

—特集[コンパニオン診断と分子標的治療の最前線: 進行がん患者に希望を灯す個別化医療の未来(4)]—

## 肺癌診療におけるコンパニオン診断の進化 —マルチ CDx 検査とゲノム医療が支える 個別化治療の現在—



宮永 晃彦

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器・腫瘍内科学分野

### はじめに

肺癌診療は、がんゲノム医療が基礎研究から実地臨床の応用へ早くから移行した領域である。進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) における薬物療法は、腫瘍が有するドライバー遺伝子異常の存在により治療方針を決定する診療体系へと変化してきた<sup>1</sup>。2004年にEGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異が分子標的薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の効果予測因子として発見<sup>2</sup>、2007年にはALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子が発見され<sup>3</sup>、さらにROS1, RET, MET, KRAS 遺伝子など、治療標的となる遺伝子が次々と同定され、それぞれに対応する分子標的治療薬が開発され臨床導入されてきた。

このような診療体系の基盤となったのがコンパニオン診断 (CDx) である。分子標的治療薬は特定の遺伝子異常を有する腫瘍に対して承認されており、遺伝子検査を実施せずに治療方針を決定することはできない。すなわち、遺伝子検査は治療選択の補助ではなく、治療戦略そのものを構成する重要な要素となっている。

一方で、遺伝子検査の種類や運用は年々複雑化しており、単一遺伝子検査からマルチプレックスコンパニオン診断 (マルチ CDx)、がんゲノムプロファイリング検査 (comprehensive genomic profiling: CGP) といった複数の検査手法に進化してきた。これらを適切に使い分けるためには、検査の特性や限界を理解し、診療の流れの中で戦略的に位置づける視点が不可欠である。本稿では、肺癌における CDx と分子標的治療の関係を整理し、単一遺伝子検査からマルチ CDx 検査、さらに CGP 検査へと進化してきた過程を概説する。そのうえで、肺癌診療における検査戦略の考え方と当院における実践を示し、ゲノム医療の現在地と今後の課題について論じる。

### 1. 肺癌におけるコンパニオン診断 (CDx) と分子標的治療

分子標的治療は、がん細胞の増殖や生存に必須な分子経路を選択的に阻害する治療であり、肺癌診療において治療成績を大きく向上させてきた。しかし、その効果はすべての症例に一律に認められるものではなく、特定の遺伝子異常を有する場合に限って高い有効性が示される。このため、分子標的治療薬は診断薬と不可分な関係にあり、治療薬の臨床的価値は対応する CDx によって初めて担保される。

NSCLC では、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、MET exon14 skipping、KRAS G12C 変異、HER2 遺伝子変異など、複数の治療標的遺伝子が存在する。これらの遺伝子異常と対応する CDx と分子標的治療薬を表1に示す。肺癌診療では、これらの遺伝子異常を網羅的に評価し、遺伝子を対象とした分子標的につなげることで著しい治療成績の改善が認められる。

重要なのは、CDx が単なる検査ではなく、薬物療法の治療方針を決定する遺伝子検査である点である。遺伝子異常の有無によって治療選択が大きく変化する以上、検査の精度、網羅性、実施タイミングはいずれも患者予後に直結する。がん診療に携わる立場においては、CDx を受動的に利用するのではなく、治療戦略の一部として主体的に位置づける姿勢が必要とされる。

### 2. 肺癌診療における コンパニオン診断 (CDx) の位置づけ

#### (1) 進行肺癌における単一遺伝子検査とマルチ CDx 検査

肺癌における遺伝子診断は、当初は単一遺伝子検査を中心に発展してきた。EGFR 遺伝子変異検査を起点とし、ALK や ROS1 融合遺伝子検査などを追加で検査する方法は、分子標的薬が限られていた時代には合理

表1 非小細胞肺癌におけるコンパニオン診断薬と分子標的薬

バイオマーカー	単一遺伝子検査	マルチ CDx				分子標的薬
		オンコマイン DxTT	AmoyDx	コンパクトパネル	MINtS	
EGFR	PCR Cobas, theascreen	○	○	○	○	ゲフィチニブ
		○	○	○	○	エルロチニブ
		○	○	○	○	アファチニブ
		○	○	○	○	オシメルチニブ
	PCR Cobas	○	○	N/A	N/A	アミバンタマブ+ラゼルチニブ
ALK	FISH/IHC	○	○	○	○	クリゾチニブ
		○	○	○	○	アレクチニブ
	IHC	○	N/A	N/A	○	ロールラチニブ
		N/A	N/A	N/A	○	セリチニブ
	FISH/IHC	○	○	○	○	ブリグチニブ
ROS1	RT-PCR	○	○	○	N/A	クリゾチニブ
		○	○	N/A	N/A	エヌトレクチニブ
	N/A	N/A	○	N/A	N/A	タレトレクチニブ
		N/A	○	N/A	N/A	レボトレクチニブ
RET	N/A	○	○	○	N/A	セルベルカチニブ
BRAF	N/A	○	○	○	N/A	ダグラフェニブ+トラメチニブ
MET ex14 skipping	N/A	○	○	○	N/A	テボチニブ
		○	○	N/A	N/A	カブマチニブ
		N/A	○	N/A	N/A	グマロンチニブ
KRAS G12C	therascreen KRAS	○	○	○	N/A	ソトラシブ
HER2	N/A	○	N/A	N/A	N/A	トラスツズマブデルクステカン
		○	N/A	N/A	N/A	ゾンゲルチニブ
NTRK	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	エヌトレクチニブ
		N/A	N/A	N/A	N/A	ラロトレクチニブ
		N/A	N/A	N/A	N/A	レボトレクチニブ

的であった。しかし、治療標的となる遺伝子の数が増加するにつれ、この方法には様々な問題点が生じた。

第一に、検体量の制約である。肺癌では、気管支鏡検査による経気管支生検やCTガイド下肺生検などによって得られる組織検体量が限られている症例が多く、複数回の単一遺伝子検査を行うことで検体が不足する可能性がある。第二に、検査に要する時間の問題である。単一遺伝子検査を順次実施することで治療開始までに時間を要し、病勢進行のリスクが生じる。第三に、検査の複雑化であり、検査項目の選択によっては重要な遺伝子異常を見逃す可能性がある。

こうした課題を背景に導入されたのが、複数の遺伝

子異常を同時に解析できるマルチCDx検査である。現在、保険適用となっている4つのマルチCDx検査の特徴を比較した(表2)。マルチCDx検査は、限られた検体から効率のかつ網羅的に治療標的を探索できる点で、現在の進行・再発したNSCLC診療において中心的役割を担っている。

## (2) 進行肺癌におけるマルチCDx検査の特徴

進行・再発のNSCLCでは、初回治療開始前に治療標的となり得る複数のドライバー遺伝子異常を網羅的に評価することが求められる。日本肺癌学会バイオマーカー委員会の手引きでは、特定の遺伝子に優先順

表2 非小細胞肺癌におけるマルチ CDx の比較

遺伝子パネル検査	オンコマイン DxTT	AmoyDx	肺がんコンパクトパネル	MINtS
パネル種類	NGS法 (アンプリコンシーケンス法)	リアルタイムPCR法	NGS法 (アンプリコンシーケンス法)	NGS法 (アンプリコンシーケンス法)
解析遺伝子数	46 遺伝子 ・ DNA : 37 遺伝子 ・ RNA : 24 遺伝子	11 遺伝子 ・ DNA : 4 遺伝子 ・ RNA : 7 遺伝子	8 遺伝子 ・ DNA : 5 遺伝子 ・ RNA : 4 遺伝子	11 遺伝子
CDx 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, BRAF
TAT	6 ~ 11 日	4 ~ 7 日	6 ~ 12 日	11 ~ 20 日
検査に必要な核酸量	DNA/RNA 各 10 ng	DNA (3 カ月以内) 67.5ng RNA 120 ~ 1,200 ng	DNA/RNA 各 10 ng	DNA/RNA 各 10 ng
腫瘍細胞含有割合	30% 以上	20% 以上	5% 以上	10% 以上

位をつけるのではなく、主要なドライバー遺伝子を同時に検索する検査戦略が推奨されている<sup>4</sup>。この背景には、分子標的治療薬の選択が治療効果や予後に直結するという臨床的事実がある。

本邦では、2010年代後半以降、複数のマルチ CDx 検査が相次いで保険適用となり、進行肺癌診療における遺伝子検査の位置づけは大きく変化した。現在では、単一遺伝子検査を段階的に実施する方法から、初回治療前にマルチ CDx 検査を用いるアルゴリズムへと診療の軸が移行している。マルチ CDx 検査には、次世代シーケンサー (NGS) を用いるものと PCR 法を基盤とするものが存在する。検査の選択にあたっては、解析対象遺伝子数、検出感度、検査結果返却までの時間などを総合的に考慮する必要がある。

(a) オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム

オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム (以下、オンコマイン DxTT) は、アンプリコンシーケンス法という NGS を用いたマルチ CDx 検査であり、本邦では 2019 年に保険適用されて以降、進行 NSCLC 診療において最も使用頻度の高い検査の一つとなっている。腫瘍検体由来 DNA を用いて 46 遺伝子の変異の有無を解析し、腫瘍検体由来 RNA を用いて 21 遺伝子の融合遺伝子を解析する。EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS, HER2 遺伝子など、治療選択に直結する主要なドライバー遺伝子を一括して解析できる点が特徴である<sup>5</sup>。解析対象遺伝子の網羅性と、コンパニオン診断としての実績のバランスに優れており、十分な検体量が確保できる症例においては、第一選択として位置づけている施設が多い。一

方で、30%以上の腫瘍細胞含有割合や検体量が必要とされるため、検体条件が不十分な場合には検査不成立となる可能性がある。このため、検体提出前に病理部門と連携し、検体適格性を確認することが重要である。

(b) AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル

AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルは、リアルタイム PCR 法を用いたマルチ CDx 検査であり、2021 年に保険適用された。PCR 法を基盤としているため、検体提出から結果返却までの期間が 5 日前後と迅速に検査可能であることが特徴であり、迅速な治療開始が求められる症例において有用性が高い。また、NGS と比べて検査成功割合が高いと考えられている。腫瘍検体由来 DNA および RNA を用いて、11 遺伝子における計 167 バリエーションを解析することが可能であり、そのうちコンパニオン診断は 7 遺伝子である。腫瘍細胞含有割合は 20% 以上あることが推奨される<sup>6</sup>。

(c) 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム

肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システムは、2023 年 2 月に保険適用されたアンプリコンシーケンス法の NGS を用いるマルチ CDx 検査である。解析する遺伝子を小単位に分けて分割処理し、十分な深度で解析することで検出感度を向上させている<sup>7</sup>。検体量が限られる症例への適用を想定して設計されており、腫瘍細胞含有割合は 5% 以上が推奨されている<sup>8</sup>。生検検体だけでなく、細胞診検体においても比較的容易に実施しやすい点の特徴である。細胞診検体の提出には、GM 管と呼ばれる核酸庇護剤入りの検体採取容器を用いる。EGFR, ALK, ROS1, MET に加えて、2024 年 2 月に BRAF, KRAS, RET の 3 遺伝子が

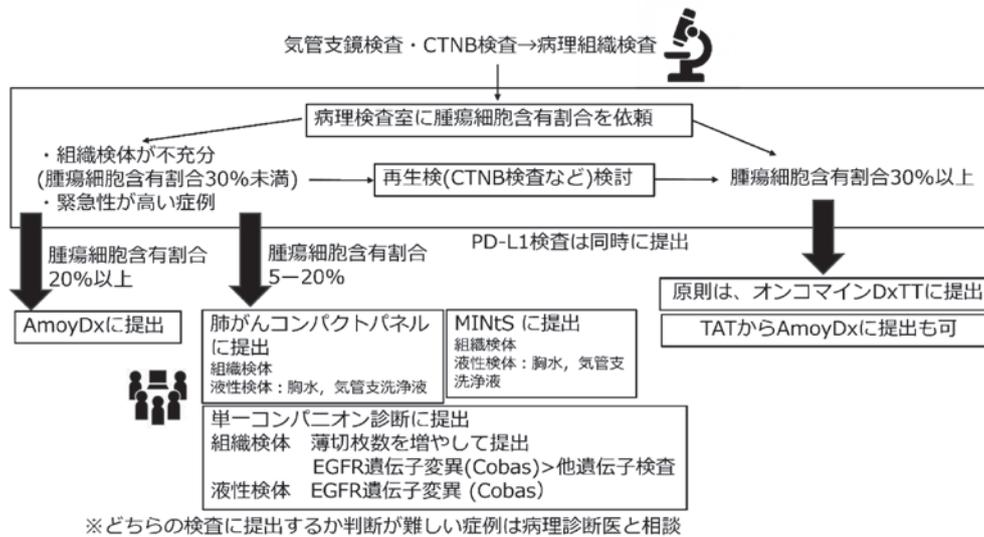


図1 当院における非小細胞肺癌の遺伝子検査フロー

追加され、7遺伝子が保険適用となっている。

(d) NGSを用いた多遺伝子変異検索システム (MINtS)

MINtSは、本邦で開発されたアンプリコンシークエンス法によるNGSを用いたマルチ遺伝子検査システムである。解析対象遺伝子を限定することで高いシーケンス深度と検出感度を実現し、FFPE検体に加えて気管支洗浄液や胸水などの細胞診検体にも対応する。腫瘍細胞含有割合は10%以上が推奨されている。2020年から先進医療A (NEJ021C試験)として約6,000例の解析実績を重ね、検体品質の重要性を踏まえて検体採取・処理段階から設計された検査として評価された<sup>9</sup>。2024年12月に保険収載され、2025年12月時点ではEGFR、ALK、BRAFの3遺伝子がコンパニオン診断(CDx)の対象となっている<sup>10</sup>。

(3) マルチCDx検査アルゴリズムの考え方と当院におけるマルチCDx検査の選択

本邦におけるマルチCDx検査は、2019年のオンコマインDxTTの保険適用を起点として段階的に整備されてきた。現在の進行肺癌診療では、初回治療前に一度の検査で主要ドライバー遺伝子を可能な限り網羅的に評価することが基本となっている。当院における進行・再発したNSCLCにおけるマルチCDx検査の流れを図1に示す。

当院では、検体条件で腫瘍細胞含有割合が30%以上であると判断される場合には、オンコマインDxTTを第一選択としている。一方、検体量や迅速性が問題となる場合には、AmoyDxや肺癌コンパクトパネル

Dxを補完的に用いるという戦略をとっている。腫瘍細胞含有割合が30%未満の場合には、検査が技術的に成功しても偽陰性となる可能性があるため、検体量、腫瘍細胞含有割合、治療開始までの時間的猶予などを総合的に評価し、病理部と協議のうえで検査法を決定する体制を構築している。遺伝子検査の結果を待つ時間的猶予がない場合には、腫瘍細胞含有割合が20%以上であればTATが短いAmoyDxを用いることが多く、腫瘍細胞含有割合が5%以上20%未満の場合には、肺癌コンパクトパネルDxに提出するケースが増えてきている。マルチCDx検査の選択において重要なのは、どの検査が最も優れているかではなく、各症例にとって最も合理的な検査は何かという視点である。

### 3. 進行肺癌における

#### がんゲノムプロファイリング検査(CGP)の活用

これまで述べてきたように、進行・再発のNSCLCにおいては、初回治療開始前にマルチCDx検査を用いて主要なドライバー遺伝子異常を評価することが標準的な診療戦略となっている。一方で、分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬を含む標準治療が終了した後の治療選択においては、より広範な遺伝子情報を取得する必要がある。このような場面で活用される検査がCGPである。すなわち、CGP検査はマルチCDx検査とは目的が異なる点に注意が必要である。マルチCDx検査が治療開始前に標準治療を選択するための検査であるのに対し、CGP検査は標準治療終了後に次の治療選択肢を探索するための検査という位置づけが基本となる。

現在、本邦で肺癌診療において使用されている代表的な CGP 検査として、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル (F1CDx) および FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル (F1LiquidCDx) が挙げられる。これらの検査は、100 以上の遺伝子を網羅的に解析するキャプチャーシーケンス法である NGS を用いて多数のがん関連遺伝子を一括解析し、既承認薬の適応判定補助に加え、治験や適応外使用の候補となり得る遺伝子異常を探索することを目的としている。

F1CDx は主に腫瘍組織検体による DNA を用いて解析を行い、309 遺伝子の変異、遺伝子増幅、36 遺伝子の遺伝子融合、マイクロサテライト不安定性 (MSI) および腫瘍変異負荷 (tumor mutation burden : TMB) を網羅的に評価できる点が特徴である。一方、F1LiquidCDx は血液中の circulating tumor DNA (ctDNA) を解析対象とする検査であり、組織検体の採取が困難な症例や再生検が難しい状況において代替手段となり得る。特に、治療耐性獲得後の遺伝子変化を非侵襲的に評価できる点は臨床的に重要な位置を占めている。

また、血液検体を用いた F1LiquidCDx については、腫瘍量が少ない症例では偽陰性となる可能性がある点にも留意する必要がある。特に、治療開始前や病勢が安定している状況では、ctDNA 量が検出限界以下となる場合があり、陰性結果であっても遺伝子異常の存在なしを断定できない。このため、可能な限り組織検体を用いた解析を基本とし、血液検体は補完的に位置づけることが現実的である。

肺癌診療ガイドライン 2025 の CQ28 では、進行非小細胞肺癌における CGP 検査の位置づけとして、標準治療が終了後もしくは終了が見込まれる者に新たな治療選択肢を探索する目的での活用が推奨されている<sup>11</sup>。肺癌では、主要な治療標的遺伝子の多くがマルチ CDx 検査で評価可能であるため、初回治療前に CGP 検査を行う意義は限定的とされている。一方で、標準治療終了後や治療選択に難渋する場面では、CGP 検査により新たな治療標的や臨床試験への接続が可能となる場合がある。

がん診療にあたって重要なのは、CGP 検査を最後の手段として捉えるのではなく、治療戦略の中でどの段階で用いるかを主体的に判断することである。適切なタイミングで CGP 検査を活用することにより、患者にとって最適な治療選択肢を提示できる可能性が広がる。

#### 4. コンパニオン診断 (CDx) の今後の課題

CDx は、進行・再発の NSCLC における分子標的治療を支える基盤として確立してきたが、今後の肺癌診療全体を見据えると、いくつかの重要な課題が浮かび上がっている。

第一に、周術期肺癌診療における遺伝子検査の位置づけである。従来、遺伝子検査は進行・再発例を対象とするものと考えられてきたが、近年は術前・術後補助療法においても分子標的治療や免疫療法が導入され、治療方針決定にバイオマーカー情報が不可欠となっている。周術期治療においては、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、PD-L1 発現の評価が治療選択に直結しており、手術を前提とした症例であっても、術前の段階から遺伝子検査を見据えた検体採取が求められるようになった。

第二に、検体確保と検査成功率の問題である。周術期症例では、術後に十分な組織量が得られるという安心感から、生検時の検体量を確保できない場合もあった。しかし、術前治療や術後補助療法の選択に遺伝子情報が必要となった現在、初回生検の段階で十分な量と質の検体を確保することが極めて重要となっている。高品質な検体が確保できなければ、どれほど高性能な診断薬を用いても、正確な結果は得られない。

第三に、診療フェーズごとに異なる検査目的の整理が挙げられる。進行期では治療薬選択を目的としたマルチ CDx 検査が中心となる一方、周術期では治療強度の最適化や再発リスク低減を目的とした検査が必要とされる。さらに、治療抵抗性出現後には CGP 検査による治療選択肢探索が重要となる。このように、肺癌診療では病期や治療段階に応じて検査の目的が変化するため、検査を一律に扱うのではなく、診療戦略の中で明確に使い分ける視点が不可欠である。

第四に、制度面および運用面の制約も依然として課題である。CDx と CGP 検査の保険適用条件には違いがあり、併用が制限される場面も少なくない。また、検査回数の制限や実施可能なタイミングの制約は、臨床的に最適な判断と必ずしも一致しない場合がある。今後は、実臨床のニーズを反映した制度設計が必要とされる。

これらの課題を踏まえると、今後の CDx は、単に新しい検査技術を導入するだけではなく、肺癌診療全体の流れの中でどの検査を、いつ、どの目的で用いるのかを明確に設計することが重要となる。周術期から進行期、さらには治療抵抗性の段階までを一貫して見据えた検査戦略こそが、次世代の肺癌ゲノム医療を支える基盤となるだろう。

### おわりに

肺癌診療は、CDx と分子標的治療を基盤として進化してきた。単一遺伝子検査の時代からマルチ CDx 検査、さらに CGP へと発展してきた診療体系は、がん診療全体の将来像を示している。今後も、検査技術と治療戦略を適切に統合することで、肺癌診療はゲノム医療の先導的役割を果たし続けるだろう。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. Wang M, Herbst RS, Boshoff C: Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2021; 27: 1345-1356.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
4. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会：肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き. v2.1.4. 2025年9月.
5. オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/840863\\_23000BZX00089000\\_B\\_01\\_24](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/840863_23000BZX00089000_B_01_24)
6. AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/850278\\_30300EZX00076000\\_A\\_01\\_13](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/850278_30300EZX00076000_A_01_13)
7. Kato K, Okami J, Nakamura H, et al.: Analytical Performance of a Highly Sensitive System to Detect Gene Variants Using Next-Generation Sequencing for Lung Cancer Companion Diagnostics. *Diagnostics* 2023; 13: 1476.
8. 肺がんコンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム 添付文書. [https://www.dnachip.co.jp/gene/pdf/Compactpanel\\_30400BZX00263000.pdf?ver=202512](https://www.dnachip.co.jp/gene/pdf/Compactpanel_30400BZX00263000.pdf?ver=202512)
9. Fujita K, Arai R, Shoji S, et al.: Detection of multiple druggable mutations of lung cancer from cytology specimens by MINtS: An advanced medicine A trial. *Cancer Sci* 2023; 114: 3342-3351.
10. MINtS® 肺癌マルチ CDx ライブラリー調製試薬キット 添付文書. [https://www.info.pmda.go.jp/download/ivd/PDF/170005\\_30600EZX00033000\\_A\\_01\\_01.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/download/ivd/PDF/170005_30600EZX00033000_A_01_01.pdf)
11. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2025年版. 2025年.

(受付：2026年1月9日)

(受理：2026年1月10日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。