

事業計画及び成長可能性に関する事項 2025年度期末改訂版

The switch



is the Key

MODALIS

株式会社モダリス
(証券コード：4883)
2026年3月25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(2025年8月版)からの主な更新情報

P7, P20

会社情報更新

P42-44

知財ポジション更新

P60-62

MDL-101の開発計画に関する説明を追記

P26, 29,
36, 61

事業環境に合わせてアップデート

P78, 101-
102

事業進捗に合わせてアップデート

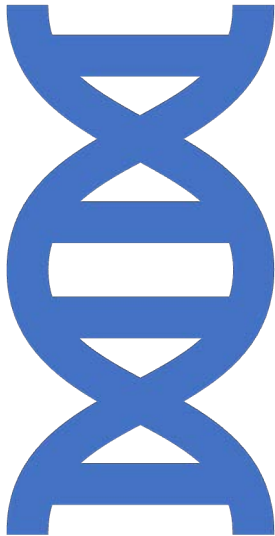
P107-109

直近のファイナンスに関する説明を掲載

戦略の骨子

- MDL-101の開発をリードプログラムとした事業戦略を採る
- MDL-201をはじめとして、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。
- 中枢神経疾患については、送達方法の見極めと、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[®]
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 (2025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	1,728 百万円
発行済株式数	76,928,198株
従業員数	21名 (連結、うちPh.D. 8名) ([国内] 5名 [海外] 15名 契約社員を含む)



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

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[®]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

遺伝子が、いつ、どこで、どれだけ読み出されるかを決定づけ、細胞やその機能などの多様性をつくり出す仕組み

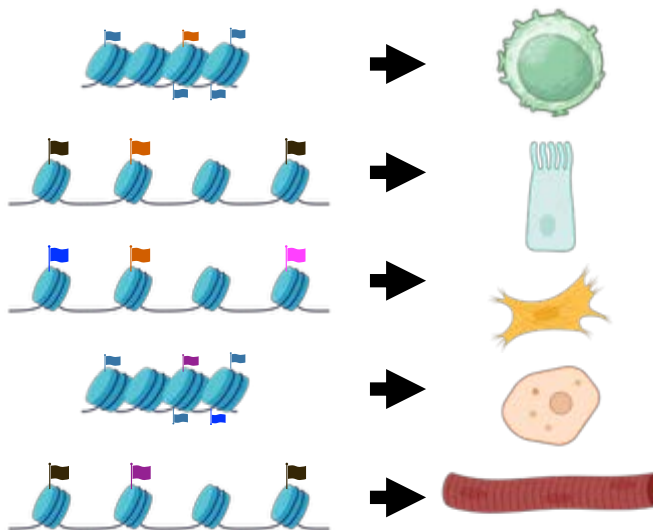


37兆個の細胞

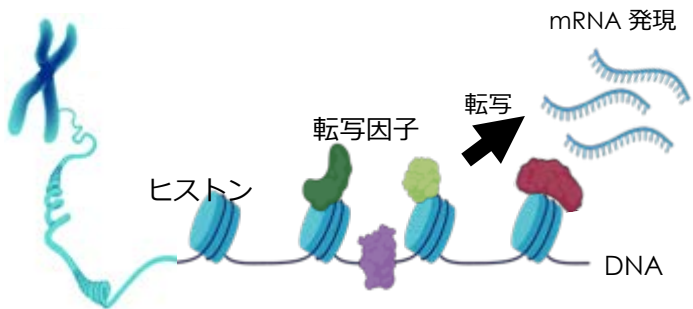
2万の遺伝子
200種類の細胞
100を超える臓器

でもたった1セットの
設計図

細胞の多様性もエピゲノムで支配されている



DNAからRNAが読み出される仕組み



エピゲノムは
あたかもオーケストラの指揮者のように、遺伝子の発
現を調節している
だが、もしその調整が破綻したら...

CRISPR-GNDM[®]

GNDMはエピゲノムによって目的の遺伝子の発現量制御を正常化する

ガイドRNA=ポインター



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

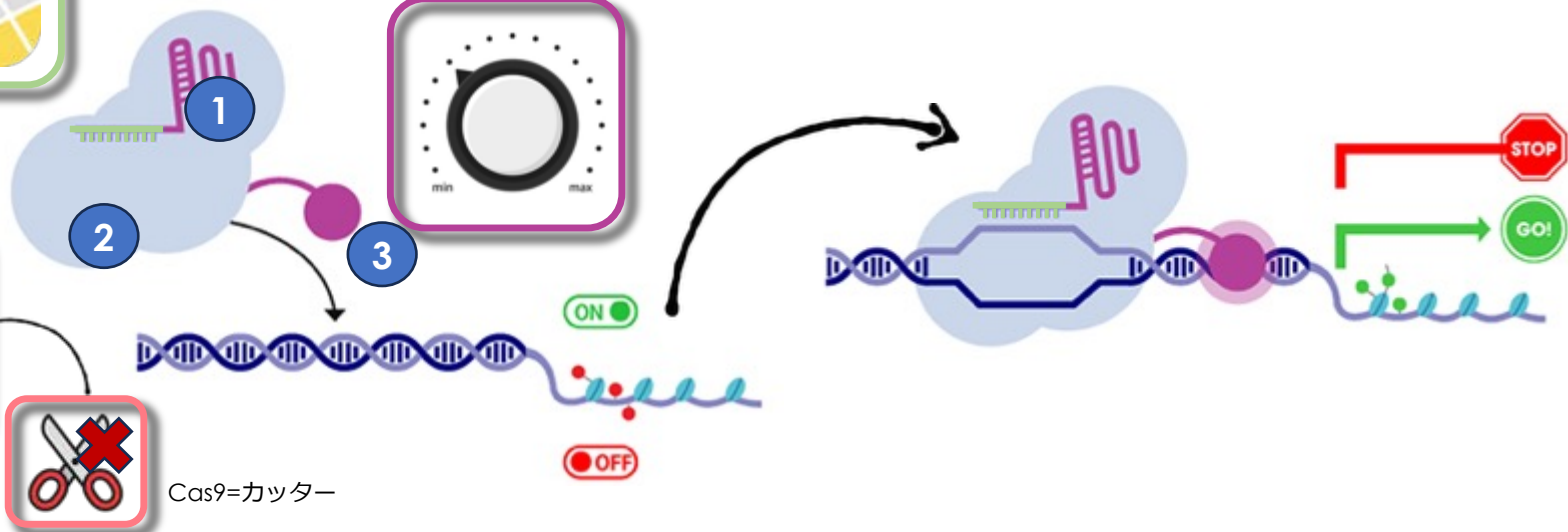
エピゲノムエディター



dCas9=バインダー



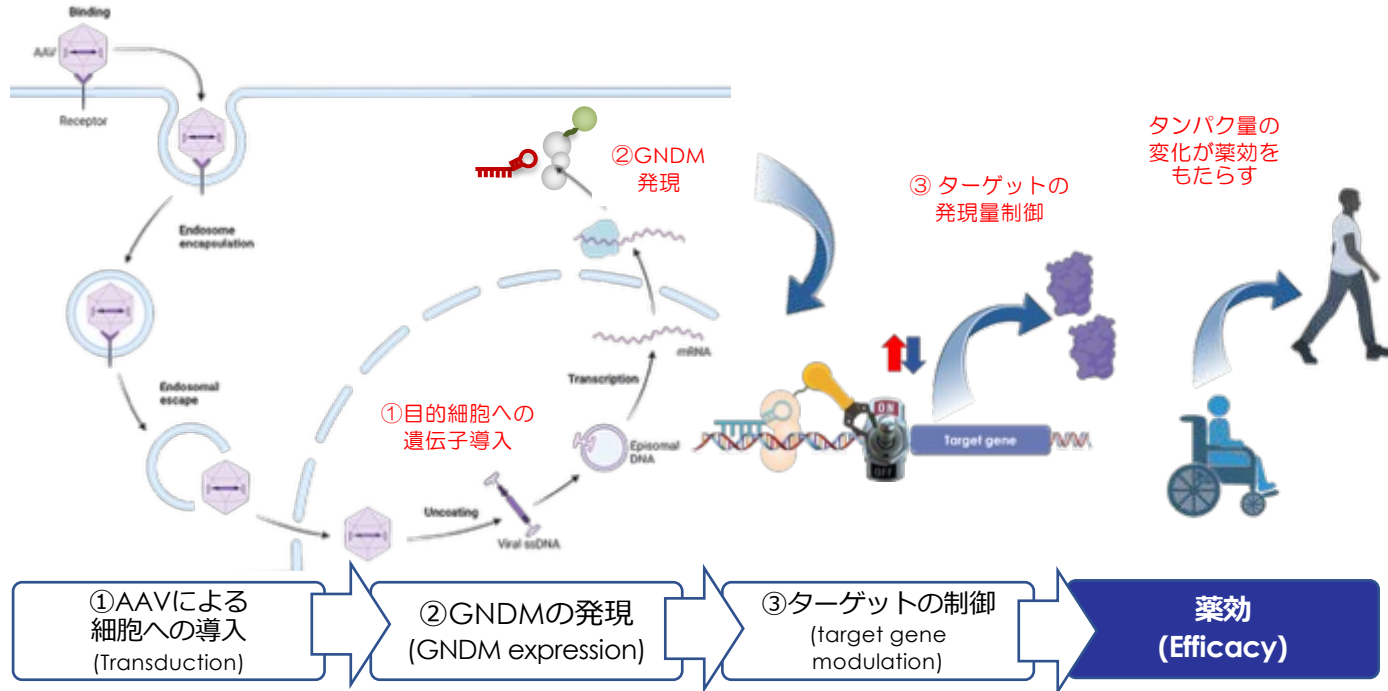
Cas9=カッター



CRISPR-GNDM[®] は①位置決めをする「ガイドRNA(gRNA)」、②DNAへの結合デバイスである「dCas9」、③エピゲノムの編集を行う「エディター」で構成され、遺伝子の発現のオン・オフを自由に制御する

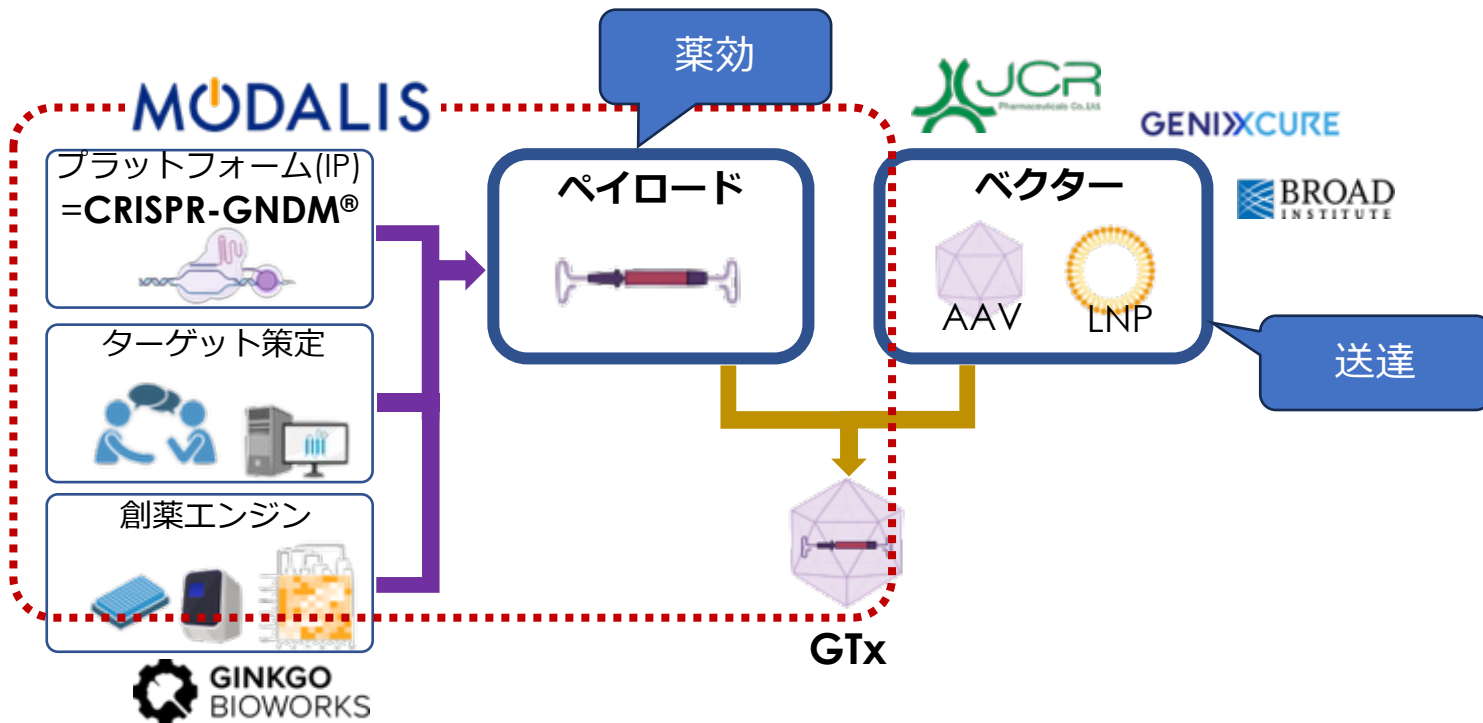
薬剤投与から薬効までの3段階

AAVが細胞にGNDMを運び、タンパクとして読み出されたGNDMが目的遺伝子を制御する



モダリスのコアコンピタンスと協業の状況

遺伝子治療のためには薬効の本体であるペイロードとそれを目的組織に運ぶベクターが重要



モダリスのバリュープロポジションとコーポレートポリシー

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
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

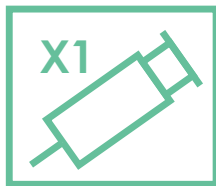
Every life deserves attention

(すべての命に、光を)

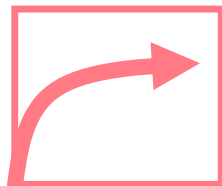
CRISPR-GNDM[®] は医療に革命を起こす新技術

1回の投与で病態改善効果が持続

CRISPR-GNDM[®] 技術のもたらしうる効果



単回投与
反復投与を
必要としない



効果が持続
数年あるいは数十年
に渡って効果が持続



病態を改善
対症療法ではなく
治療を実現

CRISPR-GNDM®はDNA改変を伴わない差別化された技術

遺伝子疾患をスイッチのON/OFFで制御する

遺伝子治療技術

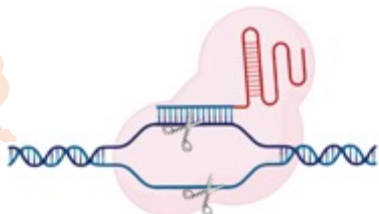
ゲノム編集

塩基/プライム編集

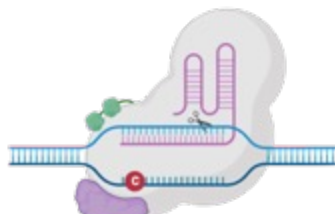
siRNA / アンチセンス核酸

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



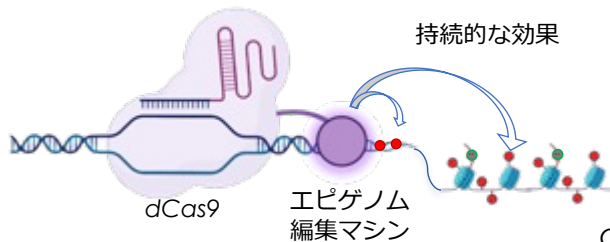
一時的な抑制

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®)

DNAの切断や改変を伴わない



持続的な効果

dCas9

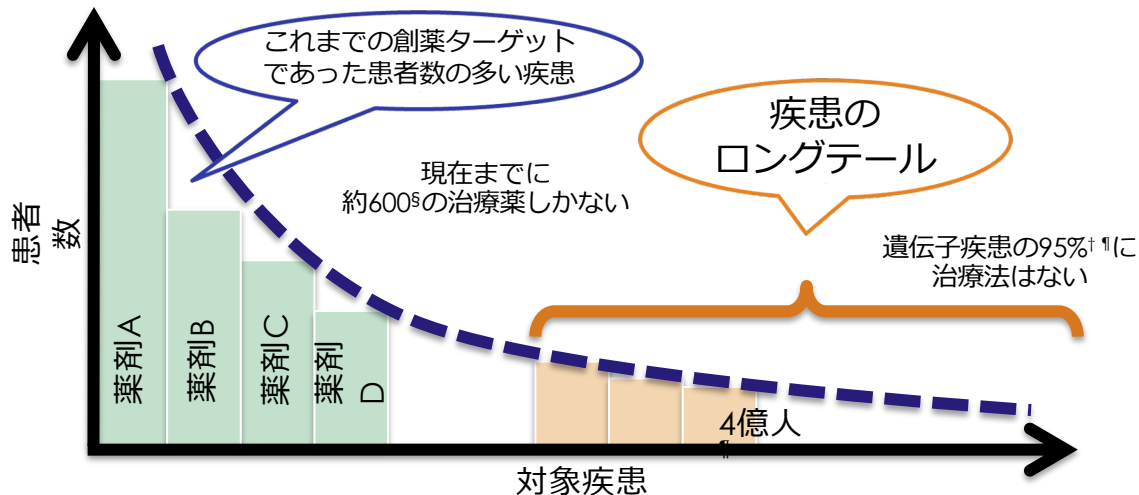
エピゲノム
編集マシン

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

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%†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。



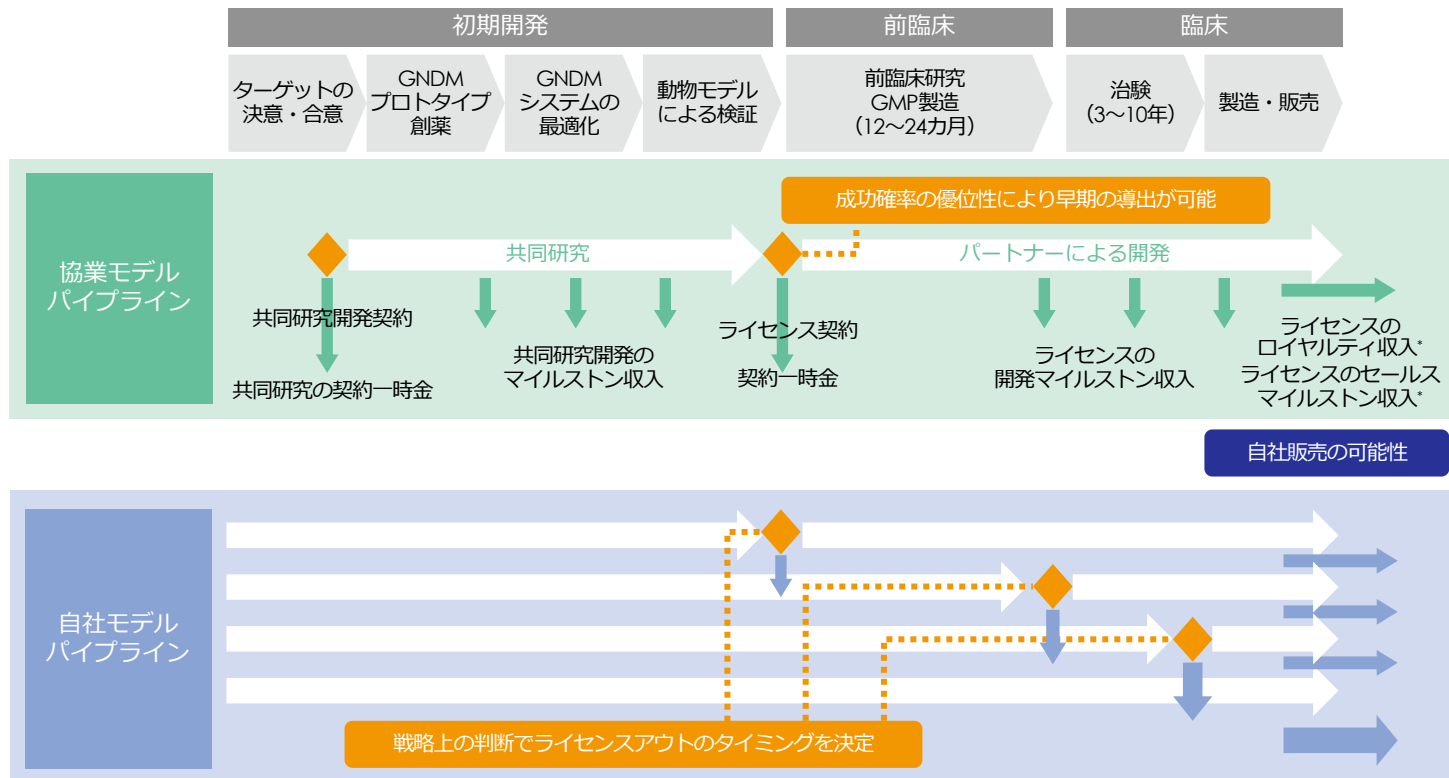
水平展開可能なローコストな開発アプローチが必要

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

ビジネスモデル

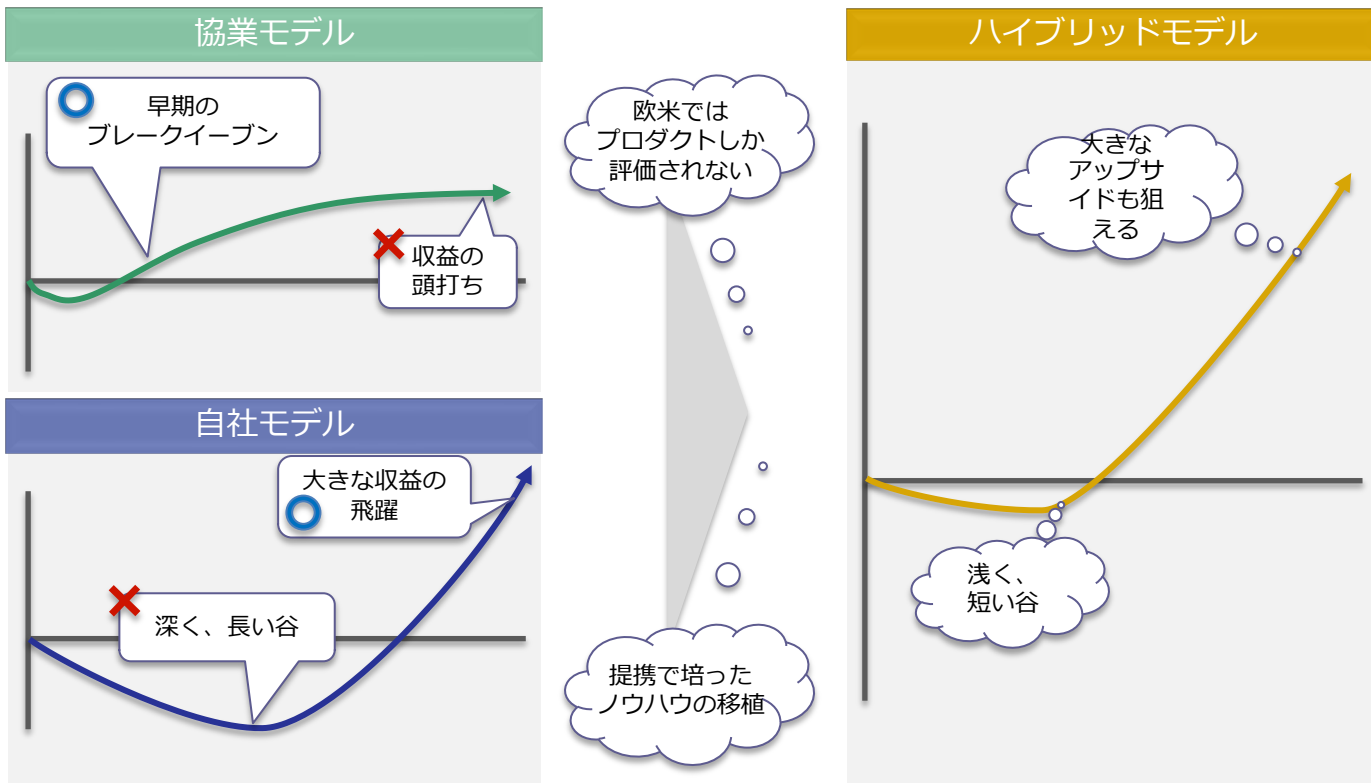
協業モデルパイプラインと自社モデルパイプラインのハイブリッドモデル



* 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

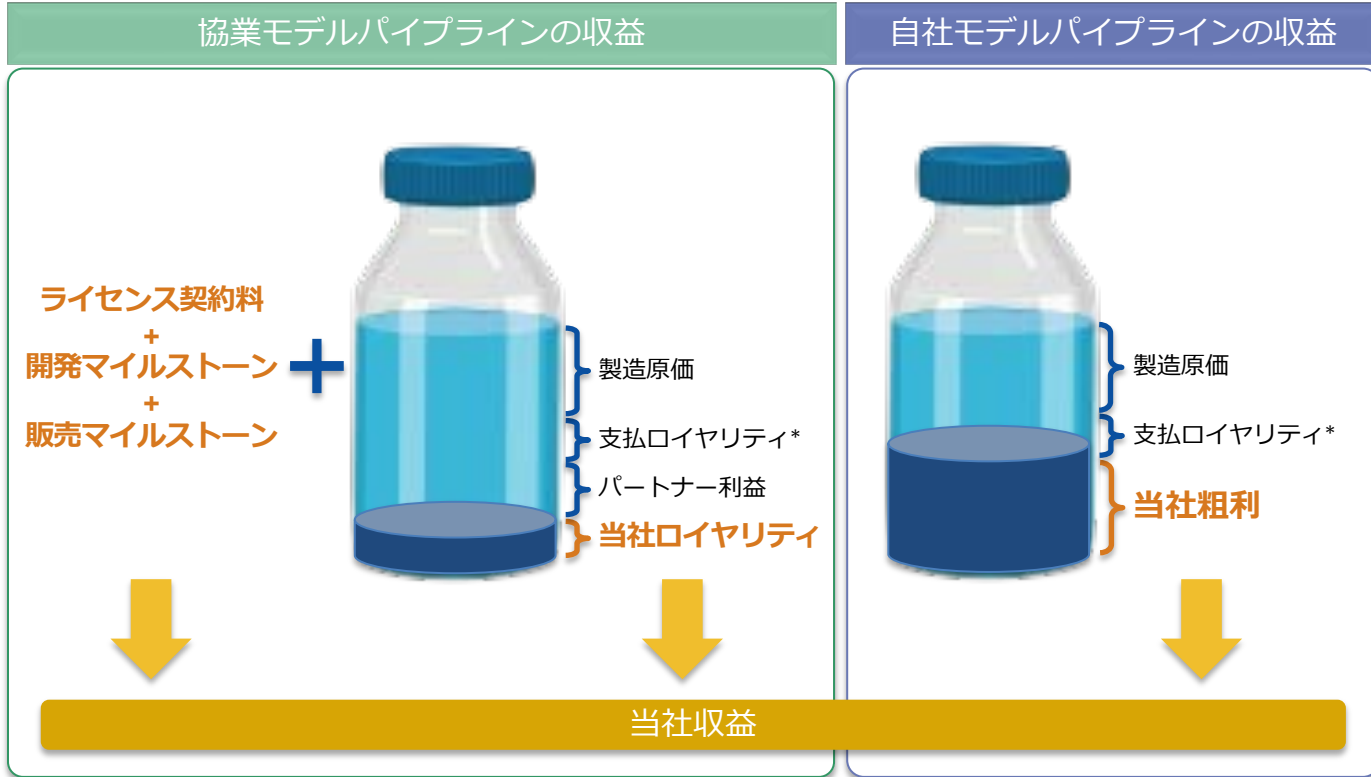
協業モデルの早期からの安定した収益に自社モデルのアップサイドを併せた良いところ取り



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

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

- ・ レグイミュレーション(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

Yuanbo Qin PhD : VP, Neuromuscular Diseases

- ・ イェール大学、ハーバード医科大学

Seth Levy PhD : VP, Manufacturing

- ・ Sanofi/Genzyme, Brammer Bio/ThermoFisher Scientific



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

中村栄作 社外取締役 (監査等委員)

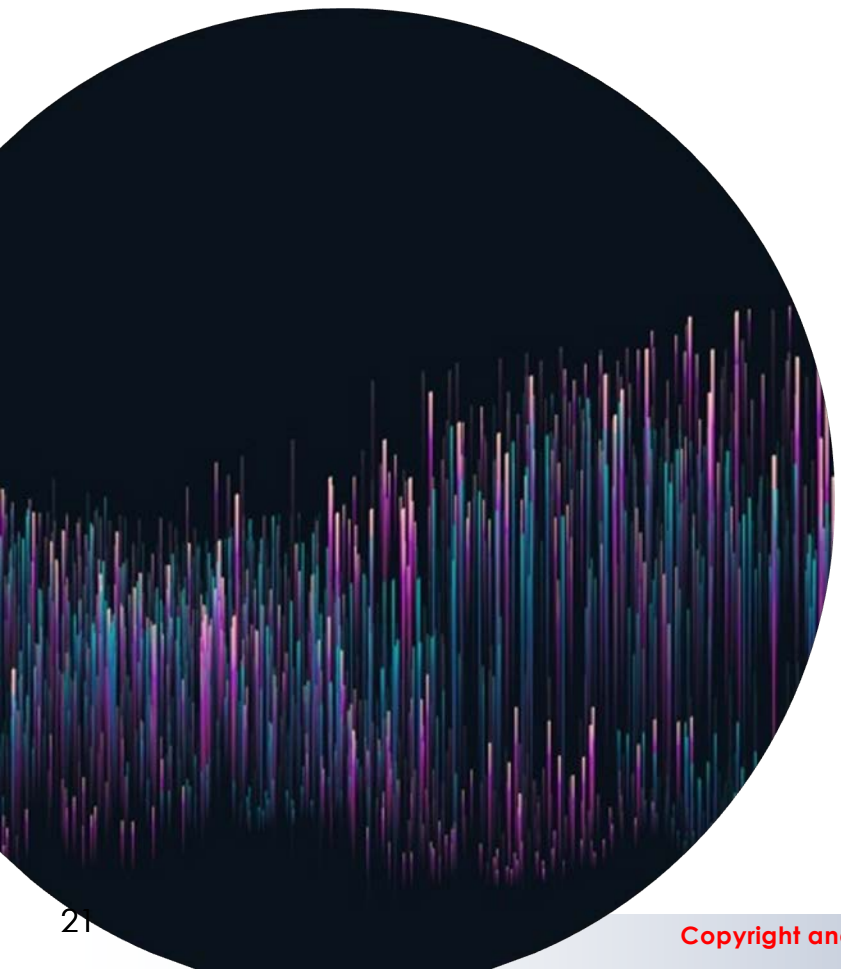
- ・ 社外取締役・監査等委員 (デウエスタンセラピテクス、ソレイジア・ファーマ、ルカ・サイエンス)
- ・ 丸紅、バイオサイトキャピタル、アクティブスファーマ

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)

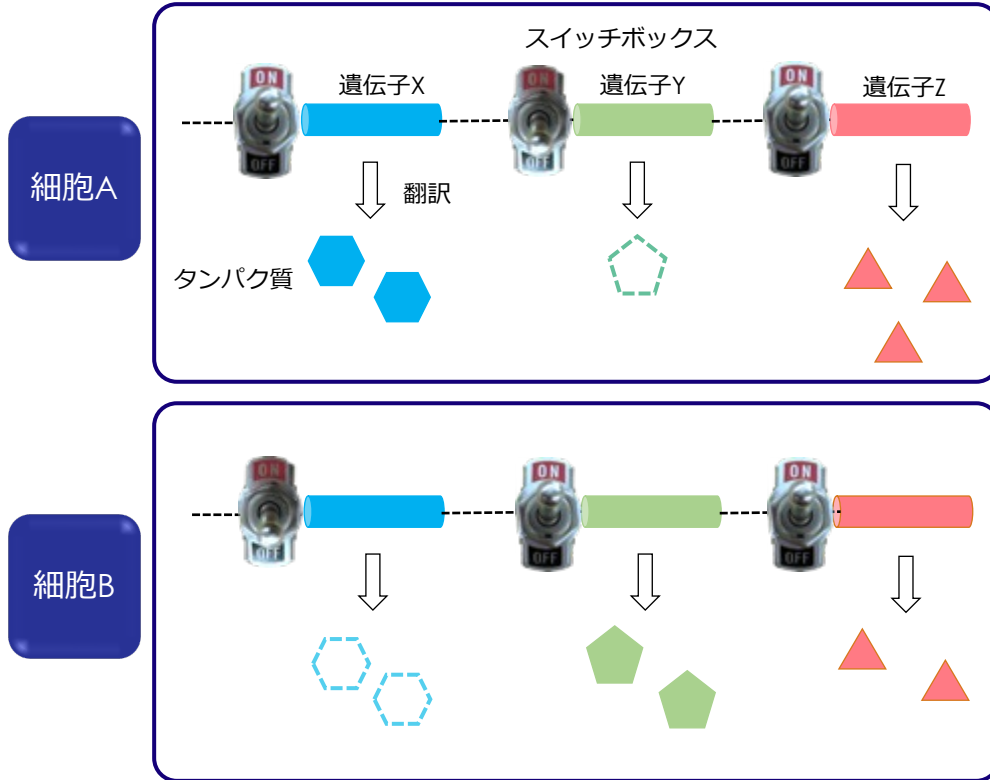
- ・ クレア法律事務所 代表社員(現任)
- ・ 監査役・監査等委員 (ネットイヤーグループ、キャンパス、ゼンリンデータコム他)



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

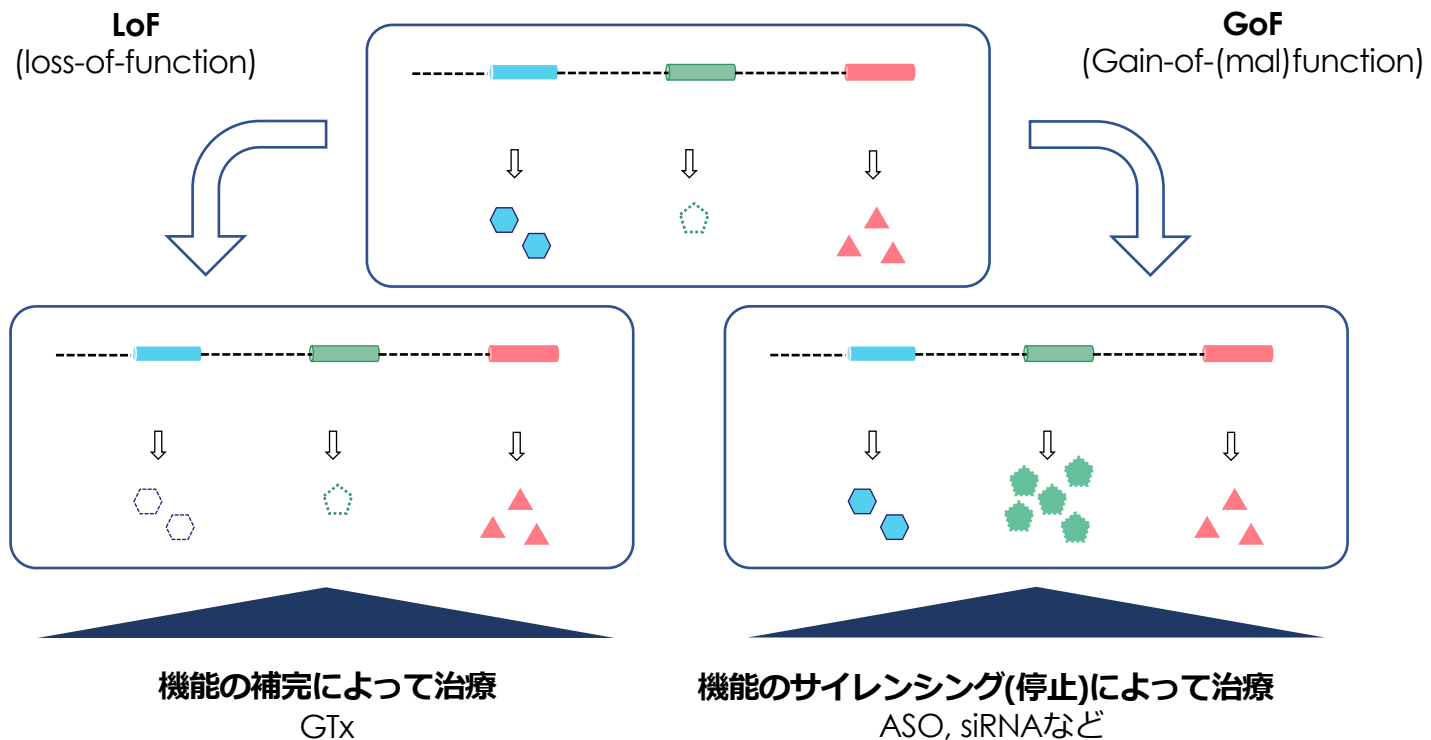
2万個の遺伝子にはそれぞれスイッチがあり、細胞の種類や時間によって ON/OFF を制御



- 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

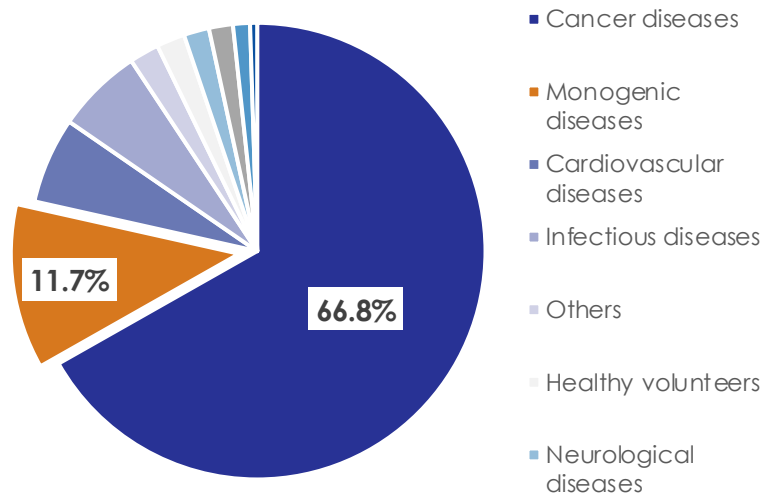
承認及び開発途上にある治療薬はごく一部

単因子遺伝性疾患



出所: Discovery Medicineを基にModalis Tx作成

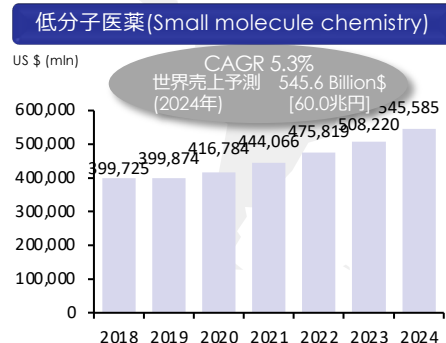
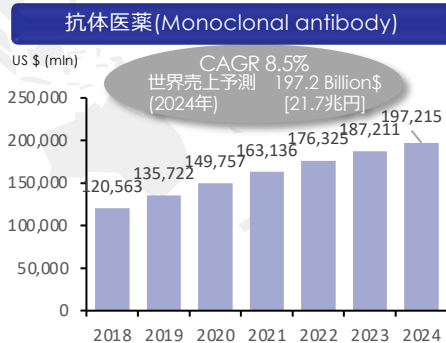
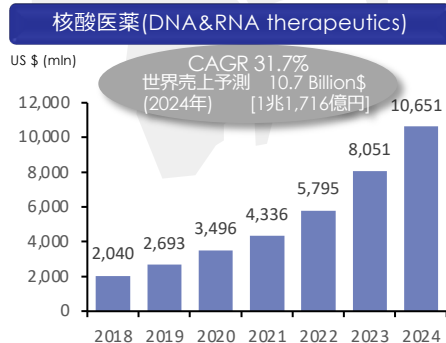
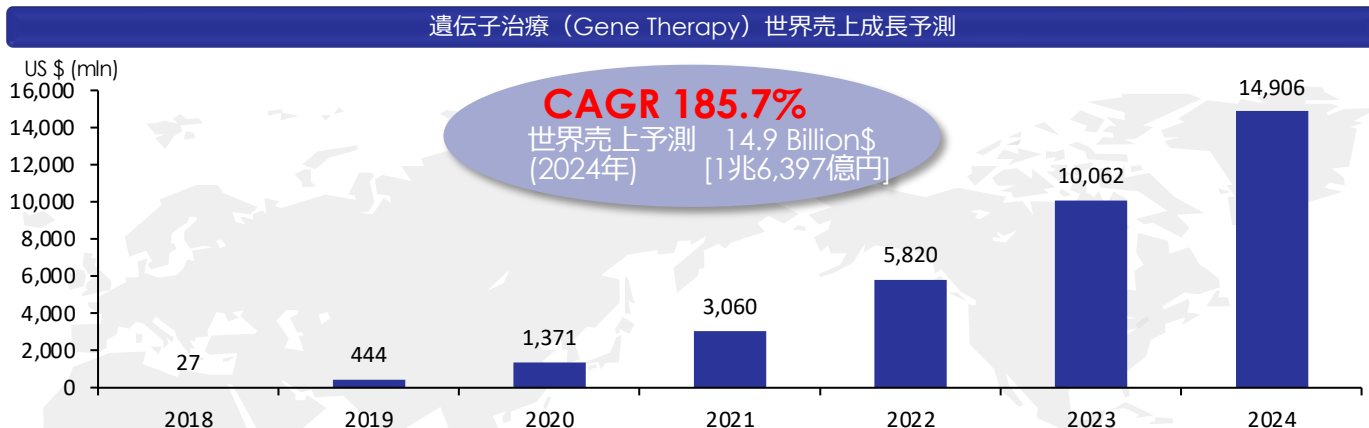
遺伝子治療開発薬の内訳 (1989~ グローバル)



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

遺伝子治療薬の承認状況

SMAの適応拡大を目指したItvismaが承認を受けた

USで承認されたin vivo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	Roche(Spark)	10万人に2人	\$65M
ZOLGENSMA	2018	\$2.1M	SMA*1	Novartis(Avexis)	新生児1.5万人に1人 数百~1千人/yrの新規患者が潜在	~\$1B#1
HEMGENIX	2022	\$3.5M	血友病B	uniQure/CSL Behring	3万人の男性に1人	\$3.2B
Vyjuvek	2023	\$631k/患者・年	DEB*2	Krystal	100万人に3.5-20.4人	~\$200M
ROCTAVIAN		\$2.9M	血友病A	BioMarin	5千人の男性に1人	\$11B
beqvez	2024	\$3.5M	血友病B	pfiizer	3万人の男性に1人	\$3.2B
ELEVIDYS		\$3.2M	DMD*3	Sarepta	3500人の男子新生児に1人	\$4.1B
Itvisma	2025	\$2.6M	SMA	Novartis	Zolgensmaを2歳以上に適応拡大 数千~1万人	~\$10B#2

日本でも承認

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

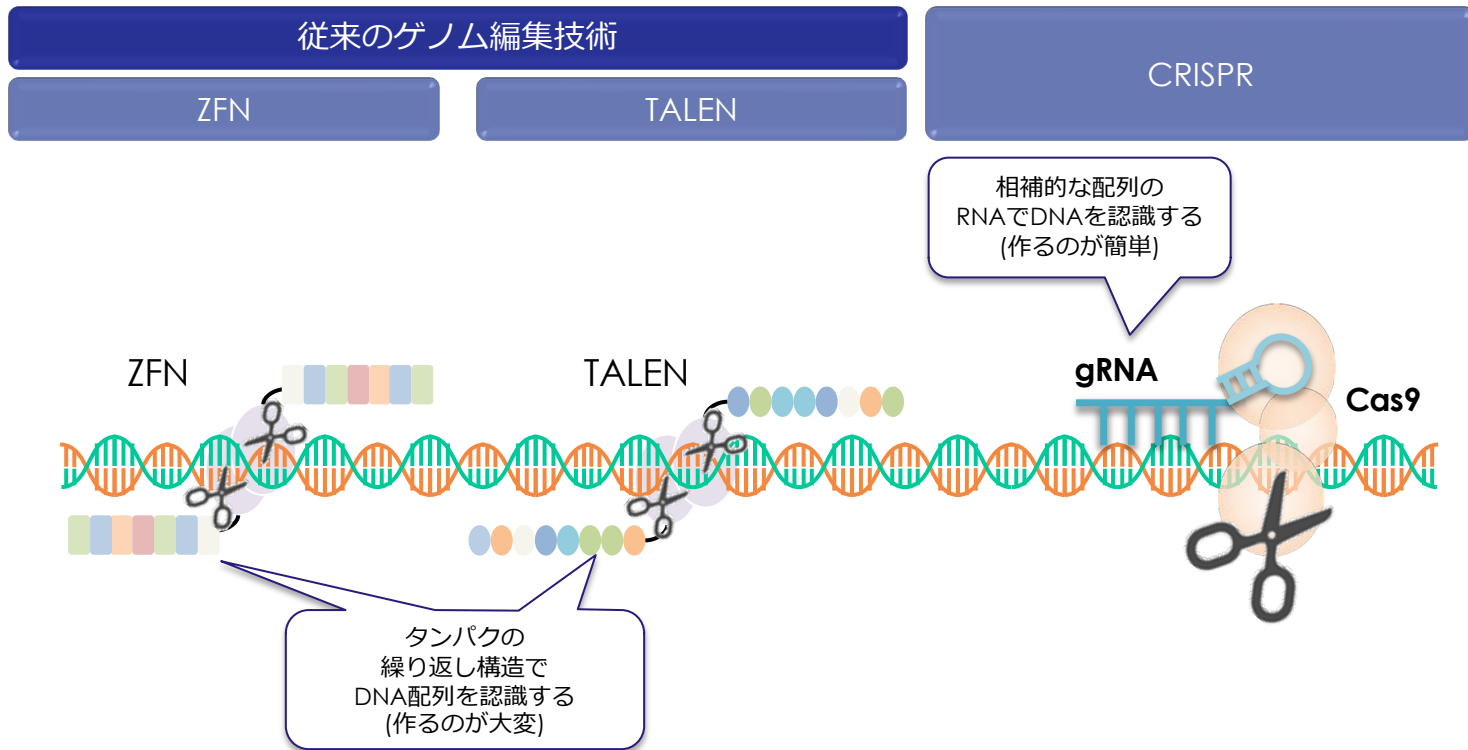
#1: 患者数を500人として推定 #2: 患者数を5000人として推定

3. CRISPR-GNDM[®] 技術とその利点



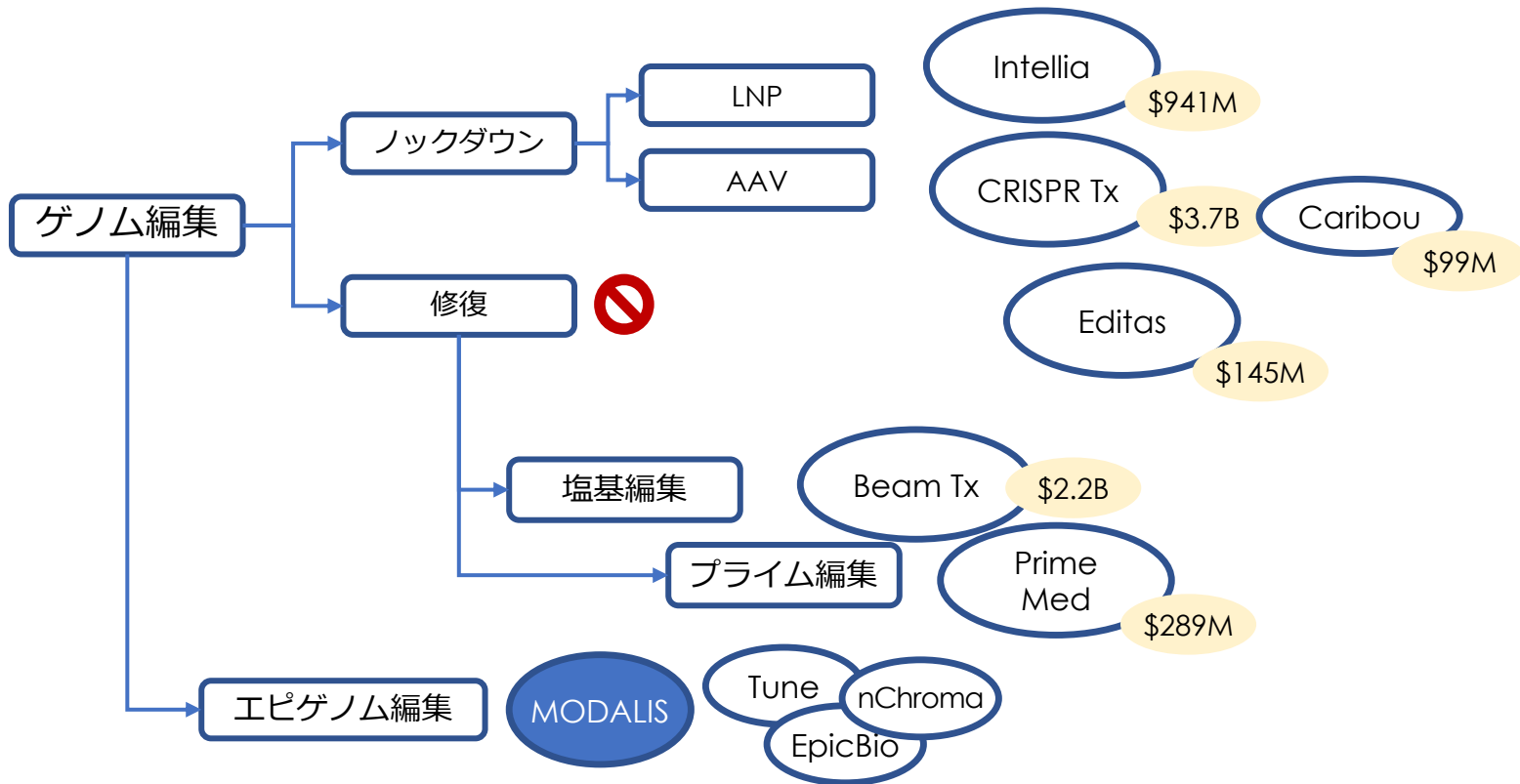
CRISPR は新しいゲノム編集技術

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イヤー

当初から裾野が広がり、一方で修復はデッドエンドになっている



注: 黄色の丸は2026年2月末日終値時点での時価総額

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おもいますか？



「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®

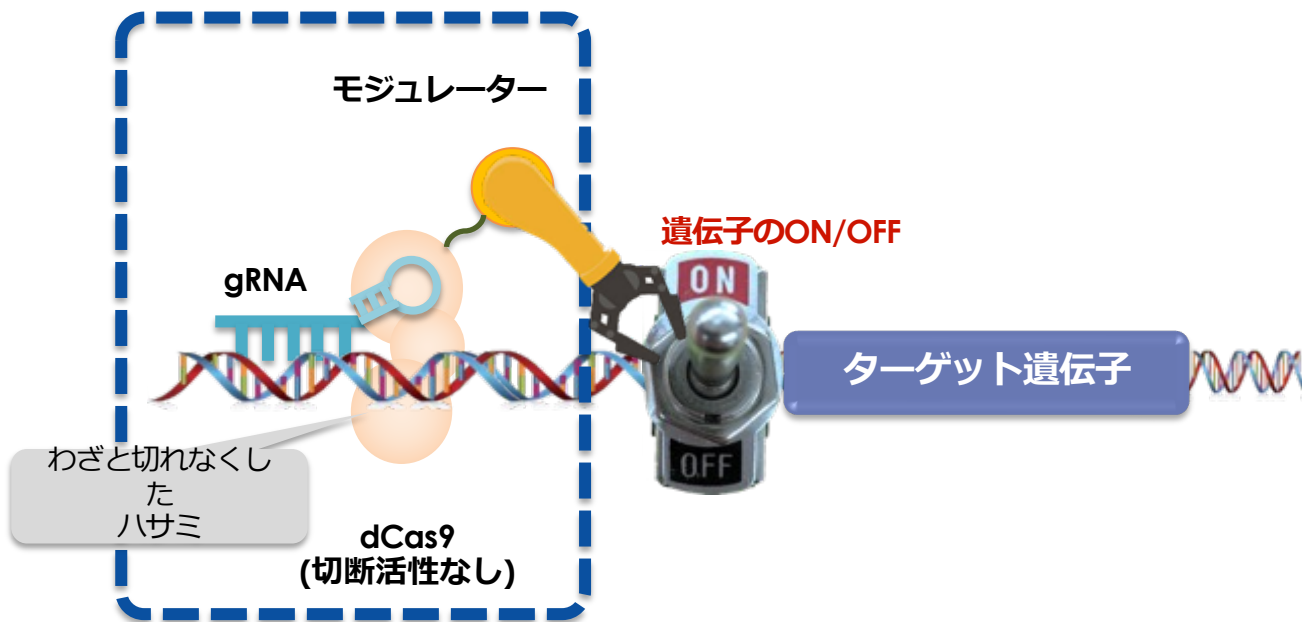
出典: Future Humanにおけるインタビュー "Fresh Off Her Nobel Prize Win, Jennifer Doudna Predicts What's Next for CRISPR"

「切らない」 CRISPR 技術 = CRISPR-GNDM®

遺伝子のスイッチを制御して治療を行う

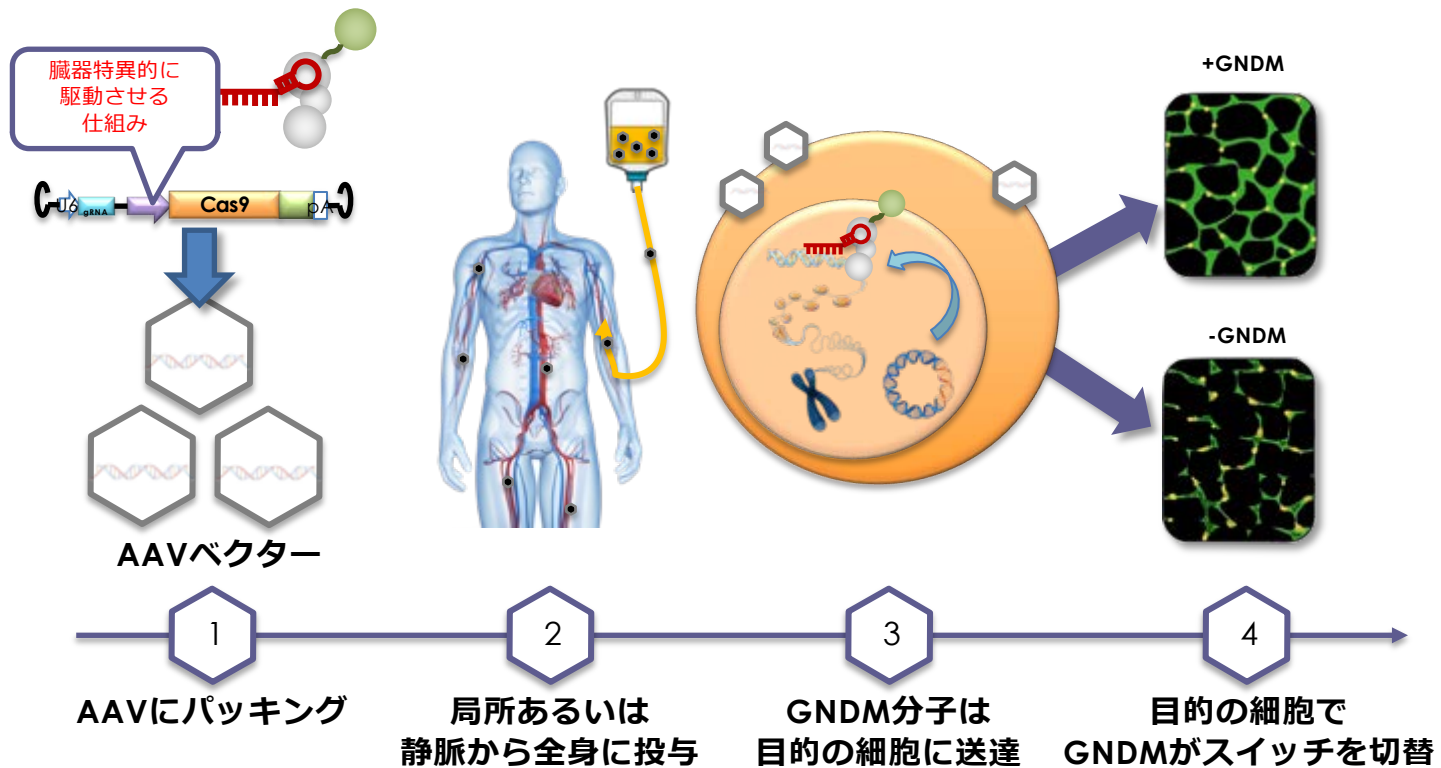
CRISPR-GNDM® (Guide Nucleotide-Directed Modulation) platform

ガイド 核酸 誘導型 制御



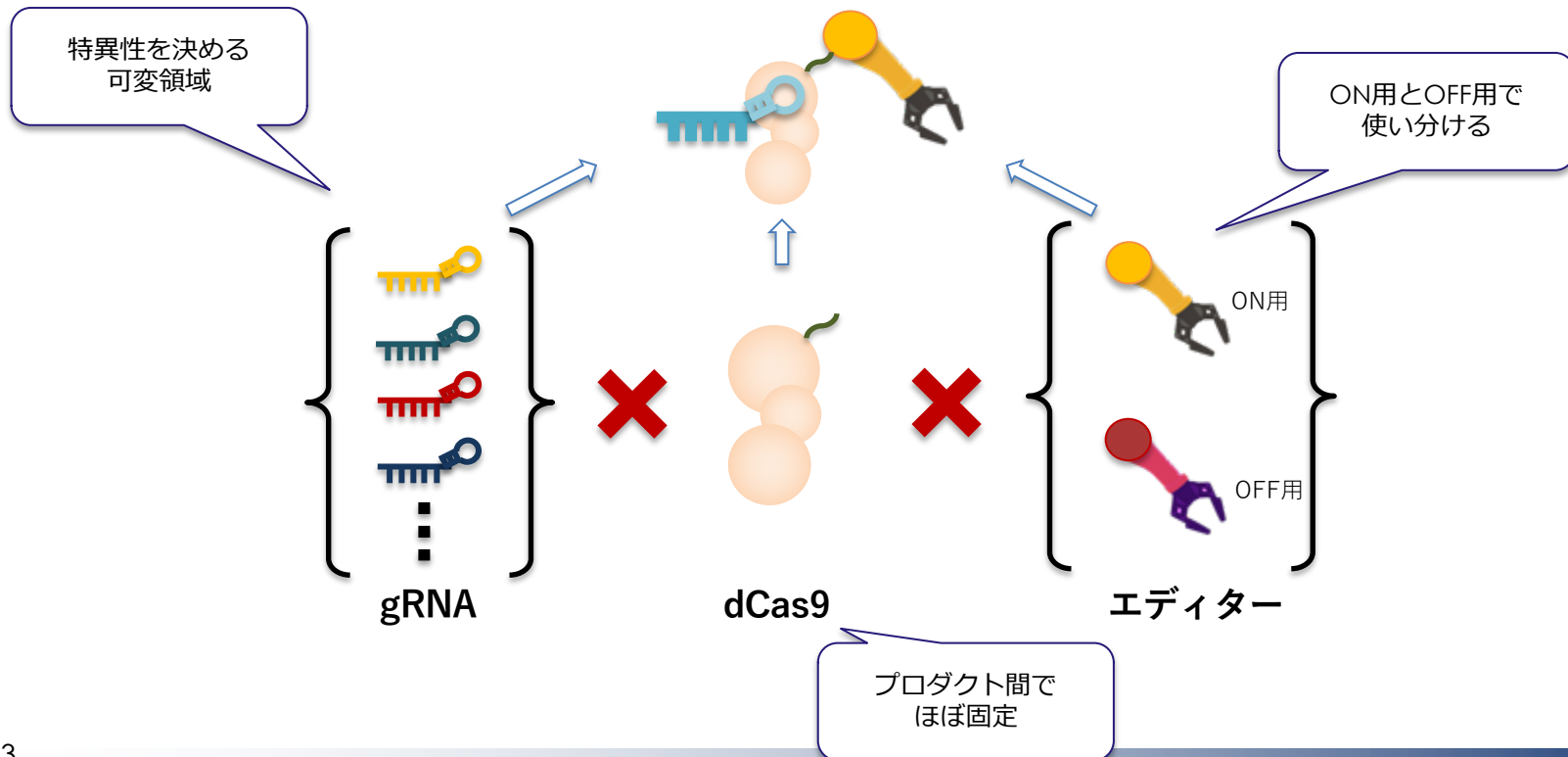
CRISPR-GNDM[®] の送達方法

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



GNDMの差別化点

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	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

CRISPR領域におけるポジショニング

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

エピゲノム編集の競合環境

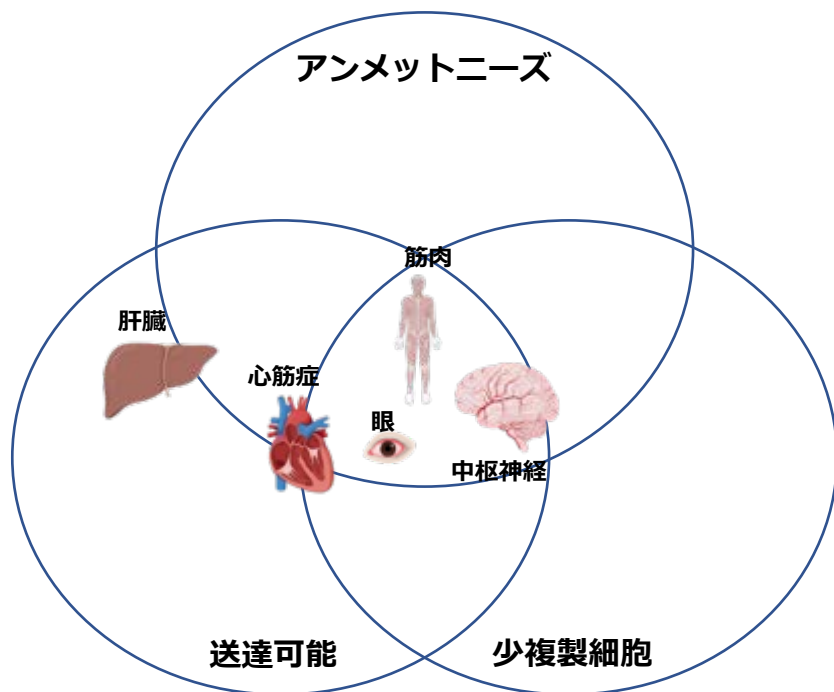
新規参入もあり競争は激化。だが活性化は依然としてモダリスだけ

企業	設立年	投資ステージ	プラットフォーム	リードプログラム/対象疾患	開発ステージ
MODALIS	2016	公開	CRISPR-GNDM x AAV	MDL-101/LAMA2-CMD 遺伝子活性化	IND enabling試験中
Tune	2020	シリーズB (\$175M, 2025)	DNMT-KRAB 融合dCas9 x LNP	TUNE-401/B型肝炎 遺伝子抑制化	Clinical Ph1が香港、NZおよび モルドバでCTA承認
nChroma	2021	Chromaと Nvelopが合併 (Dec 2024)	DNMT-KRAB 融合dCas9 x LNP	CRMA-1001 PCSK9高コレステ ロール血症 遺伝子抑制化	P1/2
Epicrispr	2022	シリーズB (\$68M, 2025年)	DNMT融合Cas12f x AAVrh74	EPI-321/FSHD 遺伝子抑制化	P1/2
Epigenic	2022	シリーズB (\$60M, 2025)	dCas+editor x LNP	EPI-001 PCSK9高コレステロール血症 遺伝子抑制化	中国IIT
Scribe	2018	SerC? (\$75M, 2025)	dCas+repressor x LNP	STX1150 PCSK9高コレステロール血症 遺伝子抑制化	IND enabling
Mammoth	2017	Corp.Minority (\$95M 2024)	miniCas x editor x LNP	MB-111 APOC3 for高トリグリセリド血症 遺伝子抑制化	IND enabling

当社の注力領域

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

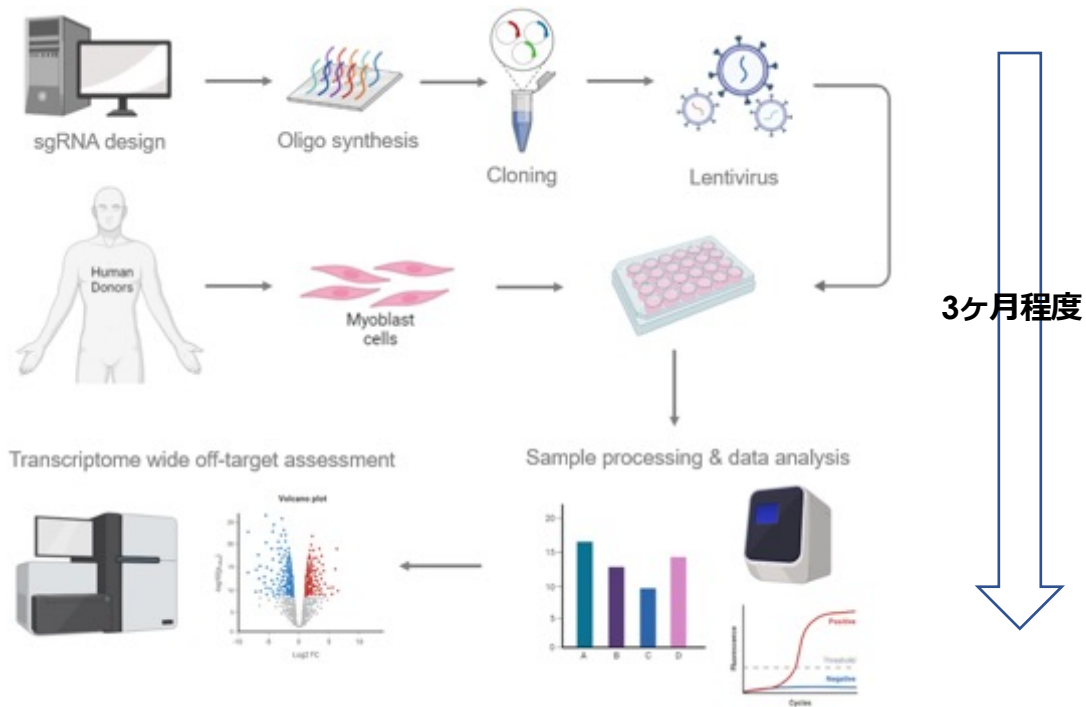
AAV遺伝子治療の対象疾患選択



GNDMプロダクトができるまで

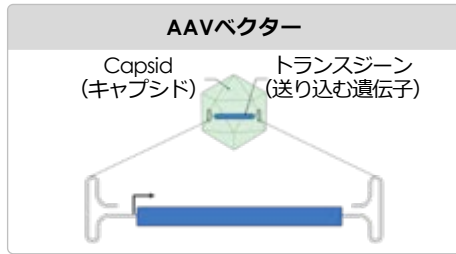
CRISPR-GNDM[®] 技術は効率的かつスピーディーに候補品を生み出せる

候補品をヒト細胞でスクリーニングするプロセス

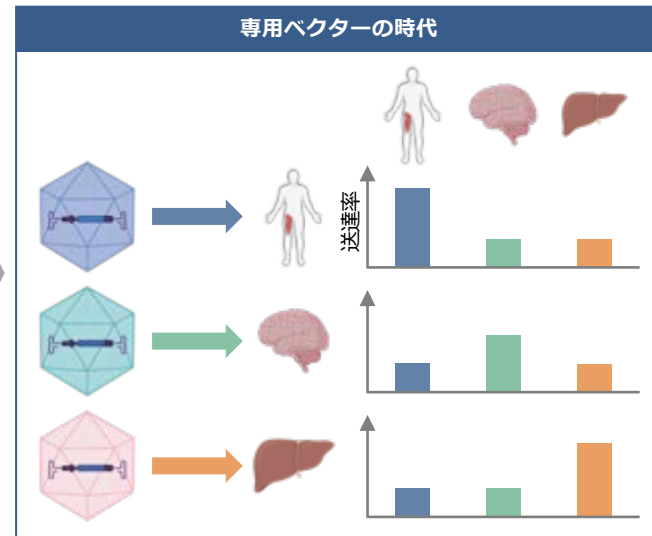
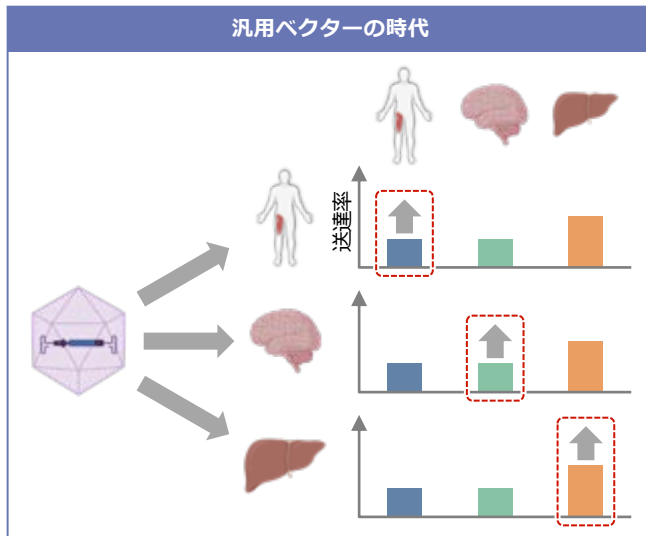


組織選択性ベクターによる革新

ターゲット組織への送達によって薬効を引き上げ、非ターゲット組織で生じる毒性を最小化する



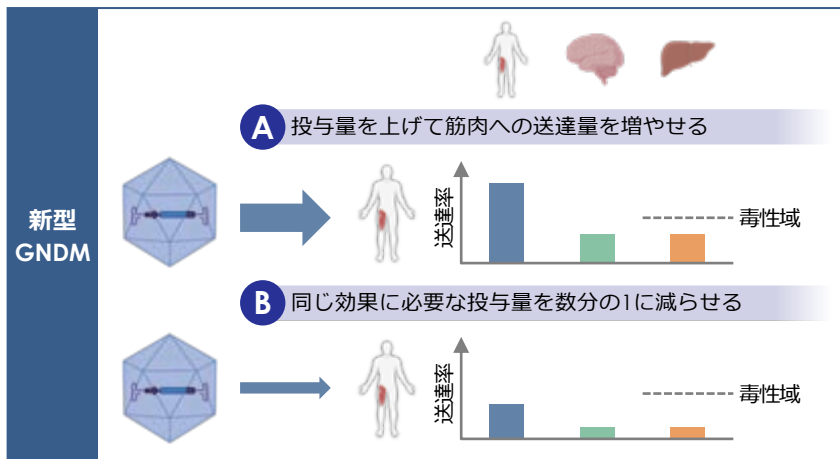
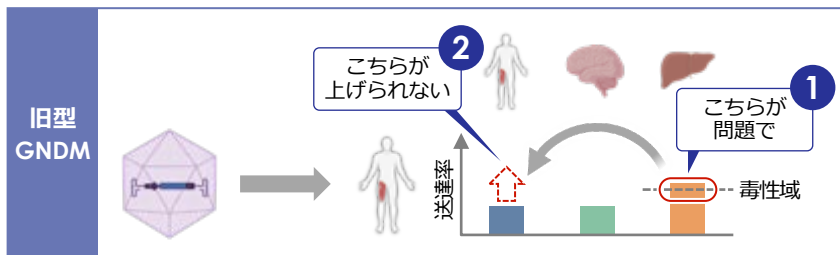
- これまでは AAV2, 6, 8, 9などの自然界に存在した汎用ベクターをあらゆる対象疾患に対して使っていた
- これらのベクターは肝臓に送達される割合が比較的高く、肝毒性などが用量の上限を規定していた
- 近年開発されたベクターは対象臓器毎に選択的に送達される割合が大幅に上昇する



新型キャプシドが当社パイプラインにもたらす影響

薬効の引き上げ、毒性及びコストの低減

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

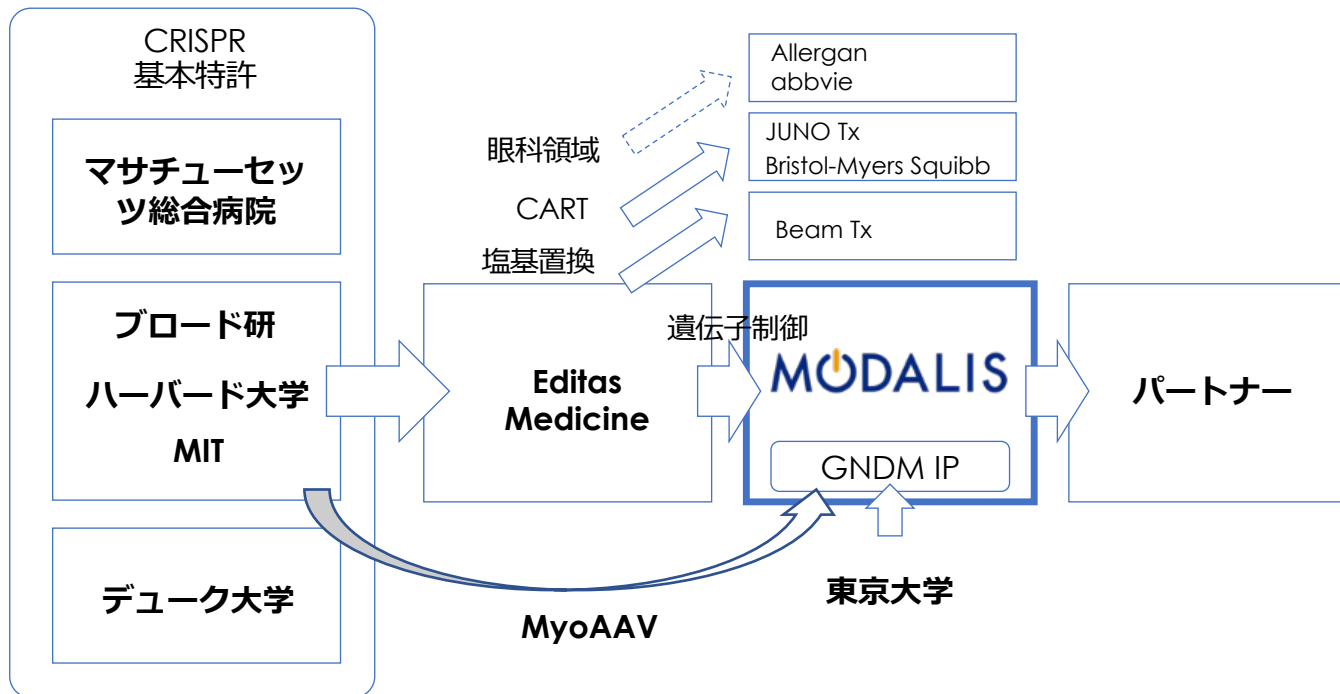
技術戦略の要諦

- 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
- 送達の実用化している、あるいは今後の実用化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

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

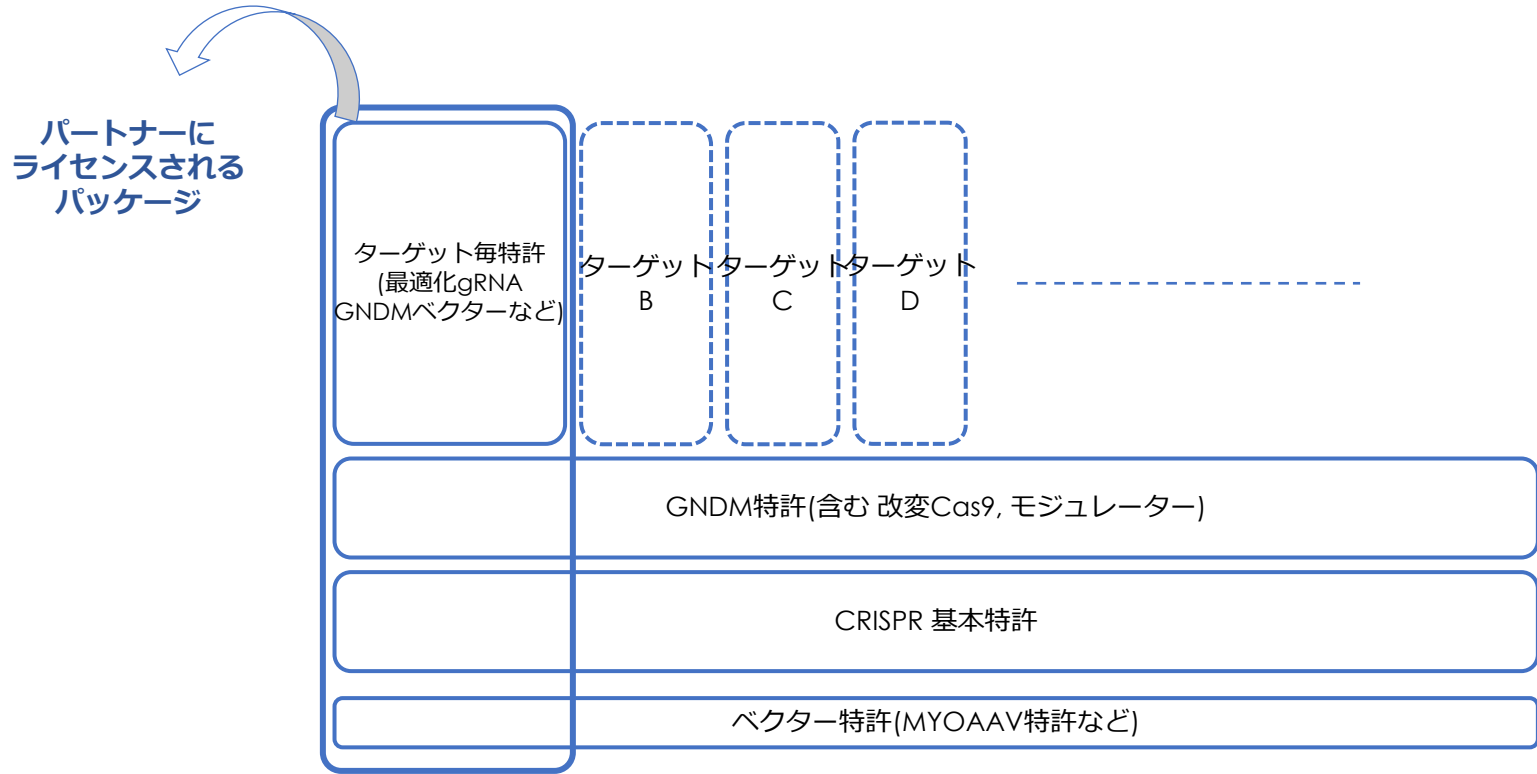
当社の知財ポジション



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



知財の状況

2025年には3つの特許が日本で査定

- リードプログラムであるLAMA2-CMDの治療薬、**MDL-101**に関連した特許「LAMA1遺伝子を標的とした筋ジストロフィーの治療方法」が日本で登録(特許7641644)(3月)
- 顔面肩甲骨上腕型筋ジストロフィー(FSHD)治療薬の開発を目指す**MDL-103**関連特許、「DUX4遺伝子を標的とした顔面肩甲骨上腕型筋ジストロフィーの治療方法」が日本登録(特許7736329) (9月)
- アルツハイマー病をはじめとするタウオパチーに対する治療薬である**MDL-104**関連特許、「MAPT遺伝子を標的としたアルツハイマー病の治療方法」(特許7749244)が日本登録(10月)





A large industrial pipe, likely for oil or gas, is supported by several dark pillars over a body of water. The scene is set at sunset or sunrise, with a warm orange and yellow sky. In the background, an industrial facility with smokestacks emitting dark smoke is visible. The water reflects the lights from the facility and the sky. The title text is overlaid in the center-left of the image.

4. パイプラインの状況

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	モード	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
MDL-101	LAMA2-CMD*1	ON	Modalis	→			Muscular disorders	
MDL-202	DM1*2	OFF	Modalis	→				
MDL-201	DMD*3	ON	Modalis	→				
MDL-103	FSHD*4	OFF	Modalis	→				
MDL-105	DCM*5	ON	Modalis	→			Cardiovascular	
MDL-104	Tauopathy	OFF	Modalis	→			CNS disorders	
MDL-206	Angelman Syndrome	ON	Modalis	→				
MDL-207	Dravet Syndrome	ON	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

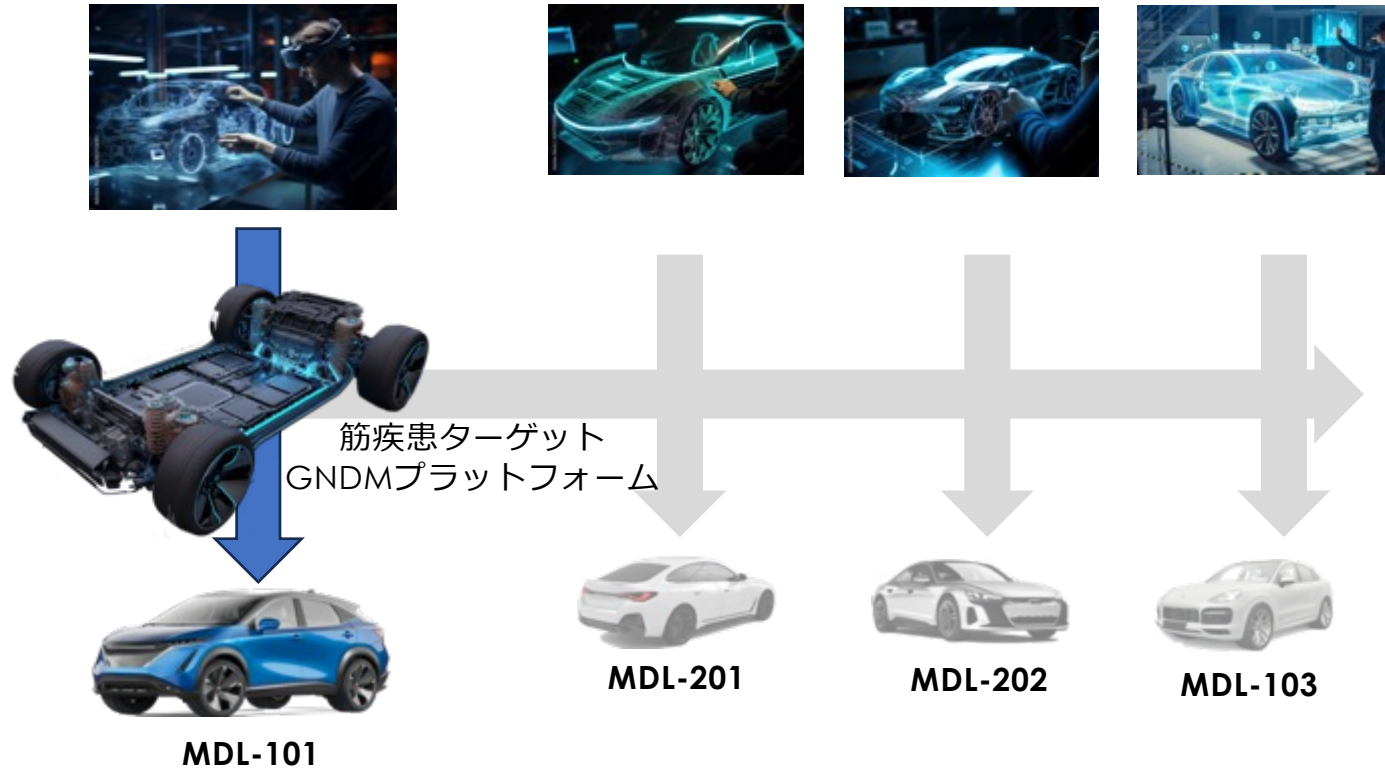
*3: Duchene Muscular Dystrophy (デュシェンヌ型筋ジストロフィー)

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

*5: Dilated Cardiomyopathy 拡張型心筋症

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

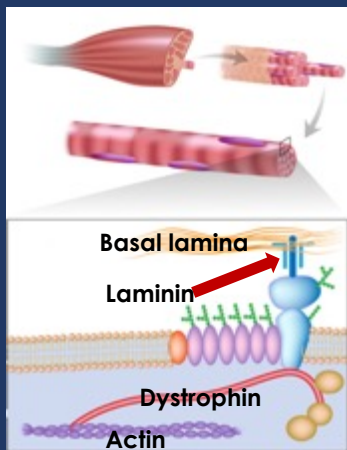


LAMA2-CMD (別名:CMD1A, 先天性筋ジストロフィー1A型)

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

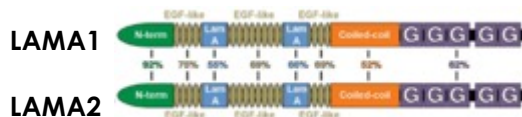


Source: *Estimating the Prevalence of LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy using Population Genetic Databases (2023)

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

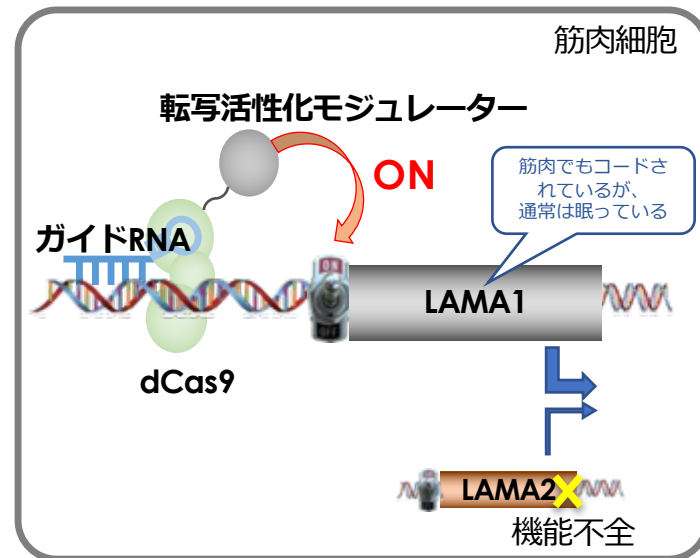
LAMA1とLAMA2タンパクの構造



LAMA1とLAMA2の組織別発現分布



CRISPR-GNDM® での治療コンセプト



論文報告

当社のMDL-101の前臨床試験データがHuman Gene Therapyに掲載

Efficient LAMA1 Gene Activation by Epigenome Editing as a Therapeutic Approach for LAMA2-CMD

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

Modalis Therapeutics, Inc., Waltham, Massachusetts, USA.

Epigenome editing technology holds great promise for treating diverse genetic disorders. In this study, we demonstrate epigenetic activation of the *LAMA1* gene for the treatment of *LAMA2*-CMD, a severe congenital muscle dystrophy (CMD) caused by biallelic mutations in the *LAMA2* gene. *LAMA1* is a sister homolog that is known to compensate for the function of *LAMA2*. However, supplementing *LAMA1* or *LAMA2* gene via viral platform is not feasible due to the large size of their coding sequences. Through a single administration of our adeno-associated virus (AAV) vector encoding all the necessary elements for epigenetic activation, we observed significant *LAMA1* gene upregulation and phenotype improvements in mouse disease models. The muscle-tropic AAV capsid exhibited desired vector biodistribution and promising pharmacodynamics with good safety profiles in 2-year-old juvenile nonhuman primates (NHPs). Moreover, administration to 8-month-old infant NHPs demonstrated superior pharmacodynamics compared with 2-year-old juveniles, even at half the dose. Our approach holds broad applicability for a range of loss-of-function genetic disorders and could offer a therapeutic breakthrough where active epigenome offers clinical benefit.

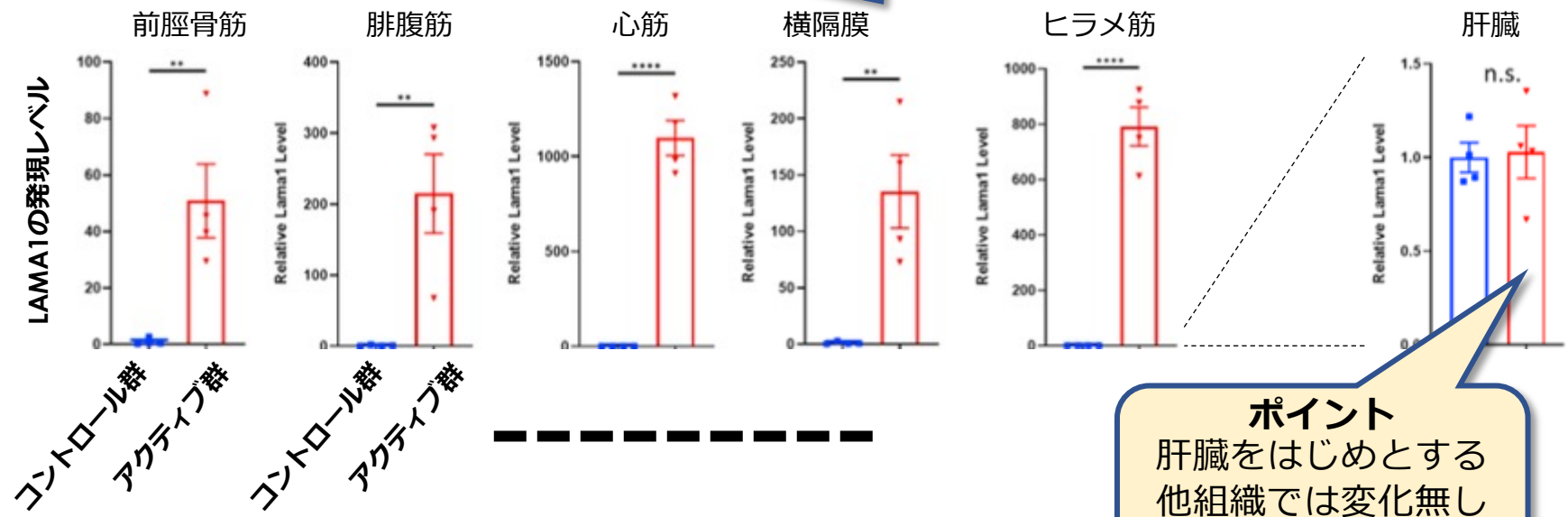
Keywords: gene therapy, epigenetic editing, CRISPR, LAMA1, LAMA2-CMD, MDC1A, AAV



筋肉細胞におけるLAMA1発現の大幅な上昇

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



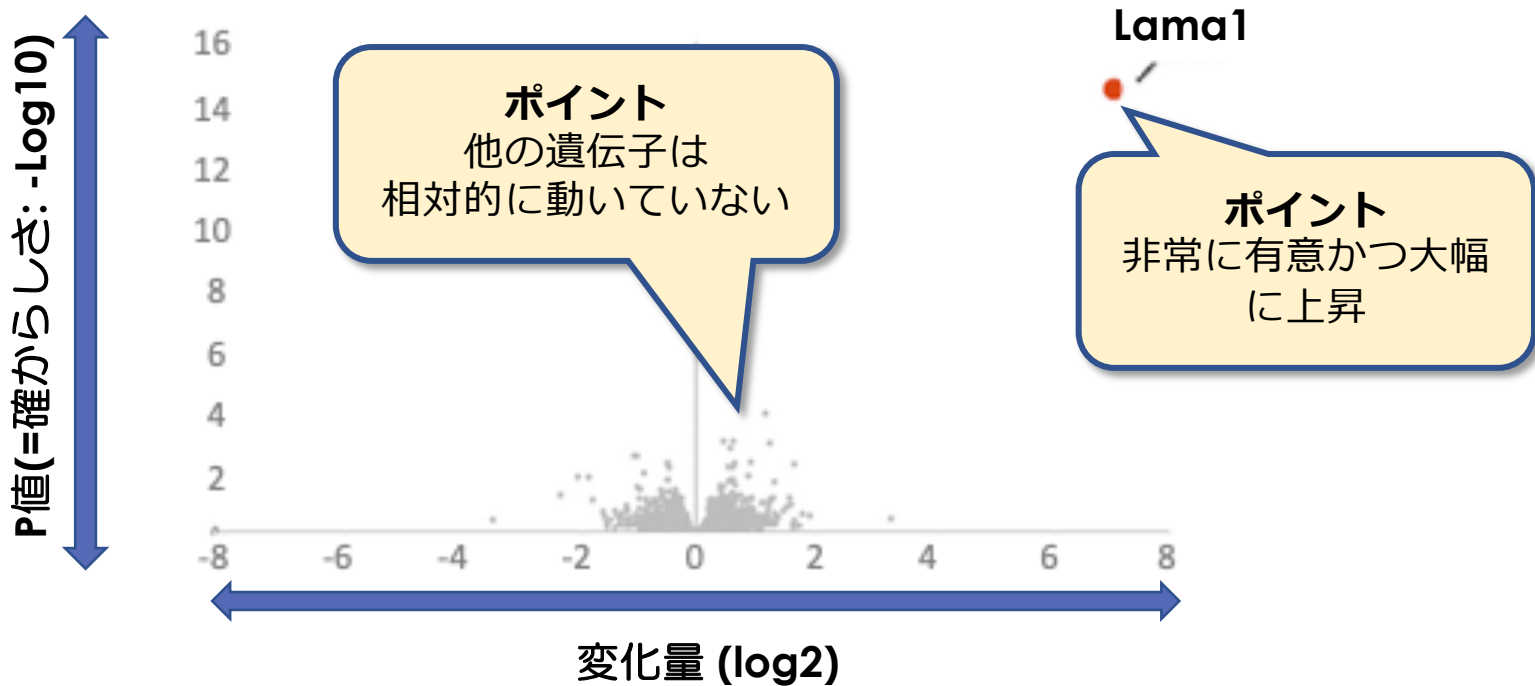
ポイント
肝臓をはじめとする
他組織では変化無し
かつ低位



GNDMの選択性

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





MDL-101によるLAMA1の発現分布

LAMA1は広範な筋肉細胞に発現

LAMA1 LAMA2

腓腹筋

心筋

正常マウス



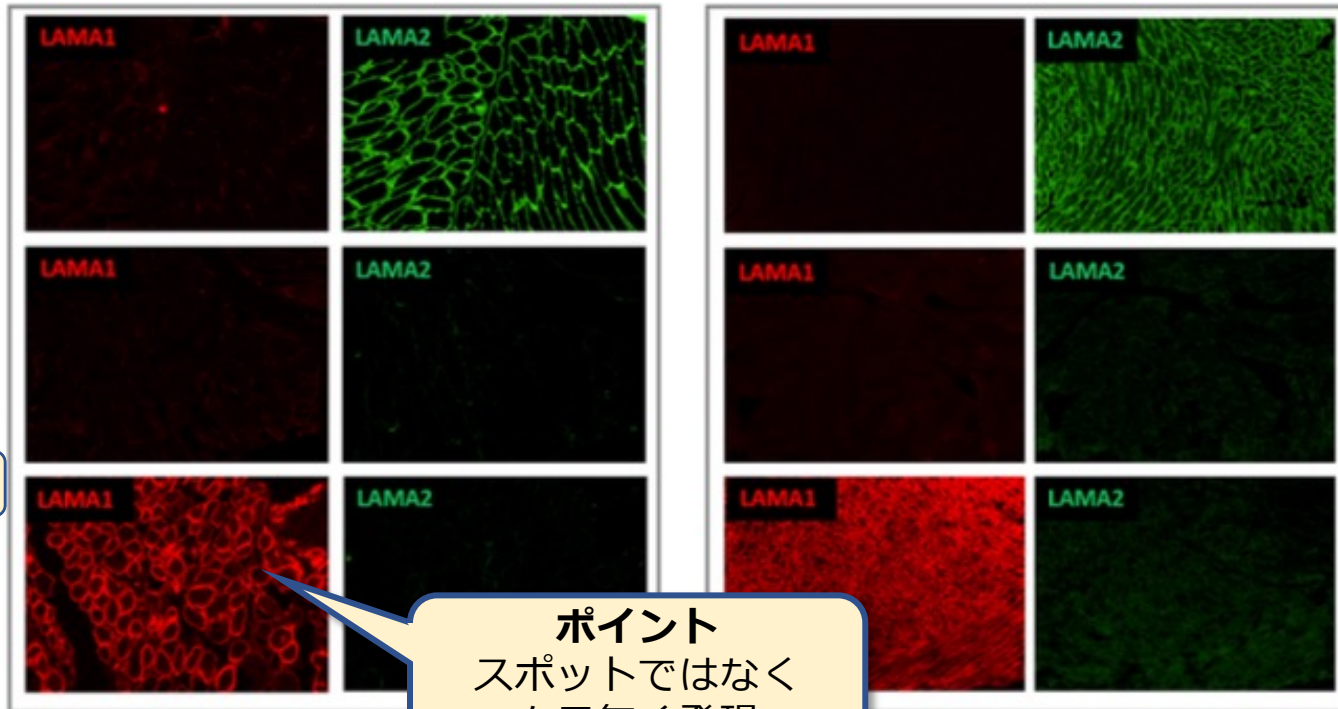
遺伝子はあるが
起きていない



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

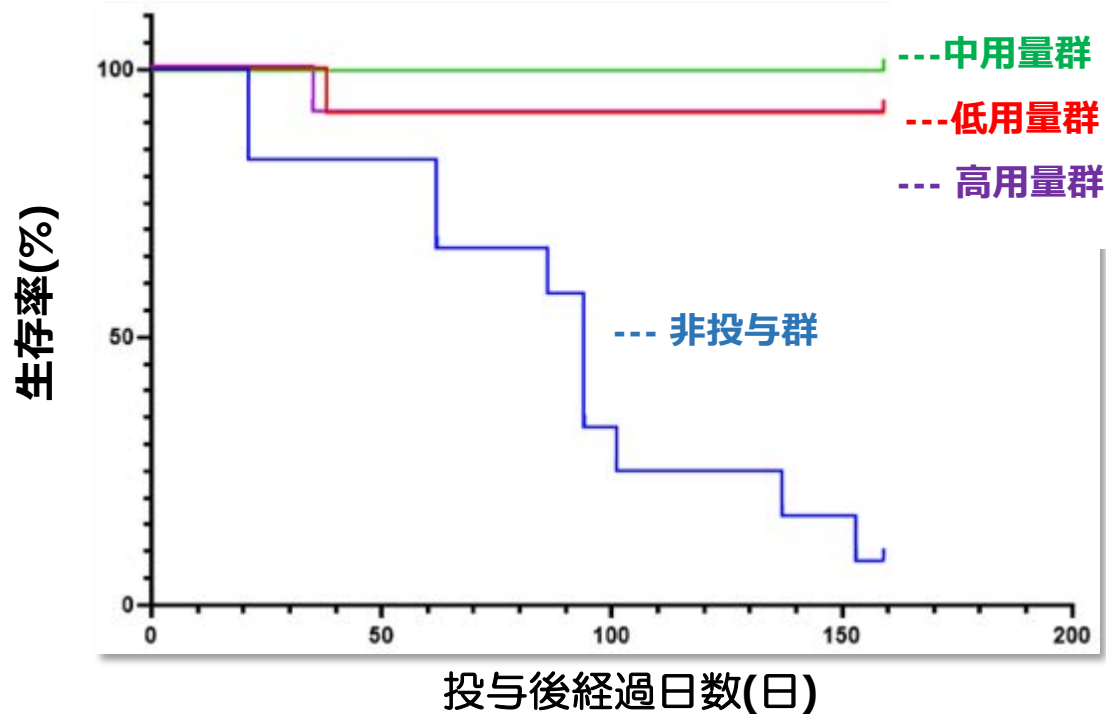


Updated

MDL-101の生存延長効果

MDL-101の投与によって、生存率は低用量でも大幅に改善

病態モデルマウスの生存曲線



他にも

- 握力
- 体重増加
- 健康スコア

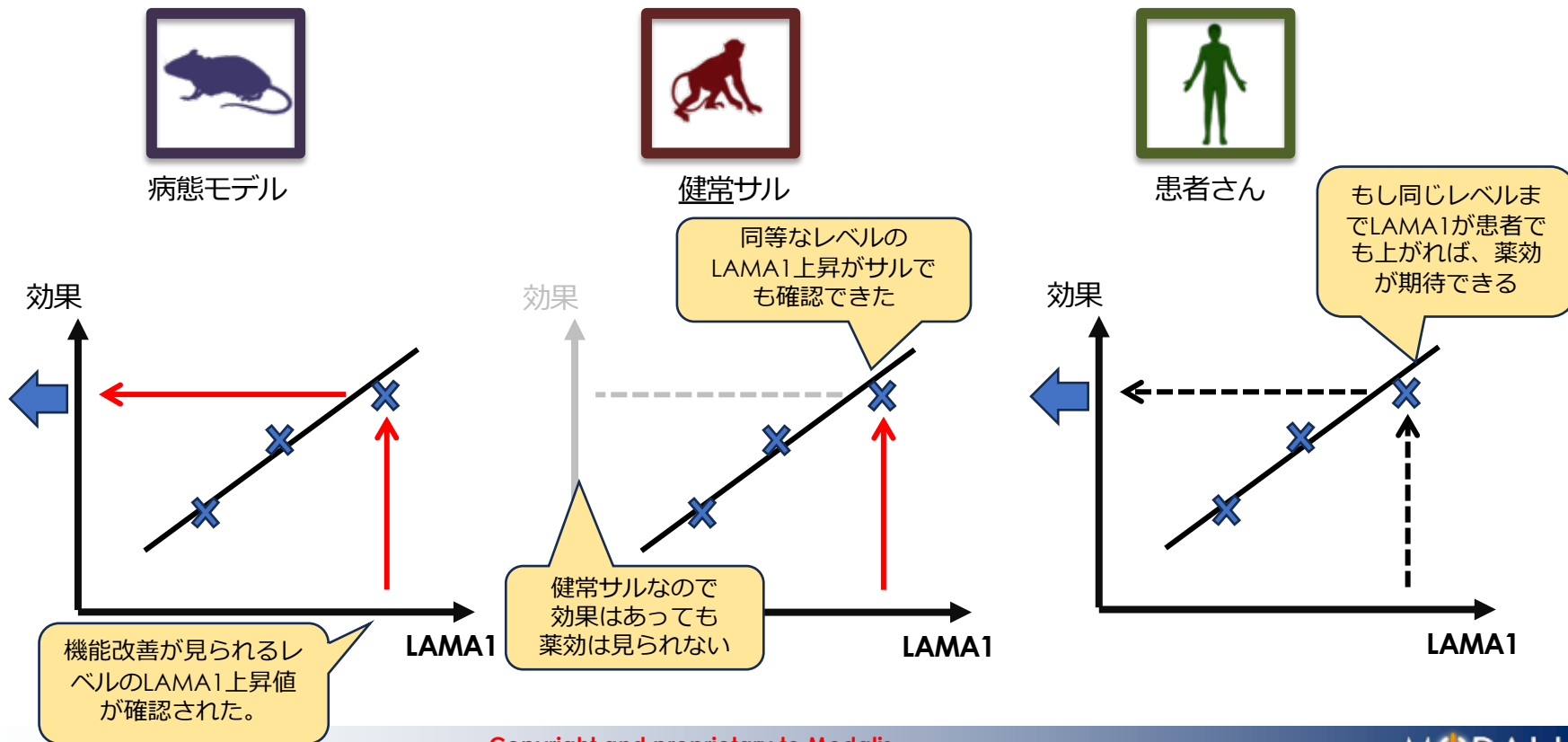
などで用量依存的な改善が顕著



- LAMA2-Europe (Mar 29)
 - ASGCT 2026
- などで詳細および最新データを報告予定

臨床における薬効の推定

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



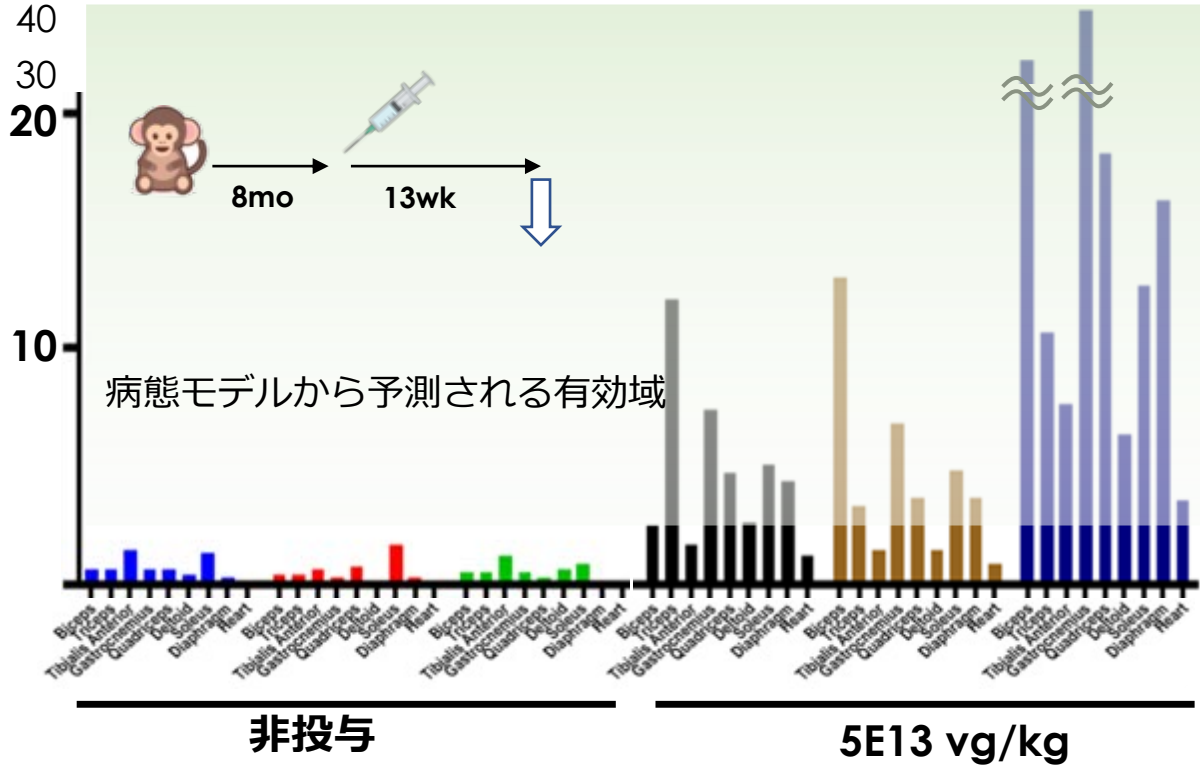


人における有効性を示唆するサルデータ

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

LAMA2に対するLAMA1の発現比率(%)

健康サルのLAMA2に対するLAMA1の引き上げ効果



製造方法の確立

難しい改変型キャプシドの製造方法を確立しスケールアップを実現

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



CDMOとの戦略的提携により製造



筋肉選択的キャプシド

ブロード研とMYOAAVキャプシドに関するライセンス契約を締結(2025年7月)

- 優れた筋肉選択性を有する改変キャプシド
 - 効果の増大 and/or 用量の低減(=安全性の向上)を実現
- 当社で独自に製造法を確立
 - 実用的な収量と品質を実現
 - スケールアップも完了
 - CDMOにてGMP製造に向けて製造を実施中
- 合理的な範囲内でのライセンス条件
 - 進捗に伴ってモダリスがブロード研にライセンス料を支払い

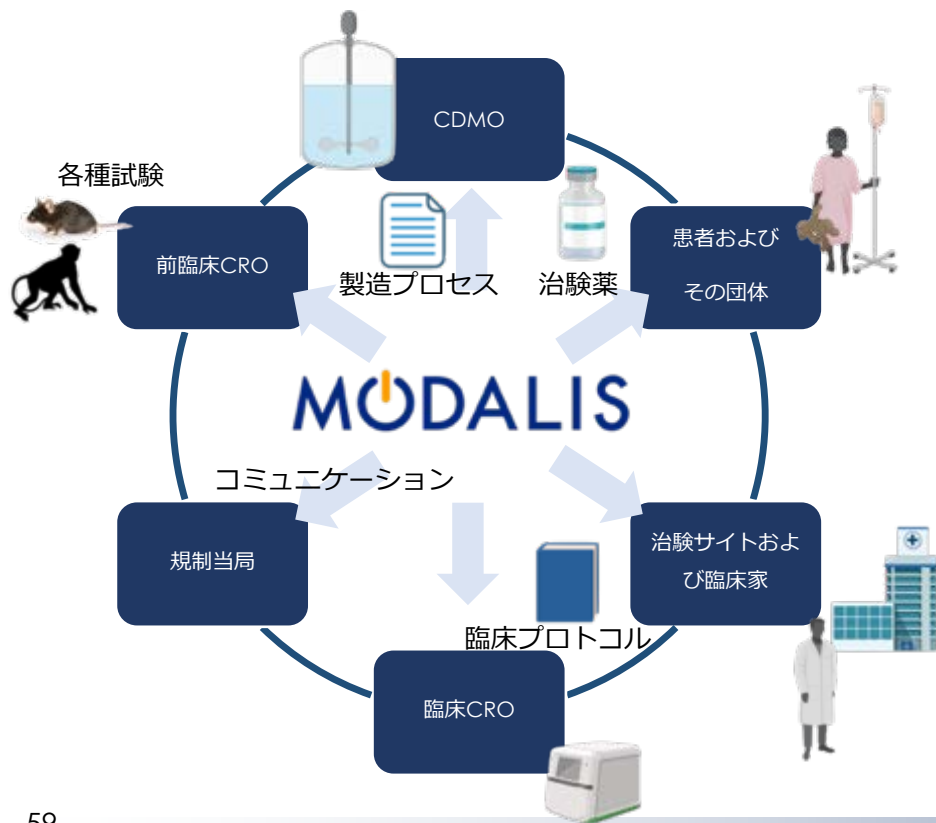
MODALIS



BROAD
INSTITUTE

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



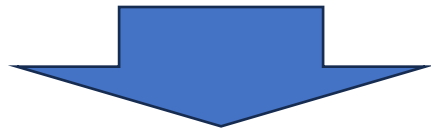
MDL-101が査定を受けたODDおよびRPDDのメリット 様々な経済的利益がもたらされる

• 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



対象疾患の希少性と医学的妥当性などによって審査

RPDDバウチャーの復活について

■ 2024年9月

本来の期限



■ 2024年12月20日

短期延長（予算法）による延長が終了



■ 2026年2月3日

包括歳出法（Consolidated Appropriations Act）で：

- PRV制度が再承認
- FDAの付与権限延長



■ 2029年9月30日 (新期限)

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

計画見直しに関するポイント

生物学的妥当性を確認し、臨床移行に向けた最適化を推進

1. 生物学的基盤は維持・強化

- 疾患モデルマウスにおけるIND enabling試験で対照群比の明確な生存期間延長を確認
- 作用機序および薬理学的有効性は一貫して支持
- 新たな安全性上の懸念は現時点で確認されていない
- 治療コンセプト自体に変更なし

2. 臨床移行に向けた開発精緻化

- 臨床段階への移行確実性向上を目的とした追加解析を実施
- 開発パラメータの精緻化によりトランスレーショナルな再現性を強化
- データに基づく意思決定による成功確率の最大化

3. 明確な次のステップ

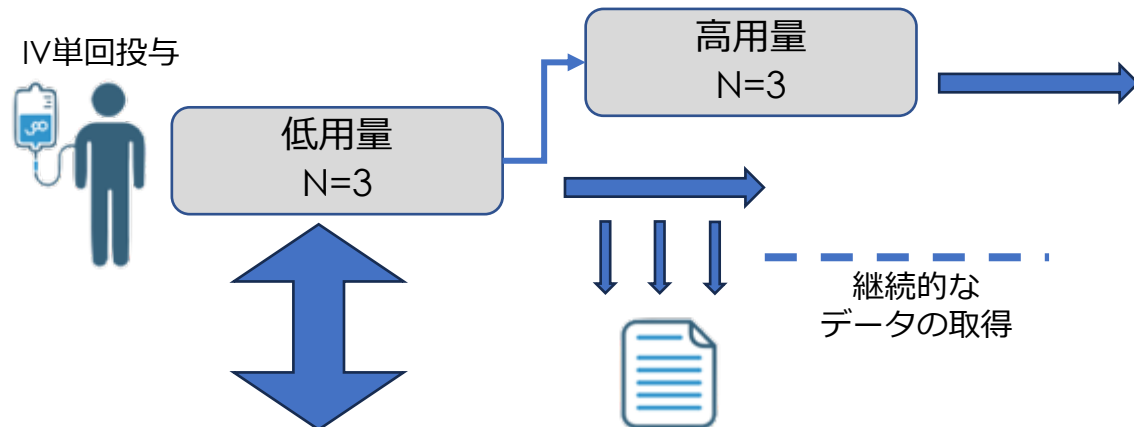
- 追加解析の完了および開発計画の最適化
- 規制当局との整合性確保
- IND申請時期は最適な臨床準備を確保する観点から見直し中
- 治験実施施設準備は並行して進行

生物学的および臨床的準備状態の最適化を優先することで、長期的な臨床成功確率の最大化を目指しています。

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



- 5歳以下の患者。
- 遺伝子検査で確認された、両アレルに病源性変異を有するLAMA2遺伝子変異。
- 重度のLAMA2欠損症（LAMA2-RD）臨床表現型。自立歩行または座位維持が困難。
- AAV9 抗体陰性。

後方視的解析	自然経過観察試験
Hinkley et al., 2024 (NCT04299321) <ul style="list-style-type: none"> • 60 LAMA2-RD < 5 years old 	NCT06132750 (LAST STRONG) <ul style="list-style-type: none"> • 40 (est.) LAMA2-RD or SELENON-RM patients • Est. completion Sept 2026
Zambon et al., 2020 <ul style="list-style-type: none"> • 42 LAMA2-RD < 18 years old • 8 'complete deficient' < 5 years old 	NCT06354790 (Institut de Myologie, France) <ul style="list-style-type: none"> • 60 (est.) LAMA2-RD 2 to 15 years old • Est. completion Jan 2028
	NCT06503367 (READY CMD LAMA2) <ul style="list-style-type: none"> • 44 (est.) LAMA2-RD < 5 years old • Est. completion Sept 2028

MDL-101は最初の活性化型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

生存延長と機能改善を
含む強力な動物におけ
るコンセプト実証デー
タ

03

筋特異的キャプンドを
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

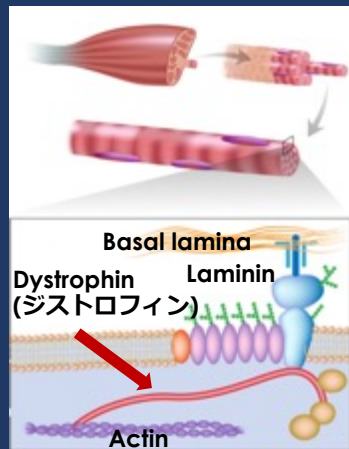
マウスおよびサルの試
験で安全性上障害のあ
るような問題は確認さ
れなかった

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



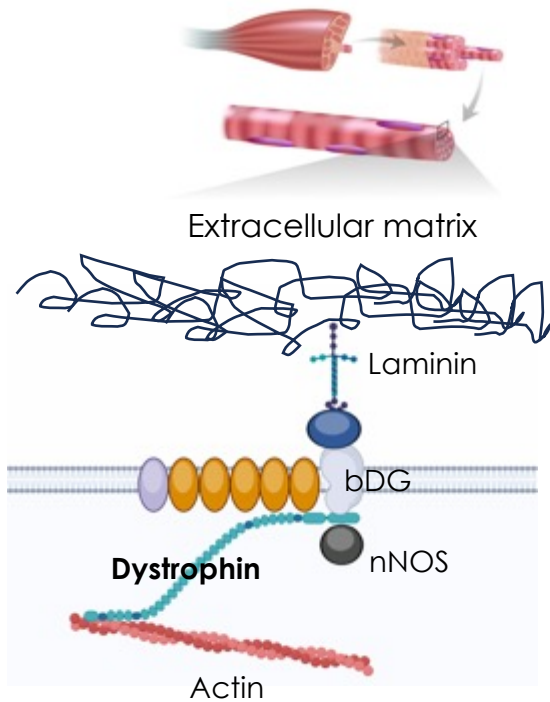
Source: *research and markets

罹患率	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

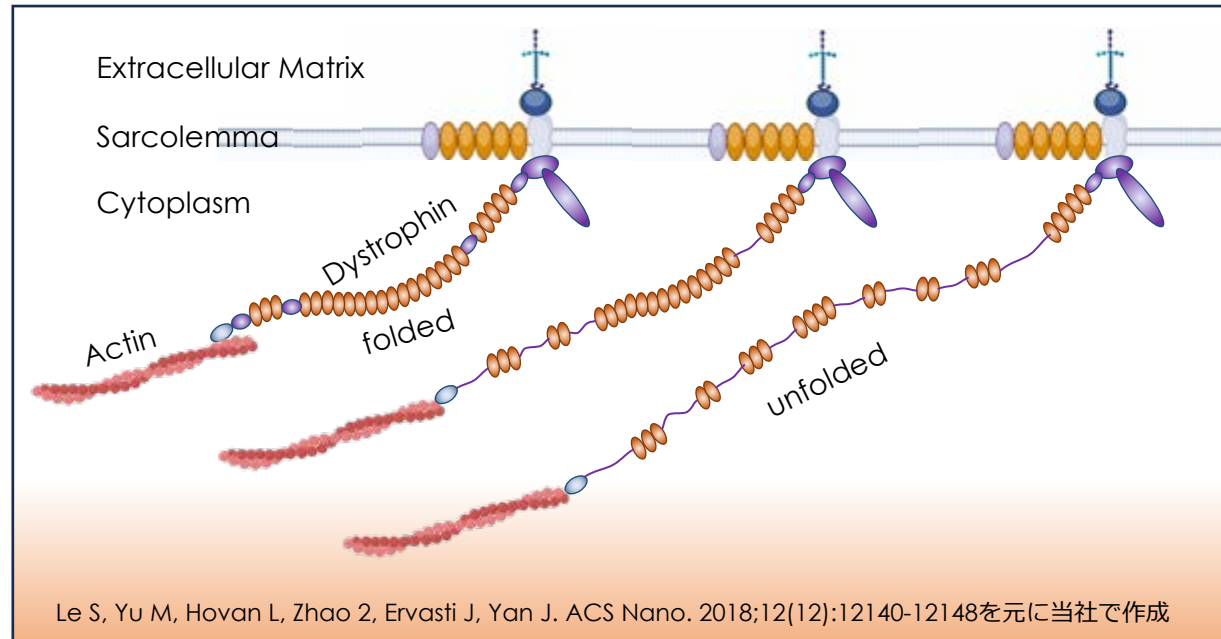
ジストロフィンの機能

筋肉の衝撃吸収材かつ信号伝達分子として機能

ジストロフィンはどこにあるか



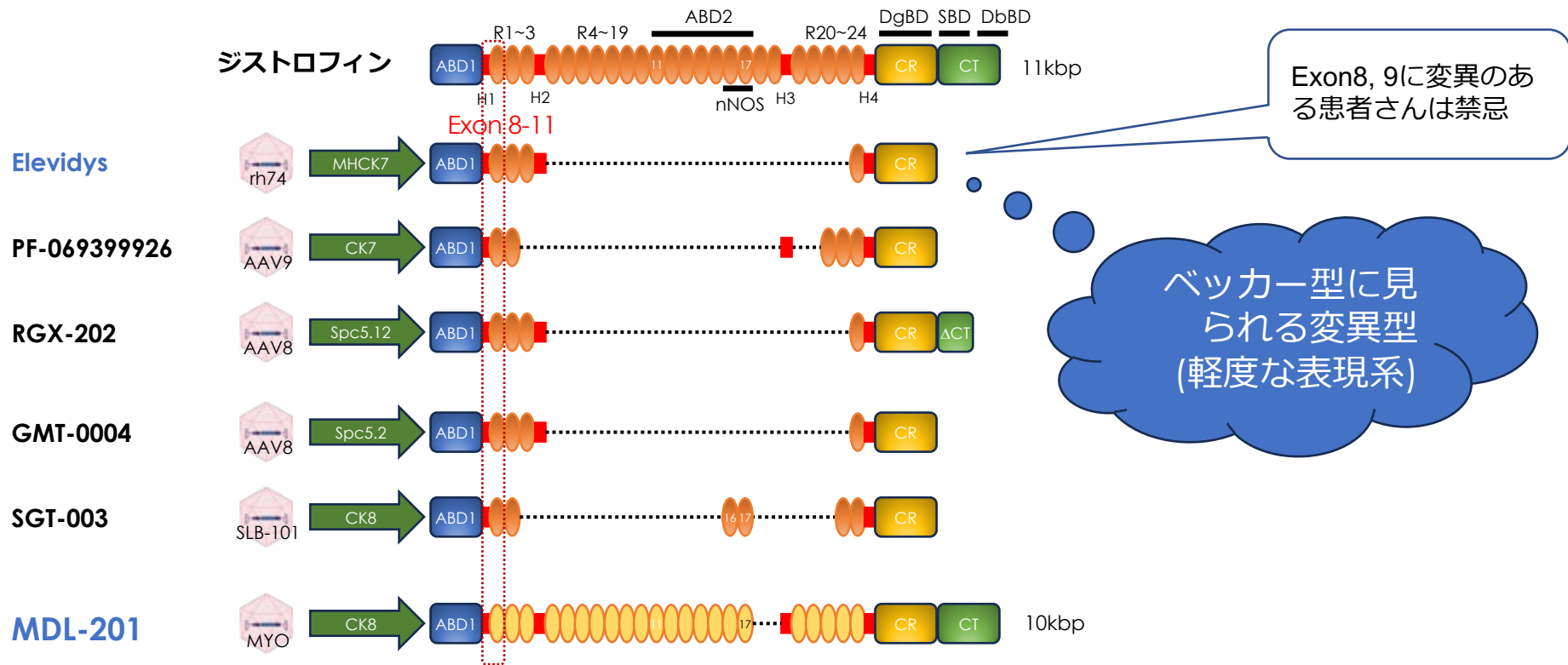
ジストロフィンは伸び縮みして細胞膜とアクチンを連結する



競合他社のマイクロジストロフィンの構造

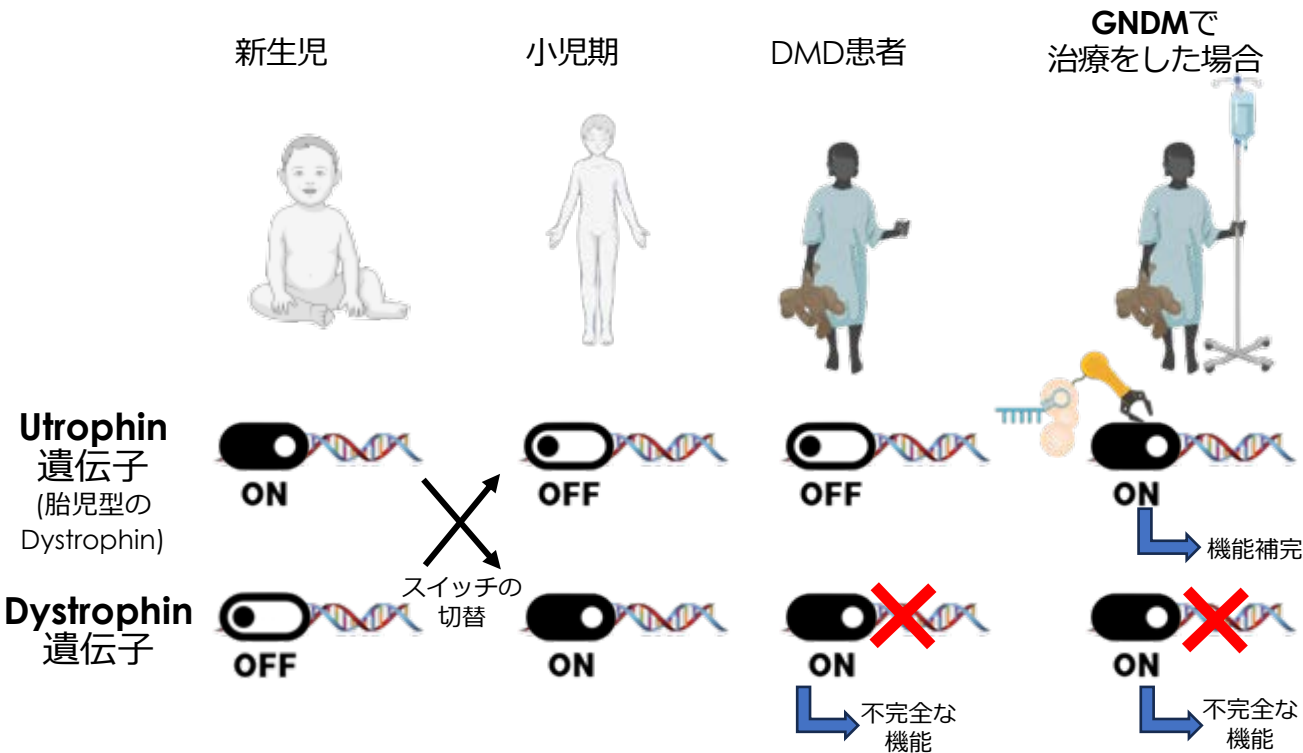
サイズ上の制約があるために、ベッカー型患者由来の小型ジストロフィンを使用

ジストロフィン、ユートロフィン、マイクロジストロフィンの構造

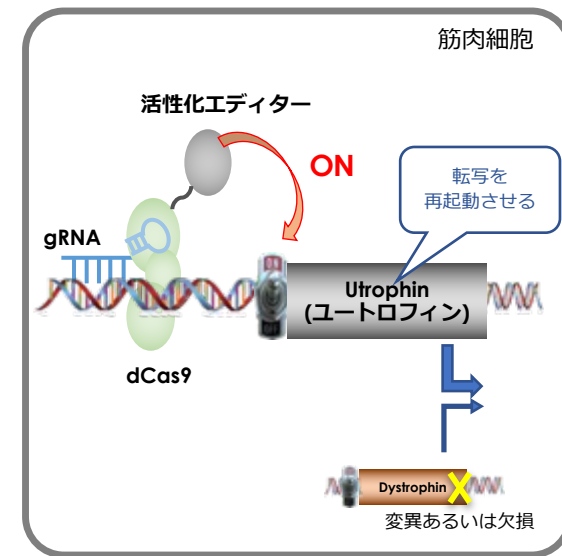


MDL-201 の治療コンセプト

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

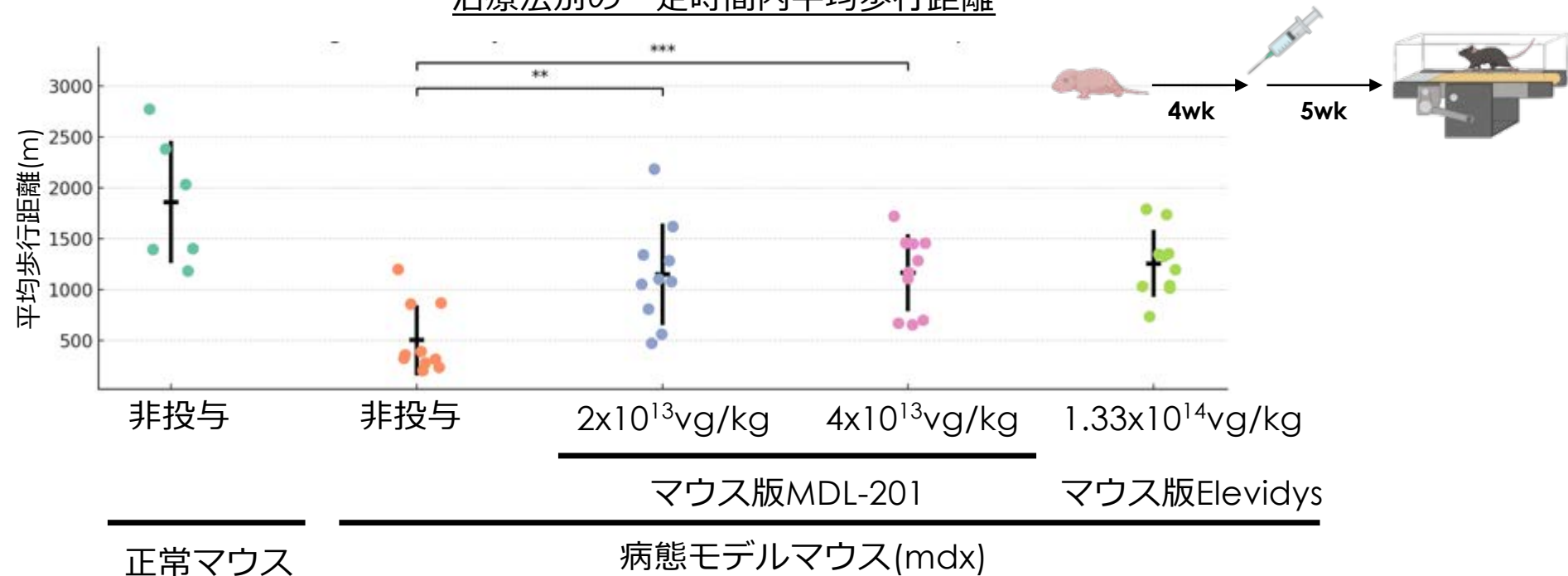


GNDMによるUtrophinの活性化はミニDystrophinによる補完よりも優れた薬効を示す可能性が示唆されている

MDL-201による機能改善

MDL-201はベンチマーク薬剤と同レベルの薬効を1桁下の用量で実現

治療法別の一定時間内平均歩行距離



データは平均 ± SEM で示されています。すべての治療群において、シャピロ・ウィルク検定を用いて正規性を評価しました。正規性検定後、BL10 Vehicle と MDX Vehicle 群の間で A と B の両群について、対応のない t 検定を実施しました (### p<0.001)。非パラメトリックANOVA (Kruskal-Wallis 検定とDunnの事後検定を用いた多重比較) を用いて、すべての治療群をMDX Vehicle群と比較しました (**p<0.01; ***p<0.001)。

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

01

既存のマイクロ・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マイクロ・ディストロフィン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で開発が先行している

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

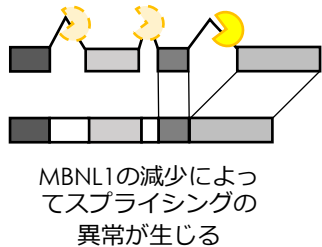
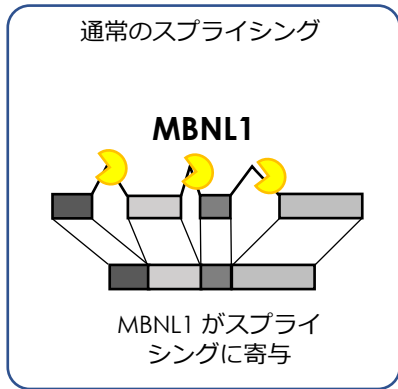
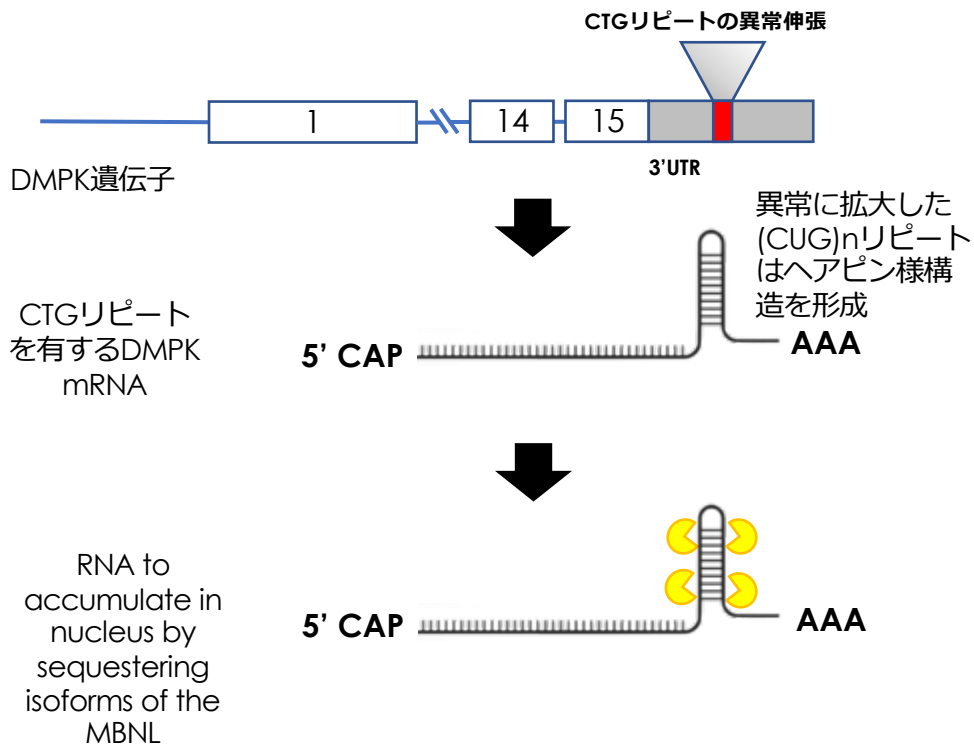
MDL-202 ファーストインクラスとなり得る治療	罹患率	1万人に約1~4.8人 (2300人に1人*)	DMは、ヨーロッパ系の成人において最も一般的な筋ジストロフィーである。
	発症	患者により症状の重篤度や発症年齢は様々	発症年齢は 20~70歳 (典型的な発症は 40歳以降)
	病態	筋力低下と萎縮、筋緊張症	DMは随意筋の筋力低下を引き起こすが、筋力低下の程度や最も影響を受ける筋肉は、DMの種類や障害者の年齢によって大きく異なる。
	原因	DMPK 遺伝子の3'側 非翻訳領域の CTG 反復配列が異常伸長	CTGリピートの伸張によりMBNL1タンパクが捕捉され、正常なスプライシングができなくなる
	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

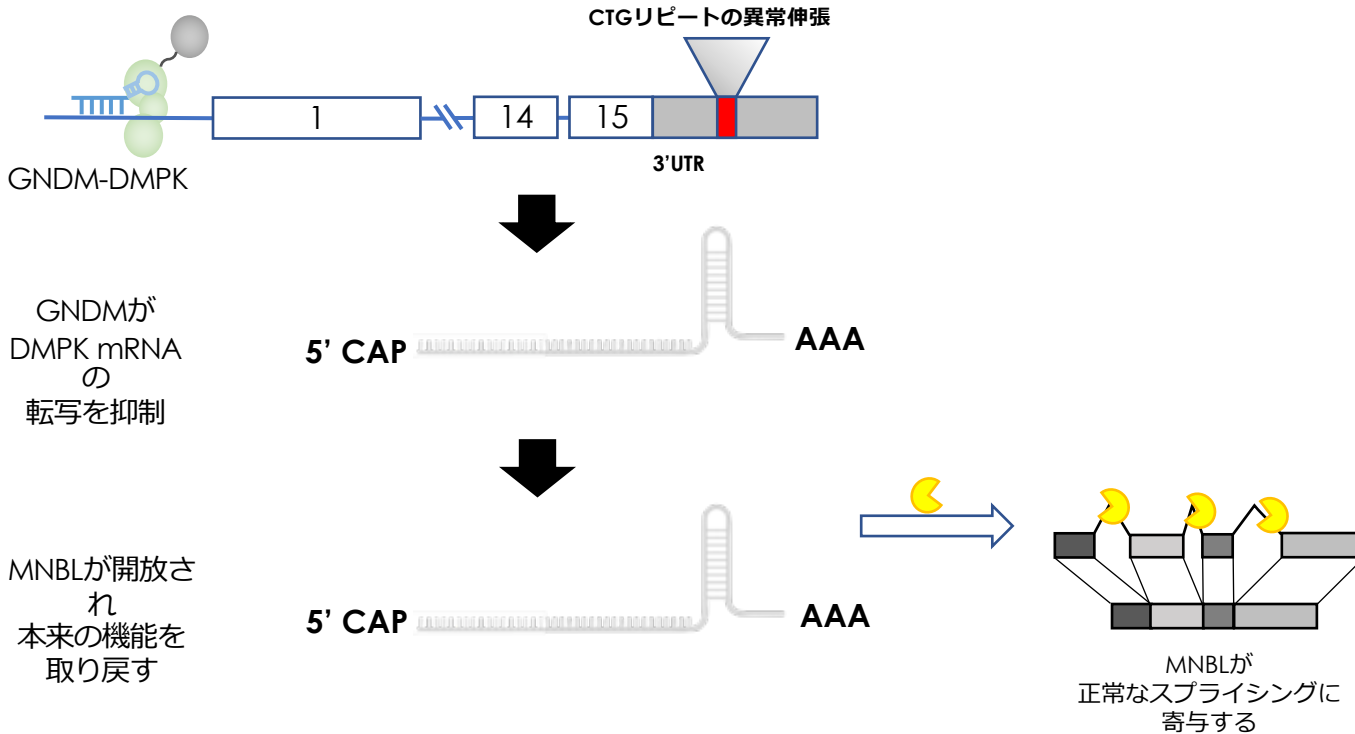
DM1発症のメカニズム



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の罹患者数

DM1の罹患者数は筋肉疾患の中でも比較的大きい

- USの罹患者数は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 は多くの患者が罹患するDM1遺伝子治療薬として大きな可能性を有している

01

DM1の発症メカニズムであるDMPK遺伝子にDNAレベルで直接作用する

02

病態モデルにおいて顕著なDMPK抑制が確認できている

03

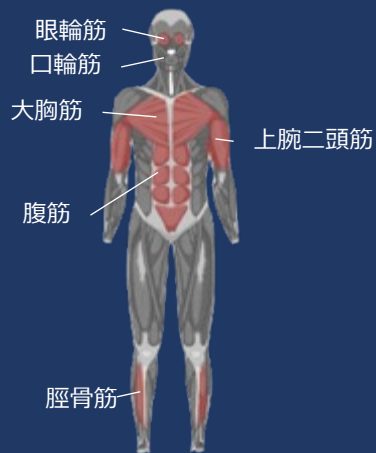
筋肉疾患でも比較的大きな患者集団にアクセス可能

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

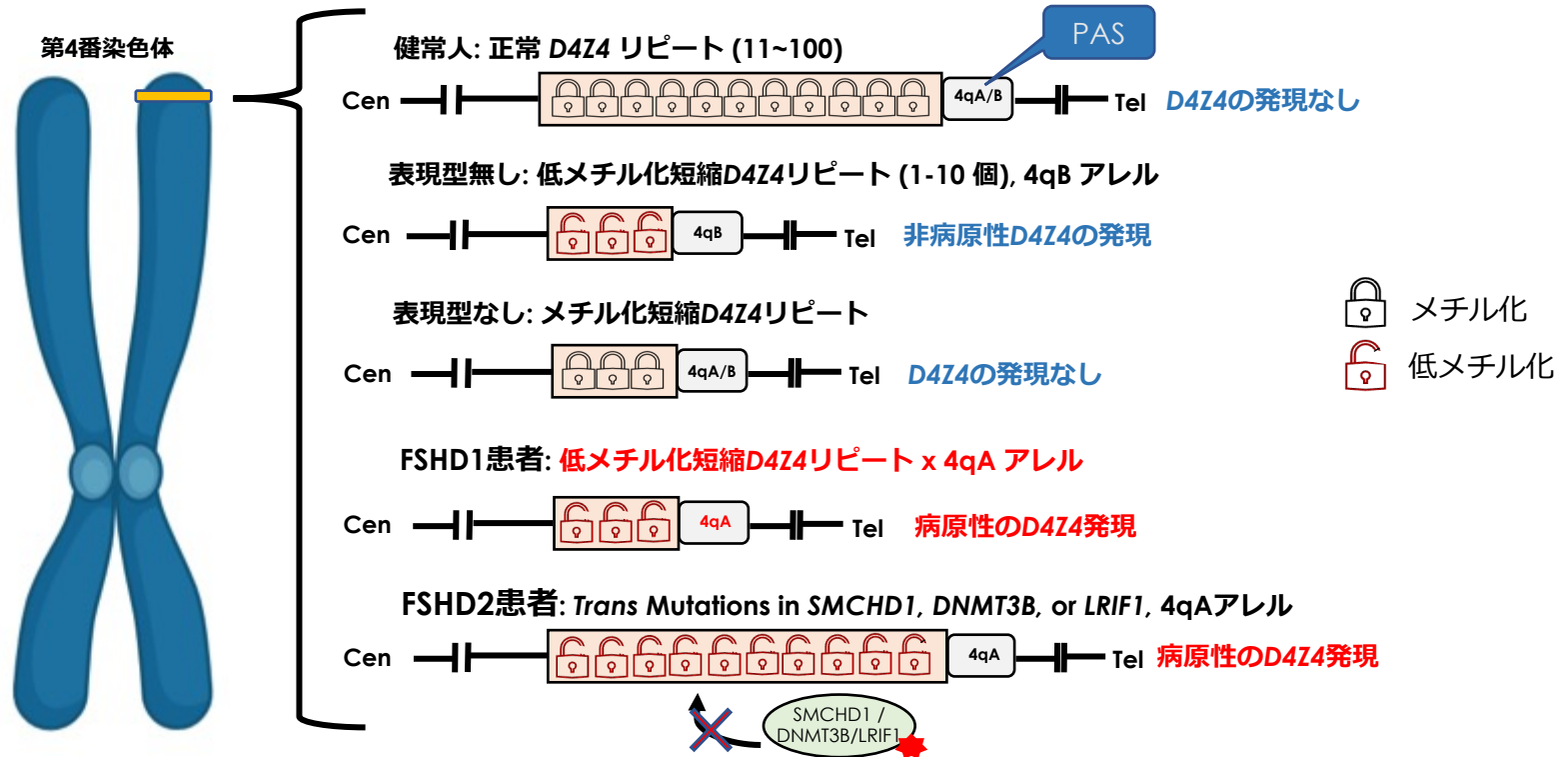


罹患率	約1万-2万人に約1人	成人で最も頻度の高い筋ジストロフィー
発症	20代まで認識されないことが多く、青年期に悪化する傾向	成人発症型と小児発症型に分ける専門家もいる。成人発症型の方がはるかに一般的である。
病態	顔面（目&口）、肩、上腕、手首、下腹部等の筋力低下	顔面、肩、腕と病態は進行一般的に病態の進行は遅い 非対称（アンバランス）な筋力低下の症状が見られる 筋力低下の範囲が広がることもある 視力障害、血管異常、聴覚障害など
原因	DUX4遺伝子の過剰発現	常染色体優勢遺伝, FSHD1 (95%)、2(5%), DUX4は本来生殖細胞で発現、体細胞では抑制
市場規模	\$500M以上 2022年	

Source: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011425> Orphanet, Raymond A. Huml MD A concise guide

FSHDの病態メカニズム

脱抑制状態になるエピゲノム変化による骨格筋に対して毒性を生じるDux4の発現



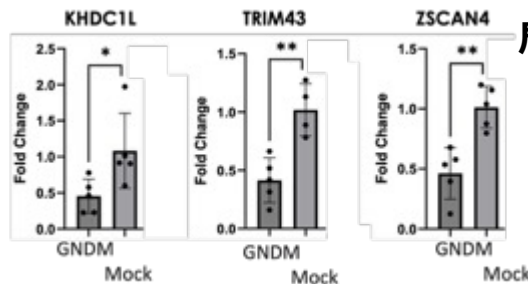
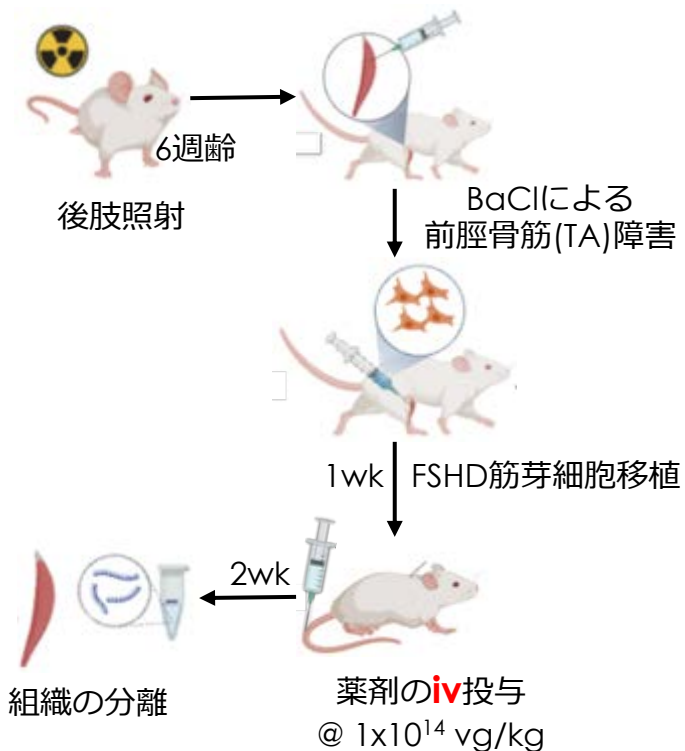
PAS: polyadenylation signal (ポリアデニル化シグナル)

DeSimone et al. 2020, *Dis Model Mech*

MDL-103の病態モデルにおける薬効

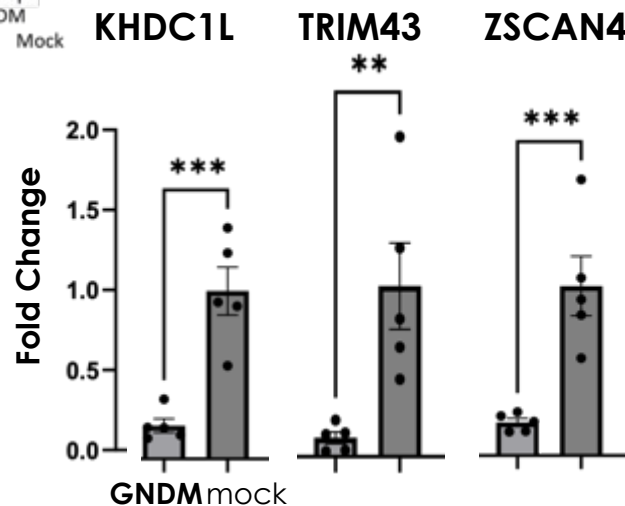
DUX4下流遺伝子は全身投与による試験ではむしろ強く抑制がかかった

異種移植された患者由来細胞におけるDUX4標的遺伝子の発現



局所(筋肉内)
投与

全身(静脈内)
投与



- N=5 hrPL13Aで正規化
- 統計的有意性はDunnett検定を伴う一元配置分散分析 (ANOVA) により判定

MDL-103に対する助成プログラム

SOLVE FSHD-Sponsored XPRIZE Healthspan Bonus Prizeに続いてSOLVE FSHD本体からも研究開発助成が決定



*"I prefer not to sit in the stands,
but to be on the court to solve
this disease that is so very close to
my heart."*

「私はスタンドに座るよりも、この私の心に深く刻まれた病気を治すためにコートに立つことを望んでいます。」

Chip Wilson
Founder of SolveFSHD and
Lululemon

- リードgRNAの選択を行い、特許を申請中
- FSHD治療薬開発を目指すMDL-103を再起動
- 大学等研究機関とともに動物モデルによる検証を経て、臨床試験を目指す

MDL-103 はFSHD遺伝子治療として合理的な開発可能性を提供する

01

病態と遺伝子の因果関係が明確に示されているターゲット

02

動物病態モデルでDUX4経路の強力な抑制が明確に示されている

03

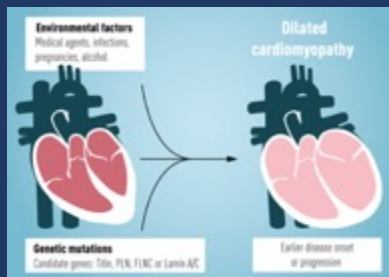
複数の外部グラントのファンディングによって、開発が支援されている

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>>AAVの搭載可能サイズ4.7kb

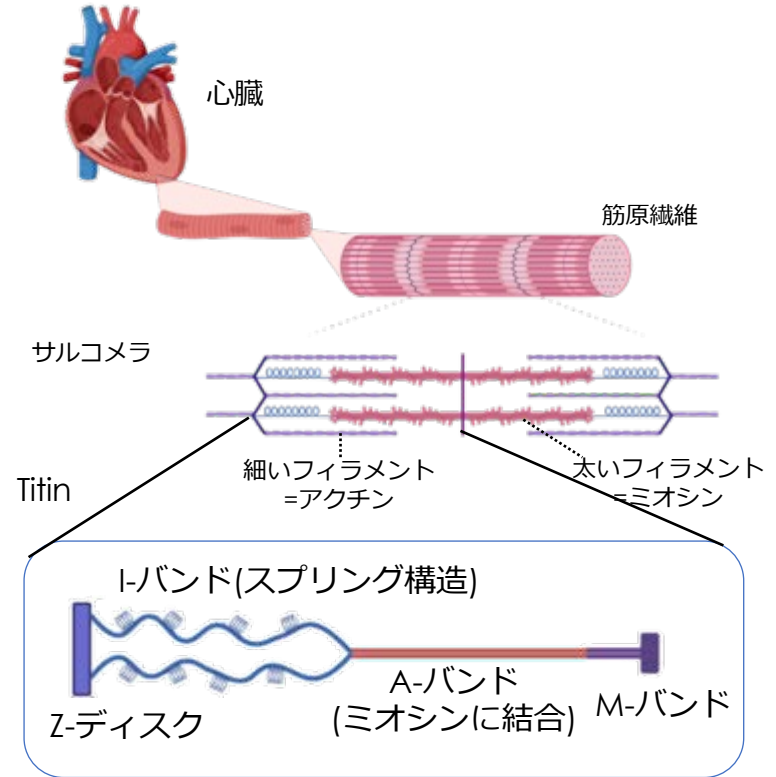
- 363 エクソン
- サルコメラ中のバネとして機能

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

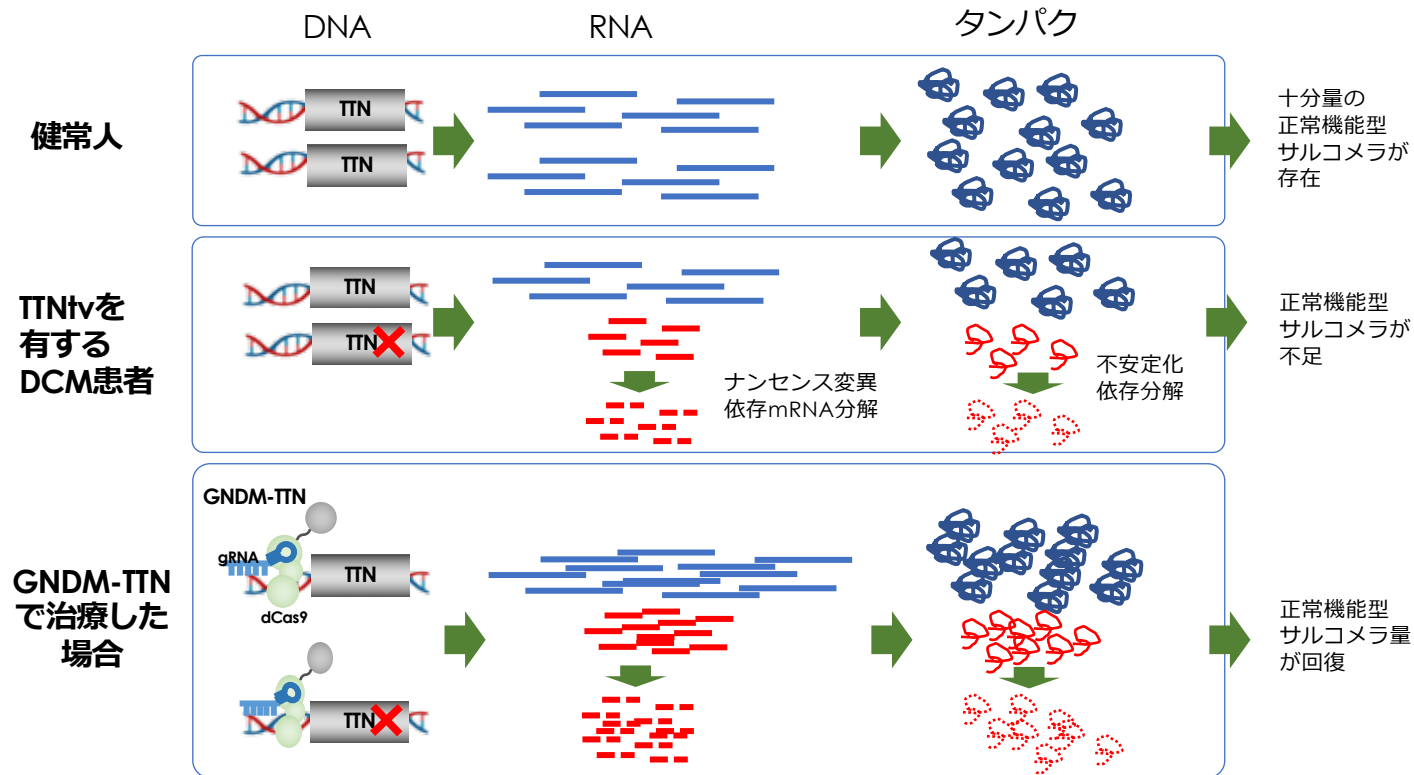
~90%の変異は**欠失変異** (TTNtv)



MDL-105の作用メカニズム

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？

GNDMはDCM発症の一定割合の遺伝的素因であるTTNのレベルを正常化する

- 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

MDL-105 の現状

ヒトTTNの発現上昇を実現する最適gRNAの選択が完了している

➤ 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

MDL-105 はDCMの相対的割合に遺伝的アプローチで根本的解決をもたらす

01

病態と遺伝子の因果関係が明確に示されているターゲット

02

TTNはヒト最大の遺伝子で、一般的なアプローチではターゲットできない

03

ヒトTTNの発現上昇を実現する最適なgRNAのスクリーニングを取得済み

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

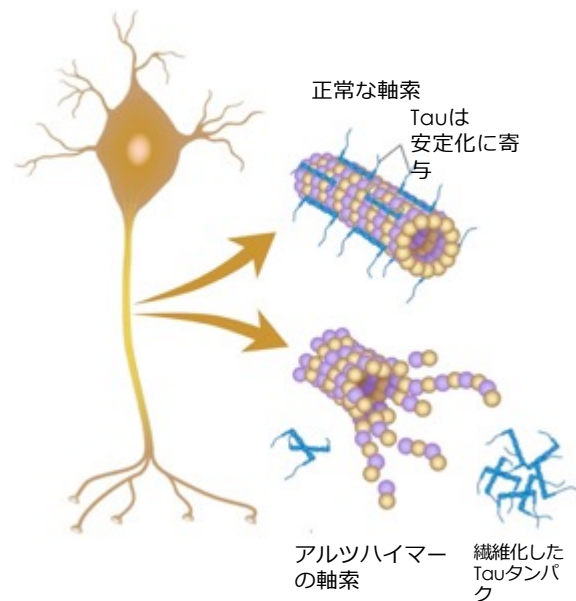
MDL-104 細胞内タウをシャットダウンすることにより、ベストインクラスとなりうる治療	罹患率	65歳以上の9人に1人* (全世界で5500万人)	認知症の原因の60-80%
	発症	発症後 6-8年 で進行	個人差はあるが、ゆっくりと慢性的に進行
	病態	記憶障害 特に 最近学習した情報	進行すると、言語障害、見当識障害（迷子になりやすいなど）、気分の落ち込み、意欲の低下、自己否定、行動障害など
	原因	神経伝達物質の減少 アミロイドβの蓄積 タウタンパク質の蓄積	APO-E, PSEN1, PSEN2他多数の遺伝子変異が報告 いずれの変異もAβの亢進を伴う
	市場規模	\$4.2B 2022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

神経変性疾患のターゲットとしてのTauの合理性

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 β よりも臨床的障害とよりよく相関するため、A β 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

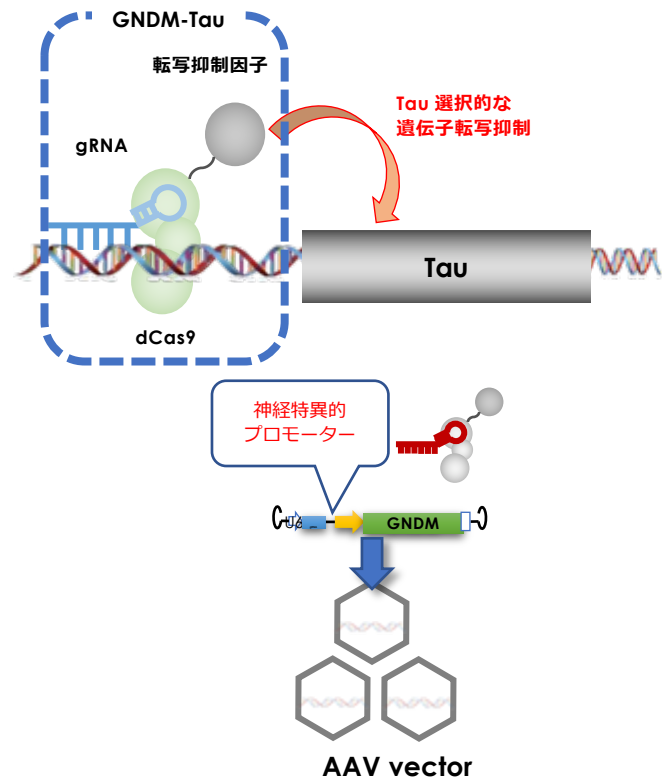


出典: Congdon EE, Nature Review Neurology 2018 "Tau-targeting therapies for Alzheimer disease"

* <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の作用メカニズム

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

タウオパチー中の可能性のある領域

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

MDL-104 の進捗サマリー

病態モデルにおいてMDL-104の投与によって明らかなTau抑制が見られている

➤ 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)

MDL-104 はアルツハイマー病を含むタウオパチーに対して、根本原因となるタウタンパクの発現を抑制できる遺伝子治療薬

01

病態の原因遺伝子である
Tauの発現を転写レベル
で抑制

02

動物病態モデルでTauの
強力な抑制が明確に示さ
れている

03

BBB透過キャプシドとの
組み合わせで非侵襲的な
投与ルートの可能性も

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

MDL-206 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	罹患率	1万-2万人に1人	約6万ケース（グローバル, 2017） US：約2万ケース
	発症	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
	病態	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
	原因	UBE3A発現異常	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
	市場規模	\$330M 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

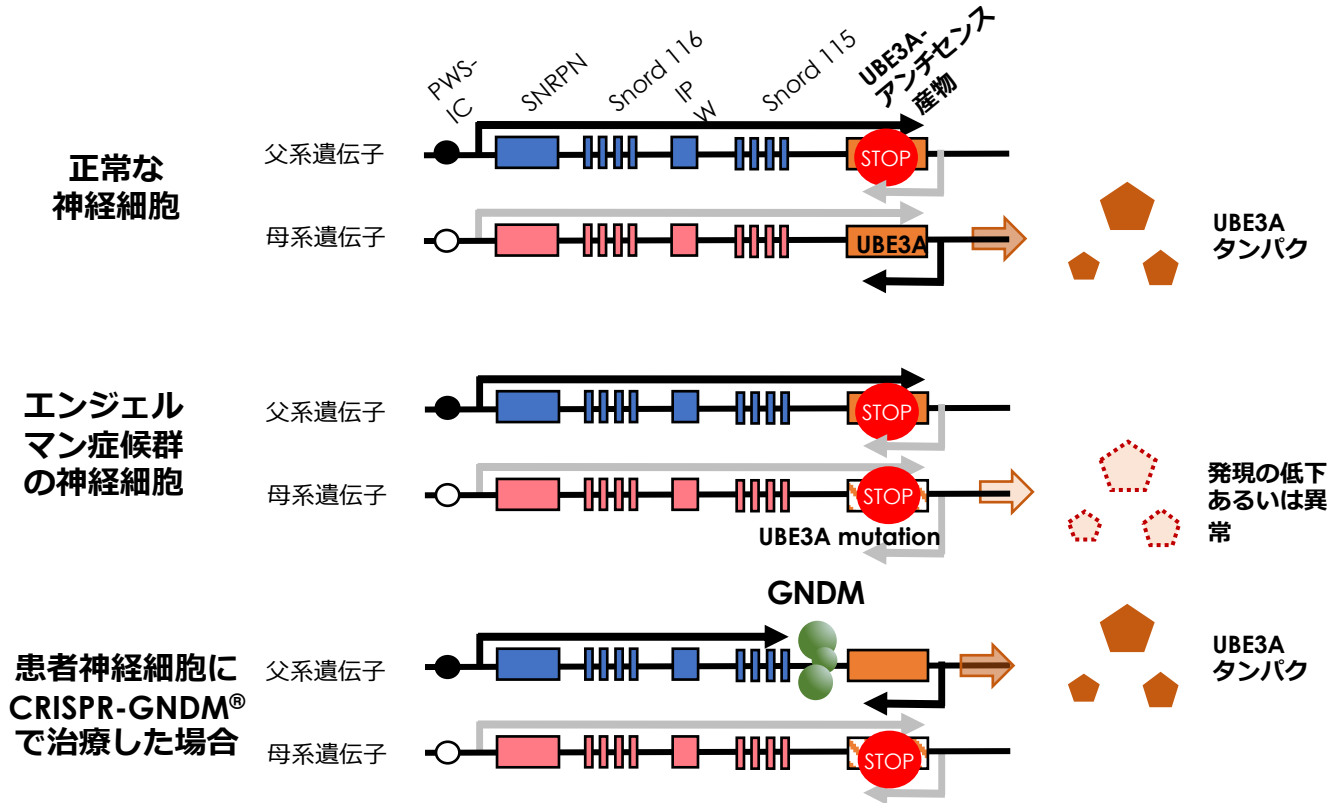
UBE3Aの発現あるいは機能喪失によって生じる神経性遺伝子疾患

- 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る。
- 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する。
- 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**などを伴う。

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

MDL-206の作用メカニズム

CRISPR-GNDM[®]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

疾患モデルマウスにおいてGNDMによるコンセプトが確立している

➤ 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

MDL-206 はUBE3A遺伝のアンサイレンシングという画期的メカニズムによるエンジェルマン症候群治療薬

01

原因遺伝子のUBE3Aの発現は、少なすぎてもいけないが、多すぎると別の問題を生じる

02

GNDMでは休眠側染色体から、適正量のUBE3Aの発現を実現する

03

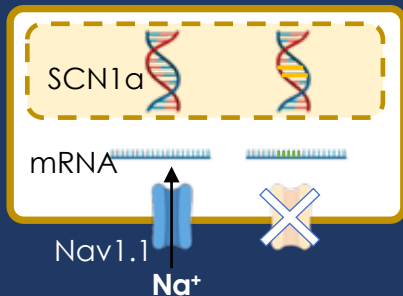
動物モデルで明確なアンサイレンシング効果が確認されている

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

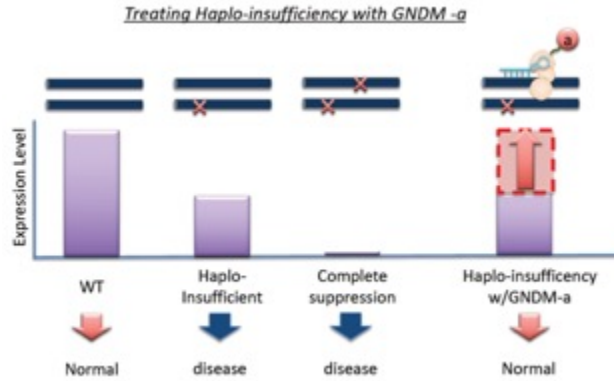
ベスト・イン・クラスならびに精密医療として初めてのドラベ症候群治療薬となる可能性



出典: *Epilepsy foundation #Technavio

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

SCN1a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
Encoded Therapeutics	AAV-ETN (ZFNベースの転写因子)	• Scn1a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-Scn1a	• Scn1a 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-Scn1a	• Scn1a 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 • Scn1a 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Scn1aを発現させる(ただしSCN1a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Scn1aのmRNAの発現を上昇させる	ICV	前臨床	2020

エピゲノム編集はドラベ症候群に最も適した治療法を提供する

01

原因遺伝子のSCN1aは長鎖遺伝子で1ベクターに収まらず、一般的な遺伝子治療の手法が使えない

02

動物病態モデルにおいて、GNDM投与による痙攣等の症状抑制が見られている

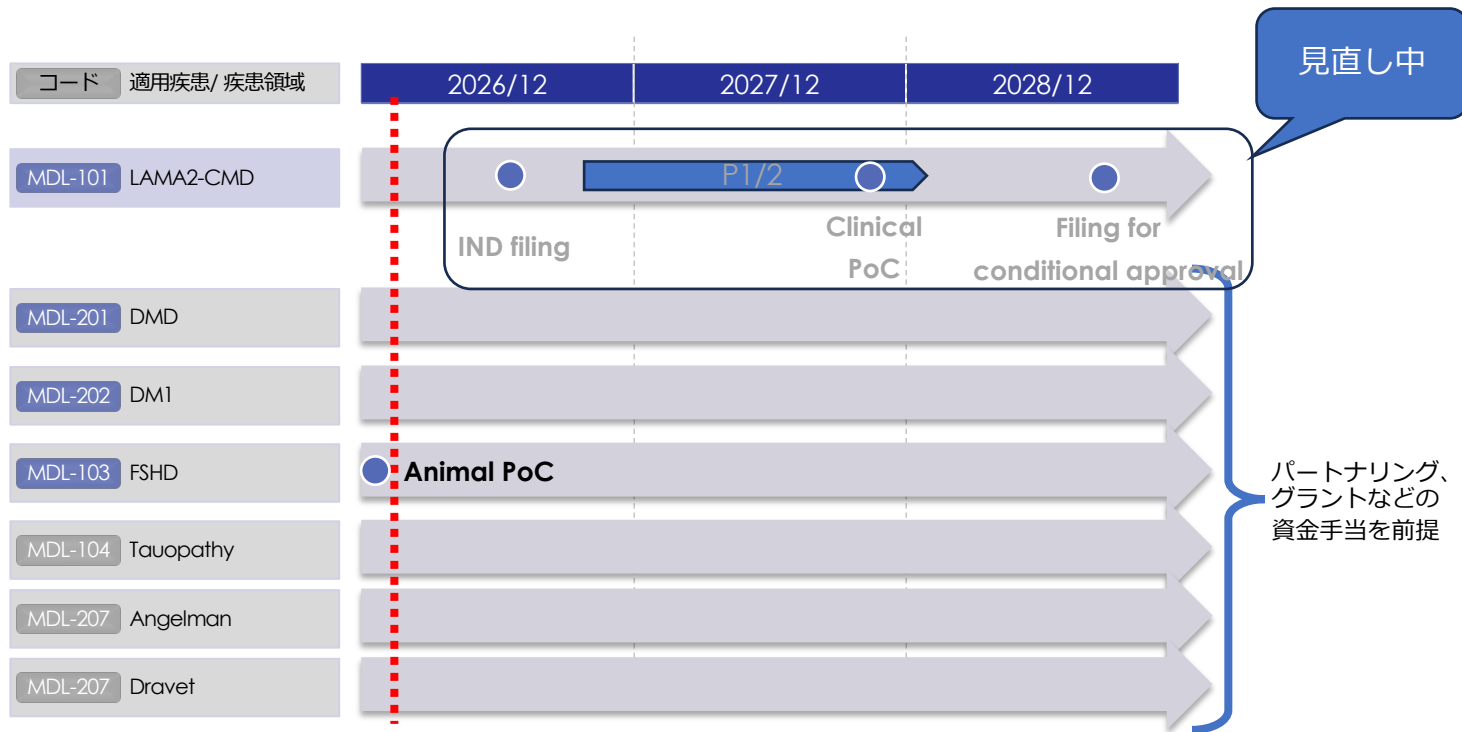
03

BBB透過キャプシドとの組み合わせで非侵襲投与ルートの可能性も

パイプラインの状況と今後のマイルストーン

2028年後半の条件付き承認申請をターゲットに設定

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。

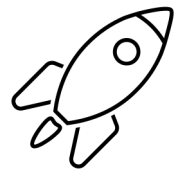
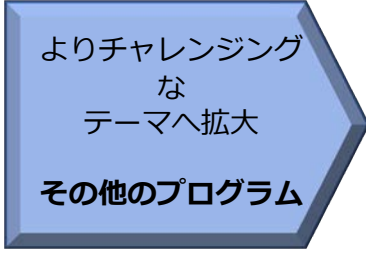
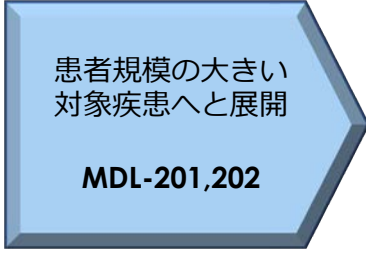
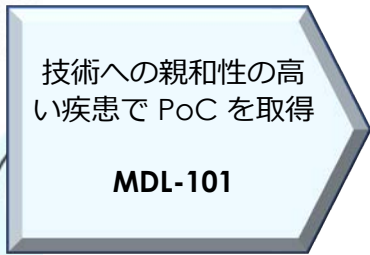
主な進捗と今後予定されるマイルストーン

	これまでの進捗	今後予定されるマイルストーン
MDL-101 LAMA2-CMD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ マウス病態モデルでのPoC ✓ サルにおけるターゲットエンゲージメント ✓ Pre-IND実施 ✓ プラスミドのGMP製造完了 ✓ ODD and RPDD受領 ✓ 論文発表(12月) 	<ul style="list-style-type: none"> □ マウスIND enabling試験完了(1H) □ GLP-Tox 完了(1H) □ GMP製造完了(1H) □ IND } 臨床移行準備最適化の観点から再設定検討中 □ FPF } 点から再設定検討中 □ 臨床PoC (2027~2028) □ 条件付き承認申請(2028)
その他	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 動物モデルにおけるPoCを確立 <ul style="list-style-type: none"> ✓ MDL-201 (DMD) ✓ MDL-202 (DM1) ✓ MDL-103 (FSHD) ✓ MDL-104 (タウオパチー) ✓ MDL-205 (エンジェルマン症候群) ✓ MDL-207 (ドラベ症候群) ✓ JCRとのCNS領域で共同研究 ✓ Ginkgo Bioworks, GenixCure社との提携 	<ul style="list-style-type: none"> • 筋疾患および中枢神経プログラムに最適なキャブシドの探索と投与ルートの検討 • パートナリングや助成金等による開発資金の手当て • 動物モデルにおけるPoC確立 • 研究の継続と次のマイルストーンの達成

5. 成長戦略



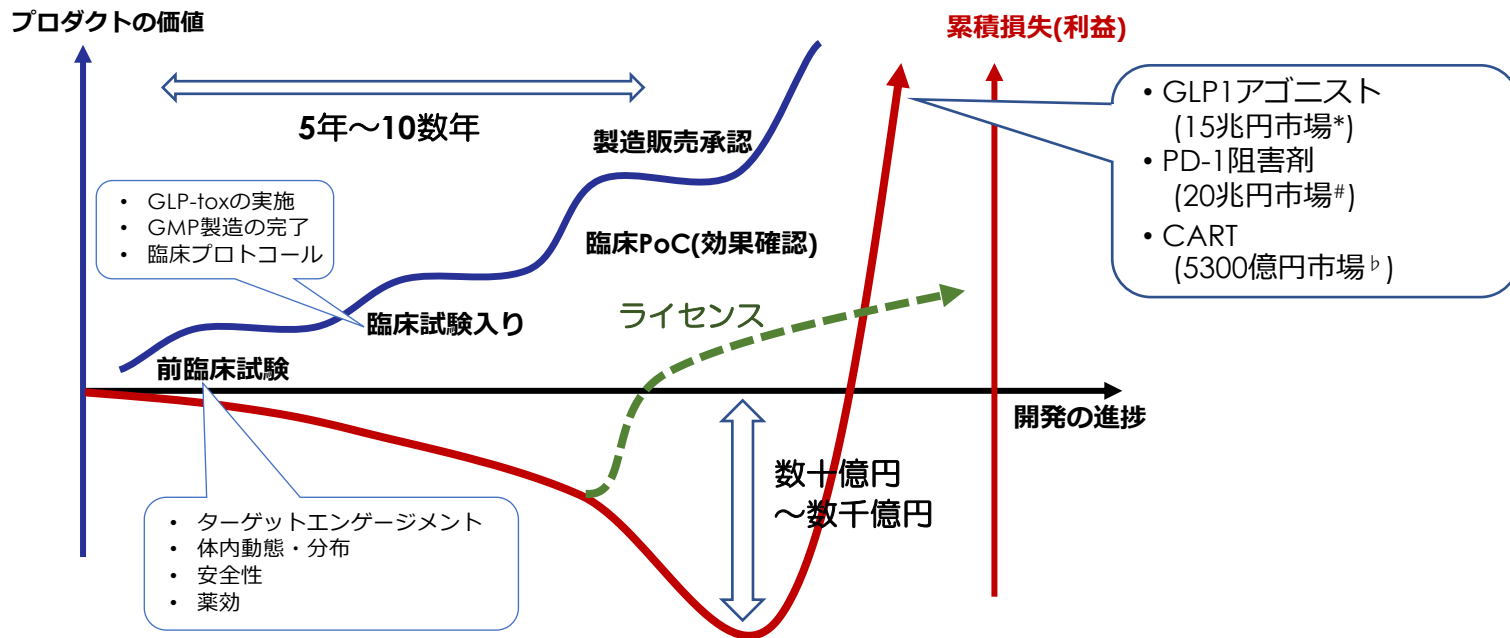
3段階のミッションを持ったパイプライン群で 可能性を最大化



バイオテック企業の企業価値と累積費用の推移イメージ

上手く行けば行くほど、お金がかかるのが医薬品開発

パイプライン価値と累積開発費のイメージ

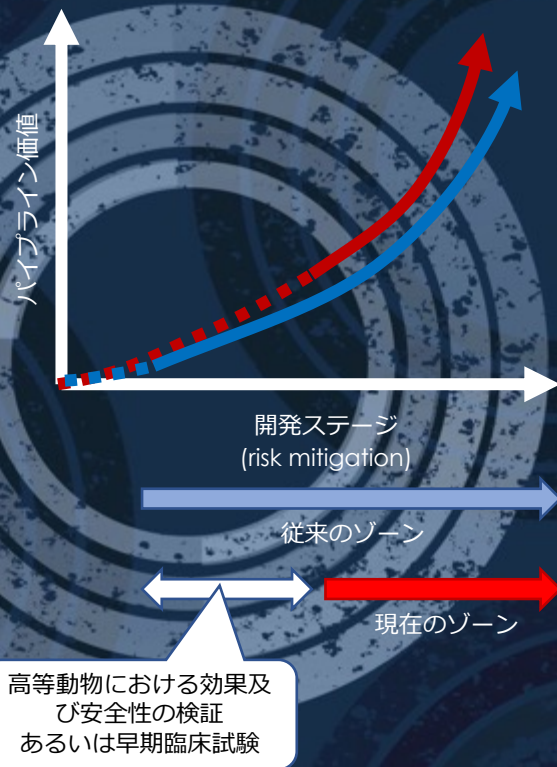


しかし、成功の暁には莫大なリターンが得られる

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

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。



資金調達に関する方針

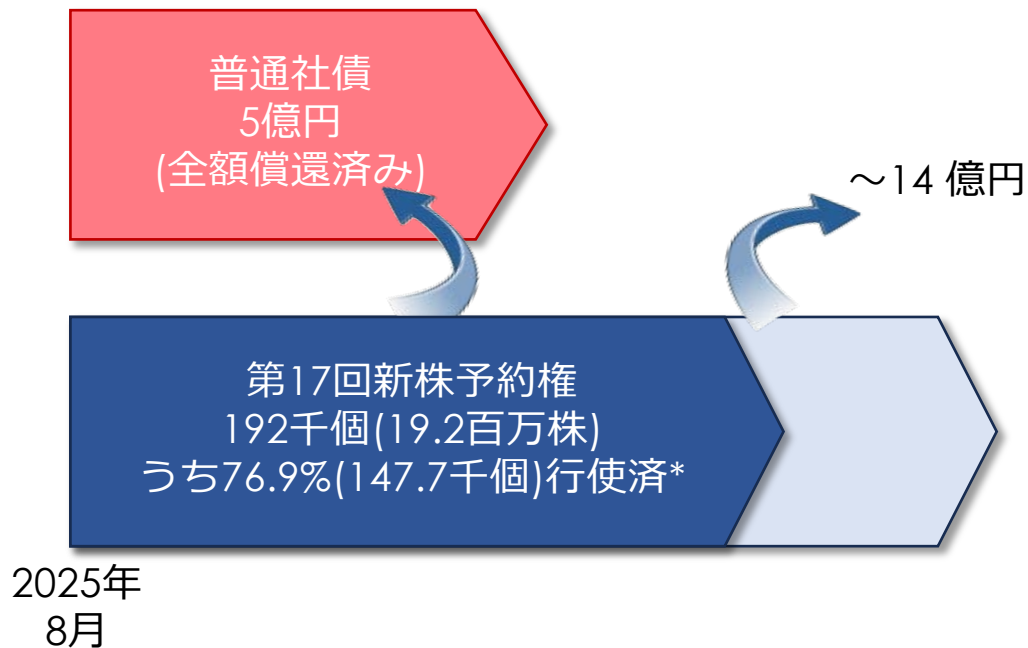
パートナーリングを考えつつも、自立開発のための資金を確保する

- バイOTE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*。無理なパートナーリングは条件の悪化を生じる可能性があると考え
- 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)も射程圏に収まる
- MDL-201および103の進捗により、新たな成長機会がもたらされている

Source "Biopharma Dealmaking: Time for a Rethink?" by Lumanity at Swiss HLG Conference 2024

第17回新株予約権+第1回普通社債による調達状況

第17回新株予約権は既に3/4が行使済み



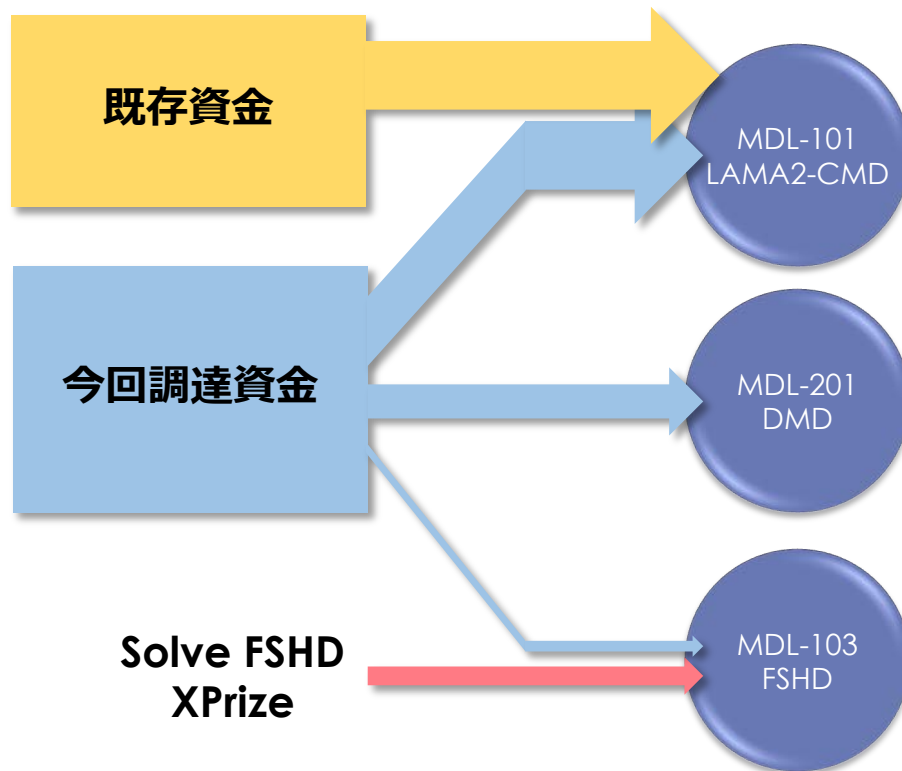
- MDL-101の追加資金
- MDL-201の開発費
- MDL-103他後続パイプラインの研究開発費
- 事業運営費

*2026年3月17日開示現在

開発資金の使途

MDL-101に加えて、MDL-201および103にも投下し開発を推進

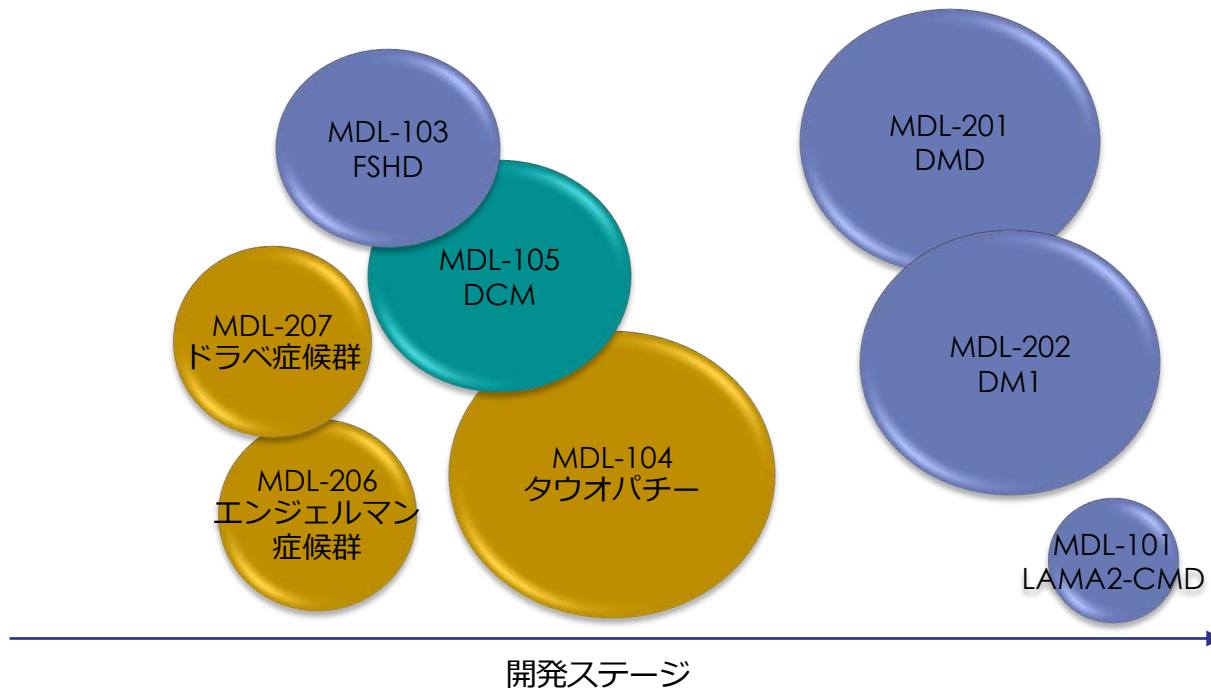
- 調達資金は前回調達した資金と合わせてMDL-101の前臨床および臨床PoC実現の資金として利用
- 加えて大型パイプライン候補となるMDL-201の開発資金にも投下
- さらに外部助成金と合わせてMDL-103の開発推進にも利用



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

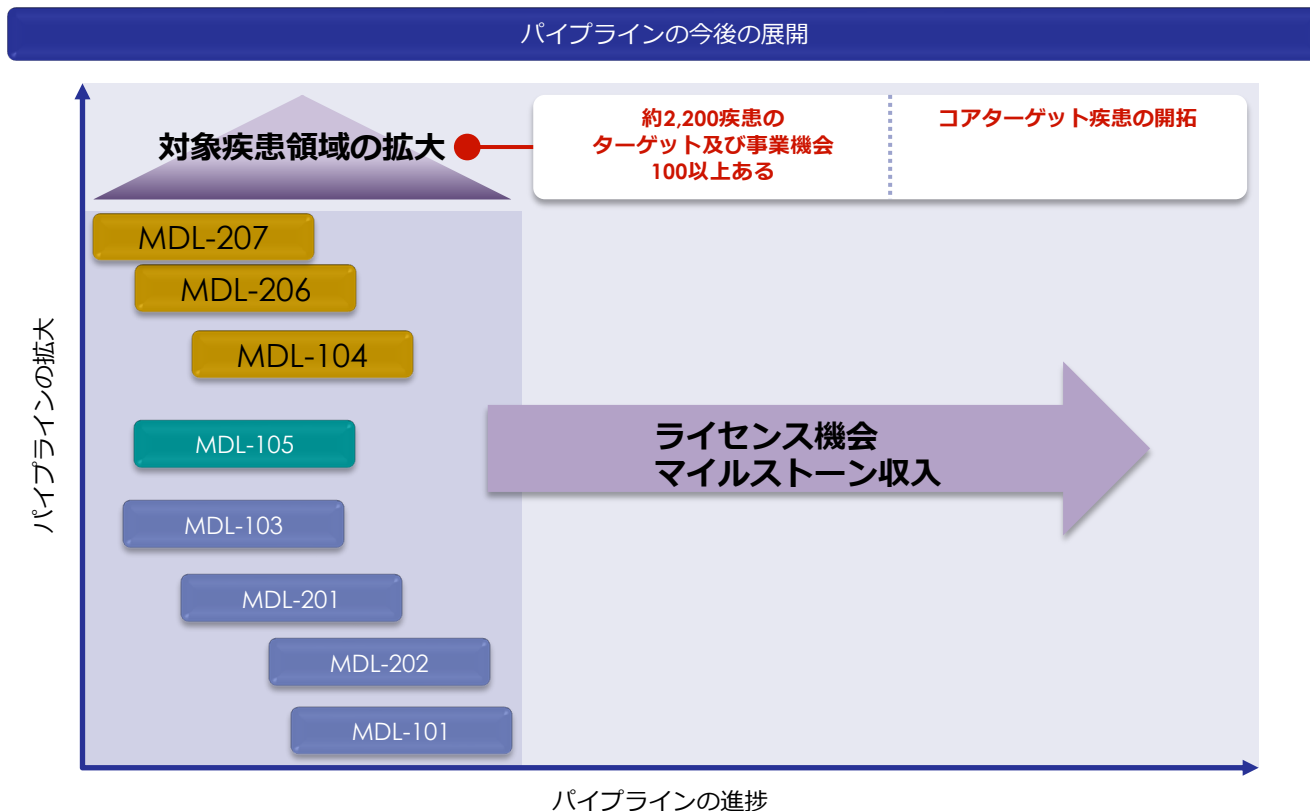
モダリスの開発パイプライン



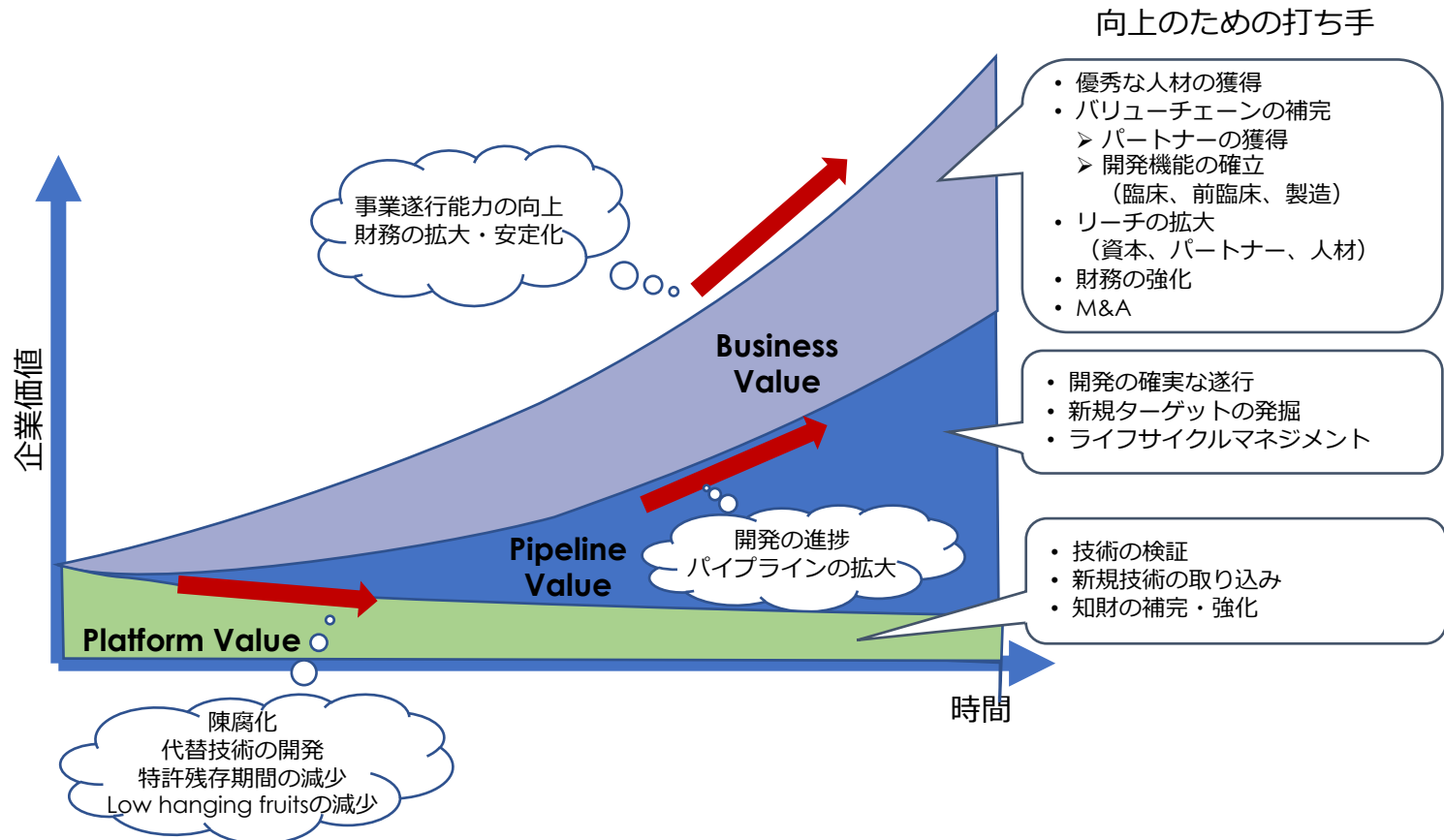
※ 円の大きさは患者数あるいはそれに伴う市場規模のイメージ

成長戦略

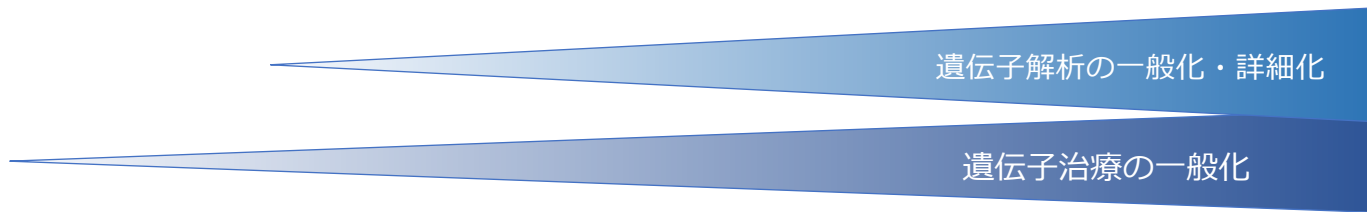
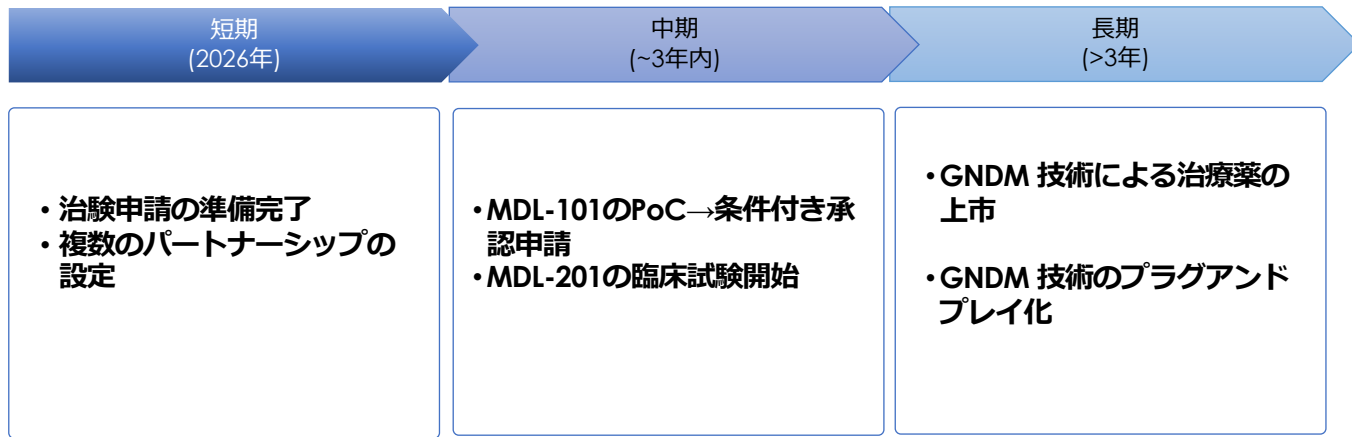
パイプラインの拡大と進捗で成長余地は豊富



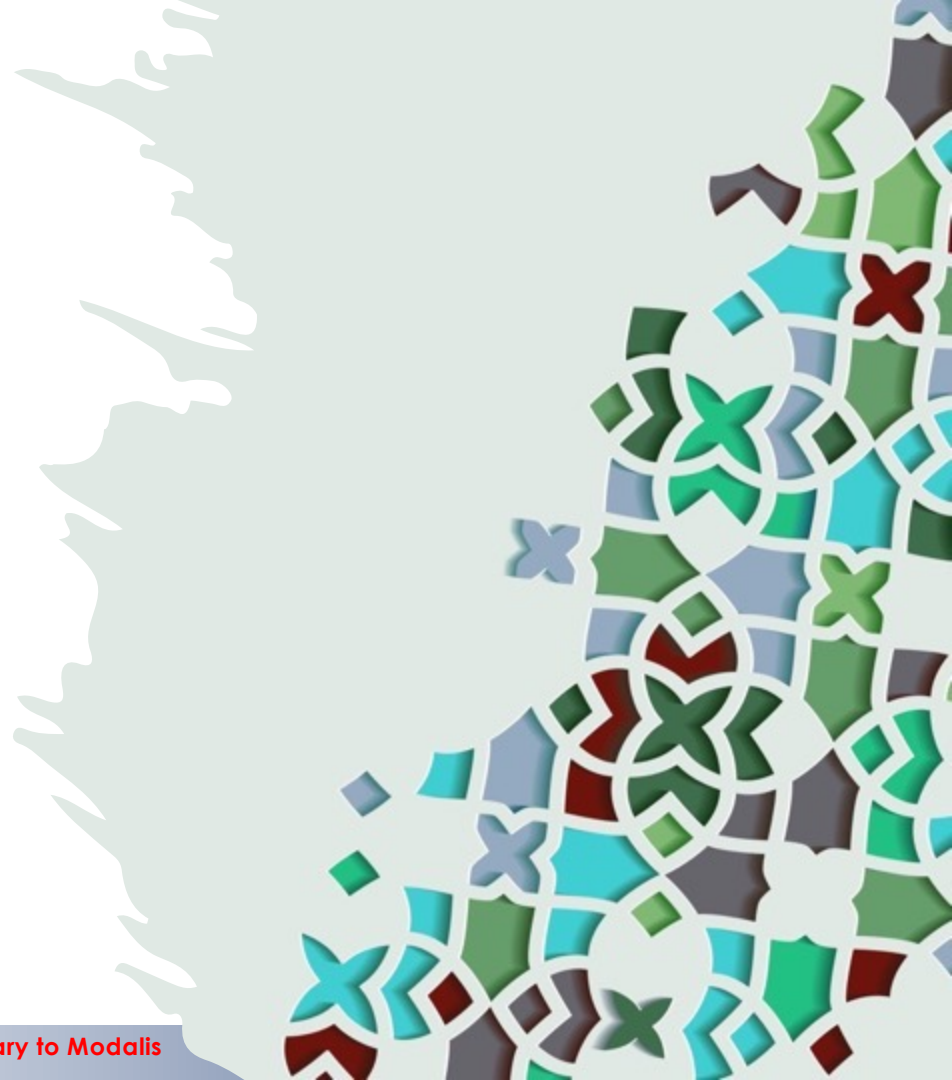
Modalisの企業価値の構成と拡大のための施策



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。