

## アムルピシンの臨床評価

倉田宝保<sup>1</sup>

**要旨** **目的**．新規抗癌剤のアムルピシン (AMR) の小細胞肺癌 (SCLC) ならびに非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する有効性を検証する．**方法**．進行 NSCLC に対する第 I/II 相試験，進展型 SCLC に対する第 II 相試験とシスプラチンとの併用第 I/II 相試験の結果を検討した．**結果**．前臨床試験の結果から 3 日間連日投与が採択，未治療進行 NSCLC に対し第 I/II 相試験が行われた．用量規定因子は白血球，血小板減少，消化管障害，最大耐用量 50 mg/m<sup>2</sup>，第 II 相試験への推奨量が 45 mg/m<sup>2</sup> となった．NSCLC の第 II 相試験は 2 つ行われ，奏効率はそれぞれ 27.9%，18.3% であった．進展型 SCLC の第 II 相試験では，奏効率 75.8% (完全寛解率 9.1%)，生存期間中央値 11.7 月，シスプラチンとの併用第 I/II 相試験では推奨量 AMR 40 mg/m<sup>2</sup>，シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup>，奏効率 88.6% (完全寛解率 9.1%)，1 年生存率 65.3% であった．**結論**．NSCLC ならびに SCLC に対し，有望な結果が報告されている．今後，さらなる臨床試験によって AMR の臨床実地における位置づけがはっきりするものと思われる．(肺癌．2003;43:858-863)

**索引用語** アムルピシン，臨床試験，進行非小細胞肺癌，進展型非小細胞肺癌

## Clinical Evaluation of Amrubicin

Takayasu Kurata<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To assess the efficacy of a new agent, Amrubicin (AMR), for non-small-cell lung cancer (NSCLC) and small-cell lung cancer (SCLC). **Methods.** We reviewed the results of phase I/II studies using AMR for advanced NSCLC, phase II studies using AMR for extensive disease (ED)-SCLC and phase I/II studies using AMR in combination with cisplatin for ED-SCLC. **Results.** Phase I/II studies for previously untreated advanced NSCLC were carried out using the dosing regimen of intravenous (iv) administration on 3 consecutive days as recommended by the pre-clinical studies. The dose-limiting toxicities were leukopenia, thrombocytopenia and gastrointestinal disturbance, the maximum tolerated dose was 50 mg/m<sup>2</sup>/day and the recommended dose for phase II studies was 45 mg/m<sup>2</sup>/day. Two phase II studies for advanced NSCLC were conducted and showed response rates of 27.9% and 18.3%, respectively. The phase II studies for ED-SCLC revealed a response rate of 75.8% (complete response rate 9.1%), and a median survival time of 11.7 months. The phase I/II study in combination with cisplatin showed the recommended dose was AMR 45 mg/m<sup>2</sup>/day and cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>, the response rate was 88.6% (complete response rate 9.1%), and the one-year survival rate was 65.3%. **Conclusion.** These results are promising for the efficacy of AMR against NSCLC and SCLC. Further clinical trials will make clear whether AMR offers a significant benefit for practical medical treatment of lung cancer. (JJLC. 2003;43:858-863)

**KEY WORDS** Amrubicin, Clinical trial, Advanced non-small cell lung cancer, Extensive disease-small cell lung cancer

<sup>1</sup> 近畿大学医学部腫瘍内科．

刷請先：倉田宝保，近畿大学医学部附属病院腫瘍内科，〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 e-mail: kurata@med.kindai.ac.jp).

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Kinki University of School, Ja-

pan.

Reprints: Takayasu Kurata, Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine (e-mail: kurata@med.kindai.ac.jp)

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

アムルピシン(カルセド)は、ドキシソルピシンの効果をさらに増強する目的で9位の水酸基をアミノ基に置換した形で全合成されたアンスラサイクリン系の抗癌剤である。この薬剤は腫瘍細胞内で還元され、母化合物よりも5~220倍強い細胞増殖抑制作用を有する活性代謝物のアムルピシノールに変換されることで抗腫瘍効果を発揮すると考えられている(Figure 1)。<sup>1,2</sup> これは、代謝物が母化合物よりも抗腫瘍効果が劣るとされるドキシソルピシンなどの他のアンスラサイクリン系の抗癌剤と異なる点である。in vivo において、アムルピシンはドキシソルピシンよりの強い抗腫瘍効果を、さらにはドキシソルピシンの遅発毒性である心毒性や肝・腎毒性が軽減されることが示された。<sup>3,4</sup> アムルピシンの至適な投与スケジュールについては、in vivo にて単回投与と5日間連日投与とでいくつかの細胞株での抗腫瘍効果の比較が検討され、5日間投与において総投与量が増加されるとともに抗腫瘍効果が優れていることが示され、この薬剤がスケジュール依存性であるとされた(Table 1)。<sup>5</sup> アムルピシンの作用機序についてはラジカル産生作用なども考えられているが、現在のところトポイソメラーゼIIに作用し、cleavable complexを安定化させることによるDNA切断作用による細胞増殖抑制作用が有力であるとされている。<sup>6</sup> これらの前臨床試験の結果にもとづいて臨床へと本薬剤が導入されるに至った。まず、単回投与での第I相試験が既治療の各種悪性腫瘍を対象に行われた。用量規定因子(dose limiting Toxicities: DLT)となった有害事象は白血球減少、血小板減少、貧血の骨髄毒性で最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)は130 mg/m<sup>2</sup>であった(第II相試験への推奨投与量は100 mg/m<sup>2</sup>とされた)。<sup>7</sup> 引き続いてスケジュール依存性とする前臨床試験の結果から既治療の各種悪性腫瘍症例を対象に5日間連日投与による第I相試験が行われた。DLTはやはり骨髄毒

性で、MTDは25 mg/m<sup>2</sup>(総投与量125 mg/m<sup>2</sup>)との結果であった。しかしながら、この試験において明らかな腫瘍縮小効果を示した症例が1例もなかった<sup>8</sup>ことから5日間連日投与におけるその後の試験は行われなかった。これにかわって、1992年にFeldらが同じアンスラサイクリン系の抗癌剤であるエピルピシンの非小細胞肺癌に対する臨床試験を行い、単回投与と3日間連日投与の比較において3日間投与の方が奏効率が高いことを報告した<sup>9</sup>のを参考に、さらに実地医療での簡便性も考慮して3日間連日投与法がアムルピシンにおいても推奨されるに至った。本項では、新規抗癌剤であるアムルピシンの現在までに行われた非小細胞肺癌ならびに小細胞肺癌の臨床試験のレビューをするとともに今後の方向性について考察する。

### 1. 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌に対するアムルピシンの臨床試験はまず単回投与における前後期の第II相試験が行われた。前期第II相試験は未治療の非小細胞肺癌を対象に第I相試験で推奨された100 mg/m<sup>2</sup>、3週間隔のスケジュールで開始された。16例で治療が行われたところで有害事象が軽微であることが判明し、その後の症例から120 mg/m<sup>2</sup>に増量され継続された。効果の方は16例中評価可能な14例中PR1例(7.1%)、増量後の26例中評価可能な20例のうち5例がPRであった(25%)。有害事象の方は100 mg/m<sup>2</sup>においては、グレード3以上のものはほとんどなかった。120 mg/m<sup>2</sup>の投与量においては骨髄毒性が主で、グレード3以上の白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少の発現率はそれぞれ36%、82%、4.6%、14%であった。非血液毒性は軽微でグレード3以上のものは認めなかった。前期第II相試験で有望な結果を受けて、未治療例を対象に後期第II相試験が120 mg/m<sup>2</sup>の投与量にて行われた。62例が登録され、PR6例、奏効率9.7%と期待に反する結果であった。

これまでに単回投与、5日間投与法における第I相試

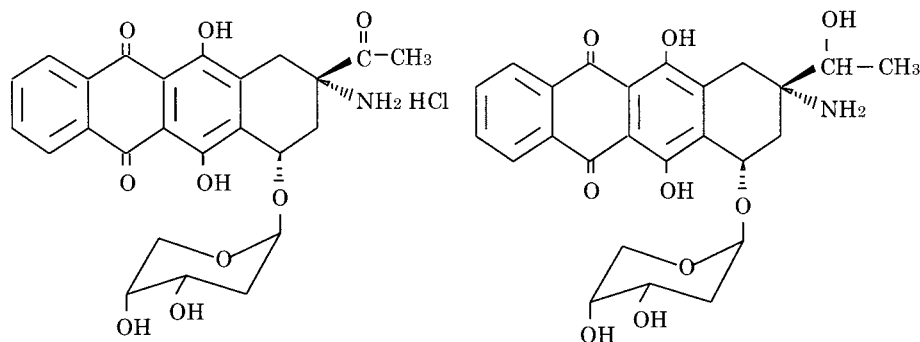


Figure 1. Chemical structures of amrubicin hydrochloride( left )and amrubicinol( right )

**Table 1.** Effects of multiple administrations of amrubicin on the growth of human tumor xenografts

dose	schedule	Minimum T/C (%)							
		lung carcinoma		stomach carcinoma					
		LX-1	QG-56	SC-2	SC-7	SC-9	St-4	St-15	4-1ST
25 mg/kg	once	43	44	46	59	59	29	39	11
7.5 mg/kg	5qd	31 *	38	36	37	37	29	24 *	13

\* ) 7.5 mg/kg daily for 5 days shows significantly superior growth inhibition to 25 mg/kg once(  $p < 0.05$  )

Reproduced with permission from ref. 10.

験は行われていたが、推奨されるに至った3日間投与における第I相試験は行われていなかった。そこで、未治療の非小細胞肺癌に第I/II相試験が行われた。初回投与量を40 mg/m<sup>2</sup>/日(総投与量120 mg/m<sup>2</sup>)と設定し、以後レベル2,3としてそれぞれ45,50 mg/m<sup>2</sup>/日として行われた。40 mg/m<sup>2</sup>の投与レベルで4例,45,50 mg/m<sup>2</sup>のレベルでそれぞれ4例,5例が登録された。50 mg/m<sup>2</sup>のレベルにおいて,4日間以上持続するグレード4の白血球減少が5例中2例,好中球減少が5例中5例,そしてグレード3以上の血小板減少が5例中2例,ヘモグロビン減少も5例中2例に認めた。非血液毒性についてはグレード3の悪心・嘔吐,下血が1例ずつ,グレード4の吐血を1例認め,この投与量がMTDとされた(DLTは白血球減少,好中球減少,血小板減少,消化管障害)。第II相試験への推奨投与量はしたがって45 mg/m<sup>2</sup>とされ,この投与量にさらに評価可能な15例が追加され,トータル28例中部分寛解(partial response: PR)を示したのが7例,奏効率25%と1990年代に登場した新規抗癌剤バクリタキセルなどと単剤としてほぼ同等の非小細胞肺癌に有望な結果が報告された。<sup>10</sup> 前期第II相試験の有望な結果から,さらに非小細胞肺癌に対する効果・安全性を確かめるため後期第II相試験が45 mg/m<sup>2</sup>/日,3日間連日投与,3週間隔の投与スケジュールで2つ行われた(試験1,2)(Table 2)。<sup>8</sup> 試験1では,61例が登録,年齢中央値65歳(33~75歳),男性45例,ほとんどがperformance status(PS)が0~1であった。全例が有効性,安全性について評価可能であった。効果は61例中完全寛解(Complete Response: CR)1例,PR16例と奏効率27.9%であった。試験2では,60例が登録,年齢中央値66歳(41~74歳),男性37例,ほとんどがperformance status(PS)が0~1と試験1とほぼ同等の患者背景であった。効果は11例がPRで奏効率18.3%であった。有害事象については,グレード3以上の白血球減少が試験1で52.5%,試験2で54.2%,好中球減少が試験1,2でそれぞれ72.1%,78.0%といずれも高頻度で認められた。グレード3以上の血小板減少もそれぞれ14.8%,28.8%,ヘ

**Table 2.** Two phase II studies of amrubicin in previously untreated advanced NSCLC: Patient characteristics

Characteristics	No. of patients	
	Study-1	Study-2
No. of eligible patients	61	60
Gender (Male/Female)	45/16	37/23
Age, median yr (range)	65 (33-75)	66 (41-74)
Histology (Adenocarcinoma/Squamous/Large cell)	33/26/2	29/24/7
Stage (III A/III B/IV)	8/19/34	5/14/41
PS (0/1/2)	19/39/3	8/41/11
No. of institutions	16	15

モグロビン減少がそれぞれ23.0%,30.5%とやはり骨髄毒性が強い結果であった。それに対して,非血液毒性は軽微でグレード3以上の悪心・嘔吐がそれぞれ4.9%,1.7%,食欲不振がそれぞれ4.9%,1.7%,グレード3以上の下痢はともに1例もいなかった(Table 3)。なお,間質性肺炎については,試験1において登録時に存在していた間質性肺炎が増悪した症例が3例あり,うち2例が死亡した。生存期間については,試験1で生存期間中央値(Median Survival Time: MST)が11.3カ月,1年生存率47.7%,試験2では8.2カ月,1年生存率が34.9%と報告されている(Table 4)。<sup>11</sup> この結果は奏効率とも合わせ,現在の進行非小細胞肺癌に対する標準的治療であるプラチナ製剤を含む2剤併用療法の生存のデータとほぼ一致するものであった。現在までに非小細胞肺癌に対しては,単剤の臨床試験の結果しか報告されていない。今後は他の非小細胞肺癌に有効とされる薬剤との併用療法についての検討が急務であるとともに,非小細胞肺癌の実地医療における本薬剤の位置づけをはっきりさせることが重要である。

## 2. 小細胞肺癌

小細胞肺癌に対しても,非小細胞肺癌同様単回投与での前期第II相試験から行われた。既治療もしくは未治療

**Table 3.** Two phase II studies of amrubicin in previously untreated advanced NSCLC: Toxicity

Toxicity	Study-1			Study-2		
	No. of patients	Frequency (%)		No. of patients	Frequency (%)	
		Gr 1	Gr 3		Gr 1	Gr 3
Anemia	61	78.7	23.0	59	86.4	30.5
Leukopenia	61	91.8	52.5	59	89.8	54.2
Neutropenia	61	96.7	72.1	59	89.8	78.0
Thrombocytopenia	61	44.3	14.8	59	54.2	28.8
Anorexia	61	70.5	4.9	59	69.5	1.7
Nausea / vomiting	61	57.4	4.9	59	55.9	1.7
Diarrhea	61	9.8	0	59	15.3	0
Alopecia	60	71.7	1.7	59	75.9	1.7

**Table 4.** Phase II study of amrubicin in previously untreated patients with lung cancer

Study	No. of eligible patients	Response (%)	MST (months)	1-yr survival (%)	2-yr survival (%)
NSCLC-1	61	27.9	11.3	47.7	26.5
NSCLC-2	60	18.3	8.2	34.9	7.6
ED-SCLC	33	75.8	11.7	48.5	20.2

NSCLC: non-small cell lung cancer

ED-SCLC: extensive disease-small cell lung cancer

例を対象に、非小細胞肺癌同様まずは  $100 \text{ mg/m}^2$  の投与量で開始し、途中で  $120 \text{ mg/m}^2$  に増量して行われた。11例（7例が  $100 \text{ mg/m}^2$ ）が登録され、うち10例が既治療例であった。 $100 \text{ mg/m}^2$  の投与された症例のうち評価可能であった6例中PRが2例（奏効率33.3%）であったが、 $120 \text{ mg/m}^2$  で治療された4例中では奏効例は認めなかった。全体では10例中PR2例で20%の奏効率であった。奏効した2例について、1例は未治療例で、もう1例はアンスラサイクリン系抗癌剤の治療歴がある症例であった。有害事象については、骨髄毒性は主である点は非小細胞肺癌の結果と同様であったが、前治療がしっかり入っていることもあり、11例中（ $100 \text{ mg/m}^2$  で3例）4例にグレード4の血小板減少が見られた。主に既治療例に行われたこの前期第II相試験で奏効率20%を示したことから、より正確に小細胞肺癌の効果を探索すべく、後期第II相試験が未治療の進展型小細胞肺癌を対象に  $45 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、3週間隔の投与スケジュールにて行われた。この試験は倫理的な配慮から1コースのアムルピシン投与後に25%以上（2方向測定）の腫瘍縮小あるいは2コースの投与後に50%以上の縮小効果が得られない場合はすぐに標準的治療法であるシスプラチンとエトポシドの併用療法に変更するよう設定され行われた。35例が登録され、評価可能であったのが33例、CRが3

例、PR22例と奏効率が75.8%（CR率9.1%）、MSTが11.7カ月、1年生存率48.5%、2年生存率20.2%と当時の進展型小細胞肺癌の治療成績からすると非常に良好な成績が得られ、一躍注目を浴びた（Table 4）。<sup>12</sup> 単剤としての有望な評価を得たことから、現在の小細胞肺癌の化学療法の中核的な役割を示す薬剤であるシスプラチンとの併用第I/II相試験が未治療進展型小細胞肺癌症例を対象に行われ、2003年のAmerican Society of Clinical Oncology（ASCO）会議にて報告された。投与レベルとしては、レベル1としてアムルピシン  $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、3日間連日投与、シスプラチン  $60 \text{ mg/m}^2$ （day 1）、レベル2、3としてアムルピシンはともに  $45 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、シスプラチンの投与量をそれぞれ  $60 \text{ mg/m}^2$ 、 $80 \text{ mg/m}^2$  と設定され、3週間隔で行われた。レベル1では4例が登録され、いずれもDLTとなる有害事象は認めなかった。しかしながら、レベル2においては3例が登録され、全例がDLTとなった。DLTとなった内訳として、発熱性好中球減少症が2例、4日間以上持続するグレード4の好中球減少が1例、そして便秘が1例であった。この結果から、MTDがレベル2に、そして第II相部分への推奨投与量がレベル1（アムルピシン  $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 、シスプラチン  $60 \text{ mg/m}^2$ ）となり、引き続いて第II相試験がさらに41例を登録して行われた。背景としては、全例がPS0もしくは1で、年齢

**Table 5.** Phase I/II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with ED-SCLC

Patients treated at RDs	CR rate (%)	CR + PR rate (%)	1-yr survival (%)
41	9.8	87.8	65.3 [95%CI, 46.6 to 83.9]

ED-SCLC: extensive disease-small cell lung cancer

RDs: recommended doses

中央値が65歳であった。推奨投与量で治療を受けた41例の奏効率は87.8%、CR率9.8%であった。生存については1年生存率が65.3%と報告された (Table 5)。<sup>13</sup> 生存については現在もなお経過観察中であり、今後さらに詳細な結果が報告されるものと思われる。治療状況として、4コース以上予定通り投与できた症例は78%で、治療を中止せざるを得なかった症例は9例、22%であった。中止理由として、効果が認められなかったのが2例、有害事象のためが7例であった (胃潰瘍、好中球減少、血小板減少、発熱性好中球減少、低ナトリウム血症など)。治療中に減量の必要性があったのは39サイクル (総173サイクル中)、23%であった。そのほとんどがアムルビシンの減量でアムルビシン 30 mg/m<sup>2</sup>/日にまで減量が必要であったのが12サイクル、7%もあった。有害事象は、グレード3以上の白血球減少が65.9%、好中球減少95.1%、血小板減少24.4%、ヘモグロビン減少51.2%であった。グレード3以上の非血液毒性としては、食欲不振が31.7%、悪心19.5%、便秘7.3%、嘔吐4.9%、下痢4.9%などが主なものであった。その他、グレード3以上の低ナトリウム血症が9例、22%、グレード3の胃潰瘍が2例 (4.9%)、グレード4の脱水が1例 (2.4%) を認めた。

現在、進展型小細胞肺癌に対しては、わが国で行われたシスプラチンと塩酸イリノテカン (CPT-11) との併用療法とシスプラチンとエトポシドの併用療法との比較試験で報告されたようにシスプラチンとCPT-11が標準的治療になりつつある。<sup>14</sup> 今回のシスプラチンとアムルビシンの併用療法で得られた結果はこのシスプラチンとCPT-11との併用療法の成績と同等もしくは優れている可能性があり、アムルビシンは小細胞肺癌の治療において現在もっとも注目されている抗癌剤であると言っても過言ではない。

### 3. 今後の方向性

現在まで、非小細胞肺癌そして小細胞肺癌に対してのアムルビシンのエビデンスは上記で述べたようにまだまだ少ない。非小細胞肺癌では単剤のみで、小細胞肺癌においては、やっとシスプラチンとの併用療法のみを検討しかねされていない。ということで今後どのような検討事項が考えられるか考察を行う。

進行非小細胞肺癌に対しては、現在初回治療としてプラチナ製剤を含む2剤併用療法が標準的治療であると考えられている。したがって、まず未治療症例を対象としたシスプラチンとの併用第II相試験が考えられる (投与量・スケジュールについては進展型小細胞肺癌において検討された推奨量を選択)。また、同じプラチナ製剤であるカルボプラチンとの併用も試みられるべきであろう。ただし、この2剤についてはまだ第I相試験も行われておらず、まずは推奨量の設定から始める必要がある。また、プラチナ製剤を含まない、いわゆる非プラチナレジメとしてのアムルビシンの評価も必要になってくる。1990年代に登場した新規抗癌剤であるパクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタピン、ビノレルビン、CPT-11との併用療法も検討課題であろう。ただし、アンスラサイクリン系抗癌剤とタキサン系の抗癌剤はこれまでに相互作用があることが知られている。たとえば、パクリタキセルとドキシソルピシンの併用においては、パクリタキセルを先行投与するとドキシソルピシンの薬理動態が変わるとともに毒性が強くなることが報告されている。<sup>15</sup> アムルビシンも同じアンスラサイクリン系抗癌剤であることから特にタキサン系抗癌剤との併用において薬物動態の検討も含め検討すべきと考えられる。いずれにしても、プラチナ製剤を含む、含まないかは別としてアムルビシンが今後進行非小細胞肺癌の初回治療の候補になりうるか否かをはっきりさせる必要があると思われる。

また、単剤としてもプラチナ製剤を含む治療に耐性となった既治療例に対して、または高齢者に対して、これまで新規抗癌剤単剤が標準的治療法として確立している標的であり、アムルビシンが割って入る可能性が十分にあると思われる。

進展型小細胞肺癌に対しては、シスプラチンとの併用の良好な成績からシスプラチンとCPT-11の併用療法との比較第III相試験が行われるものと思われる。他に併用を検討すべき抗癌剤としてカルボプラチンが、また近年、小細胞肺癌の治療に重要な役割を示しているトポイソメラーゼI阻害剤であるCPT-11やトポテカンも候補の一つと考えられる。小細胞肺癌の治療においてアムルビシンを単剤として使用する標的としては、初回治療後に再発した場合の標準的治療は確立されていない現状から、

いわゆる既治療小細胞肺癌が考えられる。

以上に示したような臨床試験が非小細胞肺癌ならびに小細胞肺癌に行われていくものと思われるが、アムルピシンは骨髄毒性が強い抗癌剤である。したがって、これまで非小細胞肺癌および小細胞肺癌に有効とされる抗癌剤の多くも骨髄毒性が強いとされており、これらとの併用は特にこの点の配慮が必要と思われる。

また、アムルピシンは3日間連日投与法で承認・認可されているが、この投与法の第I相試験は未治療例で行われておらず、推奨投与量である45 mg/m<sup>2</sup>/日が既治療例に対し、特に骨髄毒性が強い本薬剤がそのまま耐用可能な投与量かどうか疑問が残る。

## まとめ

新規抗癌剤であるアムルピシンに関する臨床試験は、まだはじまったばかりでエビデンスはほとんどないと言っても過言ではない。しかしながら、非小細胞肺癌および小細胞肺癌治療の改善を図るにおいて、非常に期待されているのも事実である。この薬剤が肺癌の実地治療においてどのような位置づけになるか、解決すべき課題は山積みである。これらの課題を今後、一つ一つ解決していくため質の高い臨床試験を今後も積み重ねていく必要があると思われる。

## REFERENCES

1. Yamaoka T, Hanada M, Ichii S, et al. Cytotoxicity of amrubicin, a novel 9-aminoanthracycline, and its active metabolite amrubicinol on human tumor cells. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89:1067-1073.
2. Noguchi T, Ichii S, Yamaoka T, et al. In vivo efficacy and tumor-selective metabolism of amrubicin to its active metabolite. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89:1055-1060.
3. Morisada S, Yanagi Y, Noguchi T, et al. Antitumor activities of a novel 9-aminoanthracycline (SM5887) against mouse experimental tumors and human tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res.* 1989;80:69-76.
4. Suzuki T, Minamide S, Iwasaki T, et al. Cardiotoxicity of a new anthracycline derivative (SM5887) following intravenous administration to rabbits: comparative study with doxorubicin. *Invest New Drugs.* 1997;15:219-225.
5. 野口俊弘, 一井真二, 森定信也, 他. ヒト腫瘍 Xenograft に対する Amrubicin Hydrochloride の5日間連日投与による抗腫瘍効果. 癌と化学療法. 1999;26:1305-1312.
6. Hanada M, Mizuno S, Fukushima A, et al. A new antitumor agent amrubicin induces cell growth inhibition by stabilizing topoisomerase II-DNA complex. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89:1229-1238.
7. 井上雄浩, 小川一誠, 堀越 昇, 他. 新しい Anthracycline 系抗癌剤, SM-5887 の Phase I study. 癌と化学療法. 1988; 15:1771-1776.
8. 井上雄浩, 松岡 明, 堀越 昇, 他. SM-5887 の5日間投与法による第I相研究. 癌と化学療法. 1992;19:477-482.
9. Feld R, Wierzbicki R, Walde PLD, et al. Phase I-II study of high-dose epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:297-303.
10. Negoro S, Fukuoka M, Nakamura S, et al. Phase I-II study of amrubicin (SM-5887) a novel 9-amino-anthracycline, by iv administration for 3 consecutive days in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1995;14:361.
11. Furuse K, Ikegami H, Ariyoshi Y, et al. Two phase II studies of amrubicin (SM-5887) 9-amino-anthracycline, in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) West Japan Lung Cancer Group Trial. *Ann Oncol.* 1998;9: 88.
12. Yana T, Negoro S, Takada Y, et al. Phase II study of amrubicin (SM-5887) 9-amino-anthracycline, in previously untreated patients with extensive stage small-cell lung cancer (ED-SCLC) A West Japan Lung Cancer Group Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:450a.
13. Negoro S, Ohe Y, Matsui K, et al. Phase I-II study of amrubicin and cisplatin in previously untreated patients with extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC) *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:648.
14. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346: 85-91.
15. Holmes FA, Madden T, Newman RA, et al. Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetics by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2713-2721.