

2025年4月15日

関係各位

一般社団法人 日本糖尿病学会

AKT阻害薬カピバセルチブ使用時の高血糖・糖尿病ケトアシドーシス発現についての
注意喚起

カピバセルチブ（商品名：トルカブ）は2024年3月26日に乳癌に対して国内承認され、同5月22日に発売された世界初の経口AKT阻害薬である。同薬はAKT1, AKT2, AKT3すべてのアイソフォームを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮するが、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。一部の症例では糖尿病ケトアシドーシス（DKA）の発症および重症化が見られ、国内市販直後調査においてもDKAを発症し、死亡に至った症例が報告された。DKA症例の中には、大量の経静脈的インスリン投与によっても血糖マネジメントが困難な症例も報告されている。本委員会としては、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。

乳癌診療ガイドライン2022年版（2024年3月WEB改訂版）では、閉経後ホルモン受容体陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法としてアロマターゼ阻害薬＋サイクリン依存性キナーゼ阻害薬（CDK4/6阻害薬）が強く推奨されているが、その後の二次療法は確立されておらず、一次ホルモン療法の耐性機序としてPI3K-AKT-PTEN経路の活性化が想定されていた。アロマターゼ阻害薬を含む内分泌療法後に増悪した、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳がん患者を対象とした、日本人を含む第III相試験（CAPItello-291試験）において、カピバセルチブと選択的エストロゲン受容体抑制薬フルベストラントの併用療法が、フルベストラント単剤療法との比較において、病勢進行または死亡のリスクを50%低下させることが示された（ハザード比：0.50、95%信頼区間：0.38～0.65、 $p < 0.001$ 、無増悪生存期間中央値：7.3ヵ月vs. 3.1ヵ月）[Turner NC, et al; CAPItello-291 Study Group.: N Engl J Med 388; 2058-2070, 2023.]。この成績をもとに、カピバセルチブは、「内分泌療法後に増悪したPIK3CA、AKT1またはPTEN遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌」を適応症として2024年3月26日に国内承認され、同5月22日に発売された。

インスリンシグナル伝達のマスターレギュレーターであるAKTを阻害するカピバセルチブにより、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。実際にCAPItello-291試験では有害事象として16.9%に高血糖を認めており、わが国における市販直後調査（2024年5月22日～2024年11月21日）でも高血糖関連事象が33例報告され、そのうち1例がDKAにより死亡されている（推定使用患者数約350例）。臨床成績を踏まえ、適正使用ガイド

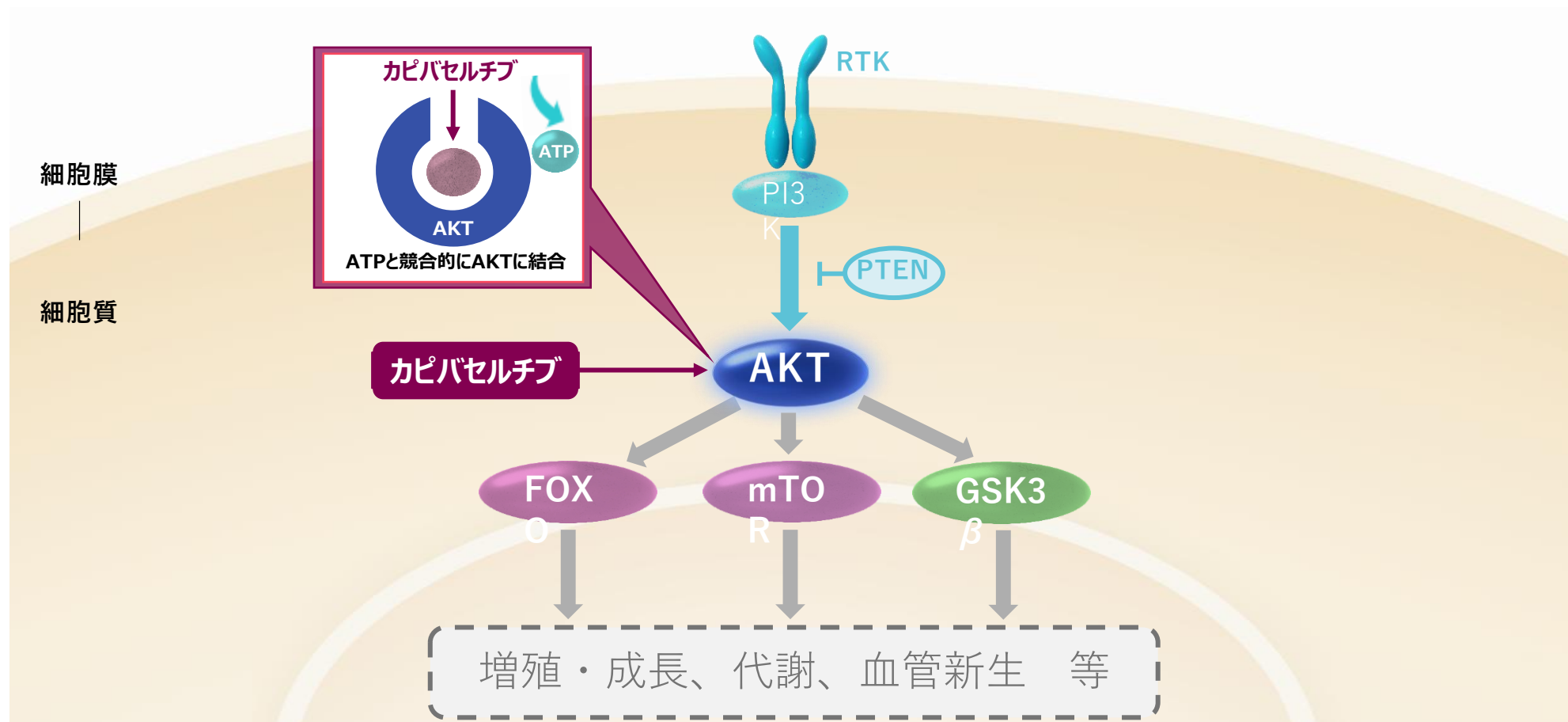
[\[https://med.astrazeneca.co.jp/safety/TRQ.html\]](https://med.astrazeneca.co.jp/safety/TRQ.html)においては、投与開始後1か月間は2週間ごと、その後も1か月ごとの空腹時血糖値の測定、3か月ごとのHbA1cの測定が推奨されていた。しかしながら特に注意すべき点として、投与開始1日目から高血糖の発現の可能性があること（高血糖発現の中央値：15日、範囲：1～367日）、一部の症例でDKAを発症すること、また、国内市販後ではもともと非糖尿病患者であったにも関わらず、カピバセルチブ投与を開始後、DKAを発症し、大量のインスリン（100単位/時間）投与によっても血糖マネジメントが不十分で死亡に至った症例が報告されていることが挙げられる。CAPItello-291試験では、1型糖尿病又はインスリンの投与を必要とする2型糖尿病患者及びHbA1c 8.0%以上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カピバセルチブ投与の際には、投与初日からの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大量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。

カピバセルチブは2025年3月時点では上述の乳癌のみが適応症であるものの、その作用機序から転移性去勢抵抗性前立腺癌等、他の悪性腫瘍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はある。日本糖尿病学会は関連諸団体と連携し、カピバセルチ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

カピバセルチブの作用機序

- カピバセルチブはAKTを選択的に阻害する¹⁾世界初のAKT阻害薬で、ATPと競合的にAKTに結合し、下流へのシグナル伝達を遮断する^{2, 3)}。



ATP: アデノシン三リン酸、RTK: 受容体型チロシンキナーゼ、PI3K: ホスファチジルイノシトール3キナーゼ、PTEN: ホスファターゼ・テンシンホモログ、FOXO: フォークヘッドボックスタンパク質O
mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質、GSK3β: グリコーゲン合成酵素キナーゼ3β

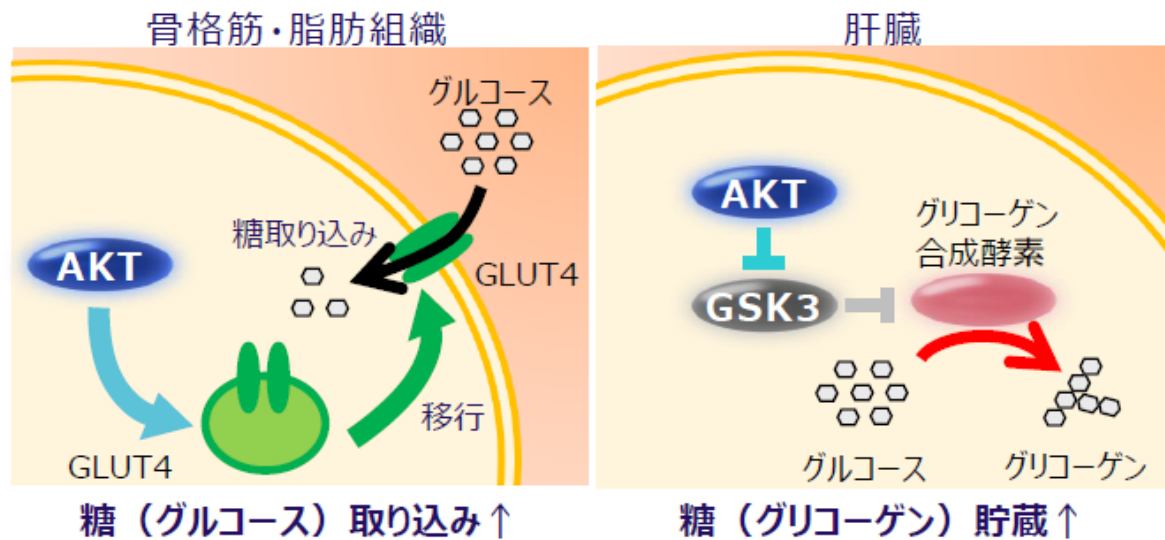
2, 3) より作成

1) Davies BR, et al.: Mol Cancer Ther 11; 873-887, 2012. (著者にアストラゼネカ社の社員が含まれる) 2) Martorana F, et al.: Front Pharmacol 12: 662232, 2021.
3) Andrikopoulou A, et al.: Breast 63; 157-167, 2022. (著者にアストラゼネカ社から講演料を受領している者、コンサルタントを務める者が含まれる)

<参考> AKT阻害による高血糖の発現機序

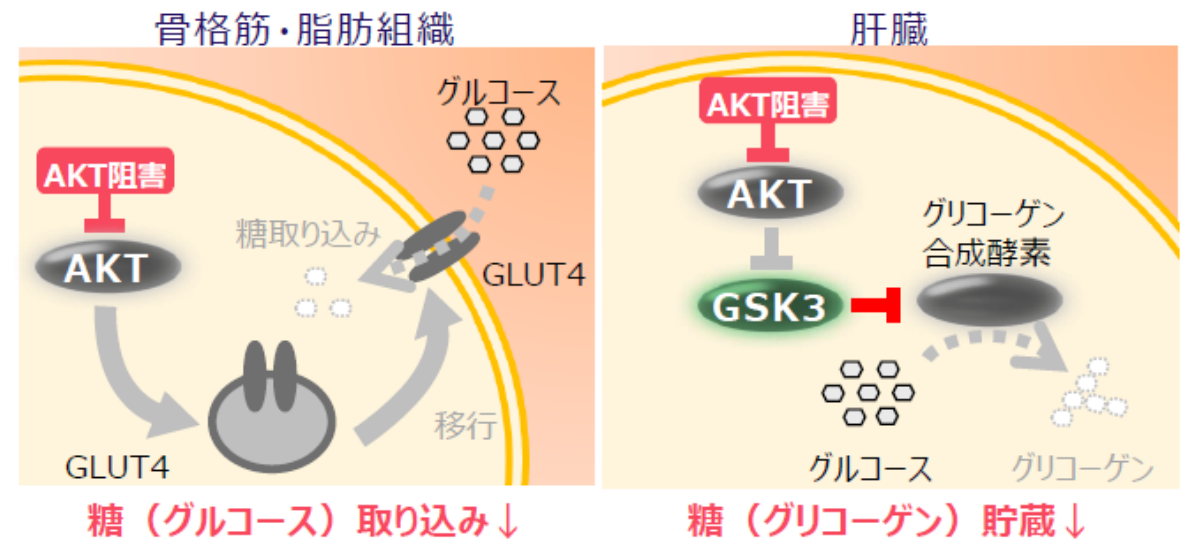
- 骨格筋や脂肪組織では通常、AKTによってGLUT4の細胞膜への移行が誘導され、GLUT4を介した糖の取り込みが行われています¹⁾
- また肝臓では、AKTの下流に存在するGSK3がグリコーゲン合成酵素を調節しています^{2, 3)}。AKTによりGSK3が不活性化されるとグリコーゲン合成酵素がはたらき、グリコーゲンの合成と肝臓への貯蔵が促進されます³⁾
- AKTを阻害することにより、骨格筋や脂肪組織での糖（グルコース）の取り込み及び肝臓での糖（グリコーゲン）の貯蔵が抑制され^{1, 2)}、血糖値の上昇を引き起こすと考えられます

通常時



血糖値↓

AKT阻害時



血糖値↑

GLUT4：グルコーストランスポーター4、GSK3：グリコーゲンシンターゼキナーゼ3

1) Tankova T, et al.: Cancers (Basel) 14; 1598, 2022. (著者にアドバイザーボードを務める者、講演料を受領している者等が含まれる) 2) McCubrey JA, et al.: Leukemia 28; 15-33, 2014. 3) Rayasam GV, et al.: Br J Pharmacol 156; 885-898, 2009.