

# 腫瘍内科学における20年のあゆみと今後の展望

石岡 千加史<sup>1)</sup>南 博信<sup>2)</sup>大江 裕一郎<sup>3)</sup>田村 和夫<sup>4)</sup>西條 長宏<sup>5)</sup>

## はじめに

最近の腫瘍内科学の進歩は目を見張るものがある。この20年で腫瘍内科学の根幹をなすがん薬物療法は大きく進歩し、多くの進行がんの生存期間が延長した。特に最近の5年間の変化は目覚ましい。1) 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI), 2) 遺伝子異常に基づいたがん分子標的治療, 3) がんゲノム医療の開発と臨床導入は特筆に値する。さらに、腫瘍循環器学、腫瘍腎臓病学や老年腫瘍学のような他の内科領域のがん関連学際領域との連携が極めて重要となってきたことも特徴である。合併疾患や治療薬による副作用の支持療法や緩和ケアの進歩も腫瘍内科学の発展を考える上で欠かせない。ここでは主にがん薬物療法に焦点を当てて腫瘍内科学の最近の進歩を振り返り、今後を展望する。

## 1. ここ20年におけるあゆみ

腫瘍内科学の進歩の多くの部分は、抗がん薬の開発の歴史になぞらえることができる (図1)。1997年に米国FDA (Food and Drug Administration) はB細胞性非Hodgkinリンパ腫を対象に抗CD20抗体リツキシマブを承認した (日本は

2001年承認)。その26年後の2023年7月までにがん分子標的治療薬は年々増加し (図2)、日米で161剤が承認されている (日本で104剤)<sup>1)</sup>。これらは低分子化合物99剤、抗体薬54剤 (抗体薬物複合体11剤、放射性物質標識抗体2剤、2種抗体配合剤1剤を含む)、キメラ抗原受容体発現T細胞6剤、融合タンパク質とタンパク質複合体各1剤で、これらの薬剤の標的分子は60種類以上に及ぶ。また、多くのがん分子標的治療薬の開発と臨床導入により、この20年でがん薬物療法は大きく進歩し、切除不能進行・再発の非小細胞肺癌と大腸癌の5年生存率とともに約1年から約3年に延長したほか、他の多くのがん種で生存期間が延長した。これら分子標的治療薬が大きく貢献したことは疑いの余地がない。特に最近の5年間の変化の特徴として、1) ICIの導入、2) 遺伝子異常に基づいたがん分子標的治療薬の選択、3) がんゲノム医療の臨床導入は特筆に値する。さらに、4) 腫瘍循環器学、腫瘍腎臓病学や老年腫瘍学のような他のがん関連学際領域との連携があげられる。併存疾患や治療薬による副作用の支持療法や緩和ケアの進歩も腫瘍内科学の発展を考える上で欠かせない。

<sup>1)</sup>東北大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学分野・東北大学病院腫瘍内科, <sup>2)</sup>神戸大学大学院医学研究科腫瘍・血液内科, <sup>3)</sup>国立がん研究センター中央病院呼吸器内科, <sup>4)</sup>臨床血液・腫瘍研究会, <sup>5)</sup>秋葉原メディカルクリニック

	1995	2000	2005	2010	2015	2020	2025
がん関連薬剤の開発	抗悪性腫瘍薬	●世界初がん分子標的治療薬リツキシマブ(1997年)	●世界初抗体薬副複合体ゲムズマブ・オゾガマイシン(2000年)	●世界初免疫チェックポイント阻害薬イピリムマブ(2011年) ●世界初遺伝子変異特異的BRAF阻害薬ベムラフェニブ(2011年)	●世界初2重特異性抗体薬プリナツモマブ(2014年)	●世界初CAR-T細胞治療チサゲンレクロイセル(2017年)	●世界初2重特異性可溶性T細胞受容体・scFv複合体(2022年)
	支持療法薬	●5-HT <sub>3</sub> 拮抗薬(制吐薬) グラニセトロン(1994年)	●ビスホスフォネート(悪性腫瘍高Ca血症/乳癌骨転移) パミドロン酸(1996年)	●抗RANKL抗体薬(骨転移治療薬) デノスマブ(2010年)	●世界初低分子チロシンキナーゼ阻害薬イマチニブ(2001年)	●世界初マルチチロシンキナーゼ阻害薬ソラフェニブ(2005年)	●がん悪液質治療薬アナモレリン(日本2021年)
		●NK1受容体拮抗薬(制吐薬) アプレビタント(2003年)	●アントラサイクリン系抗がん薬血管外漏出デクスラソキサン(2007年)	●癌化学療法にともなう高尿酸血症ラズプリカーゼ(2009年)			

図1 がん薬物療法の進歩

主な抗悪性腫瘍薬と支持療法薬の開発の歴史。抗悪性腫瘍薬については世界初のカテゴリーの新薬とFDA承認年を記す。支持療法薬については進行がんの合併症や副作用に対する新しいカテゴリーの新薬を記す。

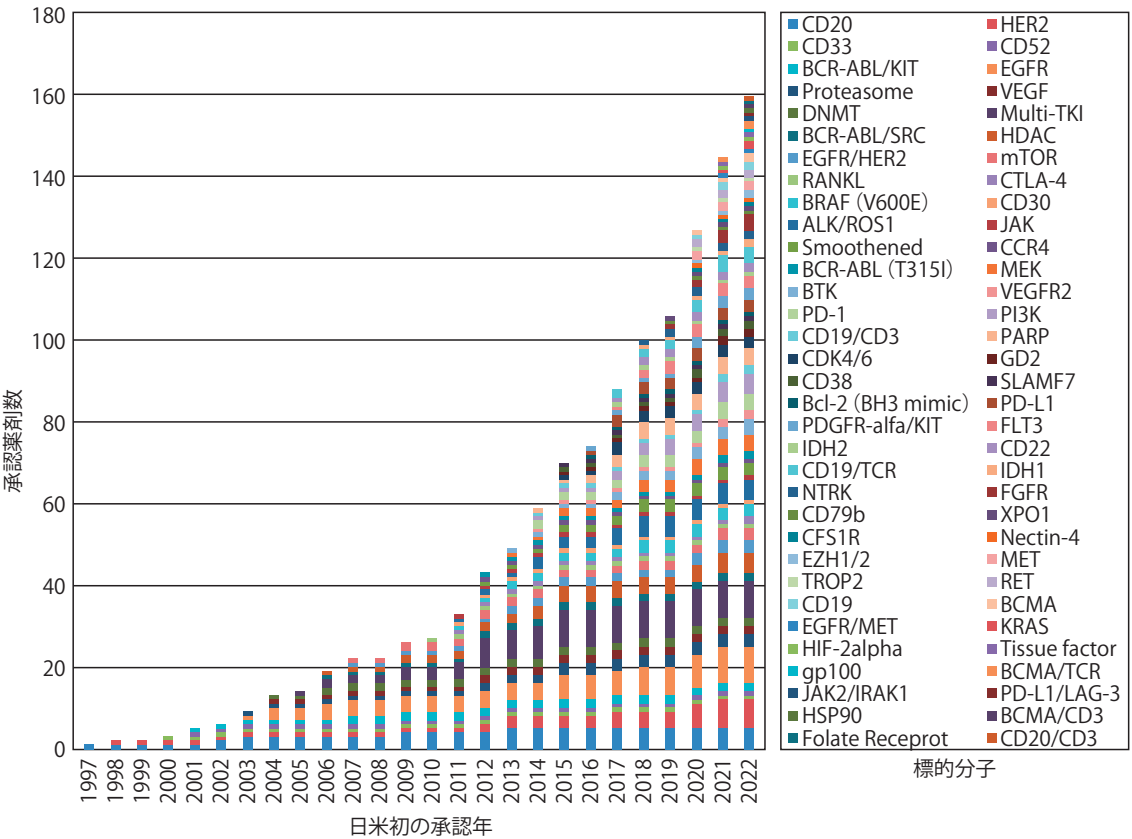


図2 がん分子標的治療薬の開発状況

日米いずれかで承認された薬剤の承認年(日米いずれか早い年)と標的分子の情報(文献1)をもとに作成。2023年7月時点で161種類(標的分子種は60種類以上)が開発されている。

## 2. 免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)

2010年のASCOで抗CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 抗体薬イピリムマブは第III試験でHLA-A\*0201を対象としたにもかかわらずgp100ペプチドワクチンよりも悪性黒色の生存期間を延長させることが報告され<sup>2)</sup>, がん治療が大きく変わることを予感させた。翌年, 同薬が未治療の悪性黒色腫に対して標準治療であるダカルバジンよりも生存期間を延長させることが報告された<sup>3)</sup>. これらの情報は日本臨床腫瘍学会 (Japanese Society of Medical Oncology : JSMO) のBest of ASCO in Japan 2011で紹介されたが, 当時はまだ悪性黒色腫に興味を示す腫瘍内科医が少なく反響は大きくなかった。ところが2012年に抗PD-1 (programmed cell death protein 1) 抗体薬ニボルマブの非小細胞肺癌と腎細胞癌に対する有効性が報告され<sup>4)</sup>, 我が国でもICIへの関心が高まった。2015年以降, 種々の固形癌に対する1または2次治療の第III相比較試験において, 全生存期間または無増悪生存期間を延長させることが次々と示され, 多くのがん種のがん薬物療法体系が変更された。我が国では2022年8月時点で, ICIは3標的 (CTLA-4, PD-1, PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1)), 6剤 (イピリムマブ, ニボルマブ, パンプロリズマブ, アベルマブ, アテゾリズマブ, デュルバルマブ) が承認され, 48効能・効果が追加され, さらに適応が拡大している。また, 新しい作用機序のICIも開発途上であり, 免疫を介したがん治療は重要性を増すものと期待される。ICIは幅広いがん種に適応拡大されたが, 従来の殺細胞性抗がん薬や他の分子標的治療薬とは全く異なる宿主免疫に基づく全身の有害事象を引き起こす (免疫関連有害事象 [immune-related adverse events : irAE])。irAE対策はがん種によらず内科的全身管理が必要であり, 臓器別がん診療より腫瘍内科医が核となり臓器横断的ながん治療を実施できる院内診療

体制の構築が求められる。さらに, 改変免疫細胞による治療としてCAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) 療法 (日米で6剤) が造血管腫瘍などで承認され, 2重抗体療法と併せて今後の固形癌にも臨床応用が拡大するものと期待される。その有害事象の管理には血液内科と腫瘍内科の連携が今まで以上に重要となるであろう。

## 3. 遺伝子異常に基づいた分子標的治療薬の選択

2010年以降のもう1つのがん治療の大きな変革は遺伝子異常に基づく治療の個別化である。がんは体細胞に遺伝子異常が蓄積し生ずるため遺伝子の病気といわれる。慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) はBCR-ABL1融合遺伝子より産生されるp210<sup>BCR-ABL1</sup>チロシンキナーゼが細胞増殖シグナルを恒常的に活性化することにより発生するが, これを阻害するイマチニブが2001年にFDA (日本も同年) で承認され, CMLの治療体系が劇的に変わった。固形癌も同様に, 2001年に日本 (FDAで翌年) で非小細胞肺癌に承認されていた上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 阻害薬ゲフィチニブは, その効果がEGFR遺伝子変異に依存することが示され<sup>5)</sup>, 2011年に適応がEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に限定された。同様に2004年 (日本は2007年) 承認のエルロチニブも2013年に既治療のEGFR遺伝子変異陽性例に限定されたほか, 2014年以後承認されたアフアチニブ, ダコミチニブ, オシメルチニブなどの次世代のEGFR阻害薬もEGFR遺伝子変異陽性例に限定し開発された。これらの薬剤開発により発癌・増殖に重要なドライバー変異を抑制する薬物が著効することが認識され, ドライバー変異の検索とそれを阻害する分子標的治療薬の開発が加速した。その後, アレクチニブがALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌<sup>6)</sup>と未分化大細胞リンパ腫<sup>7)</sup>, ダブラファエニブと

トラメチニブ併用が*BRAF* V600E遺伝子変異陽性の悪性黒色腫<sup>8)</sup>と非小細胞肺癌<sup>9)</sup>、エンコラフェニブとビニメチニブ併用が*BRAF* V600E遺伝子変異陽性の大腸癌<sup>10)</sup>、カプマチニブとテポチニブが*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌<sup>11,12)</sup>、セルペルカチニブが*RET*融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌<sup>13)</sup>および甲状腺癌<sup>14)</sup>、*RET*遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌<sup>14)</sup>、タゼメトスタットが*EZH2*遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫<sup>15)</sup>で承認された。2010年からの2年間で特定の遺伝子異常に基づく承認は1件のみであったが、年々増加し2018年から2021年の4年間では17剤が承認された。しかし、このようなドライバー変異は各がん種内で低頻度のものが多く、臨床試験で各がん種での有効性を確認するのは困難である。遺伝子異常によるタンパク質機能変化と細胞内シグナル伝達経路の活性化などはがん種を越えて共通性があり、がん種を限定せずに共通の遺伝子異常をバイオマーカーとして臨床試験（バスケット型試験）を実施するケースが徐々に増えている。実際、バスケット型試験でラロトレクチニブとエヌトレクチニブが*NTRK*融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に承認された<sup>16,17)</sup>。今後、このような臓器横断的に使用できる薬剤が増加すると予測されるが、課題は対象の希少性であり、有効性と安全性を検証するには市販後に質の高いリアルワールドデータを臓器横断的に収集する体制を整える必要がある。このような背景があり、臓器横断的診療を得意とする腫瘍内科医の重要性と必要性が一段と増している。

#### 4. がんゲノム医療と今後の展望

がんゲノム医療が実臨床に導入されたことも近年のがん薬物領域の話題の1つである。希少な遺伝子異常を対象にした薬剤開発は1つ1つの遺伝子を検査し対象を探すため無駄が多く、臨床への実用化にもハードルとなる。しかし、

次世代DNA (deoxyribonucleic acid) シークエンサーを用いて数百遺伝子を一度に解析できるがん遺伝子パネル検査(別名, がんゲノムプロファイリング検査) が2019年に保険診療で実施可能となり, この課題は解決した。また, がん組織のみならず血液検体の循環腫瘍DNAを解析する検査(リキッドバイオプシー)も保険承認され, がん遺伝子パネル検査数は急速に増加した。がんゲノム情報管理センター(Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT)によると, 保険診療開始の2019年6月から2023年3月末までにこの検査を受けた51,674人が登録されている。しかし, 現時点では検査を受けた患者への治療推奨は約20%, 実際に推奨治療に至った症例は約10%と低く, さらなる研究開発が課題である<sup>18~21)</sup>。また, 保険診療上, この検査は現時点では標準的な治療が終了あるいは終了が見込まれる患者に1回限り認められる。しかし, 今後, 2次耐性遺伝子診断を含む薬剤開発や患者へより有効かつ効率的に治療薬を提供するために, この制限の見直しが求められている。また, 早期フェーズの治験や患者申出療養を実施する施設が国立がん研究センター2病院やその他の臨床研究中核病院に限られ, また, 臨床研究中核病院とがんゲノム医療中核拠点病院が一部一致しないため, 治療に結び付く患者の数は限定され, 地域間格差も大きい。がん遺伝子パネル検査を国民皆保険の制度下で実施するのであれば, 患者の治療薬への到達可能性の地域間格差を解消するための体制整備が求められる。さらに日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)の「革新的がん医療実用化研究事業」のようながんの全ゲノム解析による患者還元型の開発研究がスタートしたが, 技術革新に対応し集約化と均てん化をうまく調整した医療提供体制の改編が必要である。ここでもがんゲノム医療の舵取り役の腫瘍内科医のニーズが高い。

## 5. がん関連学際領域との連携

多岐にわたる薬剤が開発され、がん薬物療法の適応は一段と高度化した。同時に、治療による血栓塞栓症やirAEなどの多様な全身の合併症が増加している。また、がん患者の高齢化とともに治療前の併存疾患や予後の改善により薬剤の晩期毒性が問題となるケースが増えた。例えば、古くから知られるアントラサイクリン系抗がん薬による蓄積心筋毒性に加え、最近使用頻度が高いHER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 阻害薬による心機能障害や血管新生阻害薬による血栓塞栓症や高血圧症、さらに低頻度ながらICIによる致死的心筋炎などの心血管系障害ががん治療の課題となった。このがん患者の心血管系障害を学術領域とする‘cardio-oncology’または‘onco-cardiology’領域の学会設立については欧米に遅れをとったが、2017に日本循環器学会の循環器内科医とJSMOの腫瘍内科医の有志により日本腫瘍循環器学会が設立され、これらの問題に対応するため腫瘍循環器学の学術領域が創設された。2023年には、JSMOと日本腫瘍循環器学会が合同でOnco-cardiologyガイドラインを刊行した<sup>22)</sup>。2023年3月に策定された第4期がん対策推進基本計画には、この腫瘍循環器学をはじめ、腫瘍腎臓病学や老年腫瘍学などのがん関連学際領域はがん治療医が取り組むべき課題として取り上げられた。このような背景も、全身疾患としての進行がんを内科専門医として診療できる腫瘍内科医の必要性が増している要因の1つである。

## 6. がんの支持療法の進歩

併存疾患や治療薬による副作用の支持療法の進歩も腫瘍内科学の発展を考える上で欠かせない。特に2000年以降に制吐療法、骨転移治療や悪液質治療に新薬が開発され、がん治療の質の向上に寄与している。がん化学療法により誘

発される悪心・嘔吐CINV (chemotherapy induced nausea and vomiting) を予防する制吐薬は、薬剤の催吐性リスクに応じて従来からのデキサメタゾンに加え、1990年代に開発された5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬が使用されてきた。しかし、これらの薬剤の併用療法では遅発性嘔吐の抑制が困難であった。NK<sub>1</sub>受容体拮抗薬 (経口剤のアプレピタント、注射薬のホスアプレピタント) は遅発性嘔吐の一因となるサブスタンスPのNK<sub>1</sub>受容体への結合を選択的に遮断する作用を有する。アプレピタントは第III相無作為比較試験でシスプラチンを含む化学療法時の標準的予防的制吐療法の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬 (オンダンセトロン)・デキサメタゾン併用療法下にプラセボに対する優越性が示され<sup>23)</sup>、2003年に米国FDA (日本では2009年) で承認された。現在、高度および中等度催吐性の抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心、嘔吐 (CINV) の予防薬として広く内外で使用されている。統合失調症や双極性障害の治療薬として知られるオランザピンは、ドパミンD<sub>2</sub>、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>、アドレナリンα、ヒスタミンH<sub>1</sub>など多数の神経物質受容体に対して拮抗作用を示し、特にドパミン受容体とセロトニン受容体に高い親和性を有して催吐を抑制する。オランザピンは第III相無作為比較試験でシスプラチンなどの高度催吐性化学療法時の標準的予防的制吐療法のアプレピタント・5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬・デキサメタゾン3剤併用療法下にプラセボに対する優越性が示され<sup>24)</sup>、我が国では2017年に抗悪性腫瘍剤 (シスプラチンなど) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐) の効能・効果が追加された。

進行がんを高頻度に認められる骨転移の治療には薬物療法、放射線治療、整形外科的治療の単独または併用による集学的治療が行われる。このうち、薬物療法は従来から破骨細胞に選択的にアポトーシスを生じることによる治療法としてゾレドロン酸などのビスフォスフォネート (bisphosphonate) が使用されてきた。BPは同時

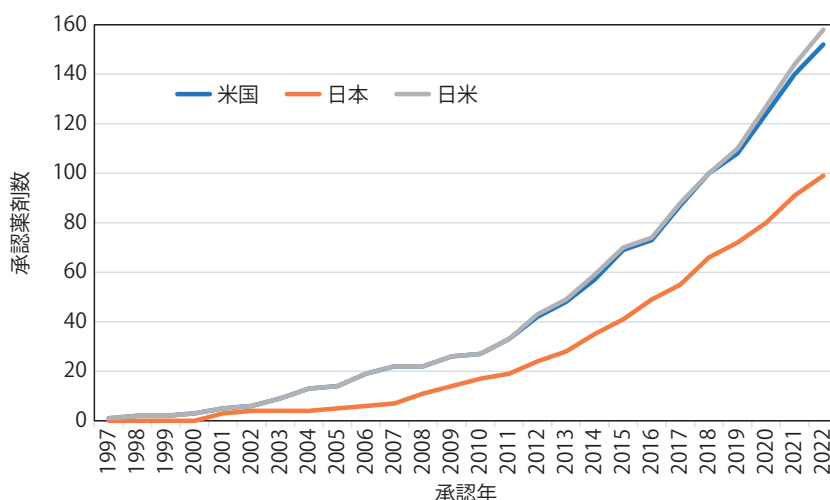


図3 がん分子標的治療薬の日米累積承認数

2022年時点で、米国では日米のいずれかで承認された薬剤の大部分が承認されているが、日本ではその62.5%しか承認されていない。

に悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療薬である。その後、RANKL-RANK結合を介した骨転移の悪性サイクルのメカニズムの解明により、この結合を阻害するRANKL抗体（デノスマブ）が肺癌や乳癌の骨転移による病的骨折や高カルシウム血症などの合併症（骨関連有害事象）を明らかに減少させることが示され<sup>25)</sup>、我が国では2011年に承認された。現在、デノスマブはBPとともに固形癌の標準的骨転移修飾薬となった。

がんの悪液質に対する治療薬アナモレリンは、グレリンの受容体である成長ホルモン放出促進因子受容体1a（growth hormone secretagogue receptor type 1a：GHS-R1a）の活性化を介して成長ホルモンの分泌を促進するとともに食欲を亢進することで、悪液質患者の筋肉量および体重増加作用を示すことが開発当初から期待された。国内で実施された非小細胞癌などの悪液質患者を対象にした2重盲検比較第II相試験でアナモレリンは患者の除脂肪体重を増加させるなどの結果が示され<sup>26)</sup>、他の複数の臨床試験の結果も併せて審査された結果、2021年に世

界に先駆けて我が国で悪性腫瘍（非小細胞癌、胃癌、膵癌、大腸癌）におけるがん悪液質の効能・効果が承認された。この他、2000年以降にアントラサイクリン系抗がん薬の血管外漏出や心毒性（デクスラゾキサン）やがん化学療法に伴う高尿酸血症（ラスブリカーゼ）など支持療法薬が開発されたが、今後はさまざまな合併症やirAEを含めた副作用に対する治療法開発を加速する必要がある。

このように、今後、支持療法に対する治療法の開発はQOL（quality of life）の改善を伴う治療成績の向上に重要であり、同時に腫瘍内科学の発展に欠かせない領域である。

## 7. 将来展望

内科学のうち、進行がんに対する抗がん薬によるがん薬物療法は腫瘍内科学の主たる学術領域であり、ICIを含むがん分子標的治療薬の開発やゲノム情報に基づく治療法の開発を含め、この20年間に飛躍的に進歩した。今後、がん医療の中で、進行がんの治療は臓器横断的な内科的

治療の重要性が一層増すと考えられる。しかし、ドラッグラグやドラッグロスと言われる新薬開発に内外格差がこの10年間により顕著になり(図3), 国内発・世界初のシーズ開発の促進はもとより, 国内での新薬開発能力の改善や, 国際的な産学官連携が必要であろう。また, 循環腫瘍DNAによるがん治療や予防, 全ゲノム解析による未発症者の発症前がん診断を含む先制医療や, 高齢化や新規治療薬による臓器合併症に対して他専門診療科との連携が必要ながん関連学際領域の進歩が予想される。この中で腫瘍内科学は他の内科専門領域とともに飛躍的に進歩するであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 石岡千加史; 研究費・助成金 (インサイト, 小野薬品工業, 日立製作所, ヤンセンファーマ), 寄附金 (大鵬薬品工業, 中外製薬), 南 博信; 講演料 (小野薬品工業, 第一三共, 中外製薬), 研究費・助成金 (アストラゼネカ, アッヴィ, 小野薬品工業, 中外製薬, ノバルティスファーマ, バイエル薬品, プリストル・マイヤーズスクイブ), 寄附金 (エーザイ, 協和キリン, 塩野義製薬, 第一三共, 大鵬薬品工業, 中外製薬, 日本イーライリリー), 大江裕一郎; 講演料 (アストラゼネカ, 中外製薬), 研究費・助成金 (IQVIA, アストラゼネカ, EPSインターナショナル, MSD, 小野薬品工業, シミック, 武田薬品工業, 中外製薬, 日本イーライリリー, メドベイス・ジャパン, ヤンセンファーマ), 田村和夫; 講演料 (小野薬品工業), 原稿料 (エーザイ, MIフォース)

## 文献

- 1) 水上民夫：承認されたがん分子標的治療薬一覧2022。JAMTTC News Lett 27-2 : 8, 2023.
- 2) Hodi FS, et al : Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 363 : 711-723, 2010.
- 3) Robert C, et al : Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364 : 2517-2526, 2011.
- 4) Brahmer JR, et al : Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 366 : 2455-2465, 2012.
- 5) Maemondo M, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362 : 2380-2388, 2010.
- 6) Hida T, et al : Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX) : an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 390 : 29-39, 2017.
- 7) Fukano R, et al : Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma : an open-label phase II trial. Cancer Sci 111 : 4540-4547, 2020.
- 8) Long GV, et al : Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma : a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 386 : 444-451, 2015.
- 9) Planchard D, et al : Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF<sup>V600E</sup>-mutant metastatic non-small-cell lung cancer : an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 18 : 1307-1316, 2017.
- 10) Kopetz S, et al : Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. N Engl J Med 381 : 1632-1643, 2019.
- 11) Wolf J, et al : Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 383 : 944-957, 2020.
- 12) Paik PK, et al : Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 383 : 931-943, 2020.
- 13) Drilon A, et al : Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 383 : 813-824, 2020.
- 14) Wirth LJ, et al : Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med 383 : 825-835, 2020.
- 15) Morschhauser F, et al : Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma : an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 21 : 1433-1442, 2020.
- 16) Drilon A, et al : Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 378 : 731-739, 2018.
- 17) Doebele RC, et al : Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21 : 271-282, 2020.
- 18) Sunami K, et al : Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting : a hospital-based study. Cancer Sci 110 : 1480-1490, 2019.
- 19) Kondo T, et al : Comprehensive genomic profiling for patients with chemotherapy-naïve advanced cancer. Cancer Sci 112 : 296-304, 2021.
- 20) Ida H, et al : Clinical utility of comprehensive genomic profiling tests for advanced or metastatic solid tumor in clinical practice. Cancer Sci 113 : 4300-4310, 2022.
- 21) Shirota H, et al : Clinical decisions by the molecular tumor board on comprehensive genomic profiling tests in Japan : a retrospective observational study. Cancer Med 12 : 6170-6181, 2023.
- 22) Onco-cardiologyガイドライン。日本臨床腫瘍学会, 日本腫瘍循環器学会, 編。南江堂, 東京, 2023.
- 23) Hesketh PJ, et al : The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol 21 : 4112-4119, 2003.
- 24) Navari RM, et al : Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 375 : 134-142, 2016.
- 25) Henry DH, et al : Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29 : 1125-1132, 2011.
- 26) Katakami N, et al. 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.



出典：

日本内科学会 創立 120 周年記念誌

腫瘍内科学における 20 年のあゆみと今後の展望,P,303-310