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

2. バイオマーカー検査の流れとマルチプレックス遺伝子検査

（2025 年 8 月改訂版）

目　次

目次

（1）はじめに 2
（2）非小細胞肺癌に対するバイオマーカー検査の流れ 2
1．分子標的治療薬とコンパニオン診断薬（CDx） 2
2．進行・再発非小細胞肺癌におけるマルチ CDx のアルゴリズム 3
（3）マルチコンパニオン診断薬（マルチ CDx）の特徴 4
1．AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 5
2．NGS を用いたマルチ CDx 6
2-1．オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（オンコマイン DxTT） 7
2-2．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 7
2-3．次世代シークエンサーを用いた多遺伝子変異検索システム（MINtS） 8
（4）がんゲノムプロファイリング検査（CGP） 8
1．FoundationOneⓇ CDx がんゲノムプロファイル（F1CDx）/ FoundationOneⓇ Liquid CDx がんゲノムプロファイル（F1LiquidCDx） 8
2．OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム（NCC オンコパネル） 9
3．その他の CGP 9
（5）おわりに 9
参考文献 10

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

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

（1）はじめに

非小細胞肺癌（NSCLC）では複数のドライバー遺伝子異常が同定され、各々のドライバー遺伝子を標的とした分子標的治療が高い治療効果を示す[1]。2025 年 8 月現在、表 1 に記載したドライバー遺伝子に対して、分子標的治療薬が承認されている。進行・再発 NSCLC では、初回治療前にこれらのドライバー遺伝子異常の有無および PD-L1 の発現を確認し、その結果に基づいて初回治療または二次治療以降で対応する分子標的治療薬等を選択することが推奨されている[2]。周術期においても、*EGFR* 変異や *ALK* 融合遺伝子の有無および PD-L1 の発現状況に応じて術前・術後補助療法が検討されるようになった。また、表に記した以外のドライバー遺伝子を標的とする治療薬の開発も進んでおり、今後さらに診断すべき遺伝子が増えることが予想される。

従来、NSCLC の遺伝子診断は、個々の遺伝子を 1 つずつ検査する単一（シングルプレックス）遺伝子検査を用いて行われていたが、診断すべき遺伝子数の増加に伴い、複数の遺伝子を同時に検査するマルチプレックス（マルチ）遺伝子検査が主流となった。本項では、NSCLC に対するバイオマーカー検査の流れと、マルチ遺伝子検査について概説する。なお、単一遺伝子検査の詳細については、各遺伝子の手引きに詳細を記載したのでそれぞれ参照されたい。

（2）非小細胞肺癌に対するバイオマーカー検査の流れ

1．分子標的治療薬とコンパニオン診断薬（CDx）

進行・再発 NSCLC においては、様々な分子標的治療薬が承認されているが、各々の分子標的治療薬を使用する際にはコンパニオン診断が必須である。表 1 に、2025 年 8

表 1．非小細胞肺癌に対する分子標的薬とコンパニオン診断薬（2025 年 8 月現在）

遺伝子異常	分子標的治療薬	マルチCDx				CDx機能を有するCGP検査		
		AmoyDx	オンコマイン DxTT	コンパクト パネル	MINtS	F1 CDx	F1 Liquid CDx	Guardant 360
EGFR	ゲフィチニブ	●	●	●	●	●	●	
	エルロチニブ	●	●	●	●	●	●	
	アファチニブ	●	●	●	●	●	●	
	ダコミチニブ		●		●	●		
	オシメルチニブ	●	●	●	●	●	●	
	アミバンタマブ (EGFR Ex20ins)		●					●
	アミバンタマブ +ラゼルチニブ	●	●					
ALK	クリゾチニブ	●	●	●	●	●	●	
	セリチニブ				●	●	●	
	アレクチニブ	●	●	●	●	●	●	
	ブリグチニブ	●	●	●	●	●		
	ロルラチニブ		●		●			
ROS1	クリゾチニブ	●	●	●				
	エヌトレクチニブ	●	●			●	●	
	レポトレクチニブ	●						
BRAF V600E	ダブラフェニブ + トラメチニブ	●	●	●	●			
MET ex14 skipping	カプマチニブ	●	●			●	●	
	テポチニブ	●	●	●				
	グマロンチニブ	●						
RET	セルペルカチニブ	●	●	●				
KRAS G12C	ソトラシブ	●		●				●
HER2	トラスツズマブ デルクステカン		●					●
NTRK1/2/3	エヌトレクチニブ					●	●	
	ラロトレクチニブ					●		

【単一遺伝子検査】

EGFR 遺伝子変異

	コバス（組織・血漿）	therascreen	EGFRリキッド
ゲフィチニブ	●	●	●
エルロチニブ	●	●	●
アファチニブ	●	●	●
ダコミチニブ	●	●	
オシメルチニブ	●		
アミバンタマブ +ラゼルチニブ	●		

ALK 融合遺伝子

	ベンタナ (IHC)	ヒストファイン (IHC)	Vysis (FISH)
クリゾチニブ	●	●	●
セリチニブ	●	●	
アレクチニブ	●	●	●
ブリグチニブ	●	●	●
ロルラチニブ	●	●	

ROS1 融合遺伝子

	AmoyDx ROS1
クリゾチニブ	●
エヌトレクチニブ	●
レポトレクチニブ	

KRAS G12C 変異

	therascreen KRAS
ソトラシブ	●

月現在承認されている分子標的治療薬と、対応するコンパニオン診断薬（CDx）を示す[3]。従来、NSCLC に対するコンパニオン診断は、Polymerase chain reaction（PCR）法、免疫組織化学染色（IHC）法、fluorescence *in situ* hybridization（FISH）法などの単一遺伝子検査を用いて行われていた。そのような状況下で、2019 年 6 月に、次世代シークエンス解析（NGS）法を用いたマルチ CDx として、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（オンコマイン DxTT）」および「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル（F1CDx）」が保険収載された。2022 年 1 月には、PCR 法を用いたマルチ CDx である「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル（AmoyDx）」が使用可能となり、さらに、NGS を用いたマルチ CDx として 2023 年 2 月に「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）」が、2024 年 12 月に「次世代シークエンサーを用いた多遺伝子変異検索システム（MINtS）」が保険収載された。血液検体を用いたマルチ CDx としては、2021 年 8 月に「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル（F1LiqudCDx）」が保険適用となっている。これらのマルチ CDx については、対応可能な遺伝子やそれに対応する薬剤が今後も更新される可能性があり、最新の承認状況は医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページ「コンパニオン診断薬等の情報」[3]等にて確認されたい。

2．進行・再発非小細胞肺癌におけるマルチ CDx のアルゴリズム

日本肺癌学会編「肺癌診療ガイドライン」[2]において、Ⅳ期 NSCLC のドライバー遺伝子の診断は、初回治療前に全ての対象遺伝子について優先順位をつけずに行うよう推奨されている。従来、複数遺伝子の診断は単一遺伝子検査を組み合わせて行われていたが、検体や費用、時間を浪費することや、MET、RET、HER2 などでは単一遺伝子検査が存在しないことから、進行・再発 NSCLC における初回治療前の遺伝子診断は、マルチ CDx を用いることが強く推奨される。検体量が少ないなどの理由で、やむを得ずマルチ CDx が行えない場合は、単一遺伝子検査を考慮する。

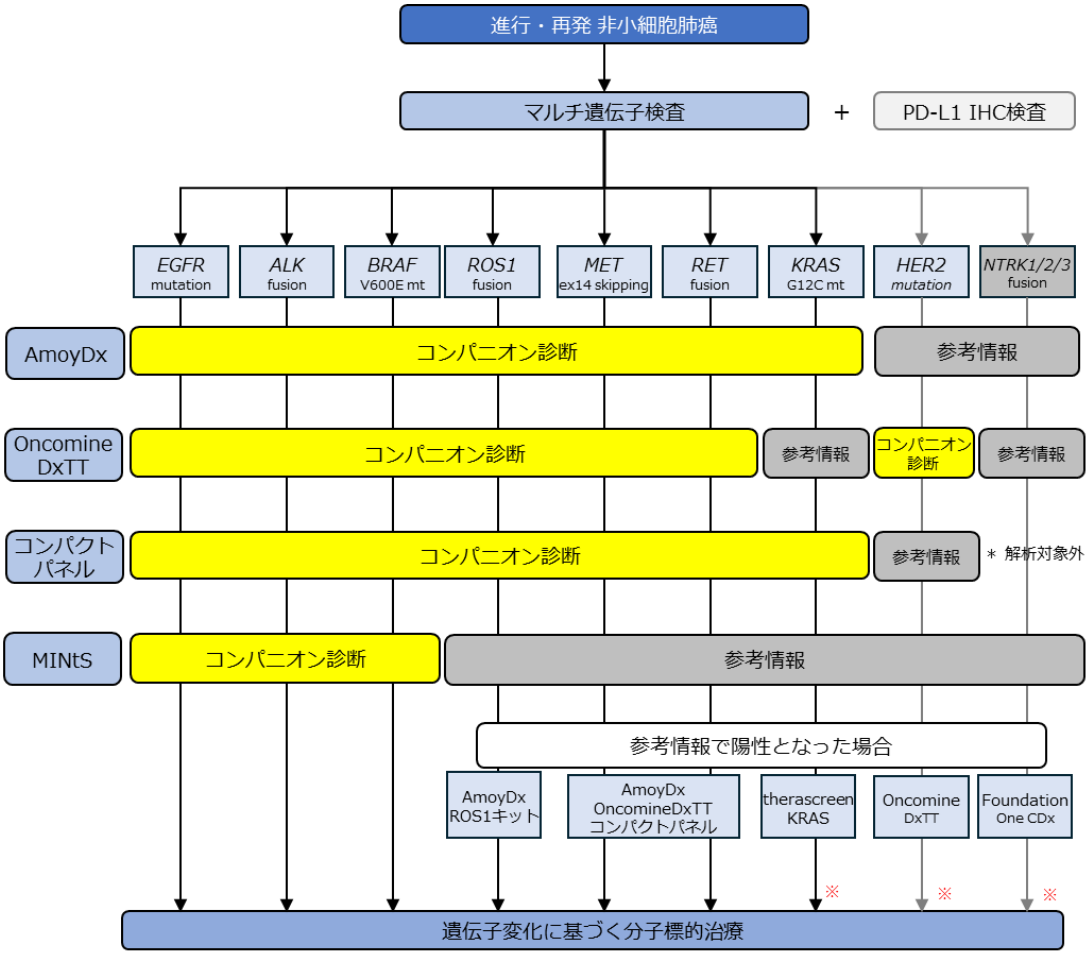


図 1.　進行・再発肺癌に対するマルチ CDx を用いた検査アルゴリズム

図 1 に進行・再発 NSCLC に対するマルチ CDx を用いた検査のアルゴリズムを示す。図に示した通り、進行・再発 NSCLC の初回治療前には、いずれかのマルチ CDx および PD-L1 の IHC 検査を行い、結果に応じて治療方針を決定することが求められる。これらのマルチ CDx を使いこなすためには、肺癌の診断目的に検体採取を行う時点から、遺伝子診断を念頭に置いた検体の採取や管理を行うことが重要である。それぞれの検体の取り扱いについては、「3. バイオマーカー検査に用いる検体とその取扱い」や、日本病理学会から出版されている「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規定」[4] などを参照されたい。

（3）マルチコンパニオン診断薬（マルチ CDx）の特徴

NGS を用いたマルチ CDx として、オンコマイン DxTT と肺がんコンパクトパネル、MINtS の他に、F1CDx、F1LiquidCDx および Guardant360 CDx がん遺伝子パネルが承認されているが、保険診療上、これらの CGP 検査を NSCLC の初回治療前のコンパニオン診断目的に用いることは想定され難いため、本項では AmoyDx とオンコマイン DxTT、肺がんコンパクトパネル、MINtS について記載する（表 2）。表 1 および図 1 に示した通り、それぞれの検査において、コンパニオン診断対象遺伝子・薬剤が異なる点には注意が必要である。PCR 法をベースとした AmoyDx は、NGS 法を用いて行われるオンコマイン DxTT と比較して解析する遺伝子数（参考情報も含む）が少ないが、検体提出から結果返却までの時間（Turn-around time: TAT）が短いことや遺伝子変異の最小検出感度（Limit of detection: LOD）が高いことが特徴である。したがって、組織の腫瘍細胞含有割合が少ないときや診断を急ぐときなどは、AmoyDx が考慮される。一方で、いずれの検査においても組織量が極端に少ない場合は、検査が成功しても結果が偽陰性になる可能性があるため、できるだけ大きな検体を提出することが望ましい。また、*MET* エクソン 14 スキッピングは他のドライバー遺伝子と比較して、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫様癌などの非腺癌でも検出される頻度が高いことが知られており [5]、これらの組織型では *MET* 変異の検出が可能なマルチ CDx の使用が推奨される。以下の項において、それぞれのマルチ遺伝子検査に関する詳細を記載する。

表 2． マルチ CDx の特徴

	AmoyDx	オンコマインDxTT	肺がんコンパクトパネル	MINtS
検査原理	リアルタイムPCR法	NGS法 (アンプリコン法)	NGS法 (アンプリコン法)	NGS法 (アンプリコン法)
解析対象遺伝子数 (CDx対象)	11遺伝子 (7遺伝子)	46遺伝子 (7遺伝子)	8遺伝子 (7遺伝子)	11遺伝子 (3遺伝子)
CDx対象遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, BRAF
参考情報遺伝子	HER2, NTRK1/2/3	KRAS, NTRK1/2/3 (承認された対象薬剤のない遺伝子) ABL1, AKT1, AR, AXL, CDK4, CTNNB1, DDR2, ERBB3/4, ERG, ESR1, ETV1/4/5, FGFR1/2/3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1/2, JAK1/2/3, KIT, MAP2K1/2, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PPARG, RAF1, SMO	HER2	ROS1, MET, RET, KRAS, HER2, NTRK1/2/3
外注時の検査TAT	4－7日	6－11日	6－12日	11－20日
検査に使用する核酸量	DNA ・3か月以内：67.5ng ・3か月-1年以内：90ng ・1-2年以内：112.5-135ng RNA：120-1200ng (吸光度法)	DNA：10ng RNA：10ng (蛍光法)	DNA：10ng RNA：10ng (DNA:蛍光法, RNA:吸光度法)	DNA：10ng RNA：10ng (蛍光法)
提出する未染標本 (5μm)	FFPE検体：5-10枚 僅少検体：10-20枚 (1.5mm^{2}以下)	手術検体：2枚 生検検体：10枚 僅少検体：15-20枚 (2x2mm以下)	手術検体：2-5枚 生検検体：5-10枚 僅少検体：15-20枚 (2x2mm以下)	FFPE検体：10枚 僅少検体 ：15-20枚 (2x2mm以下)
細胞診検体の扱い	細胞ペレット、セルブロック等	細胞ペレット、セルブロック等	GM管等	核酸保存溶液
腫瘍細胞含有割合	20%以上	30%以上	5%以上	10%以上
遺伝子変異の最小検出感度 (LOD)	1%	4.4－7.49%	0.1－0.54%	1.41－1.55%

※各ホームページ，添付文書等に基づき作成

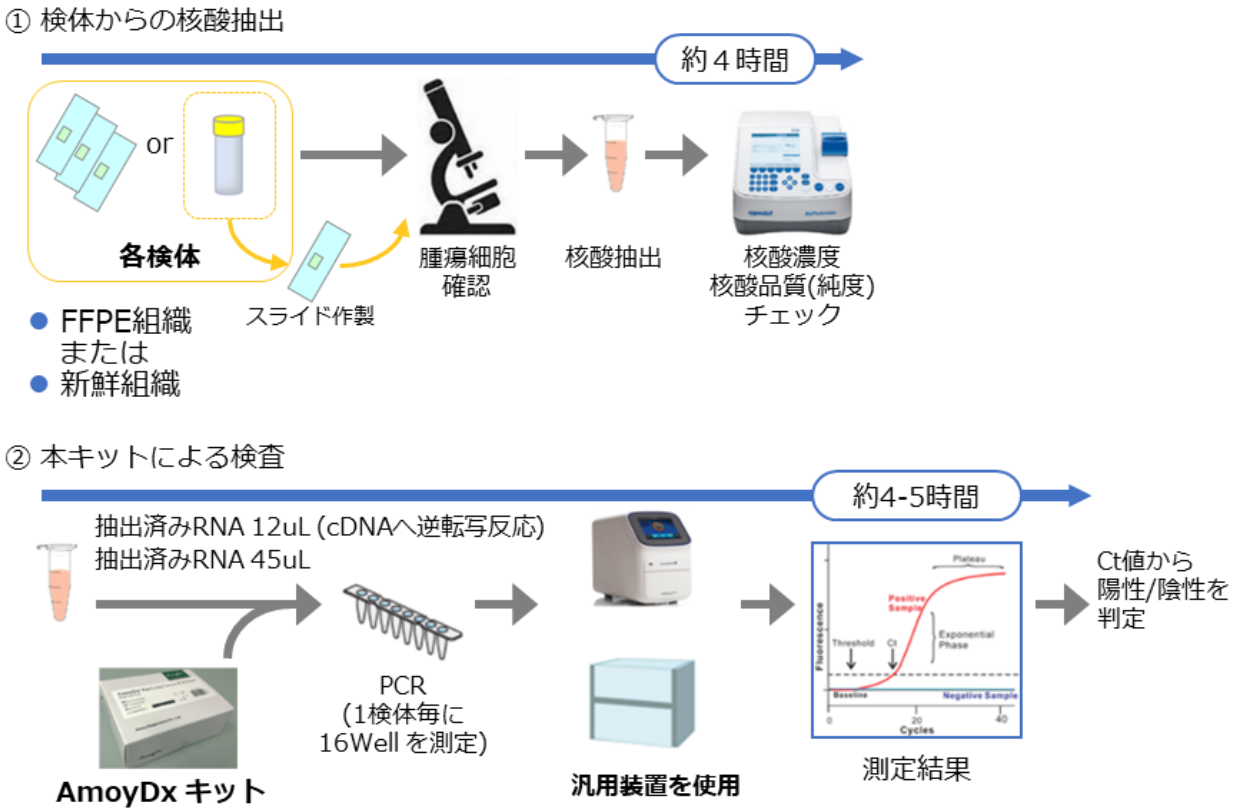
1．AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル

AmoyDx は、腫瘍検体から抽出した核酸（DNA および RNA）を用いて、リアルタイム PCR 法により遺伝子異常を検出する（図 2）。DNA の解析では、解析原理として ARMS（amplification refractory mutation system）法が用いられ、一塩基置換や欠失/挿入などの遺伝子変異を検出する。RNA の解析では、RT-PCR（reverse transcription PCR）法によって融合遺伝子やエクソンスキッピングを検出する。PCR は NGS と比較して簡便であり、TAT が 5 日前後と迅速に検査可能であることが特徴である。また、NGS と比較して検査成功割合が高いと考えられている。LOD は、遺伝子変異の場合、変異アレル 1-5%で、融合遺伝子またはエクソンスキッピングの場合、1 反応あたり 150 コピーとされている [6]。リアルタイム PCR 装置としては、QuantStudio5（Thermo Fisher Scientific 社）、LightCycler480II およびコバス z480（いずれも Roche Diagnostics 社）が承認されており、これらを病院内に設置して自施設で検査することも可能である。

AmoyDx では、DNA と RNA を用いて、11 遺伝子（*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*MET*、*RET*、*KRAS*、*HER2*、*NTRK1/2/3*）における計 167 バリアントを一度に同時に解析する。DNA を用いた解析では、*EGFR* エクソン 18-21 変異、*BRAF* V600E、*HER2* エクソン 20 変異、*KRAS* コドン 12 および 13 の変異を検出する。RNA を用いた解析では、*ALK*、*ROS1*、*RET*、*NTRK1/2/3* の各融合遺伝子と *MET* エクソン 14 スキッピングを検出する。それぞれの遺伝子異常検出のための判定基準（Ct 値）は添付文書 [6] を参照されたい。また、CDx 対象以外の遺伝子の結果も、担当医の希望があれば参考情報として返却されるが、CDx 対象でないため、これらの情報だけで治療薬を投与することはできない。例えば、AmoyDx で *HER2* 変異が検出されても、現時点ではコンパニオン診断の対象ではないことから、トラスツズマブ デルクステカンを用いて治療するためには、CDx であるオンコマイン DxTT で *HER2* 変異を確認する必要がある。

検査に用いる検体は、腫瘍細胞の存在が確認されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織あるいは新鮮凍

図 2.　AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルによる測定フロー



結組織である。検査に用いる推奨核酸量等を表 2 に示すが、いずれも腫瘍細胞含有割合が 20%以上あることが推奨される。FFPE 組織は厚さ 5μm の切片 5-10 枚を提出する。新鮮凍結組織を用いる場合は、気管支鏡下の生検検体や針生検検体であれば組織片 2-3 個、手術検体であれば 2-3mm 角以上の組織を提出する。抽出された核酸の濃度は吸光度法（NanoDrop）を用いて測定する。

2．NGS を用いたマルチ CDx

NGS を用いたマルチ遺伝子検査としては、マルチ CDx に加え、後述の通り包括的がんゲノムプロファイリング検査（comprehensive genome profile: CGP）が 2019 年に保険適用となっている。NGS を用いた遺伝子解析には、網羅的に遺伝子を解析する全ゲノムシークエンス、全エク

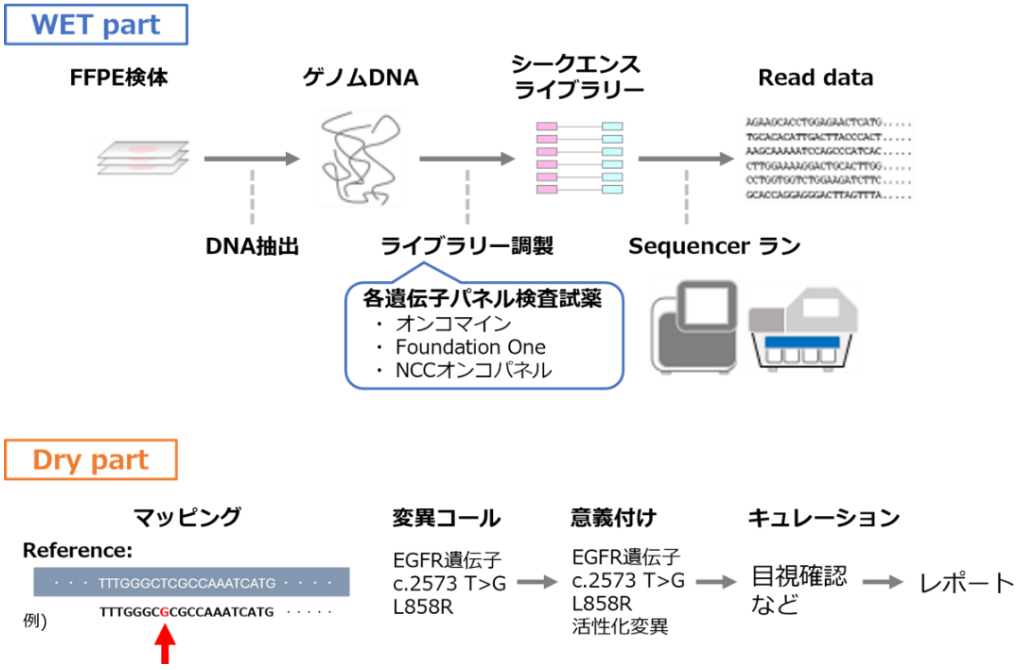


図 3.　ターゲットシークエンスにおける次世代シークエンサーの解析フローの概略

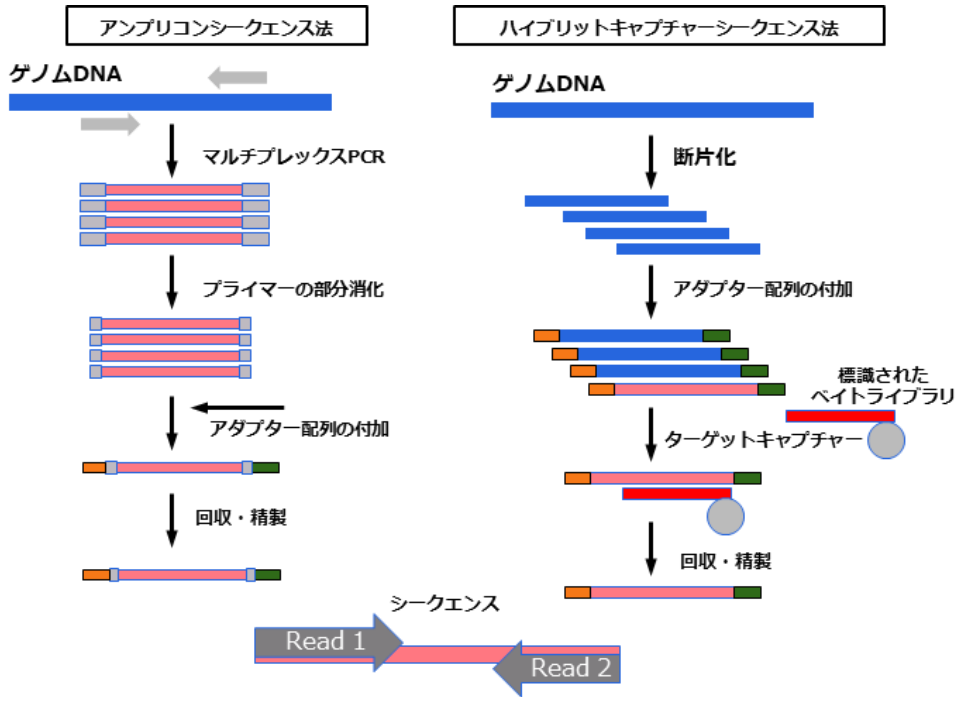


図 4. アンプリコンシークエンスとハイブリットキャプチャーシークエンスの原理
（久保ら，病理と臨床 35, 653 (2017)，一部改変）　文光堂より転載許諾取得済み（2021）

表 3.　アンプリコンシークエンスとハイブリットキャプチャーシークエンスの特徴の比較

特徴	アンプリコンシークエンス法	ハイブリットキャプチャー シークエンス法
代表的なパネル	オンコマイン Target Test マルチCDx システム 肺がんコンパクトパネル MINtS	OncoGuide NCCオンコパネルシステム FoundationOne CDx　がんゲノムプロファイル
特徴	少数で特定の遺伝子の変異ホットスポットなどを手早く簡便にスクリーニングするのに向いている	コピー数の変化や融合遺伝子を含む多くの遺伝子の包括的な情報を得るのに向いている
PCR反応による増幅	あり	なし
必要とされるDNA量	より少ない	より多い
Gene copy number	難しい	得ることができる
情報処理	それほど必要ではない	必要
報告までの時間	より短い	より長い
シークエンスエラー	より多い	より少ない
未知の融合遺伝子	シークエンス不可	シークエンス可能

ソームシークエンスに加え、特定の遺伝子を解析するターゲットシークエンスがある（図 3)。さらにターゲットシークエンスは、アンプリコンシークエンス法 Hot Spot パネル検査と 100 以上の遺伝子を網羅的に解析するキャプチャーシークエンス法に大別される (図 4)[7]。それぞれの特徴について表 3 にまとめた[8]。

以下、NGS を用いたマルチ CDx であるオンコマイン DxTT、肺がんコンパクトパネル、MINtS について記載する。

2-1．オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（オンコマイン DxTT）

オンコマイン DxTT は、アンプリコンシークエンス法を用いた Hot Spot パネル検査である。腫瘍検体由来 DNA を用いて 46 遺伝子の hot-spot についての変異の有無を解析するとともに、腫瘍検体由来 RNA を用いて 21 遺伝子について融合遺伝子を解析する。これらのうち、表 1 および図 1 に示した遺伝子について CDx として承認されている。オンコマイン DxTT による解析結果の報告範囲は徐々に拡大され、CDx として機能する *EGFR* 変異（エクソン 19 の欠失変異およびエクソン 21 の L858R 変異)、*ALK* 遺伝子融合、*ROS1* 遺伝子融合、*BRAF* V600E 変異に加え、2019 年 10 月の一部変更によって T790M を含む *EGFR* 遺伝子の uncommon mutation が追加された。さらに *EGFR* exon 20 挿入変異、*RET* 融合遺伝子、*HER2* 変異、*MET* エクソン 14 スキッピングについても医薬品適応判定の補助として追加されている（表 1 および図 1)。必要核酸量や LOD 等については表 2 の通りである[9]。

2-2．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は、NSCLC に特化した NGS 法を用いた CDx で、本邦で開発された。解析する遺伝子を小単位（モジュール）に分けて分割処理し、十分な深度でシーケンス解析することで検出感度を向上させている[10]。解析に必要な DNA および RNA 量は 10 ng 以上とされ、腫瘍含有割合は 5%以上が推奨されている（表 2)[11]。FFPE 検体の他に、細胞診検体についても比較的容易に検査提出が可能となっている。細胞診検体を用いる場合は、病理細胞診評価用と検査提出用のペア検体を準備し、病理細胞診評価により悪性細胞を確認した後、確認できたペア検体を提出する。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。肺癌コンパクトパネルは、2023 年 2 月に 4 遺伝子（*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*MET*）に、2024 年 2 月には追加で 3 遺伝子（*BRAF*、*KRAS*、*RET*）について保険適用となった（表 1 および図 1)。

2-3．次世代シークエンサーを用いた多遺伝子変異検索システム（MINtS）

MINtS は、細胞診検体を対象としたマルチ遺伝子検査システムとして本邦で開発され、2024 年 12 月に保険収載された。NSCLC に対する分子標的薬が存在する遺伝子のみに解析対象を絞ることで、遺伝子あたりのシーケンス深度を高め、これにより検出感度を向上させている[12]。気管支鏡検査で採取された気管支洗浄液やブラシ擦過液、胸水などの細胞検体が使用可能である。採取した細胞検体を二分し、一方を用いた細胞診検査で悪性細胞の存在を確認し、もう一方の検体を提出する。提出用の細胞検体は遠心分離し、上清を除いた沈査に核酸保存液（RNAlater）を添加して冷蔵保存する[13]。FFPE 検体も提出可能であり、提出検体の腫瘍細胞含有割合は 10%以上であることが推奨されている。未染標本の提出枚数や必要核酸量等は表 2 の通りである。2025 年 4 月現在、3 遺伝子（*EGFR*、*ALK*、*BRAF*）のみが CDx 対象となっており、その他の 8 遺伝子（*ROS1*、*MET*、*RET*、*KRAS*、*HER2*、*NTRK1/2/3*）は参考情報として提供される（表 1 および図 1）。

（4）がんゲノムプロファイリング検査（CGP）

NSCLC の臨床で用いられるマルチ遺伝子検査（遺伝子パネル検査）には、大きく分けて二つの機能がある。一つは、CDx としての分析学的・臨床的妥当性が示されたコンパニオン診断機能、もう一つは特定のバイオマーカーの有無ではなく、検出された遺伝子異常を総合的に判断して治療選択につなげるがんゲノムプロファイリング（CGP）機能である。保険収載されているマルチ遺伝子検査は、どちらか片方または両方の機能を有する。CGP のためのマルチ遺伝子検査（遺伝子パネル検査）としては、2019 年 6 月に F1CDx および「OncoGuide NCC オンコパネルシステム（NCC オンコパネル）」が保険適用となった。その後 2021 年 8 月および 2023 年 7 月には、血漿検体を用いた F1LiquidCDx および「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」が、それぞれ保険適用となった。さらに 2023 年 8 月には「GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム」についても保険適用となり、検査の選択肢が増えつつある。

NSCLC の臨床検体を用いてマルチ遺伝子検査を行う場合の留意点として、現在の我が国の保険診療の枠組みにおいては、CDx は NSCLC の診断時から使用できるが、CGP は標準治療の終了時（あるいは終了見込み時）の使用に限られる。また後者は、ゲノム異常の包括的理解に基づき治療方針を決定する検査であるため、ゲノム医療やがん薬物療法の専門家による解釈や、遺伝性疾患に対応できる遺伝医療の専門家の関与が必須となる[14]。現在のところ、がんゲノム医療中核拠点病院およびがんゲノム医療拠点病院において、各分野の専門家による検討会（エキスパートパネル）により治療方針の検討を行う必要があり、CGP によるがんゲノム医療の実施は、これらにがんゲノム医療連携病院を加えた施設でのみ可能となっている。一方で、標準治療が終了（あるいは終了見込み）の症例に対して CGP を行った場合に、治療薬に到達できる可能性は 10% 前後との報告もあり[15]、CGP の結果をいかに治療に結び付けていくかが今後の課題と言える。以下に、本邦で使用される代表的な CGP の特徴をそれぞれ記す。

1．FoundationOneⓇ CDx がんゲノムプロファイル（F1CDx）/ FoundationOneⓇ Liquid CDx がんゲノムプロファイル（F1LiquidCDx）

F1CDx はハイブリッドキャプチャーシークエンス法を用いたマルチ遺伝子検査である。F1CDx は腫瘍組織由来 DNA を、F1LiquidCDx は血漿中 ctDNA（circulating tumor DNA:血中循環腫瘍 DNA）を解析対象とする。324 遺伝子を搭載し、309 遺伝子の塩基置換・挿入／欠失変異と遺伝子増幅、36 遺伝子の遺伝子融合に加え、F1CDx では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）の測定ができる。F1LiquidCDx については、コピー数変化は薬事承認範囲外となっている点には留意が必要である。F1CDx は、CGP 機能に加えて CDx としての機能を持つ（表 1）。NSCLC 以外の癌腫についても、*NTRK1/2/3* 融合遺伝子を有する固形癌（NSCLC を含む）、*HER2* コピー数異常を有する乳癌や *BRAF* V600E/K 変異陽性の悪性黒色腫、*KRAS/NRAS* 野生型の大腸癌の他、*BRCA1/2* 遺伝子変異陽性の卵巣癌および前立腺癌、*FGFR2* 融合遺伝子を有する胆道癌に対し、それぞれの対象となる医薬品の CDx としての使用が認められている。また、MSI-high を有する結腸・直腸癌および固形癌に対する免疫チェックポイント

阻害薬のCDxとしても承認されている。F1LiquidCDxは、組織検査が困難な症例に対するマルチ遺伝子検査で、F1CDxと同様にがんCGP機能およびCDxとしての機能を有している。表1に示した通り、F1CDxとは対象となる医薬品が異なる点には注意が必要である。

融合遺伝子に関して、*ALK*、*NTRK1*、*NTRK2*遺伝子については融合パートナーが搭載遺伝子以外でも検出可能だが、*NTRK3*遺伝子については*NTRK3*自体の搭載はなくパートナー遺伝子側から検出するため、搭載遺伝子がパートナーであった場合のみ検出可能である。搭載36遺伝子の中ではこれまでに*ETV6-NTRK3*融合が多く報告されている[16-18]。

なお、F1CDxおよびF1LiquidCDxでは、検体はすべて米国FMI社（Foundation Medicine, Inc.）に送付され、DNA抽出からシークエンス、データ解析、バイオインフォマティシャンによるデータ確認と臨床的意義付けされたレポート作成まですべて米国で行われる。F1CDxのレポートは、最初に「Companion Diagnostics (CDx) Associated Findings」というタイトルでコンパニオン診断に関わる遺伝子変異の検出結果と各変異に対する薬剤が記載される。CDxとして用いる場合でも全ての遺伝子についての解析結果も返却されるが、この「Companion Diagnostics (CDx) Associated Findings」に記載された結果のみ診療に使うことが、保険上認められている。それ以外の結果を診療に用いるためには、現状の保険診療制度では、標準治療が終了（見込み）となった時点で、エキスパートパネルでの議論を経る必要がある。

2．OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム（NCCオンコパネル）

ハイブリッドキャプチャーシークエンス法を用いたCGP検査で、NSCLCに関してはCDxとしての機能は有しない。2021年2月の変更承認によって、がん関連124遺伝子の塩基置換・挿入／欠失変異と遺伝子増幅、*NTRK3*を加えた13遺伝子の遺伝子融合、TMBおよびMSIが検査可能となった。融合遺伝子はパートナー遺伝子にかかわらず検出可能である。腫瘍組織由来DNAだけでなく、正常コントロールとして非腫瘍細胞（末梢血）由来DNAを用いることで、まれな遺伝子多型も含め完全に除外でき、体細胞遺伝子変異と生殖細胞系列遺伝子変異も区別できるという特徴がある。

DNAライブラリー調整試薬キットと遺伝子異常解析プログラムからなるコンビネーション医療機器で、NextSeq™ 550Dxシステムを用いることで、品質保証において ISO15189 等の第三者認証を受けている検査機関またはがんゲノム医療中核拠点病院で検査実施可能である。

3．その他のCGP

上記以外にも、様々な特徴を有するCGPが承認され使用されるようになった。血液検体を用いて行う「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」では、固形癌患者のctDNAを解析対象とし、74遺伝子について塩基置換や挿入・欠失、遺伝子増幅、融合遺伝子及びMSI-Highを検査可能である。また、肺癌における*KRAS* G12Cおよび*HER2*変異に対してCDx機能を有する（表1）。「GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム」では、固形癌患者の腫瘍組織検体から抽出したDNAとRNAの他に、同一患者由来の非腫瘍細胞（血液検体）から抽出したDNAを用いて解析を行う。737遺伝子および*TERT*のプロモーター領域の変異等（塩基置換、挿入・欠失、コピー数異常）、TMBスコア、遺伝子融合（455遺伝子）およびエクソンスキッピング（5遺伝子）あるいは遺伝子発現量（27遺伝子）を検出可能である。

（5）おわりに

進行・再発非小細胞肺癌においては、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療は有効性が高く、長期生存が期待できる薬物治療である。したがって、ドライバー遺伝子陽性例を確実に診断できるかどうかが患者の予後に大きく影響する。診断すべき複数のドライバー遺伝子を、すべて初回治療前に迅速に診断するためには、マルチCDxの使用が強く推奨される。それぞれのマルチCDxの特徴を理解し、臨床経過に応じて適切に検査を選択する必要がある。また、さらなる分子標的治療薬の承認と並行して、コンパニオン診断の対象となる遺伝子が次々と追加承認される見込みである。肺癌診療医は、最新の治療薬および診断薬の情報を確認しながら、診療にあたっていただきたい。

参考文献

1. Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. Nat Med. 2021;27(8):1345-1356.

2. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2024 年版. 2024 年.

3. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ コンパニオン診断薬等の情報. https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

4. 日本病理学会.「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」https://pathology.or.jp/genome_med/pdf/textbook.pdf

5. Schrock AB, Frampton GM, Suh J, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thorac Oncol. 2016;11(9):1493-502.

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_11

7. 久保ら, 病理と臨床 35, 653 (2017)

8. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol 2018;13:323-358.

9. 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_22

10. Kato K, Okami J, Nakamura H, et al. Analytical performance of a highly sensitive system to detect gene variants using nextgeneration sequencing for lung cancer companion diagnostics. Diagnostics. 2023;13:1476

11. 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.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/471589_30400BZX00263000_1_01_03

12. 萩原 弘一. 肺癌遺伝子変異検査と細胞診検体. 日本内科学会雑誌. 2023;112:84-88

13. MINtS®肺癌マルチ CDx ライブラリー調整試薬キット 添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/170005_30600EZX00033000_A_01_01.pdf

14. 枝園和彦, 豊岡伸一. 外科治療における肺がんゲノム医療の現状と今後. 肺癌. 2022;62:173-179

15. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. Cancer Sci. 2019;110:1480-1490.

16. Pinto A, Nose V, Rojas C, et al. Searching for mammary analogue [corrected] secretory carcinoma of salivary gland among its mimics. Mod Pathol 2014;27:30-37.

17. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, et al. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. Nature reviews Clinical oncology 2017;14:735-748.

18. Skalova A, Vanecek T, Majewska H, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands with high-grade transformation: report of 3 cases with the ETV6-NTRK3 gene fusion and analysis of TP53, beta-catenin, EGFR, and CCND1 genes. Am J Surg Pathol 2014;38:23-33.

2024 年 4 月改訂 ・ 2024 年 7 月改訂 ・ 2024 年 9 月改訂・ 2025 年 4 月改訂・ 2025 年 8 月改訂 (赤字記載部分)