

【速報】

RATIONALE-306 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-306 試験】

文献：Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study

著者：Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, Park SR, Ping Lu, Jiang Y, Zhang J, Wu X, Yao Y, Shen L, Kojima T, Gotovkin E, Ishihara R, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, Lin CY, Wang L, Shi J, Li L, Yoon HH

掲載雑誌：Lancet Oncol. 2023 May;24(5):483-495

研究資金：BeiGene, Ltd.

RATIONALE-306 試験のデザインと内容

本試験は、日本を含むアジア、欧州、北米、オセアニアから 162 施設が参加した、二重盲検無作為化第 III 相比較試験である。対象は、年齢 18 歳以上、根治的治療適応外の局所進行または、再発もしくは遠隔転移を有する食道扁平上皮癌の初回治療患者（プラチナを含む補助化学療法歴を有する場合には 6 か月以上の無治療期間があること）で、RECIST に基づく標的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、プラセボ+化学療法群（プラセボ併用群）、またはチスレリズマブ（200mg/body, day1, 3 週毎）+化学療法群（チスレリズマブ併用群）に 1:1 で割り付けられた。化学療法は 3 週サイクルで、プラチナ（シスプラチン 60-80 mg/m², day 1、またはオキサリプラチン 130 mg/m², day 1）と、フッ化ピリミジン（5-FU 750-800 mg/m², day 1-5）またはカペシタビン 1000 mg/m², 1 日 2 回内服, day 1-14）またはパクリタキセル（175 mg/m², day 1）の併用で、研究者によりいずれかが選択された（オキサリプラチン、カペシタビンは本邦適応外）。層別因子は、化学療法レジメン、地域、根治的治療歴であった。

プライマリエンドポイントは intention-to-treat 集団における全生存期間で、最終解析時のプラセボ+化学療法群に対するチスレリズマブ+化学療法群のハザード比を 0.74 と仮定し、その優越性を検証する試験であった。ただし中間解析時点の p 値が優越性境界 0.0144 に至った場合には、これを主解析結果とする計画であった。

本論文における結果の要約

2018 年 12 月から 2020 年 11 月まで 649 例（プラセボ併用群：323 例、チスレリズマブ併用群：326 例）が登録され、75%（486 人）がアジア人であった。中間解析時点の全生存期間中央値は、プラセボ併用群 10.6 か月（95%信頼区間 9.3-12.1 か月）に対しチスレリズマブ併用群 17.2 か月（95%信頼区間

15.8–20.1 か月)、ハザード比 0.66 (95%信頼区間 0.54–0.80、 $p<0.0001$) であり、チスレリズマブ+化学療法の優越性が示された (表 1)。PD-L1 発現状況 (TAP: tumor area positivity score^{*}) について、有意な交互作用は認めなかった。無増悪生存期間についてもプラセボ併用群 5.6 か月 (95%信頼区間 4.9–6.0 か月)、チスレリズマブ併用群 7.3 か月 (95%信頼区間 6.9–8.3 か月)、ハザード比 0.62 (95%信頼区間 0.52–0.75、 $p<0.0001$) と、有意差を認めた。両群とも 50%以上の症例で後治療が行われた。

プラセボ併用群、チスレリズマブ併用群で発生した主な grade 3 以上の治療関連有害事象は、好中球数減少 (33%、31%)、貧血 (13%、15%) で、それぞれの群で 64%、67%に grade 3 以上の治療関連有害事象を認めた。重篤な治療関連有害事象の発生は、プラセボ併用群 (19%) よりチスレリズマブ併用群 (29%) で多かった。また頻度は低いものの、内分泌障害、肺障害、肝障害、関節炎など、免疫関連有害事象を認めた。治療関連死亡はそれぞれの群で 5%ずつ認めた。

※PD-L1 TAP (Programmed Death-Ligand 1 Tumor Area Positivity) スコア

腫瘍組織における PD-L1 の発現を評価する指標のひとつ。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

切除不能進行、または再発もしくは遠隔転移を有する食道扁平上皮癌に対する一次治療として、チスレリズマブ+化学療法は、プラセボ+化学療法に対し、有意かつ臨床的意義のある全生存期間の延長を示した。毒性は制御可能であり、未知の安全性の懸念は認めなかった。

表 1: 患者集団毎の全生存期間

患者集団	治療群	症例数	中央値 (月)	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
全ランダム化	チスレリズマブ+化学療法	326	17.2	0.66 (0.54–0.80)	<0.0001
	プラセボ+化学療法	323	10.6		
TAP ≥10%	チスレリズマブ+化学療法	116	16.6	0.62 (0.44–0.87)	0.0029
	プラセボ+化学療法	107	10.0		
TAP <10%	チスレリズマブ+化学療法	151	15.8	0.77 (0.59–1.01)	—
	プラセボ+化学療法	168	10.4		
5% ≤ TAP <10%	チスレリズマブ+化学療法	56	26.8	0.44 (0.28–0.70)	—
	プラセボ+化学療法	79	9.8		
1% ≤ TAP <5%	チスレリズマブ+化学療法	59	13.0	0.93 (0.61–1.41)	—
	プラセボ+化学療法	64	9.6		
TAP <1%	チスレリズマブ+化学療法	36	11.8	1.34 (0.73–2.46)	—
	プラセボ+化学療法	25	16.1		

<ガイドライン委員会のコメント>

RATIONALE-306 試験の結果、切除不能進行・再発食道癌の一次化学療法として、チスレリズマブ+化学療法が、プラセボ+化学療法に対し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+化学療法】

本邦における除不能進行・再発食道癌の一次化学療法としては、ペムブロリズマブ+シスプラチン+5-FU、ニボルマブ+シスプラチン+5-FU、ニボルマブ+イピリムマブが強く推奨されている（食道癌診療ガイドライン 2022 年版 CQ15）。新たに報告された RATIONALE-306 試験において、チスレリズマブ+化学療法は、全体集団において有効性が示されたのみならず、日本人集団 66 名のサブグループ解析において良好な忍容性が確認され、かつ有効性のエンドポイントにおいても全体集団と同様の傾向であった（Kojima T, Kato K, et al. ASCO-GI 2025）。なお、日本人集団においてはチスレリズマブの併用化学療法としてシスプラチン+5-FU が用いられたことから、チスレリズマブは、シスプラチン+5-FU との併用療法として適応承認が得られたことに留意する必要がある。これらの結果を踏まえ、ガイドライン委員会は、一次治療として上記レジメンに加え、チスレリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法を行うことを強く推奨（エビデンスの強さ A）する。

また、PD-L1 発現状況（TAP）により、チスレリズマブ+化学療法の効果が異なる傾向を認めたことに注意を要する。TAP <5%の患者集団においては患者の全身状態やがんの状態などを総合的に判断し、場合によっては化学療法単独での治療も考慮される。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。また有害事象の発生は許容内と考えられるものの、肺障害、内分泌障害、皮膚障害、肝障害など、免疫関連有害事象の対応には注意を要する。

一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、ペムブロリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法、ニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法、ニボルマブ+イピリムマブ療法に加え、チスレリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法を行うことを強く推奨する。ただし、PD-L1 発現状況を勘案することが望ましい。（合意率 96.0%[24/25]、COI があり 3 名が棄権、エビデンスの強さ A）