

エンホルツマブ・ベドチン投与症例における 皮膚症状についての検討

本多 弘幸, 松尾 朋博, 森 慎太郎, 荒木 杏平
光成 健輔, 大庭康司郎, 望月 保志, 今村 亮一
長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科

RISK FACTOR OF CUTANEOUS SYMPTOMS ASSOCIATED WITH ENFORTUMAB VEDOTIN FOR UROTHELIAL CARCINOMA

Hiroyuki HONDA, Tomohiro MATSUO, Shintaro MORI, Kyohei ARAKI,
Kensuke MITSUNARI, Kojiro OHBA, Yasushi MOCHIZUKI and Ryoichi IMAMURA
*The Department of Urology and Renal Transplant Surgery,
Faculty of Medicine, University of Nagasaki*

In 2021, Enfortumab Vedotin (EV) was approved for the treatment of locally advanced and metastatic urothelial carcinoma (UC) in Japan. Some patients require withdrawal or dose reduction due to cutaneous symptoms associated with EV treatment. Currently, the only reported associations of EV with cutaneous symptoms are pre-treatment performance status (PS) and body weight. However, no report has focused on the association between hematological factors and cutaneous symptoms. We retrospectively examined the occurrence of cutaneous symptoms and associated factors in patients who had been treated with EV for UC at Nagasaki University Hospital between February 2022 and June 2023. We evaluated the six patients with bladder cancer and three cases of upper urinary tract cancer. The median age was 73 [57-85] years. Seven patients had cutaneous reactions with EV treatment, and the median date of onset of the cutaneous symptoms was seven [4-28] days. PS was better in the group with skin symptoms compared with the group without (median : 1.0 vs 3.0), and in those with a higher incidence of eosinophilia or cutaneous symptoms on the previous regimen (71.4% vs 0%). We suggested that the presence of eosinophilia or cutaneous symptoms at the time of pre-EV regimen administration may be a predictor of the appearance of cutaneous symptoms at the time of EV treatment. The limitation is that it is a single-center, small-case series, which does not allow for a rigorous statistical study.

(Hinyokika Kyo 70 : 361-366, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_11_361)

Key words : Urothelial carcinoma, Enfortumab Vedotin, Cutaneous symptoms, Risk factors

緒 言

2021年、本邦において局所進行性及び転移性尿路上皮癌に対し、エンホルツマブ・ベドチン (EV) が保険収載された。同薬剤による抗腫瘍効果を認める一方で、皮膚症状の出現によって休薬や減量が必要となる症例もある。

一般的に薬剤投与による皮膚症状として問題となるのはアレルギー性の薬疹だが、皮疹に伴う血中好酸球数の上昇を認めた場合には特にその可能性を念頭におく必要がある¹⁾。

EV による皮膚症状の出現について、これまでに投与前の Body mass index (BMI) やパフォーマンスステータス (PS) などとの関連が報告されている²⁾。しかしながら血液学的検査と皮膚症状の発現との関係に着目した報告はない。そこで今回われわれは、血液学的検査の中でも特に血中好酸球数と EV による皮膚症

状の出現との関連性について検討した。

対 象 と 方 法

2022年2月から2023年6月までに当院でEVを使用した尿路上皮癌の症例を対象とした。まず、EVによる皮膚症状の発症頻度を確認したうえで、症状発生の有無別に患者を2群に分け皮膚症状の発現とその関連因子について後方視的に検討した。EVの投与量は1.25 mg/kgで、1サイクルを28日間とし、day 1, 8, 15に投与した。皮膚症状の評価には、「Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0」³⁾を使用した。Grade 2以下の副作用が確認された場合には、症状に合わせた支持療法を施行し、その増悪があれば皮膚科受診もしくは休薬や減量を考慮した。Grade 3以上の副作用を認めた場合には、Grade 1以下に回復するまで減量もしくは休薬した。支持療法としては、ステロイド外用剤の塗布と抗ヒスタミン薬の内服を

Table 1. Patient demographics and disease characteristics at baseline

Case	Sex	Age (years)	ECOG PS	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	Primary site	Histological type	Metastatic lesion	Previous regimen
1	Male	65	0	64.4	24.6	Bladder	UC	Lung	GC→Ave→GCa→Pem
2	Male	75	1	56.1	23.8	Bladder	UC	Lung, peri, lymph	GC→Pem→GP
3	Male	79	1	73.4	25.7	Bladder	UC	Lymph	GC→GP→Pem
4	Male	73	2	54.3	20.1	Bladder	UC	Lymph	GC→Ave
5	Male	57	3	62.9	24.1	Bladder	UC	Lung, liver, bone, lymph	GC→GCa→Pem
6	Male	74	3	55.1	20.6	Bladder	UC	Liver, bone, lymph	GCa→Pem
7	Male	58	0	67.3	21.1	Urinary tract	UC	Lymph	GCa→Pem
8	Male	73	0	63.5	24.6	Renal pelvis	NA	Lymph	GCa→Pem
9	Male	85	2	58.6	24.6	Urinary tract	SCC	Peri	CDDP + CPT-11→Pem

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BMI, Body Mass Index; NA, information not available; peri, peritoneum; lymph, lymph node; GC, GEM + CDDP; Ave, Avelumab; GCa, GEM + CBDCA; Pem, Pembrolizumab; GP, GEM + PTX.

行った。各パラメータは統計解析ソフト EZR⁴⁾によって算出し、連続変数は中央値と範囲で、カテゴリ変数は各群に占める割合で記載した。症例数が少数であったため、有意差検定は実施しなかった。

結 果

患者背景を Table 1 に示す。対象患者数は膀胱癌 6 例、上部尿路癌 3 例の計 9 例の男性で、年齢の中央値は 73 [57~85] 歳であった。PS は 0~2 が 7 例 (77.8%), 3 が 2 例 (22.2%) で、BMI は中央値 24.1 [20.1~25.7] kg/m² であった。転移部位はリンパ節転移 7 例 (77.8%), 肺 3 例 (33.3%), 肝・骨・腹膜がそれぞれ 2 例 (22.2%) ずつであった。いずれの症例においても一次治療として白金製剤ベースの抗がん化学療法が行われたのち、抗 Programmed cell death 1 (PD-1) 阻害薬もしくは抗 Programmed cell death 1-ligand 1 (PD-L1) 阻害薬による治療を受けていた。

EV による治療成績と皮膚症状の発現状況を Table 2 に示す。EV 投与サイクルの中央値は 4 [1~13] で

あった。抗腫瘍効果は Partial response (PR) が 4 例 (44.4%), Stable disease (SD) が 3 例 (33.3%) であった。PS が 3 以上であった 2 例 (症例 5, 6) では、いずれも 1 サイクル目の途中で全身状態が増悪し、EV 投与を中止した。その後、Best supportive care の方針となった。EV 投与期間中、7 例 (77.8%) に痒疹感や皮疹を中心とした皮膚症状を認め、うち 6 例 (85.7%) がこれらを随伴していた。Grade III 以上の皮膚症状は 2 例 (皮膚痒疹 1 例、皮疹 1 例) に認めた。皮膚症状全体の出現時期の中央値は 7 [4~113] 日で、うち 2 例 (症例 3, 7) では、当院皮膚科で皮膚生検が施行された。結果的にいずれも EV による薬疹と診断された (Fig. 1)。診断後には EV 中止を含めた治療方針について改めて説明を行い、リスクを承知のうえで患者側の EV 継続の希望が強かったため、投与継続とした。有症状者のうち 5 例 (71.4%) で有害事象のために尿路上皮癌に対する治療内容が変更となった (EV 減量 2 例 [33.3%], 休薬 4 例 [66.7%])。EV 減量を要した 2 例 (症例 3 : 2 段階減量, 症例 7 : 1 段階減量) では、治療変更以降、明ら

Table 2. Treatment outcomes and manifestations of cutaneous symptoms with Enfortumab Vedotin

Case	Total cycle (s)	Best response	Cutaneous symptoms		Time of appearance	Treatment for cutaneous symptoms
			Pruritus	Rash		
1	4	PR	G2	G2	Day 7	—
2	8	SD	G2	G1	Day 113	Withdrawal
3	5	PR	G3	G2	Day 8	Dose reduction Withdrawal
4	1	SD	—	G1	Day 7	—
5	1	—	—	—	—	—
6	1	—	—	—	—	—
7	3	SD	G2	G2	Day 7	Dose reduction
8	13	PR	G2	G3	Day 15, 42, 140	Withdrawal
9	4	PR	G2	G2	Day 28, 64	Withdrawal

Abbreviations: EV, Enfortumab Vedotin; PR, partial response; SD, stable disease; G1 (2.3), CATAE Grade 1 (2.3).

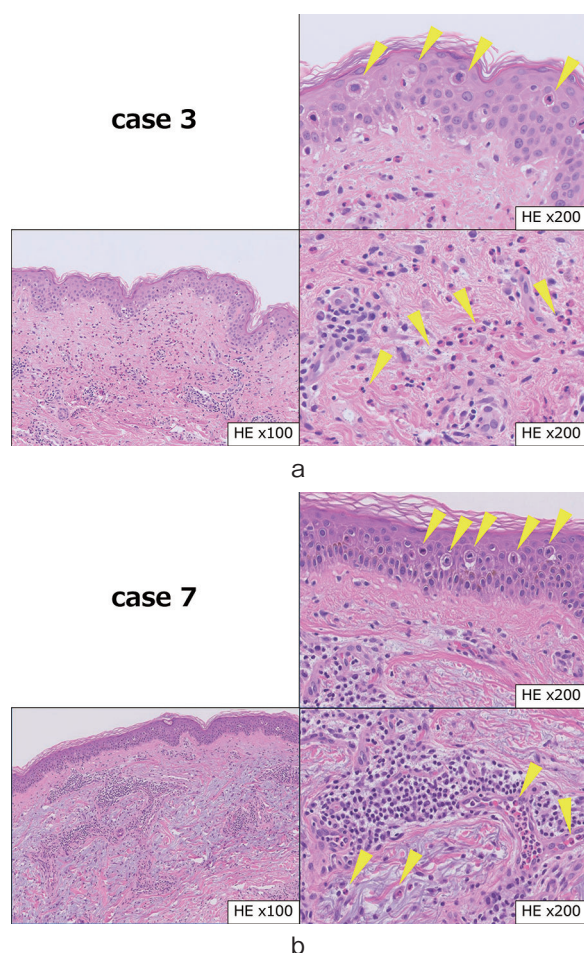


Fig. 1. Histopathological image. (a) Case 3, (b) Case 7. Histopathological findings in cases 3 and 7 showed inflammatory lesions predominantly in the shallow dermis, with vacuolar changes at the epidermal dermal border, necrosis of keratinocytes and perivascular infiltration of inflammatory cells, including lymphocytes and eosinophils. These findings were consistent with a drug eruption.

かな有害事象を認めなかった。休薬を行った4例の休薬期間の中央値は24.5 [14~28] 日で、皮膚症状の軽快後、全ての症例で投与再開が可能であった。

また、皮膚症状の原因としてアレルギー性薬疹の可能性を考え、血中好酸球数に着目し検討した (Table 3)。EV 投与開始時に好酸球増多を認めたのは症状発生群の7例中2例 (28.6%) で、非発生群では0例であった。EV 投与による好酸球増多 (500/ μ l 以上) を認めたのは、症状発生群の7例中4例 (57.1%) であった。さらに、好酸球増多の定義にあてはまらなかった3例においても、うち2例 (66.7%) ではEV 開始時と比較して症状発生時に好酸球数の増加を認めていた。Garde III 以上の皮膚症状が出現した症例では、2例中1例 (症例3) で好酸球増多を来とし、もう一方の症例 (症例8) でもEV 開始時よりも好酸球数自体は増加していた。また、EV 前レジメン投与時にも好酸球増多を全症例中4例 (44.4%) に、皮膚症状を5例 (55.6%) に認めており、それらの症例はいずれもEV 投与時後に皮膚症状が出現していた。

さらにEV による皮膚症状の有無別に患者を2群に分け、症状出現の患者因子を比較した (Table 4)。皮膚症状発生群では非発生群と比較してPSは良好 (中央値1.0 vs 3.0) であり、体重とBMIは大きい傾向にあった。また、発生群では前レジメン投与時に好酸球増多を4例 (57.1%)、皮膚症状を5例 (71.4%) に認めていたのに対し、非発生群ではいずれの事象も指摘されていなかった。さらに、皮膚症状非発生群の2例はいずれもEVの1サイクル目の途中で投与中止となっており、薬剤の投与量が十分でないために皮膚症状が発生しなかった可能性があると考え、EVを2サイクル以上投与した症例についても同様に検討した。その結果、EVによる皮膚症状を認めた症例では前レジメン投与時に好酸球増多を4例 (66.7%)、皮膚症状を5例 (83.3%) に認めていた。

Table 3. Risk factors of cutaneous symptoms with Enfortumab Vedotin

Case	Cutaneous symptoms	Eosinophilia (eosinophil > 500/ μ l) at onset of cutaneous symptoms	Previous regimen	During previous regimen			
				Eosinophilia	Regimen	Cutaneous symptoms	Regimen
1	+	-	GC→Ave→GCa→Pem	-		-	
2	+	+	GC→Pem→GP	+	GC, GP	+	GP
3	+	+	GC→GP→Pem	+	GC, GP, Pem	+	GP, Pem
4	+	-	GC→Ave	-		-	
5	-	-	GC→GCa→Pem	-		-	
6	-	-	GCa→Pem	-		-	
7	+	+	GCa→Pem	+	Pem	+	GCa
8	+	-	GCa→Pem	-		+	Pem
9	+	+	CDDP+CPT-11→Pem	+	Pem	+	Pem

Abbreviations; GC, GEM + CDDP; Ave, Avelumab; GCa, GEM + CBDCA; Pem, Pembrolizumab; GP, GEM + PTX.

Table 4. Differences in predictive factors for cutaneous symptoms between the two groups

	All cases		EV cycles $\geq$ 2
	Cutaneous symptoms (-) N=2	Cutaneous symptoms (+) N=7	Cutaneous symptoms (+) N=6
Age	65.5 (57-74)	73.0 (58-85)	74.0 (58-85)
ECOG PS			
0	0	3 (42.9%)	3 (50.0%)
1	0	2 (28.6%)	2 (33.3%)
2	0	2 (28.6%)	1 (16.7%)
3	2 (100%)	0	0
Weight (kg)	59.0 (55.1-62.9)	63.5 (54.3-73.4)	64.0 (56.1-73.4)
BMI (kg/m ²)	22.4 (20.6-24.1)	24.6 (20.1-25.7)	24.6 (21.1-25.7)
During previous regimen			
Eosinophilia	0	4 (57.1%)	4 (66.7%)
Cutaneous symptoms	0	5 (71.4%)	5 (83.3%)

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; BMI, Body Mass Index; eosinophilia, eosinophil $>$ 500/ μ L.

考 察

局所進行性及び転移性尿路上皮に対する薬物治療は2008年に Gemcitabine + Cisplatin の併用療法が承認された。しかし、当初は白金製剤ベースの一次化学療法後の確立されたレジメンがなく生存期間の中央値は約11～15カ月と予後不良であった^{5,6)}。しかしながら近年、セカンドラインとしての Pembrolizumab や、一次化学療法後の維持療法として Avelumab が承認された。これら免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の登場により、生存期間中央値は有意に延長した⁷⁻⁹⁾。加えて、2021年にサードラインとして EV が承認され、さらに治療成績は良好となりつつある¹⁰⁾。

EV は腫瘍細胞に発現している Nectin-4 を標的とした抗体薬物複合体であり、微小管重合阻害作用をもつ Monomethyl auristatin E (MMAE) を腫瘍細胞内で放出することにより、腫瘍細胞の増殖抑制とアポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を示す¹¹⁾。また、Nectin-4 は膀胱癌や肺癌、乳癌、卵巣癌、食道癌などの上皮性の悪性腫瘍に発現している¹²⁾。EV の副作用としては皮膚症状の他に、耐糖能異常や末梢神経障害、消化器症状などが報告されている¹⁰⁾。EV による皮膚症状の機序は、EV が正常皮膚のケラチノサイトに発現している Nectin-4 と結合することで MMAE が直接作用し、皮膚障害が起こるとされている¹²⁾。これまでの報告によると、EV 投与による皮膚症状は47.0%に見られ、そのうち Grade III 以上は14.5%¹⁰⁾、発現時期の中央値は14日¹⁰⁾とされている。自験例においても皮膚症状は全体の77.8%に見られ、Grade III 以上の皮膚症状は22.2%と高頻度に認めた。また、皮膚症状の発現中央値は7日で、症状が複数回出現した症例もあった。

EV による全皮膚症状の中で、掻痒症が32.1%と多い一方で、その発現型は斑状丘疹状皮疹 (16.2%)、発疹 (15.2%)、薬疹 (9.7%) と多彩である¹³⁾。皮膚症状が出現した際には Grade II までの段階でステロイド剤や抗ヒスタミン薬による治療を開始し、皮膚症状の増悪予防に努めることが重要である^{13,14)}。

EV による皮膚症状の組織学的所見としては、表皮内のケラチノサイトの壊死や、表皮真皮境界部へのリンパ球と好酸球の浸潤を認めることがある^{15,16)}。自験例においても皮膚生検では表皮真皮境界の空胞変化やケラチノサイトの壊死、血管周囲へのリンパ球や好酸球を含む炎症細胞の浸潤を認めていた。

EV の皮膚症状と患者因子について検討された報告は少なく、皮膚症状の発現因子に関しても詳細は不明である。しかしながら、Vlachou ら²⁾は EV の皮膚症状の関連因子として EV 投与前の体重、BMI および PS を報告している。自験例においても同様に体重や BMI が大きい例や、PS が良好である症例で皮膚症状を認める傾向にあった。この理由の詳細は現状不明である。しかしわれわれは、EV 投与量は患者の体重で換算されるため、PS が良好で体格が大きい患者の場合、EV 投与量の増加に応じて皮膚症状の出現リスクが高まる可能性があると考えている。

一般的に薬疹やアレルギー反応の出現と好酸球増多との密接な関連が指摘されている¹⁾。近年、ICI の投与既往がある患者が他の薬剤でアレルギー反応を起こしたとの報告¹⁷⁾や、別の ICI の投与により、薬疹の発症および重症化を認めたとする報告¹⁸⁾がある。また、EV の皮膚症状に関しても前治療である ICI によるアレルギー反応や免疫賦活化状態¹⁹⁾が関連している可能性がある²⁰⁾。本検討においても全症例で EV 投与前に ICI の投与既往があり、EV 投与時の皮膚症

状発現に関連している可能性を考え, EV 投与前および投与期間中の血中好酸球数と皮膚症状の有無に着目した. 結果として, EV 投与時の皮膚症状発生群では EV 前レジメン投与時に好酸球増多を 4 例 (57.1%), 皮膚症状を 5 例 (71.4%) に認めていたのに対し, 非発生群ではどちらの事象も認めていなかった. また, EV を 2 サイクル以上投与された症例に限定しても, EV 前レジメン投与時に好酸球増多を 4 例 (66.7%), 皮膚症状を 5 例 (83.3%) に認めていた. このことから, EV 前レジメン投与時の好酸球増多や皮膚症状の発現が, EV の皮膚症状に関連する予測因子になる可能性が考えられた. さらに, EV の皮膚症状の機序については, 前述した通り Nectin-4 依存細胞間接着の障害によるものと考えられているが, 本報告のように血中の好酸球増多や皮膚障害部位への好酸球浸潤を認める症例があり, アレルギー性の機序が関与している可能性が考えられた.

今後ますます進化していく尿路上皮癌治療の中で, 特に EV に関しては皮膚症状を含めた有害事象への適切な対応ができることで, 患者に恩恵を与えることができると思う. われわれは現段階で EV による Stevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) といった重症薬疹を認めておらず, 重症薬疹に関する詳細な情報は提供できない. また, 単施設・小人数の報告であり, 厳密な統計学的検討が不可能である点もリミテーションである. さらに, 皮膚症状非発生群は皮膚症状出現前に EV 投与が終了した可能性があり, 皮膚症状の有無のみによる比較には限界があると思われる. しかしながら, これまでに EV による皮膚症状と好酸球数や前レジメン投与時の皮膚症状との関連についての報告はなく, 自験例が初めてである. 本論文はあくまでも日常診療から得られた“気づき”の域は超えないが, 今後ますます症例が蓄積され, 皮膚症状のリスク因子に関する詳細な報告が望まれる. われわれは今回知りえた皮膚症状の出現に関するバイオマーカーについて, 多施設前向き研究を計画しており, 追って結果を報告する予定である.

結 語

EV 前レジメン投与時の好酸球増多や皮膚症状の有無が, EV 投与時の皮膚症状の発現に関連がある可能性が示唆された.

文 献

- 1) Yawalkar N, Shrikhande M, Pichler WJ, et al.: Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol* **106**: 1171-1176, 2000

- 2) Vlachou E, Matoso A, Hoffman-Censits J, et al.: Enfortumab vedotin-related cutaneous toxicity and radiographic response in patients with urothelial cancer: a single-center experience and review of the literature. *Eur Urol Open Sci* **49**: 100-103, 2023
- 3) National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Accessed February 13, 2022
- 4) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* **48**: 452-458, 2013
- 5) Taguchi S, Nakagawa T, Homma Y, et al.: Validation of major prognostic models for metastatic urothelial carcinoma using a multi-institutional cohort of the real world. *World J Urol* **34**: 163-171, 2016
- 6) Abe T, Ishizaki J, Shinohara N, et al.: Outcome of metastatic urothelial carcinoma treated by systemic chemotherapy: prognostic factors based on real-world clinical practice in Japan. *Urol Oncol* **35**: 38e1-38e8, 2017
- 7) Bellmunt J, de Wit R, Bajorin DF, et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* **376**: 1015-1026, 2017
- 8) Taguchi S, Kawai T, Kume H, et al.: Improved survival in real-world patients with advanced urothelial carcinoma: a multicenter propensity score-matched cohort study comparing a period before the introduction of pembrolizumab (2003-2011) and a more recent period (2016-2020). *Int J Urol* **29**: 1462-1469, 2022
- 9) Inoue Y, Yamada T, Ukimura O, et al.: Treatment impact of newly approved therapeutic agents for metastatic urothelial carcinoma in Japan: a single-center retrospective study. *Sci Rep* **13**: 16580, 2023
- 10) Powles T, Rosenberg JE, Petrylak DP, et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Eng J Med* **384**: 1125-1135, 2021
- 11) Heath EI and Rosenberg JE: The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* **18**: 93-103, 2021
- 12) Challita-Eid PM, Satpayev D, Stover DR, et al.: Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* **76**: 3003-3013, 2016
- 13) Lacouture ME, Patel AB, O'Donnell PH, et al.: Management of dermatologic events associated with the nectin-4-directed antibody-drug conjugate enfortumab vedotin. *Oncologist* **27**: 223-232, 2022
- 14) 早川 望, 菊地栄次: 新薬 Enfortumab vedotin とは? 泌外 **35**: 614-619, 2022
- 15) Viscuse PV, Marques-Piubelli ML, Campbell MT, et al.: Case report: enfortumab vedotin for metastatic urothelial carcinoma: a case series on the clinical and histopathologic spectrum of adverse cutaneous reac-

- tions from fatal Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis to dermal hypersensitivity reaction. *Front Oncol* **11**: 621591, 2021
- 16) Oya K, Nakamura Y, Fujisawa Y, et al.: Keratinocyte apoptosis was present in clinically intact skin in a patient treated with enfortumab vedotin. *Eur J Cancer* **167**: 172-174, 2022
- 17) 新川衣里子, 田中奈々子, 川田裕味子, ほか: ニボルマブ投与後の他剤による薬疹の検討. *日皮会誌* **128**: 2109-2116, 2018
- 18) 小田香世子, 和田秀文: 免疫チェックポイント阻害薬により薬疹重症化の可能性が考えられた1例. *皮膚アレルギーフロンティア* **16**: 52, 2018
- 19) 吉田隆雄, 幸田健一, 大山行也, ほか: 新規免疫チェックポイント阻害薬ヒト型抗ヒト PD-1 抗体ニボルマブ (オプジーボ®点滴静注 20 mg, 100 mg) の薬理学的特性および臨床効果. *日薬理誌* **146**: 106-114, 2015
- 20) Maloney NJ, Ravi V, Worswick S, et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors. *Int J Dermatol* **59**: 183-188, 2020

(Received on February 22, 2024)

(Accepted on June 21, 2024)