

# アムルビシン療法における発熱性好中球減少症の発症と modified Glasgow Prognostic Scoreの関連性の検証

## 研究計画書

研究代表者 北海道大学病院 薬剤部 菅原 満

作成日

2025年8月6日 計画書案 第1版作成  
2025年10月28日 計画書 第1.1版作成  
2025年10月29日 計画書 第1.2版作成  
2026年1月7日 計画書 第2版作成

研究実施期間：実施許可日～2027年12月31日

## 1. 研究の背景

アムルビシンはプラチナ系薬剤抵抗性の非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺大細胞神経内分泌がん、肺外神経内分泌がんの治療で汎用される<sup>[1-6]</sup>。当薬剤はドキシルビシンと比較し心毒性が軽度である一方、好中球減少を代表とする骨髄抑制、発熱性好中球減少症(FN)、悪心・嘔吐、食欲不振などの消化器症状や脱毛が強く出現し、患者の生活の質を著しく低下させる要因となる<sup>[7-9]</sup>。これら有害事象の中でもFNは5-30%と高頻度で出現する致死的な有害事象である<sup>[2, 4-7, 10-24]</sup>。また、FNの要因となるグレード3/4の重症好中球減少も27.8-93.9%で出現し、特に重篤なグレード4/5の症例も16.7-76.9%と高頻度で出現する<sup>[2, 4-7, 10-19, 21-24]</sup>。

FNのマネジメントに関する各ガイドラインでは65歳以上、65歳以上でのフルドーズでの投与、パフォーマンスステータスの不良、栄養状態の不良、ヒト免疫不全ウイルスへの感染、肝機能や腎機能の低下、ベースラインの好中球減少、心血管疾患の合併、複数の合併症、感染症の合併、進行がん骨髄浸潤、抗がん薬治療や放射線治療の治療歴、最近の手術歴または開放創あり、FNの既往歴が治療時のFNの患者リスク因子となることが示されている<sup>[25-28]</sup>。既報ではアムルビシン開始時点でのパフォーマンスステータス不良ならびに好中球減少がFNのリスク因子となることが副次的に示されており、また顆粒球コロニー形成刺激因子であるペグフィルグラスチムの一次予防投与が当症状の予防に有用であることを示唆する報告もある<sup>[19, 20]</sup>。

Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) は血中アルブミン濃度ならびにC反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)を用いた簡便ながん悪液質の評価指標である<sup>[29-31]</sup>。mGPSは肺癌患者において予後と強い相関が報告されており<sup>[32-34]</sup>、IgawaらはmGPSが1あるいは2の患者においてアムルビシンの治療効果減弱を報告している<sup>[35]</sup>。また、悪液質は抗がん薬の毒性増強にも影響することが示唆されている<sup>[32-34]</sup>。HashizumeらはmGPS 1-2がネダプラチン+シスプラチン療法におけるFN発症のリスク因子となることを報告している<sup>[36]</sup>。これらの報告からmGPSはアムルビシン療法においてもFN発症の予測に有用な指標となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

治療開始時点でのmGPSが1-2の患者群とmGPSが0の患者群間でアムルビシン療法におけるFN発症率を比較する。

## 3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ(3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

### (1) 対象者

2010年4月1日から2025年7月31日の間に北海道大学病院において、アムルビシン単剤療法を施行された20歳以上の者を対象とする。

### (2) 選択基準

- ① 電子カルテより処方履歴、検査値、患者基本情報などの患者情報、看護記録、薬剤管理指導記録が詳細に読み取ることが可能である者。
- ② 本研究の参加について研究対象者もしくは研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者から拒否の申し出がない者。

### (3) 除外基準

- ① 治療状況が他の患者から著しく逸脱していた者。
- ② 1コース目の治療を完遂できなかった者。

- ③ 1コース目の途中で転院した者。
  - ④ 1コース目からPEGフィルグラスチムの予防投与を併用した者。
  - ⑤ アムルピシンの初回投与量が35 mg/m<sup>2</sup>を下回った者。
  - ⑥ 研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者。
- (4) 研究に利用する既存試料に関する、保管時の同意取得状況  
該当なし
- (5) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由  
該当なし
- (6) ボランティアの募集方法  
該当なし

#### 4. 研究の方法

- (1) 研究の種類・デザイン  
既存の診療情報のみを用いる多機関共同観察研究である。
- (2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法とその測定項目  
該当なし

(3) 観察及び調査項目とその実施方法

当研究は電子カルテ上の診療記録、薬剤管理指導記録等を用いた後方視的研究である。有害事象の評価にはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0を用いる。

治療開始時点でmGPSが0のコントロール群と、mGPSが1ないしは2のhigh mGPS群間で、FNの発症頻度を比較する。mGPSの定義は0: CRPが1以下、1: CRPが1より大きく血中アルブミン濃度が3.5 g/dL以上、2: CRPが1より大きく血中アルブミン濃度が3.4 g/dL以下とする<sup>[29-31]</sup>。

研究対象者について、以下の項目の調査を行う。2010年4月1日から2025年7月31日までの診療情報を収集する。

- ① アムルピシンの投与スケジュール(中止・延期・減量の有無)、支持療法薬の投与内容、治療回数
- ② 治療開始時、治療中の検査結果データ(白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、ヘマトクリット値、肝機能、腎機能、電解質、血清アルブミン、HbA1c、CRP)
- ③ 治療開始時の身体情報(年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、飲酒歴、パフォーマンスステータス)
- ④ がんの組織型・病期・部位・転移の有無・治療歴
- ⑤ 合併症
- ⑥ 併用薬剤
- ⑦ 治療に伴う有害事象の有無・重症度・出現時期、それら症状に対する支持療法

上記調査項目については、エクセルシートに纏めパスワードをかけたファイルをメールで北海道科学大学へ送付し、解析を行う。

- (4) 研究対象者の研究参加予定期間  
各研究対象者の診療情報は、2010年4月1日から2025年7月31日の期間で調査対象となる。
- (5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者(以下、研究担当者)は、研究対象者に対して研究用ID(情報が誰のものか一見して判別できないよう、氏名・住所等をまったく別の記述等に置き換えたもの)を付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する対応表(研究

対象者と研究用IDを照合できるようにしたもの)に必要な事項を記載する。

## 5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

### (1) 予想される利益

本研究は既存の情報を用いて行う研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### (2) 予想される負担及びリスク

本研究は既存の情報を用いて行う研究である。そのため、研究対象者には特に不利益は発生しないと考えられる。

### (3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策

(1) (2) より本研究を実施することの意義があると考ええる。

本研究においては、研究対象者に不利益は生じないため、特別な対策を講じる必要はないと考える。

## 6. 評価項目（エンドポイント）

### (1) 主要評価項目

コントロール群とhigh mGPS群間での1コース目の発熱性好中球減少症の発症頻度の比較

### (2) 副次的評価項目

- ① 両群間での全治療コースでの発熱性好中球減少症の発症率の比較
- ② 両群間のグレード3/4、グレード4の好中球減少症の発症率の比較
- ③ 両群間の貧血、血小板減少の発症率の比較
- ④ 両群間の発熱性好中球減少症の発症時期の比較
- ⑤ 1コース目、全治療コースでの発熱性好中球減少症の発症に寄与する因子の検討
- ⑥ 傾向スコアマッチングを用いて抽出した患者群での主要評価項目及び副次的評価項目①-④の検討
- ⑦ 特定の患者群間での発熱性好中球減少症、好中球減少、血小板減少の発症率、発症時期の比較

## 7. 個々の研究対象者における中止基準

### (1) 研究中止時の対応

研究担当者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

### (2) 中止基準

- ① 研究対象者等から研究参加の辞退の申し出があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

## 8. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究によって得られた結果は、研究対象者の健康状態等を評価するための情報として精度や確実性が不十分であるため、研究対象者に説明は行わない。なお、本研究実施に伴い、二

次的な結果や所見（いわゆる偶発的所見）が得られることはない。

## 9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし

## 10. 研究実施・変更の承認

研究代表者は、研究の実施の適否について北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会（以下、審査委員会）の承認を得た上で研究機関の長の許可を得る。

研究代表者はその旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

また、研究計画書等の変更を行う場合は、研究計画書等の変更による研究の実施の適否について審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

研究代表者は研究計画書等の改訂を行ったときは、その旨を速やかに他の共同研究機関の研究責任者に報告し、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長の許可を得る。

ただし、各研究機関の状況等を踏まえ、審査委員会における一括した審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことは妨げない。

## 11. 研究の中止、終了

### (1) 研究の中止

研究代表者は、審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合、あるいは、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、研究を中止する。研究代表者は、研究を中止したときは、その旨及び中止時の状況、中止理由を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

### (2) 研究の終了

研究代表者は、研究を終了したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく審査委員会及び研究機関の長に報告する。

研究代表者は研究責任者と情報共有をおこない、報告を受けた研究責任者は所属する研究機関の長へ報告する。

## 12. 研究実施期間

実施許可日～2027年12月31日

## 13. 目標症例数とその設定根拠及び解析方法

### (1) 目標症例数とその設定根拠

研究全体で120例（コントロール群90例、high mGPS群30例）

#### 【設定根拠】

既報<sup>[1-24]</sup>ならびに申請者らの臨床的経験からコントロール群でのFNの発症率を10%、high mGPS群での症状発症率を35%と仮定し、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ エラー0.2、症例比3:1で必要症例数を算出すると、コントロール群90例、high mGPS群30例の計120例となった。

## (2) 解析方法

両群間での患者背景の比較

Fisher's exact testあるいはMann-WhitneyのU検定

発熱性好中球減少症、好中球減少、貧血、血小板減少の発症率の比較

Fisher's exact test

各症状の出現時期の比較

Log-rank検定

発熱性好中球減少症の出現に寄与する因子の同定

単変量解析、多変量解析 (logistic解析)

全患者群からばらつきのない患者群への再形成  
傾向スコアマッチング

## 14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言（2024年10月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」を遵守して実施する。

## 15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報は研究用IDに置き換えたうえで管理する。

対応表は、北海道大学病院の研究責任者が厳重に保管する。

共同研究機関・共同研究者に提供する場合は、この研究用IDを使用する。

また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

## 16. 同意取得方法

本研究は自らの研究機関において保有している既存情報を研究に用い、また、共同研究機関へ既存情報を提供しようとするものである。他の研究機関に情報を提供しようとする場合、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和5年3月27日一部改正）」より、文書によるインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントをうけ、説明の方法及内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続きを行うことが困難な場合には、当該手続きを行うことを要しないとされている。本研究で用いる既存情報は、研究対象者から取得されてから相当の年月が経過したケースや、死去、退職あるいは転居等で研究対象者と連絡が取れない場合が想定され、また、本研究は主として薬剤師が実施する研究であるため、現実的に研究対象者等に接して適切な同意を受ける機会がなく、同意を取得するための時間的余裕や費用等に照らし、本人の同意を得ることにより当該研究の遂行に支障を及ぼすおそれがあることから、当該手続きを行うことが困難な場合に該当する。本研究は、学術研究機関等に該当する研究機関が当該既存情報を学術研究目的で共同研究機関に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するお

それがないと判断されることから、研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院および共同研究機関のホームページ等に掲載することで研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、研究対象者等が拒否できる機会を保障する。情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

- ①情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ②利用し、又は提供する情報の項目
- ③利用又は提供を開始する予定日
- ④情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤提供する情報の取得の方法
- ⑥提供する情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦利用する者の範囲
- ⑧情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑨研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑩⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法

研究担当者は、他の機関から既存情報の提供を受けることについて、次に掲げる事項を確認する。

- ① 情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は規定による当該情報の提供に当たって講じた措置の内容
- ② 既存情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名
- ③ 既存情報の提供を行った他の機関による当該情報の取得の経緯

## 17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

日常診療において取得された情報を用いる研究であるため、補償は準備しない。

## 18. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について  
研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に報告する。
- (2) 研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であつて、研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に報告する。
- (3) 研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合  
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究に関連する情報の漏えい等の報告  
研究責任者その他の研究実施に携わる者は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告する。
- (5) 研究に用いる情報等の管理状況  
研究責任者は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

## (6) 研究終了（中止）の報告

研究責任者は、研究を終了（中止）したときは、その旨及び研究結果の概要を遅滞なく研究機関の長に報告する。

## 19. 研究対象者の費用負担

本研究は日常診療において取得された情報を用いる研究であり、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

## 20. 情報等の保管及び廃棄の方法

### (1) 情報の授受の記録

研究責任者は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書及び情報公開文書をもって記録の代用とし、(3)に従い保管する。

### (2) 試料の保管及び廃棄の方法

該当なし

### (3) 情報等の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者等が情報等を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

本研究で得られた情報等は、北海道大学病院薬剤部内および北海道科学大学薬学部の特定のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から5年が経過した日までの期間、適切に保管する。

廃棄する際は、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じ、個人情報の取り扱いに注意して行う。

### (4) 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報は、本研究計画書作成時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成又は変更し、必要に応じて審査委員会の承認及び、研究機関の長の許可を得る。

また、他の研究機関に情報を提供する場合には、適切な措置を講じた上で提供する。

なお、将来実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報については、北海道大学病院または北海道科学大学ホームページに掲載することで研究対象者が確認する機会を設ける。

## 21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究担当者は、本研究の成果を論文及び関連学会等において発表することにより公表する。結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

## 22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究代表者が所属する診療科の研究費で実施する。利益相反審査の取り扱いは、各機関の規定に従って実施する。

本研究で知的所有権が発生した場合、その権利は研究者に帰属し、研究対象者には帰属しない。

## 23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

### 【研究代表者】

菅原 満

北海道大学病院 薬剤部・部長

### 【連絡先】

北海道大学病院 薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)

北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

### 【相談窓口】

北海道大学病院 薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)

北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

### 【データマネジメント実施施設】

北海道大学病院 薬剤部 製剤室 011-706-5683 (内線 5683)

北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

### 【共同研究機関・研究責任者】 および 【統計解析責任者】

北海道科学大学 薬学部・教授 齋藤 佳敬

011-676-8741 北海道札幌市手稲区前田 7 条 15 丁目 4-1

業務内容：解析業務

## 24. 参考資料・文献リスト

1. Horita N, Yamamoto M, Sato T, Tsukahara T, Nagakura H, Tashiro K, Shibata Y, Watanabe H, Nagai K, Nakashima K, Ushio R, Ikeda M, Kobayashi N, Shinkai M, Kudo M, Kaneko T. Amrubicin for relapsed small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of 803 patients. *Sci Rep.* 2016 Jan 11;6:18999.
2. Saigusa M, Asada K, Akamatsu T, Tanaka Y, Endo Y, Yamamoto A, Morita S, Shirai T. Efficacy and Safety of Amrubicin in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Beyond Third-Line Therapy. *Oncol Res Treat.* 2019;42(1-2):52-56.
3. Iida Y, Wakuda K, Kenmotsu H, Doshita K, Kodama H, Nishioka N, Miyawaki E, Miyawaki T, Mamesaya N, Kobayashi H, Omori S, Ko R, Ono A, Naito T, Murakami H, Sugino T, Gon Y, Takahashi T. Efficacy of second-line chemotherapy in patients with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Sci Rep.* 2024 Apr 1;14(1):7641.
4. Kasahara N, Wakuda K, Omori S, Nakashima K, Ono A, Taira T, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Mori K, Watanabe R, Endo M, Nakajima T, Yamada M, Takahashi T. Amrubicin monotherapy may be an effective second-line treatment for patients with large-cell neuroendocrine carcinoma or high-grade non-small-cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2017 May;6(5):718-722. doi: 10.3892/mco.2017.1198.
5. Nio K, Arita S, Isobe T, Kusaba H, Kohashi K, Kajitani T, Tamura S, Hirano G, Mitsugi K, Makiyama A, Esaki T, Ariyama H, Oda Y, Akashi K, Baba E. Amrubicin monotherapy for patients with extrapulmonary neuroendocrine carcinoma after platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Apr;75(4):829-35.
6. Ebata T, Shimoi T, Ishiwata T, Iwasawa S, Bun S, Yunokawa M, Yonemori K, Takiguchi Y, Tamura K. Amrubicin Monotherapy for Patients with Platinum-Pretreated Non-Gastrointestinal Non-Pancreatic Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma. *Oncology.* 2017;93(3):177-182.
7. Yoshioka H, Katakami N, Okamoto H, Iwamoto Y, Seto T, Takahashi T, Sunaga N, Kudoh S, Chikamori K, Harada M, Tanaka H, Saito H, Saka H, Takeda K, Nogami N, Masuda N, Harada T, Kitagawa H, Horio H, Yamanaka T, Fukuoka M, Yamamoto N, Nakagawa K. A randomized, open-label, phase III trial

- comparing amrubicin versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):285-291.
8. Suzuki T, Minamide S, Iwasaki T, Yamamoto H, Kanda H. Cardiotoxicity of a new anthracycline derivative (SM-5887) following intravenous administration to rabbits: comparative study with doxorubicin. *Invest New Drugs*. 1997;15(3):219-25.
  9. Noda T, Watanabe T, Kohda A, Hosokawa S, Suzuki T. Chronic effects of a novel synthetic anthracycline derivative (SM-5887) on normal heart and doxorubicin-induced cardiomyopathy in beagle dogs. *Invest New Drugs*. 1998;16(2):121-8.
  10. Onoda S, Masuda N, Seto T, Eguchi K, Takiguchi Y, Isobe H, Okamoto H, Ogura T, Yokoyama A, Seki N, Asaka-Amano Y, Harada M, Tagawa A, Kunikane H, Yokoba M, Uematsu K, Kuriyama T, Kuroiwa Y, Watanabe K; Thoracic Oncology Research Group Study 0301. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5448-53.
  11. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K, Maemondo M, Suzuki T, Gomi K, Takanashi S, Inoue C, Inage M, Yokouchi H, Watanabe H, Tsukamoto T, Saijo Y, Ishimoto O, Hommura F, Nukiwa T. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5401-6.
  12. Nogami N, Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, Hosokawa S, Oze I, Fujii M, Ichihara E, Shibayama T, Tada A, Hamada N, Uno M, Tamaoki A, Kuyama S, Ikeda G, Osawa M, Takata S, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. Phase II study of irinotecan and amrubicin in patients with relapsed non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 0402. *Acta Oncol*. 2012 Jul;51(6):768-73.
  13. Murakami H, Yamamoto N, Shibata T, Takeda K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Takeda Y, Kudoh S, Atagi S, Satouchi M, Kiura K, Nogami N, Endo M, Watanabe H, Tamura T. A single-arm confirmatory study of amrubicin therapy in patients with refractory small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0901). *Lung Cancer*. 2014 Apr;84(1):67-72.
  14. Nakamichi S, Kubota K, Zou F, Hayashi A, Takano N, Onda N, Matsumoto M, Miyanaga A, Noro R, Seike M. Lower optimal dose of amrubicin for relapsed small-cell lung cancer: a retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2023 Jul;28(7):872-879.
  15. Kaneda H, Okamoto I, Hayashi H, Yoshioka H, Miyazaki M, Kudoh S, Kimura T, Sugiura T, Sawa T, Takeda K, Iwamoto Y, Satouchi M, Akita K, Saito H, Goto I, Shibata K, Fukuoka M, Nakagawa K; West Japan Thoracic Oncology Group. Phase II trial of amrubicin for second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0401). *J Thorac Oncol*. 2010 Jan;5(1):105-9.
  16. Harada T, Oizumi S, Ito K, Takamura K, Kikuchi E, Kuda T, Sugawara S, Suzuki A, Maemondo M, Fujita Y, Kinoshita I, Inoue A, Hommura F, Katsuura Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M; Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. A phase II study of amrubicin as a third-line or fourth-line chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0901. *Oncologist*. 2013;18(4):439-45.
  17. Takahara Y, Tanaka T, Ishige Y, Shionoya I, Yamamura K, Sakuma T, Nishiki K, Nakase K, Nojiri M, Kato R, Shinomiya S, Oikawa T, Mizuno S. Influencing factors of efficacy and long-term use of amrubicin in patients with small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2023 May;14(14):1286-1293.
  18. Shimokawa T, Shibuya M, Kitamura K, Hosomi Y, Hibino S, Ota T, Iguchi M, Okamura T, Gemma A. Retrospective analysis of efficacy and safety of amrubicin in refractory and relapsed small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2009 Feb;14(1):63-9.
  19. Dotsu Y, Yamaguchi H, Fukuda M, Suyama T, Honda N, Umeyama Y, Taniguchi H, Gyotoku H, Takemoto S, Tagawa R, Ogata R, Tomono H, Shimada M, Senju H, Nakatomi K, Nagashima S, Soda H, Ikeda H, Ashizawa K, Mukae H. Real-World Incidence of Febrile Neutropenia among Patients Treated with Single-Agent Amrubicin: Necessity of the Primary Prophylactic Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *J Clin Med*. 2021 Sep 17;10(18):4221.
  20. Sato Y, Iihara H, Kinomura M, Hirose C, Fujii H, Endo J, Yanase K, Kaito D, Sasaki Y, Gomyo T, Sakai C, Iwai M, Tsuboi Y, Ishihara T, Kobayashi R, Ohno Y, Suzuki A. Primary Prophylaxis of Febrile Neutropenia With Pegfilgrastim in Small-cell Lung Cancer Patients Receiving Amrubicin as Second-line Therapy. *Anticancer Res*. 2021 Mar;41(3):1615-1620.
  21. Makino Y, Makihara-Ando R, Ogawa T, Sato H, Goto Y, Kanda S, Horinouchi H, Fujiwara Y, Ohe Y, Yamamoto N. Individual optimal dose of amrubicin to prevent severe neutropenia in Japanese patients with lung cancer. *Cancer Sci*. 2019 Nov;110(11):3573-3583.

22. Watanabe H, Ikesue H, Oshiro M, Nagata K, Mishima K, Takada A, Suetsugu K, Sueyasu M, Egashira N, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y, Oishi R. Risk factors for predicting severe neutropenia induced by amrubicin in patients with advanced lung cancer. *Chemotherapy*. 2012;58(6):419-25.
23. Makihara RA, Makino Y, Yamamoto N, Yokote N, Nokihara H, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yamamoto H. Gender difference in hematological toxicity among lung cancer patients receiving amrubicin monotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Dec;42(12):1187-91.
24. Hata A, Katakami N, Fujita S, Kaji R, Nanjo S, Otsuka K, Kida Y, Higashi Y, Tachikawa R, Hayashi M, Nishimura T, Tomii K. Amrubicin at a lower-dose with routine prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor for relapsed small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011 May;72(2):224-8.
25. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hematopoietic Growth Factors, version 1, 2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).
27. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32.
28. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v248-51.
29. Hacker UT, Hasenclever D, Baber R, Linder N, Busse H, Obermannova R, Zdrzilova-Dubska L, Valik D, Lordick F. Modified Glasgow prognostic score (mGPS) is correlated with sarcopenia and dominates the prognostic role of baseline body composition parameters in advanced gastric and esophagogastric junction cancer patients undergoing first-line treatment from the phase III EXPAND trial. *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):685-692.
30. Saal J, Eckstein M, Ritter M, Brossart P, Hölzel M, Grünwald V, Klümper N. The modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) can guide decisions for immunotherapy treatment beyond progression. *Eur J Cancer*. 2025 Jan 17;215:115163.
31. Jomrich G, Hollenstein M, John M, Baierl A, Paireder M, Kristo I, Ilhan-Mutlu A, Asari R, Preusser M, Schoppmann SF. The modified glasgow prognostic score is an independent prognostic indicator in neoadjuvantly treated adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Oncotarget*. 2018 Jan 8;9(6):6968-6976.
32. Min Y, Li X, Chen H, Xu Y, Lan G. Predicting outcomes of Lung Cancer using the modified glasgow prognostic score: A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci*. 2024 Jan-Feb;40(3Part-II):534-543.
33. Xie Y, Li H, Hu Y. Prognostic value of pretreatment modified Glasgow Prognostic Score in small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 10;102(45):e35962.
34. Jin J, Hu K, Zhou Y, Li W. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0184412.
35. Igawa S, Ono T, Kasajima M, Manabe H, Fukui T, Mitsufuji H, Yokoba M, Kubota M, Katagiri M, Sasaki J, Naoki K. Impact of Amrubicin Monotherapy as Second-Line Chemotherapy on Outcomes in Elderly Patients with Relapsed Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Jun 23;12:4911-4921.
36. Hashizume J, Nambu M, Nakagawa H, Harasawa H, Kodama Y. Poor Renal Function and a High Modified Glasgow Prognostic Score Are Predictive Factors for Nedaplatin/5-Fluorouracil Combination Therapy-induced Febrile Neutropenia. *Anticancer Res*. 2023 May;43(5):2309-2316.