

ワークショップ1：膀胱腫瘍の治療戦略

根治切除不能な局所進行性および
転移性尿路上皮癌（la/mUC）における新規一次治療の選択肢

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野

鑑野 秀一*・榎田 英樹

抄録：

根治切除不能な局所進行性または転移性尿路上皮癌（locally advanced or metastatic urothelial carcinoma : la/mUC）の一次治療は、従来はプラチナベース化学療法が行われてきたが、最近、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitor : ICI）や抗体薬物複合体（antibody drug conjugate : ADC）を含む新たな治療法が承認された。特にエンホルツマブ・ベドチン（enfortumab vedotin : EV）とペムブロリズマブの併用療法は、生存期間（OS）および無増悪生存期間（PFS）で優れた効果を示し、今後の標準治療となる可能性が高い。本稿では la/mUC における新たな一次治療の選択肢について概説する。

（西日泌尿. 87 : 190-191, 2025）

キーワード：la/mUC，一次治療，エンホルツマブ ベドチン，ペムブロリズマブ，ニボルマブ

背景

根治切除不能な局所進行性または la/mUC は依然として予後が厳しい疾患である。標準的な一次治療としてシスプラチンベースの化学療法が用いられてきたが、OS の中央値は約 14 ～ 15 カ月程度にとどまり、シスプラチンの適格性や治療効果の持続性に課題があった。近年、ICI や ADC の登場により、一次治療の選択肢が広がっている。

これまでの一次治療

シスプラチンベース化学療法は長年にわたり標準治療として用いられ、MVAC 療法や GC 療法が中心的な役割を果たしてきた。これらの治療法は奏効率約 50 %、OS 中央値約 14 ～ 15 カ月と一定の治療効果を示していたが¹⁾、副作用により治療不適格となる症例も少なくなかった。また、シスプラチンベース化学療法で疾患進行が認められない場合、アベルマブによる維持療法が OS 延長効果を示しており、適応が認められている²⁾。

新しい一次治療の選択肢

1. EV + ペムブロリズマブ療法（KEYNOTE-A39/
EV-302 試験）³⁾

EV とペムブロリズマブの併用療法は、従来のプラチナベース化学療法と比較し、OS（中央値：31.5 vs 16.1 カ月，HR：0.47，95 %CI：0.38-0.58）および PFS（中央値：12.5 vs 6.3 カ月，HR：0.45，95 %CI：0.38-0.54）のいずれにおいても優れた治療効果を示した。奏効率 67.7 %（完全奏功 29.1 %，部分奏功 38.7 %）であり、プラチナベース化学療法に代わる選択肢となった。主な副作用は末梢性感覚ニューロパシー、そう痒症、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、疲労、下痢などであった。今後の新たな標準治療として期待されるが、Grade 3 以上の有害事象が約 56 % に認められており、適切な副作用管理が求められる。

2. ニボルマブ + GC 療法（CheckMate901 試験）⁴⁾

シスプラチン適格症例では、ニボルマブとゲムシタビン + シスプラチン（GC）療法の併用療法により、従来の GC 療法と比較して OS（中央値：21.7 vs 18.9 カ月，HR：0.78，95 %CI：0.63-0.96）および PFS（中央値：7.9 vs 7.6 カ月，HR：0.72，95 %CI：0.59-0.88）の延長が認められた。しかし、Grade 3 以上の有害事象の発生率は GC 療法（51.7 %）と比較して高い（61.8 %）傾向がある。有効性の差も限られているため、適応患者の慎重な選択が必要である。

* 〒 890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
TEL 099-275-5395, FAX 099-275-6637
E-mail taracho@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

受付日：2025 年 1 月 14 日
受理日：2025 年 1 月 21 日

3. ペムブロリズマブ単独療法 (KEYNOTE-052 試験)⁵⁾

シスプラチン不適格症例に対するペムブロリズマブ単独療法は、奏功率 28.6% (完全奏功 8.9%, 部分奏功 19.7%) と一定の効果を示している。しかし、EV + ペムブロリズマブ療法に比べると治療効果は限定的であるため、現時点では補助的な選択肢にとどまる。

今後の課題

EV + ペムブロリズマブ療法は一次治療の中心になると考えられるが、EV 不適格を特定するための因子の解明や、ICI 不適格症例に対する治療法の確立が今後の課題である。また、シスプラチン適格症例におけるニボルマブ + GC 療法や、プラチナ不適格症例に対するペムブロリズマブ単独療法の適切な位置付けをより明確にするための研究が求められる。

結 論

La/mUC の一次治療は、EV や ICI の導入により大きな進歩を遂げている。特に EV + ペムブロリズマブ療法は患者の予後改善に大きく貢献すると期待される。一方で、多様な患者背景に対応するため、さらなる治療法の開発が求められる。

文 献

- 1) Von der Maase, H., et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* **18**: 3068-3077, 2000.
- 2) Powls, T., et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* **383**: 1218-1230, 2020.
- 3) Powles, T., et al.: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med.* **390**: 875-888, 2024.
- 4) Van der Heijden, M. S., et al.: Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* **389**: 1778-1789, 2023.
- 5) Vuky, J. et al.: Long-term outcomes in KEYNOTE-052: Phase II study investigating first-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* **38**: 2658-2666, 2020.

ADVANCEMENTS IN THE FIRST-LINE TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

SHUICHI TATARANO AND HIDEKI ENOKIDA

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Abstract

Platinum-based chemotherapy has been the first-line treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Recently, immune checkpoint inhibitors and antibody-drug conjugates have emerged as new options. The enfortumab vedotin and pembrolizumab combination demonstrated superior overall and progression-free survival, suggesting its potential as a future standard therapy. This article reviews recent advancements in first-line treatment for la/mUC.

(Nishinohon J. Urol. **87**: 190-191, 2025)

key words: la/mUC, first-line treatment, enfortumab vedotin, pembrolizumab, nivolumab