ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.6.6　毒性試験の概要文

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 1
2.6.6.1 まとめ 1
2.6.6.2 単回投与毒性試験 2
2.6.6.3 反復投与毒性試験 3
2.6.6.3.1 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 3
2.6.6.3.2 ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験 4
2.6.6.3.3 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 6
2.6.6.3.4 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験 7
2.6.6.4 遺伝毒性試験 8
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験） 8
2.6.6.4.2 染色体異常試験 9
2.6.6.4.3 ラット小核試験 9
2.6.6.5 がん原性試験 10
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 10
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 10
2.6.6.6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 10
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 11
2.6.6.7 局所刺激性試験 12
2.6.6.8 その他の毒性試験 12
2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験 12
2.6.6.8.1.1 代謝物 M2 の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験） 12
2.6.6.8.1.2 代謝物 M20 の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験） 12
2.6.6.8.1.3 代謝物 M2 の染色体異常試験 13
2.6.6.8.1.4 代謝物 M20 の染色体異常試験 13
2.6.6.8.2 不純物の評価 13
2.6.6.8.2.1 非変異原性不純物 13
2.6.6.8.2.2 変異原性不純物 14
2.6.6.8.3 ラットを用いた光毒性試験 15
2.6.6.9 考察及び結論 15
2.6.6.10 表及び図 18
2.6.6.11 参考文献 18

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

アベマシクリブ（LY2835219）の毒性を、最長 91 日間の反復投与毒性試験［トキシコキネティクス（TK）評価を含む］、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験により評価した（表 2.6.6-1）。毒性試験には、標的分子であるサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4 及び CDK6 を発現し、アベマシクリブの代謝様式がヒトと類似しているラット及びイヌを使用した。代謝物については、反復投与毒性試験で M2（LSN2839567）、M20（LSN3106726）及び M18（LSN3106729）の TK を評価したほか、ヒトで血漿中総曝露量の 10%を超える M2 及び M20 について in vitro 遺伝毒性試験を実施した。不純物については、反復投与毒性試験で用いたアベマシクリブに不純物が含まれていたことからこれも含めて毒性評価した。

以下にアベマシクリブの毒性試験成績の概要を示す。

- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、主要な毒性の標的器官は骨髄、消化管、リンパ系組織、雄生殖器及び肺（ラットのみ）であり、用量制限毒性は骨髄抑制及び消化管傷害であった。また、ラットでは腎臓、膵臓、脾臓及び骨格筋に、イヌでは副腎、脾臓及び胆嚢に軽度の変化が認められた。雄生殖器の変化を除き、いずれの変化も完全又は部分的な回復性を示した（CTD 第 2.6.6.3 項）。
- アベマシクリブ並びに代謝物 M2 及び M20 は、一連の遺伝毒性試験において陰性であった（CTD 第 2.6.6.4 項、CTD 第 2.6.6.8.1 項）。
- アベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であるため、がん原性試験は実施しなかった（CTD 第 2.6.6.5 項）。
- ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児体重減少並びに骨格及び心血管系の奇形及び変異が認められた。生殖器官に対する影響は反復投与毒性試験で評価し、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。ラットで催奇形性が認められたこと、及びアベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であることから、第 2 の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった（CTD 第 2.6.6.6 項）。
- 不純物を含有するアベマシクリブを用いた反復投与毒性試験の結果から、原薬中の総不純物について設定した規格は妥当であると考えられた（CTD 第 2.6.6.8.2 項）。
- アベマシクリブは、ラットを用いた光毒性試験において陰性であった（CTD 第 2.6.6.8.3 項）。

本項に記載したすべてのアベマシクリブの毒性試験は、アベマシクリブ遊離塩基（LY2835219）を用いて実施した。代謝物の毒性試験は、M2 メシル酸塩（LSN2839543）及び M20 メシル酸塩（LSN3151113）を用いて実施した。主要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。試験の信頼性及び結果に影響を及ぼす GLP 逸脱は認められなかった。

表 2.6.6-1 アベマシクリブの毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質
反復投与毒性試験			
14 日間反復投与毒性試験（予備試験）	経口	ラット	アベマシクリブ
7 日間反復投与毒性試験（予備試験）	経口	イヌ	アベマシクリブ
28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験	経口	ラット	アベマシクリブ
91 日間反復投与毒性試験	経口	ラット	アベマシクリブ
28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験	経口	イヌ	アベマシクリブ
91 日間反復投与毒性試験	経口	イヌ	アベマシクリブ
遺伝毒性試験			
細菌を用いる復帰突然変異試験	In vitro	ネズミチフス菌 大腸菌	アベマシクリブ
染色体異常試験	In vitro	ヒト（リンパ球）	アベマシクリブ
小核試験	経口	ラット	アベマシクリブ
細菌を用いる復帰突然変異試験	In vitro	ネズミチフス菌 大腸菌	M2 メシル酸塩
細菌を用いる復帰突然変異試験	In vitro	ネズミチフス菌 大腸菌	M20 メシル酸塩
染色体異常試験	In vitro	ハムスター（卵巣細胞）	M2 メシル酸塩
染色体異常試験	In vitro	ハムスター（卵巣細胞）	M20 メシル酸塩
生殖発生毒性試験			
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）	経口	ラット	アベマシクリブ
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット	アベマシクリブ
その他の毒性試験			
光毒性試験	経口	ラット	アベマシクリブ

2.6.6.2 単回投与毒性試験

（添付資料 4.2.3.3.2.1、962564 試験）

アベマシクリブの単回投与毒性試験は実施していない。ラット小核試験（962564 試験）において、アベマシクリブ 300 mg/kg を約 24 時間間隔で 2 回経口投与した結果、死亡例はなく、2 回目投与後 24 時間までに便異常が認められたが、重篤な急性毒性は認められなかった。イヌ 7 日間反復投与毒性予備試験（5100-019 試験：4.2.3.2.6）では投与期間を通して、最高用量である 30 mg/kg まで死亡例は認められなかった。ラット小核試験及びイヌ 7 日間反復投与毒性試験の初回投与後の結果に基づくと、ラット及びイヌにおける概略の致死量はそれぞれ＞300 mg/kg 及び＞30 mg/kg と推定された。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

アベマシクリブの毒性及び TK を、ラット及びイヌを用いた 28 日間及び 91 日間の反復投与毒性試験で評価した。28 日間反復投与毒性試験では、28 日間の回復期間を設けて毒性変化の回復性を評価した。

2.6.6.3.1 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

（添付資料 4.2.3.2.1、803871 試験）

アベマシクリブを 10～11 週齢の Sprague Dawley 系ラットに 28 日間 1 日 1 回経口投与し、毒性及び TK を評価した（概要表 2.6.7.7A）。また、28 日間の休薬期間を設け、所見の回復性を評価した。先に実施したラット 14 日間反復投与毒性予備試験（0、10、30 及び 50 mg/kg）（非 GLP、添付資料 4.2.3.2.5、5100-006 試験、概要表 2.6.7.6）では、50 mg/kg まで死亡例はなく、10 mg/kg 以上の群で骨髄の細胞数減少及び胸腺皮質のリンパ球枯渇、30 mg/kg 以上の群の雄で脾臓の随外造血の減少、50 mg/kg 群で雌に顕著な体重増加抑制、雄に精巣毒性、雌雄に消化管傷害が認められた。予備試験の結果に基づき、本試験の用量を 0（溶媒対照群）、10、30 及び 50 mg/kg に設定した。本試験のデザインを表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-2 ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数/群			評価パラメータ
				主試験	回復性試験	TK 試験	
1	0[a]	0	10	10/性	5/性	3/性	死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、TK[b]、剖検、器官重量、病理組織学的検査、肝ミクロソーム酵素誘導
2	10	1	10	10/性	--	9/性	
3	30	3	10	10/性	5/性	9/性	
4	50	5	10	10/性	5/性	9/性	

略語：TK = トキシコキネティクス

[a] 溶媒対照群：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

[b] アベマシクリブの TK を投与 1、14 及び 28 日目に評価した。

反復投与後のアベマシクリブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）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 日目と同程度であり、定常状態に達したことが示された。曝露量に性差は認められなかった。TK の詳細は、CTD 第 2.6.4.3.2.1.1 項に示す。

投与期間中、主試験群において投与に関連する死亡は認められなかった。TK 群（50 mg/kg）では雄 1 例が投与 14 日に死亡し、別の雄 1 例を投与 20 日に安楽殺した。これらの途中死亡例では、一般状態の変化（活動性低下、脱水、食欲減退、軟便及び糞排泄減少）及び体重減少が認められたが、死因及び投与との関連性は不明であった。計画屠殺時まで生存した動物では、30 mg/kg 以上の群で流涎、被毛湿潤、皮膚の乾燥／剥離／赤色化／痂皮形成、被毛の変化（薄毛、脱毛）及び背骨の明瞭化を伴う削痩が認められた。10 mg/kg 以上の群では、体重低下、体重増加量及び摂餌量の減少が用量依存的に認められ、アルカリホスファターゼの減少を伴っていた。

病理組織学的検査において、消化管、雄生殖器、骨髄、リンパ節、胸腺及び肺に毒性変化が認められた。消化管では、30 mg/kg 以上の群で小腸及び大腸の複数の領域に陰窩過形成、上皮変性／萎縮及び好中球性炎症が認められ、これに関連した総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少が認められた。雄生殖器では、すべての用量で前立腺及び精嚢の萎縮、精巣上体管内細胞残屑並びに精巣の精子細胞残留を伴う胚細胞の変性／枯渇が認められた。用量の増加に伴い器官重量減少及び肉眼的な器官の小型化を伴う場合もあった。骨髄では造血細胞減少がすべての用量で認められ、骨髄抑制が示唆された。また、主に 30 mg/kg 以上の群では骨髄抑制に伴う組織変化として、下顎リンパ節で濾胞及び胚中心の減少が認められ、胸腺で肉眼的な小型化及び重量減少を伴う皮質の細胞減少／萎縮が認められた。一方で、炎症性変化及びその二次的変化として、肺では剖検で蒼白化巣及び蒼白化領域が認められ、病理組織学的検査では 10 mg/kg 以上でマクロファージ集簇が、30 mg/kg 以上で気管支肺胞炎症が認められた。一部のリンパ節及び胸腺髄質では、すべての用量で細胞数増加が認められ、リンパ節では肉眼的腫大を伴っていた。

血液学的検査において、10 mg/kg 群で好中球数及び単球数の減少傾向、10 mg/kg 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、好酸球数及び血小板数の減少、並びに平均血小板容積の増加が認められ、病理組織学的検査で認められた骨髄の造血細胞減少に起因する変化と考えられた。一方、50 mg/kg 群では好中球数、リンパ球数及び白血球数は増加したが、これは肺、胸腺及びリンパ節の炎症性変化に起因すると考えられ、高用量群では骨髄抑制に起因する白血球減少が炎症性変化によりマスクされたと考えられた。

その他、10 mg/kg 以上の群で雄に乳腺萎縮、30 mg/kg 以上の群で腎臓の尿細管（集合管）空胞化／変性、膵臓の腺房細胞空胞化及び脾臓のマクロファージ空胞化、50 mg/kg 群で雄に骨格筋の筋線維変性が認められたが、毒性学的に重要ではないと考えられた。チトクローム P450 減少が用量依存的にすべての用量で認められ、投与に関連する可能性が考えられたが関連した剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかったことから毒性変化ではないと考えられた。尿検査及び眼科学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。

28 日間の休薬期間終了時には、雄生殖器を除くすべての器官で完全又は部分的な回復が認められた。

本試験では無毒性量（NOAEL）を設定できなかった。50 mg/kg は重篤な毒性が発現しない投与量（NSTD）であり最大耐量（MTD）であると判断した。

2.6.6.3.2 ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験

（添付資料 4.2.3.2.2、8000444 試験）

アベマシクリブを 6～7 週齢の Sprague Dawley 系ラットに 91 日間 1 日 1 回経口投与したときの毒性及び TK を評価した（概要表 2.6.7.7B）。用量はラット 28 日間反復投与毒性試験（CTD 第 2.6.6.3.1 項）結果に基づき、0（溶媒対照群）、3、10 及び 30 mg/kg に設定した。本試験のデザインを表 2.6.6-3 に示す。

表 2.6.6-3 ラットを用いた 91 日間反復投与毒性試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数/群		評価パラメータ
				主試験	TK 試験	
1	0[a]	0	10	10/性	3/性	死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、TK[b]、剖検、器官重量、病理組織学的検査
2	3	0.3	10	10/性	9/性	
3	10	1	10	10/性	9/性	
4	30	3	10	10/性	9/性	

略語：TK = トキシコキネティクス

a 溶媒対照群：1% ヒドロキシエチルセルロース、0.25%ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

b アベマシクリブ並びに M2、M20 及び M18 の TK を、投与 1、29 及び 91 日目に評価した。

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た。曝露量は一貫して雄よりも雌で高い傾向が認められたが、その差は 2 倍未満であった。雌雄いずれにおいても、AUC_{0-24hr} は 1 日目と比較して 29 日目及び 91 日目で増加した。アベマシクリブ投与後の M2 の曝露量はおおむね用量比を上回って増加し、性差は認められず、1 日目と比較して 29 日目及び 91 日目で増加した。未変化体との曝露量比（M2/アベマシクリブ）は 0.01～0.14 であった。M20 の曝露量は雌よりも雄で高く、1 日目と比較して 29 日目及び 91 日目で高い曝露量を示した。未変化体との曝露量比（M20/アベマシクリブ）は、雌雄ともに 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。本試験の TK の詳細は CTD 第 2.6.4.3.2.1.2 項に示す。

アベマシクリブ投与に関連する死亡や一般状態の変化は認められなかった。TK 群の 30 mg/kg 群で雄 1 例が投与 73 日目に死亡した。当該個体の一般状態に特記すべき変化は認められなかったものの、投与 70 日目の体重測定時に顕著な体重減少が認められた。この動物は TK 群であり毒性データが十分に得られず死因は不明であったものの、本試験で他に投与に関連する死亡例が認められなかったことから、被験物質との関連性は低いと考えられた。体重低下及び体重増加量の減少がすべての用量で認められ、30 mg/kg 群では摂餌量減少が認められた。

病理組織学的検査において、消化管、骨髄、胸腺、リンパ節、腸管関連リンパ組織、肺及び腎臓に毒性変化が認められた。消化管では 10 mg/kg 以上の群で十二指腸陰窩過形成が認められ、これに伴う総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少が認められた。骨髄の造血細胞減少が 30 mg/kg 群で認められ、これに伴う赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、単球数及び好酸球数の減少が認められた。リンパ系組織（胸腺、リンパ節及び腸管関連リンパ組織）では 10 mg/kg 以上の群で細胞数減少が認められ、胸腺では肉眼的な小型化及び重量減少を伴っていた。肺では 10 mg/kg 以上の群で肺胞マクロファージ集簇及び間質／肺胞の炎症が認められ、肉眼所見として蒼白化巣又は隆起巣を伴っていた。腎臓では 30 mg/kg 群で糸球体細胞質空胞化／好塩基性顆粒、尿細管空胞化、髄質壊死、慢性進行性腎症の増悪、尿細管色素沈着及び肉眼所見として変色が認められた。尿検査では尿 pH 低下が認められたが、血液生化学的検査パラメータや腎濃縮能の変化は認められなかった。雄生殖器にアベマシクリブ投与に関連した有害な影響は認められなかった。眼科学的検査に異常は認められなかった。

30 mg/kg で毒性所見が認められ、10 mg/kg で認められた変化はいずれも毒性変化ではないと考えられたことから、本試験の NOAEL は 10 mg/kg であり、30 mg/kg は NSTD かつ MTD と判断した。

2.6.6.3.3 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

（添付資料 4.2.3.2.3、803872 試験）

アベマシクリブを 6～7 ヵ月齢のビーグル犬に 28 日間 1 日 1 回経口投与したときの毒性及び TK を評価した（概要表 2.6.7.7C）。また、28 日間の休薬期間を設け、所見の回復性を評価した。先に実施したイヌ 7 日間反復投与毒性予備試験（0、1、10 及び 30 mg/kg）（非 GLP、添付資料 4.2.3.2.6、5100-019 試験、概要表 2.6.7.6）では、30 mg/kg まで死亡例は認められず、1 mg/kg 以上の群でリンパ球数減少を伴う胸腺皮質のリンパ球枯渇、10 mg/kg 以上の群で骨髄の細胞減少及び血液学的パラメータの変化、30 mg/kg 群で体重減少と糞便の異常が認められた。予備試験結果に基づき、本試験の用量を 0（溶媒対照群）、1、3 及び 10 mg/kg に設定した。本試験のデザインを表 2.6.6-4 に示す。

表 2.6.6-4 イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数/群 主試験	動物数/群 回復性試験	評価パラメータ
1	0[a]	0	1	3/性	2/性 [c]	死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、TK[e]、剖検、器官重量、病理組織学的検査、肝ミクロソーム酵素誘導
2	1	1	1	3/性	--	
3	3	3	1	3/性	--	
4	10	10	1	3/性 [b]	2/性 [d]	

略語：TK = トキシコキネティクス

[a] 溶媒対照群：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

[b] 投与 12 日目に雄 1 例を途中屠殺、残りの動物は 13～15 日目休薬後、雌 1 例を 15 日目に途中屠殺、他の動物は 16 日目に安楽殺。

[c] 16 日目で投与を終了し、41 日目に安楽殺。

[d] 12 日目で投与を終了し、41 日目に安楽殺。

[e] アベマシクリブの TK を投与 1、14 及び 28 日目に評価した。

アベマシクリブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、おおむね用量依存的に増加した。12 日間（10 mg/kg 群）又は 14 日間（1 及び 3 mg/kg 群）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 群において、28 日目の曝露量は 14 日目と同程度であったことから、定常状態に到達したことが示された。曝露量に性差は認められなかった。本試験の TK の詳細は CTD 第 2.6.4.3.2.2.1 項に示す。

10 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 1 例に急激な一般状態の悪化が認められたため、それぞれ 12 日目及び 15 日目に安楽殺した。10 mg/kg 群の途中屠殺動物と生存例で認められた一般状態の変化は、活動性低下、食欲減退、冷触感、脱水の疑い、振戦、削痩、衰弱、背骨の明瞭化、皮膚蒼白、部分閉眼、流涎、赤色便／液状便／軟便、及び泡沫状／液状の白色／褐色嘔吐物であり、他に受け皿上に乾燥赤色物質、泡沫状褐色／白色物質及び液状褐色／緑色／赤色／黄色物質が認められた。10 mg/kg 群については 13～15 日目まで休薬させたが、一般状態に明らかな改善が認められなかったため、残りの動物を 16 日目に安楽殺した。10 mg/kg 群では体重が減少し、すべての用量で摂餌量が減少した。1 又は 3 mg/kg 群では軟便／液状便の発現頻度が対照群と比較してわずかに増加したが、他に投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

病理組織学的検査において、消化管、骨髄、リンパ系組織及び雄生殖器に毒性変化が認められた。10 mg/kg 群では、消化管の複数の部位に絨毛／粘膜の萎縮、陰窩過形成、陰窩壊死、亜急性炎症及び出血が認められ、肉眼所見として腸の暗色部位を伴っていた。骨髄の造血細胞減少がすべての用量で認められ、これに伴う赤血球数、白血球数、好中球数、単球数、好酸球数、網状赤血球数、血小板数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。リンパ系組織では、胸腺、リンパ節及び腸管関連リンパ組織の細胞数減少が 3 mg/kg 以上の群で認められ、胸腺では重量減少を伴っていた。雄生殖器では、精巣の精細管変性及び精子無形性／形成減少と、これに関連した精巣上体の精子減少／無精子が 3 mg/kg 群の 1 例で認められた。このほか、副腎重量の増加が 10 mg/kg 群で認められた。眼科学的検査、心電図検査及び尿検査では被験物質関連の変化は認められず、血液生化学的検査及び肝ミクロソーム酵素誘導では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

10 mg/kg 群の回復性を評価した結果、観察された変化の大部分は 28 日間の休薬により回復したが、休薬期間終了時に 1 例で精巣傷害が認められた。骨髄への影響を示唆する赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が引き続き認められたが、骨髄の病理組織学的変化は消失し、骨髄における再生反応を示唆する肝髄外造血及び網状赤血球数増加が認められたことから、更なる休薬期間をおくことにより骨髄抑制に起因する末梢血の変化は完全に回復する可能性がある。

1 mg/kg 群で認められた骨髄の細胞減少と、これに伴う血液学的パラメータの変化はともに毒性変化と考えられ、本試験では NOAEL を設定できなかった。10 mg/kg は最大耐量（MTD）を超える用量であり、3 mg/kg は軽微な毒性量（MinTD）と判断した。

2.6.6.3.4 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験

（添付資料 4.2.3.2.4、8000445 試験）

アベマシクリブを 8～9 ヵ月齢のビーグル犬に 91 日間 1 日 1 回経口投与したときの毒性及び TK を評価した（概要表 2.6.7.7D）。用量は、イヌ 28 日間反復投与毒性試験の結果に基づき、0（溶媒対照群）、0.3、1 及び 3 mg/kg に設定した（CTD 第 2.6.6.3.3 項）。本試験のデザインを表 2.6.6-5 に示す。

表 2.6.6-5 イヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数/群	評価パラメータ
1	0[a]	0	1	3/性	死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、骨髄塗抹標本検査、TK[b]、剖検、器官重量、病理組織学的検査
2	0.3	0.3	1	3/性	
3	1	1	1	3/性	
4	3	3	1	3/性	

略語：TK = トキシコキネティクス

a 溶媒対照群：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

b アベマシクリブ並びに M2、M20 及び M18 の TK を、投与 1、28 及び 91 日目に評価した。

アベマシクリブ投与後のアベマシクリブ、M2 及び M20 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、おおむね用量に比例して増加した。アベマシクリブ、M2 及び M20 の曝露量に性差は認められなかった。28

日目におけるアベマシクリブ、M2 及び M20 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1 日目と比較して増加したが、28 日目と 91 日目の曝露量は同程度であった。未変化体との曝露量比は、M2 で 0.10～0.34、M20 で 0.07 未満であった。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、TK パラメータは算出しなかった。本試験の TK の詳細は、CTD 第 2.6.4.3.2.2.2 項に示す。

本試験では死亡例は認められなかった。すべての用量の雌で、用量依存的な体重増加量の減少及び軽度の体重の低下が認められ、1 及び 3 mg/kg 群の雌各一例で一時的な摂餌量減少及び背骨の明瞭化が認められた。これ以外にアベマシクリブ投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

病理組織学的検査において、骨髄、雄生殖器、副腎、胸腺、脾臓及び胆嚢に毒性変化が認められた。骨髄では 3 mg/kg 群で造血細胞減少が認められ、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、白血球パラメータの減少並びに顆粒球/赤芽球の比率低下が 1 mg/kg 以上の群で認められた。雄生殖器ではすべての用量で、精巣の精細管変性／壊死並びに精巣上体の精子減少／無精子及び細胞残屑が認められ、精巣の重量減少及び肉眼的小型化を伴っていた。胸腺ではすべての用量で、細胞数減少とこれに伴う重量減少及び肉眼的小型化が認められた。その他、すべての用量で副腎の肉眼的暗色化を伴う皮質空胞減少、1 mg/kg 以上の群で脾臓の色素沈着増加、3 mg/kg 群で胆嚢のマクロファージ集簇が認められたが、いずれも軽度な変化であった。眼科学的検査、心電図検査、凝固系検査及び尿検査において、投与に関連した変化は認められなかった。

すべての用量で精巣の所見が認められたことから雄における NOAEL は設定できなかった。1 mg/kg は雄の NSTD であった。3 mg/kg 群における骨髄細胞減少は、軽微であるものの重要な変化と考えられたことから、雌における NOAEL は 1 mg/kg とした。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S2 (R1)ガイドラインに従い、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びラット小核試験を実施し、アベマシクリブの遺伝毒性を評価した。アベマシクリブはすべての遺伝毒性試験において陰性であった。代謝物 M2 及び M20 の遺伝毒性試験については CTD 第 2.6.6.8.1 項に示す。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

（添付資料 4.2.3.3.1.1、962562 試験）

細菌を用いる復帰突然変異試験により、アベマシクリブの遺伝子突然変異誘発性を評価した（概要表 2.6.7.8A）。プレート法に従い、ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98 及び TA100）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を、代謝活性化系（S9）の存在下及び非存在下で被験物質処理し、復帰突然変異の有無を評価した。予備試験では 5000 μg/プレート（標準的な限界用量）で菌の生育阻害が認められたため、主試験では処理濃度を 80～2560 μg/プレートに設定した。標準的な陽性対照（2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、4-ニトロキノリン-N-オキシド、ベンゾ[a]ピレン、2-アミノアントラセン）及び溶媒対照（0.5%メチルセルロース水溶液）を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。

予備試験及び主試験ともに、アベマシクリブは S9 の存在下及び非存在下において復帰突然変異を誘発しなかった。

2.6.6.4.2 染色体異常試験

（添付資料 4.2.3.3.1.2、962563 試験）

ヒト末梢血リンパ球を用いる in vitro 染色体異常試験により、アベマシクリブの染色体構造異常誘発性を評価した（概要表 2.6.7.8B）。ヒト末梢血リンパ球を培養液中で刺激して分裂させた後、ラット S9 の存在下及び非存在下で 4 時間、又はラット S9 非存在下で 21 時間、被験物質で処理した。分裂指数［分裂中期細胞の割合（%）］が溶媒対照の約 40%～60%となる 3～4 濃度を選択して、分裂中期細胞における染色体異常の有無を光学顕微鏡検査により評価した。評価した処理濃度は S9 非存在下の 4 時間処理で 0.550～1.07 μg/mL、S9 存在下の 4 時間処理で 0.550～0.859 μg/mL、S9 非存在下の 21 時間処理で 1.68～2.62 μg/mL であった。また処理条件ごとに適切な陽性対照（マイトマイシン C、シクロホスファミド）及び溶媒対照（0.5%メチルセルロース水溶液）を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。

いずれの処理条件においても、異常な分裂中期像を有する細胞の発現頻度に統計学的に有意な増加は認められず、アベマシクリブは S9 存在下及び非存在下で染色体構造異常を誘発しないと判断した。

2.6.6.4.3 ラット小核試験

（添付資料 4.2.3.3.2.1、962564 試験）

ラットを用いる小核試験により、アベマシクリブの遺伝毒性を評価した（概要表 2.6.7.9）。用量設定試験（962564 試験）の結果、雌雄ともに、一般状態変化に基づき 300 mg/kg は MTD と考えられた。幼若赤血球比率の減少は認められなかった。したがって、主試験では雄のみを用い、300 mg/kg を高用量群に設定した。7～8 週齢の雄 Sprague Dawley 系ラットにアベマシクリブを約 24 時間間隔で 2 回経口投与し、最終投与の 24 時間後に動物を安楽殺して骨髄塗抹標本を作製した。骨髄塗抹標本は固定後にアクリジンオレンジ染色し、1 例につき 2000 個の幼若赤血球について染色体損傷を示唆する小核の有無を評価した。また、個体ごとの幼若赤血球比率を骨髄毒性の指標とした。陽性対照としてシクロホスファミド投与群を設け、試験系の感度を確認した。試験デザインを表 2.6.6-6 に要約する。

表 2.6.6-6 ラットを用いた小核試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数/群	評価パラメータ
1	0[a]	0	10	雄 6	死亡、一般状態、骨髄塗抹標本の顕微鏡検査
2	75	7.5	10	雄 6	
3	150	15	10	雄 6	
4	300	30	10	雄 6	
5	陽性対照：20[b]	2	10	雄 3	

a 溶媒対照群：1% ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

b 陽性対照群：シクロホスファミドを屠殺 24 時間前に 1 回経口投与した。

一般状態観察では、300 mg/kg 群で軟便／液状便、被毛湿潤（肛門）及び糞小型化などが認められ、75 mg/kg 群の一部の動物ではケージ受け皿に赤色液状物が認められた。アベマシクリブ投与群では、軽微ではあるが統計学的に有意な幼若赤血球比率の低下が認められ、軽度の骨髄抑制が示唆された。一方、小核を有する幼若赤血球の発現頻度に統計学的に有意な増加は認められず、アベマシクリブによる染色体損傷は示されなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

アベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であるため、ICH S9 ガイドラインに準拠してがん原性試験は実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

アベマシクリブの生殖発生毒性を、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験により評価した。ラットにおいて催奇形性が認められたこと、及びアベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であることから、ICH S9 ガイドラインに準拠して、第 2 の動物種を用いた胚・胎児発生に関する試験、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ICH S9 ガイドラインに準拠し、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において主要な生殖器官への影響を評価した結果、雄生殖器（精巣、精巣上体）への有害作用が認められたが、雌生殖器の変化は認められなかった（CTD 第 2.6.6.3 項）。

2.6.6.6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

（添付資料 4.2.3.5.2.1、8299046 試験）

アベマシクリブを Sprague Dawley 系妊娠ラットの器官形成期（妊娠 6～17 日）に 1 日 1 回経口投与し、母動物及び胚・胎児への毒性並びに TK を評価した（概要表 2.6.7.13）。用量は、先に実施したラットを用いた胚・胎児発生に関する予備試験（0、0.3、1、5 及び 10 mg/kg）（非 GLP、添付資料 4.2.3.5.2.2、902075 試験、概要表 2.6.7.11）の結果に基づき設定した。予備試験において、投与に関連した母動物の死亡、一般状態の変化及び剖検所見は認められなかったが、15 mg/kg 群で妊娠 6～9 日目に摂餌量の減少を伴う体重減少が認められ、その結果妊娠 6～18 日目の体重増加量が低下し、妊娠 9～21 日目の体重はわずかに低値を示した。黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、性比、着床前胚損失率及び着床後胚損失率には、アベマシクリブ投与の影響は認められなかった。15 mg/kg 群の胎児体重は対照群と比較して約 17%～18%低下したが、外表検査ではいずれの胎児にも奇形や変異は認められなかった。以上の予備試験結果に基づき、本試験の用量を 0（溶媒対照）、1、4 及び 15 mg/kg に設定した。試験デザインを表 2.6.6-7 に示す。

表 2.6.6-7 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数/群 主試験	動物数/群 TK 試験	評価パラメータ
1	0[a]	0	10	25	4	母動物： 死亡、一般状態、体重、摂餌量、TK[c]、剖検、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、早期／後期吸収胚数、生存／死亡胎児数 胎児： 体重、剖検、外表、内臓及び骨格検査
2	1[b]	0.1	10	25	12	
3	4	0.4	10	25	12	
4	15	1.5	10	25	12	

略語：TK = トキシコキネティクス

a 溶媒対照群：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

b 投与液濃度測定結果より、1 mg/kg 群の妊娠 6 日の実際の投与量は 0.871 mg/kg であった。

c 妊娠 6 日及び 17 日におけるアベマシクリブ、M2、M20 及び M18 の曝露量を評価した。

アベマシクリブの曝露量は、評価したいずれの時点においても用量に伴って増加した。反復投与によるアベマシクリブの蓄積は認められなかった。M2 の曝露量は用量に伴って増加し、反復投与による M2 の蓄積は認められなかった。未変化体との曝露量比は 0.02～0.08 であった。M18 及び M20 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。本試験の TK の詳細は、CTD 第 2.6.4.3.2.1.3 項に示す。

4 mg/kg 以下の群では投与に関連した母動物の一般状態の変化は認められなかったが、15 mg/kg 群では妊娠 15 日目以降に 4 例で投与に関連した粗毛が認められた。15 mg/kg 群では妊娠 8 日以降の体重が対照群と比較して統計学的に有意に低下したほか、4 mg/kg 群でも妊娠 8 日目以降の体重がわずかに低下し、妊娠 16 日における低下は対照群と比較して統計学的に有意であった。1、4 及び 15 mg/kg 群における妊娠 18 日の体重は、それぞれ対照群の 99.4%、96.6%及び 91.7%であった。4 及び 15 mg/kg 群ではいくつかの測定期間で摂餌量減少が認められ、これに伴い体重増加量が統計学的に有意に低下した。

主試験群の全例が剖検時まで生存し、1 mg/kg 群の不妊 1 例を除き全例で生存胎児が認められた。4 及び 15 mg/kg 群では妊娠子宮重量が減少し、胎児体重も減少した。胚・胎児死亡率に変化はなかった。1 mg/kg 群の胎児には、投与に関連した外表、内臓及び骨格の奇形及び変異は認められなかった。15 mg/kg 群では、外表検査により同腹でない 2 胎児で尾の奇形が認められた。4 及び 15 mg/kg 群では、内臓の奇形及び変異（大動脈弓欠損、鎖骨下動脈の位置異常及び食道背方、頸動脈及び腕頭動脈の起始異常及び腕頭動脈欠損）並びに骨格の奇形及び変異（肋骨の欠損、弯曲、不連続及び分離、結節状肋骨、波状肋骨、過剰肋骨、頭頂間骨の不完全骨化、胸椎体二分骨化、胸骨分節の骨化遅延）の発現頻度が用量依存的に増加した。

これらの結果から、母動物毒性及び発生毒性の無影響量（NOEL）はいずれも 1 mg/kg と判断した。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットで催奇形性が認められたこと、及びアベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であることから、ICH S9 ガイドラインに準拠して出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

本薬の投与経路は経口であるため該当しない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

本項には、代謝物 M2 及び M20 の遺伝毒性試験、アベマシクリブの原薬中に含まれる不純物の評価並びにアベマシクリブの光毒性試験について示した。

2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験

ヒト血漿中では活性代謝物 M2、M18 及び M20 が定量可能であり、M2 及び M20 の曝露量はいずれも総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の 10%を超えることが確認された（CTD 第 2.7.2.2.2.1.1 項）。ヒト、ラット及びイヌにおけるアベマシクリブ並びに M2 及び M20 の曝露量の比較を CTD 第 2.6.4.5.2 項の表 2.6.4-14 に示す。

M2 及び M20 はヒト特有の代謝物ではないため、ICH S9 ガイドラインに準拠すると追加の毒性評価は必要ないと考えられたが、これらの代謝物の遺伝子突然変異及び染色体異常に関する in vitro 試験の実施を米国食品医薬品局（FDA）に求められたため、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及び染色体異常試験を実施した。代謝物の遺伝毒性試験の一部の手順（被験物質の品質特性、安定性及び使用時の適合性）は GLP に準拠していないが、試験の完全性及び結果の解釈に影響を及ぼすものではないと判断した。

2.6.6.8.1.1 代謝物 M2 の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

（添付資料 4.2.3.7.5.1、8324137 試験）

細菌を用いる復帰突然変異試験により、M2 メシル酸塩（LSN2839543）の遺伝子突然変異誘発性を評価した（概要表 2.6.7.17A）。プレート法に従いネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を S9 の存在下及び非存在下で 5000 μg/プレートまでの濃度の被験物質で処理し、復帰突然変異の有無を評価した。陽性対照（2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、4-ニトロキノリン-N-オキシド、ベンゾ[a]ピレン、2-アミノアントラセン）及び溶媒対照［ジメチルスルホキシド（DMSO）］を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。本試験において、M2 は S9 の存在下及び非存在下で復帰突然変異を誘発しなかった。

2.6.6.8.1.2 代謝物 M20 の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

（添付資料 4.2.3.7.5.2、8323847 試験）

細菌を用いる復帰突然変異試験により M20 メシル酸塩（LSN3151113）の遺伝子突然変異誘発性を評価した（概要表 2.6.7.17B）。プレート法に従いネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を S9 存在下及び非存在下で 5000 μg/プレートまでの濃度の被験物質で処理し、復帰突然変異の有無を評価した。陽性対照（2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、4-ニトロキノリン-N-オキシド、ベンゾ[a]ピレン、2-アミノアントラセン）及び溶媒対照（DMSO）を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。本試験において、M20 は S9 存在下及び非存在下で復帰突然変異を誘発しなかった。

2.6.6.8.1.3 代謝物 M2 の染色体異常試験

（添付資料 4.2.3.7.5.3、8323848 試験）

培養チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常試験により、M2 メシル酸塩（LSN2839543）の染色体異常誘発性を評価した（概要表 2.6.7.17C）。CHO 細胞を S9 存在下及び非存在下で 3 時間あるいは S9 非存在下で約 23 時間、被験物質で処理した。用量設定試験の結果に基づき、被験物質濃度及び処理条件は、S9 の存在下及び非存在下 0.580～15.0 μg/mL で 3 時間処理、並びに S9 の非存在下 0.160～4.81 μg/mL で 23 時間処理とした。また処理条件ごとに陽性対照（マイトマイシン C、シクロホスファミド）及び溶媒対照（DMSO）を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。

いずれの条件下でも、染色体構造異常又は倍数性を有する細胞数に統計学的に有意又は生物学的意義のある増加は認められなかった。S9 存在下及び非存在下で 3 時間処理した細胞では、38%以上の細胞毒性［細胞集団倍加（PD）値が対照の 62%以下］が認められる用量で、核内倍加細胞を示す細胞の比率が増加した。核内倍加細胞の増加は細胞周期阻害作用に関連するもので、遺伝毒性には関連しないと考えられる。本試験において、M2 は S9 存在下及び非存在下で染色体構造異常を誘発しなかった。

2.6.6.8.1.4 代謝物 M20 の染色体異常試験

（添付資料 4.2.3.7.5.4、8323846 試験）

CHO 細胞を用いる染色体異常試験により M20 メシル酸塩（LSN3151113）の染色体異常誘発性を評価した（概要表 2.6.7.17D）。CHO 細胞を S9 の存在下及び非存在下で被験物質処理した。用量設定試験の結果に基づき、処理条件及び被験物質濃度は、S9 非存在下 0.110～7.23 μg/mL で 3 時間処理、S9 存在下 0.150～10.0 μg/mL で 3 時間処理、及び S9 非存在下 0.110～6.14 μg/mL で 23 時間処理とした。また処理条件ごとに陽性対照（マイトマイシン C、シクロホスファミド）及び溶媒対照（DMSO）を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。

いずれの条件下でも、染色体構造異常又は倍数性を有する細胞の数に統計学的に有意又は生物学的意義のある増加は認められなかった。S9 存在下及び非存在下での 3 時間処理では、35%以上の細胞毒性（PD 値が対照の 65%以下）が認められる用量で、核内倍加を示す細胞の比率が増加した。核内倍加細胞の増加は細胞周期阻害作用に関連するもので、遺伝毒性には関連しないと考えられる。本試験において、M20 は S9 存在下及び非存在下で染色体構造異常を誘発しなかった。

2.6.6.8.2 不純物の評価

2.6.6.8.2.1 非変異原性不純物

原薬中の不純物の毒性は、これらを含有するアベマシクリブを用いた反復投与毒性試験で評価した。反復投与毒性試験で認められた主な毒性所見のほとんどはアベマシクリブの薬理作用に関連したものであり（CTD 第 2.6.6.9 項）、アベマシクリブによる治療上のベネフィットを考慮すると、原薬中の総不純物について設定した規格（[redacted]%以下）は妥当であると考えられた。原薬中に、ICH Q3A ガイドラインにおいて安全性確認の必要な閾値（0.15%）を上回る規格を設定している不純物は含まれない。

2.6.6.8.2.2 変異原性不純物

ICH M7 ガイドラインに準拠して、不純物の変異原性のハザード評価を実施した。データベースに基づくがん原性及び細菌を用いる変異原性試験に関するデータの分析、in silico での変異原性予測及び細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。データベースに基づく評価及び in silico での変異原性予測の詳細は CTD 第 3.2.S.3.2.4 項に示す。細菌を用いる復帰突然変異試験（概要表 2.6.7.17E）では、プレート法に従い、ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98 及び TA100）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を、代謝活性化系（S9）の存在下及び非存在下で被験物質処理し、復帰突然変異の有無を評価した。標準的な陽性対照（2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、4-ニトロキノリン-N-オキシド、ベンゾ[a]ピレン、2-アミノアントラセン）及び溶媒対照（ジメチルスルホキシド）を設定し、試験系の感度及び S9 の活性を確認した。試験結果を表 2.6.6-8 に示す。

表 2.6.6-8 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験結果

被験物質	用量段階（μg/plate）	試験結果		GLP 適用の有無	試験報告書番号	添付資料番号
		S9 存在下	S9 非存在下			
[redacted]	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308027	4.2.3.7.6.1
	1.60 ~ 5000	陽性	陰性	適	8316499	4.2.3.7.6.2
	1.60 ~ 5000	陽性	陰性	適	8320167	4.2.3.7.6.3
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8320168	4.2.3.7.6.4
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8293205	4.2.3.7.6.5
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308026	4.2.3.7.6.6
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308029	4.2.3.7.6.7
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8320171	4.2.3.7.6.8
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8320170	4.2.3.7.6.9
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8322057	4.2.3.7.6.10
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308012	4.2.3.7.6.11
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8322780	4.2.3.7.6.12
	1.60 ~ 5000	陽性	陰性	適	8308015	4.2.3.7.6.13
	1.60 ~ 5000	陽性	陰性	適	8308011	4.2.3.7.6.14
	1.60 ~ 5000	陽性	陽性	適	8320642	4.2.3.7.6.15
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308013	4.2.3.7.6.16
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308030	4.2.3.7.6.17
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8322607	4.2.3.7.6.18
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8309753	4.2.3.7.6.19
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8322608	4.2.3.7.6.20
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308014	4.2.3.7.6.21
	1.60 ~ 5000	陰性	陰性	適	8308028	4.2.3.7.6.22
	1.5 ~ 5000	陰性	陰性	非適 [b]	AD28VA.501028.BTL-2945971	4.2.3.7.6.23
[redacted]	1.5 ~ 5000	陰性 [a]	陰性 [a]	非適 [b]	AC18BR.501.BTL-2833975	4.2.3.7.6.24
[redacted]	1.5 ~ 5000	陽性 [a]	陽性 [a]	非適 [b]	AB38RD.501.BTL-2112864	4.2.3.7.6.25
[redacted]	1.5 ~ 5000	陽性 [a]	陽性 [a]	非適 [b]	AC24NA.501.BTL-2929813	4.2.3.7.6.26
[redacted]	1.5 ~ 5000	陰性	陰性	非適 [b]	AD09EN.501028.BTL-2929027	4.2.3.7.6.27

[a] ネズミチフス菌（TA98 及び TA100）のみでの評価

[b] これらの試験は[redacted]が適用される。

2.6.6.8.3 ラットを用いた光毒性試験

（添付資料 4.2.3.7.7.1、20063965 試験）

Long-Evans 系有色ラットの眼及び皮膚に対するアベマシクリブの光毒性を評価した（概要表 2.6.7.17F）。ラットを用いた 14 日間反復投与毒性予備試験（0、10、30 及び 50 mg/kg）（非 GLP、添付資料 4.2.3.2.5、5100-006 試験、概要表 2.6.7.6）では、50 mg/kg まで死亡例はなく、50 mg/kg 群で体重増加抑制、消化管傷害及び精巣毒性が、10 mg/kg 群では胸腺の細胞数増加が認められた。本試験では麻酔処置によるストレスを考慮し、高用量を 40 mg/kg に設定した。低用量は、臨床最高用量に相当する C_{max} が得られる 5 mg/kg に設定した。14～15 週齢の雌ラットにアベマシクリブを 1 日 1 回、3 日間経口投与し、最終投与の約 2 時間後にキセノンランプを用いて 41～43 分間紫外線照射（UVR）処置した（照射量：UVA; 10.045 ～ 10.535 J/cm^2、UVB; 141.5 ～ 148.35 mJ/cm^2）。非照射投与群にはアベマシクリブ 40 mg/kg を同様に投与した。陽性対照群には 8-メトキシソラレン（8-MOP）50 mg/kg を単回投与し、約 1 時間後にアベマシクリブ投与群と同じ条件で UVR 処置した。試験のデザインを表 2.6.6-9 に示す。

表 2.6.6-9 ラットを用いた光毒性試験の試験デザイン

群	用量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	UVR 処置の有無（あり／なし）	動物数/群	評価パラメータ
1	0[a]	0	10	あり	雌 5	死亡、一般状態[d]、皮膚反応[d]、体重、眼科学的検査[e]、眼の病理組織学的検査[e]
2	5	0.5	10	あり	雌 5	
3	40	4	10	あり	雌 5	
4	40[b]	4	10	なし	雌 5	
5	陽性対照：50[c]	5	10	あり	雌 3	

略語：UVR = 紫外線照射

a 溶媒対照群：1%ヒドロキシエチルセルロース、0.25% ポリソルベート 80 及び 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US 水溶液

b 非照射対照群

c 陽性対照群：8-メトキシソラレン（8-MOP）

d UVR 処置 1 及び 4 時間後、並びに 1、2 及び 3 日後に実施

e UVR 処置 3 日後に実施

陽性対照（8-MOP）群では、光毒性陽性を示す皮膚反応（紅斑、浮腫）及び眼の所見（角膜浮腫、眼窩周囲浮腫及び白内障）が認められ、眼の病理組織学的検査においても光毒性を示唆する所見が認められた。一方、アベマシクリブ投与に関連した一般状態及び体重の変化は認められず、非有色部分及び有色部分の皮膚反応検査、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査において光毒性を示唆する所見は認められなかった。したがって、アベマシクリブの光毒性に関する無影響量（NOEL）は最高用量の 40 mg/kg と判断した。

2.6.6.9 考察及び結論

アベマシクリブの臨床試験及び製造販売承認申請を目的として、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（TK 評価を含む）、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験を実施した。また、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 について in vitro 遺伝毒性試験を実施した。

アベマシクリブの反復投与毒性試験は 1 日 1 回投与で実施した。ラット反復投与毒性試験では最大耐量（MTD）まで投与したときの毒性が評価されており、かつ臨床推奨用量（150 mg、1 日 2 回投与）を超える曝露量（表 2.6.6-10、概要表 2.6.7.3）が得られた。イヌ反復毒性試験では評価した最高用量においても臨床推奨用量を超える曝露量（表 2.6.6-10、概要表 2.6.7.3）は得られなかったものの、MTD を超える用量まで投与したときの毒性が評価されている。したがって、アベマシクリブの毒性試験で設定した用量及び投与スケジュールは妥当であり、毒性は適切に評価されたと考えられる。

反復投与毒性試験では、ラット及びイヌを用いて 28 日間又は 91 日間反復投与したときの毒性を評価した。91 日間反復投与毒性試験の結果は、28 日間反復投与毒性試験の結果とおおむね一致した。反復投与毒性試験において、主要な毒性の標的器官は骨髄、消化管、リンパ系組織、及び雄生殖器であり、これらの器官では分裂の速い細胞に対する増殖阻害作用に関連する変化が認められた。骨髄では細胞数減少が認められ、これに伴う末梢血の汎血球減少並びに胸腺皮質及びリンパ節のリンパ球減少が認められた。消化管では陰窩過形成及び絨毛萎縮が認められ、これに関連した一般状態の変化（便異常、嘔吐及び脱水）、摂餌量減少及び体重の低下が認められた。ラットでは肺も標的器官であり、多巣性マクロファージ集簇が認められ、気管支肺胞炎症を伴う場合もあった。これらの変化は、いずれも投与終了後 28 日以内に完全又は部分的に回復した。臨床試験で高頻度に認められた有害事象は、主に消化管関連の事象（下痢、悪心、嘔吐、食欲減退、便秘、体重減少、腹痛など）及び血液学的事象（貧血、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症など）であり（CTD 第 2.7.4.2 項）、非臨床試験で認められた消化管の変化及び血液学的変化に一致した。ラット及びイヌの雄生殖器では精子低形成並びに精細管上皮、精嚢及び前立腺の萎縮が認められ、28 日間の休薬で回復性が確認できなかった。雄生殖器傷害のヒトへの関連性は明らかでないものの、アベマシクリブは男性の生殖能に有害な影響を及ぼす可能性が考えられる。

臨床試験では血中クレアチニン増加が認められたが（CTD 第 2.7.4.2.1.6.4 項）、これはアベマシクリブ並びに代謝物 M2 及び M20 がクレアチニンの腎トランスポーターである OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害したためと考えられる（CTD 第 2.7.2.3.4.2.4 項）。ラット反復投与毒性試験では腎臓に軽度の病理組織学的変化が認められたが、尿 pH 低下が認められた以外に血液生化学的検査パラメータや腎濃縮能の変化は認められていないため、毒性学的に重要な変化ではないと考えられ、臨床試験で認められた血清クレアチニン増加との関連性は低いと考えられる。その他、ラットでは脾臓、膵臓及び骨格筋に、イヌでは脾臓、副腎及び胆嚢に病理組織学的変化が認められたが、いずれも軽度の変化で回復性があり機能的障害を伴わないこと、又は一種の動物種でのみ認められていることから毒性学的に重要ではないと考えられた。臨床試験においても関連する重篤な有害事象は認められなかった（CTD 第 2.7.4.2 項）。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、4 mg/kg 以上の群で骨格及び心血管系の奇形及び変異の発現率増加、並びに胎児体重減少が認められた。4 mg/kg 群の母動物におけるアベマシクリブの曝露量は 3440～5250 ng·hr/mL であり、癌患者に 150 mg の用量で 1 日 2 回投与したときの曝露量と同程度であった（表 2.6.6-10）。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していないが、主要な生殖器官への影響を反復投与毒性試験で評価した結果、雄の授胎能への影響が示唆され、雌の受胎能に対する影響を示唆する所見は認められなかった。ラットで催奇

形性が認められたこと、及びアベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であることから、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

アベマシクリブは細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びラット小核試験において陰性であった。ラットを用いた光毒性試験において、光毒性は認められなかった。アベマシクリブは進行癌患者の治療を目的とした薬物であるため、がん原性試験は実施していない。

アベマシクリブの代謝物 M2 及び M20 の評価を実施した結果、ラット及びイヌを用いた 91 日間反復投与毒性試験において M2 が検出され、ラットにおける M2 の曝露量は、癌患者にアベマシクリブを 200 mg の用量で 1 日 2 回投与したときの曝露量より高かった。M20 はラット及びイヌの血漿中に検出されたが、その曝露量はヒトにおける曝露量より低かった（CTD 第 2.6.4.5.2 項）。M2 及び M20 はいずれも Ames 試験及び CHO 細胞を用いる染色体異常試験において陰性であった。M2 及び M20 の染色体異常試験において核内倍加細胞の増加が認められたが、これは細胞周期阻害作用に関連したものであり遺伝毒性には関連しないと考えられる。

毒性試験における曝露量と臨床用量におけるヒト曝露量との関係を表 2.6.6-10 に示す。臨床用量（150 mg、1 日 2 回投与）における曝露量と比較した曝露量比は、ラット 91 日間試験の NOAEL では 2.8 倍、イヌ 91 日間試験の NOAEL/NSTD では 0.13 倍であった。

表 2.6.6-10 アベマシクリブ経口投与時のヒト臨床曝露量に対する安全域

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

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

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

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

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

d 91 日目における雌雄の曝露量の平均値

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

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

g 妊娠 17 日目の曝露量

以上、アベマシクリブ並びにその主要ヒト代謝物及び不純物を一連の毒性試験により評価した。毒性の標的器官は骨髄、消化管、リンパ節、雄生殖器及び肺であり、認められた変化のほとんど

は薬理作用に起因すると考えられた。臨床試験で認められた主な有害事象は毒性試験結果から予測された消化管及び造血器系に関連するもので、回復性がありモニタリング可能なものであった。反復投与毒性試験で雄生殖器の変化が認められたことから、ヒトにおいてアベマシクリブが男性生殖能に有害な影響を及ぼす可能性が示唆された。また、胚・胎児発生毒性試験の結果から、臨床使用時の曝露量において催奇形性を含む胎児毒性のリスクが示された。これらのリスクに関しては添付文書などで適切に注意喚起する予定である。

2.6.6.10 表及び図

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.6.11 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

2.6.7　毒性試験概要表

日本イーライリリー株式会社

目次

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary 1
2.6.7.1 Toxicology: Overview 1
2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies 3
2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data 4
2.6.7.4 Toxicology: Drug Substance 6
2.6.7.5 Single-Dose Toxicity (Not Applicable) 7
2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Study 8
2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity 9
2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib 9
2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib 26
2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recoveryi n Dogs with Abemaciclib 34
2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib 46
2.6.7.8 Genotoxicity 53
2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation 53
2.6.7.8B Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration 55
2.6.7.9 Genotoxicity: In Vivo: Micronucleus 56
2.6.7.10 Carcinogenicity (Not Applicable) 56
2.6.7.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Study: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat 57
2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (Not Applicable) 57
2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat 58
2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (Not Applicable) 63
2.6.7.15 Studies in Juvenile Animals (Not Applicable) 63
2.6.7.16 Local Tolerance (Not Applicable) 63
2.6.7.17 Other Toxicity Study 64
2.6.7.17A Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation 64
2.6.7.17B Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation 66
2.6.7.17C Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration 68
2.6.7.17D Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration 70
2.6.7.17E Other Toxicity Study: Genotoxic impuities: In Vitro: Bacterial Mutation 72
2.6.7.17F Other Toxicity Study: Phototoxicity, Ocular/Dermal Irritation 74

2.6.7 Toxicology Tabulated Summary

2.6.7.1 Toxicology: Overview

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Single-Dose Toxicity – No Studies Performed								
Repeat-Dose Toxicity								
	Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	28 days + 28-day recovery period	0, 10, 30, 50	Yes	[redacted]	803871	4.2.3.2.1
	Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	91 days	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted]	8000444	4.2.3.2.2
	Dog, Beagle	Oral gavage	28 days+ 28-day recovery period	0, 1, 3, 10	Yes	[redacted]	803872	4.2.3.2.3
	Dog, Beagle	Oral gavage	91 days	0, 0.3, 1, 3	Yes	[redacted]	8000445	4.2.3.2.4
	Rat, Sprague-Dawley	Oral gavage	14 days	0, 10, 30, 50, 30[a]	No	[redacted]	5100-006	4.2.3.2.5
	Dog, Beagle	Oral gavage	7 days	1, 10, 30	No	[redacted]	5100-019	4.2.3.2.6
Genotoxicity								
Bacterial mutation	*S. typhimurium* *E. coli*	In vitro	48- or 72-hour incubation	With and without activation: 0, 1.58 – 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	962562	4.2.3.3.1.1
Chromosome aberration	Human peripheral blood lymphocytes	In vitro	4-hour with a 17-hour recovery or 21-hour with a 0-hour recovery	Without activation: 0, 0.550 – 2.62 µg/mL With activation: 0, 0.550 – 0.859 µg/mL	Yes	[redacted]	962563	4.2.3.3.1.2
In vivo micronucleus	Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	2 days	0, 75, 150, 300	Yes	[redacted]	962564	4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity – No Studies Performed								

(Continued)

2.6.7.1 Toxicology: Overview (Concluded)

Type of Study	Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP	Testing Facility	Document ID	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity								
Embryo-fetal	Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	12 days	0, 1, 4, 15	Yes	[redacted]	8299046	4.2.3.5.2.1
Embryo-fetal	Rat, Sprague Dawley	Oral gavage	12 days	0, 0.3, 1, 5, 15	No	[redacted]	902075	4.2.3.5.2.2
Local tolerance – Not Applicable								
Other Toxicity Studies								
Metabolites								
Bacterial mutation								
LSN2839543 (Metabolite M2)	*S. typhimurium* *E. coli*	In vitro	52 ± 4-hour incubation	With and without activation: 0, 1.60 – 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	8324137	4.2.3.7.5.1
LSN3151113 (Metabolite M20)	*S. typhimurium* *E. coli*	In vitro	52 ± 4-hour incubation	With and without activation: 0, 1.60 – 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	8323847	4.2.3.7.5.2
Chromosome aberration								
LSN2839543 (Metabolite M2)	Chinese hamster ovary cells	In vitro	3- or 23-hour	Without activation: 0, 0.260 – 3.47 µg/mL With activation: 0, 1.81 – 4.81 µg/mL	Yes	[redacted]	8323848	4.2.3.7.5.3
LSN3151113 (Metabolite M20)	Chinese hamster ovary cells	In vitro	3- or 23-hour	Without activation: 0, 0.540 – 2.32 µg/mL With activation: 0, 2.72 – 5.22 µg/mL	Yes	[redacted]	8323846	4.2.3.7.5.4
Other								
Phototoxicity	Rat, Crl:Long-Evans	Oral	3 days	0, 5, 40	Yes	[redacted]	20063965	4.2.3.7.7.1

[a] A dose level of 30 mg/kg was administered every other day.

2.6.7.2 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies

Type of Study	Species	Route	Doses (mg/kg)	GLP	Document ID	Location in CTD
Repeat dose, 14 days	Rat	Oral	0, 10, 30, 50, 30[a]	No	5100-006	4.2.3.2.5
Repeat dose, 28 days	Rat	Oral	0, 10, 30, 50	Yes	803871	4.2.3.2.1
Repeat dose, 91 days	Rat	Oral	0, 3, 10, 30	Yes	8000444	4.2.3.2.2
Repeat dose, 7 days	Dog	Oral	1, 10, 30	No	5100-019	4.2.3.2.6
Repeat dose, 28 days	Dog	Oral	0, 1, 3, 10	Yes	803872	4.2.3.2.3
Repeat dose, 91 days	Dog	Oral	0, 0.3, 1, 3	Yes	8000445	4.2.3.2.4
Embryo-Fetal	Rat	Oral	0, 0.3, 1, 5, 15	No	902075	4.2.3.5.2.2
Embryo-Fetal	Rat	Oral	0, 0.871, 1, 4, 15	Yes	8299046	4.2.3.5.2.1

[a] A dose level of 30 mg/kg was administered every other day.

2.6.7.3　Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data

	Steady State C_{max} (ng/mL) and AUC (ng·hr/mL)									
Daily	Rat				Dog				Human	
Dose	C_{max}		AUC		C_{max}		AUC		C_{max}	AUC
(mg/kg)	M	F	M	F	M	F	M	F		
0.3		7.64[a]		82.0[a]						
0.3					11.3[b]	7.79[b]	148[b]	98.4[b]		
0.3		10.9[c]		114[c]						
0.871		45.3[d]		441[d]						
1					23.3[e]	42.8[e]	303[e]	378[e]		
1					49.0[b]	38.5[b]	743[b]	488[b]		
1					26.1[f]	31.6[f]	367[f]	478[f]		
1		51.6[a]		621[a]						
1		57.7[c]		613[c]						
1		54.6[g]		843[g]						
3	210[h]	280[h]	3020[h]	3760[h]	98.1[f]	107[f]	1793[f]	1686[f]		
3					105[b]	98.4[b]	1730[b]	1400[b]		
4		228[d]		3440[d]						
4		348[g]		5250[g]						
5		295[a]		4504[a]						
5		255[c]		4277[c]						
10	729[i]	908[i]	12415[i]	14764[i]						
10	574[h]	875[h]	10200[h]	15600[h]						
10		709[j]		11000[j]	155[e]	103[e]	3460[e]	2290[e]		
15		771[a]		13005[a]						
15		760[c]		14564[c]						
15		680[d]		12300[d]						
15		826[g]		17800[g]						

(Continued)

2.6.7.3 Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Concluded)

Daily Dose (mg/kg)	Steady State C_{max} (ng/mL) and AUC (ng·hr/mL)									
	Rat				Dog				Human	
	C_{max}		AUC		C_{max}		AUC		C_{max}	AUC
	M	F	M	F	M	F	M	F		
30	1364[i]	1456[i]	29790[i]	32138[i]						
30	1400[h]	1540[h]	30100[h]	32000[h]						
30		1160[j]		24000[j]	179[e]	166[e]	4050[e]	3290[e]		
30		1050[k]		16600[k]						
50	2626[i]	2047[i]	52573[i]	45190[i]						
50		1150[j]		22000[j]						
300[l]									247	4680[m]

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve, C_{max} = maximal observed plasma concentration, F = female, M = male.

a C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Gestation Day 6 (Study 902075).

b C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 91 (Study 8000445).

c C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Gestation Day 17 (Study 902075).

d C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Gestation Day 6 (Study 8299046).

e C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 6 (Study 5100-019).

f C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 28 (Study 803872).

g C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Gestation Day 17 (Study 8299046).

h C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 91 (Study 8000444).

i C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 28 (Study 803871).

j C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 13 (Study 5100-006).

k C_{max} and $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 12 (Study 5100-006). One dose level of 30 mg/kg was administered every other day.

l Administered 150 mg (300 mg total daily dose) every 12 hours (Study I3Y-MC-JPBL).

m Estimated $AUC_{0\text{-}24hr}$ in a BID dosing regimen, based on doubled $AUC_{0\text{-}\tau,ss}$ from population PK analysis in Japanese patients (Study I3Y-MC-JPBL).

2.6.7.4 Toxicology: Drug Substance

Lot Number	Purity (%)	Specified Impurities (%)										Document ID	Type of Study
Specification:	[redacted][a]												
[redacted]												803871	Repeat dose, 1 month, rat
												803872	Repeat dose, 1 month, dog
												962562	Bacterial mutation
												962563	Chromosome aberration
												962564	In-vivo micronucleus, rat
												902075	Embryo/fetal, rat
[redacted]												8000444	Repeat dose, 3 months, rat
												8000445	Repeat dose, 3 months, dog
												8299046	Embryo/fetal, rat
[redacted]												20063965	Phototoxicity, rat

Abbreviations: NA = not assayed, ND = not detected.

[a] Acceptance criteria using analytical procedure HPLC/[redacted].

2.6.7.5 Single-Dose Toxicity (Not Applicable)

2.6.7.6 Repeat-Dose Toxicity: Nonpivotal Study

Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Sex #/Group	Noteworthy Findings	Document ID (Location in CTD)
Rat, Sprague Dawley	PO	14 days	0[a], 10, 30, 50 QD, 30 EOD	5M, 5F[b]	No death occurred. Adverse findings at 50 mg/kg included lack of weight gain in females, gastrointestinal injury (neutrophilic inflammation and epithelial degeneration of villi) and testicular toxicity (germ cell degeneration and secondary increased mitosis). Other dosing-related changes included bone marrow hypocellurality at all doses, decreased splenic extramedularry hematopoiesis in males at >30 mg/kg (QD and EOD), thymic cortical lymphoid depletion at >10 mg/kg. Thymic medullary hypercellurality at all doses. Plasma exposure (based on $AUC_{0\text{-}24hr}$) increased less than proportionally with dose from 10 to 30 mg/kg QD but did not increase between 30 and 50 mg/kg QD. Accumulation was evident in all groups. Analysis of drug concentrations in brain, liver, and spleen revealed extensive distribution of test article in these tissues. NOAEL = 30 mg/kg QD and EOD (QD: C_{max} = 1160 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = 24000 ng·hr/mL) (EOD: C_{max} = 1050 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = 16600 ng·hr/mL) MTD = 50 mg/kg QD (C_{max} = 1150 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = 22000 ng·hr/mL)	5100-006 (4.2.3.2.5)
Dogs, Beagle	PO	7 days	0[a], 1, 10, 30	1M, 1F	No death occurred. Adverse findings included marked reticulocytopenia at 10 mg/kg, marked weight loss with visible thinness, marked decrease in food consumption, abnormal stools, and frequent emesis at 30 mg/kg. Compound related pathological changes included bone marrow hypocellurality associated with decreased reticulocyte, neutrophil and monocyte counts at >10 mg/kg; as well as thymic cortical lymphoid depletion associated with decreased peripheral lymphocyte counts at all doses. Increased cellularity in thymic medullar at 10 mg/kg. Plasma exposure (based on $AUC_{0\text{-}24hr}$) increased less than proportionally with dose. Accumulation was evident in all groups. Analysis of drug concentrations in brain, liver, and spleen revealed extensive distribution of test article in these tissues. NOAEL = 1 mg/kg (C_{max} = 33 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = 341 ng·hr/mL) MTD = 30 mg/kg (C_{max} = 173 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = 3670 ng·hr/mL)	5100-019 (4.2.3.2.6)

Abbreviations: # = number, AUC = area under the concentration time curve, C_{max} = maximum observed concentration, EOD = dosed every other day, MTD = maximum tolerated dose, NOAEL = no-observed-adverse-effect level, PO = oral gavage, QD = daily.

[a] Vehicle = 1% hydroxyethylcellulose, 0.25% Polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.

[b] Toxicokinetic analysis conducted on females only.

2.6.7.7 Repeat-Dose Toxicity

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib

Study Title: A Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage for 28 Days Followed by a Recovery Period of 28 Days

Species/strain: Rats/Sprague Dawley
Initial age: 10 to 11 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of dosing: 28 days
Duration of reversibility: 28 days
Route: Oral gavage
Document ID: 803871
(Location in CTD: 4.2.3.2.1)
GLP compliance: Yes
Vehicle: 1% hydroxyethyl cellulose, 0.25% Polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.
Test article: Abemaciclib
NOAEL: Not established
Special features: Hepatic microsomal enzyme induction

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma
Analyte: Abemaciclib
Number of animals: 3/sex/time point/group
Feeding condition: Fed
Dose frequency: once daily
Assay/Method: LC-MS/MS / 101474

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

(Continued)

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	1[a]	0	0	0	0	1[a]	0	1[a]
Clinical observations (n[b])								
Salivation	0	0	0	0	11	4	13	8
Fur wet	0	0	0	0	2	0	12	5
Skin dry	3	4	3	2	11	8	8	9
Skin flaking	0	1	0	0	5	4	2	2
Skin red	2	1	1	0	8	4	5	2
Skin scab	6	2	1	1	10	7	8	8
Fur thin cover	5	6	1	3	11	12	11	11
Fur loss	0	0	0	0	0	1	4	1
Thin	0	0	1	1	0	12	13	14
Backbone prominent	0	0	0	0	0	5	2	4
Body weight, g, Day 28 (% change[c])	464.0	281.1	↓10.1	↓7.2**	↓19.8+++	↓13.1***	↓26.1+++	↓16.2***
Body weight gain, g, Day −1 to 28	90.7	40.7	50.9***	16.1***	-1.5***	1.7***	-24.2***	-5.4***
Food consumption, g/animal/day, Days 21 to 28 (% change[c])	32.5	25.3	↓2.2	↓9.5	↓20.9***	↓13.4	↓28.9***	↓11.1
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Hematology, Day 29								
Number examined	10	10	10	9	10	9	10	8
Red blood cell (10^6/μL)	8.536	7.915	7.617***	7.008***	6.982***	6.510***	7.006***	6.285***
Hemoglobin (g/dL)	15.59	15.09	15.26	14.14**	13.93***	13.03***	13.37***	12.38***
Hematocrit (%)	44.90	42.82	42.83**	39.63***	39.22***	37.20***	38.06***	35.23***
Reticulocyte count (10^9/L)	217.97	180.25	188.53	163.00	179.38	161.69	152.15**	201.99
Mean corpuscular volume (fL)	52.64	54.16	56.26***	56.61**	56.22***	57.16**	54.36	56.08
White blood cell (10^3/μL)	7.665	4.302	6.399	5.394	5.594	4.150	8.933	6.198
Eosinophil count (10^3/μL)	0.089	0.070	0.040+	0.036**	0.031+	0.029***	0.026+++	0.026***
Neutrophil count (10^3/μL)	0.953	0.866	0.539	0.570	1.109	0.848	2.329++	1.474
Monocyte count (10^3/μL)	0.230	0.139	0.146	0.109	0.144	0.079	0.221	0.150
Lymphocyte count (10^3/μL)	6.280	3.166	5.589	4.619	4.230	3.146	6.170	4.453
Platelet count (10^3/μL)	1167.0	1133.0	1057.2	1053.8	1023.0	1058.9	1163.7	1075.1
Mean platelet volume (fL)	6.42	6.41	6.61	6.78	7.23+++	7.38+++	7.37+++	7.85+++
Clinical chemistry, Day 29								
Number examined	10	10	10	10	10	9	10	9
Urea (mg/dL)	12.10	13.60	12.04	12.04	15.02+	15.52	16.65++	15.27
Cholesterol (mg/dL)	76.3	91.9	102.1**	111.6**	113.6***	118.7***	111.1***	116.7**
Total protein (g/dL)	5.83	6.53	5.54*	5.82++	5.25***	5.66+++	5.05***	5.71++
Albumin (g/dL)	3.88	4.62	3.76	4.09***	3.49++	3.91***	3.24+++	3.78***
Alkaline phosphatase (U/L)	118.4	54.3	90.7**	69.3	79.0***	49.4	88.3**	57.8
Creatine kinase (U/L)	885.3	513.1	608.1	246.5	473.8*	383.9	497.9*	352.0
Calcium (mg/dL)	10.22	10.69	10.09	10.50	9.92	10.18**	9.76**	10.18**
Globulin (g/dL)	1.95	1.91	1.78	1.73	1.76	1.74	1.81	1.93
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Gross pathology, Day 29[d] (n[b])								
Number examined	11[f]	10	10	10	10	10	10	10
Lung								
Foci pale	0	0	0	0	4	0	5	0
Area pale	0	0	0	0	0	0	2	0
Lymph node, mandibular								
Enlargement	2	0	0	2	7	3	4	6
Lymph node, mesenteric								
Enlargement	0	0	0	0	2	1	8	4
Lymph node, other lymph nodes								
Enlargement	0	0	1	1	8	8	10	9
Prostate								
Small	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Seminal vesicle								
Small	0	NA	0	NA	1	NA	4	NA
Thymus								
Small	0	0	0	0	2	1	3	2

(Continued)

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Organ weights, Day 29[d] (% change[c])								
Number examined	10	10	10	10	10	9	10	9
Epididymis								
Absolute (g)	1.2769	NA	↓9	NA	↓17***	NA	↓26***	NA
Body weight ratio (%)	0.28990	NA	↑1	NA	↑7	NA	↑3	NA
Brain weight ratio (%)	60.24674	NA	↓10*	NA	↓16***	NA	↓26***	NA
Prostate								
Absolute (g)	1.2847	NA	↓25**	NA	↓39***	NA	↓57***	NA
Body weight ratio (%)	0.29183	NA	↓17	NA	↓21*	NA	↓41***	NA
Brain weight ratio (%)	60.53119	NA	↓25***	NA	↓39***	NA	↓57***	NA
Testis								
Absolute (g)	3.5632	NA	↓4	NA	↓8	NA	↓16***	NA
Body weight ratio (%)	0.80881	NA	↑7	NA	↑19**	NA	↑16**	NA
Brain weight ratio (%)	168.40057	NA	↓5	NA	↓7	NA	↓16***	NA
Thymus								
Absolute (g)	0.33302	0.32789	↓41***	↓47	↓72***	↓72+++	↓77***	↓75+++
Body weight ratio (%)	0.07512	0.12153	↓35***	↓47***	↓64***	↓66***	↓68***	↓69***
Brain weight ratio (%)	15.70718	16.76656	↓41***	↓48	↓72***	↓72+++	↓77***	↓75+++

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology, Day 29[d] (n[b])								
Number examined	11[f]	10	10	10	10	10	10	10
Cecum								
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	3	0	10	5
Colon								
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	2	0	10	5
Duodenum								
Epithelial degeneration/atrophy, villi								
Minimal	0	0	0	0	1	1	4	2
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	0	2	3	4
Slight	0	0	0	0	0	0	3	0
Inflammation, neutrophilic								
Minimal	0	0	0	0	1	0	1	0
Ileum								
Epithelial degeneration/atrophy, villi								
Minimal	0	0	0	0	5	3	5	3
Slight	0	0	0	0	1	0	1	1
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	3	2	4	5
Slight	0	0	0	0	0	0	3	0

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology, Day 29[d] (n[b]) (Continued)								
Number examined	11[f]	10	10	10	10	10	10	10
Ileum								
Inflammation, neutrophilic								
Minimal	0	0	0	0	4	2	8	3
Jejunum								
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	4	2	7	4
Inflammation, neutrophilic								
Minimal	0	0	0	0	0	2	0	1
Epididymis								
Cellular debris, intratubular								
Minimal	0	NA	2	NA	5	NA	3	NA
Slight	0	NA	0	NA	3	NA	2	NA
Moderate	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Prostate								
Atrophy								
Minimal	0	NA	1	NA	5	NA	3	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	7	NA
Seminal vesicle								
Atrophy								
Minimal	0	NA	2	NA	5	NA	6	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology, Day 29[d] (n[b]) (Continued)								
Number examined	11[f]	10	10	10	10	10	10	10
Testis								
Degeneration/depletion, germ cell								
Minimal	0	NA	0	NA	2	NA	3	NA
Slight	0	NA	1	NA	4	NA	2	NA
Moderate	0	NA	0	NA	1	NA	3	NA
Retention, spermatid								
Minimal	0	NA	1	NA	3	NA	3	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Bone marrow								
Hypocellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	7	6	0	1	0	1
Slight	0	0	3	3	10	8	10	9
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Lymph node, mandibular[d]								
Hypercellularity, paracortical								
Minimal	1	0	1	1	6	5	4	3
Slight	0	0	0	0	2	0	0	6
Decreased number follicle/germinal center								
Minimal	0	0	3	1	4	5	0	3
Slight	0	0	0	0	2	0	0	5
Lymph node, mesenteric								
Hypercellularity, paracortical								
Minimal	0	0	0	0	4	2	5	3
Slight	0	0	0	0	2	0	4	2

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology, Day 29[d] (n[b]) (Continued)								
Number examined	11[f]	10	10	10	10	10	10	10
Thymus[e]								
Hypercellularity, medullary								
Minimal	0	0	9	5	10	9	9	9
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Hypocellularity/atrophy, cortex								
Minimal	0	0	3	0	3	4	3	1
Slight	1	0	0	0	6	4	4	4
Moderate	0	0	0	0	1	0	3	5
Spleen								
Vacuolation, macrophage								
Minimal	0	0	0	0	3	1	8	7
Kidney								
Degeneration/vacuolation, tubular								
Minimal	0	0	0	0	7	3	3	8
Slight	0	0	0	0	1	0	7	1
Lung								
Macrophage accumulation								
Minimal	1	1	8	4	6	7	4	7
Slight	0	0	0	0	4	2	6	2
Inflammation, bronchoalveolar								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	1	2	2
Moderate	0	0	0	0	1	0	4	0
Mammary gland[d]								
Atrophy, glandular								
Minimal	0	0	1	0	1	0	2	0
Slight	0	0	0	0	3	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	6	0	7	0

(Continued)

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Histopathology, Day 29[d] (n[b]) (Continued)								
Number examined	11[f]	10	10	10	10	10	10	10
Muscle skeletal								
Degeneration/necrosis, myofiber								
Minimal	1	0	0	1	3	0	5	3
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Pancreas								
Vacuolation, acinar cell								
Minimal	1	0	0	0	3	5	5	2
Slight	0	0	0	0	0	0	4	2
Total Cytochrome P450 (nmol/mg protein)	0.754	0.609	0.682	0.603	0.657	0.578	0.540***	0.522
Noteworthy findings – Recovery period[d]								
Number designated for recovery:	5	5	0	0	5	5	5	5
Clinical observations (n[b])								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Skin dry	2	5	NE	NE	4	4	4	4
Skin flaking	0	0	NE	NE	0	2	2	2
Skin red	1	1	NE	NE	3	2	3	4
Skin scab	1	1	NE	NE	2	3	1	3
Thin fur cover	1	1	NE	NE	5	5	5	5
Thin	0	0	NE	NE	0	4	5	5
Fur loss	0	0	NE	NE	0	1	0	0
Fur oily	3	0	NE	NE	4	1	4	3
Skin wrinkling	0	0	NE	NE	0	1	2	2
Backbone prominent	0	0	NE	NE	0	2	2	3
Dehydrated suspected	1	0	NE	NE	1	1	2	5
Body weight, g, Day 56 (% change[c])	540.3	302.2	NE	NE	↓10.0	↓2.6	↓24.8***	↓16.9**
Body weight gain, g, Day 28 to 56	64.0	27.0	NE	NE	88.6	41.6	54.4	13.8
Food consumption, g/animal/day, Days 49 to 56 (% change[c])	33.0	24.4	NE	NE	↑3.6	↑4.1	↓15.8	↓4.9

(Continued)

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy findings – Recovery period[d]								
Number designated for recovery	5	5	0	0	5	5	5	5
Hematology, Day 57[d]								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Red blood cell ($10^6/\mu L$)	8.718	7.932	NE	NE	6.972***	7.008**	6.422***	6.672***
Hemoglobin (g/dL)	15.50	14.94	NE	NE	15.06	14.88	13.94**	14.18
Hematocrit (%)	45.60	43.32	NE	NE	44.32	42.64	41.14**	40.60
Reticulocyte count ($10^9/L$)	288.20	116.80	NE	NE	270.04	157.68	228.46	137.44
Eosinophil count ($10^3/\mu L$)	0.160	0.098	NE	NE	0.112	0.076	0.044*	0.036
Platelet count ($10^3/\mu L$)	1137.5	1181.0	NE	NE	1341.0	1157.2	1128.0	1098.6
Mean platelet volume (fL)	7.18	6.28	NE	NE	6.92	6.70*	7.24	6.98***
Neutrophil count ($10^3/\mu L$)	1.013	0.468	NE	NE	1.192	0.722	0.926	0.588
Monocyte count ($10^3/\mu L$)	0.273	0.166	NE	NE	0.274	0.122	0.136	0.104
Lymphocyte count ($10^3/\mu L$)	7.203	4.348	NE	NE	8.852	4.784	4.916	3.578
Mean corpuscular volume (fL)	52.35	54.62	NE	NE	63.64***	60.90***	64.18***	60.96***
Clinical chemistry, Day 57[d]								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Urea (mg/dL)	11.30	11.16	NE	NE	14.12	13.46	12.18	14.96*
Cholesterol (mg/dL)	78.0	94.4	NE	NE	84.8	82.8	105.6*	103.4
Total protein (g/dL)	6.03	6.68	NE	NE	5.72	5.94*	5.46**	5.76**
Albumin (g/dL)	3.90	4.68	NE	NE	3.70	4.16*	3.58*	4.14*
Alkaline phosphatase (U/L)	76.3	37.8	NE	NE	76.4	39.2	65.8	38.6
Creatine kinase (U/L)	901.0	634.6	NE	NE	421.0*	242.6	346.2**	274.2
Calcium (mg/dL)	10.80	10.62	NE	NE	10.50	10.52	10.20	10.18
Globulin (g/dL)	2.13	2.00	NE	NE	2.02	1.78	1.88	1.62**

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy findings – Recovery period[d]								
Number designated for recovery	5	5	0	0	5	5	5	5
Gross pathology, Day 57[d] (n[b])								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Lung								
Area pale	0	0	NE	NE	1	2	5	2
Lymph node, mandibular								
Enlargement	0	0	NE	NE	0	0	0	0
Lymph node, mesenteric								
Enlargement	0	0	NE	NE	0	0	0	0
Lymph node, other lymph nodes								
Enlargement	0	0	NE	NE	0	1	1	1
Prostate								
Small	0	NA	NE	NA	0	NA	1	NA
Seminal vesicle								
Small	0	NA	NE	NA	0	NA	1	NA
Thymus								
Small	0	0	NE	NE	1	0	1	1

(Continued)

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy findings – Recovery period								
Number designated for recovery	5	5	0	0	5	5	5	5
Organ weights, Day 57[d] (% change[c])								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Epididymis								
Absolute (g)	1.4363	NA	NE	NA	↓26*	NA	↓33*	NA
Body weight ratio (%)	0.28017	NA	NE	NA	↓17	NA	↓11	NA
Brain weight ratio (%)	66.82493	NA	NE	NA	↓25	NA	↓34*	NA
Prostate								
Absolute (g)	1.1568	NA	NE	NA	↑0	NA	↓31	NA
Body weight ratio (%)	0.22340	NA	NE	NA	↑13	NA	↓7	NA
Brain weight ratio (%)	53.55834	NA	NE	NA	↑2	NA	↓30	NA
Testis								
Absolute (g)	3.8650	NA	NE	NA	↓27	NA	↓27	NA
Body weight ratio (%)	0.75142	NA	NE	NA	↓17	NA	↓2	NA
Brain weight ratio (%)	179.44180	NA	NE	NA	↓26	NA	↓27	NA
Thymus								
Absolute (g)	0.27518	0.24870	NE	NE	↓30	↓25*	↓71*	↓56***
Body weight ratio (%)	0.05373	0.08718	NE	NE	↓22	↓21	↓61	↓45**
Brain weight ratio (%)	12.85077	12.63600	NE	NE	↓30	↓26*	↓71*	↓55***

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy findings – Recovery period								
Number designated for recovery	5	5	0	0	5	5	5	5
Histopathology, Day 57[d] (n[b])								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Cecum								
Inflammation, neutrophilic								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	1	0
Duodenum								
Epithelial degeneration/atrophy, villi								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	4	1
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	4	1
Ileum	-	-	NE	NE	-	-	-	-
Jejunum	-	-	NE	NE	-	-	-	-
Epididymis								
Cellular debris, intratubular								
Minimal	0	NA	NE	NA	1	NA	0	NA
Slight	0	NA	NE	NA	2	NA	5	NA
Prostate								
Atrophy								
Minimal	0	NA	NE	NA	0	NA	1	NA
Seminal vesicle								
Atrophy								
Slight	0	NA	NE	NA	0	NA	1	NA

(Continued)

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy findings – Recovery period								
Number designated for recovery	5	5	0	0	5	5	5	5
Histopathology, Day 57[d] (n[b]) (Continued)								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Testis								
Depletion, germ cell								
Minimal	0	NA	NE	NA	3	NA	3	NA
Slight	0	NA	NE	NA	0	NA	1	NA
Degeneration/atrophy, seminiferous epithelium								
Minimal	1	NA	NE	NA	2	NA	1	NA
Slight	0	NA	NE	NA	1	NA	3	NA
Severe	0	NA	NE	NA	1	NA	0	NA
Bone marrow								
Hypocellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	NE	NE	4	3	2	0
Slight	0	0	NE	NE	0	0	3	3
Lymph node, mandibular								
Decreased number follicle/germinal center								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	3	1
Thymus								
Hypercellularity, medullary								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	2	2
Hypocellularity/atrophy, cortex								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	2	3
Slight	0	0	NE	NE	1	0	0	0
Moderate	0	0	NE	NE	0	0	1	0
Spleen	-	-	NE	NE	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		10		30		50	
Sex:Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy findings – Recovery period								
Number designated for recovery	5	5	0	0	5	5	5	5
Histopathology, Day 57[d] (n[b]) (Continued)								
Number examined	4[f]	5	0	0	5	5	5	5
Kidney								
Basophilia, tubular								
Minimal	2	0	NE	NE	3	0	2	1
Slight	0	0	NE	NE	0	0	2	0
Lung								
Fibrosis								
Minimal	0	0	NE	NE	0	0	1	0
Macrophage accumulation								
Minimal	0	0	NE	NE	3	3	1	1
Slight	0	0	NE	NE	1	0	4	4
Mammary gland								
Atrophy, glandular								
Minimal	1	0	NE	NE	0	0	0	0
Slight	0	0	NE	NE	0	0	1	0
Moderate	0	0	NE	NE	0	0	3	0
Muscle skeletal	-	-	NE	NE	-	-	-	-
Pancreas								
Atrophy, acinar cell								
Minimal	0	0	NE	NE	1	0	0	0
Infiltration, mixed cell								
Minimal	0	0	NE	NE	0	1	0	0

(Continued)

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Rats with Abemaciclib (Concluded)

Abbreviations: ↑ = increase, ↓ = decrease, – = no important findings, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24hr, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, M = male, NA = not applicable, NE = not evaluated, NOAEL = no-observed-adverse effect level, SE = standard error, T_{max} = time to maximum concentration.

[a] The deaths of 3 main study animals during the treatment period were considered incidental and not attributed to LY2835219. The details are as follows: one male (No. 1014) in control group found dead on Day29 due to hemorrhage in the cervical area resulting from veinpuncture, 1 female (No. 3506) at 30 mg/kg group found dead on Day 17 due to calculus in the urinary bladder, and 1 female (No. 4503) at 50 mg/kg found dead on Day 10 due to gavage accident.

[b] Number of animals.

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

[d] Number of examined animal for male in the control group was 10.

[e] Number of examined animal for female in the 30 mg/kg group was 9.

[f] Animal No. 1014 originally assigned to the Recovery Study died on Day 29. The data for this animal was included in the Main Study.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (Dunnett)

+ $p \leq 0.05$, ++ $p \leq 0.01$, +++ $p \leq 0.001$ (Dunn)

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib

Study Title: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage for 91 Days

Species/strain: Rats/Sprague Dawley
Initial age: 6 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of dosing: 91 days
Duration of reversibility: None
Route: Oral gavage
Vehicle: 1% Hydroxyethy ce lulose, 0.25% polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.
NOAEL: 10 mg/kg/day
Special features: None
Document ID: 8000444
(Location in CTD: 4.2.3.2.2)
GLP compliance: Yes
Test articles: Abemaciclib

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma
Analyte: Abemaciclib
Number of animals: 3 animals/sex/time point/group
Feeding condition: Fed
Dose frequency: once daily
Assay/Method: LC-MS/MS / 130662VRLC_EII

Daily Dose (mg/kg)	3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 1						
Analyte: Abemaciclib						
C_{max} (ng/mL)	59.2	102	194	277	606	711
(SE)	(6.35)	(12.4)	(6.42)	(27.8)	(42.4)	(67.8)
AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	753	1170	2990	3960	10500	13000
(SE)	(54.0)	(108)	(141)	(327)	(545)	(615)
T_{max} (hr)	4.00	4.00	2.00	4.00	12.0	12.0
Analyte: LSN2839567						
C_{max} (ng/mL)	NC	1.42	4.61	6.48	40.4	34.7
(SE)		(0.245)	(0.148)	(0.922)	(6.72)	(9.83)
AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	NC	NC	76.7	81.2	614	541
(SE)			(2.93)	(8.95)	(62.4)	(85.7)
T_{max} (hr)	NC	4.00	12.0	4.00	12.0	12.0
Analyte: LSN3106726						
C_{max} (ng/mL)	NC	NC	0.343	NC	3.43	NC
(SE)			(0.343)		(0.419)	
AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	NC	NC	NC	NC	50.0	NC
(SE)					(5.13)	
T_{max} (hr)	NC	NC	12.0	NC	12.0	NC

(Continued)

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 29						
Analyte: Abemaciclib						
C_{max} (ng/mL)	118	181	327	585	1040	1460
(SE)	(13.9)	(21.3)	(54.5)	(32.1)	(109)	(170)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	1360	2650	5760	9840	20400	28800
(SE)	(141)	(278)	(555)	(263)	(953)	(1790)
T_{max} (hr)	4.00	4.00	8.00	4.00	12.0	0.500
Analyte: LSN2839567						
C_{max} (ng/mL)	5.29	5.22	25.1	25.8	133	125
(SE)	(0.424)	(0.954)	(3.37)	(1.77)	(26.6)	(12.9)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	55.4	63.6	445	354	2460	2670
(SE)	(3.32)	(9.06)	(64.4)	(26.8)	(255)	(100)
T_{max} (hr)	2.00	4.00	12.0	4.00	12.0	8.00
Analyte: LSN3106726						
C_{max} (ng/mL)	0.367	NC	3.30	NC	9.21	0.747
(SE)	(0.367)		(0.881)		(1.53)	(0.374)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	41.8	NC	184	7.36
(SE)			(8.83)		(18.2)	(4.06)
T_{max} (hr)	8.00	NC	12.0	NC	12.0	2.00

(Continued)

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 91						
Analyte: Abemaciclib						
C_{max} (ng/mL)	210	280	574	875	1400	1540
(SE)	(10.9)	(67.1)	(160)	(76.4)	(211)	(176)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	3020	3760	10200	15600	30100	32000
(SE)	(395)	(685)	(1680)	(903)	(1780)	(1830)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	3750	4410	14900	25200	78000	90200
(SE)	(503)	(724)	(3180)	(3320)	(8000)	(4360)
T_{max} (hr)	4.00	2.00	4.0	2.00	2.00	12.0
Analyte: LSN2839567						
C_{max} (ng/mL)	17.0	10.5	66.7	81.4	177	208
(SE)	(2.21)	(0.965)	(3.94)	(25.1)	(26.5)	(27.4)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	263	131	1060	1330	3540	4290
(SE)	(18.4)	(16.3)	(142)	(179)	(217)	(220)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	263	131	1400	1750	8400	10400
(SE)	(18.4)	(16.3)	(180)	(248)	(338)	(590)
T_{max} (hr)	4.00	2.00	4.00	2.00	8.00	0.500
Analyte: LSN3106726						
C_{max} (ng/mL)	1.35	NC	4.84	0.383	8.68	1.60
(SE)	(0.823)		(1.49)	(0.383)	(1.92)	(0.202)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	13.3	NC	76.1	NC	172	23.1
(SE)	(5.05)		(15.2)		(19.0)	(3.11)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	10.9	NC	76.1	NC	478	63.7
(SE)	(4.23)		(15.2)		(42.8)	(8.89)
T_{max} (hr)	8.00	NC	12.00	8.00	2.00	2.00

(Continued)

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex:Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	0	0	0	1[a]	0	0	0	0
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight, g, Day 91 (% change[b])	659.0	334.1	↓5.0	↓6.5	↓17.0***	↓9.1*	↓32.1***	↓17.8***
Body weight gain, g, Day −1 to 91	494.6	177.8	456.3	157.4	380.0***	148.5*	281.6***	118.2***
Food consumption, g/animal/day, Days 85 to 92 (% change[b])	29.2	18.4	↓6.2	↓7.6	↓3.4	↓15.2	↓26.7	↓17.4
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology, Day 92								
Number examined	10	10	10	9	10	10	10	10
Red blood cell (10^6/μL)	8.302	7.977	7.826	7.560**	7.214***	6.900***	6.196***	5.945***
Hemoglobin (g/dL)	14.95	14.47	15.00	14.10	14.74	13.75**	13.38***	12.19***
Hematocrit (%)	46.24	43.84	45.69	42.18	45.16	41.05**	39.70***	36.40***
Eosinophil count (10^3/μL)	0.117	0.097	0.115	0.051	0.079*	0.069	0.062***	0.087
Monocyte count (10^3/μL)	0.313	0.122	0.372	0.156	0.251	0.147	0.185**	0.103
Clinical chemistry, Day 92								
Number examined	10	10	10	9	10	10	10	10
Total protein (g/dL)	5.91	6.78	5.90	6.78	5.87	6.35	5.61*	5.85***
Albumin (g/dL)	3.93	4.95	3.95	4.99	3.95	4.71	3.79	4.29**
Urea nitrogen (mg/dL)	14.6	16.1	15.6	16.8	16.5	13.4	19.1++	17.5
Creatinine (mg/dL)	0.32	0.40	0.35	0.42	0.36	0.39	0.39	0.38
Globulin (g/dL)	1.98	1.83	1.95	1.79	1.92	1.64*	1.82	1.56***
Urinalysis, Day 92								
Number examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Urine volume (mL)	17.40	4.56	15.20	7.94	16.98	2.03	7.41	3.12
Urine specific gravity	1.0214	1.0333	1.0250	1.0292	1.0227	1.0314[d]	1.0300	1.0298[d]
Urine pH, average	6.9	6.15	6.75	6.3	6.6	6.3125[d]	6.0	6.0[d]

(Continued)

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Continued)

Test Article:Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex:Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Gross pathology, Day 92 (n[c])								
Number examined:	10	10	10	10	10	10	10	10
Thymus								
Small	0	0	0	0	1	2	5	6
Lung								
Focus pale	0	0	0	0	1	0	6	9
Focus raised	0	0	0	0	0	0	3	0
Kidney								
Discoloration pale	0	0	0	0	0	0	0	3
Organ weights, Day 92 (% change[b])								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Thymus								
Absolute (g)	0.3459	0.3171	↓13.3	↓14.8	↓46.0^{+}	↓42.8***	↓69.1^{+++}	↓73.2***
Body weight ratio (%)	0.0556	0.1013	↓9.7	↓7.1	↓36.0	↓36.2***	↓53.8^{++}	↓67.3***
Brain weight ratio (%)	14.4823	14.7954	↓13.2	↓15.2	↓45.1^{+}	↓43.6***	↓67.5^{+++}	↓72.5***
Histopathology, Day 92 (n[c])								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Bone marrow, femur								
Decreased cellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	1
Mild	0	0	0	0	0	0	6	0
Bone marrow, sternum								
Decreased cellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	5
Mild	0	0	0	0	0	0	8	3
Duodenum								
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	1	0	1	1

(Continued)

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Continued)

Test Article: Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex:Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Histopathology, Day 92 (n[c])(Continued)								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
GALT								
Decreased cellularity, lymphoid, follicular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	4
Mild	0	0	0	0	0	0	7	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Kidney								
Cytoplasmic vacuolation/basophilic granules, glomerular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	10	9
Necrosis, medullary								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	1
Pigmentation, increased proximal convoluted tubule								
Mild	0	0	0	0	0	0	0	2
Degeneration/regeneration, tubular								
Minimal	5	0	3	0	2	1	1	4
Mild	0	0	0	0	0	0	5	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Vacuolation, tubular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0

(Continued)

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Continued)

Test Article: Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex:Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Histopathology, Day 92 (n[c])(Continued)								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Lung								
Accumulation, alveolar, macrophage								
Minimal	1	0	0	1	3	0	0	0
Mild	0	0	0	0	1	0	5	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	5	6
Inflammation, alveolar, interstitial								
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	7
Mild	0	0	0	0	0	0	4	1
Lymph node, mandibular								
Decreased cellularity, lymphoid, follicular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	2
Mild	0	0	0	0	0	0	6	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	3
Lymph node, mesenteric								
Decreased cellularity, lymphoid, follicular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	3
Mild	0	0	0	0	0	0	4	5
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	2
Thymus								
Decreased cellularity, lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	4	8	0	0
Mild	0	0	0	0	3	2	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	3	5
Marked	0	0	0	0	0	0	6	3
Severe	0	0	0	0	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Rats with Abemaciclib (Concluded)

Abbreviations: ↓ = decrease, – = no important findings, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24hr, $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration time curve from 0 to the time at which the last quantifiable concentration was observed on Day 91, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, GALT = gut associated lymphoid tissue, M = male, NC = not calculated, NOAEL = no observed adverse effect level, SE = standard error, T_{max} = time to maximum concentration.

[a] One female at 3 mg/kg died on Day 35 by accident.

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

[c] Number of animals.

[d] Number of animals for this parameter was 8.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (Dunnett), $^{+}$ $p \leq 0.05$, $^{++}$ $p \leq 0.01$, $^{+++}$ $p \leq 0.001$ (Dunn)

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recoveryi n Dogs with Abemaciclib

Study Title: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs Given LY2835219 (Compound 2835219) by Oral Gavage for 28 Days Followed by a Recovery Period of 28 Days

Species/strain: Dogs/Beagle
Initial age: 6 to 7 months
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of dosing: 28 days
Duration of reversibility: 28 days
Route: Oral gavage
Document ID: 803872
(Location in CTD: 4.2.3.2.3)
GLP compliance: Yes
Vehicle: 1% hydroxyethyl cellulose, 0.25% Polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.
Test article: Abemaciclib
NOAEL: Not established
Special features: Hepatic microsomal enzyme induction

Mean Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Abemaciclib | Number of animals: 3-5/sex/time point/group
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS /101475

		Dose (mg/kg)	1		3		10	
		Sex	M	F	M	F	M	F
Day 1	C_{max} (ng/mL)		19.5	20.0	52.8	63.2	158	162
	(SD)		(4.25)	(3.39)	(11.4)	(9.34)	(10.7)	(31.3)
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)		214	247	735	871	2833	2905
	(SD)		(79.6)	(23.2)	(194)	(178)	(286)	(539)
	T_{max} (hr)		3.33	3.33	4.00	5.33	5.60	6.40
	(SD)		(1.15)	(1.15)	(0.00)	(2.31)	(2.19)	(2.19)
Day 12 or 14[a]	C_{max} (ng/mL)		28.1	31.2	138	117	216	250
	(SD)		(9.89)	(3.41)	(14.8)	(22.1)	(68.8)	(46.5)
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)		381	428	2261	1903	4377	5194
	(SD)		(193)	(35.9)	(386)	(541)	(1278)	(989)
	T_{max} (hr)		5.33	4.00	6.67	5.33	10.0	8.60
	(SD)		(2.31)	(0.00)	(2.31)	(2.31)	(2.31)	(3.71)
Day 28	C_{max} (ng/mL)		26.1	31.6	98.1	107	NE	NE
	(SD)		(6.48)	(3.47)	(20.8)	(23.3)		
	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)		367	478	1793	1686	NE	NE
	(SD)		(151)	(72.4)	(425)	(428)		
	T_{max} (hr)		3.33	4.00	5.33	3.33	NE	NE
	(SD)		(1.15)	(0.00)	(2.31)	(1.15)		

(Continued)

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	0	0	0	0	0	0	1	1
Clinical observations (n[c])								
Decreased activity	0	0	0	0	0	0	4	5
Reduced appetite	0	0	0	0	0	0	5	5
Cold to touch	0	0	0	0	0	0	4	4
Suspected dehydration	0	0	0	0	0	0	4	3
Tremors	0	0	0	0	0	0	2	2
Thin	0	0	0	0	0	1	4	4[g]
Weak	0	0	0	0	0	0	4	3[g]
Prominent backbone	0	0	0	0	0	0	1	3
Pale skin	0	0	0	0	0	1	5[g]	4
Eyes partly closed	0	1	0	0	0	0	2	1
Salivation	0	0	0	0	0	0	1	1
Red/liquid/soft feces	1	1	2	2	3	2	5	5
Foamy/liquid white/brown vomitus	0	0	1	0	0	0	2	1[g]
Dry red material	1	0	0	0	0	0	3	4
Foamy brown/white material and liquid brown/green/red/yellow material in the tray	2	1	1	0	1	3	5	4

(Continued)

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy Findings (Continued)								
Body weights, kg (% change[d])								
Day 14	7.68	6.70	↓0.13	↑8.51	↓3.26	↑1.94	↓13.4	↓11.9
Day 28	7.73	6.80	↑1.29	↑9.26	↑0.91	↑4.85	NE	NE
Body weight gain, kg								
Day 10 to 14[f]	-0.02	-0.02	0.03	-0.17	-0.17	0.10	-0.05	-0.38
Day 24 to 28	0.10	-0.03	-0.03	-0.07	0.10	-0.07	NE	NE
Food consumption, g/animal, (% change[d])								
Days 13 to 14	356.0	301.8	↓33.1	↓11.2	↓19.9	↓2.25	↓52.6**	↓53.9
Days 27 to 28	241.0	243.0	↑15.4	↓20.0	↑43.4	↑42.5*	NE	NE
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology, Day 14								
Number examined	5	5	3	3	3	3	4	5
White blood cell ($10^3/\mu L$)	10.770	9.206	6.520	8.120	4.927+	5.963*	4.773++	4.022***
Red blood cell ($10^6/\mu L$)	6.004	6.040	5.350	6.580	5.913	6.097	5.525	6.646
Hemoglobin (g/dL)	13.84	14.14	12.27	15.10	13.33	13.60	12.70	14.84
Hematocrit (%)	37.94	38.58	33.70	42.17	36.73	37.33	34.53	40.14
Reticulocyte count ($10^9/L$)	34.30	25.42	13.27	24.67	9.30	15.23	1.88++	4.10***
Eosinophil count ($10^3/\mu L$)	0.182	0.112	0.100	0.123	0.053	0.073	0.050	0.026
Platelet count ($10^3/\mu L$)	331.8	286.6	312.3	318.3	256.7	247.3	197.5*	190.8*
Neutrophil count ($10^3/\mu L$)	6.544	5.650	3.573	4.893	2.700	3.613*	1.880	1.600***
Monocyte count ($10^3/\mu L$)	0.700	0.432	0.413	0.350	0.317	0.237*	0.120	0.126***
Lymphocyte count ($10^3/\mu L$)	3.186	2.898	2.340	2.640	1.783	1.983	2.695	2.234

(Continued)

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Hematology, Day 28								
Number examined	3	3	3	3	3	3	0	0
White blood cell (10^3/μL)	10.190	8.587	7.407	7.527	5.720	9.790	NE	NE
Red blood cell (10^6/μL)	6.713	6.437	5.967*	6.720	5.953**	5.993	NE	NE
Hemoglobin (g/dL)	15.23	14.67	13.47	15.40	13.37*	13.33	NE	NE
Hematocrit (%)	42.80	41.00	37.77*	42.63	37.00*	36.97	NE	NE
Reticulocyte count (10^9/L)	52.97	43.67	35.63	35.77*	15.47	16.47***	NE	NE
Eosinophil count (10^3/μL)	0.140	0.117	0.093	0.077	0.070	0.047*	NE	NE
Platelet count (10^3/μL)	358.7	318.7	267.3	292.7	253.0	269.0	NE	NE
Neutrophil count (10^3/μL)	6.620	5.370	4.103	4.447	2.787	7.390	NE	NE
Monocyte count (10^3/μL)	0.720	0.363	0.477	0.327	0.257	0.463	NE	NE
Lymphocyte count (10^3/μL)	2.477	2.503	2.587	2.463	2.507	1.580	NE	NE
Clinical chemistry								
Number examined	3	3	3	3	3	3	5	5
Cholesterol (mg/dL), Day 12	NE	NE	NE	NE	NE	NE	539.6	535.2
Day 28	155.0	130.0	256.3	287.7**	399.0**	374.3***	NE	NE
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology, terminal necropsy[e] (n[c])								
Duodenum								
Area dark	0	1	0	0	0	0	0	1
Jejunum								
Area dark	0	0	0	0	0	0	1	1
Ileum								
Discoloration dark	0	0	0	0	0	0	0	1
Colon								
Area dark	0	0	0	0	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Organ weights, terminal necropsy[e] (% change[d])								
Number examined	3	3	3	3	3	3	2	2
Adrenal gland								
Absolute (g)	0.9520	0.9897	↑10.7	↓3.27	↓5.49	↑4.10	↑13.6	↑44.5*
Body weight ratio (%)	0.01272	0.01487	↑8.25	↓11.6	↓5.82	↑1.95	↑19.0	↑44.9*
Brain weight ratio (%)	1.22282	1.45245	↑13.1	↓4.29	↑0.55	↑3.38	↑26.1	↑33.0*
Thymus								
Absolute (g)	6.0593	5.3770	↓8.62	↓14.8	↓61.3*	↓57.9	↓66.8*	↓54.5
Body weight ratio (%)	0.08003	0.08050	↓7.51	↓20.1	↓59.7*	↓58.3	↓66.7*	↓54.5
Brain weight ratio (%)	7.77876	7.89331	↓5.85	↓15.8	↓58.0*	↓58.6	↓65.1*	↓58.2
Histopathology, terminal necropsy[e] (n[c])								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Bone marrow								
Hypocellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	0	1	0	2	0	0
Slight	0	0	1	0	2	1	0	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	2	0
Severe	0	0	0	0	0	0	1	3
Thymus								
Cellularity decreased, lymphoid								
Minimal	0	0	0	0	0	2	0	0
Slight	0	0	0	0	2	1	0	0
Moderate	0	0	0	0	1	0	3	3
Lymph node, mesenteric								
Cellularity decreased, lymphoid								
Slight	0	0	0	0	0	0	1	3

(Continued)

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Histopathology, terminal necropsy[e] (n[c]) (Continued)								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Duodenum								
Atrophy, villous/mucosal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Cellularity decreased, lymphoid (GALT)								
Minimal	0	0	0	0	2	1	1	1
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Jejunum								
Hyperplasia, crypt								
Slight	0	0	0	0	0	0	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Atrophy, villous/mucosal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	1	1
Cellularity decreased, lymphoid (GALT)								
Minimal	0	0	0	0	1	0	1	0
Slight	0	0	0	0	1	1	0	2

(Continued)

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Histopathology, terminal necropsy[e] (n[c])								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Jejunum (Continued)								
Necrosis, cryptal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Ileum								
Atrophy, villous/mucosal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1
Cellularity decreased, lymphoid (GALT)								
Minimal	0	0	0	0	1	1	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	3
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0
Inflammation, subacute								
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemorrhage								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Cecum								
Hyperplasia, crypt								
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammation, subacute								
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1

(Continued)

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Histopathology, terminal necropsy[e] (n[c]) (Continued)								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Colon								
Hyperplasia, crypt								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0
Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Necrosis, cryptal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Testis								
Hypo/aspermatogenesis								
Minimal	2	NA	1	NA	1	NA	1	NA
Moderate	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Atrophy/hypoplasia, seminiferous epithelium								
Slight	0	NA	1	NA	2	NA	0	NA
Moderate	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Degeneration, seminiferous epithelium								
Slight	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Epididymis								
Oligo/aspermia								
Slight	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Moderate	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Total P450 (nmol/mg protein)	0.446	0.441	0.419	0.475	0.504	0.423	0.303	0.423

(Continued)

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy findings – Recovery period[e]								
Number designated (examined) for recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Clinical observations (n[c])								
Decreased activity	0	0	NE	NE	NE	NE	2	2
Reduced appetite	0	0	NE	NE	NE	NE	2	2
Cold to touch	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
Suspected dehydration	0	0	NE	NE	NE	NE	1	2
Tremors	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
Thin	0	0	NE	NE	NE	NE	1	2
Weak	0	0	NE	NE	NE	NE	0	2
Prominent backbone	0	0	NE	NE	NE	NE	0	2
Pale skin	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
Eyes partly closed	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Salivation	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Red/liquid/soft feces	0	0	NE	NE	NE	NE	1	2
Foamy/liquid white/brown vomitus	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Dry red material	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Foamy brown/white material and liquid brown/green/red/yellow material in the tray	0	0	NE	NE	NE	NE	0	2
Body weights, kg, Day 38 (% change[d])	9.25	7.05	NE	NE	NE	NE	↓21.1	↑5.7
Body weight gain, kg, Day 14 to 38	1.10	0.30	NE	NE	NE	NE	1.25	2.00

(Continued)

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy findings – Recovery period[e]								
Number designated (examined) for recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Hematology, Day 41								
White blood cell ($10^3/\mu L$)	8.605	7.510	NE	NE	NE	NE	8.835	10.135
Red blood cell ($10^6/\mu L$)	6.425	6.590	NE	NE	NE	NE	4.985	5.165
Hemoglobin (g/dL)	14.35	15.25	NE	NE	NE	NE	11.60	11.85
Hematocrit (%)	39.50	42.15	NE	NE	NE	NE	33.70	33.90
Reticulocyte count ($10^9/L$)	33.15	19.60	NE	NE	NE	NE	63.00	42.20
Eosinophil count ($10^3/\mu L$)	0.225	0.110	NE	NE	NE	NE	0.210	0.120
Platelet count ($10^3/\mu L$)	311.5	359.5	NE	NE	NE	NE	362.0	338.0
Neutrophil count ($10^3/\mu L$)	4.835	4.220	NE	NE	NE	NE	5.150	5.915
Monocyte count ($10^3/\mu L$)	0.320	0.295	NE	NE	NE	NE	0.415	0.815
Lymphocyte count ($10^3/\mu L$)	3.050	2.740	NE	NE	NE	NE	2.955	3.155
Clinical chemistry, Day 41								
Cholesterol (mg/dL)	156.0	132.5	NE	NE	NE	NE	139.0	132.5
Gross pathology (n[c])								
Duodenum								
Discoloration dark	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
Area dark	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0
Jejunum	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Ileum								
Area dark	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
Colon								
Discoloration dark	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
Organ weight	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

(Continued)

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy findings – Recovery period[e]								
Number designated (examined) for recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology, recovery necropsy[e] (n[c])								
Bone marrow	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Thymus								
Cellularity decreased, lymphoid								
Minimal	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Lymph node, mesenteric	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Duodenum	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Jejunum	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Ileum	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Cecum	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Colon	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Testes								
Hypo/aspermatogenesis								
Minimal	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
Moderate	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
Degeneration, seminiferous epithelium								
Moderate	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
Epididymis								
Oligo/aspermia								
Moderate	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
Marked	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
Prostate								
Partial glandular development								
Slight	1	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA

(Continued)

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity: 28-Day Study with a 28-Day Recovery in Dogs with Abemaciclib (Concluded)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1		3		10[b]	
Sex:Number of Animals	M:5	F:5	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy findings – Recovery period[e]								
Number designated (examined) for recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Histopathology, recovery necropsy[e] (n[c])								
Liver								
Hematopoiesis, extramedullary								
Minimal	0	0	NE	NE	NE	NE	1	2
Slight	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0

Abbreviations: ↑ = increase, ↓ = decrease, – = no important findings, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration time curve from 0 to 24hr, C_{max} = maximum observed plasma concentration, F = female, GALT = gut associated lymphoid tissue, M = male, NA = not applicable, NE = not evaluated, NOAEL = no-observed-adverse effect level, SD = standard deviation, T_{max} = time to maximum concentration.

a Day 14 for the 1 and 3 mg/kg/day dose groups, Day 12 for the 10 mg/kg/day dose group.

b One male and one female from this group were pre-terminally euthanized on Day 12 and 15, respectively, due to rapidly deteriorating condition. Due to the poor condition of the remaining animals in this group, a dosing holiday was given from Day 13 to Day 15. Because their condition did not improve during the dose holiday, dosing was not resumed and the dogs were necropsied on Day16. Dosing of recovery animals from the control group was also terminated as of Day 16.

c Number of animals.

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

e All animals in the 1 and 3 mg/kg/day groups as well as 3 animals in the control group (0 mg/kg/day) were necropsied on Day 29. Terminal necropsy for 2 animals in the 10 mg/kg/day group was Day 16. The remaining 2 animals in the control group and 10 mg/kg/day were given a dosing holiday and submitted to necropsy on Day 41.

f Days 12-14 for the 10 mg/kg/day dose group.

g Includes findings noted during dosing holiday (Day13-15).

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (Dunnett), $^{+}$ $p \leq 0.05$, $^{++}$ $p \leq 0.01$, $^{+++}$ $p \leq 0.001$ (Dunn)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib

Study Title: A Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in the Beagle Dog Given LY2835219 by Oral Gavage for 3 Months

Species/strain: Dogs/Beagle
Initial age: 8 to 9 months
Date of first dose: [redacted] 20[redacted] [redacted] 20[redacted]
Duration of dosing: 3 months
Duration of reversibility: None
Route: Oral gavage
Document ID: 8000445
(Location in CTD: 4.2.3.2.4)
GLP compliance: Yes
Test article: Abemaciclib

Vehicle: 1% hydroxyethyl cellulose, 0.25% Polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.
NOAEL: Not established for male, 1 mg/kg/day for female.
Special features: None

Mean Toxicokinetics

Sample: Plasma | Analyte: Abemaciclib (LY2835219) | Number of animals: 3/sex/time point/group
Feeding condition: Fed | Dose frequency: Daily | Assay/Method: LC-MS/MS /130661VRLC_EII

Dose (mg/kg)	0.3		1		3	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 1						
Analyte: Abemaciclib						
C_{max} (ng/mL)	6.16	6.32	24.8	21.6	50.5	46.6
(SD)	(0.310)	(1.44)	(1.82)	(5.33)	(8.18)	(5.62)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	73.8	60.2	334	236	735	611
(SD)	(13.2)	(17.1)	(39.8)	(84.5)	(156)	(154)
T_{max} (hr)	2.67	2.67	4.10	4.00	4.00	5.33
(SD)	(1.15)	(1.15)	(0.173)	(0.00)	(0.00)	(2.31)
Analyte: LSN2839567						
C_{max} (ng/mL)	NC[a]	NC[a]	3.03	3.64	14.2	12.9
(SD)			(0.732)	(1.87)	(2.32)	(4.53)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	31.2	38.5	211	167
(SD)			(11.0)	(12.8)	(42.2)	(32.7)
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	2.77	3.33	4.00	5.33
(SD)			(1.33)	(1.15)	(0.00)	(2.31)

(Continued)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0.3		1		3	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 1 (Continued)						
Analyte: LSN3106726						
C_{max} (ng/mL)	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	2.16	2.13
(SD)					(0.571)	(0.722)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	29.8	34.6
(SD)					(12.9)	(12.2)
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	NC[a]	NC[a]	8.00	6.67
(SD)					(0.00)	(2.31)
Day 28[b]						
Analyte: Abemaciclib						
C_{max} (ng/mL)	9.56	5.95	45.4	32.5	114	103
(SD)	(2.76)	(0.915)	(10.3)	(14.4)	(33.4)	(47.8)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	144	75.2	624	466	1840	1720
(SD)	(51.1)	(13.3)	(125)	(252)	(477)	(1100)
T_{max} (hr)	3.33	2.67	4.00	4.00	5.33	4.00
(SD)	(1.15)	(1.15)	(0.00)	(0.00)	(2.31)	(0.00)
Analyte: LSN2839567						
C_{max} (ng/mL)	NC[a]	NC[a]	4.83	5.23	32.7	21.1
(SD)			(0.295)	(0.656)	(4.11)	(5.53)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	68.1	71.7	539	310
(SD)			(3.24)	(11.6)	(14.2)	(114)
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	2.67	2.67	4.00	4.00
(SD)			(1.15)	(1.15)	(0.00)	(0.00)

(Continued)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0.3		1		3	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 28[b] (Continued)						
Analyte: LSN3106726						
C_{max} (ng/mL)	NC[a]	NC[a]	1.88	2.21	5.66	6.06
(SD)			(ID)	(ID)	(0.992)	(1.77)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	16.4	32.7	99.7	106
(SD)			(ID)	(ID)	(19.5)	(44.3)
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	4.00	4.00	6.67	4.00
(SD)			(ID)	(ID)	(2.31)	(0.00)
Day 91						
Analyte: Abemaciclib						
C_{max} (ng/mL)	11.3	7.79	49.0	38.5	105	98.4
(SD)	(3.68)	(3.04)	(9.76)	(16.4)	(28.5)	(23.6)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	148	98.4	743	488	1730	1400
(SD)	(71.8)	(25.9)	(149)	(248)	(479)	(437)
T_{max} (hr)	2.67	4.67	4.67	3.33	8.00	5.33
(SD)	(1.15)	(3.06)	(3.06)	(1.15)	(0.00)	(2.31)
Analyte: LSN2839567						
C_{max} (ng/mL)	1.72	1.74	5.70	5.54	34.1	21.1
(SD)	(ID)	(ID)	(0.709)	(0.824)	(3.27)	(6.21)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	10.1	8.65	78.9	70.2	541	272
(SD)	(ID)	(ID)	(6.92)	(18.6)	(69.0)	(60.1)
T_{max} (hr)	2.00	2.00	3.33	3.33	5.33	4.00
(SD)	(ID)	(ID)	(1.15)	(1.15)	(2.31)	(0.00)

(Continued)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0.3		1		3	
Sex	M	F	M	F	M	F
Day 91 (Continued)						
Analyte: LSN3106726						
C_{max} (ng/mL)	NC[a]	NC[a]	1.65	2.20	5.58	5.68
(SD)			(0.282)	(ID)	(1.70)	(1.41)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC[a]	NC[a]	19.1	28.8	100	88.8
(SD)			(8.16)	(ID)	(41.2)	(21.3)
T_{max} (hr)	NC[a]	NC[a]	4.67	3.00	8.00	5.33
(SD)			(3.06)	(ID)	(0.00)	(2.31)

(Continued)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.3		1		3	
Sex:Number of Animals (examined)	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Noteworthy Findings								
Died or euthanized moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations (n[c])								
Backbone prominent	0	0	0	0	0	1	0	1
Body weights, kg, Day 91 (% change[d])	10.97	7.40	↓1.3	↓4.1	↓4.6	↓4.1	↓1.3	↓6.8
Body weight gain, kg, Day −1 to 91	0.90	0.83	0.57	0.33	0.40	0.33	0.90	0.27
Food consumption, g/animal/day, Week 13 (% change[d])	260.93	165.00	↑10.1	↑36.8	↑0.3	↑29.0	↓1.7	↑35.6
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology, Day 90								
Red blood cell (10^6/μL)	6.903	7.337	6.940	7.247	6.153*	6.217	5.773**	6.223
Hemoglobin (g/dL)	16.27	16.53	16.27	16.70	15.07	15.27	14.13	14.90
Hematocrit (%)	48.40	49.33	48.37	49.87	44.40	45.37	42.23	44.83
Mean corpuscular volume (fL)	70.10	67.27	69.77	68.80	72.03	73.13	73.17	72.47
Reticulocyte count (10^9/L)	36.40	37.33	26.03	28.63	14.57**	26.47	14.73**	32.90
Platelet count (10^3/μL)	240.0	236.0	226.0	238.3	245.7	222.7	169.3*	213.3
White blood cell (10^3/μL)	7.860	8.893	7.963	6.997	7.610	6.867	5.223	6.120
Neutrophil count (10^3/μL)	4.857	4.990	4.737	3.980	4.353	3.887	2.533	3.303
Eosinophil count (10^3/μL)	0.253	0.310	0.303	0.133	0.177*	0.237	0.077*	0.110
Monocyte count (10^3/μL)	0.317	0.427	0.347	0.267	0.427	0.323	0.297	0.243
Basophil count (10^3/μL)	0.060	0.047	0.037	0.047	0.020	0.047	0.013	0.023
Clinical chemistry, Day 90								
Cholesterol (mg/dL)	140.0	155.7	217.3*	236.7	302.3***	299.7	360.7***	329.0*
Myeloid:Erythroid Ratios, group mean	1.20:1.00	1.32:1.00	1.15:1.00	1.23:1.00	1.09:1.00	1.14:1.00	0.82:1.00	0.82:1.00
Urinalysis[e]	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.7D　Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.3		1		3	
Sex:Number of Animals (examined)	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Gross pathology (n[c])								
Adrenal gland								
Discoloration, dark	0	0	1	0	2	0	0	1
Testis								
Abnormal consistency, soft	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA
Small	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Thymus								
Small	0	0	0	3	0	1	2	2
Organ weights (% change[d])								
Testis								
Absolute (g)	13.7627	NA	↑8.6	NA	↓14.5	NA	↓42.5*	NA
Body weight ratio (%)	0.1270	NA	↑6.3	NA	↓13.1	NA	↓42.8	NA
Brain weight ratio (%)	17.4197	NA	↑10.3	NA	↓13.8	NA	↓42.8*	NA
Thymus								
Absolute (g)	7.1157	6.3317	↓43.9	↓44.7*	↓10.7	↓51.4*	↓47.2	↓53.0*
Body weight ratio (%)	0.0653	0.0860	↓45.3	↓43.8*	↓10.7	↓48.5*	↓47.9	↓49.7*
Brain weight ratio (%)	9.0257	9.4943	↓43.2	↓47.5	↓9.8	↓53.9*	↓47.2	↓50.4*
Histopathology (n[c])								
Testis								
Degeneration/necrosis, seminiferous tubule								
Minimal	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Mild	0	NA	2	NA	3	NA	0	NA
Marked	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Severe	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Epididymis								
Cellular debris								
Minimal	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA
Mild	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Oligo/aspermia								
Marked	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Severe	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA

(Continued)

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity: 91-Day Study in Dogs with Abemaciclib (Continued)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.3		1		3	
Sex:Number of Animals (examined)	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Histopathology (n[c]) (Continued)								
Adrenal gland								
Decreased vacuolation, cortical								
Minimal	0	0	0	2	0	2	0	0
Mild	0	0	3	0	1	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	2	1	3	3
Bone marrow								
Decreased cellularity, hematopoietic								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	2
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Spleen								
Increased pigment deposit								
Minimal	0	0	0	0	1	1	0	2
Mild	0	0	0	0	0	0	3	1
Thymus								
Decreased cellularity, lymphoid								
Mild	0	0	2	0	2	2	0	0
Moderate	0	0	0	1	0	0	2	1
Gallbladder								
Macrophage aggregation, lamina propria								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	0	0	1	0

Abbreviations: ↑ = increase, ↓ = decrease, – = no important findings, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 hr, C_{max} = maximum plasma concentration, F = female, ID = insufficient data, M = male, NC = not calculated, NA = not applicable, NE = not evaluated, NOAEL = no-observed-adverse effect level, SD = standard deviation, T_{max} = time to maximum concentration.

[a] All concentration values were either below the limit of quantitation or available at fewer time points.

[b] The 12-hr results were not included for males.

[c] Number of animals.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

[e] Number of examined animals for male in the 3 mg/kg group was 2.

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (Dunnett)

2.6.7.8 Genotoxicity

2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation

Study Title: LY2835219 (Compound 2835219) Bacterial Mutation Test

Test for induction of: Bacterial mutation
Strains: *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, and TA100); *E. coli* (WP2*uvrA*)
Metabolizing system: phenobarbital/5,6-benzoflavone induced male Sprague Dawley rat liver fraction
Number of independent assays: 2
Nember of replicate cultures: 3
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]
Document ID: 962562
(Location in CTD: 4.2.3.3.1.1)
GLP compliance: Yes
Test article: Abemaciclib
Vehicle for test article: Aqueous 0.5% methylcellulose
Vehicle for positive controls: DMSO or Water
Positive control (Without/With Metabolic Activation): TA100; NaAz/BaP, TA1535; NaAz/2AA, WP2*uvrA*; NQO/2AA, TA98; 2NF/BaP, TA1537; 9AC/BaP
Treatment: Plates incubated for approximately 48 to 72 hours at 37°C
Genotoxic effects: None

Metabolic Activation	Treatment	Dose (μg/plate)	Number of Revertants/Plate (mean ± SD) Tester Strain TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
Without Activation	0.5% MC	0	156 ± 8	18 ± 3	36 ± 5	34 ± 4	10 ± 2
	LY2835219	50	140 ± 12	20 ± 3	47 ± 2	33 ± 8	18 ± 1
		158	159 ± 2	21 ± 7	43 ± 7	31 ± 4	14 ± 4
		500	134 ± 9	15 ± 3	48 ± 10	30 ± 6	14 ± 2
		1581[b]	137 ± 10	22 ± 4	39 ± 9	29 ± 7	12 ± 4
		5000 [b]	87 ± 21	16 ± 2	42 ± 4	34 ± 14	8 ± 2
	PC	[a]	522 ± 12	260 ± 14	181 ± 16	188 ± 21	426 ± 86
With Activation	0.5% MC	0	142 ± 9	21 ± 1	54 ± 5	35 ± 4	16 ± 4
	LY2835219	15.8	137 ± 3	NT	NT	NT	NT
		50	153 ± 7	27 ± 7	53 ± 3	45 ± 9	17 ± 7
		158	139 ± 18	19 ± 2	52 ± 6	46 ± 13	16 ± 3
		500	149 ± 18	20 ± 2	58 ± 11	46 ± 8	13 ± 1
		1581 [b]	86 ± 14	20 ± 7	43 ± 6	40 ± 4	18 ± 1
		5000 [b]	48 ± 6	18 ± 3	51 ± 6	36 ± 5	11 ± 3
	PC	[a]	861 ± 92	412 ± 29	162 ± 9	344 ± 22	75 ± 7

(Continued)

2.6.7.8A Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation (Concluded)

Metabolic Activation	Treatment	Dose (μg/plate)	Number of Revertants/Plate (mean ± SD) Tester Strain TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
Without Activation	0.5% MC	0	146 ± 12	15 ± 3	50 ± 12	31 ± 6	14 ± 3
	LY2835219	160	154 ± 10	21 ± 6	43 ± 9	31 ± 1	14 ± 2
		320	147 ± 4	18 ± 3	44 ± 5	32 ± 9	12 ± 4
		640	136 ± 4	19 ± 1	45 ± 2	26 ± 2	10 ± 4
		1280 [b]	139 ± 18	17 ± 3	42 ± 2	27 ± 3	14 ± 2
		2560 [b]	122 ± 5	18 ± 4	42 ± 1	29 ± 3	11 ± 3
	PC	[a]	529 ± 13	301 ± 14	128 ± 12	160 ± 14	267 ± 95
With Activation	0.5% MC	0	134 ± 18	17 ± 4	53 ± 4	44 ± 7	18 ± 1
	LY2835219	80	136 ± 8	NT	NT	NT	NT
		160	149 ± 18	22 ± 4	65 ± 4	46 ± 7	17 ± 3
		320	135 ± 3	21 ± 6	50 ± 8	52 ± 12	18 ± 4
		640	123 ± 9	11 ± 6	51 ± 6	50 ± 10	15 ± 2
		1280 [b]	77 ± 2	21 ± 6	46 ± 3	42 ± 1	17 ± 7
		2560 [b]	63 ± 5	19 ± 7	52 ± 6	47 ± 8	11 ± 3
	PC	[a]	951 ± 83	380 ± 15	179 ± 22	309 ± 21	87 ± 7

Abbreviations: 2AA = 2-aminoanthracene, 2NF = 2-Nitrofluorene, 9-AC = 9-Aminoacridine, BaP = benzo([a)]pyren, MC= aueous methylcellulose, NaAz = sodium azide, NQO = 4-Nitroquinoline N-oxide, NT = not tested, PC= positive control, SD = standard deviation.

[a] Positive Control [Without/With Metabolic Activation (μg/plate)]: TA100; NaAz (0.5)/BaP (5), TA1535; NaAz (0.5)/2AA(5), WP2*uvrA;* NQO (0.5)/2AA (15), TA98; 2NF (1)/BaP (5), TA1537; 9AC (50)/BaP (5)

[b] Insoluble material was observed for all tester strains.

2.6.7.8B Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration

Study Title: LY2835219 (Compound 2835219) Chromosome Aberration Test

Test for induction of: Chromosome aberrations
Strain: Human peripheral blood lymphocytes
Metabolizing system: Phenobarbital/5,6-benzoflavone induced male Sprague Dawley rat liver fraction
Number of independent assays: 1
Numberof replicate cultures: 2
Number of cells analyzed/culture: 200
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]
Document ID: 962563
(Location in CTD: 4.2.3.3.1.2)
GLP compliance: Yes
Test article: Abemaciclib
Vehicle for test article: Aqueous 0.5% methylcellulose
Vehicle for positive controls: Water
Positive controls: MMC or CP
Treatment: 4-hour incubation with a 17-hour recovery or 21-hour incubation with 0-hour recovery
Genotoxic effects: None

Metabolic Activation	Treatment	Dose (µg/mL)	Treatment Time (hours)	Mitotic Index (%)	Relative Mitotic Index (%)	Polyploidy	% Cells with Aberrations Excluding Gaps
Without	0.5% MC	0	4	8.7	100	0	1.0
Activation	LY2835219	0.550	4	6.7	77	0	1.0
		0.687	4	5.3	61	0	1.5
		0.859	4	3.4	40	0	1.0
		1.07	4	4.0	46	0	1.5
	MMC	0.10	4	9.3	107	0	9.5++
	0.5% MC	0	21	7.2	100	0	0.0
	LY2835219	1.68	21	4.9	67	0	1.0
		2.10	21	4.6	64	0	0.0
		2.62	21	3.0	42	0	2.0
	MMC	0.05	21	6.6	91	0	17.0++
With	0.5% MC	0	4	8.1	100	0	1.0
Activation	LY2835219	0.550	4	4.0	50	0	1.0
		0.687	4	4.7	58	1	0.5
		0.859	4	3.7	46	0	2.0
	CP	8.0	4	4.1	51	0	23.0++

Abbreviations: MC = aueous methylcellulose, MMC = mitomycin c, CP = cyclophosphamide, ++ = positive finding ($p \leq 0.001$, Fisher's exact test).

2.6.7.9 Genotoxicity: In Vivo: Micronucleus

Study Title: LY2835219 (Compound 2835219) Rat Micronucleus Test

Test for induction of: Micronuclei
Species/strain: Rat/Sprague Dawley (male)
Age: 7 to 8 weeks
Cells evaluated: Polychromatic erythrocytes
Treatment schedule: Once daily, for 2 consecutive days (test article)
Once, 24 hours prior to termination (positive control)
Number of cells analyzed/animal: 2000
Sampling time: 24 hours after the last dose
Route: Oral gavage
Document ID: 962564
(Location in CTD: 4.2.3.3.2.1)
GLP compliance: Yes
Date of dosing: [redacted] 20[redacted]
Test Article: Abemaciclib

Vehicle: 1% Hydroxyethylcellulose, 0.25% polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.
Positive Control: Cyclophosphamide (CP)
Toxic/Cytotoxic effects: Clinical signs, abnormal feces at 300 mg/kg, and decreased immature erythrocytes at 75 mg/kg.
Genotoxic effects: None
Evidence of exposure: Overt toxicity at 300 mg/kg

Group	Test Article	Dose (mg/kg)	# of Animals	Proportion of immature erythrocytes (%, mean)	Incidence MIE
1	Vehicle	0	6	45.7	3.7
2	LY2835219	75	6	39.2 $^{\Delta\Delta\Phi\Phi}$	5.7
3		150	6	38.3 $^{\Delta\Delta\Phi\Phi}$	3.2
4		300	6	35.7 $^{\Delta\Delta\Phi\Phi}$	3.0
5	CP	20	3	42.6	57.7**

Abbreviations: CP = cyclophosphamide, MIE = Number of micronucleated cells observed per 2000 immature erythrocytes examined.
** $p \leq 0.001$ (one-sided probabilities test), $^{\Delta\Delta}$ $p \leq 0.001$ (one-sided probabilities test, significant trend across dose levels [Groups 1 to 4]), $^{\Phi\Phi}$ $p \leq 0.001$ (one-sided probabilities test, significant trend across dose orders [Groups 1 to 4])

2.6.7.10 Carcinogenicity (Not Applicable)

2.6.7.11 Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Study: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat

Species Strain	Route	Dosing Period	Doses (mg/kg/day)	Sex #/Group	Noteworthy Findings	Document ID (Location in CTD)
Rat, Splague Dawley	PO	12 days (GD 6-GD17)	0[a], 0.3, 1, 5, and 15	5F Main 3F/time point TK	All dams survived with no treatment related clinical signs. Decreased maternal body weight, body weight gain and food consumption at 15 mg/kg. Decreased fetal weights at 15 mg/kg. No effects on fetal survival and external morphology. C_{max} increased in a dose proportional manner but the increase in AUC_{0-24hr} tended to be greater than dose proportional. No evidence of accumulation after 12 days of dosing.	902075 (4.2.3.5.2.2)

Abbreviation: # = number, F = female, GD = gestation day, PO = oral garvage, TK = toxicokinetics.

[a] Vehicle = 1% hydroxyethylcellulose, 0.25% polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity: Fertility and Early Embryonic Development (Not Applicable)

2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat

Study Title: Oral Gavage Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study for Effects with LY2835219 in Rats

Design similar to ICH4.1.3: No
Species/strain: Rats/ Sprague Dawley
Initial age: 11 to 12 weeks
Date of first dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of dosing: GD 6 through GD 17
Day of cesarean section: GD 21
Route: Oral gavage
Document ID: 8299046
(Location in CTD: 4.2.3.5.2.1)
GLP compliance: Yes
Test article: Abemaciclib

Vehicle: 1% hydroxyethylcellulose, 0.25% polysorbate 80, and 0.05% Dow Corning Antifoam 1510-US in purified water.
No-observed-effect level: 1 mg/kg
Special features: None

Composite Toxicokinetics

Sample: Plasma
Analyte: Abemaciclib (LY2835219)
Feeding condition: Fed
Dose frequency: Once daily
Number of animals: 3 or 4/time point/group
Assay/Method: LC-MS/MS /130662VRLC_EII

Dose (mg/kg)	1	4	15
GD 6			
Analyte: Abemaciclib			
C_{max} (ng/mL)	45.3[a]	228	680
(SD)	(6.66)[a]	(11.8)	(97.4)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	441[a]	3440	12300
(SEM)	(23.5)[a]	(132)	(512)
T_{max} (hr)	4.00[a]	4.00	12.0
Analyte: LSN2839567			
C_{max} (ng/mL)	NC[a,b]	6.40	45.7
(SD)	(NC)[a,b]	(1.26)	(20.1)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	NC[a,b]	66.7	708
(SEM)	(NC)[a,b]	(7.00)	(92.6)
T_{max} (hr)	NC[a,b]	4.00	12.0

(Continued)

2.6.7.13　Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat (Continued)

Dose (mg/kg)	1	4	15
GD 17			
Analyte: Abemaciclib			
C_{max} (ng/mL)	54.6	348	826
(SD)	(6.30)	(48)	(61.6)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	843	5250	17800
(SEM)	(64.9)	(189)	(511)
T_{max} (hr)	4.00	8.00	8.00
Analyte: LSN2839567			
C_{max} (ng/mL)	1.08	11.3	70.9
(SD)	(0.794)	(1.97)	(18.8)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	(NC[c])	170	1320
(SEM)	(NC[c])	(10.9)	(105)
T_{max} (hr)	8.00	8.00	12.0

(Continued)

2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat (Continued)

	Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	1	4	15
Dams	Number of dams evaluated	25	25	25	25
	Number pregnant	25	24	25	25
	Number died or euthanized moribund	0	0	0	0
	Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0.3
	Mean number corpora lutea/dam	14.7	14.7	14.4	14.6
	Mean number implantations/dam	12.1	12.5	12.4	11.7
	Clinical observations (n[d])				
	Skin and pelage, rough haircoat	0	0	0	4
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight, g (% change[e])				
	Gestation Day 6	267	↓1.1	↓0.7	↓0.7
	Gestation Day 8	276	↓1.1	↓1.8	↓6.2***
	Gestation Day 10	286	↓0.3	↓2.1	↓7.0***
	Gestation Day 12	299	↓0.7	↓3.0	↓7.4***
	Gestation Day 14	310	↓1.3	↓3.2	↓6.5***
	Gestation Day 16	326	↓1.5	↓3.7*	↓8.0***
	Gestation Day 18	348	↓0.6	↓3.4	↓8.3***
	Gestation Day 21	371	↓0.8	↓2.4	↓5.9***
	Body weight gain, g (% change[e])				
	Gestation Days 6 – 8	9.2	↑1.1	↓32.6++	↓165.2+++
	Gestation Days 8 – 10	10.5	↑11.4	↓10.5	↓38.1**
	Gestation Days 10 – 12	12.8	↓7.0	↓24.2++	↓12.5
	Gestation Days 12 – 14	11.0	↓10.9	↓8.2	↑15.5
	Gestation Days 14 – 16	15.5	↓3.9	↓10.3	↓31.0***
	Gestation Days 16 – 18	22.2	↑9.5	↑0.5	↓16.7
	Gestation Days 18 – 21	23.4	↓1.7	↑9.8	↑29.9*
	Gestation Days 6 – 18	81.2	↑0.9	↓11.7**	↓34.0***

(Continued)

2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat (Continued)

	Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	1	4	15
Dams	Food consumption, g/animal (% change[e])				
	Gestation Days 6 – 8	96.3	↓1.2	↓13.6	↓39.1***
	Gestation Days 8 – 10	98.8	↓1.9	↓8.2	↓22.2**
	Gestation Days 10 – 12	102.1	↓3.6	↓8.1	↓18.2
	Gestation Days 12 – 14	104.0	↓7.2	↓7.5	↓6.4
	Gestation Days 14 – 16	105.7	↓6.6	↓7.8	↓15.1
	Gestation Days 16 – 18	110.0	↓3.0	↓2.9	↓8.5
	Gestation Days 18 – 21	123.3	↓4.3	↑0.8	↑12.5
	Cesarean section data				
	Gravid uterine weight, g (% change[e])	89.5	↑1.6	↓7.4	↓20.0***
Litters	Number of litters evaluated	25	24	25	25
	Number of implantation sites/dam	12.1	12.5	12.4	11.7
	Number of early resorptions/dam	0.3	0.3	0.3	0.3
	Number of late resorptions/dam	0	0	0	0
	Number of live fetuses/dam	11.8	12.2	12.2	11.4
	Pre-implantation loss (%)/dam	16.4	13.0	12.0	18.6
	Post implantation loss (%)/dam	2.7	2.5	2.0	2.9
	Adjusted fetal weight (g, gender combined)	5.67	5.63	5.29***	4.63***
	Fetal sex ratios (% male)	50.0	50.7	48.5	60.6+
	Fetal anomalies				
	External malformations (number of fetuses [litters] examined)	296 [25]	293 [24]	304 [25]	284 [25]
	Tail – bent, M	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]
	Tail – filamentous, M	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]
	Visceral anomalies (number of fetuses [litters] examined)	148 [25]	148 [24]	153 [25]	141 [25]
	Aortic arch – absent, M	0 [0]	0 [0]	1 [1]	8 [6]
	Subclavian artery – malpositioned, M	0 [0]	0 [0]	1 [1]	7 [5]
	Subclavian artery – retroesophageal, M	0 [0]	0 [0]	1 [1]	9 [7]
	Innominate artery – absent, V	1 [1]	1 [1]	2 [2]	19 [14]
	Carotid/Innominate arteries – common origin, V	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]

(Continued)

2.6.7.13 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Embryo-Fetal Development in Rat (Cocluded)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	1	4	15
Litters				
Fetal anomalies (Continued)				
Skeletal anomalies (number of fetuses [litters] examined)	148 [25]	145 [24]	151 [25]	143 [25]
Rib – absent, M	0 [0]	0 [0]	0 [0]	5 [4]
Rib – bent, M	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]
Rib – interrupted, M	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [1]
Rib – detached, V	0 [0]	0 [0]	0 [0]	4 [4]
Rib – nodulated, V	0 [0]	0 [0]	0 [0]	8 [5]
Rib – wavy, V	0 [0]	0 [0]	0 [0]	4 [3]
Rib – rudimentary, V	0 [0]	4 [4]	1 [1]	13 [8]
Supernumerary rib – present, V	5 [4]	3 [3]	6 [3]	14 [7]
Interparietal – incomplete ossification, V	0 [0]	0 [0]	0 [0]	3 [1]
Thoracic centrum – bipartite ossification, V	0 [0]	0 [0]	0 [0]	12 [8]
Sternebra – unossified, V	0 [0]	0 [0]	2 [2]	13 [8]

Abbreviations: ↑ = increase, ↓ = decrease, – = no important findings, $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hr, C_{max} = maximum observed plasma concentration, GD = gestation day, M = malformation, NC = not calculated, SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean, T_{max} = time to maximum concentration, V = variation.

Notes: Toxicokinetic values represent 4 animals/group/time point, except for the 48 hour time point on GD 17 for Group 3 (n = 3 at this time point).

[a] Dose formulation analyses on GD 6 resulted in 87.1% mean recovery for Group 2. Actual dose level on GD 6 was 0.871 mg/kg/day for this group.

[b] All concentration values were below the limit of quantitation.

[c] Profile contained only two measurable concentrations.

[d] Number of animals.

[e] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ (Dunnett Exact Homogeneous Test), $^{+}$ $p<0.05$, $^{++}$ $p<0.01$, $^{+++}$ $p<0.001$ (Wilcoxon Rank Sum Test)

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity: Effects on Pre- and Postnatal Development (Not Applicable)

2.6.7.15 Studies in Juvenile Animals (Not Applicable)

2.6.7.16 Local Tolerance (Not Applicable)

2.6.7.17 Other Toxicity Study

2.6.7.17A Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation

Study Title: LSN2839543 (Metabolite M2): Bacterial Reverse Mutation Assay

Test for induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, and TA100); *E. coli* (WP2*uvrA*)
Metabolizing system: Aroclor™ 1254-induced rat liver S9
Treatment: Plate incorporation for 52 ± 4 hours
Number of independent assays: 1
Number of replicate cultures: 3
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]
Document ID.: 8324137
(Location in CTD: 4.2.3.7.5.1)
GLP compliance: Yes
Test article: LSN2839543 (Metabolite M2)
Vehicles for test article: Dimethylsulfoxide (DMSO)
Vehicles for positive controls: Deionized (DI) Water (sodium azide only); DMSO (all other positive controls)
Cytotoxic effects: Yes
Genotoxic effects: None

Treatment	Dose (µg/plate)	Number of Revertant/Plate (mean ± SD) Strain TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Without Metabolic Activation						
DMSO		31 ± 8 N	103 ± 4 N	19 ± 4 N	12 ± 4 N M	18 ± 7 N
LSN2839543 (Metabolite M2)	1.60	21 ± 8 N	85 ± 6 N	22 ± 2 N	9 ± 1 N	21 ± 6 N
	5.00	22 ± 8 N	93 ± 12 N	20 ± 5 N	6 ± 2 N M	17 ± 3 N
	16.0	22 ± 7 N	96 ± 4 N	20 ± 3 N	9 ± 2 N	17 ± 3 N
	50.0	33 ± 7 N M	85 ± 10 N	21 ± 5 N	12 ± 6 N	16 ± 4 N
	160	26 ± 3 N	82 ± 5 N	17 ± 5 N	12 ± 7 N	18 ± 4 N
	500	28 ± 4 N	68 ± 9 N	12 ± 4 N	5 ± 2 N M	15 ± 4 N
	1600	22 ± 3 R	16 ± 2 R M	8 ± 2 R	0 ± 1 R	16 ± 8 N
	5000	5 ± 3 R M	2 ± 2 R M	5 ± 2 R M	0 ± 0 R M	12 ± 3 R M
sodium azide	2.0	-	872 ± 15 N	615 ± 27 N	-	-
ICR-191	2.0	-	-	-	117 ± 5 N	-
4-nitroquinoline-N-oxide	1.0	-	-	-	-	233 ± 27 N
2-nitrofluorene	1.0	128 ± 14 N	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.17A　Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation (Concluded)

Treatment	Dose (μg/plate)	Number of Revertant/Plate (mean ± SD) Strain TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
With Metabolic Activation						
DMSO		35 ± 5 N	121 ± 9 N	34 ± 5 N	12 ± 5 N	15 ± 9 N M
LSN2839543 (Metabolite M2)	1.60	32 ± 8 N	116 ± 12 N	24 ± 4 N	11 ± 3 N	16 ± 5 N
	5.00	35 ± 7 N	130 ± 15 N	29 ± 7 N	10 ± 5 N	19 ± 3 N
	16.0	30 ± 6 N	115 ± 7 N	19 ± 4 N	8 ± 4 N	21 ± 8 N
	50.0	39 ± 6 N	110 ± 9 N	29 ± 1 N	14 ± 6 N M	19 ± 6 N
	160	34 ± 9 N	106 ± 11 N	29 ± 4 N	13 ± 6 N	20 ± 5 N
	500	35 ± 6 N	113 ± 17 N	45 ± 40 N	11 ± 3 N	19 ± 7 N
	1600	33 ± 9 R	33 ± 16 R	71 ± 4 R	4 ± 1 R M	20 ± 4 N
	5000	17 ± 5 P R M	0 ± 1 P R M	8 ± 4 P R M	0 ± 0 P R M	18 ± 4 P R M
benzo[a]pyrene	2.5	452 ± 15 N	-	-	-	-
2-aminoanthracene	2.5	-	1075 ± 72 N	273 ± 31 N	99 ± 16 N	-
2-aminoanthracene	25.0	-	-	-	-	382 ± 8 N

Abbreviations: – = not applicable, M = plate counted manually, N = normal background bacterial lawn, P = precipitation of test article observed, R = reduced background bacterial lawn, SD = standard deviation.

2.6.7.17B　Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation

Study Title: LSN3151113 (Metabolite M20) Bacterial Reverse Mutation Assay

Test for induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, and TA100); *E. coli* (WP2*uvrA*)
Metabolizing system: Aroclor™ 1254-induced rat liver S9
Treatment: Plate incorporation for 52 ± 4 hours
Number of independent assays: 1
Number of replicate cultures: 3
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]
Document ID.: 8323847
(Location in CTD: 4.2.3.7.5.2)
GLP compliance: Yes
Test article: LSN3151113 (Metabolite M20)
Vehicles for test article: Dimethylsulfoxide (DMSO)
Vehicles for positive controls: Deionized (DI) Water (sodium azide only); DMSO (all other positive controls)
Cytotoxic effects: Yes
Genotoxic effects: None

Treatment	Dose (μg/plate)	Number of Revertant Plate (mean ± SD) Strain TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Without Metabolic Activation						
DMSO		28 ± 5 N M	100 ± 15 N	15 ± 3 N M	8 ± 4 N	15 ± 8 N
LSN3151113 (Metabolite M20)	1.60	28 ± 9 N	104 ± 7 N	15 ± 3 N	13 ± 1 N	15 ± 4 N M
	5.00	31 ± 8 N M	89 ± 11 N	25 ± 5 N M	12 ± 4 N M	15 ± 3 N M
	16.0	31 ± 5 N	113 ± 10 N M	17 ± 3 N	7 ± 2 N	15 ± 4 N M
	50.0	28 ± 8 N M	107 ± 10 N	20 ± 2 N M	11 ± 4 N	15 ± 3 N
	160	30 ± 2 N M	94 ± 5 N	15 ± 2 N	4 ± 4 N	17 ± 2 N M
	500	26 ± 3 N	84 ± 13 N	14 ± 2 N	8 ± 5 N	18 ± 7 N M
	1600	25 ± 6 N M	57 ± 4 N	11 ± 4 N	2 ± 1 N	13 ± 4 P N
	5000	11 ± 2 P R M	22 ± 4 P R M	4 ± 3 P R M	1 ± 1 P R M	15 ± 4 P O M
sodium azide	2.0	-	771 ± 29 N	515 ± 18 N	-	-
ICR-191	2.0	-	-	-	228 ± 12 N	-
4-nitroquinoline-N-oxide	1.0	-	-	-	-	169 ± 46 N
2-nitrofluorene	1.0	120 ± 11 N	-	-	-	-

(Continued)

2.6.7.17B　Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Bacterial Mutation (Concluded)

Treatment	Dose (μg/plate)	Number of Revertant/Plate (mean ± SD) Strain TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
With Metabolic Activation						
DMSO		36 ± 3 N	109 ± 9 N M	12 ± 2 N M	6 ± 2 N	22 ± 2 N M
LSN3151113 (Metabolite M20)	1.60	27 ± 2 N	115 ± 9 N	11 ± 4 N	8 ± 4 N	18 ± 7 N M
	5.00	28 ± 8 N	103 ± 9 N	11 ± 3 N	8 ± 4 N	21 ± 4 N M
	16.0	32 ± 9 N	104 ± 20 N	10 ± 2 N	8 ± 2 N	17 ± 6 N
	50.0	42 ± 4 N	109 ± 6 N	13 ± 3 N M	6 ± 2 N	16 ± 2 N M
	160	35 ± 4 N	107 ± 10 N	10 ± 2 N	7 ± 4 N	19 ± 1 N
	500	35 ± 8 N	101 ± 16 N	8 ± 2 N	8 ± 6 N M	19 ± 2 N M
	1600	36 ± 5 P N M	108 ± 15 P N	11 ± 1 P N	7 ± 2 P R M	19 ± 3 P N
	5000	24 ± 6 P O M	24 ± 12 P O M	7 ± 2 P O M	2 ± 2 P R M	19 ± 5 P O M
benzo[a]pyrene	2.5	559 ± 48 N	-	-	-	-
2-aminoanthracene	2.5	-	1156 ± 88 N	150 ± 3 N	91 ± 6 N	-
2-aminoanthracene	25.0	-	-	-	-	364 ± 53 N

Abbreviations: – = not applicable, M = plate counted manually, N = normal background bacterial lawn, O = obscured background bacterial lawn, P = precipitation of test article observed, R = reduced background bacterial lawn, SD = standard deviation.

2.6.7.17C Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration

Study Title: LSN2839543 (Metabolite M2): Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells

Test for induction of: Chromosome aberrations
Strains: Chinese Hamster Ovary (CHO)
Metabolizing system: Aroclor™ 1254-induced rat liver S9
Number of independent assays: 2
Number of replicate cultures: 2
Number of cells analyzed/culture: 100
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]
Document ID.: 8323848
(Location in CTD: 4.2.3.7.5.3)
GLP Compliance: Yes
Test Article: LSN2839543 (Metabolite M2)

Treatment: Continuous 23 hour without S9; pulse treatment 3 hour and recovery time 20 hour with and without S9.
Vehicles for test article/positive control: Water
Cytotoxic Effects: Yes
Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (μg/mL)	Total Cells Analyzed	PD (% of control)[a]	Aberrant Cells		Polyploidy	Endore-duplicate
				Mean% −g	Mean% +g	Mean %	Mean %
23-Hour Treatment Without Metabolic Activation							
Water	100 μL/mL	200	100	0.0	0.0	0.0	0.0
LSN2839543 (Metabolite M2)	0.260	200	97	0.0	0.0	1.0	0.0
	0.580	200	63	0.5	1.5	0.5	2.0
	0.800	200	48	0.5	2.0	1.5	1.5
Mitomycin C	0.200	100	51	52.0*	54.0	1.0	0.0
3-Hour Treatment Without Metabolic Activation							
Water	100 μL/mL	200	100	0.0	0.0	0.0	0.0
LSN2839543 (Metabolite M2)	1.11	200	81	0.5	0.5	0.0	0.5
	2.95	200	62	0.0	1.5	0.0	12.5**
	3.47	200	46	1.5	4.0	0.5	6.0**
Mitomycin C	0.500	100	62	51.0*	56.0	0.5	0.0

(Continued)

2.6.7.17C Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration (Concluded)

Treatment	Dose (μg/mL)	Total Cells Analyzed	PD (% of control)[a]	Aberrant Cells		Polyploidy	Endore-duplicate
				Mean% −g	Mean% +g	Mean %	Mean %
3-Hour Treatment With Metabolic Activation							
Water	100 μL/mL	200	100	0.5	0.5	1.5	0.5
LSN2839543 (Metabolite M2)	1.81	200	87	1.0	1.0	1.5	0.5
	3.47	200	62	0.0	0.5	0.5	6.5*
	4.81	200	48	1.0	1.5	1.5	17.0*
Cyclophosphamide	5.00	100	41	47.0*	47.0	0.5	0.0

Abbreviations: −g = % of aberrant cells excluding those with gaps only, +g = % of aberrant cells plus % of cells with gaps only.

[a] PD = Population doubling. Calculated using the following formula: $[\log(X_f/X_i)]/\log 2$, where X_f = final cell density and X_i = initial cell density.

* $p \leq 0.01$ (Fisher's Exact Test)

2.6.7.17D Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration

Study Title: LSN3151113 (Metabolite M20): Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells

Test for induction of: Chromosome aberrations
Strains: Chinese Hamster Ovary (CHO)
Metabolizing system: Aroclor™ 1254-induced rat liver S9
Number of independent assays: 2
Number of replicate cultures: 2
Number of cells analyzed/culture: 100
Date of treatment: [redacted] 20[redacted]
Document ID.: 8323846
(Location in CTD: 4.2.3.7.5.4)
GLP compliance: Yes
Test article: LSN3151113 (Metabolite M20)

Treatment: Continuous 23 hour without S9; pulse treatment 3 hour and recovery time 20 hour with and without S9.
Vehicles for test article/positive control: Water
Cytotoxic effects: Yes
Genotoxic effects: None

Test Article	Dose (μg/mL)	Total Cells Analyzed	PD (% of control)[a]	Aberrant Cells		Polyploidy	Endore-duplication
				Mean% −g	Mean% +g	Mean %	Mean %
23-Hour Treatment Without Metabolic Activation							
Water	100 μL/mL	200	100	0.5	0.5	0.0	0.0
LSN3151113 (Metabolite M20)	0.540	200	82	0.0	0.5	0.5	0.5
	0.870	200	61	2.0	4.5	1.0	1.5
	1.42	200	45	2.0	4.0	0.0	1.0
Mitomycin C	0.200	100	68	57.0*	58.0	0.5	0.0
3-Hour Treatment Without Metabolic Activation							
Water	100 μL/mL	200	100	0.5	0.5	0.0	0.0
LSN3151113 (Metabolite M20)	1.42	200	85	1.0	1.5	0.0	0.5
	1.97	200	56	0.5	1.0	0.0	5.5**
	2.32	200	53	0.5	1.0	0.5	10.5**
Mitomycin C	0.500	100	46	50.0*	50.0	0.0	0.0

(Continued)

2.6.7.17D Other Toxicity Study: Metabolites: Genotoxicity: In Vitro: Chromosome Aberration (Concluded)

Treatment	Dose (μg/mL)	Total Cells Analyzed	PD (% of Control)[a]	Aberrant Cells		Polyploidy	Endore-duplication
				Mean% −g	Mean% +g	Mean %	Mean %
3-Hour Treatment With Metabolic Activation							
Water	100 μL/mL	200	100	0.0	0.5	0.5	0.0
LSN3151113 (Metabolite M20)	2.72	200	81	0.0	0.5	0.0	1.5
	4.44	200	65	1.0	1.5	0.5	13.5*
	5.22	200	44	0.5	2.0	2.0	22.0*
Cyclophosphamide	5.00	100	33	57.0*	58.0	0.0	1.0

Abbreviations: −g = % of aberrant cells excluding those with gaps only, +g = % of aberrant cells plus % of cells with gaps only.

[a] PD = population doubling. Calculated using the following formula: $[\log(X_f/X_i)]/\log 2$, where X_f = final cell density and X_i = initial cell density.

* $p \leq 0.01$ (Fisher's Exact Test)

2.6.7.17E Other Toxicity Study: Genotoxic impuities: In Vitro: Bacterial Mutation

Test for induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Number of independent assays: 1
Strains: *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, and TA100); *E. coli* (WP2*uvrA*)
Number of replicate cultures: 3
Metabolizing system: Aroclor™ 1254-induced rat liver S9
Treatment: Plate incorporation for 52 ± 4 hours
Vehicles for test article: Dimethylsulfoxide (DMSO)
Vehicles for positive controls: Deionized (DI) Water (sodium azide only); DMSO (all other positive controls)

Test aticle	Dose (μg/plate)	Results		GLP compliance	Document ID	Location in CTD
		With S9	Without S9			
[redacted]	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308027	4.2.3.7.6.1
	1.60 ~ 5000	positive	negative	Yes	8316499	4.2.3.7.6.2
	1.60 ~ 5000	positive	negative	Yes	8320167	4.2.3.7.6.3
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8320168	4.2.3.7.6.4
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8293205	4.2.3.7.6.5
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308026	4.2.3.7.6.6
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308029	4.2.3.7.6.7
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8320171	4.2.3.7.6.8
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8320170	4.2.3.7.6.9
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8322057	4.2.3.7.6.10
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308012	4.2.3.7.6.11
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8322780	4.2.3.7.6.12
	1.60 ~ 5000	positive	negative	Yes	8308015	4.2.3.7.6.13
	1.60 ~ 5000	positive	negative	Yes	8308011	4.2.3.7.6.14
	1.60 ~ 5000	positive	positive	Yes	8320642	4.2.3.7.6.15
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308013	4.2.3.7.6.16
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308030	4.2.3.7.6.17
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8322607	4.2.3.7.6.18

(Continued)

2.6.7.17E Other Toxicity Study: Genotoxic impuities: In Vitro: Bacterial Mutation (Concluded)

Test aticle	Dose (μg/plate)	Results		GLP compliance	Document ID	Location in CTD
		With S9	Without S9			
[redacted]	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8309753	4.2.3.7.6.19
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8322608	4.2.3.7.6.20
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308014	4.2.3.7.6.21
	1.60 ~ 5000	negative	negative	Yes	8308028	4.2.3.7.6.22
[redacted] [b]	1.5 ~ 5000	negative	negative	No	AD28VA.501028.BTL-2945971	4.2.3.7.6.23
[redacted] [b]	1.5 ~ 5000	negative [a]	negative [a]	No	AC18BR.501.BTL-2833975	4.2.3.7.6.24
[redacted] [b]	1.5 ~ 5000	positive [a]	positive [a]	No	AB38RD.501.BTL-2112864	4.2.3.7.6.25
[redacted] [b]	1.5 ~ 5000	positive [a]	positive [a]	No	AC24NA.501.BTL-2929813	4.2.3.7.6.26
[redacted] [b]	1.5 ~ 5000	negative	negative	No	AD09EN.501028.BTL-2929027	4.2.3.7.6.27

[a] Strains: *S. typhimurium* (TA98 and TA100)
[b] Treatment: Plate incorporation for approximately 48 to 72 hours.

2.6.7.17F Other Toxicity Study: Phototoxicity, Ocular/Dermal Irritation

Species, Strain	Route	Duration of Dosing	Doses	Sex #/Group	Noteworthy Findings	Document ID (Location in CTD)
Rat, Long Evans	Oral	3 days	0, 5, 40 mg/kg (Abemaciclib), 50 mg/kg (8-Methoxypsoralen)	5 F[a]	No evidence of cutaneous or ocular phototoxicity. NOEL = 40 mg/kg/day.	20063965 (4.2.3.7.7.1)

Abbreviations: # = number, F = female.

[a] 3 F in positive control group.