

## ▼タイケルブ錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】ラバチニブ トシリ酸塩 水和物 Lapatinib Tosilate Hydrate 【分類】抗悪性腫瘍剤 [TKI]

【単位】 ▼250mg/錠

【常用量】 1250mg/日 [適宜減量]

【用法】 1日1回食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与 [カペシタビンと併用] [食後投与や分割投与は避ける]

寝る前よりも夜間絶食後の朝空腹時投与が安全面でベター (Tsuda M, et al: Cancer Med 2020 PMID: 33094919)

【透析患者への投与方法】 ESKD でも PK は変化しない (Pai SM, et al: J Clin Pharmacol 2019 PMID: 31074516)

【その他の報告】 レトロゾールと併用で治療した HD 患者の乳癌症例 (Piacentini F, et al: Tumori 2013 PMID: 24158084)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 ESKD でも PK は変化しない (Pai SM, et al: J Clin Pharmacol 2019 PMID: 31074516)

【特徴】 HER2 過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌に対し、カペシタビンと併用して用いる。EGFR 及び HER2 チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害してアボトーシスを誘導。代謝物による肝機能障害、吸収における食事の影響、薬物相互作用などが課題。特に吸収を改善させるための製剤学的研究が進んでいる。

【主な副作用・毒性】 [カペシタビンと併用時の副作用を含む] 疲労、下痢、そう痒、肝障害、間質性肺炎、心障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、神経障害、骨髄抑制、消化器症状など

【安全性に関する情報】 下痢は用量依存的に発現する (Burris HA 3rd, et al: J Clin Oncol 2005 PMID: 15955900)

代謝物が肝障害に関連しているかもしれない (Castellino S, et al: Drug Metab Dispos 2012 PMID: 21965624)

CYP3A4 誘導剤デキサメタゾン併用で肝障害のリスク上昇 (Teo YL, et al: Breast Cancer Res Treat 2012 PMID: 22370628)

代謝誘導によって生じる O-脱ベンジル化体とキノンイミン体が肝毒性の原因と推定 (Hardy KD, et al: Drug Metab Dispos 2014 PMID: 24191259) ¥

未変化体と N-脱アルキル化体は光毒性に関連 Garcia-Lainez G, et al: Arch Toxicol 2021 PMID: 32815004)

【吸収】 空腹時投与に比べ食後投与で Cmax [2.5~3 倍], AUC [3~4 倍] が上昇 (1, Koch KM, et al: J Clin Oncol 2009 PMID: 19188677) 分割投与によって AUC が上昇 (1) 食後投与による AUC の個人差は空腹時投与のものと同等であり、減量した用量設定で食後投与にすべきではないかとの意見がある (Tannock IF: J Clin Oncol 27: e42, 2009) 高脂肪栄養剤による投与で AUC 増大が可能 [animal] (Zhu J, et al: PeerJ 2023 PMID: 37842056)

吸収への食事の影響を避けるには1時間以上空ける必要がある (Devries LA, et al: Invest New Drugs 2014 PMID: 24346280)

【F】 27.8% [ラット], 50% [マウス], 63.2% [イヌ] (1)

【tmax】 4hr (1)

【代謝】 CYP3A, 3A5 により代謝され、一部 2C19, 2C8 が関与 (1) P-gp, BCRP の基質 (1) CYP3A4, CYP2C8, P-gp, BCRP, OATP1B1 を阻害する (1) 代謝物の活性は高くても未変化体の 10%未満 (1)

【排泄】 尿中回収率 2%未満 (1) 92%は糞便中に回収され、27%は未変化体 (1) 肝障害患者では消失が遅延する (1)

【CL】 CL/F=12.1L/hr/m<sup>2</sup>, 酵素誘導剤併用で 106.9L/hr/m<sup>2</sup> (Thiessen B, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2010 PMID: 19499221)

【t1/2】 24hr (1)

【蛋白結合率】 99%以上 (1)

【Vd】 中枢移行する (1) P-gp 阻害剤併用で脳内移行性が増大 [ラット] (Karbownik A, et al: Invest New Drugs 2020 PMID: 31177402) BCRP 阻害剤併用で脳内移行性が増大 [マウス] (Strope JD, et al: Cancer Biol Ther 2020 PMID: 31709896)

【MW】 943.48

【透析性】 蛋白結合率が高いため、有効に除去されないと思われる (1)

【TDM のポイント】 体内動態の個体間変動が大きく血中濃度評価の余地はあるかもしれない (Escudero-Ortiz V, et al: Pharmaceutics 2022 PMID: 35745789)

【O/W 係数】 LogP=6.0 [1-オクタノール/水系] (1)

【相互作用】 アズール系抗真菌薬[CYP3A4 阻害剤], カルバマゼピン[CYP3A4 誘導剤]の影響を受ける (Smith DA, et al: Br J Clin Pharmacol 2009 PMID: 19371315) バゾノバニップの血中濃度上昇 (1)

溶解度が pH4 を超えると低下するためエソメプラゾール併用で AUC が平均 26%低下する (Koch KM, et al: Clin Pharmacol Drug Dev 2013 PMID: 27121938)

タモキシフェン併用で定常状態の血中濃度が 20%低下 (Fumoleau P, et al: Breast 2014 PMID: 25065668)

P-gp を阻害することでバクリタキセルの肝細胞内蓄積を誘導し、肝障害に関連する可能性 (Dai C, et al: Oncotarget 2015 PMID: 26036634)

P-gp 阻害によりジゴキシンの吸収が 1.8 倍になる (Koch KM, et al: Clin Pharmacol Drug Dev 2015 PMID: 27137717)

消化管 CYP3A4 をわずかに阻害する (Koch KM, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2017 PMID: 29098381)

アセトアミノフェンにより血中濃度が上昇し、アセトアミノフェンの血中濃度は低下する (Karbownik A, et al: Invest New Drugs 2018 PMID: 29464465)

ウコン抽出物が CYP3A を阻害して血中濃度上昇 (Rodseeda C, et al: Toxicol Rep 2022 PMID: 36518483)

【更新日】 20250506