2.2　緒言

尿路上皮癌（UC）はよくみられる悪性腫瘍であり，急速な経過をたどる。国際がん研究機関は UC による死亡者数は年間 212000 人を超えると報告している［Bladder Globocan Factsheet, 2020］。全 UC のうち 90%の原発部位は膀胱であり，残りは尿路の他の箇所の癌である［Hepp et al, 2020; Miyazaki & Nishiyama, 2017］。膀胱癌は，その組織型の 90%を UC が占め，全世界で 10 番目に多い癌であり，2020 年の膀胱癌の新規診断者数は 570000 人超とされる［Bladder Globocan Factsheet, 2020; Hepp et al, 2020; Roupret et al, 2015］。日本での膀胱癌の新規診断者数は年間 23000 人以上，年間死亡者数は約 9000 人である［国立がんセンターがん情報サービス，2020］。局所進行性又は転移性 UC は，長期生存率が低い治癒不能な疾患であり，高いアンメットメディカルニーズが存在する。

転移性 UC の一次治療

シスプラチンを含む併用療法

局所進行性又は転移性 UC の一次治療として，白金製剤を含む化学療法は，日本でも一般的な治療法とされている［National Comprehensive Cancer Network（NCCN）2020 年版；膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版；腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版］。

シスプラチンを含む化学療法に適応する患者（良好な Performance Status 及び十分な腎機能を有する患者）に対する一次治療は，シスプラチンを含む併用療法であり，メトトレキサート，ビンブラスチン，ドキソルビシン及びシスプラチンの併用療法やゲムシタビン／シスプラチンの併用療法を用いる。ヒストリカルデータによれば，これらの治療による客観的奏効率（ORR）は約 50%であり，完全奏効率は 10%～15%であることが示されている［von der Maase et al, 2000］。

シスプラチン不適応な患者への治療選択肢

UC 患者のほぼ半数は，Performance Status 不良，腎機能障害又は他の併存疾患（心不全，難聴，末梢性ニューロパチー等）のため，シスプラチンを含む化学療法に忍容性がない［Dash et al, 2006; Galsky et al, 2011; Bellmunt et al, 2016］。シスプラチン不適応な患者には，カルボプラチンベースの治療を施行することができるが，その有用性は限定的である。European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Intergroup 第 2/3 相試験（EORTC 30986 試験）では，化学療法歴のないシスプラチン不適応の患者にゲムシタビン／カルボプラチン併用療法を施行したときの確定 ORR は 36%であり，全生存期間（OS）の中央値は 9.3 カ月であることが示された［De Santis et al, 2012］。この EORTC 試験では，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法の奏効期間（DOR）が報告されなかったが，最近のメタアナリシスで報告された推定 DOR の中央値は 7 カ月であり［Freshwater et al, 2019］，最近の 2 つのランダム化第 2 相試験では 8.4 カ月［Holmsten et al, 2020］及び 4.2 カ月［Park et al, 2020］と報告されている。カルボプラチンベースの併用療法は進行性 UC に対して抗腫瘍活性を有するものの，Performance Status 不良，内臓転

移，腎機能障害などの予後不良因子を有する患者においては，しばしば有害な副作用を発現する［膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版］。

なお，欧米ではシスプラチン不適応の患者に対する一次治療としてプログラム細胞死受容体 1（PD-1）／プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害薬（ペムブロリズマブ及びアテゾリズマブ）が承認されている。これら 2 剤の承認の根拠となった非盲検単群試験では，ORR がそれぞれ 29%及び 24%であるとともに，良好な安全性及び忍容性プロファイルが認められた［キイトルーダ®米国添付文書，2020；テセントリク®米国添付文書，2020］。しかしながら日本では，本申請時点で，ペムブロリズマブ及びアテゾリズマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬は，シスプラチン不適応な患者に対する一次治療として承認されていない。

ペムブロリズマブとアテゾリズマブがシスプラチン不適応患者に対する一次治療として承認されている国では，現在，これらの薬剤は腫瘍組織に一定の PD-L1 発現レベルを有する患者，又は他の治療法が忍容でない患者に対する治療選択肢となっている。局所進行性又は転移性 UC 患者の約 30%において腫瘍組織中の PD-L1 発現レベルが高いと推定されており，シスプラチン不適応の患者に対しても同程度の割合の患者に対してこれらの薬剤を一次治療として使用しうることが示唆される［Balar et al, 2017a; Balar et al, 2017b］。一方で，リアルワールドデータを活用して実施した申請者の評価によれば，米国において PD-1/PD-L1 阻害薬の単剤療法は，承認された効能・効果から予測されるより多く使用されていると考えられる。2016 年から 2020 年にかけて実施された Flatiron electronic medical records（EMR）データベース（米国における，地理的に多様なコミュニティーに基づいた腫瘍学的データセット）を用いた最近の解析では，PD-1/PD-L1 阻害薬はシスプラチン不適応の転移性 UC 患者に対して最もよく使用されている一次治療であり，調査期間を通じて 50%の患者が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療を受けていたことが分かった（5.3.5.4 Treatment Patterns Among Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma［la/mUC］Patients: Analysis of a US Electronic Health Record Database of Community Oncologists）。米国において，PD-1/PD-L1 阻害薬は，2017 年に局所進行性及び転移性 UC の治療薬として承認されて以来，2018 年 6 月 20 日に添付文書が改訂され，腫瘍組織に一定の PD-L1 発現レベルを有するシスプラチン不適応の患者又は PD-L1 の状態に関わらず白金製剤を含むいかなる化学療法も不適応の転移性 UC 患者に対する一次治療に限定された後であっても安定的に使用されている［Parikh et al, 2019; FDA, 2018］。さらに，シスプラチン適応患者の 28%においても PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療が実施されており，調査期間後も安定的な使用実態を維持していたことが分かった。PD-1/PD-L1 阻害薬は，持続的な効果が観察されるものの，少数の患者でのみ治療効果が得られ，治療を中止して二次治療に移行する患者は 25%であった。残りの 75%は，一次治療後の次治療を実施することなく死亡（52%），次治療なしで生存（13%），又は調査期間終了時も一次治療を継続（11%）のいずれかであった。PD-1/PD-L1 阻害薬による一次治療後に何らかの治療を受ける患者では，20%に NCCN ガイドラインで推奨されているカルボプラチン／ゲムシタビンの併用療法が施行されるが，その他には，22%の患者で PD-1/PD-L1 阻害薬による治療が再使用されるなど，様々な種類の治療法が試みられている。以上は米国におけるデータであるが，シスプラ

チン不適応な局所進行性又は転移性 UC 患者に対する一次治療としての PD-1/PD-L1 阻害薬の使用頻度の高さと，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療中又は治療後に疾患が進行した患者に対するさらなる治療選択肢の必要性を示すものと考えられた。

なお，米国では，白金製剤ベースの一次化学療法により病勢コントロール又は客観的奏効が得られた患者に対する維持免疫療法として，PD-L1 阻害薬のアベルマブが承認されており，日本においても最近承認されている。

転移性 UC の二次治療

白金製剤を含む化学療法後の治療選択肢

従来，白金製剤を含む化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性 UC に対して確立された二次治療は存在せず，実臨床ではタキサン系薬剤等が用いられてきた。日本では，2017 年 12 月に，ペムブロリズマブ（キイトルーダ®）のみが，がん化学療法後に増悪した根治切除不能な UC 患者を対象とする二次治療として承認を得ている。最新の膀胱癌診療ガイドラインでも言及されているように，白金製剤を含む一次化学療法後に再発又は進行した，あるいは白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助化学療法の治療終了後 12 カ月以内に再発又は転移した膀胱癌に対して，ペムブロリズマブの使用が推奨されている［膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版］。しかし，患者の約 80%は治療効果を得られない［Nishiyama et al, 2020］。

転移性 UC の三次治療

白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の治療選択肢

ペムブロリズマブによる治療が無効となった患者への次治療は確立されておらず，また日本では白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の UC に対して承認された治療薬は存在しない。

日本以外の国々では最近，その他の治療法が承認されている。2016 年及び 2017 年に，PD-1/PD-L1 阻害薬ニボルマブ（オプジーボ®）及びアテゾリズマブ（テセントリク®）が，局所進行性又は転移性 UC に対する白金製剤による治療後の最初のサルベージ療法として欧米で承認された。この 2 剤は米国で迅速承認制度の下で承認された。デュルバルマブ（イミフィンジ®）及びアベルマブ（バベンチオ®）も，同様に米国及びその他の国・地域で承認されている。また，白金製剤を含む化学療法歴を有する転移性 UC 患者のうち，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）3 又は FGFR2 変異患者に対して erdafitinib（Balversa®）が複数の国で承認されている（ORR が 32%，DOR の中央値が 5.4 カ月）［Balversa®米国添付文書，2020］。ただし，erdafitinib が適応となる患者は，転移性 UC 患者のうち，FGFR 変異を有する 10%～20%の患者に限られる［Siefker-Radtke et al, 2018］。エンホルツマブ　ベドチンは Padcev®として，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があり，かつ術前又は術後補助化学療法あるいは局所進行性又は転移性病変に対して白金製剤

を含む化学療法歴を有する局所進行性又は転移性 UC の成人患者の治療薬として，2019 年に米国で迅速承認された。

以上のように，局所進行性又は転移性 UC に対する治療選択肢は国際的に見ても少なく，特に日本では，治療段階やシスプラチンへの適応性に基づく治療選択肢の広がりが欧米に比して限定的である。局所進行性又は転移性 UC は重篤かつ致死的な疾患であり，その一次治療及び二次治療の選択肢は現在も限られており，また，三次治療法が未だ確立していない状況に鑑みると，非常に高いアンメットメディカルニーズが存在し，新たな治療法の開発が急務であると考えられる。

エンホルツマブ　ベドチン

エンホルツマブ　ベドチンは，Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）である。Nectin-4 は UC で高発現している接着タンパク質であり［Challita-Eid et al, 2016］，UC の理想的な治療標的といえる。エンホルツマブ　ベドチンは，タンパク質分解酵素で切断されるバリン-シトルリン（vc）マレイミドカプロイルリンカーを介して，低分子の微小管阻害薬モノメチルアウリスタチン E（MMAE）を結合させた抗 Nectin-4 完全ヒト型免疫グロブリン G1κ モノクローナル抗体である。エンホルツマブ　ベドチンは，細胞表面の標的分子 Nectin-4 に結合し ADC-Nectin-4 複合体を形成することにより，癌細胞に細胞傷害性を誘導する。この複合体は細胞内移行し，リソソームに輸送される。リソソームで vc リンカーがタンパク質分解酵素で切断されて MMAE が放出される［Doronina et al, 2003］。細胞内に放出された MMAE はチューブリン重合を阻害し，G2/M 期での細胞周期停止とアポトーシスを引き起こす［Francisco et al, 2003］。

米国では現在，エンホルツマブ　ベドチンは，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があり，かつ術前又は術後補助化学療法あるいは局所進行性又は転移性 UC に対して白金製剤を含む化学療法歴を有する局所進行性又は転移性 UC の成人患者の治療薬として適応を取得している。日本では，局所進行性又は転移性 UC の日本人患者を対象とした国内第 1 相試験［EV-102］を実施し，エンホルツマブ　ベドチン 1.0 mg/kg 及び 1.25 mg/kg の忍容性及び安全性を確認した。また，海外第 1 相試験［EV-101］及び国内第 1 相試験［EV-102］のデータを用いて，日本人と非日本人の薬物動態の民族差について評価した。さらに，単群多コホート多施設共同国際共同第 2 相試験［EV-201］を実施し，PD-1/ PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の有効性及び安全性の評価を実施した。EV-201 試験は，白金製剤を含む化学療法歴及び PD-/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とするコホート 1 と PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し，シスプラチン不適応かつ白金製剤を含む化学療法歴のない局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とするコホート 2 で構成され，両コホートに日本人患者が組入れられた。EV-201 試験では，両コホートに組み入れられた患者に対して，臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。また，白金製剤を含む化学療法歴及び PD-1/ PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とする非盲検ランダム化多施設共同国際共同第 3 相試験［EV-301］において，エンホル

ツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の有効性及び安全性を化学療法と比較した。本試験には日本人患者が組み入れられた。EV-301 試験では，白金製剤を含む化学療法歴及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者において，エンホルツマブ　ベドチン投与群で化学療法群と比較して統計的に有意な OS の延長及び臨床的ベネフィットが確認された。

検証的な実薬対照第 3 相試験である EV-301 試験，複数コホートからなる第 2 相試験である EV-201 試験及びこれまでに実施した補助的な第 1 相試験の結果を踏まえ，「癌薬物療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を効能又は効果として，製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, 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. 2017a;18:1483-92.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, 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. 2017b;389:67-76.

Balversa (erdafitinib) (Prescribing Information) Horsham, Pennsylvania. Janssen Products, LP. Apr 2020.

Bellmunt J, Mottet N, De Santis M. Urothelial carcinoma management in elderly or unfit patients. EJC Suppl. 2016;14:1-20.

Bladder Globocan Factsheet, 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf. Accessed 03 Jan 2021.

膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版；日本泌尿器科学会，医学図書出版株式会社.

Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting Nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res. 2016;76:3003-13.

Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer. 2006;107:506-13.

De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase 2/3 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. 2012;30:191-9.

Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol. 2003;21:778-84.

FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. 2018. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-

professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-issue#:~:text=%5B5%2F18%2F2018%5D,trials%20to%20treat%20patients%20with.

Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003;102:1458-65.

Freshwater T, Li H, Valiathan C, Li M, Perini R, Bracco OL, et al. Systemic literature review and meta-analysis of response to first-line therapies for advanced/metastatic urothelial cancer patients who are cisplatin ineligible. Am J Clin Oncol. 2019;42:802-9.

Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol. 2011;12:211-4.

Hepp Z, Shah SN, Smoyer K, Vadagam P. Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systemic literature review and gap analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2020:1-16.

Holmsten K, Jensen NV, Mouritsen LS, Jonsson E, Mellnert C, Agerbæk M, et al. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II trial (VINGEM). Eur J Cancer. 2020;127:173-82.

腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版；日本泌尿器科学会，株式会社メディカルレビュー社.

Keytruda (pembrolizumab) (Prescribing Information) Whitehouse Station, New Jersey. Merck & Co., Inc. Jun 2020.

国立がんセンターがん情報サービス Center for Cancer Control and Information 2020. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html. Accessed 28 Aug 2020.

Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017;24:730-4.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer (version 6.2020). 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf. Accessed 16 Jul 2020.

Nishiyama H, Yamamoto Y, Sassa N, Nishimura K, Fujimoto K, Fukasawa S, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in recurrent, advanced urothelial cancer in Japanese patients: a subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-045 trial. Int J Clin Oncol. 2020;25:165-74.

Parikh RB, Adamson BJS, Khozin S, Galsky MD, Baxi SS, Cohen A, et al. Association between FDA label restriction and immunotherapy and chemotherapy use in bladder cancer. JAMA. 2019;322:1209-11.

Park I, Kim B-S, Lim HY, Kim H-J, Lee HJ, Choi YJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). Eur J Cancer. 2020;127:183-90.

Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. Eur Urol. 2015;68:868-79.

Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ 42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). J Clin Oncol. 2018;36(15):Abstract 4503.

Tecentriq (atezolizumab) (Prescribing Information) South San Francisco, California. Genentech, Inc. May 2020

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, 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. 2000;17:3068-77.