

2026 年 8 月 21 日

関係各位

一般社団法人 日本糖尿病学会

PI3K α 阻害剤リソバリシブメシル酸塩水和物使用時の高血糖発現についての注意喚起

リソバリシブメシル酸塩水和物（商品名：ハイツエキシン）は 2026 年 3 月 23 日にがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巢明細胞癌に対して国内承認された経口 PI3K α 阻害剤である。PI3K α の ATP 結合部位に結合し、キナーゼ活性を阻害することで、PI3K シグナル伝達経路の下流分子である AKT のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられているが、その薬剤特性から高血糖が特徴的な副作用として認められていた。同系統の薬剤であるアルペリシブ（本邦未承認）においても、高血糖発現率が 63.7%と非常に高く（空腹時血糖 250 mg/dl 以上の高血糖 32.7%）、PI3K 阻害による高血糖が on-target effect（薬理作用そのものによる副作用）であることが示されている。リソバリシブは、臨床試験の成績から高血糖がほぼ必発かつ極めて速やかに発現することが明らかとなり、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）の発症に至る症例も認められたことから、本委員会としては、リソバリシブ開始後の高血糖・DKA で紹介を受けることが予想される糖尿病医が診療にあたる際に必要であると思われる情報を迅速に共有することを重要視し、本ステートメントの発出に至った。

卵巢明細胞癌は上皮性卵巢癌の中でも希少かつ悪性度の高いサブタイプで、より一般的な漿液性卵巢癌と比較して、既存の治療に抵抗性を示し、プラチナ製剤を用いる化学療法の奏効率が極めて低いことが知られている。再発性卵巢明細胞癌には確立された有効な標準治療がなく、予後は漿液性卵巢癌よりも著しく不良である。ゲノム研究により卵巢明細胞癌では *PIK3CA* 遺伝子変異が高頻度に認められることが明らかになり、*PIK3CA* がコードする PI3K α は卵巢明細胞癌の有望な治療標的と考えられていた。日本人 52 名を含むがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巢明細胞癌患者 93 名を対象とした CYH33-G201 試験において、PI3K α 阻害剤リソバリシブは 34.5%の奏効率（有効性評価対象 84 例）を示し、2026 年 3 月 23 日にがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巢明細胞癌に対して国内承認された。

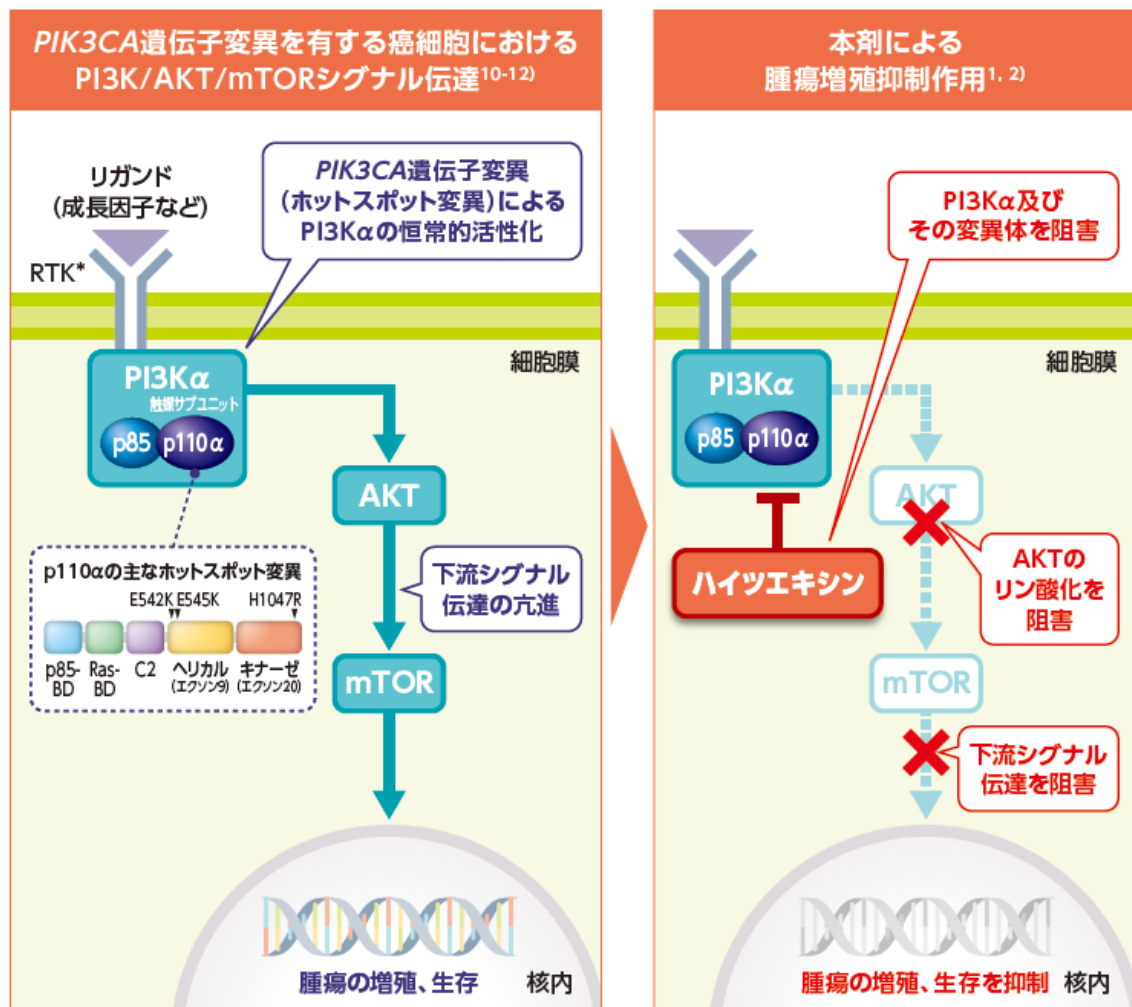
PI3K α を阻害するリソバリシブにより、インスリン抵抗性が誘導され高血糖を発現するリスクが想定される。CYH33-G201 試験において、副作用としての高血糖の発現率は 89.2%と非常に高かった。尿中ケトン体陽性 3 例、ケトアシドーシス 1 例およびケトアシドーシス 1 例も報告されている。高血糖発現例のうち 96.4%に血糖降下薬が開始され、インスリン治療を要した症例も 43.4%と高率であった。適正使用ガイドにおいては、治験開始時の

検査スケジュールであった投与開始前の空腹時血糖値と HbA1c 値の測定、1 サイクル目の投与開始 1, 8, 15 日目の空腹時血糖値の測定、2 サイクル目以降も投与開始 1 日目の空腹時血糖値の測定、9 週ごとの HbA1c 値の測定を参考情報として記載しているが、高血糖発現日の中央値（期間）は 4.0 日（1-85）と本委員会がすでに注意喚起のステートメントを発出している AKT 阻害薬カピバセルチブに比較しても短いため、投与開始直後の高血糖発現を捉えるために必要に応じて、血糖自己測定（SMBG）または持続グルコースモニタリング（CGM）の使用を検討する。また、リソバリシブの半減期は 12.8～25.2 時間とカピバセルチブの約 8 時間と比較して長く、高血糖遷延の可能性にも注意し、血糖モニタリングを実施する必要があると考えられる。SMBG および CGM の保険適用の可否・範囲および施設ごとの運用は、患者背景や診療報酬上の要件等により異なる場合があるため、使用に際しては関係機関に確認すること。空腹時血糖 140 mg/dL 以上を認めた場合は、血糖降下薬の使用を考慮する。CYH33-G201 試験において使用された血糖降下薬はメトホルミンが中心であったが（84.3%）、リソバリシブは消化器系の副作用の発現率が高いため、状況に応じて SGLT2 阻害薬等の他の薬剤の使用も考慮する（詳細は適正使用ガイドを参照すること）。空腹時血糖 250 mg/dL 以上の高血糖を認めた場合は、原則糖尿病を専門とする医師に連絡してインスリン治療を含めた治療を検討する。CYH33-G201 試験では、糖尿病患者、空腹時血糖値>110mg/dL、又は HbA1c>基準値上限の患者は除外されていたことから、インスリン分泌が高度に低下した症例へのリソバリシブ投与の際には、投与初日からより綿密な血糖値等のモニタリング、食欲不振などの消化器症状を含めた問診および診察、並びに原疾患治療にあたる医師と糖尿病を専門とする医師（不在の場合は担当内科医）の適切な連携が重要であると思われる。急激な血糖値上昇のリスクや DKA 等のインスリン投与を要する可能性も想定し、診療にあたっていただきたい。

リソバリシブは 2026 年 8 月時点では上述の *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌のみが適応症であるものの、その作用機序からそれ以外の疾患を対象とした臨床試験も進行しており、適応症の拡大、使用例の増加の可能性がある。日本糖尿病学会は関連諸団体と連携し、リソバリシブ投与に関連した高血糖・DKA 症例の情報収集、基礎的・臨床的研究等を推進していく予定であるが、詳細については薬剤の添付文書や文献等を参照いただきたい。

以上

リソバリシブの作用機序



* 細胞膜に存在する膜貫通型受容体。細胞外のリガンドを認識。リガンドと結合し、細胞内のシグナル伝達経路を活性化する
 PI3Kα: ホスファチジルイノシトール3-キナーゼα, AKT: プロテインキナーゼB, PIK3CA: ホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸3-キナーゼ触媒サブユニットα, mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質、RTK: 受容体型チロシンキナーゼ

- 1) 薬効薬理試験 (承認年月日: 2026年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 2) 薬効薬理試験 (承認年月日: 2026年3月23日、CTD 2.6.2.2.1.3)
- 10) Castel P, et al.: Mol Cell Oncol., 2014. 1 (3), e963447.
- 11) Chalhoub N, et al.: Annu Rev Pathol., 2009. 4, 127-150.
- 12) Huang CH, et al.: Science., 2007. 318(5857), 1744-1748.