2024年度 協和キリン R&D説明会

2024年9月26日

取締役専務執行役員　Chief Medical Officer　　山下 武美

Kyowa KIRIN

2030年に向けたビジョン

2030年に向けたビジョン

協和キリンは、イノベーションへの情熱と
多様な個性が輝くチームの力で、
日本発のグローバル・スペシャリティファーマとして
病気と向き合う人々に笑顔をもたらす
Life-changingな価値*の
継続的な創出を実現します。

UMNを満たす医薬品の提供

抗体技術の進化へ挑戦を続けることに加え、多様なモダリティを駆使し協和キリンの強みを生かした創薬により、有効な治療法のない病気の治療に取り組んでいきます。

患者さんを中心においた医療ニーズへの対応

医薬品事業で培った疾患に関する知見と最先端の科学・技術の応用に努め、医薬品にとどまらない社会の医療ニーズに応えていきます。

社会からの信頼獲得

常に信頼され、成長が期待される企業であり続けるため、世界トップクラスの製品品質とオペレーショナルエクセレンスを追求し続けます。

＊ 病気と向き合う人々の満たされていない医療ニーズを見出し、その課題を解決するための新たな薬やサービスを創造し、提供することで、患者さんが「生活が劇的に良くなった」と感じ笑顔になること

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Story for Vision 2030

Life-changingな価値を創出・提供するための戦略

疾患サイエンス

注力する疾患領域：骨・ミネラル、血液がん・難治性血液疾患、希少疾患

- 疾患のUMNおよび原因やメカニズムを深耕
- 治療実現に向けた分子・細胞制御機構の追求

創薬テクノロジー

革新的モダリティの強化：先進的抗体技術、造血幹細胞遺伝子治療

- 治療実現に最適なモダリティの応用
- AIやデータサイエンスによる創薬手法の進化

外部との連携

- オープンイノベーション
- パートナーリング

Life-changingな価値の創出

自社で注力する疾患領域のアセット

戦略的パートナリングアセット*

自社での価値提供

自社の強みを最大限活かし開発された製品を、グローバルで展開する

共同での価値提供

自社とパートナーの強みとの掛け合わせによる価値最大化を目指す

完全導出

最適なパートナーへの導出により、開発品の価値を最大化し、患者さんにより早くお届けする

＊ 注力する疾患領域以外のアセットを戦略的パートナーリングアセットとし、パートナーとの連携で価値最大化を実現する

Story for Vision 2030に基づく研究開発戦略イメージ

Kyowa KIRIN

疾患サイエンス：注力する疾患領域

- 骨・ミネラル
- 血液がん・難治性血液疾患
- 希少疾患

疾患のUMNおよび原因やメカニズムを深耕、治療実現に向けた分子・細胞制御機構の追求

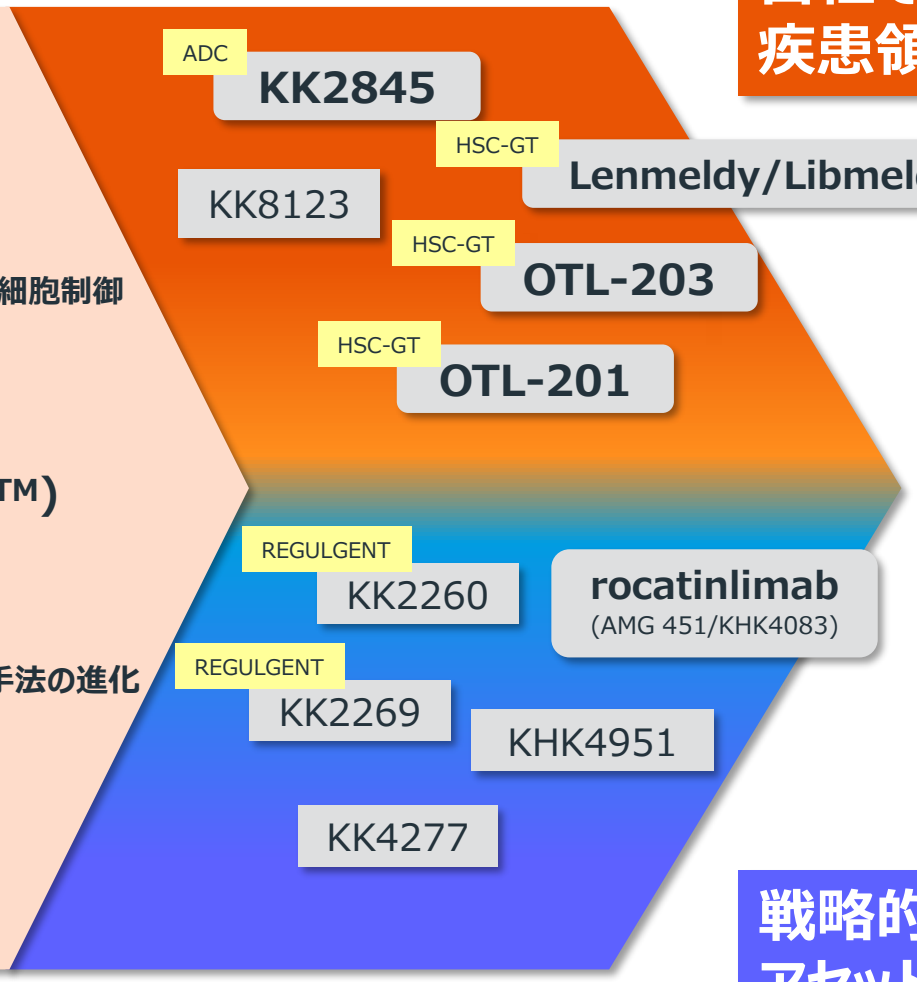
創薬テクノロジー：革新的モダリティの強化

- バイスペシフィック抗体技術（REGULGENT™）
- 抗体薬物複合体（ADC）
- 造血幹細胞遺伝子治療（HSC-GT）

治療実現に最適なモダリティの応用、AIやデータサイエンスによる創薬手法の進化

外部との連携

- オープンイノベーション
- パートナリング



自社で注力する疾患領域のアセット

Life-changingな価値の創出

戦略的パートナリングアセット

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

本日のアジェンダ

- rocatinlimab — ROCKET-Horizon試験結果 と T細胞リバランス について
- KK2845 — 協和キリン初のADCパイプライン
- REGULGENT™ — 独自のバイスペシフィック抗体作製技術　その特性について
- HST-GTプロダクト — 最新の学会発表データ

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

rocatinlimab

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Rocatinlimab 進行中の臨床試験

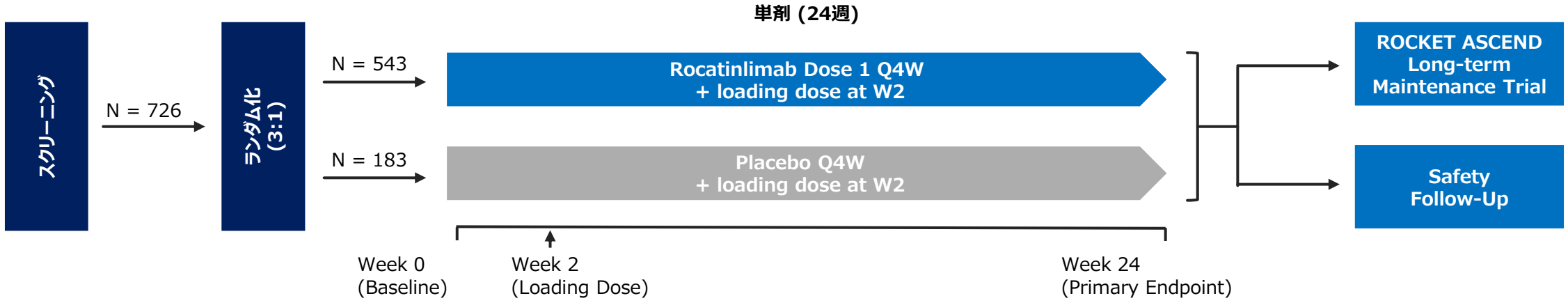
ROCKET
ROCatinlimab in Eczema Trials

Moderate to Severe ATOPIC DERMATITIS *Phase 3*	*Adult*	**HORIZON: placebo-controlled monotherapy rocatinlimab (N = 726)** IGNITE: placebo-controlled monotherapy evaluating two rocatinlimab doses (N = 769) SHUTTLE: placebo-controlled trial evaluating two rocatinlimab doses with topical therapy (N = 746) VOYAGER: placebo-controlled trial assessing vaccine antibody response while on rocatinlimab (N = 221)
	Adolescent	ASTRO: 52-week trial evaluating two rocatinlimab doses (N = 500) ORBIT: 52-week adolescent open-label trial (N = 187)
	Adult & Adolescent	ASCEND: maintenance trial with re-randomized withdrawal & extension cohorts (N = 2,200) OUTPOST: 52-week open label trial of self-administered rocatinlimab (N = 100)
PRURIGO NODULARIS *Phase 3*	*Adult & Adolescent*	Phase 3 trial in prurigo nodularis
ASTHMA *Phase 2*	*Adult & Adolescent*	Phase 2 trial in moderate-to-severe asthma

アトピー性皮膚炎P3 ROCKETプログラムに加え、結節性痒疹、喘息でも臨床試験が進行中

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

ROCKET HORIZON 試験デザイン



主要な適格基準

- 18歳以上、中等度から重症のアトピー性皮膚炎
- vIGA-AD 3 または 4
- EASI ≥ 16
- BSA ≥ 10%
- 過去7日間の最悪かゆみのNRS ≥ 4
- 外用剤ではコントロール不能、生物学的製剤使用者を含む

試験デザインに対する主要考慮事項

レスキュー療法は必要に応じて許可

- レスキュー療法を使用した被験者は非応答者と見なす
- アトピー性皮膚炎に対する全身的なレスキュー療法が使用された場合、研究治療は中止（14日以下のコルチコステロイドは除く）。

層別化:

- vIGA-AD 3 と vIGA-AD 4
- 日本 対 非日本のアジア諸国 対 その他の地域（RoW）

Q4W = every 4 weeks; W2 = week 2; vIGA-AD = Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
EASI = Eczema Area and Severity Index; BSA = body surface area; NRS = numerical rating scale; RoW = rest of world.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

ROCKET HORIZON：結果概要

■ 主要評価項目：達成

- vIGA-AD™ 0/1[1]かつベースラインから2ポイント以上の減少： 米国以外
  rocatinlimab 19.3% vs. プラセボ 6.6%（12.8%の差、p<0.001）
- EASI-75[2]： 米国以外 米国
  rocatinlimab 32.8% vs. プラセボ 13.7%（19.1%の差、p<0.001）
- rIGA 0/1[3]： 米国
  rocatinlimab 16.4% vs. プラセボ 4.9%（11.5%の差、p<0.001）

■ 主要な副次評価項目[4]：全て達成

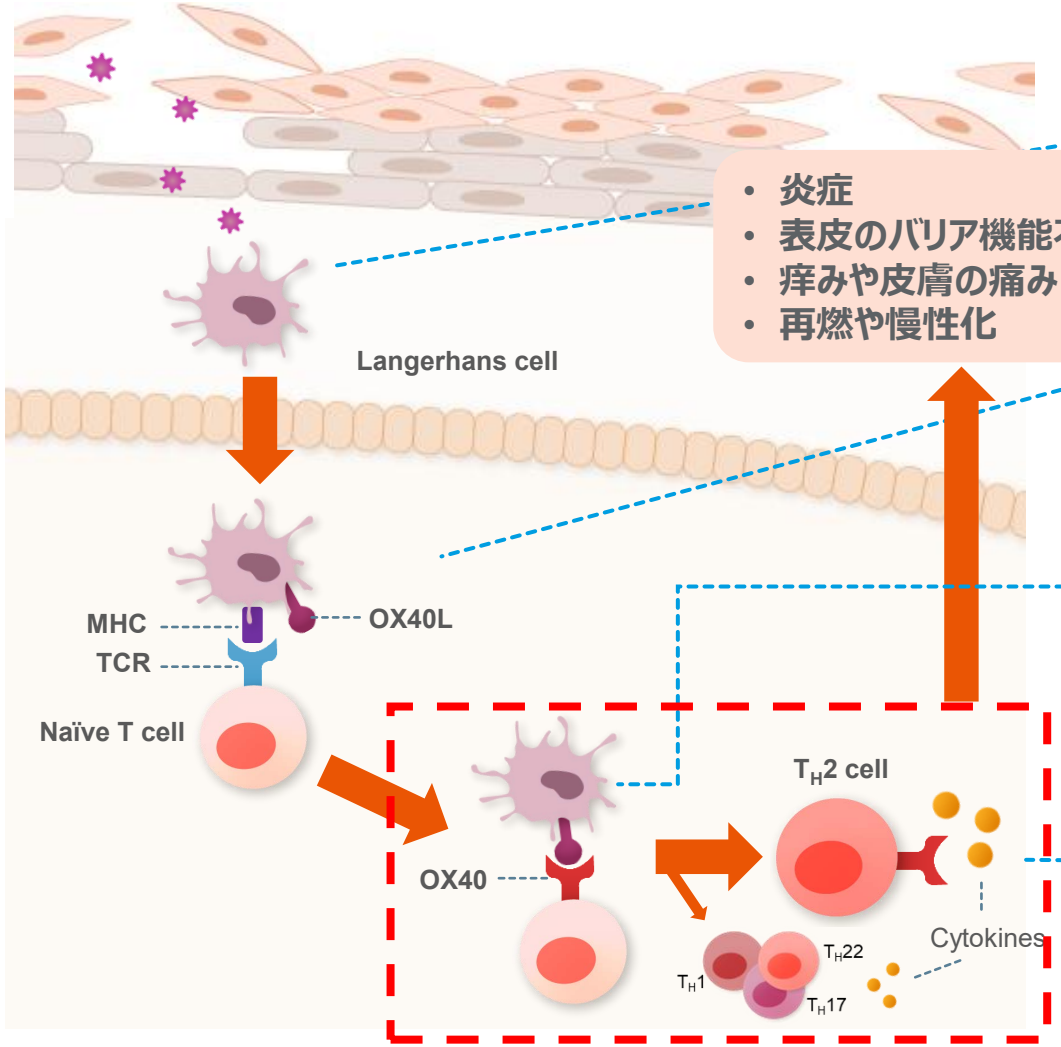
■ 安全性プロファイル：P2b試験と同等

1. validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis スコア0（なし）または1（ほぼなし）
2. Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアのベースラインからの75%以上の低下
3. より厳格な定義に基づく有効性尺度。ベースラインからの2ポイント以上の減少を示してvIGA-AD スコア0を達成すること、もしくはわずかに知覚できる紅斑のみが存在する状態でvIGA-AD スコア1を達成することとして定義される
4. 16週時点のvIGA 0/1およびEASI-75、24週時点のEASI-90）や、掻痒NRS（Numerical Rating Scale）、アトピー性皮膚炎の皮膚痛スケール、皮膚疾患特異的なQOL評価指標（DLQI）、手のアトピー性皮膚炎の重症度スコアおよび顔のアトピー性皮膚炎の重症度スコア

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

OX40シグナル伝達：T細胞による炎症やADの病態形成に深く関与

From 2023 AAD annual Meeting 2023
17-21 March 2023 を一部改変



- **炎症**
- **表皮のバリア機能不全**
- **痒みや皮膚の痛み**
- **再燃や慢性化**

皮膚を通過した抗原と接触したランゲルハンス細胞は、活性化してOX40Lを発現[1-3]

TCR/MHC相互作用によりナイーブT細胞が活性化し、一過性に**OX40を発現**[1,4,5]

OX40-OX40L相互作用によるOX40シグナル伝達は下流の経路を活性化し、**T細胞の増殖、生存、分化、エフェクター機能を誘導**[3-6]

OX40シグナル伝達の下流において、**AD患者の皮膚中Th2細胞は炎症及びADの病態形成を促進するサイトカインを分泌**[1,7,8]

ADの病態に関与する**他のT細胞サブセット (Th1, Th17, Th22等)も同様の過程を辿る**[2,8-10]

エフェクターT細胞に対するOX40シグナル伝達は、**メモリーT細胞の形成を誘導**し、ADの慢性化に寄与[1,3,11]

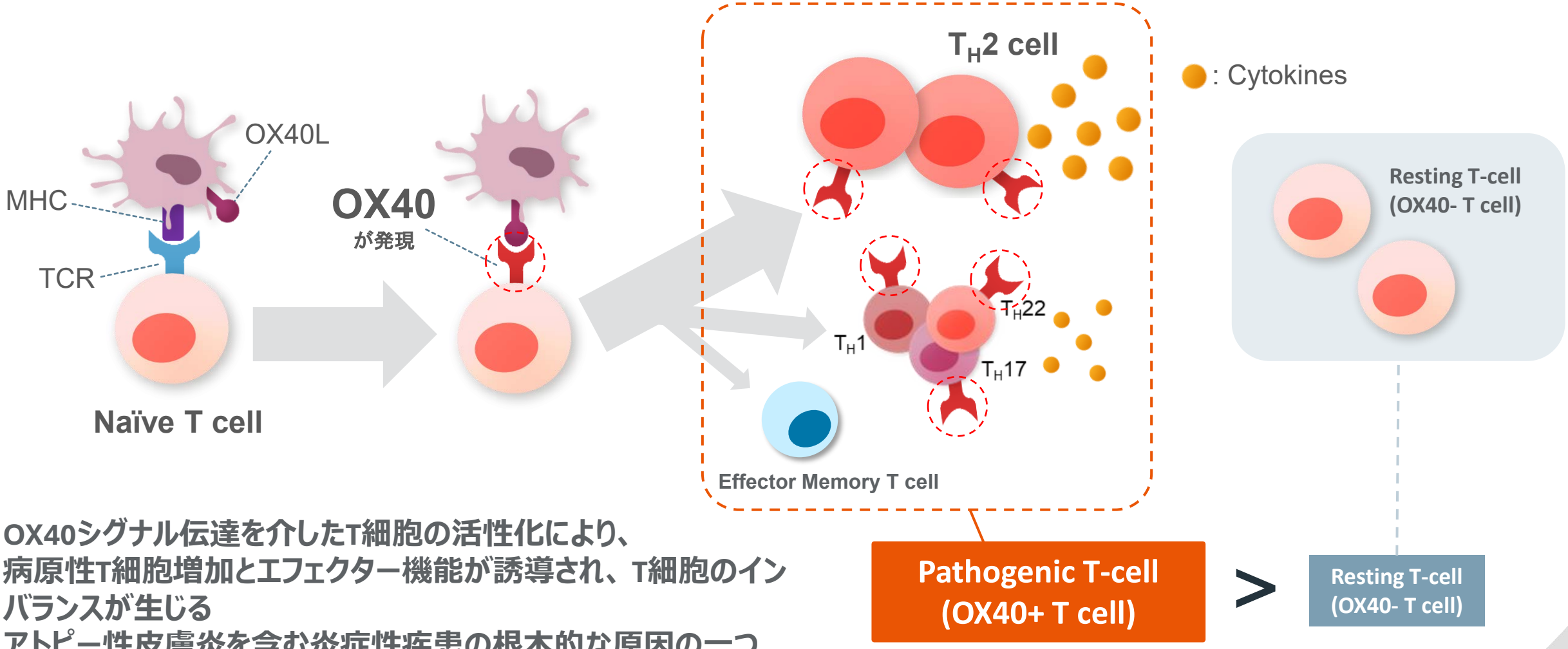
AD=atopic dermatitis; MHC=major histocompatibility complex; OX40=OX40 receptor; OX40L=OX40 ligand; TCR=T-cell receptor; T_H=T helper cell.

1. Furue M, et al. *J Clin Med*. 2021;10:2578. **2.** Guttman-Yassky E, et al. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36:100-103. **3.** Croft M, et al. *Immunol Rev*. 2009;229:173-191. **4.** Magee CN, et al. *Am J Transplant*. 2012;12:2588-2600. **5.** Goronzy JJ, et al. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(suppl 1):S3. **6.** Mascarelli DE, et al. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:692982. **7.** Krohn IK, et al. *Allergy*. 2022;77:827-842. **8.** De Bruyn Carlier T, et al. *J Autoimmun*. 2021;120:1026345. **9.** Kumar S, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2159. **10.** Fu Y, et al. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10:414-433. **11.** Chen L, et al. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:64-75.

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

OX40シグナル伝達：T細胞インバランスを導く

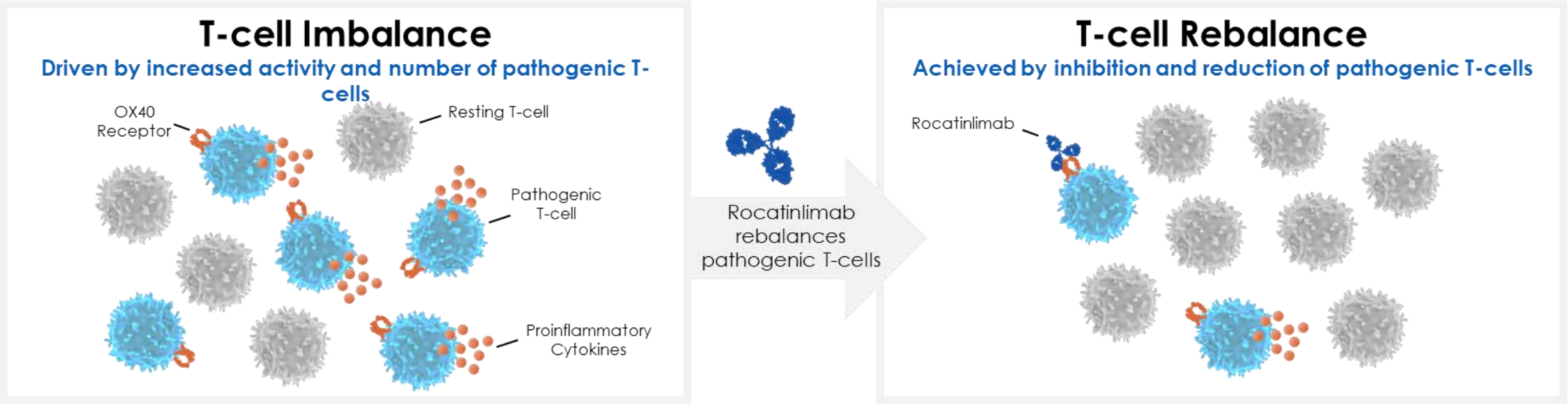
From 2023 AAD annual Meeting 2023
17-21 March 2023 を一部改変



OX40シグナル伝達を介したT細胞の活性化により、
病原性T細胞増加とエフェクター機能が誘導され、T細胞のインバランスが生じる
アトピー性皮膚炎を含む炎症性疾患の根本的な原因の一つ
重症度、悪化、および疾患の持続に寄与

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

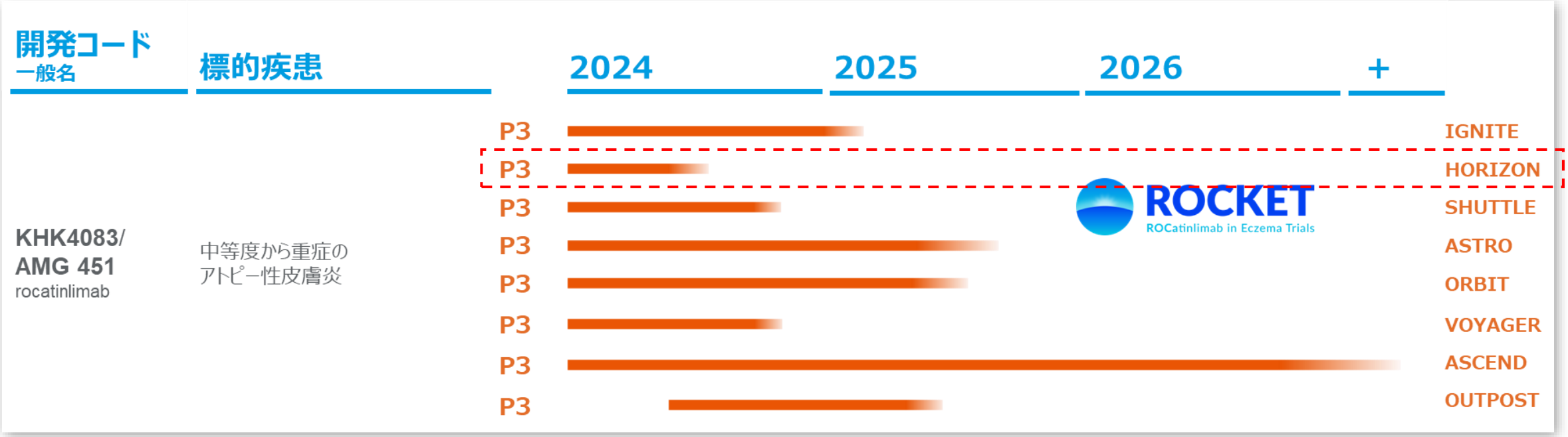
Rocatinlimab Rebalances T-cells by Targeting OX40 Receptor



- T-cell imbalance is a root cause of inflammatory disease
- Atopic dermatitis is driven in part by the proliferation of pathogenic T-cells
- Rocatinlimab has the potential to inhibit and reduce pathogenic T-cells across heterogeneous patient types by targeting OX40 inhibitor

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

ROCKETプログラム 今後の予定



本日のHORIZONの結果は、ROCKETプログラムの8つの試験のうちの最初の結果
さらにrocatimlimabのプロファイルに対する理解を深めるため、今後も本プログラムを進めていく

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

KK2845

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

急性骨髄性白血病（AML）概要とADC開発状況

AML 疾患概要

- 骨髄における未成熟な血液細胞（芽球）が異常に増殖する造血器悪性腫瘍　正常な血液細胞の生成が抑制
- 現状の治療の課題：再発率が高く、特に治療後5年以内に再発するケースが多い
- 白血病の起源となる白血病幹細胞（LSC）が骨髄内に少数残存し、これが治療後の再発や薬剤不応性に寄与するためと考えられている
- この再発/難治AMLの患者さんの数は日米欧で約2.2万人と推定

ADC開発状況

- CD33-ADCが創出されたが、CD33が正常幹細胞にも発現していることから、重篤な骨髄抑制が課題となった
- そのためAMLの新薬開発は限定的な成功にとどまっている

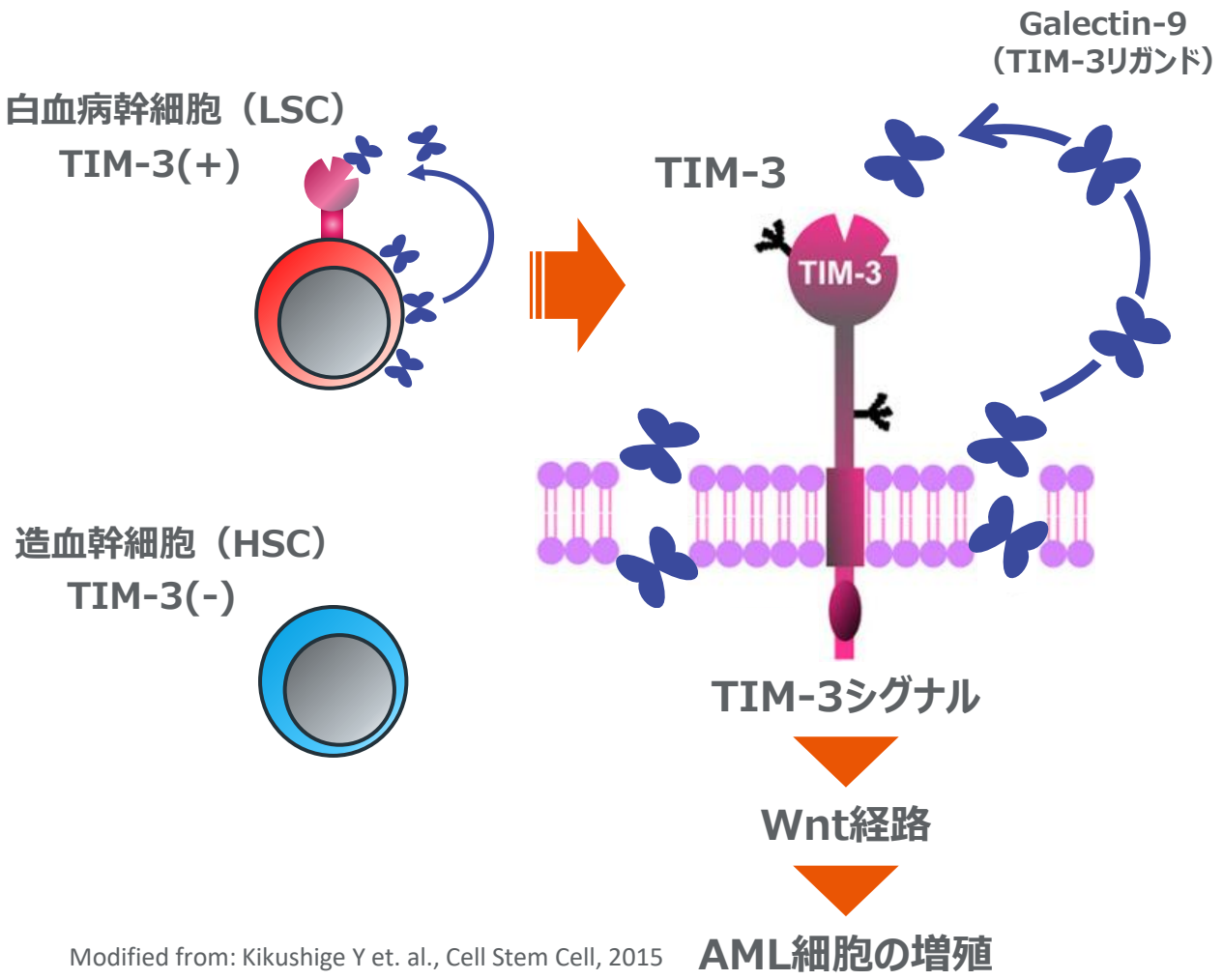
（J. Adv. Pract. Oncol. 2019;10(1):68–82.; Blood. 2018;132(11):1125-1133.; Leukemia. 2019 Jan;33(1):64-74.; Trends in Pharmacological Sciences, 2024;45(5):430-448.）

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

KK2845 – 再発/難治AMLを対象としたADC 開発経緯

- 新規治療標的分子探索を九州大学と実施、TIM-3を同定
- TIM-3はAMLのLSCおよび芽球細胞には発現するが、正常な造血幹細胞には発現しない、高い発現選択性を示す（Kikushige Y et. al., Cell Stem Cell, 2010）
- TIM-3はAMLの発症、LSCの増殖や維持、MDS*からAMLへの進展に寄与する（Kikushige Y et. al., Cell Stem Cell, 2015）

*骨髄異形成症候群

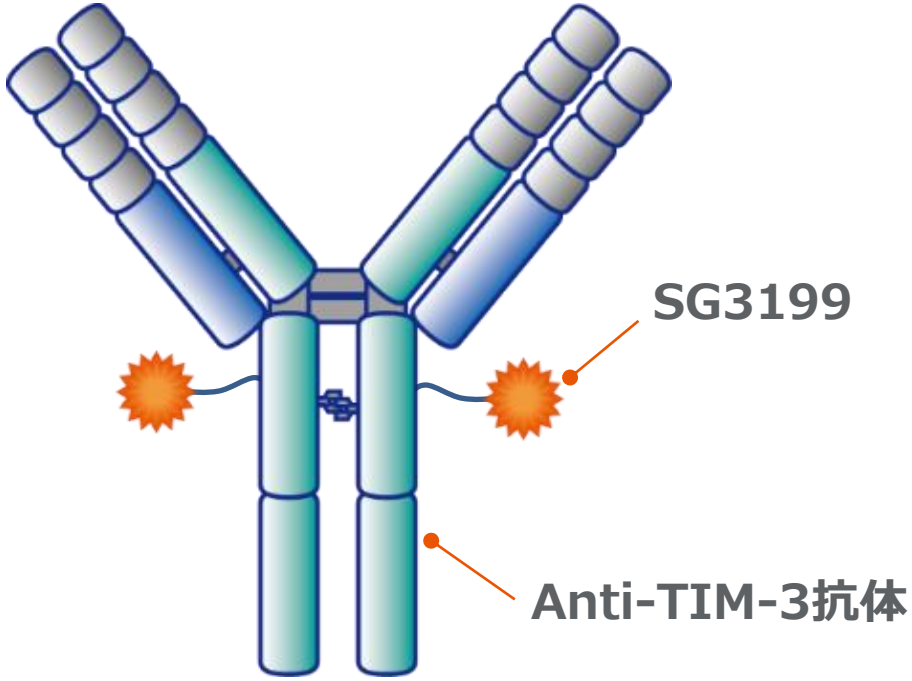


Modified from: Kikushige Y et. al., Cell Stem Cell, 2015

AMLの治療課題である再発抑制と安全性の両立を目指して TIM-3を標的としたADCの開発に着手

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

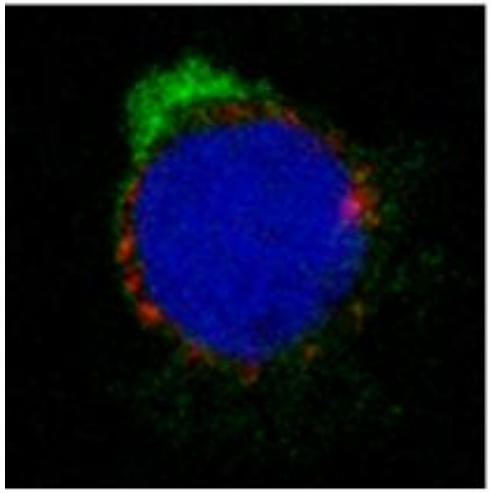
KK2845概要



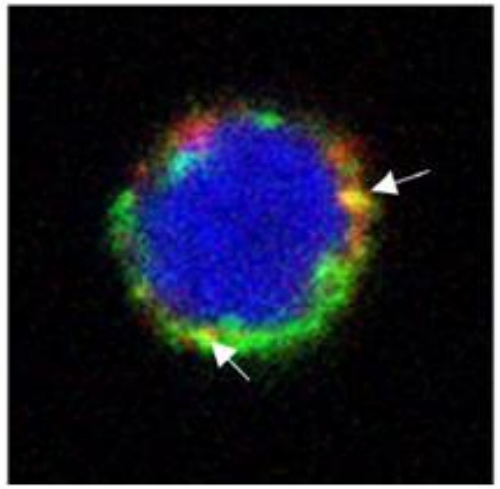
細胞への内在化の様子

Green : KK2845-Alexa488
Red : Lysosome
Blue : Nuclear

On ice



37℃-2h

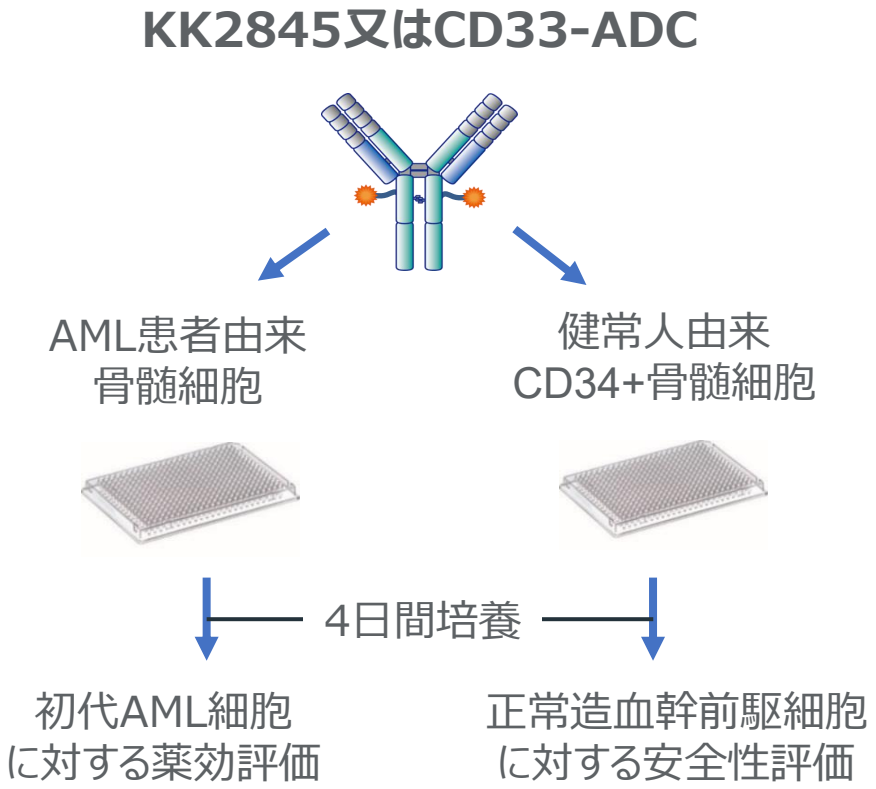


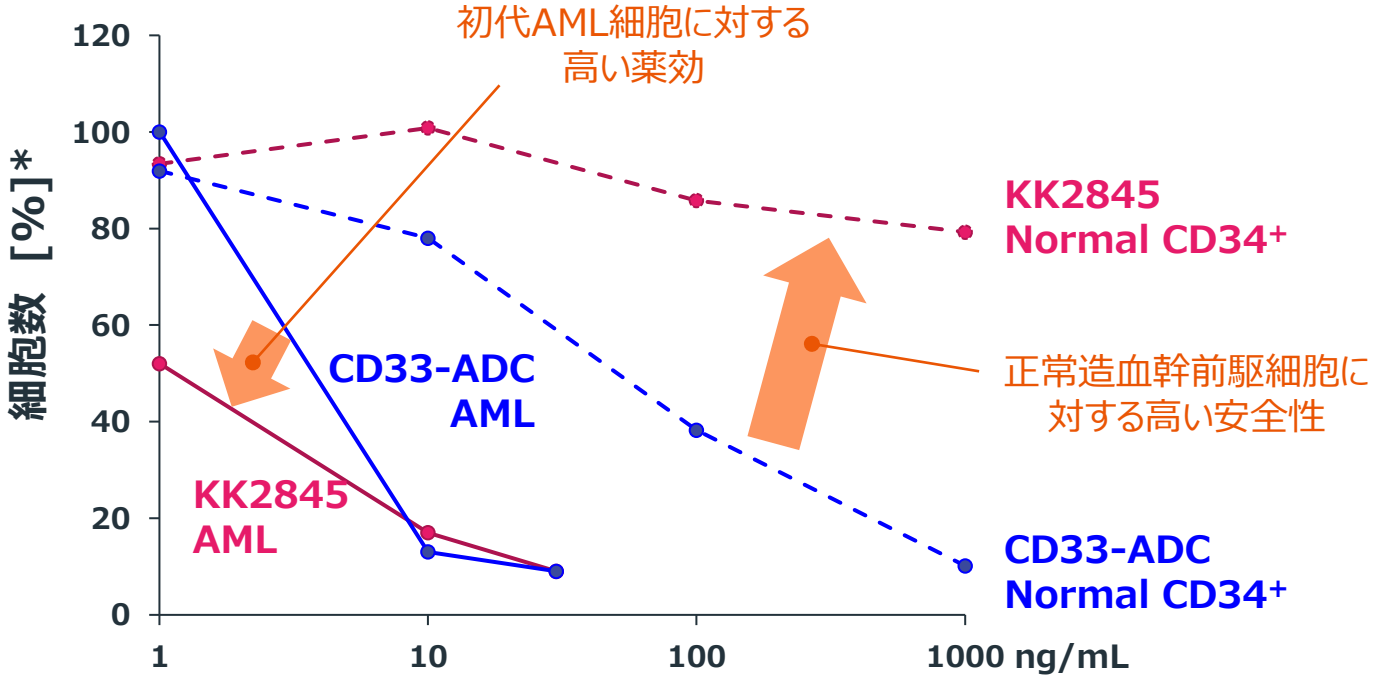
注：矢印はKK2845とライソソームがマージしている箇所

- 標的分子：TIM-3　骨髄抑制の回避を目指す
- ペイロード：SG3199　上市薬にも採用されているPBD　高い効果を期待

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

初代AML細胞と正常造血幹細胞に対する抗細胞活性評価





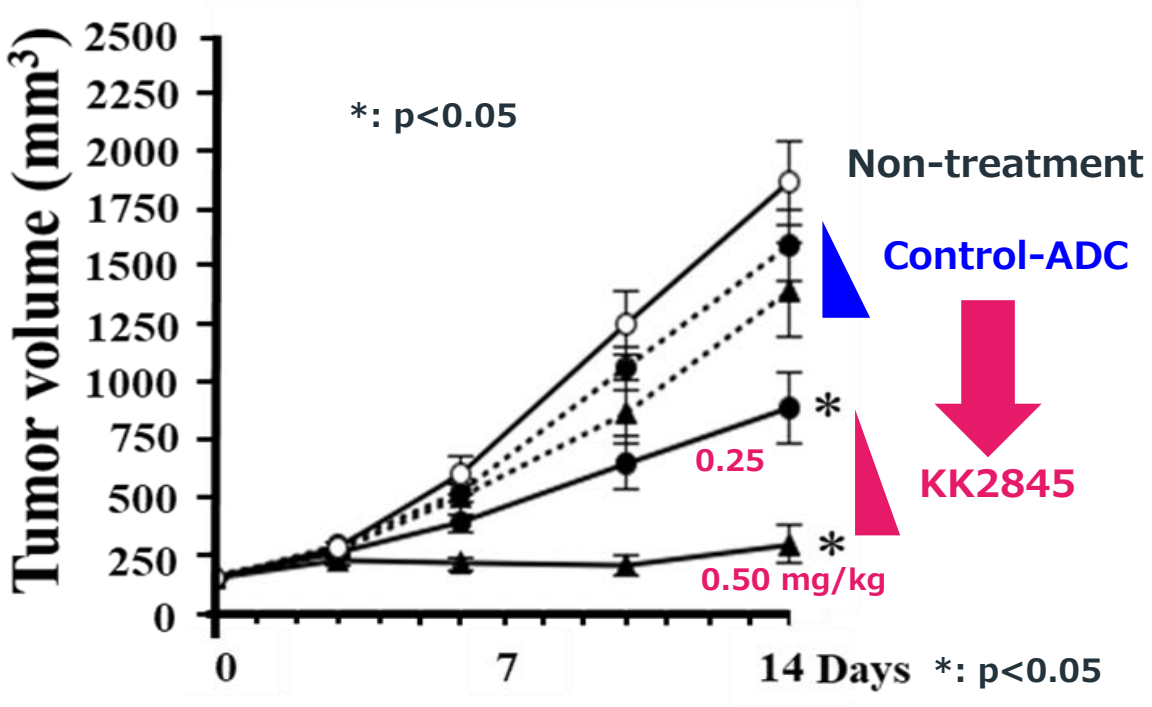
*未処置のコントロールの細胞数＝100% とした相対値

KK2845はCD33-ADCと比較して高い安全性＆同程度の薬効を示した

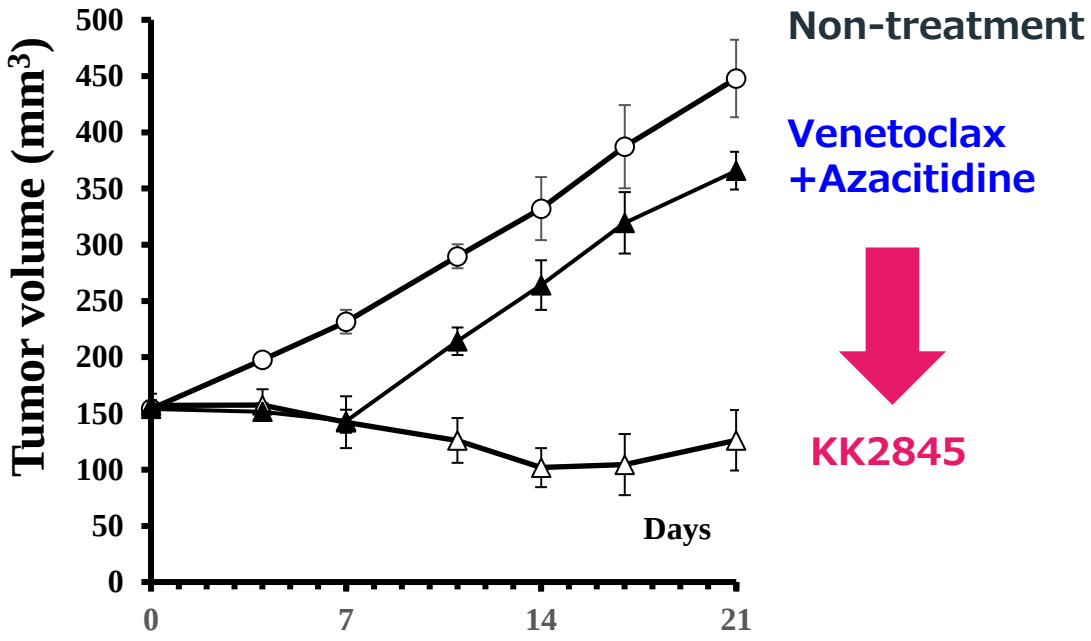
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

In vivo 抗腫瘍活性評価

AML細胞株CMK11-5（TIM-3陽性）マウスモデル



AML細胞株Kasumi-3（TIM-3陽性）マウスモデル

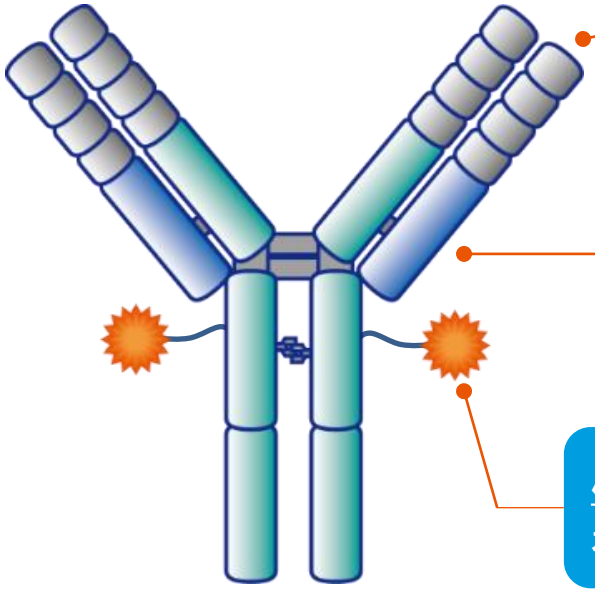


- KK2845の抗原選択的な抗腫瘍効果が認められた
- AML標準治療であるVenetoclax/Azacitidine耐性モデルにおいても、KK2845は強い抗腫瘍効果を示した

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

ADC研究開発戦略

協和キリンの抗体技術 × ADC技術 により血液がん・難治性血液疾患領域で新薬創出



標的抗原
バイオロジー
トランスレーショナルリサーチ

抗体
抗体パイプライン
自社技術・アセットあり

ペイロード・リンカー
オープンイノベーション活動による技術提携

#	現状・予定
KK2845	2024 Q3 P1開始
ADC-2	非臨床・CMCステージ 2025 Q4 P1開始予定
ADC-3	非臨床・CMCステージ
ADC-4	研究ステージ

- アカデミアと協和キリンの抗体技術を最大活用した共同研究
- 血液がん・難治性疾患に対して競争力のあるペイロード技術を持つパートナーと連携
- CDMOや技術パートナーと連携し、高品質なADCの製造を実施することが可能

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

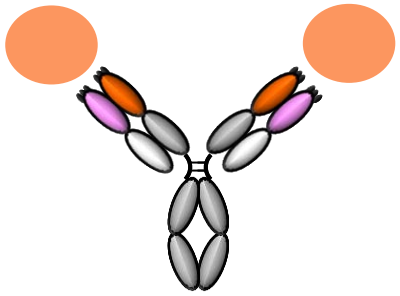
REGULGENT™

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

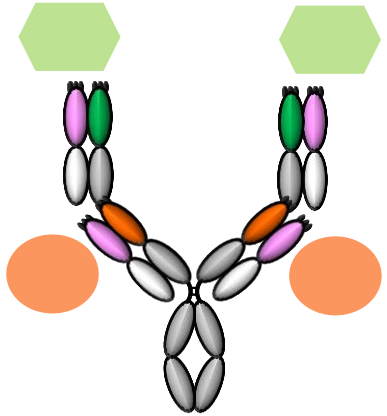
バイスペシフィック抗体技術開発の意義

通常のモノクローナル抗体には限界が指摘されている

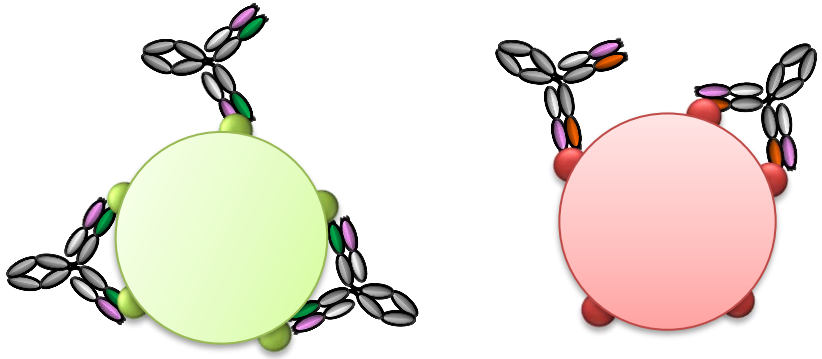
- 標的抗原の枯渇
- 薬効、耐性に対する限界の露呈
- 複数因子への作用が困難
- 標的選択性、副作用回避の限界



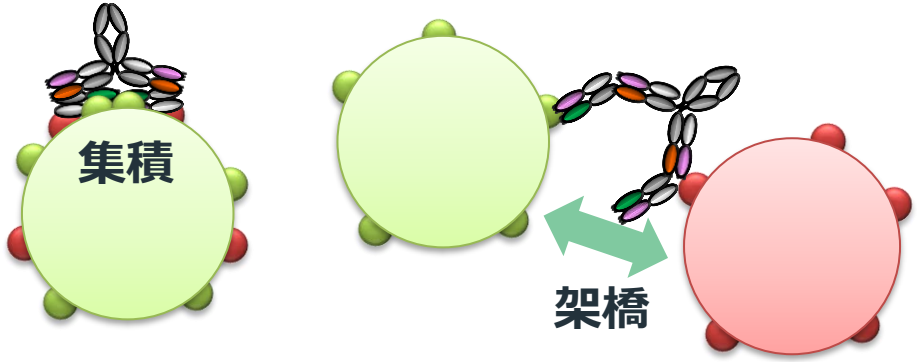
モノクローナル抗体（IgG）



バイスペシフィック抗体（例）



モノクローナル抗体（IgG）

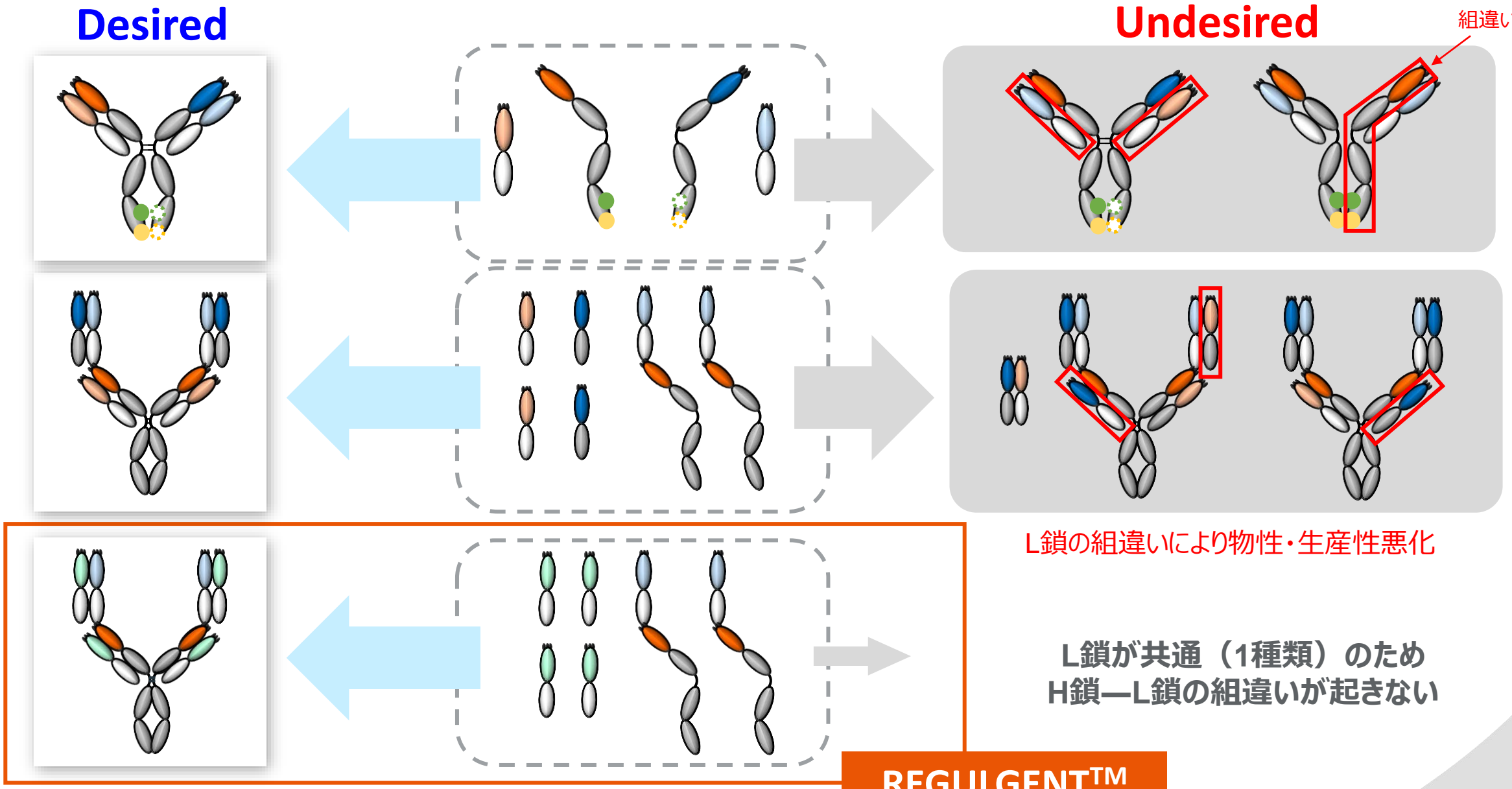


バイスペシフィック抗体（例）
より多様な結合様式を実現

バイスペシフィック抗体はモノクローナル抗体の限界を打破する技術として開発されている

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

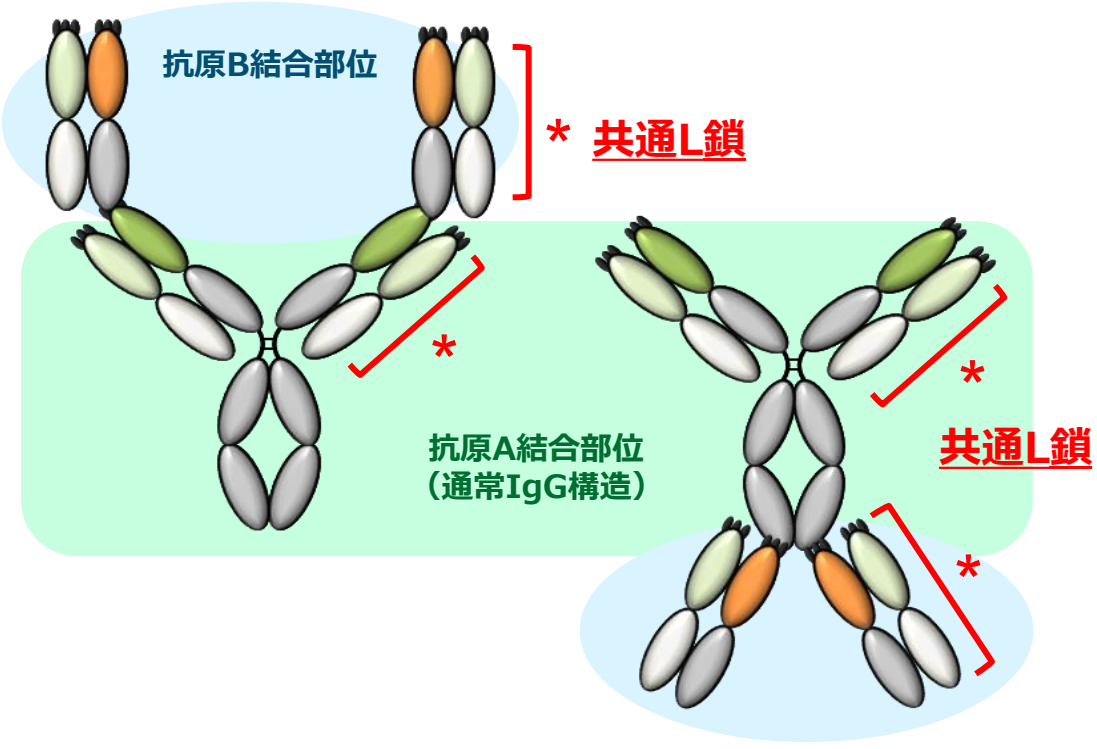
バイスペシフィック抗体の課題：物性と生産性



© Kyowa Kirin Co., Ltd.

REGULGENT™ について

バイスペシフィック抗体 一般的な特徴	• 作用：2種の抗原に結合することで、IgGではできない作用が可能（例：2種の細胞や分子の架橋） • 構造：L鎖非共通抗体の組み合わせ、あるいは抗体様分子の活用により構成



N末型　　C末型

REGULGENT™の特徴

シンプルな構造　免疫原性の最小化

- 共通L鎖(*)かつ天然型IgG配列のみを利用
- H鎖－L鎖の望まない組合わせが生じない均一性
- IgGと同等の物性と動態

2価×2価結合　N末/C末型の2種類

- 多彩な作用機序への展開が可能

安定した生産プロセスと扱いやすさ

- IgGと同等の生産性
- 従来の抗体製造プロセスの活用

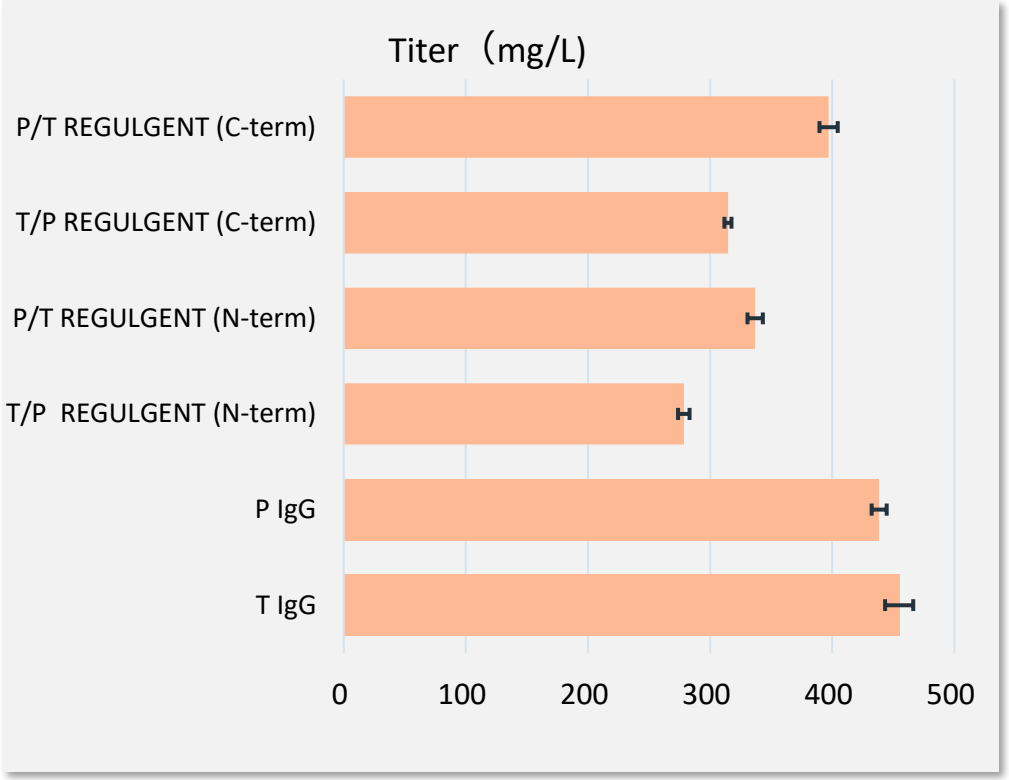
これまでの抗体研究の経験から生み出された独自のバイスペシフィック抗体技術

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

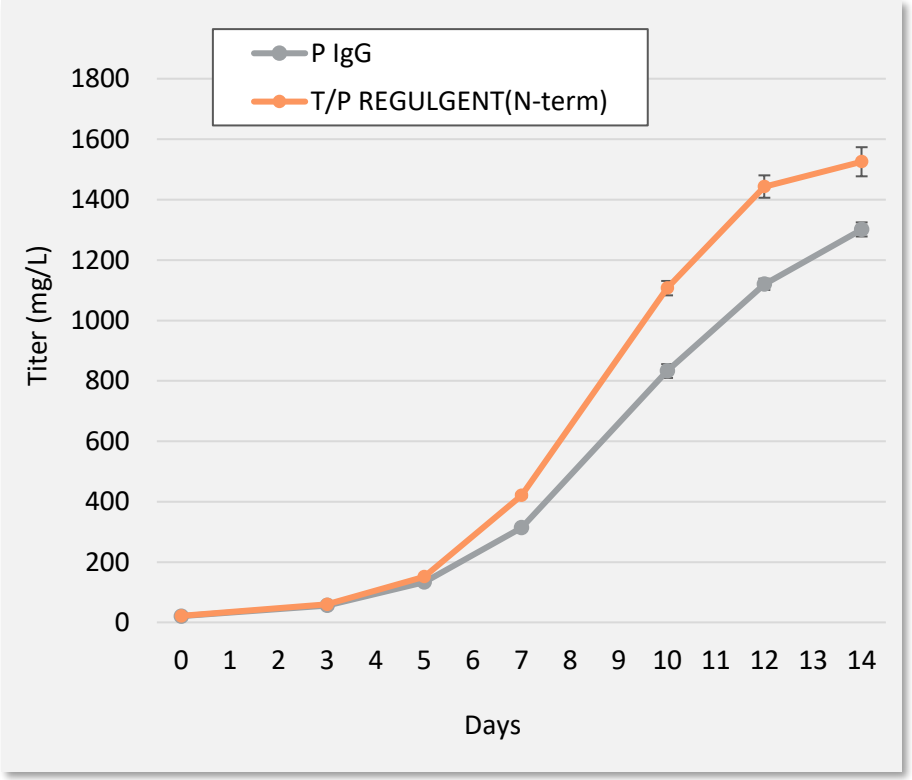
REGULGENT™ の生産性

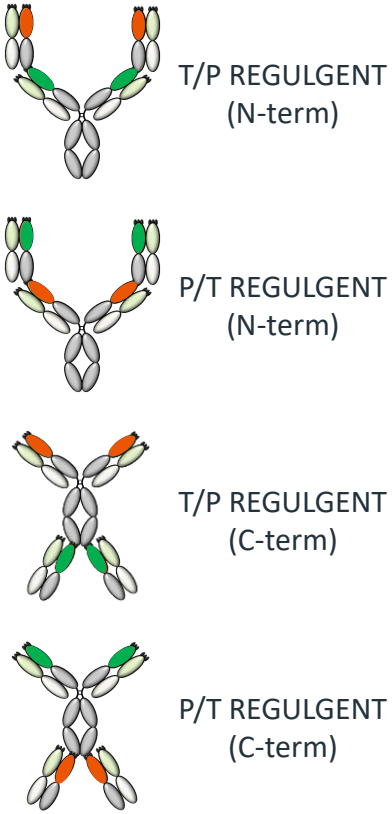
標的T : TRAIL-R2
標的P : PSMA

ExpiCHO-S™細胞を用いた一過性発現
（transfection後8日目）



CHO細胞を用いた安定発現





いずれもIgGと同等レベルの高い生産性を示した

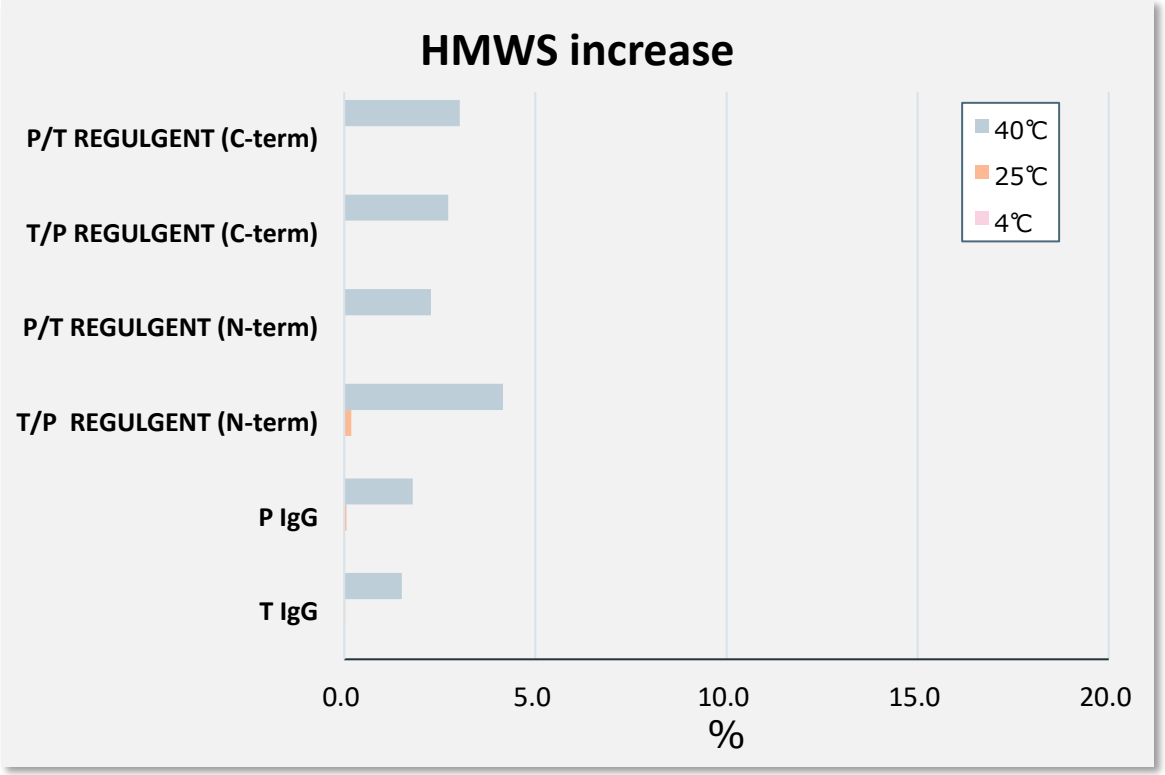
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

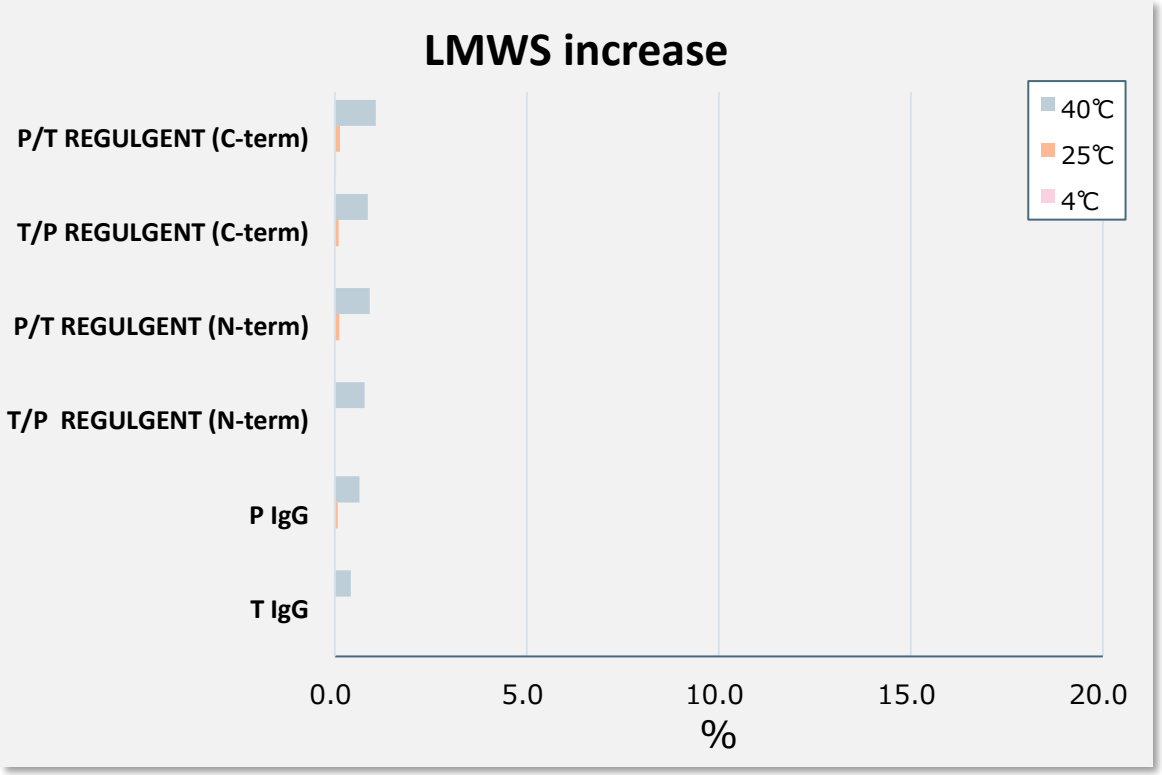
Protein Science. 2024;33:e5121.

REGULGENT™ の物性・安定性

4, 25, 40°Cに1か月保管し、HMWS（凝集体）およびLMWS（分解物）の増加量をゲルろ過クロマトグラフィーにて評価

HMWS	High-molecular-weight species
LMWS	Low-molecular-weight species



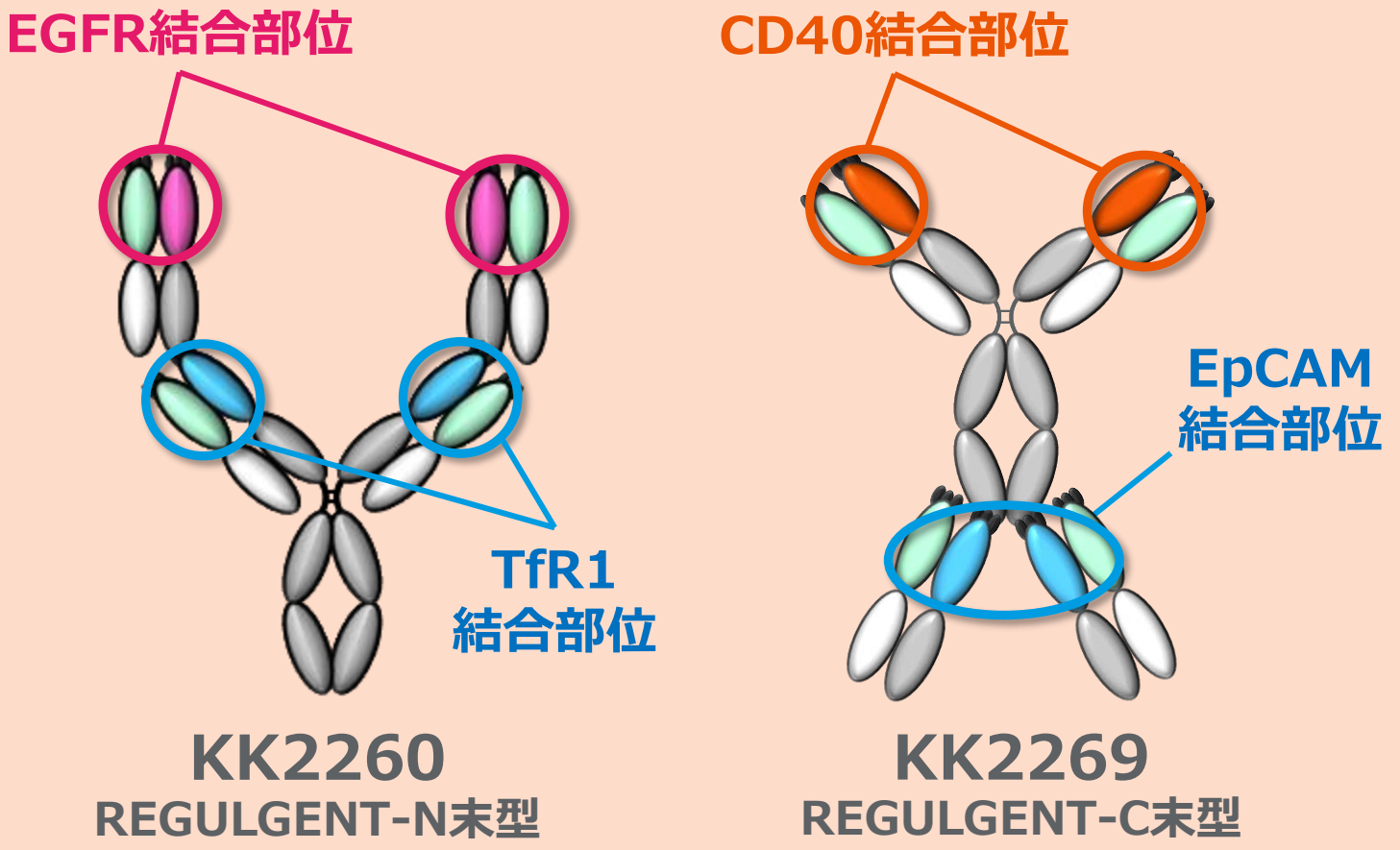


REGULGENT™ はIgGと同等レベルの良好な物性、高い安定性を示した

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Protein Science. 2024;33:e5121.

REGULGENT™技術 パイプライン



- **開発中の疾患**
  進行性または転移性固形がん
- **開発ステータス**
  P1進行中

今後も本技術の特性を生かした新規パイプライン創出を継続する

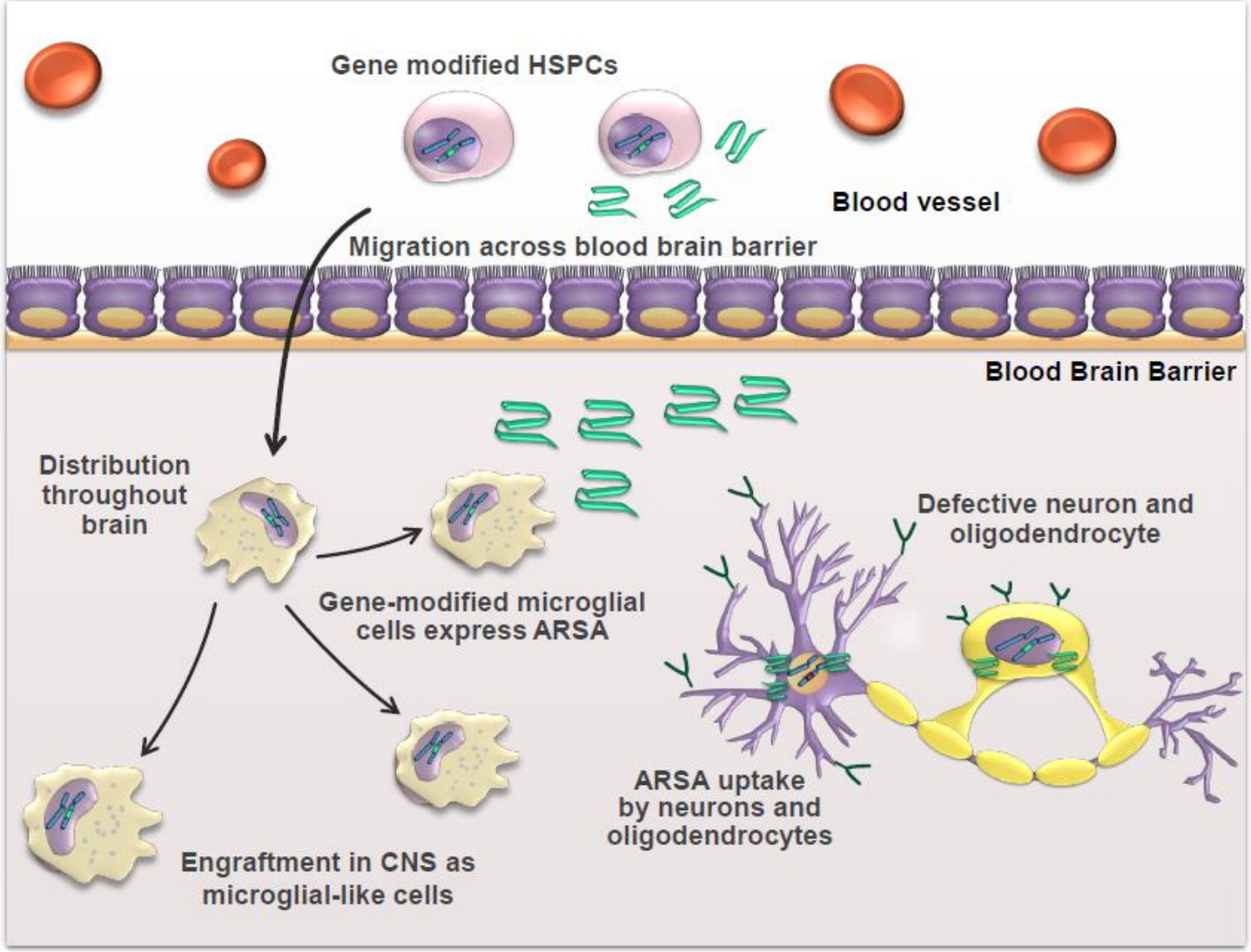
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

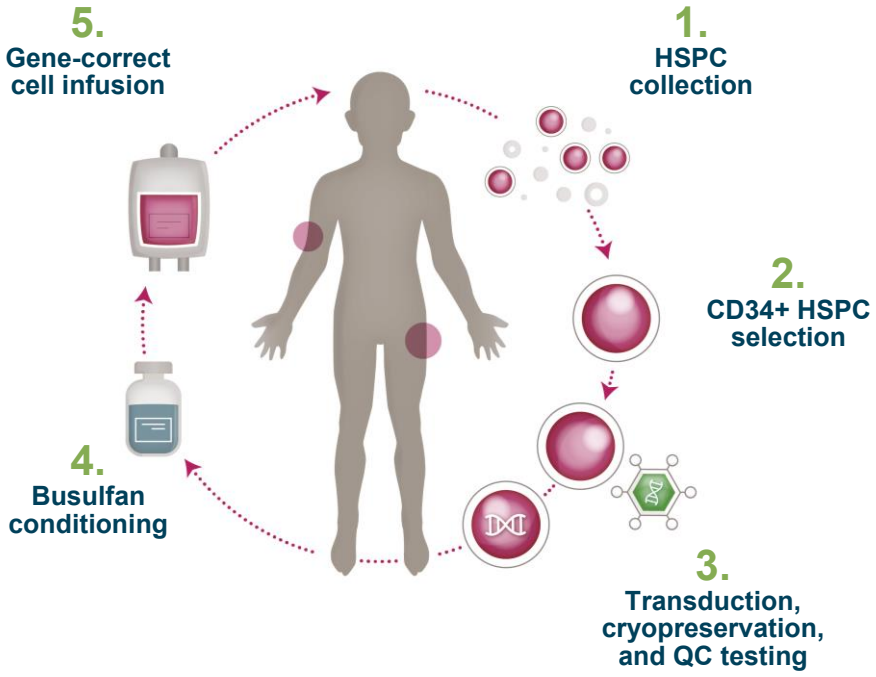
HSC-GT

- HSC-GT メカニズム
- Lenmeldy/Libmeldy
- OTL-203（ピボタル試験実施中）
- OTL-201（PoC試験実施中）

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

HSC-GT：神経代謝疾患の治療にむけて、タンパク質・酵素の中枢神経系への供給を実現





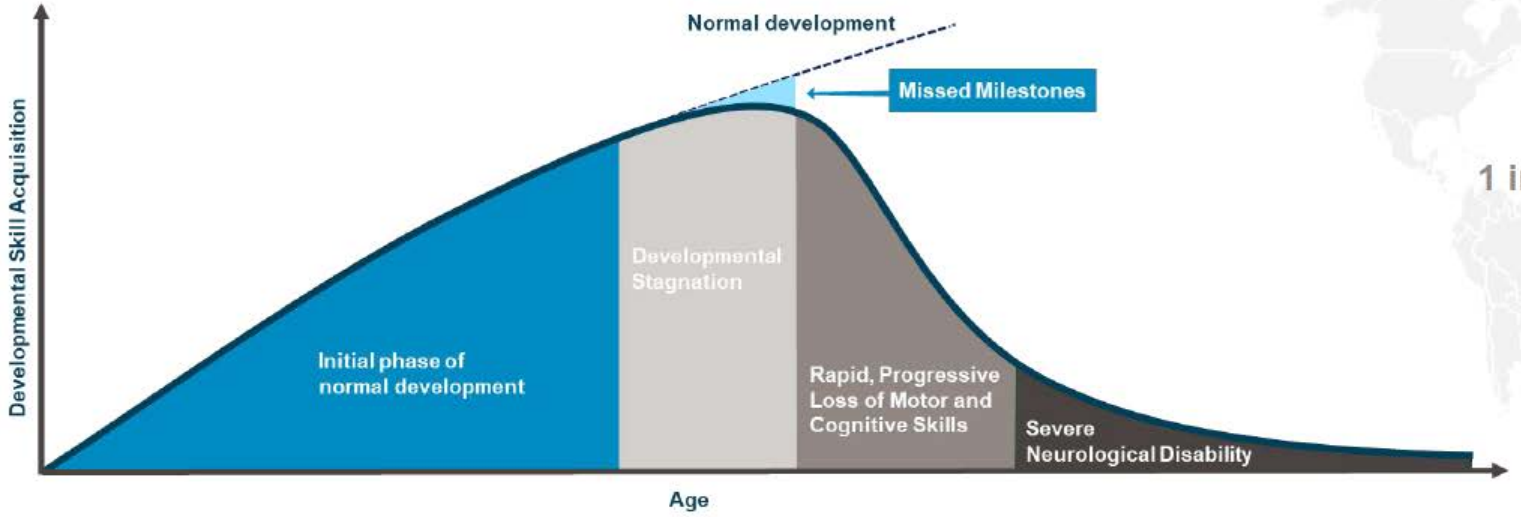
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Kyowa KIRIN

Metachromatic Leukodystrophy (MLD) – 非常に深刻な遺伝性疾患

Demyelinating lysosomal storage disorder caused by arylsulfatase A (ARSA) deficiency and subsequent accumulation of sulfatides in the CNS and PNS

Clinical Course of Early-Onset MLD



MLD Global incidence:

Estimated

1 in 100,000 live births[1,2]

MLD Classification

	Early Onset (<7 yrs)		Late Onset (≥7 yrs)	
	Late-infantile (LI)	Early Juvenile (EJ)	Late Juvenile (LJ)	Adult Onset
Age of onset	≤ 30 mo	> 30 mo to < 7yrs	7 to < 17 yrs	≥ 17 yrs
Genotype	Typically 0/0	Typically 0/R	Typically R/R	
ARSA Activity	Estimated residual ARSA enzyme activity *in vivo*			

1. Gieselmann V, Krageloh-Mann I. *Neuropediatrics*. 2010;41(1):1-6. 2. Bonkowsky JL, et al. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e185031.

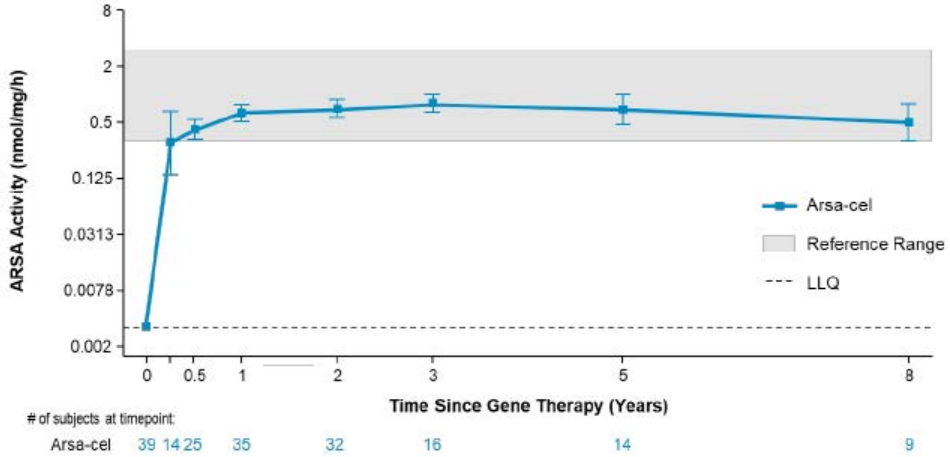
From ASGCT 27th Annual Meeting, Baltimore, MD

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

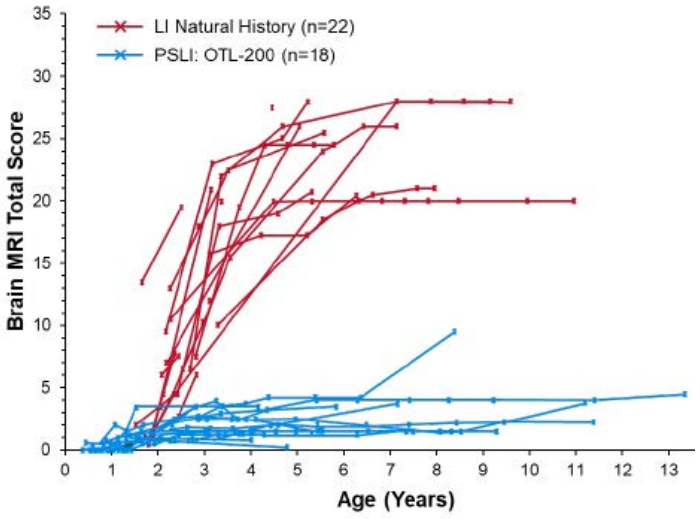
Results in Pre-Symptomatic Late Infantile (PSLI) patients

ARSA Activity in CSF*

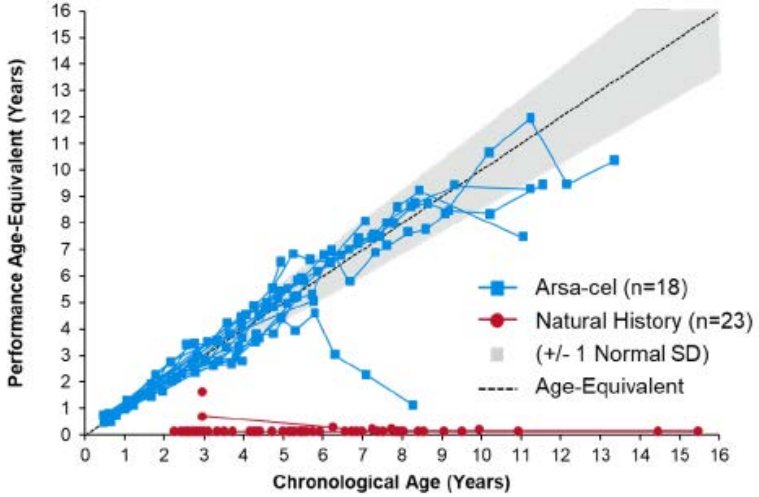
*Cerebrospinal fluid, 脳脊髄液



Brain MRI Total Score



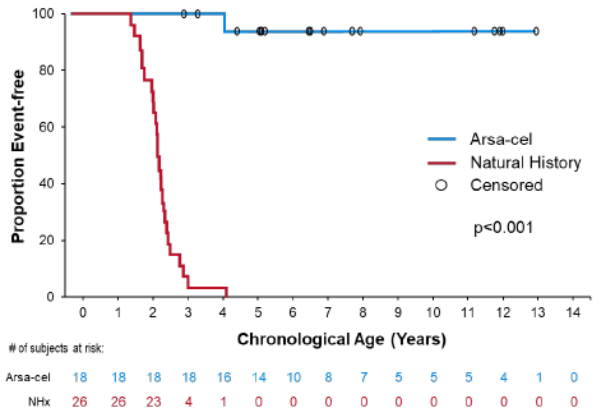
Cognitive Performance Age Equivalent



Motor and survival outcomes

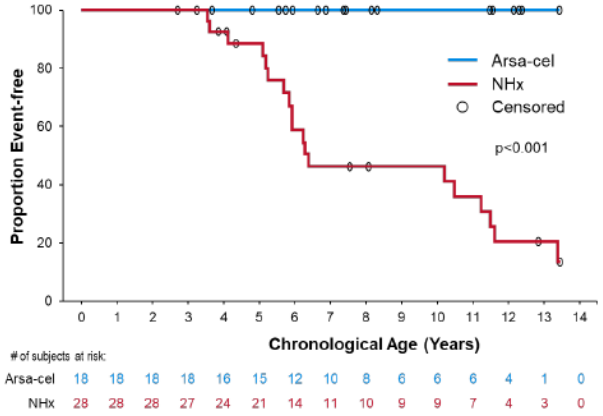
Motor Impairment Free Survival (MFS)

Interval from birth to first occurrence of GMFC-MLD ≥ 3* (unable to walk with or without support) or death



Overall Survival (OS)

Interval from birth to death from any cause



長期追跡調査（中央値6.66年、最長12.19年）の結果：

- Natural Historyと比較して、運動機能、認知機能、言語能力が正常範囲に保たれた
- 望ましいリスクベネフィットプロファイルと治療効果が継続していることが示唆された

From ASGCT 27th Annual Meeting, Baltimore, MD

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Kyowa KIRIN

OTL-203 – MPS-IH（Hurler症候群）疾患概要

MPS-IH - Disease snapshot

- 多臓器性神経代謝疾患で、認知、成長、骨格機能に影響を及ぼす
- 生後2年以内に診断され、平均余命は最大10年
- 現在の標準治療：同種造血幹細胞移植（Allogeneic HSCT）および/または酵素補充療法（ERT）　いずれの治療法も懸念点が存在
- 発症率：出生10万人あたり約1人　一部地域（米国など）で新生児スクリーニングが確立されている

Summary of the proof-of-concept (PoC) study

- 対象グループ: 適合する同種ドナーにアクセスできない、神経認知機能が保たれている（DQ/IQ ≥70）、移植に適したMPSIH症例（N=8）
- 評価項目：1年時の血中IDUA、1年、3年、5年時の成長速度、運動機能、1年、3年、5年時の脊椎MRスコア

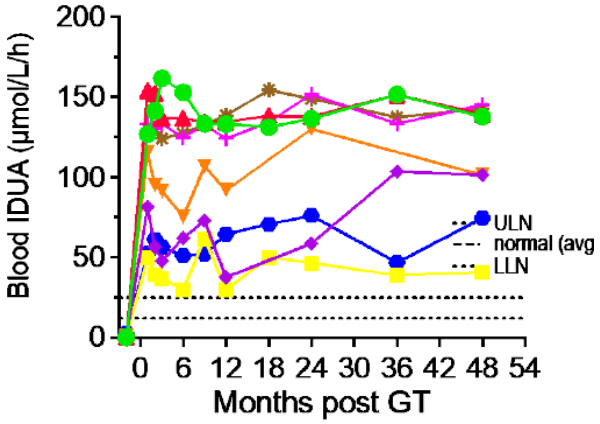
Gentner, … & Bernardo. N Engl J Med2021

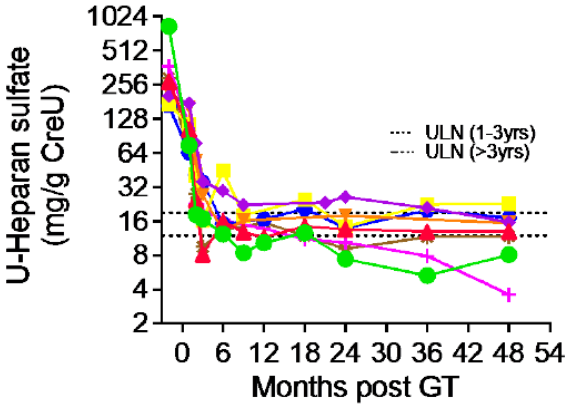
From ASGCT 27th Annual Meeting, Baltimore, MD

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

試験結果：生化学 および 初期臨床データ

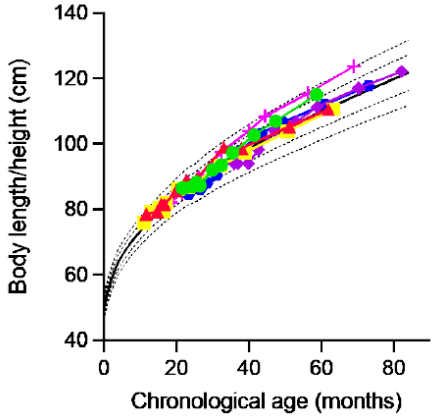
Biochemical outcome after GT



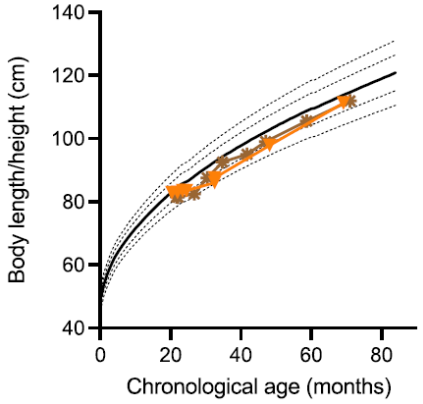


Auxological parameters after GT

Growth charts males



Growth charts females



3rd
15th
50th
85th
97th
WHO percentiles

[Short stature defined as height -2 SDS]

Standing & sitting kyphosis after GT

From ASGCT 27th Annual Meeting, Baltimore, MD

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

OTL-201 – MPS-IIIA (Sanfilippo症候群A型)

MPSIIIA - Disease snapshot

- サンフィリッポ症候群A型；SGSH遺伝子の病原性変異
- 基質であるヘパラン硫酸の蓄積により、重篤な中枢神経系の変性が生じ、身体的な症状も一部現れる
- 重度の表現型は3歳から発現が遅れ、その後、認知の低下、行動の障害、技能の喪失、最終的に死に至る
- 有効な治療法は存在しない
- 発生率：出生10万人あたり約1人

Summary of the ongoing PoC study

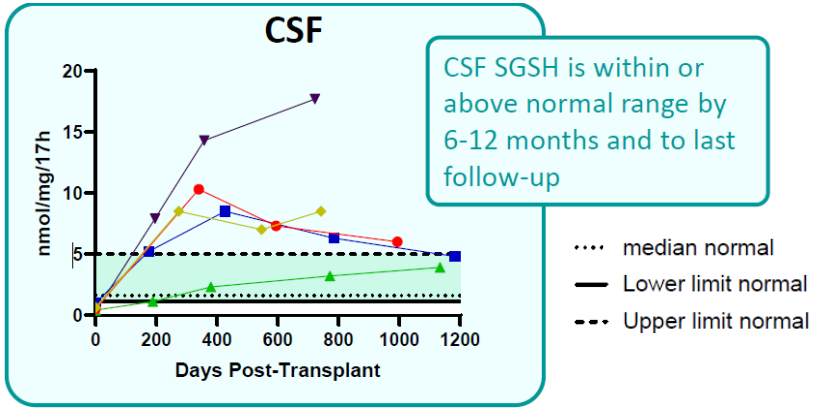
- 重症で進行が急速なMPSIIIA患者5名を募集
- 未治療/プラセボ/比較患者は含まず、歴史的コホートと比較する予定
- 主要評価項目：安全性と忍容性、白血球における活性による生物学的有効性
- 副次および探索的評価項目：全生存期間（OS）、CSF/血漿/尿中のヘパラン硫酸、CSF/血漿/PBMCおよびサブポピュレーションにおけるSGSH、認知機能への効果、行動、適応機能、QOLおよび家族への影響

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

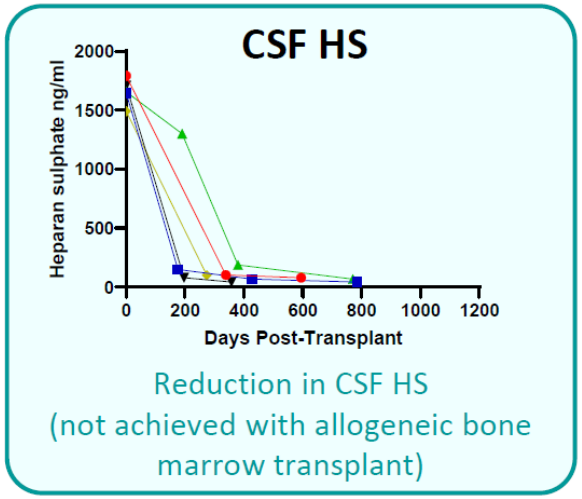
Kyowa KIRIN

初期生化学および臨床データ

SGSH activity



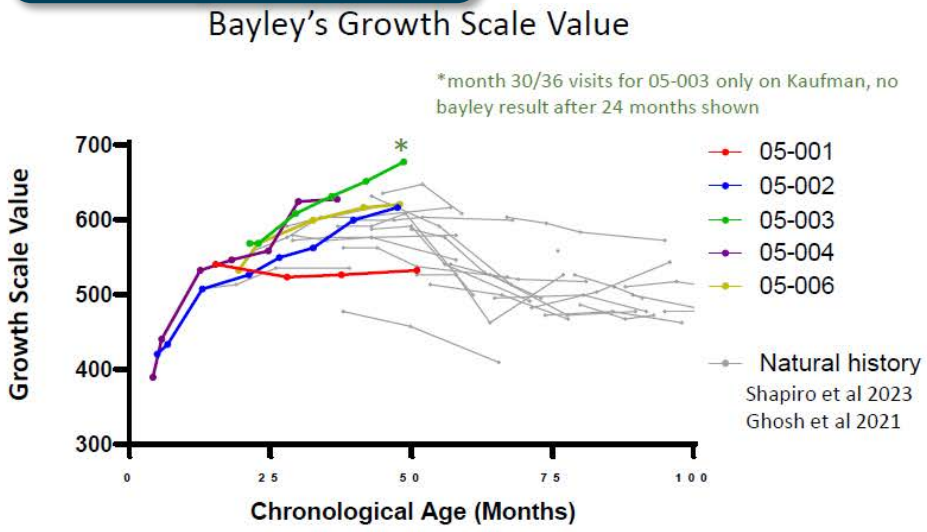
Heparan sulphate

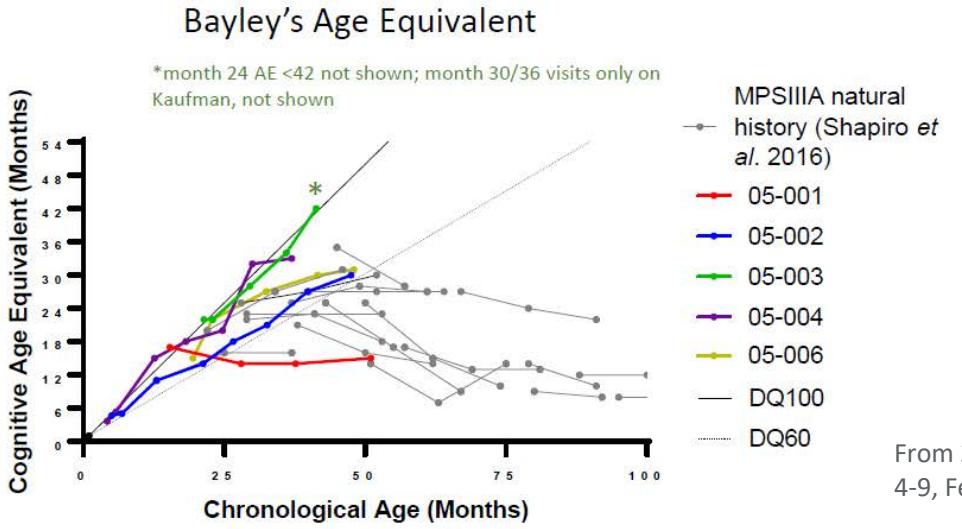


試験参加症例の早期フォローアップの結果：

- 5人中4人の患者で治験薬投与後に技能の向上を確認
- 未治療のMPS-IIIAでは見られない発達の向上（発語の獲得（多少の遅れあり）、排尿制御、複雑な遊び）も認められた

Neurocognitive outcomes





From 20th Annual WORLD*Symposium*™
4-9, February, 2024, San Diego, CA

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

まとめ

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Story for Vision 2030に基づく研究開発戦略イメージ

Kyowa KIRIN

疾患サイエンス：注力する疾患領域

- 骨・ミネラル
- 血液がん・難治性血液疾患
- 希少疾患

疾患のUMNおよび原因やメカニズムを深耕、治療実現に向けた分子・細胞制御機構の追求

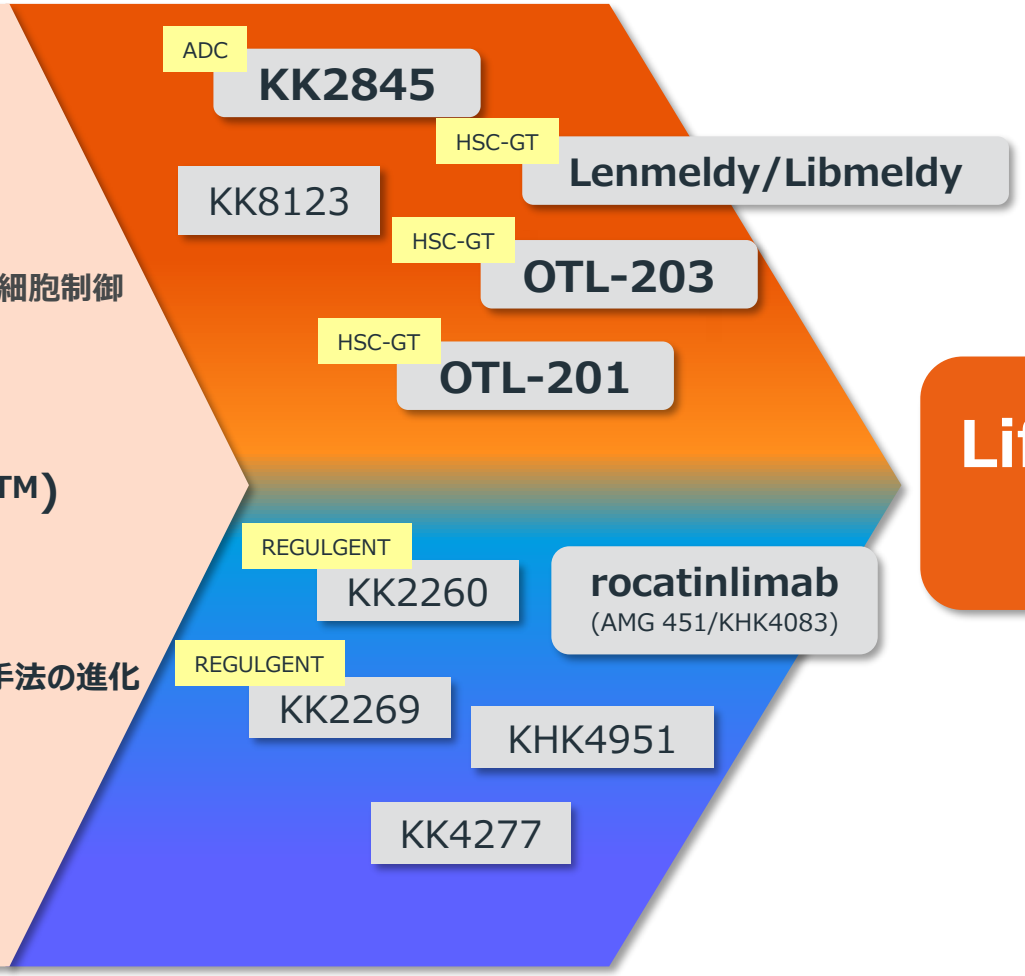
創薬テクノロジー：革新的モダリティの強化

- バイスペシフィック抗体技術（REGULGENT™）
- 抗体薬物複合体（ADC）
- 造血幹細胞遺伝子治療（HSC-GT）

治療実現に最適なモダリティの応用、AIやデータサイエンスによる創薬手法の進化

外部との連携

- オープンイノベーション
- パートナリング



Life-changingな価値の創出

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

Story for Vision 2030

Life-changingな価値を創出・提供するための戦略

疾患サイエンス

注力する疾患領域：骨・ミネラル、血液がん・難治性血液疾患、希少疾患

- 疾患のUMNおよび原因やメカニズムを深耕
- 治療実現に向けた分子・細胞制御機構の追求

創薬テクノロジー

革新的モダリティの強化：先進的抗体技術、造血幹細胞遺伝子治療

- 治療実現に最適なモダリティの応用
- AIやデータサイエンスによる創薬手法の進化

外部との連携

- オープンイノベーション
- パートナーリング

Life-changingな価値の創出

自社で注力する疾患領域のアセット

戦略的パートナリングアセット*

自社での価値提供
自社の強みを最大限活かし開発された製品を、グローバルで展開する

共同での価値提供
自社とパートナーの強みとの掛け合わせによる価値最大化を目指す

完全導出
最適なパートナーへの導出により、開発品の価値を最大化し、患者さんにより早くお届けする

＊ 注力する疾患領域以外のアセットを戦略的パートナーリングアセットとし、パートナーとの連携で価値最大化を実現する

Kyowa KIRIN