

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

2.6.6 毒性試験の概要文

セルジーン株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文	6
2.6.6.1 まとめ	6
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験	7
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験	7
2.6.6.1.3 遺伝毒性試験	8
2.6.6.1.4 生殖発生毒性試験	8
2.6.6.1.4.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験	8
2.6.6.1.4.2 胚・胎児発生に関する試験	8
2.6.6.1.5 その他の毒性試験	9
2.6.6.1.5.1 免疫毒性試験	9
2.6.6.2 単回投与毒性試験	10
2.6.6.2.1 マウス経口・静脈内単回投与毒性試験	10
2.6.6.2.2 ラット経口・静脈内単回投与毒性試験	10
2.6.6.3 反復投与毒性試験	11
2.6.6.3.1 マウス 13 週間経口反復投与毒性試験	11
2.6.6.3.2 ラット 7 日間経口反復投与毒性試験（用量設定試験）	11
2.6.6.3.3 ラット 28 日間経口反復投与毒性試験	12
2.6.6.3.4 ラット 90 日間経口反復投与毒性試験	12
2.6.6.3.5 ラット 6 カ月間経口反復投与毒性試験及び 1 カ月間回復試験	13
2.6.6.3.6 サル最大耐量（MTD）試験	13
2.6.6.3.7 サル 28 日間経口反復投与毒性試験	14
2.6.6.3.8 サル 13 週間経口反復投与毒性試験	16
2.6.6.3.9 サル 9 カ月間経口反復投与毒性試験及び 8 週間回復試験	17
2.6.6.4 遺伝毒性試験	20
2.6.6.4.1 <i>in vitro</i> 試験	20
2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験	20
2.6.6.4.1.2 マウスリンフォーマ tk 試験	20
2.6.6.4.1.3 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	21
2.6.6.4.2 <i>in vivo</i> 試験	21
2.6.6.4.2.1 ラット骨髄小核試験	21
2.6.6.5 がん原性試験	23
2.6.6.6 生殖発生毒性試験	24
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験	24

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験	24
2.6.6.6.2.1 ラット胚・胎児発生に関する試験.....	24
2.6.6.6.2.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）	25
2.6.6.6.2.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験.....	26
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験.....	26
2.6.6.7 局所刺激性試験	27
2.6.6.8 その他の毒性試験	28
2.6.6.8.1 免疫otoxic性試験	28
2.6.6.8.1.1 サル 28 日間経口投与免疫otoxic性試験及び 30 日間回復試験	28
2.6.6.9 考察及び結論.....	29
2.6.6.10 図表	31
2.6.6.11 参考文献	31

表目次

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム 6

略号一覧表

略号	説明
ALP	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
AML	Acute myelogenous leukemia 急性骨髓性白血病
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{16h} , AUC _{24h}	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 or 16 hours 時間 0 から 16 又は 24 時間までの AUC
C _{max}	Peak maximum plasma concentration of the drug 最高血漿中濃度
CC-4047	ポマリドミド（ラセミ体）の開発コード番号
CC-5083	ポマリドミドの S-エナンチオマー（S 体）の開発コード番号
CC-6016	ポマリドミドの R-エナンチオマー（R 体）の開発コード番号
CMC	Carboxymethylcellulose カルボキシメチルセルロース
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
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
Hb	Hemoglobin ヘモグロビン
HCT	Hematocrit ヘマトクリット
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
KLH	Keyhole limpet hemocyanin キーホールリンペットヘモシアニン
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MTD	Maximum tolerated dose 最大耐量
NK 細胞	Natural killer cell ナチュラルキラー細胞
NCE	Normochromatic erythrocytes 正染色赤血球
NOAEL	No-observed-adverse-effect level 無毒性量
NOEL	No-observed-effect level 無影響量
NZW 種	New Zealand white 種 ニュージーランド白色種
PCE	Polychromatic erythrocytes 多染色赤血球
PEG	Polyethylene glycol ポリエチレングリコール
S9mix	Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝臓のミトコンドリア画分
SD ラット	Sprague-Dawley rat(s) Sprague-Dawley ラット
tk 遺伝子座	Thymidine kinase gene locus チミジンキナーゼ遺伝子座
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

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ポマリドミド（開発番号：CC-4047, ラセミ体）の毒性を、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験（マウスで13週、ラットで6ヵ月、サルで9ヵ月まで）、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット生殖能及び初期胚発生試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験並びにサル免疫毒性試験で評価した。本申請に用いる毒性試験のプログラム概要を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類	動物種	投与経路	試験番号
単回投与毒性試験			
	マウス	経口	1398/50-1032
	マウス	静脈内	1398/52-1032
	ラット	経口	1398/49-1032
	ラット	静脈内	1398/51-1032
反復投与毒性試験			
13週間	マウス	経口	CC-4047-TOX-1167
7日間	ラット	経口	1398/114-D6154
28日間	ラット	経口	1398/115-D6154
90日間	ラット	経口	CC-4047-TOX-001
6ヵ月間（回復期間1ヵ月間）	ラット	経口	CC-4047-TOX-013
14日間	サル	経口	1398/116-D6154
28日間	サル	経口	1398/117-D6154
13週間	サル	経口	1398/126-D6154
9ヵ月間（回復期間8週間）	サル	経口	CC-4047-TOX-002 CC-4047-TOX-006
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i>	<i>in vitro</i>	1398/20-D5140 CC-4047-TOX-015
マウスリンフォーマ tk 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	<i>in vitro</i>	1398/82-1052
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	<i>in vitro</i>	1398/68-1052 CC-4047-TOX-016
小核試験	ラット	経口	1398/86-1052 CC-4047-TOX-017
生殖発生毒性試験			
生殖能及び初期胚発生試験	ラット	経口	CC-4047-TOX-020
胚・胎児発生毒性試験	ラット	経口	CC-4047-TOX-021
胚・胎児発生毒性用量設定試験	ウサギ	経口	CC-4047-TOX-007
胚・胎児発生毒性試験	ウサギ	経口	CC-4047-TOX-008
その他の毒性試験			
免疫毒性試験	サル	経口	CC-4047-TOX-019

上記毒性試験はすべて、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice, GLP）管理下で行った。また、最初に実施した一連の遺伝毒性試験では、使用したポマリドミドの被験物質分析証明書を紛失したため、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性コアバッテリー試験を再実施した。

なお、「がん原性試験」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」に関し、これらの試験は進行がん患者の治療を目的とする医薬品の製造販売承認申請に必要とされていない（ICH S9 ガイドライン）ため実施していない。

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

マウス [報告書番号 1398/50-1032 ; 報告書番号 1398/52-1032] 及びラット [報告書番号 1398/49-1032 ; 報告書番号 1398/51-1032] での経口及び静脈内単回投与試験では、両動物種とともにポマリドミドの忍容性は良好であった。概略の致死量は、経口投与で 2000 mg/kg (マウス及びラット) を超え、静脈内投与で 80 (マウス) または 50 (ラット) mg/kg を超えた。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

マウス 13 週間経口反復投与試験 [報告書番号 CC-4047-TOX-1167] でポマリドミドは、250 mg/kg/day までの投与量で投薬に関連した所見は認められなかつた。投与期間 7 日間～6 カ月間のいずれのラット経口反復投与試験でも、用いた最高投与量 (7 日間投与試験 [報告書番号 1398/114-D6154] では 5000 mg/kg/day, 28 日間投与試験 [報告書番号 1398/115-D6154] では 2000 mg/kg/day, 90 日間投与試験 [報告書番号 CC-4047-TOX-001] では 1500 mg/kg/day, 6 カ月間投与試験 [報告書番号 CC-4047-TOX-013] では 1000 mg/kg/day) までで、投薬に関連する毒性は認められなかつた。6 カ月間投与試験の投与 180 日目に実施した TK 試験では、24 時間までの AUC (AUC_{24h}) が 1000 mg/kg/day で雌雄それぞれ 98010 及び 42530 ng·h/mL であった。これは、日本人 MM 患者での 4 mg 投与時曝露量 (AUC_{24h} : 713.8 ng·h/mL : MM-004 試験) のそれぞれ約 137 倍及び約 60 倍であった。

サルを用いた経口反復投与試験として、投与量 50～1200 mg/kg/day での 14 日間投与試験 (最大耐量試験) [報告書番号 1398/116-D6154], 30～300 mg/kg/day での 28 日間投与試験 [報告書番号 1398/117-D6154], 0.2～2 mg/kg/day での 28 日間投与試験 [報告書番号 1398/126-D6154], 0.05～10 mg/kg/day での 13 週間投与試験 [報告書番号 CC-4047-TOX-002] 及び 0.05～1 mg/kg/day での 9 カ月間投与試験 [報告書番号 CC-4047-TOX-006] が実施されている。これらの試験では、一般状態悪化や死亡が 13 週間投与試験の 10 mg/kg/day 及び 9 カ月投与試験の 1 mg/kg/day で認められた。ラットと比較してサルは、全般的にポマリドミドに対する感受性が高いと考えられる。

サルで認められた主な毒性は、造血器・リンパ細網系障害に起因するものであり、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット) の減少、白血球数 (好中球、リンパ球及び单核球) の減少及び組織リンパ球枯渇 (リンパ節、脾臓、胸腺及び腸管関連リンパ組織) が認められた。さらに、体重減少をもたらす軟便及び水様便の発現が頻繁に認められ、その結果と思われる一般状態の悪化が認められた。特に最長曝露期間となる 9 カ月間投与試験では、ポマリドミド 0.05, 0.1 及び 1 mg/kg/day を投与した結果、投薬に関連した一般状態不良による切迫屠殺例 (雌雄各 3 匹) が 1 mg/kg/day 群で認められた。これらは、ポマリドミドの薬理作用の一つである免疫調節/免疫抑制活性 (末梢血リンパ球数減少、組織リンパ球枯渇及び骨髄細胞充実性低下) に関連すると考えられた。この他、ブドウ球菌感染及び大腸の慢性炎症も、本剤の免疫抑制活性に関連すると考えられた。また、小腸の絨毛萎縮及び軽度の胆管増殖が認められた。さらに、投与 253 日目に切迫屠殺した 1 mg/kg/day 群の雌 1 匹では、急性骨髓性白血病 (AML ; 異常な白血球増加、多臓器浸潤及び骨髄芽球浸潤) 様所見が認められた。ヒトでは、AML が免疫抑制に関連することが知られている。また、サルではその様な腫瘍性病変の発現頻度は低い。したがって、この AML 様所見は投薬に関連するものと判断した。投与 272 日目に実施した TK 試験では、1 mg/kg/day 群雌の平均 AUC_{24h} は 6540 ng·h/mL であった。これは、日本人 MM 患者での 4 mg 投与時曝露量

(713.8 ng•h/mL) の約 9.2 倍であった。生存動物では、体重、心電図、血圧、眼科学的検査及び尿検査で投薬に関連する変化は認められなかった。8 週間の休薬期間（回復群）終了後の動物では、1 mg/kg/day 投与群の 1 匹で肝内胆管増殖が認められた以外、投薬に関連する所見は回復していた。これらの結果から、サル 9 カ月間経口反復毒性試験の無毒性量（No-observed-adverse-effect level, NOAEL）は 0.1 mg/kg/day と判断した。この用量での AUC_{24h} は雌雄でそれぞれ 211 及び 227 ng•h/mL であり、日本人 MM 患者での 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 0.3 倍であった。

サルでの 28 日間、13 週間及び 9 カ月間毒性試験で実施した心血管系への影響評価（バイタルサイン、心電図、呼吸及び心拍数）〔報告書番号 1398/126-D6154、報告書番号 CC-4047-TOX-002, CC-4047-TOX-006〕では、2 mg/kg/day の 13 週間投与及び 1 mg/kg/day の 9 カ月間投与まで、投薬に関連した変化は認められなかった（投与 13 週目の 2 mg/kg/day での C_{max} は 1249 ng/mL、投与 39 週目の 1 mg/kg/day での C_{max} は 653 ng/mL で、日本人 MM 患者に対する臨床使用時の C_{max} 71.2 ng/mL のそれぞれ約 18 倍及び約 9 倍）。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験〔報告書番号 1398/20-D5140；報告書番号 CC-4047-TOX-015〕及びマウスリンフォーマ tk 試験〔報告書番号 1398/82-1052〕でポマリドミドの変異原性は陰性であり、ヒト末梢血リンパ球での染色体異常試験〔報告書番号 1398/68-1052；報告書番号 CC-4047-TOX-016〕でも陰性であった。また、ラットに対し、本剤を 2000 mg/kg/day まで経口投与し、骨髄小核試験〔報告書番号 1398/86-1052；報告書番号 CC-4047-TOX-017〕を実施したが、結果は陰性であった。したがって、ポマリドミドは遺伝毒性を有さないと考えられる。

2.6.6.1.4 生殖発生毒性試験

2.6.6.1.4.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生試験〔報告書番号 CC-4047-TOX-020〕では、ポマリドミドを 25, 250 及び 1000 mg/kg/day の用量で経口投与した。雄ラットには交配前 28 日から屠殺時まで、雌ラットには交配前 14 日から交配期間中及び妊娠 7 日まで 1 日 1 回投与した。妊娠 13 日目に実施した子宮内検査では、全投薬群で平均生存胚数の低下及び着床後胚損失率の増加が認められた。したがって、受胎能に関する NOAEL は 25 mg/kg/day 未満（25 mg/kg/day 投与時雌ラットでの AUC_{24h} は 39960 ng•h/mL で、日本人 MM 患者での 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 56 倍）であった。

また、投薬雄ラットと無投与雌ラットを交配させたところ、すべての子宮内検査パラメータで、対照群との間に差が認められなかった。これらの結果から、本試験での異常所見は、雄への投与に関連するものではなく、雌への投与によるものと判断した。

2.6.6.1.4.2 胚・胎児発生に関する試験

ラット及びウサギに対し、妊娠後の主な器官形成期にポマリドミドを経口投与したところ、両種で催奇形性が認められた。

ラットの胚・胎児発生毒性試験〔報告書番号 CC-4047-TOX-021〕では、膀胱欠損、甲状腺欠損並びに腰椎及び胸椎（椎体及び椎弓）の癒合及び異常配列の頻度増加が、全投薬群（25, 250 及び 1000 mg/kg/day）で認められた。本試験では、母体毒性は認められなかった。したがって、母体毒性に対する NOAEL は 1000 mg/kg/day、発生毒性に対する NOAEL は 25 mg/kg/day 未満（25 mg/kg/day での妊娠 17 日目 AUC_{24h} は 34340 ng•h/mL で、日本人 MM 患者での 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 48 倍）と判断した。

ウサギでは、ポマリドミド 10～250 mg/kg/day でサリドマイドと同様の催奇形性が認められた〔報告書番号 CC-4047-TOX-008〕。心臓の形成異常頻度の増加傾向が全投薬群（10, 100 及び 250 mg/kg/day）で認められ、特に 250 mg/kg/day 投与で統計学的有意な差が認められた。また、着床後胚損失率の軽度増加及び胎児体重の軽度低下が 100 及び 250 mg/kg/day 投与群で認められた。250 mg/kg/day 投与群の胎児奇形には、四肢異常（前肢又は後肢の屈曲又は回転、指の未結合又は欠損）及びそれに関連する骨格異常（中手骨の未骨化、指骨及び中手骨の異常配列、指の欠損、指骨の未骨化及び脛骨の短縮、未骨化又は弯曲）、中等度の側脳室拡大、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉欠損、低位腎、肝臓の形態異常、骨盤の骨化遅延又は未骨化、過剰肋及び骨化足根骨減少が認められた。母体では、軽度の体重増加量抑制、トリグリセリド値の有意な低下並びに脾臓重量（絶対値及び対体重相対値）の有意な低下が 100 及び 250 mg/kg/day 投与群で認められた。母体に対する NOAEL は 10 mg/kg/day、胚・胎児発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/day 未満（10 mg/kg/day での妊娠 19 日目 AUC_{24h} は 418 ng•h/mL で、日本人 MM 患者での 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 0.6 倍）であった。

2.6.6.1.5 その他の毒性試験

2.6.6.1.5.1 免疫毒性試験

ポマリドミドの免疫毒性を、サルを用いた 2 mg/kg/day の 28 日間経口投与試験で評価した〔報告書番号 CC-4047-TOX-019〕。ポマリドミド投与に関連する免疫毒性所見として、末梢血リンパ球比率低下（骨髓細胞充実性低下に関連）、一次及び二次液性免疫反応の変化、胸腺重量減少（胸腺萎縮）が認められた。また、病理組織学的検査では胸腺、脾臓、リンパ節（下頸及び腸間膜）でのリンパ球枯渇が認められた。

顆粒球、単球及び NK 細胞の機能に影響は認められなかった。CD20⁺B リンパ球数低下（部分的に回復）、胸腺重量減少及び軽度の病理組織学的なリンパ節の変化を除き、2 mg/kg/day で認められたすべての所見は 30 日間の休薬により完全に回復した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス経口・静脈内単回投与毒性試験

[報告書番号 1398/50-1032, 添付資料 4.2.3.1.1, 評価資料]

[報告書番号 1398/52-1032, 添付資料 4.2.3.1.2, 評価資料]

CD-1 マウスを用いて、経口[報告書番号 1398/50-1032]及び静脈内投与[報告書番号 1398/52-1032]によるポマリドミドの単回投与毒性試験を実施した。

経口投与毒性試験では、雌雄各 2 匹／群（予備試験）又は雌雄各 5 匹／群（本試験）のマウス（週齢：約 6 週）に 1 % m/v カルボキシメチルセルロース（Carboxymethylcellulose, CMC）水溶液で懸濁したポマリドミド 2000 mg/kg を投与した。一般状態、体重及び剖検所見を評価した結果、すべての動物は計画屠殺時まで生存し、被験物質に関連した所見は認められなかった。したがって、経口投与での概略の致死量は 2000 mg/kg を超えると判断した。

静脈内投与毒性試験では、予備試験としてポマリドミド 0, 40 及び 80 mg/kg を、それぞれ雌雄各 2, 1 及び 2 匹に投与し、本試験では 80 mg/kg (投与可能な最大量) を雌雄各 5 匹に投与した（週齢：約 6～7 週）。ポマリドミドは、20 v/v% ポリエチレン glycol (Polyethylene glycol, PEG) 400 のイントラリピッド 20% 溶液に溶解し投与した。本試験では、一般状態、体重及び剖検所見を評価した。被験物質に関連した体重への影響は認められなかった。予備試験では、80 mg/kg 投与で過呼吸及び嗜眠が認められた。本試験では、80 mg/kg 投与により、予備試験で認められた過呼吸及び嗜眠に加え、泌尿器・生殖器の汚れ及び円背位が認められたが、投与日中に回復した。また、剖検では異常所見は認められなかった。したがって、静脈内投与での概略の致死量は 80 mg/kg を超えると判断した。

2.6.6.2.2 ラット経口・静脈内単回投与毒性試験

[報告書番号 1398/49-1032, 添付資料 4.2.3.1.3, 評価資料]

[報告書番号 1398/51-1032, 添付資料 4.2.3.1.4, 評価資料]

CDBR ラットを用いて、経口 [報告書番号 1398/49-1032] 及び静脈内投与 [報告書番号 1398/51-1032] によるポマリドミドの単回投与毒性試験を実施した。

経口投与毒性試験では、雌雄各 2 匹／群（予備試験）又は雌雄各 5 匹／群（本試験）のラット（週齢：雄 6～8 週、雌 9～10 週）に、1 % m/v CMC 水溶液で懸濁したポマリドミド 2000 mg/kg を投与した。一般状態、体重及び剖検所見を評価した結果、すべての動物が計画屠殺時まで生存し、被験物質に関連する所見は認められなかった。したがって、経口投与での概略の致死量は 2000 mg/kg を超えると判断した。

静脈内投与毒性試験では、予備試験としてポマリドミド 0, 10, 25, 50 及び 80 mg/kg を、それぞれ雌雄各 2, 1, 1, 1 及び 2 匹に投与し、本試験では 50 mg/kg を雌雄各 5 匹に投与した（週齢：雄 6～8 週、雌 9～10 週）。ポマリドミドは 20 v/v % PEG 400 のイントラリピッド 20% 溶液に溶解し投与した。一般状態、体重及び剖検所見を評価した。被験物質に関連した体重への影響は認められなかった。予備試験では、80 mg/kg 投与で 4 匹中 3 匹が死亡したため、50 mg/kg が最大耐量であると判断した。したがって、本試験では 50 mg/kg を投与したところ、死亡は認められなかった。一般状態として、活動量低下及び呼吸異常などが認められたが、投与 4 日後までに回復した。

剖検では異常所見が認められなかった。したがって、静脈内投与での概略の致死量は 50 mg/kg を超えると判断した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 マウス 13 週間経口反復投与毒性試験

[報告書番号 CC-4047-TOX-1167, 添付資料 4.2.3.2.1, 評価資料]

CD-1 マウス（雌雄各 15 匹／群、週齢：約 8.5 週）に、ポマリドミド 0, 2.5, 25 及び 250 mg/kg/day を 13 週間経口投与した。ポマリドミドは 1% w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 10 mL/kg とした。加えて、雌雄各 20 匹／群（対照群は雌雄各 5 匹）のサテライト動物群を設定、投与 17 日目にトキシコキネティクス（Toxicokinetics, TK）を評価した。

25 mg/kg 群の雄 1 匹が投与 50 日目に死亡した。死亡動物に対し、剖検及び病理組織学的検査を実施したが、異常所見は認められなかった。体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投薬に関連する所見は認められなかった。尿の変色（明るい黄色）が 25 及び 250 mg/kg/day 群の雌雄に観察された。本所見は、被験物質（黄色）及びその代謝物の尿中排泄によるものと考えられるため、毒性とは判断しなかった。

TK 試験の結果、ポマリドミドは速やかに吸収され、投与 2 時間後までに最高血漿中濃度（Peak maximum plasma concentration of the drug, C_{max} ）に達することが明らかとなった。ポマリドミドの曝露量の増加率は、2.5～250 mg/kg/day の雌雄で投与増加率を下回った。曝露に性差は認められなかった。

以上の結果から、投与量 250 mg/kg/day まで投薬に関連する異常所見が認められなかったことから、NOAEL は 250 mg/kg/day と判断した。このときの血漿中濃度時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve, AUC_{24h} ）は、雌雄でそれぞれ 13200 及び 8400 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.2 ラット 7 日間経口反復投与毒性試験（用量設定試験）

[報告書番号 1398/114-D6154, 添付資料 4.2.3.2.2, 参考資料]

CDBR ラット（雌雄各 5 匹／群、週齢：約 6 週）に、ポマリドミド 0, 100, 300 及び 1000 mg/kg/day を 7 日間経口投与した。ポマリドミドは 1% w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 10 mL/kg とした（ただし、次試験の 5000 mg/kg 投与では、20 mL/kg とした）。しかしながら、毒性所見が認められなかつたため、さらに各群 5 匹の雄に 2000, 3000 及び 5000 mg/kg/day を 7 日間投与した（週齢：約 7 週）。加えて、各群 4 匹のサテライト動物群（雄、週齢：約 7 週）を設定し、2000, 3000 及び 5000 mg/kg/day を投与し、投与 1 日目の TK を評価した。

すべての動物が計画屠殺時まで生存した。体重、摂餌量、臨床症状、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検で、被験物質に関連する異常所見は認められなかつた。

TK 試験では、2000～5000 mg/kg/day の投与量増加に伴う AUC_{24h} 及び C_{max} の増加並びに最高血漿中濃度到達時間（Time to peak plasma concentration, t_{max} ）の遅延は認められなかつた。

以上の結果より、被験物質に関連する異常所見は認められず、無影響量（No-observed-effect level, NOEL）は 5000 mg/kg/day であった。また、このときの雄の AUC_{24h} は 87563 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.3 ラット 28 日間経口反復投与毒性試験

[報告書番号 1398/115-D6154, 添付資料 4.2.3.2.3, 評価資料]

CDBR ラット（雌雄各 10 匹／群、週齢：約 6 週）にポマリドミド 0, 300, 800 及び 2000 mg/kg/day を 1 日 1 回で 28 日間経口投与した。投与量設定は、前述の用量設定試験（2.6.6.3.2 項）での成績を基にした。ポマリドミドは 1%w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量を 10 mL/kg とした。さらに、TK 評価のために雌雄各 12 匹／群のサテライト動物群を設定した。

試験期間中、2000 mg/kg/day 群の雌 1 匹（サテライト群）が投与 15 日目に死亡した。死亡動物では、投与に関連する異常所見が認められなかったことから、被験物質投与に関連しない死亡と判断した。体重、摂餌量、一般状態観察、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投薬に関連する異常所見は認められなかった。

TK 評価の結果、雌雄いずれも投与 1 日目及び 28 日目で AUC_{16h} 及び C_{max} は用量の増加とともに増加したが、投与量の増加率より小さかった。雄の投与 28 日目での AUC_{16h} は、投与 1 日目より低値であったが、雌では差が認められなかった。投与 1 及び 28 日目の C_{max} は、概して雄より雌で高値であった。

以上の結果より、2000 mg/kg/dayまでの投与で投薬に関連する異常所見が認められなかったことから、本試験での NOAEL は 2000 mg/kg/day と判断した。このときの投与 28 日の AUC_{16h} は、雌雄でそれぞれ 130315 及び 62097 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.4 ラット 90 日間経口反復投与毒性試験

[報告書番号 CC-4047-TOX-001, 添付資料 4.2.3.2.4, 評価資料]

SD ラット（雌雄各 10 匹／群、週齢：6～8 週）にポマリドミド 0, 100, 500 及び 1500 mg/kg/day を 1 日 1 回で 90 日間経口投与した。投与量設定は、ラット 28 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）での成績を基にした。ポマリドミドは 1%w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 10 mL/kg とした。さらに TK 評価のため、雌雄各 6 匹／群（対照群は雌雄各 3 匹）のサテライト動物群を設定した。

対照群及び 1500 mg/kg/day 投与群の雄それぞれ 1 匹及び 2 匹の計 3 匹が死亡（それぞれ投与 23 日目、9 日目及び 78 日目）したが、剖検所見からいずれも投薬ミスによるものと判断した。摂餌量、一般状態観察、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投薬に関連する所見は認められなかった。1500 mg/kg/day 群の雄で、対照群と比較して約 8-9% の体重減少が観察された。本所見は投薬に関連するものと考えられたが、極めて軽微な減少であったため、otoxicological significance は低いと判断した。

TK 評価の結果、投与 1 日目、29 日目及び 90 日目の AUC_{24h} 及び C_{max} は 100 及び 500 mg/kg/day 群で雌雄いずれも用量の増加に伴って増加したが、投与量の増加率を下回った。1500 mg/kg/day 投与群では、 AUC_{24h} 及び C_{max} は増加しなかった。蓄積係数は、雄で投与 1 日目から 29 日目で約 1.4 倍、投与 1 日目から 90 日目で約 1.0 倍であった。一方、雌では投与 1 日目から 29 日目で約 1.5 倍、投与 1 日目から 90 日目で約 1.6 倍であり、軽度の曝露量増加が示唆された。曝露量は雄より雌で高値であった。

以上の結果より、1500 mg/kg/dayまでの投与で有害所見が認められなかつたことから、本試験でのNOAELは1500 mg/kg/dayと判断した。このときの投与90日のAUC_{24h}は雌雄でそれぞれ138400及び56070 ng·h/mLであった。

2.6.6.3.5 ラット6カ月間経口反復投与毒性試験及び1カ月間回復試験

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

CD(SD)ラット(雌雄各20匹／群、週齢：約8週)にポマリドミド0, 50, 250及び1000 mg/kg/dayを1日1回で180日間経口投与した。投与量設定は、ラット90日間反復投与毒性試験(2.6.6.3.4項)の成績を基にした。また本試験では、各群雌雄5匹に対し28日間の休薬期間を設け、回復性を検討している。ポマリドミドは1% w/v CMC水溶液で懸濁し、投与容量は10 mL/kgとした。さらに、TK評価のため雌雄各9匹／群(対照群は雌雄各3匹)のサテライト動物群を設定した。

対照群の雄2匹、50 mg/kg/day投与群の雌2匹、250 mg/kg/day投与群の雌2匹及び1000 mg/kg/day投与群の雌4匹が死亡又は切迫屠殺された。これら死亡又は切迫屠殺動物の多くが、投与又は採血後早期に認められていることから、技術的なミスに関連するものと考えられ、投薬に関連するものではないと判断した。投与期間中及び回復期間中ともに、体重、摂餌量、一般状態、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査で異常は認められなかつた。主に250及び1000 mg/kg/day群の雌雄で胃、小腸及び大腸に黄色の消化物又は糞便物が認められた。これらの所見は、28日の休薬期間終了後には認められない可逆的なものであり、また投与したポマリドミドの色が黄色であることから、otoxicological意義は極めて低いと判断した。

TK評価では、投与1日目及び180日目の試料でポマリドミド(ラセミ体)濃度を測定し、投与92日目の試料でエナンチオマーであるS体(CC-5083)及びR体(CC-6016)濃度を測定した。ポマリドミド(ラセミ体)は速やかに吸収され、t_{max}は2～4時間であった。ポマリドミド50～1000 mg/kg/dayを投与すると、投与量の増加とともに曝露量も増加したが、その増加率は投与量の増加率を下回った。180日間の投与で、雌での軽度曝露量増加が認められたが(蓄積係数：1.34～1.55)，雄の曝露量は増加しなかつた。投与92日目のR体(CC-6016)の曝露量(AUC_{24h})はS体(CC-5083)の約2倍であった。曝露量は雄より雌で1.4～2.7倍高値であった。

以上の結果より、1000 mg/kg/dayまでの投与で投薬に関連する所見が認められなかつたことから、本試験でのNOAELは1000 mg/kg/dayと判断した。このとき投与180日のAUC_{24h}は雌雄でそれぞれ98010及び42530 ng·h/mLであった。

2.6.6.3.6 サル最大耐量(MTD)試験

[報告書番号 1398/116-D6154, 添付資料 4.2.3.2.6, 参考資料]

カニクイザル(雌雄各2匹)にポマリドミドを1日1回経口投与した。最大耐量(Maximum tolerated dose, MTD)相では、サルに100 mg/kg/dayを4日間、300 mg/kg/dayを3日間、600 mg/kg/dayを4日間及び1200 mg/kg/dayを3日間、漸増的に投与した。ポマリドミドは1% w/v CMC水溶液で懸濁し、投与容量は4 mL/kgとした。対照群には溶媒を14日間投与した。1200 mg/kg/dayまで明

らかな毒性所見が認められなかつたため、用量固定相では 1200 mg/kg/day を 14 日間、300 mg/kg/day を 14 日間又は 50 mg/kg/day を 7 日間投与した。対照群には溶媒を 7 日間投与した。

用量固定相（雌雄各 2 匹、溶媒：1% w/v CMC 溶液、投与容量：4mL/kg）では、全投薬群で糞及び尿の黄変が認められた。300 mg/kg/day 以上の群では、体重減少、赤血球パラメータ及び白血球数減少が用量依存的に認められ、全投薬群で脾臓重量の軽度増加が認められたが、50 mg/kg/day 投与群では異常所見は認められなかつた。また白血球数減少では、1200 mg/kg/day 投与群で認められなかつた回復傾向が、300 mg/kg/day 投与群では認められた。剖検では脾臓重量増加に関連すると思われる脾臓腫大が認められた。

TK 評価では、用量固定相の 300 mg/kg/day 群で投与 1 日目及び 14 日目、50 mg/kg/day 群で投与 1 日目及び 7 日目に試料を回収した。 C_{max} 及び AUC_{24h} は、雌雄ともに反復投与による増加が認められ、300 mg/kg/day 群で 3~6 倍、50 mg/kg/day 群で 2~4 倍であった。曝露量に性差は認められなかつた。 t_{max} は概して投与 1 日目と比較して反復投与後短縮した。

以上の結果より、ポマリドミドをサルに単回投与したときの概略の致死量は 1200 mg/kg を超えると判断した。また、ポマリドミドをサルに反復投与したときの MTD は、白血球数減少を指標とし 300 mg/kg/day（14 日間投与）と判断した。また、50 mg/kg/day（7 日間投与）の忍容性は良好であり、投与終了後の AUC_{24h} は、雌雄でそれぞれ 84595 及び 93366 ng•h/mL であった。

2.6.6.3.7 サル 28 日間経口反復投与毒性試験

[報告書番号 [1398/117-D6154](#)、添付資料 4.2.3.2.7、評価資料]

[報告書番号 [1398/126-D6154](#)、添付資料 4.2.3.2.8、評価資料^{*}]

最初の試験 [報告書番号 1398/117-D6154] では、カニクイザル（雌雄各 3 匹／群）にポマリドミド 0, 30, 100 及び 300 mg/kg/day を 1 日 1 回で経口投与した。投与量設定は、MTD 試験（[2.6.6.3.6](#) 項）の結果に基づいた。ポマリドミドは 1% w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 4 mL/kg とした。全投薬群で死亡及び一般状態の悪化が認められたため 18 日で投薬を中止し、生存動物の剖検及び病理組織学的検査を実施した。早期に試験を終了したため眼科学的検査、心電図及び尿検査は実施しなかつた。TK 評価には、投与 1 日目及び 14 日目に回収した試料を使用した。

投与 15 日目に 300 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹が死亡した。また、投与 16 日目に 100 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹、投与 18 日目に 30 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹、100 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹並びに 300 mg/kg/day 投与群の雌雄各 1 匹が状態不良となつたため切迫屠殺した。

本試験で認められた投薬に関連する所見は以下の通りである。

- 全投薬群で、軟便、水様便及び断続的な尿の黄変が認められた。また、円背位、立毛、沈静、振戦、顔面及び四肢の腫脹、歯肉の出血及び眼球陥没も認められた。これらの一般状態異常所見は、死亡に結びつく状態不良と判断し、切迫屠殺の判断基準とした。
- 全投薬群の多くで、体重増加抑制や体重減少（0.65 kg まで）が認められた。これらの体重の変動は、断続的な摂餌量低下（投与 9 日目以降に認められ、特に投与 16 日目以降は高頻度となつた）と関連すると考えられる。

* レブラミド®カプセル 5 mg 承認審査時に提出済み

- 血液学的検査では、投与 14 日目までに赤血球パラメータ〔赤血球数、ヘモグロビン (Hb) 及びヘマトクリット (HCT)〕及び白血球数（好中球数及びリンパ球数）の減少が認められた。投与 14 日目以降は、白血球数の更なる減少は認められなかった。
- 血液生化学的検査値では、乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase, LDH) 活性、グルコース、尿素、クレアチニン及びトリグリセリドの軽度上昇並びにアルブミン及び総タンパクの減少が認められた。
- 肝重量増加（対体重相対値）が投薬群の多くで認められ、さらに高用量群の雌雄各 2 匹では、脾重量増加が認められた。剖検では、多くの動物で胸腺萎縮が認められた。
- 投薬に関連する病理組織学的検査異常所見の多くが、造血器・リンパ系で認められた。ただし、発症は動物によって異なり、各所見に用量依存性は認められなかった。主な所見は、骨髓萎縮、造血機能変化及び過形成であった。リンパ系では、リンパ節、脾臓、胸腺及び回腸リンパ組織でのリンパ球萎縮が認められた。また二次的作用として、脾臓の腺房細胞脱顆粒（栄養不良に関連）、副腎皮質肥大（状態不良によるストレスに関連）及び皮膚又は付属器で細菌叢による皮膚炎／毛囊炎（免疫抑制活性に関連）が認められた。これらの病理組織学的所見は、多くが状態不良に関連するものと考えられた。

TK 評価の結果、雌では投与 1 日目及び 14 日目の AUC_{16h} 及び C_{max} が用量の増加に伴って増加したが、その増加率は投与量の増加率を下回った。雄では、30 mg/kg/day と比較して 100 mg/kg/day での投与 14 日目 AUC_{16h} 及び C_{max} で軽度の低下が認められたが、その他は雌と同様であった。投与 14 日目の AUC_{16h} は、投与 1 日目より高値であったことから、曝露量の増加が示唆されたが、明らかな性差は認められなかった。 t_{max} は雌雄いずれも 1.7~4.7 時間であった。

以上の結果より、ポマリドミド 30, 100 及び 300 mg/kg/day のサルへの投与は、死亡及び状態不良を引き起こしたため、投薬を 18 日で中止した。主な標的臓器は、造血器・リンパ系組織であり、二次的作用として他臓器への影響が認められた。したがって、NOAEL は 30 mg/kg/day 未満 (AUC_{16h} は雌雄でそれぞれ 51858 及び 48771 ng•h/mL) と判断する。

続いて投与量を減少し、同様にカニクイザル（雌雄各 3 匹／群）に対し、ポマリドミド 0, 0.2 及び 2 mg/kg/day を 1 日 1 回で 28 日間経口投与した [報告書番号 1398/126-D6154]。0.2 mg/kg/day は予定臨床用量に相当し、2 mg/kg/day はその 10 倍量となる。ポマリドミドは 1% CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 4 mL/kg とした。TK 評価は、投与 1 日目及び 28 日目に試料を回収し実施した。

2 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹が投与 26 日目に状態不良となったため切迫屠殺した。当該動物では、上唇内部の潰瘍及び壞死を伴う顔面腫脹が認められた。同群の他動物と同様、当該動物でも白血球数の減少が投与 14 日目より認められた。計画屠殺時まで生存した動物では、2 mg/kg/day 投与群の雌雄各 1 匹で軟便又は水様便が認められた。体重、摂餌量、心電図、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理所見で、投薬に関連する所見は認められなかった。2 mg/kg/day 投与群の雌雄で、対照群及び投与前値と比較し、投薬に関連する白血球数の減少が投与 14 日目からみとめられたが、投与 21 日目から試験終了までは回復傾向が認められた。

TK 評価の結果、雌雄いずれも投与 1 日目及び 28 日目の AUC_{24h} 及び C_{max} は用量の増加に伴つて增加したが、投与量の増加率を下回った。投与 28 日目の AUC_{24h} は投与 1 日目より高値であり、反復投与による曝露量の増加が示唆された。AUC_{24h} 及び C_{max} に明らかな性差は認められなかった。

以上の結果より、ポマリドミド 2 mg/kg/day をサルに投与したところ、死亡及び白血球パラメータの減少が認められた。したがって、NOAEL は 0.2 mg/kg/day (AUC_{24h} は雌雄でそれぞれ 1493 及び 2258 ng•h/mL) と判断した。

2.6.6.3.8 サル 13 週間経口反復投与毒性試験

[報告書番号 CC-4047-TOX-002, 添付資料 4.2.3.2.9, 評価資料]

カニクイザルに対するポマリドミド 0, 0.05, 0.2, 2 及び 10 mg/kg/day の経口反復投与を、経鼻カテーテルを用いて実施した。0.05, 0.2 及び 2 mg/kg/day 投与では雌雄各 3 匹／群、対照群及び 10 mg/kg/day 投与では、雌雄各 5 匹／群とした（年齢：2.8～5.4 年）。ポマリドミドは 1% w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 4 mL/kg とした。すべての動物に対し、1 日 1 回で 13 週間投与する計画であったが、10 mg/kg/day 群が状態不良及び血液学的異常所見を呈したため、5 週間で投薬を中止した。また、10 mg/kg/day 投与群では雌雄各 3 匹を投与 6 週目に屠殺し、残る雌雄各 2 匹を休薬期間を経た後、13 週目に屠殺した。TK 評価は、投与 1 日目並びに投与 4 週目及び 13 週目 (10 mg/kg/day 群を除く) に試料を回収し実施した。

0.05 及び 0.2 mg/kg/day 群では、死亡及び投薬に関連する所見は認められなかった。

2 mg/kg/day 投与群で認められた主な所見は以下のとおりである。

- 水様便の頻度増加
- 投与 5 週目、9 週目及び 13 週目の 6 匹中 3 匹でアルブミン値が減少
- 投与 9 週目の 6 匹中 5 匹で桿状核好中球が増加、うち 2 匹は第 13 週目まで桿状核好中球の増加が持続していた。
- B リンパ球 (CD20⁺)、NK 細胞 (CD3⁻/CD16⁺) 及び单球数の減少が認められた。投与 9 週目で認められた B リンパ球、NK 細胞及び单球数の最大減少は、10 mg/kg/day 投与群で投与 6 週目の剖検時に認められた減少と同程度であった。投与継続により、2 mg/kg/day 投与群の B リンパ球及び单球数の減少が投与 13 週目まで持続したが、数匹の NK 細胞数はベースラインまで回復した。
- 剖検時に全例で胸腺萎縮が認められた。
- 骨髄（細胞充実性増加、骨髄系細胞の未成熟及び巨核球の減少）、脾臓（リンパ球枯渇又はリンパ過形成）及び胸腺（限局性リンパ球枯渇）で病変が認められた。

10 mg/kg/day 投与群で認められた主な所見は以下のとおりである。

- 対照群と比較し、4 匹で 15%～31% の体重低下が認められた。水様便の頻度は増加し、それに関連して体重が減少傾向を示した。投薬中止後、徐々に便の状態は改善（水様性の低下）し、回復期間終了までにほぼ回復した。

- 投与 5 週目で、炎症反応の二次的作用と考えられるフィブリノゲンの増加、アルブミン減少及び総タンパク濃度減少が認められた。血液学的所見では、全身の炎症を示す桿状核好中球の出現、好中球数の変動的な増加又は減少、好中球中のデーレ小体発現のうち 1 つ以上の所見が認められた。
- 投与 6 週目で、B リンパ球 ($CD20^+$)、NK 細胞 ($CD3^-/CD16^+$) 及び単球数の減少が認められた。投薬中止後、3 週間以内に NK 細胞及び単球数は、ベースライン値近くまで回復した。一方、B リンパ球数は投薬中止後、7 週目まで回復しなかった。投与 6 週目でのみ、総 T リンパ球 ($CD3^+$)、ヘルパーT リンパ球 ($CD3^+/CD4^+$) 及び細胞障害性／サプレッサーT リンパ球 ($CD3^+/CD8^+$) 数が減少した。
- 投与 5 週目まで、グルコース濃度の散発的な減少（10 匹中 6 匹）、及びアルカリフォスファターゼ (ALP) の増加（10 匹中 4 匹）が認められた。これら血液生化学的検査値異常は、回復期間後には認められなかった。
- 投与 5 週目で、赤血球数、Hb 及び HCT 減少（10 匹中 4 匹）、軽度から中等度の網状赤血球增加（10 匹中 6 匹）が認められた。これらの血液学的検査値異常は、投薬中止後に速やかに回復した。
- 剖検時（投与 6 週目）、胸腺萎縮（6 匹中 4 匹）及び関連する病理組織学的異常所見（胸腺リンパ球枯渇）が認められた。胸腺リンパ球枯渇は、回復期間終了時に軽微又は消失した。
- 剖検時（投与 6 週目）、細胞充実性増加、骨髄系細胞の未成熟及び巨核球の減少を含む骨髄の異常所見が認められた。回復群の動物では、これら所見の発生率及び重篤度は低下した。
- 剖検時（投与 6 週目）の脾臓所見として、主にリンパ球枯渇又はリンパ過形成が認められた。回復群動物では、剖検所見として濾胞性病変（4 匹中 2 匹）が認められ、関連する病理組織学的異常所見（軽度のリンパ過形成）が認められた。

TK 評価の結果、 AUC_{24h} 及び C_{max} が投与 4 週目までの 0.05~10 mg/kg/day 及び 13 週目までの 0.05~2 mg/kg/day の投与で用量に比例して増加した。雌雄いずれも軽度の蓄積（蓄積係数：1.4~2.0）が示唆された。曝露量に明らかな性差は認められなかった。 t_{max} は概して 0.5~4 時間であった。

以上の結果より、NOAEL は 0.2 mg/kg/day（投与 13 週の AUC_{24h} は雌雄でそれぞれ 677 及び 1142 ng•h/mL）と判断した。

2.6.6.3.9 サル 9 カ月間経口反復投与毒性試験及び 8 週間回復試験

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

カニクイザル（雌雄各 6 匹／群、年齢：2.4~4.0 年）に対するポマリドミド 0, 0.05, 0.1 及び 1 mg/kg/day の経口反復投与を、経鼻カテーテルを用い 1 日 1 回で 39 週間実施した。雌雄各 4 匹／群を投与終了後に剖検し、残りの動物は 8 週間の休薬期間後に剖検した。ポマリドミドは 1% w/v CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 5 mL/kg とした。TK 評価は、投与 1 日目、28 日目、194 日目及び 272 日目に回収した試料で実施した。

1 mg/kg/day 投与群で投与 40 日目の雌 1 匹（投薬に関連しない嘔吐及び肺浮腫）及び投与 44 日目の雄 1 匹（投薬に関連する脊椎へのブドウ球菌感染）に早期死亡／切迫屠殺が認められたため、雌雄各 1 匹を同群に追加した。

1 mg/kg/day 投与群では、投薬に関連する状態不良が認められたため（雌雄各 3 匹），切迫屠殺した。この状態不良は、ポマリドミドの有する免疫調節／免疫抑制活性（末梢血リンパ球数低下，リンパ系器官でのリンパ球枯渇及び骨髓の細胞充実性低下）に関連すると考えられ、二次的作用と思われるブドウ球菌感染、大腸の慢性炎症及び小腸の絨毛萎縮が認められた。さらに、雌 1 匹では AML 様所見が認められた。非ヒト靈長類でこのタイプの腫瘍が認められることは極めて稀であり、*in vitro* 及び *in vivo* コアバッテリー試験では、被験物質に遺伝毒性が認められなかつたこと、さらに、ヒトでは免疫抑制と AML が関連しておりポマリドミドには免疫毒性が認められていることから、本試験で認められた AML 様所見は、被験物質の免疫抑制活性に関連する所見と判断した。

1 mg/kg/day 投与群の生存動物で認められた主な毒性所見は以下のとおりである。

- 水様便及び極めて散発的な摂餌量低下
- 末梢血リンパ球数の減少、及び関連する骨髓系リンパ球、リンパ系組織のリンパ球及び腸関連リンパ組織（GALT）内リンパ球数の減少
- 胸腺重量の減少、及び関連する胸腺萎縮・リンパ球枯渇
- 下顎及び腸間膜リンパ節、パイエル板、胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇並びに大腸（盲腸、結腸及び直腸）での軽微又は軽度のびまん性慢性炎症
- 軽微～軽度の肝内胆管増殖（4 匹中 3 匹）、及び関連する ALP 及びガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（Gamma-glutamyl transpeptidase, γ -GTP）の増加（雌 1 匹）

網状赤血球数、フィブリノゲン及び赤血球粒度分布幅の増加が認められたが、これらは投薬に関連する毒性ではないと判断した。

0.05 及び 0.1 mg/kg/day 投与群で認められた脾臓でのリンパ球枯渇は、出現頻度（0.05, 0.1 及び 1 mg/kg/day 群でそれぞれ 2/8, 1/8 及び 2/4 匹）及び程度（軽微～軽度）が低かつたこと並びに末梢血リンパ球減少及び全身所見（細菌感染等）を伴っていなかつたことから毒性とは判断しなかつた。

いずれの投与群でも生存動物では、体重、心電図、血圧、眼科的検査及び尿検査で、投薬に関連する所見は認められなかつた。

8 週間の休薬期間終了後の動物（回復群）では、1 mg/kg/day 投与群の 1 匹で肝内胆管増殖が認められた以外、投薬に関連する所見は回復していた。

TK 評価の結果、投与量 0.05～0.1 mg/kg/day の範囲で、雄の曝露量は用量にほぼ比例して増加したが、雌では増加が認められず同程度であった。0.1～1 mg/kg/day の範囲では、雌雄いずれも用量比を超える増加が認められた。 t_{max} は 0.5～8 時間であった。

AUC_{24h} 及び C_{max} は、0.1 mg/kg/day 以下の用量で反復投与による曝露量に変化が認められなかつたが、1.0 mg/kg/day では軽度の曝露量増加が認められた（蓄積係数：1.32～2.19）。曝露量に明らかな性差は認められなかつた。また、投与 28 日目でのエナンチオマーの血漿中濃度比

(CC-5083:CC-6016, S/R) は、雄では投与 0.5 時間後及び 8 時間後でそれぞれ 106.85%～135.94% 及び 56.10%～88.42% であり、同様に雌でもそれぞれ 101.74%～129.90% 及び 53.61%～79.26% であった。AUC_{24h} の平均 S/R 比はそれぞれ雄で 73.34%～106.65%，雌で 76.13%～89.46% であった。

以上の結果より、1 mg/kg/day 投与群で死亡が認められたことから、NOAEL は 0.1 mg/kg/day と判断した (AUC_{24h} は雌雄でそれぞれ 211 及び 227 ng•h/mL)。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 *in vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

[報告書番号 1398/20-D5140, 添付資料 4.2.3.3.1.1, 参考資料]

[報告書番号 CC-4047-TOX-015, 添付資料 4.2.3.3.1.2, 評価資料]

S9mix (Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝臓のミトコンドリア画分) の存在下 (S9mix+ : 代謝活性化あり) 又は非存在下 (S9mix- : 代謝活性化なし) で、ポマリドミドの復帰突然変異誘発性を検討した [報告書番号 1398/20-D5140]。菌株は、ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 並びにトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (WP2 pKM101 及び WP2 *uvrA* pKM101) を用いた。

1回目の試験では、すべての株に対し S9mix+/-の条件下、ポマリドミド 8.0～5000 µg/plate で変異原性を評価し、2回目の試験では、ポマリドミド 312.5～5000 µg/plate で同様に評価した。その結果、いずれの株でも S9mix の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。これに対し、陽性対照群では復帰突然変異コロニー数の増加が認められたことから、試験の信頼性は確保できている。

以上の結果から、本試験でのポマリドミドの変異原性は陰性と判断した。

上記の試験で使用したポマリドミドの被験物質分析証明書を紛失したため、同一の菌株を用い、同様に S9mix+/-の条件で、ポマリドミドの復帰突然変異誘発性を検討した [報告書番号 CC-4047-TOX-015]。

1回目の試験では、すべての株に対し S9mix+/-の条件下、ポマリドミド 1.60～5000 µg/plate の濃度で変異原性を評価した。2回目の試験では、ポマリドミド 50.0～5000 µg/plate で同様に評価した。いずれの処理に対しても、2回繰り返した実験で評価している。その結果、いずれの株でも曝露量や S9mix の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。これに対し、陽性対照群では復帰突然変異コロニー数の増加が認められたことから、試験の信頼性は確保できている。

以上の結果から、ポマリドミドの変異原性は陰性と判断した。

2.6.6.4.1.2 マウスリンフォーマ tk 試験

[報告書番号 1398/82-1052, 添付資料 4.2.3.3.1.3, 評価資料]

マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いて、ポマリドミドのチミジンキナーゼ (Thymidine kinase, tk) 遺伝子座に対する突然変異誘発性を S9mix+/-の条件下で検討した。用量設定試験では、S9mix+/-の条件下、ポマリドミド 18.75～600 µg/mL で検討したところ、明らかな細胞障害性は認められず、再度実施した実験でも結果は同様であった。S9mix-では、すべての濃度で統計学的に有意な突然変異頻度の増加は認められなかった。一方、S9mix+では、1回目の実験で 150 µg/mL の濃度でのみ、軽度ではあるが統計学的に有意な突然変異頻度の増加が認められた。しかしながら、1回目実験の 150 µg/mL を超える濃度及び2回目実験のすべての濃度で、統計学的に有意な突然変異頻

度の増加は認められなかったことから、1回目の試験の150 µg/mLで認められた頻度増加は偽陽性であり毒性学的意義はないと判断した。

以上の結果から、本試験条件下でポマリドミドの変異原性は、陰性と判断した。

2.6.6.4.1.3 ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

[報告書番号 1398/68-1052, 添付資料 4.2.3.3.1.4, 参考資料]

[報告書番号 CC-4047-TOX-016, 添付資料 4.2.3.3.1.5, 評価資料]

ヒト末梢血リンパ球 (*in vitro*) に対し、S9mix+/-の条件下でポマリドミドの染色体異常誘発性を検討した [報告書番号 1398/68-1052]。1回目の実験では、ポマリドミド3濃度（686, 980及び1400 µg/mL）で、S9mix+/-の条件下、それぞれ3及び20時間処理した。細胞障害性は認められず、最高濃度での有糸分裂はS9mix+/-でそれぞれ35%及び26%阻害された。2回目の実験では、ポマリドミド3濃度（717, 896及び1120 µg/mL）を同様に処理した。細胞障害性は認められず、最高濃度での有糸分裂はS9mix+/-でそれぞれ60%及び50%阻害された。さらに、1120 µg/mL（S9mix-で44時間処理）、896 µg/mL（S9mix+で3時間処理）及び1400 µg/mL（S9mix-で3時間処理）で検討した。染色体の構造異常を有する細胞、倍数体及び核内倍加細胞の増加は認められなかった。

以上の結果から、S9mix の存在に関わらずポマリドミドは、いずれの濃度でもヒト末梢血リンパ球に対する染色体異常誘発性を有さないと判断した。

上記の試験で使用したポマリドミドの被験物質分析証明書を紛失したため、ヒト末梢血リンパ球 (*in vitro*) に対する、ポマリドミドの染色体異常誘発性を同様に再検討した [報告書番号 CC-4047-TOX-016]。

細胞は、252, 315及び614 µg/mLの3濃度で3時間、252, 315及び492 µg/mLの3濃度で22時間（S9mix-），並びに252, 393及び614 µg/mLの3濃度で3時間（S9mix+）処理した。S9mix の存在に関わらず、3時間処理での最高濃度（614 µg/mL）で51%（S9mix+）及び34%（S9mix-）の分裂阻害が認められた。S9mix-条件下22時間処理では、最高濃度（492 µg/mL）で38%の分裂阻害が認められたが、細胞障害性は認められなかった。染色体構造異常を有する細胞、倍数体及び核内倍化細胞の出現に統計学的に有意な増加は認められなかった。

以上の結果から、S9mix の存在に関わらずポマリドミドは、いずれの濃度でもヒト末梢血リンパ球に対する染色体異常誘発性を有さないと判断した。

2.6.6.4.2 *in vivo* 試験

2.6.6.4.2.1 ラット骨髓小核試験

[報告書番号 1398/86-1052, 添付資料 4.2.3.3.2.1, 参考資料]

[報告書番号 CC-4047-TOX-017, 添付資料 4.2.3.3.2.2, 評価資料]

CDBR ラット（週齢：9～10週）の骨髄細胞を用いたポマリドミドのラット骨髓小核試験を実施した [報告書番号 1398/86-1052]。用量設定試験（雌雄各3匹／群）として、ポマリドミド1000, 1500及び2000 mg/kg/dayを1日1回で2日間経口反復投与し、毒性兆候を観察した。その結果、唯一観察された一般症状は黄色に着色した尿及び糞（ポマリドミドの色）であったことから、MTD

は 2000 mg/kg/day と判断した。小核試験（雌雄各 5 匹／群）では、ポマリドミド 0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day を 1 日 1 回で 2 日間経口反復投与し、最終投与 24 及び 48 時間後に屠殺し、骨髓塗抹標本を作製した。ポマリドミドは 1% w/v CMC 水溶液で懸濁した。本試験での陰性対照は 1% CMC 水溶液とし、陽性対照はシクロホスファミド (80 mg/kg) とした。陽性対照群には単回投与し、24 時間後に標本を作製した。1 匹あたり少なくとも 2000 個の多染性赤血球 (Polychromatic erythrocytes, PCE) を評価し、小核発現頻度を算出した。毒性は 1 匹あたり少なくとも 1000 個の赤血球を用いて PCE 数及び正染性赤血球 (Normochromatic erythrocytes, NCE) 数により評価した。

いずれの用量でも小核を有する PCE の発現頻度に統計学的有意な増加は認められなかった。したがって、ポマリドミドのラット骨髓細胞に対する染色体異常誘発性は陰性と判断した。

上記の試験で使用したポマリドミドの被験物質分析証明書を紛失したため、SD ラット（週齢：9 週）を用いて同様に、ポマリドミドの骨髓小核試験を再実施した[報告書番号 CC-4047-TOX-017]。投与量は、先に実施した小核試験の結果に基づき設定し、雌雄とともに 2000 mg/kg/day の 2 日間投与で異常所見が認められなかつたことから、本試験では雄のみを使用した。5 匹／群の雄にポマリドミド 0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day を 1 日 1 回で 2 日間経口反復投与し、最終投与 24 時間後に屠殺して骨髓塗抹標本を作製した。ポマリドミドは 1% CMC 水溶液で懸濁した。陰性対照は 1% w/v CMC 水溶液とし、陽性対照はシクロホスファミド (60 mg/kg) とした。陽性対照群には単回投与し、24 時間後に標本を作製した。1 匹あたり少なくとも 2000 個の PCE を評価し、小核発現頻度を算出した。細胞障害性は、1 匹あたり少なくとも 500 個の赤血球を評価し、PCE 数及び NCE 数の比を算出した。

いずれの用量でも、小核を有する PCE 発現頻度の統計学的有意な増加は認められず、また骨髓毒性も認められなかつた。したがって、ポマリドミドのラット骨髓細胞に対する染色体異常誘発性は陰性と判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」(薬食審査発 0604 第 1 号, 平成 22 年 6 月 4 日付)では、進行がん患者の治療を目的とする医薬品の製造販売承認申請に際して、当該試験は必要とされていない。したがって、がん原性試験は実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験

[報告書番号 CC-4047-TOX-020, 添付資料 4.2.3.5.1.1, 評価資料]

CD(SD)ラット（雌雄各 25 匹／群、週齢：約 9～11 週）を用い、受胎能及び初期胚発生に対するポマリドミドの影響を検討した。本試験の投与量は、ラット 28 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）及びラット 6 カ月間反復投与毒性試験（2.6.6.3.5 項）の成績から、1000 mg/kg/day を最高用量とし、低及び中間用量を 25 及び 250 mg/kg/day と設定した。ポマリドミドは 1% CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 10 mL/kg とした。雌は交配前 14 日から妊娠 7 日目まで、雄は交配前 28 日から屠殺時まで 1 日 1 回で経口投与した。雌は妊娠 13 日目に剖検し、子宮内検査及び生殖器の病理組織学的検査を実施した。さらに無投与雌（25 匹／群）と投薬した雄とを交配し、雄生殖能に対する影響を検討した。TK 評価では、投与 28 日目（雄）及び投与 14 日目（雌）に試料を回収し実施した。

試験期間中、死亡は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、性周期、黄体数、着床数、着床前胚損失率、剖検所見及び生殖器系臓器重量で、投薬に関連する所見は認められなかった。一方、いずれの投薬群でも、最初の交配による妊娠で生存胚数の低下が認められ、生存胚数は 25, 250 及び 1000 mg/kg/day 群で対照群と比較してそれぞれ 23%, 29% 及び 41% 低かった。また関連所見として、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められ、吸収胚数及び着床後胚損失率共に対照群と比較して 25, 250 及び 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 6, 7 及び 10 倍に増加した。投薬した雄ラットを無投薬雌ラットと交配させた場合、これらの生殖パラメータに対照群との明らかな差は認められなかった。したがって、本試験で認められた生殖パラメータでの異常所見は、少なくとも雄に対する投与によるものではないと考えられる。

TK 評価の結果、投与 14 日の雌で 25 mg/kg/day と 1000 mg/kg/day 投与での AUC_{24h} の増加比は 2.32 倍であり、40 倍という投与量の増加率を下回った。投与 28 日目の雄での 25 mg/kg/day と 1000 mg/kg/day 投与の AUC_{24h} も 2.56 倍であり、投与量の増加率を下回った。

全投薬群で生存胚数の減少、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められたことから、受胎能に関する NOAEL は 25 mg/kg/day 未満と判断した。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

[報告書番号 CC-4047-TOX-021, 添付資料 4.2.3.5.2.1, 評価資料]

CD(SD)妊娠ラット（22 匹／群、週齢：約 11～13 週）に、ポマリドミド 25, 250 及び 1000 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 17 日目まで経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開、胚・胎児発生に対するポマリドミドの影響を検討した。本試験の投与量は、ラット 28 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）及びラット 6 カ月間反復投与毒性試験（2.6.6.3.5 項）の結果に基づき設定した。ポマリドミドは 1% CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 10 mL/kg とした。また、TK 評価（3 匹／群）では、妊娠 17 日目に試料を回収し実施した。

試験期間中、死亡は認められなかった。母体の一般状態、妊娠期間中の体重、体重増加、摂餌量及び剖検所見で、投薬に関連する所見は認められなかった。妊娠後期の体重の低値（妊娠 18 及

び 20 日目) 及び体重増加抑制 (妊娠 12~15, 15~18, 18~20, 6~18, 6~20 及び 0~20 日目) が投薬群で認められたが、調整後の妊娠 20 日目の体重 (妊娠 20 日目の体重から妊娠子宮重量を引いた値) 及び調整後の妊娠 0~20 日目の体重増加では対照群と差が認められないことから、着床後胚損失率の増加に起因するものと判断した。妊娠指数、黄体数、着床数、着床前胚損失率及び胎児の性比に差は認められなかった。

ポマリドミド投与に関連すると考えられる主な所見を以下に記載する。

- 着床後胚損失率及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び同腹児数の減少
- 胎児体重（雌雄別及び雌雄合算時）の減少
- 全投薬群での胎児の内臓異常（膀胱欠損、甲状腺欠損の頻度が増加）及び骨格異常（腰椎及び胸椎（椎体及び椎弓）の癒合及び異常配列の頻度が増加）
- 内臓変異として、全投薬群での腎空胞化、腎乳頭未発達及び尿管拡張の頻度が増加、特に 1000 mg/kg/day 群では腕頭動脈無発生の頻度も増加
- 骨化変異として、250 及び 1000 mg/kg/day 群で第 13 肋骨の欠如、全投薬群での肋骨短縮及び胸骨分節未骨化の頻度が増加

TK 評価の結果、妊娠 17 日目での 25 mg/kg/day と 1000 mg/kg/day の AUC_{24h} 増加比は 2.7 倍であり、40 倍の投与量増加率を下回った。 t_{max} は 2.0~8.0 時間であった。

以上の結果より、母体毒性に関する NOAEL は 1000 mg/kg/day (AUC_{24h} : 92610 ng•h/mL) であったが、着床後胚損失率增加、胎児体重の低値並びに発生異常及び変異が全投薬群で認められたことから、発生毒性に関する NOAEL は 25 mg/kg/day 未満 (AUC_{24h} : 34340 ng•h/mL) と判断した。

2.6.6.6.2.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）

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

ニュージーランド白色 (New Zealand white, NZW) 妊娠ウサギ (5 匹/群, 月齢: 5~7 カ月) に対し、ポマリドミド 0, 5, 10, 100 及び 250 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 19 日目まで経口投与し、妊娠 29 日目に子宮内検査及び胎児検査を実施した。ポマリドミドは 1% CMC 水溶液で懸濁し、投与容量は 5 mL/kg とした。TK 評価 (3 匹/群) では、妊娠 7 日目及び 19 日目に試料を回収し実施した。また、妊娠 20 日目の投与 1.5~2 時間後の胎児から採血し、血漿中薬物濃度を測定した。

母体体重低下、同腹児吸収胚数増加及び胎児の外見異常が 100 及び 250 mg/kg/day 投与群で認められた。ポマリドミドは速やかに吸収され、母体の血漿中薬物濃度の t_{max} は 0.5~4.0 時間であった。AUC_{24h} は、5~100 mg/kg/day の投与範囲では投与量に比例して増加したが、100~250 mg/kg/day では投与量増加率を下回った。妊娠 20 日目の投与 1.5~2 時間後の胎児の血漿中濃度は 5~250 mg/kg/day 投与群で 28~138 ng/mL であり、母体の妊娠 19 日目 C_{max} の約 50% であった。

母体及び胚・胎児毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/day であった。この用量での妊娠 19 日目の C_{max} は 72 ng/mL であり、AUC_{24h} は 418 ng•h/mL であった。

2.6.6.6.2.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

[報告書番号 [CC-4047-TOX-008](#), 添付資料 4.2.3.5.2.3, 評価資料]

NZW 妊娠ウサギ（20 匹／群、月齢：約 5.5 カ月）を用い、胚・胎児発生に対するポマリドミドの影響を検討した。本試験の用量は、用量設定試験（[2.6.6.2.2 項](#)）の結果に基づき 0, 10, 100 及び 250 mg/kg/day と設定した。ポマリドミドは 1% CMC 水溶液で懸濁し、妊娠 7 日目から 19 日目まで 13 日間経口投与、妊娠 29 日目に子宮内検査及び胎児検査を実施した。陰性対照群には溶媒である 1% CMC 水溶液を投与し、さらに陽性対照群として、180 mg/kg/day のサリドマイドを経口投与した（5 匹／群）。投与容量はいずれも 5 mL/kg とした。

ポマリドミド投与に関する母体での主な所見を以下に記す。

- すべてのポマリドミド投与群で身づくろいが減少した。
- 100 及び 250 mg/kg/day 投与群で母体に軽度の体重増加抑制が認められ、トリグリセリド値の有意な低下並びに脾臓重量（絶対値及び対体重相対値）の有意な低下も認められた。
250 mg/kg/day では、赤血球数、Hb 及び HCT が減少し、カルシウム及びリン酸塩が有意に増加した。

胚・胎児発生への影響として認められた主な所見を以下に記す。

- すべてのポマリドミド投与群で心臓の形成異常頻度が増加傾向を示した（250 mg/kg/day では有意）。
- 100 mg/kg/day 群以上で軽度の着床後胚損失率の増加及び軽度の胎児体重低下が認められた。
- 100 mg/kg/day 群の胎児 1 匹に四肢の回転及び短尾が認められた。
- 250 mg/kg/day 群で、胎児の四肢異常（前肢又は後肢の屈曲又は回転、指の未結合又は欠損）及びそれに関連する骨格異常（中手骨の未骨化、指骨及び中手骨の異常配列、指の欠損、指骨の未骨化及び脛骨の短縮、未骨化又は弯曲）、中等度の側脳室拡大、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉欠損、低位腎、肝臓の形態異常、骨盤の骨化遅延又は未骨化、過剰肋及び骨化足根骨の減少が認められた。

以上のとおりポマリドミドは、ウサギの胎児発生に毒性を有し、その感受性はラットよりも高いようであった。特に 100 及び 250 mg/kg/day 群で観察された多様な胎児への影響は、サリドマイド投与群で認められた所見（前肢又は後肢の回転又は屈曲並びに指の欠損又は未結合）と酷似している。したがって、母体に対する NOAEL は 10 mg/kg/day、胚・胎児発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/day 未満と判断した。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ICH S9 ガイドライン「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日付）では、進行がん患者の治療を目的とする医薬品の製造販売承認申請に際して、当該試験は必要とされていない。したがって、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当する資料なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 免疫毒性試験

2.6.6.8.1.1 サル 28 日間経口投与免疫毒性試験及び 30 日間回復試験

[報告書番号 CC-4047-TOX-019, 添付資料 4.2.3.7.2.1, 評価資料]

カニクイザル（雌雄各 6 匹／群, 年齢 : 2.9～6.0 年）に対し, ポマリドミド 0 及び 2 mg/kg/day の経口投与（1 日 1 回で 28 日間）を経鼻カテーテルを用いて実施した。雌雄各 4 匹／群を投与終了後, 残りの動物は 30 日間の休薬期間後に剖検した。ポマリドミドは 1% CMC 100 mmol/L 酢酸緩衝液（pH 5.5）で懸濁し, 投与容量は 10 mL/kg とした。

2 mg/kg/day 群の雌 1 匹に摂餌量低下, 水様便及び体重減少が認められたため, 投与 22 日目に切迫屠殺した。当該動物に顆粒球及び单球機能並びに液性免疫機能への影響は認められなかった。投薬に関連する免疫毒性として, CD3⁻/CD16⁺ NK 細胞の細胞数及び機能低下並びに CD3⁻/CD14⁺ 单球数の増加が認められた。これらの作用は, 状態不良に関連している可能性がある。リンパ組織の胚中心, 皮質, 髓質及び副皮質に軽度から重度のリンパ球枯渇が認められ, 関連する末梢血リンパ球数の減少及び胸腺萎縮が認められた。

投与終了後まで生存した動物に, 摂餌量, 体重, 血液生化学的検査, 頚粒球及び单球機能並びに NK 細胞機能で投薬に関連する所見は認められなかった。

投薬に関連する免疫毒性として, 以下の所見が生存動物に認められた。

- 一次及び二次液性免疫反応 [KLH (Keyhole limpet hemocyanin, キーホールリンペットヘモシアニン) IgM 及び IgG 抗体産生低下] の変化及び軽度から中等度の末梢血リンパ球 (CD20⁺B リンパ球, CD3⁺T リンパ球, CD3⁺/CD4⁺ヘルパーT リンパ球及び CD3⁺/CD8⁺細胞傷害性 T リンパ球, CD3⁻/CD16⁺ NK 細胞及び CD3⁻/CD14⁺单球) の減少が認められた。これに関連して, 軽度から中等度の骨髄リンパ球の細胞充実性低下が認められた。
- 投薬群の雄に胸腺重量の減少（絶対値及び対体重相対値）並びに脾臓重量（絶対値）の増加が認められた。
- 重度のリンパ球減少に関連し一般的に認められる所見, すなわち胸腺萎縮, 脾臓のリンパ球枯渇, リンパ球溶解及び赤脾臓細胞の増加並びに下顎・腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇及び傍皮質領域の膨張が認められた。

さらに, 投薬に関連する症状として, 水様便が 2 匹に, 胃潰瘍及び粘膜出血（肉眼所見で赤色のくぼみ）が 1 匹に認められた。

回復群動物では, 上述の投薬に関連する所見は, 30 日間の休薬期間終了後, CD20⁺B リンパ球の減少（部分的に回復）, 胸腺重量（絶対値及び対体重相対値）の減少並びに病理組織学的検査での下顎リンパ節傍皮質の膨張及び腸間膜リンパ節胚中心のリンパ球枯渇を除き, 回復した。

以上の結果より, ポマリドミド 2 mg/kg/day は, 自然免疫（顆粒球, 单球及び NK 細胞機能）に影響を及ぼさないが, 獲得免疫に対しては影響（T 細胞依存性反応及びリンパ球減少）すると考えられる。

2.6.6.9 考察及び結論

ポマリドミドの毒性を、単回及び反復投与毒性試験（マウスで 13 週、ラットで 6 カ月、サルで 9 カ月まで）、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット受胎能及び初期胚発生毒性試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験並びにサル免疫毒性試験により評価した。

ラット及びマウスでの経口単回及び静脈内単回投与試験では、ポマリドミドの忍容性は良好であり、経口投与時の概略の致死量は両種共に 2000 mg/kg、静脈内投与時の概略の致死量は 50（ラット）及び 80（マウス）mg/kg を超えると判断した。

反復投与試験では、マウスにポマリドミド 2.5, 25 及び 250 mg/kg/day を 13 週間経口投与しても忍容性は良好であり、NOAEL は 250 mg/kg/day と判断した。同様に、ラットに 50, 250 及び 1000 mg/kg/day を 6 カ月経口投与しても、忍容性は良好であった。多発性骨髄腫(Multiple myeloma, MM) 患者に対する臨床での最大投与量は 1 日 4 mg である。日本人 MM 患者に対し、4 mg/day を投与した国内臨床試験 (MM-004 試験) で実施された薬物動態評価(10 日間投与後)での AUC_{24h} は 713.8 ng•h/mL である。ラット 6 カ月間投与毒性試験の NOAEL (1000 mg/kg/day) での投与 180 日目での AUC_{24h} は雌雄それぞれ 98010 及び 42530 ng•h/mL であり、日本人 MM 患者に対する 4 mg 投与時曝露量のそれぞれ約 137 及び約 60 倍であった。

サルに対し、ポマリドミドを 14 日間から 9 カ月間までの様々な期間、経口反復投与した。これらの試験では、サルはラットと比較してポマリドミドに対し高い感受性を示し、1 mg/kg/day の 9 カ月間投与及び 10 mg/kg/day の 3 カ月間投与で状態不良が認められた。サルでは、造血器・リンパ細網系が主要標的臓器であり、主な所見として赤血球パラメータの減少（赤血球数、Hb 及び HCT）、白血球数減少（好中球、リンパ球及び单球）及び組織リンパ球枯渇（リンパ節、脾臓、胸腺及び腸管関連リンパ組織）が認められた。さらに、軟便及び水様便の発現頻度増加並びにこれらの症状の二次的影響と思われる体重減少がしばしば認められ、これらが状態不良の主要因となっていると考えられる。

サル 9 カ月間経口反復投与試験では、ポマリドミド 0.05, 0.1 及び 1 mg/kg/day を投与した。投薬に関連する死亡及び切迫屠殺が 1 mg/kg/day 投与群で雌雄各 3 匹認められた。これは、ポマリドミドの薬理作用の 1 つである免疫調節／免疫抑制活性（末梢血リンパ球の減少、組織リンパ球枯渇及び骨髄細胞性充実の減少）に関連すると考えられる。これらの免疫抑制活性に関連し、ブドウ球菌感染、大腸の慢性炎症、小腸の絨毛萎縮及び軽微から軽度の胆管増殖が認められた。さらに、投与 253 日目に切迫屠殺した 1 mg/kg/day の雌 1 匹では、AML（異常な白血球増加、多臓器浸潤及び骨髄芽球浸潤）様所見が認められた。ヒトでは、AML の発症は免疫抑制と関連することが知られている。またサルでは、この種の腫瘍性病変の発現頻度は低い。したがって、この AML 様所見は投薬に関連するものと判断した。1 mg/kg/day 投与群雌での投与 272 日目の平均 AUC_{24h} は 6540 ng•h/mL であり、日本人 MM 患者に対する 4 mg 投与時曝露量 (713.8 ng•h/mL) の約 9.2 倍であった。生存動物では、体重、心電図、血圧、眼科学的検査及び尿検査で投薬に関連する所見は認められなかった。一方回復群動物では、肝内胆管増殖が 1 mg/kg/day 投与群の 1 匹に観察された以外、回復した。NOAEL は 0.1 mg/kg/day であり、投与 272 日のポマリドミド AUC_{24h} は雌雄それぞれ 211 及び 227 ng•h/mL であった（日本人 MM 患者に対する 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 0.3 倍）。

サルを用いた 28 日間、13 週間及び 9 カ月間毒性試験で実施した心血管系評価（バイタルサイン、心電図、呼吸数及び心拍数）では、2 mg/kg/day 投与の 13 週後及び 1 mg/kg/day 投与の 9 カ月後まで、投薬に関連する所見は認められなかった（投与 13 週目の 2 mg/kg/day 投与での C_{max} は 1249 ng/mL、投与 39 週目の 1 mg/kg/day 投与での C_{max} は 653 ng/mL で、これらは日本人 MM 患者に対する臨床使用時の C_{max} 71.2 ng/mL のそれぞれ約 18 及び約 9 倍）。

細菌及び哺乳類細胞を用いた試験では、ポマリドミドの変異原性は陰性であり、ヒト末梢血リンパ球での染色体異常試験でも陰性であった。ラットに対し、ポマリドミドを 2000 mg/kg/day まで経口投与し、骨髓小核試験を実施したが、結果は陰性であった。したがって、ポマリドミドは遺伝毒性を有さないと判断した。がん原性試験は、ガイドラインにより実施していない。

ポマリドミドを雌雄ラットに投与した受胎能及び初期胚発生毒性試験では、25 mg/kg/day 以上の投与で平均生存胚数の減少及び着床後胚損失率の増加が認められた。これらの所見は、投薬雄ラットと無投与雌ラットの交配では認められない。受胎能に関する NOAEL は、25 mg/kg/day 未満 (AUC_{24h} は 39960 ng•h/mL であり、日本人 MM 患者に対する 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 56 倍) と判断した。ポマリドミドは、ラット及びウサギの両動物種に対し、器官形成期での投与で催奇形性を示した。ラットでの胚・胎児発生毒性に関する NOAEL は 25 mg/kg/day 未満（妊娠 17 日目の AUC_{24h} は 34340 ng•h/mL であり、日本人 MM 患者に対する 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 48 倍）、ウサギで 10 mg/kg/day 未満（妊娠 19 日目の AUC_{24h} は 418 ng•h/mL であり、日本人 MM 患者に対する 4 mg 投与時曝露量 713.8 ng•h/mL の約 0.6 倍）であった。

ポマリドミド 2 mg/kg/day をサルに 28 日間経口投与した免疫otoxicity 試験では、自然免疫（顆粒球、単球及び NK 細胞機能）に対しては影響が認められなかつたが、獲得免疫に対しては影響が認められた。また、所見の大半は 30 日間の休薬期間後に回復又は部分的に回復した。

以上の結果より、ポマリドミドに対し、マウス及びラットよりもサルが高い感受性を示す。サル反復投与毒性試験では、薬理作用（免疫抑制活性）に関連する所見以外に毒性所見は認められなかつた。サル免疫otoxicity 試験では、獲得免疫に対し影響（T 細胞依存性反応及びリンパ球減少）が認められ、自然免疫（顆粒球、単球及び NK 細胞機能）には影響しなかつた。ポマリドミドは遺伝毒性を有さないが、ラット及びウサギを用いた器官形成期投与による生殖発生毒性試験から催奇形性を有することが明かになった。

2.6.6.10 図表

図表は、本文中の適切な箇所に挿入した。

2.6.6.11 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

2.6.7 毒性試験概要表

セルジーン株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表	3
2.6.7.1 毒性試験一覧	3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧	7
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧	8
2.6.7.4 毒性試験に使用したロット一覧	11
2.6.7.5 単回投与毒性試験	15
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	16
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験	17
2.6.7.8 <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験	45
2.6.7.9 <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験：重要な試験	50
2.6.7.10 <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験	58
2.6.7.11 <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験：重要な試験	59
2.6.7.12 がん原性試験	60
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験	61
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験	62
2.6.7.15 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験	66
2.6.7.16 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	77
2.6.7.17 局所刺激性試験	78
2.6.7.18 その他の毒性試験：免疫毒性試験	79

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧

Test Article: Pomalidomide

Type of Study	Species and Strain	Route of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) Vehicle	GLP Compliance	Testing Facility	Study Report Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity	CD-1 Mice	Oral	Single Dose	2000 (mg/kg) 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/50-1032	4.2.3.1.1
	CD-1 Mice	Intravenous		0, 40, or 80 (mg/kg) 20% PEG 400 in Intralipid 20	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/52-1032	4.2.3.1.2
	CDBR Rats	Oral	Single Dose	2000 (mg/kg) 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/49-1032	4.2.3.1.3
	CDBR Rats	Intravenous	Single Dose	0, 10, 25, 50 or 80 (mg/kg) 20% PEG 400 in Intralipid 20	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/51-1032	4.2.3.1.4
Repeat-Dose Toxicity	CD-1 Mice	Oral	13 Weeks	0, 2.5, 25 and 250 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-1167	4.2.3.2.1
	CDBR Rats	Oral	7 Days	0, 100, 300, 1000, 2000, 3000, or 5000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/114-D6154	4.2.3.2.2
	CDBR Rats	Oral	28 Days	0, 300, 800, or 2000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/115-D6154	4.2.3.2.3
	SD Rats	Oral	90 Days	0, 100, 500, or 1500 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-001	4.2.3.2.4
	CD(SD) Rats	Oral	6 Months + 1 Month recovery	0, 50, 250, or 1000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-013	4.2.3.2.5
	Cynomolgus Monkeys	Oral	14 Days	0, 50, 100, 300, 600, or 1200 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/116-D6154	4.2.3.2.6

Test Article: Pomalidomide

Type of Study	Species and Strain	Route of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) Vehicle	GLP Compliance	Testing Facility	Study Report Number.	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity (continued)	Cynomolgus Monkeys	Oral	28 Days ^a	0, 30, 100, or 300 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/117-D6154	4.2.3.2.7
	Cynomolgus Monkeys	Oral	28 Days	0, 0.2, or 2 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/126-D6154	4.2.3.2.8
	Cynomolgus Monkeys	Oral (nasogastric gavage)	13 Weeks	0, 0.05, 0.2, 2, or 10 ^b 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-002	4.2.3.2.9
	Cynomolgus Monkeys	Oral (nasogastric gavage)	9 Months + 8 Weeks Recovery	0, 0.05, 0.1, or 1 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-006	4.2.3.2.10
Genotoxicity (Bacterial Reverse Mutation)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and <i>E. Coli</i> (WP2uvrApKM101 and WP2pKM101)	<i>in vitro</i>	Not Applicable	8 - 5000 µg/plate ± S9 DMSO	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/20-D5140	4.2.3.3.1.1
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and <i>E. Coli</i> (WP2uvrA)	<i>in vitro</i>	Not Applicable	1.6 - 5000 µg/plate ± S9 DMSO	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-015	4.2.3.3.1.2
Genotoxicity (Mammalian Mutagenicity)	Mouse Lymphoma (L5178Y/TK ^{+/−} cells)	<i>in vitro</i>	Not Applicable	18.75, 37.5, 75, 150, 300, 600 µg/mL ± S9 DMSO	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/82-1052	4.2.3.3.1.3

Test Article: Pomalidomide

Type of Study	Species and Strain	Route of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) Vehicle	GLP Compliance	Testing Facility	Study Report Number.	Location in CTD
Genotoxicity (Chromosomal Aberrations)	Human Peripheral Blood Lymphocytes	<i>in vitro</i>	Not Applicable	<u>Initial Assay:</u> 686 - 1400 µg/mL (3 h with S9 activation and 20 h without S9 activation); <u>Confirmatory Assay:</u> 716.8 - 1120 µg/mL (3 h with S9 activation and 20 h without S9); 1120 µg/mL (44 h without S9); 896 µg/mL (3 h with S9) and 1400 µg/mL (3 h without S9).	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/68-1052	4.2.3.3.1.4
	Human Peripheral Blood Lymphocytes	<i>in vitro</i>	Not Applicable	252 - 614 µg/mL (3 h with S9 activation); 252 - 614 µg/mL (3 h without S9 activation); 252 - 429 µg/mL (22 h without S9 activation)	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-016	4.2.3.3.1.5
Genotoxicity (Micronucleus)	CDBR Rats	Oral	2 days	0, 500, 1000, or 2000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (UK)	1398/86-1052	4.2.3.3.2.1
	SD Rats	Oral	2 days	0, 500, 1000 or 2000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-017	4.2.3.3.2.2

Test Article: Pomalidomide

Type of Study	Species and Strain	Route of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day) Vehicle	GLP Compliance	Testing Facility	Study Report Number.	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity (Fertility and Early Embryonic Development)	CD(SD) Rats	Oral	Males: 28 days before pairing to the day before necropsy (100 days) Females: 14 days before pairing to Gestation Day 7	0, 25, 250 or 1000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-020	4.2.3.5.1.1
(Embryo/fetal Development)	Pregnant CD(SD) Rats	Oral	Gestation Days 6-17	0, 25, 250 or 1000 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-021	4.2.3.5.2.1
(Embryo/fetal Development DRF)	Pregnant NZW Rabbits	Oral	Gestation Days 7-19	0, 5, 10, 100 or 250 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-007	4.2.3.5.2.2
(Embryo/fetal Development)	Pregnant NZW Rabbits	Oral	Gestation Days 7-19	0, 10, 100 or 250 1% CMC <u>Positive control:</u> Thalidomide, 180 mg/kg/day	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-008	4.2.3.5.2.3
Other Toxicity (Immunotoxicity)	Cynomolgus Monkeys	Oral (nasogastric gavage)	28 days + 30 days recovery	0 or 2 1% CMC	Yes	[REDACTED] (USA)	CC-4047-TOX-019	4.2.3.7.2.1

CMC = Carboxymethylcellulose; DRF = Dosage Range-Finding; PEG = Polyethylene glycol.

a Dosing of all animals were terminated on Day 18 due to the deterioration in condition of the monkeys.

b Dosing of animals in the 10 mg/kg/day was terminated on Week 5 due to the incidence and severity of adverse clinical and hematological signs.

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧

Test Article: Pomalidomide

Type of Study	Test System	Route of Administration	Doses (mg/kg/day) Vehicle	GLP Compliance	Study Report Number.	Location in CTD
13-Week Oral Toxicity Study in Mice	CD-1 Mice	Oral	0, 2.5, 25 and 250 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-1167	4.2.3.2.1
7-Day Oral Toxicity Study in Rats: Range-Finding	CDBR Rats	Oral	0, 100, 300, 1000, 2000 ^a , 3000 ^a , or 5000 ^a 1% CMC	Yes	1398/114-D6154	4.2.3.2.2
28-Day Oral Toxicity Study in Rats	CDBR Rats	Oral	0, 300, 800 or 2000 1% CMC	Yes	1398/115-D6154	4.2.3.2.3
90-Day Oral Toxicity Study in Rats	SD Rats	Oral	0, 100, 500 or 1500 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-001	4.2.3.2.4
6-Month Oral Toxicity Study in Rats	CD(SD) Rats	Oral	0, 50, 250, or 1000 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-013	4.2.3.2.5
Fertility and Early Embryonic Development in Rats	CD(SD) Rats	Oral	0, 25, 250, or 1000 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-020	4.2.3.5.1.1
Embryo/fetal Development in Rats	CD(SD) Rats	Oral	0, 25, 250, or 1000 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-021	4.2.3.5.2.1
Embryo/fetal Developmental in Rabbits: Range-Finding	Pregnant NZW Rabbit	Oral	0, 5, 10, 100, or 250 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-007	4.2.3.5.2.2
14-Day MTD Oral Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus Monkeys	Oral	0, 50, 100, 300, 600, or 1200 1% CMC	Yes	1398/116-D6154	4.2.3.2.6
28-Day Oral Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus Monkeys	Oral	0, 30, 100, or 300 1% CMC	Yes	1398/117-D6154	4.2.3.2.7
28-Day Oral Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus Monkeys	Oral	0, 0.2, or 2 1% CMC	Yes	1398/126-D6154	4.2.3.2.8
13-Week Oral Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus Monkeys	Oral	0, 0.05, 0.2, 2, or 10 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-002	4.2.3.2.9
9-Month Oral Toxicity Study in Monkeys	Cynomolgus Monkeys	Oral	0, 0.05, 0.1, or 1 1% CMC	Yes	CC-4047-TOX-006	4.2.3.2.10

CMC = Carboxymethylcellulose; MTD = Maximum tolerated dose. a: Toxicokinetic evaluation performed on male rats at 2000, 3000 or 5000 mg/kg/day following single dose.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg)	Steady- State AUC (ng·h/mL)	Study Day	Mouse		Rat		Rabbit		Monkey	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0.05	AUC _{24h}	Day 90	-	-	-	-	-	-	481 ^a	168 ^a
0.05	AUC _{24h}	Day 272	-	-	-	-	-	-	133 ^b	170 ^b
0.1	AUC _{24h}	Day 272	-	-	-	-	-	-	227 ^b	211 ^b
0.2	AUC _{24h}	Day 28	-	-	-	-	-	-	2258 ^c	1493 ^c
0.2	AUC _{24h}	Day 90	-	-	-	-	-	-	1142 ^a	677 ^a
1	AUC _{24h}	Day 272	-	-	-	-	-	-	5640 ^b	6540 ^b
2	AUC _{24h}	Day 28	-	-	-	-	-	-	8116 ^c	6133 ^c
2	AUC _{24h}	Day 90	-	-	-	-	-	-	14190 ^a	11480 ^a
2.5	AUC _{8h}	Day 17	832 ^d	949 ^d	-	-	-	-	-	-
5	AUC _{24h}	GD 19	-	-	-	-	-	271 ^e	-	-
10	AUC _{24h}	GD 19	-	-	-	-	-	418 ^e	-	-
10	AUC _{24h}	Day 28 ^f	-	-	-	-	-	-	68160 ^a	47870 ^a
25	AUC _{24h}	Day 17	4490 ^d	4810 ^{d, #}	-	-	-	-	-	-
25	AUC _{24h}	D28M/14F	-	-	21070 ^g	39960 ^g	-	-	-	-
25	AUC _{24h}	GD 17	-	-	-	34340 ^h	-	-	-	-
30	AUC _{16h}	Day 14 ⁱ	-	-	-	-	-	-	48771 ^j	51858 ^j
50	AUC _{24h}	Day 7 ^k	-	-	-	-	-	-	93366 ^l	84595 ^l
50	AUC _{24h}	Day 180	-	-	21440 ^m	40420 ^m	-	-	-	-
100	AUC _{24h}	Day 90	-	-	30600 ⁿ	77730 ⁿ	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

DailyDose (mg/kg)	Steady- State AUC (ng•h/mL)	Study Day	Mouse		Rat		Rabbit		Monkey	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
100	AUC _{24h}	GD 19	-	-	-	-	-	2787 ^e	-	-
100	AUC _{16h}	Day 14 ⁱ	-	-	-	-	-	-	41822 ^j	96600 ^j
250	AUC _{24h}	Day 17	8400 ^d	13200 ^d	-	-	-	-	-	-
250	AUC _{24h}	GD 19	-	-	-	-	-	3328 ^e	-	-
250	AUC _{24h}	Day 180	-	-	31120 ^m	70170 ^m	-	-	-	-
250	AUC _{24h}	D28M/14F	-	-	43550 ^g	65280 ^g	-	-	-	-
250	AUC _{24h}	GD 17	-	-	-	70000 ^h	-	-	-	-
300	AUC _{24h}	Day 14	-	-	-	-	-	-	113787 ^l	173278 ^l
300	AUC _{16h}	Day 28	-	-	30920 ^o	61305 ^o	-	-	-	-
300	AUC _{16h}	Day 14 ⁱ	-	-	-	-	-	-	143387 ^j	127655 ^j
500	AUC _{24h}	Day 90	-	-	55920 ⁿ	118400 ⁿ	-	-	-	-
800	AUC _{16h}	Day 28	-	-	35755 ^o	92903 ^o	-	-	-	-
1000	AUC _{24h}	Day 180	-	-	42530 ^m	98010 ^m	-	-	-	-
1000	AUC _{24h}	D28M/14F	-	-	53890 ^g	92810 ^g	-	-	-	-
1000	AUC _{24h}	GD 17	-	-	-	92610 ^h	-	-	-	-
1500	AUC _{24h}	Day 90	-	-	56070 ⁿ	138400 ⁿ	-	-	-	-
2000	AUC _{16h}	Day 28	-	-	62097 ^o	130315 ^o	-	-	-	-
2000	AUC _{24h}	Day 1 ^p	-	-	104423 ^q	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg)	Steady- State AUC (ng·h/mL)	Study Day	Mouse		Rat		Rabbit		Monkey	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
3000	AUC _{24h}	Day 1 ^p	-	-	80620 ^q	-	-	-	-	-
5000	AUC _{24h}	Day 1 ^p	-	-	87563 ^q	-	-	-	-	-

AUC_{8h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 8 hours

AUC_{16h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 16 hours

AUC_{24h}= Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours

D = Day; F = Female; GD = Gestation day; M = Male; - = Not applicable. # = AUC_{8h}

- a: 13-Week oral toxicity study in monkeys (Report CC-4047-TOX-002).
- b: 9-Month oral toxicity study in monkeys (Report CC-4047-TOX-006).
- c: 28-Day oral toxicity study in monkeys (Report 1398/126-D6154).
- d: 13-Week oral toxicity study in mice (Report CC-4047-TOX-1167).
- e: Embryofetal toxicity study in rabbits (Report CC-4047-TOX-007).
- f: Values were from Day 28.
- g: Fertility and Early Embryonic Development in rats (Report CC-4047-TOX-020).
- h: Embryofetal Development in rats (Report CC-4047-TOX-021).
- i: Values were from Day 14.
- j: 28-Day oral toxicity in monkeys (Report 1398/117-D6154).
- k: Values were from Day 7.
- l: 14-Day oral toxicity in monkeys (Report 1398/116-D6154).
- m: 6-Month oral toxicity study in rats (Report CC-4047-TOX-013).
- n: 90-Day oral toxicity oral toxicity in rats (Report CC-4047-TOX-001).
- o: 28-Day oral toxicity study in rats (Report 1398/115-D6154).
- p: Values were from Day 1.
- q: 7-Day oral toxicity study in rats (Report 1398/114-D6154).

2.6.7.4 毒性試験に使用したロット一覧

Test Article: Pomalidomide

Batch No.	Purity (%) ^a	Specified Impurities (%) ^a							Study Report Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:	98.0-102.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
									1398/50-1032	Single-Dose Oral Toxicity in Mice
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/52-1032	Single-Dose Intravenous Toxicity in Mice
									1398/49-1032	Single-Dose Oral Toxicity in Rats
									1398/51-1032	Single-Dose Intravenous Toxicity Study in Rats
									1398/20-D5140	Genotoxicity (Bacterial Reverse Mutation -Main study)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/68-1052	Genotoxicity (Chromosomal Aberrations)
									1398/82-1052	Genotoxicity (Mammalian Mutation)
									1398/86-1052	Genotoxicity (Micronucleus - DRF)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/20-D5140	Genotoxicity (Bacterial Reverse Mutation - DRF)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/86-1052	Genotoxicity (Micronucleus - Main study)
									1398/126-D6154	28-Day Oral Toxicity Study in Monkeys
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/115-D6154	28-Day Oral Toxicity Study in Rats

Test Article: Pomalidomide

Batch No.	Purity (%) ^a	Specified Impurities (%) ^a							Study Report Number..	Type of Study
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
PROPOSED SPECIFICATION:	98.0-102.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/115-D6154	28-Day Oral Toxicity Study in Rats
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/114-D6154	7-Day Oral Range-finding Toxicity Study in Rats
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/116-D6154	14-Day Oral MTD Toxicity Study in Monkeys
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1398/117-D6154	28-Day Oral Toxicity Study in Monkeys
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-001	90-Day Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-002	13-Week Oral Toxicity Study in Monkeys
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-007	Embryo/fetal Development in Rabbits - DRF
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-008	Embryo/fetal Development in Rabbits
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-006	9-Month Oral Toxicity Study in Monkeys with an 8-Week Recovery period
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-013	6-Month Oral Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Period

Test Article: Pomalidomide

Batch No.	Purity (%) ^a	Specified Impurities (%) ^a								Study Report Number	Type of Study
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
PROPOSED SPECIFICATION:	98.0-102.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-013	6-Month Oral Toxicity Study in Rats with a 1-Month Recovery Period
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-015	Genotoxicity (Bacterial Reverse Mutation)
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-016	Genotoxicity (Chromosomal Aberrations)
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-017	Genotoxicity (Micronucleus)
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-019	Immunotoxicity in Monkeys
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	CC-4047-TOX-020	Fertility and Early Embryonic Development in Rats

Test Article: Pomalidomide

Batch No.	Purity (%) ^a	Specified Impurities (%) ^a								Study Report Number	Type of Study
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
PROPOSED SPECIFICATION:	98.0-102.0	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	CC-4047-TOX-020	Fertility and Early Embryonic Development in Rats
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	CC-4047-TOX-021	Embryo/fetal Development in Rats
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	CC-4047-TOX-1167 (847-067)	13-Week Oral Toxicity Study in Mice

DRF = Dose Range Finding; MTD = Maximum tolerated dose; NA = Certificate of Analysis not available; NMT = No more than; - = Not assayed for impurity; ND = None detected (<0.02%).

a: Data correlated to those listed in Section 4 of the CTD 3.2.S.4 Control of Drug Substance.

b: Impurity only in Process A.

c: Process A material.

d: Process B material.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: Pomalidomide

Species/ Strain	Route of Administration (Vehicle/Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Observed Maximum Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Report Number. / Location in CTD
CD-1 Mice	Oral (1% m/v CMC)	Range finding and main study: 2000	5M, 5F ^a	NA	> 2000	None	1398/50-1032 / 4.2.3.1.1
CD-1 Mice	Intravenous (20% v/v PEG 400 in Intralipid 20)	Range finding: 0, 40 or 80 Main study: 80	5M, 5F ^b	NA	> 80	<u>Range finding:</u> Lethargy and hyperpnea observed at 80 mg/kg. <u>Main Study:</u> Lethargy, hyperpnea, urogenital staining, and hunched posture observed by the end of Day 1 at 80 mg/kg.	1398/52-1032 / 4.2.3.1.2
CDBR Rats	Oral (1% m/v aqueous CMC)	Range finding and main study: 2000	5M, 5F ^a	NA	> 2000	None	1398/49-1032 / 4.2.3.1.3
CDBR Rats	Intravenous (20% v/v PEG 400 in Intralipid 20)	Range finding: 0, 10, 25, 50, or 80 Main study: 50	5M, 5F ^c	80	> 50	<u>Range finding:</u> Mortality (3 out of 4) at 80 mg/kg. Adverse clinical signs and gross necropsy observations. Adverse clinical signs at ≤ 50 mg/kg. <u>Main study:</u> General hypoactivity, and respiratory abnormalities at 50 mg/kg resolved by Day 4.	1398/51-1032 / 4.2.3.1.4

CMC= Carboxymethylcellulose; F= Female; M= Male; NA= Not applicable; PEG = Polyethylene glycol; m/v = Mass/volume; v/v = Volume/volume.

a: For main study. Range finding groups consisted of 2/sex at 2000 mg/kg. No toxicity observed in the range finding phase.

b: For main study. Range finding groups consisted of 2/sex/group at 0 and 80 mg/kg and 1/sex at 40 mg/kg.

c: For main study. Range finding groups consisted of 1/sex/group at 10, 25, and 50 mg/kg and 2/sex at 0, and 80 mg/kg.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pomalidomide

Species/ Strain	Route of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. Per Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Study Report Number. / Location in CTD
CDBR Rat	Oral (1% w/v CMC)	7 days	0, 100, 300, 1000, 2000, 3000, or 5000	5M,5F ^a – Main study 4M ^b – Toxicokinetics	5000 (NOEL)	No increase in AUC _{24h} or C _{max} with increasing dosage from 2000 to 5000 mg/kg/day. TK (Day 1) AUC _{24h} / C _{max} 2000 mg/kg/day 104423 ng•h/mL / 7163 ng/mL 3000 mg/kg/day 80620 ng•h/mL / 7592 ng/mL 5000 mg/kg/day 87563 ng•h/mL / 8047 ng/mL	1398/114-D6154 / 4.2.3.2.2
Cynomolgus Monkey	Oral (1% w/v CMC)	MTD phase: 0 (14 days) 100 (4 days) 300 (3 days) 600 (4 days) 1200 (3 days) Fixed dose phase: 0 and 50 (7 days), 300 and 1200 (14 days)	MTD phase 0, 100, 300, 600, 1200 Fixed dose phase 0, 50, 300, 1200	2M, 2F ^c	MTD phase: 1200 Fixed dose phase: 50	<u>MTD phase:</u> At dose levels up to 1200 mg/kg/day indicated toxicological findings of an equivocal nature. <u>Fixed dose phase:</u> 50 mg/kg/day – yellow discolored feces and urine; 300 mg/kg/day – yellow discolored feces and urine; decreased body weight; reduced red and white blood cells. 1200 mg/kg/day – yellow discolored feces; decreased body weight; reduced white blood cell count; reduced red blood cell parameters.	1398/116-D6154 / 4.2.3.2.6

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; MTD = Maximum tolerated dose; w/v = Weight/volume.

a: Main study females dosed 0, 100, 300, or 1000 mg/kg/day only.

b: Toxicokinetic males dosed 2000, 3000 or 5000 mg/kg/day only.

c: In the MTD phase, the same animals were administered the test article as indicated.

Control animals received vehicle only, then were used in the Fixed Dose phase. Separate groups of animals were administered the test article as indicated.

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: Pomalidomide (CC-4047): A 13-Week Oral Toxicity Study in Mice

Species/Strain: CD-1 Mice

Initial Age: 8.5 weeks

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: 250 mg/kg/day

Duration of Dosing: 13 weeks

Duration of Postdose: NA

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: CC-4047-TOX-1167

Location in CTD: 4.2.3.2.1

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2.5		25		250	
Number of Animals ^a	M:15 (5)	F:15 (5)	M:15 (20)	F:15 (20)	M:15 (20)	F:15 (20)	M:15 (20)	F:15 (20)
Toxicokinetics:								
Day 17								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	832 ^b	949 ^b	4490	4810 ^b	8400	13200
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	182	232	731	1070	1680	2040
T _{max} (h)	ND	ND	0.50	2.0	2.0	2.0	0.50	0.50
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1 ^e	0	0	0
Body Weight (%) ^c	39.7 g	32.0 g	-1.8	+1.6	+2.3	+1.3	-1.8	-0.3
Food Consumption (%) ^d	5.6 g/day	5.5 g/day	+1.8	-1.8	+7.1	-3.6	+3.6	-5.5
Clinical Observations								
discolored urine (bright yellow)	-	-	-	-	P	P	P	P
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2.5		25		250	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Maximum plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F= Female; M=Male; NA = Not applicable; ND = Not detected; P = Present; - = No noteworthy findings.

a: Toxicokinetic evaluation conducted on satellite animals designated in ().

b: AUC_{8h}

c: At end of the dosing period (Day 91). For controls, group means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on percent difference).

d: Average from week 1 though week 13. For controls, group means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on percent difference).

e: One animal was found dead in Day 50. There were no abnormal macroscopic or microscopic findings; the cause of death could not be determined.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: 28 Day Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Rat

Species/Strain: CDBR Rats

Initial Age: 6 weeks

Date of First Dose: [REDACTED], 19[REDACTED]

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: 2000 mg/kg/day

Duration of Dosing: 28 days

Duration of Postdose: NA

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: 1398/115-D6154

Location in CTD: 4.2.3.2.3

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		300		800		2000	
Number of Animals ^a	M:10 (0)	F:10 (0)	M:10 (12)	F:10 (12)	M:10 (12)	F:10 (12)	M:10 (12)	F:10 (12)
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC _{16h} (ng•h/mL)	ND	ND	50022	69078	69160	87183	93164	132777
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	4496	7246	6964	7912	9024	11328
Day 28								
AUC _{16h} (ng•h/mL)	ND	ND	30920	61305	35755	92903	62097	130315
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	3674	5461	4825	11045	7348	13565
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1 ^c
Body Weight (%) ^b	353.8 g	236.2 g	-2.3	-4.1	-3.8	-3.5	-1.6	-1.3
Food Consumption (%) ^b	173.5 g/week	134.4 g/week	-0.6	+2.5	-4.4	-6.2	-1.2	-0.7
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		300		800		2000	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

AUC_{16h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 16 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug;

CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; NA = Not applicable; ND = Not detected; - = No noteworthy findings.

a: Toxicokinetic evaluation conducted on satellite animals designated in ().

b: At end of the dosing period. For controls, group means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on percent difference).

c: One animal in the satellite group was found dead in Day 15. This death was considered to be unrelated to treatment.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: A 90-Day Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Sprague Dawley Rats

Species/Strain: Sprague Dawley Rats

Initial Age: 6-8 weeks

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: 1500 mg/kg/day

Duration of Dosing: 90 days

Duration of Postdose: NA

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: CC-4047-TOX-001

Location in CTD: 4.2.3.2.4

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		100		500		1500	
Number of Animals ^a	M:10 (3)	F:10 (3)	M:10 (6)	F:10 (6)	M:10 (6)	F:10 (6)	M:10 (6)	F:10 (6)
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	31210	51060	51290	79790	55500	79860
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	3340	3838	4462	6719	5414	8395
Day 29								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	41950	58610	80600	130800	70990	142600
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	5623	5340	9337	9228	9861	10150
Day 90								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	30600	77730	55920	118400	56070	138400
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	3143	6491	4503	9024	5604	8739
Noteworthy Findings^b:								
Died or Sacrificed Moribund	1 ^c	0	0	0	0	0	2 ^c	0
Body Weight (%) ^d	595.78 g	320.91 g	+0.19	-2.4	-4.7	-9.5	-8.1*	+8.2
Food Consumption (%) ^d	36.1 g/day	24.9 g/day	+3.6	+3.6	+1.9	+0.8	+1.9	+14.5*
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		100		500		1500	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Maximum plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; NA = Not applicable; ND = Not detected; - = No noteworthy findings.

*: p<0.05 (ANOVA/Dunnett's test)

a: Toxicokinetic evaluation conducted on satellite animals designated in ()�.

b: Noteworthy findings in main study animals only.

c: One unscheduled death occurred in the control group on Day 23 in the main study. This animal died of a gavage-related injury shortly after dosing. Two 1500 mg/kg males in the satellite group for toxicokinetics were found dead during the study. They were found dead on Days 9 and 78, respectively. Gavage injury was the likely cause of death in both of these rats.

d: At end of the dosing period. For controls, group means are shown. For test article-treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data comparison (not on percent difference).

Report Title: A 6-Month Toxicity Study of CC-4047 Administered by Oral Gavage to Rats with a 1-Month Recovery Period
 Species/Strain: CD(SD) Rats
 Initial Age: 8 weeks
 Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]
 Special Features: None
 No-Observed-Adverse-Effect Level: 1000 mg/kg/day

Duration of Dosing: 6 months
 Duration of Postdose: 4 weeks
 Route of Administration: Oral
 Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: CC-4047-TOX-013
 Location in CTD: 4.2.3.2.5
 GLP Compliance: Yes

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		50		250		1000	
Number of Animals ^a	M:20 (3)	F:20 (3)	M:20 (9)	F: 20 (9)	M: 20 (9)	F: 20 (9)	M: 20 (9)	F: 20 (9)
Toxicokinetics:								
Day 1 (Pomalidomide)								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	21710	30260	30770	47440	38490	63050
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	1457	2043	2045	2949	2887	4078
Day 92 (CC-5083)								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	6172	10870	7822	20800	11410	25280
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	472.6	990.7	691.7	1534	1120	1913
Day 92 (CC-6016)								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	13100	19850	18070	36770	25160	44670
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	850.9	1660	1487	2679	2049	3427
Day 92 (CC-5083 + CC-6016)								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	19270	30730	25890	57570	36570	69950
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	1324	2651	2178	4213	3169	5340

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		50		250		1000	
Number of Animals ^a	M:20(3)	F:20(3)	M:20(9)	F: 20(9)	M: 20(9)	F: 20(9)	M: 20(9)	F: 20(9)
Toxicokinetics: (continued)								
Day 180 (Pomalidomide)								
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	21440	40420	31120	70170	42530	98010
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	1566	3377	2277	4322	3813	6776
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	2 ^b	0	0	2 ^b	0	2 ^b	0	4 ^b
Body Weight (%) ^c	707 g	352 g	-3.1	-1.2	-9.4*	+1.7	-3.9	-2.8
Food Consumption (%) ^c	33 g/day	23 g/day	-0.9	-8.3	-10.8*	-8.0	-6.6	-7.8
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		50		250		1000	
Number of Animals ^a	M:20	F:20	M:20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Gross Pathology								
Cecum, content abnormal color ^d	0	0	1	0	7	3	14	10
Colon, content abnormal color ^d	0	0	0	0	1	0	7	3
Duodenum, content abnormal color ^d	0	0	0	0	0	0	0	1
Ileum, content abnormal color ^d	0	0	0	0	1	0	3	2
Jejunum, content abnormal color ^d	0	0	0	0	0	0	1	0
Rectum, content abnormal color ^d	0	0	0	0	0	0	2	2
Stomach, content abnormal color ^d	0	0	0	0	1	0	4	2
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Postdose Evaluation:								
Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Noteworthy findings	-	-	-	-	-	-	-	-

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; ND = Not detected; - = No noteworthy findings.

*: p<0.05 (ANOVA/Dunnett's test).

a: Toxicokinetic evaluation conducted in satellite animals designated in (); 15/20 animals were necropsied after 6 months of dosing; the remaining 5/20 animals were necropsied after a 4-weeks recovery period.

b: Early deaths were the result of injury or other incidental reasons and therefore were unrelated to test article administration.

c: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data comparison (not on percent difference)

d: Abnormal content was yellow in color due to the yellow color of pomalidomide dose formulation, therefore finding is not adverse.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: 28 Day Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Monkey

Species/Strain: Cynomolgus Monkey

Initial Weight: 1.65 to 2.50 kg on arrival

Date of First Dose: [REDACTED], 19[REDACTED]

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: < 30 mg/kg/day

Duration of Dosing: Study terminated after 18 Days

Duration of Postdose: NA

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: 1398/117-D6154

Location in CTD: 4.2.3.2.7

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics:								
Day 1								
AUC _{16h} (ng•h/mL)	ND	ND	22784	27511	26092	38233	47043	39571
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	2038	3023	2267	3052	4406	3440
Day 14								
AUC _{16h} (ng•h/mL)	ND	ND	48771	51858	41822	96600	143387	127655
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	4469	4944	3763	8396	11384	16275
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3	1/3	2/3
Mean Body Weight (%) ^a	2.30 kg	2.33 kg	-16.1	-19.3	-10.0	-17.6	-13.9	-11.2
Mean Food Consumption (%) ^a	123 g	112 g	-24.4	-8.0	-12.2	-19.6	-47.2	+2.7
Clinical Observations								
Vomit Immediately Post Dosing	-	P	P	P	P	P	P	P
Soft Feces	-	P	P	P	P	-	-	P
Loose Feces	-	-	P	P	P	P	P	P

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
<i>Clinical Observations (continued)</i>								
Yellow urine	-	-	P	P	P	P	P	P
Hunched posture	-	-	-	P	P	P	P	-
Piloerection	-	-	-	P	P	P	P	-
Subdued behavior	-	-	-	P	P	P	P	P
Tremors	-	-	-	P	P	P	-	-
Facial and limb swelling	-	-	-	P	P	-	P	P
Bleeding from gums	-	-	-	P	-	-	-	-
Sunken eyes	-	-	-	P	-	-	-	-
Hematology Day 14								
Number Evaluated	3	3	3	3	3	3	3	3
Red Blood Cells (million/ μ L)	6.51	6.81	6.68	6.60	6.24	6.66	5.62	6.44
Haemoglobin (g/dL)	12.6	12.7	12.7	11.7	11.4	11.8	10.1	11.2
Hematocrit (%)	44.1	46.1	41.9	41.3	39.1	41.8	35.5	39.5
White Cells (thous/ μ L)	10.0	10.4	5.2	5.3	1.6	6.9	2.3	2.9
Neutrophils (thous/ μ L)	2.6	3.7	3.0	2.8	0.2	3.7	0.9	1.3
Lymphocytes (thous/ μ L)	6.7	5.6	1.6	1.8	1.1	2.1	1.1	1.2

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Serum Chemistry Day 19								
Number Evaluated	3	3	3	2	2	2	2	1
LDH (IU/L)	554	609	666	690	761	562	588	703
Glucose (mmol/L)	4.3	4.3	4.5	3.8	4.2	3.6	5.0	2.8
Urea (mmol/L)	6.0	6.1	16.2	8.4	8.0	7.2	18.6	8.4
Creatinine (μmol/L)	71	75	92	70	78	67	88	57
Triglycerides (mmol/L)	0.32	0.26	1.17	0.91	0.75	0.65	2.88	0.41
Total protein (g/L)	84	80	84	75	78	79	82	75
Albumin (g/L)	46	44	38	33	33	36	35	33
Organ Weights (Body weight ratio) (%)								
Number Evaluated	3	3	3	2	2	2	2	1
Liver	2.3742	2.2423	3.4137	3.2553	3.2800	3.0612	3.3135	3.6270
Spleen	0.2433	0.2416	0.3740	0.3639	0.4570	0.3413	0.4670	0.6776
Gross Pathology								
Number Evaluated	3	3	3	2	2	2	2	1
Thymus: Small	0	0	0	1	1	1	1	1
Histopathology								
Number Evaluated	3	3	3	2	2	2	2	1
Femoral bone marrow:								
Marrow atrophy	0	0	0	0	0	0	2	0
Marrow hyperplasia	0	0	0	0	2	2	0	1

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Histopathology (continued)								
Number Evaluated	3	3	3	2	2	2	2	1
Sternal bone marrow:								
Altered haemopoiesis	0	0	0	1	0	0	2	0
Marrow hyperplasia	0	0	0	0	2	2	0	1
Mesenteric lymph node:								
Lymphoid atrophy	0	0	0	2	1	2	2	1
Mandibular lymph node:								
Lymphoid atrophy	0	0	1	2	2	1	2	1
Lymphadenitis	0	0	1	2	0	1	0	0
Spleen: Lymphoid atrophy	0	0	0	2	2	2	2	1
Thymus: Atrophy	0	0	3	2	2	2	2	1
Ileum: Lymphoid atrophy	0	0	3	1	1	1	2	1
Pancreas: Degranulation	0	0	1	1	2	0	2	0
Adrenal: Cortical hypertrophy	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin/ subcutis: Dermatitis/folliculitis	0	0	0	1	0	1	1	0

AUC_{16h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 16 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; ND = Not detected; P = Present; - = No noteworthy findings.

a: At the end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047 & CC-5013: 28 Day Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Monkey

Species/Strain: Cynomolgus Monkey

Initial Weight: 1.60 to 2.90 kg on arrival

Date of First Dose: [REDACTED], 19[REDACTED]

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.2 mg/kg/day.

Duration of Dosing: 28 Days

Duration of Postdose: NA

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: 1398/126-D6154

Location in CTD: 4.2.3.2.8

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.2		2.0	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics:						
Day 1						
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	195	734	4882	5134
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	79	125	356	385
Day 28						
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	2258	1493	8116	6133
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	113	83	735 ^b	651
Noteworthy Findings:						
Died or Sacrificed Moribund	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
Body Weight (%) ^a	1.92 kg	1.85 kg	+5.7	+1.1	+5.7	-3.8
Food Consumption (%) ^a	792 g/week	752 g/week	-4.3	-4.3	-4.9	-8.9
Clinical Observations						
Soft Feces	-	-	-	-	P	-
Loose Feces	-	-	-	-	P	P

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.2		2.0	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-
Hematology						
White Cells (thous/ μ L)						
Day 14	12.1	13.6	10.0	11.4	3.7	3.6
Day 28	10.1	13.9	9.3	8.8	5.7 ^b	7.9
Neutrophils (thous/ μ L)						
Day 14	4.5	6.7	4.5	4.8	1.1	0.8
Day 28	3.6	7.4	3.9	2.8	2.8 ^b	5.6
Lymphocytes (thous/ μ L)						
Day 14	6.6	5.8	4.5	5.7	2.1	2.3
Day 28	5.5	5.4	4.1	4.8	2.2 ^b	1.8
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; NA = Not applicable; ND = Not detected; P = Present; - = No noteworthy findings.

a: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b: N = 2 for this interval in this dose group only.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: A 13-Week Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Species/Strain: Cynomolgus Monkey

Duration of Dosing: 13 weeks at 0, 0.05, 0.2, and 2.0 mg/kg/day. 5 weeks at 10.0 mg/kg/day.

Study Report Number: CC-4047-TOX-002

Initial Age: 2.8 to 5.4 years of age

Duration of Postdose: 8 weeks at 10.0 mg/kg/day

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Route of Administration: Oral (nasogastric gavage)

Location in CTD: 4.2.3.2.9

Special Features: None

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

GLP Compliance: Yes

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0 ^a	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Toxicokinetics:										
Day 1										
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	239.9	214.5 ^b	554.4	672.8	6921	4954	19490	21970
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	47.09	87.11	153.5	101.7	646.7	836.5	1643	1942
Week 4 ^a										
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	289.9	94.25 ^b	594.8	401.0	5055	11140	68160	47870
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	46.56	14.96	144.6	53.66	477.5	1226	5649	3790
Week 13 ^a										
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	480.8	168.2	1142	677.4	14190	11480	NA	NA
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	68.16	29.18	192.5	127.8	1179	1318	NA	NA
Noteworthy Findings:										
Died or Sacrificed Moribund ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%)^c										
Week 4	3.34 kg	2.58 kg	-8.1	-7.0	-6.3	-12.0	-8.1	+24.0	-9.6	+0.0
Week 13	3.64 kg	2.66 kg	-7.4	-4.9	-5.8	-7.1	-3.8	+24.1	-6.6 ^d	+5.3 ^d
Food Consumption										
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Clinical Observations										
Watery Stool ^e	+	+	+	+	+	-	++	++	+++	+++
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology										
Hematological Analysis										
Red Blood Cell Count ($10^6/\mu\text{L}$)										
Week 5	5.67	5.50	5.59	5.40	5.88	5.20	5.40	5.47	4.78	4.79
Week 13	5.91	5.90	6.02	5.58	6.17	5.39	5.70	5.44	5.38 ^d	5.84 ^d
Hemoglobin (g/dL)										
Week 5	13.9	13.3	13.0	13.4	14.0	12.9	13.2	13.5	11.6	11.3
Week 13	14.1	14.0	13.9	14.1	14.4	13.4	13.9	13.6	13.2 ^d	14.0 ^d
Hematocrit (%)										
Week 5	44.0	43.0	41.6	43.1	45.1	42.1	41.5	44.6	37.8	37.6
Week 13	44.5	43.7	45.3	44.1	45.5	42.8	43.9	44.6	41.8 ^d	44.8 ^d
Reticulocyte Count ($10^5/\mu\text{L}$)										
Week 5	0.81	0.90	0.78	0.75	0.70	0.56	0.70	0.88	2.03	1.80
Week 13	0.70	0.47	0.64	0.59	0.51	0.65	0.69	0.72	0.63 ^d	0.56 ^d
Monocytes (/ μL)										
Week 5	383	352	269	279	326	310	144	191	351 ^f	205
Week 9	424	532	395	235	340	338	93	102	823 ^{d,f}	436 ^d
Week 13	407	476	266	321	346	329	76	133	398 ^{d,f}	404 ^d

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Neutrophils (/µL) ^g										
Week 5	6904	6752	5077	3757	3868	3315	2774	1355	11865	5249
Week 13	4216	5049	2146	2846	2262	1963	1811	2375	3265 ^d	6057 ^d
Band Neutrophils (/µL)										
Week 5	0	0	0	0	0	0	57	69	1765	560
Week 13	0	0	0	0	0	0	68	35	0	0
Döhle Bodies										
Week 5	-	-	-	-	-	-	-	-	P	P
Week 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry										
Total Protein (g/dL)										
Week 5	7.0	7.0	6.8	7.3	7.2	7.1	6.9	7.4	6.4	6.3
Week 13	6.7	6.7	6.7	7.4	6.6	6.7	6.8	6.7	6.7 ^d	6.9 ^d
Albumin (g/dL)										
Week 5	3.4	3.2	3.3	3.5	3.4	3.2	3.2	3.0	2.3	2.5
Week 13	3.3	3.1	3.3	3.6	3.2	3.1	3.1	2.7	3.2 ^d	3.1 ^d
Glucose (mg/dL)										
Week 5	50	87	50	66	52	70	63	61	34	48
Week 13	62	81	55	70	65	65	53	64	76 ^d	71 ^d
ALP (U/L)										
Week 5	528	253	395	264	456	209	450	268	518	491
Week 13	521	259	530	271	484	216	510	215	365 ^d	294 ^d

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Coagulation										
Fibrinogen (mg/dL)										
Week 5	190	172	168	157	181	183	213	172	342	225
Week 13	180	163	160	167	172	157	182	153	145 ^d	163 ^d
Flow Cytometry										
Absolute CD20 ⁺ (B-Lymphocytes) (/mL)										
Week 6	1533	1750	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37	31
Week 9	1559	1792	1184	1347	1699	732	107	49	434 ^d	251 ^d
Week 13	1594	1913	1039	1460	1685	952	210	59	1864 ^d	1244 ^d
Absolute CD3 ⁺ /CD16 ⁺ (NK-cells) (/mL)										
Week 6	697	524	NA	NA	NA	NA	NA	NA	211	105
Week 9	907	683	802	560	775	484	313	320	827 ^d	611 ^d
Week 13	732	591	616	825	713	494	606	641	454 ^d	501 ^d
Absolute CD3 ⁺ (Total T-Lymphocytes) (/mL)										
Week 6	4144	4759	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1267	1982
Week 13	4899	5912	4549	4689	5041	4777	3359	2267	4191 ^d	3872 ^d
Absolute CD3 ⁺ /CD4 ⁺ (T-helper Lymphocytes) (/mL)										
Week 6	2308	2760	NA	NA	NA	NA	NA	NA	799	1167
Week 13	2645	3394	2500	2838	2213	2980	1487	1321	2100 ^d	2142 ^d

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Absolute CD3 ⁺ /CD8 ⁺ (T-cytotoxic/suppressor Lymphocytes) (/µL)										
Week 6	1789	2037	NA	NA	NA	NA	NA	NA	485	900
Week 13	2282	2559	2077	1824	2883	1857	2005	1020	2149 ^d	1712 ^d
Gross Pathology										
Thymus: Decreased size										
Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3/3	1/3
Week 13	1/5	1/5	0/3	2/3	0/3	1/3	3/3	3/3	0/2	0/2
Spleen: follicular pattern										
Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/3	0/3
Week 13	0/5	0/5	1/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	1/2	1/2
Organ Weights (%)										
Thymus										
Week 6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.595 g	1.112 g
Week 13 ^c	2.802 g	2.648 g	+64.1	-55.7	+14.4	-13.4	-68.6	-81.2	+113.0 ^d	+39.6 ^d
Histopathology										
Bone Marrow: Hypercellularity										
Week 6										
Minimal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/3	1/3
Moderate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3	0/3
Moderately Severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3	1/3
Week 13										
Minimal	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/2	0/2
Moderate	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	1/2	0/2
Moderately Severe	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/2	0/2

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Bone Marrow: Myeloid Series Immaturity										
Week 6										
Moderately Severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3	1/3
Severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3	0/3
Week 13										
Slight/Mild	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/2	0/2
Bone Marrow: Decreased Megakaryocytes										
Week 6										
Slight/Mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3	0/3
Week 13										
Minimal	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/2	0/2
Slight/Mild	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/2	0/2
Spleen: Lymphoid Depletion										
Week 6										
Moderate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3	1/3
Moderately Severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3	0/3
Week 13										
Minimal	0/5	1/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2
Slight/Mild	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/2	0/2

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.2		2.0		10.0	
Number of Animals ^a	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Spleen: Lymphoid Hyperplasia										
Week 6										
Slight/Mild	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/3	1/3
Week 13										
Moderate	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	1/2
Thymus: Lymphoid Depletion										
Week 6										
Moderate	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/3	0/3
Moderately Severe	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2/3	2/3
Week 13										
Slight/Mild	1/5	1/5	0/3	2/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/2	0/2
Moderate	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	0/2	0/2
Moderately Severe	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3	0/2	0/2

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; NA = Not applicable; ND = Not detected; P = Present; - = No noteworthy findings; + = low; ++ = moderate; +++ = severe.

a: All animals were dosed for 13 weeks except for animals in the 10-mg/kg/day dose group. For the 10-mg/kg/day dose group: dosing was terminated after 5 weeks due to adverse clinical observations and clinical pathology data; 3/5 animals were necropsied after 5 weeks of dosing; the remaining 2/5 animals were necropsied after an 8-week recovery period.

b: AUC value represents 8 hour.

c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data comparison (not on percent difference).

d: N = 2.

e: Watery stool was observed in all dose groups. The incidence was similar between the 0-(control), 0.05- and 0.2-mg/kg/day dose groups and was considered incidental. Incidents of watery stool were significantly higher in the 2- and 10-mg/kg/day dose groups.

f: Mean monocyte values in male animals at 10 mg/kg/day were skewed due to abnormally high values for animal 5002. There was a test article-related decrease in monocyte levels in animals at 5 and 6 weeks at 10 mg/kg/day.

g: Increases and decreases in neutrophils are indicative of inflammatory responses. Changes in individual animals in the 10-mg/kg/day dose group in Week 5 were considered test article-related; mean values may not necessarily reflect this consideration.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: A 9-Month Oral Toxicity Study of CC-4047 Administered by Nasogastric Gavage to Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period

Species/Strain: Cynomolgus Monkey

Duration of Dosing: Once daily for up to 39 weeks

Study Report Number: CC-4047-TOX-006

Initial Age: 2.4 to 4.0 years

Duration of Postdose: 8 weeks

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED] (Set A), [REDACTED], 20[REDACTED] (Set B)^a

Route of Administration: Nasogastric Gavage

Location in CTD: 4.2.3.2.10

Special Features: None

Vehicle/Formulation: 1.0% w/v CMC+100 nM Acetate buffer (pH5.5)

GLP Compliance: Yes

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.10 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.10		1.0	
Number Evaluated ^a	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:7 ^a	F:7 ^a
Toxicokinetics (Mean):								
Day 1 (Pomalidomide)								
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	17.77	25.32	31.07	30.44	277.9	224.2
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	98.46	215.1	242.4	173.2	2892	2653
Day 28 (CC-5083)								
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	12.01	11.89	22.78	22.69	196.5	189.2
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	43.14	65.85	85.13	75.11	2165	1732
Day 28 (CC-6016)								
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	12.31	12.80	21.44	22.18	158.8	161.2
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	58.82	84.84	103.8	98.66	2030	1936
Day 28 ^b (CC-5083 + CC-6016)								
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	24.31	24.51	43.87	44.56	347.6	349.5
AUC _{24h} (ng•h/mL)	ND	ND	103.9	152.0	188.9	173.8	4194	3669

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.10		1.0	
Number Evaluated ^a	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:7 ^a	F:7 ^a
Toxicokinetics (Mean): (continued)								
Day 194 (Pomalidomide)								
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	24.84	21.68	37.62	38.85	431.1 ^c	370.8 ^c
AUC _{24h} (ng·h/mL)	ND	ND	132.4	195.6	213.3	186.6	5867 ^c	4215 ^c
Day 272 (Pomalidomide)								
C _{max} (ng/mL)	ND	ND	15.23	16.94	29.64	26.79	554.5 ^d	751.8 ^e
AUC _{24h} (ng·h/mL)	ND	ND	132.7	169.9	227.3	211.4	5640 ^d	6540 ^e
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund ^f	0	0	0	0	0	0	3	4
Body Weight (%) ^g	3.30 kg	2.80 kg	+13	+5	+2	+15	+30* ^d	-6 ^e
Clinical Observations ^h								
Watery feces	0	2	2	0	2	1	5	6
Low food consumption	0	4	1	5	3	1	6	6
Electrocardiograms	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure Measurements	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry								
Alkaline Phosphatase (U/L)								
Week 21	652.0	318.8	586.8	309.7	511.2	347.3	499.4	436.4 ^c
Week 27	722.5	335.8	613.0	279.3	518.8*	321.2	511.6*	568.8 ^c
Week 31	747.7	350.5	619.5	251.8	523.5*	304.2	537.0*	858.3 ^d
Week 35	673.7	289.3	528.7	225.3	455.7*	261.5	478.0*	848.8 ^d
Week 39	707.8	279.7	550.7	232.8	489.7*	262.3	479.8*	1346.3 ^e

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.10		1.0	
	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:7 ^a	F:7 ^a
γ -glutamyltransferase (U/L)								
Week 21	99.8	59.2	98.2	56.5	101.0	71.7	86.0 ^c	98.2 ^c
Week 27	101.7	59.7	100.3	55.3	99.5	67.7	82.4 ^c	105.6 ^c
Week 31	106.5	63.8	102.8	54.2	101.5	66.3	87.0 ^d	119.3 ^d
Week 35	105.2	59.2	95.2	51.8	96.0	61.8	86.5 ^d	124.3 ^d
Week 39	102.2	57.0	92.5	50.2	95.8	60.0	82.0 ^d	107.7 ^e
Hematology								
Red Cell Distribution Width (%)								
Week 4	13.00	13.08	13.40	13.30	13.22	13.50	14.03	13.63
Week 8	12.80	12.82	13.37	13.55*	13.38	13.50*	14.68* ⁱ	14.27* ⁱ
Week 12	13.03	13.15	13.63	13.93	13.68	13.72	15.18* ⁱ	15.07* ⁱ
Week 21	13.22	12.77	13.40	13.35	13.18	13.33	14.66* ^c	13.94* ^c
Week 27	13.33	13.10	13.57	13.45	13.53	13.48	15.68 ^c	14.06 ^c
Week 31	13.27	13.00	13.37	13.15	13.30	13.17	14.18 ^d	13.95 ^d
Week 35	13.27	12.92	13.47	13.22	13.23	13.08	14.33* ^d	14.43* ^d
Week 39	12.40	12.23	12.68	12.35	12.40	12.37	13.85* ^d	13.70* ^e
Absolute Reticulocyte Count ($10^5/\mu\text{L}$)								
Week 4	0.653	0.778	0.893	0.622	0.667	0.627	1.186*	0.919
Week 8	0.415	0.490	0.558	0.475	0.453	0.440	0.877* ⁱ	0.748 ⁱ
Week 12	0.380	0.600	0.448	0.458	0.382	0.398	0.620* ⁱ	0.608 ⁱ
Week 21	0.508	0.573	0.538	0.543	0.438	0.497	0.808* ^c	0.554 ^c
Week 27	0.832	0.842	0.790	0.595	0.460	0.530	1.074 ^c	0.686 ^c
Week 31	0.467	0.602	0.552	0.537	0.500	0.505	0.753 ^d	0.620 ^d
Week 35	0.445	0.510	0.448	0.517	0.402	0.428	0.668 ^d	0.723 ^d
Week 39	0.625	0.585	0.562	0.560	0.548	0.567	0.788 ^d	0.627 ^e

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.10		1.0	
Number Evaluated ^a	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:7 ^a	F:7 ^a
Lymphocyte Count (/µL)								
Week 4	8499.3	5781.3	7951.0	7728.8	5830.8	7899.7	4152.9*	5251.4
Week 8	6148.0	6270.8	6733.5	6172.7	4365.0	6434.5	3033.7* ⁱ	3751.0 ⁱ
Week 12	8469.3	7026.5	8127.2	7904.0	5590.3	7145.2	2822.5* ⁱ	3397.5* ⁱ
Week 21	8319.7	7074.7	7182.0	8199.7	5362.7*	7334.2	2726.6* ^c	3459.8* ^c
Week 27	10280.7	8449.5	8231.3	7980.2	5562.3*	7905.3	2743.8* ^c	3800.8* ^c
Week 31	8706.3	8184.0	7179.7	6851.0	4696.0*	7141.3	3155.3* ^d	3880.5 ^d
Week 35	9300.8	7279.0	7074.2	7660.0	5186.3*	7605.3	2542.0* ^d	2984.0* ^e
Week 39	8404.5	6846.0	6430.5	7187.8	4349.5*	6267.7	2599.3* ^d	3290.7 ^e
Coagulation								
Fibrinogen Concentration (mg/dL)								
Week 12	220.50	214.33	228.83	221.00	207.67	214.67	298.83 ⁱ	309.33* ⁱ
Week 21	214.33	228.00	228.00	217.33	225.83	213.17	326.60* ^c	265.80 ^c
Week 27	210.83	212.50	236.33	223.00	223.00	223.67	341.40* ^c	344.80* ^c
Week 31	233.00	230.50	244.67	222.67	239.67	217.17	324.00* ^d	339.75* ^d
Week 35	237.50	244.83	260.17	219.00	228.83	204.17	294.75* ^d	338.75* ^d
Week 39	182.00	164.67	211.67	198.00	223.67*	185.17	279.50* ^d	393.00* ^e
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.10		1.0	
Number Evaluated	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:2	F:2
Bone Marrow Cytology ^h								
Lymphoid hypocellularity, minimal to mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Gross pathology ^h								
Small thymus	0	0	0	0	0	0	0	1
Organ Weights (%) ^{g,k}								
Thymus	3.9408 g	2.4278 g	-16	-21	-35	-41	-85	-71
Histopathology ^h								
Lymph Node, Mandibular								
Depletion, Lymphoid; Germinal Center; Follicle; Diffuse	0	0	0	0	0	0	1 +	1 +
Lymph Node, Mesenteric								
Depletion, Lymphoid; Germinal Center; Follicle; Diffuse	0	0	0	0	0	0	2 +	1 +++
Spleen								
Depletion, Lymphoid; Germinal Center; Follicle; Diffuse	0	0	1 +	1 +	0	1 +	1 +	1 +
Peyer's Patch								
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	0	0	1 +	1 ++
Thymus								
Depletion, Lymphoid; Cortex; Medulla; Diffuse	1 +	3 ++	4 ++	3 ++	2 ++	4 ++	2 +++	2 +++
Cecum								
Inflammation, Chronic; Diffuse	0	0	0	0	0	0	1 +	1 +
Colon								
Inflammation, Chronic; Diffuse	0	0	0	0	0	0	1 +	1 +

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.05		0.10		1.0	
Number Evaluated	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:2	F:2
Rectum								
Inflammation, Chronic; Diffuse	0	0	0	0	0	0	0	1 +
Liver								
Proliferation, Bile Ductule	0	0	0	0	0	0	1 +	2 +
Postdose Evaluation								
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:1
Histopathology ^h								
Liver								
Proliferation, Bile Ductule	0	0	0	0	0	0	1 +	0

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; M = Male; ND = Not detected; - = No noteworthy findings; + = minimal to mild; ++ = moderate; +++ = marked.

*: p≤0.05 (ANOVA/Dunnett's test or Kruskal-Wallis/Dunn's test, as applicable). Groups with n<3 were excluded from statistical analysis.

a: One female in 1.0 mg/kg/day dose group or two animals in other dose groups were necropsied after an 8-week recovery period. One male and 1 female were added to 1.0 mg/kg/day dose group due to 2 early deaths in that group, and were designated as Set B. Dosing for Set B corresponded to Day 57 for the animals dosed beginning on 12 Mar 2009, which became Set A.

b: Represents summary of CC-5083 + CC-6016.

c: N = 5.

d: N = 4.

e: N = 3.

f: Test article-related morbidity was observed in 6 animals (3/sex) administered 1 mg/kg/day and was attributed to presumed immunomodulation/suppression (decreased lymphocytes, lymphoid depletion, hypocellularity of bone marrow) that manifested as chronic inflammation of the large intestine and villous atrophy of the small intestine, staphylococcal infection, and/or findings consistent with acute myeloid leukemia (1 female only). Clinical observations, clinical pathology and/or bone marrow alterations were consistent with these findings. One additional female animal at 1.0 mg/kg/day died of pulmonary edema presumably secondary to aspiration of gastric contents that was not considered test article-related.

g: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

h: Number of animals affected (and highest severity, where applicable).

i: N = 6.

j: No adverse test article related findings; however test article-related alterations in fibrinogen was observed, but were considered to be non-adverse.

k: Both absolute and relative values were decreased versus controls.

2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: Reverse Mutation in four Histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* and two Tryptophan-requiring strains of *Escherichia coli*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells

No. of Independent Assays: 2

Study Report Number: 1398/20-D5140

Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*

No. of Independent Cultures: 3

Location in CTD: 4.2.3.3.1.1

Metabolizing System: AroclorTM-induced rat liver S9No. of Cells Analyzed/Culture: ~10⁸

GLP Compliance: Yes

Vehicle for Test Article: Water (sodium azide); DMSO (Pomalidomide and all other positive controls)

Date of Treatment: [REDACTED], 19[REDACTED]

Treatment: Plate incorporation with and without S9 activation

Cytotoxic Effects: Reduction in mean revertant colony counts as noted below

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μ g/plate)	Initial Assay - Revertant Colony Counts (Mean \pm SD)					
			TA98	TA100 ^a	TA1535	TA1537	WP2uvrApKM101	WP2pKM101
Without Activation	DMSO	50 μ L/plate	23 \pm 5	111 \pm 17	22 \pm 2	13 \pm 3	168 \pm 12	36 \pm 2
	Pomalidomide	8.0	28 \pm 1	110 \pm 11	23 \pm 6	11 \pm 3	176 \pm 22	35 \pm 4
		40.0	20 \pm 2	114 \pm 10	21 \pm 4	9 \pm 6	170 \pm 12	36 \pm 2
		200	21 \pm 4	104 \pm 9	26 \pm 5	15 \pm 4	185 \pm 16	32 \pm 6
		1000	20 \pm 11	104 \pm 10	20 \pm 3	12 \pm 2	173 \pm 13	31 \pm 1
		5000	18 \pm 5	111 \pm 16	19 \pm 7	8 \pm 2	185 \pm 16	28 \pm 6
	2-nitrofluorene	5.0	492 \pm 44	-	-	-	-	-
	sodium azide	2.0	-	671 \pm 32	503 \pm 20	-	-	-
	9-aminoacridine	50	-	-	-	507 \pm 71	-	-
	4-nitroquinoline 1-oxide	2.0	-	-	-	-	1618 \pm 21	-
	4-nitroquinoline 1-oxide	10.0	-	-	-	-	-	314 \pm 29

Test Article: Pomalidomide

Metabolic Activation	Test Article	Dose ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Initial Assay - Revertant Colony Counts (Mean \pm SD)					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrApKM101	WP2pKM101
With Activation	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	28 \pm 8	159 \pm 15	25 \pm 5	15 \pm 6	213 \pm 14	66 \pm 12
	Pomalidomide	8.0	32 \pm 1	149 \pm 1	26 \pm 7	19 \pm 4	215 \pm 5	63 \pm 11
		40.0	32 \pm 8	157 \pm 13	25 \pm 6	17 \pm 4	225 \pm 5	72 \pm 3
		200	30 \pm 6	160 \pm 13	32 \pm 15	15 \pm 3	216 \pm 23	56 \pm 5
		1000	31 \pm 3	130 \pm 6	29 \pm 6	14 \pm 4	221 \pm 15	51 \pm 3
		5000	21 \pm 5	144 \pm 22	23 \pm 6	13 \pm 4	228 \pm 11	59 \pm 8
	2-aminoanthracene	5.0	1784 \pm 360	-	-	-	794 \pm 56	-

Test Article: Pomalidomide

Metabolic Activation	Test Article	Dose ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Confirmatory Assay - Revertant Colony Counts (Mean \pm SD)					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrApKM101	WP2pKM101
Without Activation	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	20 \pm 6	105 \pm 9	19 \pm 6	13 \pm 5	130 \pm 14	39 \pm 9
	Pomalidomide	312.5	15 \pm 6	122 \pm 13	18 \pm 6	11 \pm 4	120 \pm 8	36 \pm 4
		625	21 \pm 3	113 \pm 5	20 \pm 7	7 \pm 4	120 \pm 13	29 \pm 4
		1250	17 \pm 3	101 \pm 9	11 \pm 3	7 \pm 2	123 \pm 5	24 \pm 3
		2500	23 \pm 5	89 \pm 2	23 \pm 5	8 \pm 6	137 \pm 17	23 \pm 3
		5000	23 \pm 5	114 \pm 13	17 \pm 6	10 \pm 1	99 \pm 12	31 \pm 11
	2-nitrofluorene	5.0	452 \pm 86	-	-	-	-	-
	sodium azide	2.0	-	460 \pm 23	445 \pm 69	-	-	-
	9-aminoacridine	50	-	-	-	590 \pm 138	-	-
	4-nitroquinoline 1- oxide	2.0	-	-	-	-	1167 \pm 59	-
	4-nitroquinoline 1- oxide	10.0	-	-	-	-	-	323 \pm 55
With Activation	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	32 \pm 7	127 \pm 11	23 \pm 4	10 \pm 2	104 \pm 14	50 \pm 3
	Pomalidomide	312.5	27 \pm 6	126 \pm 7	22 \pm 6	11 \pm 4	118 \pm 11	54 \pm 7
		625	32 \pm 3	123 \pm 12	21 \pm 4	14 \pm 4	106 \pm 15	58 \pm 9
		1250	36 \pm 16	128 \pm 4	28 \pm 6	15 \pm 3	101 \pm 8	48 \pm 5
		2500	38 \pm 9	111 \pm 11	28 \pm 11	15 \pm 7	80 \pm 6	49 \pm 9
		5000	32 \pm 3	143 \pm 5	25 \pm 6	10 \pm 4	81 \pm 10	38 \pm 4
	2-aminoanthracene	5.0	1309 \pm 45	-	-	-	331 \pm 16	-

- = Not applicable; DMSO: Dimethylsulfoxide

a: TA100 were analyzed at 8, 38, 188, 941 and 4706 $\mu\text{g}/\text{plate}$ due to calculation error.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: Induction of Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes

Test for Induction of: Chromosome aberrations

No. of Independent Assays: 2

Study Report Number: 1398/68-1052

Strains: Human Peripheral Blood Lymphocytes

No. of Replicate Cultures: 2

Location in CTD: 4.2.3.3.1.4

Metabolizing System: AroclorTM-induced rat liver S9

No. of Cells Analyzed/Culture: 100

GLP Compliance: Yes

Vehicle for Test Article: DMSO for Positive Controls: DMSO

Date of Treatment: [REDACTED], 19[REDACTED]

Treatment: Pulse treatment 3 h and recovery time 17 h ± S9, continuous 20 h and 44 h without S9, pulse treatment 3 h and recovery time 41 h with S9

Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (μ g/mL)	Total Cells Analyzed	Mitotic Index Mean	Aberrant Cells	
				Mean % -g	Mean % +g
Experiment #1: 3 h treatment with 17 h recovery (With Activation)					
DMSO	10.0 μ L	200	5.9	0	2
Pomalidomide	686	200	4.3	0	2
	980	200	4.1	1	3
	1400	200	3.9	3	4
	25	155	-	52	63
Experiment #1: Continuous 20 h treatment (Without Activation)					
DMSO	10.0 μ L	200	4.6	1	2
Pomalidomide	686	200	4.0	1	2
	980	200	4.0	1	2
	1400	200	3.4	0	0
	1.25	200	-	26	33

Test Article: Pomalidomide

Test Article	Dose (μg/mL)	Total Cells Analyzed	Mitotic Index Mean	Aberrant Cells	
				Mean % -g	Mean % +g
Experiment #2: 3 h treatment with 17 h recovery (With Activation)					
DMSO	10.0 μL	200	4.6	5	9
Pomalidomide	716.8	200	3.9	2	4
	896	200	2.9	0	1
	1120	200	1.8	1	1
	25	200	-	61	76
Experiment #2: Continuous 20 h treatment (Without Activation)					
DMSO	10.0 μL	200	3.8	2	6
Pomalidomide	716.8	200	3.9	2	2
	896	200	3.0	1	3
	1120	200	1.9	1	1
4-nitroquinoline 1-oxide	1.25	200	-	28	30
Experiment #2: 3 h treatment with 41 h recovery time (With Activation)					
DMSO	10.0 μL	200	6.8	2	4
Pomalidomide	896	200	3.1	1	2
Experiment #2: 3 h treatment with 17 h recovery time (Without Activation)					
DMSO	10.0 μL	200	5.4	2	5
Pomalidomide	1400	184	2.5	1	3
Experiment #2: Continuous 44 h treatment (Without Activation)					
DMSO	10.0 μL	200	7.2	1	3
Pomalidomide	1120	200	3.9	1	4

-g = Aberrant cells excluding gaps; +g = Aberrant cells including gaps; DMSO: Dimethylsulfoxide

2.6.7.9 *in vitro* 遺伝毒性試験：重要な試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: Evaluation of Pomalidomide (CC-4047) in the Bacterial Reverse Mutation with a Confirmatory Assay
 Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
 Strains: *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
 Metabolizing System: AroclorTM-induced rat liver S9
 Vehicle for Test Article: Water (sodium azide); DMSO (Pomalidomide and all other positive controls)
 Treatment: Plate incorporation with and without S9 activation
 Cytotoxic Effects: Reduction in mean revertant colony counts as noted below
 Genotoxic Effects: None

Study Report Number: CC-4047-TOX-015
 Location in CTD: 4.2.3.3.1.2
 GLP Compliance: Yes
 Date of Treatment: [REDACTED], 20[REDACTED]

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μ g/plate)	Initial Assay - Revertant Colony Counts (n = 2, Mean \pm SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without Activation	DMSO	50 μ L/plate	13 \pm 2	103 \pm 9	17 \pm 6	8 \pm 1	20 \pm 3
	Pomalidomide	1.60	16 \pm 6	95 \pm 12	7 \pm 7	6 \pm 4	14 \pm 2
		5.00	16 \pm 2	86 \pm 19	9 \pm 3	4 \pm 0	14 \pm 0
		16.0	15 \pm 1	86 \pm 18	9 \pm 1	9 \pm 2	14 \pm 2
		50.0	17 \pm 2	73 \pm 4	12 \pm 4	5 \pm 4	19 \pm 6
		160	16 \pm 1	90 \pm 1	13 \pm 2	6 \pm 1	20 \pm 4
		500	16 \pm 3	99 \pm 13	12 \pm 0	4 \pm 1	12 \pm 2
		1600	10 \pm 2 ^a	87 \pm 7 ^a	10 \pm 4 ^a	3 \pm 1 ^a	13 \pm 5
		5000	10 \pm 0 ^a	94 \pm 2 ^a	13 \pm 5 ^a	3 \pm 1 ^a	7 \pm 0
	2-nitrofluorene	1.0	242 \pm 36	-	-	-	-
	sodium azide	2.0	-	854 \pm 8	948 \pm 16	-	-
	ICR-191	2.0	-	-	-	250 \pm 30	-
	4-nitroquinoline N-oxide	1.0	-	-	-	-	251 \pm 12

Test Article: Pomalidomide

Metabolic Activation	Test Article	Dose ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Initial Assay - Revertant Colony Counts (n = 2, Mean \pm SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
With Activation	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	22 \pm 3	110 \pm 2	12 \pm 1	8 \pm 1	18 \pm 3
	Pomalidomide	1.60	16 \pm 1	101 \pm 7	11 \pm 1	5 \pm 1	25 \pm 2
		5.00	18 \pm 3	116 \pm 6	9 \pm 4	8 \pm 1	14 \pm 1
		16.0	21 \pm 0	112 \pm 8	12 \pm 4	10 \pm 1	16 \pm 1
		50.0	16 \pm 4	115 \pm 4	9 \pm 3	4 \pm 1	23 \pm 4
		160	25 \pm 1	114 \pm 10	11 \pm 1	7 \pm 2	19 \pm 6
		500	13 \pm 3	123 \pm 16	9 \pm 4	9 \pm 1	15 \pm 2
		1600	19 \pm 3 ^a	99 \pm 6 ^a	16 \pm 3 ^a	8 \pm 4 ^a	13 \pm 1 ^a
		5000	14 \pm 1 ^a	116 \pm 6 ^a	6 \pm 0 ^a	8 \pm 2 ^a	10 \pm 2 ^a
	benzo[a]pyrene	2.5	416 \pm 50	-	-	-	-
	2-aminoanthracene	2.5	-	1419 \pm 83	172 \pm 19	57 \pm 1	-
	2-aminoanthracene	25.0	-	-	-	-	524 \pm 59

Test Article: Pomalidomide

Metabolic Activation	Test Article	Dose ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	Confirmatory Assay - Revertant Colony Counts (n = 3, Mean \pm SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvRA
Without Activation	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	12 \pm 5	107 \pm 10	13 \pm 1	5 \pm 3	16 \pm 2
	Pomalidomide	50.0	10 \pm 4	66 \pm 1	11 \pm 3	5 \pm 1	17 \pm 4
		160	11 \pm 5	84 \pm 2	9 \pm 2	4 \pm 2	16 \pm 4
		500	7 \pm 1	93 \pm 14	11 \pm 4	5 \pm 2	12 \pm 3
		1600	12 \pm 2 ^a	96 \pm 5 ^a	8 \pm 3 ^a	5 \pm 1 ^a	14 \pm 7 ^a
		5000	6 \pm 4 ^a	93 \pm 3 ^a	9 \pm 4 ^a	1 \pm 1 ^a	8 \pm 5 ^a
	2-nitrofluorene	1.0	269 \pm 31	-	-	-	-
	sodium azide	2.0	-	1128 \pm 15	904 \pm 107	-	-
	ICR-191	2.0	-	-	-	386 \pm 44	-
With Activation	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	22 \pm 6	113 \pm 21	11 \pm 2	6 \pm 2	27 \pm 7
	Pomalidomide	50.0	19 \pm 4	97 \pm 7	14 \pm 3	7 \pm 1	24 \pm 5
		160	18 \pm 1	114 \pm 28	10 \pm 1	10 \pm 3	29 \pm 5
		500	18 \pm 5	110 \pm 6	10 \pm 2	8 \pm 2	27 \pm 7
		1600	17 \pm 5 ^a	107 \pm 6 ^a	10 \pm 4 ^a	6 \pm 2 ^a	10 \pm 3 ^a
		5000	14 \pm 1 ^a	101 \pm 6 ^a	10 \pm 3 ^a	4 \pm 2 ^a	8 \pm 4 ^a
	benzo[a]pyrene	2.5	432 \pm 29	-	-	-	-
	2-aminoanthracene	2.5	-	1765 \pm 564	177 \pm 12	103 \pm 23	-
	2-aminoanthracene	25.0	-	-	-	-	490 \pm 61

- = Not applicable; DMSO: Dimethylsulfoxide; ICR-191: 6-chloro-9-[3-(2-chloroethylamino)propylamino]-2-methoxyacridine dihydrochloride

a: Test article precipitation observed.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: CC-4047: Mutation at the Thymidine Kinase (*tk*) Locus of Mouse Lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre^{R2} Fluctuation Technique

Test for Induction of: Forward mutation in mammalian cells

No. of Independent Assays: 2

Study Report Number: 1398/82-1052

Strains: Mouse L5178Y/TK^{+/+} lymphoma cells

No. of Replicate Cultures: 2

Location in CTD: 4.2.3.3.1.3

Metabolizing System: AroclorTM-induced rat liver S9

No. of Cells Analyzed/Culture: 105

GLP Compliance: Yes

Date of Treatment: [REDACTED], 19[REDACTED]

Vehicle for Test Article: Dimethylsulfoxide (DMSO) for Positive Controls: DMSO

Treatment: Plate incorporation with and without S9 activation

Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μg/mL)	Replicate	MF ^a	% V	RTG
Experiment #1: Without Activation	DMSO	0	A	NE	NE	NE
			B	133.07	84.09	1.00
	Pomalidomide	18.75	A	123.51	85.35	1.21
			B	108.22	124.96	1.82
		37.5	A	182.62	63.06	0.97
			B	157.57	64.87	1.08
		75	A	148.39	66.74	1.36
			B	160.66	69.65	1.41
		150	A	166.81	77.01	1.38
			B	200.83	63.96	1.17
		300	A	146.96	82.85	1.43
			B	136.63	74.82	1.47
	4-nitroquinoline 1-oxide	600	A	194.58	74.82	1.09
			B	165.28	82.85	1.37
		0.05	A	749.20	50.20	0.65
		0.1	A	536.82	57.11	0.77

Test Article: Pomalidomide

Metabolic Activation	Test Article	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Replicate	MF ^a	% V	RTG
Experiment #1: With Activation	DMSO	0	A	128.39	75.90	0.96
			B	112.62	72.70	1.03
	Pomalidomide	18.75	A	111.05	79.28	0.98
			B	146.30	67.69	0.93
		37.5	A	96.97	82.85	1.29
			B	135.46	60.44	0.90
		75	A	154.53	63.06	0.96
			B	105.34	74.82	1.04
		150	A	169.76	44.64	0.65
			B	224.68	57.92	0.82
		300	A	195.42	64.87	0.93
			B	120.38	66.74	1.23
		600	A	94.14	111.98	1.92
			B	109.28	92.08	1.30
	benzo[a]pyrene	2	A	715.14	46.66	0.49
			A	731.88	37.13	0.31
Experiment #2: Without Activation	DMSO	0	A	212.91	90.68	1.06
			B	268.83	86.64	0.95
	Pomalidomide	18.75	A	197.57	78.14	0.83
			B	191.31	77.01	0.89
		37.5	A	262.04	92.08	1.03
			B	196.30	93.52	1.00
		75	A	255.71	79.28	0.84
			B	184.53	104.62	1.25
		150	A	157.20	89.30	1.18
			B	181.87	78.14	1.09
		300	A	223.86	87.96	0.91
			B	231.73	99.62	0.77
		600	A	152.68	96.50	0.74
			B	203.50	99.62	0.68
	4-nitroquinoline 1-oxide	0.05	A	615.19	70.65	0.72
		0.1	A	640.56	80.45	0.80

Test Article: Pomalidomide

Metabolic Activation	Test Article	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Replicate	MF ^a	% V	RTG
Experiment #2: With Activation	DMSO	0	A	182.05	82.85	0.94
			B	117.59	106.38	1.07
	Pomalidomide	18.75	A	165.61	111.98	1.05
			B	137.48	104.62	1.11
		37.5	A	151.73	73.75	0.79
			B	177.66	94.99	1.01
		75	A	125.90	98.04	1.03
			B	119.66	84.09	0.90
		150	A	164.62	77.01	0.85
			B	188.46	82.85	0.82
		300	A	187.35	94.99	0.75
			B	185.25	92.08	0.77
	benzo(a)pyrene	600	A	175.46	104.62	0.76
			B	151.43	89.30	0.74
		2	A	905.91	74.82	0.51
		3	A	1544.87	48.05	0.33

MF = Mutation frequency; NE = Not evaluated; RTG = Total growth; V = Viability.

a: 5-TFT resistant mutants/ 10^6 viable cells 2 days after treatment.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: Evaluation of Pomalidomide (CC-4047) in the Chromosomal Aberrations Assay in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes

Test for Induction of: Chromosome aberrations

No. of Independent Assays: 1

Strains: Human Peripheral Blood Lymphocytes

No. of Replicate Cultures: 2

Metabolizing System: AroclorTM-induced rat liver S9

No. of Cells Analyzed/Culture: 100

(or ≥ 25 if >25% cells with aberrations)

Study Report Number: CC-4047-TOX-016

Location in CTD: 4.2.3.3.1.5

GLP Compliance: Yes

Date of Treatment: [REDACTED], 20[REDACTED]

Vehicle for Test Article: Dimethylsulfoxide (DMSO) for Positive Controls: Water

Treatment: Pulse treatment 3 h and recovery time 19 h with and without S9, continuous 22 h without S9

Cytotoxic Effects: Precipitate at the end of treatment and dose-related decreases in mitotic indices

Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (μg/mL)	Total Cells Analyzed	Mitotic Suppression ^b Mean %	Aberrant Cells		Polyploidy Mean %	Endoreduplicattion Mean %
				Mean % -g	Mean % +g		
Without Activation (3 h treatment)							
DMSO	10.0 μL	200	100	0.0	2.5	0.0	0.0
Pomalidomide	252	200	80	0.0	3.0	0.0	0.0
	315 ^c	200	78	0.0	1.5	0.0	0.0
	614 ^c	200	66	0.0	3.5	0.0	0.0
	Mitomycin C	1.00	100	-	45.0*	54.0	0.0
Without Activation (22 h treatment)							
DMSO	10.0 μL	200	100	0.0	1.5	0.0	0.0
Pomalidomide	252	200	96	0.5	5.5	0.0	0.0
	315	250 ^a	77	0.4	4.4	0.0	0.0
	492 ^c	200	62	1.0	4.0	0.0	0.0
	Mitomycin C	0.300	100	-	43.0*	57.0	0.0

Test Article: Pomalidomide

Test Article	Dose ($\mu\text{g/mL}$)	Total Cells Analyzed	Mitotic Suppression ^b Mean %	Aberrant Cells		Polyploidy Mean %	Endore – duplicate Mean %
				Mean % -g	Mean % +g		
With Activation (3 h treatment)							
DMSO	10.0 μL	200	100	0.0	1.5	0.0	0.0
Pomalidomide	252	200	98	0.0	1.5	0.0	0.0
	393 ^c	200	74	0.5	2.0	0.0	0.0
	614 ^c	200	49	0.0	1.5	0.0	0.0
Cyclophosphamide	25.0	100	-	36.0*	52.0	0.0	0.0

- = Not applicable; -g = Aberrant cells excluding gaps; +g = Aberrant cells including gaps.

*: $p \leq 0.01$ (Fisher's exact test).

a: 150 cells analyzed from B culture.

b: Mitotic suppression = [One minus the quotient (mean test article mitotic index/mean vehicle mitotic index)] $\times 100$.

c: Precipitate observed at termination of treatment.

2.6.7.10 *in vivo* 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験

Report Title: CC-4047: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Rats

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei

Treatment Schedule: Once daily for two days;
approximately 24 hours apart

Test Article: Pomalidomide

Study Report Number: 1398/86-1052

Species/Strain: Rat/ CDBR

Sampling Time: 24 or 48 hours after the second dose

Location in CTD: 4.2.3.3.2.1

Age: 9-10 weeks

Route of Administration: Oral

GLP Compliance: Yes

Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Date of Treatment: [REDACTED], 19[REDACTED]

No. of Cells Analyzed/Animal: 2000

Special Features: None

Toxic/Cytotoxic Effects: Discolored feces (yellow) was found in all animals dosed with the test article

Genotoxic Effects: None

Evidence of Exposure: None

Test Article	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals		Harvest time (Hour)	Mean Ratio PCE:NCE		Mean % MNPCE	
		Male	Female		Male	Female	Male	Female
Vehicle control (1% CMC)	10 mL/kg/day	5	5	24	0.56	0.66	0.50	0.40
		5	5	48	0.56	0.79	0.50	0.60
Pomalidomide	500	5	5	24	0.45	0.64	0.40	0.50
		5	5	48	1.29	1.05	0.20	0.30
	1000	5	5	24	0.83	1.08	0.30	0.70
		5	5	48	1.44	0.78	0.50	0.40
	2000	5	5	24	0.82	0.76	0.40	0.40
		5	5	48	0.83	0.95	0.20	0.80
Cyclophosphamide	80 ^a	5	5	24	0.26	0.23	2.90	1.40

CMC = Carboxymethylcellulose; NCE = Normochromatic erythrocytes; MNPCE = Micronucleated PCEs; PCE = Polychromatic erythrocytes.

a: Positive control animals dosed once; approximately 24 hours prior to harvest.

2.6.7.11 *in vivo* 遺伝毒性試験：重要な試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: Evaluation of Pomalidomide (CC-4047) in the *In Vivo* Rat Bone Marrow Micronucleus Assay

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei

Treatment Schedule: Once daily for two days;
approximately 24 hours apart

Study Report Number: CC-4047-TOX-017

Species/Strain: Rat/SD

Sampling Time: 24 hours after the second dose

Location in CTD: 4.2.3.3.2.2

Age: 9 weeks

Route of Administration: Oral

GLP Compliance: Yes

Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes

Vehicle/Formulation: 1% CMC

Date of Treatment: [REDACTED], 20[REDACTED]

No. of Cells Analyzed/Animal: 2000

Special Features: None

Toxic/Cytotoxic Effects: Discolored feces (yellow) was found in all animals dosed with the test article

Genotoxic Effects: None

Evidence of Exposure: None

Test Article	Dose (mg/kg/day)	No. of Males	Harvest time (Hour)	Mean Ratio PCE:NCE (\pm SD)	
				Male	Male
Vehicle control (1% CMC)	10 mL/kg/day	5	24	0.62 \pm 0.13	0.04 \pm 0.04
Pomalidomide	500	5	24	0.71 \pm 0.14	0.04 \pm 0.04
	1000	5	24	0.64 \pm 0.08	0.03 \pm 0.03
	2000	5	24	0.67 \pm 0.11	0.04 \pm 0.04
Cyclophosphamide	60 ^a	5	24	0.57 \pm 0.06	1.27 \pm 0.52*

CMC = Carboxymethylcellulose; NCE = Normochromatic erythrocytes; MNPCE = Micronucleated PCEs; PCE = Polychromatic erythrocytes; SD = Standard deviation.

*: p≤0.01 (ANOVA/Dunnett's test).

a: Positive control animals dosed once; approximately 24 hours prior to harvest.

2.6.7.12 がん原性試験

該当試験なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Pomalidomide

Species/ Strain	Route of Administration (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study Report Number / Location in CTD
New Zealand White Rabbit	Oral (1% w/v CMC)	13 days (GD 7 to GD 19)	0 (1% CMC), 5, 10, 100, or 250	5F	<p>NOAEL = 10 mg/kg/day for maternal and embryofetal toxicity</p> <p><u>100 and 250 mg/kg/day</u>: ↓ maternal body weights; ↑ litter resorption; ↑ gross external alterations</p> <p>Maternal AUC_{24h} appeared to be dose- dependent in an approximately proportional manner from 5 to 100 mg/kg/day, and less than dose proportional from 100 to 250 mg/kg/day. T_{max} generally occurred between 0.5 and 4 hours.</p> <p>Maternal GD 19 AUC_{24h} (C_{max}): 5 mg/kg/day: 270.7 ng·h/mL (61.68 ng/mL) 10 mg/kg/day: 417.9 ng·h/mL (71.88 ng/mL) 100 mg/kg/day: 2787 ng·h/mL (217.4 ng/mL) 250 mg/kg/day: 3328 ng·h/mL (385.1 ng/mL)</p> <p>Mean fetal plasma concentrations taken 1.5-2 h postdose on GD 20 were 28, 50, 106 and 138 ng/mL, and were approximately 50±14% of maternal C_{max} on GD 19.</p>	CC-4047-TOX-007 / 4.2.3.5.2.2

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; GD = Gestation Day; NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level; wt = Weight; w/v = Weight/volume; ↑ = Increased; ↓ = Decreased.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: A Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats Administered Pomalidomide (CC-4047) Orally

Design similar to ICH S5 (R2) Section 4.1.1

Duration of Dosing^a: M: from 28 days prior to pairing to postmaturing period to euthanasia (a total of 100 days); F: from 14 days prior to pairing to GD 7 (a total of 23 to 38 days)Study Report Number: CC-4047-TOX-020
Location in CTD: 4.2.3.5.1.1

Species/Strain: CD(SD) Rat

Initial Age: Approximately 9 to 11 weeks at the start of dosing

Date of First Dose: M: [REDACTED], 20[REDACTED], F: [REDACTED], 20[REDACTED]

Special Features: Additional untreated females (25/group)

were added and mated with surviving treated males.

No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): < 25 mg/kg/day

Day of Mating: GD 0

Day of C-Section: GD 13

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0		25		250		1000	
Number of Animals	M:25	F: 25	M:25	F: 25	M:25	F: 25	M:25	F: 25
Toxicokinetics^b: Pomalidomide								
C _{max} (ng/mL)	BQL	BQL	1857	2780	3337	5010	4541	6998
AUC _{24h} (ng•h/mL)	BQL	BQL	21070	39960	43550	65280	53890	92810
Noteworthy findings – Males:								
Number Evaluated	M:25		M:25		M:25		M:25	
No. Died or Sacrificed Moribund	0		0		0		0	
Clinical Observations - discolored urine (bright yellow)	-		P		P		P	
Necropsy Observations	-		-		-		-	
Body Weight Change Days 1-29 (%) ^c	147.8 g		-4.5		-5.9		-2.0	
Body Weight Change Days 1-99 (%) ^c	316.7 g		-4.6		-7.8		+0.8	
Food Consumption Days 1-29 (%) ^c	31.6 g/day		-0.9		-0.6		+0.3	

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0	25	250	1000
First Pairing - with Treated Females				
Mean No. Days Prior to Mating	3.1	3.2	2.9	3.1
No. of Males that Mated	25	25	24	24
No. of Fertile Males	25	23	24	23
Second Pairing - with Untreated Females				
Mean No. Days Prior of Mating	2.8	2.2	2.3	2.6
No. of Males that Mated	23	25	25	25
No. of Fertile Males	23	25	23	25
Noteworthy findings - Females:				
Number Evaluated	F:25	F:25	F:25	F:25
Premating/Mating Clinical Observations - discolored urine (bright yellow)	–	P	P	P
Gestation Clinical Observations- discolored urine (bright yellow)	–	P	P	P
Necropsy Observations	–	–	–	–
Premating Body Weight Change Days 1-15 (%) ^c	22.7 g	+20.3	+21.1	+14.1
Gestation Body Weight Change GD 0-13 (%) ^c	76.1 g	-5.4 ^d	-7.1 ^d	-12.0* ^d
Premating Food Consumption Days 1-15 (%) ^c	22.1 g/day	3.6	6.3	5.0
Gestation Food Consumption GD 0-13 (%) ^c	28.4 g/day	1.8	3.9	1.8

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0	25	250	1000
First Pairing – Treated Females with Treated Males				
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Mean No. Estrous Cycles/14 days	4.8	4.8	5.2	4.4
Mean No. Days Prior to Mating	3.1	3.2	2.9	3.1
No. of Females Sperm Positive	24	24	23	23
No. Pregnant Females	25	23	25	24
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	1
Mean No. Corpora Lutea	17.1	17.4	18.7	17.4
Mean No. Implantation Sites	15.9	15.3	14.8	15.0
Mean % Preimplantation Loss	6.82	12.26	19.67	11.16
Mean No. Viable Embryos	15.3	11.8*	10.9**	9.1**
Mean No. Resorptions	0.6	3.5**	4.0**	5.9**
Mean % Postimplantation Loss	3.95	24.30**	30.06**	40.55**
Second Pairing - Untreated Females with Treated Males				
Daily Dose (mg/kg/day)	Untreated Females Male Dose: 0	Untreated Females Male Dose: 25	Untreated Females Male Dose: 250	Untreated Females Male Dose: 1000
Number Evaluated	F:25	F:25	F:25	F:25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Mean No. Days Prior to Mating	2.8	2.2	2.3	2.6
No. of Females Sperm Positive	25	25	25	25

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Untreated Females Male Dose: 0	Untreated Females Male Dose: 25	Untreated Females Male Dose: 250	Untreated Females Male Dose: 1000
Second Pairing - Untreated Females with Treated Males (<i>continued</i>)				
No. of Pregnant Females	24	25	23	25
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	17.3	17.1	16.7	17.4
Mean No. Implantation Sites	16.4	15.6	15.6	15.3
Mean % Preimplantation Loss	5.51	8.67	6.02	12.25
Mean No. Viable Embryos	15.3	14.4	14.3	14.4
Mean No. Resorptions	1.0	1.3	1.3	0.9
Mean % Postimplantation Loss	6.81	7.99	8.13	5.45

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; BQL = Below the quantitation limit (10.0 ng/mL); CMC = Carboxymethylcellulose; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; F = Female; GD = Gestation day; M = Male; No. = Number; P = Present; - = No noteworthy findings.

*: p≤0.05, **: p≤0.01 (Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's, as applicable).

a: Males received test article beginning 28 days prior to pairing through euthanasia (total of 100 days). Females used in first pairing received test article 14 days prior to pairing through GD 7.

Additional untreated females (25/group) were brought into the study for a second pairing with treated males after test article-related reproductive effects were observed.

b: Group means are shown. Toxicokinetic samples were collected on Days 28 and 14 of dosing for males and females, respectively.

c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d: The lower gestation weight gain in the treated groups was not considered indicative of maternal toxicity but attributed to an increase in postimplantation loss and fewer viable embryos in the GD 13 pregnancies.

2.6.7.15 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: An Embryo-Fetal Development Study in Rats Administered Pomalidomide (CC-4047) Orally
 Design similar to ICH S5 (R2) Section 4.1.3
 Species/Strain: CD(SD) Rats
 Initial Age: Approximately 11 to 13 weeks at the start of dosing
 Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]
 Special Features: None
 No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) - maternal toxicity: 1000 mg/kg/day
 NOAEL- developmental toxicity: < 25 mg/kg/day

Duration of Dosing: GD 6 to GD 17
 Day of Mating: GD 0
 Day of C-Section: GD 20
 Route of Administration: Oral
 Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Study Report Number: CC-4047-TOX-021
 Location in CTD: 4.2.3.5.2.1
 GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	250	1000
Number of Animals ^a	F:25	F:25	F:25	F:25
Toxicokinetics ^b : Pomalidomide				
Number Evaluated	F:3	F:3	F:3	F:3
GD 17				
C _{max} (ng/mL)	BQL	2729	4706	6436
AUC _{24h} (ng•h/mL)	BQL	34340	70000	92610
Noteworthy findings - Dams:				
Number Evaluated	F:22	F:22	F:22	F:22
No. Pregnant	22	22	22	22
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	1	1	2
Clinical Observations - discolored urine (bright yellow)	-	-	-	22
Gravid Uterine Weight (g)	70.5	44.0**	28.6**	23.2**
Mean Body Weight (g) ^c	GD 20	370.8	351.5*	331.7**
Mean Food Consumption (g/day)	GD 0-20	25.8	27.3	26.7

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	250	1000
Necropsy Observations GD 20	-	-	-	-
Mean % Postimplantation Loss	6.06	42.47**	65.75**	74.10**
Noteworthy findings - Litters:				
Number Litters Evaluated	22	22	22	22
Mean No. Live Fetuses	11.4	7.0**	4.2**	3.1**
Mean Litter Size	11.4	7.0**	4.2**	3.1**
Mean No. Resorptions: Early + Late	0.8	5.1**	8.0**	8.7**
Mean No. Resorptions: Early	0.7	4.8**	7.5**	8.4**
Mean No. Resorptions: Late	0.0	0.3	0.5*	0.3
Mean Fetal Body Weight (%) ^d				
Male	4.18 g	-8**	-10**	-9**
Female	3.98 g	-10**	-13**	-10**
Male + Female	4.08 g	-9**	-12**	-9**
Fetal Anomalies:				
Gross External	-	-	-	-
Visceral Anomalies ^{e,f}				
No. Litters Evaluated/No. Fetuses Evaluated	22/126	21/78	18/41	18/35
Visceral Malformations				
Litters/Fetuses with Visceral Malformations	0 (0.0)/0 (0.0)	10 (47.6)**/11 (14.1)	7 (38.9)**/10 (24.4)	13 (72.2)**/16 (45.7)
Urinary bladder, Absent	0 (0.0)/0 (0.0)	6 (28.6)**/6 (7.7)	5 (27.8)*/7 (17.1)	5 (27.8)*/5 (14.3)
Thyroid, Absent	0 (0.0)/0 (0.0)	2 (9.5)/2 (2.6)	1 (5.6)/1 (2.4)	1 (5.6)/2 (5.7)

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	250	1000
Visceral Variations				
Litters with Visceral Variations	2 (9.1)/2 (1.6)	16 (76.2)**/36 (46.2)	15 (83.3)**/27 (65.9)	16 (88.9)**/25 (71.4)
Kidney, Increased renal pelvic cavitation	1 (4.5)/1 (0.8)	11 (52.4)**/21 (26.9)	8 (44.4)**/14 (34.1)	6 (33.3)*/10 (28.6)
Kidney, Renal papillae undeveloped	0 (0.0)/0 (0.0)	12 (57.1)**/23 (29.5)	12 (66.7)**/20 (48.8)	9 (50.0)**/13 (37.1)
Ureter, Dilated	1 (4.5)/1 (0.8)	14 (66.7)**/25 (32.1)	14 (77.8)**/24 (58.5)	10 (55.6)**/15 (42.9)
Innominate artery, Absent	0 (0.0)/0 (0.0)	1 (4.8)/1 (1.3)	1 (5.6)/1 (2.4)	6 (33.3)**/7 (20.0)
Skeletal Anomalies ^{e,f}				
No. Litters/No. Fetuses Evaluated	22/125	21/75	21/51	18/33
Skeletal Malformations				
Litters/Fetuses with Skeletal Malformations	1 (4.5)/1 (0.8)	10 (47.6)**/13 (17.3)	10 (47.6)**/ 12 (23.5)	9 (50.0)**/ 13 (39.4)
Lumbar vertebra				
Centra, Fused	0 (0.0)/0 (0.0)	6 (28.6)**/8 (10.7)	4 (19.0)*/4 (7.8)	3 (16.7)/4 (12.1)
Neural arches, Fused	0 (0.0)/0 (0.0)	1 (4.8)/1 (1.3)	3 (14.3)/3 (5.9)	3 (16.7)/4 (12.1)
Neural arches, Misaligned	0 (0.0)/0 (0.0)	3 (14.3)/3 (4.0)	5 (23.8)/ 6 (11.8)	3 (16.7)/3 (9.1)
Rib(s), Discontinuous	0 (0.0)/0 (0.0)	2 (9.5)/2 (2.7)	1 (4.8)/1 (2.0)	1 (5.6)/1 (3.0)
Rib(s), Misshapen	0 (0.0)/0 (0.0)	1 (4.8)/1 (1.3)	1 (4.8)/1 (2.0)	1 (5.6)/1 (3.0)

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	25	250	1000
Skeletal Malformations (<i>continue</i>)				
Thoracic Vertebrae				
Centra, Fused	0 (0.0)/0 (0.0)	1 (4.8)/1 (1.3)	1 (4.8)/1 (2.0)	2 (11.1)/2 (6.1)
Neural arches, Fused	1 (4.5)/1 (0.8)	1 (4.8)/1 (1.3)	2 (9.5)/2 (3.9)	3 (16.7)/3 (9.1)
Neural arches, Misaligned	0 (0.0)/0 (0.0)	1 (4.8)/1 (1.3)	2 (9.5)/2 (3.9)	2 (11.1)/2 (6.1)
Skeletal Variations				
Litters with Skeletal Variations	17 (77.3)/39 (31.2)	20 (95.2)/64 (85.3)	21 (100.0)/46 (90.2)	16 (88.9)/27 (81.8)
Rib, Absent, 13 th Rib	0 (0.0)/0 (0.0)	2 (9.5)/3 (4.0)	6 (28.6)**/8 (15.7)	5 (27.8)*/5 (15.2)
Rib(s), Smaller than normal	0 (0.0)/0 (0.0)	7 (33.3)**/8 (10.7)	9 (42.9)**/12 (23.5)	4 (22.2)*/5 (15.2)
Sternebra(e), Not ossified	12 (54.5)/22 (17.6)	20 (95.2)**/61 (81.3)	20 (95.2)**/41 (80.4)	15 (83.3)/25 (75.8)

AUC_{24h} = Area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing (time 0) to 24 hours; BQL = Below the quantitation limit (10.0 ng/mL); CMC = Carboxymethylcellulose; C_{max} = Peak maximum plasma concentration of the drug; F = Female; GD = Gestation Day; No. = Number; - = No noteworthy findings.

*: p≤0.05, **: p≤0.01 (Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's or Fisher's exact test, as applicable).

a: Main study groups: 22 animals/group; Toxicokinetics: 3 animals/group.

b: Group means are shown.

c: Lower body weights late in gestation (GD 18 and 20) and lower weight gain (GD 12-15, 15-18, 18-20, 6-18, 6-20, and 0-20) in the treated groups were attributed to increased postimplantation loss since adjusted GD 20 body weights (GD 20 body weights minus the gravid uterine weights) and adjusted weight gain GD 0-20 in the treated groups were comparable to controls.

d: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). All percent difference values are rounded to the nearest whole number.

e: Reported as number of litters (% of litters) affected / number of fetuses (% of fetuses) affected.

f: Fetal data not statistically analyzed.

Test Article: Pomalidomide

Report Title: Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of CC-4047 in Rabbits

Design similar to ICH S5 (R2) Section 4.1.3

Species/Strain: New Zealand White Rabbits

Initial Age: 5.5 months

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect-Level: F0 Females: 10 mg/kg/day

Duration of Dosing: 13 Days (GD 7-19)

Day of C-Section: GD 29

Route of Administration: Oral

Vehicle/Formulation: 1% w/v CMC

Positive Control: Thalidomide

F1 Litters: < 10 mg/kg/day

Study Report Number: CC-4047-TOX-008

Location in CTD: 4.2.3.5.2.3

GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Number of Animals	F:20	F:5	F:20	F:20	F:20
Noteworthy findings - Dams:					
Number Evaluated	20	5	19 ^a	20	20
No. Pregnant	20	4	20	19	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1 ^b	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	0
Clinical Observations					
Ungroomed Coat	-	-	P	P	P
Green Urine	-	-	-	-	P
Necropsy Observations	-	-	-	-	-
Gravid Uterine Weights (%) ^c	510.7 g	-18	0	-9	-11
Body Weight Change Days 0-28 (%) ^c	+0.57 kg	-23	-5	-28**	-23**
Food Consumption Days 7-28 (%) ^c	156 g/day	-8	0	-7	-2

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Organ Weights (Body weight ratio) (%)					
Spleen	0.040	0.040	0.037	0.035	0.032**
Hematology					
Red Blood Cells ($10^6/\mu\text{l}$)	4.865	4.960	4.596	4.663	4.460*
Hemoglobin (g/dL)	10.61	11.08	10.22	10.27	9.75*
Hematocrit (%)	32.08	32.78	30.71	30.96	29.23*
Clinical Pathology					
Calcium (mg/dL)	9.49	11.14##	9.12	9.81	10.34*
Triglycerides (mg/dL)	45.2	42.8	41.6	32.9**	30.9**
Phosphorus (mg/dL)	4.15	4.52	4.06	4.73	4.88**
Urinalysis	-	-	-	-	-
Litters size	8.2	6.5	8.6	7.6	7.0
No. Live Fetuses	165	26	163	136	134
Mean No. Corpora Lutea	8.6	8.0	9.0	8.6	8.4
Mean No. Implantation Sites	8.4	8.0	8.8	8.6	8.2
Mean No. Resorptions	0.2	1.5	0.2	1.0	1.1
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	2.4	18.8	2.4	11.7	13.5
Mean Fetal Body Weight (g)	43.24	39.18	42.96	40.63	41.49
Fetal Sex Ratios (male:female)	0.88	0.86	0.90	1.09	0.89

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Noteworthy findings - Litters:					
Number Litters Evaluated	20	4	19 ^a	18 ^b	19
Number Fetuses Evaluated	165	26	163	136	134
Fetal Anomalies (no. litters/no. fetuses)					
Gross External					
Fore and/or hindlimbs					
flexed	1/1	3##/4##	0/0	0/0	5**/7**
rotated	0/0	3##/10##	0/0	1/1	5**/13**
digit unattached	0/0	2##/2##	0/0	0/0	4**/6**
digit absent	0/0	1##/1##	0/0	0/0	3**/3**
Tail - short	0/0	3##/7##	1/1	2/4	5**/14**
Visceral Anomalies					
Eyes - small	0/0	1##/2##	0/0	1/1	0/0
Brain					
ventricle dilation - slight	0/0	3##/4##	0/0	5**/12**	5**/7*
ventricle dilation - moderate	0/0	2##/3##	0/0	2/4	7**/11**
Heart - interventricular septal defect	0/0	2##/3##	4*/4	3/5	8**/16**
Vessels					
innominate artery absent	0/0	2##/3##	0/0	3*/3*	5**/5**
right subclavian passes dorsal to the trachea and esophagus	0/0	2##/3##	0/0	2/2	5**/5**
right subclavian arises to the left of the left subclavian	0/0	2##/3##	0/0	2/2	5**/5**
aorta distended	0/0	0/0	0/0	3**/4	4**/9**

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Vessels (<i>continue</i>)					
pulmonary artery constricted	0/0	1##/1##	0/0	2/3	1/2
persistent truncus arteriosis	0/0	0/0	0/0	0/0	2/3**
Lungs - intermediate lobe absent	0/0	2##/5##	0/0	2/2	9**/20**
Diaphragm - diaphragmatic hernia	0/0	2##/4##	0/0	1/1	3/4**
Liver					
lobe absent	0/0	1##/1##	0/0	0/0	0/0
lobe thick	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1
lobe adhered	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
extra lobe	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
Kidneys					
absent	0/0	2##/2##	0/0	3/3	6**/10**
low set	0/0	0/0	0/0	0/0	3**/4**
large	0/0	1##/1##	0/0	0/0	1/1
displaced	0/0	2##/2##	0/0	0/0	2/2
pelvis dilation slight	0/0	1##/1##	0/0	0/0	0/0
Ureter - absent	0/0	0/0	0/0	2/2	6**/9**
Gallbladder					
small	0/0	2##/2##	0/0	0/0	0/0
absent	0/0	1##/3##	0/0	0/0	1/1

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Skeletal Anomalies					
Skull					
nasals, contain an internasal	1/1	2##/3##	2/3	4/7	5/6
nasals, fused	0/0	0/0	0/0	2/4**	2/2
nasals, contains an intranasal	0/0	0/0	0/0	3**/4**	0/0
frontals, contain an interfrontal	0/0	4##/16##	1/1	4/8*	9**/15**
frontals, fused	0/0	1##/1##	0/0	3**/3**	4**/4**
interparietals, incompletely ossified	1/1	2##/2##	0/0	4/4	9**/17**
interparietals, not ossified	0/0	1##/1##	0/0	0/0	0/0
parietal, contains a hole	0/0	1##/1##	0/0	1/2	3/6**
eye socket, small	0/0	1##/1##	0/0	1/1	0/0
Hyoid					
ala, small	0/0	2##/2##	0/0	1/1	1/1
ala, angulated	2/3	3##/7##	3/3	2/2	4/7
Caudal vertebrae					
Misaligned	2/2	4##/11##	7/11	14**/21	18**/45**
Fused	0/0	4##/8##	1/2	7*/11*	12**/20**
13 present	0/0	1##/1##	0/0	0/0	0/0
Sternal centra					
Fused	2/2	1/1	0/0	7/14	15**/39**

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Forelimb					
metacarpal, misaligned	0/0	1##/1##	0/0	0/0	1/4**
metacarpal, not ossified	0/0	2##/3##	0/0	0/0	3**/7**
phalanx, extra	0/0	2##/2##	0/0	1/2	2/2
digit, absent	0/0	1##/1##	0/0	0/0	3**/3**
phalanx, not ossified	0/0	1##/2##	0/0	0/0	3**/5**
phalanges, fused	0/0	2##/2##	0/0	0/0	0/0
phalanx, misaligned	0/0	2##/2##	0/0	0/0	1/4**
Pelvis - pubis, not ossified	0/0	1##/2##	0/0	1/1	3/5**
Hindlimb					
tibia, short	0/0	3##/8##	0/0	0/0	4**/6**
tibia, not ossified	0/0	2##/3##	0/0	1/1	4**/7**
tibia, bent	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
figula, short	0/0	2##/6##	0/0	0/0	0/0
fibula, bent	0/0	2##/2##	0/0	1/1	4**/6**
metatarsal, not ossified	0/0	1##/1##	0/0	0/0	1/1
digit, absent	0/0	1##/1##	0/0	0/0	0/0
phalanx, not ossified	0/0	1##/1##	0/0	0/0	1/1

Test Article: Pomalidomide

Daily Dose (mg/kg/day)	Vehicle Control (1% CMC)	Positive Control (Thalidomide)	Pomalidomide		
	0	180	10	100	250
Ossification sites (per fetus per litter)					
Vertebrae - caudal	16.94	16.20##	16.91	16.87	16.74
Ribs (pairs)	12.42	12.58	12.30	12.56	12.67*
Sternum - xiphoid	0.94	1.00	0.99**	1.00**	1.00**
Forelimb - metacarpals	5.00	4.95##	4.98	4.95	4.94
Hindlimb - tarsals	2.00	1.92##	2.00	2.00	1.97**

CMC = Carboxymethylcellulose; GD = Gestation day; P = Present; - = No noteworthy findings.

*: p≤0.05, **: p≤0.01 (pomalidomide vs control groups), #: p≤0.05, ##: p≤0.01 (positive vs control groups) (ANOVA/Dunnett's test, Kruskal-Wallis/Dunn's test or Fisher's exact test, as applicable)

a: Excludes Doe #5836; right uterine horn was twisted and all conceptuses were dead or resorbed.

b: Doe 5864 was euthanized on GD 15 due to body weight loss and adverse clinical signs.

c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from vehicle control are shown. Statistical significance is based on actual data comparison (not on percent difference).

2.6.7.16 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

該当試験なし

2.6.7.17 局所刺激性試験

該当試験なし

2.6.7.18 その他の毒性試験：免疫毒性試験

Test Article: Pomalidomide

Report Title: A 28-Day Immunotoxicity Study of CC-4047 Administered by Nasogastric Gavage to Cynomolgus Monkeys Followed By a 30-Day Recovery Period.

Species/Strain: Cynomolgus Monkey

Duration of Dosing: 28 Days

Study Report Number: CC-4047-TOX-019

Initial Age: 2.9 to 6 Years

Duration of Postdose: 30 Days

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Route of Administration: Oral (nasogastric gavage)

Location in CTD: 4.2.3.7.2.1

Vehicle/Formulation: 1.0% w/v CMC in 100 mM acetate buffer (pH 5.5)

GLP Compliance: Yes

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)		2	
Number of Animals ^a	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
Noteworthy Findings:				
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1 ^b
Body Weight Change Week-1 - Week4 (kg)	+0.09	+0.12	+0.27*	+0.19
Clinical Observations (no. of animals/no. of incidences)				
Watery feces	1/1	0/0	1/7	1/5
Food consumption (animals affected/total no. of animals)				
Decreased	0/6	0/6	0/6	1/6
Hematology ^c				
Lymphocyte count (per µL)	6184	6706	3695*	3087*
Clinical Chemistry	-	-	-	-
Natural killer (NK) cell activity analysis	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)		2	
Immunophenotyping ^c				
CD20 ⁺ (B-lymphocytes)				
Absolute (per µL)	1274.3	1670.7	102.5*	155.8*
% baseline	91.3	118.0	7.3*	12.0*
CD3 ⁺ (T-lymphocytes)				
Absolute (per µL)	3577.3	4124.2	2186.0*	2035.4*
% baseline	79.0	90.2	50.7*	44.8*
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ (T-helper lymphocytes)				
Absolute (per µL)	1870.2	2398.2	986.0*	1212.8*
% baseline	83.8	91.5	50.3*	45.6*
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ (T-cytotoxic/suppressor lymphocytes)				
Absolute (per µL)	1811.8	1681.8	1243.8	850.4*
% baseline	77.8	86.3	57.8	48.0*
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ (Natural-killer cells)				
Absolute (per µL)	519.2	615.7	401.7	340.8
% baseline	79.5	86.5	66.5	58.8
CD3 ⁻ /CD14 ⁺ (Monocytes)				
Absolute (per µL)	220.5	214.7	86.5*	139.0
% baseline	90.2	101.2	41.3*	70.2*
Peripheral Blood Granulocytes and Monocytes Function (oxidative burst and phagocytosis assays)	-	-	-	-

Test Article: Pomalidomide

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)	2
Number Evaluated	M: 6/F: 6	M: 6 ^d /F: 6 ^e
T-cell Dependent Antibody Response Analyses (Primary KLH Challenge) (%) ^f		
Anti-KLH IgM antibody titer		
Pre-challenge - Study Day 12	277 (one animal only, other animals ND)	ND
5 days post challenge	253	-8.8
7 days post challenge	261	-15.4
10 days post challenge	357	-31.2
14 days post challenge	403	-37.5
17 days post challenge	355	-39.6
Anti-KLH IgG antibody titer		
Pre-challenge - Study Day 12	ND	ND
5 days post challenge	426	-1.4
7 days post challenge	529	+0.6
10 days post challenge	1261	-35.7
14 days post challenge	2126	-37.6
17 days post challenge	2219	-48.1

Test Article: Pomalidomide

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)		2	
Number Evaluated	M:4	F:4	M:4	F:4
Bone Marrow Cytology				
Lymphoid hypocellularity ^g	0	0	3 (3)	4 (3)
Terminal Necropsy				
Gross Pathology (animals effected/total no. of animals)				
Thymus, small	0/4	0/4	2/4	0/4
Stomach; cardia; depressed area; mucosa; circular; surrounded by a dark rim; multiple	0/4	0/4	1/4	0/4
Organ Weights (%) ^h				
Thymus Absolute	1.96 g	1.36 g	-67*	+3
Organ:Body Weight Ratio	0.498 g/kg	0.412 g/kg	-73*	+7
Spleen Absolute	3.78 g	3.92 g	+116*	+11
Organ:Body Weight Ratio	0.966 g/kg	1.16 g/kg	+70	+19
Histopathology ^g				
Thymus				
Depletion, Lymphoid; Cortex; Medulla; Diffuse	4 (2)	4 (3)	4 (4)	4 (2)
Spleen				
Depletion, Lymphoid; Germinal Center; Follicle; Diffuse	1 (1)	1(1)	2 (2)	4 (2)
Increased Lympholysis; Germinal Center; Follicle; Multifocal	0	0	1 (2)	0
Increased Cellularity; Red pulp; Diffuse	0	0	1 (2)	1 (2)

Test Article: Pomalidomide

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)		2			
Lymph Node, Mandibular						
Depletion, Lymphoid; Follicle; Germinal Center; Diffuse	0	2 (2)	2 (2)	4 (2)		
Expansion; Paracortex; Diffuse	0	1 (1)	4 (2)	4 (2)		
Lymph Node, Mesenteric						
Depletion, Lymphoid; Follicle; Germinal Center; Diffuse	0	1 (1)	3 (2)	4 (2)		
Expansion; Paracortex; Diffuse	0	0	3 (1)	4 (1)		
Stomach						
Number Evaluated	M:0	F:0	M:1	F:0		
Ulcer; Chronic; Mucosa; Cardia; Focal	NA	NA	1 (3)	NA		
Hemorrhage; Lamina Propria; Mucosa; Focal	NA	NA	1 (2)	NA		
Post-Dose Evaluation						
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:1		
Immunophenotyping						
CD20 ⁺ (B-lymphocytes)						
Absolute (per µL)	1338.0	1349.5	1162.0	323.0		
% baseline	127.0	113.5	63.5	91.0		
Number Evaluated	M:2/F:2		M:2/F:1			
T-cell Dependent Antibody Response Analyses (Secondary KLH Challenge) (%) ^f						
Anti-KLH IgM antibody titer						
Pre-challenge - Study Day 40	430		-37.4			
5 days post challenge	872		-31.6			

Test Article: Pomalidomide

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)	2		
Anti-KLH IgM antibody titer (<i>continued</i>)				
7 days post challenge	1011	-38.4		
10 days post challenge	1112	-37.6		
14 days post challenge	1180	-49.2		
17 days post challenge	1098	-49.8		
Anti-KLH IgG antibody titer				
Pre-challenge - Study Day 40	4297	-62.8		
5 days post challenge	13354	-5.9		
7 days post challenge	20307	-40.9		
10 days post challenge	22899	-32.3		
14 days post challenge	20610	-32.0		
17 days post challenge	20069	-36.1		
Number Evaluated	M:2	F:2	M:2	F:1
Organ Weights (%) ^h				
Thymus				
Absolute	3.20 g	2.60 g	-53	-66
Organ:Body Weight Ratio	0.616 g/kg	0.669 g/kg	-55	-60

Test Article: Pomalidomide

Dose Level (mg/kg/day)	0 (Control)		2	
Histopathology ^g				
Lymph Node, Mandibular				
Expansion; Paracortex; Diffuse	0	0	0	1 (1)
Lymph Node, Mesenteric				
Depletion, Lymphoid; Follicle; Germinal Center; Diffuse	0	0	1 (2)	0

CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; KLH = Keyhole Limpet Hemocyanin; M = Male; NA = Not applicable; ND = Not detected; - = No noteworthy findings.

*: p≤0.05 (ANOVA/Dunnett's test or Kruskal-Wallis/Dunn's test, as applicable).

a: Includes 4 main study animals/sex/group and 2 recovery animals/sex/group.

b: One 2 mg/kg/day female (no. 2606) was euthanized on Study Day 22 due to reduced food consumption, watery feces, and weight loss. Immuno-toxicologically significant findings included lymphoid depletion, small thymus, decreases in all immunophenotyping markers, except for increased CD3⁺/CD14⁺ monocytes and decreased CD3⁺/CD16⁺ NK cell population with corresponding altered function. However, no effect in NK cell function and increases in CD3⁺/CD14⁺ monocytes were seen in the remaining Pomalidomide treated animals, therefore these findings are likely unrelated to Pomalidomide administration and likely due to the poor clinical condition of the animal. The humoral immune system was not affected..

c: Data from 2 mg/kg/day animal (no. 2606) sacrificed early excluded.

d: Anti-KLH IgM and IgG antibodies were not detected at any time point in one 2 mg/kg/day male (no. 2005) during the first 26 days following the primary KLH immunization (a minimal amount of Anti-KLH IgG and no IgM was detected in this animal at 28 days following the primary KLH immunization).

e: Mean values reported includes data from animal sacrificed on Study Day 22 (no. 2606) through 10 days post challenge (n=5 for 14-17 days post-challenge).

f: For controls, male and female combined mean center point titers (CPT) are shown. For treated group, male and female combined mean percent difference from controls are shown. Values used for mean CPT calculations are based on number of animals with detectable antibodies at each time point. Number of days following immunization are presented.

g: Indicates the number of animals with treatment related findings, followed by average severity (in parenthesis) of animals with findings. (minimal = 1, mild = 2, moderate = 3, marked = 4, and severe = 5).

h: At end of dosing (or recovery) period. For controls, group means are shown. For the treated group, percent differences from controls are shown. Statistical significance (conducted when group n>3) is based on actual data, not on percent differences.