

回 答 書

令和3年3月18日

ラクオリア創薬 株式会社 御中

〒

埼玉県さいたま市中央区

柿 沼 佑 一

電 話

貴社の2021年3月12日付『提案株主様に対する公開質問状』に対する回答は以下のとおりです。

1 「1」に対して

(1) a及びbに対して

ユビエンス社に対しては、株主提案を決定する前から1年前までの間にJ-KISS型新株予約権を4000万円引き受けております。

私が貴社に投資している金額は約22億3000万円【時価評価額ですと約24.5億円】であり、貴社投資額や時価評価額の1~2%程度です。

(2) cに対して

株主提案をする数ヶ月前以降、私は、ユビエンス社に以後出資をしておりませんし、任期中は出資をいたしません。

また、株主提案ホームページ【<https://new4579.com>】のQ&Aの（質問4）にございますとおり、私・武内氏の両名は、選任された場合、在職中にユビエンス社と貴社との間の株式交換等を含む一切の株取引はしないことを表明しております。

株主提案ホームページのQRコードは、以下のとおりですので、ご確認ください。

《QRコード》



2 「2」に対して

(1) a及びbに対して

現時点では、武内氏が直接株主として100%保有しています。

(2) cに対して

武内氏が、貴社取締役として選任されて代表取締役に就任となった場合は、貴社に注力する方針ですが、ユビエンス社の代表取締役については、後任の問題もあるため、選任後に改めて貴社会計監査人とも協議を行った上で判断する考えです。

(3) dに対して

現時点では、ユビエンス社と貴社において取引はありません。

潜在的な利益相反の回避に向けた施策や現時点における対応状況は、株主提案ホームページ【<https://new4579.com>】のQ&Aの（質問4）にございますとおり、私・武内氏の両名は、選任された場合、在職中にユビエンス社と貴社との間の株式交換等を含む一切の株取引はしないことを表明しております。

また共同研究等については、選任された場合、決議に参加することはできません。他の取締役には付度をして決議することがないよう、是々非々での判断を求めてまいります。

3 「3」に対して

御質問の「技術的な競合状態にある企業」や「当社と利益相反にある企業」につきましては、社内内部の人間でありませんので、分かりかねます。

このため、非上場及び上場会社の製薬会社や創薬ベンチャー企業の投資について回答させていただきます（上述で回答したユビエンス社を除きます。）。

- ・ わかもと製薬（証券コード4512）…4000株

【投資金額110万円・数年前にNISAで買いました】

「柿沼氏はブログ等において、多くのライフサイエンス関連企業の株を保有されている旨を公言されています。」とありますが、正確には「保有されていた」

が正しい記載であると考えます。

私は、株主提案をする前に、保有していた創薬ベンチャーの株式を売却しておりますので、創薬ベンチャーについては貴社に集中投資をしており、貴社と心中する覚悟です。

貴社の経営陣の方には、公正な株主総会の実施・株主対話、そして株価や時価総額を意識した経営をされることを切に願います。

4 「4」に対して

まず、ユビエンス社との資本提携を強く意識された上でのご質問かと存じますが、その点については株主提案ウェブサイトにおける Q&A にてその意図がないことを回答させていただいたとおりです。

また、貴社は、先日の Q&A 集や動画において、(1)ユビエンス社が持つ SNIPER 技術では細胞膜を発現するイオンチャネルを分解することは難しいこと、(2)IAP ファミリーのみを使う点で発展性が無いという2点を主な論拠として挙げて、ユビエンス社とのシナジーが無いとのお考えであると理解しています。さらに、「仮にユビキチンプロテアソーム技術を導入するとしても、ユビエンス社は提携の対象にはなりえない」というご主張もそれらに基づくご判断であったと推察いたします。

この点に関しては、まず、我々の提案では SNIPER 技術を用いたイオンチャネルの分解を企図していないという点をご理解いただきたく存じます。

標的タンパク質分解誘導技術は、LYTAC 等の例外を除き、膜タンパク質の分解には一般的に適さないとされておりこの点は SNIPER 技術に限った話ではありません。

我々の提案における標的タンパク質分解誘導創薬（ユビキチン・プロテアソーム技術のみに限定していません）の活用シナリオは、従来型の低分子創薬では困難である、酵素活性や明確な結合ポケットを持たない細胞内タンパク質を標的に加えることで、貴社の強みであるイオンチャネル創薬の神経疾患領域への展開可能性をさらに広げようというものです。

また、ユビエンス社との提携といった限定的な取組を企図したものではありません。

神経疾患領域には多くのアンメット・メディカル・ニーズ（※未充足ニーズ）が

残されています。

研究開発投資額やライセンス導出入の件数・金額でも、神経疾患領域は抗がん剤領域に次ぐ位置を占めており、臨床ニーズと市場ニーズの両面で治療薬創出の価値が大きい疾患と言えます。

神経疾患、とりわけ神経変性疾患では、タンパク質の構造異常に起因する異常タンパク質の蓄積が発症に関与している例が多数知られています（例：シヌクレイノパチー（パーキンソン病等）、TDP-43プロテインパチー（ALS等）、ポリグルタミン病（ハンチントン病等）等）。これらの異常タンパク質の蓄積はミトコンドリアの機能異常や小胞体ストレスとも関連し、神経細胞の変性や細胞死を誘導しますが、その過程及び結果として電気生理学的な神経細胞の機能障害を引き起こします。

貴社のイオンチャネル創薬技術、とりわけイオンチャネル機能の電気生理学的手法による評価技術は、神経細胞の機能異常を検出する評価系として強力な武器ですが、その一方で、イオンチャネルのみを創薬標的として神経疾患を広くカバーすることは困難です。

我々の提案では、ユビキチン・プロテアソーム技術やオートファジー誘導等の標的タンパク質分解誘導技術によってこれらの異常タンパク質の蓄積を抑制する等の病態制御アプローチに取り組むことで標的分子の範囲を拡大しつつ、その薬理作用の評価手法として貴社のイオンチャネルアッセイを組み合わせるという方法論でのシナジーの創出を企図しています。

上記の方法論は、病態制御の手法やモダリティを SNIPER 等の特定の技術に限定することなく、将来的には、ミトコンドリア異常等の他の病態生理や、核酸医薬等新モダリティへの展開にもつながり得るものと考えられます。

このような取り組みによって、貴社のイオンチャネル技術の価値をさらに高めることができるはずだという点を構想の土台としています。

「低分子創薬をやっているから標的タンパク質分解誘導のノウハウがあるというなら、全ての製薬会社にノウハウがあることになる。競争の激しい本分野で勝ち目はない」という声も聞かれますが、はたしてそうでしょうか。

この声に従うならば、新モダリティへの挑戦機会は永遠に失われます。

我々は、貴社の経験豊富な創薬研究者の経験と知見には大きな価値があり、現在行われている既存の低分子創薬の範疇を超えて活用されるべき、と考えています。

貴社事業の今後の発展のためには、新たなチャレンジと成果物の創出の場を新たに加えるべき段階でもあり、また貴社の研究員の方々がさらに成長して力を発揮する機会も重要だと考えています。その手段の一つとして、イオンチャネル評価技術をはじめとする貴社の保有技術やアセットとの親和性があるタンパク質分解誘導技術の検討や神経疾患に関する展開について提案するものです。

重要なのは、創薬ベンチャーとして、世界に通用する医薬品候補を生み出して患者さんの元に届けるという目標に一秒でも早く、一步でも近づくことであると我々は考えています。

探索研究段階では戦略的な観点から成果の公表が制限されるという事情も承知しています。表には出ていないものの、多くの新知見、新技術や成果物が貴社の研究員の方々の努力によって生み出されてきたものと我々は考えており、共通の土台に立った上でシナジーと価値を生み出す方策を共に考えたいと強く願うものであります。

5 「5」に対して

(1) a に対して

適時開示以上の情報が把握できないため仮説に基づいた試算となりますが、貴社の2020年12月期の事業費用は約14.6億円でした。このことから現状の創薬研究を維持する場合、年間15～16億円程度の事業費用と試算しております。

これに、5HT₄部分作動薬の前期第2相臨床試験で年間3～4億円×3年分を、グレリン受容体作動薬の前臨床試験が約2億円×1年分を要すると試算しています。

新モダリティに関しては、貴社研究員とのディスカッションを踏まえて展開するのを前提としており、当初から巨費を投じる考えはなく、2022年以降に予備費も含めて年間1億円程度を見込んでおります。

貴社の成長戦略で提示しておられた新規化合物が創出されるのが2022～2023年の想定だったかと存じますが、こちらも前臨床試験を実施する場合は、約2億円×1年分を要すると試算しています。これらをまとめますと、2021年12月期から2023年12月期の事業費用は、年間19～23億円のレンジ

【2021年12月期は年間19～20億円程度】で推移させることを考えております。

なお、現在、貴社が交渉中のテゴプラザン日本については、方針等が不明ながらこれまではライセンス契約であったため、一旦、事業費用の試算からは、外しております。また、本件総会の株主提案対策費用も、金額の開示がないため外しております。

(2) b及びcに対して

適時開示以上の情報が把握できないため仮説に基づいた試算となりますが、2020年12月期の事業収益は約11.1億円でロイヤルティ収入が主体と理解しております。

ロイヤルティ収入が拡大していることを考慮すると、2021年は、一時金やマイルストーン収入がなくても、年間12～15億円の事業収益が見込めると試算しております。

加えて2021年12月期は、既に公表しておられるとおり、貴社の成果が実り旭化成ファーマ社やマルホ社から、一時金及びマイルストーン収入が既に確定しております。

金額が非開示であるため、貴社の開示内容からの推測【旭化成ファーマ社から受領する一時金は、貴社の「直前連結会計年度（2019年12月期）における連結売上高の20%に相当する額以上となる見込みとの記載」から金額を推測し、マルホ社から受領するマイルストーンは「お知らせ」ではなく「適時開示」がなされているという事実等から推測しました】となりますが、6～9億円程度が確定していると考えております。

さらに、契約内容が非開示であるため、推測の域を出ませんが、シロス社の3相開始マイルストーンやエンタイス（猫）の米国販売開始のマイルストーン収入が入る可能性もあります。

これらを合わせますと2021年12月期は、20～26億円程度の事業収益が見込めると判断しております【なお、2021年2月12日に貴社が発表しました事業収入の予想は約27.4億円です。】。

以上のことから、我々は、2021年12月期に黒字化を達成したい考えです。また、2020年12月末時点における売掛金を含めた資金残高は約36.8億円なので、2021年12月期は、増資等による資金調達は、必要ないと判断しています。

2022年12月期は、テゴプラザン中国の販売もはじまることから、ロイヤル
ティ収入で、17～20億円程度の事業収益が見込めると判断しております。

これらに加えて、5HT2B 拮抗薬やモチリン受容体作動薬の導出による契約
一時金の獲得で黒字化の達成を目指す方針です。

以 上