ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 2
2.4.1 非臨床試験計画概略 2
2.4.2 薬理試験 3
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 5
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.6 図表 8
2.4.7 参考文献 8

略語一覧

4-HT	4-ヒドロキシタモキシフェン
$AUC_{0-24,ss}$	1 日 2 回投与での定常状態における AUC_{0-24hr}
AUC_{0-24hr}	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血液漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau,ss}$	定常状態における投与間隔の AUC
CDK	サイクリン依存性キナーゼ
C_{max}	最高血漿中濃度
ER	エストロゲン受容体
FDA	米国食品医薬品局
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
hERG	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ki	阻害定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LOEL	最小影響量
MARG	ミクロオートラジオグラフィー
MTD	最大耐量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
NSTD	重篤な毒性が発現しない投与量
pHH3	リン酸化ヒストン H3
PK	薬物動態
Q12H	12 時間ごと
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
Rb	retinoblastoma
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TopoIIα	トポイソメラーゼ IIα

2.4 非臨床試験の概括評価

アベマシクリブ（LY2835219）はサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 及び CDK6（以下、CDK4/6）を選択的かつ可逆的に阻害する低分子薬である。CDK4/6 はサイクリン D（サイクリン D1、D2 又は D3）と複合体を形成することで活性化し、細胞周期の負の制御因子である retinoblastoma（Rb）をリン酸化してその細胞増殖抑制作用を不活性化する。アベマシクリブは CDK4/6－サイクリン D 複合体による Rb のリン酸化を阻害することで、癌細胞の細胞周期の進行及び増殖を阻害する。

アベマシクリブの非臨床試験では、作用機序及び担癌モデルにおける抗腫瘍効果の評価、吸収・分布・代謝・排泄特性の評価並びに毒性評価を実施した。ヒト血漿中では活性代謝物 M2（LSN2839567）、M18（LSN3106729）及び M20（LSN3106726）が定量可能であり（血漿中総曝露量のそれぞれ 13%、5%及び 26%）、また微量代謝物として M1（LSN2878851）及び M22（LSN3233168）が検出されている[1]。これらの代謝物はいずれも酸化体であり、特に M2 及び M20 は総曝露量の 10%以上を占める主代謝物であることから、非臨床試験では代謝物についても薬理作用、薬物動態（PK）及び毒性を評価した。

2.4.1 非臨床試験計画概略

非臨床試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して計画し、実施した。

アベマシクリブの抗腫瘍効果及びその作用機序を明らかにするため、in vitro 及び in vivo 試験を実施した。In vitro 試験では CDK4/6 阻害作用及びその選択性、細胞周期及び細胞増殖に対する阻害作用を評価した。また、アベマシクリブの増殖阻害作用に対する感受性・耐性に影響を与える因子を探索した。さらに、エストロゲン受容体（ER）αの発現に対する影響並びに細胞老化及びアポトーシスの誘導能を評価した。代謝物 M2、M18、M20 及び M22 についても主要な薬理作用を in vitro 試験で評価し、アベマシクリブと比較した。CDK4/6 のキナーゼ活性は Rb のリン酸化を指標に評価し、細胞周期は細胞周期マーカー［S 期：トポイソメラーゼ IIα（TopoIIα）、G2/M 期：リン酸化ヒストン H3（pHH3）］、DNA 量並びに Rb の作用標的である転写因子 E2F に依存的な細胞周期関連遺伝子群の発現を指標に評価した。In vivo 試験では、ER 陽性乳癌を含む種々のヒト腫瘍の担癌モデルマウスを用いて CDK4/6 キナーゼ活性及び細胞周期の阻害を評価したほか、単独投与及び内分泌療法［4-ヒドロキシタモキシフェン（4-HT）及びフルベストラント］との併用投与での抗腫瘍効果を評価した。また、同所性異種移植モデルラットを用いて、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を評価した。

薬物動態試験では、ラット及びイヌにアベマシクリブを経口投与したときの PK 及びトキシコキネティクス（TK）を評価した。TK 試験では、代謝物 M2、M18 及び M20 の曝露量も評価した。分布試験には非有色ラット及び有色ラットを用い、代謝及び排泄試験にはラット及びイヌを用いた。

主要な安全性薬理及び毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。安全性薬理試験では、アベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 に

1 健康被験者に[^{14}C]アベマシクリブを 150 mg の用量で単回経口投与（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）。

ついて in vitro ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）試験を実施したほか、アベマシクリブについてイヌを用いた心血管系安全性薬理試験並びにラットを用いた中枢神経系及び呼吸器系安全性薬理試験を実施した。アベマシクリブの一般毒性、TK 及び毒性の回復性は、ラット及びイヌを用いた最長 91 日間の反復投与毒性試験で評価した。標的分子である CDK4/6 を発現し、代謝様式がヒトと類似していることから、ラット及びイヌは適切な毒性評価動物種と考えられる。投与経路は予定臨床投与経路である経口とし、投与スケジュールは 1 日 1 回とした。ラット反復投与毒性試験では最大耐量（MTD）まで投与したときの毒性が評価されており、かつ臨床推奨用量（150 mg、1 日 2 回投与）を超える曝露量[1]が得られた。イヌ反復投与毒性試験では評価した最高用量においても臨床推奨用量を超える曝露量は得られなかったものの [1]、MTD を超える用量まで投与したときの毒性が評価されている。したがって、毒性試験で設定した用量及び投与スケジュールは妥当であり、アベマシクリブの毒性は適切に評価されたと考えられる。

遺伝毒性は、一連の in vitro 及び in vivo 試験で評価した。生殖発生毒性は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で評価した。その結果ラットで催奇形性が認められたため、第 2 の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験と、出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。生殖器官に対する影響は反復投与毒性試験で評価し、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。光毒性はラットを用いて評価した。アベマシクリブは進行癌患者の治療を目的としているため、本申請においてがん原性試験は実施しなかった。代謝物については、M2、M18 及び M20 の TK を評価したほか、ヒト血漿中総曝露量の 10%を超える M2 及び M20 について in vitro 遺伝毒性試験を実施した。

2.4.2 薬理試験

主要な薬効薬理試験成績を以下に示す（CTD 第 2.6.2 項及び概要表 2.6.3 を参照）。

- 無細胞系での評価において、アベマシクリブは CDK4/6 のキナーゼ活性を選択的かつ強力に阻害し、CDK4－サイクリン D1、CDK6－サイクリン D1 及び CDK6－サイクリン D3 のうち CDK4－サイクリン D1 を最も強く阻害した。CDK4－サイクリン D1 に対する阻害定数（Ki）は、CDK6－サイクリン D1 の 1/4 倍、CDK6－サイクリン D3 の 1/14 倍であった。
- 癌細胞株を用いた in vitro 試験において、アベマシクリブは Rb のリン酸化を濃度依存的に阻害し、G1 期から S 期及び G2/M 期への細胞周期の進行及び細胞増殖を阻害した。また、CDK4/6 による Rb の不活性化を解除することで、E2F 依存的な細胞周期関連遺伝子の発現を阻害した。
- サイクリン D を高発現する、又はサイクリン D 遺伝子増幅を有する癌細胞株は、アベマシクリブの増殖阻害作用に高い感受性を示した。一方、Rb 陰性（変異型 Rb 又は Rb 欠失）細胞株はアベマシクリブの増殖阻害作用に耐性を示した。
- 検討した乳癌細胞株のうち、luminal 型の ER 陽性細胞株がアベマシクリブの増殖阻害作用に最も高い感受性を示した。これらの細胞株には、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）陽性細胞株やサイクリン D1 遺伝子（CCND1）増幅を有する細胞株も含まれた。
- ER 陽性乳癌細胞株において、アベマシクリブへの曝露により ERα発現量が減少したほか、

[1] I3Y-MC-JPBL 試験において日本人乳癌患者の臨床薬物動態データから推定した $AUC_{0\text{-}24hr}$ との比較（概要表 2.6.7.3）。

長時間の細胞周期停止により細胞老化及びアポトーシスが誘導され、細胞の増殖及び生存に対する持続的かつ不可逆的な作用が認められた。

- ヒト血漿中曝露量が総曝露量の 10%を超える主代謝物 M2 及び M20 は、アベマシクリブと同程度の効力で CDK4/6 キナーゼ活性、細胞周期及び細胞増殖を阻害し、細胞老化を誘導した。M22 の薬理活性はアベマシクリブよりも低かった。
- 乳癌細胞株において、アベマシクリブはエネルギー産生に関わる細胞代謝を障害し、細胞死を誘導した。
- In vitro 共培養系において、アベマシクリブは内皮細胞の発芽及び腫瘍誘導性の毛細血管様構造の形成を阻害した。
- 担癌モデルマウスにおいて、アベマシクリブを単回投与後の Rb リン酸化及び細胞周期の阻害は可逆的であった。一方、1 日 1 回の反復投与により用量依存的な腫瘍の増殖抑制又は退縮が認められ、抗腫瘍効果は Rb リン酸化及び細胞周期の阻害と相関した。
- ER 陽性乳癌や、サイクリン D を高発現する乳癌の担癌モデルマウスにおいて、アベマシクリブは単独投与で顕著な抗腫瘍効果を示した。また、ESR1 遺伝子変異により内分泌療法に耐性を獲得した乳癌モデルにおいて、アベマシクリブは抗腫瘍効果を示した。
- 脳腫瘍の同所性異種移植モデルにおいて、アベマシクリブは脳内に移行して生存期間を延長した。
- ER 陽性乳癌細胞株において、アベマシクリブとフルベストラントの併用により ERα発現、細胞周期及び細胞増殖の阻害作用の増強が認められた。
- ER 陽性乳癌の担癌モデルマウスにおいて、4-HT 又はフルベストラントとの併用投与による抗腫瘍効果の顕著な増強が認められた。ESR1 遺伝子変異により内分泌療法に耐性を獲得した乳癌モデルにおいて、アベマシクリブとの併用投与によりフルベストラントに対する感受性が回復した。

安全性薬理試験では、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に対するアベマシクリブの作用を評価した。アベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 の hERG チャネル電流阻害作用を in vitro 試験で評価した結果、検討した最高用量（アベマシクリブ：1.65 μM、代謝物：10 μM）において 50%を上回る hERG チャネル電流の阻害は認められなかった。また、イヌを用いた心血管系安全性薬理試験並びにラットを用いた中枢神経系及び呼吸器系安全性薬理試験において、臨床上問題となる安全性の懸念は示されなかった。

2.4.3 薬物動態試験

主要な薬物動態試験成績を以下に示す（CTD 第 2.6.4 項及び概要表 2.6.5 を参照）。アベマシクリブ及び代謝物の分析には、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。

- ラット及びイヌにアベマシクリブを単回又は反復経口投与したときの血漿中濃度は緩やかに上昇し、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は最大で約 24 時間と長かった。
- 単回経口投与したアベマシクリブのバイオアベイラビリティは、ラットで 30%～51%、イヌで 84%であった。

- ラット及びイヌにおいて、アベマシクリブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24hr}）は用量依存的に増加した。単回及び反復投与後の曝露量の増加は用量におおむね比例するか、又は用量比をやや下回った。反復投与による蓄積率はラットで最大 4 倍、イヌで最大 3 倍であった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。
- ヒト血漿中曝露量が総曝露量の 10%を超える主代謝物 M2 及び M20 は、ラット及びイヌの 91 日間反復投与毒性試験において血漿中に検出された。ラット毒性試験における M2 の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、癌患者にアベマシクリブを 200 mg の用量で 12 時間ごとに投与したときの曝露量より高かった。M20 の曝露量はヒトにおける曝露量よりも低かった。
- [^{14}C]アベマシクリブを用いたラットの定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験において、大部分の組織及び器官における放射能濃度推移は血漿中の放射能濃度推移と類似し、おおむね投与 8 時間後に最高値に達した。吸収及び排泄に関連する消化管内容物及び肝臓で高い放射能が検出された。有色ラットと非有色ラットで放射能の分布は類似していたが、有色ラットでは眼ぶどう膜及び皮膚などのメラニン含有組織の放射能濃度は高く、メラニン含有組織での放射能の消失は緩やかであった。血液脳関門により移行が制限される中枢神経系組織にもアベマシクリブは分布し、投与 12～24 時間後まで放射能が検出された。
- [^{14}C]アベマシクリブを用いたラットのミクロオートラジオグラフィー（MARG）試験において、皮膚では毛幹／毛包、肝臓では胆管、腎臓では皮髄境界部の弓状血管領域周辺の尿細管、脾臓ではリンパ組織のマントル層で高い放射能が検出された。
- ラット及びイヌでのアベマシクリブの血漿タンパク結合率は 95%～99%であった。代謝物 M2 及び M20 の血漿タンパク結合率は 76%～93%であった。
- ラット及びイヌに[^{14}C]アベマシクリブを投与したとき、ラットでは放射能の血球への選択的な移行は認められなかった。一方、イヌでは選択的な血球移行が認められた（血液／血漿比は約 2）。
- ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、アベマシクリブの主代謝経路は N-脱エチル化による M2 の生成であった。
- ラット及びイヌに[^{14}C]アベマシクリブを投与したとき、投与放射能の大部分が糞中に排泄され（それぞれ 91%及び 86%）、尿中排泄はわずかであった。胆管カニューレ処置ラットでは、投与放射能の 52%が胆汁中に排泄された。アベマシクリブ及びその代謝物は、主に肝代謝により消失すると考えられた。

2.4.4 毒性試験

＜アベマシクリブの毒性＞

アベマシクリブの毒性を明らかにするため、ラット及びイヌを用いた最長 91 日間の反復投与毒性試験（TK 評価を含む）、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験を実施した。

反復投与毒性試験では、ラット及びイヌを用いて 28 日間又は 91 日間投与したときの毒性を評価した。91 日間反復投与毒性試験の結果は、28 日間反復投与毒性試験とおおむね一致した。反復投与毒性試験における主要な毒性の標的器官は骨髄、消化管、リンパ系組織及び雄生殖器であり、これらの器官では分裂の速い細胞に対する増殖阻害作用に関連する変化が認められた。骨髄

では細胞数減少が認められ、これに伴う末梢血の汎血球減少並びに胸腺皮質及びリンパ節のリンパ球減少が認められた。消化管では陰窩過形成及び絨毛萎縮が認められ、これに関連した一般状態の変化［便異常、嘔吐（イヌ）、脱水］、摂餌量減少及び体重の低下が認められた。ラットでは肺も標的器官であり、多巣性マクロファージ集簇が認められ、気管支肺胞炎症を伴う場合もあった。これらの変化は、いずれも投与終了後 28 日以内に完全又は部分的に回復した。ラット及びイヌの雄生殖器では、精子低形成並びに精細管上皮、精嚢及び前立腺の萎縮が認められ、28 日間の休薬で回復性が確認できなかった。

その他、ラットでは腎臓、脾臓、膵臓及び骨格筋に、イヌでは脾臓、副腎及び胆嚢に病理組織学的変化が認められたが、いずれも軽度の変化で回復性があり機能的障害を伴わないこと、又は一種の動物種でのみ認められていることから毒性学的に重要でないと考えられた。

ラット 91 日間反復投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）は 10 mg/kg と判断した。イヌ 91 日間反復投与毒性試験の NOAEL は雌で 1 mg/kg であり、雄では最低用量（0.3 mg/kg）から雄生殖器の変化が認められたため NOAEL は得られず、1 mg/kg を重篤な毒性が発現しない投与量（NSTD）と判断した。91 日間反復投与毒性試験の NOAEL 又は NSTD における曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）を、臨床推奨用量（150 mg、1 日 2 回）における曝露量と比較した曝露量比（安全域）は、ラットで 2.8 倍、イヌで 0.13 倍であった（表 2.4-1）。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では催奇形性が認められた。母動物では 4 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量の低下が、胎児では 4 mg/kg 以上の群で骨格及び心血管系の変異及び奇形の発現率増加並びに胎児体重の減少が認められ、母動物毒性及び発生毒性の無影響量（NOEL）はともに 1 mg/kg と判断した。反復投与毒性試験では、イヌ及びラットにおいて雄生殖器に精子低形成及び萎縮が認められ、雄生殖能への影響が示唆された。雌生殖能への影響を示唆する所見は認められなかった。妊娠ラットに 4 mg/kg を投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、臨床推奨用量（150 mg、1 日 2 回）における曝露量の 1.1 倍である（表 2.4-1）。アベマシクリブは細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、哺乳類細胞を用いる in vitro 染色体異常試験及びラットを用いる小核試験において陰性であった。アベマシクリブのラットを用いた光毒性試験の結果は陰性であった。

表 2.4-1 アベマシクリブ経口投与時の臨床曝露量に対する安全域

	用量 (mg/kg/日)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	曝露量比 [a]
ヒト			
150 mg Q12H（300 mg/日）	5	4680[b]	-
ラット			
NOAEL[c]	10	12900[d]	2.8
イヌ			
NSTD（雄）及び NOAEL（雌）[e]	1	616[d]	0.13
妊娠ラット			
NOEL[f]	1	843[g]	0.18
LOEL[f]	4	5250[g]	1.1

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、LOEL = 最小影響量、NOAEL = 無毒性量、NOEL = 無影響量、NSTD = 重篤な毒性が発現しない投与量、Q12H = 12 時間ごと。

a 曝露量比は、定常状態での動物における $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値をヒトにおける $AUC_{0\text{-}24hr}$ で除した値である。

b I3Y-MC-JPBL 試験の母集団解析により推定された日本人乳癌患者における曝露量（CTD 第 2.7.2.3.3.5.1 項）。1 日 2 回投与での定常状態における $AUC_{0\text{-}24hr}$（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）を推定するため、ヒトの定常状態における投与間隔の AUC（$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$）を 2 倍した。

c ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験の NOAEL（8000444 試験）

d 91 日目における雌雄の曝露量の平均値

e イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験の NSTD（雄）及び NOAEL（雌）（8000445 試験）。この用量では軽度の精巣傷害が認められた。

f ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の NOEL 及び LOEL（8299046 試験）

g 妊娠 17 日目の曝露量

＜代謝物の毒性＞

ヒト血漿中では活性代謝物 M2、M18 及び M20 が定量可能であり、M2 及び M20 の曝露量はいずれも総曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の 10%を超えた（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）。ラット及びイヌ 91 日間反復投与毒性試験並びに臨床試験における M2 及び M20 の曝露量の比較を CTD 第 2.6.4.5.2 項の表 2.6.4-14 に示す。ラットにアベマシクリブを 30 mg/kg 投与したときの M2 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、ヒトにおける曝露量より高く、M2 は非臨床試験において適切に評価されたと考えられる。M20 の曝露量はヒトにおける曝露量より低かった。M2 及び M20 はヒト特異的代謝物ではなく、ICH S9 ガイドラインに準拠すると追加の毒性評価は必要ないと考えられたが、これらの代謝物の遺伝子突然変異及び染色体異常に関する in vitro 試験の実施を[redacted]に求められたため、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及び染色体異常試験を実施した。また安全性薬理試験において、M2、M18 及び M20 の hERG チャネル電流阻害作用を in vitro で評価した。その結果、M2 及び M20 は Ames 試験及び染色体異常試験において陰性であり、M2、M18 及び M20 は in vitro hERG チャネル電流を阻害しなかった。

2.4.5 総括及び結論

一連の薬効薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験により、アベマシクリブの非臨床における抗腫瘍効果及びその作用機序、薬物動態、並びに毒性プロファイルを評価した。アベマシクリブは CDK4/6 を選択的に阻害し、細胞周期の進行を阻害して細胞増殖を阻害した。ER 陽性乳癌の担癌モデルにおいて、アベマシクリブは単独投与で顕著な抗腫瘍効果を示したほか、内分泌療法（4-HT 及びフルベストラント）との併用投与で抗腫瘍効果の増強が認められた。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、アベマシクリブの主要な毒性の標的器官は、

骨髄、消化管、リンパ系組織及び雄生殖器であり、認められた毒性変化は薬理作用である分裂の速い細胞に対する増殖阻害作用に関連したものであった。ラットでは肺も毒性の標的器官であった。雄生殖器以外の毒性変化は回復性があり、かつ臨床でモニタリング可能な変化と考えられた。臨床試験で高頻度に認められた有害事象は、主に消化管関連の事象（下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、便秘、体重減少、腹痛など）及び血液学的事象（貧血、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症など）（CTD 第 2.7.4.2 項）であった。これらはラット及びイヌで認められた消化管の変化及び血液学的変化から予測されるものである。フルベストラントとの併用投与による臨床試験で塞栓症が報告された（CTD 第 2.7.4.2 項）。フルベストラントとの併用投与による毒性試験は実施していないが、アベマシリブ単独投与で実施した非臨床試験において、塞栓症のリスクを示唆する所見は認められていない。臨床試験において血中クレアチニン増加が認められたが、これはアベマシクリブ、M2 及び M20 が腎トランスポーターである OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害したためと考えられる（CTD 第 2.7.2.3.4.2.4 項）。毒性試験では、ラット及びイヌで雄生殖器に毒性変化が認められたことから、男性の生殖機能に有害な影響を及ぼす可能性が示唆されるが、臨床で男性の生殖機能に対するアベマシクリブの作用は評価していない。その他、ラットでは腎臓、脾臓、膵臓及び骨格筋に、イヌでは脾臓、副腎及び胆嚢に病理組織学的変化が認められたが、いずれも軽度の変化で回復性があり機能的障害を伴わないこと、又は一種の動物種でのみ認められていることから毒性学的に重要ではないと考えられた。臨床試験においても関連する重篤な有害事象は認められなかった（CTD 第 2.7.4.2 項）。胚・胎児発生に関する試験では、$AUC_{0\text{-}24hr}$ 比較で臨床曝露量に相当する用量においてラットで催奇形性が認められた。妊婦がアベマシクリブに曝露された場合、臨床使用時の曝露量で催奇形性を含む胎児毒性のリスクが存在する。男性の生殖機能に対する有害作用及び妊婦がアベマシクリブに曝露された場合の胎児への影響については、添付文書等で適切に注意喚起する。

以上、一連の非臨床試験成績から、アベマシクリブは乳癌の治療薬として期待され、申請する用法及び用量は妥当と考えられる。

2.4.6 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.4.7 参考文献

なし。