

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**

(2025年10月改訂版 v2.1)

**日本肺癌学会バイオマーカー委員会**

清水 淳市, 須田 健一, 荒金 尚子, 國政 啓, 久山 彰一, 阪本 智宏, 善家 義貴, 畠中 豊, 林 大久生, 古屋 直樹, 三浦 理, 三窪 将史, 宮内 栄作, 横内 浩, 豊岡 伸一, 谷田 部 恭

## 目 次

(1) はじめに.....	3
(2) 肺がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の承認状況.....	3
(3) 肺がんに対するがん免疫治療薬の臨床試験.....	5
1. 非小細胞肺がんに対する周術期治療 .....	5
2. 局所進行非小細胞肺がん .....	6
3. 進行非小細胞肺がん（一次治療） .....	7
4. 進行非小細胞肺がん（二次治療以降） .....	7
5. 小細胞肺がん .....	8
(4) PD-L1 発現の診断.....	8
1. 22C3 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査.....	10
2. 28-8 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査 .....	11
3. SP142 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査 .....	11
4. SP263 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査 .....	13
5. PD-L1 測定における課題 .....	14
5 - 1. 検体による PD-L1 発現の相違 .....	14
5 - 2. 治療介入による PD-L1 発現の変化 .....	14
5 - 3. 抗体間のハーモナイゼーション .....	14
(5) 結果の報告 .....	15
1. 解析前セクション .....	15
2. 解析セクション .....	15
3. 結果セクション .....	15
4. 解釈/結論 .....	16
5. 標準的な結果様式 .....	16
参考文献 .....	17
追補 .....	20

## (1) はじめに

免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫治療薬は、さまざまな固形腫瘍においてその有用性が示され、日常診療でも広く使われるようになった。免疫チェックポイント阻害剤の主軸である抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療効果と関連するバイオマーカーとして、PD-L1 IHC 検査はその開発段階から積極的に臨床治験に組み入れられてきた。このため肺がん治療においても、複数のレジメンのコンパニオン診断検査として PD-L1 IHC 検査が指定されている。さらに一部の治療レジメンにおいては、PD-L1 IHC 検査はコンパニオン診断検査とはなっていないものの、PD-L1 IHC 検査を行うことが推奨されている。一方、各種抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の開発に際して、薬剤ごとに異なる PD-L1 IHC 検査が用いられてきた結果、薬剤ごとにコンパニオン診断検査または推奨される PD-L1 IHC 検査が異なっており、PD-L1 IHC 検査は非常に複雑な状況となっている（表1）。さらに肺がん以外の固形腫瘍も踏まえて考えると、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を念頭に置いて適切にバイオマーカー検査を実施する必要がある。

肺がん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、非小細胞肺がんの周術期、局所進行期、進行期、さらに小細胞肺がんの局所進行期、進行期に広がっている。このため最適ながん免疫治療薬を実施するためには、各レジメンにおける PD-L1 IHC 検査の位置付けとともに、承認された検査法・互換使用可能な検査法に加え、各種治療レジメンの根拠となった臨床試験で用いられた PD-L1 IHC 検査・診断基準を把握することが重要である。本ガイドラインではこれらのポイントに焦点を当てて、肺がん治療における PD-L1 IHC 検査について概説する。

## (2) 肺がんにおける免疫チェックポイント阻害薬の承認状況（表2）

PD-L1 陽性 / 病理病期 II-III 期の非小細胞肺がん外科切除例に対して、術後補助化学療法後の補助療法としてアテゾリズマブ（テセントリク<sup>®</sup>）単剤が承認されている。また臨床病期 II-III 期の切除可能非小細胞肺がん例に対して、ニボルマブ（オプジー<sup>®</sup>）と化学療法を用いた術前治療、ペムプロリズマブ（キイトルーダ<sup>®</sup>）と化学療法を用いた術前治療とその後にペムプロリズマブを用いた術後治療、デュルバリマブ（イミフィンジ<sup>®</sup>）と化学療法を用いた術前治療とその後にデュルバリマブを用いた術

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 (Pembrolizumab, Cemiplimab)	コンパニオン診断薬 (進行非小細胞肺癌初回 Atezolizumab単剤治療)	コンパニオン診断薬 (術後 Atezolizumab 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, Cemiplimab 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）

後治療の 3 レジメンが承認されている。また局所進行例では、化学放射線療法後のデュルバルマブ単剤投与が承認されている。一方、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

テゾリズマブ単剤およびセミプリマブ単剤（リブタヨ<sup>®</sup>）が承認されている。さらに進行例の初回治療として、PD-L1 発現によらず、ニボルマブ+イピリムマブ（ヤーボイ<sup>®</sup>）併用、化学療法との併用でニボルマブ、アテゾリズマ

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 セミプリマブ単剤	22C3 TPS $\geq$ 50%	—
	一次治療 ニボルマブ+化学療法 <sup>※1</sup>	28-8 <sup>※2</sup> PD-L1<1%	22C3
	一次治療 セミプリマブ+化学療法	SP263 <sup>※2</sup> TPS $\geq$ 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 <sup>※2</sup> TC1/2/3 or IC1/2/3	
	二次治療以降 ニボルマブ単剤（非扁平上皮癌） <sup>※3</sup>	28-8 <sup>※2</sup> 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 <sup>※2</sup> PD-L1 $\geq$ 1%	
	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（ベバシズマブ併用、非扁平上皮癌） <sup>※1</sup> 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）	— —	—
PD-L1 検査によらない	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 術前デュルバルマブ+化学療法、術後デュルバルマブ単剤 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（ベバシズマブ併用、非扁平上皮癌） <sup>※1</sup> 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。

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	治療薬	主要評価項目	層別化に用いたPD-L1抗体	Driver mutation	PD-L1検査について
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≥1%, II-IIIA)	術後Atezo BSC	全体のDFS SP263≥1%のII-IIIA期のDFS	SP142	問わない	CDxとしてSP263が承認されている。基準はTC≥1%, 22C3での判定も可能。
CM816	第III相試験	切除可能非小細胞肺癌 IB (4cm以上) ~IIIA 期※1	術前P-併用+NIVO 術前P-併用	pCR EFS	28-8	EGFR, ALK陽性と判明していたら除外	—
KN671	第III相試験	切除可能非小細胞肺癌 II~IIIB (N2) 期※2	術前P-併用+Pembro →術後Pembro 術前P-併用+Placebo →術後Placebo	EFS OS	22C3	問わない	—
AEGEAN	第III相試験	切除可能非小細胞肺癌 IIA~IIIB(N2)期※2	術前P-併用 + Durva →術後Durva 術前P-併用 + Placebo →術後Placebo	EFS pCR	SP263	EGFR, ALK陽性は除外して評価※3	—

※1 AJCC 第 7 版に基づく、※2 AJCC 第 8 版に基づく

※3 当初は EGFR/ALK 変異の有無に関わらず登録可能であったが、途中でプロトコールが改定され、EGFR/ALK 陽性症例を除外した集団を対象として解析が実施された。

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, pCR : 病理学的完全奏効  
 P-併用 : ブラチナ剤併用化学療法, 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

ブ、ペムブロリズマブ、セミブリマブ、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（イジュド®）併用も承認されている。進行例の二次治療以降では、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。一方、小細胞肺がん治療においては、限局型症例において化学放射線療法後のデュルバルマブ単剤投与が、進展型症例においてアテゾリズマブまたはデュルバルマブと化学療法の併用が承認されている。次項に各レジメンの根拠となる臨床試験について詳述する。

）集団において無病生存期間の有意な延長が認められ、SP263 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査がコンパニオン診断検査として本邦でも承認された<sup>1,2</sup>。さらに PD-L1 IHC 高発現 (TPS 50%以上) の病理病期 II 又は IIIA 期 (AJCC 第 7 版に基づく) 集団において、アテゾリズマブ術後補助療法の有用性がより高いことも示された。なお TPS とは tumor proportion score の略で、全腫瘍細胞に対して PD-L1 陽性細胞が占める割合のことを指す。本邦での実臨床においては、SP263 抗体に加え、22C3 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査でも代用が可能である（表 2/表 3）。

### （3）肺がんに対するがん免疫治療薬の臨床試験

各薬剤における主要な臨床試験の概要を示す。

#### 1. 非小細胞肺癌に対する周術期治療（表3）

根治切除されブラチナ併用化学療法が実施された非小細胞肺癌患者に対し、アテゾリズマブ単剤投与（最長 1 年間）を Best Supportive Care と比較した IMpower010 試験が行われた。本試験は SP142 抗体を用いて層別化が行われたが、生存期間の解析は SP263 抗体を用いた PD-L1 IHC 発現別に実施された。その結果、PD-L1 陽性 (TPS 1%以上) の病理病期 II 又は IIIA 期 (AJCC 第 7 版に基づ

一方、切除可能な非小細胞肺癌を対象とした術前治療（もしくは術前+術後治療）としては、AJCC 第 7 版に基づく臨床病期 IB (4cm 以上) ~IIIA 期症例を対象として CheckMate 816 試験が、AJCC 第 8 版に基づく臨床病期 II-IIIB [N2] 期症例を対象として KEYNOTE-671 試験と AEGEAN 試験が実施された。これらの術前治療の試験では、表 3 に示す PD-L1 抗体を用いた層別化が行われたが、全体コホートにおいて各試験の主要評価項目（表 3 参照）で試験治療群の優越性が示されたことを受け、3 レジメンともに PD-L1 発現レベルによらず承認されている。ただし各試験のサブグループ解析では、PD-L1 発現レベルと治療効果の関連も示されており、PD-L1 IHC 検査の

表 4. 局所進行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	主要評価項目	層別化に用いたPD-L1抗体	Driver mutation	PD-L1検査について
PACIFIC	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 Placebo	PFS OS	SP263	問わない	CDxとしてのPD-L1検査は必要ない。SP263が体外診断薬として承認されており、PD-L1≥1%を確認することが推奨されている。22C3での判定も可能。

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 : デュルバリマブ

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

試験名	試験の種類	対象(PD-L1発現)	治療薬	主要評価項目	適格性評価・層別化に用いたPD-L1抗体	Driver mutation	PD-L1検査について
KEYNOTE 024	第III相試験	非小細胞肺癌 (PD-L1≥50%)	Pembrolizumab P 併用療法	PFS	22C3	EGFR, ALK除外	CDxとして22C3が承認されている。基準は≥1%。肺癌診療ガイドラインでは初回単剤投与は≥50%の場合のみ推奨されている。
KEYNOTE 042	第III相試験	非小細胞肺癌 (PD-L1≥1%)	Pembrolizumab P 併用療法	PD-L1≥50%のOS	22C3	EGFR, ALK除外	
IMpower 110	第III相試験	非小細胞肺癌 (PD-L1 TC1/2/3 or IC1/2/3)	Atezolizumab P 併用療法	PD-L1発現で層別化したOS	SP142	主要解析ではEGFR, ALK除外	CDxとしてSP142が承認されている。試験はTC1 or IC1以上で実施され、TC3 or IC3での有効性が示されたため、TC3 or IC3のみに対し承認された。
KEYNOTE 189	第III相試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Pembrolizumab P 併用 + Placebo	PFS OS	22C3	EGFR, ALK除外	—
KEYNOTE 407	第III相試験	扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Pembrolizumab P 併用 + Placebo	PFS OS	22C3	—	—
IMpower 150	第III相試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Atezolizumab P 併用	PFS OS	SP142	主要解析ではEGFR, ALK除外	—
IMpower 130	第III相試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Atezolizumab P 併用	PFS OS	SP142	EGFR, ALKはTKI後のみ (主要解析では除外)	—
IMpower 132	第III相試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Atezolizumab P 併用	PFS OS	SP142	EGFR, ALK除外	—
TASUKI-52	第III相試験	非扁平上皮 非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Nivolumab P 併用	PFS	28-8	EGFR, ALK, ROS1除外	—
CheckMate 227	第III相試験	非小細胞肺癌 (PD-L1<1%)	Nivolumab + Ipilimumab P 併用 + Nivolumab P 併用	(副次的評価項目としてOS)	28-8	EGFR, ALK除外	P併用 + Nivolumabは、PD-L1<1%で承認されている。28-8が用いられるが、CDxとはされていない。22C3での判定も可能。
		非小細胞肺癌 (PD-L1≥1%)	Nivolumab + Ipilimumab P 併用	OS	28-8	EGFR, ALK除外	—
CheckMate 9 LA	第III相試験	非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Nivolumab + Ipilimumab P 併用	OS	28-8	EGFR, ALK除外	—
POSEIDON	第III相試験	非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Durvalumab + Tremelimumab P 併用	PFS OS	SP263	EGFR, ALK除外	—
EMP-Lung 01	第III相試験	非小細胞肺癌 (PD-L1≥50%)	Cemiplimab P 併用	PFS OS	22C3 ≥50%	EGFR, ALK, ROS1除外	CDxとして22C3が承認されている。基準は≥50%。
EMP-Lung 03	第III相試験	非小細胞肺癌 (All comers)	P 併用 + Cemiplimab P 併用	OS	SP263	EGFR, ALK, ROS1除外	<1%の場合は他の治療選択肢も検討することとされる。SP263が体外診断薬として承認。22C3も使用可能。

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  
Pembrolizumab : ベムプロリズマブ, Atezolizumab : アテゾリズマブ, P : ブラチナ製剤, Nivolumab : ニボルマブ, Ipi : イピリムマブ, Durvalumab : デュルバリマブ, Tremelimumab : テレメリムマブ, Cemiplimab : セミプリマブ

結果も念頭におくことで、より適切な術前治療レジメンの選択や術前治療の実施につながる可能性もある<sup>3, 4, 5-7</sup>。

## 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、デュルバリマブ単剤を 1 年間投与する試験 (PACIFIC 試

験) が行われ、プラセボに対し生存期間の有意な延長が示されたため、本邦でも承認された<sup>8, 9</sup>。PD-L1 IHC 結果によらず本レジメンは投与可能であるが、PD-L1 隣性のサブグループでは生存期間の上乗せ効果が少なく、SP263 抗体または 22C3 抗体を用いて PD-L1 陽性 (TPS 1%以上) を確認することが推奨されている。

### 3. 進行非小細胞肺癌がん（一次治療）（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 ≥ 50%) の進行非小細胞肺癌がん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<sup>10, 11</sup>。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、同様に有意な生存期間の延長が示された<sup>12, 13</sup>。これらの結果を受けて、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がんに対する一次治療として使用が承認されている。一方、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すことができなかった (CheckMate026 試験)<sup>14</sup>。アテゾリズマブ単剤は IMpower110 試験において、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<sup>1, 2</sup>。同様に PD-L1 高発現 (TPS 50%以上) の進行非小細胞肺癌がんを対象としてセミプリマブ単剤をプラチナ併用化学療法と比較する EMPOWER-Lung 1 試験（海外）が行われ、セミプリマブ群で有意な生存期間の延長が示されたため、国内で実施された第 I 相試験の結果も受けて本邦でも承認された<sup>15, 16</sup>。

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に実施された。非扁平上皮非小細胞肺癌がんを対象とした試験としては、カルボプラチナもしくはシスプラチナ+ペメトレキセドへのペムブロリズマブの上乗せ (KEYNOTE-189)，カルボプラチナ+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)，カルボプラチナ+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)，カルボプラチナ+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 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<sup>17-23</sup>。一方、扁平上皮非小細胞肺癌がんを対象とした試験は、カルボプラチナ+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<sup>24, 25</sup>。カルボプラチナ+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つた<sup>26</sup>。さらにセミプリマブと化学療法の併用は、EMPOWER-Lung 3 試験（海外）において進行非小細胞肺癌がんを対象として化学療法との比較が行われた。扁平上皮がんではプラチナ+パクリタキセル併用、非扁平上皮がんではプラチナ+ペメトレキセド併用が用いられ、生存期間の有意な延長が示された<sup>15, 16, 27</sup>。国内では先述の第 I 相試験において化学療法との併用レジメンも検討され、これらの結果を受けてセミプリマブと化学療法の併用療法も承認された。さらに抗 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リマブ+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、いずれも承認されている<sup>28-33</sup>。

### 4. 進行非小細胞肺癌がん（二次治療以降）（表 6）

既治療の進行非小細胞肺癌がんを対象として、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬単剤の効果をドセタキセルと比較する臨

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	試験の種類	対象 (PD-L1 発現)	治療薬	主要評価項目	適格性評価・層別化に用いたPD-L1抗体	Driver mutation	PD-L1について
CheckMate 017	第II相試験	扁平上皮癌 (All comers)	Nivo DTX	OS	28-8	問わない	—
CheckMate 057	第III相試験	非扁平上皮癌 (All comers)	Nivo DTX	OS	28-8	EGFR, ALKはTKI後のみ	<1%の場合は他の治療も検討とされた。体外診断薬として28-8が承認されている。22C3での評価も可能。
KEYNOTE 010	第II/III相試験	非小細胞肺癌 (PD-L1 ≥ 1%)	Pembro2mg/kg DTX	OS PFS	22C3	EGFR, ALKはTKI後のみ	CDxとして22C3が承認されている。基準は≥1%。
OAK	第III相試験	非小細胞肺癌 (All comers)	Atezo DTX	TC1 or IC1以上のOS	SP142	EGFR, ALKはTKI後のみ	PD-L1が陽性であることを確認することが推奨されている。SP142が体外診断薬として承認されている (TC1/2/3 or IC1/2/3を確認)。22C3の使用も可能。

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

表 7. 小細胞肺癌に対する試験

試験名	試験の種類	対象(PD-L1発現)	治療薬	主要評価項目
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	PFS OS
CASPIAN	第III相試験	進展型小細胞肺癌(All comers)	P + ETP + Durva P + ETP	OS
ADRIATIC	第III相試験	限局型小細胞肺癌(All comers)	CRT後Durva (CRT後Durva+Treme) <sup>*</sup> CRT後Placebo	PFS OS

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 : ブラチナ製剤, Atezo : アテゾリズマブ, ETP : エトポシド, Durva : デュルバルマブ, Treme: トレメリムマブ  
 ※デュルバルマブ+トレメリムマブの結果については、2025/10 時点で未発表

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がん (CheckMate017) と非扁平上皮がん (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が示された<sup>34-40</sup>。これらの臨床試験の結果、ペムブロリズマブは PD-L1 TPS $\geq 1\%$ の症例を対象として承認され、ニボルマブおよびアテゾリズマブは PD-L1 にかかわらず単剤での使用が承認されている。しかし各試験のサブグループ解析の結果より、ニボルマブ(非扁平上皮がん)やアテゾリズマブ(扁平上皮がん) 単剤療法においても、PD-L1 陽性を確認することが推奨されている(表 2)。

## 5. 小細胞肺がん(表 7)

進展型小細胞肺がんを対象として、カルボプラチナ+エトポシドへのアテゾリズマブの上乗せ効果を検討した IMpower133 試験が行われた。その結果、アテゾリズマブ群において生存期間の有意な延長が示され、本邦でも承認された<sup>41</sup>。一方、CASPIAN 試験でもシスプラチナもしくはカルボプラチナ+エトポシドへのデュルバルマブ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<sup>42, 43</sup>。さらに限局型小細胞肺がんを対象として、化学放射線療法後のデュルバルマブもしくはデュルバルマブ+トレメリムマブをプラセボと比較する ADRIATIC 試験が行われ、デュルバルマブがプラセボと比較し有意な生存期間の延長を示し、承認された<sup>44</sup>。デュルバルマブ+トレメリムマブ併用については 2025 年 10 月現在、結果未発表である。

## (4) PD-L1 発現の診断

肺がんを含む固形腫瘍において、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療効果を予測できるバイオマーカーの探索は広く行われてきたものの、2025 年 10 月現在、PD-L1 IHC 検査に勝るバイオマーカーは確立されていない。PD-L1 IHC 検査に基づく PD-L1 タンパク発現レベルと抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を含むレジメンの治療効果にはある程度の関連が認められるものの、PD-L1 強陽性であっても治療効果が乏しい患者や PD-L1 隆陰性であっても臨床効果が得られる患者もいることに留意して治療方針を検討する必要がある。この要因として、同一患者内であっても PD-L1 発現が空間的に不均一であること (PD-L1 発現が腫瘍の部位によって異なる場合があること)、免疫応答と関連なく PD-L1 発現が誘導されている場合があること(特にドライバー変異陽性例において)、PD-L1 発現が経時に変化することなどが挙げられる。

さらに各薬剤の開発段階において、それぞれ異なる抗体、評価法、陽性・陰性を判定する閾値が用いられており(表 1)、PD-L1 IHC を用いたバイオマーカー検査結果の解釈を複雑なものにしている。このため、各抗体の PD-L1 染色性について、同一検体を用いて比較した研究も複数行われている(5-3. 抗体間のハーモナイゼーションの項を参照)。また、本稿では詳述しないが、同一の抗体を用いた検査であっても、他臓器の腫瘍においては評価法が異なる場合があることにも留意する必要がある(表 1)。

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, (セルプロック)
スライド作成	3-5μm に薄切り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・セルプロックでは 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°C では最長 12 カ月)
パラフィンプロックでの保管期間	3 年 (5 年までは許容)
保管条件	2-8°C (室温は許容), 遮光, 热・高湿度を避ける

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

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）<sup>45</sup>。一般的な免疫組織化学染色検査に適した標本管理が重要である。具体的には、サンプル量の 10 倍以上の 10% 中性緩衝ホルマリンを用いて、採取後速やかに固定を始め、6-48 時間に包埋処理を行う。外科切除検体などすぐに固定することが難しい場合は、摘出検体を冷蔵庫で保管し、可及的速やかに固定作業を開始することが推奨されている。また、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 カ月以内に染色を行うことが推奨される。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<sup>46</sup>。骨転移巣からの針生検では脱灰処理をせずに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プロック検体や、穿刺細胞診からのセルプ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、一定の一致率は報告されているものの<sup>47, 48</sup>、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今後の動向を見極める必要がある。

以下に各抗体について概略を述べる。コンパニオン診断薬として当該レジメンを使用する上では必須となる検査に加え、コンプレメンタリー診断薬<sup>1</sup>として承認されて

<sup>1</sup>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。

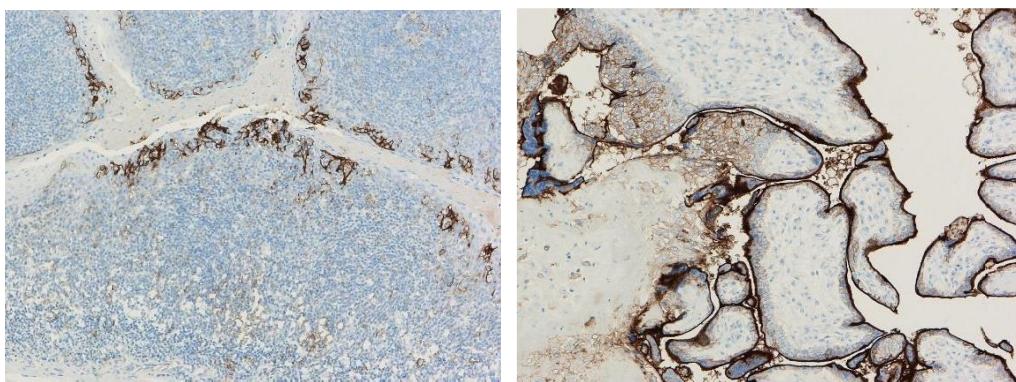


図1. 正常組織（左：扁桃上皮，右：胎盤組織）におけるPD-L1発現

いる体外診断薬もあることに留意する必要がある。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。各サイトの紹介を追補にまとめた。

### 1. 22C3抗体を用いたPD-L1 IHC検査

本検査は、ペムプロリズマブの臨床試験において用いられた検査である。当初ペムプロリズマブ単剤療法は、一次治療では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、保険承認は一次治療においても、PD-L1 TPS $\geq$ 1%に拡大されているが、肺癌診療ガイドラインにおいては50%以上の場合に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プロリズマブ使用が承認されている。22C3抗体を用いたPD-L1 IHC検査は、ペムプロリズマブ以外の薬剤レジメンにおいても、検査法の互換使用として認められているものがある（表2）。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 × 100）が用いられる。

本抗体を用いた検査は、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, Dako（以下22C3キット）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<sup>49</sup>、1. ペムプロリズマブに対する効果予測は22C3キットで行うこと、および2. 22C3キットの報告には、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。
- ②キット同様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、TPS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。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り、TPS 1%, 5%, 10%がカットオフとして用いられた。非小細胞肺がんの一次治療では、CheckMate 227 試験において、28-8 抗体で判定された PD-L1 TPS < 1% の患者を対象にニボルマブ + 化学療法の有用性が示されたため、PD-L1 TPS < 1% 症例を対象として本レジメンが承認されている。一方、非扁平上皮がんにおいては、TASUKI-52 試験結果をもとに、PD-L1 発現によらずニボルマブ + 化学療法 + ベバシズマブが承認されている。また、二次治療以降の非扁平上皮非小細胞肺がんを対象とした CheckMate 057 試験においては、PD-L1 TPS < 1% の群においてニボルマブ単剤群の生存期間はドセタキセル単剤群とほぼ同等であったため、PD-L1 TPS 1% 以上を確認した上で本レジメンを投与することが望ましいと考えられる。

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（前ページ参照）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

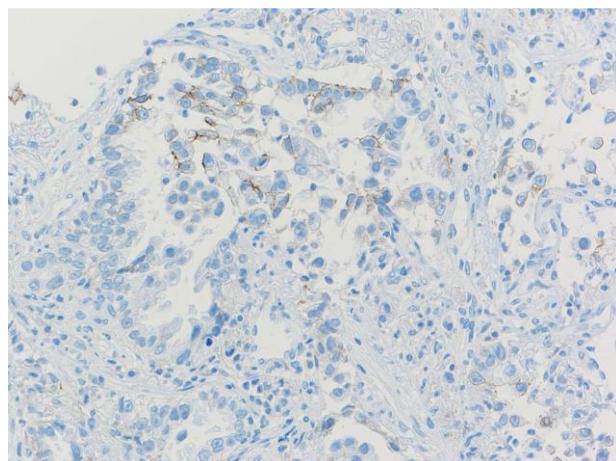


図 2. PD-L1 IHC 22C3 1-49%例。TPS 10%程度（低発現）であり、ペムプロリズマブ単剤治療の適応あり。

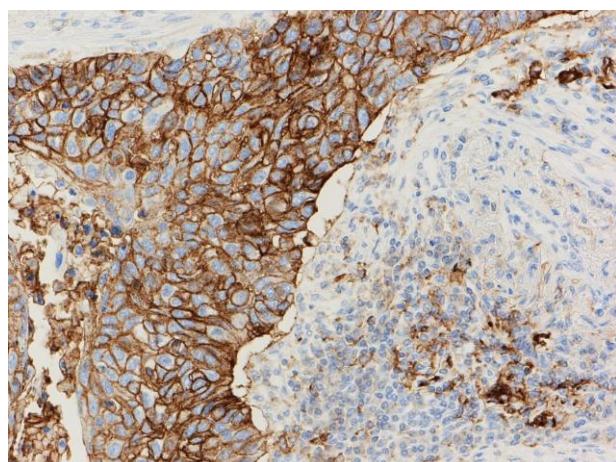


図 3. PD-L1 IHC 22C3 ≥ 50%（高発現）例。免疫細胞は TPS には含めない。

胞膜染色強度 2+ の腫瘍細胞が 80% 以上ある確認が必要である。

- ②その後、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がんにおける効果予測の参考として用いられる。

## 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。進行非小細胞肺がんの一次治療においては、TC3 または IC3 の場合にアテゾリズマブ単剤治療が適応となる。また二次治療以降では、アテゾリズマブ単剤投与

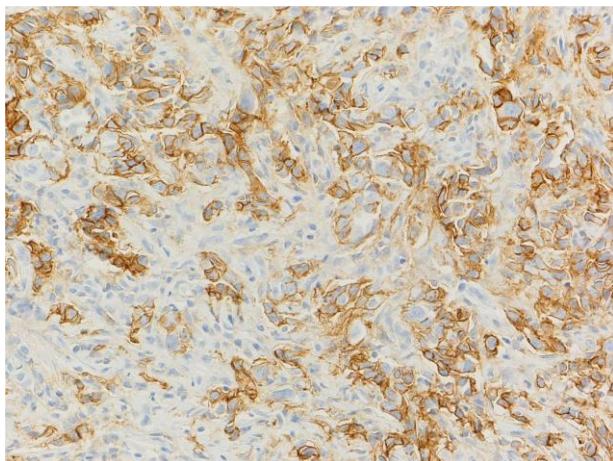


図4. PD-L1 IHC 28-8 TP > 10%であり、非扁平上皮がんにおける二次治療以降において、ニボルマブ単剤による一定の治療効果が期待できる。

に際し PD-L1 SP142 免疫染色による患者選択は必須ではないが、扁平上皮がん症例においては、アテゾリズマブの治療効果予測のための補助的な体外診断薬として承認されている。具体的には、OAK 試験において扁平上皮がんの患者では、PD-L1 発現が TC0 かつ IC0 群の場合、ドセタキセルと比較したアテゾリズマブ単剤の有用性が小さい傾向が認められた。この結果を受け、最適使用推進ガイドラインにおいては、PD-L1 発現率を確認したうえで

投与を検討することが望ましいと記載されている。またその際に、SP142 抗体での再検査が困難な場合には、22C3 抗体による結果を参照できるとも記載されている。一方、非小細胞肺がん根治切除後の術後補助療法として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 抗体が用いられたが、主要解析は SP263 抗体による PD-L1 IHC が用いられたため、SP263 抗体がコンパニオン診断薬となっている。SP142 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査においては、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。非小細胞肺がんにおける判定は、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（表 9 参照）。

#### ■ 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

表9. SP142 を用いる場合の評価基準

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

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 9)。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。

#### 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

であったが IMpower 010 試験の結果を受けて、術後補助療法としてのアテゾリズマブ単剤の治療適用を判定するためのコンパニオン診断薬となった。また、セミプリマブ + 化学療法(一次治療)およびデュルバルマブ単剤療法(局所進行非小細胞肺がんに対する化学放射線治療後)において、より高い臨床的利益を予測する補助的診断(コンプレメンタリー診断薬)のための体外診断薬としても承認されている。SP263 抗体を用いた PD-L1 IHC 検査においては、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い、腫瘍細胞における PD-L1 発現率の評価を行う。

##### ■ 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

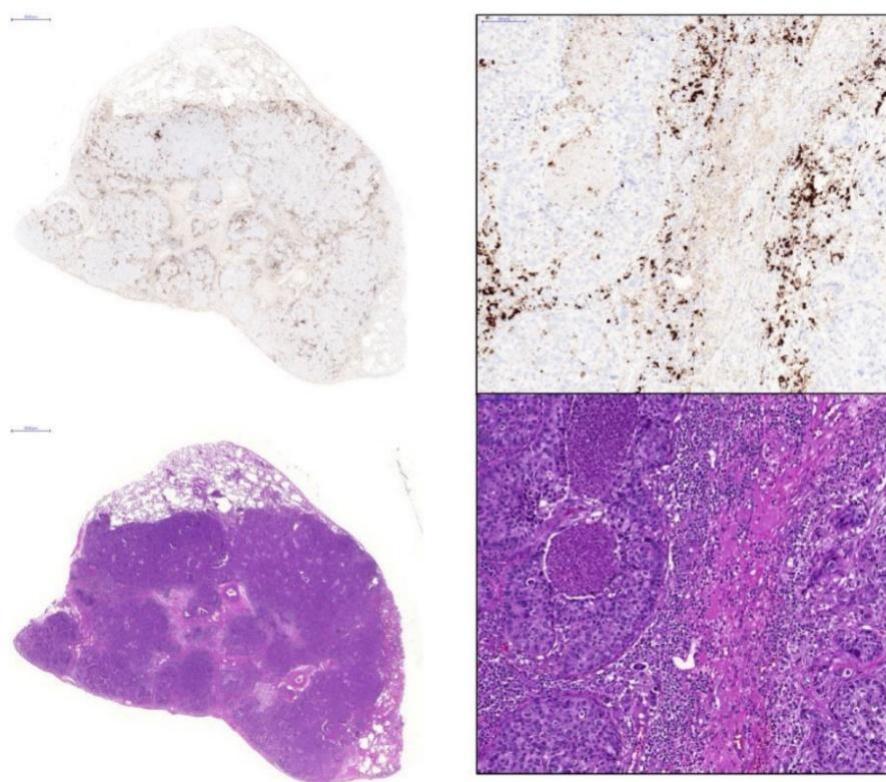


図 5. PD-L1 SP142 による扁平上皮がんの免疫染色。腫瘍細胞は陰性だが、腫瘍胞巣を取り囲むように浸潤するリンパ球に陽性像を認め、IC 3 と評価される。

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、結果の解釈には注意を要する。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

生検検体と手術検体の比較：SP142抗体を用いて160人の手術検体と対応する生検検体の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、手術検体と生検検体での一致率は52%と低かった<sup>50</sup>。生検検体でのPD-L1発現が低く評価されていた。一方、22C3抗体とSP142抗体、SP263抗体をそれぞれ26人、20人、46人の手術検体と生検検体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<sup>51</sup>。

細胞診検体と組織検体の比較：細胞診検体と組織検体の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。細胞診検体の92.0%でPD-L1発現の評価が可能であり、TPS50%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、細胞診検体が組織検体よりもPD-L1発現の検討において劣っていることはないと結論付けられている<sup>48</sup>。一方、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検体よりも広い範囲の腫瘍を反映しうる可能性があり、また体腔液や肺胞洗浄液は生検とは違う部位の腫瘍の状態を反映するため、腫瘍の不均一性をある程度加味した結果が得られる可能性もある。ただし注意点として、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、マクロファージもPD-L1IHCで陽性とな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発現の一一致率は、67%から90%と報告されている<sup>52</sup>。これらの違いの要因として、腫瘍細胞自体のheterogeneityに加え、転移先での免疫状態などが関与している可能性が考えられるが、検体の採取法やPD-L1の評価法、検体採取の時期など、その他の要因が影響する場合もあると考えられる。

### 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<sup>53</sup>。免疫細胞の影響がない腫瘍細胞のみの培養研究においても、治療薬に対する耐性獲得の前後でPD-L1発現が大きく変化したことも報告されている<sup>54, 55</sup>。臨床例としては、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との報告がある<sup>56</sup>。

### 5-3. 抗体間のハーモナイゼーション

上述のように主に4種類のPD-L1IHC検査が開発されてきたが、同一検体を用いて異なるPD-L1IHC検査を行った場合、同様の染色性が得られるかは重要な臨床的疑問である。このため、4種類の抗体の染色性能を比較した試験が複数報告されている<sup>47, 59, 60</sup>。その結果、SP142抗体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いこと、22C3抗体と28-8抗体の一致率は高いことが示されている。SP263抗体も22C3抗体・28-8抗体と高い一致率を示す一方、一部の研究では、TCにおいてSP263抗体の感度が28-8抗体や22C3抗体よりも高かったと報告されている（図6）。

非小細胞肺癌治療の実臨床においては、複数のDriver mutationと同時にPD-L1を測定することが推奨されている。この場合のPD-L1測定は、ペムブロリズマブ単剤使用を主に念頭において検査されるため、通常は22C3抗体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抗体によるPD-L1発現の結果を基に治

療戦略が検討されることが実臨床上多くなっている。このため、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があり、これらのデータをもとに検査法の互換使用も認められている（表 2）。一例として、アテゾリズマブ単剤を用いた術後補助療法におけるコンパニオン診断薬は SP263 抗体であるが、最適使用推進ガイドラインにおいて 22C3 抗体で置き換えることが可能と記載されている。その根拠として IMpower010 の検体を用いて 22C3 抗体と SP263 抗体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報告されている<sup>61</sup>。

### (5) 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。

#### 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：キット同様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、切片内でのおおよその腫瘍細胞数(< 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

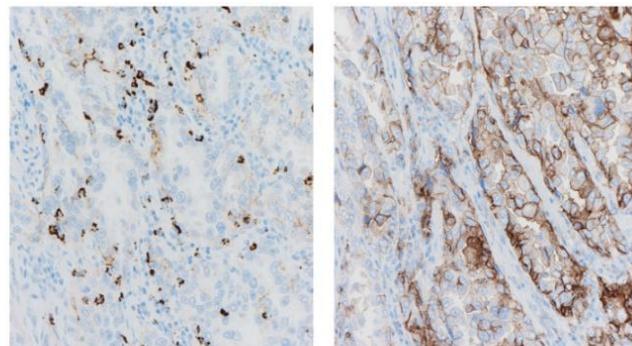
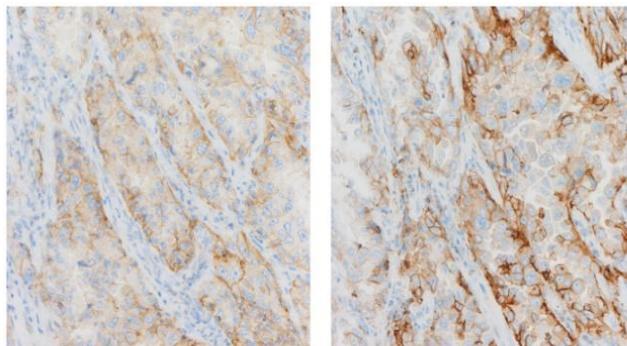


図6. それぞれの抗体クローニーによる PD-L1 免疫染色。同一腫瘍の同一部分を同時に染色した。22C3 を標準とすると 28-8 は同等もしくは少し弱め、SP142 は明らかに発現態度が異なる。SP263 は、ほぼ同等もしくは強い強度を示す。

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	患者氏名 :	XXXX	年齢 :	65	性別 :	男性	
<u>依頼の目的 :</u>	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							
<u>検体の種類 :</u>	経気管支生検							
<u>提出組織 :</u>	ホルマリン固定組織の未染標本（骨を含まず）							
<u>検体採取日 :</u>	XXXX 年 X 月 X 日	<u>固定時間 :</u>	20 時間	<u>ホルマリンの種類 :</u>	10%中性緩衝ホルマリン			
<u>標本作成時期 :</u>	新鮮薄切標本							
<u>検査方法 :</u>	Dako PD-L1 22C3 PharmDX (Lot # 10121104A, Exp. 2017-10-31)							
使用検査薬	Dako Autostainer Link 48 を用い、検査説明書に基づき施行							
染色								
<u>染色標本の適切性 :</u>	コントロール染色結果 : <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> 陰性コントロールスライドで陽性細胞が 10 個以下 <input checked="" type="checkbox"/> バックグラウンドの染色強度が 1+未満							
<u>腫瘍細胞数 :</u>	<input checked="" type="checkbox"/> 100 個以上							
<u>PD-L1 IHC 22C3 染色結果 :</u>								
Tumor Proportion Score :	40%	Expression status						
Expression status		High expression	<input type="checkbox"/>	$\geq 50\%$	<input type="checkbox"/>			
		Low expression	<input checked="" type="checkbox"/>	1-49%	<input type="checkbox"/>			
		No expression	<input type="checkbox"/>	< 1%	<input type="checkbox"/>			
<u>解釈 :</u>								
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。								
<u>評価年月日 :</u>	XXXX 年 X 月 X 日	<u>病理医氏名 :</u>	XXXX					

## 参考文献

1. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csoszi 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.
2. 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.
3. 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.
4. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Wang C, et al. Overall Survival with Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(8):741-52.
5. 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.
6. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10459):1240-52.
7. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1672-84.
8. 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.
9. 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.
10. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi 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.
11. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022;28(11):2374-80.
16. Baramidze A, Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer with PD-L1  $\geq 1\%$ : A subgroup analysis from the EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. *Lung Cancer.* 2024;193:107821.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
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. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, Baramidze A, Giorgadze D, Penkov K, et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol.* 2023;18(6):755-68.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktonov 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.
  33. Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. *ESMO Open.* 2025;10(6):105123.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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.
  41. 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.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktonov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(14):1313-27.
  45. 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.
  46. 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.
47. 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.
48. Gosney JR, Boothman AM, Ratcliffe M, Kerr KM. Cytology for PD-L1 testing: A systematic review. *Lung Cancer.* 2020;141:101-6.
49. 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。
50. Ilie M, Long-Mira E, Bence C, Butori C, Lassalle S, Bouhlel 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.
51. 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.
52. 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 Adenosquamous Carcinoma. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(4):e421-e30.
53. 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.
54. Suda K, Rozeboom L, Rivard CJ, Yu H, Ellison K, Melnick MAC, et al. Therapy-induced E-cadherin downregulation alters expression of programmed death ligand-1 in lung cancer cells. *Lung Cancer.* 2017;109:1-8.
55. Suda K, Rozeboom L, Furugaki K, Yu H, Melnick MAC, Ellison K, et al. Increased EGFR Phosphorylation Correlates with Higher Programmed Death Ligand-1 Expression: Analysis of TKI-Resistant Lung Cancer Cell Lines. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7694202.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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).

2025年10月改訂

## 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.msdconnect.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。