

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書



## I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）原発性眼内悪性リンパ腫に対するブルトンキナーゼ阻害剤による医師主導による第Ⅱ相二重盲検比較試験

（英 語）A Physician-Led Phase II Double-Blind Comparative Study of Bruton Kinase Inhibitors for Primary Intraocular Malignant Lymphoma

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日（予定）

研究開発代表者 氏名：田岡和城  
Kazuki Taoka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人東京大学 医学部附属病院 希少難病疾患治療開発実践講座 特任准教授 田岡 和城  
（英 語）Clinical application for Development of Therapy for Rare and Intractable Diseases Clinical application for Development of Therapy for Rare and Intractable Diseases,  
The University of Tokyo Hospital

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等  
和文：2 ページ以上

背景；眼内悪性リンパ腫は、眼疾患の中でも最も生命予後の悪い難治性疾患であり、脳中枢神経系へ 60～80%と高率に浸潤する。そのため、5 年生存率は 30%～40%であった。発症率は年間 100 万人に 4.6 人と希少がんであり、標準治療は確立されていないアンメットニーズの疾患である。我々は、眼内悪性リンパ腫の病態を解明するために、2009 年から収集した眼内悪性リンパ腫の患者の患者検体から遺伝子解析を行い、MYD88、CD79B などの遺伝子変異が 85%と高率に認められるという知見を得た。MYD88 および CD79B 遺伝子変異は、ブル

トンキナーゼカスケードを活性化させることが分かった。ブルトンキナーゼカスケードの特異的阻害剤であり、優れた中枢移行性を有する Bruton 型チロシンキナーゼ阻害剤 (BTK 阻害剤)「チラブルチニブ」を候補薬剤とした。本剤は MYD88 および CD79B 遺伝子変異に起因するシグナル伝達を特異的に阻害することから、中枢への再発予防法として高い効果が期待できる。これまでに、研究代表者は、2018 年度、AMED 革新的医療シーズ実現化事業 臨床研究中核病院の機能を活用した若手研究者によるプロトコール作成研究に採択され、プロトコールを作成した。さらに、2019 年度-2021 年度 AMED の革新がん (若手研究課題) がん予防・診断・治療法等の開発に関する臨床研究に採択され、事業を進めてきた。2020 年 3 月 24 日に PMDA との対面助言を行いプロトコールの同意を得た。本研究課題では、眼内悪性リンパ腫の再発抑制を目的とした BTK 阻害薬の医師主導治験を国内の 12 大学病院のオールジャパン体制で行う。当該試験においては、2019 年に眼内悪性リンパ腫の患者会が発足し、治療開発に対する強い要望と後押しを受けたことが、本医師主導治験の立案・着手に至る経緯となった。本研究は患者会からの強い要望を受けて立案された研究であり、研究計画段階から患者・家族との意見交換を継続して実施した。希少がん領域における患者参画型研究 (PPI) の先進事例として意義が大きい。

研究実施成果；我々は、血液中から中枢への移行が 80%以上と髄液移行が良好な疾患特異的遺伝子の阻害剤である Bruton 型チロシンキナーゼ阻害剤 (BTK 阻害剤) を用いて中枢への再発を抑制することを目的とした医師主導多施設共同医師主導臨床試験 (<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031400383>) を行った。医師主導多施設共同試験の体制は、全国の眼内悪性リンパ腫の診療を多く行っている施設で眼科と血液内科の連携が可能な施設において本治験の参加協力を打診し、12 施設 (北海道大学、自治医科大学、さいたま医療センター、東京大学、東京医大、東京医科歯科大学、横浜市立大学、京都府立大学、九州大学、福島県立医大、金沢大学、大阪大学、山形大学の合計 12 施設でのオールジャパン体制で行った。

治験の目的は、初発原発性眼内悪性リンパ腫患者の眼局所療法後の完全寛解例を対象とし、ON0-4059 (ブルトンキナーゼ阻害剤) による再発抑制効果及び安全性とした。試験デザインは、本試験は、初発原発性眼内悪性リンパ腫の眼局所療法後完全寛解例の再発抑制に対して、ON0-4059 の有効性 [主要評価項目：無再発生存期間] 及び安全性を検討するプラセボ対照多施設共同二重盲検ランダム化比較試験である。対象患者は、初発原発性眼内悪性リンパ腫の完全寛解患者を対象とした。主要評価項目は、無再発生存期間 (中央判定) である。副次評価項目は、全生存期間 (OS)、脳・脊髄神経系への再発：脳・再発患者の発生、眼内への再発とした。治験実施期間は令和 3 年 2 月～令和 8 年 3 月 (患者登録期間令和 3 年 2 月～令和 6 年 3 月) とエントリー期間である。眼内悪性リンパ腫の再発抑制を目的とした BTK 阻害薬の医師主導治験を国内の 14 大学病院で治験を行った。COVID19 のパンデミックの影響や希少疾患であるため、治験患者のエントリーが十分に集まらず、リクルートが出来ても、ダブルブラインドの試験のため、エントリーを選択しない患者もいたことから、治験エントリー期間を 2024 年 3 月まで延長し、全体の医師主導試験の期間を 2026 年 3 月までに修正した。治験の症例のエントリー症例の推進のため、班会議、関連施設での依頼、基幹病院への連絡、お手紙、ホームページやオンコロのサイト、2023 年 4 月 8 日班会議、10 月 8 日に班会議を行い、エントリーの推進、課題の改善等話し合いを行った。

BTK 阻害剤の眼内への移行性の評価につき、採択時の「眼内への BTK 阻害剤の移行について検査をしてほしい」という AMED、POPS からの助言があり、眼内 BTK 阻害剤の濃度測定につき、富山大学の、眼薬理の専門家である細谷健一先生、赤沼伸乙先生と検討し測定系の構築をおこなった。本試験においても、BTK 阻害剤の眼内への移行性の評価の測定を行った。

最終的には、対象患者に対するリクルートを行い、2024 年 3 月 31 日までにエントリー患者 40 症例を登録しエ

ントリーを完了し、2026 年 3 月に観察期間を終了し、医師主導試験を完了した。本治験結果は、AMED 事業【ステップ 2】患者ニーズの高い、臨床研究・医師主導治験の実施に関する研究／⑥ 医師主導治験の完遂において、解析を行い、同治験の結果をもって、最終的には、小野薬品工業より PMDA に眼内悪性リンパ腫の医薬品としての承認申請を行う。

標準治療に対する本開発品のメリットと意義（本開発品が求められる理由等）；我々は、これまでに、眼の局所治療だけでなく、中枢神経への治療を含めた化学療法と放射線予防的全脳照射を組み合わせた臨床試験を施行し、中枢再発を 10%まで予防することができ 4 年生存率を 74.9%まで改善させた。（Taoka et al, British journal of hematology 2012 and 2017）しかしながら、高齢者には化学治療ができない患者も多いことや、放射線治療による重篤な晩期合併症（白質脳症とそれに伴う認知機能低下）などの問題点も明らかになった。

世界での開発動向と本開発品の競合優位性；本試験は、原発性眼内悪性リンパ腫に対する BTK 阻害剤を用いた再発予防ランダム化比較試験として世界初の試みである。さらに、本治験薬は、内服薬であり、白質脳症などの副作用がないため、高齢者が多い本疾患の治療として、認知機能を保ちつつ忍容性の高い画期的な治療法と考えられる。

国民との対話、PPI 活動においては、希少難病の眼内悪性リンパ腫に対する医師主導試験の試み田岡和城シンポジウム第 61 回日本癌治療学会学術集会パシフコ横浜 2023/10/20 国内口頭 田岡和城、眼内リンパ腫の患者団体と 2025 年 10 月に眼内悪性リンパ腫の患者会を実施した。田岡和城、蕪城俊克、2026 年 3 月「オンライン 希少がん Meet the Expert」での患者会を実施した。田岡和城などで、患者様との話し合いや双方向コミュニケーション活動として希少難病の啓蒙活動を推進している。

本研究により、希少がんである原発性眼内悪性リンパ腫に対する全国規模のランダム化比較試験を完遂し、BTK 阻害剤による再発予防という新たな治療戦略の実現可能性を示した。今後、本試験結果を基に PMDA への承認申請を進めることで、本邦初の眼内悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬の実用化が期待される。

英文：1 ページ程度

## Background

Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is a rare and highly aggressive malignancy of the eye and represents one of the most life-threatening ocular diseases. Despite initial responsiveness to local ocular therapy, approximately 60–80% of patients subsequently develop central nervous system (CNS) involvement. Historically, the 5-year overall survival rate has been only 30–40%. With an incidence of approximately 4.6 cases per million population annually, PVRL is classified as a rare cancer, and no globally accepted standard therapy has been established. To elucidate the molecular pathogenesis of PVRL, we conducted genetic analyses using patient specimens collected since 2009. These studies revealed that mutations in MYD88 and CD79B are present in approximately 85% of patients. These genetic alterations activate the Bruton tyrosine kinase (BTK) signaling pathway, suggesting that BTK represents a rational therapeutic target. Tirabrutinib, a highly selective BTK inhibitor with excellent CNS penetration, was therefore identified as a promising candidate for preventing CNS relapse in patients with PVRL. The principal investigator was previously supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) through the Project Promoting Support for Drug Discovery and Clinical Research (2018) for protocol development and subsequently through the AMED Innovative Cancer Research Program (2019–2021). Following a formal consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) on March 24, 2020, approval was obtained for the clinical trial protocol. Importantly, the establishment of a national PVRL patient advocacy group in 2019 played a significant role in supporting and accelerating the development of this investigator-initiated trial.

## Study Implementation and Achievements

We conducted a nationwide, multicenter, investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate whether BTK inhibition could prevent CNS relapse in patients with PVRL following successful local ocular treatment.

The study enrolled patients with newly diagnosed PVRL who achieved complete remission after local ocular therapy. Participants were randomly assigned to receive either tirabrutinib (ONO-4059) or placebo. The primary endpoint was **relapse-free survival**, centrally adjudicated by an independent review committee. Secondary endpoints included overall survival, CNS relapse, and ocular relapse.

To establish a nationwide collaborative framework, major institutions specializing in PVRL treatment and capable of multidisciplinary collaboration between ophthalmology and hematology departments were invited to participate. The study was conducted under an All-Japan consortium involving leading university hospitals, including the University of Tokyo, Hokkaido University, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Tokyo Medical University, Tokyo Medical and Dental University, Yokohama City University, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyushu University, Fukushima Medical University, Kanazawa University, Osaka University, Yamagata University, and additional participating centers, ultimately expanding to 14 university hospitals nationwide.

Patient recruitment began in February 2021. However, enrollment was significantly affected by the COVID-19 pandemic, the rarity of the disease, and the challenges associated with participation in a double-blind placebo-controlled trial. To overcome these obstacles, extensive recruitment activities were undertaken, including investigator meetings, communication with referring hospitals, patient outreach programs, dedicated websites, collaboration with patient advocacy organizations, and public information campaigns. As a result, the enrollment period was extended until March 2024.

A total of **40 patients** were successfully enrolled by March 31, 2024, achieving the target sample size. Follow-up was completed in March 2026, marking the successful completion of one of the largest prospective clinical trials ever conducted in PVRL.

In response to recommendations from AMED and the Program Officer, an additional translational research component was incorporated to evaluate intraocular penetration of BTK inhibitors. Collaborating with Professor Ken-ichi Hosoya and Professor Shinya Akanuma of the University of Toyama, experts in ocular pharmacology, we established a quantitative analytical platform for measuring BTK inhibitor concentrations in ocular tissues. This enabled a detailed assessment of drug distribution within the eye during the trial and provided valuable pharmacokinetic information supporting future clinical development.

## Clinical Significance and Competitive Advantages

Previously, our group demonstrated that intensive treatment combining ocular therapy, systemic chemotherapy, and prophylactic whole-brain radiotherapy could reduce CNS relapse rates to approximately 10% and improve the 4-year survival rate to 74.9% (Taoka et al., *British Journal of Haematology*, 2012 and 2017). However, these approaches are associated with substantial toxicity, particularly in elderly patients, including severe delayed neurotoxicity, white matter injury, and cognitive impairment.

In contrast, BTK inhibitors offer several potential advantages. They are orally administered, selectively target the molecular drivers of PVRL, exhibit excellent CNS penetration, and avoid the severe neurocognitive adverse effects associated with cranial irradiation. Given that most PVRL patients are elderly, BTK inhibition represents a potentially transformative treatment strategy that preserves quality of life while reducing relapse risk.

To our knowledge, this study represents the first randomized investigator-initiated clinical trial worldwide specifically designed to prevent relapse in PVRL using a targeted molecular therapy. As such, it holds substantial scientific and clinical significance and may establish a new treatment paradigm for this rare and devastating

disease.

### **Patient and Public Involvement (PPI)**

Patient and public involvement has been an integral component of this project. The principal investigator presented the progress of the trial at the 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Oncology in 2023 and has maintained close collaboration with the national PVRL patient advocacy group. Patient meetings were conducted in October 2025 and March 2026 through educational and interactive programs, including the “Rare Cancer Meet the Expert” online forum. These activities have promoted bidirectional communication between researchers, clinicians, patients, and families, contributing to greater awareness of this rare disease and supporting patient-centered clinical research.

ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載

