

## 【速報】

### RATIONALE-302 試験の概要ならびに進行食道癌治療における チスレリズマブに関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント

2025年4月14日

## 【RATIONALE-302 試験】

文献：Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study

著者：Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, Yu X, Shu Y, Luo Q, Wang J, Chen Z, Niu Z, Zhang L, Yi T, Sun JM, Chen J, Yu G, Lin CY, Hara H, Bi Q, Satoh T, Pazo-Cid R, Arkenau HT, Borg C, Lordick F, Li L, Ding N, Tao A, Shi J, Van Cutsem E; RATIONALE-302 Investigators.

掲載雑誌：J Clin Oncol. 2022 Sep 10;40(26):3065-3076.

研究資金：BeiGene Ltd.

### RATIONALE-302 試験のデザインと内容

本試験は、本邦を含む世界の11カ国/地域から104施設が参加した、非盲検ランダム化第III相試験である。本試験の対象は、年齢18歳以上、切除不能な進行食道扁平上皮癌で、初回薬物療法に不応または不耐となった患者であった。なお、根治的化学放射線療法や術前化学療法、術後化学療法終了後6か月以内の再発例も適格とされた。また、測定可能病変または評価可能病変を有し、ECOG PS 0-1の、適切な臓器機能を有する患者が適格であった。

登録患者は、標準的な化学療法群、もしくはチスレリズマブ(200mg/body, 3週毎)群に1:1で割り付けられた。化学療法群は、パクリタキセル(135-175mg/m<sup>2</sup>, day1, 3週毎、または80-100mg/m<sup>2</sup>, day1, 1週毎、本邦では100mg/m<sup>2</sup>, days1, 8, 15, 22, 29, 36, 7週毎も許容)もしくはドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>, day1, 3週毎、本邦では70mg/m<sup>2</sup>, day1, 3週毎も許容)、イリノテカン(125mg/m<sup>2</sup>, days1, 8, 3週毎、本邦では許容されず)が担当医により選択された。層別因子として、地域、ECOG PS (0 vs 1)、担当医選択の化学療法が用いられた。主要評価項目は全体集団における全生存期間で、化学療法群に対するチスレリズマブ群の期待ハザード比を0.75と設定し、その優越性を検証する試験であった。

### 本論文における結果の要約

2018年1月から2020年3月まで512例(化学療法群:256例、チスレリズマブ群:256例)が登録された。主要評価項目である全体集団における全生存期間中央値は、化学療法群6.3か月(95%信頼区間5.3-7.0か月)に対して、チスレリズマブ群8.6か月(95%信頼区間7.5-10.4か月)であり、全生存期間におけるチスレリズマブ群の優越性が証明された(ハザード比[95%信頼区間]:0.70[0.57-0.85]、p=0.0001)。またPD-L1 TAP\* 10%以上の集団における全生存期間中央値は、化学療法群6.8か月(95%信頼区間4.1-8.3か月)に対して、チスレリズマブ群10.3か月(95%信頼区間8.5-16.1か月)であり、こちらもチスレリズマブ群の優越性が証明された(ハザード比[95%信頼区間]:0.54[0.36-0.79]、

p=0.0006)。一方、無増悪生存期間は、化学療法群 2.1 か月（95%信頼区間 1.5–2.7 か月）、チスレリズマブ群 1.6 か月（95%信頼区間 1.4–2.7 か月）、ハザード比 0.83（95%信頼区間 0.67–1.01）と、有意差を認めなかった。奏効割合は化学療法群で 9.8%、チスレリズマブ群で 20.3%と報告された。なお、化学療法群の 59.0%、チスレリズマブ群の 57.4%で後治療が行われた。

化学療法群では、白血球減少（40.8%）、好中球減少症（39.2%）、貧血（34.6%）チスレリズマブ群における主な治療関連有害事象は、AST 上昇（11.4%）、貧血（11.0%）、甲状腺機能低下（10.2%）、であった。重篤な治療関連有害事象発生割合は化学療法群、チスレリズマブ群でそれぞれ 19.6%、14.1%、治療関連死亡はそれぞれ 2.9%、2.0%であった。

#### ※PD-L1 TAP（Programmed Death – Ligand 1 Tumor Area Proportion）スコア

腫瘍組織における PD-L1 の発現を評価する指標の一つです。以下の計算式により、腫瘍全体の面積（Tumor Area）に対する PD-L1 陽性領域の割合として算出される。

TAP スコア（%） = （PD-L1 陽性領域 / 腫瘍全体の面積） × 100

#### 本論文における結語

切除不能な進行食道扁平上皮癌に対する二次治療において、チスレリズマブ療法は、安全性を保ちながら、パクリタキセルまたはドセタキセル、イリノテカンに対する有意な全生存期間の延長を示した。PD-L1 TAP\* 10%以上の集団においても、チスレリズマブ療法は殺細胞性化学療法と比較して、有意な生存期間の延長を示した。

### <ガイドライン委員会のコメント>

RATIONALE302 試験において、チスレリズマブ療法が、パクリタキセル療法またはドセタキセル療法、イリノテカン療法よりも生存期間を有意に延長することが示された。

#### 【チスレリズマブ療法】

切除不能進行・再発食道癌の二次化学療法として、抗 PD-1 抗体薬の使用歴がない場合、ニボルマブ療法（扁平上皮癌）やペムブロリズマブ療法（扁平上皮癌かつ PD-L1 CPS 10 以上、または MSI-high/TMB-high）が標準治療として位置づけられている（食道癌診療ガイドライン 2022 年版 CQ16）。RATIONALE-302 試験の結果、および日本人 50 名サブグループ解析においても忍容性が確認されており、探索的な解析ではあるが、全体集団の成績と同様に有効性のエンドポイントである全生存期間や無増悪生存期間、奏効割合においてチスレリズマブ群の治療成績が良好であったこと（Hara H, et al. *Esophagus*. 2024 Apr;21(2):102-110.）を勘案し、ガイドライン委員会は、抗 PD-1 抗体薬の使用歴がない場合、二次治療として上記レジメンに加え、チスレリズマブ療法を行うことを強く推奨（エビデンスの強さ A）する。

ただし、無増悪生存期間においては、両群間で有意差は認めず、RECIST ver1.1 に基づく腫瘍縮小割合に関しては、化学療法群と比してチスレリズマブ群において増悪割合が比較的高い傾向であった。そのため、有効性が認められない場合には速やかに、パクリタキセル療法など三次治療への移行を検討するなど、ニボルマブ療法やペムブロリズマブ療法同様に注意が必要である。また PD-L1 TAP 10%以上の集団と 10%未満の集団で比較した場合、チスレリズマブ療法の全生存期間に与える効果が異なる可能性が示唆されたことから、治療開始前に PD-L1 発現状況（TAP）を考慮する。なお、2025 年 3 月末現在 VENTANA SP263 抗体を用いた PD-L1 検査(TAP)は、食道癌に対して保険適応されていない。

有害事象の発生割合は許容内と考えられ、化学療法群において認められた血液毒性や消化器毒性などは、チスレリズマブ群で有意に低かったが、チスレリズマブ群では喀血、肺高血圧、上部消化管出血、肺炎、血小板減少による死亡を 1 例ずつ、計 5 例に認めた。また、AST 上昇や甲状腺機能低下を約 10%に認めたことから、チスレリズマブ療法においても免疫関連有害事象の発生には特に注意が必要である。

#### 二次化学療法の推奨レジメン

切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてフッ化ピリミジン、プラチナ系製剤併用療法を含む化学療法に不応の時、かつ抗 PD-1 抗体薬の使用歴がない場合、チスレリズマブ療法を行うことを強く推奨する。（合意率 92.0%[23/25]、COI があり 3 名が棄権、エビデンスの強さ A）