

INVITED REVIEW ARTICLE

間質性肺炎合併非小細胞肺癌の治療戦略

軒原 浩¹・西岡安彦¹

Treatment Strategy for Advanced Non-small-cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease

Hiroshi Nokihara¹; Yasuhiko Nishioka¹

¹Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Japan.

ABSTRACT — Recently, angiogenesis inhibitors, inhibitors against driver mutation, and immune checkpoint inhibitors have been used widely for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in clinical practice. Although interstitial lung disease (ILD) frequently occurs with lung cancer, the use of anticancer drugs for NSCLC with preexisting ILD is limited because patients with ILD have a risk of drug-related acute exacerbation of ILD. There is little information on the efficacy and safety of angiogenesis inhibitors or immune checkpoint inhibitors for NSCLC with ILD, so the efficacy and safety of treatment with angiogenesis inhibitors or immune checkpoint inhibitors has become a clinical question. In recent years, several prospective clinical trials of anticancer drugs for advanced NSCLC with ILD have been conducted, and the results have been reported. We herein review the results of clinical trials and discuss treatment strategies using anticancer drug for NSCLC with preexisting ILD.

(JLCC. 2020;60:74-80)

KEY WORDS — Lung cancer, Interstitial pneumonia, Chemotherapy, Angiogenesis inhibitor, Immune checkpoint inhibitor

Corresponding author: Yasuhiko Nishioka.

要旨 — 血管新生阻害薬、ドライバー遺伝子変異に対する阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬の登場により進行非小細胞肺癌に対する薬物療法は大きく変貌した。一方、間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法は限られた薬物の使用にとどまり、そのエビデンスは乏しい。間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬の有効性や安全性の情報は

乏しく、臨床医にとって clinical question となっている。近年、間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法の前向き臨床試験がいくつか実施され、その結果が報告されている。本稿ではそれらをもとに間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法について概説する。

索引用語 — 肺癌、間質性肺炎、化学療法、血管新生阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬

はじめに

血管新生阻害薬やドライバー遺伝子変異に対する阻害薬などの分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により、進行非小細胞肺癌の予後は大きく改善している。一方で、間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌に対して薬物療法を行うことが survival benefit があるか

どうかは不明である。さらに、間質性肺炎の急性増悪のリスクの観点から間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法の選択は限られたものとなる。

日本呼吸器学会、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班による『特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017』において、「特発性肺線維症を含む間質性肺炎合併肺癌患者に

¹徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野。

論文責任者：西岡安彦。

対する化学療法は推奨されるか?」の clinical question に対し、ステートメントは「特発性肺線維症を含む間質性肺炎合併肺癌患者に対する化学療法を行うことを提案するが、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある」として、推奨の強さ 2 (弱い推奨)、エビデンスの質 D (非常に低) である。日本肺癌学会による「肺癌診療ガイドライン 2019 年版」では、間質性肺炎合併肺癌に対する薬物療法に関しては言及されていない。

このような状況ではあるが、日常臨床において間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌に対して化学療法が実施されることも多い。間質性肺炎を合併した非小細胞肺癌に対する血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬の有効性や安全性の情報は乏しく、臨床医にとって clinical question となっている。ここ数年、間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する前向き臨床試験もいくつか報告されており、本稿ではそれらをもとに間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法について概説する。

間質性肺炎と肺癌

肺癌の死亡者数は年々増加しており、本邦における年間死亡者数 (2017 年) は約 7 万 4000 人と報告されている。一方、特発性間質性肺炎は難治性疾患で、本邦では数万人の患者が存在していると推定されている。間質性肺炎患者は高率に肺癌を併発し、特発性間質性肺炎では約 20% に肺癌が発症する。特発性間質性肺炎患者において肺癌の相対リスクは 7~14 倍と高く、肺癌は急性増悪、慢性呼吸不全に次いで特発性間質性肺炎患者の死因の第 3 位であると報告されている。

間質性肺炎合併肺癌では、各種の癌治療を契機とした間質性肺炎の急性増悪が深刻な問題であり、治療上の大きな制約となっている。間質性肺炎合併肺癌に対する最も有効な治療は根治的的外科切除であるが、非小細胞肺癌の約半数は外科切除の適応とならない進行期の症例である。さらに、根治切除可能な病期であっても間質性肺炎による低肺機能や術後急性増悪のリスクから適応が制限される場合もある。また、間質性肺炎合併肺癌に対する根治的胸部放射線療法は、放射線療法により急性増悪や重篤な放射線肺炎を高頻度で来ることが報告されており適応は制限される。そのため、手術適応外の間質性肺炎合併非小細胞肺癌の治療としては薬物療法が中心となり、薬物療法の治療成績を向上させることが間質性肺炎合併非小細胞肺癌の治療成績向上には不可欠である。

間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法の適応

進行非小細胞肺癌に対しプラチナ製剤併用療法を行う

ことで、best supportive care (BSC) と比較して生存期間の延長と症状の改善が得られることがメタアナリシスによって示されている。しかし、間質性肺炎など重篤な合併症を有する症例は通常、肺癌を対象とした臨床試験から除外されており、間質性肺炎を合併する肺癌に対する化学療法が生存期間の延長に寄与するかは明らかにされていない。Kakiuchi らの後方視的研究では、肺癌患者の 11.1% が間質性肺炎を合併しており、これら間質性肺炎合併未治療進行肺癌患者の 86.5% が BSC ではなく化学療法を選択していることから、¹ 日常診療において間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法のニーズは高いと考えられる。

抗悪性腫瘍薬の添付文書における間質性肺炎の患者に対する使用に関する記載は、時代背景や承認時の状況で異なる。禁忌の項目にイリノテカンには「間質性肺炎又は肺線維症の患者」の、ゲムシタピンとアムルピシンには「胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者」の記載がある。その他、多くの細胞障害性抗癌剤は「使用上の注意」の慎重投与の欄に間質性肺炎のある患者に関する記載がある。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異をはじめとしたドライバー遺伝子変異に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) については、「警告」欄に間質性肺炎のある患者に関する記載があるものと、「使用上の注意」の慎重投与の欄に記載があるものとがある。抗体製剤である免疫チェックポイント阻害薬についてはその多くが「使用上の注意」の慎重投与の欄に記載があるが、血管新生阻害薬であるベバシズマブ、ラムシルマブについては、間質性肺炎のある患者に関する記載はない。禁忌以外の薬剤の使用についてはリスク・ベネフィットバランスを勘案し、患者さんにリスクを十分に説明の上、慎重に投与を検討することとなる。

細胞障害性抗癌剤

間質性肺炎を合併した肺癌に対する化学療法 (細胞障害性抗癌剤) について、「びまん性肺疾患に関する調査研究」班が特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と治療関連急性増悪に関する実態調査を実施している。初回治療例 (396 例) において急性増悪の発症割合は 13.1% であり、最も使用されていたカルボプラチン+パクリタキセル療法 (140 例) では急性増悪の頻度は 8.6% と低かった。また、これまでに間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する細胞障害性抗癌剤の有効性と安全性を検討したレトロスペクティブ研究がいくつか報告されている (Table 1)。¹⁻¹² さらに近年、間質性肺炎合併非小細胞肺癌を対象とした前向き臨床試験の結果も報告されている

Table 1. Summary of the Retrospective Studies of Cytotoxic Drugs in Advanced Non-small-cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease

Author	Regimen	Number of patients	ORR (%)	mPFS (months)	MST (months)	1-year survival (%)	AE-ILD (%)
Kinoshita T et al. 2012 [2]	Platinum-based	22	36.3	3.1	5.4	-	13.6
Watanabe N et al. 2013 [3]	Platinum-based VNR	21	42.9	5.4	11.4	28.6	14.3
Kakiuchi S et al. 2017 [1]	Platinum-based S-1, PEM	35	27.8	4.3	-	-	5.7
Kenmotsu H et al. 2015 [4]	Platinum-based (CBDCA + PTX)	104 (63)	38.4 (34.9)	4.8 (4.4)	9.9 (8.2)	-	8.7 (7.9)
Shukuya T et al. 2010 [5]	CBDCA + wPTX	15	33.3	2.5	7.0	29	26.7
Shimizu R et al. 2014 [6]	CBDCA + wPTX	11	27.2	4.4	9.7	-	0
	CBDCA + wPTX + BEV	10	40.0	5.3	16.1	-	10.0
Enomoto Y et al. 2015 [7]	CBDCA + wPTX + BEV	25	72.0	7.2	8.5	40	12.0
Niwa H et al. 2017 [8]	CBDCA + nab-PTX	9	55.6	5.7	11.3	-	0
Yasuda Y et al. 2018 [9]	CBDCA + nab-PTX	12	66.7	5.1	14.9	-	8.3
Okuda K et al. 2012 [10]	Platinum + VNR	19	42.1	4.4	7.4	36.8	15.8
Watanabe N et al. 2015 [11]	CDDP + VNR	67	34.3	3.7	7.4	22.4	10.4
Choi MK et al 2014 [12]	Platinum + GEM	39	47.2	5.1	7.9	29.4	2.6
	Platinum + PEM	13	41.7	6.1	7.9	38.5	15.4

ORR, overall response rate; mPFS, median progression-free survival; MST, median survival time; AE-ILD, acute exacerbation of interstitial lung disease; VNR, vinorelbine; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil potassium; PEM, pemetrexed; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; wPTX, weekly paclitaxel; BEV, bevacizumab; nab-PTX, the 130-nm albumin-bound formulation of paclitaxel; CDDP, cisplatin; GEM, gemcitabine.

Table 2. Summary of the Prospective Trials of Cytotoxic Drugs in Advanced Non-small-cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease

Author Year	Regimen	Primary endpoint	Number of patients	ORR (%)	mPFS (months)	MST (months)	1-year survival (%)	AE-ILD (%)
Minegishi et al. 2011 [13]	CBDCA + wPTX (every 4 weeks)	Incidence of AE-ILD	18	61.1	5.3	10.6	22.2	5.6
Sekine et al. 2016 [14]	CBDCA + S-1 (every 3 weeks)	Incidence of AE-ILD	21	33.3	4.2	9.7	33.3	9.5
Hanibuchi et al. 2018 [15]	CBDCA + S-1 (every 4 weeks)	ORR	33	33.3	4.8	12.8	51.4	6.1
Asahina et al. 2019 [16]	CBDCA + nab-PTX (every 3 weeks)	ORR	36	55.6	5.3	15.4	61.1	2.8
Kenmotsu et al. 2019 [17]	CBDCA + nab-PTX (every 3 weeks)	Incidence of AE-ILD	92	51.0	6.1	15.1	-	4.3

ORR, overall response rate; mPFS, median progression-free survival; MST, median survival time; AE-ILD, acute exacerbation of interstitial lung disease; CBDCA, carboplatin; wPTX, weekly paclitaxel; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil potassium; nab-PTX, the 130-nm albumin-bound formulation of paclitaxel.

(Table 2).¹³⁻¹⁷ 化学療法レジメンとしては、カルボプラチン+（アルブミン懸濁型）パクリタキセル療法またはカルボプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1）療法である。いずれも単アームの第II相試験であるが、有効性は間質性肺炎の合併のない非小細胞肺癌の報告とほぼ遜色はない。間質性肺炎の急性増悪の割合も2.8~9.5%であり、特発性肺線維症の自然経過における急性増悪の頻度と比べ、特に高いということ

もない。これらの結果より、間質性肺炎合併の進行非小細胞肺癌に対する初回治療として、カルボプラチン+（アルブミン懸濁型）パクリタキセル療法またはカルボプラチン+S-1療法がみなし標準と考えられており、日常臨床では頻用されている。

間質性肺炎合併肺癌患者に対する薬物療法の間質性肺炎急性増悪のリスク因子としては、高分解能CT（HRCT）における usual interstitial pneumonia（UIP）パ

ターンや肺活量の低値などが報告されている。

分子標的治療

①血管新生阻害薬

進行非小細胞肺癌に対して、vascular endothelial growth factor (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブはプラチナ併用化学療法との併用で、vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) に対する完全ヒトモノクローナル抗体であるラムシルマブはドセタキセルとの併用で、広く使用されている。ベバシズマブ、ラムシルマブはともに単独で使用されることはなく、細胞障害性抗癌剤や分子標的治療薬と併用して用いられるため、薬剤の間質性肺炎の急性増悪リスクは不明である。カルボプラチン+パクリタキセルにベバシズマブを併用することにより生存期間の延長を示した第 III 相試験 (ECOG4599 試験) や、日本で実施されたカルボプラチン+パクリタキセルにベバシズマブの上乗せ効果を検討した無作為化第 II 相試験 (JO19907 試験) において、ベバシズマブを加えたことによる薬剤性肺炎の増加は報告されていない。ラムシルマブの第 III 相試験 (REVEL 試験) や国内無作為化第 II 相試験 (JVCG 試験) においても同様である。これらの結果から間質性肺炎の合併のない非小細胞肺癌患者に対して血管新生阻害薬は、薬剤性肺炎の観点からは比較的安全に使用することが可能であると考えられる。

間質性肺炎合併肺癌に対する血管新生阻害薬の使用に関する報告は少なく、いずれもレトロスペクティブな検討のみである。Shimizu らは、間質性肺炎合併非小細胞肺癌 (扁平上皮癌を除く) に対してカルボプラチン+パクリタキセル療法またはカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ療法を実施した 21 例を後方視的に検討している。⁶ カルボプラチン+パクリタキセル療法の 11 例に比べ、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ療法の 10 例では奏効割合や生存期間が良好な傾向があった。ベバシズマブ併用で 1 例の間質性肺炎の急性増悪を認めたものの、安全性には大きな差がなかったと報告している。また、Enomoto らはカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ療法を受けた 25 例を後方視的に検討し、奏効割合が 75% であったと報告している。⁷ 25 例中 3 例 (12%) に間質性肺炎の急性増悪を認めたものの、間質性肺炎合併肺癌に対する細胞障害性抗癌剤の間質性肺炎急性増悪の頻度と比べてみても際立って高いものではない (Table 1)。レトロスペクティブ研究には選択バイアスなどの様々なバイアスが含まれているため、プロスペクティブ試験の結果が待たれる。現在、国内で特発性間質性肺炎を合併した扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+パクリタキセル+ベ

バシズマブ療法の認容性試験 (UMIN000008189) や第 II 相試験 (UMIN000018322) が実施中である。

ニンテダニブは platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), 及び VEGF の各受容体における細胞シグナル伝達を阻害する TKI である。特発性肺線維症患者を対象とした 2 つの第 III 相試験の結果、主要評価項目である投与開始 52 週後の努力性肺活量の年間低下量について抑制効果が示され、特発性肺線維症に対して承認されている。ニンテダニブは VEGFR に対する阻害活性を持つことから血管新生阻害薬としても開発されており、様々な癌種に対して臨床試験が実施されている。非小細胞肺癌の 2 次化学療法としてドセタキセルとドセタキセル+ニンテダニブとを比較した第 III 相試験 (LUME-Lung1 試験) において、生存期間の延長を認めている。¹⁸ 海外の一部の国でニンテダニブは非小細胞肺癌に対してドセタキセルとの併用で承認されている。このような背景をもとに、特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌を対象に特発性肺線維症の急性増悪発現までの期間を主要評価項目として、カルボプラチン+アルブミン懸濁型パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+アルブミン懸濁型パクリタキセル療法を比較する第 III 相試験 (J-SONIC 試験) が国内にて現在実施中である。¹⁹

②ドライバー遺伝子変異に対する阻害薬

非小細胞肺癌においてはいくつかのドライバー遺伝子変異が発見され、それぞれの分子標的治療薬の開発が精力的に行われている。EGFR 遺伝子変異、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座、proto-oncogene receptor tyrosine kinase (ROS1) 遺伝子転座、及び v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) 遺伝子変異に対する TKI が開発され、ドライバー遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の治療成績を大きく改善した。その一方で、EGFR-TKI であるゲフィチニブは有害事象として薬剤性間質性肺炎が大きな問題となった。日本人におけるゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎の発症は 3.5% (1976 人中 70 人)、及び 4.2% (1872 人中 79 人)^{20,21} と報告され、欧米人よりも高頻度に認められる。EGFR 以外のドライバー遺伝子変異に対する TKI については、EGFR-TKI と比較し薬剤性間質性肺炎の発症頻度が低い可能性が示唆されている薬剤もあるものの、致死的な間質性肺炎の報告もあることから、ドライバー遺伝子変異に対する TKI の多くに添付文書の「警告」欄に間質性肺炎のある患者に関する記載がある。

間質性肺炎合併非小細胞肺癌においてドライバー遺伝子変異に対する TKI の投与は、例外的な少数の症例報告のみである。実地診療においては間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する EGFR-TKI は原則禁忌としていること

Table 3. The Incidence of Interstitial Lung Disease with PD-1 or PD-L1 Inhibitor Monotherapy in Clinical Trials in Relation to Applications for Marketing Approval for Use Against Non-small-cell Lung Cancer

Drug	Study	Design	Number of patients	Any grade	Grade 3-4
Nivolumab	ONO-4538-05	Phase II (Japan)	35	2 (5.7%)	2 (5.7%)
	ONO-4538-06	Phase II (Japan)	76	6 (7.9%)	2 (2.6%)
	CheckMate 017	Phase III (global)	131	6 (4.6%)	0 (0%)
	CheckMate 057	Phase III (global)	287	4 (1.4%)	3 (1.0%)
Pembrolizumab	KEYNOTE-010	Phase II/III (global)	682	31 (4.5%)	14 (2.1%)
	KEYNOTE-024	Phase III (global)	154	9 (5.8%)	4 (2.6%)
Atezolizumab	BIRCH	Phase II (Japan)	667	26 (3.9%)	11 (1.6%)
	OAK	Phase III (global)	609	14 (2.3%)	5 (0.8%)
Durvalumab	PACIFIC*	Phase III (global)	475	161 (33.9%)	21 (4.4%)

*PACIFIC was a phase III study in order to evaluate the role of durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer.

が多いと考えられる。EGFR-TKI以外のTKIに関しても、EGFR-TKIと同様に慎重な対応が求められる。

一方、EGFR遺伝子変異陽性肺癌患者における間質性肺炎合併の頻度は0.4%（246人中1人）に過ぎないとの報告がある。²² また、病理学的検討においてidiopathic interstitial pneumonia (IIP)を伴う腺癌では、EGFR遺伝子変異やALK遺伝子転座の頻度は低く、honeycomb lesionを認める場合にはさらに頻度が少ないとの報告もある。²³ これらのことから間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者においてドライバー遺伝子変異が存在する頻度は極めて低いと考えられるが、ドライバー遺伝子変異を認めた場合にTKI使用の判断は慎重に行うべきである。

免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬、特に抗programmed cell death 1 (PD-1)抗体と抗programmed cell death ligand 1 (PD-L1)抗体の登場以降、肺癌に対する薬物療法は大きく変化している。2015年12月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対してニボルマブが適応追加されて以降、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブが「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に、デュルバルマブが「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」として、承認されている。現在では、ドライバー遺伝子変異のない進行非小細胞肺癌患者の多くに初回治療として免疫チェックポイント阻害薬が単剤または化学療法との併用で使用されている。

抗PD-1/PD-L1抗体の承認申請のために実施された臨床試験（治験）での薬剤性肺障害の発現割合をTable 3に示す。治験においては間質性肺炎を合併する患者は除外されているが、既存の間質性肺炎を伴わない患者においても一定頻度で薬剤性肺障害が発症している。²⁴ 抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体の有害事象の検討では、抗

PD-L1抗体において薬剤性肺障害の頻度がやや高い傾向にあることが報告されている。²⁵

日常診療において抗PD-1/PD-L1抗体のバイオマーカーとして、腫瘍細胞におけるPD-L1発現割合が用いられている。間質性肺炎合併非小細胞肺癌におけるPD-L1の発現状況は間質性肺炎を伴わない非小細胞肺癌と類似しており、^{26,27} 間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者においてもPD-L1高発現患者で抗PD-1抗体による無増悪生存期間が長い傾向にあったと報告されている。²⁷

間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する抗PD-1抗体の有効性、安全性に関して、近年いくつかのプロスペクティブ試験とレトロスペクティブ研究が報告されている（Table 4）。²⁷⁻³⁰ Fujimotoらは予測肺活量が80%以上、HRCTでpossible UIPまたはinconsistent with UIPを示すIIPを「mild IIP」と定義し、mild IIPを合併する非小細胞肺癌患者を対象に6例のパイロット試験²⁸を実施後、ニボルマブの有効性と安全性を検討する第II相試験²⁹を行っている。18例のmild IIPを合併する非小細胞肺癌患者が登録され、奏効割合39%、無増悪生存期間中央値7.4ヵ月（95%信頼区間：1.8～16.8ヵ月）、全生存期間中央値15.6ヵ月（95%信頼区間：14.4ヵ月～未到達）と報告している。間質性肺炎の急性増悪は2例（11%）に認められている。レトロスペクティブ研究においては既存の間質性肺炎がない肺癌患者との比較検討がされているが、間質性肺炎合併非小細胞肺癌においては抗PD-1抗体による薬剤性肺障害の発症頻度が高い傾向にある。³⁰ これらの結果から間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する抗PD-1/PD-L1抗体の投与については適切な患者選択が必要であると考えられ、今後、検討すべき課題は多い。

おわりに

血管新生阻害薬、ドライバー遺伝子変異に対する阻害

Table 4. Results of Studies of PD-1 Blockade in Advanced Non-small-cell Lung Cancer with Interstitial Lung Disease

Author Year	Regimen	Design	Number of patients	ORR (%)	mPFS (months)	AE-ILD	
						Any grade	Grade 3-4
Fujimoto et al. 2017 [28]	Nivolumab	Prospective (pilot)	6	50.0	-	0	0
Fujimoto et al. 2019 [29]	Nivolumab	Prospective (phase II)	18	38.9	7.4	2 (11.1%)	0
Kanai et al. 2018 [30]	Nivolumab	Retrospective	26	26.9	2.7	8 (30.8%)	5 (19.2%)
Shibaki et al. 2019 [27]	Nivolumab Pembrolizumab	Retrospective	14	21.4	4.3	4 (28.6%)	1 (7.1%)

ORR, overall response rate; mPFS, median progression-free survival; MST, median survival time; AE-ILD, acute exacerbation of interstitial lung disease.

薬、免疫チェックポイント阻害薬の登場により、進行非小細胞肺癌に対する薬物療法は大きく変化し、予後の改善を認めている。一方、間質性肺炎合併非小細胞肺癌に対する薬物療法はアンメット・メディカル・ニーズといえる。細胞障害性抗癌剤に関しては近年、本邦からいくつかの臨床試験の結果が報告され、エビデンスが集積されつつある。血管新生阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬は有効性が期待されるものの、安全性情報は乏しく、急性増悪のリスク因子の解明が必要である。今後、これらの期待できる薬剤を比較的安全に投与できる患者集団を特定し、その患者集団に対する有効性と安全性を検討する臨床試験の実施が求められる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：軒原 浩 [研究費・助成金などの総額]小野薬品工業株式会社、大鵬薬品工業株式会社、アストラゼネカ株式会社、西岡安彦[日当・講演料]日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 [研究費・助成金などの総額]大鵬薬品工業株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 [奨学(奨励)寄附金などの総額]大鵬薬品工業株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

REFERENCES

- Kakiuchi S, Hanibuchi M, Tezuka T, Saijo A, Otsuka K, Sakaguchi S, et al. Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: A feasibility of S-1. *Respir Investig*. 2017;55:145-152.
- Kinoshita T, Azuma K, Sasada T, Okamoto M, Hattori S, Imamura Y, et al. Chemotherapy for non-small cell lung cancer complicated by idiopathic interstitial pneumonia. *Oncol Lett*. 2012;4:477-482.
- Watanabe N, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Efficacy of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013;85:326-331.
- Kenmotsu H, Naito T, Mori K, Ko R, Ono A, Wakuda K, et al. Effect of platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75:521-526.
- Shukuya T, Ishiwata T, Hara M, Muraki K, Shibayama R, Koyama R, et al. Carboplatin plus weekly paclitaxel treatment in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Anticancer Res*. 2010;30:4357-4361.
- Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, Otsoshi T, Kawamura T, Tamai K, et al. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74:1159-1166.
- Enomoto Y, Kenmotsu H, Watanabe N, Baba T, Murakami H, Yoh K, et al. Efficacy and safety of combined carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer with pre-existing interstitial lung disease: a retrospective multi-institutional study. *Anticancer Res*. 2015;35:4259-4263.
- Niwa H, Nakahara Y, Yokoba M, Mitsufuji H, Sasaki J, Masuda N. Safety and efficacy of carboplatin plus nab-paclitaxel for treating advanced non-small-cell lung cancer with interstitial lung disease. *Mol Clin Oncol*. 2017;7:604-608.
- Yasuda Y, Hattori Y, Tohnai R, Ito S, Kawa Y, Kono Y, et al. The safety and efficacy of carboplatin plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48:89-93.
- Okuda K, Hirose T, Oki Y, Murata Y, Kusumoto S, Sugiyama T, et al. Evaluation of the safety and efficacy of combination chemotherapy with vinorelbine and platinum agents for patients with non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res*. 2012;32:5475-5480.
- Watanabe N, Niho S, Kirita K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, et al. Vinorelbine and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer with interstitial pneumonia. *Anticancer Res*. 2015;35:1697-1701.
- Choi MK, Hong JY, Chang W, Kim M, Kim S, Jung HA, et al. Safety and efficacy of gemcitabine or pemetrexed in combination with a platinum in patients with non-

- small-cell lung cancer and prior interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:1217-1225.
13. Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, Azuma A, 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.
 14. Sekine A, Satoh H, Baba T, Ikeda S, Okuda R, Shinohara 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.
 15. Hanibuchi M, Kakiuchi S, Atagi S, Ogushi F, Shimizu E, Haku T, et al. A multicenter, open-label, phase II trial of S-1 plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Lung Cancer*. 2018;125:93-99.
 16. Asahina H, Oizumi S, Takamura K, Harada T, Harada M, Yokouchi H, et al. A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer*. 2019;138:65-71.
 17. Kenmotsu H, Yoh K, Mori K, Ono A, Baba T, Fujiwara Y, et al. Phase II study of nab-paclitaxel+carboplatin for patients with non-small-cell lung cancer and interstitial lung disease. *Cancer Sci*. 2019;110:3738-3745.
 18. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:143-155.
 19. Otsubo K, Kishimoto J, Kenmotsu H, Minegishi Y, Ichihara E, Shiraki A, et al. Treatment rationale and design for J-SONIC: a randomized study of carboplatin plus nab-paclitaxel with or without nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e5-e9.
 20. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:2549-2556.
 21. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1348-1357.
 22. Fujimoto D, Tomii K, Otoshi T, Kawamura T, Tamai K, Takeshita J, et al. Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2013;80:159-164.
 23. Kojima Y, Okudela K, Matsumura M, Omori T, Baba T, Sekine A, et al. The pathological features of idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary adenocarcinomas. *Histopathology*. 2017;70:568-578.
 24. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:1607-1616.
 25. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124:271-277.
 26. Fujimoto D, Sato Y, Morimoto T, Uehara K, Ito M, Otsuka K, et al. Programmed cell death ligand 1 expression in non-small-cell lung cancer patients with interstitial lung disease: a matched case-control study. *Clin Lung Cancer*. 2018;19:e667-e673.
 27. Shibaki R, Murakami S, Matsumoto Y, Goto Y, Kanda S, Horinouchi H, et al. Tumor expression and usefulness as a biomarker of programmed death ligand 1 in advanced non-small cell lung cancer patients with preexisting interstitial lung disease. *Med Oncol*. 2019;36:49.
 28. Fujimoto D, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Ito M, Teraoka S, 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.
 29. Fujimoto D, Yomota M, Sekine A, Morita M, Morimoto T, Hosomi Y, 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.
 30. Kanai O, Kim YH, Demura Y, Kanai M, Ito T, Fujita K, et al. Efficacy and safety of nivolumab in non-small cell lung cancer with preexisting interstitial lung disease. *Thorac Cancer*. 2018;9:847-855.