

IPF合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 磯部和順（東邦大学准教授）、岸一馬（東邦大学教授）、伊達洋至（京都大学教授）

研究要旨

【背景と目的】間質性肺炎(IP)合併肺癌では、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療に伴う免疫チェックポイント阻害剤肺炎(ICIP)が発症する。IP合併肺癌に対するICIの安全性と有効性を明らかにする。

【方法】2016年6月から2020年12月までICIを受けたIP性原発性肺癌患者を対象に、多施設共同後ろ向き観察研究を実施した。

【結果】27施設から合計200例(年齢中央値70歳、男性/女性、176/24)が登録された。ICIPは61例(30.5%)で発生し、グレード3-5のICIPは32例(15.5%)で、9例(4.5%)が死亡した。ICIPの主なCTパターンは、OPパターン(47.5%)であった。次いで、DADパターンが31.1%に認められ、非DADパターンよりも予後が不良であった(無増悪生存期間中央値[PFS]:115日 vs 226日、 $p=0.042$);全生存期間中央値[OS]:334日 vs 1316日、 $p<0.001$)。免疫関連有害事象(irAE)は約50%で発生した。irAEを発症した患者($n=100$)は、irAEを発症しなかった患者($n=100$)よりも予後良好であった(PFS中央値:200日 vs 77日、 $p<0.001$;OS中央値:597日 vs 390日、 $p=0.0074$)。客観的奏効率と病勢制御率はそれぞれ41.3%と68.5%であった。【結論】ICI治療はIP合併肺癌に有効であったが、約30%でICIPが発症した。irAEを発症した患者は、irAEを発症しなかった患者よりも有意に良好なPFSおよびOSを示した。

A. 研究目的

間質性肺炎(IP)、特に特発性肺線維症(IPF)患者では、高頻度(2.7%-48.0%)に肺癌を合併する。アジアおよびヨーロッパのコホートにおける有病率は、それぞれ15.3%および11.6%と報告されている¹⁻³⁾。IP急性増悪(AE-IP)は、約5%-15%で発生することが報告されているが⁴⁻⁶⁾、IP合併肺癌患者の治療において抗癌剤治療はAE-IPを引き起こす可能性がある。多くの場合、臨床所見、CT画像および検査所見では、AE-IPと抗癌剤による薬剤性肺炎を区別することは困難である⁴⁾。特に、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)によって誘発される薬剤性肺炎は、免疫チェックポイント阻害剤肺炎(ICIP)として報告されている^{7, 8)}。

IPを合併した進行期の非小細胞肺癌(NSCLC)の化学療法の初回治療には、nab-パクリタキセルまたはS-1を含むプラチナ併用化学療法が推奨されている^{9, 10)}。びまん班で過去に多施設共同後ろ向き研究を実施し、初回治療の細胞傷害性抗癌剤治療の1年生存率は61%、2次治療の1年生存率は32%であった¹¹⁾。IPF合併肺癌患者を対象とした初のランダム化対照第III相試験であるJ-SONIC試験では、化学療法単独と比較して、ニンテダニブ+化学療法による無増悪生存期間(PFS)の有意な延長は示されなかったが、ニンテダニブ併用化学療法の安全性は確認された¹²⁾。

現在、IP非合併進行NSCLCでドライバー変異/転座が陰性の場合にはICIと化学療法の併用療法が推奨されている¹³⁾。また、プラチナ併用化学療法が初回治療として投与される場合は、2次治療としてICI単剤が推奨されている¹⁴⁻¹⁷⁾。さらに、進展型小細胞肺癌に対するプラチナ併用療法にICIを追加することで、全生存期間(OS)とPFSが延長されたことが報

告された^{18, 19)}。しかし、ICIの有効性を検証する大規模な第III相試験では、通常、既存肺にIPを有する患者は除外されており、IP合併肺癌におけるICIの安全性と有効性は未だ確立されていない。本邦では、ニボルマブで治療された軽度IPのNSCLC($n=6$)を対象としたパイロット試験が実施され、客観的奏効率(ORR)は50%、病勢制御率(DCR)は100%と報告された²⁰⁾。さらに、軽度のIPを伴うNSCLCに対してニボルマブを使用した第II相試験($n=18$)では、ORRが39%、DCRが72%であった²¹⁾。したがって、軽度のIPを伴う肺癌に対する二次治療以降のICI治療の前向き研究は、高い有効性を示唆している。一方、既治療のIP合併NSCLCに対するアテゾリズマブのTORIG1936/AMBITIOUS試験は、高頻度のICIPのため中止され、ICIPの発生率は全グレードで29.4%($n=5$)、グレード3以上で23.5%($n=4$)、グレード5で6%($n=1$)であった^{22, 23)}。

これまでに報告された研究には多くのlimitationがあり、以下にそのlimitationを示す。(1)サンプルサイズが小さいこと、(2)IP合併肺癌におけるICIPは実地臨床で十分に調査されていないこと(3)ほとんどの研究はICI単剤を評価していること(4)細胞傷害性抗癌剤とICIの併用療法の安全性と有効性が十分に検討されていないこと、などが挙げられる。

本研究で、実地臨床におけるIP合併肺癌におけるICIの安全性と有効性が解明されれば、IP合併肺癌に対するICIの使用に関する指針が得られると考えられる。そこで、本研究では、IP合併肺癌に対するICIの安全性と有効性を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

2016年1月1日から2020年12月31日までに、以下の基準をすべて満たした患者が選択され、びまん性の27施設のカルテから情報を集計した。1) 病理学的に確認された原発性肺癌、2) 既存のIP、3) 単独のICI (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ) または細胞傷害性抗癌剤+ICI (+ICI) またはICI+ICIの投与。主要評価項目は、免疫関連有害事象(irAE)としてのICIPの発症率と重篤なirAEの発症率であった。副次評価項目には、ICI単独療法または併用療法に対するORR、PFS、OSが含まれた。この多施設共同後ろ向き研究は東邦大学医療センター大森病院験審査委員会一括審査され承認された(M21240、2164、20306、20274、20184)。UMIN: IDは000043974である。

irAEは、ICI投与の副作用として定義され、本研究のirAEの重症度は、CTC-AE ver. 5.0を使用して評価した。HRCT所見が通常型間質性肺炎(UIP)パターンの場合、IPFと診断するために外科的肺生検は必要としないが、non UIPパターンの場合、HRCTと気管支鏡検査または外科的肺生検の組み合わせが必要とした。最終診断は、呼吸器内科医、放射線科医、病理医によるMDDにより行われた²⁴⁾。ATS/ERS/JRS/ALATの臨床診療ガイドラインを使用して、HRCTのUIPパターンを定義した²⁵⁾。ICIPは、原発性肺癌患者のICI治療中の薬剤性肺炎として定義した。ICIPのCTパターンは、DAD、OP、HP、およびNSIPパターンに分類した²⁶⁻²⁹⁾。また、登録症例のデータを用いて統計解析を行い、RECIST ver. 1.1により、病状安定(SD)、部分奏効(PR)、完全奏効(CR)、病勢進行(PD)、評価不能(NE)と判定した。統計分析は、IBM Statistics (version 24.0)を使用した。生存曲線の描画にはカプラン・マイヤー法を使用し、統計解析にはログランク検定を使用した。統計的有意差は、P値<5%に設定した。

C. 結果

27施設から合計200例の患者が登録された。平均年齢は69歳、176例は男性であった。PS0-1が95%を占め、ほとんどの症例は喫煙歴を有していた。組織型は約92%がNSCLCであった。ほとんどの症例は臨床病期III期またはIV期であった。PD-L1高発現が33.5%を占めた(表1)。

既存のIPの特徴を表2に示す。IPFは92例の患者で、非IPF患者では、分類不能なILDが32.5%を占めた。最も頻度が多いHRCT所見はindeterminate for UIPパターン(33%)で、次にUIPパターン(25.5%)、probable UIPパターン(25.5%)であった。CPFEは患者の53.5%であった。治療前の肺機能検査の結果では全患者の平均DLcoがわずかに減少していた。

ICIPは61/200例(30.5%)で認められた(表3)。これらのうち、200例中32例(16.0%)がグレード3以上であった。ICI治療開始からICIP発症までの期間中央値は、グレード1-2の患者では134日、グレー

ド3-5では40.5日であった($p=0.0017$) (図1)。グレード5のICIPは9例(4.5%)で発症した。グレード1-2のICIPは、グレード3-5およびICIP非発症群よりも予後が良好であった(PFS中央値:226日 vs 143日 vs 142日、 $p=0.17$; OS中央値:1317日 vs 553日 vs 834日、 $p=0.093$) (図2a、b)。HRCT分類では、ICIP患者の約半数(29/61例)がOPパターンであった。ステロイド剤は36例(59.0%)で使用され、ステロイドパルス療法は17例(27.9%)で施行されていた。ICIの中止のみの患者は8例であった。ステロイド療法とステロイドパルス療法は、86.9%の患者で奏効を認めた(表3)。

非DADパターンの患者($n=42$)は、DADの患者($n=19$)よりも予後が有意に良好であった(PFS中央値:226日 vs 115日、 $p=0.042$ 、OS中央値:1316日 vs 334日、 $p=0.035$) (図2c、d)。

表4は、ICI治療によるICIPの発生率を示す。ICI単剤が163例(81.5%)に投与され、主に初回および2次治療であった。デュルバルマブ治療を受けた9例中5例(55.6%)でICIPが発生した。さらに、グレード3-5は、アテゾリズマブで治療した患者28例中9例(32.1%)、CBDCA+PEM+ペムブロリズマブで治療した患者8例中2例(25.0%)で認められた。ICI単剤療法を受けた163例中52例(31.9%)でICIPが認められ、163例中28例(17.2%)でICIPのグレード3-5が観察された。一方、細胞傷害性抗癌剤とICIの併用療法を受けた群では、ICIPの全グレードは35例中9例(25.7%)であり、ICIPのグレード3-5は35例中4例(11.4%)であった。ICI単剤療法と細胞傷害性抗癌剤+ICI併用療法の間に有意差は認めなかった。

IP合併肺癌におけるICI治療の臨床効果はCRが4例、PRが78例、SDが49例、PDが57例、NEが12例で、ORRは41.0%、DCRは65.5%であった。ICI治療後のPFS中央値は172日、OS中央値は933日であった。ICI単剤療法と細胞傷害性抗癌剤+ICI併用療法の間のPFSに有意差は認めなかった(PFS中央値:180日 vs 160日、 $p=0.73$)が、OSは有意差が認められた(OS中央値:655日 vs 1,062日、 $p=0.0091$)。PD-L1高発現(50%以上)の患者は、PD-L1低発現(1%-49%)またはPD-L1発現陰性例よりも有意に長いPFSおよびOSを示した。

ICI投与前の臨床データを使用してグレード3-5のICIPの予測因子を多変量解析したところ、IPF(オッズ比[OR]:2.87、95%CI:1.699-7.69、 $p=0.036$)および治療前CRP(OR:1.11、95%CI:1.014-1.22、 $p=0.023$)が検出された(表5)。

irAEは患者の約50%で発症し、ICIP以外の重篤なirAE(グレード3以上)として、2例に皮疹、1例に肝障害、2例に発熱および下垂体障害、2例に脳炎、3例に下痢が含まれていた。また、心筋炎と腎障害がそれぞれ3例の患者で観察され、好中球減少症と腭炎がそれぞれ1例の患者で観察された。PFSおよびOSは、irAE非出現群($n=100$)と比較して、irAE出

現群 (n =100) で有意に良好であった (PFS 中央値 : 230 日 vs 77 日、 $p < 0.001$ 、OS 中央値 : 597 日 vs 390 日、 $p < 0.0074$) (図 3a、b)。

また、ICI 薬剤を使用した場合の予後も比較した。ペムブロリズマブ単剤/併用療法 (PFS 中央値 : 207 日、OS 中央値 : 605 日)、ニボルマブ単剤/併用療法 (PFS 中央値 : 143 日、OS 中央値 : 442 日)、アテゾリズマブ単剤/併用療法 (PFS 中央値 : 64 日、OS 中央値 : 337 日)。使用した ICI の中で有意差が認められた (PFS : $p = 0.0084$ 、OS : $p = 0.032$) (図 3c、d)。

D. 考察

本研究は ICI 治療の有効性と安全性を調査するために、IP を有する肺がん患者 200 例のコホートを対象としたリアルワールドのデータを使用した。これは、私たちの知る限り最大規模の研究である。ICIP の頻度は、本研究では 30.5%であったが、軽度の IP を対象とした Fujimoto らの研究では 0%-10%であった^{20, 21)}。本研究の結果は、Ikeda らの第 II 相試験や Kanai や saiki らの UIP を含む後ろ向き研究の結果と類似していた^{22, 30, 31)}。以前の研究では、グレード 3 以上とグレード 5 の ICIP の頻度は、それぞれ 6.0%-23.5%と 0%-6.5%であると報告されている。本研究におけるグレード 3 以上およびグレード 5 の ICIP の頻度は、これらと一致した。興味深いことに、グレード 3-5 の ICIP 患者では ICI から ICIP の発症までの期間が短い傾向があった。

IMpower130、IMpower132、IMpower150 を含む第 III 相試験の統合解析では、irAE のないグレード 3-5 のグループと比較して、グレード 1-2 のグループで OS が有意に延長することが示されている³²⁾。また、Sugano らは、IP 合併肺癌患者において、ICIP 患者の ORR と PFS が非 ICIP 患者よりも有意に改善されたことを報告した³³⁾。これは、軽度の ICIP が IP 合併肺癌患者の予後に有益な効果をもたらす可能性があることを示唆している。デュルバルマブに関連する ICIP が高頻度で発現する理由は、化学放射線療法後の維持療法として使用していることに関連している可能性がある。Pacific 試験では、ICIP の頻度がすべてのグレードで 33.9%と高かったことが報告された³⁴⁾。KEYNOTE189 試験では、ICIP の発生率が低いことが報告されている (全グレードで 4.4%、グレード 3 以上で 2.7%)³⁵⁾。また、びまん性の IP 合併肺癌の後ろ向き研究では、二次療法として使用されたペメトレキセドの IP-AE 率は 28.6%であると報告されている¹¹⁾。したがって、ペメトレキセドを含むレジメンは ICIP に注意して使用する必要がある。アテゾリズマブは ICIP の発生率が低い可能性が報告されている³²⁾が、私たちの研究では、アテゾリズマブ単独療法でグレード 3-5 の ICIP の発生率が高く、この理由は不明であった。

日本における軽度 IP 合併肺癌患者を対象としたいくつかの前向き臨床試験では、ORR が 39%-50%、

DCR が 72%-100%という高い有効性が報告されている^{20, 21)}。メタ解析では、ORR 34%、DCR 66%と報告されており⁸⁾、これは我々の研究と同様の結果であった。興味深いことに、irAE 発症群と非発症群を比較すると、irAE 発症群の PFS および OS が有意に良好であった。IP 非合併肺癌についても同様の結果が報告されており³⁶⁾、IP 合併肺癌における ICIP は細胞傷害性抗癌剤によって引き起こされる IP-AE とは予後の面で異なる可能性が示唆された。

ICI の薬剤ごとの予後と比較すると、ペムブロリズマブを含む治療は他の ICI に比べて有意に長い PFS 中央値と OS 中央値を示した。これは、本研究でペムブロリズマブを受けた患者における PD-L1 高発現に関連している可能性がある。ペムブロリズマブを受けた患者の 63.2% (43/68) で PD-L1 発現が 50%以上であった。Yamaguchi らは PD-L1 発現が 50%を超える NSCLC 患者において、既存の IP の有無で予後に有意な差はないと報告している³⁷⁾。したがって、PD-L1 高発現の IP 合併肺癌患者では、ペムブロリズマブ単剤療法が治療選択肢の候補となる可能性がある。

重篤な ICIP の危険因子を特定することは重要である。Ikeda らは、ロジスティック回帰分析を通じて、HRCT 上の蜂巢肺が ICIP の危険因子である可能性があることを報告したが、17 例という限られた患者数に基づいたものであった²³⁾。また、多変量ロジスティック回帰分析を通じて、CT 上の線維化スコアが ICIP の危険因子であることが報告されている³⁸⁾。3 件の前向き試験と 7 件の後ろ向き試験のメタ分析では、HRCT の UIP パターンは ICIP リスクとして特定されなかった (ハザード比 : 0.88、95% CI、0.31-2.50)⁸⁾。我々の研究では、IPF はグレード 3-5 の ICIP の危険因子であったが、HRCT の UIP パターンは危険因子ではなかった。グレード 3-5 の ICIP 患者のうち、22 例中 9 例 (40.9%) が non UIP パターンであった (probable UIP パターン : n=5、undeterminate for UIP パターン : n=4)。以上より、non UIP パターンの IPF は ICIP 発症の危険因子として考慮されるべきであると考えられた。

本研究にはいくつかの limitation が存在する。まず、本研究は後ろ向きの多施設研究であった。したがって、選択バイアスが存在する可能性がある。第二に既存の IP や IPF の診断、および ICIP 分類に関する HRCT 所見のセントラルレビューは行っていない点が挙げられる。

結論として、リアルワールドにおける IP 合併肺癌における ICIP の発生率は約 30%であった。さらに、非 DAD パターンでは良好な予後が示された。また、irAE を発症した患者は、irAE を発症しなかった患者よりも予後が良好であった。以上より IP 合併肺癌において ICI は irAE を考慮しても有効であり治療選択肢となり得ると考えられた。

E. 文献

1. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 593.
2. Brown SW, Dobelle M, Padilla MA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 1041-1051.
3. Kewalramani N, Machahua C, Poletti V, et al. Lung cancer in patients with fibrosing interstitial lung diseases: an overview of current knowledge and challenges. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00115-2022.
4. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 265-275.
5. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-363.
6. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010; 27: 103-110.
7. Cheng M, Lin R, Bai N, et al. Deep learning for predicting the risk of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer. *Clin Radiol* 2023; 78: e377-e385.
8. Zhang M, Fan Y, Nie L, et al. Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and preexisting interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2022; 161: 1675-1686.
9. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011; 71: 70-74.
10. Sekine A, Satoh H, Baba T, et al. Safety and efficacy of S-1 in combination with carboplatin in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1245-1252.
11. Minegishi Y, Gemma A, Homma S, et al. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias related to chemotherapy for lung cancer: nationwide surveillance in Japan. *ERJ Open Res* 2020; 6: 1-9.
12. Otsubo K, Kishimoto J, Ando M, et al. Nintedanib plus chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised phase 3 trial. *Eur Respir J* 2022; 60: 2200380.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2040-2051.
14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
16. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540-1550.
17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255-265.
18. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2220-2229.
19. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (Caspian): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929-1939.
20. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, et al. A pilot trial of nivolumab treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia. *Lung Cancer* 2017; 111: 1-5.
21. Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, et al. Nivolumab for advanced non-small cell lung cancer patients with mild idiopathic interstitial pneumonia: a multicenter, open-label single-arm phase II trial. *Lung Cancer* 2019; 134: 274-278.
22. Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, et al. A Phase 2 study of atezolizumab for pretreated NSCLC with idiopathic interstitial pneumonitis. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1935-1942.
23. Ikeda S, Kato T, Kenmotsu H, et al. Atezolizumab for pretreated non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonia: final analysis of Phase II AMBITIOUS study. *Oncologist* 2022; 27: 720-e702.
24. Sverzellati N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir Res* 2013; 14: S3.
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.
26. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. High-resolution CT of drug-induced lung disease. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 61-72.
27. Nishino M, Hayakawa K, Kawamata K, et al. MRI of early unruptured ectopic pregnancy: detection of gestational sac. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 134-137.
28. Cleverley JR, Sreaton NJ, Hiorns MP, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57: 292-

- 299.
29. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner Society. *Chest* 2021; 159: 1107-1125.
 30. Kanai O, Kim YH, Demura Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer* 2018; 9: 847-855.
 31. Shibaki R, Murakami S, Matsumoto Y, et al. Association of immune-related pneumonitis with the presence of preexisting interstitial lung disease in patients with non-small lung cancer receiving anti-programmed cell death 1 antibody. *Cancer Immunol Immunother* 2020; 69: 15-22.
 32. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Association of immune-related adverse events with efficacy of atezolizumab in patients with non-small cell lung cancer: pooled analyses of the Phase 3 IMpower130, IMpower132, and IMpower150 randomized clinical trials *JAMA Oncol* 2023; 9(4): 527-535.
 33. Sugano T, Seike M, Saito Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2020; 11: 1052-1060.
 34. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919-1929.
 35. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078-2092.
 36. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 374-378.
 37. Yamaguchi O, Kaira K, Shinomiya S, et al. Pre-existing interstitial lung disease does not affect prognosis in non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression $\geq 50\%$ on first-line pembrolizumab. *Thorac Cancer* 2021; 12: 304-313.
 38. Yamaguchi T, Shimizu J, Hasegawa T, et al. Pre-existing pulmonary fibrosis is a risk factor for anti-PD-1-related pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lung Cancer* 2018; 125: 212-217.
- F. 健康危険情報：なし
- G. 研究発表
1. 論文発表：
 - 1) Kazutoshi Isobe, Yasuhiko Nakamura, Susumu Sakamoto, Keisuke Tomii, Takayuki Takimoto, Yasunari Miyazaki, Masaru Matsumoto, Keishi Sugino, Kazuya Ichikado, Shuhei Moriguchi, Kakuhiro Yamaguchi, Tomohisa Baba, Hiroaki Ozasa, Fumiyasu Igata, Kazuki Anabuki, Sakae Homma, Hiroshi Date, Takafumi Suda, Kazuma Kishi: Immune checkpoint inhibitors in lung cancer patients having chronic interstitial pneumonia. *ERJ Open Research*, 2024 in press.
 2. 学会発表：
 - 1)磯部和順、富井啓介、井上義一、宮崎泰成、松本優、仲村泰彦、須田隆文、伊達洋至、岸一馬：IP合併肺癌におけるICIの安全性および有効性に関する多施設後方視的研究、第63回日本呼吸器学会学術講演会、2023, 4. 東京.
 - 2)Yasuhiko Nakamura, Kazutoshi Isobe, Susumu Sakamoto, Keisuke Tomii, Yoshikazu Inoue, Yasunari Miyazaki, Masaru Matsumoto, Keishi Sugino, Kazuya Ichikado, Shuhei Moriguchi, Kakuhiro Yamaguchi, Tomohisa Baba, Tomohiro Handa, Masaki Fujita, Kazuki Anabuki, Sakae Homma, Hiroshi Date, Takafumi Suda, Kazuma Kishi: Immune Checkpoint Inhibitors-related Pneumonitis in Lung Cancer with Interstitial Pneumonia: A multicenter retrospective study in Japan, *APSR* 2023, 11. Singapore.
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1

Table 1. Basic characteristics (n = 200)

Age (year) range	49–90
Mean ± SD	69 ± 6.9
Sex	
Male	176 (88.0%)
Female	24 (12.0%)
Performance status	
0	90 (45.0%)
1	100 (50.0%)
2–3	8 (4.0%)
Unknown	2 (1.0%)
Histology	
Ad	89 (44.5%)
Sq	81 (40.5%)
NSCLC-NOS	14 (7.0%)
SCLC	9 (4.5%)
Others	7 (3.5%)
Clinical stage	
I	7 (3.5%)
II	10 (5.0%)
III	55 (27.5%)
IV	100 (50.0%)
Rec	28 (14.0%)
Smoking history	
Current	73 (36.5%)
Former	124 (62.0%)
Never	3 (1.5%)
Pack-years (mean ± SD)	53.3 ± 29.0
PD-L1 expression (TPS%)	
50–100	67 (33.5%)
1–49	55 (27.5%)
0	33 (16.5%)
Unknown	50 (25.0%)
EGFR mutation	
Positive	3 (1.5%)
Negative	144 (72.0%)
Unknown	53 (26.5%)
ALK rearrangement	
Positive	0 (0.0%)
Negative	133 (66.5%)
Unknown	67 (33.5%)

SD: standard deviation; SCLC: small-cell lung cancer; Ad: adenocarcinoma; Sq: squamous cell carcinoma; NSCLC: non-small-cell lung cancer; NOS: not otherwise specified; Rec: recurrence after surgical resection; PD-L1: programmed death-ligand 1; TPS: tumour proportion score; EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase receptor.

表 2

Table 2. Characteristics of pre-existing IP (n = 200)

IPF or non-IPF	
IPF	92 (46.0%)
Non-IPF	108 (54.0%)
Non-IPF classification	
CHP	5 (2.5%)
COP	2 (1.0%)
DIP	2 (1.0%)
NSIP	10 (5.0%)
CVD-IP	10 (5.0%)
Unclassifiable ILD	65 (32.5%)
Others	14 (7.0%)
HRCT pattern	
UIP	51 (25.5%)
Probable UIP	51 (25.5%)
Indeterminate for UIP	66 (33.0%)
Alternative diagnosis	19 (9.5%)
Others	13 (6.5%)
CPFE	
Yes	107 (53.5%)
No	93 (46.5%)
Steroids	
Yes	18 (9.0%)
No	182 (91.0%)
Antifibrotic drugs	
Pirfenidone	7 (3.5%)
Nintedanib	8 (4.0%)
Nonsteroid immunosuppressive drugs	
Yes	3 (1.5%)
No	197 (98.5%)
Serum marker of IP	
LDH (IU/mL)	221.9 ± 73.6
KL-6 (U/mL)	686.4 ± 467.9
SP-D (ng/mL)	126.9 ± 101.5
Pulmonary function testing	
%VC (%)	93.0 ± 21.1
%FVC (%)	93.2 ± 20.0
FEV1% (%)	74.9 ± 10.7
%DLco (%)	74.2 ± 25.1

IP: interstitial pneumonia; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; CHP: chronic hypersensitivity pneumonia; COP: cryptogenic organising pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; CVD: collagen vascular diseases; ILD: interstitial lung disease; UIP: usual interstitial pneumonia; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; LDH: lactate dehydrogenase; KL-6: Krebs von den Lungen-6; SP-D: surfactant protein D; %VC: %vital capacity; %FVC: %forced vital capacity; FEV1%: forced expiratory volume % in 1 s; %DLco: %diffusing capacity of the lung for carbon monoxide.

表 3

Table 3. Characteristics of ICIP

Grade (n = 200)	
0	139 (69.5%)
1	10 (5.0%)
2	19 (9.5%)
3	23 (11.5%)
4	0 (0.0%)
5	9 (4.5%)
CT pattern (n = 61)	
OP pattern	29 (47.5%)
DAD pattern	19 (31.1%)
NSIP pattern	6 (9.8%)
HP pattern	3 (4.9%)
Others	4 (3.3%)
Medication (n = 61)	
Steroid	36 (59.0%)
Steroid pulse	17 (27.9%)
Misadministration of ICI	8 (13.1%)

CT: computed tomography; ICI: immune checkpoint inhibitors; ICIP: immune checkpoint inhibitor pneumonitis; OP: organising pneumonia; DAD: diffuse alveolar damage; HP: hypersensitivity pneumonitis; NSIP: non-specific interstitial pneumonia.

表 4

Table 4. ICIP by ICI therapies (n = 200)

Regimen	n	ICIP	
		All grades	≥Grade 3
ICI monotherapy	163	52 (31.9%)	28(17.2%)
Pembrolizumab	81	18 (40.0%)	7 (15.5%)
Nivolumab	45	19 (22.1%)	10 (11.6%)
Atezolizumab	28	10 (35.7%)	9 (32.1%)
Durvalumab	9	5 (55.6%)	2 (22.2%)
ICI (+ICI) +Platinum doublet	35	9 (25.7%)	4 (11.4%)
CBDCA + PEM + Pembrolizumab	10	4 (50.0%)	2 (25.0%)
CBDCA + PAC + Pembrolizumab	8	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CDDP + PEM + Pembrolizumab	1	1 (100%)	1 (100%)
CBDCA + nabPAC + Pembrolizumab	1	1 (10%)	0 (0.0%)
CBDCA + PEM + Atezolizumab	7	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CBDCA + PAC + Atezolizumab + BEV	5	1 (20%)	1 (20.0%)
CBDCA + VP-16 + Atezolizumab	1	2 (28.6%)	0 (0.0%)
CBDCA + VP-16 + Durvalumab	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CBDCA + PEM + Ipilimumab + Nivolumab	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ICI + ICI	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ipilimumab + Nivolumab	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)

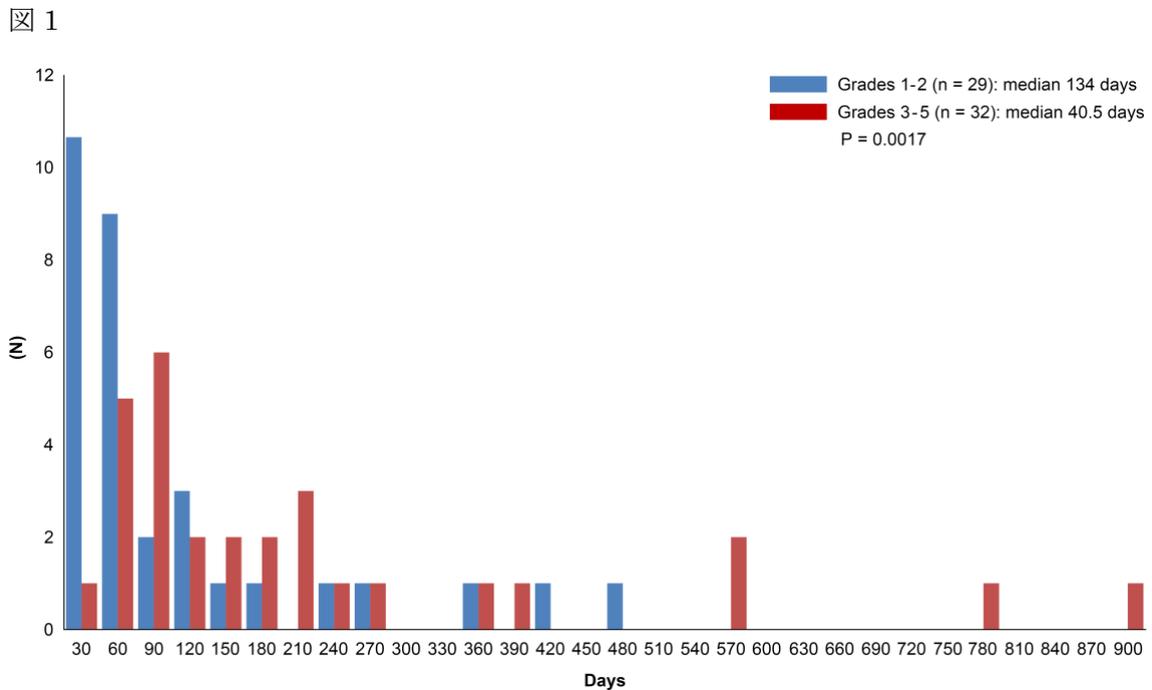
ICI: immune checkpoint inhibitor; CDDP: cisplatin; CBDCA: carboplatin; PEM: pemetrexed; PTX: paclitaxel; nab-PTX: nab-paclitaxel; BEV: bevacizumab; NSCLC: non-small-cell lung cancer

表 5

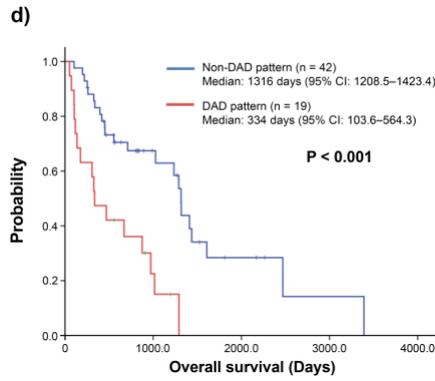
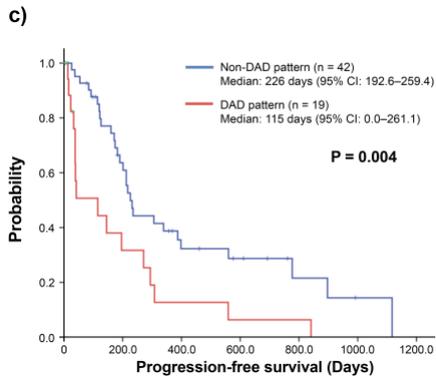
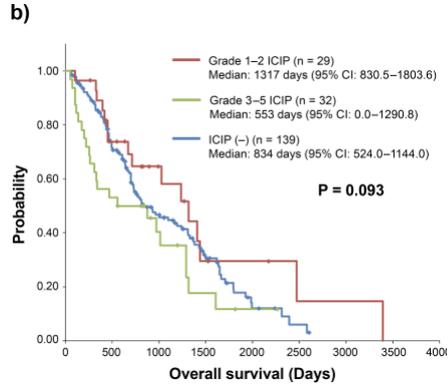
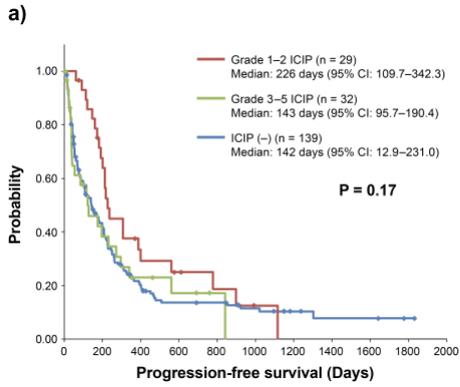
Table 5. Risk factors for developing severe ICIP (n = 200)

Risk factor	Odds ratio	95% CI	P value
IPF (+ vs -)	2.87	1.699–7.69	0.036
CPFE (+ vs -)	1.34	0.49–3.62	0.56
UIP pattern (+ vs -)	1.84	0.59–5.68	0.29
SpO ₂	0.91	0.73–1.14	0.43
KL-6 (U/ml)	1.0002	0.9993–1.0011	0.62
SP-D (ng/ml)	1.0052	0.9995–1.011	0.072
HOT (+ vs -)	1.2116	0.35–4.15	0.75
Lymphocyte count (%)	0.98	0.92–1.035	0.43
T-bil (mg/dl)	2.31	0.20–26.02	0.50
Cr (mg/dl)	0.32	0.032–3.15	0.32
CRP (mg/dl)	1.11	1.014–1.22	0.023

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; CPFE: combined pulmonary fibrosis and emphysema; UIP: usual interstitial pneumonia; SPO₂: oxygen saturation of peripheral artery; KL-6: Krebs von den Lungen-6; SP-D: surfactant protein D; HOT: home oxygen therapy; T-bil: total bilirubin; Cr: serum creatinine; CRP: C-reactive protein.



2



3

