

KHK4951

(Tivozanibのナノクリスタル点眼剤)

R&D Day, Kirin Holdings
Kyowa Kirin Co., Ltd.
SHINYA HORITA

The logo for Kyowa Kirin, featuring a stylized 'K' inside a circle followed by the text 'KYOWA KIRIN' in a bold, sans-serif font.

KYOWA KIRIN

適応疾患

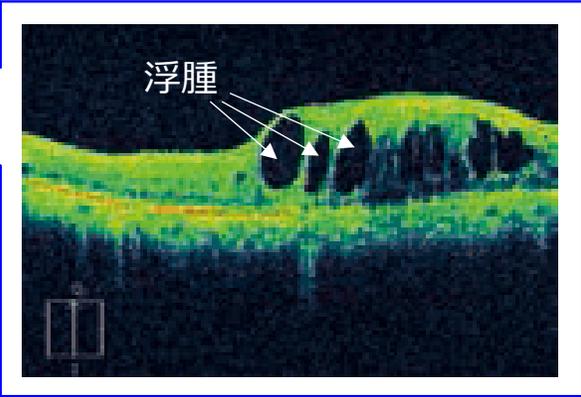
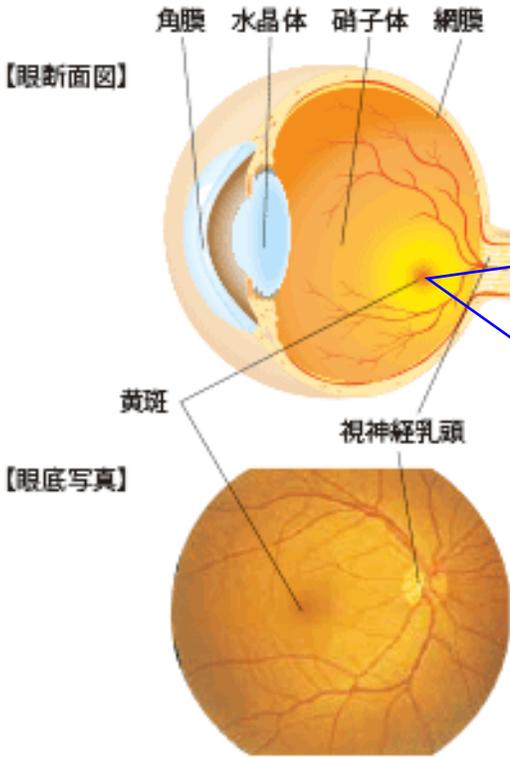
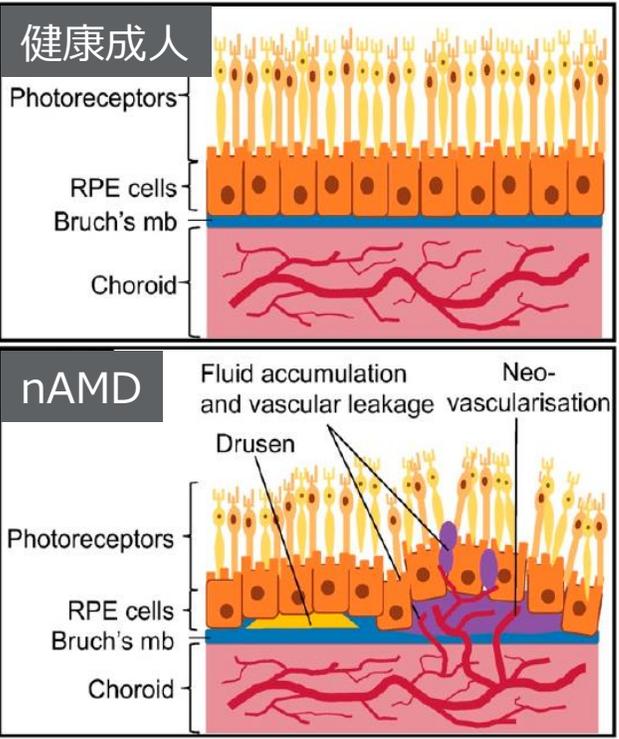
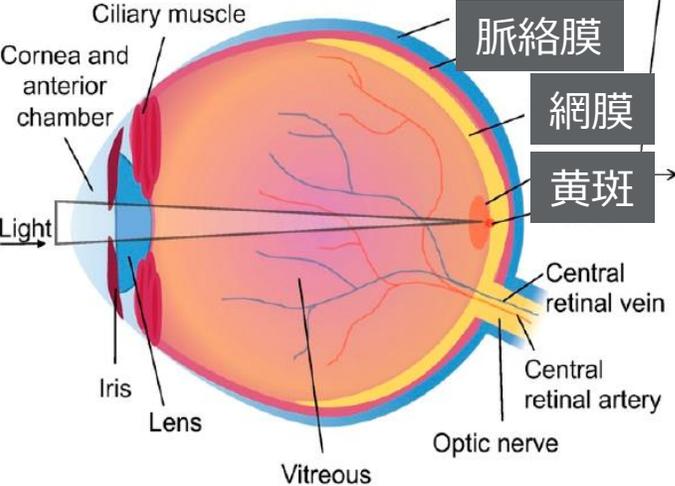
滲出型加齢黄斑変性 (nAMD)

- 異常な脈絡膜血管新生により黄斑組織が障害を受け、**視力が低下**
- 網膜色素上皮細胞からの過剰なVEGF¹産生が原因の一つ
- 治療患者数：国内 約20万人、グローバル 約160万人

糖尿病黄斑浮腫 (DME)

- 高血糖により、VEGF¹を含む様々な炎症性サイトカインが上昇することで網膜組織の血管が障害を受け、網膜浮腫が生じて黄斑組織が障害され、**視力が低下**
- 治療患者数：国内 約14万人、グローバル 約130万人

Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(13), 4627



<https://www.jsod.jp/ippan/index.html>

1. Vascular endothelial growth factor, 血管内皮増殖因子

-標準治療- 抗VEGF薬の硝子体内注射

- 侵襲性の高い投与経路
- 硝子体内注射のための頻繁な通院と手術は患者に大きな負担となる。
- 一部の医師や患者は硝子体内注射の施術を実施・受けることができない。



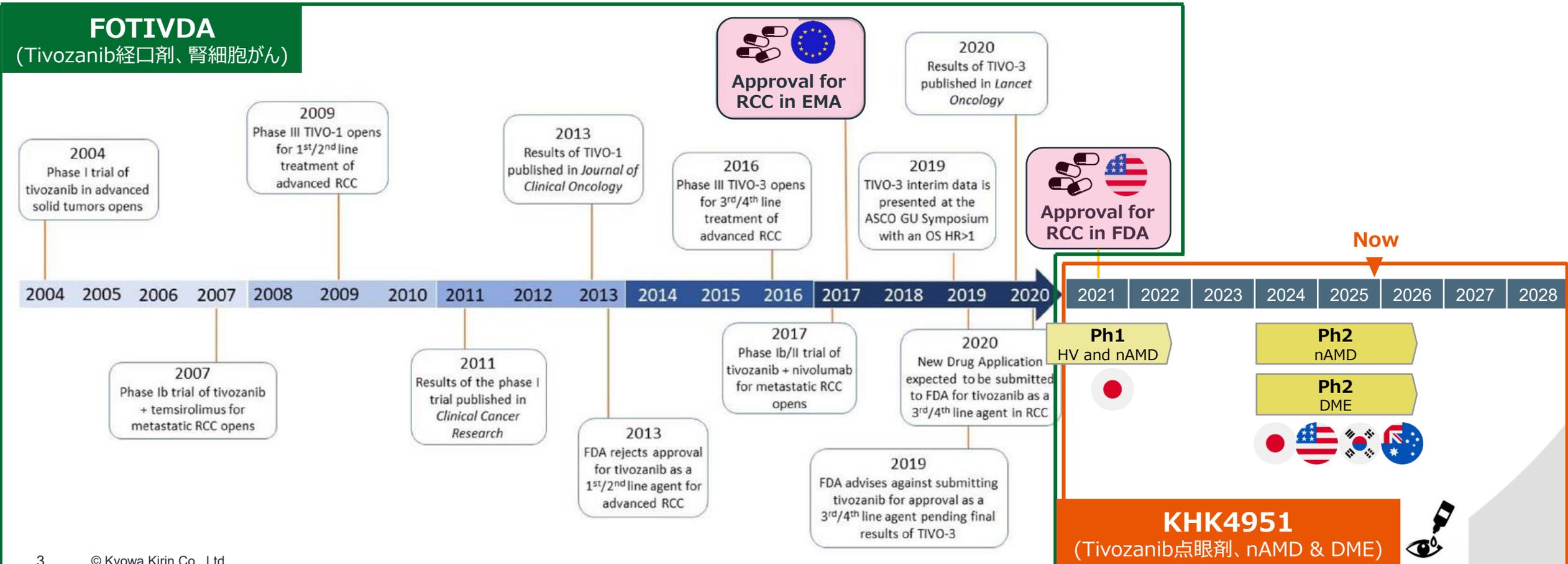
Lancet 2012; 379: 1728-38



nAMD patient journey mapping by IDEA Pharma (2023)

Tivozanibの開発ストーリー

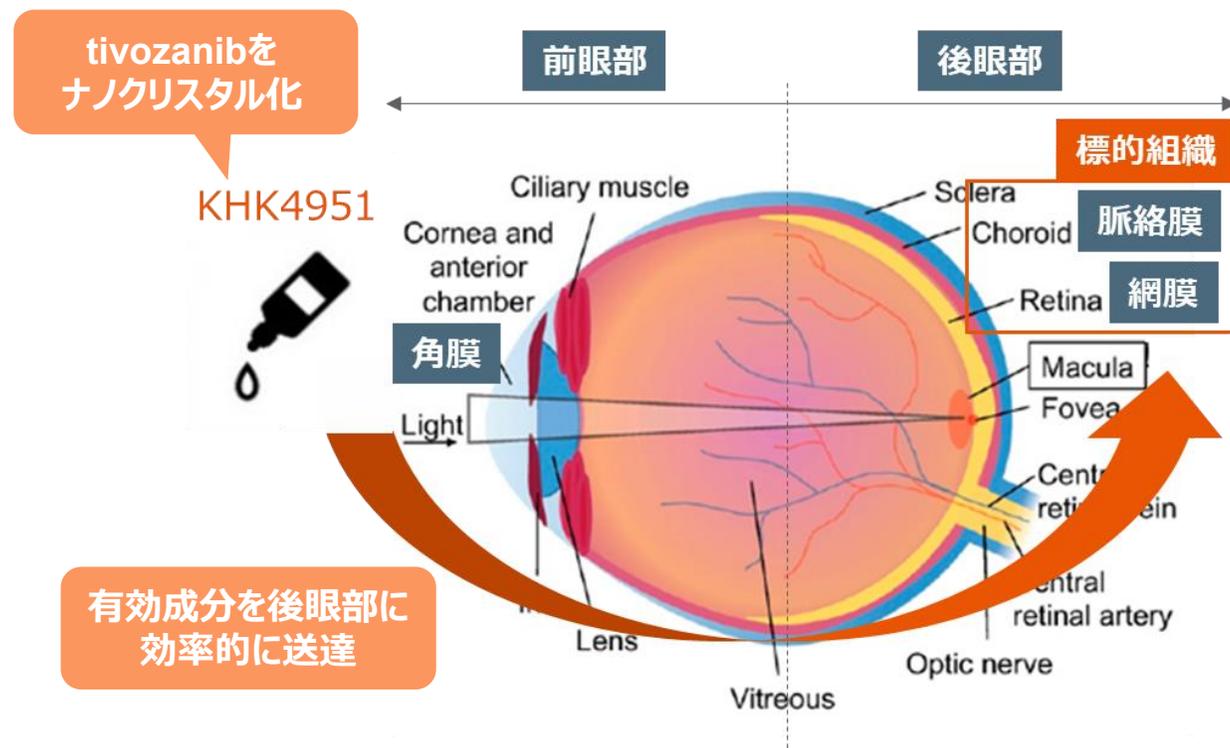
- Tivozanibは協和キリンが創製した強力な低分子VEGFR阻害剤
- 協和キリンは、2006年に米国・EUにおけるtivozanibの開発販売権をAVEO Oncology社にライセンスアウト。AVEO Oncology社がtivozanib経口剤を腎細胞がんにおいて上市
- 協和キリンは、2019年にAVEO Oncology社からtivozanibの眼科を含む非腫瘍領域の権利をライセンスバックし、網膜硝子体疾患を対象に「tivozanibのナノクリスタル点眼薬」としてKHK4951を開発中



KHK4951: Tivozanibのナノクリスタル化点眼剤

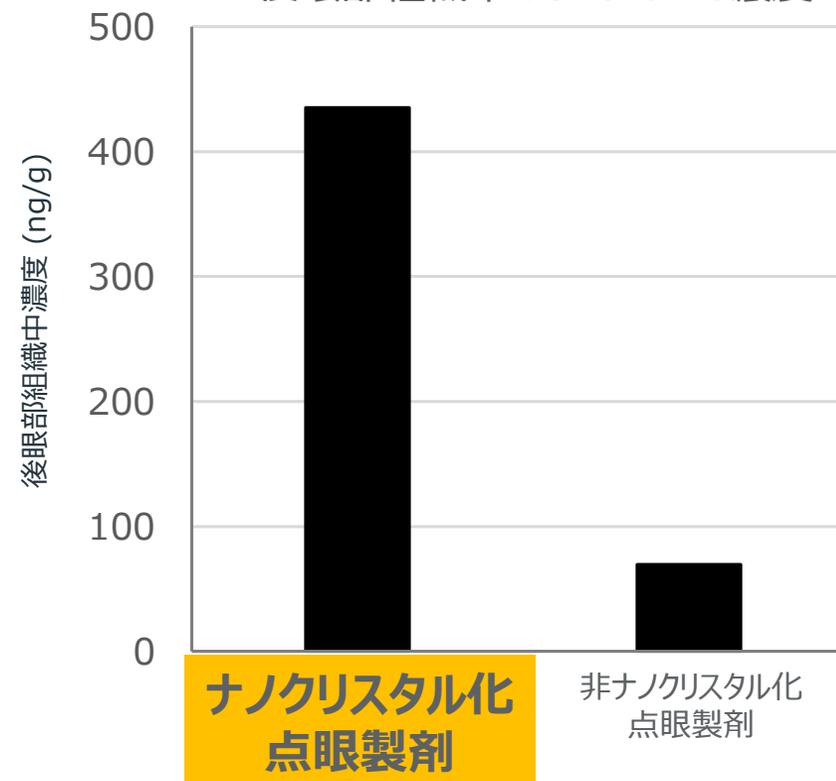
協和キリンが開発したtivozanibのナノクリスタル点眼処方により、有効成分をターゲット組織である後眼部へ効率的に送達

薬剤コンセプト



実験結果

同用量をラットへ点眼投与したときの後眼部組織中のtivozanib濃度



J Ophthalmol. 2015;2015:820605. (一部改変)

第1相試験：試験デザイン

被験者

- 健康成人、nAMD患者

主要評価項目

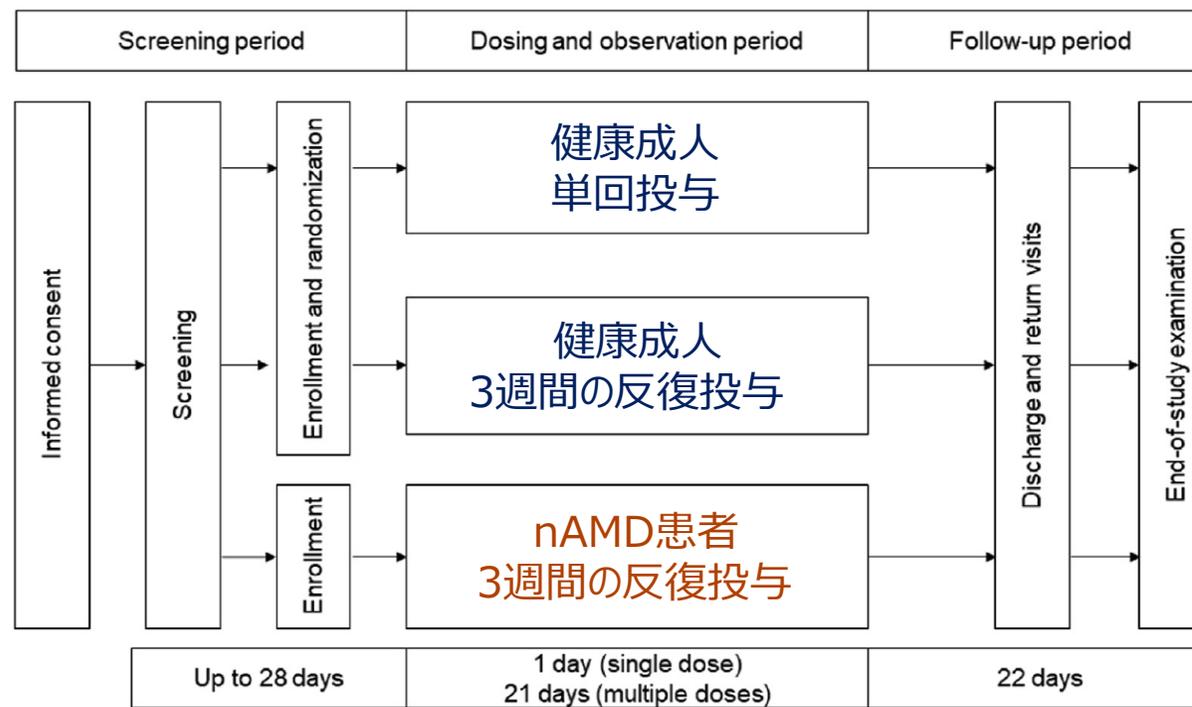
- 安全性、及び、忍容性

副次評価項目

- 薬物動態、及び、短期の反復投与時の有効性

試験デザイン

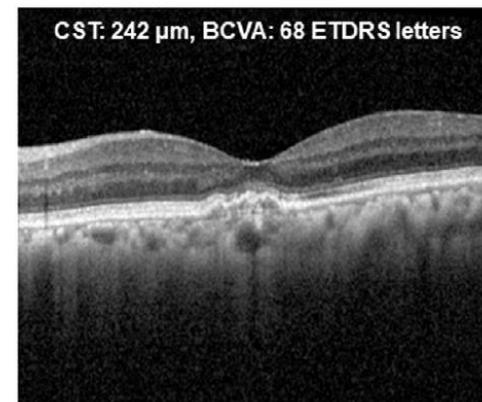
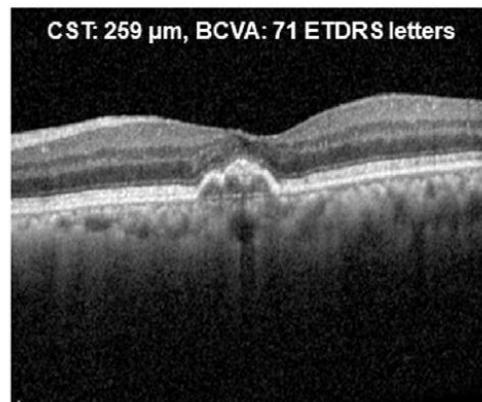
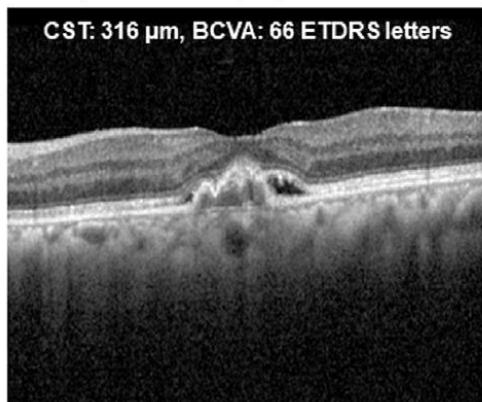
Figure 1. Study design. nAMD = neovascular age-related macular degeneration.



第1相試験：網膜組織の解剖学的な改善

一部のnAMD患者において、KHK4951の3週間の点眼投与で網膜浮腫の低減又は消失が認められた。

Patient C (Cohort 3 Step 1)



Patient D (Cohort 3 Step 2)



Enrollment (Day 1)

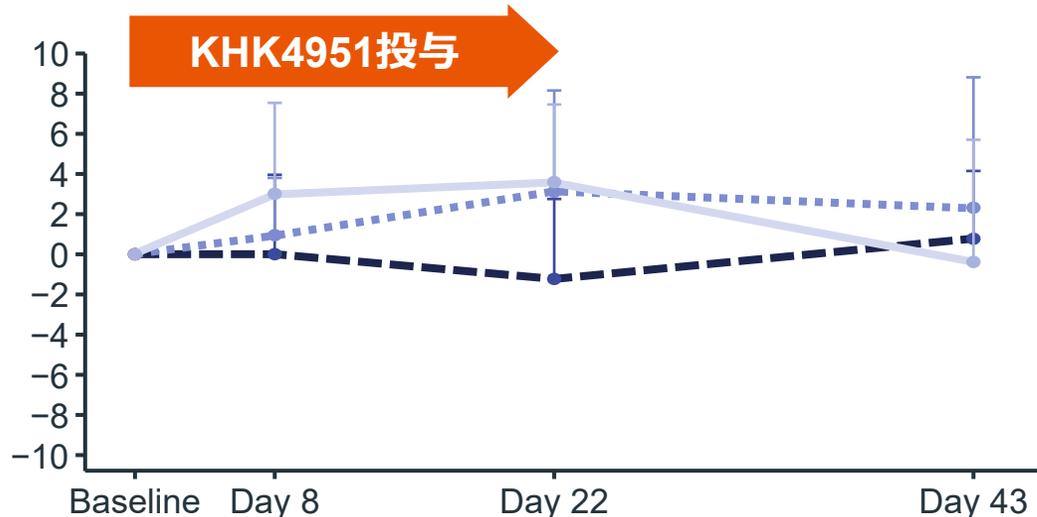
Day 22

Day 43

第1相試験：最高矯正視力

nAMD患者へのKHK4951の3週間の点眼投与において、最高矯正視力（平均値）は維持された。

最高矯正視力のベースラインからの
変化量 (平均値 + SD)
(letters)



	Mean BCVA baseline (letters)	Mean BCVA change at Day 22 (letters)
0.5 w/v%, 1 drop	61.6 ± 16.17	+3.6 ± 3.87
1.0 w/v%, 1 drop	75.2 ± 13.66	+3.1 ± 5.00
1.0 w/v%, 2 drops	76.2 ± 10.59	-1.3 ± 4.03

nAMDに対する開発薬のパイプライン

KHK4951は、nAMDに対する唯一の点眼剤として、最新のレビュー論文に掲載された。



www.nature.com/eye

REVIEW ARTICLE OPEN

Check for updates

Exploring new horizons in neovascular age-related macular degeneration: novel mechanisms of action and future therapeutic avenues

Jonathan D. Shirian^{1,2}, Priya Shukla^{1,2,3} and Rishi P. Singh^{2,3,4,5}

© The Author(s) 2024

Table 2. Future therapeutic agents.

Class	Name	Structure	Target	Method of delivery
Gene therapy	RGX-314	AAV8 vector expressing a ranibizumab like Fab	VEGF-A	Subretinal/Suprachoroidal
	Ixoberogene soroparvovec (Ixo-vec)	AAV.7m8 vector encoding the aflibercept protein	VEGF-A, VEGF-B, PGF	IVT Injection
	4D-150	AAV vector (R100) expressing both aflibercept and a VEGF-C inhibitory miRNA	VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, PGF	IVT Injection
Anti-VEGF related	OPT-302	Recombinant fusion “trap” protein consisting of three extracellular ligand-binding domains of VEGFR-3	VEGF-C and VEGF-D	IVT Injection
	BI 836880	Bispecific nanobody*	VEGF-A, Ang-2	IVT Injection
	Tarcocimab tedromer (KSI-301)	IgG1 anti-VEGF antibody biopolymer conjugate	VEGF-A	IVT Injection
Tyrosine kinase inhibitor	EYP-1901	Selective tyrosine kinase inhibitor	VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, PDGF	IVT Injection
	OTX-TKI	Small molecule tyrosine kinase inhibitor	VEGFR-1, 2, and 3	Intravitreal bioresorbable hydrogel implant
	CLS-AX	Small molecule tyrosine kinase inhibitor	VEGFR-1, 2, and 3	Suprachoroidal space microinjector
	KHK4951	Small molecule tyrosine kinase inhibitor	VEGFR-1, 2, and 3	Eye drop
Other	UBX1325	Small molecule inhibitor	Bcl-xL	IVT Injection
	Restoret (EYE103)	Tri-specific Wnt agonist antibody	VEGFR-1, 2, and 3	IVT Injection

Exploring new horizons in neovascular age-related macular degeneration: novel mechanisms of action and future therapeutic avenues | Eye

KHK4951 : Life-changing valueの提供を目指して

- 協和キリンは、nAMD患者及びDME患者に対するLife-changingな価値を提供するため、KHK4951 (tivozanibのナノクリスタル点眼剤) を開発中
- 2025年12月現在、nAMD及びDMEに対するグローバルPh2試験を実施中

2025年10月30日現在

開発中の疾患*1	開発ステータス	市場規模*2	患者さんの数*3
滲出型加齢黄斑変性	P2 (日・米)	5000億円-1兆円	3810K
糖尿病黄斑浮腫	P2 (日・米)	5000億円-1兆円	3470K

*1 本資料の発表時点で開発中の疾患であり、最終的に規制当局から承認される適応症とは異なる可能性があります。*2 「開発中の疾患」に対する全製品の総和を基に当社が独自に推計した市場規模です-*3 当社独自の推計値です。