

シンポジウム 4 : 進行性尿路上皮癌の新しい薬物療法

エンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブの
併用療法で経験した Grade 4, 5 の副作用

九州大学大学院 医学研究院 泌尿器科学分野

松 元 崇*

抄録 :

進行または転移性尿路上皮癌に対するエンホルツマブ ベドチンとペムブロリズマブ (EV+P) 併用療法は、新たな標準治療として注目されている。EV302 試験では、EV + P 併用群において皮膚障害や末梢神経障害に加え、肺炎・間質性肺疾患の頻度も上昇した。日本人を含むアジア人集団のサブグループ解析において、肺炎・間質性肺疾患の頻度は軽度増加を認めた。このように、重篤な肺毒性に注意が必要である。

(西日泌尿. 88 : 274-275, 2026)

キーワード : エンホルツマブ ベドチン, ペムブロリズマブ, 合併症, 肺炎

局所進行性 / 転移性尿路上皮癌を有するプラチナ製剤適格患者に対する一次治療として EV+P 併用療法は推奨されるレジメンの一つである。また、免疫チェックポイント阻害剤投与後の後治療として、EV 単剤も推奨されるレジメンの一つである。

EV301 試験では、EV 単剤により全奏効率 (ORR) 40.6%, 全生存期間 (OS) の中央値は 12.88 カ月と有意な延長が示された¹⁾。一方で、主な有害事象は皮膚障害 (44%), 末梢神経障害 (33.8%), 高血糖 (6.4%) であった。肺炎の発現は稀ではあるが、実臨床下の報告では致死的な肺炎症例も認められている。EV302 試験では、EV + P 併用群により ORR 67.7%, OS の中央値 31.5 カ月と有意延長が示された²⁾。一方で、Grade 3 以上の治療関連有害事象が 56.3% 発生した。特に皮膚障害 (60%) や末梢神経障害 (45%) に加え、肺炎・間質性肺疾患の頻度も上昇し、肺炎は 2.3%, ILD は 4.5% で報告された。これらのうち、致死的な肺炎は 0.5% に認められ、免疫チェックポイント阻害薬との併用により肺毒性のリスクが増加している可能性がある。EV302 試験のサブグループ解析において、日本人を含むアジア人集団でも肺炎・間質性肺疾患の頻度は全 Grade で 17%, Grade 3 以上で 6.4% であり、増加を認めた³⁾。

自験例での EV 単剤による副作用を紹介する。皮膚炎は 63.6% (22 例中 14 例) であり、Grade 3 以上は

31.8% (22 例中 7 例) であった。皮膚科との共同研究により、皮膚にはリング様異常分裂像を呈する細胞を認め、同部位は Nectin-4 陽性に加え、リンパ球およびマクロファージの浸潤を認めた⁴⁾。また、汗腺は変性していた。表皮障害の主因は EV のペイロードであるモノメチルアリストタチン E (MMAE) による直接的な細胞障害と考えられるが、その結果、傷害を受けたケラチノサイトから damage-associated molecular patterns が放出され、これらが樹状細胞やマクロファージを活性化し、CD4+T 細胞や好酸球のリクルート、サイトカイン放出などの二次的免疫反応を誘発して炎症の維持・増幅に寄与していることが推測される。また、中毒性表皮壊死症の Grade 5 を経験した。来院の遅延、ステロイドパルスの投与遅延が要因になっており、患者教育、関連する診療科への薬剤情報の提供が必要と考えられた。

当科では EV + P 併用療法の経験が 17 例ある。当初の 8 例は基本的に 1.25 mg/kg で投与を開始した。その結果、Grade 4 以上の副作用 (肺感染、肺臓炎、皮疹) を 4 例経験し、そのうち肺感染 Grade 5 が含まれた。以後、患者の年齢、PS、肺炎像の有無を参考に患者に応じた初回減量投与を用いるようにした。その結果、それ以後の 9 例には重篤な副作用は発生していない。

このように、EV + P 併用療法は高い有効性を有する一方で、肺炎を含む重篤な肺毒性に注意が必要である。特に併用により免疫性肺炎のリスクが高まる可能性があり、初期症状のモニタリングと早期対応が重要である。アジア人においても同様の傾向が認められており、治療

* 〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL 092-642-5603, FAX 092-642-5618

開始前から呼吸器系リスクの評価と慎重な管理が推奨される。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab Vedtin in previously treated advanced urothelial carcinoma, *N Engl J Med.* **384**: 1125-1135, 2021.
- 2) Powles, T. et al.: Enfortumab Vedtin and Pembrolizumab in untreated advanced urothelial carcinoma, *N Engl J Med.* **390**: 875-888, 2024.
- 3) Kikuchi, E. et al.: Enfortumab Vedtin plus Pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Pan-Asian subgroup analysis from EV-302/KEYNOTE-A39 *Annals of Oncology.* **35**: S1507-S1508, 2024.
- 4) Kuma, Y. et al.: Enfortumab Vedotin-related skin toxicities: Insights from clinical and histopathological analysis, *The Journal of Dermatology.* **52**: 1584-1588, 2025.

GRADE 4 AND 5 ADVERSE EVENTS EXPERIENCED WITH THE COMBINATION THERAPY OF ENFORTUMAB VEDTIN AND PEMBROLIZUMAB

TAKASHI MATSUMOTO

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Abstract

The combination therapy of enfortumab vedotin and pembrolizumab (EV+P) for advanced or metastatic urothelial carcinoma is gaining attention as a new standard of care. The EV301 trial demonstrated a significant prolongation of overall survival with EV monotherapy. However, the main adverse events are skin disorders, peripheral neuropathy, and hyperglycemia. Reports from real-world practice also include cases of fatal pneumonia. In the EV302 trial, the EV+P combination group showed increased incidence of pneumonia and interstitial lung disease, in addition to skin disorders and peripheral neuropathy. Fatal pneumonia was also observed, suggesting that the combination increases the risk of pulmonary toxicity. In a subgroup analysis of Asian populations, including Japanese patients, from the EV302 trial, a slight increase in the incidence of pneumonia and interstitial lung disease was observed. Thus, while EV plus P combination therapy demonstrates high efficacy, caution is warranted regarding serious pulmonary toxicity, including pneumonia. (Nishinoh J. Urol. **88**: 274-275, 2026)

key words: enfortumab vedotin, pembrolizumab, adverse event, pneumonia
