

▼カブレラ錠 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】バンデタニブ vandetanib [ZD6474] 【分類】抗悪性腫瘍剤 [TKI]

【単位】▼100mg/錠

【常用量】1回300mgを1日1回

【用法】1日1回

【透析患者への投与方法】減量を考慮 (1)

【その他の報告】データがないが、100~200mg/日 (5)

【保存期 CKD 患者への投与方法】腎機能障害患者では血中濃度が上昇するため減量を考慮して慎重に観察 (1) 腎機能正常者の AUC に比べ、Ccr 50~80mL/min で 43%、Ccr 30~49mL/min で 58%、Ccr 30mL/min 未満で 74%上昇 (1)

【その他の報告】腎機能正常者の AUC に比べ、軽度腎障害 46%、中等度腎障害 62%、高度腎障害 79%それぞれ上昇するため減量を要する (Weil A, et al: Clin Pharmacokinet 49: 607-18, 2010)

Ccr 15~60mL/min : 200~300mg/日, Ccr 15mL/min 未満 : 100~200mg/日 (5)

【特徴】血管内皮増殖因子受容体 2 (VEGFR-2)、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 及び Rearranged during Transfection (RET) の各チロシンキナーゼを標的とするマルチキナーゼ阻害薬。根治切除不能な甲状腺癌に適用される。

【主な副作用・毒性】間質性肺疾患、QT 延長、心室性不整脈、心不全、重度の下痢、可逆性後白質脳症候群、SJS、TEN、腎障害、蛋白尿、低 Ca 血症、肝障害、出血、頭痛、不眠、感覚鈍麻、めまい、眼症状、皮膚障害、消化器症状など

【安全性に関する情報】DLT は高血圧、下痢、頭痛、皮膚障害、ALT 上昇であった (Tamura T, et al: J Thorac Oncol 1: 1002-9, 2006)

【モニターすべき項目】QT 間隔

【吸収】食事によりわずかに Cmax が低下するのみ (1) 一部は腸肝循環する [ラット] (1) 食事の影響を受けない (Martin P, et al: Clin Ther 34: 221-37, 2012)

【F】56% [イヌ] (1)

【tmax】4~6hr (1) 2~10hr (Zhang L, et al: Clin Ther 33: 315-27, 2011)

【代謝】主に N-脱メチル体 [CYP3A4 により生成]、N-オキシド体 [FMO1, FMO3 により生成]、グルクロン酸抱合体が認められる (1) N-脱メチル体の活性は未変化体と同程度、N-オキシド体の活性は未変化体の 1/50 (1) 血中では未変化体より代謝物濃度が高いと推測 (Martin P, et al: Clin Ther 34: 221-37, 2012)

【排泄】尿中回収率 25% [po, 21 日まで] (1)

【CL/F】10.7±1.4L/hr (1) 7.8~9.2L/hr (Zhang L, et al: Clin Ther 33: 315-27, 2011) 13L/hr (Martin P, et al: Clin Ther 34: 221-37, 2012)

【t1/2】90~115hr で定常状態まで約 1 か月 (Tamura T, et al: J Thorac Oncol 1: 1002-9, 2006) 8~10 日 (Zhang L, et al: Clin Ther 33: 315-27, 2011) 215~246hr (Martin P, et al: Clin Ther 34: 221-37, 2012)

【蛋白結合率】90% [Alb, AAG] (1)

【Vd】資料なし (1) Vd/F=3500~4000L/man (Martin P, et al: Clin Ther 34: 221-37, 2012)

【MW】475.35

【透析性】資料なし (1) おそらく透析性は低い (5)

【薬物動態】常用量で線形で、人種差を認めていない (1) 腎機能障害時には Cmax の上昇は軽度であるが、CL が低下する (Weil A, et al: Clin Pharmacokinet 49: 607-18, 2010)

【O/W 係数】LogP=4.7 [1-オクタノール水系, pH11] (1)

【相互作用】CYP3A4 の基質で、OCT2 および P-gp を阻害する (1) QT 延長を起こす薬剤との併用注意 (1) OCT2 基質薬物 [メトホルミンなど] の血中濃度上昇 [併用によりメトホルミンの AUC が 74%増加、腎 CL が 52%低下]、P-gp 基質薬物の血中濃度上昇 (1) リファンピシン併用により Cmax は変わらないが AUC が 40%低下 (1) CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの相互作用を認めない (1) ミダゾラムとの相互作用を認めない (1) CYP1A2, 2C9 を誘導し、BCRP を軽度阻害 (1) リファンピシン併用により N-オキシド体が増加、イトラコナゾール併用による AUC 増加は 9% (Martin P, et al: Drugs R D 11: 37-51, 2011) オメプラゾール、ラニチジンとの相互作用を認めない (Johansson S, et al: Clin Pharmacokinet 53: 837-47, 2014)

【肝障害患者への投与方法】PK に大きな変化なし (1) N-脱メチル体は低下し、N-オキシド体は上昇するが減量の必要はない (Weil A, et al: Clin Pharmacokinet 49: 607-18, 2010)

【主な臨床報告】500mg/日は MTD を超えている (Holden SN, et al: Ann Oncol 16: 1391-7, 2005) 100mg/日では多発性骨髄腫の M 蛋白減少には至らない (Kovacs MJ, et al: Invest New Drugs 24: 529-35, 2006) 日本人固形癌患者への 400mg/日は MTD を超えている (Tamura T, et al: J Thorac Oncol 1: 1002-9, 2006) 日本人 NSCLC への治療量は 100~300mg/日 (Kiura K, et al: J Thorac Oncol 3: 386-93, 2008)

【更新日】20190611