

モダリスの遺伝子治療と事業戦略について

The switch



is the Key

MODALIS

Copyright and proprietary to Modalis

株式会社モダリス

(証券コード：4883)

2023年12月6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。科学的な論文・発表を含む外部からもたらされた情報等は公開情報等から引用したものを含んでおり、その正確性あるいは完全性について必ずしも当社として検証を行っていない場合があります。当社は何ら表明及び保証するものではありません。

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
- ~40 FTE
- 代表取締役CEO: 森田 晴彦、元キンビール(協和キリン)、Booz-Allen and Hamilton、REGiMMUNE他

MODALIS バリューハilight



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



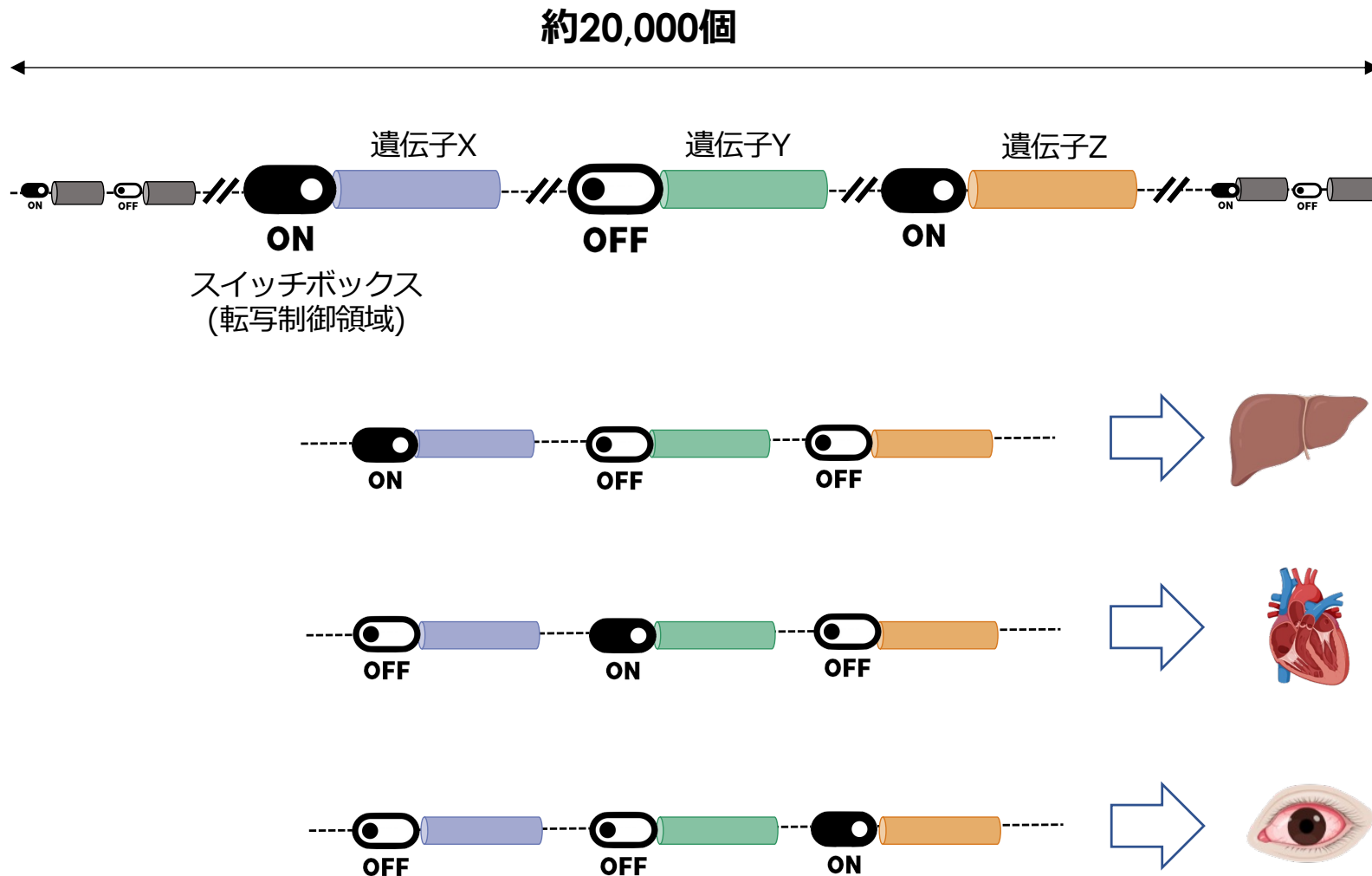
ライセンス特許を含む複層的な知財ポートフォリオ



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

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

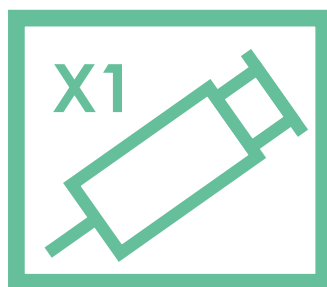


スイッチによる制御は生体にとってとても重要

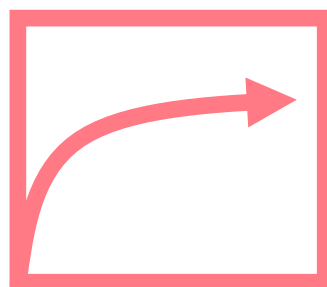
何でエピゲノム編集は凄いのか？

CRISPR-GNDM[®] は医療に革命を起こす新技術

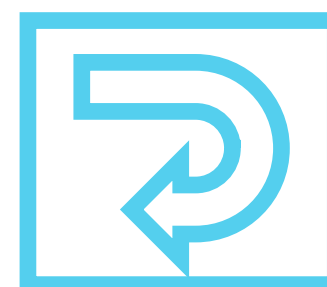
CRISPR-GNDM[®] 技術のもたらしうる効果



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

しかも、遺伝子を書き換えずに実現できる

「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

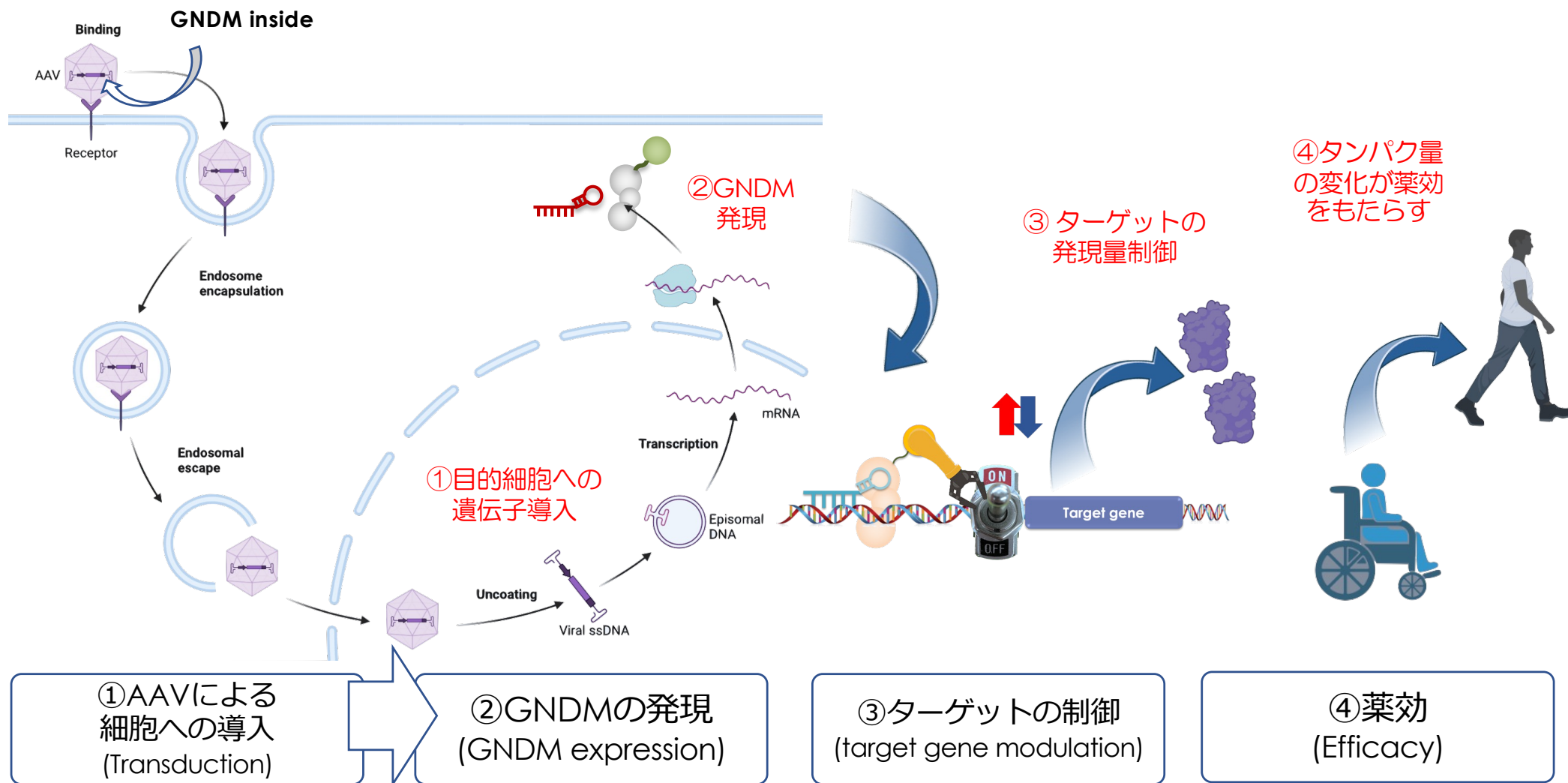
CRISPR-GNDM[®] (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



CRISPR-GNDM®はどのように作用するのか？

AAVベクターに搭載され、目的の細胞に送り届けられた後に、ターゲット遺伝子のスイッチに作用



他の技術に対する優位性は何か？

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

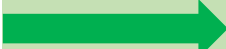
エピゲノム編集は盛り上がっているのか？

続々と追走組が設立。それでもモダリスは世界の先頭を走っている

会社名	設立年	資金調達	プラットフォーム技術	パイプライン/ターゲット疾患	開発ステージ
Modalis Therapeutics	2016	上場	CRISPR-GNDM x AAV	- MDL-101/LAMA2-CMD - MDL-202/筋強直性ジストロフィー(DM1)	IND enabling PreIND完了
Navega Therapeutics	2018	政府助成金	転写活性化因子融合ZFN あるいは dCas9 AAV	ドラベ症候群	動物試験中?
Tune Therapeutics	2020	シリーズA (\$40M, 2021 12月)	DNMT-KRAB融合 dCas9 リポソーム	高 LDL コレステロール血症(PCSK9) B型肝炎	サル試験の結果を ASGCT2023にて報告
Chroma Medicine	2021	シリーズB (\$135M, 2023 3月)	DNMT-KRAB融合 dCas9 リポソーム	高 LDL コレステロール血症(PCSK9)	マウス試験の結果を ASGCT2023にて報告
Epic Bio	2022	シリーズA (\$55M 2022 6月)	脱メチル化酵素融合 Cas12f AAVrh74	EPI-321/FSHD(筋肉疾患)	マウス試験の結果を ASGCT2023にて報告

CRISPR-GNDM®はどんな病気に使えるのか？

筋肉疾患を中心としたパイプライン

コード	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	自社					
MDL-202	DM1 *2	自社					
MDL-201	DMD *3	自社					
MDL-103	FSHD *4	自社					
MDL-105	DCM*5	自社					
MDL-104	タウオパチー	自社					
MDL-206	エンジェルマン 症候群	自社					

*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)

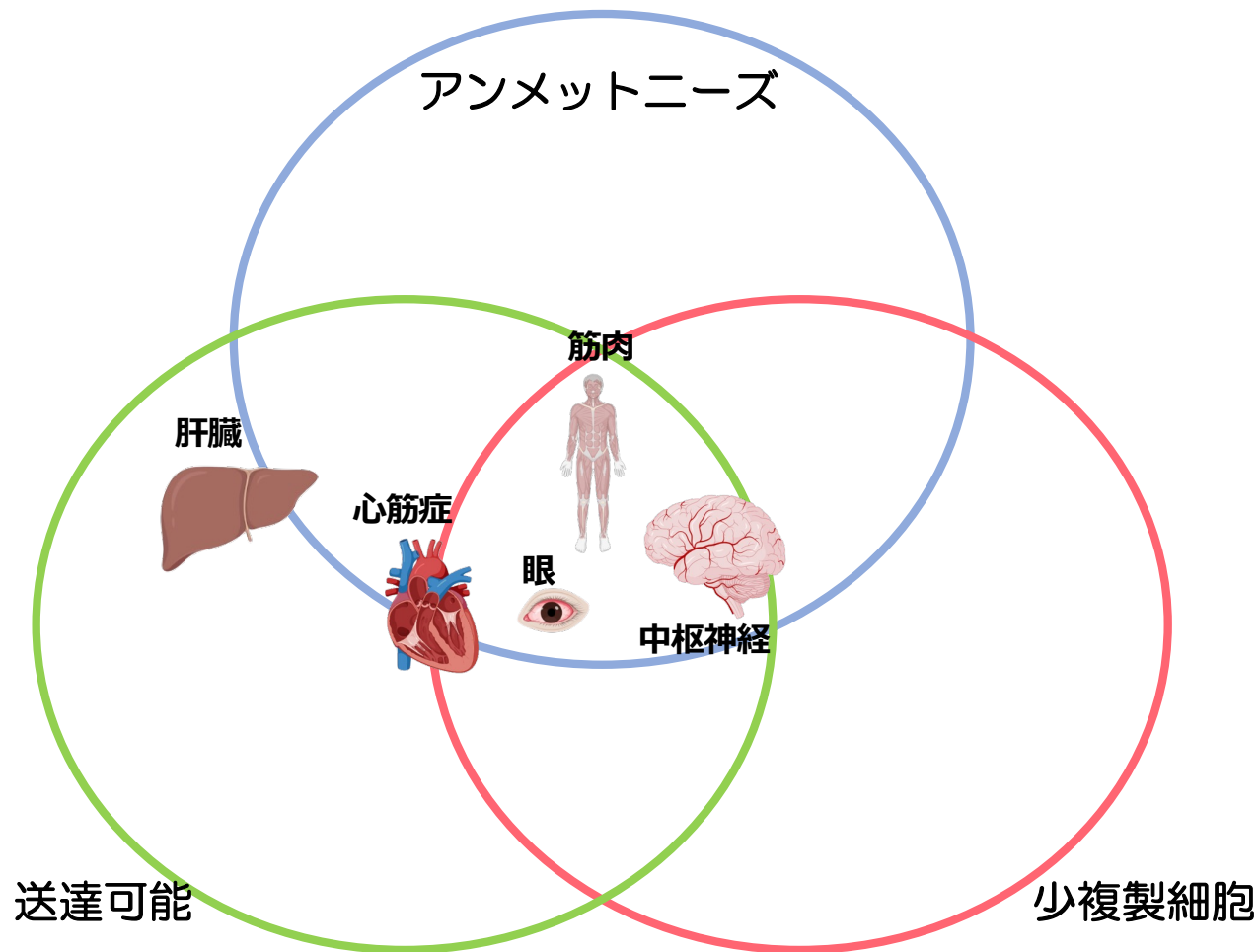
*4: facioscapulohumeral muscular dystrophy = 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー

*5: Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

なぜ筋肉、中枢神経、心筋症に注力しているのか？

アンメットニーズ、送達可能な臓器、AAVが得意とする非(少)分裂細胞にフォーカス

AAV遺伝子治療の対象疾患選択



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

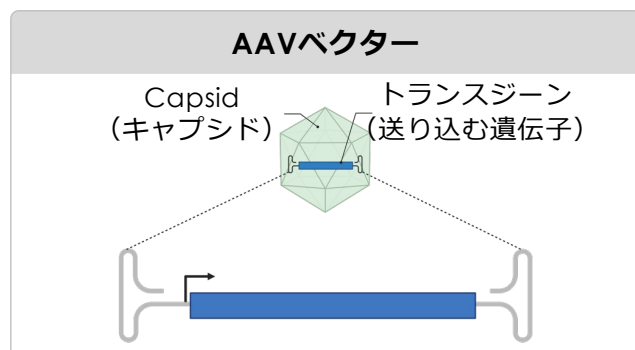
製品名	承認年	薬価	対象疾患	開発企業	患者規模 ^{#1}	世界市場規模 (USD)
LUXTRNA	2017	\$850k	遺伝性網膜ジストロフィー RPE65	Spark/Roche	10万人に2人	\$65M ^{#3}
ZOLGENSMA	2018	\$2.1M	SMA ^{*1}	Novartis (Avexis)	1万人の新生児に1人 (米国で約1~2.5万人)	\$1.3B ^{#3}
HEMGENIX	2022	\$3.5M	血友病B	uniQure CSL Behring	3万人の男性に1人	\$88M ^{#3}
Vyjuvek	2023	\$631k per patient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

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

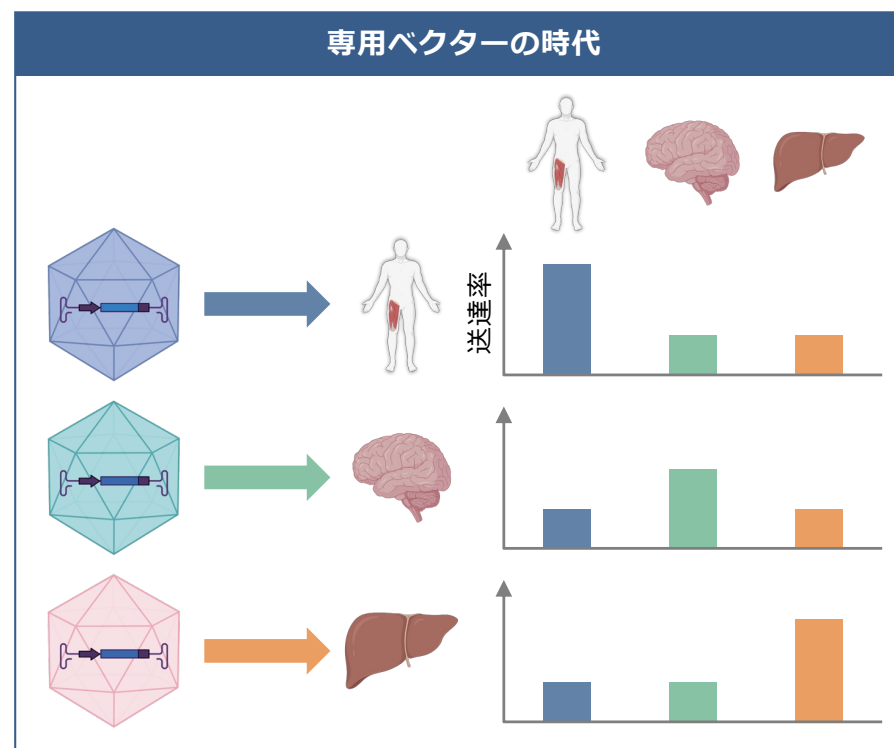
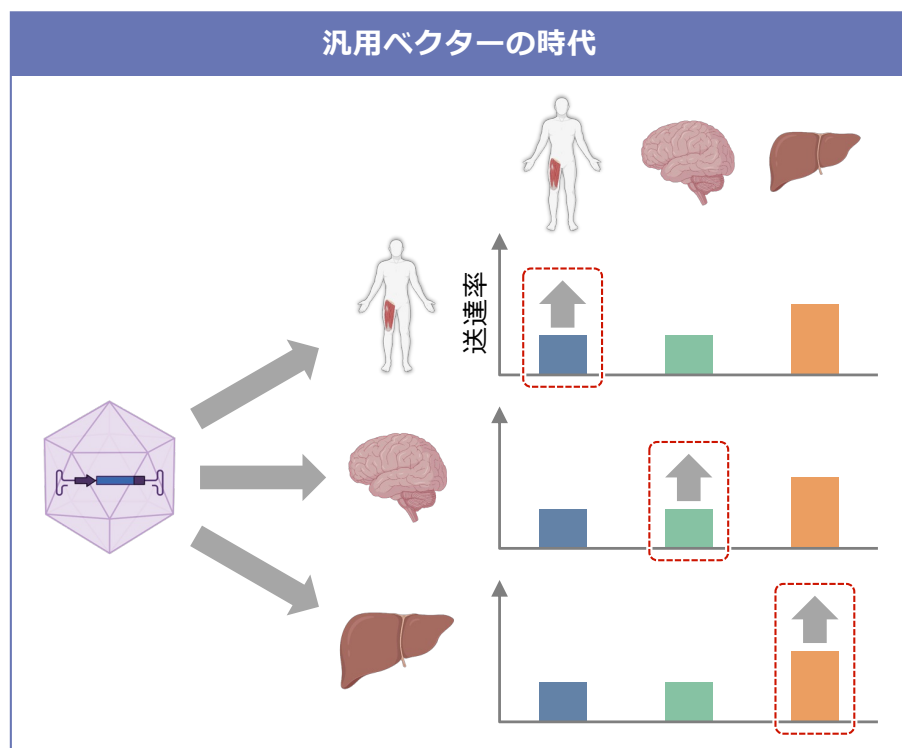
*1: Spinal muscular atrophy(脊髄性筋萎縮症) *2: dystrophic epidermolysis bullosa *3: Duchenne muscular dystrophy

なぜ、組織特異的なベクターを使う必要があるのか？

肝臓など毒性の出やすい臓器への送達を回避し、目的の細胞により効率よく届ける必要があるから



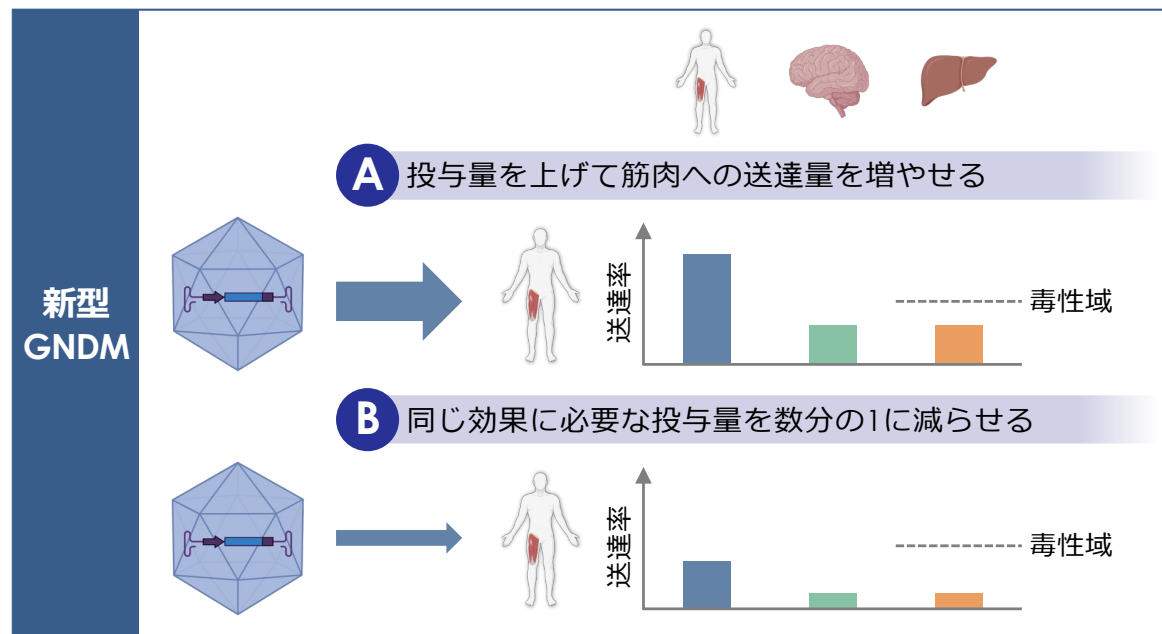
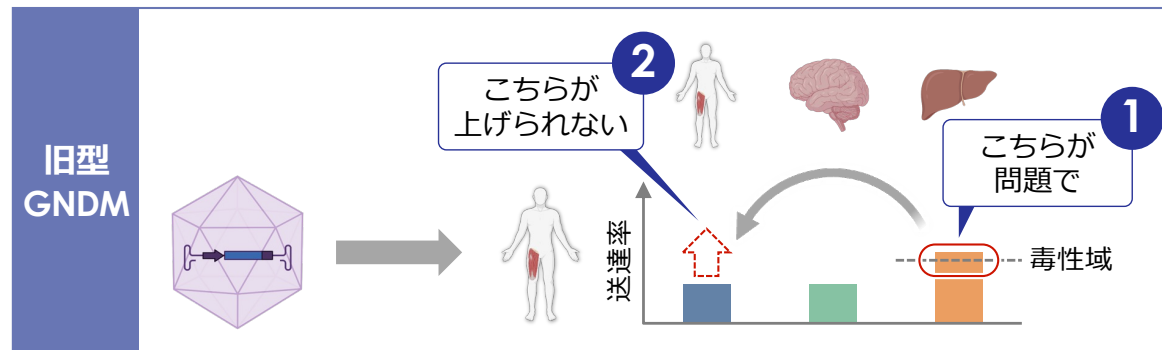
- これまでは AAV2, 6, 8, 9などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



組織特異的のメリットは？

有効用量を下げたり、毒性の出ない範囲を広げることが可能→安全性ウィンドウを広げる

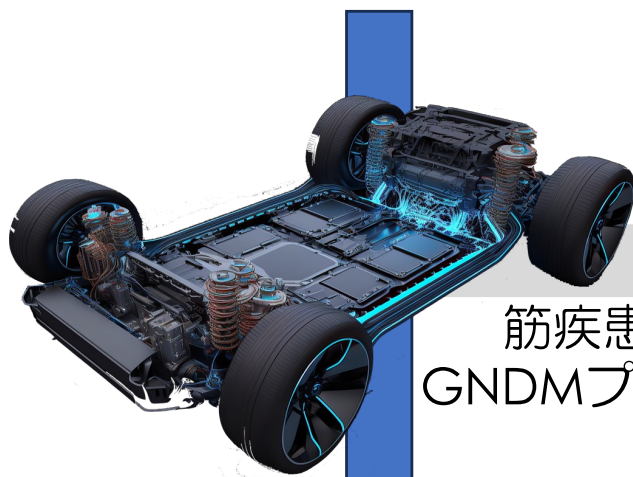
MDL-101など筋肉疾患の場合



- 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

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



MD-101



MDL-202



MDL-201



MDL-103

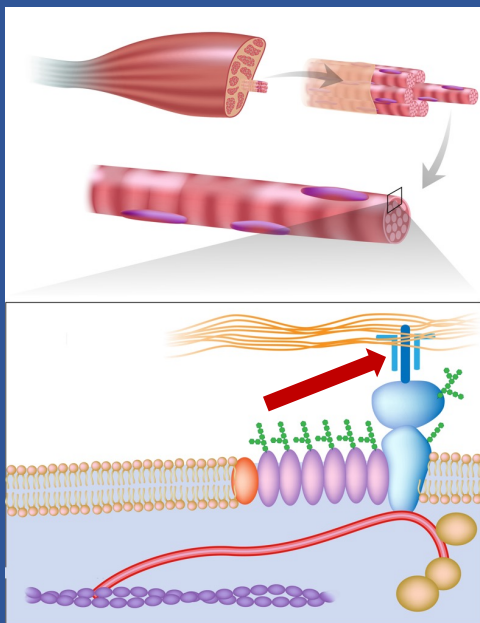
個別のプログラムについて

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

3万人に1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

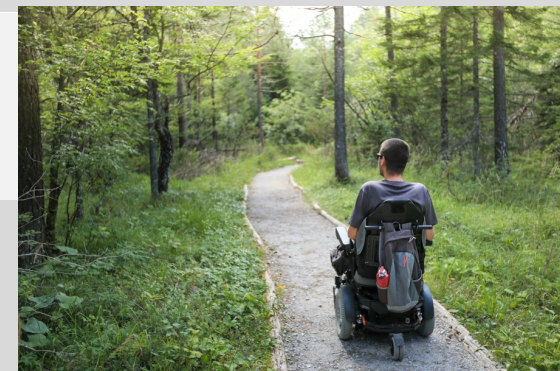
- 重篤な筋力低下
- 筋緊張低下症
- 弱い自発的運動
- 関節変形
- 心不全、硬直

原因

LAMA2遺伝子の変異

市場規模

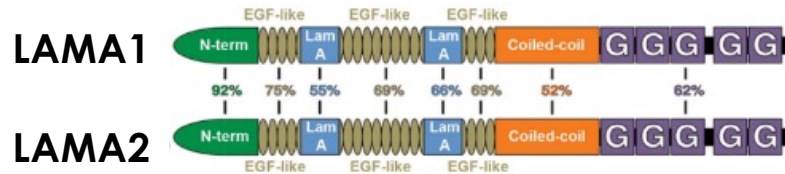
\$500M以上



Source: *Ophanet

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

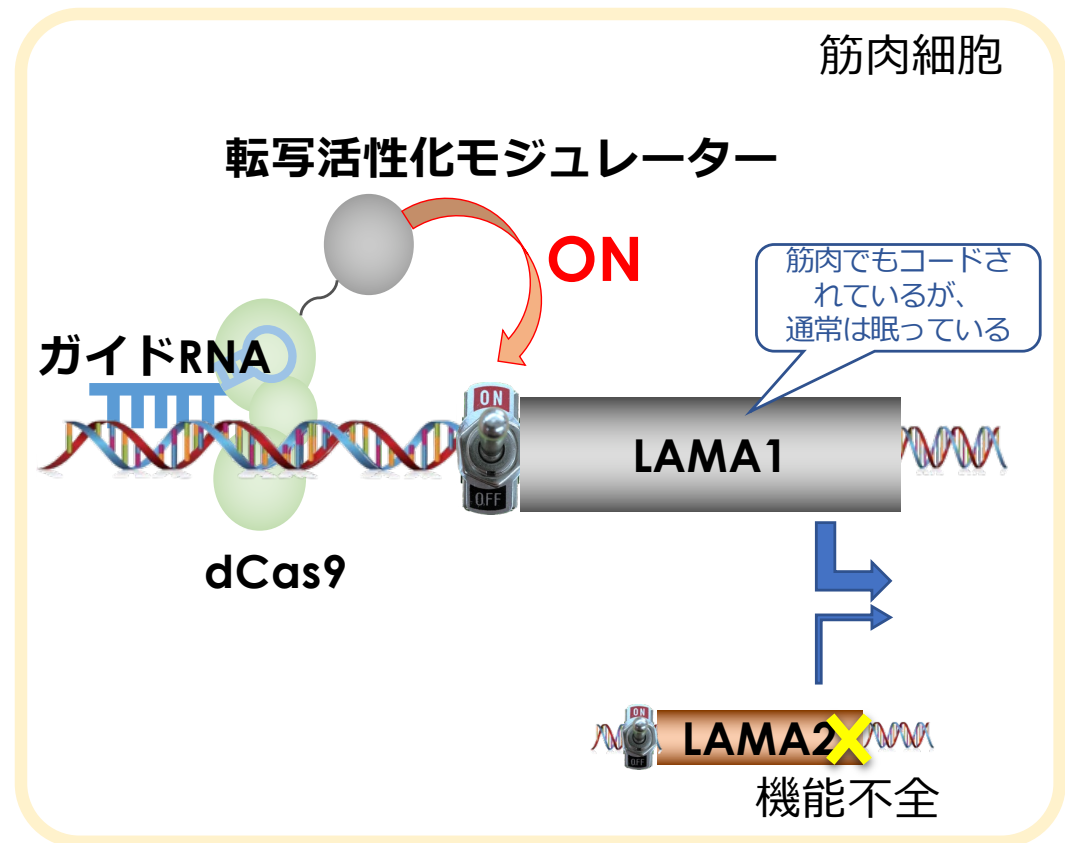
LAMA1とLAMA2タンパクの構造



LAMA1とLAMA2の組織別発現分布

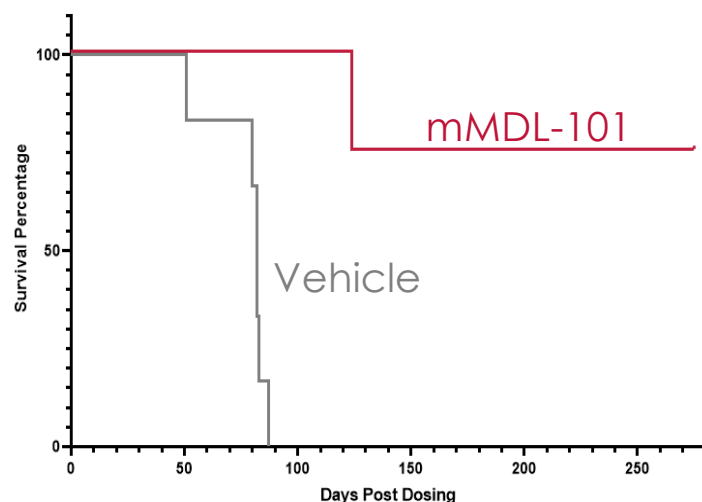
	LAMA1		LAMA2	
組織	RNA	タンパク	RNA	タンパク
脳	ON	ON	ON	ON
内分泌組織	ON	ON	ON	ON
骨髄細胞及び免疫細胞	ON	ON	ON	ON
筋肉	ON	ON	ON	ON
肺	ON	ON	ON	ON
肝臓及び胆嚢	ON	ON	ON	ON
脾臓	ON	ON	ON	ON
消化器	ON	ON	ON	ON
腎臓及び膀胱	ON	ON	ON	ON
男性器	ON	ON	ON	ON
女性器	ON	ON	ON	ON
脂肪及び軟部組織	ON	ON	ON	ON
皮膚	ON	ON	ON	ON

CRISPR-GNDM® での治療コンセプト



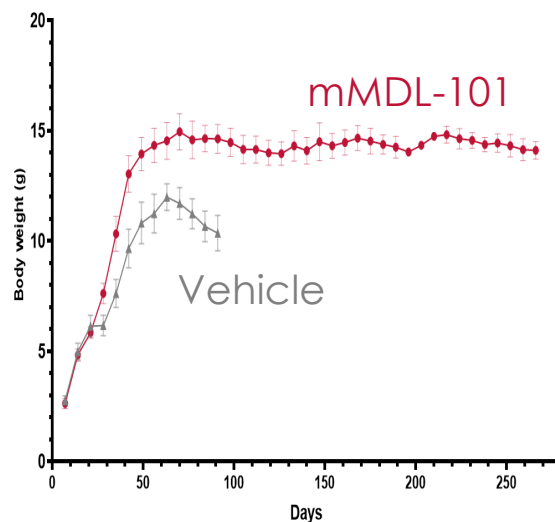
病態モデルで寿命の延長、筋肉量増加、筋力の増強を実現

dyWマウスの生存曲線
(生存率 %)



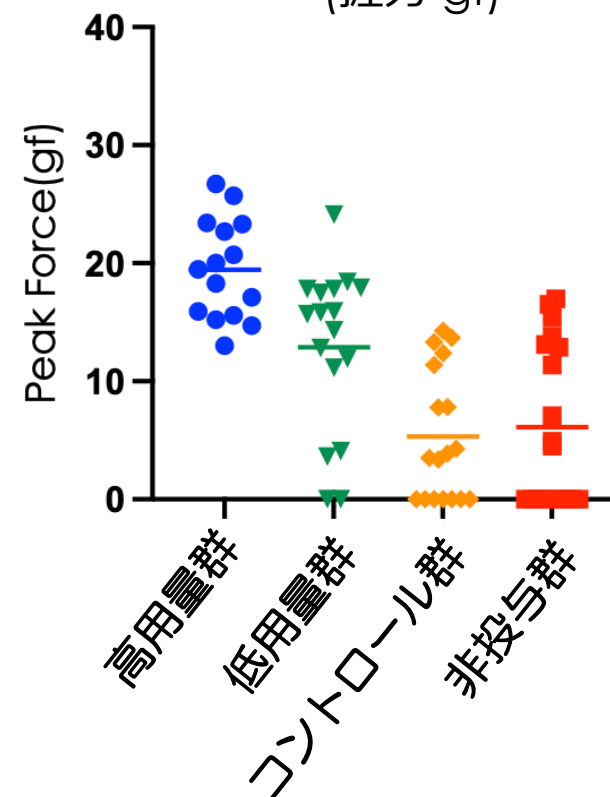
$p < 0.005$, log rank test

dyWマウスの体重変化
(体重 g)



$p < 0.0001$, Mann-Whitney test

前脚の最大握力
(握力 gf)



PreINDを経てMDL-101は臨床試験に向けたIND enabling試験及び製造を遂行中

MDL-101 の進捗サマリー

➤進捗状況

- 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
- Capsid の変更（2022年9月）
- 改良型 Capsid のマウス及びサルにおける評価試験完了
 - 有効性及び安全性を確認
- 改良型 Capsid 変更にともなう製造プロセス変更
- 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ールの準備
- Pre-IND レスポンス受領 (2023年6月)

➤今後の予定:

- 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
- INDファイリング (2024年内)

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

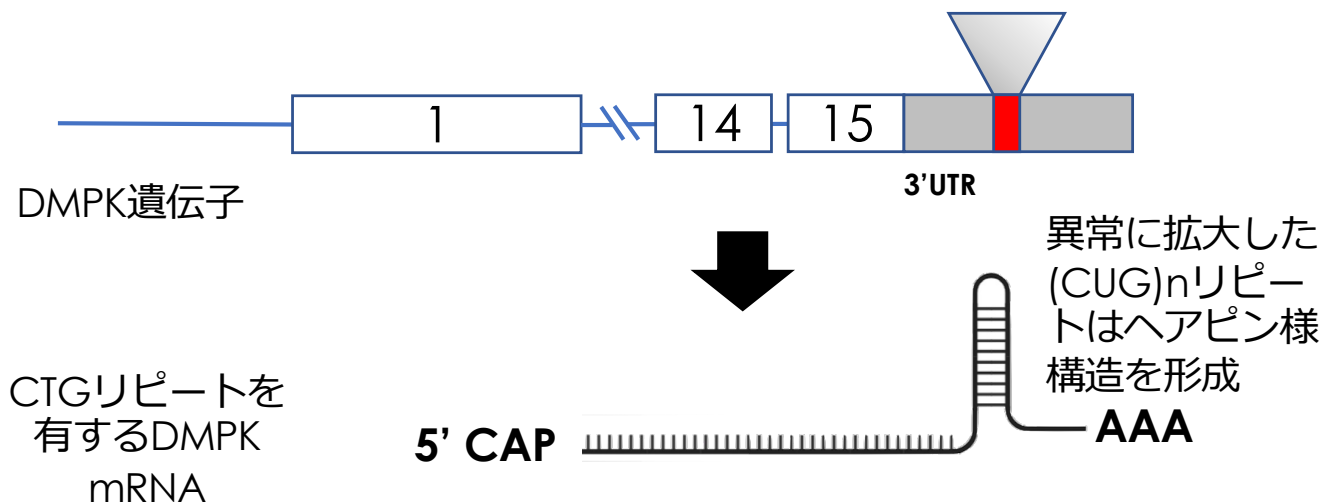
*Source: Myotonic Disease Foundation

DelveInsight (DM1とDM2の両方を含む数字)

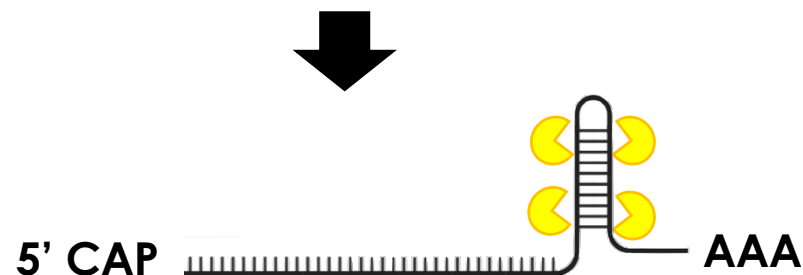
DM1はDMPK遺伝子の3'末端にあるCTGリピートの伸張によっておこるスプライシング異常が原因

DM1発症のメカニズム

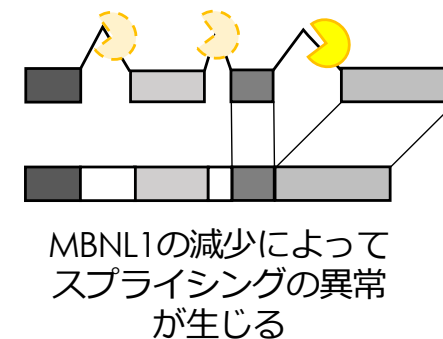
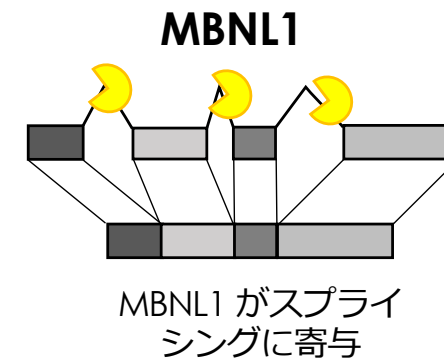
CTGリピートの異常伸張



RNA to accumulate in nucleus by sequestering isoforms of the MBNL

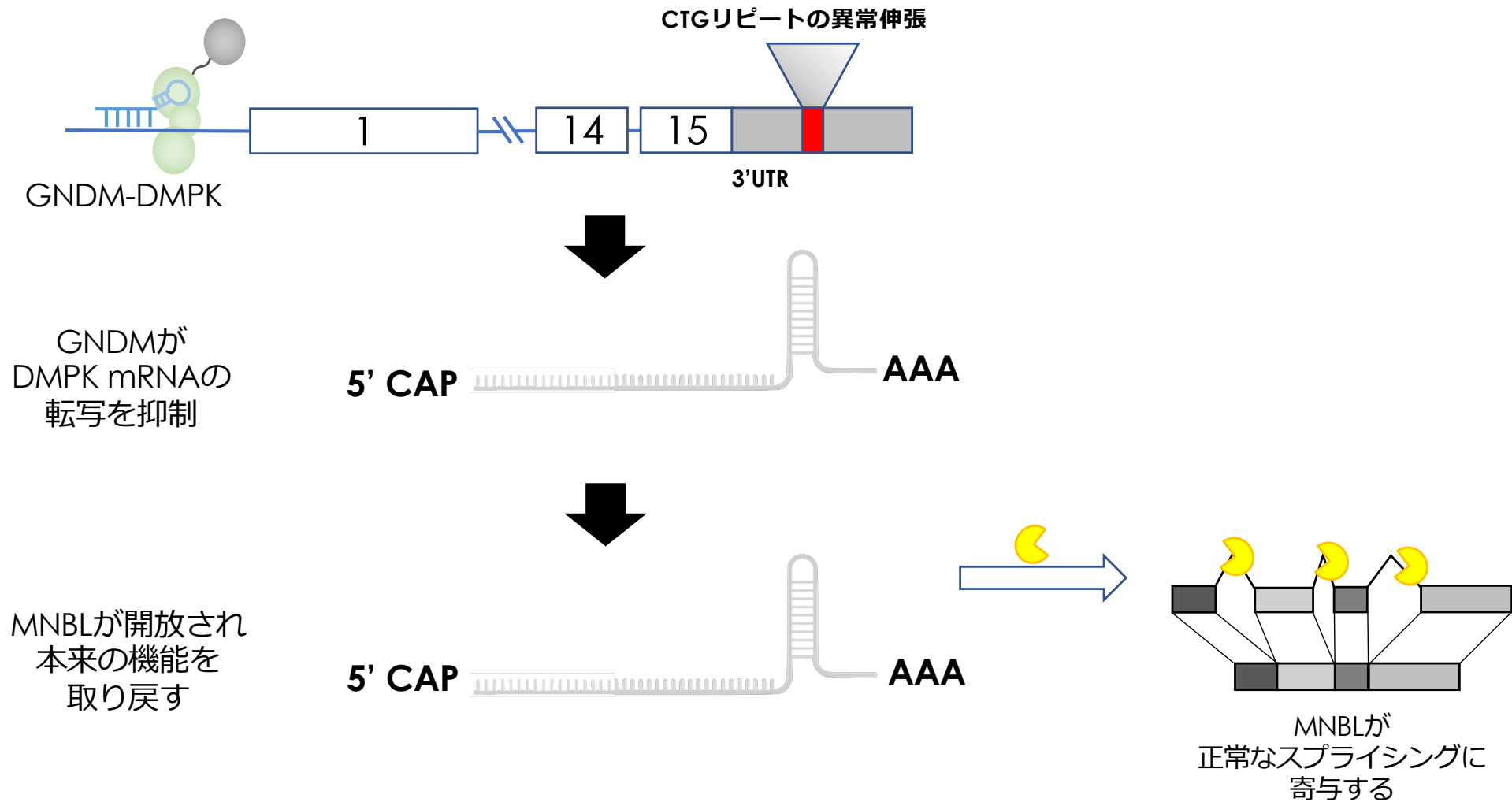


通常のスプライシング



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

MDL-202の動作メカニズム



Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)

Dystrophin遺伝子の変異を原因とする筋ジストロフィー

MDL-201

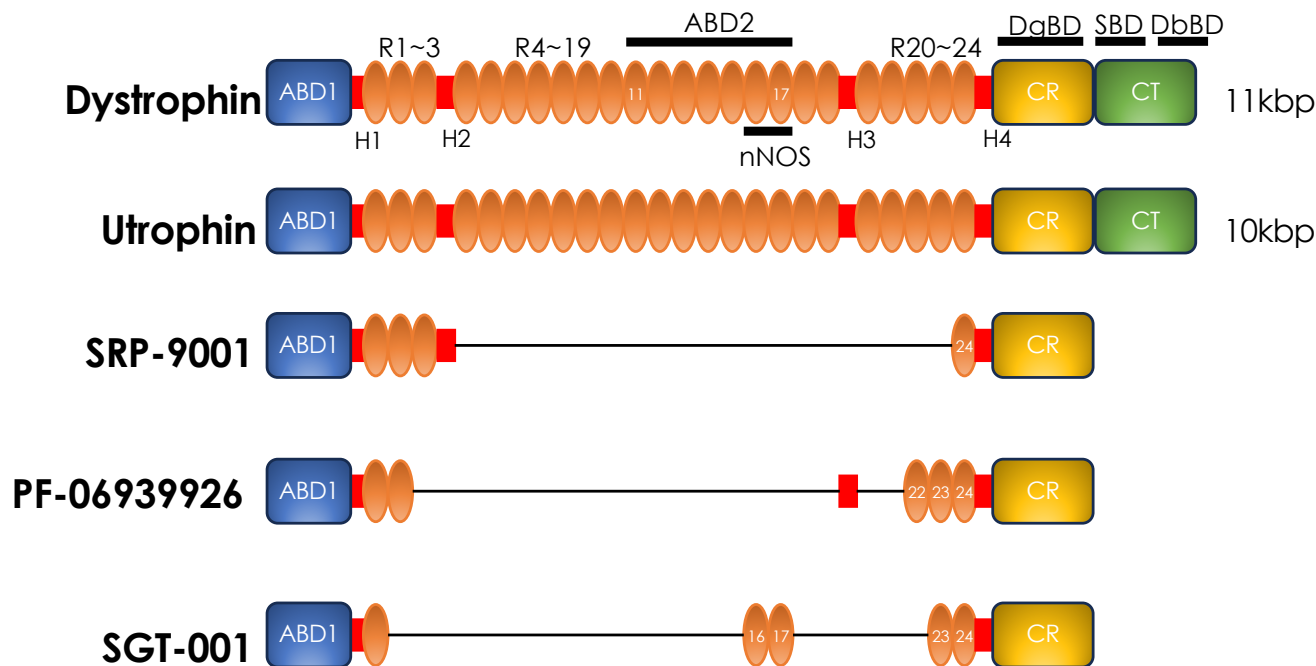
GNDMによりUTRN遺伝子を再起動させることによる治療法でベストインクラスとなり得る治療

罹患率	3,500~5,000人の男子 新生児に1人	比較的頻度の高い遺伝性疾患
発症	3歳から6歳の間に発症 することが多い	
病態	筋肉の減退及び萎縮を 含む筋ジストロフィー の中で最も重い臨床症 状	幼児期に運動発達の遅れが始 まり、筋力低下が進行して12 歳までに車椅子になる。その 後、心筋症や側彎の進行、呼 吸器系の合併症など
原因	Dystrophin遺伝子の変 異及び欠失	遺伝子の変異により、ジストロ フィンが欠損し、筋肉の壊死・再 生という組織学的な異常発生
市場規模	\$1.1B* 2022年	新しい治療薬の上市などの期待か らCAGR=42.5%で成長するとの予 測

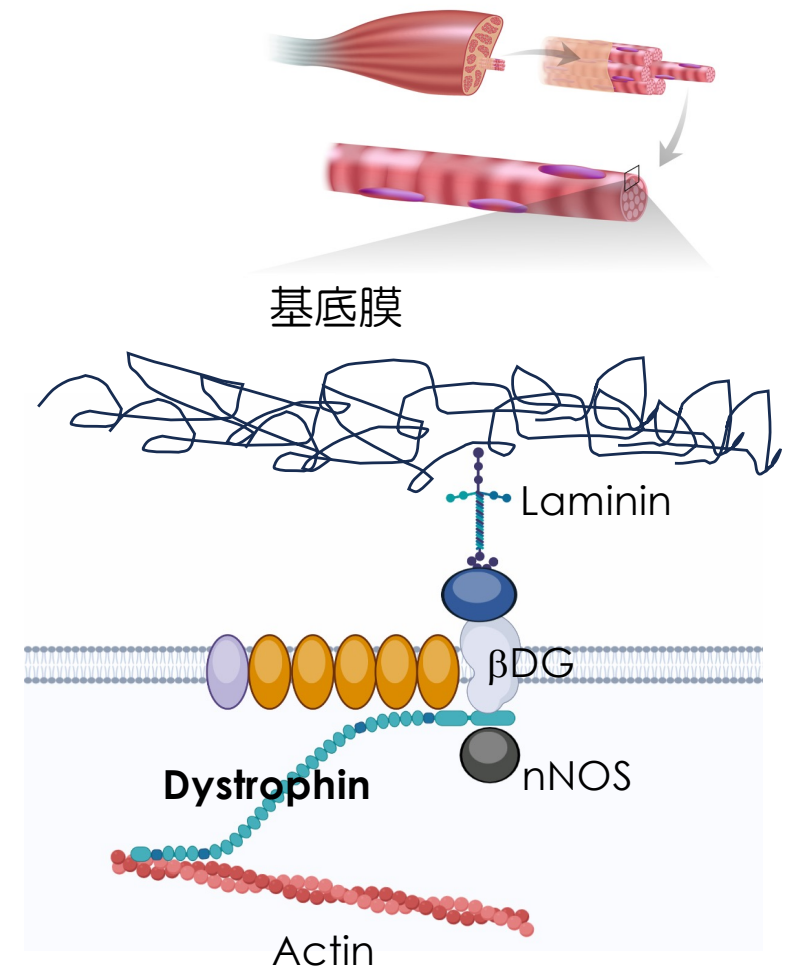
Source: *research and markets

Dystrophinは大きすぎてAAVに搭載できないため、機能を犠牲にして小型化しなければならない

Dystrophin/UtrophinとミニDystrophinの構造

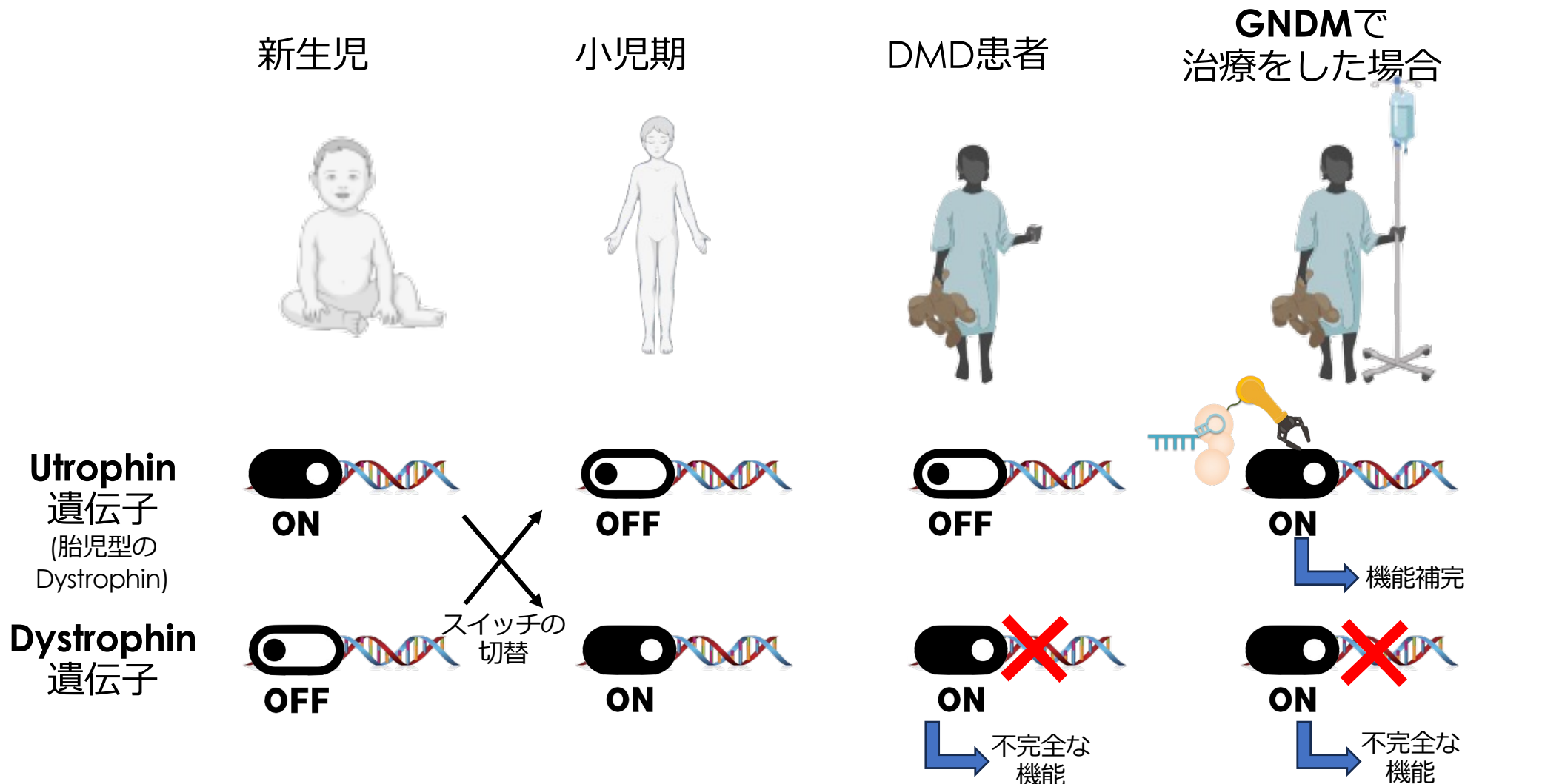


Dystrophinの機能部位



MDL-201 (UTRN-GNDM)は成長の過程でスリープモードに入っている Utrophin遺伝子を再起動させ、Dystrophinの異常を補完する

MDL-201 (GNDM-UTRN) の治療コンセプト

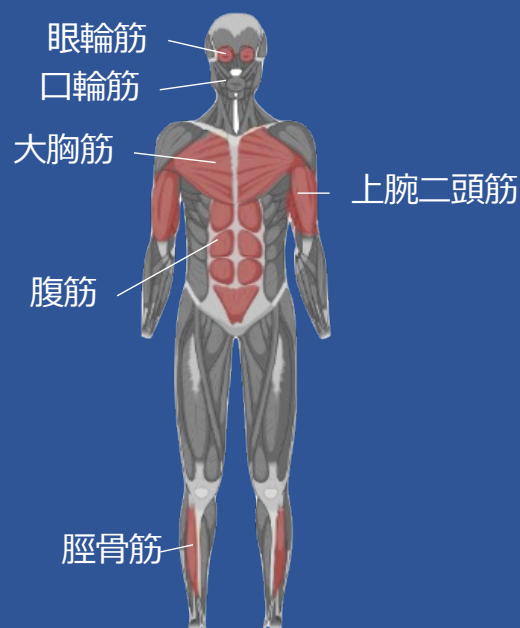


顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)

Dux4遺伝子を原因とする神経変性疾患

MDL-103

傷害性のあるDux4遺伝子産物の発現を抑制することでファーストインクルスとなり得る治療



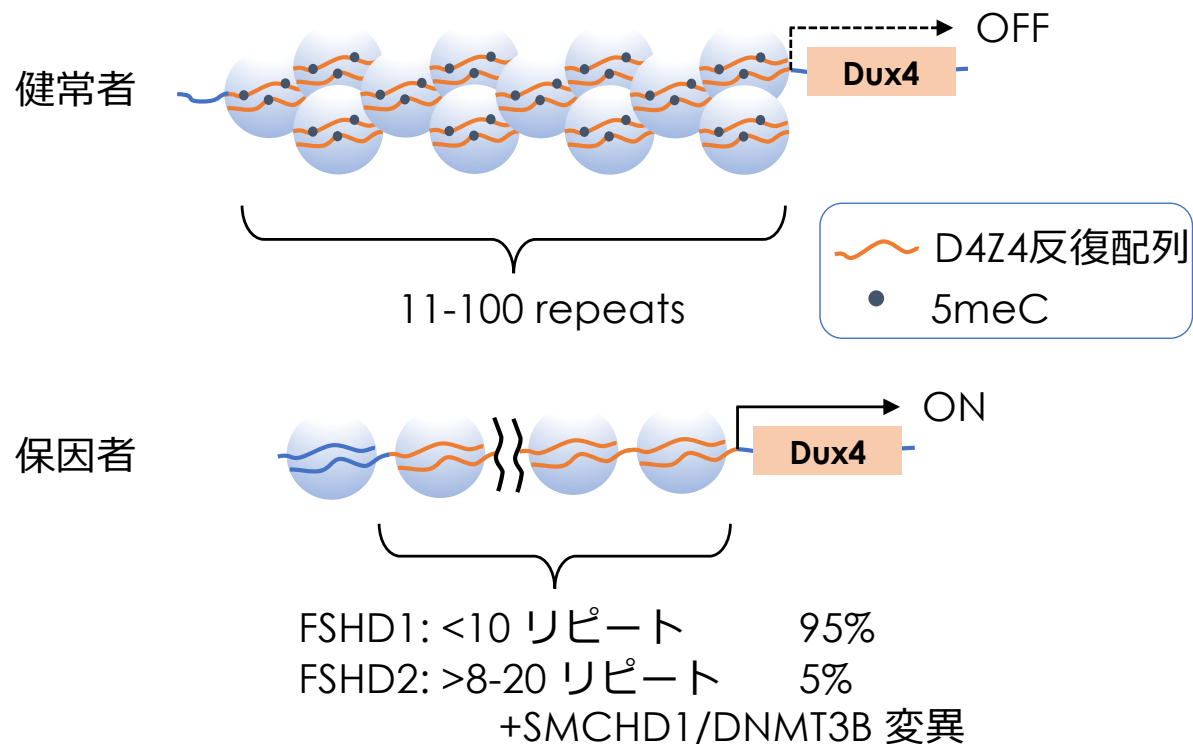
罹患率	約1万-2万人に約1人	成人で最も頻度の高い筋ジストロフィー
発症	20代まで認識されることが多く、青年期に悪化する傾向	成人発症型と小児発症型に分ける専門家もいる。成人発症型の方がはるかに一般的である。
病態	顔面（目&口）、肩、上腕、手首、下腹部等の筋力低下	顔面、肩、腕と病態は進行一般的に病態の進行は遅い 非対称（アンバランス）な筋力低下の症状が見られる 筋力低下の範囲が広がることがある 視力障害、血管異常、聴覚障害など
原因	DUX4遺伝子の過剰発現	常染色体優勢遺伝, FSHD1 (95%) & 2, DUX4は本来生殖細胞で発現、体細胞では抑制
市場規模	\$500M以上 2022年	

Source: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011425>

Orphanet, Raymond A. Huml MD A concise guide

FSHDの発症メカニズム

骨格筋におけるDux4の異常発現



- chr4の4q35にあるD4Z4反復領域
- 健常者には多数の高メチル化D4Z4反復配列がある。
- FSHD-1及び-2罹患者ではD4Z4リピートが低メチル化されている。
- FSHD-1非発症または非発症では、D4Z4リピートの数は少ないが、メチル化度は高い。

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

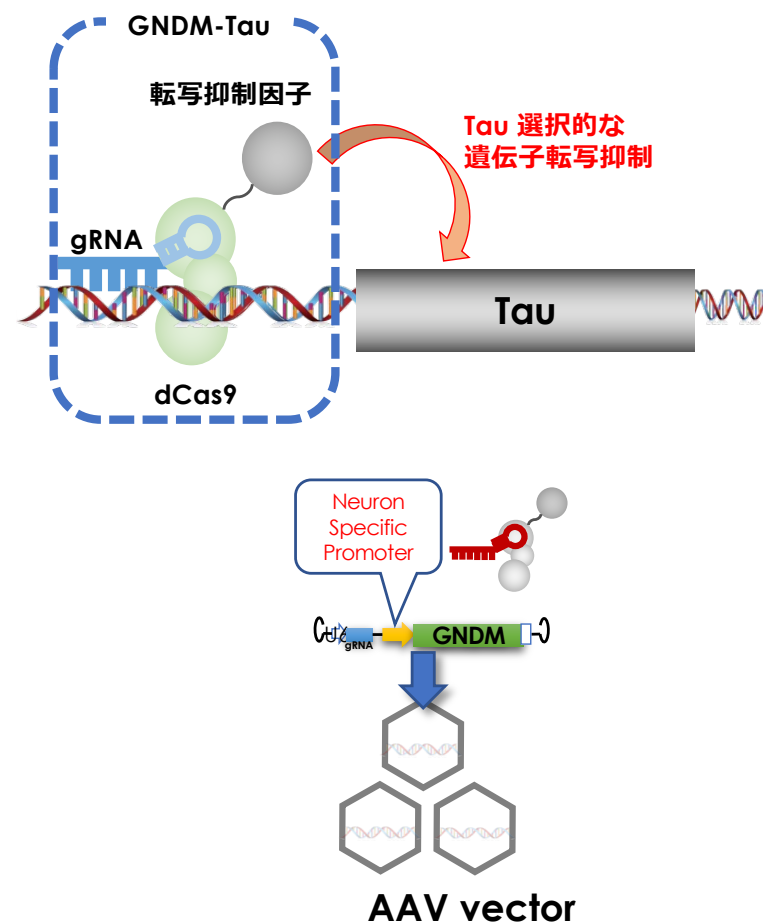
細胞内タウをシャットダウンすることにより、ベストインクラスとなる治療

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

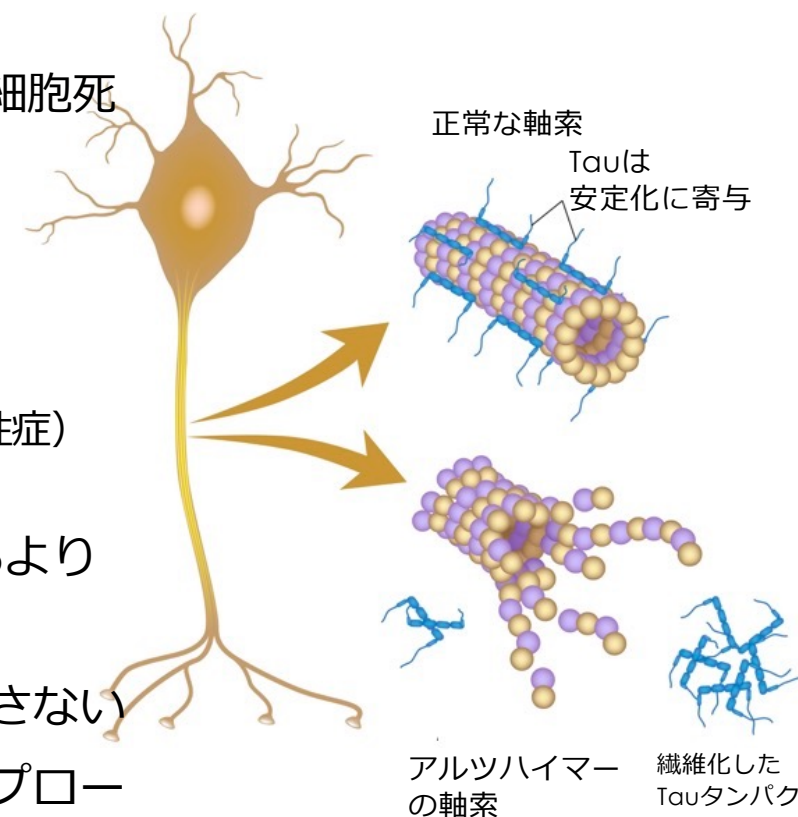
CRISPR-GNDM[®] によって Tau を抑制する MDL-104 のコンセプト

- 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



Tau (タウ) タンパクはアルツハイマー病のターゲットとして注目を集めている

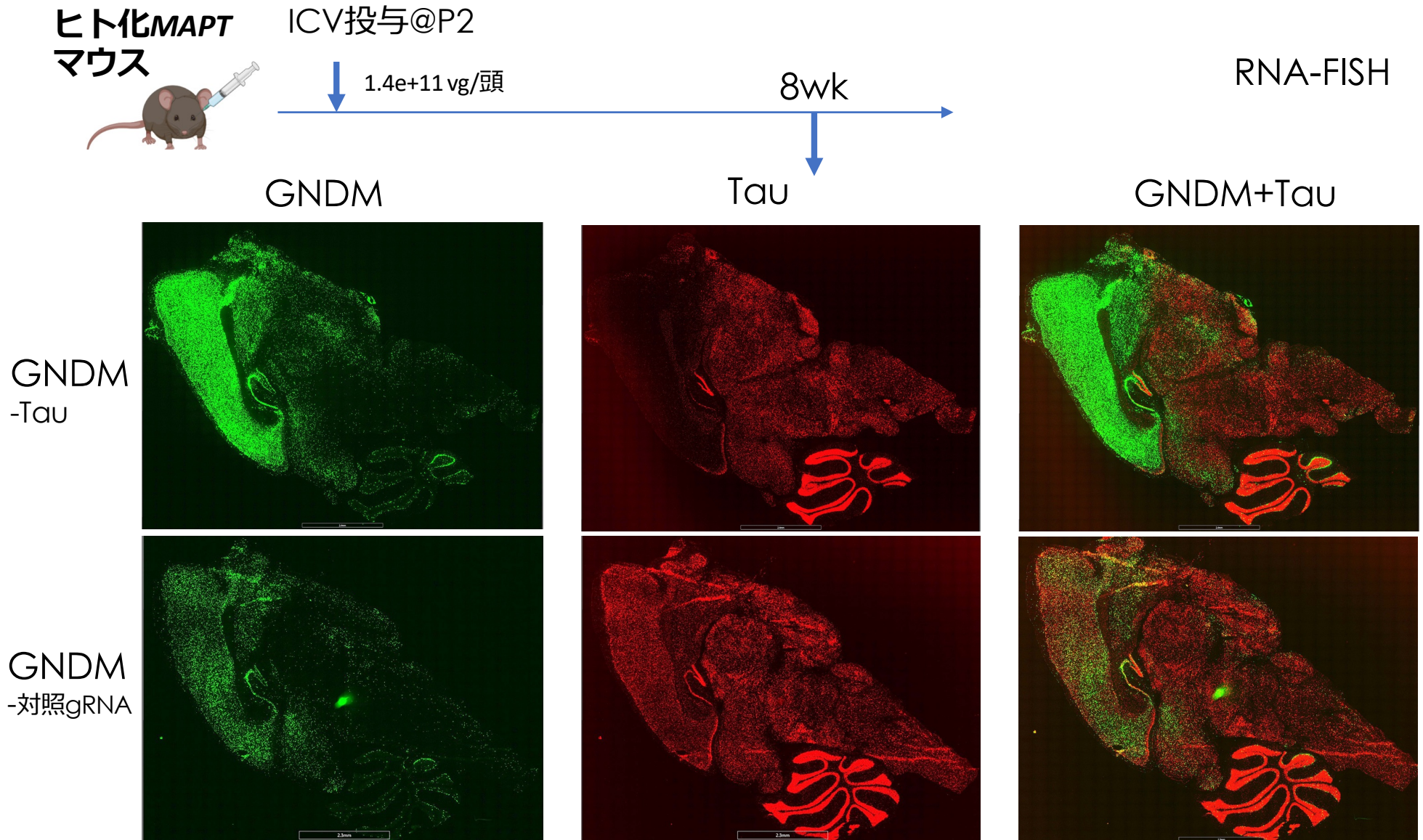
- 発症頻度: 5-6 / 100,000*
- Tau はアルツハイマー及び他のタウオパチーにおいて症状や神経変性との相関が示されている
 - Tau の凝集や繊維化は神経変性、シナプスの喪失、神経細胞死を誘導すると考えられている
 - タウオパチーは多くの重要な疾患を含む
 - AD (Alzheimer's Disease: アルツハイマー病)
 - FTL (Frontal Lobar Degeneration: 前頭側頭葉変性症)
 - PSP (Progressive Supranuclear Palsy: 進行性核上性麻痺)
 - CBD (Corticobasal Degeneration: 概要大脳皮質基底核変性症)
 - Pick's disease (ピック病)
- TauはAβよりも臨床的障害とよりよく相関するため、Aβよりも優れた標的である可能性が高い
- Tau の遺伝子ノックアウト (欠失) は目立った障害を示さない
- したがって、Tau 遺伝子の抑制は合理的な治療薬開発アプローチであるといえる



出典: Congdon EE, Nature Review Neurology 2018 "Tau-targeting therapies for Alzheimer disease"

* <https://doi.org/10.1159/000440840> Genetic Disorders with Tau Pathology: "A Review of the Literature and Report of Two Patients with Tauopathy and Positive Family Histories" Neurodegener Dis 2016;16:12-21

GNDM の導入された脳内の領域では明らかな Tau 抑制が実現



エンジェルマン症候群

UBE3A遺伝子の変異によって生じる中枢神経変性疾患

MDL-206

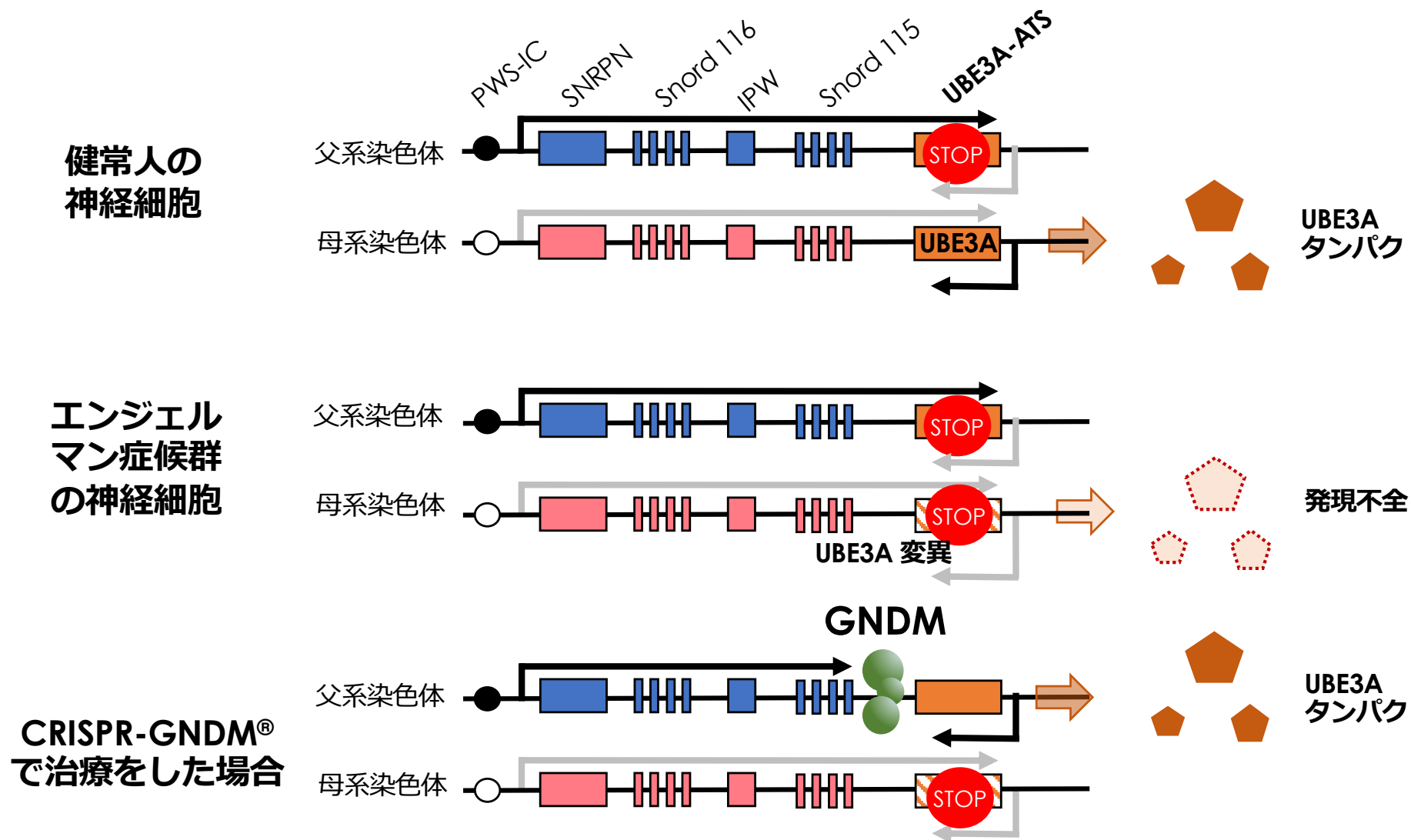
UBE3A遺伝子の発現抑制解除によって実現されるファースト・イン・クラスの治療法

罹患率	1 in 10,000 to 20,000	• 世界で6万人（2017） • USで2万人
発症	一般的に6~12ヶ月齢	てんかん様症状は2-3歳で発症
病態	発達障害 自閉症や脳性麻痺、プレーダーウィリー症候群様の症状	小頭、特異な顔貌、知的発達障害、言語障害、平衡感覚と運動障害、発作、睡眠障害
原因遺伝子	母系由来のUBE3A遺伝子の変異	5-26%は不明なメカニズムによる
市場規模	\$330M (2017)	US, EUおよび日本

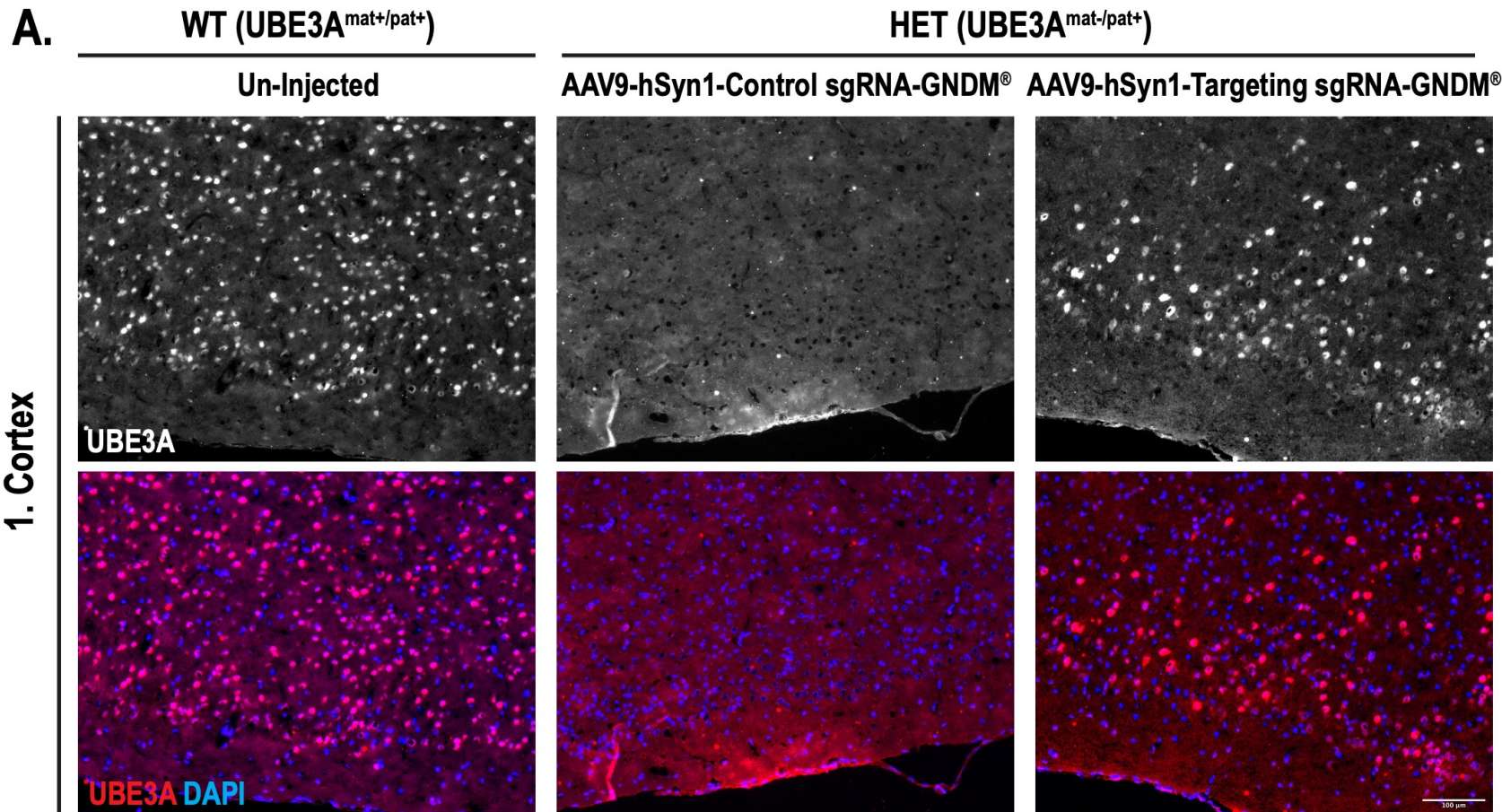
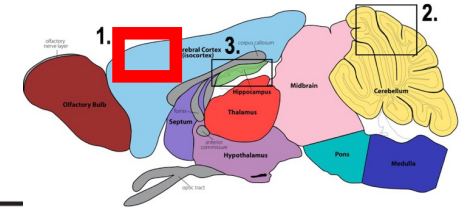
Source: Orpha.net

[Angelman syndrome Market and Epidemiology forecast \(delveinsight.com\)](https://delveinsight.com/angelman-syndrome-market-and-epidemiology-forecast/)

アンチセンス鎖のブロッキングによってGNDMがUBE3Aの発現抑制を解除



GNDMは病態モデルの脳でUBE3Aの発現を回復させた



UBE3A staining in un-injected WT mice brains (left) and HET (UBE3A^{mat-/pat+}) mice injected with AAV9-hSyn1-Control sgRNA-GNDM® (middle) or AAV9-hSyn1-Targeting sgRNA-GNDM® (right). UBE3A staining alone (black and white; top), UBE3A (red) and DAPI (blue) (merge; bottom).

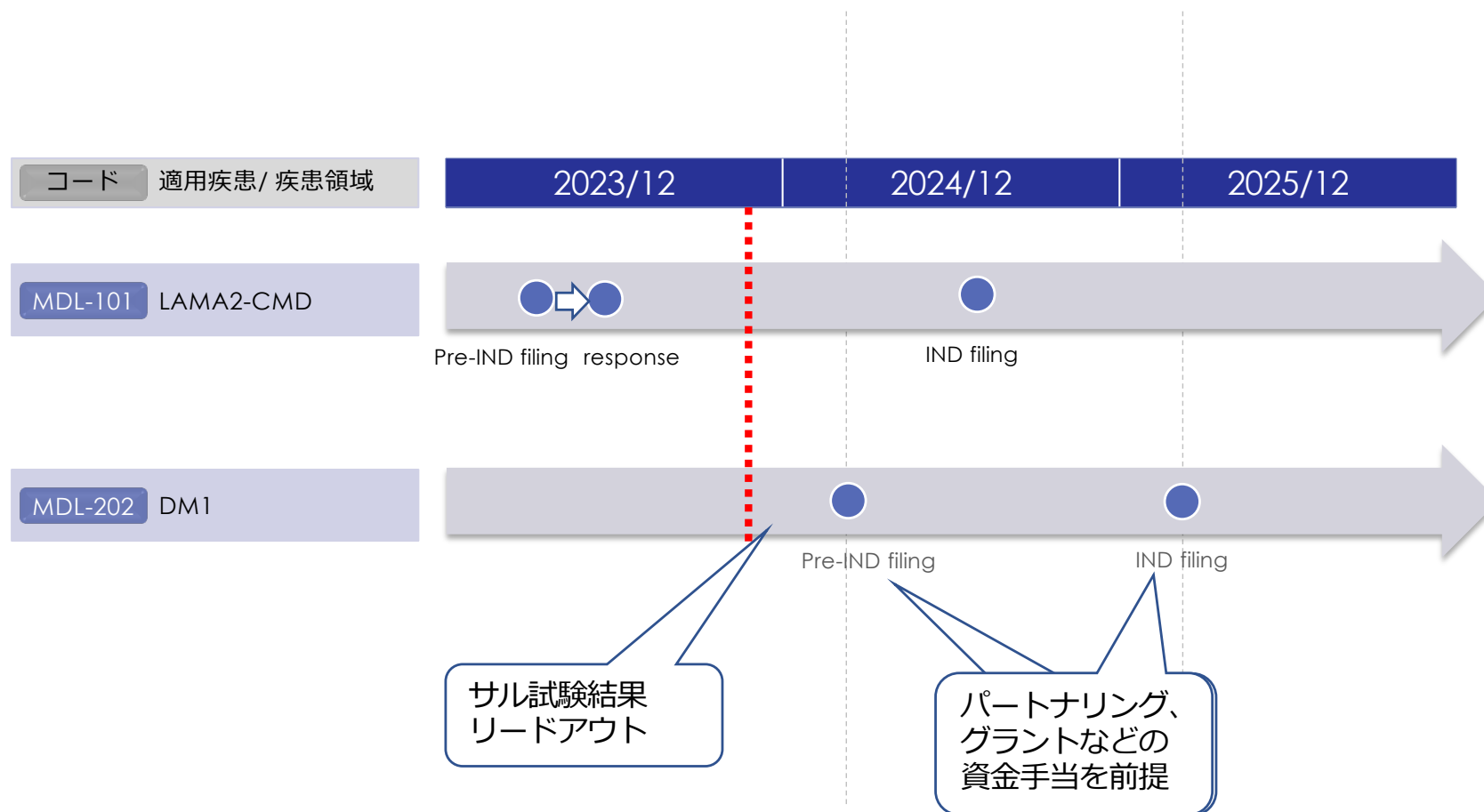
今後の戦略について

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	- 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	- GLP-Tox - GMP製造 - IND (2H 2024)
MDL-202 DM1	- 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 - 新型キャプシド版202によるマウスおよびサル・ターゲットエンゲージメント試験の開始	- 新型キャプシド版202による病態モデルマウス試験 (2Q/2024) - サル試験のリードアウト (1Q/2024) - パートナーリング
その他	- MDL-201 (DMD) - MDL-103 (FSHD) - MDL-105 (DCM) - 中枢神経プログラム	- 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

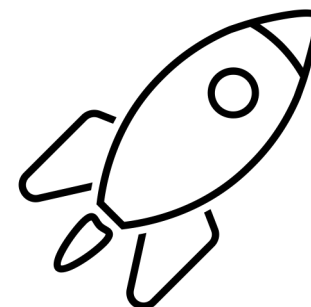
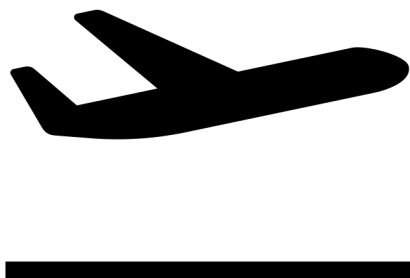
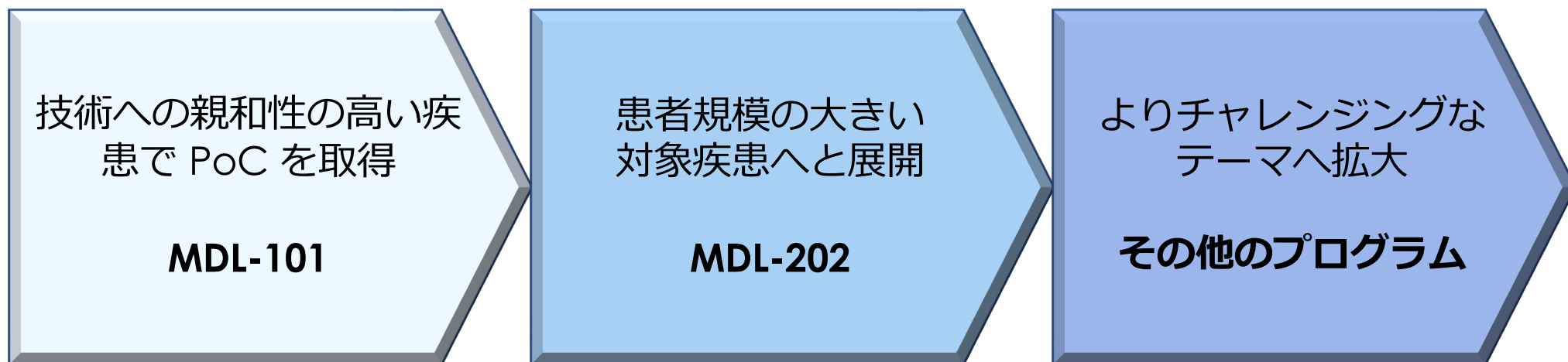
フォーカス・パイプラインの状況

MDL-201及び202の再取得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。

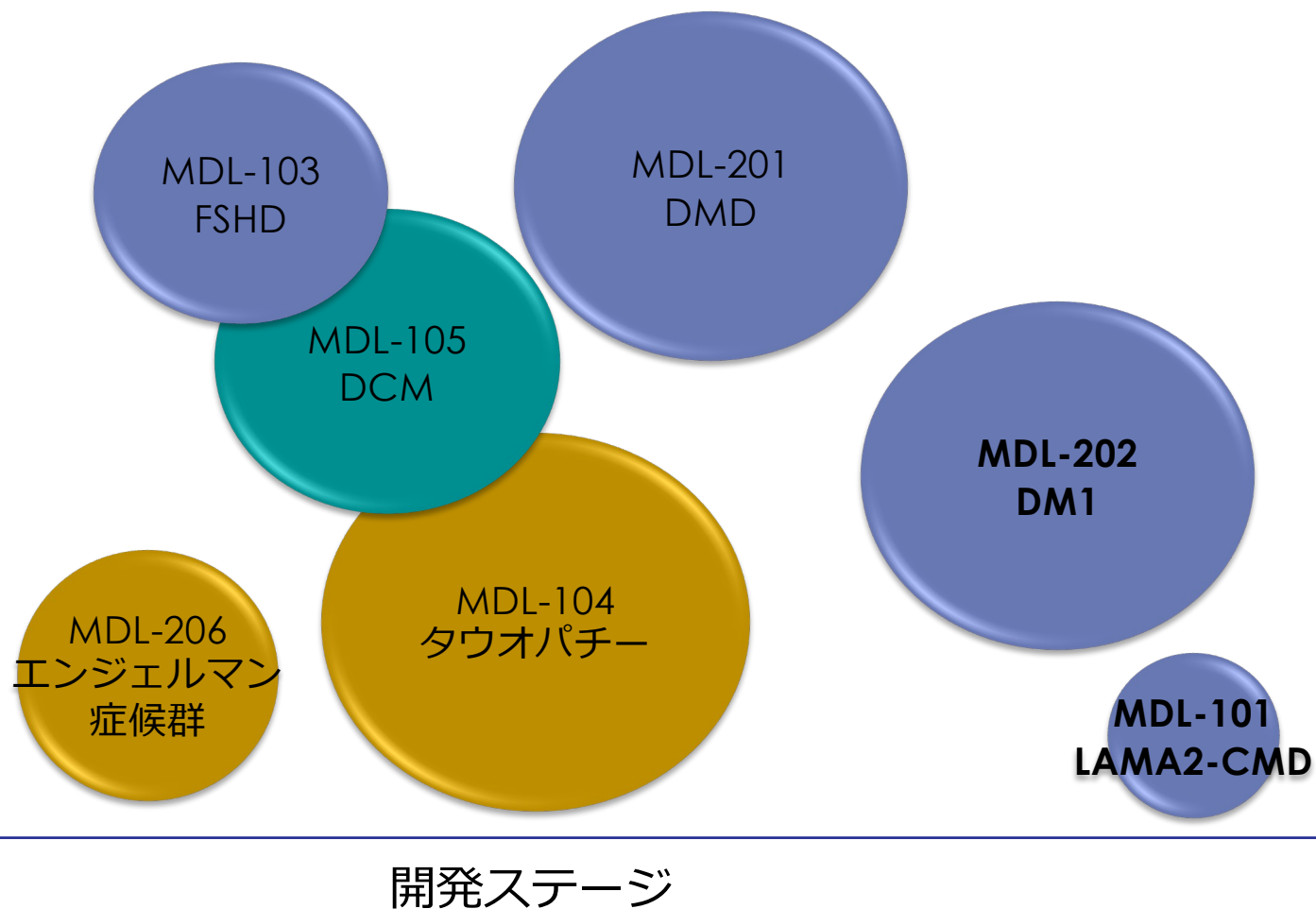
3段階のミッションを持ったパイプライン群で可能性を拡大



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

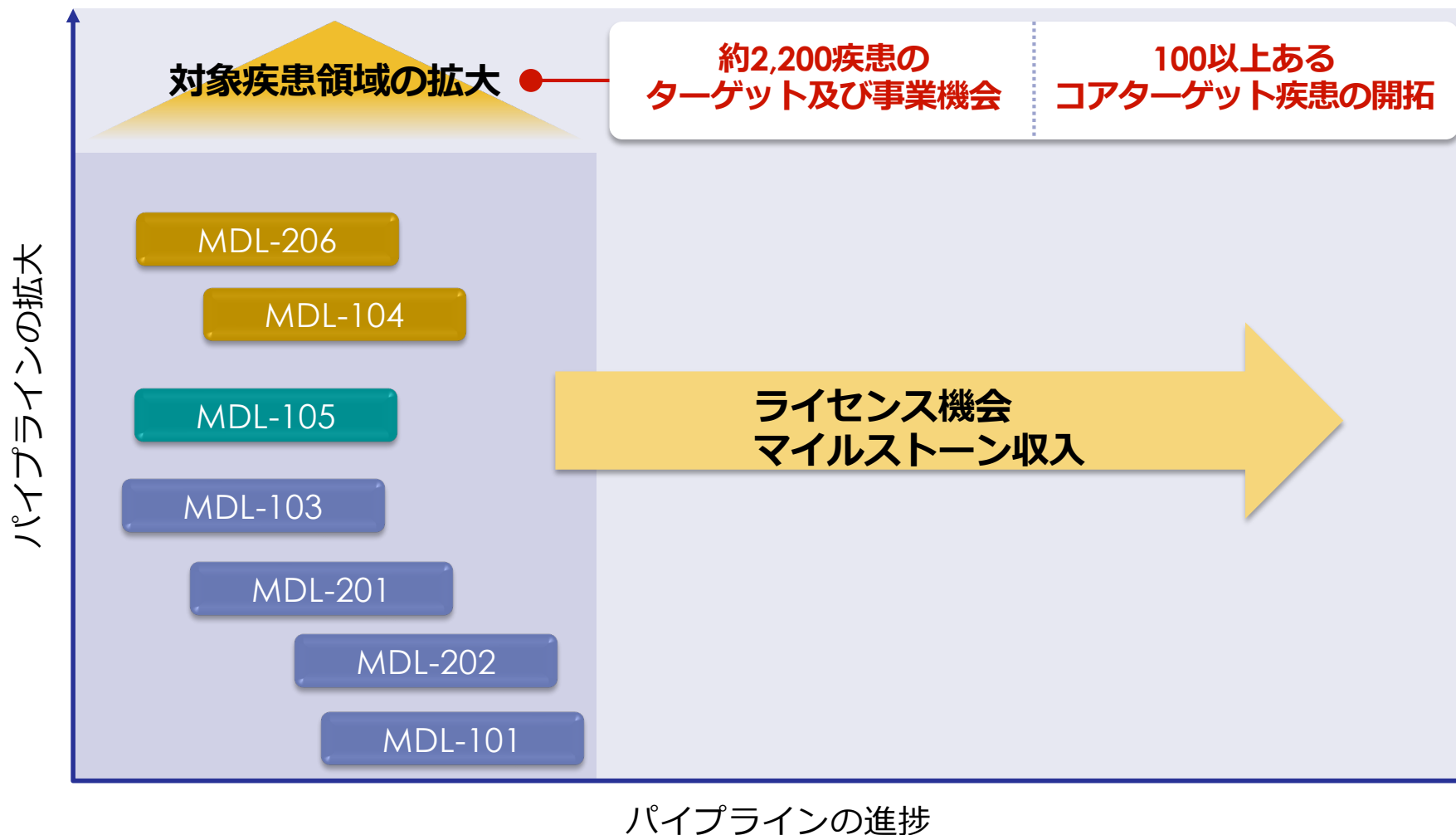


※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

成長戦略

パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富

パイプラインの今後の展開



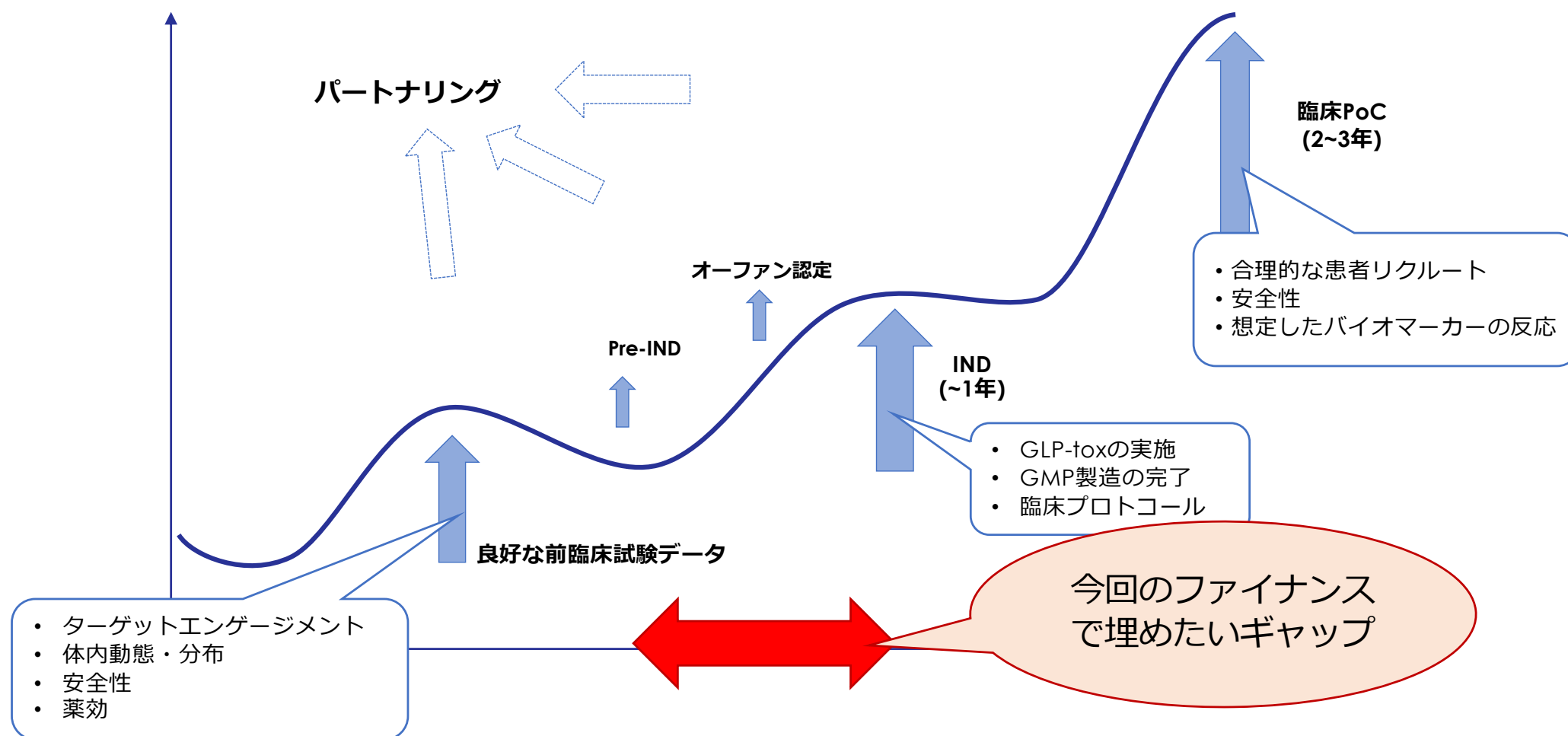
パートナリングの方針

- 当社の限定的なリソースを踏まえつつ、一方で CRISPR-GNDM[®] によって開発できる疾患を最大化するために、リスク・プロフィットの共有ができるパートナーを積極的に模索する
- それぞれのパイプラインの価値及び事業特性を踏まえて、適切な条件、時期であると判断された場合にパートナリングを行う。
- パートナリングの形態はライセンス、オプション権付与、共同開発を含めてオープンなスタンスを取る。
- 一方で将来の開発の効率化及び利益の最大化を見据えて、自社に開発ノウハウが蓄積する形での提携時期、スキームを交渉していく。

ファイナンスの概要及び目的

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



なぜMODALISが投資対象として魅力的か？

- **エピゲノム編集というホットなエリアのリーダー企業**
 - 多くの遺伝子治療に対して現実的なアプローチとして高い注目が集まりつつある
 - 筋肉疾患をはじめとして、中枢神経疾患や心筋症など幅広い領域に応用可能
- **検証済みの技術**
 - リードプログラムのMDL-101において動物モデルにおける薬効、サルにおけるターゲットエンゲージメントを確認済み
 - 製造法、薬事などが臨床に向けて整備されつつある
- **効率的なプラットフォーム**
 - リード化合物を素早く探索
 - スケーラブルな技術
- **多層的な知財ポートフォリオによるビジネスの保護**
 - パイプラインと技術を多層的な知財で保護
 - CRISPR基本特許についてもライセンス済
- **短期間で価値変曲点が期待できる**
 - 12-15ヶ月でINDファイリングが可能
 - 2-3年以内に臨床PoCを取得
 - 加えてパートナーリングの可能性

Q&A

Q1: 提携がなくなっているが、GNDMは終わったのか？

- むしろこれからだと当社は考えます。
- まず、エピゲノム編集の領域は巨大なVC資金をバックにした他社の参入も相次いでいるように、非常に注目される領域になっています。
- その中でも当社は開発で先行しており、多くのノウハウと知財を蓄積しています。
- 提携解消は、一般的に技術的な問題だけではなく、開発ステージが進めば多くのリソースを必要とすることから、相手側のリソース配分含む戦略上の問題で生じる事もあります。
- したがって、提携は評価の1つのバロメーターであることは否定しませんが、決してそれが全てを反映していると当社は考えません。
- 当社は、当社技術及びプロダクトは引き続き競争優位性を持つと考えている一方で、ここ数年の技術の進歩を取り入れて、プロダクトを改良することにより、より強固な優位性を確保できると考えています。
- また、別のパートナーとの提携によってより開発が加速することもあり得ます。

Q2: パートナリングはしないのか？できないのか？

- 開発に成功すれば、パートナリングはほぼ必ずできます。一方で、上市以前のタイミングで「いつ」できるかは、各種要因によって不確実です。
- 提携する側においては、ライセンス料に加えて負担する開発費用は無視できる規模ではないので、ポートフォリオ全体に与える影響や、企業全体の戦略や予算を勘案して慎重に検討されるのが一般的です。
- より確度高く、また条件もよくパートナリングをしようと思うなら、より多くの資金で開発を進めてパイプラインの価値を高めるのが正攻法です。
- 今回の資金調達による資金を含めて、MDL-101を臨床まで持ち上げるのには十分ですが、一方で、前臨床試験を行うパイプラインをより拡張しようと考えたとパートナリングは必須になります。
- 我々は常に複数の会社との間で、データのアップデートをしながら提携の機会についてのディスカッションが進行していますが、しかるべき時期に適正な規模での提携ができると確信しています。

Q3: プラットフォーム型は捨てたのか？

- 「プラットフォーム型」と言う場合には、そのメリットあるいは期待値として、スケールする、あるいは2番目以降のパイプラインのリスク、コストや開発期間が低減できるということがあるかと思います。
- CRISPR-GNDM®技術において、モダリスが実現しようとしているのは、MDL-101でその実証を行う事によって、プラットフォームを共有する他のパイプラインをより効率的に、早く開発できるようにし、プラットフォームを金の卵を産むニワトリに育てようということです。
- 一方で、プラットフォーム型のボトルネックは、プラットフォームが本物であることを広く理解して貰うことにあるわけですが、先端技術の宿命として、多くの課題が見えてくることもあり、当社においてもそうであったことは否めません。ただそういった問題を乗り越えて、最初の卵であるMDL-101で2種の動物における検証を済ませ、臨床に近づいています。我々はニワトリが本物であることを立証しつつあると考えます。
- こういった戦略およびそのメリットが広く理解されれば(されつつあると考えますが)、広範なプログラムにおいて、提携を含む事業の前進があると考えます。
- なお、日本では創薬パイプライン型(自社開発型)に対するアレルギーが相当高いと感じていますが、米国では創薬基盤（プラットフォーム型）よりパイプラインに圧倒的に価値を見いだされています。(次頁)

Q4: 今後のマイルストーンイベントについてはどう考えればいいか？

- 今回の資金調達で臨床試験開始までに必要な資金のブリッジングができる予定
- それまでの間に当社が期待するのは、
 1. MDL-101のパートナーリングができて、**臨床試験の費用**が充当できること and/or
 2. MDL-202において進行中のサル試験のデータによりパートナーリングができて、**企業価値の見直し**が行われること
- その結果、MDL-101及び202の両方が臨床試験入りし、臨床PoCを経て企業価値が飛躍的に向上することを当社は狙っています。

Q5: 筋肉疾患以外のプログラムについてはどうなっているのか？

- 中枢神経疾患においては、脳内にAAVなどを用いて遺伝子を導入するのには 1) **ICM(頭蓋内)**や**ICV(脳室内)**投与によって髄液中にAAVを送り込み、脳の外から浸透させる方法か、2) **IV(静脈内)**投与を行い、何らかの方法によって**BBB** (血液脳関門)を透過させ、脳内の血管から送り込む方法のいずれかを選択することになる。
- 1の利点は投与した遺伝子のほとんどが脳内に送達されるので、肝臓などの毒性の懸念が圧倒的に低下することである。一方で2の利点の裏返しになるが、侵襲性が高いことと、サルやヒトなど大きな脳の奥深くに遺伝子などを送達しにくい点にある。
- 当社はMDL-104及び206などのCNSプログラムにおいて、1の方法によって送達を検討していたが、ここ数年の技術革新によって2の方法が今後主流になると考えており、これに対する対応を行う事が、今後の競争優位性の維持に必要だと判断している。
- このため当社はそういった技術を有する製薬企業あるいはバイオテック企業との提携を模索している段階にある。

Q6: 今回の資金調達で得た資金はどのように使われるのか？

- 当社は調達した資金を、再取得した筋疾患領域を含めた自社パイプラインに関して必要となる研究開発資金に充当する計画です。具体的には、MDL-101 の IND に必要な資金を最優先し、MDL-202 を中心としたその他の筋疾患領域 への研究開発の優先度を高める計画です。このための費用として合計 1,270 百万円を充当する予定ですが、その内訳としては **MDL-101 の IND に必要な費用**として 1,100 百万円、**MDL-202 の研究開発資金**として 170 百万円の資金を充当する予定です。
- これにより、MDL-101のINDの確実性は高くなると考えております。一方で、不確実性を伴う医薬品開発の過程において、技術革新や外部環境の変化等に伴い、合理的な予想を上回る費用が必要になった場合には、パートナーリングにより収入を得る、又は開発コストを分担してもらう、或いは自社で支出の優先順位をつけてコストをコントロールする等の方法で対応する予定です。