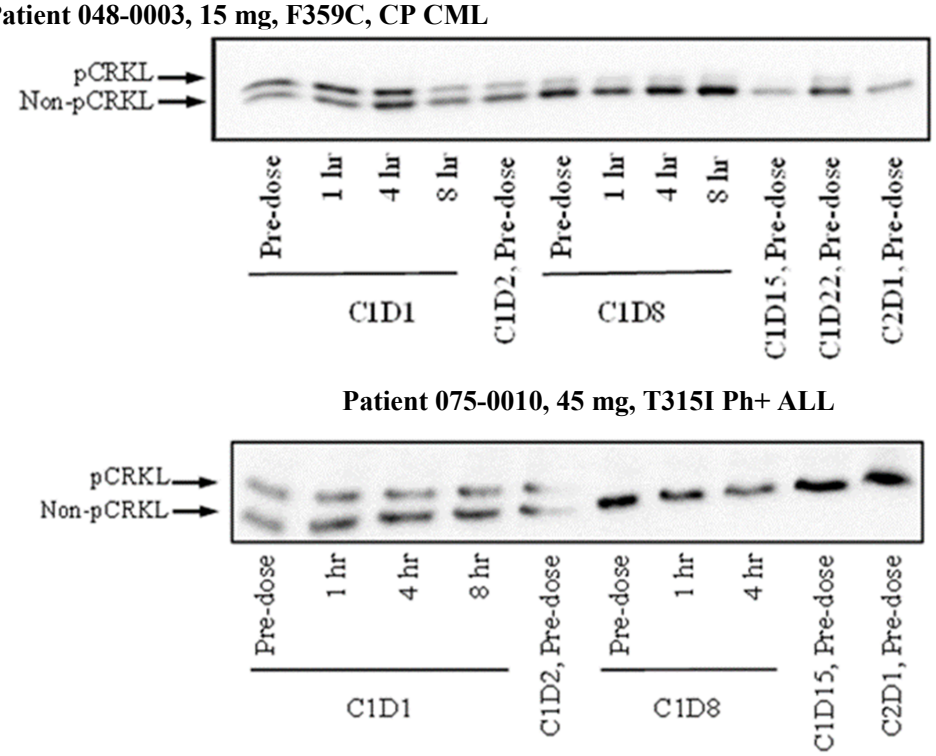


図 2.7.2-18　　2 例における pCRKL 免疫ブロット解析（AP24534-07-101 試験）

Immunoblot analysis showing levels of phosphorylated (p) and non-phosphorylated CRKL in PBMCs collected at the indicated time points. Representative data from 2 patients are shown. The steady state trough (i.e., 24 hours postdose) time points used for the assessment of a pharmacodynamic response are the C1D8, C1D15, C1D22 and C2D1 pre-dose time points.

最低用量（2 mg）コホートの評価可能な 2 例では，pCRKL の顕著な減少は認められなかった。4 mg コホートの評価可能例 1 例で，pCRKL の部分的な減少（25%以上 50%未満）が認められた。8 mg コホートの 6 例中 4 例（67%）で 50%以上の pCRKL の減少がみられたが，残りの 2 例では顕著な減少はみられなかった。この 2 例はいずれも T315I 変異型 BCR-ABL を発現していた。15 mg 以上の用量コホートでは，pCRKL の 50%以上の減少が 34 例中 32 例（94%）でみられ，T315I 変異を有する被験者 10 例中 8 例（80%）が含まれていた（図 2.7.2-19）。15 mg コホートの 1 例で 25%以上 50%未満の減少，45 mg コホートの 1 例で 25%未満の減少が認められた。

評価不能であった 21 例中 6 例では，ベースライン時の検体が得られなかったか，又は投与後に評価のための十分な検体数が得られなかった。他の 15 例については，ベースライン時の pCRKL が 20%以下であったため，評価不能と判断した。この 15 例中 14 例はトラフ時点での pCRKL が 20%以下で推移したが，残りの 1 例は，8 日間の投与中断後に pCRKL が一時的に増加した。

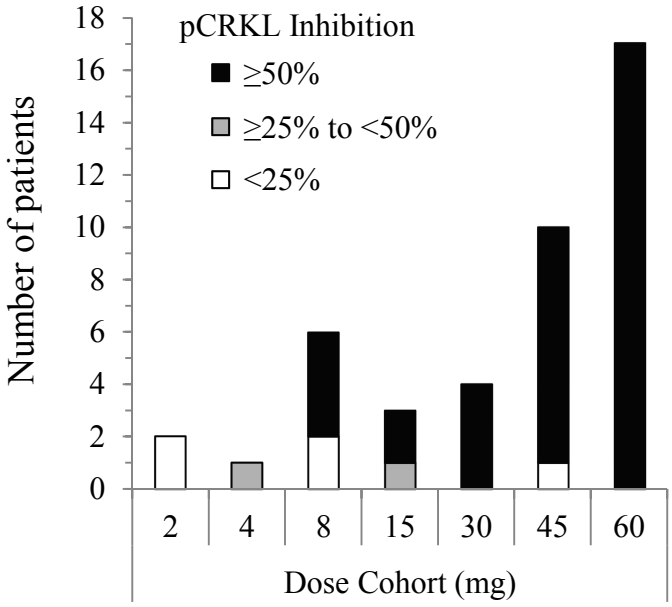


図 2.7.2-19　　PD データの要約（ AP24534-07-101 試験）

以上のように，ポナチニブの 1 日 1 回経口投与により，BCR-ABL シグナル伝達が持続的に阻害された。T315I 変異を有する被験者を含め，15 mg 以上の用量で最大効果がみられた。

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

非臨床試験の結果，ポナチニブ 45 mg の 1 日 1 回投与では QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた。ポナチニブの QT 間隔延長への影響については，AP24534-07-101 試験の副次目的として，進行性又は治療抵抗性の血液悪性腫瘍を有する外国人患者を対象に検討した。その結果については他項で述べるが，要約を以下に示す。

AP24534-07-101 試験では，許容できない有害事象又は原疾患の悪化が生じない限り，治験薬を 1 サイクル（28 日間）以上，1 日 1 回投与した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの治験実施計画書改訂第 3.0 版（AP24534-07-101 CSR Section 16.1.1：添付資料番号 5.3.5.2-2）に基づき，複数の時点［定常状態（血漿中 C_{max} が得られる）を含む］での triplicate の心電図及び心電図測定時点の血漿中ポナチニブ濃度測定用検体を 39 例から採取した。30，45 及び 60 mg 投与での採血時点は，1 日目（投与前），15 日目（投与前），29 日目（投与前），29 日目（投与 2 時間後），29 日目（投与 4 時間後），29 日目（投与 6 時間後）とした。治験実施計画書の改訂前は，最初の 4 コホート（2，4，8 及び 15 mg 群）の各時点でのみ，心電図を単回測定した。30，45 及び 60 mg コホートのうち，ベースライン時（サイクル 1 の 1 日目の投与前）の心電図データが 2 回以上，及び投与期間中の心電図データが 1 回以上得られた全例を対象に，心電図時点解析及び時間平均解析を実施した。全コホートで，心電図と同時点の血漿中濃度が得られた全例を薬物動態/薬力学（PK/PD）解析の対象とした。患者の各用量コホートへの割付けは，各患者の組入れ時の開始用量に基づいて行ったため，投与中断又は減量を反映していない。

中心傾向の解析結果を補うためカテゴリカル解析を実施し，ベースラインからの平均変化量による中心傾向の解析では明らかにならないと考えられる，心電図上の間隔への過剰な影響がみら

れた患者の有無を判定した。また，心電図及び血漿中ポナチニブ濃度の対データが得られた全例を対象に，PK/PD 解析を実施した。線形混合効果モデル法を用いて，血漿中ポナチニブ濃度と QT 間隔のベースラインからの変化量の関係を定量化した。

AP24534-07-101 試験に組み入れられた計 81 例中，ポナチニブ 30 mg 以上を投与された 39 例を本解析対象に含めた。すべての検討した心パラメータのベースラインからの平均変化量及びベースラインからの新たな逸脱値を，ポナチニブの用量別に表 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-16　心パラメータの用量ごとのベースラインからの平均変化量の及びベースラインからの新たな逸脱値（AP24534-07-101 試験）

	Ponatinib 30 mg	**Ponatinib 45 mg**	**Ponatinib 60 mg**
Sample Size	6	21	12
Heart Rate in bpm (mean change from baseline)	3.5	-3.3	1.0
Heart Rate Bradycardic Outliers N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Heart Rate Tachycardic Outliers N (%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (8%)
PR in ms (mean change from baseline)	-0.4	-3.6	-0.7
PR Outliers N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
QRS in ms (mean change from baseline)	-0.8	1.3	3.6
QRS Outliers N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
QT in ms (mean change from baseline)	-13.4	3.3	-4.6
QT new >500 ms N (%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
QTcF in ms (mean change from baseline)	-10.9	-3.6	-5.0
QTcF new >500 ms N (%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
QTcF new >480 ms N (%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
QTcF 30-60 ms N (%)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)
QTcF >60 ms N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
QTcB in ms (mean change from baseline)	-9.2	-7.4	-4.9
QTcB new >500 ms N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
QTcB new >480 ms N (%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (8%)
QTcB 30-60 ms N (%)	1 (17%)	2 (10%)	0 (0%)
QTcB >60 ms N (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
New abnormal U waves N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
New ST segment depression or elevation N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
New T wave inversion N (%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (8%)
New Second or Third Degree Heart Block N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
New RBBB or LBBB N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
New Atrial Flutter N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
New Atrial Fibrillation N (%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (8%)
New MI N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

AF= atrial fibrillation/flutter; bpm=beats per minute; ms=milliseconds; LBBB= left bundle branch block; MI=myocardial infarction pattern; QTcF= Fridericia correction; QTcB: Bazett correction; RBBB=right bundle branch block.

Note: “new” means not present at baseline, i.e. at any evaluation pre dose, and only seen post baseline.

各時点における心電図パラメータ［心拍数，PR，QTcF，QTcB］のベースラインからの変化量を，ポナチニブ用量コホート別に図 2.7.2-20，図 2.7.2-21，図 2.7.2-22 及び図 2.7.2-23 に示す。

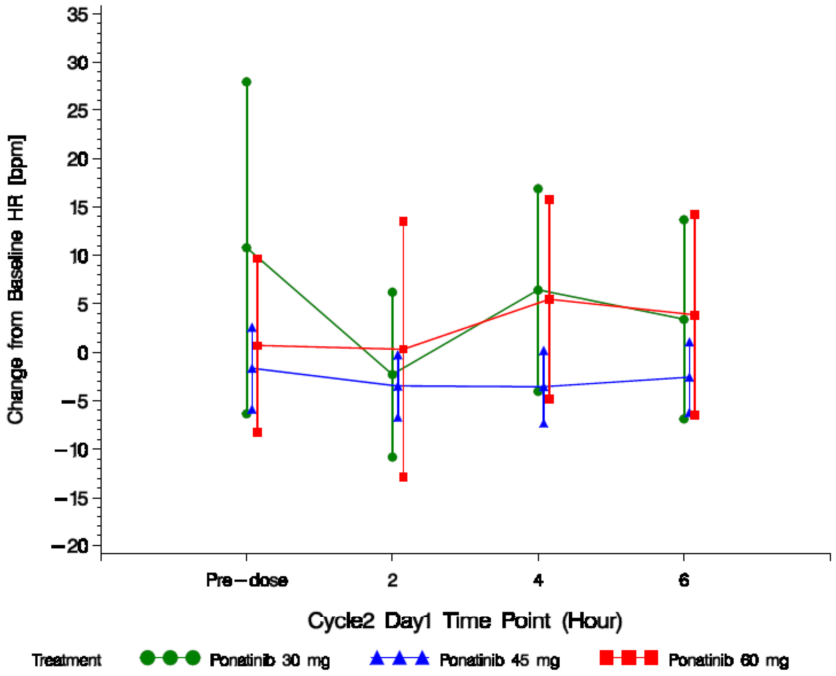


図 2.7.2-20　　心機能に関する解析：心拍数（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 Clinical Cardiac Report v1.1 Figure 3-1.＞

bpm = beats per minute.

Note: Change from baseline heart rate (bpm) data presented as mean ± 90% confidence interval.

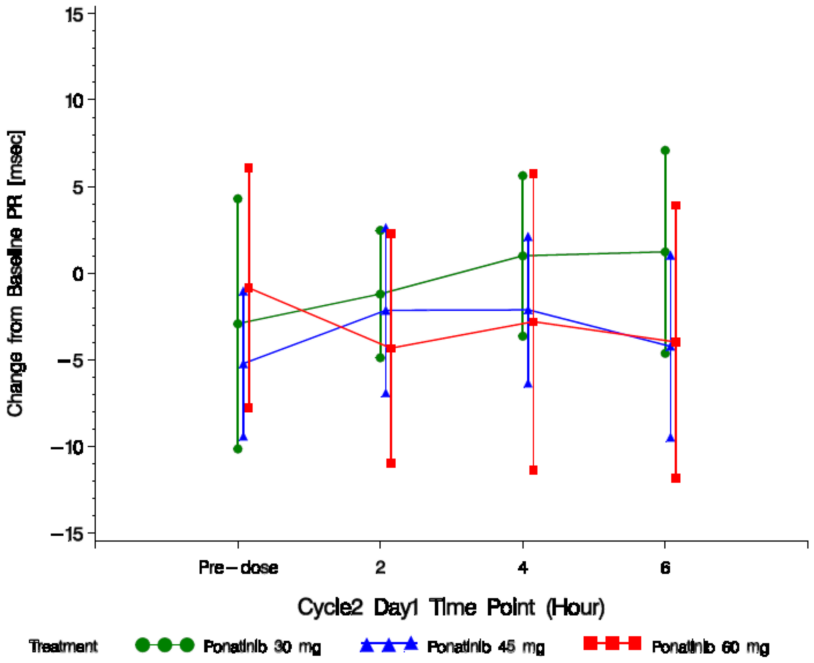


図 2.7.2-21　　心機能に関する解析：PR 間隔（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 Clinical Cardiac Report v1.1 Figure 3-2.＞

Note: Change from baseline PR interval (msec) data presented as mean ± 90% confidence interval.

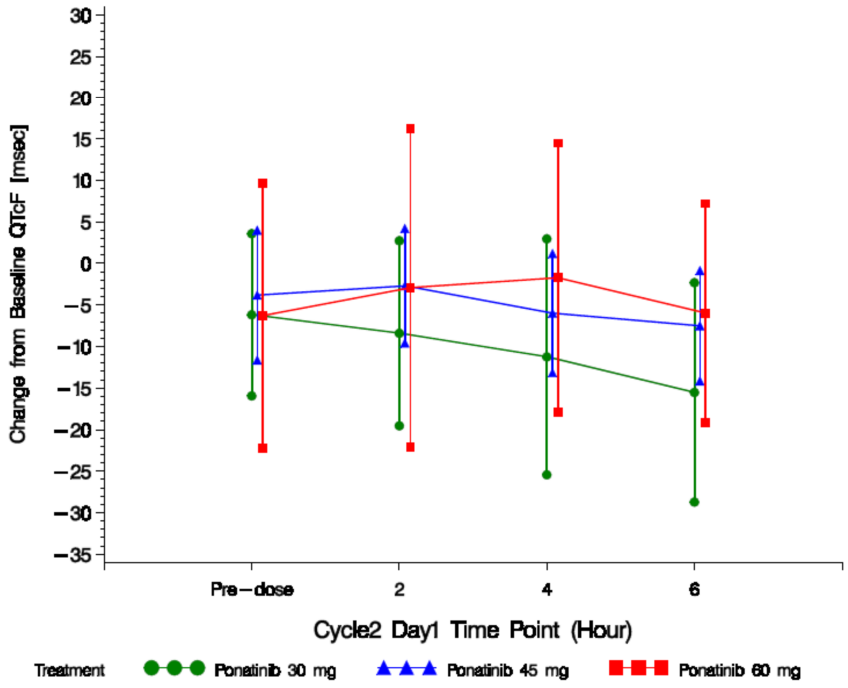


図 2.7.2-22　　心機能に関する解析：QTcF（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 Clinical Cardiac Report v1.1 Figure 3-4.＞

Note: Change from baseline QTcF (msec) data presented as mean ± 90% confidence interval.

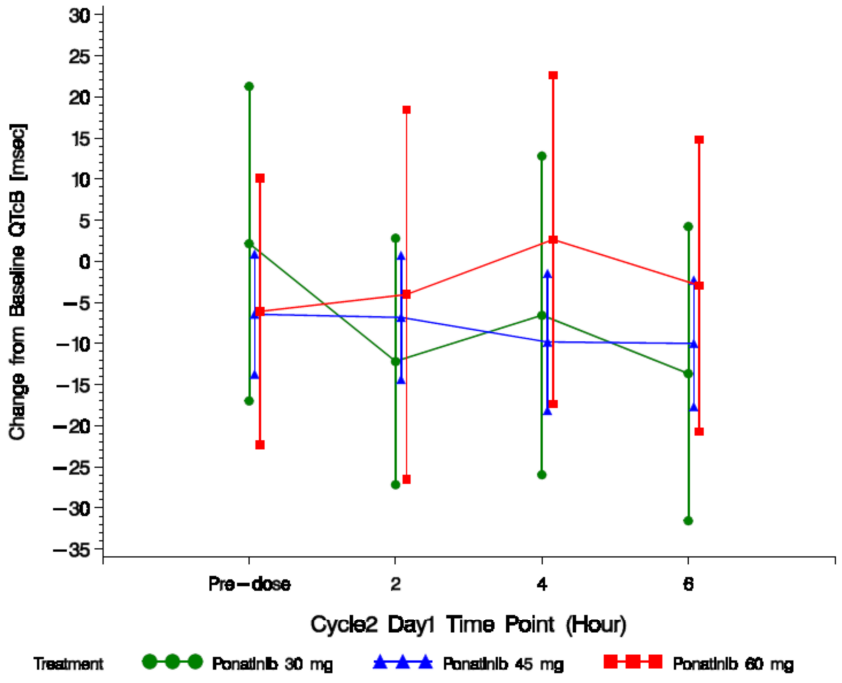


図 2.7.2-23　　心機能に関する解析：QTcB（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 Clinical Cardiac Report v1.1 Figure 3-5.＞

Note: Change from baseline QTcB (msec) data presented as mean ± 90% confidence interval.

PK/PD 解析の結果として，血漿中ポナチニブ濃度及び C_{max} と ΔQTc（QTcF 及び QTcB）変化量の関係を表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17　血漿中ポナチニブ濃度に対する QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化量（msec）（線形混合モデル）（AP24534-07-101 試験）

					Ponatinib Overall	
QTc Parameter	Slope of Plasma Concentration Effect on Δ QTc	Standard Error of Plasma Concentration Effect on Δ QTc	p-value Slope of Plasma Concentration Effect on Δ QTc	Overall Model Fit	Predicted Δ QTc at Average C_{max} 96.52 ng/mL[2]	One-sided Upper 95% Confidence Bound of Predicted Δ QTc [3]
QTcF	-0.0171	0.0321	0.5958	<.0001	-6.1885	-1.1486
QTcB	-0.0091	0.0358	0.7997	<.0001	-5.9313	-0.1096

	Ponatinib 30 mg		Ponatinib 45 mg		Ponatinib 60 mg	
QTc Parameter	Predicted Δ QTc at Average C_{max} 61.46 ng/mL	One-sided Upper 95% Confidence Bound of Predicted Δ QTc [2]	Predicted Δ QTc at Average C_{max} 99.05 ng/mL	One-sided Upper 95% Confidence Bound of Predicted Δ QTc	Predicted Δ QTc at Average C_{max} 111.34 ng/mL	One-sided Upper 95% Confidence Bound of Predicted Δ QTc [2]
QTcF	-5.5888	-1.3242	-6.2318	-1.1137	-6.4421	-0.9124
QTcB	-5.6112	-0.7051	-5.9544	-0.0432	-6.0666	0.3126

1 Linear Mixed Effects Model is fit for change from baseline versus the plasma concentration. Plasma concentration, subject, and intercept are included in the model as random effects terms.

2 Predicted Cmax values and predicted ΔQTc estimated using doses of 30 mg, 45 mg, and 60 mg data only, as there was not enough data to estimate for the 2, 4, 8, or 15 mg dose groups.

3 Upper Bound = upper one-sided 95% linear mixed model based confidence limit.

全用量コホート（2，4，8，15，30，45 及び 60 mg）の，QTcF 及び同時点の血漿中ポナチニブ濃度の関係を図 2.7.2-24 に示す。

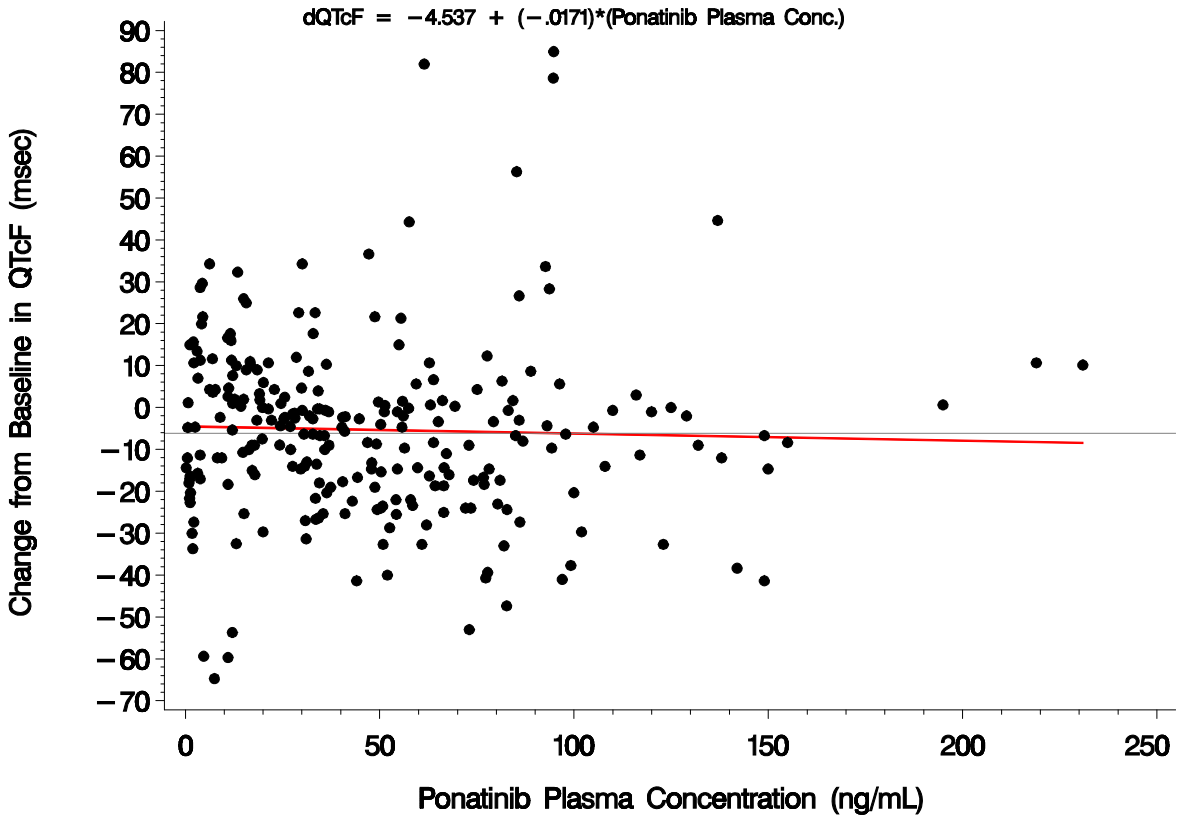


図 2.7.2-24　　QTcF のベースラインからの変化量と血漿中ポナチニブ濃度の関係（PK/PD 解析）（AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 Clinical Cardiac Report v1.1 Figure 3-6.＞

上記の解析では，いずれのコホートでも QTcF の有意な変化はみられず，ポナチニブ投与による心再分極に対する重要な影響はみられなかった。QTcF のベースラインからの平均変化量は，30 mg，45 mg 及び 60 mg コホートでそれぞれ−10.9，−3.6 及び−5.9 msec であり，いずれも臨床的に意味のある値ではなかった。さらに，PK/PD 解析では QTcF と血漿中ポナチニブ濃度の関係の傾きが負であり，曝露-効果の関連はみられず，60 mg コホートの C_{max} での QTcF の平均変化量は−6.4 msec（CI 上限は−0.9 msec）であった。

心電図データから得た心拍数に有意な変化は認められなかった（30 mg，45 mg 及び 60 mg コホートでそれぞれ+3.5，−3.3 及び+1.0 bpm）。PR 間隔の平均変化量は 30 mg，45 mg 及び 60 mg の各コホートでそれぞれ−0.4，−3.6 及び−0.7 ms であり，房室伝導に対する影響を示す徴候はみられなかった。QRS 時間に，臨床的に重要ではない用量反応性の延長（平均変化量は各コホートでそれぞれ−0.8，+1.3 及び+3.6 msec）がわずかに認められたが，症例数が少ないことによるばらつきによるものであると考えられる。新たな心房細動及び新たな T 波逆転が 2 例に認められた。これらの事象は臨床的に重要な形態変化であるが，薬剤の影響ではなく，対象とした患者集団の特性によるものである可能性が高い。本試験のすべての心臓に関する安全性評価データの最終的な要約は，CSR を参照のこと。

要約すると，第 I 相試験（AP24534-07-101 試験）での患者を対象として QTc 間隔について評価したが，臨床用量（30 及び 45 mg）及び高用量（60 mg）で，ポナチニブが心再分極に重要な影響

を及ぼさないことが示された。2.7.2.3.1 項に示したとおり，ポナチニブの薬物動態に，日本人患者と外国人患者の間で人種による明らかな差はみられなかった。この点から，外国人患者を対象とした QTc 延長の解析で，ポナチニブが影響を及ぼさなかった結果を日本人に外挿できると判断した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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

進行性の血液悪性腫瘍患者を対象に 2 つの第 I 相試験［AP24534-11-106 試験（日本人患者）及び AP24534-07-101 試験（外国人患者）］を実施した。両試験の投与方法及び採血方法は類似しており，日本人患者と外国人患者での PK パラメータの比較が可能である。AP24534-11-106 試験及び AP24534-07-101 試験のポナチニブ 15，30，45 mg を 1 日 1 回投与したときの PK パラメータを表 2.7.2-18 及び表 2.7.2-19 に示す。C_{max} と AUC_{0-24} のほか，これらの表には他の関連する PK パラメータも示す。

ヒトにおけるポナチニブの半減期は 20 時間を超えるため，1 日 1 回投与の第 I 相試験では，単回投与後の消失相に関して頑健な評価を行うことはできなかった。いずれの試験でも，サイクル 1 の 1 日目の PK 解析用検体採取は投与 24 時間後までであり，サイクル 1 の 1 日目に C_{max}，T_{max} 及び AUC_{0-24} 以外の PK パラメータは算出しなかった。AP24534-11-106 試験のサイクル 2 の 1 日目では，サイクル 1 の 1 日目に算出した PK パラメータに加えて C_{24}，CL_{ss}/F 及び累積係数も算出した。AP24534-07-101 試験では，サイクル 2 の 2 日目に治験薬を投与せず，投与 48 時間後でも PK 解析用検体採取を実施し，サイクル 2 の 1 日目の全 PK パラメータ（$C_{max,ss}$，T_{max}，$AUC_{0-\tau,ss}$，C_{24}，CL_{ss}/F，V_z/F，$t_{1/2}$ 及び累積係数）を算出した。これらの試験では，1 日 1 回投与による限られた PK 検体採取であったが，Ariad 社は，これらのデータにより，AP24534-07-101 試験と AP24534-11-106 試験の PK を適切に比較できると判断した。

表 2.7.2-18　　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，AP24534-11-106 試験）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose [a]					
		15 mg		30 mg		45 mg	
		AP24534-11-106	AP24534-07-101	AP24534-11-106	AP24534-07-101	AP24534-11-106	AP24534-07-101
C_{max} (ng/mL)	N	3	8	6	7	6	31
	Mean (SD)	23.67 (7.136)	15.16 (2.72)	31.55 (9.072)	28.93 (12)	89.13 (24.63)	60.15 (33)
	CV%	30.2	18.0	28.8	41.6	27.6	54.8
	GeoMean	22.84	14.96	30.42	26.98	86.43	52.62
	Min – Max	15.5 – 28.7	11.6 – 20.9	19.8 – 41.6	16.3 – 49.3	60.2 – 130	19.7 – 141
T_{max} (h)	N	3	8	6	7	6	31
	Mean (SD)	4.73 (1.27)	4.50 (0.9)	6.25 (1.92)	5.80 (1.7)	5.00 (1.06)	6.23 (4.7)
	CV%	26.8	19.9	30.7	29.6	21.2	75.6
	GeoMean	4.63	4.43	5.98	5.59	4.91	5.51
	Min – Max	4.0 – 6.2	4.0 – 6.0	3.9 – 8.1	4.0 – 8.0	4.0 – 6.0	2.0 – 30.3
AUC_{0-24} (h･ng/mL)	N	3	7	6	7	6	28
	Mean (SD)	336.00 (129.55)	221.77 (27.86)	495.98 (154.09)	435.41 (173)	1385.5 (456.20)	878.3 (396.1)
	CV%	38.6	12.6	31.1	39.7	32.9	45.1
	GeoMean	316.29	220.16	477.07	409.54	1333	801.39
	Min – Max	190.2 – 437.9	176.4 – 248.8	327.0 – 692.8	280.3 – 736.4	979.1 – 2241	373.5 – 1737

＜AP24534-07-101 PK report Table 6; AP24534-11-106 PK report ARIAD-PON-03 Table 1.＞

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean; Min = Minimum; Max = Maximum; AUC_{0-24} = Area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to 24 hours post dose; C1D1 = Cycle 1, Day 1; C_{max} = Maximum observed plasma concentration; T_{max} = Time of maximal concentration

Note: The difference in the N (number of observations), if any, across the PK parameters in a given cohort is due to insufficient data to estimate the particular PK parameter.

a AP24534-07-101 includes data from capsule dosage form (15 and 30 mg dose cohorts), and capsule or tablet dosage forms (45 mg dose cohorts); and AP24534-11-106 includes data from tablet dosage form (15, 30, and 45 mg dose cohorts).

表 2.7.2-19　　ポナチニブの定常状態（サイクル 2 の 1 日目）の PK パラメータ（AP24534-07-101 試験，AP24534-11-106 試験）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose [a]					
		15 mg		30 mg		45 mg	
		AP24534-11-106	AP24534-07-101	AP24534-11-106	AP24534-07-101	AP24534-11-106	AP24534-07-101
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	N	3	8	5	9	6	21
	Mean (SD)	44.90 (9.914)	28.64 (14.1)	57.66 (28.89)	67.18 (19.1)	113.1 (27.35)	87.65 (43.8)
	CV%	22.1	49.3	50.1	28.4	24.2	49.9
	GeoMean	44.18	25.82	53.42	64.59	110.7	77.41
	Min – Max	35.7 – 55.4	12.1 – 55.8	39.2 – 109	35.9 – 94.8	87.5 – 165	34.3 – 179
T_{max} (h)	N	3	8	5	9	6	21
	Mean (SD)	5.27 (2.19)	4.26 (1.7)	4.96 (1.09)	3.99 (1.0)	4.03 (1.24)	5.24 (1.4)
	CV%	41.7	38.7	22.0	25.7	30.7	26.7
	GeoMean	5.0	3.94	4.87	3.85	3.85	5.08
	Min – Max	4.0 – 7.8	2.0 – 6.0	4.1 – 6.3	1.9 – 6.0	2.0 – 5.9	3.9 – 8.2
$AUC_{0-\tau,ss}$ (h･ng/mL)	N	3	8	5	8	6	20
	Mean (SD)	826.33 (216.38)	510.6 (266.8)	1066.9 (627.81)	1120 (319.1)	1768.0 (691.22)	1463 (703.5)
	CV%	26.2	52.3	58.8	28.5	39.1	48.1
	GeoMean	805.82	451.8	963.42	1080	1675.8	1296
	Min – Max	588.7 – 1012	205.9 – 1017	694.6 – 2185	683.6 – 1640	1162 – 3060	473.3 – 2898
C_{24} (ng/mL)	N	3	8	5	8	6	20
	Mean (SD)	26.03 (5.488)	16.53 (10.2)	30.04 (21.98)	30.81 (8.7)	42.95 (22.26)	38.38 (17.4)
	CV%	21.1	61.5	73.2	28.2	51.8	45.4
	GeoMean	25.61	13.94	25.84	29.85	39.11	34.22
	Min – Max	19.7 – 29.4	5.81 – 36.3	18.8 – 69.3	21.9 – 47.6	27.7 – 82.7	11.7 – 73.2
CL_{ss}/F (L/h)	N	3	8	5	8	6	20
	Mean (SD)	19.13 (5.632)	37.68 (20.3)	33.40 (11.41)	28.79 (8.34)	28.07 (8.369)	39.6 (21.7)
	CV%	29.4	53.9	34.2	29.0	29.8	54.9
	GeoMean	18.62	33.22	31.12	27.76	26.84	34.71
	Min – Max	14.8 – 25.5	14.7 – 72.9	13.7 – 43.2	18.3 – 43.9	14.7 – 38.7	15.5 – 95.1
V_z/F (L)	N	3	8	5	8	6	20
	Mean (SD)	NC	1483 (547.5)	NC	995.5 (394.6)	NC	1481 (1395)
	CV%	NC	36.9	NC	39.6	NC	94.2
	GeoMean	NC	1410	NC	926.6	NC	1101
	Min – Max	NC	986.8 – 2670	NC	474.9 – 1689	NC	390.2 – 5850
$t_{1/2}$ (h)	N	3	8	5	8	6	20
	Mean (SD)	NC	30.6 (9.18)	NC	23.9 (6.02)	NC	24.4 (13.5)
	CV%	NC	30.0	NC	25.2	NC	55.5
	GeoMean	NC	29.4	NC	23.1	NC	22
	Min – Max	NC	18.5 – 46.4	NC	13.4 – 33.1	NC	11.8 – 66.5

表 2.7.2-19　　ポナチニブの定常状態（サイクル 2 の 1 日目）の PK パラメータ（AP24534-07-101 試験，AP24534-11-106 試験）（続き）

PK Parameters	Statistics	Ponatinib Dose [a]					
		15 mg		30 mg		45 mg	
		AP24534-11-106	AP24534-07-101	AP24534-11-106	AP24534-07-101	AP24534-11-106	AP24534-07-101
Accumulation Ratio	N	3	8	5	8	6	18
	Mean (SD)	2.590 (0.5484)	2.17 (1.14)	2.226 (0.5865)	1.91 (0.54)	1.364 (0.5732)	1.74 (1.04)
	CV%	21.2	52.4	26.3	28.4	42.0	59.9
	GeoMean	2.550	1.94	2.169	1.83	1.257	1.51
	Min – Max	2.01 – 3.10	1.04 – 4.37	1.70 – 3.15	0.98 – 2.43	0.625 – 2.05	0.49 – 5.27

＜AP24534-07-101 PK Report Table 8; AP24534-11-106 PK Report ARIAD-PON-03 Table 2.＞

C2D1 = Cycle 2 Day 1; C2D1 was Day 29 at all doses in both studies but was Cycle 1 Day 8 at the 15 mg dose in study AP24534-11-106.

N = Number of subjects; SD = Standard deviation; CV = Coefficient of variation; GeoMean = Geometric mean; Min = Minimum; Max = Maximum; $AUC_{0-\tau,ss}$ = Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval (i.e. 24 hr) at steady state; $C_{max,ss}$ = Maximum observed plasma concentration at steady state; C_{24} = Concentration 24 hour post dose; CL_{ss}/F = Apparent clearance at steady state, unadjusted for bioavailability; T_{max} = Time of maximal concentration; $t_{1/2}$ = Terminal elimination half-life; V_z/F = Apparent volume of distribution, unadjusted for bioavailability

Notes: Accumulation Ratio: computed as the ratio of $AUC_{0-\tau, C2D1}$ to $AUC_{0-24, C1D1}$

NC = Not calculated: PK sampling was carried out only to 24 hours post dose in this study and did not support calculation of PK parameters such as V_z/F, $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$. The difference in the N (number of observations), if any, across the PK parameters in a given cohort is due to insufficient data to estimate the particular PK parameter.

a AP24534-07-101 includes data from capsule dosage form (15 and 30 mg dose cohorts), and capsule or tablet dosage forms (45 mg dose cohorts); and AP24534-11-106 includes data from tablet dosage form (15, 30, and 45 mg dose cohorts).

AP24534-11-106 試験におけるサイクル 1 の 1 日目のポナチニブの C_{max} の幾何平均は，15，30 及び 45 mg 投与でそれぞれ 22.84，30.42 及び 86.43 ng/mL であった。これらの値を AP24534-07-101 試験の対応する用量の C_{max} の幾何平均と比較すると，それぞれ 1.53 倍，1.13 倍及び 1.64 倍であった。同様に，AP24534-11-106 試験の 15，30 及び 45 mg 投与における AUC_{0-24} の幾何平均は，AP24534-07-101 試験の値のそれぞれ 1.44 倍，1.16 倍及び 1.66 倍であった。

ポナチニブの $t_{1/2}$ は長く，累積が認められるため，定常状態における PK パラメータの比較は重要である。AP24534-11-106 試験では，ポナチニブの定常状態の C_{max} の幾何平均は，15，30 及び 45 mg 投与でそれぞれ 44.18，53.42 及び 110.7 ng/mL であった。これらの値を AP24534-07-101 試験の対応する用量の定常状態の C_{max} の幾何平均と比較すると，それぞれ 1.71 倍，0.83 倍及び 1.43 倍であった。同様に，AP24534-11-106 試験の 15，30 及び 45 mg 投与における定常状態の $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均は，AP24534-07-101 試験の値のそれぞれ 1.78 倍，0.89 倍及び 1.29 倍であった。これら 2 試験でみられたポナチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の範囲は重複したが，曝露量の幾何平均は，AP24534-11-106 試験の被験者でより高い傾向が認められた。

AP24534-07-101 試験及び AP24534-11-106 試験の全患者の定常状態（サイクル 2 の 1 日目）における $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} を比較したプロット図を，それぞれ図 2.7.2-25 及び図 2.7.2-26 に示す。2 つの試験でみられたポナチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の範囲は重複したが，全身曝露量（C_{max} 及び AUC）の幾何平均は，AP24534-11-106 試験の 15 mg 及び 45 mg 投与で高い傾向がみられた。

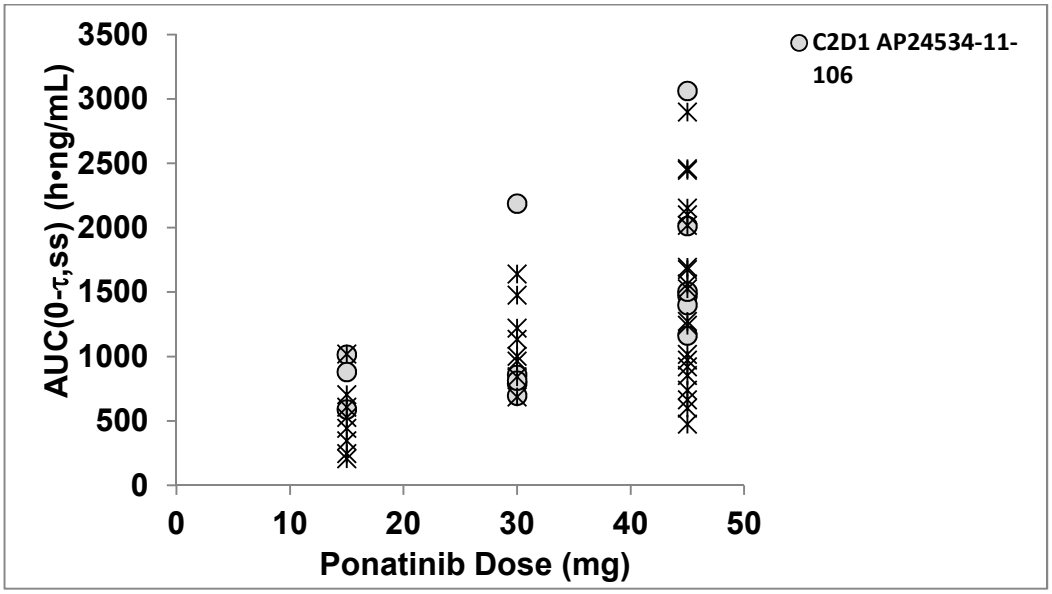


図 2.7.2-25　　ポナチニブの定常状態（サイクル 2 の 1 日目）の $AUC_{0-\tau}$
（AP24534-11-106 試験，AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 PK Report Table A7; AP24534-11-106 PK Report ARIAD-PON-03 Table A.4.3.＞

Note: In AP24534-11-106, steady state is Cycle 1 Day8 at 15 mg dose. AP24534-07-101 includes data from capsule dosage form (15 and 30 mg dose cohorts) and capsule and tablet dosage forms (45 mg dose cohorts); and AP24534-11-106 includes data from tablet dosage form (15, 30, and 45 mg dose cohorts).

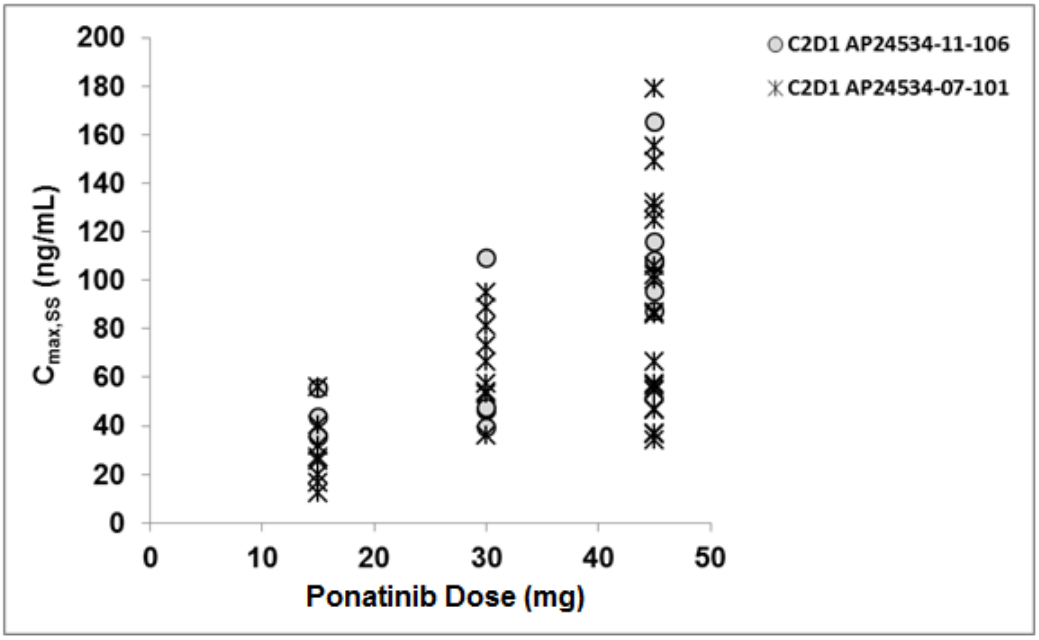


図 2.7.2-26　　ポナチニブの定常状態（サイクル 2 の 1 日目）の C_{max}
（AP24534-11-106 試験，AP24534-07-101 試験）

＜AP24534-07-101 PK Report Table A7; AP24534-11-106 PK Report ARIAD-PON-03 Table A.4.3.＞

Note: In AP24534-11-106, steady state is Cycle 1 Day8 at 15 mg dose. AP24534-07-101 includes data from capsule dosage form (15 and 30 mg dose cohorts) and capsule and tablet dosage forms (45 mg dose cohorts); and AP24534-11-106 includes data from tablet dosage form (15, 30, and 45 mg dose cohorts).

ポナチニブの全身曝露量はAP24534-07-101試験と比べAP24534-11-106試験で高い傾向がみられた。しかし，両試験で被験者間変動は大きかった。2つの試験のC_{max}及びAUCの幾何平均の差の程度，PKのばらつき及び曝露量の重複範囲に基づくと，各試験で評価された日本人患者と外国人患者のポナチニブのPKに明確な民族間の相違は認められていない。PKパラメータの相違が民族の違いによって説明される例は稀であるが，そのような例が報告された場合，民族間で発現頻度が異なる薬物代謝酵素又はトランスポーターの遺伝子多型変異によって説明することができる[1, 2]。重要な点として，ポナチニブの薬理作用は，日本人患者と外国人患者と臨床的に重要な多型変異が多数報告されているトランスポーターに関連しない。ポナチニブの主要な代謝酵素はエステラーゼ及びCYP3A4である。ヒトにおいてエステラーゼは遍在しているため，併用薬投与による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極めて低いと考えられる。CYP3A4は，臨床的に意味のある薬物相互作用に高頻度に関与するが，CYP3A4の発現及びその機能活性の変動は，併用薬の投与を受けていない患者間でも認められる。AP24534-07-101試験及びAP24534-11-106試験の治験実施計画書では，CYP3A4を阻害及び誘導する薬剤の使用を制限した。ポナチニブの代謝にエステラーゼ及びCYP3A4が関連すること，並びにポナチニブの分布及び/又は排泄にトランスポーターが関与しないことは，ポナチニブのPKに関連する多型変異の存在する可能性が低いことを裏付ける。

日本人患者と外国人患者で，典型的な患者の体格，食事又は併用薬の使用パターンの違いがPKパラメータに与える影響を評価した結果，これらの患者特性による大きな違いはなかった。最も大きな違いは30 mgコホートのBMIでみられ，AP24534-07-101試験の外国人患者と比べAP24534-11-106試験の日本人患者で体格が小さかったが，血漿中ポナチニブの曝露量に影響はみられなかった。日本人患者と外国人患者の典型的な食事の違いにより，ポナチニブのPKに臨床的に意味のある相違が生じる可能性は低いと考えられた。AP23534-11-102試験の2.7.6に示したとおり，ポナチニブのPKパラメータに対し食事内容の大きな違いによる影響はみられなかった。

AP24534-07-101試験とAP24534-11-106試験の比較に基づき，本申請を通して提示した外国人患者のポナチニブの臨床薬理試験の結果が日本人患者にも適用可能と考えられた。

2.7.2.3.2　ヒトにおけるポナチニブの薬物動態の概略

日本人患者及び外国人患者を対象とした試験，並びに非臨床試験で得られた全般的なデータに基づき，ヒトにおけるポナチニブの吸収，分布，代謝及び排泄に関して明らかとなっている知見を以下に要約する。

2.7.2.3.2.1　吸収

Caco-2細胞におけるP_{app}の平均値は，AからBへの輸送方向で4.5×10^{-6} cm/secであったことから，ポナチニブは透過性が高いことが示された。Efflux ratio（P_{app}B-to-A/P_{app}A-to-B）は2.0未満であったことから，排出速度（rate of efflux）が低いと考えられる（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）」化合物と判断された。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BCSクラスII化合物に分類される。

ヒトにおける経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは評価されていない。血液悪性腫瘍を有する日本人患者及び外国人患者を対象としたP24534-11-106試験及びAP-24534-07-101試験では，概ねポナチニブ経口投与4～6時間後に血漿中ポナチニブ濃度はC_{max}に達した。単回投与時及び定常状態におけるポナチニブの血漿中曝露量（C_{max}及びAUC）は，ほぼ用量比例的に増加した。健康被験者を対象としたAP24534-11-102試験では，ポナチニブの吸収は高脂肪食摂取及び低脂肪食摂取のいずれの影響も受けなかったことから，ポナチニブは食事の摂取状況にかかわらず投与できるものと考えられる。

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。総全身総曝露量（AUC）の減少を伴わない血漿中ポナチニブのC_{max}の軽度減少は，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。ポナチニブの用量調整又は投与間隔をあけることなく，胃内pHを上昇させる薬剤と併用投与することができると考えられる。

2.7.2.3.2.2　分布

AP24534-07-101試験では，推奨用量である45 mgを投与したとき，ポナチニブの定常状態におけるV_z/Fは1101 Lであり，広範な組織分布が示唆された。*In vitro*におけるポナチニブのヒト血漿蛋白結合率は99.92%であった。*In vitro*の結果では，ポナチニブは血漿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）により血漿蛋白結合部位から遊離されなかった。ヒト血液中の血液－血漿分配比は0.96であり，ポナチニブは赤血球及び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。また，ヒト血漿中の主要な代謝物であるAP24600も*in vitro*試験でのヒト血漿中で高い血漿蛋白結合率（93.5%）を示した。

2.7.2.3.2.3　代謝

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験では，最初に，ポナチニブの主な代謝経路としてN-脱メチル化（AP24567を生成）及びN-酸化（AP24734を生成）を同定した。その後，AP24567はヒト血漿中のポナチニブでも代謝物として同定されたが，AP24734は検出されなかった。AP24534-07-101試験の被験者の血漿検体を評価したところ，AP24567濃度は血漿中ポナチニブ濃度の約1%～2%であった。代謝物AP24567の活性は，受容体結合試験でポナチニブの4分の1であり，細胞株を用いた試験でポナチニブの3.86分の1であった。

ポナチニブをrhCYP（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5及びCYP2E1）とそれぞれインキュベートしたところ，検討した酵素のうちCYP3A4，CYP3A5，CYP2C8及びCYP2D6以外の全被験酵素とのインキュベーション中のポナチニブの安定性が示された。*In vitro*において，ポナチニブはCYP3A4/5による代謝を受けてAP24567及びAP24734を生成した。これ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。*In vitro*試験の結果，CYP特異的阻害薬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，これより低い程度で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。

放射性標識体を用いたADME試験で得られた血漿検体の解析により，以前の試験では認められていなかった代謝物AP24600が確認された。この代謝物は，ポナチニブのアミド結合部分が加水分解されて生成される。その後，AP24600は，ポナチニブを経口投与したときのヒトにおける主要な循環代謝物であることが確認された。AP24600は，循環血漿中のポナチニブ濃度の58.4%（14.9/25.5）を占めた。AP24600は，*in vitro*で薬理学的に非活性であることが示された。

[^{14}C]を用いたヒトにおけるADME試験のデータに基づき，血漿，尿及び糞便中で特定された代謝物を表 2.7.2-20に示す。ポナチニブの排泄に関する主要な経路を図 2.7.2-27に示す。全体として，いずれの代謝経路も単独での寄与は30%未満であった。ヒトにおけるポナチニブの主な代謝経路は水酸化，N-脱メチル化及びメチル化の3経路であり，それぞれ投与量の17.7%，8.3%及び8.4%を占めた。水酸化体は，さらにグルクロン酸抱合体に代謝された（投与量の0.27%）。

表 2.7.2-20　　ヒト血漿中，尿中及び糞便中における[^{14}C]ポナチニブ及び代謝物の割合（AP24534-11-104試験）

Matrix [Collection Interval]	Metabolite ID	Ret Time (min)	% Distribution in Matrix	% of Total Radioactive Dose
Plasma[a] [0-24 h]	M14 (AP24600)	16.6-20.1	14.9	NA
	M15	20.2-21.8	3.4	NA
	M23	32.1-34.2	7	NA
	M24	33.5-35.0	2.1	NA
	M29	38.2-39.2	6	NA
	M36 (AP24734)	38.2-42.5	~0.5 -1.0	NA
	M42 (AP24567)	44.8-49.8	~0.5 -1.0	NA
	Ponatinib	47.8-53.2	25.5	NA
Urine[b] [0-72 hr]	M14 (AP24600)	16.6-20.1	5.6	0.3
	M15	20.2-21.8	28.1	1.51
	M16	22.5-24.5	19.8	1.07
	M24	33.5-35.0	5.1	0.27
	M25-M41Cluster[b]	35.0-41.0	14	0.75
	Ponatinib	47.8-53.2	<1.0	<0.05
Feces[b] [0-144 hr]	M23 Cluster[d]	32.1-37.6	17.2	14.9
	M31	38.0-38.9	20.4	17.7
	M32-M35 Cluster[e]	38.5-39.5	2.1	1.8
	M36/M38	39.2-40.5	3.2	2.8
	M39/M41	40.1-41.5	3	2.6
	M42(AP24567)/M43	44.8-49.8	9.6/3.4	8.3/2.9
	Ponatinib//M46 & M47	47.8-54.0	23.7/3.2	20.5/2.8
	M49	55.4-57.5	3.1	2.7

a Only peaks containing ~2.0 % of the total radioactivity in plasma matrix are listed, except ponatinib and the major in vitro metabolites ponatinib N-oxide (M36) and N-desmethyl ponatinib (M42).

b Only peaks containing >1.5% of the total radioactivity were included.

c M25-M41 Cluster: Metabolites include M25, M29, M30, M31, M32, M33, M34, M35, M36, M38, M39, M41 and other co-eluting unknown metabolites individually accounting for approximately 0.1-3% of the urine radioactivity.

d M23 (despiperazine acid) Cluster: Metabolites include M23, M24, M25, M26, M27 and other co-eluting unknown metabolites individually accounting for approximately 0.1-3% of the fecal radioactivity.

e M32-M35 Cluster: Metabolites include M32, M33, M35 and other co-eluting unknown metabolites individually accounting for approximately 0.1-1.0% of the fecal radioactivity.

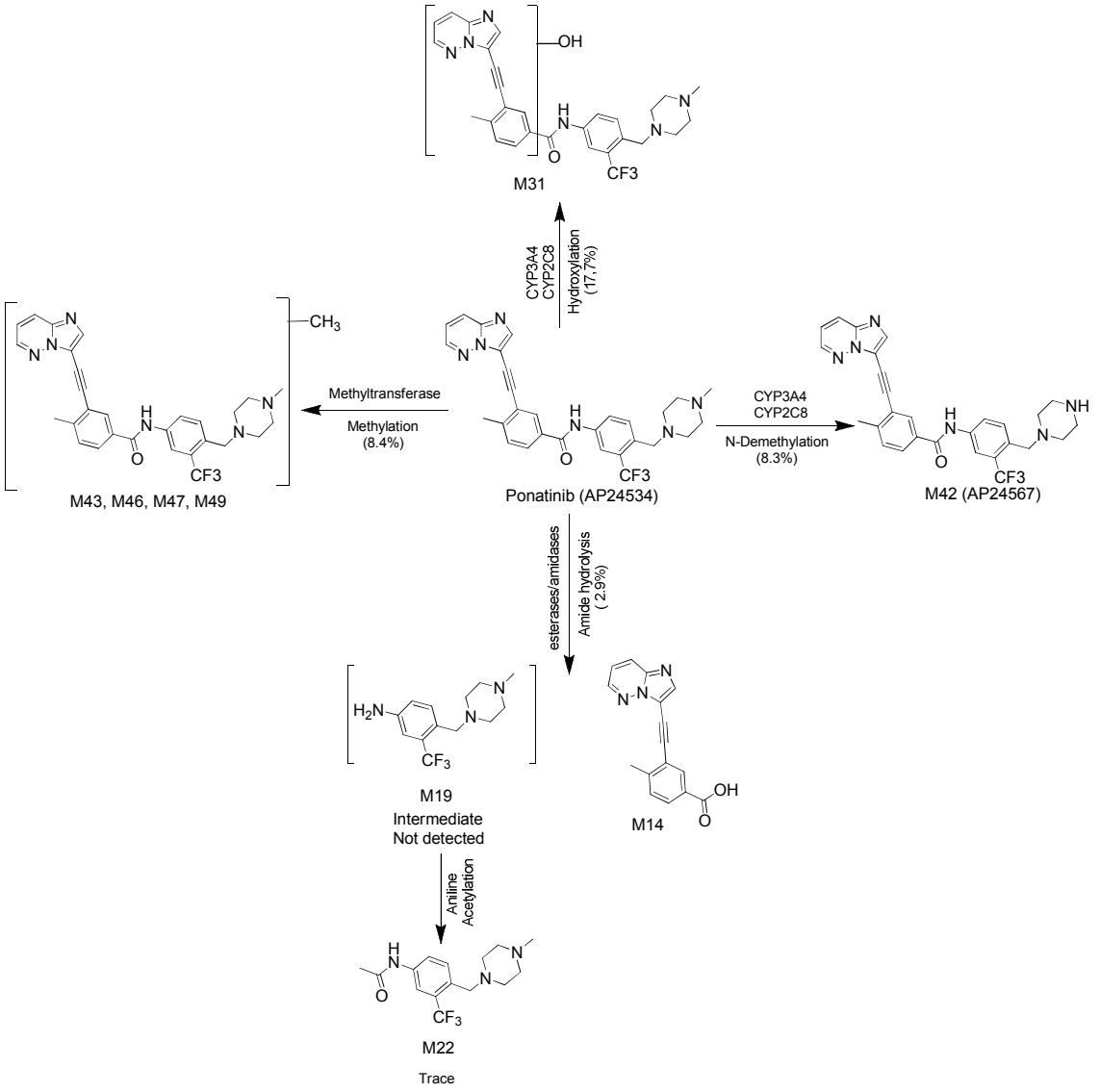


図 2.7.2-27　　想定されるポナチニブの *in vivo* 主要代謝経路

2.7.2.3.2.4　排泄

AP24534-11-104 試験では，投与したポナチニブの放射能の 86.6%が糞便中に排泄された。未変化体とその代謝物の尿中排泄量はわずかであった（投与量の 5.4%）。AP24534-07-101 試験で治療用量である 45 mg を投与したとき，ポナチニブの定常状態における CL_{ss}/F は 35 L/h，終末相 $t_{1/2}$ は 22 時間であった。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態（PK）解析

2.7.2.3.3.1　初回の母集団 PK 解析（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

代表的な PK パラメータや個体間変動及び残差変動を推定し，また，ポナチニブの PK に影響を及ぼす可能性のある重要な人口統計学的特性，地域特性，内因性/外因性因子（共変量）を特定することを目的として，進行性の血液悪性腫瘍患者と健康被験者を対象として，ポナチニブの母集

団 PK 解析を実施した。

PK 評価用に頻回採血を行った 3 つの第 I 相試験［難治性又は進行性 CML あるいは他の血液悪性腫瘍を有する患者を対象とした試験（AP24534-07-101 試験），健康被験者を対象として食事の影響を検討する試験（AP24534-11-102 試験），及びケトコナゾールとポナチニブとの薬物相互作用の可能性を探索的に検討した試験（AP24534-11-103 試験）］で得たデータを用いて評価した。日本人患者を対象とした AP24534-11-106 試験のデータは，母集団 PK 解析に含まれていない。

AP24534-07-101 試験で得られたトラフ濃度を含めたすべてのデータを統合してコンパートメント解析を行った。統合モデリング法を用いることで，PK の経時的な変化に加えて PK パラメータの被験者間変動の定量的評価が可能であった。この解析により得られたモデルはデータと全体としてよく一致した。被験者間及び各投与間の変動が大きかった吸収相，投与時点から測定可能な濃度に到達するまでの見かけのラグタイム，並びに 2-コンパートメントの特性をモデルに組み入れた。ラグタイム及び吸収過程における変動を考慮し，2-トランジットコンパートメント吸収モデル（TCAM）のパラレルモデルを用いる必要があった。モデル探索の過程で，1-TCAM モデルは，ラグタイムのある一次吸収モデルよりも高い適合度を示した。これは，このモデルがラグタイムの有無にかかわらず速やかな又は緩徐な吸収に柔軟に対応可能であることによると考えられた。第 2 の TCAM を追加したところ，投与約 3～5 時間後におけるポナチニブ濃度特性がよりよく当てはまった。また，吸収パラメータに対して被験者間変動及び被験者内変動のパラメータを用いたところ，ポナチニブの PK プロファイルの吸収相における記述性が向上した。

消失相については，血漿中濃度－時間曲線による検討から示唆されたように，2-コンパートメント消失モデルが最もよく当てはまった。さらに，この検討から，ポナチニブの消失速度は経時的に変化する可能性が示唆された。次のモデリング過程で，ポナチニブ濃度の関数として，及び時間経過に伴うものとしてクリアランスの増加を組み込むことで，データが最もよく記述されることが示された。1 日用量として 45 mg を投与したとき，クリアランスの典型的な変化を伴う患者では，変化を伴わないと仮定した場合と比べ，定常状態における濃度が 26%低下すると予測される。

PK データが得られた AP24534-11-102 試験及び AP24534-11-103 試験の PK データを全般モデルに組み込み，食事の摂取や CYP3A 阻害薬の併用のような試験固有の変数がポナチニブの PK パラメータに及ぼす影響も評価した。なお，母集団 PK 解析によって得られた食事及び CYP3A 阻害薬の影響に関連する知見については，副次的なものとみなし，2 つの各試験で個別に実施し，試験ごとの主要解析に対する補足的な知見として解釈した。母集団 PK 解析により，ケトコナゾールが CL/F 及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響が明らかとなった。また，吸収に対する食事の影響はわずかであった。ケトコナゾールの併用により，CL/F が 22.4%減少，相対的バイオアベイラビリティが 31%上昇し，結果として曝露量が 68.8%上昇した。また，低脂肪又は高脂肪の朝食摂取後にポナチニブを投与した場合，空腹時での投与と比較して，主要 TCAM におけるトランジットコンパートメントの数が増加することが示された（すなわち，吸収の遅延が生じた）。全体の平均通過時間（mean transit time）に対する食事の影響は認められなかった。高脂肪食摂取後の投与では，空腹時での投与又は低脂肪食摂取後の投与と比べ，ポナチニブの相対的バイオアベイラビリティが 10.9%増加した。AP24534-11-102 試験での結果と同様に，これらのモデルでの検討

で，ポナチニブの吸収に対する食事による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

患者固有の特性がポナチニブの PK に及ぼす影響を評価したところ，3 つの重要な関連性［被験者内変動を説明する因子としての患者及び健康被験者，分布容積（V1/F）に対する BMI，CL/F に対する年齢及びアルブミン値の影響］が特定された。試験デザイン及び選択基準が異なることを考慮すると，各投与間のばらつきの大きさは異なると予測された。患者を対象とした PK データと健康被験者を対象とした PK データ間の被験者内変動の大きさの差を説明する因子により，モデルの適合度は著しく向上した。年齢による影響として，年齢の上昇に伴いクリアランスが減少することが示唆された。解析データセットの被験者の年齢の中央値（48 歳）でのクリアランスの推定値（37.2 L/h）と比較して，年齢が 70 歳ではクリアランスが 30.5 L/h と 18.1%減少し，20 歳では 58.9%増加すると推定された。年齢がクリアランスに及ぼす影響は，本解析で特定された共変量効果のうち最も強く，年齢の増加に伴うクリアランスの減少は妥当な結果と考えられる。

アルブミン値による影響として，ベースラインのアルブミン値の上昇に伴いクリアランスの増加が示唆された。CL/F は，解析データセットの被験者のアルブミンの中央値（43 g/L）での CL/F（37.2 L/h）と比較して，アルブミン値が上限値 90 パーセンタイル値（47 g/L）では CL/F が 40.9 L/h と 9.81%増加するのに対し，アルブミン値が下限値 10 パーセンタイル値（35 g/L）では CL/F が 19.9%減少すると推定された。したがって，アルブミン値がクリアランスに及ぼす影響は限定的であり，臨床的に意味のあるものではないと考えられる。また，この影響は明らかに統計学的に有意であったが，蛋白結合率の変化に伴ってクリアランスが変化した場合に予測される徴候と逆の徴候を示している。

BMI の影響として，分布容積は BMI の増加に伴い増加することが示唆された。V/F は，解析データセットの被験者の BMI の中央値（27 kg/m^2）での V/F（1100 L）と比較して，BMI 値が上限値 90 パーセンタイル値（34 kg/m^2）では V/F が 1260 L と 14.5%増加するのに対し，BMI 値が下限値 10 パーセンタイル値（21 kg/m^2）では V/F が 14.1%減少すると推定された。予測される影響の大きさは臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

2.7.2.3.3.2　最新の母集団 PK 解析（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

CML に対する 1 次治療としてのポナチニブの第 III 相試験（AP24534-12-301 試験）の早期中止を受けて，当該試験で得られたデータ及びその後に完了した他の 2 つの臨床薬理試験で得られたデータに基づき母集団 PK 解析を再度実施した。この最新の報告では，計 6 試験で得られたデータに基づき再度実施したポナチニブの母集団 PK 解析の結果を示す。血液悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験 2 試験（第 I 相 AP24534-07-101 試験及び第 III 相 AP24534-12-301 試験）及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験（AP24534-11-102 試験，AP24534-11-103 試験，AP24534-12-107 試験，及び AP24534-12-108 試験）の計 244 例から得られたポナチニブの PK データを解析することで，ポナチニブの母集団 PK 特性を明らかにし，PK で観察された個体内変動及び個体間変動の原因となりうる内因性要因を検討した。この最新の母集団 PK 解析で併合した臨床薬理試験 4 試験については，ポナチニブの単回投与後に得られたデータのみを対象とし，食事や他の薬物との相互作用を評価した治療群で得られたデータは除外した。

AP24534-07-101 試験は進行期血液悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験であり，ポナチニブの PK をサイクル 1 の 1 日目の投与後 24 時間及びサイクル 2 の 1 日目の投与後 48 時間にわたり頻回

採血して評価した。AP24534-07-101 試験のデータは被験者 81 例（全体の 33%）から得られ，本母集団 PK 解析で使用した 2271 の全測定値のうちの 1105 の測定値（全体の 49%）を占めた。AP24534-12-301 試験は，CML 患者を対象にポナチニブをイマチニブと比較する非盲険，第 III 相試験であった。4 週間の治療サイクルのうちのいくつかのサイクルの開始時でトラフ濃度を測定した。本母集団 PK 解析で使用した全測定値のうち，AP24534-12-301 試験のデータは被験者 77 例（PK 解析集団全体の 32%）から得られた 128 の測定値（全体の 6%）を使用した。残りの 1038 の測定値は，単回投与による薬物相互作用と食事の影響を評価した臨床試験において，対照治療期に健康被験者から得られたものであった。母集団 PK モデルは，当初は AP24534-07-101 試験及び臨床薬理試験に基づいていた。AP24534-12-301 試験のデータが入手可能となった時点で，データセットに組み込み，再度モデル推定を実施した。全データセットで得られた PK パラメータは，初回のモデル構築で得られた推定値と合致していた。

この最終的な母集団 PK モデルは，吸収過程に 2 つのトランジットコンパートメント組み込んだ 2 コンパートメントモデルで表された。このモデルでの推定値は安定しており，パラメータは 101 試験単独で実施した過去のノンコンパートメント解析結果（AP24534-07-101 試験 CSR Appendix 16.1.13）並びに食事及びケトコナゾール併用の影響を検討した試験を含む AP24534-07-101 試験，AP24534-11-102 試験及び AP24534-11-103 試験の全データに基づく前回の母集団 PK 解析結果［2.7.2.3.3.1 項，初回の母集団 PK 解析（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］と概ね一致していた。CL/F の推定値は，最新の解析では 30.7 L/h（95% CI：27.5～33.8 L/h）であったのに対し，45 mg を投与したときのノンコンパートメント解析結果では 32.5 L/h（29.43～49.78 L/h），前回の母集団 PK 解析では 37.2 L/h（32.7～41.7 L/h）であった。45 mg 連日投与をシミュレートしたとき，最も高い 1 日曝露量（AUC_{24h}）は約 1220 ng· h/mL であり，その後，約 1080 ng· h/mL に減少した。この AUC_{24h} の減少は約 12%と比較的軽微であり，臨床的に重要ではないと考えられた。なお，初回サイクル以降は CL/F の増加しないことが示唆された。

最新のモデルでの V1/F の推定値は 793 L（95% CI：723～863 L）であり，45 mg を投与したときのノンコンパートメント解析の推定値である 911 L（828～2133 L），及び前回の母集団 PK 解析の推定値である 1100 L（976～1120 L）と比較してわずかに低かった。この見かけの差は，最新のデータセットに含まれる健康被験者の割合が前回の 2 つの解析よりも高かったことが原因である考えられる。一般的に，健康被験者は患者よりも BMI が低く，いずれの母集団解析でも BMI の増加に伴い V1/F が増加した。前回の母集団解析では健康被験者に対する患者の割合が高かったため，代表的な V1/F の推定値は高くなったが，その一方で BMI の V1/F に対する影響は小さいと予測された（前回の解析では 0.62 であったのに対し，最新の解析では 0.95 であった）。AP24534-07-101 試験のノンコンパートメント解析では，用量増加に伴い分布容積が減少したが，この減少は 15 mg/日未満の用量で特に大きかった。最新の母集団 PK 解析でも同様の影響が認められたが，この変化を最もよく説明するものとして用量との対数線形関係が挙げられた。この関係性では，低用量で変化が最も大きく，15 mg を超える用量で V1/F が比較的安定するため，前回の解析結果とも合致した。

更新した最新のモデルを用いた検討では，CL/F に対して性別及び血清アルブミンが，V1/F に対して BMI が，統計学的に有意な共変量であることが示された。BMI の V1/F に対する影響はいず

れの解析でも予測されており，体格が大きいほど分布容積が増加するという生理学的に一般的な予測とも合致している。前回の母集団 PK 解析［2.7.2.3.3.1 項　初回の母集団 PK 解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］では，患者の年齢が CL/F に影響することが示されたが，患者の性別は CL/F に影響しなかった。最新の解析に用いた対象集団では，性別と年齢との間に相関関係があり，平均して女性の年齢が男性よりも高く，女性被験者は全例が AP24534-07-101 試験と AP24534-12-301 試験の癌患者であった。また，AP24534-07-101 試験と AP24534-12-301 試験には，概して健康被験者よりもアルブミン値が低い癌患者が登録された。すなわち，最新の解析と前回の母集団 PK 解析の双方で CL/F の予測因子であることが示された共変量は，いずれも，AP24534-07-101 試験又は AP24534-12-301 試験に登録された癌患者であるか否かで交絡していると考えられた。そのため，それぞれの母集団 PK 解析で認められた相関は，性別やアルブミンそのものによる影響ではなく，患者と健康被験者という集団の間の差をあらわしている可能性があると考えられる。

ポナチニブの曝露量に影響する共変量や他の因子の重要性を検討するため，この最終的なモデルに基づいて，推奨 1 日用量である 45 mg に焦点を当ててシミュレーションを行った。癌患者でのシミュレーション結果を得るため，AP24534-07-101 試験及び AP24534-12-301 試験の人口統計学的データとバイタルサインデータを再サンプリングすることによりデータセットを構築した。男性と女性の各 1000 例からなる母集団を構築し，30 日の連日投与をシミュレートすることにより定常状態での特性を明らかにした。1 日用量を 45 mg とした場合，定常状態の C_{maxSS} は 70 ng/mL（90%の患者が 33～147 ng/mL の範囲内），定常状態の AUC_{24SS} は 1076 ng· h/mL（90%の患者が 442～2521 ng· h/mL の範囲内）であると予測された。各種の共変量候補が定常状態の C_{maxSS} と AUC_{24SS} に及ぼす影響を検討したシミュレーション結果を図 2.7.2-28 に示す。この解析で特定された共変量のうち，全被験者の曝露（C_{maxSS} 及び AUC_{24SS}）の幾何平均の 80～125%の区間から外れる要因となると予測されたものはなかった。以上から，いずれの共変量も臨床的に重要ではないため，これらを考慮した投与量の調整は不要であると考えられた。

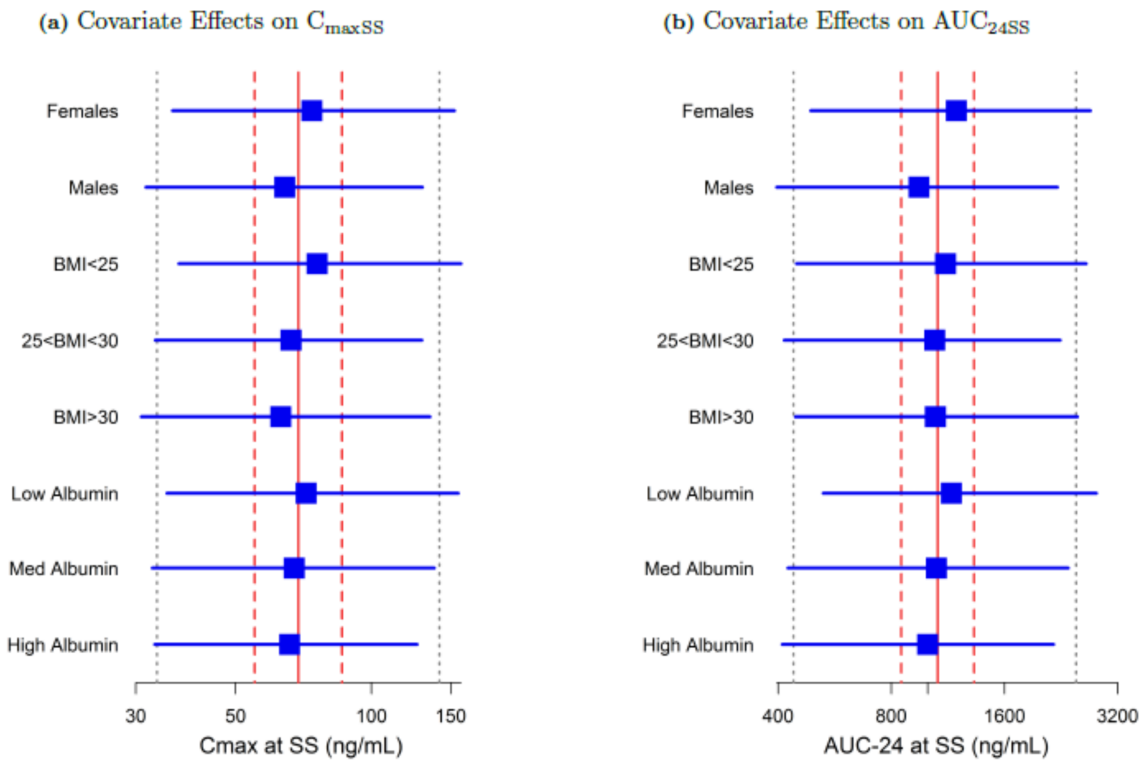


図 2.7.2-28　　ポナチニブ 45 mg 投与後の定常状態での曝露量に対する共変量の影響を表すフォレストプロット

NOTE: Symbols are median of simulated distribution; bars are 90% quantile of simulated distribution within each category; solid red line is geometric mean of overall simulated population; dashed red lines are 80-125% interval of geometric mean exposure; dashed gray lines represent 90% quantile of overall exposure in simulated population.

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

(1)　性別

ポナチニブの 2 つの母集団 PK 解析の一部として, 性別がポナチニブの PK に及ぼす影響を評価した。[redacted] 年の初回の解析では，ポナチニブの母集団 PK 解析に含めた被験者（患者又は健康被験者）計 128 例のうち，90 例（70%）が男性，38 例（30%）が女性であった。モデル構築の過程で，性別は有意なパラメータとは判断されなかったため，ポナチニブの PK における被験者間変動を説明する上で性別は重要な因子ではないと考えられた。定常状態における CL/F 及び V/F から示されるように，ポナチニブの PK は男女間で同程度であった（図 2.7.2-29）。このことから，ポナチニブは男女ともに同じ用量及び投与スケジュールで投与できると考えられる。

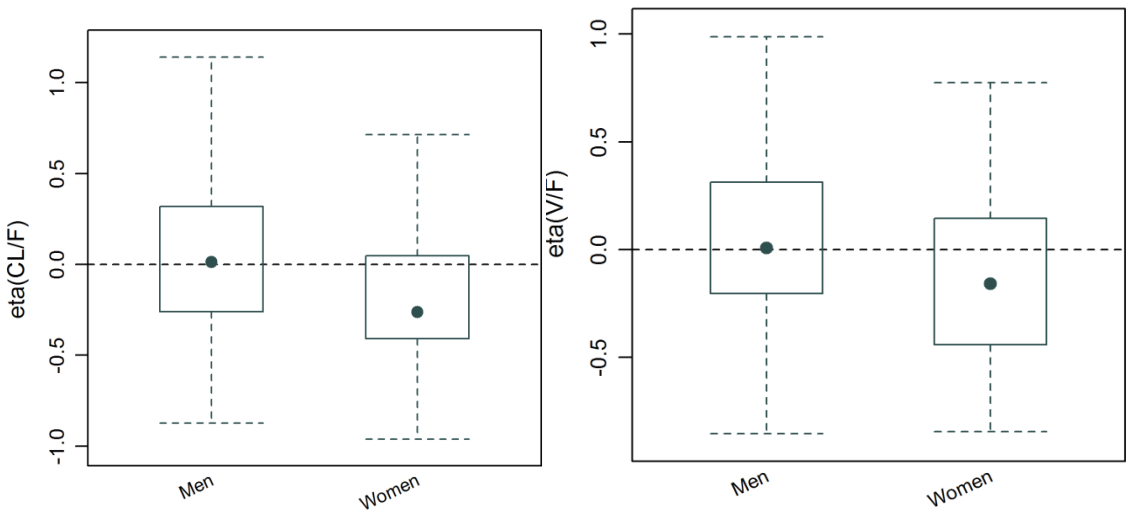


図 2.7.2-29　　性別によるポナチニブの PK

Note: Filled circles represent the medians of the individual parameters within each group. Dotted 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.

[redacted]年の最新の母集団 PK 解析では，癌患者又は健康被験者，性別，年齢が互いに相関しており，平均して女性の年齢が男性よりも高く，女性被験者は全例が AP24534-07-101 試験と AP24534-12-301 試験の癌患者であった。また，AP24534-07-101 試験と AP24534-12-301 試験に登録された癌患者は，概して健康被験者よりもアルブミン値が低かった。すなわち，最新の解析と前回の母集団 PK 解析の双方で CL/F の予測因子であることが示された共変量は，いずれも，AP24534-07-101 試験又は AP24534-12-301 試験に登録された癌患者であるか否かによる交絡が認められると考えられる。そのため，それぞれの母集団 PK 解析で認められた要因は，性別やアルブミンそのものによる影響ではなく，患者と健康被験者という集団の間の差をあらわしている可能性がある。

性別が定常状態の C_{maxSS} と AUC_{24SS} に及ぼす影響を検討したシミュレーション結果を図 2.7.2-28 に示す（2.7.2.3.3.2 項を参照）。全被験者での血漿中ポナチニブ曝露（C_{maxSS} 及び AUC_{24SS}）の幾何平均の 80～125%の区間から外れなかったことから，性別の影響は臨床的に重要ではなく，これを考慮した投与量の調整は不要であると考えられた。

(2)　年齢

ポナチニブの母集団 PK 解析の一部として，年齢がポナチニブの PK に及ぼす影響を評価した。ポナチニブの母集団 PK 解析に含めた被験者計 128 例の年齢の中央値（範囲）は，48 歳（22～85 歳）であった。ステップワイズ法による共変量モデル構築の過程で，被験者の年齢をポナチニブの CL/F の予測因子としてモデルに組み込み，変数減少ステップを行った後，全体のモデルに残した。年齢が CL/F に及ぼす影響は以下の式で表される。年齢と CL/F の関係を図 2.7.2-30 に示す。

$$CL/F = CL_{TV}/F * \quad [Age/48]^{\theta CL/F,Age} * e^{\eta CL/F}$$

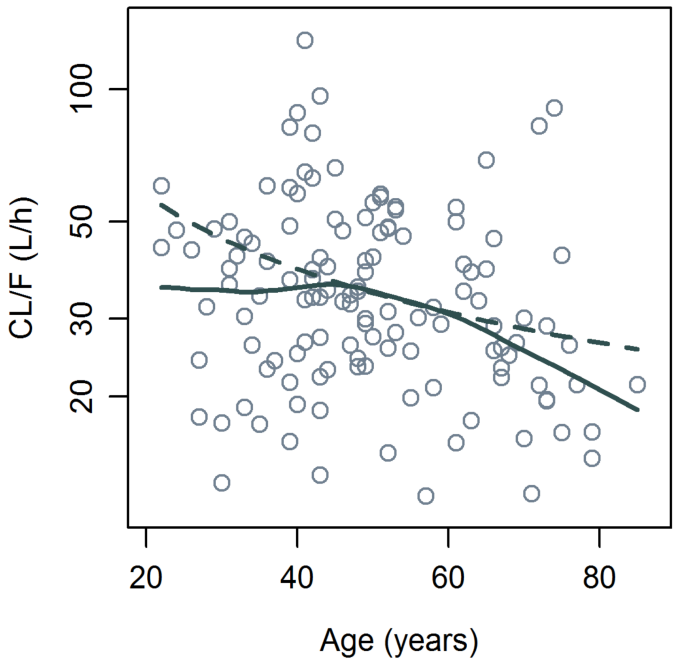


図 2.7.2-30　　年齢とポナチニブの CL/F（推定値）の関係

Notes: Estimates of individual parameter values are shown as open circles. The solid lines are Loess smooths. Dashed lines show the parameter-covariate relations as predicted by the final model.

正規化した年齢による影響の指数（θCL/F,Age）は−0.529 と推定され，ポナチニブのクリアランスは年齢の増加に伴い減少することが示唆された。解析データセットの被験者の年齢の中央値（48 歳）でのクリアランス（37.2 L/h）と比較して，年齢が 70 歳の被験者では 30.5 L/h と 18.1%減少するのに対し，20 歳の被験者では 58.9%増加すると推定された。年齢の増加に伴うクリアランスの減少は妥当な結果と考えられる。しかし，この関連における全体的なばらつき及び高齢患者で推定された CL/F の減少は比較的小さかったことを考慮すると，ポナチニブの開始用量である 45 mg を全成人患者に推奨できると考えられる。−

最新の母集団 PK 解析ではポナチニブの CL/F に対する年齢の影響は認められなかったことから，年齢によるポナチニブ投与量調整は不要と考えられた。

(3)　BMI/体重

ポナチニブの母集団 PK 解析の一部として，体重及び BMI がポナチニブの PK に及ぼす影響を評価した。ポナチニブの母集団 PK 解析に含めた被験者計 128 例の体重の中央値（範囲）は 77.4 kg（41.7～125 kg）であった。評価可能集団における BMI の中央値（範囲）は 27 kg/m^2（16.3～41.1 kg/m^2）であった。

モデル構築の過程で，体重はポナチニブの PK における被験者間変動を説明する上で重要な因子ではないと判断された。しかし，被験者の BMI をポナチニブの中央コンパートメントの V/F を予測する因子としてモデルに組み込み，変数減少ステップを行った後，全体のモデルに残した。

BMI が V/F に及ぼす影響を以下の式で表される。BMI と V/F の関係を図 2.7.2-31 に示す。

$V/F = V_{TV} * [BMI/27]^{\theta V/F,BMI} * e^{\eta V/F}$

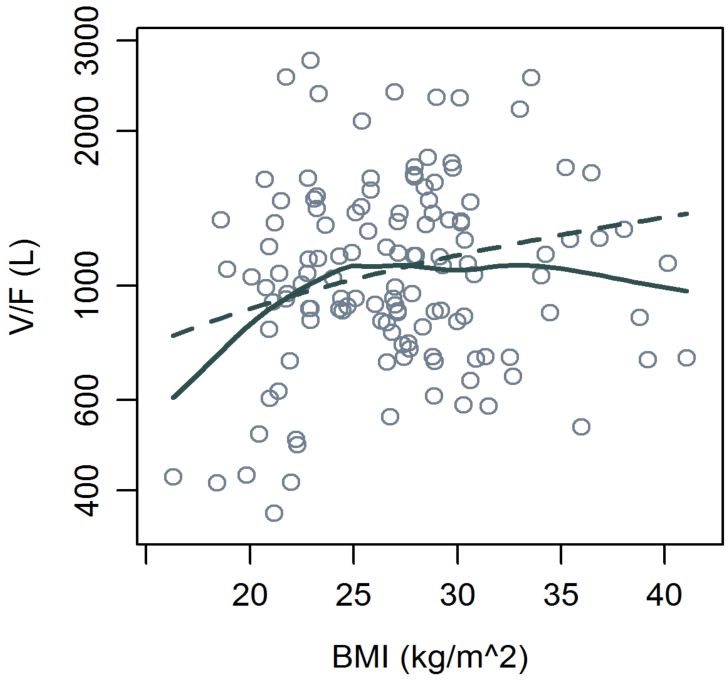


図 2.7.2-31　　BMI とポナチニブの V/F（推定値）の関係

Notes: Estimates of individual parameter values are shown as open circles. The solid lines are Loess smooths. Dashed lines show the parameter-covariate relations as predicted by the final model.

BMI による影響の指数（θV/F，BMI）は 0.616 と推定され，分布容積は BMI の増加に伴い増加することが示唆された。解析データセットの被験者の BMI の中央値（27 kg/m^2）での V/F（1100 L）と比較して，BMI が上限値 90 パーセンタイル値（34 kg/m^2）では 1260 L と，14.5%増加するのに対し，BMI が下限値 10 パーセンタイル値（21 kg/m^2）の場合は 14.1%減少すると推定された。BMI がより高値の被験者で分布容積が多少増加することは，妥当な結果と考えられる。しかし，予測される影響の大きさは臨床的に意味のあるものではなく，体重又は BMI による用量調節は必要ないと考えられる。

[redacted] 年の最新の母集団 PK 解析でも，共変量解析で BMI と V1 との間に統計学的に有意な関係が認められた。BMI の V1/F に対する影響は，いずれの解析でも予測されており，体格が大きくなるほど V1 が増加するという生理学的に一般的な予測とも合致する。様々な範囲（BMI < 25，25 ≤ BMI ≤ 30，BMI > 30）の BMI が定常状態の C_{maxSS} と AUC_{24SS} に及ぼす影響を検討したシミュレーション結果を図 2.7.2-28 に示す（2.7.2.3.3.2 項を参照）。BMI が変動しても，血漿中ポナチニブ曝露（C_{maxSS} 及び AUC_{24SS}）は全被験者での幾何平均の 80～125%の区間から外れなかったことから，V1/F に対する BMI は統計学的に有意であったものの臨床的な意味はなく，BMI を考慮した投与量の調整は不要であると考えられた。

(4) 人種

ポナチニブの母集団 PK 解析の一部として，人種がポナチニブの PK に及ぼす影響を評価した。PK 解析対象集団のうち，白人が 94 例（73%），黒人/アフリカ系アメリカ人が 19 例（15%），アジア人が 11 例（9%），その他又は不明が 4 例（3%）であった。日本人患者を対象とした AP24534-11-106 試験のデータは，母集団 PK 解析に含まれていない。

一部の集団では被験者が少数であったものの，モデル構築の過程で，被験者の人種は有意なパラメータとは判断されなかったことから，人種はポナチニブの PK における被験者間変動を説明する上で重要な変数ではないと判断した。さらに，PK に関する様々な内因性変動因子を評価する母集団 PK 解析のすべての結果を，日本人患者に適応できると考えた。また，外国人患者を対象とした PK に対する外因性因子（食事効果，薬物相互作用，肝機能障害）の独立した評価すべて及び心機能に関する安全性評価の結果も日本人患者に外挿可能と考えた。

定常状態における CL/F 及び V/F から示されるように，ポナチニブの PK は評価を行った民族/人種間で同様であった（図 2.7.2-32）。これらの母集団 PK 解析の結果から，特定の人種でポナチニブの用量を調整する必要がないと考えられた。

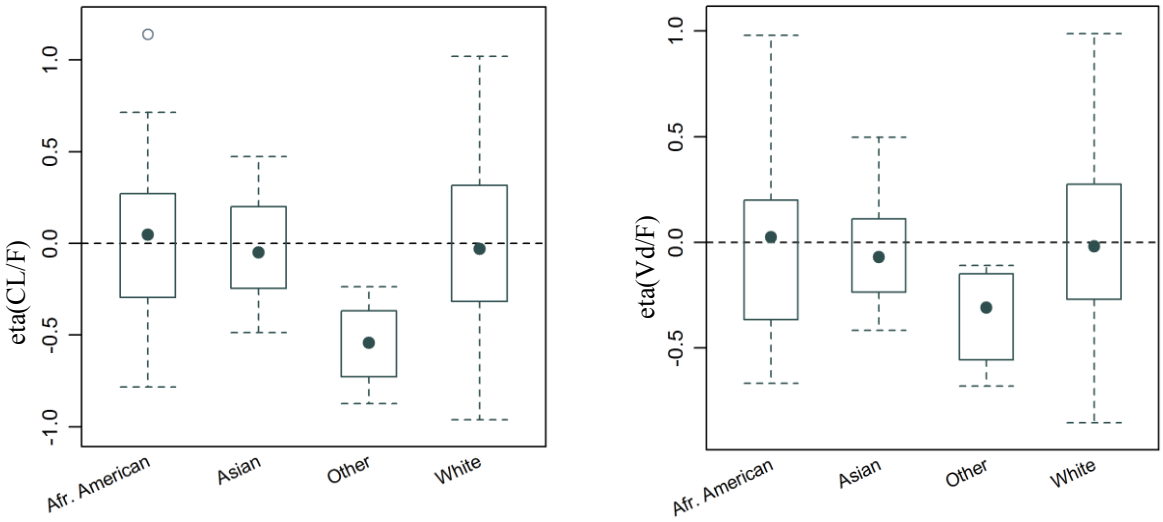


図 2.7.2-32　　人種別によるポナチニブの PK

Notes: Filled circles represent the medians of the individual parameters within each group. Dotted 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.

[redacted]年の最新の母集団 PK 解析でもポナチニブの薬物動態に対する人種の影響は認められなかったため，人種によってポナチニブ投与量を調整する必要はないと考えられた。

(5) 血清アルブミン

ポナチニブの母集団 PK 解析の一部として，ベースライン時の血清アルブミン値がポナチニブの PK に及ぼす影響を評価した。ポナチニブの母集団 PK 解析に含めた被験者計 128 例の血清アル