

# 進行性尿路上皮癌： 進化する治療の展望をナビゲート する専門家ガイダンス

# 免責事項

- 未承認製品または承認済み製品の未承認適応の使用に関しては、当該専門医によって検討される可能性があります。これらの使用状況に関しては、1カ所または複数の管轄区域での承認ステータスを反映するものと考えられます
- ここで示す専門医は、USF HealthおよびtouchIMEから、未表示または未承認による使用に関して言及する事項があれば、それを開示するよう助言を受けています
- USF HealthまたはtouchIMEは、同社の活動においてこれらの製品またはその使用に言及することによって、未承認の製品または未承認適応の使用を推奨すること、それを暗示することはありません
- USF HealthおよびtouchIMEは、誤謬または記載漏れに対して一切の責任を負わないものとします

# 治療選択の最適化： 進行膀胱癌に対する新たな 一次治療の統合

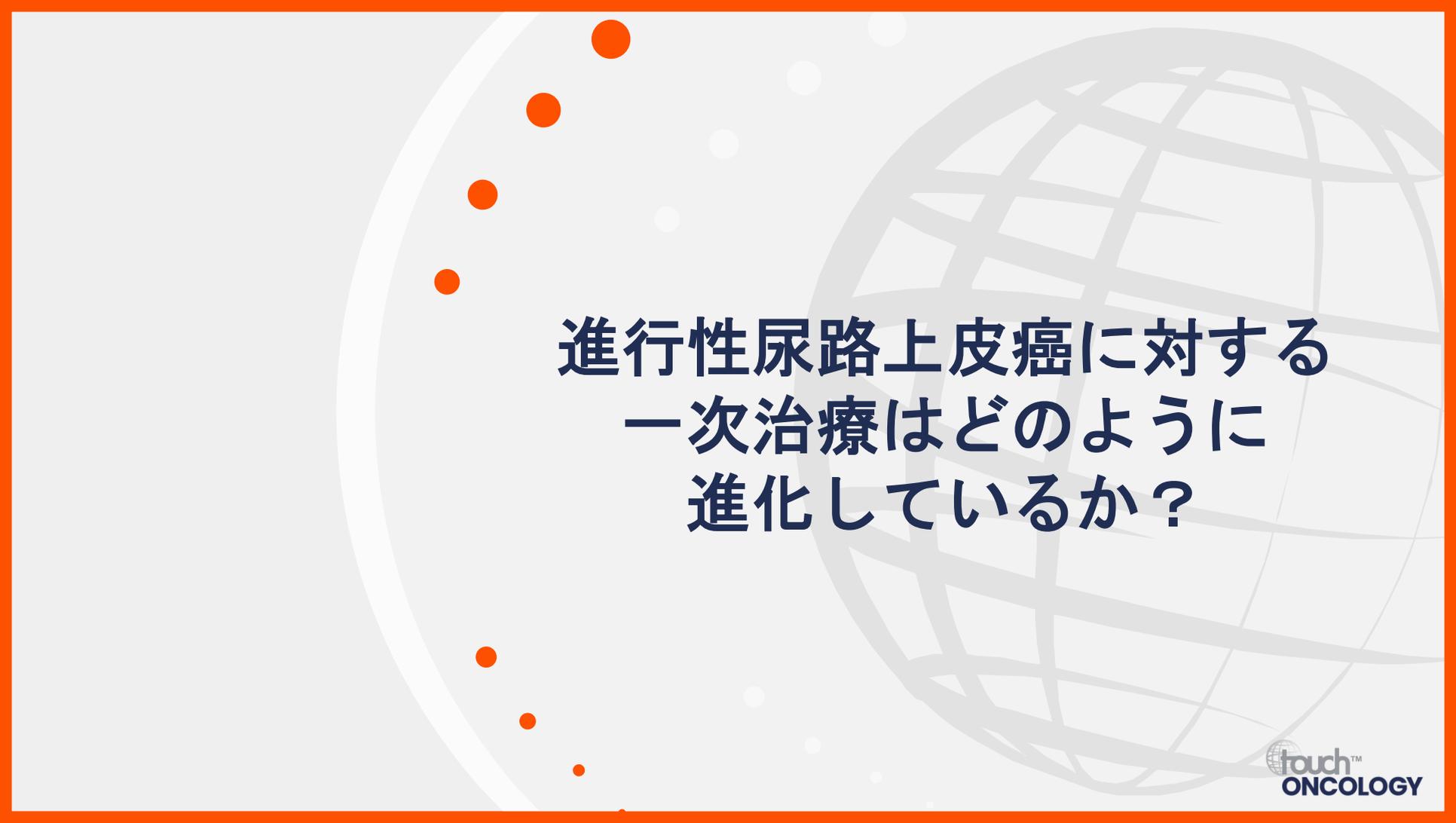
**Prof. Thomas Powles**

病院長

Barts Cancer Centre

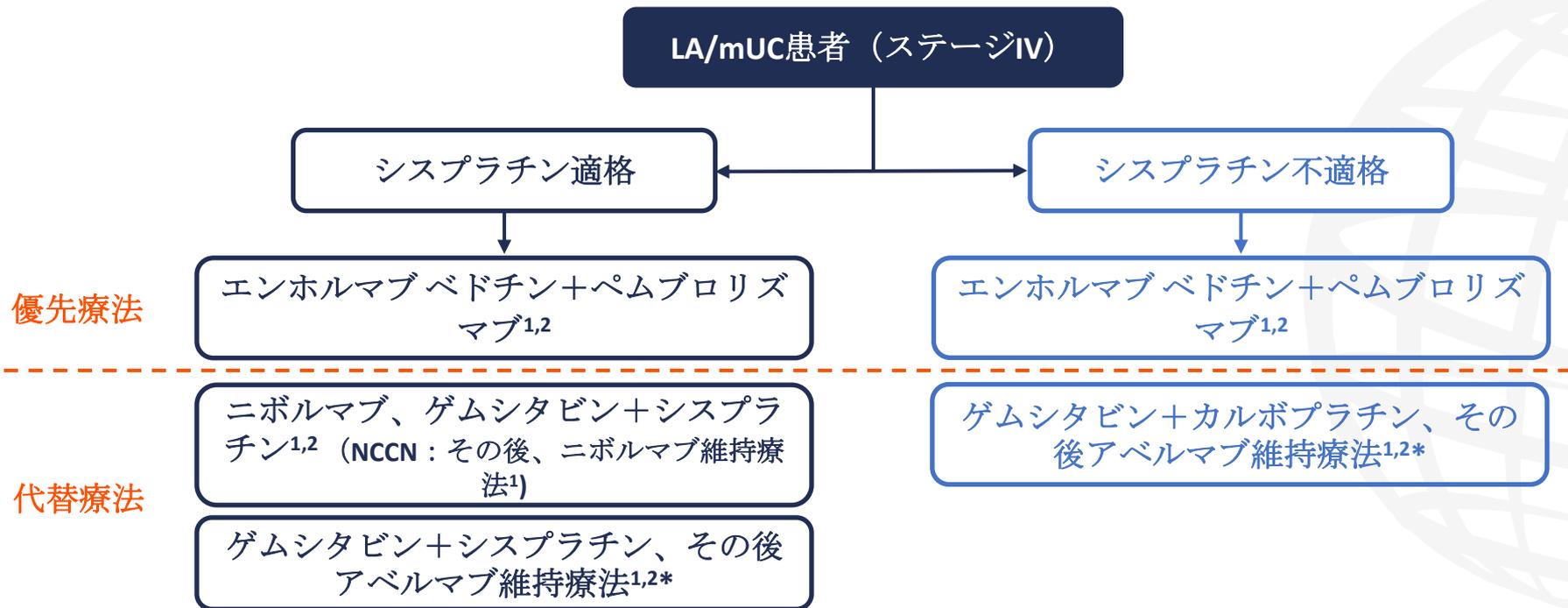
イギリス、ロンドン





**進行性尿路上皮癌に対する  
一次治療はどのように  
進化しているか？**

# ESMOおよびNCCNガイドライン：推奨される一次治療



\*プラチナ製剤を含む一次化学療法で無増悪の場合に限り、アベルマブ維持療法を行う<sup>1,2</sup>。

。ESMO：欧州臨床腫瘍学会、LA/mUC：局所進行/転移性尿路上皮癌、NCCN：全米総合がんセンターネットワーク。

1. NCCN Bladder Cancer V4.2024. 情報入手先：[www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf)（2024年5月23日アクセス）；2. Powles T, et al. *Ann Oncol*.

2024:S0923-7534(24)00075-9 (オンライン先行発表).

どのようなデータに基づいて、  
推奨される一次治療が  
更新されたのか？

# 更新された一次治療の選択肢に関する試験データ

## Checkmate-901<sup>1</sup>

多国籍第III相オープンラベル無作為化試験

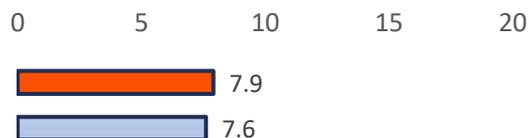


N=608 ; 治療歴のない切除不能/mUC



ニボルマブ+ゲムシタビン+シスプラチン (n=304)  
ゲムシタビン+シスプラチン (n=304)

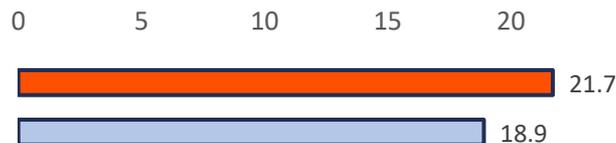
PFS、月



HR 0.72

95% CI 0.59–0.88  
p=0.001

OS、月



HR 0.78

95% CI 0.63–0.96  
p=0.02

ニボルマブ+化学療法    化学療法

## EV-302<sup>2</sup>

国際共同第III相オープンラベル無作為化試験



N=886 ; 治療歴のないLA/mUC



エンホルマブ ベドチン+ペムブロリズマブ (n=442)  
ゲムシタビン+シスプラチンまたはカルボプラチン (n=444)

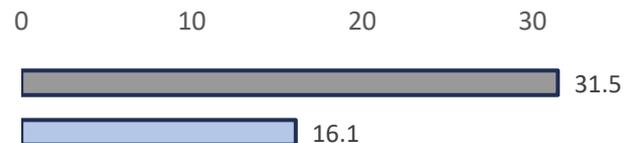
PFS、月



HR 0.45

95% CI 0.38–0.54  
p<0.001

OS、月



HR 0.47

95% CI 0.38–0.58  
p<0.001

EV+ペムブロリズマブ    化学療法

CI : 信頼区間、EV : エンホルマブ ベドチン、HR : ハザード比、LA/mUC : 局所進行/転移性尿路上皮癌、OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間。

1. van der Heijden MS, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1778–89; 2. Powles TB, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:875–88.

初回治療でエンホルマブ ベドチン  
+ペムブロリズマブを併用するか  
どうかの決定因子は？

# エンホルマブ ベドチンとペムブロリズマブを併用する際に考慮すべき因子

ベースライン時での著明な末梢神経障害またはコントロール不良の糖尿病

- エンホルマブ ベドチンで末梢神経障害が発生しているため、グレード2以上の末梢神経障害の既往歴がある患者は臨床試験から除外された<sup>1</sup>
- 糖尿病の既往の有無にかかわらず、エンホルマブ ベドチンを投与された患者に高血糖とDKAが認められているため、ベースラインでHbA1cが8%以上にある患者は臨床試験から除外された<sup>1</sup>

免疫抑制療法を要する自己免疫疾患

- 活動性自己免疫疾患に対する免疫抑制療法を受けている患者では、ICIの有効性が低下する可能性があり、irAEsに対する管理がさらに困難となる<sup>2</sup>
- 自己免疫疾患を有する患者のうち過去2年間に全身治療を受けている患者は、EV-302試験から除外された<sup>3</sup>

パフォーマンスステータス >2

- ECOG パフォーマンスステータスが2を上回る患者はEV-302試験から除外された<sup>3</sup>

DKA : 糖尿病性ケトアシドーシス、ECOG : 米国東海岸癌臨床試験グループ、HbA1c : 糖化ヘモグロビン、ICI : 免疫チェックポイント阻害薬、irAE : 免疫関連有害事象。

1. EMAエンホルマブ ベドチン SmPC情報入手先: [www.ema.europa.eu/en](http://www.ema.europa.eu/en) (2024年4月23日アクセス); 2. Rakshit S, Molina JR. *J Thorac Dis.* 2020;12:7032-8;

3. Powles TB, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:875-88.

ペムブロリズマブ+エンホルマブ ベドチン併用療法を  
受けられない患者に対する  
一次治療は、どのように  
選択するのか？

一次治療では他にどのような  
療法が検討されているのか？

# 進行中のネオ（アジュバント）療法および一次治療に関する試験事例

## （ネオ）アジュバント療法

- デュルバルマブ＋エンホルマブ ベドチン±トレメリムマブ（NCT04960709）
- ペムブロリズマブ（NCT03244384）
- アテゾリズマブ（ctDNA陽性）（NCT04660344）
- ctDNAガイド下ニボルマブ±レマトリマブ（NCT05987241）
- Tislelizumab±APL-1202（MetAP2阻害薬）（NCT04813107）
- ペムブロリズマブ＋ゲムシタビン（NCT02365766）

## 維持療法

- カボザンチニブ＋アベルマブ（NCT05092958）

## HER2ターゲット

- ジシタマブ ベドチン＋トリパリマブ（NCT05302284）
- ジシタマブ ベドチン＋ペムブロリズマブ（NCT05911295）

## ICI＋化学療法

- チスレリズマブ＋化学療法（NCT03967977）
- デュルバルマブ±トレメリムマブ＋化学療法（NCT03682068）
- トリパリマブ＋化学療法（PD-L1陽性）（NCT04568304）
- チスレリズマブ＋化学療法±トリラシクリブ（CDK4/6i）（NCT06364904）

CDK4/6i：サイクリン依存性キナーゼ4/6阻害薬、ctDNA：循環腫瘍DNA、HER2：ヒト上皮成長因子受容体2型、ICI：免疫チェックポイント阻害薬、MetAP2：メチオニンアミノペプチダーゼ2、PD-L1：プログラム細胞死リガンド1。

ClinicalTrials.gov.情報入手先：[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)（2024年5月16日アクセス）。

# 二次治療への移行： 進行性膀胱癌に対する精密医療 シークエンシングを用いた治療の統合

**Prof. Thomas Powles**

病院長

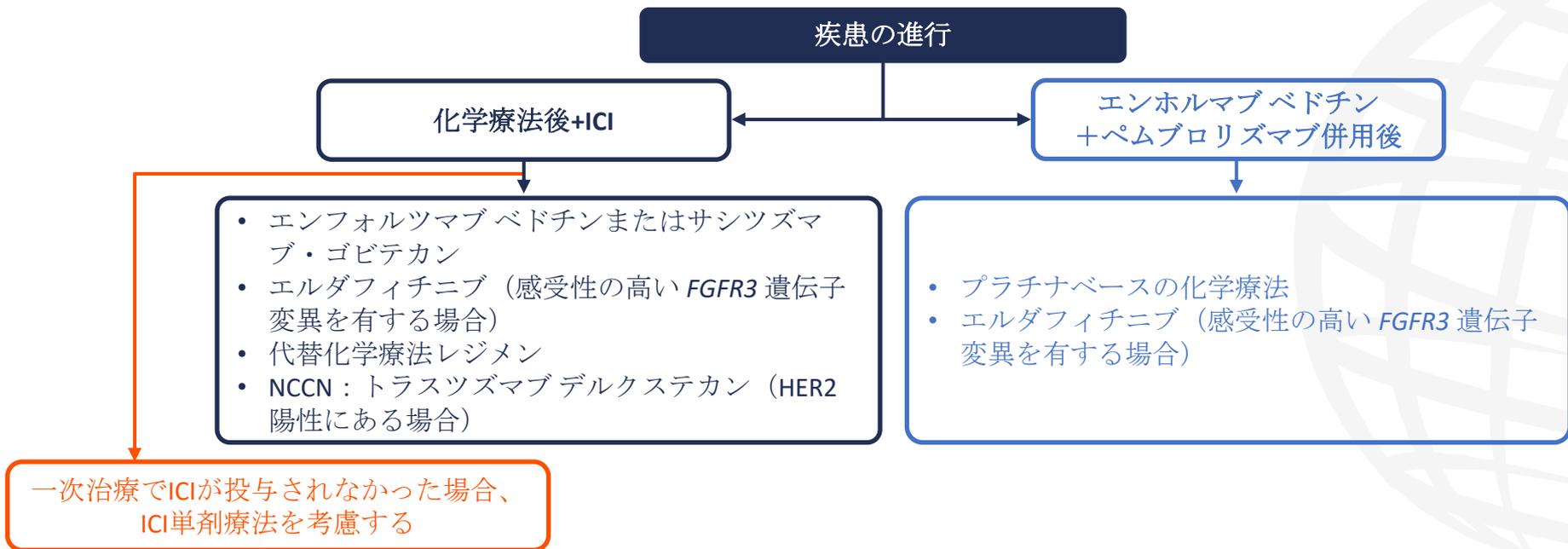
Barts Cancer Centre

イギリス、ロンドン



# 進行性尿路上皮癌に対する二次治療の選択肢は？

# ESMOおよびNCCNガイドライン：LA/mUCに対する二次治療の主な選択肢



ESMO：欧州臨床腫瘍学会、*FGFR3*：線維芽細胞増殖因子受容体3型、*HER2*：ヒト上皮増殖因子受容体2型、ICI：免疫チェックポイント阻害薬、LA/mUC：局所進行/転移性尿路上皮癌、NCCN：全米総合がんセンターネットワーク。

1. NCCN Bladder Cancer V4.2024. 情報入手先：[www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf) (2024年5月23日アクセス); 2. Powles T, et al. *Ann Oncol*. 2024;S0923-7534(24)00075-9 (オンライン先行発表).

どのようなデータに基づいて、  
進行性尿路上皮癌に対する  
二次治療の選択肢が更新  
されたのか？

# 更新された二次治療選択肢に関する試験データ

## THOR コホート 1<sup>1</sup>

国際共同第III相無作為化試験



N=266 ; 進行を伴うLA/mUC、FGFR 3/2 変異



エルダフィチニブ (n=136)  
化学療法 (ドセタキセルまたはビンフルニン :  
n=130)

OS、月

0 5 10 15

12.1

7.8

エルダフィチニブ 化学療法

HR 0.64

95% CI 0.47-0.88  
p=0.005

## THOR コホート 2<sup>2</sup>

国際共同第III相オープンラベル  
無作為化試験



N=351 ; 切除不能/進行性mUC、  
FGFR 3/2 変異、ICI 未治療



エルダフィチニブ (n=175)  
ペムブロリズマブ (n=176)

OS、月

0 5 10 15

10.9

11.1

エルダフィチニブ ペムブロリズマブ

HR 1.18

95% CI 0.92-1.51  
p=0.18

## TROPHY-U-01<sup>3</sup>

第II相オープンラベル試験



コホート1 ; N=113  
化学療法+ICI後に進行した  
LA/mUC



サシツズマブ ゴビテカン

ORR : 28

PFS中央値 : 5.4ヵ月

OS中央値 : 10.9ヵ月

追跡期間中央値10.5ヵ月

CI : 信頼区間、FGFR3/2 : 線維芽細胞増殖因子受容体3/2、HR : ハザード比、ICI : 免疫チェックポイント阻害薬、LA/mUC : 局所進行/転移性尿路上皮癌、ORR : 客観的奏効率、OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間。

1. Llorca Y, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1961-71; 2. Sieferle-Radtke AO, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:107-17; 3. Llorca Y, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:392-401.

**最も適切な二次治療を選択  
するには、どのような因子  
を考慮すべきか？**

二次治療での免疫チェックポイント阻害薬や抗体薬物複合体の使用を裏付ける最近のデータはどれか？

# 二次治療でのADCとICIに関する最近の試験データおよび実臨床の知見



ADC

- 実臨床データから、サシツズマブ ゴビテカンの安全性プロファイルおよびエンホルツマブ ベドチン投与後の処方可能性が確認された<sup>1</sup>
- EV-301試験でのエンホルマブ・ベドチンに関する24ヵ月データから、持続的な奏効率およびOSアウトカムが示された<sup>2</sup>
- 進行性UC患者のうちエンホルマブ・ベドチン療法歴がある患者の実臨床アウトカムは、各試験の結果と一致した<sup>3-5</sup>



ICI

- 複数の医療施設から得られたデータによれば、**ICI療法**は、実臨床で使用された場合での有害事象が許容レベルにあり、持続的な効果を示した<sup>6,7</sup>
- 1件のレトロスペクティブ解析では、アテゾリズマブおよびペムブロリズマブが有効な治療選択肢であることが明らかとなった<sup>8</sup>

ADC：抗体薬物複合体、ICI：免疫チェックポイント阻害薬、OS：全生存期間、UC：尿路上皮癌。

1. Parikh M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;24:Abstr.608; 2. Rosenberg JE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:1047-54; 3. Zschäbitz S, et al. *EU Open Science.* 2023;53:31-7;

4. Endo Y, et al. *Curr Oncol.* 2024;31:759-68; 5. Miyake M et al. *JPN J Clin Oncol.* 2024;54:329-38; 6. Su R, et al. *Cancer Med.* 2023;12:10587-96;

7. Tural D, et al. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21:334-41; 8. Váradi M, et al. *Sci Rep.* 2023;13:17378.

二次治療として、他にどのような選択肢が挙げられるか？

# 二次治療に関して進行中の臨床試験

## プラチナ製剤ベース化学療法歴を有する患者

試験終了予定日

### 二重特異性抗体

第Ⅱ相：SI-B003 (PD-1/CTLA-4) ±BL-B01D1 (EGFRxHER3) (NCT05965856)

2025年12月

### モノクローナル抗体

第Ⅱ相：アテゾリズマブ+CYT107 (IL-7) (NCT03513952)

2024年10月

第Ⅱ相：アテゾリズマブ±エリブリンメシル酸塩 (NCT03237780)

2025年1月

## PD-(L)1療法歴を有する患者

第Ⅱ相：ペメトレキセド+エトルマデナント (A2aおよびA2bアデノシン受容体拮抗薬) +ジンベレリマブ (NCT05335941)

2025年9月

## 化学療法またはPD-(L)1療法のいずれかまたは両方の治療歴を有する患者

### ネクチン-4標的治療

第Ⅲ相：9MW2821 (NCT06196736)

2028年12月

### HER2標的治療

第Ⅱ相：トラスツズマブ+ピロチニブ (NCT05318339)

2024年12月

第Ⅱ相：ジシタマブ ベドチン±ペムブロリズマブ (NCT04879329)

2026年3月

第Ⅲ相：MRG002 (NCT05754853)

2027年1月

ADC：抗体薬物複合体、CTLA-4：細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4、EGFR：上皮成長因子受容体、HER：ヒト上皮成長因子受容体、ICI：免疫チェックポイント阻害薬、IL-7：インターロイキン7、PD-(L)1：プログラム細胞死タンパク質-1/プログラム細胞死リガンド1。

ClinicalTrials.gov.情報入手先：[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (2024年4月28日アクセス)。

# 患者に対する安全性： 進行膀胱癌での有害事象の管理

**Prof. Thomas Powles**

病院長

Barts Cancer Centre

イギリス、ロンドン



エンフルトマブ ベドチン (EV)  
+ペムブロリズマブ併用療法の  
場合、安全性に関して何を  
考慮すべきか？

# エンホルマブ ベドチン+ペムブロリズマブによる有害事象

一般的なTRAE グレード3以上

EV+ペムブロリズマブ (n=440) 化学療法 (n=433)

何らかの事象 55.9%

何らかの事象 69.5%

 斑状皮疹 7.7%

 貧血 31.4%

 高血糖 5.0%

 好中球減少症 30.0%

 好中球減少症 4.8%

 血小板減少症 19.4%

過去にEVと関連した特に注目すべきAE  
(グレード3以上)

皮膚反応 15.5%

末梢神経障害 6.8%

高血糖 6.1%

過去にペムブロリズマブに関連した特記すべき有害事象 (グレード3以上)

重度の皮膚反応 11.8%

肺炎 3.6%

肝炎 1.8%



特記すべきAEの大部分は、用量変更によって管理可能であった。

- 免疫チェックポイント阻害薬を使用した場合、どのような副作用が発生する可能性があり、どのようにモニタリング・管理すべきか？

# 免疫チェックポイント阻害薬の有害事象<sup>1-4</sup>



## 大腸炎



徴候や症状の  
モニタリング



## 肝炎



ALT、ASTおよび  
ビリルビンのモニタリング



## 腎炎



血清クレアチニンのモニ  
タリング



## 肺炎



徴候や症状の  
モニタリング



## 甲状腺機能低下症/ 甲状腺機能亢進症



甲状腺機能をチェックし、  
徴候や症状を確認する



管理方法には、グレードに応じて副腎皮質  
ステロイド、薬剤投与の保留、治療中止な  
どがある



- 管理方法には、グレードに応じて副腎皮質ステロイド、薬剤投与の保留、治療中止などがある
- 甲状腺機能低下症の場合：甲状腺ホルモン補充療法を行う
- 甲状腺機能亢進症の場合：抗甲状腺薬を使用する

ALT：アラニントランスアミナーゼ、AST：アスパラギン酸トランスアミナーゼ。

1. EMAアテゾリズマブSmPC; 2. EMAペムブロリズマブSmPC; 3. EMAアベルマブSmPC; 4. EMAニボルマブSmPC。

各SmPCとも、情報入手先：[www.ema.europa.eu/en](http://www.ema.europa.eu/en)（2024年4月23日アクセス）。

**抗体薬物複合体を使用する  
際に考慮すべき主な副作用は  
何か、どのように特定し、  
管理すべきか？**

# エンホルマブ ベドチンの特記すべき有害事象



## 末梢神経障害



筋骨格系および神経学的評価



- ・ グレード2：グレード1以下になるまで投与を保留
- ・ グレード3以上：完全投与中止



## 皮膚反応



初回サイクルから治療期間中のモニタリング



- ・ 軽度から中等度の皮膚反応：局所コルチコステロイドまたは抗ヒスタミン薬
- ・ SJS、TEN、水疱性病変が疑われる場合：直ちに投与を中止し、専門医療機関へ紹介する
- ・ SJSまたはTENが確認され、グレード4またはグレード3の再発：完全に投与を中止する
- ・ グレード2の悪化、発熱を伴うグレード2またはグレード3の場合：グレード1以下になるまで投与を保留する



## 眼での事象



眼科検査



- ・ ドライアイ予防に人工涙液を考慮する
- ・ 眼症状が悪化した場合、または消失しない場合：眼科的評価



## 高血糖



投与前および治療期間中に、定期的に血糖値をモニタリングする



- ・ 血糖値が高い場合 (>13.9mmol/L/>250mg/dL) : ≤13.9mmol/L (≤250mg/dL) まで投与を保留する

投与量の変更については、製品情報を参照のこと。

# サシツズマブゴビテカンの特記すべき有害事象



## 下痢



患者からの報告



- ・非感染性の場合は、ロペラミドの投与を開始する
- ・治療予定時でグレード3または4の場合：投与を保留し、グレード1以下まで回復後に再開する
- ・臨床的な適応があれば、輸液や電解質補給などの支持療法を追加してもよい



## 悪心・嘔吐



患者からの報告



- ・2剤または3剤併用レジメンによる前投薬
- ・予定された治療時にグレード3の悪心またはグレード3もしくは4の嘔吐：投与を保留し、グレード1以下に回復した時点で追加の支持療法を用いて再開する
- ・臨床的適応に応じて、制吐剤およびその他の支持手段を追加する



## 過敏症



点滴中およびその後30分間モニタリングする



- ・解熱剤、H1およびH2ブロッカー、コルチコステロイドなどの輸液前処置
- ・輸液に関連した反応が発現した場合、輸液を遅らせるか中断する。生命を脅かす反応が発現した場合は恒久的に中止する



## 好中球減少症



感染の徴候；  
血球数のモニタリング



- ・サイクルの1日目に絶対好中球数が $1,500/\text{m}^3$ 未満にある場合、またはサイクルの8日目に好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の場合、または好中球減少性発熱の場合は投与しない
- ・臨床的適応に応じてG-CSFを投与する

投与量の変更については、製品情報を参照のこと

**FGFR阻害薬を使用した場合、  
どのような副作用が起こる  
可能性があり、どのように  
特定し、管理すればよいか？**

# エルダフィチニブの有害事象

## 一般的なAE グレード3以上<sup>1-3</sup>

貧血

アステニア

高リン血症

低ナトリウム血症

爪甲離床症

手掌・足底発赤知覚  
不全症候群

口内炎

## 特記すべきAE<sup>4</sup>



爪および皮膚の反応



患者からの報告



- ・ グレード3：グレード1以下またはベースラインまで保留
- ・ グレード4：永久中止



CSR/RPED



眼科検査



- ・ 必要に応じてドライアイ予防
- ・ CSR/RPEDが発現した場合は投与を保留し、4週間以内に消失しない場合またはグレード4の場合は投与を中止する



高リン血症



血清リン酸値の  
モニタリング



- ・ 食事性リン酸塩制限
- ・ 血清リン酸値が7.0mg/dLを超える場合は、経口リン酸塩結合剤を考慮する
- ・ 血清リン酸値が9.0mg/dL以上の場合、7.0mg/dL未満に戻るまで投与を保留する

投与量の変更については、製品情報を参照のこと

AE：有害事象、CSR：中心性漿液性網膜症、RPED：網膜色素上皮剥離。

1. Loria Y, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:338–48; 2. Loria Y, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:1961–71; 3. Siefker-Radtke AO, et al. *Ann Oncol*. 2024;35:107–17;

4. FDA. エルダフィチニブ PI情報入手先：[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/2120\\_18s007s008s009lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/2120_18s007s008s009lbl.pdf)（2024年4月23日アクセス）。

副作用の特定およびモニタリングを改善するために、集学的チームをどのように活用できるか？