目次

目次 1
2.2 緒言 2
参考文献 3

2.2 緒言

リゾバリシブ（JAN：リソバリシブメシル酸塩水和物、コード名：CYH33）（以下、本剤）は、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼアルファ（PI3Kα）及びその変異体に対して選択的阻害活性を有する低分子化合物である。本剤は、PI3Kα を介した AKT リン酸化を選択的に阻害し、アンメットメディカルニーズの高い適応症である *PIK3CA* 変異を有する卵巣明細胞癌を含む複数の癌モデルにおいて、*in vitro* 及び *in vivo* の両方で強力な抗腫瘍活性を示した。

卵巣癌（OC）は、2022 年において世界の婦人科癌の中で罹患率第 3 位であった（Bray et al., 2024）。上皮性卵巣癌（EOC）は卵巣癌のサブタイプのうち最も多くみられるもので、卵巣癌の約 90%を占める（Romero et al., 2012）。卵巣明細胞癌（OCCC）は、ミュラー管から発生する、特徴的で稀な組織型を有する上皮性卵巣癌サブタイプである（Prat et al., 2018）。日本において卵巣明細胞癌患者は卵巣癌患者の 24.4%を占める（榎本隆之, 2019）。国際産婦人科連合（FIGO）病期分類の I、II、III、IV 期の OCCC 患者の 5 年全生存（OS）率は、それぞれ 88%、70%、33%、及び 0%である（Takano et al., 2006）。

OCCC 患者では、*PIK3CA* 遺伝子の点突然変異の発生率が高く、約 30%～40%に達し（Yamamoto et al., 2012, Itamochi et al., 2017, Yang et al., 2020, Ye et al., 2023）、上皮性卵巣癌のサブタイプの中で最も高い（Galic et al., 2013）。*PIK3CA* 遺伝子は PI3Kα の触媒サブユニット p110α をコードしており、エクソン 9 がコードするヘリカルドメインとエクソン 20 がコードするキナーゼドメインに変異が生じることが多く、これらは腫瘍の発生、進行、維持に強く関連する 2 つの変異領域であり、上記の最も多くみられた変異は、よく *PIK3CA* ホットスポット変異と呼ばれる（Zhao et al., 2008, Arafeh et al., 2019）。*PIK3CA* ホットスポット変異により引き起こされる PI3Kα とその下流経路の異常な活性化は、OCCC の発生と進行に重要な役割を果たし、卵巣癌における薬剤耐性とも関連している（Zhang et al., 2009, Kinross et al., 2012, Chandler et al., 2015, Arafeh et al., 2019, Huang et al., 2020, Hoarau-Vechot et al., 2022）。したがって、PI3Kα 阻害剤はこれらの患者に対する有望な治療アプローチとなる可能性がある。

再発又は持続性 OCCC は、化学療法に抵抗性で臨床上の治療選択肢が限られている希少かつ難治性卵巣癌で、アンメットメディカルニーズの一つと考えられている。再発又は持続性 OCCC に対する化学療法の奏効率は 8%未満である（Crotzer et al., 2007, Takano et al., 2008）。二次治療を受けた再発 OCCC 患者の全生存期間（OS）はわずか 11 ヵ月である（Takano et al., 2008）。しかしながら、*PIK3CA* 遺伝子変異の高頻度を特徴とする OCCC のゲノムプロファイルは、OCCC を対象とした分子標的治療薬の開発の可能性を提示した。

国際多施設共同第 II 相臨床試験（CYH33-G201）は、化学療法歴のある *PIK3CA* 遺伝子のホットスポット変異を有する再発又は持続性卵巣明細胞癌（OCCC）患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施された。本試験の結果、臨床的に意義のある抗腫瘍効果と管理可能な安全性プロファイルが示された。日本人サブ集団においても、全集団と同様の有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示された。

以上より、本剤はがん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する進行・再発卵巣明細胞癌患者の治療薬として有望であると考えられた。したがって、下記の効能・効果（案）及び用法・用量（案）にて製造販売承認申請を行うこととした。

・効能・効果（案）：がん化学療法後に増悪した *PIK3CA* 遺伝子変異を有する卵巣明細胞癌

・用法・用量（案）：通常、成人にはリソバリシブメシル酸塩として 1 回 40 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

参考文献

Arafeh R, Samuels Y. PIK3CA in cancer: The past 30 years. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 36-49.

Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

Chandler R L, Damrauer J S, Raab J R, et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. Nat Commun, 2015, 6: 6118.

Crotzer D R, Sun C C, Coleman R L, et al. Lack of effective systemic therapy for recurrent clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol, 2007, 105(2): 404-408.

Galic V, Coleman R L, Herzog T J. Unmet needs in ovarian cancer: dividing histologic subtypes to exploit novel targets and pathways. Curr Cancer Drug Targets, 2013, 13(6): 698-707.

Hoarau-Vechot J, Blot-Dupin M, Pauly L, et al. Akt-Activated Endothelium Increases Cancer Cell Proliferation and Resistance to Treatment in Ovarian Cancer Cell Organoids. Int J Mol Sci, 2022, 23(22).

Huang T T, Lampert E J, Coots C, et al. Targeting the PI3K pathway and DNA damage response as a therapeutic strategy in ovarian cancer. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102021.

Itamochi H, Oishi T, Oumi N, et al. Whole-genome sequencing revealed novel prognostic biomarkers and promising targets for therapy of ovarian clear cell carcinoma. Br J Cancer, 2017, 117(5): 717-724.

Kinross K M, Montgomery K G, Kleinschmidt M, et al. An activating Pik3ca mutation coupled with Pten loss is sufficient to initiate ovarian tumorigenesis in mice. J Clin Invest, 2012, 122(2): 553-557.

Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol, 2018, 80: 11-27.

Romero I, Bast R C, Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. Endocrinology, 2012, 153(4): 1593-1602.

Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. Br J Cancer, 2006, 94(10): 1369-1374.

Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, et al. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(5): 937-942.

Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. Virchows Arch, 2012, 460(1): 77-87.

Yang Q, Zhang C, Ren Y, et al. Genomic characterization of Chinese ovarian clear cell carcinoma identifies driver genes by whole exome sequencing. Neoplasia, 2020, 22(9): 399-430.

Ye S, Zhou S, Wu Y, et al. Genomic profiling of ovarian clear cell carcinoma in Chinese patients reveals potential prognostic biomarkers for survival. Ann Med, 2023, 55(1): 2218104.

Zhang X, Deng H X, Zhao X, et al. RNA interference-mediated silencing of the phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit attenuates growth of human ovarian cancer cells in vitroand in vivo. Oncology, 2009, 77(1): 22-32.

Zhao L, Vogt P K. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(7): 2652-2657.

榎本隆之．日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2017 年度患者年報．日産婦誌, 2019, 71: 669-724.