



事業計画及び成長可能性に関する事項

Company

株式会社ヘリオス（東証マザーズ：4593）

Date

2022/3/24





1. 会社概要	02
2. ビジネスモデル	09
3. 事業概要（研究・開発）	18
・ 炎症 HLCM051	
- ARDS（急性呼吸窮迫症候群）	19
- Stroke（脳梗塞急性期）	30
・ がん免疫 HLCN061	37
・ 細胞置換 Universal Donar Cell (UDC)	48
4. リスク情報	57
5. 決算概況	59
6. まとめ	65

1

Three horizontal lines of varying colors (orange, red, yellow) stacked vertically.

会社概要

A grayscale background image of a long, straight road stretching into the distance, flanked by low hills or mountains under a bright sky. The road has a dashed white line down the center and solid white lines on the sides.

「生きる」を増やす。爆発的に。

会社情報：

- 2011年設立、2015年東証マザーズ上場
- 本社：東京都千代田区
- 社員数：116名（2021年12月末現在）

経験豊富なリーダーシップ：

- 細胞医薬品分野のパイオニア
- 細胞医薬におけるイノベティブな研究開発力
- 広範な製造技術
- 臨床開発経験：細胞医薬品の開発では国内最大の臨床試験を含む2つの臨床試験の組み入れ完了

グローバルな企業戦略

ARDS*および脳梗塞急性期に対するHLCM051の商用化に向けてのインフラを構築中

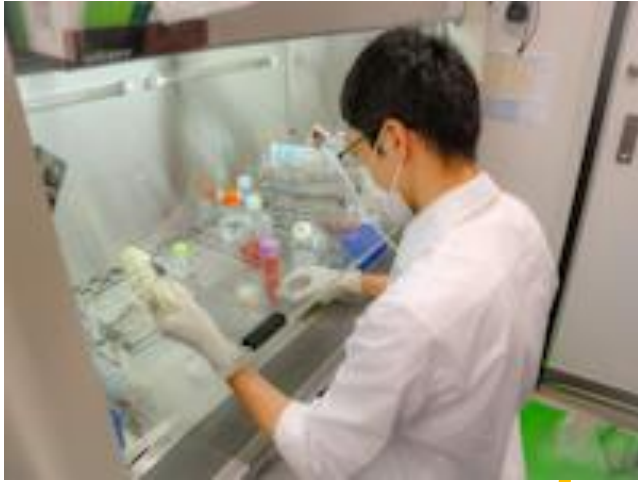
- 短期での収益性の確保

がん免疫治療および細胞置換治療における革新的なiPSC Platformの開発を加速

- 日本と米国にて、固形がんを対象とした**遺伝子編集NK細胞(eNK:engineered-NK cells)**治療の臨床開発に注力
- ヘリオス独自の免疫拒絶反応を抑えた他家iPS細胞(ユニバーサルドナーセル (UDC:Universal Donor Cell))を用いた治療の開発を推進

日本国内において製造能力の強化・確立に向け投資を継続し、将来的にはグローバルに供給

*ARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome)：急性呼吸窮迫症候群



神戸研究所



Management
経営陣



<p>成松 淳</p> <p>会計士 ヘルスケア・ITベンチャーの社外役員を重任</p>	<p>リチャード キンケイド</p> <p>執行役CFO 投資ファンド Nezu Asia Capital Management 経営</p>	<p>デビッド スミス</p> <p>ロンザ社にて細胞製品製造における豊富な経験</p>	<p>マイケル アルファント</p> <p>連続起業家 Fusion Systems, CEO ACCJ名誉会頭</p>	<p>グレゴリー ボンフィリオ</p> <p>弁護士 Proteus, LLC創業パートナー（再生医療への投資）</p>	<p>松田 良成</p> <p>弁護士 弁護士法人漆間法律事務所 所長</p>	<p>樫井 正剛</p> <p>元アステラス製薬 監査役</p>
---	--	---	---	---	--	---

<p>小寺 淳一</p> <p>執行役 生産領域管掌</p> <p>30年以上にわたる医薬品製造に関する豊富な経験</p>	<p>澤田 昌典</p> <p>執行役副社長CMO (Chief Medical Officer)</p> <p>医師、医学博士、MBA</p>	<p>鍵本 忠尚</p> <p>代表執行役社長CEO 取締役</p> <p>医師、ファウンダー</p>	<p>田村 康一</p> <p>執行役 研究領域</p> <p>元アステラス米国研究所長 免疫抑制研究に精通</p>	<p>西山 道久</p> <p>執行役 開発領域管掌</p> <p>アステラス製薬にてタクロリムス開発</p>	<p>安倍 浩司</p> <p>執行役 人事総務領域管掌</p> <p>医薬品・医療機器業界にて30年以上人事領域に従事</p>
--	---	--	---	--	---

会社概要

会社情報

会社名	株式会社へリオス HEALIOS K.K.
代表者	代表執行役社長CEO 鍵本 忠尚(かぎもと ただひさ)
創業	2011年2月24日
資本金	61億73百万円(2021年9月末現在)
所在地	東京都千代田区有楽町1-7-1 有楽町電気ビル北館19階
従業員数	116名(2021年12月末現在)
事業内容	細胞医薬品・再生医療等製品の研究・開発・製造
研究所	神戸研究所 (88名 : Ph.D. 取得者 30名以上、2021年12月末現在) 横浜研究所
関連会社	株式会社サイレジエン (大日本住友製薬との合併会社)
子会社	<ul style="list-style-type: none"> ・ Healios NA, Inc. (2018年2月設立。米国子会社) ・ 株式会社器官原基創生研究所 (2018年6月設立。臓器原基の研究開発に関する子会社) ・ Saisei Ventures LLC (2021年1月設立。再生医療分野のファンド運用) ・ Saisei Capital Ltd.(2021年1月設立。再生医療分野のファンド運営) ・ Saisei Bioventures, L.P. (2021年1月設立。再生医療分野のファンド実行)

企業体

iPSC 再生医薬品分野

体性幹細胞再生医薬品分野

2011	・会社設立		
2013		・理化学研究所と特許実施権許諾契約締結 大日本住友製薬と共同開発契約締結	
2014		・横浜市立大学とヒト臓器原基に関する 共同研究を開始	
2015	・東証マザーズ上場		
2016		・ユニバーサルドナーセルの研究開始	・AthersysよりHLCM051（脳梗塞）導入 ・脳梗塞急性期の治験開始
2017	・ニコンとの業務・資本提携 化合物医薬品分野の事業譲渡		
2018	・米国にHealios NA設立 （株）器官原基創生研究所設立	・米国眼科研究所（NEI）と共同研究開発 契約を締結 ・サイレジェンがSMaRTに製造施設を設立	・Athersysへの戦略的投資・提携拡大 HLCM051（ARDS）導入 ・ARDSの治験開始
2019	・ニコンとの業務・資本提携拡大	・大日本住友製薬との共同開発契約変更	
2020	・営業/マーケティング部の新設 ・神戸バイオメディカルセンターに 研究施設を設置	・遺伝子編集NK細胞（HLCN061） の自社開発の発表 ・UDC研究株・臨床株の完成 ・国立がん研究センターとの共同研究開始	・COVID-19肺炎由来のARDS患者の 組入れ完了
2021	・米国Saisei Ventures LLC含め、再生 医療分野のファンド子会社設立	・広島大学大学院との共同研究開始	・ARDSの治験、データ公開（速報値） ・脳梗塞急性期の治験、患者組み入れ完了

2



ビジネスモデル

先行するHLCM051の利益を、iPSCプラットフォームに再投資し、持続的な成長を果たす



日本の医薬品開発における最適な環境

iPS細胞の発見

山中伸弥 教授（京都大学・M.D, Ph.D）がノーベル生理学・医学賞を受賞（2012年）

迅速な薬事審査体制

- 条件及び期限付き承認制度
- 先駆け審査指定制度

細胞医薬品製造に関わる充実した環境

- 臨床グレードかつスケールアップに対応するインフラ環境

ヘリオスの強み

革新的な研究開発技術

- 独自の遺伝子編集iPS細胞を用いたプラットフォームを確立（ユニバーサルドナーセル）
- 神戸研究所：従業員数約100名（Ph.D. 取得者 30名以上）
- 複数の研究機関とのパートナーシップやジョイントベンチャーを構築
- 継続的な研究開発を支える強固なキャッシュポジション

CMCに関する豊富な専門知識 & グローバル企業との基盤的な提携

- GCTP/GMP 対応の製造施設を整備中
- eNKのための自動化された3Dバイオリアクター装置の構築
- 優れた3次元臓器の製造技術
- ニコン及び大日本住友製薬との長年にわたる提携関係
- 米国子会社であるベンチャーキャピタルを通じ、パイプラインに貢献する新技術やアライアンスの機会獲得

臨床開発の経験

- 細胞医薬品の開発では国内最大の臨床試験を含む2つの臨床試験の患者組み入れを2021年に完了
- 製薬業界での経験豊富で多様性に富んだ人材

	開発コード	対象疾患	細胞技術	地域	創薬	前臨床	臨床	備考
炎症	HLCM051	脳梗塞急性期	骨髄由来 間葉系幹細胞	日本	Phase 2/3			キーオープン（2022年2Q予定） 先駆け審査指定
	HLCM051	急性呼吸窮迫 症候群	骨髄由来 間葉系幹細胞	日本	Phase 2			承認申請に向け準備中 希少疾病用再生医療等製品指定

	開発コード	対象疾患	細胞技術	地域	創薬	前臨床	臨床			備考
							P1	P2	P3	
がん免疫	HLCN061	固形がん	eNK細胞	グローバル	Phase 1					Pre-IND/治験前相談（2022年度予定） IND/治験開始（2024年度予定） 国立がん研究センターや広島大学*2と共同研究
	-		CAR-eNK細胞	グローバル	Phase 1					

細胞置換	HLCR011	加齢黄斑変性	RPE細胞*1	日本	Phase 1					大日本住友製薬が治験準備中
	-	網膜疾患	UDC由来 視細胞・RPE細胞	グローバル	Phase 1					
	HLCL041	代謝性肝疾患 その他肝疾患	肝臓原基	グローバル	Phase 1					横浜市立大学と共同研究
	-	糖尿病	UDC由来膵臓β細胞	グローバル	Phase 1					国立国際医療研究センターと共同研究

※当社の持つ様々な研究・開発パイプラインの状況を適切かつ視覚的にわかりやすく表示するために、従前の開示に細胞技術など新たな情報を追加するとともに、創薬・前臨床・臨床のステージに応じた記載に変更しています。

炎症

- ・ 早期の承認を狙う開発パイプライン (HLCM051：脳梗塞急性期及びARDS)

がん免疫

- ・ 遺伝子編集iPS細胞由来NK細胞(eNK)を用いて、固形がんを対象にした次世代がん免疫療法の研究開発 (HLCN061)

細胞置換

- ・ HLA型に関わりなく免疫拒絶のリスクの少ない次世代iPS細胞 (ユニバーサルドナーセル) をプラットフォームに、新たな研究開発パイプラインを続々と創出

HLCM051：体性幹細胞再生医薬品

米国Athersys社（以下、アサシス）との契約

締結日	契約名称	主な契約内容
2016年 1月8日	ライセンス契約	<ul style="list-style-type: none"> 以下の国内における開発・販売等に関する再実施許諾権付独占実施権について当社が許諾を受ける。 (1) 幹細胞製品MultiStem®を用いた脳梗塞に対する細胞治療医薬品 (2) 多能性前駆生体細胞を使用して作製された器官芽を用いた肝疾患に対する細胞治療医薬品 ・許諾の対価として、当社は一定の実施料を支払う。
2018年 6月7日	ライセンス契約 修正	<ul style="list-style-type: none"> ・2016年1月8日に締結したLicense Agreement上のオプション権を行使して以下の独占的ライセンス権を取得した。 (1) 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の日本国内における開発・販売 (2) 多能性前駆生体細胞を使用して作製された器官芽を用いた肝疾患に対する細胞治療医薬品のグローバルでの開発・販売 ・許諾の対価として一定の実施料を支払う。
2021年 8月5日	ライセンス契約 修正	<ul style="list-style-type: none"> ・2016年1月8日に締結したLicense Agreementを修正し、以下の権利を取得した。 (1) 脳梗塞急性期およびARDSに対する日本国内における治療薬の商用製造に関して、医薬品製造受託機関（CMO）を当社が直接コントロールする権利 (2) 日本国内における、脳梗塞急性期および ARDS 以外の新たな適応疾患（最大2疾患）を対象とした治療薬の研究・開発・製造・販売に関するライセンスを取得するオプション権

HLCR011：iPS細胞由来RPE細胞

大日本住友製薬との契約

締結日	契約名称	主な契約内容
2019年 6月13日	共同開発契約	<ul style="list-style-type: none"> ・ 滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、網膜色素変性症その他共同開発委員会において合意した疾患を適応症として、iPS細胞由来の網膜色素上皮細胞を再生医療等製品とした製造販売承認の取得及び販売を目的に2013年12月2日付で契約した共同開発契約を、以下の変更等を目的にして新たに締結。 ・ 共同開発における両社の分担業務につき、主として臨床試験の実施主体を当社から大日本住友製薬株式会社へと変更。
2019年 6月13日	実施許諾契約	開発マイルストーンとして網膜色素上皮細胞製品の開発の進捗により、総額10億円の実施料の支払いを受ける。

大日本住友製薬以外との契約

締結日	相手先	契約名称	主な契約内容
2013年 2月1日	iPSアカデミア ジャパン株式会社	実施許諾契約	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網膜変性疾患の治療用途に使用するため、iPS細胞に由来する網膜色素上皮細胞を有効成分として含有する細胞製品を開発、製造、使用、販売するための特許権の非独占的通常実施権（再実施許諾権を含む。）の当社に対する許諾。 ・ 許諾の対価として、当社は一定の実施料を支払う。
2013年 3月28日	国立研究開発法人 理化学研究所	特許実施許諾 契約	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多能性幹細胞由来網膜色素上皮細胞を有効成分として含有する再生医療製品を全世界で開発・製造・製造委託・使用・販売・販売委託するための特許権及びノウハウの再実施許諾権付独占的通常実施権の当社に対する許諾。 ・ 許諾の対価として、当社は一定の実施料を支払う。

※ その他の契約については、有価証券報告書内“経営上の重要な契約等”を参照ください。

条件及び期限付き承認制度では治験期間・症例数は大幅に減少する。
条件及び期限付き承認時から保険収載される。

再生医療等製品の特性に配慮した制度導入

これまでの開発プロセス



早期承認制度を導入した開発プロセス



3



事業概要（研究・開発）

HLCM051 炎症

骨髄由来間葉系幹細胞

炎症

HLCM051

- 脳梗塞急性期
- ARDS

iPSC Platform

がん免疫療法

iPSC eNK

iPSC由来の遺伝子編集NK細胞治療の対象：

- 肺がん
- 肝がん
- その他候補

細胞置換

Universal Donor Cell (UDC)

- UDC由来膵臓β細胞／糖尿病
- UDC由来視細胞・RPE細胞*／網膜疾患
- 肝臓原基*／肝疾患

極めて予後不良の疾患で、生命予後を改善できる新規の治療法が望まれている
日本国内でのARDS発症患者数は、およそ**7,000～12,000人**と推定*1

| ARDSとは*2

急性呼吸窮迫症候群（ARDS：Acute Respiratory Distress Syndrome）とは、
様々な**重症患者に突然起こる呼吸不全の総称**

発症後の**死亡率は全体の30～58%***2

原因疾患は多岐にわたるが、およそ1/3は肺炎が原因疾患である

新型コロナウイルス感染症の重症患者においても併発することが確認されている

| 現在の治療法

生命予後を直接改善できる**薬物療法は無く**、人工呼吸管理による呼吸不全の対処療法のみ



(出所) Athersys社提供資料

(出所)

*1 日本のARDS患者数は、疫学データの発症率と人口統計の日本総人口を基に当社推定

*2 ARDS診断ガイドライン2016

日本国内でのARDS発症患者数は、**およそ7,000~12,000人**と推定される。
原因疾患は多岐にわたるが、およそ**1/3は肺炎が原因**疾患である。

疫学データ

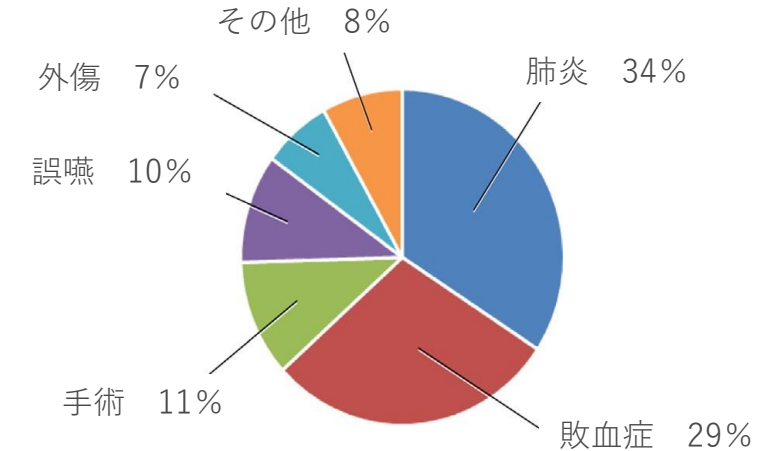
疫学データ	発症率	推定される国内ARDS患者数*1
50カ国のICU利用を調べた分析結果 出所：JAMA.2016; 315(8): 788-800	ICU 1床当たり0.42症 ICU入室の10.4% 機械的人工呼吸を要する患者の23.4%	11,937人
千葉県における急性肺障害(ALI)/急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に関する疫学調査 出所：日本救急医学会雑誌2007; 18(6): 219-228	6.1/10万人	7,320人

ARDSの約1/3は肺炎が原因であるが、季節性の感染症では肺炎からARDSへ進行しやすく、鳥インフルエンザA (H7N9)で約71%*2がARDSを発症したというデータもある。

*1 (出所) 日本のARDS患者数は、疫学データの発症率と人口統計の日本総人口を基に当社推定

*2 (出所) Gao HN. et al., *N Engl J Med.* 2013 Jun 13;368(24):2277-85.

ARDSの原因疾患



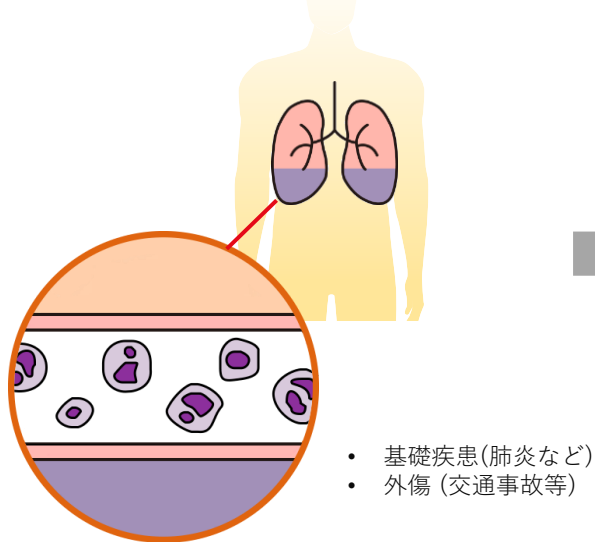
(出所) Respiratory Investigation; 55(4): 257-263



骨髄由来間葉系幹細胞 HLCM051 に期待される効果

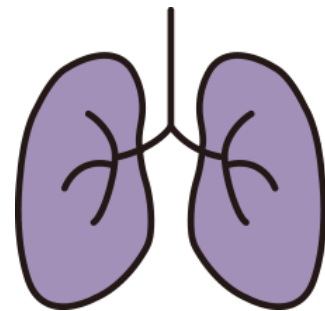
- ・ 炎症の軽減、免疫機能の調節
- ・ 血管新生の促進
- ・ 傷害を受けた細胞及び組織の保護・修復の促進
- ・ 肺組織や呼吸機能の改善

炎症性細胞が大量放出



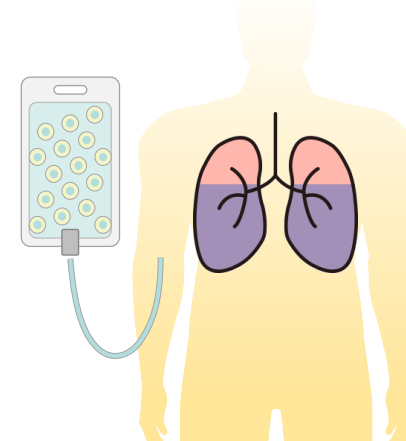
組織がダメージを受けると
炎症性細胞が大量に放出される

炎症性細胞が肺を攻撃



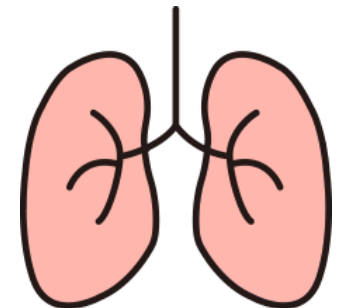
炎症性細胞が肺を攻撃する
その結果、低酸素状態になり
重度の呼吸不全におちいる

HLCM051投与



- ・ **肺における過剰炎症を抑制**
 - ・ **組織の保護、修復の促進**
- 静脈投与により、肺に集積

肺機能が改善

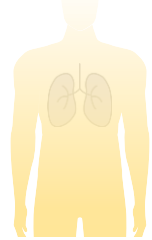


人工呼吸器の早期脱却、
死亡率の低下が期待できる

肺炎を原因疾患とするARDS患者を対象にHLCM051の有効性及び安全性を検討する第II相試験

ONE-BRIDGE試験 Cohort概略

挿管人工呼吸器を使用中のARDS患者



COVID-19
検査

陰性

陽性

Cohort1：肺炎由来ARDSを対象

ランダム化

2
: 1

HLCM051群
20例

標準治療群
10例

有効性および安全性評価

- ・ 2019年4月～2021年3月
- ・ 主要評価項目：
VFD*(Ventilator Free Days)
- ・ 副次評価項目（一部抜粋）：
死亡率（28日、60日、90日、180日）

*VFD (ventilator free days) : 投与後28日間のうち人工呼吸器を装着しなかった日数

Cohort2：COVID-19由来ARDSを対象

HLCM051投与 5例

安全性評価

2020年4月～2020年8月

COVID-19肺炎由来症例の患者組み入れ(Cohort2)は、従来実施してきた治験の投与群(Cohort1)とは区別して実施

Cohort 1 HLCM051投与群において、安全性に問題は認められず、標準治療群と比べ、**VFDで9日**（中央値）、**死亡率で約39%**（減少率）の改善が示された。

Cohort 2 **安全性に問題は認められず**。死亡例を一例も出すことなく、投与後に5名全員が28日以内に人工呼吸器から離脱。うち3名は3日以内の早期に離脱を確認。

	Cohort 1	
	HLCM051投与群	標準治療群
主要評価項目		
VFD（投与後28日間のうち、人工呼吸器を装着しなかった日数）	20日	11日
副次評価項目		
死亡率（投与後180日以内）	26.3%	42.9%

	Cohort 2
	HLCM051投与
主要評価項目	
安全性	安全性に問題は認められず
副次評価項目	
VFD	25日
死亡率（投与後180日以内）	0%

(出所)自社データ

投与後1年間のフォローアップの結果では、MultiStem®投与群の患者の1年後のQOL（クオリティオブライフ）は、非投与群と比較しARDS患者の社会復帰を早め、MultiStemが投与された患者に重篤な副作用はみられなかった

二重盲検試験全体解析結果

	MultiStem	プラセボ群
死亡率	25%	40%
投与後28日間のうち、人工呼吸器を装着しなかった日数	12.9日	9.2日
投与後28日間のうち、ICU（集中治療室）にいる必要がなかった日数	10.3日	8.1日

重症かつ肺炎を原因疾患とするARDS患者の解析結果

	MultiStem	プラセボ群
死亡率	<u>20%</u>	<u>50%</u>
投与後28日間のうち、人工呼吸器を装着しなかった日数	14.8日	7.5日
投与後28日間のうち、ICU（集中治療室）にいる必要がなかった日数	12.0日	5.0日

投与後90日後のデータを元に解析された上記の結果では、MultiStem投与群ではプラセボ群に比べて死亡率、投与後28日間のうち人工呼吸器を装着しなかった日数（VFD）などで改善傾向が見られた。なお投与後1年間のフォローアップの結果においても同様な傾向を示している。

詳細

治験	アサシス社により米英にて実施された探索的臨床試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）（MUST-ARDS試験）
対象患者	ARDSと診断された後、MultiStemあるいはプラセボを投与された患者（第Ⅱ相試験では、MultiStem投与群20名、プラセボ群10名）
評価項目	死亡率 VFD: 投与後28日間のうち人工呼吸器を装着しなかった日数 ICU-Free Days: 投与後28日間のうち、集中治療室にいる必要がなかった日数

【参考】

重症疾患治療におけるMultiStemの炎症反応調節の作用機序に関する研究内容を発表

Scientific Reports 掲載

（2021年6月30日アサシス社ホームページへリンク）

欧米におけるARDSへの治験結果のジャーナル掲載

Intensive Care Medicine 掲載

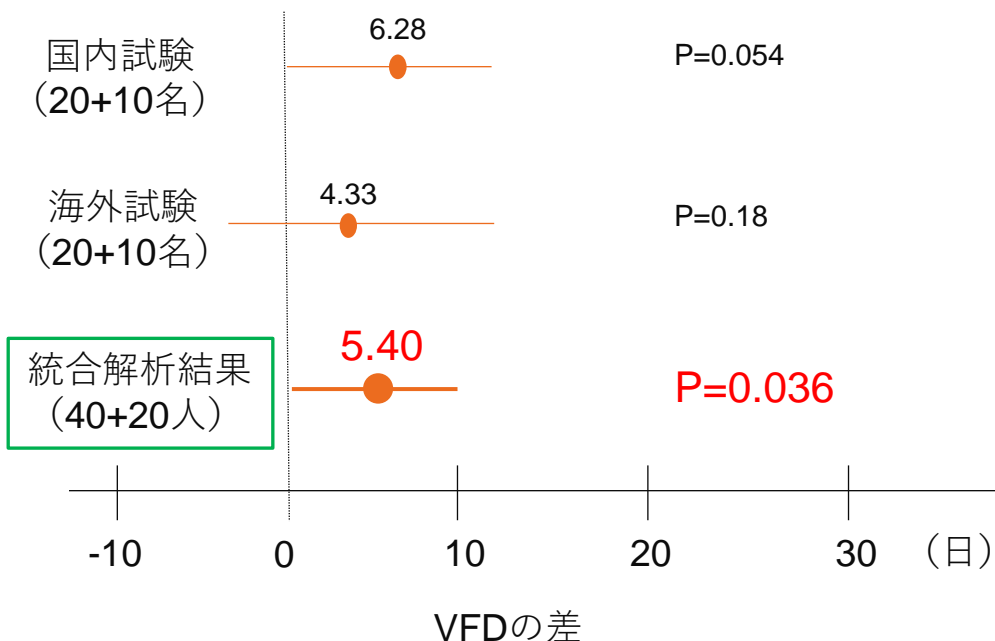
（2021年11月30日アサシス社ホームページへリンク）

国内試験（ONE-BRIDGE試験・Cohort 1）と海外試験（アサシス社 MUST-ARDS試験）を統合した分析では、HLCM051がVFDを延長させる傾向がさらに補強された

統合解析結果

(投与群+プラセボ群)

片側P値



(まとめ)

国内試験と海外試験のデータを、年齢及びP/F比で調整を行い統合した結果、VFDの改善は平均5.4日、P値は0.036（片側）となった。

注：個々の試験のVFDの解析では、治療法、P/F比（PaO₂/FI_O₂比、肺でのガス交換指標）、年齢を独立変数とした共分散分析を実施。統合解析では、同様に共分散解析を行い、P/F比、年齢、試験、P/F比と試験の交互作用、年齢と試験の交互作用で調整を行った。
 統合解析の結果は90%信頼区間が0を超えている（90%CI: 0.48~10.32、片側P値0.036）ことにより、上記結論の可能性が推定される。

ONE-BRIDGE試験概況



* 希少疾患用再生医療等製品に指定 患者データの解析・評価継続中
申請に向けて規制当局との相談を継続中

HLCM051は、厚生労働省よりARDSで希少疾患用再生医療等製品指定（脳梗塞急性期では先駆け審査指定）を受けており、早期の承認を目指し関係当局と相談を進めております。

HLCM051は薬物治療のないARDS初の再生医療等製品となり得る可能性

- 現在は人工呼吸器およびECMOによる呼吸不全への対処療法のみ。
- ECMOは重症呼吸不全に対する究極の対処療法ではあるが、血栓予防に抗凝固薬が必須であり、出血リスクを伴う。また特別な技能をもつ複数の医療従事者が必要で管理コストも高い。

患者への貢献 ⇒ 新たな治療の提供 死亡率、QOLの改善

- 患者救命率、QOLの向上
- 治療期間の短縮（ICU使用や入院の日数等）

医療への貢献 ⇒ 医療従事者・病院負担軽減

- ECMOを含む人工呼吸器の効率的使用
- 患者一人あたりの医療資源の抑制



ECMO



人工呼吸管理

希少疾病とは、患者数が少なく、症状に対する直接的な治療法が存在しない疾患
ARDSは、年間発症率7,000～12,000人と言われ希少疾病にあたる。

【希少疾病指定の基準】

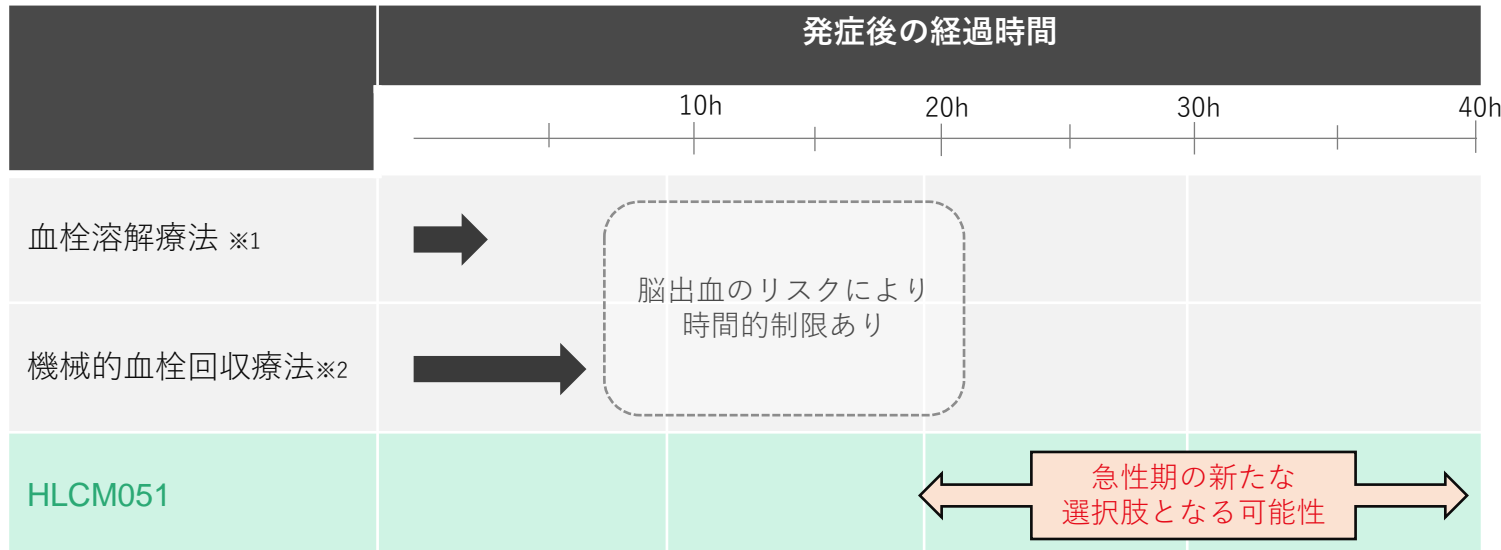
1. 対象患者数が日本において5万人未満
2. 医療上の必要性
 - ・ 重篤な疾病を対象し、医療上とくに必要性が高いもの
 - ・ 代替する医薬品・医療機器・再生医療等製品又は治療法がない
 - ・ 既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待される
3. 再生医療等製品を使用する理論的根拠があり、その開発に係る計画が妥当であると認められるとき

【希少疾病の指定をうけると】

- ・ 開発に係る経費の負担を軽減するための助成金の交付
- ・ 税制措置、助言や相談の優先や優先審査
- ・ 再審査期間の延長（10年）

脳梗塞発症後に、「治療できる時間がより長い新薬の開発」が待たれる疾患領域

発症後経過時間に応じた治療



※1 脳の血管に詰まった血の塊を溶かす血栓溶解。

※2 閉塞した脳動脈内の血栓を直接回収する等にて血流を再開させる治療法。

注) 本資料では、脳梗塞急性期に対する主だった治療法と、一般的な発症後の各治療可能時間を簡略に示すことを目的としております。治療については、患者の状況や症状分類に応じて実施され、上記以外の治療法も実施されております。

脳梗塞とは

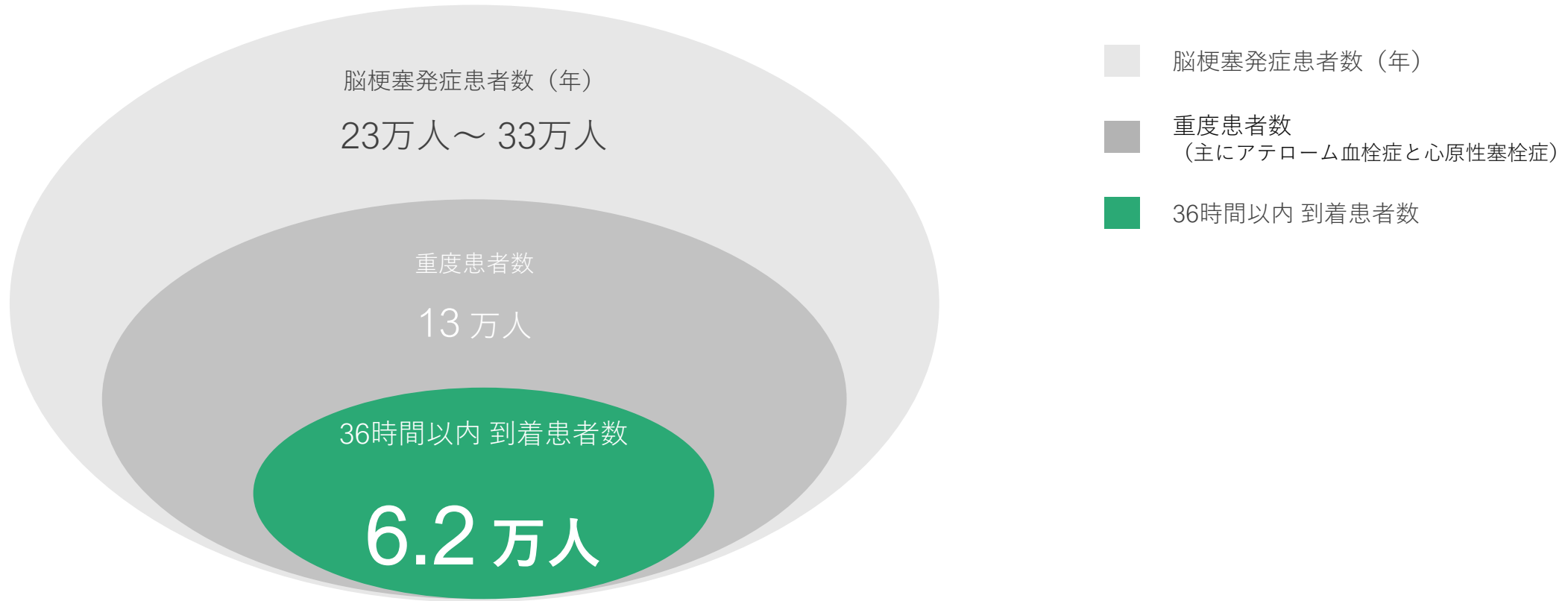
脳に酸素と栄養を供給する動脈が閉塞し、虚血症状になることで脳組織が壊死する病気。脳卒中には、脳出血と脳梗塞が含まれ、70~75%が脳梗塞と言われる。



感覚障害や言語障害など壊死した部位により症状は異なるが、後遺症を残し、65歳以上の寝たきりの37.9%、介護が必要になった者の21.7%が脳梗塞が原因と言われる。

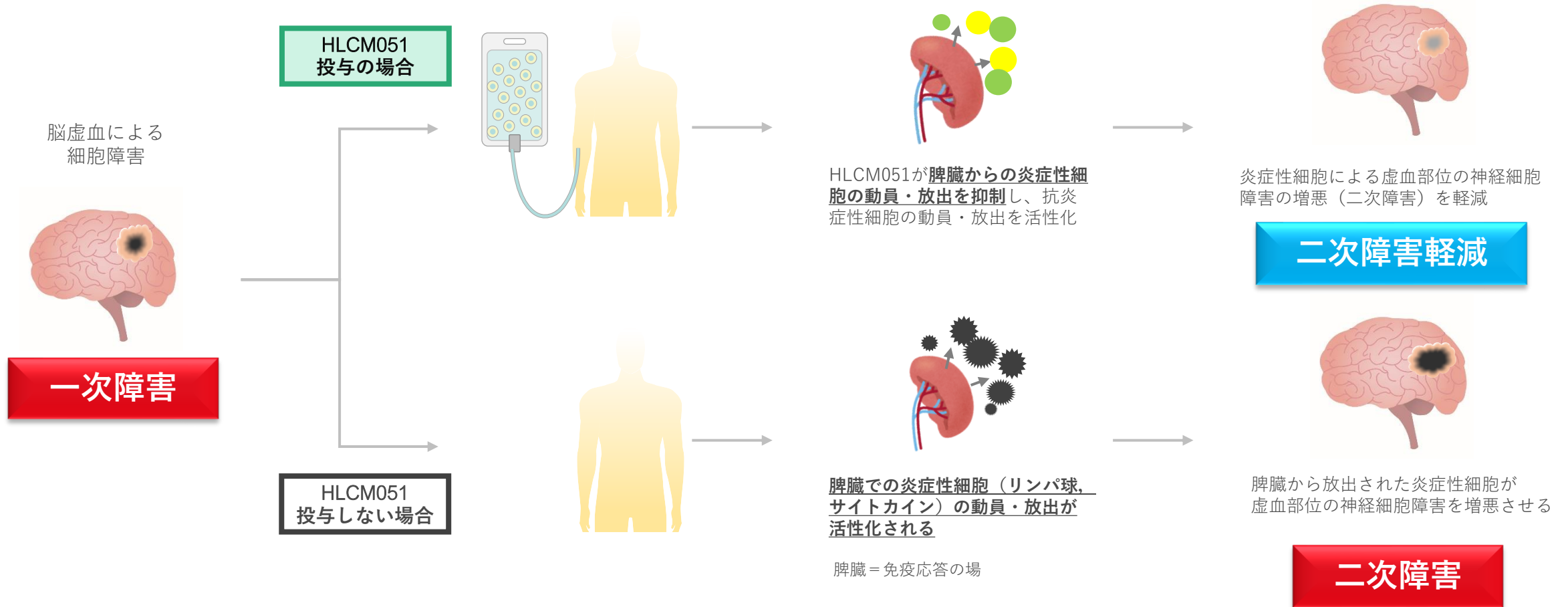
(出所) Athersys社提供資料

本製品の国内対象患者数は年間6.2万人と推定



（出所）日本の年間発症患者数は、総務省消防庁、厚生労働省資料及びDatamonitor等を基に当社推定。

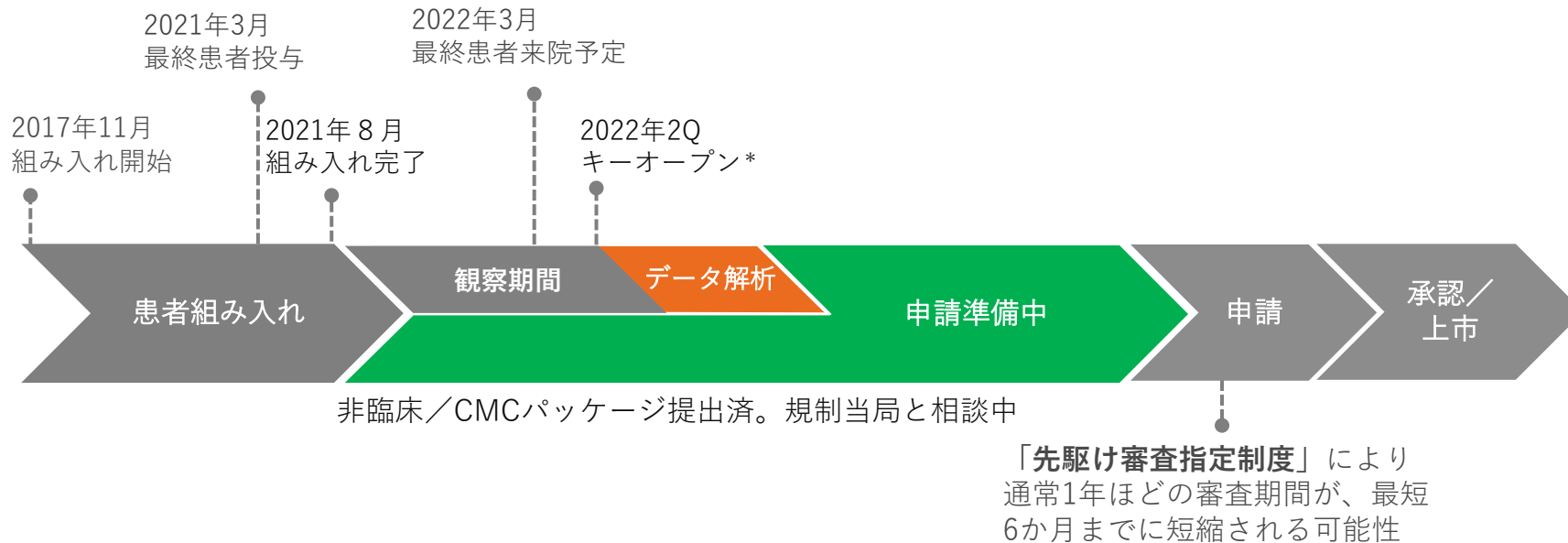
（出所）36時間以内の到着患者割合47%は、当社実施市場調査を基に推定。



(出所) Stroke. 2018 May;49(5):1058-1065.Fig.2を基に図式化

投与90日後及び365日後のデータについて、2022年2Qにキーオープンを行い、データ解析実施予定

TREASURE試験概況



* キーオープン：盲検化されているHLCM051投与群/プラセボ群の割付情報を明らかにすること（開鍵）。これ以降、解析を始めることができる。

詳細

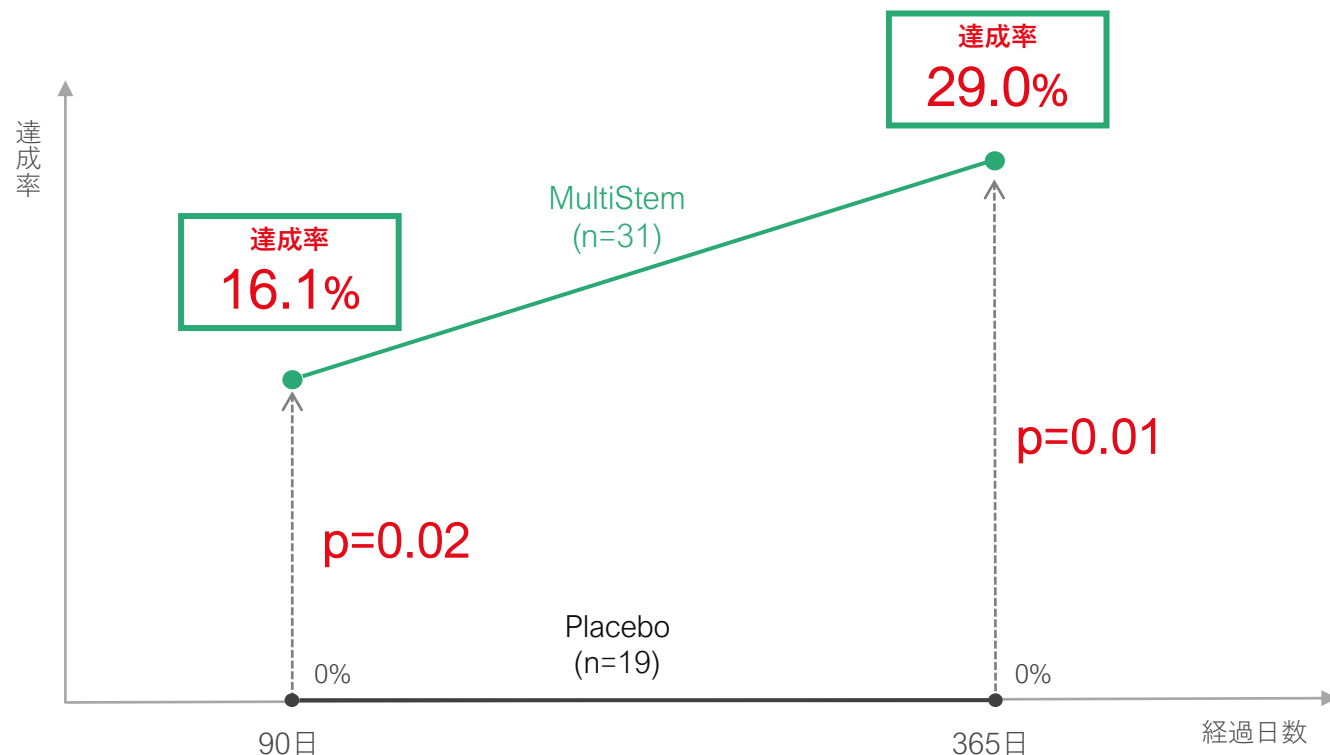
治験名	脳梗塞患者を対象としたHLCM051 (MultiStem) の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検第II/III相試験 (TREASURE試験)
被験者	脳梗塞発症から18~36時間以内の患者
組み入れ	二重盲検、プラセボ対照
症例数	220 (HLCM051投与110例、プラセボ110例) 無作為割り付け
主要評価項目	90日後の機能評価で、Excellent Outcome (優れた転帰) *を達成した被験者の割合
副次評価項目 (一部抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> 365日後の機能評価で、Excellent Outcomeを達成した被験者の割合 90日と365日のmRSのシフト解析により評価した機能的転帰

* Excellent Outcomeとは
脳卒中患者の機能評価に使われる主要な指標、mRS、NIHSS、BIの3つにおいて、mRS 1以下、NIHSS 1以下かつBI 95以上の場合を“Excellent Outcome (優れた転帰)”と定義

第Ⅱ相試験追加解析の結果、Excellent Outcomeを達成した割合のプラセボ群との比較は、MultiStemを脳梗塞発症後36時間以内に投与された患者群で90日後、365日後ともに統計学的に有意であった

二重盲検試験結果

詳細



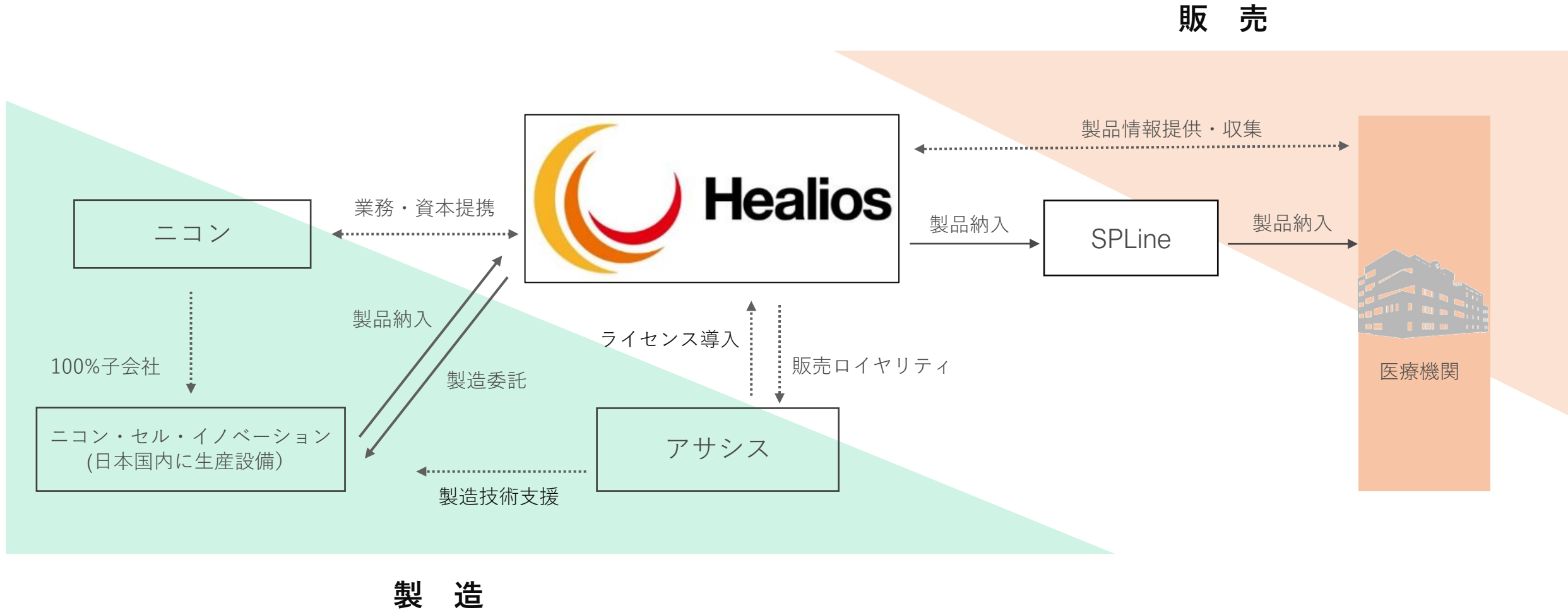
治験	アサシス社により米英にて実施されたプラセボ対照二重盲検第Ⅱ相試験 (MASTERS-1 trial)
対象患者	脳梗塞発症後36時間以内にMultiStemあるいはプラセボを投与された患者
評価項目	投与90日後、365日後にExcellent Outcome*を達成した割合

※Excellent Outcomeとは
脳卒中患者の機能評価に用いられる主要な指標、mRS、NIHSS、BIの3つにおいて、mRS 1以下、NIHSS 1以下かつBI 95以上の場合を“Excellent Outcome (優れた転帰)”と定義

(出所) Lancet Neurol. 2017 May;16(5):360-368; 16 360-68のSupplementary appendix Table5を基に作成

製造・販売体制

HLCM051は、導入元であるアサシスとのライセンス契約に基づきヘリオスが日本国内で独占的に開発・販売を行います。



- 脳梗塞急性期：2022年2Qにキーオープン
- **ARDS**：承認申請にむけ準備中（希少疾患用再生医療等製品指定）
- 商用化に向けたインフラを構築中
 - 日本における短期での収益化を目指し、販売オペレーションおよび流通機能の構築
 - 商用化のノウハウを蓄積し、さらなる**iPSC Platform**開発に向けた知見の獲得

iPSC eNK がん免疫



がんについての現状とアンメットニーズ

- 固形がんは日本人の死因の第1位 (がん死亡の約90%を占める)
- がんは世界においても主要な死因であり、2020年には約1,000万人が亡くなっている^{*1}
- がんがもたらす経済的影響は大きく、増加の一途をたどっている。2010年におけるがんの年間経済コストは1兆1,600億米ドルと推定されている^{*1}

^{*1}<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

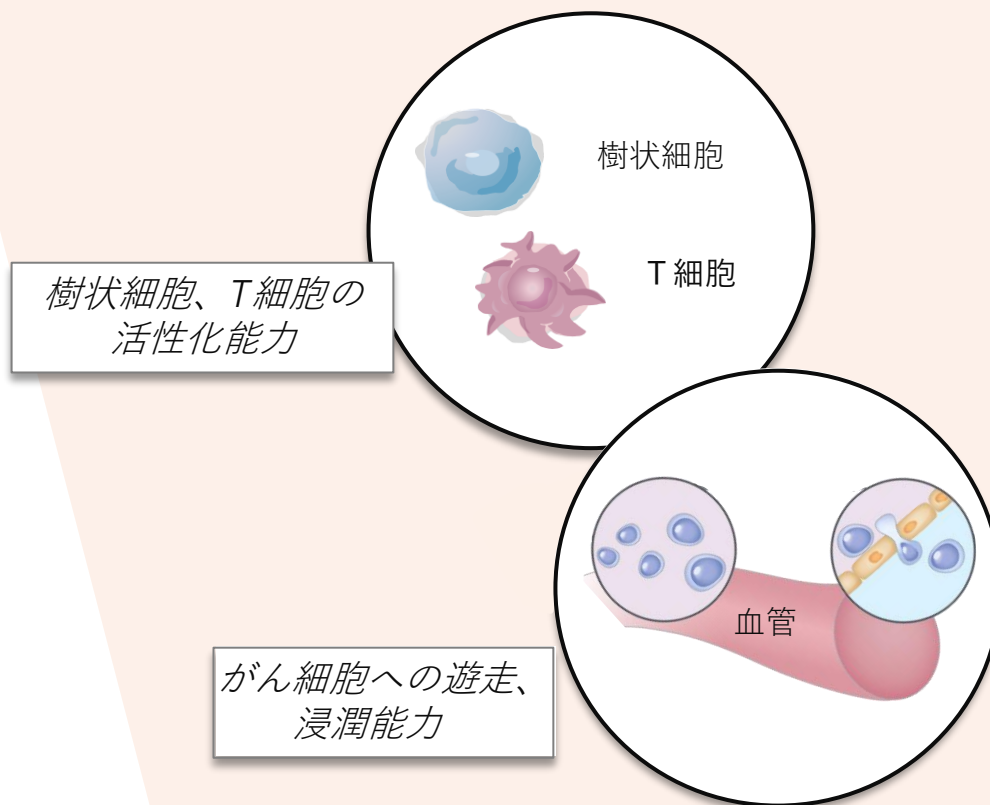
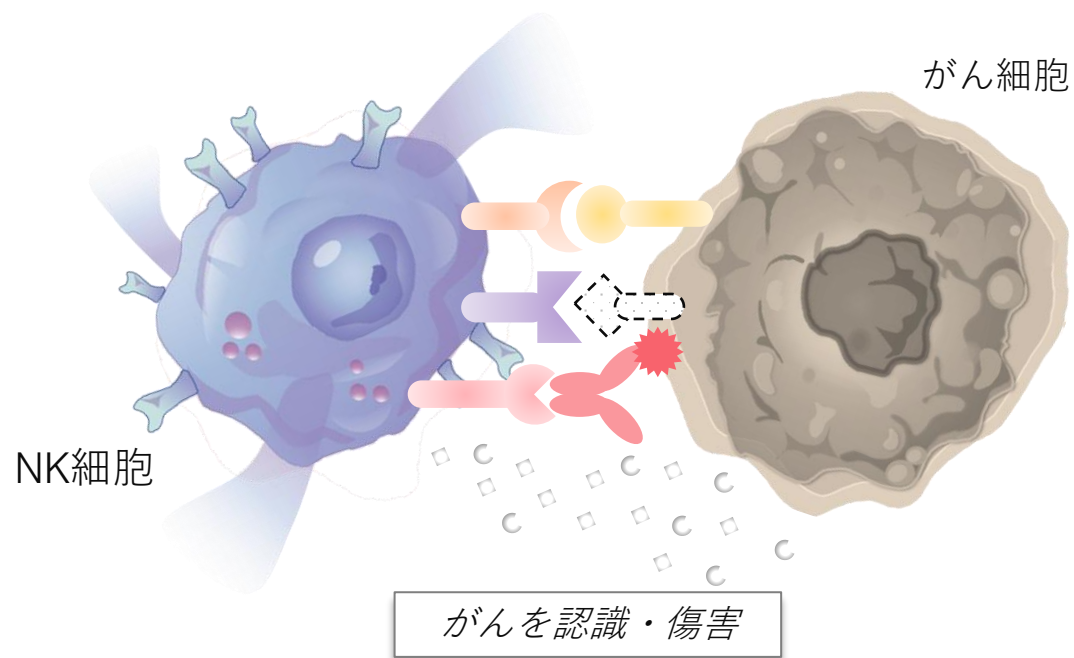
NK (Natural Killer) 細胞の可能性

- 固形がんに対する新しい治療法として期待される
- ヒトの体に生まれながらに存在し、異物から体内を守る防御システムの中心的役割を果たし、がんやウイルスに感染した細胞を攻撃する
- T細胞を用いた治療法に対する優位性:
 - がんを認識する幅広いメカニズム
 - 副作用が少ない(CRS^{*2}やGVHD^{*3}など)
 - 細胞の生存能力が高い

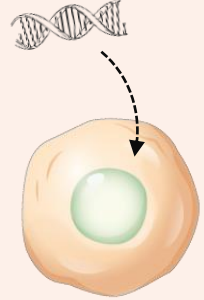
^{*2}サイトカイン放出症候群

^{*3}GVHD:移植片対宿主病

細胞傷害活性の増強だけでなく、患者免疫細胞のリクルート（呼び込み）や固形がんへの浸潤特性も強化された遺伝子編集 iPSC-NK細胞プラットフォーム



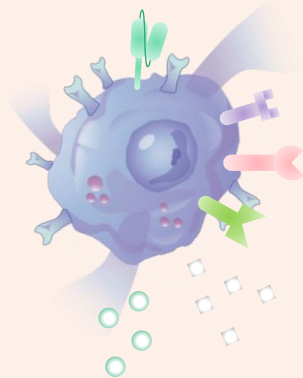
遺伝子編集 iPS 細胞



ヘリオス独自の iPS細胞

NK細胞のための
マスターセルバンク樹立済

機能を強化したNK細胞の分化誘導



eNK

- ADCC^(*1)の最適化
- NK細胞の機能、増殖、生存維持の強化
- 細胞輸送とホーミング^(*2)の増大
- 免疫細胞を呼び込む能力

製造プロセスの最適化とスケールアップ

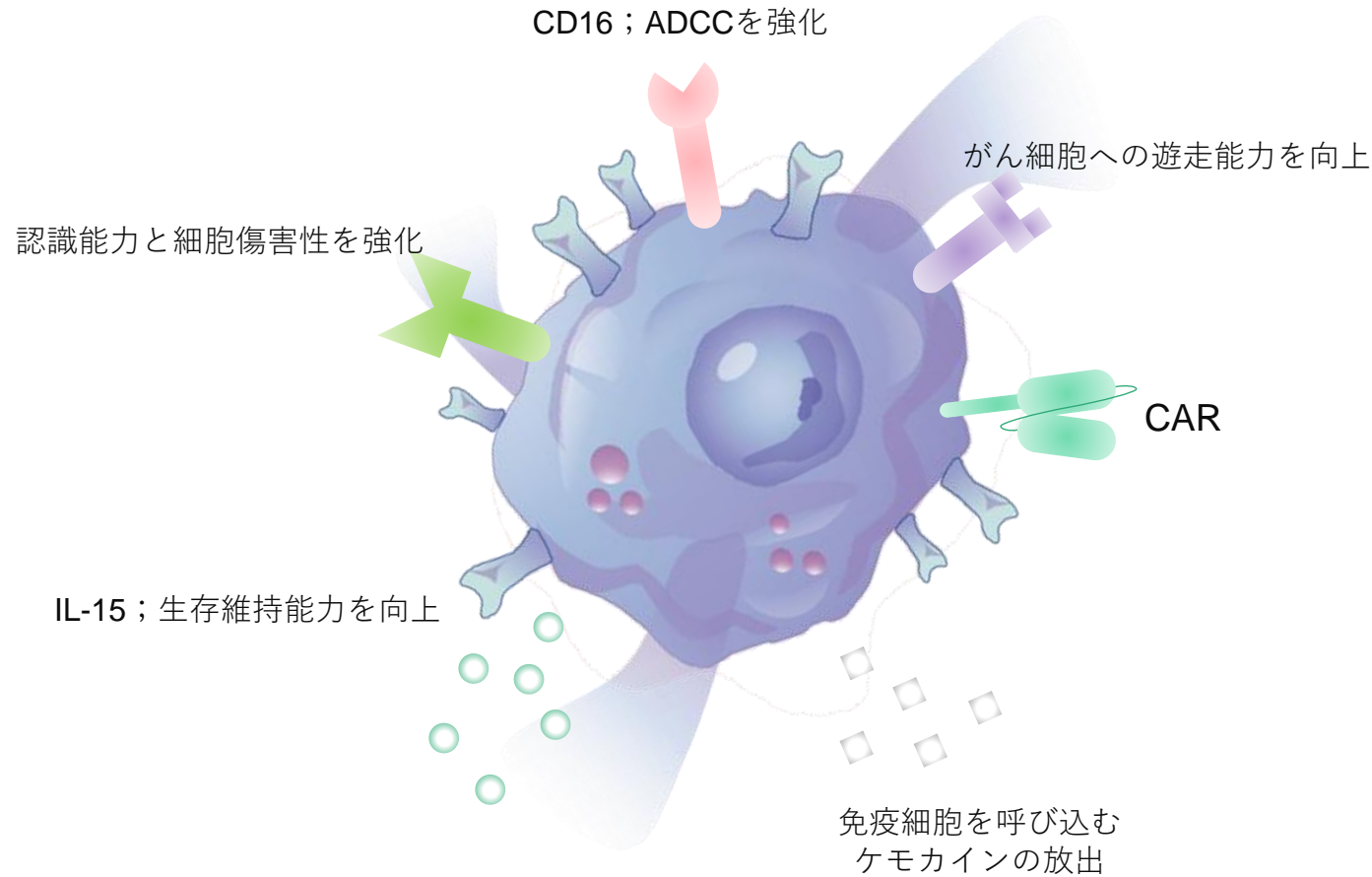
GCTP/GMP に準拠した
製造施設を整備 (神戸)



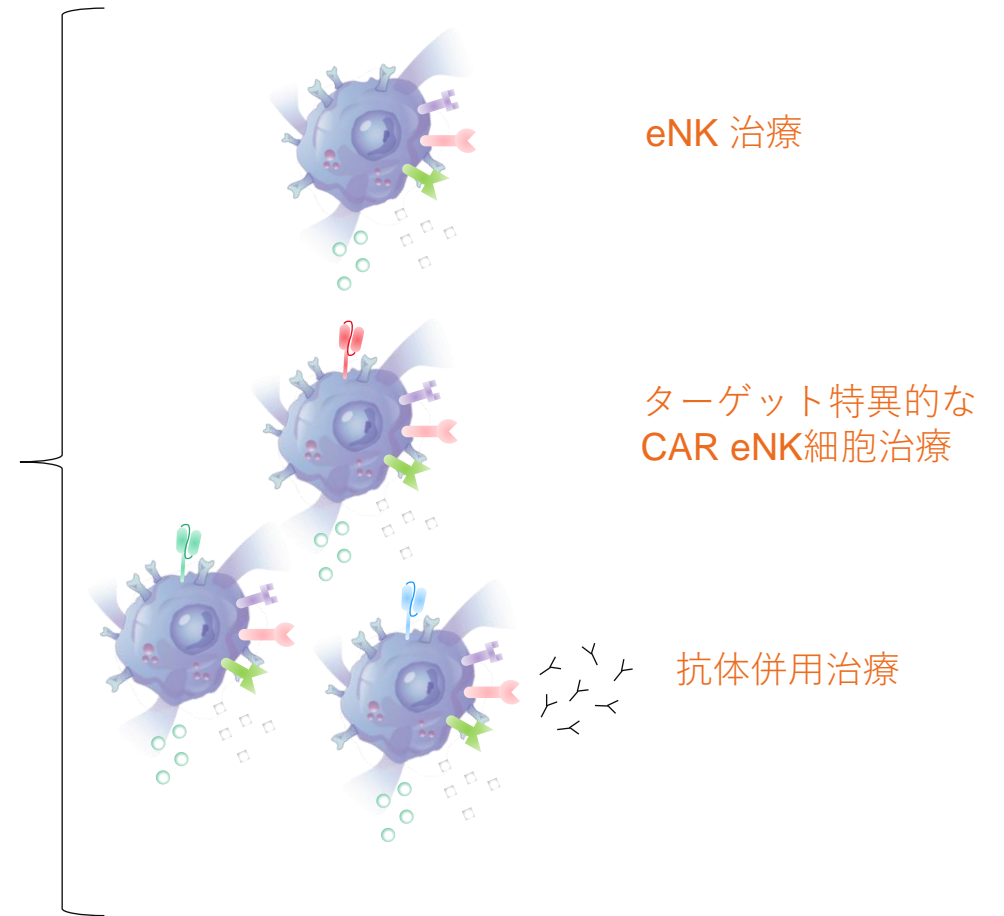
さまざまな医薬品を生み出すCARの技術



*1: antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞障害活性) ;
抗体に結合した細胞や病原体が、抗体を介して免疫細胞によって傷害 (攻撃) されること
*2: 特定の免疫細胞が特定の部位に遊走し、定着すること



多様な細胞療法候補



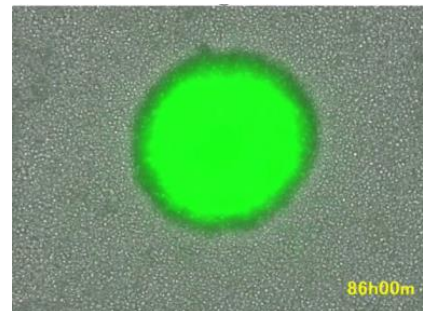
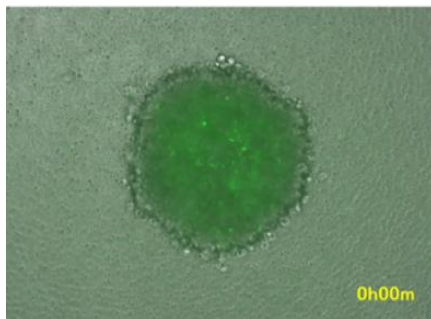
緑色:アポトーシス（死滅）した細胞

タイトル

0時間

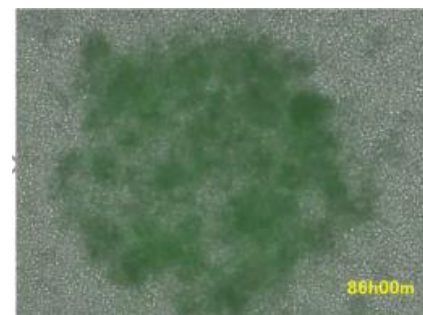
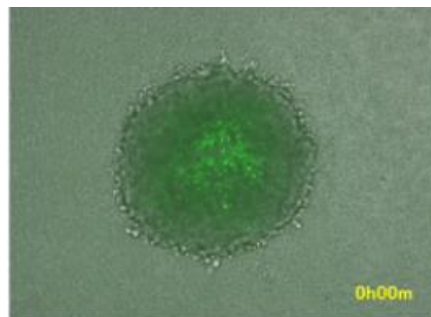
86時間 (約3.5 日)

eNK 単独



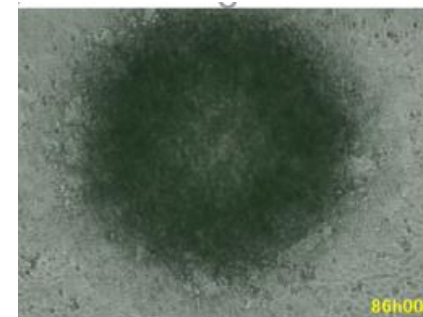
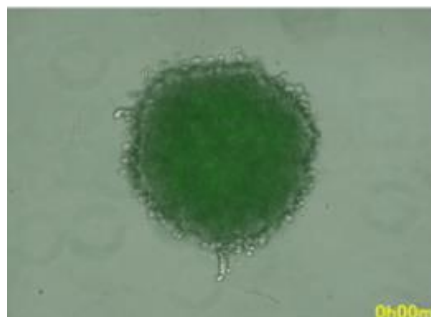
eNK細胞により肺がん細胞が死滅

eNK + 抗EGFR抗体
併用



eNK 細胞と抗 EGFR 抗体の併用で、
効率的に肺がん細胞を死滅させ、
がん細胞塊を破壊

抗EGFR抗体 単独



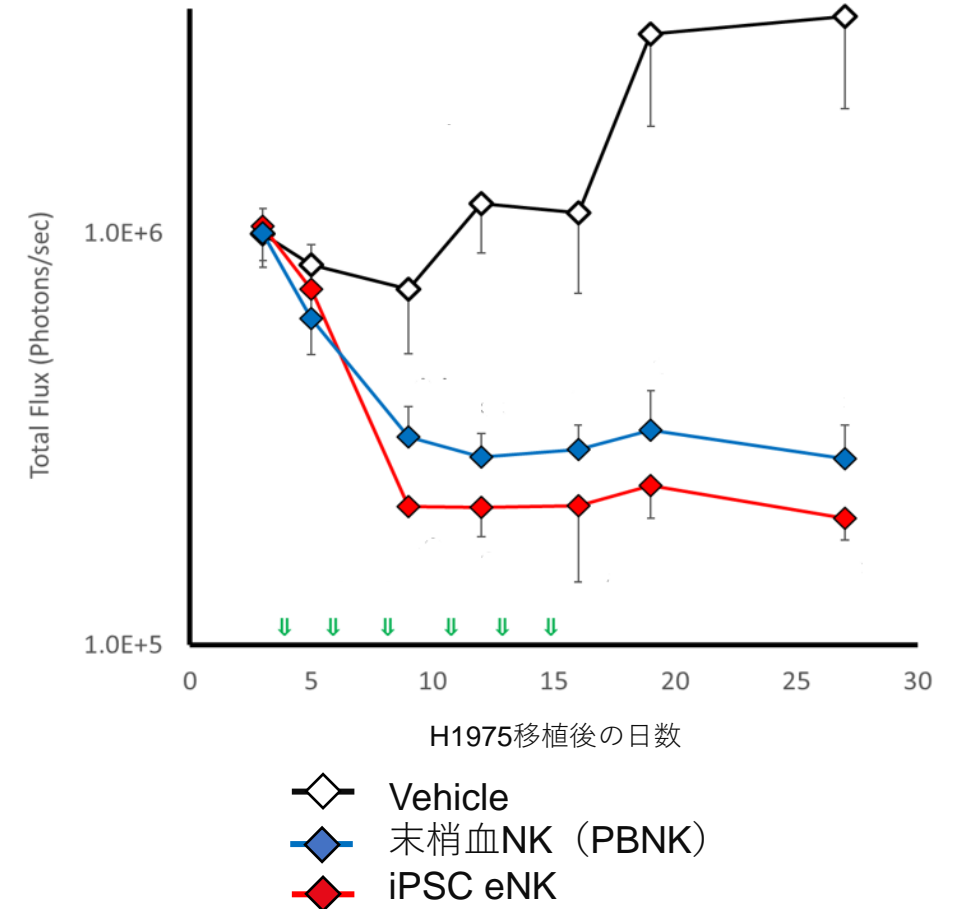
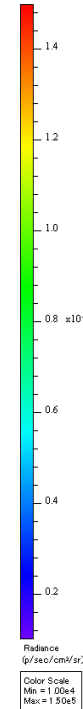
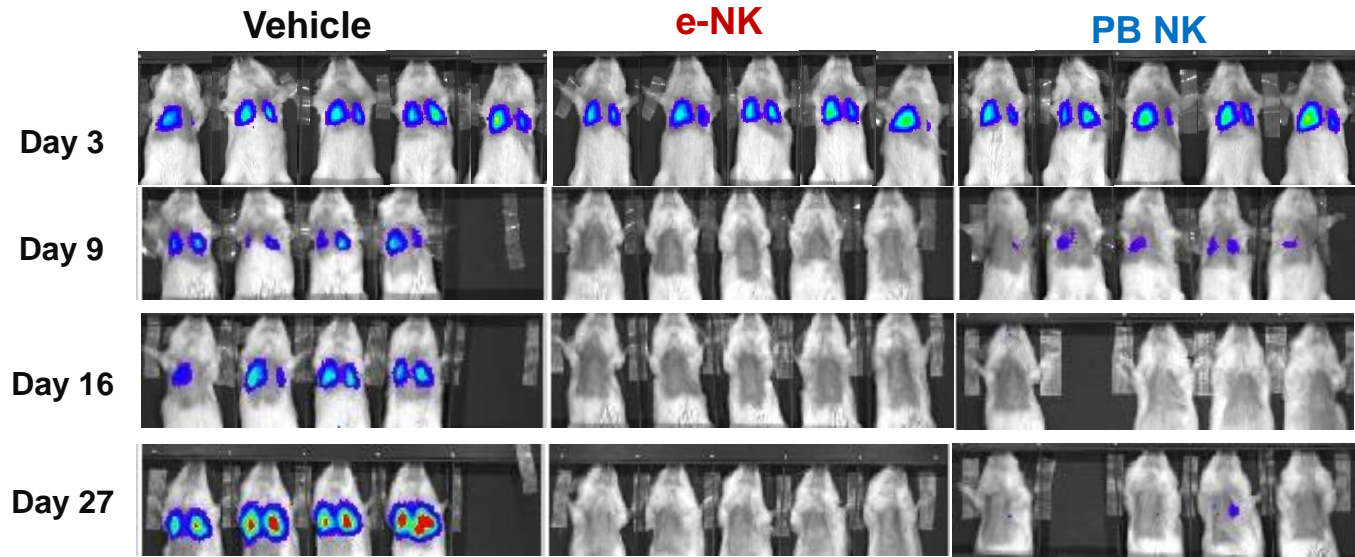
肺がん細胞は死滅せず、86 時間後
もがん細胞塊は残存・拡大

*0から86時間までの遺伝子編集NK細胞などが肺がん細胞塊を攻撃する様子は、動画でご覧いただけます。（上記各タイトルよりリンク）

(出所)自社データ

	ヘリオス iPS細胞	A社 iPS細胞		B社 細胞株		C社 臍帯血
	iPS細胞	iPS細胞 ①	iPS細胞 ②	細胞株 ①	細胞株 ②	臍帯血
がん細胞認識能力	✓		✓		✓	✓
抗体併用による機能強化能力	✓	✓	✓	✓	✓	
がん細胞への遊走能力	✓					
共に戦う免疫細胞を呼び込む能力	✓					
共に戦うT細胞、樹状細胞活性化能力	✓		✓			✓
自らの活性化・生存維持能力	✓		✓			✓
長い間留まるステルス化能力	✓					

(出所) 公開情報を基に当社にて作成



(出所)自社データ

国立大学法人広島大学大学院 医系科学研究科 消化器・移植外科学と、HLCN061を用いた肝細胞がんに対するがん免疫細胞療法に関する共同研究契約を締結

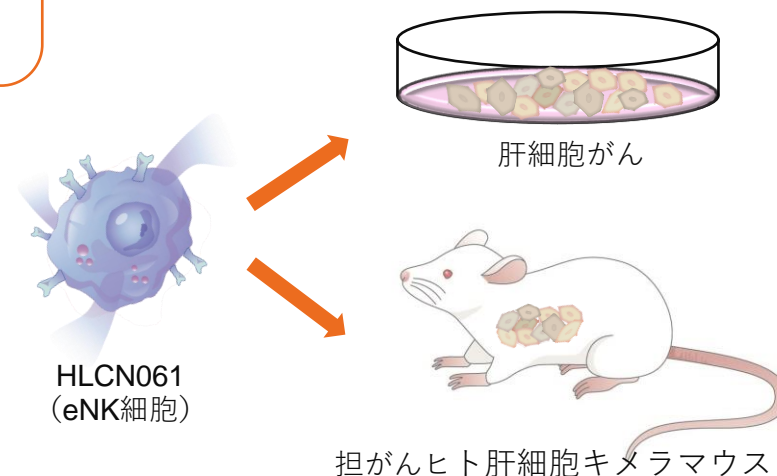
HLCN061の肝細胞がんに対する抗腫瘍効果を確認する

- ・ *in vitro* : 肝細胞がんに対する抗腫瘍効果の特性解析
- ・ *in vivo* : 担がんヒト肝細胞キメラマウス* などの動物モデルによる評価

広島大学



Healios



広島大学大学院 医系科学研究科 消化器・移植外科学

- ・ 造血幹細胞由来活性化 NK 細胞を用いた抗腫瘍・ウイルス性肝炎に対する外科切除後補助免疫細胞療法の基礎から臨床に至る幅広い研究実績
- ・ NK 細胞を用いた臨床研究の実績。特に、肝細胞がんに対するがん免疫細胞療法の研究において様々な知見と経験を有する。

* 肝臓の70%以上がヒト肝細胞に置換されているマウス

ヘリオス自身による治験製品製造のスケジュールと品質コントロールが可能な細胞加工製造用施設（CPC）を神戸に整備し、**2022年半ばに本格稼動予定**



CPCを設置予定のKCMC（神戸医療イノベーションセンター）



eNK製造のための
ヘリオス独自の
自動化3D培養装置



3D培養によるeNK 細胞
(製品候補)

- **独自の技術**：細胞傷害活性の増強だけでなく、患者免疫細胞のリクルート（呼び込み）や固形がんへの浸潤特性も強化された遺伝子編集iPSC-NK細胞プラットフォーム
- **対象とする疾患候補**：肺がん、肝臓がん、その他候補
- 有望な*in vitro* と *in vivo* のデータ
- 堅固かつ高度な製造プロセスとインフラの整備
- 複数の共同研究を実施
- Pre-IND/治験前相談（2022年度予定）、IND/治験開始（2024年度予定）

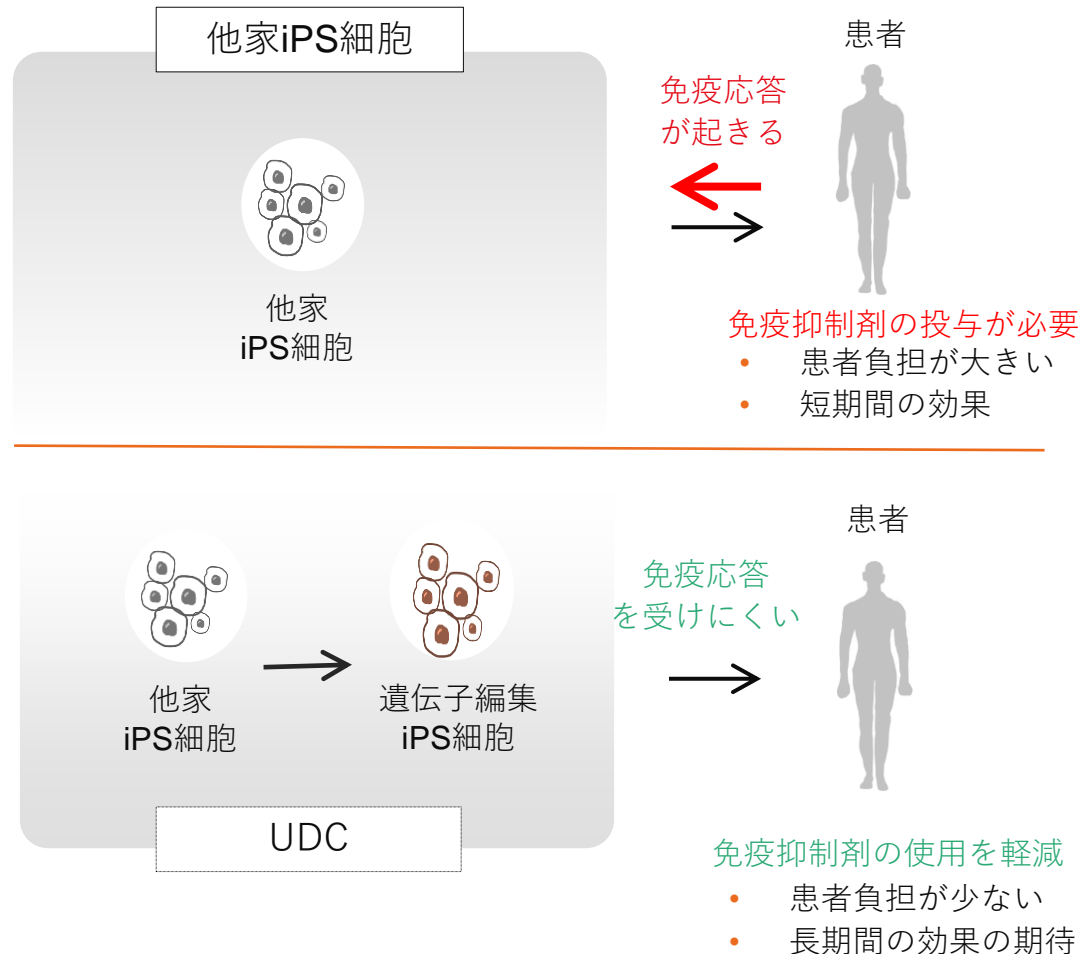
Universal Donor Cell (UDC)

細胞置換



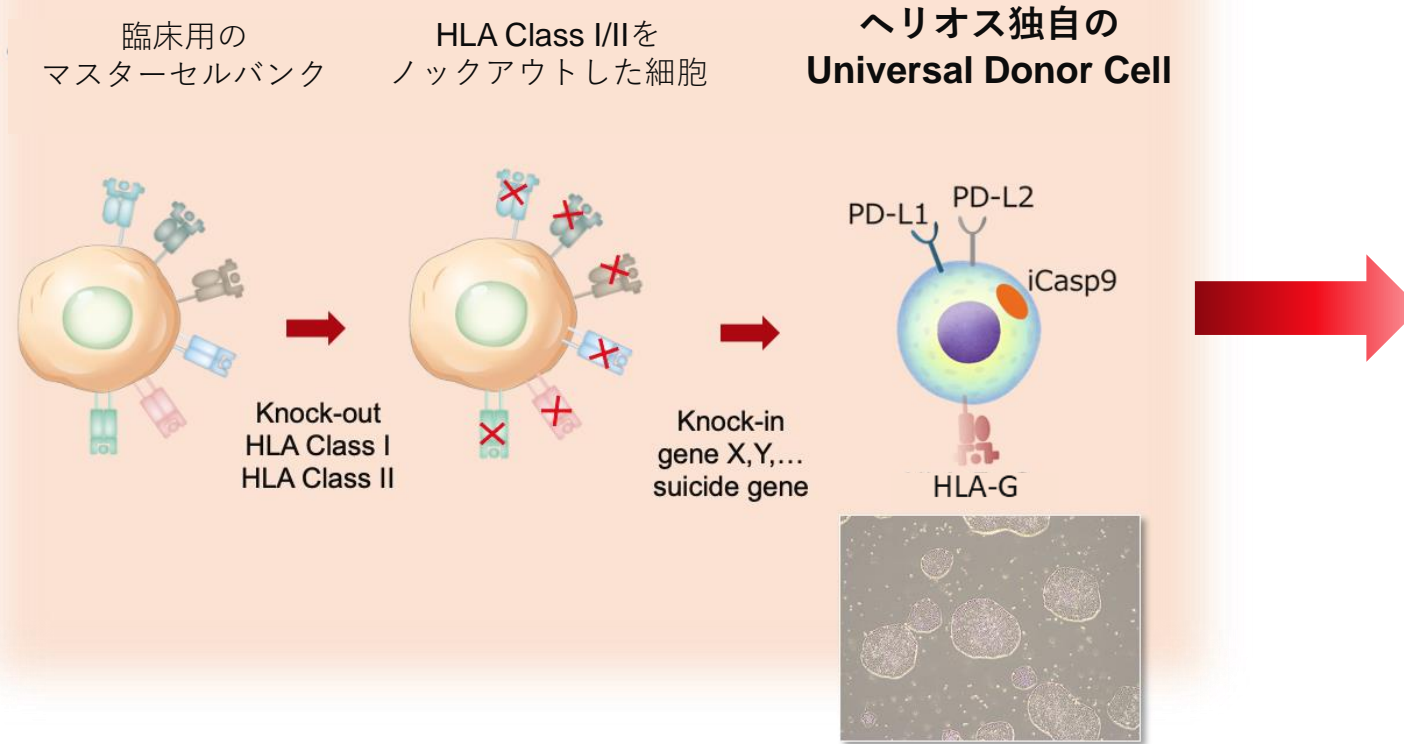
* 将来的にUDCのプラットフォーム化を進める

遺伝子編集技術を用いてヘリオス独自の免疫拒絶反応を抑えた他家iPS細胞(Universal Donor Cell : UDC) の作製

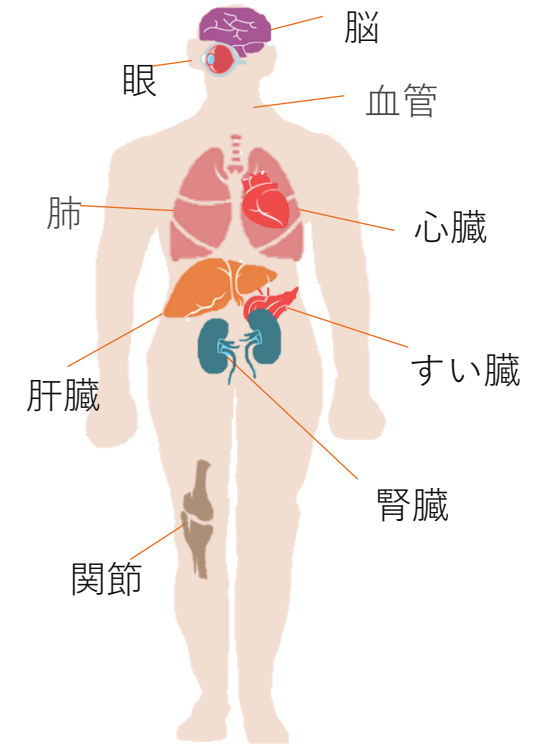


- ・ 2020年、日米欧を含む国内外でのヒトへの臨床応用も可能なレベルの臨床株が完成
- ・ **2021年、マスターセルバンク (MCB) 完成**
- ・ FDA・PMDAと相談の結果、現時点では臨床使用に関して問題は認められず
- ・ UDCを用いて、様々な目的細胞への分化誘導を自社で確認 (NK細胞、肝前駆細胞、血管内皮細胞など)
- ・ 複数の企業、アカデミアと様々な疾患に対する適応可能性を評価中

Universal Donor Cell 作製技術



iPSC再生医薬品への可能性



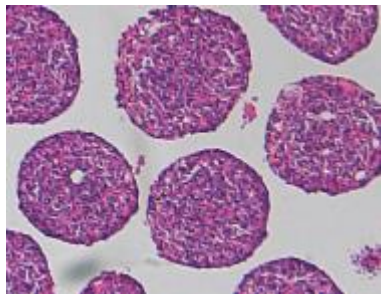
- Off-the-Shelf、大量製造によるコスト低減
- より多くの患者へ治療薬の提供
- 治療薬の効能と持続効果の向上

2020年に臨床グレードのUDC株、2021年MCBが完成

Universal Donor Cells (UDC)



膵臓β細胞

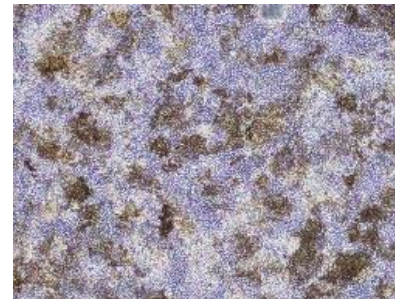


(写真提供：国立国際医療研究センター)

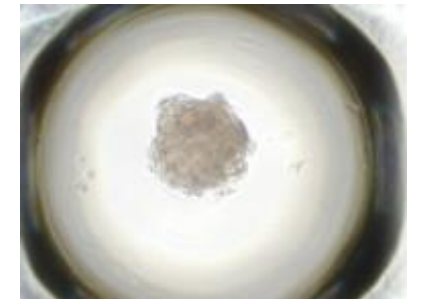
視細胞



RPE細胞



肝臓原基

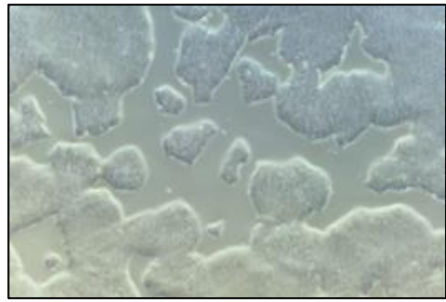


既にUDCからの分化誘導に成功

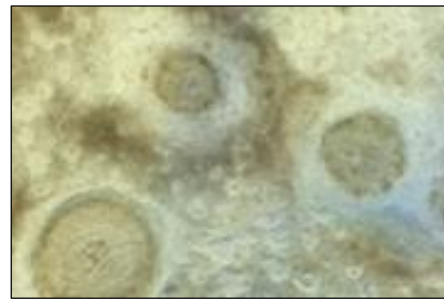
将来的にUDC platformへ移行

(出所) 自社データ/共同研究データ

視細胞の作製



UDC

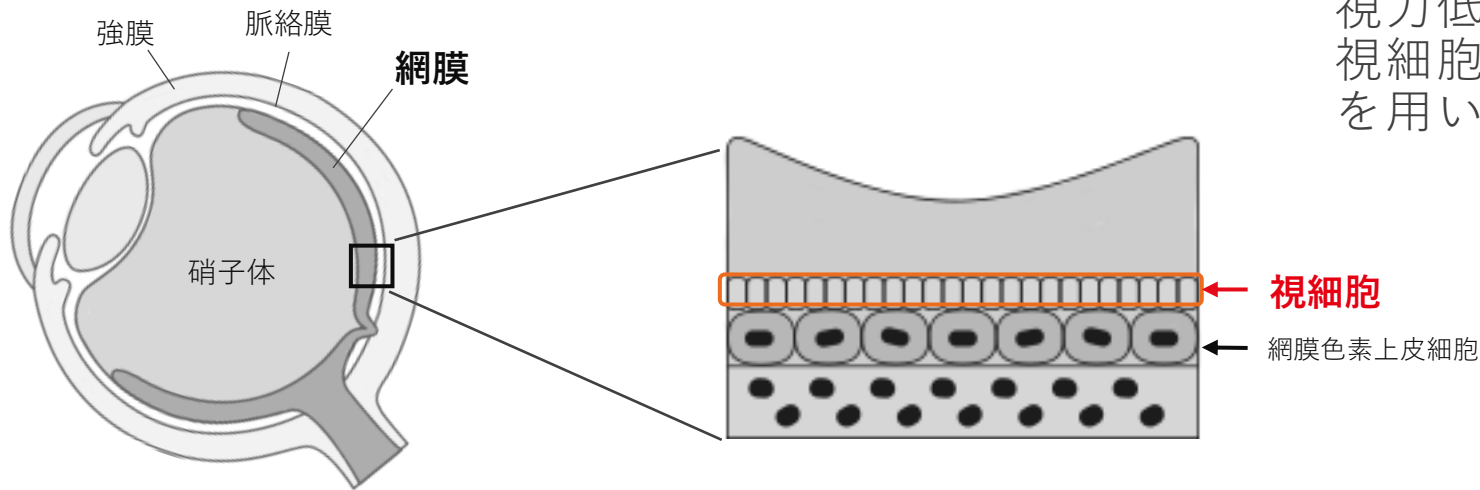


UDC由来視細胞

視細胞は網膜を構成する細胞の1つで、特に光に反応する細胞

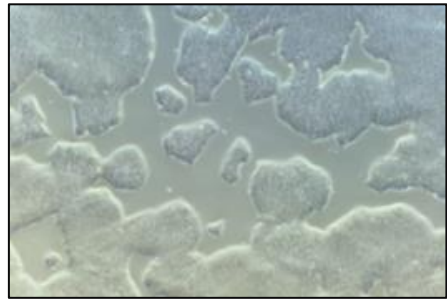
共同研究を通じて、iPS細胞から視細胞の培養に成功。さらにUDCからの分化誘導が可能であることを確認

視力低下や失明などの原因の1つとして、視細胞が傷害されている疾患動物モデルを用いて現在評価中

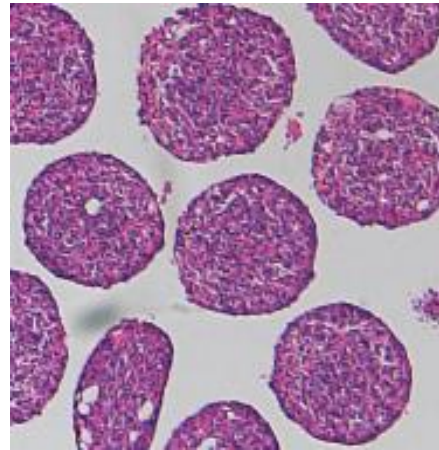


国立研究開発法人国立国際医療研究センター 細胞組織再生医学研究部と共同研究

膵臓β細胞の作製



UDC



UDC由来膵臓β細胞
(HE染色)

(写真：国立国際医療研究センター 提供)

膵臓β細胞は膵臓にあるランゲルハンス島を構成している細胞の1種で、血糖値に応じてインスリンを生産・分泌し血液中の糖を調整。

国立国際医療研究センターの研究では、血液中の血糖値を感じ取り自律的にインスリンをはじめとする物質を分泌することで、血糖値のコントロールが可能なiPS細胞由来膵臓β細胞の作製に成功。

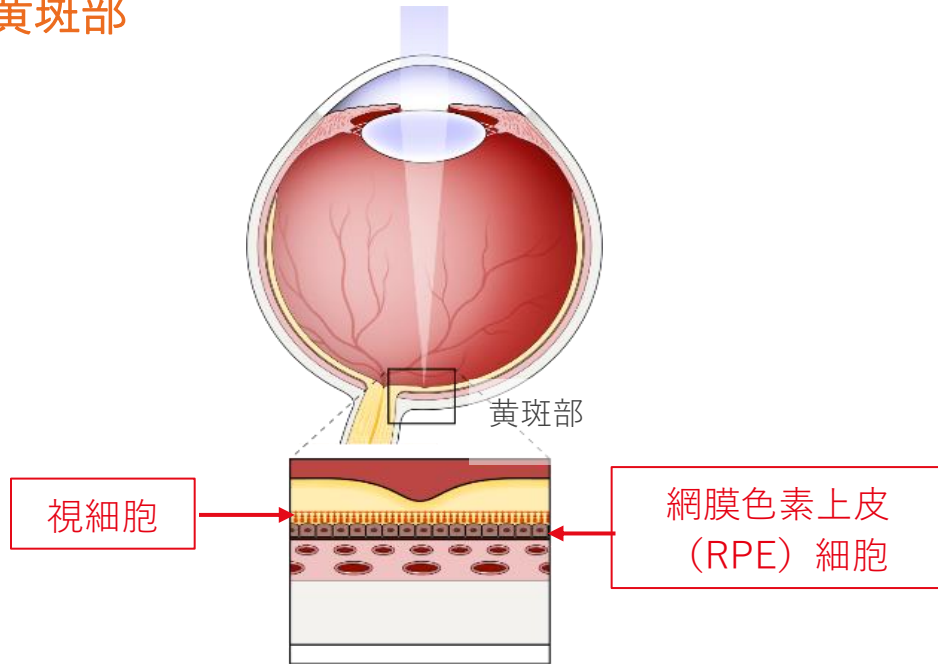
UDCから膵臓β細胞への分化誘導を確認

膵臓β細胞への分化誘導法を確立することで、糖尿病に対する新たな治療法の開発を目指す。

(出所) 共同研究データ

加齢黄斑変性を発症すると、網膜色素上皮（RPE）細胞が変性し機能が損なわれる

正常黄斑部



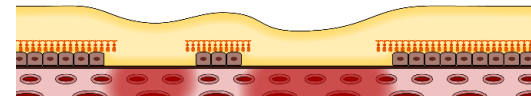
共同開発体制

日本国内において、大日本住友製薬株式会社とiPS細胞由来RPE細胞を用いた治療法の共同開発

・大日本住友製薬が主体となって治験実施に向け準備中

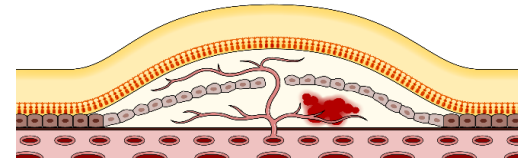
進行した萎縮型加齢黄斑変性（Dry AMD）

免疫バリアは維持 → 視細胞変性 → Dry AMD



滲出型加齢黄斑変性（Wet AMD）

免疫バリア破壊 → 免疫細胞侵入 → 炎症 → Wet AMD

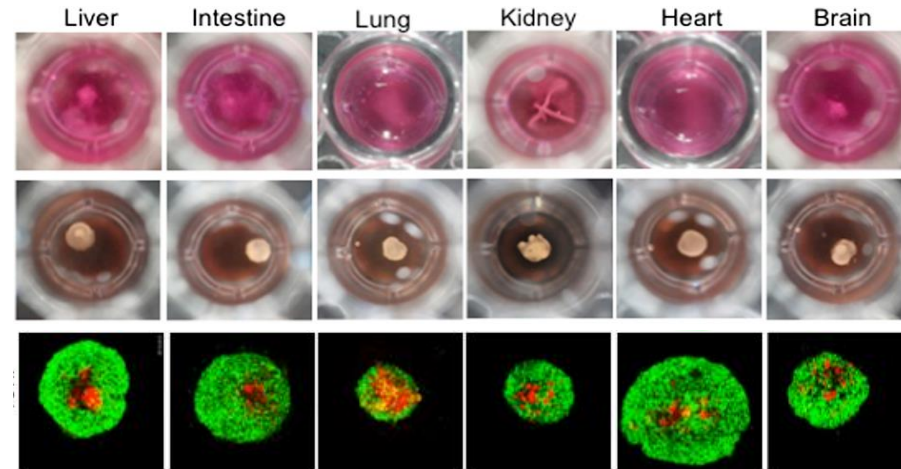


iPS細胞から各臓器の「モト（臓器原基）」を作る事で、展開可能性が広がる
ユニバーサル細胞との併用で本格的な臓器置き換えの時代へ



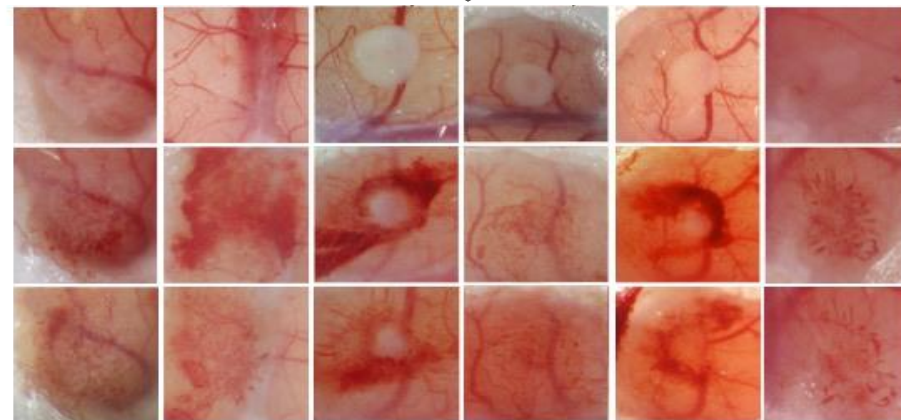
マウスに移植し生体内での血管化を確認

(出所) 科学技術振興機構：サイエンスニュース「細胞から組織・臓器へ再生医療の多様なアプローチ」
(2013年10月3日配信) <https://sciencechannel.jst.go.jp/M130001/detail/M130001005.html>



緑：各臓器の細胞
赤：血管内皮細胞
黒：間葉系幹細胞

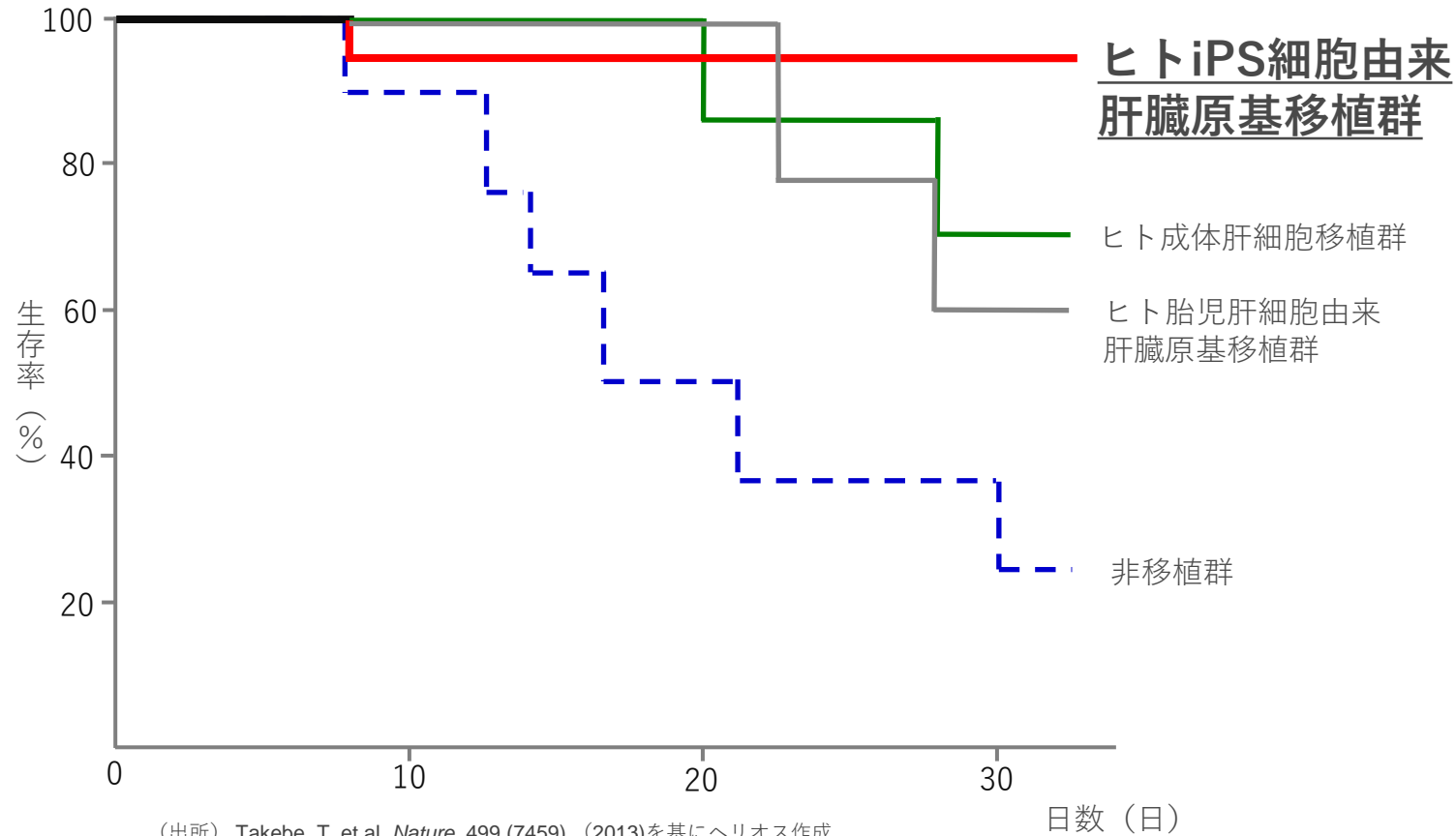
血管網を構築し生着



(出所) Modified from Takebe T. et al., *Cell Stem Cell*, 2015

移植実験では生存率が有意に改善
血管網の形成が鍵

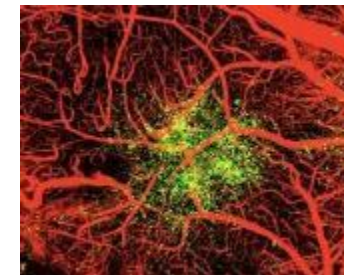
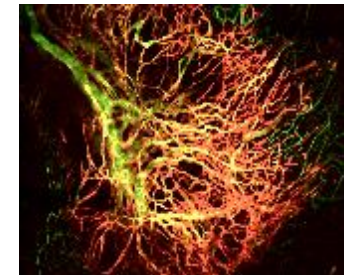
ヒトiPS細胞由来肝臓原基移植のマウスでの治療効果



(出所) Takebe, T, et al. *Nature*, 499 (7459), (2013)を基にヘリオス作成

詳細

臓器原基から形成された臓器がマウスの血管網と自律的に繋がる過程



(出所) Takebe, T., et al. *Nature Protocols*, 9, 396–409 (2014)

4




リスク情報

体性幹細胞/iPSC再生医薬品分野のリスク

リスク	内容（可能性、発生時期、影響度）	対応策
開発期間が長期にわたることに伴う損失の計上と追加の資金調達の可能性	<p>実際に上市されるまでは収益が上がらず、損失を計上し続ける見込み。また、その開発には多額の資金が必要となることから、追加の資金調達を行う可能性。 （発生可能性：中、発生時期：中長期、影響度：大）</p>	<p>体性幹細胞再生医薬品分野については、治験の患者組み入れは完了しており、上市に向けた製造承認申請の手続きを進める。iPSC再生医薬品については、固形がんを対象としたeNK細胞ならびに、ヘリオス独自のUniversal Donor Cellの作製を完了し、社外の企業やアカデミアとの連携を進めている。また、そのために必要な資金調達を投資環境や経済状況を見極めながら適時適切に実施する。</p>
特定の提携先への依存	<p>HLCR011の開発に関して、大日本住友製薬との間で共同開発契約、実施許諾契約及び合弁契約を、体性幹細胞再生医薬品に関しては、アサシス社とライセンス契約を締結している。これらの契約に基づく開発、製造・供給体制に何らかの支障が生じた場合、開発又は販売計画が大幅に遅れる、あるいは継続が困難となる可能性。 （発生可能性：中、発生時期：中期、影響度：中）</p>	<p>提携先との関係を緊密にするとともに、契約内容の適時・適切な履行を確保するため、当社の事業担当部門を通じ、進捗状況を適切に管理、監督する。また、アサシス社に関しては、当社から取締役（非常勤）を派遣し経営の適切な遂行を監視している。</p>
製造・販売体制の構築に関する不確実性	<p>細胞の大量培養技術の開発など製造方法の確立に向けて注力しているが、今後、何らかの理由で製造方法の確立、製造体制の構築等が困難になる可能性。また、今後の方針決定により、販売活動の開始が遅れる可能性。 （発生可能性：中、発生時期：中長期、影響度：中）</p>	<p>提携先企業への製造技術の移転、必要な設備の確保、自社独自の販売体制の確立と販売提携先の選定など、製品の上市に先立ち、計画的に体制の整備を整える。また、そのための組織を社内に立ち上げている。</p>
治験データの解析・評価結果、承認申請・承認取得の不確実性	<p>HLCM051の開発に関して、治験データの解析・評価を経て製造販売承認申請を行う予定である。医療用医薬品の研究・開発・製造は、各国に定められている厳格な法規制が定められており、製造販売承認に至るまでには、品質、有効性及び安全性に関するデータを取得し、審査にもとづき医療用医薬品としての承認を取得する必要がある。治験データの解析・評価結果については、確たる予測は困難であり、医薬品として有効性を示すことができない場合があり、予定していた時期に承認取得できない、または、上市が困難になる可能性。 （発生可能性：中、発生時期：中期、影響度：大）</p>	<p>規制当局との相談を通じ、必要なデータの準備・検証を進めながら、慎重に準備を進めている。</p>

5

Three horizontal lines of varying colors (orange, red, yellow) stacked vertically.

決算概況

(2021年度通期決算より)

前年同期比で研究開発費は7.2億円増加し、**当期利益は▲49.1億円**となりました。

（単位：百万円）

	2020年12月期	2021年12月期		
			前年比増減額	主な増減要因
売上収益	27	41	14	
営業利益	▲4,183	▲5,384	▲1,202	販売費及び一般管理費の増加 ▲483 （主に人件費、支払報酬料等） 研究開発費の増加 ▲715 （既存パイプラインの研究開発の進捗 HLCM051の商用化に向けた生産体制の構築）
当期利益	▲5,513	▲4,911	602	金融収益の増加 +1,727 金融費用の減少 +380 （金融収益・金融費用に関する説明は次頁参照）
研究開発費	2,986	3,700	715	
従業員数 （社員のみ）	113名	116名	3名	

（注）財務数値の詳細につきましては、2021年12月期決算短信 p8をご参照ください。

金融収益・金融費用の内容

2021年12月期において、金融収益1,728百万円、及び金融費用802百万円を計上いたしました。

金融収益の主な内訳はデリバティブ評価益^{※1} 1,620百万円、外部投資家持分への損益振替額^{※2} 96百万円の計上であり、
金融費用の主な内訳は社債利息^{※3} 542百万円、新株予約権の評価損 209百万円及び支払利息40百万円の計上であります。

金融収益の前年同期比の増加額は1,727百万円であり、主な内訳はデリバティブ評価益^{※1}の増加 1,620百万円、外部投資家持分への損益振替額^{※2}の増加96百万円となります。

金融費用の前年同期比の減少額は380百万円であり、主な内訳はデリバティブ評価損^{※1}の減少 637百万円、新株予約権の評価損の増加209百万円及び社債利息^{※3}の増加 41百万円となります。

※1 デリバティブ評価損益

デリバティブ評価損益とは、当社が2019年7月に海外投資家向けに発行しております転換社債型新株予約権付社債の新株予約権相当額を、2021年12月期末時点の公正価値で評価したことに伴い発生した評価損益です。2020年12月期第1四半期より導入している国際会計基準（IFRS）の規則に従い計上しております非現金損益項目です。

※2 外部投資家持分への損益振替額

外部投資家持分への損益振替額とは、当社の連結子会社であるSaisei Bioventures, L.P.の損益をSaisei Bioventures, L.P.に出資している当社以外のリミテッド・パートナーに対して振替計上しているものです。Saisei Bioventures, L.P.は、ゼネラル・パートナーであり、当社の連結子会社である Saisei Capital Ltd.により設立されたリミテッド・パートナーシップです。

※3 社債利息

2021年12月期に計上した社債利息542百万円のうち、502百万円は償却原価法により計上した費用です。※1と同様に2020年12月期第1四半期より導入している国際会計基準（IFRS）の規則に従い計上しております非現金支出費用です。

日本基準においては、転換社債の発行額を全額負債として計上し、発行手数料を費用として計上しておりましたが、IFRSにおいては、転換社債の発行額から発行手数料を控除した手取り収入額を、一定の基準に基づいて負債と資本とに区分して計上します。その結果、転換社債の額面金額と負債として計上される金額とに差異が生じるため、その差額を社債利息として每期償却（費用化）しております。

2021年12月末の流動資産は164億円（前期末比：+14億円）となり、**資産合計が240億円**となりました。

(単位：百万円 / 下段：構成比)

	2020年12月期末	2021年12月期末		
			前年増減額	主な増減要因
流動資産	15,007 (64.8%)	16,429 (68.5%)	1,422	現金及び現金同等物 +1,202 (現金及び現金同等物の残高 15,126 百万円) なお、2021年9月30日付の新株の発行による収入は6,753百万円 (資金使途に関する説明は次頁参照)
非流動資産	8,165 (35.2%)	7,543 (31.5%)	▲622	
資産合計	23,171 (100.0%)	23,971 (100.0%)	800	
流動負債	2,686 (11.6%)	6,042 (25.2%)	3,356	社債及び借入金 +4,735 (一部の転換社債型新株予約権付社債の償還期限が 1年以内になったため、非流動負債から流動負債に振替) その他の金融負債 ▲1,620
非流動負債	12,634 (54.5%)	9,284 (38.7%)	▲3,350	社債及び借入金 ▲4,233 (同上)
負債合計	15,320 (66.1%)	15,326 (63.9%)	6	
資本合計	7,851 (33.9%)	8,645 (36.1%)	794	当期利益 ▲4,911 新株の発行 +6,753 その他の資本の構成要素 ▲1,246 (主にAthersys, Inc. 株式の値下がりによる減少)
負債及び資本合計	23,171 (100.0%)	23,971 (100.0%)	800	

2021年9月、海外募集による資金調達を実施、約68億円を調達

資金使途

資金使途	調達金額 (充当金額)	支出予定時期
①「HL051」の製造販売承認を見据えた、商用製造の体制構築に係る費用	約20億円 (-)	2023年12月まで
②当社独自のNK細胞を中心としたパイプラインの研究開発に係る費用	約30億円 (約7億円)	2023年12月まで
③人件費等の運転資金	約18億円 (約4億円)	2023年12月まで

※ 充当金額は2021年12月末時点

今後のパイプライン開発及び設備投資等の資金需要に対応するとともに、調達コストの抑制及び海外投資家層の拡大並びに流動性の向上を図るため、新株式の発行により海外募集を実施

- 細胞治療の実用化を目指すパイオニア企業
- 日本の細胞医薬品開発における最適な環境の活用
- グローバル戦略
 - 日本での脳梗塞急性期及び**ARDS** 治療薬の商用化を目指す
 - **iPSC Platform**から革新的ながん免疫および細胞置換領域における治療薬を創出
 - **eNK**細胞を用いた固形がんに対する細胞治療薬の研究開発を強力に推進
 - **UDC**のプラットフォームから新たな細胞治療法候補を続々と創出
 - 日本国内での製造能力の強化・確立に向け投資を継続し将来的にはグローバルに供給

「生きる」を増やす。爆発的に。

本資料は、株式会社ヘリオス（以下「当社」といいます）の企業情報等の提供のために作成されたものであり、国内外を問わず、当社の発行する株式その他の有価証券への勧誘を構成するものではありません。

本資料に、当社または当社グループに関連する見通し、計画、目標などの将来に関する記述がなされています。これらの記述には、「予想」、「予測」、「期待」、「意図」、「計画」、「可能性」やこれらの類義語が含まれますが、それらに限られません。これらの記述は、本資料の作成時点において当社が入手できる情報を踏まえた、前提および当社の考えに基づくものであり、不確実性等を伴います。その結果、当社の実際の業績または財政状態等は将来に関する記述と大きく異なる可能性があります。

本資料における記述は、本資料の日付時点で有効な経済、規制、市場その他の条件に基づくものであり、後発する事象により本資料における記述が影響を受ける可能性があります。当社は、法令または取引所規則により開示をする義務を負う場合を除き、その記述を更新、改訂または確認する義務も計画も有しておりません。本資料の内容は、事前の通知なく大幅に変更されることがあります。なお、本資料の全部または一部を書面による当社の事前承諾なしに公表または第三者に伝達することはできません。

本資料に記載されている当社および当社グループ以外の企業等に関する情報は、公開情報等から引用したものであり、かかる情報の正確性・適切性等について当社は何らの検証も行っておらず、また、これを保証するものではありません。

また、本資料に記載されている再生医療等製品（開発中のものを含む）に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

「事業計画及び成長可能性に関する事項」の次回開示は、2023年3月を予定しています。



「生きる」を増やす。爆発的に。

<お問い合わせ先>
株式会社ヘリオス
コーポレートコミュニケーション室

報道関係者の方:pr@healios.jp
投資家の方:ir@healios.jp
<https://www.healios.co.jp/contact/>