

肺癌におけるPD-L1タンパク免疫染色

PD-L1 immunohistochemistry in lung cancer

や た べ やすし
谷 田 部 恭
Yasushi YATABE

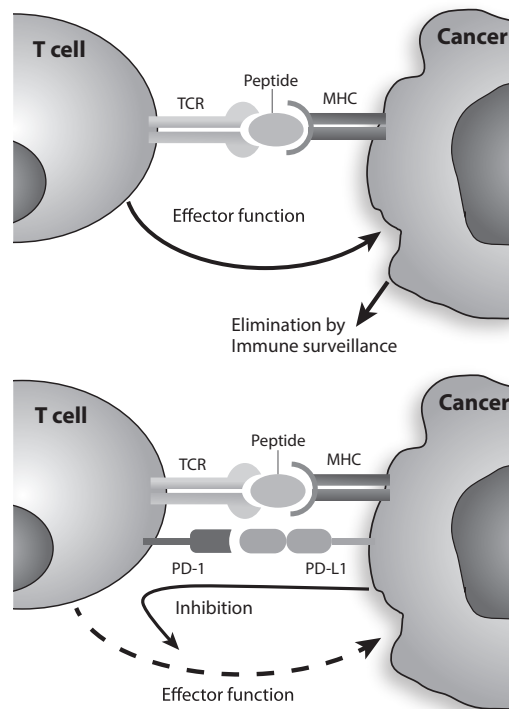
はじめに

多くの感染症から身を守るために免疫学的生体防御機構が存在し、そのメカニズムについて熱心にその複雑さを解き明かす研究がなされてきた。それらの知識を腫瘍排除に応用し、養子免疫治療やペプチドワクチン療法など数々の試みが行われてきた。一部では臨床的な効果が認められたが、多くの腫瘍に対して効果のある免疫療法は実際の治療の1つとして登場することはなかった。近年、これらの試みとは概念の異なる免疫チェックポイントを標的とした治療法が誕生し、高い効果をあげることが明らかになった。Programmed cell death 1 (PD-1) および PD-1 ligand 1 (PD-L1, B7-H1 もしくは CD274 とも称される)、CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 もしくは CD152) などの免疫逃避機構に関連する物質を標的とし、その逃避機構をブロックすることにより、腫瘍細胞を免疫システムに再認識させ抗腫瘍効果を得ようとする試みである(図1)¹⁾。この治療は、その治療効果から、細胞障害性抗がん剤、分子標的治療と並ぶ治療法の1つとして確立しつつある。

I. 免疫チェックポイント阻害剤の適応

肺癌においては、ニボルマブおよびペムブロリズマブの2つの薬剤がすでに認可され、実際の臨床で用いられている²⁾。同じPD-1を標的としたモノクローナル抗体ではあるが、それぞれの薬剤により効果が証明されている状況が異なるため、その適応が

非常にわかりにくい状況にある。進行非小細胞癌では、初回治療として薬剤治療もしくは放射線併用治療が用いられる。その初回治療にもかかわらず再発もしくは増悪してしまった場合に行う治療が二次治療である。ニボルマブは進行非小細胞癌の二次治療



Used with the permission of the International Association of the Study of Lung Cancer. Copyright IASLC 2017.

図1 PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

遺伝子異常の蓄積により腫瘍が形成されるが、その少なからずの異常はタンパク質として翻訳され、非自己タンパクとして認識される可能性がある。それら非自己タンパクはMHC上に提示され、T細胞により認識され、免疫機序によって排除される(上)。PD-L1発現を有する腫瘍細胞は、T細胞上のPD-1と結合することにより免疫学的排除を回避することができ、増殖することが可能となり、肉眼的に見えるまでの腫瘍を形成することができる(下)。

にのみ効果が示され、初回治療での臨床試験ではその有用性を示すことができなかった。また、扁平上皮癌と非扁平上皮癌ではその効果の傾向が異なり、扁平上皮癌では発現の程度に関係なくよい効果を示したが非扁平上皮癌ではライガンドである PD-L1 の発現の程度によってその効果が大きく異なった。そのため、厚生労働省の指針³⁾(後述)では、ニボルマブは二次治療以降に用い、扁平上皮癌では PD-L1 免疫染色は必要ないものの、腺癌をはじめとする非扁平上皮癌では PD-L1 免疫染色により発現が認められた場合に使用することとされている。これに対してペムブロリズマブは初回治療、二次治療以降いずれにおいても効果が示され、組織型による違いはない。また、適応は PD-L1 陽性患者とされており、PD-L1 免疫染色による患者選択が必要となる。その際、PD-L1 免疫染色でのカットオフ値は初回治療 $\geq 50\%$ 、二次治療以降は $\geq 1\%$ と異なる点は留意を要する。さらに、初回治療におけるペムブロリズマブの効果は EGFR、ALK 陽性肺癌には証明されていない。以上の免疫チェックポイント阻害剤の選択に当たっての非常に複雑な条件について表 1 にまとめた。

II. PD-L1 免疫染色の実践

このような臨床的状況のもとで、保険承認されている PD-L1 免疫染色は 2 種類ある(表 2)。薬剤によって対応する免疫染色試薬は異なり、ニボルマブは

28-8 pharmDx、ペムブロリズマブは 22C3 pharmDx を使う必要がある。また、それぞれの適応条件および評価基準が異なることは前述のとおりである(表 1)。日本肺癌学会ではこの 2 つの薬剤について図 2 の診断アルゴリズムを示している。すなわち、初回治療ではペムブロリズマブの適応について検討するため、22C3 pharmDx による PD-L1 免疫染色を施行する必要がある。二次治療以降においての適応を検討するためには、使用が予定される薬剤によって PD-L1 免疫染色を選択する必要がある。2017 年 4 月、厚生労働省は免疫チェックポイント阻害剤治療における最適使用推進ガイドラインを発表した³⁾。詳細な施設要件、医師要件を設け、高額なこの阻害剤の使用を制限することをもくろんでいると考えられる。この中で 22C3 pharmDx と 28-8 pharmDx による結果の同等性を示す複数の論文が発表されていることをうけ、保険診療上 22C3 pharmDx の結果を 28-8 pharmDx の結果として参照することを容認している。

これから診断される症例については図 2 に示すアルゴリズムに従って診断されることになるが、現在治療されている患者の多くは、初回治療での 22C3 pharmDx 免疫染色は施行されていないことになる。このような移行期においてわれわれの施設では、前述の最適使用推進ガイドラインにもとづき、22C3 pharmDx による PD-L1 免疫染色を施行し、ニボルマブ、ペムブロリズマブいずれの治療薬の効果予測に利用している(写真 1)。

表 1 承認されている免疫チェックポイント阻害剤の比較

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
薬剤			
PD-L1 免疫染色	22C3	22C3	28-8
染色キット	必須	必須	
染色の必要性	(コンパニオン診断)	(コンパニオン診断)	必要*
適応判断基準値	$\geq 50\%$	$\geq 1\%$	$\geq 1\%$
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
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

*必須ではないが適正使用推進ガイドラインで施行が求められている。

表 2 体外診断薬として認可されている PD-L1 免疫染色試薬

体外診断薬	対応薬剤	保険点数
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」	ペムブロリズマブ	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 28-8 pharmDx「ダコ」	ニボルマブ	

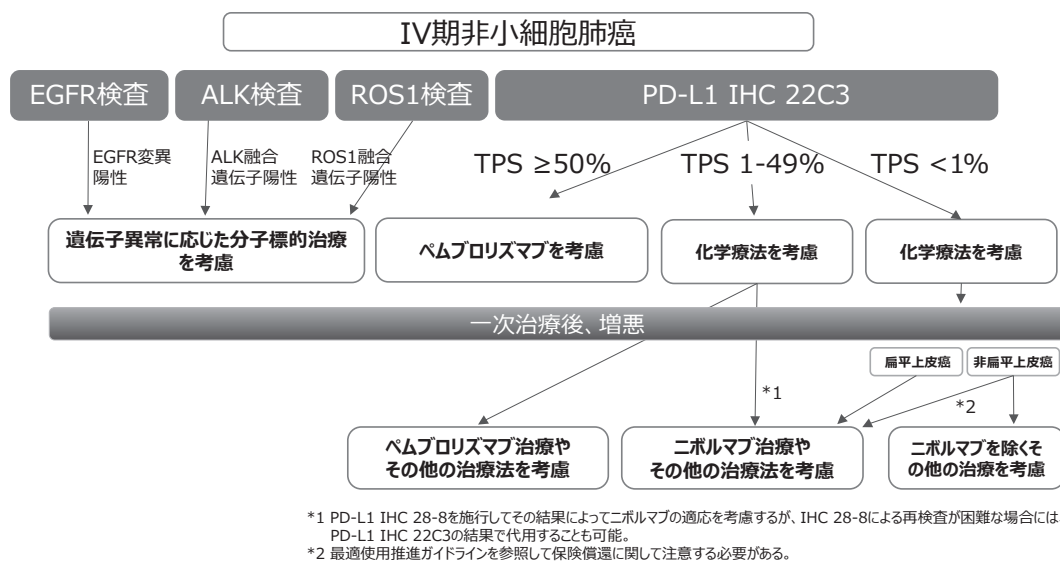


図2 PD-L1 免疫染色の位置づけ
(日本肺癌学会「PD-L1 検査の手引」より引用)

IV期非小細胞肺癌では薬剤治療が主体になり、初回治療に際してはEGFR、ALK、ROS1に加え、PD-L1の発現を検討する必要がある。PD-L1免疫染色にあたっては、初回治療で効果が示されている免疫チェックポイント阻害剤はペムブロリズマブであるため、22C3を選択する必要がある。

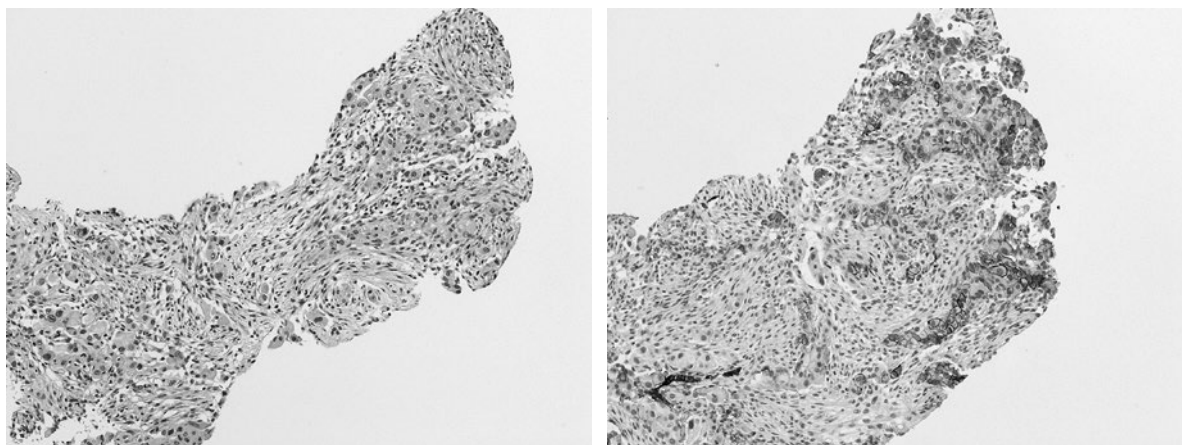


写真1 PD-L1 免疫染色の実際
(左 HE 染色、右 PD-L1 22C3 免疫染色)

初回治療時の生検組織で、22C3 pharmDxを用いて染色した。間質の線維芽細胞の増生が目立つが、90%以上の腫瘍細胞の細胞膜にPD-L1の発現を認めるため、ペムブロリズマブによる治療を選択できる。

(写真1は巻末のカラーページに掲載しています。)

おわりに

免疫チェックポイント阻害剤の効果は複雑な免疫系を介しており、その効果予測因子については多くの候補が提示されている。肺癌においては臨床試験でPD-L1発現を検討しているが、大腸癌ではマイクロサテライト不安定性により、患者選択が検討されている。同じ薬剤であっても、臓器ごとにその効

果予測因子が異なることは十分に予想され、臨床的な背景をよく理解して検査に臨む必要がある。

文 献

- 1) Tsao MS, Kerr MK, Dacic S, et al. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer. Available at <https://www.iaslc.org/publications/iaslc-atlas-pd-l1-testing-lung-cancer>.

- 2) 谷田部 恭, 森井 英. 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). Available at <http://pathology.or.jp/news/whats/PD-L1-170124.html>.
- 3) 厚生労働省. ニボルマブ製剤及びベムプロリズマブ製剤の最適使用推進ガイドライン. Available at <http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html>.