2.2　緒　　言

1 緒 言

未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase, ALK）は強力な発がんドライバーであり，非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer, NSCLC）患者の 2%～5%に *ALK* 融合遺伝子の発現が報告されている。本邦での *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 新規罹患者数は約 2～5 千人と考えられ，希少な疾患である。*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療薬としては，現在クリゾチニブが 1 次治療から第 1 選択薬として用いられているが，クリゾチニブによる治療でも半数近くの患者は奏効せず，たとえ奏効しても多くは 1 年以内に耐性を獲得し再発することが示唆されており，クリゾチニブに不耐容で投与を継続できない患者も存在する。また，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では脳転移が治療上の大きな課題となっているが，クリゾチニブでは脳転移の治療や進展の防止には不十分である可能性が示唆されている。*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対し化学療法は一つの治療選択肢ではあるが，その成績は一般的な NSCLC 患者に対するものと同様であり十分とはいえない。本邦では，クリゾチニブに続いて 2014 年 7 月にアレクチニブが承認されているが，承認審査で検討された患者数は極めて限られており，現時点で臨床的位置づけは十分に評価されていない。したがって，*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する治療選択肢は限られており，特にクリゾチニブを初めとする ALK 阻害剤に耐性又は不耐容患者に対して，より強力で選択的な ALK 阻害剤が早期に臨床現場に提供されることが望まれている。

セリチニブは強力かつ選択的な経口 ALK 阻害剤であり，自己リン酸化を阻害することで下流のシグナル伝達蛋白質のリン酸化を阻害し，ALK 依存的な癌細胞の増殖を抑制する。非臨床試験では，セリチニブの阻害活性はクリゾチニブより約 20 倍高く，クリゾチニブ耐性 NSCLC モデルマウスに対して腫瘍増殖を抑制することに加え，アレクチニブ及びクリゾチニブのいずれにも耐性化した ALK 変異型 NSCLC 細胞株に対してセリチニブは増殖抑制を示した。

第 I 相試験に加え，化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2201 試験），及びクリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2203 試験）の成績から，セリチニブは *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して高い抗腫瘍効果と良好な忍容性を示した。特に，クリゾチニブをはじめとする ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の患者に対しては化学療法を除いて治療薬はなく，第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験の成績をもってその有用性を示したことから，他の ALK 阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を予定効能及び効果として製造販売承認申請を行うこととした。