

△レンビマカプセル [内]

【重要度】 【一般製剤名】 レンバチニブメシル酸塩 Lenvatinib Mesilate 【分類】 抗悪性腫瘍剤 [TKI]

【単位】 △4mg・△10mg/cap

【常用量】 24mg/日 ■休薬、減量及び中止基準あり、添付文書参照

【用法】 1日1回

【透析患者への投与方法】 設定されていないが、腎機能障害はPKに大きな影響を与えない (1)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 腎機能障害はPKに大きな影響を与えない (1)

【特徴】 チロシンキナーゼ阻害剤で、主に VEGF の受容体 VEGFR1~3、FGF の受容体 FGFR1~4 を阻害することにより、腫瘍の増殖・転移等に重要な血管新生を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。根治切除不能な甲状腺癌に適用される。

【主な副作用・毒性】 血圧上昇、出血、動脈・静脈血栓塞栓、肝障害、腎障害、蛋白尿、骨髄抑制、消化管穿孔、心不全、創傷治癒遅延、疲労、無力症、めまい、筋痙攣、低Ca血症、消化器症状、皮膚障害など多数

【安全性に関する情報】 固形がん患者における用量規制因子は蛋白尿で、高頻度の副作用は高血圧、下痢、悪心、胃炎、嘔吐であった (Boss DS, et al: Br J Cancer 106: 1598-604, 2012) 固形癌患者において高頻度の副作用は、血小板減少、TSH 上昇、高血圧、白血球減少、頭痛、尿蛋白 (Nakamichi S, et al: Cancer Chemother Pharmacol 76: 1153-61, 2015 PMID: 26530955)

HCC における血小板減少と Cmax の関連を認める (Endo M, et al: World J Oncol 2021 PMID: 34804279)

高血圧には減量や降圧剤投与で対応可 (Otani Y, et al: CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021 PMID: 33471960)

【吸収】 食事の影響をほとんど受けない (1, Shumaker R, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 52: 284-91, 2014) ka=1.02/hr (1)

【F】 資料なし (1) 尿中回収率より 25%以上が吸収されていると推測 (1)

【tmax】 2~3hr (1)

【代謝】 アルデヒドオキシダーゼによる酸化、CYP3A4 による脱メチル化、キノリン骨格へのグルタチオン抱合が主代謝経路 (1) ヒトにおける消失にはアルデヒドオキシダーゼ、CYP3A、非酵素的過程がおおよそ 3 : 4 : 3 で寄与していると推定 (1) 代謝物の活性は弱い (1) アルデヒドオキシダーゼにより代謝され相互作用の原因になる可能性は低い (Inoue K, et al: Drug Metab Dispos 2014 PMID: 24914245)

CYP1A1、CYP3A4 が関与 (Vavrova K, et al: Biomed Pharmacother 2022 PMID: 34847475)

【排泄】 尿中未変化体排泄率 1% (1) 尿中回収率 25% [po, 10 日まで] (1) P-gp、BCRP の基質 (1) 尿中および糞中に未変化体として 2.5%回収 (Dubbelman AC, et al: Invest New Drugs 2015 PMID: 25377392)

【CL/F】 4.5~7.2L/hr (1) CL/F はがん患者に比べ非がん患者で 15%大きい (1) ABCB1 の多型が AUC に関連 (Li J, et al: Eur J Clin Pharmacol 2020 PMID: 32382947, Song H, et al: Xenobiotica. 2021 PMID: 34979850)

【t1/2】 35hr (1) 定常状態まで 8 日 (Liu D, et al: Future Oncol 2021 PMID: 33474967)

【蛋白結合率】 97% (1) 主に Alb と結合し腎障害、肝障害でも同程度 (Mano Y, et al: Biopharm Drug Dispos 2019 PMID: 31426119)

【Vd/F】 136~312L/man (1)

【MW】 522.96

【透析性】 資料なし (1) 除去されないと思われる (5)

【薬物動態】 CL/F には CYP3A4 誘導剤・阻害剤、Alb、ALP が関連 (1) 線形動態 (Nakamichi S, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2015 PMID: 26530955)

HCC への効果はトラフ 42ng/mL と関連するが、食欲不振や高血圧が多い (Hata K, et al: Cancer Chemother Pharmacol 2020 PMID: 33095285)

【O/W 係数】 LogP=3.30 [1-オクタノール水系] (1)

【相互作用】 P-gp、CYP3A の基質であり、誘導剤・阻害剤との併用注意 (1) アルデヒドオキシダーゼの基質による相互作用は受けにくいと思われる (Inoue K, et al: Drug Metab Dispos 42: 1326-33, 2014) リファンピシンの相互作用は軽度 (Shumaker RC, et al: Clin Drug Investig 34: 651-9, 2014) ケトコナゾールとの相互作用は軽度 (Shumaker R, et al: Clin Pharmacol Drug Dev 4: 155-60, 2015) CYP3A4 基質薬 (ミダゾラム) の PK への影響を認めない (Shumaker R, et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2020 PMID: 32067158)

代謝関連の相互作用は軽度 (Fogli S, et al: Crit Rev Oncol Hematol 2021 PMID: 34051303)

【肝障害患者への投与方法】 血中濃度が上昇するおそれがあり慎重投与 (1) 高度肝障害患者は 14mg/日に減量 (Shumaker R, et al: J Clin Pharmacol 2014 PMID: 25204557) HCC には 12mg 1 日 1 回で適用 (Ikeda M, et al: Clin Cancer Res 2015 PMID: 26500236)

【主な臨床報告】 甲状腺癌患者において血中アンジオポエチン II のベースラインからの低下率が血管新生阻害効果のバイオマーカーとして重要である可能性 (Kumagai M, et al: Cancer Diagn Progn 2022 PMID: 35530647)

【備考】 妊婦に禁忌 (1)

【更新日】 20220820