

<特集「がん悪液質におけるチーム医療」>

がん悪液質における薬物療法

森田(田中)理美*

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Pharmacological Management of Cancer Cachexia

Satomi Morita-Tanaka

Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

がん悪液質の主症状である食欲不振や体重減少に対しては、これまでコルチコステロイド剤やプロゲステロン剤が用いられてきたが、副作用や投与量が問題であった。アナモレリンは2021年4月に抗悪液質作用を示す初めての薬剤として世界に先駆けて本邦で承認発売されたグレリン様作用薬である。グレリンは1999年に本邦で胃から発見された成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドであり、投与により食欲亢進や食事摂取量の増加が確認された。静注投与が必要なグレリンに代わって開発されたのが1日1回の経口投与で効果が得られるアナモレリンである。国内第Ⅱ相試験では12週間の内服で除脂肪体重や食欲関連スコアの有意な改善と効果の持続が示された。現在悪液質合併非小細胞肺癌および胃癌・膵がん・大腸がん患者を対象に保険承認がおりている。さらに他の悪液質治療薬の開発も進む。悪液質誘発因子といわれるGDF15やIL-1に対する抗体製剤などである。悪液質が治療可能な病態になってきた今、医師だけでなく薬剤師、看護師、栄養士、理学療法士などの多職種によるチーム医療の重要性が増している。

キーワード：アナモレリン，グレリン，GDF15，IL-1，多職種連携。

Abstract

Anorexia and weight loss are the main symptoms of cancer cachexia. Corticosteroids or progesterone have been used to treat for those symptoms, however side effects or too high dosages are problematic. Anamorelin is the novel drug for cancer cachexia with ghrelin-like effects. It was approved and launched in Japan in April 2021 as the first drug in the world to show anti-cachexia effect. Ghrelin is an endogenous ligand of the growth hormone secretagogue receptor type 1a and increases appetite and food intake. Anamorelin, administered orally once daily, has been developed to replace ghrelin, which requires intravenous administration. A domestic phase II study showed significant and sustained improvement in lean body

令和4年8月25日受付 令和4年8月29日受理

*連絡先 森田理美 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

satanaka@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.10.823

mass and appetite-related scores after 12 weeks of oral administration. It is currently approved for patients with non-small cell lung cancer, gastric cancer, pancreatic cancer and colon cancer, complicated by cachexia. Further development of other cachexia therapies is underway. These include antibody against growth differentiation factor 15 and interleukin-1, which are known as cachexia-inducing factors. Now that cachexia has become a treatable condition, the importance of multiprofessional collaboration involving not only doctors but also pharmacists, nurses, nutritionists and physiotherapists is increasing.

Key Words: Anamorelin, Ghrelin, GDF15, IL-1, Multiprofessional collaboration.

がん悪液質の薬物療法

がん悪液質の主症状である食欲不振や体重減少に対しては、これまでコルチコステロイド剤やプロゲステロン剤が用いられてきたが、副作用や投与量が問題であった¹⁾²⁾。また、プロゲステロン剤である Megesterol acetate (2022年8月現在本邦未承認)は海外でAIDSに伴う悪液質やがんに伴う食欲不振に対し保険承認されているが、抗がん悪液質作用を示す薬剤として保険承認された薬剤はこれまでなかった。

そんななか、2021年4月に世界に先駆けて本邦でグレリン様作用薬アナモレリンが承認発売された。本章では、そんなアナモレリンの開発と薬剤の特性、およびこれからのがん悪液質の薬物治療について述べる。

グレリンの発見

グレリンは1999年に児島・寒川らによって胃から発見された成長ホルモン分泌促進因子受容体 (GHS-R1a) の内因性リガンドである。アミノ酸28残基のペプチドホルモンで、N末端から3番目のセリン残基の側鎖が脂肪酸のオクタン酸でアシル化修飾されて活性体となりGHS-R1aに結合する。児島らによると、グレリンの名は、成長“grow”がインドヨーロッパ基語で“ghre”であることに由来し、さらにこの生理活性ペプチドに成長ホルモン分泌促進活性があることから、“GH”の“release”という意味も含まれている。グレリンはGHS-R1aに作用して生理活性を発揮するが、GHS-R1aは中枢や末梢の様々な組織に発現しており、食欲亢進作用だけでなく、脂肪生成の促進や糖代謝への関与、消化管運動

調節、炎症性サイトカイン産生抑制、心血管系保護と様々な生理作用を示す³⁾。また、グレリンは以下の経路を利用して骨格筋におけるタンパク合成を促進することが知られている。1) グレリンは視床下部・下垂体のGHS-R1aに作用し、成長ホルモン (GH) 分泌が亢進する。2) 分泌されたGHは肝臓に作用しインスリン様成長因子 (IGF-1) の分泌を亢進させる。3) IGF-1は骨格筋に作用し筋肉におけるタンパク合成を促進させる。4) その結果除脂肪体重が増加する⁴⁾⁵⁾。また、グレリンは視床下部にある弓状核-視床下部腹内側核を刺激することで食欲中枢にも作用し、食欲亢進作用を示す⁶⁾ (図1)。

アナモレリンの開発

2001年に健常ボランティアに対し、グレリンを末梢投与したところ食欲亢進と食事摂取量の有意な促進が示された⁷⁾。しかし、ペプチドホルモンであるグレリンの臨床応用を進めるにあたり、半減期が約15分と短く、かつ経静脈投与が必要であることが問題となった。これらの問題点の克服のため、GHS-R1aに特異的に結合してアゴニスト活性を発揮する化合物のスクリーニングが行われ、経口投与可能なグレリン様作用を示す化合物としてアナモレリンが開発された。アナモレリンは分子量583.16の低分子化合物 (図2) であり、血中濃度半減期が約9時間であることから、1日1回の経口投与が実現できた。非小細胞肺癌患者、消化器がん患者を対象としたアナモレリンを用いた臨床試験 (国内第Ⅱ相試験: ONO-7643-04 試験) ではアナモレリン100mg/日を1日1回12週間内服することにより、内服開始後3週目の初回評価時点からプラ

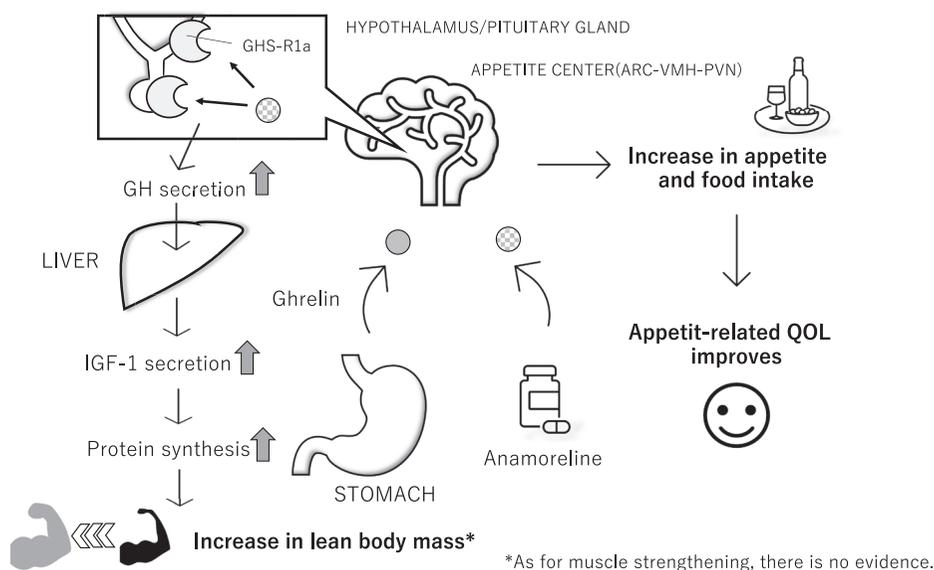


図1 グレリンとアナモレリン

Abbreviations) GHS-R1a : growth hormone secretagogue-receptor 1a,
 GH : 成長ホルモン, IGF-1 : インスリン様成長因子, QOL : quality of life
 ARC : 弓状核, VMH : 視床下部腹内側核, PVN:室傍核

説明：アナモレリンは視床下部・下垂体にあるグレリンの受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体 (GHS-R1a) に作用し、成長ホルモン (GH) の分泌を亢進させる。分泌されたGHは肝臓に作用しインスリン様成長因子 (IGF-1) の分泌を亢進させる。IGF-1は骨格筋に作用し筋肉におけるタンパク合成を促進させ、その結果除脂肪体重が増加する。また、グレリンは末梢神経を介して視床下部にある弓状核-腹内側核-室傍核を刺激することで食欲中枢にも作用し、食欲亢進作用を示す。

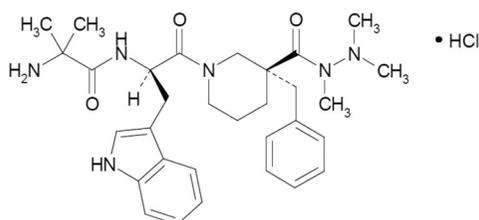


図2 アナモレリン塩酸塩
 PMDA資料より

説明：アナモレリン塩酸塩は分子量583.16の低分子化合物である。

セボ群と比較してDEXA法で測定された除脂肪体重の有意な増加が示された (図3)⁸⁾。また食欲関連のQOL-ACDスコア⁹⁾も投与1週間後から改善し、その後12週目まで効果は維持された。こ

のことから、アナモレリンは抗がん悪液質作用を示す薬剤として悪液質合併非小細胞肺癌および胃癌・膵がん・大腸がん患者を対象に、2021年4月本邦で上市に至った。一方で、これ

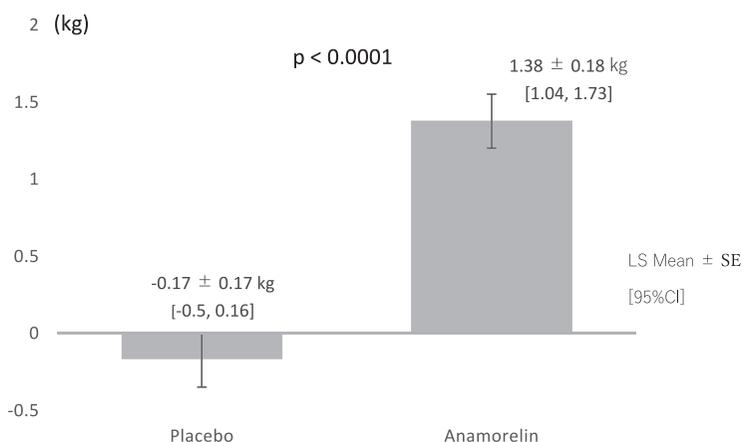


図3 12週間での除脂肪体重の変化（文献7, ONO-7643-04試験より作成）

Abbreviations) LS Mean: 最小二乗平均, SE: 標準誤差, CI: 信頼区間

説明: アナモレリン服用群はプラセボ群と比較して, 12週間で有意な除脂肪体重の増加がみられた。

らの臨床試験では非利き手の握力や6分間歩行距離の有意な改善効果は得られなかった。除脂肪体重は増えていることから, 有効な運動療法・栄養療法といった非薬物療法と組み合わせることで, 筋力・運動機能の維持・改善も図れる可能性があると考えられており, 本邦のNEX-TAC-III試験 (jRCTs041210053) や欧州諸国のMENAC-trial (NCT02330926) など, がん悪液質患者に対し有益な非薬物療法プログラムの確立に向けた臨床試験が進んでいる。

アナモレリンの副作用・使用上の注意点

アナモレリンの治療導入においては, 副作用と治療適格の選定の2点に注意を払う必要がある。副作用については, これまでに心血管系の副作用が報告されている。非臨床試験の結果から, アナモレリンは, ナトリウムチャネル及びL型カルシウムチャネルへのリガンド結合の阻害活性を有し, ヒト心筋細胞におけるナトリウムチャネル電流の阻害作用があることが知られている¹⁰⁾。よって, 心疾患のある患者に対しては慎重投与, もしくは禁忌であることに留意すべきである。またCYP3A4を介して代謝されるため, 同酵素を阻害する効果をもつ薬剤との併

用は禁忌である。その他肝障害や耐糖能異常も注意すべき副作用とされる。

治療適格の選定について注意すべきは, アナモレリンの臨床試験の対象患者に関する解釈である。臨床試験は, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status (ECOG-PS) 0-2 (全身状態の指標の1つで, 患者さんの日常生活の制限の程度を示す指標。0 (一切の制限がない状態) から4 (全く動けない) の5段階で評価される) で, 4カ月以上の予後が期待される患者のみを対象として行われた。そのため, PS不良な患者に対する投与の有効性・安全性については現時点ではデータがなく, 慎重に判断すべきである。

このPS不良ながん悪液質患者はがん悪液質の病態の中でも不応性悪液質 (Refractory cachexia) という段階に分類される。アナモレリンの投与対象はそこに至る前の悪液質の段階であり, 更に言うとなら臨床栄養代謝学会 (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism: ESPEN) において, がん悪液質治療は悪液質に至る前の前悪液質 (Precachexia) から始めるべきであると言われている¹¹⁾。

しかし, 2020年に本邦で行われたがん悪液質

に関するアンケート調査では、肺・胃・食道・大腸・肝臓・胆道・膵臓がんのいずれかのがん患者を直近3ヵ月以内に5例以上診療した医師500名のうち75.2%が「がん悪液質」という言葉から「PS不良」を連想し、62.7%が「がんの末期的症状」という連想をしていた。がん治療に携わるメディカルスタッフ（看護師、薬剤師、栄養士など）500名においても70.6%が「PS不良」、53.0%が「がんの末期的症状」を連想していた¹²⁾。がん治療を受ける患者・家族については、がん悪液質の言葉の認知度が、患者で8.2%、家族では14.5%にとどまった¹²⁾。そして、がん悪液質の主たる症状である体重減少や食欲不振が生じた際に医療従事者に実際に報告・相談しなかった、というケースが、がん治療患者において食欲不振で42.4%、体重減少では57.9%にのぼった¹³⁾。

もちろんアナモレリン発売前のデータではあるが、現状において悪液質に対し早期介入を目指しても、医療者側にも患者家族側にも悪液質という病態に関する適切な知識が不足しており、定期的な体重測定や食欲低下等の症状スクリーニングが適切に行えない可能性がある。この疾患啓発も今後のがん悪液質診療の課題の一つである。

なお、アナモレリン、グレリン投与の結果、肝臓から分泌されるIGF-1分子は腫瘍増殖因子のひとつとしても知られている。そのため、薬剤開発の過程において、造腫瘍性の亢進が懸念されたが、前臨床研究および臨床試験では、グレリンおよびアナモレリン投与による造腫瘍効果の増強はみられていない¹⁴⁾。

現在開発中の薬剤

現在上市に至っている抗悪液質薬はアナモレリンのみであるが、他にも薬剤の開発は進んでいる。現在注目を集めているのは、悪液質に対する新規の治療ターゲットや予後因子としてTGF- β ファミリーの一つ、Growth differentiation factor-15 (GDF-15) の中和抗体である。GDF-15は脳の摂食中枢に作用して食欲不振を引き起こし、癌患者において除脂肪量及び脂肪量

の減少につながる、と言われている¹⁵⁾。臨床応用に向けて研究が進んでおり、現在免疫チェックポイント阻害剤の奏効率を改善させる可能性があるとして、GDF15抗体製剤であるCTL-002、Visugromabを用いた固形癌患者を対象とした抗PD-1抗体製剤との併用療法の臨床試験 (GDFATHER: NCT04725474) が2020年より開始されている。2022年8月現在忍容性評価のPhase1の段階は完了し、Phase2の段階に進んでいる。また同じGDF-15の抗体製剤であるPF-06946860、Ponsegromabも非小細胞肺癌、膵がん、大腸がん患者を対象としたPhase1試験が実施され、2022年7月に試験終了となっている (2022年8月現在結果未発表、NCT04299048)。更に炎症性サイトカインの一つであるInterleukin-1シグナルに対する抗体製剤も注目されており、実際に抗IL-1 α 抗体、MABp1、Bermekimabは進行がん患者に対するPhase1試験 (NCT01021072) が行われた。この試験では抗体薬の適正投与量の調節とともに、腫瘍サイズの変化や悪液質に対する反応性がSecondary outcomeとして評価され、用量制限毒性は認められず、病勢コントロールが観察されている¹⁶⁾。MABp1についてはすでに、オキサリプラチン+イリノテカン治療で再発した進行結腸直腸がん患者を対象に第Ⅲ相試験が行われており、除脂肪体重の変化や痛みや倦怠感・食欲不振といった自覚症状の改善において良好な結果が確認されている¹⁷⁾。現在は同じIL-1 α に対する抗体製剤であるXB2001を用いた進行膵がん患者を対象としたPhase1、2試験 (NCT04825288) が進行中で、イリノテカンとフルオロウラシルとの併用で安全性・有効性が評価されている。また、進行大腸がん患者を対象としたPhase1および2試験 (NCT05201352) も計画されており、トリフルリジン、チピラシルとの併用の効果について評価されている。

基礎実験のレベルでは、mTOR阻害剤であるラパマイシンが加齢マウスの筋量を増加させた、という報告もある。ほかにも、Fibroblast growth factor inducible 14 (Fn14) や muscle RING finger 1 (MuRF1) 等の阻害薬、SPRY domain

containing SOCS box protein 1 (Spsb1) や血清アミロイドA1 (SAA1), 亜鉛イオンのトランスポーターである ZIP14 も悪液質との関連について注目が集まっている。Fn14は tumor necrosis factor (TNF) の super family の一つである TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis) のレセプターであり, 抗Fn14抗体は担癌マウスの悪液質症状を改善させ, 体重を増加させることで生存期間を延長させたと報告されている¹⁸⁾。MuRF1は骨格筋・心筋に特異的に発現しているユビキチンリガーゼであり, その阻害により癌悪液質マウスの骨格筋の萎縮や機能障害を軽減したと報告されている¹⁹⁾。Spsb1はCDKインヒビター (Cyclin-dependent kinase inhibitor) の一種であるp21を不安定化させることで癌細胞の生存に寄与しており²⁰⁾, 炎症の急性期たんぱく質であるSAA1はToll様受容体2 (TLR2) /TLR4// nuclear factor-kappa B (NF- κ B) p65

シグナル伝達系を活性化させ筋細胞の萎縮を引き起こすと報告されている²¹⁾。ZIP14の骨格筋での増加は進行癌マウスモデルにおいて悪液質を促進させたとする報告もあり²²⁾, これらはいずれも次世代のがん悪液質治療ターゲットとして研究が進んでいる。

さいごに

これら薬物療法に非薬物療法が加わることで, 進行期であってもがん患者がQOLを保ったまま治療が継続できるようになれば, 体力低下を理由とした治療中断率は低くなり, その分予後延長が期待できる。死の徴候といわれた悪液質が治療介入可能になってきた今, 医師だけでなく薬剤師, 看護師, 栄養士, 理学療法士などの多職種が連携した介入が不可欠である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, Kaasa S. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 32: 3221-3228; 2014.
- 2) Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: Cd004310; 2013.
- 3) Colldén G, Tschöp MH, Müller TD. Therapeutic Potential of Targeting the Ghrelin Pathway. *Int J Mol Sci.* 18; 2017.
- 4) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 4908-4911; 2000.
- 5) Weissberger AJ, Anastasiadis AD, Sturgess I, Martin FC, Smith MA, Sönksen PH. Recombinant human growth hormone treatment in elderly patients undergoing elective total hip replacement. *Clin Endocrinol.* 58: 99-107; 2003.
- 6) Wu CS, Bongmba OYN, Yue J, Lee JH, Lin L, Saito K, Pradhan G, Li DP, Pan HL, Xu A, Guo S, Xu Y, Sun Y. Suppression of GHS-R in AgRP Neurons Mitigates Diet-Induced Obesity by Activating Thermogenesis. *Int J Mol Sci.* 18; 2017.
- 7) Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 5992; 2001.
- 8) Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, Naito T, Kondo M, Yamada K, Kitajima H, Yoshimori K, Sato K, Saito H, Aoe K, Tsuji T, Takiguchi Y, Takayama K, Komura N, Takiguchi T, Eguchi K. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer.* 124: 606-616; 2018.
- 9) Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, Kobayashi K, Murakami M, Eguchi K, Shimozuma K. Development of quality of life questionnaire in Japan: quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy.

- Psychooncology. 8: 355-363; 1999.
- 10) Adlumiz, INN-anamorelin - European Medicines Agency [updated Accessed on July 27th, 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adlumiz-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf.
 - 11) Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, Erickson N, Laviano A, Lisanti MP, Lobo DN, McMillan DC, Muscaritoli M, Ockenga J, Pirlich M, Strasser F, de van der Schueren M, Van Gossum A, Vaupel P, Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 36: 1187-1196; 2017.
 - 12) Morimoto T, Machii K, Matsumoto H, Takai S. [Web Questionnaire Survey on Appetite Loss and Weight Loss Associated with Cancer Cachexia Japanese Evidence for Patients Of Cancer Cachexia (J-EPOCC) -The Understanding of Cancer Cachexia]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 47: 1075-1080; 2020.
 - 13) Morimoto T, Machii K, Matsumoto H, Takai S. [Web Questionnaire Survey on Appetite Loss and Weight Loss Associated with Cancer Cachexia Japanese Evidence for Patients Of Cancer Cachexia (J-EPOCC) -The Problem Awareness of Appetite Loss and Weight Loss]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 47: 947-953; 2020.
 - 14) Northrup R, Kuroda K, Duus EM, Barnes SR, Cheatham L, Wiley T, Pietra C. Effect of ghrelin and anamorelin (ONO-7643), a selective ghrelin receptor agonist, on tumor growth in a lung cancer mouse xenograft model. *Support Care Cancer.* 21: 2409-2415; 2013.
 - 15) Saarma M, Goldman A. Obesity: Receptors identified for a weight regulator. *Nature.* 550: 195-197; 2017.
 - 16) Hong DS, Hui D, Bruera E, Janku F, Naing A, Falchook GS, Piha-Paul S, Wheeler JJ, Fu S, Tsimberidou AM, Stecher M, Mohanty P, Simard J, Kurzrock R. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1 α in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol.* 15: 656-666; 2014.
 - 17) Hickish T, Andre T, Wyrwicz L, Saunders M, Sarosiek T, Kocsis J, Nemecek R, Rogowski W, Lesniewski-Kmak K, Petruzelka L, Apte RN, Mohanty P, Stecher M, Simard J, de Gramont A. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 18: 192-201; 2017.
 - 18) Johnston AJ, Murphy KT, Jenkinson L, Laine D, Emmrich K, Faou P, Weston R, Jayatilleke KM, Schloegel J, Talbo G, Casey JL, Levina V, Wong WW, Dillon H, Sahay T, Hoogenraad J, Anderton H, Hall C, Schneider P, Tanzer M, Foley M, Scott AM, Gregorevic P, Liu SY, Burkly LC, Lynch GS, Silke J, Hoogenraad NJ. Targeting of Fn14 Prevents Cancer-Induced Cachexia and Prolongs Survival. *Cell.* 162: 1365-1378; 2015.
 - 19) Adams V, Gußen V, Zozulya S, Cruz A, Moriscot A, Linke A, Labeit S. Small-Molecule Chemical Knockdown of MuRF1 in Melanoma Bearing Mice Attenuates Tumor Cachexia Associated Myopathy. *Cells.* 9; 2020.
 - 20) Kim HJ, Kim HJ, Kim MK, Bae MK, Sung HY, Ahn JH, Kim YH, Kim SC, Ju W. SPSB1 enhances ovarian cancer cell survival by destabilizing p21. *Biochem Biophys Res Commun.* 510: 364-369; 2019.
 - 21) Hahn A, Kny M, Pablo-Tortola C, Todiras M, Willenbrock M, Schmidt S, Schmoeckel K, Jorde I, Nowak M, Jarosch E, Sommer T, Bröker BM, Felix SB, Scheiderei C, Weber-Carstens S, Butter C, Luft FC, Fielitz J. Serum amyloid A1 mediates myotube atrophy via Toll-like receptors. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 11: 103-119; 2020.
 - 22) Wang G, Biswas AK, Ma W, Kandpal M, Coker C, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain R, Tanji K, López-Pintado S, Borczuk A, Hebert D, Jenkitkasemwong S, Hojyo S, Davuluri RV, Knutson MD, Fukada T, Acharyya S. Metastatic cancers promote cachexia through ZIP14 upregulation in skeletal muscle. *Nat Med.* 24: 770-781; 2018.

著者プロフィール



森田(田中) 理美 Satomi Morita-Tanaka

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学・大学院生

略歴：2014年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2016年4月～2019年3月

市立大津市民病院 呼吸器内科

2019年4月～現職

専門分野：呼吸器内科全般

- 主な業績：1. 田中理美・高山浩一，カヘキシアにおけるサルコペニアに対する複合介入。 *医学のあゆみ* Vol.274 no.6/7, 577-580, 2020.
2. 田中理美・高山浩一，肺癌治療における癌悪液質とサルコペニア。 *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020 Nov; 47(11): 1537-1541. PMID: 3326872
3. 田中理美・高山浩一，カヘキシアの病態と治療。 *Medical Practice* vol.38 no.7, 1049-1052, 2021.
4. 田中理美・高山浩一，悪液質の治療薬 アナモレリン。 *臨床栄養*, vol.137 no.7, 1042-1044, 2021.
5. 田中理美・高山浩一，がん悪液質の薬物療法 *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021 Aug; 48(8): 987-991. PMID: 34404062
6. 田中理美・高山浩一，がん悪液質。 *日本病院薬剤師会雑誌*, Vol.57. No.12. 1345-1349, 2021.
7. 田中理美・高山浩一，がん悪液質を対象とする初の治療薬が登場！， *薬局別冊*, vol.72_No.13, 84-88, 2021.
8. 田中理美・高山浩一，3) がん悪液質の診断—早期介入の重要性— *Progress in Medicine*, Vol.41_No.11, 21-24, 2021.
9. Tanaka S, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Suga Y, Katayama Y, Nakamura R, Morimoto K, Nakao A, Hibino M, Tani N, Takeda T, Yamaguchi H, Tachibana Y, Takumi C, Hiraoka N, Takeshita M, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Matsui Y, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Tokuda S, Kaneko Y, Yamada T, Takayama K. Prognostic Nutritional Index and Lung Immune Prognostic Index as Prognostic Predictors for Combination Therapies of Immune Checkpoint Inhibitors and Cytotoxic Anticancer Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics* (Basel). 2022 Feb 6; 12(2): 423. doi: 10.3390/diagnostics12020423.
10. Tanaka S, Uchino J. Erlotinib as standard adjuvant therapy for resectable EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019 Dec; 8(Suppl 4): S369-S372. doi: 10.21037/tlcr.2019.06.05.
11. Tanaka S, Hoshino Y, Sakagami T, Fukano H, Matsui Y, Hiranuma O. Pathogenicity of Mycolicobacterium phlei, a non-pathogenic nontuberculous mycobacterium in an immunocompetent host carrying anti-interferon gamma autoantibodies: a case report. *BMC Infect Dis*. 2019 May 22; 19(1): 454. doi: 10.1186/s12879-019-4050-z.
12. Nakamura R, Yamada T, Morimoto K, Nakao A, Goto Y, Ogura Y, Takeda T, Takumi C, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Hiranuma O, Tanaka S, Morimoto Y, Iwasaku M, Tokuda S, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Impact of maintenance therapy following induction immunochemotherapy for untreated advanced non-small cell lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Nov 26. doi: 10.1007/s00432-021-03866-2.
13. Morimoto K, Yamada T, Nakamura R, Katayama Y, Tanaka S, Takumi C, Hiraoka N, Ogura Y, Takeda T, Onoi K, Chihara Y, Taniguchi R, Yamada T, Matsui Y, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Impact of preexisting antinuclear antibodies on combined immunotherapy and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Med Oncol*. 2020 Nov 11; 37(12): 111. doi: 10.1007/s12032-020-01440-3.
14. Katayama Y, Yamada T, Chihara Y, Tanaka S, Tanimura K, Okura N, Hirose K, Uda S, Shiotsu S, Hirai S, Hiranuma O, Harada T, Shimamoto T, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takeda T, Takayama K. Significance of inflammatory indexes in atezolizumab monotherapy outcomes in previously treated non-small-cell lung cancer patients. *Sci Rep*. 2020 Oct 15; 10(1): 17495. doi: 10.1038/s41598-020-74573-0.
15. Seto Y, Kaneko Y, Mouri T, Fujii H, Tanaka S, Shiotsu S, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Yamada T, Uchino J, Takayama K. Prognostic factors in older patients with wild-type epidermal growth factor receptor advanced non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective study. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Jan; 10(1): 193-201. doi: 10.21037/tlcr-20-894.