

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）

日本病理学会会員の皆様

肺がんの病理診断に関わる医療従事者の皆様

日本病理学会 PD-1/PD-L1 ガイドライン委員会

谷田部恭、森井英一

2017/01/24 に「[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](#)」としてペムプロリズマブの承認に合わせてPD-L1 免疫染色の留意事項をお知らせしたところですが、引き続いて 2 つのPD-L1 体外診断薬が保険承認され、その選択についての区別や具体的な適応についてご質問を頂いております。また、厚生労働省より「[ニボルマブ製剤及びペムプロリズマブ製剤の最適使用推進ガイドライン](#)」が発表され、病理診断と深く関連することから、保険診療上の留意点について追記いたします。

1. PD-L1 免疫染色には現在 2 つの染色キットが体外診断薬として認可されています。

PD-L1 免疫染色は、N005（3）「PD-L1 タンパク免疫染色（免疫抗体法）病理標本作製」として 2,700 点が 2017 年 2 月 14 日より請求可能となりました。また、同時に体外診断薬として 2 種の染色キットが認可を受けました。22C3 はペムプロリズマブ（商品名キイトルーダ）の、28-8 はニボルマブ（商品名オプジーボ）に対して適切な投与を行うための補助に用います。

体外診断薬	対応薬剤	保険点数
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」	ペムプロリズマブ	N005（3）「PD-L1 タンパク免疫染色（免疫抗体法）病理標本作製」 2,700 点
PD-L1 IHC 22-8 pharmDx「ダコ」	ニボルマブ	

2. EGFR と ALK とともに PD-L1 IHC 22C3 の検討が進行非小細胞肺癌の初回治療には必要です。

現在、2 つの免疫チェックポイント阻害剤が認可されていますが、初回治療に用いられるのはペムプロリズマブのみです。また、ペムプロリズマブはPD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に適応があるので、PD-L1 陽性であることの確認が必須となります。この評価には前回の留意事項にもある 22C3 を用いた 3 つの発現基準（<1%、1-49%、≥ 50%）を明記する必要があります。また、EGFR, ALK陰性肺癌にのみ有効性が示されているため、EGFR, ALKと同時に PD-L1 染色を施行することが推奨されています。

3. 非小細胞肺癌再発治療では、組織型および使用薬剤によって必要な PD-L1 免疫染色が異なります。

再発治療の場合は、ペムブロリズマブとニボルマブのいずれも治療に用いることができます。ニボルマブでは組織型による効果有効性の違いが示されており、扁平上皮癌ではPD-L1 発現に影響されませんが、腺癌では効果有効性に大きな幅があり、PD-L1 発現によりより効果の高い患者選択が可能とされています。そのため、厚生労働省の「[最適使用推進ガイドライン](#)」では、施設基準及び医師基準が挙げられるとともに、非扁平上皮癌ではPD-L1 免疫染色を施行することが望ましいと記載され、保険請求の際にはPD-L1 免疫染色の実施年月日及び検査結果（発現率）の記載が必要です。この場合、ニボルマブに対する適応評価ですので本来は 28-8 が使われるべきですが、再検査が困難な場合で 22C3 による染色が行われている場合はその結果を参照することができると記されています。一方で、ペムブロリズマブを用いた再発の治療では、組織型やEGFR・ALK変異と関係なく、22C3 での免疫染色が必須で、PD-L1 免疫染色の実施年月日及び検査結果（発現率）の記載が求められています。再発治療の場合には、いずれの免疫染色でもPD-L1 発現 1%がカットオフ値となります。

さいごに

このように、様々な事象が複雑に絡み合っていますが、これらの関係を表にまとめました。治療との関連については日本肺癌学会より「[PD-L1 検査の手引](#)」がすでに発表されていますので参照ください。検査試薬の判定方法については、ウェブ上の製品情報、e-learningサイトを参照することができます（[22C3 pharmDx](#), [28-8 pharmDx](#)）。また、より詳しい解説ガイドである病理診断医のため「PD-L1 IHCプラクティカルガイド」の発表を予定しております。なお、ニボルマブにおいては適応が拡大され（2017.04.14）、再発または遠隔転移を有する頭頸部がんにおいてもPD-L1 免疫染色の結果により薬剤投与を判断することが最適使用推進ガイドラインで勧められています。

治療ライン	初回治療		二次治療以降	
	ペムブロリズマブ	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	ニボルマブ
PD-L1 免疫染色				
染色キット	22C3	22C3	28-8	28-8
染色の必要性	必須 (コンパニオン診断)	必須 (コンパニオン診断)	必須	必要*
適応判断基準値	≥50%	≥1%	≥1%	≥1%
EGFR・ALK 陽性肺癌の有効性	有効性を示すデータがない	遺伝子変化に関係ない	遺伝子変化に関係ない	遺伝子変化に関係ない
組織型	有効性に差はない	有効性に差はない	組織型により有効性の傾向が異なる	組織型により有効性の傾向が異なる

* 必須ではないが最適使用推進ガイドラインで施行が求められている。