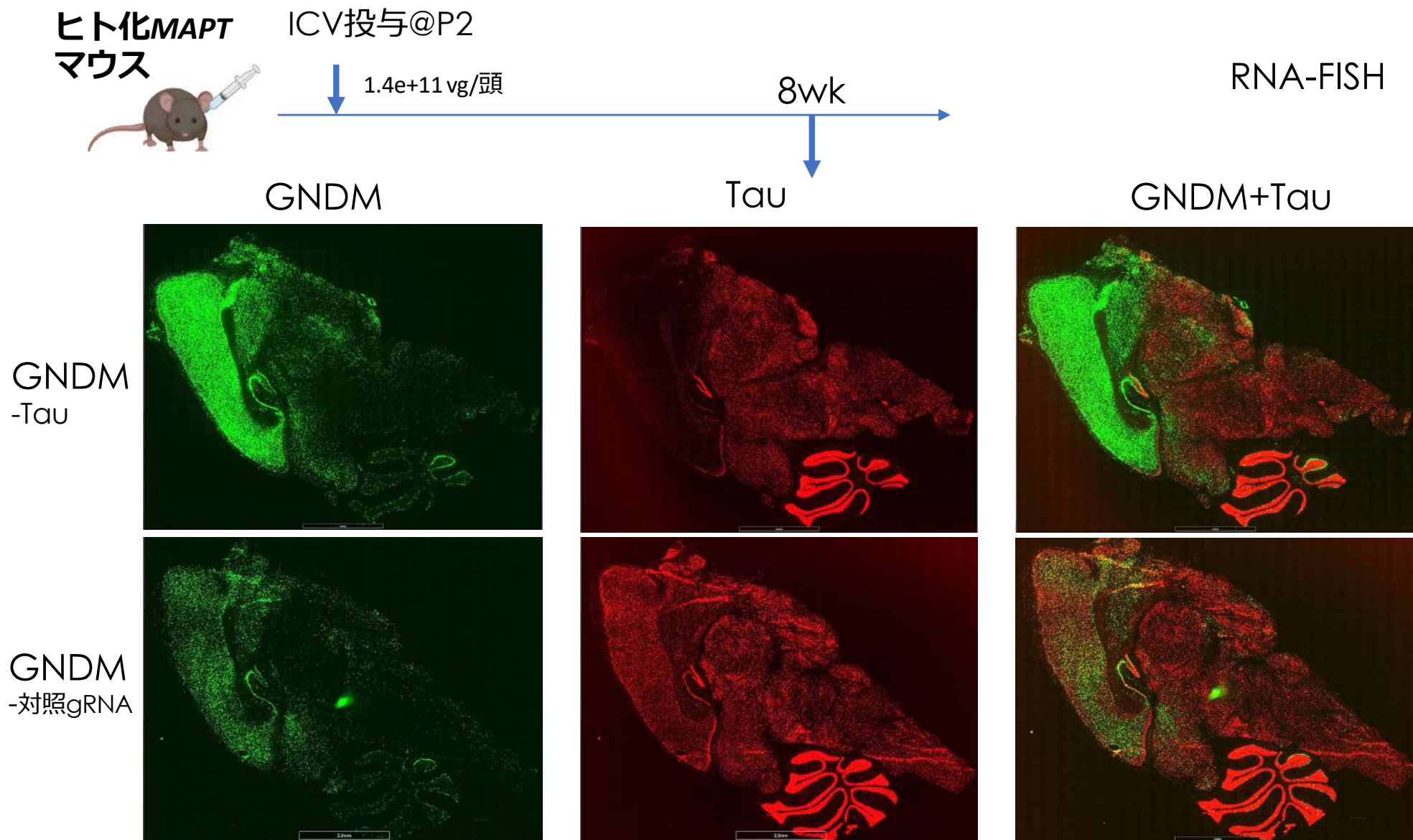
AD: アルツハイマー型認知症
 CBD: 大脳皮質基底核変性症
 PSP: 進行性核上性麻痺
 FTD: 前頭側頭型認知症
 AGD: 嗜銀顆粒性認知症

CRISPR-GNDM[®] によって Tau を抑制する MDL-104 のコンセプト

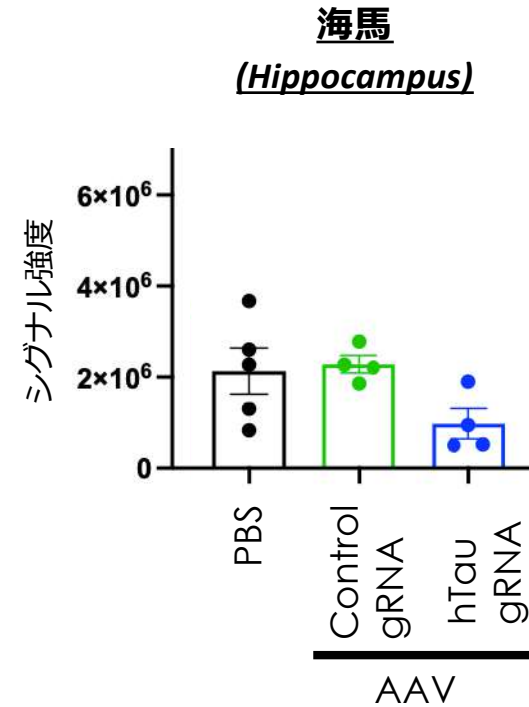
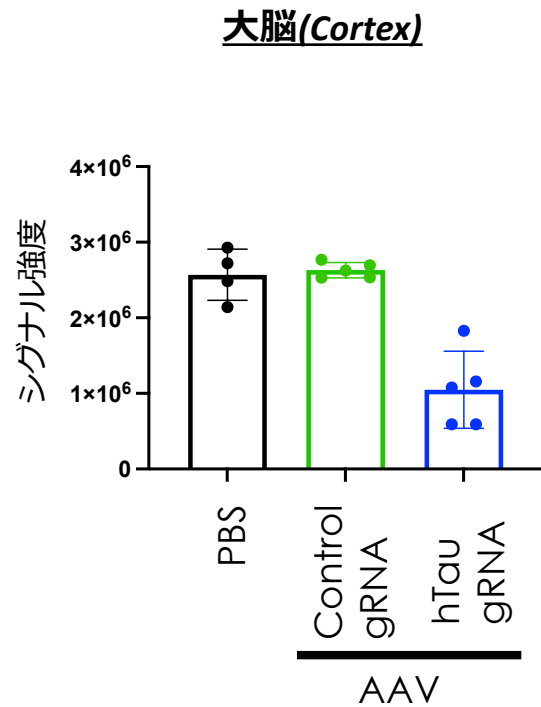
- タウオパチーの病態の進行あるいは症状を抑制するために Tau の転写を抑制し、Tau タンパクの生成を抑制する。
- GNDM-Tau を神経特異的なプロモーターの制御下で、AAV9 あるいは別のキャプシドを用いて神経細胞に選択的に送達する。
- ICM（頭蓋内：intra-cisterna magna）投与によって脳内に効率的な AAV のデリバリーを行い、全身投与に伴う毒性の問題を回避する



GNDM の導入された脳内の領域では明らかな Tau 抑制が実現



hTau はタンパクレベルでも～50%の抑制が脳及び海馬で確認



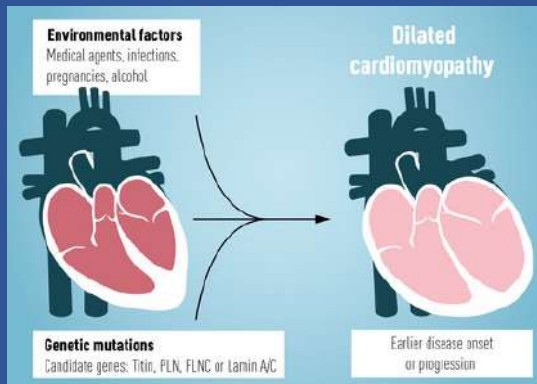
P2 ICV(脳室内投与)
8週間後評価
Jess Simple Western

拡張性心筋症 (DCM)

TTN遺伝子の短縮変異等によって生じる心筋の障害

MDL-105

TTN遺伝子の短縮変異を原因とするに対する最初かつファーストインクラスとなりうる治療



罹患率	250-2500に1人* >10,000 in US	• うち約20%がTTNの変異に因って、そのうち半分が短縮変異だと推定
発症	主として 20-60歳 で発症	
病態	約50%が突然死	• 未治療だと1年生存率は70-75%, 5年だと50%
原因	TTN, MYH7, MYBPC3 の遺伝子変異他	
市場規模	\$300M以上	• CAGR=4.1%で成長し、2027年には421Mになると推計#

Source: picture MayoClinic *<https://doi.org/10.1111/joim.12944> #Global Industry Analysts, Inc

Titin はヒト体内で最大のタンパク

－AAV には大きすぎて搭載不可能

ヒトで**最大**のタンパク

35,000 アミノ酸 / cDNAサイズ17kb

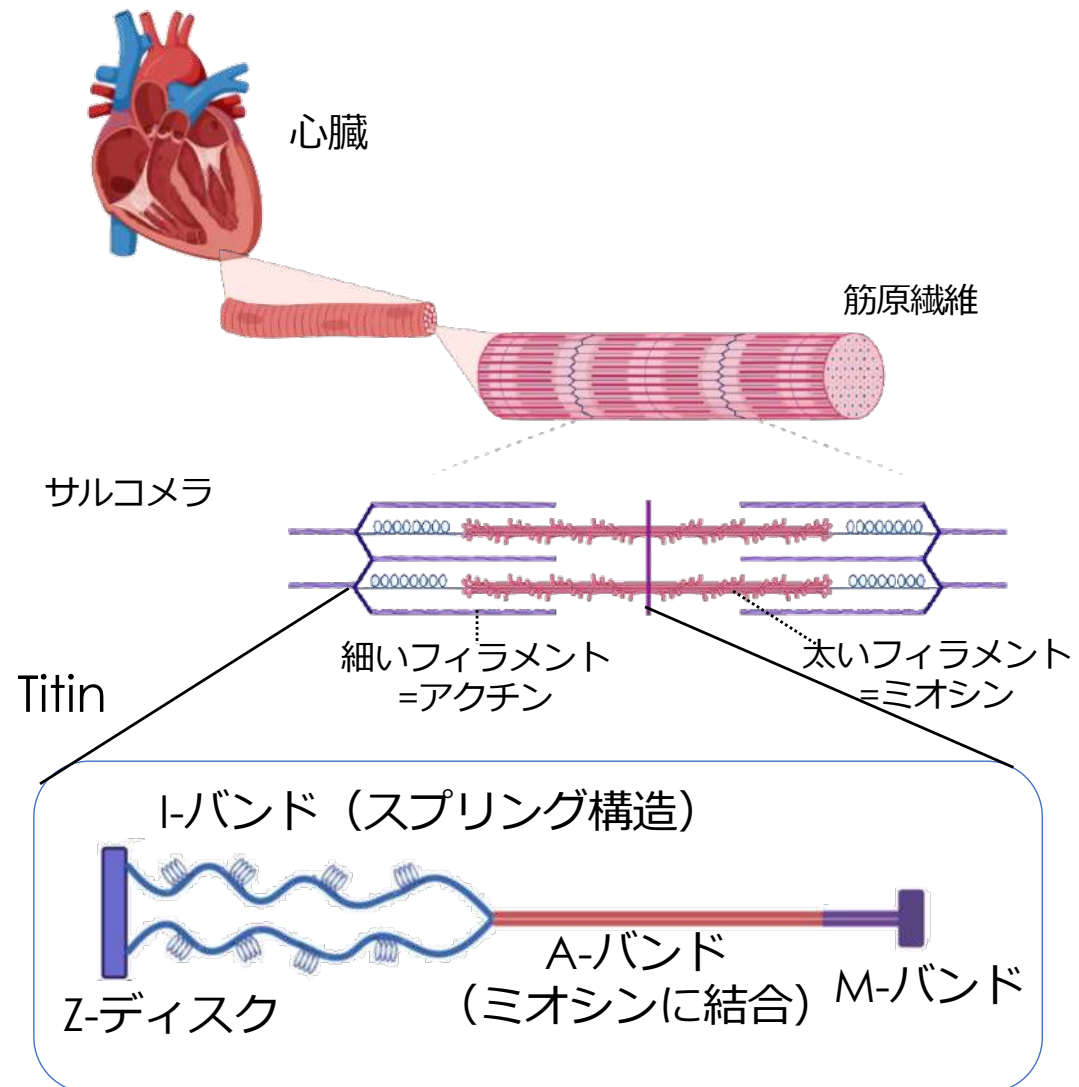
- 363 エクソン
- サルコメラ中のバネとして機能

ヒトの体に**大量**に存在

ミオシンとアクチンに次いで筋肉で3番目に多いタンパク

成人男性では約0.5 kg存在

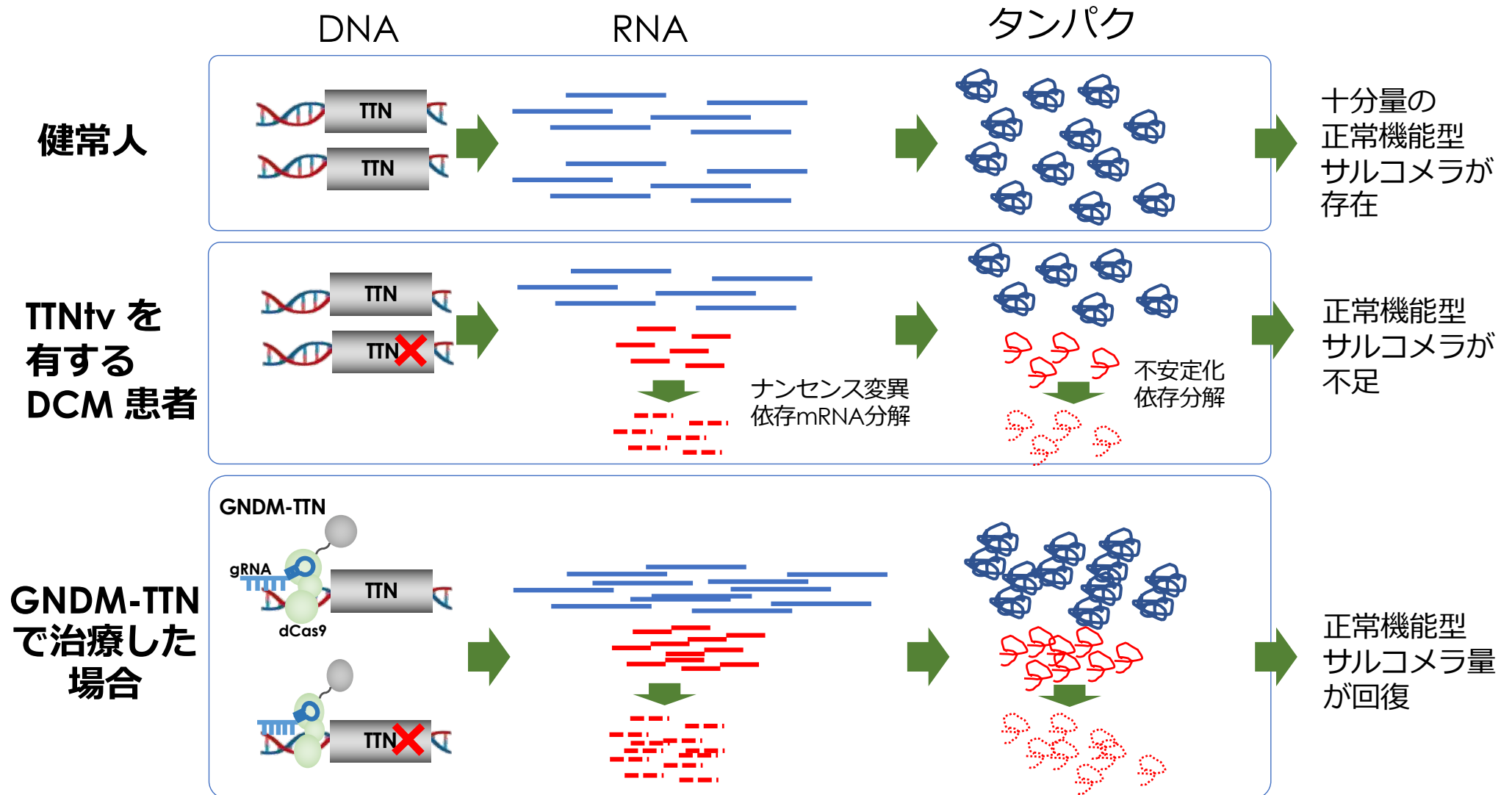
~90%の変異は**欠失変異** (TTNtv)



プロダクトコンセプト:

TTN のブーストによって正常なサルコメラ量を回復させる

GNDM による DCM 治療の作業仮説



何故 CRISPR-GNDM® による TTN へのアプローチが合理的なのか？

- TTN 変異は DCM の決定的要因である。
- TTN 変異は全 DCM 症例の15-23% にみられる。
- TTNtv は、ドミナントネガティブ（機能阻害）変異ではなくハプロ不全型変異である。
 - 機能欠失型変異
- TTN は、大きすぎるタンパクであるために、他のアプローチがこれまでに全くなかった。



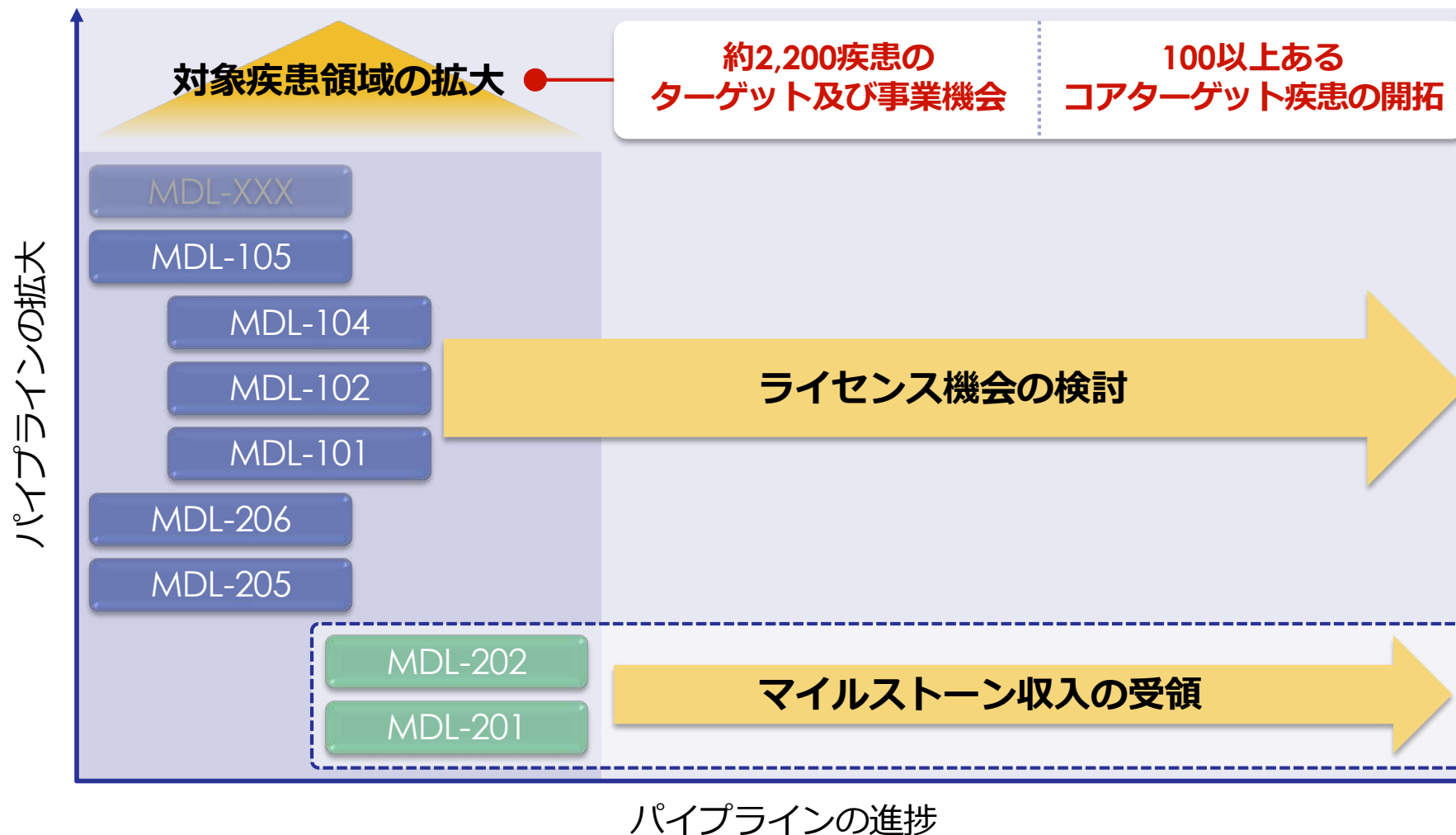
CRISPR-GNDM® による TTN へのアプローチはユニークかつ差別化された方法

5. 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

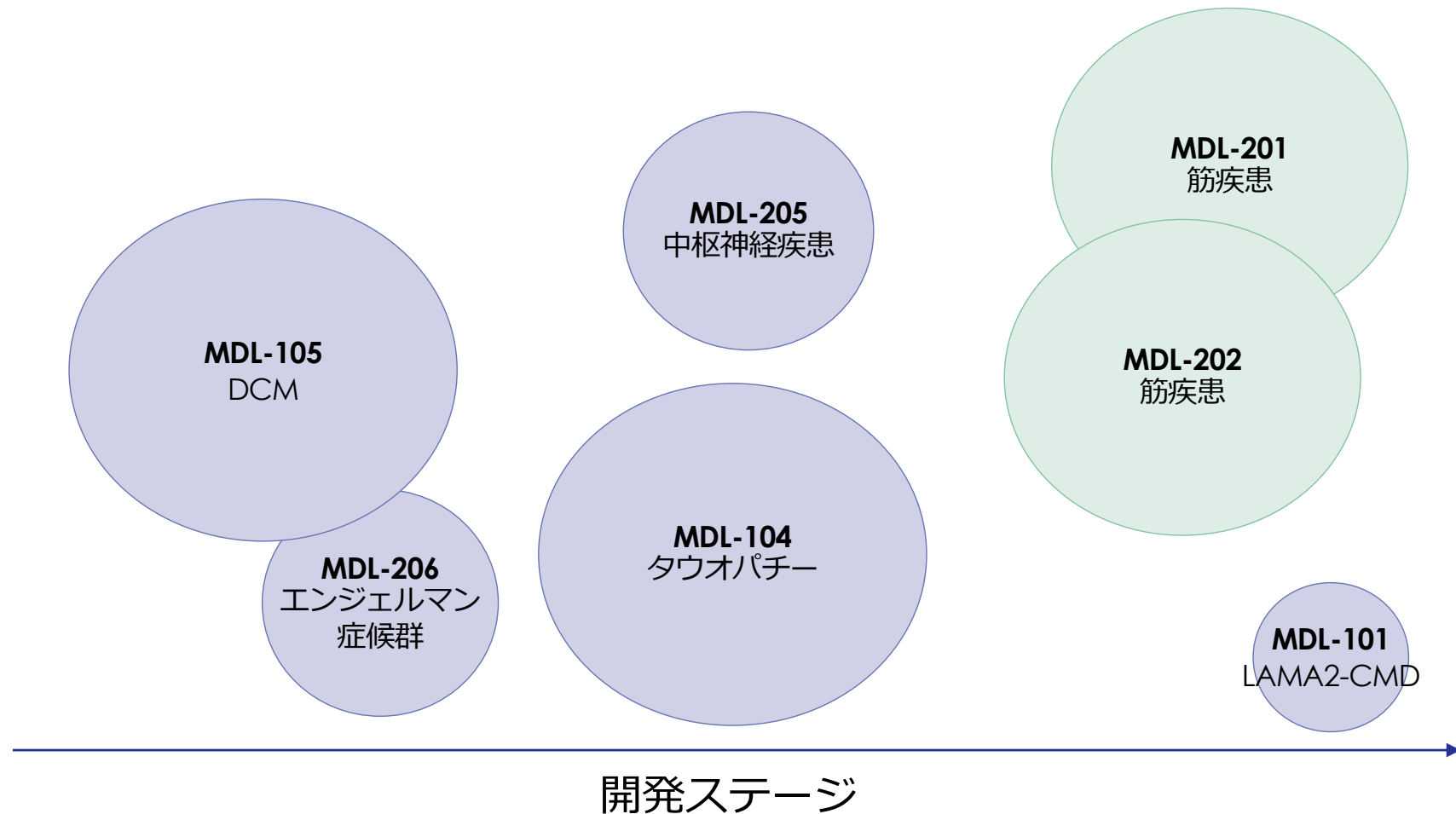
パイプラインの今後の展開



開発パイプラインと市場規模のイメージ

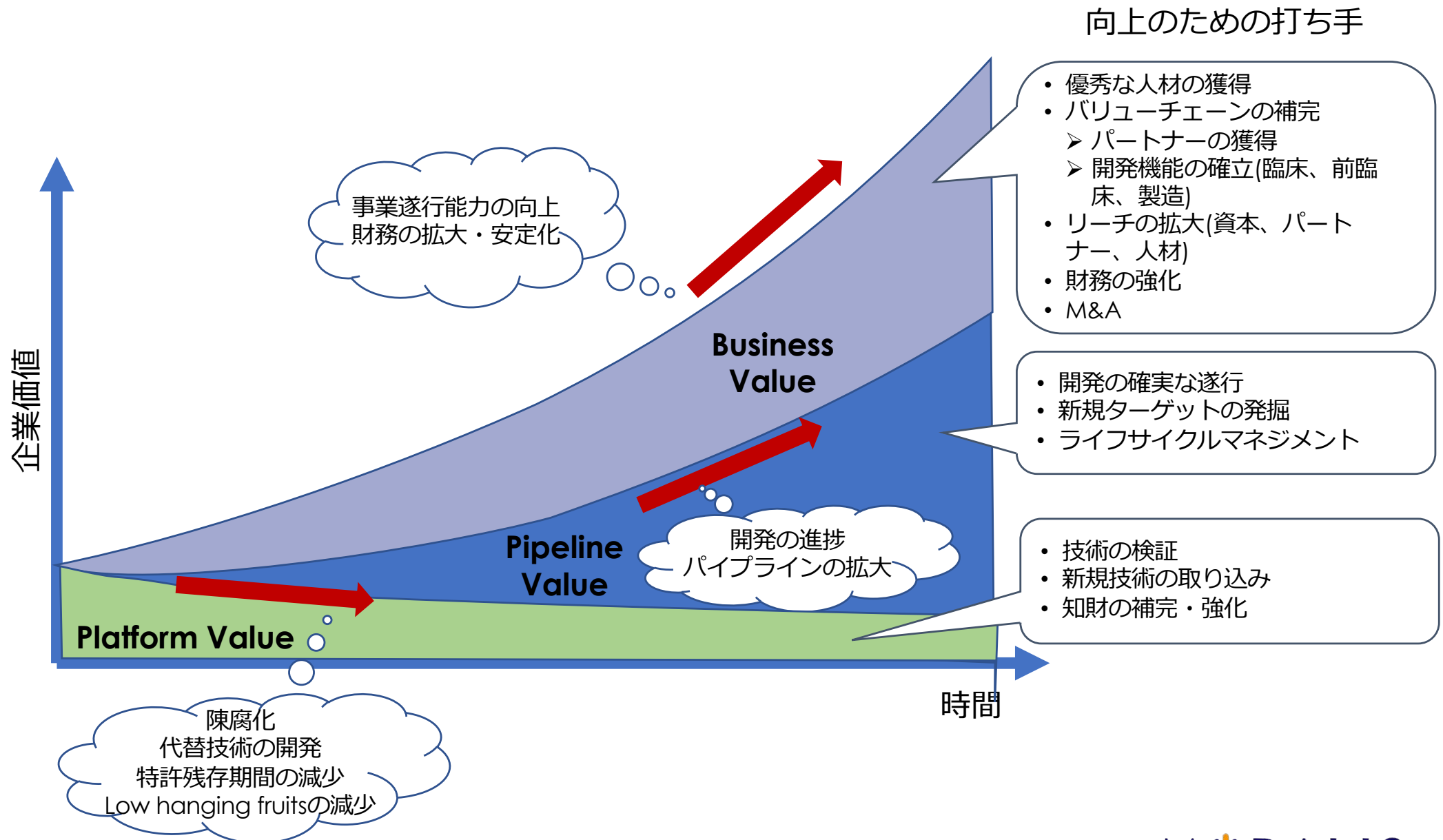
MDL-101 で作る開発実績を、大型パイプラインが追いかける

モダリスの開発パイプライン

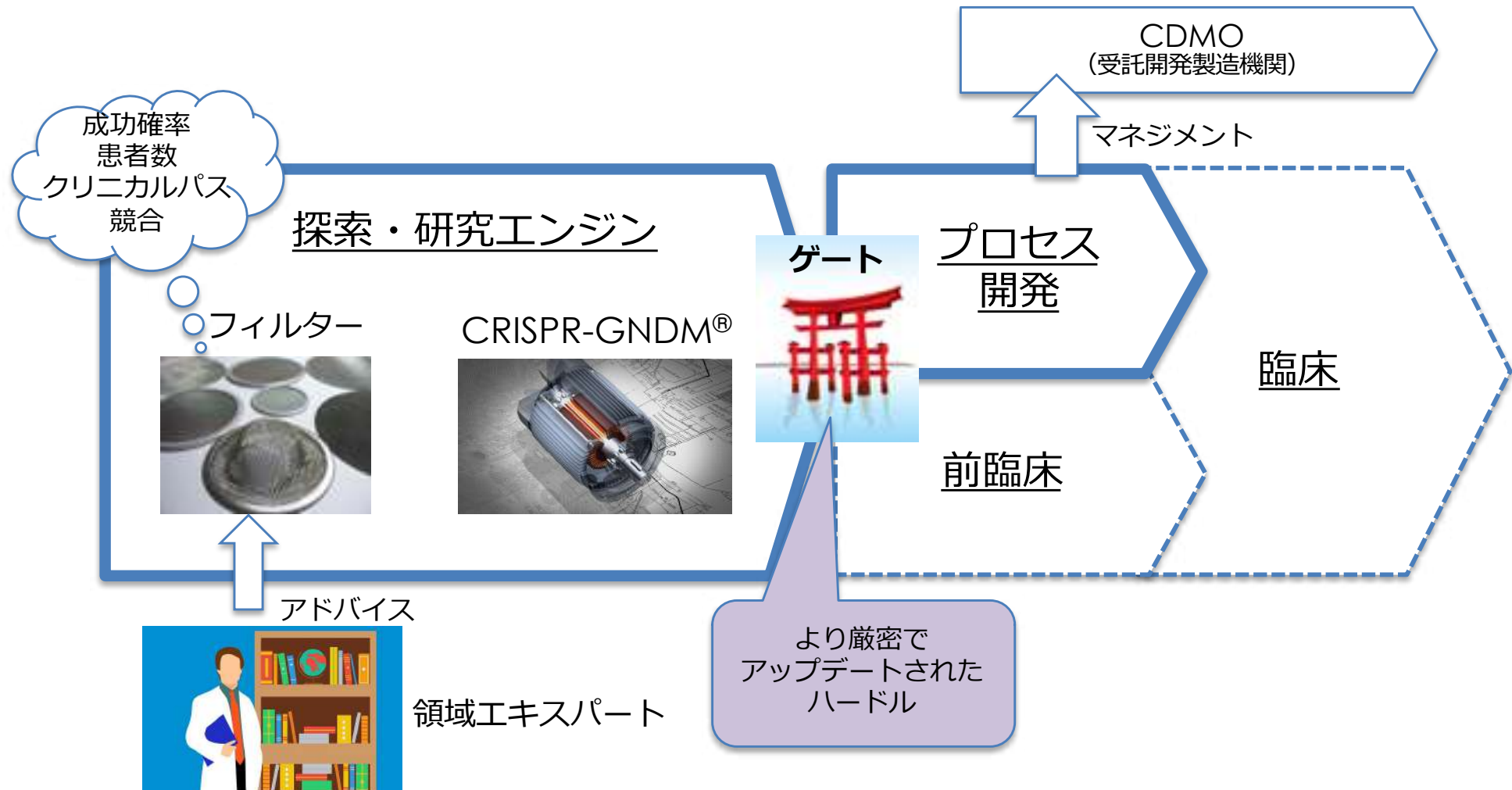


※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

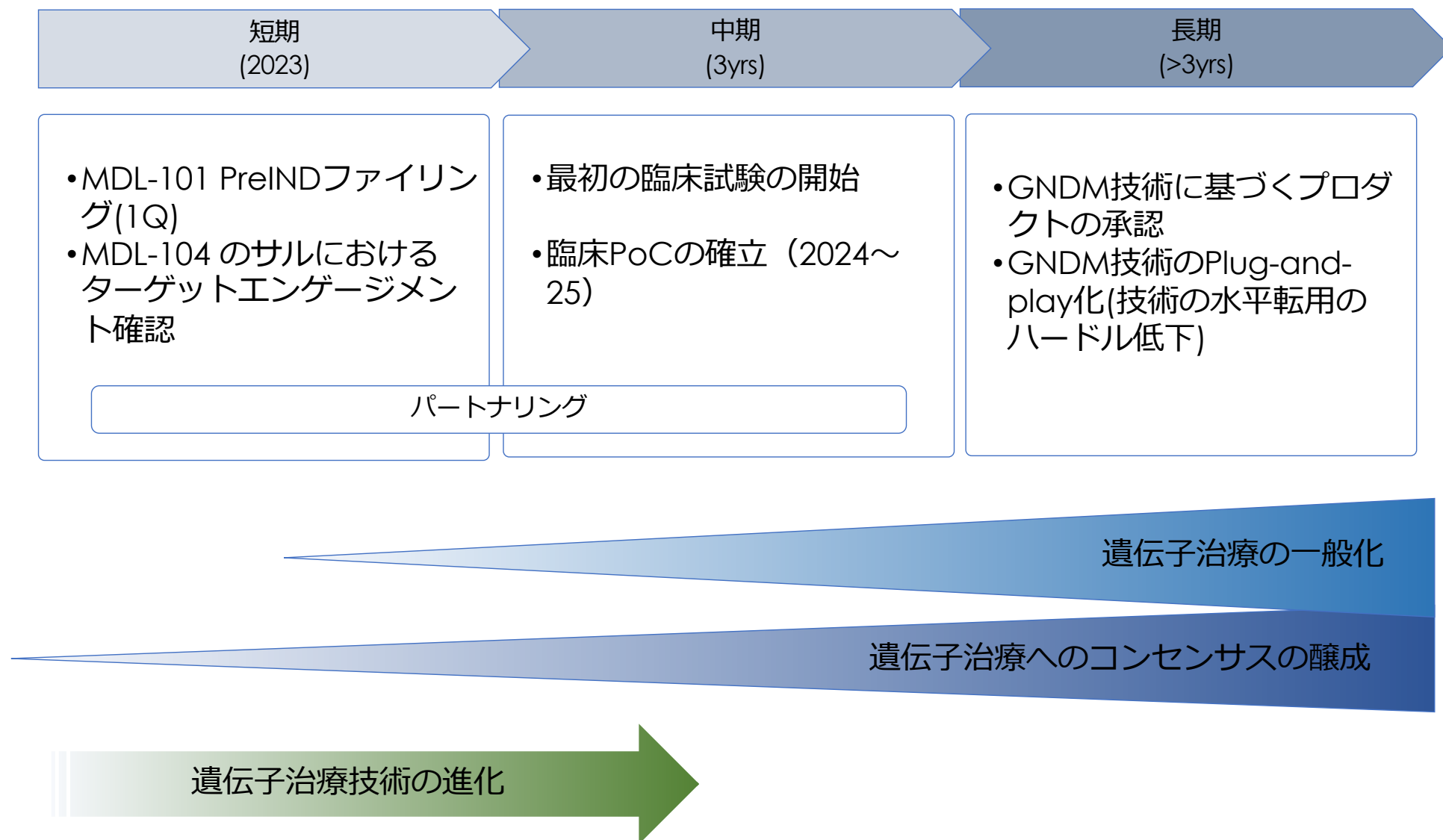
Modalis の企業価値の構成と拡大のための施策



研究に比べてコストのかかる開発段階への移行に際して、
より厳密なステージゲートを設定し、Go/No go 判断をすることにより
ROI とリソースの最適化のために重要

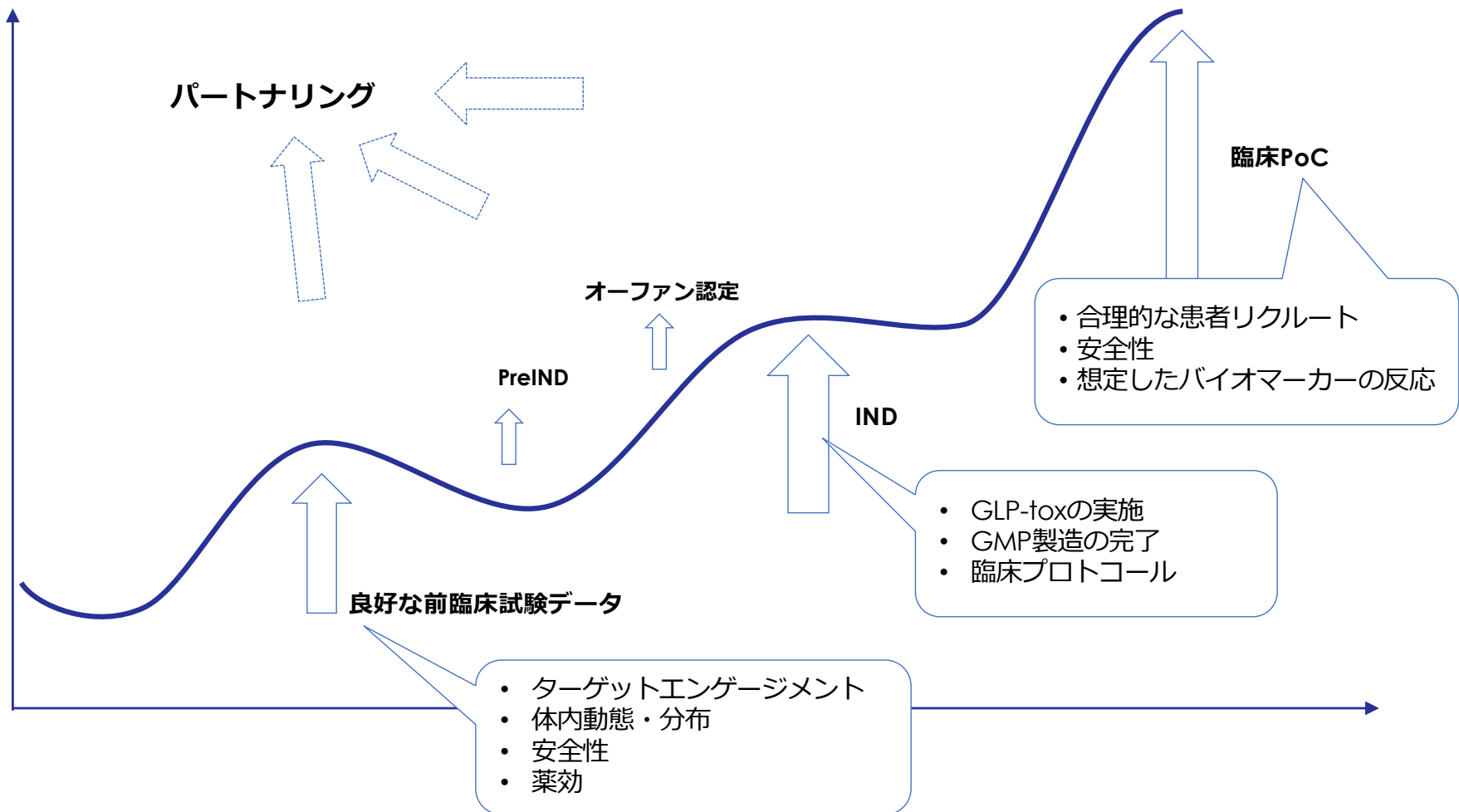


モダリスの见ている未来



今後、前臨床、臨床を経て、企業価値向上を目指す

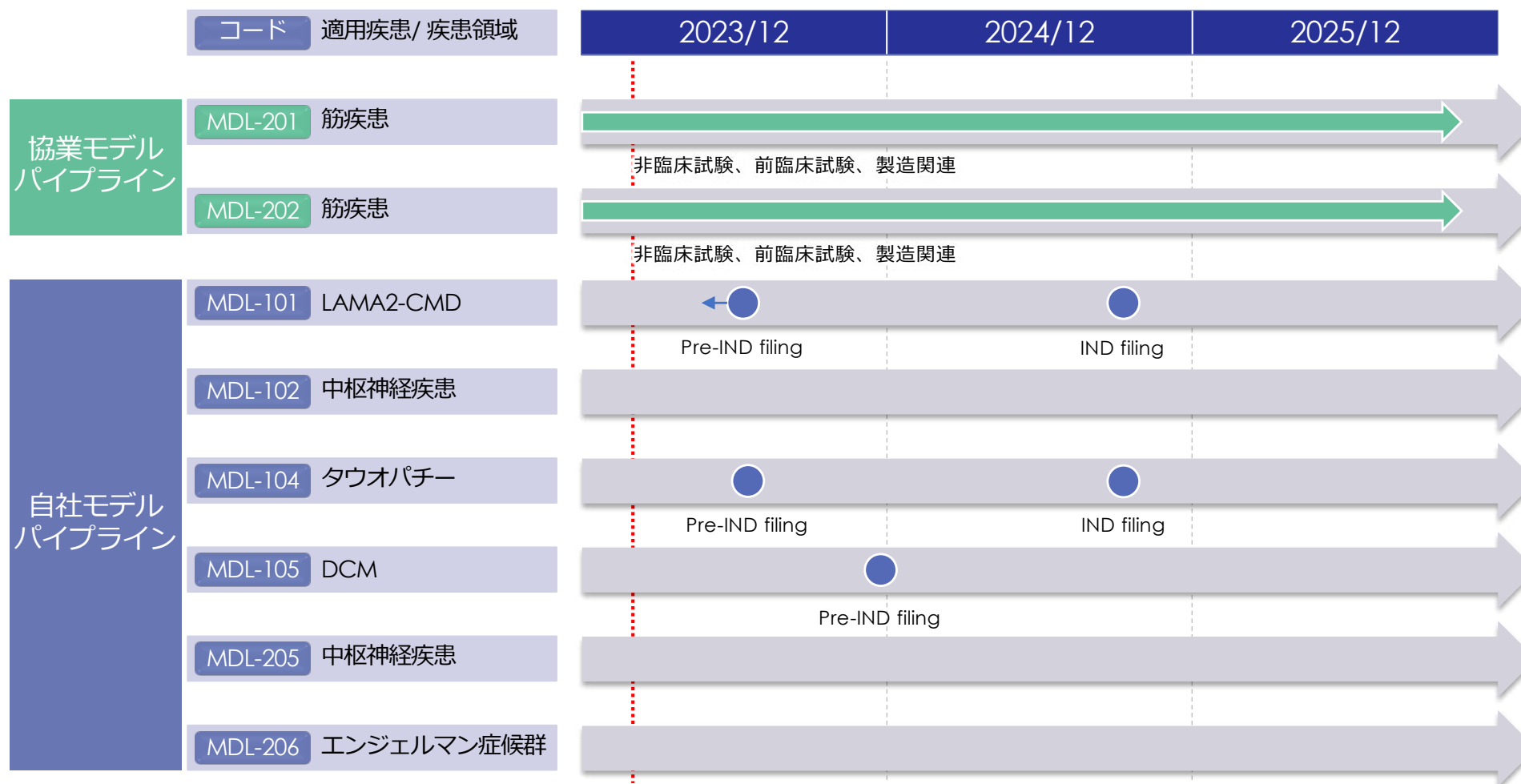
計画されるイベントとそれに伴う企業価値推移のイメージ



パイプラインの状況

MDL-101 は2023年前半の PreIND 申請に向けて進捗中

MDL-205 に関するアセットの取得に際してポートフォリオの見直し中



*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。

6. サステナビリティ

Social : 希少疾患への取り組み

モダリスの企業理念



Every life deserves attention

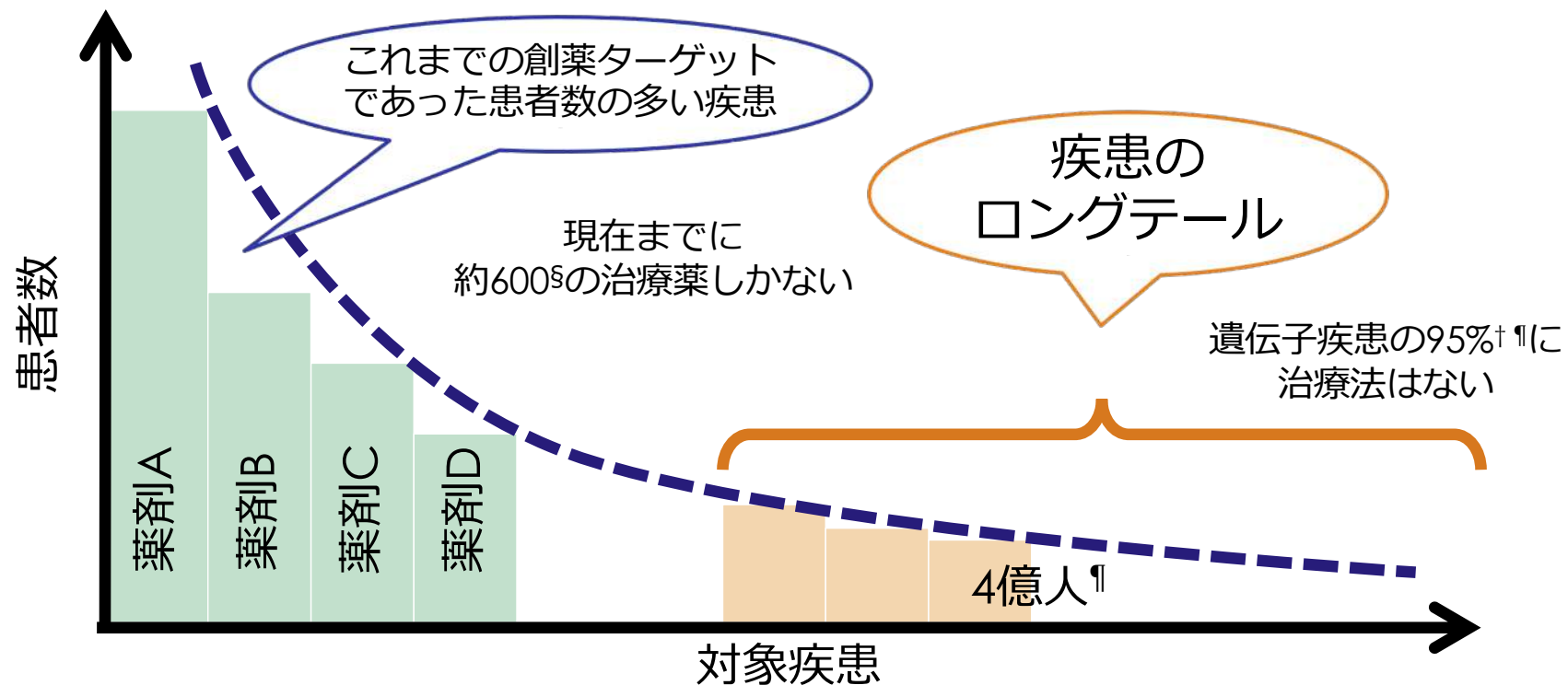
(すべての命に、光を)

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すむ社会の実現に貢献してまいります。



Social : 希少疾患への取り組み

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

Environment : 環境

6 安全な水とトイレ
を世界中に



水資源の確保・有効活用

水資源を確保・有効活用するために、特に米国の研究所において、研究に使用した水の排水処理を環境基準に基づいた適切な方法で処理を行っております。



※ pH Neutralization System

Environment : 環境

地球環境温暖化・環境負荷の低減

12 つくる責任
つかう責任



機能や人員に見合った適切な規模の施設を使用することで、エネルギー使用量等の削減および最適化を進めております。

本社においては、テレワークの推進及びオフィスの移転により、省エネを可能にした効率的な経営を行っています。また米国の研究所においては、効率的な空調システム及び LED 電気システムを採用する施設にて研究を行っています。

13 気候変動に
具体的な対策を



グループ全体で、ペーパーレス化を推進し、トナーカートリッジ等の対応可能なもののリサイクル率100%を目指しております。また、研究で使用する事業廃棄物の分別処理を徹底することで、環境負荷の低減を図っております。



※ 空調システム（エネルギーリカバリーユニット）

Social : 社会

5 ジェンダー平等を
実現しよう

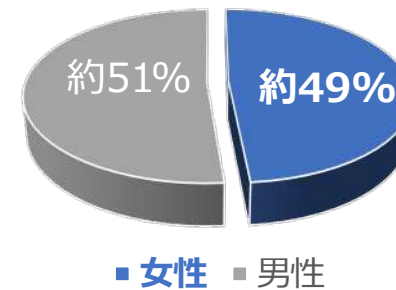


人権・ダイバシティの尊重

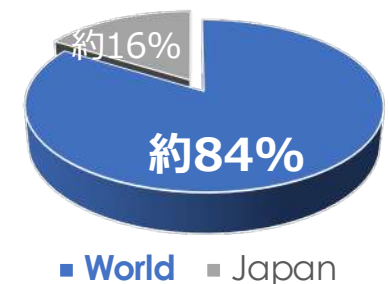
当社は、グループ全体で従業員の人権・ダイバシティを尊重して、働く環境を整備していくことが重要であると考えています。特に、当社の研究施設は米国にあり、そこでは国籍・性別・年齢等に捉われず、多様な人材が活躍しています。



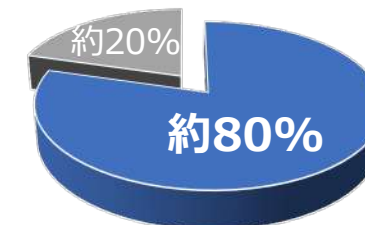
女性従業員比率



外国籍従業員比率



有給休暇取得率



※ 2022年1月1日～2022年12月31日を集計

Social : 社会

8 働きがいも
経済成長も



働き方と人材確保

フレキシブルな働き方を許容し、働く環境の整備を進めることにより、従業員がモチベーションと安心感を持って業務を行える場所を提供していくとともに、イノベーションを支える能力の高く多様なサイエンティスト等の人材の獲得と育成に取り組んでいきます。

9 産業と技術革新の
基盤をつくろう



CRISPR-GNDM®技術の活用

当社グループのコアとなるプラットフォーム技術『切らない CRISPR (CRISPR-GNDM®) 技術』をパートナーに開放。創薬業界のオープンイノベーションを推進し、新たな遺伝子疾患に対する治療薬を次々と生み出し続けていきます。

実績：ライセンスアウト契約 1 社・共同研究開発契約 3 社

Governance : ガバナンス

コーポレートガバナンス体制

16 平和と公正を
すべての人に



17 パートナリシップで
目標を達成しよう



取締役会は、6 名中 5 名（社外取締役比率 83%）が社外取締役（うち、1 名が外国籍及び 1 名が女性）で構成させており、経営に対するチェック機能及び株主に対するアカウンタビリティを大きく担保される体制を構築しています。

また、監査等委員会設置会社であり、3 名の委員全員が議決権を有しており、経営の意思決定に関わることで、取締役会の監査・監督機能を強化する体制としています。

業務執行機能は執行役員による執行役員会が担っており、経営の意思決定および監督機能を有する取締役会との体制の分離により、経営効率の向上が担保される体制を構築しています。

そのほか事業活動における法令、企業倫理、社内規程の遵守を確保するため、コンプライアンス委員会を設置し、法令、定款、社内規程および行動規範等、職務の執行に当たり遵守すべき具体的な事項についての浸透、定着を図り、コンプライアンス違反を未然に防止する体制を構築しています。

The switch



is the Key

MODALIS

Copyright and proprietary to Modalis