

補足

『膀胱癌診療ガイドライン[2019 年版]』について、下記内容で追加および修正を行いましたのでお知らせいたします。

2022 年 9 月

膀胱癌診療ガイドライン作成委員会

記

1. 「V. Stage II, Stage III 膀胱癌の治療」の項へ CQ30 の追加

CQ30

膀胱全摘除術において、術後補助療法は推奨されるか？

Answer

シスプラチンを含む術前化学療法を受けていない場合、シスプラチンベースの術後化学療法を考慮することが推奨される（推奨の強さ 2, エビデンスの確実性 C）。

シスプラチンを含む術前化学療法を受け、術後の病理結果が ypT2-ypT4a and/or ypN+ の場合、ニボルマブの術後補助療法を行うことが推奨される（推奨の強さ 2, エビデンスの確実性 B）。

解説

2022 年になって、シスプラチンを含む術前化学療法を受けていない MIBC を対象とした術後化学療法に関するシステマティックレビュー及びメタアナリシス¹⁾が報告された。EORTC 30994 試験²⁾を含んだ 10 報の RCT が抽出され、合計 1183 例のメタアナリシスの結果から、シスプラチンベースの術後化学療法が OS を延長し（HR: 0.82, 95%CI: 0.70-0.96, p=0.02）, 5 年全生存率を 50%から 56%に改善し、さらに年齢, 性別, pT stage, pN category を調整した場合は 9%改善することが示された（HR: 0.77, 95%CI: 0.65-0.92, p=0.004）。問題点として、中間解析の時点で登録数が予定数に到達しなかったため中止した試験が含まれていること、個々の試験では OS の有意な延長を認めていないなどがあげられる。日本人を対象にした後方視的解析で術後化学療法は、術前化学療法を施行しなかった MIBC 症例の cancer-specific survival を延長したが、術前化学療法を施行した症例では術後化学療法の利点は認められなかったことが報告されている³⁾。術前化学療法施行例に対する、術後化学療法の追加の意義は乏しいとの見解は他の報告でも散見される^{4,5)}。

近年、尿路上皮癌を対象とした免疫チェックポイント阻害薬の開発が活発に行われているが、CheckMate 274 試験は外科切除を施行した、日本人 49 例を含む 709 例の尿路上皮癌を対象に、術後補助療法としてニボルマブを投与した群とプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付けして行われた⁶⁾。主要評価項目は全症例及び PD-L1 陽性症例の disease-free survival (DFS) であった。ニボルマブ群の DFS の中央値は 20.8 ヶ月で、プラセボ群の 10.8 ヶ月と比較して、有意に延長していた(HR: 0.70, 98.22%CI: 0.55-0.90, p<0.001)。Grade 3 以上の副作用発現はニボルマブ群で 17.9%, プラセボ群で 7.2%であった。原発部位別のサブグループ解析では、膀胱癌原発の患者集団（560 例）においてニボルマブ群の DFS の中央値は 21.9 ヶ月で、プラセボ群の 8.4 ヶ月と比較して、延長していた（HR: 0.62, 95%CI: 0.49-0.78）。なお、厚生労働省の最適使用推進ガイドライン⁷⁾では、シスプラチンを含む術前化学療法歴のない症例における既存治療と比較したニボルマブの有効性は不明であることから、シスプラチ

ン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合には、これらの治療を優先することと明記されている。

CheckMate 274 試験と類似の臨床試験デザインで行われた IMvigor010 試験は、外科切除を施行した尿路上皮癌を対象に、術後補助療法としてアテゾリズマブを投与した群と経過観察群に 1:1 で無作為に割り付けして行われたが、主要評価項目である DFS において、アテゾリズマブの優越性は証明されなかった⁸⁾。一方, circulating tumor DNA 陽性例に限定するとアテゾリズマブの優越性が示唆されたことから⁹⁾, 今後, circulating tumor DNA 等のバイオマーカーが術後補助療法の選択の一助となるか検討が待たれる。

MIBC に対するニボルマブを用いた術後補助療法の意義は膀胱全摘除術後の DFS 延長のみならず, OS 改善に寄与するか否かに関しても確認が必要である。また EORTC 30994 試験のように, ニボルマブ術後補助療法と再発時に施行する救済化学療法を直接比較して, ニボルマブ術後補助療法の予後改善の意義を検証することが望まれる。

参考文献

- 1) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group: Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomised Controlled Trials. *Eur Urol* 81: 50-61, 2022
- 2) Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 76-86, 2015
- 3) Omura M, Kikuchi E, Shigeta K, et al: Potential therapeutic effects of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced muscle-invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 52: 388-396, 2022
- 4) Chanza NM, Werner L, Plimack E, et al: Incidence, Patterns, and Outcomes with Adjuvant Chemotherapy for Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Urinary Tract Cancers. *Eur Urol Oncol* 3: 671-679, 2020
- 5) Sui W, Lim EA, Decastro GJ, et al: Use of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Advanced Bladder Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Bladder Cancer* 3: 181-189, 2017
- 6) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al: Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 384: 2102-2114, 2021
- 7) 厚生労働省 (令和 4 年 3 月): 最適使用推進ガイドライン ニボルマブ(遺伝子組換え) (販売名: オプジーボ点滴静注 20 mg, オプジーボ点滴静注 100 mg, オプジーボ点滴静注 120 mg, オプジーボ点滴静注 240 mg) “尿路上皮癌” <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000928318.pdf>
- 8) Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 525-537, 2021
- 9) Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al: ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature* 595: 432-437, 2021

2. 「VI. Stage IV 膀胱癌の治療」の項へCQ31の追加

CQ31

プラチナ製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性膀胱癌に対してエンホルツマブ ベドチンは推奨されるか？

Answer

プラチナ製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性膀胱癌に対してエンホルツマブ ベドチンを行うことが推奨される（推奨の強さ1, エビデンスの確実性A）。

解説

プラチナ製剤を含む抗癌化学療法かつ免疫チェックポイント阻害薬治療後の切除不能または転移性膀胱癌に対して有効な治療法はこれまで無かった。しかし、尿路上皮癌の細胞膜に高発現するnectin-4に対するモノクローナル抗体にリンカーで monomethyl auristatin E (MMAE) を結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) であるエンホルツマブ ベドチン (enfortumab vedotin: EV) が開発された。用量決定のための第I相試験 (EV-101) において、155例の尿路上皮癌を含む201例のnectin-4陽性の固形腫瘍を有する治療抵抗性の患者集団に対して、EVが投与された¹⁾。当初は免疫組織化学染色によるnectin-4の発現が確認されていたが、尿路上皮癌ではほとんどが陽性であった。用量漸増試験では最大耐量まで達せず、第II相試験での推奨投与量は1.25mg/kgに設定された。1.25mg/kgのEVを投与された112名の尿路上皮癌症例では全奏効率は43% (95%CI: 33.6-52.6) であった。

第II相試験 (EV-201) において、125例 (65%が膀胱癌, 35%が腎盂・尿管癌) のプラチナ製剤を含む抗癌化学療法かつ免疫チェックポイント阻害薬治療後の切除不能または転移性尿路上皮癌症例に対してEVを投与したところ、主要評価項目の全奏効率は全患者集団において12%のCRを含む44% (95%CI: 35.1-53.2) であった²⁾。サブグループ解析でも膀胱癌患者集団の全奏効率は47% (95%CI: 35.7-58.3) であった。

2021年に報告されたEVの第III相試験 (EV-301) では、608例のプラチナ製剤を含む抗癌化学療法かつ免疫チェックポイント阻害薬治療後の切除不能または転移性尿路上皮癌症例に対してEV群と化学療法群 (ドセタキセル, パクリタキセル, またはvinflunine) に1:1で無作為に割付けして行われた³⁾。その結果、EV群の主要評価項目であるOSの中央値は12.88ヵ月と、化学療法群の8.97ヵ月に比べ有意に延長することが示された (HR: 0.70, 95%CI: 0.56-0.89, p=0.001)。EV群の全奏効率は40.6% (95%CI: 34.9-46.5) であったのに対し、化学療法群では17.9% (95%CI: 13.7-22.8) であった。CRもEV群で4.9%に認められた。全症例の67.4%が膀胱癌であり、サブグループ解析でも膀胱癌患者集団のOSに対するEVの効果はHR: 0.67 (95%CI: 0.51-0.88) と良好な結果であった。前治療として行われた免疫チェックポイント阻害薬が奏効しなかった症例はEV群では207例 (68.8%), 化学療法群では215例 (70.0%)であり、免疫チェックポイント阻害薬が奏効しなかった症例 (HR: 0.76, 95%CI: 0.58-0.99) に対しても、免疫チェックポイント阻害薬の効果を認めた症例 (HR: 0.63, 95%CI: 0.34-1.17) と同様にEVは有効であった。安全性に関してはEV群で93.9%, 化学療法群で91.8%に副作用を認めた。EV群では皮膚反応 (47.0%) や末梢性ニューロパチー (46.3%) が最も多くみられる副作用であった。また高血糖がEV群の19例 (6.4%) で認められ、治療前に高血糖を有する、あるいは肥満 (BMI=30以上) 患者では注意を要する。グレード3以上の副作用はEV群で51.4%, 化学

療法群では49.8%であった。EV群ではグレード3以上の副作用として、斑状丘疹状皮疹（7.4%）、全身倦怠感（6.4%）、好中球減少症（6.1%）が多く認められた。

2022年版NCCNガイドライン version 2⁴⁾では、プラチナ製剤併用の抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬使用後の治療として、EVをcategory 1として推奨している。同様に、2022年版EAUガイドライン⁵⁾においても、EV治療をstrongとして推奨している。以上より、プラチナ製剤を含む抗癌化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある切除不能または転移性膀胱癌に対してEVを使用することが推奨される。一方で、実臨床におけるEVの効果および安全性の検証は、いまだ十分とはいえない。特に高齢患者に対しては十分な副作用管理のもと慎重なEVの使用が望まれる。

参考文献

- 1) Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al: EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol 38: 1041-1049, 2020
- 2) Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al: Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 37: 2592-2600, 2019
- 3) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al: Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384: 1125-1135, 2021
- 4) Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al: Bladder cancer. J Natl Compr Canc Netw 2022 Version2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
- 5) Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, et al : EAU Guideline on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>

3. 本文に関する修正

	修正前	修正後
p67, 下から 11 行 目	術後化学療法（アジュバント療法）に関しては、その有用性を支持するエビデンスが乏しかったが、EORTC 30994 試験 ²¹⁾ およびプロペンシテイスコア・マッチング法を用いた検討 ²²⁾ から、術前化学療法未施行のpT3-4 and/or pN+に対するシスプラチンベースの術後化学療法の有効性を示唆する報告もなされている。	術後化学療法（アジュバント療法）に関しては、その有用性を支持するエビデンスが乏しかったが、EORTC 30994 試験 ²¹⁾ およびプロペンシテイスコア・マッチング法を用いた検討 ²²⁾ から、術前化学療法未施行のpT3-4 and/or pN+に対するシスプラチンベースの術後化学療法の有効性を示唆する報告もなされている。 <u>また2022年3月に術後補助療法として、抗PD-1抗体であるニボルマブ²³⁾の使用が可能となった。</u>
p70, 参考文献	23) Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al : Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer 123 : 4346-4355, 2017 24) Longo N, Imbimbo C, Fusco F, et al : Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. BJU Int 118 : 521-526, 2016 25) Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K and Ozgok Y : Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int 77 : 245-250, 2006	<u>23) Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al : Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384 : 2102-2114, 2021</u> 24) Vetterlein MW, Wankowicz SAM, Seisen T, et al : Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer 123 : 4346-4355, 2017 25) Longo N, Imbimbo C, Fusco F, et al : Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. BJU Int 118 : 521-526, 2016 26) Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Zeybek N, Erten K and Ozgok Y : Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int 77 : 245-250, 2006
p91, 上から 11 行 目	現在、わが国で膀胱癌に対して承認され実地臨床で使用可能な免疫チェックポイント阻害薬にペムブロリズマブがある（詳細はCQ23, p.106を参照されたい）。	現在、わが国で膀胱癌に対して承認され実地臨床で使用可能な免疫チェックポイント阻害薬に <u>アベルマブ⁴¹⁾ (詳細は、2021年アップデートのCQ29を参照されたい)と、</u> ペムブロリズマブ ⁴²⁾ がある（詳細はCQ23, p.106を参照されたい）。 <u>一次抗癌化学療法後に病勢進行を認めない場合にはアベルマブが、病勢進行または再発した場合はペムブロリズマブが用いられる。また一次抗癌化学療法後に使用されたこれらの免疫チェックポイント阻害薬投与後に増悪した場合の次治療として、2021年9月にエンホルツマブ ベドチン⁴³⁾の使用が承認された(詳細は、本2022年アップデートのCQ31を参照されたい)。</u>

	修正前	修正後
p96, 参考文献	41) Haanen JB, Thienen H and Blank CU : Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. Semin Oncol 42 : 423-428, 2015 42) Postow MA and Hellmann MD : Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 378 : 1165, 2018 43) Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, et al : Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria. Clin Cancer Res 15 : 7412-7420, 2009	<u>41) 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</u> <u>42) Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al : Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 376 : 1015-1026, 2017</u> <u>43) Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al : Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 384: 1125-1135, 2021</u> 44) Haanen JB, Thienen H and Blank CU : Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. Semin Oncol 42 : 423-428, 2015 45) Postow MA and Hellmann MD : Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 378 : 1165, 2018 46) Wolchok JD, Hoos A, O' Day S, et al : Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria. Clin Cancer Res 15 : 7412-7420, 2009
p107, 上 から7行 目	また免疫チェックポイント阻害薬が無効の場合の三次治療も確立されていない ⁷⁾ 。今後、より高い有効性・安全性を有する、転移性膀胱癌に対する二次、および三次治療の確立が望まれる。	<u>今後、より高い有効性・安全性を有する、転移性膀胱癌に対する二次治療の確立が望まれる。</u>
P107, 参考文献	7) Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, et al : Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. Eur Urol 73 : 149-152, 2018	<u>削除</u>
2021 年ア ップデー ト内容	1. 「VI. Stage IV 膀胱癌の治療」の項へCQ の追加	1. 「VI. Stage IV 膀胱癌の治療」の項へCQ ²⁹ の追加

