

補足

『膀胱癌診療ガイドライン[2019 年版増補版]』について、下記内容で大幅改訂、修正を行いましたのでお知らせいたします。

2025 年 5 月

膀胱癌診療ガイドライン作成委員会

記

1. 「VI. Stage IV 膀胱癌の治療 総論」の項において、内容を以下のとおり大幅改訂

総論

1. はじめに

Stage IV 膀胱癌の治療として、全身薬物療法と緩和療法に分けて概説する。また Stage IV 膀胱癌に対する外科治療（外科処置）としての膀胱全摘除術、転移巣切除の臨床的意義に関してはそれぞれ CQ19, 20（2019 年版 [増補版]）に取り上げており、そちらを参照されたい。

2. 全身薬物療法

全身薬物療法の推奨レジメンに関しては、膀胱癌治療のアルゴリズム（2025 年アップデート版）を参照されたい。

(1) シスプラチン fit（eligible：適格）/unfit（ineligible：不適格）の評価について

これまで Stage IV 膀胱癌に対しては、シスプラチン併用化学療法が標準治療であったため、シスプラチン投与の可否に関する判断が不可欠であった。シスプラチン不適格の定義に関しては、EORTC がシスプラチン不適格患者を対象としたゲムシタビン+カルボプラチン（GCarbo）療法とメソトレキセート+カルボプラチン+ビンブラスチン療法のランダム化第 II/III 相試験¹⁾を実施した際に用いた『GFR 60 mL/min 未満かつ/または ECOG PS ≥2』が普及している。さらに Galsky ら²⁾ はシスプラチン不適格患者を対象として実施された第 II 相試験および第 III 相試験をレビューし、①GFR 60 mL/min 未満と、②ECOG PS ≥2 に加え、③グレード 2 以上の聴覚障害、④グレード 2 以上のニューロパチー、⑤New York Heart Association Class III の心不全を加えた 5 項目のうち 1 つでも該当するものがあればシスプラチン不適格と提唱した。これらは臨床試験のエビデンスに基づくものではないが、尿路上皮癌の臨床研究に従事している 120 名の腫瘍内科医をサーベイし、文献的考察を加えてエキスパートのコンセンサスを得たものとなっており³⁾、後に多くの大規模臨床試験で採用され、実臨床でも普及している。ただし、最近クレアチニンクリアランス 40 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対して、3 週 1 サイクルの Day 1 および 8 にシスプラチンを 35 mg/m² ずつ分割投与する臨床試験⁴⁾も行われており、今後はシスプラチン不適格の定義が変わる可能性がある。

(2) シスプラチン fit（eligible：適格）患者に対する一次薬物療法

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 [初版] では、一次治療としてゲムシタビン+シスプラチン（GC）療法を推奨していた。またメソトレキセート+ビンブラスチン+ドキシソルビシン+シスプラチン（M-VAC）療法におけるシスプラチンの治療強度を高めた dose-dense M-VAC（DD-MVAC）療法を施行することは許容される、とした。さらに、一次化学療法後に病勢進行を認めない症例に対するアベルマブ維持療法の推奨が、2019 年版 [増補版] において追加された（CQ29）。その後、2 つのランダム化第 III 相試験により、エンホルツマブ ベドチン+ペムブロリズマブ（EV+P）療法（表 1）⁵⁾ および

ニボルマブ+GC（Nivo+GC）療法（表 2）⁶⁾ が、GC 療法と比較して無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）および全生存期間（overall survival: OS）の有意な延長を示し（表 3）、いずれの治療も本邦で保険承認されている。ただし、これらの臨床試験ではコントロール（化学療法）群においてアベルマブ維持療法は限定的にしか行われていなかった（それぞれ 30%および 9%）。また、EV+P 療法と Nivo+GC 療法を直接比較した臨床試験も存在しない。したがって、GC 療法+アベルマブ維持療法、EV+P 療法、Nivo+GC 療法の優劣を明確に判断することは難しい。しかしながら、ランダム化第 III 相試験において GC 群に対する EV+P 群の OS のハザード比が、Nivo+GC 群のそれよりも低かったことや、アベルマブ維持療法が GC 療法後に病勢コントロールが得られた症例にのみ適応となるが、その効果を予測するバイオマーカーが存在しないことなどを踏まえると、EV+P 療法を第一に考慮し、Nivo+GC 療法や GC 療法+アベルマブ維持療法も選択肢の 1 つとして検討するのが妥当と考えられる。加えて、(DD)-MVAC 療法+アベルマブ維持療法も、もう 1 つの治療選択肢として許容される。

表 1 EV+P 療法のスケジュール⁵⁾

Cycle	1			2			...
Day	1	8	15	1	8	15	...
エンホルツマブ ベドチン 1.25 mg/kg	○	○		○	○		継続
ペムブロリズマブ 200 mg	○			○			最大 35 サイクルまで

3 週 1 サイクル（ペムブロリズマブ 最大 35 サイクルまで）

表 2 Nivo+GC 療法のスケジュール⁶⁾

Phase	併用							単独
Cycle	1			...	6			
Day	1	8	15		1	8	15	
ゲムシタビン 1,000 mg/m ²	○	○			○	○		
シスプラチン 70 mg/m ²	○				○			
ニボルマブ 360 mg	○				○			
480 mg								4 週ごと 2 年まで

併用時 3 週 1 サイクル

表 3 EV+P 療法および Nivo+GC 療法のランダム化第 III 相試験成績

試験名（試験治療 vs. 標準治療）	主要評価項目	
	PFS	OS
EV-302/KEYNOTE-A39 ⁵⁾ (EV+P vs. GC or GCarbo)	HR: 0.45, 95% CI: 0.38–0.54 (中央値 12.5 vs. 6.3 ヲ月)	HR: 0.47, 95% CI: 0.38–0.58 (中央値 31.5 vs. 16.1 ヲ月)
CheckMate 901 ⁶⁾ (Nivo+GC vs. GC)	HR: 0.72, 95% CI: 0.59–0.88 (中央値 7.9 vs. 7.6 ヲ月)	HR: 0.78, 95% CI: 0.63–0.96 (中央値 21.7 vs. 18.9 ヲ月)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval

(3) シスプラチン unfit (ineligible：不適格) 患者に対する一次薬物療法

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 [初版]では, 腎機能障害を伴うがそれ以外の予後不良因子がない症例に対して, GCarbo 療法を考慮することが推奨されていた (CQ22)。EV-302/KEYNOTE-A39 試験において, GFR 30 mL/min 以上の患者が登録され, 全体の 43%が GFR 60 mL/min 未満であった。シスプラチン適格集団と同様に, シスプラチン不適格集団のサブグループ解析においても, PFS および OS における EV+P 療法の化学療法に対する優越性が示されている。したがって, GFR 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の切除不能または転移を有する尿路上皮癌に対しては, EV+P 療法を第一に考慮し, シスプラチン適格患者と同様, GCarbo 療法+アベルマブ維持療法も選択肢の 1 つとなり得る。GFR 30 mL/min 未満の患者や全身状態等からプラチナ製剤の適応がない場合には, 従来はゲムシタビン単剤やタキサン系単剤, またはその併用療法等が行われてきた。本邦においては 2024 年に, プラチナ不適格患者に対してペムブロリズマブの使用が承認された。

免疫チェックポイント阻害薬の単独療法については, 単群第 II 相試験である IMvigor210 試験⁷⁾ (アテゾリズマブ, 本邦未承認) および KEYNOTE-052 試験⁸⁾ (ペムブロリズマブ) の結果に基づき, FDA (Food and Drug Administration, 米国食品医薬品局) および EMA (European Medicines Agency, 欧州医薬品庁) により, シスプラチン不適格患者に対して両薬剤が承認された。しかしその後, IMvigor130 試験⁹⁾ (アテゾリズマブ, 本邦未承認), KEYNOTE-361 試験¹⁰⁾ (ペムブロリズマブ), DANUBE 試験¹¹⁾ (デュルバルマブ, FDA 未承認, 本邦未承認) の各第 III 相試験において, 免疫チェックポイント阻害薬の単独療法は GC 療法/GCarbo 療法に対して, PFS や OS の優越性を示すことはできなかった。これを受けて, 米国においてはアテゾリズマブの適応が取り下げられ, ペムブロリズマブの適応も修正された。ペムブロリズマブ単独療法に関する推奨とその背景・根拠に関しては, CQ22 (2025 年アップデート版) を参照されたい。

(4) 後治療

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版 [増補版]では, 一次治療としてプラチナ製剤併用化学療法を実施した後の二次治療としてペムブロリズマブ (CQ23), プラチナ製剤併用化学療法および免疫チェックポイント阻害薬治療後にはエンホルツマブ ベドチン (CQ31) が推奨されていた。しかし, 前述の通り新たな一次薬物療法が登場したことにより, 各治療法に応じた後治療の選択が求められる。

抗PD-1 抗体または抗PD-L1 抗体を含む前治療歴があり, FGFR (fibroblast growth factor receptor, 線維芽細胞増殖因子受容体) 3/2 遺伝子変異を有する転移性尿路上皮癌患者を対象に, FGFR 阻害薬であるエルダフィチニブと化学療法 (ドセタキセルまたは本邦未承認の vinflunine) を比較したランダム化第 III 相試験 (THOR 試験コホート 1)¹²⁾ が実施された。主要評価項目である OS の中央値は, エルダフィチニブ群で 12.1 ヶ月, 化学療法群で 7.8 ヶ月であり, エルダフィチニブ群の優越性が示された (HR: 0.64, 95% CI: 0.47-0.88)¹²⁾。この結果を受け, 本邦でも化学療法後に増悪した FGFR3 遺伝子変異または融合遺伝子を有する根治切除不能な尿路上皮癌に対して, エルダフィチニブが承認された (ただし 2025 年 5 月の時点で薬価未収載)。一方で, 免疫チェックポイント阻害薬の治療歴がない患者を対象としてエルダフィチニブとペムブロリズマブを比較した THOR 試験コホート 2 では, エルダフィチニブ群はペムブロリズマブ群に対して OS の優越性を示すことができなかった¹³⁾。このことから, 免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のない患者に対しては, FGFR3 遺伝子変異または融合遺伝子が陽性であっても, ペムブロリズマブ治療を優先することが推奨される。

後治療の具体的なレジメンとしては, 一次治療として EV+P 療法を実施した場合にはエルダフィチニブ*またはプラチナ製剤併用化学療法, Nivo+GC 療法を実施した場合にはエルダフィチニブ*またはエンホルツマブ ベドチン, GC 療法/(DD)-MVAC/GCarbo 療法+アベルマブ維持療法を実施した場

合には、エルダフィチニブ*またはエンホルツマブ ベドチンが推奨される（**FGFR3* 遺伝子変異または融合遺伝子陽性の場合）。なおアベルマブ維持療法後、場合によりプラチナ製剤併用化学療法の再投与が選択肢としてあげられる。しかしながら、これらの治療選択や順序に関する明確なエビデンスは現時点で存在しない。今後EV+P療法やNivo+GC療法を一次治療として実施した後に病勢進行を認めた転移性尿路上皮癌を対象とした後治療に関する臨床試験の実施が待たれる。

3. 緩和療法

現在、膀胱癌にかかわらず癌と診断された時からの緩和ケアが必要とされている。・・・（以下、2019年版[増補版]の通り）

参考文献

- 1) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II-results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 27: 5634-5639, 2009
- 2) Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al: Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 29: 2432-2438, 2011
- 3) Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al: A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol 12: 211-214, 2011
- 4) Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al: Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. N Engl J Med 391: 1773-1786, 2024
- 5) Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 390: 875-888, 2024
- 6) van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al: Nivolumab plus gemcitabine–cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 389: 1778-1789, 2023
- 7) Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al: Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389: 67-76, 2017
- 8) Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18: 1483-1492, 2017
- 9) Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, 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
- 10) Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, 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
- 11) Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, 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

- 12) Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et al: Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 389: 1961-1971, 2023
- 13) Siefker-Radtke AO, Matsubara N, Park SH, et al: Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select *FGFR* alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. Ann Oncol 35: 107-117, 2024

2. 「VL Stage IV 膀胱癌の治療 CQ21」の項において、内容を以下のとおり大幅改訂

新改訂 CQ21) プラチナ製剤併用化学療法に適格な根治切除不能症例の一次治療として免疫チェックポイント阻害薬を含む併用療法は推奨されるか?

[Answer]

A1. プラチナ製剤併用化学療法に適格な根治切除不能症例の一次治療としてエンホルツマブ ベドチン+ペムブロリズマブ (EV+P) 療法が推奨される (推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 A)。

A2. シスプラチン併用化学療法に適格な根治切除不能症例の一次治療としてニボルマブ+GC (Nivo+GC) 療法が推奨される (推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 A)。

A3. プラチナ製剤併用化学療法に適格な根治切除不能症例の一次治療としてプラチナ製剤併用化学療法を選択し、病勢進行を認めない場合には、アベルマブ維持療法が推奨される (推奨の強さ 1, エビデンスの確実性 A)。

[解説]

根治切除不能または転移を有する尿路上皮癌に対しては、プラチナ製剤を中心とした多剤併用化学療法が一次治療として用いられてきた。シスプラチン適格患者を対象に実施された GC 療法と M-VAC 療法の前向きランダム化比較試験の報告によると、全奏効率は GC 療法 49.4%, M-VAC 療法 45.7%であり、病勢コントロール率 (CR+PR+SD の割合) はそれぞれ 82.9%, 78.2%であった¹⁾。しかしながら OS の中央値は GC 療法 14.0 ヶ月、M-VAC 療法 15.2 ヶ月であり、良好な長期成績とはいえない²⁾。また標準量の M-VAC 療法と dose-dense M-VAC (DD-MVAC) 療法を比較した前向きランダム化比較試験では、追跡期間の中央値 7.3 年で、DD-MVAC 療法は標準量の M-VAC 療法よりも毒性が低く、CR 率および 2 年全生存率の点でより良好であったものの、主要評価項目である OS には有意差を認めなかった (OS の中央値: DD-MVAC 療法 15.1 ヶ月、標準量の M-VAC 療法 14.9 ヶ月)³⁾。一方、シスプラチン不適格患者を対象とした GCarbo 療法と M-CAVI 療法 (メトトレキサート+カルボプラチン+ビンブラスチン) の前向きランダム化比較試験では、GCarbo 療法の全奏効率は 41.2%, 病勢コントロール率は 74.0%であったが、OS の中央値は 9.3 ヶ月と短かった⁴⁾。以上より、根治切除不能または転移を有する尿路上皮癌に対しては、プラチナ製剤を中心とした多剤併用化学療法が一次治療として広く用いられてきたが、その奏効率は高いものの、長期成績は満足できるものではなかった。

免疫チェックポイント阻害薬を一次治療として使用することに関しては、2021 年にアベルマブを用いた JAVELIN Bladder 100 試験の結果が報告された⁵⁾。本試験では、GC 療法あるいは GCarbo 療法を 4 から 6 サイクル施行後に病勢進行を認めない根治切除不能または転移を有する尿路上皮癌患者 700 例を対象とし、アベルマブ維持投与に best supportive care (BSC) を併用する群と BSC 単独群に 1:1 でランダム化割り付けして行われた。全患者集団において、アベルマブ+BSC 群の OS の中央値は 21.4 ヶ月であり、BSC 単独群の 14.3 ヶ月と比較して有意に延長していた (HR: 0.69, 95% CI: 0.56-0.86)。グレード 3 以上の有害事象の発現率はアベルマブ+BSC 群で 47.4%, BSC 単独群で 25.2%であった。2025 年版の EAU ガイドラインでは、EV の使用が難しい場合にプラチナ製剤併用化学療法で SD 以上の有効性を認めた転移性膀胱癌に対して、アベルマブ維持療法を strong として推奨している⁶⁾。2025 年版 version 1 の NCCN ガイドラインでは、category 1 として推奨している⁷⁾。

その後、根治切除不能症例の一次治療として、免疫チェックポイント阻害薬を含む併用療法の開発が進められた。EV-302/KEYNOTE-A39 試験では、未治療の根治切除不能または転移を有するプラチナ製剤適格の尿路上皮癌患者 886 例を対象とし、EV+P 群とプラチナ製剤併用化学療法群に、1:1 でランダム化割り付けして行われた⁸⁾。全患者集団において、EV+P 群の OS の中央値は 31.5 ヶ月であり、化学療法群の 16.1 ヶ月と比較して有意に延長していた (HR: 0.47, 95% CI: 0.38-0.58)。また、EV+P 群の PFS の中央値は 12.5 ヶ月であり、化学療法群の 6.3 ヶ月と比較して有意に延長していた (HR: 0.45, 95% CI: 0.38-0.54)。EV+P 群の全奏効率は 67.7%であり、化学療法群の 44.4%を上回っていた。また、EV+P 群の CR 率は 29.1%であったのに対し、化学療法群では 12.5%であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は、EV+P 群で 55.9%、化学療法群で 69.5%であった。EV+P 群において注意すべき治療関連有害事象として、グレード 3 以上の皮膚反応が 7.7%、ニューロパチーが 3.6%、高血糖が 5.0%に認められた。2025 年版の EAU ガイドラインでは、根治切除不能な尿路上皮癌に対する一次治療として、EV+P 療法を strong として推奨している⁶⁾。また、2025 年版 version 1 の NCCN ガイドラインでは、preferred regimen, category 1 として推奨している⁷⁾。本邦では EV-302/KEYNOTE-A39 試験の結果を受け、2024 年 9 月に根治切除不能な尿路上皮癌の一次治療として EV+P 療法が保険承認された。今後、EV+P 療法の治療効果や有害事象を予測するバイオマーカーの探索、EV+P 療法後に病勢進行を認める症例に対する後療法の確立、さらには有害事象のマネージメントの整備が望まれる。

プラチナ製剤併用化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法については、シスプラチン適格患者を対象とした CheckMate 901 試験⁹⁾、およびプラチナ製剤適格患者を対象とした IMvigor130 試験¹⁰⁾、KEYNOTE-361 試験¹¹⁾ が実施された。CheckMate 901 試験では、未治療の根治切除不能または転移を有するシスプラチン適格の尿路上皮癌患者 608 例を対象とし、Nivo+GC 群と、シスプラチン併用化学療法群に 1:1 でランダム化割り付けして行われた⁹⁾。追跡期間の中央値 33.6 ヶ月時点で、全患者集団において、Nivo+GC 群の OS の中央値は 21.7 ヶ月であり、化学療法群の 18.9 ヶ月と比較して有意に延長していた (HR: 0.78, 95% CI: 0.63-0.96)。また Nivo+GC 群の PFS の中央値は 7.9 ヶ月であり、化学療法群の 7.6 ヶ月と比較して有意に延長していた (HR: 0.72, 95% CI: 0.59-0.88)。Nivo+GC 群の全奏効率は 57.6%であり、化学療法群の 43.1%を上回っていた。また、Nivo+GC 群の CR 率は 21.7%であり、化学療法群の 11.8%と比較して高かった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は、Nivo+GC 群で 61.8%、化学療法群で 51.7%であった。2025 年版の EAU ガイドラインでは、EV の使用が難しい場合で、シスプラチン併用化学療法に適切な転移性膀胱癌に対し、Nivo+GC 療法を strong として推奨している⁶⁾。また、2025 年版 version 1 の NCCN ガイドラインでは、category 1 として推奨している⁷⁾。CheckMate 901 試験の結果を受け、本邦では 2024 年 12 月に、シスプラチン併用化学療法に適切な根治切除不能な尿路上皮癌の一次治療として Nivo+GC 療法が保険承認された。一方で、IMvigor130 試験では、プラチナ製剤併用化学療法に抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブを併用する群と、プラチナ製剤併用化学療法群を比較する検討が行われた¹⁰⁾。また、KEYNOTE-361 試験では、プラチナ製剤併用化学療法にペムブロリズマブを併用する群と、プラチナ製剤併用化学療法群を比較する検討が行われた¹¹⁾。いずれの試験も前向きランダム化比較試験として実施されたが、プラチナ製剤併用化学療法に免疫チェックポイント阻害薬を併用することで予後が向上する有用性は確認されなかった。さらに DANUBE 試験¹²⁾ では、抗 CTLA-4 抗体であるトレメリムマブと抗 PD-L1 抗体であるデュルバルマブの併用療法群と、プラチナ製剤併用化学療法群を比較する検討が前向きランダム化比較試験として行われたが、OS において統計学的に有意な差を認めなかった。

免疫チェックポイント阻害薬の併用療法および維持療法は推奨されているものの、実臨床では免疫チェックポイント阻害薬の使用が困難な患者が存在する。まず、免疫チェックポイント阻害薬に対する過敏症の既往がある患者では使用が禁忌となる。自己免疫疾患や間質性肺疾患を有する患者では、病状の増悪リスクがあるため慎重な判断が求められる。さらに、臓器移植歴のある患者では、移植臓器に対する拒絶反応や移植片対宿主病の発現リスクがある。高齢者については、一般に生理機能の低下がみられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することが重要である。

免疫チェックポイント阻害薬が不適格と判断され、シスプラチンに適格性を有している場合には、GC 療法^{1, 2)} または標準量の M-VAC 療法、あるいは DD-MVAC 療法³⁾ が選択肢となる。また、シスプラチン不適格ではあるがプラチナ製剤に適格性を有している場合には、GCarbo 療法⁴⁾ が考慮される。

参考文献

- 1) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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) von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol 23: 4602-4608, 2005
- 3) Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al: Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer 42: 50-54, 2006
- 4) De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30: 191-199, 2012
- 5) Powles T, Park SH, Voog E, et al: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 383: 1218-1230, 2020
- 6) European Association of Urology: Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>
- 7) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al: Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2025 Version 1 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 8) Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. N Engl J Med 390: 875-888, 2024
- 9) van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al: Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 389: 1778-1789, 2023
- 10) Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, 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
- 11) Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, 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

- 12) Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, 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

3. 「VI. Stage IV 膀胱癌の治療 CQ22」の項において、内容を以下のとおり大幅改訂

新改訂 CQ22) プラチナ製剤併用化学療法に不適格な根治切除不能症例の一次治療としてペムブロリズマブ単剤治療は推奨されるか?

[Answer]

プラチナ製剤併用化学療法に不適格な根治切除不能症例の一次治療としてペムブロリズマブ単剤治療は考慮される (推奨の強さ 2, エビデンスの確実性 B)。

[解説]

2025 年版の EAU ガイドライン¹⁾ では, ①GFR<30mL/min, ②ECOG PS>2, ③ECOG PS 2 かつ GFR<60mL/min, ④グレード 3 以上の重篤な合併症を有する, のいずれかを有する場合をプラチナ製剤不適格と定義している。プラチナ製剤不適格症例のみを対象とした臨床試験は存在せず, プラチナ製剤不適格症例に対する治療は, 長らく根治切除不能な尿路上皮癌治療におけるアンメットニーズであった。

KEYNOTE-052 試験²⁾ (多施設共同単一群第 II 相試験) では, 治療歴のないシスプラチン不適格の進行性尿路上皮癌 370 症例を対象に, ペムブロリズマブ 200mg を 3 週間毎に投与し, その効果および安全性を評価した。追跡期間の中央値 5 ヶ月時点で, 奏効率は 24%, CR は 5%であった。安全性に関しては, 治療関連有害事象を 62%に認め, グレード 3 以上は 16% (最多は疲労の 2%) であった。免疫関連有害事象は 17%にみられ, 最も多かったのは甲状腺機能低下症 (6%) であった。その後, 2 年以上の長期フォローアップの結果³⁾ が報告され, 奏効率は 28.6%, CR は 8.9%に達した。奏効期間の中央値は 30.1 ヶ月であり, 奏効期間が 12 ヶ月以上および 24 ヶ月以上持続した症例はそれぞれ 67%, 52%であった。また OS の中央値は 11.3 ヶ月で, 12 ヶ月および 24 ヶ月の全生存率はそれぞれ 46.9%および 31.2%であった。

KEYNOTE-361 試験⁴⁾ (多施設共同ランダム化非盲検第 III 相試験) では, 試験全体としては, 治療歴のないプラチナ製剤適格の進行性尿路上皮癌 1,010 例を対象に, 化学療法単独群 (ゲムシタビン + シスプラチン/カルボプラチン), 化学療法+ペムブロリズマブ併用群, ペムブロリズマブ単独群の 3 群に割り付けられているが, ペムブロリズマブ単独群はシスプラチン不適格である症例のみを対象としている。追跡期間の中央値は 31.7 ヶ月で, ペムブロリズマブ単独群と化学療法単独群の OS は, 全患者集団 (15.6 ヶ月 vs. 14.3 ヶ月) および, PD-L1 高発現群 (16.1 ヶ月 vs. 15.2 ヶ月) とともに同等であった。

これらの結果を踏まえ, FDA は, 一次治療としてのペムブロリズマブ単剤療法の適応をプラチナ製剤不適格症例に限定するよう修正した。これに準じて, 2024 年 9 月, 本邦でも, プラチナ製剤不適格症例に対する一次治療としてペムブロリズマブ単剤治療が承認された。これまでプラチナ製剤不適格症例に対する有効な治療選択肢が存在しなかったことを考慮すると, ペムブロリズマブの承認は画期的である。2025 年版の EAU ガイドライン¹⁾ では, 併用療法の適応外かつ免疫チェックポイント阻害薬が使用可能な PD-L1 高発現症例に限り, 推奨レベル weak としてペムブロリズマブ単剤治療が推奨されている。一方, 米国および本邦の承認においては, PD-L1 発現の程度は問われていない。2025 年版 version 1 の NCCN ガイドライン⁵⁾ においても同様の扱いとなっている。

注意すべき点として, これらの臨床試験はいずれもプラチナ製剤不適格症例のみを対象としたものではない点があげられる。さらに KEYNOTE-052 試験には本邦の施設が参加しておらず, KEYNOTE-361 試験においても日本人のサブグループ解析は行われていない。したがって, 本邦に

おけるプラチナ製剤不適格症例におけるエビデンスは十分とは言えない。今後、実臨床でのデータの蓄積が望まれる。

参考文献

- 1) European Association of Urology: Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>
- 2) Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18: 1483-1492, 2017
- 3) Vuky J, Balar AV, Castellano D, 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
- 4) Powles T, Csőszi T, Özgüroğlu M, 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
- 5) Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, et al: Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2025 Version 1 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

4. 他，本文に関する修正

	修正前	修正後
P101, 上から 21 行目	予後改善の可能性に関しては, 今後の報告を含めて検討していく必要がある。	予後改善の可能性に関しては, 今後の報告を含めて検討していく必要がある。 <u>また根治切除不能な局所進展例において, EV+P療法やNivo+GC療法が奏効した症例に対する膀胱全摘除術の臨床的意義についても, 今後の重要な検討課題であると言える。</u>
P103, 上から 14 行目	今後のデータ集積が必要である。	今後のデータ集積が必要である。 <u>さらに化学療法と同様に, EV+P 療法や Nivo+GC 療法に対して良好な反応が得られた場合には, 転移巣切除が長期生存に寄与する可能性が示唆される。ただし, これらの薬物療法を施行した症例において, 転移巣切除が実際に予後改善に貢献するかどうかについては, 今後のエビデンスの集積が待たれる。</u>
P112-113	CQ29	削除

TURBT・画像診断・病理診断

CQ1,2,4

組織学的亜型
尿道癌
尿膜管癌

Ⅷ章

筋層非浸潤性
Stage I

筋層浸潤性
転移なし
Stage II, III (AJCC 第7版)
(T2-4aN0M0)

転移あり
Stage IV (AJCC 第7版)
(T4b, N+, M+)*

*AJCC 第8版では
AnyTN1-3M0をStage IIIに分類
CQ21 (2025アップデート)
CQ22 (2025アップデート)

CQ14,15,16,17
CQ30 (2022年アップデート)

膀胱全摘
+/-シスプラチンベースの周術期補助化学療法
+/-適応を考慮しニボルマブ術後補助療法

CQ18

Option:
Tri-modality による
膀胱温存療法

CQ19,20

Option:
膀胱全摘
転移巣切除

一次治療#

病勢進行又は再発

後治療#

CQ23
CQ31 (2022年アップデート)

病勢進行又は再発

CQ24

緩和医療
臨床試験

膀胱全摘後のFollow-up
(経過観察の項)

CQ27,28

転移再発

転移あり参照

膀胱内再発

Stage I

Stage II / III

Stage I
参照

膀胱全摘
参照

転移再発

転移あり参照

具体的なレジメンに関しては次表を参照

		一次治療	後治療
プラチナ製剤 fit (eligible: 適格)	シスプラチン fit (eligible: 適格)	EV+P療法	エルダフィチニブ** プラチナ製剤併用化学療法
		Nivo+GC療法	エルダフィチニブ** エンホルツマブ ベドチン
		GC療法/(DD)-MVAC療法+アベルマブ維持療法*	エルダフィチニブ** エンホルツマブ ベドチン
		GC療法/(DD)-MVAC療法	ペムブロリズマブ***
	シスプラチン unfit (ineligible: 不適格)	EV+P療法	エルダフィチニブ** GCarbo療法
		GCarbo療法+アベルマブ維持療法*	エルダフィチニブ** エンホルツマブ ベドチン
		GCarbo療法	ペムブロリズマブ***
		プラチナ製剤 unfit (ineligible: 不適格)	ペムブロリズマブ ゲムシタビン単剤, タキサン系単剤または併用

EV+P: エンホルツマブ ベドチン+ペムブロリズマブ, Nivo+GC: ニボルマブ+GC, GC: ゲムシタビン+シスプラチン, M-VAC: メソトレキセート+ビンブラスチン+ドキソルビシン+シスプラチン, DD-MVAC: dose-dense M-VAC, GCarbo: ゲムシタビン+カルボプラチン

* 一次化学療法に病勢進行を認めない症例に限る

** *FGFR3*遺伝子変異又は融合遺伝子陽性の場合に限る(2025年5月の時点で薬価未収載)

***ペムブロリズマブの次治療としてエンホルツマブ ベドチン, エルダフィチニブ**が選択肢としてあげられる