SN-38内包高分子ミセルNK012

日米独立 phase I 試験

特集 臨床開発中のDDS製剤

堀田洋介・濱口哲弥^{*1)}，土井俊彦^{*2)}，高梨正哉^{*3)}

Two independent phase I trials of NK012, SN-38 incorporating micellar nanoparticle for patients with advanced cancer, opened in Japan and United States of America

NK012 is a micellar drug that incorporates the CPT-11 active metabolite SN-38. Currently, CPT-11 is used for the treatment of a wide variety of cancer; however, it is expected that NK012 may show stronger antitumor effects of SN-38 than CPT-11. A phase I trial of NK012 was performed separately in the US and Japan, and the result of each trial showed that NK012 is well tolerated, suggesting its clinical usefulness.

It is anticipated that the subsequent phase II and III trials will demonstrate the advantages of NK012 as a drug delivery system.

NK012 は、CPT-11 の活性体の SN-38 を内包した高分子ミセル化製剤である。現在 CPT-11 は、幅広いがん腫に用いられているが、NK012 はその CPT-11 と比較し SN-38 の薬効を効率よく発現できると考えられている。日本とアメリカでそれぞれ独立した NK012 の臨床第 I 相試験が行われ、その結果が報告された。

これらの結果から、NK012 の忍容性が確認され有用性が示唆された。次相からの試験において、その DDS 製剤としての特徴をはっきり証明することが期待されている。

Yousuke Horita・Tetsuya Hamaguchi^{*1)}，Toshihiko Doi^{*2)}，Masaya Takanashi^{*3)}

key words: NK012, micellar nanoparticle

固形腫瘍に対する抗がん剤治療における DDS 製剤の役割は、より選択的に薬剤をがん罹患部に到達させることで治療効果を高め、かつ同時に抗がん剤に伴う有害反応の軽減を図ることにある。その理論的背景となるのが、EPR (enhanced permeability and retention) 効果である。固形腫瘍においては、一般的に新生腫瘍血管が増生している一方で、それに見合うリンパ回収系の増生がなく、腫瘍局所においては著しい血管透過性の亢進が起きていることによって、正常血管では血管外に漏出しにくい高分子物質も腫瘍血管からは漏出しやすく、かつ、腫瘍局所でいったん漏出した高分子物質はその場に停滞しやすいといった理論を EPR 効果とよぶ¹⁻³⁾。この EPR 効果を利用して、リポソーム製剤やミセル製剤が開発され、いくつもの臨床試験が行われ、一部

は臨床実用化されている。

今回、SN-38 内包の高分子ミセル化製剤である NK012 の第 I 相試験が日本とアメリカで独立して行われ、その結果が報告されたので、その内容を概説したい。

NK012 の概要

NK012 は、イリノテカン (CPT-11) の活性体の SN-38 を内包した高分子ミセル化製剤である。難溶性である SN-38 をポリエチレングリコールとポリグルタミン酸のブロックコポリマーに化学的に結合させると、外核に親水性鎖、内核に疎水性鎖を有するナノパーティクルを形成する (図 1)。もともと SN-38 は、植物アルカロイドである camptothecin から、その腫瘍効果を高め、毒性を軽減した化合物として合成された⁴⁾。しかしながら、SN-38 が水難溶性であったため、SN-38 の誘導体である CPT-11 が開発され、実臨床に展開され、現在、大腸がん、

^{*1)} Gastrointestinal Oncology Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院消化器内科

^{*2)} Department of Gastrointestinal Medicine, National Cancer Center Hospital, East 国立がんセンター東病院消化器内科

^{*3)} Nippon Kayaku Co., Ltd. 日本化薬株式会社

図1 NK012(SN-38 内包ミセル体)の構造 (Doi T et al., 2008)¹⁰⁾

肺がん、卵巣がんなど幅広いがん腫において用いられている。

CPT-11の抗腫瘍活性は、体内でcarboxyl-esterase(CE)によりSN-38に変換され効果を発揮すると考えられているが、その変換効率が10%以下であること^{5,6)}とCE活性には個人差があること⁷⁾が知られており、より効率的で有効な抗腫瘍効果を得るためには、SN-38を直接利用することが有用であると考えられていた。そこで、水難溶性のSN-38をミセル化することで、静脈内投与を可能としたのがNK012である。

NK012の平均粒径は約20 nmであり、リポソーム製剤や他のミセル体抗がん剤と比較するとやや小さめである。37℃のPBS(phosphate buffered saline)内でのNK012からSN38のリリース速度は、24時間で57%、48時間で74%である一方、37℃の5%ブドウ糖液下でのリリースは、24時間で1%、48時間で3%と低値を示しており、このことからNK012は投与前の環境では安定であり、かつ投与後、生体内では比較的速やかにSN38をリリースする性質が示された⁸⁾。

各種細胞株における*in vitro*での細胞増殖抑制効果(IC₅₀)は、CPT-11の約43~340倍と強い抗腫瘍効果を示し⁸⁾、また、ヌードマウスの皮下に移植したヒト腫瘍6系(結腸がん3系、胃がん2系、小細胞がん1系)に対する抗腫瘍効果試験においても、NK012は検討したすべてのヒト腫瘍系に対してCPT-11に比較し高い有効性を示した⁹⁾。ここでのCPT-11と同等の効果を示すNK012の投与量はSN-38換算量としてCPT-11の1/5~1/10であり、NK012はミセル形成型高分子プロドラッグにする

投与量 (mg/m ²)	症例数	
2	1	AT法による100%増量
4	1	
8	1	
12	3	増量幅をFibonacci変法に切替え
16	3	増量幅を4mg/m ² 増に変更
20	3	
24	3	
28	3	DLT 1/3 → 3例追加
28	3	DLT 2/6(1例確定できず) → 3例追加
28	3	
計	24	

(Doi T et al., 2008)¹⁰⁾

図2 増量経過および症例数
AT法: accelerated titration method

ことによってSN-38の薬効を効率よく発現できることが示唆された。

本剤の毒性については、前臨床試験においてリンパ・造血管、消化管、生殖器、および皮膚への殺細胞作用に基づく毒性が認められた。DDS製剤に期待される効果の一つとして、正常組織への分布の減少による有害事象の軽減がある。

CPT-11の用量制限毒性の一つである下痢は、CPT-11とSN-38の腸管への直接障害が原因の一つと考えられている。NK012とCPT-11投与後の小腸におけるfree SN-38の濃度分布の検討では、両者に差は認められなかった⁸⁾。しかし、NK012はCPT-11自体としての腸管障害がないぶん、下痢症状を減弱させる可能性が示唆され、恩田らは、ラットのモデルを用いてNK012がCPT-11に比較し強い抗腫瘍効果を発揮すると同時に、下痢症状を軽減させると報告している⁹⁾。

表 1 血液毒性

Dose (mg/m ²)	n	白血球減少				好中球減少				血小板減少			
		Grade				Grade				Grade			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
2~8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	3	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
16	3	1	2	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
20	3	1	0	2	0	1	0	0	2	0	1	0	0
24	3	0	2	1	0	0	0	2	1	3	0	0	0
28	9	0	1	5	3	0	0	4	5	3	3	0	0
Total	24	2	6	9	3	4	0	8	8	8	4	1	0

(Doi T et al., 2008)¹⁰⁾

表 2 非血液毒性

	2~20 mg/m ² (n=12)				24 mg/m ² (n=3)				28 mg/m ² (n=9)			
	Grade				Grade				Grade			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
悪 心	8	2	0	0	3	0	0	0	3	3	1	0
食欲不振	6	3	0	0	3	0	0	0	3	2	2	0
嘔 吐	3	1	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0
下 痢	3	0	0	0	0	1	0	0	4	4	0	0
疲 労	7	0	0	0	2	1	0	0	4	2	0	0
発熱性好中球減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
感 染	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心房粗動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脱 毛	7	1	-	-	1	2	-	-	5	3	-	-
γ GTP 増加	0	1	1	0	1	0	0	0	2	1	0	0

(Doi T et al., 2008)¹⁰⁾

NK012 第 I 相試験：日本

筆者らは、2008 年 10 月 21~24 日までスイスのジュネーヴで開催された EORTC-NCI-AACR において、日本における NK012 第 I 相試験の報告を行った¹¹⁾。その報告の概要を以下にあげていく。

1. 試験の目的

NK012 の用量制限毒性(DLT), 最大耐量(MTD), 有害事象などを評価項目とした安全性や薬物動態(PK)の検討を行い、第 II 相試験での推奨用量(RD)を決定することであり、また可能な症例で抗腫瘍効果を確認することであった。

2. 方 法

対象は、組織学的に悪性腫瘍と診断され、標準治療に無効もしくは適切な治療がない症例で、主要臓

器機能が充分保持され、PS(performance status)が 0-2, 20 歳以上 74 歳未満などの条件にて選択した。

開始投与量は、前臨床試験においてマウス LD₁₀ の 1/10 が 17.3 mg/m², イヌの TDL(toxic dose low) の 1/3 が 2.13 mg/m²であったことから、2mg/m²と設定し、規定に沿って投与量を増量していった(図 2)。用法・用量は 5%ブドウ糖液 250 mL に溶解し、30 分で点滴静注を行い、これを 3 週間ごとに実施した。毒性の評価は CTCAE(Ver.3.0)で行い、抗腫瘍効果の判定は RECIST を用いて行った。

また、血液・尿をサンプルとし、PK 解析も実施した。DLT の規準は、① 5 日以上継続する grade 4 の好中球減少(<500/ μ L), ② grade 4 の血小板減少(<25,000/ μ L), ③ grade 3 以上の非血液毒性(grade 3 までの食欲不振, 悪心, 嘔吐, 過敏症は除く)とした。

図3
NK012 ($28 \text{ mg}/\text{m}^2$) 投与後の
各 PK パラメーター血中濃度
($n=9$)

図4 投与量と AUC の関係 (Doi T et al., 2008)¹⁰⁾

3. 結果

症例の内訳は全 24 例中、大腸がんが最多で 12 例、ついで膀胱がん 4 例、小細胞肺がん 3 例、食道がん 3 例、非小細胞肺がん 1 例、肺カルチノイド 1 例であった。増量法は、開始用量を $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ とし accelerated titration method にて 1 例ごとに 100% 増量した。 $8 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群において、好中球数が投与前値にくらべて約 50% 減少したため、効果安全性評価委員会に諮り、安全性を考慮し、以降は Fibonacci 変法に変更し、増量した。その後、 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群において、grade 4 の好中球減少が出現したため、増量幅を以降 $4 \text{ mg}/\text{m}^2$ に変更した。

$28 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群において、DLT である grade 3 の発熱性好中球減少が出現したため、3 例追加検討した。その追加 3 例中 1 例に grade 4 の好中球減少が発現したが、その時点では DLT の評価が困難であったため、効果安全性評価委員会の答申を受け、さらに 3 例再追加し、 $28 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群は計 9 例での評価となった。

また、UGT1A1*28/*28 のホモ接合体を持つ症例に対する増量も計画されていたが、該当する症例はいなかった。

有害事象に関して DLT は、 $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群に 1 例、 $24 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群に 1 例、 $28 \text{ mg}/\text{m}^2$ 投与群に 5

表3 NK012の効果

投与量 (mg/m ²)	原疾患	年齢	性別	前治療 CPT-11	投与 コース	効果
2	大腸がん	74	M	あり	2	PD
4	大腸がん	69	M	あり	1	PD
8	膵臓がん	65	M	なし	2	PD
12	膵臓がん	55	M	なし	4	SD
	大腸がん	71	M	あり	10	SD
	大腸がん	41	F	あり	2	PD
16	大腸がん	60	F	あり	4	SD
	大腸がん	61	M	あり	6	SD
	大腸がん	63	M	あり	2	PD
20	大腸がん	59	M	あり	6	SD
	小細胞肺癌	66	M	あり	7	SD
	大腸がん	49	M	あり	2	PD
24	小細胞肺癌	70	M	あり	10	(SD)
	膵臓がん	60	M	なし	3	PD
	非小細胞肺癌	68	F	なし	4	SD
28	小細胞肺癌	62	F	あり	1	NE
	大腸がん	67	M	あり	10	SD
	大腸がん	66	M	あり	3	PD
	膵臓がん	58	F	なし	2	PD
	食道がん	57	M	なし	7	PR
	大腸がん	56	F	あり	2	PD
	食道がん	51	M	なし	2	PD
	肺カルチノイド	45	M	なし	7+	PR
	食道がん	73	M	なし	4	SD

例の計7例に認められた。16mg/m²投与群では、4コース目にgrade3の γ GTP増加が認められ、24mg/m²投与群では、3コース目に5日以上継続するgrade4の好中球減少が認められた。28mg/m²投与群では、1コース目の9例中2例に5日以上継続するgrade4の好中球減少およびgrade3の発熱性好中球減少がそれぞれ1例ずつ認められ、2コース目以降に5日以上継続するgrade4の好中球減少、好中球減少を伴う感染(grade3)、およびgrade3の心房粗動をそれぞれ1例ずつ認められた。

増量規定では、28mg/m²投与群9例中1コース目のDLT発現が2例であったことから、さらなる増量は可能であったが、2コース目以降に発現したDLTなども含め、効果安全性評価委員会で検討した結果、本試験ではこれ以上の増量は行わないこととし、MTDを28mg/m²と判断し、また、主なDLTがG-CSFなどでコントロール可能な好中球減少であったことから、推奨投与量を28mg/m²と

した。

つぎに、副作用発現状況を表1に示す。血液毒性は、20mg/m²投与群では2例grade4の好中球減少が出現し、28mg/m²投与群では全例がgrade3以上の好中球減少を認めていた。血小板減少は、28mg/m²投与群ではgrade2が3例であった。非血液毒性については、主な事象は消化管毒性であったが、多くは一過性で、問題となると考えられた下痢については、28mg/m²投与群ではgrade3以上はなく、grade2が4例であった(表2)。

PK結果を図3に示す。これは28mg/m²投与群におけるPK結果で、ポリマー結合SN-38、非結合SN-38、SN-38Gともに長時間にわたって血中濃度を保っていることがわかる。既報告¹¹⁾のCPT-11のPKと比較し、T_{1/2}ではポリマー非結合SN-38はSN-38の15倍、ポリマー結合SN-38はCPT-11の30倍、AUCはそれぞれ2倍、10倍と、T_{1/2}・AUCともに高値を示しており、NK012の血中滞留性の高さが確認された。図4は投与量とAUCについて

図5 食道がん患者(NK012: 28 mg/m² 投与群) PR 例
(Doi T et al., 2008)¹⁰⁾

関連をみたものであるが、ポリマー結合、非結合 SN-38, SN-38G ともに用量依存的に AUC が増加していた。

各投与量における抗腫瘍効果は、28 mg/m² 投与群において、食道がんおよび肺カルチノイドの1例に部分奏効(PR)が認められた。大腸がんではPR例は認められていないが、12例中全例がCPT-11既治療例であるにもかかわらず12例中5例に安定(SD)が認められ、4例が6コース以上の投与が可能であった(表3)。

食道がんのPR症例を図5に提示する。肺両葉の転移が縮小していることがわかる。

以上をまとめると、NK012の国内第I相試験での主なDLTは好中球減少であり、第II相試験における推奨投与量は28 mg/m²である。PK解析ではNK012の血中滞留性は良好であり、ポリマー結合型SN-38ならびにポリマー非結合型SN-38のAUCは、用量依存的に増加していることが認められた。

NK012 第I相試験：アメリカ

2008年5月30日～6月3日まで米シカゴで開催されたアメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)において、ア

表4 患者背景(アメリカ第I相試験)

N=32 : (M/F=9/23)
Median age : 60.5 years (40-78)
Tumor type :
NSCLC(non small cell lung carcinoma) : 9
Breast : 6
Colorectal : 4
Esophageal : 2, Gastric : 2, Ovarian : 2, SCLC : 2
Neuroendocrine : 1, Pancreatic : 1, Testicular : 1
Uterine : 1, Primary unknown tumor : 1

(Burris HA III et al., 2008)¹²⁾

メリカにおけるNK012の第I相試験の結果が報告された¹²⁾。

この第I相試験における目的は、日本での試験と同様にNK012のDLTとMTDを決定し、第II相試験でのRDを決めること、またPKおよび抗腫瘍効果を検討することであった。

投与方法も日本での試験と同様に、3週ごとに30分かけて静脈内投与が行われた。また、CPT-11の副作用の発現に関与しているといわれるUGT1A1遺伝子多型のスクリーニングを患者登録前に行い、UGT1A1*28/*28ホモ接合体を持つ患者に対しては、安全性を考慮して減量投与された。

対象は、すでに他の治療を受けた進行性固形がん臓器機能が許容できる患者32例(男性9例女性23例)で、年齢の中央値は60.5歳(40～78歳)で

表5 増量経過と症例(Non-*28/*28:アメリカ第I相試験)

Level	Dose	#Pts	#Cycles	DLT (cycle 1 only)
1	9mg/m ²	3	14	0
2	12mg/m ²	3	13	0
3	16mg/m ²	3	27+	0
4	21mg/m ²	3	18+	0
5	28mg/m ²	6	20+	1 (G4 neutropenia>7days)
6	37mg/m ²	5	8+	2 ^{*1)}
Total		23	100+	

^{*1)} Grade 3 neutropenia with pneumonia
Inability to start 2nd cycle due to prolonged neutropenia

表6 増量経過と症例(*28/*28:アメリカ第I相試験)

Level	Dose	Number of Pts	Pts able to dose escalate (% of current dose)
1a	4.5mg/m ²	1	1(100%)
3a	8.0mg/m ²	1	1(100%)
4a	10.5mg/m ²	2	2(75%)
6a	18.5mg/m ²	5 ^{*1)}	1(75%)

^{*1)} Includes three wt/*28 variant patients

あった。32例のがん腫の内訳は、非小細胞肺癌9例、乳がん6例、大腸がん4例、食道がん、胃がん、卵巣がん、小細胞肺癌がそれぞれ2例、その他は1例ずつのがん腫であった(表4)。NK012投与の前にCPT-11による治療を受けていたのは3例で、すべて大腸がんの患者であった。発表時点で、23人の患者は9~37mg/m²まで6段階の用量レベルで、トータル100サイクルの治療を受けていた(表5)。6人の*28/*28ホモ接合体の患者は4.5~18.5mg/m²までの4段階の用量レベルで治療を受けていた(表6)。

DLTは21mg/m²投与群まではみられなかったが、28mg/m²投与群では、6例のうち1例の患者に7日間以上つづくgrade4の好中球減少を認めた。さらに、37mg/m²投与群では、5例のうち2例にDLT(好中球減少を伴った肺炎および1週間以上の治療延期が生じた好中球減少)がみられた。

治療による毒性は血液学的なものが多く、grade3/4の好中球減少が全32例中15例にみられ、grade3/4の血小板減少が3例にみられた。長引く好中球減少によって、つぎのサイクルを延期することになった患者は6例であった。また、重篤な消化

表7 治療効果(アメリカ第I相試験)

Partial response (PR)

4 patients
Breast : 3 (triple negative : 3)
SCLC : 1

Stable disease (SD)

16 patients
NSCLC, Gastric, Unknown primary
Ovarian, Pancreas, Esophageal

Progressive disease (PD)

9 patients
Inevaluable-2 patients, Too early-1patients

管毒性はみられなかった。

抗腫瘍効果は、PRが4例、SDが16例(7例が4サイクル以上)、病状の進行(PD)がみられたのが9例、2例は評価不能で、1例は発表時点では未評価であった。PRが得られた4例の内訳は、トリプルネガティブ乳がん3例、および小細胞肺癌1例であった(表7)。

これらの結果から、NK012は十分な忍容性があることが確認され、さらに、第I相試験の段階でトリプルネガティブ乳がんなどの難治性がん抗腫瘍効果を示したことで、臨床的な面からも高い効果が期待される結果であった。

つぎの第II相試験におけるNK012のRDは28mg/m²となり、CPT-11への感受性を持つ腫瘍タイプの患者を対象とした試験を考えている。

今後の方向性

2008年の日米双方におけるNK012の第I相試験の結果から、その忍容性が確認され、有用性が示唆

されたことで、現在、第Ⅱ相試験に向けての準備が進められている。対象としては、第Ⅰ相試験の結果から乳がんや、現在 CPT-11 が標準治療の選択肢となっている大腸がんや肺がんがあがると考えられる。

また、以前より NK012 が VEGF 高発現した腫瘍血管増生により、その効果を高めることが考えられてきたが⁸⁾、最近の報告では血管豊富な腫瘍である腎細胞がんのマウスモデルにおいて、CPT-11 と比較し NK012 がより高い抗腫瘍効果を示した報告がなされており¹³⁾、第Ⅰ相試験で検討された以外の腫瘍も、今後は開発の候補となりうると考える。

NK012 は、既存の臨床応用されている抗がん剤をミセル化したものであることから、つぎの第Ⅱ相試験以降において、その DDS 製剤としての特徴をはっきり証明することが求められており、また期待されるところでもある。

また最近、大腸がんのマウスモデルにおいて、NK012 の 5-FU との併用が CPT-11 と 5-FU を併用した場合と比較し、より高い効果を示した報告もあり¹⁴⁾、単剤のみならず他の薬剤との併用療法の開発も、第Ⅱ相試験後のつぎのステップとして視野に入ってくると考えられる。

文 献

- 1) Matsumura Y, Maeda H : A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy : mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and antitumor agent SMANCS. *Cancer Res* 46 : 6387-6392, 1986.
- 2) Maeda H, Matsumura Y : Tumorotropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 6 : 193-210, 1989.
- 3) Maeda H, Wu J, Sawada T, Matsumura Y, Hori K : Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics : a review. *J Control Release* 65 : 271-284, 2000.
- 4) Nitta K, Yokokura T, Sawada S, Kunimoto T, Tanaka T et al. : Antitumor activity of new derivatives of camptothecin. *Gan To Kagaku Ryoho* 14 : 850-857, 1987.
- 5) Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG et al. : Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. *Drug Metab Dispos* 28 : 423-433, 2000.
- 6) Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris HA 3rd, Nelson J, Eckardt JR et al. : Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol* 11 : 2194-2204, 1993.
- 7) Guichard S, Terret C, Hennebel I, Lochon I, Chevreau P, Fretigny E et al. : CPT-11 converting carboxylesterase and topoisomerase activities in tumor and normal colon and liver tissues. *Br J Cancer* 80 : 364-370, 1999.
- 8) Koizumi F, Kitagawa M, Negishi T, Onda T, Matsumoto S et al. : Novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, eradicate vascular endothelial growth factor-secreting bulky tumors. *Cancer Res* 66 : 10048-10056, 2006.
- 9) Onda T, Nakamura I, Seno C, Matsumoto S, Kitagawa M, Okamoto K et al. : Superior antitumor activity of NK012, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin-incorporating micellar nanoparticle, to irinotecan. *Proc Am Assoc Cancer Res* 47 : 720s (abstr 3062), 2006.
- 10) Doi T, Fuse N, Ohtsu A, Matsumura Y, Hamaguchi T et al. : A phase I dose escalation study of NK012, polymer micelle of irinotecan metabolite SN-38, in patients with advanced cancer. *EJC supplements* 6(12) : (abstr 423), 2008.
- 11) 田口鐵男, 涌井 昭, 長谷川浩一, 仁井谷久暢, 古江 尚, 大田和雄・他 : CPT-11 の第Ⅰ相臨床試験. *癌と化学療法* 17 : 115-120, 1990.
- 12) Burris HA III, Infante JR, Spigel DR, Greco FA, Thompson DS et al. : A phase I dose escalation study of NK012. *J Clin Oncol* 26 : (abstr 2538), 2008.
- 13) Sumitomo M, Koizumi F, Asano T, Horiguchi A, Ito K et al. : Novel SN-38-incorporated polymeric micelle, NK012, strongly suppress renal cancer progression. *Cancer Res* 68 : 1631-1635, 2008.
- 14) Nakajima ET, Yasunaga M, Kano Y, Koizumi F, Kato K et al. : Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. *Int J Cancer* 122 : 2148-2153, 2008.