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）の約 5%に *ALK* 融合遺伝子の発現が認められる。

近年，*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（ALK 陽性 NSCLC 患者）に対しては，標的特異的なチロシンキナーゼ阻害剤（ALK 阻害剤）を用いることで高い有効性が示されることが証明された。大部分の ALK 陽性 NSCLC 患者において，クリゾチニブは有効な治療選択肢であるが，クリゾチニブでは臨床的なベネフィットが得られない内因性耐性を有する患者も存在する。また，治療初期にはベネフィットが得られるが治療中に耐性を生じる（獲得耐性）患者も報告されている。このようなクリゾチニブ治療が困難となる状況を解決するために，セリチニブやアレクチニブ，brigatinib といった第 2 世代の ALK 阻害剤の開発が進められ，頭蓋内奏効を含む抗腫瘍効果および忍容可能な安全性プロファイルが示されている。

第 2 世代 ALK 阻害剤に関する医療上の課題として，1）獲得耐性，2）第 2 世代 ALK 阻害剤使用後の有効な治療選択肢が不足している点があげられる。セリチニブやアレクチニブ，brigatinib といった第 2 世代 ALK 阻害剤の治療後に出現する耐性変異の割合は 53%～71%と報告され，クリゾチニブ治療時と比べ 20%も高い。耐性変異のうち主なものは難治性の G1202R であり，続いて F1174L/C，I1171T および E1210K が報告されている。第 2 世代 ALK 阻害剤を 1 次治療または 2 次治療として使用した場合，その後の治療選択肢は限られ，後治療としてエビデンスを確立し承認された ALK 阻害剤はない。標準治療と考えられる化学療法剤の奏効率（objective response rate：ORR）は 6.9%～11.4%，頭蓋内（intracranial：IC）ORR は 5.0%以下と限定的である一方で，概して副作用は重く，患者の負担となる。難治性獲得耐性変異の出現も踏まえると，当該患者の治療はより困難になると考えられる。近年，ペムブロリズマブやニボルマブといった免疫チェックポイント阻害剤が NSCLC の治療薬として承認され臨床使用可能であるものの，ALK 陽性 NSCLC 患者に免疫チェックポイント阻害剤が有効であると報告した前向き研究結果はない。レトロスペクティブな解析結果では，ALK 陽性 NSCLC 患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与した際の奏効率は低いと報告されている。今後，第 2 世代 ALK 阻害剤を 1 次治療として使用する患者が増加することも想定される。これらの状況から，ALK 耐性機序を克服でき，中枢神経系（CNS）転移にも活性を示し，長期的な疾患制御が可能で患者の予後を改善する次世代の ALK 阻害剤が医療現場から求められている。

ロルラチニブは，ALK および c-ros 癌遺伝子（ROS1）チロシンキナーゼに対する選択的なアデノシン三リン酸（ATP）競合性，脳浸透性の低分子阻害剤である。ロルラチニブは，クリゾチニブで得た経験をもとに，より強力で選択性が高く，当時知られていたすべての耐性変異を克服し，血液脳関門を通過して脳内で臨床上有効な薬物濃度が得られるよう，立体構造情報に基づく薬剤設計を行い，物理化学的性質を最適化することで創製された。

2014 年 1 月，ロルラチニブの first in human 試験である B7461001 試験を開始した。B7461001 試験は，用量漸増法を用いて本剤の忍容性と薬物動態（pharmacokinetics：PK）を検討し，本剤の最大耐量の推定と推奨用量を決定する第 1 相パートと，有効性および安全性を詳細に検討する第 2 相パートで構成された。第 2 相パートでは，分子マーカー，前治療のレジメンおよびレジメン数に基づく 6 つの拡大コホートを設定し，本剤の有効性を評価した。その結果，ロルラチニブは 1 レジメン以上の ALK 阻害剤±化学療法の治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者（日本人を含む）において，速やかで十分かつ持続的な奏効（頭蓋内奏効を含む）という臨床上意義のあるベネ

フィットを示した。さらに，ロルラチニブは難治性の G1202R および G1202del 変異を含む ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示し, ALK 耐性変異がなく他の ALK 阻害剤に抵抗性となった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

以上，ロルラチニブの臨床開発プログラムで高い有効性を示唆する結果が得られ，また推奨用量である 100 mg 1 日 1 回投与時の安全性は概して良好であると考えられたことから，「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能効果として医薬品製造販売承認申請を行うこととした。