

## ORIGINAL ARTICLE

Interstitial lung abnormalities とオシメルチニブによる  
薬剤性肺障害との関連に関する検討隅井允彦<sup>1,2</sup>・高山裕介<sup>1</sup>・角本慎治<sup>1</sup>・  
三島祥平<sup>1</sup>・益田 健<sup>1</sup>・庄田浩康<sup>1</sup>A Study of the Relationship Between Interstitial Lung Abnormalities  
and Osimertinib-induced Lung InjuryMasahiko Sumii<sup>1,2</sup>; Yusuke Takayama<sup>1</sup>; Shinji Kakumoto<sup>1</sup>;  
Shohei Mishima<sup>1</sup>; Ken Masuda<sup>1</sup>; Hiroyasu Shoda<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory  
Medicine, Hiroshima University Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background/Objective.** While osimertinib is recommended as the first-line treatment of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer, it is known that drug-induced lung injury occurs frequently in patients receiving osimertinib. In addition, the presence of interstitial lung abnormalities (ILAs) is also known to be a risk factor for drug-induced lung injury. Therefore, we investigated whether or not ILAs were a risk factor for drug-induced lung injury caused by osimertinib based on the clinical experience at our hospital. **Study Design.** We retrospectively reviewed 106 patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with osimertinib at our hospital from September 2018 to September 2020. **Results.** A multivariate logistic regression analysis showed that the presence of ILAs prior to treatment with osimertinib was a significant risk factor for drug-induced lung injury (odds ratio: 4.93,  $p < 0.05$ ). In addition, patients with a subpleural fibrotic pattern tended to have more severe drug-induced lung injury than others. **Conclusion.** ILAs may be a risk factor for drug-induced lung injury with osimertinib. In particular, patients with subpleural fibrotic pattern are at an increased risk of severe lung injury and thus should be carefully observed.

(JLCC. 2022;62:292-298)

**KEY WORDS** — Osimertinib, Non-small cell lung cancer, Drug-induced lung injury, Interstitial lung abnormalities (ILA)

Corresponding author: Yusuke Takayama.

Received March 22, 2022; accepted April 25, 2022.

**要旨** — **背景・目的.** オシメルチニブは EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の治療において 1 次治療での使用が推奨されているが、有害事象として薬剤性肺障害の発生頻度が高いことが知られている。また既存肺の interstitial lung abnormalities (ILA) の存在が薬剤性肺障害のリスク因子となることも報告されている。そこで我々は当院での使用経験をもとに ILA がオシメルチニブによる薬剤性肺障害のリスク因子となりうるか検討した。**対象・方法.** 2018 年 9 月から 2020 年 9 月までに当院でオシメルチニブを投与した進行期非小細胞肺癌 106 例につ

いて、後方視的に検討した。**結果.** 多変量ロジスティック回帰分析により、投与前の ILA の存在は有意なリスク因子であることが示された。また ILA のタイプ別の検討では、subpleural fibrotic の症例で重症度の高い薬剤性肺障害を認める傾向であった。**結論.** ILA はオシメルチニブによる薬剤性肺障害のリスク因子となりうる。特に subpleural fibrotic パターンを呈する症例では重症化リスクが高く注意が必要である。

**索引用語** — オシメルチニブ, 非小細胞肺癌, 薬剤性肺障害, Interstitial lung abnormalities (ILA)

<sup>1</sup>広島市立広島市民病院呼吸器内科; <sup>2</sup>広島大学病院呼吸器内科.  
論文責任者: 高山裕介.

受付日: 2022 年 3 月 22 日, 採択日: 2022 年 4 月 25 日.

## はじめに

オシメルチニブは EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療において高い治療効果を示した<sup>1</sup>ことから、我が国の肺癌診療ガイドラインにおいて1次治療での使用が推奨されている。しかしオシメルチニブ内服に伴う有害事象として薬剤性肺障害の発生頻度が高いことが知られており、日本人におけるリアルワールドのデータでもオシメルチニブ内服中の患者の6.8%で薬剤性肺障害を生じたという報告がある。<sup>2</sup>

薬剤性間質性肺疾患 (ILD) のリスク因子同定は重要な課題であるが、近年、既存肺の interstitial lung abnormalities (ILA) の存在が薬剤性肺障害のリスク因子となることも報告されている。<sup>3,4</sup> そこで我々は ILA がオシメルチニブによる薬剤性肺障害のリスク因子となりうるか検討した。

## 対象と調査方法

2018年9月から2020年9月までに当院でオシメルチニブを投与した進行期 NSCLC 106例について、後方視的に診療録ベースでILDの発症や治療前の臨床背景について調査した。

## 評価方法

ILA の定義は、肺のいずれかの領域で5%以上を占める非区域性のすりガラス影、網状影、びまん性粒状陰影、蜂巣肺、牽引性気管支拡張とし、no ILA と ILA の2群に分類した。さらに ILA を Hatabu らの報告<sup>5</sup>に基づき、non-subpleural, subpleural non-fibrotic, subpleural fibrotic の3つのタイプに分類した。ILA の評価は筆頭著者を含む2名の呼吸器内科医で行い、相違があった場合は両名で合議し決定した。有害事象の発現程度は有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) version 5.0 を用いて評価した。

## 統計解析

背景因子の群間比較には Fisher の正確検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。薬剤性肺障害発症のリスク因子の同定は、年齢、性別、performance status (PS), body mass index (BMI), 喫煙歴、治療ライン、KL-6 を共変量としロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を用いて行った (有意水準は5%)。全ての統計解析には EZR (version 1.54) を使用した。

## 結果

### 1. 患者背景

対象となった106例の背景因子を Table 1 に示す。年

齢中央値は72.5歳 (範囲: 39~95歳)、女性と非喫煙者が多く、PSは0~1が87.7%と比較的PS良好な集団であった。2次治療以降でオシメルチニブを使用した患者の前治療として、ほとんどの症例で第1、第2世代のEGFR-TKIが投与されていたが、免疫チェックポイント阻害薬が投与された症例も3例含まれていた。また、オシメルチニブ投与前に胸部への放射線治療が行われた症例も6例あった。オシメルチニブ投与前のCTで、ILAの存在を認めたものは10例 (9.4%) であり、subpleural non-fibrotic は7例、subpleural fibrotic は3例であった (Figure 1)。

### 2. ILD の臨床経過と ILA

ILD は全体で15例 (14.2%) 認めた (Table 2)。オシメルチニブ内服開始からILD発現時期の中央値は104日 [95% 信頼区間 (CI) : 54.9~169.7] であり、喫煙歴のある症例は7例であった。また、オシメルチニブ投与前に胸部への放射線治療を行った6例のうち、ILDを発症した症例は1例のみであった。Grade 1の症例は8例あり、いずれも休薬のみで改善し、6例でオシメルチニブの再投与を行ったがその後ILDの再燃は認めなかった。Grade 2以上の症例は7例あり、いずれもステロイド治療を行ったが、そのうち1例はgrade 5であった。

### 3. ILD のリスク因子

オシメルチニブによるILD発症のリスク因子について、多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ (Table 3)、投与前のILAの存在は有意なリスク因子であることが示された (オッズ比: 4.93, 95% CI : 1.31~18.6,  $p < 0.05$ )。

オシメルチニブ開始から24カ月間の累積罹患率 (cumulative incidence rate) はILA群で60%、no ILA群で9.4%であり有意にILA群で罹患率が高い結果であった (Figure 2)。さらに、ILAのタイプ別に検討を行ったところ、subpleural non-fibrotic の症例は7例中3例でILDを発症していたがいずれもgrade 1であった。一方でsubpleural fibrotic の症例は3例全てにおいてILDを発症し、そのうち2例はgrade 2とgrade 5であり、subpleural fibrotic の症例で重症度の高いILDを認めた。

## 考察

当院においてオシメルチニブを投与したNSCLC 106例について、後方視的に検討した。ILDは全体で15例 (14.2%) 認め既報<sup>2</sup>と比較し高頻度であった。また、投与前のILAの存在がオシメルチニブによるILD発症の有意なリスク因子であることが明らかになった。特に胸膜直下の線維化を伴うsubpleural fibrotic の症例で重症度の高いILDを認めており、注意が必要である。

第3世代のEGFR-TKIであるオシメルチニブによる

**Table 1.** Patients' Characteristics

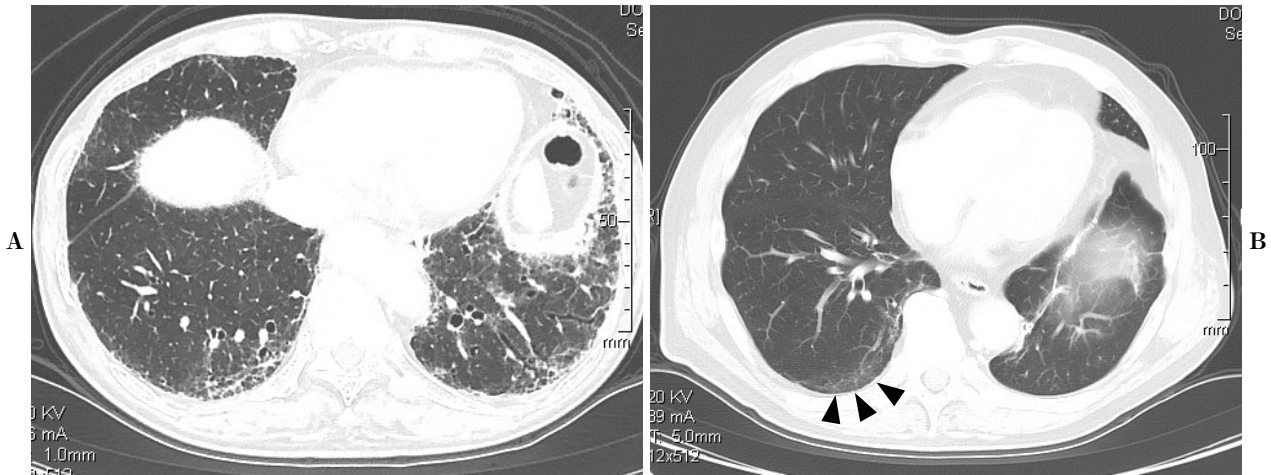
Characteristic	N = 106
Age, years, median (range)	72.5 (39-95)
Sex	
Male/Female	35 (33.0) /71 (67.0)
Smoking status	
Never/Current,Ex	65 (61.3) /41 (38.7)
ECOG performance status	
0/1/≥2	49 (46.2) /44 (41.5) /13 (12.3)
Clinical stage	
I-III/IV/Post-operative relapse	2 (1.9) /78 (73.6) /26 (24.5)
Brain metastasis	
+/-	32 (30.2) /74 (69.8)
Pleural effusion	
+/-	36 (34.0) /70 (66.0)
Treatment line	
≤3/≥4	94 (88.7) /12 (11.3)
Previous treatment with an EGFR-TKI	
+	42 (39.6)
Gefitinib	28 (26.4)
Erlotinib	18 (17.0)
Afatinib	6 (5.7)
-	64 (60.4)
Previous treatment with an ICI	
+/-	3 (2.8) /103 (97.2)
Thoracic irradiation	
+/-	6 (5.7) /100 (94.3)
Type of EGFR mutation	
Exon 19 del	50 (47.2)
L858R	49 (46.2)
Others	7 (6.6)
T790 m ( <i>de novo</i> included)	41 (38.7)
ILA	
No evidence of ILA	96 (90.6)
Subpleural fibrotic ILA/Subpleural non-fibrotic ILA	3 (2.8) /7 (6.6)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; ICI, immune checkpoint inhibitor; ILA, interstitial lung abnormality.

ILD は、FLAURA 試験,<sup>1</sup> AURA3 試験<sup>6</sup>において全体で 4% の発症率であり、第 1 世代のゲフィチニブ、エルロチニブ (2%) と比較して発症頻度が高い傾向であった。<sup>1,7</sup>特に日本人は、欧米人と比較してILD の発症率は高く、FLAURA 試験と AURA3 試験における、日本人サブセットでのILD 発症率はそれぞれ 12.3%<sup>7</sup>と 7.3%<sup>8</sup>であり、両者で差を認めるものの共に日本人で発症率が高い結果であった。オシメルチニブによるILD のリスク因子としては喫煙歴、男性、基礎肺の線維化の存在、過去のILD 発症歴、ニボルマブによる治療歴などが指摘されているが、<sup>7,9</sup>ILD の発症を予防するためには、さらなるリスク因子の同定が必要と思われる。

今回我々はオシメルチニブによるILD 発症のリスク

因子として、投与前のILA の存在に注目し、ILA の存在がILD 発症の有意なリスク因子であることを明らかにした。ILA は任意の肺領域において5%以上を占める間質性変化 (すりガラス影、網状影、びまん性粒状陰影、蜂巢肺、牽引性気管支拡張)と定義され、<sup>5,10</sup>高齢、男性、喫煙歴などがILA のリスク因子とされる。<sup>5</sup>またILA を有する一部の症例ではILD へ進展し、肺活量の低下や死亡率上昇へとつながる可能性が指摘されている。<sup>5,11</sup>既に、immune checkpoint inhibitor (ICI) については、NSCLC や他癌種での検討で、治療開始前のILA の存在がILD のリスク因子となることが報告されているが、<sup>3,4</sup>今回の我々の研究では、分子標的治療薬であるオシメルチニブについても同様の結果が示された。



**Figure 1.** Examples of ILAs by subtype. (A) Subpleural fibrotic. (B) Subpleural non-fibrotic.

**Table 2.** Details of 15 Patients Who Developed ILD

No	Age	Sex	PS	Smoking index (BI)	Onset day from EGFR-TKI	Prior therapy			ILA	ILD grade (CTCAE)	Steroid	Outcome	Osimertinib re-challenge
						EGFR-TKI	Cytotoxic	Thoracic irradiation					
1	80	F	1	0	12	Gefitinib			non-fibrotic	1		improved	+
2	82	F	1	740	65	Gefitinib			–	2	1.0 mg/kg	improved	–
3	73	M	1	300	118	Gefitinib, Erlotinib			–	2	0.5 mg/kg	improved	–
4	87	F	1	0	127				non-fibrotic	1		improved	+
5	81	M	1	1500	44		PEM	50 Gy	fibrotic	5	Pulse	died	–
6	40	F	0	380	98				–	1		improved	+
7	73	F	1	660	153				–	1		improved	+
8	80	F	1	0	23				–	1		improved	+
9	84	M	1	0	369				fibrotic	2	Pulse	improved	–
10	75	F	1	150	110				–	2	1.0 mg/kg	improved	–
11	66	F	0	0	104				–	2	1.0 mg/kg	improved	–
12	78	F	0	0	299	Gefitinib			fibrotic	1		improved	+
13	81	F	2	0	3				non-fibrotic	1		improved	–
14	60	M	0	600	15				–	1		improved	–
15	68	F	0	0	145				–	2	0.5 mg/kg	improved	–

PS, performance status; BI, Brinkman Index; EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; ILA, interstitial lung abnormality; ILD, interstitial lung disease; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; PEM, pemetrexed.

ILAはいくつかのsubtypeに分けて考えられる。2012年にDoyleらはILAを有する人は6分間歩行試験の歩行距離が有意に短くなるが、特に小葉中心よりも胸膜直下にILAを認める症例のほうが統計学的な有意差を持ってリスク因子となりうることを報告している。<sup>12</sup> またHatabuら<sup>5</sup>はさらに詳細な分類をしており、ILAを1. 胸膜直下に陰影が存在しないもの(non-subpleural), 2. 胸膜直下に陰影が存在するが線維化を伴わないもの(subpleural non-fibrotic), 3. 胸膜直下に陰影が存在し線維化も伴うもの(subpleural fibrotic)の3つのsubtype

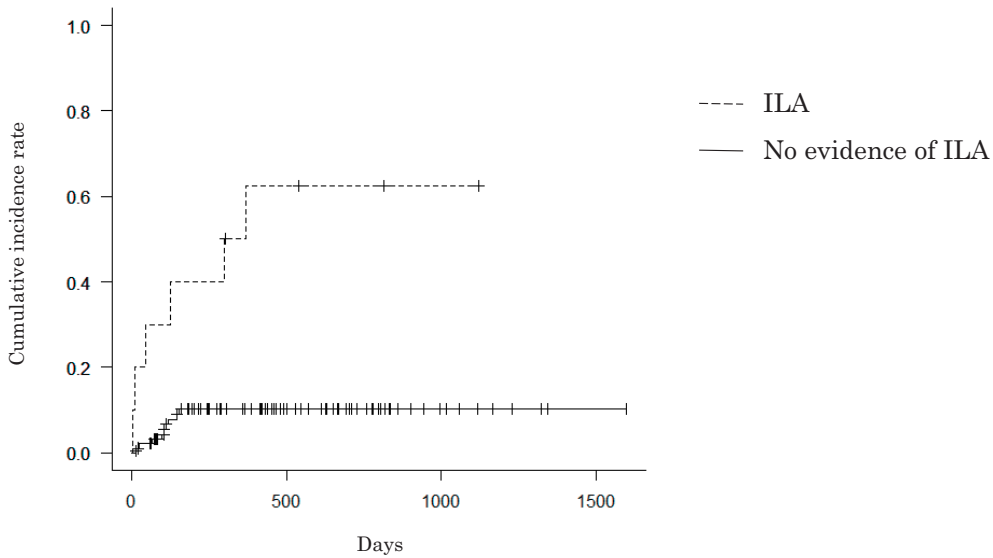
に分類すると、subpleural fibrotic subtypeが特にILAの進行をきたしやすく、致命的な転帰につながりやすいと述べている。これは今回の我々の研究結果と矛盾しないものであり、subpleural fibrotic subtypeは特に注意が必要であると考えられる。

薬剤性肺障害発症後のオシメルチニブ再投与については一定の見解がない。Kodamaら<sup>13</sup>は、オシメルチニブによるILD症例のうち、grade 1の症例は、ステロイドを併用しなくてもオシメルチニブの再投与が可能であったが、grade 2の症例は、オシメルチニブを減量し、さらに

**Table 3.** Multivariate and Univariate Logistic Regression Analyses of Risk Factors Associated with Drug-induced Lung Injury with Osimertinib

Variables	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age (years)						
≥75	2.64	0.862-8.06	0.09	2.18	0.602-7.88	0.24
<75						
Sex						
Female	1.03	0.325-3.29	0.96	1.41	0.31-6.38	0.66
Male						
PS						
2-4	0.47	0.0566-3.910	0.49	0.698	0.228-2.14	0.53
0-1						
BMI (%)						
≥22	0.8	0.252-2.54	0.71	0.866	0.239-3.13	0.83
<22						
Smoking history						
Yes	1.47	0.488-4.410	0.5	2.02	0.602-6.78	0.26
No						
Treatment line						
Second and beyond	0.61	0.193-1.930	0.4	0.476	0.135-1.67	0.25
First						
ILA						
Yes	5.19	1.42-19.00	0.01	4.93	1.31-18.6	0.02
No						
KL-6 (U/ml)						
≥500	1.85	0.60-5.72	0.28	1.66	0.485-5.65	0.42
<500						

CI, confidence interval; PS, performance status; BMI, body mass index; ILA, interstitial lung abnormality; OR, odds ratio.



**Figure 2.** Cumulative incidence rate of drug-induced lung injury with osimertinib in the ILA group and no evidence of ILA group.

ステロイドを併用してもILDの再燃をきたす症例があったことを報告している。我々の検討でも同様に、ILDを発症した症例のうち、grade 1の6例でオシメルチニブの再投与を行ったが、いずれもILDの再燃は認めなかった。また、2016年にNoonanらにより提唱された概念にtransient asymptomatic pulmonary opacities (TAPOs)というものがある。<sup>14</sup>これはオシメルチニブ内服経過中に見られる無症候性の肺陰影のことであり、オシメルチニブ継続のまま自然消退したという報告<sup>15</sup>もある。しかし現実的には初期の肺障害とTAPOsを正確に見極めるのは困難なことが多く、一旦休薬で経過を見て再度慎重に再開をトライしていく方法<sup>16</sup>がより良いかもしれない。いずれにしてもgrade 1相当の軽症患者であれば、オシメルチニブ再投与は選択肢の一つとなりうると思う。

今回我々はILAの存在がオシメルチニブによる薬剤性肺障害のリスク因子となることを示した。EGFR遺伝子変異陽性肺癌の治療戦略においては、その奏効率の高さからオシメルチニブはkey drugであるが、ILA、その中でも特にsubpleural fibrotic subtypeを示すものに対しては、ILDのリスクが低い可能性があるエルロチニブ+ベバシズマブといった治療法も優先的な選択肢となりうる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。単施設でのランダム化されていない後方視的な研究であり、情報収集においてバイアスを生じていた可能性がある。さらに、ILAの評価に定量ソフトなどは用いておらず呼吸器内科医2人で判断したため基準が曖昧な可能性がある。今後、より精度の高い大規模な研究でのエビデンス構築が期待される。

## 結語

オシメルチニブを投与した進行期NSCLC患者において、投与前のILAの存在がオシメルチニブによるILD発症の有意なリスク因子であることが示された。ILAのタイプ別の検討では、subpleural fibroticの症例で重症度の高いILDを呈する傾向を認めたためより注意が必要であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
- Gemma A, Kusumoto M, Sakai F, Endo M, Kato T, Saito Y, et al. Real-world evaluation of factors for interstitial

- lung disease incidence and radiologic characteristics in patients with EGFR T790M-positive NSCLC treated with osimertinib in Japan. *J Thorac Oncol*. 2020;15:1893-1906.
- Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, et al. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig*. 2019;57:451-459.
- Shimoji K, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, et al. Association of preexisting interstitial lung abnormalities with immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease among patients with nonlung cancers. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2022906.
- Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020;8:726-737.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:629-640.
- Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49:29-36.
- Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Kim YH, Imamura F, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. *Cancer Sci*. 2018;109:1930-1938.
- Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, Kusumoto S, Kishino Y, Manabe R, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22:792.
- Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364:897-906.
- Araki T, Putman RK, Hatabu H, Gao W, Dupuis J, Latourelle JC, et al. Development and progression of interstitial lung abnormalities in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1514-1522.
- Doyle TJ, Washko GR, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Interstitial lung abnormalities and reduced exercise capacity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:756-762.
- Kodama H, Wakuda K, Yabe M, Nishioka N, Miyawaki E, Miyawaki T, et al. Retrospective analysis of osimertinib re-challenge after osimertinib-induced interstitial lung disease in patients with EGFR-mutant non-small cell lung carcinoma. *Invest New Drugs*. 2021;39:571-577.
- Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. Transient asymptomatic pulmonary opacities occurring during osimertinib treatment. *J Thorac Oncol*. 2016;11:2253-2258.
- 伊藤徳明, 尾下豪人, 妹尾美里, 船石邦彦, 三玉康幸, 奥崎 健. オシメルチニブ投与中に器質化肺炎像の出現と自然消退を認めた肺腺癌の1例. *肺癌*. 2020;60:202-206.
- Kobayashi K, Naoki K, Kuroda A, Yasuda H, Kawada I,

Soejima K, et al. Egfr-mutant non-small cell lung cancer accompanied by transient asymptomatic pulmonary

opacities successfully treated with “stop-and-go” osimertinib. *Intern Med.* 2018;57:1007-1010.