ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.6.4 薬物動態試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 1
2.6.4.1 まとめ 1
2.6.4.2 分析法 3
2.6.4.2.1 アベマシクリブ及び代謝物 3
2.6.4.2.2 [^{14}C]アベマシクリブ 4
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 単回投与試験 5
2.6.4.3.1.1 ラットにおける薬物動態 5
2.6.4.3.1.2 イヌにおける薬物動態 6
2.6.4.3.2 反復投与試験 6
2.6.4.3.2.1 ラットにおけるトキシコキネティクス 6
2.6.4.3.2.1.1 28 日間反復投与 6
2.6.4.3.2.1.2 91 日間反復投与 7
2.6.4.3.2.1.3 妊娠ラットにおけるトキシコキネティクス 8
2.6.4.3.2.2 イヌにおけるトキシコキネティクス 9
2.6.4.3.2.2.1 28 日間反復投与 9
2.6.4.3.2.2.2 91 日間反復投与 10
2.6.4.4 分布 12
2.6.4.4.1 組織分布 12
2.6.4.4.2 中枢移行性 14
2.6.4.4.3 血漿タンパク結合 14
2.6.4.4.4 血球移行 15
2.6.4.5 代謝 15
2.6.4.5.1 In vitro 代謝 15
2.6.4.5.2 In vivo 代謝 15
2.6.4.5.3 酵素誘導及び阻害 18
2.6.4.6 排泄 19
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 19
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 19
2.6.4.9 考察及び結論 20
2.6.4.10 図表 20
2.6.4.11 参考文献 20

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

毒性試験の使用動物種であるラット及びイヌを用いて、アベマシクリブ（LY2835219）又は[^{14}C]アベマシクリブを単回又は反復経口投与したときの薬物動態（PK）及びトキシコキネティクス（TK）を評価した。ヒト血漿中では活性代謝物 M2（LSN2839567）、M18（LSN3106729）及び M20（LSN3106726）が定量可能であり、M2 及び M20 の曝露量はいずれも総放射能曝露量［0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）］の 10%を超えたことから（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）、TK 試験では M2、M18 及び M20 の曝露量も評価した。アベマシクリブ及び代謝物の分析には、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。分布試験には、非有色ラット（Sprague Dawley 系）及び有色ラット（Long Evans 系）を用いた。代謝及び排泄試験にはラット及びイヌを用いた。実施した試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	報告書番号（添付資料番号）
吸収				
単回投与時の PK（^{14}C 標識体）	雄 Sprague Dawley 系ラット	経口	10	8221544PK（4.2.2.2.1）
単回投与時の PK	雄 Sprague Dawley 系ラット	経口 点滴静注	5, 15, 40, 80 5	8243-263（4.2.2.2.2）
単回投与時の PK	雄 Sprague Dawley 系ラット	点滴静注 経口	5, 15, 40, 80 80	8246-574TK（4.2.2.2.3）
単回投与時の PK（^{14}C 標識体）	雄ビーグル犬	経口 静脈内	3 1	8221545PK（4.2.2.2.4）
28 日間反復投与時の TK	雌雄 Sprague Dawley 系ラット	経口	10, 30, 50	803871（4.2.3.2.1）
91 日間反復投与時の TK	雌雄 Sprague Dawley 系ラット	経口	3, 10, 30	8000444（4.2.3.2.2）
反復投与時の TK（胚・胎児発生に関する試験）	妊娠 Sprague Dawley 系ラット	経口	1, 4, 15	8299046（4.2.3.5.2.1）
28 日間反復投与時の TK	雌雄ビーグル犬	経口	1, 3, 10	803872（4.2.3.2.3）
91 日間反復投与時の TK	雌雄ビーグル犬	経口	0.3, 1, 3	8000445（4.2.3.2.4）
分布				
単回投与 QWBA（^{14}C 標識体）	雄 Sprague Dawley 系ラット 雌雄 Long Evans 系ラット	経口	10	8221544PK（4.2.2.2.1）
単回投与 MARG（^{14}C 標識体）	雄 Long Evans 系ラット	経口	10	8240798（4.2.2.3.1）
中枢移行性 [1]	雄 Sprague Dawley 系ラット	経口	30	RAUR08LO（4.2.2.3.2）
血漿タンパク結合	ラット、イヌ及びヒト	In vitro	NA	N0574（4.2.2.3.3）
血漿タンパク結合 [2]	ラット、イヌ及びヒト	In vitro	NA	LY2835219-Metab-prelim-pb（4.2.2.3.4）
血球移行（^{14}C 標識体）	雄 Sprague Dawley 系ラット	経口	10	8221544PK（4.2.2.2.1）
血球移行（^{14}C 標識体）	雄ビーグル犬	経口 静脈内	3 1	8221545PK（4.2.2.2.4）

（続く）

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧（続き）

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	報告書番号（添付資料番号）
代謝				
In vitro 代謝 [1]	ラット、イヌ及びヒト（肝細胞及び肝ミクロソーム）	In vitro	NA	2835219ME（4.2.2.4.1）
In vivo 代謝（^{14}C 標識体）	雄 Sprague Dawley 系ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）	経口	10	8221544ME（4.2.2.4.2）
In vivo 代謝（^{14}C 標識体）	雄ビーグル犬	経口 静脈内	3 1	8221545ME（4.2.2.4.3）
酵素誘導及び阻害	雌雄 Sprague Dawley 系ラット	経口	10, 30, 50	803871（4.2.3.2.1）
酵素誘導及び阻害	雌雄ビーグル犬	経口	1, 3, 10	803872（4.2.3.2.3）
排泄				
単回投与（^{14}C 標識体）	雄 Sprague Dawley 系ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）	経口	10	8221544PK（4.2.2.2.1）
単回投与（^{14}C 標識体）	雄ビーグル犬	経口 静脈内	3 1	8221545PK（4.2.2.2.4）

略語：MARG = ミクロオートラジオグラフィー、NA = 該当せず、PK = 薬物動態、QWBA = 定量的全身オートラジオグラフィー、TK = トキシコキネティクス。
[1] これらの試験では、アベマシクリブ遊離塩基（LY2835219）ではなくメシル酸塩（LSN2813542）を使用した。
[2] アベマシクリブメシル酸塩（LSN2813542）並びに代謝物 M2、M18 及び M20 のメシル酸塩を使用した。

主要な薬物動態試験成績を以下に示す。

- ラット及びイヌにアベマシクリブを単回又は反復経口投与したときの血漿中濃度は緩やかに上昇し、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は最大で約 24 時間と長かった。
- 単回経口投与したアベマシクリブのバイオアベイラビリティは、ラットで 30%～51%、イヌで 84%であった。
- ラット及びイヌにおいて、アベマシクリブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は用量依存的に増加した。単回及び反復投与後の曝露量の増加は用量におおむね比例するか、又は用量比をやや下回った。反復投与による蓄積率はラットで最大 4 倍、イヌで最大 3 倍であった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。
- ヒト血漿中曝露量が総曝露量の 10%を超える主代謝物 M2 及び M20 は、ラット及びイヌの 91 日間反復投与毒性試験において血漿中に検出された。ラット毒性試験における M2 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、癌患者にアベマシクリブを 200 mg の用量で 12 時間ごとに投与したときの曝露量より高かった。M20 の曝露量はヒトにおける曝露量よりも低かった。
- [^{14}C]アベマシクリブを用いたラットの定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験において、大部分の組織及び器官における放射能濃度推移は血漿中の放射能濃度推移と類似し、おおむね投与 8 時間後に最高値に達した。吸収及び排泄に関連する消化管内容物及び肝臓で高い放射能が検出された。有色ラットと非有色ラットで放射能の分布は類似していたが、有色ラットでは眼ぶどう膜及び皮膚などのメラニン含有組織の放射能濃度は高く、メラニン含有組織での放射能の消失は緩やかであった。血液脳関門により移行が制限される中枢神経系組織にもアベマシクリブは分布し、投与 12～24 時間後まで放射能が検出された。
- [^{14}C]アベマシクリブを用いたラットのミクロオートラジオグラフィー（MARG）試験におい

て、皮膚では毛幹／毛包、肝臓では胆管、腎臓では皮髄境界部の弓状血管領域周辺の尿細管、脾臓ではリンパ組織のマントル層で高い放射能が検出された。

- ラット及びイヌでのアベマシクリブの血漿タンパク結合率は 95%～99%であった。代謝物 M2 及び M20 の血漿タンパク結合率は 76%～93%であった。
- ラット及びイヌに[^{14}C]アベマシクリブを投与したとき、ラットでは放射能の血球への選択的な移行は認められなかった。一方、イヌでは選択的な血球移行が認められた（血液／血漿比は約 2）。
- ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、アベマシクリブの主代謝経路は N-脱エチル化による M2 の生成であった。
- ラット及びイヌに[^{14}C]アベマシクリブを投与したとき、投与放射能の大部分が糞中に排泄され（それぞれ 91%及び 86%）、尿中排泄はわずかであった。胆管カニューレ処置ラットでは、投与放射能の 52%が胆汁中に排泄された。アベマシクリブ及び代謝物は、主に肝代謝により消失すると考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 アベマシクリブ及び代謝物

（添付資料 4.2.2.1.1、101474 試験）
（添付資料 4.2.2.1.2、102013 試験）
（添付資料 4.2.2.1.3、130662VRLC_EII 試験）
（添付資料 4.2.2.1.4、101475 試験）
（添付資料 4.2.2.1.5、130661VRLC_EII 試験）

バリデートされた LC-MS/MS 法を用い、ラット及びイヌ血漿試料中のアベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 の濃度を定量した。PK 試験及び開発初期の毒性試験では、血漿試料からアベマシクリブ及びその重水素標識内部標準物質を固相抽出し、得られた上清を LC-MS/MS 法により分析した（101474、102013 及び 101475 試験）。開発後期の毒性試験では代謝物についても分析するため、血漿試料からアベマシクリブ及び代謝物並びにそれぞれの重水素標識内部標準物質を除タンパクにより抽出し、得られた上清を LC-MS/MS 法により分析した（130662VRLC_EII 試験及び 130661VRLC_EII 試験）。これらの定量法は、1～500 ng/mL の範囲でアベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 を特異的に定量可能であった（表 2.6.4-2）。

表 2.6.4-2 ラット及びイヌ血漿試料中のアベマシクリブ及び代謝物の分析法のバリデーション

分析法（添付資料番号）	対象となる試験	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	精度 (%RSD)	真度 (%RE)	安定性
ラット血漿						
101474 (4.2.2.1.1)	8221544PK 8243-263 8246-574TK 803871	アベマシクリブ	1～500	2.5～7.1	−0.2～7.7	26 時間（室温） 凍結融解 3 回（−80°C） 187 日間（−80°C）
102013[a] (4.2.2.1.2)	902075	アベマシクリブ	1～500	NA	NA	NA
130662VRLC_EII (4.2.2.1.3)	8000444 8299046	アベマシクリブ M2 M18 M20	いずれも 1～500	2.6～4.3 4.2～6.3 2.9～6.9 2.3～7.1	−2.1～3.1 1.2～11 −5.0～2.0 −3.6～2.1	室温で 24 時間（アベマシクリブ及び M20）又は室温で 4 時間（M2 及び M18） 凍結融解 5 回（−20°C 及び −70°C） 182 日間（−20°C 及び−70°C）
イヌ血漿						
101475 (4.2.2.1.4)	8221545PK 803872	アベマシクリブ	1～500	1.6～6.1	−0.9～3.9	24 時間（室温） 凍結融解 3 回（−80°C） 192 日間（−80°C）
130661VRLC_EII (4.2.2.1.5)	8000445	アベマシクリブ M2 M18 M20	いずれも 1～500	2.9～7.1 4.6～10 2.8～14 2.8～9.2	−4.3～1.1 −6.3～1.3 −5.3～1.0 −3.0～2.1	24 時間（室温） 凍結融解 4 回（−20°C） 凍結融解 5 回（−70°C） 141 日間（−20°C 及び−70°C）

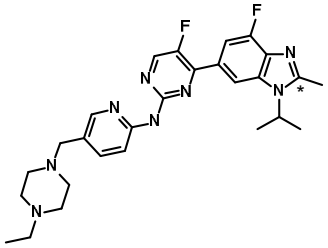
略語：NA = 該当せず、RE = 相対誤差、RSD = 相対標準偏差。

[a] 妊娠ラット血漿中濃度を分析するため、101474 試験のパーシャルバリデーションを実施。精度、真度及び安定性は評価しなかった。

2.6.4.2.2 [^{14}C]アベマシクリブ

（添付資料 4.2.2.1.6、2835219Syn01 試験）

[^{14}C]アベマシクリブ（図 2.6.4-1）の放射化学的純度は 98.8%、各不純物濃度は 0.5%未満であった。アベマシクリブ由来放射能は液体シンチレーション計測法を用いて測定し、組織 1 g 当たりのアベマシクリブ等量（ng eq/g）として示した。QWBA 試験における組織中放射能濃度の定量下限は 46.7 ng eq/g であった。



* ^{14}C 標識位置

図 2.6.4-1 [^{14}C]アベマシクリブ

2.6.4.3 吸収

雄のラット及びイヌを用いたアベマシクリブの単回投与 PK 試験、並びに雌雄のラット及びイヌを用いたアベマシクリブの反復投与 TK 試験を実施した。投与経路は臨床使用と同じく経口投与としたが、一部の PK 試験では静脈内投与を用いた。

2.6.4.3.1 単回投与試験

2.6.4.3.1.1 ラットにおける薬物動態

（添付資料 4.2.2.2.1、8221544PK 試験）
（添付資料 4.2.2.2.2、8243-263 試験）
（添付資料 4.2.2.2.3、8246-574TK 試験）

8221544PK 試験では、雄 Sprague Dawley 系ラットに[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、アベマシクリブ及びアベマシクリブ由来放射能の PK パラメータを算出した（表 2.6.4-3）。アベマシクリブ及び放射能の血漿中濃度は緩やかに上昇し、T_{max} はいずれも 8 時間であった。血漿中放射能の主成分は未変化体であり、その $AUC_{0-\infty}$は放射能の $AUC_{0-\infty}$の 78.7%に相当した。放射能の消失半減期（3.87 時間）は未変化体の消失半減期（3.31 時間）と同程度であった。

表 2.6.4-3 雄ラットに[^{14}C]アベマシクリブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	経口		
投与量	10 mg/kg		
パラメータ	血液中放射能	血漿中放射能	血漿中アベマシクリブ
C_{max} (ng eq/g 又は ng/mL)	485	515	420
T_{max} (hr)	8.00	8.00	8.00
AUC_{0-t} (ng eq•hr/g 又は ng•hr/mL)	7930	7420	5900
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hr/g 又は ng•hr/mL)	7990	7600	5980
消失半減期 (hr)	13.3	3.87	3.31

略語：AUC_{0-t} = 0 時間から最終定量可能時点までの血液（漿）中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血液（漿）中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血液（漿）中濃度、T_{max} = 最高血液（漿）中濃度到達時間。
注：1 g = 1 mL
3 例/時点/群
概要表 2.6.5.3C を再掲

8243-263 試験及び 8246-574TK 試験では用量―曝露量関係を評価した。8243-263 試験では、雄ラットにアベマシクリブを 5、15、40 又は 80 mg/kg の用量で単回経口投与した（概要表 2.6.5.3A）。経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量依存的に増加し、C_{max} の増加は用量比を下回った。特に高用量群で消失半減期が長く、正確な AUC を算出できなかったため、AUC の用量比例性は評価しなかった。経口投与時のバイオアベイラビリティは、5 mg/kg 群で 29.9%、15 mg/kg 群で 50.8%であった。

8246-574TK 試験では、雄ラットにアベマシクリブを 5、15、40 又は 80 mg/kg の用量で 4 時間単回点滴静注した（概要表 2.6.5.3B）。C_{max}（点滴静注終了時点の血漿中濃度）及び AUC は用量依存的に増加した。$AUC_{0-\infty}$の増加はほぼ用量に比例し、クリアランスは用量にかかわらずほぼ一定であった。C_{max} の増加は用量比を下回った。特に、40 及び 80 mg/kg 群では定常状態における分布容積（$V_{d,ss}$）の増加と消失半減期の延長が用量依存的に認められ、高用量での非線形性が示された。

2.6.4.3.1.2 イヌにおける薬物動態

（添付資料 4.2.2.2.4、8221545PK 試験）

雄ビーグル犬に[^{14}C]アベマシクリブを 3 mg/kg の用量で単回経口投与又は 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、アベマシクリブ及びアベマシクリブ由来放射能の PK パラメータを算出した（表 2.6.4-4）。アベマシクリブ及び放射能の血漿中濃度は緩やかに上昇し、T_{max} は 6.7～8.0 時間であった。血漿中放射能に対するアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$は、経口投与時で 40.5%、静脈内投与時で 47.6%であった。放射能の消失半減期（27.5 時間）はアベマシクリブの消失半減期（12.4 時間）の約 2 倍で、代謝物の消失は未変化体よりも緩やかであると考えられた。経口投与時のバイオアベイラビリティは 83.5%であった。

表 2.6.4-4 雄イヌに[^{14}C]アベマシクリブを単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	経口			静脈内		
投与量	3 mg/kg			1 mg/kg		
パラメータ	血液中放射能	血漿中放射能	血漿中アベマシクリブ	血液中放射能	血漿中放射能	血漿中アベマシクリブ
C_{max} 又は C_0 (ng eq/g 又は ng/mL)	151 ± 22.0	68.3 ± 17.5	40.1 ± 12.0	314 ± 39	142 ± 17	83.9 ± 3.8
T_{max} (hr)	8.00 ± 0.00	8.00 ± 0.00	6.67 ± 2.31	NA	NA	NA
AUC_{0-t} (ng eq•hr/g 又は ng•hr/mL)	4650 ± 1400	2390 ± 1030	1010 ± 440	1660 ± 380	719 ± 132	363 ± 82
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq•hr/g 又は ng•hr/mL)	4820 ± 1470	2590 ± 1140	1050 ± 450	1750 ± 390	828 ± 135	394 ± 82
消失半減期 (hr)	20.6 ± 6.2	27.5 ± 8.7	12.4 ± 2.3	13.5 ± 3.0	14.3 ± 4.3	8.73 ± 2.83
CL (mL/hr/kg)	NA	NA	NA	NA	1230 ± 190	2560 ± 420
$V_{d,ss}$ (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	22400 ± 3100	28300 ± 3100

略語：AUC_{0-t} = 0 時間から最終定量可能時点までの血液（漿）中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血液（漿）中濃度－時間曲線下面積、C_0 = 0 時間に外挿した血液（漿）中濃度、CL = クリアランス、C_{max} = 最高血液（漿）中濃度、NA = 該当せず、T_{max} = 最高血液（漿）中濃度到達時間、$V_{d,ss}$ = 定常状態における分布容積。
注：1 g = 1 mL
データは平均値±標準偏差を示す（3 例/群）。
概要表 2.6.5.3D を再掲

2.6.4.3.2 反復投与試験

ラット、妊娠ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で TK を評価した。

2.6.4.3.2.1 ラットにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.2.1.1 28 日間反復投与

（添付資料 4.2.3.2.1、803871 試験）

ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験において、アベマシクリブを 10、30 又は 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し、1、14 及び 28 日目に TK を評価した（表 2.6.4-5）。経口投与後のアベマシクリブの血漿中濃度は緩やかに上昇し、T_{max} は 4～24 時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は用量依存的に増加したが、その増加は用量比をわずかに下回った。14 日目の曝露量

は 1 日目の曝露量よりも高い傾向にあったが、蓄積率は 2 倍以下であった。28 日目の曝露量は 14 日目と同程度であった。曝露量に性差は認められなかった。

表 2.6.4-5 ラット 28 日間反復投与毒性試験におけるアベマシクリブのトキシコキネティクス

	投与量 (mg/kg)					
	10		30		50	
パラメータ 性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目						
C_{max} (ng/mL)	492 ± 72.2	593 ± 77.8	1149 ± 506	1023 ± 106	1330 ± 517	1152 ± 50.4
T_{max} (hr)	8.00	8.00	24.0	4.00	8.00	24.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	7520 ± 594	8822 ± 639	18010 ± 3401	17589 ± 2239	23000 ± 2093	24636 ± 963
14 日目						
C_{max} (ng/mL)	662 ± 46.6	950 ± 17.1	1458 ± 125	1669 ± 256	2242 ± 54.5	2140 ± 249
T_{max} (hr)	4.00	4.00	12.0	8.00	12.0	12.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	12177 ± 1024	14992 ± 1179	31844 ± 1726	36385 ± 1236	48426 ± 3482	45805 ± 2635
28 日目						
C_{max} (ng/mL)	729 ± 51.7	908 ± 153	1364 ± 73.0	1456 ± 101	2626[a]	2047 ± 48.4
T_{max} (hr)	8.00	4.00	12.0	12.0	8.00	12.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	12415 ± 805	14764 ± 1205	29790 ± 1054	32138 ± 1059	52573 ± 4408	45190 ± 1252

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。
データは平均値±標準誤差を示す（3 例/時点/性/群）。
[a] 2 例/時点/性/群のため、標準誤差は算出せず。

2.6.4.3.2.1.2 91 日間反復投与

（添付資料 4.2.3.2.2、8000444 試験）

ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験において、アベマシクリブを 3、10 又は 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し、1、29 及び 91 日目にアベマシクリブ及び代謝物の TK を評価した（表 2.6.4-6）。

経口投与後のアベマシクリブの血漿中濃度の上昇は緩やかで、T_{max} は 0.5～12 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量依存的に増加した。雌雄いずれにおいても、29 及び 91 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1 日目よりも高く、蓄積率は 29 日目で 1.8～2.5 倍、91 日目で 2.5～4.0 倍であった。全用量群で一貫して雄よりも雌の曝露量が高い傾向が認められたが、その差は 2 倍未満であった。

代謝物の TK を評価した結果、雌雄いずれにおいても M2 の曝露量は M20 よりも高く、未変化体との曝露量比は M2 で 0.01～0.14、M20 で 0.01 未満であった。M18 は多くの測定時点で定量下限未満であり、TK パラメータは算出しなかった。M2 の曝露量はおおむね用量比を上回って増加し、性差は認められなかった。M20 の曝露量はおおむね用量に比例して増加し、雌よりも雄で高値を示した。蓄積率は M2 で 5.77～16.4 倍と高く、M20 では 3.67 倍（雄 30 mg/kg 群）と未変化体と同程度であった。

表 2.6.4-6 ラット 91 日間反復投与毒性試験におけるアベマシクリブ並びに代謝物 M2 及び M20 のトキシコキネティクス

		投与量 (mg/kg)					
		3		10		30	
パラメータ	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アベマシクリブ							
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		59.2 ± 6.35	102 ± 12.4	194 ± 6.42	277 ± 27.8	606 ± 42.4	711 ± 67.8
T_{max} (hr)		4.00	4.00	2.00	4.00	12.0	12.0
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		753 ± 54.0	1170 ± 108	2990 ± 141	3960 ± 327	10500 ± 545	13000 ± 615
29 日目							
C_{max} (ng/mL)		118 ± 13.9	181 ± 21.3	327 ± 54.5	585 ± 32.1	1040 ± 109	1460 ± 170
T_{max} (hr)		4.00	4.00	8.00	4.00	12.0	0.500
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		1360 ± 141	2650 ± 278	5760 ± 555	9840 ± 263	20400 ± 953	28800 ± 1790
91 日目							
C_{max} (ng/mL)		210 ± 10.9	280 ± 67.1	574 ± 160	875 ± 76.4	1400 ± 211	1540 ± 176
T_{max} (hr)		4.00	2.00	4.00	2.00	2.00	12.0
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		3020 ± 395	3760 ± 685	10200 ± 1680	15600 ± 903	30100 ± 1780	32000 ± 1830
M2							
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	1.42 ± 0.245	4.61 ± 0.148	6.48 ± 0.922	40.4 ± 6.72	34.7 ± 9.83
T_{max} (hr)		NC	4.00	12.0	4.00	12.0	12.0
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		NC	NC	76.7 ± 2.93	81.2 ± 8.95	614 ± 62.4	541 ± 85.7
29 日目							
C_{max} (ng/mL)		5.29 ± 0.424	5.22 ± 0.954	25.1 ± 3.37	25.8 ± 1.77	133 ± 26.6	125 ± 12.9
T_{max} (hr)		2.00	4.00	12.0	4.00	12.0	8.00
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		55.4 ± 3.32	63.6 ± 9.06	445 ± 64.4	354 ± 26.8	2460 ± 255	2670 ± 100
91 日目							
C_{max} (ng/mL)		17.0 ± 2.21	10.5 ± 0.965	66.7 ± 3.94	81.4 ± 25.1	177 ± 26.5	208 ± 27.4
T_{max} (hr)		4.00	2.00	4.00	2.00	8.00	0.500
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		263 ± 18.4	131 ± 16.3	1060 ± 142	1330 ± 179	3540 ± 217	4290 ± 220
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)		263 ± 18.4	131 ± 16.3	1400 ± 180	1750 ± 248	8400 ± 338	10400 ± 590
M20							
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	NC	0.343 ± 0.343	NC	3.43 ± 0.419	NC
T_{max} (hr)		NC	NC	12.0	NC	12.0	NC
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		NC	NC	NC	NC	50.0 ± 5.13	NC
29 日目							
C_{max} (ng/mL)		0.367 ± 0.367	NC	3.30 ± 0.881	NC	9.21 ± 1.53	0.747 ± 0.374
T_{max} (hr)		8.00	NC	12.0	NC	12.0	2.00
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		NC	NC	41.8 ± 8.83	NC	184 ± 18.2	7.36 ± 4.06
91 日目							
C_{max} (ng/mL)		1.35 ± 0.823	NC	4.84 ± 1.49	0.383 ± 0.383	8.68 ± 1.92	1.60 ± 0.202
T_{max} (hr)		8.00	NC	12.0	8.00	2.00	2.00
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		13.3 ± 5.05	NC	76.1 ± 15.2	NC	172 ± 19.0	23.1 ± 3.11
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)		10.9 ± 4.23	NC	76.1 ± 15.2	NC	478 ± 42.8	63.7 ± 8.89

略語：AUC_{0-24hr} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、NC = 算出せず、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。
データは平均値±標準誤差を示す（3 例/時点/性/群）。

2.6.4.3.2.1.3 妊娠ラットにおけるトキシコキネティクス

（添付資料 4.2.3.5.2.1、8299046 試験）

妊娠ラットにアベマシクリブを 1、4 又は 15 mg/kg の用量で妊娠 6～17 日目まで 12 日間、1 日 1 回経口投与し、妊娠 6 及び 17 日目にアベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 の TK を評価した（表 2.6.4-7）。アベマシクリブの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は用量依存的に増加し、1～

4 mg/kg ではおおむね用量比を上回る増加を示し、4～15 mg/kg ではほぼ用量に比例して増加した。蓄積率は 2 倍未満であった。M2 の曝露量は 91 日間反復投与毒性試験（8000444 試験）における曝露量と同程度であり、未変化体との曝露量比は 0.02～0.08 であった。M18 及び M20 の血漿中濃度は、いずれの用量及び測定時点においても定量下限未満であった。

表 2.6.4-7 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験におけるアベマシクリブ及び代謝物 M2 のトキシコキネティクス

	投与量 (mg/kg)		
パラメータ	1[a]	4	15
アベマシクリブ			
妊娠 6 日目			
C_{max} (ng/mL)	45.3 ± 6.66	228 ± 11.8	680 ± 97.4
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	441 ± 23.5	3440 ± 132	12300 ± 512
妊娠 17 日目			
C_{max} (ng/mL)	54.6 ± 6.30	348 ± 48.0	826 ± 61.6
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	843 ± 64.9	5250 ± 189	17800 ± 511
M2			
妊娠 6 日目			
C_{max} (ng/mL)	NC	6.40 ± 1.26	45.7 ± 20.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NC	66.7 ± 7.00	708 ± 92.6
妊娠 17 日目			
C_{max} (ng/mL)	1.08 ± 0.794	11.3 ± 1.97	70.9 ± 18.8
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)	NC	170 ± 10.9	1320 ± 105

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、NC = 算出せず。

C_{max} は平均値±標準偏差、$AUC_{0\text{-}24hr}$ は平均値±標準誤差を示す（4 例/時点/群）。4 mg/kg 群の妊娠 17 日目 48 時間後の測定時点は 3 例。

[a] 妊娠 6 日目の実際の投与量は 0.871 mg/kg であった。

2.6.4.3.2.2 イヌにおけるトキシコキネティクス

2.6.4.3.2.2.1 28 日間反復投与

（添付資料 4.2.3.2.3、803872 試験）

イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験において、アベマシクリブを 1、3 又は 10 mg/kg の用量で 28 日間、1 日 1 回反復経口投与し、1、12/14 及び 28 日目に TK を評価した（表 2.6.4-8）。10 mg/kg 群は、一般状態の悪化のため 14 日目の TK 試料採取を 12 日目に実施し、13 日目以降休薬したため、28 日目の TK データは得られなかった。経口投与後のアベマシクリブの血漿中濃度の上昇は緩やかで、個々の動物の T_{max} は 2～12 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ はおおむね用量依存的に増加した。12/14 日間の反復投与により曝露量は増加し、特に 3 mg/kg 群の蓄積率は 3 倍と最も高かった。1 及び 3 mg/kg 群の 28 日目の曝露量は 14 日目と同程度であった。曝露量に性差は認められなかった。

表 2.6.4-8 イヌ 28 日間反復投与毒性試験におけるアベマシクリブのトキシコキネティクス

		投与量 (mg/kg)					
		1		3		10	
パラメータ	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		19.5 ± 4.25	20.0 ± 3.39	52.8 ± 11.4	63.2 ± 9.34	158 ± 10.7	162 ± 31.3
T_{max} (hr)		3.33 ± 1.15	3.33 ± 1.15	4.00 ± 0.0	5.33 ± 2.31	5.60 ± 2.19	6.40 ± 2.19
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		214 ± 79.6	247 ± 23.2	735 ± 194	871 ± 178	2833 ± 286	2905 ± 539
12 又は 14 日目 [a]							
C_{max} (ng/mL)		28.1 ± 9.89	31.2 ± 3.41	138 ± 14.8	117 ± 22.1	216 ± 68.8	250 ± 46.5
T_{max} (hr)		5.33 ± 2.31	4.00 ± 0.0	6.67 ± 2.31	5.33 ± 2.31	10.0 ± 2.31	8.60 ± 3.71
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		381 ± 193	428 ± 35.9	2261 ± 386	1903 ± 541	4377 ± 1278	5194 ± 989
28 日目							
C_{max} (ng/mL)		26.1 ± 6.48	31.6 ± 3.47	98.1 ± 20.8	107 ± 23.3	NA	NA
T_{max} (hr)		3.33 ± 1.15	4.00 ± 0.0	5.33 ± 2.31	3.33 ± 1.15	NA	NA
AUC_{0-24hr} (ng•hr/mL)		367 ± 151	478 ± 72.4	1793 ± 425	1686 ± 428	NA	NA

略語：AUC_{0-24hr} = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、NA = 該当せず、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。
データは平均値±標準偏差を示す（1 及び 3 mg/kg 群は 3 例/性/群、10 mg/kg 群は 5 例/性/群）。
[a] 1 及び 3 mg/kg 群は 14 日目、10 mg/kg 群は 12 日目。

2.6.4.3.2.2.2 91 日間反復投与

（添付資料 4.2.3.2.4、8000445 試験）

イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験において、アベマシクリブを 0.3、1 又は 3 mg/kg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し、1、28 及び 91 日目に TK を評価した（表 2.6.4-9）。

経口投与後のアベマシクリブの T_{max} は 2～8 時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は用量にほぼ比例して増加し、曝露量に明らかな性差は認められなかった。28 及び 91 日目の AUC_{0-24hr} は 1 日目よりも高く、蓄積率は 28 日目で 1.30～2.64 倍、91 日目で 1.64～2.32 倍であった。

代謝物の TK を評価した結果、M2 は 0.3 mg/kg 群の 1 日目及び 28 日目、M18 は全用量群、M20 は 0.3 mg/kg 群の全測定時点及び 1 mg/kg 群の 1 日目の血漿中濃度が定量下限未満又は付近であったため、これらの時点での TK パラメータは算出しなかった。M2 及び M20 の T_{max} は、未変化体と同程度であった。M2 の曝露量はおおむね用量に比例して増加した。28 及び 91 日目における M2 の曝露量は 1 日目よりも高く、蓄積率は 3 倍未満で未変化体と同程度であった。未変化体との曝露量比は 0.10～0.34 であった。同様に、M20 の曝露量はおおむね用量に比例して増加した。蓄積率の最大値は 28 日目で 3.56 倍、91 日目で 3.41 倍であった。未変化体との曝露量比は 0.07 未満であった。いずれの代謝物についても、曝露量に性差は認められなかった。

表 2.6.4-9 イヌ 91 日間反復投与毒性試験におけるアベマシクリブ並びに代謝物 M2 及び M20 のトキシコキネティクス

		投与量 (mg/kg)					
		0.3		1		3	
パラメータ	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
アベマシクリブ							
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		6.16 ± 0.310	6.32 ± 1.44	24.8 ± 1.82	21.6 ± 5.33	50.5 ± 8.18	46.6 ± 5.62
T_{max} (hr)		2.67 ± 1.15	2.67 ± 1.15	4.10 ± 0.173	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		73.8 ± 13.2	60.2 ± 17.1	334 ± 39.8	236 ± 84.5	735 ± 156	611 ± 154
28 日目							
C_{max} (ng/mL)		9.56 ± 2.76	5.95 ± 0.915	45.4 ± 10.3	32.5 ± 14.4	114 ± 33.4	103 ± 47.8
T_{max} (hr)		3.33 ± 1.15	2.67 ± 1.15	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31	4.00 ± 0.00
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		144 ± 51.1	75.2 ± 13.3	624 ± 125	466 ± 252	1840 ± 477	1720 ± 1100
91 日目							
C_{max} (ng/mL)		11.3 ± 3.68	7.79 ± 3.04	49.0 ± 9.76	38.5 ± 16.4	105 ± 28.5	98.4 ± 23.6
T_{max} (hr)		2.67 ± 1.15	4.67 ± 3.06	4.67 ± 3.06	3.33 ± 1.15	8.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		148 ± 71.8	98.4 ± 25.9	743 ± 149	488 ± 248	1730 ± 479	1400 ± 437
M2							
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	NC	3.03 ± 0.732	3.64 ± 1.87	14.2 ± 2.32	12.9 ± 4.53
T_{max} (hr)		NC	NC	2.77 ± 1.33	3.33 ± 1.15	4.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		NC	NC	31.2 ± 11.0	38.5 ± 12.8	211 ± 42.2	167 ± 32.7
28 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	NC	4.83 ± 0.295	5.23 ± 0.656	32.7 ± 4.11	21.1 ± 5.53
T_{max} (hr)		NC	NC	2.67 ± 1.15	2.67 ± 1.15	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		NC	NC	68.1 ± 3.24	71.7 ± 11.6	539 ± 14.2	310 ± 114
91 日目							
C_{max} (ng/mL)		1.72 ± ID	1.74 ± ID	5.70 ± 0.709	5.54 ± 0.824	34.1 ± 3.27	21.1 ± 6.21
T_{max} (hr)		2.00 ± ID	2.00 ± ID	3.33 ± 1.15	3.33 ± 1.15	5.33 ± 2.31	4.00 ± 0.00
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		10.1 ± ID	8.65 ± ID	78.9 ± 6.92	70.2 ± 18.6	541 ± 69.0	272 ± 60.1
M20							
1 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	NC	NC	NC	2.16 ± 0.571	2.13 ± 0.722
T_{max} (hr)		NC	NC	NC	NC	8.00 ± 0.00	6.67 ± 2.31
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		NC	NC	NC	NC	29.8 ± 12.9	34.6 ± 12.2
28 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	NC	1.88 ± ID	2.21 ± ID	5.66 ± 0.992	6.06 ± 1.77
T_{max} (hr)		NC	NC	4.00 ± ID	4.00 ± ID	6.67 ± 2.31	4.00 ± 0.00
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		NC	NC	16.4 ± ID	32.7 ± ID	99.7 ± 19.5	106 ± 44.3
91 日目							
C_{max} (ng/mL)		NC	NC	1.65 ± 0.282	2.20 ± ID	5.58 ± 1.70	5.68 ± 1.41
T_{max} (hr)		NC	NC	4.67 ± 3.06	3.00 ± ID	8.00 ± 0.00	5.33 ± 2.31
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)		NC	NC	19.1 ± 8.16	28.8 ± ID	100 ± 41.2	88.8 ± 21.3

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、ID = データ不十分（1 又は 2 例）、NC = 算出せず、T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間。
データは平均値±標準偏差を示す（3 例/性/群）。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布

（添付資料 4.2.2.2.1、8221544PK 試験）
（添付資料 4.2.2.3.1、8240798 試験）

雄 Sprague Dawley 系非有色ラット及び雌雄 Long Evans 系有色ラットに[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、QWBA 法で放射能の組織分布を評価した（8221544PK 試験、概要表 2.6.5.5B、2.6.5.5C 及び 2.6.5.5D）。代表的な結果として、雌 Long Evans 系ラットにおける組織中放射能濃度を表 2.6.4-10 に示す。経口投与後、放射能は広範な組織及び器官に分布した。多くの組織において、放射能濃度は投与 8 時間後に最高値に達し、緩やかに消失した。雄の有色ラットと非有色ラットで放射能の分布は類似していたが、有色ラットでは眼ぶどう膜や皮膚などのメラニン含有組織の放射能濃度は高く、メラニン含有組織での放射能の消失は緩やかであった。中枢神経系組織（小脳、大脳、延髄及び脊髄）にもアベマシクリブは分布し、投与 12～24 時間後まで放射能が検出可能であった。投与後の早い時点で胆汁中及び小腸内容物の放射能濃度が高値を示したことから、アベマシクリブ及び代謝物は主に肝胆道系を介して排泄されると考えられた。

雄 Long Evans 系有色ラットに[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 8 及び 24 時間後に MARG 法で放射能の組織分布を評価した（8240798 試験、概要表 2.6.5.5E）。その結果、皮膚では色素の有無にかかわらず、放射能は毛幹／毛包に検出された。肝臓では、血管（血液）に低度の放射能が、胆管（胆汁）に中等度又は高度の放射能が検出されたが、それ以外に特に高い放射能を示す領域は認められなかった。胆汁中放射能が高値を示したことから、アベマシクリブ及び代謝物の胆汁中排泄が示唆された。腎臓では放射能は広範に分布し、特に皮髄境界部の弓状血管領域周辺の尿細管に高度の放射能が検出された。脾臓では広範な領域に中等度の放射能が検出されたが（赤脾髄、リンパ組織及びこれらの辺縁帯）、特にリンパ組織のマントル層で高度の放射能が検出された。

表 2.6.4-10 雌 Long Evans 系ラットに[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中薬物動態パラメータ

組織又は器官	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)	消失半減期 (hr)
副腎	823878	894351	25400	8.00	222
副腎皮質	714648	772605	20600	8.00	210
副腎髄質	928494	1002109	32100	8.00	221
動脈壁	39511	40063	2610	8.00	7.43
血液	9599	10261	639	4.00	5.39
血液（LSC）	10789	11066	531	4.00	54.8
骨	3201	NC	281	4.00	NC
骨髄	239929	251778	12700	4.00	162
小脳	1976	NC	188	8.00	NC
大脳	5686	NC	368	4.00	NC
脈絡叢	95121	99503	5370	4.00	16.2
延髄	2050	NC	197	8.00	NC
嗅脳	3890	4486	265	4.00	7.50
盲腸	89900	91178	3580	8.00	11.0
横隔膜	50084	50756	3050	4.00	7.24
食道	64194	65006	3580	4.00	7.20
眼窩外涙腺	2040890	2087772	42700	12.0	151
眼	17318460	NC	31600	72.0	NC
眼水晶体	38320	NC	92.5	168	NC
眼ぶどう膜	122676400	312192265[a]	288000	24.0	919[b]
眼硝子体液	1529608	NC	2910	72.0	NC
腹部脂肪	8831	9776	549	8.00	6.30
褐色脂肪	141296	178815	6780	8.00	430
ハーダー腺	1276770	NC	39400	12.0	NC
眼窩内涙腺	2100782	2316304	45900	8.00	165
腎臓	339690	354574	15100	4.00	214
腎臓皮質	405902	430762	17400	8.00	259
腎臓髄質	278467	295955	13100	8.00	185
大腸	140443	144102	5460	8.00	35.4
肝臓	606746	NC	21100	4.00	NC
肺	200926	NC	14700	4.00	NC
リンパ節	401205	NC	12100	8.00	NC
髄膜	6740520	NC	27500	24.0	NC
筋肉	23791	NC	1420	4.00	NC
心筋	83121	91284	4010	8.00	117
鼻甲介	792188	NC	18700	24.0	NC
卵巣	393309	425868	11400	8.00	252
膵臓	220336	NC	11600	4.00	NC
耳下腺	200955	225960	9260	4.00	361
下垂体	410040	NC	22900	8.00	NC
血漿（LSC）	12761	12820	669	12.0	10.7
包皮腺	14063765	14710465	62800	24.0	155
唾液腺	391602	395395	21400	8.00	42.2
皮膚（非有色）	32106	32759	1030	12.0	8.09
皮膚（有色）	1247385	1764269[a]	9290	24.0	803[b]
小腸	219571	NC	5260	4.00	NC
脊髄	2092	4481[a]	263	4.00	10.6
脾臓	886018	905733	37600	8.00	222
脾臓（赤脾髄）	1239658	1269684	49000	8.00	226
脾臓（白脾髄）	492172	507001	23400	8.00	118
胃	143131	NC	5900	12.0	NC
胃粘膜	211394	NC	9410	12.0	NC
胃壁	52775	NC	2940	8.00	NC

（続く）

表 2.6.4-10 雌 Long Evans 系ラットに[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの組織中薬物動態パラメータ（続き）

組織又は器官	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (hr)	消失半減期 (hr)
胸腺	278897	NC	11500	8.00	NC
甲状腺	643361	NC	37600	8.00	NC
膀胱	35051	50082[a]	2700	4.00	12.3
子宮	183194	213156	7360	4.00	309

略語：AUC_{0-t} = 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高濃度、LSC = 液体シンチレーション計測法、NC = 算出せず、T_{max} = 最高濃度到達時間。

[a] $AUC_{0-\infty}$のうち外挿部分（$AUC_{t-\infty}$）が 25%以上と大きかった。

[b] 最終試料採取時点の 672 時間より消失半減期が長かった。

概要表 2.6.5.5C を再掲

2.6.4.4.2 中枢移行性

（添付資料 4.2.2.3.2、RAUR08LO 試験）

雄 Sprague Dawley 系ラットにアベマシクリブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与し、中枢移行性を評価した。その結果、C_{max} 及び AUC_{0-48hr} に基づくアベマシクリブの脳／血漿中濃度比は約 1 であり、アベマシクリブは中枢神経系に分布することが示された（概要表 2.6.5.5A）。

2.6.4.4.3 血漿タンパク結合

（添付資料 4.2.2.3.3、N0574 試験）

（添付資料 4.2.2.3.4、LY2835219-Metab-prelim-pb 試験）

アベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 について、平衡透析法を用いてラット、イヌ及びヒト血漿中タンパク結合率を測定した（表 2.6.4-11）。アベマシクリブの血漿タンパク結合率は 95%～99%であり、検討した範囲で添加濃度に非依存的であった。代謝物の血漿タンパク結合率はアベマシクリブよりも低く、M2 で 83%～92%、M18 で 69%～91%、M20 で 76%～94%であった。

表 2.6.4-11 アベマシクリブ並びに代謝物 M2、M18 及び M20 の血漿中タンパク結合率

被験物質	濃度 (μM)	血漿タンパク結合率（%）		
		ラット	イヌ	ヒト
アベマシクリブ	0.3	98.74 ± 0.37	96.80 ± 2.38	97.09 ± 1.38
	1.0	98.29 ± 0.20	96.51 ± 0.99	97.18 ± 1.43
	3.0	98.78 ± 0.67	96.55 ± 1.41	97.71 ± 1.40
	10	99.06 ± 0.37	94.86 ± 1.33	95.70 ± 0.85
M2	1.0	92.4 ± 0.004	82.8 ± 0.018	89.3 ± 0.015
M18	1.0	81.60 ± 0.02	68.9 ± 0.008	91.2 ± 0.007
M20	1.0	93.2 ± 0.001	75.5 ± 0.016	93.6 ± 0.004

データは平均値±標準偏差を示す（n=3～6）。

概要表 2.6.5.6A 及び 2.6.5.6B を改変して再掲

2.6.4.4.4 血球移行

（添付資料 4.2.2.2.1、8221544PK 試験）
（添付資料 4.2.2.2.4、8221545PK 試験）

雄 Sprague Dawley 系ラットに[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能の血液／血漿比は 0.944～1.24 であり、血球への選択的な移行は認められなかった（8221544PK 試験）。

雄ビーグル犬に[^{14}C]アベマシクリブを 3 mg/kg の用量で単回経口投与又は 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、放射能の血液／血漿比は投与 24 時間後まで約 2 であり、放射能の血球への選択的な移行が示された（8221545PK 試験）。血液／血漿比の最大値は経口投与で 2.28、静脈内投与で 2.36 であった（いずれも投与 12 時間後）。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In vitro 代謝

（添付資料 4.2.2.4.1、2835219ME 試験）

ラット、イヌ及びヒト由来の凍結肝細胞及び肝ミクロソームにおけるアベマシクリブの代謝を評価した（概要表 2.6.5.10）。肝細胞におけるアベマシクリブの代謝は、ラット及びイヌと比較してヒトで顕著であった。いずれの動物種の肝細胞においても 4 種の酸化代謝物、すなわち M1（N-脱アルキル化及び酸化体）、M2（N-脱エチル化体）、M20（水酸化体）及び構造未同定の代謝物 1 種（酸化体）が同定された。ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおいても、同じく 4 種の酸化代謝物が検出された。

2.6.4.5.2 In vivo 代謝

（添付資料 4.2.2.4.2、8221544ME 試験）
（添付資料 4.2.2.4.3、8221545ME 試験）
（添付資料 4.2.3.2.2、8000444 試験）
（添付資料 4.2.3.2.4、8000445 試験）

健康被験者に[^{14}C]アベマシクリブを 150 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中に定量可能な代謝物として M2、M18（M2 の水酸化体）、M20 が同定され、それぞれ総放射能の曝露量の 13%、5%及び 26%を占めたほか、M1 及び M22（N-脱イソプロピル体）が血漿中に確認されている（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）。M2、M18 及び M20 はアベマシクリブと同程度の効力を示すことが in vitro 試験で確認されている（CTD 第 2.6.2.2.1.10 項）。

ラット及びイヌで検出された代謝物の一覧を表 2.6.4-12 に、推定される主要一次代謝物の生成経路を図 2.6.4-2 に示す。

雄 Sprague Dawley 系ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）に[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与（8221544ME 試験）、又は雄ビーグル犬に[^{14}C]アベマシクリブを 3 mg/kg の用量で単回経口投与又は 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し（8221545ME 試験）、生体試料中代謝物を分析した。[^{14}C]アベマシクリブを投与したラット及びイヌの血漿中において、総放射能に占める割合は未変化体が最も高く、その割合はラットで 74%～81%、イヌで 84%～100%であった（表 2.6.4-13）。未変化体に加えて、ラット血漿中には M2 及び M13 が、イヌ血漿中には M2 が検出された。

ラット及びイヌの尿、糞及び胆汁（ラットのみ）中には、多様な代謝物が検出された（概要表 2.6.5.9B）。投与放射能に対する未変化体の排泄率は無処置ラットで 36.2%、胆管カニューレ処

置ラットで 14.2%、イヌで 11.9%と低いことから、アベマシクリブは広範に代謝されることが示された。両動物種における主代謝経路は、未変化体の N-脱エチル化により M2 を生成する経路であった。投与放射能に対する M2 及びその二次代謝物（酸化体）の尿糞中排泄率は、無処置ラットで 38.4%（M2、M7 及び M18）、イヌで 50.7%（M2 及び M18）であった。また、胆管カニューレ処置ラットにおいて、次に主要な代謝経路として未変化体の N-脱アルキル化及び酸化により M1 を生成する経路が同定され、投与放射能に対する M1 及びその二次代謝物（酸化体及びグルクロン酸抱合体）の糞胆汁中排泄率は 13.2%（M1、M3、M4、M8、M9 及び M10）であった。さらに、胆管カニューレ処置ラットでは、未変化体又は M2 のピペラジン環が酸化された微量代謝物が複数検出された。イヌでは、M2 を生成する主代謝経路のほかに、M1、M13、M20 及び M22 などの微量代謝物が検出された。イヌに経口又は静脈内投与したときの代謝物プロファイルは質的に類似していた。活性代謝物 M2、M18 及び M20 を含むヒトで検出されたすべての代謝物がイヌで検出され、ヒトにおいても主代謝経路は M2 の生成であった。

ヒト血漿中で総放射能曝露量の 10%を超えた代謝物 M2 及び M20 について、ラット及びイヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験（8000444 試験及び 8000445 試験）における曝露量との比較を行った（表 2.6.4-14）。M2 はラット及びイヌ血漿中に検出され、ラットの 30 mg/kg 群における M2 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$）は、I3Y-MC-JPBA 試験で癌患者にアベマシクリブを 200 mg の用量で 12 時間ごとに投与したときの曝露量より高かった。一方、M20 については、ラット及びイヌ血漿中に検出されたものの、その曝露量はヒトにおける曝露量よりも低かった。

表 2.6.4-12　[14C]アベマシクリブを投与したラット、イヌ及びヒト試料中に検出された代謝物

被験物質		ラット a				イヌ b			ヒト c	
		血漿	尿	糞	胆汁	血漿	尿	糞	血漿	糞
アベマシクリブ		X	X	X	X	X	X	X	X	X
M1	N-Deaklylation to acid		X	X	X			X	X	X
M2	N-Desethyl	X	X	X	X	X	X	X	X	X
M3	M1 + O		X		X					
M4	M1 + O + Gluc				X					
M5	P + 2O		X		X					
M6	P + 3O - 4H				X					
M7	M2 + O		X		X					
M8	M1 + Gluc				X					
M9	M1 + Gluc				X					
M10	M1 + Gluc				X					
M11	M2 + 2O - 4H				X					
M12	P + 3O - 4H				X					
M13	P + O	X	X		X		X			
M14	P + 2O - 4H			X	X			X		
M15	P + $C_3H_5NO_2S$ - 4H				X					
M16	P + O - 4H				X					
M17	P + 2O		X							
M18	M2 + O		X					X	X	X
M19	P + O		X							
M20	P + O		X				X	X	X	X
M21	P + O +SO_3							X		X
M22	N-desisoproryl							X	X	X

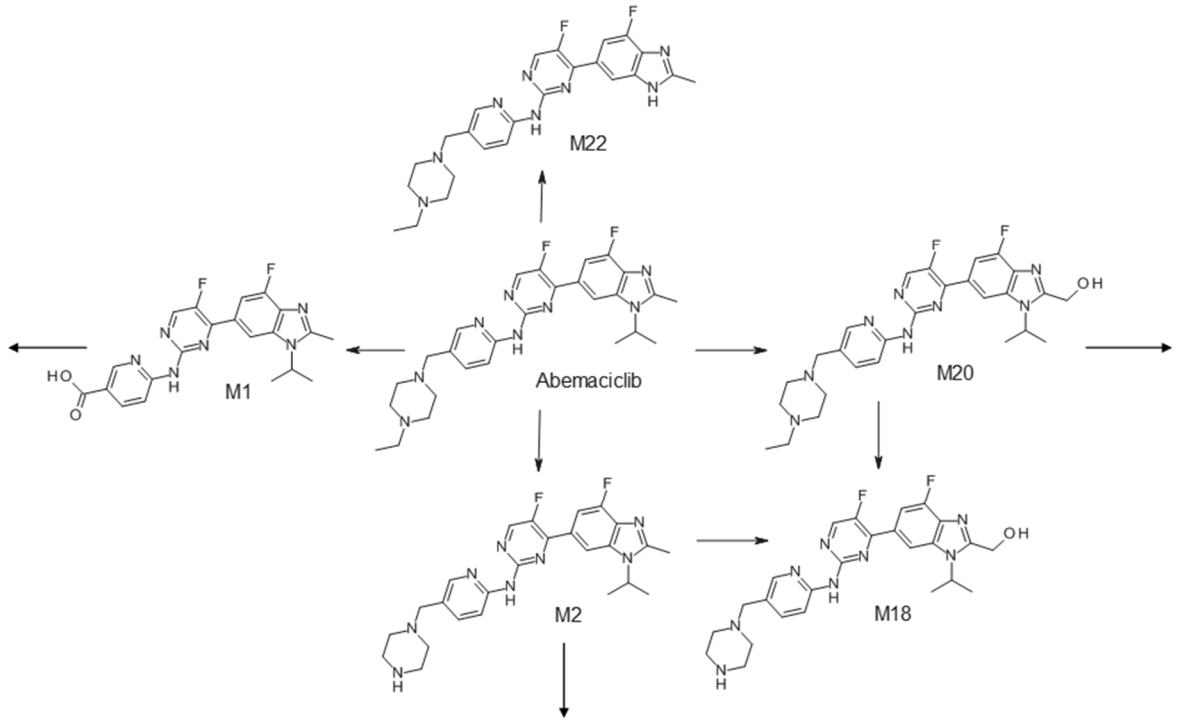
検出された代謝物を X で示す。

a 雄 Sprague Dawley 系ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）に[14C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与（8221544ME 試験）

b 雄ビーグル犬に[14C]アベマシクリブを 3 mg/kg の用量で単回経口投与（8221545ME 試験）

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

概要表 2.6.5.9A を改変して再掲



概要表 2.6.5.11 を再掲

図 2.6.4-2　ラット及びイヌにおけるアベマシクリブの主要一次代謝物の生成経路

表 2.6.4-13 [14C]アベマシクリブを経口投与したラット及びイヌの血漿中総放射能に占める代謝物の割合

動物種	投与量 (mg/kg)	被験物質	血漿中総放射能に占める割合（%）					
			1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr
ラット	10	アベマシクリブ	77.3	80.6	80.9	78.9	74.4	NA
		M2	BLQ	5.4	5.4	5.5	8.6	NA
		M13	9.0	8.6	8.0	6.8	9.9	NA
イヌ	3	アベマシクリブ	90.1	101.2	93.9	85.6	83.5	98.9
		M2	BLQ	BLQ	BLQ	14.7	18.4	BLQ

略語：BLQ = 定量下限未満、NA = 該当せず。
概要表 2.6.5.9C を改変して再掲

表 2.6.4-14 ラット及びイヌ 91 日間反復投与毒性試験並びに臨床試験における代謝物の血漿中曝露量

	動物種	ラット[a]		イヌ[b]		ヒト[c]
	1 日投与量	30 mg/kg		3 mg/kg		400 mg (200 mg Q12H)
	日	29	91	28	91	28
C_{max} (ng/mL)						
アベマシクリブ	雄	1040	1400	114	105	298
	雌	1460	1540	103	98.4	
M2	雄	133	177	32.7	34.1	128
	雌	125	208	21.1	21.1	
M20	雄	9.21	8.68	5.66	5.58	197
	雌	0.75	1.60	6.06	5.68	
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng•hr/mL)						
アベマシクリブ	雄	20400	30100	1840	1730	6000
	雌	28800	32000	1720	1400	
M2	雄	2460	3540	539	541	2540
	雌	2670	4290	310	272	
M20	雄	184	172	99.7	100	4000
	雌	7.4	23.1	106	88.8	

略語：$AUC_{0\text{-}24hr}$ = 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}\tau}$ = 0 時間から τ 時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、Q12H = 12 時間ごと。
[a] 8000444 試験。検討した用量は 3、10 及び 30 mg/kg（3 例/時点/性/群）。無毒性量は 10 mg/kg。
[b] 8000445 試験。検討した用量は 0.3、1 及び 3 mg/kg（3 例/性/群）。無毒性量は雄では決定できず、雌では 1 mg/kg。
[c] 進行癌患者にアベマシクリブを 200 mg の用量で 12 時間ごとに投与したときの曝露量（CTD 第 2.7.2.2.2.2.1.2 項）。$AUC_{0\text{-}24hr}$ は $AUC_{0\text{-}\tau}$ の 2 倍として算出（τ = 12 時間）。
概要表 2.6.5.9D を改変して再掲

2.6.4.5.3 酵素誘導及び阻害

（添付資料 4.2.3.2.1、803871 試験）
（添付資料 4.2.3.2.3、803872 試験）

ラット（803871 試験）及びイヌ（803872 試験）を用いた 28 日間反復投与毒性試験において、試験終了時に総チトクローム P450（CYP）含量を測定し、アベマシクリブの CYP 誘導能及び阻害能を評価した。

雌雄ラットにアベマシクリブを 10、30 又は 50 mg/kg の用量で 28 日間、1 日 1 回経口投与した結果、アベマシクリブの全用量群で総 CYP 含量が用量依存的に減少したが（雄で最大 28%、雌で最大 14%）、50 mg/kg 群の雄のみ溶媒対照群と比較して統計学的に有意な減少であった。（概要表 2.6.7.7A）。

雌雄イヌにアベマシクリブを 1、3 又は 10 mg/kg の用量で 28 日間、1 日 1 回経口投与した結果、1 及び 3 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して統計学的に有意な総 CYP 含量の変化は認められなかった（概要表 2.6.7.7C）。10 mg/kg 群（一般状態の悪化のため 12 日間のみ投与）では、雄 1 例で総 CYP 含量が溶媒対照群と比較して 32%減少したが、1 例のみの変化であるため統計学的な解析は実施しなかった。

2.6.4.6 排泄

（添付資料 4.2.2.2.1、8221544PK 試験）
（添付資料 4.2.2.2.4、8221545PK 試験）

雄 Sprague Dawley 系ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）に[^{14}C]アベマシクリブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与（8221544PK 試験）、もしくは雄ビーグル犬に[^{14}C]アベマシクリブを 3 mg/kg の用量で単回経口投与又は 1 mg/kg の用量で単回静脈内投与し（8221545PK 試験）、排泄経路を評価した（表 2.6.4-15）。[^{14}C]アベマシクリブを投与した無処置ラットにおいて、投与放射能の 90.9%が糞中に排泄され、尿中排泄率は 3%未満であった。胆管カニューレ処置ラットでは、投与放射能の 51.6%が胆汁に、34.9%が糞中に排泄された。また、糞中の主成分は M2 であり、投与量の 19.0%を占めた（概要表 2.6.5.9B）。また、[^{14}C]アベマシクリブを経口又は静脈内投与した雄ビーグル犬では投与放射能の大部分が糞中に排泄され（それぞれ 86.4%及び 85.6%）、尿中排泄率は 2%～3%であった。

以上、ラット及びイヌに経口投与した[^{14}C]アベマシクリブ由来放射能の大部分が糞中又は胆汁中に排泄されることが示された。ラット及びイヌと同様に、ヒトにおける主排泄経路は糞中である（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）。

表 2.6.4-15 ラット及びイヌに[^{14}C]アベマシクリブを単回経口投与又は静脈内投与したときの放射能の排泄率

		投与放射能の排泄率（%）			
	動物種	無処置ラット	胆管カニューレ処置ラット	イヌ	
	投与量	10 mg/kg	10 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg
	例数	4	4	3	3
生体試料	投与経路	経口	経口	経口	静脈内
尿		2.74 ± 0.44	6.60 ± 0.68	2.17 ± 0.64	3.04 ± 1.1
胆汁		NA	51.6 ± 4.7	NA	NA
糞		90.9 ± 1.3	34.9 ± 3.4	86.4 ± 2.2	85.6 ± 1.6
合計 [a]		94.3 ± 1.3	96.3 ± 2.7	90.3 ± 1.6	90.4 ± 0.7
試料回収時間 (hr)		0～168	0～72	0～168	0～168

略語：NA = 該当せず
[a] ケージ残滓及び屍体（ラットのみ）を含む。
データは平均値±標準偏差を示す。
概要表 2.6.5.13A を改変して再掲

2.6.4.7 薬物動態学的相互作用

実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

ラット及びイヌを用いた単回投与 PK 試験及び反復投与 TK 試験において、アベマシクリブの吸収プロファイルを評価した。ラット及びイヌに単回経口投与後、血漿中アベマシクリブ濃度は緩やかに上昇し、バイオアベイラビリティはラットで 30%～51%、イヌで 84%であった。両動物種において、単回及び反復投与後の曝露量の増加は用量におおむね比例するか、又は用量比をやや下回った。反復投与による蓄積率はラットで最大 4 倍、イヌで最大 3 倍であった。曝露量に明らかな性差は認められなかった。

ラットを用いた組織分布試験において、アベマシクリブ及び代謝物は広範な組織及び器官に分布した。アベマシクリブは中枢神経系（小脳、大脳、延髄及び脊髄）にも分布し、投与 12～24 時間後まで放射能が検出可能であった。アベマシクリブの血漿タンパク結合率は、ラット、イヌ及びヒトにおいていずれも 95%以上であった。

ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、アベマシクリブの主代謝経路は M2 の生成であった。ヒト血漿中で総放射能曝露量の 10%を超える活性代謝物 M2 及び M20 は、ラット及びイヌにおいても検出された。ラット反復投与毒性試験の高用量群（30 mg/kg 群）において、M2 の曝露量はヒトに 200 mg を 12 時間ごとに投与したときの曝露量よりも高かったが、M20 の曝露量はそれよりも低かった。アベマシクリブ及び代謝物の主排泄経路は糞中排泄であり、ヒトで検出されたすべての代謝物がイヌで検出された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

なし。

ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.6.5　薬物動態試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary 1
2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview 1
2.6.5.2 Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Section 2.6.4) 3
2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration 4
2.6.5.3A Absorption after a Single Dose 4
2.6.5.3B Absorption after a Single Dose 5
2.6.5.3C Absorption after a Single Dose in Rats 6
2.6.5.3D Absorption after a Single Dose in Dogs 7
2.6.5.3E Summary of Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity and Abemaciclib in Rats, Dogs, and Humans Following Administration of [^{14}C]LY2835219 8
2.6.5.4 Absorption after Repeated Doses (See the Toxicology Tabulated Summary, Section 2.6.7) 9
2.6.5.5 Organ Distribution 10
2.6.5.5A Organ Distribution: Single Dose Study in Male Rats Assessing Brain Penetration 10
2.6.5.5B Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented (Long Evans) Rats 11
2.6.5.5C Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented (Long Evans) Rats 14
2.6.5.5D Organ Distribution: Single Dose Study in Male Non-Pigmented (Sprague Dawley) Rats 17
2.6.5.5E Organ Distribution 20
2.6.5.6 Protein Binding 22
2.6.5.6A In Vitro Protein Binding in Rat, Dog, and Human Plasma 22
2.6.5.6B In Vitro Protein Binding in Rat, Dog, and Human Plasma 23
2.6.5.7 Studies in Pregnant Animals 24
2.6.5.7A Studies in Pregnant Animals: Placental Transfer (Not Applicable) 24
2.6.5.7B Studies in Pregnant or Nursing Animals (See Section 2.6.7) 24
2.6.5.8 Other Distribution Studies (Not Applicable) 24
2.6.5.9 Metabolism In Vivo 25
2.6.5.9A Metabolism In Vivo: Abemaciclib and Metabolites Detected in Plasma, Bile, Urine and Feces 25
2.6.5.9B Metabolism In Vivo: Abemaciclib and Metabolites Detected in Bile, Urine and Feces 27
2.6.5.9C Metabolism In Vivo: Relative Radiocarbon Concentrations of Abemaciclib and Metabolites in Rat and Dog Plasma after Administration of [14C]LY2835219 29
2.6.5.9D Metabolism In Vivo: Mean Human and Animal Exposure to Abemaciclib and Metabolites LSN2839567 (M2) and LSN3106726 (M20) 30
2.6.5.10 Metabolism In Vitro: Identified In Vitro Metabolites of Rat, Dog and Human 31
2.6.5.11 The Major Primary Metabolic Pathways of Abemaciclib 32
2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable) 33
2.6.5.13 Excretion 34
2.6.5.13A Excretion in Rats and Dogs 34
2.6.5.13B Excretion into Bile from Rats 35
2.6.5.13C Excretion in Dogs 37
2.6.5.14 Drug-Drug Interactions (Not Applicable) 39

2.6.5 Pharmacokinetics Tabulated Summary

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview

Type of Study	Table	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Absorption						
Single-dose pharmacokinetics	2.6.5.3A	Rats	IV infusion Oral	[redacted]	8243-263	4.2.2.2.2
Single-dose pharmacokinetics	2.6.5.3B	Rats	IV infusion Oral	[redacted]	8246-574TK	4.2.2.2.3
Single-dose pharmacokinetics	2.6.5.3C, E	Rats	Oral	[redacted]	8221544PK	4.2.2.2.1
Single-dose pharmacokinetics	2.6.5.3D, E	Dogs	IV Oral	[redacted]	8221545PK	4.2.2.2.4
Repeat-dose toxicokinetics	2.6.7.7A	Rats	Oral	[redacted]	803871	4.2.3.2.1
Repeat-dose toxicokinetics	2.6.7.7B	Rats	Oral	[redacted]	8000444	4.2.3.2.2
Repeat-dose toxicokinetics	2.6.7.13	Rats	Oral	[redacted]	8299046	4.2.3.5.2.1
Repeat-dose toxicokinetics	2.6.7.7C	Dogs	Oral	[redacted]	803872	4.2.3.2.3
Repeat-dose toxicokinetics	2.6.7.7D	Dogs	Oral	[redacted]	8000445	4.2.3.2.4
Distribution						
Brain exposure	2.6.5.5A	Rats	Oral	Eli Lilly and Company	RAUR08LO	4.2.2.3.2
Quantitative whole body autoradiography	2.6.5.5B, C, D	Rats	Oral	[redacted]	8221544PK	4.2.2.2.1
Microautoradiography	2.6.5.5E	Rats	Oral	[redacted]	8240798	4.2.2.3.1

(Continued)

2.6.5.1 Pharmacokinetics: Overview (Continued)

Type of Study	Table	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Protein binding	2.6.5.6A	Rats, dogs and humans	in vitro	[redacted]	N0574	4.2.2.3.3
Protein binding	2.6.5.6B	Rats, dogs and humans	in vitro	[redacted]	LY2835219-Metab-prelim-pb	4.2.2.3.4
Metabolism						
In vivo metabolism, detected in plasma, bile, urine and feces	2.6.5.9A, B	Rats	Oral	[redacted]	8221544ME	4.2.2.4.2
In vivo metabolism, ^{14}C in plasma	2.6.5.9C	Rats	Oral	[redacted]	8221544ME	4.2.2.4.2
In vivo metabolism, detected in plasma, urine and feces	2.6.5.9A, B	Dogs	Oral IV	[redacted]	8221545ME	4.2.2.4.3
In vivo metabolism, ^{14}C in plasma	2.6.5.9C	Dogs	Oral IV	[redacted]	8221545ME	4.2.2.4.3
In vivo metabolism, plasma exposure	2.6.5.9A, D	Rats	Oral	[redacted]	8000444	4.2.3.2.2
In vivo metabolism, plasma exposure	2.6.5.9A, D	Dogs	Oral	[redacted]	8000445	4.2.3.2.4
In vitro metabolism	2.6.5.10	Rats, dogs and humans	in vitro	Eli Lilly and Company	2835219ME	4.2.2.4.1
Excretion						
Single dose excretion	2.6.5.13A, B	Rats	Oral	[redacted]	8221544PK	4.2.2.2.1
Single dose excretion	2.6.5.13A, C	Dogs	Oral IV	[redacted]	8221545PK	4.2.2.2.4
Pharmacokinetic Drug Interactions – Not Applicable						
Other Studies – Not Applicable						

Abbreviations: IV = intravenous.

[a] [redacted] was formerly known as [redacted]

2.6.5.2　Analytical Methods and Validation Reports (See the Pharmacokinetic Written Summary, Section 2.6.4)

2.6.5.3 Absorption after Single Dose Administration

2.6.5.3A Absorption after a Single Dose

Study Title: Dose-Exposure Relationship of LY2835219 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of 5, 15, 40, or 80 mg/kg LY2835219 and Pharmacokinetics Following a Single Intravenous Infusion Dose of 5 mg/kg LY2835219

Sample: Plasma
Document ID: 8243-263 (Location in CTD: 4.2.2.2.2)
Analyte: Abemaciclib
Vehicle: Oral: water/0.1 M phosphoric acid (2 µL of 1 M phosphoric acid/mg of compound)
IV infusion: 50 mM acetate buffer, pH 4.0
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley
Sex / Number of animals: Male / 3 animals/group
Route: Oral and IV infusion
Feeding condition: Fasted
Dose: Oral 5, 15, 40, and 80 mg/kg, IV infusion 5 mg/kg
Assay / Method: LC-MS/MS / 101474 (Location in CTD: 4.2.2.1.1)

Route	Oral (mg/kg)				IV Infusion (mg/kg)
Mean PK parameters	5	15	40	80	5
C_{max} (ng/mL)	167	510	789	1020	1610
(SD)	(48.8)	(59.7)	(183)	(15.3)	(66.6)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1380[a]	7040[b]	22000[b]	39300[b]	4620[c]
(SD)	(310)	(995)	(5430)	(2730)	(675)
T_{max} (hr)	4.0	4.0	6.7	10.7	NA
(SD)	(0.0)	(0.0)	(4.6)	(11.5)	(NA)
$T_{1/2}$ (hr)	3.1	5.9	10.3	NR[d]	3.25
(SD)	(1.4)	(0.2)	(4)	(NC)	(0.07)
CL (mL/hr/kg)	NC	NC	NC	NC	1090
(SD)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(150)
$V_{d,ss}$ (L/kg)	NC	NC	NC	NC	3.56
(SD)	(NC)	(NC)	(NC)	(NC)	(0.29)
Bioavailability (%)	29.9[e]	50.8[f]	59.5[f]	53.2[f]	NA

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable time point, C_{max} = maximum observed plasma concentration, CL = clearance, CV = coefficient of variation, NA = not applicable, NC = not calculated, SD = standard deviation, $T_{1/2}$ = elimination half-life, T_{max} = time to C_{max}, $V_{d,ss}$ = volume of distribution at steady state.

a AUC from 0 to last measurable time point (12 hours).
b AUC from 0 to last measurable time point (48 hours).
c AUC from 0 to last measurable time point (24 hours).
d Not reported due to %CV greater than 100%.
e Calculated using mean IV AUC_{0-24hr} and mean oral AUC_{0-12hr} values.
f Calculated using mean IV AUC_{0-24hr} and mean oral AUC_{0-48hr} values.

2.6.5.3B Absorption after a Single Dose

Study Title: Pharmacokinetics of LY2835219 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Intravenous Infusion Dose of 5, 15, 40, or 80 mg/kg or a Single Oral Dose of 80 mg/kg LY2835219

Sample: Plasma　　Document ID: 8246-574TK (Location in CTD: 4.2.2.2.3)

Analyte: Abemaciclib

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley

Vehicle: IV infusion: 50 mM acetate buffer, pH 4.0
Oral: water/1 M phosphoric acid

Sex / Number of animals: Male / 3 animals/group

Route: IV Infusion (4 hour) and Oral

Feeding condition: Fasted

Dose: IV infusion 5, 15, 40 and 80 mg/kg, Oral 80 mg/kg

Assay / Method: LC-MS/MS / 101474 (Location in CTD: 4.2.2.1.1)

Route	IV Infusion (mg/kg)				Oral (mg/kg)
Mean PK parameters	5	15	40	80	80
C_{max} (ng/mL)	1060	1280	2150	2830	924
(SD)	(290)	(209)	(439)	(348)	(96.9)
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	8040	13400	37200	54500	37500
(SD)	(3080)	(3400)	(2050)	(10100)	(2600)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	8040	13400	42400	97200	NC
(SD)	(3080)	(3460)	(3410)	(12600)	(NC)
T_{max} (hr)	4.67	4.00	4.00	4.00	20
(SD)	(0.58)	(0.00)	(0.00)	(0.00)	(24.3)
$T_{1/2}$ (hr)	3.86	5.48	15.40	41.50	NC
(SD)	(1.15)	(0.45)	(1.76)	(5.23)	(NC)
CL (mL/min/kg)	11.70	19.50	15.78	13.87	NC
(SD)	(316)	(272)	(80.4)	(108)	(NC)
$V_{d,ss}$ (L/kg)	4.19	10.30	21.20	47.90	NC
(SD)	(1.79)	(0.73)	(0.44)	(8.90)	(NC)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}48hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 48 hours, $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity, CL = clearance, C_{max} = maximum observed plasma concentration, NC = not calculated, SD = standard deviation, $T_{1/2}$ = elimination half-life, T_{max} = time to C_{max}, $V_{d,ss}$ = volume of distribution at steady state.

2.6.5.3C　Absorption after a Single Dose in Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY2835219 in Male Sprague Dawley and Male and Female Long Evans Rats Following a Single 10-mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY2835219 (PK/Excretion/QWBA Section)

Sample: Blood and plasma　　Document ID: 8221544PK (Location in CTD: 4.2.2.2.1)

Analyte: [^{14}C], abemaciclib　　Sample collection: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 and 120 hours

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley　　Vehicle: water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound)

Sex / Number of animals: Male / 3 animals/timepoint/group　　Dose: 10 mg/kg

Feeding condition: Fed　　Specific activity of dose: 10.7 µCi/mg

Route: Oral　　Assay / Method: LSC and LC-MS/MS (101474) (Location in CTD: 4.2.2.1.1)

Mean PK parameters	Radioactivity in Blood	Radioactivity in Plasma	Abemaciclib in Plasma
C_{max} (ng eq/g or ng/mL)	485	515	420
AUC_{0-t} (ng eq·hr/g or ng·hr/mL)	7930	7420	5900
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g or ng·hr/mL)	7990	7600	5980
T_{max} (hr)	8.00	8.00	8.00
$T_{1/2}$ (hr)	13.3	3.87	3.31

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point, $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity, C_{max} = maximum observed blood or plasma concentration, eq = equivalents [^{14}C]abemaciclib, LSC = liquid scintillation counting, $T_{1/2}$ = elimination half-life, T_{max} = time to C_{max}.

2.6.5.3D Absorption after a Single Dose in Dogs

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY2835219 in Male Beagle Dogs Following a Single 3-mg/kg (50-µCi/kg) Oral Dose or a Single 1-mg/kg (15-µCi/kg) Intravenous Dose of [^{14}C]LY2835219 (PK/excretion section)

Sample: Plasma and Blood — Document ID: 8221545PK (Location in CTD: 4.2.2.2.4)

Analyte: [^{14}C], abemaciclib — Sample collection: Oral: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 hr; IV: 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 hr

Species / Strain: Dog / Beagle — Vehicle: water/1M phosphoric acid (2 µL/mg of compound)

Sex / Number of animals: Male / 3 animals/group — Doses: Oral: 3 mg/kg, IV: 1 mg/kg

Feeding condition: Fed — Specific activity of dose: Oral: 17.1 µCi/mg, IV: 15.2 µCi/mg

Route: Oral and IV — Assay / Method: LSC and LC-MS/MS (101475) (Location in CTD: 4.2.2.1.4)

Route/ Dose	Oral/3 mg/kg			IV/1 mg/kg		
Mean PK parameters	Radioactivity in Blood	Radioactivity in Plasma	Abemaciclib in Plasma	Radioactivity in Blood	Radioactivity in Plasma	Abemaciclib in Plasma
C_{max} or C_0 (ng eq/g or ng/mL)	151	68.3	40.1	314	142	83.9
(SD)	(22)	(17.5)	(12)	(39)	(17)	(3.8)
AUC_{0-t} (ng eq·hr/g or ng·hr/mL)	4650	2390	1010	1660	719	363
(SD)	(1400)	(1030)	(440)	(380)	(132)	(82)
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g or ng·hr/mL)	4820	2590	1050	1750	828	394
(SD)	(1470)	(1140)	(450)	(390)	(135)	(82)
CL (mL/hr/kg)	NA	NA	NA	NA	1230	2560
(SD)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(190)	(420)
$V_{d,ss}$ (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	22400	28300
(SD)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(3100)	(3100)
T_{max} (hr)	8.00	8.00	6.67	NA	NA	NA
(SD)	(0.00)	(0.00)	(2.31)	(NA)	(NA)	(NA)
$T_{1/2}$ (hr)	20.6	27.5	12.4	13.5	14.3	8.73
(SD)	(6.2)	(8.7)	(2.3)	(3.0)	(4.3)	(2.83)

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from 0 to last quantifiable time point, $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from 0 to infinity, CL = clearance, C_0 = extrapolated concentrations at time zero after IV administration, C_{max} = maximum observed blood or plasma concentration, eq = equivalents [^{14}C]abemaciclib, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, SD = standard deviation, $T_{1/2}$ = elimination half-life, T_{max} = time to C_{max}, $V_{d,ss}$ = volume of distribution at steady state.

2.6.5.3E　Summary of Pharmacokinetic Parameters for Radioactivity and Abemaciclib in Rats, Dogs, and Humans Following Administration of [^{14}C]LY2835219

Document ID	8221544PK		8221545PK		I3Y-MC-JPBD	
(Location in CTD)	(4.2.2.2.1)		(4.2.2.2.4)		(2.7.2.2.2.1.1)	
Species	Rat		Dog		Human	
Sex/Number of animals	Male/3/timepoint		Male/3		Male/3 and Female/3	
Feeding condition	Fed		Fed		Fasted	
Vehicle	water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound)		water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound)		diluted hydrochloric acid	
Radionuclide	^{14}C		^{14}C		^{14}C	
Sample	Plasma		Plasma		Plasma	
Assay	LSC and LC-MS/MS (101474)		LSC and LC-MS/MS (101475)		LSC, LC-MS/MS (141609 and 142981)	
Dose	10 mg/kg		3 mg/kg		150 mg	
Route	Oral		Oral		Oral	
Analyte	Radioactivity	Abemaciclib	Radioactivity	Abemaciclib	Radioactivity	Abemaciclib
C_{max} (ng eq/g or ng/mL)	515	420	68.3	40.1	123	63.7
AUC_{0-t} (ng eq·hr/g or ng·hr/mL)	7420	5900	2390	1010	6580	2310
$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g or ng·hr/mL)	7600	5980	2590	1050	7010	2370
T_{max} (hr)	8.00	8.00	8.00	6.67	8.00	8.00
$T_{1/2}$ (hr)	3.87	3.31	27.5	12.4	108	29.0

Abbreviations: AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the last quantifiable time point, $AUC_{0-\infty}$= area under the concentration-time curve from zero to infinity, C_{max} = maximum observed plasma concentration, eq = equivalents [^{14}C]abemaciclib, LSC = liquid scintillation counting, $T_{1/2}$ = elimination half-life, T_{max} = time to C_{max}.

2.6.5.4　Absorption after Repeated Doses (See the Toxicology Tabulated Summary, Section 2.6.7)

2.6.5.5 Organ Distribution

2.6.5.5A Organ Distribution: Single Dose Study in Male Rats Assessing Brain Penetration

Study Title: Preliminary Evaluation of Brain Exposure of LY2835219 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose of 30 mg/kg LY2835219 as the Mesylate Salt (Compound 2813542)

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley
Sex / Number of animals: Male / 3/timepoint
Feeding condition: Fed
Vehicle: 1% (w/v) hydroxyethylcellulose / 0.25% (v/v) polysorbate 80 / 0.05% (v/v) antifoam in purified water
Route: Oral

Sample: Plasma and brain
Sampling time: Brain: 2, 4, 24, 48 hr; Plasma: 2, 4, 24, 48 hr
Dose: 30 mg/kg
Assay / Method: LC-MS/MS

Document ID: RAUR08LO
(Location in CTD: 4.2.2.3.2)

Mean pharmacokinetic parameters

Matrix	Plasma	Brain
C_{max} (ng/mL or ng/g)	1500	1500
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL or ng·hr/g)	52300	47900
T_{max} (hr)	4.00	4.00

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve, C_{max} = maximum observed plasma or tissue concentration, T_{max} = time to C_{max}.

2.6.5.5B Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented (Long Evans) Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Elimination of [14C]LY2835219 in Male Sprague Dawley and Male and Female Long Evans Rats Following a Single 10-mg/kg Oral Dose of [14C]LY2835219 (PK/Excretion/QWBA Section)

Species / Strain: Rat / Long Evans
Sex / Number of animals: Male / 1/timepoint
Feeding condition: Fed
Vehicle: water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound)
Route: Oral
Radionuclide: [^{14}C]abemaciclib
Specific activity of dose: 21.3 µCi/mg
Sampling time: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 336, 504 and 672 hours postdose
Dose: 10 mg/kg
Assay / Method: QWBA and LSC
Document ID: 8221544PK
(Location in CTD: 4.2.2.2.1)

Male Pigmented (Long Evans) Rat

	Pharmacokinetic Parameters				
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)	Half-Life (Hours)
Adrenal gland(s)	396736	456940	20100	8.00	288
Adrenal gland cortex	323426	350800	17500	8.00	234
Adrenal gland medulla	475954	550423	22500	8.00	288
Arterial walls	27059	27798	1990	8.00	8.85
Blood	4874	NC	674	8.00	NC
Blood (LSC)	7110	7650	389	8.00	77.5
Bone	1987	41196[a]	194	2.00	160
Bone marrow	145080	154302	10400	8.00	97.4
Brain cerebellum	1405	4674[a]	143	2.00	22.2
Brain cerebrum	2652	NC	274	8.00	NC
Brain choroid plexus	147335	211983[a]	5720	8.00	358
Brain medulla	1315	4140[a]	129	2.00	20.5
Brain olfactory lobe	1625	NC	178	8.00	NC
Bulbo urethral gland	113468	116899	10200	8.00	36.5
Cecum	71820	73478	5010	8.00	16.8
Diaphragm	31120	31718	2460	8.00	8.39
Epididymis	69899	85747	1530	12.0	217
Esophagus	38136	38873	3180	8.00	8.40
Exorbital lacrimal gland	1167341	1199779	28100	8.00	137
Eye(s)	13396970	36112810[a]	26300	120	943[b]
Eye lens	25961	NC	81.0	12.0	NC

(Continued)

2.6.5.5B　Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented (Long Evans) Rats (Continued)

Male Pigmented (Long Evans) Rat (Continued)

	Pharmacokinetic parameters				
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)	Half-Life (Hours)
Eye uveal tract	95056410	195446588[a]	202000	168	682[b]
Eye vitreous humor	844654	1026859	2180	120	224
Fat (abdominal)	5394	NC	701	8.00	NC
Fat (brown)	130255	178440[a]	6880	8.00	547
Harderian gland	1543163	1557650	42600	12.0	97.5
Intra-orbital lacrimal gland	1414186	1443609	31900	12.0	130
Kidney(s)	361052	374195	16200	2.00	195
Kidney cortex	421017	433594	20600	4.00	182
Kidney medulla	280486	299482	12500	8.00	132
Large intestine	95406	99402	4600	12.0	16.3
Liver	612686	618183	19500	8.00	79.5
Lungs	116042	NC	6630	8.00	NC
Lymph node(s)	144434	156891	8440	8.00	140
Meninges	5020062	6483445	10600	120	373
Muscle	16600	16883	1110	8.00	3.52
Myocardium	48212	56811	2850	8.00	101
Nasal turbinates	194814	308678[a]	2640	8.00	496
Pancreas	130181	NC	8260	8.00	NC
Parotid gland	103230	NC	6410	8.00	NC
Pituitary gland	364522	NC	20300	12.0	NC
Plasma (LSC)	7339	NC	498	8.00	NC
Preputial gland	8773652	8889789	35700	72.0	132
Prostate gland	87323	88883	5020	12.0	15.8
Salivary gland(s)	186166	NC	15300	8.00	NC
Seminal vesicle(s)	29607	31535	1880	8.00	10.4
Skin (nonpigmented)	27971	NC	1760	8.00	NC
Skin (pigmented)	840925	1256913[a]	4660	12.0	436
Small intestine	129545	162091	3960	8.00	403
Spinal cord	1248	NC	147	2.00	NC

(Continued)

2.6.5.5B　Organ Distribution: Single Dose Study in Male Pigmented (Long Evans) Rats (Concluded)

Male Pigmented (Long Evans) Rat (Continued)

	Pharmacokinetic parameters				
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)	Half-Life (Hours)
Spleen	336294	356707	23200	8.00	250
Spleen (red pulp)	320680	329594	27900	8.00	26.3
Spleen (white pulp)	195667	201858	17800	8.00	25.5
Stomach	73382	101543[a]	3600	8.00	209
Stomach mucosa	108581	NC	6190	8.00	NC
Stomach wall	33669	NC	2050	8.00	NC
Testis(es)	64546	93670[a]	799	8.00	401
Thymus	106327	NC	7330	8.00	NC
Thyroid	684344	NC	33100	8.00	NC
Urinary bladder	32127	32654	4040	2.00	7.47

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve, C_{max} = maximum observed concentration, eq = equivalents [^{14}C]abemaciclib, LSC = Liquid scintillation counting, NC = Not calculated, T_{max} = time to C_{max}, QWBA = quantitative whole body autoradiography.

[a] Although the extrapolated portion of the $AUC_{0-\infty}$ is >25%, values were calculated for dosimetry purposes and should be interpreted with caution.

[b] Tissue had an estimated half-life which was greater than the last collection time of 672 hours.

2.6.5.5C Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented (Long Evans) Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY2835219 in Male Sprague Dawley and Male and Female Long Evans Rats Following a Single 10-mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY2835219 (PK/Excretion/QWBA Section)

Species / Strain: Rat / Long Evans
Sex / Number of animals: Female / 1/timepoint
Feeding condition: Fed
Vehicle: water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound)
Route: Oral
Radionuclide: [^{14}C]abemaciclib
Specific activity of dose: 21.3 µCi/mg
Sampling time: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120, 168, 336, 504 and 672 hours postdose
Dose: 10 mg/kg
Assay / Method: QWBA and LSC
Document ID: 8221544PK
(Location in CTD: 4.2.2.2.1)

Female Pigmented (Long Evans) Rat

	Pharmacokinetic Parameters				
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)	Half-Life (Hours)
Adrenal gland(s)	823878	894351	25400	8.00	222
Adrenal gland cortex	714648	772605	20600	8.00	210
Adrenal gland medulla	928494	1002109	32100	8.00	221
Arterial walls	39511	40063	2610	8.00	7.43
Blood	9599	10261	639	4.00	5.39
Blood (LSC)	10789	11066	531	4.00	54.8
Bone	3201	NC	281	4.00	NC
Bone marrow	239929	251778	12700	4.00	162
Brain cerebellum	1976	NC	188	8.00	NC
Brain cerebrum	5686	NC	368	4.00	NC
Brain choroid plexus	95121	99503	5370	4.00	16.2
Brain medulla	2050	NC	197	8.00	NC
Brain olfactory lobe	3890	4486	265	4.00	7.50
Cecum	89900	91178	3580	8.00	11.0
Diaphragm	50084	50756	3050	4.00	7.24
Esophagus	64194	65006	3580	4.00	7.20
Exorbital lacrimal gland	2040890	2087772	42700	12.0	151
Eye(s)	17318460	NC	31600	72.0	NC
Eye lens	38320	NC	92.5	168	NC
Eye uveal tract	122676400	312192265[a]	288000	24.0	919[b]
Eye vitreous humor	1529608	NC	2910	72.0	NC

(Continued)

2.6.5.5C　Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented (Long Evans) Rats (Concluded)

Female Pigmented (Long Evans) Rat (Continued)

	Pharmacokinetic Parameters				
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)	Half-Life (Hours)
Fat (abdominal)	8831	9776	549	8.00	6.30
Fat (brown)	141296	178815	6780	8.00	430
Harderian gland	1276770	NC	39400	12.0	NC
Intra-orbital lacrimal gland	2100782	2316304	45900	8.00	165
Kidney(s)	339690	354574	15100	4.00	214
Kidney cortex	405902	430762	17400	8.00	259
Kidney medulla	278467	295955	13100	8.00	185
Large intestine	140443	144102	5460	8.00	35.4
Liver	606746	NC	21100	4.00	NC
Lungs	200926	NC	14700	4.00	NC
Lymph node(s)	401205	NC	12100	8.00	NC
Meninges	6740520	NC	27500	24.0	NC
Muscle	23791	NC	1420	4.00	NC
Myocardium	83121	91284	4010	8.00	117
Nasal turbinates	792188	NC	18700	24.0	NC
Ovary(ies)	393309	425868	11400	8.00	252
Pancreas	220336	NC	11600	4.00	NC
Parotid gland	200955	225960	9260	4.00	361
Pituitary gland	410040	NC	22900	8.00	NC
Plasma (LSC)	12761	12820	669	12.0	10.7
Preputial gland	14063765	14710465	62800	24.0	155
Salivary gland(s)	391602	395395	21400	8.00	42.2
Skin (nonpigmented)	32106	32759	1030	12.0	8.09
Skin (pigmented)	1247385	1764269[a]	9290	24.0	803[b]
Small intestine	219571	NC	5260	4.00	NC
Spinal cord	2092	4481[a]	263	4.00	10.6
Spleen	886018	905733	37600	8.00	222
Spleen (red pulp)	1239658	1269684	49000	8.00	226
Spleen (white pulp)	492172	507001	23400	8.00	118

(Continued)

2.6.5.5C　Organ Distribution: Single Dose Study in Female Pigmented (Long Evans) Rats (Concluded)

Female Pigmented (Long Evans) Rat (Continued)

	Pharmacokinetic Parameters				
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)	Half-Life (Hours)
Stomach	143131	NC	5900	12.0	NC
Stomach mucosa	211394	NC	9410	12.0	NC
Stomach wall	52775	NC	2940	8.00	NC
Thymus	278897	NC	11500	8.00	NC
Thyroid	643361	NC	37600	8.00	NC
Urinary bladder	35051	50082[a]	2700	4.00	12.3
Uterus	183194	213156	7360	4.00	309

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve, C_{max} = maximum observed concentration, eq = equivalents [^{14}C]abemaciclib, LSC=Liquid scintillation counting, NC = Not calculated, T_{max} = time to C_{max}, QWBA = quantitative whole body autoradiography.

[a] Although the extrapolated portion of the $AUC_{0-\infty}$ is >25%, values were calculated for dosimetry purposes and should be interpreted with caution.

[b] Tissue had an estimated half-life which was greater than the last collection time of 672 hours.

2.6.5.5D　Organ Distribution: Single Dose Study in Male Non-Pigmented (Sprague Dawley) Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY2835219 in Male Sprague Dawley and Male and Female Long Evans Rats Following a Single 10-mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY2835219 (PK/Excretion/QWBA Section)

Species / Strain: Rat / Sprague Dawley	Radionuclide: [^{14}C]abemaciclib	Document ID: 8221544PK
Sex / Number of animals: Male / 1/timepoint	Specific activity of dose: 21.3 μCi/mg	(Location in CTD: 4.2.2.2.1)
Feeding condition: Fed	Sampling time: 1, 2, 8, 24 and 72 hours postdose	
Vehicle: water/1 M phosphoric acid (2 μL/mg of compound)	Dose: 10 mg/kg	
Route: Oral	Assay / Method: QWBA and LSC	

Male Non-pigmented (Sprague Dawley) Rat	Pharmacokinetic Parameters		
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)
Adrenal gland	219208	9350	8.00
Adrenal gland cortex	188485	9120	8.00
Adrenal gland medulla	279498	11300	8.00
Arterial walls	26876	1940	8.00
Blood	7292	502	8.00
Blood (LSC)	8981	503	8.00
Bone	5198	325	8.00
Bone marrow	169624	9550	8.00
Brain cerebellum	1105	187	8.00
Brain cerebrum	1946	367	8.00
Brain choroid plexus	90832	3080	8.00
Brain medulla	988	155	8.00
Brain olfactory lobe	1143	223	8.00
Bulbo-urethral gland	109439	8240	8.00
Cecum	55222	4070	8.00
Diaphragm	31260	2100	8.00
Epididymis	41062	2040	8.00
Esophagus	41009	2800	8.00
Exorbital lacrimal gland	750578	31100	8.00

(Continued)

2.6.5.5D Organ Distribution: Single Dose Study in Male Non-Pigmented (Sprague Dawley) Rats (Continued)

Male Non-pigmented (Sprague Dawley) Rat

	Pharmacokinetic Parameters		
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)
Eye	5714	369	8.00
Eye lens	NC	NC	NC
Eye uveal tract	43361	1900	8.00
Eye vitreous humor	221	73.5	8.00
Fat (abdominal)	9113	656	8.00
Fat (brown)	81378	4900	8.00
Harderian gland	1205075	31100	8.00
Intra-orbital lacrimal gland	699415	29400	8.00
Kidney	402982	16700	8.00
Kidney cortex	434664	18400	8.00
Kidney medulla	375366	15000	8.00
Large intestine	104582	3820	8.00
Liver	331686	14400	8.00
Lung	128988	8270	8.00
Lymph nodes	129128	7510	8.00
Meninges	17201	1350	8.00
Muscle	17014	1210	8.00
Myocardium	47298	2680	8.00
Nasal turbinates	81551	2190	8.00
Pancreas	145644	8290	8.00
Parotid gland	85062	4790	8.00
Pituitary gland	386379	19300	8.00
Plasma (LSC)	7977	465	8.00
Preputial gland	2490915	49700	24.0
Prostate gland	54183	3640	8.00
Salivary gland	201641	12300	8.00
Seminal vesicle	20696	1450	8.00
Skin (nonpigmented)	86964	3010	8.00
Small intestine	69470	4650	8.00

(Continued)

2.6.5.5D　Organ Distribution: Single Dose Study in Male Non-Pigmented (Sprague Dawley) Rats (Concluded)

Male Non-pigmented (Sprague Dawley) Rat

	Pharmacokinetic Parameters		
Tissue or Organ	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	C_{max} (ng eq/g)	T_{max} (Hours)
Spinal cord	1172	200	8.00
Spleen	317576	15900	8.00
Spleen (red pulp)	381194	17600	8.00
Spleen (white pulp)	223540	12400	8.00
Stomach	62609	3290	8.00
Stomach mucosa	72606	3780	8.00
Stomach wall	29048	2110	8.00
Testis	35940	1350	8.00
Thymus	109945	6450	8.00
Thyroid	560390	26800	8.00
Urinary bladder	30342	2020	2.00

Abbreviations: AUC = area under the concentration-time curve, C_{max} = maximum observed concentration, eq = equivalents [^{14}C]abemaciclib, LSC = Liquid scintillation counting, NC = Not calculated, T_{max} = time to C_{max}, QWBA = quantitative whole body autoradiography.

2.6.5.5E　Organ Distribution

Study Title: Distribution of Radioactivity in Selected Tissues of the Male Long-Evans Rat Following a Single Oral Administration of 10 mg/kg (659 µCi/kg) [^{14}C]LY2835219 Using Microautoradiography (MARG) Techniques

Species / Strain: Rat / Long Evans
Sex / Number of animals: Male / 2/timepoint
Feeding condition: Fed
Vehicle: phosphoric acid in purified water
Route: Oral
Samples: Duodenum, mid-ileum, distal-ileum, pigmented skin, non-pigmented skin, liver, spleen, kidney, bone marrow and blood for subsequent plasma analysis
Sampling time: 8, 24 hr
Dose: 10 mg/kg
Assay: LSC and MARG
Document ID: 8240798
(Location in CTD: 4.2.2.3.1)

	Tissue region	Tissue	8 hours	24 hours
Skin	Epidermis	Pigmented skin	++	++
		Non-pigmented skin	++	++
	Dermis	Pigmented skin	++	++
		Non-pigmented skin	++	++
	Hair shafts	Pigmented skin	+++	+++
		Non-pigmented skin	+++	+++ [a]
Small intestine	Muscularis	Duodenum	++	++
		Mid-ileum	+++	+++
		Distal-ileum	+++ [a]	++
	Submucosa	Duodenum	+++ [a]	+++
		Mid-ileum	+++	+++
		Distal-ileum	+++ [a]	++
	Muscularis mucosa	Duodenum	++	++
		Mid-ileum	+++	+++
		Distal-ileum	+++ [a]	++
	Crypts	Duodenum	++	++
		Mid-ileum	+++	+++
		Distal-ileum	+++	++

(Continued)

2.6.5.5E　Organ Distribution (Concluded)

	Tissue region	Tissue	8 hours	24 hours
Small intestine (Continued)	Enterocytes	Duodenum	++	++
		Mid-ileum	+++	+++
		Distal-ileum	++++	+++ [a]
	Goblet Cells	Duodenum	++	++
		Mid-ileum	+++	+++
		Distal-ileum	+++	++
Liver	Hepatocytes	Liver	+++	+++
	Blood (hepatic)	Liver	+	++
	Bile ducts (bile)	Liver	++++ [b]	+++
Kidney	Arcuate tubules	Kidney	++++ [1]	++++ [1]
	Cortex	Kidney	+++	+++
	Medulla	Kidney	+++	+++
Spleen	Lymphoid tissue mantle	Spleen	++++ [2]	++++ [2]
	Lymphoid tissue	Spleen	+++	++
	Marginal zone	Spleen	+++	++
	Red pulp	Spleen	+++	++
Bone marrow	Nucleated red cells and megakaryocytes	bone marrow	+++	++
	Non-specified regions	bone marrow	++++ [3]	NA

Subjective scoring codes: + = background levels of radioactivity, ++ = low levels of radioactivity, +++ = moderate levels of radioactivity, ++++ = high levels of radioactivity.
Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting, MARG = microautoradiography, NA = Not applicable, i.e., no clumping of silver grains observed.

[a] one of the animals result was ++.

[b] one of the animals result was +++.

[1] Specific clumping of silver grains in the tubules

[2] Specific clumping of silver grains in non-specified regions of the mantle

[3] Specific clumping of silver grains in non-specified regions

2.6.5.6 Protein Binding

2.6.5.6A In Vitro Protein Binding in Rat, Dog, and Human Plasma

Study Title: In vitro investigation of LY2835219 binding to mouse, rat, dog, and human plasma proteins and human liver microsomes using equilibrium dialysis

Study system: In vitro
Species: Mouse, rat, dog and human
Sample: Plasma and human liver microsomes
Analyte: Abemaciclib

Document ID: N0574
(Location in CTD: 4.2.2.3.3)

Methods: Equilibrium dialysis

	% Abemaciclib bound (mean ± SD, N = 6)		
Concentration tested	Rat Plasma	Dog Plasma	Human Plasma
0.3 µM	98.74 ± 0.37	96.80 ± 2.38	97.09 ±1.38[a]
1 µM	98.29 ± 0.20	96.51 ± 0.99	97.18 ± 1.43[b]
3 µM	98.78 ± 0.67	96.55 ± 1.41	97.71 ± 1.40
10 µM	99.06 ± 0.37	94.86 ± 1.33	95.70 ± 0.85

Abbreviations: N = number of replicates, SD = standard deviation.

[a] N = 4

[b] N = 5

2.6.5.6B In Vitro Protein Binding in Rat, Dog, and Human Plasma

Study Title: In Vitro Protein Binding of LY2835219 Metabolites LSN2839567, LSN3106726, and LSN3106729 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma and Human Liver Microsomes

Study system: In vitro
Species: Rat, dog,mouse, monkey and human
Sample: Plasma and human liver microsomes
Analyte: Abemaciclib metabolites: LSN2839567, LSN3106726 and LSN3160729

Document ID: LY2835219-Metab-prelim-pb
(Location in CTD: 4.2.2.3.4)

Methods: Equilibrium dialysis

Compound (1 μM)	Matrix	Mean ± SD% bound (N = 3)	Mean % Recovery
LSN2839567 (M2)	Rat Plasma	92.4 ± 0.004	94.6
	Dog Plasma	82.8 ± 0.018	58.2
	Human Plasma	89.3 ± 0.015	92.9
LSN3106726 (M20)	Rat Plasma	93.2 ± 0.001	107.7
	Dog Plasma	75.5 ± 0.016	94.4
	Human Plasma	93.6 ± 0.004	99.3
LSN3106729 (M18)	Rat Plasma	81.6 ± 0.020	79.4
	Dog Plasma	68.9 ± 0.008	72.5
	Human Plasma	91.2 ± 0.007	88.6

Abbreviations: N = number of replicates, SD = standard deviation.

2.6.5.7 Studies in Pregnant Animals

2.6.5.7A Studies in Pregnant Animals: Placental Transfer (Not Applicable)

2.6.5.7B Studies in Pregnant or Nursing Animals (See Section 2.6.7)

2.6.5.8 Other Distribution Studies (Not Applicable)

2.6.5.9 Metabolism In Vivo

2.6.5.9A Metabolism In Vivo: Abemaciclib and Metabolites Detected in Plasma, Bile, Urine and Feces

Species		Rat					Dog				Human	
Document ID (Location in CTD)		8000444 (4.2.3.2.2)	8221544ME (4.2.2.4.2)				8000445 (4.2.3.2.4)	8221545ME (4.2.2.4.3)			I3Y-MC-JPBD[a] (2.7.2.2.2.1.1)	
Oral Dose		30 mg/kg	10 mg/kg				3 mg/kg	3 mg/kg			150 mg	
Matrix		Plasma	Plasma	Urine	Feces	Bile	Plasma	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Feces
Peak	Compound											
Parent	Abemaciclib	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
M1	N-dealkylation to acid (LSN2878851)			x	x	x				x	x	x
M2	N-desethyl (LSN2839567)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
M3	M1 + O			x		x						
M4	M1 + O + Gluc					x						
M5	P + 2O			x		x						
M6	P + 3O - 4H					x						
M7	M2 + O			x		x						
M8	M1 + Gluc					x						
M9	M1 + Gluc					x						
M10	M1 + Gluc					x						
M11	M2 + 2O - 4H					x						
M12	P + 3O - 4H					x						
M13	P + O		x	x		x			x			
M14	P + 2O - 4H				x	x				x		
M15	P + $C_3H_5NO_2S$ - 4H					x						
M16	P + O - 4H					x						
M17	P + 2O			x								
M18	M2 + O (LSN3106729)			x						x	x	x

(Continued)

2.6.5.9A　Metabolism In Vivo: Abemaciclib and Metabolites Detected in Plasma, Bile, Urine and Feces (Concluded)

Species		Rat					Dog				Human	
Document ID (Location in CTD)		8000444 (4.2.3.2.2)	8221544ME (4.2.2.4.2)				8000445 (4.2.3.2.4)	8221545ME (4.2.2.4.3)			I3Y-MC-JPBD[a] (2.7.2.2.2.1.1)	
Oral Dose		30 mg/kg	10 mg/kg				3 mg/kg	3 mg/kg			150 mg	
Peak	Metabolite	Plasma	Plasma	Urine	Feces	Bile	Plasma	Plasma	Urine	Feces	Plasma	Feces
M19	P + O			x								
M20	P + O (LSN3106726)	x		x			x		x	x	x	x
M21	P + O + SO_3									x		x
M22	N-desisopropyl									x	x	x

Abbreviations: x = detected in matrix by HPLC with LC/MS or quantitated using a validated LC-MS/MS method.

[a] Due to low radioactivity dose recovered in urine, this matrix was not profiled.

2.6.5.9B　Metabolism In Vivo: Abemaciclib and Metabolites Detected in Bile, Urine and Feces

Species / Strain		Rat / Sprague Dawley				Dog / Beagle		Human
Sex / Number of Animals		M / 4/group				M / 3		3M / 3F
Feeding Condition		Fed				Fed		Fasted
Vehicle		water/1 M phosphoric acid				water/1 M phosphoric acid		diluted hydrochloric acid and degassed Sprite®
Route		Oral				Oral		Oral
Radionuclide		[^{14}C]abemaciclib				[^{14}C]abemaciclib		[^{14}C]abemaciclib
Specific Activity of Dose		10.7 µCi/mg				17.1 µCi/mg		5 µCi
Dose		10.3 mg/kg				3.02 mg/kg		150 mg
Document ID (Location in CTD)		8221544ME (4.2.2.4.2)				8221545ME (4.2.2.4.3)		I3Y-MC-JPBD (2.7.2.2.2.1.1)
Mean Percent of Dose Excreted								
	Species	Rat				Dog		Human
	Sample Time (hr)	0-24	0-48	0-48	0-48	0-24	0-72	0-216
	Matrix	Urine (Intact)	Feces[a] (Intact)	Feces[b] (BDC)	Bile (BDC)	Urine	Feces	Feces[c]
Peak	Compound							
Parent	Abemaciclib	0.28	35.91	12.64	1.77	0.83	11.11	6.76
M1	N-dealkylation to acid (LSN2878851)	0.04	9.89	BLQ			5.67	7.82
M2	N-desethyl (LSN2839567)	0.35	37.90	18.96	11.96	0.17	45.54	32.30
M3	M1 + O	0.02			3.20			
M4	M1 + O + Gluc				1.23			
M5	P + 2O	0.02			1.04			
M6	P + 3O - 4H				2.82			
M7	M2 + O	0.07			5.08			
M8	M1 + Gluc				4.19			
M10	M1 + Gluc				2.15			
M11	M2 + 2O - 4H				1.15			
M12	P + 3O - 4H				1.09			

(Continued)

2.6.5.9B　Metabolism In Vivo: Abemaciclib and Metabolites Detected in Bile Urine and Feces (Concluded)

Species		Rat				Dog		Human
Sample Time (hr)		0-24	0-48	0-48	0-48	0-24	0-72	0-216
Matrix		Urine (Intact)	Feces[a] (Intact)	Feces[b] (BDC)	Bile (BDC)	Urine	Feces	Feces[c]
M13	P + O	1.46			2.11	0.07		
M14	P + 2O - 4H		3.93		2.23		3.57	
M15	P + $C_3H_5NO_2S$ - 4H				2.11			
M16	P + O - 4H				1.16			
M17	P + 2O	0.05						
M18	M2 + O (LSN3106729)	0.03					4.96	4.22
M19	P + O	0.03						
M20	P + O (LSN3106726)	0.02				0.10	6.38	3.88
M21	P + O + SO_3						4.57	2.87
M22	N-desisopropyl						1.82	1.05
M1+M9[d]	N-dealkylation to acid (LSN2878851), M1 + Gluc				2.39			
	Total % Identified	2.38	87.63	31.60	45.67	1.17	83.62	58.9
	Amount Excreted	2.38[e]	88.1[f]	33.30[g]	50.30[h]	1.17[i]	81.2[j]	75.4

Abbreviations: BDC = bile duct-cannulated, BLQ = below limit of quantitation.

a % dose corrected for extraction recovery of 100.3% for 0-48 hours feces.

b % dose corrected for extraction recovery of 94.9% for 0-48 hours feces.

c Due to the low amounts of radioactive dose excreted in urine, only feces pools were analyzed for metabolites.

d M1 and M9 coelute.

e Percent of dose excreted in urine (0-24 hours; Mean from 4 rats). Total % excreted in urine from 0 to 168 hours = 2.74 ± 0.44%.

f Percent of dose excreted in feces (0-48 hours; Mean from 4 rats). Total % excreted in feces from 0 to 168 hours = 90.90 ± 1.31%.

g Percent of dose excreted in feces (0-48 hours; Mean from 4 rats). Total % excreted in feces from 0 to 72 hours = 34.90 ± 3.40%.

h Percent of dose excreted in bile (0-48 hours; Mean from 4 rats). Total % excreted in bile from 0 to 72 hours = 51.60 ± 4.68%.

i Percent of dose excreted in urine (0-24 hours; Mean from 3 dogs). Total % excreted in urine from 0 to 168 hours = 2.17 ± 0.64%.

j Percent of dose excreted in feces (0-48 and 48-72 hours; Mean from 3 dogs). Total % excreted in feces from 0 to 168 hours = 86.4 ± 2.2%.

2.6.5.9C Metabolism In Vivo: Relative Radiocarbon Concentrations of Abemaciclib and Metabolites in Rat and Dog Plasma after Administration of [^{14}C]LY2835219

		% Radioactivity[a]					% Radioactivity[a]					
	Species / Strain	Rat / Sprague Dawley					Dog / Beagle					
	Dose	10 mg/kg [^{14}C]abemaciclib					3 mg/kg [^{14}C]abemaciclib					
	Document ID	8221544ME					8221545ME					
	(Location in CTD)	(4.2.2.4.2)					(4.2.2.4.3)					
		Sample Time (hour)										
	Proposed Metabolite Identification	1	2	4	8	12	1	2	4	8	12	24
Parent	Abemaciclib	77.29	80.62	80.91	78.89	74.40	90.10	101.17	93.86	85.62	83.53	98.88
M2	N-desethyl (LSN2839567)	BLQ	5.35	5.43	5.50	8.62	BLQ	BLQ	BLQ	14.73	18.43	BLQ
M13	P + O	9.01	8.57	8.01	6.76	9.90						
	Total % of Identified	86.3	94.54	94.35	91.15	92.92	90.10	101.17	93.86	100.35	101.96	98.88
	% Extraction Recovery	86.3	94.54	94.36	91.16	92.92	90.10	101.17	93.86	100.35	101.96	98.88
	Total ng eq/mL plasma[b]	256	319	451	515	384	13.3	34.5	58.7	68.3	60.3	38.5

Abbreviations: BLQ = below limit of quantitation (<5 cpm).

[a] Percentage of each metabolite in the plasma sample after corrected for extraction recovery.

[b] Mean concentration of radioactivity in plasma (expressed as ng eq/g) as reported in the pharmacokinetic portion of Study 8221544PK and Study 8221545PK.

2.6.5.9D Metabolism In Vivo: Mean Human and Animal Exposure to Abemaciclib and Metabolites LSN2839567 (M2) and LSN3106726 (M20)

Species / Strain		Rat/ Sprague Dawley[a]				Dog/ Beagle[b]				Human[c]	
Dose		30 mg/kg abemaciclib				3 mg/kg abemaciclib				400 mg abemaciclib(200 mg Q12H)	
Document ID (Location in CTD)		8000444 (4.2.3.2.2)				8000445 (4.2.3.2.4)				I3Y-MC-JPBA (2.7.2.5.2)	
		C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)		C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)
Proposed Metabolite Identification		M	F	M	F	M	F	M	F		
Day 28/29[d]											
Parent	Abemaciclib	1040	1460	20400	28800	114	103	1840	1720	298	6000
M2	N-desethyl (LSN2839567)	133	125	2460	2670	32.7	21.1	539	310	128	2540
M20	P + O (LSN3106726)	9.21	0.75	184	7.4	5.66	6.06	99.7	106	197	4000
Day 91											
Parent	Abemaciclib	1400	1540	30100	32000	105	98.4	1730	1400	NA	NA
M2	N-desethyl (LSN2839567)	177	208	3540	4290	34.1	21.1	541	272	NA	NA
M20	P + O (LSN3106726)	8.68	1.60	172	23.1	5.58	5.68	100	88.8	NA	NA

Abbreviations: F = female, M = male, NA = not applicable, NOAEL = no-observed-adverse effect level.

[a] Doses tested were 3, 10 and 30 mg/kg/day. A dose of 10 mg/kg/day was established as NOAEL.

[b] Doses tested were 0.3, 1 and 3 mg/kg/day. For male dogs, the NOAEL was not established. For female dogs, a dose of 1 mg/kg/day was established as NOAEL.

[c] Data from cancer patients (n = 52) given a dose of 200 mg Q12H during Study JPBA. $AUC_{0\text{-}24hr}$ is calculated as 2 times $AUC_{0\text{-}\tau}$, where τ is the dosing interval (12 hours).

[d] Rat data taken on Day 29, and dog data taken on Day 28.

2.6.5.10　Metabolism In Vitro: Identified In Vitro Metabolites of Rat, Dog and Human

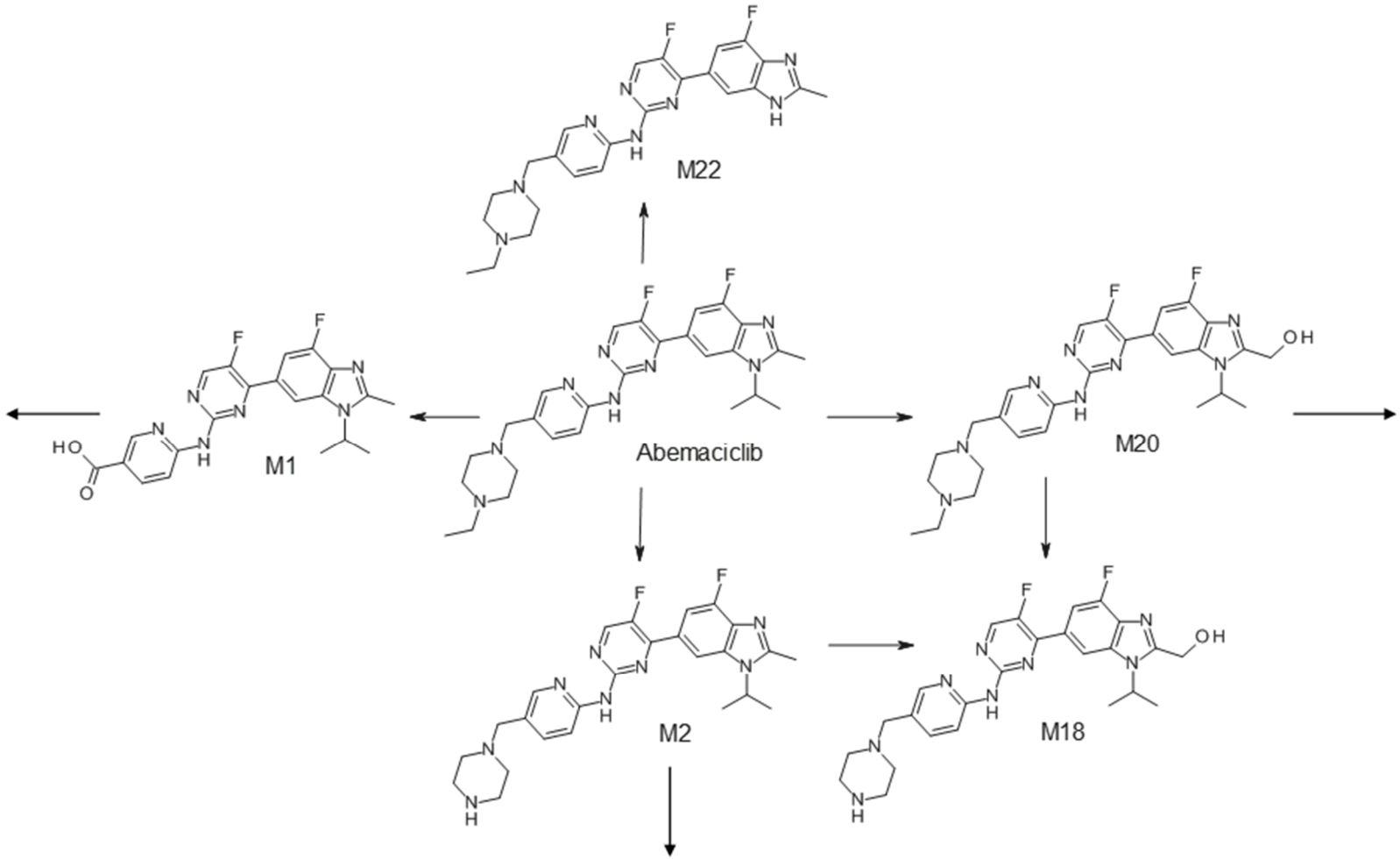
Study Title: Preliminary Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of LY2835219

Study System: In vitro　　Analyte: Abemaciclib　　Document ID: 2835219ME
Sample: Cryopreserved hepatocytes and liver microsomes　　(Location in CTD: 4.2.2.4.1)

Peak	Ion	Tentative Metabolite Identification	Species/Matrix
Abemaciclib	507	Parent	DH, HH, RH, DLM, HLM, RLM
M1	425	LSN2878851	DH, HH, RH, DLM, HLM, RLM
Unidentified	523	Parent + O	DH, HH, RH, DLM, HLM, RLM
M2	479	LSN2839567	DH, HH, RH, DLM, HLM, RLM
M20	523	LSN3106726	DH, HH, RH, DLM, HLM, RLM

Abbreviations: DH = dog hepatocytes, DLM = dog liver microsomes, HH = human hepatocytes, HLM = human liver microsomes, RH = rat hepatocytes, RLM = rat liver microsomes.

2.6.5.11　The Major Primary Metabolic Pathways of Abemaciclib



2.6.5.12 Induction/Inhibition of Drug-Metabolizing Enzymes (Not Applicable)

2.6.5.13　Excretion

2.6.5.13A　Excretion in Rats and Dogs

Document ID (Location in CTD)	8221544PK (4.2.2.2.1)		8221545PK (4.2.2.2.4)	
Species / Strain	Rat / Sprague Dawley		Dog / Beagle	
Sex / Number of animals	Male / 4		Male / 3	
Feeding condition	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation	water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound) / solution		water/1M phosphoric acid (2 µL/mg of compound) / solution	
Radionuclide	[^{14}C]abemaciclib		[^{14}C]abemaciclib	
Assay	LSC		LSC	
Dose	10 mg/kg		3 mg/kg	1 mg/kg
Route	Oral		Oral	IV
	Mean ± SD % Dose Excreted		Mean ± SD % Dose Excreted	
Excretion Route	Intact rat	BDC rat		
Urine	2.74 ± 0.44	6.60 ± 0.68	2.17 ± 0.64	3.04 ± 1.1
Bile	NA	51.6 ± 4.7	NA	NA
Feces	90.9 ± 1.3	34.9 ± 3.4	86.4 ± 2.2	85.6 ± 1.6
Collection Interval	0 to 168 hr	0 to 72 hr	0 to 168 hr	0 to 168 hr
Total % Dose Excreted[a]	94.3 ± 1.3	96.3 ± 2.7	90.3 ± 1.6	90.4 ± 0.7

Abbreviations: BDC = bile duct-cannulated, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable.

[a] Total also includes: cage rinse, cage wash, cage wipe, residual carcass.

2.6.5.13B　Excretion into Bile from Rats

Study Title: Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY2835219 in Male Sprague Dawley and Male and Female Long Evans Rats Following a Single 10-mg/kg Oral Dose of [^{14}C]LY2835219 (PK/Excretion/QWBA Section)

Sample: Excreta　　Dosing duration: single dose　　Document ID: 8221544PK (Location in CTD: 4.2.2.2.1)
Analyte: [^{14}C]LY2835219　　Sample collection: 0-12, 12-24, and at 24-hour intervals through 168 hours
Species / Strain: Rat / Sprague Dawley　　Vehicle / Formulation: water/1 M phosphoric acid (2 µL/mg of compound) / solution
Sex / Number of animals: Male / 4/group　　Dose: 10 mg/kg
Feeding condition: Fed　　Specific activity of dose: 10.7 µCi/mg
Route: Oral　　Assay / Method: LSC

	Mean (SD) % Dose, Intact rat						Mean (SD) % Dose, BDC rat					
Excretion Route	Urine	Feces	Cage Rinse	Other[a]	total	Excretion Route	Urine	Feces	Cage Rinse	Bile	Other[b]	total
Time						Time						
0 to 12 hr	1.33	NA	NA	NA	1.33	0 to 6 hr	NA	NA	NA	7.89	NA	7.89
(SD)	(0.17)	(NA)	(NA)	(NA)	(0.17)	(SD)	(NA)	(NA)	(NA)	(1.24)	(NA)	(1.24)
12-24/0-24 hr[c]	1.05	53.5	0.1	NA	54.6	6-12/0-12 hr[d]	2.35	NA	NA	13.1	NA	15.4
(SD)	(0.25)	(5.9)	(0.03)	(NA)	(6.0)	(SD)	(0.09)	(NA)	(NA)	(2.5)	(NA)	(2.5)
24 to 48 hr	0.26	34.6	0.03	NA	34.9	12-24/0-24 hr[c]	2.81	17.5	0.35	20.3	NA	40.9
(SD)	(0.04)	(6.2)	(0.01)	(NA)	(6.2)	(SD)	(0.57)	(8.1)	(0.16)	(2.1)	(NA)	(9.3)
48 to 72 hr	0.04	1.84	0.01	NA	1.89	24 to 48 hr	1.24	15.8	0.08	9.03	NA	26.2
(SD)	(0.01)	(0.33)	(0.00)	(NA)	(0.34)	(SD)	(0.42)	(5.2)	(0.04)	(3.44)	(NA)	(8.8)
72 to 96 hr	0.02	0.46	0.01	NA	0.49	48 to 72 hr	0.19	1.60	NA	1.32	2.79	5.90
(SD)	(0.00)	(0.06)	(0.00)	(NA)	(0.06)	(SD)	(0.06)	(0.89)	(NA)	(0.27)	(0.37)	(1.57)
96 to 120 hr	0.02	0.26	0.00	NA	0.29	Subtotal	6.60	34.9	0.43	51.6	2.79	96.3
(SD)	(0.00)	(0.04)	(0.00)	(NA)	(0.04)	(SD)	(0.68)	(3.4)	(0.19)	(4.7)	(0.37)	(2.7)
120 to 144 hr	0.01	0.16	0.01	NA	0.18							
(SD)	(0.01)	(0.03)	(0.00)	(NA)	(0.03)							
144 to 168 hr	0.01	0.11	NA	0.53	0.65							
(SD)	(0.01)	(0.03)	(NA)	(0.15)	(0.18)							
Subtotal	2.74	90.9	0.15	0.53	94.3							
(SD)	(0.44)	(1.3)	(0.03)	(0.15)	(1.3)							

(Continued)

2.6.5.13B Excretion into Bile from Rats (Concluded)

Abbreviations: BDC = bile-duct cannulated, LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, SD = standard deviation.

[a] Cage wash, cage wipe, and residual carcass.

[b] Bile cannula, jacket rinse, cage wash, cage wipe and residual carcass.

[c] For urine, bile and total, the collection interval is 12-24 hours. For feces and cage rinse, the collection interval is 0-24 hours.

[d] For bile and total, the collection interval is 6-12 hours. For urine, the collection interval is 0-12 hours.

2.6.5.13C　Excretion in Dogs

Study Title: Pharmacokinetics, Metabolism, and Elimination of [^{14}C]LY2835219 in Male Beagle Dogs Following a Single 3-mg/kg (50-μCi/kg) Oral Dose or a Single 1-mg/kg (15-μCi/kg) Intravenous Dose of [^{14}C]LY2835219 (PK/excretion section)

Sample: Excreta
Analyte: [^{14}C]LY2835219
Species / Strain: Dogs / Beagle
Sex / Number of animals: Male / 3/group
Feeding condition: Fed
Route: Oral, IV
Dosing duration: single dose
Sample collection: Urine: 0-12, 12-24 and at 24-hour intervals through 168 hours
Feces: 24-hour intervals through 168 hours
Vehicle / Formulation: water/1M phosphoric acid (2 μL/mg of compound) / solution
Dose: oral: 3 mg/kg, IV : 1 mg/kg
Specific activity of dose: Oral 17.1 μCi/kg and IV 15.2 μCi/kg
Assay / Method: LSC
Document ID: 8221545PK (Location in CTD: 4.2.2.2.4)

	Mean (SD) % Dose, 3 mg/kg, Oral						Mean (SD) % Dose, 1 mg/kg, IV				
Excretion Route	Urine	Feces	Cage Rinse	Other[a]	total	Excretion Route	Urine	Feces	Cage Rinse	Other[a]	total
Time						Time					
0 to 12 hr	0.31	NA	NA	NA	0.31	0 to 12 hr	0.97	NA	NA	NA	0.97
(SD)	(0.25)	(NA)	(NA)	(NA)	(0.25)	(SD)	(0.66)	(NA)	(NA)	(NA)	(0.66)
12-24/0-24 hr[b]	0.86	19.1	0.25	NA	20.2	12-24/0-24 hr[b]	1.19	33.2	0.36	NA	34.7
(SD)	(0.54)	(16.6)	(0.11)	(NA)	(17.2)	(SD)	(0.31)	(6.2)	(0.18)	(NA)	(6.4)
24 to 48 hr	0.69	51.5	0.32	NA	52.5	24 to 48 hr	0.49	35.8	0.35	NA	36.6
(SD)	(0.34)	(11.6)	(0.13)	(NA)	(12.0)	(SD)	(0.09)	(11.0)	(0.04)	(NA)	(10.8)
48 to 72 hr	0.15	10.7	0.22	NA	11.0	48 to 72 hr	0.20	10.4	0.19	NA	10.8
(SD)	(0.06)	(3.6)	(0.01)	(NA)	(3.6)	(SD)	(0.13)	(2.7)	(0.14)	(NA)	(2.7)
72 to 96 hr	0.07	2.79	0.11	NA	2.97	72 to 96 hr	0.08	4.28	0.10	NA	4.46
(SD)	(0.03)	(0.52)	(0.03)	(NA)	(0.55)	(SD)	(0.05)	(1.60)	(0.03)	(NA)	(1.63)
96 to 120 hr	0.04	1.35	0.08	NA	1.48	96 to 120 hr	0.05	1.10	0.10	NA	1.25
(SD)	(0.02)	(0.47)	(0.02)	(NA)	(0.48)	(SD)	(0.02)	(0.54)	(0.02)	(NA)	(0.58)
120 to 144 hr	0.03	0.65	0.08	NA	0.75	120 to 144 hr	0.04	0.60	0.10	NA	0.74
(SD)	(0.01)	(0.24)	(0.01)	(NA)	(0.24)	(SD)	(0.02)	(0.15)	(0.05)	(NA)	(0.16)
144 to 168 hr	0.02	0.39	NA	0.63	1.04	144 to 168 hr	0.03	0.27	NA	0.56	0.86
(SD)	(0.01)	(0.18)	(NA)	(0.08)	(0.24)	(SD)	(0.01)	(0.11)	(NA)	(0.18)	(0.25)
Subtotal	2.17	86.4	1.05	0.63	90.3	Subtotal	3.04	85.6	1.20	0.56	90.4
(SD)	(0.64)	(2.2)	(0.12)	(0.08)	(1.6)	(SD)	(1.14)	(1.6)	(0.34)	(0.18)	(0.7)

Abbreviations: LSC = liquid scintillation counting, NA = not applicable, SD = standard deviation.

[a] Cage wash, cage wipe, and cage debris.

[b] For urine and total, the collection interval is 12-24 hours. For feces and cage rinse, the collection interval is 0-24 hours.

2.6.5.14 Drug-Drug Interactions (Not Applicable)