

膀胱癌における免疫チェックポイント阻害薬の展望

熊本大学病院泌尿器科

山口 隆大*・神波 大己

抄録:

根治切除が不能な膀胱癌や転移性膀胱癌の治療は、今日に至るまで1970年代に登場したシスプラチンを使用する全身化学療法が中心である。その後、肺癌や腎癌等の悪性疾患で分子標的薬の有効性が認められ、膀胱癌でも試みられたが、有効性は既存の治療と比較し認められず、状況は変わらなかった。しかしながら、昨今の免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor: ICI）出現後は、その流れが変わってきている。海外では、抗PD-L1抗体薬であるアテゾリズマブが、転移性尿路上皮癌のセカンドライン治療においてICIの中で初めて有用性が示され、2016年に米国食品医薬品局（FDA）に承認された。その後、本邦においても2017年12月にペムブロリズマブが「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」の効能・効果で厚労省により承認された。現在、転移性膀胱癌のみならず、様々な病期段階におけるICIにかかわる臨床試験が数多く行われており、その内容や報告により今後のICIを使用した膀胱癌治療の展望はどのようなものになるか、まとめていきたいと考えている。

（西日泌尿. 82:66-71, 2020）

キーワード：膀胱癌，尿路上皮癌，免疫チェックポイント阻害薬，臨床試験

はじめに

これまでの癌の薬物療法は、シスプラチンなどの殺細胞性抗癌剤やチロシンキナーゼ阻害薬などの分子標的薬による治療が中心であった。殺細胞性抗癌剤は腫瘍細胞を直接攻撃し、分子標的薬は腫瘍細胞が誘導する血管新生を阻害するなどの機序で腫瘍を治療するものである。膀胱癌の領域では長らくシスプラチンによる化学療法が主流で、最新のガイドラインにおいてもStage IVの治療で第1選択とされている。一方、免疫チェックポイント阻害薬（Immune Checkpoint Inhibitor: ICI）を用いた治療は、それとは異なり、患者が持つ細胞障害性T細胞を再活性化させ、腫瘍細胞を攻撃して治療を行うもので、いわゆる免疫療法の1つである。癌細胞による細胞障害性T細胞活性の抑制を解除することで制癌効果が得られるということは、患者自身が持っている癌への免疫機能が本来ならば腫瘍を撃退する力を持っていたということになる。

現在、世界的にも膀胱癌におけるICI治療は始まったばかりであり、変遷として述べるには知見が不足しているため、本稿では膀胱癌におけるICIの展望というタイトルに変更させていただいた。また、本稿では国内承認外の情報も含み、記載した臨床試験はその一部を抜粋したもので全てを網羅してはいないことにご留意いただきたい。

I. 膀胱癌治療におけるICIの歴史・現況

根治切除が不能な膀胱癌や転移性膀胱癌の治療については、1970年代にシスプラチンを使用する化学療法が承認されてから現在に至るまで治療の中心であった。シスプラチンをキードラッグとし、併用する殺細胞性抗癌剤の組み合わせによりCISCA療法、MVAC療法、GC療法などとレジメンが変化するとどまっていた。その後、肺癌や腎癌等で分子標的薬の有効性が認められ、膀胱癌でも試みられたが、有効性は既存の治療と比較し認められず、状況は変わらなかった。

しかしながら、昨今のICIの出現後は、その流れが変わってきている。海外では、抗PD-L1抗体薬であるアテゾリズマブが転移性尿路上皮癌のセカンドライン治

* 〒860-8556 熊本市本荘1-1-1
TEL 096-373-5240, FAX 096-373-5242
E-mail: yanc5th@yahoo.co.jp

療において ICI の中で初めて有用性が示され、2016 年に米国食品医薬品局（FDA）に承認された。その後、2019 年末までに 5 つの ICI（抗 PD-1 抗体薬：ペムブロリズマブ、ニボルマブ、抗 PD-L1 抗体薬：アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）がセカンドラインもしくはシスプラチン不適格症例におけるファーストライン設定で米国において承認されている。欧州ではペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブの 3 つが承認されている。米国における ICI の承認時期および根拠となった臨床試験を Table 1 に記載する。一方、本邦においては承認されている ICI は 2019 年末現在、ペムブロリズマブの 1 剤のみである。

Table 1 FDA approval date of ICI drugs and clinical trials

承認時期	薬剤名	臨床試験（相）
2016 年 5 月	アテゾリズマブ	IMvigor 210（Ⅱ）
2017 年 2 月	ニボルマブ	CheckMate 275（Ⅱ）
2017 年 5 月	ペムブロリズマブ	KEYNOTE-045（Ⅲ）
同上	アベルマブ	JAVELIN Solid Tumor（Ⅰ）
同上	デュルバルマブ	Study 1108（Ⅰ / Ⅱ）

2019 年の NCCN および EAU ガイドラインおよび本邦の 2019 年版膀胱癌診療ガイドラインでの ICI 治療の現況を抜粋すると、NCCN ガイドラインでは、局所進行／転移性膀胱癌のファーストライン設定においてはシスプラチン不適格症例であれば、腫瘍細胞に PD-L1 が発現している症例もしくは白金製剤不適格症例という条件でアテゾリズマブとペムブロリズマブが推奨レジメンとされている。また、白金製剤治療後のセカンドライン設定においてペムブロリズマブが推奨レジメンとされており、アテゾリズマブ、ニボルマブ、デュルバルマブ、アベルマブの 4 剤が代替推奨レジメンとされている。

EAU ガイドラインでは、局所進行／転移性膀胱癌のファーストライン設定では、シスプラチン不適格症例かつ PD-L1 陽性患者にペムブロリズマブ（2a）、アテゾリズマブ（2a）の推奨となっている。セカンドライン設定ではペムブロリズマブ（1b）、アテゾリズマブ（2a）、ニボルマブ（2a）の推奨となっている。

本邦膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版では、1 次化学療法後に再発または進行した局所進行／転移性膀胱癌に対する ICI 使用は推奨されるかのクリニカルクエスチョンに対して、ペムブロリズマブが推奨されている（推奨の強さ 1，エビデンス確実性 A）。

Ⅱ．現在行われている臨床試験

ICI にかかわる様々な臨床試験が進められているが、ファーストライン設定での ICI 単剤治療で既に終了している第Ⅱ相試験を Table 2 に示す。対象患者はいずれも化学療法の経験のないシスプラチン不適格の局所進行性／転移性尿路上皮癌であった。客観的奏効率（ORR）は 23～24%，平均生存期間は 11.5～15.9 カ月であった。これらの結果をもとにアテゾリズマブ、ペムブロリズマブは海外において、シスプラチン不適格な局所進行／転移性尿路上皮癌に対するファーストラインでの使用が承認されている。

Table 2 The Outcome of first-line ICI drug Phase II study

	IMvigor 210	KEYNOTE-052
N	119 ^{*1}	370
ORR ^{*2}	23%	24%（うち CR 6%）
DOR ^{*3} (median)	Not reached (17.2 M ^{*4})	Not reached (8 M ^{*4})
PFS ^{*5} (median)	2.1 M	2.3 M
OS ^{*6} (median)	15.9 M	11.5 M
TRAEs ^{*7} (G 3/4)	5%	16%

^{*1} コホート 1 のみを対象

^{*2} ORR：objective response rate

^{*3} DOR：duration of response

^{*4} フォロー期間中央値

^{*5} PFS：progression free survival

^{*6} OS：overall survival

^{*7} TRAEs：treatment related adverse events

現在進行中のファーストライン設定の第Ⅲ相試験を Fig. 1 に示す。対象患者は切除不能局所進行／転移性尿路上皮癌で、これらの臨床試験の特徴として① ICI + 標準化学療法（白金製剤含むレジメン）併用、② ICI 単剤もしくは ICI 併用（抗 PD-1／抗 PD-L1 抗体薬 + 抗 CTLA-4 抗体薬）と③標準化学療法の 3 群の比較がされているところが挙げられる。また、注意すべき点として、IMvigor 130 と KEYNOTE-361 試験では ICI 単独群での PD-L1 発現が低い患者群において標準化学療法群と比較して生存率の低下が判明した。それを受けて前述のように海外ガイドラインではシスプラチン不適格症例において、アテゾリズマブやペムブロリズマブをファーストライン設定で使用する場合には、PD-L1 陽性患者（あるいは白金製剤不適格患者）に限定されている。

ネオアジュバント設定の臨床試験を Table 3 に示す。実に多くの臨床試験が行われているが、ネオアジュバント設定では腫瘍抗原や ICI の標的を発現する腫瘍浸潤リンパ球が豊富で、免疫機構の観点から ICI を用いたネオアジュバント治療が支持され²⁾、治療の有効性につい

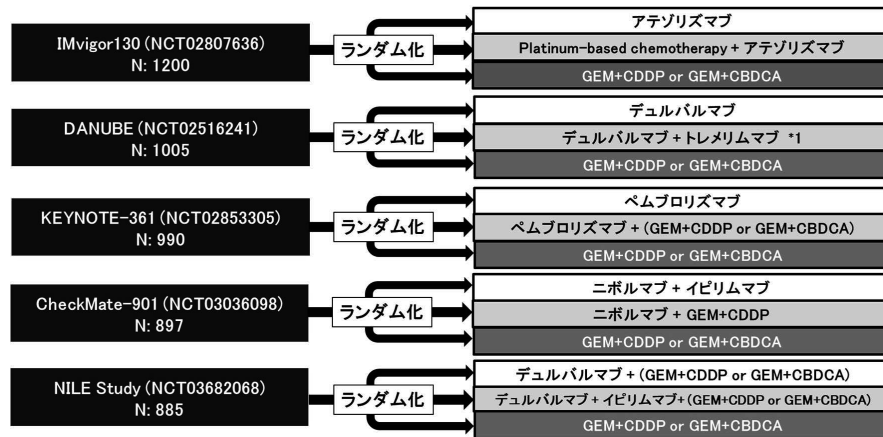


Fig. 1 Ongoing first-line ICI drug Phase III study

*¹トレメリムマブ (Tremelimumab): 抗 CTLA-4 抗体薬文献¹⁾より改変

Table 3 Clinical trials of ICI drugs in a neoadjuvant setting

Clinical trial ID	使用するICI【試験名】	併用薬	Phase	Patients
NCT02662309	Atezolizumab【ABACUS】		II	cT2-T4 N0 unfit for NAC
NCT02451423	Atezolizumab		II	cTa-T4 N0 unfit for NAC
NCT03577132	Atezolizumab		II	cT2-T4 N0-N1
NCT02989584	Atezolizumab	+ GEM + CDDP	I / II	cT2-T4a N0
NCT02736266	Pembrolizumab【PURE-01】		II	cT2-T4 N0
NCT03212651	Pembrolizumab【PANDORE】		II	cT2-T4 N0 unfit for NAC
NCT03319745	Pembrolizumab		II	cT2-T4 N0
NCT02690558	Pembrolizumab	+ GEM + CDDP	II	cT2-T4 N0
NCT02365766	Pembrolizumab	+ GEM ± CDDP	II	cT2-T4 N0
NCT03294304	Nivolumab	+ GEM + CDDP	II	cT2-T4 N0-N1
NCT03558087	Nivolumab	+ GEM + CDDP	II	cTa-T4 N0
NCT03387761	Nivolumab【NABUCCO】	+ Ipilimumab	I b	cTa-T4 N0 or N+
NCT03520491	Nivolumab【CA209-9DJ】	± Ipilimumab	II	cT2-T4a cN0 unfit for NAC
NCT03406650	Durvalumab	(neoadjuvant and adjuvant)	II	cT2-T4 N0-N1
NCT02812420	Durvalumab	+ Tremelimumab	I	cT2-T3a N0
NCT03472274	Durvalumab【DUTRENEO】	+ Tremelimumab vs cisplatin-based NAC	II	cT2-T4 N0-N1
NCT03234153	Durvalumab【NITMIB】	+ Tremelimumab	II	cTa-T4 N0 or N+ unfit for NAC
NCT03498196	Avelumab【BL-AIR】		I / II	cT2-T4a N0 unfit for NAC

文献³⁾より改変

て画像検査等で確認できたり、腫瘍組織の病理学的評価ができる点でアジュバント設定に対して長所であるといわれている³⁾。これらの中から予備結果が出ているアテゾリズマブのABACUS試験⁴⁾、ペムブロリズマブのPURE-01試験⁵⁾をピックアップする。いずれも第Ⅱ相試験で、対象患者はcT2-4N0症例、主要評価項目は摘出膀胱の病理学的奏効率であった。従来の殺細胞性抗癌剤レジメンの病理学的奏効率は15～38%、Grade 3/4の合併症は12～72%と報告されているのに対し、ICIの病理学的完全奏効率は29～40%、Grade 3/4の合併症は6～9%であった。Fig. 2に治療レジメン別の摘出膀胱のpT0率とGrade 3/4の合併症率をまとめて記載する。

アジュバント設定の一般的な目的としては、切除膀胱標本の病理学的結果や特徴に基づいて、早期再発のリスクが高い患者を対象として化学療法で再発を予防するこ

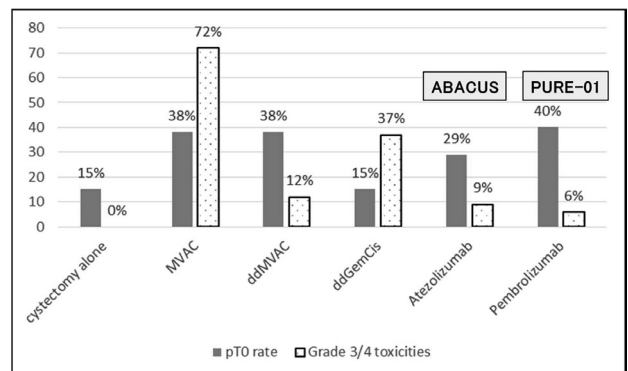


Fig. 2 The pT0 rates and grade 3/4 toxicities for different neoadjuvant therapeutic strategies before cystectomy.

MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

ddMVAC: dose-dense MVAC.

ddGemCis: dose-dense gemcitabine plus cisplatin

文献³⁾より改変

とである。ネオアジュバント化学療法なしで切除膀胱の病理結果が pT3-4 および／または pN 陽性患者、ネオアジュバント化学療法ありで切除膀胱の病理結果が ypT2-4 および／または ypN 陽性患者が対象となっており、第Ⅲ相試験まで進められている (Table 4)。

ファーストライン治療後の維持療法という設定でも臨床試験が行われている。現在、海外において転移性尿路上皮癌患者への治療は、プラチナベースの化学療法を 4～6 コース施行し、その後病状が進行したときに治療を再度行うことが多いが、JAVELIN Bladder 100 は維持療法としてアベルマブかプラセボを投与し、OS を主要評価項目とする第Ⅲ相試験である。

筋層非浸潤膀胱癌設定は、転移性尿路上皮癌での ICI の有効性を考慮すると次のステップとして合理的である。BCG failure の筋層非浸潤膀胱癌に対する現在の標準的治療は根治的膀胱全摘手術となるが、膀胱全摘手術の代替治療として ICI の有効性を示すことができれば、BCG failure の筋層非浸潤膀胱癌においても膀胱温存治療を提示できる可能性がでてくることになる。また、BCG 治療と組み合わせた臨床試験も行われており、現行治療との比較結果が待たれるところである (Table 5)。

その他の治療法との組み合わせの臨床試験も進められている。腫瘍溶解性ウイルスとの併用 (NCT02043665, NCT02636036)、放射線治療との併用 (NCT02891161, NCT02621151)、他の免疫療法との併用 (NCT03289962, NCT02318277, NCT02845323)、分子標的薬との併用 (NCT02496208, NCT03123055) などが挙げられるが、第Ⅲ相試験まで進んでいるものはみられない。

最後に著者らが注目している臨床試験として ICI と分子標的薬の 1 種である抗体薬物コンジュゲート (Antibody-Drug Conjugate: ADC) との併用療法を挙げさせていただく。EV-103 試験 (NCT0328854) は局所進行もしくは転移性尿路上皮癌に対するファーストライン設定での第Ⅰ相試験で、ADC であるエンフォルツマブベドチン (EV) とパムプロリズマブの併用の臨床試験である。EV は膀胱癌で高度に発現しているネクチン-4 を標的とした抗ネクチン-4 モノクローナル抗体に微小管阻害作用を持つ monomethyl auristatin E を結合させた ADC である。この試験の主要評価項目は安全性、忍容性であるが、最初の解析結果が 2019 年欧州臨床腫瘍学会議 (ESMO) で発表されており、副次評価項目であるものの、完全奏効率 CR: 13%, 客観的奏効率 ORR (CR+PR): 71%, 病勢コントロール率 DCR

Table 4 Ongoing trials using adjuvant immunotherapy after cystectomy

Clinical trial ID	Treatment		Phase	Patients
NCT02450331	Atezolizumab	【IMvigor 010】	Ⅲ	pT3-4a or pN+ or ypT2-4a or ypN+ after NAC
NCT03244384	Pembrolizumab	【Ambassador】	Ⅲ	pT3-4a or pN+ or ypT2-4a or ypN+ after NAC
NCT02632409	Nivolumab	【CheckMate 274】	Ⅲ	pT3-4a or pN+

文献³⁾より抜粋

Table 5 Ongoing trials using immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer.

Clinical trial ID	使用するICI【試験名】	併用薬	Phase	Patients
BCG-naïve NMIBC				
NCT02792192	Atezolizumab	+BCG	I b/ II	High-risk NMIBC
NCT03167151	Pembrolizumab 【PemBla】		I / II	Intermediate-risk rec. NMIBC
NCT03504163	Pembrolizumab		II	High-risk T1 NMIBC
NCT03528694	Durvalumab 【POTOMAC】	+BCG	III	High-risk NMIBC
BCG-unresponsive NMIBC				
NCT02844816	Atezolizumab		II	BCG-unresponsive high-risk NMIBC
NCT03519256	Nivolumab	±BMS-986205 *1 ±BCG	II	BCG-unresponsive high-risk NMIBC
NCT03319745	Pembrolizumab	(before cystectomy)	II	BCG-unresponsive high-risk NMIBC
NCT02808143	Pembrolizumab 【KEYNOTE-057】		II	BCG-unresponsive high-risk NMIBC
NCT02901548	Durvalumab		II	BCG-unresponsive CIS

*1 選択的インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ 1 (IDO1) 阻害薬

文献³⁾より改変

(CR+PR+SD) : 93% と良好な成績を示していた⁶⁾。そして2019年12月、EVはFDAにより「白金製剤および抗PD-1 / PD-L1 抗体薬による治療歴のある局所進行性または転移性尿路上皮癌」を適応として米国で承認されたというニュースが飛び込んできた。本邦未承認の治療法ではあるが、ICI + EV 併用療法の効果は期待できるのではないかと考えられ、今後の解析結果が待たれる。

お わ り に

ICI の登場により膀胱癌治療はあらゆるステージで変わっていくと考えられる。転移性膀胱癌に対するセカンドライン設定、もしくはPD-L1 陽性、シスプラチン不適格症例でのファーストライン設定でのICI単剤の効果は認められ、ICI 同士の併用治療やICI + 標準化学療法の治療効果をみる臨床試験が進み、2019年末現在、そろそろ結果が出始める時期に差し掛かっている。今後はアジュバント療法での設定や、筋層非浸潤膀胱癌段階での設定など様々なステージでの使用、また、ICI と手術、放射線治療、他の薬物療法（分子標的薬、免疫療法）など、様々な治療手段との組み合わせが試みられ、最大の治療効果が得られる方法の探求が、多くの臨床試験にて行われている。

現状ではICI単剤での治療効果は不十分であり、治療効果を予測するためのバイオマーカーの探索・同定は急務である。また、治療戦略としてのICIの順序付けや、治療奏効患者における治療期間など明確ではなく、今後の課題であろう。

文 献

- 1) Nadal, R. et al.: Management of metastatic bladder cancer. *J. Cancer Treatment Reviews* **76**: 10-21, 2019.
- 2) Melero, I. et al.: Making the most of cancer surgery with neoadjuvant immunotherapy. *Cancer Discov.* **6**: 1312-1314, 2016.
- 3) Pignot, G. et al.: Effect of immunotherapy on local treatment of genitourinary malignancies. *Eur. Urol. Oncol.* **2**: 355-364, 2019.
- 4) Powles, T.: A phase II study investigating the safety and efficacy of neoadjuvant atezolizumab in muscle invasive bladder cancer (ABACUS) ASCO Congress. 2018.
- 5) Necchi, A. et al.: Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. *J. Clin. Oncol.* **20**: 2018 JCO1801148. doi:10.1200/JCO.18.01148.
- 6) Hoimes, C. J. et al.: ESMO2019: EV-103: initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2019/esmo-2019-bladder-cancer/115224-esmo-2019-ev-103-initial-results-of-enfortumab-vedotin-plus-pembrolizumab-for-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma.html>

PERSPECTIVES ON IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN THE FIELD OF BLADDER CANCER

TAKAHIRO YAMAGUCHI AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Japan

Abstract:

Platinum-based chemotherapy has been the main stream of treatment for metastatic bladder cancer since the approval of chemotherapy using cisplatin in the 1970's. Later, the effectiveness of molecular targeted drugs was confirmed in various malignant diseases such as lung cancer and renal cancer, but their efficacy for bladder cancer was not observed when compared with existing treatments, and the situation remained unchanged.

However, after the recent appearance of immune checkpoint inhibitors (ICIs), the trend has changed. Overseas, atezolizumab, an anti-PD-L1 inhibitor, was shown to be the first effective ICI drug for second-line treatment of metastatic urothelial cancer and it was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2016. Later in Japan, pembrolizumab was approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare in December 2017 for the indication of “unresectable urothelial cancer that had worsened after cancer chemotherapy”.

Currently, there are many clinical trials related to ICI drugs in various stages, not only in the field of metastatic bladder cancer. I would like to summarize what the prospects are for the treatment of bladder cancer using ICI drugs.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 66-71, 2020)

key words : bladder cancer, urothelial carcinoma, immune checkpoint inhibitor, clinical trial
