

ArcherMETコンパニオン診断システム (MET遺伝子エクソン14スキッピング変異検出)について

ArcherMET for MET exon 14 skipping test

さか い てつ や よう きよ たか
酒 井 徹 也 : 葉 清 隆
Tetsuya SAKAI Kiyotaka YOH

はじめに

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異 (MET ex14 skipping) 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する治療薬として、2020 年 3 月に世界に先駆けて日本で MET 阻害薬テポチニブが承認された。また、同年 6 月には同じ効能・効果で MET 阻害薬カプマチニブも承認されている。本稿では、METex14 skipping を検出するためのコンパニオン診断および MET 阻害薬の特徴について概説し、臨床医が最新の肺癌治療を患者に提供するために知っておくべきエビデンスについてまとめる。

I. ドライバー遺伝子異常

近年、次世代シーケンサー (next generation sequencing : NGS) を用いた遺伝子解析技術の発展により、がん細胞における遺伝子変異の同定および機能が解明されている。その中でがんの発生や増殖、生存に直接的な影響を及ぼす遺伝子をドライバー遺伝子と呼ぶ。肺癌領域においては、2004 年に EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に対する EGFR 阻害薬であるゲフィチニブの劇的な治療効果が示されて以降^{1,2)}、ドライバー遺伝子の同定とそれを標的とした分子標的薬の開発が盛んに行われている³⁾。

進行非小細胞肺癌の治療を行う場合、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異などのドライバー遺伝子の検査を行い、ドライバー遺伝子変異陽性例に対しては分子

標的薬を投与することが標準治療となっている。さらに最近の数年間では、MET、RET、HER2、KRAS 遺伝子などの希少なドライバー遺伝子を標的とした治療開発が国内外で進んでおり、有効性が報告されている^{4,5)}。

非小細胞肺癌における EGFR や KRAS 以外のドライバー遺伝子の頻度はいずれも数%と低い。そのため、希少頻度のドライバー遺伝子を標的とした治療開発を推進するためには、大規模かつ効率的な遺伝子スクリーニングシステムが必須である。日本では、2013 年から全国 200 以上の病院が参加し、LC-SCRUM-Asia (旧 LC-SCRUM-Japan) による産学連携がんゲノムスクリーニングプロジェクトで、肺癌の希少頻度のドライバー遺伝子のスクリーニングを実施している。これまでに、2013 年からの約 7 年間で 10,000 例を超える肺癌の遺伝子解析が行われ、日本のドライバー遺伝子を標的とした分子標的治療の開発を推進している。LC-SCRUM-Asia の遺伝子解析結果の一部を図 1⁶⁾ に示す。

II. MET 遺伝子と METex14 skipping

MET は 7q21-q31 に位置するがん原遺伝子で、MET 受容体型チロシンキナーゼをコードしている。肝細胞増殖因子 (HGF) と MET が結合することで、その下流の RAS/ERK/MARK、PI3K/AKT、Rac/Rho シグナル伝達経路が活性化し、細胞増殖、血管新生、細胞遊走、抗アポトーシスなどと関与することが知られている⁷⁾。MET の異常としては、MET 遺伝子増幅や MET 蛋白過剰発現が種々のがん腫 (大腸がん、胃がん、肝細胞がん) で認められ、非小細

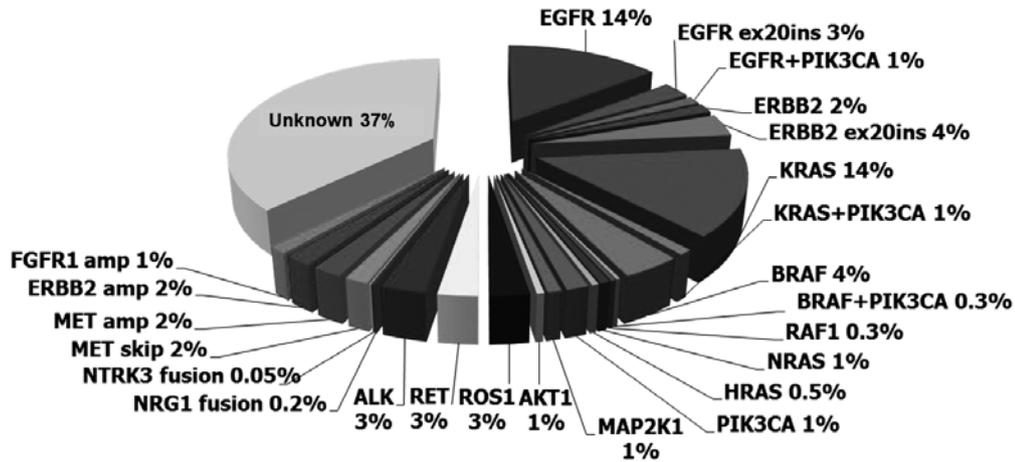


図1 非小細胞肺癌におけるドライバー遺伝子の頻度

産学連携がんゲノムスクリーニングプロジェクトであるLC-SCRUM-Asiaにおいて、次世代シーケンサーによるOncoPrint[®] Comprehensive Assayを用いて、非扁平上皮非小細胞肺癌4191例の遺伝子解析結果が実施された。

ex20ins : exon 20 insertion、amp : amplification。

(文献6)を基に作成)

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

胞肺癌においても5%程度で認められることが報告されている⁸⁾。過去に、MET蛋白過剰発現陽性の進行非小細胞肺癌を対象に抗MET抗体の治療開発が行われたが、国際共同第三相試験でその有用性は証明されなかった⁹⁾。

その後、2006年に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METex14 skippingが非小細胞肺癌におけるドライバー遺伝子となることが報告された^{10,11)}。METex14はMETタンパク質の分解を促進するc-Cblチロシン結合部位を含むMET膜近傍領域をコード化し、MET蛋白のユビキチン化および分解に重要な役割を果たす。そのため、METex14 skippingにより、MET蛋白質が分解されず、その結果MET受容体を介したシグナル伝達が恒常的に活性化される¹²⁾。またMETex14 skippingは、異種移植モデルにて腫瘍形成能を有することも報告されている。これらの非臨床データに基づき、非小細胞肺癌のMETex14 skippingを標的とした治療開発が開始された。

METex14 skipping陽性肺癌は、非小細胞肺癌(主に肺腺がん)の約3%に認めることが報告されており、EGFRやALKなどの他のドライバー遺伝子変異とは相互排他的である¹³⁾。高齢者にも比較的認められ、性差や喫煙歴との関係はないことも報告されている⁷⁾。肺腺がん以外の組織型として、肉腫

様がんでは頻度が高い特徴がある¹⁴⁾。

Ⅲ. METex14 skippingの検出方法

2020年10月現在、日本におけるMETex14 skipping陽性非小細胞肺癌に対するコンパニオン診断として、NGSを用いた遺伝子パネル検査が使用可能となっている。テボチニブのコンパニオン診断薬としてはArcherMETコンパニオン診断システム、カブマチニブのコンパニオン診断薬としてはFoundationOne CDxがそれぞれ承認されている。実臨床でMETex14 skipping陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療を行う場合、各MET阻害薬でコンパニオン診断薬が異なっていることに留意する必要がある。

1. ArcherMETコンパニオン診断システム (ArcherMET)

テボチニブのVISION試験¹⁵⁾では、腫瘍組織検体に対してはOncoPrint Focusアッセイ、血漿検体に対してはGuadant360を用いて患者選択が行われた。これらの検査との分析的同等性が確認されたArcherMETがテボチニブのコンパニオン診断薬となっている。ArcherMETは組織検体および血漿検体を同一プラットフォームで検討可能であり、組織

検体ではRNAを、血漿検体ではcfDNAをもとにシーケンスを行うことで解析を行う。実際の解析ワークフローとしては、検体から抽出された核酸を独自のAnchored Multiplex PCRによりターゲットとするゲノム配列 (METex14 skipping) を増幅させ、その後 Ilumina MiSeq Dx を用いて NGS 解析を行うアンブリコンシーケンス法を用いている。PCR 反応による増幅を最初に行うことから、必要とする核酸の量が少なく、検査に要する時間が短いという利点がある。カットオフラインとして、RNA におけるアレル頻度を 0.3% とすると、感度・特異度ともに 99% 以上とされ、精度が非常に高い検査である。また検査に要する検体としては、腫瘍組織検体では、腫瘍含有割合が 10% 以上で、総面積として 25mm² 以上の組織で、10ng 以上の RNA が得られる検体が必要である。一方、血漿検体の場合は ctDNA 量が 5ng 以上含まれる全血 10ml 以上が必要である。

なお、血漿検体での AcherMET は、保険点数の算定においては、医学的理由により腫瘍組織検体による検査が困難な場合に限り施行可能である。また VISION 試験で用いられた検体のうち、AcherMET で組織検体と血漿検体がともに解析できた検体の陽性一致率が報告されているが、組織検体陽性例 37 例中 18 例 (49%) のみが血漿検体で陽性と判定されており¹⁶⁾、血漿検体は検出感度が低いと考えられ、偽陰性の問題も生じる。したがって、患者スクリーニングにおいては可能な限り組織検体での検査が推奨される。

2. FoundationOne CDx (F1CDx)

カプマチニブの GEOMETRY-mono1 試験¹⁷⁾ では腫瘍組織検体の RT-PCR 法を用いて患者選択が行われた。当該検査と分析学的同等性が確認された F1CDx がカプマチニブのコンパニオン診断薬となっている。F1CDx はハイブリッドキャプチャー法を用いた包括的がんゲノムプロファイリング検査であり、腫瘍組織由来の DNA を解析対象とする遺伝子パネル検査である。パネルには 324 遺伝子が搭載され、それらの遺伝子変異に加え、マイクロサテライト不安定性や Tumor mutation burden の測定も可能になっている。ArcherMET と異なり、PCR での増幅を行わないため、必要とされる DNA 量がより多く必要であり、処理に要する時間も長くなる。が

んゲノムプロファイリング機能に加えて、コンパニオン診断薬としての機能を持ち、METex14 skipping の診断には、後者の機能を用いている。

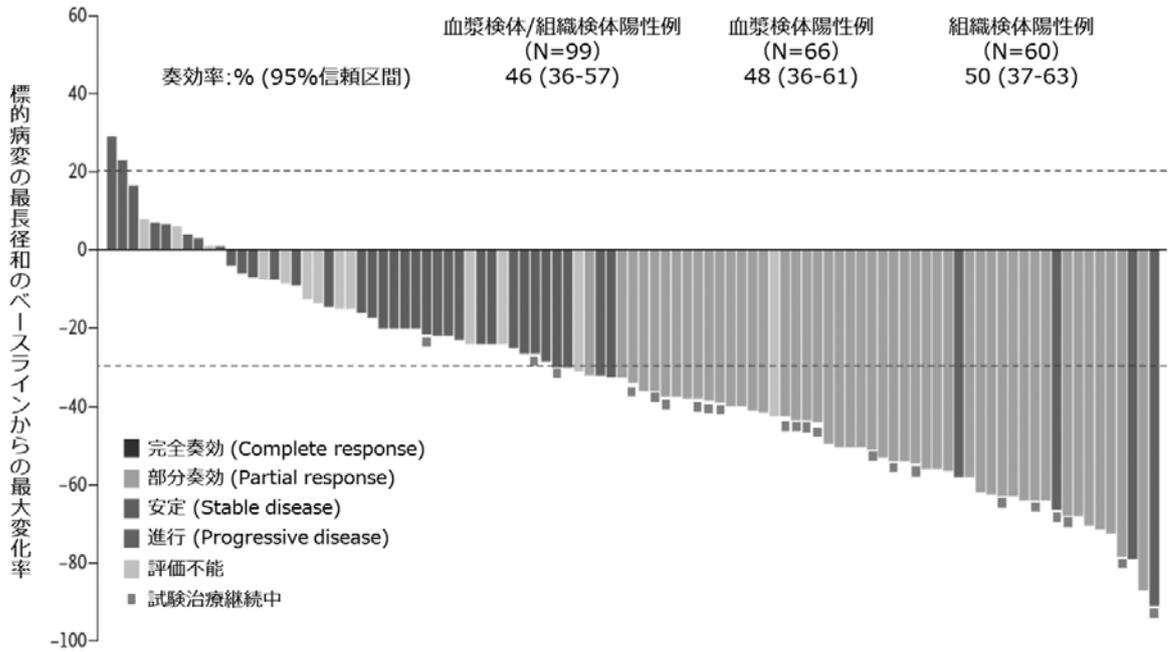
IV. METex14 skipping を標的とした MET 阻害薬

現在、日本では METex14 skipping 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんの治療薬として、テポチニブとカプマチニブの 2 種類の MET 阻害薬が承認されている。それぞれの薬剤の特徴と臨床試験結果を以下に紹介する。

1. テポチニブ (テプミトコ[®])

テポチニブは MET に対して高い選択性を示す経口 MET 阻害薬であり、世界に先駆けて日本で承認された。テポチニブの有効性および安全性を検討する臨床試験として、国際共同、非盲検、単群の第 II 相試験 (VISION 試験) が施行された¹⁵⁾。対象は Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status (ECOG-PS) 0～1 の METex14 skipping 陽性進行・再発非小細胞肺がん患者で、テポチニブの 1～3 次治療における抗腫瘍効果と忍容性が評価された。この試験では、腫瘍組織検体または血漿検体を用いて METex14 skipping 陽性と判定された 130 例 (うち、日本人 17 例) が登録され、テポチニブ 500mg を 1 日 1 回連日経口投与された。主要評価項目である奏効率は 42.4% (95% 信頼区間: 32.5-52.8) (図 2)¹⁵⁾、奏効期間中央値は 12.4 か月 (95% 信頼区間: 8.4-未達)、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 9.5 か月 (95% 信頼区間: 6.8-11.2)、全生存期間 (OS) 中央値は 19.1 か月 (95% 信頼区間: 12.3-26.8) であった。

また、血漿検体陽性集団における奏効率および奏効期間は腫瘍組織検体陽性集団と同等の結果であり、血漿検体による METex14 skipping 診断の有用性も示された。なお、日本人集団における奏効率は 46.7% と全体集団と同等であった。主な有害事象は末梢性浮腫、悪心、下痢があり、重篤な有害事象は 15% に認められた。以上の結果により、METex14 skipping 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺がんに対して、テポチニブが国内承認された。



Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

完全奏効：すべての標的病変の消失。
 部分奏効：ベースラインの径和に比して標的病変の径和が30%以上縮小。
 進行：経過中の最小の径和より20%以上の増加。
 安定：部分奏効に相当する縮小がなく進行に相当する増大がない状態。
 奏効率：完全奏効+部分奏効を認めた割合。

図2 METex14 skipping 陽性進行・再発非小細胞肺癌に対するテボチニブの腫瘍縮小効果

Waterfall plotであり、患者毎の腫瘍の薬剤への治療効果を示している。垂直バーはそれぞれ一人一人の患者を示し、縦軸は腫瘍の縮小率を示す。ベースライン (X軸) より上方の垂直バーは腫瘍の増大を示し、下方の垂直バーは腫瘍の縮小を示す。

(文献15)より

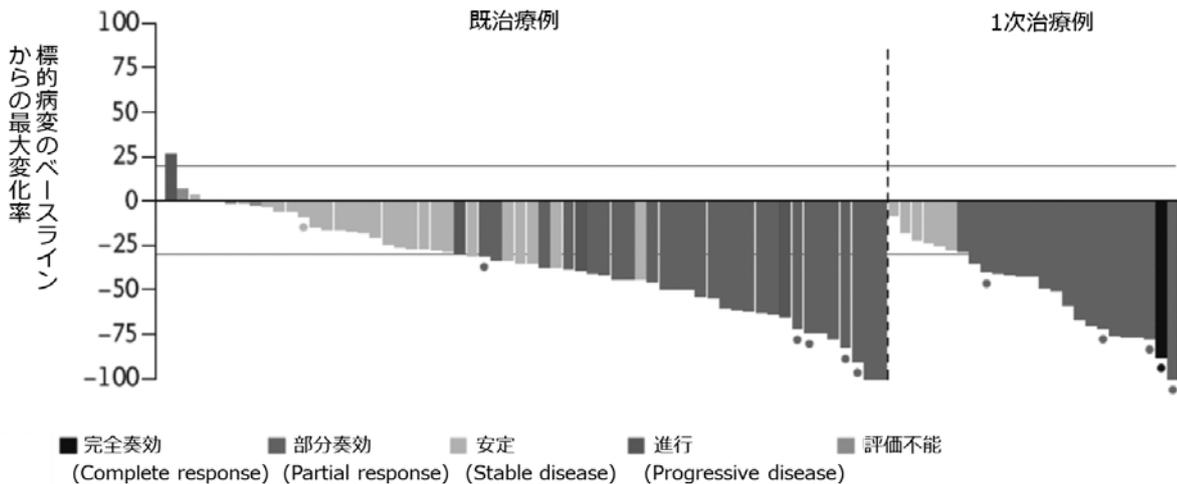
(図2は巻末にカラーで掲載しています)

2. カプマチニブ (タブレクタ®)

カプマチニブは強力な選択的 MET 阻害薬として開発された薬剤であり、MET シグナル伝達の阻害作用に加えて、MET 依存性の細胞増殖、生存、遊走に対する MET 活性化阻害作用ももつことが明らかとなっている。また血液脳関門を通過するとされ、頭蓋内病変への効果も期待されている。カプマチニブの抗腫瘍効果と忍容性および安全性を評価する国際共同、非盲検、単群の第Ⅱ相試験 (GEOMETRY-mono1 試験) が施行された¹⁷⁾。この試験では、腫瘍組織検体を用いた RT-PCR 法で METex14 skipping 陽性と診断された進行・再発非小細胞肺癌患者が登録され、カプマチニブ 400 mg を 1 日 2 回連日経口投与された。初回治療例を対象としたコホート (28 例) および 2・3 次治療例を対象としたコホート (69 例) の解析結果が報告されている。主要評価項目である

奏効率は、初回治療群では 67.9% (95% 信頼区間: 47.6-84.1)、2・3 次治療群では 40.6% (95% 信頼区間: 28.9-53.1) であった (図3)¹⁷⁾。奏効期間中央値および PFS 中央値は、初回治療群 12.6 か月 (95% 信頼区間: 5.6-未達)、12.4 か月 (95% 信頼区間: 8.2-未達)、2・3 次治療群では 9.7 か月 (95% 信頼区間: 5.6-13.0)、5.4 か月 (95% 信頼区間: 4.2-7.0) と初回治療群が良好な結果を示した。

両コホートを合わせて 13 例に頭蓋内病変を認めたが、7 例 (54%) で頭蓋内病変に奏効し、12 例 (91%) で病勢制御を認め、カプマチニブは中枢神経系転移に対しても良好な治療効果を示した。主な有害事象は末梢性浮腫、悪心、血中クレアチニン増加、嘔吐、疲労、食欲不振、下痢などがあり、重篤な有害事象は 15% 程度に認められた。



Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

完全奏効：すべての標的病変の消失。
 部分奏効：ベースラインの径和に比して標的病変の径和が30%以上縮小。
 進行：経過中の最小の径和より20%以上の増加。
 安定：部分奏効に相当する縮小がなく進行に相当する増大がない状態。
 奏効率：完全奏効+部分奏効を認めた割合。

図3 METex14 skipping 陽性進行・再発非小細胞肺癌に対するカプマチニブの腫瘍縮小効果

Waterfall plotであり、患者毎の腫瘍の薬剤への治療効果を示している。垂直バーはそれぞれ一人一人の患者を示し、縦軸は腫瘍の縮小率を示す。ベースライン (X軸) より上方の垂直バーは腫瘍の増大を示し、下方の垂直バーは腫瘍の縮小を示す。

(文献17)より)

(図3は巻末にカラーで掲載しています)

V. 実臨床における METex14 skipping 検査の課題

日本の実臨床において、METex14 skipping の検出方法として ArcherMET と F1CDx の2種類が保険適用となっている。しかしながら、F1CDx は包括的がんゲノムプロファイリング検査であり、METex14 skipping のコンパニオン診断薬として用いた場合は検査費用として保険償還されるのはコンパニオン診断部分のみである。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、病院側が一患者あたり数十万円の多額の負担を負うことになるため、実臨床での使用は困難な状態である。

ArcherMET についても、非小細胞肺癌の他のドライバー遺伝子である *EGFR/ALK/ROS1/BRAF* のコンパニオン診断と併用して実施すると、一患者あたり保険診療による検査単価で 2,000 ~ 3,500 点の病院負担が生じるという問題が発生している。そのため、実臨床で METex14 skipping を効率的にス

クリーニングするためには、実際の検査費用に見合った診療報酬の改定や検査会社における遺伝子検査費用を減額するための工夫が求められる。さらに、臨床医の立場からは *EGFR/ALK/ROS1/BRAF* 遺伝子検査をオンコマイン Dx Target Test CDx システム (オンコマイン DxTT) で実施すると、*EGFR/ALK/ROS1/BRAF* 陰性であった場合、METex14 skipping を含む他のドライバー遺伝子の有無の結果が返却されることを利用して、最初にオンコマイン DxTT で遺伝子検査を行い、METex14 skipping 陽性であった症例に対してのみ、ArcherMET を施行するという検査プロセスが代案として考えられる。METex14 skipping 陽性の非小細胞肺癌患者が MET 阻害薬の治療機会を逸することがないように早急な体制整備が必要である。

おわりに

非小細胞肺癌におけるドライバー遺伝子を標的とした分子標的治療として、*EGFR/ALK/ROS1/*

*BRAF*に加えて、新たに *MET*ex14 skipping に対する治療が臨床導入された。国内においては、まだ *MET*ex14 skipping 検査を実臨床で行う上での問題点が残されているが、今後コンパニオン診断薬における不合理な規制が解決されることで、*MET*ex14 skipping 陽性の非小細胞肺癌患者の *MET* 阻害薬による個別化治療が発展することに期待したい。

文 献

- 1) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; **362**(25): 2380-2388.
- 2) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2010; **11**(2): 121-128.
- 3) Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Translational lung cancer research.* 2015; **4**(2): 156-164.
- 4) Yoh K, Seto T, Satouchi M, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2017; **5**(1): 42-50.
- 5) Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020; **383**(13): 1207-1217.
- 6) LC-SCRUM-Asia 遺伝子解析結果より(一部)
- 7) Liang H, Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *OncoTargets and therapy.* 2020; **13**: 2491-2510.
- 8) Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, et al. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2008; **99**(11): 2280-2285.
- 9) 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.
- 10) Kong-Beltran M, Seshagiri S, Zha J, et al. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. *Cancer research.* 2006; **66**(1): 283-289.
- 11) Schildhaus HU, Schultheis AM, Rüschoff 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.
- 12) 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 discovery.* 2015; **5**(8): 850-859.
- 13) 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**(7): 721-730.
- 14) 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.
- 15) Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020; **383**(10): 931-943.
- 16) 添付文書, ArcherMET コンパニオン診断システム. <https://archermet.jp/wpcontent/uploads/2020/06/%E6%B7%BB%E4%BB%98%E6%96%87%E6%9B%B8.pdf>. (引用2020/12/8)
- 17) 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**(10): 944-957.

臨床検査アップデート50

「ArcherMETコンパニオン診断システム

(MET遺伝子エクソン14スキッピング変異検出)について」

酒井徹也：葉 清隆

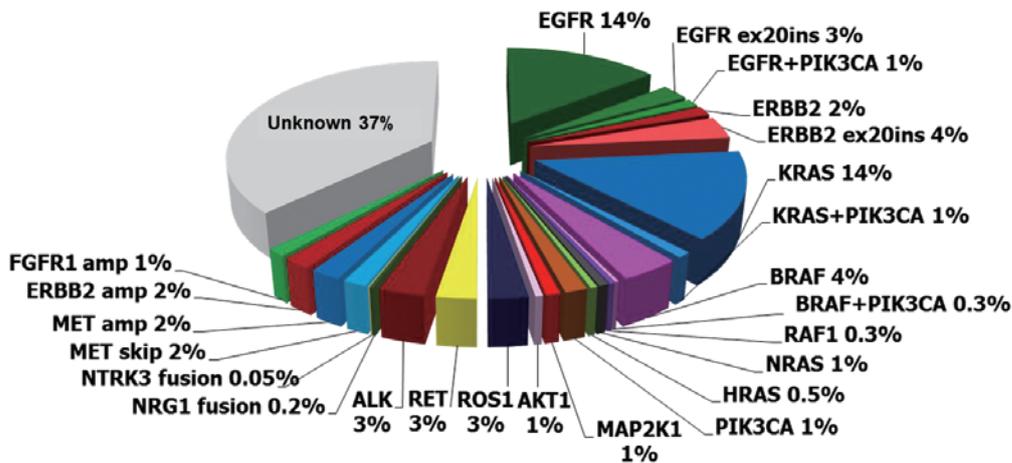
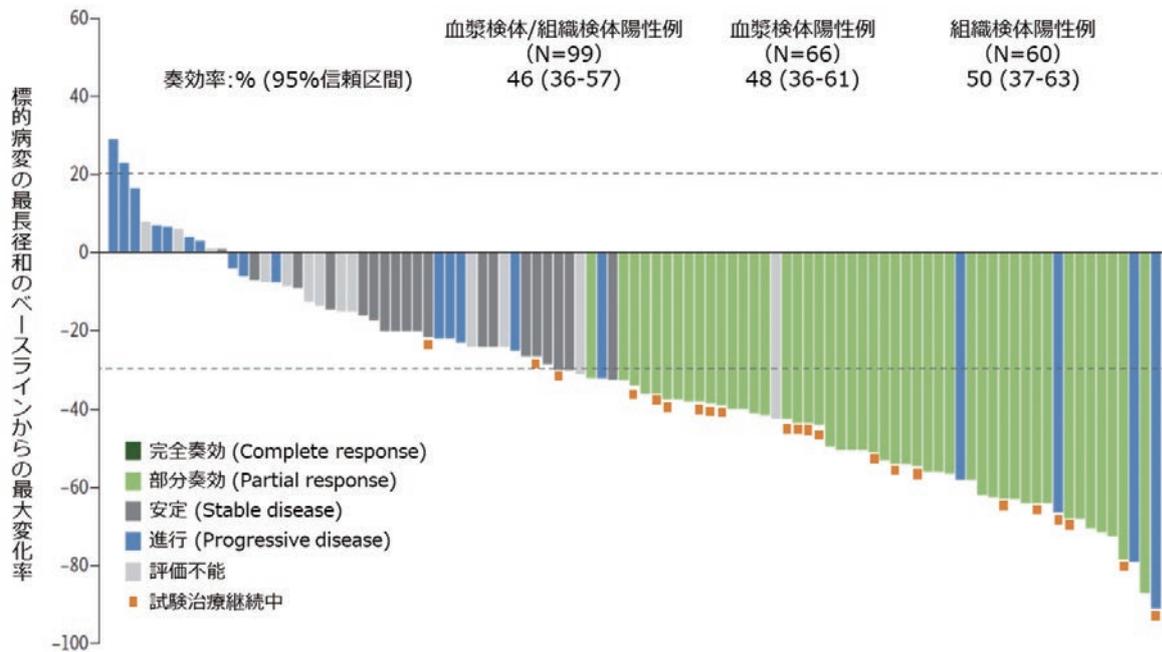


図1 非小細胞肺癌におけるドライバー遺伝子の頻度

産学連携がんゲノムスクリーニングプロジェクトであるLC-SCRUM-Asiaにおいて、次世代シーケンサーによるOncoPrint[®] Comprehensive Assayを用いて、非扁平上皮非小細胞肺癌4191例の遺伝子解析結果が実施された。

ex20ins : exon 20 insertion, amp : amplification。

(文献6)を基に作成)



Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

完全奏効：すべての標的病変の消失。

部分奏効：ベースラインの径和に比して標的病変の径和が30%以上縮小。

進行：経過中の最小の径和より20%以上の増加。

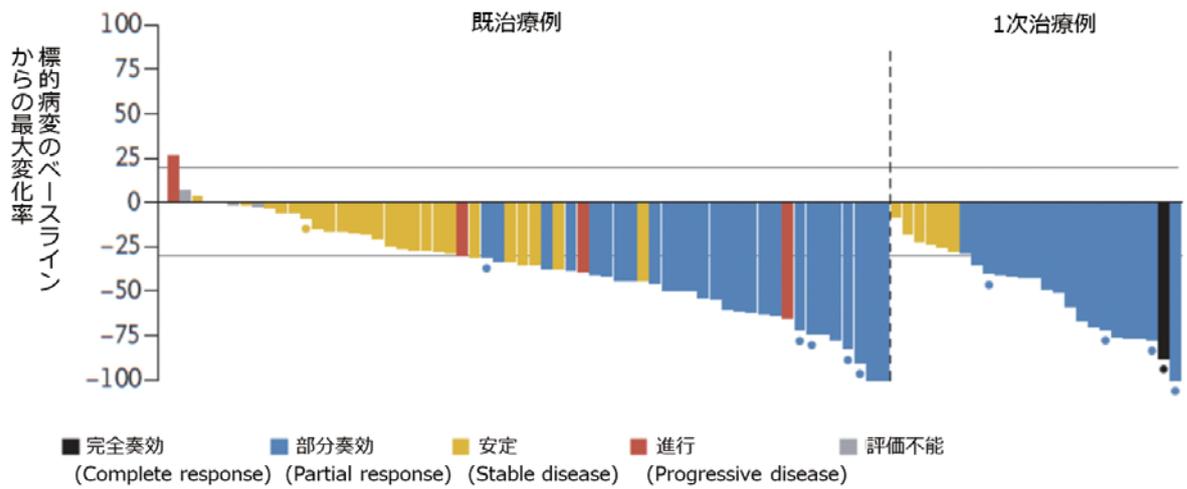
安定：部分奏効に相当する縮小がなく進行に相当する増大がない状態。

奏効率：完全奏効+部分奏効を認めた割合。

図2 METex14 skipping 陽性進行・再発非小細胞肺癌に対するテポチニブの腫瘍縮小効果

Waterfall plotであり、患者毎の腫瘍の薬剤への治療効果を示している。垂直バーはそれぞれ一人一人の患者を示し、縦軸は腫瘍の縮小率を示す。ベースライン (X軸) より上方の垂直バーは腫瘍の増大を示し、下方の垂直バーは腫瘍の縮小を示す。

(文献15)より)



Copyright©2020 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.

完全奏効：すべての標的病変の消失。
 部分奏効：ベースラインの径和に比して標的病変の径和が30%以上縮小。
 進行：経過中の最小の径和より20%以上の増加。
 安定：部分奏効に相当する縮小がなく進行に相当する増大がない状態。
 奏効率：完全奏効+部分奏効を認めた割合。

図3 METex14 skipping 陽性進行・再発非小細胞肺癌に対するカプマチニブの腫瘍縮小効果

Waterfall plotであり、患者毎の腫瘍の薬剤への治療効果を示している。垂直バーはそれぞれ一人一人の患者を示し、縦軸は腫瘍の縮小率を示す。ベースライン (X軸) より上方の垂直バーは腫瘍の増大を示し、下方の垂直バーは腫瘍の縮小を示す。

(文献17)より)