

MET を診療現場へ：
NSCLCにおける
MET阻害剤の最新エビデンス

免責事項

- 講演者が未承認医薬品や、承認医薬品の未承認の使用について論じることがありますが、そのような状況は、あくまでも一つ以上の法域における承認状況を反映している可能性があります。
- 講演者は、適応外使用や未承認使用についての言及を必ず開示するよう、touchIMEにより助言されています。
- *touchIME* の活動においてこれらの製品や使用法が言及されても、未承認製品や未承認の使用法の推薦がtouchIMEによってなされたり暗示されたりするものではありません。
- *touchIME* は、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません。

MET阻害剤の臨床効果： ASCO 2021からの最新データ

Dr Enriqueta Felip

Head of the Thoracic and Head and
Neck Cancer Unit, Vall d'Hebron
Hospital Barcelona、スペイン

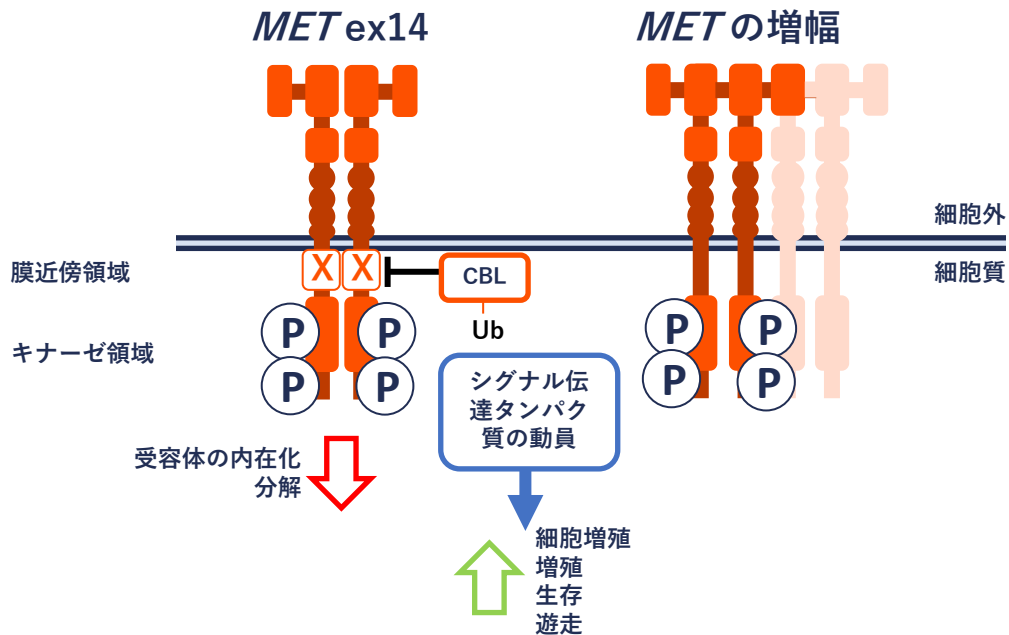




NSCLC患者の治療標的 としての*MET*の重要性

NSCLCにおけるMET変異

METタンパク質の変化¹⁻³



- 進行または転移性NSCLC患者⁴
- 性別や喫煙状況に関係なく、高齢患者が罹患する⁵
- 患者の大半は胸腔外転移のみである(67.6%)⁵



- METex14につながる変異は、NSCLC患者の約3~4%で認められる⁶
- METex14の患者は通常、NSCLCの既知の分子ドライバーを他に有さない⁶
- METex14は予後不良関連バイオマーカーである⁶
- METの増幅はNSCLC患者の約1~6%に見られる⁷

CBL、カシータスB系統リンパ腫；MET、間葉上皮転換；METex14、METエクソン14スキップ変異；NSCLC、非小細胞肺がん；P、リン酸化；Ub、ユビキチン。

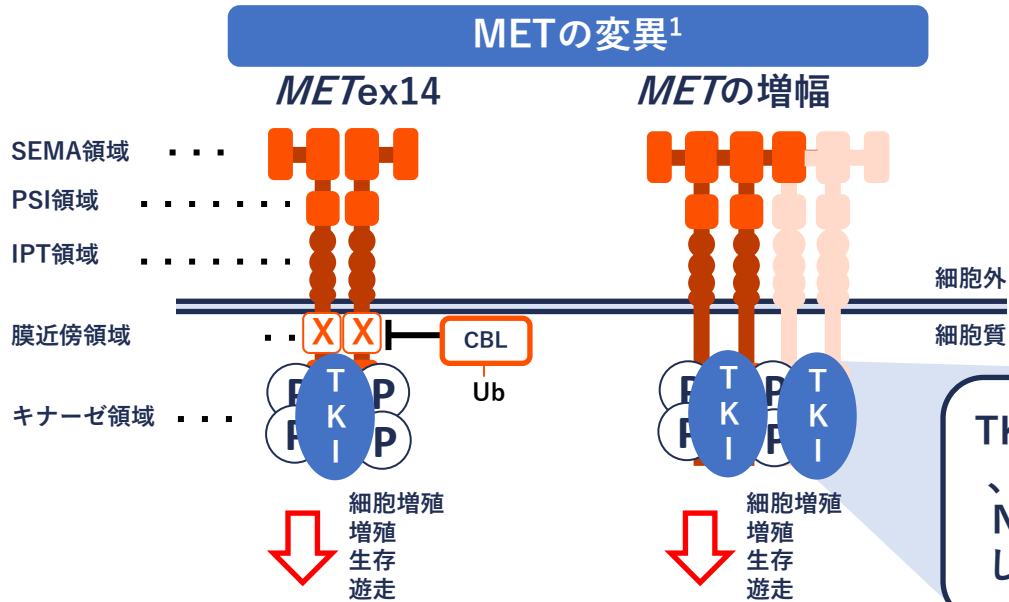
1. Tan AC, et al. *Lung Cancer (Auckl)*. 2021;12:11-20；2. Safi D, et al. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10:462-74；3. Salgia R, et al. *Cancer Treat Rev*. 2020;87；

4. Paik PK, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:931-43；5. Digumarthy SR, et al. *Cancers*. 2019;11:2033；6. Wu YL, et al. *Cancer Treat Rev*. 2021;95；

7. Wolf J, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:944-57.

現在のデータはどのように
*MET*陽性NSCLC患者への
MET阻害剤療法の使用を
支持しているか

MET阻害剤：作用機序



TKIであるカプマチニブ、テポチニブ、サボリチニブ、クリゾチニブは、NSCLCのMETキナーゼ領域を遮断して下流のシグナル伝達を妨げる²⁻⁴

CBL、カシータスB系統リンパ腫；IPT、免疫グロブリン-プレキシシ-転写因子；MET、間葉上皮転換；*MET*ex14、*MET*エクソン14スキップ変異；NSCLC、非小細胞肺がん；P、リン酸化；PSI、プレキシシ-セマフォリン-インテグリン；SEMA、セマフォリン；TKI、チロシンキナーゼ阻害剤；Ub、ユビキチン。

1. Tan AC, et al. *Lung Cancer (Auckl)*. 2021;12:11–20; 2. Vansteenkiste JF, et al *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19:659–71; 3. Markham A. *Drugs*. 2020;80:829–33; 4. Rehman S, Dy GK. *EMJ Respir*. 2018;6:100–11.

NSCLCにおけるMET阻害剤：主要有効性アウトカム

第II相VISION¹



METex14 NSCLC患者（コホートA）におけるテポチニブの有効性と安全性

液体生検



組織生検



第II相GEOMETRY mono-1²

METex14 NSCLC

治療歴あり



TKI未投与



METex14またはMETamp NSCLC患者におけるカプマチニブの活性
METamp

治療歴あり



TKI未投与



独立したレビューの結果に基づくデータ。

mDOR、応答期間中央値；MET、間葉上皮転換；METamp、MET増幅；METex14、METエクソン14スキップ変異；mo、か月；mPFS、無増悪生存中央値；NSCLC、非小細胞肺癌；ORR、全奏効率；OS、全生存；TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

1. Paik PK, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:931-43; 2. Wolf J, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:944-57.



ASCO 2021で発表された
*MET*陽性NSCLC患者を対象とした
VISIONおよびGEOMETRY mono-1
試験に関する最新の知見

ASCO 2021 : *MET*陽性NSCLCにおける*MET*阻害剤

VISION (コホート Bの結果) ¹

コホートA: *MET*ex14

コホートB: *MET*amp

- ORR: 全体 42% ;
1L 71% ; 2L 30% ; 3L 29%
- mDOR: NE

 コホート
B n=24

1L	2L	3L
n=7	n=10	n=7

- 治療継続期間5例で1年超
(1L, n=2; 2L, n=2; 3L, n=1)

テポチニブは、*MET*amp NSCLCにおいて、特に第1選択治療で臨床的に意味のある高活性を示した

VISION (頭蓋内奏効) ²

コホートA: *MET*ex14、BMを伴う
n=23 (ベースライン時152例)

- 15例はRANO-BMで評価可能
- 12例はRT前に投与

全身BOR: PR, n=9 ; SD, n=3 ; PD, n=3

頭蓋内BOR: (7例はすべて前RT治療
病勢よりPR n=5とSD n=1 ; PD, n=1
7例中3例に非標的病変を増強するCRがあった。)

テポチニブの全身活性をBM患者の頭蓋内活性が補完

1/2/3L、第1選択、第2選択、第3選択 ; ASCO、米国臨床腫瘍学会 ; BM、脳転移 ; BOR、最良総合効果 ; CR、完全奏効 ; mDOR、応答期間中央値 ; *MET*、間葉上皮転換 ; *MET*amp、*MET*増幅 ; *MET*ex14、*MET*エクソン14スキップ変異 ; NE、推定不能 ; NSCLC、非小細胞肺癌 ; ORR、客観的奏効 ; PD、進行 ; PR、部分奏効 ; RANO-BM、Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases (脳腫瘍の治療奏効判定基準) ; RT、放射線療法 ; SD、安定。

1. Le X, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9021; 2. Patel JD, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9084.

ASCO 2021 : *MET*ex14 NSCLCにおけるMET阻害剤

GEOMETRY mono-1 (コホート7の結果)¹



*MET*ex14 NSCLC (n=160)
治療歴なし (コホート5bおよび7) /
第1または第2選択治療前 (拡張コホート
6および4)

- ORR : コホート5bは67.9% (コホート7 65.6%)
- mPFS : コホート5bは12.4か月 (コホート7 10.8か月)
- mOS : (コホート6および7) : NR

第1選択治療のカプマチニブで
*MET*ex14 NSCLC患者におけ
る最大の有効性が報告された

系統的レビュー²

*MET*ex14 NSCLCにおけるカプマチニブの
臨床応答を評価した元となる試験のレビュー

- 追加実施試験は、GEOMETRY
mono-1の結果を支持している
- ORRの向上が治療歴のない患者で達成さ
れた
- 長期追跡調査試験が必要

PROでは、咳の臨床的に意味のある
改善、肺症状の悪化遅延時間および
QoLの維持が示された。³

1/2L、第1選択、第2選択；ASCO、米国臨床腫瘍学会；MET、間葉上皮転換；*MET*ex14、*MET*エクソン14スキップ変異；mo、か月；mOS、全生存期間中央値；
mPFS、無増悪生存期間中央値；NR、到達せず；NSCLC、非小細胞肺癌；ORR、全奏効率；PRO、患者報告アウトカム；QoL、生活の質。

1. Wolf J, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9020; 2. Khan I, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr e21150;

3. Wolf J, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9056.



ASCO 2021で発表された
進行NSCLCで*MET*増幅を伴う
患者におけるMET阻害剤療法の
有効性についての主な知見

ASCO 2021 : EGFR 変異 NSCLC における MET 阻害剤


EGFR-TKI療法に対する獲得耐性発現後の METamp に対する併用療法

テポチニブ+オシメルチニブ¹

INSIGHT 2 (NCT03940703)
進行した EGFR 変異 NSCLC 患者を対象
としたテポチニブ+オシメルチニブ療
法のグローバル非盲検第II相試験

MET-TKIは
MET関連オ
シメルチニ
ブ抵抗性を
克服する可
能性がある

1 FISHにより中央的に確定した
METamp患者におけるORR
(RECIST v1.1)

 n=約
120

2 治験責任医師評価ORR、DOR、疾病管
理、PFS、OS、PK、HRQoL、忍容性
および安全性



カプマチニブ+ゲフィチニブ²

第Ib/II相試験 (NCT01610336) で得られた主な知見
第Ib/II相 ORR: 29%
第II相試験推奨用量におけるORR: 高METamp腫瘍患者
で47%

高度治療歴のあるEGFR変異および
MET調節不全NSCLC患者
年齢中央値60歳; 81.4%がアジア人

最新の有効性データ
OS追跡期間中央値: 12.2か月
OS中央値: 13.9か月



第Ib相
n=61
第II相
n=100

ASCO、米国臨床腫瘍学会; DOR、奏効期間; EGFR、上皮増殖因子受容体; FISH、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション; HRQoL、健康関連の生活の質; MET、間葉上皮転換; METamp、MET増幅; mo、か月; NSCLC、非小細胞肺癌; ORR、客観的奏効率; OS、全生存期間; PFS、無増悪生存期間; PK、薬物動態; RECIST、固形腫瘍における奏効評価基準; TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

1. Zhu VW, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr TPS9136; 2. Wu YL, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9048.

- **NSCLCにおけるMET阻害剤の
現在の使用方法に
最新データが及ぼす影響と
今後考えられる開発は？**

EGFR-METに対する併用療法

小分子TKIs + MET阻害¹

実診療試験 (N=70)



クリゾチニブ±
EGFR-TKI vs MET
TKI mono vs CT

- 進行したEGFR変異NSCLC
- 前EGFR-TKI治療からMETamp獲得まで進行

クリゾチニブ+EGFR-TKI:

ORR、47.5%；DCR、84.0%；PFS、5.0か月；OS、10.0か月

クリゾチニブ:

ORR、40.0%；DCR、70.0%；PFS、2.3か月；OS、4.1か月

CT:

ORR、18.2%；DCR、50.0%；PFS、2.9か月；OS、8.5か月

EGFRとMETの同時阻害はEGFR変異NSCLCであり前EGFR-TKI治療後にMETampを獲得した患者の臨床転帰を改善する

EGFR-MET二重特異性抗体²

CHRYSALIS (NCT02609776)



ラゼルチニブ±アミバン
タマブ

最新の結果

- EGFR変異陽性NSCLC
- CT介入なしのオシメルチニブ治療での進行 (N=45)

- **36% 確定奏効**
(1 CR；15 PR)
- **44% 継続治療中**
(追跡期間中央値8.2か月)
- **mDOR: 9.6か月**
- **mPFS: 4.9か月**

CR、完全奏効；CT、化学療法；DCR、病勢コントロール率；EGFR、上皮成長因子受容体；mDOR、奏効期間中央値；MET、間葉上皮転換；METamp、MET増幅；mo、か月；mPFS、無増悪生存期間中央値；NSCLC、非小細胞肺癌；ORR、全奏効率；OS、全生存期間；PFS、無増悪生存期間；PR、部分奏効；TKI、チロシキナーゼ阻害剤。

1. Liu L et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9043. 2. Bauml J, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr 9006.

ASCO 2021 : *MET*陽性NSCLCにおける免疫療法

多施設共同試験ICIおよび MET-TKIシーケンス¹



*MET*の変異を有する43例；*MET*ex14 (n=29)
69%の患者でPD-L1 \geq 50%

- コホート全体のmOS：24.4か月
- 初回ICI投与患者 (n=13) のmOSは、初回TKI投与患者 (n=11) よりも有意に長い (48.3か月対13.6か月)、
*PD-L1*の発現と喫煙とは無関係
- ICI後に進行した患者の100%がさらに治療を受けた
- TKI後に進行した患者は50%が後続治療を受けた

NSCLCの予後バイオマ ーカーとしてのTMB²



- *MET*非ex14変異患者 (7/385) は、*MET*ex14 (10/385) および*MET*野生型 (368/385) サブコホートよりも有意に高いTMBを示した
- DCBは、*MET*非ex14変異の患者で *MET*ex14変異患者および*MET*野生型患者よりも高頻度であった (それぞれ66.7%対14.3%；66.7%対29.9%)
- mPFSは、*MET*非ex14変異のサブグループ集団で *MET*ex14NSCLCの患者よりも有意に長かった (9.1か月対2.1か月)

ASCO、米国臨床腫瘍学会；DCB、持続的臨床利益ICI、免疫チェックポイント阻害剤；*MET*、間葉上皮転換；*MET*ex14、*MET*エクソン14スキップ変異；mo、か月；mOS、全生存期間中央値；mPFS、無増悪生存期間中央値；NSCLC、非小細胞肺癌；PD-L1、プログラム細胞死リガンド1；TKI、チロシキナーゼ阻害剤；TMB、腫瘍変異量。

1. Lau SCM, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr e21123; 2. Li X, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstr e21032.

METex14検査を 診療現場へ


Dr Rebecca S Heist

医学准教授

Harvard Medical School

米国、マサチューセッツ州ボストン

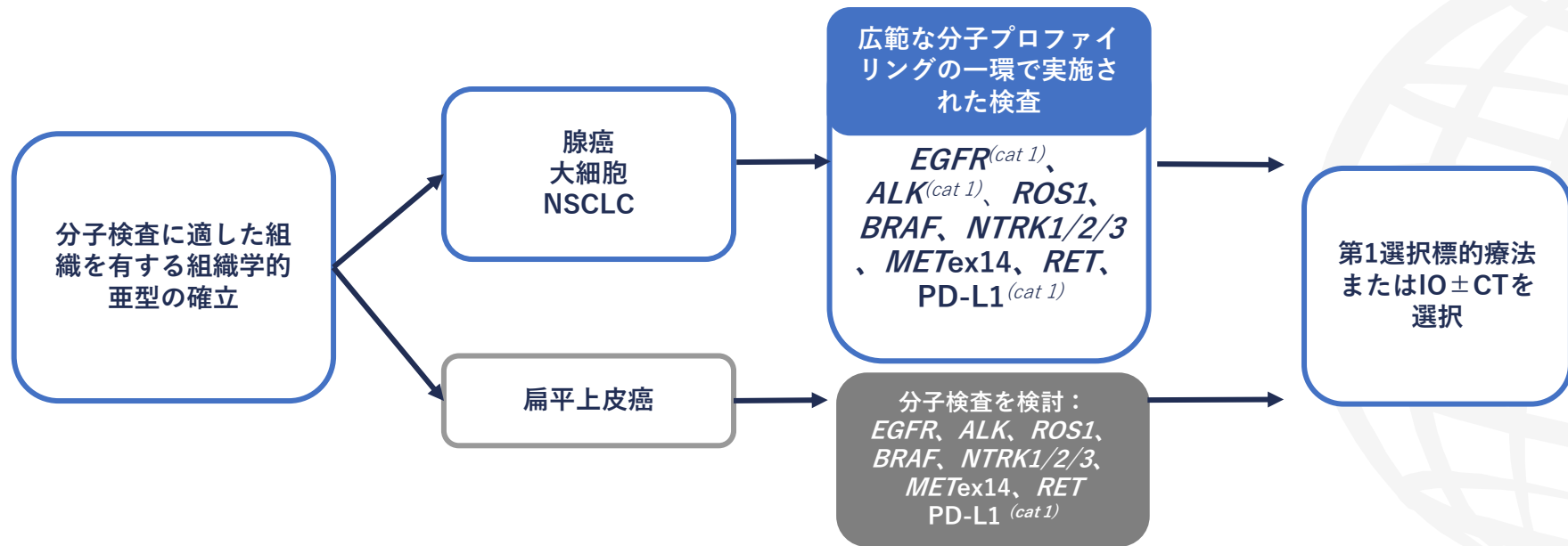




NSCLC患者の *MET*ex14 検査に関する現行の推奨事項

NSCLCにおける分子検査の標準化

NCCNガイドラインは、進行または転移性疾患の広範な分子プロファイリングを奨励している



臨床症状

組織学的亜型

バイオマーカー検査

検査結果

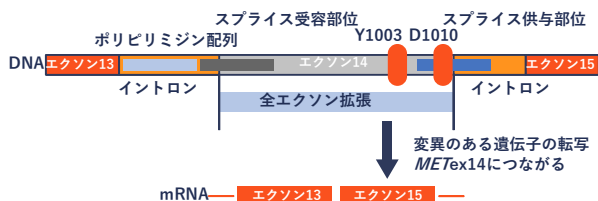
ALK、未分化リンパ腫キナーゼ； BRAF、B-rapidly accelerated fibrosarcoma； cat、カテゴリー； CT、化学療法； EGFR、上皮成長因子受容体； IO、免疫療法； MET、間葉上皮転換； METex14、METエクソン14スキップ； NCCN、全米総合がんネットワーク； NSCLC、非小細胞肺がん； NTRK1/2/3、神経栄養性チロシン受容体キナーゼ1/2/3； PD-L1、プログラム細胞死リガンド1； RET、トランスフェクション時に再配置； ROS1、活性酸素種1。
NCCN guidelines. 2021. 以下で入手可能: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (2021年5月19日アクセス)。

The background consists of a light gray globe with a grid of latitude and longitude lines, positioned on the right side. On the left side, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, with a white curved line passing through them. The overall color scheme is light gray, white, and orange.

検査の課題と、
次世代シーケンスを
用いた *METex14* の最適な
検出方法

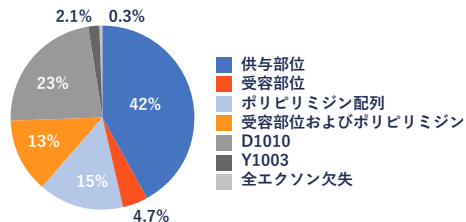
METex14検査の課題

シーケンスの関心対象部位および領域別 METex14スキップ変異

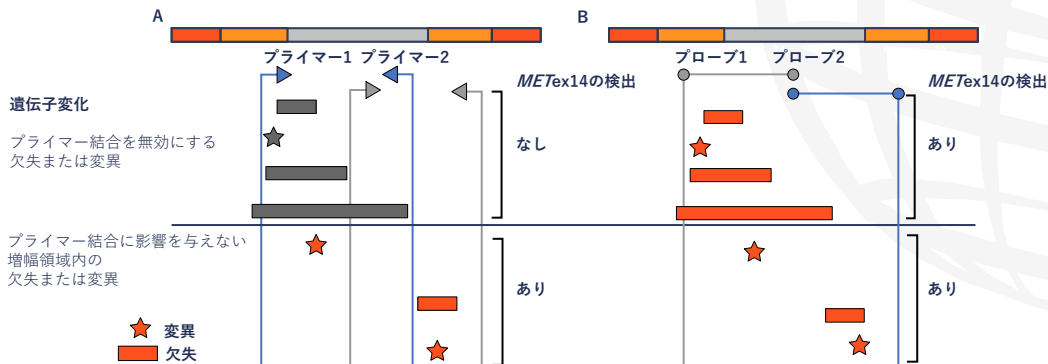


- METex14につながる根本的なゲノムイベントは複雑かつ多様
- NGS検査の特性とバイオフィォマティクスが検出能力に影響を及ぼす
- 他の発癌性ドライバーとMETex14との共存はまれ

METex14につながる遺伝子変化が複数存在



A) 単位複製配列ベースおよびB) ハイブリッド捕捉ベースの MET 標的シーケンス用DNA NGS法

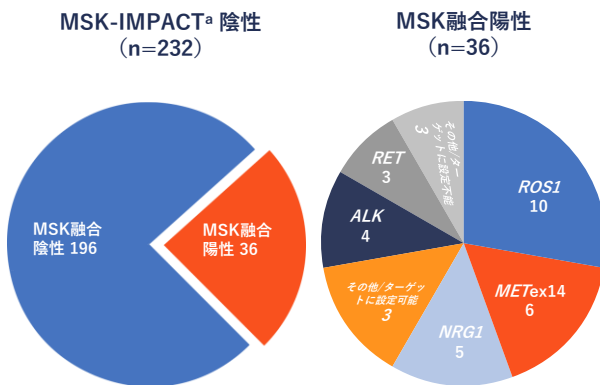


METのDNAベースおよびRNAベースNGS法

RNAベース検査でDNAベース試験を増補できる

- ターゲットDNAベースNGS法は、*ALK*、*RET*、*ROS1*、*MET*ex14スキップ変異などの発癌性キナーゼ融合を確実に検出できる
- ターゲットRNAベースNGS法は、大規模パネルのDNAベースNGS法を補完し、検出能力を向上させることができる

ターゲットRNA-seqの増分利益 DNA-seqドライバー陰性肺癌患者での遺伝子融合の同定において



遺伝子変異に対応した標的療法の臨床効果 (n=10)

再配置	Matched therapy (遺伝子変異に対応する治療)	最良効果 ^b
<i>EML4-ALK</i>	アレクチニブ	SD
<i>CD74-ROS1</i>	エントレクチニブ	SD
<i>SQSTM1-NTRK3</i>	ラロレクチニブ	PR ^c
<i>STRN0-NTRK2</i>	ラロレクチニブ	SD
<i>CD74-ROS1</i>	エントレクチニブ	PR ^c
<i>CD74-NRG1</i>	アフアチニブ	SD
METex14	クリゾチニブ	SD
<i>SLC34A2-ROS1</i>	クリゾチニブ	PD
<i>SLC34A2-ROS1</i>	クリゾチニブ	SD
<i>SDC4-NRG1</i>	アフアチニブ	PD

^aMSK-IMPACT：一般的なキナーゼ融合を捕捉するように設計されたハイブリッド捕捉ベースNGS検査の大規模パネル。

^b RECISTバージョン1.1による応答評価。^c 確定PR。

ALK、未分化リンパ腫キナーゼ；DNA-seq、DNAシーケンス；MET、間葉上皮転換；METex14、*MET*エクソン14スキップ変異；MSK-Fusion、メモリアル・スローン・

ケタリングRNAベース固形腫瘍融合パネル；NGS、次世代シーケンス；NRG1、ニューレグリン1；PD、疾病進行；PR、部分奏効；

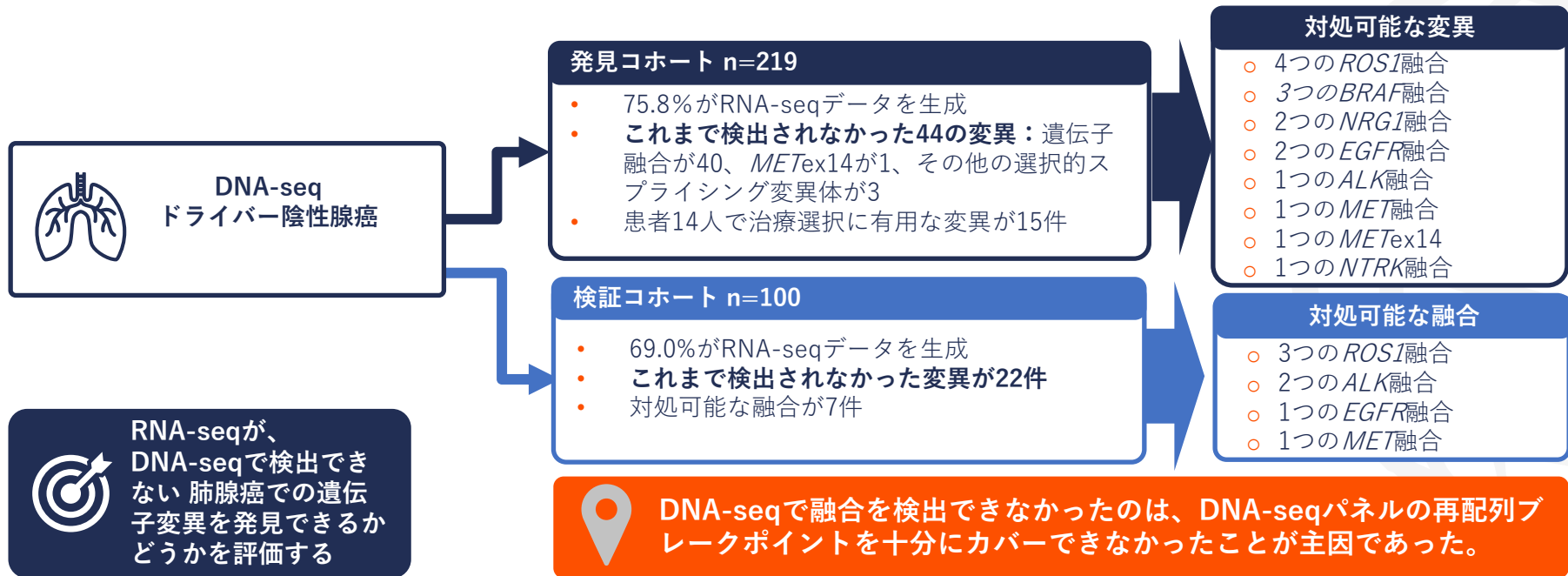
RECIST、固形腫瘍における奏効評価基準 *RET*、トランスフェクション時に再配置；RNA-seq、RNAシーケンス；*ROS1*、活性酸素種1；SD、病状安定。

Benayed R, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4712-22

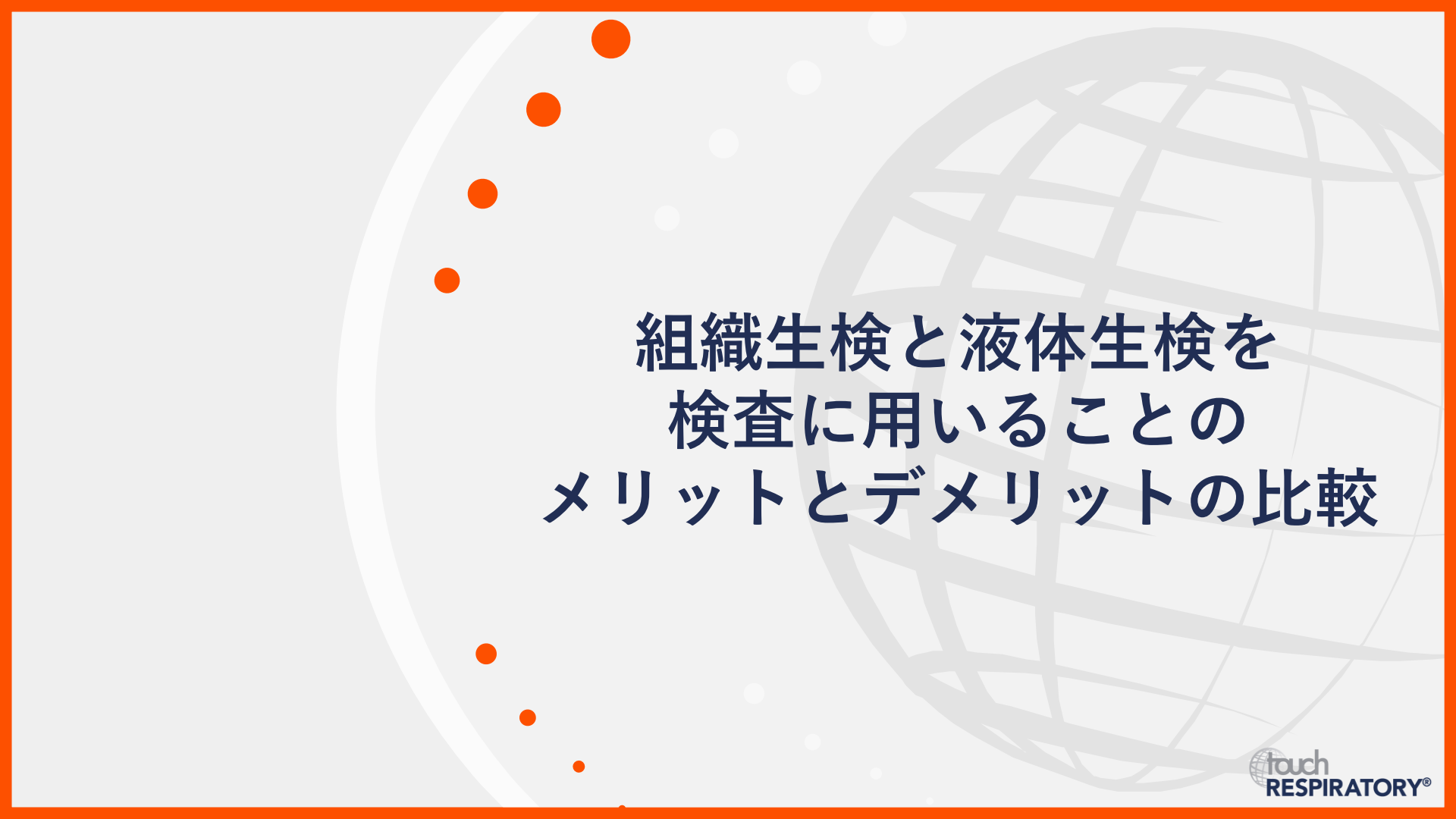
ASCO 2021で発表された
データは *MET*ex14検査へ
のRNAシーケンスの
使用の支持を増強するか

ASCO 2021 : DNAシーケンス対RNAシーケンス

ターゲットRNA-seqは、DNA-seqによって検出されない遺伝子融合を発見する

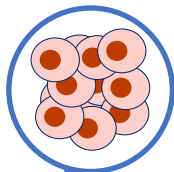


ALK、未分化リンパ腫キナーゼ；ASCO、米国臨床腫瘍学会；BRAF、B-rapidly accelerated fibrosarcoma；DNA-seq、DNAシーケンス；EGFR、上皮成長因子受容体；MET、間葉上皮転換；METex14、METエクソン14スキップ突然変異；NRG1、ニューレグリン1；NTRK1/2/3；神経栄養性チロシン受容体キナーゼ1/2/3；RNA-seq、RNAシーケンス；ROSI、活性酸素種1。
Zhao R et al. *J Clin Oncol*.2021;39:suppl 15; abstract 3052.



組織生検と液体生検を 検査に用いることの メリットとデメリットの比較

臨床現場における組織生検と液体生検



組織生検¹⁻³

- 臨床的に検証された代表的な基準
- 侵襲的；出血および感染の可能性
- 適切な検体の反復/取得が難しい
- 単一組織部分生検は遺伝的不均一性を反映していない可能性がある
- 治療応答の定期モニタリングにとって実用的でない
- あらゆる患者が生検に適しているわけではない



液体（血漿ctDNA）生検¹⁻³

- 非侵襲的；診療所で実施できる
- 組織生検が不十分または実行不能な場合の代替手段
- 腫瘍の不均一性を反映；あらゆる腫瘍部位のDNAを評価する
- 診断時および抵抗獲得のモニタリング時に連続した検体を取得できる
- 腫瘍によってはctDNAを放出しないことがある
- 結果が陰性の場合、組織生検によって確認する必要がある

ctDNA（循環腫瘍DNA）。

1. Lim M, et al. *Micromachines*. 2018;9:100; 2. Pennell NA, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:531-42; 3. Rolfo C, et al. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1248-68.

ASCO 2021で発表された
データから得られる *METex14*
NSCLCにおける液体生検の
役割に関する新たな知見

ASCO 2021 : *MET*ex14 NSCLCにおける液体生検

GEOMETRYmono-1

血漿検体を用いたLDxとRT-PCR臨床試験検査で*MET*ex14状態をスクリーニングした患者との比較

*MET*ex14陽性

前治療あり
コホート4、n=69

治療歴なし
コホート5b、n=28

*MET*ex14陰性

コホート1b、コホート
2およびコホート3、
n=126

88例での情報
は最低限
であった

+対応する
組織のある
21検体

57 pts LDx陽性
26 pt LDx陰性
5件の無効なシーケンス結果

PPA 68.7%
NPA 100%^a

88例 LDx陰性
0例 LDx陽性
9件の無効なシーケンス結果

LDx結果陽性で同定された患者

ORR、48.8%；mDOR、9.8か月；
mPFS、5.4か月；mOS、13.6か月

ORR、81.3%；mDOR、20.3か月；
mPFS、12.4か月；moS、17.9か月

LDxによって確認された*MET*ex14の臨床所見は、CTAによって確認された患者に匹敵する

^aLDxの無効な結果を除外する

ASCO、米国臨床腫瘍学会；CTA、臨床試験分析；LDx、液体生検；mDOR、奏効期間中央値；*MET*ex14、*MET*エクソン14スキップ変異；mo、か月；moS、全生存期間中央値；mPFS、無増悪生存期間中央値；NPA、陰性一致率；NSCLC、非小細胞肺がん；ORR、全奏効率率；PPA、陽性一致率；pts、患者；RT-PCR、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応。

Heist RS, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39:suppl 15; abstract 9111.

ASCO 2021 : METex14 NSCLCにおける連続液体生検

VISION

治療応答/無応答のモニターを目的としたMETexon14スキップ変異NSCLCにおける連続LBxの使用

METex14陽性
(コホートA)

前治療あり
n=35

治療歴なし
n=30

LBx検体はベースライン、治療6週および12週、治療終了時*に採取された

テポチニブに対する臨床応答の向上にかかわる
METex14-VAFのctDNA欠失

確定した分子状態	分子反応	分子の進行
N (全例)	46	5
ORR, n (%)	35 (76)	0
mDOR (か月)	14	該当せず
DCR, n (%)	42 (91)	3 (60)
mPFS, か月	11	5.5

*Guardant360® CDxを用いて分析 (73遺伝子)。

ASCO、米国臨床腫瘍学会； ctDNA、循環腫瘍DNA； DCR、病勢コントロール率； LBx、液体生検； mDOR、奏効期間中央値；

METex14、METエクソン14スキップ変異； mPFS、無増悪生存期間中央値； NSCLC、非小細胞肺癌； ORR、全奏効率； VAF、変異体アレル頻度。

Paik P, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39:suppl 15; abstract 9012.

有害事象の管理 およびMET阻害剤療法の実施

Dr Takashi Seto

腫瘍内科医
National Kyushu Cancer Center
福岡、日本

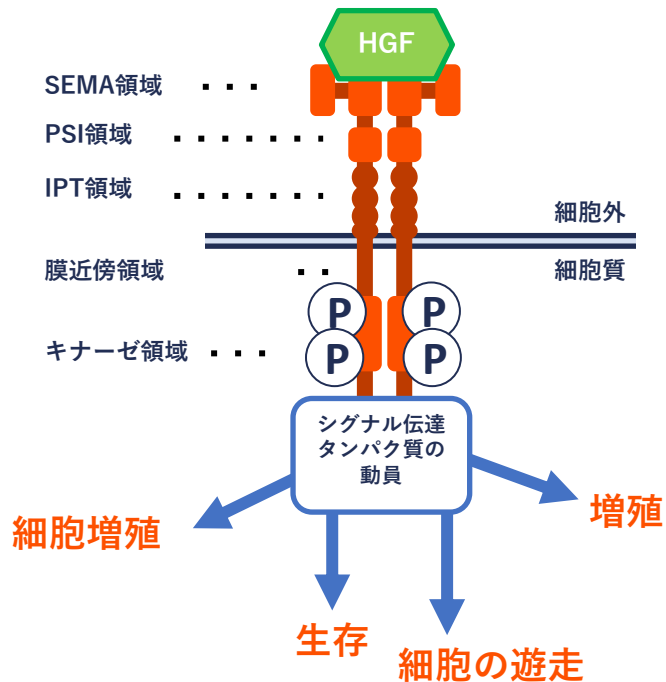




***MET*ex14 NSCLC患者における
MET阻害剤関連の
一般的な有害事象**

HGF-METシグナル伝達経路を標的にする

HGF-METシグナル伝達^{1,2}



MET阻害によって起因する有害事象は、METの生物学的機能に関連している可能性がある³

- HGFとMETは多くの臓器の上皮細胞で広く発現しており、生理学的に重要な役割を果たしている
- HGF-METは組織損傷に対する防御的な生理学的反応に関与しており、細胞保護活性がある
- MET標的療法は、これらの重要な生理学的機能を阻害し、組織損傷に対する患者の感受性を高める可能性がある

AE、有害事象；HGF、肝細胞増殖因子；IPT、免疫グロブリン様プレキシリン転写因子；MET、間葉上皮転換；P、リン酸化；PSI、プレキシリン-セマフォリン-インテグリン；SEMA、セマフォリン。

1. Lee D, et al. *ImmunoTargets Ther.* 2015;4:35; 2. Tan AC, et al. *Lung Cancer (Auckl).* 2021;12:11–20; 3. Hu CT, et al. *Cancers.* 2017;9:58.

承認MET阻害剤に伴う一般的な有害事象

テポチニブ VISION^{1,2}



- 一般疾患
- 末梢浮腫
 - 疲労感/食欲減退
 - 疼痛



- 胃腸疾患
- 悪心/嘔吐
 - 下痢



- 呼吸器疾患
- 胸水
 - ILD (2.2%)



- 腎機能
- クレアチニン上昇



- 肝機能
- AST/ALT値の上昇 (13.0%)



有害事象により11.0%の患者で永久的に投与が中止された¹

カプマチニブ GEOMETRY mono-1^{3,4}



- 一般疾患
- 末梢浮腫
 - 疲労感
 - 食欲減退



- 胃腸疾患
- 悪心/嘔吐



- 呼吸器疾患
- 呼吸困難、咳
 - ILD (4.5%)



- 腎機能
- クレアチニン上昇




- 肝機能
- AST/ALT値の上昇 (13.0%)



有害事象により11.0%の患者で永久的に投与が中止された³

AE、有害事象；ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GI、胃腸；ILD、間質性肺疾患；MET、間葉上皮転換；PI、処方箋情報。

1. Paik PK, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:931–43; 2. Tepotinib PI 2020. 以下で入手可能：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214096s000lbl.pdf (2021年5月5日にアクセス)；3. Wolf J, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:944–57; 4. Capmatinib PI. 2020. 以下で入手可能：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf (2021年5月5日にアクセス)。



臨床診療におけるMET阻害剤 関連の有害事象の管理方法

承認MET阻害剤に起因するAEの管理

臨床試験で得た経験に基づく予防的および支援的措置¹⁻⁴



末梢浮腫^{1,2}

定期的監視：早期発見が重要
運動量を増やし、四肢を高くし（圧迫ストッキングを検討）、
利尿薬を服用するよう患者にアドバイスした。用量低減を検討する



胃腸症状^{1,2}

十分な水分補給を行い、脱水症状を監視する
標準的な制吐薬および止瀉薬の使用または治療の中断を検討する。
5-HT3拮抗薬による前投薬を検討する



ILD²

胸水²

ILDの症状（呼吸困難、咳、発熱など）を監視する
ILDが疑われる場合は治療を中断、確認された場合は中止する
胸腔穿刺を行い、悪性の原因を排除する



クレアチニン上昇²

治療開始後2ヶ月間はレベルを監視する
クレアチニンがグレード3以上に増加した場合は、用量を減らす
か治療を中断する



肝酵素値の上
昇²⁻⁴

開始前と最初の3か月間は隔週、
以後は月1回ALT/ASTをモニターする
症状が続く場合は、減量または中断を検討する



重篤度の上昇

用量の変更および中断
用量を低減、中断または完全に中止する

AE、有害事象；ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GI、胃腸；ILD、間質性肺疾患；MET、間葉上皮転換。

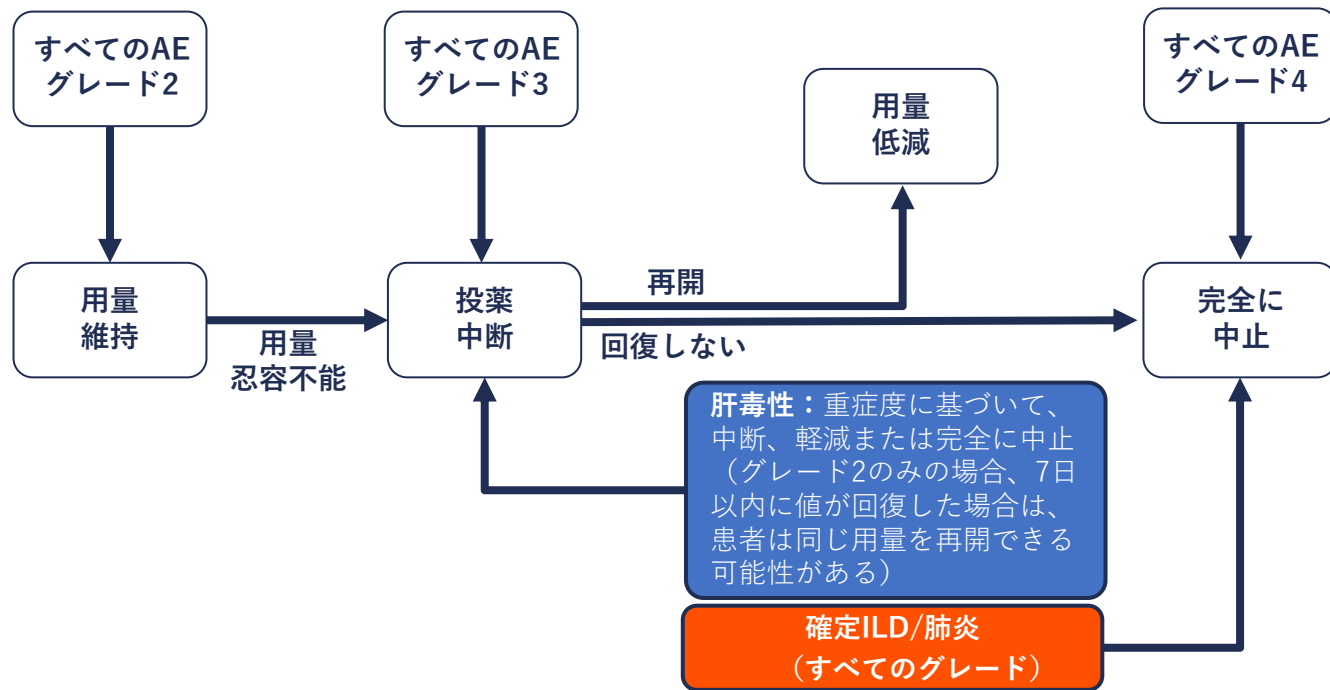
1. Goodwin K, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16:S16-7; 2. Alexander T, et al. In ONS 46th Annual Congress 2021 Mar 1. ONS;

3. Tepotinib PI 2020. 以下で入手可能：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214096s000lbl.pdf (2021年5月5日にアクセス);

4. Capmatinib PI. 2020. 以下で入手可能：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf (2021年5月5日にアクセス)。

推奨される用量変更

MET阻害剤の安全性に関する推奨事項：カプマチニブおよびテポチニブ^{1,2}



AE、有害事象；ILD、間質性肺疾患；MET、間葉上皮転換。

1. テポチニブ、処方箋情報 2020。以下で入手可能：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214096s000lbl.pdf (2021年5月5日にアクセス)；

2. カプマチニブ、処方箋情報 2020。以下で入手可能：www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf (2021年5月5日にアクセス)。

**ASCO 2021で新たに発表された、
単剤療法または
EGFR阻害剤との併用による
MET阻害剤の重要な安全性データ**

ASCO 2021 : NSCLCにおけるMET阻害剤の安全性

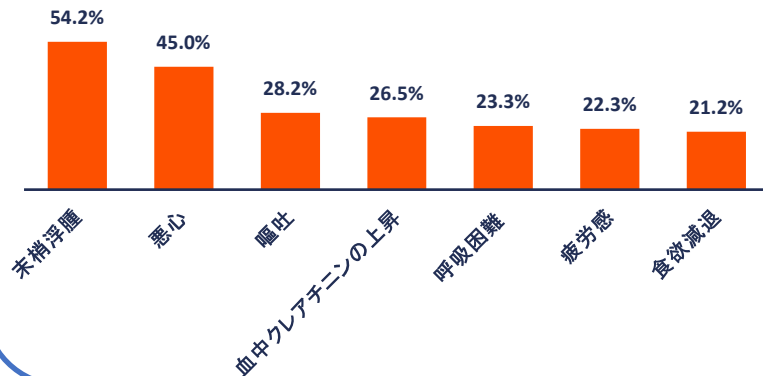
カプマチニブ単剤療法およびEGFR-TKIとの併用療法

GEOMETRY mono-1 最新結果¹

*MET*ex14 NSCLC (n=373)

最新の安全性：全コホート

- 患者の98.4%がAEを報告（グレード3/4、68.6%）
- 16.1%が投与中止につながる有害事象を報告
- 最も高頻度に報告された有害事象（全グレード；≥20%）：



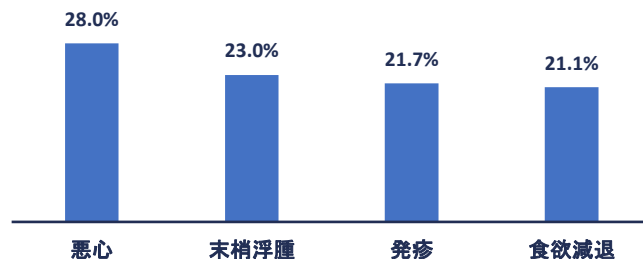
カプマチニブ+ゲフィチニブ (NCT01610336)²

*EGFR*変異および*MET*調節不全のNSCLC (n=161)

第Ib/II相試験の主要知見

患者の98.8%でAEが報告された（87.0% TEAEs）

- グレード3/4 TEAE：両試験相の患者の31.7%
最も高頻度に報告されたもの（≥5%）：アミラーゼ上昇（6.2%）、リパーゼ上昇（6.2%）および末梢浮腫（5.0%）
- 最も高頻度に報告されたTEAE（全グレード；≥20%）：



AE、有害事象；ASCO、米国臨床腫瘍学会；EGFR、表皮成長因子；Inc.、増加；MET、間葉上皮転換；*MET*ex14、*MET*エクソン14スキップ；NSCLC、非小細胞肺癌；TEAE、治療下で発現する有害事象；TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

1. Wolf J, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:suppl 15; abstr 9020; 2. Wu YL, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:suppl 15; abstr 9048.

ASCO 2021 : NSCLCにおけるMET阻害剤の安全性

テポチニブ単剤療法およびEGFR-TKIとの併用療法

VISION¹



患者は、進行した
コホートB n=24 NSCLCでMETamp陽性

1L 2L 3L
n=7 n=10 n=7

患者は、進行した
コホートB n=24 NSCLCでMETamp陽性

末梢浮腫、37.5%
グレード3/4、8.3%
全身性浮腫、16.7%
グレード3/4、8.3%



便秘、16.7%
グレード3/4、0%



TEAEs、66.7%
グレード3/4、29.2%

テポチニブ単剤療法の忍容性は、METamp
のNSCLC患者で一般的に良好であった

INSIGHT 2² (NCT03940703)

テポチニブ+オシメルチニブを評価するグ
ローバル非盲検第II相試験対象患者は、進
行したEGFR変異陽性NSCLC

MET-TKIは
MET関連オ
シメルチニブ
抵抗性を克服
する可能性が
ある



副次的評価項目には忍容性と
安全性が含まれている

n=約
120



1/2/3L、第1選択、第2選択、第3選択；ASCO、米国臨床腫瘍学会；MET、間葉上皮転換；METamp、MET増幅；NSCLC、非小細胞肺癌；TEAE、治療下で発現する有害事象；TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

1. Le X, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:suppl 15; abstr 9021; 2. Zhu VW, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:suppl 15; abstr TPS9136.



免疫療法の使用の
リスク対利益プロファイルは
METex14 NSCLCにおいて適切か

ASCO 2021 : MET陽性NSCLCにおける免疫療法

METex14 NSCLCとICI療法の関係

多施設共同試験： ICIおよびMET-TKIシーケンス¹



METの変異を有する43例；METex14 (n=29)
69%の患者でPD-L1 \geq 50%

- 85.7%の患者がグレード3以上の有害事象を経験し、その結果、半数の患者でTKIは完全に投与中止となった
- ICI後にTKIを使用すると毒性が増加する。慎重な監視が必要

ICIの恩恵を最も受ける可能性 がある患者を特定する²

N=385



ICI治療歴のあるNSCLC患者：

- MET変異、4.4%
- METex14、2.6%
- MET非ex14、1.8%



MET非ex14変異に高TMBとDCB
率の改善が伴う

ICI治療歴のあるNSCLC患者におけるTMB の潜在的予後バイオマーカー²

AE、有害事象；ASCO、米国臨床腫瘍学会；DCB、持続的臨床利益；ICI、免疫チェックポイント阻害剤；MET、間葉上皮転換；METex14+、METエクソン14スキップ変異陽性；NSCLC、非小細胞肺癌；PD-L1、プログラム細胞死リガンド1；TKI、チロシンキナーゼ阻害剤；TMB、腫瘍変異量。

1. Lau SCM, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:suppl 15; abstr e21123; 2. Li X, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:suppl 15; abstr e21032.