

2025年度  
事業計画及び成長可能性に関する事項

The switch is the Key

MODALIS

株式会社モダリス  
(証券コード：4883)  
2025年3月27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」、「預期する」、「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。
- 本資料のアップデートは原則として1年に1回を行うものとし、毎年3月頃を目途として開示を行う予定です。事業計画に大幅な変更があった場合には不定期に変更を行う場合があります。

## 前回報告(2024年8月版)からの主な更新情報

P7

会社情報更新

P25, 27,  
35

業界環境に関する記載の更新

P40,41

コアコンピタンスに関する記載および技術戦略について追記

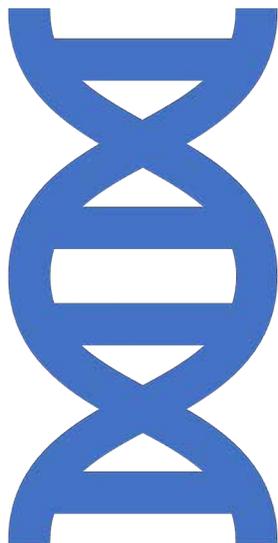
P45, 56-  
60, 89-90

当社開発に関する進捗情報の反映



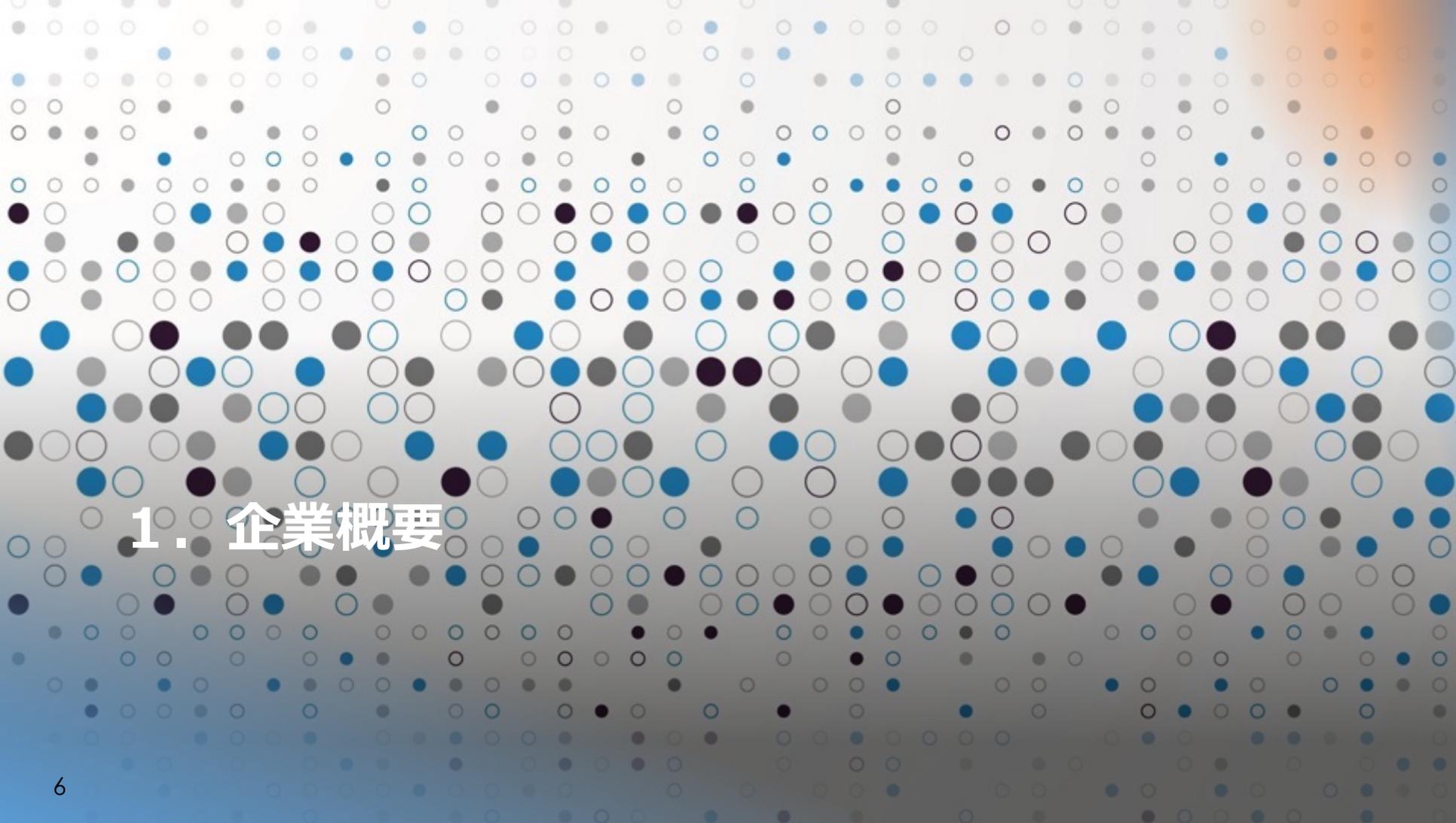
# 戦略の骨子

- MDL-101の開発を中心とした事業戦略を採る
- MDL-101で培ったノウハウが転用可能な神経筋疾患を優先的に研究開発をする。
- 後続のプログラムはパートナーリングなどファンディングを前提に開発を前進
- 神経疾患については、送達ツールの見極めと、リソースの手当を条件に開発を再開。研究は継続。



# 目次

1. 企業概要
2. 遺伝子治療・ゲノム編集
3. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM<sup>®</sup>  
技術とその利点
4. パイプラインの状況
5. 成長戦略
6. リスク情報



# 1. 企業概要

## 会社概要（2024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）
設立	2016年1月
代表者	代表取締役CEO 森田 晴彦
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
米国法人	Modalis Therapeutics Inc. (43 Foundry Avenue, Waltham, Massachusetts)
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
資本金	1,441,083千円
発行済株式数	69,403,998株
従業員数	16名（連結、うちPh.D. 5名） （ [国内] 4名 [海外] 12名）

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
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
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
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
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
2022年 4月	東京証券取引所の市場再編区分に伴い、マザーズ市場からグロース市場へ移行

# モダリスは最新の技術によってこれまで治療法の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  
グ  
カンパニー

これまで治療法の  
なかった  
遺伝性疾患の  
治療法を創出

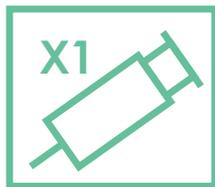
*Every life deserves attention*

(すべての命に、光を)

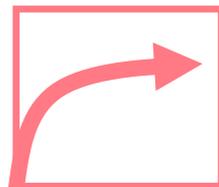
# CRISPR-GNDM<sup>®</sup> は医療に革命を起こす新技術

1回の投与で病態改善効果が持続

## CRISPR-GNDM<sup>®</sup> 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

# CRISPR-GNDM<sup>®</sup>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

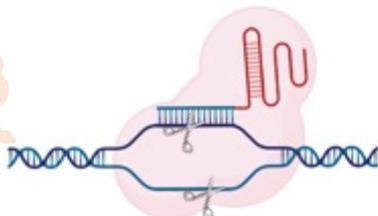
ゲノム編集

塩基/プライム編集

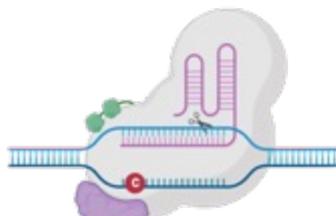
siRNA / アンチセンス核酸

安全性上の懸念

- DNAの改変
- ゲノムの不安定化



不可逆的な切断



不可逆的な置換



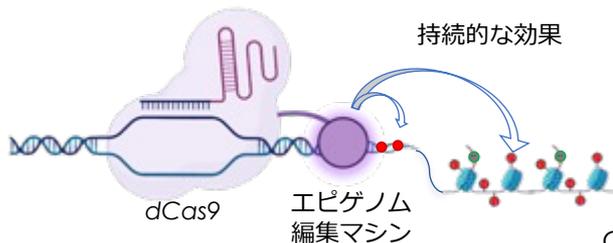
一時的な抑制

コンプライアンス上の課題

- 複数回投与が必要
- 乏しい指向性

## エピゲノム編集(CRISPR-GNDM<sup>®</sup>)

DNAの切断や改変を伴わない



持続的な効果

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

# MODALISの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企業として世界で最初に取り組み、CRISPR-GNDM<sup>®</sup>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**

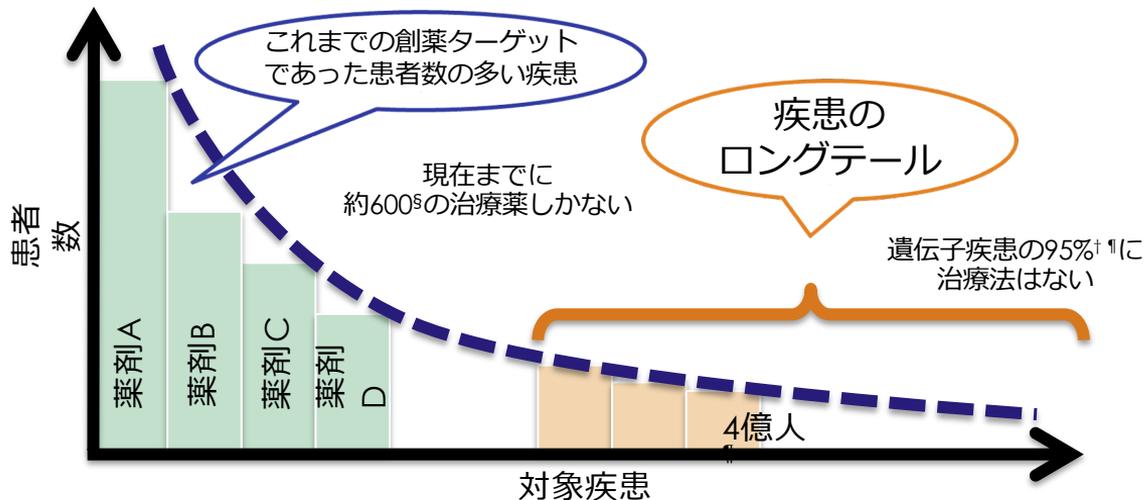
ライセンス特許を含む複層的な**知財ポートフォリオ**

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**

# 希少疾患への取組み

疾患のロングテール問題を技術で解決する

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%<sup>†</sup>が遺伝性疾患とオーバラップし、その95%<sup>†</sup>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。



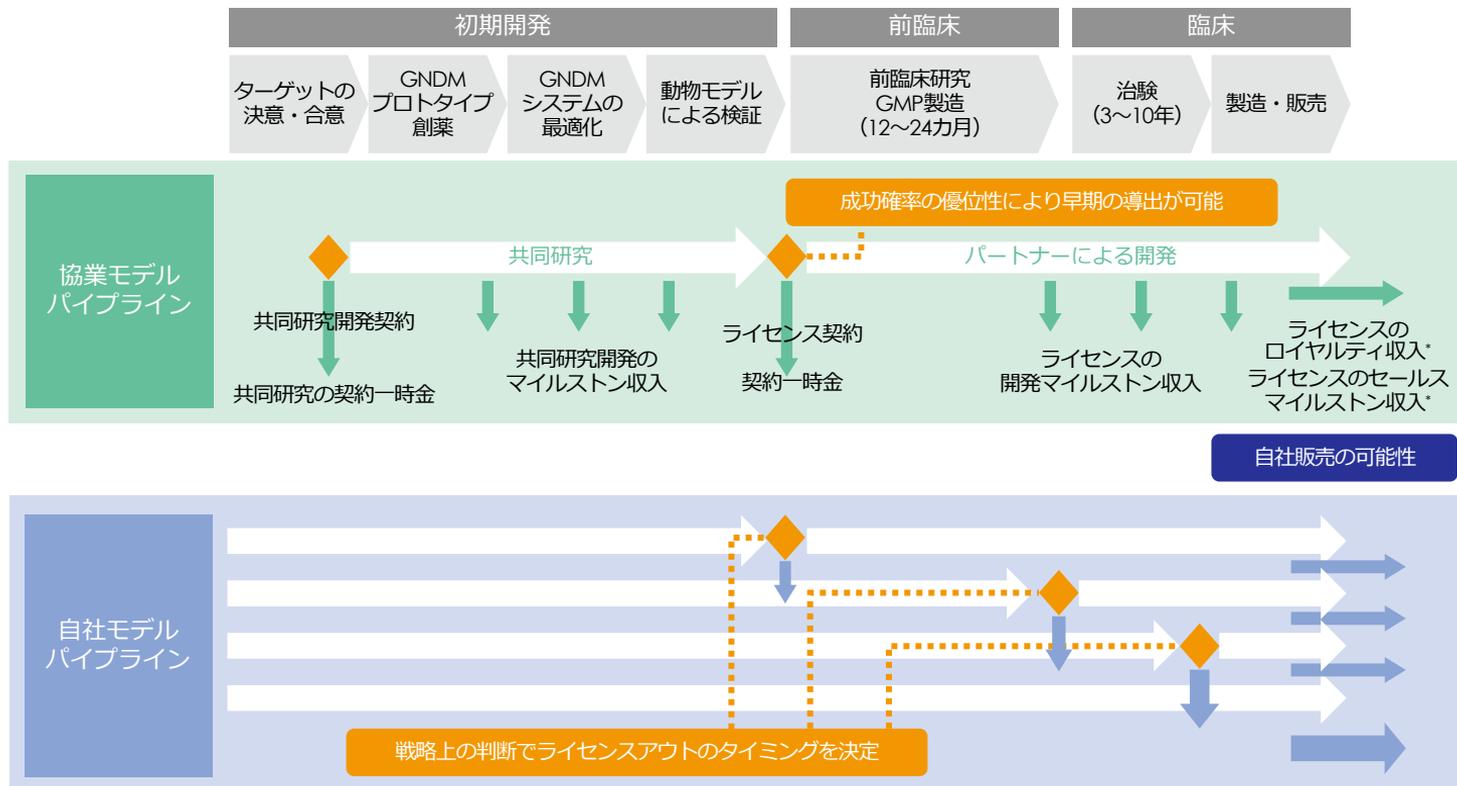
水平展開可能なローコストな開発アプローチが必要

出所: \*21st Century Cure Act, #NIH GARD <sup>†</sup>innovation.org <sup>‡</sup>GlobalGenes.org

§Active therapeutics of 491 NME, 106 BLA, 17 cellular and gene therapy products @FDA as of 2019.7.22 Source from KEGG

# ビジネスモデル

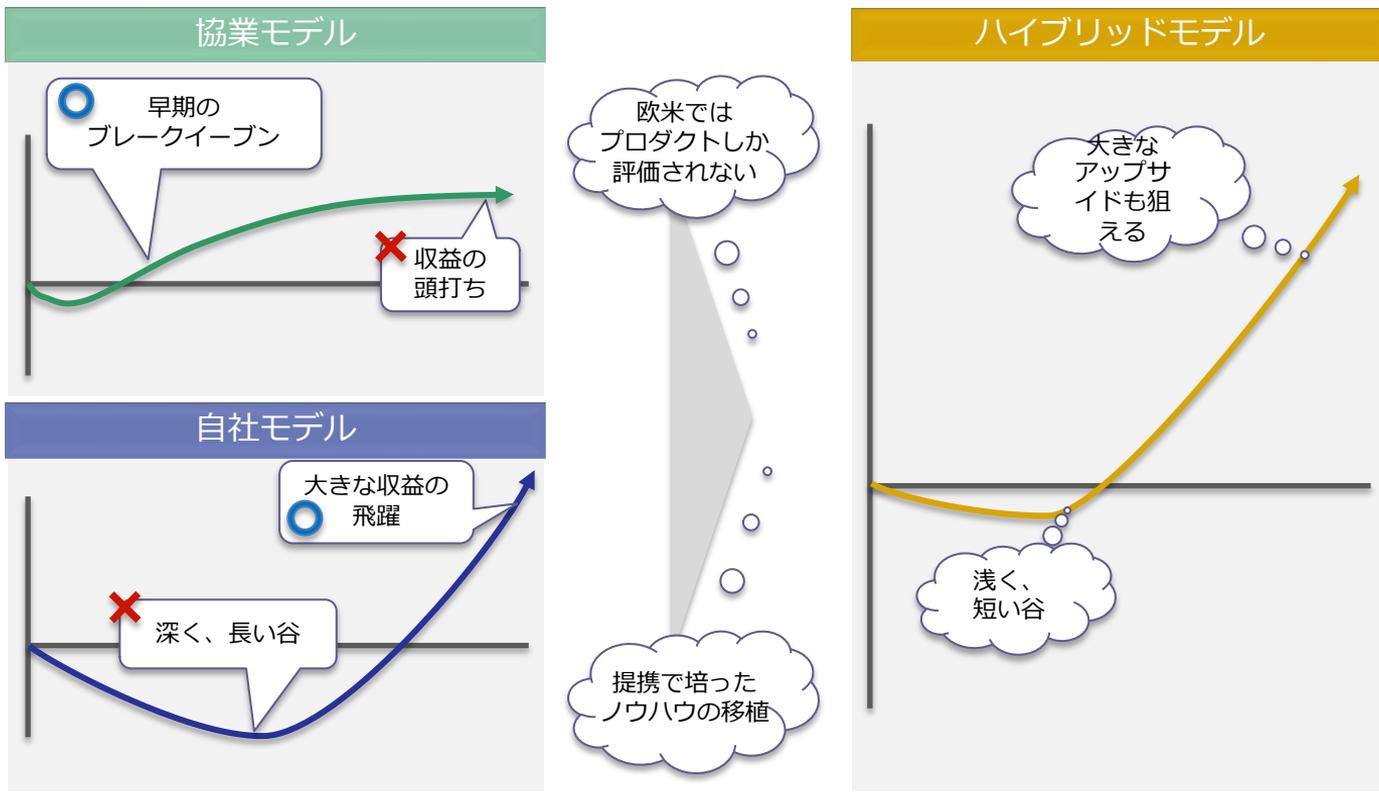
協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



\* 現時点での実績はないが、将来計画している収益

# 自社開発とパートナーリングを融合させたハイブリッドモデル

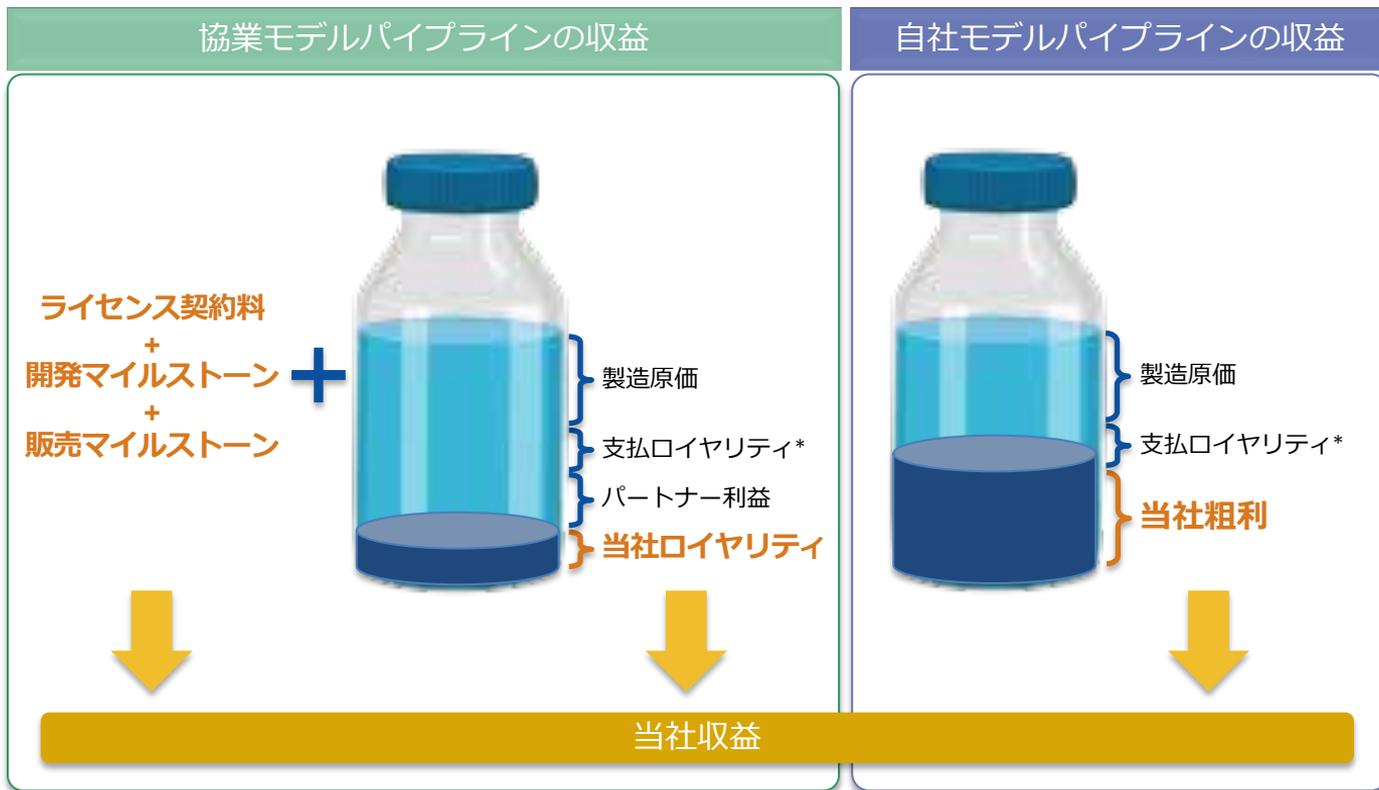
協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り



注: 上記はあくまでもイメージ図であり、当社の将来の業績を示唆し又はこれを保証するものではありません

# 収益の構造

協業モデルは早期にマイルストーン収入を得られる他、開発費用をパートナーが負担



\*:ライセンスイン(導入)した知財の対価として知財保有機関に対して上市後売上げの一定比率を支払うもの

# 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

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	→			筋疾患	
MDL-202	DM1 *2	Modalis	→				
MDL-201	DMD *3	Modalis	→				
MDL-103	FSHD *4	Modalis	→				
MDL-105	DCM*5	Modalis	→			心筋症	
MDL-104	タウオパチー	Modalis	→			中枢神経症	
MDL-206	エンジェルマン症候群	Modalis	→				
MDL-207	ドラベ症候群	Modalis	→				

\*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)

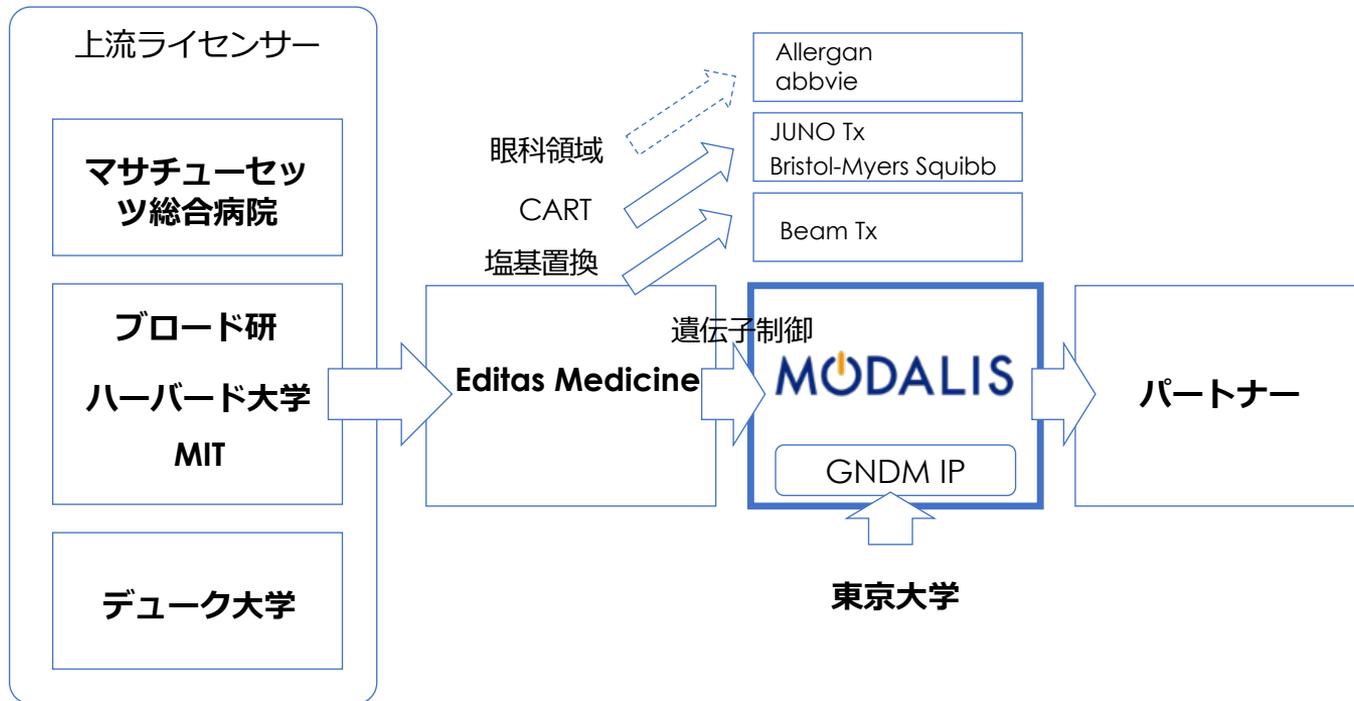
\*4: facioscapulohumeral muscular dystrophy =顔面肩甲骨型筋ジストロフィー

\*5: 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

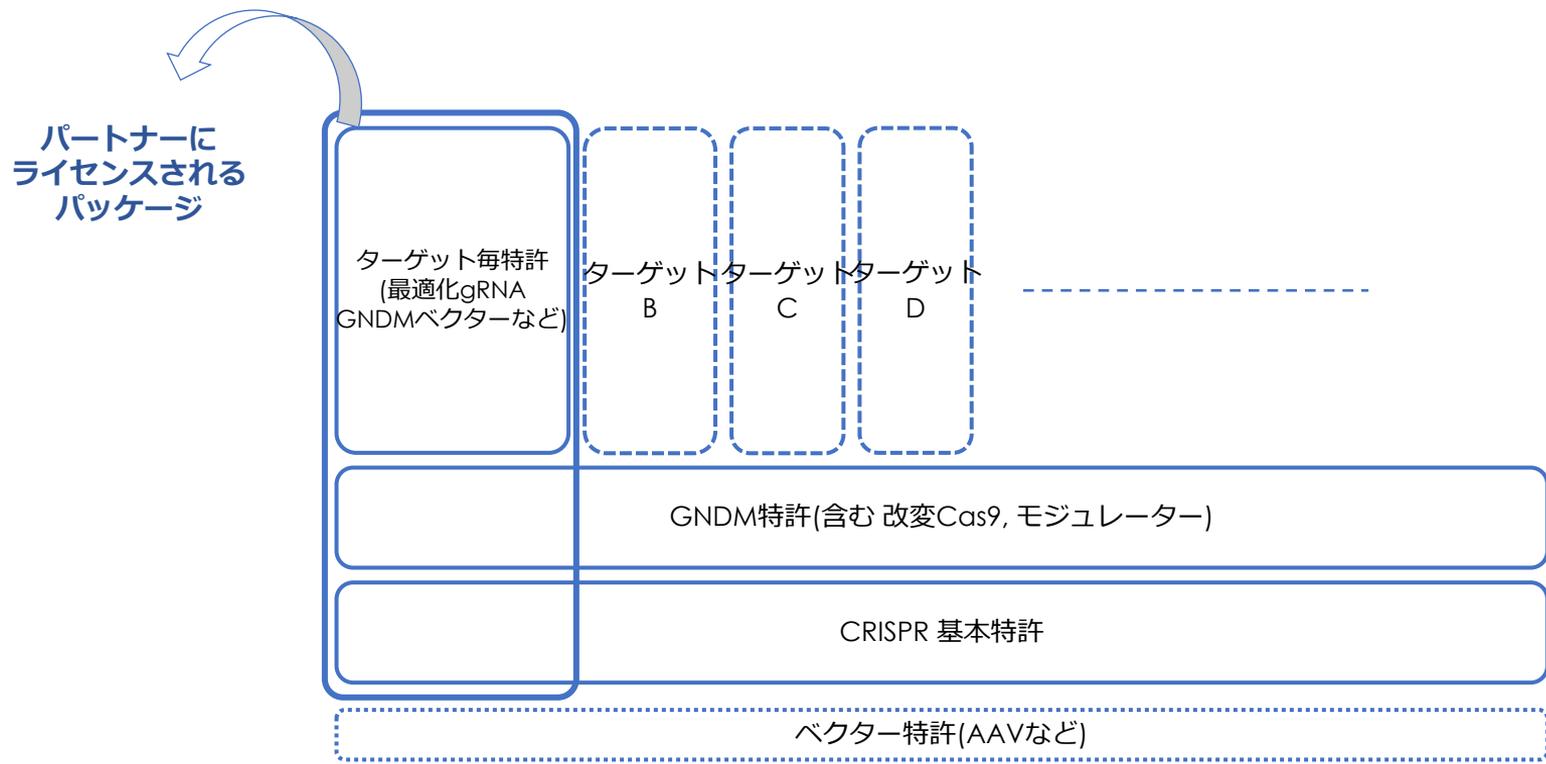
## 当社の知財ポジション



出所：各社開示情報を基にModalis Tx作成

# 知財構成

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



# 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: Chief Scientific 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

**中島 陽介** MBA: VP, Operations and Business Development

- ・ 住友化学

## 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

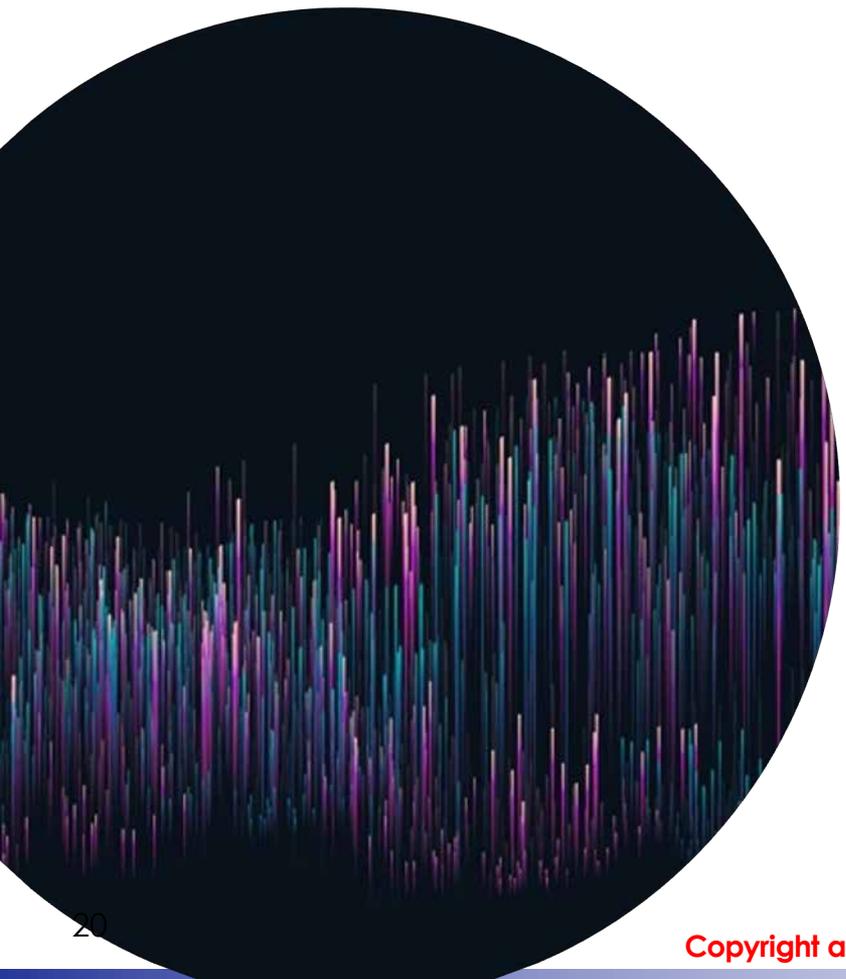
**田島 照久** 公認会計士 社外取締役 (監査等委員)

- ・ 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 (オンコセラビー・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, キャンパス, ゼンリンデータコム他)

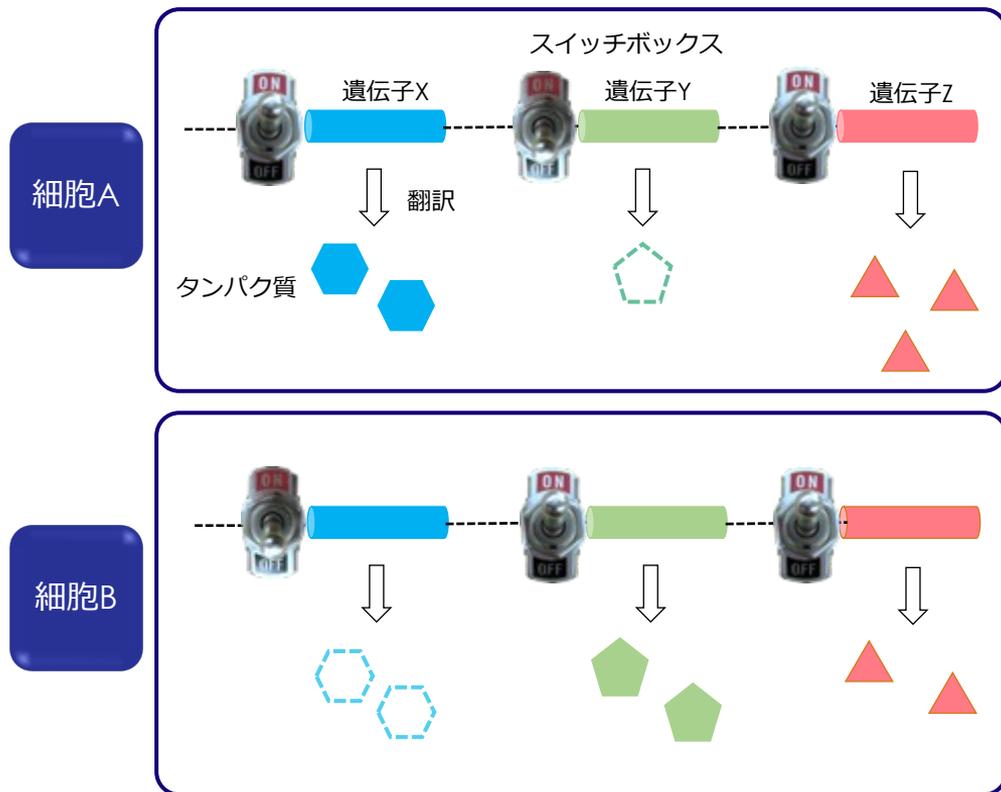




## 2. 遺伝子治療・ ゲノム編集

# 遺伝子はスイッチで制御されている

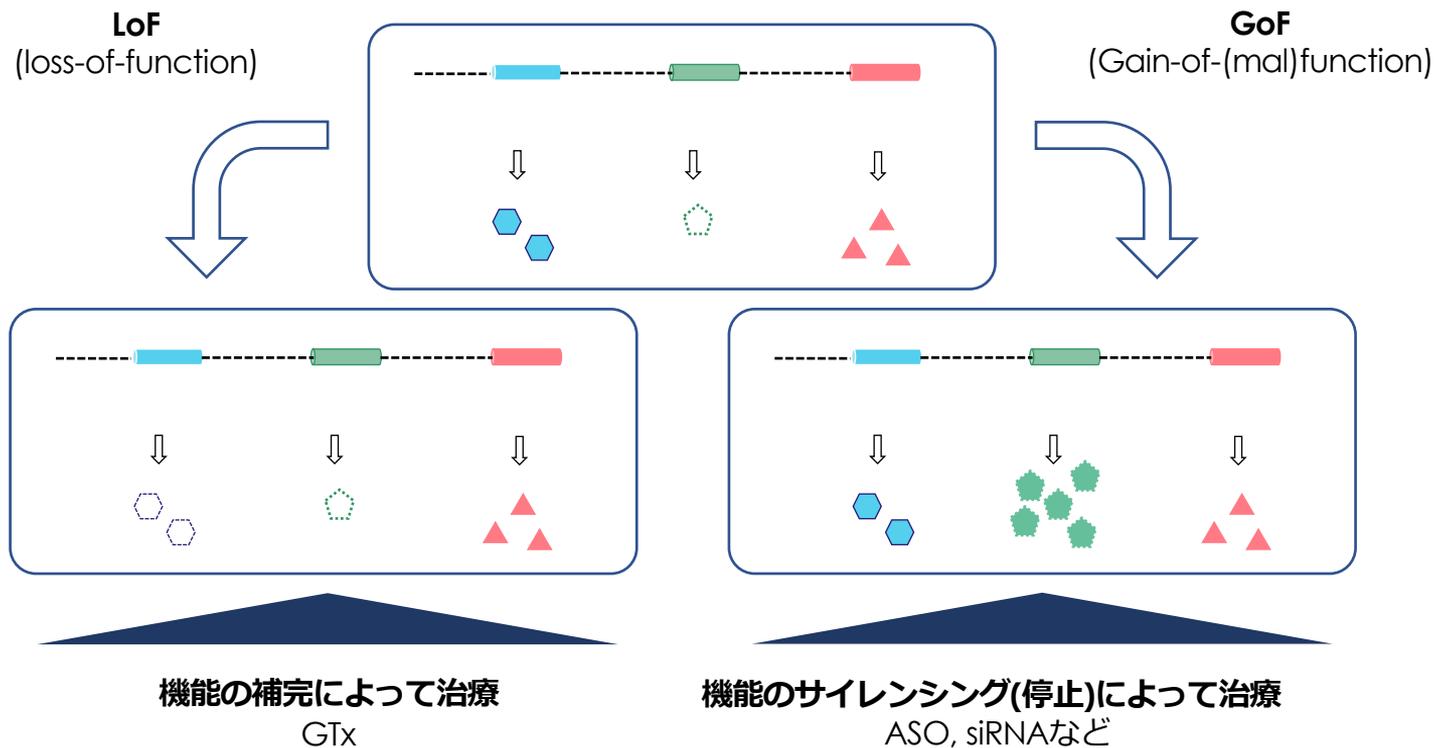
2万個の遺伝子にはそれぞれスイッチがあり、細胞の種類や時間によって ON/OFF を制御



- 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
- 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

# 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



# 単因子遺伝性疾患には大きな事業機会

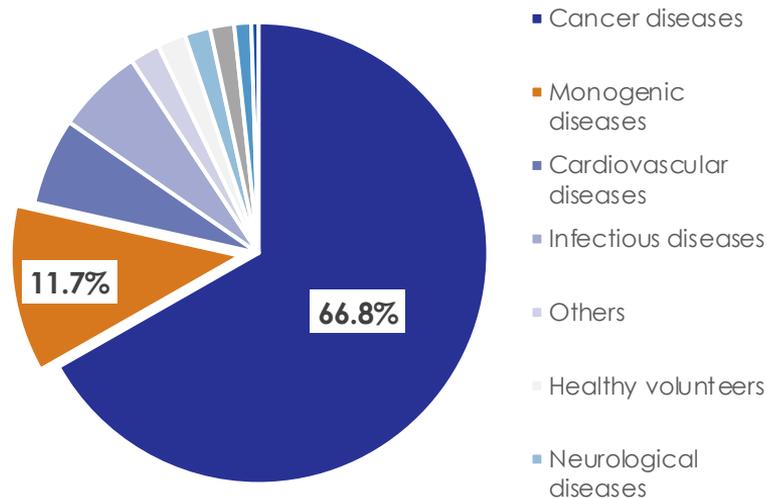
承認及び開発途上にある治療薬はごく一部

## 単因子遺伝性疾患



出所: Discovery Medicineを基にModalis Tx作成

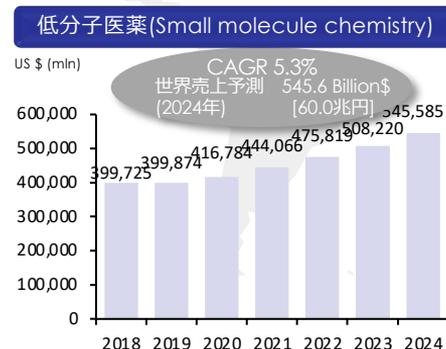
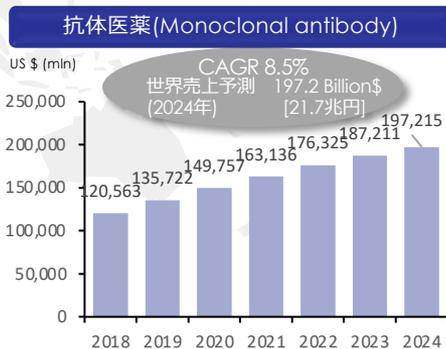
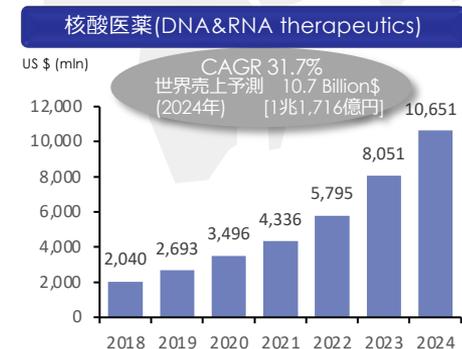
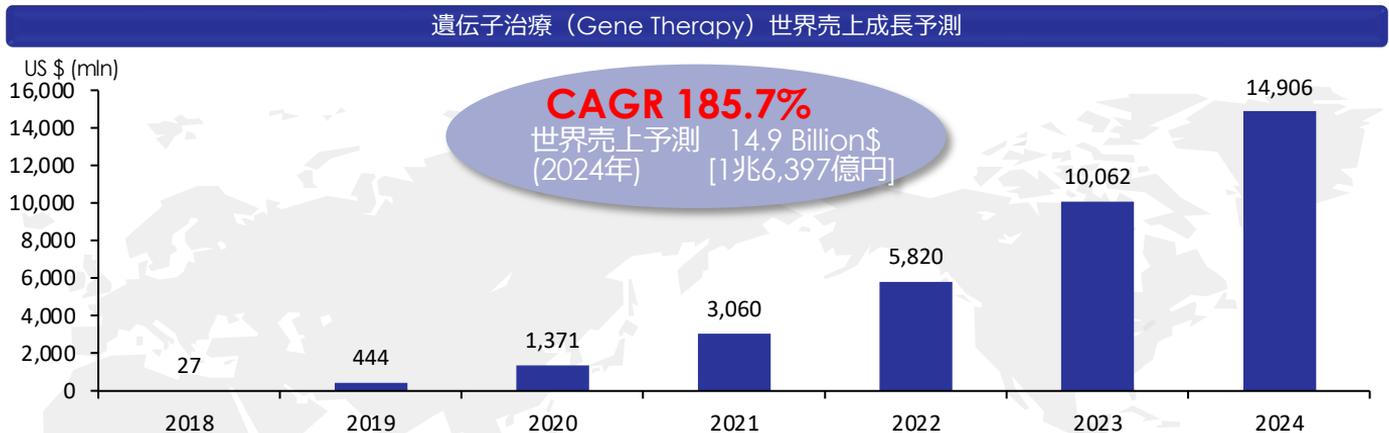
## 遺伝子治療開発薬の内訳 (1989~ グローバル)



出所: The Journal of Gene Medicine (2019)を基にModalis Tx作成

# GTxと他モダリティの売上成長比較

GTxは他のモダリティを凌駕するスピードで成長すると予測されている



出所: Evaluate Ltd (2019年8月時点データ) 注: CAGRは2018年~2024年の年平均成長率。予測値は2019~2024年度 1\$=110円

# DMD治療薬の本承認を加え、遺伝子治療は2024年だけでも3剤がFDAに承認されている

遺伝子治療はいよいよ本格的な拡大期に

## USで承認された遺伝子治療薬

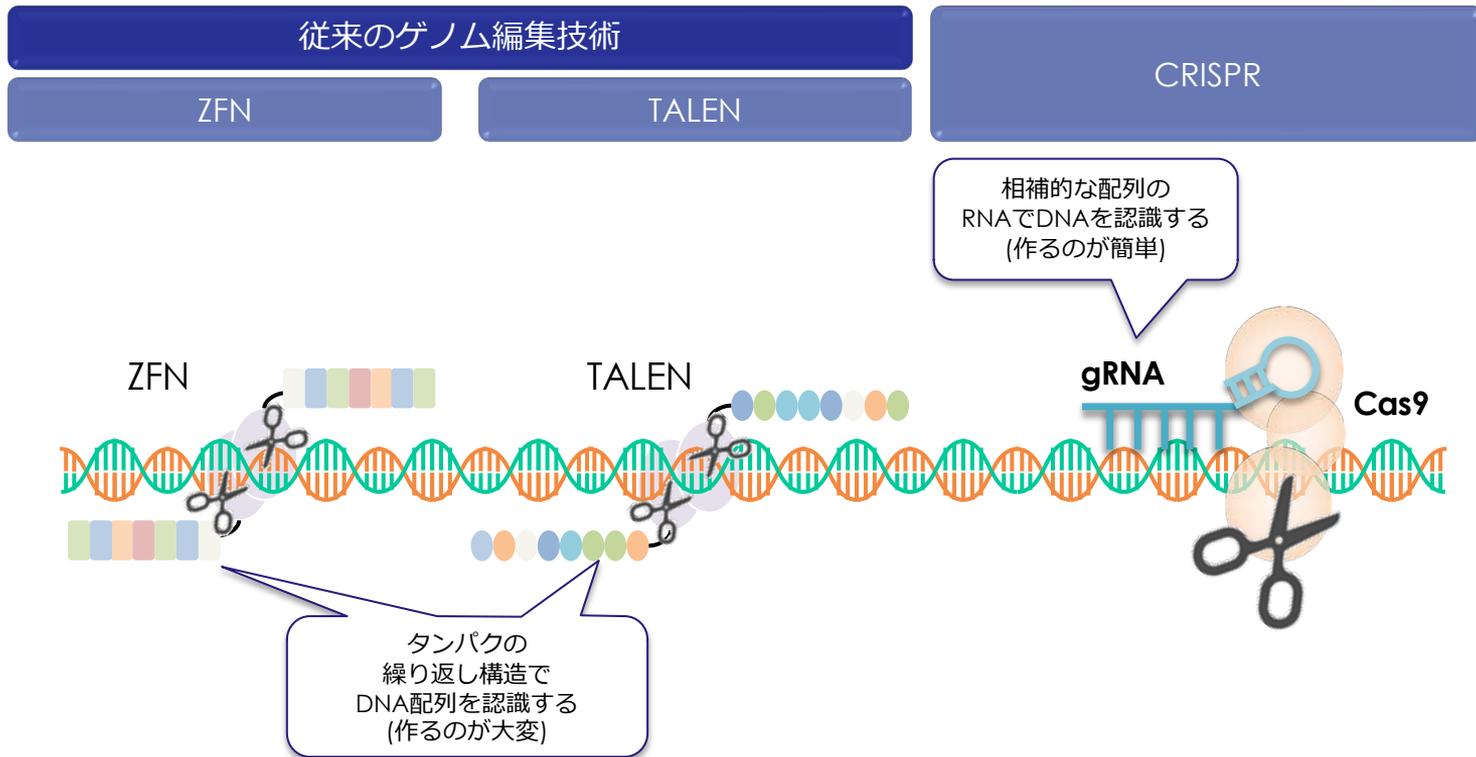
製品名	承認年	薬価	対象疾患	開発企業	患者規模#1	世界市場規模 (USD)
LUXTURNA	2017	\$850k	遺伝性網膜ジストロフィー	Spark/Roche	10万人に2人	\$65M <sup>#3</sup>
ZOLGENSMA	2018	\$2.1M	SMA <sup>*1</sup>	(Avexis)/Novartis	1万人の新生児に1人 (米国で約1~2.5万人)	\$1.3B <sup>#3</sup>
HEMGENIX	2022	\$3.5M	血友病B	uniQure/CSL Behring	3万人の男性に1人	\$3.2B <sup>*4</sup>
Vyjuvek	2023	\$631k/患者・年	DEB <sup>*2</sup>	Krystal	100万人に3.5~20.4人	~\$200M <sup>#2</sup>
ELEVIDYS		\$3.2M	DMD <sup>*3</sup>	Sarepta	3500人の男子新生児に1人	\$4.1B <sup>*4</sup>
ROCTAVIAN		\$2.9M	血友病A	BioMarin	5千人の男性に1人	\$11B <sup>*4</sup>
Casgevy		\$2.2M	SCD	CRISPR Tx/Vertex	アメリカに10万人	>\$2B <sup>#5</sup>
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	pfiizer	3万人の男性に1人	\$3.2B <sup>*4</sup>
ELEVIDYS		\$3.2M	DMD <sup>*3</sup>	Sarepta	3500人の男子新生児に1人	\$4.1B <sup>*4</sup>

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

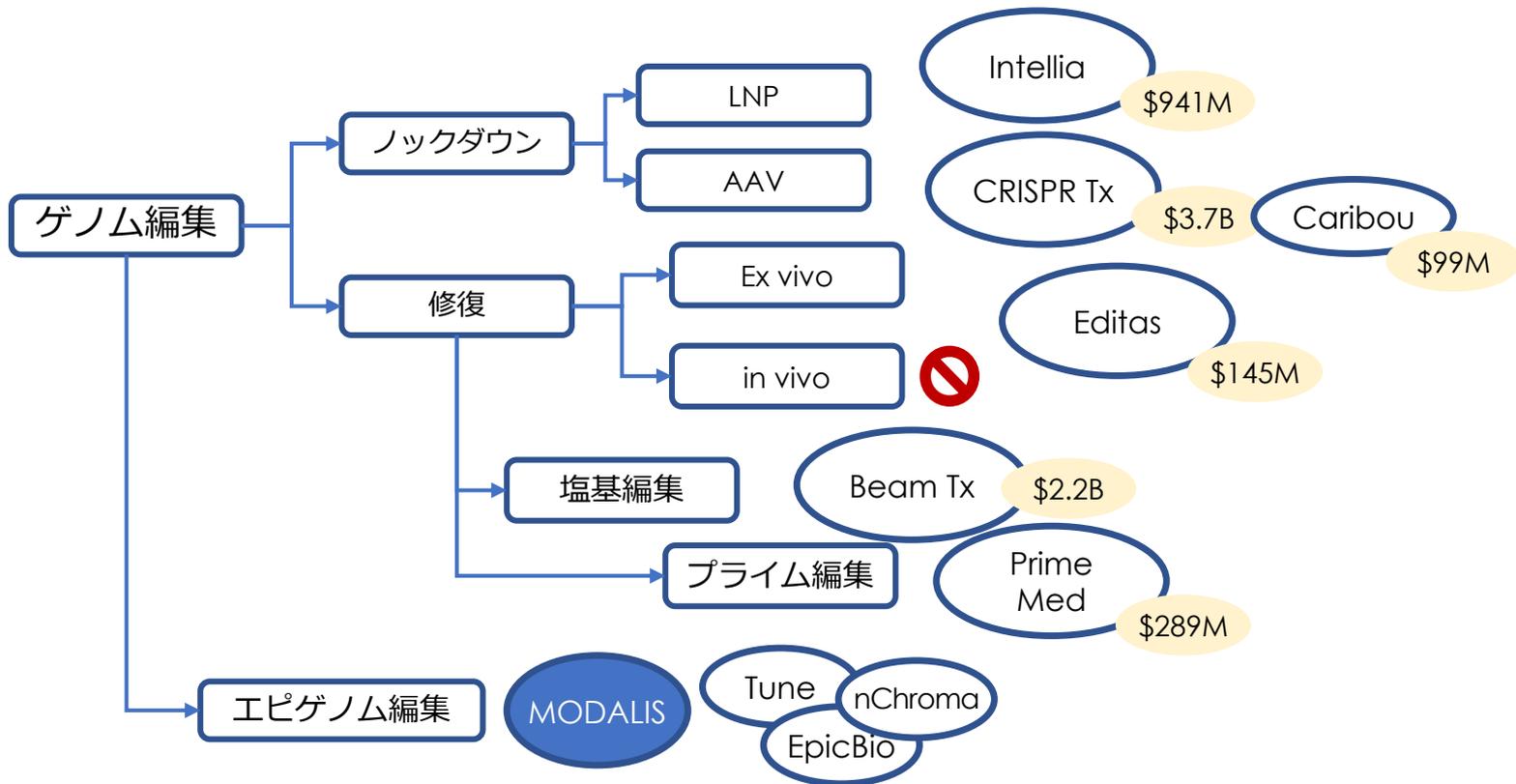
# CRISPR は新しいゲノム編集技術

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



# CRISPR 技術の系譜とメジャーなプレーヤー

当初から裾野が広がり、一方で一部にはデッドエンドになっている領域もある



注: 黄色の丸は2025年3月4日終値時点での時価総額



# 3. 「切らないCRISPR」 CRISPR-GNDM<sup>®</sup>技術とその利点

## エピゲノム編集は CRISPR の中の新分野

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と、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無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®

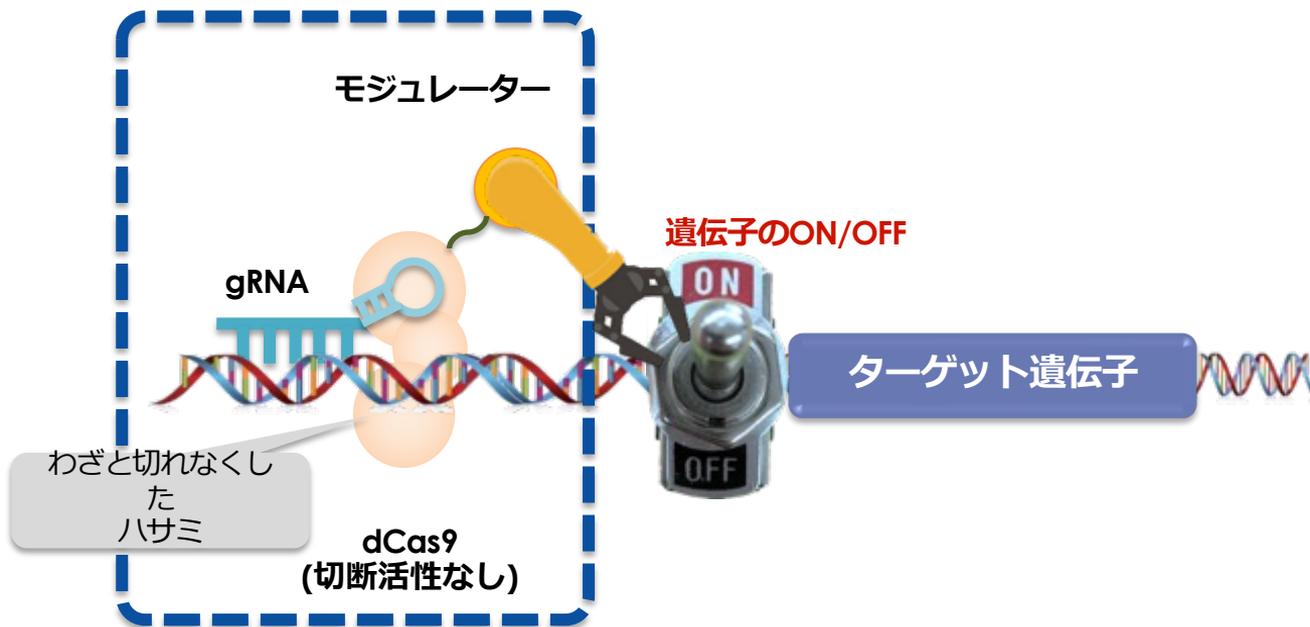
出典: Future Humanにおけるインタビュー "Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR"

# 「切らない」 CRISPR 技術 = CRISPR-GNDM<sup>®</sup>

遺伝子のスイッチを制御して治療を行う

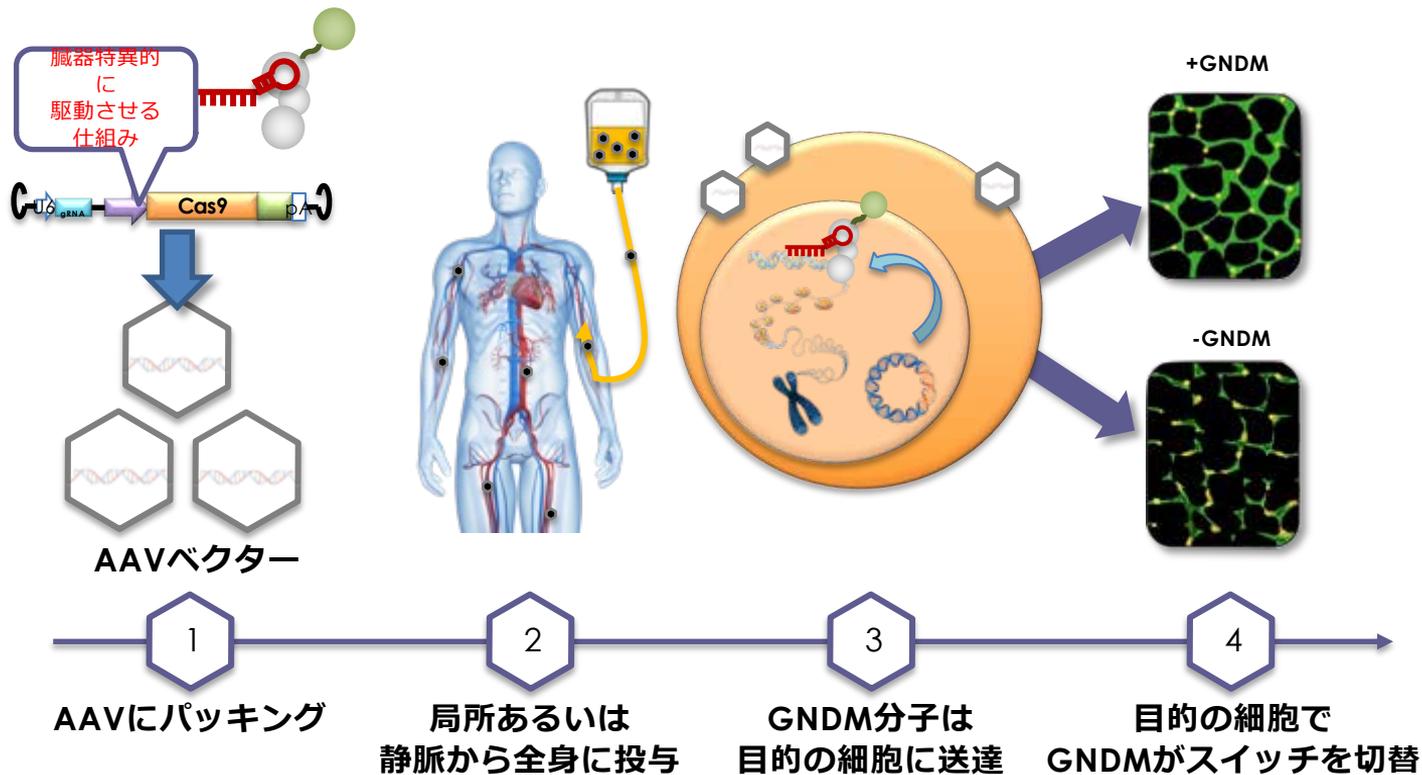
CRISPR-GNDM<sup>®</sup> (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



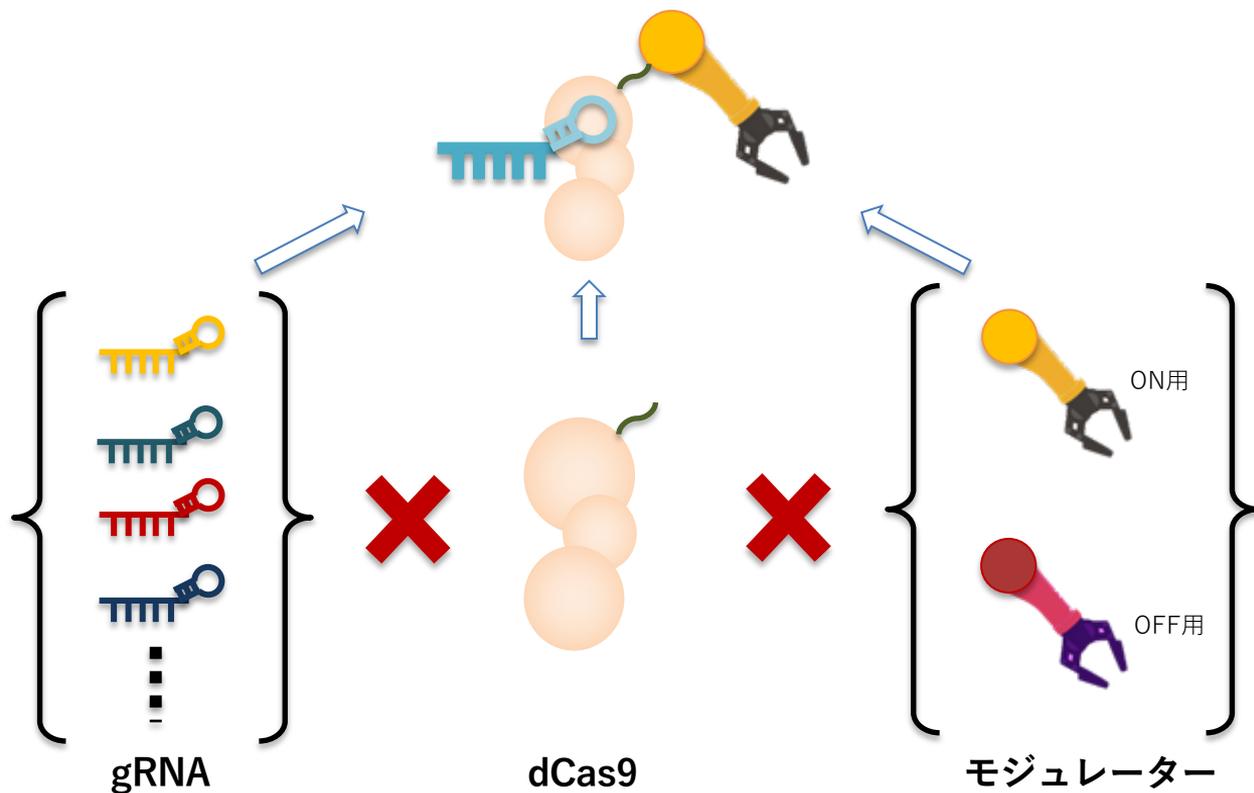
# CRISPR-GNDM<sup>®</sup> の送達方法

AAV ベクターに搭載して体内の目的の細胞に送り込む



## 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



## 他の精密医療ではカバーできない疾患をターゲットにできる

	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	<b>LoF及びGoF</b>
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	<b>サイズの制限無し</b>
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

# CRISPR 領域においても Modalis はユニークな技術ポジションを確立

## CRISPRおよび遺伝子制御領域におけるポジショニング

	編集		制御
	遺伝子	塩基	(エピジェネティック編集)
CRISPR	Editas Intellia CRISPR	Beam	 Tune Therapeutics Chroma Medicine EpicBio
その他 (例: ZFN)		Sangamo	Encoded

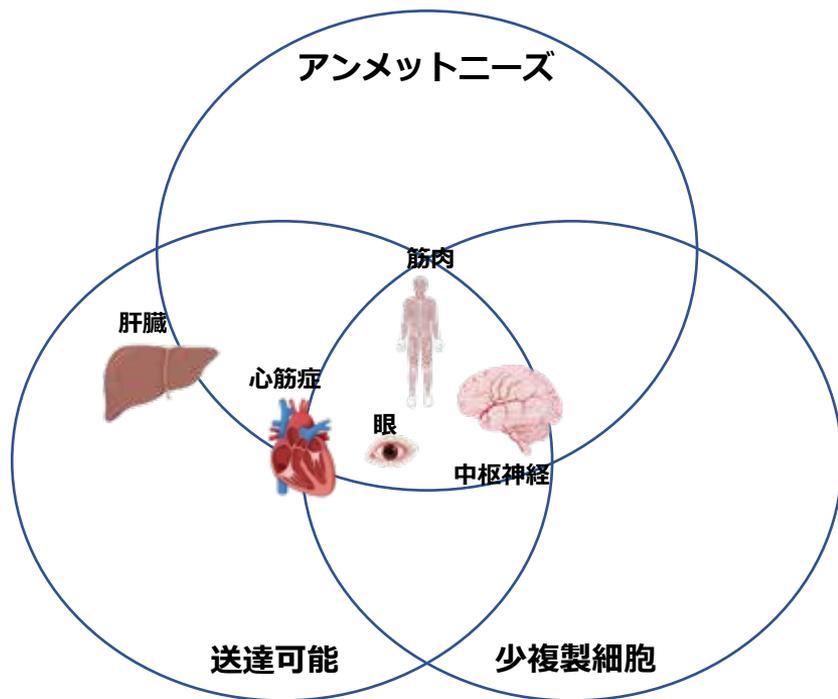
## エピゲノム編集の競合環境

2024年末から25年初にかけて競合に動きがあり、優勝劣敗が明確に

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
<b>MODALIS</b>	2016	公開	CRISPR-GNDM x AAV	<ul style="list-style-type: none"> <li>MDL-101/LAMA2-CMD</li> <li>MDL-201/DMD</li> </ul> <b>遺伝子活性化</b>	preIND完了 IND enabling試験中
<b>Tune Therapeutics</b>	2020	<b>シリーズB (\$175M 2025)</b>	DNMT-KRAB 融合 dCas9 x LNP	TUNE-401/B型肝炎 <b>遺伝子抑制化</b>	<b>NZからHBVにCTA承認 (HKにてPhase 1b trial承認)</b>
<b>Chroma Medicine</b>	2021	<b>nChroma bio に吸収合併 (Dec 2024)</b>	DNMT-KRAB 融合 dCas9 x LNP	CRMA-1001 PCSK9高コレステロール血症 <b>遺伝子抑制化</b>	<b>不明</b>
<b>EpicBio</b>	2022	シリーズA (\$55M, 2022年 7月)	DNMT融合Cas12f x AAVrh74	EPI-321/FSHD <b>遺伝子抑制化</b>	IND enabling

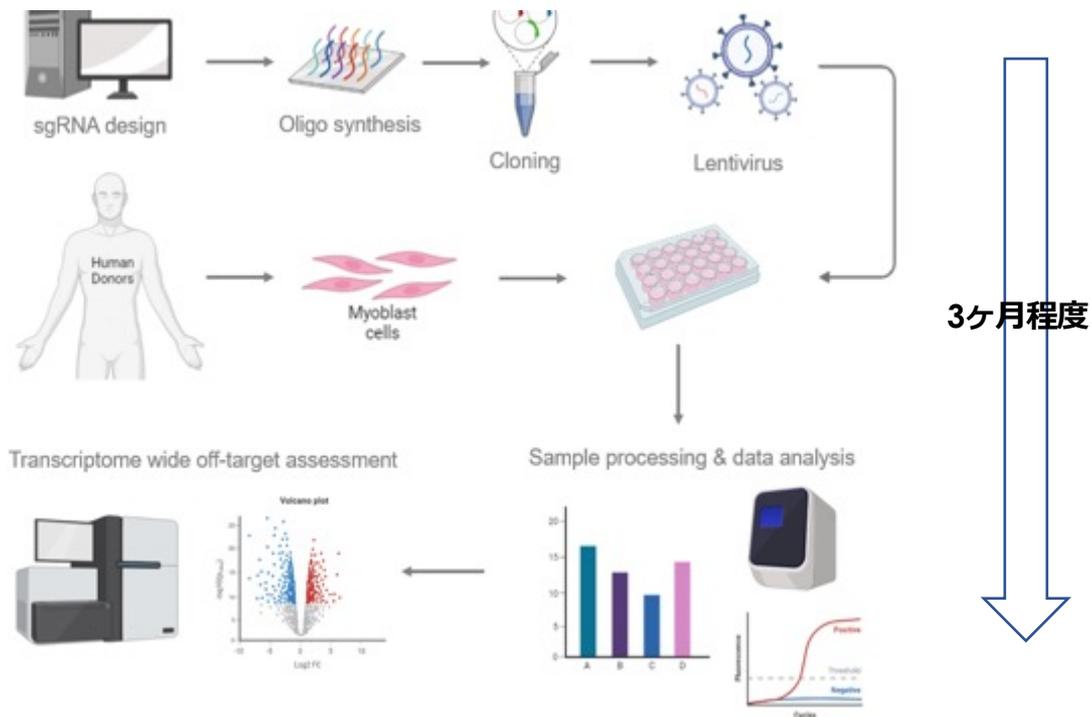
モダリスはアンメットメディカルニーズの高い  
筋肉、中枢神経、心筋症の3分野に注力している

AAV遺伝子治療の対象疾患選択

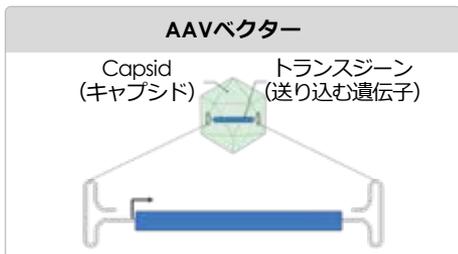


# CRISPR-GNDM<sup>®</sup> 技術は効率的かつスピーディーに候補品を生み出せる

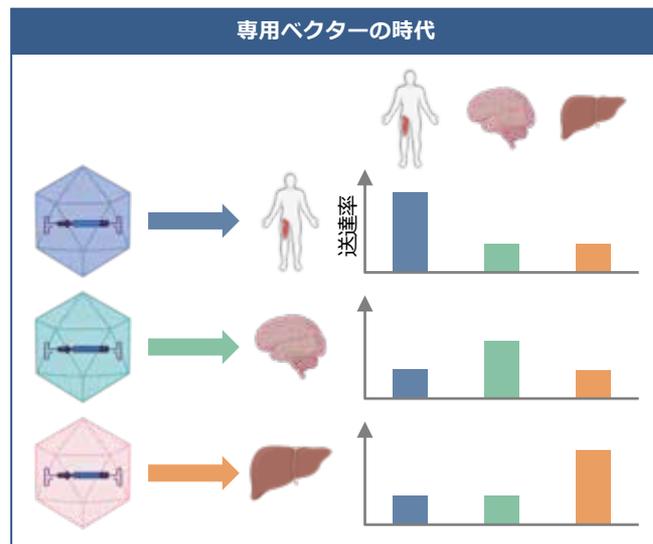
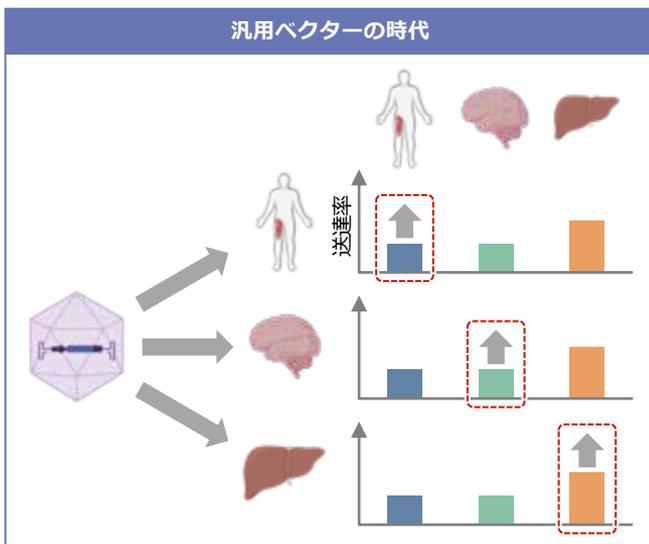
## リードプロダクトをヒト細胞でスクリーニングするプロセス



# AAVベクターには大きな技術革新が近年もたらされた

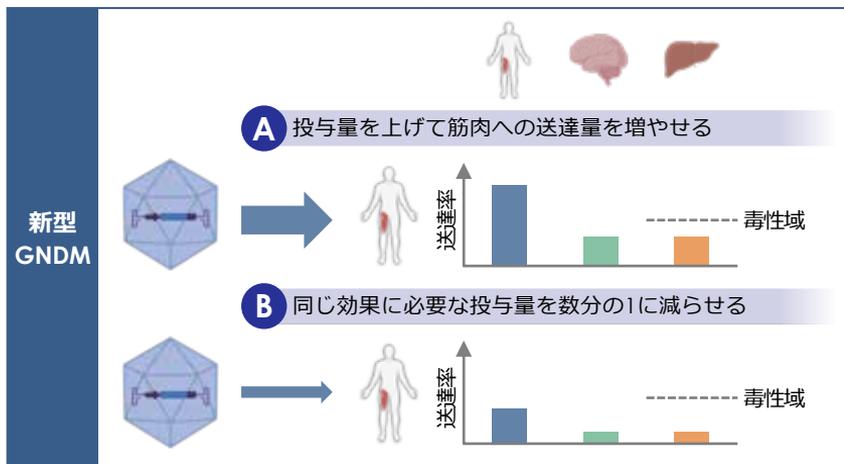
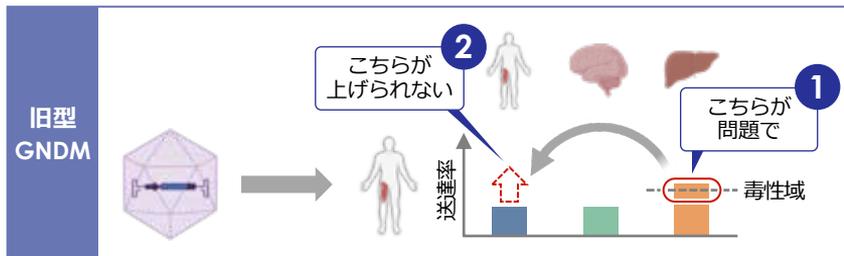


- これまでは AAV2, 6, 8, 9などの汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



# 専用AAVベクター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

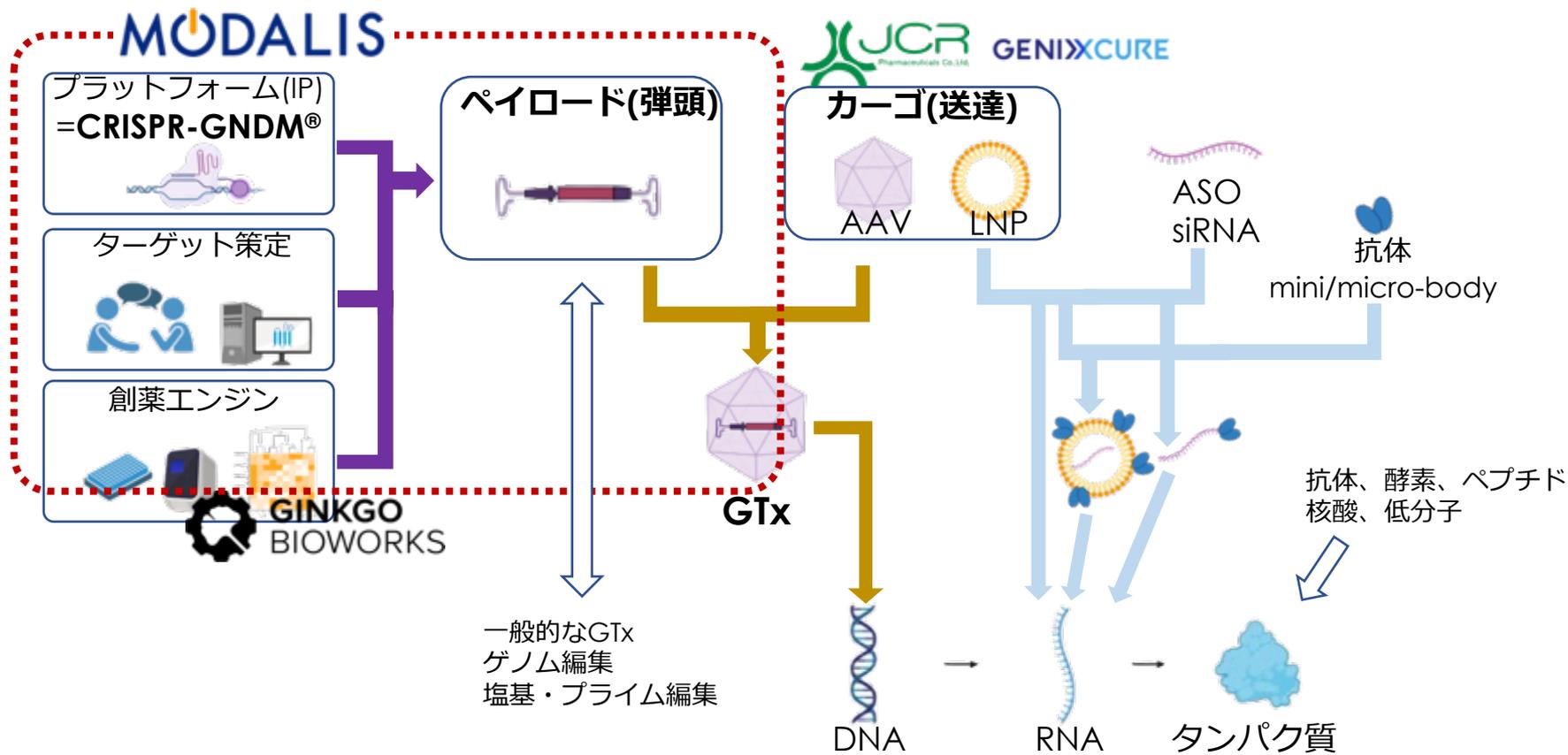
MDL-101など筋肉疾患の場合



- 汎用ベクターでは肝毒性や血栓障害など、ベクター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
- 専用ベクター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率を上げられたり、
  - 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

# モダリスのコアコンピタンスと協業の状況

複雑化するゲームの中で、必要なケイパビリティは提携のなかでアクセスを図る



## 技術戦略の要諦

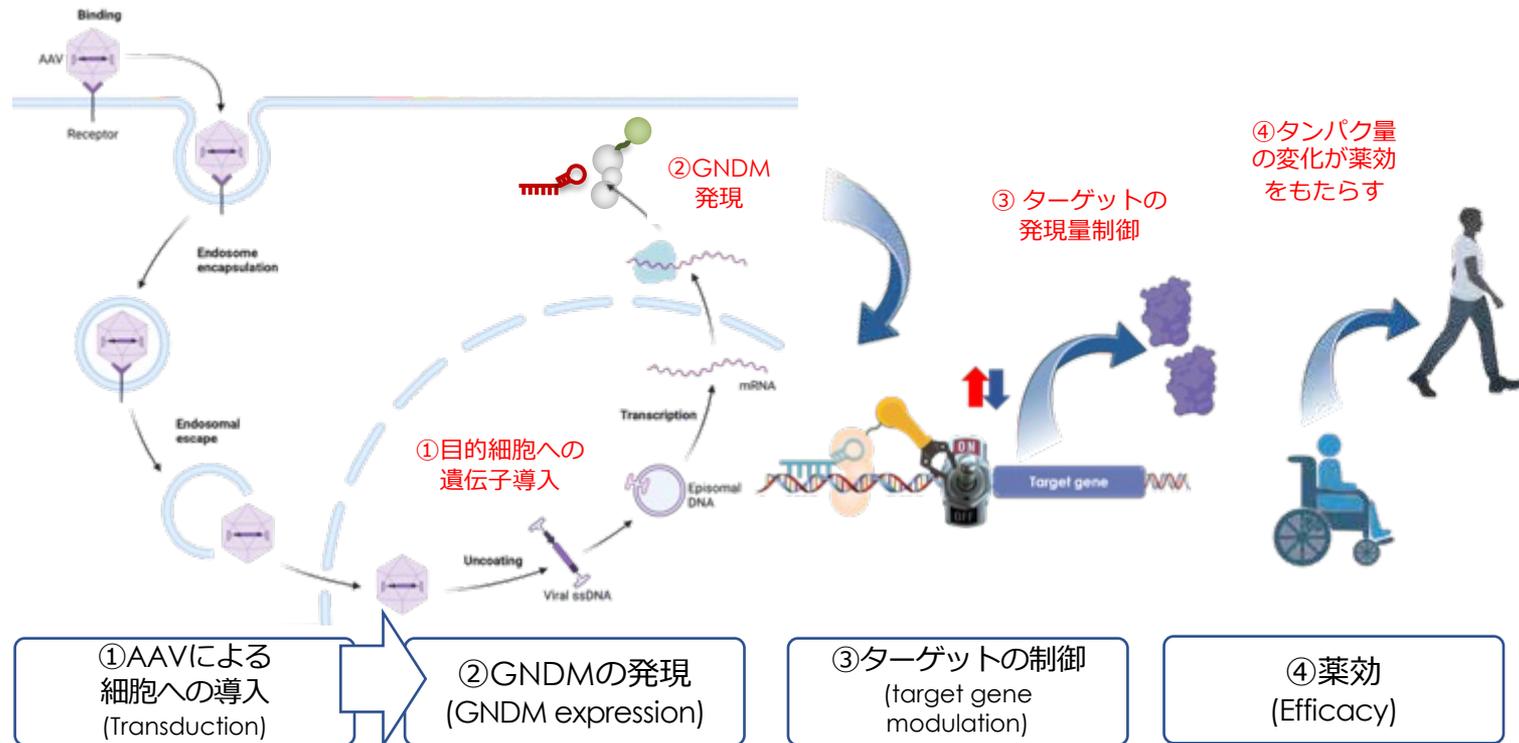
- エピゲノム編集でしかできない機構にフォーカスする
  - 他のモダリティとの競争が生じるサイレンシングよりも、遺伝子活性化の優先度を上げる
- 遺伝子治療の特性が活かせる疾患群にフォーカスする
  - 生命にかかわるような重篤な疾患の解決を目指す
- 送達の実立している、あるいは今後の確立が見込まれる臓器に由来する疾患をターゲットにする
  - 筋肉疾患、中枢神経疾患を中心に開発を行う

## 4. パイプラインの状況



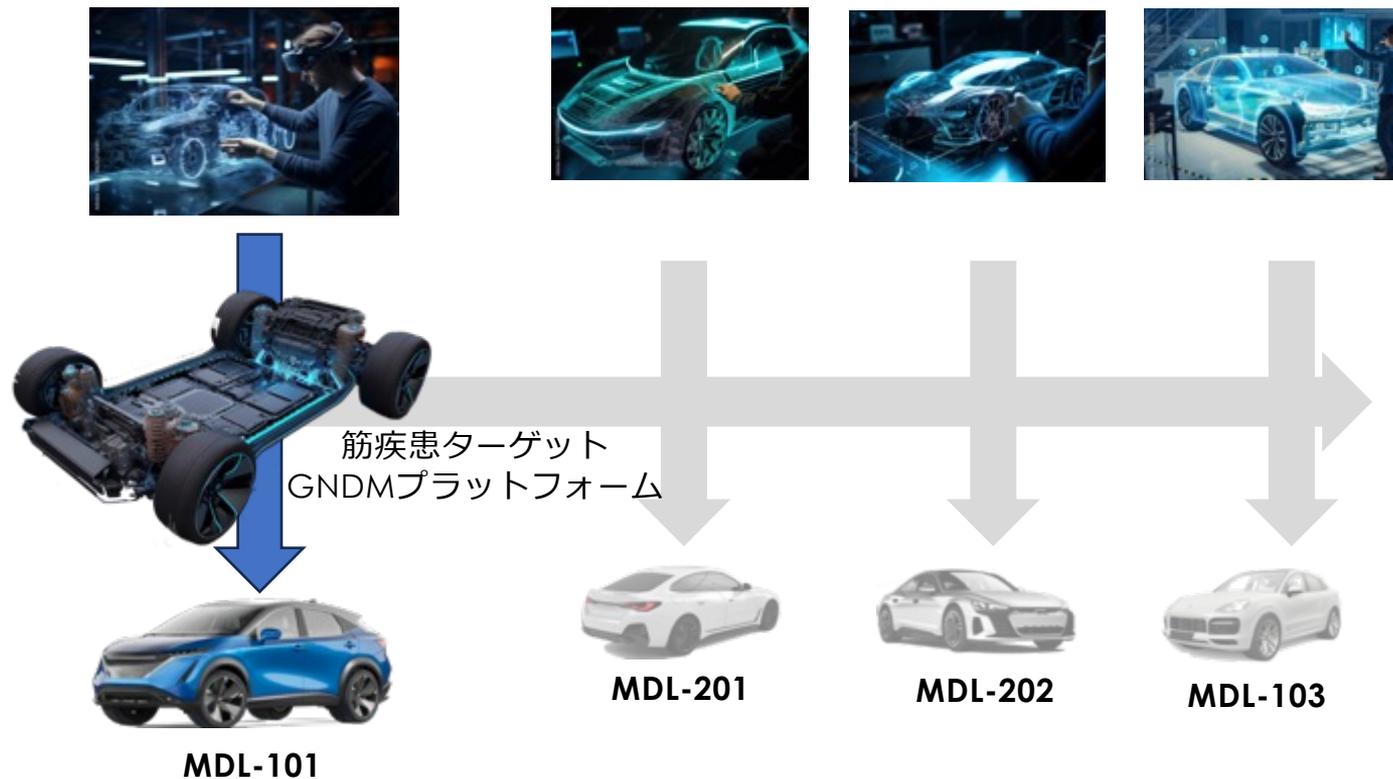
# 薬効までの4段階

AAVベクターによるパイロード導入、GNDM発現、ターゲット遺伝子の発現量調節、薬効



# 筋肉プログラムは、MDL-101とプラットフォームを共有する

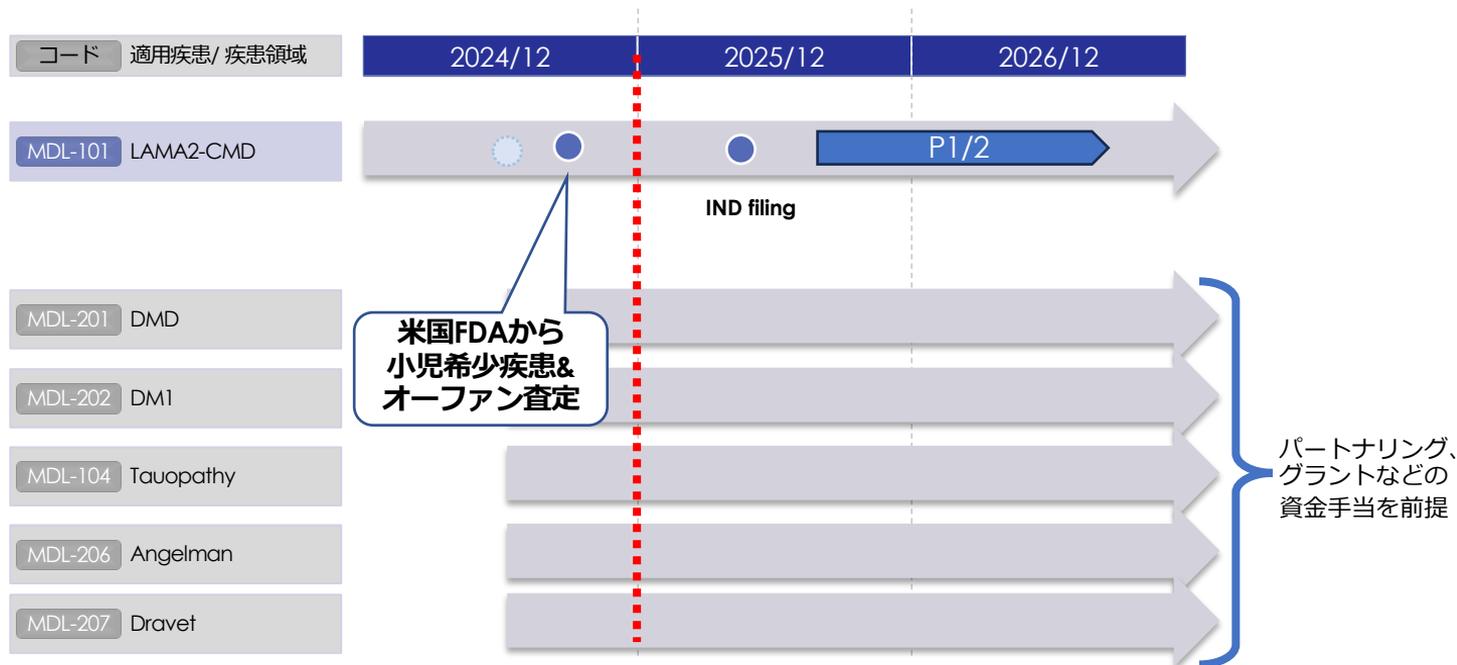
薬効や毒性だけでなく、製造なども検証済みの同じノウハウを共有する



# パイプラインの状況と今後のマイルストーン

MDL-101の臨床試験の2025年臨床入りを目指して開発を継続

## パイプラインの状況



\*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。

## FDAオーファン申請のメリットについて

- **Orphan Drug Designation (希少疾患認定)**
  - 臨床試験費用の税控除
  - 申請費用などの免除
  - 上市後7年間の排他的地位の認定
- **Rare Pediatric Disease Designation (小児希少疾患認定) and Priority Review Voucher Programs**
  - 承認申請後の優先審査バウチャーの付与(間もなく優遇措置は終了)



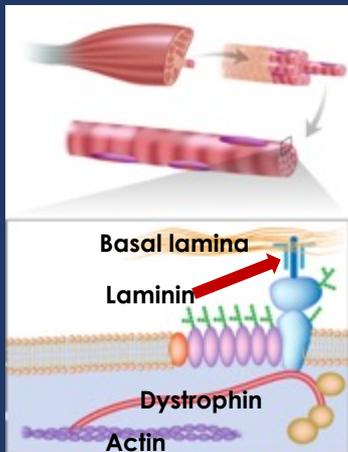
対象疾患の希少性と医学的妥当性などによって審査

# 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**

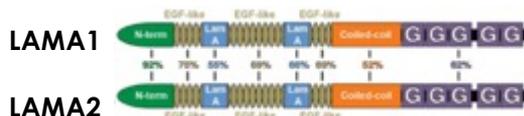


Source: \*Estimating the Prevalence of LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy using Population Genetic Databases (2023)

# 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

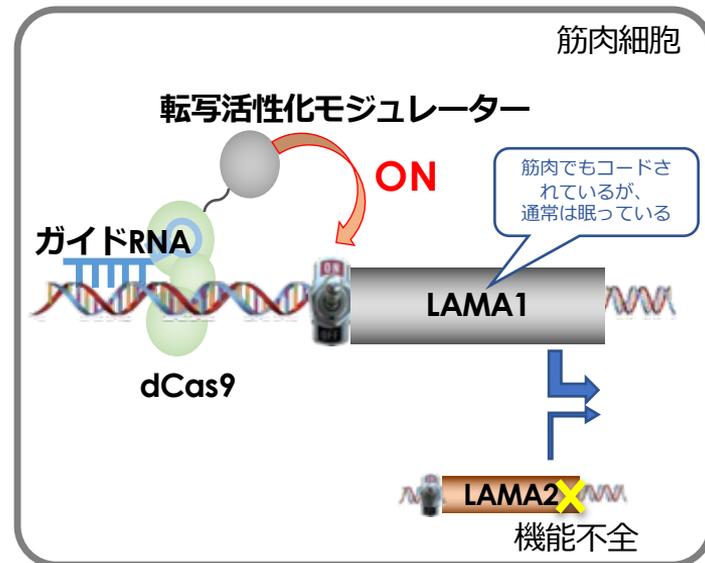
## LAMA1とLAMA2タンパクの構造



## LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



## CRISPR-GNDM® での治療コンセプト



# CRISPR-GNDM<sup>®</sup>を使ったMDL-101の前臨床データに関する論文を発表

当社として  
また業界初の  
論文報告



New Results

**Efficient and durable gene activation by Cas9-mediated epigenome editing  
in vivo**

Posted May 05, 2024.

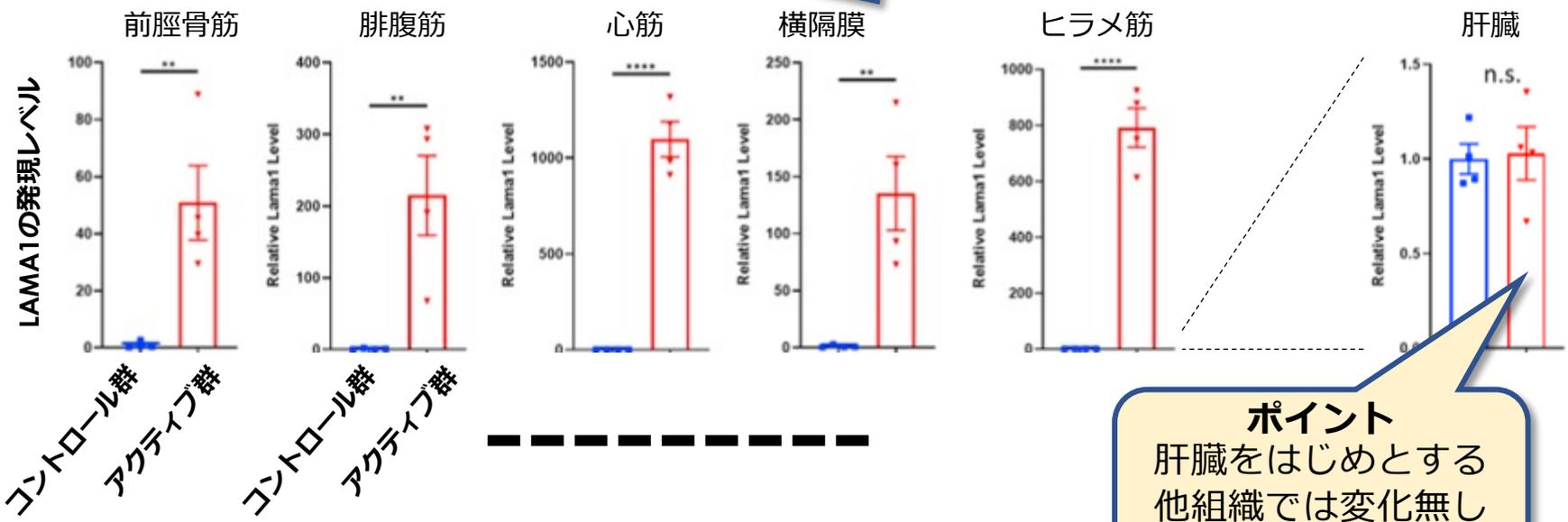
Yuanbo Qin, Talha Akbulut, Rajakumar Mandraju, Keith Connolly, John Bechill, Farzaneh Assadian, Alison Shottek, Seth Levy, Jamie Benoit, Tetsuya Yamagata

doi: <https://doi.org/10.1101/2024.05.03.592438>



# 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

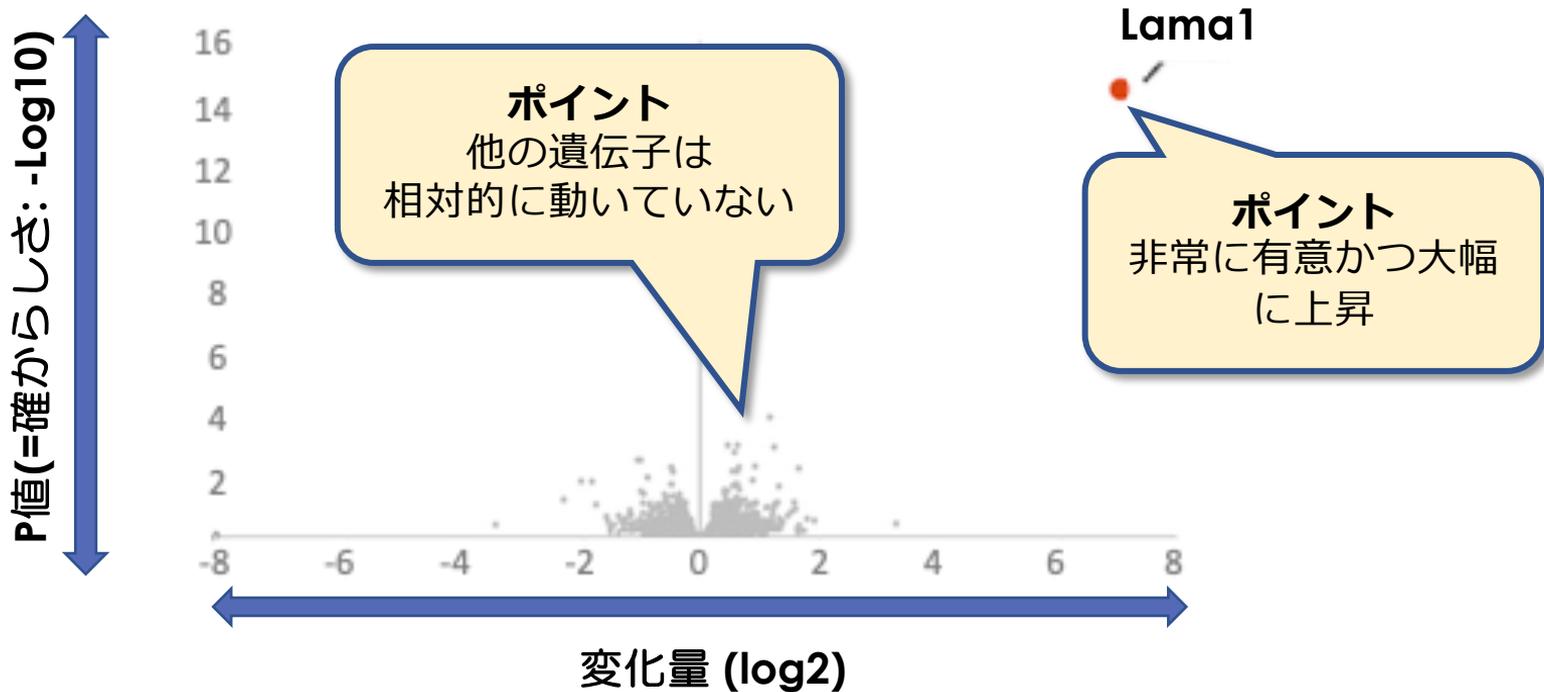


**ポイント**  
肝臓をはじめとする  
他組織では変化無し  
かつ低位



# 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





# LAMA1は広範な筋肉細胞に発現

LAMA1    LAMA2

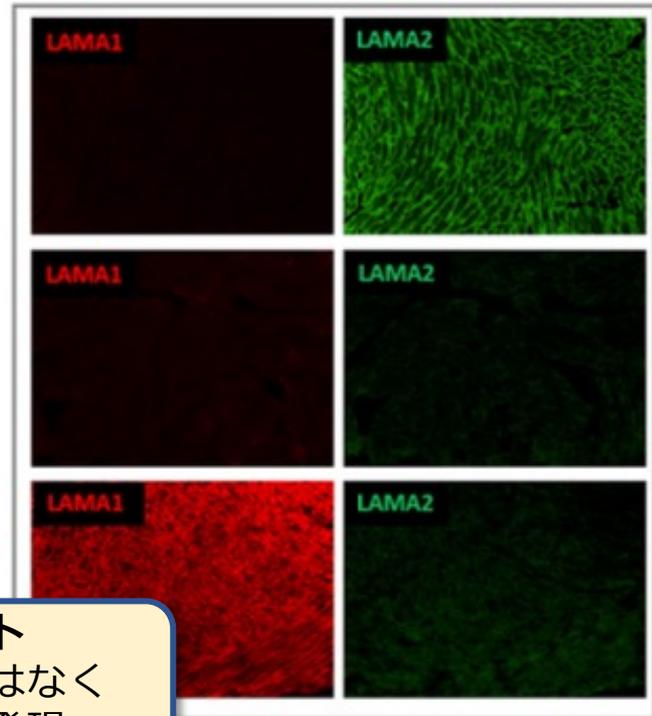
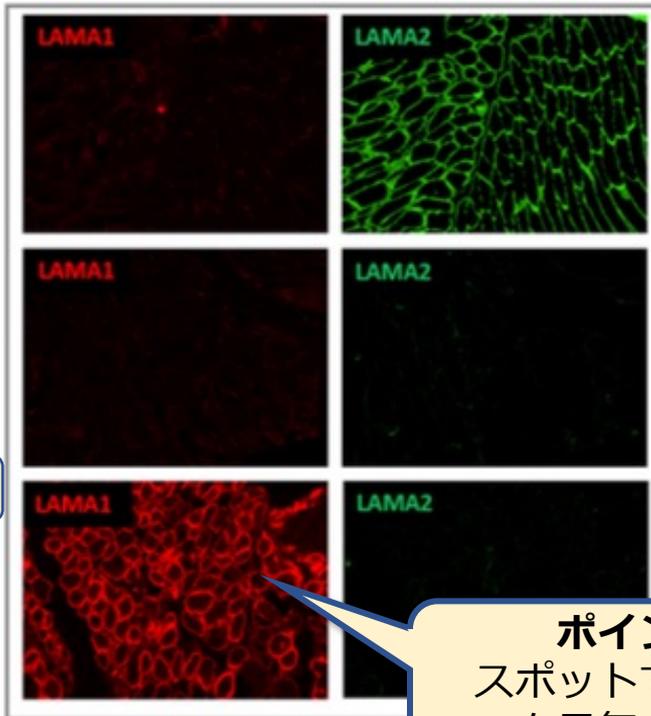
腓腹筋

心筋

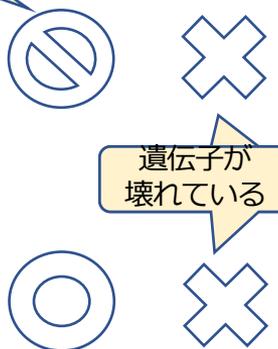
正常マウス



遺伝子はあるが  
起きていない



病態モデル  
(dyW)



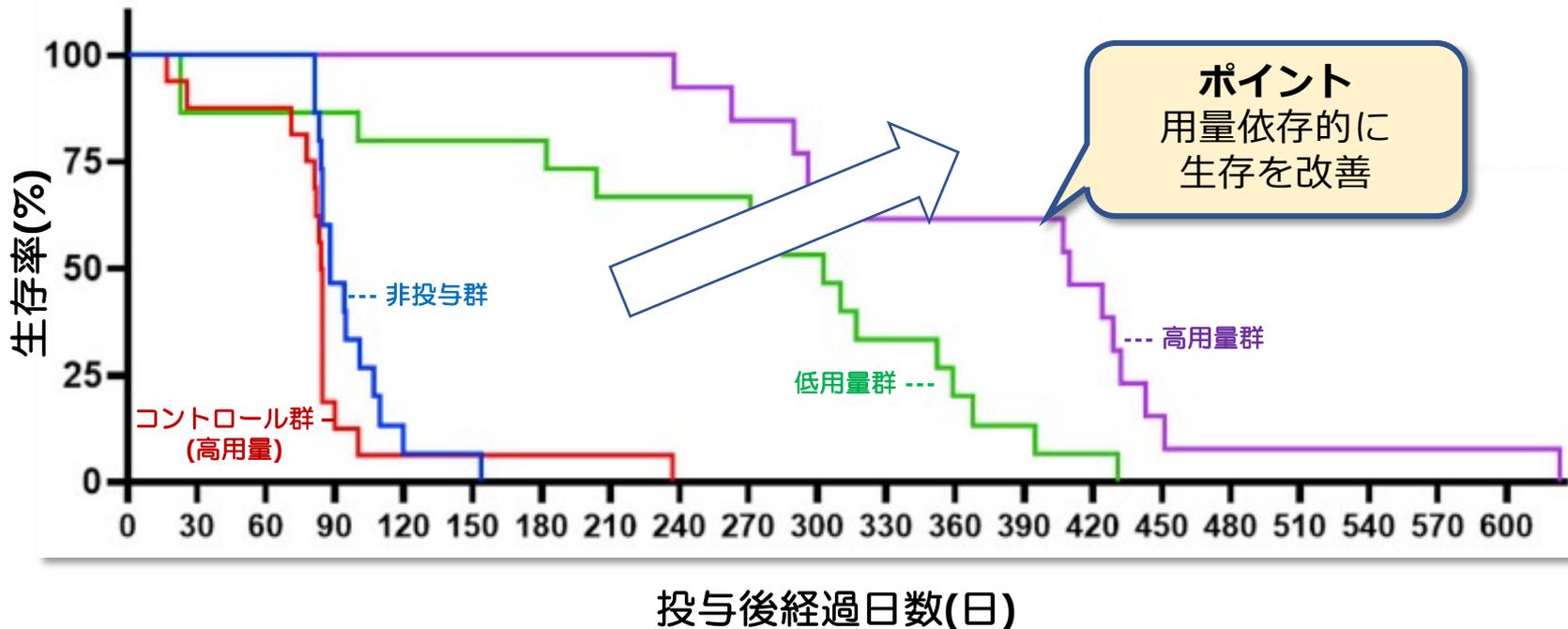
遺伝子が  
壊れている

ポイント  
スポットではなく  
ムラ無く発現



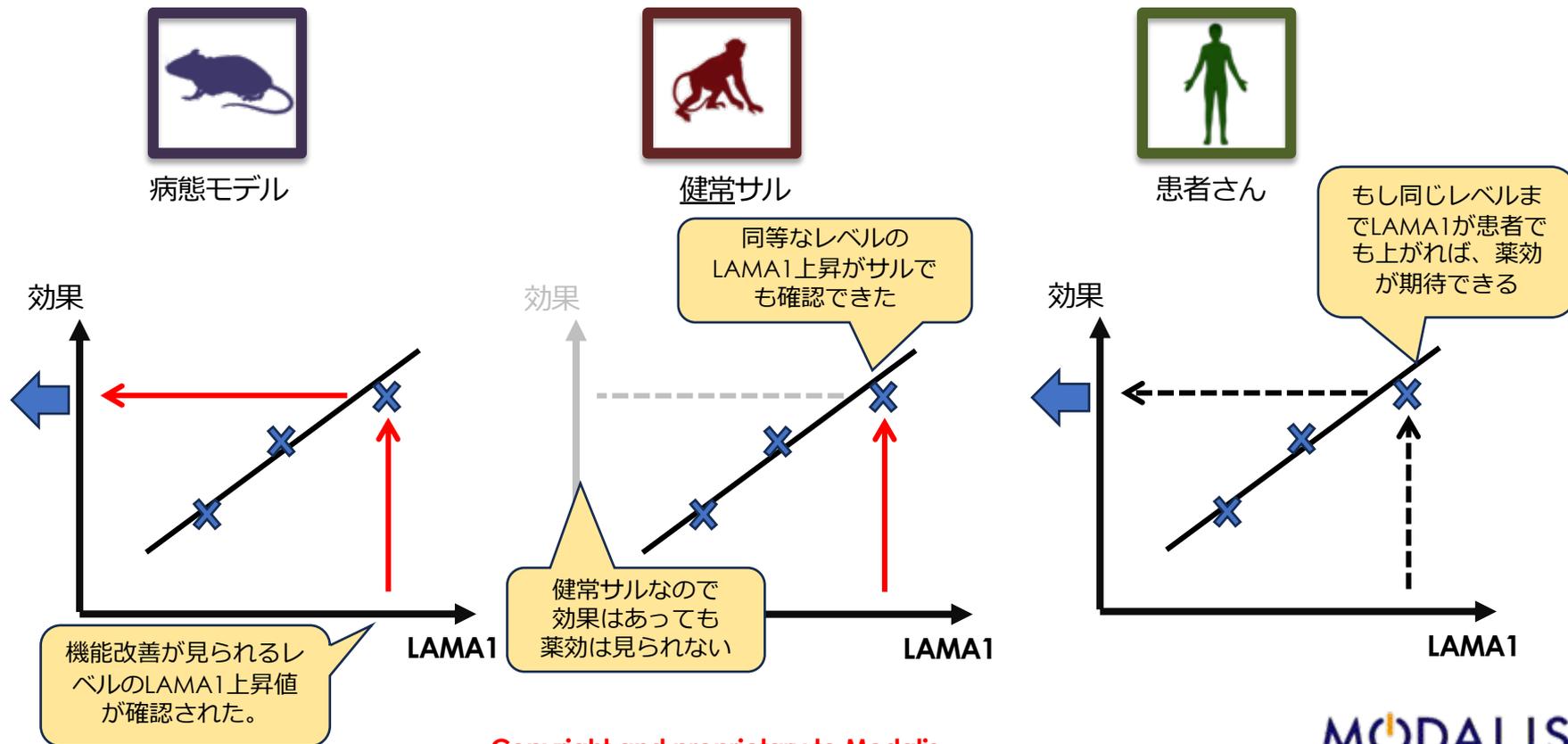
# MDL-101の投与によって、生存率は大幅に改善

## 病態モデルマウスの生存曲線



# サルで示された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

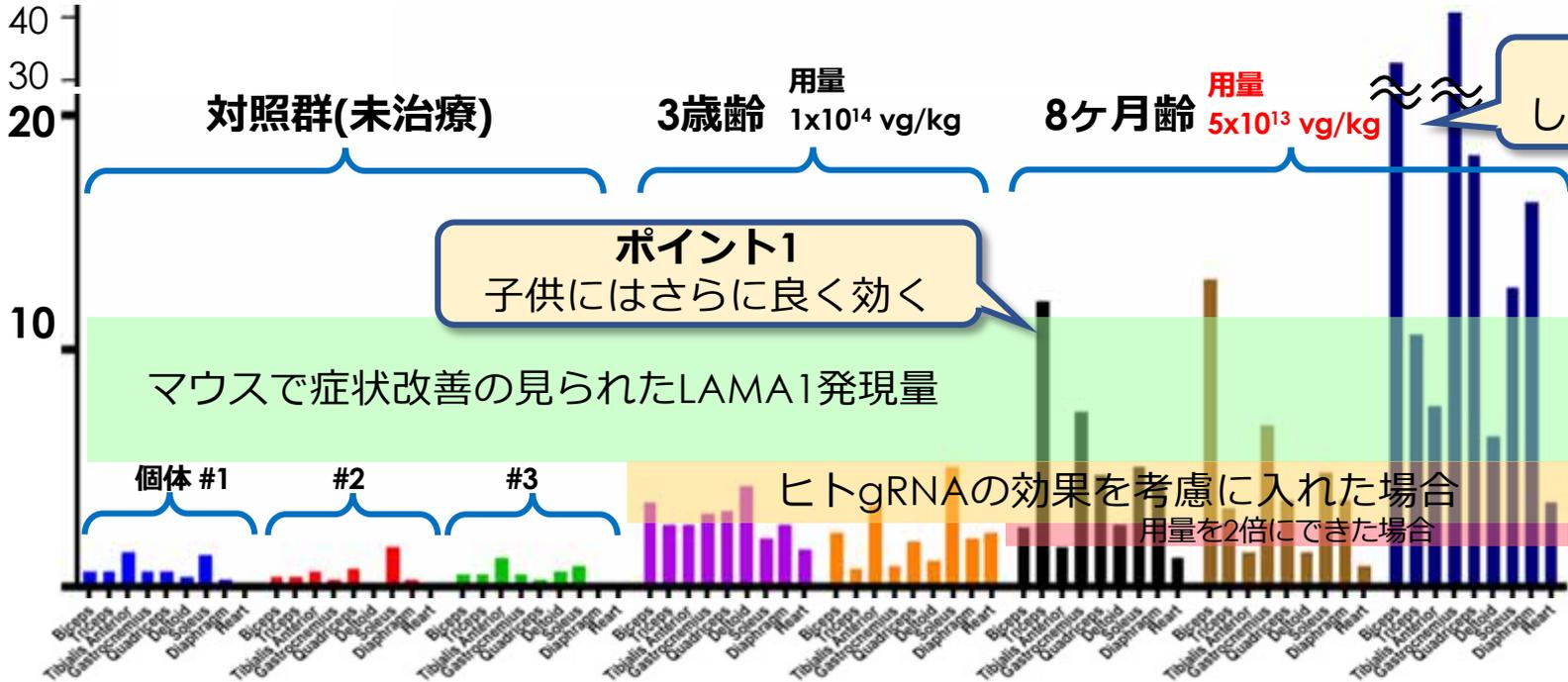




# サルにおいて、症状改善が見られるレベル以上のLAMA1発現を確認

## 健康サルのLAMA2に対するLAMA1の引き上げ効果

LAMA2に対するLAMA1の発現比率(%)



ヒトバージョンはサルバージョンの2倍の効果が認められている

## 論文掲載および学会発表など

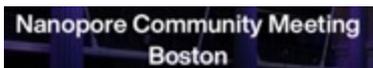
論文発表を皮切りに、カンファレンスにおいてもエピゲノム編集のリーダー企業として情報発信を継続



**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>

2024/3Qまで



2024/4Q



口頭報告:

演題名: **Epigenome editing with CRISPR-GNDM® as a treatment platform for unmet medical conditions**

日時: 2024年12月5日

セッション名: Progressing Epigenome Editors into the Clinic

報告内容

当社のMDL-101の開発の進捗状況と今後の戦略について

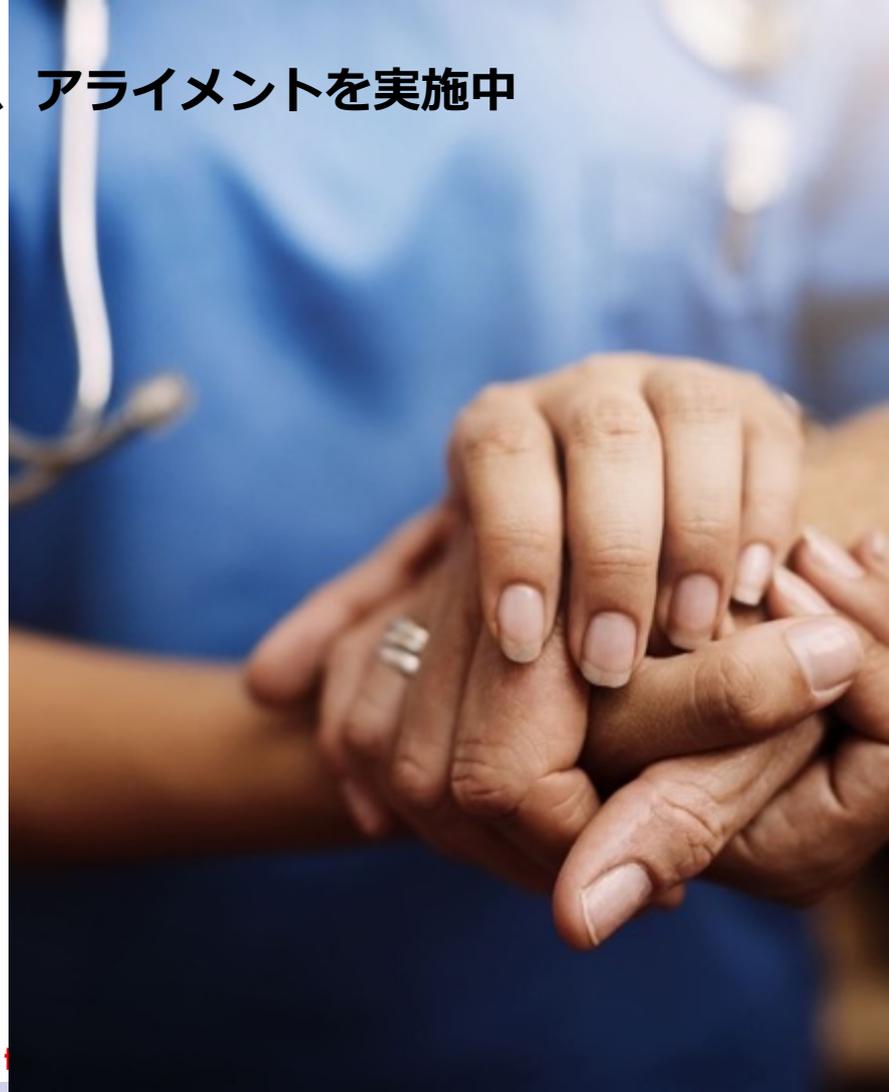
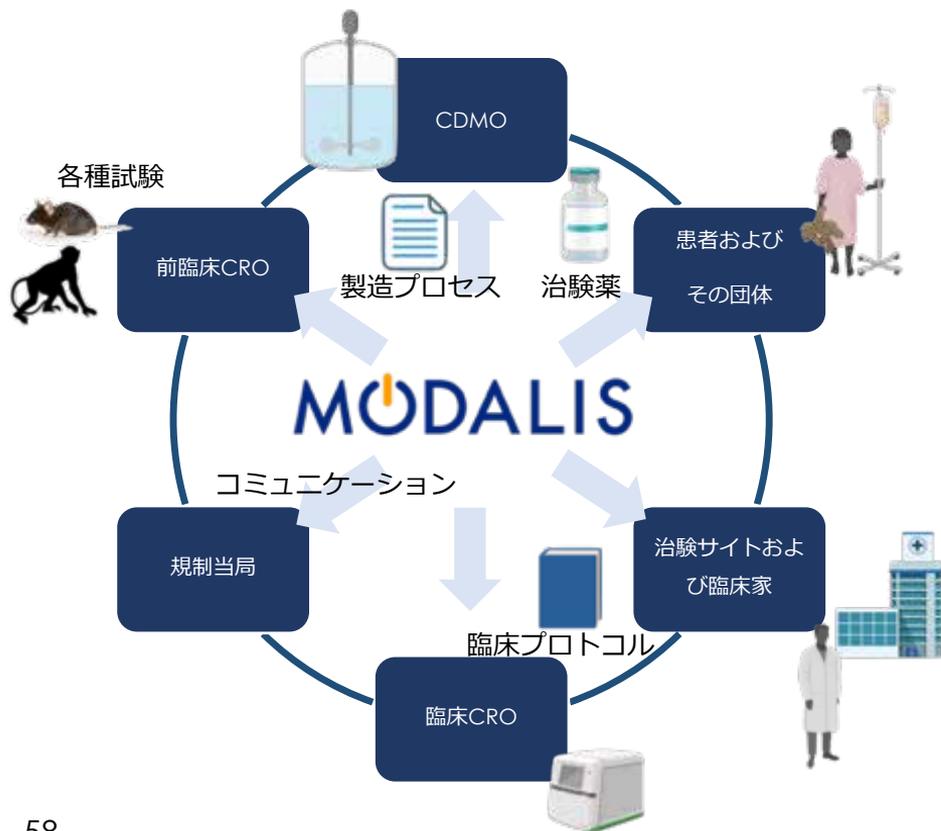
エピゲノム編集、改変キャプシドによる開発などで世界をリードする当社の成果に注目が集まった

## 論文の反響

- 製薬会社やバイオテック企業から提携に関する複数の問い合わせ
- 臨床試験参加の可能性についての問い合わせが世界各国から増加
  - 右上のはブラジルの2歳の女の子。当社MAオフィスを訪問
  - 右下の写真は、インドで生まれた1歳女の子。生後間もなく筋力低下を認められ、遺伝子診断の結果、LAMA2-CMDと判明  
(いずれもご両親の承諾を取って掲載)



# 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

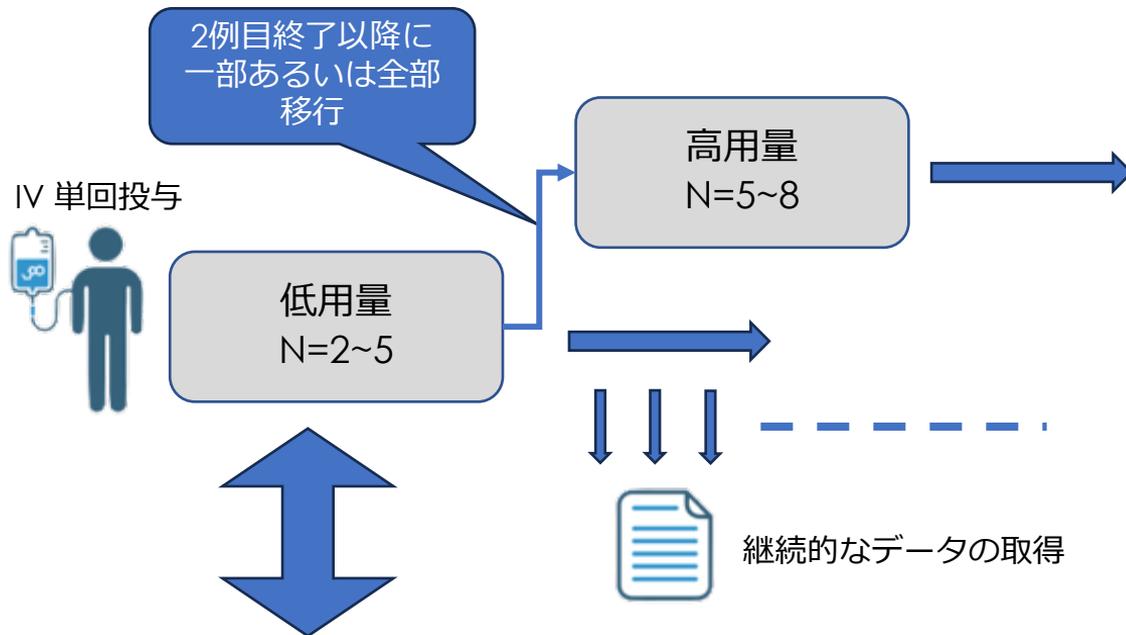


# MDL-101-001 臨床試験のデザイン

2用量のオープンラベル試験。自然経過観察試験との比較で薬効を検討

## フェーズ1/2 オープンラベル用量漸増試験の概要

- 36ヶ月齢あるいはそれ以下の患者(男女)
- 病態およびLama2遺伝子の変異 and/or 筋肉におけるLAMA2 タンパク量の顕著な低下
- 治療上における安定期
- 自律的歩行や座位が困難



Natural History Study(自然経過観察)との比較  
(NCT06354790, NCT04299321, NCT06132750)

## 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

### ➤ これまでの達成事項

- ✓ **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
- ✓ GLP tox試験への着手
- ✓ PreINDの追加レスポンス受領(12月)
- ✓ **ODD**および**RPDD**承認(9月および10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
- IND申請

## MDL-101は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

### 01

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

### 02

機能改善を含む強力な  
動物における**コンセプト**  
ト実証データ

### 03

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

### 04

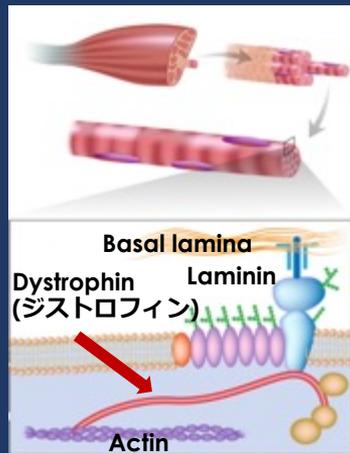
マウスおよびサルの実験で**安全性上障害**のあるような問題は確認されなかった

# 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



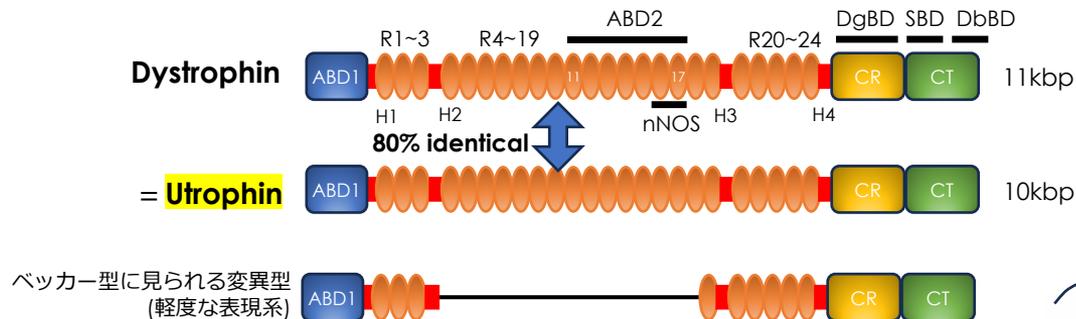
Source: \*research and markets

罹患率	<b>3,500~5,000人の男子新生児に1人</b>	比較的頻度の高い遺伝性疾患
発症	<b>3歳から6歳</b> 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 <b>最も重い臨床症状</b>	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	<b>Dystrophin</b> 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	<b>\$1.1B*</b> 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

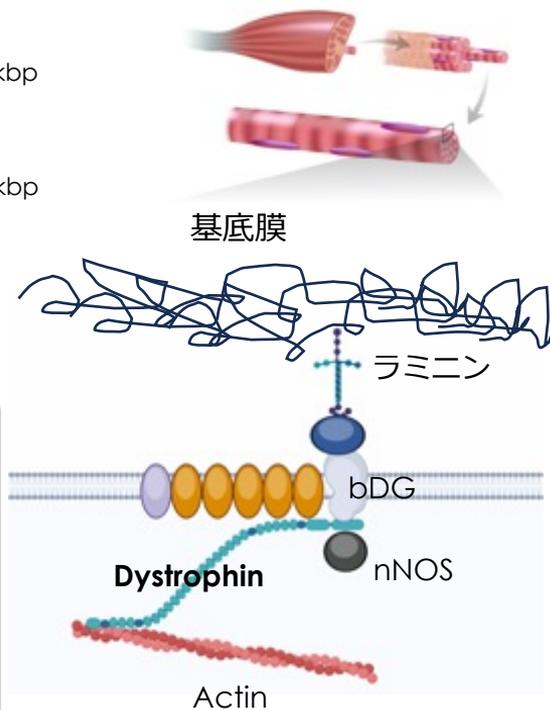
# Dystrophinの生体内での機能と構造

現在の上市薬はAAV搭載可能なサイズにするために機能を犠牲にして小型化したタンパクを使っている

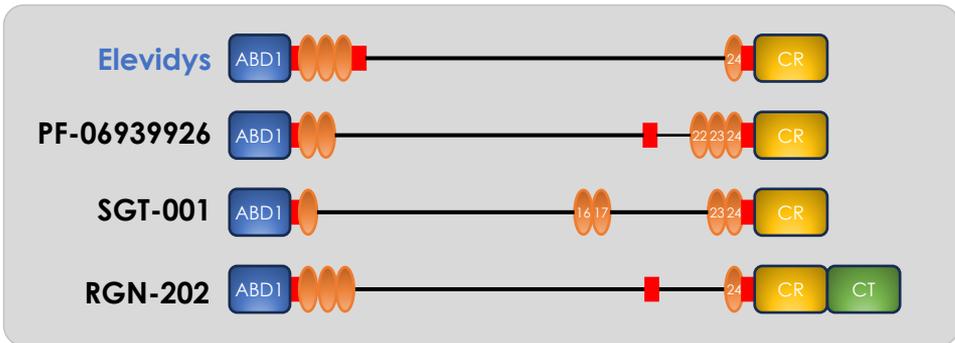
## Dystrophin/UtrophinとミニDystrophinの構造



## Dystrophinの機能部位

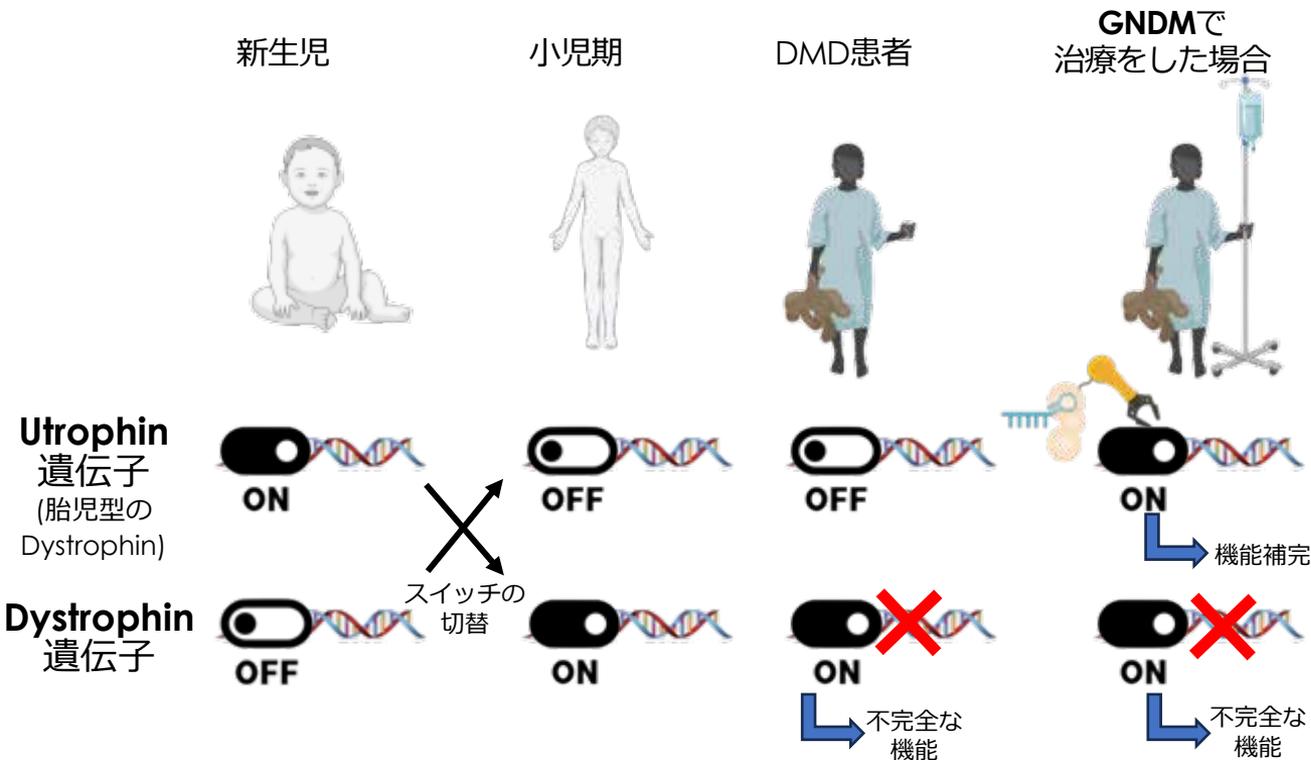


競合  
開発品

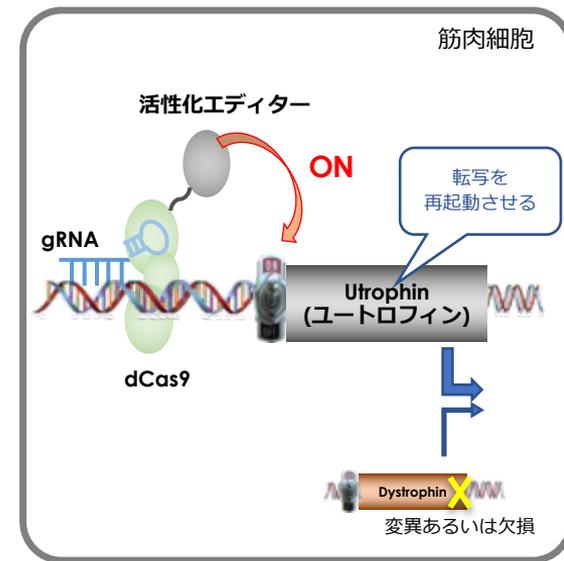


# MDL-201 の治療コンセプト

成長の過程でスリープモードに入っているUtrophin遺伝子を再起動して、異常Dystrophinの機能を補完する



## MDL-201の作用機序



GNDMによるUtrophinの活性化はミニDystrophinによる補完よりも優れた薬効を示す可能性が示唆されている

# MDL-201 はDMD治療遺伝子治療としてmicro/mini-dystrophinアプローチを凌駕するベストインクラスの治療法となり得る

01

μディストロフィンでは欠如している機能部位をUtrophinは保持している。

02

マウス病態モデルにおいてμ-Dystrophinより高い機能改善を示している。

03

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

# 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

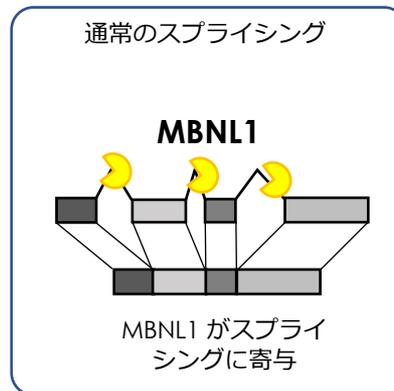
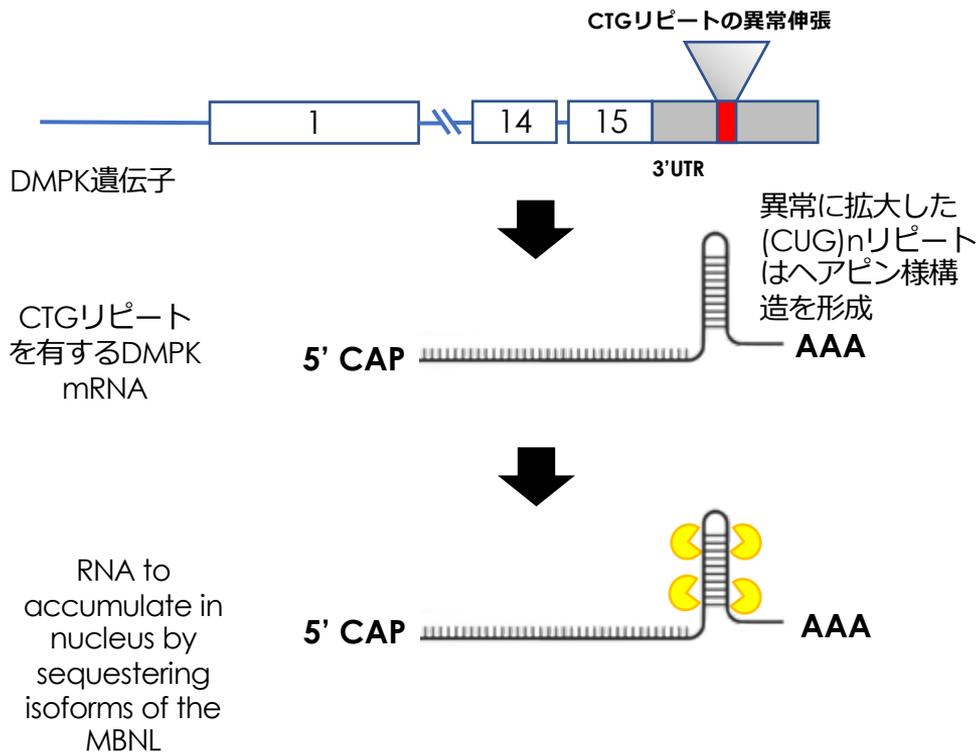
<b>MDL-202</b>  ファーストインクラスとなり得る治療	<b>罹患率</b>	<b>1万人に約1~4.8人</b> (2300人に1人*)	DMは、ヨーロッパ系の成人において最も一般的な筋ジストロフィーである。
	<b>発症</b>	患者により症状の重篤度や発症年齢は様々	発症年齢は <b>20~70歳</b> (典型的な発症は <b>40歳以降</b> )
	<b>病態</b>	筋力低下と萎縮、筋緊張症	DMは随意筋の筋力低下を引き起こすが、筋力低下の程度や最も影響を受ける筋肉は、DMの種類や障害者の年齢によって大きく異なる。
	<b>原因</b>	<b>DMPK 遺伝子の3'側 非翻訳領域の CTG 反復配列が異常伸長</b>	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
	<b>市場規模</b>	<b>\$2.2B#</b>  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はスプライシング異常が原因

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

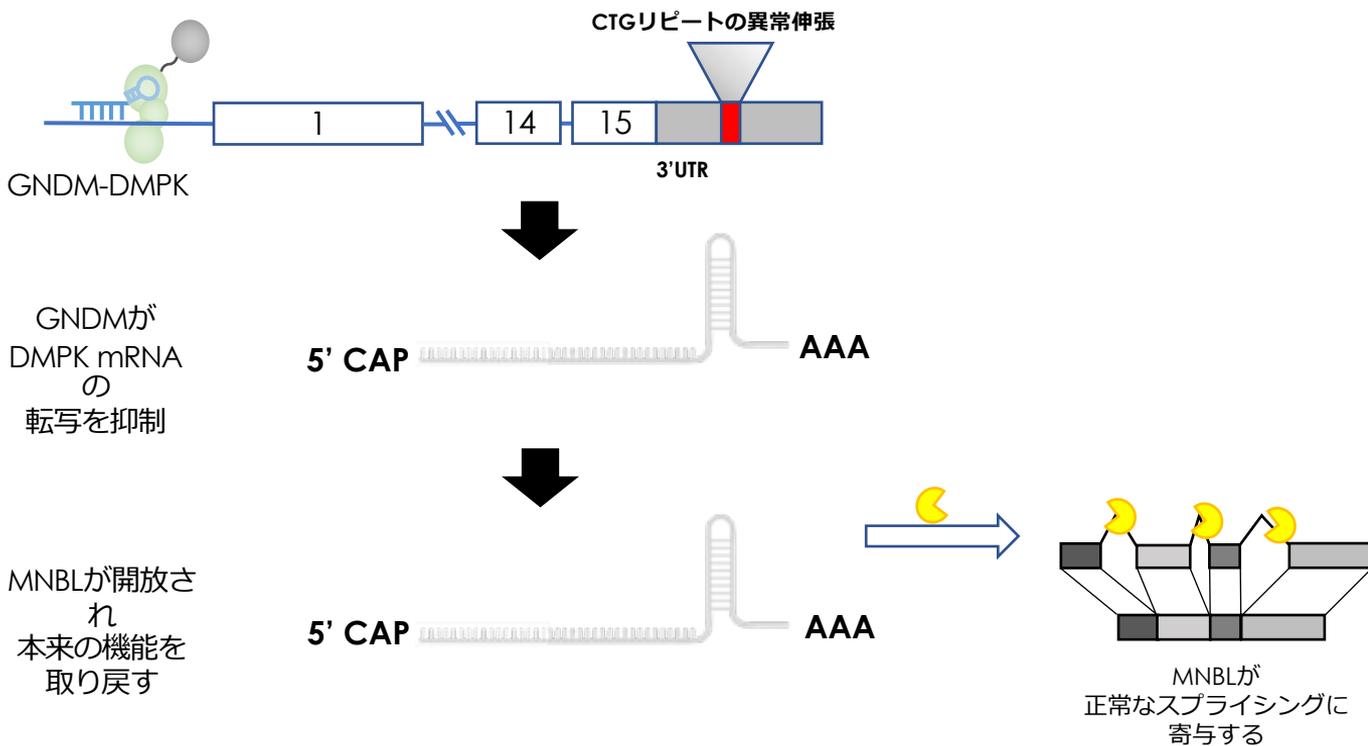
## DM1発症のメカニズム



# MDL-202はDMPK遺伝子の転写抑制を通じて治療効果をもたらす

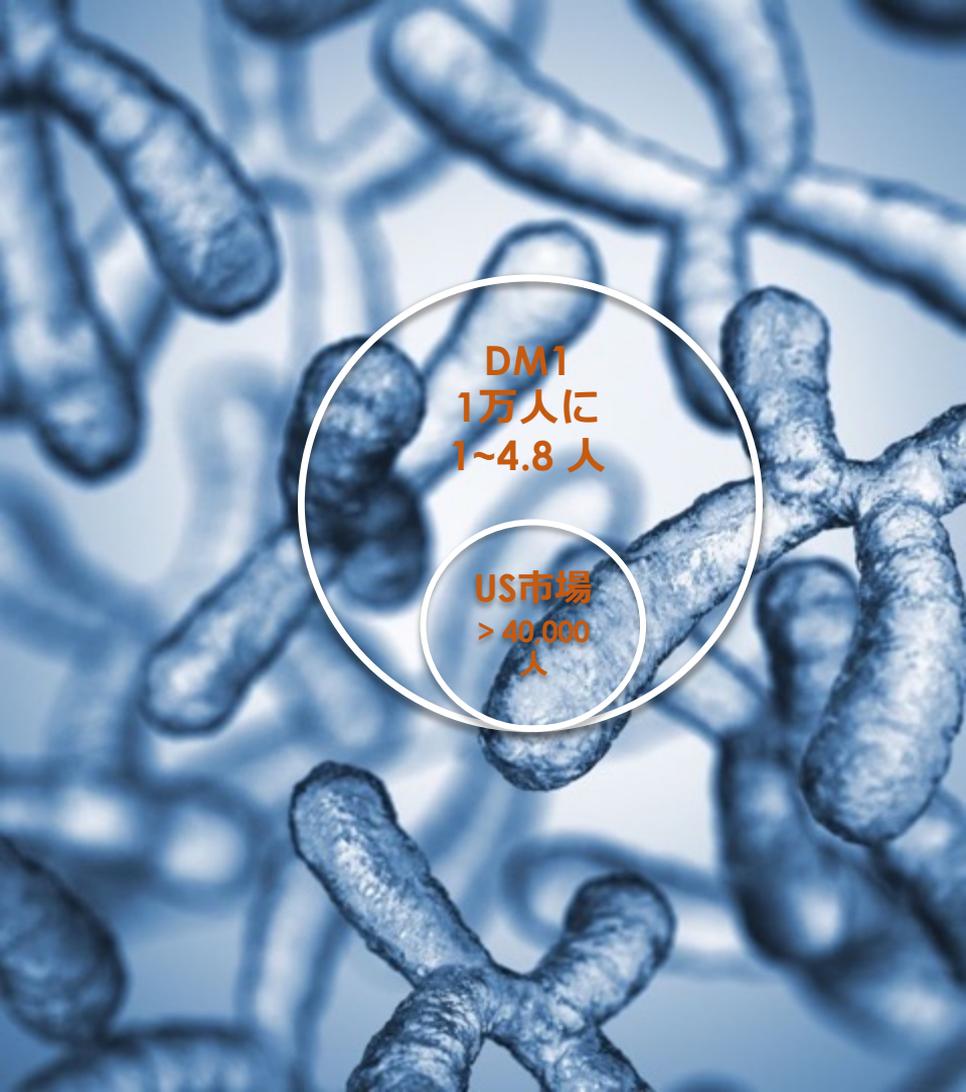
CTGリピートからMBNLタンパクを開放し、本来の機能を果たせるようにする

## MDL-202の動作メカニズム



## DM1の罹患数は筋肉疾患の中でも比較的大きい

- USの罹患数は8,000-10,000人とされていた、近年の全世界的なスクリーニングの結果、変異を持つ患者数は10,000人に4.8人と上方修正された
- DM1には新生児から大人まで広く罹患
- USでは40,000人以上 (Japan10,000人以上)



DM1  
1万人に  
1~4.8人

US市場  
> 40,000  
人

# MDL-202 はDM1治療遺伝子治療として合理的な開発可能性を提供する

01

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

02

大規模製造が現実的な製造方法を確立できている

03

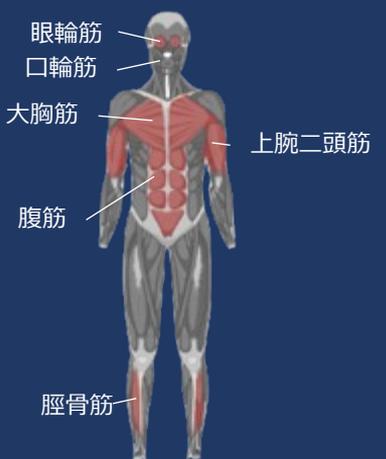
プラットフォームを共有するMDL-101でpreINDを経験していることから、薬事プロセスを理解している

# 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ラスとなり得る治療



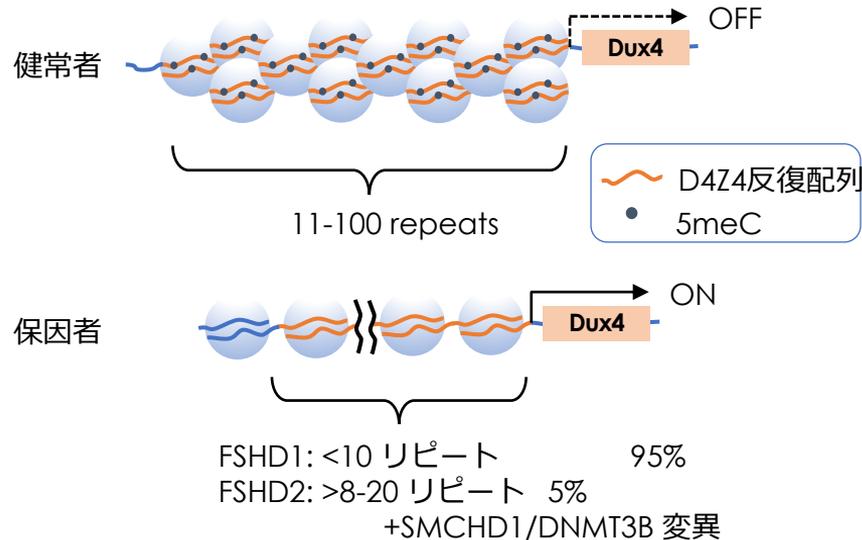
眼輪筋  
口輪筋  
大胸筋  
腹筋  
脛骨筋  
上腕二頭筋

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代まで認識されないことが多く、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もある 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(5%), 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.0000000000011425> Orphanet, Raymond A. Huml MD A concise guide

# FSHDはDux4遺伝子の異常発現によって生じる

成長した骨格筋においてはDux4は本来抑制されていなければならない



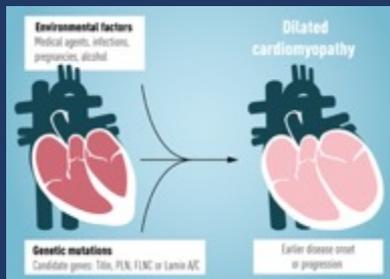
- chr4の4q35にあるD4Z4反復領域
- 健常者には多数の高メチル化D4Z4反復配列がある。
- FSHD-1及び-2罹患者ではD4Z4リピートが低メチル化されている。
- FSHD-1非発症または非発症では、D4Z4リピートの数は少ないが、メチル化度は高い。

# 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	<b>250-2500に1人*</b> >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 <b>20-60歳</b> で発症	
病態	<b>約50%が突然死</b>	未治療だと1年生存率は70-75%, 5年だと50%
原因	<b>TTN, MYH7, MYBPC3の遺伝子変異他</b>	
市場規模	<b>\$300M以上</b>	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>>AAVの搭載可能サイズ4.7kb

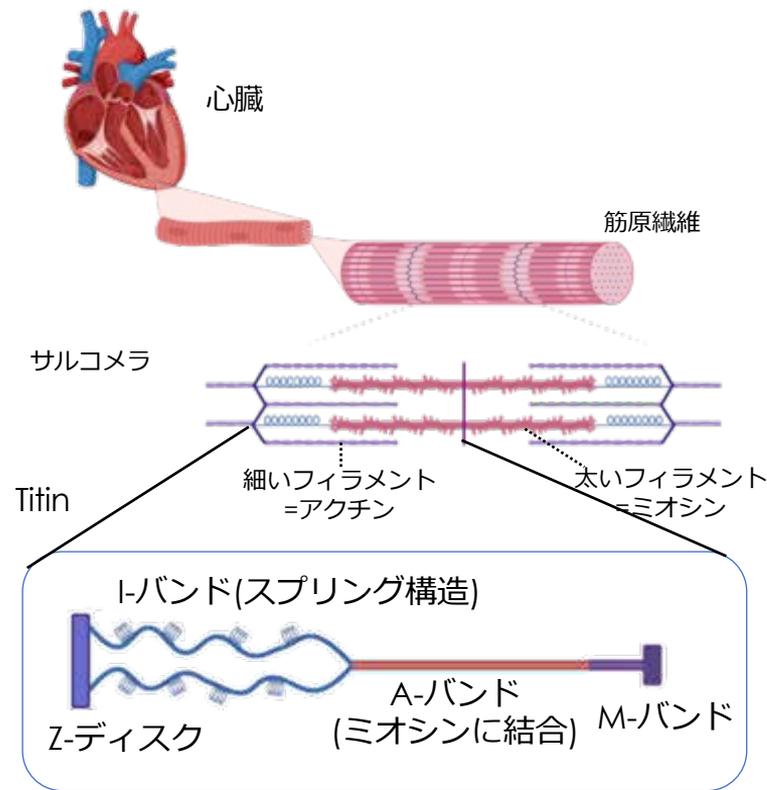
- 363 エクソン
- サルコメラ中のバネとして機能

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

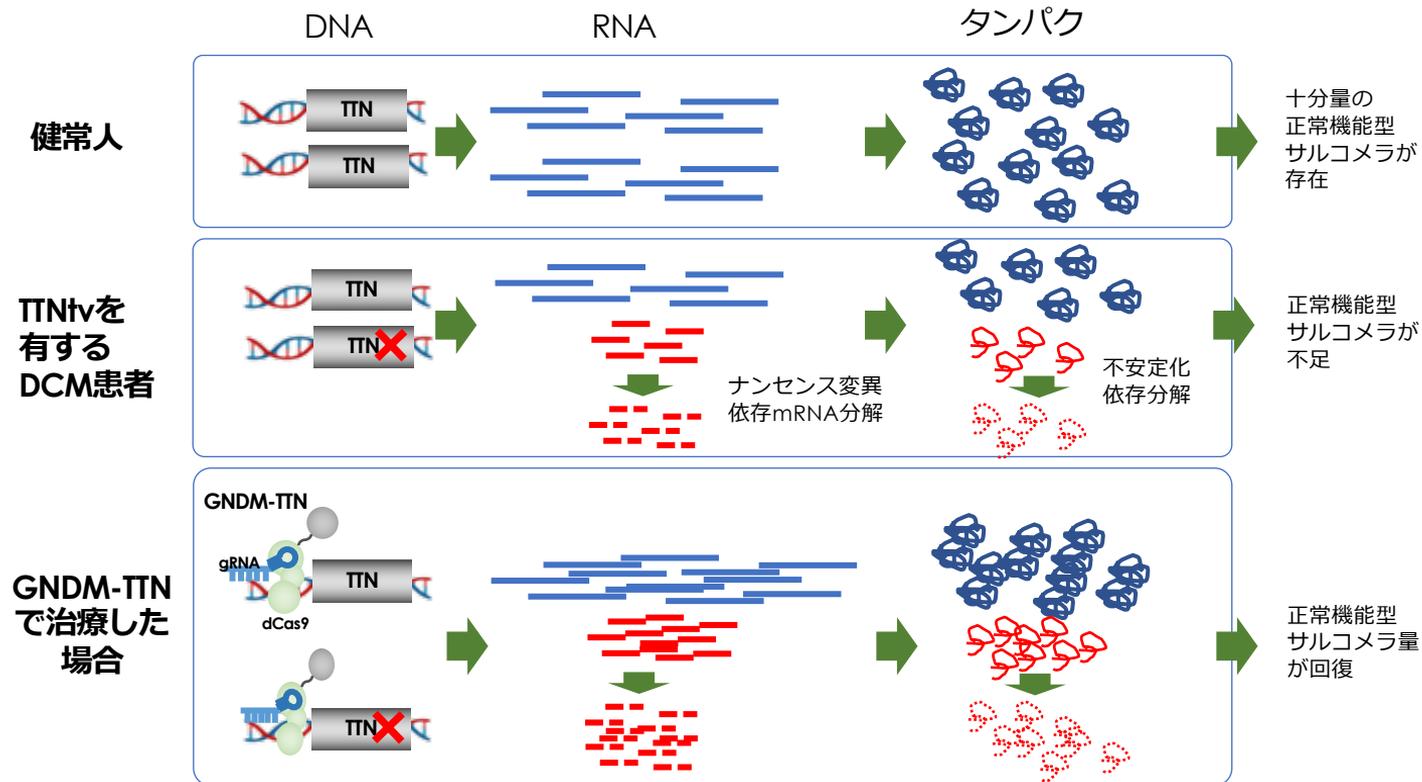
~90%の変異は**欠失変異** (TTNtv)



# MDL-105はTTNの転写活性化によりTTNタンパク量を正常値に戻す

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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

# MDL-105 の進捗サマリー

## ➤ これまでの進捗

- ヒト gRNA のスクリーニング実施
  - 特許出願
- 病態モデル動物を導入による検証
  - TTN 短縮変異モデルマウスでモデル自体の再現性が取れず
- 動物による PoC 検証に着手
  - 筋肉選択的キャプシドの採用
- 外部アドバイザーとのディスカッション

## ➤ 今後の予定:

- 検証可能動物モデルの探索
- 共同研究などリソースの手当を検討
- PreINDはモデルマウス試験の評価や資金手当を条件に時期などを再検討

# 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

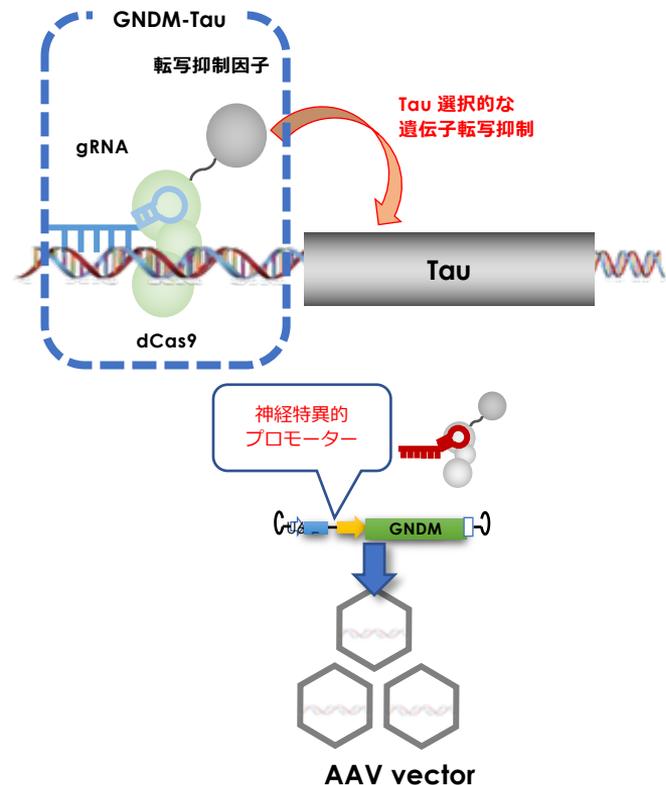
## MDL-104

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りうる治療

罹患率	<b>65歳以上の9人に1人*</b> (全世界で5500万人)	認知症の原因の60-80%
発症	発症後 <b>6-8年</b> で進行	個人差はあるが、ゆっくりと慢性的に進行
病態	<b>記憶障害</b> 特に <b>最近学習した情報</b>	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	神経伝達物質の減少 アミロイドβの蓄積 <b>タウタンパク質の蓄積</b>	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	<b>\$4.2B</b> 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

# MDL-104はTauを転写レベルで抑制する



- 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

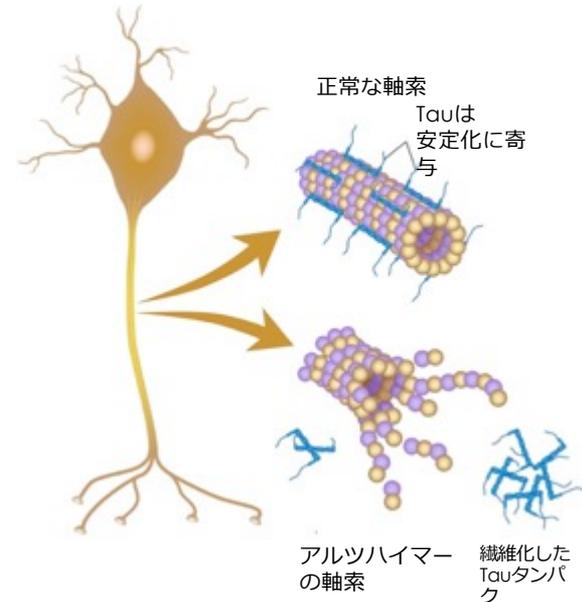
# アルツハイマー型及び前頭側頭型認知症が入り口の対象疾患

	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

# 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)
    - FTLD (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A $\beta$ よりも臨床的障害とよりよく相関するため、A $\beta$ 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

# MDL-104 の進捗サマリー

## ➤ これまでの進捗

- 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 の実施
- 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)

## ➤ 今後の予定:

- Capsidなど送達方法に探索
- PreINDおよびINDは、キャプシドなどデリバリーへの目処の対処と資金手当を条件に時期などを再検討

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)

# エンジェルマン症候群

UBE3A遺伝子の発現異常によって生じる神経症状

<b>MDL-206</b> UBE3A遺伝子の発現抑制の解除によるファーストインクラスになりうる治療法	<b>罹患率</b>	<b>1万-2万人に1人</b>	約6万ケース（グローバル, 2017） US：約2万ケース
	<b>発症</b>	生後6か月～1年で摂食障害、低血圧、発達障害等の症状	てんかん症状は2-3歳で発症
	<b>病態</b>	知的障害、言語障害、小頭症、巨口症、小上顎症、顎前突症、神経症状（てんかん性の発作）	その他の病態：活発性過剰、移り気、興奮性、睡眠障害、熱に敏感、水への過度な興味、年齢が進むと、顔面肥大等が見られる
	<b>原因</b>	<b>UBE3A発現異常</b>	異なる遺伝子メカニズムが報告 5-26%の患者は原因遺伝子不明
	<b>市場規模</b>	<b>\$330M</b> 2017	US, EU5(ドイツ、フランス、イタリア、スペイン、UK) 日本

Source: Orpha.net

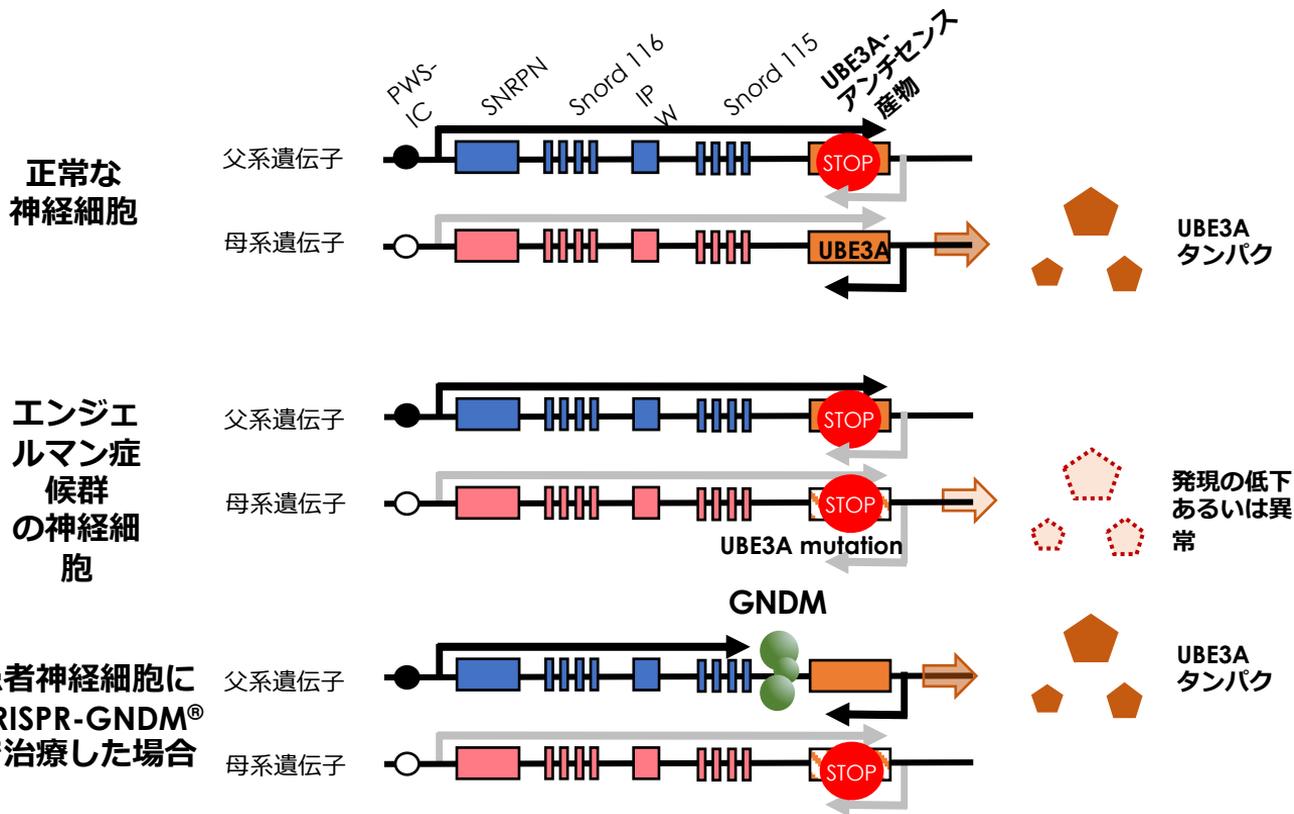
[Angelman syndrome Market and Epidemiology forecast \(delveinsight.com\)](https://delveinsight.com)

## エンジェルマン症候群とは

- エンジェルマン症候群（Angelman syndrome: AS）は新生児の1.5万人に1人あるいは、世界中で50万人の患者さんのいる神経性遺伝子疾患です。
- この疾患の原因は母由来の第15染色体上にある **UBE3A** 遺伝子の機能喪失によって生じます。
- AS は自閉症、痙攣あるいはプラダー・ウィリ症候群様の症状を呈します。
- AS は生後**6 – 12ヶ月**.で診断に至り、共通の症状として重度の**精神発達の遅れ、てんかん発作、失調性運動障害**などを伴います。

出典: Angelman Syndrome Foundation及び難病情報センター

# CRISPR-GNDM<sup>®</sup>によって抑制機構を解除することによりUBE3A 遺伝子の発現を正常化する



## MDL-206 の進捗サマリー

### ➤ これまでの進捗

- CRISPR-GNDM® に基づく分子のコンセプト実証を疾患モデルマウスにおいて確立
- UBE3A ヘテロマウスに対する GNDM 導入で UBE3A 遺伝子の上昇を確認

### ➤ 今後の予定:

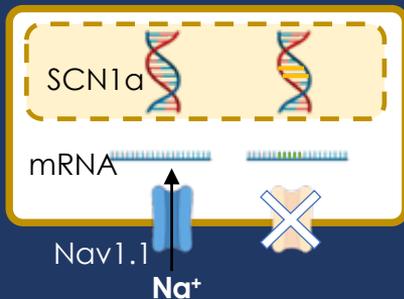
- 他モダリティによるアプローチとの優位性検証
- 投与ルート、キャプシドの変更などを含み、臨床へ向けた開発戦略の立案及び検証
- パートナリングなどリソースの手当に向けた取り組み

# Dravet(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

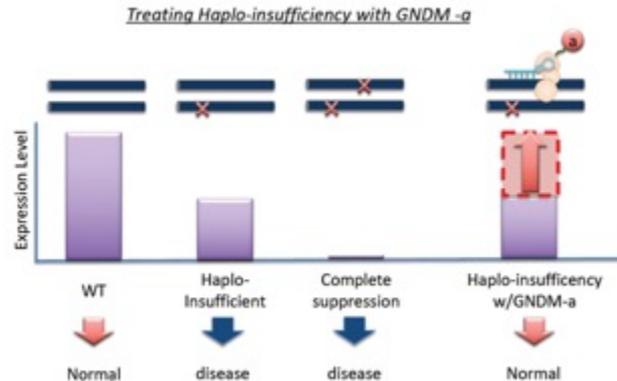
ベスト・イン・クラスならびに精密医療として初めてのドラベ症候群治療薬となる可能性



出典: \*Epilepsy foundation #Technavio

罹患率	<b>2~4万人に1人*</b> USで約1万人	
発症	<b>てんかん症状は 1~5歳齢に発症</b>	
病態	<b>患者さんの 約10-20% は 成人前に死亡</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SUDEP (てんかん患者の突然死)</li><li>• てんかん重積状態 (SE)</li><li>• 自閉症様スペクトラム (ASD)</li><li>• 注意欠陥多動性障害 (ADHD)</li></ul>
原因	<b>SCN1A遺伝子の変異</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SCN1a遺伝子の片側アレルの異常によるハプロ不全疾患</li></ul>
市場規模	<b>US\$500M+</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 現在、根本治療薬は不在</li><li>• 市場は年平均成長率9.6%で成長 # 新規治療薬が牽引</li></ul>

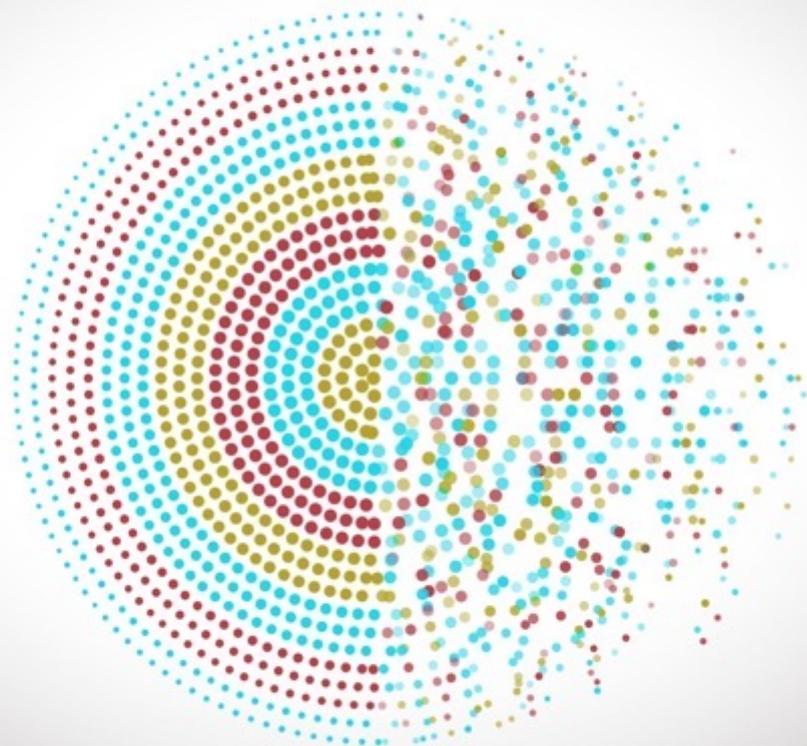
# SCN1αタンパクの発現を引き上げることが治療の戦略目標



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)	• Scn1α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-Scn1α	• Scn1α 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-Scn1α	• Scn1α 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 • Scn1α 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Scn1αを発現させる(ただしSCN1α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Scn1αのmRNAの発現を上昇させる	ICV	前臨床	2020

# MDL-101、201、 202関連の特許 が日本、中国で 査定、登録

- LAMA1特許、日本で査定(25年1月)
  - CRISPR-GNDM<sup>®</sup>を用いたLAMA1を標的としたLAMA2-CMDの治療法
  - 特願2022-509664
- UTRN特許、中国で査定(6月)
  - METHOD FOR TREATING MUSCULAR DYSTROPHY BY TARGETING UTROPHIN GENE
  - CN201980075173.0
- DMPK特許、中国(6月)、日本(9月)で査定
  - METHOD FOR TREATING MUSCULAR DYSTROPHY BY TARGETING DMPK GENE
  - CN113785066B 特願2022-518586



## 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"> <li>マウス病態モデルでのPoC</li> <li>サルにおけるターゲットエンゲージメント</li> <li>Pre-IND実施</li> <li>製造プロセスの確立</li> <li>ODD and RPDD受領</li> <li>データプレゼンテーション(7. 8, 9, 12月)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLP-Tox</li> <li>GMP製造</li> <li>IND (2025)</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>動物モデルにおけるPoCを確立               <ul style="list-style-type: none"> <li>MDL-201 (DMD)</li> <li>MDL-104 (タウオパチー)</li> <li>MDL-205 (エンジェルマン症候群)</li> <li>MDL-207 (ドラベ症候群)</li> </ul> </li> <li>MDL-103 (FSHD)</li> <li>MDL-105 (DCM)</li> <li><b>JCRとの共同研究第2ステップへ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ginkgo Bioworksとの提携</li> <li>GenixCure社とのMOU締結</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>新キャプシド版GNDMへの移行(MDL-201)と動物モデルによる検証</li> <li>中枢神経プログラムに最適なキャプシドの探索と投与ルートの検討</li> <li>パートナーリングによる開発資金の手当て</li> <li>動物モデルにおけるPoC確立</li> <li>研究の継続と次のマイルストーンの達成</li> </ul>

# 5. 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

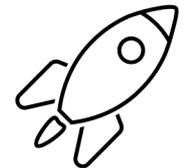
MDL-101

患者規模の大きい対象疾患へと展開

MDL-201,202

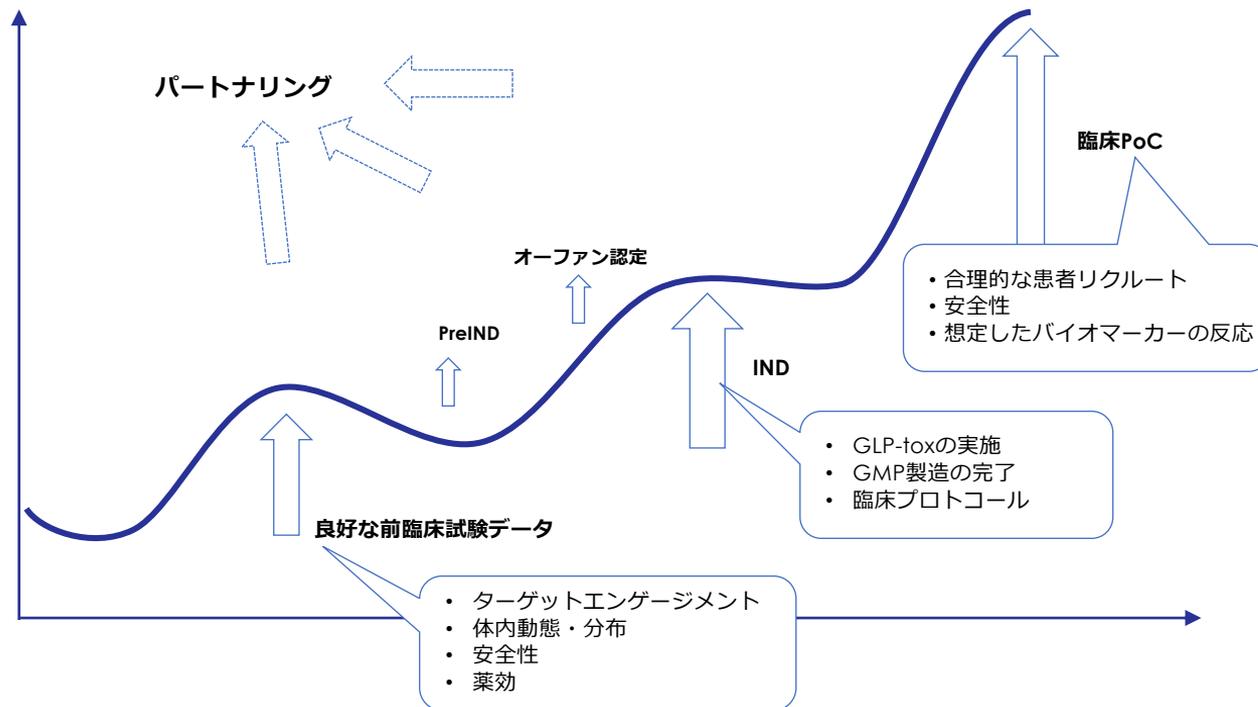
よりチャレンジングな  
テーマへ拡大

その他のプログラム



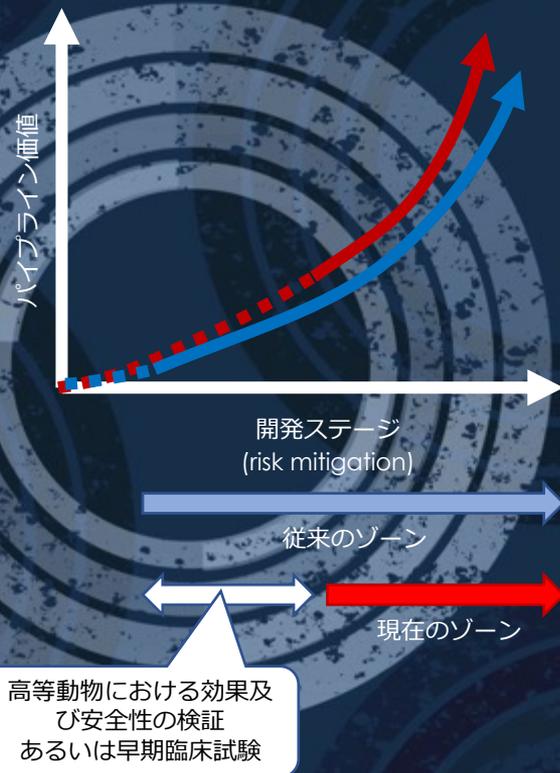
# バイオテック企業の一般的な価値変曲点(バリューインフレクションポイント)

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。



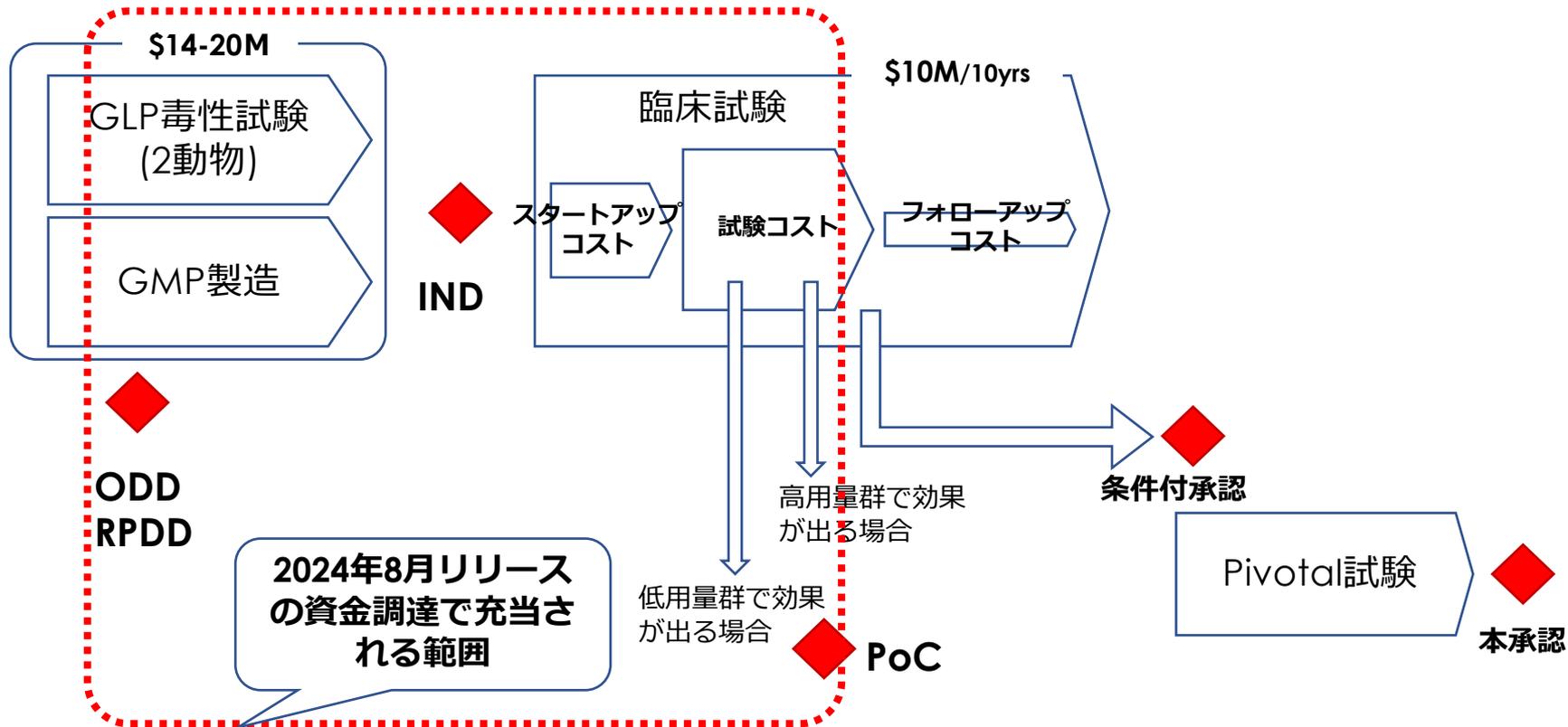
資金調達の狙い



次の価値変曲点  
までの資金確保

- バイオテック業界のパートナーリングハードルが上がった結果、P2あるいはPoC以降が前提条件になった。
  - 2023年のデータによれば、P3ステージにあるアセットのうち、わずか9.1%がパートナーリング\*
- PoCまで到達する資金の確保が、バイオ冬の時代を越冬するための重要なポイント
- 逆に、PoCまで自力で実現できた場合、自社販売(=より高い利益率の可能性)も射程圏に

# MDL-101のバリューインフレクションポイントと到達までに必要となる資金

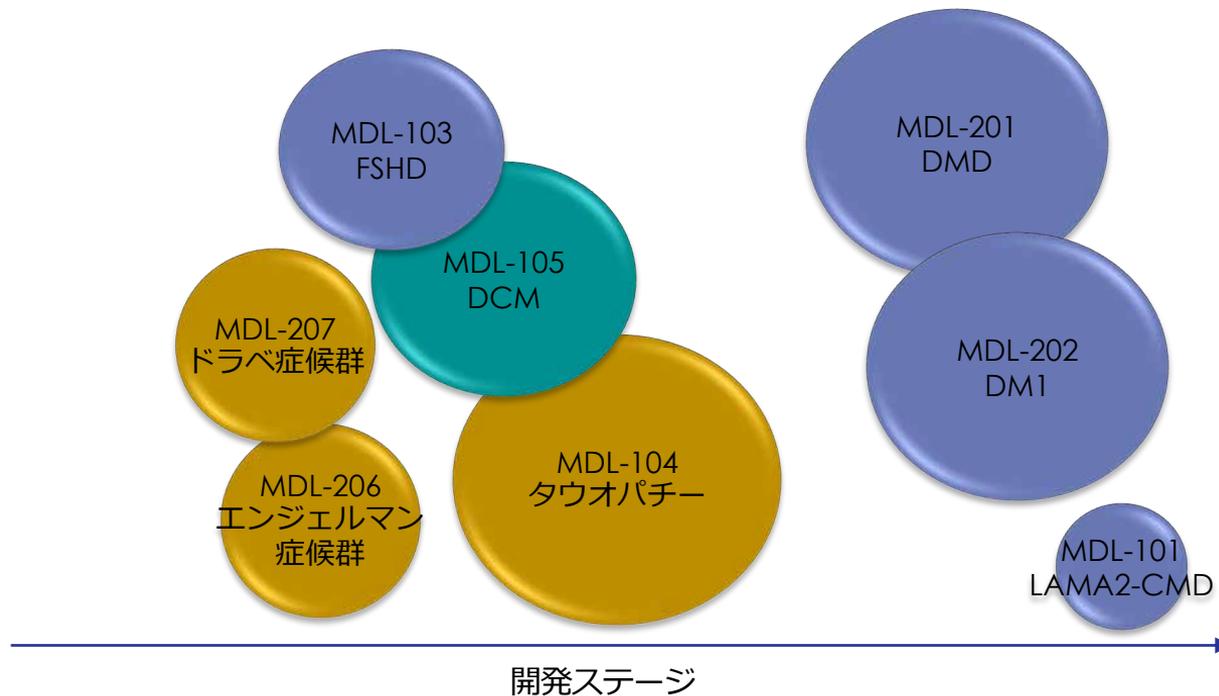


注) 資金需要は主にドルで発生するためにドルで記載しており、日本円相当額は為替によって変動する可能性があります。

# 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

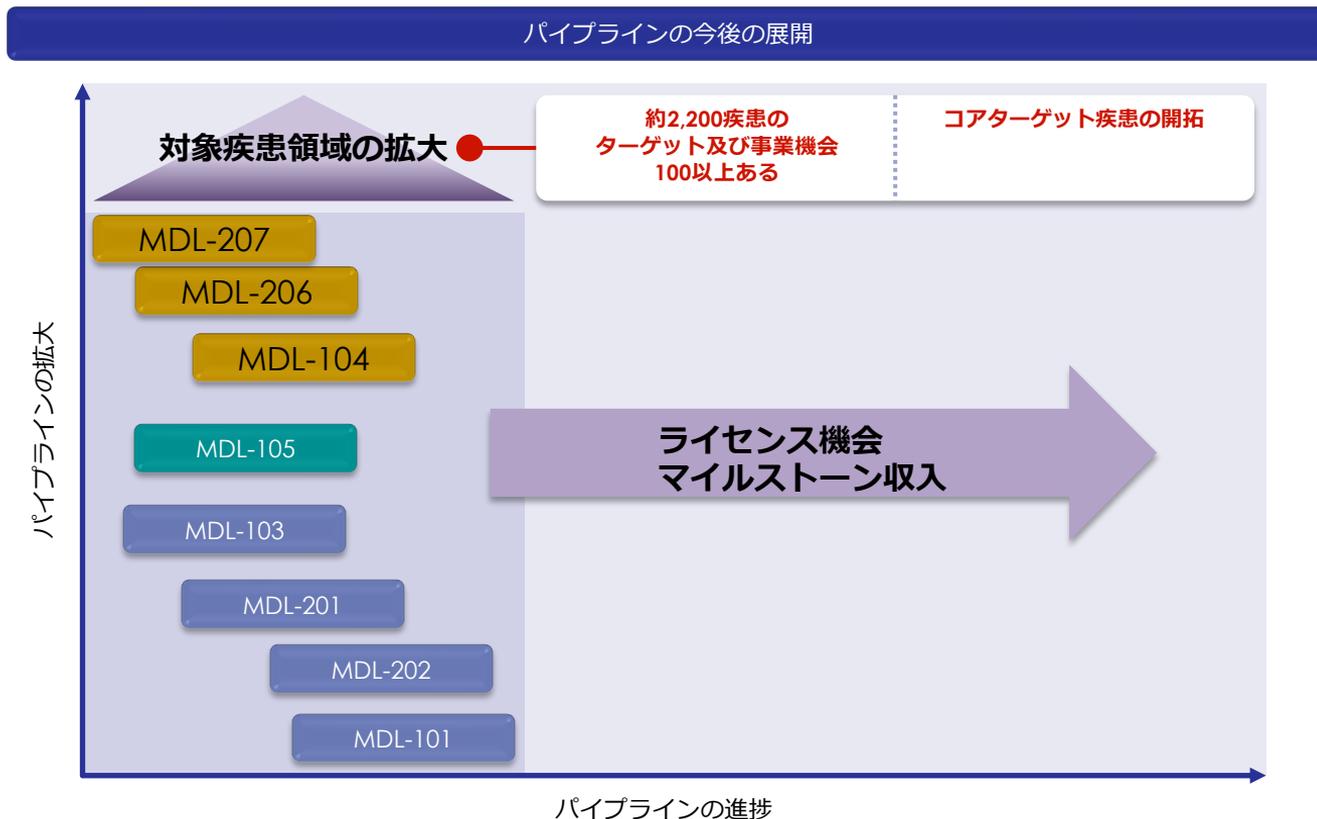
## モダリスの開発パイプライン



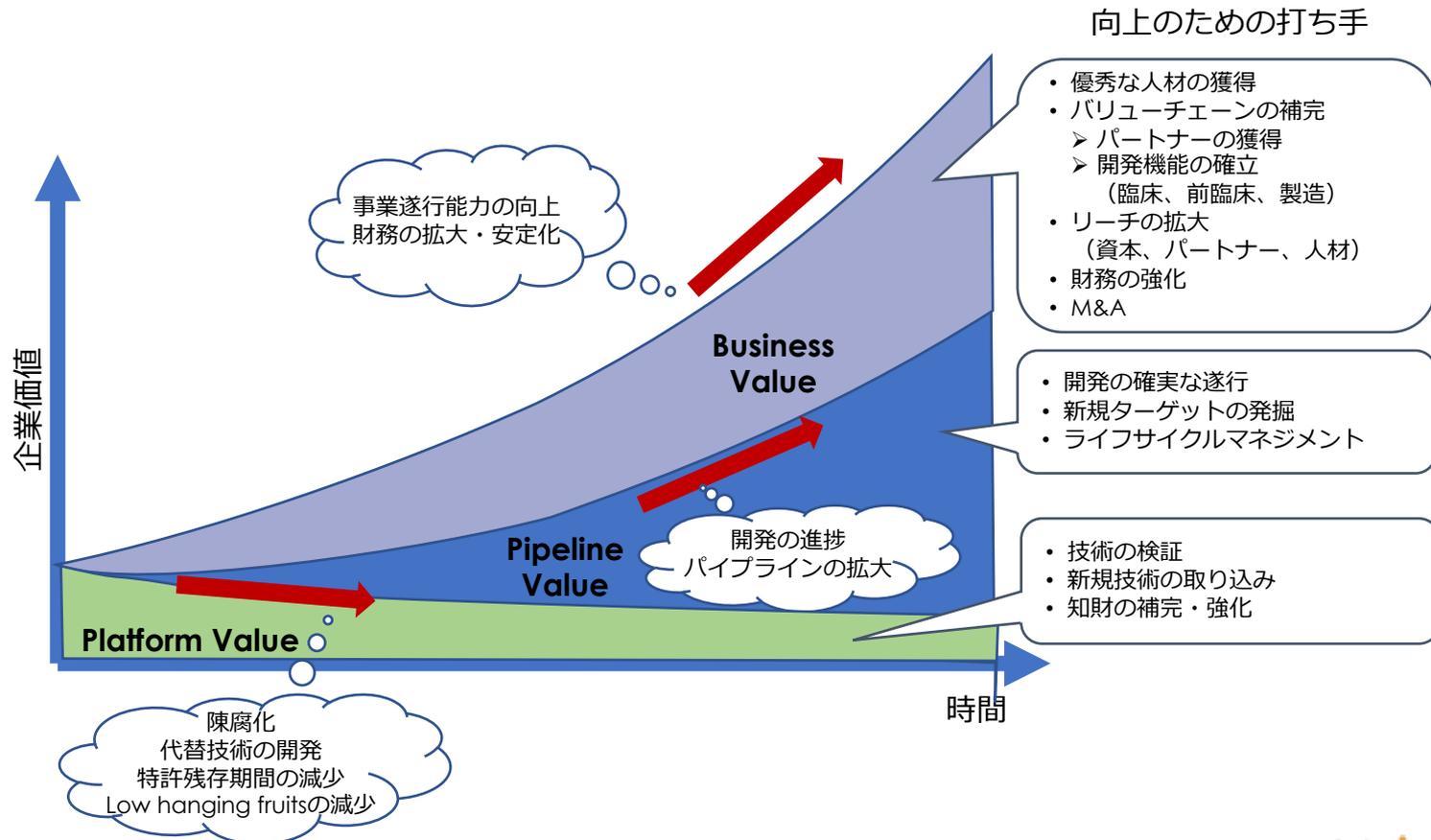
※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

# 成長戦略

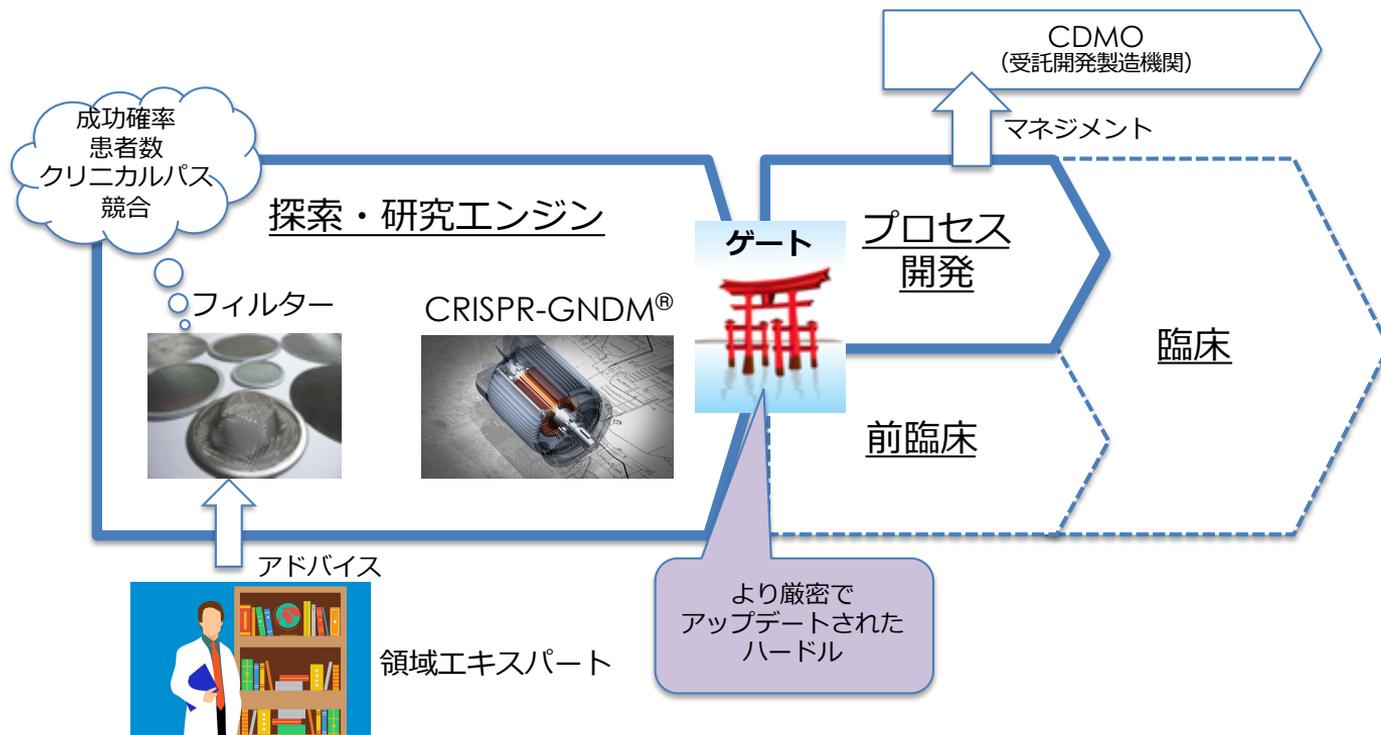
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富



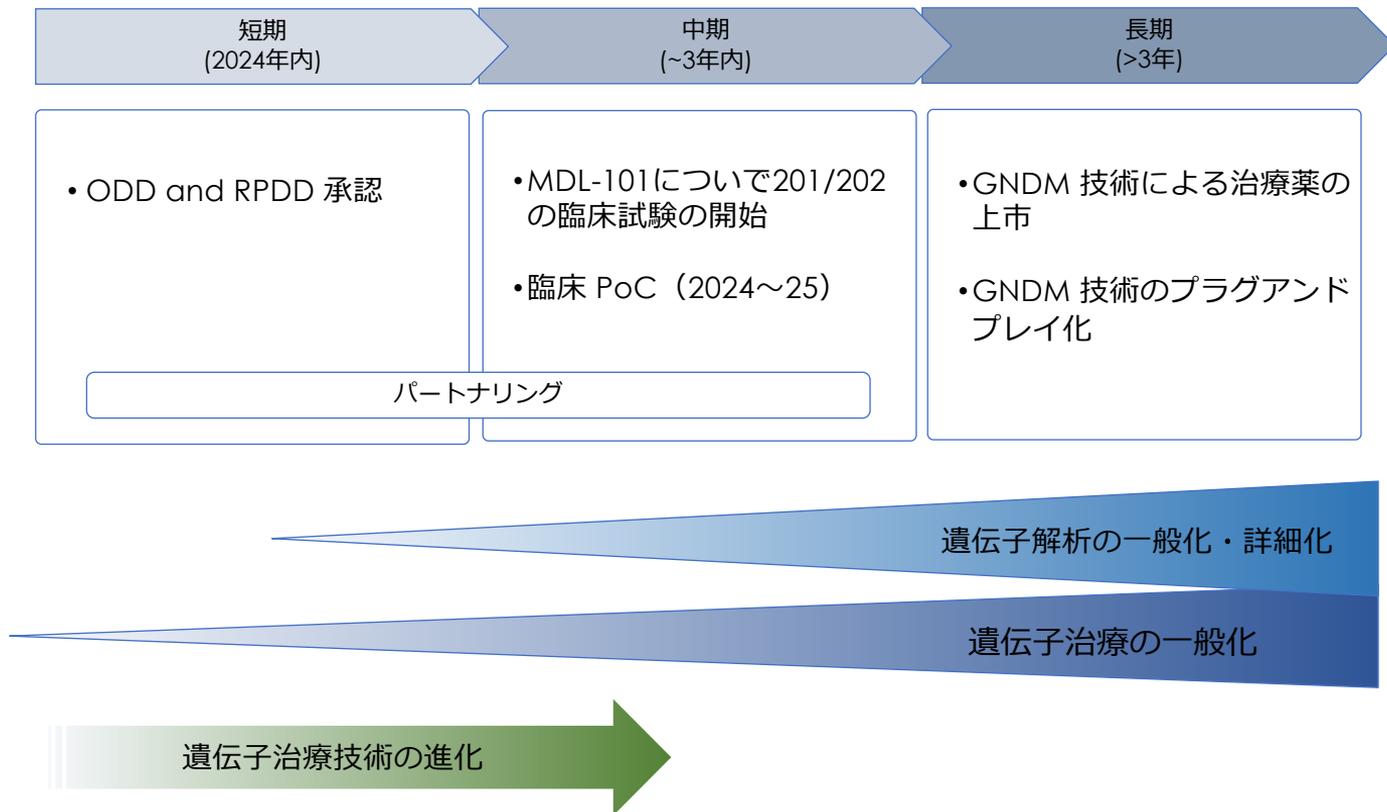
# Modalisの企業価値の構成と拡大のための施策



# 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



# モダリスが見ている未来



## 6. リスク情報



## 認識するリスク及び対応策（1）

大項目	主要なリスク	顕在化の可能性	顕在化した際の影響度	リスク対応策
(1) 遺伝子治療薬の研究開発に関するリスク	先端医療であることから機会である一方で思わぬ問題が生じるリスク	低	大	常に最先端の科学技術や関連企業をモニタリングし、適切な判断、アクションを実施
	競合する新技術が出現する可能性あるいは個別の疾患で他のモダリティとの競合が発生するリスク	中	中	各要素技術のさらなるバージョンアップを行っていくと同時に、最新の技術の動向をモニタリングしながら必要な技術については導入などを検討 また、競合優位性のあるパイプラインを優先して研究開発実施、競合優位性が保てない疾患については中止判断等のポートフォリオの見直しを随時行う
(2) 医薬品業界に関するリスク	医薬品開発ではプロダクト及びテクノロジーを原因とした失敗や中止判断が発生するリスク	中	大	パートナー企業との連携やパイプラインのポートフォリオ化を行うことでリスクの分散・適切なポートフォリオの入れ替えを含む見直しを随時実施
(3) 事業遂行上のリスク	遂行及び判断がパートナーに依存するために、開発の失敗が生じなくても中止判断となり、提携解約・解消が起こるリスク	中	大	パイプラインの更なる重層化及びポートフォリオ化を図ることで、安定的な将来の利益拡大を志向
	外部委託を行う製造や前臨床試験で適切な業務提携が行われなければタイムラインに遅れが生じるリスク	低	大	適切なプロジェクト管理、複数の委託先候補との協議を並行して行いタイムラインに遅延が生じないようなスロットの確保

## 認識するリスク及び対応策（２）

大項目	主要なリスク	顕在化の可能性	顕在化した際の影響度	リスク対応策
(4) 知的財産権に関するリスク	製造販売のために必要な特許のライセンスが合理的な条件で受けられないリスク	低	大	必要な特許については開発の段階にを考慮しながら適切な時期にライセンスの導入を検討する
(5) 業績・財政状態等に関するリスク	収益がライセンス契約やマイルストーンに大きく依存するために収益計上が安定しないリスク	中	大	ハイブリッドモデルにより、パイプラインの更なる重層化及びポートフォリオ化を図ることで、安定的な将来の利益拡大を志向
	継続企業の前提に関する重要事象が発生するリスク	中	大	安定的な将来の利益拡大を志向しつつ、リスクの低減に取り組む。また、適切なタイミングでの資金調達を実施
(6) 会社組織に関するリスクについて	研究開発分野における専門的な知識・技能をもった優秀な人材の確保をできないリスク	低	大	人材獲得のために魅力ある開発、環境作りを図ると共に事後交付型株式報酬制度の導入を含めた競争力のある条件での採用
	否定的な風説や風評が当社グループの社会的信用に影響を与えるリスク	低	中	不当な風説・風評には厳正に対処、常に公平公正かつタイムリーな開示を通じて当社の姿勢を堅持

\*記載されている認識するリスク及び対応策は主要な事項になりますので、詳細は有価証券報告書をご参照ください。