

地域中核病院における転移性尿路上皮癌に対するエンホルツマブ・ベドチン療法の治療成績と多職種による有害事象管理

社会医療法人財団池友会 新行橋病院泌尿器科¹⁾ 社会医療法人財団池友会 福岡和白病院腎・泌尿器外科²⁾

社会医療法人財団池友会 福岡新水巻病院泌尿器科³⁾ 産業医科大学医学部泌尿器科学講座⁴⁾

呉 竹 景 介^{* 1)}・張 大 暁¹⁾・福田 敦 史¹⁾・谷川堅太郎²⁾・安田 幸 平²⁾

藤 井 照 護²⁾・吉 田 毅²⁾・飯原 清 隆³⁾・杉 貴 臣⁴⁾・東 島 克 佳⁴⁾

原 田 修 治¹⁾

(受付日: 2026 年 1 月 30 日, 受理日: 2026 年 2 月 16 日)

抄録:

【目的】局所進行性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 (EV) 療法は有効性が示されている一方, 有害事象 (adverse events: AE) の頻度が高く, その管理が重要である。本検討では, がん診療連携拠点病院を有さない地域中核病院における EV 療法の治療成績および多職種による AE 管理の実態を検討した。

【対象・方法】2022 年 1 月から 2025 年 10 月までに当院で EV 療法を導入した局所進行性または転移性尿路上皮癌 13 例を対象とし, 患者背景, 奏効率 (objective response rate: ORR [CR + PR]), 無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS), 全生存期間 (overall survival: OS), AE の頻度を後方視的に検討した。AE は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 に準じ, 化学療法投与前に患者自身が記載する AE 評価シートおよび診療録を用いて評価した。

【結果】年齢中央値は 73 歳で, ECOG performance status (PS) は PS 0 が 11 例であった。ORR は 61.6%, 病勢制御率 (disease control rate: DCR [CR + PR + SD]) は 76.9%であった。OS 中央値は 17 カ月, PFS 中央値は 13 カ月であった。治療関連 AE は全例に認められ, Grade 3 以上は 38.5%であった。有害事象を理由に 76.9%の症例で休薬を要した。

【結論】地域中核病院においても, 多職種による AE 評価と早期介入体制を整備することで, EV 療法を安全に施行し良好な治療成績を得ることが可能であった。(西日泌尿. 88: 330-335, 2026)

キーワード: 転移性尿路上皮癌, エンホルツマブ・ベドチン (EV) 療法

緒 言

局所進行性または転移性尿路上皮癌に対する EV 療法は, EV-301 試験において有効性が示されている¹⁾。一方で, 同試験では治療関連 AE により投与中止に至った症例が 15.2%, 死亡例が 2.4%と報告されており, EV 療法施行中の AE マネジメントの重要性が指摘されている。

当院は福岡県において, 地域がん診療連携拠点病院を有さない医療圏に位置する地域中核病院である。このような医療環境においては, 限られた医療資源の中で, 化学療法の安全性を確保する体制整備が求められる。本研究では, 地域中核病院における EV 療法の治療成績を明らかにするとともに, 多職種による有害事象評価・対応体制の実際とその運用経験について報告することを目的とした。

対 象 と 方 法

* 〒 824-0026 福岡県行橋市道場寺 1411
TEL 0930-24-8899, FAX 093-022-0659
社会医療法人財団池友会 新行橋病院泌尿器科

本研究は, 新行橋病院泌尿器科における単一施設の後方視的検討である。2022 年 1 月から 2025 年 10 月まで

の期間に、当院で EV 療法を導入した局所進行性または転移性尿路上皮癌 13 例を対象とした。

患者背景, ORR, PFS, OS, および AE の頻度について後方視的に検討した。AE については, CTCAE version 5.0 に準じて作成された有害事象評価シートの記録および診療録を用いて評価した。

AE 評価シートは化学療法投与前に患者自身が記載し, 化学療法室の看護師が内容を確認のうえ診療録に記載した。その後, 医師および薬剤師が記載内容を確認した。本評価シートでは, 嘔吐, 食思不振, 味覚障害, 口内炎, 皮膚障害, しびれ, 浮腫, 倦怠感, 息苦しさ, 下痢, 便秘の各項目について, CTCAE に準じて grade を選択した。本 AE 評価シートは EV 療法に特化したものではなく, 当院において化学療法を施行している泌尿器科, 呼吸器外科, 消化器外科で共通して使用されている。治療効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 に基づいて判定した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて算出し, EV 療法開始日からの PFS および OS を検討した。EV 療法は原則として初回投与を入院で行い, 安全性を確認した後, 2 回目以降は外来投与とした。

統計解析は EZR version X.X (Easy R, Vienna, Austria) を用いて行った。

本研究は, 新行橋病院研究倫理委員会の承認を受けている。(承認番号 07100003)

結 果

患者背景を Table 1 に示す。年齢中央値は 73 歳で, 性別は男性 9 例, 女性 4 例であった。ECOG PS は PS 0 が 11 例を占めており, 全身状態が比較的良好な症例が多かった。原発部位は上部尿路が 10 例, 下部尿路が 3 例であった。EV 療法開始時の転移部位としては, リンパ節転移を 8 例, 肺転移を 7 例, 骨転移を 5 例, 肝転移を 3 例に認めた。初回治療として全例にプラチナ含有製剤を含む化学療法歴があり, EV 療法の前治療としては, 免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor: ICI) である pembrolizumab を 7 例, avelumab を 5 例, nivolumab を 1 例に投与していた。観察期間の中央値は 9 カ月であった。EV 療法の総投与コース数の中央値は 6 コースであった。EV 療法の初期投与量は 1.25 mg/kg を原則としたが, 高齢や併存疾患など患者背景を踏まえ, 主治医の判断により初回より減量投与とした症例も含まれていた。初回投与量は 1.25 mg/kg が 6 例であり, 減量投与で開始した症例は 1 mg/kg が 6 例, 0.75 mg/kg が 1 例であった。治療効

果として, ORR は 8 例 (61.6%), DCR は 10 例 (76.9%) であった。OS, PFS の生存曲線を Fig. 1 に示す。OS の中央値は 17 カ月であり, PFS の中央値は 13 カ月であった。AE の頻度を Table 2 に示す。治療関連 AE は 13 例全例に認められ, Grade 3 以上の AE は 5 例 (38.5%) であった。AE により治療を一時中断した症例は 10 例 (76.9%) であり, その内訳は皮膚障害 5 例, 末梢神経障害 2 例, 味覚障害, 間質性肺炎, 敗血症が各 1 例であった。皮膚障害 5 例のうち 3 例では全身ステロイド投与を要し, これらの症例では症状の軽快が認められた。このうち 2 例は約 1 カ月の休薬後に EV 療法を再開した。一方, 残る 1 例は EV 療法継続が困難と判断され, 転移巣切除術を施行した。その他の 2 例では全身ステロイド投与を要さず, 1 週間または 2 カ月の休薬により症状の軽快が認められた。末梢神経障害 2 例および味覚障害 1 例では, 1-2 週間の休薬後に症状の軽快を認めた。末梢神経障害例ではメコバミン内服を併用し, いずれの症例も EV 療法を再開した。間質性肺炎の 1 例は全身ステロイド投与および約 2 カ月の休薬を要したが, その後 EV

Table 1 Patient Characteristics (N=13)

年齢 中央値 (IQR), 歳	73 (58-83)
性別, n (%)	
男	9 (69.3)
女	4 (31.7)
ECOG PS, n (%)	
0	11 (84.8)
1	1 (7.6)
2	1 (7.6)
原発部位, n (%)	
上部尿路 (腎盂, 尿管)	10 (76.9)
下部尿路 (膀胱)	3 (23.1)
転移部位, n (%)	
リンパ節	8 (61.6)
肺	7 (53.8)
肝臓	3 (23.1)
骨	5 (38.6)
前治療, n (%)	
Pembrolizumab	7 (53.8)
Avelumab	5 (38.6)
Nivolumab	1 (7.6)
観察期間中央値 (IQR), 月	9 (0-39)
総投与コース数, コース	6 (1-40)
総投与回数, 回	21 (2-83)
初期投与量, n (%)	
1.25 mg/kg	6 (46.2)
1.00 mg/kg	6 (46.2)
0.75 mg/kg	1 (7.6)

IQR: interquartile range

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

療法を再開した。敗血症の1例では抗菌薬治療を行い、約2カ月の休薬後にEV療法を再開した。

考 察

本検討はORR 61.6%, DCR 76.9%, OS中央値17カ月, PFS中央値13カ月と、EV-301試験で報告されたORR 40.6%, DCR 71.9%, OS 12.9カ月, PFS 5.6カ月と比較して、同等あるいはそれを上回る成績が示された。ただし、本研究ではPS 0の症例が大多数を占めており、症例数も限られていることから、患者背景の違いが治療成績に影響している可能性があり、臨床試験との直接比較には慎重な解釈が必要である。EV-301試験

では治療関連AEはGrade 1以上が93.9%, Grade 3以上が51.4%と高頻度であったが、本検討においても全例にGrade 1以上のAEを認め、Grade 3以上は38.5%と同等の頻度であった。このようにAEが高頻度に発現するなかでも、本検討では奏功期間が1年以上に及んだ症例が6例(46.1%)と約半数を占めていた。Taguchiら²⁾は治療関連AEを皮膚障害などの臨床症状として観察されるAEと血液毒性など検査関連のAEに分類し予後評価を行ったところ、臨床症状として観察されるAEはEV治療の良好な結果と関連していると報告しており、EV療法を可能な限り継続し治療効果を得るためには、AEの適切なマネジメントが重要である可

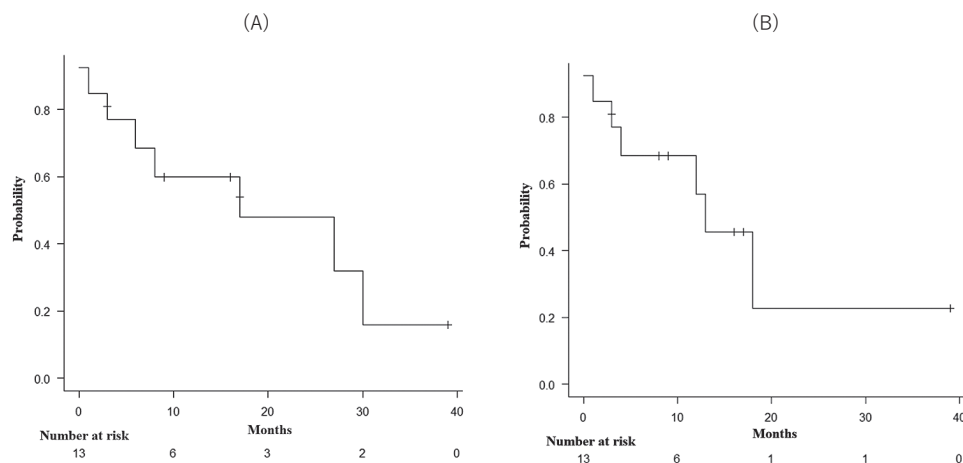


Fig. 1 Kaplan-Meier curves of (A) overall survival (OS) and (B) progression-free survival (PFS) from the initiation of enfortumab vedotin

Table 2 Treatment-Related Adverse Events

	全 Grade, n (%)	Grade3 以上, n (%)
皮膚障害	9 (69.3)	2 (15.4)
末梢神経障害	7 (53.8)	0
味覚障害	7 (53.8)	0
食思不振	9 (69.3)	0
倦怠感	8 (61.6)	2 (15.4)
肝機能異常	1 (7.6)	0
下痢	1 (7.6)	0
便秘	3 (23.1)	0
嘔吐	0	0
浮腫	6 (46.2)	0
口内炎	1 (7.6)	0
呼吸困難	8 (61.6)	0
貧血	2 (15.4)	2 (15.4)
血小板減少	2 (15.4)	1 (7.6)
高血糖	3 (23.1)	1 (7.6)
敗血症	1 (7.6)	1 (7.6)
間質性肺疾患	1 (7.6)	0

能性が示唆された。

当院では EV 初回投与を入院で行い、2 回目以降は外来投与としている。EV 療法では皮膚障害を除き、末梢神経障害や味覚障害など、患者申告に基づく非血液毒性が多いことから、AE 評価シートを用い、化学療法各投与前に患者自身が症状を評価し、看護師が診療録に記載、医師・薬剤師が共有・確認する体制を構築している。実際に末梢神経障害、味覚障害といった臨床症状として観察される AE を理由として 3 例 (23.1%) で休薬または減量投与が行われていた。

皮膚障害は EV-301 試験の日本人サブグループ解析において、外国人集団と比較して重篤な皮膚障害の発現率が高いと報告されている³⁾。本検討では Grade2 以上の皮膚障害を 9 例と高頻度に認めており、6 例は投与 1 コース目、3 例は 2 コース目と治療開始早期に認めた。当院のような皮膚科常勤医が不在の施設では、主治医が全身診察を行い、写真を含めた情報を多職種で共有している。播種状紅斑丘疹型、腋窩や鼠径部、足関節などの間擦部に限局する紅斑には抗ヒスタミン薬投与、very strong または strongest クラスのステロイド外用を開始するが、多形紅斑や癒合傾向を伴う紅斑など重症化が疑われる場合には、EV の早期休薬に加え、中等症ではプレドニゾン換算 0.3-0.5 mg/kg/ 日、重症例ではステイブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome : 以下 SJS) ・中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : 以下 TEN) 診療ガイドライン⁴⁾に準じて 0.5-1.0 mg/kg/ 日の全身ステロイド投与を行い、非常勤皮膚科医の診察日に専門的評価を依頼している。本検討では全身ステロイド投与を要した症例は 4 例であり、Grade2 の 2 例は外来通院での加療、Grade3 の 2 例は入院加療としたが、高用量ステロイド (プレドニゾン 40 mg/ 日以上) を要した症例はなく、予後への明らかな悪影響は認めなかった。全身ステロイド投与を要さなかった Grade2 の 3 例はステロイド外用にて対応し、1 例は投与を継続したが、2 例では 1 週間または 2 カ月の一時的な休薬を要した。EV による皮膚障害は遅発型アレルギー反応のみならず、Nectin-4 を介した薬理作用による表皮障害、前治療で ICI 使用による持続的な免疫活性化の影響も報告されている⁵⁾⁶⁾。SJS・TEN 診療ガイドラインでは、EV は抗 Nectin-4 抗体とモノメチルアウリスタチン E (MMAE) の結合体であり、表皮細胞に発現する Nectin-4 を介して MMAE の微小管阻害作用による直接的な表皮障害が生じ得ることから⁷⁾、真の SJS/TEN とは区別し、安易な副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の全身投与は控えるべきと記載されている⁴⁾。

今後も EV 関連皮膚障害に対する最適な治療戦略については、さらなる検討が必要である。

末梢神経障害および味覚障害は皮膚障害に次いで多く、全 Grade で 7 例ずつ認めた。末梢神経障害はメコバラミン内服を基本とし、Grade 2 が持続する場合や QOL 低下が認められる場合には休薬で対応しており、2 例で休薬を要した。うち 6 例 (85.7%) は Grade1-2 の症状が持続していたが、全例が 3 カ月以上投与を継続できている症例であった。皮膚障害同様に発症例は予後良好であったとの報告もあり²⁾、症状に応じた用量調整・休薬判断が必要と思われる。味覚障害も高頻度に認め、うち 1 例は食思不振を伴っていたため休薬を行った。7 例とも 3 カ月以上投与した症例であり、フォローアップ期間中に症状は消失していた。

また、頻度は低いものの Grade 3 の敗血症を 1 例経験した。本症例は尿管皮膚瘻造設術後、尿管ステント留置状態、2 型糖尿病を背景に、EV2 コース終了後に MRSA による急性腎盂腎炎を契機として敗血症性肺塞栓症や頸椎椎間関節炎、両側梨状筋膿瘍を形成し、2 カ月間の抗 MRSA 薬投与を要し、その後 EV 療法を再開した。EV 療法中に発症した敗血症の既報は、発熱性好中球減少症や SJS/TEN を背景とした症例に限られており⁸⁾⁹⁾、本症例のように明らかな血液毒性や重篤な皮膚障害を伴わずに重症感染症をきたした報告は極めて稀である。血液毒性が乏しい症例においても、患者背景によって易感染状態となり得ることから、EV 療法中は感染対策にも十分な注意が必要と考えられた。

本検討では多職種連携による AE 評価シートを用いた QOL 評価、皮膚障害のマネジメントにより 13 例のうち 10 例で減量または休薬を行っていた。特に、看護師が AE 評価シートを用いて症状を系統的に聴取し、医師の診察前に情報共有を行うことで、末梢神経障害や味覚障害といった非血液毒性についても把握しやすい体制を構築していた。これにより、限られた外来診察時間の中でも、皮膚障害を含む AE を重点的に評価し、治療継続や休薬の判断を行うことが可能であった。また、薬剤師は投与日に患者面談を行い、AE の内容に応じた支持療法や投与量の調整について医師へ提案することで、治療方針決定を補助していた。本研究は多職種介入の有無による比較検討を行ったものではなく、その有用性を直接的に示すものではないが、皮膚科常勤医が不在という限られた医療資源下においても、多職種で情報を共有し役割分担を行うことで、EV 療法を比較的安全に運用することが可能であった。Minato ら¹⁰⁾ は EV 単独療法において、RDI (relative dose intensity : 相対用量強度) を

>80%, 60% -80%, <60% に分けて比較検討しているが、OSで有意差は認めなかったため、RDIの減少はOSに影響しないと報告している。本検討においても結果的にRDIの中央値は67%と低値であったが、臨床試験同様の治療成績であった。このことから、RDIの維持よりAE管理を優先した柔軟な用量調整が、実臨床において有用である可能性が示唆された。

結 語

がん診療連携拠点病院を有さない医療圏に位置する地域中核病院においても、多職種によるAE評価と早期介入体制を構築することで、EV療法を比較的 safely に導入・継続できる可能性が示された。本研究は単一施設の後方視的検討であり、症例数も限られているため、さらなる症例集積が必要である。

文 献

- 1) Powles, T. et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 1125-1135, 2021.
- 2) Taguchi, S. et al.: Physical, but not laboratory, treatment-related adverse events are associated with favorable outcomes of enfortumab vedotin for advanced urothelial carcinoma: a landmark analysis. *Int. J. Urol.* **32**: 270-276, 2025.
- 3) Matsubara, N. et al.: Japanese subgroup analysis of EV-301: an open-label, randomized phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Cancer Med.* **12**: 2761-2771, 2023.
- 4) 渡辺秀晃・他: 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン補遺 2025. *日皮会誌*, **106**: 709-711, 2025.
- 5) 早川道太郎・他: 初回投与後より生じた抗体薬物複合体 enfortumab vedotin による皮膚障害. *日皮会誌*, **132**: 2689-2694, 2022.
- 6) Kuma, Y. et al.: Enfortumab vedotin-related skin toxicities: insights from clinical and histopathological analysis. *J. Dermatol.* **52**: 1584-1588, 2025.
- 7) Lacouture, M. E. et al.: Management of dermatologic events associated with the Nectin-4-directed antibody-drug conjugate enfortumab vedotin. *Oncologist.* **27**: e223-e232, 2022.
- 8) Otsuka, A. et al.: Enfortumab vedotin-induced febrile neutropenia and hyperglycemia successfully treated with multidisciplinary treatment including continuous hemodialysis filtration and insulin injection in a patient with chemo-resistant metastatic urothelial carcinoma: a case report. *Case Rep. Oncol.* **17**: 891-899, 2024.
- 9) 山田友莉香・他: 中毒性表皮壊死症との鑑別を要した エンホルツマブベドチンによる皮膚障害の1例. *皮膚臨床*, **66**: 1311-1313, 2024.
- 10) Minato, A. et al.: Clinical significance of the dose modification of enfortumab vedotin monotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **55**: 791-796, 2025.

CLINICAL OUTCOMES AND SAFETY MANAGEMENT OF ENFORTUMAB VEDOTIN FOR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA IN A REGIONAL CORE HOSPITAL

KEISUKE KURETAKE, TEHYO CHANG, ATSUSHI FUKUDA AND SHUJI HARADA
Department of urology, Shinyukhashi Hospital, Kitakyushu, Japan

KENTAROU TANIGAWA, KOUHEI YASUDA, SHOUGO FUJII AND TAKESHI YOSHIDA
Department of urology, Fukuokawajiro Hospital, Fukuoka, Japan

KIYOTAKA IIHARA
Department of urology, Fukuokashinmizumaki Hospital, Kitakyushu, Japan

TAKAOMI SUGI AND KATSUYOSHI HIGASHIJIMA
Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

Abstract :**Objective :**

Enfortumab vedotin (EV) has demonstrated efficacy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; however, its high incidence of adverse events (AEs) necessitates careful management. This study evaluated the clinical outcomes of EV therapy and the real-world AE management by a multidisciplinary team in a regional core hospital without a designated cancer center.

Methods :

Thirteen patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma treated with EV between January 2022 and October 2025 were retrospectively analyzed. Patient characteristics, objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and AEs were assessed. AEs were evaluated using CTCAE version 5.0 based on patient-reported AE assessment sheets completed before each treatment cycle and medical records.

Results :

The median age was 73 years, and 11 patients had ECOG performance status 0. ORR was 61.6%, and disease control rate was 76.9%. Median OS and PFS were 17 and 13 months, respectively, comparable to clinical trials. Treatment-related AEs occurred in all patients, with Grade ≥ 3 AEs in 38.5%. Treatment interruption or dose reduction due to AEs was required in 76.9%.

Conclusions :

Multidisciplinary AE assessment and early intervention enabled safe EV administration with favorable outcomes in a regional hospital setting. (Nishinoh J. Urol. 88 : 330-335, 2026)

key words : Metastatic urothelial carcinoma, Enfortumab vedotin
