ポマリストカプセル 1mg
ポマリストカプセル 2mg
ポマリストカプセル 3mg
ポマリストカプセル 4mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

セルジーン株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 7
2.6.4.1 まとめ 7
2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略 7
2.6.4.1.2 吸収 7
2.6.4.1.3 分布 8
2.6.4.1.4 代謝 9
2.6.4.1.5 排泄 9
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.1.7 その他の薬物動態試験 11
2.6.4.2 分析法 13
2.6.4.2.1 非標識化合物 13
2.6.4.2.1.1 ポマリドミド及び各エナンチオマー 13
2.6.4.2.2 標識化合物 14
2.6.4.2.2.1 放射性同位元素[^{14}C]標識ポマリドミド（[^{14}C]-ポマリドミド） 14
2.6.4.2.2.2 測定法 15
2.6.4.3 吸収 15
2.6.4.3.1 単回投与試験 15
2.6.4.3.1.1 ラットでの成績 15
2.6.4.3.1.2 カニクイザルでの成績 16
2.6.4.3.2 反復投与試験 18
2.6.4.3.2.1 ラットでの 6 ヶ月間経口投与試験（TK 試験） 18
2.6.4.3.2.2 カニクイザルでの成績 19
2.6.4.3.2.2.1 9 ヵ月間経口投与試験（TK 試験） 19
2.6.4.3.2.2.2 28 日間経口投与試験（TK 試験） 20
2.6.4.4 分布 21
2.6.4.4.1 組織分布 21
2.6.4.4.1.1 ラットでの成績 21
2.6.4.4.2 血漿タンパク結合率 22
2.6.4.4.3 胎盤透過性 23
2.6.4.4.4 乳汁移行性 23
2.6.4.4.5 血球移行性 24
2.6.4.4.6 中枢移行性 24
2.6.4.5 代謝 25

2.6.4.5.1 *in vivo* 代謝 25
2.6.4.5.1.1 ラットでの成績 25
2.6.4.5.1.2 サルでの成績 27
2.6.4.5.1.3 ヒトでの成績（種差） 28
2.6.4.5.2 *in vitro* 代謝 29
2.6.4.5.2.1 代謝安定性 29
2.6.4.5.2.2 ポマリドミドの代謝に関与する CYP 分子種の同定 30
2.6.4.5.3 推定代謝経路 31
2.6.4.6 排泄 31
2.6.4.6.1 ラットでの成績 31
2.6.4.6.2 サルでの成績 32
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 34
2.6.4.7.1 CYP 阻害効果 34
2.6.4.7.2 CYP 誘導効果 34
2.6.4.7.3 薬物トランスポーターとの相互作用 35
2.6.4.7.3.1 P-gp の関与 35
2.6.4.7.3.2 その他のトランスポーターに対する影響 36
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 37
2.6.4.9 考察及び結論 38
2.6.4.10 図表 40
2.6.4.11 参考文献 40

図目次

図 2.6.4-1 [^{14}C]-ポマリドミドの構造式 15
図 2.6.4-2 雄ラットでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 2.5 mg/kg 静脈内投与後の血漿中濃度推移（A：経口投与，B：静脈内投与，3 匹の平均値±標準偏差） 16
図 2.6.4-3 雄サルでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 10 mg/kg 静脈内投与後の血漿中濃度推移（A：経口投与，B：静脈内投与，3 匹の平均値±標準偏差） 17
図 2.6.4-4 ラット，サル及びヒトでの *in vivo* 試験並びにウサギ及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より推察されるポマリドミドの代謝経路.....31
図 2.6.4-5 サルでの[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg 経口単回投与後の累積排泄率（値は 3 匹の平均値） 33
図 2.6.4-6 サルでの[^{14}C]-ポマリドミド 1 mg/kg 静脈内単回投与後の累積排泄率（値は 3 匹の平均値） 33

表目次

表 2.6.4-1 ポマリドミドの薬物動態試験一覧 12
表 2.6.4-2 非臨床試験で使用した定量法の一覧 14
表 2.6.4-3 雄ラットでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 2.5 mg/kg 静脈内投与後の PK パラメータ 16
表 2.6.4-4 雄サルでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 10 mg/kg 静脈内投与後の PK パラメータ 17
表 2.6.4-5 雄サルでのポマリドミド又はエナンチオマー経口投与後の PK パラメータ 18
表 2.6.4-6 雄サルでのポマリドミド又はエナンチオマー静脈内投与後の PK パラメータ 18
表 2.6.4-7 雌雄ラットでのポマリドミド 1 日 1 回 6 ヵ月間経口反復投与時の PK パラメータ 19
表 2.6.4-8 雌雄サルでのポマリドミド 1 日 1 回 9 ヵ月間経口反復投与時の PK パラメータ 20
表 2.6.4-9 雌雄サルでのポマリドミド 1 日 1 回 28 日間経口反復投与時の PK パラメータ 21
表 2.6.4-10 雄有色ラットでの[^{14}C]-ポマリドミド 100 mg/kg 経口単回投与後の PK パラメータ 22
表 2.6.4-11 S 体の血漿タンパク結合率 23
表 2.6.4-12 R 体の血漿タンパク結合率 23
表 2.6.4-13 分娩後 14 日目のラットでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後の乳汁及び血漿中ポマリドミド濃度 24
表 2.6.4-14 雌雄ラットでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後の血漿中代謝物 26
表 2.6.4-15 雌雄ラットでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後 0～48 時間試料の尿，糞及び胆汁中代謝物 26
表 2.6.4-16 雄サルでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後の血漿中代謝物 27
表 2.6.4-17 雄サルでのポマリドミド経口及び静脈内投与後 0～48 時間の尿及び糞中代謝物 28
表 2.6.4-18 ラット，サル及びヒトの血漿中代謝物の割合 29
表 2.6.4-19 ウサギ及びヒト肝細胞でのポマリドミドの代謝安定性 30
表 2.6.4-20 雌雄ラットでの[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg 経口又は 1 mg/kg 静脈内投与後の尿及び糞中累積排泄率 32
表 2.6.4-21 胆管カニューレ挿入施術雌雄ラットでの[^{14}C]-ポマリドミド経口又は静脈内投与後の尿，糞及び胆汁中累積排泄率 32
表 2.6.4-22 みかけの透過係数及び Efflux ratio（n=3） 36
表 2.6.4-23 MDCK-MDR1 細胞での P-gp 阻害剤によるポマリドミド膜透過性への影響（n=3） 36
表 2.6.4-24 試験に用いた各トランスポーターの基質と阻害剤 37

略号一覧表

略　　号	説明
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 時間 0 から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentrationat at time t 時間 0 から血漿中濃度測定可能最終時点（t）までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳がん耐性タンパク
CL	Total body clearance of drug from the plasma　全身クリアランス
C_{max}	Peak maximum plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
CMC	Carboxymethylcellulose　カルボキシメチルセルロース
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
F	Absolute bioavailability　絶対的バイオアベイラビリティ
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
HEK	Human embryonic kidney　ヒト胎児腎臓細胞
HPLC	High-performance liquid chromatography　高速液体クロマトグラフィー
ISR	Inccured sample reanalysis　検体の再分析
K_3EDTA	Ethylenediamine-N,N,N',N'-tetraacetic acid, tripotassium salt エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩
K_m	Michaelis constant　ミカエリス定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LLC-PK1	Pig kidney epithelial cells　ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
MC	Methylcellurose　メチルセルロース
MDCK	Mardin-Darby canine kidney　イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MM	Multiple Myeloma　多発性骨髄腫
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form　還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide　有機アニオントランスポータータンパク
PBS	Phosphate buffered saline　リン酸緩衝液
PEG	Polyethylene glycol　ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics　薬物動態
P-gp	P-glycoprotein　P-糖タンパク
QWBA	Quantitative whole body autoradiography　定量的全身オートラジオグラフィー
S2	S2 segment derived from transgenic mice　マウス由来近位尿細管細胞
SD ラット	Sprague-Dawley rat　Sprague-Dawley ラット
$t_{1/2}$	Elimination half-life　消失半減期
TK	Toxicokinetics　トキシコキネティクス
t_{max}	Time to peak plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
Vd	Apparent volume of distribution　みかけの分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

ポマリドミド（開発番号 : CC-4047，ラセミ体）の薬物動態試験及び反復毒性試験時に実施したトキシコキネティクス（Toxicokinetics，TK）評価の一覧を表 2.6.4-1 に示した。薬物動態（Pharmacokinetics，PK）試験では，マウス，ラット及びサルを用いて血漿中薬物動態，絶対的バイオアベイラビリティ（Absolute bioavailability，F），組織内分布，乳汁移行性，血球移行性，代謝及び排泄，中枢移行性並びに胎盤透過性を *in vivo* 試験で評価した。また，ポマリドミドの代謝，血漿タンパク結合，代謝に関与するチトクローム P450（Cytochrome P450，CYP）分子種の同定と，それらに対する阻害又は誘導活性，P-糖タンパク（P-glycoprotein，P-gp）に対する基質又は阻害活性及び各種薬物トランスポーターに対する阻害活性を *in vitro* 試験で評価した。さらに，エナンチオマーの異性化を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。

なお，特に記載がない限り，各試験はラセミ体で実施している。

2.6.4.1.2 吸収

ラット［報告書番号 1398/72-D1140，添付資料 4.2.2.2.1，評価資料］及びサル［報告書番号 1398/73-D1140，添付資料 4.2.2.2.2，評価資料］を用い，ポマリドミド経口及び静脈内投与後の血漿中薬物動態を解析した。ポマリドミド 100 mg/kg を経口投与した際の最高血漿中濃度到達時間（Time to peak plasma concentration，t_{max}）は 2（サル）及び 4（ラット）時間であった。ラットに 2.5 mg/kg，サルに 10 mg/kg を静脈内単回投与した際の全身クリアランス（Total body clearance of drug from the plasma，CL）は，いずれも肝血流量の 1/6 未満と低く，みかけの分布容積（Apparent volume of distribution，Vd）は体液量の 2～4 倍で良好な組織内分布を示唆した。消失半減期（Elimination half-life，$t_{1/2}$）はラット及びサルでそれぞれ約 6 時間及び 6.7～25 時間であった。100 mg/kg 経口投与後の F はいずれも 20%未満であった。ただし，2 mg/kg のポマリドミドを経口投与したサルでの F は約 100%と極めて良好な吸収性が認められている［報告書番号 CC-4047-DMPK-021］。

また，サル［報告書番号 CC-4047-DMPK-021］を用い，各エナンチオマーを経口（1 mg/kg）及び静脈内（0.5 mg/kg）投与後に血漿中薬物動態を解析した。各エナンチオマーは，経口及び静脈内投与後，生体内で異性化を起こす。S 体から R 体への異性化率は，濃度時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve from zero to infinity，AUC_{inf}）比で，経口及び静脈内投与でそれぞれ 26%及び 32%，R 体から S 体への異性化率は AUC_{inf} 比でともに 18%であった。

ラットでの 6 ヵ月間経口反復投与毒性試験［報告書番号 CC-4047-TOX-013］で実施した TK 試験（50～1000 mg/kg/day）では，投与用量の増加に伴い濃度時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve, AUC_t）も増加したが，各増加率に相関性は認められなかった。蓄積率（Rc）を算出した結果，雄ラットでは蓄積性が認められず，雌ラットで軽度の蓄積が認められたが，Rc 値は 1.6 未満であった。なお，雌ラットの全身曝露量は雄ラットの 1.4～2.7 倍であった。経口反復投与時の各エナンチオマーの AUC_t 比（S 体/R 体比）は 0.43～0.57 であった。

サルでの 28 日間経口反復投与毒性試験［報告書番号 1398/117-D6154］で実施した TK 試験（30～300 mg/kg/day）では，投与量の増加に伴い AUC_t も増加したが，その増加率は投与量の増加率を下回るものであった。また，反復投与による蓄積性が認められた（最大で約 5 倍の上昇）。

サルでの 9 ヵ月間経口反復投与毒性試験［報告書番号 CC-4047-TOX-006］で実施した TK 試験（0.05～1.0 mg/kg/day）では，AUC_t が投与用量の増加に伴い増加した。0.05 及び 0.1 mg/kg/day では反復投与による蓄積性は認められなかったが，1 mg/kg では雌雄ともに蓄積性が認められた。曝露量に性差は認められず，反復投与後の各エナンチオマーの AUCt 比（S 体/R 体比）は 0.73～1.07 であった。

2.6.4.1.3 分布

有色ラットに対し，[^{14}C]-ポマリドミド 100 mg/kg を経口単回投与すると，生体内で広範囲に分布する放射活性が検出された。多くの組織では，投与後 3 時間で最高濃度に達し，12 時間後には定量限界（0.418 µg equiv./g）未満にまで減少した。この結果から，経口投与した[^{14}C]-ポマリドミドは生体内で広範に分布するものの，全身及び組織からの消失は速やかであり，蓄積性は少ないと考えられた。最も高い放射活性が認められた組織は盲腸であり，次いで膀胱，小腸，胃及び腎臓で高い放射活性が検出された。さらに，メラニン含有組織にも放射活性が検出されたが，投与後 12 時間で定量限界未満となったことから，メラニンへの結合性は弱いと考えられた。投与後 3 時間までの放射活性に基づく脊髄及び脳内濃度の血液中濃度に対する比は，それぞれ 0.43 及び 0.27 であった［報告書番号 CC-4047-DMPK-005］。

マウス及びラットで中枢移行性を検討した結果，マウスの脊髄／血漿中濃度比は 10 及び 50 mg/kg 投与でいずれも 0.34，脳／血漿中濃度比はそれぞれ 0.49 及び 0.46，ラットでの脳／血液中濃度 AUC_t 比は 50 mg/kg 投与で 0.39 であり，いずれの動物種でも中枢神経系への中等度の移行性が認められた［報告書番号 AP1505/AP1506］。

ポマリドミドの動物及びヒトでの血漿タンパク結合率は，30～1000 ng/mL の範囲で 12%～59%であった。また，この濃度範囲でのヒト血漿でのタンパク結合率に，濃度依存性は認められなかった［報告書番号 CC-4047-DMPK-015］。

妊娠ウサギ（妊娠 7～20 日まで投与）に対するポマリドミド 5～250 mg/kg/day 経口投与後の胎児血漿中ポマリドミド濃度（妊娠 20 日）は，母体（妊娠 19 日）の最高血漿中濃度（Peak maximum plasma concentration of the drug，C_{max}）の約 50%であり，ポマリドミドが胎盤を透過することが示唆された［報告書番号 CC-4047-TOX-007］。また，分娩後 14 日目の授乳ラットにポマリドミドを経口単回投与した乳汁移行性試験では，ポマリドミドの乳汁移行が認められ，乳汁／血漿中濃度比は 0.63～1.5 であった［報告書番号 CC-4047-DMPK-038］。

サルに対し，[^{14}C]-ポマリドミドを経口（10 mg/kg）及び静脈内投与（1 mg/kg）した。投与後 10 時間以内に採取した試料から算出した血液／血漿中濃度比は 0.89～1.11 であり，放射性同位体（ポマリドミド又は代謝物に由来する）が血球に移行することが示唆された［報告書番号 CC-4047-DMPK-009］。

2.6.4.1.4 代謝

ラット［報告書番号 CC-4047-DMPK-007］及びサル［報告書番号 CC-4047-DMPK-010］を用い，[^{14}C]-ポマリドミド経口（10 mg/kg）及び静脈内（1 mg/kg）単回投与後の血漿，尿，胆汁及び糞中代謝物を解析した。ラット及びサルに対する経口投与後の血漿中放射活性は，約 80%以上が未変化体に起因するものであった。雄ラットで検出された水酸化体を除き，血漿中での各代謝物の割合はいずれも未変化体の 10%未満であった。ラットでの経口投与後の吸収性は低く，糞中には未吸収の未変化体が多く検出された。また，サルでの糞中未変化体の排泄率は投与量の 5%未満であった。一方，ラット及びサルの尿中に排泄された放射活性の大部分は代謝物に起因するものであり，尿中に未変化体はほとんど認められなかった。ラット及びサルでのポマリドミド主要代謝経路は，フタルイミド環の水酸化，水酸化体のグルクロン酸抱合化並びにグルタルイミド環及びフタルイミド環の加水分解であった。いずれの動物種でも，ポマリドミドの代謝プロファイルに，投与経路による違いは認められなかった。

健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg を経口単回投与したところ，血漿中放射活性の約 70%が未変化体であった。また，エナンチオマーの AUC_t 比（S 体/R 体比）は平均で 1.0 であった［報告書番号 CC-4047-CP-004］。ヒトでの代謝経路はラット及びサルと同様であった。また，代謝物の割合は，総放射活性の 10%未満であり，かつ未変化体の 10%未満であった［報告書番号 CC-4047-CP-004］。ラット，サル及びヒトに対する *in vivo* 代謝分析の結果から，ヒトに特有な代謝物はないと考えられる［報告書番号 CC-4047-DMPK-042］。

ウサギ及びヒト凍結肝細胞を用い，ポマリドミドの代謝安定性及び代謝プロファイルを検討した［報告書番号 CC-4047-DMPK-004］。肝細胞非存在下での[^{14}C]-ポマリドミド処理で，グルタルイミド環及びフタルイミド環の非酵素的加水分解による多数の分解物が生成された。また加水分解物のいくつかは，肝細胞存在下で生成量が増加した。したがって，これらの加水分解は酵素的及び非酵素的に行われると考えられた。ポマリドミドの代謝の程度は，ヒト肝細胞で低く，ウサギ肝細胞では高かった。ヒト及びウサギ肝細胞での *in vitro* 試験で検出された代謝物は，フタルイミド環の水酸化体と水酸化体のグルクロン酸抱合体であった。

ポマリドミドの代謝に関与する CYP 分子種を同定するため，ヒト CYP 分子種（CYP1A2, CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 及び CYP3A5）発現系を用いた *in vitro* 試験を実施した［報告書番号 CC-4047-DMPK-022］。ポマリドミドの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP1A2 及び CYP3A4 であり，この他に CYP2C19 及び CYP2D6 も関与しうると考えられた。

2.6.4.1.5 排泄

ラット［報告書番号 CC-4047-DMPK-007］及びサル［報告書番号 CC-4047-DMPK-009］に対し[^{14}C]-ポマリドミドを経口（10 mg/kg）及び静脈内（1 mg/kg）単回投与し，尿，糞及び胆汁中への排泄を検討した。ラット及びサルでは，経口及び静脈内投与後の排泄は速やかであり，投与後 168 時間での回収率は 90%以上であった。ラットでの経口及び静脈内投与後の主要排泄経路は，それぞれ糞及び尿中であった。ただし，ラットでの経口投与による吸収性は低く，経口投与後の糞中に認められた放射活性は未吸収体によるものと考えられる。実際，胆管カニューレ施術ラットに[^{14}C]-ポマリドミドを経口投与し，尿，糞及び胆汁中への排泄を解析した結果，経口投与した際の

吸収性は約 28%程度であった。サルでの経口及び静脈内投与後の主要排泄経路は尿中である。また，投与した放射活性の約 72%が尿から検出されたことから，少なくとも 72%が経口投与後に吸収されたと考えられる。以上の結果から，ラット及びサルでの主要排泄経路は尿中であり，その大部分は代謝物であると考えられた。

健康成人男性［報告書番号 CC-4047-CP-004］に[^{14}C]-ポマリドミドを経口単回投与した際の排泄プロファイルは，サルと同様であり，投与した放射活性の 72%が尿で検出された。また，尿中に検出された未変化体の割合は 3%未満であった。

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

ヒトでの吸収，代謝及び排泄試験の結果から，投与したポマリドミドの大半が代謝物として排泄されることが明らかとなった（未変化体としての排泄は 10%程度）。これら代謝物のうち，約 43%が CYP による加水分解で生成され，約 25%が CYP が関与しない加水分解によって生成される。少なくともヒトでは，複数の CYP 分子種（CYP1A2，CYP3A4，CYP2C19 及び CYP2D6）が加水分解に関与している［報告書番号 CC-4047-DMPK-022］。したがって，臨床で各 CYP 分子種に対する阻害薬とポマリドミドを併用しても，ポマリドミドの薬物動態が大きく影響を受ける可能性はないと考えられる。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でポマリドミドは，30 µmol/L までの濃度で各 CYP 分子種（CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4/5）の活性を阻害しなかった［報告書番号 CC-4047-DMPK-024］。また，ヒト肝細胞を用いてポマリドミド処理（0.3～3 µmol/L での 3 日間）による各 CYP 分子種（CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4/5）の酵素誘導を検討したが，いずれの分子種でも酵素誘導は認められなかった［報告書番号 CC-4047-DMPK-023］。したがって，CYP 基質との併用でポマリドミドが，臨床で酵素阻害又は誘導効果による薬物間相互作用を発現する可能性は低いと考えられる。

in vitro でポマリドミドは，P-gp，乳がん耐性タンパク（Breast cancer resistance protein，BCRP），有機アニオントランスポータータンパク（Organic anion transporting polypeptide，OATP）1B1，OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター（Organic cation transporter，OCT）2 を阻害しなかった。有機アニオントランスポーター（Organic anion transporter，OAT）1 及び 3 に対する阻害が認められたが，軽度（20 µmol/L で 30%阻害）であった［報告書番号 CC-4047-DMPK-037；報告書番号 CC-4047-DMPK-043］。したがって，これらトランスポーターの基質との併用でポマリドミドが臨床用量（MM 患者での 5 mg 投与で C_{max} は約 50 ng/mL，報告書番号 CDC-407-00-001）で薬物間相互作用を発現する可能性はないと考えられる。

in vitro でポマリドミドは，P-gp の基質となりうる可能性が示唆されたが［報告書番号 CC-4047-DMPK-037］，少なくともヒトでは，投与量の 70%が吸収されている［報告書番号 CC-4047-CP-004］。したがって，ポマリドミドの消化管吸収が P-gp によって大きく制限されることはなく，ポマリドミドと P-gp 阻害薬との併用で P-gp 阻害による薬物相互作用発現の可能性は低いと考えられた。

2.6.4.1.7 その他の薬物動態試験

in vitro 試験でエナンチオマーの異性化を評価したところ，リン酸緩衝液（Phosphate buffered saline，PBS）中での緩慢な分解（$t_{1/2}$=約 24 時間）及び異性化が認められた。またサル及びヒト血漿中では，PBS 中よりも速い速度での分解（$t_{1/2}$=約 3～4 時間）及び異性化（4 時間で約 1：1）が認められた。ポマリドミドの分解及び異性化は，酵素的及び非酵素的に行われると考えられた［報告書番号CC-4047-DMPK-030］。異性化はサルを用いた *in vivo* 試験［報告書番号CC-4047-DMPK-021］でも確認されており，各エナンチオマーの PBS 並びにサル及びヒト血漿中での分解及び異性化の *in vitro* 試験結果と差は認められなかった。

表 2.6.4-1　ポマリドミドの薬物動態試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	GLP適否	報告書番号
吸収				
単回投与：血漿中薬物動態，絶対的バイオアベイラビリティ	SD ラット	経口 静脈内	適	1398/72-D1140
	カニクイザル	経口 静脈内	適	1398/73-D1140
単回投与：血漿中薬物動態，絶対的バイオアベイラビリティ（R 体及び S 体）	カニクイザル	経口 静脈内	適	CC-4047-DMPK-021
反復投与：6 ヵ月間投与（TK 試験）	SD ラット	経口	適	CC-4047-TOX-013
反復投与：9 ヵ月間投与（TK 試験）	カニクイザル	経口	適	CC-4047-TOX-006
反復投与：28 日間投与（TK 試験）	カニクイザル	経口	適	1398/117-D6154
分布				
組織内放射活性	Long-Evans ラット	経口	否	CC-4047-DMPK-005
血漿タンパク結合	マウス，ラット，ウサギ，サル，ヒト血漿	*in vitro*	否	CC-4047-DMPK-015
胎盤透過性試験	ニュージーランド白色ウサギ	経口	適	CC-4047-TOX-007
乳汁移行性試験	SD ラット	経口	否	CC-4047-DMPK-038
血球移行性試験	カニクイザル	経口 静脈内	適	CC-4047-DMPK-009
中枢移行性試験	CD-IGS ラット CD-1 マウス	経口	否	AP1505/AP1506
代謝				
in vivo 代謝	SD ラット	経口 静脈内	適	CC-4047-DMPK-007
	カニクイザル	経口 静脈内	適	CC-4047-DMPK-010
in vivo 代謝：血漿中代謝物の種差	ヒト，SD ラット，カニクイザル	経口	否	CC-4047-DMPK-042
in vitro 代謝	ウサギ及びヒト肝細胞	*in vitro*	否	CC-4047-DMPK-004
代謝に関与する CYP 分子種の同定	ヒト CYP 発現系	*in vitro*	否	CC-4047-DMPK-022
排泄				
尿・糞・胆汁中排泄	SD ラット	経口 静脈内	適	CC-4047-DMPK-007
	カニクイザル	経口 静脈内	適	CC-4047-DMPK-009
薬物相互作用				
CYP 分子種の阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	適	CC-4047-DMPK-024
CYP 分子種の誘導	ヒト肝細胞	*in vitro*	適	CC-4047-DMPK-023
P-gp の基質／阻害	MDCK 細胞	*in vitro*	否	CC-4047-DMPK-037
BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3 の阻害	LLC-PK1 細胞, S2 細胞, HEK293 細胞	*in vitro*	否	CC-4047-DMPK-043
その他				
in vitro 試験での異性化	カニクイザル及びヒト血漿	*in vitro*	否	CC-4047-DMPK-030

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），CYP：Cytochrome P450（チトクローム P450），SD ラット： Sprague-Dawley rat（Sprague-Dawley ラット），MDCK： Human embryonic kidney（イヌ腎臓尿細管上皮細胞），LLC-PK1：Pig kidney epithelial cells（ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞），HEK：Human embryonic kidney（ヒト胎児腎臓細胞），S2：S2 segment derived from transgenic mice（マウス由来近位尿細管細胞）

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 非標識化合物

2.6.4.2.1.1 ポマリドミド及び各エナンチオマー

［報告書番号 1398/78-D0142，添付資料 4.2.2.1.1，評価資料］
［報告書番号 1398/80-D0142，添付資料 4.2.2.1.2，評価資料］
［報告書番号 CC-4047-DMPK-001，添付資料 4.2.2.1.3，評価資料］
［報告書番号 CC-4047-DMPK-013，添付資料 4.2.2.1.4，評価資料］
［報告書番号 CC-4047-DMPK-018，添付資料 4.2.2.1.5，評価資料］
［報告書番号 CC-4047-DMPK-027，添付資料 4.2.2.1.6，評価資料］
［報告書番号 CC-4047-DMPK-032，添付資料 4.2.2.1.7，評価資料］
［報告書番号 CC-4047-DMPK-040，添付資料 4.2.2.1.8，評価資料］

マウス，ラット，ウサギ及びサルでの，血漿中ポマリドミド及びそのエナンチオマーの測定系を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（Liquid chromatography/tandem mass spectrometry, LC/MS/MS）法を用いて確立した。

マウス，ラット及びサルに対する血漿中濃度定量［報告書番号 CC-4047-DMPK-040, 1398/78-D0142 及び 1398/80-D0142］では，血漿試料の前処理として，各血漿に内部標準物質を添加後，固相抽出を行った。また，ラット，ウサギ及びサルに対する血漿中濃度定量［報告書番号 CC-4047-DMPK-001，CC-4047-DMPK-013，CC-4047-DMPK-018，CC-4047-DMPK-027，CC-4047-DMPK-032］では，各血漿に内部標準物質を添加後，t-メチルブチルエーテルによる液-液抽出を行った。各定量法の概略を表 2.6.4-2 に，詳細を 2.6.5.2 項に示した。いずれの測定法も，直線性，感度，回収率，精度，真度，安定性及び希釈の精度は許容基準を満たし，これらの定量法がポマリドミド及びそのエナンチオマーに特異的であることを確認した。

[redacted] で確立したラット及びサルに対する血漿中ポマリドミド濃度定量［報告書番号 1398/80-D0142 及び 1398/78-D0142，定量範囲：50～5000 ng/mL］では，抗凝固剤としてヘパリンを使用していたが，血漿中ポマリドミドの室温安定性が 1 時間であったため，以降に確立した定量法では抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩（Ethylenediamine-N,N,N’,N’-tetraacetic acid, tripotassium salt，K_3EDTA）を使用，さらに血漿を Sorenson 緩衝液（pH 1.5）で 2 倍希釈することにより，室温安定性を 25 時間まで担保した。

[redacted] で確立したラット及びサルに対する血漿中ポマリドミド濃度定量［報告書番号 CC-4047-DMPK-013 及び CC-4047-DMPK-001，定量範囲：0.5～500 ng/mL］では，毒性試験の長期投与試験で予想される濃度を考慮し，検量線を適切な定量範囲（ラット：10～2000 ng/mL，サル：1～500 ng/mL）に変更，内部標準物質に安定同位体を用いた再バリデーションを行った。また，マウス［報告書番号 CC-4047-DMPK-040，定量範囲：2～400 ng/ml］及びウサギに対する血漿中ポマリドミド濃度定量法［報告書番号 CC-4047-DMPK-027，定量範囲：0.5～500 ng/ml］も確立した。[redacted] では，ポマリドミドのエナンチオマーである S 体（CC-5083）及び R 体（CC-6016）のラット血漿中濃度定量法［報告書番号 CC-4047-DMPK-032，定量範囲：5～1000 ng/mL］及びサル血漿中濃度定量法［報告書番号 CC-4047-DMPK-018，定量範囲：1～200 ng/mL］を確立，さらにラットの 6 ヵ月及びサルの 9 ヵ月毒性試験と同時に実施した TK 試験では，検体

の再分析（inccured sample reanalysis，ISR）を実施した［報告書番号 CC-4047-TOX-013 及び CC-4047-TOX-006］。ISR を実施した試料の血漿中濃度測定結果は，すべてオリジナルの測定値の±20%範囲内であり，ラット及びサル血漿中濃度定量法の正確性及び再現性が確認された［報告書番号 CC-4047-DMPK-013 及び CC-4047-DMPK-001］。なお，マウス血漿中ポマリドミドの安定性は-20°C で 106 日，-70°C で 305 日であり［報告書番号 CC-4047-DMPK-040］，ラット及びウサギでは-20°C 及び-70°C でそれぞれ 187 日間及び 94 日間，サルでは-20°C 及び-80°C で 156 日間であった［報告書番号 CC-4047-DMPK-013，CC-4047-DMPK-027 及び CC-4047-DMPK-001］。また，血漿中エナンチオマーの安定性は，-20°C でラット及びサルでそれぞれ 29 及び 126 日，-70°C でそれぞれ 203 及び 126 日間であった［報告書番号 CC-4047-DMPK-032 及び CC-4047-DMPK-018］。

表 2.6.4-2 非臨床試験で使用した定量法の一覧

バリデーション No.	試験実施施設	動物種	測定対象物質	定量範囲（ng/mL）	使用した試験
1398/78-D0142	[redacted]	サル*	ポマリドミド	50～5000	1398/73, 1398/116, 1398/117, 1398/126
1398/80-D0142	[redacted]	ラット*	ポマリドミド	50～5000	1398/72, 1398/114, 1398/115
CC-4047-DMPK-001	[redacted]	サル†	ポマリドミド	0.5～500 1～500	CC-4047-TOX-002 CC-4047-TOX-006
CC-4047-DMPK-013	[redacted]	ラット†	ポマリドミド	0.5～500 10～2000	CC-4047-TOX-001 CC-4047-TOX-013 CC-4047-TOX-020 CC-4047-TOX-021
CC-4047-DMPK-018	[redacted]	サル†	S 体及び R 体	1～200	CC-4047-TOX-006 CC-4047-DMPK-021
CC-4047-DMPK-027	[redacted]	ウサギ†	ポマリドミド	0.5～500	CC-4047-TOX-007
CC-4047-DMPK-032	[redacted]	ラット†	S 体及び R 体	5～1000	CC-4047-TOX-013
CC-4047-DMPK-040	[redacted]	マウス†	ポマリドミド	2～400	CC-4047-TOX-1167

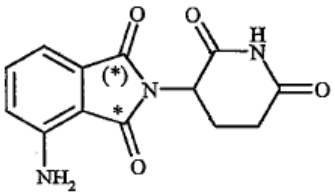
*：抗凝固剤としてヘパリンを使用
†：抗凝固剤として K3EDTA を使用し，Sorenson 緩衝液（pH 1.5）で 1：1 に希釈。
[redacted]

2.6.4.2.2 標識化合物

2.6.4.2.2.1 放射性同位元素[^{14}C]標識ポマリドミド（[^{14}C]-ポマリドミド）

非臨床薬物動態試験で使用した放射性同位元素標識化合物（[^{14}C]-ポマリドミド）の構造及び標識位置を図 2.6.4-1 に示す。Batch No. [redacted]（比放射活性：[redacted] μCi/mg，放射化学的純度：[redacted]%，化学的純度：[redacted]%）は [redacted] にて合成した。また，Batch No. [redacted]（比放射活性：[redacted] μCi/mg，放射化学的純度及び化学的純度：いずれも [redacted]%）は [redacted] にて合成した。Batch No. [redacted] は報告書番号 CC-4047-DMPK-022 で，Batch No. [redacted] は報告書番号 CC-4047-DMPK-004, CC-4047-DMPK-005, CC-4047-DMPK-007, CC-4047-DMPK-009, CC-4047-DMPK-010 及び CC-4047-DMPK-015 で使用した。

図 2.6.4-1　[^{14}C]-ポマリドミドの構造式



*：標識位置

2.6.4.2.2.2　測定法

各試験での試料中放射活性は，液体シンチレーションカウンター（Liquid Scintilation Spectrometer, Model LS6000 又は LS6500 liquid scintillation counter：Beckman Instruments, Inc.，Packard Liquid Scintillation Analyzer Tri-Carb 2900TR）で測定した。試料中のクエンチングは，外部標準法により自動補正した。代謝物の同定には，ラジオ液体クロマトグラフィー（β-RAM Model 3 Radio-HPLC Detector）を用いた。また，組織内の放射活性は，定量的全身オートラジオグラフィー（Quantitative whole body autoradiography, QWBA；Typhoon9410 image acquisition system：GE/Molecular Dynamics）で定量した。定量限界は 0.418 µg equiv/g であった。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与試験

2.6.4.3.1.1　ラットでの成績

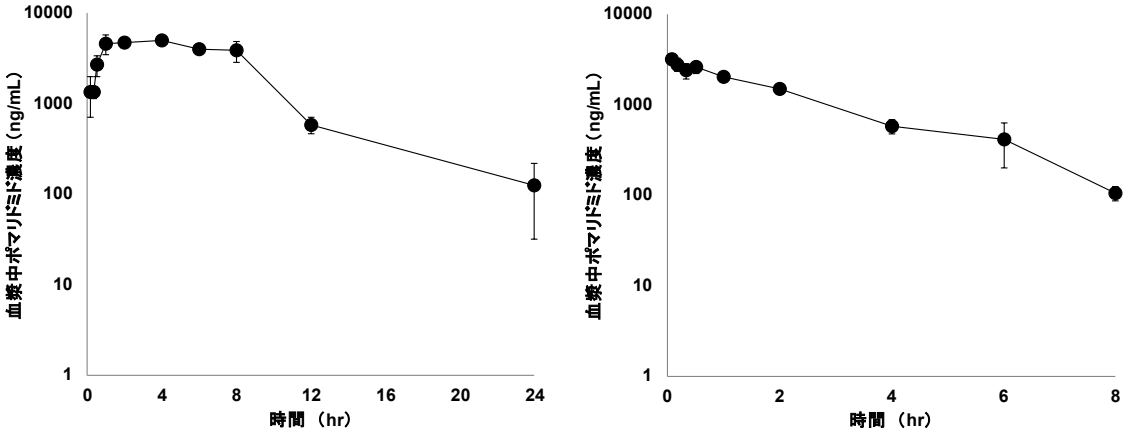
［報告書番号 1398/72-D1140，添付資料 4.2.2.2.1，評価資料］

ラットに対するポマリドミド経口及び静脈内投与による血漿中薬物動態を解析した。

Sprague-Dawley（SD）ラット（雄 3 匹／時点）を一晩絶食し，ポマリドミド 100 mg/kg を経口，又は 2.5 mg/kg を静脈内単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。経口投与では，ポマリドミドを 1 w/v%カルボキシメチルセルロース（Carboxymethylcellulose, CMC）水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とした。静脈内投与では，ポマリドミドをポリエチレングリコール（Polyethylene glycol，PEG）400／イントラリピッド 20%（1：4，v/v）混合液に溶解し，投与容量は 2 mL/kg とした。投与前，投与 5（静脈内投与のみ），10，20 及び 30 分並びに 1，2，4，6，8，12，24 及び 48 時間後にハロタン麻酔下で採血した。

経口及び静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4-2 に，その薬物動態（Pharmacokinetics，PK）パラメータを表 2.6.4-3 に示す。経口投与後の C_{max} は，投与 4 時間後に 4896.7 ng/mL となり，$t_{1/2}$ は 5.5 時間であった。静脈内投与後の C_{max} は，初回採血時点である 5 分後で 3185.7 ng/mL となった。CL は 285.5 mL/h/kg と低く（肝血流量の 1/10 未満），Vd は 2564.2 mL/kg であった（体液量の約 4 倍）。なお，100 mg/kg 経口投与時の F は 13%と低かった。

図 2.6.4-2　雄ラットでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 2.5 mg/kg 静脈内投与後の血漿中濃度推移（A：経口投与，B：静脈内投与，3 匹の平均値±標準偏差）



（A）経口投与　　（B）静脈内投与

［報告書番号 1398/72-D1140　Appendix Table 1 及び Table 2 より作図］

表 2.6.4-3　雄ラットでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 2.5 mg/kg 静脈内投与後の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	F (%)
経口	100	4896.7	4.0	45127.6	5.5	N/A	N/A	13.0
静脈内	2.5	3185.7	0.083*	8703.4	6.2	285.5	2564.2	N/A

C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_t：時間 0 から t（最後の測定時間）までの血漿中濃度曲線下面積，$t_{1/2}$：消失半減期，CL：全身クリアランス，Vd：みかけの分布容積，　F：絶対的バイオアベイラビリティ，N/A：該当せず，*：初回測定時点

［報告書番号 1398/72-D1140　Table 5 を引用］

2.6.4.3.1.2　カニクイザルでの成績

［報告書番号 1398/73-D1140，添付資料 4.2.2.2.2，評価資料］

［報告書番号 CC-4047-DMPK-021，添付資料 4.2.2.2.3，評価資料］

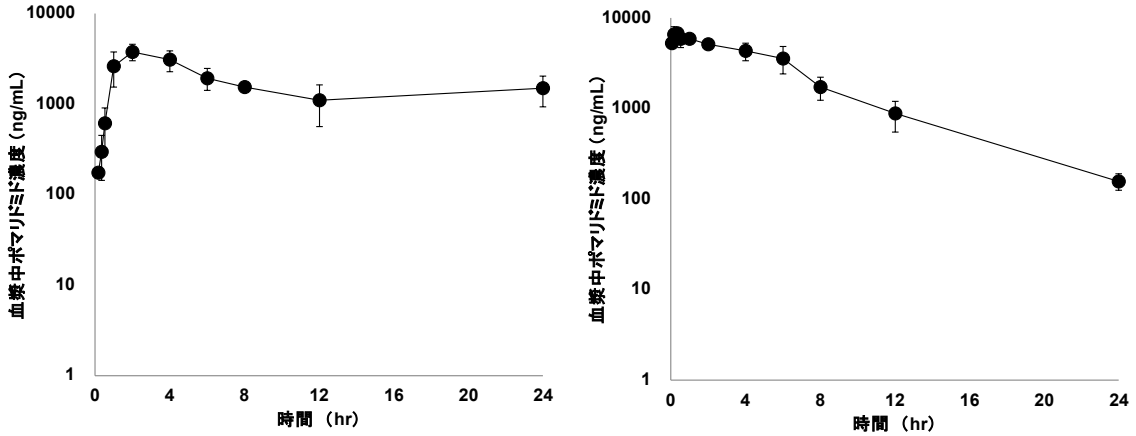
サルに対し，ポマリドミドを経口及び静脈内投与し，ポマリドミド又はエナンチオマーの血漿中動態を解析した。

カニクイザル（雄 4 匹／群，15～20 ヵ月齢）にポマリドミド 100 mg/kg を経口単回投与し，休薬後に 10 mg/kg を静脈内単回投与した［報告書番号 1398/73-D1140］。経口投与では，ポマリドミドを 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とした。静脈内投与では，ポマリドミドを PEG 400／イントラリピッド 20%（1：4，v/v）混合液に溶解し，投与容量は 2 mL/kg とした。

投与前，投与 5（静脈内投与のみ），10，20 及び 30 分並びに 1，2，4，6，8，12，24 及び 48 時間後で採血した。

経口及び静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4-3 に，PK パラメータを表 2.6.4-4 に示す。経口投与後の血漿中濃度は，投与 2 時間後に C_{max} 3714.2 ng/mL となり，$t_{1/2}$ は 25 時間であった。また，静脈内投与後の C_{max} は，0.333 時間後の 6930.6 ng/mL であった。CL は 239.5 mL/h/kg と低く（肝血流量の 1/10），Vd は 2283.3 mL/kg であった（体液量の約 3 倍）。なお，100 mg/kg 経口投与時の F は 15%と低かった。

図 2.6.4-3　雄サルでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 10 mg/kg 静脈内投与後の血漿中濃度推移（A：経口投与，B：静脈内投与，3 匹の平均値±標準偏差）



（A）経口投与　　（B）静脈内投与

［報告書番号 1398/73-D1140　Appendix 1　Table 1 及び Table 2 より作図］

表 2.6.4-4　雄サルでのポマリドミド 100 mg/kg 経口及び 10 mg/kg 静脈内投与後の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)	F (%)
経口	100	3714.2	2.0	63110.4	25.0	N/A	N/A	15.0
静脈内	10	6930.6	0.333*	42083.7	6.7	239.5	2283.3	N/A

値は 4 匹の平均値，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，AUC_t：時間 0 から t（最後の測定時間）までの血漿中濃度曲線下面積，$t_{1/2}$：消失半減期，CL：全身クリアランス，Vd：みかけの分布容積，　F：絶対的バイオアベイラビリティ，N/A：該当せず，*：初回測定時点

［報告書番号 1398/73-D1140　Table 2 を引用］

また，カニクイザル（雄 3 匹／群）にポマリドミド 1 mg/kg，S 体 0.5 mg/kg 又は R 体 0.5 mg/kg を静脈内単回投与した［報告書番号 CC-4047-DMPK-021］。各化合物は，ジメチルアセトアミド／PEG 400／生理食塩液（5：45：50，v：v：v）混合液に溶解し，投与容量は 2 mL/kg とした。約 2 週間の休薬後，ポマリドミド 2 mg/kg，S 体 1 mg/kg 又は R 体 1 mg/kg を一晩絶食した後に経口単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。各化合物はいずれも 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 2 mL/kg とした。

投与前，投与 5（静脈内投与のみ），15 及び 30 分並びに 1，2，3（経口投与のみ），4，6，8，12，24 及び 48 時間後で採血，LC/MS/MS 法で血漿中の S 体及び R 体濃度を測定した。また，血漿中ポマリドミド濃度は，S 体と R 体の算出値から計算した。

経口及び静脈内投与後の PK パラメータをそれぞれ表 2.6.4-5 及び表 2.6.4-6 に示す。各エナンチオマーは，経口及び静脈内投与後に生体内異性化を起こす。S 体から R 体への異性化率は，AUC_{inf} 比で経口及び静脈内投与それぞれで 26%及び 32%，R 体から S 体への異性化率は AUC_{inf} 比でともに 18%であった。なお，ポマリドミド，S 体及び R 体の CL は，それぞれ 211，457 及び 203 mL/h/kg と低かった（肝血流量の 1/6 未満）。また，定常状態の分布容積はそれぞれ 826，1140 及び 769 mL/kg であった（体液量の 2 倍未満）。

表 2.6.4-5　雄サルでのポマリドミド又はエナンチオマー経口投与後の PK パラメータ

投与化合物（投与量）	化合物	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	t½（h）	AUC_t（ng•h/mL）	AUC_{inf}（ng•h/mL）	F（%）	% of total AUC_{inf}
ポマリドミド（2 mg/kg）	S 体+R 体	1060	3.0	5.0	9340	9350	116	NA
	S 体	439	3.0	8.0	3060	3740	-	39
	R 体	631	3.0	5.5	5720	5730	-	61
	S 体/R 体 AUC_{inf}比	-	-	-	-	0.661	-	-
S 体（1 mg/kg）	S 体	910	1.0	3.5	2980	3000	130	74
	R 体	132	3.0	4.1	990	1030	-	26
	S 体/R 体 AUC_{inf}比	-	-	-	-	3.30	-	-
R 体（1 mg/kg）	S 体	97.9	3.0	4.4	869	898	111	18
	R 体	780	2.0	3.9	4070	4120	-	82
	S 体/R 体 AUC_{inf}比	-	-	-	-	0.215	-	-

値は 3 匹の平均値，C_{max}：最高血漿中濃度，t_{max}：最高血漿中濃度到達時間，$t_{1/2}$：消失半減期，AUC_t：時間 0 から t（最後の測定時間）までの血漿中濃度曲線下面積，AUC_{inf}：時間 0 から無限時間まで外挿した AUC，F：絶対的バイオアベイラビリティ，N/A：該当せず，-：算出せず
S 体／R 体 AUC_{inf}比＝S 体の AUC_{inf}／R 体の AUC_{inf}
F（%）＝［経口投与後の AUC_{inf}（S 体＋R 体）／経口投与の投与量］／［静脈内投与後の AUC_{inf}（S 体＋R 体）／静脈内投与の投与量］×100%

［報告書番号 CC-4047-DMPK-021　Table 3 より引用］

表 2.6.4-6　雄サルでのポマリドミド又はエナンチオマー静脈内投与後の PK パラメータ

投与化合物（投与量）	化合物	C_0（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）	AUC_t（ng•h/mL）	AUC_{inf}（ng•h/mL）	CL（mL/h/kg）	Vss（mL/kg）	% of total AUC_{inf}
ポマリドミド（1 mg/kg）	S 体+R 体	1640	4.1	5470	5490	211	826	N/A
	S 体	743	4.9	1900	1920	N/A	N/A	37
	R 体	896	3.5	3270	3290	N/A	N/A	63
	S 体/R 体 AUC_{inf}比	-	-	-	0.587	-	-	-
S 体（0.5 mg/kg）	S 体	698	4.1	1210	1230	457	1140	68
	R 体	25.4	3.8	556	576	N/A	N/A	32
	S 体/R 体 AUC_{inf}比	-	-	-	2.14	-	-	-
R 体（0.5 mg/kg）	S 体	15.3	3.3	541	553	N/A	N/A	18
	R 体	703	3.8	2450	2470	203	769	82
	S 体/R 体 AUC_{inf}比	-	-	-	0.221	-	-	-

値は 3 匹の平均値，C_0：投与 5 分後の血漿中濃度，$t_{1/2}$：消失半減期，AUC_t：時間 0 から t（最後の測定時間）までの血漿中濃度曲線下面積，AUC_{inf}：時間 0 から無限時間まで外挿した AUC，CL：全身クリアランス，V_{ss}：定常状態の分布容積，　N/A：該当せず，-：算出せず
S 体／R 体 AUC_{inf}比＝S 体の AUC_{inf}／R 体の AUC_{inf}

［報告書番号 CC-4047-DMPK-021　Table 2 より引用］

2.6.4.3.2　反復投与試験

2.6.4.3.2.1　ラットでの 6 ヶ月間経口投与試験（TK 試験）

［報告書番号 CC-4047-TOX-013，添付資料 4.2.3.2.5，評価資料］

ラットを用いたポマリドミド 6 ヵ月間経口反復投与毒性試験で TK 試験を実施した。

SD ラット（雌雄各 3 匹／時点，約 8 週齢）にポマリドミド 50，250 及び 1000 mg/kg を 1 日 1 回で 6 ヵ月間経口投与した。ポマリドミドは，1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 10 mL/kg とした。投与 1, 92 及び 180 日目の投与前, 及び投与 0.5, 2, 4, 8 及び 24 時間後に採血し, LC/MS/MS 法を用い，投与 1 及び 180 日目では血漿中ポマリドミド濃度を，投与 92 日目では血漿中エナンチオマー濃度を測定した。

経口反復投与時の PK パラメータを表 2.6.4-7 に示す。C_{max} 及び AUC_t では用量に比例した増加が認められなかった。曝露量は雄より雌で 1.4～2.7 倍高かった。また，雄では反復投与による蓄積性が認められなかったが，雌では若干蓄積性が認められた（ただし，AUC_t の上昇率で 2 倍未満であった）。なお，AUCt の S 体/R 体比は 0.43～0.57 であった。

表 2.6.4-7　雌雄ラットでのポマリドミド 1 日 1 回 6 ヵ月間経口反復投与時の PK パラメータ

化合物	投与量 (mg/kg/day)	雄 50	雄 250	雄 1000	雌 50	雌 250	雌 1000
			1 日目				
ポマリドミド	C_{max} (ng/mL)	1457	2045	2887	2043	2949	4078
	AUC_t (ng•h/mL)	21710	30770	38490	30260	47440	63050
			92 日目				
S 体	C_{max} (ng/mL)	472.6	691.7	1120	990.7	1534	1913
	AUC_t (ng•h/mL)	6172	7822	11410	10870	20800	25280
R 体	C_{max} (ng/mL)	850.9	1487	2049	1660	2679	3427
	AUC_t (ng•h/mL)	13100	18070	25160	19850	36770	44670
S 体+R 体	C_{max} (ng/mL)	1324	2178	3169	2651	4213	5340
	AUC_t (ng•h/mL)	19270	25890	36570	30730	57570	69950
			180 日目				
ポマリドミド	C_{max} (ng/mL)	1566	2277	3813	3377	4322	6776
	AUC_t (ng•h/mL)	21440	31120	42530	40420	70170	98010
	Rc	0.99	1.01	1.10	1.34	1.48	1.55

C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_t：時間 0 から t（最後の測定時間）までの血漿中濃度曲線下面積
Rc＝180 日目の AUC_t／1 日目の AUC_t

［報告書番号 CC-4047-TOX-013 Appendix C　Table 27 を改編］

2.6.4.3.2.2　カニクイザルでの成績

2.6.4.3.2.2.1　9 ヵ月間経口投与試験（TK 試験）

［報告書番号 CC-4047-TOX-006，添付資料 4.2.3.2.10，評価資料］

サルを用いた 9 ヵ月間経口反復投与毒性試験で TK 試験を実施した。

カニクイザル（雌雄各 6～7 匹／群，雄：2.4～3.9 年齢，雌：2.6～4.0 年齢）にポマリドミド 0.05, 0.1 及び 1.0 mg/kg を 1 日 1 回で 9 ヵ月間経口投与した。ポマリドミドは 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とした。投与 1，28，138（1.0 mg/kg のみ），194 及び 272 日目の投与前

及び投与 0.5，2，4，8 及び 24 時間後で採血し，LC/MS/MS 法を用いて投与 1，138，194 及び 272 日目の血漿中ポマリドミド濃度を，投与 28 日目の血漿中エナンチオマー濃度を測定した。

経口反復投与時の PK パラメータを表 2.6.4-8 に示す。曝露量に性差は認められなかった。0.05 及び 0.1 mg/kg では，雌雄ともに反復投与による蓄積性は認められなかったが，1 mg/kg では雌雄ともに蓄積傾向が認められた。なお，AUC_t の S 体/R 体比は 0.73～1.07 であった。

表 2.6.4-8　雌雄サルでのポマリドミド 1 日 1 回 9 ヵ月間経口反復投与時の PK パラメータ

化合物	投与量 (mg/kg/day)	雄 0.05	雄 0.1	雄 1.0	雌 0.05	雌 0.1	雌 1.0
			1 日目				
ポマリドミド	C_{max} (ng/mL)	17.77	31.07	277.9	25.32	30.44	224.2
	AUC_t (ng•h/mL)	98.46	242.4	2892	215.1	173.2	2653
			28 日目				
S 体	C_{max} (ng/mL)	12.01	22.78	196.5	11.89	22.69	189.2
	AUC_t (ng•h/mL)	43.14	85.13	2165	65.85	75.11	1732
R 体	C_{max} (ng/mL)	12.31	21.44	158.8	12.80	22.18	161.2
	AUC_t (ng•h/mL)	58.82	103.8	2030	84.84	98.66	1936
S 体+R 体	C_{max} (ng/mL)	24.31	43.87	347.6	24.51	44.56	349.5
	AUC_t (ng•h/mL)	103.9	188.9	4194	152.0	173.8	3669
			272 日目				
ポマリドミド	C_{max} (ng/mL)	15.23	29.64	554.5	16.94	26.79	751.8
	AUC_t (ng•h/mL)	132.7	227.3	5640	169.9	211.4	6540
	Rc	1.34	0.89	2.19	0.81	1.16	2.12

値は 3～7 匹の平均値，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_t：時間 0 から t（最後の測定時間）までの血漿中濃度曲線下面積
Rc＝272 日目の AUC_t／1 日目の AUC_t

［報告書番号 CC-4047-TOX-006 Appendix C　Table 1 及び Table 2 を改編］

2.6.4.3.2.2.2　28 日間経口投与試験（TK 試験）

［報告書番号 1398/117-D6154，添付資料 4.2.3.2.7，評価資料］

サルを用いた 28 日間経口反復投与毒性試験で TK 試験を実施した。

カニクイザル（雌雄各 3 匹／時点）にポマリドミド 30，100 及び 300 mg/kg を 1 日 1 回で 18 日間経口投与した（当初，28 日間の投与を予定していたが，状態不良のため，投与 18 日目に投薬を中止した）。ポマリドミドは 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 4 mL/kg とした。投与 1 及び 14 日目の投与前及び投与 15 及び 30 分並びに 1，2，4，8 及び 16 時間後に採血し，LC/MS/MS 法を用いて血漿中ポマリドミド濃度を測定した。

経口反復投与時の PK パラメータを表 2.6.4-9 に示す。C_{max} 及び AUC_{16h} は用量に比例した増加が認められなかった。また，投与 1 日目に比較して 14 日目の方が高い値を示し，反復投与によるポマリドミドの蓄積性が示唆された（最大で約 5 倍の上昇）。

表 2.6.4-9　雌雄サルでのポマリドミド 1 日 1 回 28 日間経口反復投与時の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/day)	雄 30	雄 100	雄 300	雌 30	雌 100	雌 300
			1 日目			
C_{max} (ng/mL)	2038.4	2267.2	4406.3	3022.7	3052.4	3440.4
AUC_{16h} (ng•h/mL)	22783.6	26091.9*	47043.2	27510.7	38233.0	39570.5
			14 日目			
C_{max} (ng/mL)	4468.9	3763.0	11384.3	4943.5	8395.5	16275.0
AUC_{16h} (ng•h/mL)	48770.6	41821.7	143387.4	51857.6	96599.5	127654.8*

値は 3 匹の平均値（ただし、表中*は 2 匹の平均値）

［報告書番号 1398/117-D6154　Table R20～R25 より作表］

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

2.6.4.4.1.1　ラットでの成績

［報告書番号 CC-4047-DMPK-005，添付資料 4.2.2.3.1，評価資料］

[^{14}C]-ポマリドミドを用い，ラットに経口投与した際の組織内分布を QWBA で検討した。

Long-Evance 有色ラット（雄 1 匹／時点, 約 8 週齢）に[^{14}C]-ポマリドミド 100 mg/kg（200 µCi/kg）を経口単回投与した。[^{14}C]-ポマリドミドはエタノールに溶解し, エタノール乾固後に 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁した。投与容量は 10 mL/kg とした。

投与 0.5，1，3，6，8，12，24，48，72，96，120，144 及び 168 時間後に採血し，液体シンチレーションカウンターを用いて血漿中放射活性を測定した。投与した 13 匹のうち, 11 匹を QWBA に供した。投与 120 及び 144 時間後のカーカスは，投与 72，96 及び 168 時間後でのオートラジオグラムで放射活性が検出されなかったことから，QWBA による評価を行わなかった。QWBA での定量限界は 0.418 µg equiv/g であった。

各組織での PK パラメータを表 2.6.4-10 に示す。経口投与後，各組織に広範に分布する放射性同位体が検出された。また，血漿中放射活性よりも血液中放射活性がわずかに高い値を示したことから，血球移行性が示唆された。血液及び血漿を含むほとんどの組織中放射活性は，投与 3 時間後で最高濃度に達した後，12 時間後に定量限界未満となった。このことから，投与された放射性同位体は急速に組織に分布した後，速やかに消失し，特定の組織に蓄積することはないと考えられた。最も高い放射活性を示した組織は盲腸であり，次いで膀胱，小腸，胃及び腎臓で検出された。さらに，メラニン含有組織（有色皮膚及びブドウ膜）でも放射活性が検出されたが，これらの組織での放射活性は，投与 12 時間後には定量限界未満となったことから，メラニンへの結合性は弱いものと考えられた。脊髄（0.728 µg equiv/g）及び大脳（0.458 µg equiv/g）中放射活性の血液（1.696 µg equiv/g）中放射活性に対する濃度比は，投与 3 時間後でそれぞれ 0.43 及び 0.27 であった（各組織の放射活性は 2.6.5.4 項に記載）。

表 2.6.4-10　雄有色ラットでの[^{14}C]-ポマリドミド 100 mg/kg 経口単回投与後の PK パラメータ

組織	C_{max} (μCi/g)	t_{max} (h)	AUC_{last} (μCi•h/g)
血液（LSC）	0.179	3.0	1.95
心臓中血液	0.358	3.0	1.95
血漿（LSC）	0.144	3.0	1.52
胃	2.63	0.5	7.25
小腸	3.05	8.0	9.74
盲腸	41.7	6.0	112
腎皮質	1.19	3.0	5.83
腎髄質	1.15	3.0	5.96
胆汁	2.09	3.0	NA
膀胱	6.00	6.0	33.7
肝臓	0.546	3.0	3.48
小脳	0.123	3.0	0.123
脊髄	0.154	3.0	0.154
有色皮膚	0.444	3.0	3.40
眼球血管膜	0.685	3.0	6.36

LSC：液体シンチレーションカウンター, NA：算出できず

［報告書番号 CC-4047-DMPK-005　Table 2 及び Table 5 を改編］

2.6.4.4.2　血漿タンパク結合率

［報告書番号 CC-4047-DMPK-015，添付資料 4.2.2.3.2，評価資料］

ICR マウス，SD ラット，ニュージーランド白色ウサギ，カニクイザル及びヒト血漿（いずれも雌雄プール血漿）でのポマリドミドと血漿タンパクとの結合を限外濾過法で検討した。

アセトニトリルに溶解したポマリドミド溶液を各血漿に添加し，ポマリドミド濃度 30，100，300 及び 1000 ng/mL の血漿試料を調製した。すべての試料は，37°C で 15 分間反応後，限外濾過を行い，LC/MS/MS 法を用いて S 体及び R 体濃度を測定，タンパク結合率を算出した。

ヒト，サル，ラット，マウス及びウサギ血漿での S 体及び R 体のタンパク結合率をそれぞれ表 2.6.4-11 及び表 2.6.4-12 に示す。1000 ng/mL 以下での R 体のタンパク結合率は，ヒト，サル，ラット，マウス及びウサギでそれぞれ 15.8%，17.3%，40.2%，35.7%及び 31.2%であった。また，S 体のタンパク結合率はそれぞれ 42.2%，55.2%，16.8%，40.3%及び 37.8%であった。ヒト血漿で，1000 ng/mL 以下の濃度でのタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。また，ヒト及びサル血漿での S 体のタンパク結合率は R 体よりも高かった。

表 2.6.4-11　S 体の血漿タンパク結合率

種	血漿タンパク結合率（%，n=3）				
	30 ng/mL*	100 ng/mL*	300 ng/mL*	1000 ng/mL*	平均値
ヒト	43.94	41.09	40.11	43.65	42.20
サル	52.93	58.90	55.48	53.47	55.20
ラット	23.11	15.88	15.79	12.37	16.79
マウス	44.96	51.70	39.04	25.61	40.33
ウサギ	38.15	35.74	36.85	40.45	37.80

*：濃度はポマリドミド（ラセミ体）の濃度である。

［報告書番号 CC-4047-DMPK-015　Table2 より引用］

表 2.6.4-12　R 体の血漿タンパク結合率

種	血漿タンパク結合率（%，n=3）				
	30 ng/mL*	100 ng/mL*	300 ng/mL*	1000 ng/mL*	平均値
ヒト	11.96	12.60	13.95	24.85	15.84
サル	21.05	22.20	13.89	11.97	17.28
ラット	43.72	40.32	41.20	35.60	40.21
マウス	37.94	46.19	33.69	25.14	35.74
ウサギ	29.82	31.41	31.33	32.29	31.21

*：濃度はポマリドミド（ラセミ体）の濃度である。

［報告書番号 CC-4047-DMPK-015　Table 1 より引用］

2.6.4.4.3　胎盤透過性

［報告書番号 CC-4047-TOX-007，添付資料 4.2.3.5.2.2，評価資料］

妊娠ウサギを用い，生殖発生毒性試験（用量設定試験）実施の際に胎盤透過性を検討した。

ニュージーランド白色ウサギ（雌 3 匹／時点，5～7 ヵ月齢）に対し，ポマリドミド 5，10，100 及び 250 mg/kg を妊娠 7 日目から 20 日目まで 1 日 1 回で経口投与した。ポマリドミドは 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とした。妊娠 19 日目の投与前及び投与 0.5，1，2，4，6，10 及び 24 時間後に母動物から採血し，また妊娠 20 日目の投与 1.5～2 時間後に胎児から採血，LC/MS/MS 法を用いて血漿中ポマリドミド濃度を測定した。いずれの投与量でも，胎児血漿中でのポマリドミド濃度は，母動物血漿中でのポマリドミド C_{max} の 50±14%であったことから，ポマリドミドの胎盤透過性が示唆された。

2.6.4.4.4　乳汁移行性

［報告書番号 CC-4047-DMPK-038，添付資料 4.2.2.3.3，評価資料］

分娩後 14 日目の SD ラット（雌 4 匹／時点）を用い，ポマリドミド 10 mg/kg 経口単回投与後の乳汁移行性を検討した。ポマリドミドは 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とした。投与 1，4，8 及び 24 時間後に乳汁及び血液（心採血）を採取し，LC/MS/MS 法を用いて乳汁及び血漿中のポマリドミド濃度を測定した。乳汁及び血漿中ポマリドミド濃度を表 2.6.4-13 に示す。投与 1，4，8 及び 24 時間後の血漿中濃度は 1390，3880，2290 及び 113 ng/mL であった。また，乳汁中濃度はそれぞれ 1640，4820，3220 及び 70.3 ng/mL であった。乳汁／血漿中濃度比は 0.63 から 1.5 であることから，ラットではポマリドミドが乳汁に移行することが示唆された。

表 2.6.4-13　分娩後 14 日目のラットでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後の乳汁及び血漿中ポマリドミド濃度

時間 (h)	乳汁中濃度 (ng/mL)	血漿中濃度 (ng/mL)	乳汁中濃度／血漿中濃度比
1	1640	1390	1.2
4	4820	3880	1.3
8	3220	2990	1.5
24	70.3	113	0.63

値は 4 匹の平均値

［報告書番号 CC-4047-DMPK-038　Table 1 より引用］

2.6.4.4.5　血球移行性

［報告書番号 CC-4047-DMPK-009，添付資料 4.2.2.3.4，評価資料］

サルに対する，[^{14}C]-ポマリドミド経口及び静脈内投与後の尿及び糞中排泄を評価する試験（2.6.4.6 項）の一部として，*in vivo* での血球移行性を解析した。

カニクイザル（雄 3 匹／時点）を約 12 時間絶食，[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg（50 µCi/kg）を経口，又は 1 mg/kg（50 µCi/kg）を静脈内単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。経口投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とし，静脈内投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 5%ジメチルアセトアミド／95% PEG 400（v/v）混合液に溶解し，投与容量は 1 mL/kg とした。投与前並びに投与 0.033，0.117，0.25，0.5，1，2，4，6，10，24，48，72 及び 96 時間後に採血し，液体シンチレーションカウンターを用いて，血液及び血漿中放射活性を測定した。

経口及び静脈内投与ともに，投与後 10 時間以内に採取した試料から算出した血液／血漿中濃度比が 0.89～1.11 であり，血球移行性が示唆された。血液／血漿中濃度比は，経口投与 48 時間後に 2.15 まで，静脈内投与 24 時間後に 1.52 まで上昇したが，いずれも 72 時間後以降では血液及び血漿中に放射活性は認められなかった。

2.6.4.4.6　中枢移行性

［報告書番号 AP1505/AP1506，添付資料 4.2.2.3.5，評価資料］

マウス及びラットを用い，ポマリドミド経口投与後の中枢移行性を検討した。

CD-1 マウス（雄 4 匹／群）にポマリドミド 10 及び 50 mg/kg を経口単回投与，投与 2 時間後に血漿，脊髄及び脳を採取した（試験番号 AP1506）。ポマリドミドは，0.5 w/v% CMC／0.25% Tween80 水溶液で懸濁し，投与容量は 10 mL/kg とした。採取後の脳及び脊髄は，重量を測定，ホモジナイズするまで凍結保存した。各試料中のポマリドミド濃度は，LC/MS/MS 法を用い測定した。脊髄／血漿中濃度比は，いずれの投与量でも 0.34 であった。また，脳／血漿中濃度比は 10 及び 50 mg/kg 投与でそれぞれ 0.49 及び 0.46 であった。

CD-IGS ラット（雄 3 匹／群）に対し，ポマリドミド 50 mg/kg を経口単回投与，投与後の血液中及び脳内非結合型ポマリドミド濃度をマイクロダイアリシス法を用いて測定した（試験番号 AP1505）。ポマリドミドは，0.5 w/v% CMC／0.25% Tween80 水溶液で懸濁し，投与容量は 5 mL/kg とした。プローブを頸静脈及び線条体に挿入し試料を採取，採取は投与 10 時間後まで 25 分間隔

で実施した。また採取した試料中のポマリドミド濃度は，LC/MS/MS 法を用いて測定した。非結合型ポマリドミドの AUC_t の脳／血液比は 0.39±0.03 であり，少なくともげっ歯類では，ポマリドミドは中枢移行性を有することが明らかとなった。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *in vivo* 代謝

2.6.4.5.1.1 ラットでの成績

［報告書番号 CC-4047-DMPK-007，添付資料 4.2.2.4.1，評価資料］

ラットを用いた，[^{14}C]-ポマリドミド経口及び静脈内投与後の尿，胆汁及び糞中排泄を評価する試験（2.6.4.6 項）の一部として，血漿，尿，胆汁及び糞中の代謝物を分析した。

胆管カニューレ挿入施術又は未施術の SD ラットを用意し，試験に使用した（経口投与：雌雄各 3 匹／群，静脈内投与：雄 3 匹／群，8～11 週齢）。未施術ラットでは約 16 時間の絶食後，[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg（100 µCi/kg）を経口，又は 1 mg/kg（100 µCi/kg）を静脈内単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。胆管カニューレ挿入施術ラットに対しては絶食処置を行わず，経口及び静脈内投与した。経口投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 0.5% メチルセルロース水溶液で懸濁し，投与容量は 5 mL/kg とした。静脈内投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 5%ジメチルアセトアミド／95% PEG 400（v/v）混合液に溶解し，投与容量は 1 mL/kg とした。

経口投与では投与 0.5，2，6，12 及び 24 時間後，静脈内投与では投与 0.25，1，4，8，12 及び 24 時間後に採血し，採取した血液から血漿を回収，雌雄別々にプールし代謝物を分析した。尿，糞及び胆汁は，投与後 0～24 及び 24～48 時間で採取した試料を雌雄別々にプールし代謝物を分析した。代謝物の同定は，ラジオ高速液体クロマトグラフィー（High-performance liquid chromatography，HPLC）及び LC/MS/MS を用いて行った。血漿，尿，糞及び胆汁中に検出された主要代謝物の割合を表 2.6.4-14 及び表 2.6.4-15 に示す。

経口投与後の血漿中からは，いずれの時点でも，血漿中総放射活性の約 80%以上が未変化体に起因するものであり，他にポマリドミドの水酸化体（M16：ポマリドミド-7 位水酸化体及び M17：ポマリドミド-5 位水酸化体），M17 のグルクロン酸抱合体（M12 及び M13）及びポマリドミドの加水分解物（M10）が検出された。経口投与した未施術ラットの糞中からは，投与量の約 80%以上の未変化体が検出された。なお，未変化体の尿中排泄率は投与量の 2%未満であった。

経口又は静脈内投与後の尿，糞及び胆汁中から 20 種以上の代謝物が検出された。主な代謝物は 8 代謝物（M2，M6，M10，M11，M12，M13，M16 及び M17）であり，各代謝物ともに投与後 48 時間までの尿，糞及び胆汁中総排泄率は投与量の 2%を超えた。尿，糞又は胆汁中に排泄された主な代謝物は，血漿中で検出された代謝物と同じものであった。代謝プロファイルでは，投与経路の違いによる差は認められず，雄で M16 の生成が若干多い以外，性差も認められなかった。

経口又は静脈内投与した胆管カニューレ施術ラットでは，尿及び胆汁中未変化体の割合は少なく，ポマリドミドは代謝・消失していると考えられる。また，胆管カニューレの有無に関係なく，経口投与後の未変化体の大部分は糞中で検出されたが，これらは未吸収のポマリドミドであると考えられる。

表 2.6.4-14　雌雄ラットでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後の血漿中代謝物

化合物	血漿中総放射活性に対する割合（%）*				
	雄				
	0.5 h	2 h	6 h	12 h	24 h
M8	1.77	1.13	ND	ND	ND
M13	ND	0.96	1.77	ND	ND
M16	14.18	12.54	15.34	4.80	8.85
M17	2.53	1.29	1.77	ND	2.08
ポマリドミド	81.52	84.08	81.12	95.20	89.06
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	99.99
化合物	雌				
	0.5 h	2 h	6 h	12 h	24 h
M8	2.96	1.67	1.37	ND	ND
M10	ND	1.25	0.68	ND	ND
M12	ND	2.50	1.03	1.15	1.73
M13	1.18	3.33	3.42	1.15	3.75
M16	ND	2.92	4.96	1.64	2.88
M17	2.96	1.67	2.74	2.13	ND
ポマリドミド	92.90	86.67	85.81	93.94	91.64
合計	100.00	100.01	100.01	100.01	100.00

*：血漿中に検出された代謝物の総放射活性に対する割合。未変化体及び各代謝物の放射活性は 2.6.5.8 に示す。
ND：検出されず

［報告書番号 CC-4047-DMPK-007　Table 20 より引用］

表 2.6.4-15　雌雄ラットでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後 0～48 時間試料の尿，糞及び胆汁中代謝物

化合物	投与量に対する割合（%）						
	雄						
	胆管カニューレなし			胆管カニューレあり			
	尿	糞	合計	尿	糞	胆汁	合計
M11	0.93	ND	0.93	1.53	0.05	ND	1.58
M13	0.39	ND	0.39	1.93	ND	2.73	4.66
M16	3.03	0.01	3.04	6.18	0.01	3.00	9.19
M17	1.54	2.98	4.52	2.29	0.08	0.13	2.50
ポマリドミド	1.54	82.73	84.27	3.35	65.83	0.13	69.31
合計*	7.43	85.72	93.15	15.28	65.97	5.99	87.24
合計†	9.00	85.86	94.86	18.23	66.29	8.00	92.52
化合物	雌						
	胆管カニューレなし			胆管カニューレあり			
	尿	糞	合計	尿	糞	胆汁	合計
M11	1.10	ND	1.10	2.33	ND	ND	2.33
M13	1.43	ND	1.43	3.83	ND	3.87	7.70
M16	0.28	0.01	0.29	0.76	0.20	0.38	1.34
M17	1.46	3.29	4.75	2.09	0.09	0.18	2.36
ポマリドミド	1.84	79.66	81.50	3.72	71.73	0.10	75.55
合計*	6.11	82.96	89.07	12.73	72.02	4.53	89.28
合計†	7.91	83.20	91.11	16.87	72.02	7.35	96.24

*：この表に記載した主要代謝物の合計
†：この表には記載していないが，検出されたすべての代謝物の合計
ND：検出されず

［報告書番号 CC-4047-DMPK-007　Table 36 及び Table 37 より改編］

2.6.4.5.1.2　サルでの成績

［報告書番号 CC-4047-DMPK-010，添付資料 4.2.2.4.2，評価資料］

サルを用いた[^{14}C]-ポマリドミド経口及び静脈内投与後の尿及び糞中排泄を評価する試験（2.6.4.6 項）の一部として，血漿，尿及び糞中の代謝物を分析した。

カニクイザル（雄 3 匹／群）に約 12 時間の絶食後，[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg（250 µCi/kg）を経口，又は 1 mg/kg（250 µCi/kg）を静脈内単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。経口投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 1 w/v% CMC 水溶液で懸濁，投与容量は 5 mL/kg とした。静脈内投与では，5%ジメチルアセトアミド／95% PEG 400（v/v）混合液に溶解し，投与容量は 1 mL/kg とした。

経口投与では投与 0.5，1，4，10，24 及び 48 時間後，静脈内投与では投与 2 分並びに 1，4，10 及び 24 時間後に採血し，血漿を回収しプールした後に代謝物を分析した。また，投与後 0～8，8～24 及び 24～48 時間で採取した尿及び投与後 0～48 時間で採取した糞試料をプールして代謝物を分析した。代謝物の同定は，ラジオ HPLC 及び LC/MS/MS 法で行った。

血漿主要代謝物の割合を表 2.6.4-16 に，尿及び糞中の主要代謝物の割合を表 2.6.4-17 にそれぞれ示す。

いずれの時点でも，経口投与試験での血漿中総放射活性は，80%以上が未変化体に起因するものであった。なお，多くの代謝物が血漿中総放射活性の 5%以下であった。血漿中代謝物として，ポマリドミドの水酸化体（M16 及び M17），M17 のグルクロン酸抱合体（M12 及び M13），及びポマリドミドの加水分解物（M11）が検出されている。尿及び糞中に排泄されたポマリドミドは極少量であり（尿中：6%～7%，糞中：3%以下），ポマリドミドは代謝・分解され排泄されていると考えられる。尿及び糞中からは，15 種類以上の代謝物が検出され，主要代謝経路は，水酸化（M16 及び M17），水酸化体のグルクロン酸抱合化（M12 及び M13），グルタルイミド環の加水分解（M10 及び M11）及びフタルイミド環の加水分解（M2）であると考えられる。経口及び静脈内投与後の血漿，尿及び糞中の代謝プロファイルに違いが認められなかったことから，消化管での初回通過効果は弱いものと考えられる。このような代謝経路は，ラットでの *in vivo* 試験，ウサギ及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果より想定される代謝経路と同様である。

表 2.6.4-16　雄サルでのポマリドミド 10 mg/kg 経口投与後の血漿中代謝物

化合物	血漿中総放射活性に対する割合（%）*					
	0.5 h	1 h	4 h	10 h	24 h	48 h
M2	ND	ND	ND	0.92	1.99	8.14
M4	ND	ND	0.42	ND	ND	ND
M11	3.98	3.52	2.96	2.76	5.47	3.49
M12	1.99	0.64	0.85	1.09	1.99	2.33
M13	3.98	1.02	1.69	1.25	1.99	2.33
M16	3.35	2.05	2.43	2.09	1.99	ND
M17	3.25	2.43	1.16	2.42	2.99	ND
ポマリドミド	83.46	90.33	90.49	89.46	83.58	83.27
合計	100.01	99.99	100.00	99.99	100.00	100.01

*：血漿中に検出された代謝物の総放射活性に対する割合。未変化体及び各代謝物の放射活性は 2.6.5.8 に示す。
ND：検出されず

［報告書番号 CC-4047-DMPK-010　Table 16 より引用］

表 2.6.4-17　雄サルでのポマリドミド経口及び静脈内投与後 0～48 時間の尿及び糞中代謝物

代謝物番号	投与量に対する割合（%）					
	経口			静脈内		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
M2	2.74	0.41	3.15	2.13	0.75	2.88
M10	2.96	0.04	3.00	2.69	ND	2.69
M11	16.69	0.50	17.19	14.03	0.35	14.38
M12	10.58	ND	10.58	11.48	ND	11.48
M13	13.38	ND	13.38	15.32	ND	15.32
M16	6.61	ND	6.61	7.00	ND	7.00
M17	5.66	4.04	9.70	7.42	6.21	13.63
ポマリドミド	6.08	2.80	8.88	7.37	0.21	7.58
合計*	64.70	7.79	72.49	67.44	7.52	74.96
合計†	69.60	9.51	79.11	69.66	9.25	78.91

*：この表に記載した主要代謝物の合計
†：この表には記載していないが，検出されたすべての代謝物の合計
ND：検出されず

［報告書番号 CC-4047-DMPK-010　Table 1 より引用］

2.6.4.5.1.3　ヒトでの成績（種差）

［報告書番号 CC-4047-DMPK-042，添付資料 4.2.2.4.3，評価資料］

［報告書番号 CC-4047-CP-004，添付資料 5.3.3.1.3，評価資料］

健康成人男性を対象に実施した臨床薬理試験で，[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg を経口単回投与した際の吸収，代謝及び排泄が検討されている。試験の詳細は 2.7.2 項に記載している。

[^{14}C]-ポマリドミド経口投与後の血漿中総放射活性の約 70%は未変化体に起因するものであり，いずれの代謝物も 10%未満であった。代謝物として，水酸化体（M16 及び M17），M17 のグルクロン酸抱合体（M12 及び M13）及びポマリドミドの加水分解物（M11）が検出された。

また，血漿中 R 体及び S 体の AUCt 比（S 体/R 体）は約 1.0［報告書番号 CC-4047-CP-004］であった。主要排泄経路は尿中であり，投与量の約 72%が排泄されたが，未変化体は投与量の約 3%未満であった。放射性同位体の糞中排泄率は投与量の約 15%であり，未変化体（投与量の約 8%）及び 4 種類の代謝物が検出された。尿及び糞中で検出された代謝物は，血漿中代謝物と同様の代謝経路で生成されたものと考えられる［報告書番号 CC-4047-CP-004］。さらに，ヒトで検出された血漿中代謝物の種差検討を，6 ヵ月のラット毒性試験及び 9 ヵ月のサル毒性試験から得られた血漿試料を用いて実施した。その結果，血漿中代謝物はラット，サル及びヒトで類似しており，ヒトに特有な代謝物はないと考えられた［報告書番号 CC-4047-DMPK-042］。

表 2.6.4-18　ラット，サル及びヒトの血漿中代謝物の割合

化合物	血漿中代謝物の割合（%）						
	ヒト	サル				ラット	
	2 mg*	0.1 mg/kg/day*		1 mg/kg/day*		1000 mg/kg/day*	
	男性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
M11（CC-8017）	5.63†	6.07	4.69	3.56	2.04	2.01	1.93
M12	3.92	4.81	1.28	2.10	1.20	0.85	0.76
M13	4.92	3.35	5.76	0.37	1.61	2.60	1.53
M16（CC-17369）	6.41	1.88	0.43	0.03	0.03	6.84	0.74
M17（CC-17368）	1.89	6.90	4.90	2.93	2.19	0.16	0.16
ポマリドミド	77.2	77.0	82.9	91.0	92.9	87.5	94.9

*：血漿試料は Hamilton method に従ってプールした。（ヒト：2 mg 単回投与，ラット：1000 mg/kg/day で 180 日間投与，サル：0.1 及び 1 mg/kg/day で 272 日間投与）
†：代謝物の割合は，各化合物の内部標準物質に対するピーク面積比を算出し，合計のピーク面積比に対する割合から算出した。M18（CC-4067; ポマリドミドの N-アセチル化体）及び M19（CC-12074; ポマリドミドの水酸化体）も検出されたが，その割合は少なかった。

［報告書番号 CC-4047-DMPK-042　Table S1 より引用］

2.6.4.5.2　*in vitro* 代謝

2.6.4.5.2.1　代謝安定性

［報告書番号 CC-4047-DMPK-004，添付資料 4.2.2.4.4，評価資料］

ウサギ及びヒト凍結肝細胞を用い，ポマリドミドの代謝安定性及び代謝プロファイルを検討した。

代謝安定性試験では，ポマリドミド（10 µmol/L）とウサギ又はヒト肝細胞（1.0×10^6 cell/well）を modified Chee's medium（pH 7.4）中，5% CO_2 存在下，37°C で 0.25，1，2 及び 3 時間，反応させた。内部標準物質を含むアセトニトリル／ギ酸（95：5）を添加し反応を停止，LC/MS/MS 法を用いてポマリドミド及びその代謝物の濃度を測定した。なお，陽性対照として 7-エトキシクマリン及び 7-ヒドロキシクマリン水酸化体の代謝安定性を，陰性対照として肝細胞非存在下でのポマリドミドの安定性を解析している。ウサギ及びヒト肝細胞を用いた代謝安定性試験の結果を表 2.6.4-19 に示す。

肝細胞非存在下でのポマリドミドの残存率は 3 時間後で約 85%であった。この他，ポマリドミドのグルタルイミド環及びフタルイミド環の加水分解物が検出された。ヒト肝細胞存在下でのポマリドミドの代謝は緩慢であり（3 時間後での残存率は約 81%），肝細胞非存在下と比べ，わずかに速い程度であった。ウサギ肝細胞でのポマリドミドの代謝はヒトよりも速く，3 時間後の残存率は約 24%であった。

表 2.6.4-19　ウサギ及びヒト肝細胞でのポマリドミドの代謝安定性

インキュベート時間 (h)	残存率 (%，n=2) ウサギ	ヒト	陰性対照 (肝細胞非添加)
0	100.00	100.00	100.00
0.25	90.23	102.28	102.74
1	55.93	94.44	96.50
2	38.39	85.36	87.89
3	23.97	81.35	84.95

［報告書番号 CC-4047-DMPK-004　Table 5 を改編］

代謝プロファイリング試験では，ウサギ又はヒト凍結肝細胞（1.0 x 10^6 cell/well）を modified Chee's medium 中, 5% CO_2 存在下, 37°C で 0, 2 及び 4 時間 [^{14}C]-ポマリドミド（0.2 または 10 µmol/L）と反応させた。内部標準物質を含むアセトニトリル／ギ酸（95：5）を添加して反応を停止させ，ラジオ HPLC 及び LC/MS/MS 法を用いてポマリドミド及び代謝物を分析した。

ヒト肝細胞存在下では，加水分解物に加え，水酸化体（M17），M17 のグルクロン酸抱合体（M12 及び M13）が検出された。なお，加水分解物である M11 は肝細胞非存在下よりも生成率が高い。ウサギ肝細胞存在下では，これらの他に 2 種類の代謝物が検出された。

2.6.4.5.2.2　ポマリドミドの代謝に関与する CYP 分子種の同定

［報告書番号 CC-4047-DMPK-022，添付資料 4.2.2.4.5，評価資料］

ポマリドミドの代謝に関与する CYP 分子種を同定するため，*in vitro* 試験を実施した。

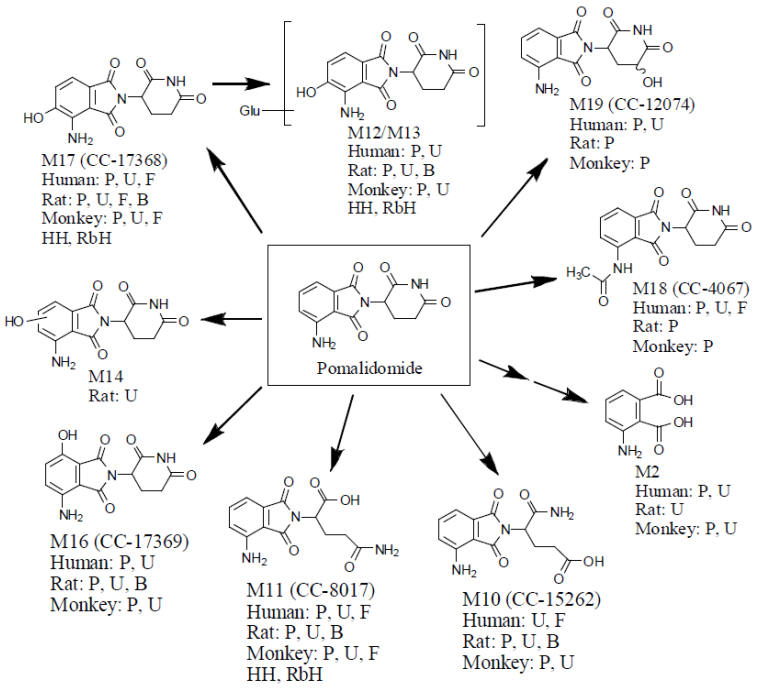
10 種類のヒト CYP 分子種発現系（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 及び CYP3A5，各 100 pmol/mL）に[^{14}C]-ポマリドミド（1 µmol/L）を添加し，さらに還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form，NADPH）を添加することで反応を開始させた。37°C で 0，0.5 及び 1 時間反応させ, ポマリドミドの減少率及び水酸化体（M16 及び M17）並びに加水分解物（M11）の生成を LC/MS/MS 法で測定した。なお，ラジオ HPLC を用いた測定も実施したが，代謝物の生成率が低く，信頼性のある定量結果が得られなかったため，LC/MS/MS 法による結果のみで評価した。

M11 が，すべての CYP 分子種発現系で 2.5%～5.9%の割合で検出され，CYP 分子種非存在下でも 5.5%の割合で生成された。これらの結果から，M11 は CYP を介さない反応によって生成すると考えられる。M16 はいずれの CYP 分子種発現系でも生成されなかった。M17 は，CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 発現系でわずかに生成され，逆に CYP 分子種非存在下では生成されなかったことから, M17 の生成にはこれらの CYP 分子種が関与していると考えられる。なお，肝臓での各分子種の存在比から，M17 の生成には CYP1A2，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 がそれぞれ 54%，11%，4%及び 30%の割合で関与しており，ポマリドミドの CYP を介した代謝に関与する主な分子種は CYP1A2 及び CYP3A4 で，次いで CYP2C19 及び CYP2D6 であると考えられた。

2.6.4.5.3　推定代謝経路

in vivo 及び *in vitro* 試験の結果から推定される代謝経路を図 2.6.4-4 に示す。

図 2.6.4-4 ラット，サル及びヒトでの *in vivo* 試験並びにウサギ及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より推察されるポマリドミドの代謝経路



P：血漿，U：尿，F：糞，B：胆汁，Glu：グルクロン酸抱合体
HH：ヒト肝細胞，RbH：ウサギ肝細胞
加水分解物である M2，M10 及び M11 は肝細胞非存在下でも検出された。
CC-で始まる化合物番号がついているものは標準物質を用いて同定した。
［報告書番号 CC-4047-DMPK-004，CC-4047-DMPK-007，CC-4047-DMPK-010，CC-4047-CP-004 及び CC-4047-DMPK-042 の結果より作図］

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットでの成績

［報告書番号 CC-4047-DMPK-007，添付資料 4.2.2.4.1，評価資料］

ラットを用い，[^{14}C]-ポマリドミド経口及び静脈内投与後の尿，糞及び胆汁中への排泄を検討した。

胆管カニューレ挿入施術又は未施術 SD ラットを用意し，試験に使用した（経口投与：雌雄各 3 匹／群，静脈内投与：雄 3 匹／群，8～11 週齢）。未施術ラットは，約 16 時間絶食とし，絶食期間終了後[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg（100 µCi/kg）を経口，又は 1 mg/kg（100 µCi/kg）を静脈内単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。胆管カニューレ挿入施術ラットに対しては絶食処置を行わず，経口及び静脈内投与を行った。経口投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 0.5% CMC 水溶液で懸濁し，投与容量は 5 mL/kg とした。静脈内投与では，[^{14}C]-ポマリドミドを 5%ジメチルアセトアミド／95% PEG 400（v/v）混合液に溶解し，投与容量は 1 mL/kg とした。

[^{14}C]-ポマリドミドを経口及び静脈内投与後 0～12，12～24（糞は 0～24），24～48，48～72，72～96，96～120，120～144 及び 144～168 時間（胆管カニューレ挿入施術ラットでは 72 時間まで）

で尿，糞及び胆汁を採取し，ケージを毎日及び試験終了後に洗浄し，洗浄液も回収した。各試料中の放射活性は，液体シンチレーションカウンターで測定した。尿，糞及び胆汁中排泄率を表 2.6.4-20 及び表 2.6.4-21 に示す。

胆管カニューレの有無に関係なく，経口投与後の放射性同位体の総回収率はいずれも 95%以上であった。胆管カニューレ未施術ラットでの経口投与後の体内からの放射性同位体の排泄は速やかで，投与後 24 時間以内に約 90%の放射性同位体が回収された。主要排泄経路は糞中であり，尿中にはほとんど排泄されなかった。胆管カニューレ挿入施術ラットでの尿，ケージ洗浄液及び胆汁中排泄率から算出した[^{14}C]-ポマリドミドの吸収率は雌雄でそれぞれ 27%及び 29%であった。静脈内投与後の尿中排泄率は経口投与よりも高く，主要排泄経路は尿中であると考えられた。

表 2.6.4-20 雌雄ラットでの[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg 経口又は 1 mg/kg 静脈内投与後の尿及び糞中累積排泄率

試料	時間 (h)	投与量に対する割合（%） 経口 雄	経口 雌	静脈内 雄
尿	0～24	8.09	6.81	56.18
	0～168	9.12	8.02	57.47
ケージ洗浄液	0～24	0.81	1.82	2.91
	0～168	1.28	2.45	5.84
糞	0～24	85.83	81.75	28.40
	0～168	87.71	85.03	30.53
総回収率		98.10	95.49	93.84

値は 3 匹の平均値

［報告書番号 CC-4047-DMPK-007　Table 12 を改編］

表 2.6.4-21 胆管カニューレ挿入施術雌雄ラットでの[^{14}C]-ポマリドミド経口又は静脈内投与後の尿，糞及び胆汁中累積排泄率

試料	時間 (h)	投与量に対する割合（%） 経口 雄	経口 雌	静脈内 雄
尿	0～24	14.59	12.05	58.84
	0～72	18.29	17.06	59.52
ケージ洗浄液	0～24	2.11	2.59	1.21
	0～72	2.37	2.97	1.60
糞	0～24	65.01	48.25	2.85
	0～72	67.12	73.27	3.58
胆汁	0～24	7.19	5.22	26.69
	0～72	8.01	7.44	26.91
総回収率		95.78	100.75	91.62

値は 3 匹の平均値

［報告書番号 CC-4047-DMPK-007　Table 14 を改編］

2.6.4.6.2　サルでの成績

［報告書番号 CC-4047-DMPK-009，添付資料 4.2.2.3.4，評価資料］

サルに対し，[^{14}C]-ポマリドミドを経口及び静脈内投与し，尿及び糞中への排泄を検討した。

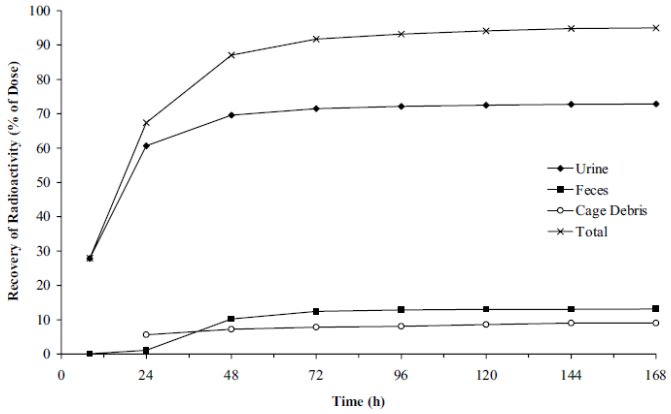
カニクイザル（雄 3 匹／群）を約 12 時間絶食し，絶食期間終了後に[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg（50 µCi/kg）を経口（投与容量：5 mL/kg），又は 1 mg/kg（50 µCi/kg）を静脈内（投与容量：1 mL/kg）

単回投与した。摂食は，投与 4 時間後から再開させた。経口及び静脈内投与の投与液調製には，それぞれ 1 w/v% CMC 水溶液及び 5%ジメチルアセトアミド／95% PEG 400（v/v）混合液を溶媒として用いた。

[^{14}C]-ポマリドミド経口及び静脈内投与後 0～8，8～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144 及び 144～168 時間で尿及び糞を採取し，ケージを毎日及び試験終了後に洗浄し，洗浄液も回収した。各試料中の放射活性は，液体シンチレーションカウンターで測定した。累積排泄率を図 2.6.4-5 及び図 2.6.4-6 に示した。

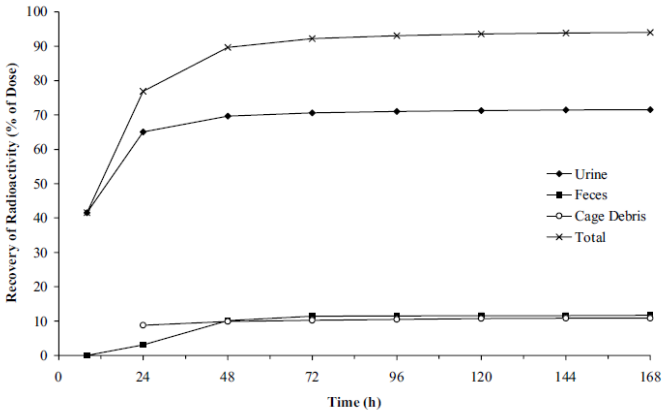
経口及び静脈内投与後の放射性同位体の総回収率はいずれも約 95%であった。主要排泄経路は尿中であり， 70%以上の排泄が認められた。経口投与後の放射性同位体は速やかに排泄され，投与後 48 時間以内に投与放射性同位体の約 90%が回収された。経口投与後の尿中への排泄率から算出した[^{14}C]-ポマリドミドの吸収率は少なくとも 72%であった。

図 2.6.4-5 サルでの[^{14}C]-ポマリドミド 10 mg/kg 経口単回投与後の累積排泄率（値は 3 匹の平均値）



［報告書番号 CC-4047-DMPK-009　Figure 4 を引用］

図 2.6.4-6 サルでの[^{14}C]-ポマリドミド 1 mg/kg 静脈内単回投与後の累積排泄率（値は 3 匹の平均値）



［報告書番号 CC-4047-DMPK-009　Figure 3 を引用］

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 阻害効果

［報告書番号 CC-4047-DMPK-024，添付資料 4.2.2.6.1，評価資料］

ポマリドミドの代謝酵素系への影響を検討するため，主要な CYP 分子種（CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5）に対するポマリドミドの阻害効果を，ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で評価した。

ヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種のマーカー基質（CYP3A4/5 では 2 種類のマーカー基質を使用）をポマリドミド非存在下及び存在下で反応させた。基質濃度は，各マーカー基質のミカエリス定数（Michaelis constant，K_m）付近，ポマリドミドは 0.1～30 µmol/L で反応させた。また陽性対照として，各 CYP 分子種の阻害薬を用いた。さらに，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対しては，阻害様式における時間依存性も検討した。陽性対照には，各 CYP 分子種を時間依存的に阻害する化合物を用いた。

ポマリドミドは，30 µmol/L までの濃度で CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5 を阻害しなかった。さらに，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 又は CYP3A4/5 に対する時間依存的な阻害も認められなかった。これらの結果から，臨床でポマリドミドと各 CYP 分子種の基質となる薬剤とを併用しても，CYP を阻害することによる薬物相互作用は生じないと考えられた。

2.6.4.7.2 CYP 誘導効果

［報告書番号 CC-4047-DMPK-023，添付資料 4.2.2.6.2，評価資料］

ポマリドミドの各 CYP 分子種（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5）誘導効果をヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で評価した

ヒト肝細胞を採取し，ポマリドミド（0.3，1 及び 3 µmol/L）で 1 日 2 回の 3 日間処理した。また，陽性対照としてオメプラゾール（100 µmol/L），フェノバルビタール（750 µmol/L）及びリファンピン（10 µmol/L）を，溶媒対照として 0.1 v/v%ジメチルスルホキシド水溶液を用い，同様に処理した。処理後，フェナセチン O-脱アルキル化活性（CYP1A2），ブプロピオン水酸化活性（CYP2B6），ジクロフェナック 4’-水酸化活性（CYP2C9），S-メフェニトイン 4’-水酸化活性（CYP2C19）及びテストステロン 6β-水酸化活性（CYP3A4/5）を各分子種のマーカーとして測定した。ポマリドミドで 3 日間処理した細胞では，光顕レベルでの細胞障害は認められなかった。

オメプラゾールは CYP1A2 活性を 28.9 倍，フェノバルビタールは CYP2B6 活性を 5.86 倍，リファンピンは CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5 活性をそれぞれ 2.40，12.5 及び 6.80 倍上昇させた。一方，ポマリドミドで処理した肝細胞での CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5 活性に対する上昇率は 1.3 倍以下であり，ポマリドミドはこれらの CYP 分子種を誘導しないと判断した。

MM 患者に対するポマリドミド 5 mg 反復投与後の C_{max} は，約 50 ng/mL（0.2 µmol/L）であることから［試験番号 CDC-407-00-001］，ポマリドミドとこれらの CYP 分子種の基質である薬剤との併用で，酵素誘導に起因した薬物相互作用発現の可能性は少ないと考えられる。

2.6.4.7.3 薬物トランスポーターとの相互作用

2.6.4.7.3.1 P-gp の関与

［報告書番号 CC-4047-DMPK-037，添付資料 4.2.2.6.3，評価資料］

［報告書番号 CC-4047-DMPK-1586，添付資料 4.2.2.6.4，参考資料］

イヌ腎臓尿細管上皮細胞（Mardin-Darby canine kidney，MDCK）及びヒト P-gp（ABCB1/MDR1 とも呼ばれる薬剤耐性因子）を発現させた MDCK 細胞（MDCK-MDR1 細胞）を用いた *in vitro* 試験で，ポマリドミドと P-gp の相互作用を検討した[報告書番号 CC-4047-DMPK-037]。ポマリドミド 1，5 及び 10 µmol/L での apical 側から basolateral 側（A→B）及び basolateral 側から apical 側（B→A）のみかけの膜透過係数（P_{app}：cm/s）及び P-gp の阻害薬であるベラパミル（250 µmol/L）及びケトコナゾール（25 µmol/L）存在下での各膜透過係数を算出した。また，膜透過係数より efflux ratio（RE = B→A/A→B）及び efflux ratio の比（MDCK-MDR1 細胞での efflux ratio／MDCK 細胞での efflux ratio）を算出した。さらに，MDCK 細胞でのポマリドミド透過係数を，低透過係数のマーカー化合物であるマンニトール（5 µmol/L）及び高透過係数のマーカー化合物であるカフェイン（5 µmol/L）の値と比較した。ポマリドミドの P-gp に対する阻害活性は，P-gp の基質である ^{3}H-ジゴキシン（100 nmol/L）の膜透過性に対するポマリドミド 0.03～10 µmol/L での効果から評価した。陽性対照としてベラパミル（250 µmol/L）及びケトコナゾール（25 µmol/L）を用いた。表 2.6.4-22 にみかけの膜透過係数及び efflux ratio を，表 2.6.4-23 に P-gp の阻害薬によるポマリドミドの膜透過性への影響を示す。

MDCK 細胞でのポマリドミド，マンニトール及びカフェインのみかけの膜透過性（P_{app}（A→B））はそれぞれ 3.7×10^{-6}～9.7×10^{-6}，3.9×10^{-6} 及び 26.7×10^{-6} cm/s であった。ポマリドミドの MDCK-MDR1 細胞での膜透過性は B→A で A→B よりも高かった（efflux ratios：10.3～13.0）。MDCK 細胞では B→A 及び A→B ともに同程度であった（efflux ratios：2.22～3.89）。これらの結果から，efflux ratio の比を算出すると，ポマリドミド濃度 1，5 及び 10 µmol/L でそれぞれ 2.65，4.72 及び 5.36 であった。さらに，MDCK-MDR1 細胞でのポマリドミド 5 µmol/L での efflux ratio は 13.0 であったが，ベラパミル及びケトコナゾールの存在により，それぞれ 1.72 及び 1.37 に減少した。これらの結果から，ポマリドミドは P-gp の基質となることが示唆された。なお，ポマリドミド濃度 10 µmol/L 以下では MDCK-MDR1 細胞での濃度依存的なジゴキシンの膜透過の阻害は認められず，ポマリドミドはこれらの濃度では P-gp を阻害しないと考えられた（阻害試験の結果は 2.6.5.14 項に記載）。

また，人為的に P-gp を発現させた *in vitro* モデル（上記 MDCK 細胞をベースにした試験）に加え，内在的に P-gp を発現する株化培養細胞（ヒト結腸癌由来細胞 Caco-2）を用い，P-gp に対するポマリドミド（0.1～30 µM）の効果を検討した[報告書番号 CC-4047-DMPK-1586]。MDCK 細胞モデルと同様，ポマリドミドは Caco-2 細胞に対しても，いずれの用量でも P-gp 阻害効果は認められなかった。

表 2.6.4-22　みかけの透過係数及び Efflux ratio（n=3）

細胞	基質	P_{app}（A→B）（cm/s × 10^{-6}）	P_{app}（B→A）（cm/s × 10^{-6}）	Efflux ratio	MDR1/MDCK efflux ratio
MDCK	[^{14}C]-マンニトール（5 μmol/L）	3.92	0.47	0.12	-
	[^{14}C]-カフェイン（5 μmol/L）	26.7	59.6	2.23	-
	[^{3}H]-ジゴキシン（100 nmol/L）	4.03	4.43	1.10	-
	ポマリドミド（1 μmol/L）	3.68	14.3	3.89	2.65
	ポマリドミド（5 μmol/L）	7.12	19.5	2.73	4.72
	ポマリドミド（10 μmol/L）	9.74	21.6	2.22	5.36
MDCK-MDR1	[^{14}C]-マンニトール（5 μmol/L）	0.10	0.40	4.21	-
	[^{14}C]-カフェイン（5 μmol/L）	26.0	58.0	2.23	-
	[^{3}H]-ジゴキシン（100 nmol/L）	0.27	29.2	106	-
	ポマリドミド（1 μmol/L）	2.73	28.2	10.3	-
	ポマリドミド（5 μmol/L）	2.77	35.7	13.0	-
	ポマリドミド（10 μmol/L）	3.10	37.1	12.0	-

-：算出せず

［報告書番号 CC-4047-DMPK-037　Table 1～Table 4 より改編］

表 2.6.4-23　MDCK-MDR1 細胞での P-gp 阻害剤によるポマリドミド膜透過性への影響（n=3）

基質	P-gp 阻害剤	P_{app}（A→B）（cm/s × 10^{-6}）	P_{app}（B→A）（cm/s × 10^{-6}）	Efflux ratio
ポマリドミド（5 μmol/L）	-	2.77	35.7	13.0
ポマリドミド（5 μmol/L）	ベラパミル（250 μmol/L）	9.88	17.0	1.72
ポマリドミド（5 μmol/L）	ケトコナゾール（25 μmol/L）	11.7	16.0	1.37

［報告書番号 CC-4047-DMPK-037　Table 5 より引用］

2.6.4.7.3.2　その他のトランスポーターに対する影響

［報告書番号 CC-4047-DMPK-043，添付資料 4.2.2.6.5，評価資料］

［報告書番号 CC-4047-DMPK-1653，添付資料 4.2.2.6.6，参考資料］

BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 に対するポマリドミドの作用を，各トランスポーターを発現する細胞株を用い評価した[報告書番号 CC-4047-DMPK-043]。各トランスポーターの基質と阻害薬，並びに導入した細胞株を表 2.6.4-24 に示す。

表 2.6.4-24　試験に用いた各トランスポーターの基質と阻害剤

トランスポーター	導入細胞	基質	基質濃度	阻害剤	阻害剤濃度
BCRP	LLC-PK1	[^{3}H]-プラゾシン	10 nmol/L	Ko143	300 nmol/L
OAT1	S2	[^{3}H]-*p*-アミノ馬尿酸	1 µmol/L	プロベネシド	100 µmol/L
OAT3	S2	[^{3}H]-硫酸エストロン	50 nmol/L		
OCT2	S2	[^{14}C]-メトフォルミン	10 µmol/L	キニジン	300 µmol/L
OATP1B1 OATP1B3	HEK293	[^{3}H]-グルクロン酸エストラジオール	50 nmol/L	リファンピシン	10 µmol/L

ポマリドミド（2 及び 20 µmol/L）は，BCRP，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 の膜輸送活性を阻害しなかった。また，ポマリドミド 2 µmol/L では，OAT1 及び OAT3 の膜輸送活性を阻害しなかったが，20 µmol/L でそれぞれ 26%及び 30%という弱い阻害が認められた。MM 患者でのポマリドミド 5 mg 反復投与後の C_{max} は約 50 ng/mL（0.2 µmol/L）であることから［試験番号 CDC-4047-00-001］，臨床で BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤とポマリドミドとを併用しても，薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

また，OATP1B1 及び OATP1B3 に関しては，ポマリドミドが基質となりうるかについても検討している[報告書番号 CC-4047-DMPK-1653]。上述の試験と同様に，HEK293 細胞に OATP1B1 又は OATP1B3 を人為的に発現させ，対照細胞（空ベクターを導入した細胞）と比較した結果，OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させても，対照細胞と差が認められなかった。したがって，ポマリドミドが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となりうる可能性は極めて低いと考えられる。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

［報告書番号 CC-4047-DMPK-030，添付資料 4.2.2.7.1，評価資料］

PBS 並びにサル及びヒト血漿中での，ポマリドミド R 体及び S 体の安定性及び異性化を *in vitro* 試験で評価した。各エナンチオマー（200 ng/mL）を PBS 又は血漿に添加，37°C で 0，0.5，1，2，4，8 及び 24 時間反応させた。試料中のエナンチオマー濃度は，LC/MS/MS 法で測定した。

PBS 中での緩徐な分解（$t_{1/2}$ は約 24 時間）及び異性化が認められた。サル及びヒト血漿中では，PBS 中よりも速い分解（$t_{1/2}$ は約 3～4 時間）及び異性化（4 時間で約 1：1）が認められたことから，ポマリドミドの分解及び異性化が，酵素的及び非酵素的に行われると考えられた。なお異性化は，サルを用いた *in vivo* 試験でも確認されており［報告書番号 CC-4047-DMPK-021］，各エナンチオマーの PBS 並びにサル及びヒト血漿中での分解及び異性化の *in vitro* 結果と同様であった。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット及びサルではポマリドミドの CL は低く，Vd は体液量の 3～4 倍であった。また F は，いずれの種でも高用量（100 mg/kg）で 20%未満であったが，サルでは低用量（2 mg/kg）で約 100%であった。ラットで薬物動態に性差が認められたが，サルでは認められていない。

[^{14}C]-ポマリドミドを経口投与すると全身に広く分布するが，その消失は速やかであり，組織への蓄積性は低いと考えられる。血漿タンパク結合率は，ヒトを含む各動物種で 12%～59%の範囲であった。サルでのポマリドミド経口及び静脈内投与で，投与後 10 時間以内に採取した血液を解析した結果，血球移行率は 0.89～1.11 であった。妊娠ウサギを用いた試験から胎盤透過性が，授乳ラットを用いた試験から乳汁移行性が示唆された。さらにラット及びマウスでは，中枢移行性も示唆されている。

ウサギ及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験並びにラット，サル及びヒトでの *in vivo* 代謝試験では，ポマリドミドの代謝物として，フタルイミド環の加水分解物（M16 及び M17），これらのグルクロン酸抱合体（M12 及び M13），グルタルイミド環の加水分解物（M10 及び M11）及びフタルイミド環の加水分解物（M2）が検出されている。健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg を経口単回投与した際，総放射活性の 10%以上を占める代謝物は検出されていない。また，6 ヵ月のラット毒性試験及び 9 ヵ月のサル毒性試験から得られた血漿試料中の代謝物を分析し，ヒト血漿中代謝物と比較すると，ラット，サル及びヒトでの血漿中代謝物は類似しており，ヒト特有の代謝物はないと考えられる。

[^{14}C]-ポマリドミドを経口及び静脈内投与した際，ラット及びサルでの排泄は速やかで，投与後 168 時間で投与量の 90%以上が排泄された。ラットでの経口及び静脈内投与後の主要排泄経路は，それぞれ糞及び尿中であった。ただし，ラットでの経口投与による吸収性は低く，経口投与後の糞中に認められた放射活性は未吸収体によるものと考えられる。実際，胆管カニューレ施術ラットに[^{14}C]-ポマリドミドを経口投与し，尿，糞及び胆汁中への排泄を解析した結果，経口投与した際の吸収性は約 28%程度であった。また，経口及び静脈内投与後のサルでの主要排泄経路はいずれも尿中であり，投与量の 70%以上が排泄された。これらの結果から，ラット及びサルでの主要排泄経路は尿中であると考えられる。また，尿中への排泄は代謝物及び加水分解物が主で，未変化体の排泄は少ないと考えられる。臨床試験で，健康成人男性に[^{14}C]-ポマリドミド 2 mg を経口単回投与した際，投与した放射性同位体量の 72%が尿中に，15.3%が糞中に排泄された。したがって，ヒトでの主要排泄経路も尿中である。また，未変化体の排泄率は，投与量の 3%未満であった。サルでの経口投与後の排泄プロファイルは，上述のようにヒトの排泄プロファイルと類似している。

ポマリドミドは，主 CYP 分子種に対し，阻害も誘導もしなかった。このことから，臨床で CYP の基質となる薬剤と併用しても，CYP 阻害あるいは誘導に起因した薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。また，ポマリドミドは多様な代謝経路によって分解され体内から排泄されるが，その代謝には CYP1A2，CYP3A4，CYP2C19 及び CYP2D6 など多種の CYP 分子種が関与することから，各 CYP 分子種に対する阻害薬と併用しても，ポマリドミドの薬物動態が大きく影響を受ける可能性は極めて低いと考えられる。

ポマリドミドは, 臨床用量で薬物トランスポーター（P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 及び OATP1B3）を阻害しない。また，ポマリドミドは P-gp の基質ではあるが，消化管からの吸収では P-gp による制御を受けていないと考えられる。

ポマリドミドの各エナンチオマーは，血漿中酵素の存在下及び非存在下で異性化する。緩衝液中（酵素非存在）（pH 7.4）では緩徐に分解し（$t_{1/2}$ は約 24 時間），サル及びヒト血漿中（酵素存在）では，より速やかに（4 時間で約 1：1）異性化する。また，*in vivo* 試験で，各エナンチオマーをサルに経口及び静脈内投与した際の生体内異性体変換率は，AUC_t 比で 0.18～0.32 であった。このように，各エナンチオマーが容易に生体内異性体変換をおこすことから，ポマリドミドをエナンチオマーとして開発する意義はないと考えられる。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

該当せず。

ポマリストカプセル 1mg
ポマリストカプセル 2mg
ポマリストカプセル 3mg
ポマリストカプセル 4mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

セルジーン株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 7
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 21
2.6.5.3.1 単回投与試験 21
2.6.5.3.2 反復投与試験 25
2.6.5.4 薬物動態試験：分布 29
2.6.5.5 薬物動態試験：血漿タンパク結合 33
2.6.5.6 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 34
2.6.5.7 薬物動態試験：その他の分布試験 36
2.6.5.8 薬物動態試験：*in vivo* 代謝 38
2.6.5.9 薬物動態試験：*in vitro* 代謝 43
2.6.5.10 薬物動態試験：推定代謝経路 46
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導 48
2.6.5.12 薬物動態試験：排泄 49
2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄 52
2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用 53
2.6.5.15 薬物動態試験：その他 59

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

Test Article: Pomalidomide, [^{14}C]-Pomalidomide, CC-6016, CC-5083

Type of Study	Test System	Route of Administration	Testing Facility	GLP	Study Report Number	Location in CTD
Analytical Method and Validation Study						
Achiral Bioanalytical Method Validation	Monkey plasma	NA	[redacted] (UK)	Y	1398/78-D0142	4.2.2.1.1
Achiral Bioanalytical Method Validation	Rat plasma	NA	[redacted] (UK)	Y	1398/80-D0142	4.2.2.1.2
Achiral Bioanalytical Method Validation	Monkey plasma	NA	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-001	4.2.2.1.3
Achiral Bioanalytical Method Validation	Rat plasma	NA	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-013	4.2.2.1.4
Chiral Bioanalytical Method Validation	Monkey plasma	NA	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-018	4.2.2.1.5
Achiral Bioanalytical Method Validation	Rabbit plasma	NA	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-027	4.2.2.1.6
Chiral Bioanalytical Method Validation	Rat plasma	NA	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-032	4.2.2.1.7
Achiral Bioanalytical Method Validation	Mouse plasma	NA	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-040	4.2.2.1.8

NA: not applicable.

Test Article: Pomalidomide, [^{14}C]-Pomalidomide, CC-6016, CC-5083

Type of Study	Test System	Route of Administration	Testing Facility	GLP	Study Report Number	Location in CTD
Absorption						
Pharmacokinetics and Bioavailability in Rats	SD rat	po/iv	[redacted] (UK)	Y	1398/72-D1140	4.2.2.2.1
Pharmacokinetics and Bioavailability in Monkeys	Cynomolgus monkey	po/iv	[redacted] (UK)	Y	1398/73-D1140	4.2.2.2.2
Pharmacokinetics and Bioavailability of Pomalidomide and its Enantiomers in Monkeys	Cynomolgus monkey	po/iv	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-021	4.2.2.2.3
6-Months Toxicity Study in Rats	SD rat	po	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-TOX-013	4.2.3.2.5
9-Months Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus monkey	po	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-TOX-006	4.2.3.2.10
28-Days Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus monkey	po	[redacted] (UK)	Y	1398/117-D6154	4.2.3.2.7
Distribution						
Tissue Distribution	Long-Evans rat	po	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-005	4.2.2.3.1
Plasma Protein Binding	Human and animal plasma	*in vitro*	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-015	4.2.2.3.2
Placental Transfer	Pregnant New Zealand White rabbit	po	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-TOX-007	4.2.3.5.2.2
Lacteal Transfer	SD rat	po	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-038	4.2.2.3.3

Test Article: Pomalidomide, [^{14}C]-Pomalidomide, CC-6016, CC-5083

Type of Study	Test System	Route of Administration	Testing Facility	GLP	Study Report Number	Location in CTD
Blood/Plasma Ratio (*in vivo*)	Cynomolgus monkey	po/iv	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-009	4.2.2.3.4
Brain Transfer in Rats and Mice	CD-IGS rat CD-1 mouse	po	[redacted] (USA)	N	AP1505/AP1506	4.2.2.3.5
Meabolism						
in vivo Metabolism, Excretion and Mass Balance in Rat	SD rat	po/iv	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-007	4.2.2.4.1
in vivo Metabolism in Monkey	Cynomolgus monkey	po/iv	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-010	4.2.2.4.2
Comparative Metabolic Profiling in Rat, Monkey and Human Plasma	SD rat, Cynomolgus monkey, Human	po	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-042	4.2.2.4.3
in vitro Metabolism	Human and rabbit hepatocyte	*in vitro*	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-004	4.2.2.4.4
Identification of Enzymes Responsible for Human *in vitro* Metabolism	Recombinant human CYP isoenzyme	*in vitro*	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-022	4.2.2.4.5
Excretion						
in vivo Metabolism, Excretion and Mass Balance in Rat	SD rat	po/iv	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-007	4.2.2.4.1
in vivo Mass Balance in Monkey	Cynomolgus monkey	po/iv	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-009	4.2.2.3.4

Test Article: Pomalidomide, [^{14}C]-Pomalidomide, CC-6016, CC-5083

Type of Study	Test System	Route of Administration	Testing Facility	GLP	Study Report Number	Location in CTD
Pharmacokinetic Drug Interactions						
Cytochrome P450 Inhibition	Human liver microsome	*in vitro*	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-024	4.2.2.6.1
Evaluation of Induction Potential of Cytchrome P450	Human hepatocyte	*in vitro*	[redacted] (USA)	Y	CC-4047-DMPK-023	4.2.2.6.2
P-glycoprotein Substrate and Inhibition	MDCK cell	*in vitro*	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-037	4.2.2.6.3
BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 Inhibition	LLC-PK1, S2, HEK293 cell	*in vitro*	[redacted] (Japan)	N	CC-4047-DMPK-043	4.2.2.6.5
Other						
in vitro Enantiomer Conversion	Monkey/Human plasma	*in vitro*	[redacted] (USA)	N	CC-4047-DMPK-030	4.2.2.7.1

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

サル血漿中ポマリドミド濃度定量法
報告書番号：1398/78-D0142
Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix				(ng/mL)	R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Monkey	Plasma (Heparin)	CC-4047	Solid-phase extraction[c], LC-MS/MS Plasma 50 µL Achiral Linear, 1/x	Calibration Range	50 – 5000	≥0.9878	NA	NA	4.2.2.1.1
				Intra-Day QC	50 (LLOQ QC)	NA	13.6	5.6	
					125, 2000, 3500, 5000 (Analytical QCs)		≤9.9	-0.1 to 13.8	
					12500 (Dilution QC)		3.6	-0.1	
				Inter-Day QC	125, 2000, 3500 (Analytical QCs)	NA	≤10.5	1.0 to 9.4	
					12500 (Dilution QC)		7.8	4.8	
				Room temperature stability for 1 h	125, 3500	NA	≤11.6	-6.2 to -1.3	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	125, 3500	NA	≤5.9	-5.3 to -5.1	
				Storage stability	125, 3500	NA	Stable for 26 days at -70°C[a]		
				Stock solution stability	NA	NA	Stable for 60 days at -20°C		

ラット血漿中ポマリドミド濃度定量法
報告書番号：1398/80-D0142
Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Rat	Plasma (Heparin)	CC-4047	Solid-phase extraction[c], LC-MS/MS Plasma 50 µL Achiral Linear, 1/x	Calibration Range	50 – 5000	≥0.9979	NA	NA	4.2.2.1.2
				Intra-Day QC	50 (LLOQ QC)	NA	5.1	11.4	
					125, 2000, 3500, 5000 (Analytical QCs)		≤9.1	-12.6 to 5.4	
					12500 (Dilution QC)		6.8	13.1	
				Inter-Day QC	125, 2000, 3500 (Analytical QCs)	NA	≤11.1	0.0 to 2.9	
					12500 (Dilution QC)		9.3	2.3	
				Room temperature stability for 1 h	125, 3500	NA	≤2.5	-1.2 to -0.3	
				Freeze-thaw stability for 2 cycles	125, 3500	NA	≤11.1	2.6 to 5.2	
				Storage stability	125, 3500	NA	Stable for 11 days at -70°C[b]		
				Stock solution stability	NA	NA	Stable for 60 days at -20°C		

サル血漿中ポマリドミド濃度定量法
報告書番号：CC-4047-DMPK-001（Final Report）
Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Monkey	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Liquid-liquid extraction[c], LC-MS/MS Plasma 200 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	0.5 – 500	0.9942	NA	NA	4.2.2.1.3
				Intra-Day QC	0.5 (LLOQ QC)	NA	10.5	-7.0	
					1.5, 225, 450 (Analytical QCs)		≤1.8	-5.1 to 2.0	
					2250 (Dilution QC)		1.5	7.2	
				Room temperature stability for 4 h	1.5, 450	NA	≤2.3	2.7 to 7.1	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	1.5, 450	NA	≤5.3	7.1 to 10.0	
				Stability for 156 days at -20°C	1.5, 450	NA	≤4.9	-12.7 to 10.9	
				Stability for 156 days at -80°C	1.5, 450	NA	≤4.3	-6.7 to 12.0	

報告書番号：CC-4047-DMPK-001（Addendum-I report）
Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Monkey	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Liquid-liquid extraction[d], LC-MS/MS Plasma 200 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	1 – 500	0.9932	NA	NA	4.2.2.1.3
				Intra-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	7.8	-1.1	
					3, 225, 400 (Analytical QCs)		≤6.2	-1.4 to 3.9	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	3, 400		≤7.5	-5.7 to -0.5	
		CC-4047	Liquid-liquid extraction[d,e], LC-MS/MS Plasma 75 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	1 – 500	≥0.9924	NA	NA	
				Intra-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	6.8	17.0	
					3, 225, 400 (Analytical QCs)		≤8.3	-3.2 to -0.9	
					1000 (Dilution QC)		7.1	-6.4	

ラット血漿中ポマリドミド濃度定量法
報告書番号：CC-4047-DMPK-013（Final report）
Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Rat	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Liquid-liquid extraction[c], LC-MS/MS Plasma 100 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	0.5 – 500	≥0.9878	NA	NA	4.2.2.1.4
				Intra-Day QC	0.5 (LLOQ QC)	NA	≤14.6	-3.8 to 4.8	
					1.5, 225, 450 (Analytical QCs)		≤8.7	-3.1 to 12.9	
					2250 (Dilution QC)		1.9	-4.7	
				Inter-Day QC	0.5 (LLOQ QC)	NA	9.4	-0.4	
					1.5, 225, 450 (Analytical QCs)	NA	≤6.7	0.9 to 4.7	
				Room temperature stability for 4 h	1.5, 450	NA	≤4.7	-12.0 to -6.7	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	1.5, 450	NA	≤4.5	0.0 to 10.4	
				Stability for 187 days at -20°C	1.5, 450	NA	≤5.6	-3.3 to -0.4	
				Stability for 187 days at -70°C	1.5, 450	NA	≤5.3	2.0 to 2.9	

報告書番号：CC-4047-DMPK-013（Addendum-I report）
Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Rat	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Liquid-liquid extraction[d], LC-MS/MS Plasma 50 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	10 – 2000	≥0.9931	NA	NA	4.2.2.1.4
				Intra-Day QC	10 (LLOQ QC)	NA	3.3	-12.1	
					30, 800, 1600 (Analytical QCs)		≤3.7	-8.4 to 2.1	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	30, 1600	NA	≤8.2	-8.4 to 10.8	
				Stock solution stability	NA	NA	Stable for 99 days at -20°C[f] for 6 hours at room temperature		
		CC-4047	Liquid-liquid extraction[d], LC-MS/MS[g] Plasma 50 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	10 –2000	≥ 0.9977	NA	NA	
				Intra-Day QC	10 (LLOQ QC)	NA	3.1	-2.2	
					30, 800, 1600 (Analytical QCs)		≤4.1	-3.7 to 7.1	
					7500 (Dilution QC)		2.4	2.5	

サル血漿中エナンチオマー濃度定量法
報告書番号：CC-4047-DMPK-018（Final report）
Test Article: CC-6016

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Monkey	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-6016 (R-CC-4047)	Liquid-liquid extraction[c], LC-MS/MS Plasma 200 µL Chiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	1 – 200	≥ 0.9906	NA	NA	4.2.2.1.5
				Intra-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	≤14.8	-6.9 to 9.0	
					2, 80, 160 (Analytical QCs)		≤14.1	-6.9 to 9.5	
					1600 (Dilution QC)		0.8	-3.6	
				Inter-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	13.7	1.0	
					2, 80, 160 (Analytical QCs)		≤8.7	-1.9 to 5.5	
				Room temperature stability for 4 h	2, 160	NA	≤14.4	0.0 to 4.5	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	2, 160	NA	≤12.9	-3.0 to 0.0	
				Stability for 126 days at -20°C	2, 160	NA	≤3.4	-2.5 to 4.5	
				Stability for 126 days at -70°C	2, 160	NA	≤6.0	-4.0 to -3.1	

報告書番号：CC-4047-DMPK-018（Final report）
Test Article: CC-5083

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Monkey	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-5083 (S-CC-4047)	Liquid-liquid extraction[c], LC-MS/MS Plasma 200 µL Chiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	1 – 200	≥ 0.9916	NA	NA	4.2.2.1.5
				Intra-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	≤12.8	3.0 to 7.0	
					2, 80, 160 (Analytical QCs)		≤11.8	-6.0 to 1.9	
					1600 (Dilution QC)		1.2	-2.8	
				Inter-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	11.3	5.0	
					2, 80, 160 (Analytical QCs)		≤7.8	-4.0 to -0.6	
				Room temperature stability for 4 h	2, 160	NA	≤10.4	-6.0 to 0.0	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	2, 160	NA	≤6.0	0.0 to 2.0	
				Stability for 126 days at -20°C	2, 160	NA	≤2.1	8.1 to 12.0	
				Stability for 126 days at -70°C	2, 160	NA	≤5.0	9.4 to 10.0	

報告書番号：CC-4047-DMPK-018（Addendum-I report）

Test Article: CC-6016, CC-5083

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Monkey	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-6016 (R-CC-4047)	Liquid-liquid extraction[d], LC-MS/MS Plasma 200 µL Chiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	1 – 200	0.9937	NA	NA	4.2.2.1.5
				Intra-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	6.5	-7.7	
					2, 80, 60 (Analytical QCs)		≤7.6	-1.8 to 1.1	
		CC-5083 (S-CC-4047)		Calibration Range	1 – 200	0.9962	NA	NA	
				Intra-Day QC	1 (LLOQ QC)	NA	6.8	-4.2	
					2, 80, 160 (Analytical QCs)		≤6.9	-1.8 to 6.1	

ウサギ血漿中ポマリドミド濃度定量法

報告書番号：CC-4047-DMPK-027

Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Rabbit	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Liquid-liquid extraction[c], LC-MS/MS Plasma 200 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	0.5 – 500	0.9936	NA	NA	4.2.2.1.6
				Intra-Day QC	0.5 (LLOQ QC)	NA	4.6	0.2	
					1.5, 225, 450 (Analytical QCs)		≤2.9	-7.1 to 8.0	
					2250 (Dilution QC)		6.7	8.2	
				Room temperature stability for 4 h	1.5, 450	NA	≤9.0	-3.6 to 3.3	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles	1.5, 450	NA	≤3.4	3.3 to 5.3	
				Stability for 94 days at -20°C	1.5, 450	NA	≤6.1	-5.6 to -2.0	
				Stability for 94 days at -70°C	1.5, 450	NA	≤9.7	-10.4 to -4.7	

ラット血漿中エナンチオマー濃度定量法

報告書番号：CC-4047-DMPK-032（Final and Addendum I reports）

Test Article: CC-6016

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Rat	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-6016 (R-CC-4047)	Liquid-liquid extraction[d], LC-MS/MS Plasma 50 µL Chiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	5 – 1000	≥ 0.9952	NA	NA	4.2.2.1.7
				Intra-Day QC	5 (LLOQ QC)	NA	≤8.5	-5.4 to 5.5	
					15, 400, 800 (Analytical QCs)		≤5.9	-3.6 to 6.5	
					5000 (Dilution QC)		≤4.2	4.0 to 9.3	
				Inter-Day QC	5 (LLOQ QC)	NA	8.2	0.8	
					15, 400, 800 (Analytical QCs)		≤5.4	-2.1 to 3.4	
					5000 (Dilution QC)		3.9	6.9	
				Room temperature stability for 24 h	15, 800, 5000	NA	≤5.9	-3.1 to 8.6	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles at -70°C	15, 800, 5000	NA	≤6.2	-1.6 to 10.1	
				Stability for 29 days at -20°C	15, 800, 5000	NA	≤4.0	-6.8 to -0.9	
				Stability for 203 days at -70°C[h]	15, 800, 5000	NA	≤11.5	-2.6 to 10.0	
				Stock solution stability	NA	NA	Stable for 100 days at -20°C and for 6 hours at room temperature[i]		

報告書番号：CC-4047-DMPK-032（Final and Addendum I reports）

Test Article: CC-5083

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Rat	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-5083 (S-CC-4047)	Liquid-liquid extraction[d], LC-MS/MS Plasma 50 µL Chiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	5 – 1000	≥ 0.9938	NA	NA	4.2.2.1.7
				Intra-Day QC	5 (LLOQ QC)	NA	≤10.7	-2.2 to 6.7	
					15, 400, 800 (Analytical QCs)		≤5.7	-3.9 to 5.5	
					5000 (Dilution QC)		≤4.0	3.7 to 11.5	
				Inter-Day QC	5 (LLOQ QC)	NA	8.6	2.1	
					15, 400, 800 (Analytical QCs)		≤4.9	-2.0 to 2.3	
					5000 (Dilution QC)		4.3	7.1	
				Room temperature stability for 24 h	15, 800, 5000	NA	≤4.0	-2.3 to 10.3	
				Freeze-thaw stability for 3 cycles at -70°C	15, 800, 5000	NA	≤7.6	-0.9 to 6.7	
				Stability for 29 days at -20°C	15, 800, 5000	NA	≤6.3	-4.7 to 9.2	
				Stability for 203 days at -70°C[h]	15, 800, 5000	NA	≤9.3	-7.4 to 8.5	
				Stock solution stability	NA	NA	Stable for 100 days at -20°C and for 6 hours at room temperature[i]		

マウス血漿中濃度定量法

報告書番号：CC-4047-DMPK-040（Final and Addendum I reports）

Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration (ng/mL)	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix					R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Mouse	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Solid-phase extraction[d], LC-MS/MS Plasma 12.5 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Calibration Range	2 – 400	≥ 0.9934	NA	NA	4.2.2.1.8
				Intra-Day QC	2 (LLOQ QC)	NA	3.95	NA	
					6, 160, 320 (Analytical QCs)		≤2.44	NA	
					1600 (Dilution QC)		≤2.36	-1.25 to 0.00	
				Inter-Day QC	2 (LLOQ QC)	NA	2.44	1.25	
					6, 160, 320 (Analytical QCs)		≤1.62	0.28 to 4.67	
					1600 (Dilution QC)		1.53	-0.69	
				Dilution Integrity[j]	3000 (QCD10X)	NA	3.98	-2.85	
					3000 (QCD20X)	NA	2.69	1.73	
				Room temperature stability for 25 h	6, 320, 1600	NA	≤5.39	-3.87 to 0.35	
				Freeze-thaw stability for 5 cycles	6, 320, 1600	NA	≤4.03	0.69 to 1.52	
				Stability for 106 days at -20°C	6, 320, 1600	NA	≤4.86	-7.38 to 3.33	
				Stability for 106 days at -70°C	6, 320, 1600	NA	≤5.55	-1.94 to 6.43	
				Stability for 305 days at -70°C	6, 320, 1600	NA	≤7.07	-5.53 to 2.00	

マウス血漿中濃度定量法

報告書番号：CC-4047-DMPK-040（Final and Addendum I reports）

Test Article: Pomalidomide

Biological Sample		Analytes	Methods Utilized	Identification of Sample	Concentration	Method Performance			Location in CTD
Species	Matrix				(ng/mL)	R^2	Precision (% CV)	Accuracy (% RE)	
Mouse	Plasma (1:1 K_3EDTA plasma: Sorenson's citrate buffer)	CC-4047	Solid-phase extraction[d], LC-MS/MS Plasma 12.5 µL Achiral Linear, $1/x^2$	Stock solution stability	1 mg/mL (methanol:acetonitrile 1:1)	NA	Stable for 482 days at -20°C and for 6 hours at room temperature[k]		

a: Plasma storage stability at -70°C was obtained from study 1398/126.
b: Plasma storage stability at -70°C was obtained from study 1398/72.
c: Structural analog internal standard was used.
d: Stable labeled internal standard was used.
e: Sample volume was reduced from 0.4 to 0.15 mL.
f: 99-day stock solution stability at -20°C was obtained from CC-4047-DMPK-014.
g: Modification of MRM transition.
h: 203-day stability at -70°C was obtained from Addendum-I report (the addendum report is for long-term stability).
i: Stock solution stability at room temperature was obtained from CC-4047-DMPK-029.
j: Dilution integrity at 3000 ng/mL (10-, 20-fold) was obtained from study CC-4047-TOX-1167.
k: Stock solution stabilities at room temperature were obtained from CC-4047-DMPK-029 and CC-4047-DMPK-036.
NA: Not applicable.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

2.6.5.3.1 単回投与試験

ラットでの薬物動態

報告書番号：1398/72-D1140（Location in CTD: 4.2.2.2.1）

Test Article: Pomalidomide

Species	SD rat	
Gender (M/F), No. of animals	Male, 3/time point	
Feeding conditions	Fasted	
Route of administration/Dose	100 mg/kg for po, 2.5 mg/kg for iv	
Vehicle/Formulation	po: 1% (w/v) carboxymethylcellulose in water iv: 1:4 (v/v) polyethylene glycol (PEG) 400:Intralipid 20%	
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma	
Sampling time	Pre-dose, 5 (iv only), 10, 20, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h	
Analyte/Assay method	Pomalidomide/LC-MS/MS	
Dose (mg/kg)	100	2.5
Route	po	iv
PK parameters		
t_{max} (h)	4.0	0.083
C_{max} (ng/mL)	4896.7	3185.7
AUC_t (ng•h/mL)	45127.6	8703.4
$t_{1/2}$ (h)	5.5	6.2
CL (mL/h/kg)	NA	285.5
Vd (mL/kg)	NA	2564.2
F (%)	13.0	NA

NA : Not applicable.

サルでの薬物動態

報告書番号：1398/73-D1140（Location in CTD: 4.2.2.2.2）

Test Article: Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey		
Gender (M/F), No. of animals	Male, 4/group		
Feeding conditions	Fed		
Route of administration/Dose	100 mg/kg for po, 10 mg/kg for iv		
Vehicle/Formulation	po: 1% (w/v) carboxymethylcellulose in water iv: 1:4 (v/v) polyethylene glycol (PEG) 400:Intralipid 20%		
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma		
Sampling time	Pre-dose, 5 (iv only), 10, 20, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h		
Analyte/Assay method	Pomalidomide/LC-MS/MS		
Dose (mg/kg)	100	10	
Route	po	iv	
PK parameters			
t_{max} (h)	2.0	0.333	
C_{max} (ng/mL)	3714.2	6930.6	
AUC_t (ng•h/mL)	63110.4	42083.7	
$t_{1/2}$ (h)	25.0	6.7	
CL (mL/h/kg)	NA	239.5	
Vd (mL/kg)	NA	2283.3	
F (%)	15.0	NA	

NA: Not applicable.

サルでのエナンチオマー投与後の薬物動態

報告書番号：CC-4047-DMPK-021（Location in CTD: 4.2.2.2.3）

Test Article: Pomalidomide, CC-6016, CC-5083

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F), No. of animals	Male, 3/group
Feeding conditions	Fed/iv, Fasted/po
Route of administration/Dose	po: 2.0 mg/kg (Pomalidomide), 1.0 mg/kg (CC-6016 and CC-5083), iv: 1.0 mg/kg (Pomalidomide), 0.5 mg/kg (CC-6016 and CC-5083)
Vehicle/Formulation	po: 1% (w/v) carboxymethylcellulose in water iv: 5% dimethylacetamide, 45% PEG-400, 50% saline
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma
Sampling time	po: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h, iv: Pre-dose, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 h
Analyte/Assay method	CC-6016 (R-pomalidomide) and CC-5083 (S-pomalidomide)/LC-MS/MS

Administered compound	Dose[a] (mg/kg)	Route	Analyte	C_0/C_{max}[b] (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	S/R AUC_{inf}•Ratio	F (%)
Pomalidomide (racemate)	2.0	po	CC-5083	439 (56.7)[c]	3.0 (2.0-3.0)	3060 (958)	3740 (1440)	8.0 (3.6)	NA	NA	0.661 (0.205)	NA
			CC-6016	631 (129)	3.0 (3.0-3.0)	5720 (2070)	5730 (2070)	5.5 (0.7)	NA	NA		NA
			CC-5083+CC-6016	1060 (183)	3.0 (2.0-3.0)	9340 (3160)	9350 (3170)	5.0 (0.6)	NA	NA		116 (10.3)
CC-5083 (S-pomalidomide)	1.0	po	CC-5083	910 (191)	1.0 (0.5-2.0)	2980 (401)	3000 (406)	3.5 (1.3)	NA	NA	3.30 (1.23)	130 (15.9)
			CC-6016	132 (33.2)	3.0 (2.0-3.0)	990 (505)	1030 (501)	4.1 (0.6)	NA	NA		NA
CC-6016 (R-pomalidomide)	1.0	po	CC-5083	97.9 (20.2)	3.0 (2.0-3.0)	869 (269)	898 (293)	4.4 (0.8)	NA	NA	0.215 (0.020)	NA
			CC-6016	780 (47.1)	2.0 (2.0-3.0)	4070 (979)	4120 (1020)	3.9 (0.7)	NA	NA		111 (15.1)

報告書番号：CC-4047-DMPK-021（Location in CTD: 4.2.2.2.3）（続き）

Test Article: Pomalidomide, CC-6016, CC-5083

Administered compound	Dose[a] (mg/kg)	Route	Analyte	C_0/C_{max}[b] (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng•h/mL)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)	S/R AUC_{inf}•Ratio	F (%)
Pomalidomide (racemate)	1.0	iv	CC-5083	743 (42.7)[c]	NA	1900 (482)	1920 (484)	4.9 (1.2)	NA	NA	0.587 (0.068)	NA
			CC-6016	896 (43.9)	NA	3270 (922)	3290 (933)	3.5 (0.1)	NA	NA		NA
			CC-5083+CC-6016	1640 (88.5)	NA	5470 (1820)	5490 (1820)	4.1 (0.6)	211 (68.9)	826 (78.8)		NA
CC-5083 (S-pomalidomide)	0.5	iv	CC-5083	698 (13.6)	NA	1210 (381)	1230 (390)	4.1 (1.4)	457 (147)	1140 (116)	2.14 (0.16)	NA
			CC-6016	25.4 (4.65)	NA	556 (194)	576 (200)	3.8 (1.3)	NA	NA		NA
CC-6016 (R-pomalidomide)	0.5	iv	CC-5083	15.3 (4.17)	NA	541 (167)	553 (162)	3.3 (0.7)	NA	NA	0.221 (0.039)	NA
			CC-6016	703 (124)	NA	2450 (372)	2470 (382)	3.8 (0.4)	203 (33.1)	769 (57.6)		NA

a: Nominal doses are listed, experimentally determined doses were used for pharmacokinetic calculations.
b: C_{5min} was reported for iv dose, C_{max} was reported for oral dose.
c: Values are presented as the mean (standard deviation), except t_{max} which is median (range).
NA: Not applicable.

2.6.5.3.2 反復投与試験

ラットでの 6 ヵ月間経口投与試験（TK 試験）

報告書番号：CC-4047-TOX-013（Location in CTD: 4.2.3.2.5） Test Article: Pomalidomide

Species	SD rat
Gender (M/F), No. of animals	Male and female, 3/group
Route of administration/Dose	po:50, 250 and 1000 mg/kg/day
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethylcellulose in water
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma
Sampling time	Pre-dose, 0.5, 2, 4, 8, 24 h on Day 1, 92, 180
Analyte/Assay method	Pomalidomide, CC-5083, CC-6016/LC-MS/MS

Day	Analyte	Parameter	Male			Female		
			50 mg/kg/day	**250 mg/kg/day**	**1000 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**	**250 mg/kg/day**	**1000 mg/kg/day**
1	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	1457	2045	2887	2043	2949	4078
		t_{max} (h)	4.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	21710	30770	38490	30260	47440	63050
92	CC-5083	C_{max} (ng/mL)	472.6	691.7	1120	990.7	1534	1913
		t_{max} (h)	2.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	6172	7822	11410	10870	20800	25280
	CC-6016	C_{max} (ng/mL)	850.9	1487	2049	1660	2679	3427
		t_{max} (h)	2.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	13100	18070	25160	19850	36770	44670
	CC-5083 + CC-6016	C_{max} (ng/mL)	1324	2178	3169	2651	4213	5340
		t_{max} (h)	2.0	4.0	2.0	4.0	4.0	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	19270	25890	36570	30730	57570	69950
180	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	1566	2277	3813	3377	4322	6776
		t_{max} (h)	2.0	4.0	2.0	4.0	4.0	2.0
		AUC_t (ng•h/mL)	21440	31120	42530	40420	70170	98010

サルでの 9 ヵ月間経口投与試験（TK 試験）

報告書番号：CC-4047-TOX-006（Location in CTD: 4.2.3.2.10） Test Article: Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F), No. of animals	Male and female, 6/group for 0.05 and 0.1 mg/kg/day, 7/group for 1 mg/kg/day
Route of administration/Dose	po: 0.05, 0.1 and 1.0 mg/kg/day
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethylcellulose in water+100 nMacetate buffer (pH 5.5)
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma
Sampling time	Pre-dose, 0.5, 2, 4, 8, 24 h on Day1, 28, 138, 194, 272
Analyte/Assay method	Pomalidomide, CC-5083, CC-6016/LC-MS/MS

Day	Analyte	Parameter	Male			Female		
			0.05 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day	0.05 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day
1	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	17.77	31.07	277.9	25.32	30.44	224.2
		t_{max} (h)	2.0	2.0	4.0	2.0	2.0	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	98.46	242.4	2892	215.1	173.2	2653
28	CC-5083	C_{max} (ng/mL)	12.01	22.78	196.5	11.89	22.69	189.2
		t_{max} (h)	1.3	0.5	4.0	2.0	0.5	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	43.14	85.13	2165	65.85	75.11	1732
	CC-6016	C_{max} (ng/mL)	12.31	21.44	158.8	12.80	22.18	161.2
		t_{max} (h)	1.3	2.0	4.0	2.0	0.5	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	58.82	103.8	2030	84.84	98.66	1936
	CC-5083 + CC-6016	C_{max} (ng/mL)	24.31	43.87	347.6	24.51	44.56	349.5
		t_{max} (h)	1.3	0.5	4.0	2.0	0.5	4.0
		AUC_t (ng•h/mL)	103.9	188.9	4194	152.0	173.8	3669
138	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	-	-	814.5[a]	-	-	666.2[a]
		t_{max} (h)	-	-	4.0[a]	-	-	4.0[a]
		AUC_t (ng•h/mL)	-	-	11020[a]	-	-	9584[a]

サルでの 9 ヵ月間経口投与試験（TK 試験）

報告書番号：CC-4047-TOX-006（Location in CTD: 4.2.3.2.10）（続き）

Test Article: Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F)/No. of animals	Male and female, 6/group for 0.05 and 0.1 mg/kg/day, 7/group for 1 mg/kg/day
Route of administration/Dose	po: 0.05, 0.1 and 1.0 mg/kg/day
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethylcellulose in water
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma
Sampling time	Pre-dose, 0.5, 2, 4, 8, 24 h on Day1, 28, 138, 194, 272
Analyte/Assay method	Pomalidomide, CC-5083, CC-6016/LC-MS/MS

Day	Analyte	Parameter	Male			Female		
			0.05 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day	0.05 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day
194	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	24.84	37.62	431.1[b]	21.68	38.85	370.8[b]
		t_{max} (h)	2.0	2.0	4.0[b]	3.0	2.0	4.0[b]
		AUC_t (ng•h/mL)	132.4	213.3	5867[b]	195.6	186.6	4215[b]
272	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	15.23	29.64	554.5[c]	16.94	26.79	751.8[d]
		t_{max} (h)	3.0	3.0	2.0[c]	3.0	4.0	2.0[d]
		AUC_t (ng•h/mL)	132.7	227.3	5640[c]	169.9	211.4	6540[d]

-: Not conducted. a: n=1. b: n=5. c: n=4. d: n=3.

サルでの 28 日間経口投与試験（TK 試験）

報告書番号：1398/117-D6154（Location in CTD: 4.2.3.2.7）

Test Article: Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F), No. of animals	Male and female, 3/group
Route of administration/Dose	po: 30, 100 and 300 mg/kg/day
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethylcellulose in water
Samples withdrawn/Matrix	Blood/Plasma
Sampling time	Pre-dose, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 16 h on Day 1, 14
Analyte/Assay method	Pomalidomide/LC-MS/MS

Day	Analyte	Parameter	Male			Female		
			30 mg/kg/day	100 mg/kg/day	300 mg/kg/day	30 mg/kg/day	100 mg/kg/day	300 mg/kg/day
1	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	2038.4	2267.2	4406.3	3022.7	3052.4	3440.4
		t_{max} (h)	4.0	2.7	2.7	2.7	4.7	3.3
		AUC_{16h} (ng•h/mL)	22783.6	26091.9 (n=2)	47043.2	27510.7	38233.0	39570.5
14	Pomalidomide	C_{max} (ng/mL)	4468.9	3763.0	11384.3	4943.5	8395.5	16275.0
		t_{max} (h)	1.7	2.0	1.7	1.7	2.0	3.0
		AUC_{16h} (ng•h/mL)	48770.6	41821.7	143387.4	51857.6	96599.5	127654.8 (n=2)

2.6.5.4 薬物動態試験：分布

ラットでの組織分布

報告書番号：CC4047-DMPK-005（Location in CTD: 4.2.2.3.1）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	Long-Evans rat
Gender (M/F), No. of animals	Male, 1/time point
Feeding condition	Fed
Route of administration/Dose	po: 100 mg/kg (200 µCi/kg)
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethyl cellulose in water
Specific activity	210.8 µCi/mg
Sampling time	0.5, 1, 3, 6, 8, 12, 24, 48[a], 72, 96, 120, 144, 168 h (120 h and 144 h samples were not assayed)
Assay	Radioactivity by whole body autoradiography, Liquid Scintilation Counter

Tissue type	Tissue	µg equivalents of pomalidomide/g of tissue								
		0.5 h	1 h	3 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h[a]	72, 96 and 168 h
Vascular/ Lymphatic	Blood (cardiac)	0.685	0.840	1.696	0.987	0.962	NI	NI	BQL	NI
	Blood (LSC)	0.537	0.573	0.848	0.817	0.638	0.183	0.101	0.354	0
	Plasma (LSC)	0.459	0.482	0.685	0.647	0.472	0.140	0.069	0.257	0
	Bone Marrow	0.454	0.607	1.533	0.789	0.704	NI	NI	BQL	NI
	Lymph Nodes	0.499	0.585	0.883	1.106	1.008	NI	NI	NI	NI
	Spleen	0.712	0.973	1.443	0.974	0.990	NI	NI	0.464	NI
	Thymus	1.069	0.783	1.376	0.914	0.787	NI	NI	BQL	NI
Skeletal/ Muscular	Bone	BQL	BQL	0.642	BQL	BQL	NI	NI	NI	NI
	Heart	0.964	0.850	1.982	1.099	0.984	NI	NI	0.464	NI
	Skeletal Muscle	0.871	0.722	1.391	0.894	0.959	BQL	NI	0.422	NI

報告書番号：CC4047-DMPK-005（Location in CTD: 4.2.2.3.1）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Tissue type	Tissue	µg equivalents of pomalidomide/g of tissue								
		0.5 h	1 h	3 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h[a]	72, 96 and 168 h
Excretory/ Metabolic	Bile (in duct)	6.063	6.486	9.962	9.486	1.777	NI	NI	NI	NI
	Renal Cortex	1.333	2.297	5.635	3.007	2.163	NI	NI	0.836	NI
	Renal Medulla	1.091	5.140	5.477	1.940	2.480	NI	NI	1.782	NI
	Liver	2.341	1.469	2.589	1.835	1.513	BQL	NI	0.738	NI
	Urinary Bladder	0.762	4.388	6.729	28.466	9.005	19.362	NI	9.712	NI
	Urinary Bladder (contents)	14.728	14.092	66.639	47.222	52.370	24.360	NI	7.854	NI
Central Nervous System	Brain (cerebrum)	BQL	BQL	0.458	BQL	0.482	NI	NI	BQL	NI
	Brain (cerebellum)	BQL	BQL	0.582	BQL	BQL	NI	NI	BQL	NI
	Brain (medulla)	BQL	BQL	0.566	BQL	BQL	NI	NI	BQL	NI
	Meninges	0.748	0.723	0.988	1.239	0.803	NI	NI	BQL	NI
	Spinal Cord	BQL	BQL	0.728	BQL	BQL	NI	NI	NI	NI
Endocrine	Adrenal Gland	1.596	1.054	2.803	0.959	1.205	NI	NI	0.750	NI
	Pituitary Gland	0.564	0.994	1.873	0.879	1.131	NI	NI	1.120	NI
	Thyroid Gland	0.947	0.782	1.758	1.237	1.387	NI	NI	NI	NI
Secretory	Harderian Gland	1.057	1.164	2.072	1.115	1.395	0.568	NI	0.569	NI
	Pancreas	1.027	1.060	2.110	1.080	0.953	NI	NI	0.534	NI
	Salivary Gland	0.803	0.660	1.632	1.029	1.067	NI	NI	0.481	NI
Adipose	Adipose (brown)	0.560	0.644	1.373	0.902	0.928	0.539	NI	0.794	NI
	Adipose (white)	BQL	BQL	0.653	BQL	BQL	BQL	NI	BQL	NI

報告書番号：CC4047-DMPK-005（Location in CTD: 4.2.2.3.1）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Tissue type	Tissue	µg equivalents of pomalidomide/g of tissue								
		0.5 h	1 h	3 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h[a]	72, 96 and 168 h
Reproductive	Epididymis	0.823	0.587	1.333	0.770	0.881	NI	NI	0.421	NI
	Prostate Gland	0.961	0.641	1.781	0.710	0.905	NI	NI	0.245	NI
	Seminal Vesicles	0.559	0.698	1.684	0.939	1.214	NI	NI	0.449	NI
	Testis	0.587	BQL	1.483	0.786	0.497	NI	NI	BQL	NI
Respiratory Tract	Lung	1.403	0.651	2.147	1.163	0.891	NI	NI	0.518	NI
	Nasal Turbinates	1.340	3.872	1.064	BQL	0.648	NI	NI	BQL	NI
	Trachea	BQL	0.623	1.391	1.031	BQL	NI	NI	NI	NI
Alimentary Canal	Cecum	0.642	0.769	1.901	197.581	32.738	NI	NI	1.011	NI
	Cecum (contents)	BQL	BQL	3174.3	3016.2	3266.7	955.85	771.66	12.924	NI
	Esophagus	2.182	0.725	1.547	0.849	0.740	NI	NI	NI	NI
	Large Intestine	0.784	1.392	1.308	1.006	1.007	NI	NI	0.649	NI
	Large Intestine (contents)	5.110	BQL	5.365	26.118	4169.1	3991.9	67.106	13.239	NI
	Stomach (mucosa)	12.492	9.615	2.891	1.284	1.612	NI	NI	0.785	NI
	Stomach (contents)	6987.1[b]	6224.1[b]	1423.0	772.72	4.319	1.421	NI	4.872	NI
	Small intestine	0.840	1.878	3.271	8.218	14.490	NI	NI	NI	NI
	Small Intestine (contents)	3883.0	8204.4[b]	1639.4	1439.0	6098.7[b]	2.070	1.293	0.806	NI
Dermal	Skin, Pigmented	0.725	1.037	2.106	1.407	1.431	0.606	NI	0.981	NI
Ocular	Eye, Uveal Tract	1.213	2.144	3.251	3.211	3.047	0.652	NI	1.562	NI
	Eye, Lens	BQL	BQL	0.433	BQL	0.490	BQL	NI	0.295	NI

a: Rat experienced an apparent dosing error, where some dosing material was delivered into the trachea and pleural cavity.
b: Value is above ULOQ.
NI: Not identifiable in autoradioluminograph.
BQL: Tissue concentration value below LLOQ. LLOQ = 0.418 µg equiv/g of tissue. ULOQ = 5054.8 µg equiv/g of tissue.

報告書番号：CC4047-DMPK-005（Location in CTD: 4.2.2.3.1）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Tissue type	Tissue	AUC_{last} (μCi•h/g)	C_{max} (μCi/g)	t_{max} (h)	Tissue type	Tissue	AUC_{last} (μCi•h/g)	C_{max} (μCi/g)	t_{max} (h)
Adipose	Adipose (brown)	2.2713	0.2894	3.0	Ocular	Eye, Lens	0.3315	0.1033	8.0
	Adipose (white)	0.1377	0.1377	3.0		Eye, Uveal Tract	6.3640	0.6853	3.0
Alimentary Canal	Cecum	112.3323	41.6501	6.0	Reproductive	Epididymis	1.5962	0.2810	3.0
	Esophagus	2.1858	0.4600	0.5		Prostate Gland	1.8497	0.3754	3.0
	Large Intestine	1.9225	0.2934	1.0		Seminal Vesicles	1.9105	0.3550	3.0
	Small Intestine	9.7369	3.0545	8.0		Testis	1.3933	0.3126	3.0
	Stomach (mucosa)	7.2456	2.6333	0.5	Respiratory Tract	Lung	2.4110	0.4526	3.0
Central Nervous System	Brain (cerebellum)	0.1227	0.1227	3.0		Nasal Turbinates	1.9295	0.8162	1.0
	Brain (cerebrum)	0.3430	0.1016	8.0		Trachea	1.2232	0.2932	3.0
	Brain (medulla)	0.1193	0.1193	3.0	Secretory	Harderian Gland	3.2750	0.4368	3.0
	Meninges	1.6530	0.2612	6.0		Pancreas	2.3237	0.4448	3.0
	Spinal Cord	0.1535	0.1535	3.0		Salivary Gland	1.9373	0.3440	3.0
Dermal	Skin, Pigmented	3.3997	0.4439	3.0	Skeletal/ Muscular	Bone	0.1353	0.1353	3.0
Endocrine	Adrenal Gland	2.8099	0.5909	3.0		Heart	2.2143	0.4178	3.0
	Pituitary Gland	2.0398	0.3948	3.0		Skeletal Muscle	1.7438	0.2932	3.0
	Thyroid Gland	2.2371	0.3706	3.0		Blood (by LSC)	1.9532	0.1788	3.0
Excretory/ Metabolic	Kidney Cortex	5.8263	1.1879	3.0		Blood (cardiac)	1.9464	0.3575	3.0
	Kidney Medulla	5.9584	1.1546	3.0		Bone Marrow	1.6038	0.3232	3.0
	Liver	3.4808	0.5458	3.0	Vascular/ Lymphatic	Lymph Node	1.4937	0.2331	6.0
	Urinary Bladder	33.6823	6.0006	6.0		Plasma (by LSC)	1.5234	0.1444	3.0
						Spleen	1.8514	0.3042	3.0
						Thymus	1.7686	0.2901	3.0

2.6.5.5 薬物動態試験：血漿タンパク結合

in vitro での血漿タンパク結合

報告書番号：CC-4047-DMPK-015（Location in CTD: 4.2.2.3.2）

Test Article: Pomalidomide

Test System	*in vitro*
Sample/Method	Plasma/ultrafiltration
Specific activity	210.8 µCi/mg
Concentration	30, 100, 300, 1000 and 3000[a] ng/mL
Analyte/Assay method	CC-6016 and CC-5083/LC-MS/MS

Species	Percent (%) bound-mean of triplicates							
	30 ng/mL[b]		100 ng/mL[b]		300 ng/mL[b]		1000 ng/mL[b]	
	CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)	CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)	CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)	CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)
Mouse	37.94	44.96	46.19	51.70	33.69	39.04	25.14	25.61
Rat	43.72	23.11	40.32	15.88	41.20	15.79	35.60	12.37
Rabbit	29.82	38.15	31.41	35.74	31.33	36.85	32.29	40.45
Monkey	21.05	52.93	22.20	58.90	13.89	55.48	11.97	53.47
Human	11.96	43.94	12.60	41.09	13.95	40.11	24.85	43.65

a: Note that the results at a CC-4047 concentration of 3000 ng/mL were not included because an accurate assessment could not be made.
b: Concentrations listed are the nominal pomalidomide racemate concentrations.

2.6.5.6 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

ウサギでの胎盤透過性

報告書番号：CC-4047-TOX-007（Location in CTD: 4.2.3.5.2.2）

Test Article: Pomalidomide

Species	New Zealand White rabbit
Gender (M/F), No. of animals	Pregnant female, 3/group
Feeding conditions	Fed
Route of administration/Dose	po: 5, 10, 100 and 250 mg/kg/day
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethylcellulose in water
Samples withdrawn/Matrix	Blood (Maternal and fetal)/Plasma
Sampling time	Pre-dose, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 24 h on DG 7, 19. Between 1.5 and 2 h on DG 20
Analyte/Assay method	Pomalidomide/LC-MS/MS

Maternal Parameters (GD 19)					Fetal Parameter (GD20)
Dose	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	$t_{1/2}$	Plasma Concentration at 1.5-2 h postdose on GD20
mg/kg/day	ng/mL	h	ng•h/mL	h	ng/mL
5	61.68 ± 24.84	0.5 [NA]	270.7 ± 62.60	5.1 ± 2.2	27.97 ± 7.535
10	71.88 ± 7.118	0.5 [0.5-1.0]	417.9 ± 9.301	3.6 ± 0.1	50.11 ± 4.360
100	217.4 ± 77.46	0.5 [NA]	2787 ± 1229	NC[a]	106.2 ± 13.92
250	385.1 ± 163.5	0.5 [NA]	3328 ± 1535	14.4 ± 4.0[b]	137.7 ± 106.8

Additional information: Animals were administered pomalidomide daily on Gestation Day (GD) 7 through GD 20. Maternal blood samples were collected at various time points following dosing on GD 7 and GD 19, while fetal blood samples were collected 1.5 to 2 hours following dosing on GD 20.

Values are presented as mean (n=3) ± standard deviation, except t_{max} which is median and [range].
NA: Not applicable
a: Not calculated, terminal elimination phase not resolved.
b: n=2.

ラットでの乳汁移行性

報告書番号：CC-4047-DMPK-038（Location in CTD: 4.2.2.3.3）

Test Article: Pomalidomide

Species	SD rat
Gender (M/F), No. of animals	Lactating female, 4/time point
Feeding conditions	Fed
Route of administration/Dose	po: 10 mg/kg
Vehicle/Formulation	1% (w/v) carboxymethylcellulose in water
Samples withdrawn/Matrix	Blood (maternal) and milk/Plasma and milk
Sampling time	1, 4, 8, 24 h
Analyte/Assay method	Pomalidomide/LC-MS/MS

Time point (h)	Plasma (ng/mL)	Milk (ng/mL)	Milk/Plasma concentration ratio				
1	1390 (136)	1640 (430)	1.2 (0.27)				
4	3880 (661)	4820 (159)	1.3 (0.22)				
8	2290 (549)	3220 (727)	1.5 (0.39)				
24	113 (38.6)	70.3 (24.6)	0.63 (0.071)				

Additional information: Lactating SD rats were administered a single pomalidomide dose on approximately 14 days postpartum. Maternal milk and blood samples were collected at 1, 4, 8 and 24 hours following dosing.

Values are presented as mean (standard deviation).

2.6.5.7 薬物動態試験：その他の分布試験

in vivo での血球移行性

報告書番号：CC-4047-DMPK-009（Location in CTD: 4.2.2.3.4） Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F), No. of animals	6 Male (3 for po administration, 3 for iv administration)
Feeding conditions	Fasted
Route of administration/Dose	po: 10 mg/kg (50 µCi/kg), iv: 1 mg/kg (50 µCi/kg)
Vehicle/Formulation	po: 1% (w/v) carboxymethylcellulose in water , iv: *N,N*-dimethyl-acetamide:polyethylene glycol 400 (5:95; v/v)
Specific activity	211 µCi/mg
Sampling time	Pre-dose, 0.033, 0.117, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 10, 24, 48, 72, 96 h
Assay	LSC
Samples collected	Blood (Plasma)

Time (h)	po			iv		
	Concentration (ng equiv. of CC-4047/g) (n=3)		Blood:Plasma Ratios (n=3 except as noted)	Concentration (ng equiv. of CC-4047/g) (n=3)		Blood:Plasma Ratios (n=3 expect as noted)
	Blood	Plasma		Blood	Plasma	
0.033	120	123	0.97[a]	1080	1020	1.06
0.117	1900	1990	0.91	977	903	1.08
0.25	2930	3170	0.92	911	914	1.00
0.5	5210	5830	0.89	875	889	0.98
1	6790	7290	0.93	781	783	1.00
2	6320	6900	0.92	654	656	1.00
4	5200	5430	0.96	441	455	0.97
6	3930	3900	1.01	299	293	1.03
10	2470	2280	1.08	175	162	1.11
24	885	678	1.31	43.5	30.9	1.52
48	247	86.7	2.15[b]	BQL	BQL	1.98[a]
72	BQL	BQL	NA	BQL	BQL	NA
96	BQL	BQL	NA	BQL	BQL	NA

a: n=1. b: n=2. BQL: Below the quantification limit (blood: 101 ng equiv./g, plasma: 71.8 ng equiv./g). NA: Not applicable.

ラット及びマウスでの中枢移行性

報告書番号：AP1505/AP1506（Location in CTD: 4.2.2.3.5）

Test Article: Pomalidomide

Species	CD-IGS rat and CD-1 mouse
Gender (M/F), No. of animals	Male rats, 3/group male mice, 4/group
Feeding condition	Fed (rats via stomach cannula, mice via oral gavage)
Route of administration/Dose	po, rat: 50 mg/kg; mouse: 10 and 50 mg/kg
Vehicle/Formulation	0.5% (w/v) carboxymethylcellulose/ 0.25% Tween 80 in water
Analyte/Assay method	Pomalidomide/LC-MS/MS
Sampling time	Rat: 12.5, 37.5, 62.5, 87.5, 112.5, 137.5, 162.5, 187.5, 212.5, 237.5, 262.5, 287.5, 312.5, 337.5, 362.5, 387.5, 412.5, 437.5, 462.5, 487.5, 512.5, 537.5, 562.5, 587.5 minutes Mouse: 120 minutes

Species	Dose (mg/kg)	Blood		Brain Microdialysate		Brain to Blood AUC Ratio
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng•h/mL)	
Rat	50	1100 ± 82	6800 ± 2000	430 ± 63	2700 ± 740	0.39 ± 0.03

Species	Dose (mg/kg)	Plasma (ng/mL)	Spinal Cord (ng/g tissue)	Brain (ng/g tissue)	Spinal Cord to Plasma Ratio	Brain to Plasma Ratio
Mouse[a]	10	570 ± 76	190 ± 29	270 ± 23	0.34 ± 0.05	0.49 ± 0.11
	50	1600 ± 440	550 ± 190	740 ± 180	0.34 ± 0.07	0.46 ± 0.06

Values are presented as mean ± standard deviation.
a: Mouse data are from a single time point at 2 hours post-dose.

2.6.5.8 薬物動態試験：*in vivo* 代謝

ラットでの血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物の定量

報告書番号：CC-4047-DMPK-007（Location in CTD: 4.2.2.4.1）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	SD rat
Gender(M/F), No. of animals	34 Males (6 as bile duct cannulated [BDC]); 17 Females (3 as BDC)
Feeding conditions	Fasted (fed for bile duct cannulated rats)
Route of administration/Dose	po: 10 mg/kg (100 µCi/kg), iv: 1 mg/kg (100 µCi/kg)
Vehicle/Formulation	po: 0.5% (w/v) methylcellulose in water, iv: *N,N*-dimethyl-acetamide:hydroxypropyl-β-cyclodextrin (5:95; v/v)
Specific activity	210.8 µCi/mg
Assay	HPLC with radioactivity flow detection and LC-MS/MS
Samples collected	Plasma, bile, urine, feces

Metabolite ID[a]	ng equivalent./g of plasma															
	Male (po, non-BDC)					Male (iv, non-BDC)						Female (po, non-BDC)				
	0.5 h	2 h	6 h	12 h	24 h	0.25 h	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	12 h	24 h
M8	6	5	ND	ND	ND	44	18	3	ND	ND	ND	13	9	14	ND	ND
M10	ND	ND	ND	ND	ND	8	4	ND	ND	ND	ND	ND	7	7	ND	ND
M12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5	3	6	3	3	ND	13	11	9	3
M13	ND	4	11	ND	ND	9	13	15	8	8	3	5	18	35	9	6
M14	ND	ND	ND	ND	ND	34	13	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M16	50	53	97	6	12	156	217	94	14	7	4	ND	16	51	12	5
M17	9	5	11	ND	3	28	23	11	2	1	<1	13	9	28	16	ND
Pomalidomide	290	357	513	118	125	1263	772	268	59	18	1	406	465	887	713	159
Total	355	424	632	124	140	1542	1070	397	89	37	11	437	537	1033	759	173

報告書番号：CC-4047-DMPK-007（Location in CTD: 4.2.2.4.1）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Metabolite ID[b]	% of Dose in 0-48 Hour Samples														
	Male (po, non-BDC)		Male (po, BDC)			Male (iv, non-BDC)		Male (iv, BDC)			Female (po, non-BDC)		Female (po, BDC)		
	Urine	Feces	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Urine	Feces	Bile
M2	0.14	0.01	0.28	ND	ND	0.88	1.23	0.90	0.04	ND	0.19	0.02	0.37	ND	ND
M4	0.04	ND	0.04	ND	ND	0.68	ND	0.96	ND	ND	0.04	ND	0.03	ND	ND
M6	0.15	0.07	0.16	ND	ND	0.76	1.40	0.39	0.04	ND	0.03	0.10	ND	ND	ND
M7	0.05	ND	ND	0.04	0.06	0.23	0.80	ND	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M10	0.50	0.01	1.04	0.06	ND	8.06	0.30	9.91	0.18	0.11	0.83	0.05	1.79	ND	ND
M11	0.93	ND	1.53	0.05	ND	0.05	ND	0.05	ND	ND	1.10	ND	2.33	ND	ND
M12	0.16	ND	0.75	ND	1.57	1.62	ND	3.00	ND	4.12	0.55	ND	1.69	ND	2.75
M13	0.39	ND	1.93	ND	2.73	4.03	ND	6.69	ND	8.25	1.43	ND	3.83	ND	3.87
M14	0.17	ND	0.21	ND	0.17	1.22	ND	0.38	ND	0.48	0.05	ND	ND	ND	ND
M16	3.03	0.01	6.18	0.01	3.00	20.14	0.27	16.20	ND	11.97	0.28	0.01	0.76	0.20	0.38
M16A	0.04	ND	0.18	0.02	ND	0.73	ND	0.61	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M17	1.54	2.98	2.29	0.08	0.13	9.52	21.49	7.45	1.10	0.81	1.46	3.29	2.09	0.09	0.18
Pomalidomide	1.54	82.73	3.35	65.83	0.13	8.65	0.39	12.85	1.60	0.46	1.84	79.66	3.72	71.73	0.10
Total	9.00	85.86	18.23	66.29	8.00	56.89	26.49	59.42	3.11	26.88	7.91	83.20	16.87	72.02	7.35

a: Predominant metabolites are listed, but values for total represent all quantified metabolites.
b: Metabolites that represent >0.5% of the dose in at least one group in the 0-48 h urine or 0-48 h fecal samples are shown in the table, but values for total represent all quantified metabolites.
ND: Not detected.

サルでの血漿，尿及び糞中代謝物の定量

報告書番号：CC-4047-DMPK-010（Location in CTD: 4.2.2.4.2）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey
Gender (M/F), No. of animals	6 Males (3 for po administration, 3 for iv administration)
Feeding conditions	Fasted
Route of administration/Dose	po: 10 mg/kg (250 µCi/kg), iv: 1 mg/kg (250 µCi/kg)
Vehicle/Formulation	po: 1% (w/v) carboxymethylcellulose in water, iv: *N,N*-dimethyl-acetamide:polyethylene glycol 400 (5:95; v/v)
Specific activity	210.8 µCi/mg
Assay	HPLC with radioactivity flow detection and LC-MS/MS
Samples collected	Plasma, urine, feces

Metabolite ID	ng equiv./mL of plasma										
	po						iv				
	0.5 h	1 h	4 h	10 h	24 h	48 h	2 min	1 h	4 h	10 h	24 h
M2	ND	ND	ND	19	12	8	ND	11	13	2	1
M10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND	ND	ND
M11	204	239	145	58	33	3	6	36	20	7	<1
M12	102	43	42	23	12	2	ND	40	28	2	1
M13	204	69	83	26	12	2	8	22	25	3	<1
M16	172	139	119	44	12	ND	4	43	25	4	ND
M17	167	165	57	51	18	ND	24	29	9	3	<1
Pomalidomide	4281	6136	4441	1875	506	84	948	620	332	141	26
Total	5130	6791	4908	2096	605	99	990	804	452	162	28

報告書番号：CC-4047-DMPK-010（Location in CTD: 4.2.2.4.2）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Metabolite ID[a]	% of Dose in 0-48 Hour Samples					
	po			iv		
	Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
M2	2.74	0.41	3.15	2.13	0.75	2.88
M10	2.96	0.04	3.00	2.69	ND	2.69
M11	16.69	0.50	17.19	14.03	0.35	14.38
M12	10.58	ND	10.58	11.48	ND	11.48
M13	13.38	ND	13.38	15.32	ND	15.32
M16	6.61	ND	6.61	7.00	ND	7.00
M17	5.66	4.04	9.70	7.42	6.21	13.63
Pomalidomide	6.08	2.80	8.88	7.37	0.21	7.58
Sum[b]	64.70	7.79	72.49	67.44	7.52	74.96
Total[c]	69.60	9.51	79.11	69.66	9.25	78.91

a: Metabolites that represent >2% of the dose in at least one group in the 0-48 h samples.
b: Sum of the major metabolites listed in table.
c: Total dose recovered in the 0-48 h urine and fecal samples.
ND: Not detected.

血漿中代謝物の種差

報告書番号：CC-4047-DMPK-042（Location in CTD: 4.2.2.4.3）

Test Article: Pomalidomide

Species	SD rat, Cynomolgus monkey, Human
Route of administration/Dose	po, rat: 1000 mg/kg/day for 180 days; monkey: 0.1 and 1 mg/kg/day for 272 days; human: single 2 mg
Assay method	LC-MS/MS
Sample collected	Plasma

Metabolite ID and Biotransformation	Percent Distribution of Pomalidomide and its Metabolites (predominat in human) in Pooled Plasma[a]						
	Human	Monkey				Rat	
	2 mg	0.1 mg/kg/day		1 mg/kg/day		1000 mg/kg/day	
	Male	Male	Female	Male	Female	Male	Female
M11 (CC-8017) Hydrolysis of pomalidomide	5.63	6.07	4.69	3.56	2.04	2.01	1.93
M12 Glucuronide of M17	3.92	4.81	1.28	2.10	1.20	0.85	0.76
M13 Glucuronide of M17	4.92	3.35	5.76	0.37	1.61	2.6	1.53
M16 (CC-17369) 7-Hydroxy pomalidomide	6.41	1.88	0.43	0.03	0.03	6.84	0.74
M17 (CC-17368) 5-Hydroxy pomalidomide	1.89	6.90	4.90	2.93	2.19	0.16	0.16
Pomalidomide	77.2	77.0	82.9	91.0	92.9	87.5	94.9

Additional information
Metabolites M18 (CC-4067; N-Acetylated pomalidomide) and M19 (CC-12074; hydroxylated pomalidomide) were detected in rat and monkey plasma by mass spectrometry but not quantified, and were previously observed in human plasma (CC-4047-CP-004).

Plasma samples were pooled to provide AUC_{24} pools. Data presented are percentages of each analyte (vs. internal standard) in the total quantified metabolites.
a: Predominant metabolites are listed, but values for total represent all quantified metabolites.

2.6.5.9 薬物動態試験：*in vitro* 代謝

ウサギ及びヒト肝細胞における代謝

報告書番号：CC-4047-DMPK-004（Location in CTD: 4.2.2.4.4）

Test Article: Pomalidomide

Species	Rabbit and human
Matrix	Hepatocytes
Parent concentration	10 µmol/L
Assay method	LC-MS/MS

Sampling Interval (h)	Rabbit		Human		Negative Control	
	Conc (µmol/L)	Remaining (%)	Conc (µmol/L)	Remaining (%)	Conc (µmol/L)	Remaining (%)
0	9.39	100.00	10.39	100.00	9.88	100.00
0.25	8.47	90.23	10.62	102.28	10.15	102.74
1	5.25	55.93	9.81	94.44	9.54	96.50
2	3.60	38.39	8.87	85.36	8.69	87.89
3	2.25	23.97	8.45	81.35	8.39	84.95

報告書番号：CC-4047-DMPK-004（Location in CTD: 4.2.2.4.4）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	Rabbit and human
Matrix	Hepatocytes
Parent concentration	0.2 and 10 µmol/L
Specific activity	210.8 µCi/mg
Assay method	Radio-HPLC, LC-MS/MS

% Distribution of Radioactivity

Metabolite[a]	Rt Range (min)	NC 0.2 µmol/L[c]	NC 10 µmol/L[b]	Rabbit 0.2 µmol/L[b]	Rabbit 10 µmol/L[b]	NC 0.2 µmol/L[c]	NC 10 µmol/L[c]	Human 0.2 µmol/L[c]	Human 10 µmol/L[c]
D-1	3.25-3.50	0.95	ND	0.67	0.48	0.95	ND	ND	1.69
D-2	3.50-5.00	ND	0.55	ND	0.73	ND	1.10	0.33	3.28
D-3	5.50-5.75	1.82	1.88	1.17	1.78	1.82	3.90	3.48	0.52
D-4	6.75-7.25	ND	ND	ND	ND	ND	0.48	1.66	ND
M6	12.00-12.00	ND	ND	ND	0.53	ND	ND	ND	ND
D-5/M11[d]	14.50-15.25	4.25	2.46	24.83	27.34	4.25	5.51	9.61	9.99
D-6	15.75-16.00	1.21	1.33	0.50	0.73	1.21	2.18	2.24	3.09
M11A	16.75-17.00	ND	ND	ND	0.43	ND	ND	ND	ND
M11B	17.50-18.00	ND	ND	2.17	0.83	ND	ND	1.08	ND
M12	19.50-20.25	ND	ND	19.50	15.83	ND	ND	ND	0.14
M13	20.25-21.25	ND	ND	20.50	19.76	ND	ND	ND	0.17
D-7	27.00-28.75	14.66	ND	5.08	2.83	14.66	0.51	7.46	1.09
D-8	32.00-32.50	2.86	ND	ND	ND	2.86	ND	1.33	ND
M17	32.75-34.25	ND	ND	1.33	0.90	ND	ND	0.33	0.62
D-9	35.25-35.50	6.76	0.63	1.58	ND	6.76	0.81	5.80	0.90
Pomalidomide	35.25-36.25	67.48	93.14	22.67	27.84	67.48	85.51	66.69	78.51
Total		99.99	99.99	100.00	100.01	99.99	100.00	100.01	100.00

a: Degraded products detected in NC were assigned as D-, and the metabolites were assigned M-.
b: 2 h incubation.
c: 4 h incubation.
d: Peak area ratio of metabolite to internal standard determined by using LC-MS/MS because radioactivity concentrations were too low to provide accurate quantification.
ND: Not detected. NC: Negative control (incubates without hepatocytes).

代謝に関与する CYP 分子種の同定

報告書番号：CC-4047-DMPK-022（Location in CTD: 4.2.2.4.5）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Matrix	Recombinant human cytochrome P450 (CYP) (100 pmol/mL)
Compound concentration	1 µmol/L
Specific activity	49.15 µCi/mg
Assay method	Radio-HPLC, LC-MS/MS

CYP Isozyme	Metabolite M11 Peak Area Ratio[a]		Metabolite M17 Peak Area Ratio[a]		Estimated Relative Contribution to M17 Formation[b]	
	0.5 h Incubation	1 h Incubation	0.5 h Incubation	1 h Incubation	Using Data from 0.5 h Incubation	Using Data from 1 h Incubation
1A2	0.000326	0.000175	0.0000704	0.0000835	0.548	0.540
2A6	0.000149	0.000148	ND	ND	NA	NA
2B6	0.0000853	0.000125	ND	ND	NA	NA
2C8	0.000144	0.000119	ND	ND	NA	NA
2C9	0.000095	0.000141	ND	ND	NA	NA
2C19	0.000126	0.000143	0.0000509	0.0000726	0.096	0.114
2D6	0.0000873	0.000222	0.0000301	0.0000337	0.044	0.041
2E1	0.00008	0.000131	ND	ND	NA	NA
3A4	0.000101	0.000174	0.0000195	0.0000229	0.312	0.304
3A5	0.000129	0.000285	ND	ND	NA	NA
NC	NA	0.000249	ND	ND	NA	NA

a: Peak area ratio of metabolite to internal standard determined by using LC-MS/MS because radioactivity concentrations were too low to provide accurate quantification.
b: Estimated relative contribution of each isozyme to the total hepatic metabolism of pomalidomide.
NC: Samples were incubated in the absence of enzymes. NA: Not applicable. ND: Not detected

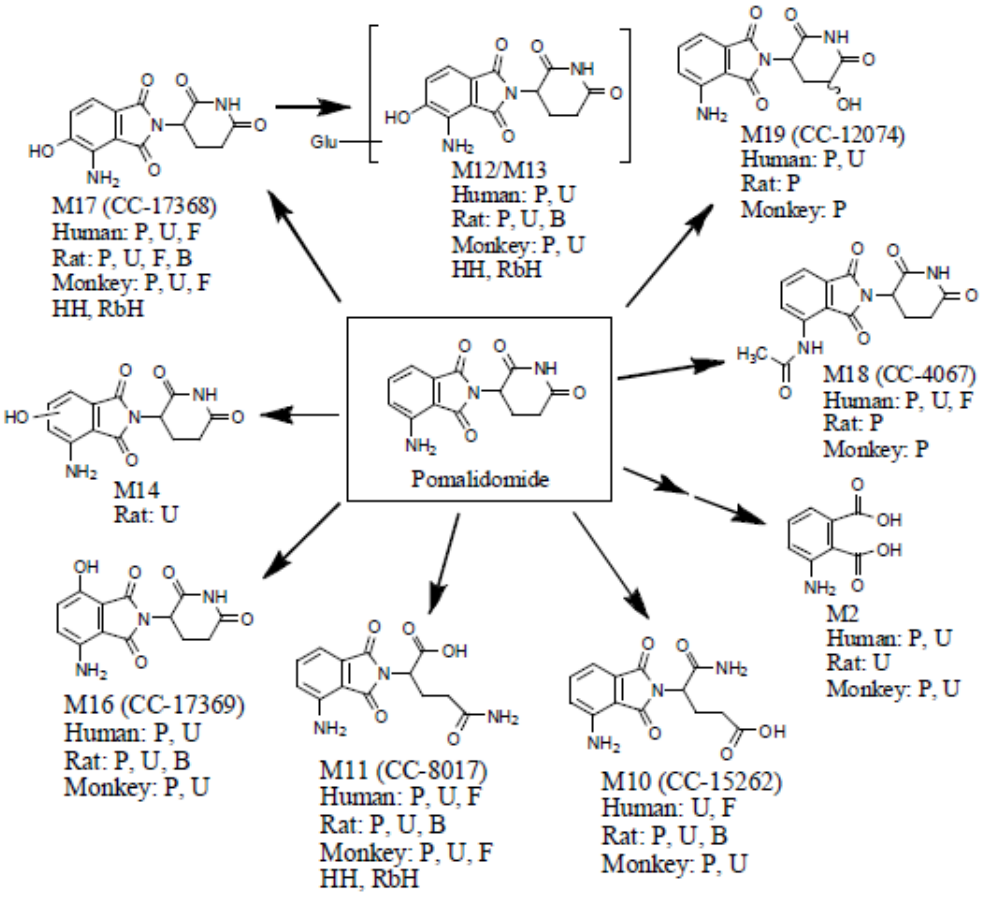
2.6.5.10 薬物動態試験：推定代謝経路

Test Article: Pomalidomide

報告書番号:
CC-4047-DMPK-004 (hepatocytes) (Location in CTD: 4.2.2.4.4),
CC-4047-DMPK-007 (*in vivo* rat) (Location in CTD: 4.2.2.4.1),
CC-4047-DMPK-010 (*in vivo* monkey) (Location in CTD: 4.2.2.4.2),
CC-4047-CP-004 (*in vivo* human, clinical report) (Location in CTD:5.3.3.1.3),
CC-4047-DMPK-042 (*in vivo* interspecies comparison) (Location in CTD: 4.2.2.4.3)

Species Evaluated:	Rabbit hepatocytes (RbH); human hepatocytes (HH); and plasma (P), urine (U) and feces (F) from rat, monkey and human; and rat bile (B)

Proposed Metabolic Pathways of Pomalidomide:



Hydrolysis products M2, M10 and M11 were also formed in cell-free incubation medium.
Structures associated with CC numbers were confirmed with authentic standards.

Species Evaluated:	Plasma (P), urine (U) and feces (F) from rat, monkey and human following oral dosing											
Metabolite ID and Biotransformation	Human[a]				Rat[b]				Monkey[c]			
	Plasma[d]	Excreta[e]			Plasma (M/F)[f]	Excreta			Plasma	Excreta		
		Urine	Feces	Total		Urine	Feces	Total		Urine	Feces	Total
M2 (3-aminophthalic acid) *N*-dealkylation/hydrolysis/ hydrolytic deamination of pomalidomide	1.71	1.44	ND	1.44	ND	0.14/0.19	<0.1	0.15/0.21	D	2.74	0.41	3.15
M10 (CC-15262) Hydrolysis of pomalidomide	ND	1.51	0.28	1.79	ND/D	0.50/0.83	<0.1	0.51/0.88	ND	2.96	<0.1	3.00
M11 (CC-8017) Hydrolysis of pomalidomide	6.34	23.3	0.33	23.6	ND	0.93/1.1	ND	0.93/1.1	3.4	16.7	0.50	17.2
M12 Glucuronide of M17	4.59	17.1	ND	17.1	ND/1.3	0.16/0.55	ND	0.16/0.55	1.2	10.6	ND	10.6
M13 Glucuronide of M17	1.99	12.4	ND	12.4	D/2.4	0.39/1.4	ND	0.39/1.4	1.6	13.4	ND	13.4
M16 (CC-17369) 7-Hydroxy pomalidomide	6.13	7.03	ND	7.03	12.2/3.0	3.0/0.28	<0.1	3.0/0.29	2.1	6.61	ND	6.61
M17 (CC-17368) 5-Hydroxy pomalidomide	4.00	3.20	2.78	5.98	2.6/1.6	1.5/1.5	3.0/3.3	4.5/4.8	2.2	5.66	4.04	9.70
M18 (CC-4067) *N*-Acetylated pomalidomide	D	0.08	D	0.08	D	ND/<0.1	ND	ND/<0.1	D	<0.1	ND	<0.1
M19 (CC-12074) Hydroxylated pomalidomide	D	D	ND	D	D	ND	ND	ND	D	ND	ND	ND
Pomalidomide	69.6	2.17	7.72	9.89	85.2/91.8	1.5/1.8	82.7/79.7	84.3/81.5	88.6	6.08	2.80	8.88
Total[g]	NA	72.8	15.5	88.3	NA	9.0/7.9	85.9/83.2	94.9/91.1	NA	69.6	9.51	79.1

a: Source data is CC-4047-CP-004.
b: Source data is CC-4047-DMPK-007.
c: Source data is CC-4047-DMPK-010.
d: Values are percent of total radioactivity based on AUC.
e: Values are percent of dose in 0-72 h urine and 0-96 h fecal samples.
f: male/female.
g: Total percent of dose in excreta over collection period.
D: Detected by mass spectrometry but not quantified. NA: Not applicable. ND: Not detected.

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の阻害／誘導

薬物代謝酵素の阻害／誘導については 2.6.5.14 項に記載した。

2.6.5.12 薬物動態試験：排泄

ラットでの尿，糞及び胆汁中排泄

報告書番号：CC-4047-DMPK-007（Location in CTD: 4.2.2.4.1）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	SD rat
Gender(M/F), No. of animals	12 Males (6 as bile duct cannulated [BDC]); 6 Females (3 as BDC)
Feeding conditions	Fasted (fed for bile duct cannulated rats)
Route of administration /Dose	po: 10 mg/kg (100 µCi/kg), iv: 1 mg/kg (100 µCi/kg)
Vehicle/Formulation	po: 0.5% (w/v) methylcellulose in water, iv: *N,N*-dimethyl-acetamide:hydroxypropyl-β-cyclodextrin (5:95; v/v)
Specific activity	210.8 µCi/mg
Assay	LSC
Sampling time	Intact rats: 0-12, 12-24 (0-24 for feces), 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168 h BDC rats: 0-12, 12-24 (0-24 for feces) , 24-48, 48-72 h
Samples collected	Plasma, bile, urine, feces

Time	% Administered Dose (Normal rats)					
	Male				Female	
	po (10 mg/kg)		iv (1 mg/kg)		po (10 mg/kg)	
	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
0-12 h	4.80 (0.99)	NA	50.61 (2.74)	NA	4.06 (0.55)	NA
12-24 h (0-24 h for feces)	3.28 (0.50)	85.83 (5.82)	5.58 (1.02)	28.40 (1.88)	2.75 (0.55)	81.75 (3.07)
24-48 h	0.95 (0.38)	1.73 (0.47)	0.71 (0.33)	1.69 (0.53)	1.08 (0.58)	3.04 (1.80)
48-72 h	0.04 (0.01)	0.07 (0.02)	0.23 (0.03)	0.20 (0.08)	0.07 (0.01)	0.13 (0.08)
0-168 h	9.12 (0.48)	87.71 (5.87)	57.47 (3.48)	30.53 (1.82)	8.02 (1.24)	85.03 (1.27)
Cumulative Total (includes cage wash/debris)	98.10 (6.39)		93.84 (2.26)		95.49 (1.37)	

報告書番号：CC-4047-DMPK-007（Location in CTD: 4.2.2.4.1）（続き）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Time	% Administered Dose (Bile duct cannulated rats)								
	Male						Female		
	po (10 mg/kg)			iv (1 mg/kg)			po (10 mg/kg)		
	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile
0-12 h	6.19 (1.87)	NA	4.19 (1.45)	55.81 (12.84)	NA	25.53 (15.62)	5.96 (1.39)	NA	3.88 (1.35)
12-24 h (0-24 h for feces)	8.40 (2.57)	65.01 (3.57)	3.01 (1.61)	3.04 (2.55)	2.85 (1.09)	1.15 (0.23)	6.08 (0.38)	48.25 (35.84)	1.33 (0.60)
24-48 h	3.66 (1.43)	2.03 (1.99)	0.80 (0.26)	0.58 (0.34)	0.62 (0.44)	0.18 (0.09)	4.83 (2.63)	24.85 (38.89)	2.13 (1.00)
48-72 h	0.04 (0.02)	0.08 (0.04)	0.02 (0.01)	0.10 (0.07)	0.12 (0.13)	0.05 (0.05)	0.19 (0.09)	0.17 (0.12)	0.10 (0.06)
0-72 h	18.29 (0.49)	67.12 (2.01)	8.01 (0.70)	59.52 (15.31)	3.58 (0.91)	26.91 (15.50)	17.06 (4.15)	73.27 (6.13)	7.44 (1.52)
Cumulative Total (includes cage wash/debris)	95.78 (2.84)			91.62 (0.74)			100.75 (6.36)		

Values are presented as mean (standard deviation).
NA: Not applicable.
LSC: Liquid scintillation counting.

サルでの尿及び糞中排泄

報告書番号：CC-4047-DMPK-009（Location in CTD: 4.2.2.3.4）

Test Article: [^{14}C]-Pomalidomide

Species	Cynomolgus monkey
Gender(M/F)/No. of animals	6 Males (3 for iv administration, 3 for po administration)
Feeding conditions	Fasted
Route of administration/Dose	po: 10 mg/kg (50 µCi/kg), iv: 1 mg/kg (50 µCi/kg)
Vehicle/Formulation	po: 1% (w/v) carboxymethylcellulose in water, iv: *N,N*-dimethyl-acetamide:polyethylene glycol 400 (5:95; v/v)
Specific activity	211 µCi/mg
Assay	LSC
Sampling time	0-8, 8-24, 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168 h
Samples collected	Plasma, urine, feces

Time	% Administered Dose			
	po (10 mg/kg)		iv (1 mg/kg)	
	Urine	Feces	Urine	Feces
0-8 h	27.83 (2.05)	0.10 (0.12)	41.54 (7.36)	0.02 (0.03)
8-24 h	32.82 (1.86)	1.00 (1.19)	23.55 (8.78)	3.06 (1.77)
24-48 h	8.93 (1.07)	9.12 (3.08)	4.59 (2.74)	7.04 (1.94)
48-72 h	1.86 (0.33)	2.20 (0.99)	0.92 (0.47)	1.26 (0.54)
72-96 h	0.69 (0.34)	0.48 (0.30)	0.43 (0.21)	0.15 (0.07)
0-168 h	72.86 (3.81)	13.09 (2.03)	71.56 (6.21)	11.63 (0.83)
Cumulative Total (includes cage wash/debris)	95.46 (0.97)		94.43 (1.42)	

Values are presented as mean (standard deviation).
NA: Not applicable.
LSC: Liquid scintillation counting.

2.6.5.13 薬物動態試験：胆汁中排泄

ラットにおける胆汁中排泄試験について 2.6.5.12 項に記載した。

2.6.5.14 薬物動態試験：薬物相互作用

CYP への阻害効果

報告書番号：CC-4047-DMPK-024（Location in CTD: 4.2.2.6.1）

Test Article: Pomalidomide

Test System	Human liver microsomes
Treatment	Incubation for direct inhibition
Method of analysis	LC-MS/MS

Evaluation of Direct Inhibition
Enzymatic activity (pmol/mg protein/min) (Percentage of Control Activity)

Treatment	Conc. (μmol/L)	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4/5 MDZ[a]	CYP3A4/5 TEST[b]
NSC	0	348 (NA)	961 (NA)	633 (NA)	212 (NA)	1080 (NA)	57.7 (NA)	78.9 (NA)	521 (NA)	1550 (NA)	4380 (NA)
Pomalidomide	0	338 (100)	822 (100)	678 (100)	246 (100)	981 (100)	47.3 (100)	70.9 (100)	138 (100)	1370 (100)	3900 (100)
Pomalidomide	0.1	330 (97.5)	855 (104)	717 (106)	248 (101)	999 (102)	45.9 (97.0)	71.6 (101)	131 (95.2)	1330 (97.1)	4070 (104)
Pomalidomide	0.3	383 (113)	841 (102)	675 (99.6)	267 (108)	1080 (110)	50.7 (107)	74.5 (105)	137 (99.2)	1390 (101)	3960 (102)
Pomalidomide	1	378 (112)	883 (107)	654 (96.6)	241 (97.9)	1010 (103)	49.6 (105)	72.9 (103)	134 (97.1)	1410 (103)	4030 (103)
Pomalidomide	3	384 (113)	896 (109)	622 (91.7)	257 (105)	1090 (112)	47.9 (101)	73.4 (103)	142 (103)	1410 (103)	3820 (98.0)
Pomalidomide	10	369 (109)	855 (104)	696 (103)	251 (102)	1070 (109)	48.6 (103)	74.0 (104)	144 (104)	1420 (104)	3980 (102)
Pomalidomide	20	369 (109)	863 (105)	682 (101)	247 (100)	1110 (113)	50.0 (106)	76.2 (107)	138 (100)	1390 (102)	3920 (101)
Pomalidomide	30	381 (113)	956 (116)	653 (96.3)	251 (102)	1160 (118)	51.0 (108)	78.5 (111)	140 (102)	1380 (100)	3630 (93.1)
Pomalidomide	IC_{50}	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30

報告書番号：CC-4047-DMPK-024（Location in CTD: 4.2.2.6.1）（続き）

Test Article: Pomalidomide

Test System	Human liver microsomes
Treatment	30-minute pre-incubation with pomalidomide and NADPH followed by incubation with isoforms-specific substrate
Method of analysis	LC-MS/MS

Evaluation of Time-Dependent Inhibition
Enzymatic activity (pmol/mg protein/min) (Percentage of Control Activity)

Treatment	Conc. (µmol/L)	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4/5 MDZ[a]	CYP3A4/5 TEST[b]
NSC	0	265 (NA)	1100 (NA)	76.1 (NA)	40.6 (NA)	1530 (NA)	4600 (NA)
Pomalidomide	0	287 (100)	927 (100)	48.3 (100)	65.2 (100)	1240 (100)	3550 (100)
Pomalidomide	0.1	323 (113)	996 (107)	52.1 (108)	65.8 (101)	1260 (102)	3600 (101)
Pomalidomide	0.3	335 (117)	1080 (117)	57.3 (119)	70.0 (107)	1240 (100)	3590 (101)
Pomalidomide	1	324 (113)	1030 (112)	57.6 (119)	69.9 (107)	1270 (102)	3670 (103)
Pomalidomide	3	322 (112)	1140 (123)	49.6 (103)	69.1 (106)	1250 (101)	3410 (96.1)
Pomalidomide	10	309 (108)	1040 (112)	51.6 (107)	69.1 (106)	1260 (102)	3340 (94.1)
Pomalidomide	20	314 (110)	1070 (116)	56.3 (117)	70.1 (107)	1230 (99.2)	3480 (98.0)
Pomalidomide	30	335 (117)	1150 (125)	60.5 (125)	74.8 (115)	1210 (97.7)	3110 (87.6)
Pomalidomide	IC_{50}	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30

Values are mean activity with % relative to solvent control (0 µmol/L pomalidomide) in parenthesis.
a: CYP3A4/5 activity measured by midazolam 1'-hydroxylation.
b: CYP3A4/5 activity measured by testosterone 6β-hydroxylation.
NSC: No solvent control.
NA: Not applicable.

CYP 酵素誘導効果

報告書番号：CC-4047-DMPK-023（Location in CTD: 4.2.2.6.2）

Test Article: Pomalidomide

Test System	Cultured primary human hepatocytes
Treatment	Three days with pomalidomide and prototypical inducers to assess CYP induction
Method of analysis	LC-MS/MS

Enzymatic activity (pmol/mg microsomal protein/min) and Fold Inductiond

Treatment	Conc. (μmol/L)	CYP1A2 (Phenacetin O-dealkylation)* §		CYP2B6 (Bupropion hydroxylation)*		CYP2C9 (Diclofenac 4'-hydroxylation)		CYP2C19 (S-Mephenytoin 4'-hydroxylation)		CYP3A4/5 (Testosterone 6β-hydroxylation)∞	
		Activity	Fold Induction	Activity	Fold Induction	Activity	Fold Induction	Activity	Fold Induction	Activity	Fold Induction
Vehicle[a]	NA	44.8 (1.1)	1.00 (0.02)	25.7 (7.5)	1.00 (0.29)	1200 (150)	1.00 (0.13)	5.82 (1.53)	1.00 (0.26)	3360 (2040)	1.00 (0.61)
Pomalidomide	0.3	48.0 (2.0)	1.07 (0.03)	26.4 (7.7)	1.04 (0.08)	1370 (110)	1.15 (0.08)	6.56 (1.15)	1.15 (0.13)	3870 (2180)	1.20 (0.14)
Pomalidomide	1	35.9 (8.1)	0.798 (0.165)	23.0 (11.1)	0.860 (0.200)	1250 (250)	1.03 (0.13)	5.61 (1.92)	0.951 (0.100)	3480 (2390)	0.961 (0.201)
Pomalidomide	3	43.5 (2.8)	0.972 (0.084)	23.9 (6.9)	0.931 (0.020)	1350 (90)	1.13 (0.08)	6.17 (0.73)	1.09 (0.15)	4240 (2500)	1.30 (0.12)
Omeprazole	100	1300 (700)	28.9 (15.1)	143 (114)	5.28 (3.07)	1920 (420)	1.61 (0.36) †	8.76 (4.34)	1.51 (0.72)	5110 (2390)	2.04 (1.55)
Phenobarbital	750	100 (32)	2.22 (0.67)	169 (149)	5.86 (4.26)	1790 (750)	1.46 (0.42)	12.9 (9.5)	2.05 (0.97)	13800 (6400)	4.90 (2.31) †
Rifampin	10	83.5 (25.2)	1.87 (0.59)	140 (93)	5.31 (2.40)	2850 (790)	2.40 (0.76) †	67.1 (42.5)	12.5 (10.1) †	16300 (4200)	6.80 (5.27) †

Values are presented as mean (standard deviation).

*: Statistical significance found among the treatment groups according to Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on ranks ($p < 0.05$) but unable to specify the groups that are significantly different from each other according to Dunnett's Method when the positive control groups (omeprazole, phenobarbital and rifampin) were included in the statistical analysis.

§: Statistical significance found among the treatment groups according to Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on ranks ($p < 0.05$) but unable to specify the groups that are significantly different from each other according to Dunnett's Method when the positive control groups (omeprazole, phenobarbital and rifampin) were not included in the statistical analysis.

†: Significantly different from 0.1% dimethyl sulfoxide, (v/v) according to Dunnett's Method ($p < 0.05$) with positive controls.

∞: Statistical significance found among the treatment groups according to One Way Analysis of Variance ($p < 0.05$) but unable to specify the groups that are significantly different from each other according to Dunnett's Method when the positive control groups (omeprazole, phenobarbital and rifampin) were not included in the statistical analysis.

P-gp の基質／阻害剤の検討

報告書番号：CC-4047-DMPK-037（Location in CTD: 4.2.2.6.3）

Test Article: Pomalidomide

Test System	Control and human P-glycoprotein (P-gp) expressing MDCK cell lines
Treatment	Pomalidomide, [^{3}H]-digoxin (P-gp substrate, 100 nmol/L), verapamil (P-gp inhibitor, 250 µmol/L) and ketoconazole (P-gp inhibitor, 25 µmol/L)
Method	LC-MS/MS; LSC

Interaction of Pomalidomide with human P-glycoprotein

Treatment	P_{app} Across Control MDCK Cells		P_{app} across P-gp Expressing MDCK Cells			Treatment	Effect on P_{app} of Digoxin Across P-gp-Expressing MDCK Cells			
Pomalidomide (µmol/L)	A to B[a] (10^{-6} cm/s)	B to A[a] (10^{-6} cm/s)	A to B[a] (10^{-6} cm/s)	B to A[a] (10^{-6} cm/s)	Efflux Ratio	Pomalidomide (µmol/L)	A to B[a] (10^{-6} cm/s)	B to A[a] (10^{-6} cm/s)	Efflux Ratio	% Inhibition
1	3.68 (0.03)	14.3 (1.68)	2.73 (0.18)	28.2 (1.05)	10.3	0	0.205	12.3	60.0	0
5	7.12 (0.18)	19.5 (1.21)	2.77 (0.03)	35.7 (0.62)	13.0	0.03	0.279	15.5	55.6	7.4
10	9.74 (0.18)	21.6 (1.29)	3.10 (0.09)	37.1 (0.93)	12.0	0.1	0.273	14.7	53.7	10.5
						0.3	0.221	13.2	60.0	0.12
						1	0.328	13.3	40.5	32.5
						3	0.188	12.6	66.9	-11.5
						10	0.227	12.8	56.4	6.1
5	7.12 (0.18)	19.5 (1.21)	2.77 (0.03)	35.7 (0.62)	13.0					
5+KTZ	14.2 (0.60)	21.1 (0.68)	11.7 (0.25)	16.0 (1.00)	1.37	+KTZ	1.27	7.20	5.67	90.6
5+VER	10.0 (0.26)	19.5 (1.05)	9.88 (0.61)	17.0 (0.85)	1.72	+VER	1.61	3.60	2.23	96.3

a: Values are presented as mean (standard deviation).
KTZ: Ketoconazole.
VER: Verapamil.

薬物トランスポーターに対する阻害作用

報告書番号：CC-4047-DMPK-043（Location in CTD: 4.2.2.6.5）

Test Article: Pomalidomide

Test System	BCRP expressing porcine kidney epithelial LLC-PK1 cells, OCT2-, OAT1- and OAT3-expressing S2 cells, OATP1B1- and OATP1B3-expressing HEK293 cells with each cell line transfected with empty vector (Control)
Treatment	Pomalidomide, 10 nmol/L [^{3}H]-prazosin (BCRP substrate), 300 nmol/L Ko143 (BCRP inhibitor), 10 µmol/L [^{14}C]-metformin (OCT2 substrate), 300 µmol/L quinidine (OCT2 inhibitor), 1 µmol/L [^{3}H]-p-aminohippuric acid (OAT1 substrate), 100 µmol/L probenecid (OAT1 and OAT3 inhibitor), 50 nmol/L [^{3}H]-estrone sulfate (OAT3 substrate), 50 nmol/L [^{3}H]-estradiol glucuronide (OATP1B1 and OATP1B3 substrate) and 10 µmol/L rifampicin (OATP1B1 and OATP1B3 inhibitor)
Method	LSC

Pomalidomide Inhibition of BCRP

Treatment	Effect on P_{app} of Prazosin Across Control LLC-PK1 Cells			Effect on P_{app} of Prazosin Across BCRP-Expressing LLC-PK1 Cells				
Pomalidomide (µmol/L)	A to B (10^{-6} cm/s)	B to A (10^{-6} cm/s)	P_{app} Ratio	A to B (10^{-6} cm/s)	B to A (10^{-6} cm/s)	P_{app} Ratio	R[a]	% of Control
0	42.7 (1.2)	45.5 (1.2)	1.1	7.0 (0.2)	103.3 (1.4)	14.8	13.5	100
2	45.9 (0.9)	50.1 (1.2)	1.1	8.4 (0.6)	109.7 (5.3)	13.1	11.9	88.1
20	43.5 (1.8)	50.2 (4.4)	1.2	8.2 (0.7)	114.2 (2.0)	13.9	11.6	85.9
300 nmol/L Ko143	44.2 (2.7)	43.0 (0.8)	1.0	43.7 (1.0)	50.5 (1.5)	1.2	1.2	8.9

報告書番号：CC-4047-DMPK-043（Location in CTD: 4.2.2.6.5）（続き）

Test Article: Pomalidomide

Test System	BCRP expressing porcine kidney epithelial LLC-PK1 cells, OCT2-, OAT1- and OAT3-expressing S2 cells, OATP1B1- and OATP1B3-expressing HEK293 cells with each cell line transfected with empty vector (Control)
Treatment	Pomalidomide, 10 nmol/L [^{3}H]-prazosin (BCRP substrate), 300 nmol/L Ko143 (BCRP inhibitor), 10 µmol/L [^{14}C]-metformin (OCT2 substrate), 300 µmol/L quinidine (OCT2 inhibitor), 1 µmol/L[^{3}H]-p-aminohippuric acid (OAT1 substrate), 100 µmol/L probenecid (OAT1 and OAT3 inhibitor), 50 nmol/L [^{3}H]-estrone sulfate (OAT3 substrate), 50 nmol/L[^{3}H]- estradiol glucuronide (OATP1B1 and OATP1B3 substrate) and 10 µmol/L rifampicin (OATP1B1 and OATP1B3 inhibitor)
Method	LC-MS/MS; LSC

Pomalidomide Inhibition of OAT1-, OAT3-, OCT2-, OATP1B1- and OATP1B3-mediated Uptake

Treatment	OAT1-mediated uptake of [^{3}H]-p-aminohippuric acid			OAT3-mediated uptake of [^{3}H]-Estrone Sulfate			OCT2-mediated uptake of [^{14}C]-metformin			OATP1B1-mediated uptake of [^{3}H]-Estradiol Glucuronide			OATP1B3-mediated uptake of [^{3}H]- Estradiol Glucuronide		
Pomalidomide (µmol/L)	Control cells	OAT1 expressing cells	% of Control	Control cells	OAT3 expressing cells	% of Control	Control cells	OCT2 expressing cells	% of Control	Control cells	OATP1B1 expressing cells	% of Control	Control cells	OATP1B3 expressing cells	% of Control
0	0.689 (0.149)	43.9 (1.3)	100.0	2.29 (0.23)	24.0 (0.6)	100.0	1.11 (0.08)	11.3 (1.0)	100.0	0.505 (0.235)	8.01 (0.33)	100.0	0.515 (0.116)	8.32 (0.34)	100.0
2	0.609 (0.096)	42.7 (1.2)	97.4	2.50 (0.04)	28.3 (2.0)	118.8	1.09 (0.08)	11.3 (0.8)	100.2	0.345 (0.054)	8.07 (0.15)	102.9	0.877 (0.189)	8.11 (0.23)	92.7
20	0.584 (0.084)	32.6 (1.4)	74.1	2.65 (0.25)	17.8 (1.1)	69.8	1.08 (0.13)	16.7 (1.1)	153.3	0.276 (0.132)	8.46 (0.79)	109.0	1.07 (0.33)	7.97 (0.10)	88.4
100 µmol/L probenecid	0.499 (0.130)	3.30 (0.12)	6.5	2.55 (0.27)	2.92 (0.10)	1.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
300 µmol/L quinidine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.525 (0.035)	2.57 (0.12)	20.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10 µmol/L rifampicin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.266 (0.020)	0.449 (0.027)	2.4	0.460 (0.156)	1.02 (0.43)	7.2

Values are expressed as the mean (standard deviation) of three replicates.
a: R= Papp ratio in BCRP-expressing cells / Papp ratio in control cells.
LSC: Liquid scintillation counting.
NA: Not applicable.

2.6.5.15 薬物動態試験：その他

緩衝液及び血漿中での異性化

報告書番号：CC-4047-DMPK-030（Location in CTD: 4.2.2.7.1）

Test Article: Pomalidomide

Test System	*in vitro* enantiomer conversion
Species/Strain	Monkey and human
Matrix	Plasma and phosphate buffered saline
Compound concentration	200 ng/mL
Assay method	LC-MS/MS

Matrix	Time(h)	CC-5083 (S-Pomalidomide) Incubations			CC-6016 (R-Pomalidomide) Incubations		
		Degradation (% remaining)	Inversion[a]		Degradation (% remaining)	Inversion[a]	
			CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)		CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)
Phosphate buffered saline (pH 7.4)	0	100.0 (NA)	ND	100.0 (NA)	100.0 (NA)	100.0 (NA)	ND
	0.5	93.0 (4.1)	ND	100.0 (NA)	97.9 (2.1)	100.0 (NA)	ND
	1	93.5 (3.6)	1.7 (1.5)	98.3 (1.5)	90.5 (1.4)	100.0 (NA)	ND
	2	93.2 (1.3)	5.1 (0.6)	94.9 (0.6)	95.2 (1.7)	95.7 (0.4)	4.3 (0.4)
	4	89.7 (2.3)	9.8 (0.4)	90.2 (0.4)	90.2 (2.2)	92.3 (0.3)	7.7 (0.3)
	8	78.2 (0.8)	20.8 (0.3)	79.2 (0.3)	79.4 (4.2)	83.1 (0.4)	16.9 (0.4)
	24	44.2 (1.2)	47.2 (0.3)	52.8 (0.3)	41.3 (0.1)	59.8 (0.5)	40.2 (0.5)

報告書番号：CC-4047-DMPK-030（Location in CTD: 4.2.2.7.1）（続き）

Test Article: Pomalidomide

Matrix	Time (h)	CC-5083 (S-Pomalidomide) Incubations			CC-6016 (R-Pomalidomide) Incubations		
		Degradation (% remaining)	Inversion[a]		Degradation (% remaining)	Inversion[a]	
			CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)		CC-6016 (R-)	CC-5083 (S-)
Human Plasma	0	100.0 (NA)	ND	100.0 (NA)	100.0 (NA)	100.0 (NA)	ND
	0.5	97.0 (3.1)	11.1 (0.7)	88.9 (0.7)	97.4 (4.3)	88.5 (0.6)	11.5 (0.6)
	1	94.5 (3.1)	23.5 (0.4)	76.5 (0.4)	98.0 (5.2)	76.1 (0.3)	23.9 (0.3)
	2	80.8 (2.9)	40.8 (0.3)	59.2 (0.3)	77.2 (5.3)	51.9 (1.1)	48.1 (1.1)
	4	51.1 (1.8)	45.3 (0.2)	54.7 (0.2)	46.2 (1.3)	44.8 (0.2)	55.2 (0.2)
	8	7.5 (1.8)	47.3 (0.2)	52.7 (0.2)	8.7 (1.2)	47.8 (3.1)	52.2 (3.1)
	24	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Monkey Plasma	0	100.0 (NA)	ND	100.0 (NA)	100.0 (NA)	100.0 (NA)	ND
	0.5	103.2 (6.0)	22.2 (0.4)	77.8 (0.4)	98.2 (3.3)	80.0 (1.1)	20.0 (1.1)
	1	100.6 (2.1)	39.0 (1.4)	61.0 (1.4)	89.4 (3.4)	64.1 (1.2)	35.9 (1.2)
	2	78.8 (2.8)	51.3 (0.6)	48.7 (0.6)	63.8 (5.4)	53.3 (1.2)	46.7 (1.2)
	4	32.6 (1.4)	53.5 (0.4)	46.5 (0.4)	26.6 (1.3)	52.8 (0.8)	47.2 (0.8)
	8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	24	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Values are expressed as the mean (standard deviation).
a: Represented as the percentage of each enantiomer in the incubated samples at each time point.
ND: Not detected NA: Not applicable