

事業計画及び成長可能性に関する事項



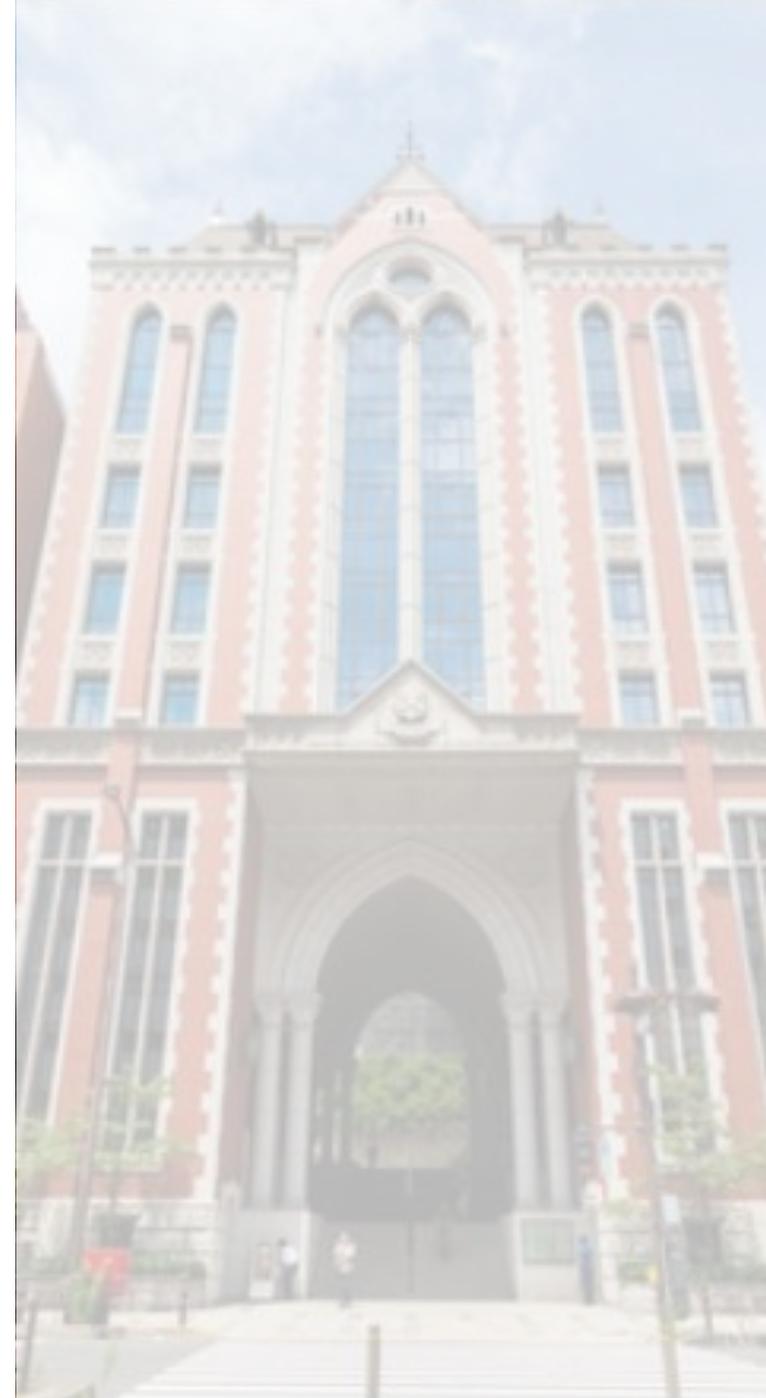
June, 2022

株式会社坪田ラボ

目次

- 1 会社概要
- 2 当社の特徴・強み
- 3 当社のサイエンスと
主要パイプライン
- 4 成長戦略

Appendix





会社概要

坪田

Tsubo Lab



▶ 坪田ラボは“**ごきげん**”をキーワードに
近視、ドライアイ、老眼治療に
革新的なイノベーションを起こす
慶應義塾大学発ベンチャーである。

Why
(存在意義)

》》 ビジヨナリーイノベーションで
未来を**ごきげん**にする

How
(やり方)

》》 慶大眼科発**サイエンス**を
コマーシャリゼーションする

What
(現在のミッション)

》》 世界の**近視、ドライアイ、
老眼問題を解決**する！

会社概要

2022年3月31日現在

企業名 | 株式会社 坪田ラボ

所在地 | 〒160-0016
東京都新宿区信濃町34番地
トーシン信濃町駅前ビル304

代表 | 坪田 一男 (ファウンダー)

株主 | ファウンダー及び親族※ 81.8%
役員 1.0%

設立 | 2012年5月28日

(株) ジンズホールディングス 1.0%

資本金 | 231,053,000円

ロート製薬 (株) 1.0%

事業内容 | 近視・ドライアイ・老眼を
中心とした研究・開発

(学) 慶應義塾 0.1%

慶應イノベーション・イニシアティブ
1号投資事業有限責任組合 0.7%

その他社外協力者等 14.4%

※坪田一男、および二親等以内の親族



当社オフィスより慶應義塾大学病院を望んで

沿革

| | | | | | | | |
|-------|-----|-----|--|-------|-----|----|---|
| 2012年 | 5月 | | 当社の前身となる㈱ドライアイKT設立 | 2020年 | 10月 | 契約 | ロート製薬㈱と当社が保有する近視抑制点眼薬に関する知的財産権及び研究開発成果に関する実施許諾契約を締結 |
| 2014年 | 6月 | 特許 | 近視予防物品及び近視予防セットに関する特許を出願 | 2020年 | 10月 | 契約 | ロート製薬㈱と近視抑制のメカニズム、リバウンド等の基礎研究に関する共同研究開発契約を締結 |
| 2015年 | 2月 | | ㈱ドライアイKTが㈱近視研究所、㈱老眼研究所を吸収合併し、㈱坪田ラボに商号変更 | 2021年 | 3月 | 契約 | 大日本住友製薬㈱（現 住友ファーマ）と脳活性化バイオレットライトメガネTLG-005を用いたバイオレットライトを用いたうつ病、認知症および疾患Xについての共同研究契約を締結 |
| 2015年 | 12月 | 特許 | 近視予防又は近視の進行を遅らせること等ができる身体装着用の照射装置に関する特許を出願 | 2021年 | 4月 | 契約 | マルホ㈱とマイボーム腺機能不全の処置剤に関する国内およびアメリカ、フランス、イギリス、ドイツ等への特許実施許諾を締結 |
| 2017年 | 2月 | 研究 | 坪田、近藤らが、バイオレットライトが眼軸長の延伸を抑制する可能性を示唆する「バイオレットライト仮説」をEBioMedicine誌に発表 | 2021年 | 5月 | 研究 | 坪田らが、バイオレットライトが非視覚系光受容体OPN5を介して近視進行抑制することをProceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America誌に発表 |
| 2017年 | 3月 | 特許 | 近視予防又は抑制剤、マウス近視誘導モデルの作製方法及び近視予防又は抑制医薬スクリーニング方法に関する特許出願 | 2021年 | 6月 | 研究 | 坪田、近藤らが40Hzで点滅するバイオレットライトによるヒトの脳波への影響に関する世界初の研究成果をJournal of Personalized Medicine誌に発表 |
| 2017年 | 5月 | 特許 | 近視予防用組成物及び機能性食品に関する特許を出願 | 2021年 | 9月 | 契約 | ロート製薬㈱とTLM-003（強膜コラーゲンの改善を目的とした新規近視予防点眼）の台湾、ベトナム、インドネシアへ販売するための独占実施許諾の契約締結 |
| 2017年 | 11月 | 研究 | 坪田らが、強度近視の進行にバイオレットライト透過が関連するという論文をScientific Reports誌に発表 | 2021年 | 9月 | 契約 | 参天製薬㈱とTLG-001および改良品の中国、シンガポール、マレーシア、ベトナム、香港、マカオ、タイ、フィリピン、韓国へ販売するための独占実施許諾の契約締結に向けたライセンス対価を含む基本合意契約書※を締結 |
| 2018年 | 2月 | 研究 | 坪田らが、マウスの近視実験モデルの開発（世界初）をScientific Reports誌に発表 | 2021年 | 11月 | 研究 | 坪田らが、バイオレットライト透過レンズによるメガネを用いた特定臨床研究の結果をJournal of Clinical Medicine誌に発表 |
| 2018年 | 11月 | 研究 | 坪田、近藤らがUltrasonic Moisture Glassesに関する論文をTranslational Vision Science & Technology誌に発表 | 2022年 | 3月 | 契約 | Thea Open Innovation S.A.とTLM-003の米、欧州で開発製造販売するための独占実施許諾契約締結に向けたライセンス対価を含む基本合意契約※を締結 |
| 2019年 | 1月 | 研究 | 坪田らが、近視とクロセチンに関する論文をJournal of Clinical Medicine誌に発表 | | | | |
| 2019年 | 4月 | 治験 | 近視進行抑制を目指したバイオレットライトメガネTLG-001による探索治験を開始 | | | | |
| 2019年 | 5月 | 契約 | ㈱ジズホールディングスとTLG-001（バイオレットライトを用いた近視予防を目指し開発中の眼鏡型医療機器）に関する実施許諾契約を締結 | | | | |
| 2019年 | 8月 | 研究 | 坪田、近藤らが、東京都の小中学校における近視率の疫学調査結果をJAMA Ophthalmology誌に発表 | | | | |
| 2019年 | 11月 | 補助金 | 国立研究開発法人新エネルギー産業技術総合開発機構の2019年度「研究開発型ベンチャー支援事業／シード期の研究開発型ベンチャーに対する事業化支援」の事業者に選出 | | | | |

※基本合意契約書は最終的な契約締結を確約するものではなく、今後両社で協議をした上で詳細条件につき合意に至った場合に、その後必要な手続きを経て正式契約締結する予定。



坪田一男 代表取締役社長

1980年慶應義塾大学医学部眼科学教室入局、国立栃木病院眼科医長、東京歯科大学教授（眼科学）、慶應義塾大学医学部眼科学教室教授などを歴任。2019年2月より当社代表取締役社長（現任）慶應義塾大学医学部卒



山田進太郎 取締役 事業開発本部本部長

1995年(株)大塚商会入社、その後IT企業を数社経て2007年2月慶應義塾大学医学部眼科学教室 教授秘書室長。2012年5月ドライアイKT（現当社）を設立し代表取締役社長に就任。2019年1月より当社取締役（現任）武蔵工業大学工学部卒（現 東京都市大学）



近藤真一郎 取締役 研究開発本部本部長

1998年東京大学物性研究所、新領域創成科学研究科で博士研究員。2001年ソニー株式会社に入社し、分子デバイス開発等に従事。2015年2月に当社にCTOとして入社。2019年6月より当社取締役（現任）アイオワ州立大学大学院卒

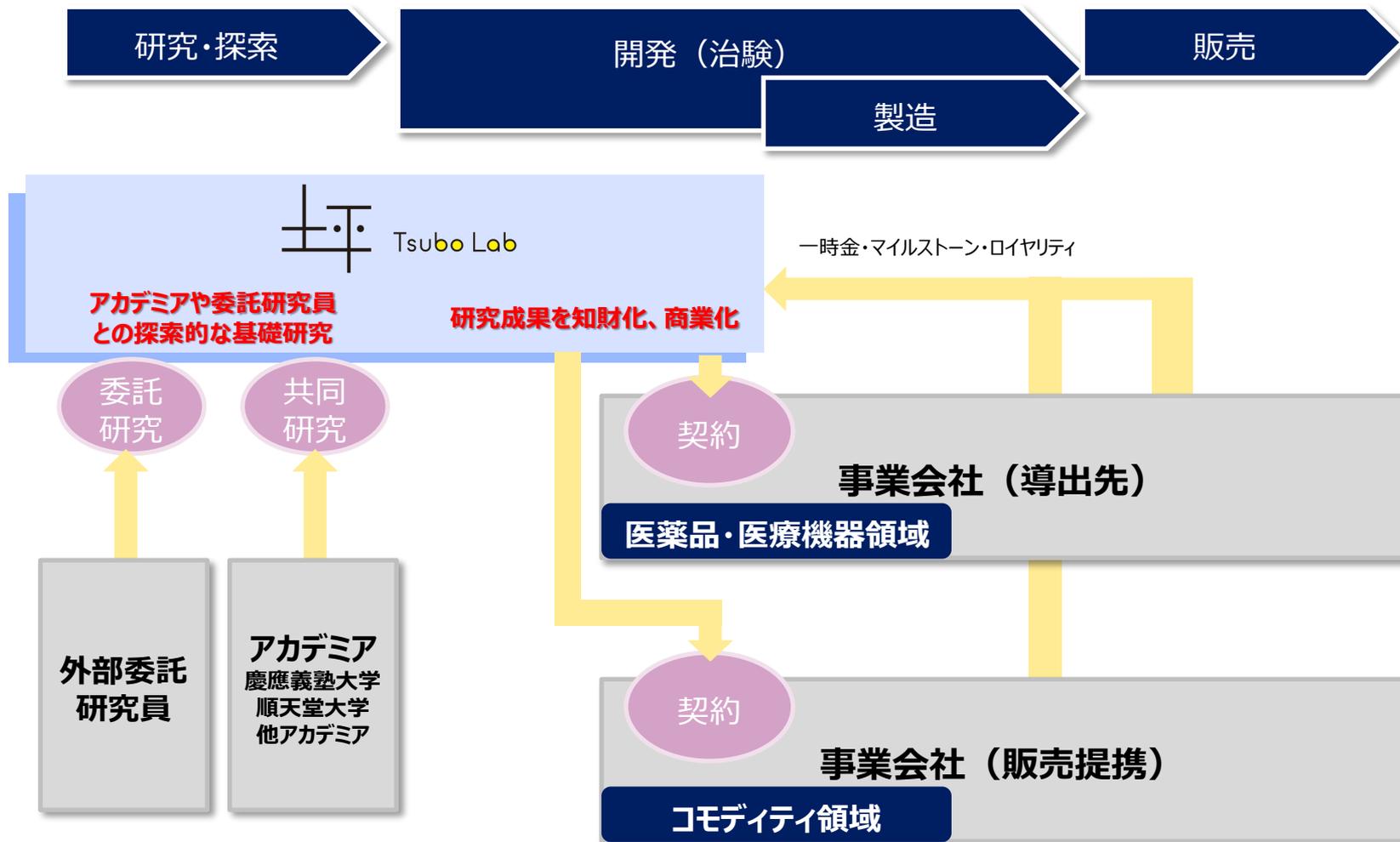


小泉信一 取締役(社外)

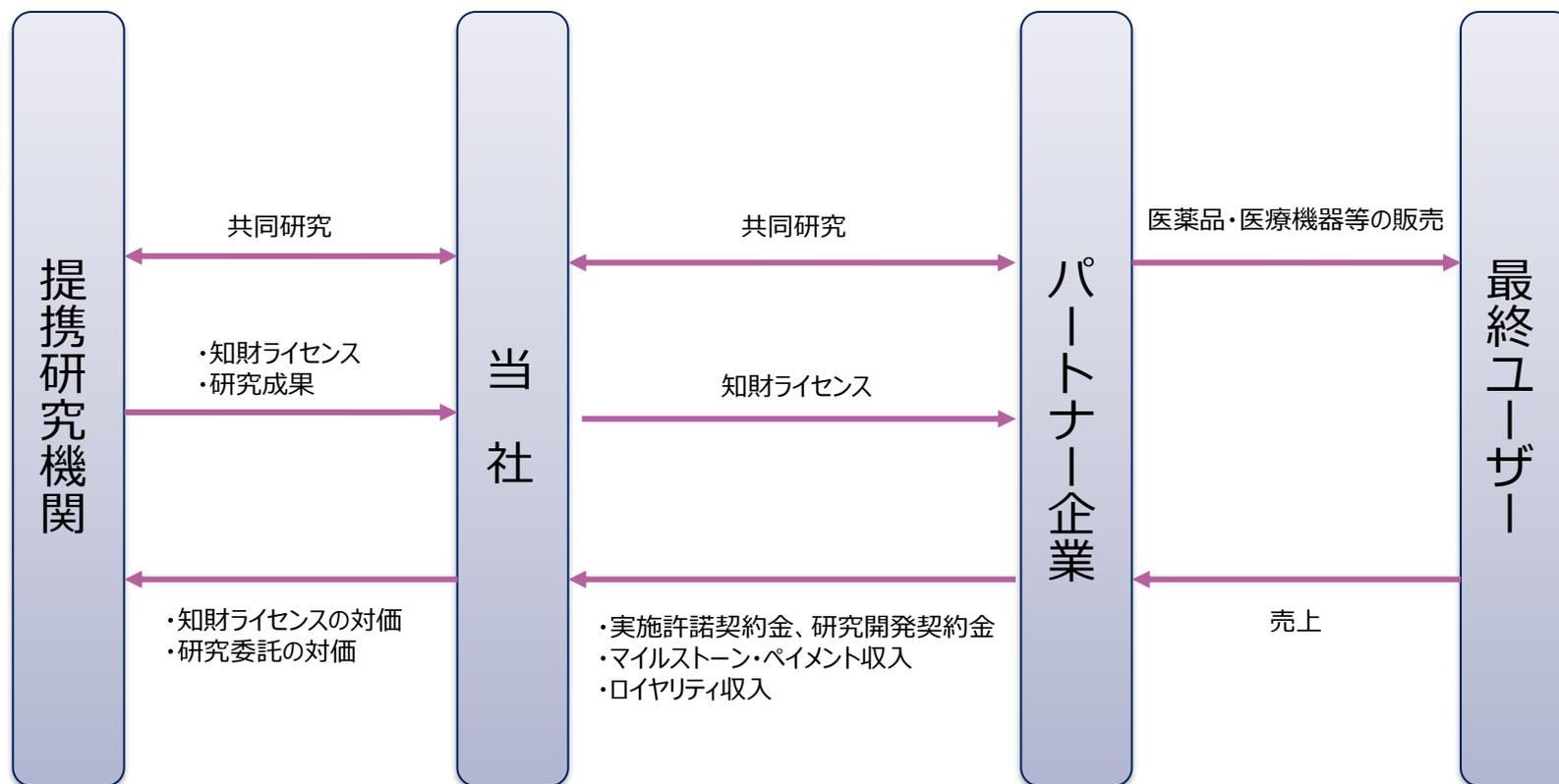
1989年日本チバガイギー(株)に入社。その後、ノバルティスファーマ(株)つくば研究所、ファイザー(株)中央研究所で生物部門長を歴任 2008年ラクオリア創薬(株)創立、同社最高科学責任者、2015年(株)AskAt創立、現在同社取締役副社長、2020年6月より当社社外取締役（現任）東京工業大学大学院卒

当社の事業領域

- アカデミアと連携しビジネスシーズを発掘・事業化する立ち位置



当社の事業系統図



パイプライン概要：医薬品・医療機器（薬事承認・認証 必要）

| コード | アイテム | 適応 | 関連特許※1 | パートナー | 基礎 | 非臨床 | 臨床研究 | 治験 | 上市 |
|---------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------------|----|--------|------------|--------------------|------------|
| TLG-001 | 近視進行抑制 VL※2メガネ | 近視 進行抑制 | 登録 日欧※3香星台 出願 中韓 | JINS（国内） 参天製薬（アジア※4） A社※6（米、欧） | | | | 終了 探索治験 準備 検証治験 | |
| TLM-003 | 強膜菲薄化 抑制点眼薬 | 近視 進行抑制 | 登録 日 出願 米欧中亜 | ロート製薬 （国内・アジア3カ国※5） Thea※7（米、欧） | | 非臨床 | | | |
| TLM-007 | 眼血流増大近 視抑制点眼薬 | 近視 進行抑制 | 登録 日 | 未定 | 基礎 | | | | |
| TLG-003 | 円錐角膜進行 抑制VLメガネ | 円錐角膜 | 登録 日 出願 米印伯 | 未定 | | | 特定 臨床研究 | | |
| TLM-001 | MGD※8 治療薬 | ドライアイ | 登録 日米英独仏 | マルホ （グローバル） | | 準備 非臨床 | | | |
| TLG-005 | 脳活性化 VLメガネ | うつ病 認知症 脳疾患X | 出願 日米欧中 以伯韓 | 大日本住友製薬 （現 住友ファーマ） | | | 特定 臨床研究 | 特定 臨床研究 | 特定 臨床研究 |

※1：バイオレットライト関連製品（TLG-001, TLG-003）については、基本特許により網羅。基本特許は日米中台で登録、欧韓星で出願中

※2：VL = バイオレットライトの略

※3：英仏独伊

※4：中国、シンガポール、マレーシア、ベトナム、香港、マカオ、タイ、フィリピン、韓国。基本合意契約書を締結。

基本合意契約書は最終的な契約締結を確約するものではなく、今後両社で協議をした上で詳細条件につき合意に至った場合に、その後必要な手続きを経て正式契約締結する予定

※5：台湾、ベトナム、インドネシア

※6：協議中

※7：Thea = Thea Open Innovation S.A.S 基本合意契約書を締結。基本合意契約書は最終的な契約締結を確約するものではなく、今後両社で協議をした上で詳細条件につき合意に至った場合に、その後必要な手続きを経て正式契約締結する予定

※8：MGD = マイボーム腺機能不全

パイプライン概要：医薬品・医療機器以外（薬事承認・認証 不要） 1 / 2

| コード | 商品名 | 商品カテゴリ | 特性 | 関連特許※1 | パートナー | 基礎・開発 | 臨床研究 | 販売 |
|----------|-----------------|-----------|---------|---|------------------------|-------|------|----|
| TLCD-001 | JINS VIOLET+ | メガネレンズ | VL透過 | 登録 出願 日米中星 欧亜 | JINS | | | 販売 |
| TLCD-014 | 未定 | ガラス | VL透過 | 登録 出願 ①日欧 中台 ②米欧中 台 日 | B社 共同研究済 開発契約交渉中 | 開発中 | | |
| TLCD-015 | 未定 | タブレットPC | VL照射 | 登録 出願 日米中台 欧亜 | C社 共同研究済 開発契約交渉中 | 開発中 | | |
| TLCD-016 | 未定 | 照明 | VL発光 | 登録 出願 日中欧 米 | D社 交渉中 | 開発中 | | |
| TLCD-013 | 未定 | 太陽光採光システム | VL透過 | - | E社 共同研究済 開発契約交渉中 | 開発中 | | |
| TLM-005 | ロートクリアビジョンジュニア等 | サプリメント | クロセチン※2 | 登録 出願 日 米欧中亜台 | ロート製薬 | | | 販売 |

※1：バイオレットライト関連製品については、基本特許により網羅。基本特許は日米中台で登録、欧韓星で出願中

※2：クチナシ由来の色素成分

パイプライン概要：医薬品・医療機器以外（薬事承認・認証 不要） 2 / 2

| コード | 商品名 | 商品カテゴリ | 特性 | 関連特許※1 | パートナー | 基礎・開発 | 臨床研究 | 販売 |
|-----------|--------------------|---------|----------------------|--------|--------|-------|------|----|
| TLCD-018 | JINS PROTECT MOIST | メガネフレーム | 目周りの保湿 | ※2 | JINS | → | | 販売 |
| TLM-004 | オプティエイド DE | サプリメント | 涙・涙液 | ※3 | わかもと製薬 | → | | 販売 |
| TLM-006 | 健康食品 | サプリメント | 眼の悩み | - | わかもと製薬 | 開発中 | | |
| TLCD-007 | 睡眠改善 VLメガネ | メガネ | 睡眠改善 | 出願 日 | 自社開発中 | 開発中 | | |
| TLCD-017 | モイスターシャワー | 洗浄機 | 眼洗専用 | 登録 日 | 自社開発中 | 開発中 | | |
| TLCD-004 | ブルーライトカットメガネ | メガネ | ブルーライトカット 睡眠・代謝改善 | 登録 日 | 自社開発中 | 開発中 | | |
| TLAPP-001 | 食ベリズム | スマホアプリ | 痩身補助 | | おいしい健康 | → | | 配信 |

※1：バイオレットライト関連製品については、基本特許により網羅。基本特許は日米中台で登録、欧韓星で出願中

※2：パートナーにて、日米中登録

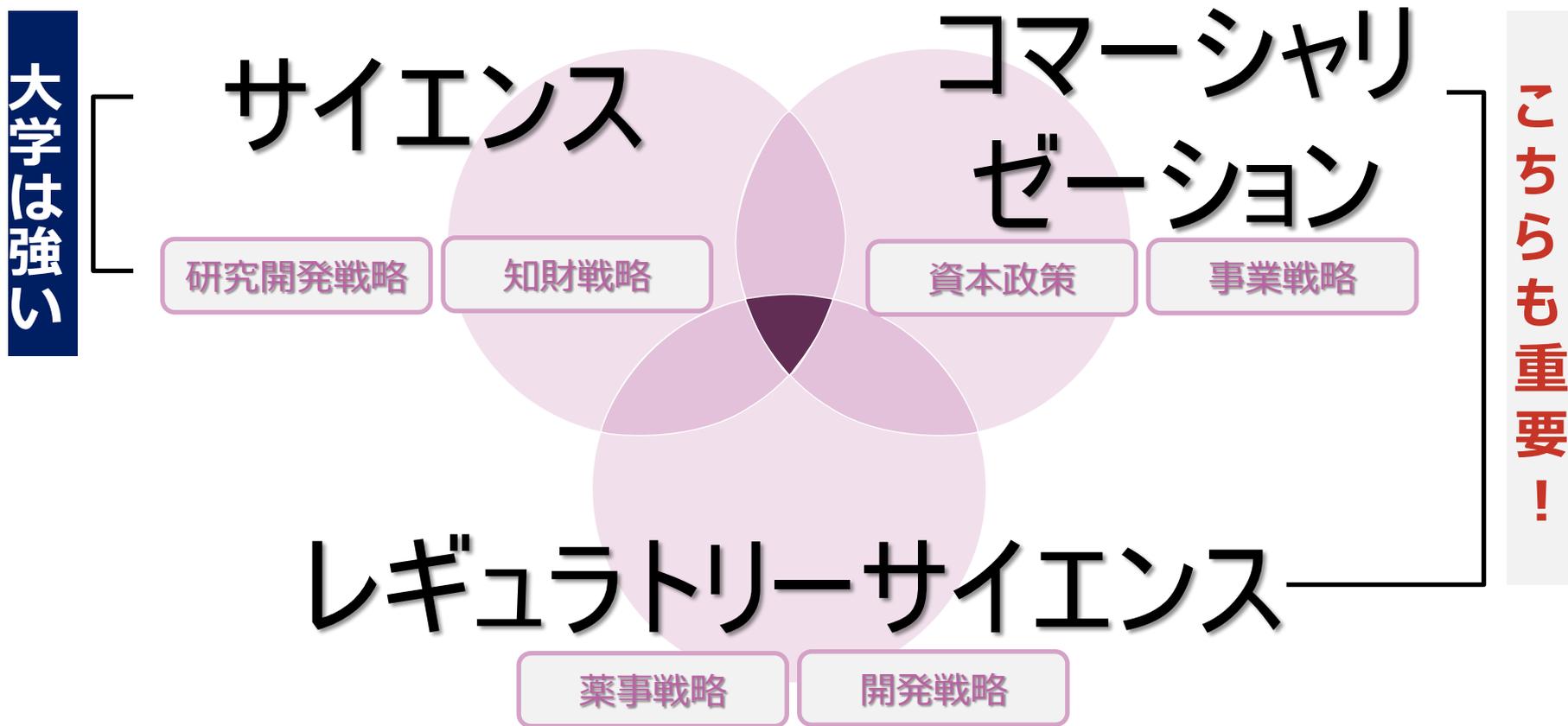
※3：パートナーにて、日登録、米中垂出願中



当社の特徴・強み

バイオベンチャーによるイノベーション (1)

- 多くの大学発バイオベンチャーはサイエンスに強み



※コマーシャルゼーション＝商業化

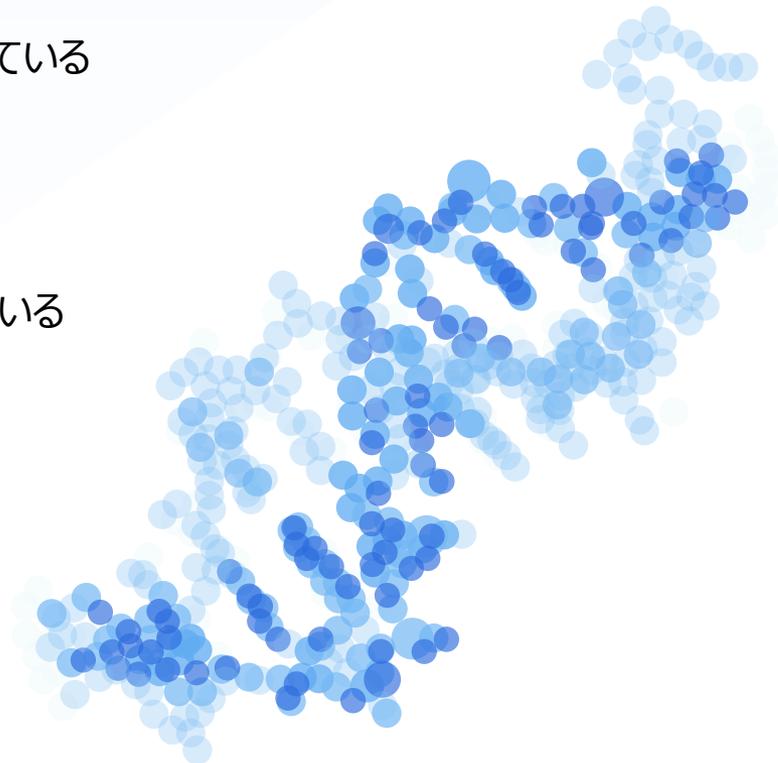
※レギュラトリーサイエンス＝科学的知見と、規制などの行政施策・措置との間の橋渡しとなる科学

非臨床の早期段階でも契約に結びつく 強いサイエンス！

- 1) 慶應義塾大学医学部眼科の研究を基礎にしている
- 2) 理論が理解しやすい
- 3) 特許が複数国でとれている
- 4) 一流誌(PNAS等)に論文が掲載されている
- 5) 研究遂行体制が整備されている
- 6) 特定臨床研究、治験により人のデータも有している
- 7) OKR^{※1}と両利き経営^{※2}により研究推進が早い
- 8) 研究パイプラインが豊富

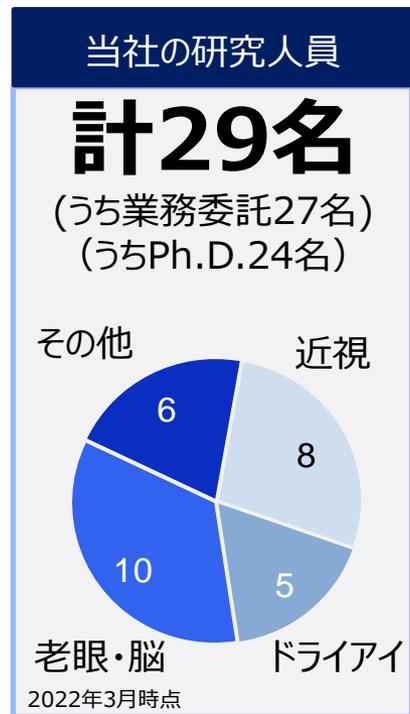
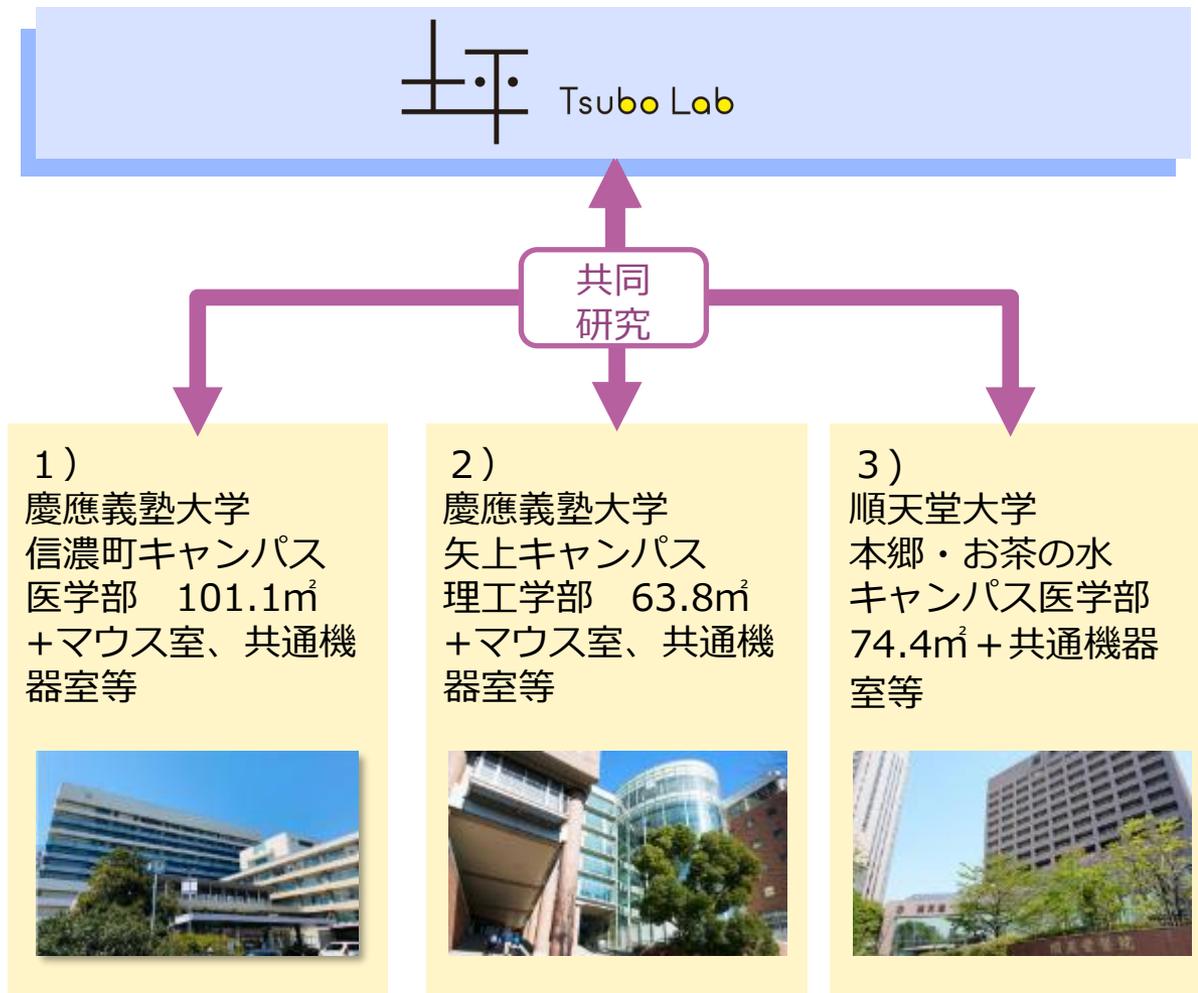
※1 OKR Objectives and Key Resultsの略 目標管理手法のひとつ

※2 両利き経営 新規事業の発掘（探索）と既存事業の深掘（深化）の双方をバランスよく行う経営



つぼラボの強み（1）強いサイエンス ～当社の研究体制～

- 現在3つの研究室と連携し、研究開発を推進

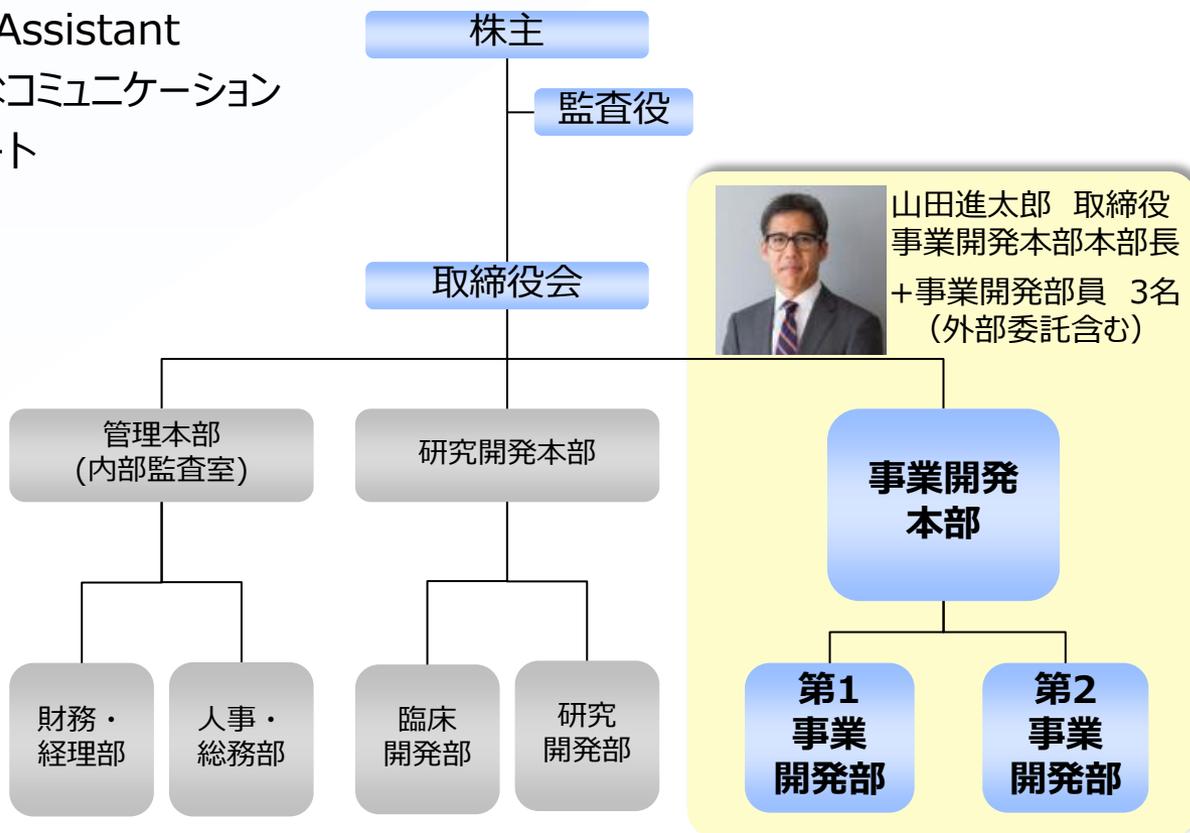
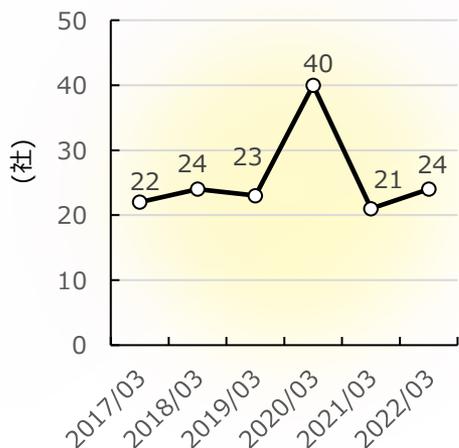


研究員の多くを業務委託にすることにより、必要なスキルを有した研究員を適宜確保をし、研究を推進することができる。またコストの流動化も可能となる。

企業と**契約実績**※1のある強い事業開発本部！

- 1) 独立した事業開発本部を持つ
- 2) 実際にグローバルで活躍してきた事業開発部員
- 3) International Executive Assistant
(米国人) による海外との円滑なコミュニケーション
- 4) 外部弁理士、弁護士をサポート

当社の営業力 (秘密保持契約締結数)



※1：共同研究契約や実施許諾契約等

つぼラボの強み (2) 強いコマーシャリゼーション ～実績～



共同研究等^{※1}



開発契約^{※2}
ロイヤリティ等

共同研究等先

20社・団体以上

事業会社

大学等研究機関



新製品の開発・上市
を目指す

※1：共同研究等には共同研究のほか、受託研究、委託研究、業務委託契約を含む

※2：共同研究のうち一部が開発契約へ移行、一部でロイヤリティが発生

つぼラボの強み (2) 強いコマーシャリゼーション ～理由～

- 導入先企業が必要とするパッケージを揃えていることがコマーシャリゼーションの基本



早期に契約※1に結びつくデータパッケージの作成

特許

特許出願件数 **47**件 (うち、登録済**24**件)

近視 20件
坪田ラボ 18/
慶應 2

老眼 4件
坪田ラボ 3/
慶應 1

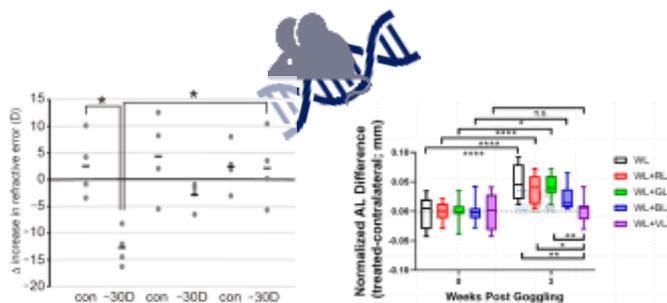
ドライアイ 13件
坪田ラボ 8/
慶應 5

その他 10件
坪田ラボ 8/
慶應 2

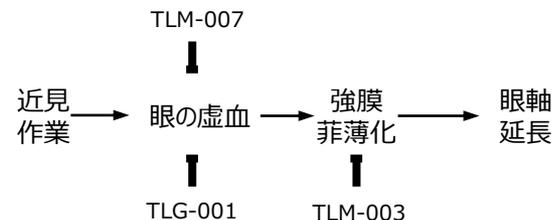
- ✓ 同じ案件で国内外に出しているものは1件とカウント
- ✓ 現存のもののみカウント
- ✓ 坪田ラボ (株式会社ドライアイ K T、有限会社坪田含む) または慶應が出願人のもののみ
- ✓ 他社との共同出願のものを含む
- ✓ 他社のみでの出願のものは除く
- ✓ ファミリーはまとめて1カウント

2022/4/30時点

非臨床データ



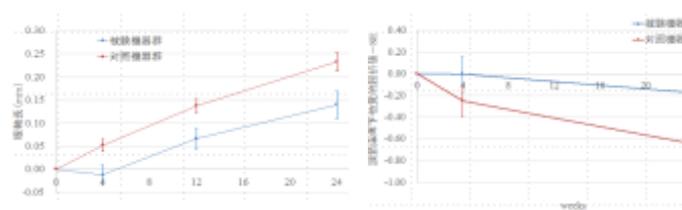
メカニズム



英文論文



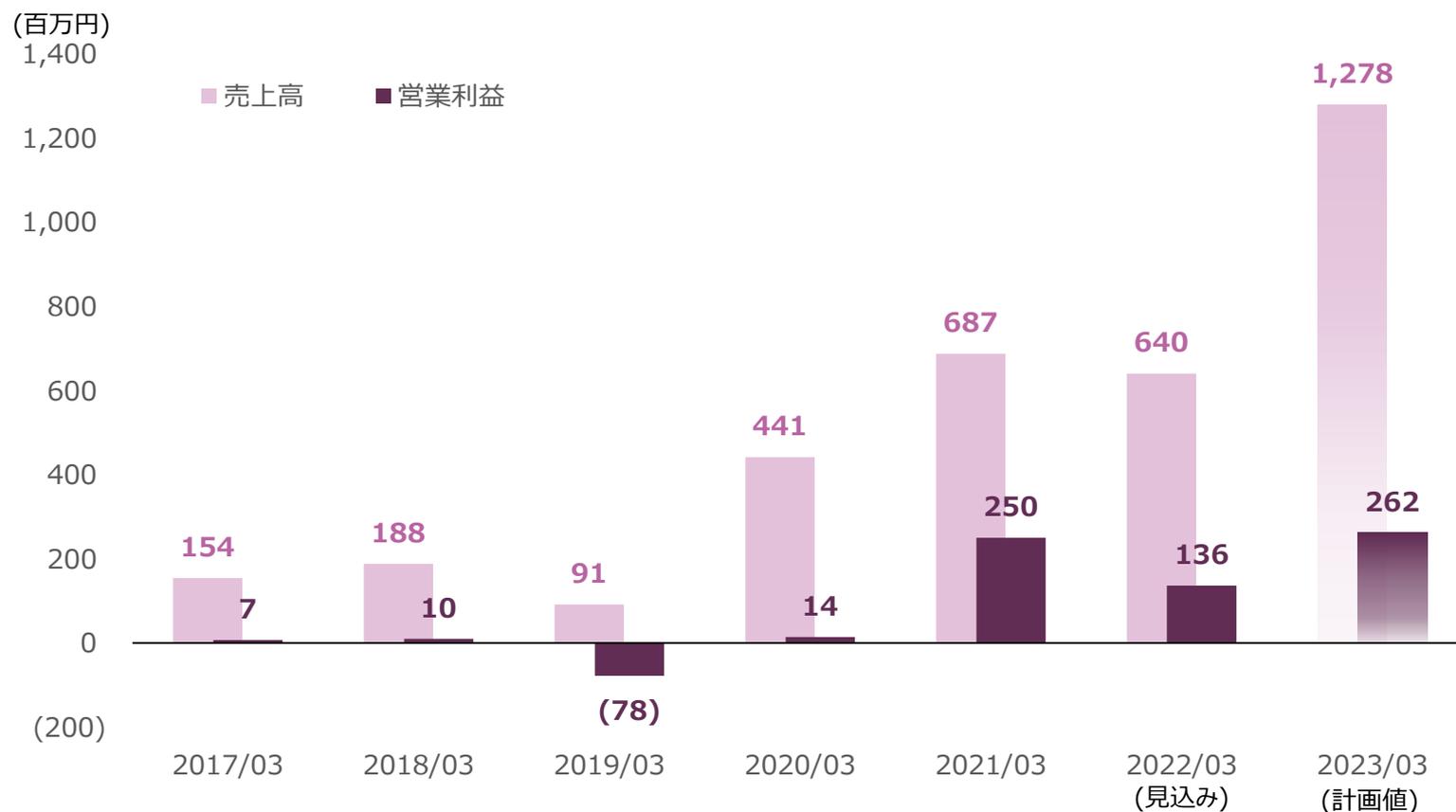
臨床研究データ



※1 : 共同研究や開発契約

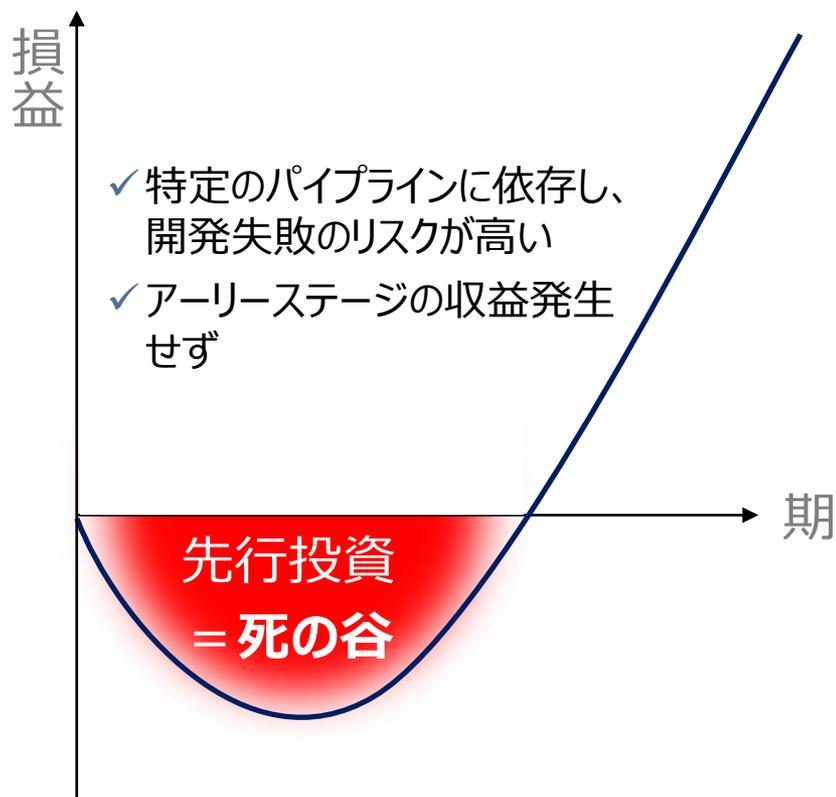
つぼラボの強み（1×2） サイエンス×コマーシャリゼーション

- この2つが強いことによって早期からの契約※¹を可能にし、**マネタイジングに成功**している
- 大学発ベンチャーでは数少ない**黒字体質**を具現化している



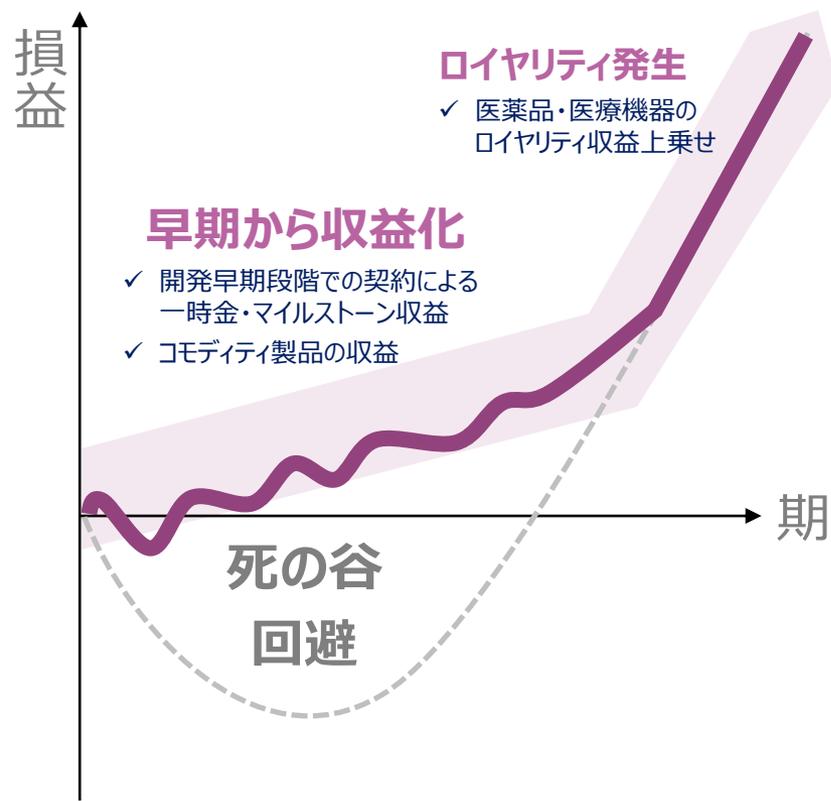
※1：共同研究契約や開発契約

一般的なバイオ・ベンチャー



± Tsubo Lab

※当社の今後のビジネスモデルイメージ図



つぼラボの強み (3) ビジネスモデル リスクを抑えたビジネス展開

- 当社の標準的な収益獲得の仕組み (= 安定的な収益形態)



つぼラボの強み (3) ビジネスモデル リスクを抑えたビジネス展開 ～実績～

- 契約を積み上げていくことにより収益拡大を実現していく
- 現在のフェーズは一時金・マイルストーンを獲得している段階
将来的には医薬品・医療機器領域におけるロイヤリティ収益が大きく貢献する想定

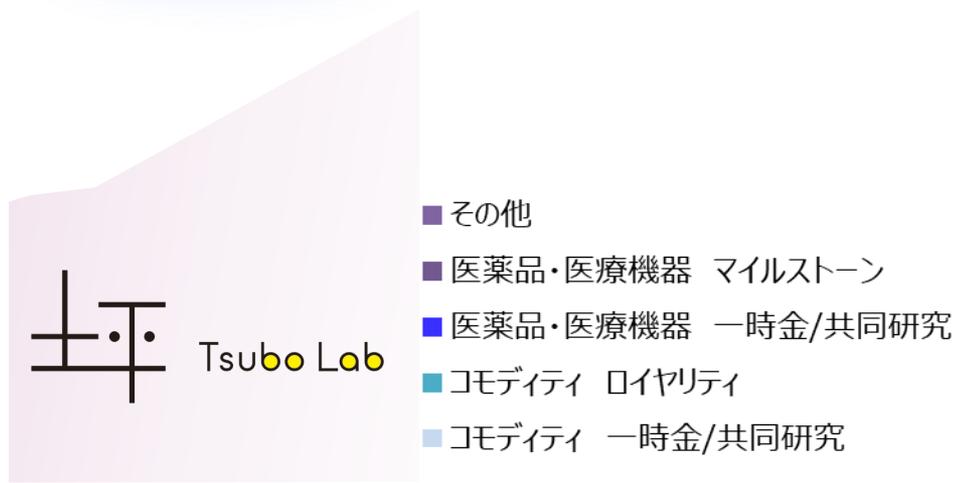
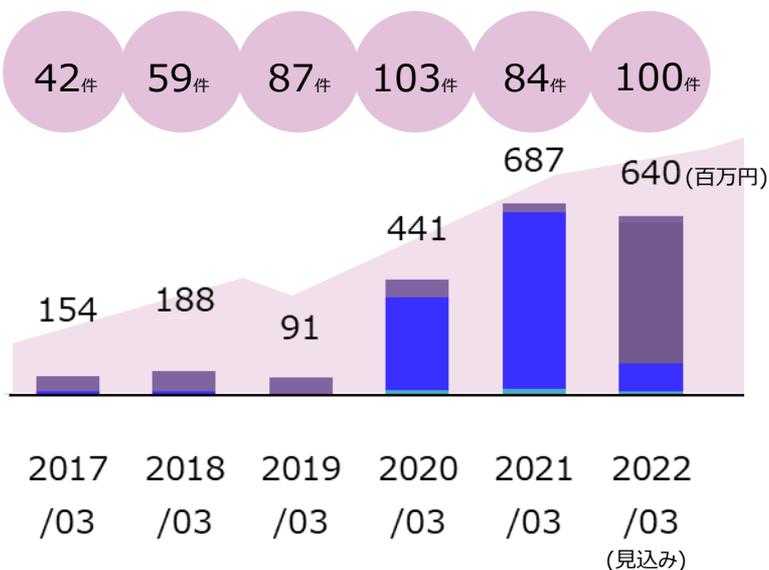
契約により安定的に売上高を確保

医薬品・医療機器
製品上市～

一時金・
マイルストーン収益中心

ロイヤリティの獲得

契約等の件数※



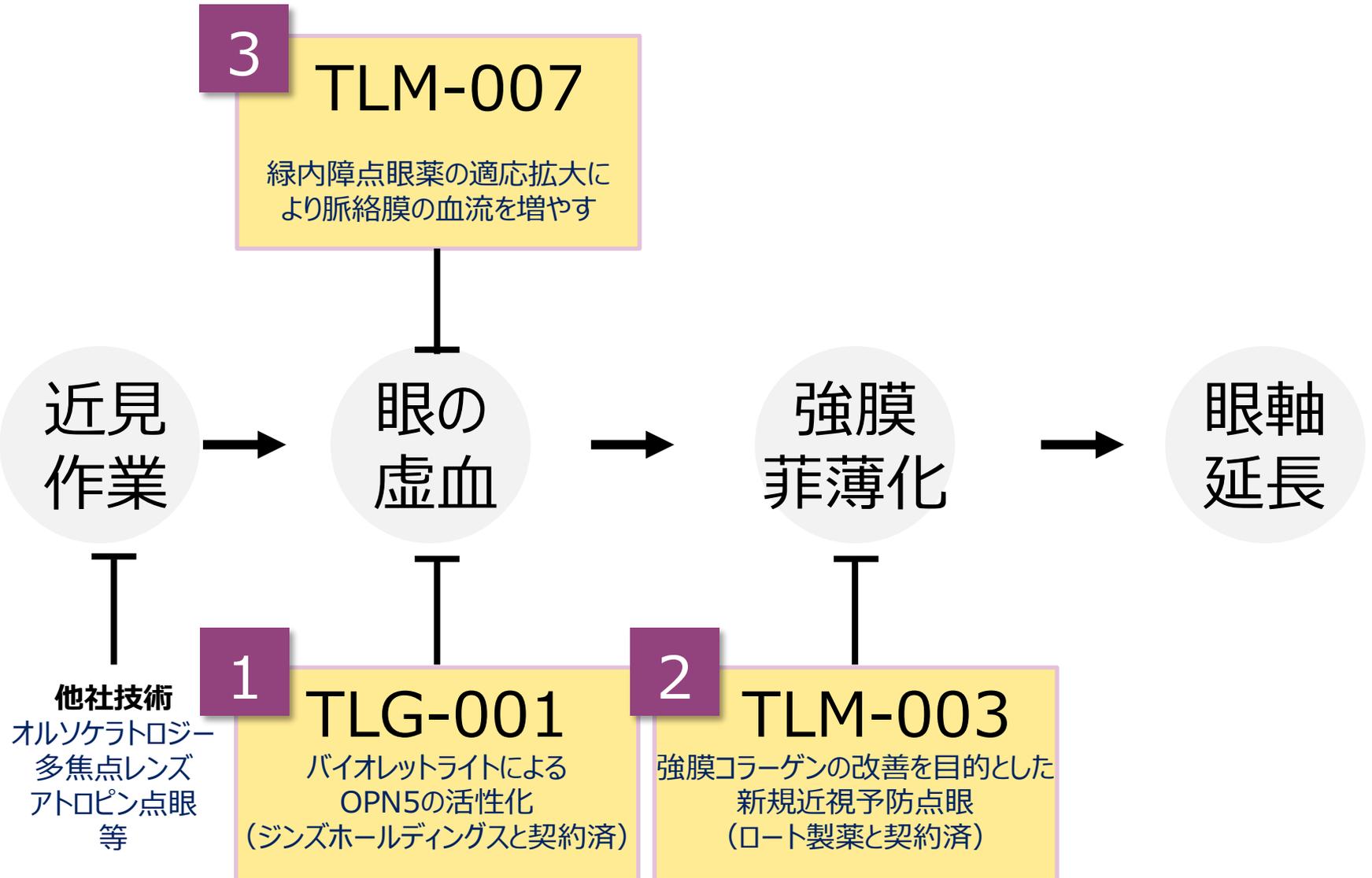
(将来)

※契約等の件数
締結日ベース
共同研究契約、開発契約等の各種契約の締結、覚書や秘密保持契約を含む



当社のサイエンスと 主要パイプライン

当社の近視抑制へのアプローチ



近視モデルマウス（当社が特許を取得済）



Science

PNAS

NEURODEVELOPMENT

Of mice, light, and eyeball length

The incidence of myopia continues to increase, fueling hypotheses that link society's increasingly indoor lifestyle to nearsightedness. Indeed, violet light, with the shortest wavelengths of visible light (360 to 400 nm), protects against the development of myopia in the mouse, chicken, and human. Jiang *et al.* have found a link with circadian rhythm, showing that violet light delivered to mice (which are nocturnal) in the evening is protective against induced myopia. The protective effect depends on neuropsin, which is required for photoentrainment of mouse retinal circadian clocks. Neuropsin is expressed in retinal ganglion cells, which support the development of the vascular choroid layer that nourishes the retina. A robust choroid normalizes eyeball shape. The authors hypothesize that equivalent timing of violet light exposure for humans might be dawn. Maybe the early bird gets the worm because it can actually see it? —PJH *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **118**, e2018840118 (2021).

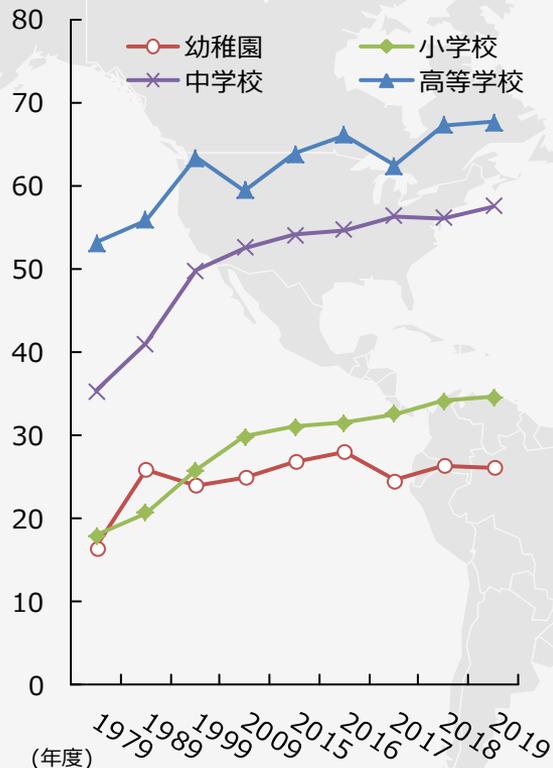
出所 : SCIENCE sciencemag.org 2 JULY 2021 VOL 373 ISSUE 6550

近視は社会課題 (1)

- 20世紀後半以降、近視の有病率は世界中で上昇している

日本

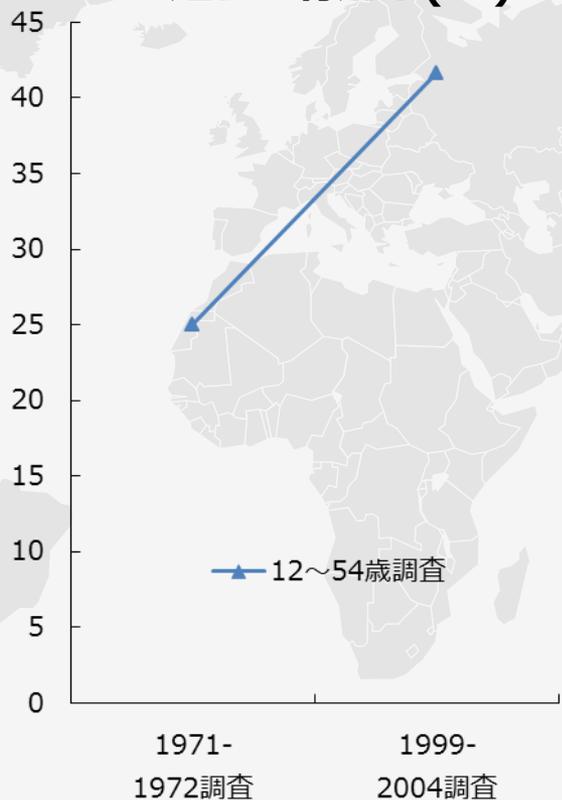
裸眼1.0未満割合(%)



出所：学校保健統計調査

米国

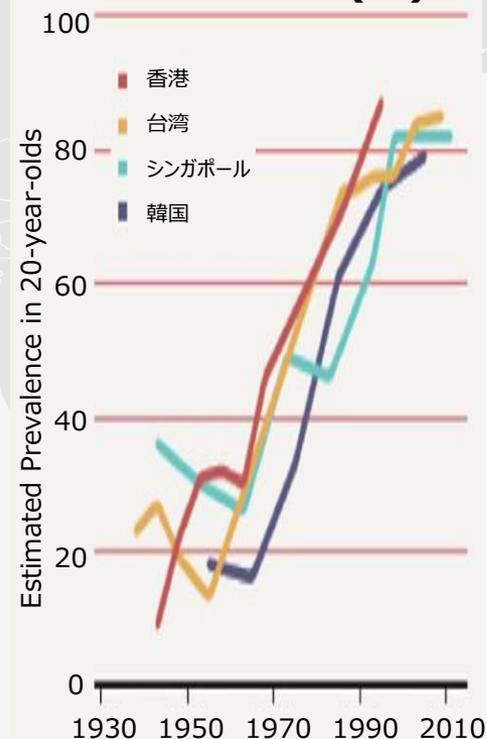
近視*1有病率(%)



出所：Vitale S, et al. Arch Ophthalmol. 2009

東アジア

近視*1有病率(%)



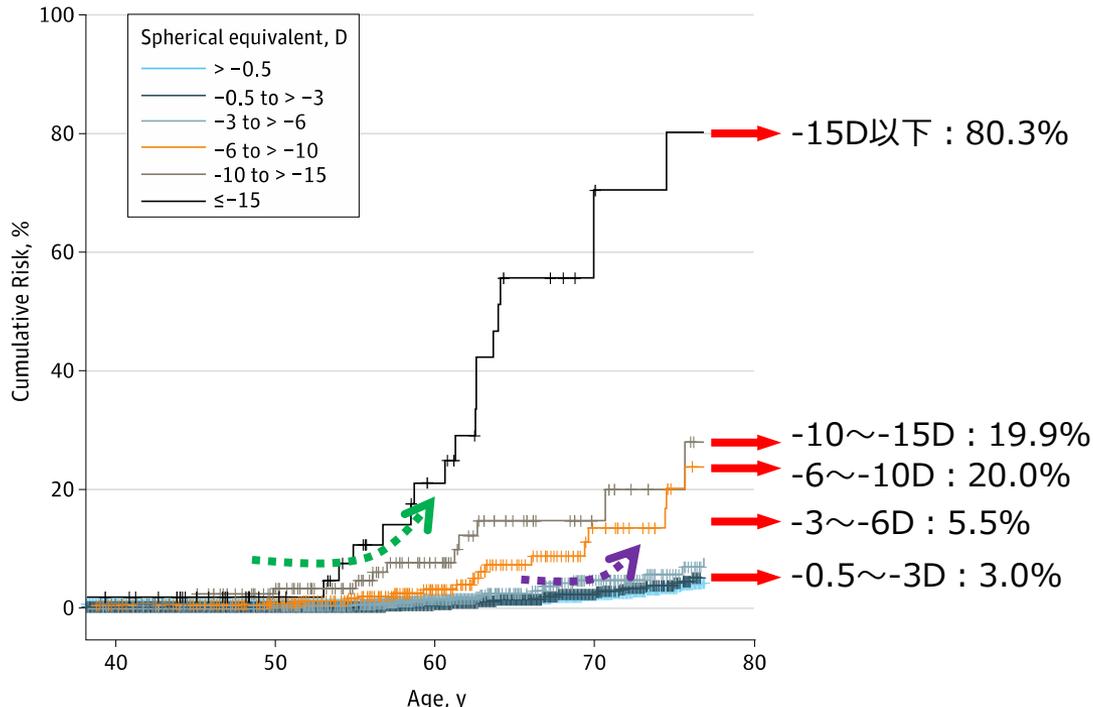
出所：Dolgin E. Nature. 2015

*1：近視は-0.5D以下の球面度数のレンズを要する患者と定義

近視は社会課題 (2) 近視は失明の主要因

- 近視は失明の主要因であり、解決されていない社会課題である

視力障害の累積リスク



D : ジョプター 屈折力の単位で-表示は近視、+表示は遠視を表す

出所 : J. Willem L. Tideman, et al, JAMA Ophthalmology 2016; 134 (12): 1355-1363.

失明者 (1級) の要因

| 主要原因疾患 | (%) |
|---------|------|
| 緑内障 | 25.5 |
| 糖尿病性網膜症 | 21.0 |
| 網膜色素変性 | 8.8 |
| 高度近視 | 6.5 |
| 白内障 | 4.5 |

*日本

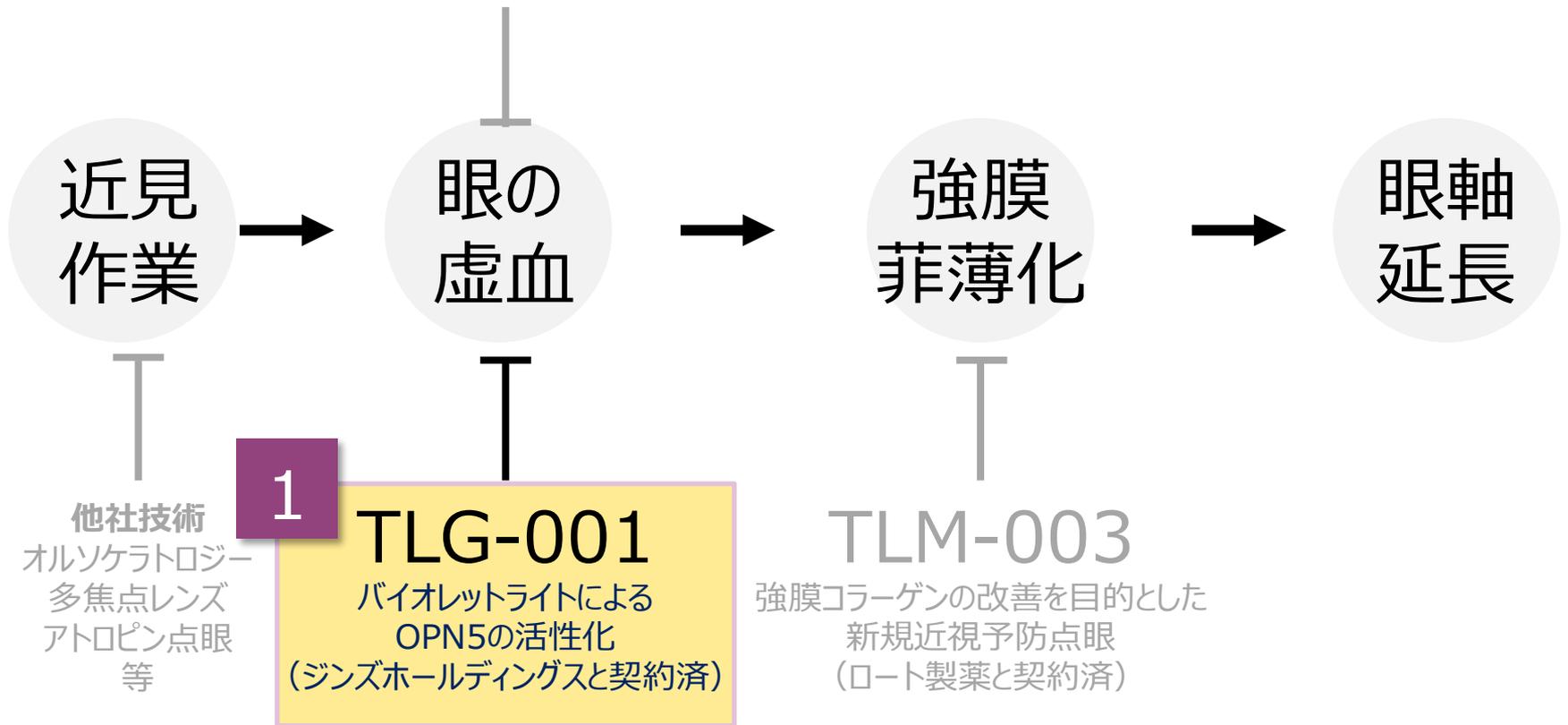
出所 : Nakae K, Masuda K, Senoo T, et al.
わが国における視覚障害の現状厚生労働科学 研究費補助金
難治性疾患克服研究事業、網脈絡膜萎縮・視神経萎縮に関する研究
平成17年度総括・分担研究報告書

将来の強度近視、失明を減らすには小児の早い時期からの近視抑制介入が重要

当社の近視抑制へのアプローチ 1.TLG-001

TLM-007

緑内障点眼薬の適応拡大により脈絡膜の血流を増やす

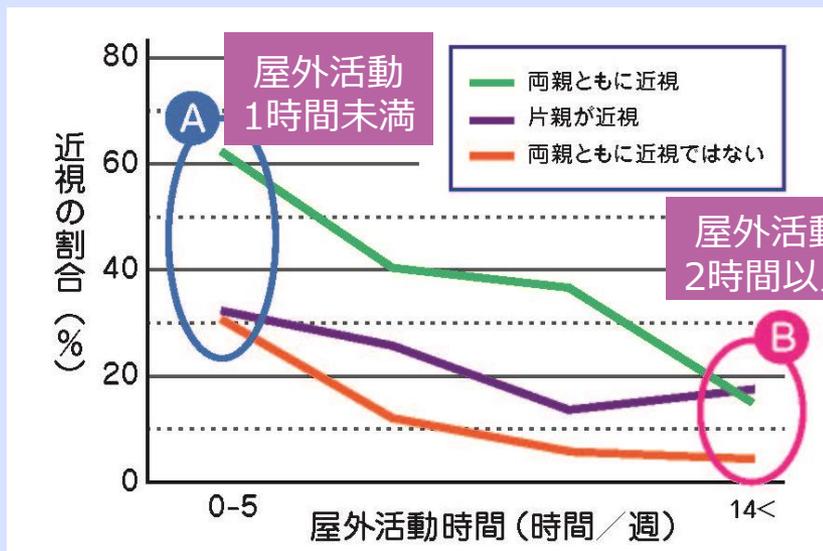


太陽光が近視と関連することがここ15年で判明した

屋外活動の多い子供は
近視が少ない

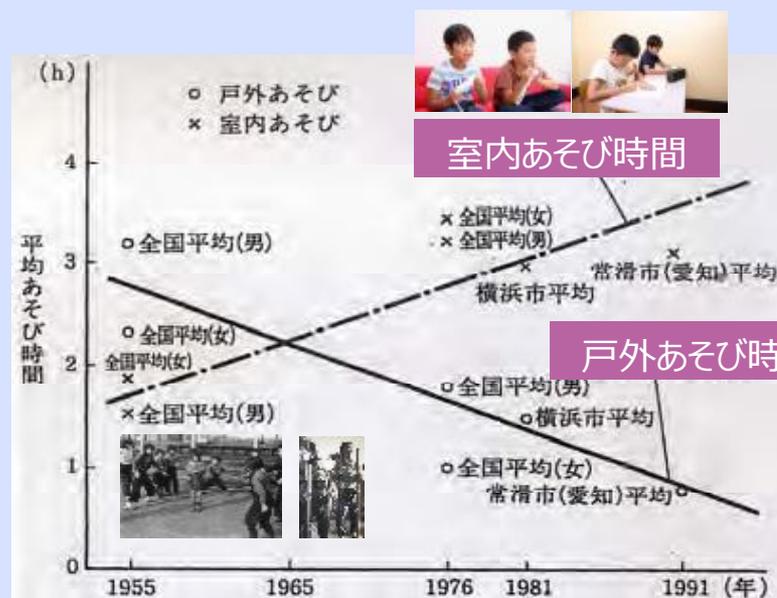
屋外あそび時間は
20世紀後半以降急減

屋外活動時間と近視割合



出所 : Jones LA, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007.

あそび時間の経年変化



出所 : 子どもとあそび—環境建築家の眼 (岩波新書) 新書 - 1992/11/20より当社作成

バイオレットライトが近視進行を抑制し得ることを発見

坪田教授以下慶應義塾大学医学部眼科教室では、**バイオレットライトが近視進行を抑制する可能性**があることを2017年に世界で初めて論文発表

EBioMedicine 15 (2017) 210–219

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.elsevier.com

Research Paper

Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression

Hidemasa Torii^{a,b}, Toshihide Kurihara^{a,b}, Yuko Seko^c, Kazuno Negishi^a, Kazuhiko Ohnuma^d, Takaaki Inaba^{a,e}, Motoko Kawashima^a, Xiaoyan Jiang^{a,b}, Shinichiro Kondo^a, Maki Miyauchi^{a,b}, Yukihiko Miwa^{a,b}, Yusaku Katada^{a,b}, Kiwako Mori^{a,b}, Keiichi Kato^f, Kinya Tsubota^{b,g}, Hiroshi Goto^h, Mayumi Oda^h, Megumi Hatori^{a,b,i}, Kazuo Tsubota^{a,*}

^a Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan
^b Laboratory of Photobiology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan
^c Visual Functions Section, Department of Rehabilitation for Sensory Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities, Tokorozawa-shi, Saitama 359-8555, Japan
^d Center for Frontier Medical Engineering, Chiba University, 1-33 Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan
^e Ophthalmic Research and Development Center, Santen Pharmaceutical Co. Ltd., 8916-16 Takayama-cho, Ikoma-shi, Nara 530-0101, Japan
^f Kato Eye Center, 2-8-10, Yoshida-1-chome, Minami-ku, Kyoto 605-0827, Japan
^g Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
^h Department of Systems Medicine, The Mitsunada Sakaguchi Laboratory, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan
ⁱ PRESTO, Japan Science and Technology Agency (JST), Chiyoda-ku, Tokyo 102-0075, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 27 October 2016
 Received in revised form 13 December 2016
 Accepted 13 December 2016
 Available online 16 December 2016

Keywords:
 Violet light
 Ultraviolet light
 Outdoors
 Myopia
 Axial length
 Refraction

ABSTRACT

Prevalence of myopia is increasing worldwide. Outdoor activity is one of the most important environmental factors for myopia control. Here we show that violet light (VL, 360–400 nm wavelength) suppresses myopia progression. First, we confirmed that VL suppressed the axial length (AL) elongation in the chick myopia model. Expression microarray analyses revealed that myopia suppressive gene *EGR1* was upregulated by VL exposure. VL exposure induced significantly higher upregulation of *EGR1* in chick choroietal tissues than blue light under the same conditions. Next, we conducted clinical research retrospectively to compare the AL elongation among myopic children who wore eyeglasses (VL blocked) and two types of contact lenses (partially VL blocked and VL transmitting). The data showed the VL transmitting contact lenses suppressed myopia progression most. These results suggest that VL is one of the important outdoor environmental factors for myopia control. Since VL is apt to be excluded from our modern society due to the excessive UV protection, VL exposure can be a preventive strategy against myopia progression.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

The global increase of myopia, or short-sightedness, is becoming a serious health hazard in the world (Dolgin, 2015). In the United States and Europe, the incidence of myopia has doubled, compared to 50 years ago (Dolgin, 2015). This phenomenon is especially profound in East Asia where the incidence has increased by about 60% over the past 50 years (Dolgin, 2015), and today >80% of teenagers and young adults are myopic (Loughheed, 2014). Myopia is the most common refractive error of the eye and is basically caused by the elongation of the axial length (AL) of the eyeball. A refractive error is represented by the unit diopter (D), and a negative value indicates myopia. Blindness could occur in high myopic patients, i.e., -6 D or worse. The etiology of myopia remains unknown, but some epidemiological studies have suggested that increased near vision tasks such as reading, using computers and smartphones are possible risk factors (Ip et al., 2008). Recently, the time spent outdoors was proposed as a protective factor (French et al., 2013a, 2013b; Guggenheim et al., 2012; Ip et al., 2008; Jin et al., 2015; Jones-Jordan et al., 2014; Jones et al., 2007; Read et al., 2014; Rose et al., 2008), and the beneficial effect of high ambient light for the protection of myopia has been confirmed in chicks, mice, and monkeys (Karouta and Ashby, 2015; Norton and Siegwart, 2013; Smith et al., 2012; Stone et al., 2013; Tatchenko et al., 2013). Additionally, some clinical trials indicated that increased outdoor activity of students had an anti-myopia effect (He et al., 2015; Jin et al., 2015; Wu et al., 2013). However, the protective mechanism of outdoor light against myopia progression is still unclear.

The spectral composition of outdoor light, i.e. sunlight, is characterized by abundant short wavelength visible components such as blue and green rather than red (Thorne et al., 2009). Recently, Foulds et al. (2013) reported that blue light had a suppressive effect against myopia.

* Corresponding author.
 E-mail address: tsubota@z3.keio.jp (K. Tsubota).

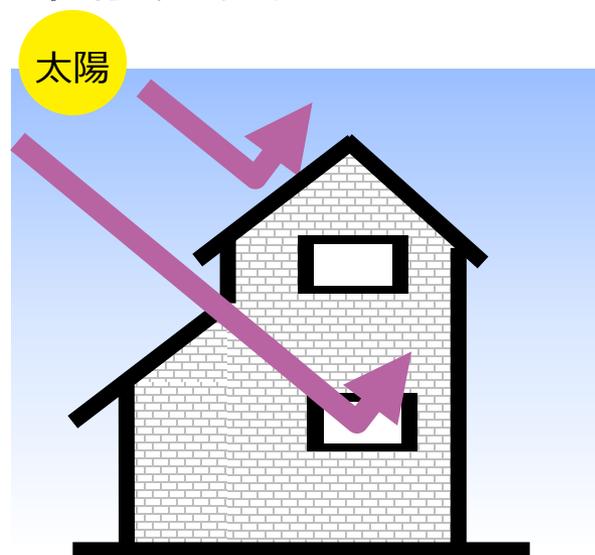
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.12.007>
 2352-3964/© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



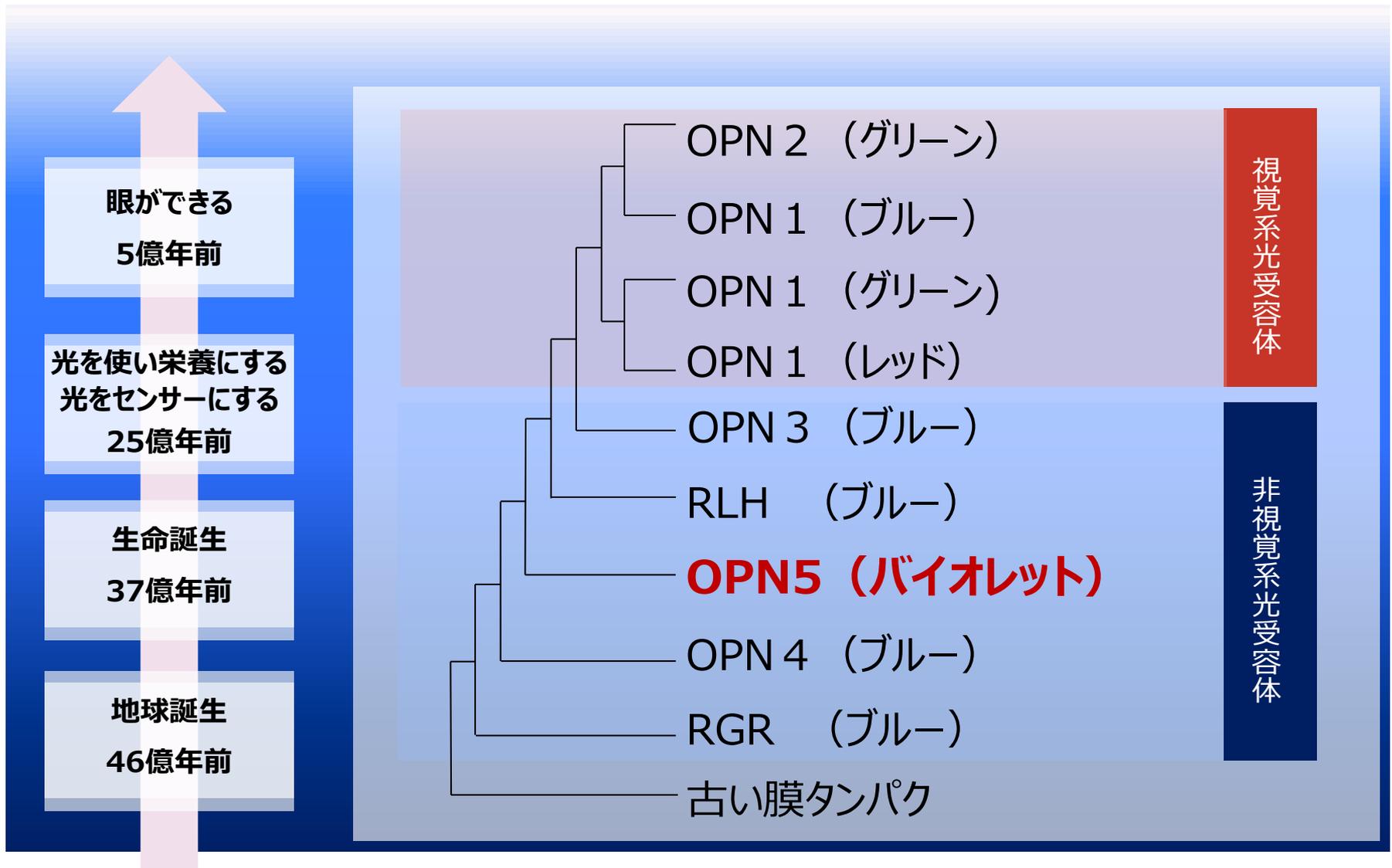
バイオレットライト
 (360~400nmの可視光)

- ✓ 自然光 (太陽光) に含まれる
- ✓ 人工光 (照明器具) には含まれない
- ✓ 紫外線 (UV) カット製品 (ガラス・レンズ等) により、バイオレットライトまでカットされている

現代の子供は**バイオレットライト**を浴びる機会を失っている



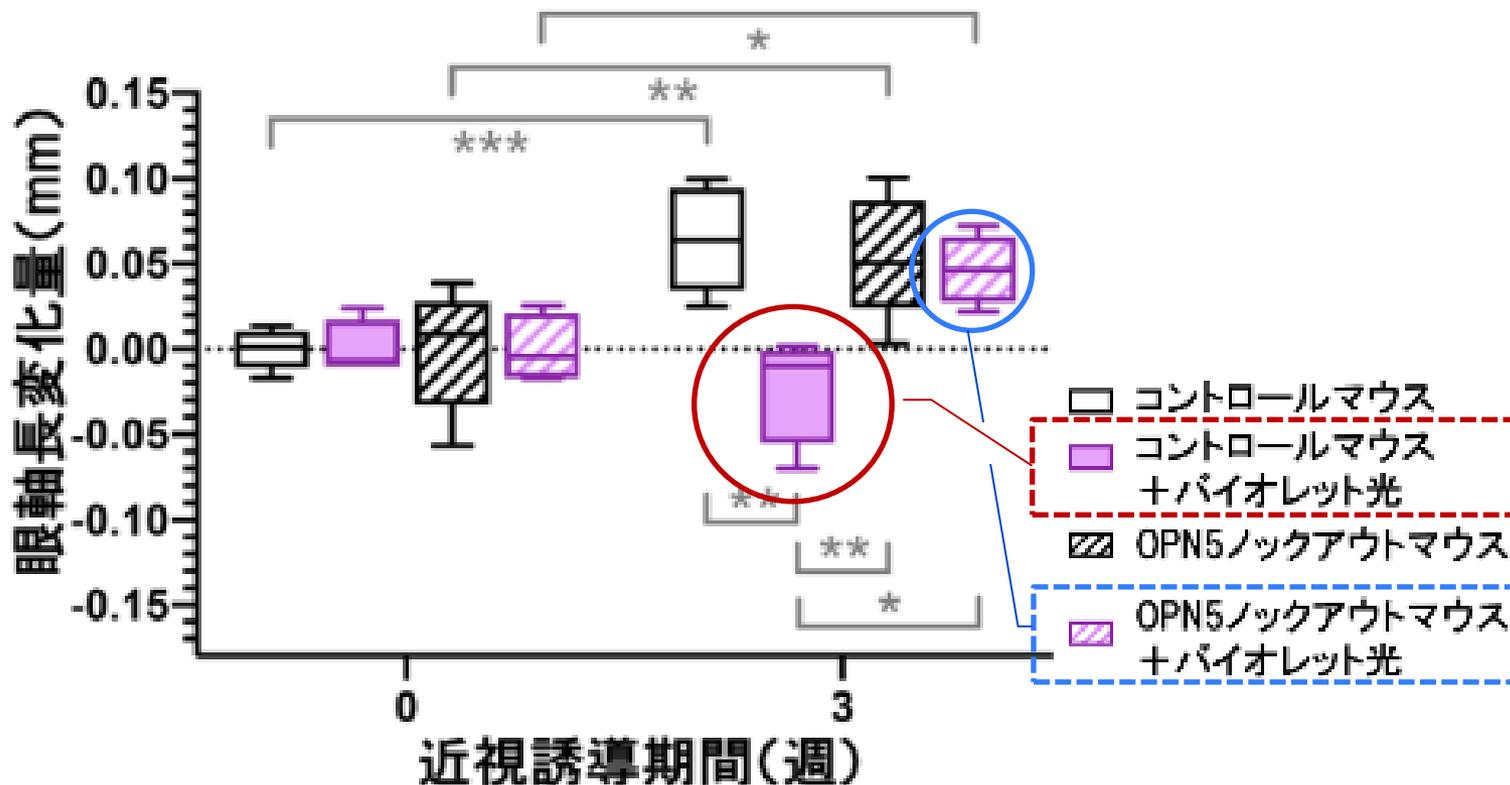
ヒトには9つの光受容体がある



光受容体（OPN5）ノックアウトマウスでは近視抑制効果が見られなくなる

バイオレットライトが眼軸長伸長（近視進行）に与える効果

プレスリリース



近視モデルマウスでは3週間の近視誘導で有意な眼軸長伸長がみられる。バイオレットライト照射は近視誘導による眼軸長伸長を抑制するが、網膜特異的OPN5ノックアウトマウスではその効果が失われる。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ANOVA.

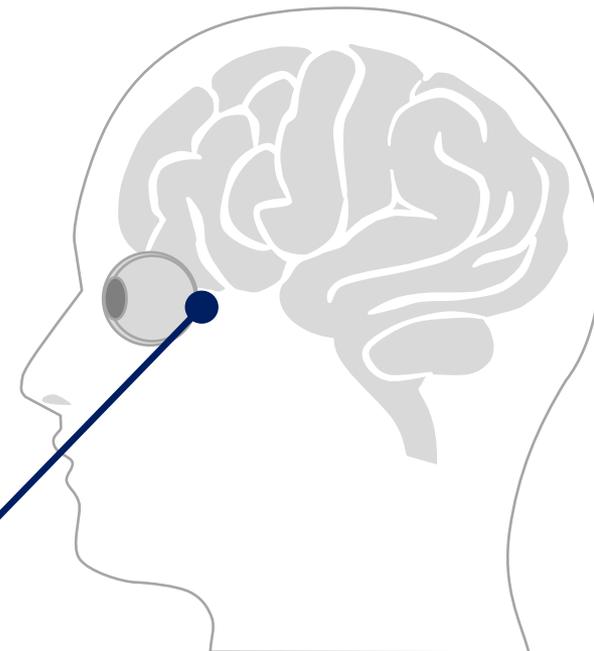
バイオレットライトによる近視予防のメカニズムとは

バイオレットライト

360~400nmの可視光



近視予防



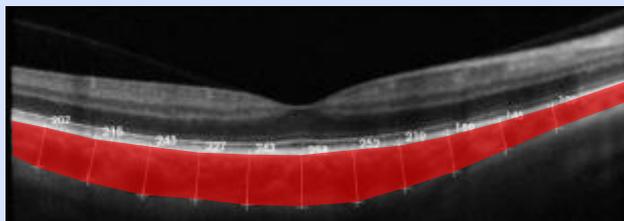
非視覚系光受容体

OPN5

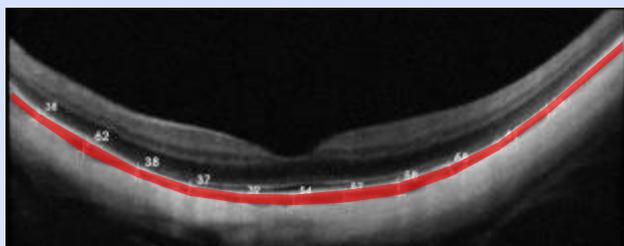
近視進行と脈絡膜厚 (1) 近視では脈絡膜が薄い

臨床の場面で、強度近視眼の脈絡膜厚が薄くなっていることに遭遇する

正常



強度近視あり

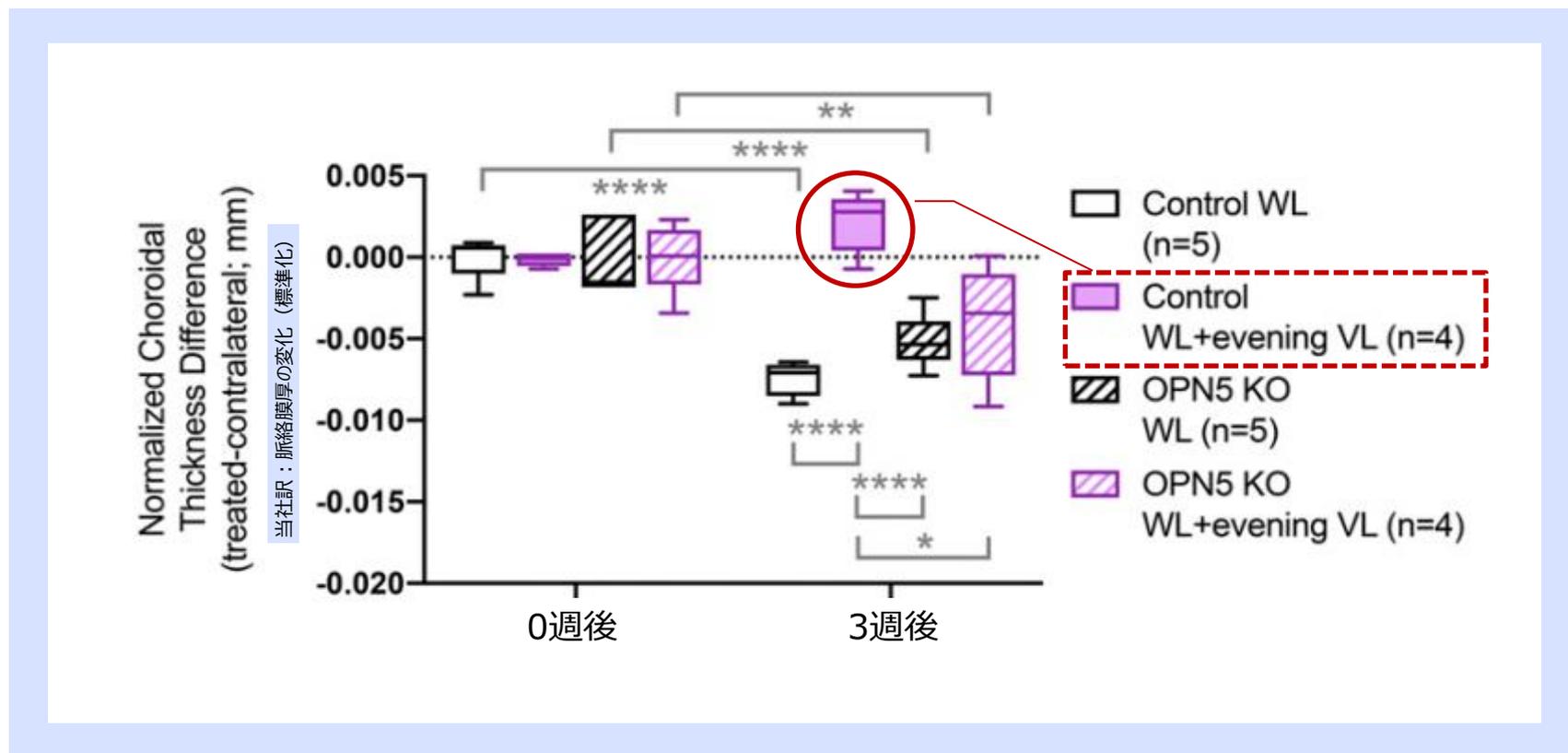


出所 : Flores-Moreno I et al. *Am J Ophthalmol.* 2013

眼の血流の80%は脈絡膜が担っている

脈絡膜薄い = 眼の虚血

近視進行と脈絡膜厚 (2) VLとOPN5の組合せが脈絡膜厚を保持

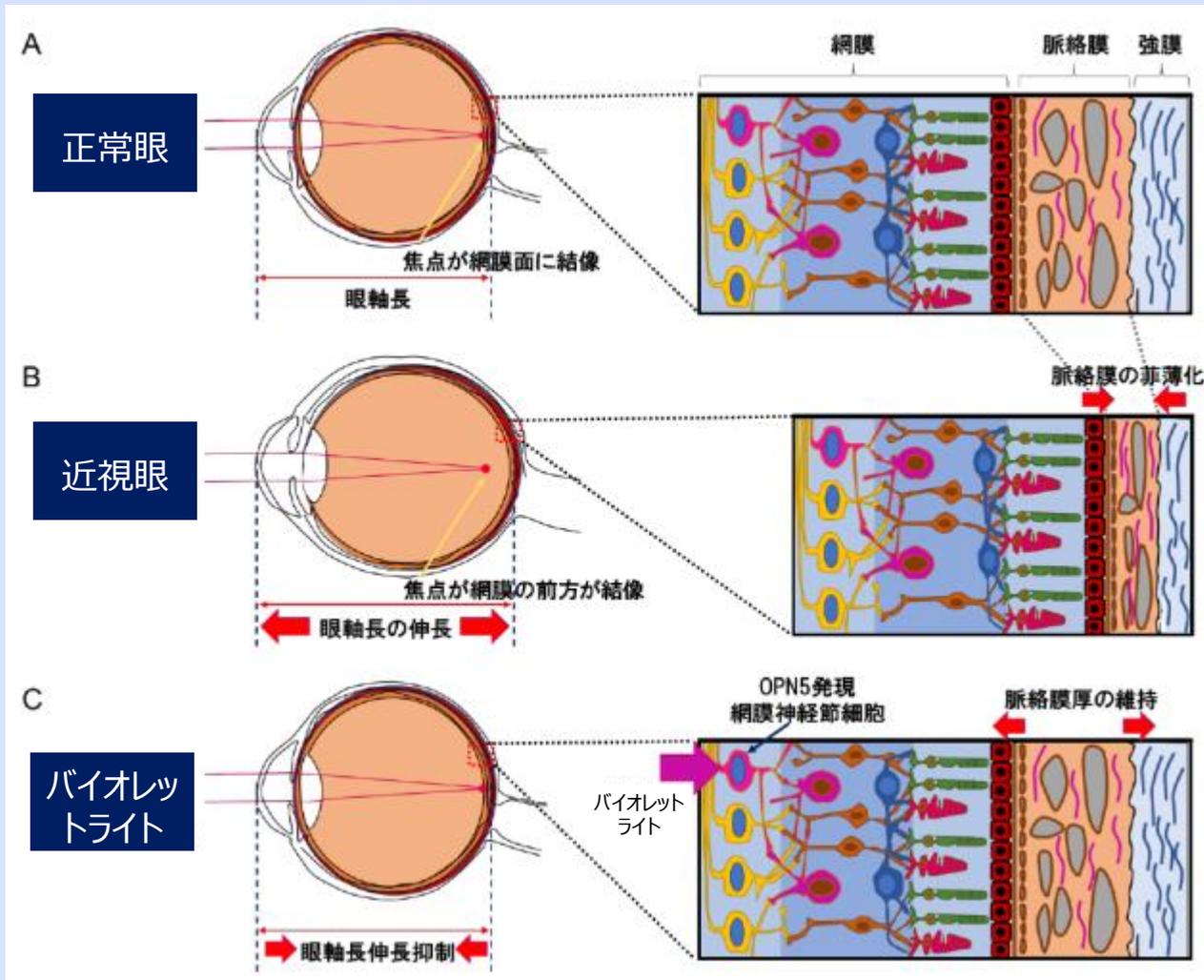


- ✓ ①マウスのOPN5をノックアウト (KO) *¹しているか否かと、
②マウスに浴びせる光が白色光 (White Light (WL)) かバイオレットライト (VL)かの計4通りの組合せについて、脈絡膜厚の変化を検証
- ✓ 実験の結果、**OPN5がノックアウトされておらず、かつ、バイオレットライトを浴びたマウスのみが脈絡膜厚が保持された**

※1：ノックアウトとは、ある狙った遺伝子を欠損させ、機能しなくすること

出所：Jiang X, ..., & Tsubota K, Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice, PNAS, June 1, 2021 118 (22) e2018840118

近視進行と脈絡膜厚 (3) VL→OPN5→脈絡膜厚保持→近視進行抑制



屈折異常がない場合（正視）、焦点は網膜面に結像する

眼軸長の伸長に伴い、焦点が網膜より前方で結像し、近視が進行する。近視眼では脈絡膜の菲薄化が観察される

網膜内層に存在する一部の網膜神経節細胞が発現するOPN5でバイオレットライトが受光されることにより、脈絡膜厚が維持され、眼軸長伸長（近視進行）が抑制される

近視予防

脈絡膜厚保持

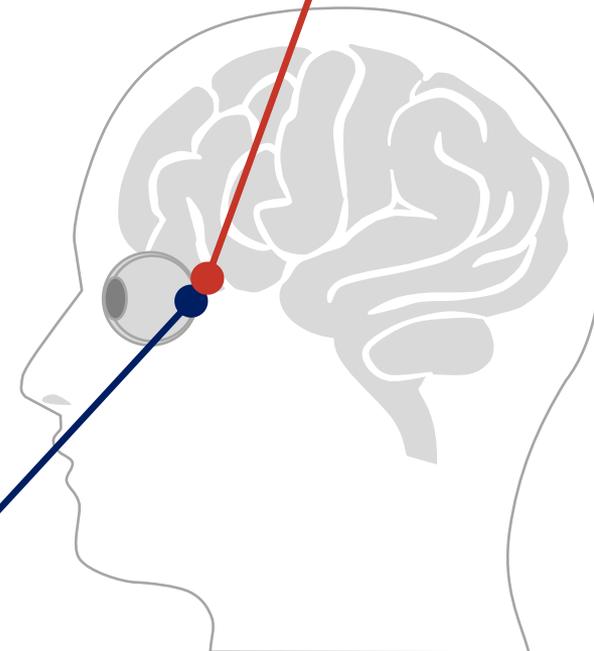
バイオレットライト

360~400nmの可視光



非視覚系光受容体

OPN5

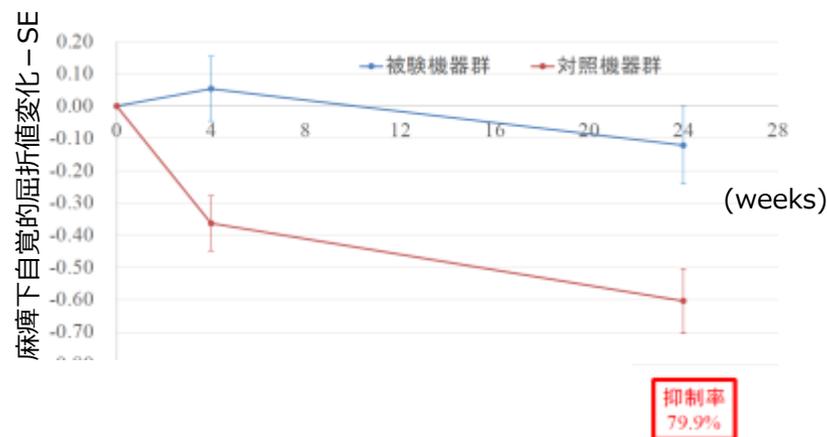
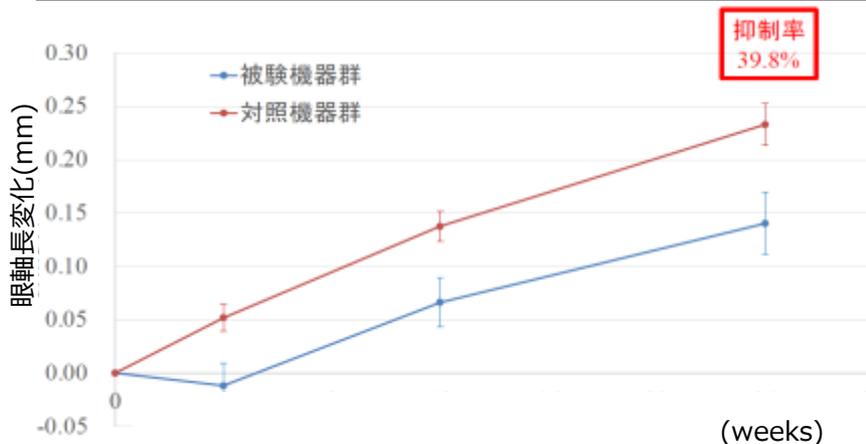


TLG-001 治験実施状況 探索治験の結果

- **安全性**を確認：主要評価項目達成



探索治験結果



TLG-001 探索治験の概要

| | | | |
|--------|--|-------|---------------------------------|
| 課題名 | 「近視を有する学童を対象にTLG-001の安全性及び有効性を評価する無作為化二重盲検シュードプラセボ対照並行群間比較探索的臨床試験」 | 施設数 | 1施設 |
| 機器 | 被験機 TLG-001、対照機 TLG-001C | 登録症例数 | N = 43名 (被験機器群 22名、対照機器群 21名) |
| 機器装用期間 | 6ヶ月間 | 対象集団 | 6~12歳の日本人の近視の男女学童 (-1.5D~-4.5D) |

主な結果：

- ✓ バイオレットライトに起因する有害事象や不具合の発生はなく、主要評価項目である**安全性の確認**
- ✓ 混合効果モデルを用いた8~10歳のサブグループ解析にて、**眼軸長変化量と調節麻痺下他覚的・自覚的屈折値変化量の全てにおいて統計学的に有意な差**が認められた

TLG-001J 治験実施状況 検証治験の計画

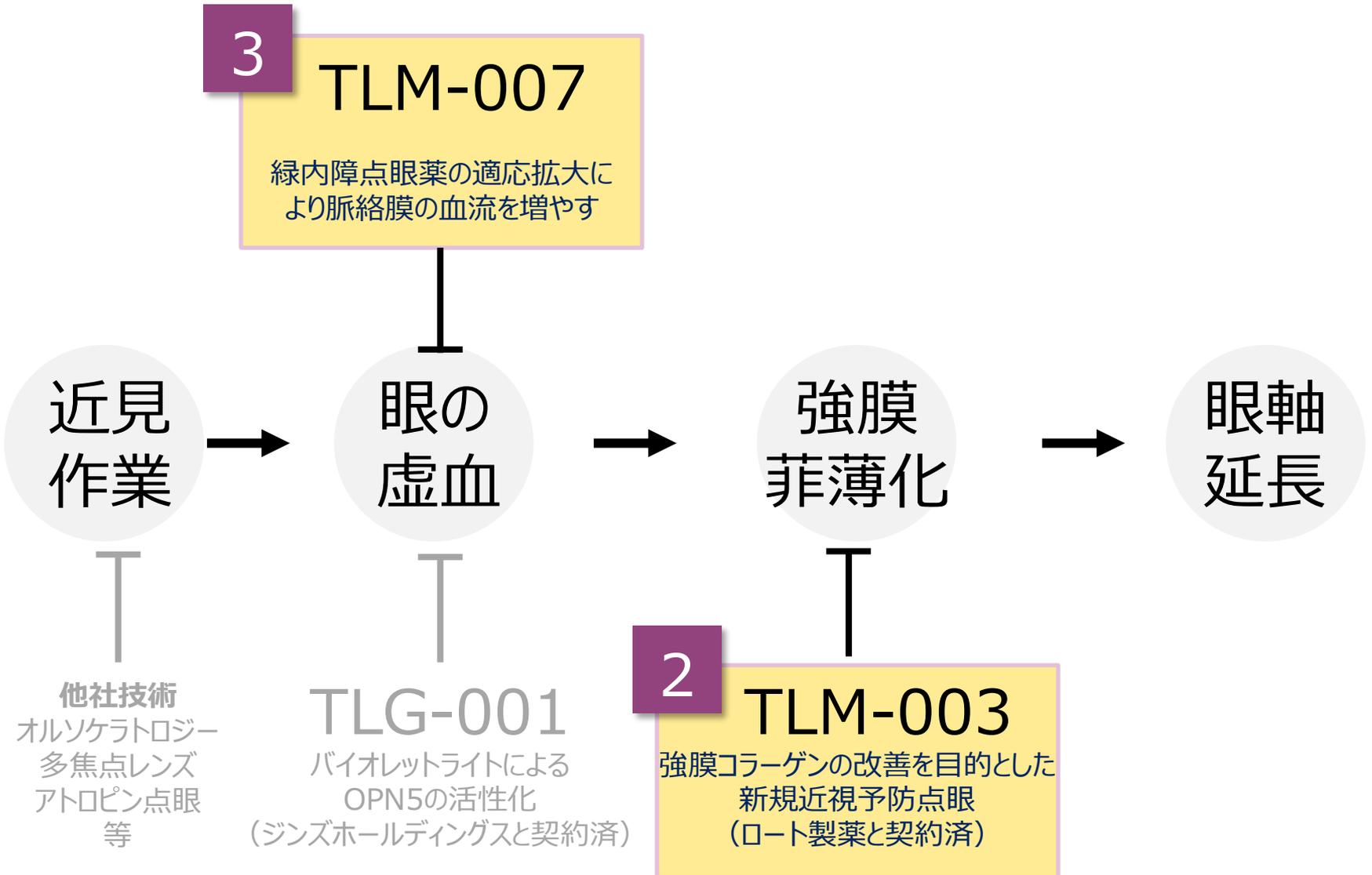
- 良好な探索治験の結果を受けて、検証治験を実施予定

TLG-001J 検証治験の計画

| | | | |
|--------|---|--------|----------------------------------|
| 課題名 | 「近視を有する学童を対象にTLG-001Jの有効性および安全性を評価する多施設無作為化二重盲検シールドプラセボ対照並行群間比較検証的臨床試験」 | 施設数 | 6施設 |
| | | 登録症例数 | N = 160名（被験機器群 80名、対照機器群 80名） |
| 機器 | TLG-001J | 対象集団 | 6～12歳の日本人の弱度近視の男女学童（-1.5D～-3.0D） |
| | | 主要評価項目 | 有効性（調節麻痺下他覚的屈折値変化量） |
| 機器装用期間 | 12ヶ月間 | 副次評価項目 | 有効性（眼軸長変化量、脈絡膜厚変化量等） 安全性 |

2022年度中に開始予定

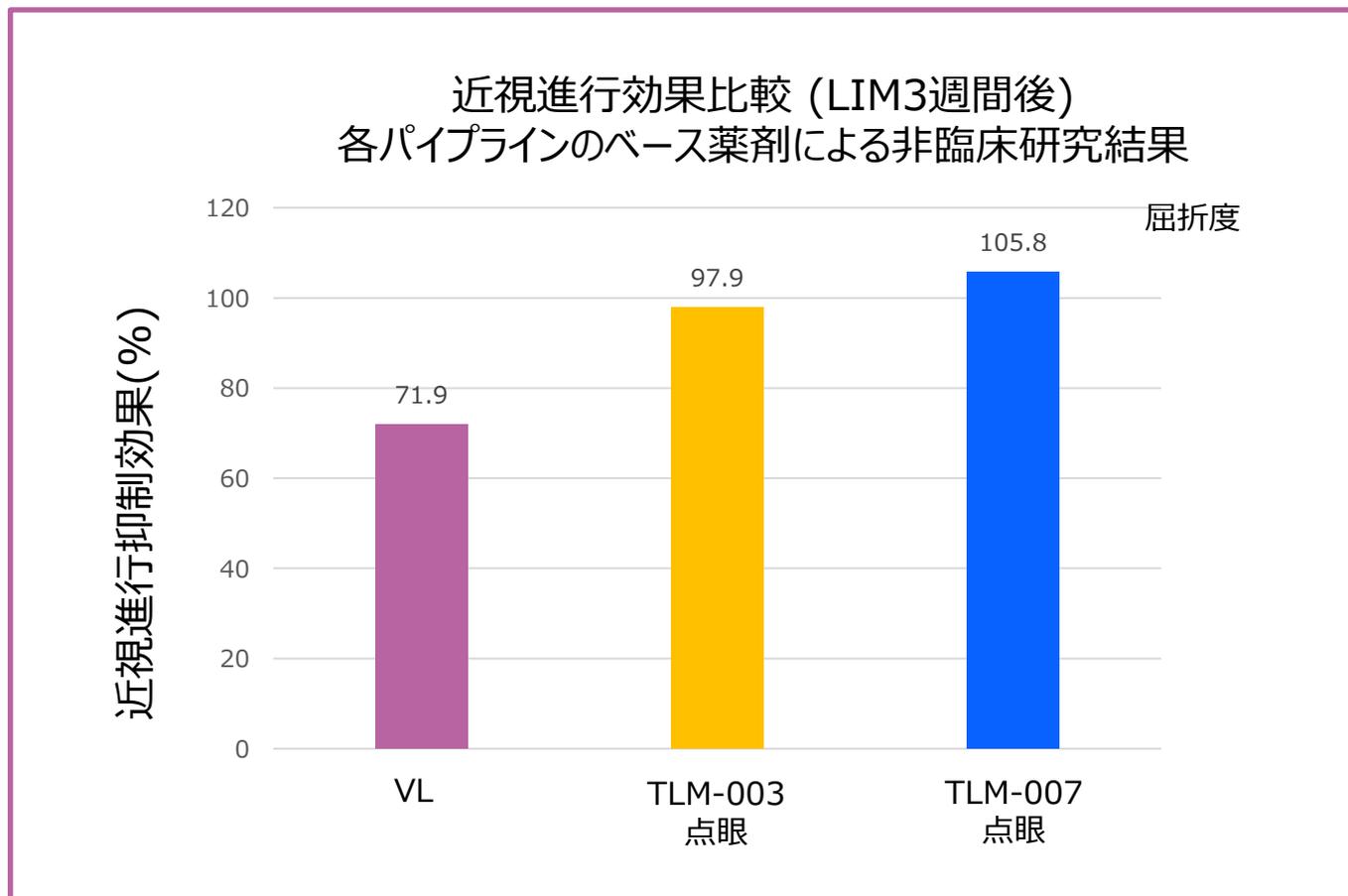
当社の近視抑制へのアプローチ 2.TLM-003 3.TLM-007



近視抑制へのアプローチ 第2、第3のパイプライン

TLM-003 強膜コラーゲンの改善（菲薄化抑制）による近視抑制点眼

TLM-007 緑内障点眼薬の適応拡大※^{*1}



*1: 近視抑制用点眼として特許取得済み（特願2021-082858）

バイオレットライトにより**脳の血流が上昇**することを **当社で発見**※1

3つの疾患領域で研究開発が進行中

| うつ病 | 認知症 | 脳疾患X |
|--|-----|----------|
| 特定臨床研究 | | |
| 実施中 | 実施中 | 実施中（順天堂） |
| <p>大日本住友製薬（現 住友ファーマ）と共同研究契約締結：3疾患領域にて非臨床研究を実施中</p> <p>バイオレットライトでうつ病や認知症の予防・治療を目指す  Sumitomo Pharma</p> <p>研究用のメガネ型バイオレットデバイスの開発は2020年度に完了し、今後のスケジュールとして、共同研究として実施している非臨床研究と坪田ラボが独自に実施している特定臨床研究の結果を合わせてGo/No-Go判断を行い、Go判断となった場合は、次のフェーズの共同開発契約に進み、治験フェーズへ入ることを想定しております。 出所：住友ファーマホームページ</p> | | |
| NEDO公的資金 (NEDO STS、 2019/12～2021/3) | | |

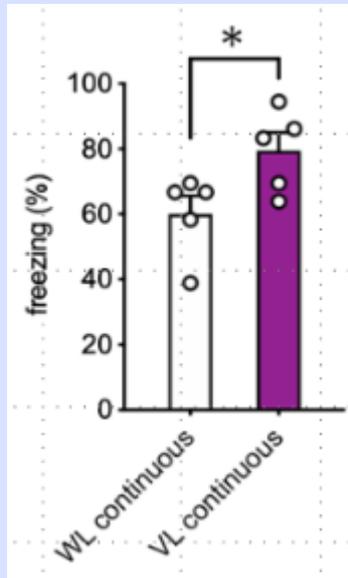
※1：当社及び慶應理工学部満倉先生との共同研究成果「バイオレットライトによる脳血流動態計測(NIRS)変化」
(特許「光刺激による脳波及び細胞活性制御装置及び方法、並びに脳機能を改善、予防又は増大する装置」(WO2020/027305))

TLG-005 脳疾患を対象として研究開発中

- VL照射は高齢マウスの認知、記憶を上昇させる

恐怖記憶（短期記憶）

Contextual fear conditional test (CFC)



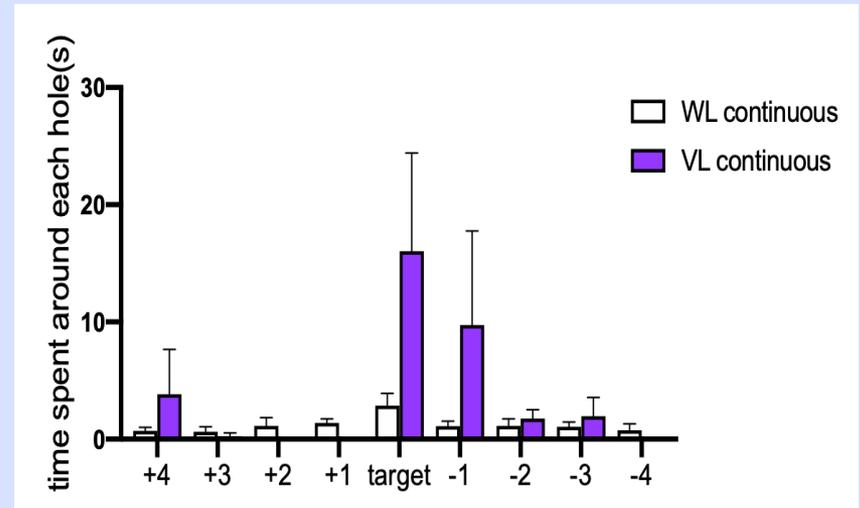
64週齢の高齢マウスに7週間の常灯白色刺激 (WL continuous)を与えた後、CFCによって恐怖記憶を評価した。

常灯violet light刺激(VL continuous)によって、CFCのFreezingのスコアが改善している。

* $p < 0.05$

空間記憶（長期記憶+working memory）

Barnes maze test



64週齢の高齢マウスに11週間の常灯白色刺激(WL continuous)もしくは常灯violet light刺激(VL continuous)を与えた後、

Barnes mazeによって空間記憶を評価した。

トレーニングによって6日間mazeを記憶させ、

7日後にprobe dayを行って長期記憶を測定した結果、

常灯violet light刺激によって老齢マウスでのスコアが改善している。

$p < 0.05$, two-way ANOVA



成長戦略

1

既存パイプラインの価値最大化

- 開発を進めて収益を拡大していく
- エリアの拡大による収益最大化
- 知財の強化による契約獲得
- 知財の延長による収益獲得

2

継続的成長のための研究開発

新たなシーズを開発し継続的収益源を確保していく

3

膨大な潜在市場に向けた事業展開

グローバルに拡大する市場に向けて事業を展開する
特に中国近視マーケットはTAMが膨大でかつ、社会的ニーズも高い領域

1

「既存パイプラインの価値最大化」 開発を進めて収益を拡大

| 当社の主カパイプラインの開発計画 | | | | | 上市 |
|---------------------------|-----|-----|----------------------|-------------------------------------|----|
| TLG-001 (近視進行抑制 VLメガネ) | 近視 | 国内 | JINS | 検証的治験 → 承認申請 → 販売開始 | |
| | | アジア | 参天製薬 (基本合意契約※1) | 臨床研究 → 治験 → 承認申請 | |
| | | 米・欧 | 協議中 | (導出活動中 契約締結後速やかに実施予定) | |
| TLM-003 (強膜菲薄化抑制点眼薬) | 近視 | 国内 | ロート製薬 | 安全性試験 → フェーズ I → フェーズ II → フェーズ III | |
| | | アジア | ロート製薬 | 安全性試験 → フェーズ I → フェーズ II → フェーズ III | |
| | | 米・欧 | Thea※2 (基本合意契約※1) | 安全性試験 → フェーズ I → フェーズ II → フェーズ III | |
| TLG-005 (脳活性化 VLメガネ) | 認知症 | 国内 | 住友ファーマ | 非臨床試験 → 特定臨床研究 → 治験 | |
| | | 海外 | 住友ファーマ | 未定 | |
| TLM-001 (MGD治療薬) | MGD | 国内 | マルホ | 非臨床試験 → フェーズ I → 未定 | |
| | | 海外 | マルホ | 未定 | |

As of now

当社はパイプラインの進捗が収益に直結する事業モデルであることから、各パイプラインの進捗状況を目標においた事業活動を推進しております。

※1：基本合意契約書は最終的な契約締結を確約するものではなく、今後両社で協議をした上で詳細条件につき合意に至った場合に、その後必要な手続きを経て正式契約締結する予定

※2：Thea = Thea Open Innovation S.A.S

注：当社の現時点における予定を示しており、契約先の方針を反映しているものではありません
また、本表のとおりに進捗することを保障するものではありません

1

「既存パイプラインの価値最大化」 契約エリアの拡大

- 各パイプラインをグローバルにマーケティング
- 当該エリアで販売力を有するパートナーに対し、エリアを細分化して契約する方針



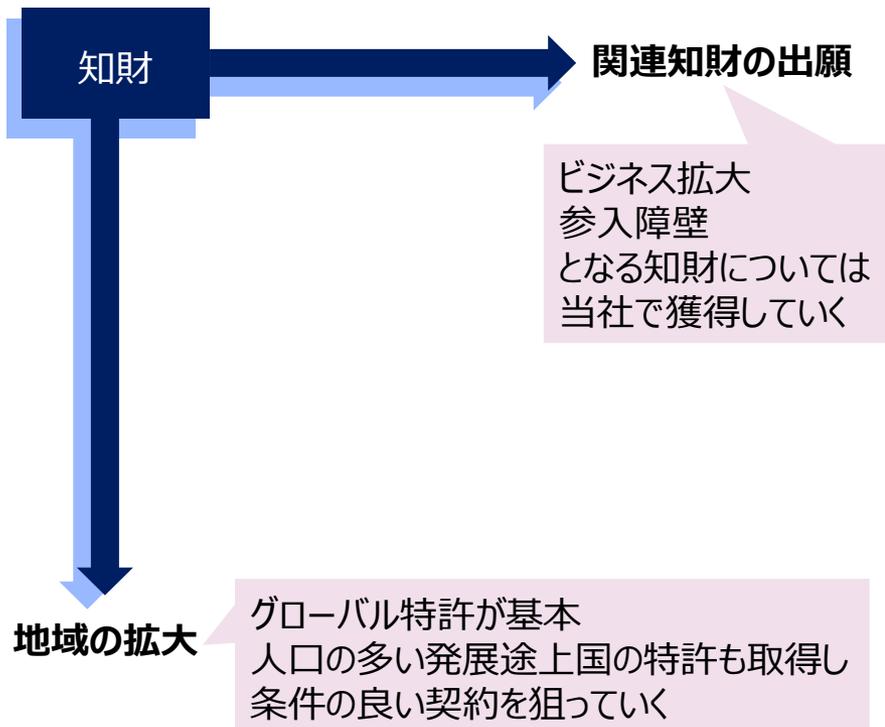
※1 : Thea = Thea Open Innovation S.A.S

1

「既存パイプラインの価値最大化」 知財の強化

- 知財を強化し、コマースリゼーションを拡大していく
- TLG-001については近視予防から近視治療を目指す

知財の強化



TLG-001の例 近視予防から治療へ

新たに出願したTLG-001知財

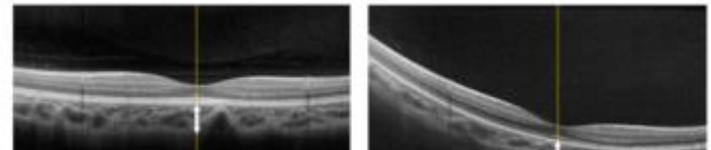
米国

近視治療の特許化
(特許番号：10823982.B2)

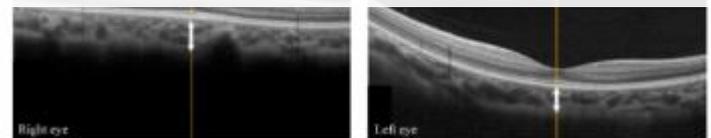
日本

近視治療の特許を出願
(特願2019-186295 (特開2020-058802))

脈絡膜厚改善例



右眼に比べ、バイオレットライトを多く浴びた
左眼の方が、脈絡膜厚の伸長が大きい



出所：American Journal of Ophthalmology Case Reports 20 (2020) 101002

2 「継続的成長のための研究開発」 基礎研究を進行中

- 継続的な収益の種を育成し、事業拡大を続ける

現在探索中のプロジェクト（近視7/ドライアイ5/老眼2）

近視関連：

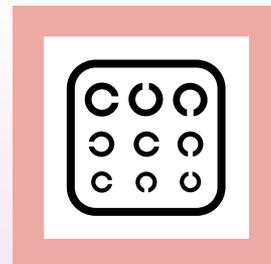
- バイオレットライト測定および照射の最適化※1
- バイオレットライトによる瞳孔反応研究
- 血管再生因子細胞による脈絡膜厚み維持・再生※1
- オメガ3による近視予防※1
- ラクトフェリンによる近視予防※1
- 緑内障点眼による近視予防※1 ➔ TLM-007
- バイオレットライトによる円錐角膜予防※1

ドライアイ関連：

- モイスチャーミスト※1
- 角膜を温めるメガネ※1
- 神経伝達分子による涙産生※1
- バイオレットライトによるドライアイ予防※1
- アイシャワー

老眼関連：

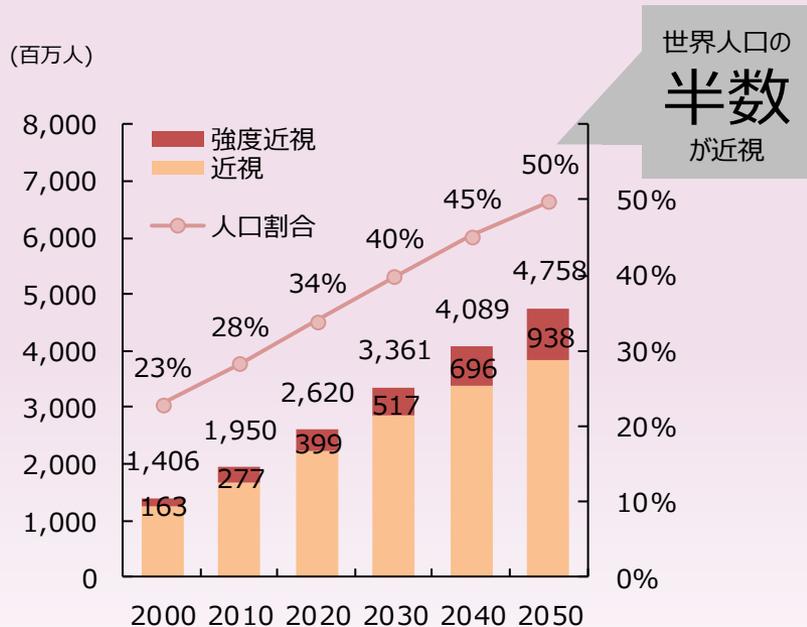
- 老眼向けサブリ※1
- 水晶体硬化・音速測定装置開発※1



3 当社ビジネス領域 近視領域

近視領域

グローバルにおける近視人口予測



注：近視は-0.5D以下、強度近視は-5D以下
出所：Holden BA, et al. Ophthalmology 123 (5), May 2016.

グローバルにおける近視治療市場



注：1ドル=110円換算
出所：Report Ocean 社 PR Timesプレスリリース(2021年2月2日)

ドライアイ領域

ドライアイ人口

748 百万人 (2019年) → 834 百万人 (2030年)

出所: 各国の対象年齢人口に罹患率を乗じることにより当社試算。
各国の対象年齢人口は、世界銀行グループ統計データを基に当社推計。
罹患率は、Li Li Tan et al. Clinical and Experimental Optometry Vol. 98, 2015による

ドライアイ医薬品市場

グローバル

CAGR: 2.0%
3,329 億円 (2020年) → 3,749 億円 (2026年)

注: 1ドル = 110円換算
出所: Evaluate Ltd.

老眼領域

老眼人口 (世界)

1,800 百万人 (2015年) → 2,100 百万人 (2030年)

出所: Fricke et al. Ophthalmology Volume 125, Number 10, October 2018

老眼治療市場

北米地域

CAGR: 7.0%
1,826 億円 (2019年) → 2,915 億円 (2026年)

注: 1ドル = 110円換算
出所: Report Ocean 社 PR Timesプレスリリース(2021年2月2日)

アジア太平洋地域

CAGR: 8.5%
1,936 億円 (2019年) → 4,024 億円 (2028年)

注: 1ドル = 110円換算
出所: Research Nester Private Limited "Asia-Pacific Presbyopia Treatment Market" (December 10, 2020年12月10日)

3

主要製品別のTAM（最大マーケット）

| | 疾患 | 患者数（2021年） / 年次増加率 | × 製品ポテンシャル価格※（未定） | = TAM（2021年） |
|--|-------------------|--|---|--|
| TLG-001 (近視進行抑制 VLメガネ) | 近視 | 日本：811万人 / +0.5% アメリカ：1,806万人 / +1.6% 欧州：2,095万人 / +1.6% アジア：13,699万人 / +1.5% (各国5歳～15歳の患者数。アジアは中国を含む) | 15～20万円 オルソケラトロジーを 参考価格 ※当社によるシミュレーションを基とした 仮説であり各製品販売価格は未定 | 日本：12,168億円 アメリカ：27,086億円 欧州：31,421億円 アジア：205,492億円 ※製品価格15万円で試算した場合 |
| TLM-003 (強膜 菲薄化抑制 点眼薬) | 近視 | 日本：811万人 / +0.5% アジア：13,699万人 / +1.5% (各国5歳～15歳の患者数。東南アジアは中国を含む) | 30,000円 単価：3,000円 年間10本使用 | 日本：2,434億円 アジア：41,097億円 |
| TLM-001 (MGD治療薬) | ドライアイ | 日本：1,272万人 / ▲0.2% アメリカ：3,301万人 / +0.5% イギリス：673万人 / +0.2% ドイツ：836万人 / +0.2% フランス：682万人 / +0.5% (各国15歳以上の患者数) | 10,000円 単価：1,000円 年間10本使用 | 日本：1,272億円 アメリカ：3,301億円 イギリス：673億円 ドイツ：836億円 フランス：682億円 |
| TLG-005 (脳活性化 VLメガネ) | うつ 認知症 脳疾患X | 脳領域における疾患に対しての利用を想定 | | |

注：近視は-0.5D以下の球面度数のレンズを要する患者と定義
各患者数は学術論文の記載値及び統計データを用いた弊社計算値。各患者数の年次増加率は（1+罹患率の年次増加率）×（1+人口増加率）で計算

出所：世界銀行グループ 統計データ

Holden et al. Global Myopia Trends 2000-2050. 2016
Li Li Tan et al. Clinical and Experimental Optometry Vol. 98, 2015
Millodot et al. Ophthalmic Epidemiology Volume 18 91-97. 2011

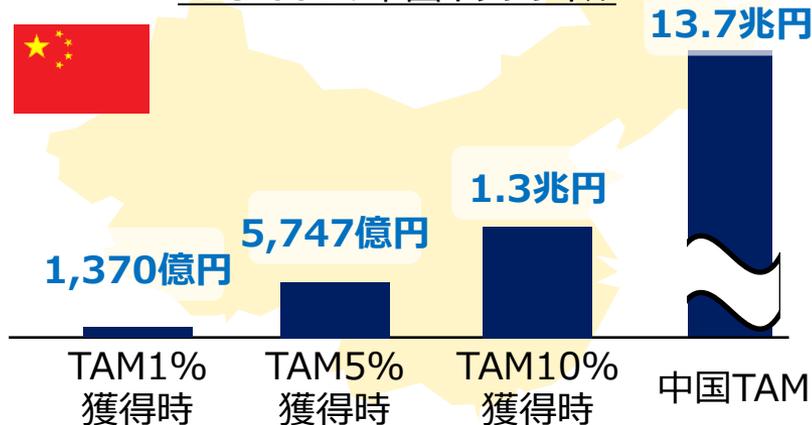
| | | TLG-001 (バイオレットライト) | オルソケラトロジー | 低濃度アトロピン |
|----|--------|---|---|--|
| 概要 | | <ul style="list-style-type: none"> 毎日2時間程度メガネを装着することで、近視の進行を抑制する 坪田ラボがよりグローバルな特許を広範に取得 近視の進行を40%程度予防する効果を確認（当社探索的試験結果） | <ul style="list-style-type: none"> 寝ている間にハードコンタクトレンズを装着し、黒目を平らにすることによってピントの位置を後ろへずらして近視を抑制する メガネやコンタクトレンズに比べて40%以上近視の進行を抑制する | <ul style="list-style-type: none"> 毎日必ず就寝前に1滴点眼する治療法 |
| 特徴 | 安全性・効用 | <ul style="list-style-type: none"> ▲ 副作用の懸念なし – 眼内に物理的に介入しないため、また元々太陽光に含まれる光を供給するため安全性が高い | <ul style="list-style-type: none"> 中止すれば2週間程度で元の角膜形状に戻る 角膜炎などのリスクの可能性 | <ul style="list-style-type: none"> エビデンスが不十分であり、日本では認可取得していない |
| | 使いやすさ | <ul style="list-style-type: none"> ▲ 眼内に物理的に介入しないため心理的ハードルが低い ▲ 長期間装着可能 | <ul style="list-style-type: none"> 日中は裸眼で過ごせる（視力が回復する） 毎日コンタクトの装脱着が必要で小児（親）にとっては負担大 | <ul style="list-style-type: none"> 毎日1滴点眼するのみ 3ヶ月に1回定期的な通院が必要 |
| | 適応範囲 | <ul style="list-style-type: none"> ▲ 小児の近視進行抑制 ▲ 今後のポテンシャルとして、近視の改善効果 | <ul style="list-style-type: none"> 小児の近視進行抑制 成人の視力矯正 | <ul style="list-style-type: none"> 0.01%の低濃度アトロピンでは、屈折は予防するが眼軸の改善は見られないとするものもある。効果はあるが限定的※1 |
| 市場 | | <ul style="list-style-type: none"> 各国上市前につき市場レポート存在せず | <ul style="list-style-type: none"> 世界市場は2025年までに7.4%の年平均成長率を示し、38億5,700万ドルに達する*出所：SPI Informationオルソケラトロジーレンズ市場調査レポート-2025年までの世界予測 中国における患者数は約80万人。日本では市場の立ち上がりが遅く約2万人 ※出所：メニコン 日本では2009年にアルファコーポレーション（現メニコン）が初めて販売認可を取得 | <ul style="list-style-type: none"> 市場レポート存在せず |
| 費用 | | <ul style="list-style-type: none"> 保険診療外（自由診療） 価格は未定 売り切りもしくはサブスクリプションモデル | <ul style="list-style-type: none"> 保険診療外（自由診療） 両眼で初年度15～20万円程度 | <ul style="list-style-type: none"> 保険診療外（自由診療） 1本3,000円/1本1ヶ月+検査費等 少なくとも2年間の継続使用が推奨 |



当社TLG-001の中国戦略

- 当社TLG-001は**安全性・簡便性を強み**として、近視抑制マーケットに対し、オルソケラトロジーに変わる形での市場獲得を目指す

TLG-001の中国ポテンシャル



<参天製薬との基本合意の概要>

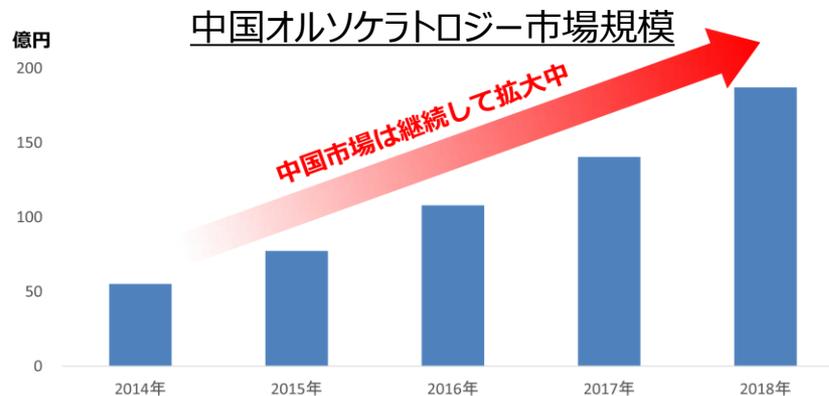


TLG-001実施許諾に関する基本合意契約※1

TLG-001および改良品の中国、シンガポール、マレーシア、ベトナム、香港、マカオ、タイ、フィリピン、韓国へ販売するための独占実施許諾の契約締結に向けたライセンス対価を含む基本合意

※1基本合意契約書は最終的な契約締結を確約するものではなく、今後両社で協議をした上で詳細条件につき合意に至った場合に、その後必要な手続きを経て正式契約締結する予定。

(参考) 中国におけるオルソケラトロジー市場



- 中国をはじめとするアジアの装用者の85%以上が18歳以下の青少年

出所：アルファコーポレーションホームページ

- 中国でオルソケラトロジーを展開するメニコンの開示によれば、2021/03期のアジア（大半は中国）売上は58億円程度であり、前年比60%増

出所：メニコン決算説明会

(なお、世界市場は2025年までに7.4%の年平均成長率を示し、38億5,700万ドルに達する)

出所：SPI Informationオルソケラトロジーレンズ市場調査レポート-2025年までの世界予測



中国では20歳の時点で近視の割合が8割に達しており、**都市部に住む人の失明の原因の第1位が近視**※1



政策目標

- 全国の児童青少年の近視率を2023年まで毎年0.5ppt以上改善（2018年比）
- 特に近視率の高い省では毎年1ppt以上改善

| 近視者の割合 | 2018年※2 | 目標(2030年まで) |
|--------|---------|-------------|
| 6歳児 | 15% | 3%程度 |
| 小学生 | 47% | 38%以下 |
| 中学生 | 76% | 60%以下 |
| 高校生 | 89% | 70%以下 |

※1: Ophthalmology 2006Jul01 Vol. 113 issue(7)

※2: 「6歳児」は、中華人民共和国国家衛生健康委員会, *Tips For Myopia Prevention and Control*より

出所：中華人民共和国教育部通知

(単位：千円)

| 主な資金用途 | | 予定金額 | 予定時期 | | |
|--------|-----------|---------|---------|---------|---------|
| 項目 | 詳細 | | 2023/03 | 2024/03 | |
| 運転資金 | 研究開発費 | 治験費用 | 370,704 | 327,386 | 43,318 |
| | | 基礎研究費 | 429,252 | 217,317 | 211,934 |
| | 人員・採用 | 65,043 | 32,521 | 32,521 | |
| 投資 | ボストン子会社設立 | 100,000 | — | 100,000 | |
| 借入金返済 | 有利子負債返済 | 60,000 | 60,000 | — | |

※経営環境の急激な変化等により、上記の資金用途へ予定どおり資金を投入したとしても、想定通りの投資効果をあげられない可能性があります。
 ※また、今後の事業環境の変化や、当社事業戦略等の変更等により、将来において調達資金に係る資金用途に変化が生じる場合があります。

事業遂行上の重要なリスクおよび対応方針

事業遂行上の重要なリスク

リスクへの対応策

医薬品、医療機器等法その他の規制に関する事項

当社の属する医薬品及び医療機器業界は、研究、開発、製造及び販売のそれぞれの事業活動において、各国の医薬品、医療機器等法、薬事行政指導、医療保険制度及びその他関係法令等により、様々な規制を受けております。研究開発期間中に当初は見込んでいない法的規制の改定等により、医薬品及び医療機器として規制当局が認めない場合には、承認が計画どおり取得できず当社の業績及び財政状態に重大な影響を及ぼす場合があります。

(発生可能性：中、発生する可能性のある時期：特定時期なし、影響度：小)

当社では製造販売をせず、パートナー企業により製造及び販売をするビジネスモデルになっております。よって、このような法的規制の変更にも耐えうる規模のパートナー企業と契約を事業を推進するようにしております。

競合について

医薬品及び医療機器業界は、国内外の製薬企業、バイオ関連企業、研究機関等が激しく競争しており、技術革新が急速に進む環境下にあります。このため、これらの競合先との競争の結果により、当社がライセンスアウトした開発品あるいは研究開発中の開発品が市場において優位性を失い、研究開発の中止を余儀なくされるおそれがあります。また、当社の開発品がいち早く上市できた場合でも、これらの競合先が優位性のある製品を市場に投入し、当社の市場シェアが奪われる場合、当社の業績及び財政状態に重大な影響を及ぼす場合があります。

(発生可能性：小、発生する可能性のある時期：特定時期なし、影響度：中)

当社では複数のパイプラインを保有し、医薬品、医療機器だけではなくコモディティ製品のデュアル戦略により、リスク分散をしております。さらに、ライセンスアウト後もパートナー企業とライセンス強化すべく共同研究をも実施し、優位性保持に心掛け、事業を推進するようにしております。

資源投入リスク

当社は、上場時の公募増資等により調達した資金を用いて、研究開発の強化及び研究員を拡充することとしております。

当該計画に基づき、研究開発力を核とした持続的成長を実現するための研究開発に、積極的に経営資源を投入する方針であり、上場後2022年以降も引き続き、特定臨床研究費及び治験費への投入を計画しております。しかしながら、研究開発の成果が目標から大きく乖離した場合には、業績等に影響を及ぼす可能性があります。また、臨床試験の結果、予測していた有効性が証明できない、あるいは予測していない副作用が発現した等の理由で承認申請を断念しなければならない可能性があります。

(発生可能性：小、発生する可能性のある時期：3年以内、影響度：中)

当社では複数のパイプラインを保有し、さらに眼疾患以外の分野の研究も進めており、リスク分散をしております。また、薬事戦略を練ったうえで研究開発も進めており、ライセンスアウト先のパートナー企業との交渉も優位性保持に心掛け、事業を推進するようにしております。

※上記以外のリスクについては、有価証券報告書「事業等のリスク」をご参照ください。

VISIONary INNOVATIONで
未来をごきげんにする



Tsubo Lab



Appendix

(単位：千円)

| | 2020/3期 | 2021/3期 | 2022/3期 (見込み) |
|-------------------|---------|-----------|------------------|
| 資産の部 | | | |
| 流動資産 | | | |
| 現金及び預金 | 380,678 | 610,773 | 1,174,929 |
| 売掛金 | 6,795 | 148,239 | 4,094 |
| 仕掛品 | 111,175 | 223,325 | 308,561 |
| 前払費用 | 3,387 | 21,646 | 27,543 |
| その他 | 3,431 | — | — |
| 流動資産合計 | 505,467 | 1,003,984 | 1,515,127 |
| 固定資産 | | | |
| 有形固定資産 | | | |
| 工具、器具及び備品 | 25,185 | 65,974 | 125,260 |
| 減価償却累計額 | △7,161 | △19,830 | △54,527 |
| 工具、器具及び備品 (純額) | 18,024 | 46,143 | 70,732 |
| 有形固定資産合計 | 18,024 | 46,143 | 70,732 |
| 無形固定資産 | | | |
| 特許権 | 2,551 | 12,590 | 14,737 |
| ソフトウェア | 640 | 490 | 339 |
| 無形固定資産合計 | 3,192 | 13,080 | 15,076 |
| 投資その他の資産 | | | |
| 長期前払費用 | 1,139 | 10,203 | 13,910 |
| 繰延税金資産 | — | 3,549 | 1,936 |
| その他 | 2,656 | 1,615 | 1,011 |
| 投資その他の資産合計 | 3,795 | 15,368 | 16,858 |
| 固定資産合計 | 25,012 | 74,593 | 102,667 |
| 資産合計 | 530,480 | 1,078,578 | 1,617,795 |

(単位：千円)

| | 2020/3期 | 2021/3期 | 2022/3期 (見込み) |
|-------------------|---------|-----------|------------------|
| 負債の部 | | | |
| 流動負債 | | | |
| 買掛金 | 27,945 | 34,431 | 17,416 |
| 1年内返済予定の長期借 入金 | 11,424 | 18,530 | 24,480 |
| 未払金 | 52,305 | 52,694 | 52,006 |
| 未払法人税等 | 2,996 | 62,259 | 21,134 |
| 未払消費税等 | 3,947 | 23,218 | 1,849 |
| 前受金 | 44,360 | 65,100 | — |
| 契約負債 | — | — | 550,000 |
| その他 | 7,540 | 7,490 | 7,214 |
| 流動負債合計 | 150,520 | 263,724 | 674,102 |
| 固定負債 | | | |
| 長期借入金 | 49,536 | 223,820 | 199,340 |
| 固定負債合計 | 49,536 | 223,820 | 199,340 |
| 負債合計 | 200,056 | 487,544 | 873,442 |
| 純資産の部 | | | |
| 株主資本 | | | |
| 資本金 | 201,553 | 231,053 | 231,053 |
| 資本剰余金 | | | |
| 資本準備金 | 185,553 | 215,053 | 215,053 |
| 資本剰余金合計 | 185,553 | 215,053 | 215,053 |
| 利益剰余金 | | | |
| その他利益剰余金 | △56,681 | 144,927 | 298,247 |
| 繰越利益剰余金 | △56,681 | 144,927 | 298,247 |
| 利益剰余金合計 | △56,681 | 144,927 | 298,247 |
| 株主資本合計 | 330,424 | 591,033 | 744,353 |
| 純資産合計 | 330,424 | 591,033 | 744,353 |
| 負債純資産合計 | 530,480 | 1,078,578 | 1,617,795 |

※：未監査

PL

(単位：千円)

| | 2020/3期 | 2021/3期 | 2022/3期 (見込み) |
|--------------|---------|---------|------------------|
| 売上高 | 441,612 | 687,502 | 640,921 |
| 売上原価 | 164,770 | 80,737 | 83,903 |
| 売上総利益 | 276,841 | 606,765 | 557,018 |
| 販売費及び一般管理費 | 262,170 | 356,522 | 420,848 |
| 営業利益 | 14,670 | 250,242 | 136,169 |
| 営業外収益 | | | |
| 受取利息 | 3 | 5 | 11 |
| 保険解約返戻金 | — | 2,123 | — |
| 助成金収入 | 1,321 | 4,587 | 66,101 |
| その他 | 1,614 | 232 | 1,088 |
| 営業外収益合計 | 2,939 | 6,948 | 67,201 |
| 営業外費用 | | | |
| 支払利息 | 697 | 1,301 | 1,027 |
| 為替差損 | 218 | 51 | 3 |
| 営業外費用合計 | 915 | 1,352 | 1,030 |
| 経常利益 | 16,694 | 255,838 | 202,340 |
| 特別損失 | | | |
| 和解金 | 13,004 | — | — |
| 特別損失合計 | 13,004 | — | — |
| 税引前当期純利益 | 3,690 | 255,838 | 202,340 |
| 法人税、住民税及び事業税 | 673 | 57,778 | 47,408 |
| 法人税等調整額 | — | △3,549 | 1,612 |
| 法人税等合計 | 673 | 54,229 | 49,021 |
| 当期純利益 | 3,016 | 201,609 | 153,319 |

当社の研究力

| 研究テーマ | 論文数 (本) | インパクト・ファクター ^{※2} |
|------------------|------------|---------------------------|
| 近視 ^{※1} | 44 | 147.611 |
| ドライアイ | 53 | 192.794 |
| 老眼 | 9 | 29.856 |
| その他 | 7 | 24.184 |
| 計 | 113 | 394.445 |

※1 近視には円錐角膜を含む

※2 インパクト・ファクター：学術雑誌が各分野内で持つ相対的な影響力の大きさを測る指標の一つ
出所：当社調べ（2022年5月1日時点）

1. Torii H, Kurihara T, ..., Tsubota K, Goto H, Oda M, Hatori M, Tsubota K. Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *eBio Medicine*. 2017 Feb;15:210-219.
2. Torii H, Ohnuma K, Kurihara T, Tsubota K, Negishi K. Violet Light Transmission is Related to Myopia Progression in Adult High Myopia. *Sci Rep*. 2017 Nov 6;7(1):14523.
3. Jiang X, Kurihara T, Kunimi H, Miyauchi M, Ikeda SI, Mori K, Tsubota K, Torii H, Tsubota K. A highly efficient murine model of experimental myopia. *Sci Rep*. 2018 Feb 1;8(1):2026.
4. Asbell PA and Tsubota K. Myopia control: current thoughts and future research. *Eye Contact Lens*. 2018 Jul;44(4):203-204.
5. Jiang X, Kurihara T, Torii H, Tsubota K. Progress and control of myopia by light environments. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44(5):273-278.
6. Jiang X, Kurihara T, Ikeda SI, Kunimi H, Mori K, Torii H, Tsubota K. Inducement and Evaluation of a Murine Model of Experimental Myopia. *J Vis Exp*. 2019 Jan;(143):e58822. <https://www.jove.com/video/58822/inducement-and-evaluation-of-a-murine-model-of-experimental-myopia> (Video)
7. Mori K, Kurihara T, Miyauchi M, Ishida A, Jiang X, Ikeda SI, Torii H, Tsubota K. Oral crocetin administration suppressed refractive shift and axial elongation in a murine model of lens-induced myopia. *Sci Rep*. 2019 Jan 22;9(1):295.
8. Tanaka Y, Kurihara T, Hagiwara Y, Ikeda SI, Mori K, Jiang X, Torii H, Tsubota K. Ocular-Component-Specific miRNA Expression in a Murine Model of Lens-Induced Myopia. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 24;20(15). pii: E3629.
9. Mori K, Torii H, Fujimoto S, Jiang X, Ikeda SI, Yotsukura E, Koh S, Kurihara T, Nishida K, Tsubota K. The Effect of Dietary Supplementation of Crocetin for Myopia Control in Children: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 2019 Aug 7;8(8). pii: E1179.
10. Yotsukura E, Torii H, ..., Kondo S, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Current Prevalence of Myopia and Association of Myopia With Environmental Factors Among Schoolchildren in Japan. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Aug 15;137(11):1233-9.
11. Mimura R, Mori K, Torii H, Nagai N, Suzuki M, Minami S, Ozawa Y, Kurihara T, Tsubota K. Ultra-Widefield Retinal Imaging for Analyzing the Association Between Types of Pathological Myopia and Posterior Staphyloma. *J Clin Med*. 2019 Sep 20;8(10). pii: E1505.
12. Miwa Y, Hoshino Y, Shoda C, Jiang X, Tsubota K, Kurihara T. Pharmacological HIF inhibition prevents retinal neovascularization with improved visual function in a murine oxygen-induced retinopathy model. *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:21-31.
13. Mori K, Kurihara T, Uchino M, Torii H, ..., Tsubota K. High Myopia and Its Associated Factors in JPHC-NEXT Eye Study: A Cross-Sectional Observational Study. *J Clin Med*. 2019 Oct 25;8(11). pii: E1788.
14. Mori K, Kurihara T, Jiang X, Ikeda SI, Ishida A, Torii H, Tsubota K. Effects of Hyperoxia on the Refraction in Murine Neonatal and Adult Models. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 29;20(23). pii: E6014.
15. Mori K, Kurihara T, Jiang X, Ikeda SI, Yotsukura E, Torii H, Tsubota K. Estimation of the Minimum Effective Dose of Dietary Supplement Crocetin for Prevention of Myopia Progression in Mice. *Nutrients*. 2020 Jan 9;12(1). pii: E180.
16. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020 Jan 14;20(1):27. doi: 10.1186/s12886-019-1220-0. Review.
17. Shoda C, Miwa Y, Nimura K, Okamoto K, Yamagami S, Tsubota K, Kurihara T. Hypoxia-Inducible Factor Inhibitors Derived from Marine Products Suppress a Murine Model of Neovascular Retinopathy. *Nutrients*. 2020 Apr 10;12(4):1055.
18. Mushiga Y, ..., Tsubota K, Ozawa Y. Hyperreflective Material in Optical Coherence Tomography Images of Eyes with Myopic Choroidal Neovascularization May Affect the Visual Outcome. *J Clin Med*. 2020 Jul 27;9(8):2394.

19. Negishi K, Toda I, Ayaki M, Torii H, Tsubota K. Subjective Happiness and Satisfaction in Postoperative Anisometropic Patients after Refractive Surgery for Myopia. *J Clin Med*. 2020 Oct 28;9(11):3473.
20. Iehisa I, Negishi K, Sakamoto R, Torii H, Ayaki M, Tsubota K. Subjective Happiness and Sleep in University Students with High Myopia. *Psych*. 2020;2(4):279-286.
21. Ikeda SI, Kurihara T, Toda M, Jiang X, Torii H, Tsubota K. Oral Bovine Milk Lactoferrin Administration Suppressed Myopia Development through Matrix Metalloproteinase 2 in a Mouse Model. *Nutrients*. 2020 Dec 5;12(12):3744.
22. Ofuji Y, Torii H, Yotsukura E, Mori K, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K. Axial length shortening in a myopic child with anisometropic amblyopia after wearing violet light-transmitting eyeglasses for 2 years. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 Dec 11;20:101002.
23. Yotsukura E, Torii H, ..., Tsubota K. Axial Length and Prevalence of Myopia among Schoolchildren in the Equatorial Region of Brazil. *J Clin Med*. 2020;10(1):115.
24. Hieda O, ..., Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S; ATOM-J. Study Group. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):315-325.
25. Aketa N, Uchino M, Kawashima M, Uchino Y, Yuki K, Ozawa Y, Sasaki M, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S, Tsubota K, Iso H. Myopia, corneal endothelial cell density and morphology in a Japanese population-based cross-sectional study: the JPHC-NEXT Eye Study. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6366..
26. Jiang X, Pardue MT, Mori K, Ikeda SI, Torii H, D'Souza S, Lang RA, Kurihara T, Tsubota K. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 1;118(22):e2018840118.
27. Shinojima A, Kurihara T, Mori K, Iwai Y, Hanyuda A, Negishi K, Torii H, Tsubota K. Association between ocular axial length and anthropometrics of Asian adults. *BMC Res Notes*. 2021 Aug 26;14(1):328.
28. Minami S, Uchida A, Nagai N, Shinoda H, Kurihara T, Ban N, Terasaki H, Takagi H, Tsubota K, Sakamoto T, Ozawa Y. Shorter Axial Length Is a Risk Factor for Proliferative Vitreoretinopathy Grade C in Eyes Unmodified by Surgical Invasion. *J Clin Med*. 2021 Aug 31;10(17):3944.
29. Goto T, Shiraishi A, Ohashi Y, Negishi K, Tsubota K, Nakamura Y, Hieda O, Sotozono C, Kinoshita S. A multicenter clinical trial of orthokeratology in school-aged children and adolescents in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Sep;65(5):624-631.
30. Mori K, Torii H, Hara Y, Hara M, Yotsukura E, Hanyuda A, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Nov 22;10(22):5462.
31. Shinojima A, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal Diseases Regulated by Hypoxia-Basic and Clinical Perspectives: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 24;10(23):5496.
32. Lee D, Nakai A, Miwa Y, Tomita Y, Serizawa N, Katada Y, Hatanaka Y., Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Retinal degeneration in a murine model of retinal ischemia by unilateral common carotid artery occlusion. *Biomed Res Int*. 2021 Dec 31;2021:7727648.
33. Hanyuda A, Torii H, Hayashi K, Uchida A, Mori K, Yotsukura E, Ogawa M, Negishi K, Kurihara T, Tsubota K. Relationship of choroidal thickness and axial length with posterior vitreous detachment in patients with high myopia. *Sci Rep*. 2022 Mar 8;12(1):4093.
34. Mori K, Kuroha S, Hou J, Jeong H, Ogawa M, Ikeda SI, Kang JX, Negishi K, Torii H, Arita M, Kurihara T, Tsubota K. Lipidomic analysis revealed n-3 polyunsaturated fatty acids suppressed choroidal thinning and myopia progression in mice. *FASEB J*. 2022 Jun;36(6):e22312.

1. Tsubota K, et al. New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. *The Ocular Surface*, 2017.
2. Onomura S, ..., Tsubota K. Effect of ultrasonic moisture glasses on dry eye signs and symptoms. *Translational Vision Science & Technology*, 2018.
3. Ogawa M, ... , Tsubota K. Evaluation of the Effect of Moist Chamber Spectacles in Patients With Dry Eye Exposed to Adverse Environment Conditions. *Eye & Contact Lens*, 2018.
4. Tanabe H, ..., Tsubota K. To evaluate the safety and efficacy of using a lid hygiene brush prototype to wipe the lid margins with lid hygiene shampoo in subjects with normal meibomian glands. *BMC Ophthalmology*, 2019.
5. Tanabe H, ..., Tsubota K. Effect of Eyelid Hygiene Detergent on Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Journal of Oleo Science*, 2019.
6. Viet Vu CH, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, ..., Tsugane S; JPHC-NEXT Study Group. Lack of social support and social trust as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study. *Ocul Surf.* 2019 Apr;17(2):278-284.
7. Inomata T, Nakamura M, ..., Tsubota K, Dana R, Murakami A. Risk Factors for Severe Dry Eye Disease: Crowdsourced Research Using DryEyeRhythm. *Ophthalmology*. 2019 May;126(5):766-768.
8. Shinzawa M, Dogru M, Miyasaka K, Kojima T, Tsubota K. The Application of Strip Meniscometry to the Evaluation of Tear Volume in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 May 1;60(6):2088-2091.
9. Shimizu E, Ogawa Y, Yazu H, Aketa N, Yang F, Yamane M, Sato Y, Kawakami Y, Tsubota K. "Smart Eye Camera": An innovative technique to evaluate tear film breakup time in a murine dry eye disease model. *PLoS One*. 2019 May 9;14(5):e0215130.
10. Yamanishi R, Uchino M, Kawashima M, Uchino Y, Yokoi N, Tsubota K. Characteristics of Individuals with Dry Eye Symptoms Without Clinical Diagnosis: Analysis of a Web-Based Survey. *J Clin Med*. 2019 May 21;8(5). pii: E721.
11. Uchino M, Yokoi N, Kawashima M, Yamanishi R, Uchino Y, Tsubota K. Treatment Trends in Dry Eye Disease and Factors Associated with Ophthalmic Follow-up Discontinuation in Japan. *J Clin Med*. 2019 Jul 28;8(8). pii: E1120.
12. Ogawa A, Ogawa Y, Mukai S, Shimizu E, Kuwana M, Kawakami Y, Tsubota K. Cluster of differentiation 30 expression in lacrimal gland and conjunctival tissues in patients with Sjögren's syndrome: Case series. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16390.
13. Simsek C, Dogru M, Shinzawa M, Den S, Kojima T, Iseda H, Suzuki M, Shibusaki Y, Yoshida N, Shimazaki J. The Efficacy of 2% Topical Rebamipide on Conjunctival Squamous Metaplasia and Goblet Cell Density in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019 Jul/Aug;35(6):350-358.
14. Simsek C, Kojima T, Nakamura S, Dogru M, Tsubota K. The Effects of Rebamipide 2% Ophthalmic Solution Application on Murine Subbasal Corneal Nerves After Environmental Dry Eye Stress. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 18;20(16):4031.
15. Jin K, Imada T, Nakamura S, Izuta Y, Oonishi E, Shibuya M, Sakaguchi H, Tanabe H, Ito M, Katanosaka K, Tsubota K. Corneal Sensory Experience via Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Accelerates the Maturation of Neonatal Tearing. *Am J Pathol*. 2019 Sep;189(9):1699-1710.
16. Kawashima M, Tsuno S, Matsumoto M, Tsubota K. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):714-721.
17. Ibrahim OMA, Yagi-Yaguchi Y, Noma H, Tsubota K, Shimazaki J, Yamaguchi T. Corneal higher-order aberrations in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):722-728.
18. Dogru M, Shinzawa M, Kojima T, Shimizu T, Tsubota K. Age-Related Conjunctival P2Y2 Receptor Alterations in the Cu, Zn-Superoxide Dismutase-1 (Sod1)-Knockout Dry Eye Model Mice. *Eye Contact Lens*. 2019 Nov;45(6):405-409.
19. Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, Shiang T, Yoshimura Y, Fujimoto K, Okumura Y, Eguchi A, Iwata N, Miura M, Hori S, Hiratsuka Y, Uchino M, Tsubota K, Dana R, Murakami A. Characteristics and Risk Factors Associated With Diagnosed and Undiagnosed Symptomatic Dry Eye Using a Smartphone Application. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Nov 27;138(11):58-68.
20. Tsubota K & Yokoi N. New Developments in Dry Eye Research. In Kathryn Colby & Reza Dana, editors. *Foundations of Corneal Disease*. Springer Nature Switzerland AG. 2019:225-239.

21. Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, Dogru M, Kojima T, Yamada M, Kinoshita S, Kim HM, Tchah HW, Hyon JY, Yoon KC, Seo KY, Sun X, Chen W, Liang L, Li M, Tong L, Hu FR, Puangsricharern V, Lim-Bon-Siong R, Yong TK, Liu Z, Shimazaki J; Members of The Asia Dry Eye Society. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens*. 2020 Jan;46 Suppl 1:S2-S13.
22. Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Tear Film Dynamics of Soft Contact Lens-Induced Dry Eye. *Curr Eye Res*. 2020 Jan 3:1-7.
23. Shimizu E, Aketa N, Yazu H, Uchino M, Kamoi M, Sato Y, Tsubota K, Ogawa Y. Corneal higher-order aberrations in eyes with chronic ocular graft-versus-host disease. *Ocul Surf*. 2020 Jan;18(1):98-107.
24. Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Saito I, Kato T, Abe Y, Arima K, Tanno K, Sakata K, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC-NEXT Study Group. Physical inactivity, prolonged sedentary behaviors, and use of visual display terminals as potential risk factors for dry eye disease: JPHC-NEXT study. *Ocul Surf*. 2020 Jan;18(1):56-63.
25. Kojima T, Dogru M, Kawashima M, Nakamura S, Tsubota K. Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res*. 2020 Jan 29:100842.
26. Ayaki M, Negishi K, Kawashima M, Uchino M, Kaido M, Tsubota K. Age Is a Determining Factor of Dry Eye-Related Signs and Symptoms. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Mar 31;10(4):E193.
27. Kaido M, Fukui M, Kawashima M, Negishi K, Tsubota K. Relationship between visual function and cognitive function in the elderly: A cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2020 May 19;15(5):e0233381.
28. Jin K, Imada T, Hisamura R, Ito M, Toriumi H, Tanaka KF, Nakamura S, Tsubota K. Identification of Lacrimal Gland Postganglionic Innervation and Its Regulation of Tear Secretion. *Am J Pathol*. 2020 May;190(5):1068-1079.
29. Yamanishi R, Uchino M, Uchino Y, Kawashima M, Dogru M, Yokoi N, Tsubota K. Changes in Distribution of Dry Eye Diagnostic Status Among Visual Display Terminal Workers According to the Revised Criteria of the Asia Dry Eye Society. *Cornea*. 2020 May;39(5):578-583.
30. Kaido M, Kawashima M, Ishida R, Tsubota K. Tear Film Dynamics of Soft Contact Lens-Induced Dry Eye. *Curr Eye Res*. 2020 Jul;45(7):782-788.
31. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, Baudouin C, Kim HM, Messmer EM, Kruse F, Liang L, Carreno-Galeano JT, Rolando M, Yokoi N, Kinoshita S, Dana R. Defining Dry Eye from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 4;21(23):9271.
32. Jin K, Kawashima M, Ito M, Arita R, Sano K, Tsubota K. A New Modified Experimental Meibomian Gland Injury Model: Partial Loss of Gland Due to Orifice Cauterization and the Alleviating Potential of 22-Oxacalcitriol. *J Clin Med*. 2020 Dec 22;10(1):6.
33. Simsek C, Kojima T, Dogru M, Tanaka M, Takano Y, Wakamatsu T, Ibrahim O, Toda I, Negishi K, Tsubota K. The Early Effects of Alcohol Consumption on Functional Visual Acuity, Tear Functions, and the Ocular Surface. *Eye Contact Lens*. 2021 Jan 1;47(1):20-26.
34. Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Tanno K, Sakata K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Saito I, Kato T, Abe Y, Arima K, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S. Relationship between unhealthy sleep status and dry eye symptoms in a Japanese population: The JPHC-NEXT study. *Ocul Surf*. 2021 Apr 17:S1542-0124(21)00029-X.
35. Kaido M, Inoue S, Kawashima M, Ishida R, Nakamura S, Tsubota K. Role of transient receptor potential melastatin 8 activity in menthol-induced cold sensitivity and its qualitative perception in dry eye. *Ocul Surf*. 2021 Jan;19:307-312.
36. Vu CHV, Kawashima M, Nakamura W, Nakamura TJ, Tsubota K. Circadian clock regulates tear secretion in the lacrimal gland. *Exp Eye Res*. 2021 May;206:108524.
37. Aketa N, Uchino M, Kawashima M, Uchino Y, Yuki K, Ozawa Y, Sasaki M, Yamagishi K, Sawada N, Tsugane S, Tsubota K, Iso H. Myopia, corneal endothelial cell density and morphology in a Japanese population-based cross-sectional study: the JPHC-NEXT Eye Study. *Sci Rep*. 2021 Mar 18;11(1):6366.
38. Kubota M, Kawashima M, Inoue S, Imada T, Nakamura S, Kubota S, Watanabe M, Takemura R, Tsubota K. Randomized, crossover clinical efficacy trial in humans and mice on tear secretion promotion and lacrimal gland protection by molecular hydrogen. *Sci Rep*. 2021 Mar 19;11(1):6434.
39. Shimizu S, Arita R, Kawashima M, Inoue S, Itoh K, Tsubota K. Morphological Changes of Meibomian Glands in Men With Benign Prostate Hyperplasia. *Cornea*. 2021 Apr;40(4):445-448.

40. Shimizu E, Yazu H, Aketa N, Yokoiwa R, Sato S, Katayama T, Hanyuda A, Sato Y, Ogawa Y, Tsubota K. Smart Eye Camera: A Validation Study for Evaluating the Tear Film Breakup Time in Human Subjects. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Apr 1;10(4):28.
41. Sato S, Shimizu E, He J, Ogawa M, Asai K, Yazu H, Rusch R, Yamane M, Yang F, Fukuda S, Kawakami Y, Tsubota K, Ogawa Y. Positive Effects of Oral Antibiotic Administration in Murine Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 3;22(7):3745.
42. Ikarashi H, Aketa N, Shimizu E, Takano Y, Kawakita T, Uchino Y, Matsumoto Y, Ogawa J, Tsubota K, Ogawa Y. Two case reports of continued progression of chronic ocular graft-versus-host disease without concurrent systemic comorbidities treated by amniotic membrane transplantation. *BMC Ophthalmol.* 2021 Apr 7;21(1):164.
43. Tanabe H, Nakamura S, Kawashima M, Ishida R, Kaido M, Mizuno M, Sato EA, Inoue S, Ayaki M, Tsubota K. A Novel Lid Hygiene Detergent Successfully Eliminated Demodex Mites, a Common Pathogen of Refractory Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *J Oleo Sci.* 2021 Jun 1;70(6):799-805.
44. Ogawa Y, Kawakami Y, Tsubota K. Cascade of Inflammatory, Fibrotic Processes, and Stress-Induced Senescence in Chronic GVHD-Related Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 6;22(11):6114.
45. Hanyuda A, Sawada N, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Tanno K, Sakata K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Saito I, Kato T, Abe Y, Arima K, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S. Relationship between unhealthy sleep status and dry eye symptoms in a Japanese population: The JPHC-NEXT study. *Ocul Surf.* 2021 Jul;21:306-312.
46. Uchino M, Kawashima M, Yamanishi R, Inoue S, Kawashima S, Tagami K, Yoshida M, Sugita T, Uchino Y, Tsubota K. The effects of a steam warming eye mask on the ocular surface and mental health. *Ocul Surf.* 2021 Jul;21:129-133.
47. Yamaga M, Imada T, Tani H, Nakamura S, Yamaki A, Tsubota K. Acetylcholine and Royal Jelly Fatty Acid Combinations as Potential Dry Eye Treatment Components in Mice. *Nutrients.* 2021 Jul 24;13(8):2536.
48. Yamanishi R, Sawada N, Hanyuda A, Uchino M, Kawashima M, Yuki K, Tsubota K, Kato T, Saito I, Arima K, Mizukami S, Tanno K, Sakata K, Yamagishi K, Iso H, Yasuda N, Shimazu T, Yamaji T, Goto A, Inoue M, Iwasaki M, Tsugane S; JPHC-NEXT Group. Relation Between Body Mass Index and Dry Eye Disease: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study for the Next Generation. *Eye Contact Lens.* 2021 Aug 1;47(8):449-455.
49. Connell S, Kawashima M, Nakamura S, ..., Tsubota K, Fukuda S. Lactoferrin ameliorates dry eye disease potentially through enhancement of short-chain fatty acid production by gut microbiota in mice. *Int J Mol Sci.*, 2021 Nov 17;22(22):12384.
50. Okada N, Kawakita T, Ito M, Tsubota K. Aquaporins 8 and 9 as Possible Markers for Adult Murine Lacrimal Gland Cells. *Biomed Res Int.* 2021 Sep 9;2021:6888494. Uchino M, Yokoi N, Shimazaki J, Hori Y, Tsubota K, On Behalf of The Japan Dry Eye Society. Adherence to Eye Drops Usage in Dry Eye Patients and Reasons for Non-Compliance: A Web-Based Survey. *J Clin Med.* 2022 Jan 12;11(2):367.
51. Dogru M, Kojima T, Simsek C, Nagata T, Tsubota K. Salivary and Lacrimal Gland Alterations of the Epidermal Fatty Acid-Binding Protein (E-FABP) in Non-Obese Diabetic Mice. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 23;23(7):3491.
52. Hiratsuka R, Shimizu E, Yamane M, Yazu H, Sato S, Fukui M, Mukai S, Uchino M, Kamoi M, Tatematsu Y, Saijo Y, Negishi K, Tsubota K, Ogawa Y. A single institute validation study comparing the international chronic ocular graft-versus-host disease consensus group diagnostic criteria with clinical parameters. *Ocul Surf.* 2022 Apr;24:12-14.
53. Kojima T, Dogru M, Yazu H, Kudo H, Tsubota K. Noninvasive visualization of the tear film microaerosol during noncontact tonometry measurements. *Am J Ophthalmol.* 2022 Apr 22;S0002-9394(22)00145-3.

円錐角膜

1. Kato N, ... Tsubota K. Deep stromal opacity after corneal cross-linking. *Cornea*, 2013 Jul;32(7):895-8.
2. Kato N, ..., Tsubota K, et al. Corneal crosslinking for keratoconus in Japanese populations: one year outcomes and a comparison between conventional and accelerated procedures. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 2018 Sep;62(5):560-567.
3. Suzuki N, Yamaguchi T, Tomida D, Tsubota K, Shimazaki J. Impact of Corneal Higher-Order Aberrations on Visual Acuity After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Treating Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2019 Jul;45(4):238-245.
4. Kato N, Negishi K, Sakai C, Toda I, Ide T, Torii H, Tsubota K. Five-year Outcomes of Corneal Cross-Linking for Keratoconus: Comparison Between Conventional and Accelerated Procedures. *Cornea*. 2020 Jan;39(1):e1.
5. Kobashi H, Tsubota K. Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea*. 2020 Feb;39(2):172-180.
6. Kato N, Negishi K, Sakai C, Tsubota K. Baseline factors predicting the need for corneal crosslinking in patients with keratoconus. *PLoS One*. 2020 Apr 16;15(4):e0231439.
7. Kato N, Masumoto H, Tanabe M, Sakai C, Negishi K, Torii H, Tabuchi H, Tsubota K. Predicting Keratoconus Progression and Need for Corneal Crosslinking Using Deep Learning. *J Clin Med*. 2021 Feb 18;10(4):844.
8. Kobashi H, Yunoki S, Kato N, Shimazaki J, Ide T, Tsubota K. Evaluation of the Physiological Corneal Intrastromal Riboflavin Concentration and the Corneal Elastic Modulus After Violet Light Irradiation. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Apr 29;10(5):12.
9. Kobashi H, Hieda O, Itoi M, Kamiya K, Kato N, Shimazaki J, Tsubota K, The Keratoconus Study Group Of Japan. Corneal Cross-Linking for Paediatric Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Jun 15;10(12):2626.
10. Kobashi H, Torii H, Toda I, Kondo S, Itoi M, Tsubota K. Clinical outcomes of KeraVio using violet light: emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Oct;105(10):1376-1382.

老眼

1. Ide T, ..., Tsubota K. New Compact accommodometer to measure accommodation amplitude as a biomarker. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*, 2012.
2. Uchino Y, ..., Tsubota K. Improvement of accommodation with anti-oxidant supplementation in visual display terminal users. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2012.
3. Katada Y, ..., Tsubota K. Functional Visual Acuity of Early Presbyopia. *PLoS ONE*, 2016.
4. Tsuneyoshi Y, ..., Tsubota K. Suppression of presbyopia progression with pirenixine eye drops: experiments on rats and non-blinded, randomized clinical trial of efficacy. *Scientific Reports*, 2017.
5. Kubota M, Kubota S, Kobashi H, Ayaki M, Negishi K, Tsubota K. Difference in Pupillary Diameter as an Important Factor for Evaluating Amplitude of Accommodation: A Prospective Observational Study. *J Clin Med*. 2020 Aug 18;9(8):2678.
6. Nagashima H, Sasaki N, Amano S, Nakamura S, Hayano M, Tsubota K. Oral administration of resveratrol or lactic acid bacterium improves lens elasticity. *Sci Rep*. 2021 Jan 26;11(1):2174.
7. Negishi K, Ayaki M, Kawashima M, Tsubota K. Sleep and subjective happiness between the ages 40 and 59 in relation to presbyopia and dry eye. *PLoS One*. 2021 Apr 23;16(4):e0250087.
8. Tsuneyoshi Y, ..., Tsubota K, Ayaki M, Negishi K. Determination of the Standard Visual Criterion for Diagnosing and Treating Presbyopia According to Subjective Patient Symptoms. *J Clin Med*. 2021 Aug 31;10(17):3942.
9. Tsuneyoshi Y, Negishi K, Tsubota K. Multifaceted Assessment of the Effects of an Eye Exercise for Presbyopia. *Rejuvenation Res*. 2021 Dec;24(6):417-423.

その他

1. Azuma K, ..., Tsubota K; TRF-Japan Study Group. Possible favorable lifestyle changes owing to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic among middle-aged Japanese women: An ancillary survey of the TRF-Japan study using the original "Taberhythm" smartphone app. PLoS One. 2021 Mar 25;16(3):e0248935.
2. Lee D, ..., Tsubota K, Kurihara T. Fenofibrate Protects against Retinal Dysfunction in a Murine Model of Common Carotid Artery Occlusion-Induced Ocular Ischemia. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar 7;14(3):223.
3. Noda Y, ..., Tsubota K. Photobiological Neuromodulation of Resting-State EEG and Steady-State Visual-Evoked Potentials by 40 Hz Violet Light Optical Stimulation in Healthy Individuals. Journal of Personalized Medicine. 2021; 11(6):557.
4. Kunimi H, Lee D, Ibuki M, Katada Y, Negishi K, Tsubota K, Kurihara T. Inhibition of the HIF-1 α /BNIP3 pathway has a retinal neuroprotective effect. FASEB J. 2021 Aug;35(8):e21829.
5. Kurihara T, Lee D, Shinojima A, Kinoshita T, Nishizaki S, Arita Y, Hidaka Y, Nishi Y, Shirakawa Y, Kimura S, Tsuneyoshi Y, Torii H, Tsubota K, Negishi K. Glucose levels between the anterior chamber of the eye and blood are correlated based on blood glucose dynamics. PLoS One. 2021 Sep 1;16(9):e0256986.
6. Tomita Y, Lee D, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. Updates on the Current Treatments for Diabetic Retinopathy and Possibility of Future Oral Therapy. J Clin Med. 2021 Oct 12;10(20):4666.
7. Lee D, Tomita Y, Allen W, Tsubota K, Negishi K, Kurihara T. PPAR α Modulation-Based Therapy in Central Nervous System Diseases. Life (Basel). 2021 Nov 2;11(11):1168.