

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) トリプルネガティブ乳がんの転移後増殖をターゲットとした新規抗がん剤の開発  
(英語) Investigator-Initiated Clinical Trials to assess the safety of SK-818 in patients with operable breast cancer
- 研究開発担当者 (日本語) 九州大学病院別府病院 教授 三森功士  
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University Beppu Hospital. Professor. Koshi Mimori
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) プロパゲルマニウムのがん転移抑制効果における非臨床試験  
開発課題名： (英語) Nonclinical studies for the anti-metastasis effect of propagermanium
- 研究開発分担者 (日本語) 九州大学生体防御医学研究所 主幹教授 中山 敬一  
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University, Medical Institute of Bioregulation, Distinguished professor, Keiichi Nakayama
- 分担研究 (日本語) 医師主導治験実施業務の支援  
開発課題名： (英語) Operating support for investigator initiated research
- 研究開発分担者 (日本語) 中西 洋一  
所属 役職 氏名： (英語) Yoichi Nakanishi
- 分担研究 (日本語) 医師主導型治験の実施  
開発課題名： (英語) investigator initiated research

研究開発分担者 (日本語) 財団法人がん研究会有明病院 乳腺センター長 大野 真司  
所属 役職 氏名: (英語) Japanese Foundation for cancer research Breast Oncology Center  
Shinji Ohno

分担研究 (日本語) 医師主導型治験の実施  
開発課題名: (英語) investigator initiated research

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院先端医療科/乳腺・腫瘍内科 古川 孝広  
所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center Hospital East/Department of Breast and Medical  
Oncology Takahiro Kogawa

分担研究 (日本語) トリプルネガティブ乳がんの転移後増殖をターゲットとした新規抗がん剤  
の開発  
開発課題名: (英語) Investigator-Initiated Clinical Trials to assess the safety of SK-818  
in patients with operable breast cancer

研究開発分担者 (日本語) 上田 哲也  
所属 役職 氏名: (英語) LSI Medience Corporation, General Manager, Tetsuya Ueda

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

骨髄特異的Fbxw7欠損マウスの癌転移亢進にはCCL2/CCL12-CCR2経路が深く関与しており、CCL2阻害剤であるSK-818が転移抑制薬として有効であることを報告した (Yumimoto et al. JCI 2015)。この非臨床試験の結果に基づき、SK-818を周術期に投与する乳癌根治手術後の再発抑制を目的とする治療法を考案した。現在、乳がん患者に対するSK-818の周術期投与における安全性の評価を目的として、2016年度から多施設共同により“根治手術可能な乳癌患者に対するSK-818の安全性評価のための医師主導治験”を行っている (UMIN ID: UMIN000022494)。

### ■ 治験概略

(目的) 根治手術適応の乳癌患者を対象として、安全性を評価し治験薬の耐用量・臨床推奨用量を設定する。(第I相試験/オープンラベル・用量漸増・多施設共同医師主導治験)

(症例数) 最小3例、最大18例

(実施予定期間) 2016年3月～2018年3月

(実施医療機関) 九州大学別府病院、がん研究会有明病院、国立がん研究センター東病院

(試験デザイン) 手術前1週から手術後4週まで治験薬を投与する。

(用法、用量) 各群1日量 各30mg、60mg、90mgを1日3回毎食後経口投与

(評価項目) 主要評価項目: DLT発現割合

副次評価項目: 有害事象発現割合および血漿中プロパゲルマニウム濃度

探索的評価項目: 関連マーカーの変動評価 (ケモカイン・サイトカイン及びFBXW7遺伝子)

## ■進行状況

2017年3月現在、30mg及び60mg投与群（各3症例）の評価が終了したが、DLTは認めていない。引き続き90mg投与群の登録を行っている。

We recently reported that increased production of C-C motif chemokine 2 (*CCL2*) due to downregulation of F-box and WD repeat domain containing 7 (*FBXW7*) in bone marrow (BM)-derived stromal cells promoted the formation of premetastatic niches through recruitment of myelo-monocytic cell-derived suppressor cells and TAMs, thereby promoting metastatic tumor growth. Furthermore, we clarified that anti-hepatitis drug SK-818, suppressed systemic metastases by inhibiting CCL2/CCL12-CCR2 axis in tumor-bearing mouse models (Yumimoto et al. JCI 2015). Based on the findings of this preclinical study, Phase 1 study for the clinical application “Investigator-Initiated Clinical Trials to assess the safety of SK-818 in patients with operable breast cancer patients” has been conducted from 2016 (UMIN ID: UMIN000022494). There is no DLT at Level 1 and 2 doses. Now a final cohort is treated at a Level 3 dose.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

中山 敬一

1. Takeishi, S., Nakayama, K. I.: To wake up cancer stem cells, or to let them sleep, that is the question. *Cancer Sci.* 2016, 107, 875-81.

古川 孝広

1. 16<sup>th</sup> Biennial meeting of the International Gynecologic Cancer Society演題 PROSPECTIVE EVALUATION FOR CHEMOTHERAPY INDUCED NAUSEA AND VOMITING IN GYNECOLOGIC CANCER RECEIVING PACLITAXEL AND CARBOPLATIN COMBINATION CHEMOTHERAPY OF MODERATELY EMETIC RISK会場 Centro de Congressos de LisboaOral Communication8日時 10/31/2016
2. 第20回日本がん分子標的治療学会学術集会演題名 トリプルネガティブ乳癌に対する術前化学放射線併用療法による抗腫瘍免疫応答の免疫モニタリング会場 別府国際コンベンションセンターワークショップ4 2016年5月31日
3. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会P2-030HER2陽性乳癌の治療中に出現した脳転移に対するT-DM1の治療効果2016/7/28

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

三森 功士

1. がん転移における前転移ニッチ形成の機序解明とその阻害剤プロパゲルマニウムの転移抑制剤としての臨床応用への展開, 口頭, 増田隆明, 三森功士, 第116回日本外科学会, 2016/04/16, 国内

2. がん前転移ニッチ形成を標的とした転移抑制治療の開発と乳癌を対象とした第1相臨床治験, 口頭, 増田隆明, 三森功土, 第20回日本がん分子標的治療学会, 2016/05/31, 国内
3. 乳癌における前転移ニッチ形成を標的とした転移抑制治療の開発とその臨床応用の試み, 口頭, 増田隆明, 三森功土, 第24回日本乳癌学会, 2016/06/18, 国内

中山 敬一

1. Cell cycle regulation in cancer stem cell. 口頭. Nakayama, K. I. The Cell Cycle from Mechanism to Therapy. Montreal, Canada. (6/2, 2016). 国外.
2. 細胞周期から見たがん幹細胞の治療抵抗性のメカニズム. 口頭. 中山敬一. 第26回がん臨床研究フォーラム. 東京. (6/17, 2016). 国内.
3. Cell cycle regulation in cancer stem cell. 口頭. Nakayama, K. I. The 47th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund: Current status and perspective of cancer stem cell research. Tokyo. (11/10, 2016). 国内.
4. がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法. 口頭. 中山敬一. 第19回癌と骨病変研究会. 東京. (11/11, 2016). 国内.
5. がん幹細胞の撲滅による新しいがん治療法. 口頭. 中山敬一. 第35回口腔腫瘍学会総会・学術大会. 福岡. (1/27, 2017). 国内.

古川 孝広

1. Nomogram to predict pathologic complete response in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. Fujii T, Kogawa T, Wu J, Sahin AA, Liu DD, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, Raghavendra A, Murthy RK, Tripathy D, Shen Y, Yamal JM, Ueno NT. Br J Cancer. 2017 Feb 14;116(4):509-514. doi: 10.1038/bjc.2016.444. Epub 2017 Jan 12. PMID:
2. A first-in-human Phase 1 study of epirubicin-conjugated polymer micelles (K-912/NC-6300) in patients with advanced or recurrent solid tumors. Mukai H, Kogawa T, Matsubara N, Naito Y, Sasaki M, Hosono A. Invest New Drugs. 2017 Jan 4. doi: 10.1007/s10637-016-0422-z. [Epub ahead of print]
3. Double Extramedullary Plasmacytoma of the Stomach with a Long-term Endoscopic Follow-up. Doi A, Sumiyoshi T, Omori Y, Oyamada Y, Kumano K, Yoshizaki N, Hirayama M, Suzuki Y, Okushiba S, Kogawa T, Doi T, Kondo H. Intern Med. 2016;55(24):3585-3590. Epub 2016 Dec 15
4. High HER2/Centromeric Probe for Chromosome 17 Fluorescence In Situ Hybridization Ratio Predicts Pathologic Complete Response and Survival Outcome in Patients Receiving Neoadjuvant Systemic Therapy With Trastuzumab for HER2-Overexpressing Locally Advanced Breast Cancer. Kogawa T, Fouad TM, Liu DD, Wu J, Shen Y, Masuda H, Fujii T, Chavez-MacGregor M, Alvarez RH, Hortobágyi GN, Valero V, Ueno NT. Oncologist. 2016 Jan;21(1):21-7. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0101. Epub 2015 Dec 9.
5. c-Jun N-terminal kinase promotes stem cell phenotype in triple-negative breast cancer through upregulation of Notch1 via activation of c-Jun. Xie X, Kaoud TS, Edupuganti R,

Zhang T, Kogawa T, Zhao Y, Chauhan GB, Giannoukos DN, Qi Y, Tripathy D, Wang J, Gray NS, Dalby KN, Bartholomeusz C, Ueno NT.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし