

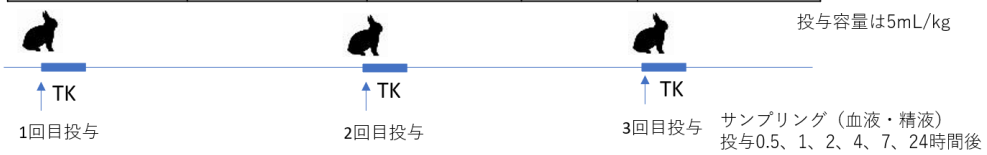
IV.資料

1. 雄ウサギを用いた単回経口投与トキシコキネティクス (TK)試験

目的：単回投与後の血漿中および精液中サリドマイド動態を確認（腔内投与試験の予備試験-1）

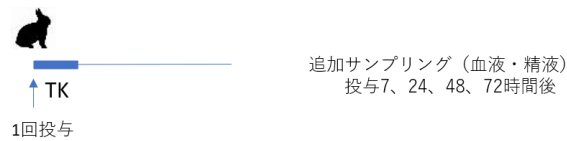
1.群構成 同一個体に3回投与（1週間休業）

試験群	投与量 (mg/kg体重/day)	濃度 (mg/mL)	動物数	動物番号
低用量群	2	0.4	3	1001~1003
中用量群	250	50	6	2001~2006
高用量群	500	100	3	3001~3003



2.追加検討

試験群	投与量 (mg/kg体重/day)	濃度 (mg/mL)	動物数
中用量群	250	50	6



2. 雄ウサギを用いた14日間反復経口投与トキシコキネティクス (TK)試験

目的：反復投与による血漿中および精液中への蓄積を確認（[腔内投与試験の予備試験-2](#)）

1. 群構成

試験群	投与量 (mg/kg体重/day)	濃度 (mg/mL)	動物数
中用量群	250	50	3

投与容量は5mL/kg



採血および精液採取ポイント

1. 投与初回：投与後7及び24時間後
2. 最終投与：投与前0、投与後7, 24, 48及び72時間後

3. 雌ウサギを用いた膈内投与発生毒性試験（令和3-4年度実施予定）

目的：精漿を介した母体および胎児への影響

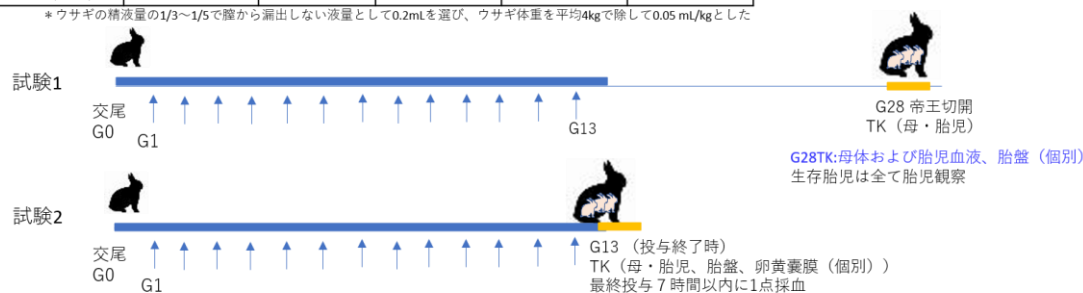
1. 群構成

試験群	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day)	容量/膈 mL/kg *	投与期間	解剖時期	妊娠動物数
1	0	0.05	G1-G13	G28	8
2 (TK)	400	0.05	G1-G13	G28	8
3 (TK)	400	0.05	G1-G13	G13	8

* ウサギの精液量の1/3~1/5で膈から漏出ししない液量として0.2mLを選び、ウサギ体重を平均4kgで除して0.05 mL/kgとした

2. 投与期間：G1~G13

理由：
ヒトへの外挿性を考慮し投与開始日はG0に近いG1とし、投与終了時は先行して実施した催奇形性試験と合わせてG13とする。



膈内投与量設定根拠

250 mg/kg体重の投与量で、14日反復経口投与した時のCmax：19800 ng/mL \approx 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。血中半減期が24時間以内で反復投与による蓄積はなく、血漿中濃度 \approx 精漿中濃度であったことから、反復投与時の最高精液中濃度は20 $\mu\text{g}/\text{g}$ と考えられる。すなわち、ヒトに250 mg/kgを反復経口投与したと仮定した時、ヒトでのCmaxは20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度になると考えられ、この時の精漿中濃度は20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 又はこれを下回る濃度になると考えられる（既報から精液/血液=0.6）。この濃度で、ヒトの1回射出精液量を4 mL程度、射精回数を2回と仮定すると、精液を通して女性に移行する危険性のあるthalidomide量は、1日約160 μg である。これはヒトの平均体重を50kgとすると3.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となり、係数約100として400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となる。

係数100の妥当性

既報からヒトで200 mg/day反復経口投与時のCmax：約2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、精液中へ1.2~2 $\mu\text{g}/\text{g}$ (既報では6割) と推定する。ヒトとウサギで10倍感度が異なることから、これに個体差10をかけ、100倍とした。

外表異常



短尾

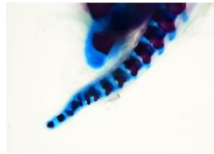


屈曲肢

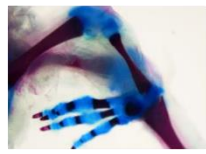


眼球突出、短鼻

骨格異常



尾椎癒合



脛骨欠損



左右顎間骨癒合
左右鼻骨癒合

(アルシアン青・アリザリン赤骨格二重染色標本)

図1. サリドマイド器官形成期投与により胎児に観察された形態変化



正常な前肢



サリドマイド肢 (両側)



サリドマイド肢 (左) と正常前肢 (右)

屈曲肢発現率
胎児(観察腹数: 3腹)

屈曲肢 (前肢) 5.3 % $(0/6 + 1/8 + 2/12 \times 100)$
屈曲肢 (後肢) 15.3 % $(0/6 + 1/8 + 4/12 \times 100)$

図2. サリドマイド器官形成期投与により胎児四肢に観察された形態変化

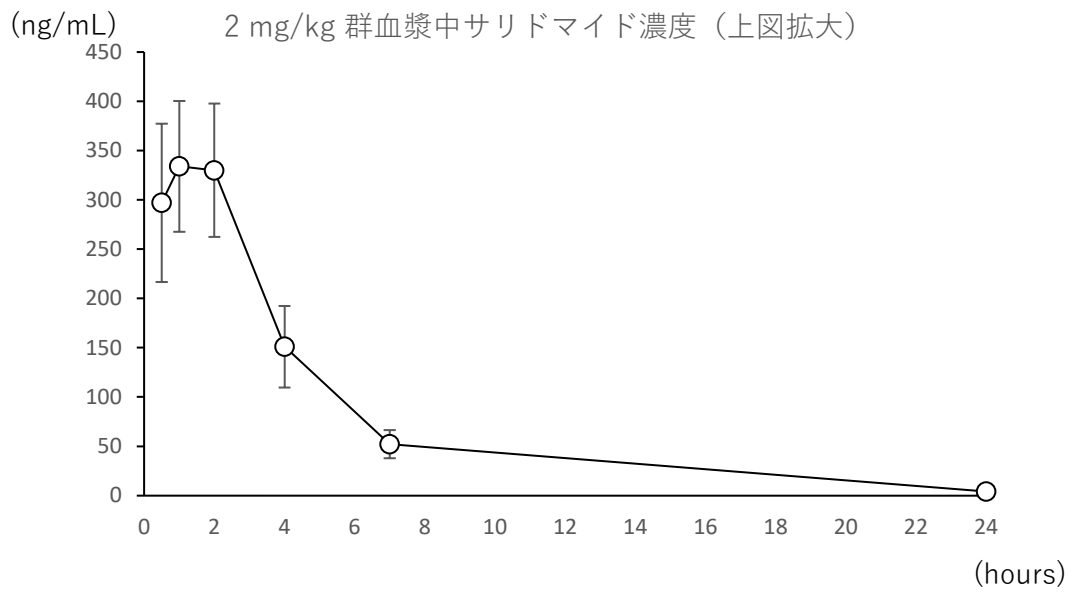
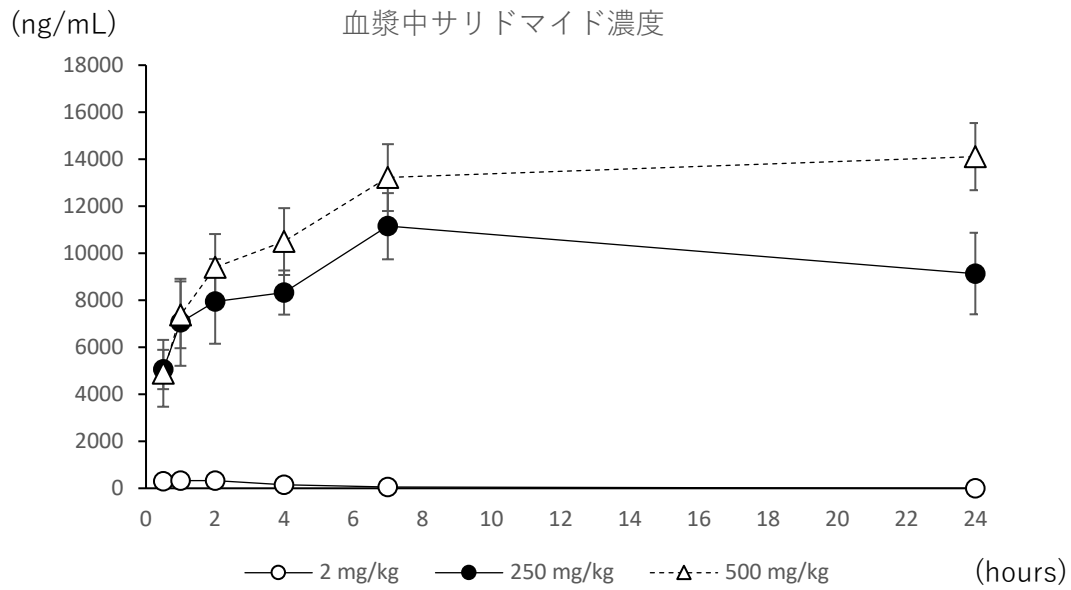


図3. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与による血漿中サリドマイド濃度推移

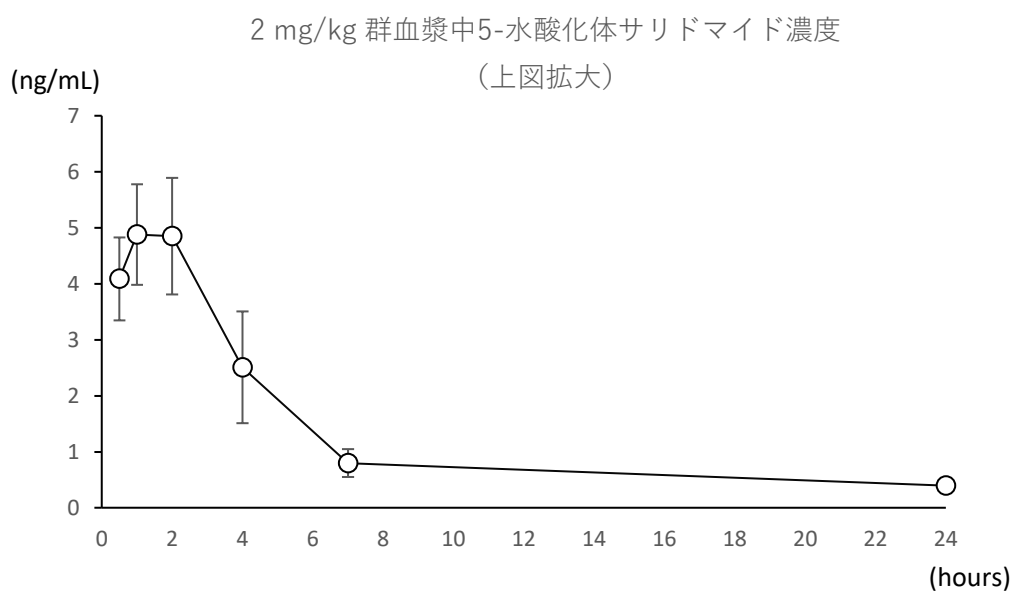
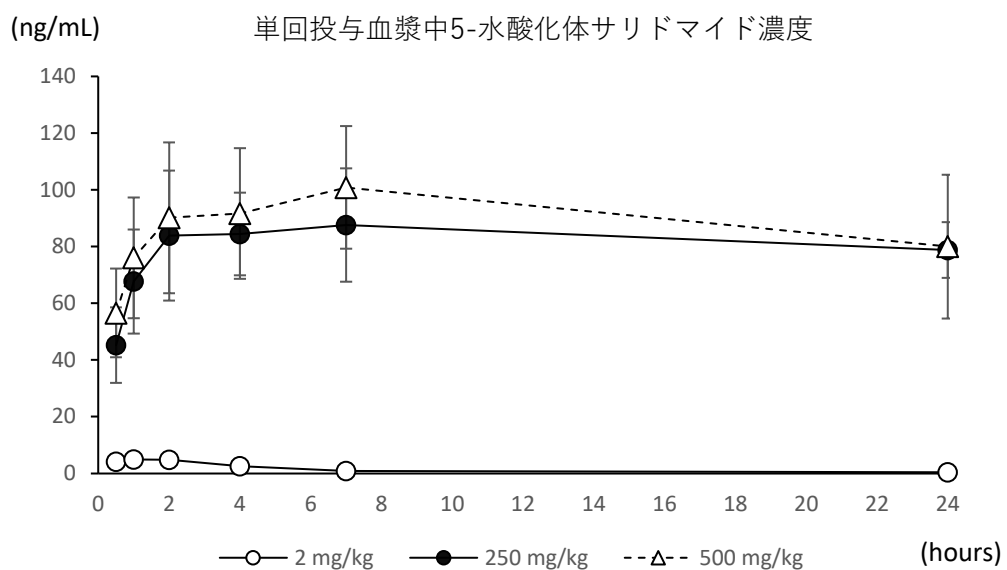


図4. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与による血漿中5-水酸化体サリドマイド濃度推移

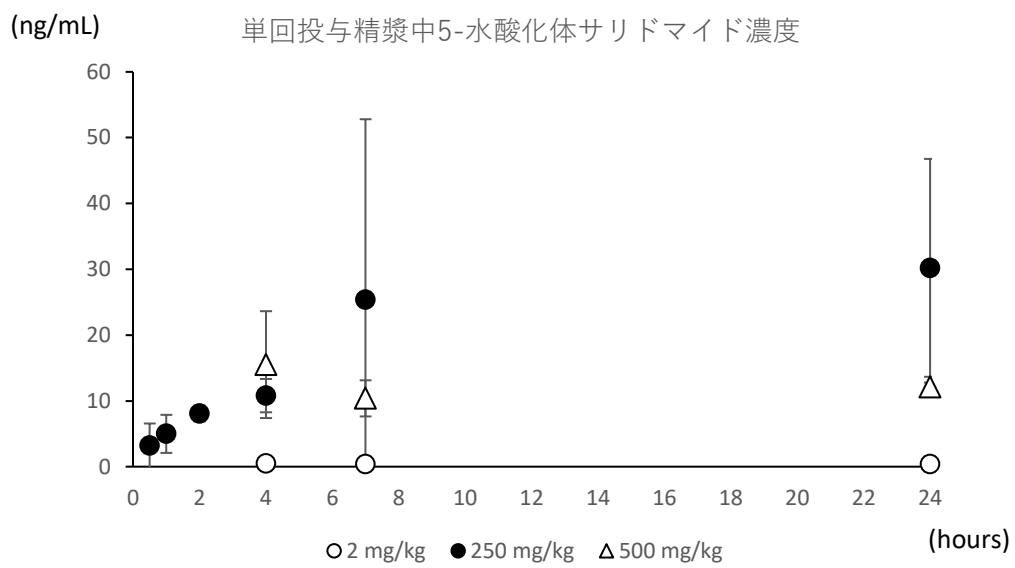
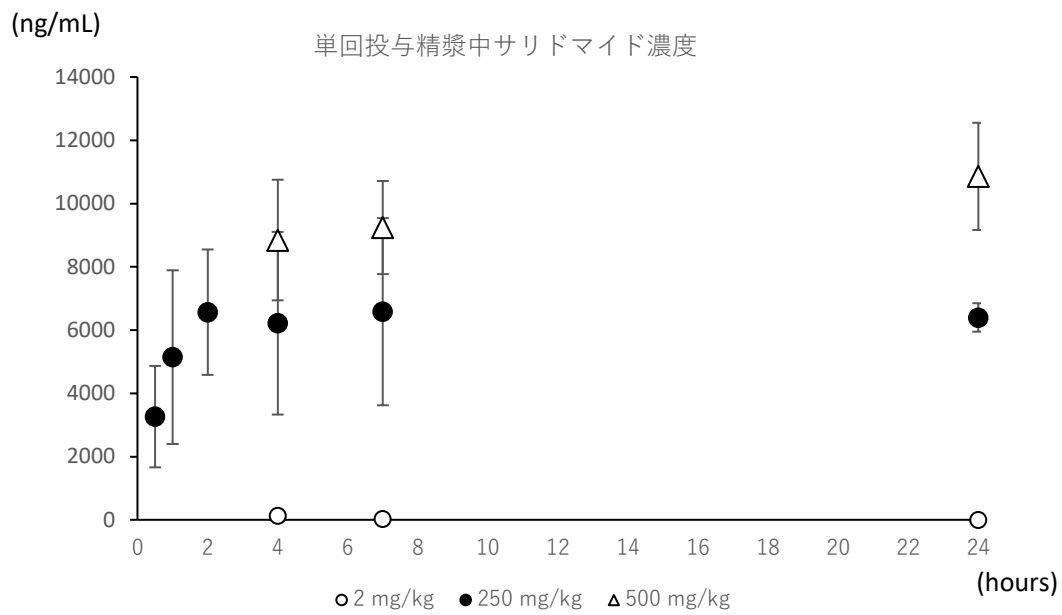
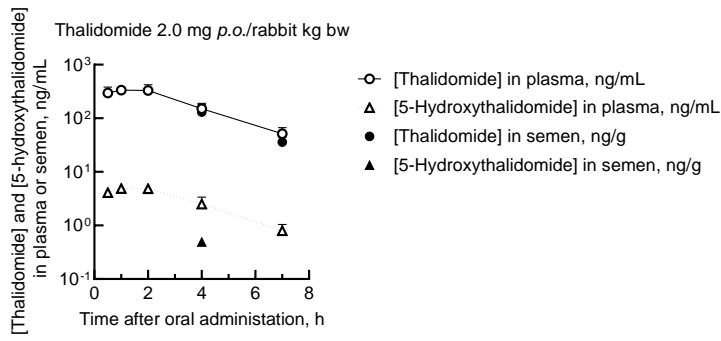


図5. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与による
精漿中サリドマイドおよび5-水酸化体サリドマイド濃度推移

(1) 単回経口投与



(2) 反復経口投与

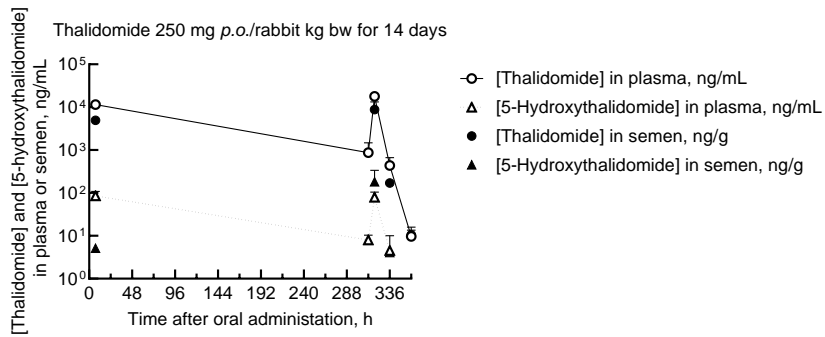


図6. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回あるいは反復投与時のウサギにおける体内動態

表1. 帝王切開所見(胚・胎児発生への影響:予備試験)

Dam No.	Number of corpora lutea	Number of implantations	Preimplantation loss (%) a)	Implantation index (%) b)	Number of resorptions Total c)	Postimplantation loss(%) Total d)	Number of live fetuses			Fetal weight(g)			Placental weight(g)		
							Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
1101	9(4/5)	9(4/5)	0.0	100.0	3	33.3	3	3	6	38.3	36.3	37.3	6.2	5.9	6.1
1102	9(4/5)	8(3/5)	11.1	88.9	0	0.0	1	7	8	34.9	31.7	32.1	2.8	2.3	2.4
1104	12(10/2)	10(8/2)	16.7	83.3	0	0.0	2	8	10	26.6	28.2	27.9	2.6	2.8	2.7
1105	6(3/3)	2(1/1)	66.7	33.3	2	100.0	0	0	0						
Total	36	29			5		6	18	24						
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3
Mean	9.0	7.3	23.6	76.4	1.3	33.3	1.5	4.5	6.0	33.3	32.1	32.4	3.9	3.7	3.7
S.D.	2.4	3.6	29.5	29.5	1.5	47.1	1.3	3.7	4.3	6.0	4.1	4.7	2.0	2.0	2.1

(/): Right/Left

n: Number of dams

Animal No. 1103: Non-pregnancy

a): [(Number of corpora lutea - Number of implantations) / Number of corpora lutea] x 100

b): (Number of implantations / Number of corpora lutea) x 100

c): Resorptions: Implantation site, resorbed embryo, placental remnant, early macerated fetus, late macerated fetus and dead fetus

d): (Number of resorptions / Number of implantations) x 100

表2. 胎児外表観察(胚・胎児発生への影響:予備試験)

Dam No.	Number of fetuses examined	/Findings			
		A01	A02	A03	A04
1101	6	2(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1102	8	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
1103	Non-Pregnancy				
1104	10	0(0.0)	4(40.0)	1(10.0)	1(10.0)
1105	No fetuses				
Total	24	2	5	1	1
n	3				
Mean		11.1	17.5	3.3	3.3
S.D.		19.2	20.5	5.8	5.8

Mean : Average of incidence (%): (Number of fetuses with external anomalies / Number of live fetuses examined) x 100

n: Number of dams

Animal No. 1103: Non-pregnancy

A01: Short Tail, A02: Hyperflexion of limb, A03: Short snout, A04: Exophthalmos

表3. 胎児内臓観察（胚・胎児発生への影響:予備試験）

Dam No.	Number of fetuses examined	/Variation		/Anomaly						
		V01	V02	V03	V04	V05	V06	V07	V08	V09
1101	6	2(33.3)	2(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)	0(0.0)
1102	8	No variation or anomaly								
1103	Non-Pregnancy									
1104	10	0(0.0)	1(10.0)	1(10.0)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(10.0)	1(10.0)
1105	No fetuses									
Total	24	2	3	1	1	1	1	1	2	1
n	3									
Mean		11.1	14.4	3.3	3.3	5.6	5.6	5.6	8.9	3.3
S.D.		19.2	17.1	5.8	5.8	9.6	9.6	9.6	8.4	5.8

Mean : Average of incidence (%): (Number of fetuses with variations or anomalies / Number of fetuses examined) x 100

n: Number of dams

V01 : Malpositioned subclavian artery origin

V02 : Absent accessory lung lobe

V03 : Dilated cerebral ventricle

V04 : Overriding aorta

V05 : Dilated aortic arch

V06 : Narrowed ductus arteriosus

V07 : Narrowed pulmonary trunk

V08 : Persistent truncus arteriosus

V09 : Dilated esophagus

One fetus in Animal No. 1101 had complicated visceral anomalies (dilated aortic arch, narrowed ductus arteriosus, narrowed pulmonary trunk).

One fetus in Animal No. 1104 had complicated visceral anomalies (dilated cerebral ventricle, persistent truncus arteriosus).

"No variation or anomaly" was calculated as "0".

表4. 胎児骨格観察 (胚・胎児発生への影響: 予備試験)

Dam No.	Number of fetuses examined	/Variation		/Anomaly								
		S01	S02	S03	S04	S05	S06	S07	S08	S09	S10	
1101	6	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
1102	8	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
1103	Non-Pregnancy											
1104	10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
1105	No futuses											
Total	24	5	1	2	1	4	2	2	2	2	3	6
n	3											
Mean		26.4	4.2	9.7	3.3	15.0	7.5	6.7	6.7	6.7	14.4	27.5
S.D.		35.4	7.2	8.7	5.8	13.2	6.6	11.5	11.5	11.5	17.1	19.8

Mean : Average of incidence (%): (Number of fetuses with variations or anomalies / Number of fetuses examined) x 100

n: Number of dams

S01 : Dumbelled shape, thoracic vt.

S03 : Spilited thoracic vt.body

S05 : Small palm, wrist flexion

S07 : Absence of tibia

S09 : Malposition, vertebra (thoracic, lumbar, caudal)

S02 : Supernumerary thoracic rib

S04 : Facial dysplasia a)

S06 : Absent 1st forepaw phalanx

S08 : Shortened, tibia b)

S10 : Fused vertebral bodies (thoracic, caudal, sternum)

a) Fused nasal bones and fused premaxillary bones

b) Flexion and enlargement , fibula

"No variation or anomaly" was calculated as "0".

表5. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の血漿中サリドマイド濃度推移

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)					
			0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h
1st	2	1001	378	431	428	206	70.7	BLQ
		1002	245	302	303	103	29.1	BLQ
		1003	193	218	223	156	50.1	BLQ
		Mean	272	317	318	155	50.0	NC
		SD	95.4	107	103	51.5	20.8	NC
		2001	2630	4200	5170	5630	7560	10000
	2002	6110	11400	12000	8820	6670	12400	
	2003	4070	6960	8940	9460	13100	10600	
	2004	8050	11000	9520	6860	12100	5960	
	2005	7080	9920	10200	11300	11800	8740	
	2006	4630	7040	5700	6570	11700	10200	
	Mean	5430	8420	8590	8110	10500	9650	
	SD	2020	2820	2660	2130	2670	2160	
	500	3001	3400	4740	4930	9670	13300	14700
	3002	5090	7780	12000	11800	14100	12300	
	3003	4230	10800	10100	10300	13600	11700	
	Mean	4240	7770	9010	10600	13700	12900	
	SD	845	3030	3660	1090	404	1590	
2nd	2	1001	357	358	408	156	45.9	BLQ
		1002	379	377	283	105	39.6	BLQ
		1003	212	313	463	196	63.2	BLQ
		Mean	316	349	385	152	49.6	NC
		SD	90.7	32.9	92.2	45.6	12.2	NC
		2001	4320	5250	8850	7600	9150	9020
	2002	5230	8420	7800	9910	13100	9310	
	2003	6090	7630	10800	10800	12400	9400	
	2004	3050	4820	4880	8150	13700	4900	
	2005	4770	6400	7710	7740	11000	9080	
	2006	2940	3390	4970	7830	12300	7100	
	Mean	4400	5990	7500	8670	11900	8140	
	SD	1240	1870	2290	1350	1640	1800	
	500	3001	5530	6000	9060	8790	10700	14000
	3002	5730	6850	9290	12100	14600	14600	
	3003	3710	8570	9090	9470	13400	17000	
	Mean	4990	7140	9150	10100	12900	15200	
	SD	1110	1310	125	1750	2000	1590	
3rd	2	1001	416	423	365	172	74.1	BLQ
		1002	215	298	209	100	40.5	BLQ
		1003	273	286	291	160	51.1	BLQ
		Mean	301	336	288	144	55.2	NC
		SD	103	75.9	78.0	38.6	17.2	NC
		2001	6780	6370	8510	10500	11600	7310
	2002	6250	10200	9750	9360	10100	12600	
	2003	5510	7260	9090	7570	12000	10700	
	2004	4680	5720	7420	8340	13400	7860	
	2005	5490	6950	7630	6920	10000	9740	
	2006	3340	4250	4200	6490	9050	9550	
	Mean	5340	6790	7770	8200	11000	9630	
	SD	1220	1980	1950	1520	1600	1920	
	500	3001	5670	5920	9410	11600	9800	14800
	3002	4450	6310	10200	10600	12400	13500	
	3003	6240	9450	10500	10200	17100	14400	
	Mean	5450	7230	10000	10800	13100	14200	
	SD	914	1940	563	721	3700	666	

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/mL)

NC: Not calculated

表6. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の血漿中 5-水酸化体サリドマイド濃度推移

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)					
			0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h
1st	2	1001	2.69	3.80	3.95	2.02	0.710	BLQ
		1002	4.75	5.27	5.13	1.80	0.437	BLQ
		1003	4.32	4.89	5.56	3.84	1.18	BLQ
		Mean	3.92	4.65	4.88	2.55	0.776	NC
		SD	1.09	0.763	0.834	1.12	0.376	NC
	250	2001	44.8	65.9	83.0	73.0	73.6	90.7
		2002	71.5	108	117	107	73.2	104
		2003	58.2	90.4	114	94.9	121	93.5
		2004	83.1	102	117	80.9	119	52.7
		2005	73.7	89.2	94.6	121	96.8	69.1
		2006	36.5	51.6	52.1	48.8	62.1	57.7
		Mean	61.3	84.5	96.3	87.6	91.0	78.0
	SD	18.1	21.7	25.7	25.7	25.2	21.0	
	500	3001	34.0	47.8	54.3	80.9	74.8	71.0
		3002	54.3	86.9	112	110	111	81.1
		3003	54.7	87.9	92.1	86.9	87.0	70.7
		Mean	47.7	74.2	86.1	92.6	90.9	74.3
		SD	11.8	22.9	29.3	15.4	18.4	5.92
2nd	2	1001	3.33	3.62	4.08	1.87	0.583	BLQ
		1002	5.24	5.89	4.39	1.92	0.788	BLQ
		1003	3.62	4.52	6.76	3.80	1.15	BLQ
		Mean	4.06	4.68	5.08	2.53	0.840	NC
		SD	1.03	1.14	1.47	1.10	0.287	NC
	250	2001	46.0	69.3	105	83.9	81.3	76.2
		2002	58.8	78.9	88.9	116	128	78.5
		2003	87.1	108	136	124	137	123
		2004	32.2	47.5	58.7	90.7	118	44.4
		2005	46.8	62.7	82.4	93.1	103	85.1
		2006	24.0	30.0	42.7	50.8	79.6	48.7
		Mean	49.2	66.1	85.6	93.1	108	76.0
	SD	22.2	26.8	33.2	25.9	24.0	28.4	
	500	3001	28.9	47.5	59.0	59.0	63.2	64.9
		3002	59.3	69.5	97.8	94.3	96.1	95.1
		3003	44.1	77.0	80.9	76.8	83.5	86.8
		Mean	44.1	64.7	79.2	76.7	80.9	82.3
		SD	15.2	15.3	19.5	17.7	16.6	15.6
3rd	2	1001	3.90	4.36	3.91	1.96	0.714	BLQ
		1002	4.31	6.01	4.16	2.03	0.698	BLQ
		1003	4.64	5.58	5.68	3.34	0.935	BLQ
		Mean	4.28	5.32	4.58	2.44	0.782	NC
		SD	0.371	0.856	0.958	0.777	0.132	NC
	250	2001	76.2	84.3	95.1	124	113	74.8
		2002	59.4	90.1	115	114	110	108
		2003	85.3	105	118	102	106	139
		2004	47.6	71.0	76.9	91.9	136	63.2
		2005	60.8	79.0	89.4	89.8	102	79.3
		2006	26.8	36.0	37.0	45.1	55.8	51.9
		Mean	59.4	77.6	88.6	94.5	104	86.0
	SD	20.8	23.4	29.7	27.5	26.4	32.1	
	500	3001	26.8	44.7	62.2	69.8	57.2	68.6
		3002	48.6	72.0	99.5	92.6	102	86.3
		3003	56.2	76.1	97.4	89.8	114	84.7
		Mean	43.9	64.3	86.4	84.1	91.1	79.9
		SD	15.3	17.1	21.0	12.4	29.9	9.79

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/mL)

NC: Not calculated

表7. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の血漿中サリドマイドに関するTKパラメータ

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	TK parameter					
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h*ng/mL)	ka (1/h)	kel (1/h)	V/F (L/kg)
1st	2	1001	431	1.00	2380	1.61	0.368	2.78
		1002	303	2.00	1350	0.825	0.759	2.36
		1003	223	2.00	1490	1.72	0.258	5.97
		Mean	319	1.67	1740	1.39	0.462	3.70
		SD	105	0.577	559	0.488	0.263	1.97
	250	2001	10000	24.0	187000			
		2002	12400	24.0	224000			
		2003	13100	7.00	265000			
		2004	12100	7.00	215000			
		2005	11800	7.00	247000			
		2006	11700	7.00	236000			
	Mean	11900	12.7	229000				
	SD	1040	8.78	27000				
	500	3001	14700	24.0	295000			
		3002	14100	7.00	301000			
3003		13600	7.00	287000				
Mean		14100	12.7	294000				
SD	551	9.81	7020					
2nd	2	1001	408	2.00	1910	1.29	0.477	2.64
		1002	379	0.500	1560	3.04	0.425	3.65
		1003	463	2.00	2160	0.592	0.592	1.87
		Mean	417	1.50	1880	1.64	0.498	2.72
		SD	42.7	0.866	301	1.26	0.0855	0.893
	250	2001	9150	7.00	207000			
		2002	13100	7.00	256000			
		2003	12400	7.00	256000			
		2004	13700	7.00	211000			
		2005	11000	7.00	225000			
		2006	12300	7.00	214000			
	Mean	11900	7.00	228000				
	SD	1640	0.00	22400				
	500	3001	14000	24.0	269000			
		3002	14600	7.00	322000			
3003		17000	24.0	324000				
Mean		15200	18.3	305000				
SD	1590	9.81	31200					
3rd	2	1001	423	1.00	2240	2.98	0.315	3.44
		1002	298	1.00	1300	1.89	0.418	4.73
		1003	291	2.00	1700	1.98	0.304	4.51
		Mean	337	1.33	1750	2.28	0.346	4.23
		SD	74.3	0.577	472	0.605	0.0629	0.690
	250	2001	11600	7.00	225000			
		2002	12600	24.0	257000			
		2003	12000	7.00	252000			
		2004	13400	7.00	239000			
		2005	10000	7.00	219000			
		2006	9550	24.0	199000			
	Mean	11500	12.7	232000				
	SD	1490	8.78	21800				
	500	3001	14800	24.0	274000			
		3002	13500	24.0	288000			
3003		17100	7.00	345000				
Mean		15100	18.3	302000				
SD	1820	9.81	37600					

表8. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の血漿中5-水酸化体サリドマイドに関するTK パラメータ

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	TK parameter		
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h*ng/mL)
1st	2	1001	3.95	2.00	22.3
		1002	5.27	1.00	22.9
		1003	5.56	2.00	35.6
		Mean	4.93	1.67	26.9
		SD	0.858	0.577	7.51
		2001	90.7	24.0	1890
	250	2002	117	2.00	2180
		2003	121	7.00	2510
		2004	119	7.00	2130
		2005	121	4.00	2100
		2006	62.1	7.00	1370
		Mean	105	8.50	2030
	SD	24.1	7.87	380	
	500	3001	80.9	4.00	1690
		3002	112	2.00	2330
		3003	92.1	2.00	1920
		Mean	95.0	2.67	1980
		SD	15.8	1.15	324
3001		80.9	4.00	1690	
2nd	2	1001	4.08	2.00	21.0
		1002	5.89	1.00	26.3
		1003	6.76	2.00	36.3
		Mean	5.58	1.67	27.9
		SD	1.37	0.577	7.77
		2001	105	2.00	1900
	250	2002	128	7.00	2460
		2003	137	7.00	3050
		2004	118	7.00	1920
		2005	103	7.00	2180
		2006	79.6	7.00	1440
		Mean	112	6.17	2160
	SD	20.5	2.04	552	
	500	3001	64.9	24.0	1470
		3002	97.8	2.00	2230
		3003	86.8	24.0	1970
		Mean	83.2	16.7	1890
		SD	16.7	12.7	386
3001		64.9	24.0	1470	
3rd	2	1001	4.36	1.00	23.1
		1002	6.01	1.00	25.0
		1003	5.68	2.00	32.7
		Mean	5.35	1.33	26.9
		SD	0.873	0.577	5.08
		2001	124	4.00	2320
	250	2002	115	2.00	2570
		2003	139	24.0	2790
		2004	136	7.00	2320
		2005	102	7.00	2140
		2006	55.8	7.00	1210
		Mean	112	8.50	2230
	SD	30.7	7.87	547	
	500	3001	69.8	4.00	1470
		3002	102	7.00	2210
		3003	114	7.00	2320
		Mean	95.3	6.00	2000
		SD	22.9	1.73	462
3001		69.8	4.00	1470	

表9. 追加検討:

雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の血漿中サリドマイド濃度推移及びTKパラメータ

(1) サリドマイド濃度推移

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)			
			7 h	24 h	48 h	72 h
Additional	250	2001	8830	12100	225	5.00
		2002	9010	13500	835	6.62
		2003	13800	10900	82.0	BLQ
		2004	12100	7580	355	6.49
		2005	10900	12100	439	31.0
		2006	6950	9310	473	4.53
		Mean	10300	10900	402	8.94
		SD	2490	2150	257	11.1

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/mL)

(2) TKパラメータ(サリドマイド)

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	TK parameter		
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-72h} (h*ng/mL)
Additional	250	2001	12100	24.0	359000
		2002	13500	24.0	405000
		2003	13800	7.00	391000
		2004	12100	7.00	309000
		2005	12100	24.0	390000
		2006	9310	24.0	286000
		Mean	12200	18.3	357000
		SD	1590	8.78	48800

表10. 追加検討：

雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の血漿中5-水酸化体サリドマイド濃度推移及びTKパラメータ

(1) 5-水酸化体サリドマイド濃度推移

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)			
			7 h	24 h	48 h	72 h
Additional	250	2001	85.7	95.8	2.49	BLQ
		2002	89.2	100	6.93	BLQ
		2003	128	99.6	1.13	BLQ
		2004	130	54.8	3.65	BLQ
		2005	92.5	90.4	4.08	0.500
		2006	42.1	50.4	2.85	BLQ
		Mean	94.6	81.8	3.52	NC
		SD	32.4	22.9	1.96	NC

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/mL)

NC: Not calculated

(2) TKパラメータ (5-水酸化体サリドマイド)

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	TK parameter		
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-72h} (h*ng/mL)
Additional	250	2001	95.8	24.0	3050
		2002	100	24.0	3290
		2003	128	7.00	3600
		2004	130	7.00	2770
		2005	92.5	7.00	3070
		2006	50.4	24.0	1610
		Mean	99.5	15.5	2900
		SD	29.0	9.31	689

表11. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の精漿中サリドマイド濃度推移

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)					
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h
2	1001	—	—	—	171 a)	37.0 b)	BLQ c)
	1002	—	—	—	74.0 c)	26.4 a)	BLQ b)
	1003	—	—	—	146 b)	44.4 c)	BLQ a)
250	2001	—	—	—	3060 a)	5650 b)	6810 c)
	2002	—	—	—	6870 c)	4210 a)	5920 b)
	2003	—	—	—	8730 b)	9900 c)	6470 a)
	2004	5040 a)	3250 b)	7230 c)	—	—	—
	2005	2830 c)	8300 a)	8140 b)	—	—	—
	2006	1930 b)	3890 c)	4340 a)	—	—	—
500	3001	—	—	—	8510 a)	7880 b)	10500 c)
	3002	—	—	—	10900 c)	9050 a)	12700 b)
	3003	—	—	—	7130 b)	10800 c)	9380 a)

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/g)

— ; not sampling, a); the first treatment, b); the second treatment, c); the third treatment

表12. 雄ウサギを用いたサリドマイド単回経口投与後の精漿中5-水酸化体サリドマイド濃度推移

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)					
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	7 h	24 h
2	1001	—	—	—	0.596 a)	0.400 b)	BLQ c)
	1002	—	—	—	0.437 c)	0.400 a)	BLQ b)
	1003	—	—	—	0.437 b)	0.400 c)	BLQ a)
250	2001	—	—	—	8.12 a)	6.64 b)	41.9 c)
	2002	—	—	—	13.1 c)	12.7 a)	119 b)
	2003	—	—	—	11.1 b)	56.8 c)	18.5 a)
	2004	7.07 a)	2.6 b)	8.11 c)	—	—	—
	2005	1.40 c)	8.21 a)	9.25 b)	—	—	—
	2006	1.08 b)	4.10 c)	6.93 a)	—	—	—
500	3001	—	—	—	13.5 a)	8.22 b)	11.6 c)
	3002	—	—	—	24.4 c)	9.54 a)	725 b)
	3003	—	—	—	8.53 b)	13.5 c)	12.6 a)

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/g)

—; not sampling, a); the first treatment, b); the second treatment, c); the third treatment

表13. 追加検討：

雄ウサギを用いたサリドマイド単回投与後の精漿中サリドマイド及び5-水酸化体サリドマイド濃度推移

(1)サリドマイド濃度推移

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)			
			7 h	24 h	48 h	72 h
Additional	250	2001	4590	—	139	—
		2002	—	8050	—	20.3
		2003	6610	—	74.0	—
		2004	—	4530	—	15.1
		2005	6120	—	292	—
		2006	—	5540	—	14.3

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/g)

(2)5-水酸化体サリドマイド濃度推移

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)			
			7 h	24 h	48 h	72 h
Additional	250	2001	7.79	—	0.539	—
		2002	—	14.4	—	1.59
		2003	12.2	—	0.516	—
		2004	—	5.55	—	BLQ
		2005	11.1	—	0.805	—
		2006	—	37.2	—	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/g)

表14. 雄ウサギを用いたサリドマイド14日間反復経口投与後の血漿中サリドマイド濃度推移

(1) 投与1日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)	
		7 h	24 h
250	1001	15700	10300
	1002	11300	9340
	1003	10800	10000
	1004	10100	3440
	1005	13100	9500
	1006	7860	11200
	Mean	11500	8960
SD	2680	2790	

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/mL)

(2) 投与14日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)				
		Pre	7 h	24 h	48 h	72 h
250	1001	1700	17600	772	16.9	BLQ
	1002	293	18900	226	8.82	BLQ
	1003	1080	19800	513	8.01	BLQ
	1004	362	15200	200	6.01	BLQ
	1005	1380	18900	590	10.9	BLQ
	1006	407	18000	304	7.28	BLQ
	Mean	870	18100	434	9.65	NC
SD	600	1600	228	3.91	NC	

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/mL)

NC: Not calculated

表15. 雄ウサギを用いたサリドマイド14日間反復経口投与後の血漿中5-水酸化体サリドマイド濃度推移

(1) 投与1日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)	
		7 h	24 h
250	1001	70.6	41.3
	1002	115	98.1
	1003	63.0	43.9
	1004	112	35.1
	1005	65.9	56.1
	1006	88.0	86.1
	Mean	85.8	60.1
SD	23.2	26.0	

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/mL)

(2) 投与14日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/mL)				
		Pre	7 h	24 h	48 h	72 h
250	1001	8.50	52.4	4.77	BLQ	BLQ
	1002	4.41	103	3.30	BLQ	BLQ
	1003	9.13	57.9	4.71	BLQ	BLQ
	1004	7.43	108	4.08	BLQ	BLQ
	1005	11.5	60.4	4.73	BLQ	BLQ
	1006	7.03	93.0	5.51	BLQ	BLQ
	Mean	8.00	79.1	4.52	NC	NC
SD	2.36	24.9	0.749	NC	NC	

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/mL)

NC: Not calculated

表16. 雄ウサギを用いたサリドマイド14日間反復経口投与後のサリドマイドに関するTKパラメータ

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	TK parameter		
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
Day 1	250	1001	15700	7.00	276000
		1002	11300	7.00	215000
		1003	10800	7.00	215000
		1004	10100	7.00	150000
		1005	13100	7.00	238000
		1006	11200	24.0	190000
		Mean	12000	9.83	214000
		SD	2050	6.94	42600
Day 14	250	1001	17600	7.00	233000
		1002	18900	7.00	233000
		1003	19800	7.00	252000
		1004	15200	7.00	188000
		1005	18900	7.00	244000
		1006	18000	7.00	224000
		Mean	18100	7.00	229000
		SD	1600	0.00	22300

表17. 雄ウサギを用いたサリドマイド14日間反復経口投与後の5-水酸化体サリドマイドに関するTKパラメータ

Period	Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	TK parameter		
			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
Day 1	250	1001	70.6	7.00	1200
		1002	115	7.00	2210
		1003	63.0	7.00	1130
		1004	112	7.00	1640
		1005	65.9	7.00	1270
		1006	88.0	7.00	1790
		Mean	85.8	7.00	1540
		SD	23.2	0.00	419
Day 14	250	1001	52.4	7.00	756
		1002	103	7.00	1320
		1003	57.9	7.00	823
		1004	108	7.00	1410
		1005	60.4	7.00	862
		1006	93.0	7.00	1250
		Mean	79.1	7.00	1070
		SD	24.9	0.00	288

表18. 雄ウサギを用いたサリドマイド14日間反復経口投与後の精漿中サリドマイド濃度推移

(1) 投与1日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)	
		7 h	24 h
250	1001	5430	—
	1002	—	3800
	1003	4410	—
	1004	—	2080
	1005	5040	—
	1006	—	6580

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/g)

—; not sampling

(2) 投与14日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)			
		7 h	24 h	48 h	72 h
250	1001	13100	—	14.9	—
	1002	—	164	—	BLQ
	1003	9240	—	12.1	—
	1004	—	142	—	BLQ
	1005	4100	—	4.60	—
	1006	—	206	—	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantification (4.00 ng/g)

—; not sampling

表19. 雄ウサギを用いたサリドマイド14日間反復経口投与後の精漿中5-水酸化体サリドマイド濃度推移

(1) 投与1日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)	
		7 h	24 h
250	1001	4.86	—
	1002	—	6.38
	1003	4.84	—
	1004	—	5.41
	1005	5.67	—
	1006	—	5.70

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/g)

—; not sampling

(2) 投与14日

Dose level (mg/kg/day)	Animal No.	Concentration (ng/g)			
		7 h	24 h	48 h	72 h
250	1001	271	—	BLQ	—
	1002	—	0.508	—	BLQ
	1003	5.75	—	BLQ	—
	1004	—	11.0	—	BLQ
	1005	5.69	—	BLQ	—
	1006	—	0.693	—	BLQ

BLQ: Below the lower limit of quantification (0.400 ng/g)

—; not sampling