

INVITED REVIEW ARTICLE

MET を標的とした肺がん治療の展望

内藤智之¹・白石英晶¹・藤原 豊²

Treatment of Lung Cancer Targeting *MET* Alterations

Tomoyuki Naito¹; Hideaki Shiraishi¹; Yutaka Fujiwara²

¹Department of Respiratory Medicine, Mitsui Memorial Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — Recently, therapeutics focusing on the *MET* exon 14 skipping mutation and *MET* amplification have entered the spotlight. Clinical trials of tepotinib (VISION trial) and capmatinib (GEOMETRY mono-1 trial) have demonstrated the efficacy of these agents in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring a *MET* exon 14 skipping mutation. We are also developing *MET* inhibitors, such as savolitinib and crizotinib, and antibody-drug conjugates targeting *MET*, such as Sym01 and telisotuzumab vedotin. In addition, the mechanism of resistance after *MET* inhibitor therapy and its overcoming strategies have been investigated. In the present report, we outline the development of therapeutics for lung cancer targeting *MET* alterations.

(*JJLC*. 2021;61:273-281)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, *MET* inhibitor, *MET* exon 14 skipping mutation, Resistant mutation

Corresponding author: Yutaka Fujiwara.

要旨 — 近年、*MET* (mesenchymal-epithelial transition) 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異や、*MET* 遺伝子増幅をターゲットにした様々な治療薬が開発されている。特に *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行期非小細胞肺癌に対して、*MET* 阻害薬であるテボチニブ (VISION 試験) とカプマチニブ (GEOMETRY mono-1 試験) が有効性を示し、2020 年に保険収載された。また、サボリチニブやクリゾチニブなどの *MET* 阻害薬や、Sym01 やテリソツズマブベドチンなどの *MET* を標的とする抗体混合物も新たな治療戦略

として注目されている。*MET* 阻害薬治療後の耐性変異としては、*MET* 遺伝子の変異を起こす On-target 変異や、*EGFR* や *KRAS* などに変異を起こす Off-target 変異が報告されており、耐性克服についても検討されている。本稿は *MET* の生物学、*MET* をターゲットとするバイオマーカーと治療薬、*MET* 阻害薬の耐性変異に関してレビューするとともに、今後の治療戦略を展望する。

索引用語 — 非小細胞肺癌、*MET* 阻害薬、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異、耐性変異

はじめに

MET 経路に関しては、1980 年代に特定され、1990 年代には肺がんの発生に関わることが認識され、¹ 2006 年に *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が報告された。² しかし、近年まで *MET* 経路を標的にした有効な薬剤は登場してこなかった。治療開発においては、タンパク過剰発現、遺伝子増幅、*MET* 遺伝子エクソン 14

スキッピング変異などがバイオマーカーとして使用され、評価の基準が異なるために、これらを区別して考える必要がある。近年、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行期非小細胞肺癌に対して、*MET* 阻害薬であるテボチニブとカプマチニブの有効性が示され、新たな治療薬として承認された。本論文では、*MET* の生物学、*MET* をターゲットにしたバイオマーカー、肺がんにおける *MET* 阻害薬の治療開発と耐性変異に関し

¹三井記念病院呼吸器内科；²愛知県がんセンター呼吸器内科部。

論文責任者：藤原 豊。

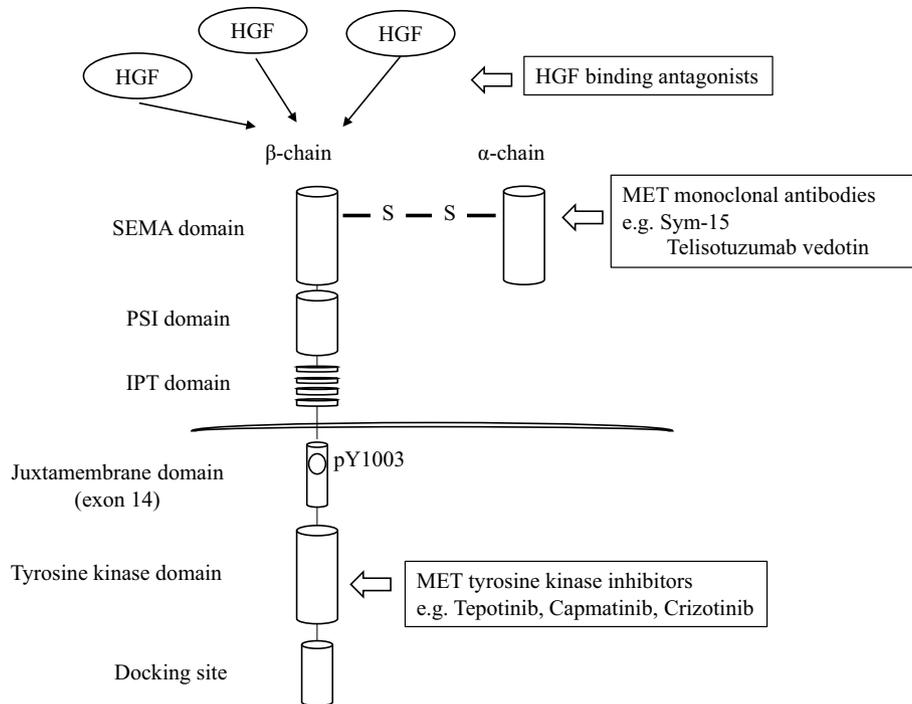


Figure 1. *MET* gene and *MET* receptor. *MET*: mesenchymal-epithelial transition, HGF: hepatocyte growth factor, SEMA: semaphorin-like, PSI: plexins-semaphorins-integrins, IPT: immunoglobulin-like regions found in plexins and transcription factors.

てレビューする。

MET の生物学

MET 遺伝子は、7 番染色体長腕の 7q21-q31 に位置し、受容体型チロシンキナーゼをコードする。³ *MET* の構造は、Sema ドメイン (semaphorin-like domain)、PSI ドメイン (plexins-semaphorins-integrins)、4 つの IPT ドメイン (immunoglobulin-like regions found in plexins and transcription factors)、膜近傍ドメイン、チロシンキナーゼドメイン、ドッキングサイトから成る (Figure 1)。⁴ *MET* のリガンドである肝細胞増殖因子 (HGF) が結合すると、受容体の二量体化を誘導し、キナーゼドメイン中のチロシン残基を自己リン酸化し、*MET* 分子中に様々なシグナル伝達因子との結合部位を形成させる。その後、RAS 経路、PI3 (phosphatidylinositol-3) キナーゼ経路、STAT (signal transducer and activator of transcription) 経路などの細胞内シグナル伝達カスケードを活性化させ、がんにおいて腫瘍細胞の増殖・遊走・浸潤・血管形成を促進させる。⁵ *MET* の活性化は、タンパク過剰発現、HGF による過剰刺激、*MET* 遺伝子増幅、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異などによって起こり、現在の治療開発において重要なバイオマーカーとなっているのは、*MET* 遺伝子増幅と *MET* 遺伝子エクソン 14 スキ

ピング変異である。

MET 遺伝子増幅

通常、ヒトなどの高等な生物では、全ての遺伝子数を一定に保つように仕組みられている。しかし、何らかの原因で、細胞周期チェックポイント機能が破綻することで、遺伝子のコピー数が増加することを遺伝子増幅と呼ぶ。*MET* 遺伝子増幅は、腫瘍の *MET* 依存性を示すドライバーだと考えられている。これは、他のドライバー遺伝子を有する非小細胞肺癌で、排他的に高度の *MET* 遺伝子増幅を伴う割合が低下することや、高度の *MET* 遺伝子増幅を有する非小細胞肺癌でその他のドライバー遺伝子変異がほとんど見られないためである。⁶ また、高度の *MET* 遺伝子増幅は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を伴わずに生じることが多い。*MET* 遺伝子のコピー数の評価には、FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法や定量的 PCR (polymerase chain reaction) 法を用いる。FISH 法は、最初に *MET* 遺伝子のコピー数を検証する方法として確立した。*MET* 遺伝子と 7 番染色体のセントロメア領域のシグナル総数の比率 (*MET*/CEP7 比) を評価することで、*MET* 遺伝子のコピー数の評価が可能であり、*MET* 遺伝子増幅と 7 番染色体のポリソミーを区別することもできる。*MET* 遺伝子コ

Table 1. The Oral Agents Targeting for *MET*

Compound	Type of inhibitor	Main target	IC ₅₀ on <i>MET</i> nM	Dosage	Ref
MET-specific TKI					
Tepotinib	Ib	<i>MET</i>	9	400 mg q.d.	[10]
Capmatinib	Ib	<i>MET</i>	0.13	400 mg b.i.d.	[11]
Savolitinib	Ib	<i>MET</i>	6	300 mg q.d.	[12]
Multikinase TKI					
Crizotinib	Ia	<i>MET</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>RON</i>	11	250 mg b.i.d.	[13]
Cabozantinib	II	<i>MET</i> , <i>ROS1</i> , <i>RET</i> , <i>KIT</i> , <i>AXL</i> , <i>VEGFR</i> , <i>FLT3</i>	1.3	60 mg q.d.	[14]
Glesatinib	II	<i>MET</i> , <i>AXL</i> , <i>TIE2</i> , <i>VEGFR</i>	1	1050 mg b.i.d.	[15]
Merestinib	II	<i>MET</i> , <i>AXL</i> , <i>ROS1</i> , <i>TIE2</i> , <i>DDR</i> , <i>FLT3</i> , <i>RON</i> , <i>MERTK</i>	4.7	80 mg q.d.	[16]
Tivantinib	III	<i>MET</i> , <i>RON</i>	100-300	360 mg b.i.d.	[17]

MET: mesenchymal-epithelial transition, IC₅₀: half maximal inhibitory concentration, Ref: reference, TKI: tyrosine kinase inhibitor, *ALK*: anaplastic lymphoma kinase, *ROS1*: c-ros oncogene 1, *RON*: receptor originated from Nantes, *RET*: rearranged during transfection, *VEGFR*: vascular endothelial growth factor receptor, *FLT3*: fms-like tyrosine kinase 3, *TIE2*: tunica interna endothelial cell kinase 2, *DDR*: discoidin domain receptor tyrosine kinase, *MERTK*: myeloid-epithelial reproductive receptor tyrosine kinase, q.d.: once daily, b.i.d.: twice daily.

ピー数と *MET*/*CEP7* 比の閾値に関して、国際的なコンセンサスはまだ存在しない。これまでは、①コピー数 5 以上、コピー数 6 以上、②*MET*/*CEP7* 比 1.8 以上、③*MET*/*CEP7* 比 2.0 以上、④*MET*/*CEP7* 比 2.2 以上、⑤*MET*/*CEP7* 比 3.0 以上、⑥*MET*/*CEP7* 比 2.0 以上かつコピー数 5 以上、などが使用された。⁷ また、⑦*MET*/*CEP7* 比を Low : ≥ 1.8 to ≤ 2.2 , Intermediate : > 2.2 to < 5 , High : ≥ 5 の 3 群に分けるクラス分けも使用されている。一方で、定量的 PCR 法だけでは、*MET* 遺伝子増幅と 7 番染色体のポリソミーを区別することもできないため、遺伝子増幅を過剰評価してしまうリスクがある。そのため、FISH 法での評価が望ましいとする考え方もある。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異

MET 遺伝子エクソン 14 領域は、チロシン 1003 (Y1003) を含む膜近傍ドメインをコードしている。Y1003 の部位は、c-Cbl(c-casitas B-lineage lymphoma) を介したユビキチン化と *MET* タンパクの分解に重要である。⁸ *MET* 遺伝子エクソン 14 の欠失や隣接するイントロン/エクソン部分の遺伝子欠失や変異は、異常なスプライシングを起こし、エクソン 14 領域を欠失した不完全な *MET* タンパクを生成する。不完全な *MET* タンパクはユビキチン化とそれに続くタンパク分解を受けず、結果として *MET* 活性が増幅して、がん化する。このような遺伝子異常を、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異と呼ぶ。また、Y1003 の遺伝子変異では、コードされるドメインは正常に保たれたまま、Cbl 結合部位に異常を生じ、不完全な *MET* タンパクを生成する。*MET* 遺伝子

エクソン 14 スキッピング変異は、肺腺がんの約 3% に認められ、高齢な方に多く、性別や喫煙の有無に関わらず認められる。⁶ また、肉腫性肺がんには 13~22% と高頻度で認められる。他のドライバー変異とは相互排他的な関係にあるが、*MET* 遺伝子増幅は高頻度に伴う。

MET タンパク過剰発現

MET/*HGF* タンパク過剰発現は、免疫組織化学染色 (IHC) を用いて評価する。*MET*/*HGF* タンパクの過剰発現は、*MET* 遺伝子増幅や *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を伴わずに生じうる。非小細胞肺癌において、5~75% で認められることが報告され、予後不良因子とも考えられている。⁹

MET 阻害薬

代表的な *MET* 阻害薬を Table 1 にまとめた。¹⁰⁻¹⁷ *MET* チロシンキナーゼ阻害薬は、*MET* に特異的な治療薬と非特異的なマルチキナーゼ阻害薬に分けられる。また、結合メカニズムと構造によりタイプ Ia, Ib, II, III に分けられる。¹⁸ タイプ I の阻害薬は、チロシンキナーゼドメインの活性化した ATP 結合部位に作用する阻害薬である。タイプ I に該当する阻害薬のうち、*MET* の ATP 結合部位にドラッグデザイン可能な微細構造があり、同部位を阻害することで、*MET* キナーゼへの特異性が高い阻害薬をタイプ Ib と呼ぶ。タイプ Ia がクリゾチニブ、タイプ Ib がテポチニブ、カブマチニブ、サボリチニブである。タイプ II の阻害薬は、タイプ I の領域ならびに非活性化 ATP 結合部位に作用する ATP 競合性のチロシンキナーゼ阻害薬であり、カボザンチニブ、メレ

Table 2. Clinical Efficacy of *MET* Inhibitors and Anti-*MET* Antibodies in Patients with Non-small Cell Lung Carcinoma Harboring *MET* Alterations

Drug [Reference]	Clinical trial	Phase	Biomarker	Treatment line	N	ORR, % (95%CI)	mDOR, months (95%CI)	mPFS, months (95%CI)
Tepotinib [19]	VISION	II	Ex 14 LBx*	≥ 1st	66	50 (37-63)	9.9 (7.2-NR)	8.5 (5.1-11.0)
			Ex 14 TBx†	≥ 1st	60	48 (36-61)	15.7 (9.7-NR)	11.0 (5.7-17.1)
			Ex 14 LBx + TBx‡	≥ 1st	99	46 (36-57)	11.1 (7.2-NR)	8.5 (6.7-11.0)
Capmatinib [20]	GEOMETRY mono-1	II	Ex 14	1st	28	68 (48-84)	12.6 (5.6-NR)	12.4 (8.2-NR)
			Ex 14	≥ 2nd	69	41 (29-53)	9.7 (5.6-13.0)	5.4 (4.2-7.0)
			Amp 4-5 copy	≥ 1st	54	9 (3-20)	-	2.7 (1.4-4.1)
			Amp 6-9 copy	≥ 1st	42	12 (4-26)	-	2.7 (1.4-3.1)
			Amp ≥10 copy	1st	15	40 (16-68)	7.5 (2.6-14.3)	4.2 (1.4-6.9)
			Amp ≥10 copy	≥ 2nd	54	29 (19-41)	8.3 (4.2-15.4)	4.1 (2.9-4.8)
Savolitinib [21]	NCT02897479	II	Ex 14	≥ 1st	61	48 (35-61)	NR	6.8 (4.2-13.8)
	PROFILE 1001	I	Ex 14	≥ 1st	65	32 (21-45)	9.1 (6.4-12.7)	7.3 (5.4-9.1)
Crizotinib [22-24]	METROS	II	Ex 14 + Amp <i>MET</i> / <i>CEP7</i> >2.2	≥ 1st	26	27 (11-47)	3.7 (1.1-6.3)	4.4 (3.0-5.8)
			Ex 14	≥ 1st	25	36 (21-54)	-	2.4 (1.6-5.9)
	AcSé	II	Amp ≥6 copy	≥ 1st	25	32	-	3.2 (1.9-3.7)
Sym015 [27]	NCT02648724	I/II	Ex 14 + Amp ≥5 copy or <i>MET</i> / <i>CEP7</i> ≥3	≥ 1st	20	20	-	5.5 (3.5-9.7)
Telisotuzumab vedotin [28]	NCT03539536	II	Immunohistochemistry +	≥ 2nd	16	19 (4-46)	4.8 (3.1-11.1)	5.7 (1.2-15.4)

MET: mesenchymal-epithelial transition, ORR: objective response rate, CI: confidence interval, mDOR: median duration of response, mPFS: median progression-free survival, Ex 14: mesenchymal-epithelial transition exon 14 skipping mutation, LBx*: identified by liquid biopsy, TBx†: identified by tissue biopsy, LBx or TBx‡: identified by either LBx or TBx, NR: not reached, Amp: mesenchymal-epithelial transition amplification, *CEP7*: centromere of chromosome 7.

スチニブ、グレサチニブが該当する。タイプ III 阻害薬はアロステリックサイトに接合する阻害薬であり、チバンチニブが該当する。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異もしくは *MET* 遺伝子増幅陽性の進行性非小細胞肺癌を対象にした *MET* 阻害薬の臨床試験の結果を Table 2 にまとめた。これらの *MET* 阻害薬のうち、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の進行期非小細胞肺癌を対象にした臨床第 II 相試験である VISION 試験の結果により、2019 年 11 月にテポチニブが、GEOMETRY mono-1 試験の結果により 2020 年 6 月にカプマチニブがそれぞれ薬事承認された。

テポチニブ

VISION 試験は、組織生検もしくはリキッドバイオプシーで *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象にした第 II 相試験である。¹⁹ 対象患者はテポチニブ 500 mg を単剤で 1 日 1 回投与された。主要評価項目は独立画像判定機関の評価による奏効割合であった。2020 年 1

月時点で、152 例が治療開始され、9 ヶ月以上のフォローアップが行われた 99 例における有効性が報告されている。組織生検群とリキッドバイオプシー群を合わせた全体で奏効割合は 46% (95% 信頼区間: 36~57%)、奏効期間中央値は 11.1 ヶ月 (95% 信頼区間 7.2 ヶ月~未到達)、無増悪期間中央値は 8.5 ヶ月 (95% 信頼区間 6.7~11.0 ヶ月) であった。組織生検群とリキッドバイオプシー群では同等の奏効割合を示し、それぞれの奏効割合は 50% (95% 信頼区間: 37~63%)、48% (95% 信頼区間: 36~61%) であった。また、奏効割合は前治療歴の有無で差がなかった。また、非症候性の脳転移を有する 11 例における奏効割合は 55% であり、頭蓋内病変への有効性も期待される結果であった。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の部位や種類別に治療効果の解析が行われたが、変異部位や種類によらず治療効果を認めた。安全性に関しては 130 例で評価され、主な有害事象としては末梢性浮腫 (54%)、悪心 (23.8%)、下痢 (21%)、および血中クレアチニン上昇 (14%)、低アルブミン血症 (11%)、およびアミラーゼ上昇 (10%) を認めた。

VISION 試験では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の評価に組織検体ではオンコマインフォーカスアッセイ、血漿検体ではガーダント 360 コンパニオン診断薬が用いられた。Archer *MET* は当該検査と同等性が確認され、本邦におけるコンパニオン診断薬として承認された。組織検体には 10 ng 以上の RNA が得られる未染標本が必要である。血漿検体においては、組織で検出された *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が半数にしか検出されていない点に注意が必要である。オンコマインフォーカスアッセイがオンコマイン Dx ターゲットテスト (TT) マルチコンパニオン診断薬と同じ原理を用いたアッセイであることから、全く同じ検査ではないが、オンコマイン Dx TT マルチコンパニオン診断薬をスクリーニング検査に用い、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異があれば Archer *MET* で評価する方法も選択される。

カプマチニブ

GEOMETRY mono-1 試験は、*MET* 遺伝子増幅および/または *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性となった切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にした第 II 相試験である。²⁰ 対象患者はカプマチニブ 400 mg を単剤で 1 日 2 回投与された。主要評価項目は独立画像判定機関の評価による奏効割合であった。肺癌に対する化学療法歴の有無と *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性または *MET* 遺伝子増幅のコピー数に応じてコホート別に分けられて、それぞれの奏効割合が評価された。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の患者においては、化学療法歴のある患者 69 例 (コホート 4) と化学療法歴のない患者 28 例 (コホート 5b) が登録された。コホート 4 の奏効割合は 41% (95% 信頼区間: 29~53%)、奏効期間中央値は 9.7 ヶ月 (95% 信頼区間 5.6~13.0 ヶ月)、無増悪期間中央値は 5.4 ヶ月 (95% 信頼区間 4.2~7.0 ヶ月) であった。コホート 5b の奏効割合は 68% (95% 信頼区間: 48~84%)、奏効期間中央値は 12.6 ヶ月 (95% 信頼区間 5.6 ヶ月~未到達)、無増悪期間中央値は 12.4 ヶ月 (95% 信頼区間 8.2 ヶ月~未到達) であった。また、両群のうち非症候性の脳転移を有する 13 例の奏効割合は 54% であり、頭蓋内病変への有効性も期待された。*MET* 遺伝子増幅陽性の患者においては、化学療法歴のある患者のうち *MET* 遺伝子のコピー数 10 以上が 69 例 (コホート 1a)、6~9 (コホート 1b) が 42 例、4~5 (コホート 2) が 54 例、4 未満 (コホート 3) が 30 例登録された。また、化学療法歴のない患者のうち *MET* 遺伝子のコピー数が 10 以上の患者 15 例 (コホート 5a) も登録された。*MET* 遺伝子のコピー数が 10 未満のコホート 1b、コホート 2、コホート 3 における奏効割合は、

12% (95% 信頼区間: 4~26%)、9% (95% 信頼区間: 3~20%)、7% (95% 信頼区間: 1~22%) と低く、中間解析で登録が中断された。また *MET* 遺伝子のコピー数が 10 以上の患者における奏効割合は、コホート 1a で 29% (95% 信頼区間: 19~41%)、コホート 5a で 40% (95% 信頼区間: 16~68%) であった。統計上は閾値を超えなかったが、有効な症例も認められた。安全性に関しては、末梢性浮腫 (43%)、嘔気 (34%)、嘔吐 (19%)、血清クレアチニン上昇 (18%) を認めた。

GEOMETRY mono-1 試験では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の評価は中央判定機関で RT-PCR 法を用いて検査された。FoundationOne CDx ゲノムプロファイルは、当該検査との同等性が確認され、本邦におけるコンパニオン診断薬として承認された。ただし、現状ではコンパニオン診断薬として用いた場合には費用として保険償還されるのはコンパニオン部分のみであるため、病院側が多額の負担を受けることになる。

サボリチニブ

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性となった切除不能な進行・再発非小細胞肺癌と肺肉腫様がん患者を対象に、サボリチニブの有効性を検討するため、非盲検、多施設共同、第 II 相試験 (NCT02897479) が現在中国で進行中である。²¹ 対象患者はサボリチニブ 400 mg (50 kg 未満) または 600 mg (50 kg 以上) を単剤で 1 日 1 回投与されている。主要評価項目は奏効割合である。全体で 76 例の登録を予定しているが、34 例の中間解析の結果が報告された。34 例のうち非小細胞肺癌が 20 例、肉腫様肺がんが 14 例登録された。34 例のうち有効性が評価されたのは 31 例で、奏効割合は 48% (95% 信頼区間: 35~61%)、病勢制御割合は 93% (95% 信頼区間: 84~98%) であった。安全性に関しては、テボチニブやカプマチニブと同様に嘔気や末梢性浮腫が多かった。

クリゾチニブ

国際共同、非盲検の第 I 相試験である PROFILE1001 試験の拡大コホートにおいて、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、クリゾチニブの有効性と安全性が評価された。²² *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌患者 69 例に対して、クリゾチニブ 250 mg を単剤で 1 日 2 回投与した。治療効果判定された 65 例において、奏効割合は 32% (95% 信頼区間: 21~45%)、奏効期間中央値は 9.1 ヶ月 (95% 信頼区間 6.4~12.7 ヶ月)、無増悪期間中央値は 7.3 ヶ月 (95% 信頼区間 5.4~9.1 ヶ月) であった。安全性に関しては、視力障害 (87%)、嘔気 (51%)、末梢性浮腫 (47%)、下痢 (45%)、嘔吐 (38%)、便秘 (34%)

などを認め、過去のクリゾチニブの臨床試験と同様のプロフィールであった。

METROS 試験 (コホート B) は、MET 遺伝子増幅 (MET/CEP7 >2.2) もしくは MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、クリゾチニブの有効性と安全性を評価した国際共同の第 II 相試験である。²³ 26 例がクリゾチニブ 250 mg を単剤で 1 日 2 回投与された。奏効割合は 27% (95% 信頼区間: 11~47%)、奏効期間中央値は 3.7 ヶ月 (95% 信頼区間 1.1~6.3 ヶ月)、無増悪生存期間中央値は 4.4 ヶ月 (95% 信頼区間: 3.0~5.8 ヶ月) であった。MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性と MET 遺伝子増幅で治療効果に差は認められなかった。

AcSé 試験は、フランスで実施された MET 遺伝子増幅陽性 (コピー数 ≥ 6 copy) もしくは MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、クリゾチニブの有効性と安全性を評価した第 II 相試験である。²⁴ MET 遺伝子変異陽性の 28 例 (うち MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性は 25 例) と MET 遺伝子増幅陽性の 25 例に対して、クリゾチニブ 250 mg を単剤で 1 日 2 回投与した。MET 遺伝子変異陽性群では、奏効割合は 36% (95% 信頼区間: 21~54%)、無増悪生存期間中央値は 2.4 ヶ月 (95% 信頼区間: 1.6~5.9 ヶ月) であった。MET 遺伝子増幅群では、奏効割合は 32%、無増悪生存期間中央値は 3.2 ヶ月 (95% 信頼区間: 1.9~3.7 ヶ月) であった。

日本国内においては、MET 遺伝子増幅 (コピー数が 10 以上) もしくは MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象に、クリゾチニブの有効性と安全性を評価した第 II 相試験である COMET 試験が進行中であり、近日結果が報告される予定である。

抗 MET 抗体

MET を標的とするモノクローナル抗体混合物として、Sym015 やテリソツズマブベドチンなどが開発されている。Sym015 は、2 つの MET をターゲットとしたモノクローナル抗体を合成させた混合物であり、SEMA ドメインの異なるエピトープに作用する。²⁵ HGF-MET 間の相互作用を阻害すると同時に、抗体依存性細胞障害や補体依存性細胞障害を惹起する。テリソツズマブベドチンは、抗 MET モノクローナル抗体である ABT-700 とモノメチルオーリスタチン E の抗体薬物複合体である。²⁶ 抗 MET 抗体の臨床試験結果を報告する。

Sym01

MET 遺伝子増幅陽性 (コピー数が 5 以上もしくは MET/CEP7 比 ≥ 3.0) もしくは MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の進行期非小細胞肺癌患者を対

象に、Sym01 の有効性を評価するための第 II 相試験 (NCT02648724) が現在進行中である。²⁷ 中間解析における奏効割合は、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性群 (12 例) で 25%、MET 遺伝子増幅群 (8 例) で 25% であった。MET コホート以外も合わせた 45 例における主な有害事象として、倦怠感 (13%) と末梢性浮腫 (11%) を認めた。Grade 3 以上の有害事象は 13% に認められた。中間解析では、一定の奏効割合と忍容性が確認されており、最終結果が待たれる。また、MET 阻害薬との併用試験も予定されている。

テリソツズマブベドチン

テリソツズマブベドチンの安全性の評価と推奨用量を設定するための第 I 相試験 (NCT03539536) と、MET タンパク発現陽性 (IHC の H スコア ≥ 150) の非小細胞肺癌患者を対象にした拡大コホートの結果が報告されている。²⁸ 第 I 相試験の推奨用量は 2.7 mg/kg と定義され、主な有害事象は、疲労 (42%)、便秘 (27%)、吐き気 (27%)、食欲不振 (23%)、嘔吐 (21%)、呼吸困難 (21%)、下痢 (19%)、末梢性浮腫 (19%)、神経障害 (17%) であった。また、Grade 3 以上の治療関連有害事象は、疲労 (4%)、貧血 (4%)、好中球減少症 (4%)、低アルブミン血症 (4%) であった。テリソツズマブベドチン 2.4~3.0 mg/kg で治療された MET タンパク発現陽性の非小細胞肺癌患者 16 人のうち、奏効割合は 19% (95% 信頼区間: 4~46%)、腫瘍縮小割合は 44%、無増悪期間中央値は 5.7 ヶ月 (95% 信頼区間: 1.2~15.4 ヶ月) であった。16 例のうち MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異と MET 遺伝子増幅の陽性例はそれぞれ 1 例ずつ含まれ、最良効果は PD と SD であった。

MET に対する治療耐性について

Fujino らが報告した MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を導入した細胞株を用いた MET 阻害薬の耐性変異に関する研究においては、二次変異は 12 ヶ所のアミノ酸残基に認められ、置換アミノ酸の種類を含めると合計 26 種類に認められた。²⁹ タイプ I の MET 阻害薬は D1228 と Y1230、タイプ II の MET 阻害薬は L1195 と F1200 に変異を多く認めた (Figure 2, 文献 29 のデータを用いて改編)。タイプ I の MET 阻害薬で出現した D1228 と Y1230 のアミノ酸残基の二次変異に対してはタイプ II の MET 阻害薬に感受性があり、タイプ II の MET 阻害薬で出現した L1195 と F1200 のアミノ酸残基の二次変異に対してはタイプ I の MET 阻害薬に感受性があった。

一方で実臨床においては、まだ十分な検討はされていないが、その中で MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング

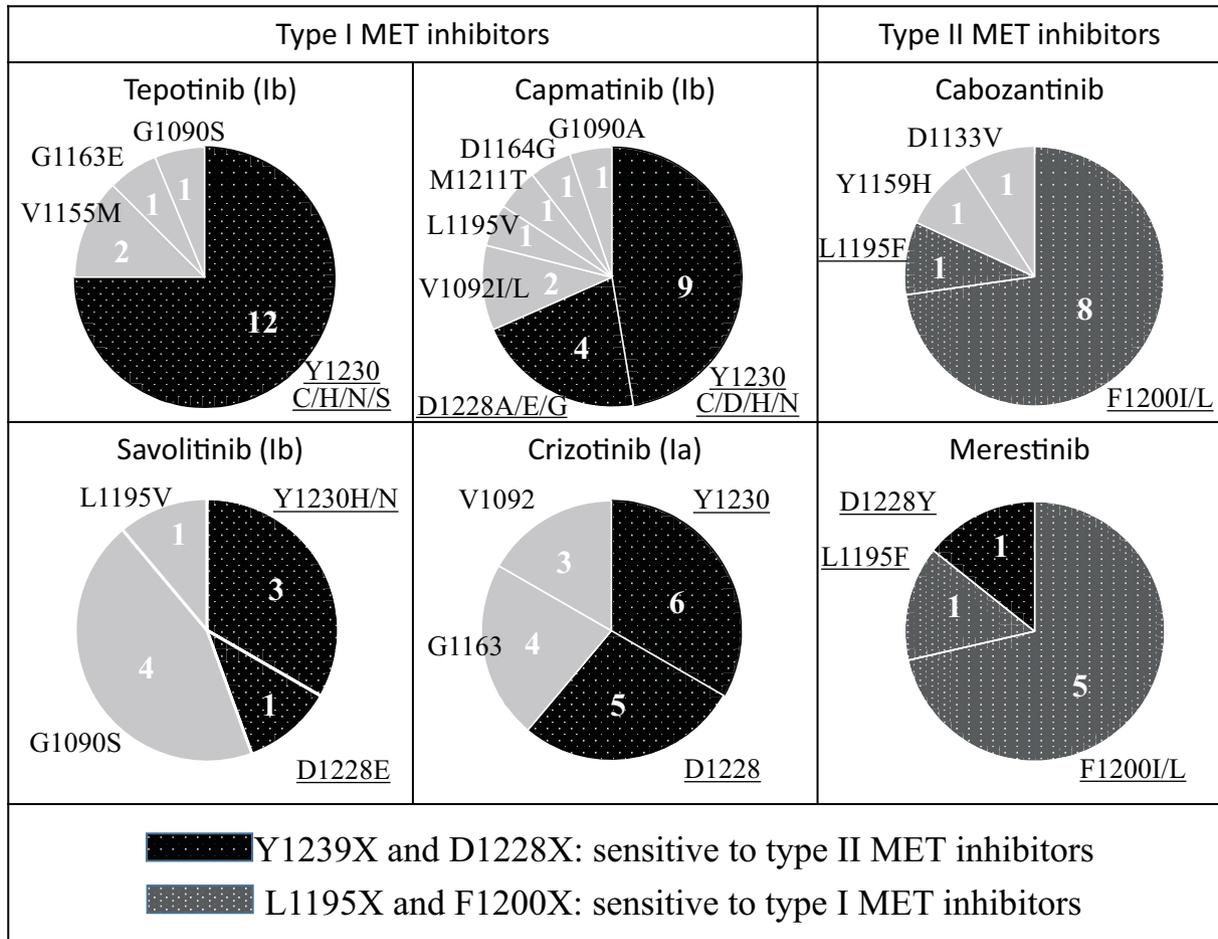


Figure 2. Mutations of resistance to type I and type II MET tyrosine kinase inhibitors *in vivo* (data derived from [29]). MET: mesenchymal-epithelial transition.

変異陽性の非小細胞肺癌患者 20 例に対して MET 阻害薬使用後の耐性変異を後ろ向きに検討した報告がある。³⁰ 全体の 75% に何らかの耐性変異が確認され、On-target の耐性変異は 7 例 (35%)、Off-target の耐性は 9 例 (45%) に認められ、うち 1 例は On-target と Off-target の耐性変異の両者を認めた (Figure 3, 文献 30 のデータを用いて改編)。On-target の耐性変異としては、H1094, G1163, L1195, D1228, Y1230 の変異や *MET* 遺伝子増幅であった。Off-target の耐性変異は、*KRAS* 変異, *KRAS* 遺伝子増幅, *EGFR* 遺伝子増幅, *HER3* 遺伝子増幅, *BRAF* 遺伝子増幅であった。全体のうち 6 例がタイプ I とタイプ II の MET 阻害薬を交互に使い分けられ、On-target の耐性変異を単独で有していた 2 例 (①クリゾチニブ後の Y1230 耐性変異に対してメレスチニブ, ②グレサチニブ後の *MET* 遺伝子増幅に対してクリゾチニブ) において腫瘍の縮小が確認された。

これらの結果から、On-target 変異に対しては、タイプ I とタイプ II の MET 阻害薬を交互に使い分けること

で、耐性を克服できる可能性がある。また、Off-target 変異に対しては、MET 阻害薬に MEK 阻害薬や EGFR 阻害薬を併用する治療選択肢が考えられる。

今後の展望と結語

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性非小細胞肺癌に対しては、テポチニブ・カプマチニブ・サボリチニブなどのタイプ Ib の MET 阻害薬で高い奏効割合が示された。また、MET 阻害薬治療後の二次変異のうち、On-target 耐性に対してはタイプ I とタイプ II の MET 阻害薬を交互に使い分けることで、耐性を克服できる可能性が示唆されており、今後検討していく必要がある。一方で、*MET* 遺伝子増幅においては、バイオマーカーとして適切なカットオフが定まっていない。GEOMETRY mono-1 試験では、*MET* 遺伝子のコピー数が 10 以上において奏効例を多く認めていた。*MET* 遺伝子のコピー数の基準を高く設定することや *MET*/CEP7 比など別の基準を用いることが適切かもしれない。また、

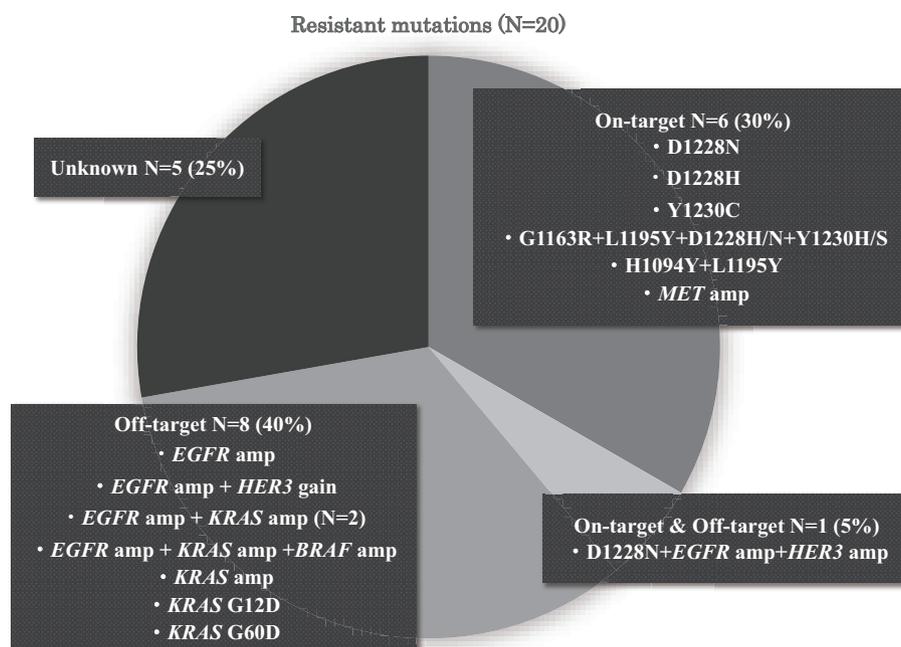


Figure 3. On-target and off-target mutations of resistance to MET tyrosine kinase inhibitors (data derived from [30]). MET: mesenchymal-epithelial transition, amp: amplification, EGFR: epidermal growth factor receptor, HER3: human epidermal growth factor receptor type 3, KRAS: v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1.

治療戦略として、MET 阻害薬と抗 MET 抗体の併用試験なども計画されており、その結果が待たれる。

また現在、診療の現場で大きな問題となっているのは、コンパニオン診断薬である。Archer MET や FoundationOne CDx ゲノムプロファイルは、全ての診療報酬が請求できずに病院の持ち出し分が出てくる経済的な問題（たとえばオンコマイン Dx TT マルチコンパニオン診断薬 [診療報酬 5000 点] と Archer MET [診療報酬 5000 点] の両者を組み合わせて検査した場合に、診療報酬は 8000 点となり、2000 点分は病院の持ち出し）がある。血漿検体においては、組織で検出された *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が半数にしか検出されないため、組織検体での提出が望ましい。組織検体では 10 ng 以上の良質な RNA が得られる未染標本が必要であり、組織検体を追加で消費する問題や組織検体の量や質によっては解析が成功しない問題もある。適切なゲノム診断は現在の肺がん治療に欠かせないものであり、コンパニオン診断薬や診療報酬の問題が改善されることを期待する。

本論文内容に関連する著者の利益相反：藤原 豊 [日当・講演料] アストラゼネカ，第一三共

REFERENCES

- Siegfried JM, Weissfeld LA, Luketich JD, Weyant RJ, Gubish CT, Landreneau RJ. The clinical significance of hepatocyte growth factor for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1915-1918.
- Kong-Beltran M, Seshagiri S, Zha J, Zhu W, Bhawe K, Mendoza N, et al. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. *Cancer Res*. 2006;66:283-289.
- Liu Y. The human hepatocyte growth factor receptor gene: complete structural organization and promoter characterization. *Gene*. 1998;215:159-169.
- Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4:915-925.
- Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(Suppl):S7-S19.
- Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22:3048-3056.
- Noonan SA, Berry L, Lu X, Gao D, Barón AE, Chesnut P, et al. Identifying the Appropriate FISH Criteria for Defining MET Copy Number-Driven Lung Adenocarcinoma through Oncogene Overlap Analysis. *J Thorac Oncol*. 2016;11:1293-1304.
- Peschard P, Fournier TM, Lamorte L, Naujokas MA,

- Band H, Langdon WY, et al. Mutation of the c-Cbl TKB Domain Binding Site on the Met Receptor Tyrosine Kinase Converts It into a Transforming Protein. *Mol Cell*. 2001;8:995-1004.
9. Guo B, Cen H, Tan X, Liu W, Ke Q. Prognostic Value of *MET* Gene Copy Number and Protein Expression in Patients with Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Literatures. *PLoS ONE*. 2014;9:e99399.
 10. Blatt F, Faden B, Friese-Hamim M, Knuehl C, Wilm C, Fittschen C, et al. EMD 1214063 and EMD 1204831 constitute a new class of potent and highly selective c-Met inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2941-2951.
 11. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblish HK, Hall LM, et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res*. 2011;17:7127-7138.
 12. Jia H, Dai G, Weng J, Zhang Z, Wang Q, Zhou F, et al. Discovery of (S)-1-(1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)ethyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazine (volitinib) as a highly potent and selective mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) inhibitor in clinical development for treatment of cancer. *J Med Chem*. 2014;57:7577-7589.
 13. Zou HY, Li Q, Lee JH, Arango ME, McDonnell SR, Yamazaki S, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive anti-tumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res*. 2007;67:4408-4417.
 14. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a novel *MET* and *VEGFR2* inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2011;10:2298-2308.
 15. Morgillo F, Amendola G, Della Corte CM, Giacomelli C, Botta L, Di Maro S, et al. Dual *MET* and *SMO* Negative Modulators Overcome Resistance to *EGFR* Inhibitors in Human Non-small Cell Lung Cancer. *J Med Chem*. 2017;60:7447-7458.
 16. Yan SB, Peek VL, Ajamie R, Buchanan SG, Graff JR, Heidler SA, et al. LY2801653 is an orally bioavailable multi-kinase inhibitor with potent activity against *MET*, *MST1R*, and other oncoproteins, and displays anti-tumor activities in mouse xenograft models. *Invest New Drugs*. 2013;31:833-844.
 17. Munshi N, Jeay S, Li Y, Chen CR, France DS, Ashwell MA, et al. ARQ 197, a novel and selective inhibitor of the human c-Met receptor tyrosine kinase with antitumor activity. *Mol Cancer Ther*. 2010;9:1544-1553.
 18. Cui JJ. Targeting receptor tyrosine kinase *MET* in cancer: small molecule inhibitors and clinical progress. *J Med Chem*. 2014;57:4427-4453.
 19. Paik PK, Felipe E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*. 2020;383:931-943.
 20. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:944-957.
 21. Lu S, Fang J, Li X, Cao L, Zhou J, Guo Q, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring *MET* exon 14 skipping mutations (*MET*Ex14+). *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl):9519.
 22. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a *MET* exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26:47-51.
 23. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in *MET*-Deregulated or *ROS1*-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (*METROS*): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25:7312-7319.
 24. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or *ROS1*-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol*. 2019;30:1985-1991.
 25. Poulsen TT, Grandal MM, Skartved NJØ, Hald R, Alifrangis L, Koefoed K, et al. Sym015: A Highly Efficacious Antibody Mixture against *MET*-Amplified Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5923-5935.
 26. Wang J, Anderson MG, Oleksijew A, Vaidya KS, Boghaert ER, Tucker L, et al. ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both *MET*-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of *MET* Pathway Dependence. *Clin Cancer Res*. 2017;23:992-1000.
 27. Camidge DR, Janku F, Martinez-Bueno A, Catenacci DVT, Lee J, Lee SH, et al. Safety and preliminary clinical activity of the *MET* antibody mixture, Sym015 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with *MET* amplification/exon 14 deletion (*MET*^{Amp/Ex14A}). *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl):9510.
 28. Strickler JH, Weekes CD, Nemunaitis J, Ramanathan RK, Heist RS, Morgensztern D, et al. First-in-Human Phase I, Dose-Escalation and -Expansion Study of Telisotuzumab Vedotin, an Antibody-Drug Conjugate Targeting c-Met, in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36:3298-3306.
 29. Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, Koga T, Nishino M, Ohara S, et al. Sensitivity and Resistance of *MET* Exon 14 Mutations in Lung Cancer to Eight *MET* Tyrosine Kinase Inhibitors In Vitro. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1753-1765.
 30. Recondo G, Bahcall M, Spurr LF, Che J, Ricciuti B, Leonardi GC, et al. Molecular Mechanisms of Acquired Resistance to *MET* Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with *MET* Exon 14-Mutant NSCLC. *Clin Cancer Res*. 2020;26:2615-2625.