

日本肺癌学会バイオマーカー委員会編
肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き

4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常

4-10. PD-L1

(2024年9月改訂版)

目次

（1）肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の承認状況	3
（2）抗 PD-1 抗体薬／抗 PD-L1 抗体薬の臨床試験結果	3
1. 周術期非小細胞肺癌	4
2. 局所進行非小細胞肺癌	5
3. 進行非小細胞肺癌（ファーストライン）	5
4. 進行非小細胞肺癌（セカンドライン以降）	7
5. 進展型小細胞肺癌	7
（3）PD-L1 発現の診断	7
1. 22C3 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査	9
2. 28-8 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査	10
3. SP142 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査	13
4. SP263 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査	15
5. PD-L1 測定における課題	16
5-1. 検体による PD-L1 発現の相違	16
5-2. 治療介入による PD-L1 発現の変化	17
5-3. 抗体間のハーモナイゼーション	17
（4）結果の報告	17
1. 解析前セクション	18
2. 解析セクション	18
3. 結果セクション	18
4. 解釈/結論	18
5. 標準的な結果様式	18
参考文献	20
追補	23

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

清水 淳市, 荒金 尚子, 後藤 功一, 阪本 智宏, 里内 美弥子, 枝園 和彦, 須田 健一, 宗
淳一, 朝重 耕一, 畑中 豊, 松本 慎吾, 三窪 将史, 谷田部 恭, 横内 浩, 豊岡 伸一

免疫チェックポイント阻害薬が固形腫瘍において長期に奏効することが示され、複数の薬剤がさまざまな適応疾患、治療ライン、併用にて承認された。有効な集団を選択する主要な因子としてPD-L1 IHC検査は、免疫チェックポイント阻害薬の開発において積極的に臨床治験に組み入れられコンパニオン診断検査として開発が進められてきた。そのため、薬剤ごとに異なるコンパニオン診断テストが開発され、それらの診断基準も異なっている（表1）。たとえキットが同じであっても対象となる癌腫によってその診断基準が異なる場合もあり、どの癌腫でどの薬剤を用いるか区別して用いる必要がある。バイオマーカー委員会では、2017年3月に「肺癌患者におけるPD-L1検査の手引き」の第1版を、2020年10月に第2版、2021年2月に第2版の補遺を作成した。肺癌患者に対する免疫チェックポイント阻害薬を使用した治療レジメンは、非小細胞肺癌の周術期、局所進行期、進行期に広がっているが、治療選択のためにPD-L1検査は依然として有用である。

(1) 肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の承認状況 (表2)

非小細胞肺癌には、手術症例において術前治療として

ニボルマブ（オプジーボ®）と化学療法併用が、術後治療としてPD-L1陽性例にアテゾリズマブ（テセントリク®）単剤が承認されており、さらに2024年8月には術前・術後補助療法としてペムブロリズマブ（キイトルーダ®、術前化学療法併用+術後単剤）が承認された。局所進行例では、化学放射線療法後のデュルバルマブ（イミフィンジ®）単剤投与が承認されている。進行例の初回治療においてはPD-L1陽性例にペムブロリズマブ単剤が、PD-L1高発現例にアテゾリズマブ単剤が承認されている。既治療ではPD-L1発現によらずニボルマブ単剤、アテゾリズマブ単剤が、PD-L1陽性例にペムブロリズマブ単剤が承認されている。進行例の初回治療としては、PD-L1発現によらず、ニボルマブ+イピリムマブ（ヤーボイ®）併用が、化学療法との併用でニボルマブ※、アテゾリズマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ+イピリムマブ併用、デュルバルマブ+トレメリムマブ（イジウド®）併用が承認されている。さらに、アテゾリズマブとデュルバルマブは化学療法との併用で進展型小細胞肺癌への使用が承認されている。

(2) 抗PD-1抗体薬/抗PD-L1抗体薬の臨床試験結果

各薬剤における主要な臨床試験結果を示す。

表1. 治療薬とそれに対するPD-L1診断薬の特徴

抗体クローン	Dako 28-8	Dako 22C3	Ventana SP142	Ventana SP263
対応する治療薬	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab
製造会社	BMS	MERCK	ROCHE	AstraZeneca
免疫染色プラットフォーム	Link 48	Link 48	BenchMark ULTRA	BenchMark ULTRA
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% ≥ 1%	TC1/2/3 or IC1/2/3 ≥ 1%	TC ≥ 25% ≥ 1%
承認状況	体外診断薬	コンパニオン診断薬	コンパニオン診断薬 (進行非小細胞肺癌初回単剤治療)	コンパニオン診断薬 (術後アテゾリズマブ治療)
補足	頭頸部癌、悪性黒色腫、食道癌では腫瘍細胞の発現を、胃癌ではCPSを用いる。いずれも体外診断薬。	食道癌、乳癌でコンパニオン診断薬。頭頸部癌、子宮頸癌では体外診断薬。肺癌以外はCPSで評価する。	乳癌ではコンパニオン診断薬、ICのみ評価する	Durvalumab に対しては体外診断薬

TPS: tumor proportion score, CPS: combined positive score, TC: tumor cell, IC: tumor-infiltrating immune cell (用語については各抗体の項を参照)

表2. 本邦における非小細胞肺癌に対する承認状況

	治療レジメン	承認された検査法	検査法の互換使用
PD-L1 検査が必須	術後 アテゾリズマブ単剤	SP263 TC \geq 1%	22C3
	一次治療 アテゾリズマブ単剤	SP142 TC3 or IC3	—
	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 \geq 1%	—
	一次治療 ニボルマブ+化学療法 ^{※1}	28-8 ^{※2} PD-L1<1%	22C3
PD-L1 検査を推奨	二次治療以降 アテゾリズマブ単剤 (扁平上皮癌)	SP142 ^{※2} 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) ^{※3}	28-8 ^{※2} PD-L1 \geq 1%	
	局所進行、化学放射線療法後 デュルバルマブ単剤	SP263 ^{※2} PD-L1 \geq 1%	
PD-L1 検査に依存しない	術前 ニボルマブ+化学療法 術前・術後 術前ペムブロリズマブ+化学療法、術後ペムブロリズマブ単剤 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) ニボルマブ+イピリムマブ ニボルマブ+イピリムマブ+化学療法 ニボルマブ+化学療法 (ペバシズマブ併用、非扁平上皮癌) ^{※1} デュルバルマブ+トレメリムマブ+化学療法 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)	—	—

※1 CM227 における化学療法併用は PD-L1 陰性例のみが対象であるが、TASUKI-52 における化学療法併用は PD-L1 によらない。

※2 コンパニオン診断薬ではなく、体外診断薬として承認されている

※3 2023 年 11 月に簡略化して改定発表されたニボルマブの最適使用推進ガイドラインでは、記載されなくなった

1. 周術期非小細胞肺癌 (表3)

切除可能な非小細胞肺癌 (AJCC 第7版に基づく IB (4cm 以上) ~IIIA 期) を対象とした、根治手術前の術前ニボルマブ+化学療法3サイクルを化学療法単独3サイクルと比較する CheckMate 816 試験が行われ、無イベント生存期間の有意な延長が示され、承認された¹。また、外科切除された非小細胞肺癌 (AJCC 第7版に基づく IB (4cm 以上) ~IIIA 期) に対し、プラチナ併用化学療法後のアテゾリズマブ単剤、3週ごと16サイクル投与を対症療法と比較する IMpower010 試験が行われ、中間解析の結果 PD-L1 陽性の II 又は IIIA 期集団において、無病

生存期間の有意な延長が認められ承認された^{2,3}。IMpower010 試験では、層別化因子として用いられた PD-L1 発現は SP142 が用いられていたが、主要評価集団は SP263 を用いた TC 1%以上とされた。切除可能な非小細胞肺癌 (AJCC 第8版に基づく II~IIIB[N2]期) を対象とした、術前ペムブロリズマブ+化学療法4サイクルと術後ペムブロリズマブ13サイクルを術前プラセボ+化学療法4サイクルと術後プラセボ投与を比較する Keynote671 試験が行われ、無イベント生存期間の有意な延長が示され承認された^{4,5}。

表 3. 周術期非小細胞肺癌に対する臨床試験

試験名	試験の種類	対象 (PD-L1 発現)	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	EFS/DFS (月)	HR for EFS/DFS (95% CI)
CM816	第III相 試験	切除可能非小細胞肺癌 IB (4cm以上) ~IIIA 期 ^{※1}	P-併用+NIVO	179	NR	0.57 (0.30-1.07)	31.6	0.63 (0.43-0.91)
			P-併用	179	NR		20.8	
IMp010	第III相 試験	切除後非小細胞肺癌 IB (4cm以上) ~IIIA 期 ^{※1} (承認は TC \geq 1%、II-IIIA)	Atezo	248	NR ^{※2}	0.71 ^{※2} (0.49-1.03)	NR ^{※2}	0.66 ^{※2} (0.50-0.88)
			BSC	228	NR		35.3	
KN671	第III相 試験	切除後非小細胞肺癌 II~IIIB (N2) 期 ^{※3}	術前P-併用 +Pembro、術 後Pembro	397	NR	0.72 (0.56-0.93)	47.2	0.59 (0.48-0.72)
			術前P-併用 +Placebo、術 後Placebo	400	52.4		18.3	

※1 AJCC 第 7 版に基づく、※2 PD-L1 陽性 (TC \geq 1%) の II-IIIA 期のデータ、※3 AJCC 第 8 版に基づく

OS : 全生存期間、EFS : 無イベント生存期間 (CM816)、DFS : 無病生存期間 (IMp010)、HR : ハザード比、CI : 信頼区間、NR : 未到達、TC : SP263 による腫瘍細胞における PD-L1 発現割合

P-併用 : プラチナ製剤併用化学療法、NIVO : ニボルマブ、Atezo : アテゾリズマブ、Pembro : ペムブロリズマブ、Placebo : プラセボ、BSC : 最良の対症療法

表 4. 局所進行非小細胞肺癌に対する臨床試験

試験名 (Update)	試験の種類	対象 (PD-L1発現)	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
PACIFIC (4年)	第III相 試験	切除不能 III 期非小細胞肺癌、化 学放射線療法後増悪なし (All comers)	Durva	476	47.5	0.71 (0.57-0.88)	17.2	0.55 (0.44-0.67)
			Placebo	237	29.1		5.6	

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間、NR : 未到達
Durva : デュルバルマブ

2. 局所進行非小細胞肺癌 (表 4)

局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法後に、デュルバルマブ単剤を 1 年間投与する試験 (PACIFIC) においてプラセボに対し生存期間の有意な延長が示され、承認された^{6,7}。4 年フォローアップデータまで発表されている⁸。

3. 進行非小細胞肺癌 (ファーストライン) (表 5)

ペムブロリズマブ単剤をプラチナ併用化学療法と比較した KEYNOTE-024 試験では、PD-L1 が高発現 (TPS \geq 50%) の進行非小細胞肺癌を対象としてペムブロリズマブ単剤が有意な生存期間の延長を示した^{9,10}。同様の比較が KEYNOTE-042 試験において PD-L1 TPS1%以上の症例を対象として行われ、有意な生存期間の延長を示した^{11,12}。これらの結果よりペムブロリズマブ単剤は本邦において PD-L1 が TPS 1%以上の非小細胞肺癌に対する初回治療としての使用が承認されている。ニボルマブ単剤は、

プラチナ併用化学療法と比較して有意な生存期間の延長を示せなかった (CheckMate026)¹³。アテゾリズマブ単剤は IMpower110 において、PD-L1 が腫瘍細胞 (TC) もしくは腫瘍浸潤免疫細胞 (IC) で高発現¹である患者においてプラチナ併用化学療法と比較して有意に生存期間を延長することが報告され、これらの PD-L1 高発現症例に対して承認された^{14,15}。

免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用は、主として PD-L1 発現での患者選択は行わず実施された。非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした試験は、カルボプラチンもしくはシスプラチンとペメトレキセドへのペムブロリズマブの上乗せ (KEYNOTE-189)、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブへのアテゾリズマブの上乗せ (IMpower150)、カルボプラチン、ナブパクリタキセルへのアテゾリズマブの上乗せ (IMpower130)、プラチナ、ペメトレキセドへのアテゾリズマブの上乗せ (IMpower132)、カルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブへのニボルマブの上乗せ (TASUKI-52) の 5

表 5. 進行非小細胞肺癌のファーストラインにおける試験局所進行非小細胞肺癌に対する臨床試験

試験名 (Update)	試験の 種類	対象 (PD-L1発現)	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)																																																																																																																													
KEYNOTE 024 (5年)	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 \geq 50%)	Pembro P併用療法	154	26.3	0.62 (0.48-0.81)	7.7 5.5	0.50 (0.39-0.65)																																																																																																																													
				151	13.4				KEYNOTE 042 (5年)	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 \geq 1%)	Pembro P併用療法	637	16.4	0.79 (0.70-0.89)	5.6 6.8	1.03 (0.91-1.16)	637	12.1	IMpower 110 (2021)	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD- L1 TC3 or IC3)	Atezo P併用療法	107 98	20.2 14.7	0.76 (0.54-1.09)	8.2 5.0	0.59 (0.43-0.81)	KEYNOTE 189 (5年)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	410	22.0	0.60 (0.50-0.72)	9.0 4.9	0.50 (0.42-0.60)	206	10.6	KEYNOTE 407 (5年)	第III相 試験	扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	278	17.2	0.71 (0.59-0.85)	8.0 5.1	0.62 (0.52-0.74)	281	11.6	IMpower 150 (2021)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	356	19.5	0.80 (0.67-0.95)	8.4 6.8	0.57 (0.48-0.67)	336	14.7	IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	451	18.6	0.79 (0.64-0.98)	7.0 5.5	0.64 (0.54-0.77)	228	13.9	IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)	286	13.6	TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2	0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用
KEYNOTE 042 (5年)	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 \geq 1%)	Pembro P併用療法	637	16.4	0.79 (0.70-0.89)	5.6 6.8	1.03 (0.91-1.16)																																																																																																																													
				637	12.1				IMpower 110 (2021)	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD- L1 TC3 or IC3)	Atezo P併用療法	107 98	20.2 14.7	0.76 (0.54-1.09)	8.2 5.0	0.59 (0.43-0.81)	KEYNOTE 189 (5年)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	410	22.0	0.60 (0.50-0.72)	9.0 4.9	0.50 (0.42-0.60)	206	10.6	KEYNOTE 407 (5年)	第III相 試験	扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	278	17.2	0.71 (0.59-0.85)	8.0 5.1	0.62 (0.52-0.74)	281	11.6	IMpower 150 (2021)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	356	19.5	0.80 (0.67-0.95)	8.4 6.8	0.57 (0.48-0.67)	336	14.7	IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	451	18.6	0.79 (0.64-0.98)	7.0 5.5	0.64 (0.54-0.77)	228	13.9	IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)	286	13.6	TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2			0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7		
IMpower 110 (2021)	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD- L1 TC3 or IC3)	Atezo P併用療法	107 98	20.2 14.7	0.76 (0.54-1.09)	8.2 5.0	0.59 (0.43-0.81)																																																																																																																													
KEYNOTE 189 (5年)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	410	22.0	0.60 (0.50-0.72)	9.0 4.9	0.50 (0.42-0.60)																																																																																																																													
				206	10.6				KEYNOTE 407 (5年)	第III相 試験	扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	278	17.2	0.71 (0.59-0.85)	8.0 5.1	0.62 (0.52-0.74)	281	11.6	IMpower 150 (2021)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	356	19.5	0.80 (0.67-0.95)	8.4 6.8	0.57 (0.48-0.67)	336	14.7	IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	451	18.6	0.79 (0.64-0.98)	7.0 5.5	0.64 (0.54-0.77)	228	13.9	IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)	286	13.6	TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2	0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)			5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																						
KEYNOTE 407 (5年)	第III相 試験	扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P併用 + Pembro P併用 + Placebo	278	17.2	0.71 (0.59-0.85)	8.0 5.1	0.62 (0.52-0.74)																																																																																																																													
				281	11.6				IMpower 150 (2021)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	356	19.5	0.80 (0.67-0.95)	8.4 6.8	0.57 (0.48-0.67)	336	14.7	IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	451	18.6	0.79 (0.64-0.98)	7.0 5.5	0.64 (0.54-0.77)	228	13.9	IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)	286	13.6	TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2			0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																	
IMpower 150 (2021)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	356	19.5	0.80 (0.67-0.95)	8.4 6.8	0.57 (0.48-0.67)																																																																																																																													
				336	14.7				IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	451	18.6	0.79 (0.64-0.98)	7.0 5.5	0.64 (0.54-0.77)	228	13.9	IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)	286	13.6	TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2			0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																												
IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	451	18.6	0.79 (0.64-0.98)	7.0 5.5	0.64 (0.54-0.77)																																																																																																																													
				228	13.9				IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)	286	13.6	TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2			0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																																							
IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 + Atezo P併用	292	17.5	0.86 (0.71-1.06)	7.6 5.2	0.60 (0.49-0.72)																																																																																																																													
				286	13.6				TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)	275	24.7	CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2			0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																																																		
TASUKI-52	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo P併用	275	25.4	0.85 (0.63-1.14)	12.1 8.1	0.56 (0.43-0.71)																																																																																																																													
				275	24.7				CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)	117	15.2			0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)	186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)	397	14.9	CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)			358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																																																													
CheckMate 227	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (PD-L1 < 1%)	Nivo+Ipi P併用+Nivo P併用	187	17.4	0.65 ^{※2} (0.52-0.81)	5.1 5.6	0.75 ^{※2} (0.59-0.95)																																																																																																																													
				117	15.2						0.80 ^{※2} (0.64-1.00)	4.7 4.7	0.73 ^{※2} (0.58-0.93)																																																																																																																								
		186	12.2	Nivo+Ipi P併用	396	17.1	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6						0.79 (0.67-0.94)																																																																																																																							
		397	14.9		CheckMate 9 LA	第III相 試験			非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361	15.6	0.66 (0.55-0.80)				358	10.9	POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																																																																																								
CheckMate 9 LA	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用+Nivo + Ipi P併用	361			15.6	0.66 (0.55-0.80)																																																																																																																													
				358	10.9	POSEIDON	第III相 試験		非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用			338	14.0	0.77 (0.62-0.92)	6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)	337	11.7																																																																																																																		
POSEIDON	第III相 試験	非小細胞肺癌 ^{※1} (All comers)	P併用 +Durva+Treme P併用	338	14.0			0.77 (0.62-0.92)			6.2 4.8	0.72 (0.60-0.86)																																																																																																																									
				337	11.7																																																																																																																																

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間

Pembro : ペムブロリズマブ、Atezo : アテゾリズマブ、P : プラチナ製剤、Nivo : ニボルマブ、Ipi : イピリムマブ、Durva : デュルバルマブ、Treme : トレメリムマブ

※1 EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者は除かれた

※2 プラチナ併用化学療法に対する HR

試験で有意な生存期間の延長が示され、いずれも承認されている¹⁶⁻²³。扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした試験は、カルボプラチン、パクリタキセルもしくは nab パクリタ

キセルへのペムブロリズマブの上乗せ (KEYNOTE-407) において有意な生存期間の延長が示され、承認された^{24,25}。カルボプラチン、nab パクリタキセルにアテゾリズマブを

上乗せする試験 (IMpower131) では生存期間の有意な延長が得られなかった²⁶。抗 CTLA-4 抗体を併用する試験として、ニボルマブ+イピリムマブ (CheckMate227)、2サイクルの化学療法とイピリムマブ+ニボルマブの併用 (CheckMate 9LA)、化学療法へのデュルバルマブ、トレメリムマブの上乗せをする試験 (POSEIDON) においても有意な生存期間の延長が示され承認された²⁷⁻³¹。

4. 進行非小細胞肺癌 (セカンドライン以降) (表 6)

既治療の進行非小細胞肺癌を対象として、単剤免疫チェックポイント阻害薬の効果をドセタキセルと比較する臨床試験が各薬剤について行われた。ニボルマブは PD-L1 発現で選択せずに扁平上皮癌 (CheckMate017) と非扁平上皮癌 (CheckMate057) の2試験に分けて、ペムブロリズマブは、PD-L1 TPS \geq 1%に絞って (KEYNOTE-010)、アテゾリズマブは PD-L1 発現でも組織型でも対象を絞らずに (OAK) 試験が行われ、いずれも生存期間の有意な延長を示した³²⁻³⁸。ペムブロリズマブは PD-L1 TPS \geq 1%に限って、ニボルマブ、アテゾリズマブは PD-L1 に

かかわらず単剤での使用が承認されている。

5. 進展型小細胞肺癌 (表 7)

進展型小細胞肺癌を対象として、カルボプラチン、エトポシドへのアテゾリズマブの追加効果を検討した試験 (IMpower133) で生存期間の有意な延長が示され、承認された³⁹。デュルバルマブを用いた試験 (CASPIAN) でもシスプラチンもしくはカルボプラチン、エトポシドへの上乗せ効果が検討され、生存期間の有意な延長が示され承認された^{40,41}。

(3) PD-L1 発現の診断

既治療非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬単剤治療では、約 20%の患者に効果がみられる。効果を予測するバイオマーカーの検討が多数行われているが、確立したものは存在しない。PD-L1 発現については、

表 6. 進行非小細胞肺癌のセカンドライン以降における試験

試験名 (Update)	試験の種類	対象 (PD-L1発現)	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
CheckMate 017 (5年)	第III相試験	扁平上皮癌 (All comers)	Nivo DTX	135	9.2	0.62 (0.48-0.79)	3.5	0.61 (0.47-0.80)
				137	6.0		2.6	
CheckMate 057 (5年)	第III相試験	非扁平上皮癌 [※] (All comers)	Nivo DTX	292	12.2	0.70 (0.58-0.83)	2.3	0.90 (0.75-1.08)
				290	9.5		4.4	
KEYNOTE 010 (5年)	第II/III相試験	非小細胞肺癌 [※] (PD-L1 \geq 1%)	Pembro2mg/kg DTX	344	10.4	0.71 (0.58-0.88)	3.9	0.88 (0.74-1.23)
				343	8.5		4.0	
OAK (2021)	第III相試験	非小細胞肺癌 [※] (All comers)	Atezo DTX	613	13.3	0.78 (0.68-0.89)	2.8	0.95 (0.82-1.10)
				612	9.8		4.0	

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間

Nivo : ニボルマブ、Pembro : ペムブロリズマブ、Atezo : アテゾリズマブ、DTX : ドセタキセル

※ EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の患者はそれぞれに対応する阻害薬の治療歴がある患者に限られた

表 7. 進展型小細胞肺癌に対する試験

試験名 (Update)	試験の種類	対象 (PD-L1発現)	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
IMpower 133	第III相試験	進展型小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Atezo P 併用 + Placebo	201	12.3	0.70 (0.54-0.91)	5.2	0.77 (0.62-0.96)
				202	10.3		4.3	
CASPIAN (3年)	第III相試験	進展型小細胞肺癌 (All comers)	P+ETP+Durva P+ETP	268	12.9	0.75 (0.62-0.91)	5.1	0.80 (0.66-0.96)
				269	10.5		5.4	

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間

P : プラチナ製剤、Atezo : アテゾリズマブ、ETP : エトポシド、Durva : デュルバルマブ

表 8. PD-L1 免疫染色に適した検体処理の条件

要素	最適な条件
検体の種類	FFPE生検検体、切除検体、（セルブロック）
スライド作成	3-5µm に薄切し陽性荷電したスライドもしくは“adhesive coated slides” に載せる
寒冷虚血時間	30 分以内
固定液	10% 中性緩衝ホルマリン（SP263 では亜鉛ホルマリン固定液も使用可）
固定液の量	サンプル量の 10 倍
固定時間	生検検体・セルブロックでは 6-48 時間、切除検体では 24-48 時間（72 時間まで許容）
未染色スライドでの保管期間	2 カ月（2-8℃では最長 12 カ月）
パラフィンブロックでの保管期間	3 年（5 年までは許容）
保管条件	2-8℃（室温は許容）、遮光、熱・高温度を避ける

これらは理想的な条件であり、それぞれの検査室で検証しうるものである。
FFPE, Formalin fixed paraffin embedded、ホルマリン固定パラフィン包埋

各薬剤の開発段階から患者選択に用いられており、発現が高いほうが奏効が低い、もしくは発現がない場合よりも奏効する患者の割合が高くなることが示されている（表 9、10、12、13）。しかし、PD-L1 の発現は空間的に不均一性があること、経時的に変化することが報告されている。さらに、各薬剤の開発においてはそれぞれ異なる抗体、評価法、閾値が用いられており、同一の抗体であっても他臓器腫瘍においては評価法が異なることがあるため注意を要する（表 1）。

PD-L1 発現の染色性に影響する技術的な要因として、検体採取から固定液に入れるまでの時間（寒冷虚血時間、cold ischemia time [CIT]）、固定液の量と質、固定時間、保管条件、保管期間が挙げられている（表 8）。一般的な免疫組織化学的検索に適した標本管理が重要である。サンプル量の 10 倍以上の 10%中性緩衝ホルマリンを用い、採取後速やかに固定を始め、6-48 時間後に包埋処理を行う。薄切後長く室温で保存されていた未染色切片では発現が著しく低下して見える場合があり、偽陰性の要因となる

ため薄切後は 2 か月以内に染色を行うことが推奨される⁴²。従来、K-CX®等の強酸系脱灰剤で処理された組織における免疫染色は推奨されていないが、最近の 22C3 抗体を使用した研究では、小石灰化物に用いられるエチレンジアミン四酢酸（EDTA）による脱灰処理で、他の部位から採取した検体と比較して PD-L1 の染色性に有意な差がなかったことが報告されている⁴³。骨転移巣からの針生検では脱灰処理をせず薄切可能である場合もあり、検体の状況を見極める必要がある。胸水などの体腔液セルブロック検体や、穿刺細胞診からのセルブロック検体を用いた検査に関しては、組織検体との比較検討が精力的に行われ、一定の一致率を見てはいるものの^{44,45}、これまでの臨床試験では使用されておらず、組織標本の代替可能性についてはこれからの動向を見極める必要がある。

各抗体について概略を述べる。肺癌においてコンパニオン診断薬として承認された PD-L1 検査は依然としてペムブロリズマブ単剤投与に対する Dako 22C3 のみであり、その他の抗体は診療の参考とするためのコンプレメン

※1 コンプレメンタリー診断薬とは、CheckMate 017 試験の結果を受けて PD-L1 IHC 28-8 PharmDx に初めて与えられた診断薬カテゴリーであり、この臨床試験の結果によれば、この診断テストによる患者選択を行わなくともニボルマブの効果は期待できるが、患者選択を行えばより高い臨床的利益が得られる。このように、対象となる薬剤を投与するのに必須ではないが臨床的に有用な情報を与える診断テストが該当する。本邦ではこのカテゴリーがないために、体外診断薬として扱われる。これに対して、コンパニオン診断薬においては、診断テストによる患者選択が薬剤投与に対して必須となる点が異なる。

タリー診断薬^{※1}として承認されている。現在は製薬会社も含め、それぞれウェブ上に e-learning サイトが存在し、判定を行う際の有用な学習ツールとして用いることができる。サイトのまとめを追補にまとめた。

1. 22C3 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査

本検査は、ペムブロリズマブの臨床試験において用いられた検査である。当初ペムブロリズマブ単剤療法は、ファーストラインでは KEYNOTE-024 の試験結果をもとに PD-L1 TPS \geq 50%に対して承認され、セカンドライン以降では KEYNOTE-010 の結果をもとに PD-L1 TPS \geq 1%に対して承認された。現在は、KEYNOTE-042 の結果をもとに、保険承認はファーストラインにおいても、PD-L1 TPS \geq 1%に拡大された。肺癌診療ガイドラインにおいては 50%以上の場合のみ単剤療法が推奨されている。化学療法併用においては PD-L1 発現に関わらずペムブロリズマブ使用が承認されている。肺癌においては TPS を用いるが、肺癌以外では CPS (Combined Positive Score、CPS = (PD-L1 を発現した腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ) / 総腫瘍細胞数 \times 100) が用いられる。

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Dako (以下 22C3 キット) がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認されている。22C3 キットは PD-L1 の細胞外ドメインを認識する抗 PD-L1 マウスモノクローナル抗体を一次抗体として用いており、自動免疫染色機 (Dako Autostainer Link 48) の専用試薬であり、この染色機での検査が必須である (Code No. SK006)。非小細胞肺癌に対しては、次世代染色プラットフォーム Dako Omnis 用のキット (Code No. GE006) も使用可能となった。診断キットを適正に用い、その使用方法や手技に習熟することで、技術的な要因による結果のばらつきを最小化し、精度を高める

ことが重要である。PD-L1 22C3 免疫染色に関しては、2017 年に日本病理学会より「進行肺癌に対する PD-L1 免疫染色についての留意事項について、(その 2)」が発表されており⁴⁶、1.ペムブロリズマブに対する効果予測は PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」で行うこと、および 2. PD-L1 22C3 IHC の報告には、少なくとも 3 段階の発現判定結果を明記すること、が述べられている。

■免疫染色判定法

- ① 評価のためには 100 個以上の Viable な腫瘍細胞が必要とされており、まず HE 標本にて十分な腫瘍細胞が含まれていることを確認する必要がある。
- ② キット同梱の細胞株陽性コントロールスライドで細胞膜染色強度 2+の腫瘍細胞が 70%以上であること、陰性コントロールスライドで陽性細胞が 10 個以下であること、かついずれもバックグラウンドの染色強度が 1+未満であることを確認し、試薬の適切性を判定する。
- ③ 陽性コントロール組織を組織標準として用い、組織切片が適切に作製され、試薬が反応していることの確認を行う。陽性コントロールとしては扁桃上皮が含まれた扁桃組織もしくは胎盤組織 (図 1) を用いることができる。
- ④ 対象腫瘍細胞の細胞膜における染色性を評価の対象とし、tumor proportion score (TPS, 全腫瘍細胞に対して PD-L1 陽性細胞が占める割合) を指標として用いる。染色強度や細胞膜の染色が部分的か全周性かに関わらず、わずかでも染色されていれば陽性と判定する。TPS < 1%を陰性、1-49%を陽性(低発現、図 2)、 \geq 50%を陽性(高発現、図 3)と定義している。治療ラインに関わらず、TPS \geq 1%がペムブロリズマブ単剤の治療対

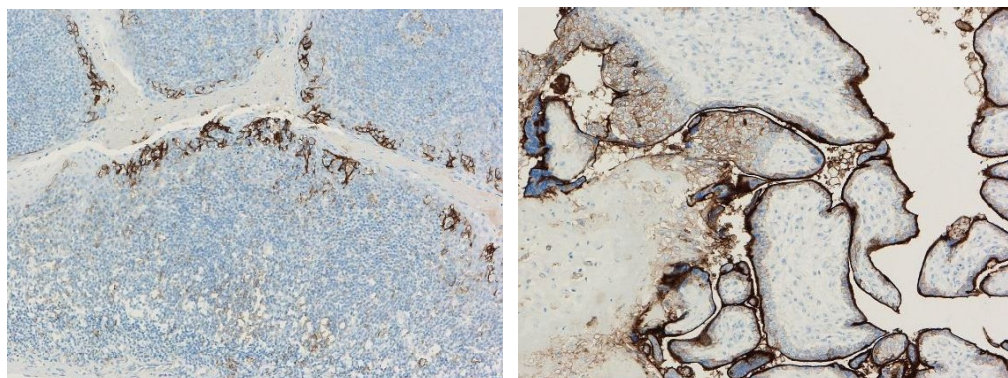


図 1. 正常組織 (左: 扁桃上皮、右: 胎盤組織) における PD-L1 発現

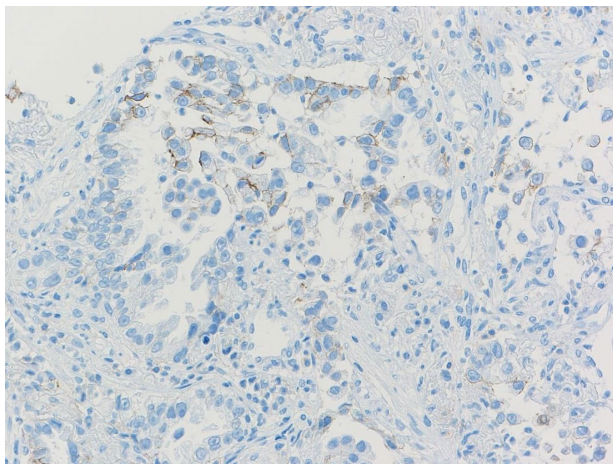


図2. PD-L1 IHC 22C3 1-49%例. TPS 10%程度であり、ペムブ
ロリスマブ単剤治療の適応あり。

象と判定される。PD-L1 はリンパ球やマクロファージなどにも陽性となるため、腫瘍細胞とこれらの免疫関連細胞が混在する症例では疑陽性となる可能性があり注意が必要である。細胞の形態を注意深く観察し、明確に区別することが重要である。

2. 28-8 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査

本検査は、ニボルマブの臨床試験において用いられた検査である。臨床試験においては、TPS 1%、5%、10%がカットオフとして用いられたが、扁平上皮癌を対象とした CheckMate 017 では PD-L1 発現に関わらず（PD-L1 TPS<1%においても）ニボルマブによる生存期間の延長傾向が認められた。一方、非扁平上皮非小細胞肺癌を対象とした CheckMate 057 においては TPS<1%の群において生存期間はドセタキセル群とほぼ同様であったため、最適使用推進ガイドラインにおいては TPS<1%の場合には、原則、ドセタキセル等の投与を優先すると記載された（2023 年 11 月に改定された最適使用推進ガイドラインでは、記載されなくなった）。ニボルマブをアバスタチン併用化学療法に上乗せした TASUKI-52 では、PD-L1 別の PFS が報告されており PD-L1 発現によらずニボルマブ上乗せの効果が示された。術前化学療法へのニボルマブの上乗せを検討した CheckMate816 においては、PD-L1 発現が高いほど DFS が延長することが示された。

28-8 抗体は、米国では、ニボルマブ効果予測のための補助的な検査（コンプレメンタリー診断薬）として承認されている。本邦においては PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, Dako はニボルマブの体外診断薬と明記されて認可され

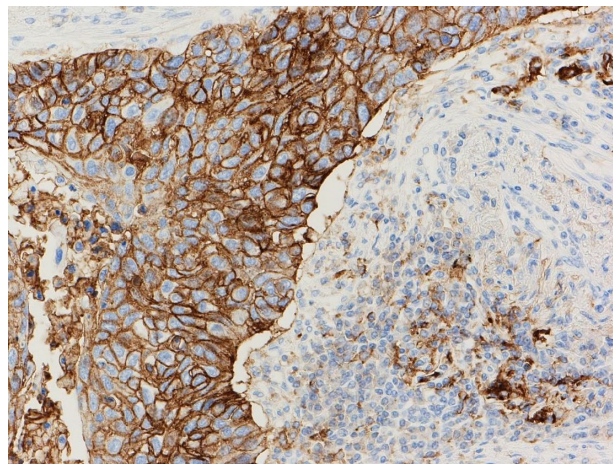


図3. PD-L1 IHC 22C3 ≥ 50%例. 免疫細胞は TPS には含まない。

ているが、ニボルマブの添付文書上 PD-L1 28-8 免疫染色による患者選択は必要とされていないので、米国同様のコンプレメンタリー診断薬の位置付けとなる。28-8 IHC 検査キットは PD-L1 の細胞外ドメインを認識する抗 PD-L1 ラビットモノクローナル抗体を一次抗体として用いており、自動免疫染色機（Dako Autostainer Link 48）専用試薬であるため、この染色機での染色することで保険承認されている。

■免疫染色判定法

- ① PD-L1 28-8 免疫染色でも同様に、PD-L1 22C3 免疫染色の①-③の操作（6 ページ参照）を行う。ただし、②については 28-8 ではキット同梱の陽性細胞株で細胞膜染色強度 2+の腫瘍細胞が 80%以上である確認が必要である。
- ② そののち、腫瘍細胞の細胞膜における染色性を評価し、その染色強度や染色範囲に関わらず、わずかでも染色

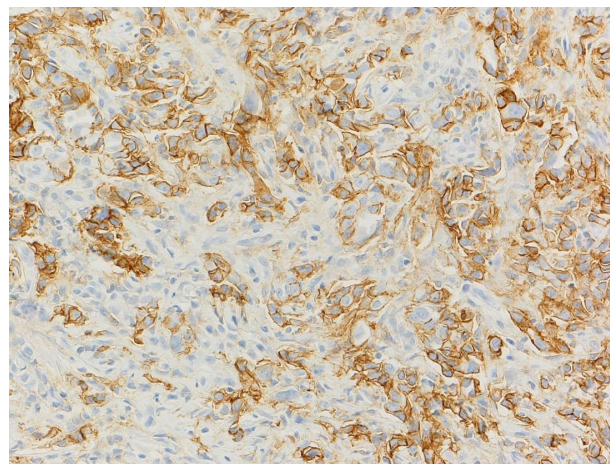


図4. PD-L1 IHC 28-8 TP > 10%であり、ニボルマブ単剤による一定の治療効果が期待できる。

されていれば陽性と判定する。TPS < 1%、≥ 1%、≥ 5%、≥ 10%で評価を行う（図4）が、前述のようにニボルマブの投与の可否は TPS によって規定されず、TPS はあくまで非扁平上皮癌における効果予測の参考として用いられる。

表 9. 22C3 で層別化された試験

試験名 (Update)	試験の種類	対象	カットオフ	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
KEYNOTE 671	第III相試験	非小細胞肺癌	≥ 50%	P 併用 + Pembro → Pembro P 併用 + Placebo → Placebo	132 134		0.55 (0.33-0.92)		HR for EFS 0.48 (0.33-0.71)
			1-49%	P 併用 + Pembro → Pembro P 併用 + Placebo → Placebo	127 115		0.69 (0.44-1.07)		0.52 (0.36-0.73)
			< 1%	P 併用 + Pembro → Pembro P 併用 + Placebo → Placebo	138 151		0.91 (0.63-1.32)		0.75 (0.56-1.01)
KEYNOTE 010 (5年)	第II/III相試験	非小細胞肺癌	≥ 1%	Pembro DTX	690 343	11.8 8.4	0.70 (0.61-0.80)	4.0 4.1	0.84 (0.73-0.96)
			≥ 50%	Pembro DTX	290 152	16.9 8.2	0.55 (0.44-0.69)	5.3 4.2	0.57 (0.46-0.71)
KEYNOTE 024	第III相試験	非小細胞肺癌	≥ 50%	Pembro P 併用	154 151	30.0 14.2	0.63 (0.47-0.86)	10.3 6.0	0.50 (0.37-0.68)
KEYNOTE 042 (5年)	第III相試験	非小細胞肺癌	≥ 1%	Pembro P 併用	637 637	16.4 12.1	0.79 (0.70-0.89)	5.6 6.8	1.03 (1.03-1.16)
			1-49%	Pembro P 併用	338 337	13.4 12.1	0.88 (0.75-1.04)		
			≥ 50%	Pembro P 併用	299 300	20.0 12.2	0.68 (0.57-0.81)	6.5 6.5	0.86 (0.72-1.02)
KEYNOTE 189 (5年)	第III相試験	非扁平上皮非小細胞肺癌	< 1%	P 併用 + Pembro P 併用 + Placebo	127 63	17.2 10.2	0.55 (0.39-0.76)	6.2 5.1	0.67 (0.49-0.92)
			1-49%	P 併用 + Pembro P 併用 + Placebo	128 58	21.8 12.1	0.65 (0.46-0.90)	9.4 4.9	0.57 (0.41-0.80)
			≥ 50%	P 併用 + Pembro P 併用 + Placebo	132 70	27.7 10.1	0.68 (0.49-0.96)	11.3 4.8	0.35 (0.25-0.49)
KEYNOTE 407 (5年)	第III相試験	扁平上皮非小細胞肺癌	< 1%	P 併用 + Pembro P 併用 + Placebo	95 99	15.0 11.0	0.83 (0.61-1.13)	6.3 5.9	0.70 (0.52-0.95)
			1-49%	P 併用 + Pembro P 併用 + Placebo	103 104	18.0 13.1	0.61 (0.45-0.83)	8.2 6.0	0.60 (0.45-0.81)
			≥ 50%	P 併用 + Pembro P 併用 + Placebo	73 73	19.9 11.5	0.68 (0.47-0.97)	8.3 4.2	0.48 (0.33-0.69)

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間、NR : 未到達、EFS : 無イベント生存期間
Pembro : ペムプロリスマブ、DTX : ドセタキセル、P : プラチナ製剤

表 10. 28-8 抗体で層別化された試験

試験名 (Update)	試験の 種類	対象	カット オフ	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
CheckMate 057	第III相 試験	非扁平上皮癌	< 1%	Nivo DTX	108 101	10.5 10.1	0.90 (0.66-1.24)	2.1 3.6	1.19 (0.88-1.61)
			≥ 1%	Nivo DTX	123 123	17.7 9.0	0.59 (0.43-0.82)	4.2 4.5	0.70 (0.53-0.94)
			≥ 5%	Nivo DTX	95 86	19.4 8.1	0.43 (0.30-0.63)	5.0 3.8	0.54 (0.39-0.76)
			≥ 10%	Nivo DTX	86 79	19.9 8.0	0.40 (0.26-0.59)	5.0 3.7	0.52 (0.37-0.75)
CheckMate 026	第III相 試験	非小細胞肺癌	≥ 5%	Nivo DTX	211 212	14.4 13.2	1.03 (0.81-1.32)	4.2 5.9	1.18 (0.94-1.49)
			≥ 50%	Nivo DTX	88 126		0.90 (0.63-1.29)		1.07 (0.77-1.49)
CheckMate 026と057 統合 (5年)	第III相	非小細胞肺癌	≥ 1%	Nivo DTX	185 179	13.4 8.5	0.61 (0.49-0.7)	3.8 3.6	0.66 (0.53-0.84)
			< 1%	Nivo DTX	163 153	9.7 7.8	0.76 (0.61-0.96)	2.1 3.5	0.99 (0.78-1.26)
TASUKI-51	第III相	非扁平上皮癌	< 1% 又は不明	P併用+Nivo P併用	120 120			13.6 8.4	0.55 (0.38-0.78)
			1-49%	P併用+Nivo P併用	82 81			11.0 8.4	0.63 (0.42-0.96)
			≥ 50%	P併用+Nivo P併用	73 74			9.9 6.9	0.55 (0.36-0.83)
CheckMate 227 (5年)	第III相	非小細胞肺癌	< 1%	Nivo+Ipi P併用	187 186	17.4 12.2	0.65 (0.52-0.81)	5.1 4.7	0.75 (0.59-0.95)
			≥ 1%	Nivo+Ipi P併用	396 397	17.1 14.9	0.77 (0.66-0.91)	5.1 5.6	0.79 (0.67-0.94)
CheckMate 9LA (3年)	第III相	非小細胞肺癌	< 1%	P併用+Nivo+Ipi P併用	135 129	17.7 9.8	0.67 (0.51-0.88)	5.8 5.0	0.69 (0.52-0.91)
			1-49%	P併用+Nivo+Ipi P併用	128 106	15.2 10.4	0.70 (0.53-0.93)	> 1% 9LA vs P併用 例数 204 vs 204 PFS 6.9 vs 4.7 HR 0.71 (0.57-0.88)	
			≥ 50%	P併用+Nivo+Ipi P併用	76 98	18.9 12.9	0.75 (0.53-1.07)		
CheckMate 816	第III相	非小細胞肺癌	< 1%	P-併用+NIVO P-併用	78 77			(EFS) 25.1 18.4	(EFS) 0.85 (0.41-1.32)
			1-49%	P-併用+NIVO P-併用	51 47			NR 26.7	0.58 (0.30-1.12)
			≥ 50%	P-併用+NIVO P-併用	38 42			NR 19.6	0.24 (0.10-0.61)

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間、NR : 未到達
Nivo : ニボルマブ、DTX : ドセタキセル、P : プラチナ製剤、Ipi : イピリムマブ、EFS : 無イベント生存期間

3. SP142 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査

主に、アテゾリズマブの臨床試験において用いられる検査である。既治療進行非小細胞肺癌患者へのアテゾリズマブ単剤投与の適応を判断するための体外診断薬として承認されていたが、IMpower 110 の結果を受けて、未治療進行非小細胞肺癌患者へのアテゾリズマブ単剤投与の適応を判断するためのコンパニオン診断薬となった。一次抗体として抗 PD-L1 ウサギモノクローナル抗体（クローン SP142）を用い、ベンタナ ベンチマーク ULTRA 等の自動染色装置を用いて染色を行う。非小細胞肺癌における判定は、腫瘍細胞における PD-L1 発現率（TC）と腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率（IC）の両者の評価を行う。未治療の場合は、PD-L1 高発現、すなわち TC3 もしくは IC3 の場合（表 11 参照）にアテゾリズマブ単剤投与が可能である。非小細胞肺癌のセカンドライン以降ではアテゾリズマブ単剤投与は PD-L1 発現に関わらず承認されている。一方、最適使用推進ガイドラインにおいては、OAK 試験の扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群においてドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さ

い傾向があるとの判断で、PD-L1 発現率を確認したうえで投与の可否を判断することが望ましいと記載されている。その際に、SP142 抗体での再検査が困難な場合には、22C3 による結果を参照できると記載されている。術後補助治療としてのアテゾリズマブ単剤投与を検討した IMpower 010 試験では、層別化因子として SP142 が用いたれたが、主要解析は SP263 による PD-L1 が用いられたため SP263 がコンパニオン診断薬となった。

■免疫染色判定法

- ① まず HE 標本にて十分な腫瘍細胞が含まれていることを確認する。
- ② 精度管理用コントロールスライド及び試薬対象スライドの染色に問題がないことを確認する。
- ③ 腫瘍細胞全体に対して、染色強度にかかわらず細胞膜に茶褐色の染色が認められる腫瘍細胞の割合を算出し、腫瘍細胞における PD-L1 発現率（TC）を測定する（表 11）。また、腫瘍領域に対して、染色強度にかかわらず茶褐色の染色が認められる腫瘍浸潤免疫細胞（腫瘍組

表 11. SP142 を用いる場合の評価基準(47)

腫瘍細胞における PD-L1 発現率 (TC)	スコア
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	TC3
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 5%以上 50%未満を占める	TC2
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 1%以上 5%未満を占める	TC1
腫瘍細胞全体に対して、細胞膜に PD-L1 の陽性反応が認められない 又は、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が 1%未満を占める	TC0
腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現率 (IC)	スコア
腫瘍領域 [*] に対して、染色強度に関係なく、PDL1 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	IC3
腫瘍領域 [*] に対して、染色強度に関係なく、PDL1 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 5%以上 10%未満を占める	IC2
腫瘍領域 [*] に対して、染色強度に関係なく、PDL1 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 1%以上5%未満を占める	IC1
腫瘍領域 [*] に対して、PD-L1 の陽性反応が認められない 又は、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が 1%未満を占める	IC0

腫瘍領域：壊死していない腫瘍細胞および腫瘍細胞間に存在する腫瘍内間質と腫瘍の周囲に存在する腫瘍周囲間質により占められている領域

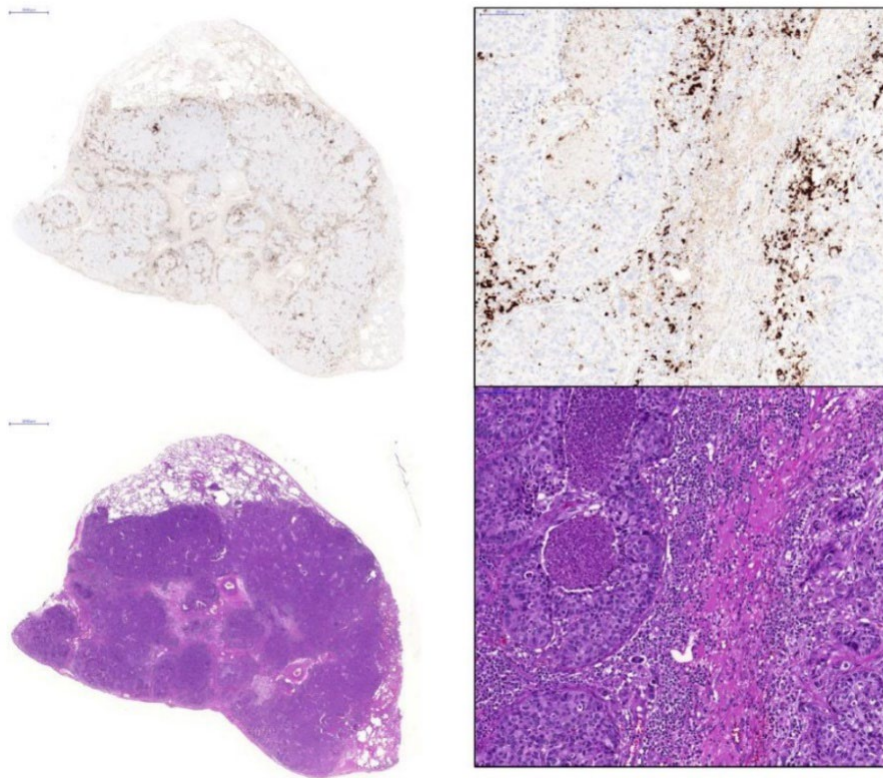


図5. PD-L1 SP142 による扁平上皮癌の免疫染色. 腫瘍細胞は陰性だが、腫瘍胞巣を取り囲むように浸潤するリンパ球に陽性像を認め、IC3と評価される。

織内及び腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞)の割合を算出し、腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現率(IC)を測定する。なお、腫瘍領域以外の免疫細胞にもPD-L1陽性となる可能性があるが、判定対象とはしない(図5)。

④注意. 腫瘍細胞における細胞質染色については評価対

象から除外する。正常粘液細胞や壊死部分においてもバックグラウンド染色が認められることがあり、これらの反応も判定対象から除外する。タンパク質又は基質反応生成物の非免疫学的結合のために、偽陽性結果を示す場合があるので組織像との対比が必要である。

表 12. SP142 で層別化された試験

試験名 (Update)	試験の 種類	対象	カットオフ	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
OAK (OSのみ 2021)	第III相 試験	非小細胞肺癌	TC3 or IC3	Atezo DTX	89 85	20.5 9.7	0.50 (0.36-0.71)	4.2 3.3	0.63
			TC2/3 or IC2/3	Atezo DTX	168 182	16.6 11.4	0.69 (0.54-0.87)	4.1 3.6	0.76
			TC1/2/3 or IC1/2/3	Atezo DTX	347 337	14.3 10.8	0.78 (0.66-0.93)	2.8 4.1	0.91
			TC0 and IC0	Atezo DTX	260 271	11.8 8.9	0.78 (0.65-0.94)	2.6 4.0	1.00
IMpower 110 (2021)	第III相 試験	非小細胞肺癌	TC3 or IC3	Atezo P 併用療法	107 98	20.2 14.7	0.76 (0.54-1.09)	8.2 5.0	0.59 (0.43-0.81)
			TC2/3 or IC2/3	Atezo P 併用療法	166 162	19.9 16.1	0.87 (0.66-1.14)	7.3 5.5	0.64 (0.50-0.82)
			TC1/2/3 or IC1/2/3	Atezo P 併用療法	277 277	18.9 14.7	0.85 (0.69-1.04)	5.8 5.6	0.72 (0.60-0.86)
IMpower 150 (2021)	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌	TC3 or IC3	ABCP BCP	71 65	30.0 15.0	0.70 (0.46-1.08)	15.2 6.8	0.34 (0.23-0.50)
			TC1/2/3 or IC1/2/3	ABCP BCP	192 165	22.5 16.0	0.73 (0.57-0.94)	11.1 6.8	0.47 (0.38-0.60)
			TC0 and IC0	ABCP BCP	167 173	16.9 14.1	0.90 (0.71-1.14)	7.2 6.9	0.71 (0.57-0.89)
IMpower 130	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌	TC3 or IC3	P 併用 + Atezo P 併用	88 42	17.3 16.9	0.84 (0.51-1.39)	6.4 4.6	0.51 (0.34-0.77)
			TC1/2 or TC1/2	P 併用 + Atezo P 併用	128 65	23.7 15.9	0.70 (0.45-1.08)	8.3 6.0	0.61 (0.43-0.85)
			TC0 and IC0	P 併用 + Atezo P 併用	235 121	15.2 12.0	0.81 (0.61-1.08)	6.2 4.7	0.72 (0.56-0.91)
IMpower 132	第III相 試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌	TC3 or IC3	P 併用 + Atezo P 併用	25 20			10.8 6.5	0.46 (0.22-0.96)
			TC1/2 or TC1/2	P 併用 + Atezo P 併用	63 73			6.2 5.7	0.80 (0.56-1.16)
			TC0 and IC0	P 併用 + Atezo P 併用	88 75			8.5 4.9	0.45 (0.31-0.64)

OS : 全生存期間、PFS : 無増悪生存期間、HR : ハザード比、Placebo : プラセボ、CI : 信頼区間
Atezo : アテゾリズマブ、DTX : ドセタキセル、P : プラチナ製剤、ABCP : カルボプラチン+パクリタキセル+アバスチン+アテゾリズマブ、BCP : カルボプラチン+パクリタキセル+アバスチン

4. SP263 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査

主に、デュルバルマブの臨床試験において用いられる検査であり、デュルバルマブの投与可否を判断するにあたって用いる体外診断用医薬品として承認されていたが、IMpower 010 の結果を受けて術後補助治療としてのアテゾリズマブ単剤の適用を判定するためのコンパニオン診断薬となった。一次抗体として抗 PD-L1 ウサギモノクロー

ナル抗体 (クローン SP263) を用い、ベンタナ ベンチマーク ULTRA 等の自動染色装置を用いて染色を行う。腫瘍細胞における PD-L1 発現率の評価を行う (TC)。術後補助治療のアテゾリズマブ単剤は、TC1%以上が適用となる。同等性が複数の試験 (5-3 抗体間のハーモナイゼーションを参照) で示されていることから、最適使用推進ガイドラインでは 22C3 の結果を代用可能であると述べられている。

表 13. SP263 で層別化された試験

試験名 (Update)	試験の 種類	対象	カット オフ	治療薬	例数	OS (月)	HR for OS (95% CI)	PFS (月)	HR for PFS (95% CI)
PACIFIC (4年)	第III相 試験	切除不能III期非小細胞肺癌、化学放射線療法後増悪なし	≥ 1%	Durva Placebo	212 91	57.4 29.6	0.60 (0.43-0.84)	23.9 5.6	0.49 (0.36-0.66)
			<1%	Durva Placebo	90 58	33.9 43.0	1.05 (0.69-1.62)	10.7 5.6	0.79 (0.53-1.19)
			不明	Durva Placebo	174 88	44.2 23.5	0.67 (0.48-0.92)	15.6 6.0	0.58 (0.43-0.80)
IMpower 010	第III相 試験	術後非小細胞肺癌 主要評価は病期II-III(AJCC 7版)	≥50%	Atezo BSC	115 114	NE NE	0.43 (0.24-0.78)	NE* 35.7	0.43* (0.27-0.68)
			1-49%	Atezo BSC	133 114	NE NE	0.95 (0.59-1.54)	32.8* 31.4	0.87* (0.60-1.23)
			<1%	Atezo BSC	181 202	NE NE	1.36 (0.93-1.99)		

OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、HR：ハザード比、Placebo：プラセボ、CI：信頼区間
Durva：デュルバルマブ、Atezo：アテゾリズマブ、BSC：最良の対症療法
※DFS：無病生存期間

■免疫染色判定法

- ① まず HE 標本にて十分な腫瘍細胞が含まれていることを確認する。
- ② 精度管理用(陽性)コントロールスライド及び試薬対象(陰性コントロール)スライドの染色に問題がないことを確認する。
- ③ 腫瘍細胞全体に対して、染色強度にかかわらず(ただし、試薬対照スライドの背景染色よりも強い染色強度)細胞膜に茶褐色の陽性反応が認められる腫瘍細胞の割合を算出し、腫瘍細胞における PD-L1 発現率(TC)とする。

5. PD-L1 測定における課題

PD-L1 の評価において、空間的、時間的な Heterogeneity が存在することが報告されている。また、治療介入により発現が変化することも報告されており結果の解釈に注意を要する。治療方針を決定する際には、PD-L1 測定に用いた検体の種類と質、検体を採取したタイミングなどを考慮したうえで、PD-L1 発現を治療選択の参考に用いる必要がある。

5-1. 検体による PD-L1 発現の相違

生検標本と手術標本の比較：SP142 を用いて 160 人の

手術標本と対応する生検標本の PD-L1 発現を TC と IC の両者を評価して比較検討した報告では、手術標本と生検標本での一致率は 52%と低かった⁴⁸。生検標本での PD-L1 発現が低く評価されていた。22C3 と SP124、SP263 をそれぞれ 26 人、20 人、46 人の手術標本と生検標本で評価比較した報告では、カットオフ 1%と 50%での一致率は、22C3 で 96%と 73%、SP142 で 70%と 80%、SP263 で 91%と 80%と比較的良好な一致率であった⁴⁹。

細胞診標本と組織標本の比較：細胞診標本と組織標本の PD-L1 発現を比較検討した報告は複数あり、システムティックレビューが行われている。細胞診標本の 92.0%で PD-L1 発現の評価が可能であり、PD-L1、50%もしくは 1%をカットオフとしたときの一致率はそれぞれ 89.7%と 88.3%であり、細胞診標本が組織標本よりも PD-L1 発現の検討において劣っていることはない結論付けられている⁴⁵。細胞診標本が生検標本よりも有用である可能性が指摘されている。穿刺吸引細胞診では、穿刺時に前後に、さらに扇状に穿刺することで生検標本よりも広い範囲の腫瘍を反映しうる可能性があり、体腔液や肺胞洗浄液は生検とは違う部位の状態を反映することで腫瘍の不均一性に対応することが可能かもしれない。一方、注意点として検体が小さいため十分な腫瘍細胞があることを確認しなければならず、腫瘍細胞がマクロファージと類似した大きさで核の多型に乏しい場合にはマクロファージは PD-L1 で染色されるため注意を要する。さらに、免疫

細胞についての評価は組織検体と同様にはできないとされている。

病巣の部位による比較：原発巣と遠隔転移巣、リンパ節転移巣でのPD-L1の一致率は67%から90%と報告されている⁵⁰。これらの違いの原因は評価対象のPD-L1発現が異なる可能性のほか、PD-L1の評価法、カットオフ値、検体採取の時期の違いなどが考えられる。

5-2. 治療介入によるPD-L1発現の変化

PD-L1の発現は様々な治療介入の前後で変化することが報告されている⁵¹。術前化学療法を評価した試験において、PD-L1発現は症例によって増加、減少または維持されており、PD-L1発現が増加する群では予後が不良であった⁵²。EGFR-TKI治療前後でのPD-L1の発現については、増加するという報告がある一方、変化しないとの報告もある^{53,54}。

5-3. 抗体間のハーモナイゼーション

PD-L1発現に応じて免疫チェックポイント阻害薬の使用を検討する場合に、それぞれ対応する抗体によってPD-L1発現を検討することが最も正確であるが現実的ではない。進行非小細胞肺癌においては、複数のDriver mutationと同時にPD-L1を測定することが推奨されており、この場合のPD-L1はペムプロリズマブ単剤使用を検討することが目的であるため通常22C3によって評価される。したがって、以後の治療においても22C3による

PD-L1発現の結果を基に治療戦略が検討されるため、各抗体間のハーモナイゼーションが重要である。承認されている4つの抗体(22C3、28-8、SP142、SP263)の染色性能を比較した試験は複数報告されている^{44,55,56}。SP142は一貫して他の抗体と比較しTC、ICともPD-L1発現を検出する感度が低く、22C3と28-8は良く一致し、一部の試験においてSP263がTCにおいて28-8、22C3よりも感度が高かった(図6)。ペムプロリズマブ以外の薬剤を用いた試験においても、後解析として22C3によるPD-L1発現別の効果を報告しているものもあり、これらのデータを総合して治療選択を行うことが重要である。一例として、術後アテゾリズマブ単剤に対するコンパニオン診断薬はSP263であるが、最適使用推進ガイドラインにおいて22C3で置き換えることが可能と記載されている。IMpower010の検体を用いて22C3とSP263の両者を検討した結果が報告され、PD-L1 1%以上をカットオフとした場合の一致率は82.6%、50%以上では一致率91.8%であり、いずれの抗体を用いても術後アテゾリズマブの有効性が期待できる患者群を選択することが可能であるとされた⁵⁷。

(4) 結果の報告

腫瘍の分子病理診断の標準的な報告と同様に、PD-L1検査も解析前(preanalytical)、解析(analytic)、結果(result)、および解釈/結論(interpretation/conclusion)について以下の内容が記載されている必要がある。また、腫瘍細胞の同定には専門的な知識が必要であることから、結果は病理診断医によって評価され、記載される必要がある。

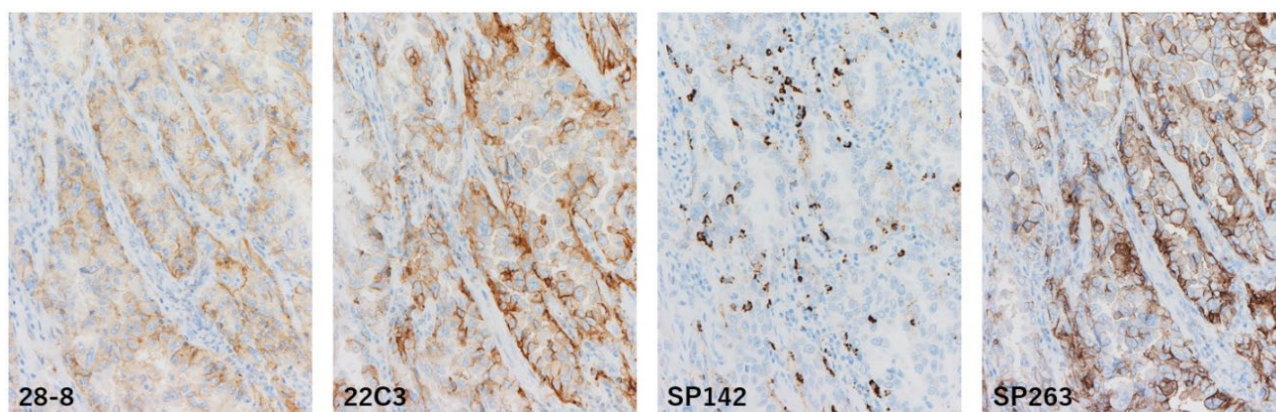


図6. それぞれの抗体クローンによるPD-L1免疫染色。同一腫瘍の同一部分を同時に染色した。22C3を標準とすると28-8は同等もしくは少し弱め、SP142は明らかに発現態度が異なる。SP263は、ほぼ同等もしくは強い強度を示す。

る。

1. 解析前セクション

患者情報、標本の種類および診断の概要が記載される必要がある。

標本の種類：切除標本、切開生検、生検組織（気管支/経気管支生検、針生検）提出組織：ホルマリン固定標本、骨を含む標本では脱灰の有無と方法（酸脱灰、EDTA 脱灰）、これらの未染標本（標本の種類を記載する）

標本作成時期：ブロック作成や薄切からの時間が結果に影響する可能性がある場合にはこれを記載する。

2. 解析セクション

検査方法：使用した抗体の種類やキットの名称、その概要や基本的な操作手順などが記載される。使用する抗体ごとに異なるため、評価対象細胞（腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞）および判定方法を明確に記載する必要がある。また、それぞれのキットには使用期限もあり、施設内において十分なロット管理を行う必要がある。

3. 結果セクション

総合的な標本の適切性：キット同梱のコントロールスライドや施設内コントロールの染色結果。「検査に最適」あるいは「不適（suboptimal）」の別。不適切であった場合はその理由を述べる。

■ 腫瘍細胞の評価

- 採取された検体中に、適正な評価のための十分量の腫

瘍細胞があるか否かを評価するため、切片内でのおよそその腫瘍細胞数(< 100 個または ≥ 100)を記載する。

- 壊死やクラッシュ・アーチファクトを伴う細胞は評価対象外となるため、これが認められる場合にはその旨を記載する。

染色結果：陽性、陰性もしくは発現の程度（高発現/低発現）について、それぞれの検査法で定められた基準に基づいて結果の報告を行う。また、陽性/陰性の評価だけでなく、陽性細胞の割合を TPS(%)として記載する。とくに PD-L1 IHC 22C3 では IHC 28-8, SP142, SP263 の染色結果の代用として使用される場合があり、TPS として記載する必要がある。評価不能の場合には、その理由について説明する。

4. 解釈/結論

PD-L1 IHC の結果が免疫チェックポイント阻害薬の投与適応条件を満たすか否か、もしくはその治療効果が期待できるか否かについての臨床的解釈を説明する。評価不能であった場合には、他の標本を用いた再検査での検討の可能性についても記載するべきである。

5. 標準的な結果様式

PD-L1 IHC には複数の検査方法があり、それぞれ異なる意義を持つ。混乱を防ぐためにも PD-L1 IHC の標準記載様式を提示する。

標本番号： XXXX
 ID： XXXX 患者氏名： XXXX 年齢： 65 性別： 男性

依頼の目的： 再発肺癌に対するペムプロリズマブ治療の適応確認のため

検体の種類： 経気管支生検

提出組織： ホルマリン固定組織の未染標本（骨を含まず）

検体採取日： XXXX 年 X 月 X 日

固定時間： 20 時間 ホルマリンの種類： 10%中性緩衝ホルマリン

標本作成時期： 新鮮薄切標本

検査方法：

使用検査薬 Dako PD-L1 22C3 PharmDX (Lot # 10121104A, Exp. 2017-10-31)

染色 Dako Autostainer Link 48 を用い、検査説明書に基づき施行

染色標本の適切性：

コントロール染色結果： 陽性コントロールで細胞膜染色強度 2+の腫瘍細胞が 70%以上
 陰性コントロールスライドで陽性細胞が 10 個以下
 バックグラウンドの染色強度が 1+未満

腫瘍細胞数： 100 個以上

PD-L1 IHC 22C3 染色結果：

Tumor Proportion Score : 40%

Expression status High expression $\geq 50\%$
 Low expression 1-49%
 No expression $< 1\%$

解釈：

PD-L1 IHC 22C3 において TPS 40%であり、Low expression (1-49%)と評価されるため、EGFR、ALK 陰性非小細胞肺癌の治療としてペムプロリズマブによる治療が選択肢として加えることができる。

評価年月日： XXXX 年 X 月 X 日

病理医氏名： XXXX

参考文献

1. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85.
2. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csozsi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-57.
3. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallieres E, Martinez-Marti A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(10):907-19.
4. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6):491-503.
5. J.D. Spicer, S. Gao, M. Liberman, T. Kato, M. Tsuboi, S. Lee KC, et al. Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *ELCC; 20 Oct2023 LBA56.*
6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-50.
8. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860-7.
9. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
10. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csozsi T, Fulop A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339-49.
11. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;393(10183):1819-30.
12. de Castro G, Jr., Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1986-91.
13. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-26.
14. 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.
15. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1872-82.
16. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
17. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301.
18. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(7):924-37.
19. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Domine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
20. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Domine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-17.
21. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909-24.
22. Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):653-64.
23. Sugawara S, Lee JS, Kang JH, Kim HR, Inui N, Hida T, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1137-47.
24. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
25. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gumus M, Vicente D, Mazieres J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-

Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999-2006.

26. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodriguez-Abreu D, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol.* 2020;15(8):1351-60.
27. 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.
28. Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L, et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1200-12.
29. 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.
30. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Cobo M, Bennouna J, Schenker M, Cheng Y, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-Year Clinical Update and Outcomes in Patients With Brain Metastases or Select Somatic Mutations. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023;18(2):204-22.
31. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1213-27.
32. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
33. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
34. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
35. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
36. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723-33.
37. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL, et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1718-32.
38. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL, et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol.* 2021;16(1):140-50.
39. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.
40. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-39.
41. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51-65.
42. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):499-519.
43. O'Malley DP, Yang Y, Boisot S, Sudarsanam S, Wang JF, Chizhevsky V, et al. Immunohistochemical detection of PD-L1 among diverse human neoplasms in a reference laboratory: observations based upon 62,896 cases. *Mod Pathol.* 2019;32(7):929-42.
44. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1302-11.
45. Gosney JR, Boothman AM, Ratcliffe M, Kerr KM. Cytology for PD-L1 testing: A systematic review. *Lung Cancer.* 2020;141:101-6.
46. 進行肺癌に対する PD-L1 免疫染色についての留意事項について。
<https://pathology.or.jp/news/whats/PD-L1-170124.html>
47. ベンタナ OptiView PD-L1(SP142).
https://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ivd/PDF/700025_23000E ZX00005000_A_04_02.pdf
48. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlef L, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies. *Ann Oncol.* 2016;27(1):147-53.
49. Kim I, Kim A, Lee CH, Lee G, Kim A, Jo EJ, et al. Reliability of PD-L1 assays using small tissue samples compared with surgical specimens. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(14):e14972.

50. Liu Y, Dong Z, Jiang T, Hou L, Wu F, Gao G, et al. Heterogeneity of PD-L1 Expression Among the Different Histological Components and Metastatic Lymph Nodes in Patients With Resected Lung Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):e421-e30.
51. Sheng J, Fang W, Yu J, Chen N, Zhan J, Ma Y, et al. Expression of programmed death ligand-1 on tumor cells varies pre and post chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2016;6:20090.
52. Zhang P, Ma Y, Lv C, Huang M, Li M, Dong B, et al. Upregulation of programmed cell death ligand 1 promotes resistance response in non-small-cell lung cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *Cancer Sci*. 2016;107(11):1563-71.
53. Omori S, Kenmotsu H, Abe M, Watanabe R, Sugino T, Kobayashi H, et al. Changes in programmed death ligand 1 expression in non-small cell lung cancer patients who received anticancer treatments. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(6):1052-9.
54. Boothman AM, Scott M, Ratcliffe M, Whiteley J, Dennis PA, Wadsworth C, et al. Impact of Patient Characteristics, Prior Therapy, and Sample Type on Tumor Cell Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Patients with Advanced NSCLC Screened for the ATLANTIC Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(8):1390-9.
55. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-22.
56. Fujimoto D, Sato Y, Uehara K, Ishida K, Fukuoka J, Morimoto T, et al. Predictive Performance of Four Programmed Cell Death Ligand 1 Assay Systems on Nivolumab Response in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(3):377-86.
57. Zhou C, Srivastava MK, Xu H, Felip E, Wakelee H, Altorki N, et al. Comparison of SP263 and 22C3 immunohistochemistry PD-L1 assays for clinical efficacy of adjuvant atezolizumab in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III IMpower010 trial. *J Immunother Cancer*. 2023;11(10).

2024年4月改訂 ・ 2024年9月改訂(赤字記載部分)

追補**PD-L1 IHCの評価に関する e-learning サイトのまとめ**

Agilent Dako : PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」 検査の染色結果判定トレーニングプログラム

<https://pdl122c3-learning.dako.com/jp/>

PD-L1 22C3 について、病理診断の概要、高度な分析および解釈、習熟度の評価の3つに分けて学習できる。

Roche Ventana :

Roche Academy e-Learning

<https://dianews.roche.com/elearning-jptd.html>

SP142, SP263 の具体的な判定方法の解説やバーチャルスライドによる実地問題が掲載されている。このサイトにアクセスするためには、メールマガジンへの登録が必要。

MSD : Biomarker Image Bank

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/biomarker-image-bank/test-your-knowledge/#/>

22C3 を用いた PD-L1 発現率についてバーチャルスライドを用いた学習ができる。アクセスには医療関係者として登録する必要がある。
