

## ▼ジオトリフ錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】アファチニブ マレイン酸塩 Afatinib Maleate 【分類】抗悪性腫瘍剤 [TKI]

【単位】▼20mg・▼30mg・▼40mg・▼50mg/錠

【常用量】40mg/日 [最大 50mg] ■副作用グレードにより 10mg 減量

【用法】1日1回・空腹時投与

【透析患者への投与方法】重度の腎障害患者には安全性が確立していないため慎重投与であるが、減量の指示はない (1)

1回 30mg, 週3回投与による適用3例 (Imai H, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2017 PMID: 27900441)

【保存期 CKD 患者への投与方法】重度の腎障害患者には安全性が確立していないため慎重投与であるが、減量の指示はない (1) PK 試験は実施されていないが、腎機能低下により AUC が増大するおそれがあり慎重投与 (1)

【その他の報告】腎機能正常者に比べ eGFR 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者では単回投与時の AUC が 1.5 倍に増大するが個人差も大きく、適用可能と思われる (Wiebe S, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokin 2016 PMID: 27436099)

【特徴】EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に適用される TKI。不可逆的 ErbB ファミリー阻害剤。

【主な副作用・毒性】間質性肺炎, 下痢, 皮膚障害, 肝機能障害, 急性肺炎, 心不全, SJS, 消化管出血, 筋痙攣, 味覚異常, 結膜炎, 不眠, 食欲不振, 脱水, 高血圧, 鼻出血, 体重減少など多数。

【安全性に関する情報】QTc 延長に関与しない (Molife LR, et al: Cancer Chemother Pharmacol 72: 1213-22, 2013 PMID: 24085260) AUC 増大に関連する副作用は、下痢と皮膚障害 (Wind S, et al: Clin Pharmacokinet 52: 1101-9, 2013 PMID: 23813493) 高頻度であった副作用は下痢と粘膜の炎症 (Gordon MS, et al: Invest New Drugs 31: 409-16, 2013 PMID: 23242861) 催不整脈作用なし (Wind S, et al: Clin Pharmacokinet 2017 PMID: 27470518) 初期の下痢重篤度は血中濃度と関連し ABCG2 多型例では重篤になりやすい (Hayashi H, et al: Lung Cancer 2019 PMID: 31319966) 肝障害では血中濃度が高くなりやすく、有害事象とも関連 (Nakao K, et al: Sci Rep 2019 PMID: 31796841) 皮膚障害の予防や治療にミノサイクリンが有効かも知れない (Sano K, et al: BMC Cancer 2020 PMID: 32252690)

【吸収】食後投与により吸収率が大きく低下 (AUC で 39%低下) するため、空腹時投与とする (1)

【F】ヒトでは不明 (1) 44.5% [ラット] (1) おそらく高くない (5) 高用量で軽度上昇 (Wind S, et al: Clin Pharmacokinet 52: 1101-9, 2013 PMID: 23813493) 消化管吸収には P-gp が関与 [ラット] (Zhang Y, et al: Pharmacol Rep 2018 PMID: 29475007)

【tmax】3~4hr (1) 2~5hr (Wind S, et al: Clin Pharmacokinet 52: 1101-9, 2013 PMID: 23813493)

【代謝】CYP による酸化的代謝は関与していない (1) グルタチオン抱合され肝外クリアランスによる消失がメイン (Shibata Y, et al: Drug Metab Dispos 2015 PMID: 25504185)

【排泄】尿中回収率 4.3%, 尿中未変化体排泄率 1.8~2.5% [po, 216hr まで] (1) P-gp の基質であり阻害剤である (1) 糞便中には 62%が未変化体として回収 (1) 糞便中に 85.4%回収 (Stopfer P, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2012 PMID: 22200729)

【CL/F】900~1000mL/min (1) 734 mL/min [po] (Freiwald M, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2014 PMID: 24522402) 1530L/min (Stopfer P, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2012 PMID: 22200729)

【t1/2】20~40hr (1) 37hr (Wind S, et al: Clin Pharmacokinet 2013 PMID: 23813493) 33.9hr (Stopfer P, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2012 PMID: 22200729)

【蛋白結合率】95% [Alb, AAG] (1)

【Vd/F】2000~2700L/man (1) 2370L/man [po] (Freiwald M, et al: Cancer Chemother Pharmacol 73: 759-70, 2014 PMID: 24522402) 4500L/man (Stopfer P, et al: Cancer Chemother Pharmacol 69: 1051-61, 2012 PMID: 22200729)

【MW】718.08 [free 体 485.94]

【透析性】資料なし (1) 除去されないと思われる (5)

【薬物動態】非線形で個人差が大きい (Wind S, et al: Clin Pharmacokinet 52: 1101-9, 2013 PMID: 23813493) 2-コンパートメントモデルに適合し、一次速度で消失する (Freiwald M, et al: Cancer Chemother Pharmacol 73: 759-70, 2014 PMID: 24522402)

P-gp, BCRP 阻害により脳内移行性が向上するかもしれない (van Hoppe S, et al: Pharmacol Res 2017 PMID: 28288939)

P-gp, BCRP の遺伝的多型は血中濃度に影響する (Tan Y, et al: Xenobiotica 2020 PMID: 31021303)

トラフ濃度の制御は安全な治療に有用かも知れない (Takahashi T, et al: Cancers (Basel) 2021 PMID: 34298637)

【O/W 係数】LogP=3.8 [1-オクタノール/水系, pH7.4] (1) 1

【相互作用】CYP 関連の相互作用は認めないが、P-gp 阻害剤や誘導剤との併用に注意 (1) リファンピシンやリトナビルとの相互作用強度は軽微である (Wind S, et al: Clin Drug Investig 34: 173-82, 2014 PMID: 24399452)

【肝障害患者における情報】中等度肝障害までは PK に影響しない (Schnell D, et al: Cancer Chemother Pharmacol 74: 267-75, 2014 PMID: 24906422)

【更新日】20220818

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。