

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES	3
LIST OF FIGURES	3
本項で使用する用語・略語	4
パラメータの略号および算出法	5
1. まとめ	6
1.1. 吸収	6
1.2. 分布	6
1.3. 代謝	6
1.4. 排泄	7
1.5. 薬物動態学的薬物相互作用	7
2. 分析法	8
2.1. HPLC/MS/MS による定量法	8
2.2. 放射性同位元素標識化合物	9
2.2.1. 被験物質	9
2.2.2. 放射能測定法	9
3. 吸収	10
3.1. 単回投与時の血漿中濃度	10
3.1.1. ラット	10
3.1.2. イヌ	10
3.1.3. サル	11
3.2. 反復投与時の血漿中濃度	12
3.2.1. ラット	12
3.2.2. ウサギ	13
3.2.3. イヌ	13
3.2.4. 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス）	14
3.2.4.1. ラット	14
3.2.4.2. イヌ	15
3.3. 膜透過性およびトランスポーターの寄与	16
3.3.1. 膜透過性および排出トランスポーター	16
4. 分布	18
4.1. 中枢移行性	18

4.2. 組織分布	18
4.3. 肝取り込みトランスポーター	18
4.4. 血漿蛋白結合 (in vitro)	19
4.4.1. ダコミチニブ	19
4.4.2. O-脱メチル代謝物 (PF-05199265)	19
4.5. 血球移行	19
4.6. 妊娠ラットにおける胎盤通過性	19
5. 代謝.....	21
5.1. In vivo.....	21
5.1.1. ラット.....	21
5.1.2. イヌ.....	22
5.1.3. ヒト.....	23
5.1.4. ヒトと動物の代謝物の比較.....	25
5.2. In vitro	26
5.2.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝	26
5.2.2. 代謝に関与する CYP 分子種の同定	26
6. 排泄.....	28
6.1. ラット	28
6.2. イヌ	28
6.3. ヒト	28
6.4. 乳汁中排泄	28
7. 薬物動態学的薬物相互作用.....	30
7.1. CYP 阻害.....	30
7.1.1. ダコミチニブ	30
7.1.2. PF-05199265	31
7.2. UGT 阻害	31
7.3. CYP 誘導.....	32
7.4. トランスポーターを介した薬物相互作用.....	32
7.4.1. 消化管排出トランスポーター阻害	32
7.4.2. 肝排出トランスポーター阻害.....	33
7.4.3. 肝取り込みトランスポーター阻害	33
7.4.4. 腎トランスポーター阻害	34

8. その他の薬物動態試験.....	35
9. 考察および結論.....	36
10. 図表.....	38
11. 参考文献.....	40

LIST OF TABLES

Table 1.	雄または雌ラット、イヌおよびサルにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ.....	12
Table 2.	雄ラット、イヌおよびサルにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ	12
Table 3.	雄ラット、雌ウサギおよび雄イヌにダコミチニブを反復経口投与後の未変化体ならびに PF-05199265 の薬物動態パラメータ	14
Table 4.	雌雄ラットを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ.....	15
Table 5.	イヌを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ	16
Table 6.	ダコミチニブを投与後の PF-05199265 曝露量のヒトと動物間の比較.....	25

LIST OF FIGURES

Figure 1.	[¹⁴ C]ダコミチニブ (PF-00299804) の構造	9
Figure 2.	ダコミチニブの代謝部位.....	21
Figure 3.	ダコミチニブのラット、イヌおよびヒトにおける血漿中代謝物	24
Figure 4.	ダコミチニブのラット、イヌおよびヒトにおける排泄物中代謝物	24
Figure 5.	ラット、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにラットおよびヒト肝細胞におけるダコミチニブの推定代謝経路	27
Figure 6.	雄ラットにダコミチニブを単回投与したときの血漿中ダコミチニブ濃度推移 (n=2)	38
Figure 7.	雄イヌにダコミチニブを単回投与したときの血漿中ダコミチニブ濃度推移 (n=2)	39
Figure 8.	雄サルにダコミチニブを単回投与したときの血漿中ダコミチニブ濃度推移 (n=2)	39

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
AUC	area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _t	area under the plasma concentration-time curve from zero to time t : 0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval : 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein
BSEP	bile salt export pump
C _{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450 : シトクロム P450
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
F	bioavailability : バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
f _u	fraction unbound : 非結合型分率
GLP	Good Laboratory Practice : 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HNSTD	highest non-severely toxic dose : 重篤な毒性が発現しない最大投与量
HPLC	High performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISR	incurred sample reanalysis : 定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
K _i	inhibition constant : 阻害定数
K _m	Michaelis constant : ミカエリス定数
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby canine kidney
mRNA	messenger ribonucleic acid : メッセンジャーRNA
MS/MS	tandem mass spectrometry : タンデム質量分析法
NADPH	reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate : 還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NER	net efflux ratio
NOAEL	no observable adverse effect level : 無毒性量
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白質
STD10	severely toxic dose in 10% of the animals : 供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量
t _{1/2}	apparent terminal elimination half-life : 終末相の見かけの消失半減期
T _{max}	time of occurrence of C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

パラメータの略号および算出法

略号・用語	定義および算出法
$T_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間：(hr)
$C_{\max}$	最高血漿中濃度：(ng/mL)
$C_{5\min}$	投与後 5 分における血漿中濃度：(ng/mL)
AUC_t	ゼロから最終検出可能時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) 台形法を用いて算出した。 AUC_{24} はゼロから投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\inf}$	ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng・hr/mL) $AUC_{\inf} = AUC_t + C_t / k_{el}$ C_t は最終検出可能時点 (t) の血漿中濃度, k_{el} は消失速度定数：(hr ⁻¹)
$t_{1/2}$	消失半減期：(hr) 以下の式を用いて算出した。 $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$
CL_{tot}	全身クリアランス：(mL/min/kg) 以下の式を用いて算出した。 $CL_{\text{tot}} = \text{投与量} / AUC_{\inf}$
V_{ss}	定常状態における分布容積：(L/kg) 以下の式を用いて算出した。 $V_{ss} = CL_{\text{tot}} / k_{el}$
F	バイオアベイラビリティ：(%) 以下の式を用いて算出した。 バイオアベイラビリティ (%) = $\left(\frac{\text{経口投与したときの } AUC_{\inf} \times \text{静脈内投与量}}{\text{静脈内投与したときの } AUC_{\inf} \times \text{経口投与量}} \right) \times 100$
排泄率	尿中排泄率は以下の式により算出した。 尿中排泄率 (%) = $\Sigma \left(\frac{\text{尿中薬物 (放射能) 濃度} \times \text{尿量}}{\text{投与量 (放射能)}} \right) \times 100$ 糞中排泄率および胆汁中排泄率の算出も上式を用いて同様に算出した。
IC_{50}	IC_{50} 値は酵素反応を 50%阻害するときの被験薬物濃度：(μmol/L)
P_{app}	MDCK 細胞などを用いた in vitro 細胞膜透過試験における被験薬物の見かけの透過係数：(×10 ⁻⁶ cm/sec) 頂側膜側に被験薬物を添加したときの頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数は $P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ と表し, 側底膜側に被験薬物を添加したときの側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数は $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}$ と表した。
NER	発現細胞の $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}} / P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ / 非発現細胞の $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}} / P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$

1. まとめ

ダコミチニブ (PF-00299804) の薬物動態について、種々の *in vivo* および *in vitro* 試験を実施して評価した。*In vivo* 試験は主として毒性試験で使用した動物種であるラットおよびイヌを用いて検討し、血漿中濃度推移の検討にはサルおよびウサギも用いた。吸収、代謝および薬物トランスポーターに関する検討には目的に応じた *in vitro* 試験系を用いた。分布、代謝および排泄の検討には [^{14}C]ダコミチニブも使用した。血漿中のダコミチニブ濃度の定量には高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法 (HPLC/MS/MS) を用いた。

1.1. 吸収

ダコミチニブをラット、イヌおよびサルに静脈内投与したとき、 CL_{tot} はそれぞれ 32.6~49.1, 24.4 および 44.1 mL/min/kg, V_{ss} はそれぞれ 34.2~39.8, 28.0 および 17.3 L/kg, $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.8~16.7, 15.9 および 5.7 時間であった。 V_{ss} はいずれの動物種においても総体液量を上回り、ダコミチニブが体組織に広範に分布することが示唆された。ダコミチニブをラット、イヌおよびサルに経口投与したときのバイオアベイラビリティはそれぞれ 80%~112%, 51%~74% および 48%~105% であった。

ラットおよびイヌを用いたトキシコキネティクス試験では、曝露量は用量の増加に伴い増加し、明確な性差は認められなかった。反復経口投与後の曝露量は、ラットでは投与初日より 2 倍~4 倍高値を示したが、イヌでは投与初日と類似した値を示した。

In vitro 試験の成績から、ダコミチニブは P-gp および BCRP の基質となることが示された。

1.2. 分布

[^{14}C]ダコミチニブを有色ラット (Long-Evans) に単回経口投与したところ、放射能はほとんどの組織および体液に広く分布し、ブドウ膜で最も高い放射能濃度を示した。中枢神経系組織および脳脊髄液中で投与後 48 時間においても放射能が検出された。また、マウスにダコミチニブの非標識体を経口投与したときの脳中および血漿中のダコミチニブ濃度は類似した値を示したことから、ダコミチニブは血液脳関門を通過することが示された。

ダコミチニブのマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒト血漿中における f_0 はそれぞれ 0.0341, 0.0308, 0.0334, 0.0322, 0.0479 および 0.0192 であった。ダコミチニブはヒト血清アルブミンおよび α_1 -酸性糖蛋白質に結合し、その f_0 はそれぞれ 0.073 および 0.129 であった。また、ヒト血漿中の主代謝物である M18 (PF-05199265) のヒト血漿中での f_0 も 0.01 未満と高い蛋白結合率を示した。ダコミチニブのマウス、ラット、イヌ、サルおよびヒトにおける C_b/C_p 比はそれぞれ 1.75, 1.57, 1.50, 1.91 および 1.08 とヒト血液の中では赤血球と血漿へほぼ均等に分布した。

In vitro 試験の結果から、ダコミチニブが OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いことが示された。

1.3. 代謝

[^{14}C]ダコミチニブを単回経口投与後の生体試料を用いた検討から、ラット、イヌおよびヒトにおけるダコミチニブの主な代謝経路は酸化およびグルタチオン酸抱合であることが示された。ヒト血漿中の主な成分は未変化体であり、血漿中放射能の 39% を占めた。ヒト血漿中に認められた主

代謝物は血漿中放射能の 16%を占めた O-脱メチル体である M18 (PF-05199265) のみであり、M18 はラットおよびイヌの血漿中でも認められた。 $[^{14}\text{C}]$ ダコミチニブをラット、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにラットおよびヒトの肝細胞とインキュベートしたところ、酸化代謝物およびグルタチオン抱合体またはその関連代謝物の生成が認められた。ヒト試料を用いた *in vitro* 代謝で生成した代謝物は、グルタチオン抱合体 (M5) から生成するシステイン抱合体の M2 を除き、毒性試験に用いたラットおよびイヌの試料を用いた *in vitro* 代謝でも生成し、M2 もラットおよびイヌの生体試料中から検出された。ヒト肝ミクロソーム (発現系も含む) を用いた *in vitro* 代謝試験から、M18 の生成には主に CYP2D6 が関与し、CYP2C9 も関与することが示され、CYP3A4 は M18 以外の酸化代謝物の生成に関与することが示された。

1.4. 排泄

$[^{14}\text{C}]$ ダコミチニブを経口投与した雌雄のラットおよびイヌにおいて、 $[^{14}\text{C}]$ ダコミチニブ由来の放射能の 82.3%~96.8%は糞中に排泄され、尿中への排泄は 6%未満であった。 $[^{14}\text{C}]$ ダコミチニブを経口投与した雌雄の胆管カニューレ挿入ラットおよびイヌへの投与後 48 時間までの胆汁中回収率は投与量の 2.64%~23.5%であった。

1.5. 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームでは、ダコミチニブおよび PF-05199265 は、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 または CYP3A4/5 (ミダゾラムおよびテストステロン) をほとんど阻害しないことが示されており、これらの CYP 分子種の基質となる薬剤との併用において、代謝阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。しかし、ダコミチニブは CYP2D6 を IC_{50} 値 $0.063 \mu\text{mol/L}$ (K_i 値として $0.032 \mu\text{mol/L}$) で阻害した。また、ヒト血漿中の主代謝物である M18 (PF-05199265) は CYP2D6 を代謝依存的に阻害することが示された。

ヒト肝細胞において、臨床試験での定常状態における非結合型 C_{max} の 50 倍を超える濃度によっても、ダコミチニブは CYP1A2, CYP2B6 または CYP3A4 の mRNA の発現および酵素活性を誘導しなかった。このことから、臨床で想定される濃度でダコミチニブが CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた。

臨床で想定されるダコミチニブ濃度において、UGT1A1 が阻害される可能性はあるが、UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 および UGT2B15 の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された。

In vitro 試験の結果から、ダコミチニブが P-gp (消化管以外), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 および BSEP の阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。しかし、ダコミチニブは BCRP, OCT1 および P-gp (消化管) を阻害する可能性が示唆された。

2. 分析法

非臨床薬物動態試験における生体試料中の薬物濃度を定量するため、分析法の開発およびバリデーションを実施した。

2.1. HPLC/MS/MS による定量法

報告書番号 DM20-00299804-011, DM20-00299804-001, DM20-00299804-009, DM20-00299804-043, DM20-00299804-002, DM20-00299804-010, 6750-294, 6348-524, 6750-295, 6750-294 Addendum 1, 6750-295 Addendum 1, 6348-524 Addendum 1, 8256731, 概要表 2.6.5.2-A, 2.6.5.2-B, 2.6.5.2-C, 2.6.5.2-D

ラット、ウサギ、イヌおよびサル血漿中におけるダコミチニブ濃度ならびにラット、ウサギ、およびイヌ血漿中における PF-05199265 濃度を HPLC/MS/MS を用いた分析法により定量した。

ラット、イヌおよびサルを用いた単回投与による薬物動態試験での血漿中ダコミチニブ濃度を定量するため HPLC/MS/MS を用いた分析法を開発した（報告書番号 DM20-00299804-011）。

毒性試験における血漿中濃度を定量するため、ラットおよびイヌ血漿中のダコミチニブ濃度の定量法として HPLC/MS/MS を用いた分析法のバリデーションを 5 ng/mL～1000 ng/mL の濃度範囲で実施した（報告書番号 DM20-00299804-001, DM20-00299804-009, DM20-00299804-043, DM20-00299804-002 および DM20-00299804-010）。また、ラット、イヌおよびウサギ血漿中のダコミチニブ濃度の定量法として HPLC/MS/MS を用いた分析法のバリデーションを 0.5 ng/mL～500 ng/mL の濃度範囲で再度実施した（報告書番号 6750-294, 6348-524 および 6750-295）。ラット、ウサギおよびイヌの血漿中におけるダコミチニブの長期保存安定性を確認した（報告書番号 6750-294 Addendum 1, 6750-295 Addendum 1 および 6348-524 Addendum 1）。ダコミチニブはラットおよびイヌ血漿中で -70°C で保存下 88 日間および 122 日間、ウサギ血漿中では -20°C で保存下 128 日間は安定であった。試料の分析は安定性の確認された保存期間内に実施した。ラットを用いた光毒性試験における血漿中ダコミチニブおよび O-脱メチル代謝物（PF-05199265）濃度を定量するために HPLC/MS/MS を用いた分析法のバリデーションを 0.1 ng/mL～200 ng/mL（ダコミチニブ）および 0.1 ng/mL～100 ng/mL（PF-05199265）の濃度範囲で実施した（報告書番号 8256731）。ラットおよびイヌを用いた 6 カ月間および 9 カ月間毒性試験ならびにウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験から得られた試料について Incurred sample reanalysis（ISR：定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること）を実施した。その結果、いずれも許容基準（総検体数の 66.7%以上で再分析値が初回値の±20%以内）に適合しており、トキシコキネティクス解析における本分析法の適切性が確認された。

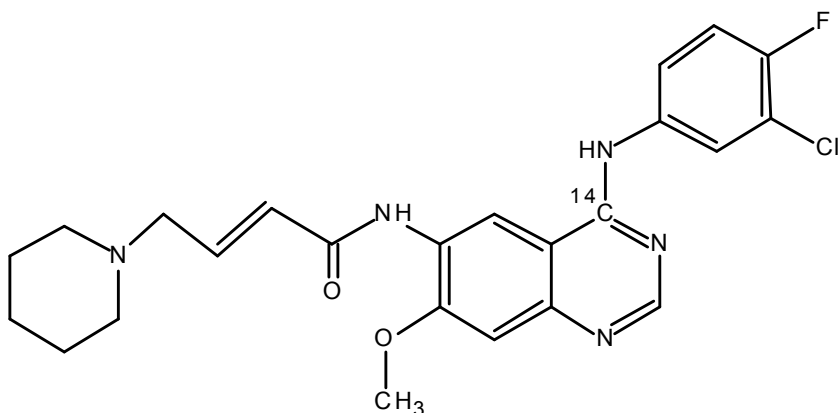
GLP 非適用下で実施した 3 日間反復投与試験における血漿中ダコミチニブおよび PF-05199265 濃度は HPLC/MS/MS を用いた方法により定量した。両成分の定量範囲はラットおよびイヌでは 0.05 ng/mL～25 ng/mL, ウサギでは 1 ng/mL～5000 ng/mL に設定した（報告書番号 PF-00299804-140632, PF-00299804-095344 および PF-00299804-141511）。

2.2. 放射性同位元素標識化合物

2.2.1. 被験物質

組織分布試験および排泄試験に用いたダコミチニブの放射性標識化合物 (^{14}C ダコミチニブ) は社内で合成した。 ^{14}C ダコミチニブの構造および標識位置を Figure 1 に示す。 ^{14}C ダコミチニブの比放射能は 9.48~26.88 mCi/mmol であり、放射化学的純度は約 99%であった。

Figure 1. ^{14}C ダコミチニブ (PF-00299804) の構造



2.2.2. 放射能測定法

^{14}C ダコミチニブを用いたラットの組織分布試験（報告書番号 [DM20-00299804-033](#)）では、定量全身オートラジオグラフィーにより組織中の放射能濃度を定量した。本法の定量下限値は 0.03 $\mu\text{g eq/g}$ であった。また、 ^{14}C ダコミチニブを用いた排泄試験（報告書番号 [DM20-00299804-039 Amendment](#) および [DM20-00299804-038 Amendment](#)）で得られた血漿、尿、胆汁および糞中の放射能は液体シンチレーション計測法により測定した。本法での定量下限はバックグラウンド値の 2 倍とした。

3. 吸収

ラット、イヌおよびサルにダコミチニブを単回投与してダコミチニブの薬物動態を評価した。反復投与時の血漿中濃度は、ラット、ウサギおよびイヌの3日間投与試験ならびに反復投与毒性試験のトキシコキネティクスで評価した。また、Caco-2細胞および排出トランスポーターを発現させたMDCK細胞を用いて、ダコミチニブの吸収におけるトランスポーターの寄与についてin vitroで検討した。

3.1. 単回投与時の血漿中濃度

ラットおよびイヌ（毒性試験に用いた動物種）ならびにサルにダコミチニブを単回経口または静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

3.1.1. ラット

報告書番号 764-04427, DM2004-00299804-012, 概要表 2.6.5.3-A

Sprague-Dawley ラット（雄2匹/群）にダコミチニブ〔溶媒；ポリエチレングリコール（PEG）200：0.5%メチルセルロース = 5：95, v/v〕を50 mg/kg または750 mg/kg で単回経口投与ならびに Sprague-Dawley ラット（雄3匹/群）にダコミチニブ（溶媒；50 mmol/L 乳酸水溶液）を5 mg/kg または25 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移（Figure 6）を検討した（報告書番号 764-04427）。

ダコミチニブを50 mg/kg で経口投与したときの C_{max} , T_{max} および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ630 ng/mL, 5.0時間および79.5%であった。750 mg/kg で経口投与したときの C_{max} および T_{max} の平均値はそれぞれ1170 ng/mL および40.0時間であり、 C_{max} の増加は用量の増加を下回った。この用量では最終採血時点である投与後144時間まで血漿中濃度の明確な消失相は認められず、経口バイオアベイラビリティは求められなかった（Table 1）。ダコミチニブを5 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ49.1 mL/min/kg, 34.2 L/kg および9.8時間、25 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ32.6 mL/min/kg, 39.8 L/kg および16.7時間であった（Table 2）。 V_{ss} はいずれの用量においても総体液量（約0.7 L/kg）¹を上回り、ダコミチニブがラットの体組織に広範に分布することが示唆された。

また、雌雄の Sprague-Dawley ラット（3匹/群）にダコミチニブ（溶媒；0.5%メチルセルロース）を25 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した（報告書番号 DM2004-00299804-012）。

雄ならびに雌ラットにおける C_{max} , T_{max} および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ693 ng/mL, 3.3時間および106%ならびに558 ng/mL, 6.0時間および112%であった（Table 1）。

3.1.2. イヌ

試験報告書 764-04419, DM2004-00299804-015, DM2004-00299804-031, 概要表 2.6.5.3-B

ビーグル犬（雄2匹/群）にダコミチニブ（溶媒；PEG200：0.5%メチルセルロース = 5：95, v/v）を50 mg/kg で単回経口投与およびビーグル犬（雄3匹/群）にダコミチニブ（溶媒；50 mmol/L

乳酸水溶液)を 5 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (Figure 7) を検討した (報告書番号 764-04419)。

ダコミチニブを 50 mg/kg で経口投与したときの $C_{\max}$, $T_{\max}$ および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 870 ng/mL, 7.0 時間および 73.7%であった (Table 1)。ダコミチニブを 5 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 24.4 mL/min/kg, 28.0 L/kg および 15.9 時間であった (Table 2)。 V_{ss} は総体液量 (約 0.6 L/kg)¹ を上回り、ダコミチニブがイヌの体組織に広範に分布することが示唆された。

また、雌雄のビーグル犬 (2 匹/群) にダコミチニブ (溶媒 ; 0.5%メチルセルロース) を 25 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した (報告書番号 DM20-00299804-015)。

雄ならびに雌イヌにおける $C_{\max}$, $T_{\max}$ および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 368 ng/mL, 8.0 時間および 62%ならびに 350 ng/mL, 8.0 時間および 51%であった (Table 1)。

さらに、製剤検討の一環として雌雄のビーグル犬 (2 匹/群) にダコミチニブをカプセルまたは 0.5%メチルセルロース懸濁液として単回経口投与 (それぞれ 5 mg または 25 mg) したときの血漿中濃度推移を検討した (報告書番号 DM20-00299804-031)。

カプセルおよび 0.5%メチルセルロース懸濁液投与における曝露量は、いずれも用量の増加に伴い増加し、25 mg ではカプセル投与の方がやや高い曝露量を示したが、顕著な差はみられなかった。

3.1.3. サル

試験報告書 764-04420, DM20-00299804-016, 概要表 2.6.5.3-C

カニクイザル (雄 2 匹/群) にダコミチニブ (溶媒 ; PEG200 : 0.5%メチルセルロース = 5 : 95, v/v) を 25 mg/kg で単回経口投与およびカニクイザル (雄 3 匹/群) にダコミチニブ (溶媒 ; 50 mmol/L 乳酸水溶液) を 5 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移 (Figure 8) を検討した (報告書番号 764-04420)。

ダコミチニブを 25 mg/kg で経口投与したときの $C_{\max}$, $T_{\max}$ および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 217 ng/mL, 6.0 時間および 56.2%であった (Table 1)。ダコミチニブを 5 mg/kg で静脈内投与したときの CL_{tot} , V_{ss} および $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 44.1 mL/min/kg, 17.3 L/kg および 5.7 時間であった (Table 2)。 V_{ss} は総体液量 (約 0.7 L/kg)¹ を上回り、ダコミチニブがサルの体組織に広範に分布することが示唆された。

また、雌雄のカニクイザル (雄 3 匹, 雌 5 匹/群) にダコミチニブ (溶媒 ; 0.5%メチルセルロース) を 20 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した (報告書番号 DM20-00299804-016)。

雄ならびに雌サルにおける $C_{\max}$, $T_{\max}$ および経口バイオアベイラビリティの平均値はそれぞれ 275 ng/mL, 3.0 時間および 105%ならびに 117 ng/mL, 4.0 時間および 48%であった (Table 1)。

Table 1. 雄または雌ラット、イヌおよびサルにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ

種	n数/性	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng•h/mL)	AUC _{inf} (ng•h/mL)	F ^a (%)
ラット	3/M	25 ^b	693	3.3	12400 ^c	ND	106
	3/F	25 ^b	558	6.0	13200 ^c	ND	112
	2/M	50 ^d	630	5.0	18800 ^c	20500	79.5
	2/M	750 ^d	1170	40.0	126000 ^e	ND	ND
イヌ	2/M	25 ^b	368	8.0	10300 ^f	ND	62
	2/F	25 ^b	350	8.0	8550 ^f	ND	51
	2/M	50 ^d	870	7.0	24000 ^e	25200	73.7
サル	3/M	20 ^b	275	3.0	8000 ^c	ND	105
	5/F	20 ^b	177	4.0	3680 ^c	ND	48
	2/M	25 ^d	217	6.0	5210 ^c	5350	56.2

平均値

ND = 算出せず ; F = 雌 ; M = 雄 ; IV = 静脈内 ; PO = 経口

a. $F(\%) = ([AUC_{inf}(PO) \times \text{投与量}(IV)] / [AUC_{inf}(IV) \times \text{投与量}(PO)]) \times 100$

b. 溶媒 : 0.5%メチルセルロース

c. T_{last} : 72 h

d. 溶媒 : ポリエチレングリコール (PEG-200) / 0.5%メチルセルロース = 5/95

e. T_{last} : 144 hf. T_{last} : 168 h**Table 2.** 雄ラット、イヌおよびサルにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

種	投与量 (mg/kg)	C _{5min} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng•h/mL)	CL _{tot} (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	5	1540±581	9.8±0.7	2060±90.7	49.1±2.2	34.2±2.8
	25	10100±10700	16.7±1.5	12900±1420	32.6±3.4	39.8±5.1
イヌ	5	1150±131	15.9±1.5	3420±131	24.4±1.0	28.0±3.4
サル	5	1090±431	5.7±0.5	1900±180	44.1±4.3	17.3±1.5

n = 3, 平均値±標準偏差

溶媒 : 50 mM 乳酸水溶液

3.2. 反復投与時の血漿中濃度

ラット、ウサギおよびイヌ（毒性試験に用いた動物種）にダコミチニブを3日間反復経口投与したときの未変化体ならびヒト血漿中の主代謝物であるO-脱メチル体（PF-05199265）の血漿中濃度推移を検討した。また、ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験のトキシコキネティクスからダコミチニブを反復経口投与時の薬物動態を評価した。

3.2.1. ラット

報告書番号 PF-00299804-140632, 概要表 2.6.5.4

Sprague-Dawley ラット（雄3匹/群）にダコミチニブ（溶媒 ; 0.5%メチルセルロース）を1日1回1 mg/kg/日で3日間反復経口投与したときの未変化体およびPF-05199265の血漿中濃度推移を検討した。

投与 3 日におけるダコミチニブおよび PF-05199265 の AUC_{24} は投与初日のそれぞれ 2.6 倍および 1.8 倍であり、いずれの血漿中濃度も反復投与によりやや上昇した。投与初日および投与 3 日における AUC_{24} 比 (PF-05199265/未変化体) はそれぞれ 0.26 および 0.18 であった (Table 3)。

3.2.2. ウサギ

試験報告書 PF-002990804_095344, 概要表 2.6.5.4

New Zealand White ウサギ (雌 3 匹/群) にダコミチニブ (溶媒 ; 0.5%メチルセルロース) を 1 日 1 回 4 mg/kg/日で 3 日間反復経口投与したときの未変化体および PF-05199265 の血漿中濃度推移を検討した。

PF-05199265 の血漿中濃度はほとんどの検体で定量下限 (1 ng/mL) 未満であった。投与 3 日におけるダコミチニブの AUC_{24} は投与初日の 1.4 倍であり、反復投与による血漿中濃度の上昇はほとんどみられなかった (Table 3)。

3.2.3. イヌ

試験報告書 PF-002990804_141511, 概要表 2.6.5.4

ビーグル犬 (雄 3 匹/群) にダコミチニブ (溶媒 ; 0.5%メチルセルロース) を 1 日 1 回 0.1 mg/kg/日で 3 日間反復経口投与したときの未変化体および PF-05199265 の血漿中濃度推移を検討した。

投与 3 日におけるダコミチニブおよび PF-05199265 の AUC_{24} は投与初日のそれぞれ 1.2 倍および 1.5 倍であり、いずれの血漿中濃度も反復投与による上昇はほとんどみられなかった。投与初日および投与 3 日における AUC_{24} 比 (PF-05199265/未変化体) はそれぞれ 1.5 および 1.9 であった (Table 3)。

Table 3. 雄ラット、雌ウサギおよび雄イヌにダコミチニブを反復経口投与後の未変化体ならびに PF-05199265 の薬物動態パラメータ

種	n 数/性	投与量 (mg/kg/日)	日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)
ダコミチニブ						
ラット	3/M	1.0	1	11.2±2.8	3.3±1.2	143±32
			3	22.9±7.7	7.0±0.0	365±64
ウサギ	3/F	4.0	1	31.1±7.3	2.3±1.5	209±17
			3	43.4±15.0	1.7±0.6	285±84
イヌ	3/M	0.1	1	1.22±0.73	7.0±0.0	20.2±11.7
			3	1.45±0.51	3.3±1.2	24.8±7.9
PF-05199265						
ラット	3/M	1.0	1	2.58±0.76	2.2±1.8	37.8±13.9
			3	3.92±1.17	7.0±0.0	66.5±6.8
ウサギ	3/F	4.0	1	NR	NR	NR
			3	NR	NR	NR
イヌ	3/M	0.1	1	1.90±1.83	7.0±0.0	31.2±27.0
			3	2.54±1.19	3.3±1.2	47.3±26.1

n = 3, 平均値±標準偏差

溶媒：0.5%メチルセルロース

NR：ほとんどの検体が定量下限（1 ng/mL）未満であったため報告せず

3.2.4. 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス）

ラットおよびイヌを用いたダコミチニブの反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスから反復投与時の血漿中ダコミチニブ濃度について検討した。

3.2.4.1. ラット

報告書番号 ■■■-2730-11, 6348-474 (■■■LJ131)

1 ヶ月間試験では、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹/群）にダコミチニブ（溶媒；0.5%メチルセルロース）を 0.5, 5 または 20 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し、投与初日および投与 30 日にダコミチニブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 ■■■-2730-11）。20 mg/kg/日は忍容性が不良であったため、投与 30 日のこの群のデータは得られなかった。C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し、曝露量に明確な性差は認められなかった。また、0.5 mg/kg/日では投与初日の曝露量が低く AUC は算出できなかったため、投与 30 日における曝露量との比較はできなかった。5 mg/kg/日の投与 30 日における AUC₂₄ は投与初日と比較して 2.4 倍高値を示し、反復投与によるダコミチニブ濃度の上昇がみられた（Table 4）。

6 ヶ月間試験では、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 3 匹/群）にダコミチニブ（溶媒；0.5%メチルセルロース）を 0.2, 0.5 または 2 mg/kg で経口投与し、投与初日、90 日および 180 日にダコミチニブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 6348-474）。2 mg/kg/日は忍容性が不良であったため、投与 180 日のこの群のデータは得られなかった（雄は投与 90 日、雌では投与 131 日に最終のトキシコキネティクス評価を実施）。曝露量に明確な性差は認められず、投与 90 日の C_{max} および AUC は用量の増加にほぼ比例して増加した。投与 90 日の C_{max} および AUC₂₄ は投与初日と比較し

て2倍～4倍高値を示し、反復投与によるダコミチニブ濃度の上昇がみられたが、その後はさらなる蓄積は認められなかった (Table 4)。

Table 4. 雌雄ラットを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

試験	試験日	投与量 (mg/kg/日)	n数/性	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₇ (ng•h/mL)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)
1ヵ月間	1	0.5	3/M; 3/F	6.42 ^a	7.0	NC	NR
		5	3/M; 3/F	89.5	4.0	503	1420
		20 ^b	3/M; 3/F	496	4.0	2670	7500
	30	0.5	3/M; 3/F	12.2	4.0	68.9	NR
		5	3/M; 3/F	216	2.0	1160	3460
6ヵ月間	1	0.2	3/M; 3/F	1.72	7.0	ND	22.1
		0.5	3/M; 3/F	4.90	7.0	ND	70.3
		2	3/M; 3/F	27.4	7.0	ND	395
	90	0.2	3/M; 3/F	5.93	7.0	ND	98.3
		0.5	3/M; 3/F	14.9	7.0	ND	268
		2	3/M; 3/F	65.5	4.0	ND	1200
	180	0.2	3/M; 3/F	5.76	4.0	ND	95.7
		0.5	3/M; 3/F	16.9	4.0	ND	303
		2 ^c	3/F	58.1	7.0	ND	933

溶媒：0.5%メチルセルロース

雌雄合算値；F＝雌；M＝雄

PKパラメータは各時点の平均血漿中濃度から算出した

NC：十分な血漿中濃度が得られなかったため算出せず；ND：算出せず；NR：外挿した AUC₇₋₂₄ が AUC₀₋₂₄ の30%より大きかったため報告せず

a. 雄のみ

b. 試験15日～24日は10 mg/kg/日に減量した

c. 131日

3.2.4.2. イヌ

報告書番号 ■-2730-05, 6348-475 (■LJ132)

1ヵ月間試験では、ビーグル犬（雌雄各3匹/群、高用量は5匹/群）にダコミチニブ（溶媒；0.5%メチルセルロース）を0.3, 1または3 mg/kg/日で1日1回経口投与し、投与初日および投与30日にダコミチニブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 ■-2730-05）。C_{max}およびAUCは用量の増加にほぼ比例して増加し、曝露量に明確な性差は認められなかった。投与30日の曝露量は投与初日の曝露量と類似した値を示し、反復投与によるダコミチニブ濃度の上昇はほとんどみられなかった (Table 5)。

9ヵ月間試験では、ビーグル犬（雌雄各6匹/群）にダコミチニブ（溶媒；0.5%メチルセルロース）を0.03, 0.1または1 mg/kgで経口投与し、投与初日、90日および272日にダコミチニブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 6348-475）。C_{max}およびAUCは用量の増加にほぼ比例して増加し、曝露量に明確な性差は認められなかった。投与90日および272日の曝露量は投与初日の曝

露量と類似した値を示し、反復投与によるダコミチニブ濃度の上昇はほとんどみられなかった (Table 5)。

Table 5. イヌを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

試験	試験日	投与量 (mg/kg/日)	n数/性	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₇ (ng•h/mL)	AUC ₂₄ (ng•h/mL)
1ヵ月間	1	0.3	3/M; 2/F	6.76	5.2	NC	NC
		1	3/M; 3/F	22.0	5.0	109 ^a	NC
		3	5/M; 5/F	81.3	3.7	372	1000
	30	0.3	3/M; 3/F	8.48	6.0	46.5 ^b	NC
		1	3/M; 3/F	28.9	4.5	160	491 ^c
		3	5/M; 5/F	77.2	6.7	423	1190
9ヵ月間	1	0.03	6/M; 6/F	0.748 ^d	3.8 ^d	ND	7.84 ^e
		0.1	6/M; 6/F	2.06	4.3	ND	26.0
		1	6/M; 6/F	18.0	4.2	ND	227
	90	0.03	6/M; 6/F	0.645 ^d	4.5 ^d	ND	8.51 ^f
		0.1	6/M; 6/F	2.34	4.8	ND	33.1
		1	6/M; 6/F	22.7	3.4	ND	320
	272	0.03	6/M; 6/F	0.576 ^a	2.4 ^a	ND	2.35 ^g
		0.1	6/M; 6/F	1.62	4.8	ND	24.5
		1	6/M; 6/F	20.4	4.3	ND	308

溶媒：0.5%メチルセルロース

雌雄合算値；F = 雌；M = 雄

NC: 十分な血漿中濃度が得られなかったため算出せず；ND: 算出せず

a. n = 5

b. n = 3

c. n = 4

d. n = 11

e. n = 10

f. n = 9

g. n = 2

3.3. 膜透過性およびトランスポーターの寄与

3.3.1. 膜透過性および排出トランスポーター

報告書番号 DM20-00299804-030, PF00299804-PDM-001 Amendment, 概要表 2.6.5.15-A

Caco-2 細胞を用いて、ダコミチニブの膜透過性および排出トランスポーターの寄与について 2 μmol/L～100 μmol/L の濃度で評価した (報告書番号 DM20-00299804-030)。Caco-2 細胞における [¹⁴C]ダコミチニブの頂端膜側から基底膜側への透過性 (P_{appA→B}) は 2.66～8.00 × 10⁻⁶ cm/sec, P_{appB→A} は 2.49～4.22 × 10⁻⁶ cm/sec といずれも中程度の透過性を示し、頂端膜側への明確な排出は認められなかった。このことから、 [¹⁴C]ダコミチニブの膜透過は主として受動拡散によるものであり、消化管吸収における排出トランスポーターの寄与は小さいと考えられた。

また、P-gp または BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて、ダコミチニブの膜透過性およびこれらのトランスポーターの寄与について 0.29 $\mu\text{mol/L}$ ~ 10.4 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で評価した（報告書番号 PF00299804-PDM-001 Amendment）。P-gp または BCRP を発現させた MDCK 細胞におけるダコミチニブの net efflux ratio（NER；発現細胞の $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ /非発現細胞の $P_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ ）は評価した最低濃度では 2.3~3.6 であり、ダコミチニブは P-gp および BCRP に対して弱い~中等度の基質となると考えられた。P-gp および BCRP による排出は飽和性を示し、それぞれ 0.74 $\mu\text{mol/L}$ 超および 2.18 $\mu\text{mol/L}$ 超では NER はほぼ 1 となり、上述した Caco-2 細胞を用いた試験結果と整合した。

これらの in vitro 試験の結果は、ダコミチニブをラット、イヌ、サルおよびヒトに経口投与したときに良好なバイオアベイラビリティを示したことと符合するものであり、ダコミチニブの消化管吸収は排出トランスポーターによる制限をほとんど受けていないと考えられた。

4. 分布

4.1. 中枢移行性

報告書番号 DM20-00299804-026, 概要表 2.6.5.5-A

FVB/n 野生型マウス (雌雄 3 匹/時点) にダコミチニブ (溶媒; 0.5%メチルセルロース) を 25 mg/kg で単回経口投与したときの脳中および血漿中濃度推移を検討した。雌雄マウスにおける C_{max} および AUC_{72} の脳/血漿比はそれぞれ 1.35~1.37 および 0.91~1.42 であった。この結果から、脳中および血漿中のダコミチニブ濃度に明確な雌雄差は認められず、ダコミチニブは血液脳関門を通過することが示された。

4.2. 組織分布

報告書番号 DM20-00299804-033, 概要表 2.6.5.5-B

雄 Long Evans ラットに $[^{14}C]$ ダコミチニブ (4.98 mg/kg, 283 $\mu Ci/kg$) を単回経口投与し、投与後 2, 4, 8, 12, 18, 24, 48, 96, 168 および 504 時間における組織および体液への $[^{14}C]$ ダコミチニブ由来放射能の分布を定量オートラジオグラフィーで検討した。

放射能は組織および体液に広く分布し、多くの組織で血中濃度以上の放射能濃度を示した。これらの結果は、ラットの V_{ss} が総体液量を上回っていたこと (2.6.4.3.1.1 項) と符合した。ブドウ膜、髄膜、ハーダー腺、涙腺では一貫して血中濃度よりも特に高い放射能濃度を示した。 $[^{14}C]$ ダコミチニブ由来放射能は血液脳関門を通過し、ほとんどの中枢神経系組織および脳脊髄液中で投与後 48 時間においても検出された。投与後 504 時間には、髄膜、ブドウ膜および硝子体を除くすべての組織の放射能濃度は C_{max} の 10%未満まで低下し、これらの組織においても C_{max} の 36%~60% まで低下していた。

4.3. 肝取り込みトランスポーター

報告書番号 PF-00299804-202838, PF-00299804-024655, 概要表 2.6.5.15-A

ヒト凍結肝細胞を用いて、ダコミチニブの取り込みについて 1 $\mu mol/L$ および 25 $\mu mol/L$ の濃度で評価した。陽性対照としてロスバスタチン (1 $\mu mol/L$) を用いた (報告書番号 PF-00299804-202838)。ロスバスタチンの肝細胞への取り込みは OATP1B1 および OATP1B3 の阻害剤であるリファマイシン SV により約 85%阻害されたが、ダコミチニブの取り込みは、いずれの濃度においてもリファマイシン SV による影響を受けなかった。

さらに、肝取り込みトランスポーター OATP1B1 または OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、ダコミチニブの取り込みについて 0.1 $\mu mol/L$ ~100 $\mu mol/L$ の濃度で評価した。陽性対照としてロスバスタチン (1 $\mu mol/L$) を用いた (報告書番号 PF-00299804-024655)。ダコミチニブの取り込み比 (非発現細胞の被験物質取り込み量に対するトランスポーター発現系細胞の被験物質取り込み量の比) は全濃度で 2 倍未満であった。一方、ロスバスタチンの肝取り込み比は 33 倍超であった。

これらの結果から、ダコミチニブが OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いことが示された。

4.4. 血漿蛋白結合 (in vitro)

4.4.1. ダコミチニブ

報告書番号 DM20-299804-027, 764-04410, PF-00299804-102128, PF-00299804-143956, 概要表 2.6.5.6

ダコミチニブのマウス, ラット, イヌおよびヒトの血漿蛋白質に対する蛋白結合率を 250 ng/mL ~ 50000 ng/mL の濃度で平衡透析法を用いて検討した (報告書番号 DM20-299804-027 および 764 04410)。また, ダコミチニブのウサギおよびサル血漿蛋白質に対する蛋白結合率をそれぞれ 940 ng/mL および 2500 ng/mL ~ 50000 ng/mL の濃度で平衡透析法を用いて検討した (報告書番号 764 04410 および PF-00299804-102128)。さらに, ダコミチニブのヒト血清アルブミン および α_1 -酸性糖蛋白質に対する蛋白結合率を 470 ng/mL の濃度で平衡透析法を用いて検討した (報告書番号 PF-00299804-143956)。

マウス, ラット, ウサギ, イヌ, サルおよびヒト血漿に対するダコミチニブの非結合型分率 (f_u) は 0.0341, 0.0308, 0.0334, 0.0332, 0.0479 および 0.0192 であった。ヒト血清アルブミンならびに α_1 -酸性糖蛋白質に対するダコミチニブの f_u は 0.073 および 0.129 であった。

4.4.2. O-脱メチル代謝物 (PF-05199265)

報告書番号 PF-05199265-175733, PF-00299804-102128, 概要表 2.6.5.6

ダコミチニブの O-脱メチル体である PF-05199265 のラット, イヌおよびヒト血漿蛋白質に対する蛋白結合率を 100 ng/mL ~ 1000 ng/mL の濃度で平衡透析法を用いて検討した (報告書番号 PF-05199265-175733)。また, PF-05199265 のウサギの血漿蛋白質に対する蛋白結合率を 912 ng/mL の濃度で平衡透析法を用いて検討した (報告書番号 PF-00299804-102128)。

検討した濃度において, ラット, ウサギ, イヌおよびヒト血漿に対する PF-05199265 の f_u はいずれも 0.01 未満であった。なお, A7471018 試験で採取したダコミチニブ投与後のヒト血漿を用いて PF-05199265 の f_u を評価したところ, 0.00011 と上述した in vitro 試験と同様に低値を示した。

4.5. 血球移行

報告書番号 764-04409, 概要表 2.6.5.8

マウス, ラット, イヌ, サルおよびヒトの全血を用いて, ダコミチニブの血球移行を 500 ng/mL で評価した。

マウス, ラット, イヌ, サルおよびヒトの血液/血漿中濃度比 (C_b/C_p) はそれぞれ 1.75, 1.57, 1.50, 1.91 および 1.08 であり, ダコミチニブはヒトでは赤血球と血漿にほぼ均等に分布し, 他の動物種では赤血球にやや多く分布することが示された。

4.6. 妊娠ラットにおける胎盤通過性

ダコミチニブの胎盤通過性については検討していないが, ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において, 発生毒性として胎児体重減少が認められ (2.6.6.6.2 項), ダコミチニブまたはその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。このことから, 添付文書 (案) にて「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には, 治療

上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。」と注意喚起を行っている。

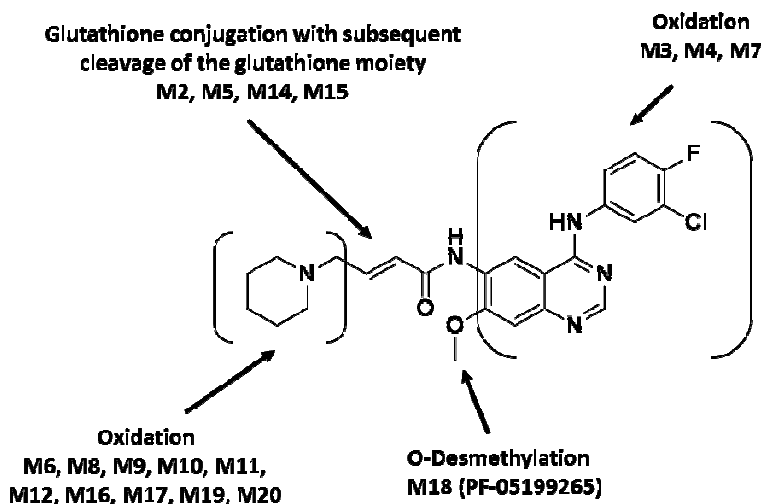
5. 代謝

5.1. In vivo

ダコミチニブの in vivo における代謝について、毒性試験で用いた動物種（ラット、イヌ）およびヒトに ^{14}C ダコミチニブを単回経口投与後の生体試料を用いて評価した。ダコミチニブの主な酸化的代謝経路は、O-脱メチル化、キナゾリンまたはフェニル環（あるいはその隣接部位）の酸化およびピペリジン環（またはその隣接部位）における酸化であった。主な抱合経路は α , β -不飽和アミド部分のグルタチオン抱合であり、その後開裂により未変化体のシステイン抱合体へと変換された（Figure 2）。

ラット、イヌおよびヒトの血漿中ならびに排泄物中で認められた代謝物の推定構造ならびに推定代謝経路を Figure 3 ならびに Figure 4 に示す。

Figure 2. ダコミチニブの代謝部位



5.1.1. ラット

報告書番号 DM20-00299804-039 Amendment, 概要表 2.6.5.9-A

雌雄の無処置および胆管カニューレ挿入 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C ダコミチニブを 5 mg/kg（約 40 μCi ）で単回経口投与したときの血漿，尿，糞および胆汁中代謝物を分析した。

無処置ラットに ^{14}C ダコミチニブを単回経口投与したとき，放射能の主な排泄経路は糞中であり（雄で投与量の 92.2%，雌で 96.8%），尿中排泄は雄で 2.90%，雌で 2.62%であった。胆管カニューレ挿入ラットにおいて，放射能の胆汁中排泄は雄で 20.8%，雌で 23.5%であった（2.6.4.6.1 項）。

無処置ラットの血漿中で検出された主要な ^{14}C ダコミチニブ由来成分は未変化体であり，投与後 12 時間までの血漿中放射能の雄で 67.4%，雌で 35.1%を占めた。血漿中放射能の 5%以上を占めた主代謝物として，M2（未変化体のシステイン抱合体），クロマトグラム上で分離されなかった M4（水酸化体のグルクロン酸抱合体）と M5（未変化体のグルタチオン抱合体）の混合物，M6（水酸化ピロリジノン体），M9（オキソピペリジン体）および M10（カルボン酸体）が認め

られた。その後に実施したヒト代謝物の検索（報告書番号 PF-00299804-183530）において、M18（O-脱メチル体，PF-05199265）は M10 とクロマトグラム上で分離されていなかったことが判明した。別途実施したダコミチニブ投与後の血漿中 PF-05199265 濃度を定量した試験において、PF-05199265 の AUC₂₄ は未変化体の 0.18 倍～0.26 倍であることが示された（2.6.4.3.2.1 項）。

無処置ラットの糞中では未変化体が主要な [¹⁴C]ダコミチニブ由来成分であり、雄で投与量の 43.0%，雌で 52.9% を占めた。投与量の 5% 以上を占めた主代謝物として、M15（未変化体のスルホン酸抱合体），M10（M18 も含まれていた可能性あり）および M2 が認められた。その他に M6，M9 ならびに M9 の水酸化体である M16 および M17 など複数の代謝物が認められたがいずれも投与量の 4.5% 未満であった。

無処置ラットの尿中では未変化体が主要な [¹⁴C]ダコミチニブ由来成分であり、雄で投与量の 1.5%，雌で 1.1% を占めた。尿中から回収された代謝物に投与量の 1% を超えるものはなかった。

胆管カニューレ挿入ラットから採取した胆汁中では M4 が主要な [¹⁴C]ダコミチニブ由来成分で、雄で投与量の 6.1%，雌で 6.3% を占めた。未変化体は雄で投与量の 1.7%，雌で 2.5% を占め、その他に M2，M5，M6，M9，M10，M16 および M17 など複数の代謝物が認められたがいずれも投与量の 3.2% 未満であった。

以上の結果から、ラットに [¹⁴C]ダコミチニブを経口投与したときの主な代謝経路は酸化およびグルタチオン抱合であることが示された。主な酸化的代謝経路は、O-脱メチル化、フェニル環の水酸化ならびにピペリジン環（またはその隣接部位）の水酸化および脱アルキル化であり、主な抱合経路は α , β -不飽和アミド部分のグルタチオン抱合であった。

5.1.2. イヌ

報告書番号 DM20-00299804-038 Amendment, 概要表 2.6.5.9-B

雌雄の無処置および胆管カニューレ挿入ビーグル犬に [¹⁴C]ダコミチニブを 1 mg/kg（約 200 μ Ci）で単回経口投与したときの血漿，尿，糞および胆汁中代謝物を分析した。

無処置イヌに [¹⁴C]ダコミチニブを単回経口投与したとき、放射能の主な排泄経路は糞中であり（雄で投与量の 88.9%，雌で 82.3%），尿中排泄は雄で 2.73%，雌で 5.90% であった。胆管カニューレ挿入イヌにおいて、放射能の胆汁中排泄は雄で 9.08%，雌で 2.64% であった（2.6.4.6.2 項）。

無処置イヌの血漿中で検出された主要な [¹⁴C]ダコミチニブ由来成分は未変化体および M10（カルボン酸体）であり、それぞれ投与後 12 時間までの血漿中放射能の雄で 29.6%，雌で 54.8% および雄で 60.6%，雌で 29.9% を占めた。その後に実施したヒト代謝物の検索（報告書番号 PF-00299804-183530）において、M18（O-脱メチル体，PF-05199265）は M10 と同時に溶出されていたことが判明した。別途実施したダコミチニブ投与後の血漿中 PF-05199265 濃度を定量した試験において、PF-05199265 の AUC₂₄ は未変化体の 1.5 倍～1.9 倍であることが示された（2.6.4.3.2.3 項）ことから、M10 と M18 が含まれた成分の大部分は M18 であることが示唆された。その他の代謝物として M3（脱フッ素水酸化体），M6（水酸化ピロリジノン体），M8（ピペリジン環の N-オキシド体）および M12（ピペリジン環の水酸化体）など複数の代謝物が認められたがいずれも投与後 12 時間までの血漿中放射能の 3.2% 未満であった。

無処置イヌの糞中では M10 と M18 の混合物, M12 および未変化体が主要な^{[14]C}ダコミチニブ由来成分であり, それぞれ投与量の雄で 23.5%, 雌で 19.2%, 雄で 16.3%, 雌で 18.1%および雄で 12.9%, 雌で 13.1%を占めた。投与量の 5%以上を占めた主代謝物として, M2 (未変化体のシステイン抱合体), クロマトグラム上で分離されなかった M3 と M11 (脱ピペリジン環体) の混合物, M13 (二水酸化体) および M14 (未変化体のメルカプト酢酸抱合体) が認められた。

無処置イヌの尿中では未変化体が主要な^{[14]C}ダコミチニブ由来成分であり, 雄で投与量の 1.4%, 雌で 3.6%を占めた。尿中から回収された代謝物に投与量の 1%を超えるものはなかった。

胆管カニューレ挿入イヌから採取した胆汁中には^{[14]C}ダコミチニブ由来成分として未変化体 M8, M10 (M18 も含まれていた可能性あり) および M12 などが認められたがいずれも投与量の 5.4%未満であった。

以上の結果から, イヌに^{[14]C}ダコミチニブを経口投与したときの主な代謝経路は酸化およびグルタチオン抱合であることが示された。主な酸化的代謝経路は, O-脱メチル化, ピペリジン環 (またはその隣接部位) の水酸化, N-オキシド化および脱アルキル化ならびにフェニル環の水酸化であり, 主な抱合経路は α , β -不飽和アミド部分のグルタチオン抱合であった。

5.1.3. ヒト

報告書番号 PF-00299804-XXXXXXXXXX183530, 概要表 2.6.5.9-C

外国人健康男性被験者に^{[14]C}ダコミチニブ 45 mg (約 100 μ Ci) を単回経口投与したときの血漿, 尿および糞中代謝物を分析した。

^{[14]C}ダコミチニブをヒトに経口投与したとき, 放射能の尿中排泄率は投与量の 3.18%であり, 糞中排泄率は 78.8%であった (2.6.4.6.3 項)。

ヒト血漿中で検出された主要な^{[14]C}ダコミチニブ由来成分は未変化体であり, 投与後 120 時間までの血漿中放射能の 39%を占めた。主代謝物は O-脱メチル体 (PF-05199265, M18) であり血漿中放射能の 16%を占めた。

ヒト糞中では未変化体および M18 が主要なダコミチニブ由来成分であり, いずれも投与量の 20%を占めた。M2 (未変化体のシステイン抱合体) および M7 (一酸化代謝物) は, それぞれ投与量の 9.5%および 5.1%を占めた。糞抽出物中に微量に認められたその他の代謝物は M9 (オキシピペリジン体), M10 (カルボン酸体), M19 (未変化体の三酸化代謝物) および M20 (未変化体の二酸化代謝物) であり, いずれも投与量の 2%未満であった。

ヒト尿中では未変化体および M2 がダコミチニブ由来成分として検出された。尿中に回収されたダコミチニブに由来成分に投与量の 1%を超えるものはなかった。

以上の結果から, ヒトに^{[14]C}ダコミチニブを経口投与したときの主な代謝経路は酸化およびグルタチオン抱合であることが示された。主な酸化的代謝経路は, O-脱メチル化, キナゾリンまたはフェニル環 (あるいはその隣接部位) の水酸化およびピペリジン環 (またはその隣接部位) の水酸化であり, 主な抱合経路は α , β -不飽和アミド部分のグルタチオン抱合であった。

Figure 3. ダコミチニブのラット、イヌおよびヒトにおける血漿中代謝物

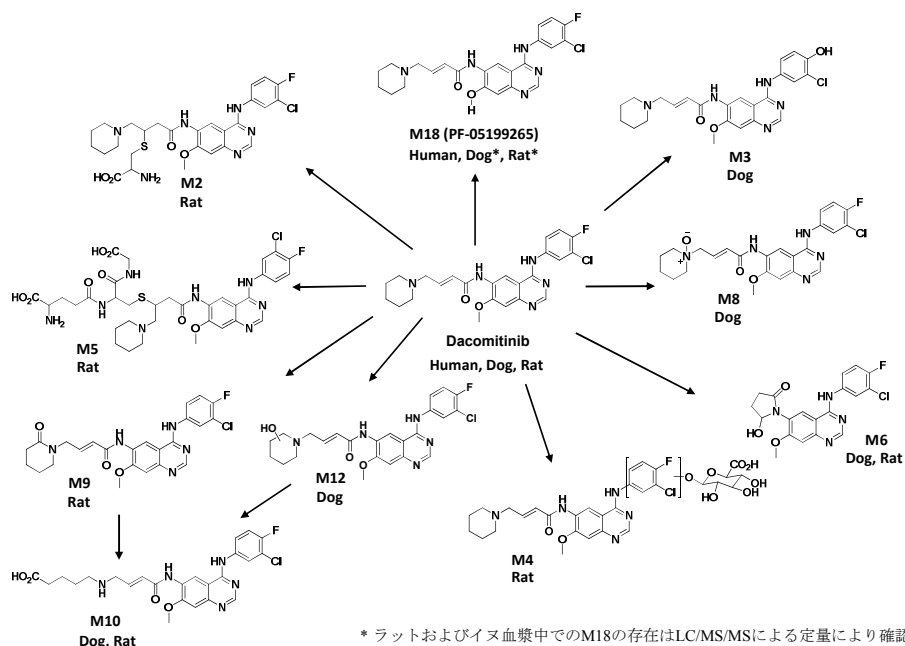
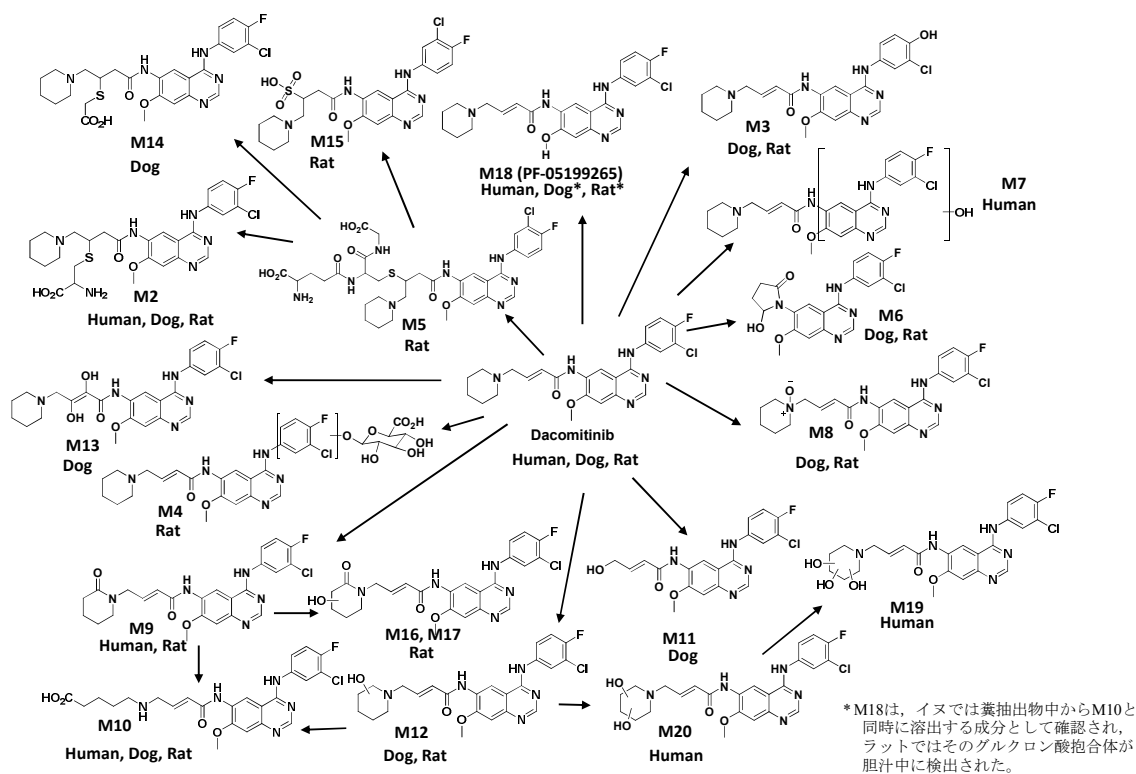


Figure 4. ダコミチニブのラット、イヌおよびヒトにおける排泄物中代謝物



5.1.4. ヒトと動物の代謝物の比較

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」では、代謝物の安全性評価の必要性について、「ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の 10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである」とされており、本ガイダンスの Q&A において、「動物での暴露量がヒトでみられた暴露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる」と記されている。ヒトに¹⁴C]ダコミチニブ 45 mg を単回経口投与したときに血漿中に最も多くみられたのは未変化体であり（血漿中放射能の 39%）、主代謝物としては O-脱メチル体である M18 が認められ、血漿中放射能の 16%を占めた。ダコミチニブをラットおよびイヌに投与後の血漿中 PF-05199265 濃度を定量した試験において、PF-05199265 の AUC₂₄ は未変化体の 0.18 倍～1.9 倍であることが示された（2.6.4.3.2.1 項および 2.6.4.3.2.3 項）。これらの比が一定であると仮定して、ラットおよびイヌを用いた各反復投与毒性試験における PF-05199265 の曝露量を見積もった（Table 6）。その結果、ラットおよびイヌの最高用量における AUC₂₄ はそれぞれ 216 ng•h/mL～1350 ng•h/mL および 585 ng•h/mL～2260 ng•h/mL とヒトに臨床用量を反復投与したときの実測値である 141 ng•h/mL を上回っていた。

以上のように、PF-05199265 のヒト血漿中の主代謝物はラットおよびイヌの血漿中にも十分量存在しており、PF-05199265 の安全性評価はラットおよびイヌの毒性試験において適切に実施されていると考えられた。

Table 6. ダコミチニブを投与後の PF-05199265 曝露量のヒトと動物間の比較

種 (性)	試験	投与量 (mg/kg/日)	未変化体の AUC ^a (ng•h/mL)	PF-05199265 の AUC ^b (ng•h/mL)	PF-05199265 の AUC ^a (ng•h/mL)
ラット (M)	3 日間	1	365	NA	66.5
ラット (M+F)	1 カ月間	0.5 ^c	68.9	12.4	NA
ラット (M+F)	1 カ月間	5 ^d	3460	623	NA
ラット (M+F)	1 カ月間	20/10 ^e	7500	1350	NA
ラット (M+F)	6 カ月間	0.5 ^c	303	54.5	NA
ラット (M+F)	6 カ月間	2 ^e	1200	216	NA
イヌ (M)	3 日間	0.1	24.8	NA	47.3
イヌ (M+F)	1 カ月間	0.3 ^c	46.5	88.4	NA
イヌ (M+F)	1 カ月間	3 ^{e,f}	1190	2260	NA
イヌ (M+F)	9 カ月間	0.1 ^c	24.5	46.6	NA
イヌ (M+F)	9 カ月間	1 ^{e,f}	308	585	NA
ヒト	A7471042	0.64 ^g	1818	NA	141

HNSTD: 重篤な毒性が発現しない最大投与量；F: 雌；M: 雄；NA: 該当なし；NOAEL: 無毒性量；STD10: 供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量

a. 実測値

b. 未変化体の AUC と 3 日間試験での未変化体と PF-05199265 の実測 AUC 値の比から算出

c. 各試験の NOAEL

d. 1 カ月間試験 (■-2730-11) および 6 カ月間試験 (■LJ131) での STD10

e. 各試験の最高用量

f. 1 カ月間試験 (■-2730-05) および 9 カ月間試験 (■LJ132) での HNSTD

g. 45 mg (体重を 70 kg とすると 0.64 mg/kg)

5.2. In vitro

ラット、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにラットおよびヒト肝細胞を用いた^[14C]ダコミチニブの in vitro 代謝試験を実施した。また、酸化的代謝がヒトに^[14C]ダコミチニブ 45 mg を単回経口投与したときの主要代謝経路の一つであったことから、ダコミチニブの代謝に関与する CYP 分子種を同定するための in vitro 代謝試験を実施した。

5.2.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝

報告書番号 DM20-00299804-035, DM20-00299804-036, 概要表 2.6.5.10, 2.6.5.11-D

^[14C]ダコミチニブ (20 μmol/L) をラット、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソーム (報告書番号 DM20-00299804-035) ならびに^[14C]ダコミチニブ (10 μmol/L) をラットおよびヒトの肝細胞 (報告書番号 DM20-00299804-036) とインキュベートしてダコミチニブの in vitro 代謝について検討した。これらの in vitro 代謝試験で認められた代謝物の推定構造ならびに推定代謝経路を Figure 5 に示す。

ダコミチニブはヒト肝ミクロソーム中ではあまり代謝されず未変化体の減少はわずかであったが、M8 (ピペリジン環の N-オキシド体) およびピペリジン環の脱アミノ化とそれに続く環化により生成する M6 (水酸化ピロリジン体) の生成が認められた。これらの代謝物はラット、イヌおよびサルの肝ミクロソーム中でも認められ、イヌおよびサルにおいては M3 (脱フッ素水酸化体) も生成した。

ヒト肝細胞とのインキュベーションにおいても M8 および M6 の生成が認められ、それらに加えて M9 (オキソピペリジン体), M2 (未変化体のシステイン抱合体) および M3 もみられた。

5.2.2. 代謝に関与する CYP 分子種の同定

報告書番号 PF-00299804-175542, PF-00299804-193914, PF-00299804-094057, 概要表 2.6.5.10

ヒト肝ミクロソームおよびヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4 および CYP3A5) を用いてダコミチニブの酸化的代謝に関与する CYP 分子種を検討した。未変化体の減少に加え、ヒト血漿中の主代謝物である PF-05199265 の生成に関与する分子種について検討した。なお、ヒト肝ミクロソーム中での未変化体の減少はわずかであったことから、酸化的代謝に関与する分子種は主としてヒト CYP 発現系酵素を用いた評価により同定した (報告書番号 PF-00299804-175542)。また、CYP3A4 により生成する代謝物についてヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて評価した (報告書番号 PF-00299804-094057)。

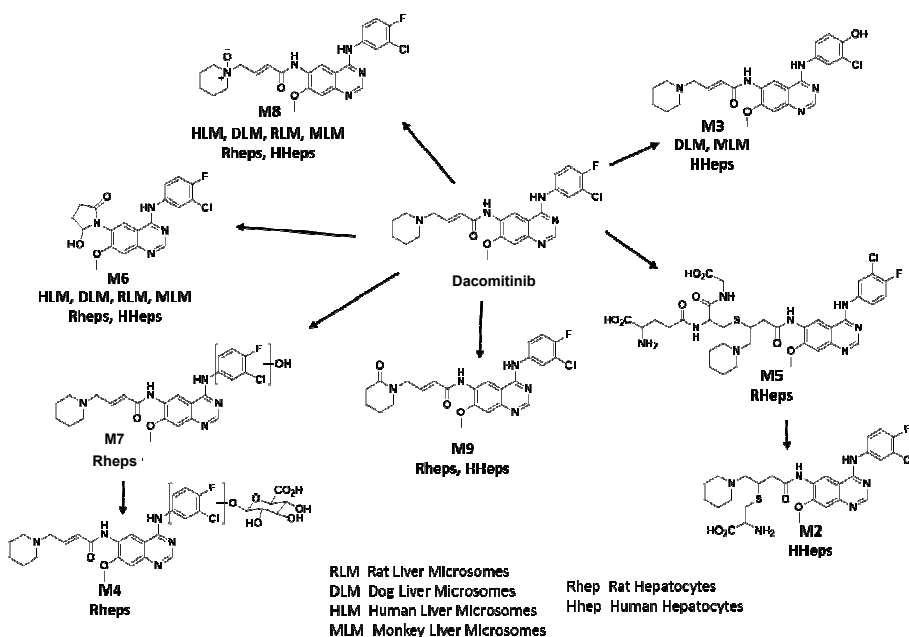
評価した各 CYP 分子種のうち、CYP3A4 および CYP2J2 によってのみ未変化体の減少が認められた。PF-05199265 の生成を指標とした場合、CYP2C9 および CYP2D6 がその生成に関与することが示された。また、CYP3A4 はヒトの糞中に認められた M9 (オキソピペリジン体), M10 (カルボン酸体) および M20 (未変化体の二酸化代謝物) の生成に関与することが示された。

PF-05199265 の生成反応について、ヒト肝ミクロソームおよびヒト CYP 発現系ミクロソームを用いてさらに詳細に検討した (報告書番号 PF-00299804-193914)。ヒト肝ミクロソーム

を用いた結果から、PF-05199265 の生成において CYP2D6 は K_m 値 $0.0637 \mu\text{mol/L}$ と高親和性、CYP2C9 は K_m 値 $75.0 \mu\text{mol/L}$ と低親和性を示すことが示唆された。また、ヒト CYP2D6 発現系ミクロソームでは K_m 値 $0.0586 \mu\text{mol/L}$ とヒト肝ミクロソームを用いたときとほぼ一致した結果を示した。CYP2D6 の代謝酵素活性が欠損しているヒト (CYP2D6*4/*4) の肝ミクロソームにおける PF-05199265 生成の CL_{int} は $0.0295 \mu\text{L/min/mg}$ と、低親和性の CYP2C9 ($0.0719 \mu\text{L/min/mg}$) と近い値であった。

以上の結果から、PF-05199265 の生成には主として CYP2D6 が関与し、CYP2C9 も関与することが示された。

Figure 5. ラット、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにラットおよびヒト肝細胞におけるダコミチニブの推定代謝経路



6. 排泄

6.1. ラット

報告書番号 DM20-00299804-039 Amendment, 概要表 2.6.5.13-A, 2.6.5.14

雌雄の無処置および胆管カニューレ挿入 Sprague-Dawley ラットに ^{14}C ダコミチニブを 5 mg/kg (約 40 μCi) で単回経口投与し、放射能の排泄を検討した。

雌雄無処置ラットに ^{14}C ダコミチニブを単回経口投与し、投与後 168 時間まで排泄物（尿および糞便）を採取したときの放射能回収率は、雄で投与量の 95.1%，雌で 99.5%であった。放射能の主要排泄経路は糞中排泄で、雄で投与量の 92.2%，雌で 96.8%が回収された。尿中排泄率は、雄で投与量の 2.90%，雌で 2.62%であった。雄で投与後 48 時間、雌で 72 時間までに投与放射能の 80%以上が排泄された。

胆管カニューレ挿入ラットに ^{14}C ダコミチニブを単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁中への放射能排泄率は、雄で投与量の 20.8%，雌で 23.5%であった。

6.2. イヌ

報告書番号 DM20-00299804-038 Amendment, 概要表 2.6.5.13-B, 2.6.5.14

雌雄の無処置および胆管カニューレ挿入ビーグル犬に ^{14}C ダコミチニブを 1 mg/kg (約 200 μCi) で単回経口投与し、放射能の排泄を検討した。

イヌに ^{14}C ダコミチニブを単回経口投与し、投与後 168 時間まで排泄物（尿および糞便）を採取したときの放射能回収率は、雄で 91.6%，雌で 88.2%であった。放射能の主要排泄経路は糞中排泄で、雄で投与量の 88.9%，雌で 82.3%が回収された。尿中排泄率は、雄で投与量の 2.73%，雌で 5.90%であった。雄で投与後 72 時間、雌で 96 時間までに投与放射能の 80%以上が排泄された。

胆管カニューレ挿入イヌに ^{14}C ダコミチニブを単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁中への放射能排泄率は、雄で投与量の 9.08%，雌で 2.64%であった。

6.3. ヒト

報告書番号 A7471020, 概要表 2.6.5.13-C

外国人健康男性被験者に ^{14}C ダコミチニブ 45 mg (約 100 μCi) を単回経口投与した後、規定された間隔で最長投与後 552 時間まで糞および尿試料を採取し、放射能の排泄を検討した。

ヒトにおける総放射能回収率は投与量の 82.0%であり、尿中排泄率は投与量の 3.18%，糞中排泄率は 78.8%であった。このことから、腎トランスポーターである OAT1, OAT3 および OCT2 のダコミチニブ消失への寄与は小さいと考えられ、ダコミチニブがこれらのトランスポーターの基質となる可能性についての評価は実施しなかった。

6.4. 乳汁中排泄

ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (案) において、非臨床試験において乳汁および胎盤移行試験を行う必要は特にないとの見解が示されており、

ICH S9 が適用される今回の申請においてダコミチニブの乳汁移行性を評価する意義は低いと考えたことから、その乳汁中排泄について検討するための非臨床試験は実施していない。一般に薬物の乳汁中排泄には pH 分配などに基づく受動的な輸送および薬物トランスポーターを介した能動的な輸送が関与し、前者は脂溶性、pKa、血漿蛋白結合率、分子量など薬物の物理化学的性質により規定され、後者は BCRP などの薬物トランスポーターが関与し、乳汁排泄の種差の一因となると考えられている²。ダコミチニブは BCRP の基質となること (2.6.4.3.3.1 項)、その物理化学的性質 [pH7.4 における LogD : 4.2, pKa : 5.03 および 8.46 (2.3.S.1 項)、ヒト血漿中での非結合型分率 : 0.0192 (2.6.4.4.4.1 項)、分子量 : 469.94] を考慮すると、ダコミチニブが乳汁中に排泄される可能性を否定することはできないと考えられる。

以上のことから、添付文書（案）にて「授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。〕」と注意喚起を行っている。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

ダコミチニブが CYP 分子種, UGT 分子種および薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性について *in vitro* で検討した。また, ヒトに^[14C]ダコミチニブ 45 mg を単回経口投与したときの血漿中主代謝物として O-脱メチル体である M18 (PF-05199265) が血漿中放射能の 16%認められたことから (2.6.4.5.1.3 項), PF-05199265 が CYP 分子種を阻害する可能性についても検討した。その後の検討において, 健康被験者にダコミチニブ 45 mg を単回投与したときの PF-05199265 とダコミチニブの AUC_{inf} の比は 0.23~0.52 であったのに対し, 患者にダコミチニブ 45 mg を反復投与したときの PF-05199265 とダコミチニブの AUC_{tau} の比は 0.08 と, 反復投与により未変化体に対する比が低値を示したことから (2.7.2.3.4 項), PF-05199265 が CYP 以外の代謝酵素および薬物トランスポーターへ及ぼす影響について評価するための *in vitro* 試験は実施しなかった。

7.1. CYP 阻害

7.1.1. ダコミチニブ

報告書番号 PF-00299804/ [REDACTED] /110233, 概要表 2.6.5.12-A, 2.6.5.15-E, 2.6.5.15-F

ヒト肝ミクロソームおよび各 CYP 分子種特異的プローブ基質を用いて, 7 種類の CYP 分子種に対するダコミチニブの可逆的阻害能を評価した。特異的プローブ基質として, フェナセチン (CYP1A2), Bupropion (CYP2B6), Amodiaquine (CYP2C8), ジクロフェナック (CYP2C9), S-メフェニトイン (CYP2C19), デキストロメトर्फアン (CYP2D6), テストステロン (CYP3A4/5), ミダゾラム (CYP3A4/5) およびフェロジピン (CYP3A4/5) を用いた。各プローブ基質をダコミチニブ (0.095 μmol/L~30 μmol/L) および NADPH 存在下においてヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした。ダコミチニブは評価した濃度範囲において CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4/5 (テストステロン 6β-水酸化活性, ミダゾラム 1'-水酸化活性) を阻害せず, 50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) は 30 μmol/L 超 (K_i 値として 15 μmol/L 超) であったが, CYP2D6 および CYP3A4/5 (フェロジピン脱水素化活性) に対してはそれぞれ IC₅₀ 値 0.063 μmol/L および 16 μmol/L (K_i 値としてそれぞれ 0.032 μmol/L および 8 μmol/L) で可逆的阻害能を示した (概要表 2.6.5.12-A)。

ヒト肝ミクロソームを用いて, ダコミチニブの CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5^a) に対する時間依存的阻害作用について評価した。ダコミチニブ (300 μmol/L, CYP2D6 では 0.217 μmol/L) は NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションしても, 評価したいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害能を示さなかった (概要表 2.6.5.12-A)。

ヒトにダコミチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} は 89.34 ng/mL (0.19 μmol/L, 非結合型として 0.0036 μmol/L) である (2.7.2.2.2.6.6 項)。上述した *in vitro* 試験で得られた成績に基づくと, 総濃度および非結合型濃度のいずれを用いた場合にも, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いと考えられた

^a テストステロン 6β-水酸化活性およびミダゾラム 1'-水酸化活性を指標

が、CYP2D6 を阻害する可能性が示された（概要表 2.6.5.15-E および 2.6.5.15-F）。臨床試験において、健康被験者にダコミチニブと CYP2D6 の基質であるデキストロメトルファンを併用投与したところ、デキストロメトルファンの $C_{\max}$ および AUC_{last} はそれぞれ 874% および 855% 増加した（2.7.2.2.3.3 項）。

7.1.2. PF-05199265

報告書番号 [REDACTED] 5097, 概要表 2.6.5.12-B, 2.6.5.15-G, 2.6.5.15-H

ヒト肝ミクロソームおよび各 CYP 分子種特異的のプローブ基質を用いて、7 種類の CYP 分子種に対する PF-05199265 の可逆的阻害能を評価した。特異的プローブ基質として、フェナセチン (CYP1A2), Bupropion (CYP2B6), パクリタキセル (CYP2C8), ジクロフェナック (CYP2C9), S-メフェニトイン (CYP2C19), デキストロメトルファン (CYP2D6), テストステロン (CYP3A4/5), ミダゾラム (CYP3A4/5) およびニフェジピン (CYP3A4/5) を用いた。各プローブ基質を、PF-05199265 (0.025 $\mu\text{mol/L}$ ~ 25 $\mu\text{mol/L}$) および NADPH 存在下においてヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした。PF-05199265 は評価した濃度範囲において CYP2C19 を除くいずれの CYP 分子種も阻害せず、50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) は 25 $\mu\text{mol/L}$ 超 (K_i 値として 12.5 $\mu\text{mol/L}$ 超) であったが、CYP2C19 に対しては IC_{50} 値 9.2 $\mu\text{mol/L}$ (K_i 値として 4.6 $\mu\text{mol/L}$) で可逆的阻害能を示した（概要表 2.6.5.12-B）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、PF-05199265 の CYP 分子種に対する代謝依存的（時間依存的阻害および NADPH 依存的）作用について評価した。PF-05199265 (0.025 $\mu\text{mol/L}$ ~ 25 $\mu\text{mol/L}$) は NADPH 存在下または非存在下で 30 分間プレインキュベーションしても CYP2D6 を除く評価したいずれの CYP 分子種に対しても代謝依存的阻害能を示さなかったが、NADPH 存在下で 30 分間プレインキュベーションしたところ、CYP2D6 に対する阻害は 22% 低下した（概要表 2.6.5.12-B）。

ヒトにダコミチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における PF-05199265 の $C_{\max}$ は 6.58 ng/mL (0.014 $\mu\text{mol/L}$, 非結合型として 0.00014 $\mu\text{mol/L}$ 未満) である（2.7.2.2.6.6 項）。上述した *in vitro* 試験で得られた成績に基づくと、総濃度および非結合型濃度のいずれを用いた場合にも、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4/5 を可逆的に阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15-G および 2.6.5.15-H）。臨床試験において、健康被験者にダコミチニブと CYP2D6 の基質であるデキストロメトルファンを併用投与したところ、デキストロメトルファンの $C_{\max}$ および AUC_{last} はそれぞれ 874% および 855% 増加した（2.7.2.2.3.3 項）が、PF-05199265 による時間依存的阻害も部分的に関与した結果と考えられる。

7.2. UGT 阻害

報告書番号 PF 00299804-[REDACTED] 085741, 概要表 2.6.5.12-C, 2.6.5.15-I, 2.6.5.15-J

ヒト肝ミクロソームを用いて、2% ウシ血清アルブミン存在下または非存在下で UGT 分子種に対するダコミチニブの阻害能を評価した。特異的プローブ基質として、 β -エストラジオール (UGT1A1), トリフルオロペラジン (UGT1A4), 5-ヒドロキシトリプトフォール (UGT1A6), プロポフォール (UGT1A9), ジドブジン (UGT2B7) およびオキサゼパム (UGT2B15) を用いた。2% ウシ血清アルブミンの非存在下では、ダコミチニブ (1 $\mu\text{mol/L}$ ~ 100 $\mu\text{mol/L}$) は UGT1A6 および UGT1A9 に対する可逆的阻害作用をほとんど示さなかったが、UGT1A1, UGT1A4, UGT2B7

および UGT2B15 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 2.1, 24, 38 および 38 $\mu\text{mol/L}$ であった。2%ウシ血清アルブミンの存在下では、ダコミチニブ (1 $\mu\text{mol/L}$ ~100 $\mu\text{mol/L}$, UGT2B15 のみ 6 $\mu\text{mol/L}$ ~300 $\mu\text{mol/L}$) は UGT1A4, UGT1A6 および UGT1A9 に対する可逆的阻害作用をほとんど示さなかったが、UGT1A1, UGT2B7 および UGT2B15 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 3.2, 99 および 204 $\mu\text{mol/L}$ (非結合型としてそれぞれ 0.99, 31 および 63 $\mu\text{mol/L}$ ^a) であった (概要表 2.6.5.12-C)。

ヒトにダコミチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} は 89.34 ng/mL (0.19 $\mu\text{mol/L}$, 非結合型として 0.0036 $\mu\text{mol/L}$) であり、上述した *in vitro* 試験で得られた成績に基づく、総濃度を用いた場合にはダコミチニブが UGT1A1 を阻害する可能性が示されたが (概要表 2.6.5.15-I), 非結合型濃度を用いた場合にはこれらの UGT 分子種を阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15-J)。

7.3. CYP 誘導

報告書番号 PF-00299804-XXXXXXXXXX090224, 概要表 2.6.5.12-D

3 ロットの凍結ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 の mRNA 発現または酵素活性に対するダコミチニブの誘導能を 0.03 $\mu\text{mol/L}$ ~10 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で評価した。陽性対照として CYP1A2 にはオメプラゾール (30 $\mu\text{mol/L}$), CYP2B6 にはフェノバルビタール (750 $\mu\text{mol/L}$), CYP3A4 にはリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) を用いた。3 ロットの肝細胞のいずれにおいてもダコミチニブは 3 $\mu\text{mol/L}$ (70%以上の細胞が生存した最高濃度) までこれらの分子種の mRNA 発現および酵素活性を誘導しなかった。

ヒトにダコミチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} は 89.34 ng/mL (0.19 $\mu\text{mol/L}$, 非結合型として 0.0036 $\mu\text{mol/L}$) であったが、上述した *in vitro* 試験においてダコミチニブは非結合型 C_{max} の 50 倍 (0.18 $\mu\text{mol/L}$) 以上である 3 $\mu\text{mol/L}$ までいずれの分子種に対しても誘導作用を示さず、臨床で想定される濃度のダコミチニブが CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた。

7.4. トランスポーターを介した薬物相互作用

7.4.1. 消化管排出トランスポーター阻害

報告書番号 PF-00299804-XXXXXXXXXX162953, XXXXXXXXXX8394, 概要表 2.6.5.15-B, 2.6.5.15-C, 2.6.5.15-D

排出トランスポーターに対するダコミチニブの阻害能を *in vitro* 輸送系で評価した。P-gp の典型的基質および陽性対照としてそれぞれジゴキシン (12 $\mu\text{mol/L}$) およびケトコナゾール

(0.2 $\mu\text{mol/L}$ ~50 $\mu\text{mol/L}$) を用いて、Caco-2 細胞における P-gp を介したジゴキシン輸送に対するダコミチニブ (0.2 $\mu\text{mol/L}$ ~30 $\mu\text{mol/L}$) の影響を検討した (報告書番号 PF-00299804-XXXXXXXXXX162953)。また、BCRP の典型的基質および陽性対照としてそれぞれ [³H] プラゾシン (1 $\mu\text{mol/L}$) および Ko134 (1 $\mu\text{mol/L}$) を用いて、BCRP を発現させた MDCKII 細胞

^a 2%ウシ血清アルブミン中におけるダコミチニブの非結合型分率: 0.31

における $[^3\text{H}]$ プラゾシン輸送に対するダコミチニブ ($0.1\ \mu\text{mol/L}$ ~ $100\ \mu\text{mol/L}$) の影響を検討した (報告書番号 █████ 8394)。

ダコミチニブはP-gpを介したジゴキシンおよびBCRPを介した $[^3\text{H}]$ プラゾシンの双方向輸送を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ $7.74\ \mu\text{mol/L}$ および $0.5\ \mu\text{mol/L}$ であった。この試験で用いたジゴキシンの基質濃度は K_m 値より明らかに小さく、P-gp および BCRP に対する K_i 値はそれぞれ $7.74\ \mu\text{mol/L}$ および $0.25\ \mu\text{mol/L}$ と見積もられた (概要表 2.6.5.15-B)。

臨床で想定される消化管中濃度 ($45\ \text{mg}/250\ \text{mL} = 383\ \mu\text{mol/L}$) に基づくと、ダコミチニブがP-gp および BCRP を阻害する可能性が考えられた (概要表 2.6.5.15-C および 2.6.5.15-D)。なお、ヒトにダコミチニブ $45\ \text{mg}$ を1日1回反復投与したときの定常状態における C_{max} ($0.19\ \mu\text{mol/L}$, 非結合型として $0.0036\ \mu\text{mol/L}$) に基づくと、ダコミチニブが消化管以外においてP-gpを阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15-C および 2.6.5.15-D)。

7.4.2. 肝排出トランスポーター阻害

報告書番号 █████ 8393, 概要表 2.6.5.15-B, 2.6.5.15-C, 2.6.5.15-D

肝排出トランスポーターに対するダコミチニブの阻害能をBSEPを発現させたSf9細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。BSEPの典型的基質および陽性対照としてそれぞれ $[^3\text{H}]$ タウロコール酸 ($2\ \mu\text{mol/L}$) およびグリブライド ($0.1\ \mu\text{mol/L}$ ~ $100\ \mu\text{mol/L}$) を用いた。ダコミチニブ ($0.1\ \mu\text{mol/L}$ ~ $100\ \mu\text{mol/L}$) はBSEPを濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は $5.3\ \mu\text{mol/L}$ (K_i 値として $2.65\ \mu\text{mol/L}$) であった (概要表 2.6.5.15-B)。

ヒトにダコミチニブ $45\ \text{mg}$ を1日1回反復投与したときの定常状態における C_{max} は $89.34\ \text{ng/mL}$ ($0.19\ \mu\text{mol/L}$, 非結合型として $0.0036\ \mu\text{mol/L}$) であり、上述した *in vitro* 試験で得られた成績に基づくと、総濃度および非結合型濃度のいずれを用いた場合にも、臨床で想定される濃度のダコミチニブがBSEPを阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15-C および 2.6.5.15-D)。

7.4.3. 肝取り込みトランスポーター阻害

報告書番号 PF-00299804_██████_155623, 概要表 2.6.5.15-B, 2.6.5.15-C, 2.6.5.15-D

肝取り込みトランスポーターに対するダコミチニブの阻害能をOATP1B1, OATP1B3 および OCT1 を発現させたHEK293細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した。OATP1B1 および OATP1B3 の典型的基質としてロスバスタチン ($5\ \mu\text{mol/L}$) を、OCT1 の典型的基質として $[^{14}\text{C}]$ メトホルミン ($10\ \mu\text{mol/L}$) を用いた。OATP1B1 および OATP1B3 ならびに OCT1 に対する陽性対照としてそれぞれ Rifamycin SV ($200\ \mu\text{mol/L}$) ならびにキニジン ($500\ \mu\text{mol/L}$) を用いた。ダコミチニブ ($0.041\ \mu\text{mol/L}$ ~ $30\ \mu\text{mol/L}$) はOATP1B1, OATP1B3 および OCT1 を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 30 超, 30 超および $0.25\ \mu\text{mol/L}$ であった。この試験でOCT1の基質として用いたメトホルミン濃度は K_m 値より明らかに小さく、OATP1B1, OATP1B3 および OCT1 に対する K_i 値はそれぞれ 15 超, 15 超および $0.25\ \mu\text{mol/L}$ と見積もられた (概要表 2.6.5.15-B)。

ヒトにダコミチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における $[I]_{u,inlet,max}$ は $0.109 \mu\text{mol/L}$ と見積もられ^a, 上述した *in vitro* 試験で得られた成績に基づく、OCT1 に対しては $[I]_{u,inlet,max}/K_i$ 値が 0.1 以上となり、臨床で想定される濃度のダコミチニブが OCT1 を阻害する可能性が考えられた (概要表 2.6.5.15-C および 2.6.5.15-D)。

7.4.4. 腎トランスポーター阻害

報告書番号 [REDACTED] 8392, PF-00299804-[REDACTED] 103352, 概要表 2.6.5.15-B, 2.6.5.15-C, 2.6.5.15-D

腎トランスポーターに対するダコミチニブの阻害能を OAT1, OAT3 および OCT2 を発現させた CHO 細胞または HEK293 細胞を用いた *in vitro* 輸送系で検討した (報告書番号 [REDACTED] 8392)。OAT1, OAT3 および OCT2 の典型的基質としてそれぞれパラアミノ馬尿酸 ($1.6 \mu\text{mol/L}$)、エストロン-3-硫酸 ($1 \mu\text{mol/L}$) およびメトホルミン ($2 \mu\text{mol/L}$) を用いた。OAT1, OAT3 および OCT2 に対する陽性対照としてそれぞれベンズブROMロン ($200 \mu\text{mol/L}$)、プロベネシド ($100 \mu\text{mol/L}$) およびシメチジン ($1000 \mu\text{mol/L}$) を用いた。ダコミチニブ ($0.03 \mu\text{mol/L} \sim 30 \mu\text{mol/L}$) は OAT1, および OAT3 を阻害しなかった (IC_{50} 値: $30 \mu\text{mol/L}$ 超)。一方、ダコミチニブは OCT2 を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は $4.0 \mu\text{mol/L}$ であった。この試験で OCT2 の基質として用いたメトホルミンの濃度は K_m 値より明らかに小さく、OAT1, OAT3 および OCT2 に対する K_i 値はそれぞれ 15 超、15 超および $4.0 \mu\text{mol/L}$ と見積もられた (概要表 2.6.5.15-B)。

また、上述した試験で OAT1 活性の上昇が最高濃度で認められたことから、 $[^3\text{H}]$ パラアミノ馬尿酸 ($2 \mu\text{mol/L}$) を基質として用いて、ダコミチニブによる影響を再度検討した (報告書番号 PF-00299804-[REDACTED] 103352)。その結果、陽性対照として用いたプロベネシド ($500 \mu\text{mol/L}$) では 98% の阻害を示したが、ダコミチニブ ($0.0073 \mu\text{mol/L} \sim 30 \mu\text{mol/L}$) による濃度依存的な阻害は認められず (IC_{50} 値: $30 \mu\text{mol/L}$ 超)、この試験では OAT1 活性の上昇もみられなかった。

ヒトにダコミチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} は 89.34 ng/mL ($0.19 \mu\text{mol/L}$, 非結合型として $0.0036 \mu\text{mol/L}$) であり、上述した *in vitro* 試験で得られた成績に基づく、総濃度および非結合型濃度のいずれを用いた場合にも、臨床で想定される濃度のダコミチニブがこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた (概要表 2.6.5.15-C および 2.6.5.15-D)。

^a $I_{u,inlet,max} = [f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + (F_a \times F_g \times k_a \times \text{Dose}/Q_H))]$

$f_{u,b}$ (全血中における f_u) = $f_u/(C_b/C_p) = 0.0178$ ($f_u = 0.0192$, $C_b/C_p = 1.08$, いずれも M2.6.4.4 項より)

$[I]_{max,b}$ (ヒトに 45 mg 投与時の全血中 C_{max}) = 血漿中 $C_{max} \times C_b/C_p = 0.19 \times 1.08 = 0.21 \mu\text{mol/L}$

Dose (用量) = 45 mg/日 = $95.8 \mu\text{mol/日}$ (ダコミチニブの分子量: 469.94)

k_a は 6 l/h, $F_a \times F_g$ は 1, Q_H (肝血流量) は 97 L/h とする

8. その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9. 考察および結論

ダコミチニブを単回投与後の血漿中濃度推移についてラット、イヌおよびサルを用いて検討したところ、静脈内投与後の CL_{tot} はそれぞれ 32.6~49.1, 24.4 および 44.1 mL/min/kg であった。 V_{ss} (それぞれ 34.2~39.8, 28.0 および 17.3 L/kg) はいずれも総体液量を上回り、ダコミチニブが体組織に広範に分布することが示唆された。 $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.8~16.7, 15.9 および 5.7 時間であった。ラット、イヌおよびサルにおける経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 80%~112%, 51%~74% および 48%~105% であった。ラットおよびイヌを用いたトキシコキネティクス試験では、曝露量は用量の増加に伴い増加し、明確な性差は認められなかった。ラットでは反復経口投与によりダコミチニブの血漿中濃度がやや上昇する傾向がみられた。In vitro 試験の成績から、ダコミチニブは P-gp および BCRP の基質となることが示されたが、ラット、イヌ、サルおよびヒトに経口投与したときのバイオアベイラビリティは良好であり、ダコミチニブの消化管吸収は排出トランスポーターによる制限をほとんど受けていないと考えられた。

ダコミチニブは有色ラット (Long-Evans) において、ほとんどの組織および体液に広く分布することが示され、中枢神経系組織および脳脊髄液中では投与後 48 時間においても [^{14}C]ダコミチニブ由来の放射能が検出された。また、マウスにおいてもダコミチニブが血液脳関門を通過することが示された。ダコミチニブのマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒト血漿中における蛋白結合率は高く、 f_u は 0.0192~0.0479 であった。M18 (PF-05199265) のヒト血漿中での f_u も 0.01 未満であり、高い蛋白結合率を示した。ダコミチニブのマウス、ラット、イヌ、サルおよびヒトにおける C_b/C_p 比はそれぞれ 1.75, 1.57, 1.50, 1.91 および 1.08 と、ヒト血液中では赤血球と血漿へほぼ均等に分布した。In vitro 試験の結果から、ダコミチニブが OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いことが示された。

[^{14}C]ダコミチニブを単回経口投与後の生体試料を用いた検討から、ラット、イヌおよびヒトにおけるダコミチニブの主な代謝経路は酸化およびグルタチオン酸抱合であることが示された。ヒト血漿中の主な成分は未変化体であり、血漿中放射能の 39% を占めた。ヒト血漿中に認められた主代謝物は血漿中放射能の 16% を占めた O-脱メチル体である M18 (PF-05199265) のみであった。ラットおよびイヌの反復投与毒性試験において、M18 はヒトと同程度以上の曝露量を示したと見積もられており、M18 の毒性はダコミチニブの毒性試験により適切に評価されていると考えられた。 [^{14}C]ダコミチニブをラット、イヌ、サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにラットおよびヒトの肝細胞とインキュベートしたところ、酸化的代謝物およびグルタチオン抱合体またはその関連代謝物の生成が認められた。ヒト肝ミクロソーム (発現系も含む) を用いた in vitro 代謝試験から、M18 の生成には主に CYP2D6 が関与し、CYP2C9 も関与することが示され、CYP3A4 は M18 以外の酸化的代謝物の生成に関与することが示された。CYP2D6 の代謝酵素活性が正常な健康被験者において、CYP2D6 の強い阻害薬であるパロキセチンをダコミチニブと併用投与しても、PF-05199265 の曝露量は単剤投与時と比べて約 90% 低下したが、ダコミチニブの曝露量は約 37% しか増加しなかった (2.7.2.2.3.2 項)。このことから、CYP2D6 はダコミチニブの酸化的代謝に関与する主たる分子種であるものの、その全身クリアランスにおける寄与はそれ程大きくないと考えられた。また、ダコミチニブを単回投与したときの PF-05199265 とダコミチニブの AUC の比は、0.23~0.52 であったのに対し、反復投与したときの比は 0.08 と単回投与したときの値よりも低かった (2.7.2.3.4 項)。ダコミチニブ 45 mg を単回投与したときの C_{max} は 16.8 ng/mL~21.7 ng/mL (0.036 μ mol/L~0.046 μ mol/L) と、in vitro での PF-05199265 生成の K_m 値 (0.06 μ mol/L) より低値を示したが、反復投与時の定常状態における C_{max} は 89.34 ng/mL (約 0.19 μ M) と K_m 値

を上回っており、反復投与時では CYP2D6 による PF-05199265 の生成が飽和している可能性が考えられた。

[¹⁴C]ダコミチニブを経口投与した雌雄のラットおよびイヌにおいて、[¹⁴C]ダコミチニブ由来の放射能の 82.3%～96.8%は糞中に排泄され、尿中への排泄は 6%未満であった。[¹⁴C]ダコミチニブを経口投与した雌雄の胆管カニューレ挿入ラットおよびイヌへの投与後 48 時間までの胆汁中回収率は投与量の 2.64%～23.5%であった。

In vitro 試験において、ダコミチニブおよび PF-05199265 は、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 または CYP3A4/5 をほとんど阻害しなかったが、CYP2D6 を IC₅₀ 値 0.063 μmol/L で阻害した。また、ヒト血漿中の主代謝物である M18 (PF-05199265) は CYP2D6 を代謝依存的に阻害することが示された。臨床で想定される濃度のダコミチニブにより UGT1A1 が阻害される可能性はあるが、CYP1A2, CYP2B6 および CYP3A4 を誘導する可能性ならびに UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 および UGT2B15 を阻害する可能性は低いことが示された。In vitro 試験の結果から、ダコミチニブが P-gp (消化管以外), OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 および BSEP の阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示されたが、BCRP, OCT1 および P-gp (消化管) を阻害する可能性が示唆された。

10. 図表

図は、本文中の該当箇所に記載し、試験報告書を出典とする図は本項に記載した。表は、本文中の該当箇所または薬物動態試験概要表（2.6.5 項）に記載し、概要表を参照する場合は、参照箇所を本文中に示した。

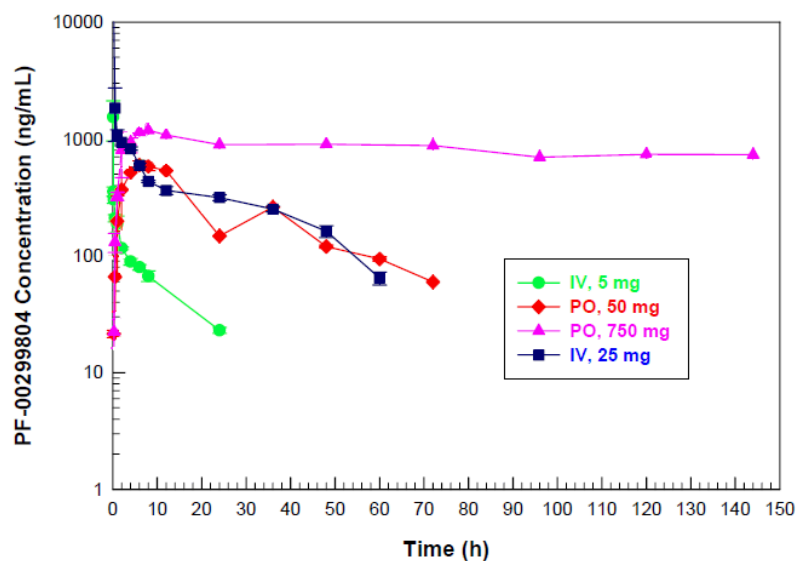


Figure 6. 雄ラットにダコミチニブを単回投与したときの血漿中ダコミチニブ濃度推移 (n=2)
(出典：報告書番号764-04427)

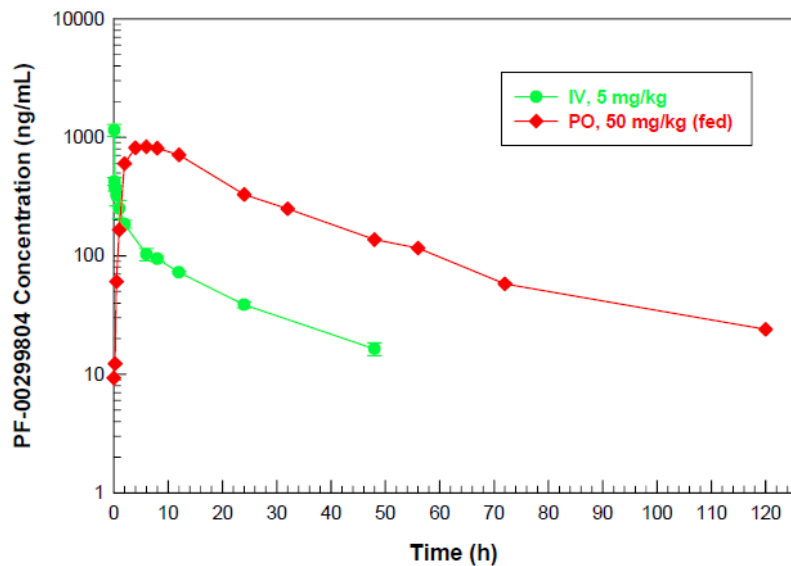


Figure 7. 雄イヌにダコミチニブを単回投与したときの血漿中ダコミチニブ濃度推移 (n=2)
(出典：報告書番号764-04419)

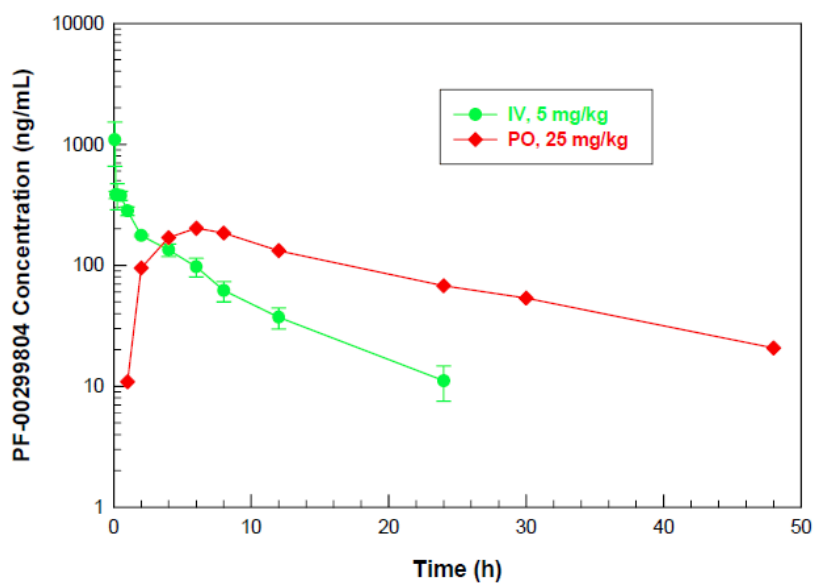


Figure 8. 雄サルにダコミチニブを単回投与したときの血漿中ダコミチニブ濃度推移 (n=2)
(出典：報告書番号 764-04420)

11. 参考文献

- ¹ Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.
- ² Ito N, Ikebuchi Y, Toyoda Y, et al. Prediction of Drug Transfer into Milk Considering Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport. Pharm Res. 2015;32(8):2527-37.

TABLE OF CONTENTS

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW	3
2.6.5.2-A. OVERALL SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS	9
2.6.5.2-B. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL ANALYTICAL RAT METHOD VALIDATION PARAMETERS	10
2.6.5.2-C. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL ANALYTICAL RABBIT AND DOG METHOD VALIDATION PARAMETERS	11
2.6.5.2-D. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES WITH ASSOCIATED BIOANALYTICAL AND/OR ANALYTICAL METHODS.....	12
2.6.5.3-A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RATS AFTER A SINGLE DOSE	14
2.6.5.3-B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE	15
2.6.5.3-C. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN MONKEYS AFTER A SINGLE DOSE	16
2.6.5.4. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RAT, RABBIT, AND DOG AFTER REPEAT DOSING	17
2.6.5.5-A. PHARMACOKINETICS: BRAIN DISTRIBUTION IN MOUSE	18
2.6.5.5-B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION	19
2.6.5.6. PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING.....	22
2.6.5.8. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION.....	23
2.6.5.9-A. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN RATS.....	24
2.6.5.9-B. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN DOGS	26
2.6.5.9-C. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN HUMAN VOLUNTEERS	27
2.6.5.10. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO.....	28
2.6.5.11-A. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS ACROSS SPECIES.....	29
2.6.5.11-B. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (CIRCULATING METABOLITES)	30
2.6.5.11-C. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (EXCRETORY METABOLITES)	31
2.6.5.11-D. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (IN VITRO METABOLISM)	32

2.6.5.12-A.	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES	33
2.6.5.12-B.	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES (CONT.)	34
2.6.5.12-C.	PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES	35
2.6.5.12-D.	PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES.....	36
2.6.5.13-A.	PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN RAT	38
2.6.5.13-B.	PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN DOG	39
2.6.5.13-C.	PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN HUMAN.....	40
2.6.5.14.	PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO RAT AND DOG BILE	41
2.6.5.15-A	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER SUBSTRATE	42
2.6.5.15-B.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION	43
2.6.5.15-C.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: FDA	44
2.6.5.15-D.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: EMA.....	45
2.6.5.15-E.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, FDA.....	46
2.6.5.15-F.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, EMA.....	47
2.6.5.15-G.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, FDA.....	48
2.6.5.15-H.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, EMA	49
2.6.5.15-I.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, UGT INHIBITION, FDA.....	50
2.6.5.15-J.	PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, UGT INHIBITION, EMA	51

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Dacomitinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
<u>Analytical Methods and Validation Reports</u>				
<u>Method Validation Reports</u>				
	Rat	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-001
	Rat	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-009
	Rat	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-043
	Rat	NA		6750-294
	Rat	NA		6750-294 Addendum 1
	Rat	NA		8256731
	Rabbit	NA		6348-524
	Rabbit	NA		6348-524 Addendum 1
	Dog	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-002
	Dog	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-010
	Dog	NA		6750-295
	Dog	NA		6750-295 Addendum 1
	Various	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-011
<u>Bioanalytical Reports for Toxicity Studies</u>				
BA for Single-Dose Dacomitinib Toxicity Study (2730-01)	Dog Plasma (Beagle)	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-023
BA for 2-Week Oral Dacomitinib Toxicity Study (2730-02)	Rat Plasma (Sprague-Dawley)	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-024
BA for 1-Month Oral Dacomitinib Toxicity Study with 1-Month Recovery (2730-11)	Rat Plasma (Sprague-Dawley)	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-014
BA for 7-Day Oral Dacomitinib Toxicity Study (2730-03)	Dog Plasma (Beagle)	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-025
BA for 1-Month Oral Dacomitinib Toxicity Study with 1-Month Recovery (2730-05)	Dog Plasma (Beagle)	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-013
BA for Safety Pharmacology Dacomitinib Study (2730-04)	Dog Plasma (Beagle)	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-020
BA for Bone Marrow Dacomitinib Micronucleus (GR304)	Rat Plasma	NA	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-042

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW				Test Article: Dacomitinib
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
BA for Oral Dacomitinib Embryo-Fetal Development (■ GR326)	Rat Plasma	NA	■■■■■ ^b	6348-646
BA for Oral Dacomitinib Embryo-Fetal Development (■ GR121)	Rabbit Plasma	NA	■■■■■ ^b	6348-555
BA for Oral Dacomitinib Embryo-Fetal Development (■ GR498)	Rabbit Plasma	NA	■■■■■ ^b	8201-096
<u>Absorption</u>				
<u>In Vitro Absorption</u>				
Dacomitinib Permeability and Transport	Transfected MDCK cells	In Vitro (0.1 to 10 µM)	Pfizer Inc ^c	PF00299804-PDM-001 Amendment
Dacomitinib Permeability Assessment	Caco-2 cell monolayers	In Vitro (2 to 100 µM)	Pfizer Inc ^a	DM20■■-00299804-030
<u>In Vivo Absorption and Pharmacokinetics</u>				
Single-Dose Dacomitinib PK	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (25 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20■■-00299804-012
Single-Dose Dacomitinib PK/Bioavailability	Male Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (50, 750 mg/kg) Intravenous (5, 25 mg/kg)	Pfizer Inc ^d	764-04427
Single-Dose Dacomitinib PK/Capsule Comparison	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral Capsule vs Suspension (5 and 25 mg)	Pfizer Inc ^a	DM20■■-00299804-031
Single-Dose Dacomitinib PK	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (25 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20■■-00299804-015
Single-Dose Dacomitinib PK/Bioavailability	Male Dogs, (Beagle)	Oral (50 mg/kg) Intravenous (5 mg/kg)	Pfizer Inc ^d	764-04419
Single-Dose Dacomitinib PK	Male and Female Monkeys (Cynomolgus)	Oral (20 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20■■-00299804-016
Single-Dose Dacomitinib PK/Bioavailability	Male Monkeys (Cynomolgus)	Oral (25 mg/kg) Intravenous (5 mg/kg)	Pfizer Inc ^d	764-04420
<u>Single-Dose Toxicokinetics</u>				
Single-Dose Dacomitinib Toxicity Study	Male and Female Dogs (Beagle)	Oral (30, 100, 200 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	■■-2730-01 and DM20■■-00299804-004

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Dacomitinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
<u>Repeated Dose Toxicokinetics</u>				
3-Day Oral PK of Dacomitinib and PF-05199265	Male Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (1 mg/kg/day of dacomitinib)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-[REDACTED]-140632
2-Week Oral Dacomitinib Toxicity Study	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (5, 50, 500 mg/kg/day; 50, 2000 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	[REDACTED]-2730-02 and DM20-[REDACTED]-00299804-005
1-Month Oral Dacomitinib Toxicity Study with 1-Month Recovery	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.5, 5, or 20→10 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a	[REDACTED]-2730-11 and DM20-[REDACTED]-00299804-022
6-Month Oral Dacomitinib Toxicity Study with 1-Month Recovery	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.2, 0.5, 2 mg/kg/day)	[REDACTED] ^b	6348-474 ([REDACTED] LJ131)
3-Day Oral TK of Dacomitinib and PF-05199265	Rabbits, (New Zealand)	Oral (4 mg/kg/day of dacomitinib)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-[REDACTED]-095344
3-Day Oral TK of Dacomitinib and PF-05199265	Male Dogs, (Beagle)	Oral (0.1 mg/kg/day of dacomitinib)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-[REDACTED]-141511
7-Day Oral Range-Finding of Dacomitinib	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (3, 10, 30 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a	[REDACTED]-2730-03 and DM20-[REDACTED]-00299804-006
1-Month Oral Dacomitinib Toxicity Study with 1-Month Recovery	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.3, 1, 3 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a	[REDACTED]-2730-05 and DM20-[REDACTED]-00299804-018
9-Month Oral Dacomitinib Toxicity Study with 3-Month Recovery	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.03, 0.1, 1 mg/kg/day)	[REDACTED] ^b	6348-475 ([REDACTED] LJ132)
<u>Genotoxicity</u>				
Bone Marrow Dacomitinib Micronucleus	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (2000 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a	[REDACTED] GR304 and DM20-[REDACTED]-00299804-044
<u>Reproductive Toxicity</u>				
Oral Embryo-Fetal Development (GD17) of Dacomitinib	Female Gravid Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.2, 1, 5 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a / [REDACTED] ^b	6348-646
Oral Range-Finding (GD19) of Dacomitinib	Female Gravid Rabbits, (New Zealand White)	Oral (0.2, 0.5, 2, 5 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a / [REDACTED] ^b	6348-555
Oral Embryo-Fetal Development (GD19) of Dacomitinib	Female Gravid Rabbits, (New Zealand White)	Oral (0.5, 1.5, 4 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^a / [REDACTED] ^b	8201-096
<u>Other Toxicity</u>				
Single-Dose Dacomitinib Phototoxicity Study	Pigmented Female Rats (Long-Evans)	Oral (10, 30 and 100 mg/kg)	[REDACTED] ^c / [REDACTED] ^b	20025592 ([REDACTED] LJ046)

PFIZER CONFIDENTIAL

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW				Test Article: Dacomitinib
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Safety Pharmacology Study	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (10 and 30 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20-2730-04 and 00299804-021
<u>Distribution</u>				
Dacomitinib Hepatic Uptake Assessment	Human hepatocytes	In Vitro (1 to 25 µM)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-202838
Dacomitinib Uptake with human OATP1B1 and OATP1B3	Transfected HEK293 Cells	In Vitro (0.1 to 100 µM)	Pfizer Inc ^a	PF-00299804-024655
Plasma Protein Binding [14C]Dacomitinib	Mouse, Rat, Dog and Human Plasma	In Vitro (250, 1000 ng/mL)	Pfizer Inc ^a	DM20-299804-027
Plasma Protein Binding of Dacomitinib	Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma	In Vitro (2500, 12500, 50000 ng/mL)	Pfizer Inc ^d	764-04410
Plasma Protein Binding of PF-05199265	Rat, Dog and Human Plasma	In Vitro (100, 1000 ng/mL)	Pfizer Inc ^c	PF-05199265-175733
Plasma Protein Binding of Dacomitinib and PF-05199265	Rabbit Plasma	In Vitro (940 ng/mL)	Pfizer Inc ^a	PF-00299804-102128
Protein Binding of Dacomitinib	Human Serum Albumin and Alpha-1 Acid Glycoprotein	In Vitro (470 ng/mL)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-143956
Blood to Plasma Distribution of Dacomitinib	Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood	In Vitro (500 ng/mL)	Pfizer Inc ^d	764-04409
Single-Dose Plasma and Brain Concentrations of Dacomitinib	Male and Female FVB/n Wild-Type Mice	Oral (25 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-026
Tissue Distribution (WBAL) of [14C] Dacomitinib	Male Rats (Long-Evans)	Oral (4.98 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-033
<u>Metabolism</u>				
<u>In Vivo Metabolism</u>				
Disposition and Metabolite Identification of [14C]Dacomitinib	Male and Female Rats (Sprague-Dawley)	Oral (5 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-039 Amendment
Preliminary Metabolite Identification of Dacomitinib from 9-Month Oral Dosing Study	Male Dogs (Beagle) – Day 90	Oral (1 mg/kg/day)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-183819
Preliminary Metabolite Identification of Dacomitinib in Rat Bile Following a Single Oral Dose	Rat Bile	Oral (25 mg/kg)	Pfizer Inc ^d	764-04474

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW				Test Article: Dacomitinib
Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Disposition and Metabolite Identification of [¹⁴ C]Dacomitinib	Male and Female Dogs (Beagle)	Oral (1 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-038
Disposition and Metabolite Identification of [¹⁴ C]Dacomitinib	Male Humans (Healthy Volunteers)	Oral (45 mg) (100 µCi)	Pfizer Inc ^a	Amendment PF-00299804-183530
<u>In Vitro Metabolism</u>				
[¹⁴ C]Dacomitinib Metabolite Identification	Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes	In Vitro (20 µM)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-035
[¹⁴ C]Dacomitinib Metabolite Identification	Rat and Human Hepatocytes	In Vitro (10 µM)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-036
Dacomitinib Metabolism Characterization and Prediction of in Vivo Clearance	Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes	In Vitro (1 to 50 µM)	Pfizer Inc ^d	764-04474
Recombinant CYP Enzyme Phenotyping for Dacomitinib and PF-05199265	Recombinant Human Liver Microsomes	In Vitro (1 µM)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-175542
CYP Enzyme Kinetic Parameter Determination of Dacomitinib Metabolite (PF-05199265) Formation	Human Liver and Recombinant Microsomes	In Vitro (0.005 to 10 µM)	Pfizer Inc ^c	PF-00299804-193914
Dacomitinib Metabolite Identification with Human Recombinant CYP3A4	Human rCYP3A4	In Vitro (10 µM)	Pfizer Inc ^a	PF-00299804-094057
<u>Excretion</u>				
Excretion of [¹⁴ C]Dacomitinib in Urine, Bile and Feces	Male and Female Rats (Sprague-Dawley)	Oral (5 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	DM20-00299804-039
Excretion of [¹⁴ C]Dacomitinib in Urine, Bile and Feces	Male and Female Dogs (Beagle)	Oral (1 mg/kg)	Pfizer Inc ^a	Amendment DM20-00299804-038
Excretion of [¹⁴ C]Dacomitinib in Urine and Feces	Healthy Human Male Volunteers	Oral (45 mg, 100 µCi)		Amendment A7471020
<u>Pharmacokinetic Drug Interactions</u>				
<u>CYP-Mediated Interactions</u>				
CYP Enzyme Inhibition with Dacomitinib	Human liver Microsomes	In Vitro (0.0952 to 30 µM)	Pfizer Inc ^a	PF-00299804-110233
CYP Enzyme Inhibition with PF-05199265	Human liver Microsomes	In Vitro (0.025 to 25 µM)		5097

Test Article: Dacomitinib

BA = Bioanalytical; BCRP = Breast cancer resistance protein (ABCG2); BSEP-Sf9 = Bile salt export pump - *Spodoptera frugiperda* ovarian cells; Caco-2 = Human colon carcinoma cell line; CHO = Chinese hamster ovary; CYP = Cytochrome P450; Dacomitinib (PF-00299804); FVB = Friend virus-B transgenic mouse; HEK = Human embryonic kidney cells; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; NA = Not applicable; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18); P-gp = P-glycoprotein; PK = Pharmacokinetics; rCYP3A4 = Recombinant cytochrome 3A4; TK = Toxicokinetics; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; WBAL = Whole body autoradioluminography.

g. [REDACTED] Hungary.

2.6.5.2-A. OVERALL SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS

Test Article: **Dacomitinib**

Species	Report Number	Report Approval Date	Type of Analytical Method	Matrix/ Anticoagulant	Range (ng/mL)	Comments
Rat	DM200-00299804-001	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	5 to 1000	Method Validation
Rat	DM200-00299804-009	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	5 to 1000	Partial Revalidation of the DM200-00299804-001 Method ^a
Rat	DM200-00299804-043	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	5 to 1000	Partial Validation of the DM200-00299804-001 and DM200-00299804-009 Methods ^b
Rat	6750-294	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	0.5 to 500	Method Validation ^c
Rat	6750-294 Addendum 1	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	0.5 to 500	Long Term Stability and Incurred sample Reproducibility
Rat	8256731	2011	LC/MS/MS	Plasma/K ₂ EDTA	0.1 to 200 ^d 0.1 to 100 ^e	Method Validation of dacomitinib and PF-05199265
Rabbit	6348-524	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	0.5 to 500	Method Validation
Rabbit	6348-524 Addendum 1	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	0.5 to 500	Long Term Stability and Incurred sample Reproducibility
Dog	DM200-00299804-002	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	5 to 1000	Method Validation
Dog	DM200-00299804-010	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	5 to 1000	Partial Validation of the DM200-00299804-002 Method ^a
Dog	6750-295	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	0.5 to 500	Method Validation ^c
Dog	6750-295 Addendum 1	2011	LC/MS/MS	Plasma/Li Heparin	0.5 to 500	Long Term Stability and Incurred sample Reproducibility
Various	DM200-00299804-011	2011	LC/MS/MS	Plasma/Na Heparin	2.5 to 1000	Assay Characterization in dog plasma and cross characterization in rat and monkey plasma

Dacomitinib (PF-00299804); K₂EDTA = Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; Li = Lithium; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18).

a. Partial revalidation to update assay column used.

b. Partial revalidation to update internal standard and liquid chromatography conditions.

c. Method revalidation from solid phase extraction to protein precipitation.

d. Assay dynamic range for dacomitinib.

e. Assay dynamic range for PF-05199265.

2.6.5.2-B. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL ANALYTICAL RAT METHOD VALIDATION PARAMETERS
Test Article: Dacomitinib

Validation Report Number	DM200000299804-001	DM200000299804-009	DM200000299804-043	6750-294	6750-294 Addendum 1	8256731
Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat	Rat
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Range of Quantitation (ng/mL) [LLOQ-ULOQ]	5 to 1000	5 to 1000	5 to 1000	0.5 to 500	0.5 to 500	0.1 to 200 ^e
QC Nominal Concentrations (ng/mL)	15, 90, and 750	15, 90, and 750	15, 90, and 750	1.5, 25, and 400	1.5, 25, and 400	0.3, 12, and 150 ^f
Dilution QC Nominal Concentration (ng/mL)	2000	---	750	2500	---	1000 ^g
Inter-day Precision Range (%CV)	2.3 to 13.3 ^{a,b}	3.2 to 7.6 ^{a,b}	0.9 to 2.1 ^a	4.5 to 6.1 ^a	---	1.0 to 5.6 ^{a,b,h}
Inter-day Accuracy Range (% Bias)	-13.4 to 1.9 ^{a,b}	0.3 to 4.3 ^{a,b}	0.0 to 1.3 ^{a,b}	0 to 3.2 ^{a,c}	-8.8 to 7.3 ^b	-6.7 to 1.7 ^{a,b,i}
LTS (at -20°C)	2 months	---	---	48 days ^d	---	30 days ^j
LTS (at -70°C)	---	---	---	---	88 days	86 days ^j

CV = Coefficient of variation (also reported as relative standard deviation [RSD]); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; LTS = Long-term stability; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18; QC = Quality control; ULOQ = Upper limit of quantitation; --- = Data not applicable or not available

a. Determined from QC samples.

b. Represents intra-run data.

c. % Accuracy

d. Range of -10°C to -30°C.

e. Range of quantitation for PF-05199265 was 0.1 to 100 ng/mL.

f. QC nominal concentrations for PF-05199265 were 0.3, 6, and 75 ng/mL.

g. Dilution QC nominal concentration for PF-05199265 was 500 ng/mL.

h. Intra-run precision range (%CV) for PF-05199265 was 1.2 to 14.6.

i. Intra-run accuracy range (% bias) for PF-05199265 was -14.5 to -0.3.

j. LTS at both -20°C and -70°C for PF-05199265 was 86 days.

2.6.5.2-C. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL ANALYTICAL RABBIT AND DOG METHOD VALIDATION PARAMETERS
Test Article: Dacomitinib

Validation Report Number	6348-524	6348-524_Addendum 1	DM20-00299804-002	DM20-00299804-010	6750-295	6750-295_Addendum 1
Species	Rabbit	Rabbit	Dog	Dog	Dog	Dog
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Range of Quantitation (ng/mL) [LLOQ-ULOQ]	0.5 to 500	0.5 to 500	5 to 1000	5 to 1000	0.5 to 500	0.5 to 500
QC Nominal Concentrations (ng/mL)	1.5, 25, and 400	1.5, 25, and 400	15, 90, and 750	15, 90, and 750	1.5, 25, and 400	1.5, 25, and 400
Dilution QC Nominal Concentration (ng/mL)	2500	---	2000	---	2500	---
Inter-day Precision Range (%CV)	2.3 to 6.3 ^{a,b}	2.4 to 6.3 ^{a,b}	1.6 to 8.8 ^{a,b}	4.2 to 11.1 ^{a,b}	1.7 to 6.5 ^{a,b}	---
Inter-day Accuracy Range (% Bias)	85.3 to 110 ^{a,b,c}	91.3 to 100.7 ^{a,b,c}	-7.7 to 8.3 ^{a,b}	-8.7 to 2.3 ^{a,b}	94.7 to 111 ^{a,b,c}	---
LTS (at -20°C)	---	128 days	14 days	---	---	---
LTS (at -70°C)	---	---	---	---	---	122 days

CV = Coefficient of variation (also reported as relative standard deviation [RSD]); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; LTS = Long-term stability; QC = Quality control; ULOQ = Upper limit of quantitation; --- = Data not applicable or not available

a. Determined from QC samples.

b. Represents intra-run values.

c. % Accuracy.

2.6.5.2-D. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES WITH ASSOCIATED BIOANALYTICAL AND/OR ANALYTICAL METHODS

Test Article: Dacomitinib

Study Description (Study Number) Report Number	Analytical Method Report Number	Type of Analytical Method	Matrix	Quantitation Range (ng/mL)	Regulatory Status
Mouse					
Single-Dose PK/Brain Penetration, DM200000299804-026	DM200000299804-011	LC/MS/MS	Plasma	2.5 to 1000	Characterized Assay
Rat					
Single-Dose PK, DM200000299804-012	DM200000299804-011	LC/MS/MS	Plasma	2.5 to 1000	Characterized Assay
Single-Dose PK/Bioavailability, 764-04427	NA ^a	LC/MS/MS	Plasma	2.5 to 5000 ^b	Characterized Assay
3-Day PK of Dacomitinib and PF-05199265 PF-00299804-000000140632	NA ^c	LC/MS/MS	Plasma	0.05 to 25/ 0.05 to 25 ^d	Characterized Assay
2-Week Oral (0000002730-02), DM200000299804-005	DM200000299804-001	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
1-Month Oral (0000002730-11), DM200000299804-022	DM200000299804-009	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
6-Month Oral 6348-474 (000000LJ131)	6750-294	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Validated Method
Single-Dose Phototoxicity 20025592 (000000LJ046)	8256731	LC/MS/MS	Plasma	0.1 to 200/ 0.1 to 100 ^d	Validated Method
Single-Dose Micronucleus (000000GR304), DM200000299804-044	DM200000299804-043	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
17-Day Oral Embryo-Fetal Development (TK), 6348-646 (000000GR326)	6750-294	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Validated Method
Rabbit					
3-Day TK of Dacomitinib and PF-05199265 PF-00299804-000000095344	NA ^c	LC/MS/MS	Plasma	1.0 to 5000/ 1.0 to 5000 ^d	Characterized Assay
Oral Embryo-Fetal Development 8201-096 (000000GR498)	6348-524	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Validated Method
GD19 Oral Range-Finding 6348-555 (000000GR121)	6348-524	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Validated Method
Dog					
Safety Pharmacology 0000002730-04, DM200000299804-021	DM200000299804-10	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
Single-Dose PK, DM200000299804-015	DM200000299804-011	LC/MS/MS	Plasma	2.5 to 1000	Characterized Assay
Single-Dose PK/Bioavailability, 764-04419	NA ^f	LC/MS/MS	Plasma	4.88 to 5000 ^g	Characterized Assay

2.6.5.2-D. SUMMARY OF DACOMITINIB NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES WITH ASSOCIATED BIOANALYTICAL AND/OR ANALYTICAL METHODS

Test Article: Dacomitinib

Study Description (Study Number) Report Number	Analytical Method Report Number	Type of Analytical Method	Matrix	Quantitation Range (ng/mL)	Regulatory Status
Single-Dose PK/Capsule, DM2004-00299804-031	DM2004-00299804-011	LC/MS/MS	Plasma	2.5 to 1000	Characterized Assay
Single-Dose Oral Range-Finding (DM2004-2730-01), DM2004-00299804-004	DM2004-00299804-002	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
3-Day Oral TK of Dacomitinib and PF-05199265 PF-002990804_141511	NA ^h	LC/MS/MS	Plasma	0.05 to 25/ 0.05 to 25 ^d	Characterized Assay
7-Day Oral Range-Finding (DM2004-2730-03), DM2004-00299804-006	DM2004-00299804-002	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
1- Month Repeat Dose Oral (DM2004-2730-05), DM2004-00299804-018	DM2004-00299804-010	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Validated Method
9- Month Repeat Dose Oral 6348-475 (LJ132), Monkey	6750-295	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Validated Method
Single-Dose PK, DM2004-00299804-016	DM2004-00299804-011	LC/MS/MS	Plasma	2.5 to 1000	Characterized Assay
Single-Dose PK/Bioavailability, 764-04420	NA ⁱ	LC/MS/MS	Plasma	5 to 1000	Characterized Assay

Dacomitinib (PF-00299804); LC-MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; NA = Not available; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18);

PK = Pharmacokinetic; TK = Toxicokinetic; GD = Gestational day.

a. Method is located in the study report (764-04427).

b. Dacomitinib assay dynamic range was 2.5 to 1000 ng/mL for samples from the 5 mg/kg IV dose; 5 to 1000 ng/mL for samples from the 25 mg/kg IV and 50 mg/kg oral dose and 4.88 to 5000 ng/mL for samples from the 750 mg/kg oral dose.

c. Analytical details provided in the Watson Data File; PF-00299804/CN_PanHer_2004-01 in the study report (PF-00299804-140632).

d. Represents assay ranges for dacomitinib and PF-05199265, respectively.

e. Analytical details provided in the Watson Data File; Exploratory IVT/LJ042 in the study report (PF-00299804-095344).

f. For analytical details see the study report (764-04419).

g. Dacomitinib assay dynamic range was 5 to 1000 ng/mL for samples from the 5 mg/kg IV dose and 4.88 to 5000 ng/mL for samples from the 50 mg/kg oral dose.

h. Analytical details provided in the Watson Data File; PF-00299804/CN_PF-00299804_2004-LJ006 in study report (PF-00299804-141511).

i. For analytical details see the study report (764-04420).

2.6.5.3-A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RATS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Dacomitinib

Report Number(s)	DM20-00299804-012		764-04427			
Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)		Rat (Sprague-Dawley)		Rat (Sprague-Dawley)	
Sex/Number of Animals	M/3+F/3		M/2		M/3	
Feeding Condition	Fed		Fasted		Fasted	
Vehicle/Formulation	0.5% MC		5% PEG-200:95% (0.5%) MC		100% 50 mM Lactic acid	
Sample	Plasma		Plasma		Plasma	
Assay for Dacomitinib	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
Method of Administration	Oral		Oral		Intravenous Infusion	
Dose (mg/kg)	25		50	750	5	25
Sex	Males	Females	Males	Males	Males	Males
Mean ± SD Dacomitinib PK Parameters:						
C _{max} (ng/mL)	693±88	558±242	630	1170	1540±581 ^a	10100±10700 ^a
T _{max} (h)	3.3±1.2	6.0±3.5	5.0	40	NA	NA
AUC _{inf} (ng•h/mL)	ND	ND	20500	ND	2060±90.7	12900±1420
AUC _{last} (ng•h/mL)	12400±1070 ^c	13200±5330 ^c	18800 ^c	126000 ^d	1730±88.9 ^e	11300±1220 ^b
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	49.1±2.2	32.6±3.4
V _{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	NA	34.2±2.8	39.8±5.1
t _{1/2} (h)	ND	ND	19.4	ND	9.8±0.7	16.7±1.5
F (%) ^f	106±9 ^g	112±47 ^g	79.5 ^h	NA	NA	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; F (%) = Bioavailability; h = Hour;

LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; MC = Methylcellulose; NA = Not applicable; ND = Not Determined; PEG = Polyethylene glycol; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation; t_{1/2} = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. C_{5min} = Plasma concentration at 5 minutes post administration.

b. AUC_{48h}.

c. AUC_{72h}.

d. AUC_{144h}.

e. AUC_{24h}.

f. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

g. Bioavailability calculated using a mean AUC(IV)_{48h} value of 11300 ng•h/mL obtained from the listed 25 mg/kg intravenous study.

h. Bioavailability calculated using a mean AUC(IV)_{inf} value of 12900 ng•h/mL obtained from the listed 25 mg/kg intravenous study.

2.6.5.3-B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Dacomitinib

Report Number(s)	DM20-00299804-031				DM20-00299804-015		764-04419	
Species (Strain)	Dog (Beagle)				Dog (Beagle)		Dog (Beagle)	
Sex/Number of Animals	M/2+F/2				M/2+F/2		M/2 oral + M/3 Intravenous	
Feeding Condition	NR				Fed		Oral Fed, IV Fasted	
Vehicle/Formulation	0.5% MC Suspension or Capsule				0.5% MC		Oral: 5% PEG-200:95% (0.5%) MC IV: 100% 50 mM Lactic acid	
Sample	Plasma				Plasma		Plasma	
Assay for Dacomitinib	LC/MS/MS				LC/MS/MS		LC/MS/MS	
Method of Administration	Oral				Oral		Oral	Intravenous
Dose	5 mg		25 mg		25 mg/kg		50 mg/kg	5 mg/kg
Sex	M+F	M ^a +F	M+F	M+F	Males ^b	Females ^b	Males	Males
Mean ± SD Dacomitinib PK Parameters:								
	Suspension	Capsule	Suspension	Capsule				
C _{max} (ng/mL)	4.94±1.96	3.38±2.63	10.6±3.3	23.5±19.6	368	350	870	NA
T _{max} (h)	9.0±1.2	10±0	10±0	9.5±1.0	8.0	8.0	7.0	NA
AUC _{inf} (ng•h/mL)	ND	ND	ND	ND	10300 ^d	8550 ^d	25200	3420±131
AUC _{last} (ng•h/mL)	109 ^c	132 ^a	286±85	587±437	9360 ^e	7690 ^e	24000	3040±13 ^e
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24.4±1.0
V _{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ND	28.0±3.4
t _{1/2} (h)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	20.9	15.9±1.5
F (%) ^c	ND	ND	ND	ND	62 ^{a,g}	51 ^{a,g}	73.7 ^h	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; F (%) = Bioavailability; h = Hour; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; MC = Methylcellulose; NA = Not applicable; ND = Not determined; PEG = polyethylene glycol; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation; t_{1/2} = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. n=1.

b. n=1 male and 1 female; one male and one female experienced emesis at 0.5 hr postdose and were excluded from the mean.

c. n=1 male and 1 female.

d. AUC₁₆₈.

e. AUC₄₈.

f. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

g. F % calculated using a mean AUC(IV)_{last} value of 3040 ng•h/mL obtained from the listed 5 mg/kg intravenous study.

h. F % calculated using a mean AUC(IV)_{inf} value of 3420 ng•h/mL obtained from the listed 5 mg/kg intravenous study.

2.6.5.3-C. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN MONKEYS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Dacomitinib

Report Number(s)	DM200-00299804-016		764-04420	
Species (Strain)	Monkey (Cynomolgus)		Monkey (Cynomolgus)	
Sex/Number of Animals	M/3+F/5		M/2 Oral + M/3 Intravenous	
Feeding Condition	Fed		Fasted	
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose		Oral: 5% PEG-200:95% (0.5%) Methylcellulose IV: 100% 50 mM Lactic acid	
Sample	Plasma		Plasma	
Assay for Dacomitinib	LC/MS/MS		LC/MS/MS	
Method of Administration	Oral		Oral	Intravenous Infusion
Dose (mg/kg)	20		25	5
Sex	Males ^a	Females ^b	Males	Males
Mean ± SD Dacomitinib PK Parameters:				
C _{max} (ng/mL)	275	177±159	217	NA
T _{max} (h)	3.0	4.0±4.0	6	NA
AUC _{inf} (ng•h/mL)	ND	ND	5350	1900±180
AUC _{last} (ng•h/mL)	8000 ^c	3680±3570 ^c	5210 ^c	1810±156 ^d
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	44.1±4.3
V _{ss} (L/kg)	NA	NA	NA	17.3±1.5
t _{1/2} (h)	ND	ND	12.1	5.7±0.5
F (%) ^e	105 ^f	48±19 ^f	56.2 ^f	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; F (%) = Bioavailability; h = Hour; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; ND = Not determined; NA = Not applicable; PEG = polyethylene glycol; PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation; t_{1/2} = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. n=2; one male experienced emesis at 4 hr postdose and was excluded from mean calculations.

b. n=4, one female experienced partial reflux of dose upon administration, data excluded from mean calculations.

c. AUC₇₂.

d. AUC₂₄.

e. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

f. Bioavailability calculated using a mean AUC(IV)_{inf} value of 1900 ng•h/mL obtained from the 5 mg/kg intravenous study.

2.6.5.4. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RAT, RABBIT, AND DOG AFTER REPEAT DOSING

Test Article: Dacomitinib

Report Number(s):	PF-00299804-140632				PF-00299804-095344				PF-00299804-141511			
Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)				Rabbit (New Zealand)				Dog (Beagle)			
Sex/Number of Animals	M/3				F/3				M/3			
Feeding Condition	Fasted				NA				NA			
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose				0.5% Methylcellulose				0.5% Methylcellulose			
Sample	Plasma				Plasma				Plasma			
Assay	LC/MS/MS				LC/MS/MS				LC/MS/MS			
Method of Administration	Oral				Oral				Oral			
Dose (mg/kg/day)	1 ^a				4 ^a				0.1 ^a			
Days of Dosing	3				3				3			
Analyte	PF-00299804		PF-05199265		PF-00299804		PF-05199265		PF-00299804		PF-05199265	
Mean ± SD PK Parameters:	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3
C _{max} (ng/mL)	11.2±2.8	22.9±7.7	2.58±0.76	3.92±1.17	31.1±7.3	43.4±15.0	NR	NR	1.22±0.73	1.45±0.51	1.90±1.83	2.54±1.19
T _{max} (h)	3.3±1.2	7.0±0.0	2.2±1.8	7.0±0.0	2.3±1.5	1.7±0.6	NR	NR	7.0±0.0	3.3±1.2	7.0±0.0	3.3±1.2
AUC ₂₄ (ng•h/mL)	143±32	365±64	37.8±13.9	66.5±6.8	209±17	285±84	NR	NR	20.2±11.7	24.8±7.9	31.2±27.0	47.3±26.1

AUC₂₄ = Area under concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = Peak plasma concentration; F = Female; Dacomitinib (PF-00299804);LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not available; NR = Not reported since a majority of the concentrations out to 24 hours post dose were ≤BLQ (1 ng/mL); PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18); PK = Pharmacokinetic; SD = Standard deviation; T_{max} = Time to reach C_{max}.

a. Oral dose of dacomitinib administered once daily (QD) for 3 days.

2.6.5.5-A. PHARMACOKINETICS: BRAIN DISTRIBUTION IN MOUSE

Test Article: Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-026

Species (Strain)	Mouse (FVB/n WT)			
Sex/Number of Animals	M/3+F/3/time point			
Feeding Condition	Fed			
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose			
Sample	Plasma/brain			
Assay for Dacomitinib	LC/MS/MS			
Method of Administration	Oral			
Dose (mg/kg)	25			
Mean Dacomitinib Pharmacokinetic	----- Plasma (ng/mL) -----		----- Brain (ng/g) -----	
Parameters:	Male	Female	Male	Female
C _{max} (ng/mL)	1010	903	1360	1240
T _{max} (h)	4.0	6.0	4.0	6.0
AUC _{last} (ng•h/mL) ^a	15300	14700	21700	13400
Brain/Plasma Ratio ^b	NA	NA	1.42	0.91

AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last hours postdose; C_{max} = Peak plasma concentration; Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; FVB = Friend leukemia virus B strain mouse; h = Hour; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; T_{max} = Time to reach C_{max}; WT = Wild type.

a. AUC₇₂.

b. Brain to plasma ratio determined using total AUC₇₂ in brain/ total AUC₇₂ in plasma.

2.6.5.5-B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-033

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)						
Sex/Number of Animals	Male/10						
Feeding Condition	Fed						
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose						
Method of Administration	Oral						
Dose (mg/kg)	4.98±0.02						
Dose Frequency	Single dose						
Radionuclide	[¹⁴ C]Dacomitinib						
Specific Activity	26.88 mCi/mmol (57.32 µCi/mg)						
Sampling Time	2, 4, 8, 12, 18, 24, 48, 96, 168, 504 h post dose						
Tissues/Organs	C _{max} (µg eq/g)	T _{max} (h)	C _{max} T/W ^a	T _{last} (h)	C _{last} (µg eq/g)	AUC _{last} (µg eq•h/g)	t _{1/2} (h)
Tissue							
Liver	7.59	8	1.15	504	0.06	221	182
Lung	15.0	8	2.27	504	0.03	287	132
Lymph Node	6.74	12	1.02	168	0.44	173	44
Mucosa (Gastric)	10.1	2	1.53	96	0.08	66.6	22
Mucosa (Intestinal)	4.23	2	0.64	48	0.08	53.4	7.9
Muscle	0.93	12	0.14	168	0.09	33.8	70
Myocardium	1.97	12	0.30	504	0.05	101	219
Skin, Non-pigmented	2.02	12	0.31	168	0.31	75.6	74
Skin, Pigmented	2.61	12	0.39	168	0.22	95.4	109
Spleen	13.8	8	2.08	168	0.35	310	30
Whole Body	6.62	2	1.00	504	0.05	153	225
Adipose							
Brown	2.08	12	0.31	504	0.04	106	177
White	1.01	8	0.15	96	0.03	17.1	32
Blood							
Hepatic	0.75	8	0.11	168	0.11	44.7	57
Myocardial	0.59	12	0.09	168	0.10	42.1	66
Vena Cava	0.54	12	0.08	168	0.10	38.2	76
Mean Blood	0.63	11	0.10	168	0.10	41.7	66
Bone Marrow							
Sternum	5.14	12	0.78	168	0.07	105	55

2.6.5.5-B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-033

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)						
Tissues/Organs	C _{max} (µg eq/g)	T _{max} (h)	C _{max} T/W ^a	T _{last} (h)	C _{last} (µg eq/g)	AUC _{last} (µg eq•h/g)	t _½ (h)
Vertebral	4.56	8	0.69	504	0.04	117	297
Mean Bone Marrow	4.85	10	0.73	336	0.06	111	176
Central Nervous System							
Cerebellum	0.26	12	0.04	48	0.03	4.74	13
Cerebrospinal fluid	1.28	8	0.19	48	0.23	25.3	16
Cerebrum	0.35	8	0.05	48	0.03	5.59	12
Choroid Plexus	2.05	12	0.31	96	0.17	40.0	37
Medulla Oblongata	0.28	12	0.04	48	0.04	4.97	29
Meninges	7.01	24	1.06	504	3.00	2103	ND
Mesencephalon	0.29	12	0.04	48	0.04	5.14	27
Olfactory Bulb	0.35	12	0.05	48	0.03	5.56	22
Pineal Gland	4.81	12	0.73	168	0.15	169	41
Pituitary	16.0	8	2.42	168	0.25	369	26
Pons	0.26	12	0.04	48	0.04	4.76	19
Spinal Cord	0.23	12	0.03	48	0.06	4.48	25
Glands							
Adrenal	10.3	12	1.56	504	0.16	313	385
Buccal	3.33	12	0.50	168	0.14	86.1	56
Harderian	19.8	12	2.99	168	0.70	992	31
Lacrimal, Exorbital	15.9	12	2.40	504	0.08	425	137
Lacrimal, Intraorbital	19.3	12	2.92	504	0.05	635	101
Pancreas	3.49	4	0.53	168	0.10	85.6	31
Parotid	2.72	8	0.41	504	0.04	110	193
Salivary, Sublingual	3.63	12	0.55	168	0.13	104	53
Salivary, Submaxillary	4.79	8	0.72	168	0.13	110	52
Thymus	5.35	8	0.81	168	0.12	120	29
Thyroid	11.3	12	1.71	168	0.33	193	58
Ocular							
Choroid Plexus	2.05	12	0.31	96	0.17	40.0	37
Lens	0.24	8	0.04	168	0.05	9.56	86
Uvea	44.0	18	6.65	504	16.0	10600	ND

PFIZER CONFIDENTIAL

2.6.5.5-B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: Dacomitinib
Report Number: DM20-00299804-033

Species (Strain)	Rat (Long-Evans)						
Tissues/Organs	C _{max} (µg eq/g)	T _{max} (h)	C _{max} T/W ^a	T _{last} (h)	C _{last} (µg eq/g)	AUC _{last} (µg eq•h/g)	t _½ (h)
Vitreous Body	0.72	18	0.11	504	0.43	219	ND
Urogenital							
Epididymis	2.02	12	0.31	168	0.48	65.7	100
Kidney	5.40	4	0.82	504	0.05	259	131
Preputial Gland	6.28	8	0.95	168	1.20	196	52
Prostate	2.98	12	0.45	168	0.21	129	76
Renal Cortex	5.55	4	0.84	504	0.04	286	110
Renal Medulla	5.39	4	0.81	168	0.20	142	32
Seminal Vesicle	0.97	12	0.15	48	0.06	10.3	30
Testis	1.96	12	0.30	504	0.12	208	199

AUC_{last} = Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; C_{last} = Last measurable drug concentration; C_{max} = Maximal tissue concentration; Dacomitinib (PF-00299804); eq = Equivalents; h = Hour; ND = Not determined; t_½ = Apparent terminal half-life; T_{last} = Last time point of measurable drug concentrations; T_{max} = Time of first occurrence of C_{max}.

a. T/W = Tissue/Whole Body ratio.

2.6.5.6. PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING

Test Article: Dacomitinib

Reports	DM20-299804-027; 764-04410; PF-00299804-102128; PF-00299804-143956 and PF-05199265-175733							
Study System	In Vitro							
Test system	Plasma							
Method	Equilibrium dialysis assay							
Species	Mean ^a ±SD Dacomitinib % Unbound						Over all	Over all
	250 ng/mL (532 nM) ^{b,c}	470 ng/mL (1000 nM) ^{b,d}	1000 ng/mL (2130 nM) ^b	2500 ng/mL (5320 nM) ^b	12500 ng/mL (26600 nM) ^b	50000 ng/mL (106400 nM) ^b	Dacomitinib Mean % Unbound (f _u) ^e	PF-05199265 Mean % Unbound (f _u) ^f
Mouse	2.21±0.67	ND	2.52±0.19 ^c	5.33±NA	4.35±0.79	5.29±NA	3.41 (0.0341)	ND
Rat	2.59±0.30	ND	3.23±1.17 ^c	3.34±0.35	2.68±NA	3.76±0.74	3.08 (0.0308)	<1 (<0.01)
Rabbit	ND	ND	3.26±ND ^{g,h}	ND	ND	ND	3.34 (0.0334)	<1 (<0.01)
Dog	3.08±0.30	ND	2.85±0.23 ^c	4.87±NA	3.02±0.41	3.36±0.49	3.22 (0.0322)	<1 (<0.01)
Monkey	ND	ND	ND	4.29±0.15	6.16±0.47	3.92±0.20	4.79 (0.0479)	ND
Human	1.97±0.32	ND	1.83±0.26 ^c	2.30±NA	1.77±0.26	2.03±0.26	1.92 (0.0192)	<1 (<0.01)
Human Serum Albumin	ND	7.3±0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
α1-Acid Glycoprotein	ND	12.9±0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND

AAG = Alpha1-acid glycoprotein; Dacomitinib (PF-00299804); f_u = Fraction unbound; HSA = Human serum albumin; NA = Not applicable; ND = Not determined; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18); SD = Standard deviation.

a. Arithmetic mean.

b. Dacomitinib; molecular weight = 469.9 g/mol.

c. [¹⁴C]Dacomitinib.

d. Transil Technology.

e. Arithmetic mean of all individual samples over all the concentrations tested.

f. The binding of PF-05199265 was determined at incubation concentrations ranging between 100 ng/mL (219 nM) to 1000 ng/mL (2190 nM).

g. Nominal tested concentration was 940 ng/mL (2000 nM) using unlabeled dacomitinib.

h. Geometric mean using the Rapid Equilibrium Dialysis (RED) device.

2.6.5.8. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION

Test Article: Dacomitinib

Report Number: 764-04409

In Vitro Red Blood Cell Distribution and Blood-to-Plasma Ratio

Test system	Whole Blood		
Method of Analysis	LC/MS/MS		
Concentration	1060 nM (500 ng/mL)		
Analyte	Dacomitinib		
Species	Cb/Cp (Mean^a ± SD)	Kp (Mean^a ± SD)	
Mouse	1.75±0.03	3.21±0.10	
Rat	1.57±0.04	3.36±0.17	
Dog	1.50±0.14	2.43±0.38	
Monkey	1.91±0.05	3.42±0.10	
Human	1.08±0.09	1.15±0.17	

Cb/Cp = Concentration of dacomitinib in blood/concentration of dacomitinib in plasma; Dacomitinib (PF-00299804); Kp = partition coefficient calculated as C_{RBC}/C_p (where C_{RBC} is the concentration in red blood cells/concentration in plasma – incorporating the mean measured hematocrit value); LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; SD = Standard deviation.

a. Data are mean of =3 replicates.

2.6.5.9-A. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN RATS

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-039 Amendment

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)												
Sex/No. of Animals	M/3 and F/3 for Mass Balance; M/2 and F/2 for bile duct cannulated and for circulating metabolite profiling												
Feeding Condition	NA												
Formulation	0.5% Methylcellulose												
Administration Route	Oral												
Dose (mg/kg)	5.0 (40 µCi/animal)												
Radionuclide	[¹⁴ C]Dacomitinib												
Specific Activity	15.67 mCi/mmol												
Metabolite Label	m/z	Mean Percentage of Dacomitinib and Metabolites											
		Plasma (% of Total Radioactivity)			Urine (% of Dose)			Feces (% of Dose)			Bile (% of Dose)		
		0-12 hr postdose			0-72 hr postdose			0-48 ^a hr postdose			0-48 hr postdose		
		Male	Female	Mean	Male	Female	Mean	Male	Female	Mean	Male	Female	Mean
Dacomitinib	470	67.4	35.1	51.3	1.54	1.14	1.34	43.0	52.9	48.0	1.66	2.50	2.08
M2	591	5.20	4.80	5.00	--	--	--	5.80	6.07	5.94	3.09 ^b	3.16 ^b	3.13 ^b
M3	468	--	--	--	0.13	0.22	0.18	--	--	--	0.54	0.45	0.50
M4	662	2.90 ^c	37.1 ^c	20.0 ^c	--	--	--	--	--	--	6.09	6.33	6.21
M5	777	2.90 ^c	37.1 ^c	20.0 ^c	--	--	--	--	--	--	3.09 ^b	3.16 ^b	3.13 ^b
M6	403	5.00	7.70	6.35	0.12	0.10	0.11	2.93	1.99	2.46	3.09 ^b	3.16 ^b	3.13 ^b
M8	486	--	--	--	0.35	0.28	0.32	--	--	--	--	--	--
M9	484	8.60	--	4.30	--	--	--	3.90	4.45	4.18	0.93	2.52	1.73
M10	502	6.20	5.00	5.60	0.17	0.22	0.20	8.14	9.66	8.90	2.04	1.75	1.90
M12	486	--	--	--	0.13	0.11	0.12	2.27	3.62	2.95	0.92	0.97	0.95
M15	552	--	--	--	--	--	--	14.8	13.7	14.3	0.81	0.84	0.83
M16	500	--	--	--	--	--	--	3.54	2.34	2.94	0.91	1.53	1.22
M17	500	--	--	--	--	--	--	3.16	1.96	2.56	1.43	0.91	1.17
M18 (PF-05199265)	456	-- ^d	--	--	--	--	--	--	--	--	-- ^e	--	--
Unknown	NA	≤2.10 ^f	≤5.40 ^f	≤3.75	≤0.11 ^g	≤0.12 ^g	≤0.12	≤2.56 ^h	--	NC	≤1.13 ⁱ	≤0.91 ⁱ	≤1.02

-- = Not determined or not detected; Dacomitinib (PF-00299804); m/z = Mass-to-charge ratio; M = Metabolite; NA = Not available; NC = Not calculated; No. = Number; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18).

a. One female pooled sample from 0-96 hours postdose.

b. Value represents combined % dose for M2, M5, and M6.

c. Value represents combined % of dose for M4 and M5.

2.6.5.9-A. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN RATS**Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib****Report Number: DM20-00299804-039 Amendment**

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)
Sex/No. of Animals	M/3 and F/3 for Mass Balance; M/2 and F/2 for bile duct cannulated and for circulating metabolite profiling
d. Plasma exposure to M18 determined in male S-D rats following oral administration of dacomitinib is summarized in Tabulated Summary 2.6.5.4 .	
e. O-glucuronide conjugate of PF-05199265 detected in rat bile in the study 764-04474 .	
f. Value represents the greatest value of three unknown metabolites detected at various retention times (cumulative total of unknowns: Male = 4.7% and Female = 10.2%).	
g. Value represents the greatest value of six unknown metabolites detected at various retention times (cumulative total of unknowns: Male = 0.46% and Female = 0.55%).	
h. Value represents the greatest value of two unknown metabolites detected at various retention times (cumulative total of unknowns: Male = 4.7%).	
i. Value represents the greatest value of three unknown metabolites detected at various retention times (cumulative total of unknowns: Male = 2.3% and Female = 2.6%).	

2.6.5.9-B. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN DOGS

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-038 Amendment

Species (Strain)	Dog (Beagle)												
Sex/Number of Animals	M/2 and F/2 for mass balance; M/1 and F/1 for bile duct cannulated												
Feeding Condition	NA												
Formulation	0.5% Methylcellulose												
Administration Route	Oral												
Dose (mg/kg)	~1.0 (~200 µCi/animal)												
Radionuclide	[¹⁴ C]Dacomitinib												
Specific Activity	~9.48 mCi/mmol												
Metabolite Label	m/z	Mean Percentage of Dacomitinib and Metabolites											
		Plasma (% of Total Radioactivity)			Urine (% of Dose)			Feces (% of Dose)			Bile (% of Dose)		
		0-12 h postdose			0-48 h postdose			0-120 h postdose			0-48 h postdose		
		Male	Female	Mean	Male	Female	Mean	Male	Female	Mean	Male	Female	Mean
Dacomitinib	470	29.6	54.8	42.2	1.36	3.56	2.46	12.9	13.1	13.0	5.33	0.63	2.98
M2	591	--	--	--	0.12	0.25	0.19	4.84	5.15	5.00	--	--	--
M3	468	2.30	1.90	2.10	0.22 ^a	0.36 ^a	0.29 ^a	10.4 ^a	7.77 ^a	9.09 ^a	--	--	--
M6	403	1.20	3.20	2.20	0.28	0.32	0.30	4.00	3.71	3.86	--	--	--
M8	486	1.20	4.35	2.78	--	--	--	--	--	--	3.34	0.37	1.86
M10	502	60.6 ^b	29.9 ^b	45.3 ^b	0.52 ^b	1.23 ^b	0.88 ^b	23.5 ^b	19.2 ^c	21.4 ^c	0.40 ^b	1.02 ^b	0.71 ^b
M11	403	--	--	--	0.22 ^a	0.36 ^a	0.29 ^a	10.4 ^a	7.77 ^a	9.09 ^a	---	--	--
M12	486	0.60	1.50	1.05	0.17	0.26	0.22	16.3	18.1	17.2	--	0.61	NC
M13	502	--	--	--	--	--	--	5.37	5.29	5.33	--	--	--
M14	562	--	--	--	--	--	--	5.02	5.44	5.23	--	--	--
M18 (PF-05199265)	456	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	19.2 ^c	-- ^{b,c}	--	--	--
Unknown	NA	≤4.05 ^d	≤4.35 ^d	≤4.20 ^d	≤0.06 ^e	≤0.10 ^e	≤0.08 ^e	≤5.15 ^d	≤4.75 ^e	≤4.95 ^e	--	--	--

-- = Not determined or not detected; Dacomitinib (PF-00299804); m/z = Mass-to-charge ratio; M = Metabolite; NA = Not available; NC = Not calculated; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18).

a. Value represents combined % of dose for M3 and M11.

b. M10 and M18 co-elute and it is possible that M18 is present as well as M10. Plasma AUC values for M18 following oral administration of dacomitinib to male Beagle dogs summarized in [Table 2.6.5.4](#).

c. Value represents combined % of dose for M10 and M18 in female dog feces.

d. Value represents the greatest value of two unknown metabolites detected at various retention times.

e. Value represents unknown metabolite detected at a chromatography retention time of approximately 31 minutes.

2.6.5.9-C. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN HUMAN VOLUNTEERS

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib
Report Number: PF-00299804-183530

Subjects	Healthy Male Volunteers			
Gender/Number of Subjects	M/6			
Feeding Condition	NA			
Vehicle/Formulation	Suspension			
Method of Administration	Oral			
Dose (mg)	45 (100 µCi)			
Radionuclide	[¹⁴ C]Dacomitinib			
Specific Activity	1.84 µCi/mg			
Metabolite Label	m/z	Mean Percentage of Dacomitinib and Metabolites		
		Plasma (% of Total Radioactivity)	Urine (% of Dose) ^a	Feces (% of Dose) ^a
		0-120 h postdose	0-552 h postdose	0-552 h postdose
		Mean ^b	Mean ^c	Mean
Dacomitinib	470	39	<1.0	20
M2	591	ND	<1.0	9.5
M7	486	ND	ND	5.1
M9	484	ND	ND	1.9
M10	502	ND	ND	1.2
M18 (PF-05199265)	456	16	ND	20
M19	518	ND	ND	1.5
M20	502	ND	ND	1.4

Dacomitinib (PF-00299804); m/z = Mass-to-charge ratio; M = Metabolite; NA= Not applicable; ND = Not determined if <10 %; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18).

a. Urine and feces were collected at 24 hour intervals until either 90% of the dose was recovered or <1% was excreted in a 24 hr period for 2 consecutive days out to 552 hours.

b. Other metabolites were detected in plasma however they were <10% and are not reported.

c. Due to low levels of radioactivity in urine, most metabolites could not be identified and are not reported.

2.6.5.10. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib; Dacomitinib

Type of Study		Identification of Dacomitinib Metabolites In Vitro													
Report Number(s)		DM20-00299804-035						DM20-00299804-036				PF-00299804-175542; PF-00299804-193914			
Study System		In Vitro: Liver Microsomes						In Vitro: Hepatocytes				Recombinant CYP450 Enzymes (rCYP)			
Dacomitinib/Concentration (μM)		[¹⁴ C]Dacomitinib/20						[¹⁴ C]Dacomitinib/10				Dacomitinib/0.005 to 10			
Duration of Incubation (h)		0.5						4				0.5 to 0.75			
Method of Analysis		HPLC-UV-RAD-MS/MS						HPLC-UV-RAD-MS/MS				HPLC-MS/MS			
Metabolite Label	m/z	Percentage of Metabolites						CL _{int} (μL/min/pmol)				K _m ±SE (μM)		V _{max} ±SE (fmol/min/mg)	
		Microsomes				Hepatocytes		rCYP450 Isoforms				Human Liver Microsomes ^a			
		Rat	Dog	Monkey	Human	Rat	Human	2C9	2D6	3A4	2J2	2C9 ^b	2D6 ^c	2C9 ^b	2D6 ^c
Dacomitinib	470	90.4	83.2	71.8	91.8	53.9	66.8	--	--	0.487	0.119	--	--	--	--
M1	442	--	--	--	--	1	ND	--	--	--	--	--	--	--	--
M2	591	--	--	--	--	ND	8.6	--	--	--	--	--	--	--	--
M3	468	ND	3.2	6.2	ND	ND	3.4	--	--	--	--	--	--	--	--
M4	662	--	--	--	--	2.5	ND	--	--	--	--	--	--	--	--
M5	777	--	--	--	--	3.8	ND	--	--	--	--	--	--	--	--
M6	403	2.6	4.1	11.7	2.4	3.3	2.7	--	--	--	--	--	--	--	--
M7	486	--	--	--	--	2.0	ND	--	--	--	--	--	--	--	--
M8	486	4.2	3.8	2.1	1.1	15.9	4.5	--	--	--	--	--	--	--	--
M9	484	--	--	--	--	2.9	1.1	--	--	--	--	--	--	--	--
M18 (PF-05199265) ^d	456	--	--	--	--	ND	ND	0.0106 ^e	0.392 ^f	ND ^g	--	75.0±42.4	0.0637±0.0058	5390±2660	320±10

-- = Not determined; CL_{int} = intrinsic clearance; Dacomitinib (PF-00299804); HPLC = High performance liquid chromatography; K_m = Michaelis-Menten constant; m/z = Mass to charge ratio; M = Metabolite; MS/MS = Tandem mass spectrometry; ND = Not detected; PF-05199265 (O-desmethyl dacomitinib or M18); RAD = Radioactivity; rCYP450 = recombinant human cytochrome P450; UV = Ultraviolet spectrum; V_{max} = maximal velocity.

a. Enzyme kinetics for the formation of M18 (PF-05199265) when incubated with rCYP2D6 were K_m = 0.0586±0.0039 μM and V_{max} = 23.0±0.5 fmol/min/pmol CYP.

b. Low affinity cytochrome P450 enzyme responsible for the metabolism of PF-00299804.

c. High affinity cytochrome P450 enzyme responsible for the metabolism of PF-00299804.

d. M18 (PF-05199265) was identified as a major circulating metabolite from the human radiolabeled study.

e. The intrinsic clearance for M18 (PF-05199265) formation by low affinity CYP2C9 HLM was 0.0719 μL/min/mg.

f. The intrinsic clearance for M18 (PF-05199265) formation by high affinity CYP2D6 HLM was 5.02 μL/min/mg.

g. There was no formation of M18 (PF-05199265) when incubated with rCYP3A4, however CYP3A4 does contribute to the elimination of PF-00299804.

2.6.5.11-A. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS ACROSS SPECIES

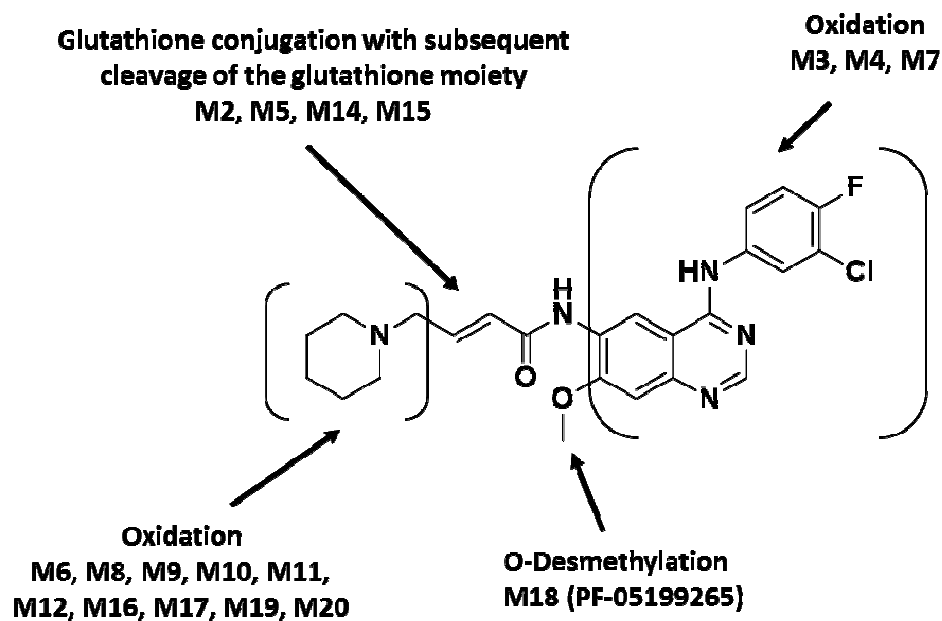
Test Article: Dacomitinib

Report Numbers:

DM20-00299804-039 Amendment

DM20-00299804-038 Amendment

PF-00299804-183530



M = Metabolite; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18.

2.6.5.11-B. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (CIRCULATING METABOLITES)

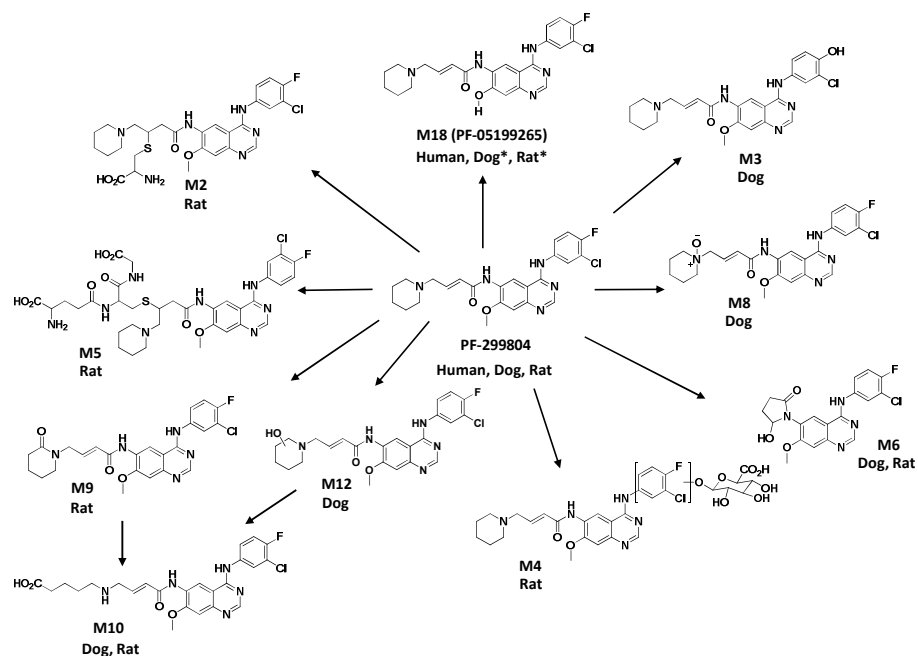
Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Numbers:

DM20-00299804-039 Amendment

DM20-00299804-038 Amendment

PF-00299804-183530



M = Metabolite; PF-0299804 = Dacomitinib; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18,

* Presence of M18 in rat and dog plasma was quantitated using LC/MS/MS.

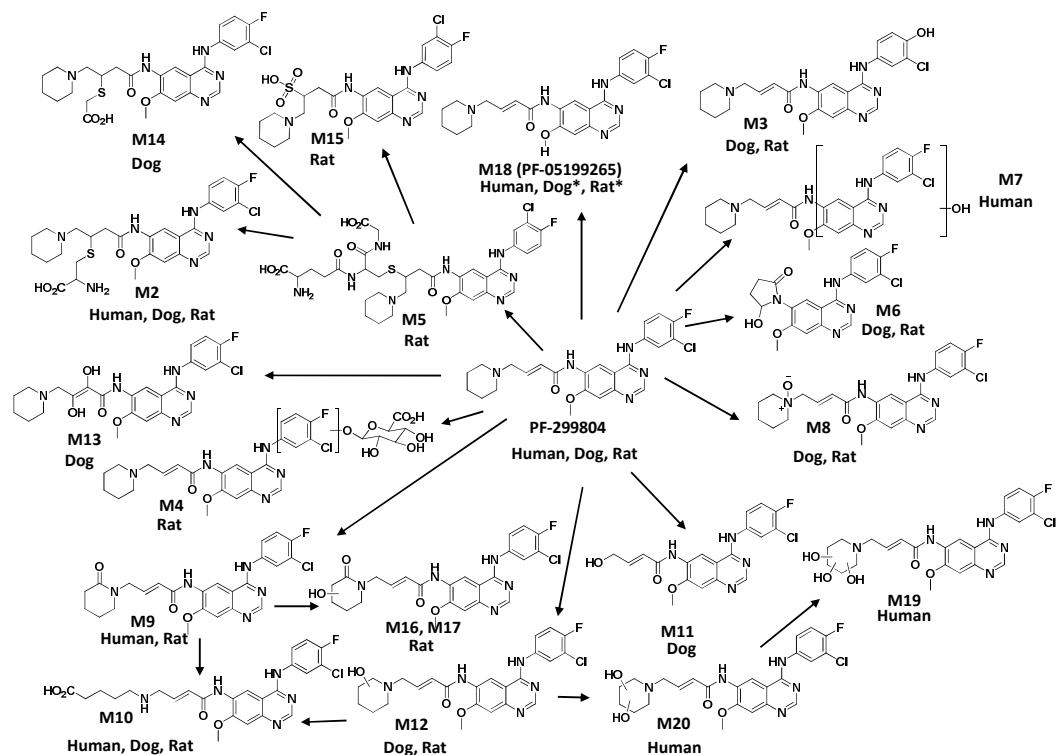
2.6.5.11-C. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (EXCRETORY METABOLITES)Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Numbers:

DM20-00299804-039 Amendment

DM20-00299804-038 Amendment

PF-00299804-183530



M = Metabolite; PF-299804 = Dacomitinib; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18.

* M18 co-eluted with M10 in dog fecal extract; PF-05199265 O-glucuronide observed in rat bile.

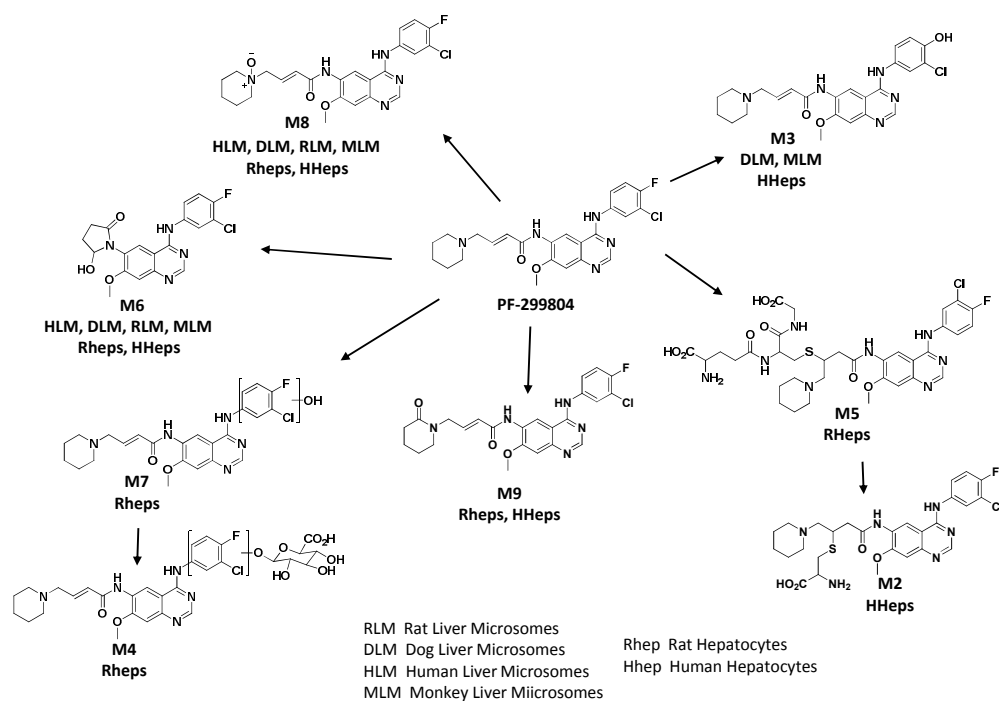
2.6.5.11-D. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (IN VITRO METABOLISM)

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Numbers:

DM20-00299804-035

DM20-00299804-036



DLM = Dog liver microsomes; HHeps = Human hepatocytes; HLM = Human liver microsomes; M = Metabolite; MLM = Monkey liver microsomes; PF-299804 = Dacomitinib; RHepts = Rat hepatocytes; RLM = Rat liver microsomes.

2.6.5.12-A. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES

Test Article: **Dacomitinib**
Report Number: **PF-00299804/110233**

Type of Study		In Vitro Cytochrome P450 Inhibition		
Method		In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes in the presence of NADPH		
Analytical Method		LC/MS/MS		
Concentrations of Dacomitinib		0, 0.0952, 0.301, 0.951, 3.00, 9.49 and 30 µM		
CYP	Enzyme Reaction	Dacomitinib IC ₅₀ ±SE (µM) ^{a,b}	Inhibition at 30 µM (%)	Potential for MDI ^c (NADPH-Dependent)
1A2	Phenacetin <i>O</i> -dealkylation	>30	35	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>30	32	No
2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>30	44	No
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>30	19	No
2C19	<i>S</i> -Mephenytoin 4'-hydroxylation	>30	19	No
2D6	Dextromethorphan <i>O</i> -demethylation	0.063±0.008	97.5	No
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>30	48	No
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>30	33	No
3A4/5	Felodipine dehydrogenation	16±3.3	60	--

-- = Not determined; CYP = Cytochrome P450; Dacomitinib (PF-00299804); IC₂₅ = 25% inhibitory concentration; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MDI = Metabolism-dependent inhibition; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; SE = Standard error.

a. Average data obtained from duplicate samples for each test article, where 7 concentrations were used to calculate the IC₅₀ values.

b. An assessment of risk for in vivo DDI between PF-00299804 and coadministered substrates of these CYP enzymes, based on the 2012 FDA and EMA guidances, are provided in [Tabulated Summaries 2.6.5.15-E](#) and [2.6.5.15-F](#), respectively.

c. Potential for MDI was determined by comparison of inhibitory potency with and without preincubation with NADPH present. Dacomitinib preincubation concentration was 300 µM for all incubations except for CYP2D6 which had a preincubation concentration of 0.217 µM (IC₂₅).

2.6.5.12-B. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES

Test Article: PF-05199265

Report Number: XXXXXXXXXX 5097

Type of Study		In Vitro Cytochrome P450 Inhibition										
Method		In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes in the presence of NADPH-regenerating system										
Analytical Method		LC/MS/MS										
Concentrations of PF-05199265		0, 0.025, 0.075, 0.25, 0.75, 2.5, 7.5 and 25 μ M										
CYP	Enzyme Reaction	Zero-Minute Preincubation			30-Minute Preincubation without NADPH			30-Minute Preincubation with NADPH			Potential for TDI ^{c,d} (NADPH-Independent)	Potential for MDI ^{c,d} (Time-& NADPH-Dependent)
		IC ₅₀ (μ M) ^a	Inhibition at 25 μ M (%) ^b	r ²	IC ₅₀ (μ M) ^a	Inhibition at 25 μ M (%) ^b	r ²	IC ₅₀ (μ M) ^a	Inhibition at 25 μ M (%) ^b	r ²		
1A2	Phenacetin <i>O</i> -dealkylation	>25.0	27	0.791	>25.0	28	0.942	>25.0	26	0.935	No	No
2B6	Bupropion hydroxylation	>25.0	9.6	NC	>25.0	20	NC	>25.0	23	0.734	No	No
2C8	Paclitaxel 6 α -hydroxylation	>25.0	31	0.967	>25.0	42	0.995	>25.0	39	0.921	No	No
2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>25.0	17	NC	>25.0	21	0.955	>25.0	20	0.958	No	No
2C19	<i>S</i> -Mephenytoin 4'-hydroxylation	9.2	68	0.992	11	67	0.991	10	68	0.995	No	No
2D6	Dextromethorphan <i>O</i> -demethylation	>25.0	31	0.901	>25.0	32	0.976	22	53	0.967	No	22%
3A4/5	Testosterone 6 β -hydroxylation	>25.0	4.9	NC	>25.0	28	0.813	>25.0	33	0.875	23% ^c	28% ^c
3A4/5	Midazolam 1'-hydroxylation	>25.0	NA	NC	>25.0	NA	NC	>25.0	2.4	NC	No	No
3A4/5	Nifedipine oxidation	>25.0	22	0.906	>25.0	20	0.908	>25.0	29	0.970	No	No

CYP = Cytochrome P450; Dacomitinib (PF-00299804); IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MDI = Metabolism-dependent inhibition; NA = Not available; NC = Not calculated; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18; r² = Regression coefficient; TDI = Time-dependent inhibition.

a. Average data obtained from duplicate samples for each test article, where 8 concentrations were used to calculate the IC₅₀ values.

b. Inhibition observed (%) = 100% – Percent solvent control.

c. Potential for TDI and MDI was determined by comparison of IC₅₀ values both with and without preincubation and with and without NADPH-generating system present. In the cases where a number is listed, this number represents the fold shift of the IC₅₀ value to a lower number after preincubation.

d. An assessment of risk for in vivo DDI between PF-05199265 and coadministered substrates of these CYP enzymes, based on the 2012 FDA and EMA guidances, are provided in [Tabulated Summaries 2.6.5.15-G](#) and [2.6.5.15-H](#), respectively.

e. The evidence for TDI and MDI of this enzyme activity may be due to variability in percent of control values for the zero-minute preincubation data. TDI and MDI of the other two CYP3A4/5 marker substrate activities was not observed, nor does comparison of the 30-minute preincubation data with and without NADPH provide evidence for MDI.

2.6.5.12-C. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES

Test Article: **Dacomitinib**
Report Number: **PF-00299804** XXXXXXXXXX **085741**

Type of Study: Evaluation of UGT Inhibition by Dacomitinib.

Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of UGT enzymes in the presence of UDPGA $\pm$ 2% BSA.

Analytical Method: LC-MS/MS

Concentration of Dacomitinib: 1-100 μ M or 6-300 μ M for UGT2B15 with 2% BSA only

Concentration of Dacomitinib: 1-100 μ M for 1A1, 2B7 and 2B15; 0.5-500 μ M for UGT2B15 with 2% BSA only						
UGT Enzyme	Enzyme Reaction	Dacomitinib ^a				
		Without 2% BSA		With 2% BSA		
		IC ₅₀ ^b (μ M)	Inhibition at 100 μ M (%) ^c	IC ₅₀ (μ M)	Unbound IC ₅₀ (μ M) ^d	Inhibition at 100 μ M (%) ^c
1A1	β -Estradiol-3-Glucuronidation	2.1	94.9	3.2	0.99	93.3
1A4	Trifluoroperazine- <i>N</i> -Glucuronidation	24	67	>100	NC	43
1A6	5-Hydroxytryptophol- <i>O</i> -Glucuronidation	>100	23	>100	NC	14
1A9	Propofol- <i>O</i> -Glucuronidation	>100	38	>100	NC	41
2B7	Zidovudine-5'-Glucuronidation	38	87	99	31	51
2B15	S-Oxazepam-Glucuronidation	38	91.6	204 ^e	63 ^e	83 ^e

BSA = Bovine serum albumin; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; HLM = Human liver microsome; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC = Not calculated, IC₅₀ >100 μ M; UDPGA = Uridine diphosphate-glucuronic acid; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

a. An assessment of risk for in vivo DDI between dacomitinib and coadministered substrates of these UGT enzymes, based on the 2012 FDA and EMA guidances, are provided in [Tabulated Summaries 2.6.5.15-I](#) and [2.6.5.15-J](#), respectively.

b. Incubations without 2% BSA, dacomitinib f_u assumed to be 1 due to minimal amount of protein (0.025 mg/mL) present.

c. Inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Inhibition observed (%) = 100% – Percent solvent control.

d. Dacomitinib f_u in 2% BSA was 0.31.

e. Maximum concentration of dacomitinib was 300 μ M.

2.6.5.12-D. PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES

Test Article: **Dacomitinib**
Report Number: **PF-00299804** **090224**

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by Dacomitinib

Method: In Vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and Quantitative RT-PCR

Concentrations of CYP Substrates: 30 µM Midazolam, 200 µM Bupropion, 100 µM Phenacetin.

Hepatocyte Lot	Dacomitinib Concentration (µM)	CYP3A4 mRNA Fold Induction	CYP2B6 mRNA Fold Induction	CYP1A2 mRNA Fold Induction	CYP3A4 1'-Hydroxymidazolam Activity Fold Induction	CYP2B6 Hydroxybupropion Activity Fold Induction	CYP1A2 Phenacetin O-Dealkylation Activity Fold Induction
HH1025	0.003	1.09	0.929	1.04	0.981	1.02	1.08
	0.01	2.11	1.07	1.22	1.10	1.02	1.10
	0.03	1.86	0.800	1.06	1.14	1.07	1.32
	0.1	1.04	0.731	1.12	1.03	1.11	1.23
	0.3	1.27	0.707	1.12	1.01	1.06	1.18
	1	1.11	0.698	1.20	0.963	1.11	1.12
	3	0.998	0.788	1.27	0.907	1.02	1.00
	5	0.804	0.983	1.51	0.786	0.814	0.765
	10 ^{a,b}	NR	NR	NR	0.169	0.194	0.0642
HC7-4	0.003	0.804	0.889	0.988	0.950	0.897	0.964
	0.01	0.908	1.09	0.956	0.939	0.906	0.899
	0.03	1.57	0.795	0.903	1.12	0.838	1.03
	0.1	0.987	0.641	0.939	0.953	0.684	1.04
	0.3	0.751	0.650	0.997	0.902	0.621	1.06
	1	0.531	0.561	1.07	0.834	0.546	1.02
	3	0.459	0.442	0.897	0.790	0.432	0.800
	5 ^a	0.389	0.456	0.895	0.675	0.314	0.643
	10 ^{a,b}	NR	NR	NR	BLQ	BLQ	BLQ
FOS	0.003	0.862	1.07	1.37	0.986	0.962	0.977
	0.01	1.22	1.22	1.50	0.998	0.851	1.09
	0.03	1.27	1.03	1.39	0.878	0.689	1.03
	0.1	1.04	0.770	1.41	0.905	0.707	1.04
	0.3	1.26	0.822	1.38	0.894	0.665	1.08
	1	1.21	0.853	1.42	0.903	0.687	1.04
	3	0.824	1.02	1.59	0.812	0.595	0.871
	5	0.471	1.01	1.35	0.640	0.419	0.690
	10 ^{a,b}	NR	NR	NR	BLQ	BLQ	BLQ

2.6.5.12-D. PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES

Test Article: Dacomitinib
Report Number: PF-00299804_090224

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by Dacomitinib

Notes: Reported values are a mean of n= 3.

BLQ = Below limit of quantitation; CYP = Cytochrome P450; Dacomitinib (PF-00299804); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; NA = Not applicable; NR = Not reported, GAPDH Ct values for dacomitinib were >10% higher relative to vehicle control; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. Low cell viability.

b. Product formation in the 20 µM dacomitinib incubation was BLQ (0.002 ng/mL for 1'-hydroxymidazolam and hydroxybupropion and 0.005 ng/mL for acetaminophen).

2.6.5.13-A. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN RAT

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-039 Amendment

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)							
Sex/Number of Animals	M/3 + F/3							
Feeding Condition	NA							
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose							
Method of Administration	Oral							
Dose (mg/kg)	5 (40 µCi/animal)							
Analyte	[¹⁴ C]Dacomitinib							
Specific Activity	15.67 mCi/mmol							
	Mean Excretion of Dacomitinib-Derived Radioactivity (% of dose)							
	Male				Female			
Excretion Route:	Urine	Feces	Cage Rinse	Total ^a	Urine	Feces	Cage Rinse	Total ^a
Time (h)								
0-8	0.91	ND	ND	0.91	0.62	ND	ND	0.62
8-24	0.87	48.1	ND	49.0	0.76	34.7	ND	35.5
24-48	0.32	32.7	ND	33.0	0.37	41.5	ND	41.9
48-72	0.26	2.65	ND	2.91	0.18	2.11	ND	2.29
72-96	0.23	4.82	ND	5.05	0.27	13.8	ND	14.0
96-120	0.13	2.49	ND	2.62	0.16	3.04	ND	3.21
120-144	0.10	0.74	ND	0.84	0.14	0.83	ND	0.97
144-168	0.07	0.73	0.03	0.84	0.11	0.83	0.07	1.01
Total	2.90	92.2	0.03	95.1	2.62	96.8	0.07	99.5

Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; h = hour; M = Male; NA = Not available; ND = Not determined.

a. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine, feces and cage wash.

2.6.5.13-B. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN DOG

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Number: DM20-00299804-038 Amendment

Species (Strain)	Dog (Beagle)							
Sex /Number of Animals	M/2 and F/2							
Feeding Condition	NA							
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose							
Method of Administration	Oral							
Dose (mg/kg)	~1.0 (~200 µCi/animal)							
Analyte	[¹⁴ C]Dacomitinib							
Specific Activity	~9.48 mCi/mmol							
	Mean Excretion of Dacomitinib-Derived Radioactivity (% of dose)							
	Male				Female			
Excretion Route:	Urine	Feces	Cage Rinse	Total ^a	Urine	Feces	Cage Rinse	Total ^a
Time (h)								
0-24	1.26	27.0	ND	28.2	3.75	35.6	ND	39.3
24-48	1.04	40.0	ND	41.0	0.96	27.4	ND	28.3
48-72	0.19	12.1	ND	12.3	0.50	8.28	ND	8.78
72-96	0.04	4.48	ND	4.51	0.28	4.40	ND	4.68
96-120	0.13	2.80	ND	2.93	0.25	4.59	ND	4.83
120-144	0.05	1.88	ND	1.93	0.10	1.23	ND	1.33
144-168	0.04	0.65	0.02	0.70	0.08	0.94	0.02	1.03
Total	2.73	88.9	0.02	91.6	5.90	82.3	0.02	88.2

Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; h = hour; M = Male; NA = Not available; ND = Not determined.

a. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine, feces, and cage wash.

2.6.5.13-C. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN HUMAN

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

Report Number: A7471020

Species (Strain)	Healthy Human Volunteers		
Clinical Study Number	A7471020		
Sex /Number of Subjects	M/6		
Feeding Condition	Fasted		
Method of Administration	Oral		
Dose (mg)/Analyte	45 (~100 µCi)/[¹⁴ C]Dacomitinib		
	Mean Excretion of Dacomitinib-Derived Radioactivity (% of dose)		
Excretion Route:	Urine	Feces	Total ^a
Time (h)			
0-24	0.783	0.702	0.997
24-48	0.670	13.2	13.8
48-72	0.423	21.5	12.4
72-96	0.378	13.4	13.8
96-120	0.217	7.88	7.57
120-144	0.215	6.27	6.46
144-168	0.058	3.08	0.466
168-192	0.043	6.29	5.39
192-216	0.040	2.86	3.00
216-240	0.046	1.98	1.45
240-264	ND	1.73	0.814
264-288	ND	2.83	2.83
288-312	ND	0.788	0.336
312-336	ND	1.43	1.03
336-360	ND	0.696	0.649
360-384	ND	0.774	0.656
384-408	ND	1.347	0.735
408-432	ND ^b	0.699 ^c	0.600 ^d
Total ^e	3.18	78.8	82.0

Dacomitinib (PF-00299804); h = hour; M = Male; ND = Not detected.

a. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine and feces.

b. Subsequent samplings out to 552 hours were ND.

c. Subsequent samplings out to 552 hours were <0.73% each 24 hour sampling period.

d. Subsequent samplings out to 552 hours were <0.70% each 24 hour sampling period.

e. Represents the total cumulative % dose out to 552 hours post dose

2.6.5.14. PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO RAT AND DOG BILE

Test Article: [¹⁴C]Dacomitinib

	DM200-00299804-039 Amendment			DM200-00299804-038 Amendment		
Species/Strain	Rat (Sprague-Dawley)			Dog (Beagle)		
Sex/Number of Animals	M/2 and F/2			M/1 and F/1		
Feeding Condition	NA			NA		
Vehicle/Formulation	0.5% Methylcellulose			0.5% Methylcellulose		
Method of Administration	Oral			Oral		
Target Dose	5.0 (40 µCi/animal)			~1.0 (~200 µCi/animal)		
Analyte	[¹⁴ C]Dacomitinib			[¹⁴ C]Dacomitinib		
Specific Activity	15.67 mCi/mmol			~9.48 mCi/mmol		
	(%) Dose Excretion in 48 hours			(%) Dose Excretion in 48 hours		
	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile
Male	7.11	NA	20.8	10.1	NA	9.08
Female	2.61	NA	23.5	6.88	NA	2.64

Dacomitinib (PF-00299804); F = Female; M = Male; NA = Not applicable.

2.6.5.15-A PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER SUBSTRATE

Test Article: Dacomitinib

Summary Results: Dacomitinib as a Substrate of Transporters In Vitro

Transporter	Report Numbers	Test System	Substrate (Yes/No)
P-gp	PF00299804-PDM-001 Amendment	MDCK-MDR1	Yes ^a
BCRP		MDCK-BCRP	Yes ^a
OATP1B1	PF-00299804-024655	HEK293-OATP1B1 cells	No
OATP1B3	PF-00299804-024655	HEK293-OATP1B3 cells	No

BA/AB = Ratio of basolateral-to-apical over apical-to-basolateral; BCRP = Breast cancer resistance protein; Dacomitinib (PF-00299804); HEK = Human embryonic kidney; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; MDR1 = Multi-drug resistance gene that encodes for P-gp; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; P-gp = P-glycoprotein.

a. BA/AB ratios of >2.5 are considered conclusive for active efflux (positive for substrate potential). The BA/AB efflux ratio for P-gp was 2.5, while the BA/AB ratio for BCRP was 3.9. The BA/AB efflux ratio for the P-gp and BCRP positive control, quinidine (2 µM), was 4.4 and 5.7, respectively, and the efflux was inhibited by the inhibitor, Cyclosporin A.

2.6.5.15-B. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION

Test Article: Dacomitinib

Summary Results: Dacomitinib as an Inhibitor of Human Transporters In Vitro

Transporter	Report Numbers	Test System	Probe Substrate	IC ₅₀ ^a (μM)	% Inhibition at Highest Concentration Tested ^b	Inhibitor (Yes/No) ^c
P-gp BCRP	PF-00299804-[REDACTED]-162953 [REDACTED]-8394	Caco-2 cells	Digoxin	7.74	83.7	Yes
		MDCKII-BCRP	[³ H]Prazosin	0.5	91.3	Yes
OATP1B1	PF-00299804-[REDACTED]-155623	HEK293-OATP1B1	Pravastatin	>30	17	No
OATP1B3		HEK293-OATP1B3	Rosuvastatin	>30	14	No
OCT1		HEK293-OCT1	[¹⁴ C]Metformin	0.25	96	Yes
OCT2	[REDACTED]-8392	CHO-OCT2	Metformin	4.0	92	Yes
OAT1		CHO-OAT1	PAH	>30	60	No ^c
OAT3		HEK293-OAT3	E3S	>30	NI	No
OAT1	PF-00299804-[REDACTED]-103352	HEK293-OAT1	[³ H]PAH	>30	18.6	No
BSEP	[REDACTED]-8393	BSEP-Sf9	[³ H]Taurocholate	5.3	98	Yes

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

BCRP = Breast cancer resistance protein; BSEP = Bile salt export pump; Sf9 = *Spodoptera frugiperda* ovarian cells; Caco = Colorectal adenocarcinoma; CHO = Chinese hamster ovarian; Conc. = Concentration; Dacomitinib (PF-00299804); E3S = Estrone-3-sulfate; HEK293 = Human embryonic kidney 293 cells; IC₅₀ = 50% inhibitory concentration; K_i = Inhibition constant; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; NI = No inhibition; OAT = Human organic anion transporter; OATP = Human organic anion transporting polypeptide; OCT = Human organic cation transporter; PAH = p-Aminohippuric acid; P-gp = P-glycoprotein (also known as MDR1).

a. Assume K_i = IC₅₀/2 except for P-gp, OCT1, and OCT2 where IC₅₀ = K_i, as the concentrations of digoxin (for P-gp) and metformin (for OCT1 and OCT2) used in these studies were << K_m values reported in the literature.

b. Highest concentration of dacomitinib tested: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, and OAT3 = 30 μM, BCRP and BSEP = 100 μM.

c. An assessment of risk for in vivo DDI between dacomitinib and coadministered substrates of these transporters, based on the 2012 FDA and EMA guidances, are provided in [Tabulated Summaries 2.6.5.15-C](#) and [2.6.5.15-D](#), respectively.

d. 60% stimulation of PAH transport at highest concentration tested: 30 μM.

2.6.5.15-C. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: FDA

Test Article: Dacomitinib

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Dacomitinib and Co-Administered Substrates of Various Transporters, based on the draft FDA guidance (2012).^a

	Transporter	Report Numbers	[I] ₁ ^b (μM)	[I] _{1,u} ^c (μM)	[I] ₂ ^d (μM)	IC ₅₀ (μM)	[I]/IC ₅₀	Threshold Cutoff for Potential DDI
Systemic	P-gp	PF-00299804-██████████-162953	0.19	--	--	7.74	<0.1	[I] ₁ /IC ₅₀ ≥ 0.1
	BCRP	██████████-8394	0.19	--	--	0.5	>0.1	[I] ₁ /IC ₅₀ ≥ 0.1
	OATP1B1	PF-00299804-██████████-155623	0.19	--	--	>30	<0.1	[I] ₁ /IC ₅₀ ≥ 0.1
	OATP1B3		0.19	--	--	>30	<0.1	[I] ₁ /IC ₅₀ ≥ 0.1
	OCT1 ^e		0.19	--	--	0.25	>0.1 ^f	[I] ₁ /IC ₅₀ ≥ 0.1
	OCT2	██████████-8392	--	0.0036	--	4.0	<0.1	[I] _{1,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1
	OAT1		--	0.0036	--	>30	<0.1	[I] _{1,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1
	OAT3		--	0.0036	--	>30	<0.1	[I] _{1,u} /IC ₅₀ ≥ 0.1
	BSEP	██████████-8393	0.19	--	--	5.3	<0.1	[I] ₁ /IC ₅₀ ≥ 0.1
Intestinal	P-gp	PF-00299804-██████████-162953	--	--	383	7.74	>10	[I] ₂ /IC ₅₀ ≥ 10
	BCRP	██████████-8394	--	--	383	0.5	>10	[I] ₂ /IC ₅₀ ≥ 10

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

BCRP = Breast cancer resistance protein; C_{max} = Maximum observed concentration; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; FDA = Food and Drug Administration; F_a×F_g = Fraction of the dose of inhibitor which is absorbed and escapes gut metabolism; f_u = Fraction unbound for dacomitinib in human plasma (0.0192); [I]₁ = Mean steady-state total C_{max} at the highest proposed clinical dose; [I]_{1,u} = Mean steady-state unbound C_{max}; [I]₂ = Theoretical maximum gastrointestinal drug concentration; IC₅₀ = 50% inhibitive concentration; I_{in,max} = Maximal inhibitor concentration in the hepatic inlet; k_a = Absorption rate constant of the inhibitor; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein (also known as MDR1); QD = Once daily; Q_H = Hepatic blood flow; -- = Data not applicable.

a. Draft Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Issued by: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Feb 2012.

b. [I]₁ = 0.19 μM [89.34 ng/mL]: geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042).

c. [I]_{1,u} = 0.0036 μM [1.72 ng/mL]: determined as [I]₁ × f_u, where human f_u = 0.0192.

d. [I]₂ = Calculated as the clinical dose of 45 mg on a molar basis, in a volume of 250 mL.

e. OCT1 is a hepatic uptake transporter; therefore, the same criteria as OATP1B1 and OATP1B3 was used.

f. R-value = 1.47 (>1.25), calculated as 1 + (f_u × I_{in,max}/IC₅₀) where human f_u = 0.0192 and I_{in,max} = 6.11 μM, calculated as [C_{max} + (k_a × Dose × F_a×F_g/Q_H)] where C_{max} = 0.19 μM, k_a = 6 l/h, dose = 45 mg/day, F_a×F_g = 1, and Q_H = 97 L/h.

2.6.5.15-D. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: EMA

Test Article: Dacomitinib

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Dacomitinib and Co-Administered Substrates of Various Transporters, based on the EMA guideline (2012).^a

	Transporter	Report Numbers	K_i^b (μM)	$50 \times C_{\max,u}^c$ (μM)	$25 \times I_{u,\text{inlet},\max}^d$ (μM)	$0.1 \times \text{Dose}/250 \text{ mL}^e$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Systemic	P-gp	PF-00299804-162953	7.74	0.18	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{\max,u})$
	BCRP	8394	0.25	0.18	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{\max,u})$
	OATP1B1	PF-00299804-155623	>15	--	2.73	--	$K_i \leq (25 \times I_{\max,u})$
	OATP1B3		>15	--	2.73	--	$K_i \leq (25 \times I_{\max,u})$
	OCT1		0.25	--	2.73	--	$K_i \leq (25 \times I_{\max,u})$
	OCT2	8392	4.00	0.18	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{\max,u})$
	OAT1		>15	0.18	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{\max,u})$
	OAT3		>15	0.18	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{\max,u})$
	BSEP	8393	2.65	0.18	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{\max,u})$
Intestinal	P-gp	PF-00299804-162953	3.87	--	--	38.3	$K_i \leq (0.1 \times \text{dose}/250)$
	BCRP	8394	0.25	--	--	38.3	$K_i \leq (0.1 \times \text{dose}/250)$

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

BCRP = Breast cancer resistance protein; C_b/C_p = Ratio of drug concentration in blood/plasma; $C_{\max}$ = Maximum observed steady-state concentration; $C_{\max,u}$ = Unbound mean steady-state $C_{\max}$; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; F = Absolute bioavailability; F_a = Fraction absorbed; F_g = Fraction escaping gut metabolism; F_H = Fraction escaping liver metabolism; f_u = Fraction unbound in human plasma; $f_{u,b}$ = Fraction unbound in blood; IC_{50} = 50% inhibitive concentration; $I_{u,\text{inlet},\max}$ = Unbound hepatic inlet inhibitor concentration; $[I]_{\max,b}$ = Maximum concentration in blood; k_a = Absorption rate constant; K_i = Inhibition constant; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; Q_H = hepatic blood flow; -- = Data not applicable.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012.

b. Assume $K_i = IC_{50}/2$ except for P-gp, OCT1, and OCT2 where $IC_{50} = K_i$, as the concentrations of digoxin (for P-gp) and metformin (for OCT1 and OCT2) used in these studies were $\ll K_m$ values reported in the literature.

c. $C_{\max,u} = 0.0036 \mu\text{M}$ [1.72 ng/mL]; calculated as $C_{\max} \times f_u$, where $C_{\max} = 0.19 \mu\text{M}$ [89.34 ng/mL] geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042) and human $f_u = 0.0192$.

d. $I_{u,\text{inlet},\max} = 0.109 \mu\text{M}$, calculated as $[f_{u,b} \times ([I]_{\max,b} + (F_a \times F_g \times k_a \times \text{Dose}/Q_H))]$; where $f_{u,b} = 0.0178$, calculated as $[f_u/(C_b/C_p)]$ where $f_u = 0.0192$ and $C_b/C_p = 1.08$, $[I]_{\max,b} = 0.21 \mu\text{M}$, determined as $(C_{\max} \times C_b/C_p)$, $k_a = 6 \text{ 1/h}$, dose = 45 mg/day, $F_a \times F_g = 1$ and $Q_H = 97 \text{ L/h}$.

e. Calculated using the clinical dose of 45 mg (on a molar basis) in a volume of 250 mL.

2.6.5.15-E. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, FDA

Test Article: **Dacomitinib**
Report Number: **PF-00299804/110233**

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Based on Reversible Inhibition Between Dacomitinib and Coadministered Substrates of CYP Enzymes, Based on the Draft FDA Guideline (2012).^a

Model	CYP	K_i^b (μM)	$[I]^c$ (μM)	$1 + [I]/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Systemic					
Basic (R_1)	CYP1A2	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2B6	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2C8	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2C9	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2C19	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2D6	0.032	0.19	>1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP3A4/5 Testosterone	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP3A4/5 Midazolam	>15	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP3A4/5 Felodipine	8	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

$C_{\max}$ = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450 enzymes; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; $[I]$ = Total mean steady-state $C_{\max}$; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; K_i = Inhibition constant; R_1 = Reversible inhibition.

a. Draft Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Issued by: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Feb 2012.

b. Calculated K_i = $IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. $[I]$ = 0.19 μM [89.34 ng/mL] for systemic DDI: geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042).

2.6.5.15-F. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, EMA

Test Article: **Dacomitinib**
Report Number: **PF-00299804/**XXXXXXXXXX**/110233**

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Based on Reversible Inhibition Between Dacomitinib and Coadministered Substrates of CYP Enzymes, Based on the EMA Guideline (2012).^a

Model	CYP	K_i^b (μM)	$[I]_u^c$ (μM)	$[I]_u^c/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Basic (R_1)			Systemic		
	CYP1A2	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2B6	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2C8	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2C9	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2C19	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2D6	0.032	0.0036	>0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Testosterone	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Midazolam	>15	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Felodipine	8	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

$C_{\max}$ = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450 enzymes; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]$ = Maximum dose taken on one occasion/250 mL; $[I]_u$ = Unbound mean steady-state $C_{\max}$; K_i = Inhibition constant; R_1 = Reversible inhibition.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012.

b. Calculated $K_i = IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. $[I]_u = 0.0036 \mu\text{M}$ [1.72 ng/mL] for systemic DDI: geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042), where the dacomitinib human plasma $f_u = 0.0192$.

2.6.5.15-G. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, FDA

Test Article: PF-05199265
Report Number: XXXXXXXXXX 5097

Summary Results: Assessment of the Potential Contribution of PF-05199265 Based on Reversible Inhibition to In Vivo DDI Between Dacomitinib and Coadministered Substrates of CYP Enzymes, Based on the Draft FDA Guideline (2012).^a

Model	CYP	K_i^b (μM)	$[I]^c$ (μM)	$1 + [I]/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Basic (R_1)	CYP1A2	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2B6	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2C8	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2C9	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2C19	4.6	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP2D6	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP3A4/5 Testosterone	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP3A4/5 Midazolam	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	CYP3A4/5 Nifedipine	>12.5	0.014	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$

Notes: Calculated molecular weight of PF-05199265 = 455.9 g/mole.

$C_{\max}$ = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450 enzymes; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; $[I]$ = Total mean steady-state $C_{\max}$;

IC_{50} = 50% inhibitory concentration; K_i = Inhibition constant; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18.

a. Draft Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Issued by: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Feb 2012.

b. Calculated $K_i = IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. $[I] = 0.014 \mu\text{M}$ [6.58 ng/mL] geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042).

2.6.5.15-H. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, EMA

Test Article: PF-05199265
Report Number: [REDACTED] 5097

Summary Results: Assessment of the Potential Contribution of PF-05199265 Based on Reversible Inhibition to In Vivo DDIs Between Dacomitinib and Coadministered Substrates of CYP Enzymes, Based on the EMA Guideline (2012).^a

Model	CYP	K_i^b (μM)	$[I]_u^c$ (μM)	$[I]_u^c/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Basic (R_1)	CYP1A2	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2B6	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2C8	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2C9	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2C19	4.6	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP2D6	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Testosterone	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Midazolam	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Nifedipine	>12.5	0.00014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$

Notes: Calculated molecular weight of PF-05199265= 455.9 g/mole.

$C_{\max}$ = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450 enzymes; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]_u$ = Unbound mean steady-state $C_{\max}$; K_i = Inhibition constant; PF-05199265 = O-desmethyl dacomitinib or M18; R_1 = Reversible inhibition.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012.

b. Calculated $K_i = IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. $[I]_u = 0.00014 \mu\text{M}$ [0.0658 ng/mL] for systemic DDI: geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042), where the PF-05199265 human plasma $f_u < 0.01$ and 0.01 was used for all unbound concentration calculations.

2.6.5.15-I. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, UGT INHIBITION, FDA

Test Article: **Dacomitinib**
Report Number: **PF-00299804** XXXXXXXXXX **085741**

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Dacomitinib and Coadministered Substrates of UGT enzymes, based on the draft FDA guidance (2012).^a

Model	UGT	K_i^b (μM)	$[I]^c$ (μM)	$1 + [I]/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Basic (R_1) Without 2% BSA	1A1	1.05	0.19	>1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	1A4	12	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	1A6	>50	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	1A9	>50	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	2B7	19	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$
	2B15	19	0.19	<1.1	$1 + [I]/K_i > 1.1$

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

BSA = Bovine serum albumin; C_{max} = Maximum observed concentration; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]$ = Total C_{max} in patients treated with 45 mg dacomitinib (Clinical Study: A7471042); K_i = Inhibition constant; UGT = Uridine diphosphate glucuronosyltransferase.

a. Draft Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. Issued by: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Feb 2012.

b. Calculated K_i = Unbound $\text{IC}_{50}/2$, assuming reversible inhibition.

c. $[I]$ = 0.19 μM [89.34 ng/mL] for systemic DDI: geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042).

2.6.5.15-J. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, UGT INHIBITION, EMA

Test Article: Dacomitinib
Report Number: PF-00299804-085741

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Dacomitinib and Coadministered Substrates of UGT enzymes, based on the EMA guideline (2012).^a

Model	UGT	K_i^b (μM)	$[I]_u^c$ (μM)	$[I]_u^c/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
Basic (R_1) Without 2% BSA	1A1	1.05	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	1A4	12	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	1A6	>50	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	1A9	>50	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	2B7	19	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	2B15	19	0.0036	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$

Notes: Calculated molecular weight of dacomitinib = 469.9 g/mole.

BSA = Bovine serum albumin; $C_{\max}$ = Maximum observed concentration; Dacomitinib (PF-00299804); DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]_u$ = Inhibitor unbound $C_{\max}$; K_i = Inhibition constant; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; R_1 = Reversible inhibition.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012.

b. Calculated K_i = Unbound $IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. $[I]_u$ = 0.0036 μM [1.72 ng/mL] for systemic DDI: geometric mean determined in patients treated with 45 mg QD dacomitinib (Clinical Study: A7471042), where the dacomitinib human plasma f_u = 0.0192.