ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.5　臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 1
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.1.1　乳癌の疫学 3
2.5.1.2　アンメット・メディカルニーズ 4
2.5.1.2.1　乳癌治療の現状 4
2.5.1.2.2　ホルモン受容体陽性転移性乳癌に対する治療選択肢 5
2.5.1.2.2.1　転移性乳癌に対する一次治療 5
2.5.1.2.2.2　転移性乳癌に対する二次治療 5
2.5.1.2.3　ホルモン受容体陽性転移性乳癌に対するアンメット・メディカルニーズのまとめ 5
2.5.1.3　乳癌を取り巻く医療環境の国内外の比較 5
2.5.1.4　乳癌を対象としたアベマシクリブの臨床開発の経緯 6
2.5.1.5　規制当局からの助言の経緯 7
2.5.1.6　臨床データパッケージ 8
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1　製剤開発過程 17
2.5.2.2　原薬の物理化学的特性及び金属結合性 17
2.5.2.3　バイオアベイラビリティ 18
2.5.2.4　食事の影響 18
2.5.2.5　生物学的同等性 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 20
2.5.3.2　薬物相互作用 22
2.5.3.2.1　アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に対する他剤の影響 22
2.5.3.2.2　他剤／内因性基質の薬物動態に対するアベマシクリブ及びその代謝物の影響 24
2.5.3.2.2.1　クレアチニン及び他剤の腎尿細管分泌の阻害 25
2.5.3.3　特殊患者集団 26
2.5.3.3.1　肝機能障害 26
2.5.3.3.2　腎機能障害 27
2.5.3.4　薬力学及び作用機序 27
2.5.3.5　曝露量－反応関係 28
2.5.3.5.1　曝露量と有効性の関係 28
2.5.3.5.2　曝露量と安全性の関係 28
2.5.3.5.2.1　下痢 28
2.5.3.5.2.2　好中球減少症 29
2.5.3.5.2.3　血清クレアチニン値 30
2.5.3.5.2.4　バイタルサイン 30
2.5.3.5.3　アベマシクリブの曝露と QTc への影響 30
2.5.3.5.4　推奨用量・用法を支持する薬物動態及び曝露量－反応関係の結果の要約 31
2.5.3.5.4.1　推奨用量・用法 31
2.5.3.5.4.2　用量調節 33
2.5.4　有効性の概括評価 35
2.5.4.1　JPBL 試験 35
2.5.4.1.1　試験デザイン 35
2.5.4.1.1.1　試験対象集団 36
2.5.4.1.1.2　有効性の評価項目 36
2.5.4.1.1.3　解析方法 37
2.5.4.1.2　試験結果 38
2.5.4.1.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性 38

2.5.4.1.2.2 有効性の結果 38
2.5.4.1.2.2.1 無増悪生存期間 44
2.5.4.1.2.2.1.1 ITT 集団 44
2.5.4.1.2.2.1.2 ITT 150 mg 集団 44
2.5.4.1.2.2.2 全生存期間 44
2.5.4.1.2.2.2.1 ITT 集団 44
2.5.4.1.2.2.2.2 ITT 150 mg 集団 45
2.5.4.1.2.2.3 奏効率及び病勢コントロール率 45
2.5.4.1.2.2.3.1 ITT 集団 45
2.5.4.1.2.2.3.2 ITT 150 mg 集団 46
2.5.4.1.2.2.4 部分集団解析 46
2.5.4.1.2.2.4.1 ITT 集団 46
2.5.4.1.2.2.4.2 ITT 150 mg 集団 46
2.5.4.1.2.2.5 ヘルスアウトカム／Quality of Life 47
2.5.4.1.2.2.6 JPBL 試験の日本人集団の結果 47
2.5.4.1.3 JPBL 試験の有効性の結論 48
2.5.4.2 JPBM 試験 50
2.5.4.2.1 試験デザイン 50
2.5.4.2.1.1 試験対象集団 50
2.5.4.2.1.2 有効性の評価項目 50
2.5.4.2.1.3 解析方法 51
2.5.4.2.2 試験結果 51
2.5.4.2.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 51
2.5.4.2.2.2 有効性の結果 52
2.5.4.2.2.2.1 無増悪生存期間 55
2.5.4.2.2.2.2 全生存期間 56
2.5.4.2.2.2.3 奏効率及び病勢コントロール率 56
2.5.4.2.2.2.4 部分集団解析 56
2.5.4.2.2.2.5 ヘルスアウトカム／Quality of Life 57
2.5.4.2.2.2.6 JPBM 試験の日本人集団の結果 57
2.5.4.2.3 JPBM 試験の有効性の結論 57
2.5.5 安全性の概括評価 59
2.5.5.1 背景及び概観 59
2.5.5.2 安全性の要約 59
2.5.5.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 59
2.5.5.2.1.1 安全性解析対象集団 59
2.5.5.2.1.1.1 全般的な曝露状況 59
2.5.5.2.1.1.2 有害事象の要約 60
2.5.5.2.1.1.3 比較的よく見られる有害事象 60
2.5.5.2.1.1.4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 61
2.5.5.2.1.1.5 死亡 62
2.5.5.2.1.1.6 その他の重篤な有害事象 62
2.5.5.2.1.1.7 その他の重要な有害事象 63
2.5.5.2.1.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 63
2.5.5.2.1.1.7.2 治験薬の投与変更に至った有害事象 64
2.5.5.2.1.1.7.3 入院 64
2.5.5.2.1.1.8 臨床検査値の評価 64
2.5.5.2.1.1.9 バイタルサイン及び心電図 65
2.5.5.2.1.1.10 部分集団解析 65
2.5.5.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 66
2.5.5.2.2.1 安全性解析対象集団 66
2.5.5.2.2.1.1 全般的な曝露状況 66

2.5.5.2.2.1.2　有害事象の要約 66
2.5.5.2.2.1.3　比較的よく見られる有害事象 67
2.5.5.2.2.1.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 68
2.5.5.2.2.1.5　死亡 68
2.5.5.2.2.1.6　その他の重篤な有害事象 68
2.5.5.2.2.1.7　その他の重要な有害事象 69
2.5.5.2.2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 69
2.5.5.2.2.1.7.2　治験薬の投与変更に至った有害事象 69
2.5.5.2.2.1.7.3　入院 69
2.5.5.2.2.1.8　臨床検査値の評価 69
2.5.5.2.2.1.9　バイタルサイン及び心電図 70
2.5.5.2.2.1.10　部分集団解析 70
2.5.5.2.3　患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験 70
2.5.5.2.4　特に注目すべき有害事象 71
2.5.5.2.4.1　好中球減少症 71
2.5.5.2.4.2　感染症 71
2.5.5.2.4.3　下痢 71
2.5.5.2.4.4　血中クレアチニン増加 72
2.5.5.2.4.5　肝障害 72
2.5.5.2.4.6　静脈血栓塞栓事象 72
2.5.5.2.5　その他の注目すべき有害事象 73
2.5.5.2.5.1　肺臓炎 73
2.5.5.2.5.2　間質性肺疾患 73
2.5.5.2.6　日本人安全性解析対象集団の結果 74
2.5.5.2.6.1　国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 74
2.5.5.2.6.2　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 78
2.5.5.3　市販後データ 81
2.5.5.4　安全性の結論 81
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 83
2.5.6.1　治療の背景 83
2.5.6.1.1　疾患又は症状 83
2.5.6.1.2　現行の治療 83
2.5.6.2　ベネフィット 83
2.5.6.3　リスク 86
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 89
2.5.7　参考文献 91

2.5　臨床に関する概括評価

略語一覧

略語	定義
AESI	特に注目すべき有害事象（adverse events of special interest）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity）
$AUC_{0-tlast}$	0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{\tau,ss}$	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state）
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BE	生物学的同等性（bioequivalence）
BPI-sf	簡易疼痛調査票縮小版（Brief Pain Inventory, Short Form）
CDK	サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinases）
CI	信頼区間（confidence interval）
CIOMS	国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
$C_{max,ss}$	maximum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state
$C_{min,d1}$	初回投与後の最低血漿中濃度（minimum plasma drug concentration at Day 1 after a single dose of drug）
$C_{min,ss}$	minimum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state
CR	完全奏効（complete response）
CrCl	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
EN	内分泌療法治療歴のない（endocrine therapy naive）
EORTC QLQ-BR23	EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - 乳癌（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer）
EORTC QLQ-C30	EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア 30（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30）
EP	内分泌療法治療歴のある（endocrine therapy pretreated）
EQ-5D 5L	クオリティ・オブ・ライフ測定尺度 5 段階（EuroQol 5-Dimension 5 Level）

略語	定義
ER+	エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor positive）
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice）
GFR	糸球体濾過量（glomerular filtration rate）
HER2-	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
hERG	ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子（human ether-á-go-go-related gene）
HR+	ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive）
IC_{50}	50%阻害濃度（half maximal inhibitory concentration）
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation）
ITT	intent-to-treat
Ki	阻害定数（inhibition constant）
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン（luteinizing hormone releasing hormone）
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAI	非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（non-steroidal aromatase inhibitor）
OAT	有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporter polypeptide）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
PBPK	生理学的薬物動態（physiologically-based pharmacokinetic）
PD	進行（progressive disease）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
PgR-	プロゲステロン受容体陰性（progesterone receptor negative）
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetic）
PR	部分奏効（partial response）
pRb	リン酸化 retinoblastoma タンパク質（phosphorylated retinoblastoma protein）
PS	performance status
PT	基本語（Preferred Term）
Q12H	12 時間ごと
Q24H	24 時間ごと
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（Fridericia’s corrected QT interval）
R 点	制限点（restriction point）
Rb	retinoblastoma タンパク質（retinoblastoma protein）
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）
SD	安定（stable disease）
SERD	selective estrogen receptor downregulator
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug

略語	定義
	concentration）
topoIIα	トポイソメラーゼ IIα（topoisomerase II alpha）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）

2.5.1　製品開発の根拠

アベマシクリブ（LY2835219）は、サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinases：CDK）4 及び CDK6（以下、CDK4/6）に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物である。CDK4/6 はいずれも細胞周期における G1 期の制限点（restriction point：R 点）での重要なレギュレーターであり、G1 期から S 期への移行を制御する。アベマシクリブは、retinoblastoma タンパク質（retinoblastoma protein：Rb）のリン酸化を阻害し、G1 期から S 期への細胞周期を停止することにより、がん細胞の増殖を抑制する。乳癌患者の 50%以上はサイクリン D を過剰に発現することが知られており（Neuman et al. 1997）、エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor positive：ER+）でも過剰発現することが報告されている（The Cancer Genome Atlas Network 2012）。

手術不能又は再発乳癌を対象としたアベマシクリブの申請（以下、本申請）では、ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）かつヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative：HER2-）（以下、HR+/HER2-）の転移性乳癌を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験である I3Y-MC-JPBL（MONARCH 2）（JPBL 試験）及び I3Y-MC-JPBM（MONARCH 3）（JPBM 試験）を主な臨床試験成績とした。JPBL 試験ではフルベストラントと、JPBM 試験では非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（non-steroidal aromatase inhibitor：NSAI）であるアナストロゾール又はレトロゾールと併用投与したときのアベマシクリブの有効性及び安全性をプラセボと比較した。その結果、いずれの試験でも、主要評価項目である無増悪生存期間についてプラセボと比較してアベマシクリブで統計学的に有意な延長が認められた。その他の副次的な有効性評価項目として、奏効率は、プラセボと比較してアベマシクリブで統計学的に有意に高かった。全生存期間について[redacted]。また、アベマシクリブをフルベストラント又は NSAI と併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、休薬又は減量などにより事象からの回復が可能であった。

これらの結果から、アベマシクリブとフルベストラント又は NSAI の併用投与について良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され、手術不能又は再発乳癌患者に対する有効な治療法を提供できると考えたことから、本申請を行うこととした。

2.5.1.1　乳癌の疫学

乳癌は、世界的に女性で最も罹患数の多いがんであり、女性のがん死亡原因の第 5 位である。2012 年の乳癌の新規罹患数は 167 万人以上と推定されている（Ferlay et al. 2015）。米国では、2015 年の新規罹患数は 231,840 人及び推定死亡数は 40,000 人と報告されている（ACS 2015）。欧州では、2012 年に浸潤性乳癌と新たに診断されたのは 464,000 人以上であった（Senkus et al. 2015; Cancer Research UK）。また、乳癌診断例のうち 1%は、男性であった（Borgen et al. 1992; Senkus et al. 2015）。

国内でも乳癌の罹患数は近年著しく増加し、2012 年の乳癌の罹患数は 73,997 人と女性のがんの中で第 1 位であった（「がんの統計」編集委員会 2016）。乳癌年齢調整罹患率は 1985 年以降増加傾向にあり、2012 年時点では女性のがんの中で最も罹患率が高かった（「がんの統計」編集委員会 2016）。また、乳癌による死亡数も 1965 年頃から著明な増加傾向にあり、2015 年の日本人女性の乳癌による死亡数は 13,584 人で、大腸癌、肺癌、胃癌、膵臓癌に次いで第 5 位であった（「がんの統計」編集委員会 2016）。

全国がん（成人病）センター協議会加盟施設における乳癌の 5 年生存率（2006～2008 年診断症例）は 93.6%であり、全がん（69.4%）と比べて良好である。一方で、病期別の 5 年生存率は、Stage I、II 及び III でそれぞれ 100.0%、95.7%及び 82.6%であるのに対し Stage IV では 34.9%であり、Stage III までと比べて Stage IV で著しく低下する（「がんの統計」編集委員会 2016）。

乳癌は HR、HER2 及びがん細胞の増殖活性（Ki67 値）などの要素によっていくつかのサブタイプに分けられるが、中でも HR+/HER2-は最も患者数の多いサブタイプであり、国内の乳癌患者の約 70%を占めている（Telli et al. 2011）。

2.5.1.2 アンメット・メディカルニーズ

2.5.1.2.1 乳癌治療の現状

乳癌治療には、局所コントロールを目指す外科治療をはじめ、放射線療法、化学療法、内分泌療法といった数々の選択肢が存在し、臨床病期やホルモン受容体の有無などによって治療方針が決定される。乳癌と診断されると、90%以上は手術が行われ、進行度に応じて乳房温存術又は乳房切除術が選択される。乳癌は早期であっても全身に微小転移が生じている可能性があるため、術前後に補助療法として化学療法や内分泌療法などが行われることがある。補助療法の適応は、手術又は生検によって得られた癌組織からの情報や臨床情報に基づき、個々の患者に応じて決定される。その際、「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン」（以下、乳癌診療ガイドライン）（日本乳癌学会 2015）、St. Gallen consensus（Coates et al. 2015）、National Comprehensive Cancer Network（NCCN） Practice Guidelines in Oncology-V.2. 2017（以下、NCCN ガイドライン）（NCCN 2017）、などの治療指針に則って治療が選択される。また、美容的観点から乳房温存術が選択されることも多くなっており、その場合には術後に局所再発の予防を目的として放射線療法が用いられる。このように初発乳癌の患者に対しては、手術だけでなく、内分泌療法、化学療法、放射線療法を用いた集学的治療を行うことにより治癒を目指す。

しかし、HR+早期乳癌の治療を実施しても、約 30%は再発すると言われている（Reinert and Barrios 2015）。乳癌は転移・再発すると、治癒が困難となる。術後補助療法後に無病期間を経て再発した場合、もしくは初発時点で転移が認められていた場合（de novo disease）には、転移性乳癌に対する一次治療として内分泌療法が選択される。一次内分泌療法中に増悪した場合や、術後補助内分泌療法中又は完了後まもなく再発した場合、内分泌療法抵抗性と見なされる（Cardoso et al. 2014）。内分泌療法抵抗性が進むと、患者は二次以降の内分泌療法を受けるが、効果が得られなくなると、それ以降は化学療法が用いられる。転移性乳癌に対して一次又は二次化学療法を受けた後の余命は、約 12～15 ヵ月であると言われている（O'Shaughnessy et al. 2002; Cortes et al. 2011; Krop et al. 2014; Kaufman et al. 2015）。

2.5.1.2.2 ホルモン受容体陽性転移性乳癌に対する治療選択肢

2.5.1.2.2.1 転移性乳癌に対する一次治療

術後補助療法後に無病期間を経て再発した場合、もしくは初発時点で転移が認められていた場合（de novo disease）には、転移性乳癌に対する一次治療として内分泌療法が選択される。乳癌診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインなどに基づき、閉経後患者に対しては通常 NSAI（アナストロゾール又はレトロゾール）、閉経前患者に対しては黄体形成ホルモン放出ホルモン（luteinizing hormone releasing hormone : LH-RH）アゴニストとタモキシフェンの併用が用いられている（日本乳癌学会 2015; NCCN 2017）。

2.5.1.2.2.2 転移性乳癌に対する二次治療

一次内分泌療法中又は一次内分泌療法後の増悪、もしくは早期乳癌に対する術後補助療法中又は完了後すぐの増悪に対する治療として、二次内分泌療法が行われる。このような場合、乳癌診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインなどに基づき、閉経後患者に対しては selective estrogen receptor downregulator（SERD）としてユニークな作用機序を持つフルベストラント又はステロイド性アロマターゼ阻害剤であるエキセメスタンなどが用いられる。また、閉経前患者に対しては、卵巣機能抑制（LH-RH アゴニスト、外科切除又は放射線療法）とアロマターゼ阻害剤の併用、もしくはフルベストラントの併用などが用いられている（なお、2017 年 6 月 30 日時点のフルベストラントの効能効果は「閉経後乳癌」である）（日本乳癌学会 2015; NCCN 2017）。

2.5.1.2.3 ホルモン受容体陽性転移性乳癌に対するアンメット・メディカルニーズのまとめ

上述のように、転移性乳癌に対する治療選択肢として複数の薬剤が国内外で承認されているものの、薬物療法による転移性乳癌に対する治療効果は依然限定的で、世界的にアンメット・メディカルニーズの高い疾患とされている。

HR+/HER2-転移性乳癌に対しては、内分泌療法に上乗せすることで既存の内分泌療法の効果をより高めることのできる画期的な治療法が強く望まれる。それにより、無増悪生存期間の延長、腫瘍の縮小、がん関連の症状の減少を通じて、化学療法への移行時期を遅らせること及び最終的には生存の延長がもたらされることが期待される。

2.5.1.3 乳癌を取り巻く医療環境の国内外の比較

乳癌は、日本及び欧米ともに女性の罹患率及び死亡率が高く、重要な疾患である（第 2.5.1.1 項）。また、欧米と同様、日本を含む東アジア諸国でも年齢調整罹患率は上昇傾向にある（Katanoda and Qiu 2007）。診断・治療に関しては、日本（日本乳癌学会 2015）及び欧米のガイドライン（Coates et al. 2015; NCCN 2017）における基本的な診断方法及び標準治療法に差異はない。また、使用可能な薬剤については、最新の NCCN ガイドラインで一次内分泌療法として CDK4/6 阻害剤であるパルボシクリブ及びリボシクリブとレトロゾールの併用が Category 1 として推奨されているものの、それ以外の薬剤の選択肢にもほとんど差異は認められない（第 2.5.1.2.2 項）。予後に関しても、5 年生存率は日本で 93.6%（2006～2008 年診断例、「がんの統計」編集委員会 2016）、米国は 89.7%（2007～2013 年診断例、SEER Stat Fact Sheets）であるこ

とから大きな差異は認められていない。したがって、日本と欧米における医療環境に大きな差異はないと考えられる。

2.5.1.4　乳癌を対象としたアベマシクリブの臨床開発の経緯

CDK は細胞周期の制御に重要な役割を果たす。CDK の発現及び機能の制御に変化が生じた場合、CDK 活性の調節異常によりがん細胞の制御不能な増殖が誘導される。

CDK4 - サイクリン D1 複合体及び CDK6 - サイクリン D3 複合体のキナーゼ活性に対する阻害定数（inhibition constant : Ki）はそれぞれ 0.6 及び 8.2 nM であり、アベマシクリブは CDK4 - サイクリン D1 複合体に約 14 倍高い選択性を示した（Torres-Guzmán et al. 2017）。CDK4/6 は D 型サイクリンと複合体を形成し、Rb をリン酸化して細胞周期を進行させる。アベマシクリブの CDK4/6 選択性の違いは、乳癌に対するアベマシクリブの有効性の発現に関連している可能性がある。すなわち、CDK4 - サイクリン D1 複合体が乳癌の発症と増殖に関わる oncogenic drivers であるのに対し、CDK6 - サイクリン D3 複合体は骨髄での造血幹細胞の成熟に特に関連しており、造血幹細胞の静止期からの移行を促進すると考えられている。（Malumbres and Barbacid 2001; Asghar et al. 2015）。

In vivo では、乳癌異種移植モデルにおいて、アベマシクリブを臨床的曝露量に近いと考えられる濃度で連日投与した結果、腫瘍の縮小が認められた。また、アベマシクリブを内分泌療法（フルベストラント又はタモキシフェン）と併用投与したとき抗腫瘍効果の増強が認められ、細胞周期停止による細胞老化及びアポトーシス、並びにエネルギー代謝への影響を通じて、アベマシクリブは細胞周期の進行及び生存を阻害した（Torres-Guzmán et al. 2017）。

上述の非臨床データに基づき実施されたアベマシクリブの最初の臨床試験は、2009 年に米国で開始した第 I 相試験 I3Y-MC-JPBA（JPBA 試験）である。

JPBA 試験は、進行がん患者を対象とした用量漸増フェーズ（パート A）及びそれに続く特定癌腫を対象とした拡大フェーズ（パート B～G）で構成した。用量漸増フェーズの結果から、最大耐量（maximum tolerated dose : MTD）は 200 mg 12 時間ごと（Q12H）の投与に決定した。また、拡大フェーズで、150 mg Q12H 又は 200 mg Q12H の 2 用量を検討した結果、安全性及び薬力学などの観点から、200 mg Q12H を以降の臨床試験の推奨用法・用量とした。拡大フェーズのパート D（47 例）では、乳癌患者を対象にアベマシクリブを投与した結果、HR+転移性乳癌患者（36 例）の奏効率は 33.3%であり、HR+転移性乳癌患者に対する有効性が示唆され、安全性プロファイルも許容できるものであった。また、HR+乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントを併用投与した拡大フェーズのパート G（19 例）では、本推奨用法・用量でフルベストラントと併用投与した場合も、アベマシクリブ単剤投与と比較して臨床上問題となる毒性の発現頻度増加や重症度の悪化は認められず、測定可能病変を有する患者（11 例）の奏効率は 45.5%であった。

アベマシクリブの非臨床及び上述の臨床データに基づき、国際共同第 III 相試験である JPBL 試験及び JPBM 試験を計画した。JPBL 試験は、内分泌療法後に増悪した HR+/HER2-の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントを併用投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試

験であった。JPBL 試験開始当初、開始用量として JPBA 試験で決定された MTD である 200 mg Q12H を用いることとしていた。しかし、JPBL 試験より遅れて開始した JPBM 試験開始前の時点で得られていた、I3Y-MC-JPBH 試験（JPBH 試験）（NSAI を含む種々の併用薬存在下でアベマシクリブを経口投与した第 I 相試験）の安全性データに基づき（第 2.7.3.4.1 項）、JPBL 試験開始後に治験依頼者が盲検下安全性評価を実施した結果、投与中断又は減量（主に第 1 サイクルでの下痢によるもの）が多数認められたことを考慮し、忍容性を向上させる目的で治験実施計画書を変更した（第 2.7.3.1.1.2.1 項）。これにより以降新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H に変更し、すでにアベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。なお、プラセボ群の被験者には相当量のプラセボを Q12H で投与することとした。治験実施計画書の変更（b）で有効性を検討するための対象集団を内分泌療法治療歴のある（endocrine therapy pretreated : EP）被験者とした際、EP 患者に焦点をあてて症例数を再設計し、「開始用量 150 mg Q12H の EP 患者」として 450 例を確保するよう組入れ予定症例数を変更した（第 2.7.3.1.1.2.2 項）

JPBM 試験は、全身治療歴のない HR+/HER2-の局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ 150 mg Q12H と NSAI を併用投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。JPBM 試験の用法・用量の検討にあたっては、JPBA 試験の結果に加え、JPBH 試験の安全性データも考慮した（第 2.7.3.4.1 項）。その結果、JPBM 試験の用法・用量は 150 mg Q12H が妥当であると考えられ、この用法・用量で試験を実施した。

国内では、国際共同第 III 相試験への参加に際し、その妥当性を事前に検討した。その結果、乳癌の疫学及び医療環境、並びにフルベストラント及び NSAI 併用投与時のアベマシクリブの薬物動態プロファイルに大きな民族的差異は生じないと考えられたことから、国際共同第 III 相試験への参加について検討することは妥当と判断した。国際共同第 III 相試験へ参加するにあたり、海外 JPBA 試験で決定した推奨用法・用量（200 mg Q12H）までの日本人における忍容性を確認することを主要目的として、進行がん患者を対象とした第 I 相試験である I3Y-JE-JPBC（JPBC 試験）を実施した。JPBC 試験で 200 mg Q12H までの日本人における忍容性が確認されたため（第 2.7.6.7 項参照）、国内からも同様の用法・用量で国際共同第 III 相試験である JPBL 試験及び JPBM 試験に参加した。

2.5.1.5　規制当局からの助言の経緯

日本の進行・再発乳癌（二次内分泌治療との併用）を対象としたアベマシクリブの開発では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ：PMDA）との対面助言を以下の 2 回実施した。

- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）

相談事項は以下のとおりであった。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、[redacted]）

相談事項は以下のとおりであった。、

- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本申請では、国際共同第 III 相試験である JPBL 及び JPBM 試験を、有効性、安全性及び薬物動態を評価するうえで主要な臨床試験と位置づけた。試験デザインの詳細は第 2.5.4.1.1 項及び第 2.5.4.2.1 項に記載した。

本申請の臨床データパッケージに含めた 17 試験（評価資料 6 試験、参考資料 11 試験）を表 2.5.1- 1 に示す。

本申請では、以下の 6 試験を評価資料とした。

- HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブをフルベストラントと併用した国際共同第 III 相臨床試験である JPBL 試験
- HR+/HER2-の局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブを NSAI であるアナストロゾール又はレトロゾールと併用した国際共同第 III 相臨床試験である JPBM 試験［無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現イベント数の約 80%）認められた時点で実施した無増悪生存期間の主要解析時の結果を用いた］
- 用量設定の根拠として用いた第 I 相臨床試験である JPBA 試験（海外）、JPBC 試験（国内）及び JPBH 試験（海外）
- 申請剤形決定の根拠として用いた第 I 相臨床試験である I3Y-MC-JPCC（JPCC 試験）

また、以下の 11 試験を参考資料とした。

- 患者を対象とした海外臨床試験：転移性乳癌患者を対象とした I3Y-MC-JPBN（JPBN 試験）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした I3Y-MC-JPBB（JPBB 試験）、及び固形がん患者を対象とした I3Y-MC-JPBE（JPBE 試験）
- 健康被験者を対象とした臨床薬理試験：I3Y-MC-JPBG（JPBG 試験）、I3Y-MC-JPBS（JPBS 試験）、I3Y-MC-JPBU（JPBU 試験）、I3Y-MC-JPBD（JPBD 試験）、I3Y-MC-JPBV（JPBV 試験）、I3Y-MC-JPBF（JPBF 試験）、I3Y-MC-JPCK（JPCK 試験）及び I3Y-MC-JPCA（JPCA 試験）

本申請に含めた臨床試験は、いずれもヘルシンキ宣言、国際医学団体協議会（Council for International Organizations of Medical Sciences：CIOMS）などの国際生命倫理ガイドラインに基づいて合意された倫理的原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）のガイドライン、並びに各臨床試験の実施国において適用される法律及び規制に従って実施した。

なお、上述の試験以外で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で進行中の乳癌患者を対象とした臨床試験については、表 2.5.1- 2 に記載した。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージに含めた試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
評価	国際共同	I3Y-MC-JPBL（MONARCH 2）	III	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	内分泌療法歴を有するHR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者	アベマシクリブ群[a]：446（うち日本人64） プラセボ群[a]：223（うち日本人31）	アベマシクリブ群： アベマシクリブ 150 mg を Q12H 経口投与 ＋ フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルの 1 及び 15 日目並びに第 2 サイクル以降の 1 日目に筋肉内投与 （1 サイクル 28 日） 又は プラセボ群： プラセボを Q12H 経口投与 ＋ フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルの 1 及び 15 日目並びに第 2 サイクル以降の 1 日目に筋肉内 投与 （1 サイクル 28 日）	主要 PFS 副次 OS、ORR、奏効期間、DCR、臨床ベネフィット率、安全性、薬物動態及び患者報告アウトカム
	国際共同	I3Y-MC-JPBM（MONARCH 3）	III	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	全身治療歴のないHR+/HER2-の局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者	アベマシクリブ群：328（うち日本人38） プラセボ群：165（うち日本人15[b]）	アベマシクリブ群： アベマシクリブ 150 mg を Q12H 経口投与 ＋ アナストロゾール 1 mg 又はレトロゾール 2.5 mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与 （1 サイクル 28 日） 又は プラセボ群： プラセボを Q12H 経口投与 ＋ アナストロゾール 1 mg 又はレトロゾール 2.5 mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与 （1 サイクル 28 日）	主要 PFS 副次 OS、ORR、奏効期間、DCR、臨床ベネフィット率、安全性、薬物動態及び患者報告アウトカム

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
評価	海外	I3Y-MC-JPBA	I	多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増（パートAのみ）	パートA： 進行又は転移性がん患者 パートB： 進行又は転移性NSCLC患者 パートC： 増悪又は再発GBM患者 パートD： 進行又は転移性乳癌患者 パートE： 進行又は転移性黒色腫患者 パートF： 進行又は転移性CRC患者 パートG： 進行又は転移性HR+乳癌患者（フルベストラント併用）	225 （内訳） パートA：33 パートB：68 パートC：17 パートD：47 パートE：26 パートF：15 パートG：19	パートA： 1日1回投与： アベマシクリブ50～225 mgをQ24H経口投与 1日2回投与： アベマシクリブ75～275 mgをQ12H経口投与 パートB～G： アベマシクリブを2サイクル以上、MTD（200 mg Q12H）を超えない投与量で経口投与 フルベストラント（パートG）： フルベストラント500 mgを第1サイクルの1、15及び29日目並びに第2サイクル以降の28日目に筋肉内投与 （第1サイクルのみ1サイクル29日、以降は1サイクル28日）	主要 安全性及び忍容性 副次 薬物動態及び抗腫瘍効果（最良総合効果、全奏効期間、CR期間、SD期間、PFS、ORR及びDCR）
	国内	I3Y-JE-JPBC	I	非無作為化、単群、非盲検、用量漸増	日本人進行又は転移性がん患者	12	アベマシクリブ100、150又は200 mg Q12H経口投与 （1サイクル28日） （サイクル1：-3日目、1～28日目、サイクル2以降：1～28日目）	主要 MTDの同定、安全性及び忍容性 副次 薬物動態及び抗腫瘍効果（ORR、PFS、奏効期間、最大腫瘍縮小割合）

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
評価	海外	I3Y-MC-JPBH	Ib	多施設共同、非無作為化、非盲検	パートA～E及びG： HR+/HER2-転移性乳癌患者 パートF： HER2+転移性乳癌患者	67 （内訳） パートA：20 パートB：16 パートC：16 パートD：15 （本申請に使用した報告書ではパートAからパートDの結果を提示）	アベマシクリブ200 mg（パートA、B、C及びD）、150及び200 mg（パートE及びF）、又は150 mg（パートG）をQ12H経口投与 ＋ レトロゾール1日1回2.5 mg経口投与（パートA）、アナストロゾール1日1回1 mg経口投与（パートB）、タモキシフェン1日1回20 mg経口投与（パートC）、エキセメスタン1日1回25 mg経口投与（パートD）、エキセメスタン1日1回25 mg経口投与+エベロリムス1日1回5 mg経口投与（パートE）、トラスツズマブ6～8 mg/kg静脈内投与（21日サイクルの1日目、パートF）、又はフルベストラント500 mg筋肉内投与（第1サイクルの1日目及び15日目、第2サイクル以降の1日目）及びLY3023414 [redacted] を [redacted] 経口投与（パートG） （パートF以外：1サイクル28日、パートF：1サイクル21日）	主要 安全性及び忍容性 副次 併用投与時の薬物動態、抗腫瘍効果（腫瘍径、PFS）及び患者報告アウトカム
	海外	I3Y-MC-JPCC	I	多施設共同、無作為化、非盲検、3パート、2期又は3期クロスオーバー	健康被験者	127 （内訳） パートA：14 パートB：89 パートC：24	予備試験（パートA）及び生物学的同等性の評価（パートB）： アベマシクリブ150 mg（3×50 mgカプセル、1×150 mg錠、3×50 mg錠）を単回経口投与 高脂肪・高カロリー食の影響の評価（パートC）： 空腹時又は摂食後にアベマシクリブ150 mg（1×150 mg錠）を単回経口投与	主要 150 mg錠×1錠と50 mgカプセル×3カプセルとの生物学的同等性、及び50 mg錠と50 mgカプセルとの生物学的同等性 アベマシクリブの薬物動態に対する高脂肪・高カロリー食の影響 副次 安全性及び忍容性
参考	海外	I3Y-MC-JPBN (MONARCH 1)	II	多施設共同、単群、非盲検	内分泌療法歴及び2レジメン以上の化学療法歴を有するHR+/HER2-の局所進行、切除不能又は転移性乳癌患者	132	アベマシクリブ200 mg Q12H経口投与（1サイクル28日）	主要 ORR 副次 OS、奏効期間、PFS、DCR、臨床ベネフィット率、安全性及び忍容性、薬物動態並びに患者報告アウトカム

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
参考	海外	I3Y-MC-JPBB	II	多施設共同、非無作為化、非盲検	再発又は難治性 MCL 患者	28	アベマシクリブ 200 mg Q12H 経口投与（1 サイクル 28 日）	主要 DCR 副次 安全性及び忍容性、薬物動態、薬力学的バイオマーカー及び予測因子（細胞周期バイオマーカー）、ORR、奏効期間、event-free survival、無増悪期間、disease-free survival、PFS 及び OS
	海外	I3Y-MC-JPBE	I	非盲検、2 期、投与順固定（安全性継続投与期間に移行）	進行又は転移性がん患者	26	第 1 期： アベマシクリブ 50 mg を単回経口投与 第 2 期： アベマシクリブ 50 mg を単回経口投与（5 日目のみ） ＋ クラリスロマイシン 500 mg を Q12H 12 日間（第 2 期の 1～12 日目）経口投与 安全性継続投与期間： アベマシクリブ 200 mg を Q12H 経口投与（1 サイクル 28 日）	主要 アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に対するクラリスロマイシンの影響 副次 安全性及び忍容性
	海外	I3Y-MC-JPBS	I	単施設、非盲検、単一時期	健康被験者	11	アベマシクリブ 200 mg 単回経口投与約 6 時間後に[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ約 0.4 mg を 15 分かけて静脈内投与	主要 絶対的バイオアベイラビリティ 副次 安全性及び忍容性
	海外	I3Y-MC-JPBG	I	無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー	健康被験者	24	空腹時、標準食摂取後及び高脂肪・高カロリー食摂取後の各 1 回、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与（投与間隔はそれぞれ 14 日間以上）	主要 アベマシクリブの薬物動態に対する高脂肪・高カロリー食の影響 副次 薬物動態に及ぼす標準食の影響、活性代謝物の薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食及び標準食の影響並びに安全性及び忍容性

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
参考	海外	I3Y-MC-JPBU	I	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	健康被験者	30	空腹時、高脂肪・高カロリー食摂取後の2回、アベマシクリブ200 mgを単回経口投与（投与間隔は16日間以上）	主要 アベマシクリブの薬物動態に対する高脂肪・高カロリー食の影響 副次 主要代謝物の薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響並びに安全性及び忍容性
	海外	I3Y-MC-JPBV	I	多施設共同、非盲検、単回投与	健康被験者、肝機能障害を有する被験者（軽度、中等度、重度）	35	アベマシクリブ200 mgを単回経口投与	主要 肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブ及びその活性代謝物の薬物動態 副次 安全性及び忍容性
	海外	I3Y-MC-JPBF	I	非盲検、2期、投与順固定	健康被験者	24	第1期： アベマシクリブ200 mgを単回経口投与 第2期： アベマシクリブ200 mgを単回経口投与（7日目のみ） ＋ リファンピシン600 mgを1日1回14日間（第2期の1～14日目）経口投与	主要 アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に対するリファンピシンの影響 副次 安全性及び忍容性
	海外	I3Y-MC-JPCK	I	単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、4期クロスオーバー	健康被験者	40	アベマシクリブ400 mg又はプラセボを単回経口投与 ＋ メトホルミン1錠（1000 mg）：メトホルミン各投与日にアベマシクリブ又はプラセボ投与5時間後に経口投与 又は イオヘキソール注射液（5 mL、イオヘキソール647 mg/mL含有）：イオヘキソール各投与日にアベマシクリブ又はプラセボ投与8時間後に15分かけて静脈内投与	主要 メトホルミンの薬物動態に対するアベマシクリブの影響 副次 イオヘキソールの静脈内投与クリアランスに対するアベマシクリブ400 mgの影響、忍容性

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
参考	海外	I3Y-MC-JPBD	I	非盲検、単回投与	健康被験者	6	[^{14}C]-アベマシクリブを含有するアベマシクリブ 150 mg（約 5 μCi）を経口液剤として単回投与	主要 放射能及びアベマシクリブの体内動態 副次 放射能、アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中動態、放射能の尿及び糞便中排泄、血漿、尿及び糞便中の主要代謝物の同定並びに安全性及び忍容性
	海外	I3Y-MC-JPCA	I	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増によるクロスオーバー	健康被験者	35 （内訳） コホート 1：20 コホート 2：15	コホート 1： アベマシクリブ 200、300 もしくは 400 mg を単回経口投与 又は プラセボを単回経口投与 コホート 2： アベマシクリブ 400、600 もしくは 900 mg を単回経口投与 又は プラセボを単回経口投与 ロペラミド： コホート 2 第 4 期のみロペラミド 8 mg を単回経口投与（-3 日目は単独投与、1 日目はアベマシクリブ又はプラセボと併用投与）	主要 アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と QT 間隔との関連性 副次 安全性及び忍容性、薬物動態及びロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブ併用の影響

CR = 完全奏効（complete response）、CRC = 結腸・直腸癌（colorectal cancer）、DCR = 病勢コントロール率（disease control rate）、GBM = 多形性膠芽腫（glioblastoma multiforme）、HER2- = ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor recep or 2 n gative）、HER2+ = ヒト上皮成長因子受容体 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive）、HR+ = ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive）、LY3023414 = [redacted]、MCL = マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma）、MTD = 最大耐量（maximum tolerated dose）、NSCLC = 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、ORR = 奏効率（objective response rate）、OS = 全生存期間（overall survival）、PFS = 無増悪生存期間（progression-free survival）、Q12H = 12 時間ごと、Q24H = 24 時間ごと、SD = 安定（stable disease）

a 内分泌療法治療歴のある被験者数。JPBL 試験では、医学的見地及び医学的ニーズから、内分泌療法治療歴のない患者の組入れを可とし、内分泌療法治療歴のない被験者及び内分泌療法治療歴のある被験者の両者からなる集団を主要解析対象集団としていたが、治験実施計画書を変更し、内分泌療法治療歴のある被験者のみを組み入れ、主要解析に含めることとした。

b Ethnicity が Hispanic or Latino に分類される被験者が 1 例含まれた。

表 2.5.1-2 乳癌患者を対象とした進行中の臨床試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

試験番号	試験の標題	実施地域
I3Y-CR-JPBQ	HR+/HER2-の閉経後局所再発又は転移性乳癌患者を対象とした NSAI（アナストロゾール又はレトロゾール）と CDK4/6 阻害剤であるアベマシクリブ又はプラセボとの併用を比較する、並びにフルベストラントとアベマシクリブ又はプラセボとの併用を比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験	海外
I3Y-MC-JPBO	HR+乳癌、NSCLC、又は黒色腫の脳転移を有する患者を対象としたアベマシクリブの第 II 相試験	海外
I3Y-MC-JPBY	neoMONARCH：HR+/HER2-乳癌を有する閉経後女性を対象とした、2 週間のアベマシクリブとアナストロゾールの併用を 2 週間のアベマシクリブ単剤投与及び 2 週間のアナストロゾール単剤投与と比較し、続く 14 週間のアベマシクリブとアナストロゾールの併用の臨床活性及び安全性を評価する第 II 相ネオアジュバント試験	海外
I3Y-MC-JPBZ	monarcHER：HR+/HER2+局所進行又は転移性乳癌患者を対象として、フルベストラント併用又は非併用下でのアベマシクリブとトラスツズマブとの併用の有効性を、医師が選択した標準化学療法とトラスツズマブとの併用と比較する無作為化多施設共同 3 群非盲検第 II 相試験	海外
I3Y-MC-JPCD	過去の治療中に疾患進行が認められた HR+/HER2-進行又は転移性乳癌患者の治療を目的としたアベマシクリブの非盲検多施設共同拡大アクセスプログラム	海外
I3Y-MC-JPCE	第 IV 期の NSCLC 又は HR+/HER2-乳癌患者を対象とするアベマシクリブとペムブロリズマブ併用投与の第 II 相試験	海外
I3Y-MC-JPCG	治療歴のある HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象としたアベマシクリブとタモキシフェンの併用投与又はアベマシクリブ単剤投与の無作為化非盲検第 II 相試験	海外

CDK4/6 = サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinases：CDK）4 及び 6、HER2- = ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）、HER2+ = ヒト上皮成長因子受容体 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive）、HR+ = ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive）、NSAI = 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（non-steroidal aromatase inhibitor）、NSCLC = 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発過程

アベマシクリブの臨床開発では数種類の製剤を使用した（表 2.7.1.1-1）。

開発初期の第 I 相試験 3 試験（JPBA 試験、JPBC 試験及び JPBE 試験）並びに第 II 相試験 1 試験（JPBB 試験）では、[redacted]濃度でアベマシクリブを 25 又は 150 mg 含有する[redacted]カプセル（以下、C1 カプセル剤）を使用した。

その後、第 I 相試験 3 試験（JPBE 試験、JPBG 試験及び JPBH 試験）では、[redacted]濃度でアベマシクリブを 50 mg 含有する[redacted]カプセル（以下、C2 カプセル剤）を使用した。

その後に行われた第 I 相試験 7 試験（JPBF 試験、JPBS 試験、JPBV 試験、JPBU 試験、JPCA 試験、JPCC 試験及び JPCK 試験）、第 II 相試験 1 試験（JPBN 試験）並びに第 III 相試験 2 試験（JPBL 試験及び JPBM 試験）では、[redacted]濃度でアベマシクリブを 50 又は 100 mg 含有する[redacted]カプセル（以下、C3 カプセル剤）を使用した。なお、C3 カプセル剤（含量 50 及び 100 mg）は[redacted]同一であり、[redacted] 2 含量のカプセル剤であった。第 III 相試験（JPBL 試験及び JPBM 試験）では C3 カプセル剤（50 mg）を使用した。

マスバランス試験（JPBD 試験）では経口液剤を、絶対的バイオアベイラビリティ試験（JPBS 試験）では注射剤を使用した。

市販予定製剤として、患者の飲みやすさのためにサイズを最小限に、また投与錠数も最小限にすることを目的に、3 含量（50、100 及び 150 mg）の錠剤（以下、市販予定 T1 錠）を開発した。3 含量の市販予定 T1 錠は、[redacted]を除き、[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]同一で、同じ製造方法が用いられている。市販予定 T1 錠はいずれもアベマシクリブを[redacted]濃度で含有し、3 含量の市販予定 T1 錠では[redacted]と[redacted]が異なるのみである。JPCC 試験において、市販予定 T1 錠（50 mg）3 錠と C3 カプセル剤（50 mg）3 カプセル、市販予定 T1 錠（150 mg）1 錠と C3 カプセル剤（50 mg）3 カプセルとの生物学的同等性（bioequivalence：BE）を評価した（第 2.5.2.5 項）。また、市販予定 T1 錠（[redacted] mg）及び市販予定 T1 錠（[redacted] mg）の含量間の BE を、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日、別紙 2）」（以下「含量違いガイドライン」）に従った溶出試験によって評価した（第 3.2.P.2.3 項）。これらの市販予定 T1 錠（50、100 及び 150 mg）は、いずれも申請用安定性試験において良好な結果を示した（第 3.2.P.8 項）。C1 カプセル剤、C2 カプセル剤、C3 カプセル剤及び経口液剤でのアベマシクリブの薬物動態を、JPBL 試験を含む 12 試験のデータを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetic：PopPK）解析（JPBL-PopPK 解析）により評価した。その結果、製剤間の曝露量に明らかな違いは見られなかった（第 2.5.2.5 項）。JPBL-PopPK 解析により得られた結果は、アベマシクリブの吸収が溶解度又は溶出速度律速ではなく、また、[redacted]に依存しないという in silico モデルで得られた結果と一致していた（第 2.7.1.1.2 項）。

2.5.2.2　原薬の物理化学的特性及び金属結合性

アベマシクリブは弱塩基性薬物で、[redacted]に依存して溶解し、溶解度は[redacted] mg/mL 以上である（pH 6.8 での溶解度は[redacted] mg/mL）。アベマシクリブの推奨用量（150 mg）は、pH[redacted]において 250 mL 未満の水に溶解可能であることから、アベマシクリブの溶解度は高く、胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬、制酸薬など）との併用によるアベ

マシクリブの経口投与での吸収への影響はほとんどないと考えられた（Zhang et al. 2014；FDA 2015）。また、制酸薬で一般的に含まれる金属イオンとの結合性を評価した試験において、pH [redacted] の条件下ではアベマシクリブと金属イオンとの結合は見られなかった。したがって、アベマシクリブと制酸薬を併用しても、金属イオンとのキレート化によるアベマシクリブの経口投与での吸収への影響はないと考えられた。

2.5.2.3　バイオアベイラビリティ

アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 45%［90%信頼区間（confidence interval：CI）：40%～51%］であった（第 2.7.1.2.1 項、JPBS 試験）。

2.5.2.4　食事の影響

JPCC 試験において、市販予定 T1 錠（150 mg）を用いて食事の影響を評価した。高脂肪・高カロリー食摂取により、アベマシクリブ 150 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときのアベマシクリブ並びにその活性代謝物（M2 及び M20）の合算値（総活性物質）の 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity ：$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration：C_{max}）はそれぞれ約 9%及び 26%増加した（第 2.7.1.2.4 項）。食事を摂取しても、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の個体間変動は減少しなかった。認められた $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の増加の程度は、アベマシクリブの第 III 相試験で認められた濃度の結果を踏まえると、臨床的に重要ではないと考えられた（第 2.7.1.3.4 項）。したがって、アベマシクリブは食事の有無にかかわらず、投与可能であることが示唆された。

なお、JPBL 試験では試験開始時に食事の影響を評価した試験の結果が得られていなかったため、アベマシクリブ投与前後 1 時間の食事は避けることとした。その後に実施した JPBM 試験では、アベマシクリブ投与について食事のタイミングを規定しなかった。

2.5.2.5　生物学的同等性

第 III 相試験（JPBL 試験及び JPBM 試験）並びに絶対的バイオアベイラビリティ試験（JPBS 試験）を含む主な臨床試験では、C3 カプセル剤（50 mg）を使用した。食事の影響を評価した JPCC 試験では 市販予定 T1 錠（150 mg）を使用した。これら両製剤の BE を評価するため、臨床試験を実施した。

JPCC 試験において BE を評価した結果、C3 カプセル剤（50 mg）3 カプセルと市販予定 T1 錠（50 mg）3 錠とは生物学的に同等であり、C3 カプセル剤（50 mg）3 カプセルと市販予定 T1 錠（150 mg）1 錠とも生物学的に同等であることが示された（第 2.7.1.2.4 項）。

市販予定 T1 錠のもう一つの含量である 100 mg 錠は、「含量違いガイドライン」に従い、市販予定 T1 錠（[redacted] mg）との溶出挙動を比較した。その結果、両製剤の溶出挙動の同等性が確認されたことから、両製剤は生物学的に同等であると考えられた（第 3.2.P.2.3 項）。BE 試験（JPCC 試験）の結果と合わせ、市販予定 T1 錠の 3 つの含量（50、100 及び 150 mg）の錠剤は生物学的に同等であると考えられた。さらに、複数の臨床試験の結果を用いて、アベマシクリブ 200 mg を C1 カプセル剤、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤として単回経口投与したときのアベマシク

リブの薬物動態に対する製剤の影響を検討した。その結果、使用した製剤とは関係なく、アベマシクリブの血漿中濃度推移は同様であった（図 2.7.1.3-1）。また、JPBL-PopPK 解析において、アベマシクリブの薬物動態への製剤（C1 カプセル剤、C2 カプセル剤、C3 カプセル剤及び経口液剤）の影響を検討した。その結果、製剤は吸収過程に対する統計学的に有意な共変量であり、0 次吸収での吸収ラグタイムは、C1 カプセル剤及び経口液剤（幾何平均時間：1.74 時間）と比較し、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤（幾何平均時間：それぞれ 3.2 時間及び 3.4 時間）で長かった。さらに、JPBL-PopPK 解析に基づく post-hoc 推定値及びシミュレーションにより、製剤間でのアベマシクリブの曝露量を比較した。その結果、製剤間での血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve：AUC）、C_{max} 及び最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration：t_{max}）に大きな重なりが見られた。以上より、検討した製剤間で、アベマシクリブの薬物動態は大きく異ならないと考えられた（第 2.7.1.3.3 項）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

アベマシクリブの臨床薬理は、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（表 2.7.2.1-1）、国内外で実施した臨床試験 17 試験、及び臨床試験で得られたデータを統合した母集団解析を用いて評価した。臨床試験 17 試験には、健康被験者を対象にした臨床薬理及び生物薬剤学試験 8 試験（JPBD 試験、JPBF 試験、JPBG 試験、JPBS 試験、JPBU 試験、JPCA 試験、JPCC 試験及び JPCK 試験）、進行癌患者又は肝機能障害患者を対象にした臨床薬理試験 2 試験（JPBE 試験及び JPBV 試験）、進行癌患者を対象にした臨床試験 7 試験（JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験、JPBH 試験、JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験）が含まれる（表 2.7.2.1-2）。日本人の薬物動態データは、そのうち 3 試験（国内第 I 相試験の JPBC 試験、並びに国際共同第 III 相試験の JPBL 試験及び JPBM 試験）から得られた。

臨床試験において、アベマシクリブを 50～600 mg の用量範囲で単回経口投与、50～225 mg の用量範囲で 24 時間ごと（Q24H）反復経口投与、又は 75～275 mg の用量範囲で Q12H 反復経口投与した。また、軽度、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類）患者でのアベマシクリブの薬物動態も評価した。

臨床開発の過程において、アベマシクリブの代謝プロファイルを明らかにし、3 つの活性代謝物（M2、M18 及び M20）を同定した（第 2.6.2.2.1.10 項）。開発初期の臨床試験では、アベマシクリブ及び 3 つの活性代謝物の薬物動態を評価し、アベマシクリブ＋M2＋M18＋M20 を「総測定対象物」として報告した。しかし、M18 は総曝露量の約 5%であり、その寄与は小さいと考えられたため、JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験を含む開発後期の臨床試験では、アベマシクリブ及び 2 つの活性代謝物（M2 及び M20）を「総活性物質」（アベマシクリブ＋M2＋M20）として評価した。In vitro 試験では、アベマシクリブ並びに 2 つの活性代謝物（M2 及び M20）を用いて薬物相互作用の可能性を検討した。

母集団解析では、PopPK 解析及び曝露量－反応解析を実施した。それぞれ 3 種類の解析（JPBN-PopPK 解析、JPBL-PopPK 解析及び JPBM-PopPK 解析並びに JPBN 曝露量－反応解析、JPBL 曝露量－反応解析及び JPBM 曝露量－反応解析）を行った（第 2.7.2.3 項）。

PopPK 解析は、癌患者及び健康被験者におけるアベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態の特性を明らかにすることを目的とした。PopPK 解析では、（1）癌患者及び健康被験者でのアベマシクリブの薬物動態の評価（JPBN-PopPK 解析）、（2）薬物動態の被験者間変動の評価（JPBN-PopPK 解析、JPBL-PopPK 解析）、（3）アベマシクリブの薬物動態に重要な影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の評価（JPBN-PopPK 解析、JPBL-PopPK 解析）、（4）曝露量－反応解析に用いる被験者ごとの曝露量の推定（JPBN-PopPK 解析、JPBL-PopPK 解析、JPBM-PopPK 解析）、（5）日本人及び外国人癌患者におけるアベマシクリブの曝露量の比較（JPBL-PopPK 解析、JPBM-PopPK 解析）、を実施した。曝露量－反応解析では、JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験の有効性及び安全性の結果を用いて、主要な評価指標での曝露量－反応関係をそれぞれ評価した（第 2.5.3.5 項）。

2.5.3.1　薬物動態

経口投与後のアベマシクリブの吸収は緩徐であり、t_{max} の中央値は約 8 時間（JPCC 試験）であった。絶対的バイオアベイラビリティは 45%［90%信頼区間（confidence interval：CI）：40%

～51%］であった（JPBS 試験）。癌患者における消失半減期（half-life：$t_{1/2}$）の推定値の幾何平均値は約 25 時間で（JPBN-PopPK 解析）、アベマシクリブは、Q12H 反復投与において投与 5 日間後に定常状態に到達した。アベマシクリブ単回投与後の曝露量は、癌患者では 50～275 mg の用量範囲（JPBA 試験）で、健康被験者では 200～600 mg の用量範囲（JPCA 試験）でほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

日本人癌患者を対象とした第 I 相試験（JPBC 試験）において、アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したとき、吸収は緩徐であり、t_{max} の中央値は約 6 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 22 時間であった。JPBC 試験で得られた日本人癌患者の結果は、外国人癌患者を対象とした第 I 相試験（JPBA 試験）の結果と大きく異ならなかった（第 2.7.2.3.3.5.1 項）。

JPBL 試験において、開始用量 150 mg Q12H 投与でのアベマシクリブの曝露量は、実施された用量減量を考慮し、試験期間を通した平均用量（145 mg）に基づいて算出した。JPBL-PopPK 解析結果に基づく、癌患者でのフルベストラントと併用して開始用量 150 mg Q12H で反復投与したときのアベマシクリブの maximum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state（$C_{max,ss}$）、minimum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state（$C_{min,ss}$）及び定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval at steady state：$AUC_{\tau,ss}$）の推定値の幾何平均値は、それぞれ 249 ng/mL［変動係数（coefficient of variation：CV）%：35%］、177 ng/mL（CV%：39%）及び 2520 ng·hr/mL（CV%：35%）であった。JPBL-PopPK 解析結果に基づき推定した曝露量に日本人患者と外国人患者で大きな違いはなかった。

JPBM 試験での開始用量 150 mg Q12H 投与でのアベマシクリブの曝露量は、実施された用量減量を考慮し、試験期間を通した平均用量（132 mg）に基づいて算出した。JPBM-PopPK 解析結果に基づく、癌患者での内分泌療法剤と併用して開始用量 150 mg Q12H で反復投与したときのアベマシクリブの $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値の幾何平均値は、それぞれ 249 ng/mL（CV%：42%）、181 ng/mL（CV%：47%）及び 2540 ng·hr/mL（CV%：42%）であった。JPBM-PopPK 解析により推定した曝露量に日本人患者と外国人患者で大きな違いはなかった。

アベマシクリブは、主にチトクローム P450（cytochrome P450：CYP）3A4 により代謝される。[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与後、投与量の約 81%（アベマシクリブ未変化体は 10%未満）が糞便中に、約 3.4%が尿中に排泄された（JPBD 試験）。血漿中で 3 つの活性代謝物（M2、M18 及び M20）が定量可能であり、アベマシクリブ、M2 及び M20 は血漿中総放射能の曝露量の 73%を占めたが、M18 はわずか 5%であったことから、開発後期の臨床試験において M18 は評価しなかった。JPBN-PopPK 解析結果に基づく、M2 及び M20 の $t_{1/2}$ の推定値の幾何平均値は、癌患者でそれぞれ 19.3 時間及び 17.5 時間、健康被験者でそれぞれ 21.2 時間及び 20.3 時間であり、アベマシクリブの $t_{1/2}$（癌患者：24.8 時間、健康被験者：25.5 時間）と同程度であった。総活性物質は、アベマシクリブ投与開始後約 5 日以内に定常状態に到達すると考えられた。

癌患者 890 例及び健康被験者 104 例（男性 135 例、女性 859 例、日本人 65 例を含む）を対象とした。JPBL-PopPK 解析において、被験者対象（癌患者、健康被験者）及び性別は、アベマシクリブの薬物動態に対する統計学的に有意な共変量として特定されなかった。また、日本人も共変量として特定されなかった。癌患者及び健康被験者の $t_{1/2}$ が同程度であり、両者のアベマシク

リブの曝露量に大きな違いが見られなかったことを考慮すると、健康被験者を対象とした薬物動態試験の結果は、癌患者にも当てはめることが可能と考えられる。

JPBL-PopPK 解析の結果、癌患者において、年齢、人種、性別、体重及び腎機能障害は、アベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

主要代謝物 M2 及び M20 はいずれも CDK4/6 に対して、アベマシクリブと同程度の阻害活性を示した（第 2.6.2.2.1.10 項）。アベマシクリブ、代謝物及び総活性物質での曝露量－反応関係は類似していたことから、薬物相互作用及び特殊患者集団への推奨用法・用量の検討は総活性物質又は総測定対象物の曝露量に基づいて行った。

2.5.3.2　薬物相互作用

2.5.3.2.1　アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に対する他剤の影響

- CYP

アベマシクリブ並びにその代謝物である M2、M18 及び M20 は主に CYP3A により代謝される。また、曝露量－反応関係の解析から、アベマシクリブ及び活性代謝物は安全性及び有効性に同程度に寄与することが示唆された（第 2.7.2.3.4.1.1 項）。したがって、CYP3A 阻害剤併用時の推奨用量は、総測定対象物［活性代謝物（M2、M18 及び M20）では相対的阻害活性に基づき補正］の予測される非結合型曝露量の変化に基づいて検討した。強い CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシンとの併用投与による臨床薬物相互作用試験（JPBE 試験、表 2.7.2.2-10）及び CYP3A 阻害剤との併用での生理学的薬物動態（physiologically-based pharmacokinetic：PBPK）シミュレーション（表 2.7.2.2-14）の結果から、アベマシクリブを CYP3A 阻害剤と併用するとアベマシクリブの曝露量が高くなる可能性があるため、CYP3A 阻害剤と併用する際には注意が必要と考えられる。

CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合は、個々の CYP3A 阻害剤を併用した本剤の臨床試験の結果及び PBPK シミュレーションの結果（表 2.5.3-1）に基づき、内分泌療法剤と併用下でのアベマシクリブの用量を調節することが推奨される。この用量調節は、主要な活性代謝物である M2 及び M20 の生成及び消失はともに CYP3A 阻害剤の影響を受けることを考慮している。結果として、総測定対象物（アベマシクリブ＋M2＋M18＋M20）の曝露量に対するクラリスロマイシンの影響はアベマシクリブよりも低いことが JPBE 試験の結果から予測され（表 2.7.2.2-12）、他の CYP3A 阻害剤でも同様であると推測される（表 2.7.2.2-13）。例えば、アベマシクリブの曝露量の増加（AUC 比は 3.4）のみを考慮した場合、クラリスロマイシンと併用する際のアベマシクリブの推奨用法・用量は、アベマシクリブ 50 mg Q12H 投与になる。一方で、総測定対象物の曝露量に基づいた場合は［AUC 比（実測値）は 2.2、活性代謝物の相対的阻害活性に基づき補正した非結合型 AUC 比（計算値）は 2.5］（表 2.7.2.2-12 及び表 2.5.3-1）、クラリスロマイシン併用時の推奨用法・用量はアベマシクリブ 100 mg Q12H 投与になる。中等度の CYP3A 阻害剤ベラパミルの存在下での活性代謝物の阻害活性に基づく補正を行った総測定対象物の非結合型 AUC 比は 1.6 と予測される（表 2.5.3-1）。

表 2.5.3-1 CYP3A 阻害剤併用時のアベマシクリブの推奨用量・用法
（CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合）

CYP3A4 Inhibitor	Expected Increase in Exposure of Total Analytes[a]	Abemaciclib Dose Recommendation[b]
Specific Inhibitors:		
Ketoconazole	7.15	50 mg QD
Itraconazole	3.78	50 mg BID
Clarithromycin	2.45[c]	100 mg BID
Diltiazem	2.37	100 mg BID
Verapamil	1.62	100 mg BID
For other inhibitors, if Classification is:		
Strong Inhibitor		50 mg BID
Moderate Inhibitor		50 mg BID
Weak Inhibitor		100 mg BID

Abbreviations: BID = twice daily; CYP = cytochrome P450; QD = once daily.
a Exposure of total analytes is adjusted for protein binding and potency, which is virtually identical to unadjusted total analytes (abemaciclib, M2, M18, and M20).
b These dose adjustment recommendations apply to both 200-mg and 150-mg BID starting doses.
c Observed exposure of total analytes adjusted by protein binding and potency in clinical study.

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与による臨床薬物相互作用試験（JPBF 試験）において、アベマシクリブ及び総測定対象物（アベマシクリブ＋M2＋M18＋M20）の AUC はそれぞれ 95%及び 77%減少した。CYP3A 阻害剤の併用時と同様、強い又は中等度の CYP3A 誘導剤による影響は、総測定対象物の曝露量の方がアベマシクリブよりも小さかった。PBPK シミュレーションにより、カルバマゼピンなどの中等度の CYP3A 誘導剤と併用すると、アベマシクリブ及び総測定対象物の AUC はそれぞれ 80%及び 52%低下することが予測された。現時点では、強い又は中等度の CYP3A 誘導剤存在下で有効性を示す曝露量が得られるのに必要なアベマシクリブの推奨用量を裏付けるデータは十分ではないため、アベマシクリブと CYP3A 誘導剤との併用する際には注意が必要と考えられた。なお、弱い CYP3A 誘導剤であるデキサメタゾンとの併用はアベマシクリブの臨床試験では許容しており、アベマシクリブの用量調節は特に行わなかった。

● トランスポーター

In vitro において、アベマシクリブ及び主な代謝物である M2 は、P-糖タンパク質（P-glycoprotein：P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein：BCRP）の基質であることが示された（13ELIP4R3 試験、14ELIP3 試験、13ELIP5R1 試験及び 15ELIP1 試験）。しかし、臨床下では、アベマシクリブとこれらトランスポーターの阻害剤又は誘導剤を併用したときに薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（第 2.7.2.2.1.4 項）。また、アベマシクリブ並びに主要な活性代謝物である M2 及び M20 は、肝取込みトランスポーターである有機カチオントランスポーター（organic cation transporter：OCT）1、有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporter polypeptide：OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された

（LY2835219-2016TP-SLC-Sub 試験）。したがって、アベマシクリブとこれらトランスポーターの阻害剤又は誘導剤を併用したときに薬物相互作用が生じる可能性は低い（第 2.7.2.2.1.4 項）。

- 併用薬

臨床薬物相互作用試験（JPCA 試験）において、P-gp の基質であるロペラミドはアベマシクリブ及び主要な活性代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかった。癌患者を対象とした臨床試験で、アベマシクリブの薬物動態に対してフルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンは臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.5.3.2.2　他剤／内因性基質の薬物動態に対するアベマシクリブ及びその代謝物の影響

- CYP

アベマシクリブ並びに主要な活性代謝物である M2 及び M20 は、ヒト肝ミクロソームを用いた試験（[redacted]-1106 試験、[redacted]125052 試験及び 130257/130258 試験）で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の活性を阻害しなかった。培養ヒト肝細胞を用いた試験（[redacted]-1158 試験、[redacted]133052 試験、[redacted]133051 試験及び [redacted]133108 試験）では、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の誘導（mRNA 発現量の増加）は見られなかったが、これらの CYP の mRNA 発現量が減少した。mRNA 発現量の減少のメカニズムは現時点で不明であり、その臨床的意義も不明である。アベマシクリブは CYP3A の基質であるが、代謝の自己阻害に起因するアベマシクリブの時間依存的な薬物動態の変動は認められず、アベマシクリブ及びその代謝物は CYP3A 活性に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。したがって、in vitro 試験で認められた mRNA 発現量の減少が臨床で起こる可能性は低く、アベマシクリブと CYP 基質との併用投与による薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。アベマシクリブを CYP 基質のカクテル（ミダゾラム、ワーファリン、デキストロメトルファン及びカフェイン）と併用したときの CYP 基質の薬物動態に対する影響を評価する薬物相互作用試験は進行中である［I3Y-MC-JPCB（JPCB 試験）］。

- トランスポーター

In vitro において、アベマシクリブは排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP を阻害し、アベマシクリブ、M2 及び M20 は腎トランスポーターである OCT2、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び multidrug and toxin extrusion protein 2-K（MATE2-K）を阻害することが示された（第 2.7.2.2.1.4.1 項）。これらの in vitro データに基づくと、トランスポーターの基質とアベマシクリブは臨床で薬物相互作用が生じる可能性が考えられたため、P-gp の阻害について JPCA 試験で、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害について JPCK 試験で更に評価を行った。内因性のクレアチニンも上述の腎トランスポーターの基質であり、アベマシクリブの臨床試験では血清中クレアチニンのベースラインからの 15%～40%の上昇が認められている（第 2.7.2.3.4.2.4 項）。

臨床薬物相互作用試験（JPCA 試験）では、アベマシクリブとよく用いられる併用薬でかつ P-gp 基質であるロペラミドを用いて検討したところ、アベマシクリブはヒトにおいて P-gp を阻害することが示唆された。ロペラミドの曝露量は、わずかであるものの統計学的に有意に増加し、

0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration ：$AUC_{0\text{-}tlast}$）は 13%、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 9%増加し、C_{max} は 35%上昇した。ロペラミドの曝露量の変化はロペラミドの広い治療濃度域（Vandenbossche et al. 2010）の範囲内であることから、ロペラミドの曝露量がわずかに増加したものの、ロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響に臨床的な意味はないと考えられた。また、ロペラミドはアベマシクリブ及びその活性代謝物の薬物動態を変化させなかったことを考え合わせると、アベマシクリブとロペラミドを併用投与しても臨床的に明らかな影響はないと考える。アベマシクリブと治療濃度域の狭い P-gp 基質との相互作用試験は実施していないことから、アベマシクリブとそのような薬剤との併用には注意する必要がある。

In vitro では、臨床的に認められる濃度でのアベマシクリブ、M2 及び M20 は、肝取込みトランスポーターの OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3、又は腎取込みトランスポーターの有機アニオントランスポーター（organic anion transporter：OAT）1 及び OAT3 を阻害しなかったが、腎取込みトランスポーターの OCT2 を阻害した（LY2835219-2015TP-SLC-Inh 試験）。したがって、アベマシクリブを OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質と併用する場合、薬物相互作用が生じる可能性は低いが、OCT2 の基質と併用する場合、薬物相互作用が生じる可能性がある。JPCK 試験において、アベマシクリブはメトホルミンの腎尿細管分泌を阻害し、アベマシクリブがヒト OCT2、MATE1 及び MATE-2K を阻害することと一致した（第 2.5.3.2.2.1 項）。

- 併用薬

癌患者を対象とした臨床試験で、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンの薬物動態に対して、アベマシクリブは臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.5.3.2.2.1　クレアチニン及び他剤の腎尿細管分泌の阻害

アベマシクリブ並びにその代謝物である M2 及び M20 は、in vitro で腎排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K を阻害した（LY2835219 MATE1 and 2K Inh 試験）。Mechanistic static モデルに基づきアベマシクリブ、M2 及び M20 のそれぞれの定常状態での非結合型 C_{max}/50%阻害濃度（half maximal inhibitory concentration：IC_{50}）比の値の合計は 0.02 以上と算出され、臨床においてアベマシクリブは MATE1 及び MATE2-K のいずれにも影響を及ぼすことが予測された。

アベマシクリブ、M2 及び M20 による、OCT2 阻害並びに MATE1 及び MATE2-K 阻害が原因と考えられる、これらトランスポーターの基質である血清クレアチニン値の上昇が臨床試験で認められた（第 2.7.2.3.4.2.4 項）。また、アベマシクリブ 150 mg を Q12H 反復投与した患者において、アベマシクリブ、M2 及び M20 の曝露量の増加と血清クレアチニン濃度との間に統計学的に有意な正の関連性が認められたことから（第 2.5.3.5.2.3 項）、アベマシクリブ投与後、これらトランスポーターを介するクレアチニンの尿細管分泌が阻害されることにより、血清クレアチニン値が上昇するという仮説と整合する。さらに、JPCA 試験でアベマシクリブを単回経口投与したとき、血清クレアチニン値の平均値の上昇が認められ、投与 24 時間後に最も高い値を示したが、

投与 192 時間後までにベースライン値にまで回復した。アベマシクリブを 200～600 mg の用量範囲で単回投与した JPCA 試験及びアベマシクリブ 400 mg を単回投与した JPCK 試験において、血清クレアチニン以外の血清中又は尿中の腎機能マーカー（血清中シスタチン C など）の探索的評価の結果、アベマシクリブはこれらの腎機能マーカーに対して顕著な影響を及ぼさなかった（第 2.7.2.3.4.2.4 項）。

腎トランスポーター及び糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）へのアベマシクリブの影響の評価を目的とした JPCK 試験において、アベマシクリブはメトホルミンの腎尿細管分泌を阻害した。この結果は、ヒトでアベマシクリブが OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害した結果と一致した。アベマシクリブ 400 mg を単回経口投与すると、プラセボと比較してメトホルミンの曝露量は増加し、メトホルミンの腎クリアランスは低下した。メトホルミンの腎尿細管分泌クリアランスは 62%低下し、腎尿細管分泌に関わるトランスポーターに対するアベマシクリブの部分的な阻害が示唆された。一方、アベマシクリブは、イオヘキソールのクリアランスを用いて測定した GFR に対して影響を及ぼさなかった。これらの結果から、アベマシクリブ投与後に認められた血清クレアチニンの増加は、急性腎障害又は GFR 低下によるものではなく、クレアチニンの尿細管分泌の可逆的な阻害作用に起因することが示唆された。

なお、ドフェチリドなどこれらトランスポーターの他の基質でも血清中濃度の上昇は起こり得ると考えられる。

2.5.3.3　特殊患者集団

JPBL-PopPK 解析の結果、年齢（24～91 歳）、人種（白人 70%、黒人又はアフリカ系米国人 5.6%、アジア人 18.1%）の要因は、アベマシクリブの薬物動態に対して影響を与えなかった。更に性別（男性 135 例、女性 859 例）も影響を与えなかったため、アベマシクリブの薬物動態は男女で同様であることが示唆された。

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者、及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者でのアベマシクリブの薬物動態を評価し、以下に記した。

CYP3A4 がアベマシクリブ及びその活性代謝物の主要な代謝酵素であったことから、アベマシクリブの臨床試験では薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子多型の影響は評価しなかった。

2.5.3.3.1　肝機能障害

アベマシクリブは主に肝代謝により消失するため、各地域の規制当局のガイダンス（EMA 2005；FDA 2003）に従い、JPBV 試験でアベマシクリブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。Child-Pugh 分類で定義した軽度又は中等度の肝機能障害は、アベマシクリブの曝露量に顕著な影響を及ぼさなかったことから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者に対する用量調節の必要はないと考える。

重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較し、非結合型総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 2.69 倍及び 1.78 倍高かった。重度の肝機能障害を有する被験者において、正常な肝機能を有する被験者と比較して、非結合型 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の増加、クリアランスの減少及び $t_{1/2}$ の延長［重度の肝機能障害を有する被験者の幾何平均値は 55.0 時間（36.8～162 時間）、正常な肝機能を有する被験者の幾何平均値 23.9 時間（18.2～31.1 時

間）］が見られたことから、アベマシクリブの投与頻度を減らすことが推奨される。重度の肝機能障害を有する被験者では、内分泌療法剤との併用においてアベマシクリブを開始用量 150 mg で Q24H 投与することが推奨される。

2.5.3.3.2　腎機能障害

マスバランス試験の結果、投与量のわずか 3.4%が尿中から回収されたことから、アベマシクリブの尿中排泄は少ないことが示された。ベースラインで Cockcroft-Gault 式によって得られた推算クレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CrCl）値を有する 989 例［軽度の腎機能障害（60 mL/min ≤ CrCl < 90 mL/min）383 例、中等度の腎機能障害（30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min）127 例、重度の腎機能障害を有する被験者は含まれない］のデータを用いて実施した JPBL-PopPK 解析の結果、ベースライン時の Cockcroft-Gault CrCl は統計学的に有意な共変量ではなかった。アベマシクリブの腎排泄が約 3%であるという結果と、ベースライン時の軽度又は中等度の腎機能障害によりアベマシクリブの曝露量は変化しないという結果は一貫していた。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対し用量調節を不要とすることは妥当と考えられた。

重度の腎機能障害は、肝代謝酵素及びトランスポーターに影響を与える可能性（Dreisbach and Lertora 2008；FDA 2010）がある。ゆえに、重度の腎機能障害は、主に肝代謝を受けるアベマシクリブの薬物動態にも影響を与える可能性がある。しかしながら、申請時点では、重度の腎機能障害、末期の腎疾患又は透析中の患者を対象としたアベマシクリブに関する試験は実施していない。

2.5.3.4　薬力学及び作用機序

アベマシクリブは、CDK4/6 阻害剤である。乳癌において、CDK4/6 は、Rb のリン酸化、癌細胞の増殖、腫瘍の成長を促進させる。アベマシクリブは、Rb のリン酸化を抑制し、G1 期から S 期への細胞周期の進行を停止させ、非臨床モデルにおいては標的を阻害することにより腫瘍の成長を抑制する。ER+の乳癌細胞株では、アベマシクリブにより CDK4/6 を持続的に阻害することにより、Rb リン酸化及び細胞周期の再開が阻害され、その結果、細胞老化及びアポトーシスをもたらす。乳癌の異種移植モデル動物にアベマシクリブを単独で Q24H 反復投与した結果、臨床的に認められる濃度で腫瘍サイズの縮小が認められた。

Rb のリン酸化阻害に加え、アベマシクリブは CDK4/6 阻害により、S 期バイオマーカーであるトポイソメラーゼ IIα（topoisomerase II alpha：topoIIα）の発現を抑制する。JPBA 試験では、検討したアベマシクリブのすべての用量において、ベースラインと比較し、定常状態におけるリン酸化 retinoblastoma タンパク質（phosphorylated retinoblastoma protein：pRb）及び topoIIαの発現量が減少した（図 2.7.2.2-6）。特にアベマシクリブを 150 及び 200 mg Q12H で投与した場合、ほぼ定常状態での血漿中アベマシクリブのトラフ濃度及び最高濃度はともに、pRb 及び topoIIαの平均発現量を減少させ、投与間隔を通しての CDK4/6 阻害が示唆された。

2.5.3.5　曝露量－反応関係

臨床薬理評価での主たる目的は、用量／曝露量－反応解析に基づき、最適なベネフィット・リスクプロファイルをもたらすようなアベマシクリブの用法・用量を適切に選択する際の判断材料を提供することであった。

有効性及び安全性の曝露量－反応関係を、JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験において評価した。また、JPCA 試験において薬物動態評価用試料採取時間と一致させた心電図測定時点に収集した心電図データの曝露量－反応解析を行い、アベマシクリブ及びその活性代謝物の血漿中濃度と QT 間隔の関係を評価した。

以下に、推奨用量・用法の選択の判断材料に用いた曝露量－反応解析の結果を示す。

2.5.3.5.1　曝露量と有効性の関係

JPBN 試験では、HR+かつ HER2-の転移性乳癌患者に開始用量 200 mg Q12H のアベマシクリブを投与した。JPBN 試験は 1 用量単群の試験デザインであったことも一因となり、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の曝露量と奏効率又は無増悪生存期間との間に、明らかな関連性は認められなかった。曝露量の指標には、minimum plasma drug concentration at Day 1 after a single dose of drug（$C_{min,d1}$）並びに試験期間を通した平均用量を用いて算出した $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ を用いた。

JPBL 試験では、アベマシクリブの用量又は血漿中濃度と有効性との関係を記述するために、被験者個々の用量推移、血漿中アベマシクリブ濃度の変動、腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間を組み込んだ曝露量－反応モデル（dynamic モデル）を構築した。フルベストラントを併用投与した JPBL 試験において、アベマシクリブの曝露量と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生存期間との間に正の線形関係が認められた。血漿中アベマシクリブ濃度が高くなると、腫瘍サイズはより縮小し、無増悪生存期間はより延長した。用量減量を考慮すると、開始用量 200 mg Q12H と開始用量 150 mg Q12H の被験者の間で、試験期間中の平均用量及び有効性の結果に大きな違いはなかった。なお、開始用量 200 mg Q12H の被験者での 200 mg 用量の投与期間の中央値は 34 日であったため、開始用量 150 mg を超える場合のアベマシクリブ用量又は血漿中アベマシクリブ濃度と無増悪生存期間との関連性は、注意して解釈する必要がある（第 2.7.2.3.2.1.2 項）。

JPBL 試験における腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間に基づいて構築した曝露量－反応モデル（dynamic モデル）を、JPBM 試験のデータに当てはめた。NSAI であるアナストロゾール又はレトロゾールと併用したアベマシクリブ開始用量 150 mg Q12H の被験者で、血漿中アベマシクリブ濃度と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生存期間との間に正の関連性が認められた。

2.5.3.5.2　曝露量と安全性の関係

2.5.3.5.2.1　下痢

JPBN 曝露量－反応解析において、下痢は、用量又は曝露量と反応との間に明確な関連性がある唯一の有害事象であった。癌患者を対象とした反復投与試験 4 試験（JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験及び JPBN 試験）の結果に基づいて、下痢の初回発現までの時間を解析した結果、アベマシクリブの C_{max} 及び AUC と下痢の発現までの時間との間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが、用量と下痢の発現までの時間との間には統計学的に有意な関連性が認められた。

推定した下痢の初回発現までの時間（中央値）は、アベマシクリブの投与が 200 mg 以上の被験者で 9 日（実測範囲：7～10 日）であったのに対し、アベマシクリブの投与が 150 mg 以下の被験者では 42 日間（実測範囲：31～130 日）であった。

フルベストラントを併用投与した JPBL 試験で、用量及び曝露量と下痢との間に明確な関連性が認められた。アベマシクリブ開始用量が下痢の発現の重要な予測因子であった。開始用量 150 mg と比較した下痢のリスクは、プラセボ＋フルベストラント群でほぼゼロであり、開始用量 200 mg では約 45%高かった。また下痢の重症度は、開始用量 150 mg と比較して、開始用量 200 mg で高かった。これらの結果は、フルベストラントと併用した場合のアベマシクリブ開始用量が 150 mg で妥当であること、用量調節（減量又は休薬）が下痢の管理に適切であることを裏付けるものであった。

NSAI を併用投与した JPBM 試験では、アベマシクリブの曝露量ではなくアベマシクリブ投与が、下痢の初回発現までの時間及び下痢のグレードでの重要な予測因子であった。モデルから予測された下痢の初回発現までの期間（中央値）は、アベマシクリブ＋レトロゾール群と比較しアベマシクリブ＋アナストロゾール群で短かった。また、プラセボ＋アナストロゾール又はレトロゾール群の下痢の初回発現までの時間（中央値）は、最終観察時点を超えていた。アベマシクリブとレトロゾールとを併用投与した場合と比較し、アベマシクリブとアナストロゾールを併用投与した場合に下痢のリスクは 34%高かった。下痢の確率は、いずれのグレードにおいてもプラセボ＋NSAI 群と比較しアベマシクリブ＋NSAI 群で高かった。

2.5.3.5.2.2　好中球減少症

JPBN 試験では、アベマシクリブ及びその代謝物の曝露量と好中球減少症との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

フルベストラントを併用投与した JPBL 試験では、アベマシクリブ＋フルベストラント群でグレード 1、2、3 及び 4 の好中球減少症がそれぞれ 5.2%、14.3%、23.6%及び 2.9%の被験者に認められた。曝露量と好中球減少症との関連性は、Friberg モデルをアベマシクリブ＋フルベストラント群とプラセボ＋フルベストラント群の両方の好中球の経時的なデータに当てはめて評価した（Friberg et al. 2002）。フルベストラントとアベマシクリブの両方が、好中球前駆細胞プールに影響を及ぼしたが、フルベストラントの影響の程度は、アベマシクリブよりも小さかった（それぞれ 6%、17%）。好中球に対するフルベストラントとアベマシクリブの複合効果の結果、投与開始後 20～35 日の間に最大 23%の被験者がグレード 3 又は 4 の好中球減少症を発現すると予測された。これらのモデル予測は、JPBL 試験で認められたグレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合と一致した。これらの結果は、好中球減少症に基づく用量調節（減量又は休薬）の推奨が妥当であることを支持するものであった。

好中球前駆細胞プールに対するアベマシクリブの阻害作用は非線形であった。高脂肪食摂取時の食事の影響の程度のようにアベマシクリブの曝露量が 30%増加した場合、好中球前駆細胞プールに対する阻害作用の増強は、被験者のベースラインでのアベマシクリブの曝露量に依存して 9%～15%であると予測された。好中球減少症は癌患者で一般的に医師によって定期的にモニタリングされ管理可能な有害事象であることから、アベマシクリブの曝露量が 30%増加した場合の好中球減少症の臨床上のリスクは限定的であると想定される。

NSAI を併用投与した JPBM 試験では、総活性物質の $C_{max,dl}$ 及び $C_{max,ss}$ は、第 1 サイクル及び第 2 サイクルの間、並びに第 2 サイクル以降に、それぞれ好中球産生低下と正の関連性が認められ、血漿中濃度が高くなるほど阻害の程度は大きくなった。これらの結果は、JPBL 試験での好中球減少症の解析結果と一致しており、好中球減少症に基づいてアベマシクリブの用量調節を推奨することの妥当性を支持するものであった。

2.5.3.5.2.3　血清クレアチニン値

JPBN 試験で曝露量－反応解析を実施した結果、アベマシクリブ 200 mg を Q12H 反復投与された被験者においてアベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の曝露量と血清クレアチニン値との間に正の関連性が認められた。このことは、アベマシクリブ、M2 及び M20 が OCT2、MATE1 及び MATE-2K に作用し、クレアチニンの尿細管分泌を阻害することと一致した（第 2.5.3.2.2.1 項）。

JPBL 試験では、血清クレアチニンは、解析計画書に事前に規定された基準（アベマシクリブ＋フルベストラント群においてグレード 3 以上の有害事象が 10%以上の被験者に認められる）に合致しなかったため、曝露量－反応解析は実施されなかった。JPBL 試験では、グレード 3 の血清クレアチニン増加が被験者の 1.2%に認められたがグレード 4 の事象はなかった。JPBM 試験でも同様に、グレード 3 以上の血清クレアチニン増加の発現割合はアベマシクリブ＋NSAI 群の 10%未満であり、曝露量－反応解析は実施されなかった。

JPBN 試験で実施された血清クレアチニンの曝露量－反応解析は十分なものと考えられた。また、JPCK 試験で GFR に対するアベマシクリブの影響を評価した結果、アベマシクリブは GFR に影響せず、腎トランスポーターの阻害により血清クレアチニン値が上昇するというメカニズムの仮説と一致しており、アベマシクリブの曝露量と血清クレアチニンとの間の関係を更に精査する必要はないことが示唆された。

2.5.3.5.2.4　バイタルサイン

JPBN 試験及び JPBL 試験において、アベマシクリブ及びその代謝物と血圧又は脈拍数との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。JPBM 試験では、血圧及び脈拍数に関して、曝露量－反応解析は実施されなかった。

2.5.3.5.3　アベマシクリブの曝露と QTc への影響

非臨床試験において、アベマシクリブ並びにその主な代謝物である M2 及び M20 は、in vitro でヒト ether-á-go-go 関連遺伝子（human ether-á-go-go-related gene：hERG）チャネル電流を阻害せず、イヌを用いた試験でアベマシクリブ投与による補正 QT 間隔（corrected QT interval：QTc）延長は認められなかった（第 2.6.2 項）。

アベマシクリブは、Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（Fridericia’s corrected QT interval：QTcF）を臨床的に問題となる程度まで延長させなかった。JPCA 試験において健康被験者を対象に測定時間を一致させた曝露量－反応解析を実施したところ、癌患者にアベマシクリブ 200 mg を Q12H 反復投与したときに得られる曝露量では、QTcF のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTcF）の両側 90% CI の上限は、アベマシクリブ並びにその活

性代謝物 M2 及び M20 のいずれとも 10 msec を下回った。また、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の最も高い実測血漿中濃度における ΔΔQTcF 予測値の 90% CI の上限は、10 msec 未満であった。JPCA 試験における評価の結果、曝露量増加に伴う QT 間隔の延長の兆候は認められなかった。また、健康被験者及び進行癌患者（日本人を含む）を対象に、測定時間を一致させた血漿中濃度及び心電図データを評価したところ、曝露量増加に伴う QT 間隔の延長の兆候は認められなかった（JPBC 試験、JPBS 試験、JPBN 試験）。

概して、臨床試験で用いた用法・用量では、定常状態におけるアベマシクリブの実測最高濃度（幾何平均値）で、QTc 間隔の大きな変動（>20 msec）は認められなかった。

アベマシクリブを強い CYP3A 阻害剤と併用すると、アベマシクリブの曝露量が高くなる。アベマシクリブとクラリスロマイシンとの臨床薬物相互作用試験（JPBE 試験）では、アベマシクリブの C_{max} は約 1.3 倍となった。ケトコナゾールなどのより強い CYP3A 阻害剤を併用した場合、PBPK モデルでは C_{max} が最大 2.5 倍になると予測された。なお、肝機能障害を有する被験者において強い CYP3A 阻害剤を併用した場合、薬物動態に対する肝機能障害の影響はごくわずかであると考えられた。なぜなら、ケトコナゾールなどのより強い CYP3A 阻害剤は肝臓の CYP3A 活性を 80%以上阻害するためである（Han et al. 2013）。JPCA 試験での最高単回用量（600 mg）で、アベマシクリブの C_{max} の幾何平均値は 308 ng/mL（CV%：45%）であり、JPBN 試験で開始用 200 mg Q12H で反復投与したときの JPBN-PopPK 解析結果に基づき推定した $C_{max,ss}$ の幾何平均値 305 ng/mL（CV%：37%）と同程度であった。アベマシクリブと CYP3A 阻害剤を併用投与時と同程度の曝露量を得るためには、600 mg よりも高い用量が必要であるが、JPCA 試験の 600 mg で認められた用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）のため 600 mg を超える用量での曝露量は評価できなかった。

2.5.3.5.4　推奨用量・用法を支持する薬物動態及び曝露量－反応関係の結果の要約

2.5.3.5.4.1　推奨用量・用法

非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき、臨床で用いられる推奨用法・用量は、内分泌療法剤との併用においてアベマシクリブ 150 mg を Q12H で投与するレジメンとした。

日本人と外国人の薬物動態を、第 I 相試験（JPBC 試験及び JPBA 試験）並びに JPBL-PopPK 解析及び JPBM-PopPK 解析により比較した結果、大きな違いは認められなかった（第 2.7.2.3.3.5.1 項）。したがって、曝露量の観点から、外国人患者での推奨用法・用量を日本人患者において変更する必要はないと考えられた。

推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量－反応データを以下に要約する。

マウス異種移植モデルにおいてアベマシクリブを単独投与したときの薬物動態／薬力学試験の結果から、投与間隔の期間中一定の閾値濃度を超える曝露量を維持することが、持続的な細胞周期の進行停止に必要であることが示された（Tate et al. 2014）。マウス Colo-205 異種移植モデルにおいて、アベマシクリブを単独投与したときの $C_{min,ss}$ は約 200 ng/mL であり、pRb 及び topoIIα の発現を阻害、細胞周期の進行を停止、腫瘍増殖を抑制した。

JPBA 試験

最初の臨床試験（JPBA 試験）において、Q24H の用法・用量（50～225 mg）が MTD までは到達しなかった。225 mg Q24H 投与での $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 54.7 ng/mL（CV%：27%）であった。より高い血漿中アベマシクリブ濃度を得るために、Q12H の用法・用量（75～275 mg）を検討した結果、MTD は 200 mg Q12H と決定した。MTD ではアベマシクリブの $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 197 ng/mL（CV%：82%）であった。JPBA 試験では、アベマシクリブのすべての用量（50～200 mg）で、皮膚生検検体において pRb 及び topoIIα の発現が阻害された。

JPBC 試験

国内第 I 相試験である JPBC 試験において、日本人患者を対象にアベマシクリブ単回投与（100～200 mg）及び Q12H 反復投与（100～200 mg Q12H）を評価した。JPBA 試験で決定された MTD（200 mg Q12H まで）の忍容性が日本人患者において確認された。JPBC 試験の日本人患者と JPBA 試験の外国人患者との間で薬物動態に大きな違いはなかった。

JPBN 試験

アベマシクリブ単独投与の JPBN 試験において、MTD であるアベマシクリブ 200 mg Q12H 投与を評価した。安全性及び忍容性により、50 mg 単位の減量を可能とした。MTD が開始用量に選択されたが、この理由は、患者集団が難治性であり治療法がアベマシクリブの単独投与に至ったためである。JPBN-PopPK 解析結果に基づく $C_{min,ss}$ の推定値の幾何平均値は 253 ng/mL（CV%：44%）であった。JPBN 試験において、部分奏効を達成した 26 例の患者のうち 17 例が、少なくとも 1 回の減量をした。JPBN 試験では曝露量と奏効率又は無増悪生存期間との間に統計学的に有意な関連性はなかったこと、部分奏効を達成した被験者のうち用量減量を行った例数が多いことを勘案すると、個々の被験者の忍容性に基づいて用量減量を行うことは、高用量に対して忍容性を示さない患者にとって有用であると考えられた。

曝露量－反応解析においては、$C_{min,d1}$ 並びに試験期間を通した平均用量を用いて算出した $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ を曝露量の指標に用いた。曝露量－反応解析は、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質において、同様の結果を示した。曝露量と奏効率又は無増悪生存期間との間には関連性は認められなかった。下痢を除いて、曝露量と安全評価指標との間に明確な関連性は認められなかった。下痢では、曝露量ではなく、用量が最も強力な予測因子であった。曝露量－反応解析の結果と 50～200 mg Q12H の曝露量での重なり（図 2.7.2.3-2）を考慮すると、JPBN 試験において開始用量を 200 mg とし、患者の忍容性に応じて用量減量を推奨したことは妥当であったと考えられた。

アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の曝露量－反応解析の結果が同様であったことを踏まえ、用量調節（例えば、重度の肝障害を有する患者又は CYP3A 阻害剤を必要とする患者）の提案は、総活性物質又は総測定対象物の AUC に基づいて実施した。

JPBL 試験

フルベストラントを併用投与した JPBL 試験でのアベマシクリブの開始用量は、JPBN 試験と同様に、200 mg Q12H であった。盲検下安全性評価に基づいて、第 1 サイクルで下痢によるアベマシクリブ＋フルベストラント群又はプラセボ＋フルベストラント群での用量変更が多数見られたことから、忍容性を改善するために治験実施計画書を変更し開始用量を 150 mg Q12H に減量した。さらに、200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。

アベマシクリブの用量、血漿中濃度及び有効性の関係を評価するために、被験者個々の用量推移、血漿中アベマシクリブ濃度の変動、腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間を組み込んだ曝露量－反応モデルを構築した。アベマシクリブの曝露量と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生存期間との間に正の線形関係が認められた。用量減量を考慮すると、開始用量 200 mg Q12H と開始用量 150 mg Q12H の被験者の間で、試験期間を通した平均用量及び有効性の結果に大きな違いはなかった。アベマシクリブの用量は下痢のリスクの主要な予測因子であった。開始用量 200 mg Q12H は、開始用量 150 mg Q12H と比較し下痢のリスクが約 45%高かった。フルベストラントとの併用でアベマシクリブを投与したとき、JPBL 試験の被験者の最大 23%（95% CI：16, 30）が、第 1 サイクルでグレード 3 又は 4 の好中球減少症を発現すると予測された。したがって、曝露量、有効性及び忍容性のばらつきを考慮すると、フルベストラントとの併用においてアベマシクリブの推奨用法・用量を 150 mg Q12H とすることは妥当であると考えられた。

JPBM 試験

NSAI であるアナストロゾール又はレトロゾールを併用投与した JPBM 試験でのアベマシクリブの開始用量は、150 mg Q12H であった。血漿中アベマシクリブ濃度と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生存期間の間で正の関連性が認められた。用量減量を考慮すると、アベマシクリブは用量が低い又は血漿中濃度が低い場合においても、プラセボとアナストロゾール又はレトロゾールの併用投与を上回る効果を示し、下痢又は好中球減少症のような用量減量につながる有害事象を軽減させることが示された。したがって、NSAI との併用下でのアベマシクリブの推奨用法・用量を 150 mg Q12H とすることは妥当であると考えられた。

2.5.3.5.4.2　用量調節

生物薬剤学試験、臨床試験及び曝露量－反応関係を含む臨床薬理評価の結果に基づき、以下の用量調節が支持される。

食事の影響：アベマシクリブは食事の影響を受けないことから、食事に関する用法の制限は不要であると判断した（第 2.7.1.3.4 項）。

腎機能障害を有する患者に対する用量調節：軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では用量調節は不要であると考える。重度の腎機能障害、末期腎疾患、透析中の患者でのデータは得られていない。

肝機能障害を有する患者に対する用量調節：軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では用量調節は不要であると考える。重度の肝機能障害を有する患者では投与頻度を Q24H に減らすことが推奨される（第 2.7.2.3.3.2 項）。

薬物相互作用による用量調節：

- イトラコナゾールなどの強い CYP3A 阻害剤との併用が避けられない場合、アベマシクリブの用量の 50 mg Q12H への減量などを考慮することが推奨される。クラリスロマイシンについては、アベマシクリブの用量の 100 mg Q12H への減量などを考慮することが推奨される。また、ケトコナゾール（国内では外用剤のみ販売）との併用が避けられない場合は、アベマシクリブの用量の 50 mg Q24H への減量などを考慮することが推奨される（表 2.5.3-1）。

- 中等度の CYP3A 阻害剤を併用する際は、アベマシクリブの用量の 50 mg Q12H への減量などを考慮することが推奨される。ジルチアゼム及びベラパミルについては、アベマシクリブの用量の 100 mg Q12H への減量などを考慮することが推奨される。また、弱い CYP3A 阻害剤を併用する際は、アベマシクリブの用量の 100 mg Q12H への減量などを考慮することが推奨される。
- CYP3A 阻害剤の投与を終了した場合、CYP3A 阻害剤の半減期の 3～5 倍の時間経過後にアベマシクリブの用量を減量前の用量に戻すことが推奨される。アベマシクリブを服用中はグレープフルーツ及びグレープフルーツジュースの摂取は避けることが推奨される。
- CYP3A 誘導剤と併用した場合、血漿中アベマシクリブ濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮することが推奨される。アベマシクリブの臨床試験では、弱い CYP3A 誘導剤であるデキサメタゾンは、用量調節を特に行わずに使用を認めている。

2.5.4　有効性の概括評価

有効性の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

本項には、有効性の評価に用いた国際共同第 III 相試験である JPBL 試験及び JPBM 試験の有効性の結果を要約する。その他に有効性の評価に用いた海外第 II 相試験である JPBN 試験、海外第 I 相試験である JPBA 試験、海外第 Ib 相試験である JPBH 試験、及び国内第 I 相試験である JPBC 試験の結果は第 2.7.3 項に示す。

2.5.4.1　JPBL 試験

2.5.4.1.1　試験デザイン

JPBL 試験は、内分泌療法後に増悪した、HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。本試験の主要目的は、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与（アベマシクリブ＋フルベストラント群）を、プラセボとフルベストラントの併用投与（プラセボ＋フルベストラント群）と、無増悪生存期間について比較することであった。

被験者を 2:1 の比でアベマシクリブ＋フルベストラント群又はプラセボ＋フルベストラント群に無作為に割り付けた。無作為化は疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした。1 サイクルを 28 日間として、1～28 日目までアベマシクリブ 150 mg 又はプラセボを Q12H で経口投与し、フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、第 2 サイクル以降は 1 日目に筋肉内投与した。

原疾患の増悪又はその他の中止基準に抵触するまで治験薬の投与を継続した。本試験で併用薬としたフルベストラントは、European Society for Medical Oncology（ESMO）及び European School of Oncology（ESO）の合同ガイドライン、NCCN のガイドライン、並びに日本乳癌学会のガイドラインにより、本試験の対象である、内分泌療法後に増悪した HR+乳癌患者に対する標準治療とされている（日本乳癌学会 2013; Cardoso et al. 2014; NCCN 2014）ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。

<u>治験実施計画書の変更</u>

治験開始時のアベマシクリブの用法用量は、200 mg を Q12H で投与であったが、治験開始時に定めた盲検下安全性評価の結果、投与中断又は減量（主に第 1 サイクルでの下痢によるもの）が多数認められたことから、忍容性を向上させる目的で治験実施計画書を変更し、治験実施計画書変更（a）以降では新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H に変更した。アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。プラセボ＋フルベストラント群の被験者には相当量のプラセボを Q12H で投与することとした。また、治験実施計画書初版では、内分泌療法治療歴のない（endocrine therapy naive：EN）被験者及び内分泌療法治療歴のある（endocrine therapy pretreated：EP）被験者の両者からなる集団を主要解析対象集団（intent-to-treat：ITT 集団）としていた。治験実施計画書の変更（b）では、有効性を検討するための対象集団を EP 被験者とし、主要解析対象集団である ITT 集団を、開始用量にかかわらず、無作為化されたすべての EP 被験者からなる集団とした。なお、EN 被験者集団の結果は探索的なものであることから、第 2.5.4 項には含めず、JPBL

試験治験総括報告書 EN 補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示した。治験実施計画書の変更の詳細は、第 2.7.3.1.1.2 項を参照。

治験実施計画書の Japan 補遺

ITT 集団（開始用量 200 mg 及び 150 mg のいずれも含む）に加えて、ITT 集団のうち開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化されたすべての被験者からなる集団（ITT 150 mg 集団）でのアベマシクリブの有効性を検証するため、治験実施計画書の Japan 補遺を作成した。ITT 150 mg 集団の有効性を検証するために、多重比較法を用いて全体の第 1 種の過誤を制御することとした。無増悪生存期間の最終解析時に Gatekeeping 法を用いて最初に ITT 集団を対象として検定し、続いて、ITT 150 mg 集団を対象として検定することとした。詳細は、第 2.7.3.1.1.3 項を参照。

第 2.5.4 項では、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後にプラセボ＋フルベストラント群に無作為化された被験者集団をプラセボ 150 mg＋フルベストラント群と示す。無増悪生存期間の最終解析に基づき、ITT 集団でアベマシクリブ＋フルベストラント群とプラセボ＋フルベストラント群を比較した結果、及び ITT 150 mg 集団でアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群とプラセボ 150 mg＋フルベストラント群を比較した結果を、本項に示す。

2.5.4.1.1.1　試験対象集団

本試験の主要な選択基準は、18 歳以上の女性で、切除不能の局所進行又は転移性病変を有し、内分泌療法後に画像診断により進行又は再発が認められた、HR+/HER2-の乳癌患者で、外科的／自然閉経又はゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストによる卵巣機能抑制のいずれかによる閉経後状態を有することとした。化学療法（術前／術後補助化学療法以外）、フルベストラント、エベロリムス、又は CDK4/6 阻害剤による治療歴がある患者は除外した。本項では、「卵巣摘出又は自然閉経後」を「閉経後」、「卵巣機能抑制剤による閉経状態」を「閉経前」と記載する（第 2.7.3.1.1.5 項）。

2.5.4.1.1.2　有効性の評価項目

有効性の評価項目を表 2.5.4-1 に示す。完全奏効（complete response：CR）、部分奏効（partial response：PR）、安定（stable disease：SD）、及び進行（progressive disease：PD）の評価は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）version 1.1 を用いた判定に基づいた。

表 2.5.4-1 有効性評価項目（JPBL 試験）

主要評価項目	定義
無増悪生存期間	無作為化された日から増悪又は死亡が認められた日のうち、いずれか早い方までの期間
副次評価項目	**定義**
全生存期間	無作為化された日から死因を問わない死亡日までの期間
奏効率	CR 又は PR が認められた被験者の割合
病勢コントロール率	CR、PR、又は SD が認められた被験者の割合
臨床ベネフィット率	CR、PR、又は 6 ヵ月以上の SD が認められた被験者の割合
奏効期間	確定された CR 又は PR が最初に認められた日から客観的な増悪又は死因を問わない死亡が生じた日のうち、いずれか早い方までの期間

略語：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定

ヘルスアウトカム／Quality of Life の評価項目は、簡易疼痛調査票縮小版（modified Brief Pain Inventory, Short Form：mBPI-sf）を用いた疼痛緩和、EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア 30（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）及び EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - 乳癌（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer：EORTC QLQ-BR23）を用いた健康関連 Quality of Life、並びにクオリティ・オブ・ライフ測定尺度 5 段階（EuroQol 5-Dimension 5 Level：EQ-5D 5L）を用いた健康状態の評価とした。

2.5.4.1.1.3　解析方法

有効性の解析は、ITT 集団（無作為化されたすべての EP 被験者からなる集団）を対象とし、割り付けられた投与群に従って実施した。また、ITT 集団に加え、ITT 150 mg 集団でのアベマシクリブの有効性も検証した。本試験の主な解析対象集団を図 2.7.3.1-1 に示す。解析方法の詳細は、第 2.7.3.1.1.6.2 項を参照。

有効性の主要評価項目は、治験担当医師の評価に基づく無増悪生存期間とした。無増悪生存期間及び全生存期間についてのアベマシクリブのプラセボに対する優越性の検定には、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした層別ログランク検定を実施した。Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線及び生存曲線を推定した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて無増悪生存期間及び全生存期間のハザード比及び 95%信頼区間（confidence interval：CI）を推定した。また、あらかじめ治験実施計画書に規定した感度分析及び部分集団解析を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の最終解析時に、ITT 集団に加えて ITT 150 mg 集団でのアベマシクリブの有効性を検証した。主要解析では、Gatekeeping 法を用いて全体の第 1 種の過誤を制御することとした。最初に ITT 集団を検定し、アベマシクリブのプラセボに対する統計学的な有意差が示された場合、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした層別ログランク検定を用いて ITT 150 mg 集団で解析した。この検定でアベマシクリブ 150 mg Q12H のプラセボ 150 mg Q12H に対する統計学的な有意差が示された場合、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が検証されたと判断することとした。

2.5.4.1.2　試験結果

2.5.4.1.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

JPBL 試験には、日本を含む 19 ヵ国 145 施設が参加した。無作為化され、ITT 集団に含まれた EP 被験者は 669 例であった（第 2.7.3.2.1.1 項）。ITT 集団の内訳は、開始用量が 150 mg Q12H でアベマシクリブ＋フルベストラント群に無作為化された被験者（アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群）が 325 例、開始用量が 200 mg Q12H でアベマシクリブ＋フルベストラント群に無作為化された被験者（アベマシクリブ 200 mg＋フルベストラント群）が 121 例、開始用量を問わずプラセボ＋フルベストラント群に無作為化された被験者（プラセボ＋フルベストラント群）は 223 例であった。なお、プラセボ＋フルベストラント群のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化された被験者（プラセボ 150 mg＋フルベストラント群）は 166 例であった。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群 40.3%（131 例）、アベマシクリブ 200 mg＋フルベストラント群 32.2%（39 例）、プラセボ＋フルベストラント群 20.2%（45 例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であった。

ITT 集団の 669 例はすべて女性であった（第 2.7.3.2.1.2 項）。人種は白人の割合が 55.8%、アジア人の割合は 32.0%（国内の被験者 14.2%）であった。年齢の中央値は 60 歳（32～91 歳）であり、65 歳未満が 63.4%、65 歳以上が 36.6%であった。組入れ時の米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の Performance Status（PS）は 0 が 59.8%、1 が 39.3%、2 が 0.1%であった。組入れ時の閉経状態は閉経後が 82.4%、閉経前が 17.0%であった。

ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性はアベマシクリブ＋フルベストラント群とプラセボ＋フルベストラント群で類似していた。また、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の人口統計学的及び他の基準値の特性は ITT 集団のアベマシクリブ＋フルベストラント群と同様であった。

2.5.4.1.2.2　有効性の結果

ITT 集団の有効性の結果を表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に、ITT 150 mg 集団の有効性の結果を表 2.5.4-4 及び表 2.5.4-5 に示す。なお、日本人 ITT 集団及び日本人 ITT 150 mg 集団の有効性の結果もそれぞれ併せて示す。

ITT 集団及び ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.5.4-1 及び図 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2 無増悪生存期間及び全生存期間（ITT 集団及び日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

	ITT			Japanese ITT		
	Abemaciclib plus fulvestrant (N=446)	Placebo plus fulvestrant (N=223)	Treatment Effect/Difference/ p-Value	Abemaciclib plus fulvestrant (N=64)	Placebo plus fulvestrant (N=31)	Treatment Effect/Difference/ p-Value
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Progression-Free Survival						
Number of events, n (%)	222 (49.8)	157 (70.4)		30 (46.9)	23 (74.2)	
Median, months (95% CI[c])	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 11.4)	7.2[a]	21.2 (12.2, NR)	14.3 (10.3, 19.2)	6.9
p-Value (2-sided) log rank stratified[b]			p<0.0000001			p=0.164
Hazard ratio (95% CI) – stratified[b]			0.553 (0.449, 0.681)			0.672 (0.380, 1.189)
Overall Survival						
Number of events, n (%)	85 (19.1)	48 (21.5)		9 (14.1)	4 (12.9)	
Median, months (95% CI[c])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-Value (2-sided) log rank stratified[b]			[redacted]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – stratified[b]			[redacted]			[redacted]

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients in category; NR = not reached; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

a Rounded from 7.17.

b Stratified by IWRS sensitivity to endocrine therapy, IWRS nature of disease.

c CIs for median PFS and median OS are based on the methods of Brookmeyer and Crowley.

表 2.5.4-3 奏効率（ITT 集団及び日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

	ITT				Japanese ITT		
	Abemaciclib plus fulvestrant (N=446)	Placebo plus fulvestrant (N=223)	Odds Ratio	p-Value[c]	Abemaciclib plus fulvestrant (N=64)	Placebo plus fulvestrant (N=31)	p-Value[c]
	n (%), (95% CI[b])	n (%), (95% CI[b])			n (%), (95% CI[b])	n (%), (95% CI[b])	
Best Overall Response[a]							
Complete response (CR)	14 (3.1), (1.5, 4.8)	1 (0.4), (-0.4, 1.3)			2 (3.1), (-1.1, 7.4)	0, (NA)	
Partial response (PR)	143 (32.1), (27.7, 36.4)	35 (15.7), (10.9, 20.5)			22 (34.4), (22.7, 46.0)	4 (12.9), (1.1, 24.7)	
Stable disease (SD)	213 (47.8), (43.1, 52.4)	133 (59.6), (53.2, 66.1)			36 (56.3), (44.1, 68.4)	25 (80.6), (66.7, 94.6)	
≥6 months	165 (37.0), (32.5, 41.5)	89 (39.9), (33.5, 46.3)			26 (40.6), (28.6, 52.7)	19 (61.3), (44.1, 78.4)	
Progressive disease (PD)	40 (9.0), (6.3, 11.6)	45 (20.2), (14.9, 25.4)			2 (3.1), (-1.1, 7.4)	2 (6.5), (-2.2, 15.1)	
Not evaluable[d]	36 (8.1), (5.5, 10.6)	9 (4.0), (1.5, 6.6)			2 (3.1), (-1.1, 7.4)	0, (NA)	
Overall response rate (CR + PR)	157 (35.2), (30.8, 39.6)	36 (16.1), (11.3, 21.0)	2.82	<0.001	24 (37.5), (25.6, 49.4)	4 (12.9), (1.1, 24.7)	0.014
Disease control rate (CR + PR + SD)	370 (83.0), (79.5, 86.4)	169 (75.8), (70.2, 81.4)	1.56	0.025	60 (93.8), (87.8, 99.7)	29 (93.5), (84.9, 102.2)	0.897
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	322 (72.2), (68.0, 76.4)	125 (56.1), (49.5, 62.6)	2.04	<0.001	50 (78.1), (68.0, 88.3)	23 (74.2), (58.8, 89.6)	0.541

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation, which can cause negative value for lower limit or greater than 1 for upper limit.

c p-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by the randomization strata IWRS sensitivity to endocrine therapy, IWRS nature of disease. Where a p-value was "NA," the computations were not done because there were fewer than 2 nonmissing levels in the data.

d Patients without adequate tumor assessment prior to treatment discontinuation +30 days or starting new anticancer therapy.

表 2.5.4-4 無増悪生存期間及び全生存期間（ITT 150 mg 集団及び日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	ITT 150 mg			Japanese ITT 150 mg		
	Abemaciclib 150 mg plus fulvestrant (N=325)	Placebo 150 mg plus fulvestrant (N=166)	Treatment Effect/Difference/ p-Value	Abemaciclib 150 mg plus fulvestrant (N=44)	Placebo 150 mg plus fulvestrant (N=21)	Treatment Effect/Difference/ p-Value
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Progression-Free Survival						
Number of events, n (%)	158 (48.6)	109 (65.7)		23 (52.3)	14 (66.7)	
Median, months (95% CI[b])	15.3 (14.1, 17.6)	10.5 (7.4, 13.1)	4.7	17.2 (9.5, NR)	14.3 (10.3, 22.8)	2.9
p-Value (2-sided) log rank stratified[a]			p=0.000023			p=0.811
Hazard ratio (95% CI) – stratified[a]			0.588 (0.458, 0.754)			0.920 (0.422, 2.001)
Overall Survival						
Number of events, n (%)	56 (17.2)	29 (17.5)		6 (13.6)		
Median, months (95% CI[b])						
p-Value (2-sided) log rank stratified[a]						
Hazard ratio (95% CI) – stratified[a]						

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients in category; NR = not reached; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

a Stratified by IWRS sensitivity to endocrine therapy, IWRS nature of disease.

b CIs for median PFS and median OS are based on the methods of Brookmeyer and Crowley.

表 2.5.4-5 奏効率（ITT 150 mg 集団及び日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	ITT 150 mg			Japanese ITT 150 mg		
	Abemaciclib 150 mg plus fulvestrant (N=325)	**Placebo 150 mg plus fulvestrant (N=166)**	**p-Value[c]**	**Abemaciclib 150 mg plus fulvestrant (N=44)**	**Placebo 150 mg plus fulvestrant (N=21)**	**p-Value[c]**
	n (%), (95% CI[b])	**n (%), (95% CI[b])**		**n (%), (95% CI[b])**	**n (%), (95% CI[b])**	
Best Overall Response[a]						
Complete response (CR)	11 (3.4), (1.4, 5.4)	1 (0.6), (-0.6, 1.8)		2 (4.5), (-1.6, 10.7)	0, (NA)	
Partial response (PR)	106 (32.6), (27.5, 37.7)	23 (13.9), (8.6, 19.1)		13 (29.5), (16.1, 43.0)	3 (14.3), (-0.7, 29.3)	
Stable disease (SD)	156 (48.0), (42.6, 53.4)	99 (59.6), (52.2, 67.1)		25 (56.8), (42.2, 71.5)	17 (81.0), (64.2, 97.7)	
≥6 months	124 (38.2), (32.9, 43.4)	67 (40.4), (32.9, 47.8)		18 (40.9), (26.4, 55.4)	14 (66.7), (46.5, 86.8)	
Progressive disease (PD)	30 (9.2), (6.1, 12.4)	36 (21.7), (15.4, 28.0)		2 (4.5), (-1.6, 10.7)	1 (4.8), (-4.3, 13.9)	
Not evaluable[d]	22 (6.8), (4.0, 9.5)	7 (4.2), (1.2, 7.3)		2 (4.5), (-1.6, 10.7)	0, (NA)	
Overall response rate (CR + PR)	117 (36.0), (30.8, 41.2)	24 (14.5), (9.1, 19.8)	<0.001	15 (34.1), (20.1, 48.1)	3 (14.3), (-0.7, 29.3)	0.108
Disease control rate (CR + PR + SD)	273 (84.0), (80.0, 88.0)	123 (74.1), (67.4, 80.8)	0.007	40 (90.9), (82.4, 99.4)	20 (95.2), (86.1, 104.3)	0.880
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	241 (74.2), (69.4, 78.9)	91 (54.8), (47.2, 62.4)	<0.001	33 (75.0), (62.2, 87.8)	17 (81.0), (64.2, 97.7)	0.894

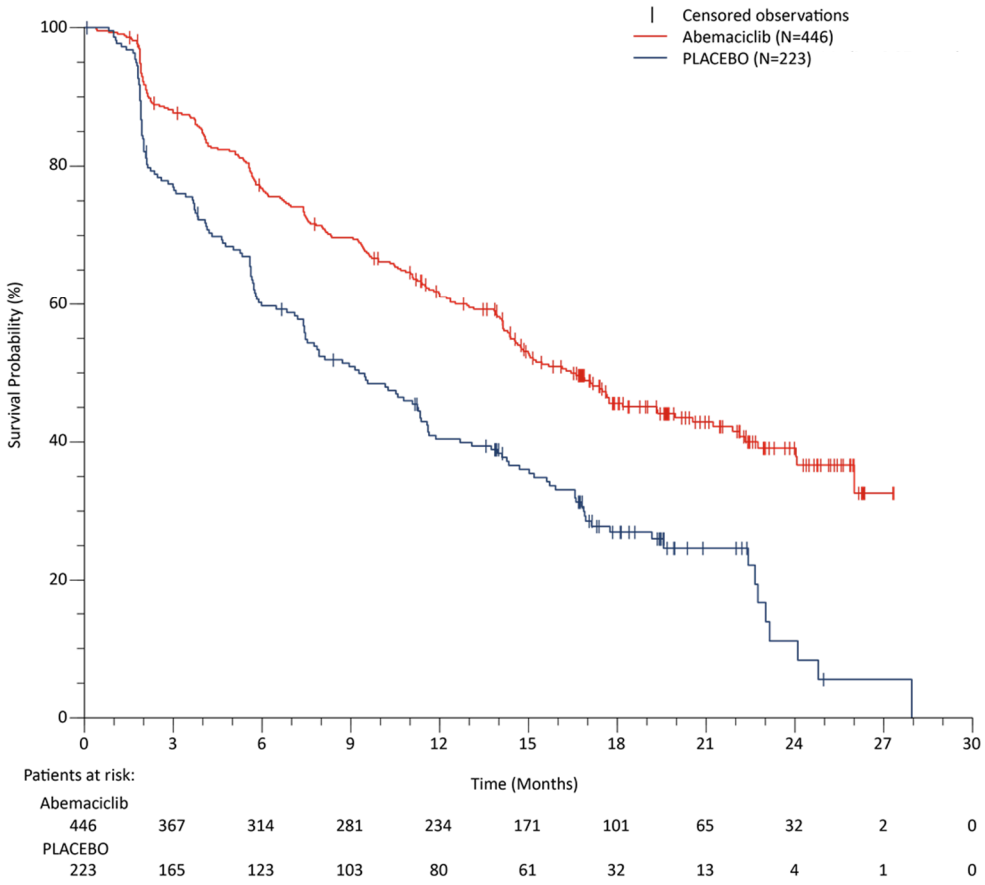
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation, which can cause negative value for lower limit or greater than 1 for upper limit.

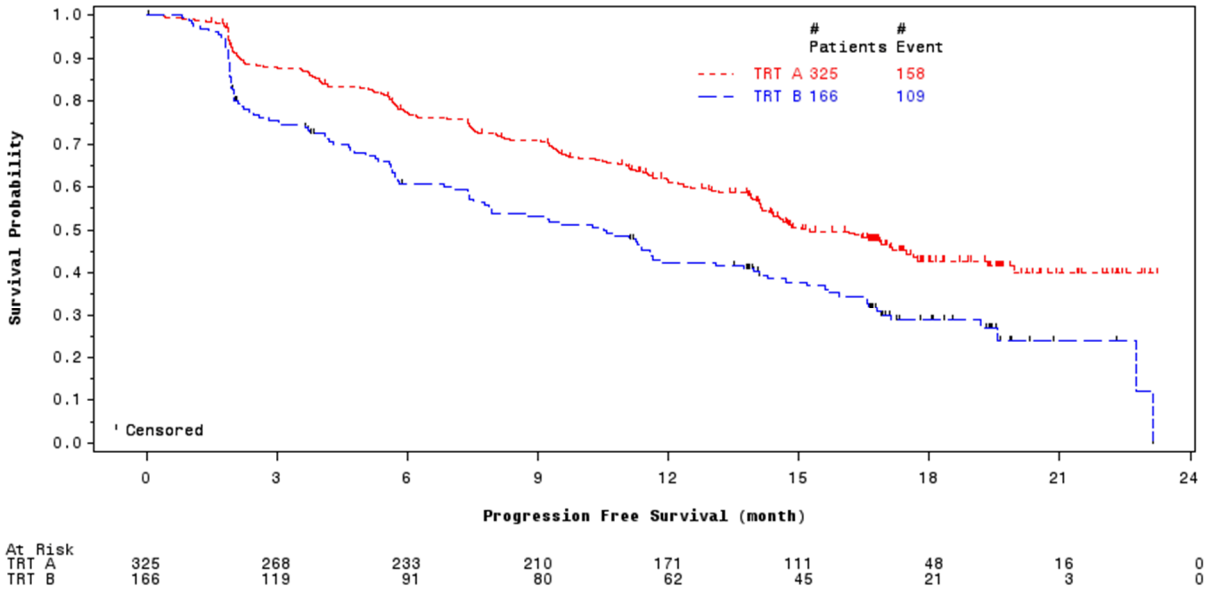
c p-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by the randomization strata IWRS sensitivity to endocrine therapy, IWRS nature of disease. Where a p-value was "NA," the computations were not done because there were fewer than 2 nonmissing levels in the data.

d Patients without adequate tumor assessment prior to treatment discontinuation +30 days or starting new anticancer therapy.



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population.

図 2.5.4-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; TRT A = Abemaciclib-150 mg; TRT B = Placebo-150 mg.

図 2.5.4-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.5.4.1.2.2.1　無増悪生存期間

2.5.4.1.2.2.1.1　ITT 集団

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められた（p<0.0000001、ログランク検定）（第 2.7.3.2.1.3.1.1 項）。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 44.7%減少した（ハザード比：0.553、95% CI：0.449～0.681）。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋フルベストラント群（16.4 ヵ月）でプラセボ＋フルベストラント群（9.3 ヵ月）に比べて 7.2 ヵ月長かった。

第三者機関の判定による評価を用いた解析を含む、あらかじめ治験実施計画書に規定した感度分析の結果は、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与による、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較した無増悪生存期間の延長を支持するものであり、主要解析結果の頑健性が確認された（第 2.7.3.2.1.3.1.3 項）。

2.5.4.1.2.2.1.2　ITT 150 mg 集団

ITT 集団のアベマシクリブ＋フルベストラント群でプラセボ＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められたことから、Gatekeeping 法を用いて ITT 150 mg 集団についても解析した（第 2.7.3.1.1.6.2.2 項）。

アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与により、プラセボ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められ（p=0.000023、ログランク検定）、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が検証された（第 2.7.3.2.1.3.1.2 項）。

アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 41.2%減少した（ハザード比：0.588、95% CI：0.458～0.754）。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群（15.3 ヵ月）でプラセボ 150 mg＋フルベストラント群（10.5 ヵ月）に比べて 4.7 ヵ月長かった。

2.5.4.1.2.2.2　全生存期間

2.5.4.1.2.2.2.1　ITT 集団

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ＋フルベストラント群 85 例（19.1%）、プラセボ＋フルベストラント群 48 例（21.5%）であり、投与群間で全生存期間に[redacted]（ログランク検定）。ハザード比は [redacted] であった（95% CI：[redacted]）（第 2.7.3.2.1.3.2.1 項）。

12 ヵ月時点の生存率はアベマシクリブ＋フルベストラント群 [redacted]%、プラセボ＋フルベストラント群 [redacted]%であった。

[redacted]

両投与群合わせて 341 例（51.0%）が試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った。試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った被験者の割合は、アベマシクリブ＋フルベスト

ラント群 73.8%（200/271 例）及びプラセボ＋フルベストラント群 79.2%（141/178 例）であった。試験治療中止例での試験治療中止後の治療は両投与群で類似していた。

2.5.4.1.2.2.2.2　ITT 150 mg 集団

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群 56 例（17.2%）、プラセボ 150 mg＋フルベストラント群 29 例（17.5%）であり、投与群間で[redacted]（ログランク検定）。ハザード比は [redacted] であった（95% CI：[redacted]）（第 2.7.3.2.1.3.2.2 項）。

12 ヵ月時点の生存率はアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群 [redacted]%、プラセボ 150 mg＋フルベストラント群 [redacted]%であった。

[redacted]

2.5.4.1.2.2.3　奏効率及び病勢コントロール率

2.5.4.1.2.2.3.1　ITT 集団

アベマシクリブ＋フルベストラント群の奏効率は、プラセボ＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（第 2.7.3.2.1.3.3.1 項）。奏効率は、アベマシクリブ＋フルベストラント群及びプラセボ＋フルベストラント群（以下同順）でそれぞれ 35.2%（95% CI：30.8～39.6）及び 16.1%（95% CI：11.3～21.0）であった。CR が認められた被験者の割合はそれぞれ 3.1%（14 例）及び 0.4%（1 例）であった。

アベマシクリブ＋フルベストラント群の病勢コントロール率は、プラセボ＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.025、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。病勢コントロール率は、それぞれ 83.0%（95% CI：79.5～86.4）及び 75.8%（95% CI：70.2～81.4）であった。

アベマシクリブ＋フルベストラント群の臨床ベネフィット率は、プラセボ＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。臨床ベネフィット率は、それぞれ 72.2%（95% CI：68.0～76.4）及び 56.1%（95% CI：49.5～62.6）であった。

奏効までの期間の中央値は、アベマシクリブ＋フルベストラント群 3.7 ヵ月（1.7～16.9 ヵ月）、及びプラセボ＋フルベストラント群 4.0 ヵ月（1.9～14.7 ヵ月）であった。奏効期間の中央値は、アベマシクリブ＋フルベストラント群では到達せず、プラセボ＋フルベストラント群では 25.6 ヵ月であった（95% CI：11.9～25.6）。奏効例のうち、奏効が認められてから 12 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 67.8%及び 66.9%であった（第 2.7.3.2.1.3.4.1 項）。

ITT 集団のうち、測定可能病変を有する被験者（アベマシクリブ＋フルベストラント群 318 例、プラセボ＋フルベストラント群 164 例）でも、アベマシクリブ＋フルベストラント群の奏効率は、プラセボ＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（第 2.7.3.2.1.3.3.3 項）。奏効率は、それぞれ 48.1%（95% CI：42.6～53.6）及び 21.3%（95% CI：15.1～27.6）であった。CR が認められた被験者の割合はそれぞれ 3.5%（11 例）及び 0%（0 例）であった。

2.5.4.1.2.2.3.2　　ITT 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の奏効率は、プラセボ 150 mg＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（第 2.7.3.2.1.3.3.2 項）。奏効率は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群及びプラセボ＋フルベストラント群（以下同順）でそれぞれ 36.0%（95% CI：30.8～41.2）及び 14.5%（95% CI：9.1～19.8）であった。CR が認められた被験者の割合はそれぞれ 3.4%（11 例）及び 0.6%（1 例）であった。

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の病勢コントロール率は、プラセボ 150 mg＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.007、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。病勢コントロール率は、それぞれ 84.0%（95% CI：80.0～88.0）及び 74.1%（95% CI：67.4～80.8）であった。

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の臨床ベネフィット率は、プラセボ 150 mg＋フルベストラント群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。臨床ベネフィット率は、それぞれ 74.2%（95% CI：69.4～78.9）及び 54.8%（95% CI：47.2～62.4）であった。

奏効までの期間の中央値は、アベマシクリブ＋フルベストラント群 3.7 ヵ月（1.9～16.9 ヵ月）、及びプラセボ＋フルベストラント群 4.0 ヵ月（1.9～14.7 ヵ月）であった。奏効期間の中央値には、いずれの投与群も到達しなかった。奏効例のうち、奏効が認められてから 12 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 65.4%及び 71.4%であった。

2.5.4.1.2.2.4　　部分集団解析

2.5.4.1.2.2.4.1　　ITT 集団

ITT 集団の事前に規定した無増悪生存期間の部分集団解析の結果、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与による無増悪生存期間に対する効果は、各部分集団で同様であった。閉経前の被験者集団及び ER+の患者で予後不良とされる被験者集団（内臓転移を有する被験者、PgR-の被験者、及び内分泌一次抵抗性を有する被験者）でも、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与による無増悪生存期間に対する効果が見られた（第 2.7.3.2.1.3.5.1 項）。

また、ITT 集団の無増悪生存期間の結果に閉経前及び閉経後の部分集団間での違いは認められなかった。全生存期間について[redacted]、ハザード比及び Kaplan-Meier 曲線から[redacted]、[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.5.1 項）。

2.5.4.1.2.2.4.2　　ITT 150 mg 集団

ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間の結果に閉経前及び閉経後の部分集団間での違いは認められなかった。また、全生存期間については、[redacted]、ハザード比及び Kaplan-Meier 曲線から、[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.5.2 項）。

2.5.4.1.2.2.5　ヘルスアウトカム／Quality of Life

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、臨床的意味のある、有意な健康関連の生活の質（health-related quality of life）の悪化は認められなかった（第 2.7.3.2.1.3.7 項）。

2.5.4.1.2.2.6　JPBL 試験の日本人集団の結果

日本からは 19 施設が参加した。無作為化され、日本人 ITT 集団に含まれた EP 被験者は 95 例であった。日本人 ITT 集団の内訳は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群が 44 例、アベマシクリブ 200 mg＋フルベストラント群が 20 例、プラセボ＋フルベストラント群が 31 例であった。プラセボ＋フルベストラント群のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化された被験者（プラセボ 150 mg＋フルベストラント群）は 21 例であった（第 2.7.3.3.3.1.1 項）。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群 45.5%（20 例）、アベマシクリブ 200 mg＋フルベストラント群 50.0%（10 例）、プラセボ＋フルベストラント群 25.8%（8 例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であった。投与を継続していた被験者の割合は、日本人 ITT 集団で ITT 集団より高かった。中止割合及び中止理由に、ITT 集団と日本人 ITT 集団で大きな違いは認められなかった。アベマシクリブの開始用量別でも同様であった（第 2.7.3.3.3.1.1 項）。

日本人 ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ITT 集団と同様に、投与群間でおおむね均衡がとれていた。また、日本人 ITT 150 mg 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性も同様に投与群間でおおむね均衡がとれていた。65 歳未満の被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（ITT 集団：63.4%、日本人 ITT 集団：72.6%、以下同順）。また、組入れ時の ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（59.8%、90.5%）。閉経前の被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（17.0%、40.0%）。その他の日本人 ITT 集団での人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ITT 集団と同様であった。アベマシクリブの開始用量別でも同様であった（第 2.7.3.3.3.1.2 項）。

日本人 ITT 集団では、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 32.8%減少した（ハザード比：0.672、95% CI：0.380～1.189）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋フルベストラント群（21.2 ヵ月）でプラセボ＋フルベストラント群（14.3 ヵ月）に比べて 6.9 ヵ月長かった。ハザード比、無増悪生存期間の中央値、及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 集団の結果は、ITT 集団の結果（ハザード比：0.553、無増悪生存期間の中央値：アベマシクリブ＋フルベストラント群及びプラセボ＋フルベストラント群でそれぞれ 16.4 ヵ月及び 9.3 ヵ月）と同様の傾向であった（表 2.5.4-2、第 2.7.3.3.3.1.3.1.1 項）。

要約統計量及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 集団の全生存期間の結果は、アベマシクリブ＋フルベストラント群では [redacted]（表 2.5.4-2、第 2.7.3.3.3.1.3.2.1 項）。

日本人 ITT 集団の無増悪生存期間の結果に閉経前及び閉経後の部分集団間での大きな違いは認められず、ITT 集団の結果と同様の傾向であり、日本人集団でも、閉経状態が有効性に影響を与

えているとは考えられなかった。[redacted]日本人 ITT 集団のアベマシクリブ＋フルベストラント群では[redacted]、日本人 ITT 集団の結果は、[redacted]（第 2.7.3.3.3.1.3.4.1 項）。

日本人 ITT 集団の奏効率は、アベマシクリブ＋フルベストラント群 37.5%及びプラセボ＋フルベストラント群 12.9%であり、アベマシクリブ＋フルベストラント群で約 25%高かった。

日本人 ITT 150 mg 集団では、アベマシクリブ 150 mg とフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 8.0%減少した（ハザード比：0.920、95% CI：0.422～2.001）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群（17.2 ヵ月）でプラセボ 150 mg＋フルベストラント群（14.3 ヵ月）に比べて 2.9 ヵ月長かった。また、日本人 ITT 150 mg 集団のアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の結果に、日本人 ITT 集団のアベマシクリブ＋フルベストラント群の結果と大きな違いは見られなかった。無増悪生存期間の中央値及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 150 mg 集団の結果は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群では ITT 150 mg 集団の結果と同様の傾向であった。日本人 ITT 150 mg 集団のプラセボ 150 mg＋フルベストラント群では、ITT 150 mg 集団よりも無増悪生存イベントの発生する時期が遅く、このことがハザード比の推定値に影響を与えたものの、ITT 150 mg 集団（無増悪生存期間の中央値：アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群及びプラセボ 150 mg＋フルベストラント群でそれぞれ 15.3 ヵ月及び 10.5 ヵ月）と同様に、日本人 ITT 150 mg 集団でも無増悪生存期間の中央値に投与群間で差が認められ、全体として日本人 ITT 150 mg 集団でアベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が見られた（表 2.5.4-4、第 2.7.3.3.3.1.3.1.2 項）。

要約統計量及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 150 mg 集団の全生存期間の結果は、[redacted]（表 2.5.4-4、第 2.7.3.3.3.1.3.2.2 項）。

日本人 ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間の結果に閉経前及び閉経後の部分集団間での違いは認められず、ITT 150 mg 集団の結果と同様の傾向であり、日本人集団でも、閉経状態が有効性に影響を与えているとは考えられなかった。[redacted]日本人 ITT 150 mg 集団の[redacted]（第 2.7.3.3.3.1.3.4.2 項）。

日本人 ITT 150 mg 集団の奏効率は、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群 34.1%及びプラセボ 150 mg＋フルベストラント群 14.3%であり、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で約 20%高かった。

2.5.4.1.3　JPBL 試験の有効性の結論

JPBL 試験の結果、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められた（p<0.0000001）。

原疾患の増悪又は死亡のリスクはアベマシクリブ＋フルベストラント群で 44.7%減少した（ハザード比：0.553、95% CI：0.449～0.681）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋フルベストラント群（16.4 ヵ月）でプラセボ＋フルベストラント群（9.3 ヵ月）より 7.2 ヵ月長かった。

また、第三者機関の判定による評価を用いた解析結果からも、主要解析結果の頑健性が確認された。無増悪生存期間に対する効果は、各部分集団で同様であった。無増悪生存期間[redacted]の閉経状態別の部分集団解析の結果に、部分集団間で違いは認められなかった。

ITT 集団及び測定可能病変を有する被験者のいずれでもアベマシクリブによる奏効率の改善が示され、測定可能病変を有する被験者の奏効率は、アベマシクリブ＋フルベストラント群で 48.1%、プラセボ＋フルベストラント群で 21.3%であり、投与群間に統計学的な有意差が認められた（p<0.001）。アベマシクリブ＋フルベストラント群の奏効までの期間の中央値は 3.7 ヵ月であり、内分泌療法歴及び遠隔転移の乳癌に対する 1 又は 2 レジメンの化学療法歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブ単剤投与の有効性を評価した JPBN 試験の結果（3.7 ヵ月）と同様であった。

全生存期間については、データカットオフ時点ではアベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、[redacted]

JPBL 試験の有効性の結果、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、内分泌療法後に進行もしくは再発が認められた HR+/HER2-乳癌患者に対し、臨床的に重要なベネフィットが示された。

ITT 集団でアベマシクリブとフルベストラントの併用投与による、無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められたことから、Gatekeeping 法を用いて ITT 150 mg 集団についても解析した。その結果、アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与により、統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められ、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が検証された。データカットオフ時点では、アベマシクリブ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与によりプラセボ 150 mg とフルベストラントの併用投与と比較して[redacted]、無増悪生存期間[redacted] ITT 150 mg 集団の結果は、ITT 集団の結果と矛盾しないものであった。また、ITT 150 mg 集団でも、無増悪生存期間[redacted]の閉経状態別の部分集団解析の結果に部分集団間で違いは認められなかった。

日本人 ITT 集団では、無増悪生存期間について ITT 集団の結果と同様の傾向が認められ、日本人 ITT 150 mg 集団でもアベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が見られた。日本人 ITT 集団及び日本人 ITT 150 mg 集団の全生存期間は、[redacted]。日本人 ITT 集団の奏効率は、アベマシクリブ＋フルベストラント群でプラセボ＋フルベストラント群より約 25%高く、日本人 ITT 150 mg 集団でも、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群でプラセボ 150 mg＋フルベストラント群より約 20%高かった。

以上のことから、日本人患者に対しても、ITT 集団及び ITT 150 mg 集団と同様のアベマシクリブとフルベストラントの併用投与による有効性が確認された。

2.5.4.2　JPBM 試験

2.5.4.2.1　試験デザイン

JPBM 試験は、全身治療歴のない閉経後の HR+/HER2-局所再発又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。本試験の主要目的は、アベマシクリブと NSAI の併用投与（アベマシクリブ＋NSAI 群）を、プラセボと NSAI の併用投与（プラセボ＋NSAI 群）と、無増悪生存期間について比較することであった。

被験者を 2:1 の比でアベマシクリブ＋NSAI 群又はプラセボ＋NSAI 群に無作為に割り付けた。無作為化は疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び術前／術後補助内分泌療法の治療歴（アロマターゼ阻害剤療法／その他／内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした。1 サイクルを 28 日間として、1～28 日目までアベマシクリブ又はプラセボを 150 mg Q12H で経口投与し、レトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg を Q24H で経口投与した。

原疾患の増悪又はその他の中止基準に抵触するまで治験薬の投与を継続した。本試験で併用薬とした NSAI は、ESMO 及び ESO の合同ガイドライン、並びに日本乳癌学会のガイドラインにより、本試験の対象である、閉経後の HR+進行乳癌患者に対する一次治療の標準療法とされている（日本乳癌学会 2013; Cardoso et al, 2014）ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。

治験実施計画書の変更については、第 2.7.3.1.2.2 項を参照。

2.5.4.2.1.1　試験対象集団

本試験の主要な選択基準は、18 歳以上の女性で、治癒を目的とする手術切除不能、又は放射線治療不能な局所再発又は転移性病変を有し、外科的／自然閉経又は無月経（治療によるものでない）のいずれかによる閉経後状態を 12 ヵ月以上有する HR+/HER2-の乳癌患者とした。局所再発又は転移性乳癌に対する内分泌療法を現在受けているか、過去に受けたことがある患者、術前又は術後補助内分泌療法を受け、無病期間が治療完了から 12 ヵ月以内である患者、局所再発又は転移性乳癌に対する化学療法を現在受けているか、過去に受けたことがある患者、エベロリムス又は CDK4/6 阻害剤による治療歴がある患者は除外した（第 2.7.3.1.2.4 項）。

2.5.4.2.1.2　有効性の評価項目

有効性の評価項目を表 2.5.4-6 に示す。CR、PR、SD、及び PD の評価は、RECIST version 1.1 を用いた判定に基づいた。

表 2.5.4-6 有効性評価項目（JPBM 試験）

主要評価項目	定義
無増悪生存期間	無作為化された日から増悪又は死亡が認められた日のうち、いずれか早い方までの期間
副次評価項目	**定義**
全生存期間	無作為化された日から死因を問わない死亡日までの期間
生存率	1 年、2 年及び 3 年の各時点の生存率
奏効率	CR 又は PR が認められた被験者の割合
病勢コントロール率	CR、PR、又は SD が認められた被験者の割合
臨床ベネフィット率	CR、PR、又は 6 ヵ月以上の SD が認められた被験者の割合
奏効期間	確定された CR 又は PR が最初に認められた日から客観的な増悪又は死因を問わない死亡が生じた日のうち、いずれか早い方までの期間

略語：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定

ヘルスアウトカム／Quality of Life の評価項目は、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 を用いた健康関連 Quality of Life、並びに EQ-5D 5L を用いた健康状態の評価とした。

2.5.4.2.1.3　解析方法

有効性の解析は、ITT 集団（無作為化されたすべての被験者からなる集団）を対象とし、割り付けられた投与群に従って実施した。解析方法の詳細は、第 2.7.3.1.2.5.2 項を参照。

有効性の主要評価項目は、治験担当医師の評価に基づく無増悪生存期間とした。無増悪生存期間及び全生存期間についてのアベマシクリブのプラセボに対する優越性の検定には、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び術前／術後補助内分泌療法の治療歴（アロマターゼ阻害剤療法／その他／内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした層別ログランク検定を実施した。Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線及び生存曲線を推定した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて無増悪生存期間及び全生存期間のハザード比及び 95%CI を推定した。また、あらかじめ治験実施計画書に規定した感度分析及び部分集団解析を実施した。

有効性の中間解析を、治験担当医師の評価による無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現数の約 80%）の時点で実施することとした。最終解析は、治験担当医師の評価による無増悪生存イベントが約 240 件の時点で実施することとした。中間解析の詳細は、第 2.7.3.1.2.5.2.4 項を参照。

本項には、無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現イベント数の約 80%）認められた時点で実施した無増悪生存期間の主要解析時の有効性の結果を含めた。

2.5.4.2.2　試験結果

2.5.4.2.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

JPBM 試験には、日本を含む 22 ヵ国 158 施設が参加した。無作為化され ITT 集団に含まれたのは 493 例であった（第 2.7.3.2.2.1 項）。ITT 集団の内訳は、アベマシクリブ＋NSAI 群が 328 例、プラセボ＋NSAI 群が 165 例であった。

無増悪生存期間の主要解析のデータカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ＋NSAI 群 49.4%（162 例）、プラセボ＋NSAI 群 38.8%（64 例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であった。

ITT 集団の 493 例はすべて女性であった（第 2.7.3.2.2.2 項）。人種は白人の割合が 58.4%、アジア人の割合は 30.0%（国内の被験者 10.8%）であった。年齢の中央値は 63 歳（32～88 歳）であり、65 歳未満が 55.0%、65 歳以上が 45.0%であった。組入れ時の ECOG PS は 0 が 60.0%、1 が 40.0%であった。

ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性はアベマシクリブ＋NSAI 群とプラセボ＋NSAI 群で類似していた。

2.5.4.2.2.2　有効性の結果

ITT 集団の有効性の結果を表 2.5.4-7 及び表 2.5.4-8 に示す。なお、日本人 ITT 集団の有効性の結果も併せて示す。

ITT 集団の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-7 無増悪生存期間及び全生存期間（ITT 集団及び日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

	ITT			Japanese ITT		
	Abemaciclib plus NSAI (N=328)	Placebo plus NSAI (N=165)	Treatment Effect/Difference/ p-Value	Abemaciclib plus NSAI (N=38)	Placebo plus NSAI (N=15)	Treatment Effect/Difference/ p-Value
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Progression-Free Survival						
Number of events, n (%)	108 (32.9)	86 (52.1)		10 (26.3)	8 (53.3)	
Median, months (95% CI[b])	NR (NR, NR)	14.7 (11.1, 17.5)	NR	NR (NR, NR)	14.9 (5.4, NR)	NR
p-Value (2-sided) log rank stratified[a]			p=0.000021			p=0.082
Hazard ratio (95% CI) – stratified[a]			0.543 (0.409, 0.723)			0.417 (0.152, 1.146)
Overall Survival						
Number of events, n (%)	32 (9.8)	17 (10.3)		3 (7.9)		
Median, months (95% CI[b])						
p-Value (2-sided) log rank stratified[a]						
Hazard ratio (95% CI) – stratified[a]						

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients in category; NR = not reached; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

a Stratified by IWRS sensitivity to endocrine therapy, IWRS nature of disease.

b CIs for median PFS and median OS are based on the methods of Brookmeyer and Crowley.

表 2.5.4-8 奏効率（ITT 集団及び日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

	ITT				Japanese ITT		
	Abemaciclib plus NSAI (N=328)	Placebo plus NSAI (N=165)	Odds Ratio	p-Value[c]	Abemaciclib plus NSAI (N=38)	Placebo plus NSAI (N=15)	p-Value[c]
	n (%), (95% CI[b])	n (%), (95% CI[b])			n (%), (95% CI[b])	n (%), (95% CI[b])	
Best Overall Response[a]							
Complete response (CR)	5 (1.5), (0.2, 2.9)	0, (NA)			0, (NA)	0, (NA)	
Partial response (PR)	153 (46.6), (41.2, 52.0)	57 (34.5), (27.3, 41.8)			17 (44.7), (28.9, 60.5)	6 (40.0), (15.2, 64.8)	
Stable disease (SD)	133 (40.5), (35.2, 45.9)	86 (52.1), (44.5, 59.7)			18 (47.4), (31.5, 63.2)	8 (53.3), (28.1, 78.6)	
≥6 months	98 (29.9), (24.9, 34.8)	61 (37.0), (29.6, 44.3)			16 (42.1), (26.4, 57.8)	7 (46.7), (21.4, 71.9)	
Progressive disease (PD)	14 (4.3), (2.1, 6.5)	12 (7.3), (3.3, 11.2)			0, (NA)	1 (6.7), (-6.0, 19.3)	
Not evaluable[d]	23 (7.0), (4.2, 9.8)	10 (6.1), (2.4, 9.7)			3 (7.9), (-0.7, 16.5)	0, (NA)	
Overall response rate (CR + PR)	158 (48.2), (42.8, 53.6)	57 (34.5), (27.3, 41.8)	1.8	0.002	17 (44.7), (28.9, 60.5)	6 (40.0), (15.2, 64.8)	0.958
Disease control rate (CR + PR + SD)	291 (88.7), (85.3, 92.1)	143 (86.7), (81.5, 91.9)	1.2	0.503	35 (92.1), (83.5, 100.7)	14 (93.3), (80.7, 106.0)	0.953
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	256 (78.0), (73.6, 82.5)	118 (71.5), (64.6, 78.4)	1.4	0.101	33 (86.8), (76.1, 97.6)	13 (86.7), (69.5, 103.9)	0.984

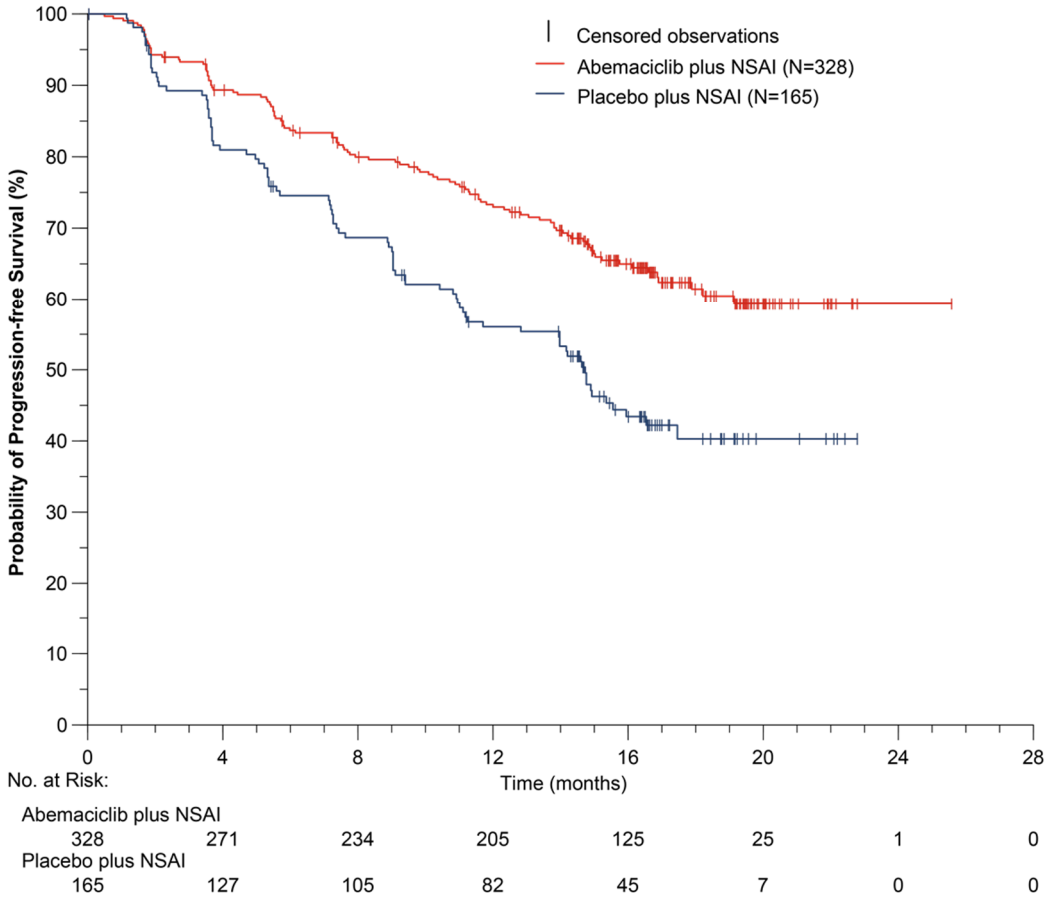
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation, which can cause negative value for lower limit or greater than 1 for upper limit.

c p-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by the randomization strata IWRS endocrine therapy, IWRS nature of disease. Where a p-value was "NA," the computations were not done because there were fewer than 2 nonmissing levels in the data.

d Patients without adequate tumor assessment prior to treatment discontinuation +30 days or starting new anticancer therapy.



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor.

図 2.5.4-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

2.5.4.2.2.2.1　無増悪生存期間

アベマシクリブと NSAI の併用投与により、プラセボと NSAI の併用投与と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められた（p=0.000021、ログランク検定）（第 2.7.3.2.2.3.1 項）。

アベマシクリブと NSAI の併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 45.7%減少した（ハザード比：0.543、95% CI：0.409～0.723）。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋NSAI 群は到達せず、プラセボ＋NSAI 群は 14.7 ヵ月であった。

第三者機関の判定による評価を用いた解析を含む、あらかじめ治験実施計画書に規定した感度分析の結果は、アベマシクリブと NSAI の併用投与による、プラセボと NSAI の併用投与と比較した無増悪生存期間の延長を支持するものであり、主要解析結果の頑健性が確認された（第 2.7.3.2.2.3.1.1 項）。

2.5.4.2.2.2.2　全生存期間

主要解析のデータカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ＋NSAI 群 32 例（9.8%）、プラセボ＋NSAI 群 17 例（10.3%）であり、投与群間で全生存期間に[redacted]（ログランク検定）。ハザード比は [redacted] であった（95% CI：[redacted]）（第 2.7.3.2.2.3.2 項）。

12 ヵ月時点の生存率はアベマシクリブ＋NSAI 群[redacted]%、プラセボ＋NSAI 群[redacted]%であった。

データカットオフ時点では、アベマシクリブと NSAI の併用投与により、プラセボと NSAI の併用投与と比較して[redacted]。

両投与群合わせて 191 例（38.7%）の被験者が試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った。試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った被験者の割合は、アベマシクリブ＋NSAI 群 67.7%（111/164 例）及びプラセボ＋NSAI 群 81.6%（80/98 例）であった。

2.5.4.2.2.2.3　奏効率及び病勢コントロール率

アベマシクリブ＋NSAI 群の奏効率は、プラセボ＋NSAI 群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.002、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（第 2.7.3.2.2.3.3.1 項）。奏効率は、アベマシクリブ＋NSAI 群及びプラセボ＋NSAI 群（以下同順）でそれぞれ 48.2%（95% CI：42.8～53.6）及び 34.5%（95% CI：27.3～41.8）であった。CR が認められた被験者の割合はそれぞれ 1.5%（5 例）及び 0%（0 例）であった。

病勢コントロール率はそれぞれ 88.7%（95% CI：85.3～92.1）及び 86.7%（95% CI：81.5～91.9）、臨床ベネフィット率はそれぞれ 78.0%（95% CI：73.6～82.5）及び 71.5%（95% CI：64.6～78.4）であった。

奏効までの期間の中央値は、アベマシクリブ＋NSAI 群 3.5 ヵ月（1.3～18.1 ヵ月）、及びプラセボ＋NSAI 群 3.6 ヵ月（1.5～22.2 ヵ月）であった。奏効期間の中央値は、アベマシクリブ＋NSAI 群では到達せず、プラセボ＋NSAI 群では 14.1 ヵ月であった（95% CI：11.1～NR）。奏効例のうち、奏効が認められてから 12 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 71.7%及び 59.8%であった（第 2.7.3.2.2.3.4 項）。

ITT 集団のうち、測定可能病変を有する被験者（アベマシクリブ＋NSAI 群 267 例、プラセボ＋NSAI 群 130 例）でも、アベマシクリブ＋NSAI 群の奏効率は、プラセボ＋NSAI 群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.004、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（第 2.7.3.2.2.3.3.2 項）。奏効率は、それぞれ 59.2%（95% CI：53.3～65.1）及び 43.8%（95% CI：35.3～52.4）であった。CR が認められた被験者の割合はそれぞれ 1.9%（5 例）及び 0%（0 例）であった。

2.5.4.2.2.2.4　部分集団解析

ITT 集団の事前に規定した無増悪生存期間の部分集団解析の結果、アベマシクリブと NSAI の併用投与による無増悪生存期間に対する効果は、各部分集団で同様であった。人種別の部分集団について、統計学的に有意な交互作用が認められ、アジア人で白人よりもハザード比が小さかったが、いずれの部分集団でもアベマシクリブ＋NSAI 群で無増悪生存期間の延長が認められた。また、一般的に予後不良な被験者集団及び内分泌療法に反応が悪い被験者集団（肝転移を有する被験者、無病期間の短い被験者、病理学的悪性度が高い被験者、及び PgR-の被験者）でも、ア

ベマシクリブと NSAI の併用投与による無増悪生存期間に対する効果が見られた（第 2.7.3.2.2.3.5 項）。

2.5.4.2.2.2.5 ヘルスアウトカム／Quality of Life

EORTC QLQ-C30 について、アベマシクリブ＋NSAI 群では、下痢のスコアにプラセボ＋NSAI 群と少なくとも中等度の差が見られた。EORTC QLQ-BR23 の機能的尺度及び症状尺度のベースライン後のすべての時点のスコアについて、臨床的に意味のあるとされる 5 ポイント超の投与群間の差は認められなかった。ベースライン後のすべての時点にわたって EQ-5D 5L インデックススコア及び visual analog scale スコアは両投与群でおおむね同様であった（第 2.7.3.2.2.3.7 項）。

2.5.4.2.2.2.6 JPBM 試験の日本人集団の結果

日本からは 22 施設が参加した。無作為化され、日本人 ITT 集団に含まれた被験者は 53 例であった。日本人 ITT 集団の内訳は、アベマシクリブ＋NSAI 群が 38 例、プラセボ＋NSAI 群が 15 例であった（第 2.7.3.3.3.2.1 項）。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ＋NSAI 群 57.9%（22 例）、プラセボ＋NSAI 群 46.7%（7 例）であった。主な中止理由は有害事象及び原疾患の増悪であった。投与を継続していた被験者の割合は、日本人 ITT 集団で ITT 集団より高かった。中止理由に、ITT 集団と日本人 ITT 集団で大きな違いは認められなかった。アベマシクリブ＋NSAI 群で有害事象のために投与を中止した被験者の割合は、日本人 ITT 集団で ITT 集団よりも高かった。

日本人 ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ITT 集団と同様に、投与群間でおおむね均衡がとれていた。組入れ時の ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（ITT 集団：60.0%、日本人 ITT 集団：83.0%）（第 2.7.3.3.3.2.2 項）。

日本人 ITT 集団では、データカットオフ時点の原疾患の増悪又は死亡は、アベマシクリブ＋NSAI 群 10 例（26.3%）、プラセボ＋NSAI 群 8 例（53.3%）であった。無増悪生存期間のハザード比は 0.417 であった（95% CI：0.152～1.146）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋NSAI 群で到達せず、プラセボ＋NSAI 群は 14.9 ヵ月であった。ハザード比、無増悪生存期間の中央値及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 集団の結果は、ITT 集団の結果（ハザード比：0.543、無増悪生存期間の中央値：アベマシクリブ＋NSAI 群及びプラセボ＋NSAI 群でそれぞれ到達せず及び 14.7 ヵ月）と同様の傾向であった（表 2.5.4-7、第 2.7.3.3.3.2.3.1 項）。

要約統計量に基づく日本人 ITT 集団の全生存期間の結果は、[redacted]（表 2.5.4-7、第 2.7.3.3.3.2.3.2 項）。

日本人 ITT 集団の奏効率は、アベマシクリブ＋NSAI 群 44.7%及びプラセボ＋NSAI 群 40.0%であり、アベマシクリブ＋NSAI 群で約 5%高かった。

2.5.4.2.3 JPBM 試験の有効性の結論

JPBM 試験の結果は、無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現イベント数の約 80%）認められた時点で実施した無増悪生存期間の主要解析時のデータに基づいた。

JPBM 試験の結果、アベマシクリブと NSAI の併用投与により、プラセボと NSAI の併用投与と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間の統計学的に有意な延長が認められた（p=0.000021）。

原疾患の増悪又は死亡のリスクはアベマシクリブ＋NSAI 群で 45.7%減少した（ハザード比：0.543、95% CI：0.409～0.723）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋NSAI 群は到達せず、プラセボ＋NSAI 群は 14.7 ヵ月であった。第三者機関の判定による評価を用いた解析結果からも、主要解析結果の頑健性が確認された。無増悪生存期間に対する効果は、各部分集団で同様であった。人種別の部分集団では統計学的に有意な交互作用が認められ、アジア人で白人よりもハザード比が小さかったが、いずれの部分集団でもアベマシクリブ＋NSAI 群で無増悪生存期間の延長が認められた。

ITT 集団及び測定可能病変を有する被験者のいずれでもアベマシクリブによる奏効率の改善が示され、測定可能病変を有する被験者の奏効率は、アベマシクリブ＋NSAI 群で 59.2%、プラセボ＋NSAI 群で 43.8%であり、投与群間に統計学的な有意差が認められた（p=0.004）。アベマシクリブ＋NSAI 群の奏効までの期間の中央値は、3.5 ヵ月であり、内分泌療法歴及び遠隔転移の乳癌に対する 1 又は 2 レジメンの化学療法歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブ単剤投与の有効性を評価した JPBN 試験（3.7 ヵ月）、及び内分泌療法後に増悪した HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントの併用投与の有効性を評価した JPBL 試験（3.7 ヵ月）の結果と同様であった。

全生存期間については、データカットオフ時点ではアベマシクリブと NSAI の併用投与により、プラセボと NSAI の併用投与と比較して[redacted]。

JPBM 試験の有効性の結果、一次治療としてのアベマシクリブと NSAI の併用投与により、進行性の HR+/HER2-乳癌患者に対し、臨床的に重要なベネフィットが示された。

日本人 ITT 集団では、無増悪生存期間[redacted]について、ITT 集団の結果と同様の傾向が認められた。日本人 ITT 集団の奏効率は、アベマシクリブ＋NSAI 群でプラセボ＋NSAI 群より約 5%高かった。

以上のことから、日本人患者に対しても、ITT 集団と同様のアベマシクリブと NSAI の併用投与による有効性が確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　背景及び概観

これまでに実施された臨床試験 17 試験において、881 例の患者にアベマシクリブと内分泌療法が併用投与され、732 例の患者又は健康被験者にアベマシクリブが単独投与された。

本項では、手術不能又は再発乳癌に対するアベマシクリブとフルベストラント又は NSAI を併用した際の安全性について、国際共同第 III 相臨床試験である JPBL 試験及び JPBM 試験を主に要約した。また、安全性の評価に用いた海外第 II 相試験である JPBN 試験、海外第 I 相試験である JPBA 試験及び JPBH 試験、国内第 I 相試験である JPBC 試験についても簡潔な要約を本項に含めた。

健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（JPBD 試験、JPBF 試験、JPBG 試験、JPBS 試験、JPBU 試験、JPBV 試験、JPCA 試験、JPCC 試験及び JPCK 試験）を含む全体的な安全性の結果の詳細は、第 2.7.4 項に示した。

2.5.5.2　安全性の要約

2.5.5.2.1　国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

2.5.5.2.1.1　安全性解析対象集団

2.5.5.2.1.1.1　全般的な曝露状況

本試験の安全性解析対象集団は無作為割付された内分泌療法既治療例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 664 例であり、その内訳はアベマシクリブ＋フルベストラント群 441 例、プラセボ＋フルベストラント群 223 例であった。アベマシクリブ＋フルベストラント群のうち、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群は 320 例（72.5%）であり、残りの 121 例（27.5%）はアベマシクリブ 200 mg＋フルベストラント群であった。そのうち 25 例は用量を 150 mg に変更する前に投与を中止した。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群ともに 13 サイクル、プラセボ＋フルベストラント群は 9 サイクルであった。各群におけるフルベストラント投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 15 サイクル、プラセボ＋フルベストラント群で 9 サイクルであった。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ＋フルベストラント群で 273.06 mg/day、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 272.35 mg/day、プラセボ＋フルベストラント群で 298.22 mg/day であった。フルベストラントの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ＋フルベストラント群で 130.95 mg/week、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 131.15 mg/week、プラセボ＋フルベストラント群で 135.42 mg/week であった。

曝露状況の詳細は、第 2.7.4.1.2.1 項に記載した。

2.5.5.2.1.1.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

なお、本試験では「治験治療の中止」は 2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含めた。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients[a]	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441 n (%)	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)
Patients with >= 1 TEAE	435 (98.6)	315 (98.4)	199 (89.2)
Related to Study Treatment[b]	420 (95.2)	302 (94.4)	134 (60.1)
Patients with >=1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	276 (62.6)	190 (59.4)	53 (23.8)
Related to Study Treatment[b]	232 (52.6)	154 (48.1)	13 (5.8)
Patients with >=1 SAE	99 (22.4)	70 (21.9)	24 (10.8)
Related to Study Treatment[b]	39 (8.8)	25 (7.8)	3 (1.3)
Patients who discontinued study treatment due to AE[c]	38 (8.6)	20 (6.3)	7 (3.1)
Related to Study Treatment[b]	30 (6.8)	14 (4.4)	4 (1.8)
Patients who discontinued study treatment due to SAE[c]	18 (4.1)	10 (3.1)	3 (1.3)
Related to Study Treatment[b]	12 (2.7)	6 (1.9)	0
Patients who died due to AE on study treatment[d]	6 (1.4)	6 (1.9)	1 (0.4)
Related to Study Treatment[b]	4 (0.9)	4 (1.3)	0
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment[d]	3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)
Related to Study Treatment[b]	1 (0.2)	0 (0.0)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the Safety Population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in >1 category.

b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

c Patients who died on study treatment with primary cause as AE or SAE are also included as discontinuations.

d Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

2.5.5.2.1.1.3 比較的よく見られる有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群 441 例中 435 例（98.6%）、プラセボ＋フルベストラント群 223 例中 199 例（89.2%）に認められた。

アベマシクリブ＋フルベストラント群において、グレード 3 の有害事象は 241 例（54.6%）に認められ、そのうち発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（23.6%）及び下痢（13.4%）であった。グレード 4 は 26 例（5.9%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（2.9%）及び血小板減少症（統合語）（1.4%）であった。グレード 5 は 9 例（2.0%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.7%）のみであった。

プラセボ＋フルベストラント群において、グレード 3 の有害事象は 46 例（20.6%）に認められ、発現割合が 10%以上の事象はなかった。グレード 4 は 5 例（2.2%）に、グレード 5 は 2 例（0.9%）に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

グレード 3 以上でアベマシクリブ＋フルベストラント群の発現割合がプラセボ＋フルベストラント群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）であった。下痢及び好中球減少症（統合語）に関しては、特に注目すべき有害事象として第 2.5.5.2.4 項に詳細を記載した。

安全性解析対象 150 mg 集団

安全性解析対象 150 mg 集団（アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群）において、有害事象は 320 例中 315 例（98.4%）に認められた。

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群において、グレード 3 の有害事象は、170 例（53.1%）に認められ、そのうち発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（23.8%）及び下痢（11.3%）であった。グレード 4 の有害事象は 13 例（4.1%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（2.2%）のみであった。グレード 5 の有害事象は 7 例（2.2%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.9%）のみであった。

グレード 3 以上でアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の発現割合がプラセボ＋フルベストラント群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）であった。

2.5.5.2.1.1.4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群 441 例中 420 例（95.2%）、プラセボ＋フルベストラント群 223 例中 134 例（60.1%）に認められた。

アベマシクリブ＋フルベストラント群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 208 例（47.2%）に認められ、そのうち発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（23.1%）及び下痢（12.5%）であった。グレード 4 は 19 例（4.3%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（2.9%）及び血小板減少症（統合語）（1.1%）であった。グレード 5 は 5 例（1.1%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.5%）のみであった。

プラセボ＋フルベストラント群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 12 例（5.4%）に認められ、発現割合が 10%以上の事象はなかった。グレード 4 は 1 例（0.4%）に認められ、グレード 5 は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、グレード 3 以上でアベマシクリブ＋フルベストラント群の発現割合がプラセボ＋フルベストラント群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）であった。

下痢及び好中球減少症（統合語）に関しては、特に注目すべき有害事象として第 2.5.5.2.4 項に詳細を記載した。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 320 例中 302 例（94.4%）に認められた。

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 140 例（43.8%）に認められ、そのうち発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（21.6%）及び下痢（10.6%）であった。グレード 4 は 10 例（3.1%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（2.2%）のみであった。グレード 5 は 4 例（1.3%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.6%）のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、グレード 3 以上でアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群の発現割合がプラセボ＋フルベストラント群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）であった。

2.5.5.2.1.1.5　死亡

安全性解析対象集団

アベマシクリブ＋フルベストラント群で 441 例中 14 例（3.2%）が治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内に死亡し、このうち 9 例は有害事象［敗血症、塞栓症、肝不全、肝機能異常、肺感染（統合語）、多臓器機能不全症候群、肺臓炎］、5 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 9 例のうち、5 例［敗血症（2 例）、肝不全、肺感染（統合語）及び肺臓炎（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった。

プラセボ＋フルベストラント群で 223 例中 10 例（4.5%）が治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内に死亡し、このうち 2 例は有害事象（食欲減退、心停止）、7 例は原疾患の増悪に起因しており、1 例は死因不明であった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 320 例中 10 例（3.1%）が治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内に死亡し、このうち 7 例は有害事象［敗血症、塞栓症、肺感染（統合語）、多臓器機能不全症候群、肺臓炎］、3 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 7 例のうち、4 例［敗血症（2 例）、肺感染（統合語）及び肺臓炎（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.2.1.1.6　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 441 例中 99 例（22.4%）、プラセボ＋フルベストラント群で 223 例中 24 例（10.8%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、アベマシクリブ＋フルベストラント群で塞栓症が 9 例（2.0%）、プラセボ＋フルベストラント群で胸水が 5 例（2.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 39 例（8.8%）、プラセボ＋フルベストラント群で 3 例（1.3%）に認められた。アベマシクリブ＋フルベストラント群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢が 6 例（1.4%）、悪心及び敗血症が各 3 例（0.7%）、腹痛（統合語）、急性腎障害、脱水、薬物性肝障害、呼吸困難、塞栓症、発熱性好中球減少症、肝不全、筋力低下、肺臓炎及び

嘔吐が各 2 例（0.5%）であった。プラセボ＋フルベストラント群では悪心、塞栓症、高血糖（統合語）及び過敏症が各 1 例（0.4%）に認められた。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群では、重篤な有害事象は 320 例中 70 例（21.9%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、下痢及び塞栓症が各 7 例（2.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 25 例（7.8%）に認められた。アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢が 6 例（1.9%）、脱水、発熱性好中球減少症、悪心、肺臓炎、敗血症及び嘔吐が各 2 例（0.6%）であった。

2.5.5.2.1.1.7　その他の重要な有害事象

2.5.5.2.1.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止は、いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち 1 剤以上の投与中止（治験治療の中止を含む）とする。また、治験治療の中止は、2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含めた。

安全性解析対象集団

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 70 例（15.9%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢、好中球減少症（統合語）、敗血症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）増加であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ＋フルベストラント群で 7 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 38 例（8.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢及び敗血症であった。治験治療の中止に至った有害事象はプラセボ＋フルベストラント群で 7 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 33 例（7.5%）認められ、3 例以上に認められた事象は好中球減少症（統合語）及び下痢であった。プラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群での治験薬の投与中止に至った有害事象は 41 例（12.8%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢、好中球減少症（統合語）及び敗血症であった。治験治療の中止に至った有害事象は 20 例（6.3%）認められ、3 例以上に認められた事象は敗血症であった。アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 22 例（6.9%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢及び好中球減少症（統合語）であった。

2.5.5.2.1.1.7.2　　治験薬の投与変更に至った有害事象

安全性解析対象集団

アベマシクリブの減量に至った有害事象のうち、5%以上に認められた事象は下痢 18.8%（83 例）及び好中球減少症（統合語）10.0%（44 例）であった。アベマシクリブの休薬に至った有害事象のうち、5%以上に認められた事象は下痢 18.8%（83 例）及び好中球減少症（統合語）16.3%（72 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合は 7.4%と低かった。フルベストラントを減量した被験者は 3 例（0.7%）、休薬した被験者は 21 例（4.8%）であった。

有害事象は補助療法及び投与変更によって管理可能であった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブの減量に至った有害事象のうち、5%以上に認められた事象は下痢 14.1%（45 例）及び好中球減少症（統合語）8.8%（28 例）であった。アベマシクリブの休薬に至った有害事象のうち、5%以上に認められた事象は下痢 14.7%（47 例）及び好中球減少症（統合語）15.0%（48 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合は 6.4%と低かった。フルベストラントを減量した被験者は 2 例（0.6%）、休薬した被験者は 15 例（4.6%）であった。

2.5.5.2.1.1.7.3　　入院

入院した被験者はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 441 例中 93 例（21.1%）、プラセボ＋フルベストラント群で 223 例中 24 例（10.8%）であり、いずれの群も有害事象による入院が多かった。

5 例以上に認められた入院に至った有害事象は、アベマシクリブ＋フルベストラント群では呼吸困難が 7 例（1.6%）、塞栓症が 6 例（1.4%）、肺感染（統合語）及び敗血症が各 5 例（1.1%）であり、プラセボ＋フルベストラント群では胸水が 5 例（2.2%）であった。

2.5.5.2.1.1.8　　臨床検査値の評価

安全性解析対象集団及び安全性解析対象 150 mg 集団での有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）グレード分類による臨床検査値異常を表 2.7.4.3-1 及び表 2.7.4.3-2 に示した。

治験実施計画書の指示に従い、治験責任医師又は治験分担医師は「臨床的に重要である」と判断した臨床検査値異常のみを有害事象として報告したため、臨床検査値異常の有害事象を発現した被験者割合は臨床検査値異常を報告された被験者割合より低かった。しかしながら、群間差については、臨床検査値異常と有害事象として報告された臨床検査値異常との間で同様の傾向であり、これらの間の被験者割合の違いは結果の解釈に影響を与えるものではなかった。

なお、好中球減少症（統合語）／好中球数減少は第 2.7.4.2.1.6.1.1 項、血中クレアチニン増加は第 2.7.4.2.1.6.4.1 項、肝機能に関する臨床検査値異常は第 2.7.4.2.1.6.5.1 項にそれぞれ詳述した。

2.5.5.2.1.1.9　　バイタルサイン及び心電図

本試験ではバイタルサインとして体温、血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、呼吸数、body mass index（BMI）及び体重の測定データを定期的に収集した。試験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

また、本試験で収集した心電図データを評価した結果、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となる QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

バイタルサイン、血圧及び心血管に関する安全性の評価の詳細は、それぞれ第 2.7.4.4.1.1 項、第 2.7.4.4.2.2.1 項及び第 2.7.4.4.2.1.1 項に記載した。

2.5.5.2.1.1.10　　部分集団解析

人種別（白人／アジア人／その他の人種）、年齢別（65 歳未満／65 歳以上）、閉経状態別（閉経前／閉経後）及び地域別（北米／欧州／アジア）の部分集団におけるアベマシクリブ及びフルベストラント併用投与の忍容性及び安全性を評価した。

アベマシクリブ＋フルベストラント群 441 例のうち、全例が女性、65 歳未満が 65.1%、白人が 53.1%であった。

人種別の部分集団解析において、アジア人とアジア人以外の集団間で以下の差が認められた。アベマシクリブ＋フルベストラント群において、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）及び好中球数減少（臨床検査値異常）の発現割合が、アジア人以外の被験者と比較し、アジア人で高かった。このうち、好中球減少症（統合語）によりアベマシクリブ投与を中止した被験者の割合は、アジア人とアジア人以外の被験者で同様であった［アジア人：2.0%（3 例）、アジア人以外：1.5%（4 例）］。また、グレード 3 以上の肝機能検査値異常の発現割合は、アジア人以外の被験者と比較し、アジア人で高かった。下痢、血中クレアチニン増加及び器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は、人種別の集団間で同様であった。また、地域別の部分集団解析に関しては、「北米及び欧州」と「アジア」で見られた有害事象の発現割合の投与群間差は、人種別のアジア人以外とアジア人で見られた投与群間差と同様であった。

年齢別及び閉経状態別の部分集団解析において、アベマシクリブ投与時の有害事象のプロファイルはそれぞれの集団間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.2.2　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

2.5.5.2.2.1　安全性解析対象集団

2.5.5.2.2.1.1　全般的な曝露状況

本試験の安全性解析対象集団は無作為割付された全身治療歴のない被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与された 488 例であり、その内訳はアベマシクリブ及び NSAI を投与された被験者（以後、アベマシクリブ＋NSAI 群）で 327 例、プラセボ及び NSAI を投与された被験者（以後、プラセボ＋NSAI 群）で 161 例であった。併用する NSAI の内訳は、アベマシクリブ＋NSAI 群では、レトロゾールを投与された被験者が 266 例、アナストロゾールを投与された被験者が 65 例であり、プラセボ＋NSAI 群では、レトロゾールを投与された被験者が 125 例、アナストロゾールを投与された被験者が 37 例であった。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋NSAI 群で 16 サイクル、プラセボ＋NSAI 群で 15 サイクルであった。アベマシクリブ＋NSAI 群におけるレトロゾール又はアナストロゾールのサイクル数（中央値）はいずれも 16 サイクルであり、プラセボ＋NSAI 群におけるレトロゾール又はアナストロゾールのサイクル数（中央値）は、それぞれ 15 サイクル及び 11 サイクルであった。アベマシクリブ＋NSAI 群の 5 例、プラセボ＋NSAI 群の 1 例の計 6 例がレトロゾールとアナストロゾールの両方を服用した（治験実施計画書に従い NSAI の変更を許可した）。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ＋NSAI 群で 256.99 mg/day、プラセボ＋NSAI 群で 294.34 mg/day であった。アベマシクリブ＋NSAI 群におけるレトロゾール及びアナストロゾールの dose intensity（中央値）は 2.49 mg/day 及び 0.99 mg/day であり、プラセボ＋NSAI 群におけるレトロゾール及びアナストロゾールの dose intensity（中央値）は、2.49 mg/day 及び 1.00 mg/day であった。

曝露状況の詳細は、第 2.7.4.1.2.2 項に記載した。

2.5.5.2.2.1.2　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.5.5-2 に示す。

なお、本試験では「治験治療の中止」は 2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含めた。

表 2.5.5-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients[a]	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	Placebo + NSAI N=161 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	322 (98.5)	145 (90.1)
Related to study treatment[b]	307 (93.9)	88 (54.7)
Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	188 (57.5)	37 (23.0)
Related to study treatment[b]	155 (47.4)	9 (5.6)
Patients with ≥1 SAE	90 (27.5)	24 (14.9)
Related to study treatment[b]	36 (11.0)	4 (2.5)
Patients who discontinued study treatment due to an AE[c]	42 (12.8)	4 (2.5)
Related to study treatment[b]	28 (8.6)	0
Patients who discontinued study treatment due to an SAE[c]	17 (5.2)	3 (1.9)
Related to study treatment[b]	9 (2.8)	0
Patients who died due to an AE on study treatment[d]	7 (2.1)	2 (1.2)
Related to study treatment[b]	2 (0.6)	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[d]	1 (0.3)	0
Related to study treatment[b]	1 (0.3)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in >1 category.

b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

c Patients who died on study treatment with primary cause as AE or SAE were also included as discontinuations.

d Deaths were also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

2.5.5.2.2.1.3 比較的よく見られる有害事象

有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群 327 例中 322 例（98.5%）、プラセボ＋NSAI 群 161 例中 145 例（90.1%）に認められた。

アベマシクリブ＋NSAI 群において、グレード 3 の有害事象は 159 例（48.6%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）（19.6%）のみであった。グレード 4 の有害事象は 21 例（6.4%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（1.5%）のみであった。グレード 5 の有害事象は 8 例（2.4%）に認められ、2 例以上に認められた事象は肺感染（統合語）（0.9%）及び塞栓症（0.6%）であった。

プラセボ＋NSAI 群において、グレード 3 の有害事象は 32 例（19.9%）に認められ、発現割合が 10%以上のグレード 3 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は 3 例（1.9%）に、グレード 5 の有害事象は 2 例（1.2%）に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

グレード 3 以上でアベマシクリブ＋NSAI 群の発現割合がプラセボ＋NSAI 群より 10%以上高かった事象は好中球減少症（統合語）のみであった。好中球減少症（統合語）に関しては、特に注目すべき有害事象として第 2.5.5.2.4.1 項に詳細を記載した。

2.5.5.2.2.1.4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群 327 例中 307 例（93.9%）、プラセボ＋NSAI 群 161 例中 88 例（54.7%）に認められた。

アベマシクリブ＋NSAI 群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 139 例（42.5%）に認められ、そのうち発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（18.3%）のみであった。グレード 4 は 13 例（4.0%）に認められ、発現割合が 1%以上の事象は好中球減少症（統合語）（1.5%）のみであった。グレード 5 は 3 例（0.9%）に認められ、2 例以上に認められた事象はなかった。

プラセボ＋NSAI 群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 8 例（5.0%）に認められ、発現割合が 10%以上の事象はなかった。グレード 4 は 1 例（0.6%）に認められ、グレード 5 は認められなかった。

グレード 3 以上でアベマシクリブ＋NSAI 群の発現割合がプラセボ＋NSAI 群より 10%以上高かった事象は好中球減少症（統合語）のみであった。好中球減少症（統合語）に関しては、特に注目すべき有害事象として第 2.5.5.2.4.1 項に詳細を記載した。

2.5.5.2.2.1.5 死亡

死亡はアベマシクリブ＋NSAI 群で 327 例中 32 例（9.8%）、プラセボ＋NSAI 群で 161 例中 16 例（9.9%）認められた。

アベマシクリブ＋NSAI 群で死亡した 32 例中 11 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 8 例は有害事象［肺感染（統合語）（3 例）、塞栓症（2 例）、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全（各 1 例）］、3 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 8 例のうち、4 例［肺感染（統合語）、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった。

プラセボ＋NSAI 群で死亡した 16 例中 3 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 2 例は有害事象（全身健康状態低下及び突然死）、1 例は原疾患の増悪に起因していた。

2.5.5.2.2.1.6 その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 327 例中 90 例（27.5%）、プラセボ＋NSAI 群で 161 例中 24 例（14.9%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、アベマシクリブ＋NSAI 群で肺感染（統合語）が 9 例（2.8%）、プラセボ＋NSAI 群で脱水及び嘔吐が各 2 例（1.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 36 例（11.0%）、プラセボ＋NSAI 群で 4 例（2.5%）に認められた。アベマシクリブ＋NSAI 群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢及び貧血（統合語）が各 5 例（1.5%）、脱水及び肺感染（統合語）が各 4 例（1.2%）、急性腎障害及び肺臓炎が各 3 例（0.9%）、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症（統合語）及び嘔吐が各 2 例（0.6%）であった。プラセボ＋NSAI 群では嘔吐が 2 例（1.2%）に認められた。

2.5.5.2.2.1.7　その他の重要な有害事象

2.5.5.2.2.1.7.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止は、いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又は NSAI）のうち 1 剤以上の投与中止（治験治療の中止を含む）とする。また、治験治療の中止は、2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含めた。

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 64 例（19.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢、好中球減少症（統合語）、ALT 増加、悪心、肺感染（統合語）、血中クレアチニン増加、塞栓症及び呼吸困難であった。プラセボ＋NSAI 群では 5 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 42 例（12.8%）認められ、3 例以上に認められた事象は ALT 増加、下痢、好中球減少症（統合語）、肺感染（統合語）及び塞栓症であった。プラセボ＋NSAI 群では 4 例（2.5%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 25 例（7.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は悪心、好中球減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.2.1.7.2　治験薬の投与変更に至った有害事象

アベマシクリブの減量に至った有害事象のうち、5%以上に認められた事象は下痢 12.8%（42 例）及び好中球減少症（統合語）11.3%（37 例）であった。アベマシクリブの休薬に至った有害事象のうち、5%以上に認められた事象は好中球減少症（統合語）15.6%（51 例）及び下痢 15.3%（50 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合は 6.1%と低かった。NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）を減量した被験者は見られず、休薬した被験者はレトロゾールが 78 例（23.9%）、アナストロゾールが 18 例（5.5%）であった。

有害事象は補助療法及び投与変更によって管理可能であった。

2.5.5.2.2.1.7.3　入院

入院した被験者はアベマシクリブ＋NSAI 群で 327 例中 59 例（18.0%）、プラセボ＋NSAI 群で 161 例中 18 例（11.2%）であり、いずれの群も有害事象による入院が多かった。

5 例以上に認められた入院に至った有害事象は、アベマシクリブ＋NSAI 群では塞栓症が 7 例（2.1%）及び肺感染（統合語）が 5 例（1.5%）であり、プラセボ＋NSAI 群では認められなかった。

2.5.5.2.2.1.8　臨床検査値の評価

安全性解析対象集団での CTCAE グレード分類による臨床検査値異常を表 2.7.4.3-3 に示した。

治験実施計画書の指示に従い、治験責任医師又は治験分担医師は「臨床的に重要である」と判断した臨床検査値異常のみを有害事象として報告したため、臨床検査値異常の有害事象を発現した被験者割合は臨床検査値異常を報告された被験者割合より低かった。しかしながら、群間差に

ついては、臨床検査値異常と有害事象として報告された臨床検査値異常との間で同様の傾向であり、これらの間の被験者割合の違いは結果の解釈に影響を与えるものではなかった。

なお、好中球減少症（統合語）／好中球数減少は第 2.7.4.2.1.6.1.2 項、血中クレアチニン増加は第 2.7.4.2.1.6.4.2 項、肝機能に関する臨床検査値異常は第 2.7.4.2.1.6.5.2 項にそれぞれ詳述した。

2.5.5.2.2.1.9　バイタルサイン及び心電図

本試験ではバイタルサインとして体温、血圧（収縮期及び拡張期）、脈拍数、呼吸数、BMI 及び体重の測定データを定期的に収集した。試験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

また、本試験で収集した心電図データを評価した結果、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となる QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

バイタルサイン、血圧及び心血管に関する安全性の評価の詳細は、それぞれ第 2.7.4.4.1.2 項、第 2.7.4.4.2.2.2 項及び第 2.7.4.4.2.1.2 項に記載した。

2.5.5.2.2.1.10　部分集団解析

人種別（白人／アジア人／その他の人種）、年齢別（65 歳未満／65 歳以上）及び地域別（北米／欧州／アジア）の部分集団におけるアベマシクリブ及び NSAI 併用投与の忍容性及び安全性を評価した。

アベマシクリブ＋NSAI 群 327 例のうち、全例が女性、65 歳未満が 54.7%、白人が 56.6%であった。

人種別の部分集団解析において、白人、アジア人及びその他の人種で以下の差が認められた。アベマシクリブ＋NSAI 群において、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）／好中球数減少の発現割合がアジア人で高かったが、好中球減少症（統合語）によって治験薬を中止した被験者の割合は同様であった。また、グレード 3 以上の肝機能検査異常［ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）増加］の発現割合がアジア人で高かった。好中球減少症（統合語）及び ALT 増加のそれぞれの重症度と転帰を評価した結果、集団間で臨床的に問題となる差は認められなかった。また、地域別の部分集団解析に関しては、「北米及び欧州」と「アジア」で見られた有害事象の発現割合の投与群間差は、人種別のアジア人以外とアジア人で見られた投与群間差と同様であった。

また年齢別の部分集団解析においても、アベマシクリブ投与時の有害事象のプロファイルは集団間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.2.3　患者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験

アベマシクリブを単剤投与した JPBA 試験、JPBC 試験及び JPBN 試験、並びにアベマシクリブと NSAI を併用投与した JPBH 試験（パート A 及び B）において、有害事象、臨床検査値異常、バイタルサイン、注目すべき有害事象を含む安全性評価を行った。その結果、認められた安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性の知見は認められなかった。

これらの試験の詳細及び健康被験者における安全性の評価は第 2.7.4 項に記載した。

2.5.5.2.4　特に注目すべき有害事象

他の CDK4/6 阻害剤との関連が示唆されている事象、又はアベマシクリブの非臨床試験もしくは初期臨床試験においてその発現が認められている事象（明確な因果関係がないものも含む）の中で、臨床的に重要な事象を特に注目すべき有害事象（adverse events of special interest：AESI）として評価した。アベマシクリブの AESI として好中球減少症（統合語）、感染症、下痢、血中クレアチニン増加、肝障害及び静脈血栓塞栓事象を評価の対象とした。

本項では JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験の AESI の評価を示す。

なお、以下の項では、治験薬との因果関係を問わない有害事象について記載した。

2.5.5.2.4.1　好中球減少症

アベマシクリブを単剤投与した試験及びアベマシクリブと内分泌療法を併用投与した試験で好中球減少症（統合語）の発現が認められたが、ほとんどが軽度（グレード 1 又は 2）であった。第 I 相試験の用量漸増パートで好中球減少症（統合語）は DLT に該当せず、アベマシクリブの投与を継続することが可能であった。好中球減少症（統合語）は治療の早い段階（最初の 2 サイクル以内）で認められ、試験期間を通じて維持していた。発熱性好中球減少症の発現割合は高くなく、重度な感染症との関連性も見られなかった。

好中球減少症（統合語）に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.6.1 項に記載した。

2.5.5.2.4.2　感染症

アベマシクリブを単剤投与した試験及びアベマシクリブと内分泌療法を併用投与した試験で認められた器官別大分類（System Organ Class：SOC）「感染症および寄生虫症」に該当する事象は、ほとんどが軽度（グレード 1 又は 2）であった。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象の発現割合は、全般的にアベマシクリブ群がプラセボ群に比べて高く、発現割合の高かった事象は上気道感染、尿路感染（統合語）及び肺感染（統合語）であった。

得られたデータより、重度の好中球減少症（統合語）又はリンパ球減少症（統合語）と重度の感染症の発現に関連性は認められなかった。

感染症に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.6.2 項に記載した。

2.5.5.2.4.3　下痢

下痢はアベマシクリブを投与した臨床試験で最も発現割合の高い事象であった。ほとんどの事象が軽度（グレード 1 又は 2）であり、グレード 4 及び 5 は認められなかった。下痢の発現頻度は高いが、重篤な転帰に至るものはなかった。

下痢の詳細な解析では下痢はグレードの変動にかかわらず持続的に発現した事象と定義した。この解析において、下痢は治療の早い段階（最初の 1 週間）での発現が多く認められており、下痢によりアベマシクリブの投与を中止した被験者の割合は低かった［JPBL 試験 13 例（2.9%）、JPBM 試験 6 例（1.8%）］。曝露量 - 反応関係の解析において、アベマシクリブの用量が下痢の発現に関連する重要な因子であることが示されている（第 2.7.2.3.2.2.1 項）。

治験実施計画書に記載されている早い段階での止瀉薬の服用や用量変更に関する指示により、下痢の再発や重症度を効果的に抑え、発現期間を短縮することができ、重大な転帰はなかった。

下痢に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.6.3 項に記載した。

2.5.5.2.4.4　血中クレアチニン増加

In vitro 試験及び臨床試験の結果から、アベマシクリブ、主要活性代謝物である M2 及び M20 は腎トランスポーターである OCT2、MATE1、MATE2-K を介するクレアチニンの腎細管分泌の阻害作用することが示されており、これらトランスポーターに臨床的に関連しているのが内因性物質クレアチニンである。

また、健康被験者において、アベマシクリブはイオヘキソールクリアランスにより算出される GFR に影響を及ぼさないことが示されている（第 2.7.2.2.2.5.1 項）。

臨床試験の結果から血中クレアチニン増加はアベマシクリブ投与開始後の 28 日間に起こり、一旦増加した血中クレアチニンの値はその後の試験期間を通じて安定しており、投与を中止すると回復した。また、血中尿素窒素、シスタチン C などの腎マーカーの変動も見られなかった。

そのため、血中クレアチニンの増加は、アベマシクリブが糸球体の濾過機能には影響を及ぼすことなく、クレアチニンの腎細尿管分泌を阻害することによって生じると考えられた。

血中クレアチニン増加に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.6.4 項に記載した。

2.5.5.2.4.5　肝障害

JPBL 試験及び JPBM 試験において、有害事象又は臨床検査値異常として報告された ALT 又は AST 増加の発現割合はいずれもプラセボと NSAI 又はフルベストラントを併用した群に比べて、アベマシクリブと NSAI 又はフルベストラントを併用した群で高かったが、これらの事象はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、血中ビリルビン増加を併発した被験者は少なかった。薬物性肝障害［ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）標準検索式（standard MedDRA queries：SMQ）］に含まれる重篤な有害事象としての肝障害に関する事象は JPBL 試験で 7 例、JPBM 試験で 2 例に認められた。全般的に、黄疸の発現もなく、重症の肝不全に進展した被験者は認められず、ALT 及び AST 増加は減量又は休薬によって管理可能であり、治療を中止すると回復した。しかしながら、肝酵素の増加がもたらす潜在的なリスクを鑑み、肝障害を重要なリスクと考え、ALT 及び AST 値に関して注意深くモニタリングすることが必要と考えられる。

肝障害に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.6.5 項に記載した。

2.5.5.2.4.6　静脈血栓塞栓事象

JPBL 試験及び JPBM 試験において、静脈血栓塞栓事象（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）の発現割合はプラセボと NSAI 又はフルベストラントを併用した群に比べてアベマシクリブと NSAI 又はフルベストラントを併用した群で高かった。

被験者の背景に関して、静脈血栓塞栓事象の発現に関与があると思われる以下の危険因子（Goldhaber 2010）について検討した結果、いずれの群の被験者においても、転移性乳癌に加えて、静脈血栓塞栓症の発症の素因となる可能性がある既存のリスク因子を有していた。これらの

リスク要因は群間でバランスが取れていた。全般的に静脈血栓塞栓事象によって治験薬を中止した被験者は少なかった。

静脈血栓塞栓事象に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.6.6 項に記載した。

2.5.5.2.5　その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき有害事象として肺臓炎及び間質性肺疾患についても安全性データを調査した。肺臓炎の有害事象は迅速な発見と治療が必要になるため、注意すべき事象である。また、間質性肺疾患は、致死的な経過をとることが多く、その発現割合は欧米諸国と比較して日本で高いことが報告されている（Cohen et al. 2003）。

したがって、肺臓炎及び間質性肺疾患をその他の注目すべき有害事象と考え、肺臓炎［基本語（Preferred Term：PT）］及び肺線維症（PT）並びに間質性肺疾患（PT）として報告された被験者を評価した。また、間質性肺疾患については、SMQ を用いた間質性肺疾患関連事象の発現割合を評価した。

2.5.5.2.5.1　肺臓炎

実施した臨床試験では肺臓炎の発現割合は低く、ほとんどがグレード 1 又は 2 で非重篤なものであった。複数の被験者においては、肺への癌の浸潤や放射線治療が施されていたため、アベマシクリブとの関連性を確認することが難しいと判断された。

2.5.5.2.5.2　間質性肺疾患

JPBL 試験では安全性解析対象集団において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、アベマシクリブ＋フルベストラント群における間質性肺疾患関連事象は、肺臓炎 9 例（2.0%）及びサルコイドーシス 1 例（0.2%）であり、そのうちグレード 3 以上の事象は、肺臓炎 2 例（0.5%）及びサルコイドーシス 1 例（0.2%）であった。重篤な有害事象としての肺臓炎はアベマシクリブ＋フルベストラント群に 4 例で認められ、うち 2 例は治験薬との因果関係が否定され、1 例は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかったがベースライン時点で肺の転移及び胸膜結節を有していた。残りの 1 例はグレード 2 の肺炎（治験薬との因果関係あり）が誤って肺臓炎として報告された。

JPBM 試験の安全性解析対象集団においても間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、アベマシクリブ＋NSAI 群における間質性肺疾患関連事象は、肺臓炎 7 例（2.1%）及び肺線維症 4 例（1.2%）であり、そのうちグレード 3 以上の事象は、肺臓炎 1 例（0.3%）及び肺線維症 1 例（0.3%）であった。重篤な有害事象としての肺臓炎はアベマシクリブ＋NSAI 群に 3 例で認められ、うち 2 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、回復に至った。残りの 1 例は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかったが、ベースライン時点で肺の転移、サイトメガロウイルス及び細菌感染に対する血液学的検査の陽性反応を有していた。

間質性肺疾患に関する評価の詳細は第 2.7.4.2.1.7.2 項に記載した。

2.5.5.2.6　日本人安全性解析対象集団の結果

2.5.5.2.6.1　国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団 664 例のうち、94 例が日本人安全性解析対象集団に含まれ、その内訳はアベマシクリブ＋フルベストラント群が 63 例、プラセボ＋フルベストラント群が 31 例であった。アベマシクリブ＋フルベストラント群のうち、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群は 43 例（68.3%）であった。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群ともに 15 サイクル、プラセボ＋フルベストラント群は 16 サイクルであった。各群におけるフルベストラント投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 18 サイクル、プラセボ＋フルベストラント群は 16 サイクルであった。

有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群及びプラセボ＋フルベストラント群の全例に認められた。

日本人安全性解析対象集団での発現割合が安全性解析対象集団より 10%以上高かった有害事象をそれぞれ表 2.5.5-3 及び表 2.5.5-4 に示す。

グレード 3 以上でも日本人安全性解析対象集団での発現割合が安全性解析対象集団より 10%以上高かった事象は、アベマシクリブ＋フルベストラント群及びアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群のいずれにおいても好中球減少症（統合語）及び白血球減少症（統合語）であった。日本人安全性解析対象集団において、好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者は認められず、白血球減少症（統合語）によりアベマシクリブの投与を中止した被験者は 1 例（グレード 3）であり、本被験者は原疾患の悪化により死亡した。

死亡はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 8 例（12.7%）、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 5 例（11.6%）、プラセボ＋フルベストラント群で 4 例（12.9%）認められ、これらはすべて治験治療の中止から 30 日以降の死亡であり、原疾患の増悪に起因していた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群 10 例（15.9%）、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群 4 例（9.3%）、プラセボ＋フルベストラント群 3 例（9.7%）に認められ、アベマシクリブ＋フルベストラント群で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は薬物性肝障害が 2 例（3.2%）（うち 1 例はアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 11 例（17.5%）、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 8 例（18.6%）に認められ、2 例以上に認められた事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群では ALT 増加、AST 増加及び薬物性肝障害、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群では ALT 増加のみであった。治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋フルベストラント群で 4 例（6.3%）、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群で 2 例（4.7%）認められ、アベマシクリブ＋フルベストラント群では薬物性肝障害が 2 例に認められたが、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群では 2 例以上に認められた事象はなかった。プラセボ＋フルベストラント群では、治験治療の中止に至った有害事象はなかった。

アベマシクリブの減量に至った主な有害事象は、アベマシクリブ＋フルベストラント群では下痢、好中球減少症（統合語）及び悪心であり、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群では下痢及び好中球減少症（統合語）であった。アベマシクリブの休薬に至った主な有害事象は、アベマシクリブ＋フルベストラント群では好中球減少症（統合語）、下痢、貧血（統合語）、ALT 増加、悪心、白血球減少症（統合語）、血小板減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であり、アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群では好中球減少症（統合語）、下痢、貧血（統合語）、ALT 増加、血小板減少症（統合語）、悪心、白血球減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であった。フルベストラントを減量した被験者はおらず、休薬した被験者はアベマシクリブ＋フルベストラント群 2 例（3.2%）であった。これらの事象のうち、下痢は補助療法又は投与変更によって管理可能であり、血液学的毒性や ALT 増加は定期的なモニタリングによる投与変更によって対処が可能であった。

AESI に関して、肝障害を除いて、安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で同様の傾向が認められた。好中球減少症（統合語）は安全性解析対象集団より日本人安全性解析対象集団で発現割合が高かったものの、安全性解析対象集団と同様、重度の感染症との関連性は認められなかった。下痢は認められた事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、日本人安全性解析対象集団で認められた下痢の特性は、安全性解析対象集団と比較して同様の傾向であった。

肝障害に関して、アベマシクリブ＋フルベストラント群における肝機能に関する有害事象の発現割合は安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高かった（日本人安全性解析対象集団：ALT 増加 34.9%、AST 増加 30.2%、安全性解析対象集団：ALT 増加 13.4%、AST 増加 12.2%）。また、アベマシクリブ＋フルベストラント群における肝機能に関する有害事象により治験薬を中止した被験者の割合（日本人安全性解析対象集団：12.7%、安全性解析対象集団：2.9%）、及び投与変更した被験者の割合（日本人安全性解析対象集団：減量 4.8%、休薬 17.5%、安全性解析対象集団：減量 2.3%、休薬 4.8%）でも同様に高かった。さらにアベマシクリブ＋フルベストラント群における肝機能に関する臨床検査値異常の発現割合においても、安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高い傾向が認められた（日本人安全性解析対象集団：ALT 増加 48.4%、AST 増加 50.0%、安全性解析対象集団：ALT 増加 41.0%、AST 増加 37.4%）。一方、アベマシクリブ 150 mg 群でのグレード 2、3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常を発現した被験者における、ALT 又は AST 増加を発現するまでの期間は日本人を含む安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団において同様であった（ALT 増加：安全性解析対象集団 59.0 日、日本人安全性解析対象集団 57.0 日、AST 増加：安全性解析対象集団 57.0 日、日本人安全性解析対象集団 50.0 日）。また、ALT 及び AST の臨床検査値の経時的推移より、肝機能に関する臨床検査値異常を発現した被験者は治験薬の中止、休薬又は減量によりベースライン値付近まで戻っていた。

以上のことから、安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で認められた有害事象のプロファイルは同様であり、定期的なモニタリングにより管理可能であった。肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現割合に関しては、安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高かったことから、日本人においてアベマシクリブとフルベストラントを併用投与する際は、肝機能の注意深いモニタリングが重要となると考えられる。

JPBL 試験の日本人安全性解析対象集団における評価の詳細は第 2.7.4.5.3 項に示した。

表 2.5.5-3 日本人安全性解析対象集団での発現割合が安全性解析対象集団より 10%以上高かった有害事象の発現例数及び割合
（アベマシクリブ＋フルベストラント群）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	安全性解析対象集団 **Abemaciclib + Fulvestrant N = 441**		日本人安全性解析対象集団 **Abemaciclib + Fulvestrant N = 63**	
		Any Grade n (%)	**Grade>=3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade>=3** n (%)
	Patients with ≥ 1 event	**435 (98.6)**	**276 (62.6)**	**63 (100.0)**	**47 (74.6)**
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	203 (46.0)	117 (26.5)	50 (79.4)	28 (44.4)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	125 (28.3)	39 (8.8)	42 (66.7)	13 (20.6)
貧血 a	Anaemia[a]	128 (29.0)	32 (7.3)	29 (46.0)	6 (9.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	59 (13.4)	18 (4.1)	22 (34.9)	6 (9.5)
血小板減少症 a	Thrombocytopenia[a]	69 (15.6)	15 (3.4)	21 (33.3)	3 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	54 (12.2)	10 (2.3)	19 (30.2)	4 (6.3)
味覚異常	Dysgeusia	79 (17.9)	0 (0.0)	18 (28.6)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	67 (15.2)	2 (0.5)	18 (28.6)	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	52 (11.8)	4 (0.9)	15 (23.8)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	48 (10.9)	3 (0.7)	15 (23.8)	0 (0.0)
発疹 a	Rash [a]	49 (11.1)	5 (1.1)	15 (23.8)	0 (0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	36 (8.2)	1 (0.2)	12 (19.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	13 (2.9)	0 (0.0)	10 (15.9)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in I3Y-MC-JPBL; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.5.5-4 日本人安全性解析対象集団での発現割合が安全性解析対象集団より 10%以上高かった有害事象の発現例数及び割合
（アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	安全性解析対象集団 **Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320**		日本人安全性解析対象集団 **Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N =43**	
		Any Grade n (%)	**Grade>=3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade>=3** n (%)
	Patients with ≥ 1 event	**315 (98.4)**	**190 (59.4)**	**43 (100.0)**	**31 (72.1)**
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	137 (42.8)	76 (23.8)	34 (79.1)	18 (41.9)
貧血 a	Anaemia[a]	87 (27.2)	20 (6.3)	21 (48.8)	4 (9.3)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	83 (25.9)	28 (8.8)	28 (65.1)	10 (23.3)
口内炎	Stomatitis	41 (12.8)	1 (0.3)	13 (30.2)	1 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	39 (12.2)	13 (4.1)	15 (34.9)	6 (14.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	39 (12.2)	6 (1.9)	14 (32.6)	4 (9.3)
血小板減少症 a	Thrombocytopenia[a]	38 (11.9)	7 (2.2)	13 (30.2)	2 (4.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	37 (11.6)	3 (0.9)	13 (30.2)	0 (0.0)
発疹 a	Rash [a]	34 (10.6)	4 (1.3)	10 (23.3)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	29 (9.1)	2 (0.6)	9 (20.9)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10 (3.1)	0 (0.0)	7 (16.3)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in I3Y-MC-JPBL; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.5.5.2.6.2　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団 488 例のうち、53 例が日本人安全性解析対象集団に含まれ、その内訳はアベマシクリブ＋NSAI 群が 38 例、プラセボ＋NSAI 群が 15 例であった。併用する NSAI の内訳は、アベマシクリブ＋NSAI 群では、レトロゾールを投与された被験者が 28 例、アナストロゾールを投与された被験者が 10 例であり、プラセボ＋NSAI 群では、レトロゾールを投与された被験者が 11 例、アナストロゾールを投与された被験者が 4 例であった。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋NSAI 群で 17 サイクル、プラセボ＋NSAI 群で 17 サイクルであった。各群における NSAI 投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ＋NSAI 群でレトロゾールが 13 サイクル、アナストロゾールが 20 サイクル、プラセボ＋NSAI 群でレトロゾールが 17 サイクル、アナストロゾールが 14 サイクルであった。

有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群及びプラセボ＋NSAI 群の全例に認められた。

アベマシクリブ＋NSAI 群で認められた有害事象のうち、日本人安全性解析対象集団での発現割合が安全性解析対象集団より 10%以上高かった有害事象を表 2.5.5-5 に示す。グレード 3 以上でも安全性解析対象集団より 10%以上高かった事象は白血球減少症（統合語）及び ALT 増加であった。

死亡はアベマシクリブ＋NSAI 群で 3 例（7.9%）、プラセボ＋NSAI 群で 1 例（6.7%）認められた。治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内にアベマシクリブ＋NSAI 群で死亡したのは 1 例であり、原疾患の増悪に起因していた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 5 例（13.2%）、プラセボ＋NSAI 群で 3 例（20.0%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 3 例（7.9%）に認められ、塞栓症、肺感染（統合語）及び肺臓炎が各 1 例（2.6%）であった。プラセボ＋NSAI 群では治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 11 例（28.9%）認められ、うち治験治療の中止に至った有害事象は 9 例（23.7%）に認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加及び AST 増加であった。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 2 例（5.3%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ＋NSAI 群で 2 例［リンパ球減少症（統合語）、肺臓炎］認められたが、2 例以上で認められた有害事象はなかった。プラセボ＋NSAI 群では治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

アベマシクリブの減量に至った主な有害事象は、下痢、ALT 増加、好中球減少症（統合語）及び食欲減退であった。アベマシクリブの休薬に至った主な有害事象は、好中球減少症（統合語）、ALT 増加、下痢、AST 増加、低カリウム血症（統合語）及び肺臓炎であった。

NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）を減量した被験者は見られず、休薬した被験者はレトロゾールが 10 例（26.3%）、アナストロゾールが 4 例（10.5%）であった。有害事象は補助療法及び投与変更によって管理可能であった。

AESI に関して、肝障害及び間質性肺疾患を除いて、安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で同様の傾向が認められた。好中球減少症（統合語）は安全性解析対象集団より日本人

安全性解析対象集団で発現割合が高かったものの、安全性解析対象集団と同様、重度の感染症との関連性は認められなかった。下痢は認められた事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、日本人安全性解析対象集団で認められた下痢の特性は、安全性解析対象集団と比較して同様の傾向であった。

肝障害に関して、アベマシクリブ＋NSAI 群における肝機能に関する有害事象の発現割合は安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高かった（日本人安全性解析対象集団：ALT 増加 47.4%、AST 増加 50.0%、安全性解析対象集団：ALT 増加 15.6%、AST 増加 14.7%）。また、アベマシクリブ＋NSAI 群における肝機能に関する有害事象により治験薬を中止した被験者の割合（日本人安全性解析対象集団：13.2%、安全性解析対象集団：2.8%）、及び投与変更した被験者の割合（日本人安全性解析対象集団：減量 13.2%、休薬 23.7%、安全性解析対象集団：減量 3.1%、休薬 6.1%）でも同様に高かった。さらにアベマシクリブ＋NSAI 群における肝機能に関する臨床検査値異常の発現割合でも、安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高かった（日本人安全性解析対象集団：ALT 増加 70.3%、AST 増加 70.3%、安全性解析対象集団：ALT 増加 47.6%、AST 増加 36.7%）。一方、アベマシクリブ群でのグレード 2、3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常を発現した被験者における、ALT 又は AST 増加を発現するまでの期間は日本人を含む安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団の方が短かったが（ALT 増加：安全性解析対象集団 92.0 日、日本人安全性解析対象集団 64.0 日、AST 増加：安全性解析対象集団 104.0 日、日本人安全性解析対象集団 64.0 日）、JPBL 試験で認められた発現時期と同様であった。また、ALT 及び AST の臨床検査値の経時的推移より、肝機能に関する臨床検査値異常を発現した被験者の多くは治験薬の中止、休薬又は減量によりベースライン値付近まで戻っていた。

間質性肺疾患（SMQ）に含まれる事象として、肺臓炎 3 例（7.9%）がアベマシクリブ＋NSAI 群に認められた。このうちグレード 2 の肺臓炎（報告用語：間質性肺疾患）は重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係が否定されなかったが、本事象はステロイドの投与により軽快した。

上記に加えてアベマシクリブ＋NSAI 群の 2 例でグレード 4 の肺感染（統合語）（報告用語：急性肺炎）及びグレード 3 の間質性肺疾患（データカットオフ後の報告）が認められ、いずれも重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、間質性肺疾患の被験者はステロイドの投与により軽快した。

以上のことから、安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で認められた有害事象のプロファイルは同様であり、定期的なモニタリングにより管理可能であった。肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現割合、並びに間質性肺疾患の発現割合に関しては、安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高かったことから、日本人においてアベマシクリブと NSAI を併用投与する際は、肝機能及び肺に関する注意深いモニタリングが重要となると考えられる。

JPBM 試験の日本人安全性解析対象集団における評価の詳細は第 2.7.4.5.4 項に示した。

表 2.5.5-5 日本人安全性解析対象集団での発現割合が安全性解析対象集団より 10%以上高かった有害事象の発現例数及び割合
（アベマシクリブ＋NSAI 群）（JPBM 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	安全性解析対象集団 **Abemaciclib + NSAI** **N = 327**		日本人安全性解析対象集団 **Abemaciclib + NSAI** **N = 38**	
		Any Grade n (%)	**Grade>=3** n (%)	**Any Grade** n (%)	**Grade>=3** n (%)
	Patients with ≥ 1 event	**322 (98.5)**	**188 (57.5)**	**38 (100.0)**	**25 (65.8)**
下痢	Diarrhoea	266 (81.3)	31 (9.5)	36 (94.7)	4 (10.5)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	135 (41.3)	69 (21.1)	26 (68.4)	8 (21.1)
貧血 [a]	Anaemia[a]	93 (28.4)	19 (5.8)	17 (44.7)	3 (7.9)
脱毛症	Alopecia	87 (26.6)	0 (0.0)	15 (39.5)	0 (0.0)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	68 (20.8)	25 (7.6)	21 (55.3)	7 (18.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	51 (15.6)	20 (6.1)	18 (47.4)	9 (23.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	48 (14.7)	11 (3.4)	19 (50.0)	5 (13.2)
味覚異常	Dysgeusia	30 (9.2)	0 (0.0)	11 (28.9)	0 (0.0)
倦怠感	Malaise	12 (3.7)	0 (0.0)	6 (15.8)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	12 (3.7)	0 (0.0)	6 (15.8)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in I3Y-MC-JPBM; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.5.5.3　市販後データ

アベマシクリブは本申請時点で国内及び海外共に未承認のため、市販後の安全性データは得られていない。

2.5.5.4　安全性の結論

アベマシクリブの安全性プロファイルは主に第 III 相試験である JPBL 試験及び JPBM 試験により評価した。

全般的に、JPBL 試験及び JPBM 試験で有害事象はほとんどの被験者に認められた（JPBL 試験：アベマシクリブ＋フルベストラント群 98.6%、プラセボ＋フルベストラント群 89.2%、JPBM 試験：アベマシクリブ＋NSAI 群 98.5%、プラセボ＋NSAI 群 90.1%）。JPBL 試験及び JPBM 試験のいずれにおいても、アベマシクリブ＋フルベストラント群又はアベマシクリブ＋NSAI 群で発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）及び下痢であった。

下痢はアベマシクリブ＋内分泌療法群において最も発現割合の高い有害事象であったが、ほとんどが軽度であった。下痢は治療の早い段階（最初の 1 週間）での発現が多く認められており、治験実施計画書に記載されている早い段階での止瀉薬の服用や用量変更に関する指示により、下痢の再発、発現期間及び重症度を効果的に抑えることができ、重大な転帰はなかった。

JPBL 試験及び JPBM 試験において、グレード 3 又は 4 の好中球減少症（統合語）の多くは最初の 2 サイクル以内での初発であった。発熱性好中球減少症の発現割合は高くなく、重度の感染症との関連性も見られなかった。

JPBL 試験及び JPBM 試験で有害事象又は臨床検査値異常として報告された ALT 又は AST 増加の発現割合はいずれもプラセボ＋内分泌療法群に比べてアベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったが、ALT 又は AST 増加と血中ビリルビン増加を併発した被験者はほとんどいなかった。全般的に、ALT 又は AST 増加に関しては治験薬の減量や休薬によって管理可能であり、治験治療を中止すると回復した。

JPBL 試験及び JPBM 試験で静脈血栓塞栓事象（肺塞栓症又は深部静脈血栓症）の発現割合はプラセボ＋内分泌療法群に比べてアベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったが、いずれの群の被験者も、転移性乳癌に加えて、静脈血栓塞栓症の発症の素因となる可能性がある既存のリスク因子を有していた。これらのリスク要因は群間でバランスが取れていた。

有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値異常及び AESI の評価において、アベマシクリブとフルベストラント又は NSAI の併用における安全性プロファイルの忍容性は良好であり、認められた有害事象は管理可能かつ可逆性であった。

また、JPBL 試験において、安全性解析対象 150 mg 集団（アベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群）で認められた安全性プロファイルは安全性解析対象集団の安全性プロファイルと同様であり、新たに重要なリスクと特定される事象はなかった。

さらに、日本人安全性解析対象集団において認められた安全性プロファイルは、安全性解析対象集団で認められたものと同様であった。JPBL 試験において、日本人安全性解析対象集団で安全性解析対象集団より 10%以上高かったグレード 3 以上の有害事象は好中球減少症（統合語）及び白血球減少症（統合語）であったが、好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した

被験者は認められず、白血球減少症（統合語）によりアベマシクリブの投与を中止した被験者は1例のみであった。

JPBM 試験において、日本人安全性解析対象集団で安全性解析対象集団より 10%以上高かったグレード3以上の有害事象は白血球減少症（統合語）及びALT増加であった。

いずれの試験においても、アベマシクリブ＋内分泌療法群での ALT 又は AST 増加の発現割合は安全性解析対象集団と比較して日本人安全性解析対象集団で高く、肝機能に関する有害事象により治験薬を中止した被験者の割合も高かった。しかしながら、黄疸の発現もなく、重症の肝不全に進展した被験者は認められず、中止、休薬又は減量により管理可能であり、治験治療を中止すると回復した。

JPBM 試験の日本人安全性解析対象集団で、間質性肺疾患疑いが 3 例に認められ、いずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。このうち 2 例は、ステロイドの投与又はアベマシクリブの中止により軽快した。

また、アベマシクリブを単剤投与したJPBA試験、JPBC試験及びJPBN試験、並びにアベマシクリブをNSAIと併用投与したJPBH試験において認められた安全性プロファイルは、JPBL試験及びJPBM試験で認められたものと同様であり、新たな安全性の知見は認められなかった。

以上のことから、第III相試験のJPBL試験及びJPBM試験、並びにその他の臨床試験で認められた安全性プロファイルは許容できるものであった。JPBL 試験及び JPBM 試験において、グレード 3 以上の有害事象の発現割合はプラセボ＋内分泌療法群と比較して、アベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったものの、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。アベマシクリブと内分泌療法を併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、適切なモニタリングにより検出し、休薬又は減量の処置を施すことによって事象からの回復が可能であった。日本人安全性解析対象集団において認められた安全性プロファイルは、安全性解析対象集団で認められたものとおおむね同様であったが、肝機能に関する有害事象及び間質性肺疾患の発現割合が日本人安全性解析対象集団において高かった。よって、日本人においてアベマシクリブとフルベストラント又は NSAI を併用投与する際は、肝機能及び肺に関する注意深いモニタリングが重要になると考えられる。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

乳癌は、世界的にも国内でも女性で最も罹患数の多いがんであり、女性のがんの罹患率及び死亡原因の上位である。国内の乳癌の 5 年生存率（93.6%）は全がん（69.4%）と比較して高いものの、Stage IV では著しく低下する（34.9%）（「がんの統計」編集委員会 2016）。

乳癌と診断されると、乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会 2015）、St. Gallen consensus（Coates et al. 2015）、NCCN ガイドライン（NCCN 2017）などの治療指針に則り、手術だけでなく、内分泌療法、化学療法、放射線療法を用いた集学的治療を行うことにより治癒を目指すが、転移・再発が認められると治癒が困難になる。転移性乳癌では、内分泌療法が主な治療選択肢となるが、内分泌治療抵抗性が発現することがある。内分泌治療抵抗性が進むと、二次以降の内分泌療法を受けるが、効果が得られなくなるとその後は化学療法が用いられる。転移性乳癌に対して一次又は二次化学療法を受けた後の余命は約 12～15 ヵ月であると言われている（O'Shaughnessy et al. 2002; Cortes et al. 2011; Krop et al. 2014; Kaufman et al. 2015）。

2.5.6.1.2　現行の治療

転移性乳癌に対する治療として、乳癌診療ガイドライン及び NCCN ガイドラインなどに基づき、一次内分泌療法としては NSAI（アナストロゾール又はレトロゾール）、内分泌療法抵抗性の発現後は二次内分泌療法としてフルベストラントやエキセメスタンが主に使用されている（日本乳癌学会 2015; NCCN 2017）。このように複数の薬剤が承認されているものの、薬物療法による転移性乳癌に対する治療効果は依然限定的で、世界的にアンメット・メディカルニーズの高い疾患とされている。

HR+/HER2-転移性乳癌に対しては、内分泌療法に上乗せすることで、既存の内分泌療法の効果をより高めることのできる画期的な治療法が強く望まれる。それにより、無増悪生存期間の延長、腫瘍の縮小、がん関連の症状の減少を通じて、化学療法への移行時期を遅らせること及び最終的には生存の延長がもたらされることが期待される。

2.5.6.2　ベネフィット

主要な国際共同第 III 相試験である JPBL 試験及び JPBM 試験は、HR+/HER2-再発又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブとフルベストラント（JPBL 試験）又は NSAI（JPBM 試験）を併用投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

<u>フルベストラントとの併用におけるベネフィット</u>

フルベストラントは、各種ガイドラインにより、JPBL 試験の対象である内分泌療法後に増悪した HR+乳癌患者に対する標準治療とされている（日本乳癌学会 2013; Cardoso et al. 2014; NCCN 2014）ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。

JPBL 試験開始後に治験依頼者が実施した盲検下安全性評価の結果、投与中断又は減量（主に第 1 サイクルでの下痢によるもの）が多数認められた。このため忍容性を向上させる目的で治験

実施計画書を変更し、以降新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を150 mg Q12H に、すでにアベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量した（プラセボ群の被験者には相当量のプラセボを Q12H で投与）。JPBL 試験の主要解析対象集団である ITT 集団には、治験実施計画書変更前に 200 mg Q12H で投与された被験者も含まれていたため、ITT 集団に加えて申請用法・用量である 150 mg を開始用量として用いた ITT 150 mg 集団でのアベマシクリブの有効性を検証する目的で、多重比較法を用いて全体の第 1 種の過誤を制御し、Gatekeeping 法を用いて ITT 集団、ITT 150 mg 集団の順に無増悪生存期間を解析した。また、ITT 150 mg 集団を対象とした無増悪生存期間の解析を感度分析としても含めた。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与（以下、アベマシクリブ＋フルベストラント群）により、ITT 集団及び ITT 150 mg 集団のいずれでも、プラセボとフルベストラント（以下、プラセボ＋フルベストラント群）の併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（p<0.0000001 及び p=0.000023、いずれもログランク検定）。アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは ITT 集団では 44.7%［ハザード比：0.553、95% CI：0.449～0.681］、ITT 150 mg 集団では 41.2%減少した［ハザード比：0.588、95% CI：0.458～0.754］。無増悪生存期間の中央値は、ITT 集団のアベマシクリブ＋フルベストラント群（16.4 ヵ月）でプラセボ＋フルベストラント群（9.3 ヵ月）より 7.2 ヵ月長かった。ITT 150 mg 集団でもアベマシクリブ＋フルベストラント群（15.3 ヵ月）でプラセボ＋フルベストラント群（10.5 ヵ月）より 4.7 ヵ月長かった。ITT 集団を対象とした無増悪生存期間の主要解析の結果は、第三者機関の判定による評価及び ITT 150 mg 集団を対象とした解析を含む複数の感度分析により、頑健であることが示された。また、無増悪生存期間の結果は、予後不良の被験者（例：PgR-の被験者、内臓転移を有する被験者、及び内分泌一次抵抗性を有する被験者）を含めて各部分集団間で同様であった。

以上のように、ITT 集団のみならず、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性は、解析計画にしたがって実施した Gate-keeping 法による無増悪生存期間の解析で検証された。さらに感度分析により ITT 150 mg 集団の結果は ITT 集団の結果と同様であることが示された。

奏効率についても、ITT 集団及び ITT 150 mg 集団のいずれでもプラセボ＋フルベストラント群と比較してアベマシクリブ＋フルベストラント群で統計学的に有意に高く、改善が認められた（いずれも p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。ITT 集団での奏効率は、アベマシクリブ＋フルベストラント群 35.2%及びプラセボ＋フルベストラント群 16.1%であり、測定可能病変がある被験者での奏効率は、それぞれ 48.1%及び 21.3%であった。ITT 150 mg 集団での奏効率は、アベマシクリブ＋フルベストラント群 36.0%、プラセボ＋フルベストラント群 14.5%であった。CR が認められた被験者数は、ITT 集団ではアベマシクリブ＋フルベストラント群 14 例（測定可能病変がある被験者では 11 例）、プラセボ＋フルベストラント群 1 例、ITT 150 mg 集団ではアベマシクリブ＋フルベストラント群 11 例、プラセボ＋フルベストラント群 1 例であった。いずれの集団でも最良効果が PD であった被験者の割合は、アベマシクリブ＋フルベストラント群はプラセボ＋フルベストラント群の約半分であった。このことから、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、フルベストラント単剤よりも腫瘍の増殖を抑制するとともに腫瘍の縮小を示すことが示唆された。

全生存期間の解析は、解析計画に従い無増悪生存期間の最終解析時である無増悪生存イベントが 378 件観察された時点、並びに全生存イベントが 331 件及び 441 件蓄積された時点で行うこととしていた。本申請では無増悪生存期間の最終解析時のデータのみが得られ、データカットオフ時点の死亡は、ITT 集団ではアベマシクリブ＋フルベストラント群 85 例（19.1%）及びプラセボ＋フルベストラント群 48 例（21.5%）、ITT 150 mg 集団ではそれぞれ 56 例（17.2%）及び 29 例（17.5%）であった。データカットオフ時点で全生存期間を解析した結果、ITT 集団及び ITT 150 mg 集団ともに、[redacted]、12 ヵ月時点での生存率は ITT 集団及び ITT 150 mg 集団のいずれにおいてもアベマシクリブ＋フルベストラント群（[redacted]%、[redacted]%）でプラセボ＋フルベストラント群（[redacted]%、[redacted]%）と比較して[redacted]。なお、次回の全生存期間の評価は、全生存イベントが 331 件蓄積された時点で実施予定である。

ITT 集団及び ITT 150 mg 集団のいずれの集団でも、無増悪生存期間[redacted]の閉経状態別の部分集団解析の結果に違いは認められなかった。

アロマターゼ阻害剤との併用におけるベネフィット

NSAI は、各種ガイドラインにより、JPBM 試験の対象である、閉経後の HR+進行乳癌患者に対する一次治療の標準治療とされている（日本乳癌学会 2013; Cardoso et al. 2014）ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。

JPBM 試験では、アベマシクリブの開始用量は 150 mg であった。

アベマシクリブと NSAI の併用投与（以下、アベマシクリブ＋NSAI 群）により、プラセボと NSAI の併用投与（以下、プラセボ＋NSAI 群）と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（p=0.000021、ログランク検定）。アベマシクリブと NSAI の併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 45.7%減少した［ハザード比：0.543、95% CI：0.409～0.723］。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ＋NSAI 群では到達せず、プラセボ＋NSAI 群では 14.7 ヵ月であった。無増悪生存期間の結果は、第三者機関の判定による評価及び複数の感度分析により頑健であることが示された。また、無増悪生存期間の結果は、予後不良の被験者（例：肝転移を有する被験者、無病期間の短い被験者、病理学的悪性度が高い被験者、及び PgR-の被験者）を含めて各部分集団間で同様であった。

奏効率は、プラセボ＋NSAI 群と比較してアベマシクリブ＋NSAI 群で統計学的に有意に高かった（p=0.002、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。ITT 集団での奏効率は、アベマシクリブ＋NSAI 群 48.2%及びプラセボ＋NSAI 群 34.5%であり、測定可能病変がある被験者での奏効率は、それぞれ 59.2%及び 43.8%であった。CR が認められた被験者数は、アベマシクリブ＋NSAI 群 5 例（測定可能病変がある被験者では 5 例）、プラセボ＋NSAI 群 0 例であった。このようにアベマシクリブ＋NSAI 群で奏効率が高く CR が認められた被験者数が多かったことから、NSAI にアベマシクリブを上乗せしたときのアベマシクリブの抗腫瘍効果が示唆された。

全生存期間の解析は、解析計画に従い無増悪生存期間の主要解析時である無増悪生存イベントが 189 件観察された時点、無増悪生存期間の最終解析である無増悪生存イベントが 240 件観察された時点、並びに全生存イベントが 189 件、252 件、及び 315 件蓄積された時点で行うこととしていた。本申請では無増悪生存期間の主要解析時のデータのみが得られ、データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ＋NSAI 群 32 例（9.8%）及びプラセボ＋NSAI 群 17 例（10.3%）であった。データカットオフ時点で全生存期間を解析した結果、[redacted]、12 ヵ月時点での生存率はアベマシクリブ＋NSAI 群 [redacted]%、プラセボ＋NSAI 群 [redacted]%であり、[redacted]。なお、次回の全生存期間の評価は、無増悪生存期間の最終解析である無増悪生存イベントが 240 件観察された時点で実施予定である。

2.5.6.3　リスク

JPBL 試験ではアベマシクリブ＋フルベストラント群 441 例及びプラセボ＋フルベストラント群 223 例のデータから、JPBM 試験ではアベマシクリブ＋NSAI 群 327 例及びプラセボ＋NSAI 群 161 例のデータから、再発又は転移性乳癌患者にアベマシクリブを投与した際の安全性プロファイルを評価した。

重要なリスクは、「適切に管理されなかった場合に、ベネフィット・リスクプロファイル全体へ重要な影響を及ぼしうるリスク」と定義した。JPBL 試験及び JPBM 試験の安全性プロファイル全体を評価した結果、アベマシクリブとフルベストラント又は NSAI の併用投与（以下、アベマシクリブ＋内分泌療法群）による重要なリスクは、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）、下痢並びに ALT 増加及び AST 増加（以下、ALT/AST 増加）であった。これらの事象の発現割合を表 2.5.6-1 に示す。各試験の安全性解析対象集団におけるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、アベマシクリブ＋内分泌療法群の方がプラセボとフルベストラント又は NSAI の併用投与（以下、プラセボ＋内分泌療法群）より高かった。グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）、下痢及び ALT 増加の発現割合についても、プラセボ＋内分泌療法群と比較してアベマシクリブ＋内分泌療法群の方が高かった。グレード 3 以上の AST 増加については、JPBL 試験ではプラセボ＋フルベストラント群とアベマシクリブ＋フルベストラント群で発現割合は同様であり、JPBM 試験ではプラセボ＋NSAI 群と比較してアベマシクリブ＋NSAI 群で高かった。

なお、JPBL 試験の ITT 150 mg 集団のアベマシクリブ 150 mg＋フルベストラント群においても、グレード 3 以上の有害事象の発現割合は好中球減少症（統合語）、下痢、ALT 増加及び AST 増加（それぞれ 23.8%、11.3%、4.1%及び 1.9%）のいずれでも ITT 集団のアベマシクリブ＋フルベストラント群と比較して大きな差はなく、新たに重要なリスクと特定される事象もなかった。

表 2.5.6-1 グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）、下痢及び ALT/AST 増加の発現割合
（JPBL 試験、JPBM 試験）

	JPBL		JPBM	
	Abemaciclib plus Fulvestrant（N=441）n (%)	**Placebo plus Fulvestrant**（N=223）n (%)	**Abemaciclib plus NSAI**（N=327）n (%)	**Placebo plus NSAI**（N=161）n (%)
Patients with Grade ≥ 3 event	276 (62.6)	53 (23.8)	188 (57.7)	37 (23.0)
好中球減少症（統合語）	117 (26.5)	4 (1.8)	69 (21.1)	2 (1.2)
下痢	59 (13.4)	1 (0.4)	31 (9.5)	2 (1.2)
ALT 増加	18 (4.1)	4 (1.8)	20 (6.1)	3 (1.9)
AST 増加	10 (2.3)	6 (2.7)	11 (3.4)	2 (1.2)

NSAI= 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（Non-steroidal aromatase inhibitor）

また、JPBL 試験及び JPBM 試験における間質性肺疾患関連事象（SMQ）はプラセボ＋内分泌療法群とアベマシクリブ＋内分泌療法群で差は認められず、アベマシクリブ＋内分泌療法群でも発現割合が低かった［JPBL 試験 2.3%（10 例）、JPBM 試験 3.4%（11 例）］。しかし、JPBM 試験の日本人安全性解析対象集団で間質性肺疾患疑いが 3 例認められたため、間質性肺疾患を重要なリスクとした。

重要なリスク：好中球減少症

グレード 3 以上の有害事象としての好中球減少症（統合語）の発現割合は、プラセボ＋内分泌療法群と比較してアベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったが、アベマシクリブ＋内分泌療法群で好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった［JPBL 試験 1.6%（7 例）、JPBM 試験 1.8%（6 例）］。アベマシクリブ＋内分泌療法群の被験者の多く（JPBL 試験 71.5%、JPBM 試験 59.4%）が、最初の 2 サイクル以内に好中球数減少（臨床検査値異常）を経験した。また、最初の 3 サイクル以内にグレード 2 以下の好中球数減少（臨床検査値異常）を経験した被験者のうち、残りの試験期間にグレード 3 又は 4 の好中球数減少（臨床検査値異常）を発現した被験者の割合は JPBL 試験で 12.8%、JPBM 試験で 10.0%であった。アベマシクリブ＋内分泌療法群での発熱性好中球減少症の発現割合は低く［JPBL 試験 1.4%（6 例）、JPBM 試験 0.3%（1 例）］、重度の感染症との関連性は認められなかった。

好中球減少症については、全血球数を適切にモニタリングすることで管理が可能であると考える。

重要なリスク：下痢

下痢はアベマシクリブ＋内分泌療法群で最も発現割合の高い有害事象であった。アベマシクリブ＋内分泌療法群の被験者の大部分（JPBL 試験 86.4%、JPBM 試験 81.3%）に下痢が認められたが、グレード 3 の下痢を経験した被験者の割合は JPBL 試験 13.4%、JPBM 試験 9.5%であった（表 2.5.6-1）。いずれの試験でもグレード 4 又は 5 の下痢は認められなかった。アベマシクリブ＋内分泌療法群におけるグレード 2 及び 3 の下痢の持続期間の中央値は、JPBL 試験ではそれぞれ 9.0 日及び 6.0 日、JPBM 試験ではそれぞれ 10.5 日及び 8.0 日であった。いずれの試験でも、下

痢により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった［JPBL 試験 2.9%（13 例）、JPBM 試験 1.8%（6 例）］。また、下痢を発現した被験者の大半（JPBL 試験 85.2%、JPBM 試験 88.1%）は支持療法又は用量調整により回復した。重篤な有害事象としての下痢の発現割合は低かった。

下痢については、添付文書などで適切に注意喚起する予定である。

重要なリスク：ALT/AST 増加

有害事象としての ALT 増加の発現割合は、プラセボ＋内分泌療法群（JPBL 試験 5.4%、JPBM 試験 6.8%）と比較してアベマシクリブ＋内分泌療法群（JPBL 試験 13.4%、JPBM 試験 15.6%）で高く、発現した事象は主としてグレード 1 又は 2 であった。アベマシクリブ＋内分泌療法群で有害事象としての ALT 増加により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった［JPBL 試験 0.7%（3 例）、JPBM 試験 1.8%（6 例）］。重篤な ALT 増加は JPBL 試験のアベマシクリブ＋フルベストラント群及び JPBM 試験のアベマシクリブ＋NSAI 群で各 1 例ずつであった。有害事象としての AST 増加の発現割合は、プラセボ＋内分泌療法群（JPBL 試験 6.7%、JPBM 試験 7.5%）と比較してアベマシクリブ＋内分泌療法群（JPBL 試験 12.2%、JPBM 試験 14.7%）で高く、発現した事象は主としてグレード 1 又は 2 であった。有害事象としての AST 増加により治験薬の投与を中止した被験者の割合は低かった［JPBL 試験 0.5%（2 例）、JPBM 試験 0.6%（2 例）］。重篤な AST 増加は JPBL 試験のアベマシクリブ＋フルベストラント群及び JPBM 試験のアベマシクリブ＋NSAI 群で各 1 例ずつであった。

臨床検査値異常として、ALT 値が基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）5 倍以上又は ULN 10 倍以上上昇した被験者の割合は、プラセボ＋内分泌療法群（JPBL 試験 0.9%又は 0.9%、JPBM 試験 1.9%又は 0.6%）と比較してアベマシクリブ＋内分泌療法群（JPBL 試験 4.4%又は 2.3%、JPBM 試験 5.9%又は 1.2%）で高かった。臨床検査値異常の AST 値が ULN 5 倍以上又は ULN 10 倍以上上昇した被験者の割合については、この傾向は認められなかった［アベマシクリブ＋内分泌療法群（JPBL 試験 3.9%又は 1.6%、JPBM 試験 3.7%又は 0.9%）、プラセボ＋内分泌療法群（JPBL 試験 4.6%又は 0.5%、JPBM 試験 1.2%又は 0%）］。ALT 増加と総ビリルビンの増加を併発した被験者は少なく［JPBL 試験 1 例（0.2%）、JPBM 試験 1 例（0.3%）］、総ビリルビン増加を併発した被験者数は投与群間で差がなかった。AST 増加と総ビリルビンの増加を併発した被験者は少なく［JPBL 試験 2 例（0.5%）JPBM 試験 0 例］、総ビリルビン増加を併発した被験者数は投与群間で差がなかった。

ALT/AST 増加は、全般的に用量調整及び投与中止により回復可能であった。ALT/AST 増加を含む肝機能に関する有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団と比較し日本人安全性解析対象集団で高く、肝機能に関する有害事象による投与中止又は用量調整（減量又は休薬）に至った被験者の割合も高かった。ALT/AST 増加は医薬品リスク管理計画にて注意喚起することとしているため、ALT/AST をモニタリングし、必要に応じて用量調整を行うことにより、重篤な肝障害の発現を防ぐことは可能であると考える。

重要なリスク：間質性肺疾患

JPBL 試験及び JPBM 試験では間質性肺疾患（PT）は認められず、間質性肺疾患関連事象（SMQ）はアベマシクリブ＋内分泌療法群でも発現割合が低かった［JPBL 試験 2.3%（10 例）、

JPBM 試験 3.4%（11 例）］。しかし、JPBM 試験の日本人安全性解析対象集団で、間質性肺疾患疑いが 3 例に認められた［グレード 2 の肺臓炎（報告用語：間質性肺疾患）、グレード 4 の肺感染（報告用語：急性肺炎）、グレード 3 の間質性肺疾患（データカットオフ後の報告）］。いずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。このうち 2 例は、ステロイドの投与又はアベマシクリブの中止により、軽快した。

間質性肺疾患は、致死的な経過をとることが多く、その発現割合は欧米諸国と比較して日本で高いことが報告されている（Cohen et al. 2003）。そのため、国内ではアベマシクリブ投与中は間質性肺疾患に注意し、適切に安全性管理を行うことが重要と考えられる。

これらの重要なリスクは癌治療に携わる医療従事者にとって、適切にモニタリングすることで管理が可能であり、重大な転帰を未然に防ぐことができる。そのためには、添付文書や医療従事者向け資材などを通した注意喚起によるリスク最小化計画、及び市販後の綿密な医薬品安全性監視計画の策定及び実施が重要と考える。

JPBL 試験及び JPBM 試験では、PS が 0～1 かつ十分な造血及び肝機能を有する患者を対象としたため、ベースラインの時点で臓器機能が不十分な患者に関するデータは不足している。また、重度の腎機能障害を有する患者、重大な内臓疾患のある患者でのデータはない。これらの患者集団については、市販後に適切に情報を収集し、安全性管理に努めていく。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

JPBL 試験及び JPBM 試験において、プラセボ＋内分泌療法群と比較して、アベマシクリブ＋内分泌療法群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。無増悪生存期間の結果は、いずれの試験でも第三者機関の判定による評価及び複数の感度分析により頑健であることが示された。JPBL 試験では、無増悪生存期間の延長が ITT 150 mg 集団においても検証され、感度分析により ITT 150 mg 集団の結果は ITT 集団の結果と同様であることが示された。いずれの試験でも奏効率はプラセボ＋内分泌療法群と比較してアベマシクリブ＋内分泌療法群で統計学的に有意に高く、特に JPBL 試験ではアベマシクリブ＋フルベストラント群で最良総合効果が PD であった被験者の割合は、プラセボ＋フルベストラント群の半分であった。また、全生存期間については、[redacted]。これらの結果を総合的に判断すると、内分泌療法にアベマシクリブ 150 mg Q12H を上乗せしたときに認められる有効性は、HR+/HER2-の転移性乳癌患者に対する治療選択肢として、臨床的に意義があると考えられた。

JPBL 試験及び JPBM 試験で認められた安全性プロファイルは許容できるものであった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合はプラセボ＋内分泌療法群と比較して、アベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったものの、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

アベマシクリブと内分泌療法を併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、適切なモニタリングにより検出することで、休薬又は減量などにより事象からの回復が可能であった。併用した際の重要なリスクとして、グレード 3 以上の好中球減少症、下痢及び ALT/AST 増加、並びに間質性肺疾患があげられたが、これらによる重大な転帰はほとんどなく、好中球減少症、下痢

については、事象の回復後に、減量するなどして大部分の被験者で継続投与が可能であった。また、ALT/AST 増加についても、投与中止例はみられたものの、モニタリングによる検出や休薬又は減量による対処を行うことで、その後の投与継続が可能な例が認められた。これらのリスクについては、添付文書や医療従事者向け資材などを通した注意喚起によるリスク最小化計画、及び市販後の綿密な医薬品安全性監視計画の実施により、重大な転帰を未然に防ぎ、リスクを管理することが可能であると考えられる。

以上のように、JPBL 試験の ITT 150 mg 集団の結果が ITT 集団の結果と同様であったことを踏まえると、JPBL 試験及び JPBM 試験から得られたデータから、アベマシクリブ 150 mg Q12H を内分泌療法剤と併用することで好ましいベネフィット・リスクプロファイルが得られたため、手術不能又は再発乳癌患者に対する有効な治療法を提供できると考えた。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
[ACS] American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015. Available at: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf. Accessed July 25, 2017.	無
Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(2):130-146.	有
Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffmann B, Kinne DW, Osborne MP, McKinnon WM. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg.* 1992;215(5):451-457.	有
Cancer Research UK. Breast cancer incidence (invasive) statistics page. Available at: http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/incidence-invasive#heading-Eleven. Accessed July 25, 2017.	無
Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Pagani O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomssen C, Van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-1888.	有
Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-1546.	有
Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist*. 2003;8(4):303-306.	有
Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-923.	有
Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(8):1065-1074.	有
[EMA] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. 2005.	有
[FDA] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); BP. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations. 2003 (revision 1).	有
[FDA] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Clinical Pharmacology. Guidance 2010 Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2010.	有
[FDA] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Biopharmaceutics. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2015 (revision 1).	有
Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major	有

参考文献	文献添付の有無
patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E386.	
Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapyinduced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4713-4721.	有
Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):1-7.	有
Han B, Mao J, Chien JY, Hall SD. Optimization of drug-drug interaction study design: Comparison of minimal physiologically based pharmacokinetic models on prediction of CYP3A inhibition by ketoconazole. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(7):1329-1338.	有
Katanoda K, Qiu D. Comparison of time trends in female breast cancer incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents, Vols IV-VIII. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(8):638-639.	有
Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.	有
Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-699.	有
Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001;1(3):222-231.	有
[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer version 2. 2017.	有
[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer version 3. 2014.	有
Neuman E, Ladha MH, Lin N, Upton TM, Miller SJ, DiRenzo J, Pestell RG, Hinds PW, Dowdy SF, Brown M, Ewen ME. Cyclin D1 stimulation of estrogen receptor transcriptional activity independent of cdk4. *Mol Cell Biol.* 1997;17(9):5338–5347.	有
O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, Fumoleau P, Jones S, Lui WY, Mauriac L, Twelves C, Van Hazel G, Verma S, Leonard R. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2812-2823.	有
Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-320.	有
[SEER] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Accessed July 25, 2017.	無
Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v8-v30.	有
Tate SC, Cai S, Ajamie RT, Burke T, Beckmann RP, Chan EM, De Dios A, Wishart GN, Gelbert LM, Cronier DM. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res.* 2014;20(14):3763-3774.	有
Telli ML, Chang ET, Kurian AW, Keegan THM, McClure LA, Lichtensztajn D, Ford JM, Gomez SL. Asian ethnicity and breast cancer subtypes: a study from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(2):471-478.	有
The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418): 61-70.	有
Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, McNulty AM,	有

参考文献	文献添付の有無
Gong X, Boehnke K, Du J, de Dios A, Beckmann R, Buchanan S, Lallena MJ. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017.	
Vandenbossche J, Huisman M, Xu Y, Sanderson-Bongiovanni D, Soons P. Loperamide and P-glycoprotein inhibition: assessment of the clinical relevance. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62(4):401-412.	有
Zhang L, Wu F, Lee SC, Zhao H, Zhang L. pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(2):266-277.	有
がんの統計'16. Available at: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2016_jp.html. Accessed July 25, 2017.	無
厚生労働省医薬食品局. 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン. 平成 24 年 2 月 29 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0008.html. Accessed July 25, 2017.	無
日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版.	無
日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2015 年版. Available at: http://jbcs.gr.jp/guidline/guideline/. Accessed July 25, 2017.	無