クリゾチニブは，未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK），c-Met/肝細胞増殖因子受容体（hepatocyte growth factor receptor：HGFR），c-ROS oncogene 1（ROS1）および Recepteur d'Origine Nantais（RON）の RTK に対する低分子阻害剤である。本邦において 2011 年 3 月 31 日に初回申請を行い，ALK 融合遺伝子陽性の局所進行または転移性非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）患者の治療薬として 2012 年 3 月 30 日に承認を得た。

ROS1 遺伝子は ALK に関係するオーファン受容体チロシンキナーゼ（tyrosine kinase：TK）および白血球受容体 TK をコードする遺伝子であり，インスリン受容体ファミリーに属する。ROS1 は，トリ肉腫リボ核酸（ribonucreic acid：RNA）腫瘍ウイルスのがん遺伝子産物として最初に発見され，NSCLC，胆管癌，胃癌，卵巣癌および多形性神経膠芽細胞腫をはじめとするさまざまなヒトの癌で確認されており，染色体再構成によって活性化される。ROS1 の染色体再構成では 12 種類のパートナーが知られており，ROS1 の全 TK ドメインとパートナー遺伝子の一部が融合する。ここで生じた ROS1 融合キナーゼが恒常的に活性化し，細胞形質転換を引き起こす。

NSCLC 患者の約 1%～2%に ROS1 遺伝子の再構成が認められる。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と同様に，一般的な肺癌患者と比べて若く，非喫煙者で，組織学的に腺癌という傾向がある。同一腫瘍内に ALK 遺伝子の再構成および ROS1 遺伝子の再構成が同時に生じることはほとんどなく，それぞれが NSCLC の独立した部分集団であると考えられる。

肺癌の分子生物学的機序の解明が進むにつれ，ドライバー遺伝子変異によって発生した癌に対し，特定のシグナル経路を標的とし阻害する分子標的阻害剤の開発に注目が集まっている。例えば，上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（tyrosin kinase inhibitor：TKI）であるゲフィチニブやエルロチニブは EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対し有効な治療薬であることが示されている。また，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象としたクリゾチニブ（ALK TKI として）の 2 つの第 3 相試験において，標準的化学療法と比較して統計的に有意な無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）の延長が示されている。EGFR 変異陽性 NSCLC の治療，ならびに ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療で確立された概念と同様に，ROS1 遺伝子再構成によって新たに定義される NSCLC の部分集団にも，標的特異的な治療が有用であると考えられる。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの有効性および安全性の評価は，外国第 1 相試験である A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした ROS1 コホートで開始された。その後，A8081001 試験の ROS1 コホートで得られた良好な予備的成績を受け，日本を含む東アジア地域での開発に着手した。OxOnc Development LP（OxOnc 社）との共同開発契約の下，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC アジア人患者におけるクリゾチニブの有効性および安全性を評価することを目的としたアジア第 2 相試験（OO12-01 試験）を実施した。これら第 1 相および第 2 相試験で得られた臨床成績から，クリゾチニブは未治療および既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して，速やかかつ持続的な抗腫瘍効果および高い忍容性を示し，ベネフィット・リスクプロファイルは良好と考えられた。現在までに分子生物学的診断に基づいて ROS1 融合遺伝子陽性と判定された患者に対する分子標的治療薬は承認されておらず，標準治療である白金製剤ベースの併用化学療法や単剤化学療法と比べ高い臨床的有用性が示唆される。

上記を踏まえ，分子標的治療が存在しない ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対し新たな治療選択肢を提供できると判断し，クリゾチニブを ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する治療薬として医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

なお，クリゾチニブの臨床開発と並行して，株式会社理研ジェネシスにより OO12-01 試験で用いた Amoy Diagnostics 社の RT-PCR 法をコンパニオン診断とする診断薬の開発が行われた。クリゾチニブのコンパニオン診断薬として，OncoGuide®AmoyDx® ROS1 融合遺伝子検出キットが株式会社理研ジェネシスにより承認申請される予定である。