

研究報告書
令和2年度：B課題

令和4年 5月 11日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立がん研究センター中央病院

住 所 東京都中央区築地 5-1-1

研究者氏名 森田 智子

(研究課題)

生理学的薬物速度論モデルを用いて Ponatinib の薬物相互作用を評価するファーマコ
メトリクス研究

令和3年 4月 1日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

生理学的薬物速度論モデルを用いて Ponatinib の薬物相互作用を評価するファーマコメトリクス研究

国立がん研究センター中央病院

臨床試験支援部門 臨床研究コーディネーター

森田 智子

【背景】

ポナチニブは、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病(CML)」および「再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)」に適応をもつ小分子チロシンキナーゼ阻害薬である(文献 1-3)。ポナチニブの用法用量は、「成人に対し 1 日 1 回 45mg を連日経口投与」として使用する。主な、代謝・消失経路は CYP3A4 による代謝であり、尿中に排泄される未変化体の量は検出限界以下であることから、腎クリアランス(CL_R)の全クリアランス(CL_{tot})に寄与は無視できると考えられる。臓器機能障害症例を対象とした用量設定試験においても、肝機能障害症例を対象とした試験は実施されているが、腎機能障害症例を対象とした試験は実施されてない。ポナチニブの代謝・排泄に腎臓の影響は少ないことが推測できる。薬

物相互作用試験については、CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾールおよび誘導薬であるリファンピシンを併用した臨床試験のデータから、血漿濃度-曲線下面積(AUC)および最高血漿中濃度(Cmax)が影響を受けることが報告されている(文献4,5)。

ポナチニブの代謝酵素は、CYP3A4(代謝への寄与率：52.0%)が主な代謝酵素であるが、CYP2C8(30.4%)、CYP2D6(14.4%)、CYP3A5(2-3%)でも代謝を受ける(文献6)。ポナチニブのCYP3A4の代謝への寄与は約50%程度であることから、先の強力なCYP3A4阻害薬であるケトコナゾールとの併用試験においても、CmaxおよびAUCの増加は、それぞれ47%および78%であった。また、強力なCYP3A4誘導薬との併用試験におけるCmaxおよびAUCの低下は、それぞれ42%および63%であった。

強力なCYP3A4の阻害薬であるケトコナゾールを併用した場合でも、AUC増加は2倍を超えることはないが、ポナチニブは臨床で使用される用量の範囲内であっても、15mg用量が増えるごとに血管閉塞性疾患発症のリスクが33%上昇することが報告されていることから、AUC増加に注意が必要である(文献7,8)。また、ポナチニブの治療対象となる白血病は、病勢の進行に伴い中枢神経に浸潤する。中枢浸潤した白血病は、頭痛や眩暈だけでなく、けいれんを引き起こすことがある。その際に使用する抗けいれん薬は、強力なCYP3Aの阻害薬(カルバマゼピン、フェノバルビタールなど)に分類されるものが多く、ポナチニブの治療効果を落とす恐れがある。実際に、強力

な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンを併用した場合には、ポナチニブの AUC は 50%以上低下しており有意な減少が認められた。

加えて、ポナチニブとの薬物-薬物相互作用を調べた研究は、ケトコナゾールおよびリファンピシンを対象とした研究しかない。このことから、European Medicines Agency (EMA)より、薬物-薬物間相互作用の情報の追加の必要性を指摘されている(文献 9)。

本研究の目的は、ポナチニブに対する弱い/中等度の阻害剤または中等度/強度の誘導剤の影響について PBPK モデルを利用して予測することである。物理化学的データおよび *in vitro* データ、*in vivo* データを利用した middle-up 法を利用しポナチニブの薬物動態を予測する生理学的薬物速度論モデル(PBPK)モデルを構築する。構築したモデルの検証には、ケトコナゾール併用時の観測値およびリファンピシン併用時の実際の血中濃度データ(観測値)とモデルからシミュレートされた予測値を比較し、予測値の 95%信頼区間(95%CI)の範囲内に観測値が収まることをする。加えて、モデルを利用し、実際には臨床試験を実施していない、弱い CYP3A4 の阻害薬(フルボキサミン)および中等度/強度の CYP3A4 (ジルチアゼム、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、イトラコナゾール)、CYP3A4 の中等度/強度の誘導薬(フェニトイン)を併用した際のポナチニブの薬物動態を予測する。

【方法】

モデル構築に使用した物理化学的定数および in vitro 実験の結果は、Pubchem およびポナチニブ審査資料概要を参考とした(文献 6)。ポナチニブの観測値は、マスバランス試験、薬物相互作用試験の論文より、Ungraph 5 (BIOSOFT Inc.)を利用し、幾何平均値(GMR)および標準偏差(SD)を数値化したものを使用した。

PBPK モデルの構築には、Simcyp ver. 20.1 (Simcyp Limited, Sheffield, UK),を使用した。Simcyp に input したパラメータを Table 1 に載せる。ポナチニブは、タンパク結合率が平均値 99.92%と非常に高い薬物であることから、小腸粘膜内皮細胞内の非結合型薬物割合(fu_{gut})を、 $fup = fu_{gut} = 0.001$ と仮定した。また、ポナチニブの尿中未変化体排泄率は、測定限界以下であることから、ポナチニブ CL_{tot} への CL_R の寄与は無視できる程度であると判断した。消化管における吸収過程は、 Q_{gut} モデルを用いて下記の式で表現した。

$$Q_{gut} = \frac{CL_{perm} \cdot Q_{villi}}{CL_{perm} + Q_{villi}} \quad \text{式(1)}$$

$$Fg = \frac{Q_{gut}}{Q_{gut} + fu_{gut} \cdot CL_{int_gut}} \quad \text{式(2)}$$

CL_{perm} は透過性クリアランス、 Q_{villi} は小腸絨毛血流速度、 fu_{gut} は小腸粘膜細胞内の非結合型薬物割合、 CL_{int_gut} は消化管にける固有クリアランスである。本試験

の仮定として $Fu_{gut}=0.001$ としたため、小腸アベイラビリティ (F_g) ≈ 1 となる。消化管の代謝についても、 CL_{tot} に与える影響は小さい。

以上より、 $CL_{tot}=CL_h$ として問題ないと考えた。ポナチニブの代謝にかかわる各 CYP 酵素 (CYP3A4、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A5) の固有クリアランス (CL_{int_cyp}) については、 $CL/F(F: \text{バイオアベイラビリティ})=CL_{po}$ (経口クリアランス) から肝固有クリアランス (CL_{int_liver}) を求め、各酵素の寄与率および well-stirred model を利用し逆算しても求めた。モデルは、in vitro データと in vivo の健康成人を対象とした単回投与試験 (マスバランス試験、薬物相互作用試験) のデータを利用して構築された (文献 4,5,10)。健康成人から癌患者への外挿については、ポナチニブ単回投与薬物動態試験の観測値およびモデルよりシミュレートされた予測値を健康成人とがん患者間で比較することで、妥当性を評価した。薬物間相互作用研究については、健康成人を対象とした、ポナチニブとケトコナゾールの併用薬物相互作用試験およびリファンピシンとポナチニブの薬物相互作用試験を対象にシミュレーション結果と実際の臨床試験の結果を比較しその妥当性を確認した。

ケトコナゾールの薬物相互作用シミュレートは、Narasimhan らが実施した薬物相互作用試験同様に、ケトコナゾール 400mgQD をポナチニブ服用の 12 時間前より服用開始した。ポナチニブは 1 日 1 回、1 回 15mg 空腹時で服用した。その後は、ポナチ

ニブ単回投与に合わせて服用し、2日目以降3日間ケトコナゾール 400QDのみ継続服用した(文献4)。

リファンピシンの薬物相互作用シミュレートについても、Narasimhanらが実施した薬物相互作用試験同様に、ポナチニブ服用6日前からリファンピシン1日1回600mgQDを連日服用した。ポナチニブ服用日は、リファンピシンは服用せず、翌日から2日間続けてリファンピシン600mgQDを服用した(文献5)。ポナチニブは1日1回、1回45mg空腹時で服用した。ポナチニブ服用日に、リファンピシンを服用しない理由は、リファンピシンには細胞膜上に存在するトランスポーターの阻害効果があるため、直接的なトランスポーターの影響を避け、酵素誘導のみの影響を確認するためであると考えられる。

弱いCYP3A4の阻害薬(フルボキサミン)および中等度/強度のCYP3A4(ジルチアゼム、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、イトラコナゾール)、CYP3A4の中等度/強度の誘導薬(フェニトイン)を併用した場合のシミュレーションも、阻害剤または誘導剤の定常状態におけるポナチニブとの相互作用を確認するため、ポナチニブ服用の7日前から阻害剤または誘導剤の服用を開始し、ポナチニブ服用日から3日間は継続して服用するレジメンを想定した(文献11)。また、各阻害剤および誘導剤のPBPKモデルは、Simcypにデフォルトとして登録されている化合物

についてはその数値を利用し、登録されていない化合物については、物理化学的な係数や、in vitro の実験データおよび in vivo データより PBPK モデルを作成し、ポナチニブとの相互作用を検討した。ジルチアゼムについては、徐放性製剤との併用時のシミュレーションを検討したため、吸収速度定数(k_a)をデフォルトより 1.6(1/h)に変更しシミュレーションした(文献 12-15)。イトラコナゾールは、未変化体と同等の活性を持つ活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールも、未変化同様に CYP 阻害効果があることが知られているため、活性代謝物の影響についても考慮した。ポリコナゾールの PBPK モデルについては、4つの論文を参考にモデル構築・検証した(文献 16-19)。シミュレーション結果である平均予測血中濃度および 95%CI は、10人の健康成人に対し、10回の仮想の薬物相互作用臨床試験を実施し求められた。

AUC を 2 倍以上に増加させる阻害剤、または AUC を 50%以上低下させる誘導薬を有意とした(文献 20)。

【結果】

モデルの構築では、実際の臨床薬物相互作用試験と同様に健康成人を対象としたモデルを構築した。ポナチニブの PopPK の結果、ポナチニブの薬物動態パラメータに影響を与える共変量として「人種」は含まれず、人種による薬物動態パラメータへの影響

はないことが報告されている(文献 21)。このことから、Caucasian、アフリカ系アメリカ人、Asian を含めた試験が観測値のデータとして使用された。

がん患者および健康成人に対するポナチニブの薬物動態の実測値およびシミュレーションによる予測値を Table 2、Figure 1 に載せる。がん患者では、健康成人と比べるとアルブミン、 α 酸性糖タンパク、体重などの変化がみられることがあるが、ポナチニブの曝露量に有意な違いは見られないことが明らかとなった。これは、Hanley らの報告と一致している(文献 21)。ただし、最高血中濃度(C_{max})は、がん患者で高い傾向がみられた。

ケトコナゾールとの薬物相互作用試験より得られた結果とシミュレーションの結果を Table3、Figure 2 に載せる。観測値は、シミュレーションした数値の 95%CI の範囲に収束していることから予測性は良好と考える。

リファンピシンとの薬物相互作用試験より得られた結果とシミュレーションの結果を Table4、Figure 3 に載せる。観測値は、シミュレーションした数値の 95%CI の範囲に収束していることから、リファンピシンとの併用についても予測性は良好と考える。

次に、弱い CYP3A4 の阻害薬(フルボキサミン)および中等度/強度の CYP3A4 (ジルチアゼム、ポリコナゾール、クラリスロマイシン、イトラコナゾール)、CYP3A4

の中等度/強度の誘導薬(フェニトイン静注・経口投与)を併用した場合のシミュレーション結果を Table 5、Figure 4 に載せる。

阻害剤では、併用時に AUC が 2 倍を超えるものはなかったが、誘導剤では、リファンピシン 600mgQD およびフェニトイン 100mgTID 内服によりポナチニブの AUC に 50%以上の低下が確認された。

【考察】

ポナチニブは、「前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病(CML)」および「再発又は難治性の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 2 つの白血病に適応を持つ薬剤であり、CYP3A4 誘導薬に併用によるポナチニブ曝露量の低下は寛解導入率の低下につながる。また、ポナチニブは用量依存的に血管閉塞性の有害事象を引き起こすことが知られており、実際に治療に使用される用法用量(1 日 1 回、1 回 45~15mg)の範囲内であっても注意が必要な薬剤である(文献 8)。ポナチニブによる血管閉塞性の有害事象は、投与量および AUC と相関することも知られており、ポナチニブ 15mg の減量でそのリスクは 33%減少することが報告されている(文献 7,8)。つまり、ポナチニブの曝露量の増加は、致命的な有害事象である血管閉塞性疾患を引き起こすことになる。

ポナチニブは、主に CYP3A4(52.0%)で代謝を受け、その他にも CYP2C9(30.4%)、CYP2D6(14.4%)、CYP3A5(2-3%)でも一部代謝を受けることが報告されており、CYP の阻害薬および誘導薬との併用により影響を受けることが予測される(文献 6)。

がん患者と健康成人のポナチニブの薬物動態パラメータの比較の結果、AUC に有意な違いは見られなかったが、Cmax はがん患者で高い傾向がみられた。Cmax は下記の式で表される。分布容積(Vd)の低下により Cmax が高くなる可能性がある。

$$C_{max} = \frac{F \cdot D}{V_d} e^{\left(\frac{-k_{el} \ln\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)}{k_a - k_{el}}\right)} \quad \text{式(3)}$$

F はバイオアベイラビリティ、D は投与量、Vd は分布容積、ka は吸収速度定数、kel は消失速度定数を表す。母集団パラメータ解析の結果より、Vd の共変量として、体重と年齢が選択された(文献 21)。本試験に参加したがん患者でも、健康成人に比べ、低体重が確認された(がん患者体重：57 kg vs. 健康成人: 77kg)。がん患者では低体重により、Vd が小さなり、Cmax が高くなった可能性があると考えられる。ただ、比較対象とした「日本人を対象としたフェーズ 1/2 試験」は、ポナチニブ 15mg、30mg 服用した時の Cmax のから予測される 45mg 服用時の Cmax より高い値が観測されている(文献 7)。

CYP3A4 阻害薬との併用の結果、強度～弱い CYP 阻害薬との併用によりポナチニブの AUC が 2 倍を超えることはなかった。しかし、併用時の AUC 比が 2 に近い薬剤と

して、イトラコナゾール(Oral, 200mgQD、Oral, 400mgQD)およびボリコナゾール(Div, 6mg/kg→3mg/kg、Oral, 300mgBID→200mgBID)がある。PopPK の CL/F の個体間変動(Interindividual variability)は 48.0%、残差変動(Residual unexplained variability)は 14.9%であることを踏まえると、その影響は個体間変動より大きく、併用時にはポナチニブの薬物曝露量を増加させることが予測された (文献 21)。

特に、白血病ではその病態および治療薬により感染症のリスクが高まり、真菌感染症を併発する患者も多いことから、アゾール系の抗真菌薬を使用する際には注意が必要と考える。

ただし、真菌症の予防に用いられる経口フルコナゾール(Oral, 200mgQD)については、フルコナゾール併用しない場合と比較して AUC 比は 1.44 倍であり、固体内変動の範囲内と考えられる。また、CYP3A4 の阻害作用が報告されているグレープフルーツジュースは、銘柄、濃度、用量、調理方法により、強力～中等度の CYP3A4 阻害物質に分類される(文献 20)。他の強力な CYP3A4 阻害薬のポナチニブ薬物曝露量への影響に基づき判断すれば、グレープフルーツジュースがポナチニブの薬物曝露量に与える影響は小さいものとする。加えて、本モデルでは $fu_{gut} = 0.001$ と仮定していることから、 Q_{gut} モデルを用いて小腸アベイラビリティ(F_g)を算出すると 1 に近似

される。このことから、グレープフルーツジュースの影響は小さいものと考えられる。

一方、CYP3A4 誘導薬との併用では、リファンピシン(Oral, 600mgQD)およびフェニトイン(Oral, 100mgTID)との併用時に AUC が 50%以下へと低下した。50%以上の薬剤曝露量の低下は、白血病の分子遺伝学的奏効率の低下、再発の可能性を高める可能性がある。

白血病が中枢に浸潤した場合、頭痛、めまい、痙攣などを起こすことがあり、抗けいれん薬を使用する際は酵素誘導に注意が必要であると考え。抗けいれん薬の投与方法や投与頻度によってもポナチニブの薬剤曝露量が変化することから、併用する場合は治療薬であるポナチニブの薬効の十分な観察が必要と考える。

本論文のリミテーションは、対象とする集団が Extensive metabolizer(EM)のみという点である。実際には、各 CYP 代謝酵素に、Ultra rapid metabolizer(UM)や Poor metabolizer(PM)、Intermediate metabolizer(IM)が存在し、さらに複雑な薬物動態を取る可能性がある。加えて、細胞膜上に発現するトランスポーターの影響やその遺伝子多型の影響についても調査していない。この点については、さらなる研究が必要であると考え。

PBPK モデルは、実際に薬物相互作用試験を実施していない薬剤についても、その相互作用をシミュレーションし予測することが可能である。本試験では、白血病治療に適応のあるポナチニブの薬物相互作用について報告した初めての試験である。ポナチニブは、CYP 阻害薬との併用で有意な AUC 増加は確認できなかった。しかし、CYP 誘導薬との併用では、AUC の有意な低下を認めた。特に、抗てんかん薬との併用では治療効果に影響を与える可能性が示唆された。

【Conflict of interest】

Not declared.

【Acknowledgments】

This work was supported in part by Foundation of Cancer Research in Japan.

【参考文献】

1. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, *et al.* AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009;16(5):401-412.
2. Deininger MW, Hodgson JG, Shah NP, *et al.* Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood.* 2016;127(6):703-712.
3. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, *et al.* European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-884.
4. Narasimhan NI, Dorer DJ, Niland K, *et al.* Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of ponatinib in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(9): 974-81.
5. Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, *et al.* Evaluation of the effect of multiple doses of rifampin on the pharmacokinetics and safety of ponatinib in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015; 4(5):354-60.

6. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s): Iclusig® (ponatinib tablets). Pharmaceuticals and Medical Devices Agency in Japan.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161021002/index.html>
7. Tojo A, Kyo T, Yamamoto K, Nakamae H, *et al.* Ponatinib in Japanese patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia, a phase 1/2 study. *Int J Hematol.* 2017; 106: 385-397.
8. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Bacarani M, *et al.* Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res.* 2016; 48: 84-91.
9. Assessment report: Iclusig® (ponatinib tablets). European Medicines Agency.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iclusig-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Ye YE, Woodward CN, Narasimhan NI. Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C]ponatinib after a single oral dose in humans. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(3):507-518.

11. Ono C, Hsyu PH, Abbas R, *et al.* Application of physiologically based pharmacokinetic modeling for the understanding of bosutinib pharmacokinetics: Prediction of Drug-Drug and Drug-Disease Interactions. *Drug Metab Dispos.* 2017; 45(4):390-398.
12. de Zwart L, Snoeys J, De Jong J, *et al.* Ibrutinib Dosing Strategies Based on Interaction Potential of CYP3A4 Perpetrators Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(5):548-557.
13. Rowland Yeo, K, Jamei, M, Yang, J, *et al.* A. Physiologically based mechanistic modelling to predict complex drug-drug interactions involving simultaneous competitive and time dependent enzyme inhibition by parent compound and its metabolite in both liver and gut — the effect of diltiazem on the time-course of exposure to triazolam. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010; 39: 298–309.
14. Friedman EJ, Fraser IP, Wang YH, *et al.* Effect of different durations and formulations of diltiazem on the single-dose pharmacokinetics of midazolam: how long do we go? *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51: 1561–1570.

15. Zhang X, Quinney SK, Gorski JC, *et al.* Semiphysiologically based pharmacokinetic models for the inhibition of midazolam clearance by diltiazem and its major metabolite. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37:1587–1597.
16. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:541-51.
17. Damle B, Varma MV, Wood N. Pharmacokinetics of voriconazole administered concomitantly with fluconazole and population-based simulation for sequential use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:5172-7.
18. Li X, Junge L, Taubert M, von Georg A, *et al.* A Novel Study Design Using Continuous Intravenous and Intraduodenal Infusions of Midazolam and Voriconazole for Mechanistic Quantitative Assessment of Hepatic and Intestinal CYP3A Inhibition. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60:1237-1253.
19. Lee S, Kim BH, Nam WS, *et al.* Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52:195-203.

20. Drug Development and Drug Interactions: U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
21. Hanley MJ, Diderichsen PM, Narasimhan N, *et al.* Population Pharmacokinetics of Ponatinib in Healthy Adult Volunteers and Patients With Hematologic Malignancies and Model-Informed Dose Selection for Pediatric Development. *J Clin Pharmacol.* 2021 Oct 26. Online ahead of print.

Figure legend

Figure 1 Comparison of plasma ponatinib concentration (a) Healthy adult volunteers and (b) Cancer patients. The black solid line represents the mean predicted blood concentration of ponatinib alone, the dotted line represents the 95% confidence interval.

Figure 2 Plasma concentrations of ponatinib alone (15 mg QD) and ponatinib with ketoconazole (400 mg QD). The black solid line represents the mean predicted blood concentration of ponatinib alone, the gray solid line represents the mean predicted blood concentration when combined with ketoconazole (400 mg QD), the dotted line represents the 95% confidence interval, and cycles represent observed data.

Figure 3 Plasma concentrations of ponatinib alone (45 mg QD) and ponatinib with rifampicin (600 mg QD). The black solid line represents the mean predicted blood concentration of ponatinib alone, the gray solid line represents the mean predicted

blood concentration when combined with rifampicin (600 mg QD), the dotted line represents the 95% confidence interval, and cycles represent observed data.

Figure 4 Plasma drug concentrations of ponatinib alone and in combination with various CYP3A4 inhibitors and inducers. The black solid line represents the mean predicted blood concentration of ponatinib alone, the gray solid line represents the mean predicted blood concentration when combined with various CYP3A4 inhibitors and inducers. (c) Clarithromycin (200 mg BID: strong inhibitor), (d) Clarithromycin (400 mg BID: strong inhibitor), (e) Diltiazem (100 mg QD: strong inhibitor), (f) Diltiazem (200 mg QD: strong inhibitor), (g) Fluconazole (200mg QD: strong inhibitor), (h) Fluconazole (400mg QD: strong inhibitor), (i) Itraconazole (100mg QD: strong inhibitor), (j) Itraconazole (200mg QD: strong inhibitor), (k) Fluvoxamine (50mgQD: weak inhibitor), (l) Fluvoxamine (150mgBID: weak inhibitor), (m) Voriconazole (300mgBID→200mgBID: strong inhibitor), (n) Voriconazole (1h div, 6mg/kg→3mg/kg: strong inhibitor), (o) Phenytoin (IV, 125mgQD: strong inducer), (p) Phenytoin (IV, 250mgQD: strong inducer), (q) Phenytoin (100mgTID: strong inducer)

Table 1 Input data

Parameters	Value	P	
Physicochemical parameters			
	Compound type	Diprotic base	
	Molecular weight (g/mol)	532.6	Calculated
	Log P	4.1	PMDA website ⁷⁾
	pKa1	2.77	PMDA website ⁷⁾
	pKa2	7.8	PMDA website ⁷⁾
Absorption			
	Effective permeability Peff (jejunum) cm/s	0.73*10 ⁽⁻⁴⁾	Simcyp topdown optimized
	fa(predited from Caco-2 data)	0.67	Calculated by Simcyp
	ka(h ⁻¹)	0.32	Calculated by Simcyp
	Lag time (h)	3.93	Estimated from the clinical
	Q _{gut} (L/h)	5.06	Calculated by Simcyp
	Paap(cm/s)	4.5*10 ⁽⁻⁶⁾	PMDA website ⁷⁾
	fu_gut	0.001	Assumed
Distribution			
	Blood/plasma ratio	0.71	PMDA website ⁷⁾
	Fraction unbound in plasma	0.001	PMDA website ⁷⁾
	Vss(L/kg)	4.73	Calculated by Simcyp
Elimination			
	CLpo(L/h)	35.35	Estimated from the clinical
	fm_CYP3A4*	0.52	Back-calculated from the ol
	fm_CYP2C9*	0.304	Back-calculated from the ol
	fm_CYP2D6*	0.144	Back-calculated from the ol
	fm_CYP3A5*	0.02	Back-calculated from the ol
	Renal clearance (L/h)	0	Estimated from the clinical
	Ae(%)	BDL	Estimated from the clinical

*fm_CYP3A4: fraction rate of ponatinib metabolized by CYP3A4, fm_CYP2C9: fraction rate of ponatinib metabolized by CYP2C9, fm_CYP2D6: fraction rate of ponatinib metabolized by CYP2D6, fm_CYP3A5: fraction rate of ponatinib metabolized by CYP3A5

Table 2 PK parameters of ponatinib alone (15 mg QD) and ponatinib with ketoconazole (400 mg QD)

Interaction drug		Healthy Volunteer	
		C _{max} ng/mL	AUC ₀₋₂₄ h*ng/mL
Ponatinib (Oral, 45mgQD)	Observed data	56.4	1227.3
	Predicted data	49.6	1310.8
	Ratio	0.88	1.07

Table 3 PK parameters of ponatinib alone (45 mg QD) and ponatinib with rifampicin (600 mg QD)]

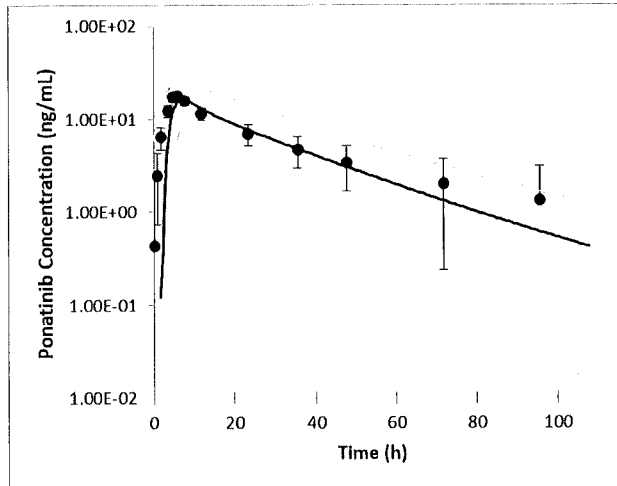
Interaction drug		Ponatinib alone	
		C _{max} ng/mL	AUC ₀₋₂₄ h*ng/mL
Ponatinib (Oral, 45mgQD)	Ovserved data	56.4	1242
	Predicted data	49.6	1227
	Ratio	0.88	0.99

Table 4 Comparison of PK parameters for ponatinib alone and ponatinib with CYP3A4 inhibitors or inducers.

Interaction drug		Observed data	
		Cmax ng/mL	AU h*ng,
Ketoconazole*1 (Oral, 400mgQD)	Ponatinib	1.61E+01	4.72E
	Ponatinib+Interaction	2.36E+01	7.85E
	Ratio	1.47	1.6
Fluconazole (Oral, 200mgQD)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
Fluconazole (Oral, 400mgQD)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
Intraconazole*2 (Oral, 200QD)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
Intraconazole*2 (Oral, 400QD)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
Clarithromycin*2 (Oral, 200mgBID)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
Clarithromycin*2 (Oral, 400mgBID)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
Diltiazem, Sustained release formulations*2 (Oral, 100mgQD)	Ponatinib	—	—
	Ponatinib+Interaction	—	—
	Ratio	—	—
	Ponatinib	—	—

Diltiazem, Sustained release formulations*2 (Oral, 200mgQD)	Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Voriconazole*2 (1h div, 6mg/kg→3mg/kg)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Voriconazole*2 (Oral, 300mgBID→200mgBID)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Fluvoxamine*2 (Oral, 50mgBID)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Fluvoxamine*2 (Oral, 150mgBID)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Rifampicin*2 (Oral, 600mgQD)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	56.4 32.3 0.57	540 144 0.3
Phenityn*2 (IV, 125mgQD)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Phenityn*2 (IV, 250mgQD)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—
Phenityn*2 (Oral, 300mgTID)	Ponatinib Ponatinib+Interaction Ratio	—	—

(a)



(b)

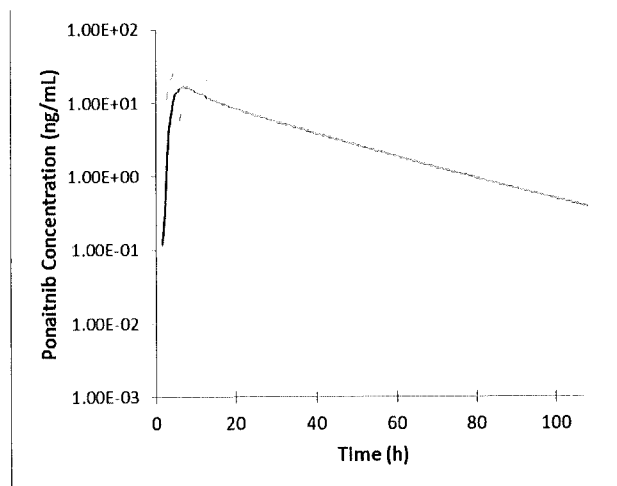


Figure 1 Comparison of plasma ponatinib concentration (a) Healthy adult volunteers and (b) Cancer patients.

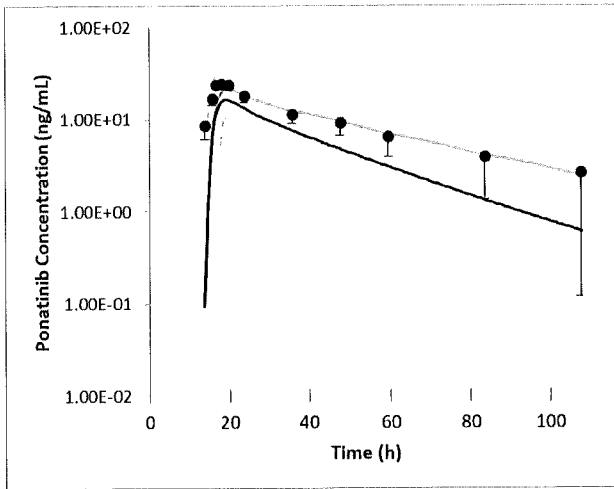


Figure 2 Plasma concentrations of ponatinib alone (15 mg QD) and ponatinib with ketoconazole (400 mg QD).

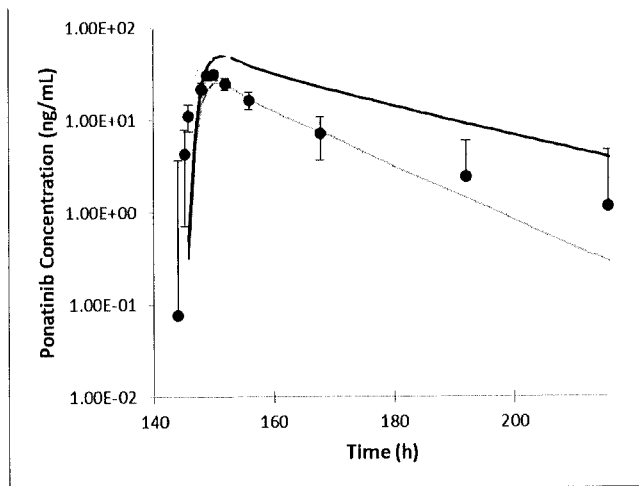
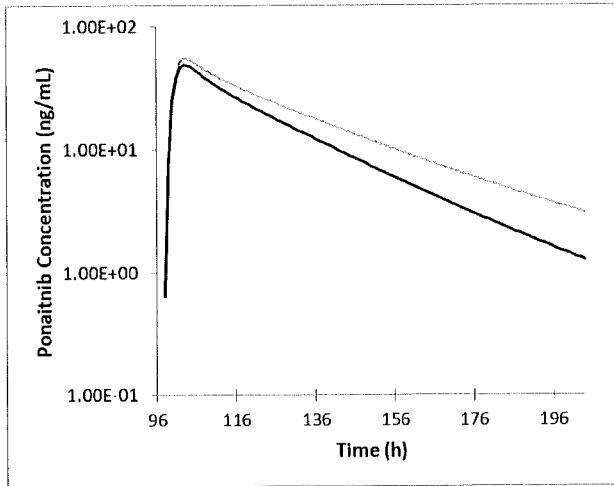
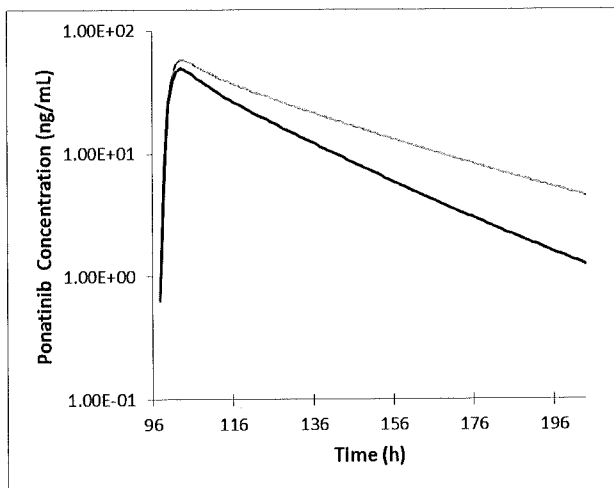


Figure 3 Plasma concentrations of ponatinib alone (45 mg QD) and ponatinib with rifampicin (600 mg QD)

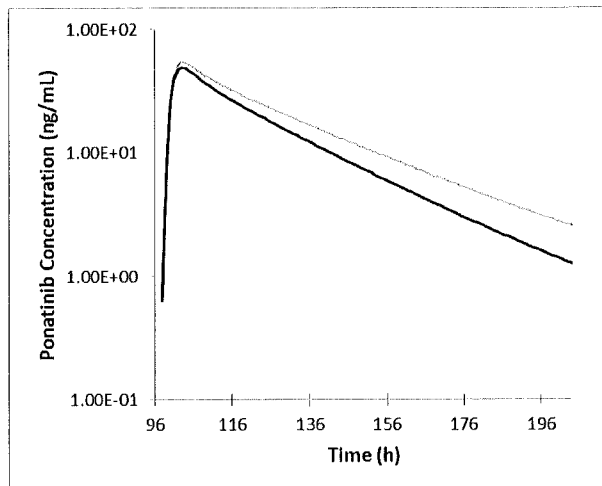
(c)



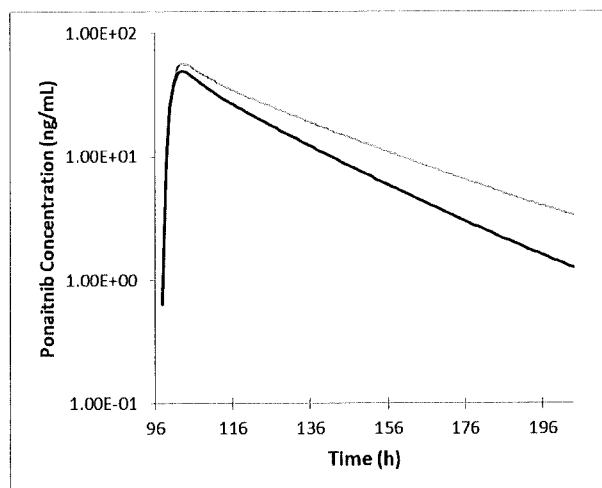
(d)



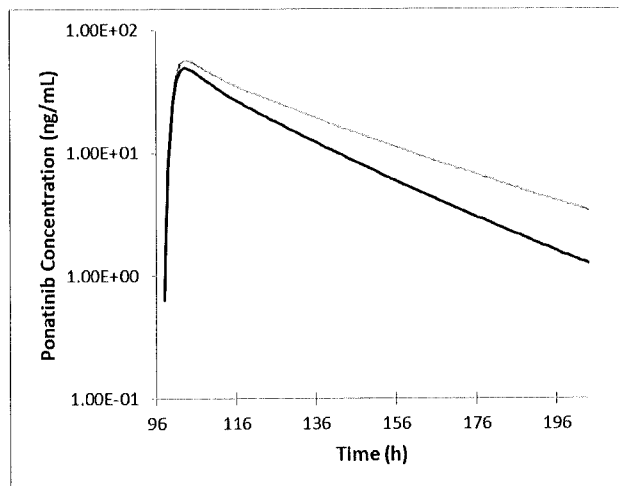
(e)



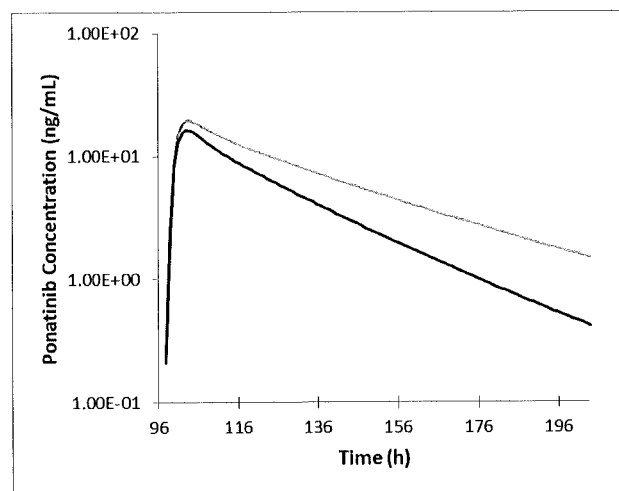
(f)



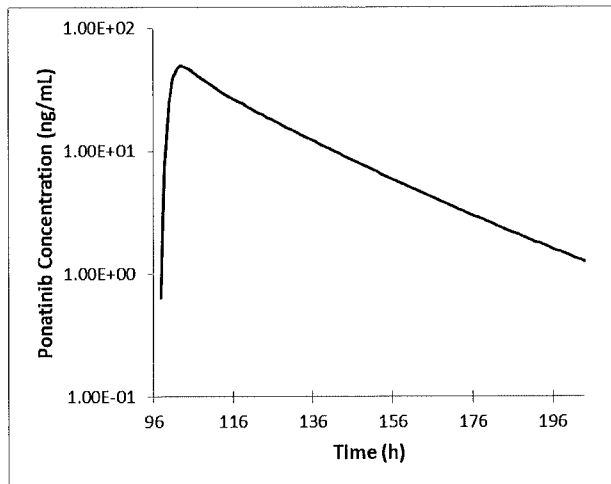
(g)



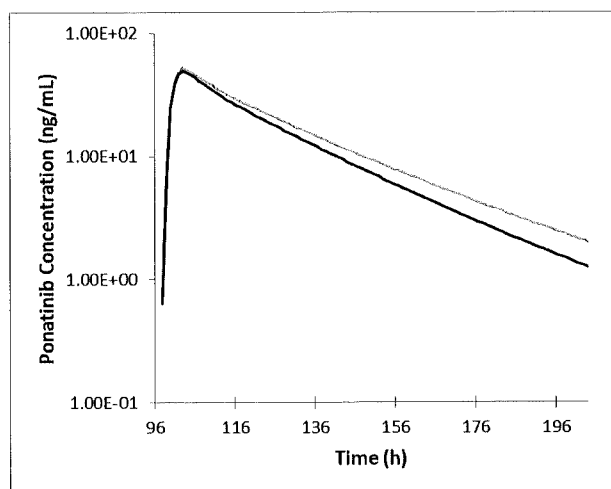
(h)



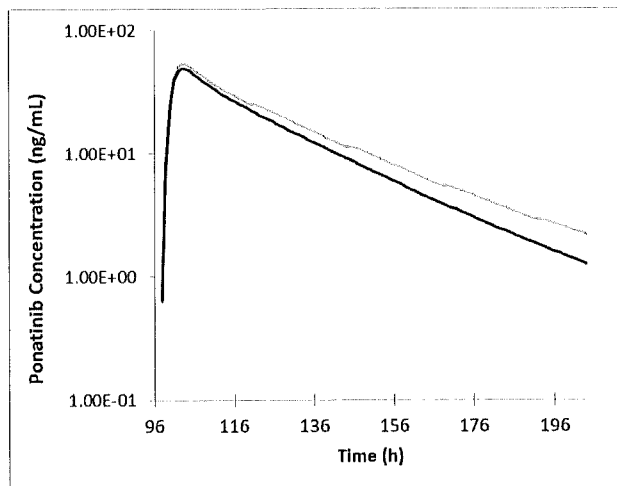
(i)



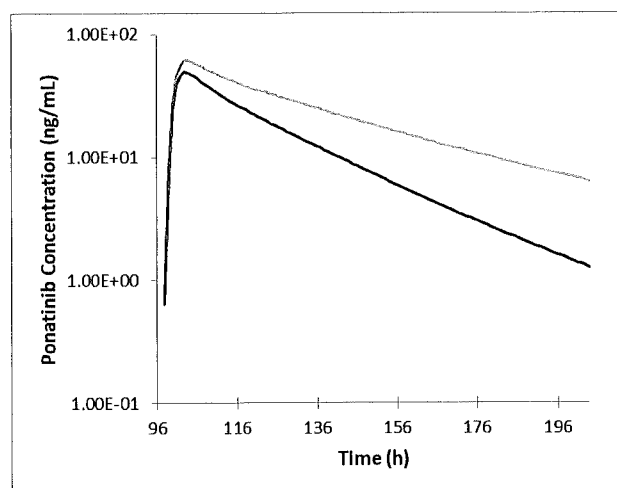
(j)



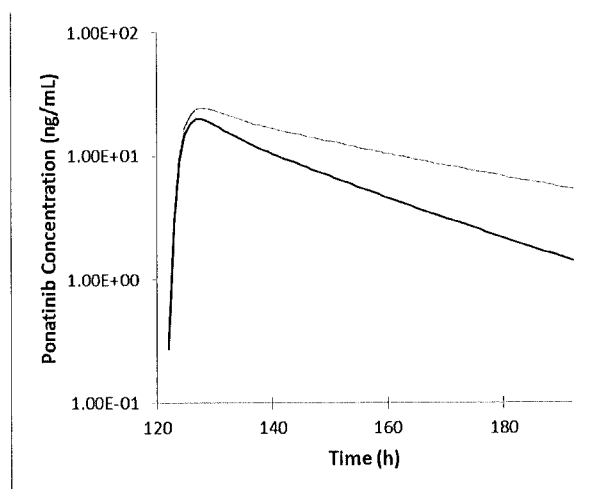
(k)



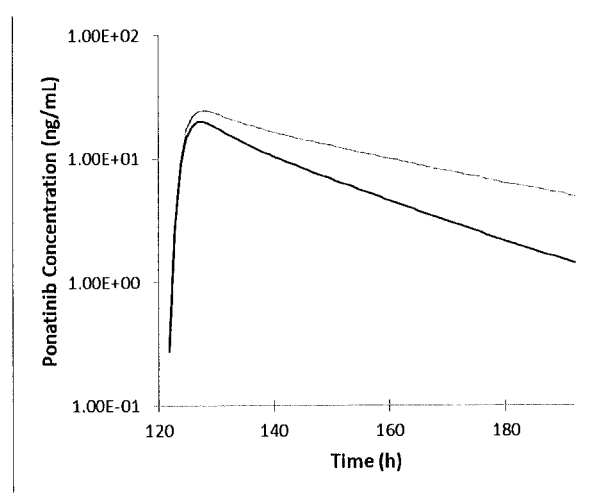
(l)



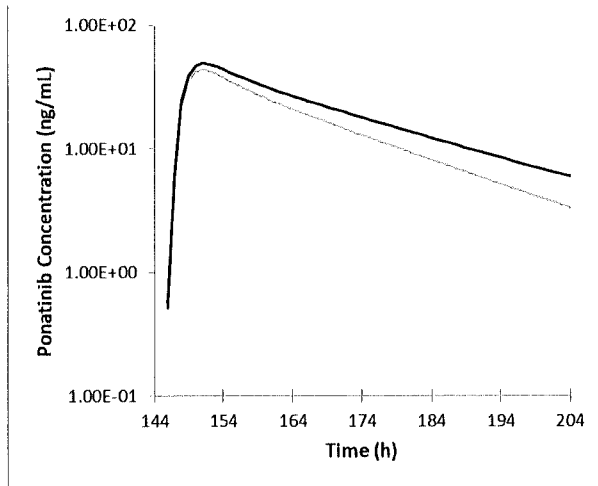
(m)



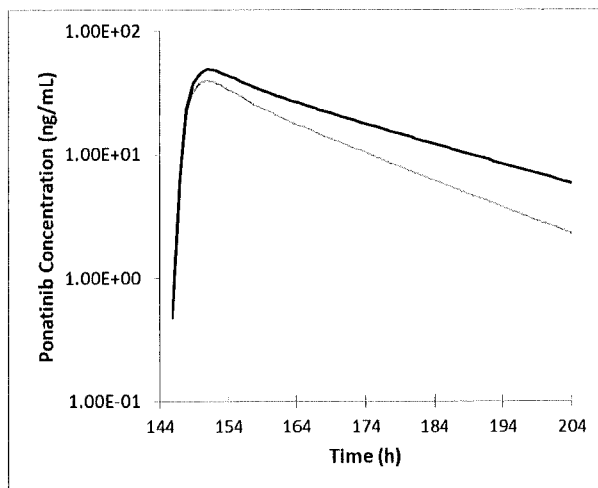
(n)



(o)



(p)



(q)

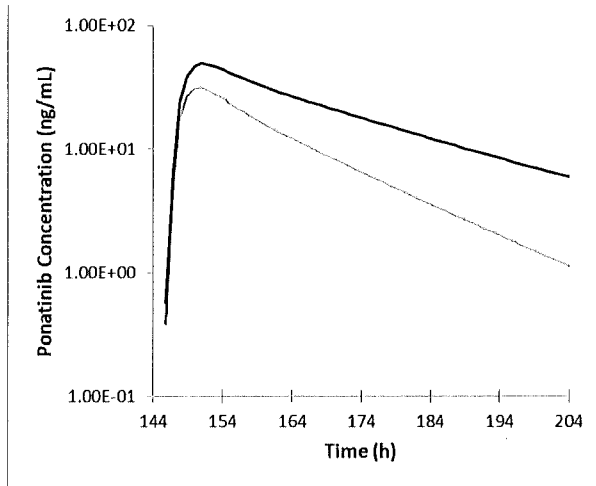


Figure 4 Plasma drug concentrations of ponatinib alone and in combination with various CYP3A4 inhibitors and inducers. The black solid line represents the mean predicted blood concentration of ponatinib alone, the gray solid line represents the mean predicted blood concentration when combined with various CYP3A4 inhibitors and inducers.