

尿路上皮癌に対する免疫腫瘍療法

熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学講座

矢津田旬二*・神波大己

(受付日: 2024 年 7 月 24 日)

抄録:

尿路上皮癌に対する免疫療法として、カルメット・ゲラン桿菌 (Bacille de Calmette et Guérin : BCG) 膀胱内注入療法が古くから行われており、上皮内癌 (carcinoma in situ : CIS) や筋層非浸潤膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer : NMIBC) の治療や再発予防に広く使用されている。全身治療については長らく抗癌剤治療が主流であったが、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitors : ICI) の有効性が示され現在広く普及している。さらに近年、ICI と抗癌剤の併用療法についての有効性が報告されており、近い将来に臨床の場に導入されることが予想される。本稿では筋層非浸潤癌から進行癌に対する ICI の試験結果を、本邦では保険適応となっていない薬剤や、保険適応となっていない使用法、現在進行中の試験も含めて紹介した。臨床試験の対象患者の多くは膀胱癌であり、上部尿路上皮癌にも適用できるかは今後の課題である。新たな薬剤や併用療法の開発が進む中で、治療効果だけでなく、適応の判断や副作用管理にも注力する必要がある。

(西日泌尿. 86 : 287-295, 2024)

キーワード: 尿路上皮癌, 免疫腫瘍療法, 免疫チェックポイント阻害剤

はじめに

尿路上皮癌に対する免疫療法として、BCG 膀胱内注入療法が古くから行われており、現在でも CIS や NMIBC の治療、再発予防として広く行われている。尿路上皮癌の全身治療は長らく M-VAC 療法やゲムシタビン+シスプラチン (GC) 療法といった抗癌剤治療のみであったが、転移性プラチナ製剤抵抗性尿路上皮癌について、ICI の一つであるペムプロリズマブの有効性が示され、また抗癌剤治療後の維持療法としてアベルマブの有効性が示された。近年では ICI と抗癌剤の併用療法の有効性も報告されており、今後は本邦での保険適応がまたれるところである。

非筋層浸潤膀胱癌に対する免疫療法 (Table 1)

NMIBC は内視鏡的切除が可能だが、患者は生涯にわたって癌の再発および進行のリスクにさらされる。Mycobacterium bovis の弱毒生菌株である BCG の膀胱

内注入療法は、中・高リスク NMIBC および CIS の患者に対する、治療および再発予防として有効な免疫療法であり、日本泌尿器科学会 (JUA)¹⁾、欧州泌尿器科学会 (EAU)²⁾、および米国泌尿器科学会 (AUA) で推奨されている³⁾。

BCG

BCG の膀胱内への投与方法として、経尿道的膀胱腫瘍切除術後に導入療法として、週に 1 回の投与を 6~8 回施行し、その後に維持療法として 1~3 年間継続投与する。導入療法の回数は、EAU と AUA では 6 回 (6 週)²⁾³⁾、本邦においては学会報告等では 8 回 (8 週) までされることも多いようである。維持療法に定型的なプロトコルは存在しないが⁴⁾、3 カ月から半年毎に 3 回 (3 週) 投与する方法が多い⁵⁾。少なくとも JUA のガイドラインでは 12 カ月以上行うことが望ましいと記載している¹⁾。

免疫チェックポイントタンパク質 PD-L1 は、ヒト抗原提示細胞、T 細胞、NK 細胞、腫瘍細胞に発現しており、PD-1 受容体は活性化 (activated) T 細胞および疲弊 (exhausted) T 細胞、マクロファージ、樹状細胞、B 細胞に発現している⁶⁾。抗 PD-1/PD-L1 薬は、腫瘍

* 〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL 096-373-5240, FAX 096-373-5242
E-mail jun_yatsuda@hotmail.co.jp

細胞に対する T 細胞の活性化を促進することで抗腫瘍効果を発揮する⁷⁾。

ペムブロリズマブ (KEYNOTE-057, KEYNOTE-676)

ペムブロリズマブはヒト IgG4k 抗 PD-1 抗体の一つである。BCG 不応性 NMIBC 患者を対象として、3 週間毎にペムブロリズマブ 200 mg を静脈内投与した第 2 相試験 (KEYNOTE-057) で、患者 96 人のうち 39 人 (41%; 95% CI 30.7 ~ 51.1) が 3 カ月で完全奏効を認め⁸⁾、有効性を示した。この結果から、ICI で唯一 NMIBC に対する治療として FDA が承認した。現在、高リスク NMIBC 患者を対象として、ペムブロリズマブと BCG の併用療法と BCG 単独療法とを比較する、第 3 相試験である KEYNOTE-676 試験が進行中である。

アテゾリズマブ (SWOG S1605, ALBAN)

アテゾリズマブはヒト IgG1 抗 PD-L1 抗体の一つである。BCG 不応性高リスク NMIBC を対象として、アテゾリズマブを 3 週間ごとに 1200 mg 静脈内投与した、第 2 相 SWOG S1605 試験が行われた⁹⁾。CIS 患者における CR 率は 6 カ月で 27 %, 18 カ月で 13.5 %, Ta/T1 腫瘍患者における 18 カ月無病生存率は 49 % と有効性を示したが、事前に規定された閾値を達成できなかった。

またヨーロッパにて高リスク NMIBC を対象として、アテゾリズマブと BCG の併用療法と BCG 単独療法とを比較する、ALBAN 試験 (NCT03799835) が進行中である。

その他の ICI

ニボルマブを投与する CheckMate 9UT (NCT03519256)、アベルマブを投与し放射線療法と免疫療法による膀胱温存を目的とした PREVERT 試験 (NCT03950362)、デュルバルマブと BCG もしくは放射線治療を検証する ADAPT- BLADDER 試験 (NCT03317158)、アベルマブと BCG の併用療法を検証する ABC 試験 (NCT03892642)、デュルバルマブと BCG の併用で BCG を導入療法と 2 年間維持療法を行うアームと、併用療法で BCG は導入療法のみ行うアームと、BCG のみで導入療法と維持療法を行うアームの 3 つのアームからなる第 III 相ランダム化試験である POTOMAC 試験 (NCT03528694) と、複数の臨床試験が進行中である¹⁰⁾。

転移性プラチナ製剤抵抗性尿路上皮癌におけるチェックポイント阻害剤 (Table 2)

ペムブロリズマブ

プラチナ製剤に抵抗性のある転移性尿路上皮癌 (mUC) 患者を対象に、ペムブロリズマブと化学療法 (ビンフルニン, ドセタキセル, またはパクリテキセル) を比較するランダム化非盲検第 III 相臨床試験 KEYNOTE-045 が実施された¹¹⁾。合計 542 人の患者が登録され、全生存期間 (OS) の中央値がペムブロリズマブ群で 10.3 カ月、化学療法群では 7.4 カ月と、統計的に有意な延長を示した (ハザード比 (HR), 0.73, 95% 信頼区間 (CI), 0.59 ~ 0.91, P = 0.002)。客観的奏効率 (ORR) はペムブロリズマブ群で 21.1%, 化学

Table 1 ICI treatment for NMIBC

Phase	Trial	ICI therapies	Control group	Primary endpoint	Remarks
2	KEYNOTE-057	Pembrolizumab	-	complete response rate	FDA approved
3	KEYNOTE-676	Pembrolizumab+BCG	BCG	complete response rate	Ongoing
2	SWOG S1605	Atezolizumab	-	complete response rate	Primary endpoint not achieved
3	ALBAN	Atezolizumab+BCG	BCG	recurrence-free survival	Ongoing
2	CheckMate 9UT	Nivolumab ± linrodostat ± BCG	-	complete response rate and durarion	Ongoing
2	PREVERT	Avelumab + radiotherapy	-	recurrence-free survival	Ongoing
1/2	ADAPT-BLADDER	Durvalumab + BCG, durvalumab + radiotherapy	-	relapse free survival	Ongoing
1b	ABC	Avelumab + BCG	-	completion of a full induction course	Ongoing
3	POTOMAC	Durvalumab + BCG	BCG	disease free survival	Ongoing

療法群で11.4%であった。また2年以上の長期フォローアップした結果が報告され、ペムブロリズマブ群のOS中央値は10.1カ月、化学療法群のOS中央値は7.3カ月で(HR 0.70, 95%CI 0.57 ~ 0.85, $P < 0.001$), ORRはペムブロリズマブ群で21.1%, 化学療法群で11.0%であった¹²⁾。

ニボルマブ

プラチナ製剤抵抗性mUCを対象としてニボルマブを投与する、第II相試験(CheckMate 275)が行われた。登録された265人の患者のうち52人(19.6%, 95%CI 15.0 ~ 24.9)で客観的奏効が達成され、6人(2%)がCR、46人(17%)がPRであった¹³⁾。グレード3~4のirAEは18%で観察され、最もよくみられたのは疲労と下痢であった。2020年に長期成績が報告され、ORR、無進行生存率(PFS)の中央値、OSの中央値(95%CI)は、それぞれ20.7%(16.1 ~ 26.1), 1.9カ月(1.9 ~ 2.3), 8.6カ月(6.1 ~ 11.3)であった¹⁴⁾。日本からも全集団と日本人のみを抽出した報告があり、日本人23名中1名(4.3%)でCR、4名(17.4%)がPR、10名(43.5%)がSDの評価だった。OSの中央値は21.0カ月であった¹⁵⁾。

アテゾリズマブ

アテゾリズマブはプラチナ製剤抵抗性mUCを対象に、FDAの迅速承認を受けた最初の抗PD-L1抗体である。承認のもととなった第2相試験であるIMvigor210では¹⁶⁾、アテゾリズマブを投与された患者310人が登録され、ORRは15%(CRが15名で5%, PRが30名で10%)であった。OSの中央値は、PD-L1高発現腫瘍群では11.4カ月、全体では7.9カ月であった。この結果をもとに、プラチナ製剤抵抗性のmUC患者を対象にアテゾ

リズマブと標準化学療法(ビンフルニン、パクリタキセル、またはドセタキセル)を比較する第3相ランダム化比較試験であるIMvigor211が実施された¹⁷⁾。追跡期間中央値は17.3カ月で、主要評価項目であるOSの中央値はアテゾリズマブ群で11.1カ月、化学療法群で10.6カ月という結果となり主要評価項目は達成されなかった。IMvigor211試験でアテゾリズマブが化学療法よりも優れていることを示せなかったため、FDAの承認は製造元より撤回された。

デュルバルマブ

デュルバルマブはヒト化IgG1 κ 抗PD-L1抗体の一つである。プラチナ製剤抵抗性mUC患者を対象に、第I/II相非盲検臨床試験が実施された¹⁸⁾。デュルバルマブを投与された191人に対して、ORRは17.8%, OSの中央値は18.2カ月だった。この結果をもとに、mUCを対象とした1次治療として、非盲検第3相試験(DUNEBE trial)が実施された¹⁹⁾。デュルバルマブ単剤、デュルバルマブと抗CTLA-4抗体であるtremelimumabの併用療法、化学療法(GC療法もしくはゲムシタビン+カルボプラチン(GCarbo)療法)の3アームで実施され、OSの中央値はデュルバルマブ単独療法群(n=209)で14.4カ月であったのに対し、化学療法群(n=207)では12.1カ月(ハザード比0.89, 95%CI 0.71 ~ 1.11, $p=0.30$)であった。またITT集団では、デュルバルマブ+tremelimumab群のOSの中央値は15.1カ月であったのに対し、化学療法群は12.1カ月(ハザード比0.85, 95%CI 0.72 ~ 1.02, $p=0.075$)であった。以上の結果となりデュルバルマブの投与は化学療法に対して優位性を示すことはできなかった。

Table 2 ICI treatment for metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma

Phase	Trial	ICI therapies	Control group	Primary endpoint	Remarks
3	KEYNOTE-045	Pembrolizumab	chemotherapy	Overall survival and progression free survival	Primary endpoint achieved and FDA approved.
2	CheckMate 275	Nivolumab	-	objective response	Primary endpoint not achieved
2	IMvigor210	Atezolizumab	-	objective response	Primary endpoint achieved
3	IMvigor211	Atezolizumab	chemotherapy	Overall survival	Primary endpoint not achieved
3	DUNEBE	Durvalumab, Durvalumab + tremelimumab	chemotherapy	Overall survival	Primary endpoint not achieved
1b	JAVELIN Solid Tumor	Avelumab	-	Best overall response	Primary endpoint achieved

アベルマブ

アベルマブはヒト化 IgG1 モノクローナル抗 PD-L1 抗体の一つである。プラチナ製剤抵抗性 mUC 患者を対象に第 1b 相試験が実施され、44 名の患者にアベルマブが投与され、ORR は 18.2% (CR 5 例, PR 3 例) で、OS の中央値は 13.7 カ月と報告された²⁰⁾。

転移性・進行性尿路上皮癌に対する 化学療法後の維持療法

アベルマブ

プラチナ製剤による 4～6 サイクルの治療後に CR, PR, SD となった患者を Best supportive care (BSC) 群とアベルマブ投与群で比較する第 3 相試験 (JAVELIN Bladder 100) が実施された²¹⁾。700 名がランダム化され、アベルマブ投与群で優位に OS の延長を認めた (アベルマブ投与群 21.4 カ月, BSC 群 14.3 カ月; ハザード比 0.69; 95% CI, 0.56～0.86, $p = 0.001$)。長期成績も報告され、アベルマブ群で OS の中央値は 23.8 カ月, BSC 群で 15.0 カ月 (ハザード比 0.76, 95% CI 0.63～0.91, $p = 0.0036$) と長期成績でも有効性を示した²²⁾。

転移性・進行性尿路上皮癌に 対する 1 次治療 (Table 3)

主要評価項目を達成した試験が 2 つ、達成できなかった試験を 2 つ取り上げた。本章で記載した試験はすべて ICI と抗癌剤の併用療法となっている。尿路上皮癌の 1 次治療として GC 療法を選択している施設が多いと思われるが、腎機能に応じてシスプラチンの減量やカルボプラチンへの変更が行われる。ICI との併用という観点ではシスプラチンの方がカルボプラチンよりも適している可能性があることが報告されている²³⁻²⁵⁾。

ペムブロリズマブ+エンホルツマブ ベドチン

未治療の局所進行性または m UC 患者を対象に、ペムブロリズマブとエンホルツマブ ベドチンとの併用療法と、プラチナ製剤ベースの化学療法との有効性と安全性を比較した第 3 相非盲検ランダム化試験が実施され、2024 年に結果が報告された (EV-302 試験)²⁶⁾。患者は 3 週間サイクルのエンホルツマブ ベドチン (1 日目と 8 日目に体重 1 kg あたり 1.25 mg を静脈内投与) とペムブロリズマブ (1 日目に 200 mg を静脈内投与) を投与するエンホルツマブ ベドチン-ペムブロリズマブ投与群 (以下併用療法群) と、ゲムシタビンとシスプラチンまたはカルボプラチンを投与される化学療法群 (3 週間サイクルで 1 日目にシスプラチンもしくはカルボプラチンとゲムシタビン, 8 日目にゲムシタビンを投与) に 1:1 の割合で、無作為に割り付けられた。886 名の患者がランダム化され、442 人が併用療法群, 444 人が化学療法群に割り付けられた。無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、併用療法群が 12.5 カ月, 化学療法群が 6.3 カ月 (ハザード比 0.45, 95% CI 0.38～0.54, $P < 0.001$) と併用療法群で有意に延長し、OS の中央値も同様に 31.5 カ月対 16.1 カ月 (ハザード比 0.47, 95% CI 0.38～0.58, $P < 0.001$) と併用療法群で有意に延長していた。グレード 3 以上の治療関連の有害事象は、併用療法群の患者の 55.9%, および化学療法群の患者の 69.5% に発生した。グレード 3 以上の治療関連の有害事象として最も多くみられたのは、併用療法群では斑状丘疹 (患者の 7.7%), 高血糖 (5.0%), 好中球減少症 (4.8%), 化学療法群では貧血 (31.4%), 好中球減少症 (30.0%), 血小板減少症 (19.4%) であった。また治験薬の投与中止に至った最も一般的な治療関連の有害事象は、併用療法群では末梢感覚神経障害 (10.7%) であり、化学療法群では貧血 (2.8%) であった。この結果より、エンホルツマブ ベドチン + ペムブロリズマブ併用療法は

Table 3 ICI therapy as first-line treatment for metastatic/advanced urothelial carcinoma

Phase	Trial	ICI therapies	Control group	Primary endpoint	Remarks
3	EV-302	Pembrolizumab + enfortumab vedotin	chemotherapy	Overall and progression free survival	Primary endpoint achieved and FDA approved.
3	CheckMate 901	Nivolumab + chemotherapy	chemotherapy	Overall and progression free survival	Primary endpoint achieved and FDA approved.
3	KEYNOTE-361	Pembrolizumab + chemotherapy	chemotherapy	Overall and progression free survival	Primary endpoint not achieved
3	IMvigor130	Atezolizumab, Atezolizumab + chemotherapy	chemotherapy	Overall and progression free survival	Improved progression free survival but not Overall survival

FDA に迅速承認されている。

ニボルマブ+ GC 療法

未治療の切除不能またはm UC 患者を対象とした、3 週間毎に最大6サイクルまでのニボルマブ（用量 360 mg）と GC を投与し、その後4週間ごとに最大2 年間ニボルマブ（用量 480 mg）を投与する群と、3 週間毎に最大6サイクルまでGC のみを投与する群を無作為に割り付けた、非盲検第3相試験（CheckMate 901）が実施された²⁷⁾。PFS はニボルマブ併用療法の方が7.9 カ月、GC 単独が7.6 カ月であった（ハザード比 0.72, 95 %CI 0.59 ~ 0.88, $p = 0.001$ ）。OS の中央値はそれぞれ 21.7 カ月と 18.9 カ月であった（ハザード比 0.78, 95 %CI 0.63 ~ 0.96, $P=0.02$ ）。ORR は、ニボルマブ併用療法で 57.6 % (CR 21.7 %), GC 単独では 43.1 % (CR 11.8 %) だった。CR 持続期間の中央値は、ニボルマブ併用療法で 37.1 カ月、GC 単独では 13.2 カ月だった。グレード3 以上の有害事象は、それぞれ患者の 61.8 % と 51.7 % に発生し、両者とも貧血といった血液毒性をほぼ同程度認めた。この結果により FDA で承認されている。

ペムブロリズマブ+ GC/GCarbo

未治療で局所進行、切除不能、または転移性尿路上皮癌が対象となっている。3 週間毎のペムブロリズマブと、最大6サイクルの化学療法（1 日目と8 日目にゲムシタビン、1 日目に治験責任医師が選択したシスプラチンまたはカルボプラチン）、ペムブロリズマブ単独、または化学療法単独のいずれかに、無作為に1対1対1に割り

つけられた、非盲検第3相試験が実施された（KEYNOTE-361）²⁸⁾。併用療法群のPFSの中央値は8.3 カ月であったのに対し、化学療法単独群では7.1 カ月であり（ハザード比 0.78, 95 %CI 0.65 ~ 0.93, $p = 0.0033$ （有意水準を $p < 0.0019$ と設定））、併用療法でのPFSの有意な改善は認めなかった。またOSについても有意な改善を認めず、併用療法群で中央値は17.0 カ月であったのに対し、化学療法単独群では14.3 カ月であった（0.86, 95 %CI 0.72 ~ 1.02, $p = 0.0407$ （有意水準を $p < 0.0142$ と設定））。

アテゾリズマブ+ GC/GCarbo

未治療の局所進行性またはm UC 患者を対象に、アテゾリズマブとプラチナ製剤ベースの化学療法の併用（A 群）、アテゾリズマブ単独療法（B 群）、またはプラセボとプラチナ製剤ベースの化学療法の併用（C 群）に無作為に割り付けた第3相試験（IMvigor130）が実施された²³⁾。全ての群で3週間毎に薬物が投与され、アテゾリズマブは1 日目に投与、化学療法は1 日目と8 日目にゲムシタビン、1 日目にシスプラチンまたはカルボプラチンを投与する、といったスケジュールで行われた。PFSは併用群で中央値は8.2カ月、化学療法単独群で6.3カ月と有意な延長を認めた（ハザード比 0.82, 95 %CI 0.70 ~ 0.96, $p = 0.007$ （有意水準 $p < 0.025$ ））。しかしながらOSに関しては中間解析で、併用群で中央値は16.0カ月、化学療法単独群で13.4カ月（ハザード比 0.83, 95 %CI 0.69 ~ 1.00, $p = 0.027$ （有意水準 $p \leq 0.007$ ））と有意差を認めなかった。

Table 4 ICI for perioperative therapy

Phase	Trial	ICI therapies	Control group	Primary endpoint	Remarks
3	CheckMate 274	Nivolumab	Placebo	disease-free survival	Primary endpoint achieved and FDA approved.
3	AMBASSADOR (KEYNOTE-123)	Pembrolizumab	observation	Overall and disease-free survival	Ongoing
3	KEYNOTE 866	Pembrolizumab + chemotherapy	Placebo + chemotherapy	pathologic complete response and event-free survival	Ongoing
3	KEYNOTE-905/ EV-303	Pembrolizumab. Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin	observation	pathologic complete response and event-free survival	Ongoing
3	NIAGARA	Durvalmab + chemotherapy	chemotherapy	event-free survival	Ongoing
3	IMvigor010	Atezolizumab	observation	disease-free survival	Primary endpoint not achieved

周術期治療における 免疫チェックポイント阻害剤 (Table 4)

ニボルマブ

筋層浸潤性尿路上皮癌の根治手術を受けた患者を対象に、術後再発予防を目的としたニボルマブ投与群とプラセボ投与群を比較した、第3相二重盲検ランダム化比較試験が実施された (CheckMate 274)²⁹⁾。再発リスクが高いと考えられる患者を対象とし、術前シスプラチンベースの化学療法を受けていない患者の場合は、病理学的病期が pT3, pT4a, または pN+ であり、術前にシスプラチンベースの化学療法を受けた患者では ypT2 ~ ypT4a または ypN+ とされた。合計 353 人の患者がニボルマブ投与群に、356 人がプラセボ投与群に割り付けられた。ITT 集団における無病生存期間 (DFS) の中央値は、ニボルマブ群で 20.8 カ月、プラセボ群で 10.8 カ月であった。6 カ月時点で生存し無病であった患者の割合は、ニボルマブ群で 74.9 %, プラセボ群で 60.3 % であり (ハザード比, 0.70, 98.22 %CI 0.55 ~ 0.90, $P < 0.001$), 12 カ月でも同様にニボルマブ群が有意であった。日本人集団の報告もあり (ニボルマブ群 27 名, プラセボ群 22 名), ニボルマブ群の DFS の中央値は 29.67 カ月 (95 % CI 7.79-未到達), プラセボ群では 9.72 カ月 (95 % CI 4.73 ~ 未到達) であった³⁰⁾。2023 年 ASCO GU で長期フォローアップの報告があり, ITT 集団における DFS の中央値は, ニボルマブ群で 22.0 カ月, プラセボ群で 10.9 カ月であった³¹⁾。

ペムブロリズマブ

尿路上皮癌に対する根治手術の補助療法としての第3相試験と、膀胱全摘除術の前後にペムブロリズマブと化学療法もしくはプラセボとの併用を比較する第3相試験が2つ進行中である³²⁾。

・AMBASSADOR 試験 (KEYNOTE-123) (A031501)

筋層浸潤性尿路上皮癌 (膀胱, 上部尿路, 尿道) で, 1. pT2 以上かつ / または pN+ または術前化学療法を受けた後の手術 (膀胱全摘除術, 腎摘出術, 腎尿管切除術, 尿管切除術) で断端陽性, 2. pT3 以上かつ / または pN+ でシスプラチン不適格またはシスプラチンを拒絶した患者の断端陽性, のどちらかを満たす患者が対象とされた, 第3相試験が実施されている。術後に3週毎にペムブロリズマブを1年間 (18 サイクル) 投与される群 (ペムブロリズマブ群) と, 経過観察される群 (観察群) に1対1で無作為に割り付けられた。DFS の中央

値はペムブロリズマブ群が 29.0 カ月, 観察群が 14.0 カ月 (ハザード比 0.69, 95 % CI 0.54-0.87, $p = 0.00$) と有意にペムブロリズマブ群で延長していたこと, しながら OS の中央値はペムブロリズマブ群が 50.9 カ月, 観察群が 55.8 カ月 (ハザード比 0.98, 95 % CI 0.76 ~ 1.26, $p = 0.884$) で差は認められなかったことが, ASCO GU 2024 で中間解析の結果として報告された。

・KEYNOTE 866 試験

対象患者はシスプラチン適応で膀胱全摘術を受ける患者となる。約 870 人の患者が 1:1 にランダムに割り当てられ, 術前にゲムシタビン (1 日目と 8 日目に投与) とシスプラチンを 3 週間毎に 4 サイクル, 同時にペムブロリズマブまたはプラセボを 3 週間毎に 4 サイクル投与する。続いて膀胱全摘除術と骨盤内リンパ節郭清術を行い, 術後ペムブロリズマブまたはプラセボを 3 週間毎に 13 サイクル投与する, といったスケジュールとなっており, 現在進行中である。

・KEYNOTE-905/EV-303 試験

対象患者はシスプラチンが適応とならない膀胱全摘術をうける患者となる。約 836 人の患者が 1:1:1 の割合でランダムに下記の 3 群に割り当てられる。3 群を以下に示す。

ペムブロリズマブ単独群: ペムブロリズマブを 3 週毎に 3 サイクル投与後に, 膀胱全摘除術と骨盤内リンパ節郭清術を行う。術後に 3 週毎にペムブロリズマブを 14 サイクル投与する。

ペムブロリズマブ+エンホルツマブ ベドチン併用群: ペムブロリズマブとエンホルツマブ ベドチン (1 日目と 8 日目に投与) を 3 週毎に 3 サイクル投与後に, 同様に手術を行う。術後は 3 週毎にペムブロリズマブを 14 サイクル, エンホルツマブ ベドチンは 6 サイクル投与する。

観察群: 周術期に薬物の投与は行わず, 手術のみを行う。

上記のスケジュールで現在進行中となっている。

デュルバルマブ (NIAGARA 試験)

膀胱全摘術が予定されている患者を対象とした第3相試験となっている。約 1050 名を登録し, それぞれ術前に Arm1 がデュルバルマブ+ GC 療法の併用療法を行い, Arm2 は GC 療法のみを行うこととし, 無作為に 1:1 に割り付けられる。さらに Arm1 でのみ, 術後にデュルバルマブ単独療法を 8 サイクル (8 カ月) 受けること

となる。主要評価項目である無イベント生存率と副次評価項目である OS の両者において、併用療法群での有意な改善を認めたとのプレスリリースが 2024 年 6 月に発表された。

アテゾリズマブ (IMvigor010)

対象者は根治的膀胱摘除術またはリンパ節郭清を伴う腎尿管摘除術後で、術前化学療法後に ypT2-4a または ypN+, もしくは術前化学療法を受けなかった場合は pT3-4a または pN+ となっている。術後にアテゾリズマブを 3 週間毎に 16 サイクルもしくは 1 年間のいずれか早い方まで投与する群と、経過観察群に 1:1 で無作為に割り付けられた。有効性の主要評価項目は DFS であったが、DFS の中央値はアテゾリズマブ群では 19.4 カ月、観察群では 16.6 カ月でハザード比 0.89, $p = 0.24$ と有意差は認めず、主要評価項目を達成することが出来なかった。

結 語

非筋層浸潤癌から進行癌まで本邦で保険適応となっていないものも含めて、尿路上皮癌に対する ICI の試験結果を記載した。本稿では試験成績を主に記載したが、ICI 使用の際は、免疫関連有害事象の早期発見ならびに対応も重要となる。また上記の臨床試験の対象患者の多くは膀胱癌であり、上部尿路上皮癌にも試験結果を当てはめてよいのかどうかという問題もある。今後も新たな薬剤や併用療法が開発されていくと考えられるが、治療効果のみならず、適応の判断と副作用マネジメントに注力していく必要がある。

文 献

- 1) 菊地栄次・他：膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版増補版。医学図書出版株式会社，東京，2022。
- 2) Babjuk, M. et al.: European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *Eur Urol.* **81**: 75-94, 2022.
- 3) Chang, S. S. et al.: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol.* **196**: 1021-1029, 2016.
- 4) Quan, Y. et al.: Dose, duration and strain of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine.* **96**: e8300, 2017.
- 5) Lamm, D. L. et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.* **163**: 1124-1129, 2000.
- 6) Boussiotis, V. A.: Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N. Engl. J. Med.* **375**: 1767-1778, 2016.
- 7) Ribas, A.: Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1490-1492, 2015.
- 8) Ito, K. et al.: Pembrolizumab for treating advanced urothelial carcinoma in patients with impaired performance status: analysis of a Japanese nationwide cohort. *Cancer Med.* **10**: 3188-3196, 2021.
- 9) Black, P. C. et al.: Phase 2 trial of atezolizumab in Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: SWOG S1605. *Eur Urol.* **84**: 536-544, 2023.
- 10) Alabisinni, S. et al.: Immune checkpoint inhibitors for BCG-resistant NMIBC: the dawn of a new era. *Minerva Urol Nephrol.* **73**: 292-298, 2021.
- 11) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **76**: 1015-1026, 2017.
- 12) Fradet, Y. et al.: Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol.* **30**: 970-976, 2019.
- 13) Sharma, P. et al.: Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**: 312-322, 2017.
- 14) Galsky, M. D. et al.: Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended Follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res.* **26**: 5120-5128, 2020.
- 15) Ohyama, C. et al.: Nivolumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 275 2-year global and Japanese patient population analyses. *Int J*

- Clin Oncol. **24**: 1089–1098, 2019.
- 16) Rosenberg, J. E. et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. **387**: 1909–1920, 2016.
 - 17) Powles, T. et al.: Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. **391**: 748–757, 2018.
 - 18) Powles, T. et al.: Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*. **3**: e172411, 2017.
 - 19) Powles, T. et al.: Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. **21**: 1574–1588, 2020.
 - 20) Apolo, A. B. et al.: Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J. Clin. Oncol*. **35**: 2117–2124, 2017.
 - 21) Powles, T. et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **383**: 1218–1230, 2020.
 - 22) Powles, T. et al.: Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. *J. Clin. Oncol*. **41**: 3486–3492, 2023.
 - 23) Galsky, M. et al.: Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. **395**: 1547–1557, 2020.
 - 24) Anker, J. et al.: Antitumor immunity as the basis for durable disease-free treatment-free survival in patients with metastatic urothelial cancer. *J Immunother Cancer*. **11**: e007613, 2023.
 - 25) Hato, SV. et al.: Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin. Cancer Res*. **20**: 2831–2837, 2014.
 - 26) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N. Engl. J. Med*. **390**: 845–888, 2024.
 - 27) van der Heijden, M. S. et al.: Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **389**: 1778–1789, 2023.
 - 28) Powles, T. et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. **22**: 931–945, 2021.
 - 29) Bajorin, DF. et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **384**: 2102–2114, 2021.
 - 30) Tomita, Y. et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo following radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: a subgroup analysis of Japanese patients enrolled in the phase 3 CheckMate 274 trial. *Jpn, J, Clin, Oncol*. **53**: 16–25, 2023.
 - 31) Galsky, M. D. et al.: Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial. *J Clin Oncol*. **41**: LBA443, 2023.
 - 32) Galsky, M. D. et al.: perioperative pembrolizumab therapy in muscle-invasive bladder cancer: phase III KEYNOTE-866 and KEYNOTE-905/EV-303. *Future Oncol*. **17**: 3137–3150, 2021.

IMMUNO-ONCOLOGY THERAPY FOR UROTHELIAL CARCINOMA

JUNJI YATSUDA AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Faculty of Life Science, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract :

As an immunotherapy for urothelial carcinoma, BCG intravesical instillation therapy has been used for a long time and is widely employed for the treatment and prevention of recurrence of carcinoma in situ (CIS) and non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). For systemic treatment, chemotherapy has been the mainstay for a long time, but the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has been demonstrated and they are now widely adopted. Furthermore, the efficacy of combination therapy with ICIs and chemotherapy has been reported, and it is expected to be introduced in clinical practice in the future. This paper presents the trial results of ICIs for non-muscle invasive to advanced urothelial carcinoma, including drugs and usage that are not yet approved for insurance coverage in Japan, as well as ongoing trials. Most of the patients in clinical trials were bladder cancer patients, and whether the results can be applied to upper tract urothelial carcinoma remains a future challenge. As new drugs and combination therapies continue to be developed, it is essential to focus not only on therapeutic effects but also on the determination of appropriate indications and management of side effects.

(Nishinohon J. Urol. **86** : 287-295, 2024)

key words : Urothelial carcinoma, immuno-oncology therapy, immune checkpoint inhibitors
