

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

4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常

4-5. MET

(2024年4月改訂版)

目次

(1) はじめに	3
(2) <i>MET</i> 遺伝子とその異常	3
1. <i>MET</i> 遺伝子の構造と機能	3
2. <i>MET</i> ex14 skipping	3
3. <i>MET</i> 増幅	5
4. <i>MET</i> 蛋白過剰発現	5
5. <i>MET</i> 融合遺伝子	5
(3) <i>MET</i> 阻害剤	5
1. 総論	5
2. <i>MET</i> ex14 skipping に対する <i>MET</i> 阻害薬の種類	5
2-1. VISION 試験	6
2-2. GEOMETRY mono-1 試験	7
(4) <i>MET</i> ex14 skipping 変異の診断	7
1. 総論	7
2. Amoy CDx	7
3. コンパクトパネル	8
4. FoundationOne CDx および FoundationOne Liquid CDx	8
5. オンコマイン DxTT	8
6. 保険点数について	8
7. 肺癌の遺伝子検査における <i>MET</i> ex14 skipping 検査の位置づけ	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

横内 浩, 谷田部 恭, 荒金 尚子, 後藤 功一, 阪本 智宏, 里内 美弥子, 枝園 和彦, 須田 健一, 宗 淳一, 朝重 耕一, 畑中 豊, 松本 慎吾, 三窪 将史, 清水 淳市, 豊岡 伸一

(1) はじめに

MET は 1984 年に中村らによってラットの血清中に肝細胞増殖因子として見いだされた分子であり¹、*KRAS* に次いで古いがん遺伝子の一つである。以降、多くの研究が精力的になされ、2010 年代後半には NSCLC に対する MET 抗体薬 (Onartuzumab) を用いた臨床試験²が行われたものの、肺癌治療に対する有効な分子標的としては *MET* exon 14 skipping (以下 *MET* ex14 skipping) に対する薬剤を待たなければならなかった。現在は、*MET* の遺伝子異常である *MET* 増幅に対する治療薬、*MET* 分解を促す抗体薬、*MET* 発現に対する抗体薬物複合体などの開発が進んでいる。本手引き (ガイダンス) では、すでに実地臨床に用いられている *MET* ex14 skipping に対する解析について解説を加え、他の *MET* 遺伝子異常については、対応する薬剤が承認された時点でその解析のガイダンスを追加していきたい。

(2) *MET* 遺伝子とその異常

1. *MET* 遺伝子の構造と機能

MET 遺伝子は 7q21-q31 に位置する proto-oncogene で、肝細胞増殖因子 (HGF) をリガンドとする受容体型チ

ロシンキナーゼをコードしている。*MET* はさまざまなドメインから成る単一膜貫通受容体タンパク質であり、構成するドメインとして細胞外リガンド結合 (SEMA) ドメイン、プレキシシン-セマフォリン-インテグリン (PSI) ドメイン、免疫グロブリン-プレキシシン-転写因子 (IPT) ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内の膜近傍 (JM) ドメイン、チロシンキナーゼドメインがある³。リガンドが結合すると、*MET* はホモ二量体を形成してチロシン 1234/1235 (キナーゼドメイン) と 1349/1356 (ドッキングドメイン) のリン酸化が生じ、RAS/MAPK、Rac/Rho、PI3K/AKT シグナル伝達経路を活性化することで、腫瘍においては、その増殖、抗アポトーシス、転移に関与することが知られている (図 1)⁴。

MET 遺伝子変化としては、ex14 skipping 変異・増幅・蛋白過剰発現・融合遺伝子が報告されている。特に ex14 skipping 変異は強力なドライバー遺伝子異常であり、近年の *MET* 阻害薬の開発に伴って注目されるようになった。

2. *MET* ex14 skipping

2006 年、*MET* 遺伝子のイントロン領域などの変異により、exon14 が翻訳されなくなることが明らかとなり、*MET* ex14 skipping 変異として報告された⁵。*MET* ex14 skipping には、図 2 に示すように *MET* ex14 そのものの

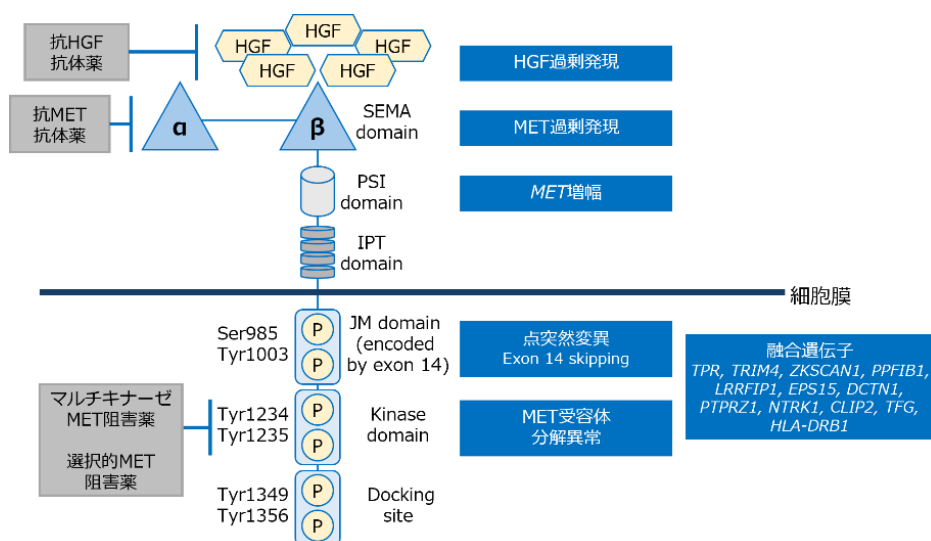
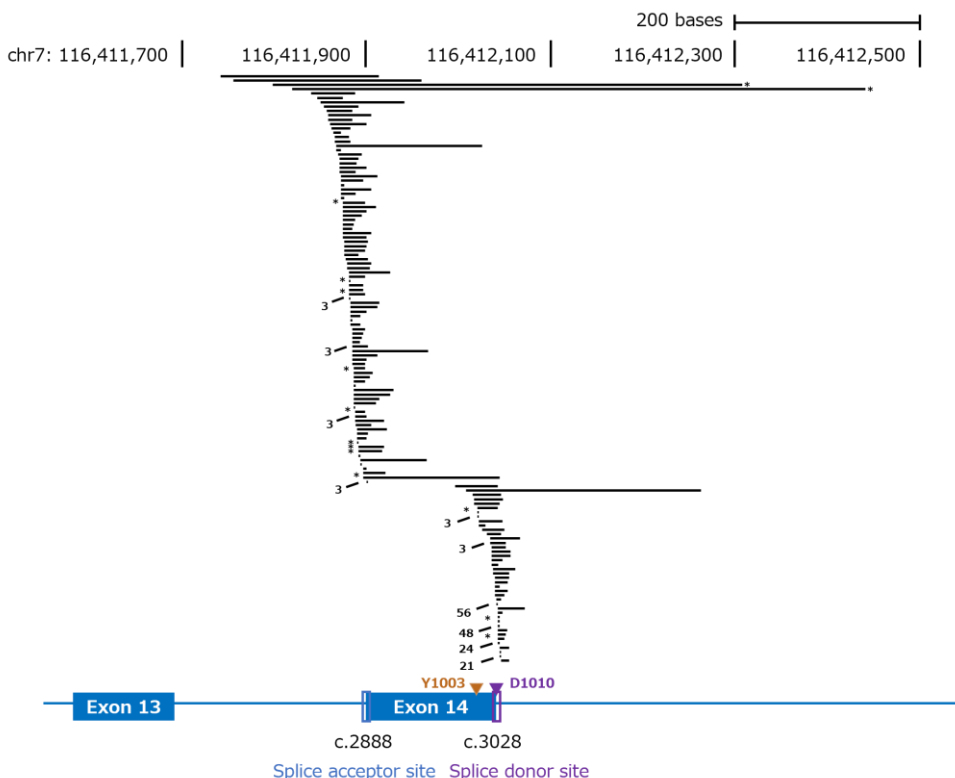


図 1. *MET* とそのリガンドである HGF の機能とその異常、それに対する薬剤の概要



METex14 skipping	Base substitution	Indel
Splice donor sites	149 (49.1%)	42 (13.8%)
Splice acceptor sites	4 (1.3%)	100 (32.9%)
Noncoding regions adjacent to splice acceptor	4 (1.3%)	3 (1.0%)
Whole exon 14 deletion		2 (0.7%)

図 2. MET ex14 skipping を生じる遺伝子異常の分布 (J Thorac Oncol 2016;11:1493-1502 より改変)

欠失のほか、イントロン/エクソン部分の遺伝子欠失や遺伝子変異により、スプライス部位の異常をきたし、exon14 の欠失した転写物の生成を生じるものもある。細胞表面における MET タンパク質発現の調節は、E3 ユビキチンリガーゼ (Cbl) によって媒介される。MET ex14 は膜近傍領域 (JM) をコードし、c-Cbl E3 ubiquitin ligase binding site を含んだ領域で、Cbl は、JM ドメイン内のリン酸化した Y1003 と結合する⁶。Cbl によるユビキチン化によって受容体の細胞内への取り込みや分解が誘発され、下流シグナルの制御に関わる⁷。一方、MET ex14 がいないことにより、ユビキチン化や分解が抑制され、その結果 MET の活性化が生じると考えられている (図 3)。このユビキチン化に重要な MET Y1003 の変異においても MET ex14 skipping と同等の分解異常を来す (“

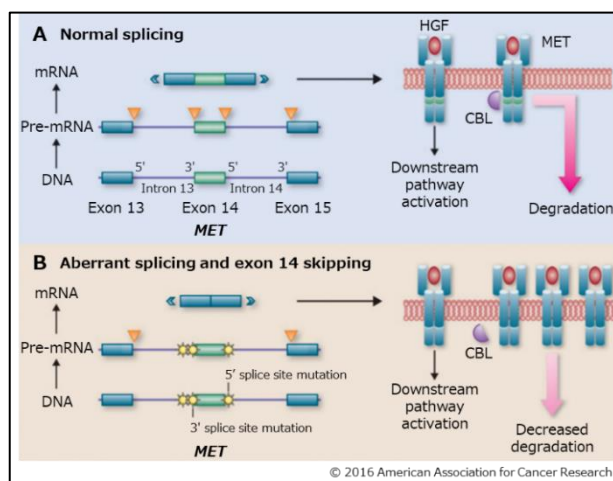


図 3. MET 遺伝子の正常スプライシング (A) と ex14 skipping による異常スプライシング (B) (Clin Cancer Res 2016; 22: 2832-2834) Reproduced with permission from American Association for Cancer Research (2024)

functional analogue")^{8,9}。この分解異常によってタンパク質の異常集積が生じ、後述の遺伝子増幅と合わせて免疫染色での過剰発現と関連することが知られている^{8,10,11}。*MET* ex14 skipping は、肺腺癌のおよそ3-4%を占め、高齢者に多く、性差、喫煙との相関は低いとされる¹²。また、通常他のドライバー変異 (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *HER2*) とは相互排他的だが、*KRAS* の共変異が約3%の症例で報告されている¹³。*MET* ex14 skipping は、肺腺癌以外の組織型では扁平上皮癌にも認められ¹⁴、肉腫様癌で頻度が高い (5%~32%) ことが知られている^{8,13,15,16}。

3. *MET* 増幅

MET 増幅は、主に *de novo* と獲得性 (acquired) の2つに分類される。*de novo MET* 増幅は NSCLC の1%~5%に見られ、予後不良と関連する^{17,18}。一方、耐性獲得機序としての *MET* 増幅は第1~第3世代の *EGFR* TKI 投与後の耐性化後に認められ、*EGFR* 変異陽性 NSCLC 患者の5%~15%で確認される^{19,20}。また *ALK*, *RET*, *ROS1* を標的とする治療に対する獲得耐性のメカニズムとしても認識されている²¹。

4. *MET* 蛋白過剰発現

IHC を用いた *de novo MET* 蛋白過剰発現は陽性基準にもよるが、NSCLC 患者の約20%~48%で認められる^{22,23}。一部の *MET* ex14 skipping 陽性腫瘍のみで *MET* 蛋白質発現が増強するとする報告もあるが²⁴、*MET* 過剰発現と遺伝子増幅または、*MET* の他の遺伝子変化の相関は弱く、他の発癌性ドライバー変化の状況で過剰発現を認めることがある^{13,24,25}。そのため、*MET* 過剰発現は遺伝子異常をサロゲートするバイオマーカーとはならない。

5. *MET* 融合遺伝子

MET 遺伝子融合は、主に神経膠腫、乳頭状腎細胞癌、甲状腺癌などで報告されている²⁶。NSCLC における *MET* 融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の0.29%²⁷、ドライバー遺伝子陰性肺腺癌の0.5%と報告されている²⁸。これまでさまざまな融合パートナーが特定されており、その

ブレイクポイントは *MET* 遺伝子内のイントロン14を中心に各イントロン領域で発生している。融合遺伝子産物によってパートナー遺伝子内のコイルドコイルドメインと *MET* キナーゼドメインとの二量体形成が促進される^{26,28}。

(3) *MET* 阻害剤

1. 総論

MET 活性化機序は、増幅、変異、過剰発現、融合遺伝子など多様であり、これらの *MET* 遺伝子異常に対する薬物治療が進展している。特に開発が進んでいる薬剤は *MET* チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) であり、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^{29,30}。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 (クリゾチニブ、カプマチニブ、テポチニブ、サボリチニブ、Vebreltinib、Glumetinib など) のうち、solvent-front の G1163 残基などとの相互作用に依存する点が特徴的であるクリゾチニブはタイプ Ia³⁰、*MET* キナーゼへの特異性がより高い阻害薬をタイプ Ib と呼ぶ。タイプ II の阻害薬 (カボザチニブ、メレスチニブ) 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、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る。現在 *MET* 阻害薬はチロシンキナーゼ阻害薬の他に抗体薬も開発され、種々の *MET* 遺伝子異常に対する効果が期待される。

2. *MET* ex14 skipping に対する *MET* 阻害薬の種類

現在報告されている *MET* ex14 skipping に対する *MET* 阻害薬について表1にまとめた。このうちテポチニブ (商品名: テブミトコ) は、先駆け審査指定制度に基づいて臨床第II相試験である VISION 試験³¹ を基に2019年11月19日に承認された。また GEOMETRY mono-1 試験³² をもとに、2020年6月4日にカプマチニブ (商

表 1. MET ex14 skipping 陽性 NSCLC を標的とした治療薬（承認済及び試験進行中のみ）

Agent	本邦における承認	Company	Targets	Type of inhibitor	Enzyme IC50, nM	Clinicaltrials.gov/NCT No.	PMID
選択的MET TKI							
Tepotinib	承認済 (2019/11/19)	Merck	MET	Type Ib TKI	3	NCT02864992	23553846 32469185 37270698
Capmatinib	承認済 (2020/6/29)	Novartis	MET	Type Ib TKI	0.13	NCT02414139	21918175 32877583
Savolitinib	未承認	AstraZeneca	MET	Type Ib TKI	5	NCT02897479	25148209
Vebreltinib (Bozitinib, APL-101, PLB-1001)	未承認	Apollomics	MET	Type Ib TKI	31	NCT03175224 NCT04258033	ESMO 2023 #1379P
Glumetinib (SCC244)	未承認	Haihe Biopharma	MET	Type Ib TKI	0.42	NCT04270591	29237805
マルチキナーゼ阻害薬							
Crizotinib	未承認	Pfizer	MET, ALK, ROS1, RON	Type Ia TKI	<1.0	NCT02465060 NCT02499614 NCT02664935	21812414 19459657 31932802
Elzovantib (TPX-0022)	未承認	Turning Point Therapeutics	MET, CSF1R, SRC	Type I TKI	0.14	NCT03993873	AACR-NCI-EORTC 2020 #P225
Cabozantinib	未承認	Elexis	MET, AXL, RET, VEGFR2, FLT3, ROS1, KIT	Type II TKI	1.3	NCT01639508	21926191
Merestinib	未承認	Eli Lilly	MET, RON, TIE-1, TIE-2, AXL, ROS1, DDR1/2, FLT3, MERTK, RON, MKNK1/2	Type II TKI	4.7	NCT02920996	23275061
抗体薬							
Sym015	未承認	Symphogen Servier	MET	IgG1 MoAb mixture	N/A	NCT02648724	ASCO 2020 #9510
REGN5093	未承認	Regeneron	MET	MET bispecific Ab	N/A	NCT04077099	ASCO 2022 #TPS8593
Amivantamab	未承認	Janssen	EGFR, MET	Bispecific Ab	N/A	NCT02609776	WCLC 2023 #OA21.04

品名：タブレクタ）が承認されている。いずれの試験においても MET ex14 skipping を来す変異部位（splice acceptor site, splice donor site, whole-exon 14 deletion）や変異種類（indels, point mutations）と治療効果との間に関連は認めなかった。また、MET TKI に加え、新しい作用機序を有する抗 MET 抗体薬の開発も進ん

でいる。

2-1. VISION 試験

VISION 試験は、MET ex14 skipping 変異陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者を対象にテポチニブ

500mg の 1 日 1 回投与における抗腫瘍効果と忍容性及び安全性を評価する、国際共同、非盲検、単群、マルチコホート、第 II 相試験である³¹。主要評価項目は奏効率 (ORR・RECIST ver 1.1 基準に基づく独立評価判定) で、有効性評価が可能であった主要解析コホート (コホート A) 146 例の ORR は 44.5%、そのうち観察期間が 9 カ月以上得られた 99 例における ORR は 46%、PFS 中央値は 8.5 カ月、OS 中央値は 17.1 カ月であった。その後、並行して行われていた検証的コホート (コホート C) と統合した長期フォローデータ解析結果が公表され、事前に規定された前治療歴別のサブグループ解析において、未治療例 (n=111)/既治療例 (n=97) の ORR、PFS 中央値、OS 中央値は、それぞれ 58.6%/49.5%、15.9 カ月/11.5 カ月、29.7 カ月/20.4 カ月であった³³。

2-2. GEOMETRY mono-1 試験

GEOMETRY mono-1 試験は、*MET* ex14 skipping 変異陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者を対象とした国際共同、非盲検、単群、第 II 相試験である³²。未治療例 (コホート 5b) 28 例、及び既治療例 (コホート 4) 69 例に対してカプマチニブ 1 回 400mg が 1 日 2 回経口投与された。主要評価項目である独立評価判定による ORR (RECIST ver 1.1 基準に基づく) は、未治療例/既治療例でそれぞれ 67.9%/40.6%、PFS 中央値、OS 中央値は、それぞれ 12.42 カ月/5.42 カ月、15.24 カ月/13.57 カ月であった^{32,34}。

(4) *MET* ex14 skipping 変異の診断

1. 総論

MET ex14 skipping は DNA の異常が exon14 を欠くたんぱく質として腫瘍化に作用する。前述のごとくスプライス部位を含む広い範囲の Indel が半分程度を占め、一般に DNA をもとにした解析は多くの偽陰性が生じることがわかっている^{35,36,37}。本邦で承認されているマルチプレックス検査ではいずれも RNA をもとにした解析であり、exon 14 欠失そのものを検出するため、より高い感受性と機能を有するアプローチが可能である³⁸。

VISION 試験では、組織検体に対してはアンブリコンベースの NGS であるオンコマイン Focus Assay、および血漿 cfDNA にハイブリッドキャプチャーベースの Guardant360 CDxTest を用いて患者選択が行われたが、組織・血液が同一プラットフォームで検討可能な ArcherMET の分析学的妥当性が確認され、本邦におけるコンパニオン診断薬として 2020 年 3 月に薬事承認された。ArcherMET は、モレキュラーバーコードを有している点や Anchored Multiplex PCR を用いている点が新しかった。しかし、Invitae/ArcherDx 社のグローバル経営戦略転換に伴い、2023 年 2 月に製造販売終了となった。2023 年 11 月 30 日現在、本邦において *MET* ex14 skipping 陽性非小細胞肺癌患者におけるテポチニブのコンパニオン診断となっているのは、AmoyDx (厚生労働省承認: 2021 年 8 月 12 日) およびコンパクトパネル (同: 2022 年 11 月 16 日)、カプマチニブのコンパニオン診断となっているのは FoundationOne CDx (同: 2020 年 5 月 29 日) および FoundationOne Liquid CDx (同: 2023 年 5 月 25 日) であり、単一検査で *MET* ex14 skipping を調べる方法は入手不可となった。なおオンコマイン DxTT については、カプマチニブのコンパニオン診断システムとして 2023 年 11 月 1 日に、テポチニブのコンパニオン診断システムとして 2023 年 12 月 4 日に厚労省に対して一部変更承認申請が行われており、将来的な使用が想定される。なお、*MET* ex14 skipping を検出する簡便なスクリーニング法としての *MET* IHC は、否定する報告が明確であり^{25,31,39}、現時点では推奨できない。一方で *MET* ex14 skipping を有する患者において、*MET* 過剰発現が *MET* 標的療法に対する感受性を予測する可能性があることを示唆する新たなデータも出てきている⁴⁰。

2. AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル

非小細胞肺癌 7 種のドライバー遺伝子 (*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*、*MET*、*KRAS*、*RET*) をカバーする、リアルタイム PCR 法を原理としたコンパニオン診断薬で TAT (Turn Around Time) が短いことが特長である。組織から抽出した RNA 中の *MET* ex14 skipping を、RT-PCR (reverse transcription PCR) 法により検出する。具体的な解説については、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」の項を参照されたい。VISION 試験にて *MET* ex14 skipping 変異の有無が確認された 127 例の検体を用い、NGS 法を原理とした既承認医療機器を対照として一致率を検討した。その結果、本検査法の陽性一致率 100.0%、陰性一致率 97.7%であった⁴¹。

3. 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

非小細胞肺癌 7 種のドライバー遺伝子(*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*MET*、*BRAF*、*KRAS*、*RET*) をカバーする、NGS を用いたコンパニオン診断薬である。検査に必要な腫瘍含有率は 5%以上が推奨とされ、他のマルチプレックス検査と比べて低く、細胞診検体での提出も可能となっていることが特長である。ArcherMET を対照とした相関性試験(肺癌組織 FFPE 検体 *MET* ex14 skipping 変異) : 全症例数 99 例(陽性 49 例、陰性 50 例)において、本検査法の陽性一致率 98.0%、陰性一致率 100.0%であった⁴²。

4. FoundationOne CDx および FoundationOne Liquid CDx

GEOMETRY mono-1 試験では、中央測定機関で RT-PCR 法により検査された。当該検査との分析学的妥当性が確認された FoundationOne CDx がンゲノムプロファイルがコンパニオン診断として承認されている。FoundationOne CDx における *MET* ex14 skipping の解析には exon14 近傍の splice site mutation/deletion の検出によって検出する。同様の技術を持つ FoundationOne Liquid CDx もコンパニオン診断として承認された。具体的な解説については、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」の項を参照されたい。

5. オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム

広く肺癌診療に用いられているが、2023 年 11 月 30 日時点で *MET* ex14 skipping 検出に対してコンパニオン診断として用いることはできない。研究用結果返却として

MET ex14 skipping の情報が提供されるが、オンコマイン DxTT では、解析アルゴリズムとして RNA における *MET* ex14 skipping と DNA での *MET* イントロン-エクソン境界領域の遺伝子解析を行う。当初 *MET* ex14 skipping 検出についてはオンコマイン DxTT での偽陽性の問題があり、現状での使用においては日本肺癌学会からの留意のお知らせの通り、*MET* ex14 skipping のリードカウントがおよそ 800 以下の場合には偽陽性の可能性が高い⁴³。2023 年 11 月 1 日付でカブマチニブに対するコンパニオン診断として、2023 年 12 月 4 日にテポチニブのコンパニオン診断として厚生労働省に医療機器製造販売承認事項一部変更申請が行われており、その後の分析学的妥当性を検証して改善を加えた結果、この問題は一定の解決がなされていることが期待される。

6. 保険点数について

Amoy Dx: 進行再発非小細胞肺癌患者へのテポチニブによる治療法の選択を目的として、患者 1 人につき 1 回のみ算定できる。

- 組織による Amoy Dx : 12500 点

(「D006-24 肺癌関連遺伝子多項目同時検査 10,000 点」「D004-2 悪性腫瘍組織検査 1. 悪性腫瘍遺伝子検査 イ. 処理が容易なもの (1)医薬品の適応判定の補助等に用いるもの 2,500 点」を合算した)

コンパクトパネル: 進行再発非小細胞肺癌患者へのテポチニブによる治療法の選択を目的として、患者 1 人につき 1 回のみ算定できる。

- 組織もしくは細胞によるコンパクトパネル : 11000 点

(「D004-2 悪性腫瘍組織検査 1. 悪性腫瘍遺伝子検査 イ. 処理が容易なもの 3 項目:6000 点と「D004-2 悪性腫瘍組織検査 1. 悪性腫瘍遺伝子検査 ロ.処理が複雑なもの 1 項目 5000 点を合算した)

FoundationOne CDx あるいは FoundationOne

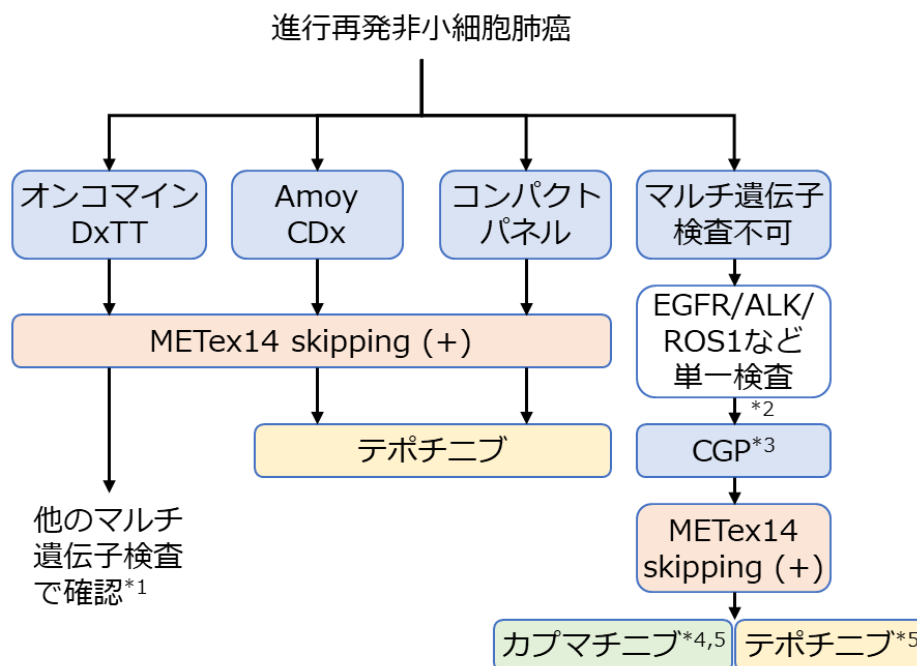


図 4. 保険診療における *MET* ex14 skipping 検査のアルゴリズム

*1 保険診療にてカバーできないことに留意

*2 標準治療が終了あるいは終了見込みのタイミングで出検。

*3 包括的がんゲノムプロファイリング検査（Comprehensive Genomic Profiling）。がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院より出検される。2023年11月30日現在、保険収載された検査は FoundationOne CDx (F1CDx)、NCC オンコパネル、FoundationOne Liquid CDx (F1 リキッド)、GenMineTOP、Guardant360 である。

*4 F1CDx、F1 リキッドを*2のタイミングに依らず *MET* ex14 skipping のコンパニオン診断として用いた場合。ただしこの場合には、検査費用と診療報酬に大きな差が生じることに注意する。

*5 CGP 検査を行って *MET* ex14 skipping が検出され、がんゲノム医療中核拠点病院もしくは拠点病院のエキスパートパネルで推奨された場合。

Liquid CDx: コンパニオン診断薬として用いた場合にはカプマチニブによる治療法の選択を目的として使用される。ただし検査費用として保険償還される額はコンパニオン部分のみである。そのため検査会社が病院に請求する額との間に大きな相違が生じ、病院側が多額の負担を負うことになるため、実質的には使用が困難な状態となっている。

7. 肺癌の遺伝子検査における *MET*ex14 skipping 検査の位置づけ

MET 阻害薬の高い奏効率を考えると、他のドライバー変異である *EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF* と同等の位置づけで、すべての非小細胞肺癌患者でその遺伝子変異を知った上で治療計画を立てる必要がある。個別遺伝子検査では *MET* ex14 skipping を検出できる保険収載された検査は前述の通りない。他の遺伝子異常同様に、初回治療前にマルチ遺伝子パネル検査を行うことが推奨される。現状での

遺伝子検査と治療薬剤の組み合わせを、図4にまとめた。

(5) おわりに

MET ex14 skipping に対する有効な治療薬が開発され、2つの *MET* TKI が保険適応となっている。この治療薬を患者さんに届けるために、現状では単一検査はなくマルチプレックス遺伝子検査を施行する状況となっている。そのため微小検体にてマルチ検査を出検できない場合に *MET* ex14 skipping の診断は困難であるため、組織採取に工夫が必要であり、採取検体の状況に応じたマルチ検査の選択も重要である。またマルチ検査が failure した際の *MET* ex14 skipping 検出方法については保険診療の面も含めた今後の課題となっている。さらに他の *MET* 遺伝子異常（増幅、融合遺伝子）、蛋白過剰発現に対する診断方法、治療開発の今後の動向にも注視していく必要がある。

参考文献

1. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122(3):1450-9.
2. Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, et al. Results from the phase III randomized trial of onartuzumab plus erlotinib versus erlotinib in previously treated stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: METLung. *J Clin Oncol.* 2017;35(4):412-420.
3. Matsumoto K, Umitsu M, De Silva DM, et al. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery. *Cancer Sci.* 2017; 108 (3): 296-307.
4. Liang H, Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 2491-2510.
5. Kong-Beltran M, Seshagiri S, Zha J, et al. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 283-289.
6. Peschard P, Ishiyama N, Lin T, et al. A conserved DpYR motif in the juxtamembrane domain of the Met receptor family forms an atypical c-Cbl/Cbl-b tyrosine kinase binding domain binding site required for suppression of oncogenic activation. *J Biol Chem.* 2004; 279 (28): 29565-29571.
7. Petrelli A, Gilestro GF, Lanzardo S, et al. The endophilin-CIN85-Cbl complex mediates ligand-dependent downregulation of c-Met. *Nature.* 2002; 416 (6877): 187-190.
8. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol* 2016; 34: 721-730.
9. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015; 5: 850-859.
10. Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015; 5: 842-849.
11. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, 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.
12. Adib E, Nassar AH, Abou Alaiwi S, et al. Variation in targetable genomic alterations in non-small cell lung cancer by genetic ancestry, sex, smoking history, and histology. *Genome Med.* 2022; 14(1): 39.
13. Lee JK, Madison R, Classon A, et al. Characterization of non-small-cell lung cancers with MET exon 14 skipping alterations detected in tissue or liquid: clinicogenomics and real-world treatment patterns. *JCO Precis Oncol.* 2021; 5:PO.21.00122.
14. Sands JM, Nguyen T, Shivdasani P, et al. Next-generation sequencing informs diagnosis and identifies unexpected therapeutic targets in lung squamous cell carcinomas. *Lung Cancer.* 2020; 140: 35-41.
15. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol.* 2016; 34(8): 794-802.
16. Fujino T, Suda K, Sakai K, et al. Intra-tumor and inter-tumor heterogeneity in MET Exon 14 skipping mutations and co-mutations in pulmonary pleomorphic carcinomas. *Clin Lung Cancer.* 2022; 23(3): e185-e195.
17. Schildhaus HU, Schultheis AM, Ruschoff J, et al. MET amplification status in therapy-naïve adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(4):907-915.
18. Go H, Jeon YK, Park HJ, et al. High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(3): 305-313.
19. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(8): 2240-2247.
20. Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2019; 121(9): 725-737.
21. Coleman N, Hong L, Zhang J, et al. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2021; 6(6): 100319.
22. Park S, Koh J, Kim DW, et al. MET amplification, protein expression, and mutations in pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2015; 90(3): 381-387.
23. Li A, Niu FY, Han JF, et al. Predictive and prognostic value of de novo MET expression in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015; 90(3): 375-380.
24. Baldacci S, Figeac M, Antoine M, et al. High MET overexpression does not predict the presence of MET exon 14 splice mutations in NSCLC: results from the IFCT PREDICT.amm study. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(1): 120-124.
25. Guo R, Berry LD, Aisner DL, et al. MET IHC is a poor screen for MET amplification or MET exon 14 mutations in lung adenocarcinomas: data from a tri-institutional cohort of the Lung Cancer Mutation Consortium. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(9): 1666-1671.
26. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014; 5: 4846.
27. Riedel R, Fassunke J, Scheel AH, et al. MET fusions in NSCLC: clinicopathologic features and response to MET inhibition. *J Thorac Oncol.* 2023; S1556-0864(23)00666-4.

28. Plenker D, Bertrand M, de Langen AJ, et al. Structural alterations of MET trigger response to MET kinase inhibition in lung adenocarcinoma patients. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6):1337-1343.
29. Cui JJ. Targeting receptor tyrosine kinase MET in cancer: small molecule inhibitors and clinical progress. *J Med Chem.* 2014; 57:4427-4453.
30. Guo R, Luo J, Chang J, et al. MET-dependent solid tumours-molecular diagnosis and targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(9):569-587.
31. Paik PK, Felip E, Veillon R, Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med.* 2020; 383(10): 931-943.
32. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14 mutated or MET amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 944-957.
33. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9: 1260-1266.
34. 国際共同第Ⅱ相試験 (A2201 試験) [承認時評価資料]
35. Davies KD, Lomboy A, Lawrence CA, DNA-based versus RNA-based detection of MET exon 14 skipping events in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 737-741.
36. Descarpentries C, Lepretre F, Escande F, et al. Optimization of routine testing for MET exon 14 splice site mutations in NSCLC patients. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1873-1883.
37. Jurkiewicz M, Saqi A, Mansukhani MM, et al. Efficacy of DNA versus RNA NGS-based methods in MET exon 14 skipping mutation detection. *J Clin Oncol* 2020; 38: 9036-9036.
38. Davies KD, Lomboy A, Lawrence CA, et al. DNA-based versus RNA-based detection of MET exon 14 skipping events in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(4): 737-741.
39. Bubendorf L, Dafni U, Schobel M, et al. Prevalence and clinical association of MET gene overexpression and amplification in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape project. *Lung Cancer.* 2017; 111: 143-149.
40. Guo R, Offin M, Brannon AR, et al. MET exon 14-altered lung cancers and MET inhibitor resistance. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(3): 799-806.
41. AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/850278_30300E ZX00076000_A_01_07.pdf
42. 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(8): 1476.
43. 日本肺癌学会. 「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」における METex14 skipping 変異検出時での留意点について. https://www.haigan.gr.jp/modules/important/index.php?content_id=227