アイクルシグ錠 15 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 3

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4

2.7.1.1 背景及び概観 4

2.7.1.1.1 製剤開発過程 4

2.7.1.1.2 ポナチニブの溶出性及び溶解性 8

2.7.1.1.3 生物薬剤学的評価の方法と根拠 10

2.7.1.1.4 分析方法 12

2.7.1.2 個々の試験結果の要約 14

2.7.1.2.1 生物薬剤学試験（評価資料） 14

2.7.1.2.1.1 健康成人被験者を対象に，ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 3 錠を比較する単回経口投与生物学的同等性試験（AP24534-[redacted]-114 試験） 14

2.7.1.2.1.2 食事の影響試験（AP24534-11-102 試験） 16

2.7.1.2.2 生物薬剤学試験（参考資料） 19

2.7.1.2.2.1 健康成人被験者を対象とした，*in vitro* での溶出挙動が異なるポナチニブ錠の 2 ロットを比較する単回投与生物学的同等性試験（AP24534-[redacted]-111 試験）【参考資料】 19

2.7.1.2.2.2 健康成人被験者を対象に，ポナチニブ 30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠を比較する単回投与生物学的同等性試験（AP24534-14-112 試験）【参考資料】 21

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25

2.7.1.4 付録 26

略号一覧

略号	省略していない表現
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion，吸収・分布・代謝・排泄
ANOVA	analysis of variance，分散分析
AUC	area under the concentration-time curve，濃度時間曲線下面積
BCR-ABL	breakpoint cluster region-abelson
BCS	biopharmaceutics classification system
CI	confidence interval，信頼区間
CL_{ss}/F	steady state apparent clearance，定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	maximum (observed plasma) concentration，最高血（漿）中濃度
CML	chronic myelogenous leukemia，慢性骨髄性白血病
CP	chronic phase，慢性期
CRKL	Crk-like protein
CSR	clinical study report，治験の総括報告書
CV	coefficient of variation，変動係数
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification，定量下限値
NDA	new drug application，新薬承認申請
PBMC	peripheral blood mononuclear cell，末梢血単核細胞
pCRKL	phosphorylated CRKL，リン酸化 CRKL
PK	pharmacokinetic(s)，薬物動態
RE	relative error，相対誤差
SD	standard deviation，標準偏差
TKI	tyrosine kinase inhibitor，チロシンキナーゼ阻害薬
T_{max}	time to maximum (observed plasma) concentration，最高血（漿）中濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantification，定量上限値
V/F	apparent volume of distribution，見かけの分布容積

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本項では，ポナチニブの製剤開発過程の概観を示す。まず，ポナチニブの臨床試験で使用した製剤について示す。第 2 に，*in vitro* でのポナチニブの溶出性及び溶解性を要約する。第 3 に，臨床での生物薬剤学的特性検討プログラムについて記述する。最後に，薬物動態解析を含む試験で使用した生体試料分析法の概観を示す。

製剤開発過程を通じて，ポナチニブの製剤及び製造工程は最小限の変更が行われ，臨床試験で投与した剤形はカプセル剤と錠剤の 2 種類のみであった。米国，欧州，スイス，カナダ及びオーストラリアでは，現在，ポナチニブを 15 及び 45 mg 含有する即放性フィルムコーティング錠が販売されている。予定される用量として開始用量を 45 mg より低用量に調整する場合を考慮して，推奨用量範囲（15～45 mg）に対応できるようにするため，国内での販売は 15 mg 錠のみを予定している。フィルムコーティング錠（15 及び 45 mg）は，ほとんどの臨床試験で使用されており，国内試験 AP24534-11-106 試験では，この製剤のみが使用された。カプセル剤は，血液悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）の用量漸増の初期段階，及び健康被験者を対象とした放射性標識体を用いた ADME 試験（AP24534-11-104 試験）でのみ使用された。また，最近，ポナチニブを 30 mg 含有するフィルムコーティング錠が，今後実施する臨床試験で使用するために開発された。各製剤の組成及び各製剤を使用した臨床試験の概要を 2.7.1.1.1 項に示す。

開発期間中，3 種類の方法を用いてポナチニブ製剤の溶出性を検討した（2.7.1.1.2 項）。臨床試験で使用した各製剤ロットの溶出データを，製品出荷時に収集した。一部の製剤のロットでは，安定性試験中にも溶出データを収集した。すべての製剤のロットを通して，一貫した溶出成績が得られた。溶出成績から，原薬の速やかな放出が示され，ほとんどのロットで[redacted] 分後までに[redacted]%の溶出率に達した（表 2.7.1- 3）。

臨床での生物薬剤学的特性検討プログラムの方法と根拠を 2.7.1.1.3 項に記載した。臨床薬理試験 4 試験（AP24534-11-102 試験，AP24534-[redacted]-111 試験，AP24534-14-112 試験，AP24534-[redacted]-114 試験）を実施し，ポナチニブ特有の生物薬剤学的特性を検討した。これらの試験の詳細なまとめを 2.7.1.2 項に示し，結果を 2.7.1.3 項でさらに考察した。また，表 2.7.1- 13（2.7.1.4 項）に薬物動態（PK）データを示す。これらの試験で使用した分析法を 2.7.1.1.4 項に記載する。上記の試験以外に，ポナチニブ製剤の生物薬剤学的特性を評価するための試験を実施しなかった。

2.7.1.1.1　製剤開発過程

国内で申請するポナチニブの市販予定製剤は，ポナチニブを 15 mg 含有する即放性フィルムコーティング錠である。製剤には，日本の公定書に適合する，経口製剤に広く用いられている添加物を使用している。製剤の製造工程には，[redacted]，[redacted]（[redacted]）及びフィルムコーティングを含む。

製剤開発過程を通じて，ポナチニブの製剤及び製造工程は最小限の変更が行われ，臨床試験で投与

した製剤は以下の通り 2 種類の剤形（カプセル剤と錠剤），2 種類の製剤処方及び 5 種類の含量のみであった。

- 原薬を充填したカプセル剤（2 mg）
- [^{14}C]-ポナチニブを充填したカプセル剤（15 mg）
- 製剤化カプセル剤（5 及び 15 mg）
- フィルムコーティング錠（15，30 及び 45 mg）

有効性及び安全性を検討した海外のピボタル試験（AP24534-10-201 試験），国内第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験），慢性期（CP）慢性骨髄性白血病（CML）の新規診断患者を対象とした無作為化第 III 相試験（AP24534-12-301 試験）及びほとんどの臨床薬理試験［食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）を含む］で使用した製剤は，フィルムコーティング錠（15 及び 45 mg）のみであった。健康被験者を対象とした AP24534-[redacted]-114 試験の結果，15 mg 及び 45 mg の即放性フィルムコーティング錠の生物学的同等性が示された。吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験（AP24534-11-104 試験）では，放射性標識カプセル剤を用いた。今後の臨床で使用するために最近開発された，ポナチニブを 30 mg 含有するフィルムコーティング錠は，AP24534-14-112 試験でのみ使用されている。各製剤の組成及び各製剤を使用した臨床試験を表 2.7.1- 1 に示す。

表 2.7.1- 1　　ポナチニブ治験薬の剤形及び処方

Component[a]	Drug-In-Capsule	Drug-In-Capsule	Formulated Capsule			Tablet			
	15 mg %(w/w)	2 mg %(w/w)	Quantity (mg)		Percent (w/w)	Quantity (mg)			Percent (w/w)
			5 mg	15 mg		15 mg	30 mg	45 mg	
[redacted]	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ponatinib free base (added as ponatinib HCl)	--	100	5.0	15.0	5.0	15.0	30.0	45.0	15.0
Anhydrous lactose	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lactose monohydrate	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Microcrystalline cellulose	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sodium starch glycolate (Type B)	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Colloidal silicon dioxide	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Magnesium stearate	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total dose-unit weight			[redacted] **mg**	[redacted] **mg**		[redacted] **mg**	[redacted] **mg**	[redacted] **mg**	
Film Coating (Opadry II White[b])	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Capsule Shell	[redacted]		[redacted] / [redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Clinical Use (Study No.[c])	104[d]	101	101	101	--	101, 103, 106, 109, 112, 114, 201, 301	112	102, 106, 107, 108, 111, 114, 201, 301	--

-- = not included in formulation -or- not applicable;

a excipients meet USP, Ph. Eur., JP, JPE standards.

b Contains: talc ([redacted] Eur., JP), polyethylene glycol ([redacted] Eur., JP), polyvinyl alcohol ([redacted] Eur., JPE), and titanium dioxide ([redacted] Eur., JP)

c Abbreviated clinical trial codes correspond to the following studies:

Abbreviation	Full Code No.	Trial Type	Population
101	AP24534-07-101	Dose-Escalation	Patients
102	AP24534-11-102	Food Effect	Healthy Volunteers
103	AP24534-11-103	Ketoconazole Drug-Drug Interaction	Healthy Volunteers
104	AP24534-11-104	ADME	Healthy Volunteers
106	AP24534-11-106	Safety and Efficacy	Patients Japanese only
107	AP24534-12-107	Rifampin Drug-Drug Interaction	Healthy Volunteers
108	AP24534-12-108	Lansoprazole Drug-Drug Interaction	Healthy Volunteers
109	AP24534-[redacted]-109	Hepatic Impairment	Hepatically Impaired Patients
111	AP24534-[redacted]-111	Bioequivalence	Healthy Volunteers
112	AP24534-14-112	Bioequivalence	Healthy Volunteers
114	AP24534-[redacted]-114	Bioequivalence	Healthy Volunteers
201	AP24534-10-201	Safety and Efficacy	Patients
301	AP24534-12-301	Safety and Efficacy	Patients

d 15 mg [^{14}C]-ponatinib drug-in-capsule formulation used in ADME Study

AP24534-07-101 試験では，2，4，8，15 及び 30 mg コホートの全例，並びに 45 及び 60 mg コホートの約半数の被験者にカプセル剤を投与した。2，4 及び 8 mg コホートの被験者には原薬を充填したカプセル剤 2 mg を投与した。試験の初期は，15，30，45 及び 60 mg コホートの被験者に対して 5 mg の製剤化カプセル剤を投与し，後に 15 mg の錠剤を導入して 45 及び 60 mg コホートの被験者に投与

した。15 mg 錠は，5 mg 製剤化カプセルとほぼ同じ[redacted]製剤処方であったが，原薬含有量を 5%から 15%に増加した。15 mg 製剤化カプセル剤は，PK データを収集したサイクル 1 では使用せず，被験者への再供給を目的として PK データを収集した後期のサイクルで使用された。

各コホートに組み入れられた被験者の例数及びサイクル 1 で投与した製剤を表 2.7.1- 2 に示す。

表 2.7.1- 2　　各用量コホートで使用した製剤（AP24534-07-101 試験，サイクル 1）

Dose Cohort	Number of Patients Receiving Each Formulation		
	2 mg Capsule (drug only)	5 mg Capsule (formulated)	15 mg Tablet
2 mg	3	--	--
4 mg	6	--	--
8 mg	7	--	--
15 mg	--	8	--
30 mg	--	7	--
45 mg	--	13	18
60 mg	--	13	6

＜AP24534-07-101 CSR Table 14.1.1, data extraction date [redacted].＞

-- Not applicable

Note　Table only includes formulations administered during the first cycle in which PK data were collected. 15 mg capsules were used to resupply some patients in later cycles after PK collections were complete

AP24534-07-101 試験では，カプセル剤と錠剤の両製剤を投与した 45 及び 60 mg コホートを対象として，PK の比較解析を実施した。45 及び 60 mg コホートに組み入れられた 50 例中，計 26 例に製剤化カプセル剤を投与した。45 及び 60 mg コホートに組み入れられた残りの 24 例（それぞれ 18 例及び 6 例）には，錠剤で投与を開始した。錠剤投与例中 16 例（45 mg コホート 13 例，60 mg コホート 3 例）から，28 日間反復投与後の PK 解析に利用可能なデータが得られた。すべての用量の PK パラメータを 2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.2.2 項に記載した。15 mg 以上のすべての被験用量間で，定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F），見かけの分布容積（V_z/F）及び半減期が同程度であったことから，この用量範囲ではポナチニブの PK に用量比例性があると考えられた。カプセル剤投与時と錠剤投与時の定常状態におけるポナチニブの PK パラメータ［用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を対数変換］を，2 標本 t 検定を用いて比較した。カプセル剤投与時と錠剤投与時の定常状態におけるポナチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$）の範囲は重複した（図 2.7.1- 1）。C_{max}（p=0.53）と $AUC_{0-\tau}$（p=0.64）のいずれを考慮しても，錠剤又はカプセル剤で 45 及び 60 mg を投与された患者におけるポナチニブ PK パラメータ同士の間で，ポナチニブの PK パラメータに明らかな差はなかった。以上のことから，これらの 2 製剤は同程度であると考え，以降の国内外のすべてのピボタルな臨床試験を含む臨床開発全体で，カプセル剤に代えて錠剤を使用することとした。

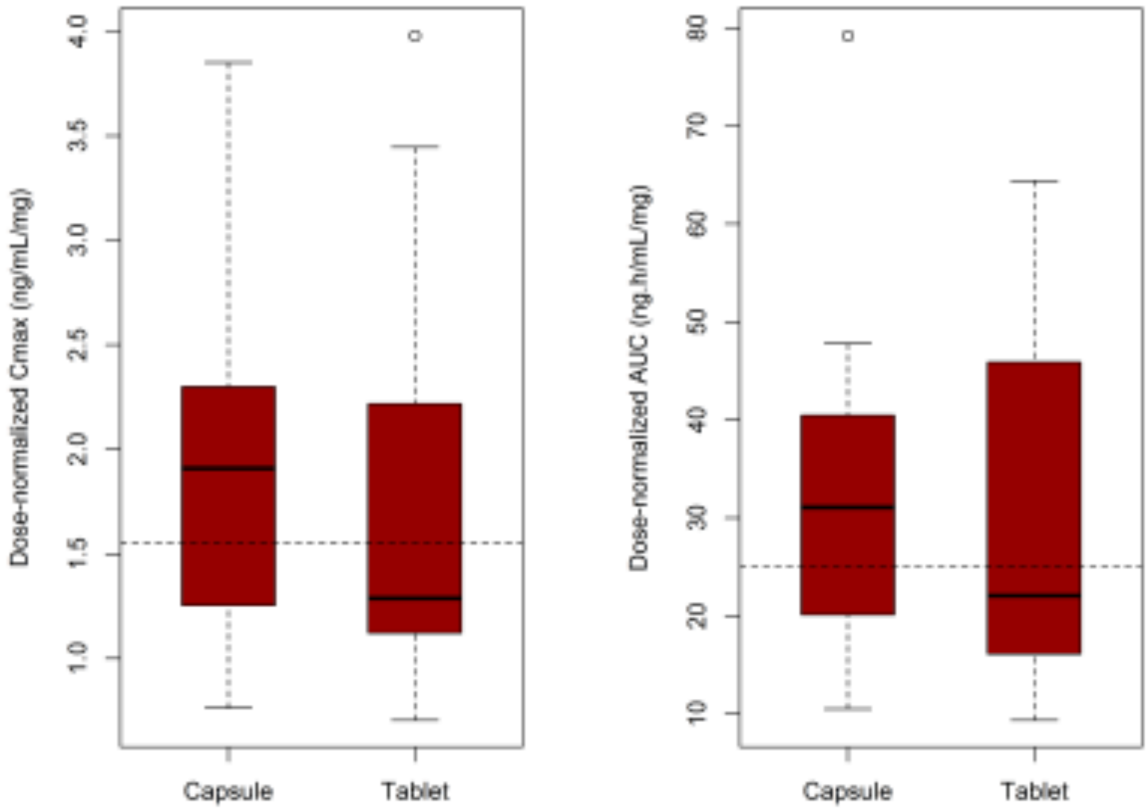


図 2.7.1- 1　　定常状態で用量補正した C_{max} 及び AUC_{0-T} に対する製剤の影響（AP24534-07-101 試験）

Estimates of individual parameter values are shown as dotted lines. Horizontal lines show the median of the individual parameters. The boxes cover the range between the 1st and 3rd quartiles. The whiskers extend to the most extreme data point which is no more than 1.5 times the inter-quartile range away from the box.

2.7.1.1.2　　ポナチニブの溶出性及び溶解性

ポナチニブ塩酸塩は pH 2 を超える水溶液への溶解性が乏しいことから,「低溶解性(low solubility)」化合物と考えられた。Caco-2 細胞輸送に基づき高透過性と判定されたことと合わせて，ポナチニブは Biopharmaceutical Classification System（BCS）クラス II 化合物に分類された［3.2.P.2（[redacted]）「製剤開発の経緯」の 3.2.P.2.2.3.5 項］。

ポナチニブ錠の崩壊は[redacted]，pH [redacted] の[redacted]を除き，検討した全ての溶媒で概ね [redacted] 分以内に崩壊した。

開発期間中，3 種類の方法を用いてポナチニブ製剤の溶出性を検討した。カプセル剤の検討では，TM 07-0125 と指定された試験手順を用いた。一方，錠剤の検討では，ほとんどの開発期間を通して，溶出試験法 Method-1 と指定された試験手順を用いた。溶出試験法 Method-2 は，より識別性の高い改良法であり，現在海外で承認されている試験法である。最初の 2 種類の溶出試験法の要約を 3.2.P.5.4（[redacted]）「ロット分析」に示す。溶出試験法 Method-2 の要約を 3.2.P.5.2（[redacted]）「試験方法（分

析方法）」に示す。

臨床試験で使用した各製剤のロットの溶出データを製品出荷時及び/又は安定性試験中に収集した。すべての製剤のロットを通して一貫した溶出成績が得られ，ほとんどのロットで[redacted]分時点の溶出率が[redacted]%を上回った（表 2.7.1-3）。

表 2.7.1- 3　　*In Vitro* 溶出試験の概要

Dissolution method	Dosage Form	Product ID/Batch No.	Dissolution (% dissolved min)	Clinical Use (Trial #) [a]
TM 07-0125	2 mg drug-in-capsule	13206.001	[redacted]	101
		13206.002	[redacted]	101
		13206.004	[redacted]	101
	5 mg formulated capsule	13202.001	[redacted]	101
		13202.002	[redacted]	101
		13202.003	[redacted]	101
		13209.001	[redacted]	101
	15 mg formulated capsule	090058	[redacted]	101
		090069	[redacted]	101
Method-1	15 mg tablet	100003	[redacted]	101
		100022	[redacted]	101, 201
		100041	[redacted]	101, 201
		110047	[redacted]	201
		4000619	[redacted]	101, 201
		4000620	[redacted]	103,201
		4000649	[redacted]	101
		259375	[redacted]	101
	45 mg tablet	100023	[redacted]	201
		100042	[redacted]	201
		110023	[redacted]	201
		110041	[redacted]	201
		4000623	[redacted]	201
		4000624	[redacted]	102, 201
		4000666	[redacted]	201
		4000923	[redacted]	106
Method-2[b]	15 mg tablet	29A13F05	[redacted]	106
		29A14A02	[redacted]	106
		29A13J01	[redacted]	112
		560791	[redacted]	114
	30 mg tablet	NZVH / 39E14A01	[redacted]	112
	45 mg tablet	262829A (Lot A)	[redacted]	111
		260263S (Lot B)	[redacted]	111
		260264	[redacted]	106
		30B13D05	[redacted]	106
		30B13H02	[redacted]	106
		462447	[redacted]	114

a trial abbreviations: 101: AP24534-07-101 dose escalation; 102: AP24534-11-102 food effect; 103: AP24534-11-103 drug-drug interaction; 201 AP24534-10-201 efficacy; 111: AP24534-[redacted]-111 bioequivalence; 112: AP24534-14-112 bioequivalence; 106: AP24534-11-106 dose escalation; 114: AP24534-[redacted]-114 bioequivalence

b approved regulatory method

c 45 minute data taken from 3 month stability interval

2.7.1.1.3　　生物薬剤学的評価の方法と根拠

市販予定製剤の，ポナチニブを 15 mg 含有する即放性フィルムコーティング錠は，開発初期の AP24534-07-101 試験で導入された。その後の試験では，有効性及び安全性を検討した第 II 相試験（AP24534-10-201 試験）並びに ADME 試験（AP24534-11-104 試験）を除くすべての臨床薬理試験で，15 mg 錠又は 45 mg 錠（又は両方）が投与された。この 2 種類の錠剤（15 及び 45 mg）の重量は用量に比例し，原薬と添加物の比は同じであった（表 2.7.1- 1）。健康被験者を対象とした AP24534-[redacted]-114 試験の結果，15 mg 及び 45 mg のフィルムコーティング錠の生物学的同等性が示された。本試験の要約を 2.7.1.2.1.1 項に示す。これら 2 種類の錠剤の PK，有効性及び安全性は，臨床開発計画の中で評価した。

食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）1 試験を実施し，空腹時，標準高脂肪食摂取時及び標準低脂肪食摂取時のポナチニブの吸収特性を検討した。本試験の要約を 2.7.1.2.1.2 項に示す。

米国及び欧州での最初の承認後，臨床試験で使用するため，ポナチニブ 30 mg を含有する即放性フィルムコーティング錠を開発した。3 種類の錠剤（15，30 及び 45 mg）の重量は用量に比例した（表 2.7.1- 1）。30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠の生物学的同等性を検討するため，AP24534-14-112 試験を実施した。本試験の要約を 2.7.1.2.2.2 項に示す。

米国の新薬承認申請（NDA）での承認後，上記以外にも生物学的同等性試験（AP24534-[redacted]-111 試験）を実施し，*in vitro* 溶出挙動が異なる 2 つのロットの 45 mg 錠の生物学的同等性を検討した。本試験の目的は，*in vitro* での種々の錠剤の溶出挙動と *in vivo* でのポナチニブの臨床 PK プロファイルとの関係を検討することであった。本試験の要約を 2.7.1.2.2.1 項に示す。

上記以外の生物薬剤学試験は実施しなかったが，表 2.7.1- 4 に示した 11 試験で PK データを得た。ポナチニブの生物薬剤学的特性を検討した試験の PK パラメータを表 2.7.1- 13 に要約した。その他の試験（リファンピシンとの薬物相互作用，ランソプラゾールとの薬物相互作用，及び肝機能障害など）については，2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.2.4.2 項に要約した。

ポナチニブは静脈内投与を実施していないため，絶対的バイオアベイラビリティを評価できない。

表 2.7.1- 4　　PK プロファイルを評価した試験

試験	試験名	投与量	対象被験者
AP24534-07-101 試験	A Phase 1 Dose Escalation Trial to Determine the Safety, Tolerability and Maximum Tolerated Dose of Oral AP24534 in Patients with Refractory or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia and other Hematologic Malignancies	2, 4, 8 mg：原薬を充填したカプセル剤（2 mg） 15, 30, 45, 60 mg：製剤化カプセル剤（5 及び 15 mg） 45, 60 mg：錠剤（15 mg）	進行性又は難治性の血液悪性腫瘍患者
AP24534-11-102 試験	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal and a Low-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Ponatinib Administered Orally to Healthy Subjects	45 mg：錠剤（45 mg）	健康被験者
AP24534-11-103 試験	An Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of Ponatinib Administered Orally to Healthy Subjects	15 mg：錠剤（15 mg）	健康被験者
AP24534-11-104 試験	A Phase 1, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-Ponatinib after a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects	15 mg [^{14}C]-ポナチニブ：放射性標識カプセル剤（15 mg）	健康被験者
AP24534-11-106 試験	ダサチニブ又はニロチニブが無効な CML 又は TKI による前治療が無効な Ph+ ALL を有する日本人患者を対象としたポナチニブの第 I/II 相多施設共同非盲検試験	15 mg：錠剤（15 mg） 30 mg：錠剤（2 × 15 mg） 45 mg：錠剤（45 mg）	CML 及び Ph+ ALL 患者（日本人のみ）
AP24534-12-107 試験	An Open-Label, Nonrandomized, Inpatient/Outpatient Clinical Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Ponatinib, a Pan-BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor, When Administered Concomitantly in Healthy Subjects	45 mg：錠剤（45 mg）	健康被験者
AP24534-12-108 試験	A Clinical Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Lansoprazole on the Pharmacokinetics of Ponatinib When Administered Concomitantly to Healthy Subjects	45 mg：錠剤（45 mg）	健康被験者
AP24534-[redacted]-109 試験	Evaluation of Pharmacokinetics and Safety of Ponatinib in Patients with Chronic Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects	30 mg：錠剤（2 × 15 mg）	慢性肝機能障害患者及び健康被験者
AP24534-[redacted]-111 試験	A Single Dose Bioequivalence Study Comparing Two Lots of Iclusig® (Ponatinib) Tablets with Differing In Vitro Dissolution Profiles in Healthy Adult Subjects	45 mg：錠剤	健康被験者
AP24534-14-112 試験	A Single-Dose Bioequivalence Study Comparing a 30 mg Tablet with Two 15 mg Tablets of Ponatinib in Healthy Adult Subjects	30 mg：錠剤（2 × 15 mg） 30 mg：錠剤（30 mg）	健康被験者
AP24534-[redacted]-114 試験	A Single, Oral Dose Bioequivalence Study Comparing One 45 mg Tablet with Three 15 mg Tablets of Ponatinib in Healthy Adult Subjects	45 mg：錠剤（3 × 15 mg） 45 mg：錠剤（45 mg）	健康被験者

2.7.1.1.4　　分析方法

薬物動態検体の分析

臨床開発中，3 種類のバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）を用いて，血漿中のポナチニブ及び 2 種類の代謝物（AP24567 及び AP24600）を測定した。非標識ポナチニブを用いた初期の創薬開発研究により，AP24567 がラット，サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞の主要代謝物と同定された。AP24567 は，また，初期の *in vivo* 試験でラット及びサル血漿中の主要代謝物とされた。そのため，毒性試験，第 I 相試験及び臨床薬理試験では，血漿中ポナチニブ及び AP24567 の曝露量を評価した。別の代謝物 AP24600 は，放射性物質で標識したポナチニブを用いた代謝試験終了後に発見された。その後，AP24600 は，ラット及びヒト血漿中の主要代謝物であることが判明し，サル血漿では主要代謝物ではないことが示された。ヒトでの AP24600 の曝露量を評価するため，AP24534-07-101 試験，AP24534-11-102 試験及び AP24534-11-104 試験で採取した血漿検体の AP24600 濃度を測定した。ポナチニブの代謝に関する詳細及びヒトでの AP24600 の曝露量を 2.7.2「臨床薬理試験」の 2.7.2.3.2.3 項に示す。

080348VRM_ACM_R1 法は，AP24534-07-101 試験のヒト血漿中ポナチニブ及び AP24567 の分析に用いられた。本分析法のポナチニブ及び AP24567 の定量下限値（LLOQ）は 0.100 ng/mL，定量上限値（ULOQ）は 50 ng/mL であった。ポナチニブに関する分析単位内及び分析単位間の精度［変動係数（CV）］及び真度［相対誤差（RE）］は，それぞれ 9.6%以下及び−12.6%～5.3%であった。AP24567 では，分析単位内及び分析単位間の精度（CV）及び真度（RE）は，それぞれ 14.8%以下及び−14.5%～11.3%であった。本分析法のバリデーションの詳細を表 2.7.1- 14 に示す。

その後，50 ng/mL を上回る濃度の血漿検体の分析を可能とするため，110316VRM_ACM 法を開発した。この分析法は AP24534-11-102 試験，AP24534-11-103 試験及び AP24534-11-104 試験のポナチニブ及び AP24567 の分析に用いられた。この分析法での LLOQ 及び ULOQ は，ポナチニブでそれぞれ 0.5 及び 250 ng/mL，AP24567 ではそれぞれ 0.1 及び 50 ng/mL であった。ポナチニブに関する分析単位内及び分析単位間の精度（CV）及び真度（RE）は，それぞれ 9.4%以下及び−10.4%～10.5%であり，AP24567 では，分析単位内及び分析単位間の精度（CV）及び真度（RE）は，それぞれ 10.3%以下及び−13.8%～6.3%であった。本分析法のバリデーションの詳細を表 2.7.1- 15 に示す。

ラット及びヒト血漿中で AP24600 が発見された後，別の LC/MS/MS 法（120081VRM_ACM 法）を開発した。この 120081VRM_ACM 法は，AP24534-07-101 試験，AP24534-11-102 試験，AP24534-11-106 試験，AP24534-[redacted]-111 試験，AP24534-14-112 試験及び AP24534-[redacted]-114 試験で採取した血漿試料中のポナチニブ及び AP24600 濃度の分析に用いられた。ポナチニブと AP24600 いずれも，この分析法での LLOQ 及び ULOQ は，それぞれ 0.5 及び 250 ng/mL であった。ポナチニブに関する分析単位内及び分析単位間の精度（CV）及び真度（RE）は，それぞれ 4.4%以下及び−5.5%～6.0%であり，AP24600 に関する分析単位内及び分析単位間の精度（CV）及び真度（RE）は，それぞれ 6.0%以下及び−3.1%～6.7%であった。本分析法のバリデーションの詳細を表 2.7.1- 16 に示す。

薬力学検体の分析

AP24534-07-101 試験では，末梢血単核細胞（PBMC）の総 Crk-like protein（CRKL）［breakpoint

cluster region-Abelson（BCR-ABL）の基質］に対するリン酸化 CRKL（pCRKL）の相対的レベルを評価して薬力学的な評価を実施した。本評価は，電気泳動移動度の違いによってリン酸化されていない CRKL（non-pCRKL）及び pCRKL の両方を同一レーン上で検出できる免疫ブロット法で実施された。各レーンの pCRKL 及び non-pCRKL のバンドの密度を，ImageQuant 5.2 ソフトウェア（Molecular Dynamics）を用いて測定した。本検討の結果を報告書 ARP288［AP24534-07-101 試験治験の総括報告書（CSR）Appendix 16.1.14 PD Report：添付資料番号 5.3.5.2-2］に示し，使用した方法について詳述した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物薬剤学試験（評価資料）

2.7.1.2.1.1　健康成人被験者を対象に，ポナチニブ 45 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 3 錠を比較する単回経口投与生物学的同等性試験（AP24534-[redacted]-114 試験）

本試験では，ポナチニブの 15 mg 錠 3 錠に対する 45 mg 錠 1 錠の相対的バイオアベイラビリティを，標準的な生物学的同等性基準を用いて検討した。

ポナチニブ 45 mg 錠を今回の製造販売承認申請に含めず，ポナチニブを 45 mg 投与する場合には，15 mg 錠のみを使用して 45 mg 投与を達成するために 15 mg 錠を 3 錠投与する。15 mg 錠 3 錠と 45 mg 錠 1 錠の生物学的同等性を評価するため，本 PK 試験を実施した。15 mg 錠及び 45 mg 錠の組成は同一であり，両剤の重量は用量に比例する。

本試験は健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー試験であった。2 つの投与期からなり，各投与間には 10 日間以上の休薬期間を設けた。各投与期に 45 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 3 錠を無作為な順序で単回経口投与した。

各被験者の試験期間は約 6 週間であった。試験期間には，治験薬投与前 21 日以内のスクリーニング来院，及び 2 回の 5 日間（4 泊）の入院（治験薬投与の間に 10 日以上の休薬期間を設定）が含まれた。被験者は，最後の治験薬投与から 10～14 日後に安全性追跡調査のため来院した。

被験者は，各投与期の−1 日目に実施医療機関に入院した。1 日目にポナチニブを単回経口投与した。被験者は 4 日目の朝まで実施医療機関に入院し，72 時間の PK 解析用検体採取を完了した。いずれの投与でも，10 時間の絶食後の朝に 240 mL の室温の飲料水とともに治験薬を投与した。被験者は，各投与日のほぼ同時刻（±15 分）に治験薬を投与された。15 mg 錠 3 錠の投与では，5 分以内に 3 錠すべてを投与した。最後の被験者の最終来院を本試験の終了と定義した。

ポナチニブ 45 mg（15 mg 錠 3 錠又は 45 mg 錠 1 錠）を投与したとき，いずれの投与でも平均血漿中ポナチニブ濃度は投与から約 6 時間後に C_{max} に到達した。PK パラメータは両投与で同程度であった。

両投与の平均［± 標準偏差（SD）］血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を線形スケール（上図）及び対数線形スケール（下図）で図 2.7.1- 2 に示す。

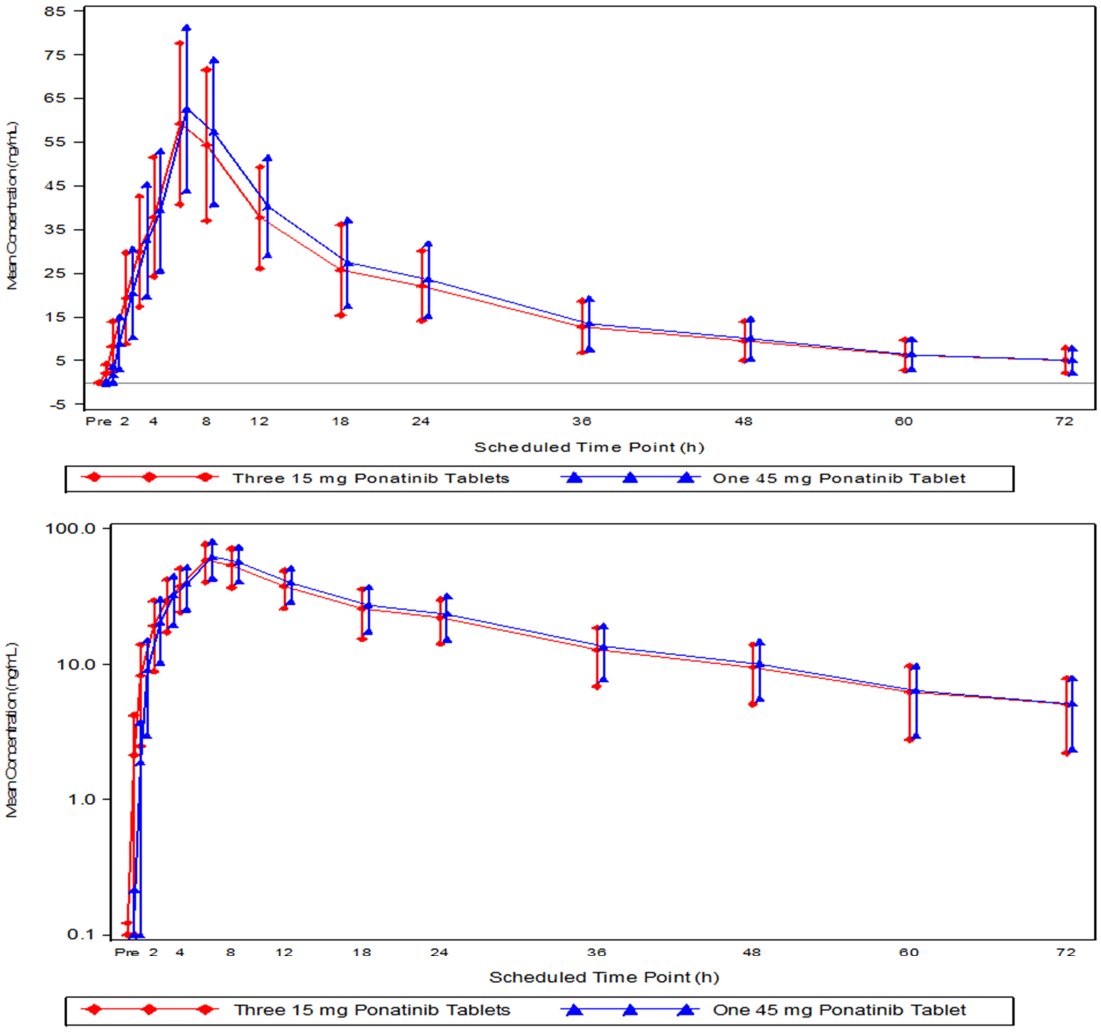


図 2.7.1- 2　　平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度推移（ng/mL）（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-114 試験）

C_{max} の推定された幾何平均の比は 108.3%であり，その 90% 信頼区間（CI）は 100.9%～116.3%であった（表 2.7.1- 5）。AUC_{0-t} の推定された幾何平均の比は 107.7%であり，その 90% CI は 102.3%～113.5%であった。$AUC_{0-\infty}$ の推定された幾何平均の比は 105.2%であり，90% CI は 100.2%～110.5%であった。これら 3 つのパラメータ（C_{max}, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の推定された幾何平均の比の 90% CI が，2 種類の投与が生物学的に同等と判断する基準（80%～125%）内に完全に含まれたことから，ポナチニブの 45 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 3 錠を生物学的に同等と結論付けた。

全体として，本試験により，ポナチニブ 45 mg の 2 種類（45 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 3 錠）の投与が生物学的に同等であることが示された。PK パラメータの要約を表 2.7.1- 6 に示す。

表 2.7.1- 5　　ポナチニブの C_{max}, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較（PK 解析対象集団, AP24534-[redacted]-114 試験）

Parameter	Comparison	LS Mean/ Difference (SE)	Estimated Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max}	45 mg - 15 mg	0.080 (0.0420)	108.284	(100.850, 116.266)
AUC_{0-t}	45 mg - 15 mg	0.074 (0.0306)	107.728	(102.290, 113.454)
$AUC_{0-\infty}$	45 mg - 15 mg	0.051 (0.0287)	105.183	(100.163, 110.455)

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Tables 14.2.3, and 14.2.4＞

LS = Least Square, SE = Standard Error, CI = Confidence Interval

表 2.7.1- 6　　ポナチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団, AP24534-[redacted]-114 試験）

Ponatinib Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Three 15 mg Tablets	N	34	34	34	29	34	29	29
	Mean (SD)	60.02 (18.39)	--	1289 (440.0)	1417 (437.0)	23.99 (8.02)	34.86 (11.43)	1110 (532.4)
	%CV	30.6	--	34.1	30.8	33.4	32.8	48.0
	Min – Max	7.72 – 94.8	6.0 – 8.0	407 – 2271	632 – 2608	14.4 – 54.8	17.3 – 71.2	598 – 3431
	Median	62.95	6.0	1262	1392	22.11	32.32	1068
	GeoMean	55.77	--	1212	1354	22.93	33.24	1032
One 45 mg Tablet	N	34	34	34	31	34	31	31
	Mean (SD)	63.25 (18.43)	--	1374 (443.9)	1532 (510.3)	21.91 (5.33)	32.6 (10.78)	960 (320.2)
	%CV	29.1	--	32.3	33.3	24.3	33.1	33.4
	Min – Max	26.8 – 98.0	6.0 – 8.0	747 – 2473	791 – 2971	15.4 – 39.2	15.1 – 56.9	581 – 1779
	Median	64.45	6.0	1332	1496	20.49	30.07	899
	GeoMean	60.40	--	1306	1454	21.35	30.95	914

＜AP24534-[redacted]-114 CSR Table 14.2.2＞

-- = Not applicable; N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; Min = Minimum; Max = Maximum; GeoMean = Geometric mean; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life

2.7.1.2.1.2　食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）

健康被験者にポナチニブ 45 mg 錠を単回経口投与したときのポナチニブの PK に対する食事（低脂肪食及び高脂肪食）摂取の影響を検討するため，食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）を実施した。本試験は，単回投与，無作為化，非盲検，3 期 6 シークエンスクロスオーバー，入院/外来による試験であった。空腹時，標準高脂肪食摂取後及び標準低脂肪食摂取後にポナチニブ 45 mg 錠を 1 錠投与した。標準高脂肪食の蛋白質，炭水化物及び脂肪はそれぞれ約 150，250 及び 500～600 キロカロリー（kcal）（合計で約 900～1000 キロカロリー）であり，総カロリー量の約 50%が脂肪であった。標準低脂肪食の蛋白質，炭水化物及び脂肪はそれぞれ約 56，428 及び 63 キロカロリー（合計で約 547 キロカロリー）であり，総カロリー量に対する脂肪の割合は 20%以下であった。健康被験者 24 例が組み入れられ，22 例で全ての PK の比較が可能と判断された。自然対数変

換した PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max}）について分散分析（ANOVA）を行った。3 期クロスオーバーデザインの ANOVA モデルでは，投与順序，食事の条件（空腹時，高脂肪食摂取時及び低脂肪食摂取時）及び投与期を固定効果とし，投与順序内でネストした被験者を変量効果とした。試験投与と対照投与におけるポナチニブの $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} の推定された幾何平均の比の 90% CI が，主要比較項目について同等性判定基準（80%～125%）内に含まれるとき，食事の影響がないと判断した。

平均血漿中ポナチニブ濃度は，食事の摂取に関わらず，ポナチニブ 45 mg 投与から約 5～6 時間後に C_{max} に到達した（図 2.7.1- 3）。3 種類の投与レジメンの各血漿中濃度プロファイル間に意味のある差は認められなかった。3 種類のいずれの投与方法でも，PK 解析対象の全例の投与後 96 時間のサンプルで，ポナチニブが測定可能であった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，3 種類の投与レジメン間で概ね同程度であった。投与から約 6 時間後に C_{max} が認められた（個々の C_{max} は，空腹時及び低脂肪食摂取時に 5～8 時間，高脂肪食摂取時に 4～12 時間の範囲にみられた）。

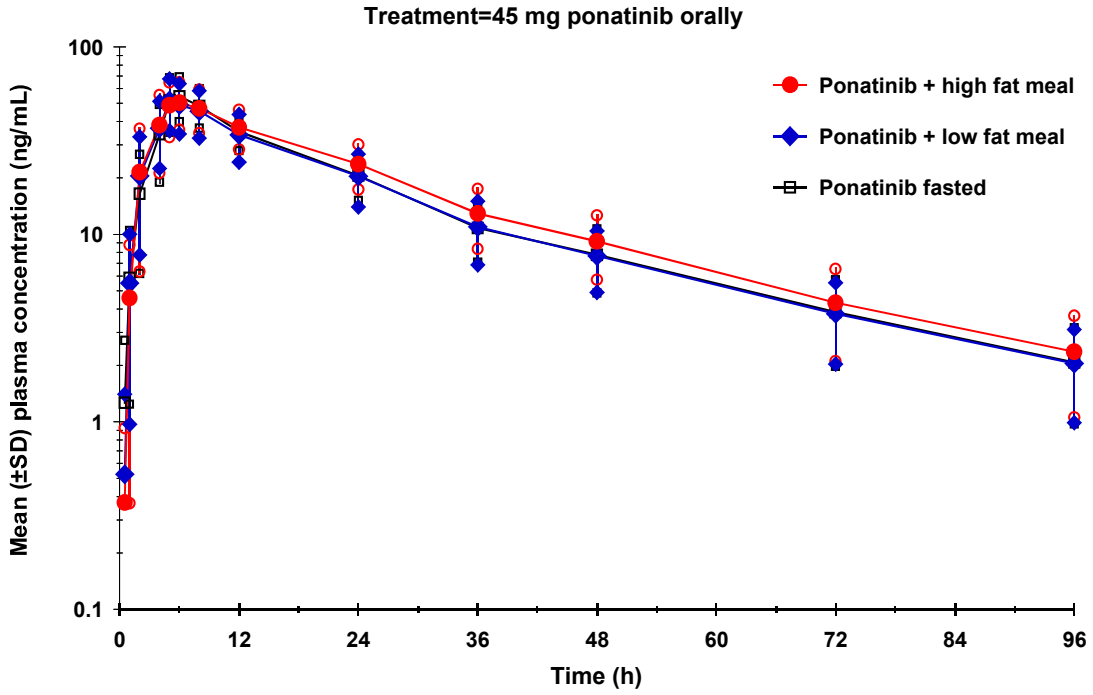


図 2.7.1- 3　　空腹時及び食後（低脂肪食及び高脂肪食摂取時）投与での平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（片対数表示）（AP24534-11-102 試験）

ポナチニブの PK パラメータの記述統計量を表 2.7.1- 7 に要約した。C_{max} の幾何平均は，空腹時，低脂肪食摂取時及び高脂肪食摂取時でそれぞれ 54.7，51.6 及び 51.5 ng/mL であった。$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均はそれぞれ 1273，1244 及び 1392 h•ng/mL であった。3 種類の投与レジメン間では，ポナチニブの $t_{1/2}$ の平均値及び中央値に一貫した差はなく，その範囲は 23.4～24.7 時間であった。すべての比較において推定された幾何平均の比の 90% CI の限界値が 80%～125%の範囲内にあり，食事

の摂取がポナチニブ単回投与時のバイオアベイラビリティに対して臨床的に意味のある食事の影響がないと判断する基準（80%～125%）内であった（表 2.7.1- 8）。

表 2.7.1- 7　　ポナチニブ PK パラメータ（PK 解析対象集団，AP24534-11-102 試験）

Ponatinib Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
45 mg [Fasted]	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean (SD)	56.71 (14.78)	--	1252 (336.6)	1329 (376.2)	24.60 (3.61)	37.16 (13.01)	1291 (387.9)
	%CV	26.1	--	26.9	28.3	14.7	35.0	30.0
	Min – Max	25.1 – 80.2	5.00 – 8.00	592 – 1830	613 – 2040	19.7 – 33.1	22.0 – 73.4	814 – 2390
	Median	55.75	6.00	1230	1312	24.23	35.36	1207
	GeoMean	54.67	--	1203	1273	--	--	1242
45 mg [High Fat]	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean (SD)	53.39 (14.06)	--	1369 (376.3)	1455 (422.6)	23.92 (3.84)	33.98 (11.62)	1145 (330.0)
	%CV	26.3	--	27.5	29.1	16.1	34.2	28.8
	Min – Max	25.4 – 79.2	4.00 – 12.0	668 – 1980	695 – 2120	19.3 – 36.4	21.2 – 64.8	729 – 2040
	Median	51.30	6.00	1384	1449	23.52	31.07	1081
	GeoMean	51.52	--	1315	1392	--	32.34	1104
45 mg [Low Fat]	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean (SD)	53.67 (14.62)	--	1230 (353.4)	1306 (388.3)	24.74 (3.68)	38.31 (14.81)	1349 (507.1)
	%CV	27.2	--	28.7	29.7	14.9	38.7	37.6
	Min – Max	24.9 – 76.8	5.00 – 8.00	541 – 2000	567 – 2140	19.6 – 31.4	21.0 – 79.3	805 – 2910
	Median	51.05	5.00	1202	1257	23.35	35.80	1200
	GeoMean	51.58	--	1175	1244	--	36.16	1278

＜AP24534-11-102 CSR Table 14.2.2.1＞

-- = Not applicable; N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; Min = Minimum; Max = Maximum; GeoMean = Geometric mean; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = Apparent total body clearance; V_z/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life

表 2.7.1- 8　　ポナチニブの ANOVA の結果（PK 解析対象集団，AP24534-11-102 試験）

Reference treatment (R)	Test treatment (T)	Ln-transformed parameter	Estimated mean ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Fasted	High-fat meal	$AUC_{0-\infty}$	109.55	105.85	113.38
		AUC_{0-t}	109.50	105.83	113.29
		C_{max}	94.22	89.70	98.97
Fasted	Low-fat meal	$AUC_{0-\infty}$	97.85	94.54	101.27
		AUC_{0-t}	97.73	94.46	101.11
		C_{max}	94.29	89.77	99.05

2.7.1.2.2　生物薬剤学試験（参考資料）

2.7.1.2.2.1　健康成人被験者を対象とした，*in vitro* での溶出挙動が異なるポナチニブ錠の 2 ロットを比較する単回投与生物学的同等性試験（AP24534-[redacted]-111 試験）【参考資料】

本試験では，海外で承認された工程で製造された異なる 2 ロット（ロット A 及びロット B）のポナチニブ 45 mg 錠の生物学的同等性を，標準的な生物学的同等性基準を用いて検討した。

開発期間中の本剤の *in vitro* 溶出規格は[redacted] 分時点で Q＝[redacted]%（表示量）であった。米国の NDA の審査及び承認過程で，承認された現行の溶出試験法 Method-2 で評価した少数の製剤のロットに基づき，[redacted] 分時点で Q＝[redacted]%（表示量）という市販製剤用の溶出規格を設定した。*In vitro* 溶出試験は，製造工程において一貫した製品品質特性が維持されることを保証するための品質管理検査である。したがって，今後の製造と有効期間の延長を裏付けるため，種々の錠剤の *in vitro* での溶出特性と *in vivo* での臨床 PK プロファイルの関係を理解するために本試験を計画した。健康成人被験者を対象に，臨床開発時の溶出規格（本申請での規格：[redacted] 分時点で Q＝[redacted]%）又は米国の市販製剤用の溶出規格（[redacted] 分時点で Q＝[redacted]%）を満たす錠剤を用いて，*in vivo* で生物学的同等性を立証できた場合，米国の市販製剤用の溶出規格を開発時の規格に変更する根拠になると考えられた。

本試験は，健康被験者を対象とした非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー，入院/外来による試験であった。本試験は 2 回の投与期で構成され，各投与期のポナチニブ投与の間に 14 日以上の休薬期間を設けた。各投与期に，2 種類のロット（ロット A 及びロット B）の 45 mg 錠のいずれかを，無作為な順序で単回投与した。ロット A の *in vitro* 溶出特性は米国の市販製剤用の溶出規格を代表するものであり，ロット B の溶出特性は臨床開発時の溶出規格を代表するものであった（2.3.P.5.4）。

被験者は 1 日目にポナチニブ 45 mg を単回経口投与され，4 日目の朝まで（72 時間の PK 解析用検体の採取が終了するまで）実施医療機関に入院した。被験者は 21 日目に実施医療機関に再来院し，22 日目の朝にポナチニブ 45 mg を経口投与され，72 時間後までの PK 解析用検体を採取された。

平均血漿中ポナチニブ濃度は，ロット A 又はロット B の 45 mg 錠のいずれでも，投与してから約 6 時間後に C_{max} に到達した。平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移は，両ロットの投与で類似していた。ロット A 及びロット B 投与の平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を普通軸（上図）及び片対数軸（下図）で図 2.7.1- 4 に示す。

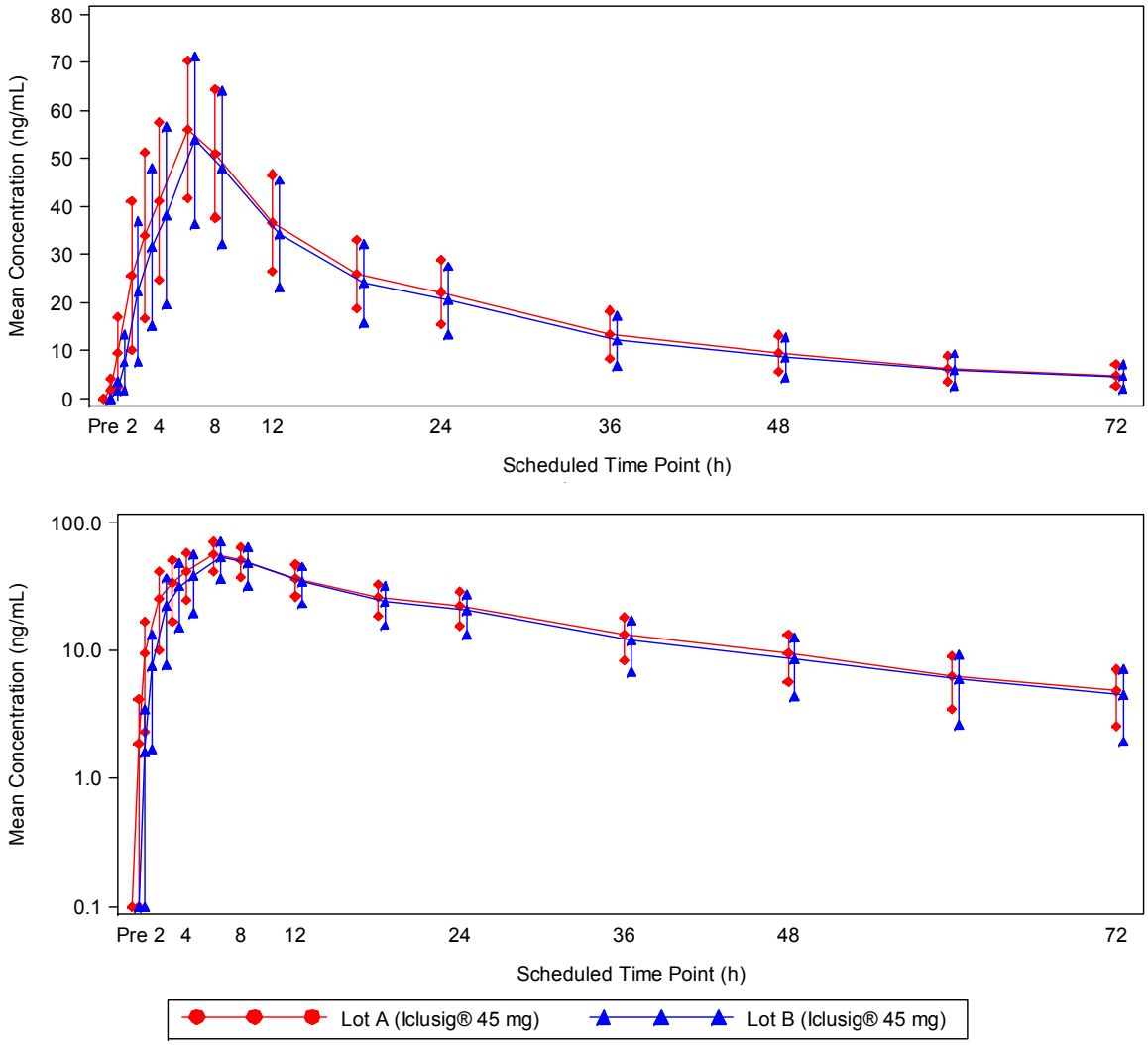


図 2.7.1- 4　　平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度ー時間推移（PK 解析対象集団，AP24534-[redacted]-111 試験）

本試験の結果，ロット A に対するロット B のポナチニブの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90% CI の下限（79%）が生物学的同等性基準の下限（80%）をわずかに下回り，ロット B の C_{max} 及び AUC_{0-t} がロット A よりもやや低いことが示された。両ロットの $AUC_{0-\infty}$は，その幾何平均の比の 90% CI が生物学的同等性基準（80%～125%）内にあり，類似していた（表 2.7.1- 9）。PK パラメータの要約を表 2.7.1- 10 に示す。

表 2.7.1- 9　　ポナチニブの C_{max}, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較（PK 解析対象集団, AP24534-[redacted]-111 試験）

Parameter	Comparison	LS Mean/ Difference(SE)	Estimated Geometric Mean Ratio (%)	90% CI (Lower, Upper)
C_{max}	Lot B - Lot A	-0.068 (0.0984)	93.418	(78.841, 110.690)
AUC_{0-t}	Lot B - Lot A	-0.094 (0.0812)	90.994	(79.108, 104.667)
$AUC_{0-\infty}$	Lot B - Lot A	-0.071 (0.0712)	93.139	(82.372, 105.313)

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Tables 14.2.3, 14.2.5, and 14.2.6＞
LS = Least Square, SE = Standard Error, CI = Confidence Interval
Subjects 9005 and 9025 were excluded from this analysis as they did not receive both Treatment phase study drugs.

表 2.7.1- 10　　ポナチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団, AP24534-[redacted]-111 試験）

Ponatinib Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
45 mg [Lot A: 262829A]	N	24	24	24	24	24	24	24
	Mean (SD)	56.45 (14.394)	--	1298 (381.89)	1462 (458.24)	22.099 (4.491)	33.96 (10.896)	1052 (305.25)
	%CV	25.50	--	29.43	31.34	20.32	32.09	29.02
	Min – Max	34.6 – 82.1	4.00 – 8.00	734 – 1915	782 – 2251	15.57 – 30.08	20.0 – 57.5	504 – 1629
	Median	55.75	6.00	1257	1348	21.583	33.43	977.6
	GeoMean	54.67	--	1243	1392	--	--	--
45 mg [Lot B: 260263S]	N	22	22	22	22	22	22	22
	Mean (SD)	54.41 (17.70)	--	1191 (395.86)	1366 (491.03)	23.103 (7.615)	37.81 (15.740)	1270 (913.80)
	%CV	32.53	--	33.23	35.95	32.96	41.63	71.93
	Min – Max	9.88 – 86.0	3.00 – 8.00	365 – 1912	523 – 2351	13.37 – 41.09	19.1 – 86.0	488 – 5098
	Median	53.15	6.00	1135	1313	21.240	34.41	1016
	GeoMean	50.58	--	1121	1279	--	--	--

＜AP24534-[redacted]-111 CSR Table 14.2.2＞
-- = Not applicable; N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; Min = Minimum; Max = Maximum; GeoMean = Geometric mean; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life

2.7.1.2.2.2　健康成人被験者を対象に，ポナチニブ 30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠を比較する単回投与生物学的同等性試験（AP24534-14-112 試験）【参考資料】

本試験では，ポナチニブの 15 mg 錠 2 錠に対する 30 mg 錠 1 錠の相対的バイオアベイラビリティを，標準的な生物学的同等性基準を用いて検討した。

ポナチニブは 15 及び 45 mg の錠剤が使用可能である。通常の治療用量は 15，30 及び 45 mg である。Ariad 社は臨床試験で，45 mg より低い開始用量を評価している。15 mg 錠 2 錠と 30 mg 錠 1 錠の生物学的同等性を検討するため，本 PK 試験を実施した。

本試験は，健康被験者を対象とする非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー試験であった。本試験は 2 回の投与期で構成され, 各投与期のポナチニブ投与の間に 10 日以上の休薬期間を設けた。各投与期に 30 mg 錠 1 錠又は 15 mg 錠 2 錠を無作為な順序で単回経口投与した。

各被験者の試験期間は約 6 週間であった。試験期間には，治験薬投与前 21 日以内のスクリーニング来院，及び 2 回の 5 日間（4 泊）の入院（治験薬投与の間に 10 日以上の休薬期間を設定）が含まれた。被験者は，最後の治験薬投与から 10～14 日後に安全性追跡調査のため来院した。

被験者は，各投与期の−1 日目に実施医療機関に入院した。1 日目にポナチニブを単回経口投与した。被験者は 4 日目の朝まで実施医療機関に入院し，72 時間の PK 解析用検体採取を完了した。いずれの投与でも，10 時間の絶食後の朝に 240 mL の室温の飲料水とともに治験薬を投与した。被験者は，各投与期のほぼ同時刻（±15 分）に治験薬を投与された。15 mg 錠 2 錠の投与では 5 分以内の間隔で 2 錠を投与した。最後の被験者の最終来院を本試験の終了と定義した。

ポナチニブ 30 mg（15 mg 錠 2 錠又は 30 mg 錠 1 錠）を投与したとき，いずれの投与方法でも平均血漿中ポナチニブ濃度は投与から約 6 時間後に C_{max} に到達した。PK パラメータは両投与で同程度であった。両投与の平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を普通軸（上図）及び片対数軸（下図）で図 2.7.1- 5 に示す。

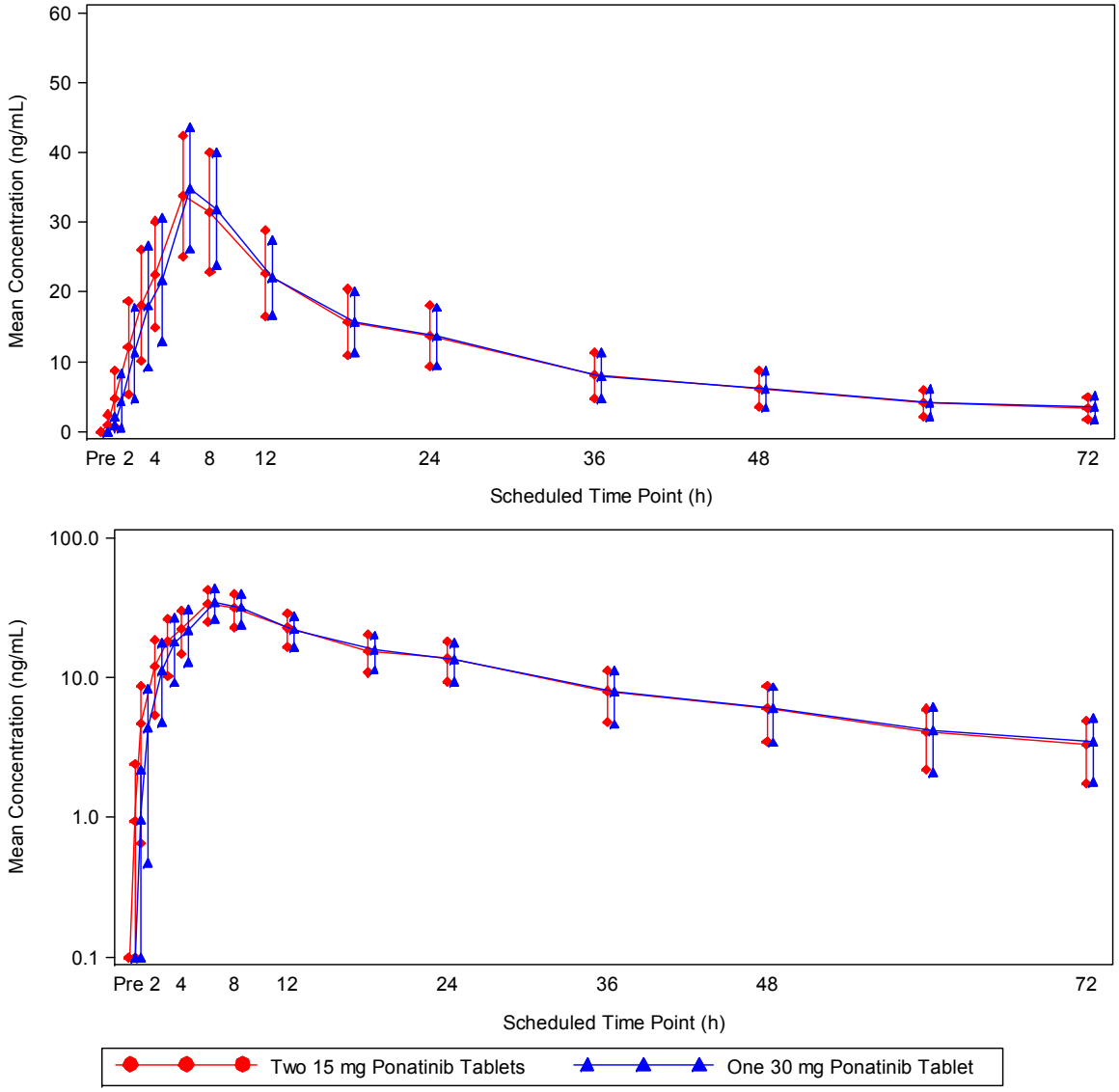


図 2.7.1- 5　　平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（PK 解析対象集団，AP24534-14-112 試験）

C_{max} の推定された幾何平均の比は 102.3%であり，その 90% CI は 98.1%～106.7%であった（表 2.7.1- 11）。AUC_{0-t} の推定された幾何平均の比は 100.4%であり，その 90% CI は 97.5%～103.4%であった。$AUC_{0-\infty}$の推定された幾何平均の比は 99.6%であり，90% CI は 96.0%～103.4%であった。これら 3 つのパラメータ（C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の推定された幾何平均の比の 90% CI が，2 種類の投与が生物学的に同等と判断する基準（80%～125%）内に完全に含まれたことから，30 mg 錠 1 錠と 15 mg 錠 2 錠を生物学的に同等と結論付けた。

全体として，本試験により，ポナチニブ 30 mg の 2 種類（30 mg 錠 1 錠及び 15 mg 錠 2 錠）の投与が生物学的に同等であることが示された。PK パラメータの要約を表 2.7.1- 12 に示す。

表 2.7.1- 11　　ポナチニブの C_{max}, AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較（PK 解析対象集団, AP24534-14-112 試験）

Parameter	Comparison	LS Mean/ Difference(SE)	Estimated Geometric Mean Ratio (%)	90% CI(Lower, Upper)
C_{max}	30 mg – 15 mg	0.023 (0.0246)	102.236	(98.143, 106.686)
AUC_{0-t}	30 mg – 15 mg	0.004 (0.0174)	100.398	(97.483, 103.400)
$AUC_{0-\infty}$	30 mg – 15 mg	-0.004 (0.0218)	99.604	(95.966, 103.381)

＜AP24534-14-112 CSR Tables 14.2.3, 14.2.5 and 14.2.6＞

LS = Least Square, SE = Standard Error, CI = Confidence Interval

Subjects 9009, 9027, 9045, and 9050 were excluded from this analysis as they did not receive both treatments. $AUC_{0-\infty}$ values for Subjects 9006, 9007, 9033, and 9035 were excluded from the statistical analysis because they did not have reliable $AUC_{0-\infty}$ values for both treatments.

表 2.7.1- 12　　ポナチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団, AP24534-14-112 試験）

Ponatinib Treatment	Statistics	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (h•ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h•ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Two 15 mg Tablets	N	32	32	32	28	28	28	28
	Mean (SD)	34.60 (8.9097)	--	791.6 (242.46)	892.9 (296.56)	23.78 (4.7148)	37.83 (13.895)	1291 (548.50)
	%CV	25.8	--	30.6	33.2	19.8	36.7	42.5
	Min – Max	17.5 – 53.9	4.00 – 12.00	399 – 1228	432 – 1455	14.1 – 33.2	20.6 – 69.5	632 – 2727
	Median	33.55	6.00	832.9	883.9	24.50	33.94	1172
	GeoMean	33.49	--	753.1	843.2	--	35.58	1196
One 30 mg Tablet	N	32	32	32	28	28	28	28
	Mean (SD)	35.36 (8.6867)	--	790.4 (237.04)	877.4 (281.02)	23.48 (4.2855)	38.31(14.274)	1270 (466.52)
	%CV	24.6	--	30.0	32.0	18.3	37.3	36.7
	Min – Max	18.5 – 52.7	6.00 – 8.00	380 – 1223	430 – 1450	15.9 – 32.5	20.7 – 69.8	732 – 2570
	Median	34.40	6.00	772.3	879.8	24.25	34.10	1091
	GeoMean	34.25	--	752.9	831.4	--	36.08	1201

＜AP24534-14-112 CSR Table 14.2.2＞

-- = Not applicable; N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; Min = Minimum; Max = Maximum; GeoMean = Geometric mean; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life

Note:　N = 28 for $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and V/F because Subjects 9006, 9007, 9033, and 9035 were excluded from summary statistics as AUC extrapolation to infinity was more than 20% of the total area for at least one of the two treatments.

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

有効性及び安全性を検討した第 II 相ピボタル試験（AP24534-10-201 試験）及び国内試験（AP24534-11-106 試験）並びにすべての臨床薬理試験［ADME 試験（AP24534-11-104 試験）を除く］で投与した製剤は，ポナチニブを 15 又は 45 mg（又は両方）含有する即放性フィルムコーティング錠のみであった。この 2 種類の錠剤（15 及び 45 mg）の重量は用量に比例し，原薬と添加物の比は同じである。健康被験者を対象とした AP24534-[redacted]-114 試験の結果，15 mg 及び 45 mg のフィルムコーティング錠の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1.1 項）。臨床開発計画中に，これらの錠剤の PK，有効性及び安全性を評価した。

食事の影響試験（AP24534-11-102 試験）1 試験を実施し，空腹時，標準高脂肪食摂取時及び標準低脂肪食摂取時のポナチニブの吸収特性を検討した。いずれの比較（低脂肪食摂取時と空腹時，高脂肪食摂取時と空腹時）でも，AUC 及び C_{max} のすべての推定された幾何平均の比の 90% CI の限界値が，食事の摂取がポナチニブ単回投与時のバイオアベイラビリティに対して臨床的に意味のある食事の影響がないと判断する基準（80%～125%）内であった。すなわち，ポナチニブは食事摂取の有無に関わらず投与することができる。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1- 13　　PK 解析を実施した生物薬剤学的特性検討試験の概要

Study Ref. No.	Study Objective	Study Design	Treatments (dose and formulation)	Patients/Subjects (No.)	Single Dose PK parameters			
					C_{max}[a] (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	AUC_{0-t}[a] (h•ng/mL)	$t_{1/2}$[a] (h)
AP24534-11-102	Food effect	Single dose cross over	45 mg: formulated tablet – fasted	Healthy subjects (22)	54.67	6	1203	24.4
			45 mg: formulated tablet – high fat meal	Healthy subjects (22)	51.52	6	1315	23.7
			45 mg: formulated tablet – low fat meal	Healthy subjects (22)	51.58	5	1175	24.5
AP24534-[redacted]-111	Bioequivalence	Single dose cross over	45 mg: formulated tablet; Lot A	Healthy subjects (24)	54.67	6	1243	21.4
			45 mg: formulated tablet; Lot B	Healthy subjects (22)	50.58	6	1121	22.0
AP24534-14-112	Bioequivalence	Single dose cross over	30 mg: Two 15 mg formulated tablets	Healthy subjects (34)	33.49	6	753	23.8[c]
			30 mg: One 30 mg formulated tablet	Healthy subjects (34)	34.25	6	753	23.5[c]
AP24534-[redacted]-114	Bioequivalence	Single dose cross over	45 mg: Three 15 mg formulated tablets	Healthy subjects (32)	55.77	6	1212	22.9
			45 mg: One 45 mg formulated tablet	Healthy subjects (32)	60.40	6	1306	21.4

a　geometric mean values reported
b　median value reports
c　arithemetic mean presented

表 2.7.1- 14　　ヒト血漿中ポナチニブ及び AP24567 の分析に用いた 080348VRM_ACM_R1 法（AP24534-07-101 試験）

Method:	080348VRM_ACM_R1
Analytical Standards:	AP24534 and AP24567
Internal Standards (IS):	AP024691 (AP24534-d4) and AP024693 (AP24567-d3)
Calibration Range:	0.100 to 50.0 ng/mL (A 20-fold dilution of a 800-ng/mL QC was validated, extending the range to 1000 ng/mL)
Regression Type:	Linear, weighted ($1/x^2$) for AP24534 and AP24567
Extraction Procedure:	AP24534, AP24567, and the IS were isolated from 100 µL of either K_3EDTA or K_2EDTA human plasma using a liquid-liquid extraction procedure.
HPLC Conditions:	Mobile Phase A: [redacted] Mobile Phase B: Flow Rate: HPLC Column: Column Temp:
Detection:	Sciex API 4000, Analyst (v 1.4), Turbo Ion Spray, Positive Ionization, Selected Reaction Monitoring
Intra- and Inter-assay Precision (CV) and Accuracy (RE) for K_3EDTA Human Plasma Validation:	CV (%) ≤9.6% for AP24534 ≤14.8% for AP24567 RE (%) -12.6 to 5.3% for AP24534 -14.5 to 11.3% for AP24567 (Intra-assay results from QC samples prepared at 0.1, 0.3, 12.5, 37.5, and 800 ng/mL in five precision and accuracy runs, and inter-assay results from QC samples in three precision and accuracy runs.)
Intra-assay Precision (CV) and Accuracy (RE) for K_2EDTA Human Plasma Partial Validation:	CV (%) ≤3.6% for AP24534 ≤5.1% for AP24567 RE (%)7 -2.0 to 3.6% for AP24534 1.5 to 5.6% for AP24567 (Intra-assay results from QC samples prepared at 0.3, 12.5, 37.5, and 800 ng/mL in one precision and accuracy run.)
Reproducibility of Sample Reinjection:	104 hours at room temperature
Stability:	

Room Temp. in Plasma	24 hours
Freeze/Thaw (-20 °C) in Plasma	5 cycles
Freeze/Thaw (-70 °C) in Plasma	5 cycles
Freezer (-20 °C) in Plasma (QC1 and QC3)	657 days
Freezer (-20 °C) in Plasma (20-fold Dil QC4)	138 days
Freezer (-20 °C) in Plasma (5-fold Dil QC4)	195 days
Freezer (-70 °C) in Plasma	657 days
Stock Solution (Room Temp.)	22 hours
Stock Solution (4 °C)	323 days
Working Solution (Room Temp.)	22 hours
Working Solution (4 °C)	226 days
Processed Sample Stability (Room Temp.)	168 hours

表 2.7.1- 15　　ヒト血漿中ポナチニブ及び AP24567 の分析に用いた 110316VRM_ACM 法（AP24534-11-102 試験，AP24534-11-103 試験，AP24534-11-104 試験）

Method:	110316VRM_ACM	
Analytical Standards:	AP24534 and AP24567	
Internal Standard (IS):	AP024691 (AP24534-d_4) and AP024693 (AP24567-d_3)	
Calibration Range:	AP24534: 0.5 to 250 ng/mL (A 5-fold dilution was validated, extending the range to 1250 ng/mL.) AP24567: 0.1 to 50 ng/mL (A 5-fold dilution was validated, extending the range to 250 ng/mL.)	
Regression Type:	Linear, weighted ($1/x^2$)	
Extraction Procedure:	The analytes and their IS were isolated from 150 µL of human plasma using a 96-well solid-phase extraction procedure.	
HPLC Conditions:	Mobile Phase A: [redacted] Mobile Phase B: [redacted] Flow Rate: [redacted] HPLC Column: [redacted]	
Detection:	SCIEX API 4000, Analyst (version 1.4.2), Turbo Ion Spray, Positive Ionization, Selected Reaction Monitoring	
QC Intra- and Inter-assay Precision (CV) and Accuracy (RE):	AP24534	AP24567
	CV (%) ≤9.4%	CV (%) ≤10.3%
	RE (%) -10.4% to 10.5%	RE (%) -13.8% to 6.3%
	(Intra- and inter-assay results from QC samples prepared at 0.5, 1.5, 75, and 200 ng/mL for AP24534 and 0.1, 0.3, 15, and 40 ng/mL for AP24567 analyzed in three accepted precision and accuracy runs.)	
Dilution QC Intra- and Inter-assay Precision (CV) and Accuracy (RE):	AP24534 CV (%) ≤4.3% RE (%) -0.8% to 8.0%	AP24567 CV (%) ≤4.0% RE (%) -7.5% to -2.0%
	(Intra- and inter-assay results from dilution QC samples prepared at 1000 (5-fold dilution) ng/mL for AP24534 and 200 (5-fold dilution) ng/mL for AP24567 analyzed in three accepted precision and accuracy runs.)	
Reproducibility of Sample Reinjection:	91 hours at room temperature	
Processed Sample Stability:	73 hours at room temperature	

Stability:	
Benchtop (Room Temp.) in Plasma	24 hours
Freeze/Thaw at -20 °C in Plasma	5 cycles
Freeze/Thaw at -70 °C in Plasma	5 cycles
Freezer at -20 °C in Plasma for AP24534	95 days
Freezer at -20 °C in Plasma for AP24567	95 days
Freezer at -70 °C in Plasma for AP24534	95 days
Freezer at -70 °C in Plasma for AP24567	95 days
Whole Blood (Room Temp.)	1 hour
Whole Blood (Ice Bath)	1 hour
AP24534 Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at Room Temp.	22 hours
AP24534 Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at 4 °C	327 days
AP24567 Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at Room Temp.	22 hours
AP24567 Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at 4 °C	323 days
Working Solution (50 µg/mL AP24534 in 50:50 acetonitrile/water) at Room Temp.	22 hours
Working Solution (50 µg/mL AP24534 in 50:50 acetonitrile/water) at 4 °C	97 days
Working Solution (10 µg/mL AP24567 in 50:50 acetonitrile/water) at Room Temp.	22 hours

表 2.7.1- 15　　ヒト血漿中ポナチニブ及び AP24567 の分析に用いた 110316VRM_ACM 法（AP24534-11-102 試験，AP24534-11-103 試験，AP24534-11-104 試験）（続き）

Working Solution (10 µg/mL AP24567 in 50:50 acetonitrile/water) at 4 °C	31 days
AP024691 IS Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at Room Temp.	22 hours
AP024691 IS Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at 4 °C	327 days
AP024693 IS Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at Room Temp.	22 hours
AP024693 IS Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at 4 °C	323 days
Working Solution (50 µg/mL AP24534 and 10 µg/mL AP24567 in 50:50 acetonitrile/water) at Room Temp.	22 hours
Working Solution (50 µg/mL AP24534 and 10 µg/mL AP24567 in 50:50 acetonitrile/water) at 4 °C	97 days
Working Solution (20 ng/mL AP024691 and AP024693 in 50:50 acetonitrile/water) at 4 °C	97 days

表 2.7.1- 16　　ヒト血漿中ポナチニブ及び AP24600 の分析に用いた 120081VRM_ACM_R1 法（AP24534-07-101 試験，AP24534-11-102 試験，AP24534-11-106 試験，AP24534-[redacted]-111 試験，AP24534-14-112 試験，AP24534-[redacted]-114 試験）

Method:	120081VRM_ACM_R1		
Analytical Standards:	AP24534 and AP24600		
Internal Standards (IS):	AP024691 (AP24534-d4) and AP030376 (AP24600-d6)		
Calibration Range:	0.5 to 250 ng/mL (a 5-fold dilution was validated, extending the range to 1250 ng/mL.)		
Regression Type:	Linear, weighted ($1/x^2$) for AP24534 and AP24600		
Extraction Procedure:	AP24534, AP24600, and their IS were isolated from 75 µL of K_3EDTA human plasma using a solid-phase extraction procedure.		
HPLC Conditions:	Mobile Phase A: Mobile Phase B: Flow Rate: HPLC Column: Column Temp:	[redacted]	
Detection:	Sciex API 4000, Analyst (v 1.4.2), Turbo Ion Spray, Positive Ionization, Selected Reaction Monitoring		
QC Intra- and Inter-assay Precision (CV) and Accuracy (RE):	AP24534 CV (%) RE (%) AP24600 CV (%) RE (%) (Results from QC samples prepared at 0.5, 1.5, 10, 75, and 200 ng/mL for AP24534 and AP24600 analyzed in three precision and accuracy runs.)	<u>Intra-assay</u> ≤4.1% -5.5 to 6.0% <u>Intra-assay</u> ≤6.0% -3.1 to 6.7%	<u>Inter-assay</u> ≤4.4% -3.5 to 1.3% <u>Inter-assay</u> ≤5.7% 0.0 to 2.3%
Dilution QC Intra- and Inter-assay Precision (CV) and Accuracy (RE):	AP24534 CV (%) RE (%) AP24600 CV (%) RE (%) [Results from dilution QC samples prepared at 500 ng/mL (5-fold dilution) for AP24534 and AP24600 analyzed in three precision and accuracy runs.]	<u>Intra-assay</u> ≤2.4% -9.6 to 2.0% Intra-assay ≤3.0% -3.0 to 3.6%	<u>Inter-assay</u> 5.5% -3.2% Inter-assay 3.8% 0.6%
Reinjection Reproducibility:	156 hours at room temperature for AP24534 and AP24600		
Processed Sample Stability:	166 hours at room temperature for AP24534 and AP24600		

Stability:	
Benchtop (Room Temp.) in Plasma	24 hours
Freeze/Thaw (-20 °C) in Plasma	5 cycles
AP24534 Freezer (-20 °C) in Plasma	722 days
AP24600 Freezer (-20 °C) in Plasma	905 days
Whole Blood (Room Temp.)	1 hour
Whole Blood (ice bath)	1 hour
AP24534 Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at Room Temp.	22 hours
AP24534 Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at 4 °C	327 days
AP24600 Stock Solution (1 mg/mL in DMSO) at Room Temp.	24 hours
AP24600 Stock Solution (1 mg/mL in DMSO) at 4 °C	56 days

表 2.7.1- 16　　ヒト血漿中ポナチニブ及び AP24600 の分析に用いた 120081VRM_ACM_R1 法（AP24534-07-101 試験，AP24534-11-102 試験，AP24534-11-106 試験，AP24534-[redacted]-111 試験，AP24534-14-112 試験，AP24534-[redacted]-114 試験）（続き）

AP24534 and AP24600 Working Solution (10 µg/mL in 50:50 acetonitrile/water) at Room Temp.	24 hours
AP24534 and AP24600 Working Solution (10 µg/mL in 50:50 acetonitrile/water) at 4 °C	25 days
AP024691 IS Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at Room Temp.	22 hours
AP024691 IS Stock Solution (1 mg/mL in methanol) at 4 °C	327 days
AP030376 IS Stock Solution (1 mg/mL in DMSO) at Toom Temp.	24 hours
AP030376 IS Stock Solution (1 mg/mL in DMSO) at 4 °C	56 days
AP024691 and AP030376 IS Working Solution (4 ng/mL AP024691 and 80 ng/mL AP030376 in 50:50 acetonitrile/water) at Room Temp	24 hours
AP024691 and AP030376 IS Working Solution (4 ng/mL AP024691 and 80 ng/mL AP030376 in 50:50 acetonitrile/water) at 4 °C	25 days

アイクルシグ錠 15 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.2 臨床薬理試験 6

2.7.2.1 背景及び概観 6

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 6

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観 7

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いたポナチニブの *in vitro* 試験 10

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白及び赤血球に対する結合 10

2.7.2.2.1.2 ヒトエステラーゼに対するポナチニブの基質性 10

2.7.2.2.1.3 CYP 介在性薬物相互作用におけるポナチニブの基質性 10

2.7.2.2.1.4 ポナチニブによる CYP 介在性薬物相互作用 11

2.7.2.2.1.5 ヒト薬物トランスポーターに対するポナチニブの基質性又は阻害作用 12

2.7.2.2.2 ポナチニブの臨床試験 13

2.7.2.2.3 血液悪性腫瘍患者を対象とした試験 16

2.7.2.2.3.1 日本人患者を対象とした第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験） 16

2.7.2.2.3.2 外国人患者を対象とした第 I 相試験（AP24534-07-101 試験） 21

2.7.2.2.4 健康被験者を対象とした試験 32

2.7.2.2.4.1 ^{14}C-ADME/マスバランス試験 32

2.7.2.2.4.2 ポナチニブの薬物相互作用を検討する臨床試験 35

2.7.2.2.5 特別な集団を対象とした臨床試験 47

2.7.2.2.5.1 肝機能障害のある被験者を対象とした試験 47

2.7.2.2.6 薬力学 50

2.7.2.2.6.1 BCR-ABL の基質である CRKL のリン酸化（pCRKL） 50

2.7.2.2.6.2 AP24534-07-101 試験における心再分極に対するポナチニブの影響の検討 52

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 58

2.7.2.3.1 日本人患者と外国人患者におけるポナチニブの薬物動態の比較 58

2.7.2.3.2 ヒトにおけるポナチニブの薬物動態の概略 63

2.7.2.3.2.1 吸収 63

2.7.2.3.2.2 分布 64

2.7.2.3.2.3 代謝 64

2.7.2.3.2.4 排泄 66

2.7.2.3.3 母集団薬物動態（PK）解析 66
2.7.2.3.3.1 初回の母集団 PK 解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 66
2.7.2.3.3.2 最新の母集団 PK 解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 68
2.7.2.3.3.3 ポナチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性要因 71
2.7.2.3.3.4 ポナチニブの薬物動態に影響を及ぼす外因性要因（食事及び薬剤） 77
2.7.2.3.3.5 その他の薬物相互作用試験：ポナチニブが他の薬剤に及ぼす影響 79
2.7.2.3.3.6 特別な患者集団 80
2.7.2.4 参考文献 82

略号一覧

略号	省略していない表現
ADME	absorption，distribution，metabolism and excretion，吸収・分布・代謝・排泄
ALT	alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance，分散分析
AST	aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve，濃度時間曲線下面積
BCR	breakpoint cluster region
BCR-ABL	breakpoint cluster region-abelson complex
BCRP	breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白質
BCS	biopharmaceutics classification system
BMI	body mass index，体格指数
BNPP	bis (p-nitrophenyl) phosphate
BSEP	bile salt export pump，胆汁酸塩輸送ポンプ
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use，ヒト用医薬品委員会
C_{24}	concentration 24 h postdose，24 時間後の血中濃度
CI	confidence interval，信頼区間
CL/F	apparent clearance，見かけのクリアランス
CL_{ss}/F	steady state apparent clearance，定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	maximum (observed plasma) concentration，最高血（漿）中濃度
CML	chronic myelogenous leukemia，慢性骨髄性白血病
CRKL	Crk-like protein
CSR	clinical study report，治験総括報告書
CV	coefficient of variation，変動係数
CYP	cytochrome P450，チトクロム P450
FDA	United States Food and Drug Administration，米国食品医薬品局
HR	heart rate，心拍数
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
K_i	inhibition constant，阻害定数
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry，液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
MDR1	multidrug resistance 1，多剤耐性蛋白質 1
mRNA	messenger ribonucleic acid，メッセンジャーリボ核酸
OAT	organic anion transporter，有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporting polypeptide，有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter，有機カチオン輸送体
P_{app}	apparent permeability，見かけの透過係数

PBMC	peripheral blood mononuclear cell，末梢血単核細胞
PBPK	physiologically based pharmacokinetic，生理学的薬物動態
pCRKL	phosphorylated CRKL，リン酸化 CRKL
PD	Pharmacodynamic(s)，薬力学
P-gp	P-glycoprotein，P 糖蛋白質
Ph+ ALL	philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
PK	pharmacokinetic(s)，薬物動態
PPI	proton pump inhibitor，プロトンポンプ阻害薬
QTc	heart rate-corrected QT interval (calculated)，心拍数補正 QT 間隔（計算値）
QTcB	QT interval corrected (Bazett)，補正 QT 間隔（Bazett 法）
QTcF	QT interval corrected (Fridericia)，補正 QT 間隔（Fridericia 法）
rhCYP	recombinant human cytochrome P450，遺伝子組み換えヒト CYP
SD	standard deviation，標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life，消失半減期
TCAM	transit compartment absorption model，トランジットコンパートメント吸収モデル
TKI	tyrosine kinase inhibitor，チロシンキナーゼ阻害薬
T_{max}	time to maximum (observed plasma) concentration，最高血（漿）中濃度到達時間
ULN	upper limit normal，基準値上限
USP	United States Pharmacopoeia，米国薬局方
V/F	apparent volume of distribution，見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

ポナチニブ（AP24534）は新規の経口投与可能なチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。ポナチニブが主たる標的とする breakpoint cluster region-Abelson complex（BCR-ABL）は，慢性骨髄性白血病（CML）及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ ALL）の発症原因となる異常なチロシンキナーゼである。BCR-ABL は，22 番染色体の切断点クラスター領域（BCR）と 9 番染色体の c-abl 癌原遺伝子（ABL）が再構成して形成される融合遺伝子に発現する。ポナチニブは，非常に高い有効性と広範な特異性を有する BCR-ABL 酵素活性阻害薬として，コンピュータを用いた，蛋白質の立体構造情報に基づく Ariad 社の医薬品設計プラットフォームにより設計された。ポナチニブは，野生型 BCR-ABL だけではなく，有効な治療法のない T315I 変異も含め，既存の TKI 治療に抵抗性の変異をもつ BCR-ABL アイソフォームも標的とするように開発された。すなわち，ポナチニブは，野生型 BCR-ABL 及び変異型 BCR-ABL に対し広範なスペクトルで阻害作用を示す BCR-ABL 阻害薬である。

原薬（ポナチニブ塩酸塩）は，有効成分であるポナチニブ遊離塩基の一塩酸塩である（図 2.7.2-1）。ポナチニブ塩酸塩及びポナチニブ遊離塩基の分子量は，それぞれ 569.02 及び 532.56 g/mol である。

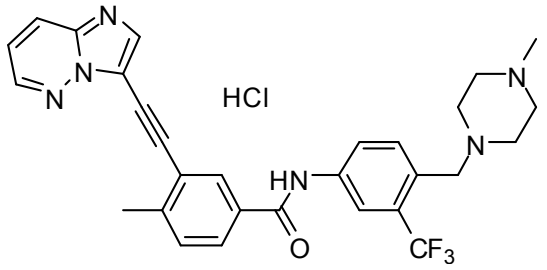


図 2.7.2-1　　ポナチニブ塩酸塩の構造

米国薬局方（USP）に準じて，pH 1.2～7.5 の水性緩衝液を用いて，ポナチニブ塩酸塩の溶解性を検討した。ポナチニブ塩酸塩は pH 1.7 未満の水溶液に極めて溶けやすく，pH 1.7～2.7 の水溶液に溶けにくく，pH 2.7 を超える水溶液に溶けない。

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ポナチニブの Caco-2 細胞における見かけの透過係数（P_{app}）の平均値は，頂端膜側から基底膜側（A-to-B）への輸送方向で 4.5×10^{-6} cm/sec であり，ポナチニブは透過性の高い化合物であると考えられる。また，efflux ratio（P_{app}B-to-A/P_{app}A-to-B）は 2.0 未満であり，排出速度（rate of efflux）は低かった（Ariad 社報告 11ARIAP5R1：添付資料番号 5.3.2.3-1）。ポナチニブ塩酸塩は pH 2.7 を超える水溶液に不溶性であったことから，「低溶解性（low solubility）」化合物と考えられる。Caco-2 細胞での輸送に基づき高透過性と判定されたことと合わせて，ポナチニブは BCS（biopharmaceutics classification system）クラス II 化合物に分類される。

In vitro におけるポナチニブの血漿蛋白結合率は，ヒト血漿で 99.92%と高く，188～5633 nmol/L

の範囲では濃度に依存しなかった。*In vitro* で，血漿蛋白結合率の高い他の薬剤（イブプロフェン，ニフェジピン，プロプラノロール，サリチル酸及びワルファリン）は，血漿蛋白結合部位からポナチニブを遊離させなかった。ヒトでは，ポナチニブの血液/血漿分配比は 0.96 であった。ポナチニブは，ヒト血液中で赤血球と血漿に均等に分布し，赤血球への選択的な移行性は認められなかった（Ariad 社報告 ARP053：添付資料番号 5.3.2.1-1）。

チトクロム P450（CYP）を介したポナチニブの代謝に関する *in vitro* 試験の結果，ポナチニブは CYP3A4 により代謝され，これよりも程度は低いものの，CYP2D6，CYP2C8 及び CYP3A5 でも代謝される。さらに *in vivo* でポナチニブはアミド加水分解され，AP24600（酸）及び AP24592（アニリン）に代謝される。*In vitro* で，ポナチニブは可逆的，時間依存的又は代謝依存的に CYP を阻害せず，治療用量でポナチニブが CYP を阻害するリスクは低い。培養ヒト肝細胞にポナチニブを 10 µmol/L までの濃度で添加したとき，CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A4/5 を誘導しなかった。ポナチニブは，排出トランスポーターである P 糖蛋白質（P-gp）及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質ではない。ポナチニブは，P-gp 及び BCRP を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 0.491 及び 0.013 µmol/L である。さらにポナチニブは，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機カチオン輸送体（OCT）1，有機アニオン輸送体（OAT）1，OAT3，OCT2 及び胆汁酸塩輸送ポンプ（BSEP）の基質ではない。ポナチニブは，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1 及び OAT3 の阻害薬ではない。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観

ポナチニブの臨床薬理試験の目的は，対象患者集団における本剤の薬物動態（PK）特性を明らかにすること，並びに健康被験者及び癌患者の PK に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を検討することであった。ポナチニブの臨床薬理に関連するヒト生体試料を用いた一連の *in vitro* 試験のほか，PK プロファイルを評価するための試験として，外国人患者及び日本人患者を対象とした単独投与の第 I 相試験 2 試験（AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験）並びに健康被験者又は肝機能障害患者（すべて外国人）を対象とした臨床薬理試験 6 試験（表 2.7.2-1）を実施した。これらの結果は，日本でポナチニブの承認申請をするための根拠データであり，添付文書に記載したポナチニブの安全かつ有効な用法・用量を裏付けるためのデータである。

表 2.7.2-1　　健康被験者及び血液悪性腫瘍患者を対象とした PK プロファイルを評価するための試験及び臨床薬理試験

試験 （実施状況）	デザイン	種類	対象	製剤	ポナチニブ投与量	組入れ被験者数
AP24534-11-106 (PK，完了)	ダサチニブ又はニロチニブが無効な CML 又は TKI による前治療が無効な Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とした，第 I/II 相，多施設共同，非盲検試験	単回投与/反復投与	進行性又は難治性の血液悪性腫瘍患者	錠剤	15[a]，30 及び 45 mg	35
AP24534-07-101 (PK，完了)	難治性又は進行性の CML 及び他の血液悪性腫瘍患者を対象とした，安全性，忍容性及び経口投与による AP24534 の最大耐量を評価する第 I 相, 用量漸増試験	単回投与/反復投与	進行性又は難治性の血液悪性腫瘍患者	カプセル剤及び錠剤	2～60 mg	81
AP24534-11-102 （完了）	健康被験者を対象とした，ポナチニブ単回経口投与の相対的バイオアベイラビリティ及び PK に対する高脂肪食及び低脂肪食の影響を評価する非盲検，無作為化，単回投与，3 期クロスオーバー試験	単回投与	健康被験者	錠剤	45 mg	24
AP24534-11-103 （完了）	健康被験者を対象とした，ケトコナゾール反復投与時にポナチニブを単回経口投与したときの薬物動態学的相互作用を検討する非盲検，無作為化，単回投与, 2 期クロスオーバー試験	単回投与	健康被験者	錠剤	15 mg	24
AP24534-11-104 （完了）	健康な男性被験者を対象とした，[^{14}C]ポナチニブ単回経口投与後の吸収，代謝及び排泄を検討した第 I 相，非盲検，マスバランス試験	単回投与	健康被験者	カプセル剤	45 mg	6

表 2.7.2-1　　健康被験者及び血液悪性腫瘍患者を対象とした PK プロファイルを評価するための試験及び臨床薬理試験（続き）

試験（実施状況）	デザイン	種類	対象	製剤	ポナチニブ投与量	組入れ被験者数
AP24534-12-107（完了）	健康被験者を対象とした，ポナチニブ（BCR-ABL TKI）とリファンピシンを併用投与したときの PK に対する影響を評価する入院/外来による非盲検，非無作為化試験	単回投与	健康被験者	錠剤	45 mg	20
AP24534-12-108（完了）	健康被験者を対象とした，ポナチニブとランソプラゾール反復投与を併用したときの PK に対する影響を評価する臨床試験	単回投与	健康被験者	錠剤	45 mg	20
AP24534-[redacted]-109（完了）	慢性肝機能障害患者及び背景がマッチする健康被験者を対象とした，ポナチニブの PK 及び安全性の評価試験	単回投与	慢性肝機能障害患者及び健康被験者	錠剤	30 mg	24

a　15 mg を 7 日間投与し（単回投与及び反復投与時の PK を評価するため），8 日目に 45 mg に増量

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いたポナチニブの *in vitro* 試験

一連の *in vitro* 試験を実施し，血漿蛋白及び赤血球に対するポナチニブの結合能，代謝に寄与する酵素，並びに主なヒト CYP 酵素，薬剤の分布，代謝及び排泄に関与することが多いヒト薬物トランスポーターに対し，ポナチニブが基質，阻害物質又は誘導物質として薬物相互作用を引き起こす可能性を検討した。これらの *in vitro* 試験は，ヒト全血及び血漿，並びに個々の遺伝子組み換えヒト CYP（rhCYP）酵素，遺伝子組み換えエステラーゼ，肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて実施した。

2.7.2.2.1.1　血漿蛋白及び赤血球に対する結合

In vitro におけるポナチニブの血漿蛋白結合率は 99.92%と高く，188～5633 nmol/L の範囲では濃度に依存しなかった。*In vitro* では，蛋白結合率が高い他の薬物（イブプロフェン，ニフェジピン，プロプラノロール，サリチル酸及びワルファリン）は，血漿蛋白結合部位からポナチニブを遊離させなかった。ヒト血液中のポナチニブの血液/血漿分配比は 0.96 であった。ポナチニブは，ヒト血液中で赤血球と血漿に均等に分布し，赤血球への選択的な移行性を示さなかった（Ariad 社報告 ARP053：添付資料番号 4.2.2.3-01.に示し，2.6.4「薬物動態試験の概要文」の 2.6.4.4.1 項及び 2.6.4.4.2 項に要約した）。ヒト血中の主要代謝物である AP24600 も，*in vitro* でヒト血漿蛋白に対する高い結合率（93.5%）を示した（Ariad 社報告 ARP312：添付資料番号 4.2.2.3-03）。

2.7.2.2.1.2　ヒトエステラーゼに対するポナチニブの基質性

非臨床及びヒトの代謝に関する検討結果から，ポナチニブは酵素によりアミド結合が加水分解され，酸［AP24600（M16）］及びアニリン［AP24592（M19）］に代謝されることが確認された。AP24600 は薬理学的に非活性である。AP24600 は肝ミクロソーム及び肝細胞とのインキュベーションで形成された代謝物ではなく，遺伝子組み換えヒトカルボキシエステラーゼ 1 及び 2 とポナチニブのインキュベーションでも AP24600 はみられなかった。AP24600 はヒト血漿において主要な代謝物であった（Ariad 社報告 ARP257：添付資料番号 4.2.2.4-07 及び ARP258：添付資料番号 4.2.2.4-01 に示し，2.6.4「薬物動態試験の概要文」に要約した）。

In vivo でのヒトにおけるポナチニブの代謝は，CYP による酸化的代謝の後，大部分は酸及びアニリン代謝物に変換された。エステラーゼは遍在的であるため，エステラーゼ阻害により血漿中ポナチニブ濃度が上昇する可能性は低いと考えられた。実際にラットでは，bis (p-nitrophenyl) phosphate（BNPP）によるエステラーゼの阻害により AP24600 の生成が 77.4%減少したが，ポナチニブ経口投与後の血漿中濃度を上昇させなかった。

2.7.2.2.1.3　CYP 介在性薬物相互作用におけるポナチニブの基質性

ポナチニブを，20 pmol/mL の各 rhCYP 酵素（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5 及び CYP2C9）及び 5～10 µmol/L の基質（初期濃度）とインキュベーションした。ポナチニブは，CYP3A4，CYP3A5，CYP2C8 及び CYP2D6 を除く全酵素とのインキュベーションで安定であった。CYP3A4/5 と 60 分間インキュベーションしたとき，ポナチニブの約 55%が代謝物

AP24567（30%），AP24734（24%）及びモノオキシ体（2%）に代謝された。ヒト組み換え CYP3A4/5 によるポナチニブの代謝は，肝ミクロソーム及び肝細胞による代謝と質的に同一であった。試験の結果，CYP 特異的阻害薬及びモノクローナル抗体によってポナチニブの代謝が選択的に阻害されたことから，ポナチニブの主要な代謝酵素は CYP3A4 であり，これよりも程度は低いものの，CYP2D6，CYP2C8 及び CYP3A5 によっても代謝されることが明らかとなった。

2.7.2.2.1.4　ポナチニブによる CYP 介在性薬物相互作用

(1)　ポナチニブの CYP 阻害を介した薬物相互作用

ポナチニブの CYP 酵素に対する阻害定数（Ki）を決定し，かつポナチニブの阻害作用が代謝依存性又は時間依存性であるかを検討するために，*in vitro* 試験を実施した。種々濃度のポナチニブの存在下に，ヒト肝ミクロソームと CYP 特異的基質をインキュベーションした。CYP 特異的基質の代謝物を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により定量した。ポナチニブの存在下及び非存在下（対照）でインキュベーションしたときに生成された物質量から算出した各 CYP 酵素の 50%阻害濃度（IC_{50}）を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-2　　ヒト肝ミクロソームにおけるポナチニブの CYP 阻害作用

CYP isozyme	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4/5[a]	3A4/5[b]
IC_{50} (μmol/L)	13.3	5.6	6.1	10.8	5.2	11.6	8.3	13.6

CYP = cytochrome P450

a　Testosterone 6β-hydroxylation

b　Midazolam 1'-hydroxylation

いずれの CYP 酵素も，可逆的阻害における K_i 値（$IC_{50}/2$）は 2.6～6.8 μmol/L の範囲内であった。阻害薬の最高血中濃度（C_{max}）/K_i 比が 0.1 未満（C_{max} が K_i の 0.1 倍より低い）では，薬物相互作用が生じる可能性が非常に低いと考えられる［米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス文書「Guidance for Industry Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling‐ Recommendations - Draft Guidance, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2012」］。また，欧州医薬品委員会［ヒト用医薬品委員会（CHMP）］の 2012 年 6 月 21 日付け「Guideline on the investigation of drug interactions（CPMP/EWP/560/95/Rev. 1）」によると，Ki 値が非結合型薬物濃度の 50 倍を上回る場合，薬物相互作用の可能性は低いと判断される。ポナチニブ 45 mg をヒトに投与したとき，定常状態での血漿中ポナチニブ濃度は 0.145 μmol/L［77.4 ng/mL（AP24534-07-101 試験 CSR：添付資料番号 5.3.5.2-2）］であり，最低 Ki 値 2.6 μmol/L の 18 分の 1 であった。さらに，非結合型ポナチニブのヒトにおける $C_{max,ss}$ は 0.000116 μmol/L であり，最低 Ki 値 2.6 μmol/L の 22,400 分の 1 であった。これらの結果から，*in vivo* においてポナチニブが CYP 酵素を阻害するリスクは低く，*in vivo* での薬物相互作用試験は不要であると考えられた。ポナチニブは時間依存的又は代謝依存的な CYP 酵素阻害薬ではなかった。また，7 種類の各 CYP 酵素に対する代謝物 AP24600 の IC_{50} 値はいずれも 100 μmol/L を超えたことから，主に循環型で薬理学的に不活性な代謝物である AP24600 の CYP 酵素阻害により薬物相互作用が生じる可能性は非常に低いと考えられた。

(2) ポナチニブの CYP 及び MDR1 誘導を介した薬物相互作用

ポナチニブは，臨床的に意味のある濃度（0.2 µmol/L 以下）で CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 若しくは MDR1 の活性又はメッセンジャーリボ核酸（mRNA）を誘導しなかった。これよりも高濃度（0.6 µmol/L 以上）では，CYP2B6 活性及び CYP3A4/5 活性は平均して 2 倍未満（それぞれ 1.54 倍まで及び 1.63 倍まで）上昇し，CYP1A2 活性はやや大きく（3.86 倍まで）上昇した。しかし，検討した最高濃度の 2 µmol/L でも，ポナチニブにより誘導された CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 活性の平均値は，各陽性コントロールにより誘導された酵素活性のそれぞれ 10.8%，4.47%及び 10.6%であった。2 µmol/L までの濃度で，ポナチニブは MDR1 の mRNA をほとんど又は全く変化させなかった（2 倍未満の上昇）。

In vitro の追加試験で，凍結保存標本の培養ヒト肝細胞を用いて，同一の方法で，ポナチニブ（10 µmol/L まで）の CYP 酵素誘導作用を検討した。10 µmol/L までのポナチニブを培養ヒト肝細胞に添加したとき，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 活性を誘導しなかったが（2 倍未満の上昇又は陽性コントロールの 20%未満），CYP3A4/5 活性の濃度依存的な低下がみられた。同様に，10 µmol/L までのポナチニブでは，CYP1A2 の mRNA を誘導せず，3 種類中 2 種類の培養肝細胞で CYP1A2 の mRNA が 2 µmol/L を超える濃度で低下した。同様に，3 種類中 2 種類の培養肝細胞で CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA が 2 µmol/L を超える濃度で一貫して低下した。この低下は，5 µmol/L 以上のポナチニブでみられた形態学的変化と一致した。予備的な膜機能評価を実施したところ，10 µmol/L 以下のポナチニブで乳酸脱水素酵素の漏出は 20%未満であった。2 µmol/L のポナチニブで，CYP3A4 の mRNA が 2 倍をわずかに上回る上昇を示したが，上昇率は，陽性コントロールであるリファンピシンの 15%未満であった。全体として，初代ヒト培養肝細胞では，ポナチニブは 5 µmol/L までの濃度で CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A4 の発現を誘導しなかった。すなわち，臨床的に意味のある濃度では，ポナチニブは CYP 酵素を誘導する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2.1.5 ヒト薬物トランスポーターに対するポナチニブの基質性又は阻害作用

P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3，並びに OCT1 に対するポナチニブの基質性及び阻害作用を検討した。また，BSEP，OAT1 及び OAT3，並びに OCT2 に対するポナチニブの阻害作用も検討した。その結果，ポナチニブは Caco-2 細胞の排出トランスポーターP-gp 及び BCRP の基質でないことが示された。さらに，ポナチニブ（0.5～5 µmol/L）の P_{app} は約 4.5×10^{-6} cm/sec であり，経口投与時の吸収性が良好であることが示された。OATP1B1，OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK 細胞でのポナチニブ（2 µmol/L まで）の取り込みはベクター対照細胞とほぼ同一であった。したがって，ポナチニブはこれらのトランスポーターの基質ではない。

ポナチニブは P-gp 及び BCRP に対して濃度依存的な阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ 0.491 及び 0.013 µmol/L であった。そのため，ポナチニブは，併用投与した P-gp 又は BCRP の基質の血漿中濃度を増加させる可能性が考えられた。ポナチニブは BSEP に対して濃度依存的に阻害作用を示し，その IC_{50} は 31.5 µmol/L であった。ポナチニブ（2 µmol/L）は OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1 又は OAT3 を阻害しなかった。

2.7.2.2.2　　ポナチニブの臨床試験

PK パラメータの要約を試験別及び対象集団別（日本人患者，外国人患者，健康被験者）に表 2.7.2-3 に示す（詳細は，後述の個々の試験の要約を参照）。

表 2.7.2-3　　ポナチニブの PK パラメータ（幾何平均）の試験別及び対象集団別の要約

試験	対象集団	単回投与/反復投与 [PK 採血時間]	投与量 (mg)	N	投与条件	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$[b] (h•ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$T_{1/2}$[d] (h)
AP24534-11-106	日本人患者	単回投与 (C1D1) [0-24 h]	15	3	空腹時又は食後	4.00	22.84	316.29	ND	ND	ND
			30	6		6.75	30.42	477.07			
			45	6		5.00	86.43	1333			
		反復投与 (C2D1) [0-24 h]	15[c]	3	空腹時又は食後	4.00	44.18	805.82	18.62	ND	ND
			30	5		4.20	53.42	963.42	31.12		
			45	6		4.05	110.7	1675.8	26.84		
AP24534-07-101	外国人患者	単回投与 (C1D1) [0-24 h]	2	3	空腹時（軽食摂取 2 時間後に投与し，投与後 2 時間は絶食）	4.0	1.041	16.923[e]	ND	ND	ND
			4	6		4.0	1.975	29.799			
			8	7		4.0	6.108	94.837			
			15	8		4.0	14.96	220.16[f]			
			30	7		6.0	26.98	409.54			
			45	31		6.0	52.62	801.39[g]			
			60	19		4.0	78.14	1169.3[h]			
		反復投与 (C2D1) [0-48 h]	2	2	空腹時（軽食摂取 2 時間後に投与し，投与後 2 時間は絶食）	5.0	2.461	47.69	41.89	2171	35.9
			4	6		4.1	5.702	97.9[i]	40.91[i]	2038[i]	35.3[i]
			8	6		6.0	14.59	290.9	27.51	1679	45.6
			15	8		4.0	25.82	451.8	33.22	1410	30.6
			30	9		4.0	64.59	1080[j]	27.76[j]	926.6[j]	23.9[j]
			45	21		4.8	77.41	1296[k]	34.71[k]	1101[k]	24.4[k]
			60	9		4.0	97.51	1521	39.43	1123	20.5
AP24534-11-102	健康被験者	単回投与 [0-96 h]	45	22	空腹時	6.00	54.67	1203	35.36	1242	24.60
			45	22	低脂肪食	5.00	51.58	1175	36.16	1278	24.74
			45	22	高脂肪食	6.00	51.52	1315	32.34	1104	23.92

表 2.7.2-3　　ポナチニブの PK パラメータ（幾何平均）の試験別及び対象集団別の要約（続き）

試験	対象集団	単回投与/反復投与 [PK 採血時間]	投与量 (mg)	N	投与条件	T_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$[b] (h•ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$T_{1/2}$[d] (h)
AP24534-11-103	健康被験者	単回投与 [0-96 h]	15	22	ポナチニブ単独	6.00	16.08	413.5	31.76	1604	35.26
			15	22	ケトコナゾール併用	6.00	23.59	700.7[l]	19.10[l]	1001[l]	37.42[m]
AP24534-11-104	健康被験者	単回投与 [0-168 h]	45	6	[^{14}C]ポナチニブ	5.00	58.37	1861	23.76	1255	38.14
AP24534-12-107	健康被験者	単回投与 [0-72 h]	45	19	ポナチニブ単独	6.000	53.96	1182	33.05	1269	26.955
			45	19	リファンピシン併用	6.000	31.29	479.5	88.22	2445	19.620
AP24534-12-108	健康被験者	単回投与 [0-72 h]	45	18	ポナチニブ単独	5.000	53.96	1089	36.82	1257	23.955
			45	18	ランソプラゾール併用	6.000	40.67	1010	39.01	1317	23.964
AP24534-[redacted]-109	慢性肝機能障害患者及び健康被験者	単回投与 [0-96 h]	30	6	CP - A	6.000	43.83	1331	21.43	1322	43.414
			30	6	CP - B	5.000	25.22	891.8	29.05	1932	46.975
			30	4	CP - C	3.000	25.80	771.8	33. 13	2097	44.147
			30	8	健康被験者	5.000	41.10	1001	26.31	1351	36.367

C1D1 = サイクル 1 の 1 日目，C2D1 = サイクル 2 の 1 日目，CL/F = 見かけのクリアランス（バイオアベイラビリティで未調整），V_z/F = 見かけの分布容積（バイオアベイラビリティで未調整），$t_{1/2}$ = 消失半減期，ND = 算出せず，CP = Child-Pugh 分類

a：中央値、b：試験毎に規定した PK 評価のための検体採取期間の $AUC_{(0-t)}$ を算出（採血期間の単回投与/反復投与時の PK 採血カラムを参照のこと）

c：サイクル 1 の 8 日目の 15 mg コホートの反復投与時の PK、d：平均値、e：n = 2、f：n = 7、g：n = 28、h：n = 18、i：n = 5、j：n = 8、k：n = 20、l：n = 19、m：n = 21

2.7.2.2.3　血液悪性腫瘍患者を対象とした試験

2.7.2.2.3.1　日本人患者を対象とした第 I/II 相試験（AP24534-11-106 試験）

AP24534-11-106 試験は，ダサチニブ又はニロチニブが抵抗性又は不耐容の CML，又は TKI による前治療が無効な Ph+ ALL を有する日本人患者を対象とした，ポナチニブの第 I/II 相，多施設共同，非盲検試験である。本試験は第 I 相部分とその後の第 II 相部分の 2 部で構成された。第 I 相部分は，非盲検，用量漸増試験であり，30 及び 45 mg の 2 用量のコホートで，28 日間を 1 サイクルとして投与した。日本人患者におけるこれらの用量の安全性の確認と PK を検討するため，各コホートに 6 例以上を組み入れた。第 II 相部分では，低用量の PK データを含めた 3 つの用量レベルの用量比例性を検討するため，3 例を 15 mg に追加で組み入れ，ポナチニブ 15 mg を 7 日間投与した。

各被験者について，血漿中ポナチニブ（親化合物）及び AP24600（薬理学的に不活性であるが，主要なヒト血中代謝物）の PK プロファイルを検討した。PK 評価のための採血は，サイクル 1 の 1 日目の初回投与時及び定常状態時のそれぞれ投与前，投与 0.5，1，2，4，6，8，24 時間後に行った。30 mg 投与及び 45 mg 投与ではサイクル 2 の 1 日目，15 mg 投与ではサイクル 1 の 8 日目に定常状態における採血を行った。サイクル 1 の 8，15 及び 22 日目の投与前に，追加でトラフ濃度を測定した。サイクル 1 の 8 日目の PK 解析用検体の採取後，15 mg 投与の PK 解析対象である 3 例は，第 II 相試験の推奨用量である 45 mg への増量を可能とした。単回経口投与（サイクル 1 の 1 日目）及び定常状態（サイクル 2 の 1 日目）における平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を用量別（15，30 及び 45 mg）に，それぞれ図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3 に示す。

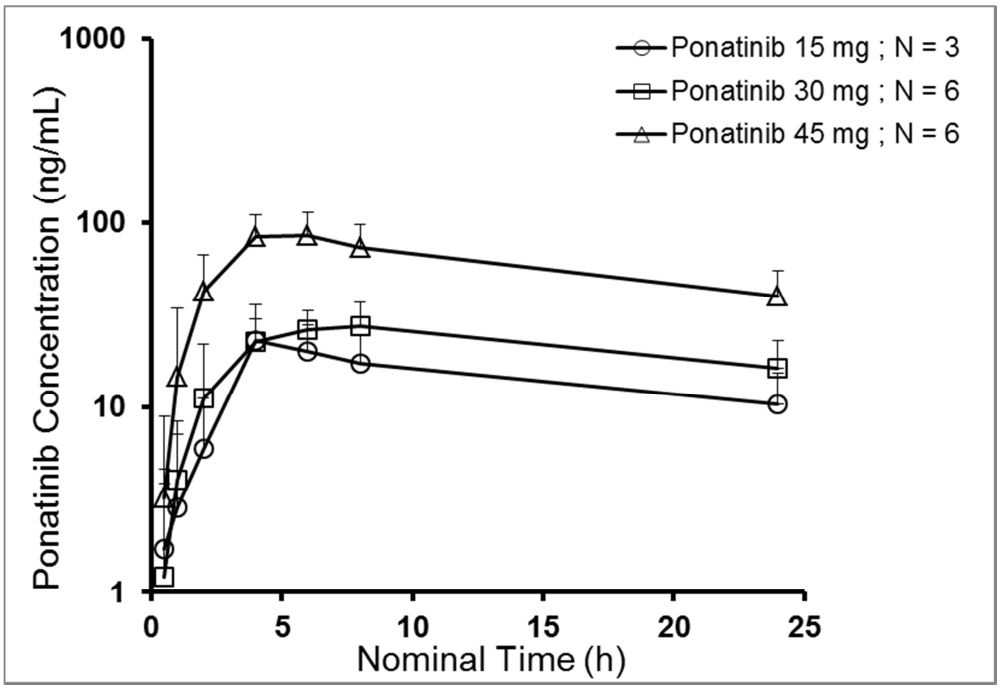


図 2.7.2-2　　サイクル 1 の 1 日目のポナチニブ用量別の平均（+SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-11-106 試験）

＜ARIAD PON 03. Data extraction date: [redacted].＞

N=number of patients; SD = standard deviation.

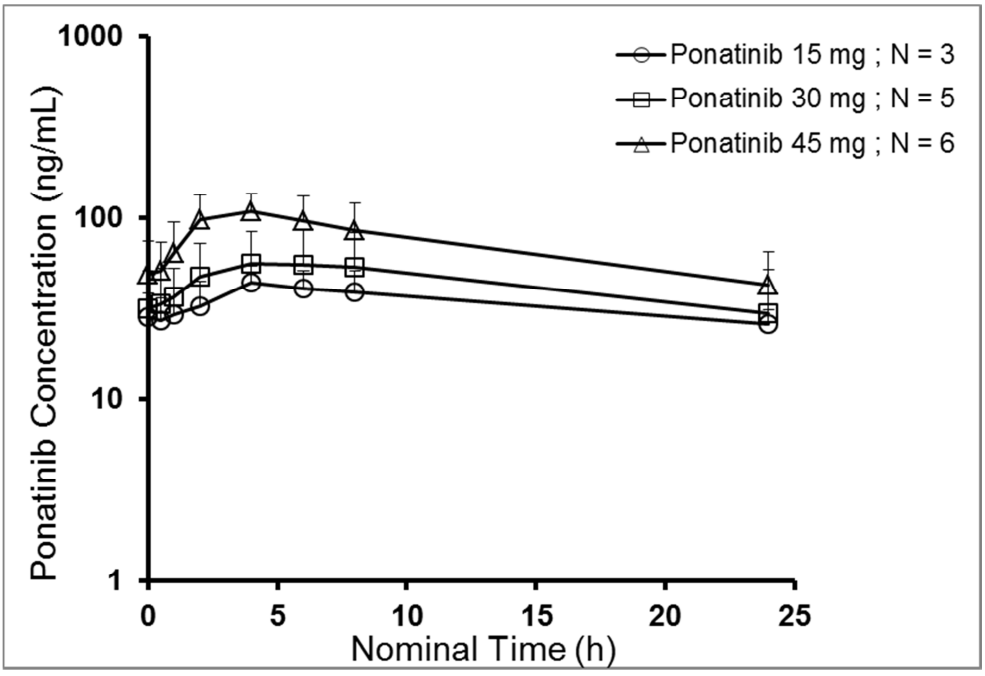


図 2.7.2-3　　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブ用量別の平均（+SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-11-106 試験）

＜ARIAD PON 03, Appendix A.2.3. Data extraction date: [redacted].＞

N = number of patients; SD = standard deviation.

Note:　For 15 mg dose, steady state is Cycle 1 Day 8 (C1D8).

AP24534-07-101 試験の PK データに基づくと，ヒトでのポナチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）は 20 時間超と長かった。投与後 24 時間を超える PK の評価時点を設定しなかったことから，消失相を完全に特定することはできなかった。そのため，サイクル 1 の 1 日目では C_{max}，最高血中濃度到達時間（T_{max}）及び $AUC_{0\text{-}24}$ 以外の PK パラメータを算出しなかった。またサイクル 2 の 1 日目では，投与 24 時間後の血中濃度（C_{24}），定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）及び累積係数を算出したが，投与 24 時間後以降の PK 評価時点を設定しなかったことから，見かけの分布容積（V_z/F）及び $t_{1/2}$ を算出できなかった。

CML 患者及び Ph+ ALL 患者に対し，ポナチニブ 15，30 及び 45 mg を 1 日 1 回投与したときのサイクル 1 の 1 日目及び定常状態（サイクル 2 の 1 日目）のポナチニブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に示す。

ポナチニブは速やかに吸収され，投与 4～8 時間後に C_{max} に達した。ポナチニブ 15, 30 及び 45 mg を投与したとき，サイクル 1 の 1 日目の C_{max} の幾何平均はそれぞれ 22.84, 30.42 及び 86.43 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均はそれぞれ 316，477 及び 1333 h•ng/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の変動係数（CV%）はいずれも 40%未満であり，比較的小さかった。

表 2.7.2-4　ポナチニブ単回投与後のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-11-106 試験）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose[a]		
		15 mg	30 mg	45 mg
C_{max} (ng/mL)	N	3	6	6
	Mean (SD)	23.67 (7.136)	31.55 (9.072)	89.13 (24.63)
	CV%	30.2	28.8	27.6
	GeoMean	22.84	30.42	86.43
	Median	26.80	30.75	86.45
	Min – Max	15.5 – 28.7	19.8 – 41.6	60.2 – 130
	95%CI	5.94 – 41.4	22.0 – 41.1	63.3 – 115.0
T_{max} (h)	N	3	6	6
	Mean (SD)	4.73 (1.27)	6.25 (1.92)	5.00 (1.06)
	CV%	26.8	30.7	21.2
	GeoMean	4.63	5.98	4.91
	Median	4.00	6.75	5.00
	Min – Max	4.0 – 6.2	3.9 – 8.1	4.0 – 6.0
	95%CI	1.6 – 7.9	4.2 – 8.3	3.9 – 6.1
$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)	N	3	6	6
	Mean (SD)	336.00 (129.55)	495.98 (154.09)	1385.5 (456.20)
	CV%	38.6	31.1	32.9
	GeoMean	316.29	477.07	1333
	Median	379.90	432.35	1236.5
	Min – Max	190.2 – 437.9	327.0 – 692.8	979.1 – 2241
	95%CI	14.17 – 657.8	334.3 – 657.7	906.8 – 1864.0

＜ARIAD-PON-03 Table 1. Data extraction date: [redacted].＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; CI = Confidence interval; GeoMean =

Geometric Mean; Min = Minimum; Max = Maximum; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration; AUC_{0-24} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 h postdose;

a 15 mg tablets (for doses of 15 mg and 30 mg (2 x 15 mg)) and 45 mg tablets (for a dose of 45 mg) were used in this study.

ポナチニブ 15，30 及び 45 mg を投与したとき，定常状態（サイクル 2 の 1 日目）における C_{max} の幾何平均はそれぞれ 44.18，53.42 及び 110.7 ng/mL，$AUC_{0-\tau}$の幾何平均はそれぞれ 806，963 及び 1676 h•ng/mL であった（表 2.7.2-5）。血漿中濃度は，定常状態において，投与 2～8 時間後に最高値に達した。反復投与時にポナチニブの累積が認められた。濃度時間曲線下面積（AUC）に基づく定常状態の累積係数は，1.3～2.6 であった。

表 2.7.2-5　　定常状態のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-11-106 試験）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose[a]		
		15 mg	30 mg	45 mg
$C_{max,SS}$ (ng/mL)	N	3	5	6
	Mean (SD)	44.90 (9.914)	57.66 (28.89)	113.1 (27.35)
	CV%	22.1	50.1	24.2
	GeoMean	44.18	53.42	110.7
	Median	43.60	46.40	107.5
	Min – Max	35.7 – 55.4	39.2 – 109	87.5 – 165
	95%CI	20.3 – 69.5	21.8 – 93.5	84.4 – 142.0
T_{max} (h)	N	3	5	6
	Mean (SD)	5.27 (2.19)	4.96 (1.09)	4.03 (1.24)
	CV%	41.7	22.0	30.7
	GeoMean	5.0	4.87	3.85
	Median	4.00	4.20	4.05
	Min – Max	4.0 – 7.8	4.1 – 6.3	2.0 – 5.9
	95%CI	-0.18 – 11.0	3.6 – 6.3	2.7 – 5.3
$AUC_{0-\tau,SS}$ (h•ng/mL)	N	3	5	6
	Mean (SD)	826.33 (216.38)	1066.9 (627.81)	1768.0 (691.22)
	CV%	26.2	58.8	39.1
	GeoMean	805.82	963.42	1675.8
	Median	878.30	810.40	1488.0
	Min – Max	588.7 – 1012	694.6 – 2185	1162 – 3060
	95%CI	288.8 – 1364.0	287.3 – 1846.0	1043.0 – 2493.0
C_{24} (ng/mL)	N	3	5	6
	Mean (SD)	26.03 (5.488)	30.04 (21.98)	42.95 (22.26)
	CV%	21.1	73.2	51.8
	GeoMean	25.61	25.84	39.11
	Median	29.00	20.70	31.50
	Min – Max	19.7 – 29.4	18.8 – 69.3	27.7 – 82.7
	95%CI	12.4 – 39.7	2.75 – 57.3	19.6 – 66.3

表 2.7.2-5　　定常状態のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-11-106 試験）（続き）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose[a]		
		15 mg	30 mg	45 mg
CL_{SS}/F (L/h)	N	3	5	6
	Mean (SD)	19.13 (5.632)	33.40 (11.41)	28.07 (8.369)
	CV%	29.4	34.2	29.8
	GeoMean	18.62	31.12	26.84
	Median	17.10	37.00	30.20
	Min – Max	14.8 – 25.5	13.7 – 43.2	14.7 – 38.7
	95%CI	5.14 – 33.1	19.2 – 47.6	19.3 – 36.8
Accumulation Ratio	N	3	5	6
	Mean (SD)	2.590 (0.5484)	2.226 (0.5865)	1.364 (0.5732)
	CV%	21.2	26.3	42.0
	GeoMean	2.550	2.169	1.257
	Median	2.660	2.080	1.265
	Min – Max	2.01 – 3.10	1.70 – 3.15	0.625 – 2.05
	95%CI	1.23 – 3.95	1.50 – 2.95	0.762 – 1.97

＜ARIAD-PON-03 Table 2. Data extraction date: [redacted].＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; CI = Confidence interval;

GeoMean = Geometric Mean; Min = Minimum; Max = Maximum; $C_{max,ss}$ = Maximum observed plasma concentration at steady state; T_{max} = Time of maximal concentration; $AUC_{0-\tau,ss}$ = Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval (i.e. 24 h) at steady state; C_{24} = Concentration 24 h postdose; CL_{ss}/F = Apparent clearance at steady state, unadjusted for bioavailability.

Notes: Accumulation Ratio: computed as the ratio of $AUC_{0-\tau}$, C2D1 to AUC0-24, C1D1. PK sampling was carried out only to 24 hours postdose in this study and did not support calculation of PK parameters such as V_z/F, $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$. C2D1 = Cycle 2 Day 1; C2D1 was Day 29 at all doses but was Day 8 at the 15 mg dose.

a　15-mg tablets (for doses of 15 mg and 30 mg (2 x 15 mg) and 45-mg tablets (for a dose of 45 mg) were used in this study.

定常状態におけるポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ の平均値とポナチニブの用量の関係を図 2.7.2-4 に示す。用量コホート間で 95%信頼区間（CI）が大幅に重複したため，統計学的な用量比例性はみとめられなかった。しかし，ポナチニブの全身曝露量は用量の増加に依存して増加した。

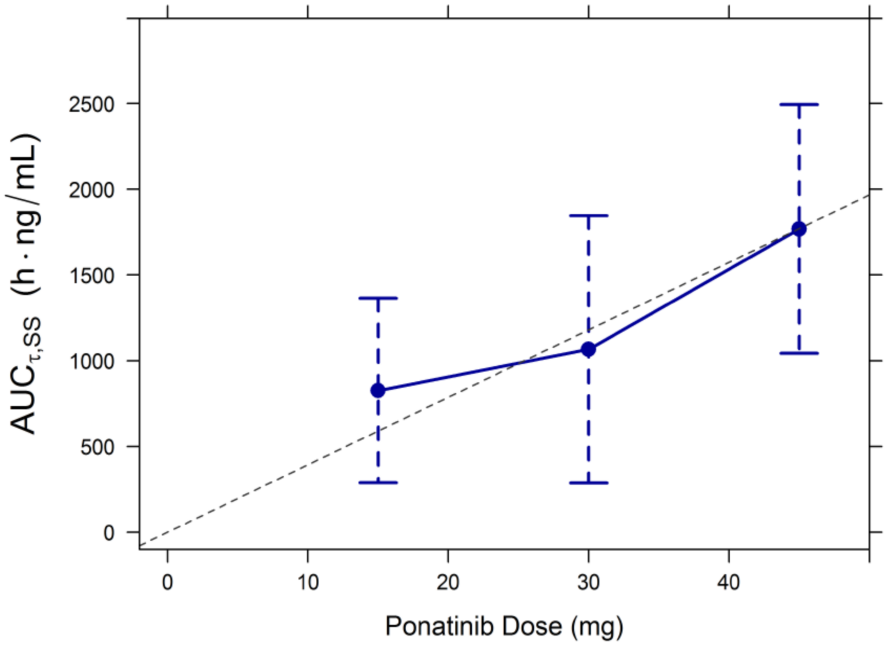


図 2.7.2-4　定常状態のポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ と用量との関係（AP24534-11-106 試験）

＜ARIAD-PON-03 Figure 4. Data extraction date: [redacted].＞

Note:　Error bars show 95% CI for each dose cohort. Dashed line shows best-fit line versus dose; r2=0.85

主要血中代謝物 AP24600 の曝露量の親化合物に対する比の平均値は，全用量群を通して定常状態の C_{max} で 0.4，AUC で 0.3 であった。AP24600 は薬理学的活性を示さないため，これらの曝露量に臨床的な意味はないと考えられる。

2.7.2.2.3.2　外国人患者を対象とした第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）

AP24534-07-101 試験は，難治性又は進行性の CML 若しくはその他の血液悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相，多施設共同，非盲検試験である。AP24534-07-101 試験（AP24534-07-101 試験 CSR Appendix 16.1.13 PK 解析報告書）では，81 例の外国人患者に対し，28 日間を 1 サイクルとし，ポナチニブ 2～60 mg を 1 日 1 回継続投与した（AP24534-07-101 試験 CSR　Appendix 16.1.13 PK 解析報告書）。ポナチニブ（親化合物）及び AP24567（CYP3A4/5 が介在する脱メチルポナチニブ代謝物）の PK プロファイルを，サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目に検討した。不活性代謝物である AP24600 は，本試験実施時点で知られていなかったために測定しなかった。サイクル 2 の 2 日目には治験薬を投与せず, 投与から 48 時間後まで定常状態における採血を継続した。また，30 mg 以上の用量コホートでは，8，15，22 及び 29 日目の投与前にトラフ濃度を測定した。

2，4，8，15 及び 30 mg コホートでは，全例にカプセル剤を投与した。一方，45 mg 及び 60 mg コホートの 50 例中 24 例は，カプセル剤ではなく錠剤を投与した。45 mg 及び 60 mg コホートでは，C_{max}（$p = 0.53$）又は $AUC_{0-\tau}$（$p = 0.64$）を指標とした定常状態の曝露量に錠剤とカプセル剤の間で統計学的に意味のある差はみられなかった。そのため，本解析では，カプセル剤と錠剤の PK データを併合し，用量別に要約した（2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」参照）。

用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-5（サイクル 1 の 1 日目から

サイクル 2 の 1 日目），図 2.7.2-6（サイクル 1 の 1 日目）及び図 2.7.2-7（サイクル 2 の 1 日目）に示す。

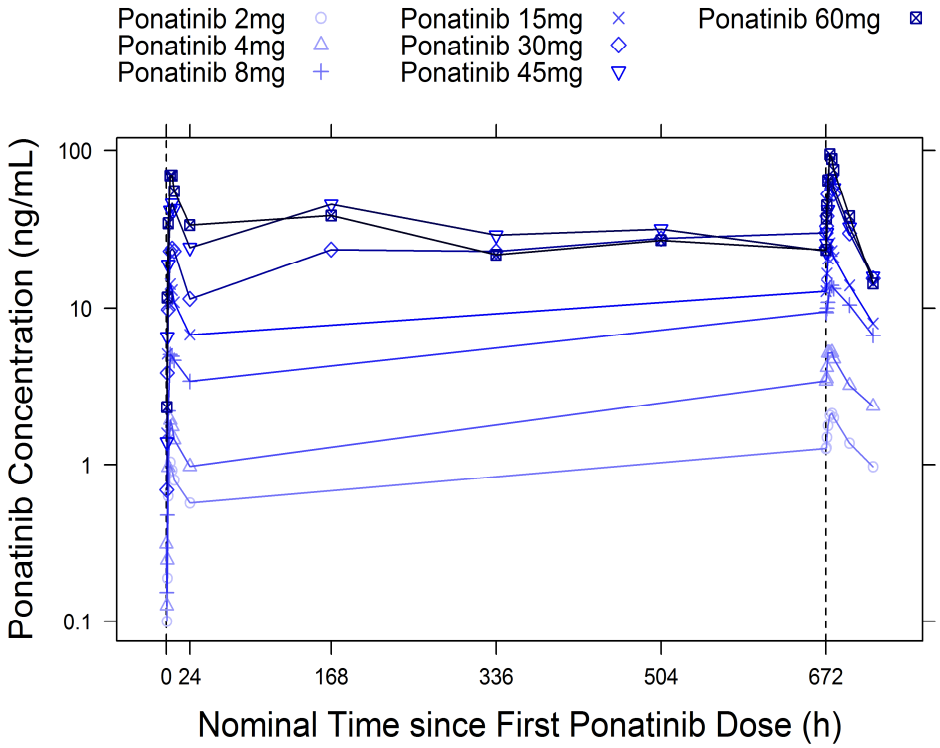


図 2.7.2-5　用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-07-101 試験）

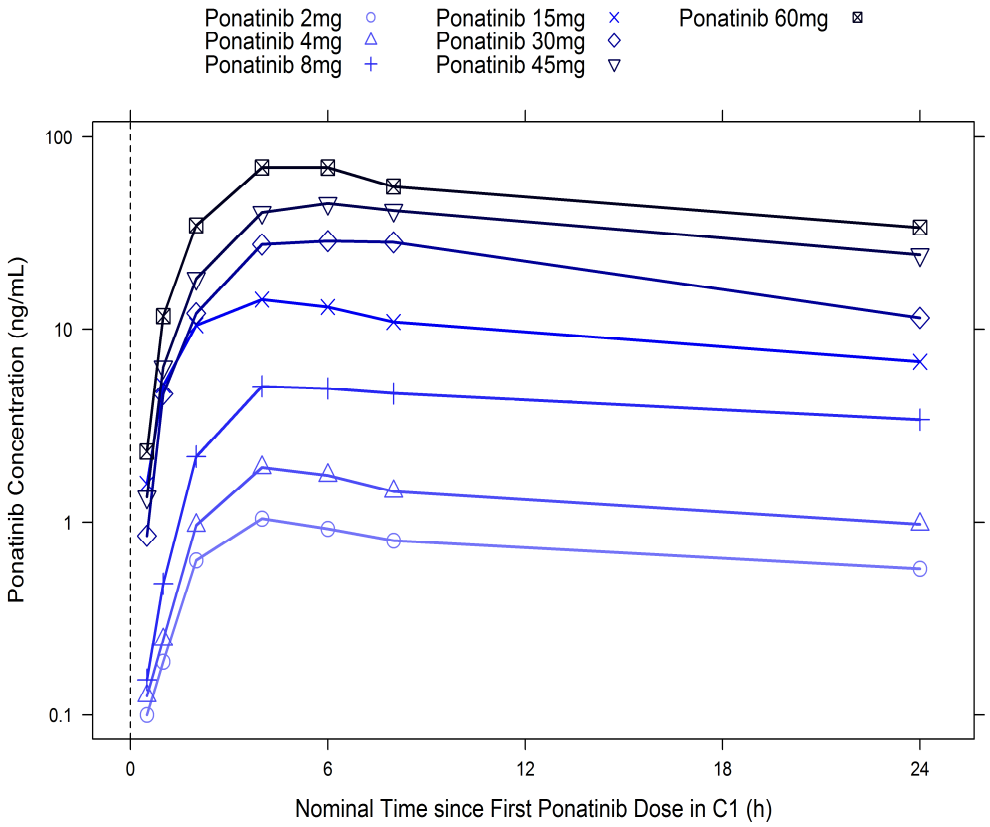


図 2.7.2-6　　サイクル 1 の 1 日目の用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 CSR Appendix 16.1.13. Data extraction date: [redacted].＞

Note: Mean peak plasma concentrations exceeding 40 nM (21.3 ng/mL) were shown to correlate with complete suppression of the emergence of mutations in preclinical studies.

C1= Cycle 1.

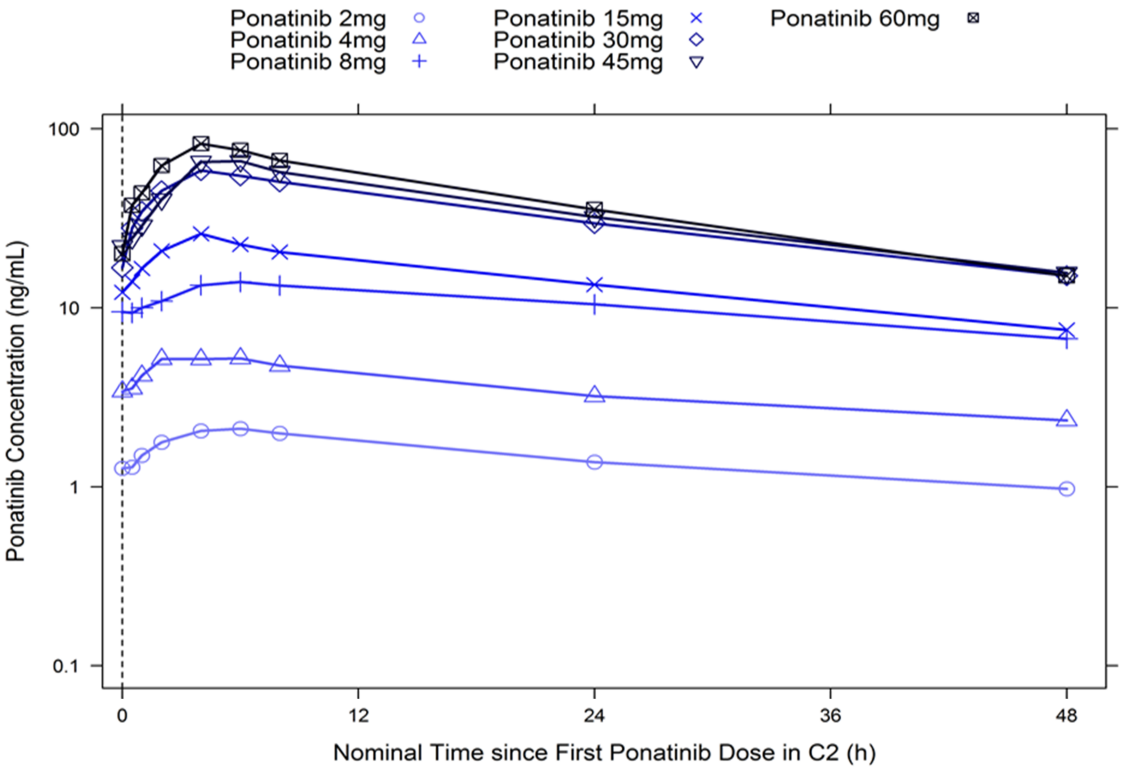


図 2.7.2-7　　サイクル 2 の 1 日目の用量コホートごとの平均血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 CSR Appendix 16.1.13. Data extraction date: [redacted].＞

Note: Mean peak plasma concentrations exceeding 40 nM (21.3 ng/mL) were shown to correlate with complete suppression of the emergence of mutations in preclinical studies.

C2 = Cycle 2.

サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目におけるポナチニブの PK パラメータの要約統計量を，それぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-6　　サイクル 1 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-07-101 試験）

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\tau}$ (h•ng/mL)
2 mg	N	3	3	2
	Mean (SD)	1.09 (0.40)	4.00 (0.0)	18.40 (10.23)
	CV%	36.7	0.0	55.6
	GeoMean	1.04	4.00	16.92
	Median (Min – Max)	1.05 (0.71 – 1.51)	4.0 (4.0 – 4.0)	18.41 (11.17 – 25.64)
4 mg	N	6	6	6
	Mean (SD)	2.33 (1.77)	4.43 (0.8)	33.40 (21.14)
	CV%	75.9	17.9	63.3
	GeoMean	1.978	4.38	29.80
	Median (Min – Max)	1.77 (1.19 – 5.88)	4.0 (4.0 – 6.0)	26.02 (20.57 – 76.23)
8 mg	N	7	7	7
	Mean (SD)	6.32 (1.86)	9.89 (9.4)	97.05 (23.63)
	CV%	29.4	95.1	24.3
	GeoMean	6.11	7.04	94.84
	Median (Min – Max)	6.28 (4.36 – 9.95)	4.0 (4.0 – 23.7)	88.58 (78.14 – 137.4)
15 mg	N	8	8	7
	Mean (SD)	15.16 (2.72)	4.50 (0.9)	221.77 (27.86)
	CV%	18.0	19.9	12.6
	GeoMean	14.96	4.43	220.16
	Median (Min – Max)	14.9 (11.6 – 20.9)	4.0 (4.0 – 6.0)	232.8 (176.4 – 248.8)
30 mg	N	7	7	7
	Mean (SD)	28.93 (12)	5.80 (1.7)	435.41 (173)
	CV%	41.6	29.6	39.7
	GeoMean	26.98	5.59	409.54
	Median (Min – Max)	27 (16.3 – 49.3)	6.0 (4.0 – 8.0)	357.4 (280.3 – 736.4)
45 mg	N	31	31	28
	Mean (SD)	60.15 (33)	6.23 (4.7)	878.3 (396.1)
	CV%	54.8	75.6	45.1
	GeoMean	52.62	5.51	801.39
	Median (Min – Max)	51.8 (19.7 – 141)	6.0 (2.0 – 30.3)	752 (373.5 – 1737)
60 mg	N	19	19	18
	Mean (SD)	84.64 (34.3)	4.84 (1.7)	1274 (564.5)
	CV%	40.5	34.3	44.3
	GeoMean	78.14	4.59	1169.3
	Median (Min – Max)	80.2 (31 – 159)	4.0 (2.0 – 8.0)	1136 (492.9 – 2693)

＜AP24534-07-101 CSR Appendix 16.1.13. Data extraction date: [redacted].＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; Min = Minimum; Max = Maximum; GeoMean = Geometric mean; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration;; $AUC_{0-\tau}$= Area under the curve from time 0 to end of dosing interval (i.e. 24 h)

表 2.7.2-7　　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-07-101 試験）

Dose	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{24} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau,ss}$ (h•ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2,z}$ (h)	Accumulation Ratio
2 mg	N	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mean (SD)	2.96 (2.31)	5.00 (4.2)	1.96 (1.52)	58.2 (47.16)	51.15 (41.5)	2653 (2157)	35.9 (0.141)	2.90 (0.95)
	CV%	78.2	84.9	77.7	81.0	81.1	81.3	0.4	33.0
	GeoMean	2.46	4.00	1.64	47.69	41.89	2171	35.9	2.82
	Median	2.96	5.0	1.96	58.2	51.1	2653	35.9	2.90
	(Min – Max)	(1.32 – 4.59)	(2.0 – 8.0)	(0.88 – 3.04)	(24.85 – 91.54)	(21.8 – 80.5)	(1128 – 4178)	(35.8 – 36)	(2.22 – 3.57)
4 mg	N	6	6	5	5	5	5	5	5
	Mean (SD)	6.65 (3.8)	4.35 (2.3)	3.69 (1.98)	114.4 (68.12)	48.58 (33.3)	2575 (1796)	35.3 (7.99)	3.67 (2.06)
	CV%	57.0	53.3	53.7	59.5	68.4	69.8	22.6	56.1
	GeoMean	5.70	3.83	3.21	97.9	40.91	2038	34.6	3.24
	Median	6.05	4.1	3.16	89.28	44.8	2732	35.3	3.50
	(Min – Max)	(2.19 – 12.4)	(2.0 – 8.0)	(1.21 – 6.46)	(38.6 – 216.2)	(18.5 – 104)	(657.7 – 5282)	(24.6 – 45.6)	(1.41 – 7.01)
8 mg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	14.97 (3.26)	5.67 (1.5)	10.83 (2.92)	301 (73.41)	28.82 (11.1)	1831 (753.7)	45.6 (19)	3.15 (0.95)
	CV%	21.8	26.6	26.9	24.4	38.4	41.2	41.7	30.2
	GeoMean	14.59	5.50	10.45	290.9	27.51	1679	42.3	3.03
	Median	15.7	6.0	10.9	335.8	23.9	1947	38.2	2.99
	(Min – Max)	8.61 – 17.8)	(4.0 – 8.0)	(6.02 – 14)	(156.3 – 342.8)	(23.3 – 51.2)	(773.5 – 2671)	(23 – 69.1)	(2.00 – 4.29)
15 mg	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	28.64 (14.1)	4.26 (1.7)	16.53 (10.2)	510.6 (266.8)	37.68 (20.3)	1483 (547.5)	30.6 (9.18)	2.17 (1.14)
	CV%	49.3	38.7	61.5	52.3	53.9	36.9	30.0	52.4
	GeoMean	25.82	3.94	13.94	451.8	33.22	1410	29.4	1.94
	Median	26.2	4.0	14.9	482.9	31.4	1382	28.4	1.91
	(Min – Max)	(12.1 – 55.8)	(2.0 – 6.0)	(5.81 – 36.3)	(205.9 – 1017)	(14.7 – 72.9)	(986.8 – 2670)	(18.5 – 46.4)	(1.04 – 4.37)

表 2.7.2-7　　サイクル 2 の 1 日目のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-07-101 試験）（続き）

Dose	Statistic	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	C_{24} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau,ss}$ (h•ng/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2,z}$ (h)	Accumulation Ratio
30 mg	N	9	9	8	8	8	8	8	8
	Mean (SD)	67.18 (19.1)	3.99 (1.0)	30.81 (8.7)	1120 (319.1)	28.79 (8.34)	995.5 (394.6)	23.9 (6.02)	1.91 (0.54)
	CV%	28.4	25.7	28.2	28.5	29.0	39.6	25.2	28.4
	GeoMean	64.59	3.85	29.85	1080	27.76	926.6	23.1	1.83
	Median	66.5	4.0	28.8	1067	28.2	937.4	23	1.98
	(Min – Max)	(35.9 – 94.8)	(1.9 – 6.0)	(21.9 – 47.6)	(683.6 – 1640)	(18.3 – 43.9)	(474.9 – 1689)	(13.4 – 33.1)	(0.98 – 2.43)
45 mg	N	21	21	20	20	20	20	20	18
	Mean (SD)	87.65 (43.8)	5.24 (1.4)	38.38 (17.4)	1463 (703.5)	39.6 (21.7)	1481 (1395)	24.4 (13.5)	1.74 (1.04)
	CV%	49.9	26.7	45.4	48.1	54.9	94.2	55.5	59.9
	GeoMean	77.41	5.08	34.22	1296	34.71	1101	22	1.51
	Median	85.9	4.8	35.6	1398	32.5	911.4	20.1	1.67
	(Min – Max)	(34.3 – 179)	(3.9 – 8.2)	(11.7 – 73.2)	(473.3 – 2898)	(15.5 – 95.1)	(390.2 – 5850)	(11.8 – 66.5)	(0.49 – 5.27)
60 mg	N	9	9	9	9	9	9	9	8
	Mean (SD)	106.2 (52.5)	4.47 (0.9)	48.82 (43.3)	1771 (1230)	43.96 (18.9)	1180 (384.3)	20.5 (6.45)	1.58 (0.69)
	CV%	49.4	19.5	88.6	69.5	42.9	32.6	31.5	43.4
	GeoMean	97.51	4.40	38.18	1521	39.43	1123	19.7	1.47
	Median	93	4.0	35.8	1417	42.3	1108	18.5	1.39
	(Min – Max)	(54.3 – 231)	(4.0 – 6.0)	(17.6 – 153)	(807.5 – 4752)	(12.6 – 7.3)	(650.6 – 1695)	(14 – 35.7)	(0.84 – 2.94)

＜AP24534-07-101 CSR Appendix 16.1.13. Data extraction date: [redacted].＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation, CV= coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean; Min = Minimum; Max = Maximum;Cmax,ss = Maximum observed plasma concentration at steady state, C_{24} = Concentration 24h post dose; T_{max} = Time of maximal concentration, $AUC_{0-\tau,ss}$ = Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval (i.e. 24 h) at steady state; CL_{ss}/F = Apparent clearance at steady state, unadjusted for bioavailability; V_z/F = Apparent volume of distribution, unadjusted for bioavailaibility; Accumulation Ratio:　computed as the ratio of　$AUC_{0-\tau}$, C2D1 to $AUC_{0-\tau}$, C1D1.

1 日 1 回経口投与により，ポナチニブの曝露量に，1.5 倍（45 及び 60 mg コホート）～3.2 倍（4 mg コホート）の累積性が認められたが，累積比に用量相関性はなかった。反復投与時の $t_{1/2}$ に基づく累積係数の推定値（［1/(1−exp［−（ln 2/$t_{1/2}$）*投与間隔］）］）は，測定された累積比（表 2.7.2-7）と同程度であったことから，ポナチニブの PK は単回投与と反復投与の間で線形と判断された。

初回投与時及び定常状態時のポナチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，用量の増加にほぼ比例して増加したが（図 2.7.2-8，図 2.7.2-9，図 2.7.2-10，図 2.7.2-11），本試験の全用量範囲では用量線形性は確認されなかった。

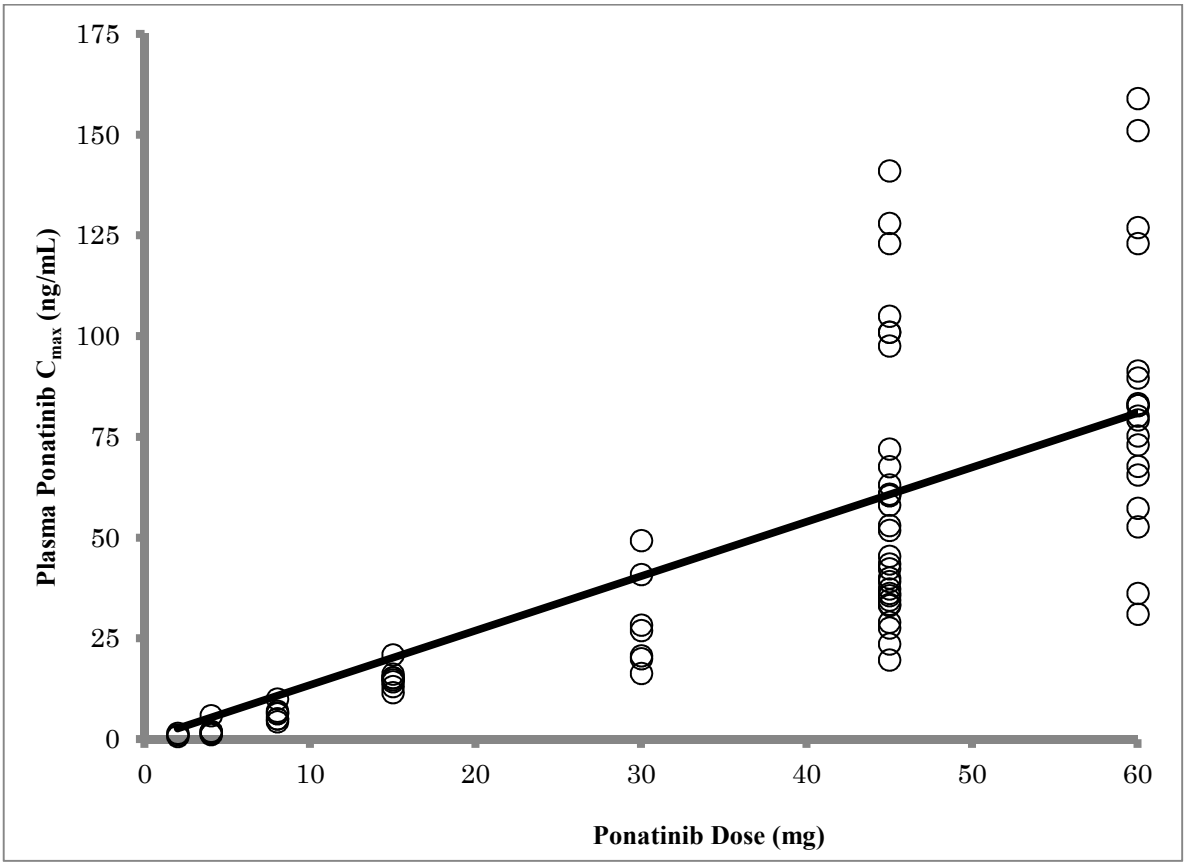


図 2.7.2-8　　サイクル 1 の 1 日目の血漿中ポナチニブの C_{max} と用量の関係（AP24534-07-101 試験）

Note: Solid line represents the linear regression line

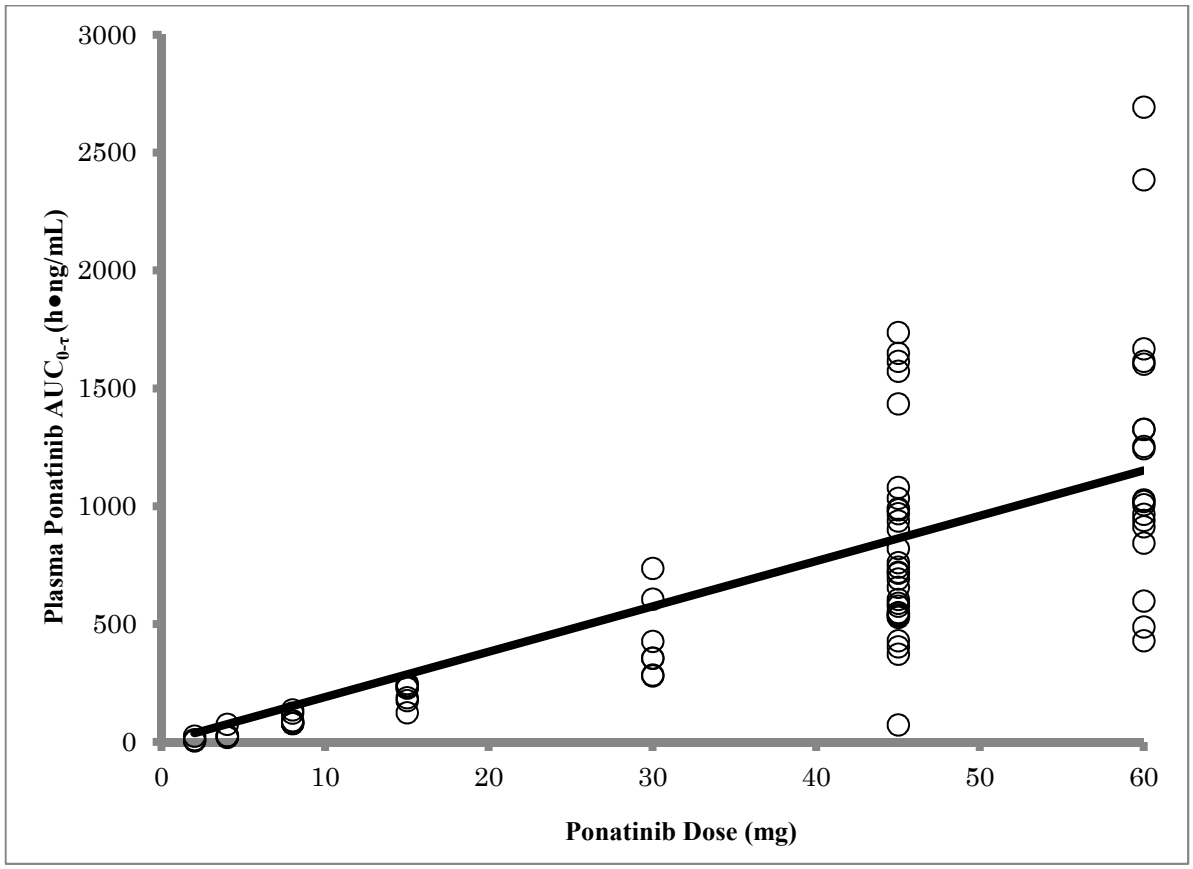


図 2.7.2-9　　サイクル 1 の 1 日目の血漿中ポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係（AP24534-07-101 試験）

Note: Solid line represents the linear regression line.

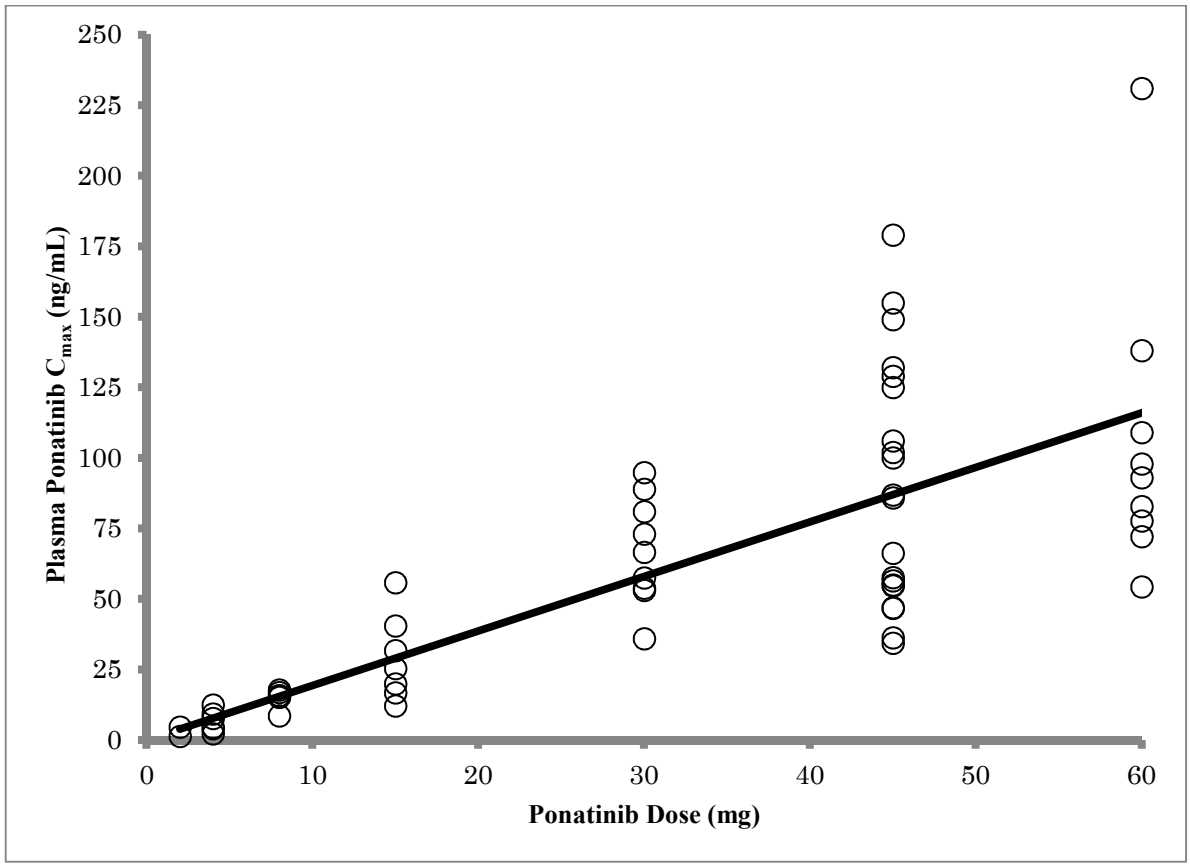


図 2.7.2-10　　サイクル 2 の 1 日目の血漿中ポナチニブの C_{max} と用量の関係（AP24534-07-101 試験）

Note: Solid line represents the linear regression line.

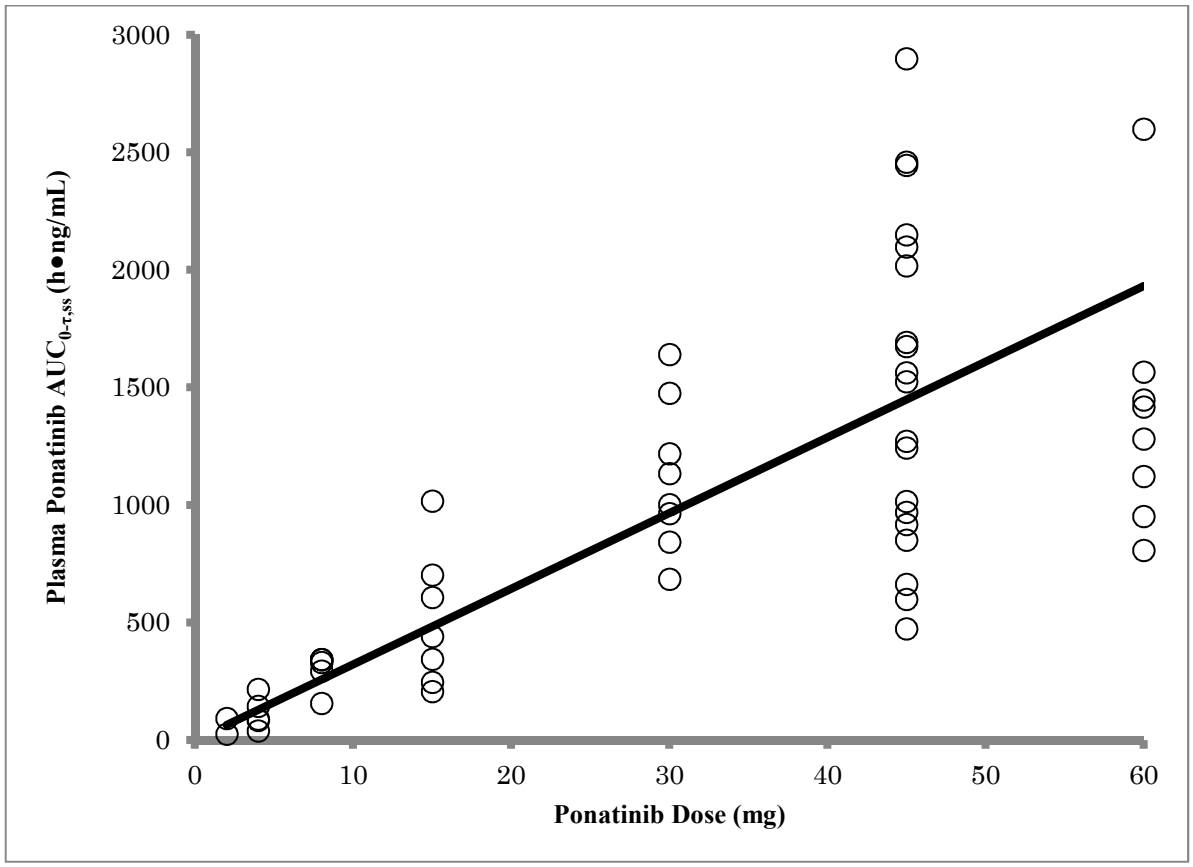


図 2.7.2-11　　サイクル 2 の 1 日目の血漿中ポナチニブの $AUC_{0-\tau}$ と用量の関係（AP24534-07-101 試験）

Note: Solid line represents the linear regression line.

15 mg 以上の用量で CL_{ss}/F，V_z/F 及び $t_{1/2}$ は同程度であったことから，この用量範囲ではポナチニブの PK に用量相関性があると判断された。

AP24534-07-101 試験でのポナチニブ用量漸増のひとつの指標として，血漿中ポナチニブの目標濃度を 40 nmol/L（21.3 ng/mL）とした。非臨床の突然変異誘発試験で，ポナチニブは 40 nmol/L の濃度（*in vitro*）で突然変異体クローンの出現を抑制した。臨床試験での 15，30 及び 45 mg コホートでは，定常状態の C_{max} の幾何平均はそれぞれ 48, 121 及び 145 nmol/L であった。30 及び 45 mg コホートでは定常状態のトラフ濃度（C_{24}）の幾何平均はそれぞれ 56 及び 64 nmol/L であり，いずれも目標濃度である 40 nmol/L を超えた。また，フィラデルフィア染色体陽性患者を対象に，BCR-ABL 阻害のバイオマーカーとして，Crk-like protein（CRKL）リン酸化に対するポナチニブの阻害作用を薬力学的に検討した（AP24534-07-101 試験 CSR　16.1.14 薬力学報告書 2.6.1：添付資料番号 5.3.5.2-2）。その結果，15 mg 以上の用量コホートでは，T315I 陽性患者を含む 94%の患者において，CRKL リン酸化が 50%以上減少した。以上より，ポナチニブを 1 日 1 回経口投与することにより，BCR-ABL シグナル伝達が持続的に阻害された。T315I 変異型の BCR-ABL を発現している患者を含め，15 mg 以上の用量で最大効果が認められた。

血漿中 AP24567 の $AUC_{0-\tau}$ は，サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目のいずれも，モル換

算で親化合物ポナチニブの約 3.3%であった。サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目のいずれも，AP24567 の T_{max} はポナチニブの T_{max} とほぼ同一であった。さらに，サイクル 1 の 1 日目及びサイクル 2 の 1 日目において，AP24567 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量の増加とともに増加した。主要血中代謝物 AP24600 の曝露量（モル換算）の親化合物に対する比の平均値は，45 mg コホートで，定常状態の C_{max} が 0.47，AUC が 0.30 であった。AP24600 は薬理学的活性を示さないため，これらの曝露量に臨床的な意味はないと考えられる。

2.7.2.2.4　健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.4.1　^{14}C-ADME/マスバランス試験

AP24534-11-104 試験の目的は，健康男性被験者を対象として[^{14}C]ポナチニブと代謝物の吸収及び排泄を検討すること，全血，血漿，尿及び糞便中の代謝物を同定及び定量すること，健康被験者に対して[^{14}C]ポナチニブ（45 mg）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。適格被験者は，投与前日（−1 日目）の朝に試験実施施設に入院し，10 泊 11 日～14 泊 15 日の治験期間中入院を継続した。投与期の 1 日目に，[^{14}C]ポナチニブ 45 mg（110.1 μCi，比放射能 1.303 mCi/mmol，5.43 dpm/ng）を単回経口投与し，投与から 264 時間後まで，又は事前に定めた退院基準に適合するまで，一連の PK 解析用検体（血液，尿，糞便）の採取及び安全性評価を行った。

組み入れられた 6 例全例を安全性及び PK の評価対象とした。全例が白人男性であった。4 例（66.7%）が非ヒスパニック・ラテン系，2 例（33.3%）がヒスパニック・ラテン系であった。年齢の平均値 ± 標準偏差（SD）は 31.8 ± 7.2 歳，体重及び体格指数（BMI）の平均値 ± SD はそれぞれ 83.3 ± 10.6 kg 及び 26.9 ± 3.6 kg/m^2 であった。

血漿中及び全血中の[^{14}C]放射能濃度－時間推移を図 2.7.2-12 に示す。

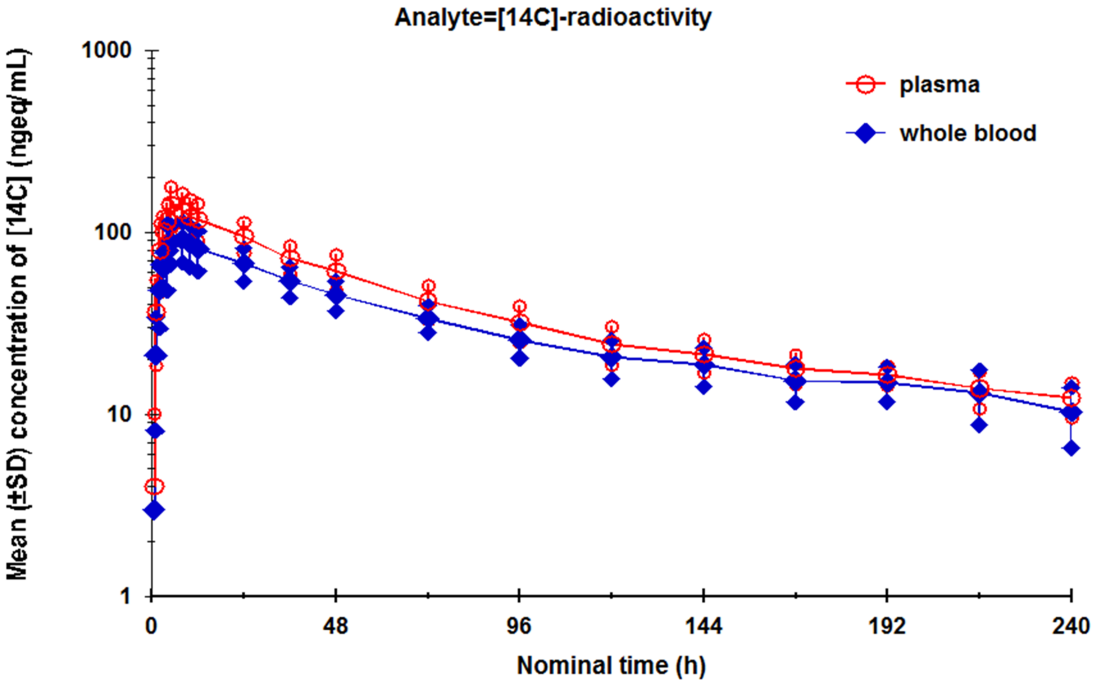


図 2.7.2-12　　血漿中及び全血中の平均（±SD）[^{14}C]放射能濃度－時間推移（対数線形スケール）（AP24534-11-104 試験）

治験薬投与から数時間は，[^{14}C]放射能の血漿中濃度は全血中濃度と比べ約 50%～60%高かったが，この差は経時的に減少した。[^{14}C]放射能濃度は，血漿中（バックグラウンドレベルの 5～8 倍）と全血中（バックグラウンドレベルの 2～4 倍）のいずれも，11～14 日目の最終検体採取日まで検出下限を大きく上回って推移した。[^{14}C]の $t_{1/2}$ の平均値は血漿中で 149 時間，全血中で 137 時間であった。血漿中ポナチニブの T_{max} の中央値は 5 時間（範囲：5～12 時間）であった。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は 58.4 ng/mL，ポナチニブの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は 1861 h•ng/mL であった。ポナチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 38.1 時間であった。代謝物 AP24567 の血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t}）は，ポナチニブの 5%未満であった。

健康男性被験者 6 例に，[^{14}C]ポナチニブ 45 mg を単回経口投与したときの放射能の総投与量に対する投与 336 時間後及び投与 264 時間後までの排泄物中回収率を，表 2.7.2-8 及び図 2.7.2-13 に要約した。総回収率の平均値 ± SD は 92.0 ± 1.9%であった。放射性標識されたポナチニブの大部分（86.6%）が糞便中から回収され，尿中回収率（5.4%）は著しく低かった。

表 2.7.2-8　　健康男性被験者に[^{14}C]ポナチニブ 45 mg（約 110.1 μCi）単回経口投与したときの投与 336 時間後までの排泄物中回収率（AP24534-11-104 試験）

% of Radiactive Dose Recovered in Excreta up to 336 Hours Postdose								
	Subject Number							Standard
Matrix	1	2	3	4	5	6	Average	Deviation
Urine	6.01	5.29	6.09	5.41	5.89	3.60	5.38	0.93
Feces	84.95	90.33	84.96	85.31	85.30	88.93	86.63	2.37
Total	90.96	95.62	91.05	90.72	91.19	92.53	92.01	1.88

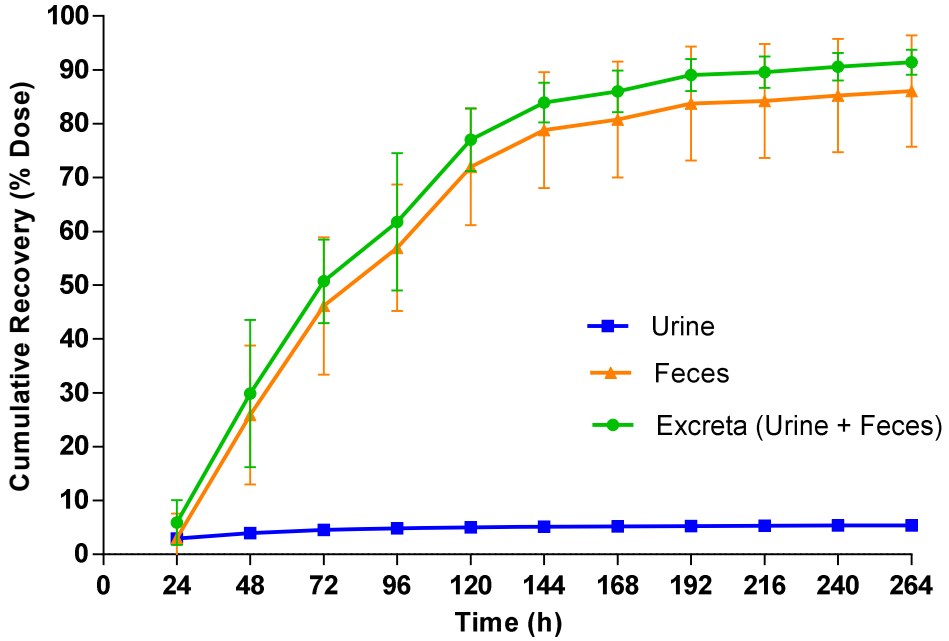


図 2.7.2-13　　健康男性被験者に[^{14}C]ポナチニブ 45 mg（110.1 μCi）を単回経口投与したときの投与 264 時間後までの排泄物中回収率（AP24534-11-104 試験）

投与した放射能の大部分（回収量の 96.77%）は 192 時間以内に排泄された。0～24 時間のプール血漿中では，親化合物であるポナチニブが 25.5%，代謝物 AP24600 が 14.9%，AP24600 グルクロニドが 3.4%，N-despiperazinyl ponatinib が 7.0%，ポナチニブグルクロニドが 6.0%であった。ヒトの尿中代謝物の組成は，主として AP24600 及びそのグルクロニドで構成されていた。ラジオクロマトグラムでは，ポナチニブはヒトの糞便中放射能の 24.7%を占め，最大の構成成分であった。M31（20.4%）はポナチニブの水酸化体として同定された。M42 と M43 を合わせると放射能の 13%を占めた。その他の代謝物 M36，M47 及び M49 は放射能全体の約 2%～4%であった。一部の代謝物はクロマトグラフィーで十分分離できず（保持時間 33.0～37.6 分），これらを合わせると糞便中放射能の 17.2%を占めたものの，個々の代謝物は 2%～3%のみであった。

2.7.2.2.4.2　ポナチニブの薬物相互作用を検討する臨床試験

(1)　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験

AP24534-11-103 試験の目的は，健康被験者を対象にケトコナゾール反復投与時にポナチニブを単回投与したときの PK プロファイルに対する影響を検討すること，並びにポナチニブとケトコナゾールを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。本試験は，非盲検，無作為化，2 期 2 群クロスオーバー，入院/外来試験であった。各被験者にポナチニブ 15 mg の単回投与を 2 回行った。そのうち 1 回はポナチニブ単独投与，もう 1 回はケトコナゾール 400 mg/日の 5 日間投与との併用投与とした。被験者は，各投与日の前日から投与後 48 時間以上が経過するまで試験実施施設に入院した。被験者は，72 時間後及び 96 時間後に PK 解析用血液検体を採取するため再来院した。各投与期の間に 14～21 日間の休薬期間を設けた。バリデーションされた測定法を用いて，ポナチニブ及び CYP3A4 が介在する代謝物 AP24567 の血漿中濃度を測定した。

PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max}）の自然対数変換値について分散分析（ANOVA）を行った。2 期クロスオーバーデザインの ANOVA モデルでは，固定効果を投与順序，投与（ケトコナゾール併用投与の有無）及び投与期とし，変量効果を投与順で組み入れられた被験者とした。ケトコナゾールとポナチニブ併用投与及びポナチニブ単独投与における母集団幾何平均の比の 90%CI が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，薬物相互作用はないと判断することとした。

組み入れた健康被験者 24 例のうち，22 例が主要 PK 比較の評価可能例であった。22 例の評価可能例はいずれも男性であった。15 例は白人，5 例はアフリカ系アメリカ人，2 例はアジア人であった。年齢の平均値 ± SD は 40.1 ± 9.2 歳，体重及び BMI の平均値 ± SD はそれぞれ 77.5 ± 12.5 kg 及び 25.4 ± 3.0 kg/m^2 であった。

ポナチニブを単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時におけるポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータを表 2.7.2-9 に示す。両投与とも，投与 96 時間後に採取したすべての血漿検体でポナチニブは，定量可能であった。T_{max} の中央値は，両投与とも 6 時間であり同程度であった。C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 16.08 ng/mL，ポナチニブとケトコナゾールの併用投与で 23.59 ng/mL であった。同様に，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均も，ポナチニブ単独投与（それぞれ 413.5 h•ng/mL 及び 472.2 h•ng/mL）に比べ，ポナチニブとケトコナゾールの併用投与（それぞれ 700.7 h•ng/mL 及び 785.3 h•ng/mL）で増加した。血漿中ポナチニブ濃度は多相性の消失を示し，両投与の $t_{1/2}$ の推定値は同程度（約 35 時間）であった（図 2.7.2-14）。

表 2.7.2-9　　ポナチニブを単独投与及びケトコナゾールと併用投与したときのポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータ（PK 解析対象集団, AP24534-11-103 試験）

Ponatinib PK Parameters		T_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F	V/F
Treatment	**Statistics**	**(h)**	**(ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib alone (N=22)	n	22	22	22	22	22	22	22
	Mean	5.82	17.45	442.9	508.1	35.26	34.48	1744
	SD	1.37	6.284	158.7	192.8	4.364	15.73	888.9
	CV%	23.5	36.0	35.8	38.0	12.4	45.6	51.0
	Min	2.0	3.55	137	171	26.9	16.3	944
	Median	6.00	16.0	434.0	497.0	34.69	30.19	1516
	Max	8.0	28.6	746	922	45.1	87.9	5190
	GeoMean	NA	16.08	413.5	472.2	NA	31.76	1604
	GeoCV%	NA	48.5	41.3	42.0	NA	42.0	40.4
Ponatinib with ketoconazole (N=22)	n	22	22	22	19	21	19	19
	Mean	6.27	24.67	740.3	831.1	37.42	20.19	1051
	SD	1.28	7.579	254.8	290.8	5.488	6.853	351.5
	CV%	20.4	30.7	34.4	35.0	14.7	33.9	33.5
	Min	5.0	11.3	345	416	27.0	10.5	567
	Median	6.00	23.30	678.5	748.4	37.45	20.04	978.3
	Max	8.0	42.9	1290	1420	46.0	36.1	2110
	GeoMean	NA	23.59	700.7	785.3	NA	19.10	1001
	GeoCV%	NA	31.6	35.0	35.6	NA	35.6	32.5
AP24567 PK Parameters		T_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$	CL/F	V/F
Treatment	**Statistics**	**(h)**	**(ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib alone (N=22)	n	22	22	22	2	13	NA	NA
	Mean	5.46	0.6273	15.45	25.65	37.56	NA	NA
	SD	1.54	0.2559	8.595	13.02	14.92	NA	NA
	CV%	28.1	40.8	55.6	50.8	39.7	NA	NA
	Min	4.0	0.113	0.562	16.4	11.1	NA	NA
	Median	5.00	0.5990	12.75	25.65	33.34	NA	NA
	Max	12.0	1.27	28.8	34.9	56.4	NA	NA
	GeoMean	NA	0.5684	12.25	23.94	NA	NA	NA
	GeoCV%	NA	53.3	105.5	57.1	NA	NA	NA
Ponatinib with ketoconazole (N=22)	n	22	22	22	0	0	NA	NA
	Mean	6.82	0.1917	5.265	NC	NC	NA	NA
	SD	2.11	0.05198	3.999	NC	NC	NA	NA
	CV%	30.9	27.1	76.0	NC	NC	NA	NA
	Min	5.0	0.116	0.411	NC	NC	NA	NA
	Median	6.00	0.1845	5.108	NC	NC	NA	NA
	Max	12.0	0.292	14.2	NC	NC	NA	NA
	GeoMean	NA	0.1850	3.52	NC	NA	NA	NA
	GeoCV%	NA	27.9	141.9	NC	NA	NA	NA

＜AP24534-11-103 CSR Table 14.2.1.2 and Table 14.2.2.2.＞

N = Number of subjects receiving treatment; n = Number of subjects with contributing data; NA = Not applicable; NC = Not calculated; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean, GeoCV = Geometric mean CV; PK = Pharmacokinetic; Min = Minimum; Max = Maximum; C_{max} = Maximum observed plasma concentration;

T_{max} = Time to maximal concentration; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F= Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life.

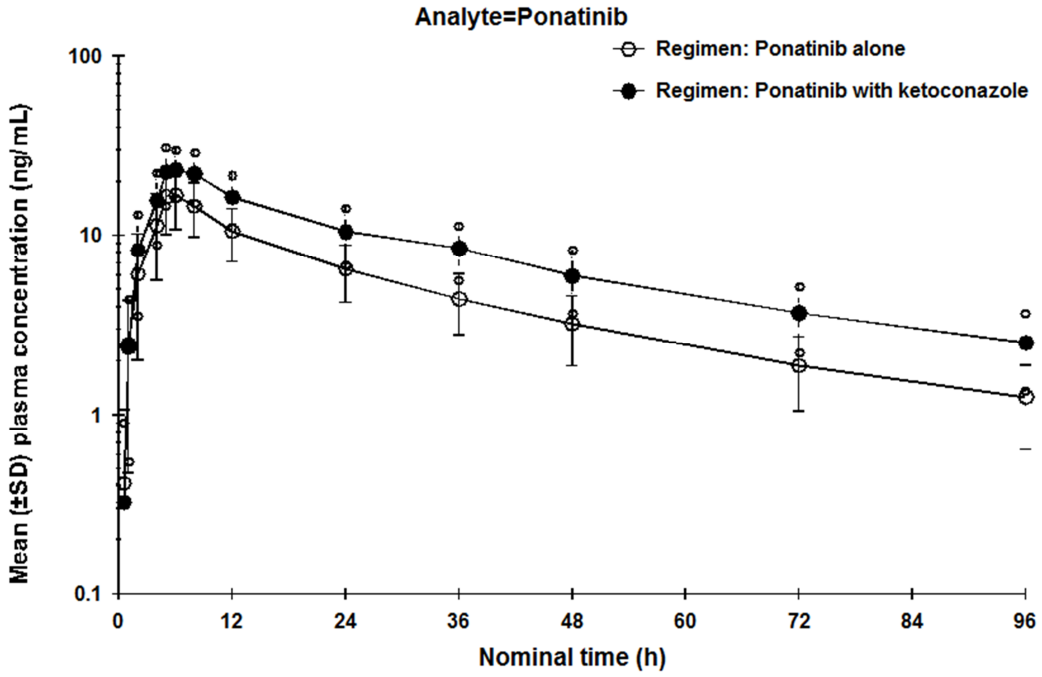


図 2.7.2-14　　ポナチニブ単独投与及びケトコナゾールと併用投与したときの平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（対数線形スケール）（AP24534-11-103 試験）

AP24567 は，ポナチニブを *in vitro* でヒト肝ミクロソーム及び rhCYP3A4 アイソザイムとインキュベーションすることにより確認された主要な代謝物であった。ケトコナゾールは CYP3A4 阻害薬であるため，*in vivo* において AP24567 生成に及ぼす影響を検討した。代謝物 AP24567 の C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（対照）で 0.568 ng/mL，ポナチニブとケトコナゾールの併用投与で 0.185 ng/mL であった。同様に AUC_{0-t} もケトコナゾールの併用により減少が認められた（表 2.7.2-9）。全体として，本試験によりポナチニブ及び CYP3A4/5 を介在する代謝物 AP24567 の相対的バイオアベイラビリティに対する，統計学的に有意で中程度のケトコナゾール併用の影響が認められた。ケトコナゾールの併用によりポナチニブ曝露量（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均）がそれぞれ 78%，70%及び 47%増加し，AP24567 の曝露量がいずれも約 70%減少した。ポナチニブの T_{max} は，ウィルコクソンの符号付順位検定の結果，ケトコナゾール併用投与の影響を受けないことが示された。

表 2.7.2-10　　ポナチニブ及び AP24567 の PK をポナチニブ単独投与とケトコナゾールとの併用投与で比較した ANOVA の結果（PK 解析対象集団）（AP24534-11-103 試験）

Reference treatment (R)	Test treatment (T)	Ln-transformed parameter	Estimated mean ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
Ponatinib alone	Ponatinib with ketoconazole	$AUC_{0-\infty}$	178.02	166.24	190.63
		AUC_{0-t}	170.07	159.45	181.39
		C_{max}	146.57	132.80	161.76
AP24567					
Ponatinib alone	Ponatinib with ketoconazole	AUC_{0-t}	29.16	20.02	42.48
		C_{max}	32.17	27.77	37.25

本試験により，ケトコナゾールとの併用投与は，ポナチニブの相対的バイオアベイラビリティに対し，中程度（2 倍未満）であり，統計学的に有意な影響を与えることが示された。強力な CYP3A 阻害薬とポナチニブを併用する場合には注意が必要である。また，強力な CYP3A 阻害薬と併用する場合は，各患者のその他の臨床的要因に基づきポナチニブの開始用量の減量を考慮する。

(2)　リファンピシンとの薬物相互作用試験

AP24534-12-107 試験の目的は，健康被験者を対象にリファンピシン反復投与時にポナチニブを単回投与したときの PK プロファイルに対する影響を検討すること，並びにポナチニブとリファンピシンを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。本試験は，非盲検，非無作為化，2 期，順序固定クロスオーバー，入院/外来試験であった。本試験は 2 つの投与期で構成され，各投与期のポナチニブ投与の間に 13 日間の休薬期間を設けた。各被験者にポナチニブの単回投与を 2 回行った。そのうち 1 回はポナチニブ単独投与，もう 1 回はリファンピシン 600 mg/日と併用投与した。ポナチニブ単独投与（投与 A）では，被験者は−1 日目（午後）に入院し，1 日目にポナチニブ 45 mg の単回投与を受け，72 時間時点の評価後，4 日目に退院した。ポナチニブとリファンピシンの併用投与（投与 B）では，8～12 日目に外来にてリファンピシン 600 mg を単独投与した（空腹時）。被験者は 13 日目の朝に再来院して入院した。13，15 及び 16 日目にリファンピシン 600 mg を単独投与し，14 日目にリファンピシン 600 mg とポナチニブ 45 mg を併用投与した（空腹時）。PK 解析用の血液検体を，1 日目及び 14 日目のポナチニブ投与前，並びにポナチニブ投与から 72 時間後まで採取した。72 時間の評価後，17 日目の朝に退院した。被験者は，最後のポナチニブ投与後 10～14 日以内に安全性追跡調査のために再来院した。バリデーションされた測定法を用いて，血漿中のポナチニブ及び代謝物 AP24567 濃度を測定した。

PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max}）の自然対数変換値について ANOVA を行った。2 期クロスオーバーデザインの ANOVA モデルでは，固定効果を投与（リファンピシン併用投与の有無）とし，変量効果を被験者とした。リファンピシンとポナチニブ併用投与及びポナチニブ単独投与における母集団幾何平均の比の 90% CI が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，薬物相互作用はないと判断することとした。

組み入れた健康被験者 20 例のうち，19 例が主要 PK 比較の評価可能例であった。19 例の評価

可能例はいずれも男性であった。12 例は白人，5 例はアフリカ系アメリカ人，2 例はアジア人であった。年齢の平均値 ± SD は 42.7 ± 8.0 歳，体重及び BMI の平均値 ± SD はそれぞれ 81.9 ± 10.4 kg 及び 26.7 ± 2.2 kg/m^2 であった。

ポナチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときの血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-15 に示す。ポナチニブとリファンピシンの併用投与では，T_{max} の中央値に変化はなかった。ポナチニブ単独投与とポナチニブとリファンピシンの併用投与のいずれも，投与から約 6 時間後に C_{max} に達した。

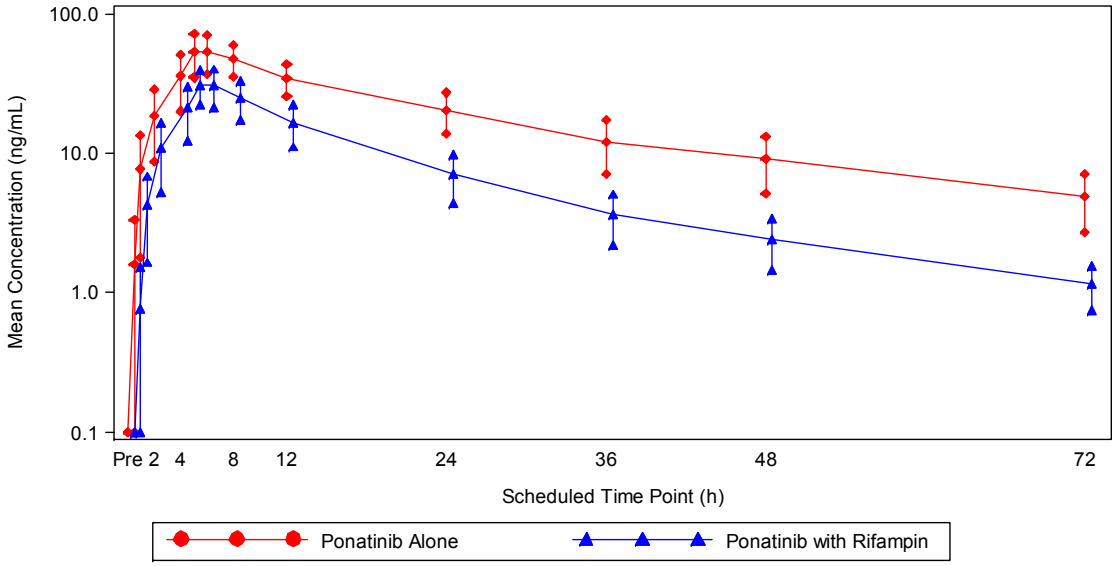


図 2.7.2-15　ポナチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときの平均（+SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（対数線形スケール）（AP24534-12-107 試験）

ポナチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータを表 2.7.2-11 に示す。

ポナチニブの C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 53.96 ng/mL，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で 31.29 ng/mL であり，リファンピシンとの併用投与により約 42%減少した。ポナチニブの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（それぞれ 1182 h•ng/mL 及び 1362 h•ng/mL）に比べ，ポナチニブとリファンピシンの併用投与（それぞれ 479.5 h•ng/mL 及び 510.1 h•ng/mL）で減少した。その減少率は AUC_{0-t} で約 59%，$AUC_{0-\infty}$ で約 62%であった。ポナチニブの $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で短かった。

両投与とも，血漿中 AP24567 は投与から約 5 時間後に C_{max} に達した。AP24567 の C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 2.257 ng/mL，ポナチニブとリファンピシンの併用投与で 7.276 ng/mL であった。AP24567 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（それぞれ 47.82 h•ng/mL 及び 60.08 h•ng/mL）に比べ，ポナチニブとリファンピシンの併用投与（それぞれ 102.2 h•ng/mL 及び 115.9 h•ng/mL）で増加した。その増加率は AUC_{0-t} で約 114%，$AUC_{0-\infty}$ で約 93%であった。両投与とも，AP24567 の曝露量はポナチニブに比べ顕著に低かった。

ポナチニブ単独投与での親化合物と代謝物 AP24567 について，C_{max} と AUC_{0-t} の幾何平均を比較した結果，代謝物 AP24567 の曝露量はポナチニブの曝露量の約 4%であることが示された。

表 2.7.2-11　ポナチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータ（PK 解析対象集団，AP24534-12-107 試験）

Ponatinib PK Parameters		**C_{max}**	**T_{max}**	**AUC_{0-24}**	**AUC_{0-t}**	**$AUC_{0-\infty}$**	**$t_{½}$**	**CL/F**	**V/F**
Treatment	**Statistics**	**(ng/mL)**	**(h)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib alone (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	19	19
	Mean	56.37	NC	757.8	1242	1441	26.955	35.10	1326
	CV%	31.00	NC	29.25	32.39	33.78	16.23	37.11	29.88
	SD	17.479	NC	221.69	402.24	486.80	4.375	13.024	396.14
	Min	33.8	5.00	445	617	655	19.48	17.5	602
	Median	55.50	6.00	726.1	1238	1420	26.310	31.69	1245
	Max	97.9	8.02	1307	2262	2570	34.54	68.7	2060
	GeoMean	53.96	NC	728.6	1182	1362	26.614	33.05	1269
	GeoCV%	30.90	NC	29.34	33.52	36.34	16.60	36.34	31.69
Ponatinib with rifampin (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	19	19
	Mean	32.34	NC	371.3	507.6	540.3	19.620	93.82	2543
	CV%	26.32	NC	31.76	33.62	33.71	19.58	37.34	27.76
	SD	8.5122	NC	117.94	170.64	182.15	3.842	35.034	705.96
	Min	20.7	5.00	206	247	262	10.71	51.1	1304
	Median	32.00	6.00	349.7	482.4	516.8	20.595	87.08	2558
	Max	47.0	6.00	575	814	881	27.69	172	4023
	GeoMean	31.29	NC	353.3	479.5	510.1	19.213	88.22	2445
	GeoCV%	27.01	NC	33.76	36.55	36.77	22.21	36.77	29.99

表 2.7.2-11　　ポナチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのポナチニブ及び AP24567 の PK パラメータ（PK 解析対象集団，AP24534-12-107 試験）（続き）

AP24567 PK Parameters		C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$	CL/F	V/F
Treatment	**Statistics**	**(ng/mL)**	**(h)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib alone (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	NA	NA
	Mean	2.366	NC	30.07	50.76	63.87	34.410	NA	NA
	CV%	29.90	NC	30.68	35.52	35.33	22.18	NA	NA
	SD	0.70745	NC	9.2247	18.030	22.564	7.634	NA	NA
	Min	1.05	5.00	13.1	17.6	21.0	20.35	NA	NA
	Median	2.300	5.00	29.50	44.44	60.10	32.818	NA	NA
	Max	3.85	6.00	50.7	103	127	49.97	NA	NA
	GeoMean	2.257	NC	28.70	47.82	60.08	33.626	NA	NA
	GeoCV%	33.66	NC	33.08	37.70	38.62	22.38	NA	NA
Ponatinib with rifampin (N=19)	n	19	19	19	19	19	19	NA	NA
	Mean	7.697	NC	79.14	110.7	125.3	28.654	NA	NA
	CV%	32.02	NC	37.44	38.92	37.80	14.76	NA	NA
	SD	2.4647	NC	29.630	43.093	47.348	4.230	NA	NA
	Min	2.83	4.98	24.7	29.8	34.1	20.70	NA	NA
	Median	7.540	5.00	74.33	100.7	120.9	28.461	NA	NA
	Max	11.6	8.00	151	218	236	36.03	NA	NA
	GeoMean	7.276	NC	73.60	102.2	115.9	28.356	NA	NA
	GeoCV%	37.38	NC	42.62	45.68	45.18	15.03	NA	NA

＜AP24534-12-107 CSR Table 14.2.1.2 and Table 14.2.2.2.＞

N = Number of subjects receiving treatment; n = Number of subjects with contributing data; NA = Not applicable; NC = Not calculated; CV = Coefficient of variation; SD = Standard Deviation; GeoMean = Geometric mean, GeoCV = Geometric mean CV, PK = Pharmacokinetic; Min = Minimum; Max = Maximum; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time to maximal concentration; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life.

ポナチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのポナチニブ及び AP24567 の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90% CI は，いずれも 80%～125%の同等性基準内に含まれなかったことから，統計学的に有意な薬物相互作用があることが示唆された（表 2.7.2-12）。ポナチニブ及び AP24567 の T_{max} は，リファンピシン併用投与による統計学的に有意な影響はみられなかった（ウィルコクソンの符号付順位検定 p = 0.534 及び p = 1.000）。

表 2.7.2-12　　ポナチニブ及び AP24567 の PK をポナチニブ単独投与とリファンピシンとの併用投与で比較した ANOVA の結果（PK 解析対象集団）（AP24534-12-107 試験）

Reference Treatment (R)	Test Treatment (T)	Ln-transformed Parameter	Estimated Geometric Mean Ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
Ponatinib alone	Ponatinib with rifampin	$AUC_{0-\infty}$	37.46	34.35	40.86
		AUC_{0-t}	40.58	37.10	44.39
		C_{max}	57.99	52.55	63.98
AP24567					
Ponatinib alone	Ponatinib with rifampin	$AUC_{0-\infty}$	192.88	176.96	210.25
		AUC_{0-t}	213.71	195.53	233.59
		C_{max}	322.38	296.38	350.67

AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_{max} = Maximum observed plasma concentration.

全体として，本試験により，リファンピシンとの併用投与がポナチニブ及び代謝物 AP24567 の相対的バイオアベイラビリティに対し，統計学的及び臨床的に意味のある影響を与えることが示された。リファンピシンの併用投与によりポナチニブ曝露量（C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均）がそれぞれ約 42%, 59%及び 62%減少した。ポナチニブと AP24567 の T_{max} に変化はなかった。AP24567 の曝露量（C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均）は，それぞれ約 222%，114%及び 93%増加した。リファンピシンとの併用により，ポナチニブと AP24567 の $t_{1/2}$（平均値）は短縮した。

(3)　ランソプラゾールとの薬物相互作用試験

AP24534-12-108 試験の目的は，健康被験者を対象にポナチニブ単回投与の PK プロファイルに対するランソプラゾールの併用反復投与の影響を検討すること，並びにポナチニブとランソプラゾールを併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。本試験は，非盲検，非無作為化，2 期，順序固定クロスオーバー，入院/外来試験であった。本試験は 2 つの投与期で構成され，ポナチニブの投与の間に 14 日間の休薬期間を設けた。各被験者にポナチニブの単回投与を 2 回行った。そのうち 1 回はポナチニブ単独投与，もう 1 回はランソプラゾール 60 mg 併用投与とした。ポナチニブ単独投与では，被験者は投与開始前 1 日目（午後）に入院し，投与 1 日目にポナチニブ 45 mg の単回投与を受け，72 時間時点の評価後，4 日目に退院した。被験者は 13 日の午後まで外来で来院した。ポナチニブとランソプラゾールの併用投与では，被験者は 13 日目に医療機関へ再来院し，14 日目にランソプラゾール 60 mg を単独投与し，その後，15 日目の朝に，ランソプラゾール 60 mg を投与後，ポナチニブ 45 mg を投与した（空腹時）。PK 解析用の血液検体を，1 日目及び 15 日目のポナチニブ投与前，並びにポナチニブ投与から 72 時間後まで採取した。72 時間の評価後，18 日目の朝に退院とした。被験者は，最後のポナチニブ投与後 10～14 日以内に安全性追跡調査のために再来院した。バリデーションされた測定法を用いて，血漿中のポナチニブ及び代謝物 AP24600 濃度を測定した。

PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t} 及び C_{max}）の自然対数変換値について ANOVA を行った。2 期クロスオーバーデザインの ANOVA モデルでは，固定効果を投与（ランソプラゾール併用投与の有無）とし，変量効果を被験者とした。ポナチニブとランソプラゾールの併用投与とポナチニブ単独投与における母集団幾何平均の比の 90% CI が同等性判定基準内（80%～125%）に含まれる場合には，薬物相互作用がないと判断することとした。

組み入れた健康被験者 20 例のうち，18 例が主要 PK 比較の評価可能例であった。18 例の評価可能例のうち，16 例は男性，2 例は女性であった。14 例が白人，2 例がアフリカ系アメリカ人，1 例がアジア人であった。年齢の平均値 ± SD は 43.9 ± 9.3 歳，体重及び BMI の平均値 ± SD はそれぞれ 76.7 ± 9.6 kg 及び 25.9 ± 2.7 kg/m^2 であった。

ポナチニブを単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を図 2.7.2-16 に示す。

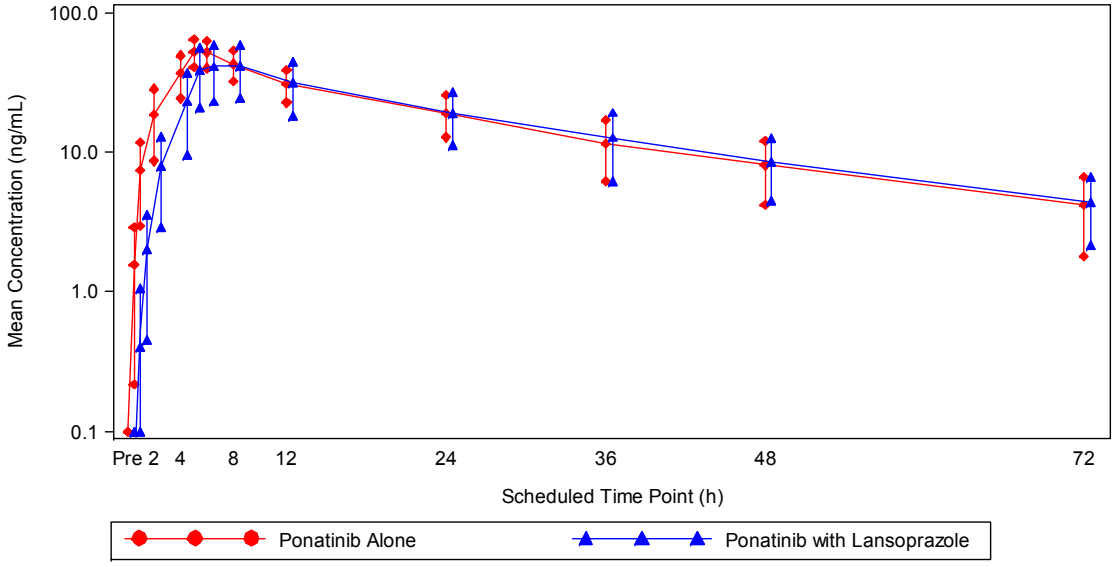


図 2.7.2-16　ポナチニブを単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときの平均（+SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移（対数変換値，PK 解析対象集団）（AP24534-12-108 試験）

ポナチニブを単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときのポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータを表 2.7.2-13 に示す。

ポナチニブの T_{max} の中央値は，ポナチニブ単独投与と比べランソプラゾールとの併用投与で 1 時間延長し，C_{max} はポナチニブ単独投与で約 5 時間後，ランソプラゾールとの併用投与で約 6 時間後に認められた。ポナチニブの C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 53.96 ng/mL，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で 40.67 ng/mL であり，ランソプラゾールとの併用投与により 25%減少した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（それぞれ 1089 h•ng/mL 及び 1222 h•ng/mL）と比べ，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与［それぞれ 1010 h•ng/mL（幾何平均の比 92.77）及び 1153 h•ng/mL（幾何平均の比 94.33）］でわずかに減少した。ポナチニブの $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は，両投与で同程度であった。

AP24600 の T_{max} の中央値は，ポナチニブ単独投与と比べランソプラゾールとの併用投与で 2 時間延長し，C_{max} はポナチニブ単独投与で約 2 時間後，ランソプラゾールとの併用投与で約 4 時間後に認められた。AP24600 の C_{max} の幾何平均は，ポナチニブ単独投与で 31.86 ng/mL，ポナチニブとランソプラゾールの併用投与で 24.03 ng/mL であり，ランソプラゾールとの併用投与により 25%減少した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は，ポナチニブ単独投与（それぞれ 329.8 h•ng/mL 及び 351.6 h•ng/mL）に比べ，ランソプラゾールとの併用投与（それぞれ 288.1 h•ng/mL 及び 311.0 h•ng/mL）で減少した。AP24600 の $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は，両投与で同程度であった。

ポナチニブ単独投与の AP24600 曝露量をポナチニブ曝露量と比較したところ，AP24600 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均は，親化合物（ポナチニブ）に対しそれぞれ約 60%及び 30%であった。

表 2.7.2-13　　ポナチニブを単独投与及びランソプラゾールと併用投与したときのポナチニブ及び AP24600 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）（AP24534-12-108 試験）

Ponatinib PK Parameters		C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$	CL/F	V/F
Treatment	**Statistic**	**(ng/mL)**	**(h)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib alone (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	55.11	NC	703.1	1142	1296	23.955	39.05	1321
	CV%	20.53	NC	24.79	31.31	35.04	16.92	35.22	32.78
	SD	11.311	NC	174.33	357.69	454.13	4.054	13.751	433.10
	Min	35.0	4.00	449	655	706	17.86	20.2	738
	Median	58.25	5.000	693.2	1107	1206	22.791	37.31	1241
	Max	74.3	6.00	1083	1774	2231	34.12	63.7	2093
	GeoMean	53.96	NC	682.8	1089	1222	23.663	36.82	1257
	GeoCV%	21.62	NC	25.46	33.06	36.60	15.87	36.60	33.47
Ponatinib with lansoprazole (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	44.06	NC	632.0	1096	1255	23.964	42.77	1453
	CV%	40.82	NC	41.25	41.84	41.60	24.27	47.13	48.31
	SD	17.987	NC	260.73	458.79	522.12	5.816	20.156	701.80
	Min	12.1	5.00	195	398	480	18.03	17.9	465
	Median	41.65	6.000	619.6	984.7	1173	22.844	38.43	1349
	Max	101	8.00	1435	2342	2518	40.02	93.8	3580
	GeoMean	40.67	NC	584.1	1010	1153	23.397	39.01	1317
	GeoCV%	45.55	NC	44.32	44.46	45.41	22.02	45.41	48.09
AP24600 PK Parameters		C_{max}	T_{max}	AUC_{0-24}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$	CL/F	V/F
Treatment	**Statistic**	**(ng/mL)**	**(h)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h•ng/mL)**	**(h)**	**(L/h)**	**(L)**
Ponatinib alone (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	NA	NA
	Mean	32.78	NC	270.9	341.2	363.9	17.942	NA	NA
	CV%	25.17	NC	25.14	27.73	27.71	33.06	NA	NA
	SD	8.2510	NC	68.092	94.595	100.83	5.932	NA	NA
	Min	21.1	1.00	176	205	218	10.46	NA	NA
	Median	30.35	2.000	258.0	326.6	352.1	17.842	NA	NA
	Max	52.7	4.00	447	567	600	32.98	NA	NA
	GeoMean	31.86	NC	263.7	329.8	351.6	17.063	NA	NA
	GeoCV%	24.70	NC	23.75	26.93	27.15	33.53	NA	NA
Ponatinib with lansoprazole (N=18)	n	18	18	18	18	18	18	NA	NA
	Mean	24.82	NC	234.3	298.1	322.1	18.086	NA	NA
	CV%	25.66	NC	26.34	25.97	26.46	35.14	NA	NA
	SD	6.3668	NC	61.730	77.432	85.243	6.356	NA	NA
	Min	14.2	2.00	133	165	180	10.56	NA	NA
	Median	24.70	4.000	225.3	305.1	324.9	15.504	NA	NA
	Max	37.7	6.00	359	427	485	30.75	NA	NA
	GeoMean	24.03	NC	226.4	288.1	311.0	17.134	NA	NA
	GeoCV%	27.04	NC	28.00	27.96	28.35	34.22	NA	NA

＜AP24534-12-108 CSR Table 14.2.1.2.＞

N = Number of subjects receiving treatment; n = Number of subjects with contributing data; NA = Not applicable; NC = Not calculated; CV = Coefficient of variation; SD = Standard deviation; GeoMean = Geometric mean, GeoCV = Geometric mean CV, PK = Pharmacokinetic; Min = Minimum; Max = Maximum; C_{max} = Maximum observed plasma concentration;

T_{max} = Time to maximal concentration; AUC_{0-24} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; CL/F = Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life.

ポナチニブ及び AP24600 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は，幾何平均の比の 90% CI がいずれも統計学的に重要な薬物相互作用がないと結論付ける条件である 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.2-14）。しかし，ポナチニブ及び AP24600 の C_{max} は，幾何平均の比の 90% CI がいずれも 80%～125%の同等性基準内に含まれなかったことから，統計学的に有意な薬物相互作用があることが示唆された。ポナチニブ及び AP24600 の T_{max} には，ランソプラゾールの併用投与による統計学的に有意な影響がみられた。

表 2.7.2-14　　ポナチニブ及び AP24600 の PK をポナチニブ単独投与及びランソプラゾールとの併用で比較した ANOVA の結果（PK 解析対象集団）（AP24534-12-108 試験）

Reference Treatment (R)	Test Treatment (T)	Ln-transformed Parameter	Estimated GeoMean Ratio (T/R) in %	90% Confidence Interval	
				Lower limit	Upper limit
Ponatinib					
Ponatinib alone	Ponatinib with lansoprazole	$AUC_{0-\infty}$	94.33	87.06	102.21
		AUC_{0-t}	92.77	85.26	100.93
		C_{max}	75.37	65.35	86.92
AP24600					
Ponatinib alone	Ponatinib with lansoprazole	$AUC_{0-\infty}$	88.45	81.15	96.40
		AUC_{0-t}	87.37	79.86	95.58
		C_{max}	75.41	67.01	84.86

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration.

強力な胃酸分泌抑制薬の反復投与（ランソプラゾール 60 mg の 1 日 1 回 2 日間投与）後にポナチニブ 45 mg を単回投与したとき，ポナチニブ単独投与と比べ，ポナチニブの C_{max} が軽度（25%）減少したが，総全身曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の変化は認められなかった。ランソプラゾール投与後にポナチニブを投与したとき，T_{max} の中央値は 1 時間延長した。血漿中総曝露量の減少を伴わないポナチニブ C_{max} の軽度の減少は，臨床的安全性及び有効性に関して重要ではないと考えられる。ポナニチブは用量調整又は投与間隔をあけることなく胃内 pH を増加させる薬物と併用投与することができると考えられた。

2.7.2.2.5　特別な集団を対象とした臨床試験

2.7.2.2.5.1　肝機能障害のある被験者を対象とした試験

AP24534-[redacted]-109 試験の目的は，慢性肝機能障害患者及び年齢，性別，BMI 及び可能であれば喫煙習慣をマッチさせた健康被験者を対象にポナチニブ 30 mg を投与したときの PK を評価し比較すること，並びに慢性肝機能障害患者にポナチニブ 30 mg を投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。また，慢性肝機能障害患者及び背景がマッチする健康被験者を対象にポナチニブを単回投与したときのヒト代謝物 AP24600 の PK も検討した。

本試験は，慢性肝機能障害患者及び健康被験者を対象とした非盲検，単回投与，並行群間比較，入院，非無作為化試験である。年齢，性別，BMI 及び可能であれば喫煙習慣によって，肝機能障害（Child-Pugh 分類 A, B 及び C）患者と健康被験者をマッチさせた。肝機能障害の全 3 群（Child-Pugh 分類 A，B 又は C）の肝機能障害患者 2 例につき，1 例の対照健康被験者を上記の基準によりマッチさせた。肝機能障害患者を Child-Pugh 分類に基づきいずれかの群に割り当てた後，健康被験者を組み入れ，全被験者の背景因子が一致するようにした。各被験者に，1 日目の朝の空腹時にポナチニブ 30 mg を単回経口投与した。96 時間後までの PK 解析用の検体を採取するため，被験者は 5 日目の午前中まで試験実施施設に入院し，最終評価後 4～7 日以内に追跡調査のため来院した。各群の血漿中濃度－時間推移図及び PK パラメータの一覧表を作成した。また，ポナチニブの総 AUC，見かけのクリアランス（CL/F），V/F 及び C_{max} の幾何平均の相対差の 90% CI を算出し，肝機能障害患者と対照健康被験者を比較した。

本試験の目標症例数は，肝機能障害患者が Child-Pugh 分類別に各群 6 例の計 18 例，背景因子がマッチする対照被験者が 9 例（肝機能障害患者 2 例につき 1 例の健康被験者）とした。計 24 例を組み入れ，各群に割り付けた。Child-Pugh 分類 C 群に 3 例を組み入れた後，このうち 1 例に治験薬に関連のある重篤な有害事象（膵炎）が発現した。本事象を報告後，4 例目を Child-Pugh 分類 C 群に組み入れ，投与を行った結果，安全上の問題は報告されなかった。この時点で，24 例が本試験を完了していた。治験責任医師と協議の上，Child-Pugh 分類の全群の全 PK データについて中間評価を実施した。この PK 中間解析から，PK に著しい群間差はないことが示唆された。ポナチニブの PK に対する肝機能障害の影響を特定する情報が十分あり，本試験の目的を達成できると結論付けられたため，治験責任医師及び治験依頼者は，Child-Pugh 分類クラス C に分類される患者への更なる投与は必要ないと考え，Child-Pugh 分類 C 群への患者の組入れを中止することとした。

このため，目標症例数は 27 例であったが，24 例が投与を受け，本試験を完了し，評価可能例となった。年齢の平均値は肝機能障害患者の 3 群で 53.3～54.0 歳，健康被験者群で 54.6 歳であった。全体として，健康被験者の背景データは肝機能障害患者と十分にマッチしていた。ポナチニブ 30 mg を経口投与したときの各群の平均（±SD）血漿中ポナチニブ濃度－時間推移を対数スケールで図 2.7.2-17 に示す。

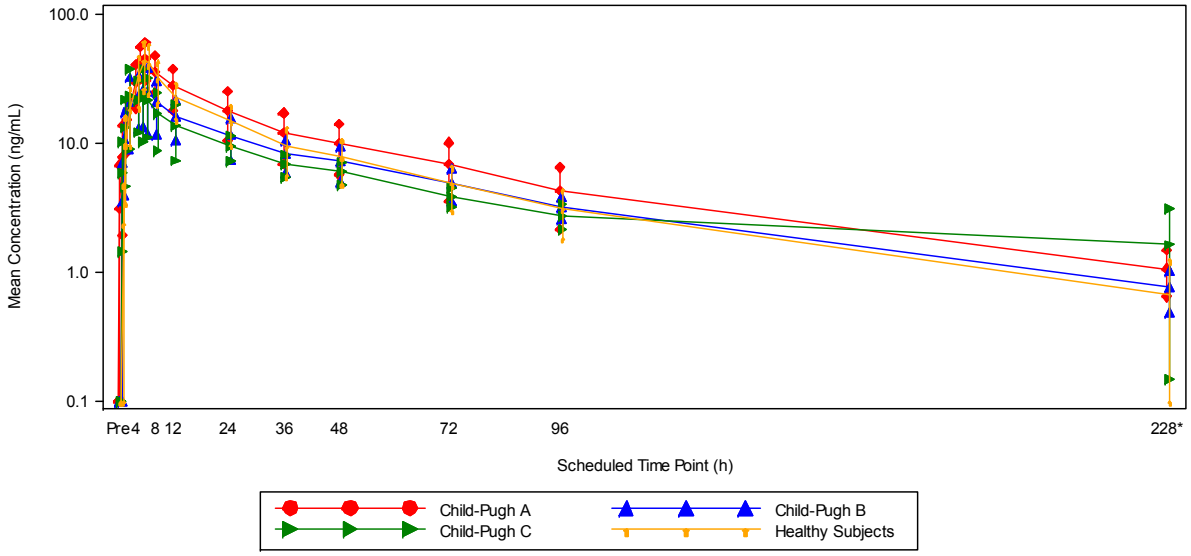


図 2.7.2-17　　血漿中ポナチニブ濃度の平均値（±SD）ー時間推移（対数スケール，PK 解析対象集団）（AP24534-[redacted]-109 試験）

投与 96 時間後の血漿中ポナチニブ濃度は，全例で定量可能であった。追跡調査来院時（Child-Pugh 分類 A 群 : 201.4 時間，Child-Pugh 分類 B 群 : 218.1 時間，Child-Pugh 分類 C 群 : 206.1 時間，健康被験者群 : 220.0 時間），Child-Pugh 分類 A 群の大部分は血漿中ポナチニブ濃度が定量可能であったが，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群で血漿中ポナチニブ濃度が定量可能な被験者は少なく，健康被験者群ではほとんどいなかった。

ポナチニブの PK パラメータの記述統計量を健康被験者及び肝機能障害患者の群別に表 2.7.2-15 に示す。全被験者が投与から約 4～6 時間後に C_{max} に達した。C_{max} の幾何平均は，Child-Pugh 分類 A 群（43.83 ng/mL）と健康被験者群（41.10 ng/mL）で同程度であり，健康被験者群と比べて Child-Pugh 分類 B 群（25.22 ng/mL）では約 38%，Child-Pugh 分類 C 群（25.80 ng/mL）では約 37%低かった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均は，健康被験者群と比べ，Child-Pugh 分類 A 群ではやや高く，Child-Pugh 分類 B 群及び C 群ではやや低かった。ポナチニブの $t_{1/2}$ の平均値及び中央値は，健康被験者群と比べ，Child-Pugh 分類 A，B 及び C 群で約 20%～27%延長した。

ポナチニブの CL/F 及び V/F は，健康被験者群と Child-Pugh 分類 A 群との間に統計学的な有意差はなかった（$p \geq 0.1$）。Child-Pugh 分類 B 群及び C 群のポナチニブの CL/F は，健康被験者群との間に統計学的な有意差はなかった。V/F の比較では有意差が認められたが，症例数が少ないこと及び血漿中濃度に被験者間変動がみられたことから，臨床的に重要であるとはみなされなかった。全体として，肝機能障害患者で，ポナチニブの曝露量が増加する傾向はみられず，むしろ Child-Pugh 分類 B 群及び C 群の曝露量は，健康被験者群より低かった。

AP24600 は，全例が，投与から約 2～3 時間後に C_{max}（平均値）に達した。ポナチニブ 30 mg を経口投与したとき，Child-Pugh 分類 A 群及び B 群の AP24600 の血漿中総曝露量は，Child-Pugh 分類 C 群及び健康被験者群と比べ高く，その程度は同程度であった。Child-Pugh 分類 A 群，B 群及び C 群の C_{max} の幾何平均（それぞれ 17.61，20.31 ng/mL 及び 20.05 ng/mL）は，健康被験者群（19.49 ng/mL）と同程度であった。AP24600 の AUC_{0-t} の幾何平均は，Child-Pugh 分類 A 群

（216 h•ng/mL）及び B 群（214 h•ng/mL）の方が，Child-Pugh 分類 C 群（171 h•ng/mL）及び健康被験者群（178.9 h•ng/mL）と比べやや高かった。

表 2.7.2-15　健康被験者及び肝機能障害の群別のポナチニブの PK パラメータ（AP24534-[redacted]-109 試験）

Ponatinib PK Parameters		C_{max}	T_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$	CL/F	V/F
Group	Statistics	(ng/mL)	(h)	(h•ng/mL)	(h•ng/mL)	(h)	(L/h)	(L)
Child-Pugh A	n	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	46.10	NC	1473	1541	43.414	24.53	1412
	CV%	31.67	9.11	40.92	40.35	18.28	66.37	44.26
	SD	14.598	NC	602.62	621.61	7.937	16.277	625.17
	Min	23.0	5.00	482	530	31.86	13.5	947
	Median	47.00	6.000	1550	1624	44.492	18.83	1159
	Max	62.6	6.00	2149	2230	52.35	56.6	2604
	GeoMean	43.83	NC	1331	1400	42.775	21.43	1322
	GeoCV%	37.97	NC	58.79	56.55	19.35	56.55	39.06
Child-Pugh B	n	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	27.80	NC	937.6	1071	46.975	30.09	2022
	CV%	46.78	41.95	35.23	29.98	21.86	28.36	32.77
	SD	13.004	NC	330.29	321.00	10.267	8.5336	662.56
	Min	13.8	2.00	595	710	36.12	19.1	1198
	Median	29.55	5.000	900.2	997.6	44.494	30.28	1848
	Max	49.0	8.00	1474	1573	64.29	42.3	2945
	GeoMean	25.22	NC	891.8	1033	46.100	29.05	1932
	GeoCV%	52.67	NC	35.46	30.03	21.19	30.03	34.15
Child-Pugh C	n	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	29.25	NC	816.8	947.2	44.147	34.79	2160
	CV%	52.15	61.07	36.38	32.96	13.30	37.48	30.14
	SD	15.254	NC	297.16	312.18	5.872	13.042	651.13
	Min	12.0	1.00	458	566	40.06	22.9	1745
	Median	30.85	3.000	851.8	957.0	41.884	31.63	1887
	Max	43.3	5.03	1106	1309	52.76	53.0	3122
	GeoMean	25.80	NC	771.8	905.6	43.874	33.13	2097
	GeoCV%	66.86	NC	41.91	36.72	12.69	36.72	27.73
Healthy	n	8	8	8	8	8	8	8
Subjects	Mean	44.65	NC	1071	1214	36.367	28.26	1433
	CV%	39.95	9.63	37.85	35.33	22.79	42.78	36.34
	SD	17.836	NC	405.61	428.81	8.289	12.089	520.58
	Min	18.7	5.00	511	575	27.60	16.8	841
	Median	49.05	5.000	1038	1210	32.067	25.19	1361
	Max	70.1	6.00	1706	1785	50.18	52.2	2295
	GeoMean	41.10	NC	1001	1140	35.592	26.31	1351
	GeoCV%	48.10	NC	42.06	40.86	22.16	40.86	37.95

＜AP24534-[redacted]-109 CSR Table 14.2.1.2＞

N = Number of subjects; NC = Not calculated; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean, GeoCV = Geometric mean CV; Min = Minimum; Max = Maximum; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time to maximal concentration; CL/F = Apparent total body clearance; V/F = Apparent volume of distribution; $t_{1/2}$ = Elimination half-life; AUC_{0-t} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity.

本試験の結果から，軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者のポナチニブ及び代謝物 AP24600 の曝露量は，健康被験者と比べ，やや高かったが，同等の範囲内であることが示された。一方，中等度又は重度の肝機能障害（それぞれ Child-Pugh 分類 B 又は C）患者では，ポナチニブ及び代謝物 AP24600 の血漿中曝露量が健康被験者と比べ低かった。これらの PK データからは，いずれの重症度の肝機能障害患者でも，ポナチニブの開始用量を調整する必要性を示唆しなかった。一般的に，ポナチニブを重度肝機能障害がある患者に投与する場合には注意が必要であると考えられる。

2.7.2.2.6　　薬力学

2.7.2.2.6.1　BCR-ABL の基質である CRKL のリン酸化（pCRKL）

外国人患者を対象としたポナチニブの第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）では，副次目的の 1 つとして，T315I 変異型 BCR-ABL が発現した患者を含む CML 患者及び Ph+ ALL 患者におけるポナチニブの薬力学的作用を検討した（Ariad 社報告 AP24534-07-101 CSR Section 16.1.14 ARP288：添付資料番号 5.3.5.2-2）。薬力学的作用の検討は，本試験に組み入れられた CML 患者及び Ph+ ALL 患者 65 例中 64 例を対象として実施した。薬力学的作用は，本試験に組み入れられた CML 患者及び Ph+ ALL 患者 65 例中 64 例を対象として，ベースライン及びサイクル 1 の複数時点の末梢血単核細胞（PBMC）中の総 CRKL（BCR-ABL の基質）に対するリン酸化 CRKL（pCRKL）の相対的レベルを評価して検討した。BCR-ABL のアダプター蛋白質である pCRKL は，*in vivo* での BCR-ABL キナーゼ活性の代替マーカーとなる。患者から採取した PBMC を用い，CRKL ゲルシフト法（イマチニブ，ニロチニブ及びダサチニブの投与患者を対象として BCR-ABL に対する阻害効果を示すのに使用された測定法に類似した測定法）によって pCRKL の割合を算出した。pCRKL がベースラインから 50%以上減少した場合，イマチニブ投与時にはこのレベルの阻害により臨床的な改善がみられることから，BCL-ABL 活性の顕著な阻害を示すとした。pCRKL の 25%以上 50%未満の減少では BCR-ABL 活性の部分的な阻害，25%未満の減少では BCR-ABL 活性に影響なしとした。ベースライン時の pCRKL の割合は 6%～90%（平均 40%，n = 61）であった。3 例では評価可能なベースライン時の検体が得られなかった。pCRKL の検出限界により，ベースライン時の pCRKL が低い患者では，pCRKL の 25%以上又は 50%以上の低下を確実に評価できないことから，pCRKL の割合が 20%を超える患者のみで薬力学的解析の評価が可能とした。ベースラインの pCRKL の割合が 20%を超える患者で，かつ，サイクル 1 の定常状態におけるトラフ（投与前）時点［サイクル 1 の 8 日目，サイクル 1 の 15 日目，サイクル 1 の 22 日目及びサイクル 1 の 28 日目（又はサイクル 2 の 1 日目）の投与前］で 2 回以上の pCRKL の測定値が得られた患者を評価可能例とした。

上記の基準に基づき，薬力学的検討の評価が可能であった被験者は 61 例中 43 例であった。このうち 2 例の pCRKL 免疫ブロット解析の結果を図 2.7.2-18 に示す。