

(研究報告書)

2021-A-11 難治性急性白血病の治療開発のための基盤形成

南 陽介

東病院 血液腫瘍科

研究の分野名

TR・早期開発分野

研究の概要

白血病など造血器腫瘍の基礎研究分野においては、本邦研究者から世界的な成果が出されている。しかし、そのアドバンテージを生かし、新規分子標的薬剤や免疫細胞治療などの早期臨床開発に繋げることができていない現状がある。また、再発・難治白血病症例などにおける臨床アンメットニーズに対して、新規薬剤によるブレイクスルーも依然として課題となっている。

急性白血病は、発症頻度が相対的に希少な疾患群でもあるため、我が国における早期臨床開発を行うための共同研究ネットワークによる患者集積が必要とされている。**2018年度からの国立がん研究センター研究開発費(30-A-7 落合班)**の支援をもとに、網羅的遺伝子パネル検査(FoundationsOne-heme, F1H)に基づいたグループが発足した：**Hematologic Malignancies (HM)-SCREEN-Japan**。参加施設は、全国規模に拡大し(全17中核ハブ施設)、国内複数のCROもグループ参画に至っている。難治性白血病(actionable 変異情報を伴う)抽出および対象患者の集積が可能な臨床研究ネットワークの基盤が形成されつつある。**我が国の急性白血病領域領域における共同研究ネットワークによる早期臨床開発試験およびTR研究体制の基盤構築**により、本邦によるイニシアチブを備えた治療開発を活性化し、アンメットニーズの高い治療向上に寄与することが、本課題の目的である。本研究では更に、中央病院および東病院の血液腫瘍科の密接な連携のもと、血液がんの医師主導治験や先進医療に対応可能な施設を中心としたHM-SCREEN-Japanの規模拡大を図る。

企業側アドバイザー、関連するEPOC・研究所分野長などの協力共業も併せ、グループの連携強化を下記1)と2)の双方向的なサイクルを生み出せる様に取り組んでいく：

1)「我が国における急性白血病に対する早期臨床試験体制の確立を目標に、医師主導治験実施体制の整備ならびに早期臨床試験ネットワークを構築する」

HM-SCREEN-Japanは引き続き、東病院トランスレーショナルリサーチ支援室に事務局が置かれる。対象患者の集積や進行中の臨床治験情報について、逐次共有できるシステムを構築する。「clinical actionabilityの向上」を目的とし、新規臨床試験活性化となる基盤を形成することで、最終年までに累計10本以上の新規治験開始することを目標とする。

2)「随伴バイオマーカーTR体制の構築と耐性克服を目指したアカデミアシーズを含む新規治療への導入」

1)において得られた知見や課題に基づき、バイオマーカー・耐性機序に関するリバースTRを進め、それらを通じてTR実施体制の整備も試みる。1)に関わる標的選択的アンブレラ型治療が必ずしも適さないコホートも存在し、血液がんにおいて早期研究開発がリードされてきた免疫細胞治療などによる、疾患の耐性・残存克服の必要性があらためて見直されている。名古屋大学中心に研究開発が開始された新規CAR-T療法シーズ(piggyBacトランスポゾン法)についても、定期meetingが継続中で、2021年度の急性リンパ性白血病に対する臨床試験開始に向けた準備が進行している。

また、本研究において得られる成果を発展させ、将来的に日本血液学会やJALSG等の多施設臨床試験グループとの連携についても検討し、我が国における早期臨床開発が、実診療への導出につながるシステムを目指す。

研究経費

9,999,945円

研究班の組織

研究者名	所属研究機関名・職名	分担研究課題名

南 陽介	東病院 血液腫瘍科・科長	白血病に対する早期開発研究およびTR体制の基盤整備・研究の統括
伊豆津宏二	中央病院 血液腫瘍科・科長	白血病に対する早期開発研究およびTR体制の基盤整備
湯田淳一郎	東病院 血液腫瘍科・医長	白血病に対する早期開発研究およびTR体制の基盤整備
山内寛彦	東病院 血液腫瘍科・非常勤医員	白血病に対する早期開発研究およびTR体制の基盤整備

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)

研究の目的

我が国の急性白血病領域領域における共同研究ネットワークによる早期臨床開発試験および TR 研究体制の基盤構築を目指す。このことにより、長年、国際競争力が劣っていた白血病領域の早期開発試験・TR 基盤を構築することで、最終的には薬事承認取得にも貢献し、本邦がイニシアチブを持った治療開発の活性化、およびアンメットニーズの高い造血器腫瘍領域全体の治療成績向上に寄与する。

研究の到達目標

目的項目	到達目標 (全期間)	
1	急性白血病の遺伝子スクリーニングプラットフォームの構築	全国35施設(およびCRO2社)による共同研究体制への拡大
2	遺伝子スクリーニング登録	月間登録数 25-30
3	遺伝子変化に適合(およびmarker陰性subtype対象)治療の開始	累計10試験以上
4	治療結果と次ステージ(後期臨床試験・薬事承認取得)への展開	治療終了と最終結果報告 累計5試験以上(3試験以上が次ステージへ移行)
5	遺伝子診断パネル・キットの薬事承認取得	本プラットフォームを活用した臨床性能試験で1種の承認取得
6	国際的なエビデンス創出	HM-SCREEN-01試験最終解析の論文報告・HM-SCREEN-02試験の学会報告
7	バイオマーカー・耐性機序に関するTR体制の構築	経時的NGS(変異遺伝子クローン)解析による耐性機序解明 医師主導治験随伴バイオマーカー研究
8	耐性克服を目指した新規治療への展開(アカデミアシーズ)	新規分子標的薬(NRAS標的薬)の前臨床試験・FII試験へのbridging 新規モダリティによるリンパ系腫瘍治療・AMLに対する前臨床試験

1～6 (黄緑マーカー) : 1) 「我が国における急性白血病に対する早期臨床試験体制の確立を目標に、医師主導治験実施体制の整備ならびに早期臨床試験ネットワークを構築する」の項目

7, 8 (水色マーカー) : 2) 「随伴バイオマーカーTR体制の構築と耐性克服を目指したアカデミアシーズを含む新規治療への導入」の項目

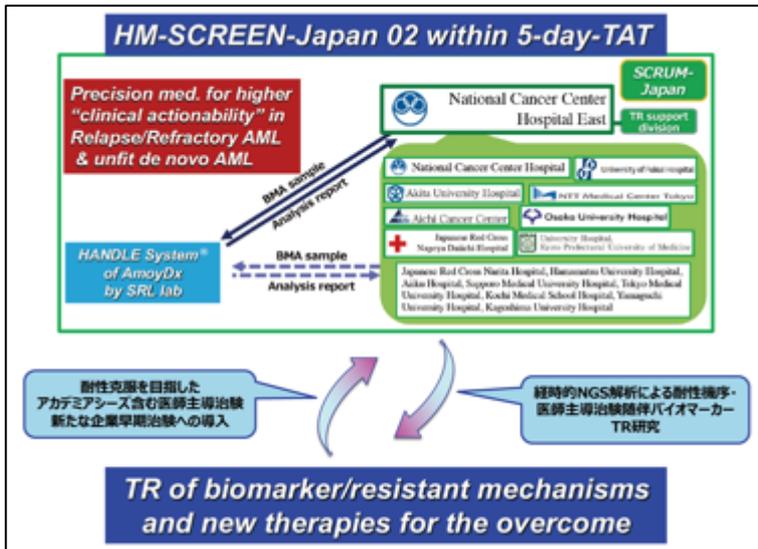
中央病院および東病院の血液腫瘍科の密接な連携のもと、医師主導治験や先進医療にも対応可能な施設を中心に更に拡大：

2021年1月時点：全国17施設
 2022年度3月（1年目終了時点）：全国25施設
 2023年度3月（2年目終了時点）：全国30施設
 2024年度3月（最終年終了時点）：全国35施設

月間登録数（難知性AMLコホート）ペース：

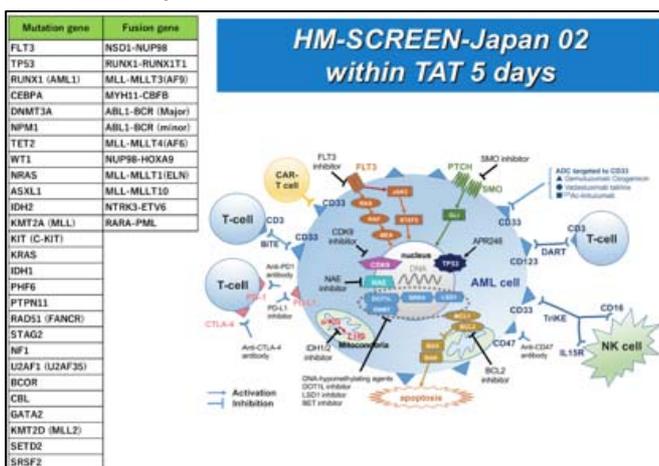
2021年1月時点：10-15
 2022年度3月（1年目終了時点）：15-20
 2023年度3月（2年目終了時点）：20-25
 2024年度3月（最終年終了時点）：25-30

グループの連携強化を下記1)と2)の双方向的なサイクルを生み出せる様取り組む（下図）：



1) 「我が国における急性白血病に対する早期臨床試験体制の確立を目標に、医師主導治験実施体制の整備ならびに早期臨床試験ネットワークを構築する」

先行HM-SCREEN-01研究においては、TAT(turn around time)中央値が14日であり、急性白血病の急峻な病態を踏まえると改善の余地があった。そこで、TAT5日を目指したHM-SCREEN-02について、準備を進め、clinical actionabilityに特化した39遺伝子変異（下図）に絞った解析パネル（AML Actionable Mutation Panel（仮）、研究方法の項にて後述）の開発について、既に実績をあげつつあるパートナー企業（AmoyDx）との定期的な打ち合わせを開始している。



HM-SCREEN-02においては、検査実施は技術移管されたSRLなど国内センターで行う調整も進めており、HM-SCREEN-01よりspeed up & brush upされたロジスティクスを構築し、急峻に病態悪化する難知性AMLにおける適合新規治療移行率の改善を目指す：

適合新規治療移行率（薬剤到達割合）：HM-SCREEN-02試験 20%以上への向上（HM-SCREEN-01試験では約15%）

本研究において「clinical actionabilityの向上」という目標を進展させ、新規臨床試験活性化となる基盤を形成することで、最終年までに累計10本以上（年次別到達目標の項にて具体的な候補薬剤提示）の新規治験開始すること

を目標とする：

遺伝子変異標的分子	候補薬剤	備考
MLL/NPM1	VTP-50469など	
FLT3	Crenolanib	
IDH1/IDH2	Venetoclax	
KIT	Dasatinibなど	
NRAS	AIC-47 誘導体	
marker negative	5F9など	抗CD47抗体
ASXL-1/TET2などepigene関連	C-DEC, (CC-486?)など	経口脱メチル化剤
MLL		次世代MLL標的薬
NRAS/KRAS		次世代RAS標的薬
marker negative	CAR-T	抗CD33標的

HM-SCREEN-01 で達成した臨床研究ネットワークの基盤構築を今後も活かしていくことで、さらなる新規の適合アンブレラ試験の拡充を目指す。東病院トランスレーショナルリサーチ (TR) 支援室に事務局が置かれ、対象患者の集積や進行中の臨床治験情報について、逐次共有できるシステムを構築することで、新規治験オファーが製薬企業側から集積されることを目標とする。

この連携システム (HM-SCREEN-Japan) に基づいた患者集積・エントリーを用いた新規 Menin/MLL 阻害剤 (MLL 変異 AML と下流における Menin アベラント活性も共有する NPM1 変異 AML も対象) の早期治験開始準備に着手しており、この様な新規受け皿試験を増加させる。

標的選択的アンブレラ型治療が必ずしも適さないコホートが存在することが、HM-SCREEN-01 研究においても明らかにされた。CD47 抗体 (5F9) や CD33-ADC 抗体 (AMG330) など、「Marker negative subtype」にも対応できるアンブレラ試験の準備もおこなっておき、HM-SCREEN 参加施設からの患者リクルートを進める。

HM-SCREEN-02 試験は、使用が計画されている 5 7 遺伝子変異 AML 解析パネル: AML Actionable Mutation Panel (仮) についての、品質保証検査としての要素も踏まえており、本研究コホートなどから得られたデータに基づいた薬事承認申請および保険収載を進める。

2) 「随伴バイオマーカーTR体制の構築と耐性克服を目指したアカデミアシーズを含む新規治療への導入」

1)において得られた知見や課題に基づき、バイオマーカー・耐性機序に関するリバース TR を進め、それらを通じて TR 実施体制の整備も試みる。

HM-SCREEN-01 試験において、経時的な NGS 解析 (新規 FLT3 阻害剤治療) を施行し、NRAS 変異クローンの残存増幅などの耐性機序を示す症例が複数認められることが明らかとした。HM-SCREEN-02 試験においても、治療経時的な NGS 解析の VAF データに基づき、変異クローン変化カタログ作成する。このことにより、新たな耐性機序の解明につながるとともに、その克服を目的とした新規分子標的療法や併用療法の治療 rationale が得られる。

1)に関わる標的選択的アンブレラ型治療が必ずしも適さないコホートも存在し、血液がんにおいて早期研究開発がリードされてきた免疫細胞治療などによる、疾患の耐性・残存克服の必要性があらためて見直されている。現在、医師主導治験 (EPOC1707 試験、EPOC1803 試験) が順調に症例集積され、随伴 TR 研究も進行している。名古屋大学中心に研究開発が開始された新規 CAR-T 療法シーズ (piggyBac トランスポゾン法) についても、定期 meeting が継続中で、2021 年度の急性リンパ性白血病に対する臨床試験開始に向けた準備が進行している。名古屋大学以外 (NCC) で開始されることによって、PMDA から指示のあった承認に必要な汎用性を検証する目的もあり、PMDA 面談など並行して行われている。本モダリティにおいても、CD33 など標的とした骨髓系腫瘍への適応拡大も期待されている。これらの臨床試験はそれぞれ、薬事承認申請に向けた重要な位置づけも担っている。

中央病院 血液腫瘍科が主導となって進めている臨床試験 (悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病などリンパ系腫瘍を対象) においても多面的に連携を深め、それらの新規シーズについての骨髓系腫瘍への適応拡大 (逆に、骨髓系腫瘍からリンパ系腫瘍への開発展開も) の可能性について、研究分担者の伊豆津先生らとも協議の上、計画を進める。CD47 や TIGIT 標的抗体などはリンパ系腫瘍での早期開発が進行しており、白血病を始めとする骨髓系腫瘍に対する効果も期待されている。逆に、分子標的療法などについては、骨髓系腫瘍での早期開発がリンパ系腫瘍より先行しているケースが多い。これらの相互双方向的な連携も通じ、血液がんに対する早期開発において、NCC 中央病院・東病院の両血液腫瘍科が協調的に遂行できる基盤構築を目標とする。

2年次

(到達目標)

目的項目	到達目標 (2年次)
1	急性白血病の遺伝子スクリーニングプラットフォームの構築
2	遺伝子スクリーニング登録
3	遺伝子変異に適合 (およびmarker陰性subtype対象) 関連治療
4	治療結果と次ステージ (後期臨床試験・薬事承認取得) への展開
5	遺伝子診断パネル・キットの薬事承認取得
6	国際的なエビデンス創出
7	バイオマーカー・耐性機序に関するTR体制の構築
8	耐性克服を目指した新規治療への展開

項目 1 :

東病院 TR 支援室を事務局とし、対象患者集積や進行中臨床試験情報について逐次共有できる連携システム構築の継続。参加施設数 (2022 年 4 月現在、全 24 施設 : 下図) 全 30 施設への拡大。

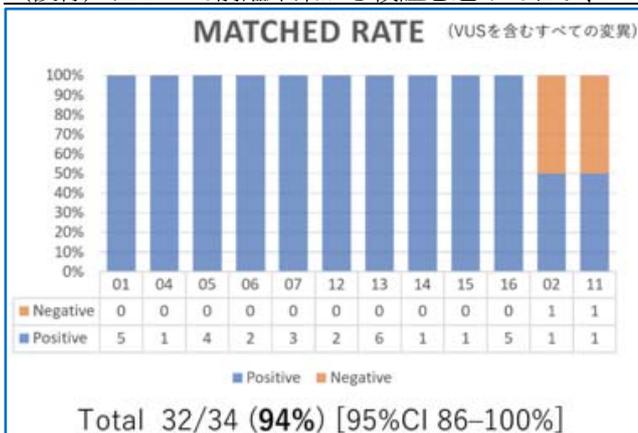


項目 2 ・ # 項目 5 :

HM-SCREEN-02 症例登録は、週 5 例前後のハイペースでの症例登録が行われており (2022 年 4 月現在)、当初計画より早い 2022 年度内の 200 例登録終了を目指す。

HM-SCREEN-01 残余検体を用いた concordance 試験 (FoundationOne Heme v.s. AmoyDx Myeloid Blood Cancer Panel) において、94%の性能一致率が示された (下図)。進行中の臨床性能試験も併せ、薬事承認申請を進める。HM-SCREEN-03 (WGS/MRD アッセイ : Liquid Mine MyRD) について、2022 年内の症例登録開始に向け、SRL 測定ラボなど詳細ロジスティックについて準備を進める。

悪性リンパ腫領域に対する NGS パネル検査開発は、国際的に遅れているが、新規 Amoy Malignant Lymphoma Panel (仮称) について前臨床系から検証を進めており、2023 年度の臨床性能試験開始を目指す。



項目3・# 項目4 :

メーリングリスト（下図：2022年4月配信例）やホームページなども通じ、関連試験に対するリクルート推進。新規 Syk 阻害剤や新規 CD47 抗体治験など、新規治験症例エントリーも開始する。その他、CRO 各社との連携などにより、新規シーズ探索/導入を進め、症例エントリー開始。

< 一般募集中 試験 >
1) 試験名：CD116 陽性急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病を対象とする非ウイルス遺伝子改変 GMR CAR-T 細胞の FIH 医師主導治験
主な適格基準：AML (18 歳以上) (添付ファイル参照)
状況：一般募集中
< 新規企業治験 >
1) 試験名：Mixed Lineage Leukemia (MLL) 再構成又は Nucleophosmin 1 (NPM1) 変異が陽性又は陰性の成人急性白血病患者を対象とした DSP-5336 の非盲検、用量漸増、用量拡大第 1/2 相臨床試験
状況：募集中
主な適格基準：再発難治 AML、ALL 又は系統不明の急性白血病 (第 1 相パート)、MLL 融合又は NPM1 変異陽性の再発難治 AML (第 2 相パート)

EPOC1707 NIVOMAT 試験の最終解析。有望シグナルが得られた NK/T 細胞リンパ腫コホートに対する拡大試験実施について、計画準備を進める。

項目6 :

HM-SCREEN-01 (最終解析) の論文化、HM-SCREEN-02 (中間解析) の海外学会報告 (ASH など)。

項目7・# 項目8 :

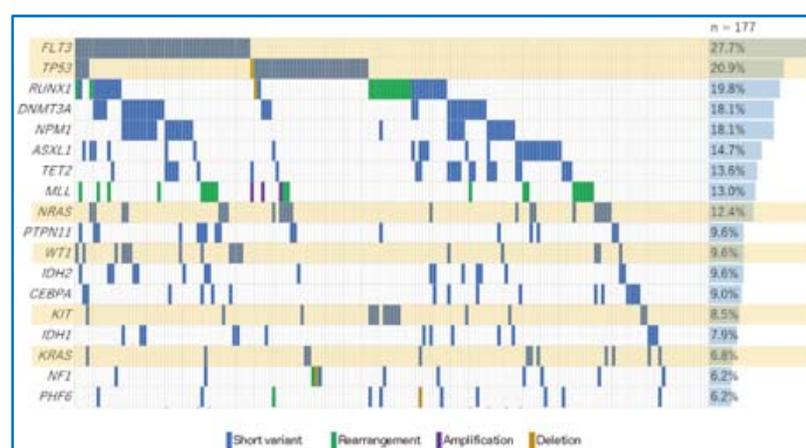
試験随伴バイオマーカー研究や、治療経時的 NGS 解析 (変異クローン変化カタログ作成) など、リバース TR 実施を進める。

トランスレーショナルインフォマティクス分野との共同で、東北メガバンクデータベースに基づいた、治療 unmet である高齢者白血病遺伝子変異プロファイルのレファレンス構築を行う。

HM-SCREEN-01 解析から得られた治療 unmet コホートの clinical actionability 大幅改善が見込まれる (下図: HM-SCREEN01 コホートにおける 63.8% が適合対象となり得る) 新規 HSP90 阻害薬の研究開発を進める :

非臨床パート：大鵬研究所、東病院フィジシャンサイエンティストなどによる共同研究

臨床試験パート：白血病適応拡大を目指した治験実施について計画 (企業担当者と定例協議)



(2年次評価時点の実績要点)

目的項目	到達目標 (2年次)	達成評価 (2年次)
1	急性白血病の遺伝子スクリーニングプラットフォームの構築	◎ (全国30施設、ORO2社、共同研究6社)
2	遺伝子スクリーニング登録	◎ (HM-SCREEN-02試験 登録終了 全体解析中)
3	遺伝子変異に適合 (およびmarker陰性subtype対象) 薬治験	△ (新規ML/Menin阻害剤 連携登録継続中)
4	治験結果と次ステージ (後期臨床試験・薬事承認取得) への展開	△ (NIVOMAT試験: 最終解析報告)
5	遺伝子診断パネル・キットの薬事承認取得	○ (Amy Myeloid Panel CDx申請準備中)
6	国際的なエビデンス創出	○ (7論文、HM-SCREEN-02試験 ASH発表)
7	バイオマーカー・耐性機序に関するTR体制の構築	◎ (解析継続中・数理/ILSモデル解析への展開)
		○ (バイオマーカー研究継続・2論文投稿準備中)
8	耐性克服を目指した新規治療への展開	△ (新規HSP90阻害剤: 企業治験計画進行中)
		○ (HSP90阻害剤: 前臨床解析継続中)

項目1:

東病院 TR 支援室を事務局とし、対象患者集積や進行中臨床治験情報について逐次共有できる連携システム構築の継続。参加施設数 (2022年11月現在、全27施設 (および3関連施設)、共同研究企業: 下図) に拡大した。

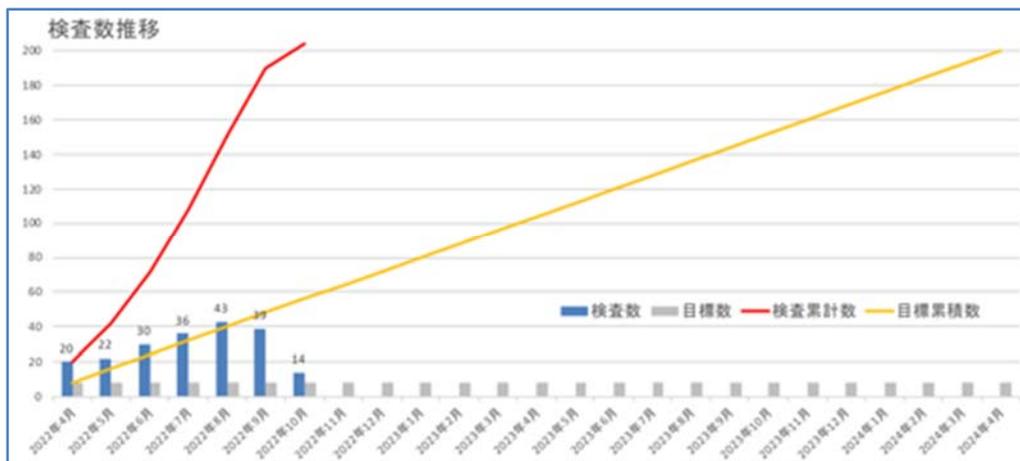


項目2・# 項目5:

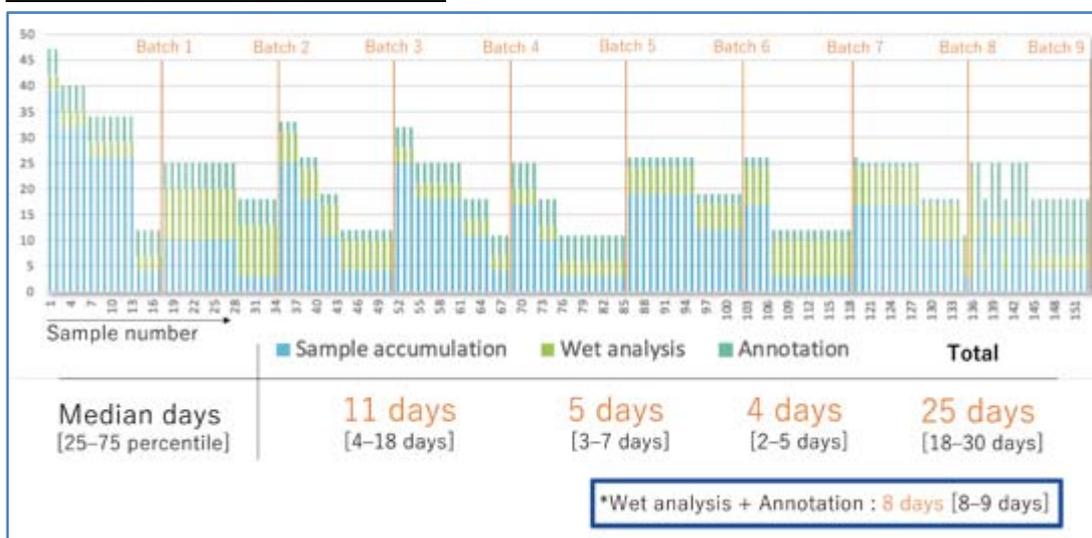
		使用モダリティ	TAT (Turn-around time)	検査数	参加施設数	進捗
HM-SCREEN 01	FoundationOne® Heme	網羅的NGS (対象変異数671)	13日 (中央値)	202テスト完了 (177症例)	13施設	最終解析完了/論文報告
HM-SCREEN 02	AmyDx® Myeloid Blood Cancer Panel	疾患選択的NGS (対象変異数57)	8日 (中央値)	204テスト完了	23施設	最終登録・レポート完了/各種解析中
HM-SCREEN 03	MyRD® (Liquid Mine)	WGS, digital PCRによる個別MRD解析	未確定 (ロジスティック構築中)	105テスト予定	30施設	NCC倫理委員会申請

HM-SCREEN-01 試験は最終解析が完了し、現在論文化が進んでいる。

HM-SCREEN-02 症例登録は、極めてハイペース (目標の4倍ペース) での症例登録が行われ、当初計画よりかなり早い2022年10月に204例登録終了となった (下図)。



また、HM-SCREEN-01 試験において、TAT は 13 日（中央値）であり、急峻な臨床経過を辿る白血病のプレジジョン医療を構築するには、TAT 短縮が重要な課題となっていたが、HM-SCREEN-02 試験における解析およびアノテーションに要する日数は、8 日（中央値）まで短縮された(下図)。



新規 IDH 阻害剤 X の CoDex としての承認申請が準備され (confidential 事項)、本 AmoyDx Myeloid Panel を疾患選択性が高い multi-CDx として開発を進める方針となっている。

HM-SCREEN-03 (WGS/MRD アッセイ : Liquid Mine MyRD) についても、次年度の症例登録開始に向け、SRL 測定ラボなど詳細ロジスティックについて準備が進行している。

悪性リンパ腫領域に対する NGS パネル検査開発は、国際的に遅れているが、新規 Amoy Malignant Lymphoma Panel (仮称) についても前臨床系から検証が進められている。

項目 3 ・ # 項目 4 :

月例で更新される secure メーリングリストやホームページなども通じ、関連試験に対するリクルートを推進している(下図)。

IIT: Class and Agent	遺伝子変異・Target	進捗	備考
GMR CAR-T	marker negative・GM receptor	一般募集中 (FIH, P1/2)	CD116陽性AML・信州大シーズ・HMS登録連携
NIVOMAT (EPOC1707)	marker negative・PD-1	登録完了 / 随伴バイオマーカー解析	high risk MDS,(ML)

企業治験: Class and Agent	遺伝子変異・Target	進捗	備考
DSP-5336, Menin inhibitor	MLL/NPM1/NUP98/NSD1・Menin	(FIH, global P1/2) 2022年3月登録開始	HMS登録連携
Pimipitespib (TAS-116), HSP90 inhibitor	KIT, FLT3など	協議中 (P1/2)	
Magrolimab, anti-CD47mAb	marker negative/p53・CD47	AML(P3)	HMS登録連携

新規 Menin 阻害剤 X 治験への組み入れ候補症例 (MLL-/NUP98-融合遺伝子変異陽性、NPM1 変異陽性) 提示を中心に、HM-SCREEN をプラットフォームとした連携が進んでいる(下図)。



AmyDx Myeloid Panel を multi-CDx として利用することについて、複数の新規薬剤と計画/協議中ある (confidential 事項)。このことによって、更なる適合試験数の増加と、分子標的薬剤申請時に求められる薬剤コンパニオン/バイオマーカー検査としての貢献も見込まれる。

CDx: Class and Agent	遺伝子変異・Target	進捗	備考
X (confidential), IDH inhibitor	IDH	同一性試験 計画中	該当XのPMDA承認申請に合わせ
Y (confidential), Menin inhibitor	・Menin	協議中	
Z (confidential), anti-CD47mAb		協議中	

項目 6 :

HM-SCREEN-01 (最終解析および各々コホート解析) の論文化 (7 論文) およびリバイス進行中。HM-SCREEN-02 演題は、ASH などにも採択されている。

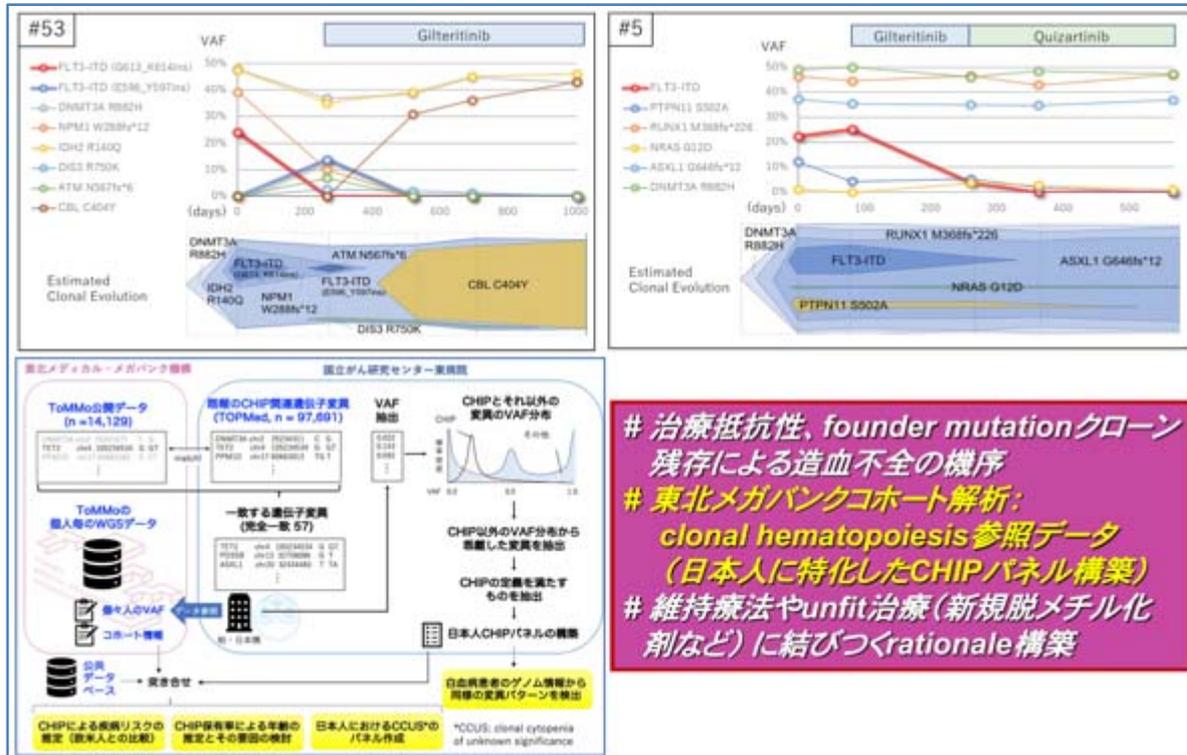
項目 7 ・# 項目 8 :

難治性白血病においては、治療後再発が高頻度であることが問題となっており、「耐性・残存とその克服治療」を目標としたリバーシ TR・新規治療薬開発の推進が望まれる (下図)。

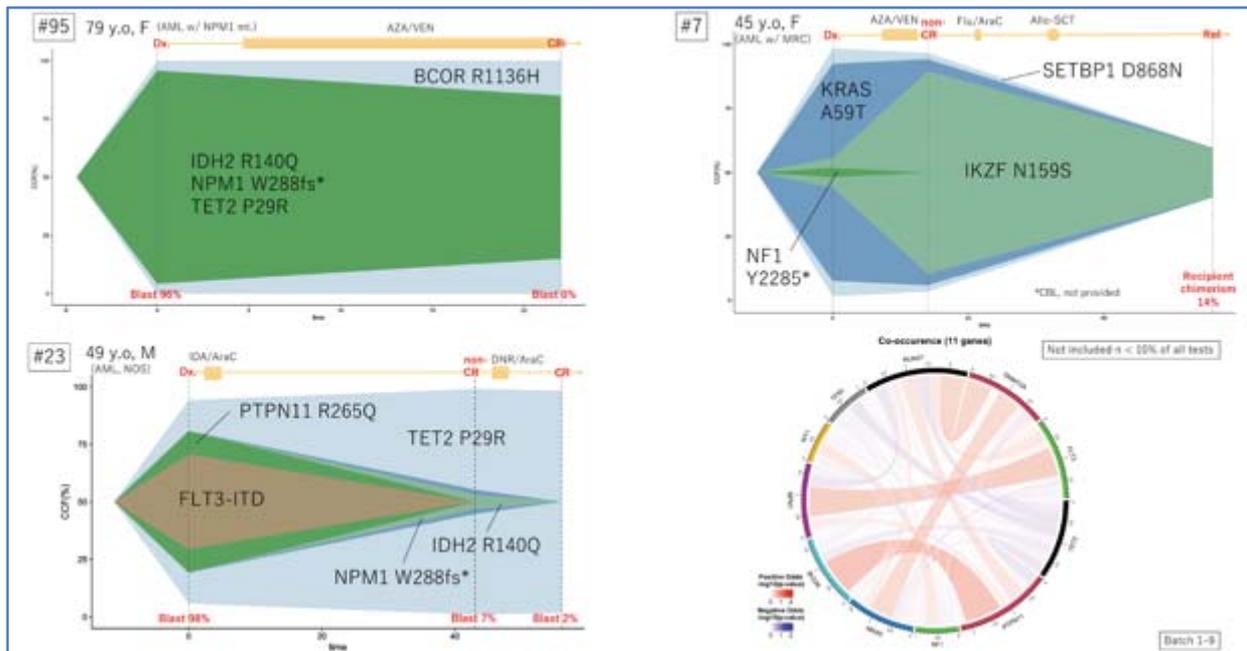


試験随伴バイオマーカー研究や、治療経時的 NGS 解析 (変異クローン変化カタログ作成) など、リバース TR 実施を進めている:

これまで、治療後における founder mutation 残存を明らかにしつつある。トランスレーショナルインフォマティクス分野との共同で、東北メガバンクデータベースに基づいた、治療 unmet である高齢者白血病遺伝子変異プロファイルのレファレンス構築を進めている。このことにより、新規維持療法 (新規脱メチル化剤など) や高齢者など unfit コホートに対する治療 rationale の構築も期待される。

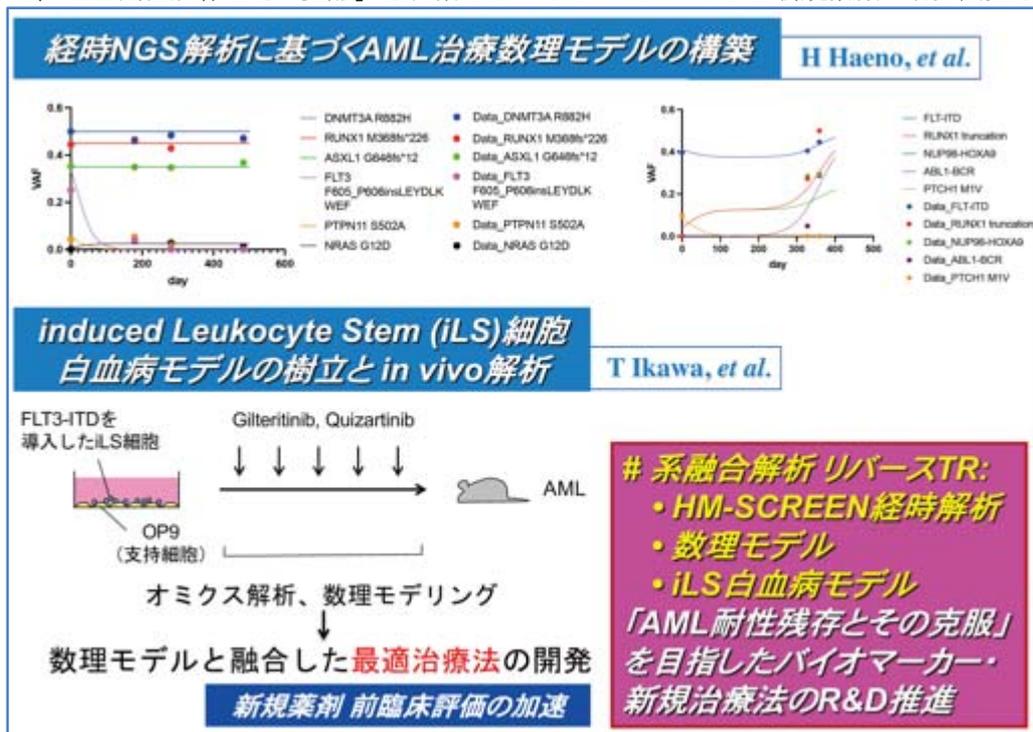


治療経時的 NGS 解析 (変異クローン変化カタログ作成) によって、新規 BCL2 阻害剤 Venetoclax 治療の妥当な変異形態や耐性遺伝子の継時解析を行い、移植学会 TRUMP データベースと連結することが承認され、ゲノム変異随伴の移植 Real World Data 構築も進めている (下図)。

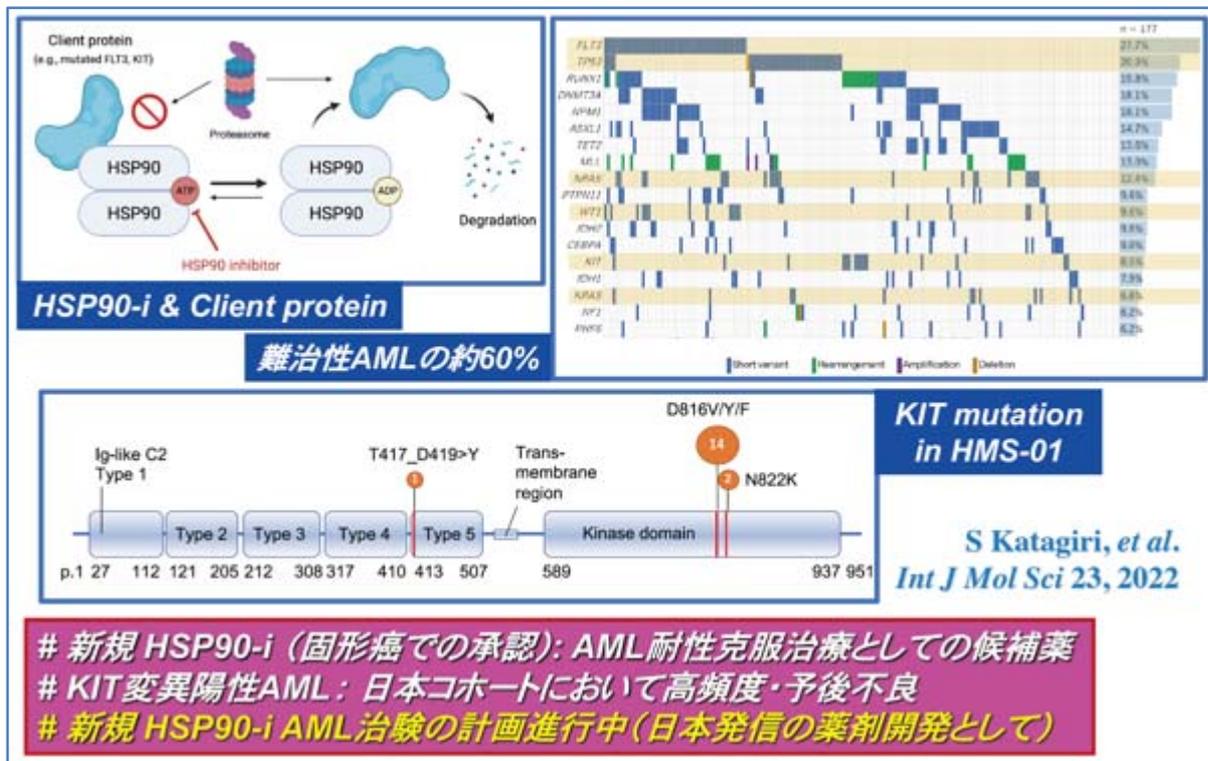


また、遺伝子変異の重複についても解析がなされ、新たな併用療法に対する rationale 構築が進行している。経時的 NGS 解析における VAF を利用することで、治療効果を予測可能な数理モデルの構築について、東京理科大 波江野 Dr と共同研究を開始している。

また、東京理科大 伊川 Dr との共同で、induced Leukocyte Stem (iLS, 誘導多能性白血球幹)細胞を用いた FLT3 変異陽性白血病モデルと in vivo 解析系を樹立し、以上を融合したリバース TR を継続している (下図)。これらによって、「AML 耐性残存とその克服」を目指したバイオマーカーおよび新規治療の研究開発を推進する。



AML 耐性克服治療として、また KIT 変異陽性 AML など治療 unmet コホートの clinical actionability 大幅改善が見込まれる新規 HSP90 阻害薬の研究開発を進め、白血病適応拡大を目指した治験実施について計画している (企業担当者と定例協議) (下図)。(confidential 事項)



研究成果と考察

2次時評価時点

目的項目		到達目標（2年次）	達成評価（2年次）
1	急性白血病の遺伝子スクリーニングプラットフォームの構築	全国30施設（およびCR2社）による共同研究体制への拡大	◎（全国30施設、CR2社、共同研究6社）
2	遺伝子スクリーニング登録	月間登録数 20-25（HM-SCREEN 02試験および03試験）	◎（HM-SCREEN-02試験 登録終了 全体解析中）
3	遺伝子変異に適合（およびmarker陰性subtype対象）関連治療	累計4試験：新規MLL/Menin阻害剤、CAR-T（佐州大シーズ）など	△（新規MLL/Menin阻害剤 連携登録継続中）
4	治療結果と次ステージ（後期臨床試験・薬事承認取得）への展開	EPOC1707 NIVOMAT試験：最終解析報告、NK/Tリンパ腫の承認申請準備など	△（NIVOMAT試験：最終解析報告）
5	遺伝子診断パネル・キットの薬事承認取得	臨床性能試験：Amoy Myeloid BC Panel、Liquid Mine MyRD、新規Amoy MLパネル	○（Amoy Myeloid Panel CDx申請準備中）
6	国際的なエビデンス創出	HM-SCREEN-01試験の論文化、HM-SCREEN-02試験（中間解析）の海外学会報告	○（7論文、HM-SCREEN-02試験 ASH発表）
7	バイオマーカー・耐性機序に関するTR体制の構築	経時的NGS解析（変異クローン変化カタログ）、東北メガバンクベースのレファレンス	◎（解析継続中・数理/ILSモデル解析への展開）
		医師主導治療随伴バイオマーカー研究：EPOC1707試験論文報告（西川研共同研究）	○（バイオマーカー研究継続・2論文投稿準備中）
8	耐性克服を目指した新規治療への展開	新規HSP90阻害剤：補足的前臨床検討、適応拡大試験準備	△（新規HSP90阻害剤：企業治療計画進行中）
			○（HSP90阻害剤：前臨床解析継続中）

開始前に立案していた到達目標については概ね達成し、基盤の構築は順調に進行している状況である。研究成果の論文化についても、引き続き進めていく。

項目 1：

HM-SCREEN 参加施設など順調に組織構築され、新規参加希望施設も増加しつつある。日本血液学会終了時期に開催される班会議（2022年10月22日開催、参加者104名）は、アカデミア施設の積極的なコラボレーションや産学連携協業の進行も相まり、年々盛況になりつつある。各施設での問題点などについても、事務局（東病院 TR 支援室）とともに把握に務め（毎月1回以上の定例会議）、より強固なグループ構築を目指す。共同研究・関連企業とも、定期的な会議などを通じて連携を図っている。

項目 2：

		使用モダリティ	TAT (Turn-around time)	検査数	参加施設数	進捗
HM-SCREEN 01	FoundationOne® Heme	網羅的NGS (対象変異数671)	13日（中央値）	202テスト完了 (177症例)	13施設	最終解析完了/論文報告
HM-SCREEN 02	AmoyDx® Myeloid Blood Cancer Panel	疾患選択的NGS (対象変異数57)	8日（中央値）	204テスト完了	23施設	最終登録・レポート完了/各種解析中
HM-SCREEN 03	MyRD® (Liquid Mine)	WGS, digital PCR による個別MRD解析	未確定（ロジスティック構築中）	105テスト予定	30施設	NCC倫理委員会申請

HM-SCREEN 02 試験での登録ペースは、パンデミックの厳しい医療環境下においても、極めて順調に進行し（難治性AML、月40前後）、目標の4倍スピードで登録完遂に至った。通常診療と同様のSRLへの提出・解析ロジスティックスであることも、その一因であると考えられた。

また、実務の主力でもある若手中堅医師 investigator の積極的な参加共同がなされており、HM-SCREEN 組織全体のアクティビティ向上に繋がっていると捉えられた。

更なるTAT短縮には、アノテーションに要する時間短縮も重要である。適切なVUS解釈などにも基づいた迅速な臨床アダプテーションを可能にする、investigaor 個々のゲノムリテラシーを向上させることも課題である。JSMO 教育委員会所属組織として、支援グラント獲得もなされ、白血病ゲノム医療教育ワーキンググループの設立に至った（理事会承認のもと、南がワーキンググループ長拝命）。JSH 側との協議により、両学会の共催体制で進めていくことが決定し、HM-SCREEN も連携した組織体制 JSH/JSMO LLGM (Learning of Leukemia Genomic Medicine) が構築された。基盤形成が目的である本研究課題にとっても、より幅広く展開された体制構築の成果であると考えられる。

項目 3：

2022年3月から、MLL/NPM1/NUP98 変異AML を中心に対象とするMenin 阻害剤（DSP-5336）golab1 FIH 試験が開始し、HM-SCREEN 参加施設からの症例登録としても貢献している。Clinical actionability は、HM-SCREEN 02 試験における重要なエンドポイントであり、随時解析を進める。Secure mailing list なども通じて、対象患者の集積や進行中の臨床治療情報について、逐次共有できる連携システムが構築されつつあるが、情報共有システムについては、

さらに発展させていくべき課題であると捉えている。

項目 4 :

医師主導 EPOC1707 NIVOMAT 試験の臨床パートについて、主たる最終解析が完了した。有望シグナルが得られた NK/T 細胞リンパ腫コホートに対する拡大試験実施について、計画準備を進めている。

項目 5 :

CDx: Class and Agent	遺伝子変異・Target	進捗	備考
X (confidential), IDH inhibitor	IDH	同一性試験 計画中	該当XのPMDA承認申請に合わせ
Y (confidential), Menin inhibitor	・Menin	協議中	
Z (confidential), anti-CD47mAb		協議中	

新規 IDH 阻害剤 X の CoDx としての承認申請が準備され、本 AmoyDx Myeloid Panel を疾患選択性が高い multi-CDx として開発を進める方針となっている。現在治験計画されている複数の薬剤についても、multi-CDx 利用について、PREMIA 社と各製薬企業との具体的な協議が進行している。(confidential 事項)

項目 6 :

HM-SCREEN 01 試験および 02 試験の成果を中心に、国際学会発表や論文化に進んでいる。医師主導治験 NIVOMAT 試験 (EPOC1707) についても、臨床パートの最終解析が完了し、進行中の随伴バイオマーカー検討と合わせたスタイルでの論文報告を予定している。

項目 7 :

難治性白血病においては、治療後再発が高頻度であることが問題となっている。「耐性・残存とその克服治療」を目指したリバース TR・新規治療薬開発の推進が望まれ、HM-SCREEN をプラットフォームとした複数のリバース TR が順調に進行している。

項目 8 :

AML 耐性や治療アンメットコホートの克服を目指した研究開発についても進行しているが、こちらのフェーズにおいても産学連携による展開が必須であり、重要な課題となっている。癌腫横断的標的を検討するなかで、固形癌で先行承認された新規 HSP90 阻害剤の新規治験について、計画が進行している。(confidential 事項)

考察および次年度に向けた課題・対策

難治性白血病を対象とした HM-SCREEN-Japan が構築され、遺伝子変異情報に基づきいたより高い clinical actionability の向上を目指している。HM-SCREEN-02 試験は、極めてハイペースで登録完了に至った。「clinical actionability」をより正確に評価するための項目を設けている。

また、HM-SCREEN で得た変異情報に基づき、該当企業治験にエントリーされる症例も得られているが、治験側の情報プロテクトなどによって、アカデミア側が具体的・詳細な登録状況や試験登録の開始/終了時期などを共有・開示できない側面もある。各関連企業側との包括契約締結の必要性や在り方も課題となっている。

グループ発の臨床試験の更なる遂行が重要であると捉え、関連企業や各共同参加施設とも協議を進めている。各課題遂行のために、AMED 研究への応募・獲得などにも取り組んでいる。HM-SCREEN をプラットフォームとした新たな介入試験を実施構築し、新たなエビデンスを創出していくことが重要な課題となっている。臨床研究支援部門との連携のもと、医師主導治験実施体制の整備の基盤構築、セントラルとしてプロトコル作成・治験調整医師業務の基盤構築および参加施設のローカルサポート業務の教育や連携体制構築を進める。

AmoyDx Myeloid Panel を疾患選択性が高い multi-CDx として開発を進めることにより、更なる適合試験数の増加と薬剤早期承認サポートを目指す。

バイオマーカー検討など随伴するリバース TR 実施体制の構築も順調に進行している。このフェーズにおいても、更なる産学連携 (共同研究契約伴う) を深めることが課題である。先行医師主導治験 (NIVOMAT 試験) 随伴のバイオマーカー研究も進行し、論文化準備中である。この様な実績を得ることによって、次なるバイオマーカー随伴共同研究に繋がるものと捉えており、このフェーズにおいても産学連携 (共同研究契約を伴う) を深めることが課題でもあ

る。

以上のサイクルを加速継続させることによって、白血病領域の早期開発試験・TR 基盤を構築し、国際競争力高くイニシアチブを備えた治療開発の活性化を引き続き目指していく。

倫理面への配慮

- (1) 遵守すべき研究に関する指針等
- 再生医療等の安全性の確保等に関する法律
 - 臨床研究法
 - 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)
 - 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
 - ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
 - 遺伝子治療臨床研究に関する指針
 - 動物実験等の実施に関する基本指針
 - その他の指針等 (指針等の名称:)
- (2) 本研究開発期間中に予定される臨床研究の有無
- 有
 - 無

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

2年次

(学術誌論文)

・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記入されているもの

1) Targeted therapy for acute myeloid leukemia in the precision medicine era

SG Chi, and Y Minami (Corresponding Author)

Int J Mol Sci, 23 (4): E2362, 2022

2) Clinical implications of combination therapy with quizartinib and craniospinal irradiation for refractory acute myeloid leukemia positive for FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication with central nervous system involvement

M Suga, K Fukushima, T Ueda, Y Arai, S Nakagawa, Y Minami, J Toda, A Hino, J Fujita, T Yokota, N Hosen

Clin Case Rep, 10 (2): e05384, 2022

3) Targeting FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia

Y Arai, SG Chi, and Y Minami, and M Yanada

Int J Hematol, 116 (3), 351-363, 2022

4) KIT-mutated kinase as a novel molecular target in acute myeloid leukemia

S Katagiri, SG Chi, Y Minami (Corresponding Author), K Fukushima, H Shibayama, N Hosono, T Yamauchi, T

Kondo, M Yanada, K Yamamoto, J Kuroda, K Usuki, D Akahane, and A Gotoh.

Int J Mol Sci, 23 (9): E4694, 2022

5) Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies

S Fukuhara, Y Oshikawa-Kumade, Y Kogure, S Shingaki, H Kariyazono, Y Kikukawa, J Koya, Y Saito, M Tabata,

K Yoshifuji, K Mizuno, A Miyagi-Maeshima, H Matsushita, M Sugiyama, C Ogawa, Y Inamoto, T Fukuda, M

Sugano, N Yamauchi, Y Minami, M Hirata, T Yoshida, T Kohno, S Kohsaka, H Mano, Y Shiraishi, S Ogawa, K

Izutsu, and K Kataoka.

Cancer Sci, 113 (8), 2763-2777, 2022

6) Molecular classification and overcoming therapy resistance for acute myeloid leukemia with adverse genetic factors

D Ikeda, SG Chi, S Uchiyama, H Nakamura, YM Guo, N Yamauchi, J Yuda, and Y Minami (Corresponding

Author)

Int J Mol Sci, 23 (11): E5950, 2022

7) Molecular-targeted therapy for tumor-agnostic variants in acute myeloid leukemia
H Arai, Y Minami (Corresponding Author), SG Chi, Y Utsu, S Masuda, and N Aotsuka
Biomedicines, 10 (12): E3008, 2022

・国立がん研究センター研究開発費による成果であることが記入はないが、関連するもの

1) BATF epigenomically and transcriptionally controls the activation program of regulatory T cells in human tumours

K Itahashi, T Irie, J Yuda, Y Goto, M Tsuboi, Y Minami, G Ishii, Y Ohe, Y Suzuki, and H Nishikawa
Sci Immunol, in press, 2022

2) Molecular remission after combination therapy with blinatumomab and ponatinib with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia: two case reports

R Tabata, N Sato, N Yamauchi, YM Guo, H Nakamura, A Nagata, SG Chi, Y Minami, and J Yuda
Ann Hematol, 101 (2), 465-467, 2022

3) Combination therapy with low doses of ponatinib and steroid in elderly and frail patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

T Tsushima, N Sato, YM Guo, S Uchiyama, H Nakamura, A Nagata, A Nagata, SG Chi, N Yamauchi, Y Minami, and J Yuda
Ann Hematol, 101 (7), 1603-1605, 2022

4) The second-generation tyrosine kinase inhibitor improves the survival of chronic myeloid leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation

Y Shimazu, M Murata, T Kondo, Y Minami, T Tachibana, N Doki, N Uchida, Y Ozawa, S Yano, T Fukuda, K Kataoka, T Ara, T Eto, J Ishikawa, T Kawakita, J Tanaka, T Ichinohe, Y Atsuta, and T Nagamura-Inoue on behalf of the working group of the Japan Society for Transplantation and Cellular Therapy
Hematol Oncol, 40 (3), 442-456, 2022

5) A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥ 2 Prior TKIs in Japan

J Yuda, N Doki, H Matsuoka, T Yokota, A Tomita, N Takahashi, I Matsumura, K Kubo, T Goto, K Kirito, A Maki, M Aoki, and Y Minami (Corresponding Author)
Cancer Med, in press, 2022

6) Patients with B-cell malignancies experience reduced antibody responses with class switching defect following BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination

Y Nakagama, SG Chi, Y Minami, R Watanabe, M Yamagishi, U Atsuko, and Y Kido
J Infect Chemother, in press, 2022

7) ROBUST 試験：ABC-type DLBCL に対するレナリドミドを加えた R-CHOP 療法の効果

福本亜美 中村洋貴 永田啓人 山内寛彦 南陽介
血液内科 第84巻 第1号：118-124、2022年

8) 白血病に対する遺伝子パネル検査とプレシジョンメディスン

小縣開 南陽介
第23回検査血液学会雑誌、2022年、in press

(2年次学会発表)

1) A practice-oriented genome profiling study with the novel Halo-shape ANnealing and Defer-Ligation Enrichment (HANDLE) System : HM-SCREEN-JAPAN02

Hironori Arai, SungGi Chi, Yoshikazu Utsu, Shinichi Masuda, Nobuyuki Aotsuka, Tomoaki Ueda, Kentaro Fukushima, Daisuke Ikeda, Naoko Hosono, Takahiro Yamauchi, Goichi Yoshimoto, Hiroto Horiguchi, Satoshi Iyama, Junya Kanda, Seiichiro Katagiri, Akihiko Gotoh, Masahiko Fukatsu, Takayuki Ikezoe, Takeshi Kondo, Yukinori Nakamura, Kensuke Kojima, Suguru Fukuhara, Koji Izutsu, N Yamauchi, J Yuda, and Y Minami
ASH (# 4812), 2022

2) Efficacy and safety results from ASCSEMBL, a phase 3 study of asciminib vs bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors (TKIs): wk 96

update

Delphine Réa, Michael J. Mauro, Andreas Hochhaus, Carla Boquimpani, Elza Lomaia, Sergey Voloshin, Anna Turkina, Dong-Wook Kim, Jane F. Apperley, FRCP, FRCPath, Jorge E. Cortes, Koji Sasaki, Shruti Kapoor, Alex Allepuz, Sara Quenet, Véronique Bédoucha, and Y Minami

ASCO (# 4812), 2022

3) 白血病プレジジョンメディシンと分子標的療法の最先端

Cutting edge of leukemia precision medicine and molecular targeted therapy

南陽介

第19回臨床腫瘍学会総会 (メディカルセミナー)、京都、2022年

4) 白血病の新規分子標的療法と耐性克服戦略

南陽介

第19回臨床腫瘍学会総会 (教育シンポジウム)、京都、2022年

5) Highlight of the Day3: 血液

南陽介

第19回臨床腫瘍学会総会、京都、2022年

6) 白血病の最新治療と今後に向けて

南陽介

第3回がんメタボロミクスセミナー (招待レクチャー)、鶴岡、2022年

7) 血液腫瘍学：白血病分子標的療法・免疫療法の cutting edge

南陽介

東京理科大学生命科学研究科 (招聘講義)、野田、2022年

8) 白血病に対する遺伝子パネル検査とプレジジョンメディシン

南陽介

第23回検査血液学会総会 (シンポジウム)、東京、2022年

9) 白血病ゲノムと分子標的療法の最先端：BCL2阻害剤による治療戦略

第17回日本がん分子標的治療学会 TR ワークショップ、2022年

10) Unfit/難治性 AML ゲノム医療とアザシチジン治療戦略の最先端

南陽介

第84回日本血液学会総会 (メディカルセミナー)、2022年

(2年次書籍)

1) 慢性骨髄性白血病

南陽介

今日の治療指針 2022年版：691-693、2022年

2) 慢性骨髄性白血病

池田大輔 南陽介

ここが知りたい！血液疾患診療ハンドブック：222-229、2022年

3) 慢性骨髄性白血病における TKI 耐性機序とその克服

國定浩大 南陽介

EBM 血液疾患の治療 2022-2023：204-208、2022年

4) 慢性骨髄性白血病 骨髄増殖性腫瘍

小縣開 南陽介

新臨床腫瘍学 (改訂第7版), *in press*

(2年次知的財産権)

「記載なし」

(2年次政策提言 (寄与した指針等))

「記載なし」

(2年次その他)

南陽介 PMDA (医薬品医療機器総合機構) 医学専門委員：

血液がん新規治療薬の承認審査案件協議における寄与（全7課題）