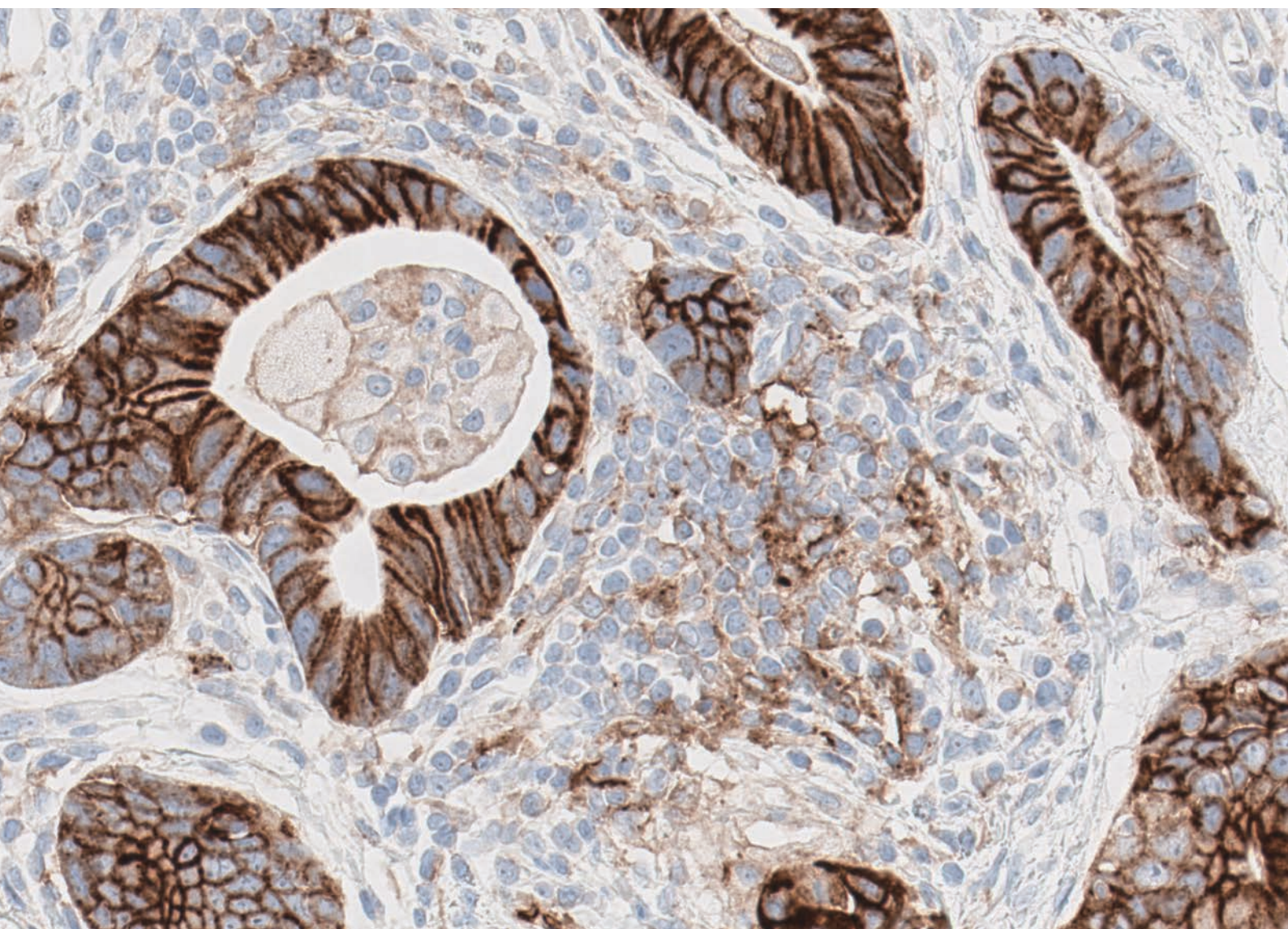


体外診断用医薬品

# ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)検査ガイド ～胃癌編～

2026. 6. 第 1 版





# 目次

はじめに	1
使用目的	2
本製品の使用目的	2
検査ガイドの目的	2
製品概要	3
試薬の準備(試薬の登録・バッファの充填)	5
機器の定期メンテナンス	5
検体処理(検体採取～包埋)	5
推奨固定条件	6
検体スライドの作製(薄切～染色前処理)	7
推奨プロトコール	8
染色結果の評価	9
染色の特徴	9
染色パターン	14
スコアリングアルゴリズム	17
TAPスコアの評価	19
スコアリング方法	20
染色様式とバックグラウンド染色の許容基準	35
コントロール	36
検査フロー	38
参考画像	40
症例紹介	40
判定に苦慮する症例	57
参考文献	64

## はじめに

胃癌は世界で4番目に多い癌であり、2020年には約769,100人が亡くなり、新規罹患数は100万人を超えると推定されています。罹患率は、東アジアと東欧で最も高くなっています<sup>1</sup>。日本においては、胃癌は大腸癌や肺癌に続き三番目に多い癌で、2019年における新規罹患数は124,319人と報告されています<sup>2</sup>。欧米では、80～90%の患者が進行した状態、切除不能、または転移段階で診断されます。進行性および転移性胃癌の治療の選択肢は、主に多剤併用化学療法ですが、その有効性には限りがあり、全生存期間の中央値は10～13ヶ月です<sup>3</sup>。近年、免疫療法と胃癌の分子プロファイリングの進歩により、進行または転移を有する特定の患者集団を対象とした、新たな標的療法の開発が進んでいます。

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) は B7 homolog 1 (B7-H1) や CD274としても知られており、2つの抑制性受容体である Programmed death-1 (PD-1) およびB7-1に結合することによって免疫応答を負に制御する膜貫通タンパク質です<sup>4</sup>。PD-1は、T細胞の活性化に伴ってT細胞上に発現する抑制性受容体であり、慢性感染症やがんなどの慢性的な刺激状態において持続的に発現します<sup>5</sup>。

PD-L1とPD-1が結合することで、T細胞の増殖、サイトカイン産生、および細胞傷害活性を抑制し、T細胞の機能不全または枯渇 (exhaustion) を引き起こします<sup>5</sup>。B7-1は、抗原提示細胞および活性化T細胞上に発現する分子です。T細胞および抗原提示細胞上でB7-1とPD-L1が結合すると、T細胞の活性化やサイトカイン産生の抑制を含む、免疫応答の負の制御を媒介する可能性があります<sup>6</sup>。PD-L1の発現は、免疫細胞および腫瘍細胞の両方において観察されていますが<sup>7,8</sup>、腫瘍細胞におけるPD-L1の異常発現は、抗腫瘍免疫を妨げ、その結果として免疫逃避を引き起こすことが報告されています<sup>5,7,8</sup>。したがって、PD-L1/PD-1経路を遮断することは、腫瘍微小環境におけるPD-L1の発現によって抑制された腫瘍特異的なT細胞免疫を再活性化するための、有効な戦略となります。腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現と、PD-L1/PD-1経路阻害剤による臨床的有用性との関連は、複数の癌種にわたって報告されています<sup>9</sup>。

ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) は、PD-L1 タンパク質を認識するためにウサギモノクローナル抗PD-L1抗体(クローンSP263)を使用する免疫組織化学的検査です。

## 使用目的

---

### 本製品の使用目的

本製品の詳細な使用目的についてはベンタナOptiView PD-L1 (SP263)の添付文書をご参照ください。本製品は、体外診断用 (IVD)として使用することを目的としています。

### 検査ガイドの目的

- 本ガイドはベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) で染色した胃食道接合部組織を含む胃癌組織のFFPE標本を適切に評価して頂くことを目的としています。
- 胃食道接合部組織を含む胃癌組織における本アッセイの染色パターンを評価する際に参考となる画像を提示します。
- 判定に苦慮する症例やアーチファクトについても取り扱います。
- 本アッセイによる染色におけるコントロール組織として使用されるヒト胎盤組織に関するガイダンスも提供します。

ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) はロシュ・ダイアグノスティックス (株) 製の自動染色装置であるベンチマークシリーズ用に開発され、がん組織又は細胞中に発現するPD-L1タンパクの検出を目的とした検査キットです。  
 詳細な使用目的については添付文書を参照してください。

## 製品概要

**ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)** 体外診断用医薬品製造販売承認番号：23100EZ00006000  
**キット構成** ※一次抗体と検出キットの組み合わせ (別売り) で体外診断用医薬品として承認されています。

### ●一次抗体

ベンタナ PD-L1 (SP263) RxDx 商品コード：518-114497

構成試薬	成分	包装単位
一次抗体	抗PD-L1 ウサギモノクローナル抗体 (SP263)	5 mL (50テスト)

### ●検出キット

ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット 商品コード：518-111427

構成試薬	成分	包装単位
インヒビター	過酸化水素	25 mL (250テスト)
リンカー-HQ	ヒドロキシキノキサリン標識 抗ウサギIgG ヤギポリクローナル抗体	25 mL (250テスト)
マルチマー-HRP	ペルオキシダーゼ標識 抗ヒドロキシキノキサリンマウスモノクローナル抗体	25 mL (250テスト)
DAB試薬	3,3'-ジアミノベンジジン	25 mL (250テスト)
H2O2試薬	過酸化水素	25 mL (250テスト)
COPPER試薬	硫酸銅	25 mL (250テスト)

## 適応機種

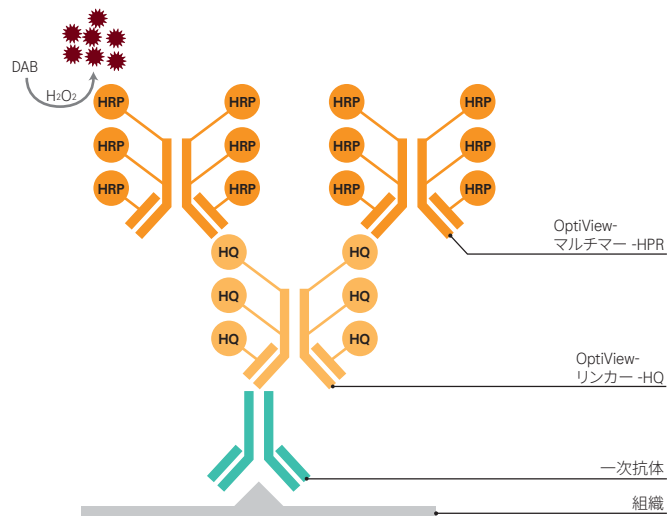
- ベンタナ ベンチマークGX (医療機器：13B1X00201000053)
- ベンタナXTシステム ベンチマークXT (製造販売終了)
- ベンタナ ベンチマークULTRA (医療機器：13B1X00201000050)
- ベンチマーク ULTRA PLUS (医療機器：13B1X00201000088)

## 反応原理

本品は、リンカー-HQ(ブリッジ試薬)を使用した免疫組織化学染色法により、がん組織又は細胞中のPD-L1タンパクを検出します。

- ①スライド標本上の抗原に一次抗体を反応させると、組織切片上に存在する対象抗原と結合します。
- ②次にベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキットの、ヒドロキシキノキサリンで標識したリンカー抗体(リンカー-HQ)及びペルオキシダーゼで標識したマルチマー(マルチマー-HRP)を反応させると、スライドガラス上に対象抗原/一次抗体/リンカー-HQ/マルチマー-HRP 結合物が形成されます。
- ③この結合物に対して、DAB試薬、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>試薬及びCOPPER試薬を添加すると、酵素反応により、組織中に存在する対象抗原が茶褐色に染色されます。

茶褐色に可視化された抗原部位を光学顕微鏡で観察し、PD-L1発現率を測定します。



## 別途必要な器具および試薬等

### ● バッファー類、補助試薬、バーコードラベル

商品コード	製品名	包装単位
518-102982	EZバッファー 10X (ベンチマーク用)	2L
518-100599 または 518-108922 ※	液体カバースリップHI 又は 液体カバースリップULTRA※	2L
518-103033	リアクションバッファー 10X	2L
518-103002 または 518-108939 ※	CC1バッファー 又は CC1バッファー ULTRA※	2L
518-102319	ヘマトキシリン核染色試薬 II	250テスト
518-100889	炭酸リチウム試薬	250テスト
518-111182	陰性コントロール ウサギモ ノクローナル抗体用	250テスト
518-103095	E-barラベル II	1個(540枚)

※ベンチマークULTRA, ULTRA PLUSの場合

### ● その他

器具/試薬	掲載ページ
コーティング スライドガラス	p.7 スライドガラスの準備
キシレン、アルコール(透徹用)	
カバーガラス、封入剤	
精製水又は脱イオン水	
光学顕微鏡	
精度管理用コントロールスライド	

## 試薬の準備 (試薬の登録・バッファの充填)

---

1. 初回使用時に試薬本体の外箱、またはラベルに付いている登録ボタンを、装置の登録ワンドで読み取り、登録します。
2. 各キットはベンチマーク専用の試薬です。ディスペンサー試薬は開封時に SHIPPING キーを外し、希釈せずにそのまま使用します。使用しない時はキャップをして冷蔵庫に保管してください。
3. EZ バッファおよびリアクションバッファは精製水または脱イオン水で10倍希釈し、自動染色装置へ充填します。
4. 液体カバースリップ、CC1 バッファは希釈せず、そのまま自動染色装置へ充填します。

## 機器の定期メンテナンス

---

安定した染色性を維持するために、定期的に応じたメンテナンスを推奨しています。詳しくは自動染色装置の取扱説明書を参照してください。

- 毎日 : 機器の清掃
- 毎週 : データメンテナンスの実行
- 毎月 : 各バッファータンク、スライドヒーター、廃液タブの洗浄
- 3ヵ月毎 : デコンタミネーション、スライドヒーターの温度チェック、スキャンデスク・デフラグメントの実行
- 1年毎 : アーカイブシステムデータの実行

## 検体処理 (検体採取～包埋)

---

検体採取から包埋までの工程が染色不良の原因となることがあります。病理標本作製過程における操作にじゅうぶんに注意してください。

- 採取後固定液に入れるまでの時間が染色不良の原因となりうることから、検体は採取後速やかに固定してください。
- 固定は10%中性緩衝ホルマリンを用いて、6時間以上72時間以内の処理が推奨されます。
- 固定液は組織に対してじゅうぶんな液量をご用意ください。組織の15~20倍以上の量が推奨されます。
- ティッシュプロセッサの薬液は適度に交換してください。

## 推奨固定条件

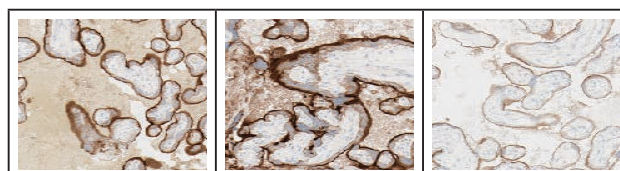
10%中性緩衝ホルマリンを用い、6～72時間固定することが推奨されます(下図青枠内は許容可能な条件です)。

ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 染色：固定液および固定時間別の胎盤組織の染色性						
固定時間	固定液					
	10% NBF	Zinc Formalin	PREFER fixative**	AFA**	Alcohol Formalin**	95% Ethanol**
1*						
6						
12						
24						
48						
72						

### 注意

\*1時間の固定時間は、固定液の種類によらず推奨されない。

\*\*PREFER fixativeおよび95% Ethanol (染色が薄くなる)や Alcohol Formalin (バックグラウンドが高くなる)の使用は推奨されない。(右側の追加画像を参照)



## 検体スライドの作製（薄切～染色前処理）

### スライドガラスの準備

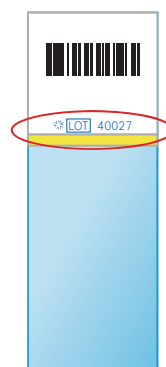
- シランなどがコーティングされたスライドガラスをご使用ください。高温多湿での保管を避けて、有効期限内のスライドガラスをご使用ください。

### 薄切

- 薄切する切片の厚さは4 $\mu$ mが推奨されます。
- スライドガラス上の試薬が広がる範囲に切片を貼り付けます。ガラスの側面から1mm、ラベル・フロストから5mm離してください。切片を貼り付ける部分は素手で触れないように注意してください。
- 薄切後の乾燥は、約40 $^{\circ}$ Cで一晩の処理を推奨します。切片の剥離防止のためベーキングを行う場合は、60 $^{\circ}$ Cで30分以内の処理にとどめ、長時間、高温に置くことは避けてください。60 $^{\circ}$ C以上の高温で長時間置いた場合、スライドガラス表面の変質により、撥水現象が起こる場合があります。
- 乾燥後の標本は保管せず、速やかに染色してください。

### ラベルの貼付

- バーコードラベルプリンターより、染色プロトコール認識用バーコードラベルを印字します。
- 透明なフラップをしわにならないように注意して貼ります。
- バーコードラベルは、スライドガラスのフロスト部分の上端に合わせて、左右からはみ出さないように貼ります。このとき、ラベルのLOT部分（右図○部分）が浮き上がらないように、しっかり押さえてください。
- 一度はがしたラベルは粘着力が弱まるため、ラベルを貼りなおす場合は、別途作成しなおしてください。また、ラベルの重ね貼りは避けてください。



### 薄切後の安定性

- 組織を約4 $\mu$ mの厚さで薄切し、コーティングスライドガラスに貼り付けてください。
- 薄切された組織切片の抗原性は時間の経過とともに低下する可能性があるため、作製したスライドはすぐに染色する必要があります。
- すぐに染色しない場合は、乾燥状態で室温にて保管し、最長45日間まで保存可能です。
- 環境要因がスライド上の抗原の安定性に影響を与えることが知られているため、45日を超えて保管する場合は、各施設において自施設の環境下での安定性を検証する必要があります。

## 推奨プロトコール

---

### プロシージャとプロトコール

PD-L1 (SP263) 専用プロシージャによる染色が必要となります。

**【プロシージャ名】**

ベンチマークULTRA, ULTRA PLUS : U VENTANA PD-L1 (SP263) IVD W

ベンチマークXT : XT VENTANA PD-L1 (SP263) IVD W

ベンチマークGX : GX VENTANA PD-L1 (SP263) IVD W

プロトコール ステップ	設定内容
Baking	必要に応じて選択
Antibody (Primary)	VENTANA PD-L1 (SP263) IVD W Ab もしくは Negative Control
Counterstain	Hematoxylin II , 4 min
Post Counterstain	Bluing, 4 min

## 染色結果の評価

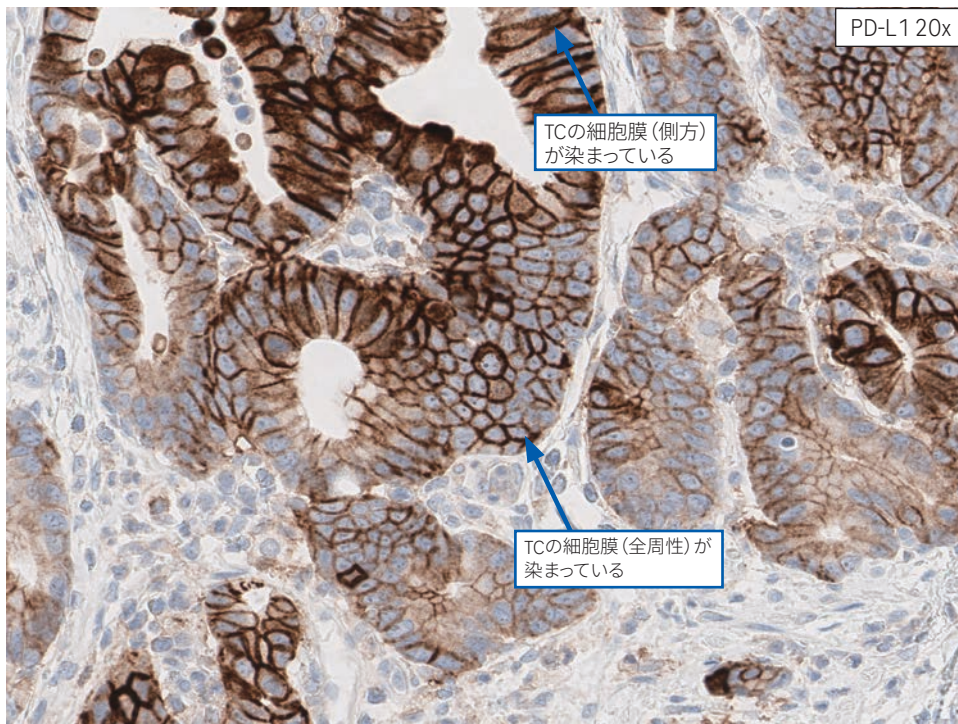
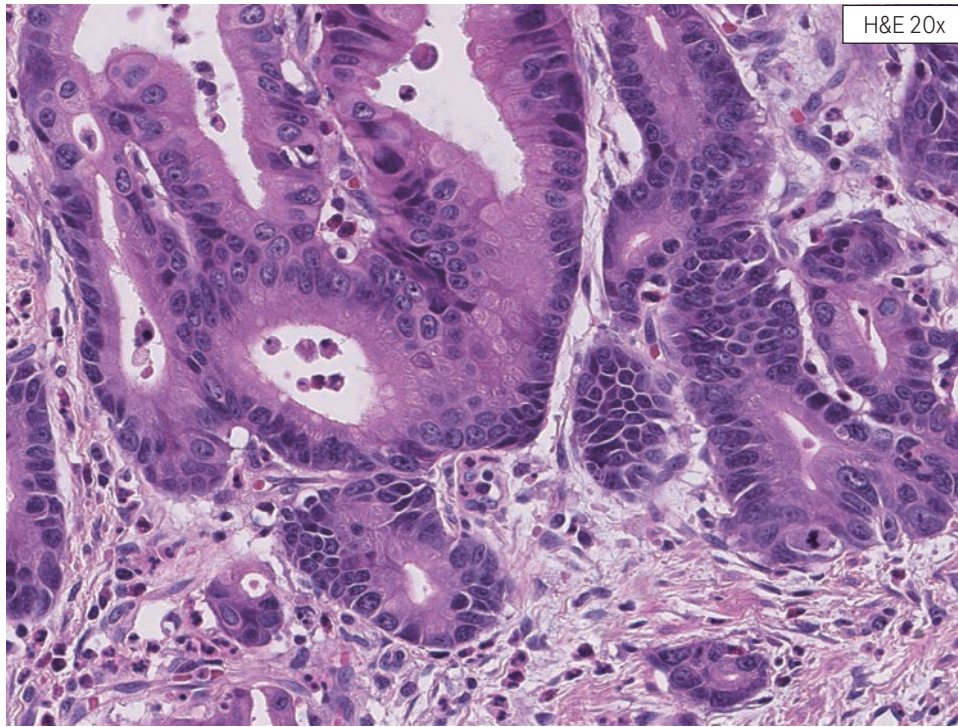
### 染色の特徴

胃癌または胃食道接合部 (GEJ) 腺癌組織において、ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) で標識された腫瘍細胞 (TC) および腫瘍関連免疫細胞 (IC) は、ジアミノベンジジン (DAB) シグナルの陽性率で評価されます。本染色においては、腫瘍領域の面積に対して、染色強度に関係なく細胞膜に PD-L1 陽性反応が認められる腫瘍細胞 (TC) 及び染色強度に関係なく PD-L1 陽性反応が認められる腫瘍関連免疫細胞 (IC) が占める面積の割合を算出し、腫瘍領域に対する陽性領域の面積割合 (TAP; Tumor Area Positivity) とします。腫瘍細胞 (TC) は細胞膜や細胞質への染色パターンを示し、腫瘍関連免疫細胞 (IC) は細胞膜や細胞質に染まり、顆粒状の染色パターンを示すことがあります。腫瘍細胞 (TC) の細胞膜への染まりは、全周性を示す場合や、側方 (Lateral) のみなど部分的な染色パターンをとることもあります。細胞質への染まりは概ねびまん性ですが、症例によっては微細な顆粒状の染まりを呈することもあります。腫瘍細胞 (TC) の細胞質への染まりは、PD-L1 発現の判定においては判定対象外となります。腫瘍関連免疫細胞 (IC) は、幅広い染色強度とパターンを示すことが確認されており、陰性～弱陽性でびまん性に細胞質に染まる場合や、弱～強陽性で細胞膜への染まりがみられる場合もあります。

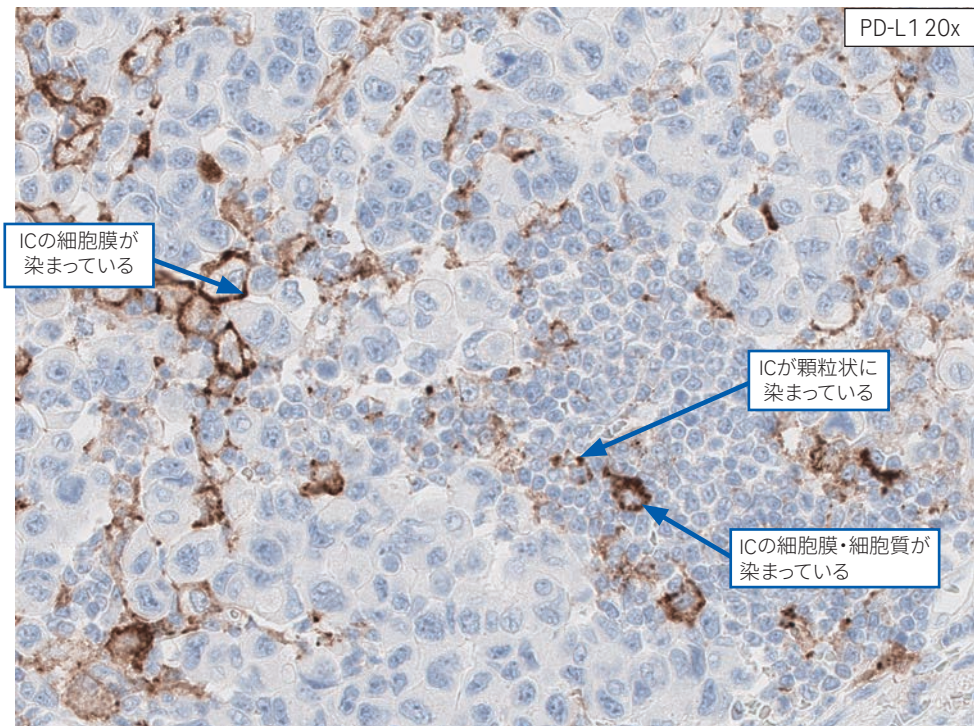
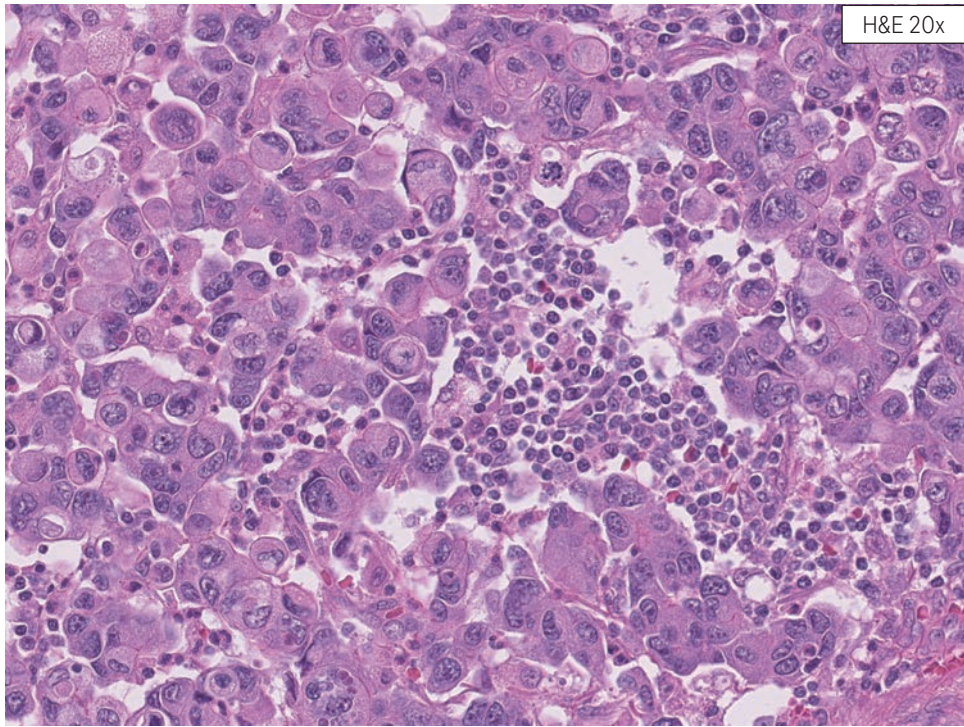
PD-L1 の発現は、リンパ球、マクロファージ、組織球、網状樹状細胞、形質細胞、および好中球において観察されます。シグナルは、均一に分布し、腫瘍細胞 (TC) および腫瘍関連免疫細胞 (IC) 全体で一定の染色強度を示す場合もあれば、不均一に分布し、さまざまな染色強度を示す場合もあります。リンパ球に関しては、顆粒状の染色パターンが見られる場合があります。

シグナル強度の相対的な割合を目視で推定し、診断スコアを算出するために使用します。ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) で染色された腫瘍細胞 (TC) および腫瘍関連免疫細胞 (IC) の写真は、本ガイドの「参考画像」のセクションに掲載されています。「陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体」(統一商品コード 518-111182) は、標本のバックグラウンド染色の有無を評価し、染色強度のベースラインを確認するためにご使用いただけます。

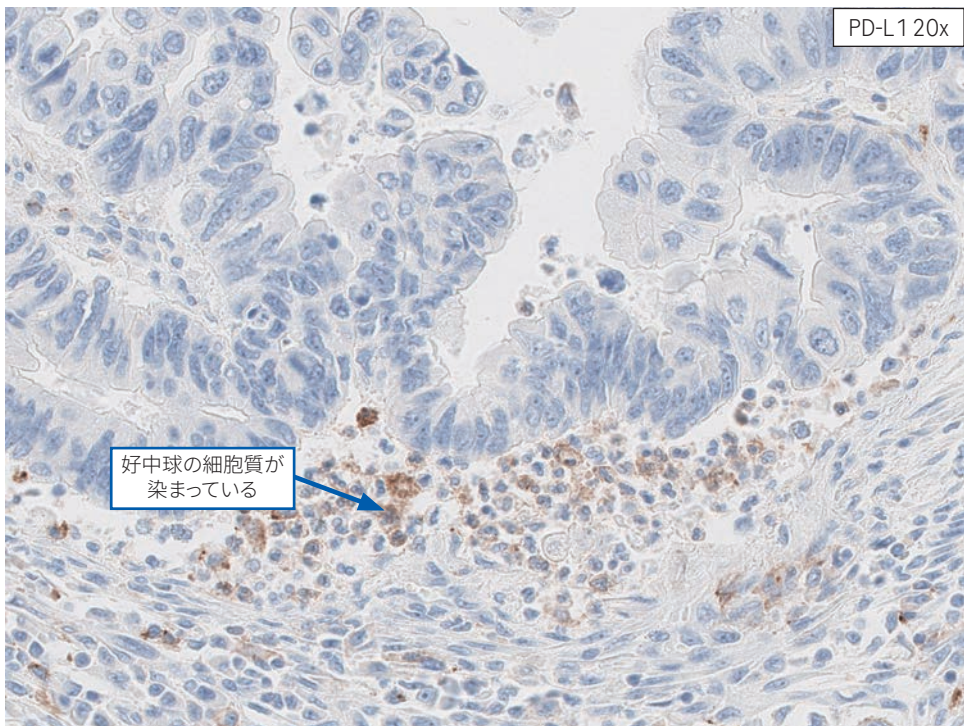
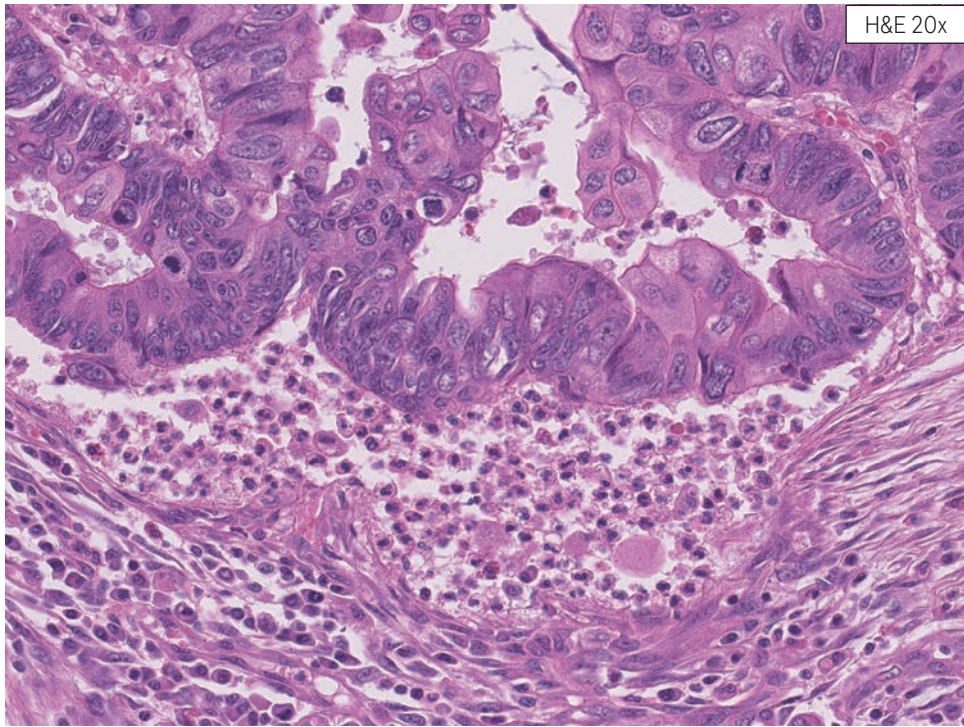
注：免疫細胞は、陽性内部コントロールとしての信頼性は高くありません。



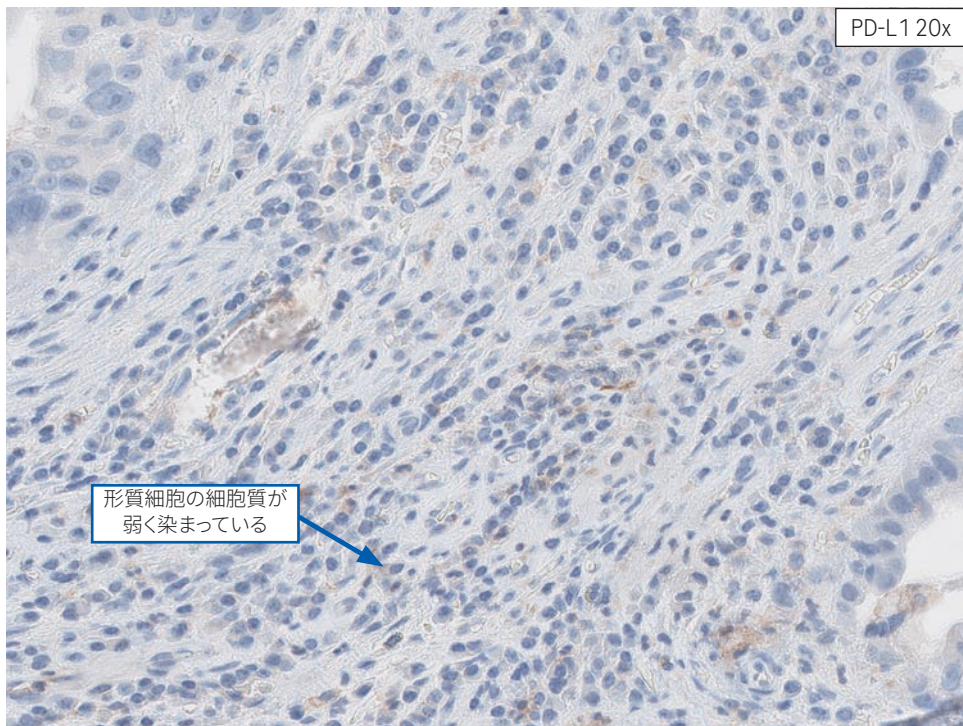
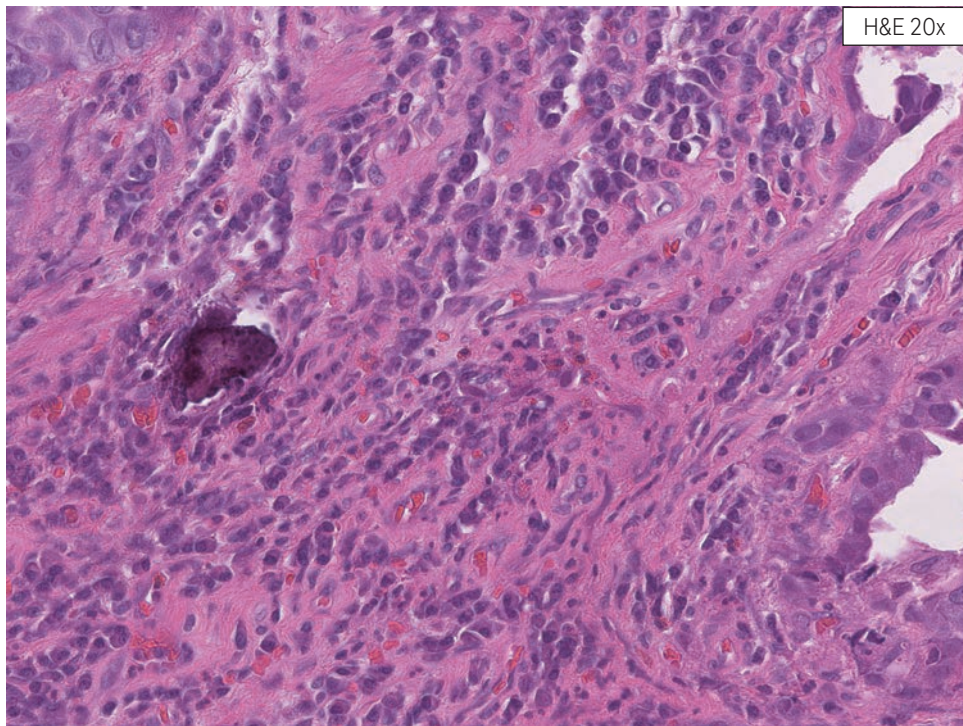
**染色所見 症例1:** 腫瘍細胞(TC)において細胞膜や細胞質への染まりがみられる。細胞膜については、全周性の染まりや、部分的な染まり、側方(Lateral)のみへの染まりがみられる。



染色所見 症例 2: 細胞膜、細胞質に顆粒状の染まりを示す腫瘍関連免疫細胞(組織球およびリンパ球)。

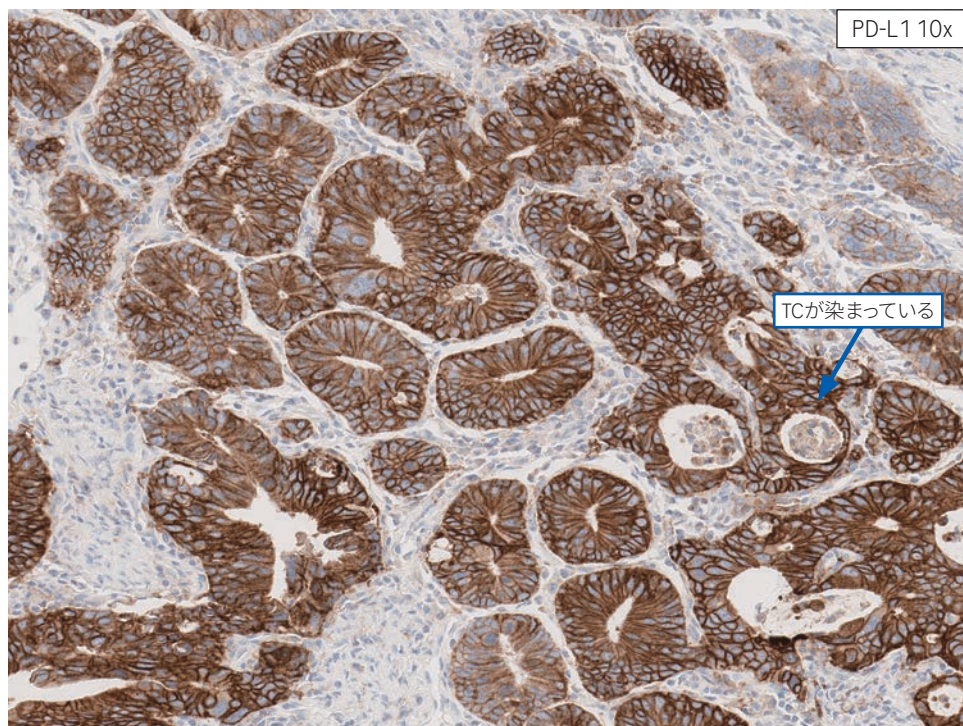
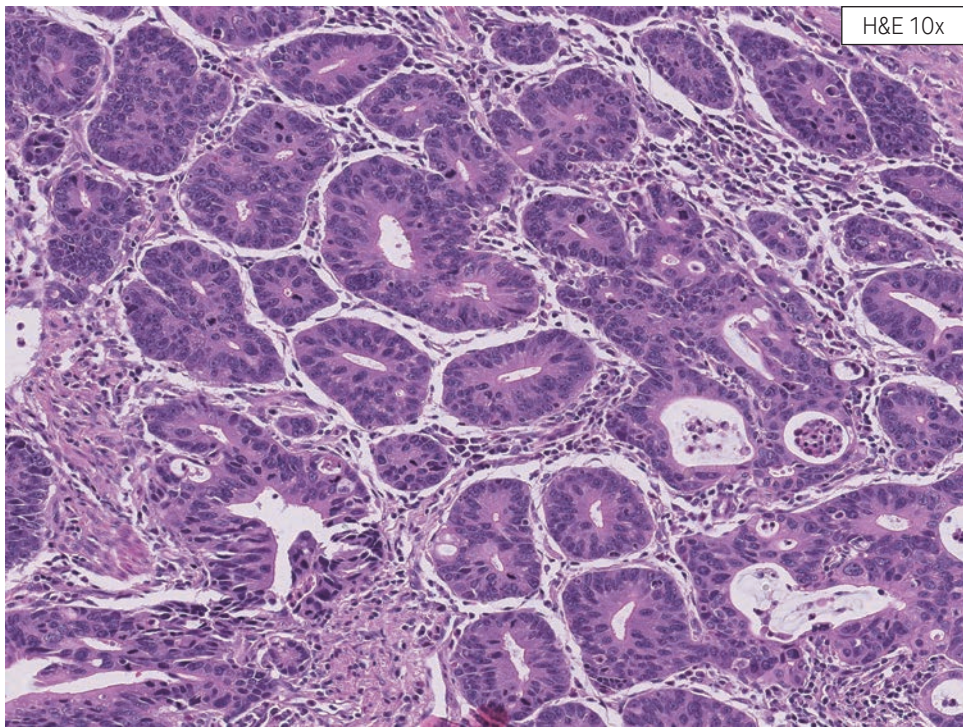


染色所見 症例 3: 好中球において細胞質への弱い染まりがみられる。

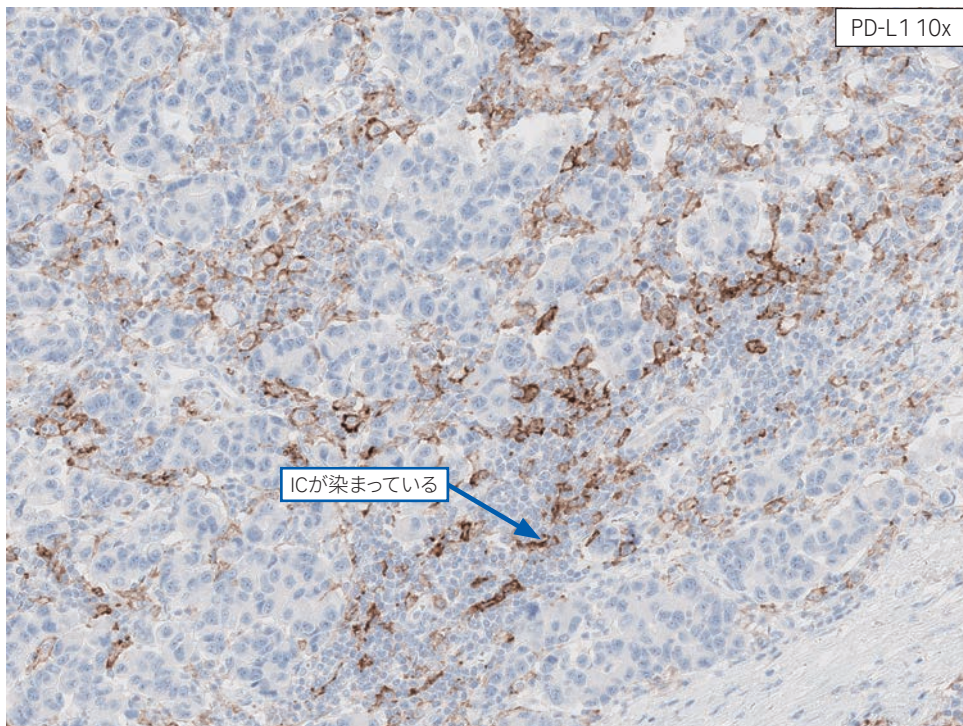
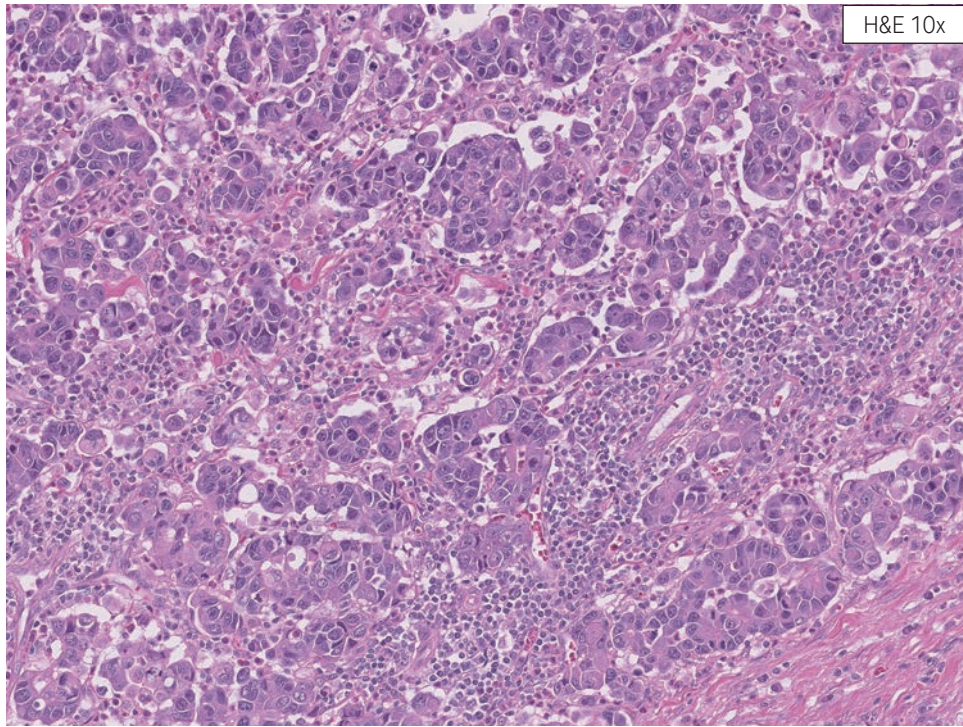


染色所見 症例 4: 腫瘍関連形質細胞において、細胞質への弱い染まりがみられる。

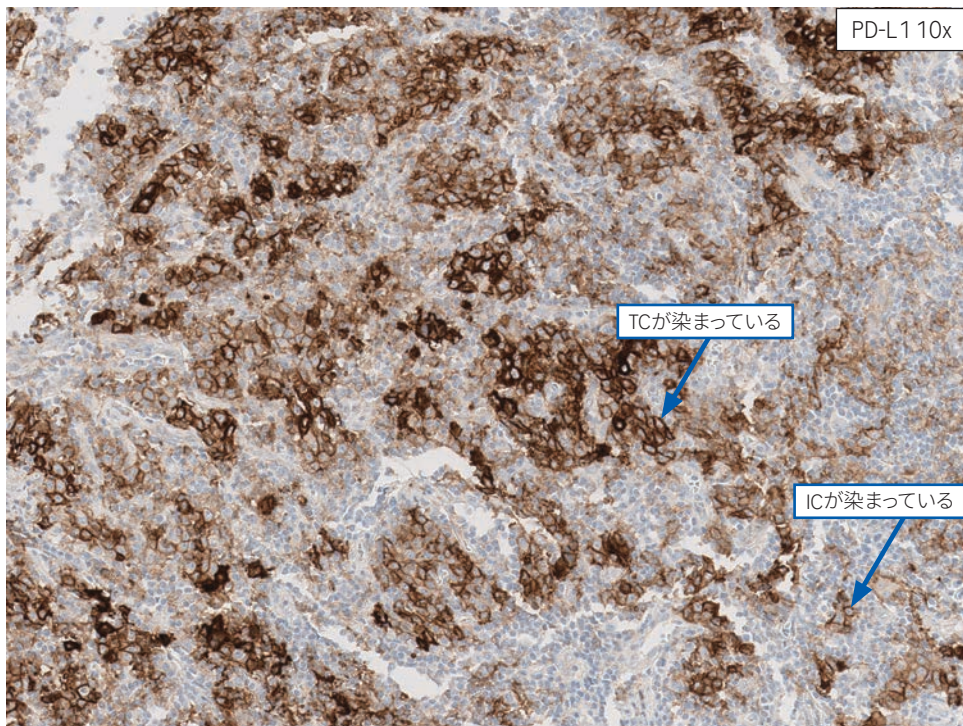
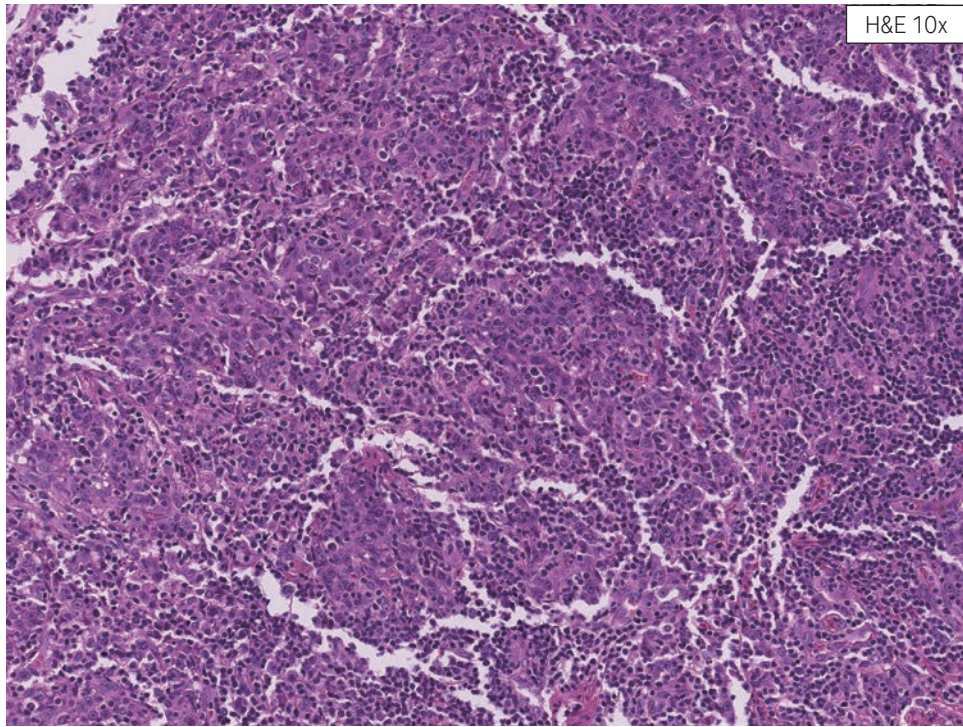
## 染色パターン



染色パターン 症例 1: 主に腫瘍細胞 (TC) への染色が見られる腫瘍領域。



**染色パターン 症例 2:** 主に腫瘍関連免疫細胞 (IC) への染色がみられる腫瘍領域。細胞膜に顆粒状の染色パターンが認められる。



**染色パターン 症例 3:** 腫瘍細胞 (TC) への染まりと腫瘍関連免疫細胞 (IC) への染まりが混在する腫瘍領域。

## スコアリング アルゴリズム

### 胃または胃食道接合部の腺癌組織におけるベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 染色の評価方法:

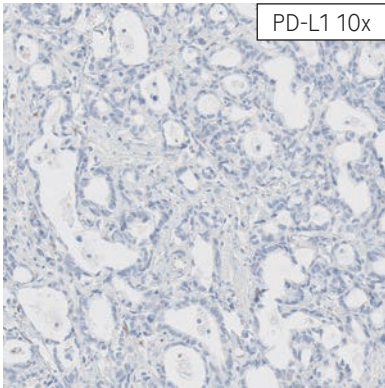
本アッセイでは、各症例を ベンタナ PD-L1 (SP263) RxDx (ウサギモノクローナル一次抗体)、および陰性コントロール抗体である「陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体」で染色してください。ベンタナ PD-L1 (SP263) 染色スライドにおいて、腫瘍細胞 (TC) および腫瘍関連免疫細胞 (IC) のDABシグナルの有無を評価してください。陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体を用いて染色したスライドは、非特異的な背景染色や、特定の組織成分に起因して発生することが知られている背景染色の程度を評価するために使用してください (詳細は「スコアリング方法」のセクションを参照してください)。注意: 本検査では必ず検出試薬としてベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット (統一商品コード: 518-111427) をお使いください。胃腺癌および胃食道接合部腺癌におけるPD-L1発現は、腫瘍領域陽性 (TAP; Tumor Area Positivity) スコアリン

グ法を用いて決定されます。腫瘍領域の面積に対して、染色強度に関係なく細胞膜にPD-L1陽性反応が認められる腫瘍細胞 (TC) 及び染色強度に関係なくPD-L1陽性反応が認められる腫瘍関連免疫細胞 (IC) が占める面積の割合を算出し、腫瘍領域に対する陽性領域の面積割合 (TAP) を算出します。ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 検査のスコアリング アルゴリズムは、以下のTable 1を参照してください。代表的な症例については、「参照画像」のセクションで解説しています。

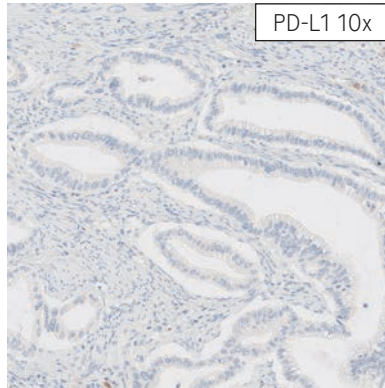
Table 1: 胃腺癌または食道胃接合部腺癌における ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 検査のスコアリングアルゴリズム

染色の所見
腫瘍領域の面積に対して、 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 染色強度に関係なく細胞膜にPD-L1陽性反応が認められる腫瘍細胞 (TC) 及び</li><li>・ 染色強度に関係なくPD-L1陽性反応が認められる腫瘍関連免疫細胞 (IC) が占める面積の割合を算出します。PD-L1発現は、整数または「1%未満 (&lt;1%)」として報告してください。</li></ul>

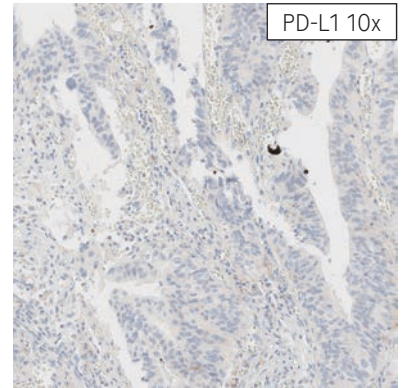
PD-L1発現率ごとの染色イメージ



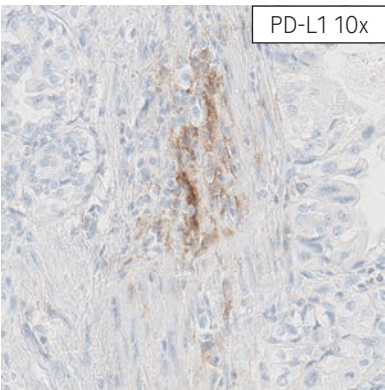
<1%



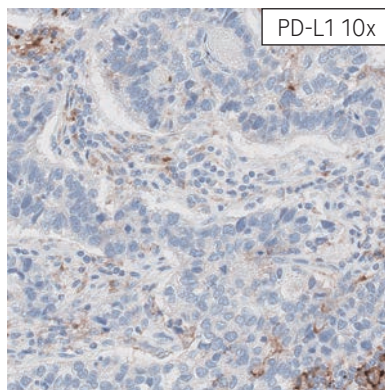
<1%



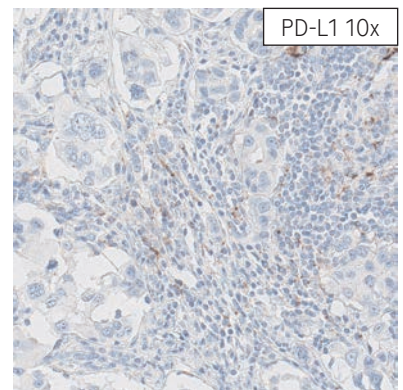
<1%



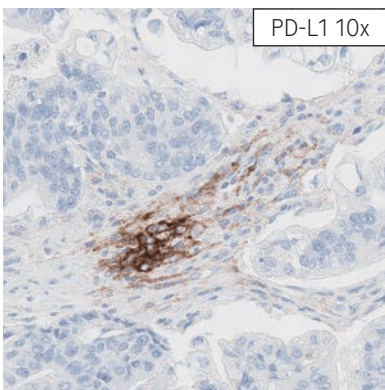
1%



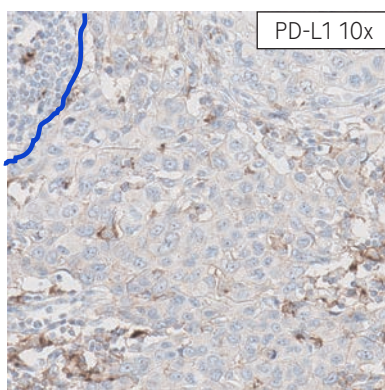
2%



3%

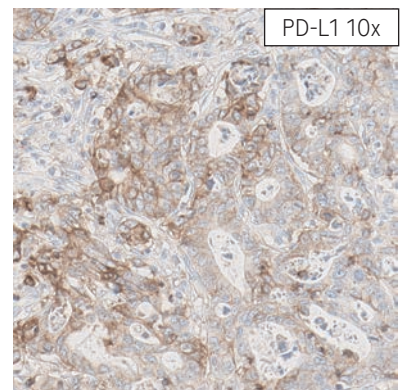


5%



7%

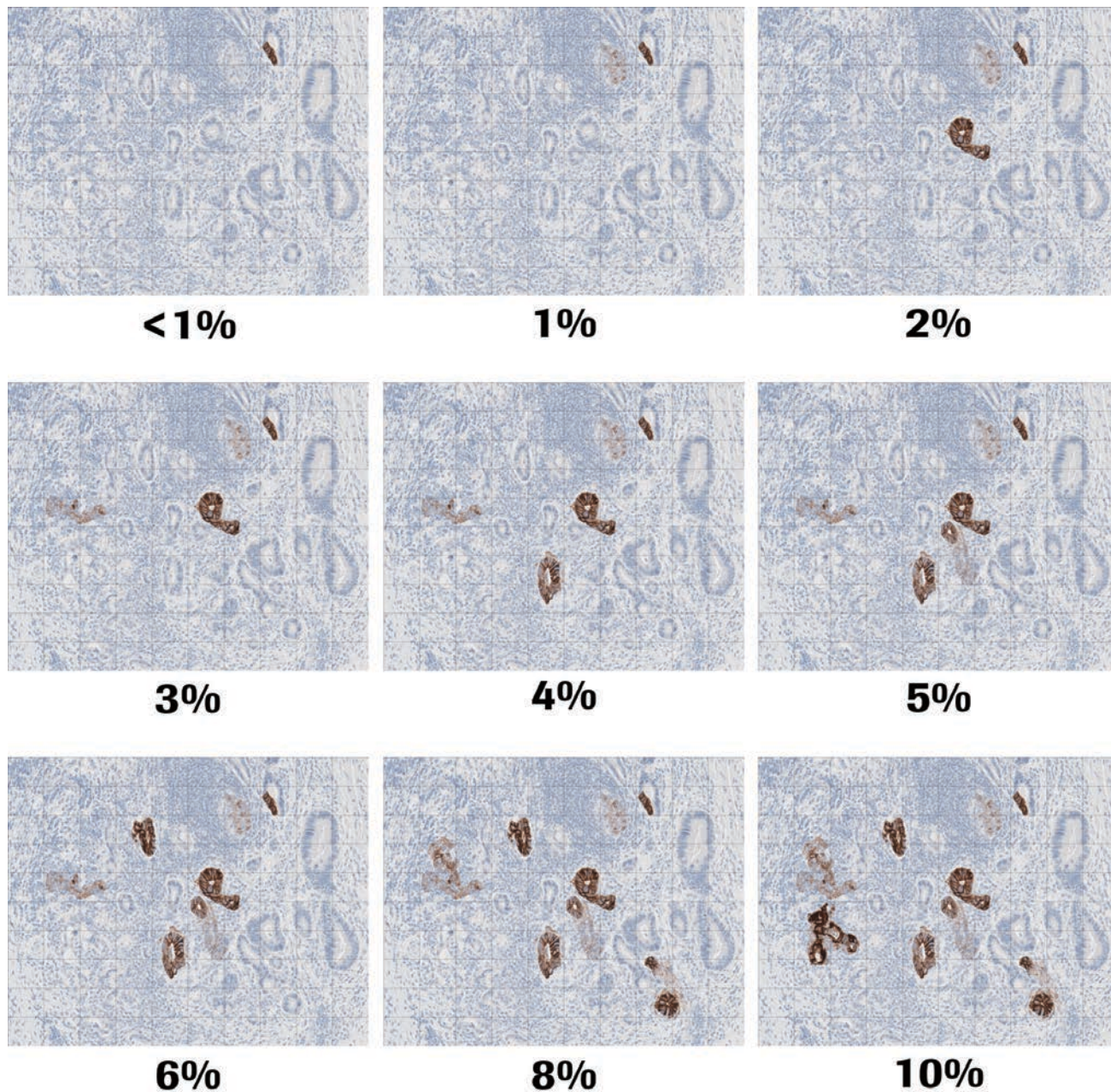
※青線：腫瘍領域の上限



20%

## TAP スコアリングの評価

以下の画像は、病理医によるPD-L1染色の評価を支援する目的で合成されたもので、TAPスコア0%～10%までを例示しています。なお、検体の妥当性の判断は病理医の裁量に委ねられます。



## スコアリング方法

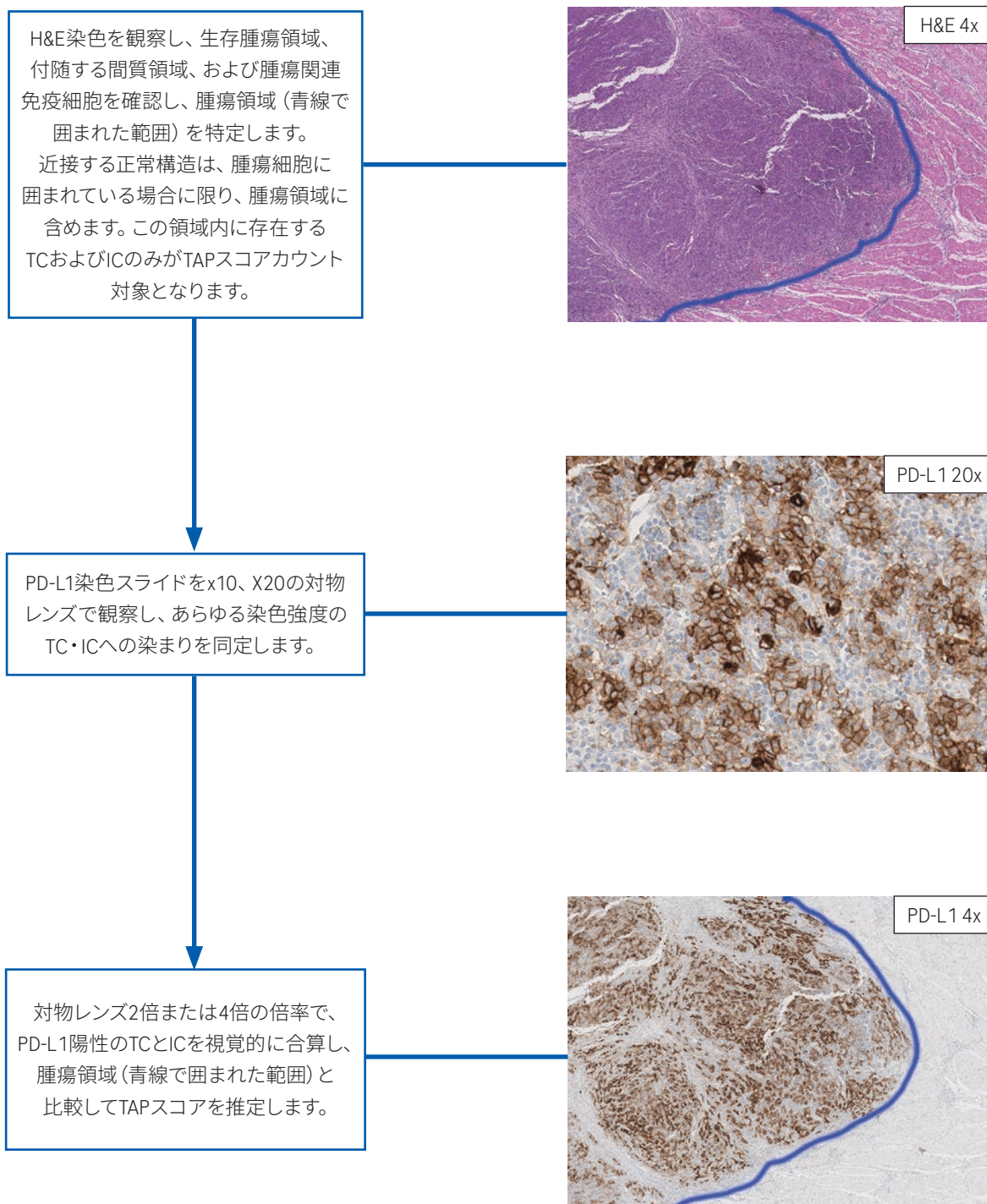
ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 検査では、腫瘍細胞 (TC) に加えて、リンパ球、マクロファージ、組織球、網状樹状細胞、形質細胞、好中球といったさまざまな免疫細胞が染色を示す場合があります。まず、H&E 染色スライドを観察し、総腫瘍領域を特定します。腫瘍領域には、生存腫瘍細胞が占める領域や、腫瘍関連免疫細胞 (IC) を含む間質 (腫瘍内および腫瘍周囲) が占める領域が含まれます。

一方で、腫瘍領域の一部とはみなされない領域の例として、非腫瘍性組織 (腫瘍細胞に囲まれている、またはトラップされている場合を除く)、電気メス等による焼灼や挫滅などのアーチファクトがみられる非生存腫瘍領域、広範囲に渡る壊死領域が含まれます。

転移性腫瘍を伴うリンパ節に見られるような、腫瘍に関与していない正常リンパ組織は、腫瘍領域の一部とは見なされません。

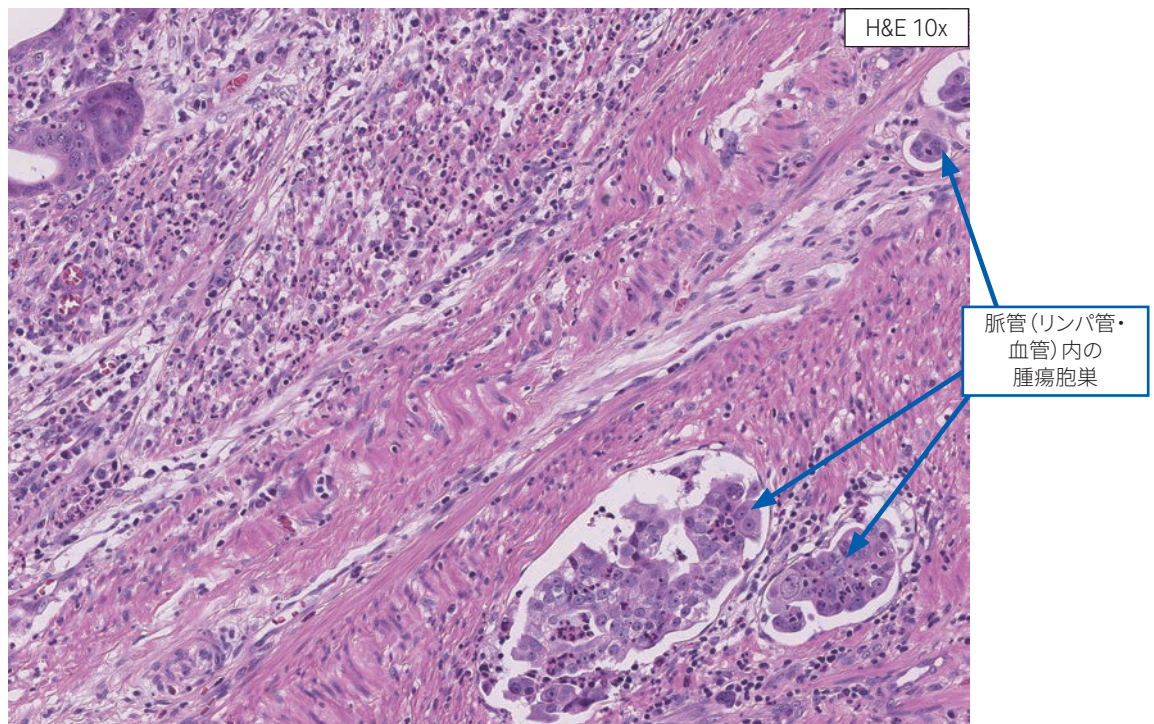
続いて、PD-L1 IHC染色スライドを評価し、染色強度に関係なくPD-L1膜染色が認められる腫瘍細胞 (TC) と、染色強度に関係なくPD-L1染色が認められる腫瘍関連免疫細胞 (IC) が占める腫瘍領域の割合 (TAPスコア) を算出します。免疫細胞においては、細胞膜への染まり、細胞質への染まり、および顆粒状の染まりを含め、すべて評価の対象に含まれます。TAPスコアの解釈の例を次ページに示します。

## 胃癌・胃食道接合部腺癌におけるベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 検査のスコアリング方法

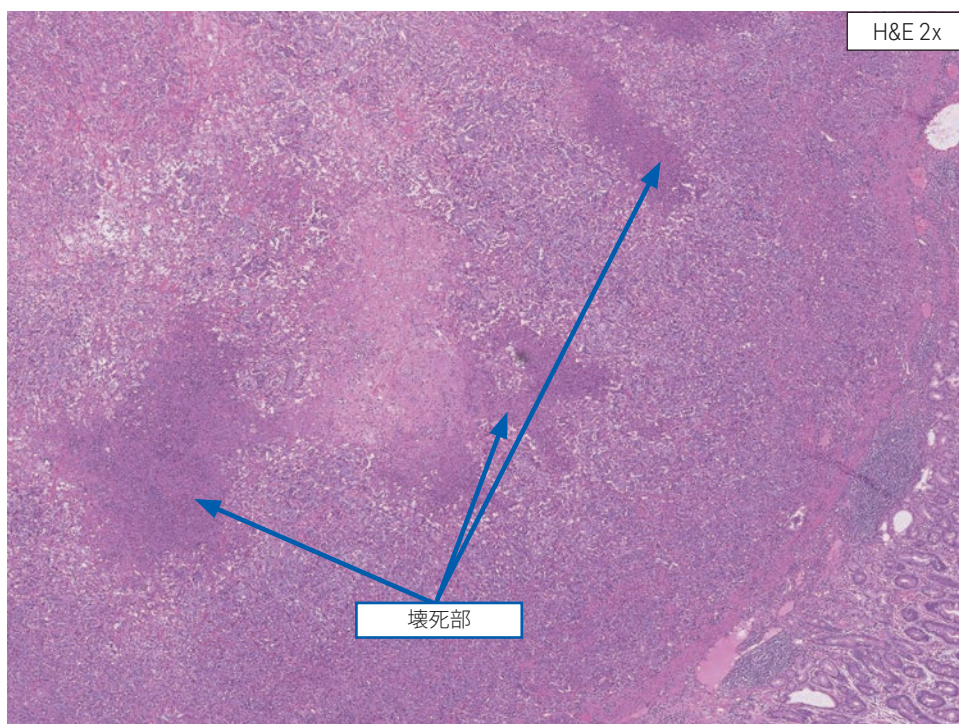


### TAPスコアの算出方法:

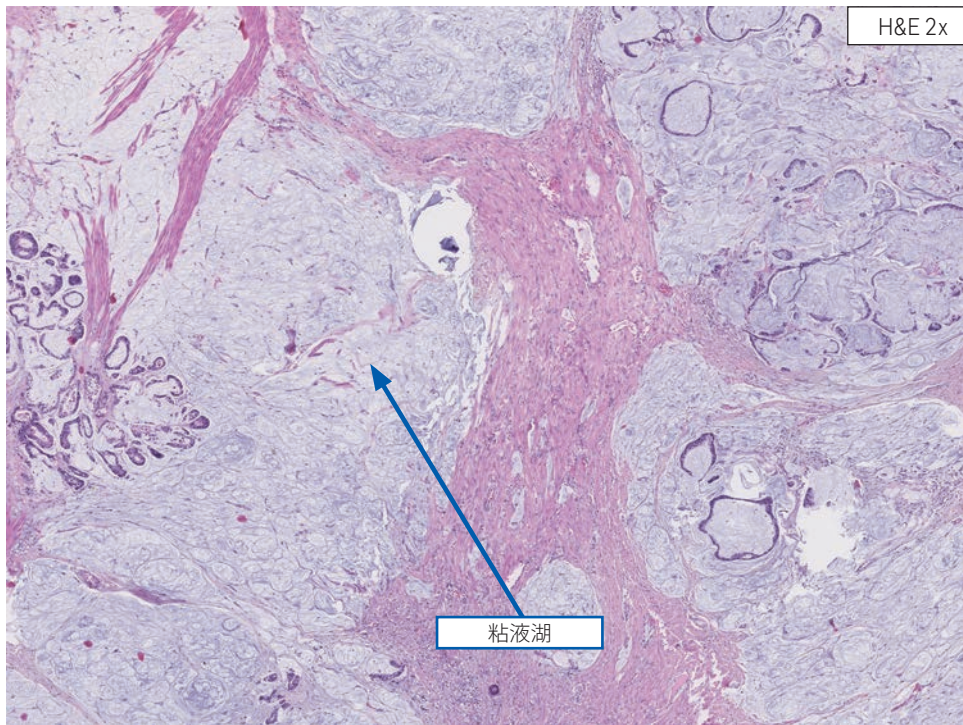
1. H&E染色を評価し、生存腫瘍細胞 (TC) とそれに付随する (腫瘍関連免疫細胞を含む) 間質を確認して、腫瘍領域を特定します。腫瘍関連免疫細胞 (IC) は、腫瘍領域中、腫瘍塊の間隙、および反応性間質の中に存在するものが含まれます。脈管侵襲部位 (リンパ管・血管内) の腫瘍胞巣も腫瘍領域に含まれます。



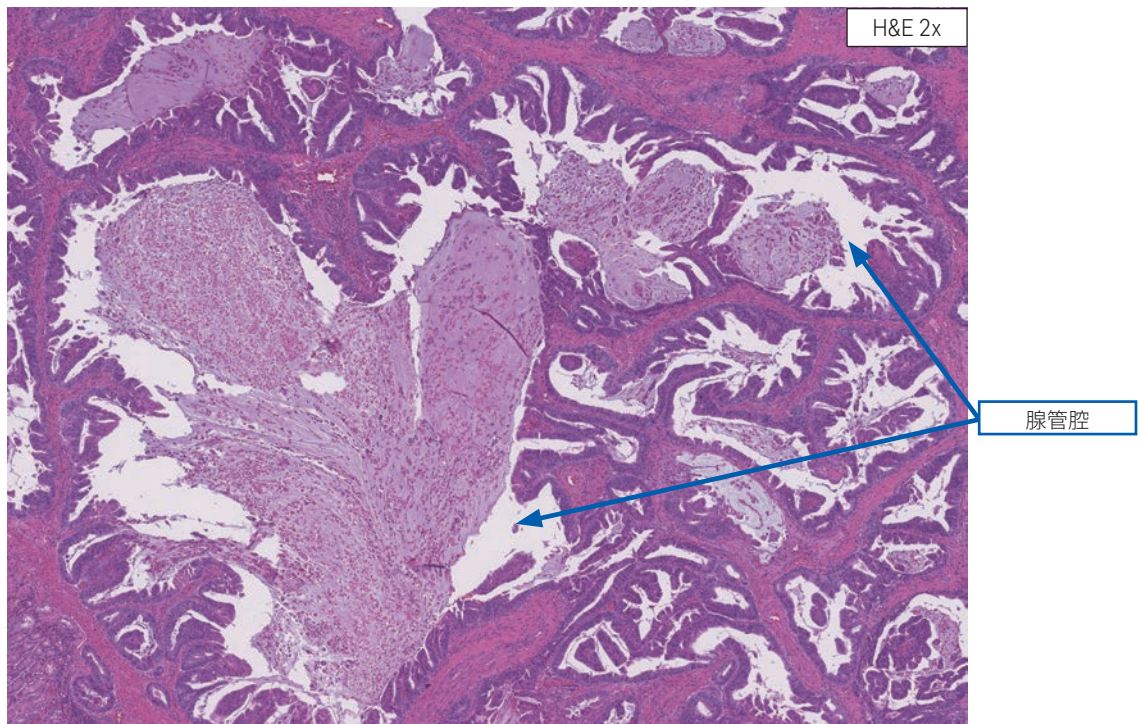
2. 腫瘍が浸潤していない非腫瘍性領域、壊死を伴う領域、および挫滅や焼灼によるアーチファクトがみられる領域は除外してください。



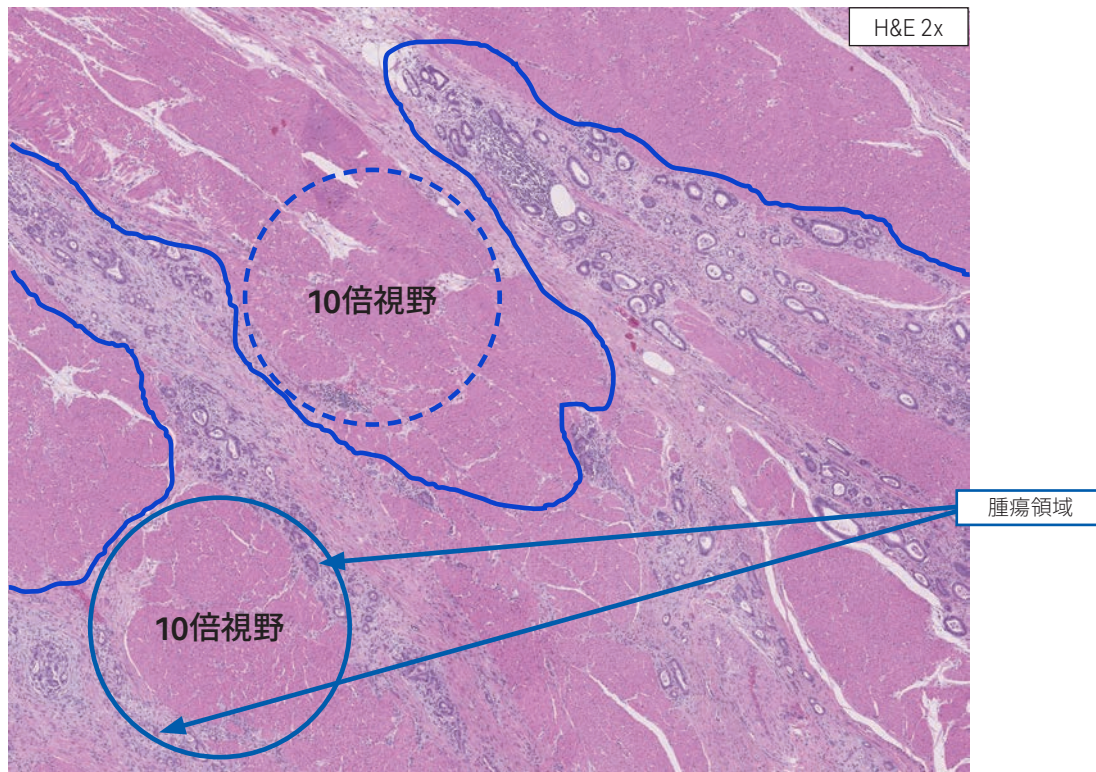
3. 生存腫瘍細胞の有無にかかわらず、粘液（ムチン）が集積している部分は腫瘍領域の一部として含まれます。



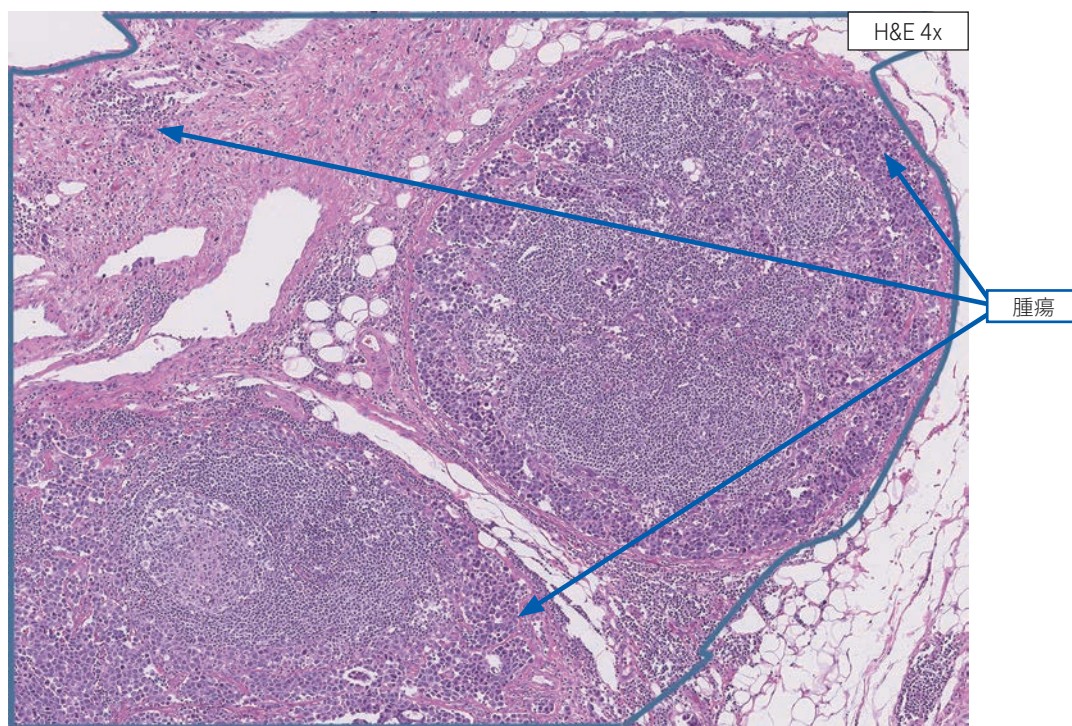
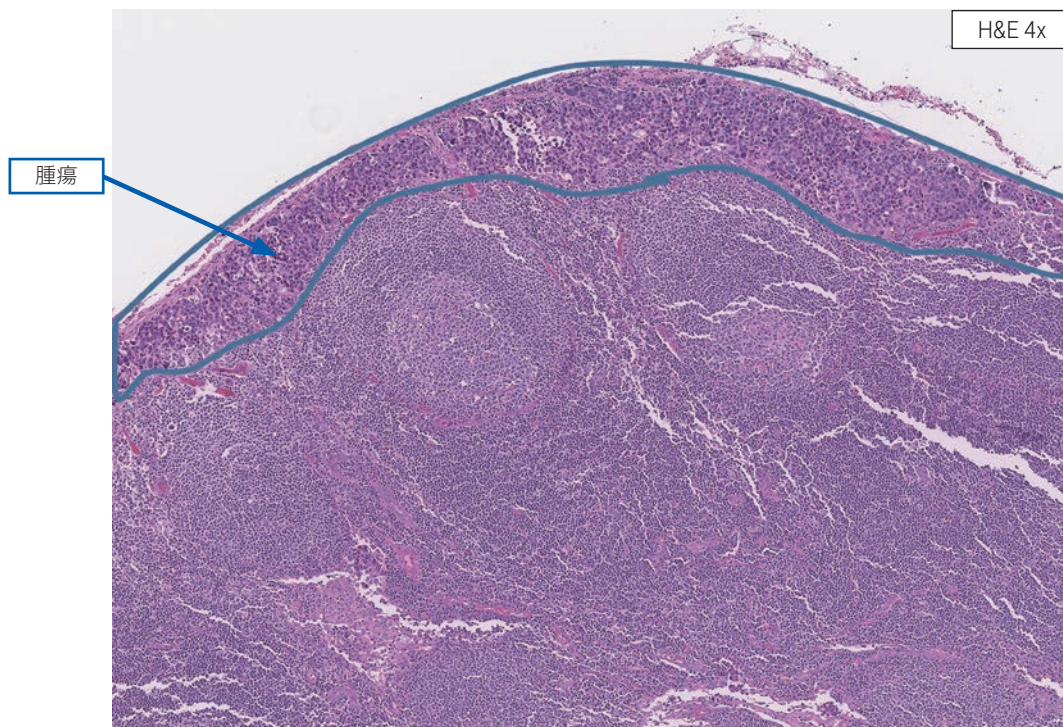
4. 生存腫瘍細胞の有無にかかわらず、腺管腔は腫瘍領域の一部として含まれます。



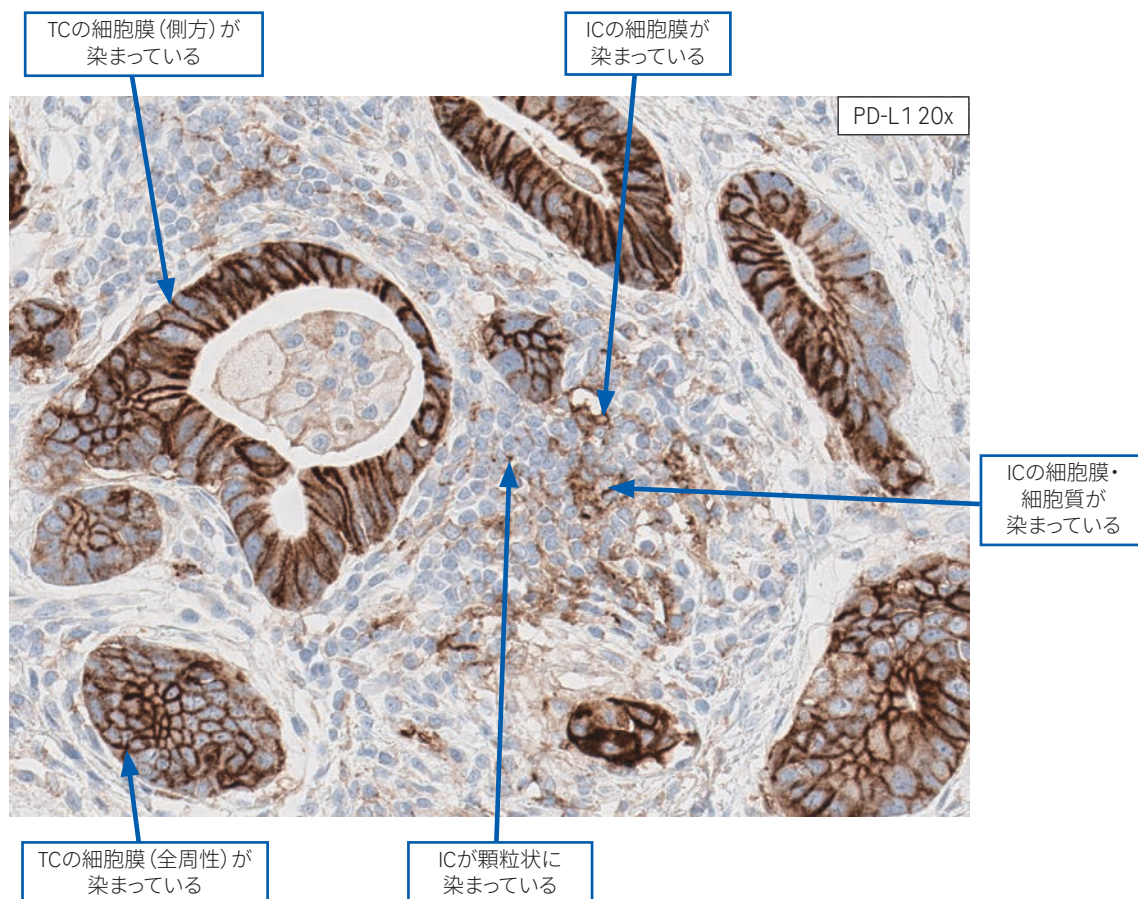
5. 腫瘍領域が非腫瘍性組織または間質によって隔てられている場合、10倍視野内で腫瘍が両側に接していれば、それらを腫瘍領域の一部として含めます。実線の円内に含まれる非腫瘍性組織は腫瘍領域に含めるが、破線の円内のものは含めません。実線は、その結果として得られる腫瘍領域を示しています。



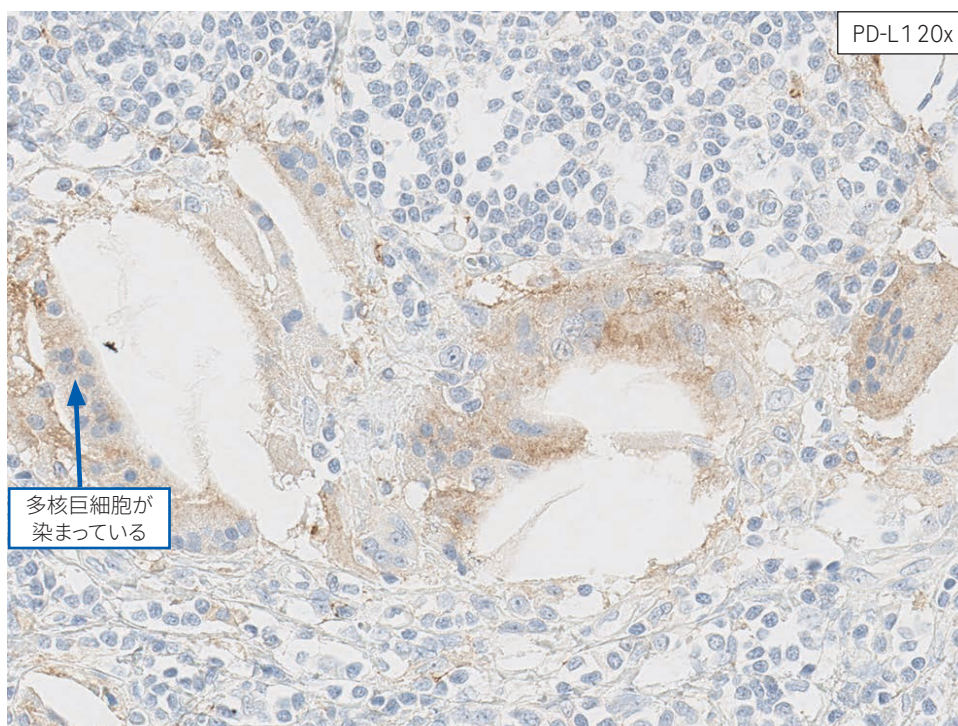
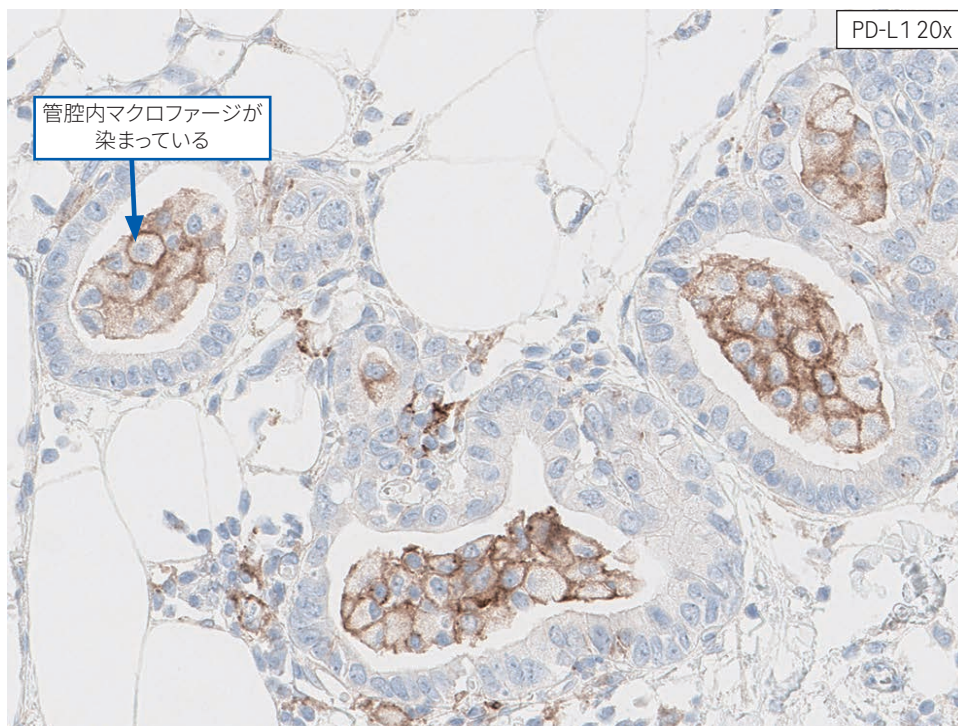
6. 限局性または離散性の腫瘍転移を認めるリンパ節においては、転移性腫瘍結節の先端部に直に隣接する免疫細胞のみを、腫瘍関連免疫細胞と定義します。びまん性の腫瘍転移を認めるリンパ節については、10倍視野を用いて腫瘍領域を定義することができます(手順5を参照)。リンパ節内の腫瘍によって反応性間質が生じている場合は、これを腫瘍領域の一部として含めてください。



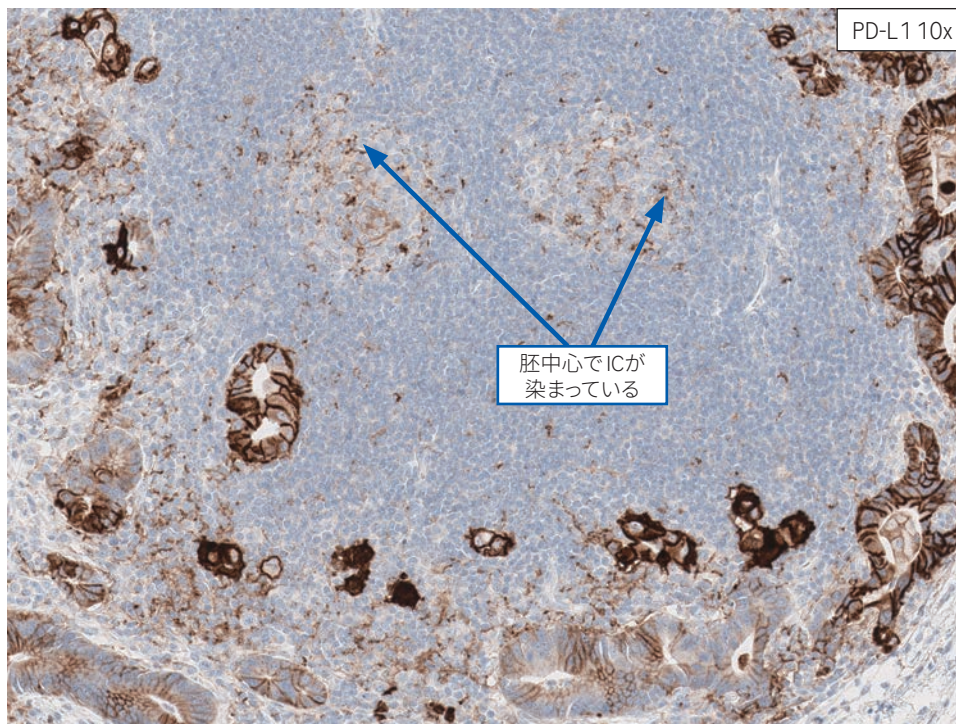
7. TAPスコアを決定するには、PD-L1染色スライドを観察し、定義された腫瘍領域全体に対して、染色強度に関係なくPD-L1膜染色が認められる腫瘍細胞 (TC) と、染色強度に関係なくPD-L1染色が認められる腫瘍関連免疫細胞 (IC) が占める腫瘍領域の割合を算出します。染色強度にかかわらず、腫瘍細胞 (TC) の細胞膜への染まりは全周性であっても部分的であってもすべて判定対象に含めますが、腫瘍細胞 (TC) の細胞質内への染まりは除外してください。免疫細胞 (IC) においては、細胞膜への染まり、細胞質への染まり、顆粒状の染まりはすべて、染色強度に関係なくTAPスコアの算出対象に含まれます。血管およびリンパ管内に存在する腫瘍関連免疫細胞 (IC) 染色は除外してください。



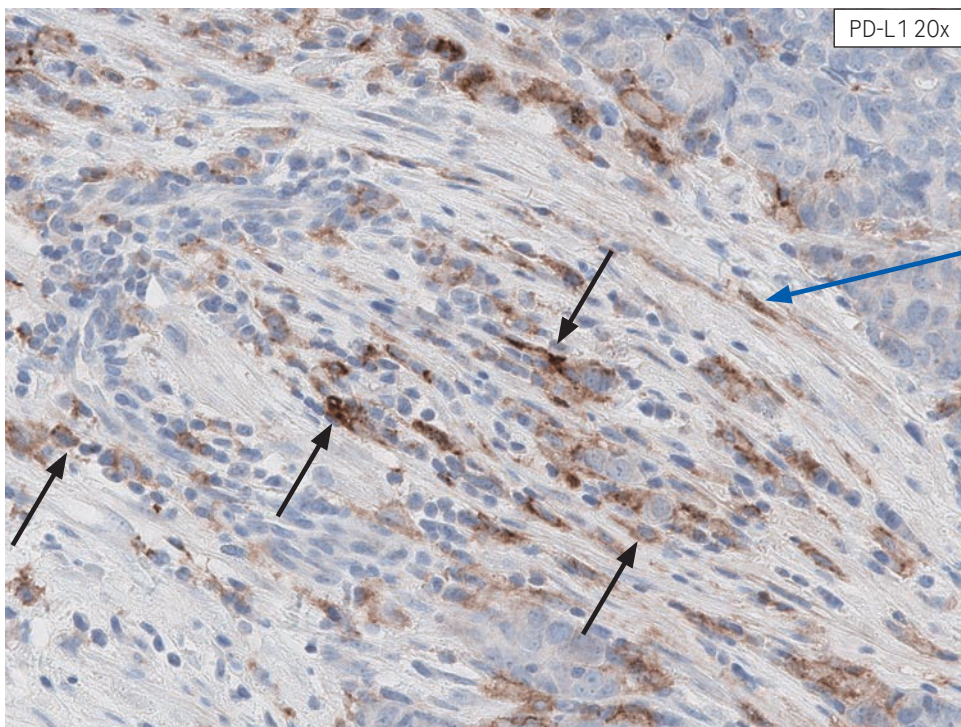
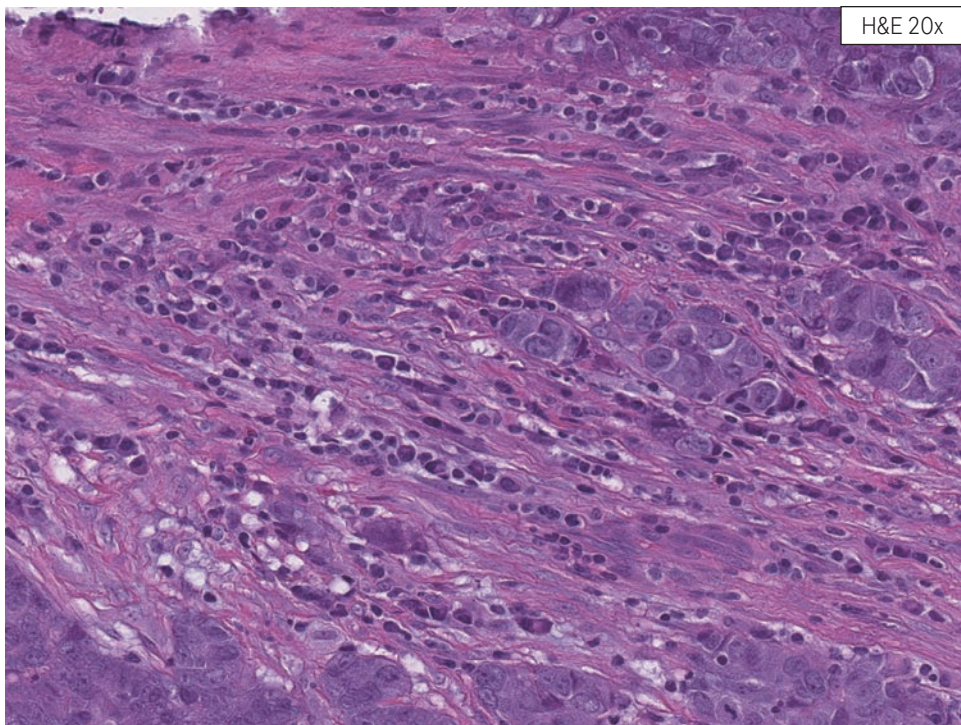
8. 管腔内マクロファージへの染色は、マクロファージが管腔を完全に満たし、腫瘍細胞と直接接触している場合を除き、含まれません。また、多核巨細胞および肉芽腫の染色も含まれません。

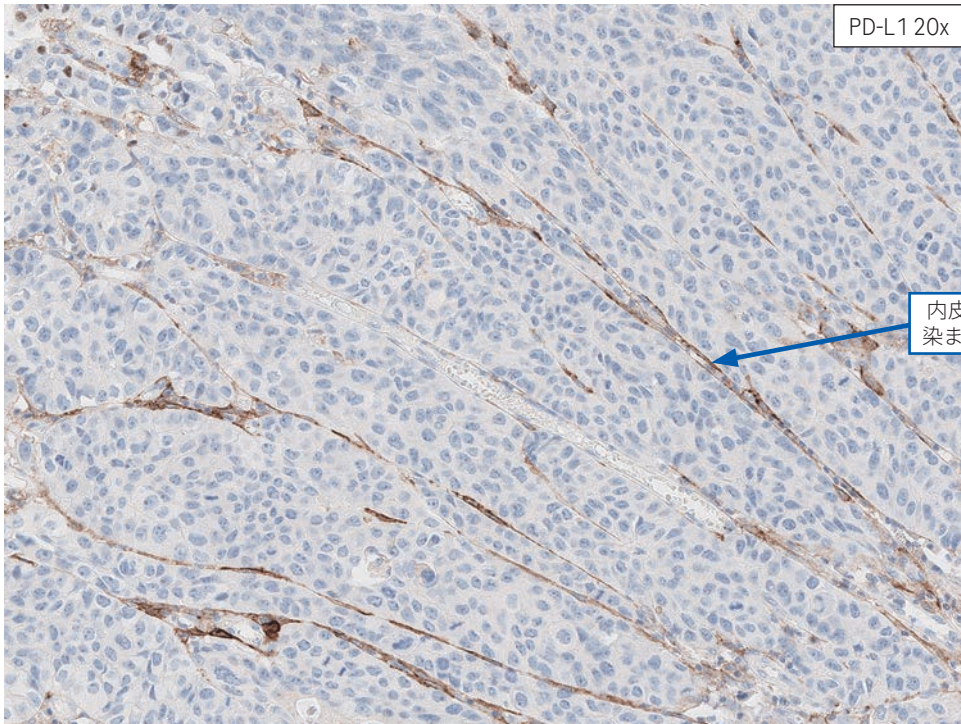
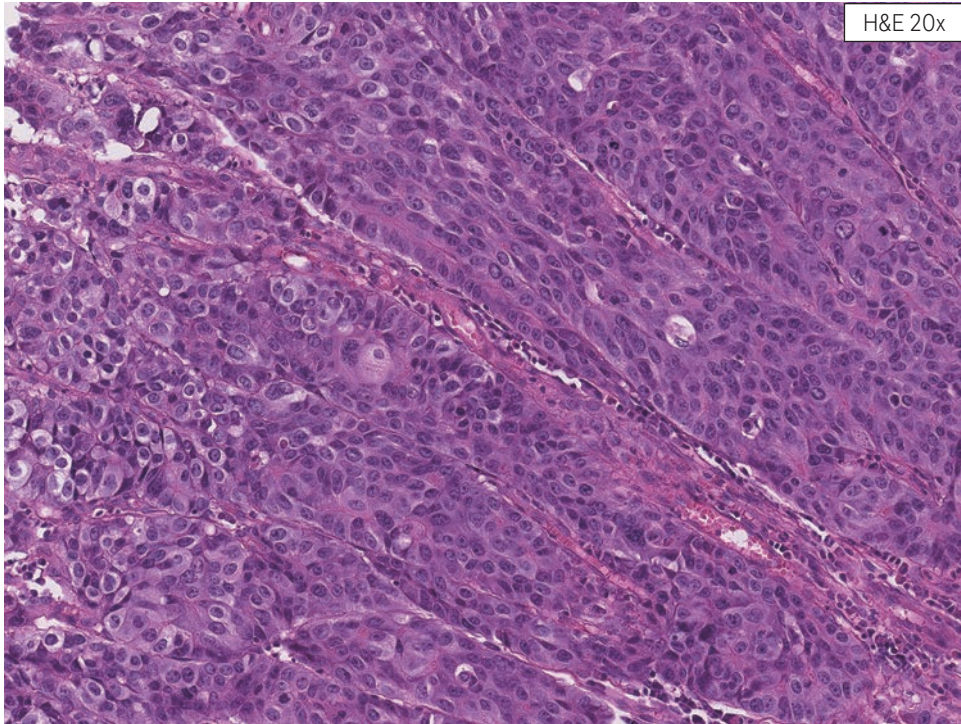


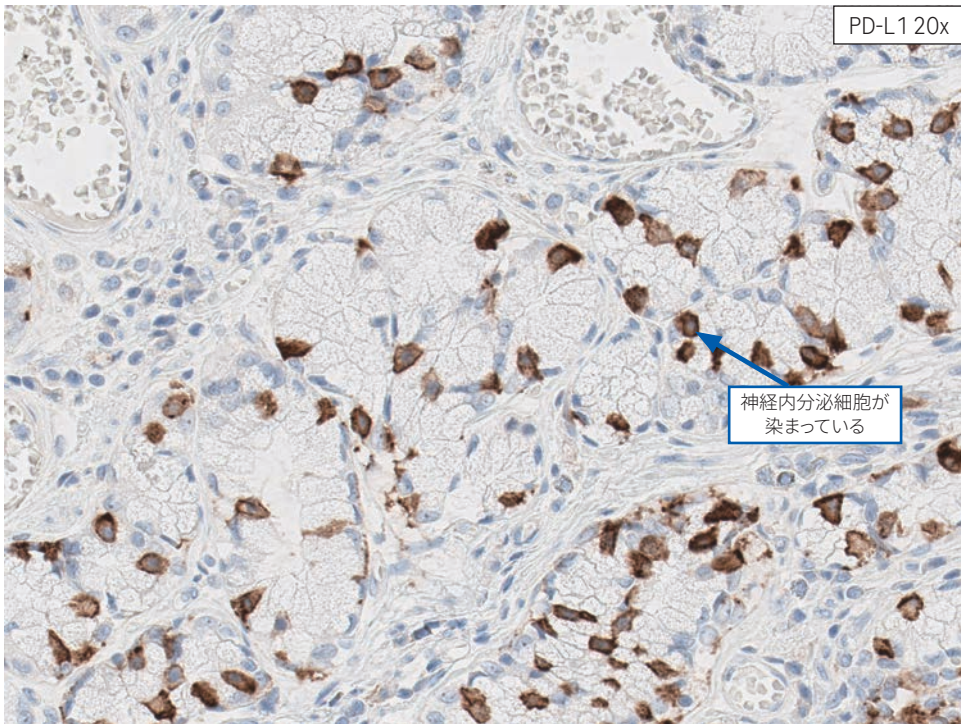
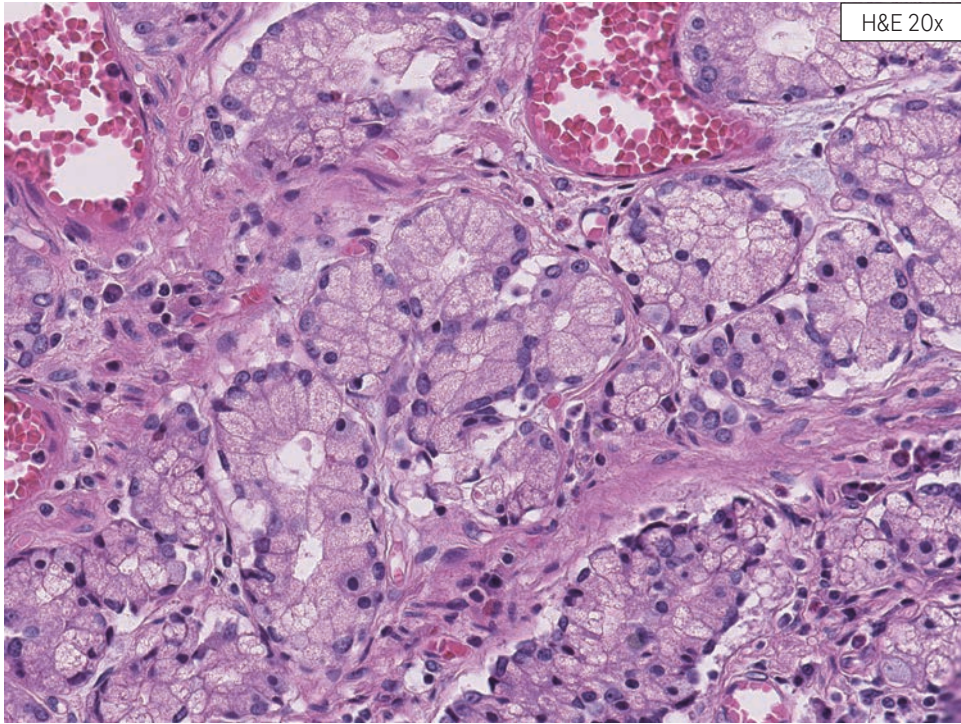
9. 腫瘍領域内に位置するリンパ球集簇の胚中心における腫瘍関連免疫細胞 (IC) 染色は、TAPスコアに含まれます。

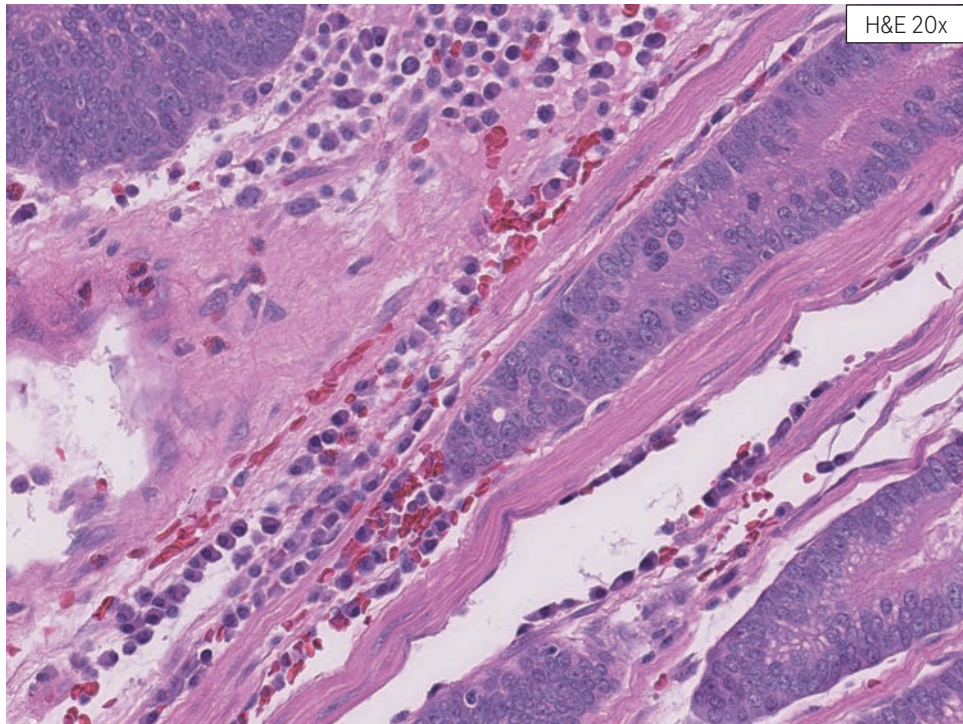


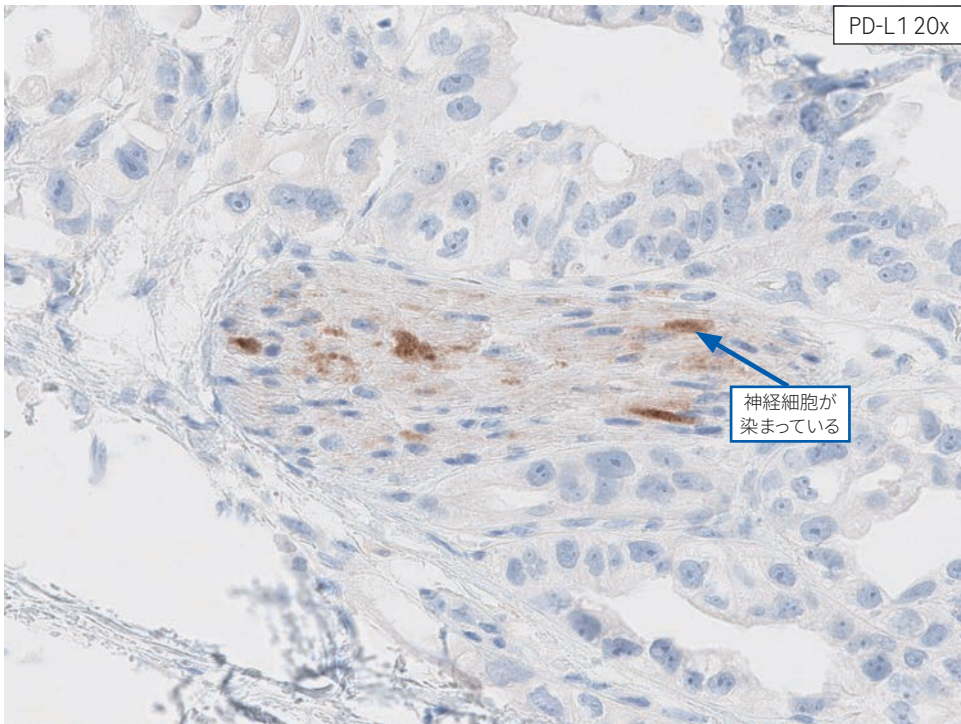
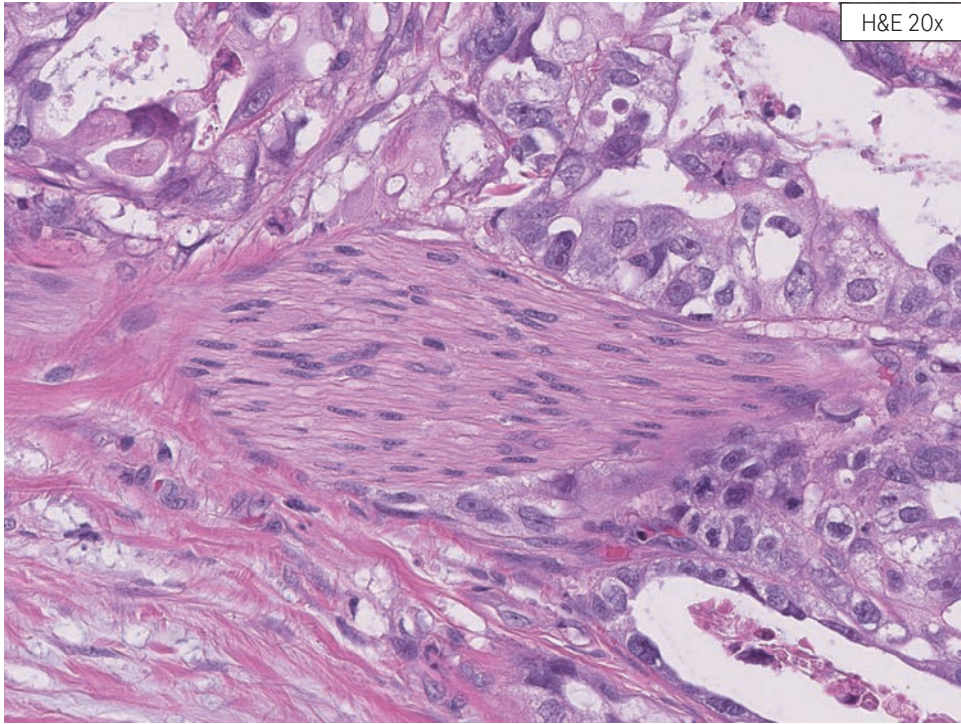
10. 線維芽細胞、内皮細胞、神経内分泌細胞、平滑筋、神経などの非腫瘍細胞で生じる特異的なオフターゲット染色を、スコアに含めないよう注意してください。PD-L1 陽性の免疫細胞は黒い矢印で示されています。

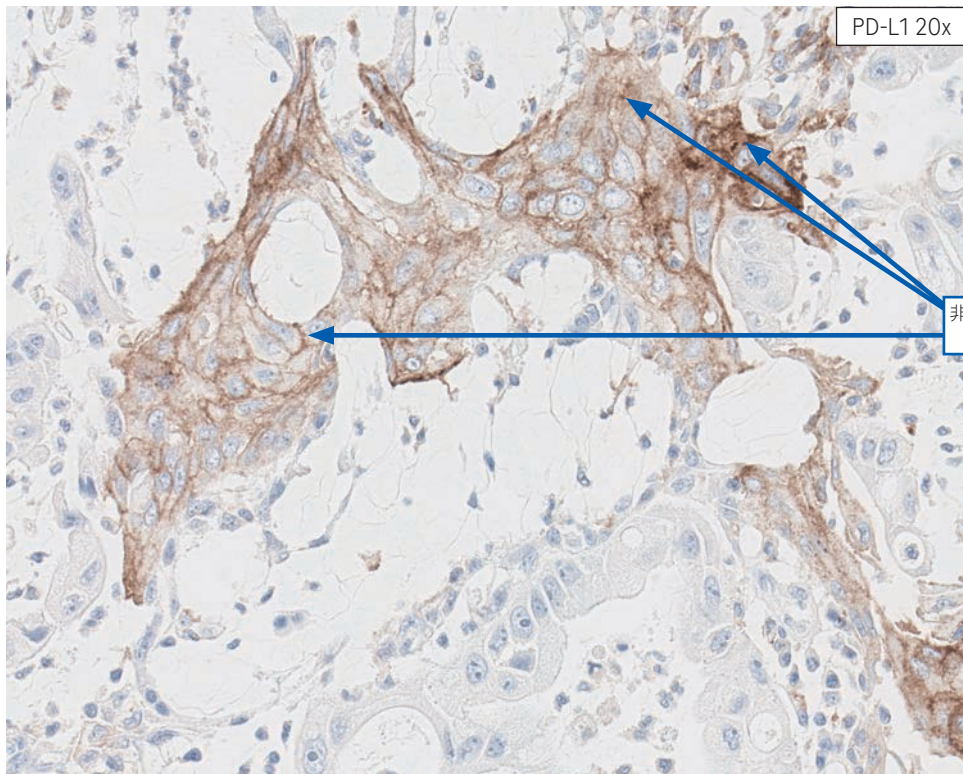
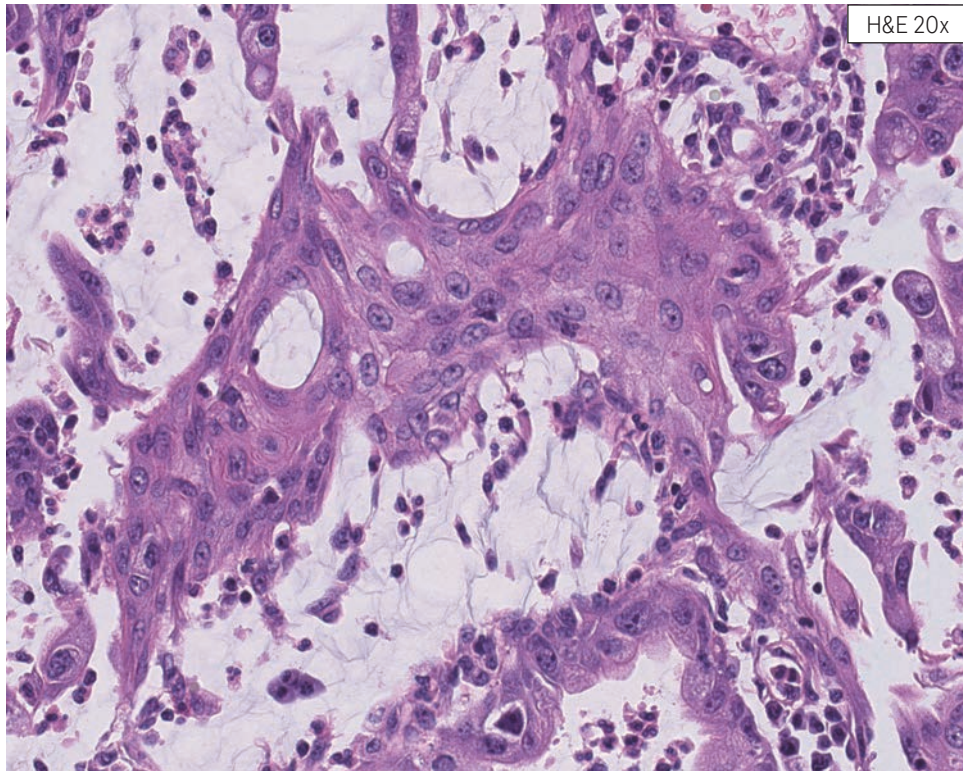












## 染色様式とバックグラウンド染色の許容基準

Table 2およびTable 3に記載された基準を用いて、各症例について組織形態および背景の許容性を評価してください。

Table 2: 形態の判定基準

解釈	顕微鏡観察結果
適合	対象とする細胞が問題なく観察されており、染色結果の臨床的評価が可能。
不適合	対象とする細胞が適切に検出されておらず、染色結果の臨床的評価が困難。

Table 3: バックグラウンドの許容基準

解釈	顕微鏡観察結果
適合	バックグラウンド染色によって、本来の検出対象の判定が妨げられない。
不適合	バックグラウンド染色によって、本来の検出対象の判定が妨げられる。

## コントロール

陽性と陰性両方の染色要素を含むヒト胎盤組織を、コントロール組織として使用することが推奨されます。ヒト胎盤組織では、細胞膜に中程度～強い均一な染色が認められ、トロホプラストの細胞質には弱～強い均一な染色が認められます。胎盤の基質(間質)および血管組織はPD-L1陽性を示さないため、胎盤組織におけるPD-L1陰性の細胞成分とみなされます。よって、胎盤の間質組織および脈管構造は、バックグラウンド染色の有無を評価するために使用できます。

陽性コントロール組織には、患者検体と同様の方法で固定・処理された新鮮な剖検・生検・手術検体を使用して、ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 染色を実施するたびに、陽性コントロールとして一緒に染色してください。この陽性コントロール組織は、検体処理および染色の全工程をモニタリングするために使用できます。

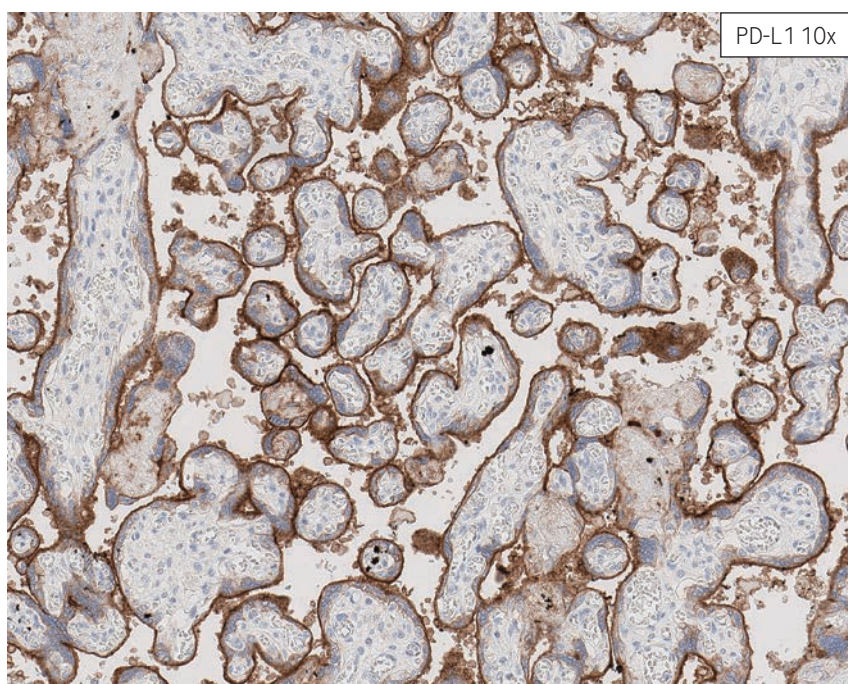
患者検体と異なる固定方法・処理方法でコントロールが用意された場合、試薬や染色のコントロールとして使用できませんが、プレアナリシス(固定や組織の処理)のコントロールとすることはできません。トロホプラストにおける中程度～強い均一な膜染色、および胎盤間質と脈管構造における染色がみられないことが確認できれば、ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)染色が適切に行われ、装置が正常に機能したことが確認できます。陽性組織コントロールは精度管理のみに使用すべきであり、患者検体の臨床診断を補助するために使用しないでください。

ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) で染色されたヒト胎盤組織コントロールの許容基準は、[Table 4](#)に記載されています。

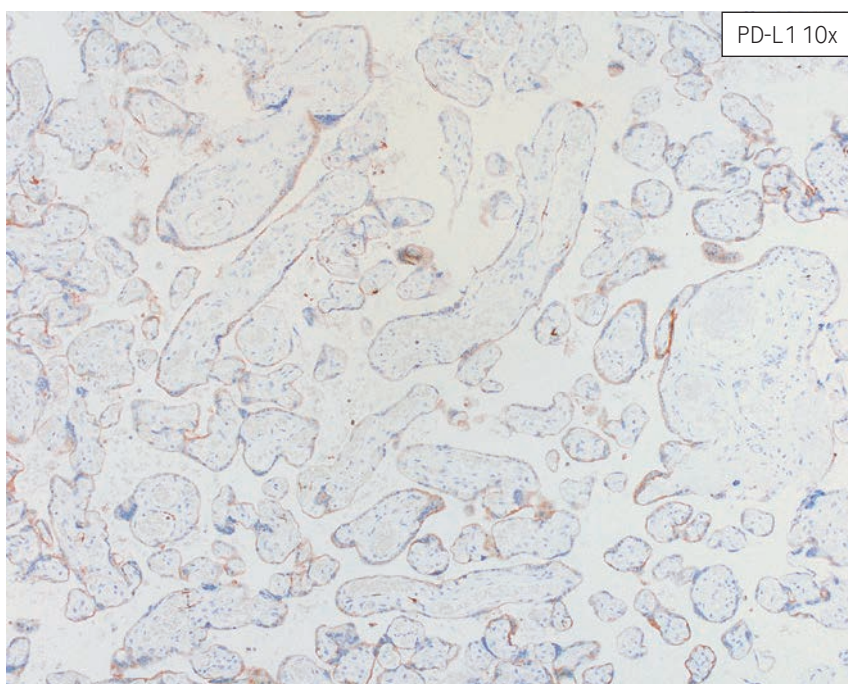
**Table 4: 胎盤組織コントロールの評価基準**

解釈	染色態度
適合	トロホプラストの膜に中程度～強い均一な染色が見られ、胎盤間質および血管には染色が認められない。
不適合	トロホプラストにおける膜染色が弱く均一である、および/または胎盤間質および血管組織内での特異的染色が認められる。

精度管理用コントロール組織 (胎盤) における適切な染色パターン



精度管理用コントロール組織 (胎盤) における不適切な染色パターン



## 検査フロー

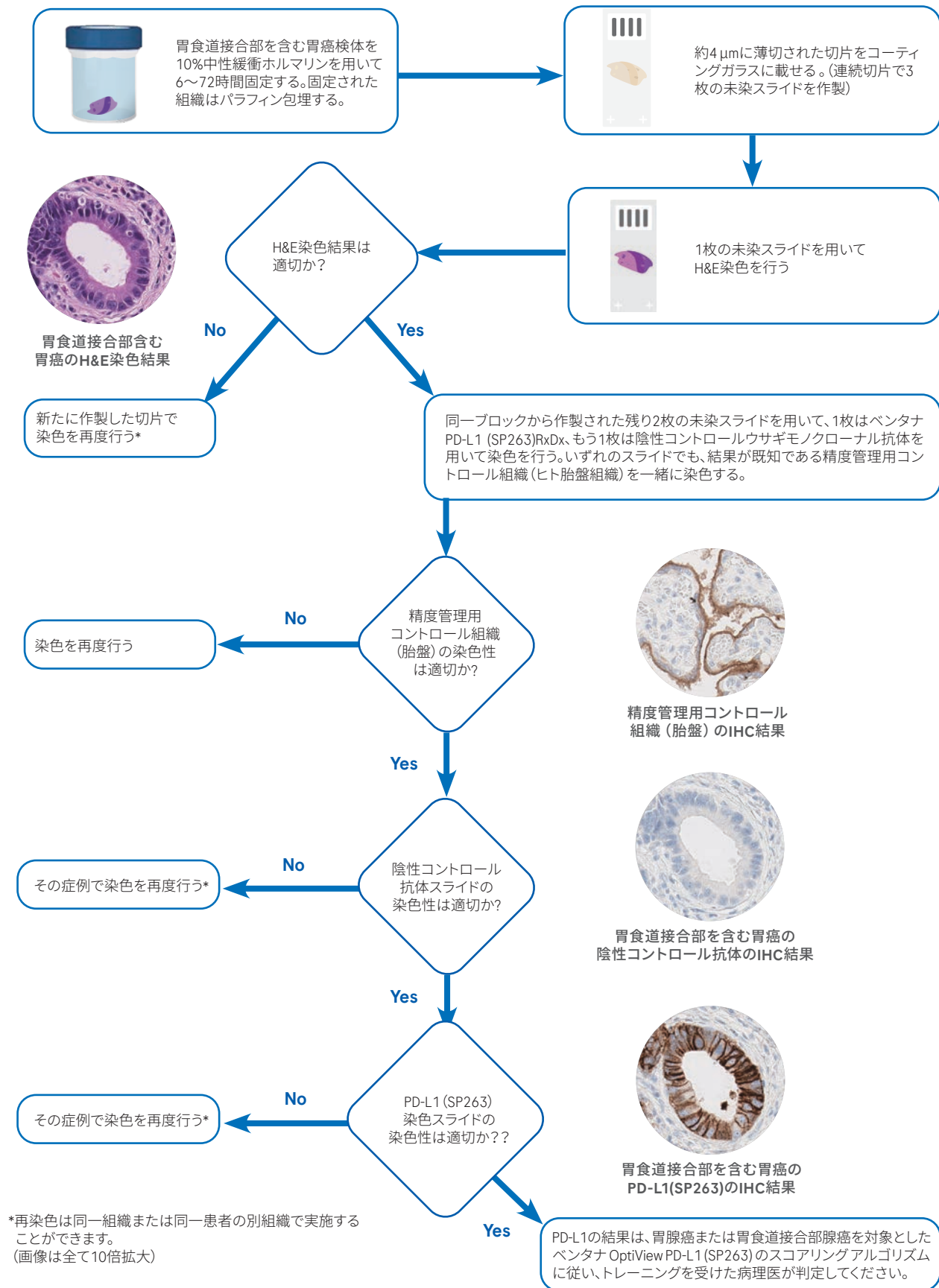
染色には、各症例につき3つの連続組織切片が必要です。1つ目はH&E染色用、2つ目は陰性コントロール抗体である「陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体」用、3つ目はベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 染色用の連続組織切片です。H&E標本の評価により患者検体が不適切であると判断された場合は、新たな検体を採取し、ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) で染色する必要があります。

胎盤間質および血管系に染色が認められず、トロホプラストにおいて中程度～強い均一なPD-L1膜染色を呈することが事前に確認済みのヒト胎盤組織をコントロールとして使用してください。各ランが有効とみなされるためには、ヒト胎盤組織コントロールにおいて陽性要素と陰性要素の両方が、(Table 4)に基づき適切に染色されている必要があります。

非特異的染色を評価し、結果の解釈を補助するためには、すべての検体について、「陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体」で染色されたスライドを確認する必要があります。

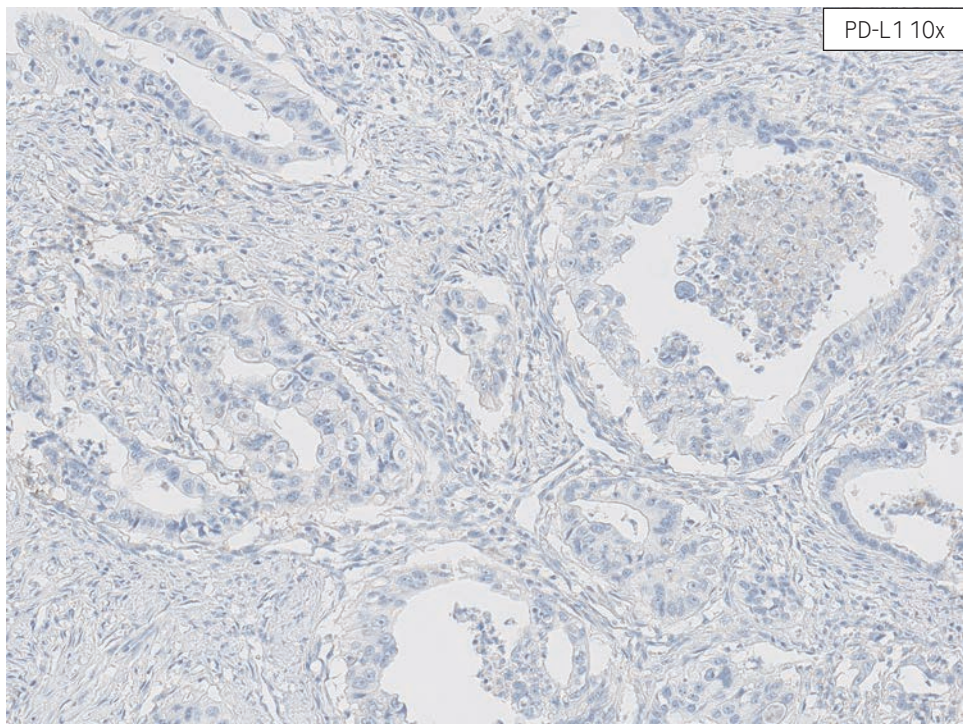
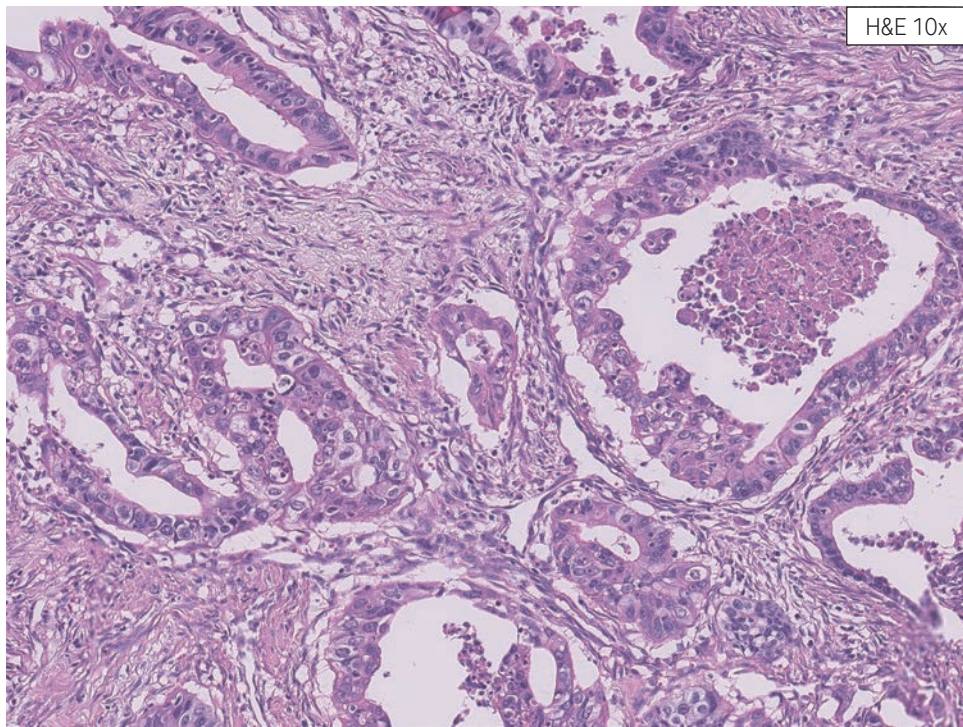
PD-L1染色標本スライドは、トレーニングを受けた病理医によって評価される必要があります。胎盤組織コントロールスライドまたは「陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体」染色スライドのいずれかが不適格である場合、患者検体を再染色する必要があります。再染色は、状況に応じて同一組織または同一患者の別組織を用いて行うことができます。ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) 染色スライドが「評価不能」であるとは、壊死、組織の欠損、またはアーチファクトが原因で、染色の反応性を判定できない状態を意味します。

## 検体フロー

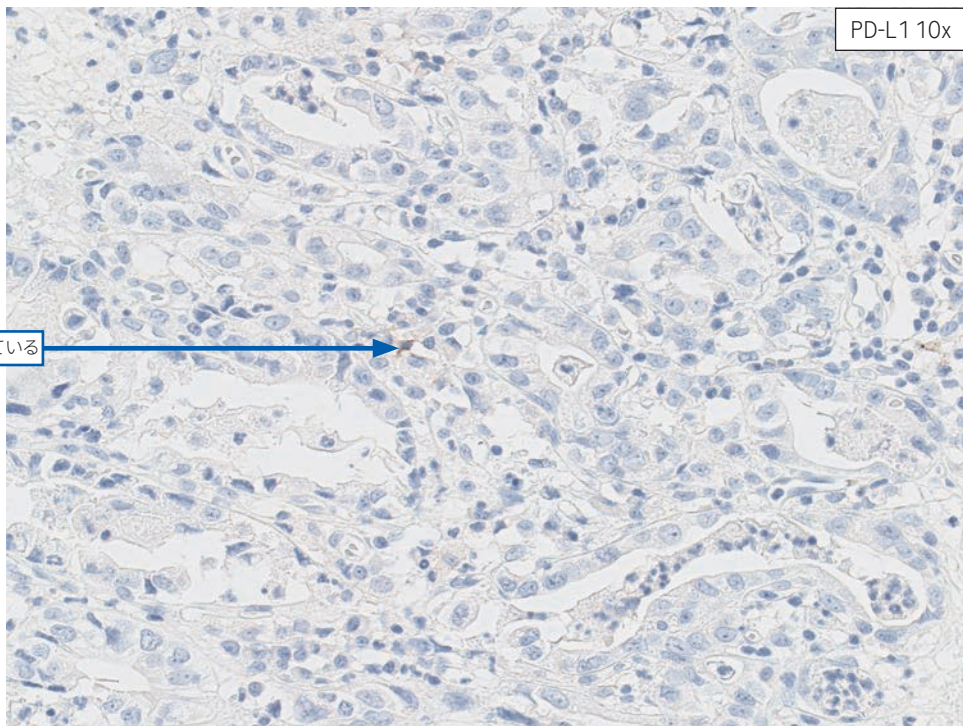
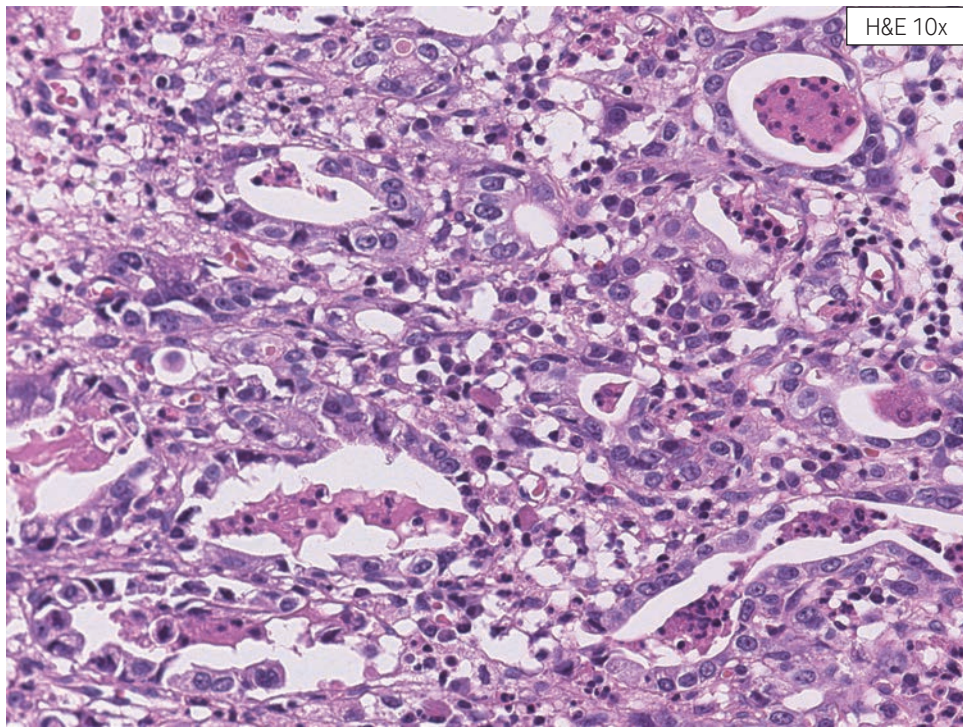


## 参考画像

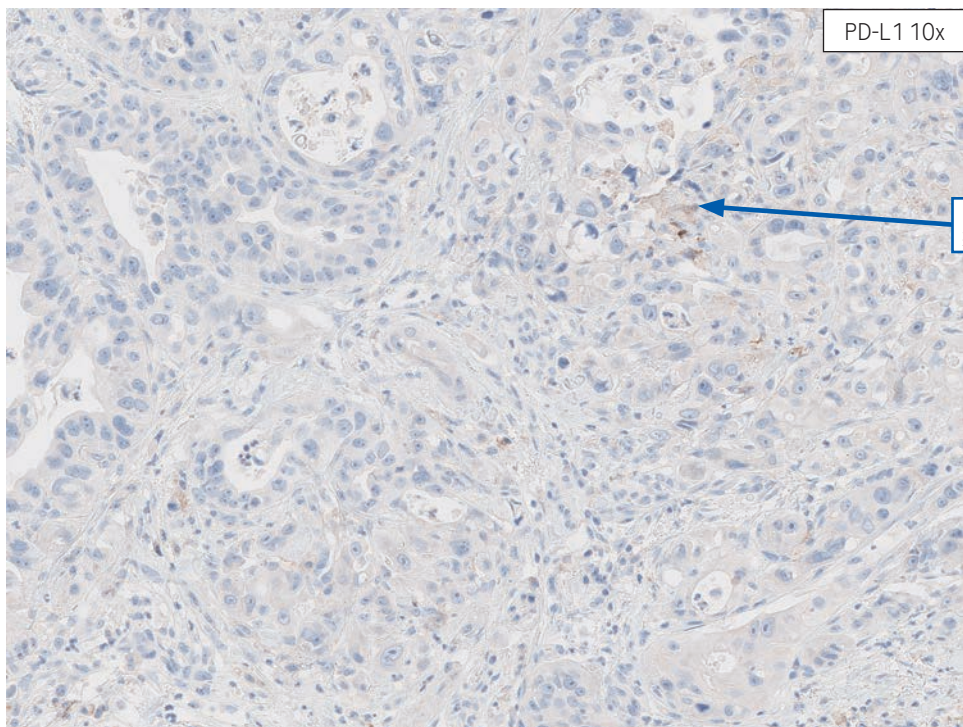
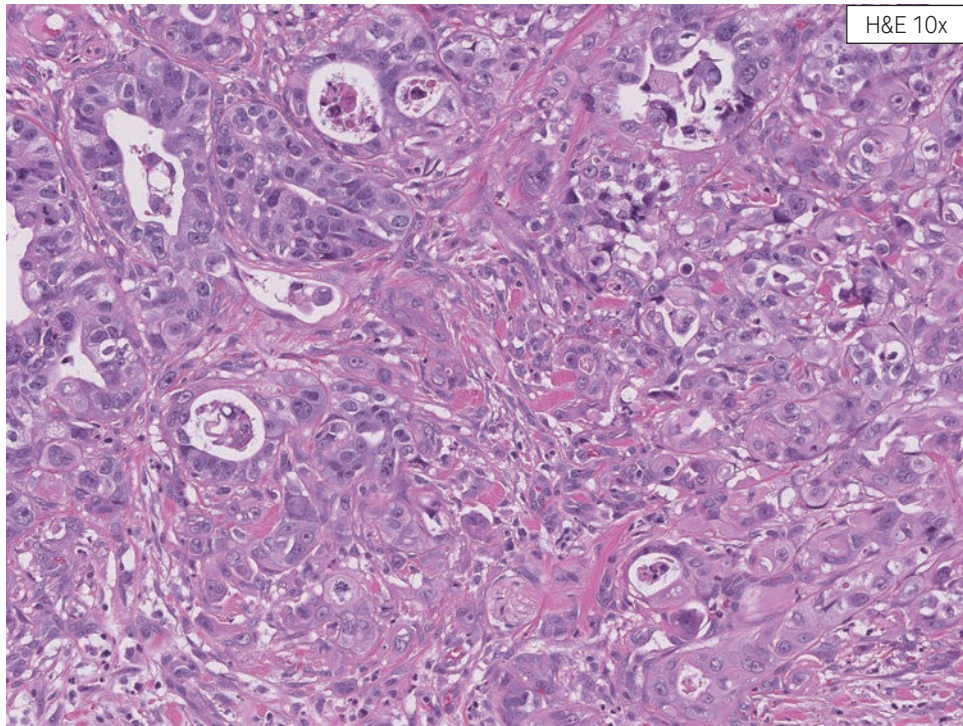
### 症例紹介



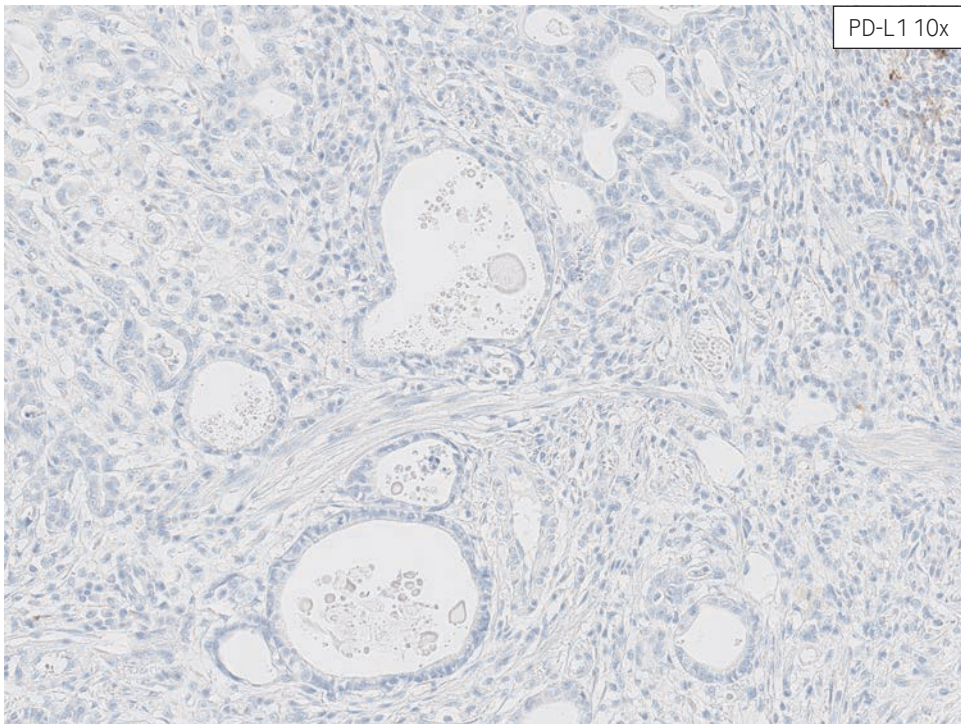
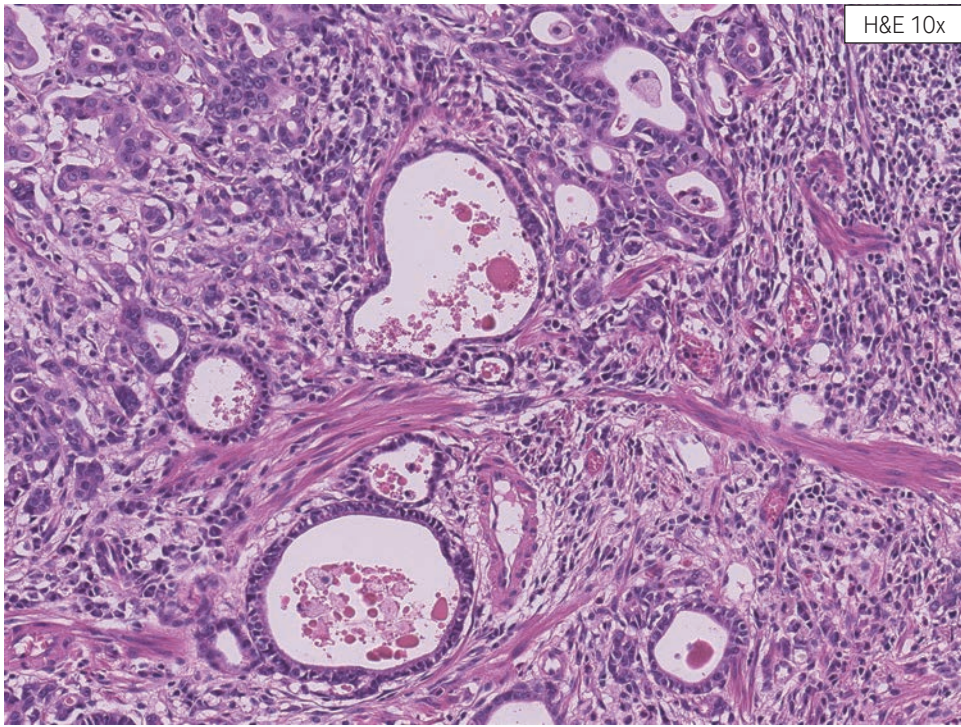
症例 1: TAP score = 0%.



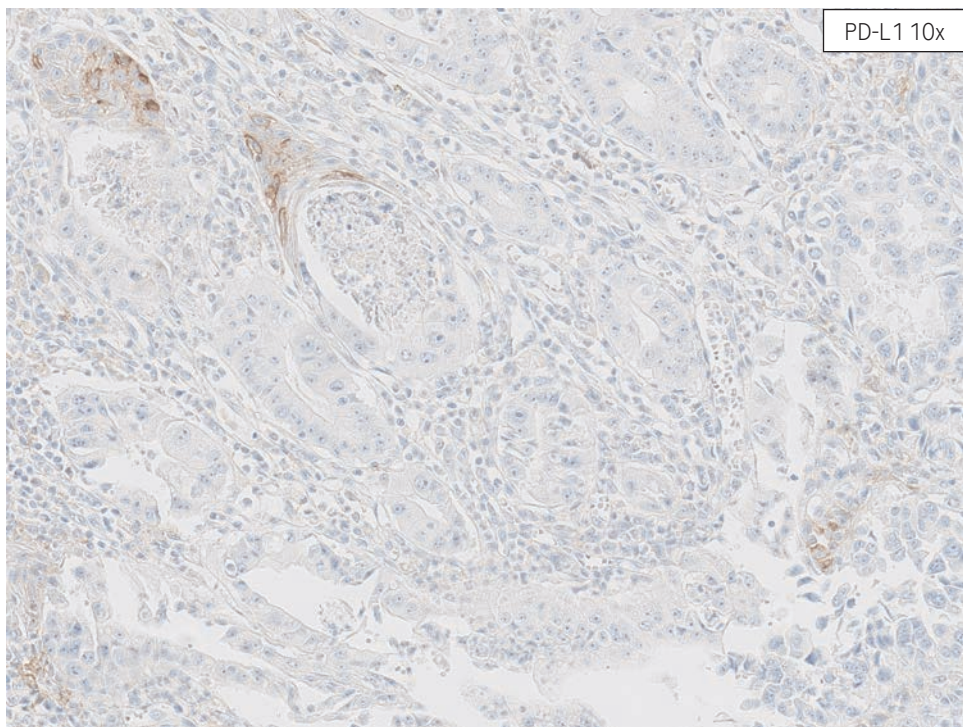
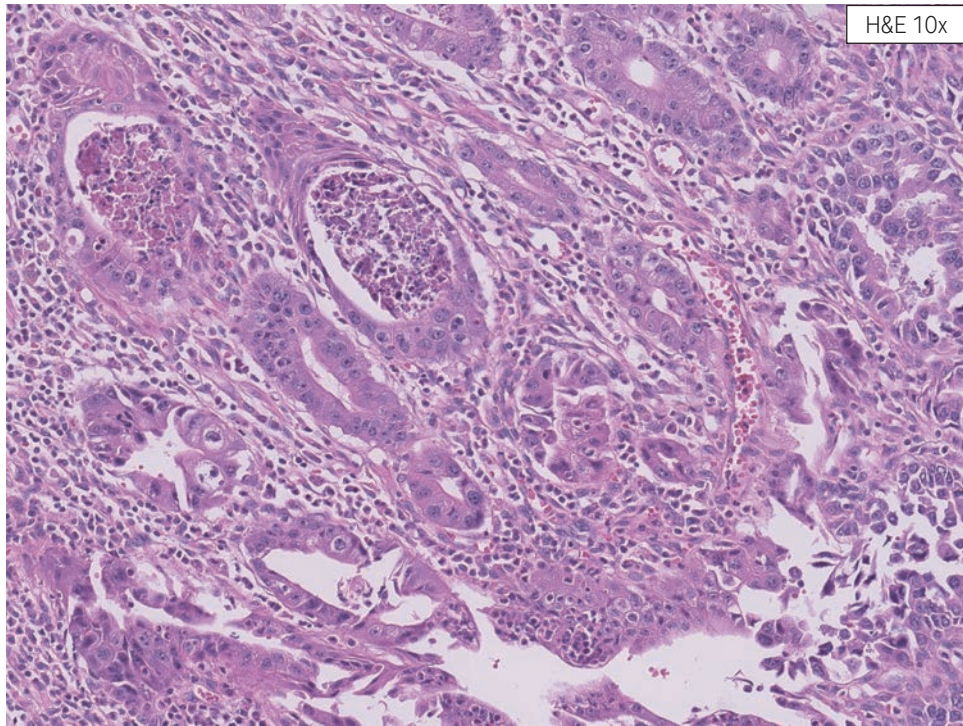
症例 2: TAP score < 1%.



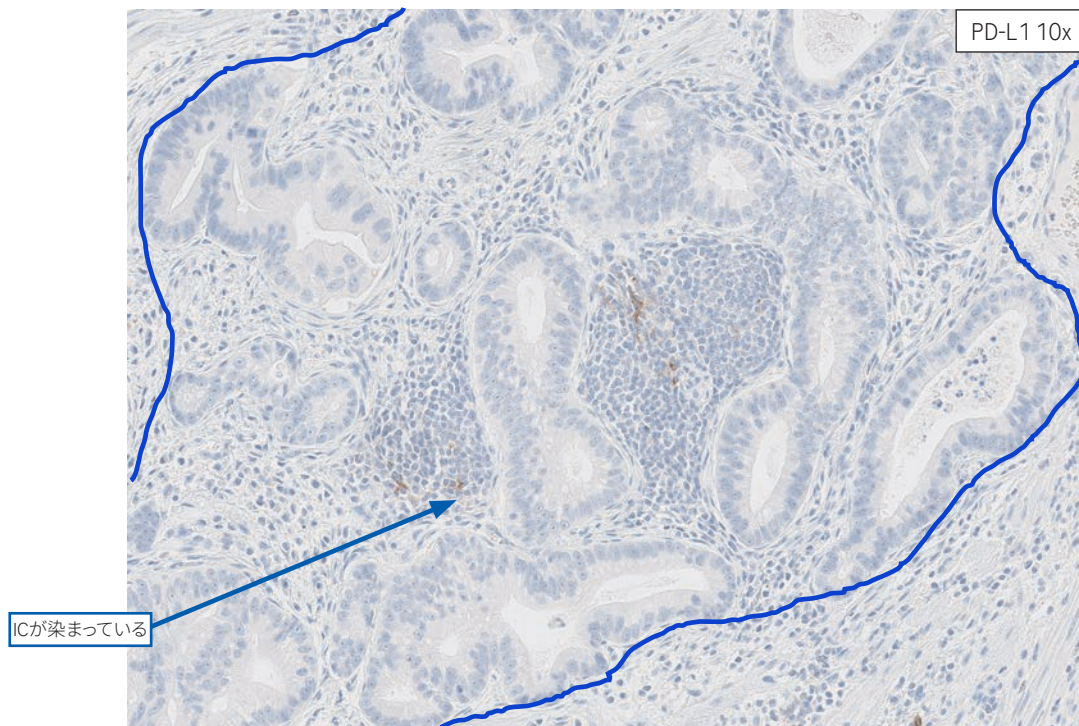
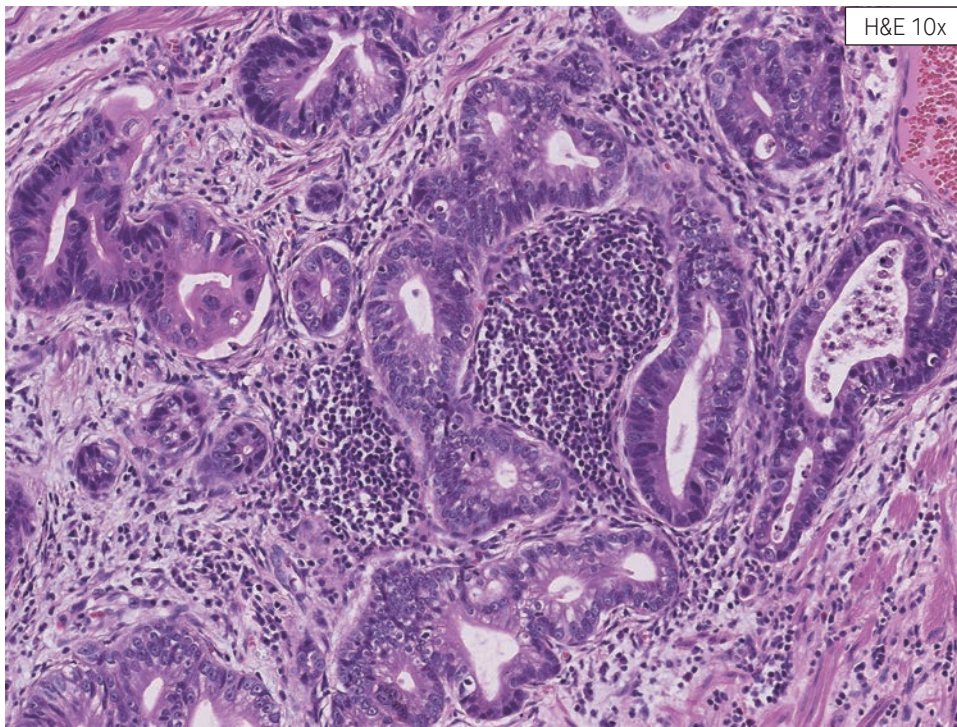
症例 3: TAP score < 1%.



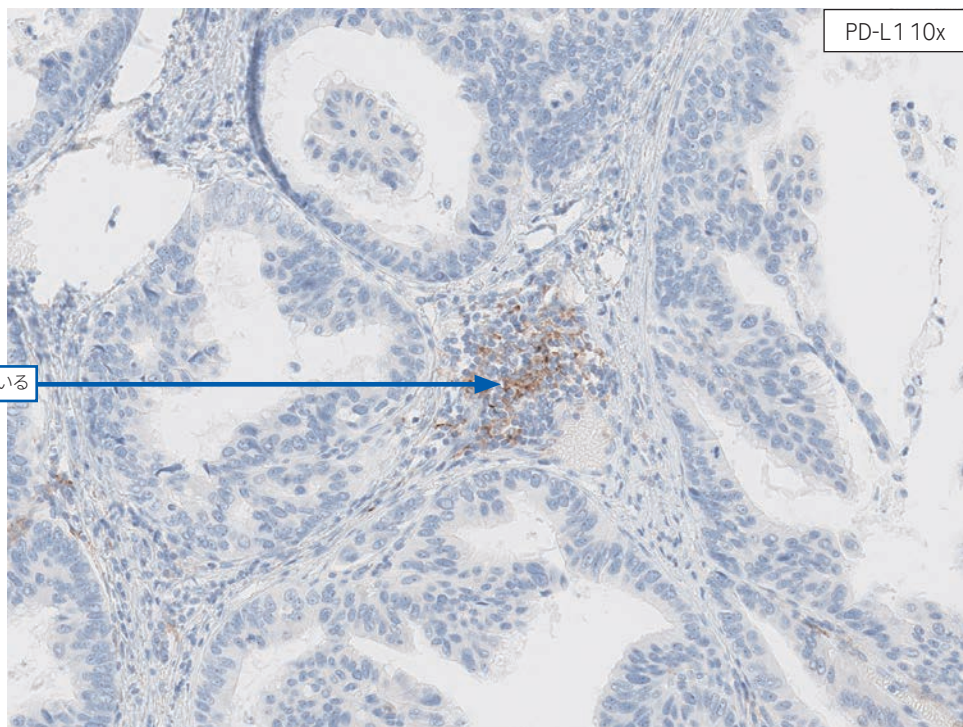
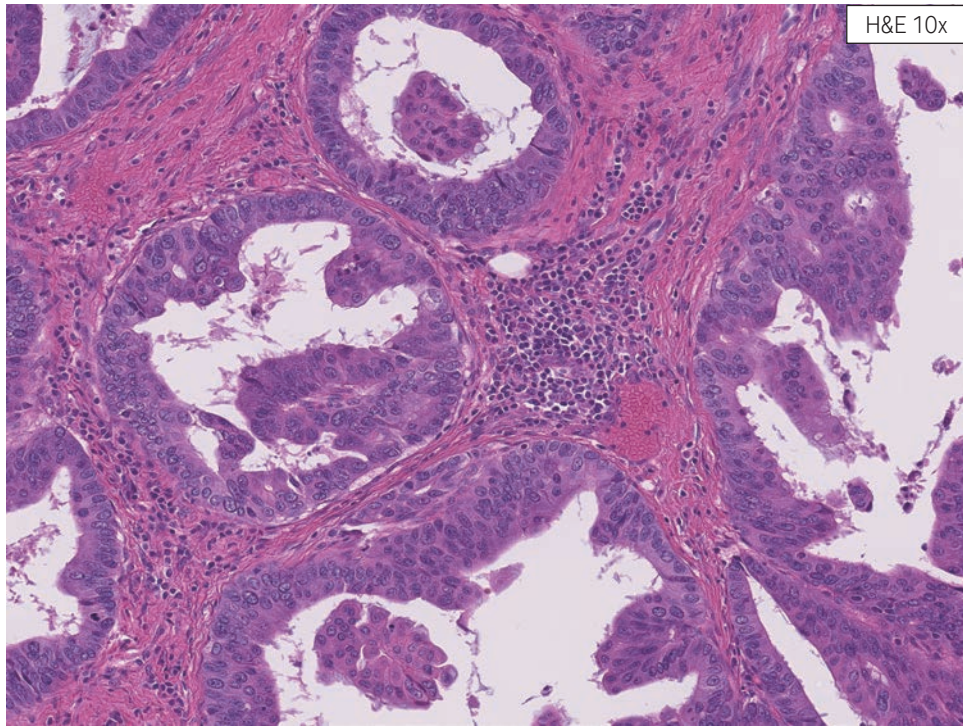
症例 4: TAP score < 1%.



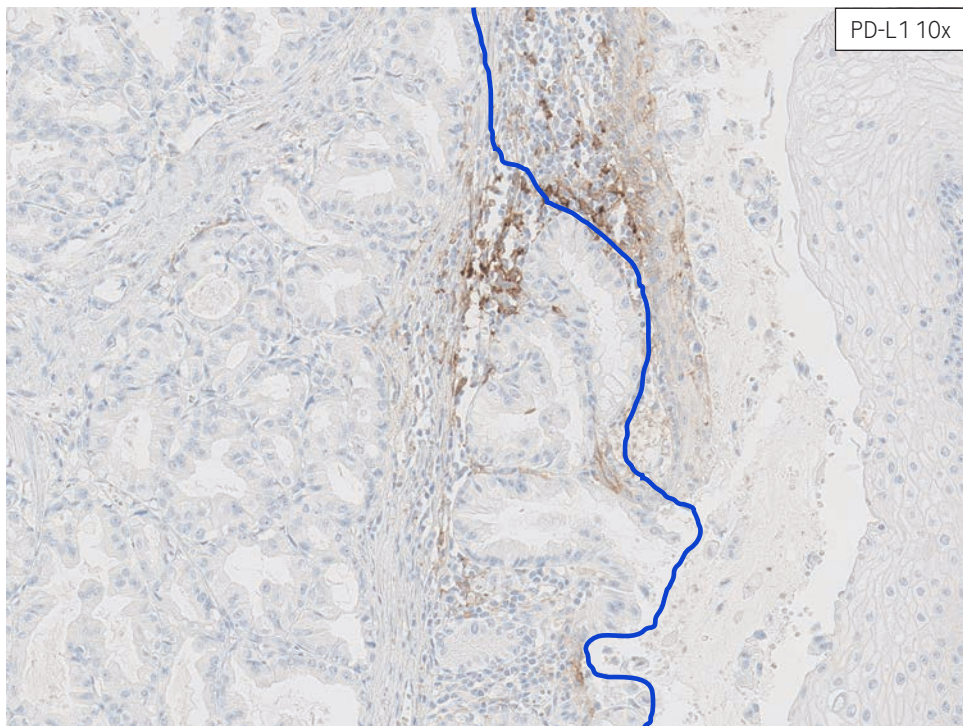
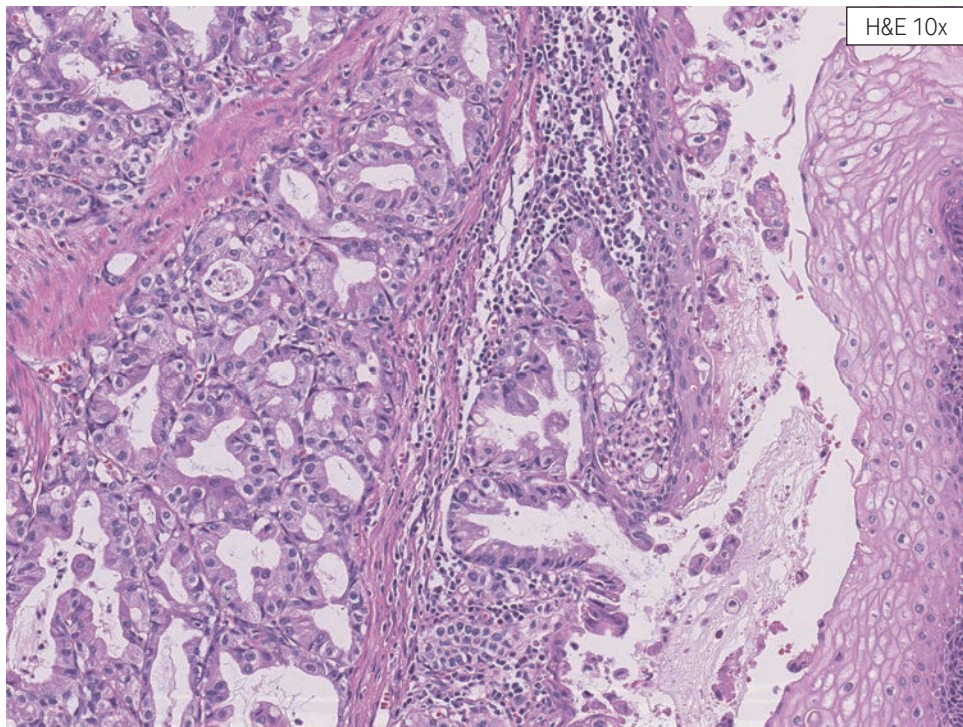
症例 5: TAP score <1%.



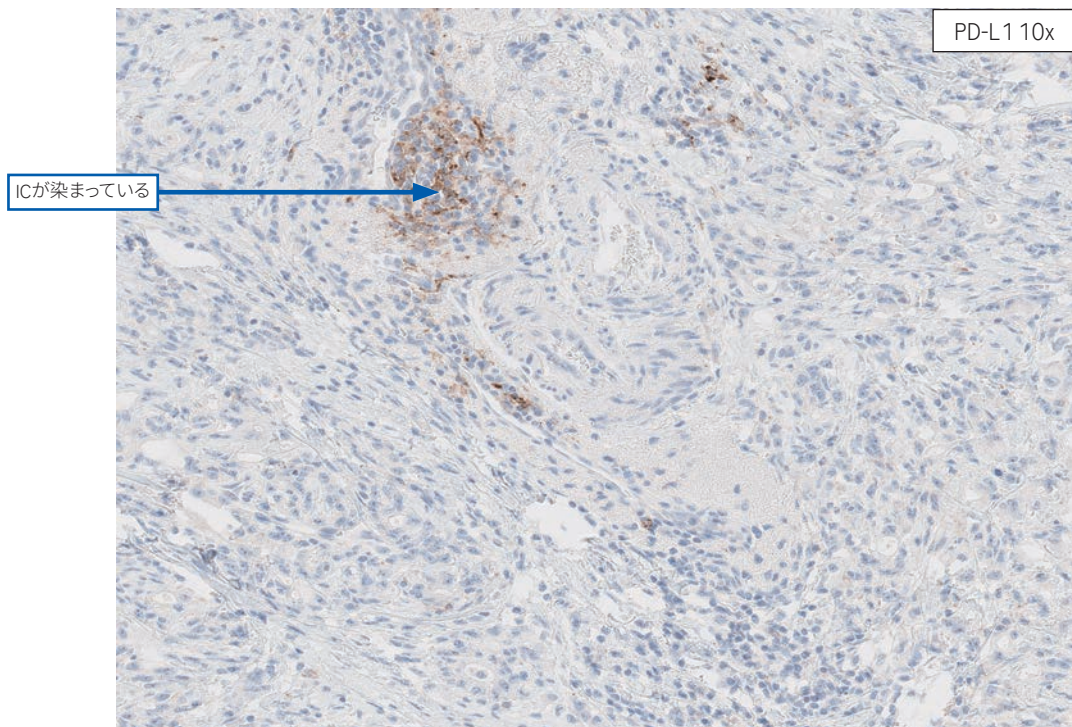
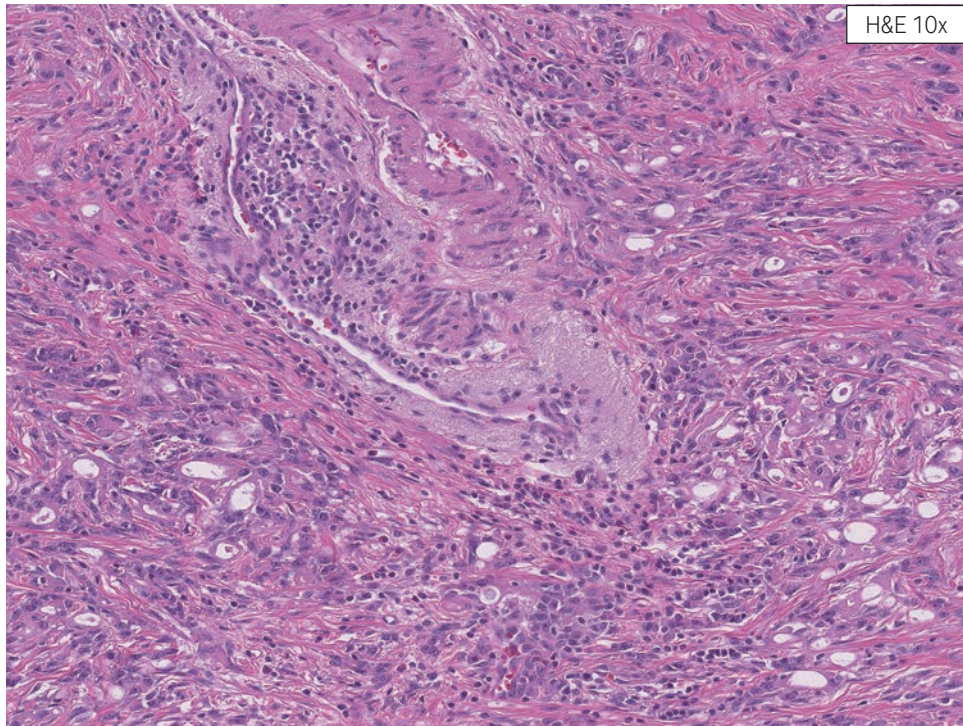
症例 6: TAP score = 1%. 線は腫瘍領域の左右の境界を示しています。



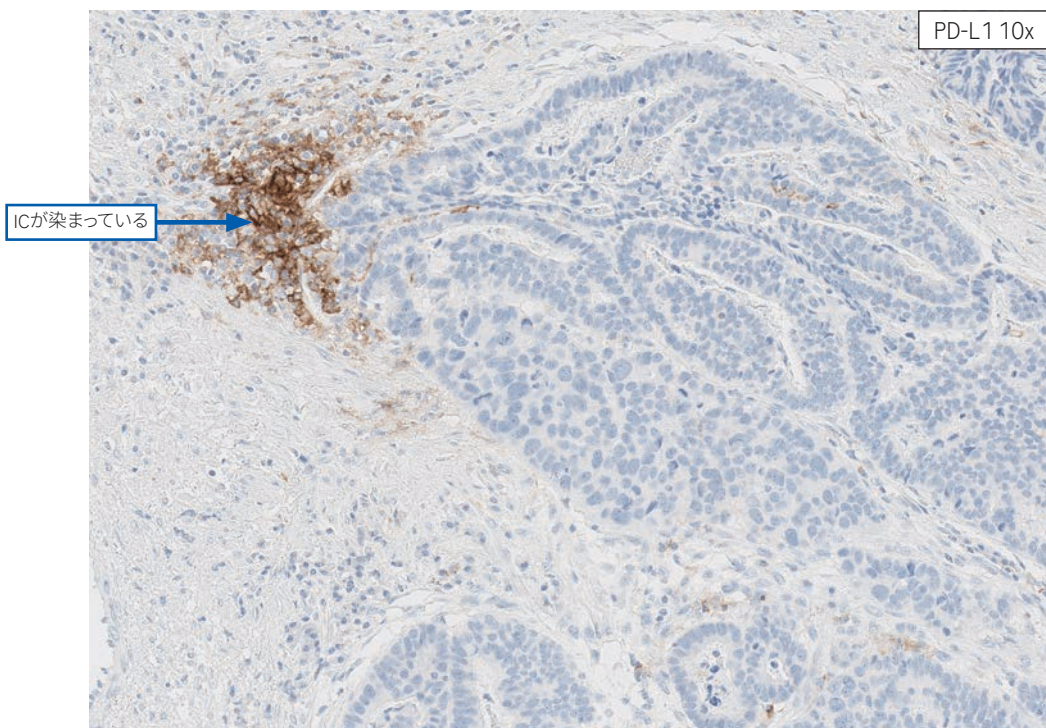
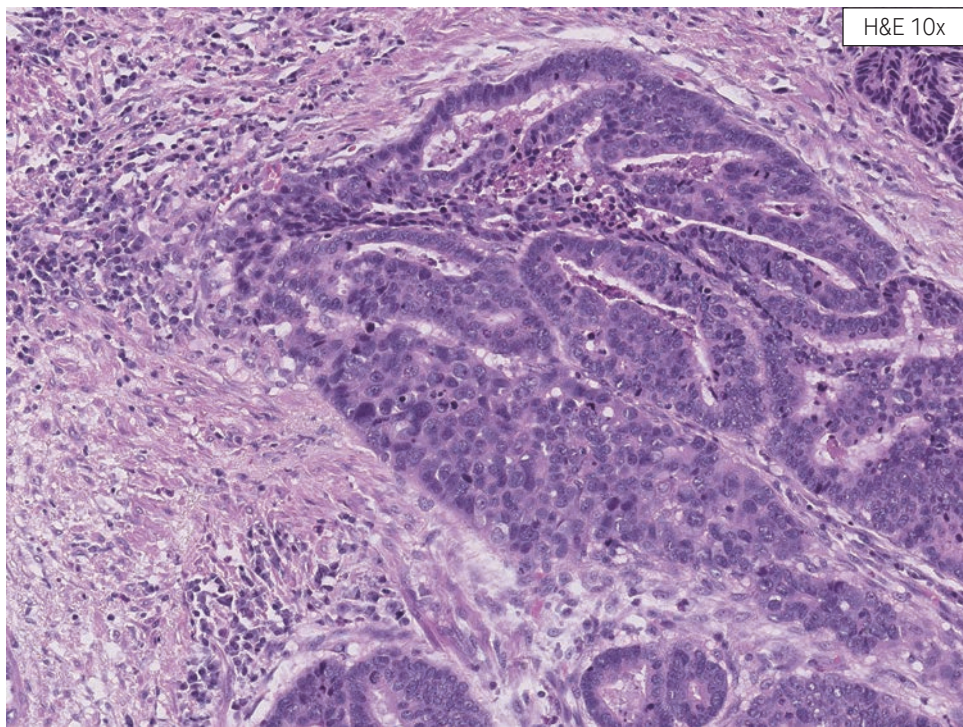
症例 7: TAP score = 2%.



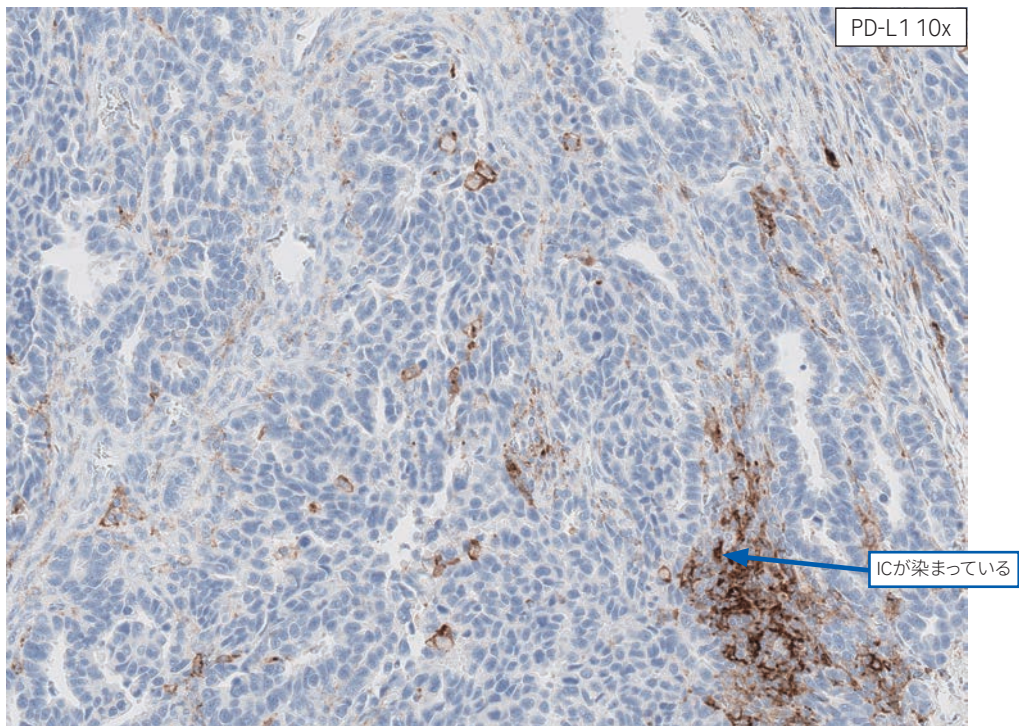
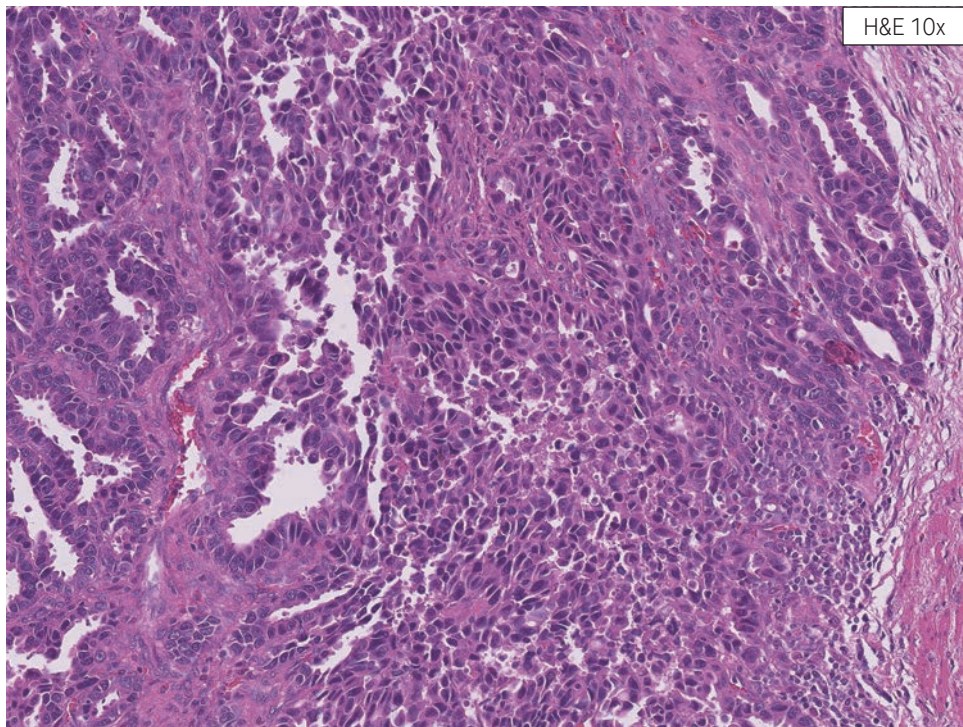
症例 8: TAP score = 2%. 線は腫瘍領域の右端を示しています。



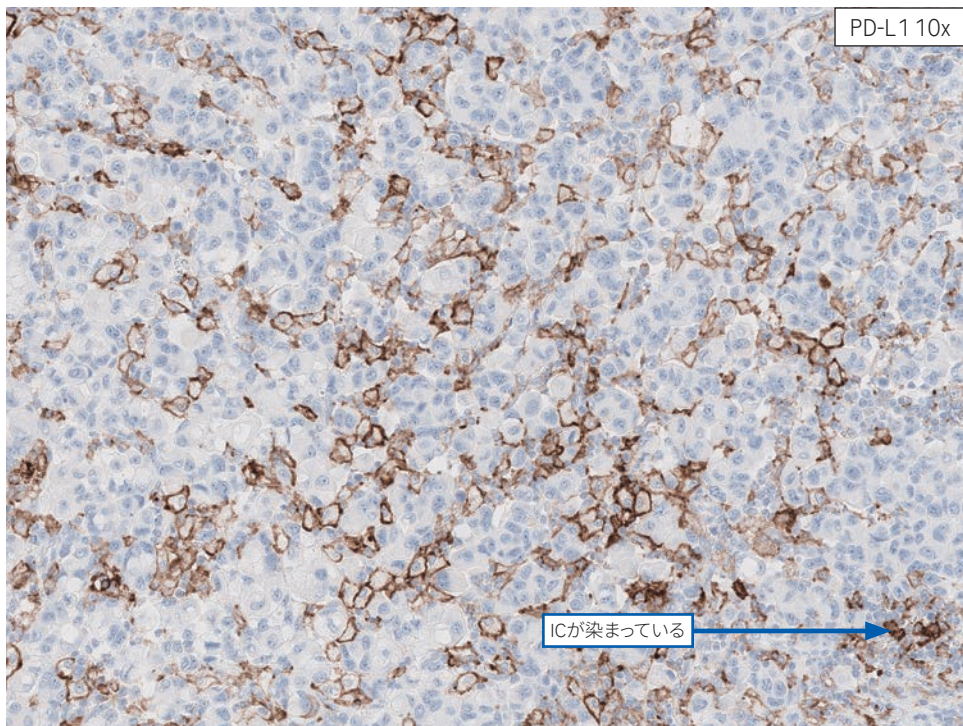
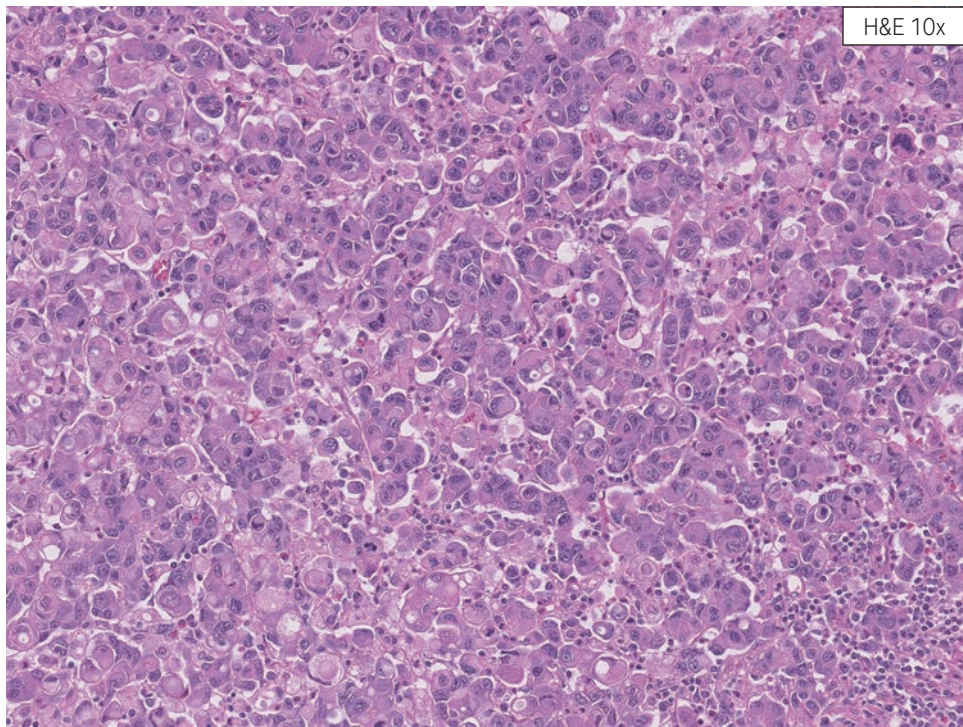
症例 9: TAP score = 3%.



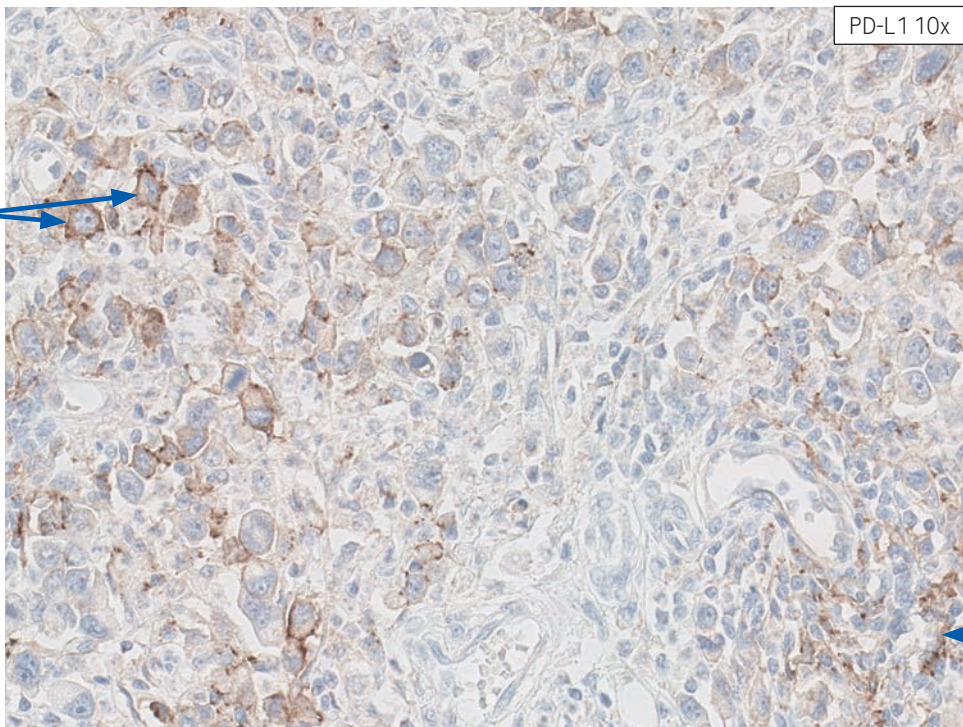
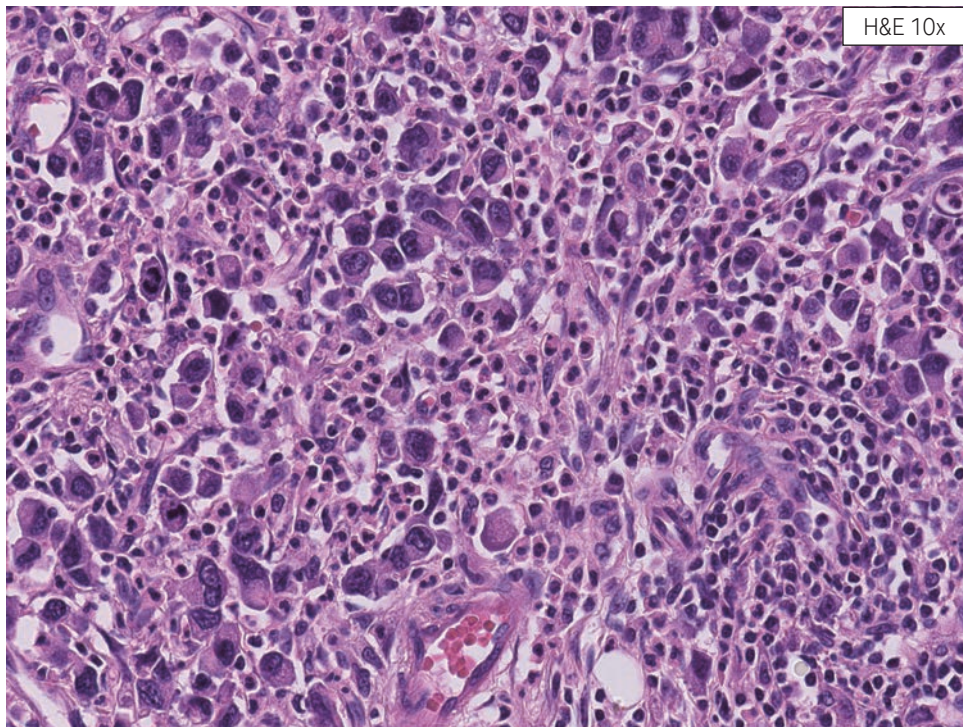
症例 10: TAP score=5%.



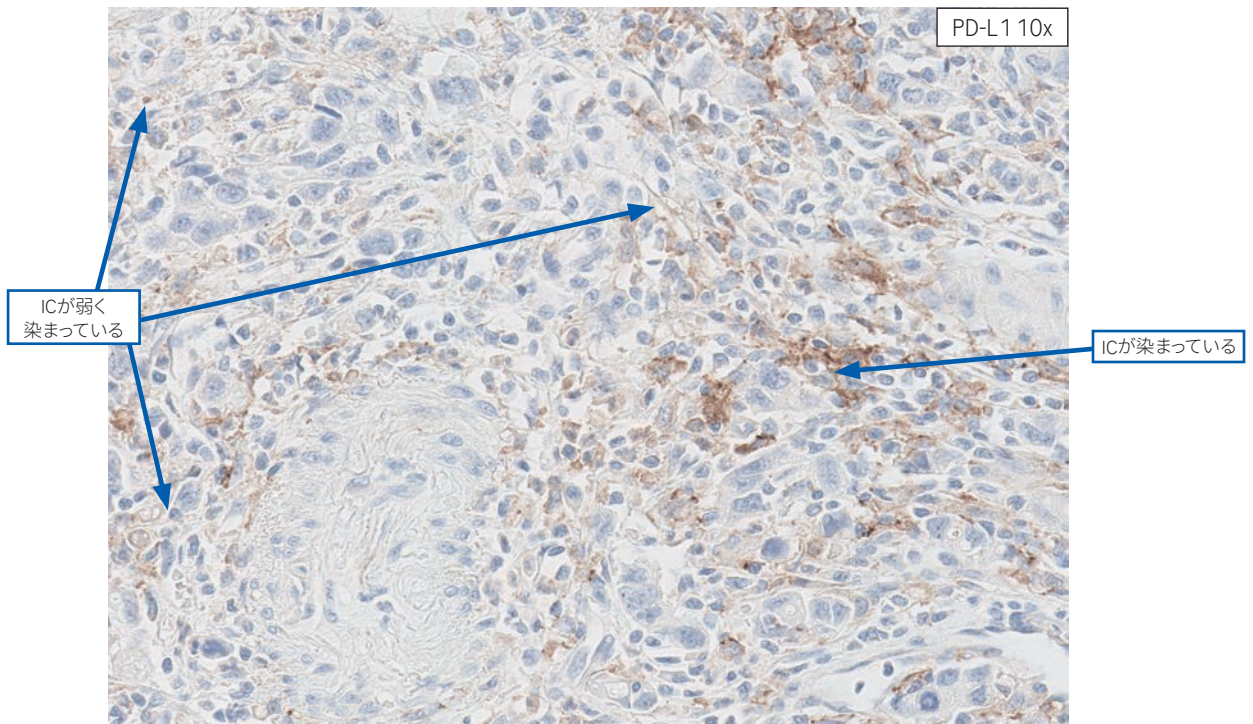
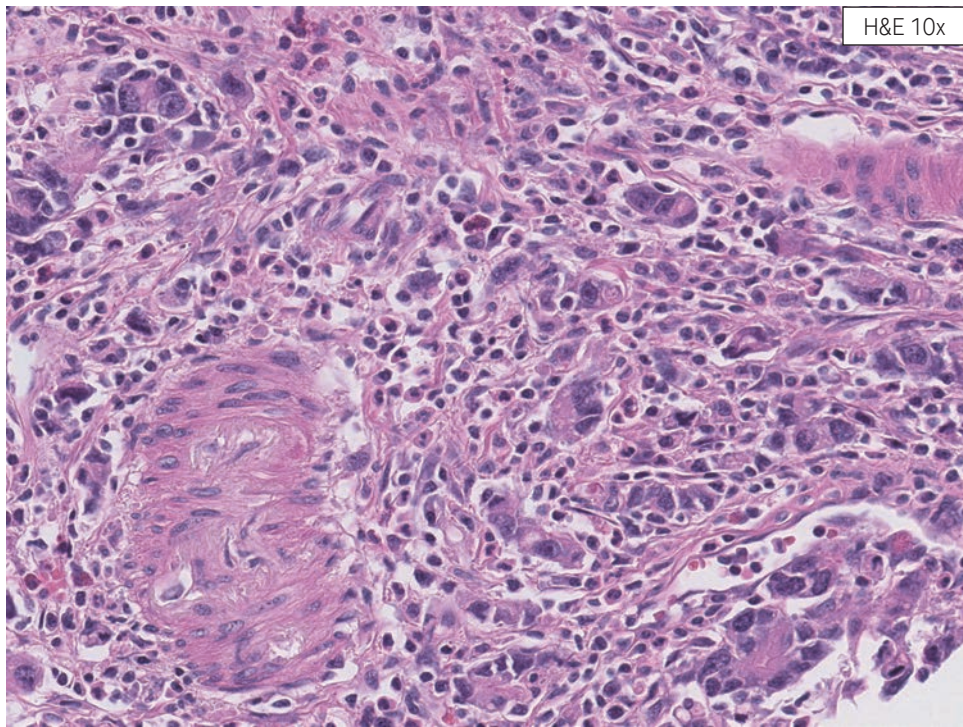
症例 11: TAP score = 7%.



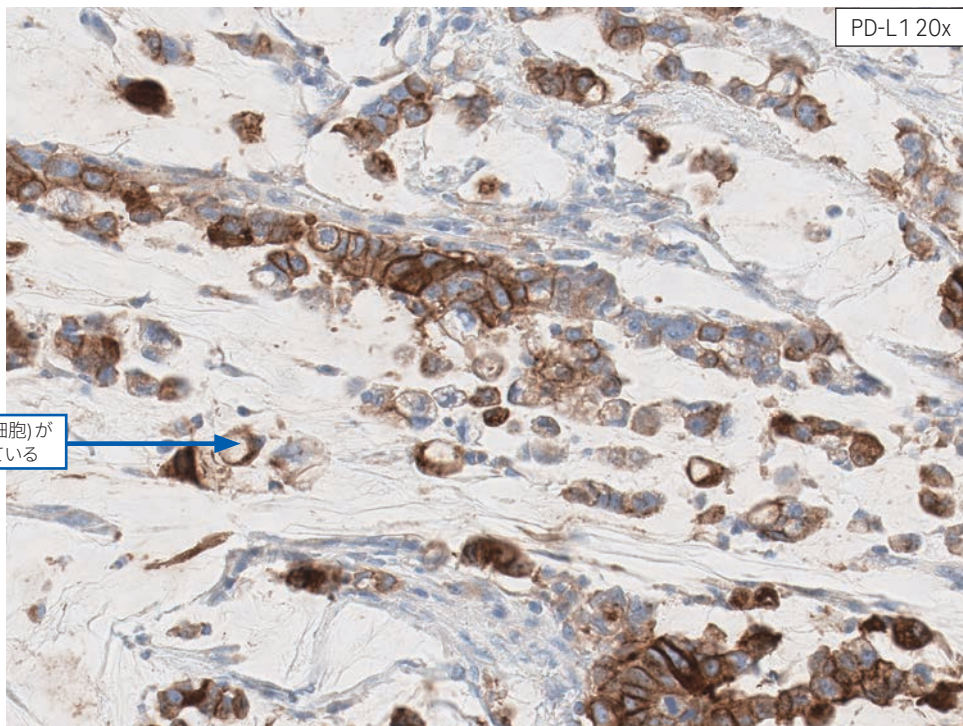
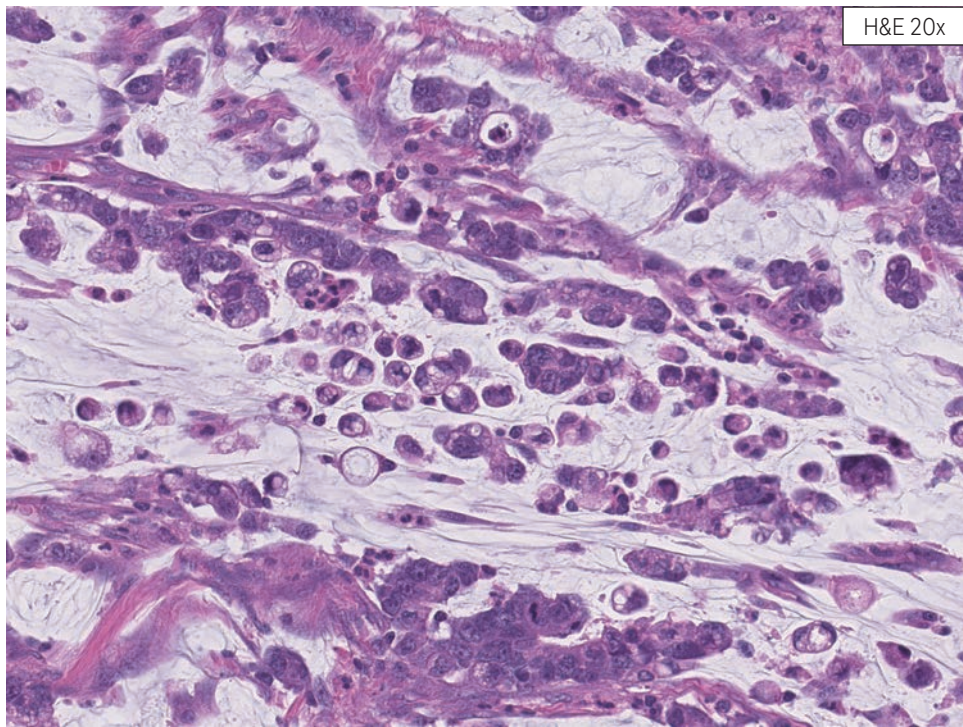
症例 12: TAP score = 15%.



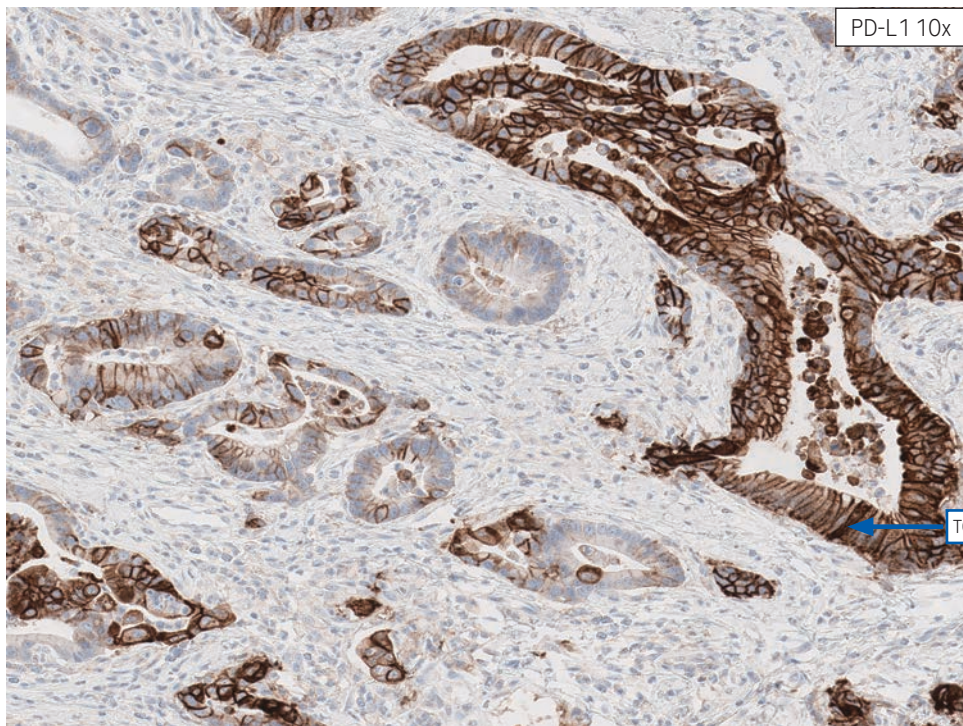
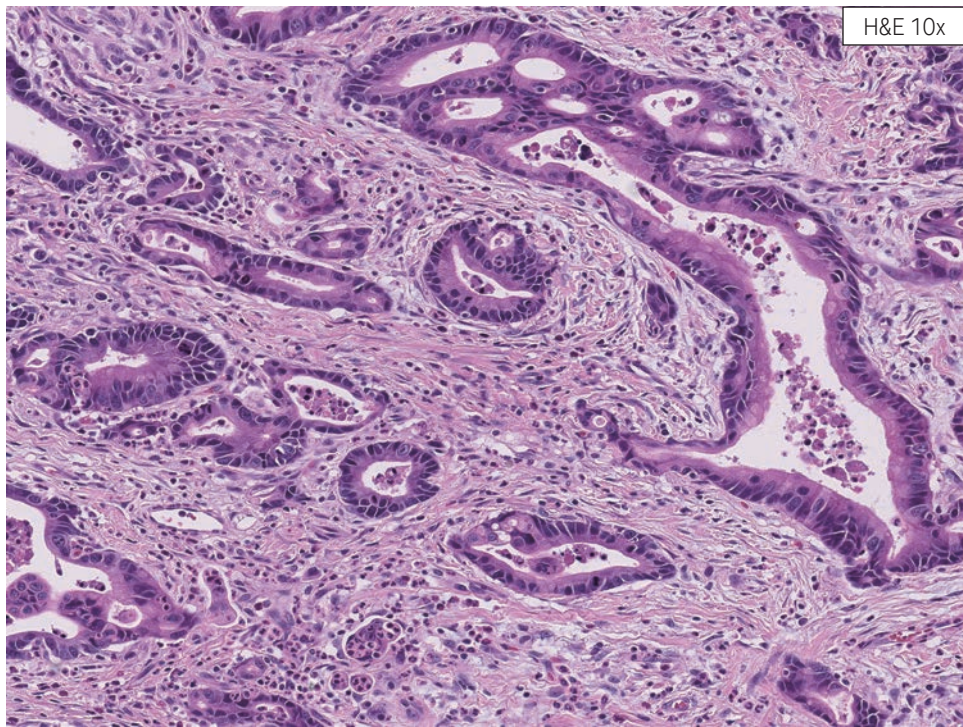
症例 13: TAP score = 20%.



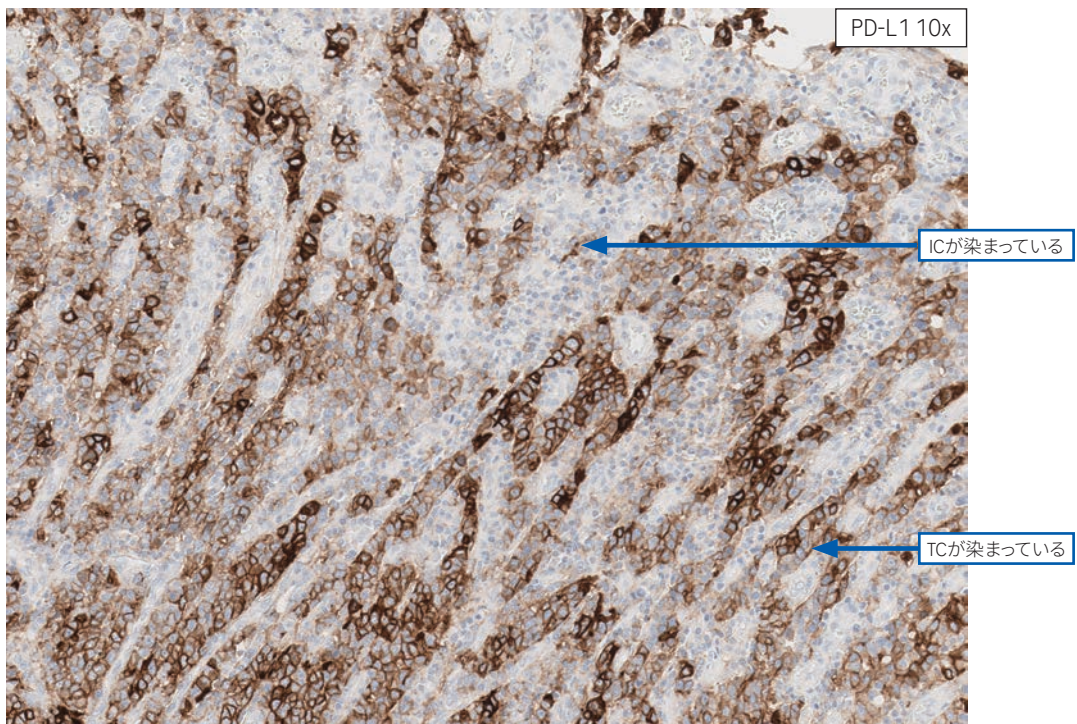
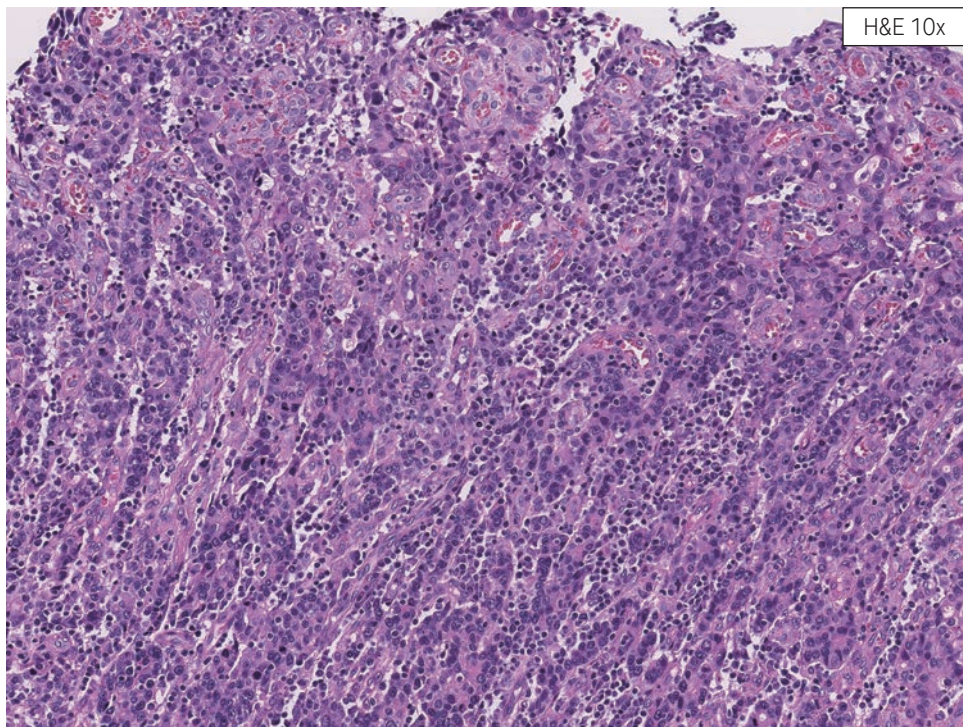
症例 14: TAP score = 20%.



症例 15: TAP score = 25%.



症例 16: TAP score = 40%.



症例 17: TAP score = 70%.

## 判定に苦慮する症例

様々な染色パターンや形態学的特徴により、腫瘍細胞 (TC) の細胞膜や免疫細胞 (IC) において染色の解釈や定量化が困難な場合があります。以下の問題により、特に判定が困難な症例もあります：

- **腫瘍領域の判定が難しい場合**

一部の胃癌または胃食道接合部腺癌、特にびまん性組織型を示す症例では、腫瘍領域の定義が困難な場合があります。その一例の画像を以後のページに示します。

- **腫瘍細胞：「弱い細胞質染色」なのか「弱い細胞膜染色」なのか**

一部の検体では、腫瘍細胞 (TC) の細胞質への染まりが弱く、低倍率では腫瘍細胞 (TC) の細胞膜への染まりと混同される場合があります。このため、ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263) で染色されたスライドを評価する際は、高倍率で観察して染色強度を確認し、腫瘍細胞 (TC) の細胞膜染色なのか細胞質染色なのかを区別する必要があります。

- **免疫細胞：弱い染色**

場合によっては、免疫細胞 (IC) が弱い染色強度で染まることもあり、この染色を明確に確認するためには、中～高倍率 (10倍～20倍) での観察が必要となることがあります。

- **免疫細胞：不明瞭な内因性および外因性物質**

胃癌または胃食道接合部腺癌の検体において、ヘモジデリンなどの内因性物質や色素などの外因性物質が、免疫細胞 (程度は低いものの、腫瘍細胞にも起こりうる) のベンタナ PD-L1 (SP263) 染色を覆い隠し、判定を妨げる場合があります。「陰性コントロール ウサギモノクローナル抗体」染色スライドとPD-L1染色スライドを比較することで、バイオマーカーの染色と内因性物質の区別が容易になります。

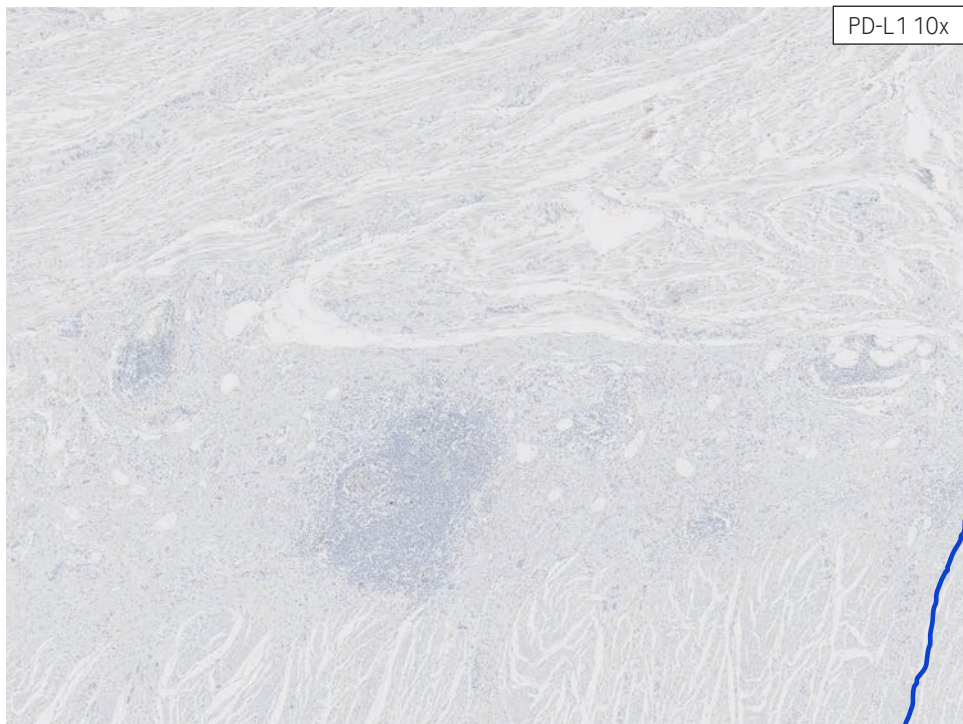
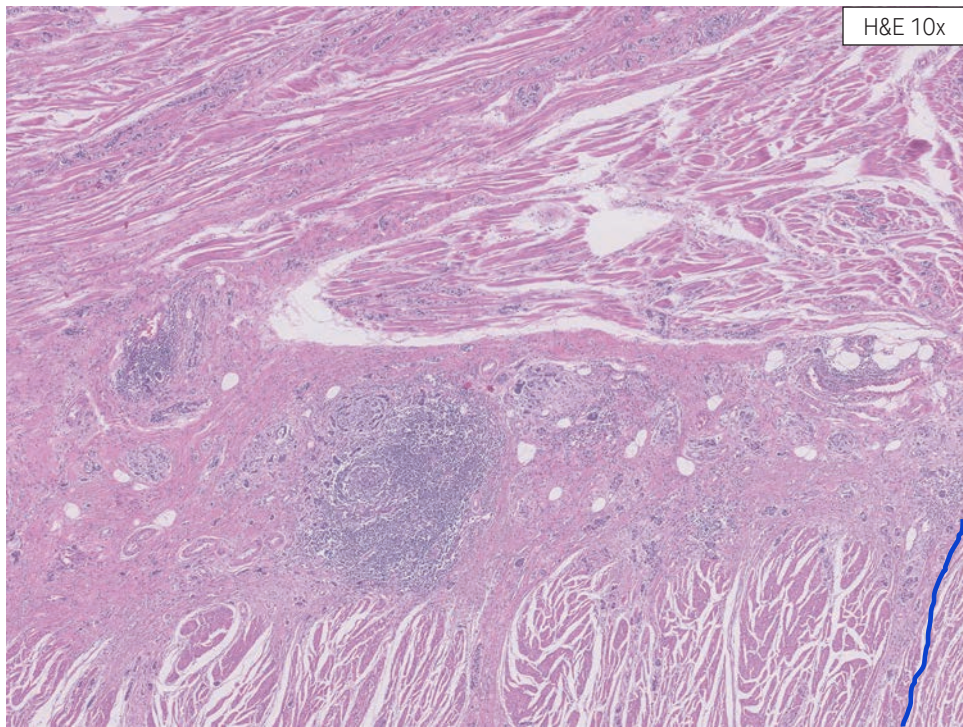
- **腫瘍細胞および免疫細胞：オフターゲット染色**

一部のオフターゲット染色は、腫瘍細胞 (TC) や免疫細胞 (IC) の染色と区別することが困難な場合があります。線維芽細胞は、局所的に細胞質 PD-L1 染色を示す場合があります、付随する免疫細胞 (IC) の染色と区別するのが難しい場合があります。間質における免疫細胞 (IC) の存在は、H&E 染色スライドを確認することで確認する必要があり、免疫細胞 (IC) のその他の染色パターン (細胞膜および顆粒状パターン) を用いて、免疫細胞 (IC) における PD-L1 発現と線維芽細胞を区別します。低倍率では、線状の血管内皮細胞への染まりは腫瘍細胞 (TC) や免疫細胞 (IC) の細胞膜に染まっていると誤認される可能性があります。一方、血管内皮細胞の細胞質が染まっている場合は免疫細胞 (IC) の細胞質が染まっていると解釈される可能性があります。H&E染色やPD-L1染色標本を高倍率で再検討することで、TAPスコアリングのための染色の分類に役立ちます。

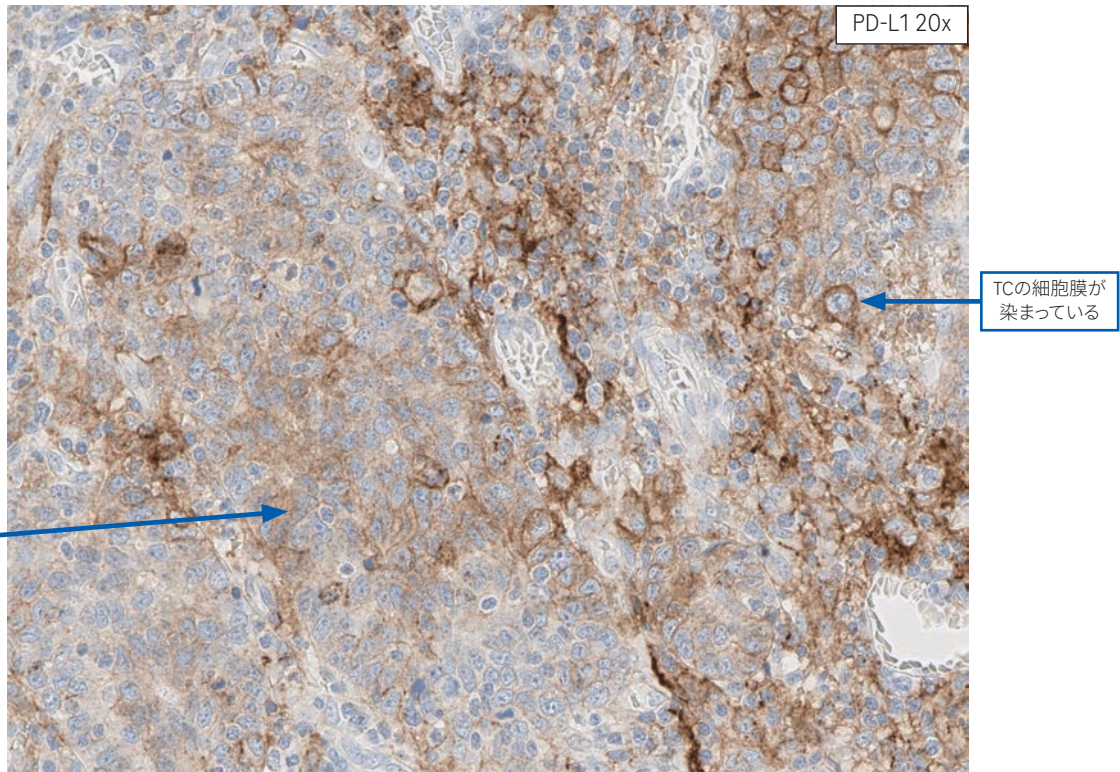
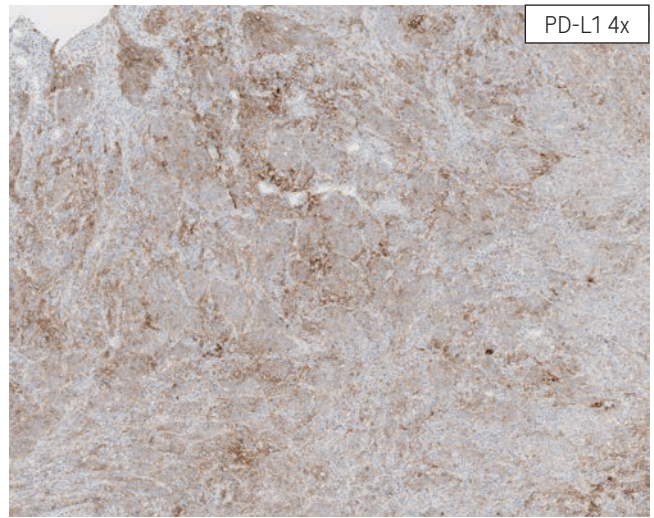
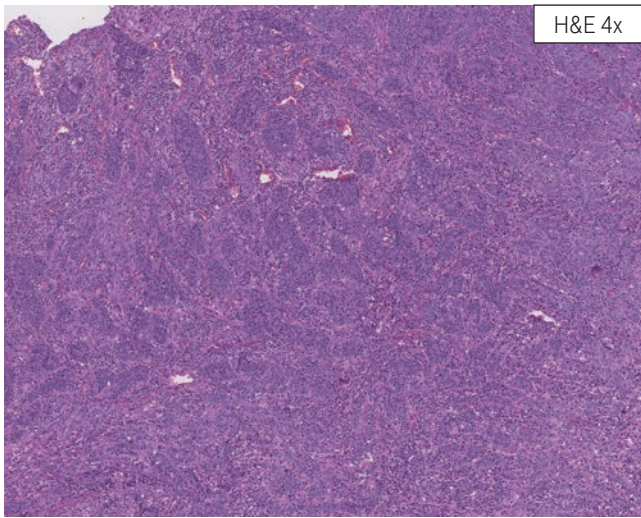
- **不均一性 (ヘテロジェナイティ)**

発現の分布に不均一性 (ヘテロジェナイティ) が認められる場合、TAPスコアの推定は困難となることがあります。腫瘍を、より小さく均等な量の生存腫瘍に分割する体系的なアプローチが有用です。

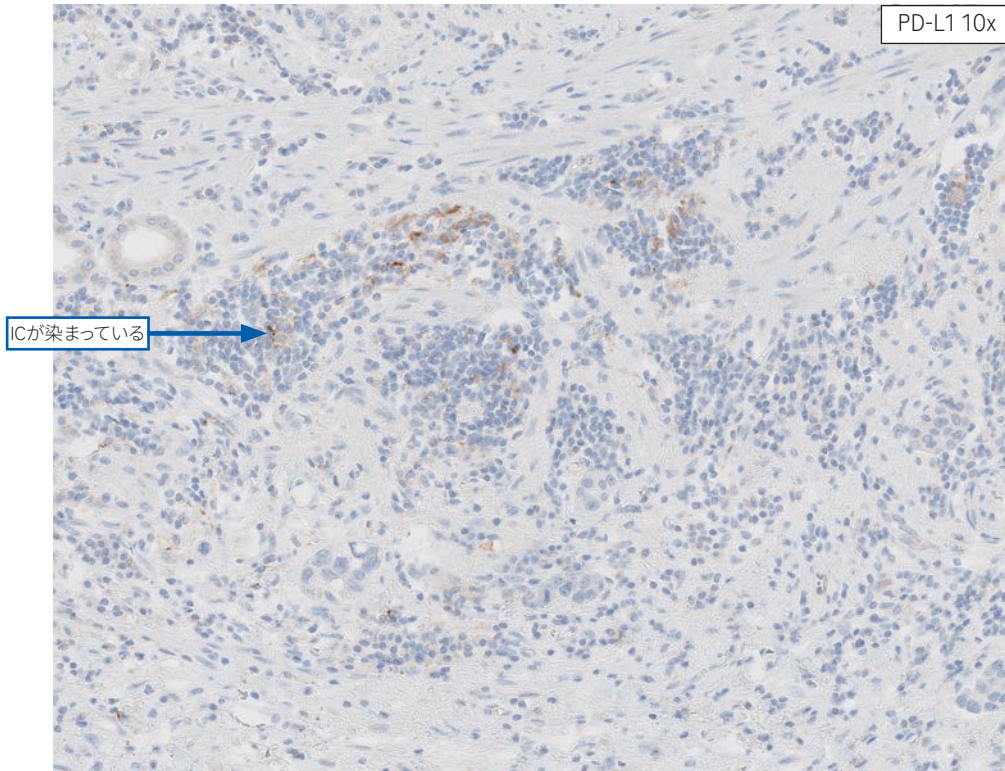
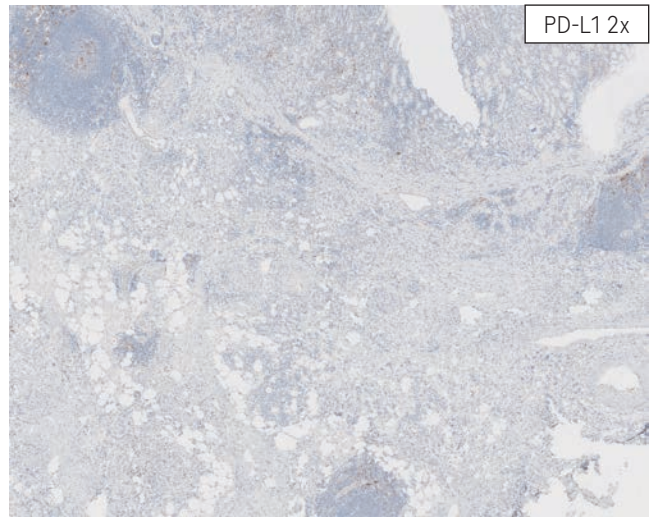
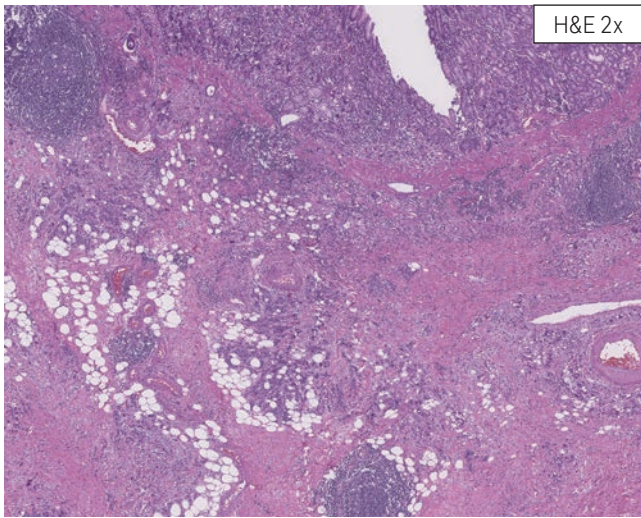
判定が困難な症例の例は、次のページに示されています。



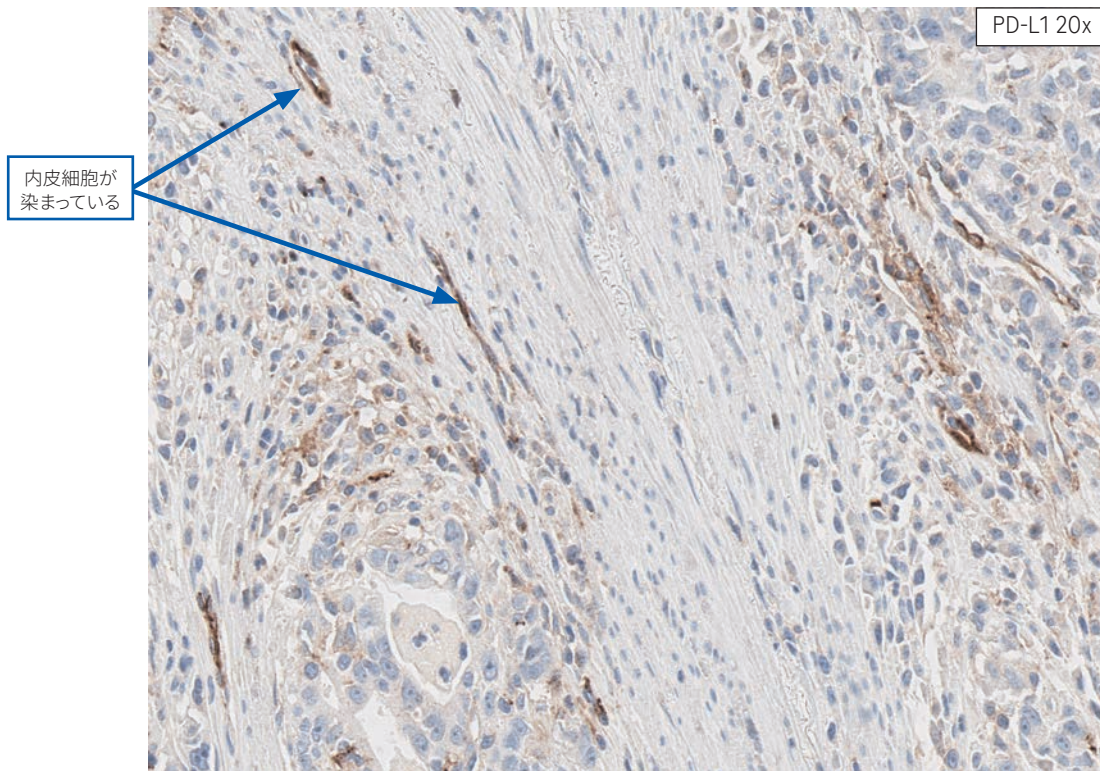
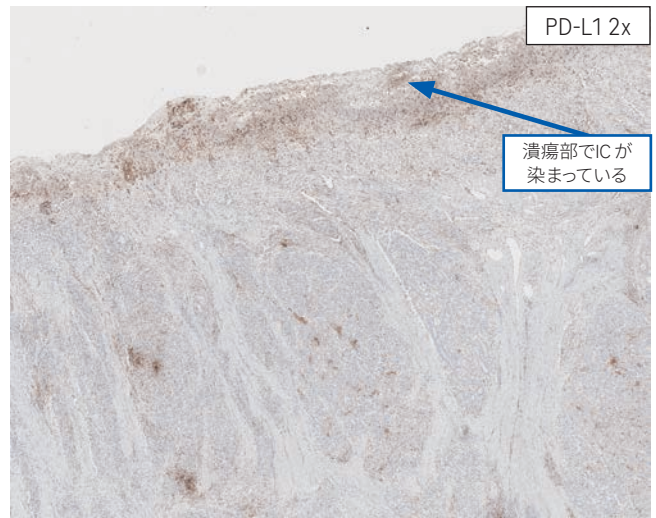
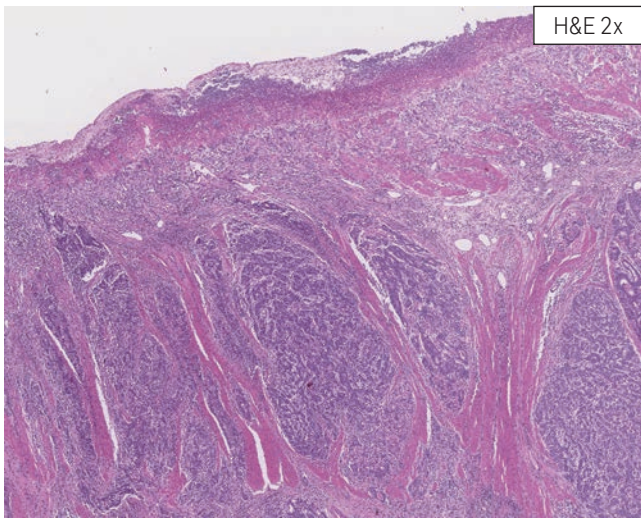
**判定に苦慮する症例 1:** この腫瘍はびまん性であるため、特に腫瘍細胞が単一細胞状に浸潤している場合、腫瘍領域の評価がより困難になることがある。非腫瘍性の平滑筋が存在する領域はあるものの、これらはすべて、隣接する腫瘍の胞巣 (nests) や索状構造 (cords) から10倍の1視野以内に収まっている。したがって、右隅の小さな領域 (線は腫瘍領域の右下境界を示す) を除き、視野のほぼ全体が腫瘍領域である。



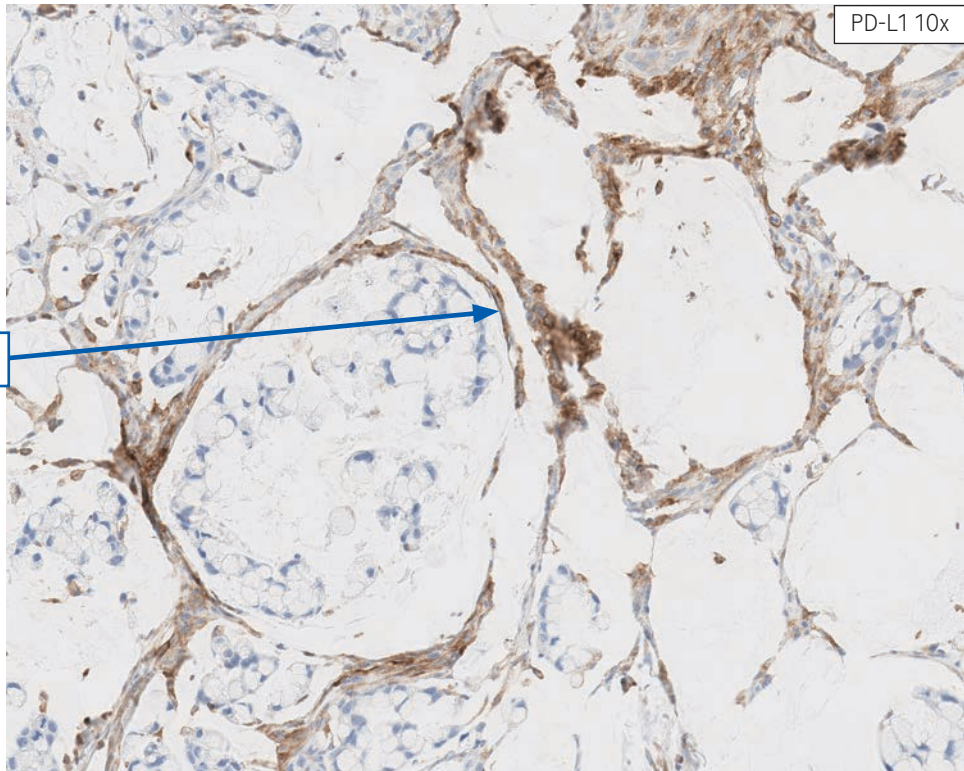
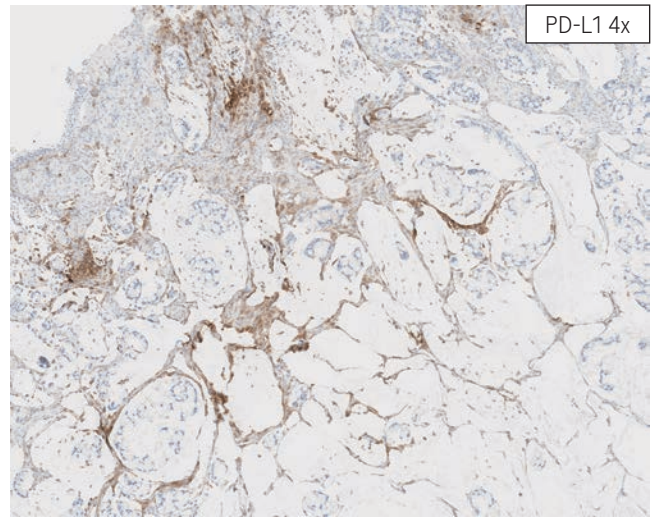
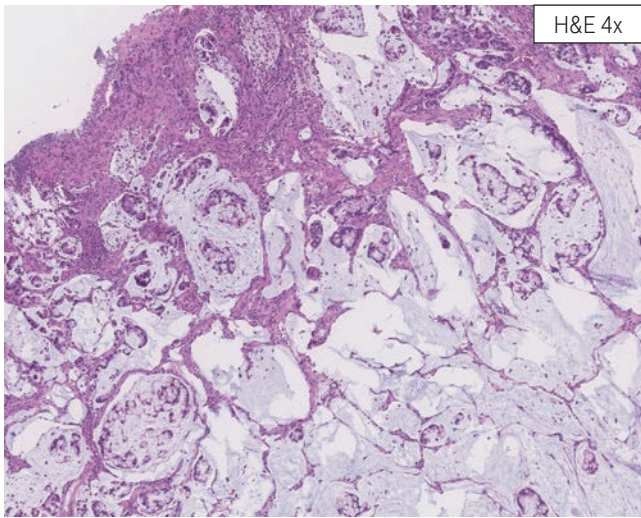
**判定に苦慮する症例 2:** 低倍率では、腫瘍細胞 (TC) が弱く染まっている場合、細胞質への染まりなのか細胞膜への染まりなのかを区別するのが難しい場合がある。染色パターンを正確に判別するために、より高倍率で確認する必要がある。TAPスコアの算出において、腫瘍細胞 (TC) の細胞質への染まりはカウント対象に含めない。



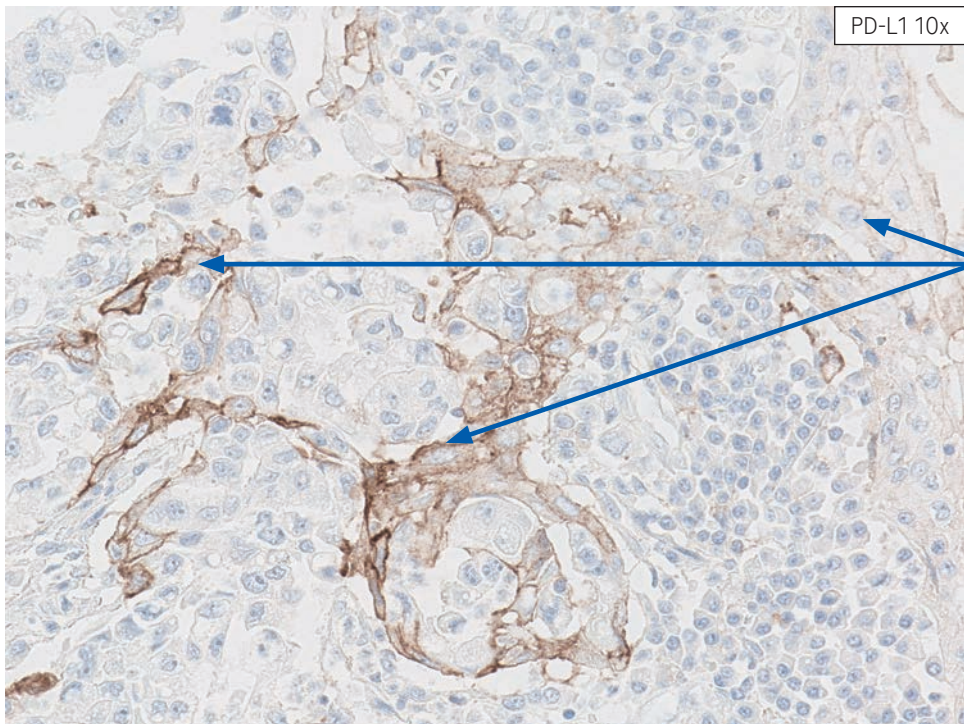
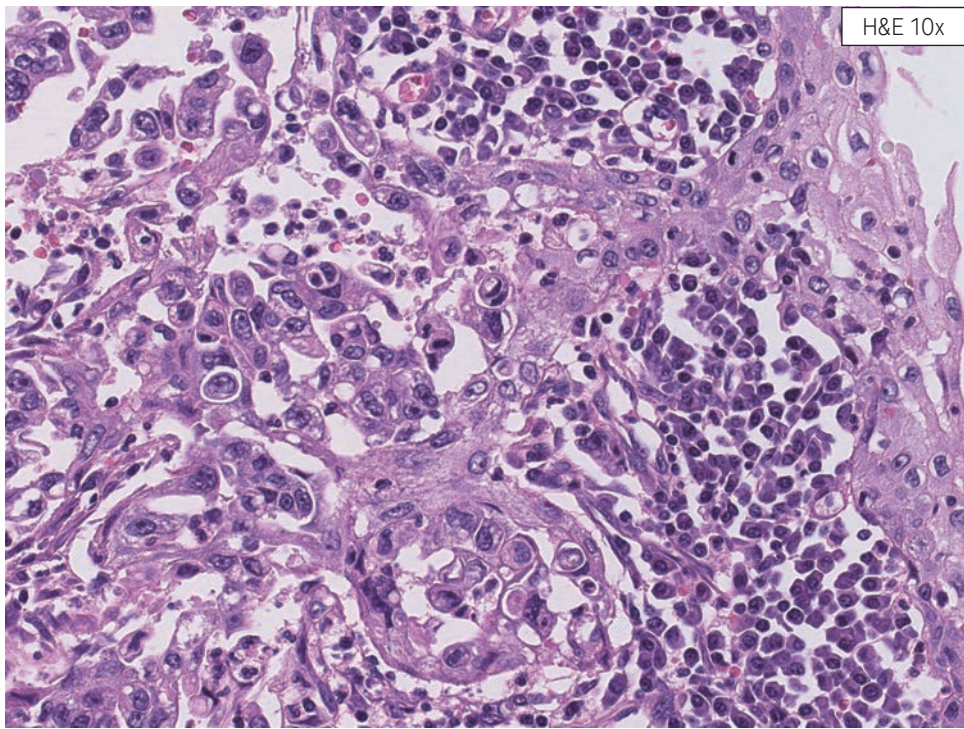
**判定に苦慮する症例 3:** 低倍率では、免疫細胞 (IC) の弱い染色が容易に識別できない場合がある。弱い免疫細胞 (IC) への染まりもTAPスコアの算出に含めるため、高倍率を用いて確認する必要がある。



**判定に苦慮する症例 4:** 潰瘍部における免疫細胞 (IC) への染まりおよび壊死組織片の染色は判定対象から除外する。内皮細胞は局所的にPD-L1が細胞質に染まることもあり、低倍率では付随する免疫細胞 (IC) 染色との区別が困難な場合がある。TAPスコア算出のために染色を見分ける際は、高倍率を使用する必要がある。



**判定に苦慮する症例 5:** 線維芽細胞は局所的にPD-L1が細胞質に染まることもあり、低倍率では付随する免疫細胞(IC)染色との区別が困難な場合がある。TAPスコア算出のために染色を正しく見分けられるよう、高倍率を使用して確認が必要となる。



非腫瘍性の  
扁平上皮細胞の  
細胞膜が  
染まっている

**判定に苦慮する症例 6:** 非腫瘍性の扁平上皮細胞において、弱～強度で細胞膜への染まりが観察されるが(矢印)、これらはTAPスコアの算出からは除外(無視)する必要がある。

## 参考文献

---

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.2.
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「全国がん登録罹患データ（2016年～2019年）」
3. Inokuchi M, Fujimori Y, Otsuki S, Sato Y, Nakagawa M, Kojima K. Therapeutic targeting of fibroblast growth factor receptors in gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:796380.
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:677-704.
5. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(5):739-745.
6. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T-cell responses. *Immunity.* 2007;27(1):111-122.
7. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(26):3119-3125.
8. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol* 2019; 234:16824-16837.

---

VENTANA はロシュの登録商標です

**Published by**

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

〒108-0075 東京都港区港南1-2-70

<https://www.roche-diagnostics.jp>

☎0120-600-152

[diagnostics.roche.com](https://diagnostics.roche.com)

---

326031801A

