

# 「肺癌患者における PD-L1 検査の手引き 第 2 版 補遺 2021/02/12

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

2020 年 10 月に肺癌患者における PD-L1 検査の手引き、第 2.0 版を公開したところだが、2020 年 11 月、12 月に進行非小細胞肺癌の一次治療において新規レジメンが承認された（表 1）。これに伴い、アテゾリズマブに対してペンタナ OptiView PD-L1(SP142) がコンパニオン診断薬として承認された（表 2）。それぞれのレジメンと PD-L1 検査との関係について複雑化してきており、承認条件について整理するため補遺を作成した。それぞれの検査法の詳細については第 2.0 版を参照されたい。

なお、小細胞癌においても、アテゾリズマブ・化学療法の併用療法およびデュルバルマブ・化学療法の併用療法が承認されているが、いずれの場合においても承認のもととなった臨床試験で PD-L1 による患者選択は行われておらず、PD-L1 検査を施行する必要はない。

表 1. 非小細胞肺癌における承認状況（下線が 2020 年 11 月・12 月新規承認レジメン）

	治療レジメン	承認された検査法	検査法の互換使用 <sup>2</sup>
PD-L1 検査が必須	一次治療 <u>アテゾリズマブ単剤</u>	<u>SP142</u> <u>TC3<sup>3</sup> or IC3<sup>4</sup></u>	—
	一次治療 ペムブロリズマブ単剤 二次治療以降 ペムブロリズマブ単剤	22C3 TPS <sup>5</sup> ≥1%	—
	一次治療 <u>ニボルマブ+化学療法</u>	<u>28-8</u> <u>PD-L1&lt;1%<sup>6</sup></u>	(22C3)
PD-L1 検査を推奨 <sup>1</sup>	二次治療以降 アテゾリズマブ単剤（扁平上皮癌）	SP142 TC1/2/3 or IC1/2/3	22C3
	二次治療以降 ニボルマブ単剤（非扁平上皮癌）	28-8 PD-L1≥1%	
	局所進行、化学放射線療法後 デュルバルマブ単剤	SP263 PD-L1≥1%	
PD-L1 検査は不要	一次治療 ペムブロリズマブ+化学療法 アテゾリズマブ+化学療法（非扁平上皮癌） <u>ニボルマブ+イピリムマブ</u> <u>ニボルマブ+イピリムマブ+化学療法</u> 二次治療以降 ニボルマブ単剤（扁平上皮癌） アテゾリズマブ単剤（非扁平上皮癌）	—	—

- これらの結果による患者選択が行われていない臨床試験であったが、有効性の観点から最適使用推進ガイドラインで参考にすることが求められる項目。
- ハーモナイゼーション研究において他の抗体で測定した PD-L1 結果を参考にできることが示され、最適使用推進ガイドラインにおいても記載があるもの。
- TC3 とは腫瘍細胞における PD-L1 発現率、腫瘍細胞全体に対して、染色強度に関係なく、細胞膜に PD-L1 による陽性反応が認められる腫瘍細胞の割合が 50%以上を占める場合。
- IC3 とは腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率、腫瘍領域に対して、染色強度に関係なく、PD-L1 による陽性反応が認められる腫瘍浸潤免疫細胞の割合が 10%以上を占める場合。
- Tumor proportion score の略で、全腫瘍細胞に対して染色強度に関係なく、PD-L1 陽性細胞が占める割合。
- 全腫瘍細胞に対して染色強度に関係なく、PD-L1 陽性細胞が占める割合を指し、22C3 と同等の評価方法。

表 2. 治療薬とそれに対する PD-L1 診断薬の特徴

治療薬	ニボルマブ	ペムブロリズマブ	アテゾリズマブ	デュルバルマブ
製薬会社	BMS	MSD	ROCHE	AstraZeneca
抗体クローン	Dako 28-8	Dako 22C3	VENTANA SP142	VENTANA SP263
承認状況	体外診断薬	コンパニオン診断薬	一次治療：コンパニオン診断薬 二次治療以降：体外診断薬	体外診断薬
評価細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞	腫瘍細胞および 腫瘍浸潤免疫細胞	腫瘍細胞
陽性細胞カットオフ値	≥ 1% ≥ 5% ≥ 10%	TPS ≥ 50% TPS ≥ 1%	一次治療：TC3 or IC3 二次治療以降：TC1/2/3 or IC1/2/3	≥ 1%
補足		・ 頭頸部癌では体外診断薬、CPS <sup>1</sup> を用いる ・ 食道癌はコンパニオン診断で、CPS を用いる	・ 乳癌でもコンパニオン診断薬、IC のみ評価する	

1. CPS (Combined Positive Score) = (PD-L1 を発現した腫瘍細胞、リンパ球およびマクロファージ) / 総腫瘍細胞数 × 100

## 1. 臨床試験

CheckMate227 と CheckMate-9LA の結果より、PD-L1 発現によらず化学療法歴のない、進行・再発非小細胞肺癌にニボルマブとイピリムマブ併用<sup>1)</sup>、もしくは化学療法・ニボルマブ・イピリムマブ併用<sup>2)</sup>が承認され、化学療法歴のない、進行・再発非小細胞肺癌で PD-L1 が 1%未満の症例に対してニボルマブ・化学療法の併用療法が承認された<sup>3)</sup>。また、IMpower110 の結果より、化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TC3 or IC3) の進行・再発非小細胞肺癌に対し、アテゾリズマブ単剤が承認された<sup>4)</sup>。

## 2. PD-L1 検査について

従来、SP142 抗体、28-8 抗体による PD-L1 検査はそれぞれ二次治療以降においてアテゾリズマブ、ニボルマブを使用する際に参考とする体外診断薬として承認されていた。上記の臨床試験の結果およびそれに伴う薬剤承認から PD-L1 検査の状況に改定が生じた。

アテゾリズマブ単剤治療について IMpower110 の中間解析結果で、TC3/IC3 を示す腫瘍において有効性が示された<sup>\*1</sup>。なお、SP142 抗体での TC3 とは細胞膜に PD-L1 による陽性反応が認められる腫瘍細胞の割合が 50%以上を

\*1：IMpower110 では、非扁平上皮癌・TC3 or IC3 を対象に治験がスタートしたが、プロトコル改正により 2016 年に対象に扁平上皮癌、TC1/2/3 or IC1/2/3 も対象に追加された。そのため、中間解析の計画はプロトコル上では TC3 or IC3 をまず解析し、それが有意水準に達していれば TC2/3 or IC2/3、次いで TC1/2/3 or IC1/2/3 を解析することになっていた。結果は TC3/IC3 は有意水準に達していたが、TC2/3 or IC2/3 は有意水準 ( $\alpha=0.0400$ ) に達せず IC1/2/3 or IC1/2/3 は解析されなかった。そのため、TC3 or IC3 を対象にした薬剤として承認された。

占める場合で、IC3とは腫瘍浸潤免疫細胞における陽性反応が10%以上を指し、TC3またはIC3の腫瘍が対象となる。

一方、ニボルマブ・化学療法の併用療法では、Checkmate227 Part 1bにおいてPD-L1陰性患者を、ニボルマブとイピリムマブの併用療法群、ニボルマブと化学療法の併用療法群、化学療法群に1:1:1に割り付けて評価し、化学療法群に比して有意にニボルマブと化学療法の併用療法の無増悪生存期間（progression-free survival；PFS）延長を認めている。そのため、臨床腫瘍学的にはPD-L1発現率が1%未満の患者での有効性のみが示されていることになり、PD-L1検査での確認が必要となる。

### 3. 保険診療での留意点

- ・ ペムブロリズマブ、アテゾリズマブを用いる一次治療においては、診療報酬明細書の摘要欄に記載要求事項を示す必要がある<sup>5)6)</sup>。
- ・ ニボルマブ・化学療法の併用療法ではPD-L1発現率を確認した検査の「実施年月日および検査結果（発現率）」を診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある<sup>7)</sup>。なお、臨床試験で用いられたPD-L1検査は28-8抗体であるが、これまでのハーモナイゼーション研究結果で28-8抗体と22C3抗体の高い相関性が示され、二次治療以降の単剤治療では22C3抗体結果と置き換えられることが最適使用推進ガイドラインに記載されていることから、ニボルマブと化学療法の併用療法においての記載はないが、22C3抗体結果で置き換えられると解釈すべきであろう。

#### <参考文献>

1. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020-31.
2. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021.
3. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104.
4. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328-39.
5. <https://www.pmda.go.jp/files/000238222.pdf>
6. [https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/shikoku/iryo\\_shido/000171136.pdf](https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/shikoku/iryo_shido/000171136.pdf)
7. [https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/shikoku/iryo\\_shido/000167471.pdf](https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/shikoku/iryo_shido/000167471.pdf)