

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	2
2.7.1.1	背景及び概観.....	2
2.7.1.1.1	製剤開発過程概観.....	4
2.7.1.1.1.1	臨床試験で使用した製剤.....	4
2.7.1.1.1.1.1	C1 カプセル剤 (アベマシクリブ 25 又は 150 mg 含有)	9
2.7.1.1.1.1.2	C2 カプセル剤 (アベマシクリブ 50 mg 含有)	9
2.7.1.1.1.1.3	C3 カプセル剤 (アベマシクリブ 50 又は 100 mg 含有)	9
2.7.1.1.1.1.4	市販予定 T1 錠 (アベマシクリブ 50、100 又は 150 mg 含有)	9
2.7.1.1.1.1.5	その他の剤形.....	9
2.7.1.1.2	生物薬剤学試験の方法と根拠.....	10
2.7.1.1.3	分析法の概観.....	11
2.7.1.1.3.1	ヒト血漿中アベマシクリブ及びその代謝物の測定	11
2.7.1.1.3.2	ヒト血漿中フルベストラントの測定	12
2.7.1.1.3.3	ヒト血漿中内分泌療法剤の測定	12
2.7.1.1.4	In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観	13
2.7.1.1.4.1	In vitro での製剤特性	13
2.7.1.1.4.1.1	アベマシクリブの吸収に対する pH 及び金属イオンの影響に関する 評価.....	13
2.7.1.1.4.2	In vivo での製剤特性.....	13
2.7.1.2	個々の試験結果の要約.....	17
2.7.1.2.1	JPBS 試験：健康被験者を対象とした静脈内トレーサー法を使用したア ベマシクリブ (C3 カプセル剤、 ¹³ C ₈ -アベマシクリブ 50 mg 含有注射 剤) の絶対的バイオアベイラビリティ	17
2.7.1.2.2	JPBG 試験：食事の影響試験－健康被験者におけるアベマシクリブ [C2 カプセル剤 (50 mg)] の薬物動態に及ぼす食事の影響.....	18
2.7.1.2.3	JPBU 試験：健康被験者におけるアベマシクリブの [C3 カプセル剤 (100 mg)] の薬物動態に及ぼす食事の影響.....	20
2.7.1.2.4	JPCC 試験：健康被験者を対象としたアベマシクリブの C3 カプセル剤 (50 mg) と市販予定 T1 錠 (150 及び 50 mg) との BE 及び市販予定 T1 錠 (150 mg) に対する食事の影響を評価する第 I 相試験	23
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	28
2.7.1.3.1	絶対的バイオアベイラビリティ	28
2.7.1.3.2	錠剤及びカプセル剤の生物学的同等性 (BE)	28
2.7.1.3.3	製剤及び製造変更に伴うバイオアベイラビリティへの影響.....	29
2.7.1.3.3.1	開発過程におけるカプセル剤と経口服液剤の比較	30
2.7.1.3.4	食事の影響.....	35

略語一覧

略語	定義
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve)
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity)
AUC _{0-tlast}	0 時間から最終定量可能時点 (t _{last}) までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration)
AUC _τ	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval)
AUC _{τ,ss}	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval at steady state)
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BE	生物学的同等性 (bioequivalence)
CDK	サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase)
CI	信頼区間 (confidence interval)
CL/F	見かけのクリアランス (apparent oral clearance)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum observed plasma drug concentration)
C _{max,ss}	maximum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state
CSF	脳脊髄液 (cerebrospinal fluid)
CV	変動係数 (coefficient of variation)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
HER2-	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography)
HR+	ホルモン受容体陽性 (hormone receptor positive)
ISR	Incurred sample reanalysis
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (liquid chromatography with tandem mass spectrometry)
PopPK	母集団薬物動態 (population pharmacokinetic)
Q12H	12 時間ごと
QC	Quality control
t _{1/2}	消失半減期 (terminal elimination half-life)
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time of maximum observed plasma drug concentration)
V _z /F	見かけの分布容積 (apparent volume of distribution during the terminal phase)
V _{ss} /F	定常状態における見かけの分布容積 (apparent volume of distribution at steady state)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

アベマシクリブ (LY2835219) は、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase : CDK) 4 及び 6 (CDK4/6) に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物である。アベマシクリブは、治療歴のあるホルモン受容体陽性 (hormone receptor positive : HR+) かつヒト上皮成長因子受容体 2 陰性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative : HER2-) の局所進行又は転移性癌患者を対象に、内分泌療法剤との併用療法での開発が進められてきた。

臨床試験で使用したアベマシクリブ製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。

開発初期の第 I 相試験 3 試験 [I3Y-MC-JPBA (JPBA 試験)、I3Y-JE-JPBC (JPBC 試験) 及び I3Y-MC-JPBE (JPBE 試験)] 並びに第 II 相試験 1 試験 [I3Y-MC-JPBB (JPBB 試験)] では、XXXXXXXXXX濃度でアベマシクリブを 25 又は 150 mg 含有するXXXXXXXXXXカプセル (以下、C1 カプセル剤) を使用した。

その後、第 I 相試験 3 試験 [JPBE 試験、I3Y-MC-JPBG (JPBG 試験) 及び I3Y-MC-JPBH (JPBH 試験)] では、XXXXXXXXXX濃度でアベマシクリブを 50 mg 含有するXXXXXXXXXXカプセル (以下、C2 カプセル剤) を使用した。

その後に行われた第 I 相試験 7 試験 [I3Y-MC-JPBF (JPBF 試験)、I3Y-MC-JPBS (JPBS 試験)、I3Y-MC-JPBV (JPBV 試験)、I3Y-MC-JPBU (JPBU 試験)、I3Y-MC-JPCA (JPCA 試験)、I3Y-MC-JPCC (JPCC 試験) 及び I3Y-MC-JPCK (JPCK 試験)]、第 II 相試験 1 試験 [I3Y-MC-JPBN (MONARCH 1) (JPBN 試験)] 並びに第 III 相試験 2 試験 [I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2) (JPBL 試験) 及び I3Y-MC-JPBM (MONARCH 3) (JPBM 試験)] では、XXXXXXXXXX濃度でアベマシクリブを 50 又は 100 mg 含有するXXXXXXXXXXカプセル (以下、C3 カプセル剤) を使用した。

また、マスバランス試験 [I3Y-MC-JPBD (JPBD 試験)] では経口服液剤を、絶対的バイオアベイラビリティ試験 (JPBS 試験) では注射剤を使用した。

市販予定製剤として、患者の飲みやすさのためにサイズを最小限に、また投与錠数も最小限にすることを目的に、3 含量 (50、100 及び 150 mg) の錠剤 (以下、市販予定 T1 錠) を開発した。3 含量の市販予定 T1 錠は、XXXXXXXXXXを除き、XXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXX同一で、同じ製造方法が用いられている。市販予定 T1 錠はいずれもアベマシクリブをXXXXXXXXXX濃度で含有し、3 含量の市販予定 T1 錠ではXXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXが異なるのみである。申請用安定性試験において、50、100 及び 150 mg 錠はいずれも良好な結果を示した (第 3.2.P.8 項)。JPCC 試験において、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠と C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセル、市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠と C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルとの生物学的同等性 (bioequivalence : BE) を評価した (第 2.7.1.2.4 項)。また、市販予定 T1 錠 (XXXXXXXXXX mg) 及び市販予定 T1 錠 (XXXXXXXXXX mg) の含量間の BE を、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日、別紙 2) (以下「含量違いガイドライン」) に従った溶出試験によって評価した (第 3.2.P.2.3 項)。

健康被験者を対象に生物薬剤学試験 4 試験 (表 2.7.1.1-1) を実施し、絶対的バイオアベイラビリティ (C3 カプセル剤及び静脈内投与用注射剤を使用)、アベマシクリブの薬物動態に対する

食事の影響 (C2 カプセル剤、C3 カプセル剤及び市販予定 T1 錠を使用) 及び第 III 相試験で使用した C3 カプセル剤と市販予定 T1 錠との BE を評価した (表 2.7.1.2-1)。

開発初期に使用した C1 カプセル剤及びその後に使用した C2 カプセル剤と、第 III 相試験で主に使用した C3 カプセル剤との間で BE 試験は実施しなかった。そこで、各試験におけるアベマシクリブ 200 mg をカプセル剤として単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を比較した。また、C1 カプセル剤を使用した 4 試験、C2 カプセル剤を使用した 1 試験、C3 カプセル剤を使用した 6 試験及び経口服液剤を使用した 1 試験から得られたアベマシクリブの薬物動態データを使用した JPBL-母集団薬物動態 (population pharmacokinetic : PopPK) 解析において、製剤を共変量としてアベマシクリブの薬物動態への影響を検討した。また、JPBL-PopPK 解析に基づく post-hoc 推定値及び JPBL-PopPK モデルを用いたシミュレーションにより、製剤間でのアベマシクリブの曝露量についても比較した。生物薬剤学的検討において得られた主要な知見は以下のとおりである。

- アベマシクリブは[]溶解度及び[]膜透過性を有することから、Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス [] 薬物 (FDA 2015) に分類される。
- 制酸薬に一般的に含まれる金属イオンとアベマシクリブとの結合性を検討した in vitro 試験の結果、pH [] の条件下ではアベマシクリブと金属イオンの結合は認められなかった。したがって、アベマシクリブを金属イオン含有制酸薬と併用した場合、金属イオンとのキレート化によるアベマシクリブの吸収への影響はないと考えられた。
- In vitro 試験の溶解性データより、アベマシクリブの推奨用量 (150 mg) は、pH [] において 250 mL 未満の水に溶解可能であった。したがって、アベマシクリブの吸収及び曝露量に対する胃酸抑制薬の影響はないと考えられた。
- C3 カプセル剤では、アベマシクリブ 200 mg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 45% [90%信頼区間 (confidence interval : CI) : 40%~51%] であった。
- 高脂肪・高カロリー食の摂取後に、健康被験者にアベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠を単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物 (M2 及び M20) の合算値 (総活性物質) の 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity : AUC_{0-∞}) 及び最高血漿中濃度 (maximum observed plasma drug concentration : C_{max}) はそれぞれ約 9% 及び 26%増加した。食事の影響による変化の程度は、アベマシクリブの第 III 相試験で認められた濃度の結果を踏まえると、臨床的に重要ではないと考えられた。以上より、アベマシクリブは食事の有無にかかわらず、投与可能であることが示唆された。
- JPBL-PopPK 解析の結果、製剤 (C1 カプセル剤、C2 カプセル剤、C3 カプセル剤又は経口服液剤) は吸収ラグタイムに対する統計学的に有意な共変量であるものの、血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve : AUC)、C_{max} 及び最高血漿中濃度到達時間 (time of maximum observed plasma drug concentration : t_{max}) に対して大きな影響は及ぼさないことが示唆された。したがって、製剤はアベマシクリブの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす因子ではないと考えられた。
- BE 試験 (JPCC 試験) において、市販予定 T1 錠 (50 及び 150 mg) は、第 II 相試験及び第 III 相試験で使用した C3 カプセル剤 (50 mg) と生物学的に同等であった。

- 「含量違いガイドライン」に従い、市販予定 T1 錠 (■ mg) 及び市販予定 T1 錠 (■ mg) の溶出挙動を比較した。その結果、すべての条件で同等性の基準を満たしたことから、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。したがって、両製剤は生物学的に同等であると考えられた。BE 試験 (JPCC 試験) の結果と合わせ、市販予定 T1 錠の 3 つの含量 (50、100 及び 150 mg) の錠剤は生物学的に同等であると考えられた。
- 溶出性の評価に使用した市販予定 T1 錠 (含量 ■ mg) と BE 試験で使用した市販予定 T1 錠 (含量 50 及び 150 mg) は ■ が ■ であり、いずれの市販予定 T1 錠も実生産製造方法と同一の製造法を用いて製造された。

2.7.1.1.1 製剤開発過程概観

アベマシクリブの市販予定製剤及びその製造工程は、体系的実験手法及び確立された科学的根拠に基づき製剤及び製造工程への理解に重点をおいて開発した。アベマシクリブ製剤は、リスク評価とリスク軽減を基盤とする Quality by Design の考えに基づいた品質設計を特徴としている。臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤開発の概要を第 2.7.1.1.1 項、その他の詳細を第 3.2.P.2 項に示す。

2.7.1.1.1.1 臨床試験で使用した製剤

アベマシクリブの臨床試験では、カプセル剤 3 種類を開発し、マスバランス試験のため経口液剤を、絶対的バイオアベイラビリティ試験のため注射剤を開発した。また、市販予定製剤として錠剤を開発し、BE 試験で C3 カプセル剤との同等性を確認した (表 2.7.1.1-1)。製剤の開発では、製造の効率、工程の頑健性及び製剤の生産量の改善を含め検討した。また、患者の利便性及び用量調節の簡便性を考慮し、含量の異なる 3 製剤を開発した。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で使用したアベマシクリブ製剤の一覧

Formulation (Strength)	Brief Description	Clinical Use	HS/P	Abemaciclib Oral Dose Regimen(s)	Study Period
Capsule Formulations					
C1 (25 mg; 150 mg)	[REDACTED] capsules containing abemaciclib and [REDACTED]	Phase 1: Study JPBA	P	Part A: 50, 100, 150, or 225 mg Q24H, or 75, 100, 150, 200, or 275 mg Q12H Parts B-F: 150 or 200 mg Q12H Part G: 200 mg Q12H	[REDACTED] December 2009 - 29 May 2015 (data cutoff)
		Study JPBC	P	100, 150, or 200 mg Q12H	21 December 2013 – 01 April 2015 (data cutoff)
		Study JPBE ^a	P	DDI: Single 50 mg dose × 2 Safety Extension: 200 mg Q12H	[REDACTED] April 2014 – [REDACTED] August 2015 (last patient completed)
		Phase 2: Study JPBB	P	200 mg Q12H	[REDACTED] April 2013- [REDACTED] September 2015 (data cutoff)
C2 (50 mg)	[REDACTED] capsules containing abemaciclib ([REDACTED]) and [REDACTED]	Phase 1: Study JPBE ^a	P	Safety Extension: 200 mg Q12H	[REDACTED] April 2014 – [REDACTED] August 2015 (last patient completed)
		Study JPBG	HS	Single 200 mg dose × 3	[REDACTED] February 2014- [REDACTED] August 2014 (last subject completed)
		Study JPBH ^b	P	Parts A-D: 200 mg Q12H	[REDACTED] March 2014 - [REDACTED] 20 [REDACTED] (data cutoff)

Formulation (Strength)	Brief Description	Clinical Use	HS/P	Abemaciclib Oral Dose Regimen(s)	Study Period
Capsule Formulations					
C3 (50 mg)	[REDACTED] capsules containing abemaciclib ([REDACTED]) and [REDACTED]	Phase 1:			
		Study JPBF	HS	Single 200 mg dose × 2	[REDACTED] October 2014 – [REDACTED] November 2014 (last subject completed)
		Study JPBS	HS	Single 200 mg dose	[REDACTED] January 2015 – [REDACTED] February 2015 (last subject completed)
		Study JPBV	HS	Single 200 mg dose	[REDACTED] March 2015 – [REDACTED] August 2015 (last subject visit)
		Study JPCC	HS	Part A (Pilot): Single 150 mg dose Part B (BE): Single 150 mg dose Part C (Food Effect): Not used	[REDACTED] February 2016 – [REDACTED] October 2016 (last subject completed)
		Study JPCK	HS	Single 400 mg dose × 2	[REDACTED] August 2016 – [REDACTED] December 2016 (last subject visit)
		Phase 2:			
		Study JPBN	P	200 mg Q12H	[REDACTED] June 2014 – [REDACTED] 20[REDACTED] (data cutoff for addendum)
Phase 3:					
Study JPBL	P	150 mg Q12H	[REDACTED] August 2014 – 14 February 2017 (data cutoff)		
Study JPBM	P	150 mg Q12H	[REDACTED] November 2014 – [REDACTED] January 2017 (data cutoff)		

Formulation (Strength)	Brief Description	Clinical Use	HS/P	Abemaciclib Oral Dose Regimen(s)	Study Period
Capsule Formulations					
C3 (100 mg)	██████████ capsules containing abemaciclib (██████████) and ██████████	Phase 1: Study JPBU Study JPCA	HS HS	Single 200 mg dose × 2 Cohort 1 (Escalation): Single 200 mg, 300 mg, and 400 mg doses Cohort 2 (DDI): Single 400 mg dose + a single 8 mg dose loperamide Cohort 2 (Escalation): Single 400 mg and 600 mg doses	██████████ June 2015 - ██████████ September 2015 (last subject visit) ██████████ February 2016 - ██████████ July 2016 (last subject completed)
Proposed Commercial Tablet					
T1 (50 mg)	Film coated tablet containing abemaciclib (██████████) and commonly used excipients	Phase 1: Study JPCC	HS	Part A (Pilot): Not used Part B (BE): Single 150 mg dose (3×50 mg) Part C (Food Effect): Not used	██████████ February 2016 - ██████████ October 2016 (last subject completed)
T1 (150 mg)	Film coated tablet containing abemaciclib (██████████) and commonly used excipients			Part A (Pilot): Single 150 mg dose Part B (BE): Single 150 mg dose (1×150 mg) Part C (Food Effect): Single 150 mg dose (fed and fasted)	
Miscellaneous Formulations					
[14C]- Abemaciclib Powder for Oral Solution	Glass vial containing 150 mg (abemaciclib plus sufficient [14C]-abemaciclib to provide 5 µCi)	Phase 1: Study JPBD	HS	Single 150 mg dose	██████████ August 2013 - ██████████ October 2013 (last subject completed)

Formulation (Strength)	Brief Description	Clinical Use	HS/P	Abemaciclib Oral Dose Regimen(s)	Study Period
[¹³ C ₈]-Abemaciclib Solution for Injection	Clear solution containing 84 µg/mL [¹³ C ₈]-abemaciclib in 10 mM acetate buffer and 0.9% normal saline (pH 4.0)	Phase 1: Study JPBS	HS	Single 0.4 mg IV dose infused over 15 minutes	■ January 2015 - ■ February 2015 (last subject completed)

Abbreviations: BE = bioequivalence; DDI = drug-drug interaction; HS = healthy subject study; IV = intravenous; P = patient study; Q12H = once every 12 hours; Q24H = once every 24 hours; ■■■■■■■■

^a Two formulations were used in Study JPBE (C1 capsule formulation was used in the DDI part of the study and in the safety extension; C2 capsule formulation was used only in the safety extension). Pharmacokinetic data are only available from the DDI part of the study (C1 capsule formulation).

^b Study JPBH is ongoing; data are reported for Parts A through D in this submission.

次項以降、臨床試験で使用した製剤について記載する。

市販予定の製剤及び処方の詳細は第 3.2.P.1 項、臨床試験で使用したすべての製剤を含む製剤開発の詳細は第 3.2.P.2 項に示す。アベマシクリブの臨床試験で使用した製剤の要約を表 2.7.1.4-4、各臨床試験で使用した製剤の製造ロット番号を表 P.2.2.1.8.8-1 に示す。また、各臨床試験の治験実施計画書番号と各臨床試験で使用した製剤及び当該製剤の原料のロット番号を紐付けした一覧は表 P.2.2.1.8.8-1 に添付した。

2.7.1.1.1.1.1 C1 カプセル剤 (アベマシクリブ 25 又は 150 mg 含有)

C1 カプセル剤は、XXXXXXXXXXカプセルにXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXX濃度で充填したカプセルであり、開発初期の臨床試験用として、含量の異なる 2 種類のカプセル (25 又は 150 mg 含有) を開発した。本製剤は臨床試験を実施するのに十分な安定性を有していた (第 3.2.P.2 項)。

2.7.1.1.1.1.2 C2 カプセル剤 (アベマシクリブ 50 mg 含有)

C2 カプセル剤は、XXXXXXXXXXカプセルにアベマシクリブ (XXXXXXXXXX濃度) を充填したカプセルであり、開発初期以降の第 I 相 2 試験用に開発した。本製剤は臨床試験を実施するのに十分な安定性を有していた (第 3.2.P.2 項)。

2.7.1.1.1.1.3 C3 カプセル剤 (アベマシクリブ 50 又は 100 mg 含有)

C3 カプセル剤は、XXXXXXXXXXカプセルにアベマシクリブ (XXXXXXXXXX濃度) を 50 又は 100 mg 含有するカプセルであり、開発後期の臨床試験用に開発した。C3 カプセル剤 (含量 50 及び 100 mg) はXXXXXXXXXXがXXXXXXXXXXであり、同一の製造法を用いて製造されたXXXXXXXXXX 2 含量のカプセル剤であった。第 II 相試験及び第 III 相試験では、C3 カプセル剤 (50 mg) を使用した。本製剤は臨床試験を実施するのに十分な安定性を有していた (第 3.2.P.2 項)。

2.7.1.1.1.1.4 市販予定 T1 錠 (アベマシクリブ 50、100 又は 150 mg 含有)

市販予定製剤として、患者の飲みやすさのためにサイズを最小限に、また投与錠数も最小限にすることを目的に、3 含量 (50、100 及び 150 mg) の錠剤を開発した。市販予定 T1 錠は、XXXXXXXXXX濃度でアベマシクリブを含み、XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXが異なる 3 種の錠剤である。JPCC 試験において、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠と C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセル、市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠と C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルとの BE を評価した。これら製剤では、第 2.7.1.2 項及び第 2.7.1.3.1 項に詳述したように、アベマシクリブの曝露量は生物学的に同等であった。また、「含量違いガイドライン」に従い、市販予定 T1 錠 (XXXXXX mg) 及び市販予定 T1 錠 (XXXXXX mg) の溶出挙動を比較した結果、すべての条件で同等性の基準を満たしたことから、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された (第 3.2.P.2.3 項)。これら 3 含量の市販予定 T1 錠は、申請用安定性試験においていずれも良好な結果を示した (第 3.2.P.8 項)。

2.7.1.1.1.1.5 その他の剤形

特定の臨床薬理試験の目的に合わせ、アベマシクリブの臨床開発では、更に 2 種類の剤形を使用した。JPBD 試験では、アベマシクリブのマスバランスを確認するため、[14C]-アベマシクリブ

の経口液剤用粉末を使用した。JPBS 試験では、アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティを算出するため、 $[^{13}\text{C}_8]$ -アベマシクリブ注射剤を使用した（第 3.2.P.2.2.1.8 項）。

$[^{14}\text{C}]$ -アベマシクリブ経口液剤用粉末

JPBD 試験では、アベマシクリブ 150 mg を経口液剤として単回経口投与した。有効成分 150 mg あたりに含有される $[^{14}\text{C}]$ 放射能は約 5 μCi であった。 $[^{14}\text{C}]$ -アベマシクリブの経口液剤用粉末は個々のボトルに充填し、投与前に希塩酸（0.06% w/v）50 mL に溶解した。

$[^{13}\text{C}_8]$ -アベマシクリブ注射剤

JPBS 試験では、10 mM 酢酸塩緩衝液に溶解した $[^{13}\text{C}_8]$ -アベマシクリブを使用した（表 2.7.1.1-2）。

表 2.7.1.1-2 $[^{13}\text{C}_8]$ -アベマシクリブ注射剤の構成ユニット

Component	Function	Quantity per 5 mL
$^{13}\text{C}_8$ -abemaciclib	Drug substance and tracer	420 μg
10 mM acetate buffer, pH 4.0	Diluent	qs to 5 mL

Abbreviation: qs = sufficient quantity.

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の方法と根拠

アベマシクリブの原薬は溶解性が高く、推奨用量（150 mg）は pH [REDACTED] において 250 mL 未満の水に溶解可能であった。Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) epithelial Cell Line を使用した in vitro 試験の結果より、アベマシクリブは [REDACTED] の膜透過性を有することが示されている。さらに、絶対的バイオアベイラビリティは 50% 未満で低かったが、初回通過効果に起因する部分もあると考えられる。以上のことから、アベマシクリブは BCS クラス [REDACTED] 薬物（FDA 2015）と判断された。

アベマシクリブの市販予定 T1 錠は、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] のいずれでも溶出し、[REDACTED] では [REDACTED] 分間で [REDACTED] % を超える速やかな溶出性を示した。また、In silico モデルより、アベマシクリブの吸収は、溶解度又は溶出速度律速ではなく、また、[REDACTED] に依存しないことが示唆された（第 3.2.P.2.1.1.3 項）。

また、アベマシクリブの目標製品品質プロファイルは、食事の摂取に関係なく、患者の自己投与に適した経口錠剤とした。開始予定用量は 150 mg を 1 日 2 回 12 時間ごと（Q12H）とし、有害事象が発現した場合は 50 mg ずつ減量することから、複数の含量を有する錠剤を開発することにより、患者の利便性向上及び用量調節の簡便性が可能になると考えた。

したがって、アベマシクリブの市販予定製剤として、3 含量（50、100 又は 150 mg 含有）の錠剤を開発、製造及び供給する。3 含量の錠剤は化学的及び物理的に安定していることを確認した（第 3.2.P.8.3 項）。

本申請時まで、絶対的バイオアベイラビリティ試験（JPBS 試験）、JPBN 試験及び第 III 相試験（JPBL 試験及び JPBM 試験）を含む臨床開発では、主に C3 カプセル剤（50 mg）を使用した。BE 試験（JPCC 試験）では、市販予定 T1 錠（150 mg）1 錠と C3 カプセル剤（50 mg）3 カプセル、市販予定 T1 錠（50 mg）3 錠と C3 カプセル剤（50 mg）3 カプセルとの BE を評価した。食事の影響試験（JPCC 試験）は、市販予定 T1 錠（150 mg）を使用して実施した。また、もう一つの含

量である市販予定 T1 錠 (100 mg) は、溶出試験によって市販予定 T1 錠 (■ mg) に対する溶出性を評価した (第 3.2.P.2.3 項)。

2.7.1.1.3 分析法の概観

バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (Liquid chromatography with tandem mass spectrometry : LC-MS/MS) 法を用いて、ヒト血漿中アベマシクリブ及びその代謝物濃度を測定した (第 2.7.1.1.3.1 項)。また、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン、エキセメスタンなどの臨床試験においてアベマシクリブと併用投与された内分泌療法剤の血漿中濃度を、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した (第 2.7.1.1.3.2 項、第 2.7.1.1.3.3 項)。さらに、薬物相互作用試験においてアベマシクリブと併用投与された薬剤の血漿中濃度を、バリデートされた測定法を用いて測定した。各試験で用いた測定法の一覧を表 2.7.1.4-5 に、アベマシクリブ及びその代謝物の検量線の範囲、分析単位間の精度及び真度を含むバリデーションパラメータ並びに安定性の概要を表 2.7.1.4-6 に、アベマシクリブと併用投与された薬剤の測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.4-7 に示す。ヒト血漿中アベマシクリブ及びその代謝物の定量で使用した測定法の詳細は報告書 (バリデーションを含む) に記載しており、その他の測定法の報告書とともに第 5.3.1.4 項に添付した。

2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中アベマシクリブ及びその代謝物の測定

開発初期では、アベマシクリブ及び 2 つの代謝物 [M1 及び M2 (M2 は活性代謝物)] 濃度は、■ で開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した (報告書 141609)。JPBA 試験の被験者から採取した血漿試料を用いた探索的な検討によって、血漿中に更なる活性代謝物 2 種 (M18 及び M20) の存在が示唆されたことから (図 2.7.2.2.-1)、これらを合わせて測定できる方法を、上記 LC-MS/MS 法を改良して確立し、バリデートした (報告書 142981、LY2835219 Cross Val-■)。当該方法は、■ に引き継がれ、クロスバリデートされた (報告書 130663VRLC-EII、LY2835219 Cross Val-■)。M1 の血漿中濃度は多くの場合定量下限 (1 ng/mL) 付近又は定量下限を下回ることから、M1 を除いたその他の代謝物の測定法がバリデートされた (報告書 141337PVCD-EII)。また、アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティを評価する JPBS 試験で使用した非放射性トレーサーである [$^{13}\text{C}_8$]-アベマシクリブの血漿中濃度を測定するため、LC-MS/MS 法が改良され、バリデートされた (報告書 140149VRLC-EII)。

バリデーション試験には、タンパク質沈殿法によるヒト血漿からのアベマシクリブ及びその代謝物、 [$^{13}\text{C}_8$]-アベマシクリブ並びにこれらの安定同位体標識内標準物質の抽出、及びそれに続く LC-MS/MS による分析が含まれた。 [$^{13}\text{C}_8$]-アベマシクリブ (定量下限 0.002 ng/mL、定量上限 2 ng/mL) を除き、すべての分析対象物質の定量下限は 1 ng/mL、定量上限は 500 ng/mL であった。定量上限を超える試料は、検量線の範囲内に収まるように希釈した後、再分析した。全分析対象物質とも、検量線の濃度範囲で精度及び真度の相対標準偏差及び相対誤差はいずれも 15% 以下及び $\pm 15.0\%$ 以内の基準を満たした。検量線の濃度範囲内の Quality Control (QC) 試料は、分析単位ごとに測定した。臨床試験のうち、数試験で選択された実試料を再分析 (Incurred sample reanalysis : ISR) した結果、本測定法は ISR の許容基準を満たしていることが確認された。臨床

試験で使用した各測定法、クロスバリデーション試験の概要、検量線の範囲、各測定法及び分析対象物質に対する分析単位間の精度及び真度を含むバリデーションパラメータの概要、並びに安定性の概要を第 2.7.1.4.3 項に示す。

フルベストラントによる分析対象物質に対する妨害がないか確認したところ、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の測定に影響はなかった（報告書 1400348）。

脳脊髄液（cerebrospinal fluid : CSF）の測定法は、血漿の測定法を応用して開発し、JPBA 試験において、脳転移を伴う患者の部分集団から採取した CSF 試料中のアベマシクリブ及びその代謝物（M2 及び M20）の濃度を測定する際に使用した（報告書 120489-EII-DBA3）。

2.7.1.1.3.2 ヒト血漿中フルベストラントの測定

アベマシクリブと併用投与したフルベストラントの血漿中濃度は、XXXXXXXXXX で開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（報告書 1400346）。

定量下限は 0.5 ng/mL、定量上限は 250 ng/mL であった。定量上限を超える試料は、検量線の範囲内に収まるように希釈した後、再分析した。検量線の濃度範囲内の QC 試料は、分析単位ごとに測定した。検量線の濃度範囲で精度及び真度の相対標準偏差及び相対誤差はいずれも 15%以下及び±15.0%以内の基準を満たした。ISR を実施した結果、本測定法は ISR の許容基準を満たしていることが確認された。

アベマシクリブ及びその代謝物（M2、M18 及び M20）の存在下でフルベストラントの測定法の選択性及び分析内真度を評価した結果、フルベストラントの測定に影響はなかった。

2.7.1.1.3.3 ヒト血漿中内分泌療法剤の測定

レトロゾール及びアナストロゾールの血漿中濃度は、XXXXXXXXXX で開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（報告書 8264525 及び 8293044）。タモキシフェン及びエキセメスタンの血漿中濃度は、XXXXXXXXXX で開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した（報告書 1000-111654 及び 1000-131797）。

バリデーション範囲は、レトロゾールが 1.00～1000.00 ng/mL、アナストロゾールが 0.500～100.000 ng/mL、タモキシフェンが 0.500～500 ng/mL、エキセメスタンが 0.100～100 ng/mL であった。定量上限を超える試料は、検量線の範囲内に収まるように希釈した後、再分析した。検量線の濃度範囲内の QC 試料は、分析単位ごとに測定した。検量線の濃度範囲で精度及び真度の相対標準偏差及び相対誤差はいずれも 15%以下及び±15.0%以内の基準を満たした。ISR を実施した結果、本測定法は ISR の許容基準を満たしていることが確認された。

アベマシクリブ及びその代謝物（M2、M18 及び M20）の存在下で内分泌療法剤の測定法の選択性及び分析内真度を評価した結果、内分泌療法剤の測定に影響はなかった。

2.7.1.1.4 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

2.7.1.1.4.1 In vitro での製剤特性

2.7.1.1.4.1.1 アベマシクリブの吸収に対する pH 及び金属イオンの影響に関する評価

胃酸抑制薬（プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬、制酸薬など）は、癌患者に投与される頻度が高い (Smelick et al. 2013)。アベマシクリブは弱塩基性薬物で、 に依存して溶解し、溶解度は mg/mL 以上である (pH 6.8 での溶解度は mg/mL)。 溶解度を示す経口薬を胃酸抑制薬と併用した場合、経口薬の吸収及び曝露量に影響が見られる可能性がある。胃酸抑制薬がアベマシクリブの吸収に及ぼす影響を評価する臨床試験は実施していない。しかしながら、アベマシクリブの推奨用量 (150 mg) は、pH において 250 mL 未満の水に溶解可能であることから、アベマシクリブの溶解度は高く、胃酸抑制薬との併用によるアベマシクリブの吸収及び曝露量への影響はほとんどないと考えられる (Zhang et al. 2014 ; FDA 2015)。なお、空腹時人工腸液及び摂食時人工腸液におけるアベマシクリブの溶解度は、pH 6.8 での溶解度よりも高く、それぞれ mg/mL 及び mg/mL であった (第 3.2.P.2.1.1.2 項)。

制酸薬は、胃内 pH 調整とは関連しない薬物の吸収に影響を与える他の特性も有している。例えばカルシウム、マグネシウム及びアルミニウムなどの多価金属イオンを含む制酸薬では、金属イオンとのキレート化により薬物吸収に影響が及ぶことがある (Zhang et al. 2014)。

In vitro 試験では、制酸薬で一般的に含まれる金属イオンとアベマシクリブとの相互作用によるリスクを評価した。酢酸緩衝液 (pH) を用いてアベマシクリブ 0.25 mg/mL 溶液を調製し、1 mg/mL 金属イオンを含む 5%硝酸水溶液をアベマシクリブ溶液に添加した。希釈後の最終濃度は、アベマシクリブは約 0.05 mg/mL、各金属イオンの濃度範囲はマグネシウム (0~33 mM)、カルシウム (0~20 mM)、鉄 (0~14 mM)、ビスマス (0~4 mM)、亜鉛 (0~12 mM) 及びアルミニウム (0~30 mM) であった。溶液を約 1 時間室温に置いて平衡化した後、高速液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography : HPLC) によって溶液中でのキレート化されていないアベマシクリブを定量した。その結果、上記濃度範囲内での全金属イオン (マグネシウム、カルシウム、鉄、ビスマス、亜鉛及びアルミニウム) を含む溶液中において、アベマシクリブの定量値に変化は認められなかった。また、金属イオンとアベマシクリブとの相互作用を示唆する HPLC 保持時間のシフトが認められなかったことから、制酸薬で一般的に含まれる金属イオンとの相互作用は、アベマシクリブでは認めなかった。

以上、溶解度の影響の評価及びアベマシクリブと金属イオンとの結合性の結果より、胃酸抑制薬との併用によるアベマシクリブの経口投与での吸収への影響はないと考えられる。

2.7.1.1.4.2 In vivo での製剤特性

アベマシクリブの吸収速度は緩徐で、投与後 30 分~1 時間で血漿中に現れ、 t_{max} の中央値は約 8 時間であった。この t_{max} の中央値が長いことは、癌患者及び健康被験者に C1 カプセル剤、C2 カプセル剤、C3 カプセル剤を空腹時投与した試験のいずれにおいても、一様に確認された (表 2.7.1.1-3)。また、JPCC 試験の BE パートにおいて、2 種類の市販予定 T1 錠 (150 mg 錠 1 錠及び 50 mg 錠 3 錠) 及び C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルの 3 製剤とも t_{max} の中央値は 8 時間であった。50~275 mg の用量範囲で見かけのクリアランス (apparent oral clearance : CL/F) 及び消

失半減期 (terminal elimination half-life: $t_{1/2}$) が用量に依存しないことから示唆されるように (表 2.7.2.5-5)、アベマシクリブの薬物動態は線形性を示すと考えられた。さらに、M2、M18 及び M20 の定常状態における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval at steady state: $AUC_{\tau,ss}$) 及び maximum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state ($C_{max,ss}$) とともに、未変化体に対する代謝物の比率は検討した用量範囲で類似しており (表 2.7.2.5-9)、アベマシクリブを Q12H で反復投与してもアベマシクリブの薬物動態は線形性を示すことが示唆された。

アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の個体間変動は、カプセル剤及び錠剤のいずれも大きく、健康被験者よりも癌患者の方が大きかった。曝露量 ($AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}) の平均値は、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤と比較し、C1 カプセル剤で高い傾向が認められ、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤で得られた曝露量は、C1 カプセル剤のばらつきの範囲内であった (図 2.7.1.3-2 及び図 2.7.1.3-3)。アベマシクリブ 200 mg の単回投与では、200 mg の用量となるようにカプセル剤の種類と個数を変えても $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は類似した (表 2.7.1.1-3)。C1 カプセル剤を使用した 4 試験、C2 カプセル剤を使用した 1 試験、C3 カプセル剤を使用した 6 試験及び経口服液剤を使用した 1 試験から得られたデータに基づき、JPBL-PopPK 解析を実施した。JPBL-PopPK 解析に基づく post-hoc 推定値及び JPBL-PopPK モデルを用いたシミュレーションにより、製剤間での曝露量を比較した。その結果、各製剤間でのアベマシクリブの AUC、 C_{max} 及び t_{max} に明らかな違いはないことが示唆された (図 2.7.1.3-2、図 2.7.1.3-3 及び図 2.7.1.3-4)。さらに、市販予定 T1 錠 (50 及び 150 mg) は、C3 カプセル剤 (50 mg) と生物学的に同等であることが示された (JPCC 試験)。

これらの結果は、アベマシクリブの溶解度及び製剤からの溶出は、消化管吸収において律速とはならないという結論と一致した。

表 2.7.1.1-3 癌患者及び健康被験者にアベマシクリブ 150 mg 又は 200 mg を単独で空腹時に単回経口投与したときの
血漿中アベマシクリブの薬物動態パラメータ

Study	Population	Formulation (# of Units)	N	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{max} (hr)	
				Geo Mean	CV%	Geo Mean	CV%	Median	Range
Abemaciclib 150 mg Dose									
JPBA	Cancer	C1 (1 × 150 mg)	85	4010	80	114	83	6.0	2.00 - 70.53
JPBC	Cancer, Japanese	C1 (1 × 150 mg)	3	4450	39	167	40	6.0	3.95 - 6.05
JPBD	Healthy Subjects	Solution	6	2370	83	63.7	49	8.0	6.00 - 8.00
JPCC	Healthy Subjects	T1 (1 × 150 mg)	82	3110	55	95.2	48	8.0	4.05 - 24.00
		T1 (3 × 50 mg)	85	3120	52	97.7	50	8.0	6.00 - 24.00
		C3 (3 × 50 mg)	84	3130	59	95.8	51	8.0	6.00 - 24.00
Abemaciclib 200 mg Dose									
JPBA	Cancer	C1 (2 × 25 mg, 1 × 150 mg)	117	5220	105	158	92	6.0	1.98 - 72.45
JPBC	Cancer, Japanese	C1 (2 × 25 mg, 1 × 150 mg)	6	5480	95	214	87	5.0	3.95 - 5.95
JPBG	Healthy Subjects	C2 (4 × 50 mg)	23	4230	65	111	61	8.0	6.00 - 12.00
JPBF	Healthy Subjects	C3 (4 × 50 mg)	24	4570	53	134	45	8.0	4.00 - 24.00
JPBS	Healthy Subjects	C3 (4 × 50 mg)	8	3730	31	114	32	6.6	6.50 - 8.25
JPBU	Healthy Subjects	C3 (2 × 100 mg)	27	3940	34	116a	36	8.0a	6.00 - 12.00
JPBV	Healthy Subjects	C3 (4 × 50 mg)	10	4460	61	133	63	7.0	3.00 - 8.00
JPCA	Healthy Subjects	C3 (2 × 100 mg)	19	3680	38	102	31	8.2	6.10 - 14.10

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C1 = capsule formulation (drug-in-capsule formulation consisting of abemaciclib [REDACTED] capsules); C2 = capsule formulation ([REDACTED] capsules containing abemaciclib [REDACTED] and [REDACTED]); C3 = capsule formulation ([REDACTED] capsules containing abemaciclib [REDACTED] and [REDACTED]); C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CV = coefficient of variation;

Geo = geometric; N = number of patients or subjects; T1 = tablet formulation (film coated tablets containing abemaciclib [REDACTED] and commonly used excipients); t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

^a N=28.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

健康被験者を対象に、アベマシクリブの生物薬剤学試験 4 試験を実施した結果の要約を表 2.7.1.2-1 に、個々の試験での薬物動態の結果の要約を表 2.7.1.4-1 に示す。個々の試験での安全性の結果は、第 2.7.6.項を参照のこと。各治験の総括報告書は第 5.3.1 項又は第 5.3.3 項に添付した。

表 2.7.1.2-1 生物薬剤学試験の一覧

Study	Description	Population	Formulation	Strength
JPBS	Absolute bioavailability	Healthy Subjects	C3 and [¹³ C ₈]-Abemaciclib Solution for Injection	50 mg 0.4 mg IV infusion (15 minutes)
JPBG	Pilot food effect (standard and high fat meal)	Healthy Subjects	C2	50 mg
JPBU	Food effect (high fat meal)	Healthy Subjects	C3	100 mg
JPCC	Bioequivalence/food effect (high fat, high calorie meal)	Healthy Subjects	C3 T1 T1	50 mg 50 mg 150 mg

Abbreviations: C2 = capsule formulation ([redacted] capsules containing abemaciclib [redacted] and [redacted]); C3 = capsule formulation ([redacted] capsules containing abemaciclib [redacted] and [redacted]); IV = intravenous; T1 = tablet formulation (film coated tablets containing abemaciclib [redacted] and commonly used excipients); [redacted]

2.7.1.2.1 JPBS 試験：健康被験者を対象とした静脈内トレーサー法を使用したアベマシクリブ（C3 カプセル剤、[¹³C₈]-アベマシクリブ 50 mg 含有注射剤）の絶対的バイオアベイラビリティ

試験概要：

JPBS 試験は単施設、非盲検試験で、アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。健康被験者 11 例（男性 8 例及び女性 3 例、年齢 45～65 歳）を本試験に組み入れ、アベマシクリブ 200 mg [C3 カプセル剤（50 mg）] を単回経口投与し、約 6 時間後に [¹³C₈]-アベマシクリブ 0.4 mg を 15 分間かけて静脈内投与した。薬物動態評価用検体として、投与前、投与後 2, 4, 6（静脈内投与直前）、6.25（静脈内投与直後）、6.5、6.75、7.25、8.25、10、12、14、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間（経口投与と比較）に静脈血を採取し、アベマシクリブ、代謝物（M2、M18 及び M20）及び [¹³C₈]-アベマシクリブの血漿中濃度を測定した。

結果：

11 例のうち、8 例の被験者から評価可能な薬物動態データが得られ（表 2.7.1.4-1）、薬物動態解析を実施した。なお、嘔吐又は計画用量を投与できなかったことにより 3 例が薬物動態の解析対象から除外された。

AUC_{0-∞}に基づき評価した結果、アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは 45%（90% CI：40%～51%）であった（表 2.7.1.2-2）。絶対的バイオアベイラビリティの個体間変動 [幾何変動係数（CV%）] は 19%と小さく、AUC_{0-∞}での個体間変動（CV%）は 31%と中程度であった。個々の被験者における、絶対的バイオアベイラビリティの範囲は 30%～54%であった。

用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ の個体内変動 (CV%) 及び個体間変動 (CV%) は、それぞれ 13.3% 及び 25.5% であった。

経口投与及び静脈内投与の $t_{1/2}$ は同程度 (それぞれ 29.3 時間及び 31.6 時間) であったことから、 $t_{1/2}$ は全身からの消失速度を反映しており、緩やかな吸収の影響はないことが示唆された。

なお、代謝物 (M2、M18 及び M20) 及び [$^{13}C_8$]-アベマシクリブの薬物動態は第 2.7.6.2 項に記載した。

表 2.7.1.2-2 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び [$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を静脈内投与したときの血漿中アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティの統計解析結果 (薬物動態解析対象集団) (JPBS 試験)

Parameter (units)	Geometric LS Mean (90% CI)				Ratio of Geometric LS Means Oral:IV	90% CI (Lower, Upper)
	N	Oral	N	IV		
$AUC_{0-\infty}$ ([ng·hr/mL]/mg) ^a	8	18.7 (15.5, 22.4)	8	41.6 (34.6, 50.1)	0.448	(0.395, 0.508)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; IV = intravenous; LS = least squares; N = number of subjects.

Model: $\text{Log}(\text{PK}) = \text{Treatment} + \text{Subject} + \text{Random Error}$, where subject is fitted as a random effect.

^a $AUC_{0-\infty}$ was dose-normalized to 1 mg.

2.7.1.2.2 JPBG 試験：食事の影響試験－健康被験者におけるアベマシクリブ [C2 カプセル剤 (50 mg)] の薬物動態に及ぼす食事の影響

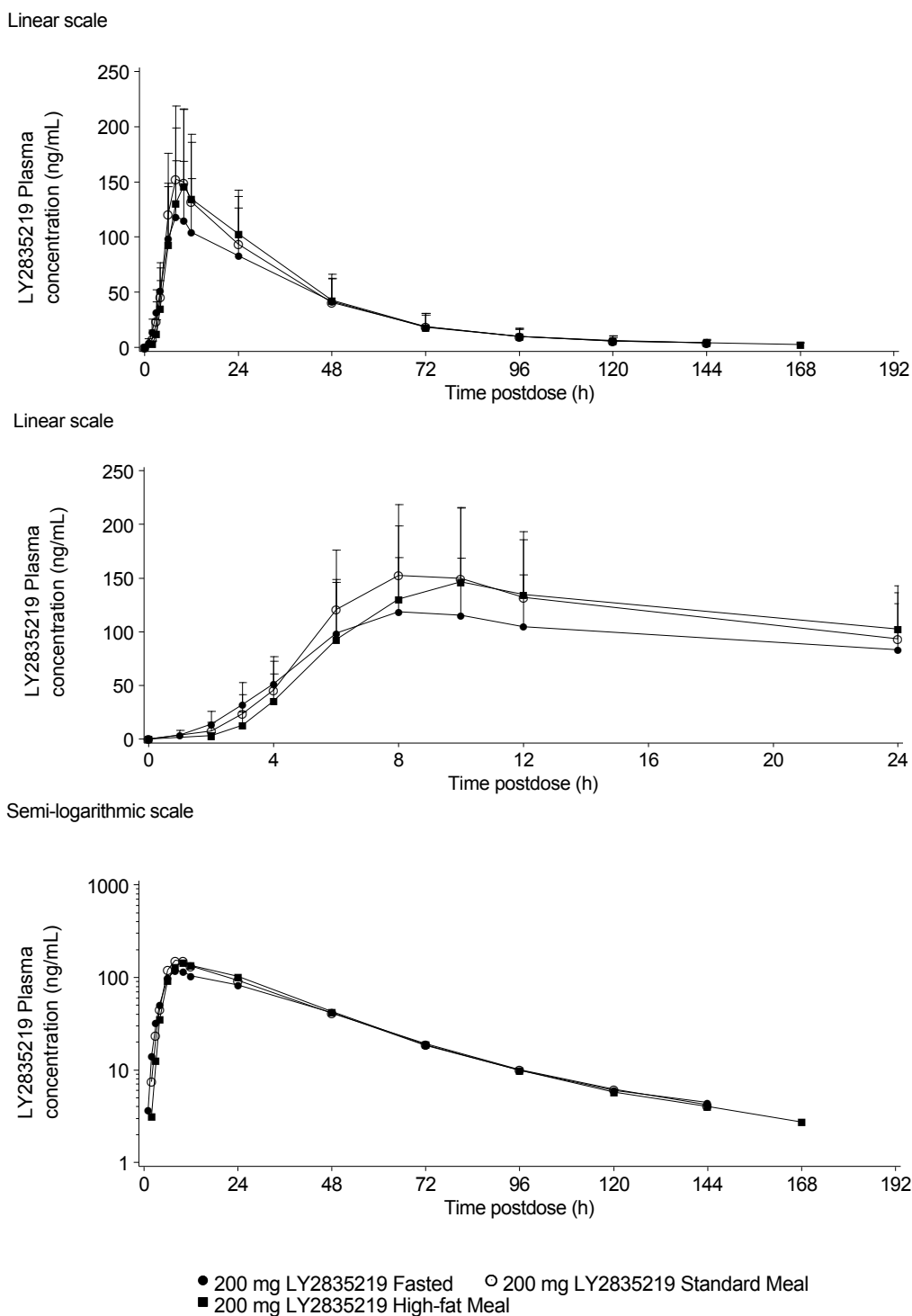
試験概要：

JPBG 試験は単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験で、健康被験者に空腹時、標準食摂取後及び高脂肪・高カロリー食摂取後の 3 回、アベマシクリブ 200 mg [C2 カプセル剤 (50 mg)] を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。健康被験者 24 例 (男性 3 例及び女性 21 例、年齢 30~64 歳) を本試験に組み入れ、アベマシクリブを 1 回以上投与した。各期において、薬物動態評価用検体として、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間に静脈血を採取し、アベマシクリブ及びその代謝物 (M2、M18 及び M20) の血漿中濃度を測定した。

結果：

高脂肪・高カロリー食摂取後の被験者 24 例すべてで、空腹時の被験者 23 例及び標準食摂取後の被験者 22 例から評価可能な薬物動態データが得られ (表 2.7.1.4-1)、薬物動態解析を実施した。

空腹時及び食後 (高脂肪・高カロリー食及び標準食) にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す。



[上図：投与後 0～192 時間（普通目盛）、中図：投与後 0～24 時間（普通目盛）、
下図：投与後 0～192 時間（片対数目盛）]

図 2.7.1.2-1 空腹時及び食後（高脂肪・高カロリー食及び標準食）にアベマシクリブ [C2 カプセル剤（50 mg）] を 200 mg の用量で健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（算術平均値+標準偏差）（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

高脂肪・高カロリー食及び標準食を摂取しても、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ に影響は見られなかった（表 2.7.1.2-3）。 C_{max} は、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食及び標準食摂取後にそ

れぞれ 24%及び 25%増加した。アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の個体内変動はそれぞれ 16.0%及び 21.9%と小さい又は中程度であったが、個体間変動はそれぞれ 59.2%及び 49.0%と大きかった。アベマシクリブの t_{max} の中央値は、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂取後に約 2 時間遅延したが、標準食摂取後と空腹時で差はなかった。

なお、代謝物 (M2、M18 及び M20) の薬物動態は第 2.7.6.4 項に記載した。

表 2.7.1.2-3 空腹時及び食後 (標準食及び高脂肪・高カロリー食) にアベマシクリブ [C2 カプセル剤 (50 mg)] を 200 mg の用量で健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響 (薬物動態解析対象集団) (JPBG 試験)

Least Squares Geometric Means (90% CI), Ratio of Means, and 90% CI				
Comparison: High-Fat/Fasted				
Parameter (units)	High-Fat	Fasted	Ratio	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	4734 (3864, 5800)	4178 (3409, 5121)	1.13	1.05, 1.23
C_{max} (ng/mL)	133 (111, 160)	108 (89.7, 129)	1.24	1.11, 1.38
t_{max} (hr)	10.0 (6.00-24.00) ^a	8.0 (6.00-12.00) ^a	1.95 ^{b*}	1.00, 2.00
Comparison: Standard/Fasted				
Parameter (units)	Standard	Fasted	Ratio	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	4543 (3704, 5571)	4178 (3409, 5121)	1.09	1.00, 1.18
C_{max} (ng/mL)	134 (112, 161)	108 (89.7, 129)	1.25	1.12, 1.39
t_{max} (hr)	8.0 (6.00-10.00) ^a	8.0 (6.00-12.00) ^a	0.00 ^b	-1.00, 0.93

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: $\text{Log}(\text{PK}) = \text{Sequence} + \text{Period} + \text{Treatment} + \text{Subject} + \text{Random error}$.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

^a Median (range).

^b Median difference.

* $p < 0.001$.

2.7.1.2.3 JPBU 試験：健康被験者におけるアベマシクリブの [C3 カプセル剤 (100 mg)] の薬物動態に及ぼす食事の影響

試験概要：

JPBU 試験は第 I 相、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験で、健康被験者に空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後の 2 回、アベマシクリブ 200 mg [C3 カプセル剤 (100 mg)] を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。健康被験者 30 例 (男性 11 例及び女性 19 例、年齢 25~67 歳) を本試験に組み入れ、アベマシクリブを 1 回以上投与した。各期において、薬物動態評価用検体として、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間に静脈血を採取し、アベマシクリブ及びその代謝物 (M2 及び M20) の血漿中濃度を測定した。

結果：

高脂肪・高カロリー食摂取後の被験者 29 例及び空腹時の被験者 27 例から評価可能な薬物動態データが得られ（表 2.7.1.4-1）、薬物動態解析を実施した。

空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂取後のアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 27% 及び 35% 増加した（図 2.7.1.2-2 及び表 2.7.1.2-4）。アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の個体内変動はそれぞれ 15.6% 及び 16.9% と小さかったが、個体間変動はそれぞれ 35.4% 及び 32.6% と中程度であった。空腹時と高脂肪・高カロリー食摂取後でアベマシクリブの t_{max} に差はなかった。

なお、代謝物（M2 及び M20）の薬物動態は第 2.7.6.5 項に記載した。

Semi-logarithmic scale

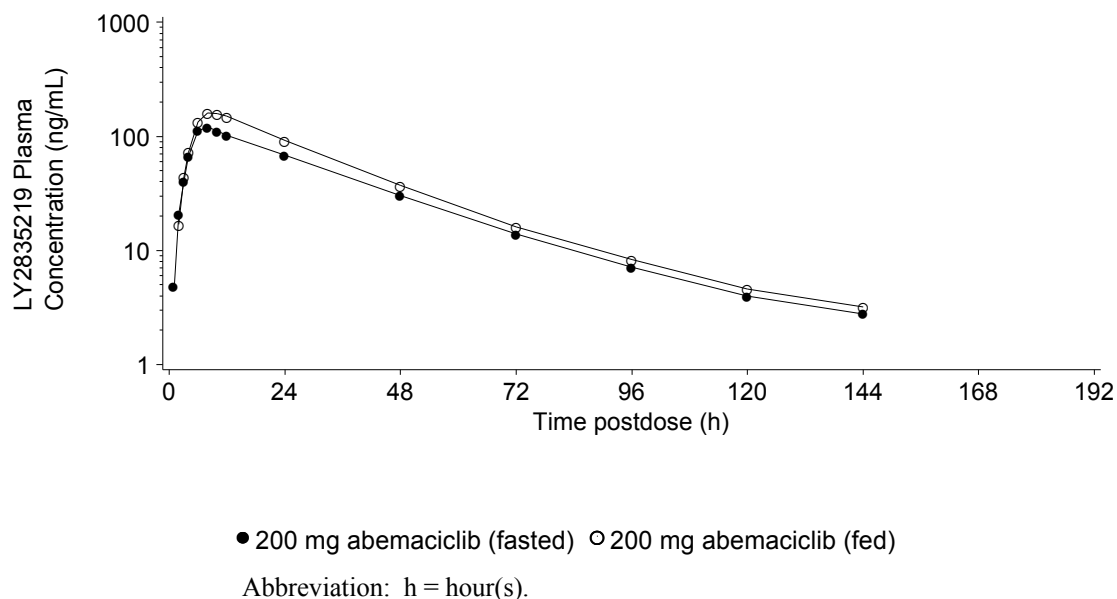


図 2.7.1.2-2 空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後にアベマシクリブ [C3 カプセル剤 (100 mg)] を 200 mg の用量で健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移 (算術平均値) (薬物動態解析対象集団) (JPBU 試験)

表 2.7.1.2-4 空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後にアベマシクリブ [C3 カプセル剤 (100 mg)] を 200 mg の用量で健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響 (薬物動態解析対象集団) (JPBU 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Fasted	27	3905	1.27	(1.18, 1.36)
	Fed	29	4941		
C _{max} (ng/mL)	Fasted	28	116	1.35	(1.25, 1.46)
	Fed	29	157		
t _{max} (hr)	Fasted	27	8.0 (6.00-12.00) ^a	0.00 ^{b*}	(0.00, 2.00)
	Fed	27	8.0 (6.00-12.00) ^a		

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error, where Subject was fitted as a random effect.

Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.

^a Median (range).

^b Median difference.

* p<0.05.

2.7.1.2.4 JPCC 試験：健康被験者を対象としたアベマシクリブの C3 カプセル剤 (50 mg) と市販予定 T1 錠 (150 及び 50 mg) との BE 及び市販予定 T1 錠 (150 mg) に対する食事の影響を評価する第 I 相試験

試験概要：

JPCC 試験は非盲検、無作為化、3 パート、多施設共同、2 期又は 3 期クロスオーバー試験であり、健康被験者を対象としてアベマシクリブの市販予定 T1 錠と対照製剤である C3 カプセル剤との BE、及び市販予定 T1 錠の薬物動態に対する食事の影響を評価した。健康被験者 14 例 (男性 3 例及び女性 11 例、年齢 20~77 歳) をパート A (パイロット試験) に組み入れ、アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠又は C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルを単回経口投与した。また、健康被験者 89 例 (男性 11 例及び女性 78 例、年齢 29~81 歳) をパート B (BE 試験) に組み入れ、アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠、C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルのいずれかを単回経口投与した。さらに、健康被験者 24 例 (男性 3 例及び女性 21 例、年齢 29~73 歳) をパート C (食事の影響試験) に組み入れ、空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠を単回経口投与した。薬物動態評価用検体として、各期 1 日目の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間に静脈血を採取し、アベマシクリブ及びその代謝物 (M2 及び M20) の血漿中濃度を測定した。

結果：

パート A (パイロット試験) に組み入れられた被験者 14 例のうち、アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠が投与された 13 例、アベマシクリブの C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルが投与された 12 例から、評価可能な薬物動態データが得られた (表 2.7.1.4-1)。C_{max} の個体内変動 (26.7%) に基づいて、パート B (BE 試験) の目標被験者数を設定した。アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠と C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルの薬物動態データを表 2.7.1.4-1 に、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質 (アベマシクリブ+M2+M20) の血漿中濃度推移を図 2.7.1.4-1、図 2.7.1.4-2、図 2.7.1.4-3 及び図 2.7.1.4-4 に示す。

パート B (BE 試験) に組み入れられた被験者 89 例のうち、アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠が投与された 82 例、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠が投与された 85 例、アベマシクリブの C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルが投与された 84 例を解析対象集団とした。得られた薬物動態データを表 2.7.1.4-1 に示す。

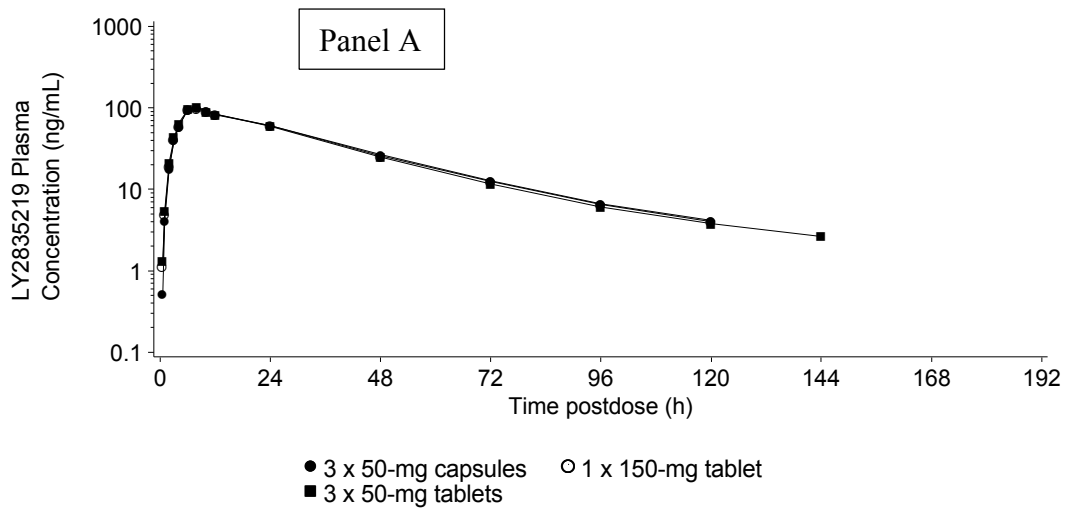
パート B において、アベマシクリブの C3 カプセル剤 (50 mg)、市販予定 T1 錠 (50 mg) 及び市販予定 T1 錠 (150 mg) を単回経口投与したとき、アベマシクリブは緩徐に吸収され、t_{max} の中央値は 3 製剤とも 8 時間であった。アベマシクリブの C_{max} の幾何平均値は市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠で 95.2 ng/mL (CV% : 48%)、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠で 97.7 ng/mL (CV% : 50%)、C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルでは 95.8 ng/mL (CV% : 51%) であった。AUC_{0-∞} の幾何平均値は市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠で 3110 ng·hr/mL (CV% : 55%)、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠で 3120 ng·hr/mL (CV% : 52%)、C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルでは 3130 ng·hr/mL (CV% : 59%) であった。C_{max} 以降、アベマシクリブの血漿中濃度は減少し、t_{1/2} の幾何平均値は市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠で 26.8 時間、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠で 25.6 時間、C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルでは 26.3 時間であった。また、CL/F、見かけの分布容

積 (apparent volume of distribution during the terminal phase : V_z/F) 及び定常状態における見かけの分布容積 (apparent volume of distribution at steady state : V_{ss}/F) の幾何平均値は、3 製剤とも同程度であった (表 2.7.1.4-1 及び図 2.7.1.2-3)。

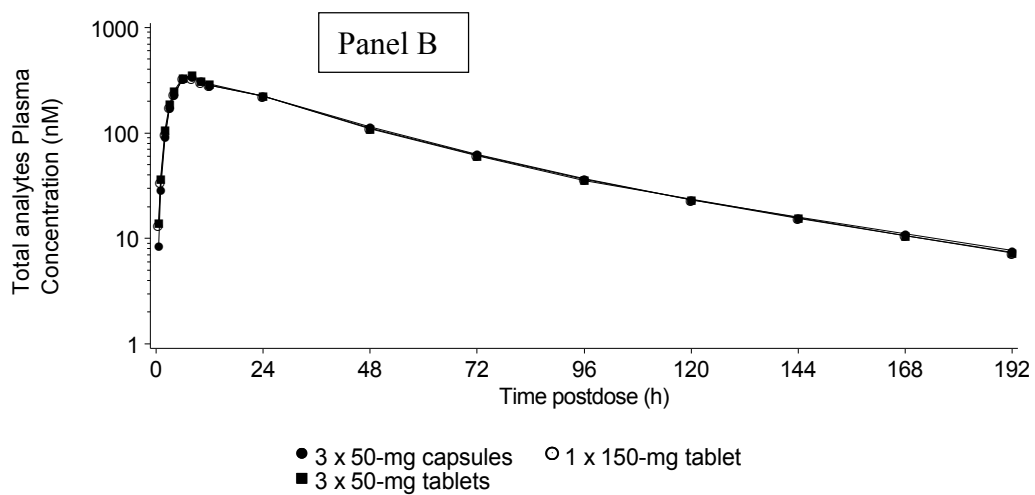
総活性物質 (アベマシクリブ+M2+M20) の薬物動態パラメータも 3 製剤間で同程度であり、 t_{max} の中央値は 8 時間であった。総活性物質の C_{max} の幾何平均値は市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠で 329 nM (CV% : 40%)、市販予定 T1 錠 (50 mg) 3 錠で 341 nM (CV% : 42%)、C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルでは 337 nM (CV% : 41%) であった (表 2.7.1.4-1 及び図 2.7.1.2-3)。また、活性代謝物 M2 及び M20 の薬物動態パラメータは、3 製剤で類似した (表 2.7.1.4-1、図 2.7.1.4-2 及び図 2.7.1.4-3)。

以上より、アベマシクリブの曝露量の統計解析の結果、主要な薬物動態パラメータである 0 時間から最終定量可能時点 (t_{last}) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration : $AUC_{0-t_{last}}$)、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内に収まったことから (表 2.7.1.2-5)、市販予定 T1 錠の 2 つの含量 (50 及び 150 mg) の錠剤は C3 カプセル剤 (50 mg) と生物学的に同等であると考えられた。また、 t_{max} の解析結果、総活性物質の曝露量の解析結果 (表 2.7.1.2-5)、M2 及び M20 の解析結果 (表 2.7.1.4-2) から、生物学的に同等であると考えられた。

Semi-logarithmic scale



Semi-logarithmic scale



Abbreviation: h = hour(s)

図 2.7.1.2-3 健康被験者にアベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 錠 1 錠、市販予定 T1 錠 (50 mg) 錠 3 錠、C3 カプセル剤 (50 mg) 3 カプセルを単回経口投与したときのアベマシクリブ (パネル A) 及び総活性物質 (パネル B) の血漿中濃度推移 (算術平均値、片対数目盛) (薬物動態解析対象集団) (JPCC 試験、BE 試験)

表 2.7.1.2-5 市販予定 T1 錠と C3 カプセル剤の BE を評価するためのアベマシクリブ
及び総活性物質の薬物動態パラメータの解析結果 (薬物動態解析対象集団)
(JPCC 試験、BE 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI
Abemaciclib					
AUC _{0-tlast} (ng·hr/mL)	C3 (3 × 50 mg strength)	84	3175		
	T1 (1 × 150 mg strength)	82	3233	1.02	(0.979, 1.06)
	T1 (3 × 50 mg strength)	85	3256	1.03	(0.987, 1.07)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C3 (3 × 50 mg strength)	84	3241		
	T1 (1 × 150 mg strength)	83	3305	1.02	(0.982, 1.06)
	T1 (3 × 50 mg strength)	85	3320	1.02	(0.986, 1.06)
C _{max} (ng/mL)	C3 (3 × 50 mg strength)	84	99.6		
	T1 (1 × 150 mg strength)	83	99.7	1.00	(0.955, 1.05)
	T1 (3 × 50 mg strength)	85	103	1.03	(0.986, 1.08)
t _{max} (hr)	C3 (3 × 50 mg strength)	79	8.0 ^a		
	T1 (1 × 150 mg strength)	79	8.0 ^a	0 ^b	(0, 0)
	C3 (3 × 50 mg strength)	81	8.0 ^a		
	T1 (3 × 50 mg strength)	81	8.0 ^a	0 ^b	(0, 0)
Total Active Species					
AUC _{0-tlast} (nM·hr)	C3 (3 × 50 mg strength)	81	14011		
	T1 (1 × 150 mg strength)	82	14060	1.00	(0.972, 1.04)
	T1 (3 × 50 mg strength)	85	14346	1.02	(0.992, 1.06)
AUC _{0-∞} (nM·hr)	C3 (3 × 50 mg strength)	84	14337		
	T1 (1 × 150 mg strength)	83	14425	1.01	(0.975, 1.04)
	T1 (3 × 50 mg strength)	85	14690	1.02	(0.994, 1.06)
C _{max} (nM)	C3 (3 × 50 mg strength)	84	344		
	T1 (1 × 150 mg strength)	83	341	0.991	(0.948, 1.04)
	T1 (3 × 50 mg strength)	85	354	1.03	(0.986, 1.08)
t _{max} (hr)	C3 (3 × 50 mg strength)	79	8.0 ^a		
	T1 (1 × 150 mg strength)	79	8.0 ^a	0 ^b	(0, 0.0167)
	C3 (3 × 50 mg strength)	81	8.0 ^a		
	T1 (3 × 50 mg strength)	81	8.0 ^a	0 ^b	(0, 0)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC_{0-tlast} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to last quantifiable plasma concentration; C3 = capsule formulation, 50 mg strength (reference treatment); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; T1 = tablet formulation (150 mg strength and 50 mg strength; test treatments); t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: Log(PK) = Period + Sequence + Treatment + Site + Subject + Random Error, where subject was fitted as a random effect. t_{max} was analyzed using the SAS procedure PROC UNIVARIATE.

^a Medians.

^b Median of differences (Test – Reference).

パート C (食事の影響試験) に組み入れられた被験者 24 例のうち、アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂取後に投与した 24 例全例、市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠を空腹時に投与した 23 例を解析対象集団とした (表 2.7.1.4-1)。

アベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時に投与したとき、アベマシクリブは緩徐に吸収され、 t_{max} の中央値はいずれの食事条件とも 8 時間であった。アベマシクリブの C_{max} の幾何平均値は高脂肪・高カロリー食摂取後で 130 ng/mL (CV% : 44%)、空腹時で 99.6 ng/mL (CV% : 36%) であった。 C_{max} 以降、アベマシクリブの血漿中濃度は減少し、 $t_{1/2}$ は高脂肪・高カロリー食摂取後で 27.2 時間、空腹時では 28.1 時間であった (表 2.7.1.4-1 及び図 2.7.1.2-4)。

Semi-logarithmic scale

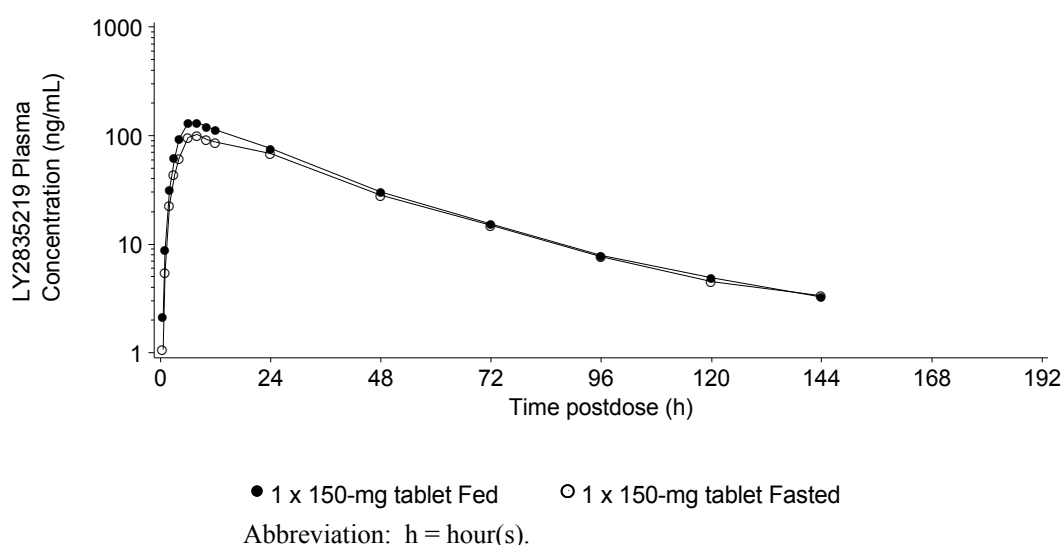


図 2.7.1.2-4 健康被験者にアベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) 1 錠を高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時に単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移 (算術平均値、片対数目盛) (薬物動態解析対象集団) (JPCC 試験、食事の影響試験)

パート C において、高脂肪・高カロリー食摂取後にアベマシクリブの曝露量が増加し、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 13% 及び 30% 増加した (表 2.7.1.2-6)。高脂肪・高カロリー食を摂取しても、 AUC 又は C_{max} の個体間変動は減少しなかった。

高脂肪・高カロリー食摂取後の曝露量の増加は M2 ($AUC_{0-\infty}$ は 11% 増加、 C_{max} は 36% 増加)、M20 ($AUC_{0-\infty}$ は 2% 増加、 C_{max} は 9% 増加) 及び総活性物質 ($AUC_{0-\infty}$ は 9% 増加、 C_{max} は 26% 増加) でも認められた (表 2.7.1.4-3、図 2.7.1.4-7、図 2.7.1.4-8 及び図 2.7.1.4-9)。

なお、下痢の発現は概して稀で、高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時のいずれにおいても認められており、本単回投与試験では下痢の発現割合への食事による明らかな影響は認められなかった。

表 2.7.1.2-6 高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時にアベマシクリブの市販予定 T1 錠 (150 mg) を健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討 (薬物動態解析対象集団) (JPCC 試験、食事の影響試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI
AUC _{0-tlast} (ng·hr/mL)	Fasted (reference)	24	3518	1.13	(1.05, 1.22)
	Fed	23	3991		
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Fasted (reference)	24	3588	1.13	(1.05, 1.22)
	Fed	23	4060		
C _{max} (ng/mL)	Fasted (reference)	24	99.6	1.30	(1.20, 1.40)
	Fed	23	129		
t _{max} (hr)	Fasted (reference)	23	8.0 ^a	0 ^b	(-2.00, 0)
	Fed	23	8.0 ^a		

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC_{0-tlast} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to last quantifiable plasma concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: Log(PK) = Period + Sequence + Treatment + Subject + Random Error, where subject was fitted as a random effect. t_{max} was analyzed using SAS procedure PROC UNIVARIATE.

^a Median.

^b Median of differences (test – reference).

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康被験者を対象とした JPBS 試験で AUC_{0-∞}に基づき評価した結果、アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは 45% (90% CI : 40%~51%) であった (第 2.7.1.2 項)。

2.7.1.3.2 錠剤及びカプセル剤の生物学的同等性 (BE)

アベマシクリブの臨床開発の過程で BE 試験 (JPCC 試験) を実施し、アベマシクリブの市販予定 T1 錠と C3 カプセル剤の曝露量を比較した (第 2.7.1.2.4 項)。その結果、市販予定 T1 錠の 2 つの含量 (50 及び 150 mg) の錠剤は、C3 カプセル剤 (50 mg) と生物学的に同等であった (表 2.7.1.2-5)。

市販予定 T1 錠のもう一つの含量である 100 mg 錠は、「含量違いガイドライン」に従い、市販予定 T1 錠 (■ mg) との溶出挙動を比較した。その結果、両製剤の溶出挙動の同等性が確認され、両製剤は生物学的に同等であると考えられた (第 3.2.P.2.3 項)。BE 試験 (JPCC 試験) の結果と合わせ、市販予定 T1 錠の 3 つの含量 (50、100 及び 150 mg) の錠剤は生物学的に同等であると考えられた。

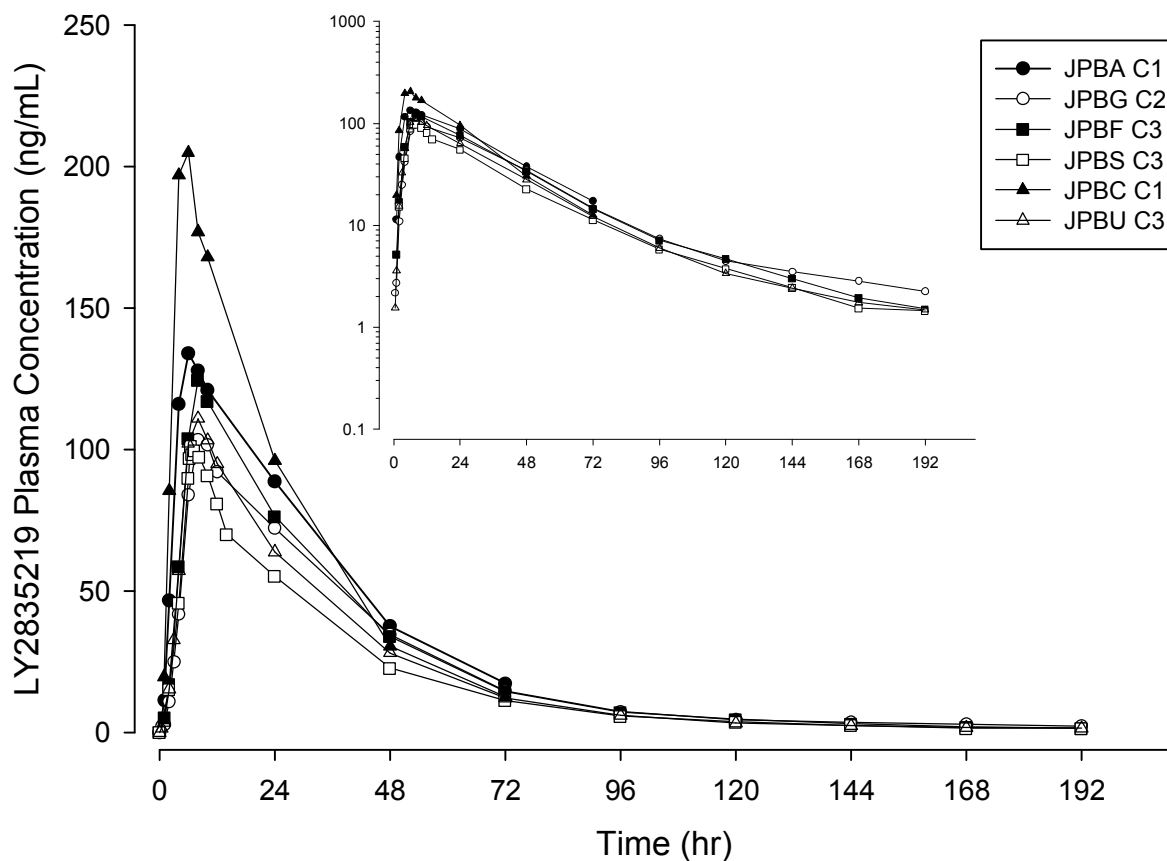
2.7.1.3.3 製剤及び製造変更に伴うバイオアベイラビリティへの影響

剤形又は製造変更に伴うアベマシクリブの薬物動態への影響の評価をするため、癌患者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を C1 カプセル剤、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤として単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に対する製剤の影響を検討した。

癌患者を対象とした JPBA 試験及び JPBC 試験では C1 カプセル剤 (150 mg) 1 カプセル及び C1 カプセル剤 (25 mg) 2 カプセルを投与した。健康被験者を対象とした JPBG 試験では、C2 カプセル剤 (50 mg) を 4 カプセル投与した。また、健康被験者を対象とした JPBF 試験及び JPBS 試験では、C3 カプセル剤 (50 mg) 4 カプセルを投与し、JPBU 試験では C3 カプセル剤 (100 mg) 2 カプセルを投与した。各試験におけるアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.1.3-1 に示す。その結果、使用した製剤とは関係なく、アベマシクリブの血漿中濃度推移は同様であった。

また、C1 カプセル剤を使用した 4 試験、C2 カプセル剤を使用した 1 試験、C3 カプセル剤を使用した 6 試験及び経口液剤を使用した 1 試験から得られたデータを用いた JPBL-PopPK 解析において、製剤を共変量としてアベマシクリブの薬物動態への影響を検討した (第 2.7.1.3.3.1 項)。その結果、製剤は吸収過程に対する統計学的に有意な共変量であった。さらに、JPBL-PopPK 解析に基づく post-hoc 推定値及びシミュレーションにより、製剤間でのアベマシクリブの曝露量を比較した。その結果、製剤間での C_{max} 、投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval : AUC_{τ}) 及び t_{max} に大きな重なりが見られた (図 2.7.1.3-2、図 2.7.1.3-3 及び図 2.7.1.3-4)。以上より、臨床試験を通して、アベマシクリブの薬物動態の個体間変動は大きかったが、製剤間での曝露量は大きく異なっておらず、アベマシクリブの薬物動態に製剤の違いによる明らかな影響は見られなかった。

最終的に、C3 カプセル剤と市販予定 T1 錠の BE 試験 (JPCC 試験) を実施し、アベマシクリブの薬物動態に対する両製剤の影響を検討した。その結果、市販予定 T1 錠 (50 及び 150 mg) は C3 カプセル剤 (50 mg) と生物学的に同等であり、アベマシクリブの溶解度及び製剤からの溶出は、消化管吸収において律速とはならないという結論と一致した。



JPBA 及び JPBC 試験： C1 カプセル剤 (150 mg) 1 カプセル+ (25 mg) 2 カプセル
 JPBG 試験： C2 カプセル剤 (50 mg) 4 カプセル
 JPBF 試験及び JPBS 試験： C3 カプセル剤 (50 mg) 4 カプセル
 JPBU 試験： C3 カプセル剤 (100 mg) 2 カプセル
 Inset: semi-log scale

図 2.7.1.3-1 癌患者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの
 アベマシクリブの血漿中濃度推移 (幾何平均値)
 (JPBA 試験、JPBC 試験、JPBF 試験、JPBG 試験、JPBS 試験、JPBU 試験)

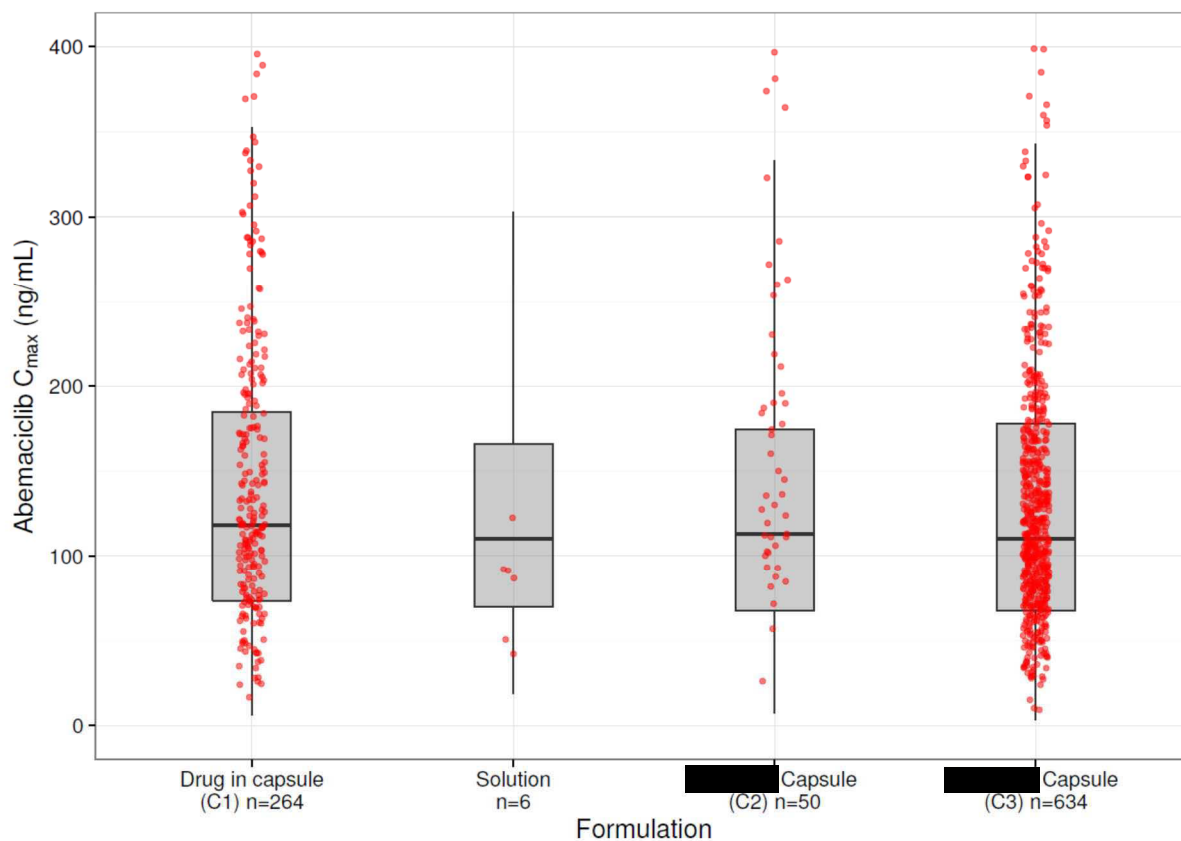
2.7.1.3.3.1 開発過程におけるカプセル剤と経口服液剤の比較

JPBL-PopPK 解析において、製剤をアベマシクリブの薬物動態に対する共変量として検討した。
 以下の4種類の製剤で、製剤の影響を評価した。

- 原薬を [REDACTED] カプセルに充填したアベマシクリブ製剤 (C1 カプセル剤、25 及び 150 mg)
- 原薬を [REDACTED] 濃度で [REDACTED] カプセルに充填したアベマシクリブ製剤 (C2 カプセル剤、50 mg)
- 原薬を [REDACTED] 濃度で [REDACTED] カプセルに充填したアベマシクリブ製剤 (C3 カプセル剤、50 mg)
- 原薬を溶液に溶かしたアベマシクリブ経口服液剤 (ヒトのマスバランス試験用)

アベマシクリブの C_{max} 及び AUC_{τ} の個体間変動は大きかった。C2 カプセル剤又は C3 カプセル剤を使用した試験に比べて、C1 カプセル剤を使用した試験で平均曝露量が高い傾向が認められたものの、C2 カプセル剤又は C3 カプセル剤で得られた曝露量は、C1 カプセル剤での曝露量のばらつきの範囲内であった (図 2.7.1.3-2 及び図 2.7.1.3-3)。

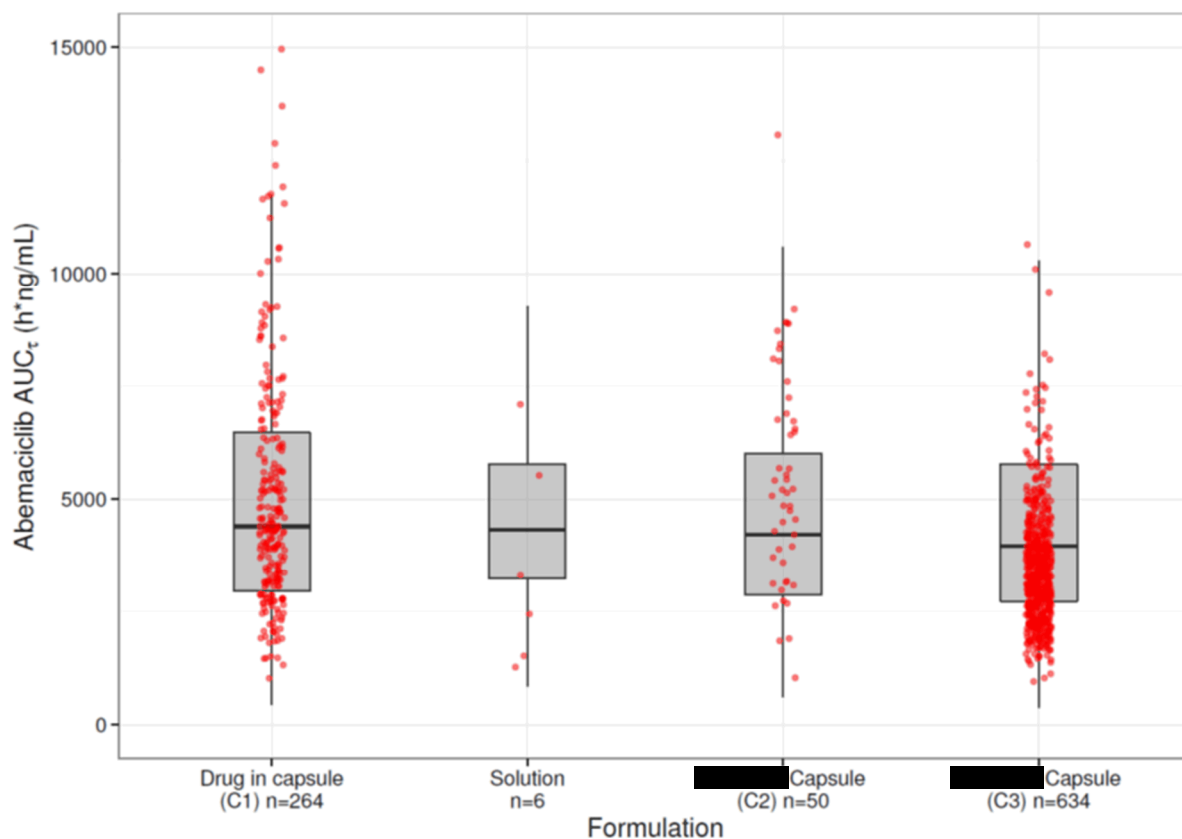
JPBL-PopPK モデルは、経口液剤、C1 カプセル剤、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤を使用した試験で得られたデータを用いて構築し、製剤を吸収のパラメータ (吸収ラグタイムなど) に対する共変量として検討した [JPBL-PopPK 解析報告書 (第 5.3.3.5.2 項)]。その結果、製剤は吸収過程に対する統計学的に有意な共変量であり、0 次吸収での吸収ラグタイムは、C1 カプセル剤及び経口液剤 (幾何平均時間: 1.74 時間) と比較し、C2 カプセル剤及び C3 カプセル剤 (幾何平均時間: それぞれ 3.2 時間及び 3.4 時間) で長かった。 C_{max} 、 AUC_{τ} 及び t_{max} に対する吸収ラグタイムの影響を検討するため、最終モデルを用いてシミュレーションを実施した。post-hoc 推定値と併せ、シミュレーションの結果を箱ひげ図として、図 2.7.1.3-2、図 2.7.1.3-3 及び図 2.7.1.3-4 に示した。いずれの薬物動態パラメータとも、4 製剤間で大きく重なり合っており、製剤はアベマシクリブの C_{max} 、 AUC_{τ} 及び t_{max} に対して大きな影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、製剤はアベマシクリブの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす因子ではないと考えられた。



Abbreviations: C_{\max} = maximum plasma concentration; n = number of individuals; PK = pharmacokinetic;

Note: The boxplots are from simulation in 10000 individuals, whilst the points overlaid (with number of individuals shown at the bottom of the figure) are from predictions using individual post hoc PK parameters from the final model.

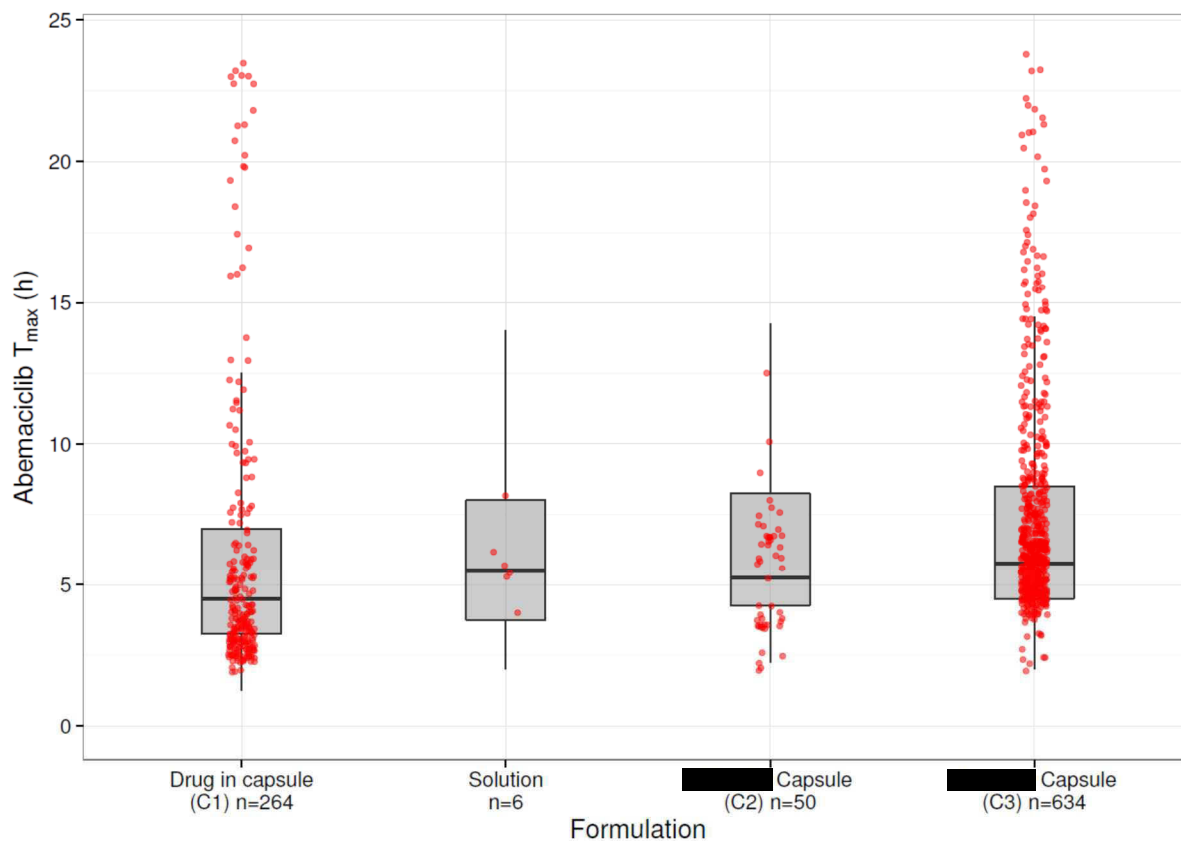
図 2.7.1.3-2 製剤ごとの血漿中アベマシクリブの C_{\max}



Abbreviations: AUC_τ = area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval (12 hours); n = number of individuals; PK = pharmacokinetic; [REDACTED]

Note: The boxplots are from simulation in 10000 individuals, whilst the points overlaid (with number of individuals shown at the bottom of the figure) are from predictions using individual post hoc PK parameters from the final model.

図 2.7.1.3-3 製剤ごとの血漿中アベマシクリブの AUC_τ



Abbreviations: n = number of individuals; PK = pharmacokinetic; T_{\max} = time to maximum plasma concentration; [REDACTED].

Note: The boxplots are from simulation in 10000 individuals, whilst the points overlaid (with number of individuals shown at the bottom of the figure) are from predictions using individual post hoc PK parameters from the final model.

図 2.7.1.3-4 製剤ごとの血漿中アベマシクリブの t_{\max}

2.7.1.3.4 食事の影響

アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響は、3つの試験（JPBG 試験、JPBU 試験及び JPCC 試験）で評価した。JPBG 試験では C2 カプセル剤投与時の標準食及び高脂肪・高カロリー食の影響を、JPBU 試験では C3 カプセル剤投与時の高脂肪・高カロリー食の影響を、JPCC 試験では市販予定 T1 錠投与時の高脂肪・高カロリー食の影響を、それぞれ検討した。

JPCC 試験は、市販予定 T1 錠を使用した食事の影響試験であり、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）ガイダンス [Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (FDA 2002)] で推奨された高脂肪・高カロリー食を用いて、アベマシクリブ 150 mg を単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。その結果、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂取によりアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 13% 及び 30% 増加し、総活性物質ではそれぞれ 9% 及び 26% 増加した（表 2.7.1.3-1 及び表 2.7.1.4-3）。

開発初期に C2 カプセル剤を使用して予備的に食事の影響を検討した JPBG 試験では、アベマシクリブ 200 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して標準食及び高脂肪・高カロリー食摂取後にアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 9% 及び 13% 増加し、 C_{max} はそれぞれ 25% 及び 24% 上昇した（表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.3-1）。また、C3 カプセル剤を使用した JPBU 試験では、アベマシクリブ 200 mg を単回投与したとき、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂取後にアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 27% 及び 35% 増加した（表 2.7.1.3-1）。

第 2.7.2.3.2.2.4 項に示したように、アベマシクリブ曝露量の 30% 増加において、好中球前駆細胞に対する阻害効果は 9%~15% である。上記 3 試験において食事の影響によって認められた $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の変化の程度は、アベマシクリブの第 III 相試験で認められた濃度の結果を踏まえると、臨床的に重要ではないと考えられた。以上の試験結果から、アベマシクリブは食事の有無にかかわらず、投与可能であることが示唆された。なお、JPBL 試験では試験開始時に食事の影響を評価した試験の結果が得られていなかったため、アベマシクリブ投与前後 1 時間の食事は避けることとした。その後実施した JPBM 試験では、アベマシクリブ投与について食事のタイミングを規定しなかった。

表 2.7.1.3-1 3 各試験でのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響

Ratio (Fed/Fasted) of Geometric LS Means (90% CI)			
Study	JPBG	JPBU	JPCC
Dosage	4 × 50 mg	2 × 100 mg	1 × 150 mg
Formulation	C2	C3	T1
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.13 (1.05, 1.23)	1.27 (1.18, 1.36)	1.13 (1.05, 1.22)
C _{max} (ng/mL)	1.24 (1.11, 1.38)	1.35 (1.25, 1.46)	1.30 (1.20, 1.40)
Median Difference (90% CI) [p-Value]			
t _{max} (hr)	1.95 (1.00, 2.00) [p=0.0006]	0.00 (0.00, 2.00) [p=0.0173]	0.00 (-2.00, 0) [p=0.3386]

Abbreviations: AUC_{0-∞} = AUC from time zero to infinity; C2 = capsule formulation () capsules containing abemaciclib () and (); C3 = capsule formulation () capsules containing abemaciclib () and (); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; T1 = tablet formulation (film-coated tablets containing abemaciclib () and commonly used excipients); t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration; ()

【参考文献】

[FDA] US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002.

[FDA] US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Biopharmaceutics. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2015 (revision 1).

Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, DuVall SL, Lum BL, Budha N, Holden SN, Benet LZ, Frymoyer A, Dresser MJ, Ware JA. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm.* 2013;10(11):4055-4062.

Zhang L, Wu F, Lee SC, Zhao H, Zhang L. pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(2):266-277.

厚生労働省医薬食品局. 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日、別紙 2) 平成 24 年 2 月 29 日. Available at: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0008.html>. Accessed July 25, 2017.

ベージニオ錠 50mg

ベージニオ錠 100mg

ベージニオ錠 150mg

2.7.2 臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理試験.....	3
2.7.2.1	背景及び概観.....	3
2.7.2.1.1	臨床薬理試験について.....	3
2.7.2.1.2	臨床薬理試験の結果の要約.....	10
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	18
2.7.2.2.1	In vitro 試験.....	18
2.7.2.2.1.1	血漿タンパク結合.....	19
2.7.2.2.1.2	In vitro 代謝.....	20
2.7.2.2.1.3	In vitro における代謝及び薬物相互作用の検討.....	20
2.7.2.2.1.3.1	CYP 酵素の基質としてのアベマシクリブ及びその代謝物.....	20
2.7.2.2.1.3.2	アベマシクリブ及びその代謝物による CYP 阻害.....	20
2.7.2.2.1.3.3	アベマシクリブ及びその代謝物による CYP 誘導.....	21
2.7.2.2.1.4	トランスポーターとの相互作用試験.....	22
2.7.2.2.1.4.1	トランスポーターの基質としてのアベマシクリブ及びその代謝物.....	22
2.7.2.2.1.4.2	トランスポーターの阻害剤としてのアベマシクリブ及びその代謝物.....	23
2.7.2.2.2	臨床試験.....	26
2.7.2.2.2.1	健康被験者を対象とした薬物動態及び代謝試験.....	26
2.7.2.2.2.1.1	JPBD 試験：健康被験者を対象とした経口投与後の ^[14C] -アベマシクリブのマスバランス.....	26
2.7.2.2.2.2	癌患者及び健康被験者を対象とした薬物動態／薬力学試験.....	27
2.7.2.2.2.2.1	癌患者を対象とした試験.....	27
2.7.2.2.2.2.1.1	JPBC 試験：日本人進行癌患者を対象としたアベマシクリブの第 I 相試験.....	27
2.7.2.2.2.2.1.2	JPBA 試験：進行癌患者を対象としたアベマシクリブの第 I 相試験.....	32
2.7.2.2.2.2.1.3	JPBH 試験：HR+/HER2-の転移性乳癌患者を対象に、種々の併用薬存在下でアベマシクリブを経口投与した第 Ib 試験.....	35
2.7.2.2.2.2.2	健康被験者を対象とした試験.....	42
2.7.2.2.2.2.2.1	JPCA 試験：健康被験者を対象に、アベマシクリブを用量漸増により単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と QT 間隔との関連性、及びアベマシクリブとロペラミドの薬物相互作用を評価した第 I 相試験.....	42
2.7.2.2.2.3	アベマシクリブの薬物動態に対する内因性因子の影響.....	48
2.7.2.2.2.3.1	JPBV 試験：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象としたアベマシクリブの単回投与薬物動態試験.....	48
2.7.2.2.2.4	アベマシクリブの薬物動態に対する外因性要因の影響.....	53
2.7.2.2.2.4.1	アベマシクリブに対する CYP3A 阻害の影響.....	53
2.7.2.2.2.4.1.1	JPBE 試験：癌患者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に及ぼすクラリスロマイシンによる CYP3A 阻害の影響.....	53
2.7.2.2.2.4.1.2	LY2835219 MM INH PBPK 50 mg：PBPK モデルを用いた、癌患者にアベマシクリブ 50 mg を経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物の総曝露量に対する CYP3A 阻害剤の影響の予測.....	55
2.7.2.2.2.4.1.3	LY2835219 MM CYP3A4 Inh 200 mg：PBPK モデルを用いた、ヒトにアベマシクリブ 200 mg を経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物の総曝露量に対する CYP3A 阻害剤の影響の予測.....	56
2.7.2.2.2.4.2	アベマシクリブに対する CYP3A 誘導の影響.....	59

2.7.2.2.2.4.2.1	JPBF 試験：健康被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に及ぼすリファンピシンによる CYP3A 誘導の影響.....	59
2.7.2.2.2.4.2.2	LY2835219 PBPK IND CYP3A：PBPK モデルを用いた、ヒトにおけるアベマシクリブとその活性代謝物の総曝露量に対する CYP3A 誘導剤の影響の予測	61
2.7.2.2.2.5	腎トランスポーターの他の基質に対するアベマシクリブの影響	62
2.7.2.2.2.5.1	JPCK 試験：メトホルミンの薬物動態及びイオヘキソールのクリアランスに対するアベマシクリブの影響	62
2.7.2.2.2.6	PopPK 解析に用いた、その他の癌患者を対象とした臨床試験	66
2.7.2.2.2.6.1	JPBN 試験：治療歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象としたアベマシクリブの第 II 相試験	66
2.7.2.2.2.6.2	JPBL 試験：内分泌療法歴を有する HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ及びフルベストラントの併用投与とプラセボ及びフルベストラントの併用投与を比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験	66
2.7.2.2.2.6.3	JPBM 試験：全身治療歴のない HR+/HER2-の局所再発又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ及び NSAI の併用投与とプラセボ及び NSAI の併用投与を比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験	68
2.7.2.2.2.6.4	JPBB 試験：再発又は難治性マンデル細胞リンパ腫患者を対象とした CDK4/6 阻害剤の第 II 相試験	68
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	68
2.7.2.3.1	一般的な薬物動態の特徴	69
2.7.2.3.1.1	健康被験者及び癌患者における薬物動態の比較	69
2.7.2.3.1.2	吸収	75
2.7.2.3.1.3	分布	75
2.7.2.3.1.4	代謝	75
2.7.2.3.1.5	排泄	76
2.7.2.3.1.6	用量比例性	76
2.7.2.3.1.7	時間非依存性	83
2.7.2.3.2	曝露量－反応関係	83
2.7.2.3.2.1	曝露量と有効性の関係	84
2.7.2.3.2.1.1	JPBN 試験	84
2.7.2.3.2.1.2	JPBL 試験	86
2.7.2.3.2.1.3	JPBM 試験	89
2.7.2.3.2.2	曝露量と安全性の関係	91
2.7.2.3.2.2.1	下痢	91
2.7.2.3.2.2.2	悪心及び嘔吐	93
2.7.2.3.2.2.3	疲労	93
2.7.2.3.2.2.4	好中球減少症	94
2.7.2.3.2.2.5	血清クレアチニン	95
2.7.2.3.2.2.6	血圧及び脈拍数	95
2.7.2.3.2.3	心臓電気生理学におけるアベマシクリブとその代謝物の影響	96
2.7.2.3.2.3.1	外国人被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と心電図データの評価の結果	96
2.7.2.3.2.3.1.1	JPCA 試験結果の日本人への外挿の妥当性	96
2.7.2.3.2.3.2	日本人被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と心電図データの評価の結果	97
2.7.2.3.3	内因性要因の影響	97
2.7.2.3.3.1	腎機能障害	98
2.7.2.3.3.2	肝機能障害	99
2.7.2.3.3.3	年齢	99

2.7.2.3.3.4	性別.....	99
2.7.2.3.3.5	人種.....	100
2.7.2.3.3.5.1	日本人患者と外国人患者における薬物動態の比較.....	100
2.7.2.3.3.6	体重.....	103
2.7.2.3.4	外因性要因の影響.....	104
2.7.2.3.4.1	薬物相互作用：アベマシクリブに対する他剤の影響.....	104
2.7.2.3.4.1.1	アベマシクリブに対する CYP3A 阻害剤の影響.....	105
2.7.2.3.4.1.2	アベマシクリブに対する CYP3A 誘導剤の影響.....	105
2.7.2.3.4.1.3	アベマシクリブに対する P-gp 及び BCRP 阻害剤の影響.....	106
2.7.2.3.4.1.4	アベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響.....	107
2.7.2.3.4.1.5	アベマシクリブの薬物動態に対する内分泌療法剤の影響.....	107
2.7.2.3.4.1.5.1	フルベストラント.....	107
2.7.2.3.4.1.5.2	アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタン.....	107
2.7.2.3.4.2	薬物相互作用：他剤／内因性基質に対するアベマシクリブの影響.....	107
2.7.2.3.4.2.1	CYP 基質に対するアベマシクリブの影響.....	107
2.7.2.3.4.2.2	P-gp 及び BCRP トランスポーター基質に対するアベマシクリブの影響.....	108
2.7.2.3.4.2.3	肝及び腎取り込みトランスポーター基質に対するアベマシクリブの影響.....	109
2.7.2.3.4.2.4	腎排出トランスポーター基質に対するアベマシクリブの影響.....	109
2.7.2.3.4.2.5	内分泌療法剤の薬物動態に対するアベマシクリブの影響.....	111
2.7.2.3.5	推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量－反応関係の結果の要約.....	112
2.7.2.4	特別な試験.....	114

略語一覧

略語	定義
AGP	α_1 -酸性糖タンパク質 (alpha-1-acid-glycoprotein)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve)
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity)
AUC _{0-∞,ub}	0 時間から無限時間までの非結合型血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity at unbound)
AUC _{0-tlast}	0 時間から最終定量可能時点 (t _{last}) までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration)
AUC _{0-24,ss}	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 24 hours at steady state)
AUC _{τ,d1}	初回投与後の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval after a single dose)
AUC _{τ,ss}	定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval at steady state)
BCRP	乳癌耐性タンパク質 (breast cancer resistance protein)
BUN	血中尿素窒素 (blood urea nitrogen)
CCK-8	cholecystokinin octapeptide
CDK	サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase)
CI	信頼区間 (confidence interval)
CL/F	見かけのクリアランス (apparent oral clearance)
CL _R	腎クリアランス (renal clearance)
CL _{RS}	腎尿細管分泌クリアランス (renal secretion clearance)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum observed plasma drug concentration)
C _{max,ss}	maximum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state
C _{max,ub}	非結合型最高血漿中濃度 (maximum observed plasma drug concentration at unbound)
C _{min,d1}	minimum plasma drug concentration at Day 1 after a single dose of drug
C _{min,ss}	minimum (observed) plasma drug concentration during a dosing interval at steady state
CrCl	クレアチンクリアランス (creatinine clearance)
CSF	脳脊髄液 (cerebrospinal fluid)
CV	変動係数 (coefficient of variation)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DLT	用量制限毒性 (dose-limiting toxicity)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
f _u	血漿中非結合型分率 (unbound fraction of drug in plasma)
GFR	糸球体濾過量 (glomerular filtration rate)
HEK 細胞	ヒト胎児由来腎臓 (human embryonic kidney) 細胞
HER2-	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性 (human epidermal growth factor receptor 2)

	negative)
HR+	ホルモン受容体陽性 (hormone receptor positive)
IC ₅₀	50%阻害濃度 (half maximal inhibitory concentration)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation)
K _{a,max}	最大吸収速度定数 (maximum absorption rate constant)
K _i	阻害定数 (inhibition constant)
KIM-1	kidney injury molecule-1
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析 (liquid chromatography-mass spectrophotometry)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2-K
MCL	マンテル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma)
MDCK 細胞	madin-darby canine kidney 細胞
MDR1	multi-drug resistance 1
MHLW	厚生労働省 (ministry of health labour and welfare)
MTD	最大耐量 (maximum tolerated dose)
NCI	米国国立癌研究所 (National Cancer Institute)
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NSAI	非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤 (non-steroidal aromatase inhibitor)
NSCLC	非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer)
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporter polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
PBPK	生理学的薬物動態 (physiologically-based pharmacokinetic)
P-gp	P-糖タンパク質 (P-glycoprotein)
PopPK	母集団薬物動態 (population pharmacokinetic)
pRb	リン酸化 retinoblastoma タンパク質 (phosphorylated retinoblastoma protein)
Q12H	12 時間ごと
Q24H	24 時間ごと
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔 (Fridericia's corrected QT interval)
Rb	retinoblastoma タンパク質 (retinoblastoma protein)
t _{1/2}	消失半減期 (half-life)
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time of maximum observed plasma drug concentration)
topoIIα	トポイソメラーゼ IIα (topoisomerase II alpha)

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

アベマシクリブ (LY2835219) は、サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase : CDK) 4 及び 6 (以下、CDK4/6) に対して選択的かつ強力な阻害作用を有する経口投与可能な低分子化合物である。アベマシクリブは、細胞周期の進行を促進する CDK4/6 を阻害することによって癌細胞の増殖を抑制する。CDK4/6 を阻害すると、retinoblastoma タンパク質 (retinoblastoma protein : Rb) のリン酸化及びトポイソメラーゼ II α (topoisomerase II alpha : topoII α) の発現が抑制され、細胞周期の進行が停止する。アベマシクリブは、治療歴のあるホルモン受容体陽性 (hormone receptor positive : HR+) かつヒト上皮成長因子受容体 2 陰性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative : HER2-) の転移性乳癌を有する患者を対象に、内分泌療法剤との併用療法での開発が進められてきた。

2.7.2.1.1 臨床薬理試験について

アベマシクリブの臨床薬理は、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (表 2.7.2.1-1)、国内外で実施した臨床試験 17 試験、及び臨床試験で得られたデータを統合した母集団解析を用いて評価した。臨床試験 17 試験には、健康被験者を対象とした臨床薬理及び生物薬剤学試験 8 試験 [I3Y-MC-JPBD (JPBD 試験)、I3Y-MC-JPBF (JPBF 試験)、I3Y-MC-JPBG (JPBG 試験)、I3Y-MC-JPBS (JPBS 試験)、I3Y-MC-JPBU (JPBU 試験)、I3Y-MC-JPCA (JPCA 試験)、I3Y-MC-JPCC (JPCC 試験) 及び I3Y-MC-JPCK (JPCK 試験)]、進行癌患者又は肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 2 試験 [I3Y-MC-JPBE (JPBE 試験) 及び I3Y-MC-JPBV (JPBV 試験)]、進行癌患者を対象とした臨床試験 7 試験 [I3Y-MC-JPBA (JPBA 試験)、I3Y-MC-JPBB (JPBB 試験)、I3Y-JE-JPBC (JPBC 試験)、I3Y-MC-JPBH (JPBH 試験)、I3Y-MC-JPBN (MONARCH 1 ; JPBN 試験)、I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2 ; JPBL 試験) 及び I3Y-MC-JPBM (MONARCH 3 ; JPBM 試験)] が含まれる (表 2.7.2.1-2)。日本人の薬物動態データは、そのうち 3 試験 (国内第 I 相試験の JPBC 試験、国際共同第 III 相試験の JPBL 試験及び JPBM 試験) から得られた。

アベマシクリブのマスバランス試験 (JPBD 試験) から、2 つの主要な活性代謝物 [総曝露量の 10%以上、LSN2839567 (M2) 及び LSN3106726 (M20)] 並びに 1 つの微量な活性代謝物 [総曝露量の約 5%、LSN3106729 (M18)] の存在が示唆された (図 2.7.2.1-1)。これらの代謝物 (M2、M18、M20) は、*in vitro* においてアベマシクリブと同程度のキナーゼ阻害活性を示した (第 2.6.2.2.1.10 項)。開発初期の臨床試験においては、アベマシクリブ及び 3 つの活性代謝物の薬物動態を評価し、アベマシクリブ+M2+M18+M20 を「総測定対象物」として報告した。しかしながら、M18 は総曝露量の約 5%であり、その寄与は小さいと考えられるため、*in vitro* 試験ではアベマシクリブ及び 2 つの主要な代謝物 (M2 及び M20) についてチトクローム P450 (cytochrome P450 : CYP) 並びに薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性について検討した。JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験を含む開発後期の臨床試験では、アベマシクリブ及び 2 つの主要な代謝物 (M2 及び M20) を評価し、アベマシクリブ+M2+M20 を「総活性物質」として報告した。

母集団解析では、母集団薬物動態（population pharmacokinetic : PopPK）解析及び曝露量－反応解析を実施した。それぞれ 3 種類（JPBN-PopPK 解析、JPBL-PopPK 解析及び JPBM-PopPK 解析並びに JPBN 曝露量－反応解析、JPBL 曝露量－反応解析及び JPBM 曝露量－反応解析）の解析を行った。

母集団解析では、アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態、並びに JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験における曝露量と有効性及び安全性との関連性を評価し、推奨用法・用量及び用量調節の根拠として活用した。また、母集団解析では、アベマシクリブの薬物動態、安全性及び有効性の評価項目における共変量の影響を評価した。

JPBN-PopPK 解析を癌患者と健康被験者での薬物動態の比較に、JPBL-PopPK 解析をアベマシクリブの薬物動態に重要な影響を及ぼす内因性及び外因性要因の評価に用いた。

表 2.7.2.1-1 アベマシクリブのヒト生体試料を用いた in vitro 試験

Brief Description of Study	Study ID
Plasma Protein Binding Studies	
In vitro plasma protein binding of abemaciclib to mouse, rat, dog, and human plasma proteins and human liver microsomes	N0574
In vitro plasma protein binding of metabolites LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20), and LSN3106729 (M18) in mouse, rat, dog, monkey, and human plasma and human liver microsomes	LY2835219-Metab-prelim-pb
Analysis of ex vivo binding of LY2835219 and metabolites LSN2839567 (M2), LSN3106726 (M20), and LSN3106729 (M18) in human plasma for Study I3Y-MC-JPBV(hepatic impairment study)	150188-EIIDPB-PB-SR
In vitro binding of abemaciclib to human albumin and α 1-acid-glycoprotein	N1297
In vitro human blood to plasma ratio of abemaciclib	LY2835219_in vitro b/p
In Vitro Metabolism	
Preliminary identification of in vitro and in vivo metabolites of abemaciclib	2835219ME
In Vitro Studies to Identify Potential Metabolic Interactions	
<i>Abemaciclib and Its Metabolites as Substrates of CYP Enzymes</i>	
Identification of human CYPs responsible for the metabolism of abemaciclib	110941
Identification of human CYPs responsible for the metabolism of metabolite LSN2839567 (M2)	130964
Identification of human CYPs responsible for the metabolism of metabolite LSN3106726 (M20)	121068
Identification of human CYPs responsible for the metabolism of metabolite LSN3106729 (M18)	130683
<i>CYP Inhibition by Abemaciclib and Its Metabolites</i>	
Inhibition of CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6, and CYP1A2 by abemaciclib	11106
Inhibition of CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6, and CYP1A2 by metabolite LSN2839567 (M2)	125052
Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A by metabolite LSN2839567 (M20)	130257/130258
<i>CYP Induction by Abemaciclib and Its Metabolites</i>	
Effect of abemaciclib on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A	11158
Effect of abemaciclib on cytochrome P450	133052
Effect of metabolite LSN2839567 (M2) on cytochrome P450	133051
Effect of metabolite LSN3106726 (M20) on cytochrome P450	133108
Transporter Interaction Studies	
<i>Abemaciclib and Its Metabolites as Substrates of Transporters</i>	
Evaluation of abemaciclib as a P-gp substrate	13ELIP4R3
Evaluation of metabolite LSN2839567 (M2) as a P-gp substrate	14ELIP3
Evaluation of abemaciclib as a BCRP substrate	13ELIP5R1
Evaluation of metabolite LSN2839567 (M2) as a BCRP substrate	15ELIP1
Evaluation of abemaciclib and metabolites LSN2839567 (M2) and LSN3106726 (M20) as substrates of hepatic uptake transporters OCT1, OATP1B1, and OATP1B3	LY2835219-2016TP-SLC-Sub

Brief Description of Study	Study ID
<i>Transporter Inhibition by Abemaciclib and Its Metabolites</i>	
Inhibition of P-gp by abemaciclib	LY2835219 Pgp Inh
Inhibition of hepatic and renal transporters OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 by abemaciclib and its metabolites LSN2839567 (M2) and LSN3106726 (M20)	LY2835219-2015TP-SLC-Inh
Inhibition of MATE1 and MATE2-K by abemaciclib and metabolites LSN2839567 (M2) and LSN3106726 (M20)	LY2835219 MATE1 and 2K Inh
Inhibition of BCRP by abemaciclib	LY2835219-2016TP-BCRP-Inhib

Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion protein 2-K; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT1 = organic cation transporter 1; OCT2 = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein.

表 2.7.2.1-2 臨床薬理学的検討に用いた臨床試験及びシミュレーションの一覧

Brief Description of Study	Study Alias	Population	Abemaciclib Dosing Regimen	Formulation
<i>Disposition and Metabolism Studies</i>				
¹⁴ C-abemaciclib disposition	JPBD	Healthy subjects	Single 150 mg dose containing ¹⁴ C-abemaciclib (approximately 5 µCi)	Oral solution
<i>Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Studies in Patients with Cancer and Healthy Subjects</i>				
Dose escalation, safety, PK, and PD	JPBA	Patients with advanced cancer	<u>Part A</u> : 50-225 mg Q24H or 75-275 mg Q12H <u>Parts B-G</u> : no greater than the MTD (200 mg Q12H)	C1 C1
Dose escalation, PK, safety	JPBC	Japanese patients with advanced cancer	100, 150, and 200 mg Q12H	C1
Efficacy, safety, and PK	JPBH	Patients with HR+ HER2- or HER2+ mBC	<u>Parts A-D</u> : abemaciclib 200 mg Q12H +letrozole, anastrozole, tamoxifen, or exemestane Q24H on Days 1-28 of a 28-day cycle	C2
Dose escalation, PK, QT, and effect on PK of loperamide	JPCA	Healthy subjects	<u>Ascending dose/QT</u> : single 200, 300, 400, or 600 mg dose or placebo <u>DDI</u> : single 8 mg dose loperamide on Day -3, followed by a single 8 mg dose loperamide with a single 400 mg dose abemaciclib or placebo on Day 1	C3
<i>Effect of Intrinsic Factors on Abemaciclib Pharmacokinetics</i>				
Effect of hepatic impairment on PK	JPBV	Subjects with normal or mild, moderate, or severe hepatic impairment	Single 200 mg dose	C3

Brief Description of Study	Study Alias	Population	Abemaciclib Dosing Regimen	Formulation
<i>Effect of Extrinsic Factors on Abemaciclib Pharmacokinetics</i>				
Effect of clarithromycin on PK	JPBE	Patients with advanced and/or metastatic solid tumors	<u>DDI Period 1</u> : single 50 mg dose <u>DDI Period 2</u> : single 50 mg dose on Day 5 of clarithromycin dosing <u>Safety Extension</u> : 200 mg Q12H	C1 C1 C1, C2
Effect of CYP3A inhibition by PBPK simulation	LY2835219 MM INH PBPK 50mg	Simulation	Single 50 mg dose on Day 7 of CYP3A inhibitors dosing	NA
Effect of CYP3A inhibition by PBPK simulation	LY2835219 MM CYP3A4 Inh 200mg	Simulation	Single 200 mg dose on Day 7 of CYP3A inhibitors dosing	NA
Effect of rifampin on PK	JPBF	Healthy subjects	<u>DDI Period 1</u> : single 200 mg dose <u>DDI Period 2</u> : single 200 mg dose on Day 7 of rifampin dosing	C3 C3
Effect of CYP3A induction by PBPK simulation	LY2835219 PBPK IND CYP3A	Simulation	Single 200 mg dose on Day 7 of carbamazepine dosing	NA
<i>Effect of Abemaciclib on Other Renal Transporter Substrates</i>				
Effect on metformin PK and iohexol CL (GFR)	JPCK	Healthy subjects	<u>Metformin</u> : Abemaciclib 400 mg + metformin 1000 mg; placebo + metformin 1000 mg <u>Iohexol</u> : Abemaciclib 400 mg + 5 mL (3235 mg) iohexol; placebo + 5 mL (3235 mg) iohexol	C3
<i>Additional Therapeutic Studies in Patients with Cancer that Contributed to the Population PK Analysis</i>				
Efficacy, safety, and PK	JPBN (MONARCH 1)	Patients with previously-treated HR+, HER2- mBC	200 mg Q12H	C3
Efficacy, safety, and PK	JPBL (MONARCH 2)	Patients with previously-treated HR+, HER2- locally advanced or mBC	200 mg Q12H (later, changed to 150 mg Q12H) + Fulvestrant	C3
Efficacy, safety, and PK	JPBM (MONARCH 3)	Patients with HR+, HER2- locoregionally recurrent or mBC with no prior systemic therapy in this disease setting	150 mg Q12H+ NSAI	C3

Brief Description of Study	Study Alias	Population	Abemaciclib Dosing Regimen	Formulation
Efficacy, safety, PK, PD, and QoL	JPBB	Patients with relapsed or refractory MCL	200 mg Q12H	C1

Abbreviations: C1 = [REDACTED] capsules containing abemaciclib and [REDACTED]; C2 = [REDACTED] capsules containing abemaciclib ([REDACTED]) and [REDACTED]; C3 = proposed commercial formulation ([REDACTED] capsules containing abemaciclib [REDACTED] and [REDACTED]); CL = clearance; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; GFR = glomerular filtration rate; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor positive; mBC = metastatic breast cancer; MCL = mantle cell lymphoma; MTD = maximum tolerated dose; NA = not applicable; NSAI; non-steroid aromatase inhibitor; PBPK = physiologically-based PK modeling; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; Q12H = once every 12 hours; Q24H = once every 24 hours; QoL = quality of life.

注) 健康被験者を対象とした生物薬剤学試験 4 試験は表 2.7.1.2-1 に示した。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の結果の要約

アベマシクリブの臨床薬理試験から得られた主な結果は、以下のとおりである。

健康被験者及び進行癌患者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態の特徴

アベマシクリブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間 (time of maximum observed plasma drug concentration : t_{max}) の中央値は約 8 時間であった (JPCC 試験)。癌患者において、消失半減期 (half-life : $t_{1/2}$) の幾何平均値は約 25 時間で (JPBN-PopPK 解析)、アベマシクリブを 12 時間ごと (Q12H) に反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与 5 日後に定常状態に到達した。アベマシクリブの Q12H 投与での累積係数は、最高血漿中濃度 (maximum observed plasma drug concentration : C_{max}) で約 3.7 (CV% : 58%)、血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve : AUC) で約 5.8 (CV% : 65%) であり、反復投与後の薬物動態は単回投与後のデータから予測可能であった。アベマシクリブを単回投与後の曝露量は、癌患者では 50~275 mg の用量範囲 (JPBA 試験) で、健康被験者では 200~600 mg の用量範囲 (JPCA 試験) でほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

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

フルベストラントを併用投与した第 III 相試験である JPBL 試験におけるアベマシクリブ開始用量は 200 mg Q12H であった。試験開始後に行った盲検下での安全性データ評価に基づき、開始用量は 150 mg Q12H に変更した。内分泌療法剤を併用投与した第 III 相試験である JPBM 試験でのアベマシクリブ開始用量は 150 mg Q12H とした。両試験とも、50 mg 単位での用量減量は安全性及び忍容性により可能とした。

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

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

JPBL-PopPK 解析結果及び JPBM-PopPK 解析結果に基づき推定した薬物動態パラメータの間に、大きな違いはなかった。健康被験者と癌患者で、アベマシクリブの薬物動態は同様であった (JPBN-PopPK 解析)。

吸収

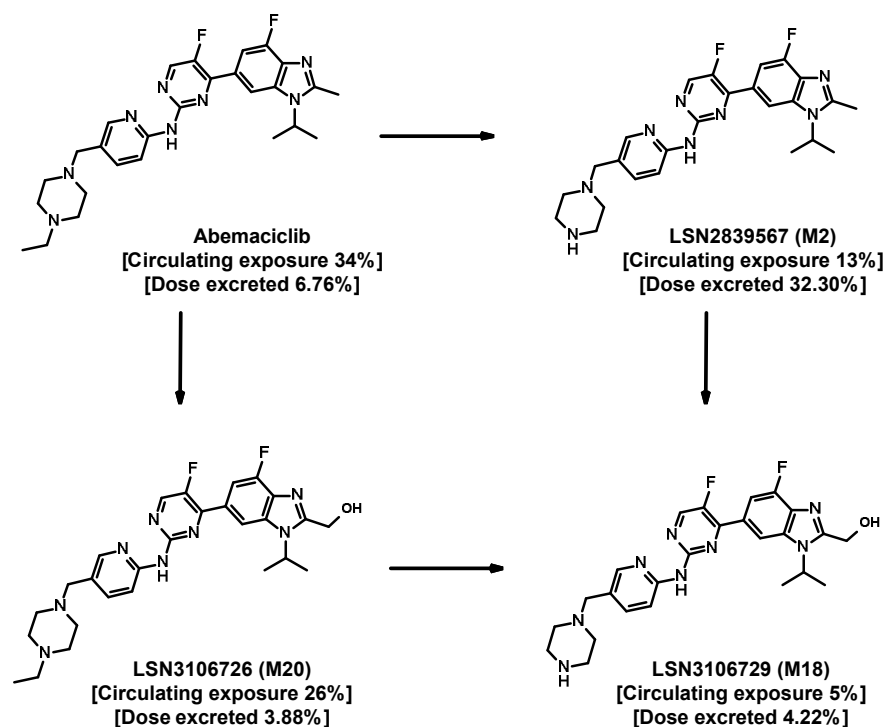
- アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは 45% [90%信頼区間 (confidence interval : CI) : 40%~51%] であった (JPBS 試験)。
- アベマシクリブの血漿中濃度推移から、経口投与後の吸収は緩徐で t_{max} は 8 時間であった (JPCC 試験)。
- 代謝物 M2 及び M20 の t_{max} の中央値はそれぞれ 3~6 時間及び 4~10 時間であった (JPBA 試験)。
- アベマシクリブの薬物動態に対する食事の影響は小さかった (第 2.7.1.2 項 ; JPCC 試験、JPBG 試験及び JPBU 試験)。

分布

- 分布容積の推定値は約 723 L であった (JPBL-PopPK 解析)。
- アベマシクリブのヒト血漿タンパク結合率は高かった (約 96%~98%)。活性代謝物である M2 及び M20 のヒト血漿タンパク結合率も高かった (約 89%~94%) (第 2.7.2.2.1.1 項)。ヒトにおいて、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 中のアベマシクリブ、M2 及び M20 濃度は、血漿中の非結合型濃度とおおむね一致した (JPBA 試験)。

代謝

- アベマシクリブ並びに酸化代謝物である M2 及び M20 がヒト血漿中のアベマシクリブ由来曝露量の 73%を占め、別の酸化代謝物である M18 は 5%弱を占めた (図 2.7.2.1-1)。3 つの代謝物は、in vitro でアベマシクリブと同程度のキナーゼ阻害活性を示した (第 2.6.2.2.1.10 項)。
- アベマシクリブはヒトにおいて広範な代謝を受け、主に CYP3A4 による酸化的代謝によって消失した。アベマシクリブの主要な代謝経路は、活性代謝物 M2 を生成する N-脱エチル化であった (図 2.7.2.1-1)。



Abbreviation: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity.

Note: Abemaciclib and active metabolites identified in plasma. Their mean circulating exposure ($AUC_{0-\infty}$ [as % total plasma radioactivity exposure]) and excreted amount from feces [as % total dose administered] following a single oral 150 mg dose of abemaciclib in healthy subjects (Study I3Y-MC- JPBD).

図 2.7.2.1-1 アベマシクリブ及び活性代謝物の代謝経路

消失

- [14C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与後、投与量の約 81%が糞便中に排泄され、約 3.4%が尿中に排泄された。糞便中のアベマシクリブ由来物質のほとんどは代謝物であり、未変化体は 10%未満であった。活性代謝物はそのまま排泄されるか、更に代謝を受けて排泄された (図 2.7.2.2-1)。
- JPBN-PopPK 解析結果に基づく、癌患者でのアベマシクリブ肝クリアランスの推定値の幾何平均値は 21.8 L/h (CV% : 39.8%) であり、 $t_{1/2}$ の推定値の幾何平均値は 24.8 時間 (CV% : 52.1%) であった。M2 及び M20 の $t_{1/2}$ の推定値の幾何平均値はそれぞれ 19.3 時間及び 17.5 時間であった。

アベマシクリブの薬物動態における内因性要因の影響

癌患者 890 例及び健康被験者 104 例 (男性 135 例、女性 859 例、うち日本人 65 例を含む) を対象とした JPBL-PopPK 解析の結果、癌患者において、年齢、人種、性別及び体重はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった。また、JPBL-PopPK 解析において、日本人は共変量として特定されなかった。

JPBL-PopPK 解析において腎機能障害 [ベースラインで Cockcroft-Gault 式によって得られた推算クレアチンクリアランス (creatinine clearance : CrCl) 値を有する 989 例 ; 軽度の腎機能障害

(60 mL/min ≤ CrCl < 90 mL/min) 383 例；中等度の腎機能障害 (30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min) 127 例；重度の腎機能障害 (60 mL/min ≤ CrCl) 0 例] の影響を検討した結果、軽度及び中等度の腎機能障害はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさなかった (第 2.7.2.3.3.1 項)。したがって、年齢、人種、性別、体重及び腎機能の患者背景因子に基づくアベマシクリブの用量調節の必要はないと考える。

JPBV 試験の結果、アベマシクリブの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼす内因性要因として、肝機能障害が特定された。JPBV 試験において、Child-Pugh 分類により定義された軽度及び中等度の肝機能障害は、アベマシクリブ又は総測定対象物の AUC 及び C_{max} に大きな影響を及ぼさなかった。しかし、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、総測定対象物の非結合型の曝露量が増加した (最小二乗幾何平均値で 2.69 倍)。また、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して、t_{1/2} が延長した [幾何平均値 23.9 時間 (18.2~31.1 時間) から 55.0 時間 (36.8~162 時間) へ延長]。したがって、重度の肝機能障害を有する被験者へのアベマシクリブの推奨開始用法は、Q12H 投与ではなく、24 時間ごと (Q24H) の投与が妥当と考えられる。

アベマシクリブの薬物動態における外因性要因の影響

ヒト組換え CYP 酵素を用いた in vitro 試験及び種々のヒトトランスポーターを導入した細胞系を用いた in vitro 試験より、アベマシクリブ及びその代謝物が CYP 及びトランスポーターの基質となるかを評価した。その結果、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 は CYP3A4 の基質であることが明らかとなった (第 2.7.2.2.1.3.1 項)。臨床試験及び生理学的薬物動態 (physiologically-based pharmacokinetic : PBPK) モデルを用いたシミュレーション結果から、アベマシクリブは CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤と併用する際には注意が必要と考えられる。CYP3A 阻害剤との併用が必要な場合はその効力に応じて、アベマシクリブの用量を調節することが必要と考える (第 2.5.3.5.4 項)。

アベマシクリブ及び M2 は、P-糖タンパク質 (P-glycoprotein : P-gp) 及び乳癌耐性タンパク質 (breast cancer resistance protein : BCRP) の基質であることが示された (第 2.7.2.2.1.4.1 項)。しかし、アベマシクリブは主に肝代謝によって消失し、M2 の約 13% のみが血漿中を循環することから、アベマシクリブ及び M2 の薬物動態に対する P-gp 又は BCRP の寄与は小さく、P-gp 又は BCRP の阻害又は誘導による薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる (第 2.7.2.3.4.1.3 項)。臨床薬物相互作用試験で、P-gp の基質であるロペラミドとアベマシクリブを併用投与しても、アベマシクリブ及びその主要な活性代謝物の薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められなかった (JPCA 試験)。

アベマシクリブ、M2 及び M20 の in vitro 基質試験において、ヒト肝トランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporter polypeptide : OATP) 1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター (organic cation transporter : OCT) 1 を用いて検討した結果、検討したトランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低く、用量調節の必要はないことが示唆された (第 2.7.2.2.1.4.1 項)。

癌患者を対象とした臨床試験で、アベマシクリブの薬物動態に対して、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。

他剤／内因性基質の薬物動態に対するアベマシクリブ及びその代謝物の影響

In vitro 試験の結果、アベマシクリブ及びその代謝物は、CYP 阻害又は誘導に明らかな影響を及ぼさないことが示された。しかし、アベマシクリブ、M2 又は M20 による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A の mRNA 発現量減少が認められた（第 2.7.2.2.1.3.3 項）。アベマシクリブは CYP3A の基質であるが、代謝の自己阻害に起因するアベマシクリブの時間依存的な薬物動態の変動は認められず、アベマシクリブ及びその代謝物は CYP3A 活性に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。したがって、ヒトで CYP を介した薬物相互作用が生じる可能性は低い。

In vitro でヒト腎トランスポーター [有機アニオントランスポーター (organic anion transporter : OAT) 1 及び OAT3] の阻害を検討した結果、検討したトランスポーターを介して薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された（第 2.7.2.2.1.4.2 項）。In vitro 試験の結果、アベマシクリブは排出トランスポーター-P-gp 及び BCRP の阻害剤であり、アベマシクリブ、M2 及び M20 は腎トランスポーター-OCT2、multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 及び multidrug and toxin extrusion protein 2-K (MATE2-K) の阻害剤であることが示された（第 2.7.2.2.1.4.2 項）。これら in vitro 試験データの結果より、ヒトにおいてアベマシクリブとこれらのトランスポーターの基質を併用すると薬物相互作用が生じる可能性が考えられたため、後述する臨床試験 (JPCA 試験及び JPCK 試験) で検討した。なお、OCT2 及び MATE トランスポーターの基質としてメトホルミン及びドフェチリドがある。内因性のクレアチニンもこれらのトランスポーターの基質であり、アベマシクリブの臨床試験で血清クレアチニン値がベースラインから 15%~40%上昇することが認められている。一方、シスタチン C はベースラインから上昇しなかったことから、アベマシクリブ投与後に認められた血清クレアチニン値の上昇は糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) の減少とは関連性はなく、腎機能の低下によるものではなくクレアチニンの尿細管分泌の阻害に起因すると考えられた（第 2.7.2.3.4.2.4 項）。

JPCA 試験において、健康被験者にアベマシクリブ 400 mg を P-gp の基質であるロペラミドと併用して単回投与したとき、ロペラミド及びその代謝物 N-desmethyl loperamide の曝露量はわずかに増加したが、臨床的に問題となるような増加ではなかった。ロペラミドとアベマシクリブの間で臨床的に意味のある相互作用は生じず（アベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響については本項の前述箇所を参照）、ロペラミドはアベマシクリブと安全に併用可能であると考えられた。

JPCK 試験において、アベマシクリブはメトホルミンの腎尿細管分泌を阻害し、アベマシクリブがヒト OCT2、MATE1 及び MATE-2K を阻害することと一致した。アベマシクリブ 400 mg を単回経口投与したとき、プラセボと比較して、メトホルミンの曝露量は増加し、メトホルミンの腎クリアランス (renal clearance : CL_R) は低下した。メトホルミンの腎尿細管分泌クリアランス (renal secretion clearance : CL_{RS}) は 62%減少し、アベマシクリブによる腎尿細管分泌に関わるトランスポーターの部分的な阻害が示唆された。アベマシクリブは、イオヘキソールクリアランス

を用いて測定した GFR に対して影響を及ぼさなかった。これらの結果から、アベマシクリブ投与後に認められた血清クレアチニンの増加は、急性腎障害又は GFR 低下によるものではなく、クレアチニンの尿細管分泌の可逆的な阻害作用に起因することが示唆された。

ヒト肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を用いて実施した *in vitro* 阻害試験では、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を介した臨床的に意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された。

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

用量／曝露量－反応関係

有効性

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

JPBL 試験では、アベマシクリブの用量、血漿中濃度及び有効性の関係を記述するため、個々の被験者での用量推移、血漿中アベマシクリブ濃度の変動、腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間を組み込んだ曝露量－反応モデルを構築した。アベマシクリブの曝露量と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生存期間との間に、正の線形関係が認められた。用量減量を考慮すると、開始用量 200 mg Q12H と開始用量 150 mg Q12H の被験者の間で、有効性の結果及び試験期間を通した平均用量に大きな違いはなかった (図 2.7.2.3-8)。

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

安全性

アベマシクリブの用量が、下痢の発現及び発現までの時間に関連する重要な因子として特定された。

JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験及び JPBN 試験での下痢のデータを用いて JPBN 曝露量－反応解析を実施した結果、下痢は、用量又は曝露量と反応の関係が明確な唯一の有害事象であった。アベマシクリブ 200 mg 未満の用量と比較して、200 mg 以上の用量では下痢が早く発現した。

フルベストラントを併用した JPBL 試験では、下痢と用量又は曝露量との間に明確な関連性が認められた。アベマシクリブの開始用量は、下痢の発現の重要な予測因子であった。下痢のリスクは、開始用量 150 mg と比較し、プラセボ+フルベストラント群でほぼゼロであり、開始用量 200 mg では約 45%高かった。さらに、下痢のグレードは、開始用量 150 mg と比較して開始用量

200 mg で高かった。これらの結果は、フルベストラントとの併用投与でのアベマシクリブの開始用量を 150 mg とする妥当性を裏付けた。また、開始用量 150 mg での下痢の初回発現までの推定時間の中央値（7 日間）は、開始用量 200 mg（4 日間）よりも長かった。これらの結果から、用量調節（減量又は休薬）が下痢の管理に適切であると考えられた。

JPBL 試験では、好中球減少症と用量又は曝露量との間にも明確な関連性が認められた。好中球減少症は高い血漿中アベマシクリブ濃度との間に関連性が認められ、アベマシクリブ曝露量が 30%増加すると、好中球前駆体プールに対する阻害効果は 9%~15%上昇した。

JPBM 試験の解析対象集団では、アベマシクリブの曝露量ではなくアベマシクリブ投与が、下痢の初回発現までの時間及び下痢のグレードでの重要な予測因子であった。モデルから予測された下痢の初回発現までの時間（中央値）は、アベマシクリブ+アナストロゾール群及びアベマシクリブ+レトロゾール群でそれぞれ 13 日及び 23 日であった。一方、プラセボ+NSAI [非ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (non-steroidal aromatase inhibitor) であるアナストロゾール又はレトロゾール] 群における下痢の初回発現までの時間（中央値）は、最終観察時点を超えていた。アベマシクリブとレトロゾールとを併用投与した場合と比較し、アベマシクリブとアナストロゾールを併用投与した場合に下痢のリスクは 34%高かった。下痢の確率は、いずれのグレードにおいても、プラセボ+NSAI 群と比較しアベマシクリブ+NSAI 群で高かった。

JPBM 試験の解析対象集団において、総活性物質の $C_{max,d1}$ 及び $C_{max,ss}$ は、第 1 サイクル及び第 2 サイクルの期間、並びに第 2 サイクル以降に、それぞれ好中球産生低下と正の関連性が認められ、高濃度になるほど阻害の程度が大きくなった。アベマシクリブ+NSAI 群では、長期投与によりグレード 3 又は 4 の好中球減少症が発現する確率は 9%と予測された。これらの結果は、JPBL 試験での好中球減少症の解析結果と一致しており、好中球減少症に基づいてアベマシクリブの用量調節を推奨することの妥当性を支持するものであった。

血漿中濃度と QT 間隔

健康被験者を対象に曝露量-反応解析を行ったところ、推奨用量である 150 mg を超える 200 mg で Q12H 反復投与したときに得られる曝露量において、Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差 ($\Delta\Delta QTcF$) の平均値の両側 90% CI の上限は、アベマシクリブ並びにその活性代謝物 M2 及び M20 のいずれとも 10 msec を下回った。アベマシクリブは、QTcF を臨床的に問題となる程度まで延長させなかった。

JPBC 試験、JPBS 試験及び JPBN 試験において、日本人癌患者、外国人癌患者及び健康被験者に臨床的に問題となる QT 間隔の変化は認められなかった。

以上、200 mg までの用量を Q12H 反復投与した臨床試験データからアベマシクリブ、M2 及び M20 の曝露量-反応解析を行った結果では、QT 間隔との間に有意な関連性は認められなかった。

用法・用量設定の概観

非臨床試験及び臨床試験の結果から、推奨用法・用量は、内分泌療法剤との併用においてアベマシクリブ 150 mg Q12H 投与とした。

マウス異種移植モデルを用いた薬物動態／薬力学試験の結果、投与間隔の期間中一定の閾値濃度を超える曝露を維持することが、持続的な細胞周期の進行停止に必要であることが示された (Tate et al. 2014)。マウス Colo-205 異種移植モデルにおいて、アベマシクリブはリン酸化 retinoblastoma タンパク質 (phosphorylated retinoblastoma protein : pRb) 及び topoII α の発現を阻害、細胞周期の進行を停止、腫瘍増殖を阻害し、このときの $C_{min,ss}$ は約 200 ng/mL であった。

最初の臨床試験 (JPBA 試験) において最大耐量 (maximum tolerated dose : MTD) を検討した結果、200 mg Q12H と決定した。MTD ではアベマシクリブの $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 197 ng/mL (CV% : 82%) であった。パート G に組み入れられた進行又は転移性 HR+乳癌患者において、アベマシクリブ 200 mg とフルベストラント 500 mg を併用投与した結果、アベマシクリブの血漿中濃度は、単独投与を受けた被験者を含む全解析対象集団での血漿中濃度と同程度であった。JPBA 試験では、検討したアベマシクリブのすべての用量 (50~200 mg) で皮膚生検検体における pRb 及び topoII α の発現が阻害された。

JPBN 試験

アベマシクリブを単独投与した JPBN 試験において、MTD である 200 mg Q12H を評価した。また、安全性及び忍容性により 50 mg 単位で減量し、50 mg Q12H までの用量減量を可能とした。JPBN-PopPK 解析の結果、開始用量 200 mg Q12H でのアベマシクリブの $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 253 ng/mL (CV% : 44%) と推定された。JPBN 試験で部分奏効を達成した 26 例のうち、17 例が用量減量を行い、1 例は 50 mg Q12H まで用量を減量するに至った。曝露量-反応解析においては、 $C_{min,d1}$ 並びに試験期間を通した平均用量を用いて算出した $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ を曝露量の指標に用いた。曝露量と奏効率又は無増悪生存期間との間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが、部分奏効を達成した被験者のうち用量減量を行った例数が多いことを勘案すると、個々の被験者の忍容性に基づいて用量減量を行うことは、高用量に対して忍容性を示さない患者にとって有用であると考えられた。

JPBL 試験

フルベストラントを併用投与した JPBL 試験では、JPBN 試験と同様、試験開始時にはアベマシクリブ 200 mg Q12H を開始用量としていた。盲検下で JPBL 試験の安全性データを評価した結果、忍容性を考慮して、試験開始後早い時期に治験薬の開始用量は 150 mg Q12H に変更することとした (第 2.7.3.1.1.2 項)。盲検下での JPBL 試験の安全性データ評価からは、アベマシクリブ又はプラセボ投与に関して用量変更が多数認められ、その原因は主に第 1 サイクルで発現した下痢であることが明らかとなった。この結果は、アベマシクリブ用量と下痢との関連性を複数の試験から解析した結果 (下痢のリスクは 150 mg では 200 mg よりも低く、アベマシクリブ用量の減量は有害事象、特に下痢及び好中球減少症のリスクを低下させる) と一致した。

JPBL 試験では、アベマシクリブの用量、血漿中濃度、腫瘍サイズ及び無増悪生存期間の関連性を統合した曝露量-反応モデルでの解析により、プラセボ+フルベストラント群と比較したアベマシクリブ+フルベストラント群での無増悪生存期間の延長と血漿中アベマシクリブ濃度との間に正の関連性が認められた。また、アベマシクリブの曝露量と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生

存期間との間に正の線形関係が認められた。開始用量 200 mg Q12H の被験者での平均用量は 176 mg、開始用量 150 mg Q12H の被験者での平均用量は 145 mg であり、用量減量を考慮すると、両者の平均用量に大きな差はなかった。また、有効性の結果も、2 つの開始用量の被験者で同様であった。JPBL 試験において、開始用量 150 mg の場合での用量減量による無増悪生存期間の短縮は 0.9 ヶ月 (4.6%) と予測され、実施された用量減量の全体的影響は限定的であると考えられた (第 2.7.2.3.2.1.2 項)。この解析結果は、フルベストラントとの併用下におけるアベマシクリブの推奨用法・用量を 150 mg Q12H とすることを支持するものであった。

JPBM 試験

NSAI であるアナストロゾール又はレトロゾールを併用投与した JPBM 試験では、アベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H とした。血漿中アベマシクリブ濃度と腫瘍サイズの縮小及び無増悪生存期間との間に正の関連性が認められた。被験者は開始用量 150 mg Q12H で開始したが約 44% で減量が行われ、試験期間を通じた平均用量は 132 mg であった。用量減量による無増悪生存期間の短縮は 1 ヶ月であると予測された (第 2.7.2.3.2.1.3 項)。用量減量を考慮すると、アベマシクリブは用量が低い又は血漿中濃度が低い場合においても、プラセボとアナストロゾール又はプラセボとレトロゾールの併用投与を上回る効果を示し、下痢又は好中球減少症のような用量減量につながる有害事象を軽減させることが示された。したがって、NSAI との併用下でのアベマシクリブの推奨用法・用量を 150 mg Q12H とすることは妥当であると考えられた。

アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の曝露量－反応結果は同様であった (第 2.7.2.3.2.1.1 項)。したがって、重度の肝機能障害を有する被験者や CYP3A 阻害剤を併用する必要がある患者などでの用量調節の検討は、総活性物質又は総測定対象物の AUC に基づいて実施している。

日本人と外国人に関して、第 I 相試験から得られた薬物動態プロファイルに両患者集団で大きな違いは認められなかった。JPBL-PopPK 解析から推定されたフルベストラント併用下でのアベマシクリブの曝露量、及び JPBM-PopPK 解析から推定された内分泌療法剤併用下でのアベマシクリブの曝露量に、両患者集団で大きな違いは認められなかった。また、JPBL 試験及び JPBM 試験の結果から、日本人集団と全体集団間での有効性に同様の傾向が認められ、安全性に大きな違いは見られなかった (第 2.7.3.4 項)。以上より、日本人患者での推奨用法・用量は、外国人患者と同じとすることが妥当であると考えられた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 In vitro 試験

臨床薬物相互作用試験に先立ち、アベマシクリブの in vitro 試験を実施した。ヒトでのアベマシクリブのマスバランス試験 (JPBD 試験) の結果より、2 つの主要な血漿中活性代謝物 (M2 及び M20) がそれぞれ総曝露量の 10% 以上となることが示されたため、幾つかの in vitro 試験では M2 及び M20 を用いて、臨床薬物相互作用試験を実施する際の指針とした。アベマシクリブ及びその代謝物が CYP 酵素及びトランスポーターの基質となるか、また薬物の代謝及び動態に関与する CYP 酵素及びトランスポーターの阻害又は誘導能を in vitro で検討した。実施した試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示し、個々の試験は第 2.7.2.2.1.1 項、第 2.7.2.2.1.2 項、第 2.7.2.2.1.3 項及び第 2.7.2.2.1.4 項にて考察した。

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合

N0574 試験：In vitro におけるマウス、ラット、イヌ及びヒト血漿試料及びヒト肝ミクロソームを用いたアベマシクリブの血漿タンパク結合率の検討

LY2835219-Metab-prelim-pb 試験：In vitro におけるマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿試料及びヒト肝ミクロソームを用いた代謝物 M2 及び M20 の血漿タンパク結合率の検討

アベマシクリブ (N0574 試験) 及びその主要な血漿中代謝物 M2 及び M20 (LY2835219-Metab-prelim-pb 試験) の血漿タンパク結合率について、ヒト血漿を用いた平衡透析法により in vitro で評価した。アベマシクリブのタンパク結合率 (平均値) は約 96%~98%と高かった。0.3 μM (152 ng/mL) ~10 μM (5066 ng/mL) の濃度範囲でタンパク結合率は濃度に依存せずほぼ一定であると考えられた。1.0 μM の濃度での M2 及び M20 のタンパク結合率は同程度であり、それぞれ約 89%及び約 94% (平均値) であった。

150188-EIIDPB-PB-SR 試験：JPBV 試験におけるヒト血漿タンパク結合率の ex vivo 評価

JPBV 試験において、健康被験者及び軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブを投与約 6 時間後に採血した血漿を用いて、アベマシクリブ及びその代謝物 M2、M20 及び M18 の血漿タンパク結合率を平衡透析法により ex vivo で評価した。アベマシクリブは健康被験者及び軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する被験者において、血漿タンパク結合率 (平均値) が約 92%~96%と、血漿タンパクへの結合性は高かった。代謝物 M2、M20 及び M18 の血漿タンパク結合率 (平均値) はすべての被験者においてそれぞれ約 88%~93%、約 93%~98%及び約 90%~97%であった。アベマシクリブ及びその代謝物 M2、M20 及び M18 の血漿タンパク結合率は、健康被験者と比較して、肝機能障害を有する被験者の方が低い傾向が見られた。

N1297 試験：In vitro におけるヒト血清アルブミン及びヒト血漿 α_1 -酸性糖タンパク質 (alpha-1-acid-glycoprotein : AGP) に対する血漿タンパク結合率の検討

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及びヒト AGP [正常な生理学的濃度 (0.5 mg/mL) 及び進行ステージの癌患者での濃度 (2.0 mg/mL) (Bruno et al. 2003)] に対するアベマシクリブ (0.1 μM 、1.0 μM 及び 10 μM) の血漿タンパク結合率を平衡透析法により評価した。その結果、いずれに対してもアベマシクリブは同程度の結合率を示した [ヒト血清アルブミン：約 53%~82%、AGP (正常な生理学的濃度)：約 52%~79%、AGP (進行ステージの癌患者での濃度)：約 67%~73%]。

LY2835219 in vitro b/p 試験：In vitro でのアベマシクリブ 1 μM 及び 3 μM での血液中濃度/血漿中濃度 (B/P) 比の検討

ヒトにおけるアベマシクリブの B/P 比を [^{14}C] -アベマシクリブを用いて in vitro で評価した。1 μM 及び 3 μM の [^{14}C] -アベマシクリブを血液に添加し、37°C で 0、1、2、4 及び 6 時間インキュベートした。インキュベーション時間の終了時点で液体シンチレーションカウンターを用いて血液及び血漿中の放射能を測定し、B/P 比を算出した。B/P 比は各評価時点でおおむね 1 未満であり、赤血球分画にある程度分布することが示唆された。B/P 比の平均値は、1 μM で 0.82

(0.78~0.88)、3 μM で 0.86 (0.82~0.89) であり、1 μM 及び 3 μM の濃度でほぼ同程度であった。

2.7.2.2.1.2 In vitro 代謝

2835219ME 試験：In vitro 及び in vivo でのアベマシクリブの代謝の予備的検討試験

ラット、イヌ、ヒトの肝ミクロソーム及び凍結保存した肝細胞を用いて、アベマシクリブの in vitro 代謝試験を実施した。これらの試験から、すべての動物種において、アベマシクリブの 4 つの酸化代謝物を検出した。液体クロマトグラフィー質量分析 (liquid chromatography-mass spectrophotometry : LC-MS) 法により、4 つの代謝物のうち 3 つは M1、M2 及び M20 と同定された。4 つめの代謝物はアベマシクリブの一酸化物として同定されたが、酸化部位は特定できなかった。

2.7.2.2.1.3 In vitro における代謝及び薬物相互作用の検討

2.7.2.2.1.3.1 CYP 酵素の基質としてのアベマシクリブ及びその代謝物

110941 試験：アベマシクリブを代謝する CYP の同定及びミクロソームの CYP を介したクリアランスに対する寄与の予測

130964 試験：代謝物 M2 を代謝する CYP の同定及び肝臓の CYP を介したクリアランスに対する寄与の予測

121068 試験：代謝物 M20 を代謝する CYP の同定及び肝臓の CYP を介したクリアランスに対する寄与の予測

130683 試験：代謝物 M18 を代謝する CYP の同定及び肝臓の CYP を介したクリアランスに対する寄与の予測

ヒト組換え CYP 酵素を用いてアベマシクリブ (110941 試験) 並びにその代謝物 M2 (130964 試験)、M18 (130683 試験) 及び M20 (121068 試験) の代謝に関与する CYP を同定した。また、これら CYP でのミクロソーム CYP を介したクリアランスに対する相対的な寄与を予測するために、基質減少法を用いて検討した。これらの試験では、ヒト組換え CYP は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4 及び CYP3A5 を用いた。その結果、アベマシクリブ及びその代謝物 M2、M18 及び M20 の CYP が関与するクリアランスには、CYP3A4 が 99%以上寄与すると考えられた。

2.7.2.2.1.3.2 アベマシクリブ及びその代謝物による CYP 阻害

11106 試験：アベマシクリブとヒト肝ミクロソームにおける CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 及び CYP1A2 との相互作用を検討した in vitro 試験

125052 試験：代謝物 M2 とヒト肝ミクロソームにおける CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 及び CYP1A2 との相互作用を検討した in vitro 試験

130257/130258 試験：代謝物 M20 による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の阻害の検討

ヒト肝ミクロソームを用いて、アベマシクリブ、M2 及び M20 の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A 活性に対する阻害作用を評価した。

アベマシクリブは 12.5 μM (6333 ng/mL) までの濃度範囲で CYP 阻害が認められず、50%阻害濃度 (half maximal inhibitory concentration : IC_{50}) は算出できなかった。アベマシクリブの時間依存的阻害を検討した結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 (ミダゾラムを指標基質) を阻害しないことが示唆された。しかし、テストステロン 6 β -水酸化を指標として、アベマシクリブによる CYP3A4 の時間依存的阻害を検討した結果、4 μM (2026 ng/mL) 以上の濃度では CYP3A4 の時間依存的阻害について否定できなかった。

代謝物 M2 は 20 μM (9572 ng/mL) までの濃度範囲で CYP 阻害が認められず、 IC_{50} は算出できなかった。検討したすべての CYP 酵素で M2 による時間依存的阻害は認められなかった。

代謝物 M20 は 100 μM までの濃度範囲で CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2D6 の阻害が認められず、 IC_{50} は算出できなかった。しかし、M20 は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対する阻害が見られ、阻害定数 (inhibition constant : K_i) はそれぞれ約 37 μM (19340 ng/mL) 、64 μM (33446 ng/mL) 、17 μM (8884 ng/mL) 及び 86 μM (44944 ng/mL) であった。M20 は検討した CYP 酵素に対して時間依存的阻害を示さなかった。

以上、標準的な *in vitro* 試験の結果から、アベマシクリブ及びその代謝物は臨床的に認められる濃度において、上記 CYP の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.2.1.3.3 アベマシクリブ及びその代謝物による CYP 誘導

■-1158 試験：培養ヒト肝細胞を用いた CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A に対するアベマシクリブの影響

■133052 試験：培養ヒト肝細胞を用いた CYP に対するアベマシクリブの影響の *in vitro* 評価

■133051 試験：培養ヒト肝細胞を用いた CYP に対する代謝物 M2 の影響の *in vitro* 評価

■133108 試験：培養ヒト肝細胞を用いた CYP に対する代謝物 M20 の影響の *in vitro* 評価

培養ヒト肝細胞を用いた 2 試験 (■-1158 試験及び ■133052 試験) において、アベマシクリブの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA に対する誘導活性を検討した。また、M2 及び M20 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA に対する誘導活性も検討した (■133051 試験及び ■133108 試験)。■-1158 試験及び ■133052 試験では培養ヒト肝細胞にアベマシクリブを 0.1 μM 、1 μM 及び 10 μM (5066 ng/mL) の濃度で添加処理した。mRNA 発現量を測定した結果、アベマシクリブは両試験で検討した濃度範囲では、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA 発現の誘導は認められなかった。

■133051 試験では、培養ヒト肝細胞に M2 を 0.05~25 μM の濃度範囲で処理した。mRNA 発現量を測定した結果、M2 は 2.5 μM (1197 ng/mL) までの濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA 発現の誘導は認められなかった。2.5 μM を超える高濃度では細胞毒性が認められた。

■133108 試験では、培養ヒト肝細胞に M20 を 0.1~10 μM の濃度範囲で 1 日 1 回 2 日間処理した。mRNA 発現量を測定した結果、M20 は 2.5 μM (1307 ng/mL) までの濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA 発現の誘導は認められなかった。2.5 μM を超える高濃度では細胞毒性が認められた。

アベマシクリブ及びその代謝物による CYP mRNA 発現減少

■133052 試験では、アベマシクリブは 0.1~10 μM の濃度範囲で CYP1A2、CYP2B6、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 の mRNA 発現量を減少させた。この減少には濃度依存性が見られた。

■133051 試験及び ■133108 試験では、M2 処理時の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量、M20 処理時の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4 及び CYP3A5 の mRNA 発現量が同様に減少した。多くの CYP に関して mRNA 発現量が減少した理由について、両試験で追加の検討を行わなかったが、当該減少と細胞の形態及び内在性/ハウスキーピング遺伝子の mRNA 発現量に基づく細胞毒性の評価結果とは一致しなかった。以上より、アベマシクリブ及び代謝物が CYP の mRNA 発現量の減少に直接的又は間接的に作用する可能性が示唆されるが、臨床的意義 (in vitro から in vivo への予測) については不明である。

2.7.2.2.1.4 トランスポーターとの相互作用試験

2.7.2.2.1.4.1 トランスポーターの基質としてのアベマシクリブ及びその代謝物

13ELIP4R3 試験：MDR1-MDCK 細胞単層膜を用いたアベマシクリブが P-gp 基質となる可能性の評価

14ELIP3 試験：MDR1-MDCK 細胞単層膜を用いた代謝物 M2 が P-gp 基質となる可能性の評価
ヒト multi-drug resistance 1 (MDR1) 遺伝子を導入した Madin-Darby canine kidney (MDCK) 細胞の単層膜を用いて、アベマシクリブが P-gp の基質となる可能性を in vitro 試験で評価した (13ELIP4R3 試験)。アベマシクリブを 5 μM の基質濃度で添加したときの flux ratio (P-gp 発現細胞の基底膜側から頂端膜側への輸送/頂端膜側から基底膜側への輸送の比) は約 7 であった。P-gp 阻害剤である LSN335984、シクロスポリン A 及びベラパミルの存在下で、アベマシクリブの輸送はほぼ完全に阻害されたことより、アベマシクリブは P-gp の基質であることが示された。

M2 は胆汁中の主代謝物であり、P-gp の阻害により M2 の血漿中濃度は増加する可能性がある。14ELIP3 試験では、ヒト MDR1 遺伝子を導入した madin-darby canine kidney (MDCK) 細胞の単層膜を用いた in vitro 試験で M2 の P-gp に対する親和性を検討した。M2 を 5 μM の濃度で添加して 2 回測定した flux ratio は 265 及び 97 であった。P-gp 阻害剤である LSN335984、シクロスポリン A 及びベラパミルの存在下で flux ratio は顕著に低下し、M2 は P-gp の基質であることが示唆された。

13ELIP5R1 試験：BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いたアベマシクリブが BCRP 基質となる可能性の評価

15ELIP1 試験：BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いた代謝物 M2 が BCRP 基質となる可能性の評価
BCRP 遺伝子を導入した MDCK 細胞の単層膜を用いて、アベマシクリブの BCRP 基質としての可能性を in vitro 試験で評価した (13ELIP5R1 試験)。アベマシクリブを 5 μM の基質濃度で添加したときの flux ratio は約 6 であった。特異的 BCRP 阻害剤である Ko143 及びフミトレモルギン C の存在下でアベマシクリブの輸送は阻害されたことから、アベマシクリブは BCRP の基質であることが示唆された。

M2 は胆汁中の主代謝物であり、BCRP の阻害により M2 の血漿中濃度は増加する可能性がある。15ELIP1 試験では、BCRP-MDCK 細胞の単層膜を用いて in vitro で M2 の BCRP に対する親和性を

検討した。M2 を 5 μM の濃度で添加したときの flux ratio は 122 であった。特異的 BCRP 阻害剤である Ko143 及びシフミトレモルギン C の存在下で、flux ratio はそれぞれ 5.51 及び 14.1 に低下し、M2 は BCRP の基質であることが示唆された。

LY2835219-2016TP-SLC-Sub 試験：In vitro での、アベマシクリブ並びにその代謝物 M2 及び M20 が OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質となる可能性の評価

アベマシクリブ、M2 及び M20 は主に胆汁中への排泄によって消失するため (JPBD 試験)、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を過剰発現させた human embryonic kidney (HEK) 細胞を用いて、アベマシクリブ、M2 及び M20 が肝取り込みトランスポーターの基質となる可能性を in vitro で評価した。その結果、カチオンであるアベマシクリブ、M2 及び M20 の細胞内への取り込み比 (トランスポーター過剰発現細胞と非発現細胞における取り込みの比) が生理的 pH 下で 2 未満であったことから、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) のガイダンス案 (FDA 2012) 及び厚生労働省 (ministry of health labour and welfare : MHLW) のガイドライン案 (MHLW 2014) に基づき、アニオントランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。代表的な陽性対照基質の取り込み比の平均値は、OATP1B1 の基質であるプラバスタチンで 8.1 (3.5~13.2)、OATP1B3 の基質である cholecystokinin octapeptide (CCK-8) で 79.7 (43.8~191.5) と高い値を示した。同様に、アベマシクリブ、M2 及び M20 の細胞内への取り込み比は 2 未満であったことから、OCT1 の基質ではないことが示された。OCT1 の代表的な陽性対照基質であるメトホルミンの取り込み比の平均値は 11.0 (4.8~20.4) であった。

2.7.2.2.1.4.2 トランスポーターの阻害剤としてのアベマシクリブ及びその代謝物

LY2835219 Pgp Inh 試験：In vitro での、アベマシクリブが P-gp を阻害する可能性の評価

MDR1 遺伝子を導入したヒト胎児由来腎臓 (human embryonic kidney : HEK) 細胞から調整した反転膜小胞を用いて、アベマシクリブの P-gp 阻害活性を評価した。アベマシクリブは、P-gp の基質であるビンブラスチンの輸送を阻害し、IC₅₀ の推定平均値は 0.57 μM (0.49~0.64 μM) であったことから、P-gp の阻害剤であることが示唆された。

LY2835219-2016TP-BCRP-Inhib 試験：In vitro での、アベマシクリブが BCRP を阻害する可能性の評価

ヒト BCRP を過剰発現した Sf9 昆虫細胞から調整した反転膜小胞を用いて、アベマシクリブの BCRP 阻害活性を評価した。アベマシクリブは、BCRP 基質であるロスバスタチンの輸送を阻害し、IC₅₀ の推定平均値は 0.32 μM (0.22~0.43 M) であったことから、BCRP の阻害剤であることが示唆された。

LY2835219-2015TP-SLC-Inh 試験：In vitro での、アベマシクリブ並びにその代謝物 M2 及び M20 が OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性の評価

以下の遺伝子を安定的に発現する HEK 細胞を用いて、アベマシクリブ、M2 及び M20 の肝及び腎トランスポーター阻害活性を評価した。

- ・肝トランスポーター：OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1

・腎トランスポーター：OCT2、OAT1 及び OAT3

肝トランスポーターの結果を表 2.7.2.2-1 に、腎トランスポーターの結果を表 2.7.2.2-2 に示す。

肝トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質とアベマシクリブとを併用投与した結果、アベマシクリブ、M2 及び M20 の推定 R 値はすべて 1.25 未満であった。FDA のガイダンス案 (FDA 2012) 及び MHLW のガイドライン案 (MHLW 2014) に基づき、in vivo で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.2-1 アベマシクリブ、M2 及び M20 による肝トランスポーターの阻害

Transporter	Substrate	IC ₅₀ µM			R-value ^{a,b}	DDI Potential
		Abemaciclib	M2	M20		
OATP1B1	Pravastatin	82.3	50.5	58.1	<1.25	Unlikely
OATP1B3	CCK-8	8.6	14.5	16.2	<1.25	Unlikely
OCT1	Metformin	1.0	1.0	0.5	<1.25	Unlikely

Abbreviations: CCK-8 = cholecystokinin octapeptide; DDI = drug-drug interaction; IC₅₀ = half maximal inhibitory concentration; OATP1B1 = organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3 = organic anion transporting polypeptide 1B3; OCT1 = organic cation transporter 1.

^a R-value = $1 + (F_u \times I_{in,max}/IC_{50})$, where $I_{in,max}$ = the estimated maximum inhibitor concentration at the inlet to the liver and is equal to $C_{max} + (k_a \times Dose \times F_a F_g/Q_h)$. Where C_{max} = the maximum steady state systemic plasma concentration of inhibitor (abemaciclib); Dose = the inhibitor dose; $F_a F_g$ = the fraction of the dose of inhibitor which is absorbed; k_a = the absorption rate constant of the inhibitor; and Q_h = the estimated hepatic blood flow.

^b The following values were used to determine the R-value: C_{max} = 0.588 µM for abemaciclib; Dose = 200 mg; $F_a F_g$ = 1 (default); k_a = 0.95 hr⁻¹ (5 × estimated k_a by population PK from Study JPBA); f_u = 0.031 for abemaciclib; and Q_h = 1500 mL/min (default). The R-value reported above includes addition of unbound C_{max}/IC_{50} for M2 (0.03) and M20 (0.05) to account for circulating metabolites as suggested by Lutz and Isoherranen 2012.

腎トランスポーターである OCT2 について、アベマシクリブ、M2 及び M20 それぞれで推定された定常状態での非結合型 C_{max}/IC_{50} の合計は 0.02 を超えた (表 2.7.2.2-2)。OAT1 及び OAT3 については、IC₅₀ が 100 µM を超え、アベマシクリブ、M2 及び M20 それぞれで推定された定常状態での非結合型 C_{max}/IC_{50} の合計は 0.02 未満であった (表 2.7.2.2-2)。これらの in vitro データ並びに各規制当局のガイダンス及びガイドライン (FDA 2012 ; EMA 2012) に基づき、アベマシクリブと OAT1 及び OAT3 の基質と in vivo で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。一方、アベマシクリブと OCT2 基質の薬剤とを併用投与した場合は、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) ガイドライン (EMA 2012) 及び最近の報告 (Dong et al. 2016) に基づき、in vivo で薬物相互作用が生じる可能性が考えられた (第 2.7.2.3.4.2.4 項)。

表 2.7.2.2-2 アベマシクリブ、M2 及び M20 による腎取り込みトランスポーターの阻害

Transporter	Substrate	IC ₅₀ µM			Unbound C _{max} /IC ₅₀	Unbound C _{max} /IC ₅₀ (sum)	DDI Potential
		Abemaciclib	M2	M20			
OCT2	Metformin	1.5	3.8	1.1	<0.02, <0.02, 0.02 ^a	0.04	Likely
OAT1	PAH	NI	>100	NI	<0.02, <0.02, <0.02 ^a	<0.02	Unlikely
OAT3	E3S	NI	NI	NI	<0.02, <0.02, <0.02 ^a	<0.02	Unlikely

Abbreviations: C_{max} = mean steady state plasma concentration at abemaciclib dose of 200 mg Q12H;

DDI = drug-drug interaction; E3S = estrone-3-sulfate; IC₅₀ = half maximal inhibitory concentration;

NI = no inhibition observed up to 100 µM; OCT2 = organic cation transporter 2; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; PAH = p-aminohippuric acid; Q12H = every 12 hours.

^a Values for abemaciclib, M2 and M20, respectively.

Notes: C_{max} values used in the calculations were 0.588 µM (unbound C_{max} = 0.018 µM) for abemaciclib,

0.267 µM (unbound C_{max} = 0.029 µM) for M2, and 0.377 µM (unbound C_{max} = 0.024 µM) for M20.

Unbound C_{max}/IC₅₀ (sum) = combined unbound C_{max}/IC₅₀ value of abemaciclib + M2 + M20.

LY2835219 MATE1 and 2K Inh 試験 : In vitro での、アベマシクリブ並びにその代謝物 M2 及び M20 が MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性の評価

アベマシクリブ、M2 及び M20 が MATE1 及び MATE2-K の阻害剤であるか、ヒト MATE1 又は MATE2-K を一過性導入したヒト胎児由来腎臓細胞を用いて評価した。結果を表 2.7.2.2-3 に示した。

得られた IC₅₀ の結果から、in vitro においてアベマシクリブ、M2 及び M20 は MATE1 及び MATE2-K の両方を阻害することが示された。また、in vitro においてアベマシクリブ、M2 及び M20 それぞれで推定された定常状態での非結合型 C_{max}/IC₅₀ 比の値の合計はいずれに対しても 0.02 を超えたことから、EMA ガイドライン (EMA 2012) 及び最近の報告 (Dong et al. 2016) に基づき、アベマシクリブ、M2 及び M20 は MATE1 及び MATE2-K の両方に影響を及ぼすと推測された。

表 2.7.2.2-3 アベマシクリブ、M2 及び M20 による腎排出トランスポーターの in vitro 阻害

Transporter	Substrate	IC ₅₀ µM			Unbound ^a C _{max} /IC ₅₀	Unbound ^b C _{max} /IC ₅₀ (sum)	DDI Potential
		Abemaciclib	M2	M20			
MATE1	Metformin	0.52	0.40	0.46	0.04, 0.07, 0.05 ^c	0.16	Likely
MATE2K	Metformin	0.75	2.40	0.65	0.02, <0.02, 0.04 ^c	0.07	Likely

Abbreviations: C_{max} = mean steady state plasma concentration at abemaciclib dose of 200 mg Q12H;

DDI = drug-drug interaction; IC₅₀ = half maximal inhibitory concentration; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion protein 2-K; Q12H = every 12 hours.

^a C_{max} values used in the calculations were 0.588 µM (unbound C_{max} = 0.018 µM) for abemaciclib, 0.267 µM (unbound C_{max} = 0.029 µM) for M2, and 0.377 µM (unbound C_{max} = 0.024 µM) for M20.

^b Unbound C_{max}/IC₅₀ (sum) = combined unbound C_{max}/IC₅₀ value of abemaciclib + M2 + M20.

^c Values for abemaciclib, M2 and M20, respectively.

2.7.2.2.2 臨床試験

本項にはアベマシクリブの薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の結果を記載する。試験及び解析の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。補足的な結果は第 2.7.2.5 項に示す。臨床試験からの安全性データは第 2.7.4 項及び第 2.7.6 項、有効性データは第 2.7.3 項に記載した。モジュール 5 の第 5.3 項にすべての治験総括報告書を添付した。

2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態及び代謝試験

2.7.2.2.2.1.1 JPBD 試験：健康被験者を対象とした経口投与後の¹⁴C-アベマシクリブのマスバランス

試験概要：

JPBD 試験では、健康被験者に¹⁴C-アベマシクリブ 150 mg (約 5 µCi) を経口服液剤として単回投与したときの総放射能、アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態、代謝及び排泄を評価した。総放射能、アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度を測定するため、投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312 及び 336 時間に静脈血検体を採取した。また、代謝物プロファイルを検討するため、投与前及び投与後 2、3、4、6、8、24、48 及び 72 時間までの静脈血検体を採取した。尿及び糞便中に排泄された¹⁴C-アベマシクリブ量の割合 (%) を測定するため、投与後 336 時間まで尿及び糞便を経時的に採取した。血漿、尿及び糞便中のアベマシクリブの主な代謝物を同定した。

結果：

健康被験者 6 例 (男性 3 例及び女性 3 例、年齢 28~59 歳) を組み入れ、¹⁴C-アベマシクリブ 150 mg (約 5 µCi) を単回経口投与した。

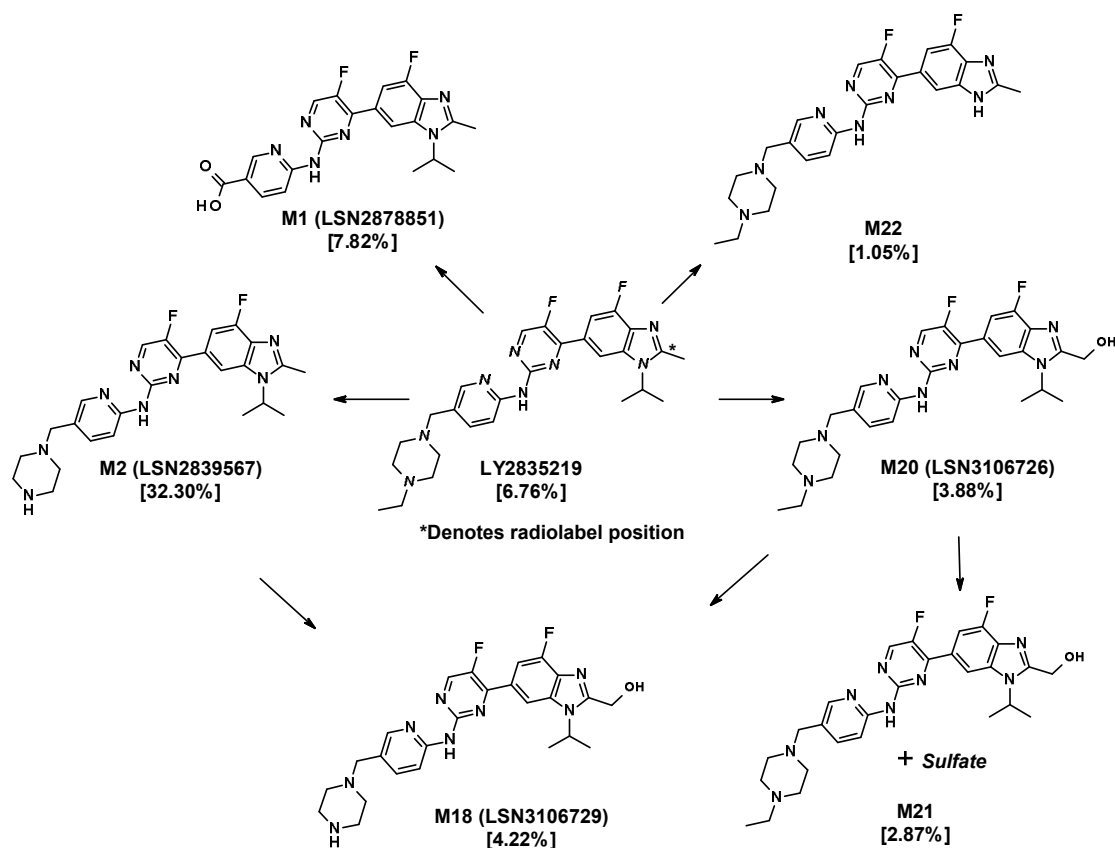
投与後 336 時間までの尿及び糞便中における総放射能回収率は 84.4%、被験者別の回収率は 75.2%~91.1%であった。糞便中及び尿中に排泄された総放射能の算術平均値はそれぞれ約 81%及び約 3%であった。アベマシクリブの主な排泄経路は糞便中排泄であり、大部分は代謝物として排泄された。

経口投与後、アベマシクリブは緩徐に吸収され、投与後 8 時間 (中央値) に t_{max} に達した後、二相性の消失を示し、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 29 時間であった。血漿中総放射能は投与後 8 時間 (中央値) に t_{max} に達した後、二相性の消失を示し、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 108 時間であったことから、アベマシクリブより緩徐に消失する代謝物の存在が示唆された。

また、血漿中総放射能に対するアベマシクリブの 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity : $AUC_{0-\infty}$) は約 34%であったことから、アベマシクリブの代謝物の存在が示唆された。血漿を定量分析した結果、血漿中総放射能に対する酸化代謝物 M20、M2 及び M18 の $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ約 26%、約 13%及び約 5%であった。さらに、2 つの酸化代謝物 M1 及び M22 (N-脱イソプロピル体) が血漿中に確認された。アベマシクリブと比較し、M2、M18 及び M20 の推定 $t_{1/2}$ の幾何平均値は長く、それぞれ約 104、56 及び 43 時間であった。

糞便中では、アベマシクリブ及び 6 つの代謝物 [M1、M2、M18、M20、M21 (M20 の硫酸抱合体) 及び M22] が同定された。投与されたアベマシクリブの 75%が糞便中に排泄され、糞便中では投与量の約 7%が未変化体として、52%が代謝物として存在した。したがって、経口投与

後、アベマシクリブは主に酸化的代謝によって消失し、次いで主要な消失過程として、N-脱エチル化された代謝物が胆汁中に排泄された。ヒトでのアベマシクリブの代謝経路の概要を図 2.7.2.2-1 に示す。



Note: Abemaciclib and metabolites eliminated in feces [as percentage of dose administered] following a single oral 150 mg dose of abemaciclib in healthy subjects (Study JPBD).

図 2.7.2.2-1 健康被験者に $[^{14}\text{C}]$ -アベマシクリブ 150 mg (約 5 μCi) を単回経口投与したときの代謝経路 (JPBD 試験)

2.7.2.2.2.2 癌患者及び健康被験者を対象とした薬物動態/薬力学試験

2.7.2.2.2.2.1 癌患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.2.1.1 JPBC 試験：日本人進行癌患者を対象としたアベマシクリブの第 I 相試験

試験概要：

JPBC 試験は、日本人進行癌患者を対象とした非無作為化、単群、非盲検、用量漸増、第 I 相試験であり、JPBA 試験で決定された MTD (200 mg Q12H) までアベマシクリブを投与したときの安全性及び忍容性を確認することを目的とした。

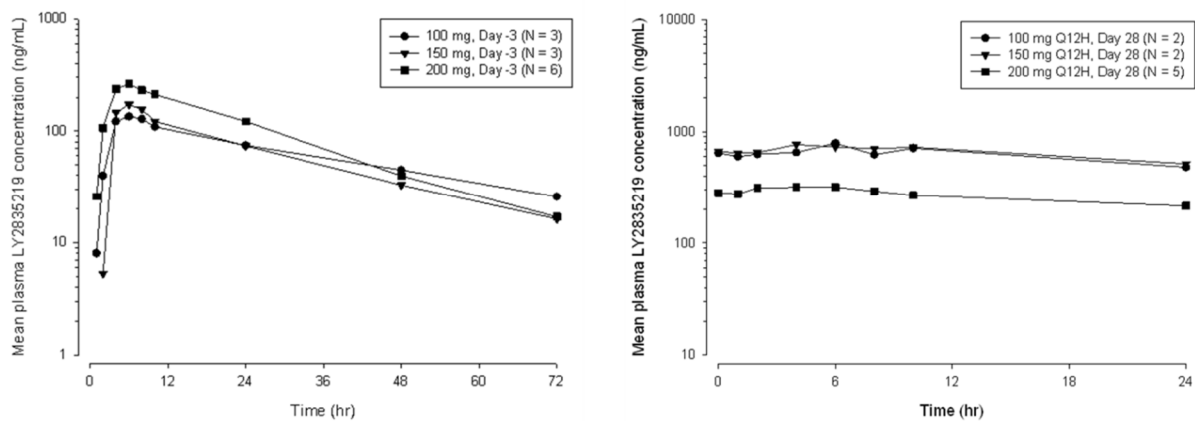
12 例 (男性 5 例及び女性 7 例) を 3 つのコホートのうちの 1 つに組み入れ、アベマシクリブを 1 回以上投与した [コホート 1：100 mg Q12H (3 例)、コホート 2：150 mg Q12H (3 例)、コホート 3：200 mg Q12H (6 例)]。第 1 サイクルの-3 日目から-1 日目 (投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、24 及び 48 時間)、1 日目 (投与前)、15 日目 (投与前、投与後 1、2 及び 4 時間)、

22 日目（投与前）、28 日目から 29 日目（投与前、投与後 1、2、4、6、8、10 及び 24 時間）に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ及びその活性代謝物（M2 及び M20）の血漿中濃度を測定した。皮膚生検を第 1 サイクルでの投与前、15 日目の投与前及び 15 日目投与後に実施し、薬力学的指標として pRb 及び topoII α の発現量を測定した。

結果：

アベマシクリブ単回経口投与後のアベマシクリブの薬物動態データは 100~200 mg の用量範囲で投与した 12 例から得られ、反復経口投与後の定常状態における薬物動態データは第 1 サイクルの 28 日目において 9 例（100 mg Q12H 及び 150 mg Q12H が各 2 例、200 mg Q12H が 5 例）から得られ、これらのデータを解析対象とした。

アベマシクリブ単回経口投与後の薬物動態プロファイルは、吸収が緩徐であり、 t_{max} の中央値は投与後約 5~6 時間であった（図 2.7.2.2-2）。 $t_{1/2}$ は 14.2~27.5 時間であった。薬物動態の個体間変動は大きく、 C_{max} 及び 0 時間から最終定量可能時点（ t_{last} ）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration : $AUC_{0-t_{last}}$ ）の CV% はそれぞれ最大で 87% 及び 94% であった。 $t_{1/2}$ の変動（12%~18%）は、他の薬物動態パラメータ [C_{max} 、AUC、見かけのクリアランス（apparent oral clearance : CL/F）など] に比べて小さかったことから、薬物動態の個体間変動は消失より吸収量の変動に起因することが示唆された。アベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。



Abbreviations: LY2835219 = abemaciclib; Q12H = every 12 hours.

図 2.7.2.2-2 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を日本人進行癌患者に単回経口投与したとき（左）及び第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を Q12H 経口投与したとき（右）のアベマシクリブの血漿中濃度推移（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

表 2.7.2.2-4 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を日本人進行癌患者に単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団) (JPBC 試験)

JPBC study			
Geometric Mean (CV%)			
	100 mg	150 mg	200 mg
N	3	3	6
C _{max} (ng/mL)	127 (51)	167 (40)	214 (87)
t _{max} ^a (hr)	5.93 (5.92 - 7.98)	5.95 (3.95 - 6.05)	4.97 (3.95 - 5.95)
AUC _(0-tlast) (ng•hr/mL)	3880 (71)	3960 (39)	5170 (94)
AUC _(0-∞) (ng•hr/mL)	6970, 6450 ^b	4450 (39)	5480 (95)
CL/F (L/hr)	14.3, 15.5 ^b	33.7 (39)	36.5 (95)
V _{ss} /F (L)	637, 577 ^b	1120 (41)	947 (90)
t _{1/2} ^c (hr)	27.5, 24.1 ^b	21.9 (19.3 - 24.6)	16.3 (14.2 - 22.6)

Abbreviations: AUC_(0-tlast) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t_{last}, where t_{last} is the last time point with a measurable concentration; AUC_(0-∞) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant (lambda z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed plasma concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state.

a Median (range).

b Individual values are reported when patient numbers are <3.

c Geometric mean (range).

アベマシクリブを反復投与した 100 mg Q12H 及び 150 mg Q12H の各コホートは被験者数が少ないために、薬物動態パラメータについては要約統計量を算出しなかった。100 mg Q12H 及び 150 mg Q12H の各 1 例で比較的高いアベマシクリブの曝露量が認められた。そのため、200 mg Q12H における血漿中濃度の算術平均値は、100 mg Q12H 及び 150 mg Q12H と比べて低かった (図 2.7.2.2-2)。アベマシクリブ 200 mg Q12H の反復経口投与後の薬物動態プロファイルは、吸収が緩徐であり、定常状態における t_{max} は投与後約 4 時間であった。薬物動態の個体間変動は大きく、C_{max,ss} 及び AUC_{t,ss} の CV%は、それぞれ 64%及び 73%であった。アベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を反復投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を日本人進行癌患者に Q12H 経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団) (JPBC 試験)

JPBC study			
Geometric Mean (CV%)			
	100 mg Q12H	150 mg Q12H	200 mg Q12H
N	2	2	5
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	132.56, 1044.12 ^a	1176.16, 102.65 ^a	210 (89)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	231.58, 1379.20 ^a	1381.46, 148.86 ^a	298 (64)
$t_{max,ss}$ ^b (hr)	3.95, 6.03 ^a	3.98, 3.98 ^a	4.02 (2.05 - 6.00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	2070, 14100 ^a	15500, 1460 ^a	3020 (73)
$R_{A,AUC}$	3.32, 8.88 ^a	18.1, 1.33 ^a	1.74 (33)
$R_{A,Cmax}$	3.14, 7.33 ^a	11.7, 0.966 ^a	1.43 (40)
LI	2.18 ^a	4.09, 0.432 ^a	0.576 (29)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval at steady state; CL_{ss}/F = apparent oral clearance at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma drug concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed plasma drug concentration at steady state; CV = coefficient of variation; hr = hour; LI = linearity index; N = number of patients; Q12H = every 12 hours; $R_{A,AUC}$ = accumulation ratio for AUC; $R_{A,Cmax}$ = accumulation ratio for C_{max} ; $t_{max,ss}$ = time of maximum observed plasma drug concentration at steady state.

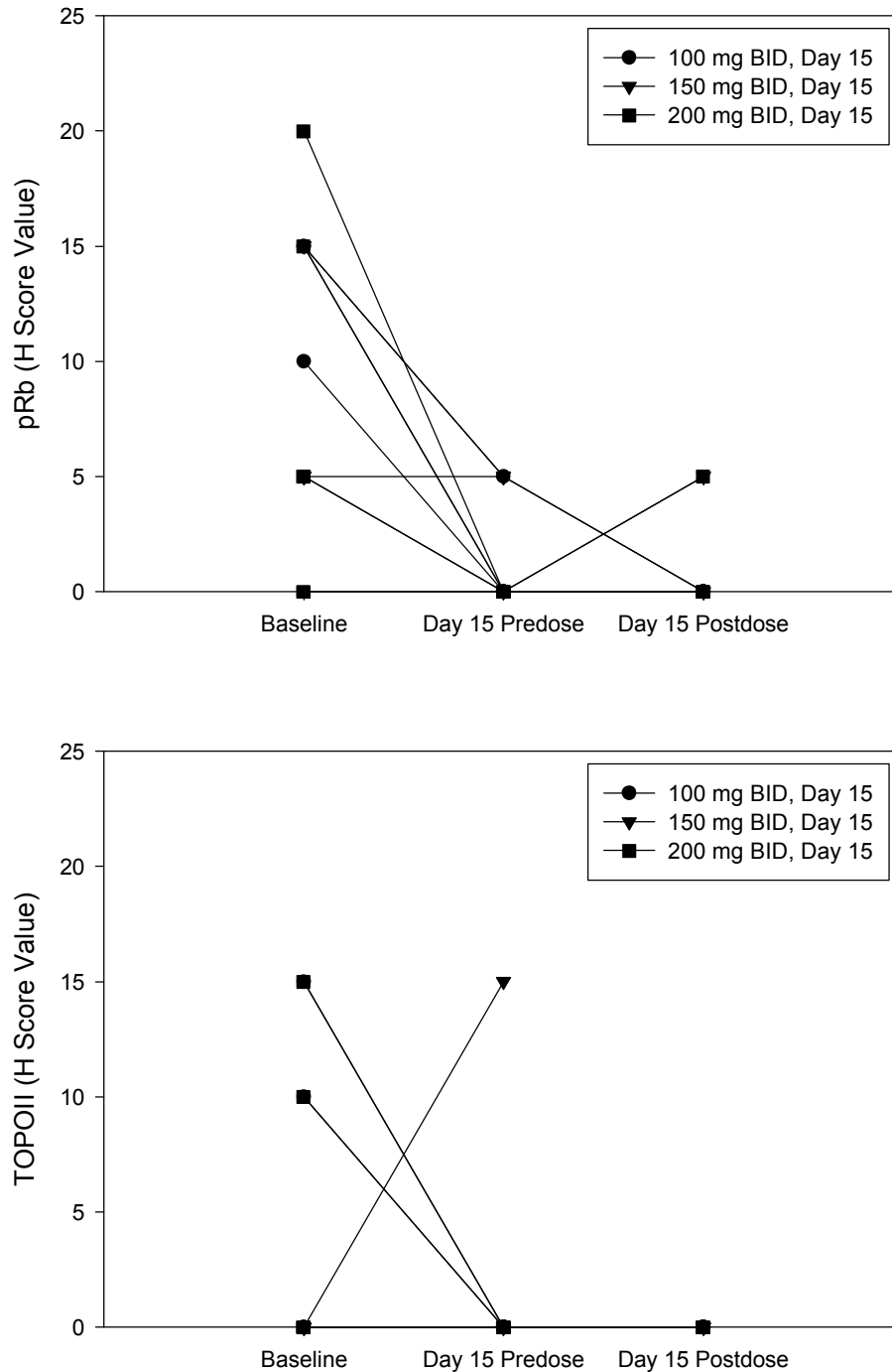
^a Individual values are reported when patient numbers are <3.

^b Median (range).

アベマシクリブ単回経口投与後の薬物動態プロファイルは、M2 では t_{max} がアベマシクリブと同程度であり、最も曝露量が多い代謝物である M20 では t_{max} が投与後約 6~16 時間と遅かった。両代謝物ともアベマシクリブ 200 mg 投与時の $t_{1/2}$ の幾何平均値はアベマシクリブより長く、M2 が 23.6 時間 (20.9~25.3 時間)、M20 が 23.5 時間 (19.8~29.2 時間) であった。200 mg Q12H で反復経口投与したとき、M20 は最も曝露量が多い代謝物であり、定常状態における未変化体に対する比率の算術平均値は、 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ がそれぞれ 86.4%及び 93.1%であり、M2 では 68.5%及び 67.7%であった。アベマシクリブ 150 及び 200 mg を単回及び反復投与したときの M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.5-2 及び表 2.7.2.5-7 に、M20 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.5-3 及び表 2.7.2.5-8 にそれぞれ示す。

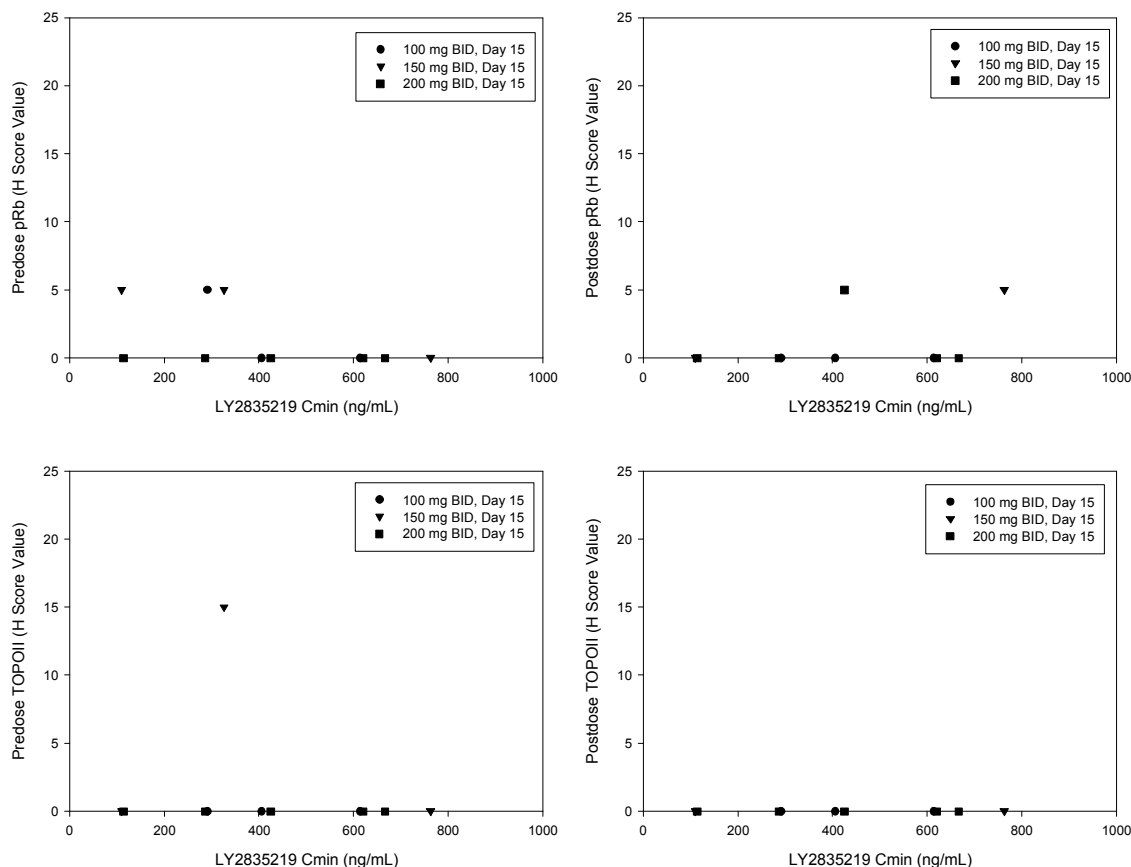
ベースラインと比較し、アベマシクリブの投与により pRb の発現量が減少した (図 2.7.2.2-3)。topoII α については、ベースラインでの免疫組織化学的な発現はほとんどの被験者で認められなかった。アベマシクリブの血漿中濃度と pRb 及び topoII α の発現量との間に、関連性は認められなかった (図 2.7.2.2-4)。

JPBC 試験では、日本人進行癌患者に対してアベマシクリブを 200 mg まで Q12H で経口投与したときの安全性及び忍容性が確認された。



Baseline= at baseline pretreatment, Day 15 predose=predose on Cycle 1 Day 15,
Day 15 postdose=at 4 hours postdose on Cycle 1 Day 15

図 2.7.2.2-3 日本人進行癌患者における皮膚生検での pRb (H スコア : 上図) 及び top2II (H スコア : 下図) の免疫組織化学的発現 (薬物動態解析対象集団) (JPBC 試験)



Abbreviations: C_{min,ss}; trough plasma concentration at steady state.

Note: Upper left panel: H-Score values for pRb expression measured predose on Cycle 1 Day 15 versus LY2835219 C_{min,ss}. Upper right panel: H-Score values for pRb expression measured 4 hours postdose on Cycle 1 Day 15 versus LY2835219 C_{min,ss}. Lower left panel: H-Score values for topolIIα expression measured predose on Cycle 1 Day 15 versus LY2835219 C_{min,ss}. Lower right panel: H-Score values for topolIIα expression measured 4 hours postdose on Cycle 1 Day 15 versus LY2835219 C_{min,ss}.

図 2.7.2.2-4 日本人進行癌患者におけるアベマシクリブの C_{min,ss} と第 1 サイクル 15 日目に採取した皮膚生検での pRb 及び topolIIα の発現量との関係 (薬物動態解析対象集団) (JPBC 試験)

2.7.2.2.2.1.2 JPBA 試験：進行癌患者を対象としたアベマシクリブの第 I 相試験

試験概要：

JPBA 試験は、進行癌患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増、第 I 相試験であった。試験デザインは 3+3 での用量漸増フェーズ (パート A) 及び特定癌腫を対象とした拡大フェーズ (パート B、C、D、E、F 及び G) から構成した。合計 225 例を組み入れ、アベマシクリブを 1 回以上投与した。パート A では、33 例 (女性 22 例及び男性 11 例、年齢 44~73 歳) にアベマシクリブ 50、100、150 又は 225 mg Q24H 又は 75、100、150、200 又は 275 mg Q12H で投与した。パート A に組み入れられた最後の被験者が第 1 サイクルを完了後、特定癌腫を対象とした拡大フェーズを開始し、192 例 (女性 128 例及び男性 64 例、年齢 24~85 歳) に Q12H で MTD を超えない用量 (150 又は 200 mg Q12H) でアベマシクリブを投与した。

第 1 サイクルの-3 日目から 1 日目 (投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、24 及び 48 時間)、1 日目 (投与前)、15 日目 (投与前、投与後 1、2 及び 4 時間)、22 日目 (投与前)、28 日目から

29 日目（投与前、投与後 1、2、4、6、8、10 及び 24 時間）に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の血漿中濃度を測定した。皮膚生検を第 1 サイクルでの投与前及び 15 日目に実施し、薬力学的指標として pRb 及び topoII α の発現量を測定した。

結果：

224 例の血漿中濃度データを解析に用いた。Q24H の投与スケジュールでは MTD は決定できず、Q12H の投与スケジュールにより MTD は 200 mg Q12H と決定された。

アベマシクリブを 50~275 mg の用量範囲で単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移から、アベマシクリブの吸収は緩徐で、 t_{max} （中央値）は投与後 4~6 時間であり、200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 21 時間であった（図 2.7.2.2-5）。統計解析結果から、事前に統計解析計画書で規定したパワーモデルによる用量比例性の判定基準を満たさなかったものの、曝露量はほぼ用量に比例して増加することが示唆された（図 2.7.2.3-3）。薬物動態の変動は大きく、CV%は C_{max} で最大 117%、 $AUC_{0-t_{last}}$ で最大 96%であった。アベマシクリブ 150 及び 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.5-1 に示す。

アベマシクリブを 50~225 mg Q24H で反復経口投与後の定常状態における曝露量は、単回投与時に比べてわずかに高かった。アベマシクリブ Q12H（75~200 mg）の反復経口投与では、Q24H の反復経口投与に比べて定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to 24 hours at steady state : $AUC_{0-24,ss}$ ）が増加し、幾何平均値は 150 mg Q12H で 4280 ng·hr/mL、200 mg Q12H で 5520 ng·hr/mL であった。 $C_{max,ss}$ 値も Q24H 投与に比べて高かった。薬物動態の個体間変動について、CV%は $C_{max,ss}$ で 37%~86%、 $AUC_{\tau,ss}$ で 43%~90%であった。アベマシクリブ 150 及び 200 mg を反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.5-6 に示す。

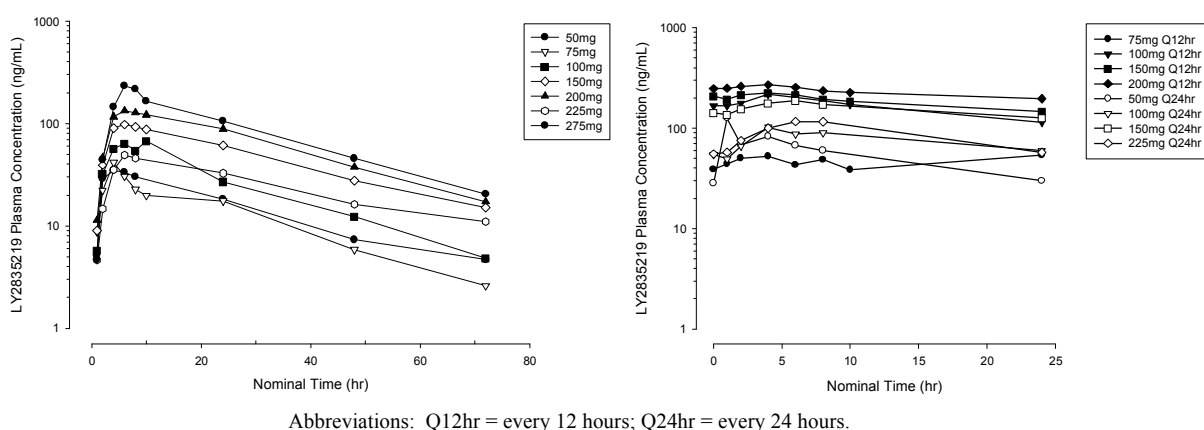
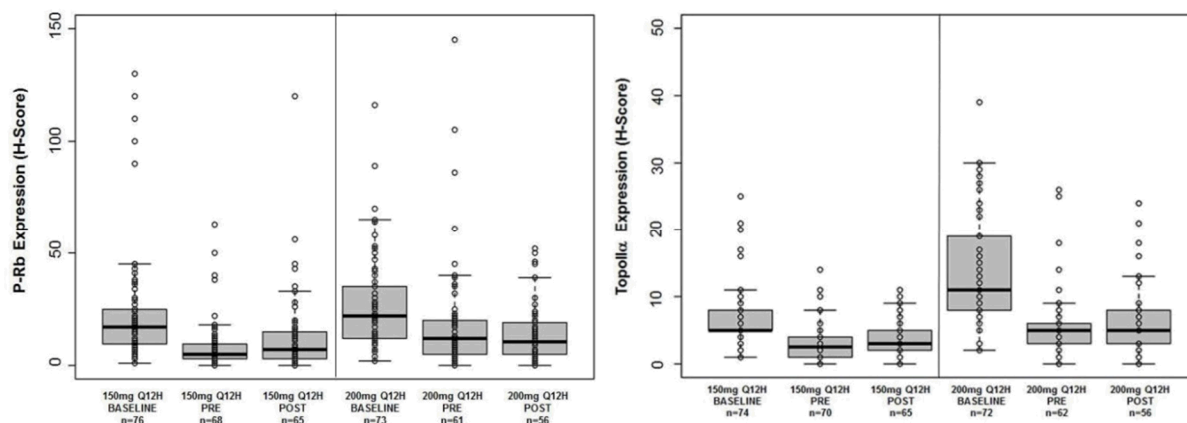


図 2.7.2.2-5 進行癌患者にアベマシクリブを 50~275 mg の用量範囲で単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（左）並びにアベマシクリブを 50~225 mg Q24H 及び 75~200 mg Q12H で反復経口投与したときの定常状態におけるアベマシクリブの血漿中濃度推移（右）（薬物動態解析対象集団）（JPBA 試験）

アベマシクリブを 50~275 mg の用量範囲で単回経口投与したときの M2 の t_{\max} は、アベマシクリブと同様であった。最も量的に多い血漿中代謝物である M20 の t_{\max} (中央値) は、150 及び 200 mg 投与時で約 10 時間とアベマシクリブより遅かった。両活性代謝物の $t_{1/2}$ はアベマシクリブより長く、200 mg 投与時において、M2 は約 36 時間、M20 は 32 時間であった。M2 及び M20 の $t_{1/2}$ は用量により変化しなかった。反復投与時の定常状態においても、M20 は最も量的に多い血漿中代謝物であり、定常状態における未変化体に対する比率の算術平均値は $C_{\max,ss}$ で 54.6%~77.83%、 $AUC_{\tau,ss}$ で 60.2%~96.76%であった。M2 の定常状態における未変化体に対する比率の算術平均値は $C_{\max,ss}$ で 31.9%~50.1%、 $AUC_{\tau,ss}$ で 36.3%~48.5%であった。M2 及び M20 とも、未変化体に対する代謝物の比率は用量により変化しなかった (表 2.7.2.5-9)。アベマシクリブ 150 及び 200 mg を単回投与並びに反復投与したときの M2 及び M20 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.5-2、表 2.7.2.5-3、表 2.7.2.5-7 及び表 2.7.2.5-8 にそれぞれ示す。

用量及び曝露量-反応関係は、皮膚生検検体にに基づき評価した。CDK4/6 の阻害、すなわち G1 期の制限点の下流での細胞周期の進行停止については、ベースライン並びに第 1 サイクルの 15 日目の投与前及び投与後での pRb 及び topoiII α の発現量を測定することにより探索的に評価した (図 2.7.2.2-6)。アベマシクリブ 150 mg Q12H 又は 200 mg Q12H で投与した場合、皮膚生検での pRb 及び topoiII α の発現量 (H スコアで算出) は、ベースラインと比較し、第 1 サイクル 15 日目の投与前及び投与後で、共に減少した。15 日目の投与前においても減少が維持されていたことから、薬力学的作用が 12 時間の投与間隔を通じて持続することが示唆された。阻害の大きさは、150 及び 200 mg の用量間で同程度であった。アベマシクリブの定常状態におけるトラフ濃度を約 200 ng/mL に維持した場合、pRb の阻害、すなわち G1 期の制限点の上流での細胞周期の進行停止がより確固としたものになることは、Colo-205 異種移植腫瘍で実施した薬物動態/薬力学の評価結果とも一致する (Tate et al. 2014)。



Abbreviations: P-Rb = pRb = phosphorylated retinoblastoma; Q12H = every 12 hours; topoII α = topoisomerase II alpha.

Note: Decreases postdose and remains decreased predose, indicating sustained pharmacodynamic effect over the entire 12-hour dosing interval. The magnitude of pharmacodynamic inhibition is similar for the 150 mg and 200 mg dose groups.

図 2.7.2.2-6 進行癌患者にアベマシクリブを 150 及び 200 mg Q12H 投与したときの
ベースライン時及び第 1 サイクル 15 日目における皮膚生検での
pRb 及び topoII α 発現量 (JPBA 試験)

癌患者を対象として実施した定常状態における薬物動態の評価から、アベマシクリブの血漿中濃度を最大とするためには Q12H 投与がより適切であり、200 mg Q12H 投与では定常状態における血漿中トラフ濃度は 197 ng/mL となることが示された。この濃度は、皮膚生検及び腫瘍異種移植片において CDK4/6 の阻害及び細胞周期の進行停止に必要とされたアベマシクリブの血漿中濃度と矛盾しない。

2.7.2.2.2.1.3 JPBH 試験：HR+/HER2-の転移性乳癌患者を対象に、種々の併用薬存在下でアベマシクリブを経口投与した第 1b 試験

試験概要：

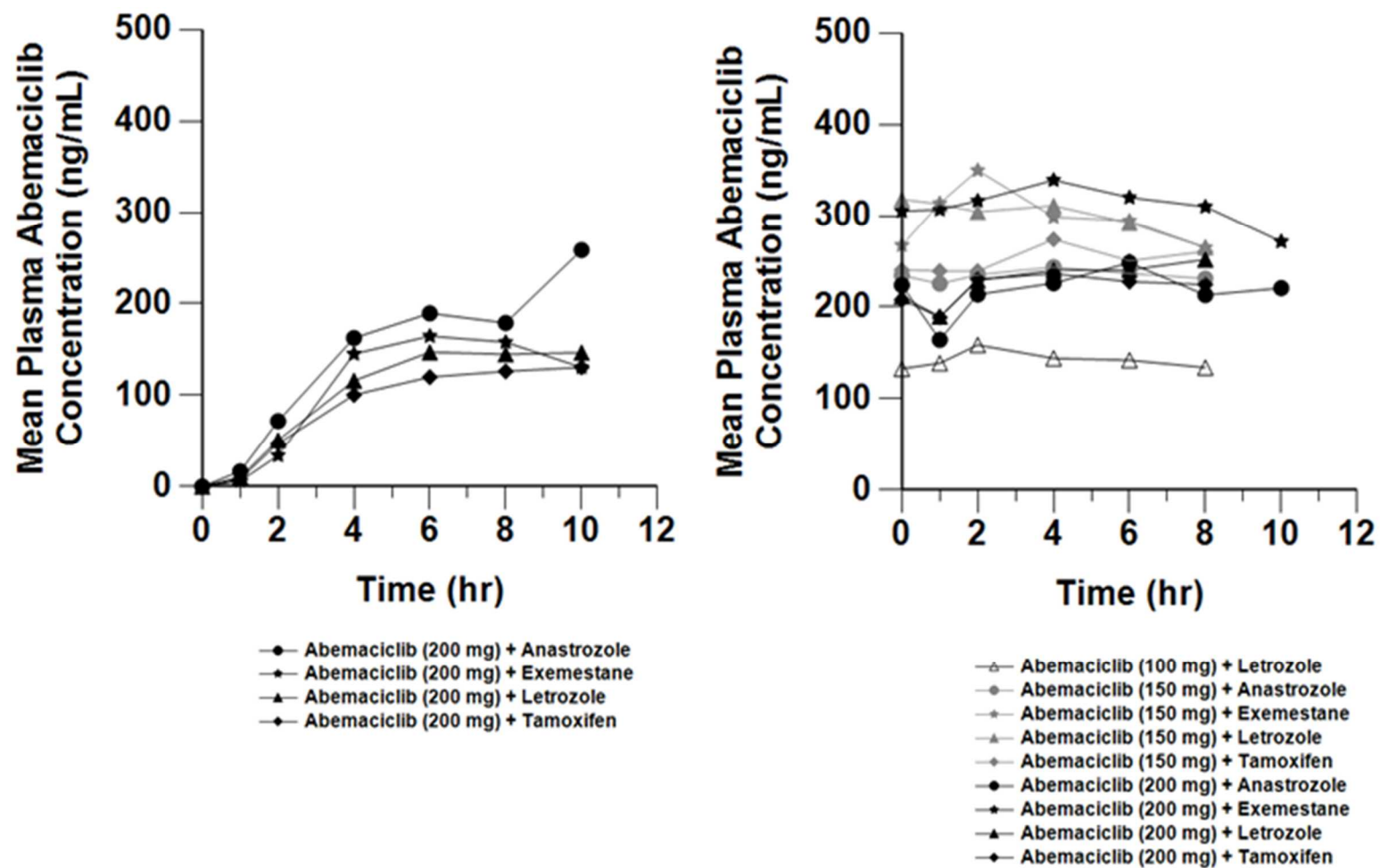
JPBH 試験は、転移性乳癌患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、第 1b 相試験であり、HR+/HER2-の転移性乳癌患者にレトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンを用いたときのアベマシクリブの安全性及び忍容性を確認すること、並びにアベマシクリブ及び併用薬の薬物動態を評価することを目的とした。女性 67 例の被験者はパート A からパート D に組み入れられた。28 日間を 1 サイクルとし、1 日目から 28 日目までアベマシクリブ 200 mg Q12H に加えて併用療法 Q24H を投与した。パート A に 20 例 (レトロゾール 2.5 mg Q24H)、パート B に 16 例 (アナストロゾール 1 mg Q24H)、パート C に 16 例 (タモキシフェン 20 mg Q24H) 及びパート D に 15 例 (エキセメスタン 25 mg Q24H) が組み込まれ、少なくとも 1 つの試験治療を受けた。第 1 サイクル 1 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、8 及び 10 時間、第 1 サイクル 15 日目の投与前、第 2 サイクル 1 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、8 及

び 10 時間に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ及びその代謝物、並びにレトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンの血漿中濃度を測定した。

結果：

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態データは 67 例から得られた（レトロゾール併用投与：20 例、アナストロゾール併用投与：16 例、タモキシフェン併用投与：16 例、及びエキセメスタン併用投与：15 例）。

アベマシクリブを併用療法とともに単回投与時及び Q12H 反復投与 28 日目における定常状態での血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示す。



Abbreviation: hr = hour.

図 2.7.2.2-7 転移性乳癌患者に併用薬存在下でアベマシクリブを単回経口投与（左図：200 mg）及び Q12H 反復経口投与（右図：100～200 mg）したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（JPBH 試験）

併用療法とともにアベマシクリブ 200 mg を単回投与したとき、アベマシクリブの C_{max} の幾何平均値は 129~147 ng/mL、 $AUC_{0-t_{last}}$ の幾何平均値は 608~770 ng·hr/mL (表 2.7.2.5-22) であった。併用療法とともにアベマシクリブ 150 又は 200 mg を反復投与したとき、定常状態における C_{max} の幾何平均値は 185~332 ng/mL、 $AUC_{0-t_{last}}$ の幾何平均値は 1280~2520 ng·hr/mL であった (表 2.7.2.5-23)。アベマシクリブ及びその代謝物の曝露量は多様な併用薬の存在下でも同様であり、第 I 相試験である JPBA 試験でアベマシクリブ 150 及び 200 mg を単独で投与後の曝露量と同程度であった。また、アベマシクリブ 150 mg を Q12H で、200 mg を Q12H で反復投与したときの定常状態における曝露量は同程度であった。

パート A において、アベマシクリブとレトロゾールとの併用投与を開始した被験者における Q24H 反復投与後の定常状態でのレトロゾールの血漿中濃度は、レトロゾールの投与前値が定量可能な被験者においてアベマシクリブを単回投与したときの 1 日目のレトロゾールの血漿中濃度と同程度であった (図 2.7.2.2-8)。レトロゾールと同様の結果が、パート B~D のアナストロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンにおいても得られた (図 2.7.2.2-9、図 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-11)。また、レトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンの投与前値が定量可能な被験者においてアベマシクリブを単回投与したときの 1 日目のそれぞれの C_{max} 及び $AUC_{0-t_{last}}$ は、アベマシクリブを Q12H 反復投与したときの 28 日目の定常状態での値と同程度であった (表 2.7.2.5-24)。

以上の結果から、アベマシクリブとレトロゾール (図 2.7.2.2-8)、アナストロゾール (図 2.7.2.2-9)、タモキシフェン (図 2.7.2.2-10) 又はエキセメスタン (図 2.7.2.2-11) との間で、臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられた。また同様に、これらの併用療法剤は、アベマシクリブの薬物動態に対して明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

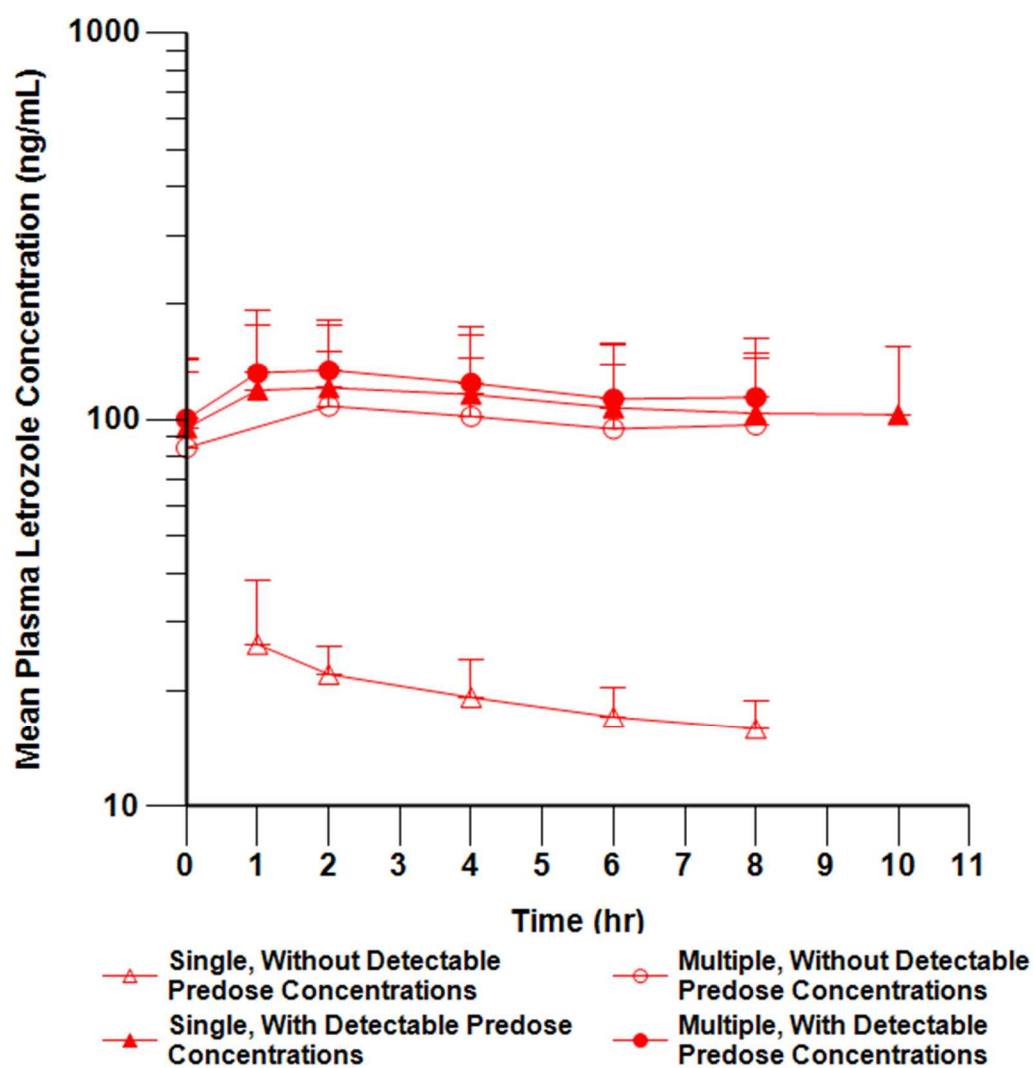
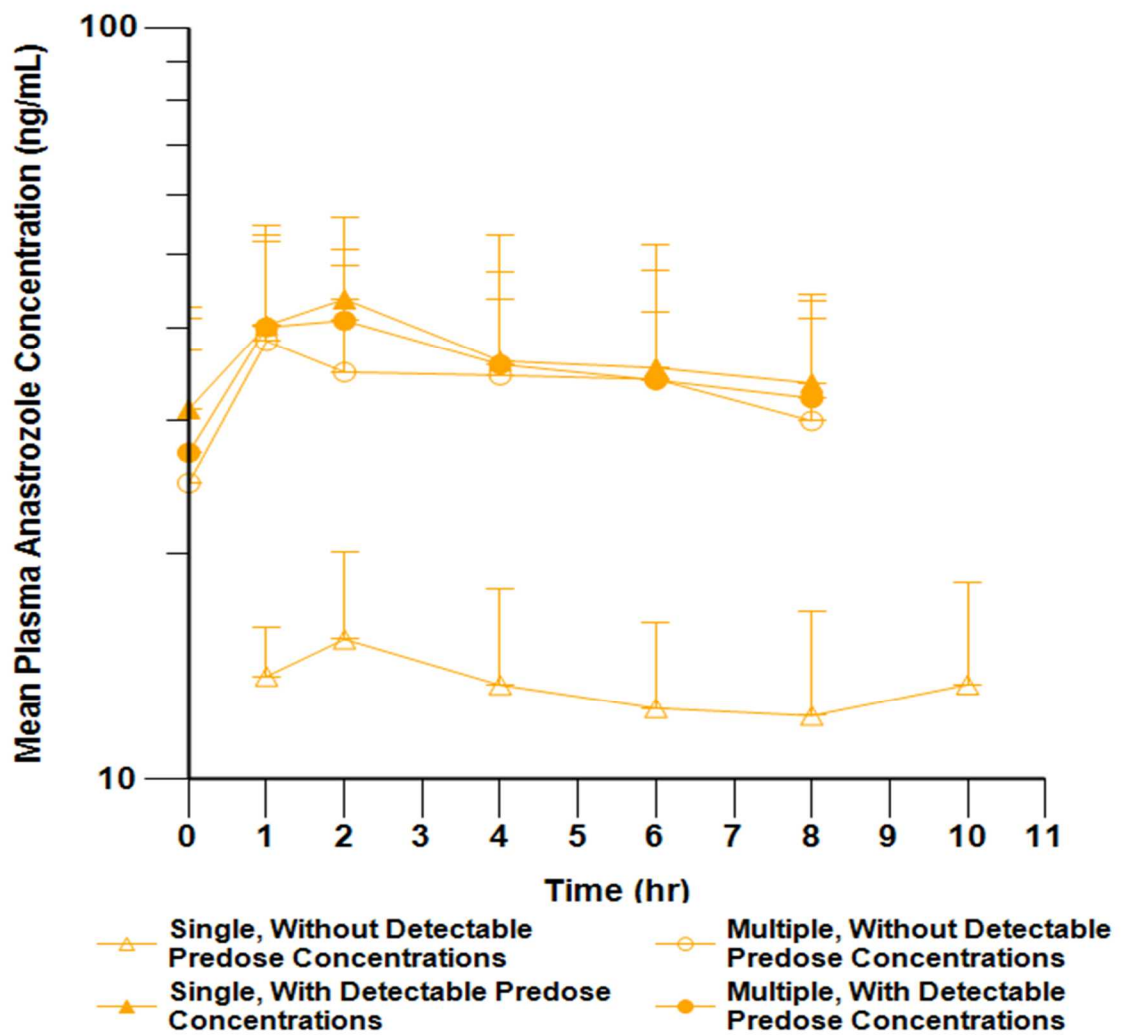


図 2.7.2.2-8 レトロゾール 2.5 mg Q24H 投与と併用してアベマシクリブ Q12H で転移性乳癌患者に単回及び反復投与したときのレトロゾールの血漿中濃度推移 (算術平均値+標準偏差、片対数目盛) (JPBH 試験)



Abbreviations: hr = hour.

図 2.7.2.2-9 アナストロゾール 1 mg Q24H 投与と併用してアベマシクリブ Q12H で転移性乳癌患者に単回及び反復投与したときのアナストロゾールの血漿中濃度推移 (算術平均値+標準偏差、片対数目盛) (JPBH 試験)

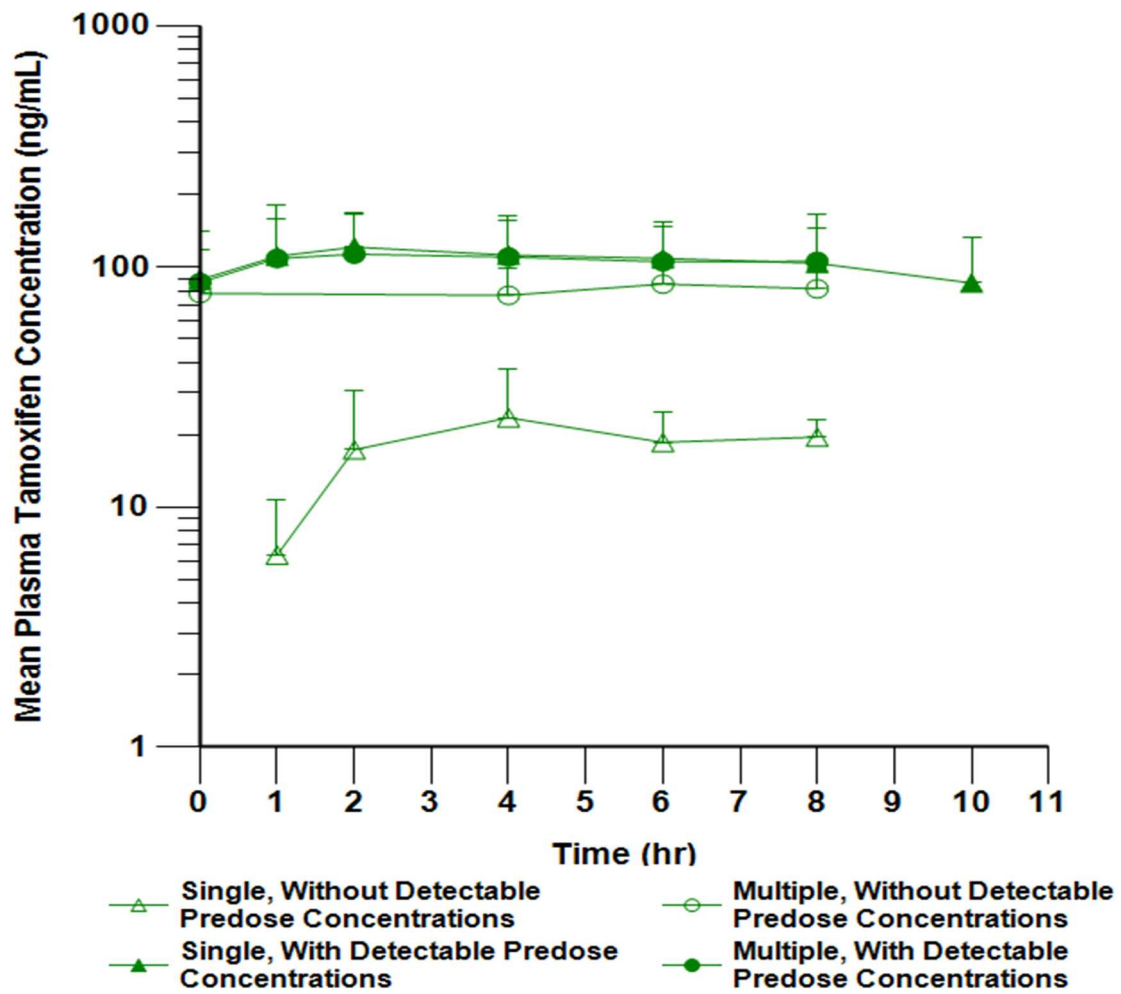
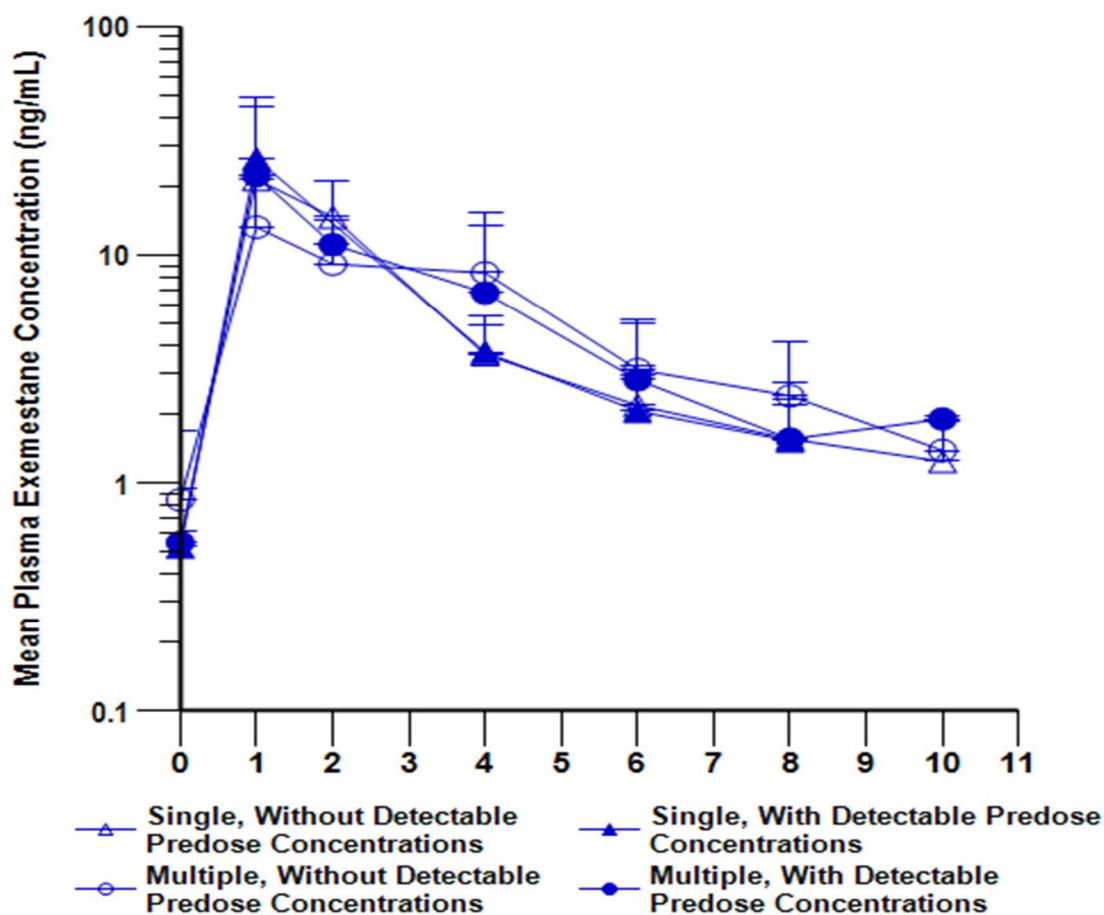


図 2.7.2.2-10 タモキシフェン 20 mg Q24H 投与と併用してアベマシクリブ Q12H で転移性乳癌患者に単回及び反復投与したときのタモキシフェンの血漿中濃度推移 (算術平均値+標準偏差、片対数目盛) (JPBH 試験)



Abbreviations: hr = hour.

図 2.7.2.2-11 エキセメスタン 25 mg Q24H 投与と併用してアベマシクリブ Q12H で転移性乳癌患者に単回及び反復投与したときのエキセメスタンの血漿中濃度推移 (算術平均値+標準偏差、片対数目盛) (JPBH 試験)

2.7.2.2.2.2.2 健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.2.2.2.1 JPCA 試験：健康被験者を対象に、アベマシクリブを用量漸増により単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と QT 間隔との関連性、及びアベマシクリブとロペラミドの薬物相互作用を評価した第 I 相試験

試験概要：

JPCA 試験は、健康被験者を対象とした無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増によるクロスオーバー、第 I 相単回投与試験であり、アベマシクリブを単回経口投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度と QT 間隔との関連性、アベマシクリブを単回漸増投与したときの安全性及び忍容性並びに薬物動態、ロペラミド (P-gp の基質) の薬物動態に対するアベマシクリブの影響、及びアベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響を評価した。健康被験者 35 例 (男性 7 例及び女性 28 例) を 2 つのコホートのうちの 1 つに組み入れた。コホート 1 では、アベマシクリブ 200、300 及び 400 mg を用量漸増により単回経口投与したときの曝露量と

QT 間隔との関連性を評価した。コホート 2 では、アベマシクリブとロペラミドとの薬物相互作用及びアベマシクリブ 600 mg を単回経口投与したときの曝露量と QT 間隔との関連性を評価した。コホート 1 に 20 例、コホート 2 に 15 例の被験者を投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付け、治験薬を 1 回以上投与した。

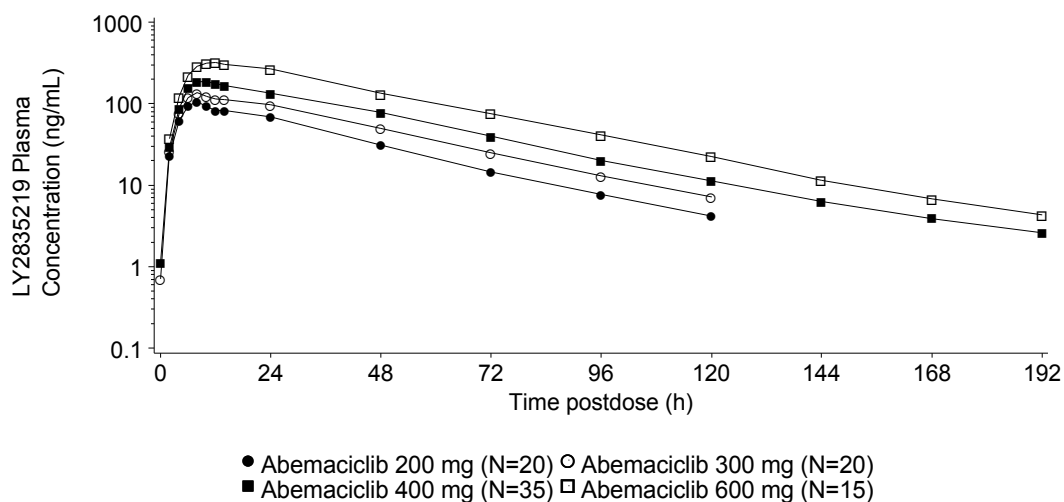
アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と QT 間隔との関連性を検討するために、薬物動態評価用試料の採取時間と一致させたスケジュールで心電図を測定した (MHLW 2009 ; Darpo et al. 2015)。アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与し、24 時間のホルター心電図連続モニタリング中に、投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、14 及び 24 時間にホルター心電図から 12 誘導心電図を抽出するとともに、静脈血試料を採取してアベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定した。ホルター心電図の連続モニタリング終了後も、投与後 48、72、96 及び 120 時間 (コホート 1 及び 2) 並びに 144、168 及び 192 時間 (コホート 2 のみ) に血液試料を採取した。

アベマシクリブと P-gp の経口基質 (FDA 2012 ; MHLW 2014) との薬物動態学的相互作用を評価するため、コホート 2 の第 4 投与期の -3 日目にロペラミド 8 mg を単回経口投与し、1 日目にアベマシクリブ 400 mg と併用してロペラミド 8 mg を単回経口投与した。-3 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、8、12、14、24 及び 48 時間に静脈血試料を採取し、ロペラミド及びその代謝物 N-desmethyl loperamide の血漿中濃度を測定した。1 日目では投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、12、14、24、48 及び 72 時間に静脈血試料を採取し、ロペラミド、N-desmethyl loperamide、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定した。投与後 96、120、144、168 及び 192 時間にも引き続き静脈血試料を採取し、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定した。

結果：

アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移から、アベマシクリブの吸収は緩徐で (t_{max} の中央値は約 8~10 時間)、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与後のアベマシクリブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 22 時間であった (図 2.7.2.2-12)。

Semi-logarithmic scale



400 mg treatment has data present from both cohorts 1 and 2

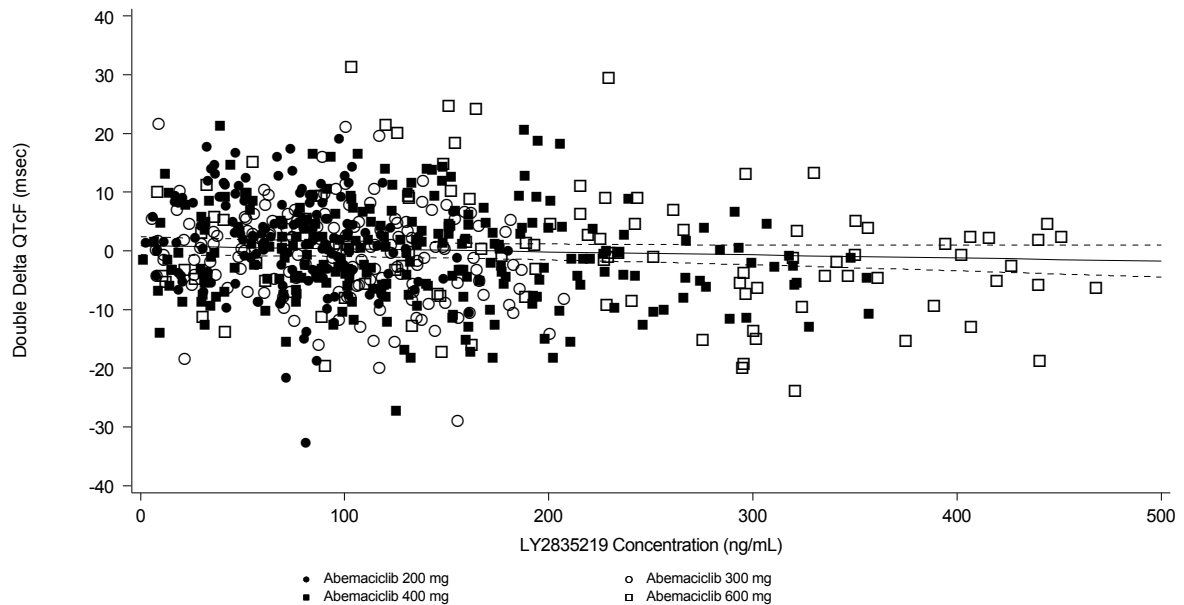
図 2.7.2.2-12 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPCA 試験）

アベマシクリブを単回経口投与後の $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} のパワーモデルにより推定した指数の 95% CI が 1.0 を含むことから、200~600 mg の用量範囲で用量比例性が確認された（表 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5）。また、用量で標準化後の幾何平均値及び用量 200 mg に対する比を算出し、200 mg 投与群と比較した。用量で標準化した C_{max} の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.892 (0.696~1.14) から 0.959 (0.875~1.05)、用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.06 (0.987~1.14) から 1.17 (0.965~1.42) であり、比の 95% CI は 1.0 を含んでいた（表 2.7.2.3-5）。図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 を踏まえた上で 200~600 mg の用量範囲で用量比例性があると考えられた。単回経口投与した 200~600 mg の用量範囲で、吸収の飽和は認められなかった。アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態データを表 2.7.2.5-1 に示す。

アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの t_{max} の中央値は、M2 で約 6~10 時間、M20 で約 9~24 時間、総活性物質（アベマシクリブ+M2+M20）では約 8~10 時間であった。 C_{max} に達した後、個々の被験者の血漿中濃度は概して一相性に減少し、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は M2 で約 47~53 時間、M20 で約 31~35 時間であった。アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2、M20 及び総活性物質の薬物動態データを表 2.7.2.5-2、表 2.7.2.5-3 及び表 2.7.2.5-4 に示す。

本試験で検討した最高用量（600 mg）では、アベマシクリブの C_{max} の幾何平均値 308 ng/mL (CV% : 45%) は、JPBA 試験で癌患者にアベマシクリブ 200 mg Q12H で反復投与したときの値と同程度であった [$C_{max,ss}$ の幾何平均値は 298 ng/mL (CV% : 72%)]。アベマシクリブと CYP3A 阻害剤を併用投与時と同程度の曝露量を得るためには、600 mg より高い用量が必要であるが、本試験で 600 mg 投与時に認められた用量制限毒性 (dose-limiting toxicity : DLT) により増量を中止したため、CYP3A 阻害剤併用投与時に予測される高い曝露量は評価できなかった。

アベマシクリブ及びその主要な活性代謝物の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関連性を、線形混合効果モデルを用いて評価した。アベマシクリブ、M2、M20 又は総活性物質の血漿中濃度から $\Delta\Delta\text{QTcF}$ への回帰直線の傾きはほとんど 0 であった (表 2.7.2.5-26)。また、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 予測値の両側 90% CI の上限は、アベマシクリブ (図 2.7.2.2-13)、M2 (図 2.7.2.5-2)、M20 (図 2.7.2.5-3) 又は総活性物質 (図 2.7.2.2-14) の最も高い実測血漿中濃度で 10 msec 未満であった。したがって、アベマシクリブは臨床的に問題となる程度まで QT 間隔を延長させないことが示された。



Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; CI = confidence interval; C_{\max} = maximum observed plasma drug concentration; QTcF = Fridericia's corrected QT interval.

Double delta QTcF = $0.86 - 0.005 * \text{LY2835219 Conc} + \text{Subject}$, where Subject is fitted as a random effect.

P-value for slope = 0.2017; 90% CI for slope = -0.012, 0.001.

Double delta change (90% CI) at C_{\max} at dose: 200 mg = 0.36 (-0.95, 1.68);

300 mg = 0.21 (-1.08, 1.50); 400 mg = -0.08 (-1.40, 1.24); 600 mg = -0.63 (-2.27, 1.00).

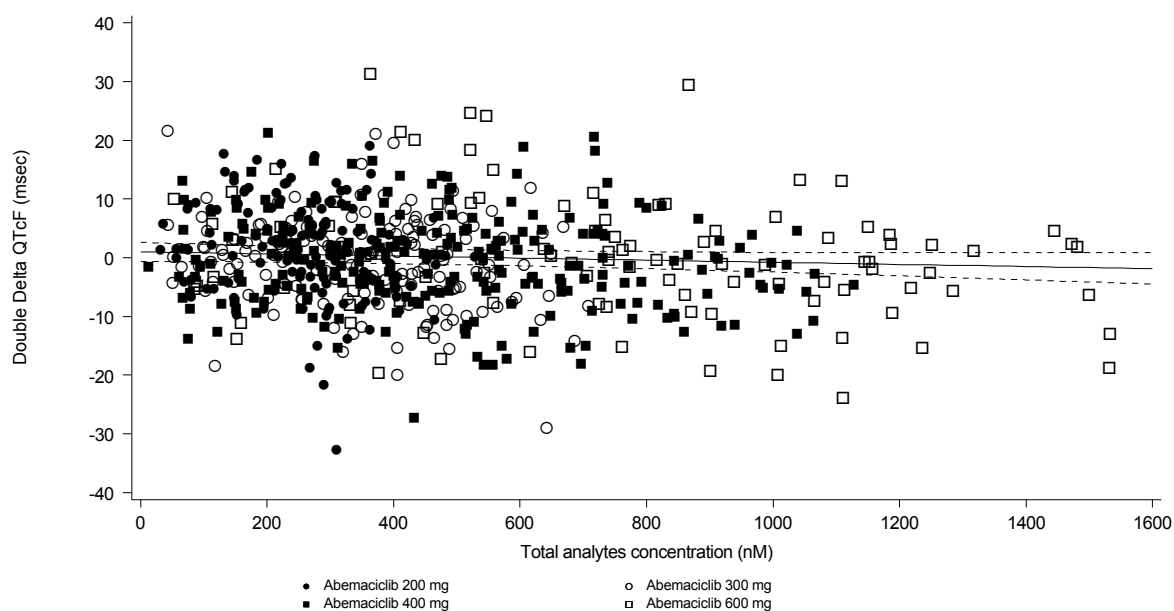
Dashed lines represent the 90% CIs.

Double delta changes are based on an individual subjects baseline and placebo data.

Baseline is defined as the mean of the predose measurements.

BLQ plasma concentrations were set to missing.

図 2.7.2.2-13 健康被験者における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) と血漿中アベマシクリブ濃度との関係 (JPCA 試験)



Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; QTcF = Fridericia's corrected QT interval.

Double delta QTcF = $1.00 - 0.002 * \text{Total analytes Conc} + \text{Subject}$, where Subject is fitted as a random effect.

P-value for slope = 0.1612; 90% CI for slope = -0.004, 0.000.

Double delta change (90% CI) at C_{max} at dose: 200 mg = 0.40 (-0.92, 1.72);

300 mg = 0.22 (-1.07, 1.51); 400 mg = -0.11 (-1.43, 1.22); 600 mg = -0.70 (-2.34, 0.93).

Dashed lines represent the 90% confidence intervals.

Double delta changes are based on an individual subjects baseline and placebo data.

Baseline is defined as the mean of the predose measurements.

BLQ plasma concentrations were set to missing.

図 2.7.2.2-14 健康被験者における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) と血漿中総活性物質濃度との関係 (JPCA 試験)

ロペラミド 8 mg をアベマシクリブ 400 mg と併用投与したとき、ロペラミドの $\text{AUC}_{0-t_{last}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} (図 2.7.2.2-15、表 2.7.2.2-6、表 2.7.2.5-17 及び表 2.7.2.5-18) はわずかであるものの統計学的に有意に増加した。ロペラミドの推奨用量を投与したとき、ロペラミドの代謝を阻害する薬剤の存在下でロペラミドの曝露量がかなり増加しても、中枢神経系抑制又はオピオイド受容体刺激作用によるオピオイド毒性の臨床症状と関連しないことが示されていることから (Vandenbossche et al. 2010)、ロペラミドの曝露量がわずかに増加したものの、ロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響は臨床的な意味はないと考えられた。

Semi-logarithmic scale

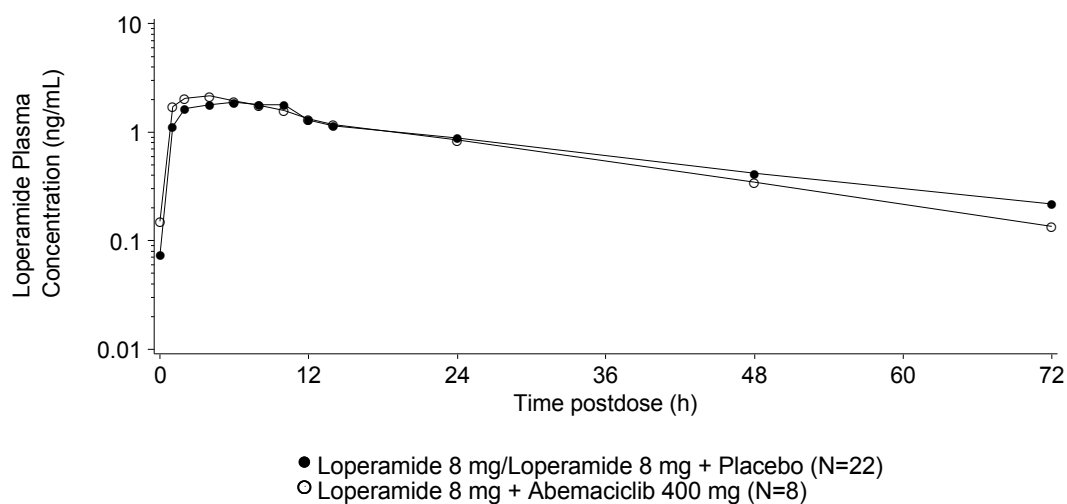


図 2.7.2.2-15 健康被験者にロペラミド 8 mg を投与したとき（単独及びプラセボとの併用）、又はロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg を併用して単回経口投与したときのロペラミドの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）（JPCA 試験）

表 2.7.2.2-6 健康被験者におけるロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響の解析結果（JPCA 試験）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means Test: Reference (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	Loperamide 8 mg	15	1.78	1.35 (1.15, 1.59)
	Loperamide 8 mg + Abemaciclib 400 mg	7	2.41	
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	Loperamide 8 mg	15	44.5	1.13 (1.03, 1.25)
	Loperamide 8 mg + Abemaciclib 400 mg	7	50.5	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Loperamide 8 mg	15	50.3	1.09 (1.01, 1.18)
	Loperamide 8 mg + Abemaciclib 400 mg	7	55.1	
Parameter (units)	Treatment	N	Medians	Median of Differences Test-Reference (approximate 90% CI) [p-Value]
t_{max} (hr) ^a	Loperamide 8 mg	7	8.0	-1.8 (-5.8, 2.2) [p=0.156]
	Loperamide 8 mg + Abemaciclib 400 mg	7	4.2	
t_{max} (hr) ^b	Loperamide 8 mg + placebo	7	6.2	-2.0 (-4.1, 1.0) [p=0.157]
	Loperamide 8 mg + Abemaciclib 400 mg	7	4.2	

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;

$AUC_{0-t_{last}}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max} .

References = loperamide 8 mg, loperamide 8 mg + placebo; Test = loperamide 8 mg + abemaciclib 400 mg.

Model: $\text{Log}(\text{PK}) = \text{treatment} + \text{subject} + \text{random error}$, where subject was fitted as a random effect. Adjusted PK parameters were used for the loperamide 8 mg + placebo and loperamide 8 mg + abemaciclib 400 mg treatments due to carry-over.

^a t_{max} was analyzed using the SAS procedure PROC UNVARIATE. P-values were calculated using the Wilcoxon signed rank test.

^b t_{max} was analyzed using the SAS procedure PROC NPARIWAY. P-values were calculated using the Wilcoxon rank sum test.

ロペラミドをアベマシクリブと併用投与したとき、ロペラミドの主代謝物 N-desmethyl loperamide の $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は大きく増加した (表 2.7.2.5-17 及び表 2.7.2.5-18)。N-desmethyl loperamide の薬効はロペラミドの約 1/3~1/2 であることから (Vandenbossche et al. 2010)、N-desmethyl loperamide の曝露量の増加は臨床的には重要でないと考えられた。

In vitro 試験では、アベマシクリブは P-gp を阻害することが示唆されている (第 2.7.2.2.1.4.2 項)。本試験ではロペラミド及び N-desmethyl loperamide の曝露量が増加したことから、アベマシクリブはヒトにおいて P-gp を阻害することが示唆された。しかしながら、ロペラミドの曝露量の増加は臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

一方、ロペラミドはアベマシクリブの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかったことも考え合わせると、ロペラミドとアベマシクリブは安全に併用投与できることが裏付けられた。

2.7.2.2.2.3 アベマシクリブの薬物動態に対する内因性因子の影響

2.7.2.2.2.3.1 JPBV 試験：様々な重症度の肝機能障害を有する被験者を対象としたアベマシクリブの単回投与薬物動態試験

試験概要：

JPBV 試験は、単回投与、多施設共同、非盲検、第 I 相試験であり、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者を対象にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物の薬物動態について、健康被験者を対照として評価した。被験者 35 例 (男性 22 例及び女性 13 例) を Child-Pugh 分類で定義される肝機能障害に基づく 4 群のうちの 1 つに組み入れ、アベマシクリブを 1 回以上投与した。その内訳は、グループ 1 (健康被験者、10 例)、グループ 2 [軽度の肝機能障害 (Child-Pugh A) を有する被験者、9 例]、グループ 3 [中等度の肝機能障害 (Child-Pugh B) を有する被験者、10 例] 及びグループ 4 [重度の肝機能障害 (Child-Pugh C) を有する被験者、6 例] であった。投与 1 日目 (投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間) に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の血漿中濃度を測定した。

結果：

本試験に組み入れられた 35 例 (健康被験者 10 例、軽度の肝機能障害を有する被験者 9 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 10 例及び重度の肝機能障害を有する被験者 6 例) すべてを薬物動態解析対象集団とした。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの

AUC は、健康被験者と同程度であった。重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較して 2.09 倍 (90% CI : 1.33~3.28) 高く、 $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は 2.30 倍 (90% CI : 1.78~2.98) 長かった (図 2.7.2.2-16、表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.5-10)。健康被験者と比較して重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値が高かったのは、当該被験者の CL/F (幾何平均値 : 21.5 L/h) が、健康被験者の CL/F (幾何平均値 : 44.8 L/h) と比較し低かったことによると考えられた。

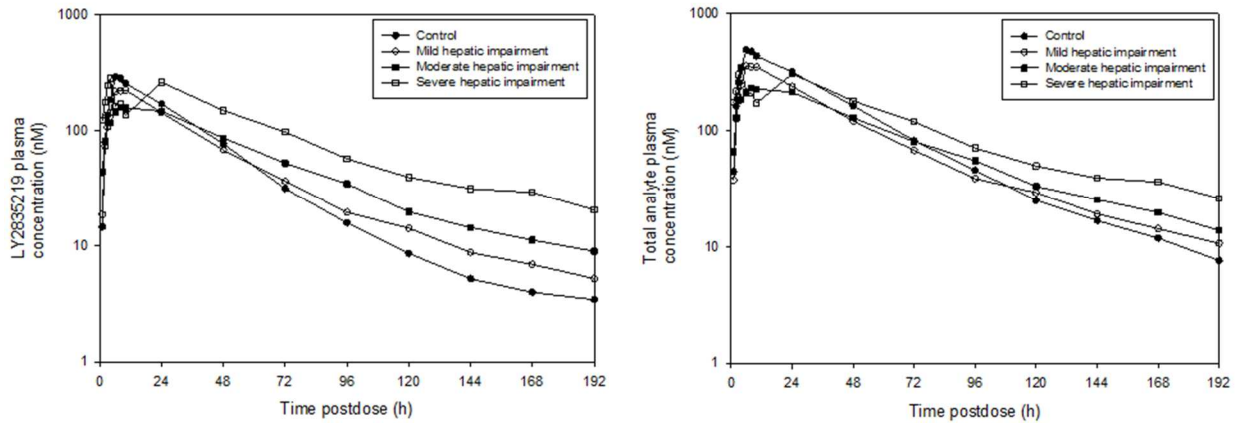


図 2.7.2.2-16 健康被験者及び肝機能障害（軽度、中等度又は重度）を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ（左）及び総代謝物（右）の血漿中濃度の経時的変化（算術平均値）
（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

表 2.7.2.2-7 健康被験者及び肝機能障害（軽度、中等度又は重度）を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC _{0-tlast} (ng•hr/mL)	Normal	10	4412 (3364, 5787)	
	Mild	9	4181 (3141, 5565)	0.948 (0.639, 1.41)
	Moderate	10	4761 (3630, 6245)	1.08 (0.735, 1.58)
	Severe	6	8255 (5816, 11717)	1.87 (1.20, 2.91)
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	Normal	10	4463 (3383, 5886)	
	Mild	9	4275 (3193, 5724)	0.958 (0.641, 1.43)
	Moderate	10	4939 (3744, 6514)	1.11 (0.748, 1.64)
	Severe	6	9307 (6509, 13306)	2.09 (1.33, 3.28)
C _{max} (ng/mL)	Normal	10	133 (100, 176)	
	Mild	9	109 (80.7, 146)	0.818 (0.543, 1.23)
	Moderate	10	83.9 (63.3, 111)	0.632 (0.425, 0.940)
	Severe	6	156 (109, 225)	1.18 (0.744, 1.86)
t _{1/2} (hr)	Normal	10	23.9 (20.4, 27.9)	
	Mild	9	33.1 (28.1, 39.1)	1.39 (1.10, 1.74)
	Moderate	10	38.0 (32.4, 44.4)	1.59 (1.27, 1.99)
	Severe	6	55.0 (44.9, 67.4)	2.30 (1.78, 2.98)

Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Median (min, max)	Median of Differences (hepatic impairment group – normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-Value]
t _{max} (hr)	Normal	10	7.0 (3.0, 8.0)	
	Mild	9	8.0 (6.0, 10.0)	0.1 (0, 2.0) [p=0.1724]
	Moderate	10	9.0 (3.0, 24.0)	2.0 (0, 4.0) [p=0.0985]
	Severe	6	24.0 (3.0, 24.1)	16.0 (-2.0, 18.0) [p=0.2206]

Abbreviations: AUC_{0-tlast} = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC_{0-∞} = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: Log(PK) = group + random error. t_{max} was analyzed using Wilcoxon rank sum test.

総測定対象物（アベマシクリブ+M2+M18+M20）について、健康被験者と比較し、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均値は約 20% 低く、重度の肝機能障害を有する被験者では約 20% 高かった。軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での C_{max} の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較し低かった。総測定対象物の t_{max} は、肝機能障害を有する被験者と健康被験者との間で統計学的な差はなかった（表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.5-11）。

表 2.7.2.2-8 健康被験者及び肝機能障害（軽度、中等度又は重度）を有する被験者に
アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータの
統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC _{0-tlast} (nM•hr)	Normal	10	18421 (14705, 23077)	
	Mild	9	14810 (11679, 18781)	0.804 (0.579, 1.12)
	Moderate	10	14574 (11633, 18257)	0.791 (0.575, 1.09)
	Severe	6	19766 (14777, 26439)	1.07 (0.743, 1.55)
AUC _{0-∞} (nM•hr)	Normal	10	18683 (14795, 23592)	
	Mild	9	15301 (11965, 19567)	0.819 (0.583, 1.15)
	Moderate	10	15306 (12121, 19328)	0.819 (0.589, 1.14)
	Severe	5	22399 (16104, 31154)	1.20 (0.800, 1.80)
C _{max} (nM)	Normal	10	444 (347, 569)	
	Mild	9	350 (270, 454)	0.787 (0.550, 1.13)
	Moderate	10	241 (188, 308)	0.541 (0.382, 0.768)
	Severe	6	363 (264, 500)	0.818 (0.546, 1.22)

Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Median (min, max)	Median of differences (hepatic impairment group – normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-Value]
t _{max} (hr)	Normal	10	7.0 (6.0, 8.0)	
	Mild	9	10.0 (6.0, 24.0)	2.0 (0, 4.0) [p=0.2039]
	Moderate	10	8.0 (3.0, 24.0)	2.0 (0, 16.0) [p=0.1736]
	Severe	6	24.0 (3.0, 24.1)	16.0 (-3.0, 18.0) [p=0.2867]

Abbreviations: AUC_{0-tlast} = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC_{0-∞} = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: Log(PK) = group + random error. t_{max} was analyzed using Wilcoxon rank sum test.

肝機能障害の重症度の悪化に伴いタンパク結合率は低下し、重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの血漿中非結合型分率（unbound fraction of drug in plasma : f_u）の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較して 2.14 倍（90% CI : 1.64~2.79）、0 時間から無限時間までの非結合型血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity at unbound : AUC_{0-∞,ub}）は 4.46 倍（90% CI : 2.91~6.82）及び非結合型最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration at unbound : C_{max,ub}）は 2.52 倍（90% CI : 1.61~3.92）増加した。総測定対象物の f_u も健康被験者と比較し、肝機能障害を有する被験者で高かった。非結合型総測定対象物の曝露量の変化は、非結合型アベマシクリブの曝露量の変化より小さかった。重度の肝機能障害を有する被験者での非結合型総測定対象物の AUC_{0-∞,ub} 及び C_{max,ub} は、健康被験者と比較してそれぞれ 2.69 倍及び 1.78 倍であった（表 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.5-12）。

表 2.7.2.2-9 健康被験者及び肝機能障害（軽度、中等度又は重度）を有する被験者に
 アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型アベマシクリブ及び
 総測定対象物の薬物動態パラメータ及び非結合型分率の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）
 （JPBV 試験）

Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
Abemaciclib				
AUC _{0-∞,ub} (ng•hr/mL)	Normal	10	163 (126, 212)	
	Mild	9	223 (169, 293)	1.37 (0.935, 2.00)
	Moderate	10	243 (187, 315)	1.49 (1.03, 2.15)
	Severe	6	727 (519, 1018)	4.46 (2.91, 6.82)
C _{max,ub} (ng/mL)	Normal	10	4.86 (3.70, 6.37)	
	Mild	9	5.66 (4.25, 7.53)	1.17 (0.785, 1.73)
	Moderate	10	4.13 (3.14, 5.41)	0.850 (0.579, 1.25)
	Severe	6	12.2 (8.60, 17.3)	2.52 (1.61, 3.92)
f _u (%)	Normal	10	3.66 (3.11, 4.30)	
	Mild	9	5.21 (4.39, 6.19)	1.43 (1.12, 1.81)
	Moderate	10	4.92 (4.18, 5.79)	1.35 (1.07, 1.69)
	Severe	6	7.81 (6.33, 9.64)	2.14 (1.64, 2.79)
Total Analytes				
AUC _{0-∞,ub} (nM•hr)	Normal	10	671 (551, 816)	
	Mild	9	778 (633, 957)	1.16 (0.872, 1.54)
	Moderate	10	764 (628, 929)	1.14 (0.862, 1.50)
	Severe	5	1805 (1367, 2382)	2.69 (1.91, 3.78)
C _{max,ub} (nM)	Normal	10	16.4 (13.0, 20.6)	
	Mild	9	18.3 (14.4, 23.3)	1.12 (0.803, 1.56)
	Moderate	10	12.0 (9.58, 15.2)	0.736 (0.532, 1.02)
	Severe	6	29.2 (21.7, 39.3)	1.78 (1.23, 2.59)
f _u (%)	Normal	10	3.68 (3.14, 4.32)	
	Mild	9	5.24 (4.43, 6.20)	1.42 (1.13, 1.79)
	Moderate	10	5.01 (4.27, 5.87)	1.36 (1.09, 1.70)
	Severe	6	8.04 (6.55, 9.86)	2.18 (1.68, 2.83)

Abbreviations: AUC_{0-∞,ub} = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity;
 CI = confidence interval; C_{max,ub} = maximum observed unbound drug concentration; f_u = fraction unbound;
 LS = least squares; N = number of subjects.

Model: Log(PK) = group + random error.

重度の肝機能障害を有する被験者では、非結合型アベマシクリブ又は総測定対象物の曝露量が
 増加することから、当該患者集団では Q24H の投与頻度に減らすことが望ましいと考えられた。

2.7.2.2.2.4 アベマシクリブの薬物動態に対する外因性要因の影響

2.7.2.2.2.4.1 アベマシクリブに対する CYP3A 阻害の影響

2.7.2.2.2.4.1.1 JPBE 試験：癌患者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に及ぼすクラリスロマイシンによる CYP3A 阻害の影響

試験概要：

JPBE 試験は、進行又は転移性癌患者を対象とした非盲検、投与順序を定めた 2 期からなる第 I 相試験であり、アベマシクリブの代謝におけるクラリスロマイシンによる CYP3A 阻害の影響を検討した。第 1 期ではアベマシクリブ 50 mg を単回経口投与し、続いて最低 7 日間の休薬期間とした。第 2 期ではクラリスロマイシン 500 mg を Q12H で 5 日間投与し、5 日目にアベマシクリブ 50 mg をクラリスロマイシン投与後 30 分に経口投与した。その後、引き続きクラリスロマイシンを Q12H で 7 日間投与した。被験者 26 例（男性 7 例及び女性 19 例）が組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与した。第 1 期の 1 日目（投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間）及び第 2 期の 5 日目（投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、24、48、72、96、120、144、168、192、216 及び 240 時間）に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の血漿中濃度を測定した。

結果：

第 1 期（アベマシクリブ単独投与）では 26 例全例の、第 2 期（アベマシクリブとクラリスロマイシン併用投与）では 19 例の血漿中濃度データを薬物動態解析対象とした。

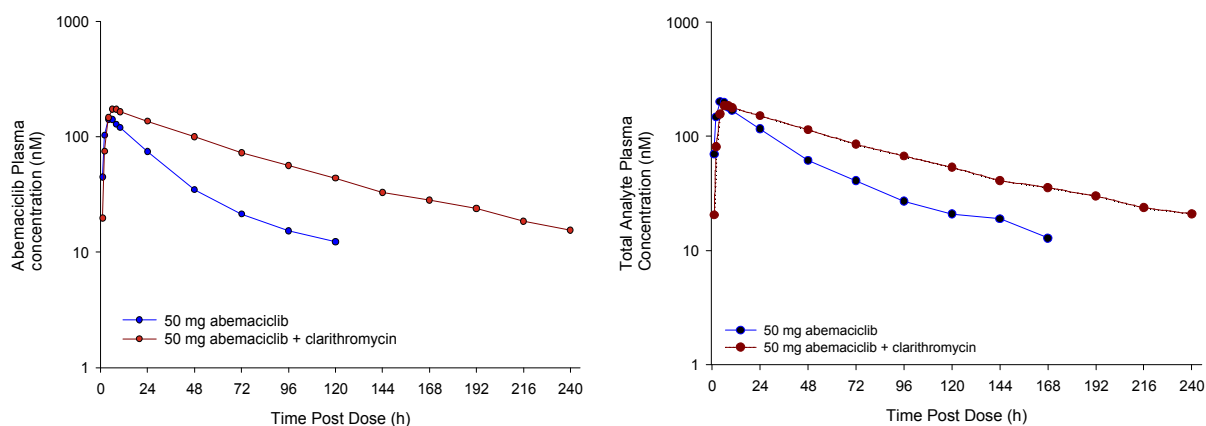


図 2.7.2.2-17 癌患者にアベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブ（左）及び総測定対象物（右）の血漿中濃度推移（算術平均値）（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

JPBE 試験では、強い CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシンと併用投与したとき、アベマシクリブの曝露量が増加した（図 2.7.2.2-17、表 2.7.2.2-10、表 2.7.2.5-13 及び表 2.7.2.5-14）。アベマシクリブの単独投与と比較し、クラリスロマイシンの併用投与により、 $AUC_{0-\infty}$ は約 3.4 倍、 C_{max} は約 1.3 倍増加し、 $t_{1/2}$ （幾何平均値）は約 29 時間から約 64 時間に延長した。

表 2.7.2.2-10 癌患者にアベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果
(薬物動態解析対象集団) (JPBE 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means Abemaciclib + Clarithromycin : Abemaciclib (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	Abemaciclib	26	70 (56.9, 86.2)	1.30 (1.10, 1.52)
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	90.9 (72.8, 113)	
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·hr/mL)	Abemaciclib	26	2116 (1640, 2731)	3.19 (2.70, 3.78)
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	6758 (5173, 8828)	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Abemaciclib	26	2234 (1722, 2897)	3.37 (2.85, 3.99)
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	7526 (5734, 9877)	

Parameter (units)	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference Abemaciclib + Clarithromycin – Abemaciclib (approximately 90% CI) [p-Value]
t_{max} (hr)	Abemaciclib	19	6.0 (2.0, 23.8)	1.9 (1.0, 2.2) [p=0.0020]
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	8.0 (4.0, 24.0)	

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;

$AUC_{0-t_{last}}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of patients; Q12H = once every 12 hours; t_{max} = time of C_{max} .

Model: $\text{Log}(\text{PK}) = \text{subject} + \text{treatment} + \text{random error}$. t_{max} was analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

アベマシクリブとクラリスロマイシンの併用投与により、総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ も約 2.2 倍増加した (図 2.7.2.2-17、表 2.7.2.2-11、表 2.7.2.5-15 及び表 2.7.2.5-16)。主要な活性代謝物である M2 及び M20 は CYP3A を介して生成し消失することから、曝露量に対する CYP3A 阻害の影響は、アベマシクリブ (約 3.4 倍増加) と比較し、総測定対象物 (約 2.2 倍増加) で小さかった。総測定対象物の増加を引き起こすことから、CYP3A 阻害剤との併用が必要な場合はアベマシクリブの用量の減量を考慮することが推奨される。

表 2.7.2.2-11 癌患者にアベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータの統計解析結果
(薬物動態解析対象集団) (JPBE 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means Abemaciclib + Clarithromycin : Abemaciclib (90% CI)
C_{\max} (nM)	Abemaciclib	26	202 (167, 244)	0.927 (0.790, 1.09)
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	187 (153, 229)	
$AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (nM·hr)	Abemaciclib	26	7347 (5870, 9197)	2.05 (1.76, 2.39)
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	15059 (11897, 19063)	
$AUC_{0-\infty}$ (nM·hr)	Abemaciclib	26	7844 (6213, 9904)	2.19 (1.87, 2.56)
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	17148 (13428, 21898)	

Parameter (units)	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference Abemaciclib + Clarithromycin - Abemaciclib (approximately 90% CI) [p-Value]
t_{\max} (hr)	Abemaciclib	19	4.1 (2.0, 23.8)	2.0 (1.0, 3.0) [p=0.0143]
	Abemaciclib + Clarithromycin	19	8.0 (4.0, 24.0)	

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;

$AUC_{0-t_{\text{last}}}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{\max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of patients; Q12H = once every 12 hours; t_{\max} = time of C_{\max} .

Model: $\text{Log}(\text{PK}) = \text{subject} + \text{treatment} + \text{random error}$. t_{\max} was analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

2.7.2.2.4.1.2 LY2835219 MM INH PBPK 50 mg : PBPK モデルを用いた、癌患者にアベマシクリブ 50 mg を経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物の総曝露量に対する CYP3A 阻害剤の影響の予測

試験概要 :

PBPK モデルは、in vitro 及び in silico データ、ヒトマスバランス試験 (JPBD 試験)、ヒト絶対的バイオアベイラビリティ試験 (JPBS 試験)、クラリスロマイシン相互作用試験 (JPBE 試験) 及びリファンピシン相互作用試験 (JPBF 試験) からの情報を用いて SimCYP により構築した。モデル予測に用いた指標阻害剤は、ミダゾラムのような感受性の高い CYP3A 基質に対する作用に基づく FDA 分類に従って分類し、ケトコナゾール、イトラコナゾール及びクラリスロマイシンは強い CYP3A 阻害剤、ジルチアゼム及びベラパミルは中等度の CYP3A 阻害剤とした。

シミュレーションの条件として、ケトコナゾール又はイトラコナゾールは、CYP3A4 代謝による固有クリアランスをそれぞれ 100%又は 90%阻害すると仮定した。また、その他 3 剤については、クラリスロマイシン 500 mg Q12H、ジルチアゼム 120 mg Q12H 又はベラパミル 120 mg を 8 時間ごとに 1 日目から 12 日間反復投与し、アベマシクリブ 50 mg を 7 日目に単回投与することとした。

結果 :

クラリスロマイシン存在下におけるアベマシクリブ及び総測定対象物の AUC 及び C_{\max} について、JPBE 試験の結果及びモデル予測の結果を表 2.7.2.2-12 に示す。PBPK シミュレーションから、ケトコナゾール、イトラコナゾール及びクラリスロマイシンのような強い CYP3A 阻害剤により、

総測定対象物の AUC はそれぞれ 6.13 倍、3.45 倍及び 2.49 倍増加し、ジルチアゼム及びベラパミルのような中等度の CYP3A 阻害剤では総測定対象物の AUC はそれぞれ 1.95 倍及び 1.48 倍増加すると予測された (表 2.7.2.2-13)。

表 2.7.2.2-12 クラリスロマイシン存在下でアベマシクリブ 50 mg を投与したときの
アベマシクリブ及び総測定対象物の予測及び観測された AUC_{0-∞}比及び C_{max} 比の
幾何平均値 (90% CI)

Compound	Parameter	Observed	Predicted	Observed/Predicted
		Geometric Mean (90% CI)	Geometric Mean (90% CI)	
Abemaciclib	AUC _{0-∞} ratio	3.37 (2.85, 3.99)	3.89 (3.59, 4.22)	0.87
	C _{max} ratio	1.30 (1.10, 1.52)	1.64 (1.58, 1.69)	0.79
Total Analytes ^a	AUC _{0-∞} ratio	2.19 (1.87, 2.56) ^b	2.49 (NC)	0.9

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximal concentration observed; NC = not calculated.

^a Total analytes include abemaciclib, M2, M18, and M20.

^b The AUC ratio did not include M18 due to plasma concentrations below the limit of quantitation.

表 2.7.2.2-13 CYP3A 阻害剤存在下でアベマシクリブ 50 mg を投与したときの
アベマシクリブ及び総測定対象物の予測された AUC_{0-∞}比及び C_{max} 比の
幾何平均値 (90% CI)

Compound	Parameter	CYP3A Inhibitor			
		Ketoconazole	Itraconazole	Diltiazem	Verapamil
Abemaciclib	AUC _{0-∞} ratio	12.12 (10.93, 23.05)	5.68 (5.48, 5.89)	2.67 (2.52, 2.83)	1.81 (1.67, 1.96)
	C _{max} ratio	1.91 (1.83, 3.74)	1.74 (1.68, 1.79)	1.47 (1.43, 1.51)	1.29 (1.25, 1.34)
Total Analytes ^a	AUC _{0-∞} ratio	6.13 (NC)	3.45 (NC)	1.95 (NC)	1.48 (NC)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximal concentration observed; CYP = cytochrome P450; NC = not calculated.

^a Total analytes include abemaciclib, M2, M18, and M20.

2.7.2.2.4.1.3 LY2835219 MM CYP3A4 Inh 200 mg : PBPK モデルを用いた、ヒトにアベマシクリブ 200 mg を経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物の総曝露量に対する CYP3A 阻害剤の影響の予測

試験概要 :

上述したシミュレーション (LY2835219 MM INH PBPK 50 mg) では、PBPK モデルはアベマシクリブ 50 mg 投与に基づいて構築した。消化管での初回通過効果において、50 mg と 200 mg 投与間で差があることを考慮し、アベマシクリブ 200 mg 投与に基づいて別のモデルを構築した。

結果 :

モデルから予測された各種 CYP3A 阻害剤存在下でのアベマシクリブの AUC 及び C_{max} 並びに総測定対象物の AUC 及び非結合型 AUC [活性代謝物 (M2、M18 及び M20) では相対的阻害活性に基づき補正] を表 2.7.2.2-14 に示す。

PBPK シミュレーションから、ケトコナゾール、イトラコナゾール及びクラリスロマイシンのような強い CYP3A 阻害剤では、総測定対象物の AUC はそれぞれ 6.87 倍、3.78 倍及び 2.76 倍増加し、ジルチアゼム及びベラパミルのような中等度の CYP3A 阻害剤では、総測定対象物の AUC はそれぞれ 2.41 倍及び 1.63 倍増加すると予測された。また、ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム及びベラパミルと併用投与すると、活性代謝物の相対的阻害活性に基づき補正した総測定対象物の非結合型 AUC はそれぞれ 7.15 倍、3.78 倍、2.75 倍、2.37 倍及び 1.62 倍増加すると予測された。アベマシクリブの C_{max} は、ケトコナゾールなどのより強い CYP3A 阻害剤を併用した場合、最大 2.5 倍に上昇すると予測された (表 2.7.2.2-14)。

表 2.7.2.2-14 CYP3A 阻害剤存在下でアベマシクリブ 200 mg を投与したときの
アベマシクリブ及び総測定対象物の予測された $AUC_{0-\infty}$ 比及び C_{max} 比の幾何平均値 (90% CI)

Compound	Parameter	CYP3A Inhibitor				
		Ketoconazole	Itraconazole	Clarithromycin	Diltiazem	Verapamil
Abemaciclib	$AUC_{0-\infty}$ ratio	15.73 (14.16, 17.31)	7.15 (6.86, 7.45)	4.95 (4.54, 5.39)	3.95 (3.71, 4.20)	2.28 (2.10, 2.48)
	C_{max} ratio	2.50 (2.37, 2.60)	2.19 (2.11, 2.27)	2.09 (2.01, 2.17)	1.92 (1.85, 1.98)	1.64 (1.57, 1.70)
Total Analytes ^a	$AUC_{0-\infty}$ ratio	6.87 (NC)	3.78 (NC)	2.76 (NC)	2.41 (NC)	1.63 (NC)
	Unbound $AUC_{0-\infty}$ ratio adjusted for relative potency	7.15(NC)	3.78 (NC)	2.75 (NC)	2.37 (NC)	1.62 (NC)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximal concentration observed;

CYP = cytochrome P450; NC = not calculated.

^a Total analytes include abemaciclib, M2, M18, and M20.

2.7.2.2.4.2 アベマシクリブに対する CYP3A 誘導の影響

2.7.2.2.4.2.1 JPBF 試験：健康被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に及ぼすリファンピシンによる CYP3A 誘導の影響

試験概要：

JPBF 試験は、健康被験者を対象とした非盲検、投与順序を定めた 2 期からなる試験であり、アベマシクリブの代謝におけるリファンピシンによる CYP3A 誘導の影響を検討した。アベマシクリブ 200 mg を 2 期でそれぞれ単回経口投与した。第 1 期では 1 日目にアベマシクリブを単独投与し、第 2 期ではリファンピシン 600 mg を Q24H で 6 日間投与した後、7 日目にアベマシクリブをリファンピシンと併用投与した。被験者 24 例（男性 3 例及び女性 21 例）にアベマシクリブを 1 回以上投与し、23 例にリファンピシンを 1 回以上投与した。アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の血漿中濃度を測定するため、1 日目（第 1 期）及び 7 日目（第 2 期）の各時点（投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、24、48、72、96、120、144、168 及び 192 時間）で静脈血検体を採取した。

結果：

第 1 期（アベマシクリブ単独投与）では 24 例全例の、第 2 期（アベマシクリブとリファンピシン併用投与）では 21 例の血漿中濃度データを薬物動態解析対象とした。

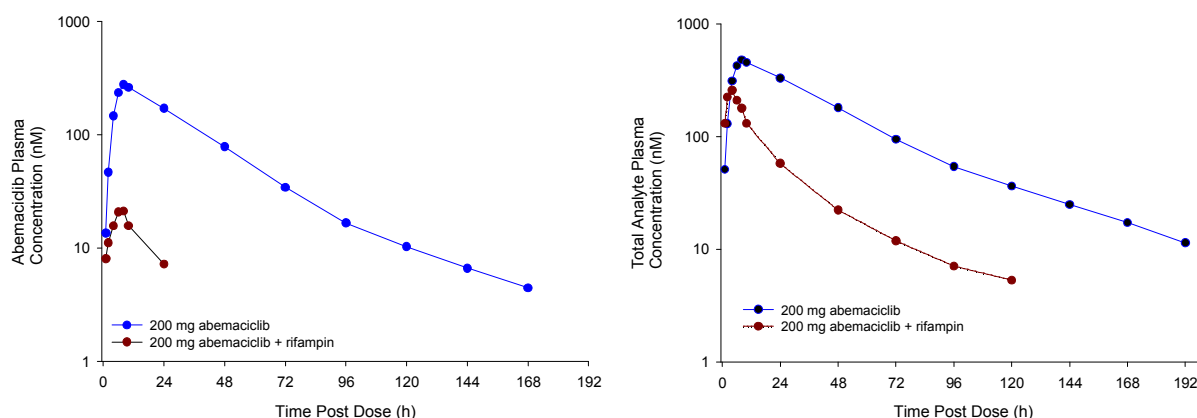


図 2.7.2.2-18 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg Q24H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブ（左）及び総測定対象物（右）の血漿中濃度推移（算術平均値）（薬物動態解析対象集団）（JPBF 試験）

JPBF 試験では、リファンピシンによる CYP3A 誘導により、アベマシクリブの曝露量が低下した（図 2.7.2.2-18、表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.5-14）。アベマシクリブの単独投与と比較し、アベマシクリブとリファンピシンの併用投与により、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 95% (AUC 比：0.0467) 及び約 92% (C_{max} 比：0.0771) 減少し、 t_{max} の中央値は約 2 時間短縮した。

表 2.7.2.2-15 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg Q24H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果
(薬物動態解析対象集団) (JPBF 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg Abemaciclib + 600 mg Rifampin : 200 mg Abemaciclib (90% CI)
C _{max} (ng/mL)	Abemaciclib	24	134 (113, 158)	0.0771 (0.0671, 0.0886)
	Abemaciclib + Rifampin	21	10.3 (8.68, 12.3)	
AUC _{0-tlast} (ng•hr/mL)	Abemaciclib	23	4413 (3643, 5345)	0.0353 (0.0294, 0.0424)
	Abemaciclib + Rifampin	21	156 (128, 190)	
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	Abemaciclib	24	4569 (3855, 5416)	0.0467 (0.0376, 0.0581)
	Abemaciclib + Rifampin	14	213 (173, 264)	

Parameter (units)	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg Abemaciclib + 600 mg Rifampin – 200 mg Abemaciclib (90% CI) [p-Value]
t _{max} (hr)	Abemaciclib	21	8.0 (4.0, 24.0)	-2.0 (-3.0, -1.0) [p<0.0001]
	Abemaciclib + Rifampin	21	6.0 (2.0, 10.0)	

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;

AUC_{0-tlast} = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max}.

Model: Log(PK) = subject + treatment + random error. t_{max} was analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

アベマシクリブ単独投与と比較し、アベマシクリブとリファンピシンの併用により総測定対象物の AUC_{0-∞}及び C_{max} はそれぞれ約 77%及び約 45%減少した (図 2.7.2.2-18、表 2.7.2.2-16、表 2.7.2.5-15 及び表 2.7.2.5-16)。総測定対象物の曝露量の減少は、主に CYP3A 誘導による著しいアベマシクリブ曝露量の減少に起因している。

表 2.7.2.2-16 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg Q24H と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータの統計解析結果
(薬物動態解析対象集団) (JPBF 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg Abemaciclib + 600 mg Rifampin : 200 mg Abemaciclib (90% CI)
C _{max} (nM)	Abemaciclib	24	479 (420, 546)	0.548 (0.492, 0.610)
	Abemaciclib + Rifampin	21	262 (229, 301)	
AUC _{0-tlast} (nM•hr)	Abemaciclib	23	20367 (18069, 22958)	0.230 (0.211, 0.251)
	Abemaciclib + Rifampin	21	4692 (4154, 5300)	
AUC _{0-∞} (nM•hr)	Abemaciclib	24	21464 (19057, 24175)	0.229 (0.210, 0.250)
	Abemaciclib + Rifampin	21	4924 (4358, 5563)	

Parameter (units)	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg Abemaciclib + 600 mg Rifampin – 200 mg Abemaciclib (90% CI) [p-Value]
t _{max} (hr)	Abemaciclib	21	8.0 (4.0, 24.0)	-4.0 (-6.0, -3.0) [p<0.0001]
	Abemaciclib + Rifampin	21	4.0 (2.0, 10.0)	

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;

AUC_{0-tlast} = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max}.

Model: Log(PK) = subject + treatment + random error. t_{max} was analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

以上より、アベマシクリブと総測定対象物の曝露量が著しく低下するため、アベマシクリブはリファンピシンのような強い CYP3A 誘導剤との併用の際には注意が必要と考えられた。

2.7.2.2.4.2.2 LY2835219 PBPK IND CYP3A : PBPK モデルを用いた、ヒトにおけるアベマシクリブとその活性代謝物の総曝露量に対する CYP3A 誘導剤の影響の予測

試験概要 :

リファンピシンより弱い CYP3A 誘導剤カルバマゼピンの影響を予測するため、アベマシクリブ及び総測定対象物の薬物動態に対する PBPK シミュレーションを行った。PBPK モデルは、in vitro データ及び臨床試験 (JPBD 試験、JPBE 試験、JPBF 試験及び JPBS 試験) データを用いて、阻害剤でのモデルと同様の手法で構築した。

シミュレーションでの投与条件は、カルバマゼピン 400 mg を Q12H で 1 日目より 24 日間反復投与し、アベマシクリブ 200 mg を 7 日目に単回投与することとした。

結果 :

アベマシクリブ及び総測定対象物のモデル予測した AUC 比と C_{max} 比の結果を表 2.7.2.2-17 に示す。

アベマシクリブ及び総測定対象物の曝露量に対するカルバマゼピンの影響を予測した結果、JPBF 試験においてリファンピシンを用いて観測した結果 (表 2.7.2.2-16) より、相対的に影響は小さかった。

表 2.7.2.2-17 カルバマゼピン存在下のアベマシクリブ及び総測定対象物のモデル予測した
AUC_{0-∞}比及び C_{max} 比の幾何平均値 (90% CI)

Compound	Parameter	Predicted Geometric Mean (90% CI)
Abemaciclib	AUC _{0-∞} ratio	0.20 (0.18, 0.22)
	C _{max} ratio	0.28 (0.25, 0.30)
Total Analytes ^a	AUC _{0-∞} ratio	0.48 (NC)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximal concentration observed; NC = not calculated.

^a Total analytes include abemaciclib, M2, M18, and M20.

2.7.2.2.2.5 腎トランスポーターの他の基質に対するアベマシクリブの影響

2.7.2.2.2.5.1 JPCK 試験：メトホルミンの薬物動態及びイオヘキソールのクリアランスに対するアベマシクリブの影響

試験概要：

JPCK 試験は、健康被験者を対象とした単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、第 I 相試験であり、メトホルミンの薬物動態より評価した腎トランスポーターである OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対するアベマシクリブ 400 mg の影響、及び静脈内投与によるイオヘキソールクリアランスで評価した GFR に対するアベマシクリブ 400 mg の影響を検討した。被験者 40 例（男性 4 例、女性 36 例）を 4 つの投与順序のうち 1 つに無作為に割り付け、4 期（メトホルミン評価期間 2 期及びイオヘキソール評価期間 2 期）の間にアベマシクリブ又はプラセボを投与した。メトホルミン評価期間では、被験者にアベマシクリブ 400 mg 又はプラセボを単回経口投与し、その 5 時間後にメトホルミン 1000 mg を単回経口投与した。イオヘキソール評価期間では、被験者にアベマシクリブ 400 mg 又はプラセボを単回経口投与し、その 8 時間後にオムニパーク 300 注 5 mL（イオヘキソール 3235 mg 含有）を約 15 分かけて静脈内投与した。メトホルミン評価期間中、1 日目のメトホルミン投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、24 及び 36 時間に血液試料を採取し、メトホルミンの血漿中濃度を測定した。また、メトホルミン投与前、投与後 0~6、6~12、12~18、18~24 及び 24~36 時間のプール尿中のメトホルミン濃度を測定した。イオヘキソール評価期間中、1 日目のイオヘキソール投与前、静脈内投与開始後 0.25 時間（投与終了時）、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4 及び 6 時間に血液試料を採取し、イオヘキソールの血漿中濃度を測定した。メトホルミン及びイオヘキソール評価期間のいずれにおいても、投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、24、36、48、72、96 及び 120 時間にアベマシクリブの血漿中濃度を測定した。

結果：

各投与順序から得られた血漿中濃度データ [30 例（プラセボ+メトホルミン）、28 例（アベマシクリブ+メトホルミン）、32 例（プラセボ+イオヘキソール）及び 30 例（アベマシクリブ+イオヘキソール）] を薬物動態解析対象とした。

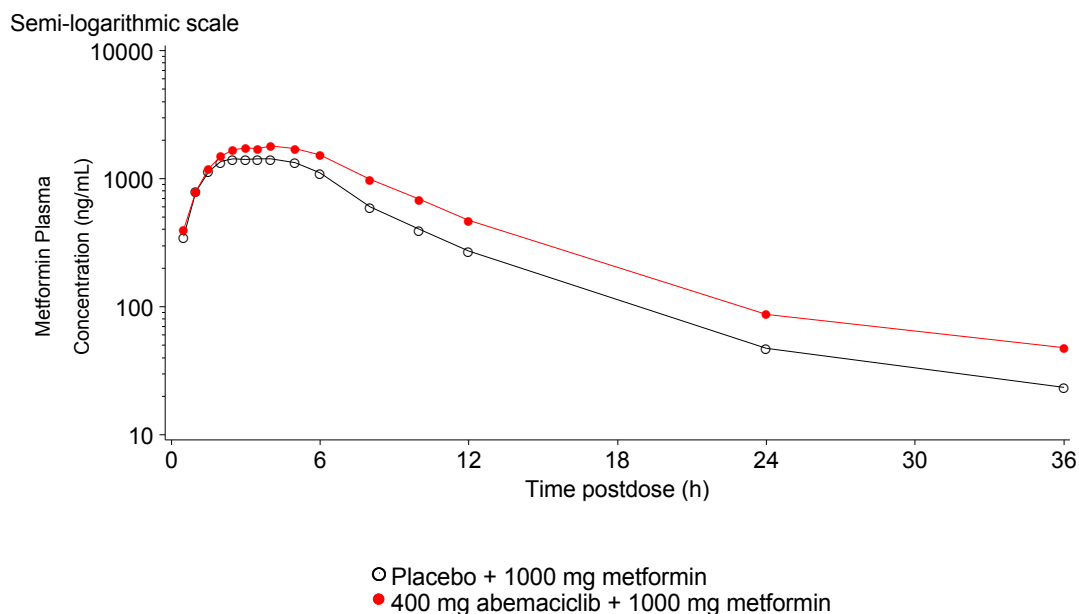


図 2.7.2.2-19 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときのメトホルミンの血漿中濃度推移 (算術平均値、片対数目盛) (薬物動態解析対象集団) (JPCK 試験)

アベマシクリブを併用投与したとき、プラセボ併用投与に比べてメトホルミンの曝露量が有意に増加し (図 2.7.2.2-19)、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 37% 及び 22% 増加した。メトホルミンの CL/F は有意に低下し、 CL_R 及び CL_{RS} はそれぞれ 45% (CL_R 比: 0.550) 及び 62% (CL_{RS} 比: 0.381) 低下した。メトホルミンの t_{max} は約 0.5 時間延長した (図 2.7.2.2-19、表 2.7.2.2-18、表 2.7.2.5-19 及び表 2.7.2.5-20)。これらの所見は、メトホルミン及び内因性のクレアチニンの尿細管分泌に関与している腎トランスポーターである OCT2、MATE1 及び MATE2-K をアベマシクリブが阻害することと一致した。

表 2.7.2.2-18 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPCK 試験）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means Test: Reference (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	Placebo + 1000 mg metformin (Reference)	30	1586	1.22 (1.13, 1.30)
	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (Test)	28	1930	
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	Placebo + 1000 mg metformin (Reference)	30	12245	1.37 (1.28, 1.46)
	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (Test)	28	16718	
CL_R (L/hr)	Placebo + 1000 mg metformin (Reference)	30	21.5	0.550 (0.504, 0.600)
	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (Test)	28	11.8	
CL_{RS} (L/hr)	Placebo + 1000 mg metformin (Reference)	29	16.0	0.381 (0.323, 0.450)
	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (Test)	25	6.08	

Parameter (units)	Treatment	N	Medians	Median of Differences Test-Reference (90% CI) [p-Value]
t_{max} (hr)	Placebo + 1000 mg metformin (Reference)	24	3.0	0.5 (0, 1.0) [p=0.070]
	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (Test)	24	3.8	

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity;

CI = confidence interval; CL_R = renal clearance; CL_{RS} = renal secretion clearance; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

Model: $\text{Log(PK)} = \text{Sequence} + \text{Period} + \text{Treatment} + \text{Subject} + \text{Random Error}$, where Subject was fitted as a random effect. t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

アベマシクリブ 400 mg を単回経口投与しても、プラセボと比較して、イオヘキソールクリアランス（表 2.7.2.5-21）を用いて測定した GFR に影響は認められなかった（図 2.7.2.2-20、表 2.7.2.2-19）。

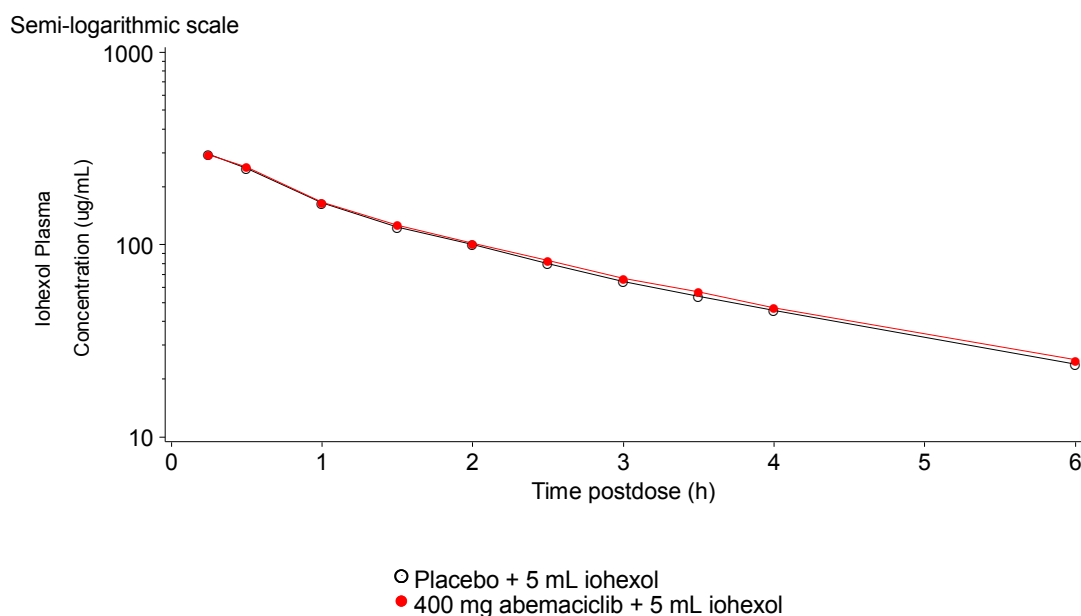


図 2.7.2.2-20 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、イオヘキソール 5 mL (3235 mg) を単回静脈内投与したときのイオヘキソールの血漿中濃度推移 (算術平均値、片対数目盛) (薬物動態解析対象集団) (JPCK 試験)

表 2.7.2.2-19 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、イオヘキソール 5 mL (3235 mg) を単回静脈内投与したときの血漿中イオヘキソールの薬物動態パラメータの統計解析結果 (薬物動態解析対象集団) (JPCK 試験)

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means Test:Reference (90% CI)
GFR (mL/min)	Placebo + 5 mL iohexol (Reference)	32	88.8	0.982 (0.958, 1.01)
	400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (Test)	30	87.2	

Abbreviations: CI = confidence interval; GFR = glomerular filtration rate; LS = least squares; N = number of subjects.

Model: $\text{Log(PK)} = \text{Sequence} + \text{Period} + \text{Treatment} + \text{Subject} + \text{Random Error}$, where Subject is fitted as a random effect.

Note: 5 mL of 647 mg/mL iohexol is equivalent to 3235 mg.

以上のことから、臨床試験でアベマシクリブ投与後に認められた血清クレアチニン値の上昇は、腎機能の低下によるものではなく、腎トランスポーターである OCT2、MATE1 及び MATE2-K の可逆的阻害に起因すると考えられた (第 2.7.2.2.1.4.2 項)。

2.7.2.2.2.6 PopPK 解析に用いた、その他の癌患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.6.1 JPBN 試験：治療歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象としたアベマシクリブの第 II 相試験

JPBN 試験は、抗エストロゲン療法中又は療法後に増悪し、HR+/HER2-乳癌患者を対象とした、28 日間サイクルの 1~28 日目にアベマシクリブ 200 mg を Q12H で経口投与したときの、アベマシクリブの抗腫瘍効果を評価する多施設共同、非無作為化、非盲検、第 II 相試験であった。計 132 例を組み入れ、アベマシクリブを 1 回以上投与した。第 1 サイクルの 1 日目（投与前）及び 15 日目（投与後約 4 及び 7 時間）並びに第 2 サイクルの 1 日目（投与前及び投与後約 3 時間）及び第 3 サイクルの 1 日目（投与前）に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定した。JPBN 試験から得られた薬物動態データは PopPK 解析（第 2.7.2.3 項）に組み入れ、曝露量と安全性及び有効性との関連性を評価した。

2.7.2.2.2.6.2 JPBL 試験：内分泌療法歴を有する HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ及びフルベストラントの併用投与とプラセボ及びフルベストラントの併用投与を比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験

JPBL 試験は、HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、アベマシクリブ及びフルベストラントを併用投与又はプラセボ及びフルベストラントを併用投与したときの、アベマシクリブの抗腫瘍効果を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。計 664 例を組み入れ、治験薬（アベマシクリブ又はプラセボ）を 1 回以上投与した。第 1 サイクルの 1 日目（フルベストラント及び盲検化された治験薬の投与後 2~4 時間）及び 15 日目 [治験医療機関来院時、かつフルベストラント投与前（盲検化された治験薬の投与後 4 時間）及び 2 番目の薬物動態評価用検体採取後 3 ± 0.5 時間（盲検化された治験薬の投与後 7 ± 0.5 時間）]、第 2 サイクルの 1 日目（フルベストラント及び盲検化された治験薬の投与前及び治験薬投与後 3 ± 0.5 時間）、第 3 サイクルの 1 日目（フルベストラント及び盲検化された治験薬の投与前）に、静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 並びにフルベストラントの血漿中濃度を測定した。JPBL 試験から得られた薬物動態データは PopPK 解析（第 2.7.2.3 項）に組み入れ、曝露量と安全性及び有効性との関連性を評価した。プラセボ併用時、アベマシクリブ 150 又は 200 mg を併用時のフルベストラントの血漿中濃度の比較から（表 2.7.2.2-20）、フルベストラントの薬物動態に対してアベマシクリブは大きな影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.2-20 癌患者におけるアベマシクリブの用量別のフルベストラントの血漿中濃度 (JPBL 試験)

Cycle/Day	Sampling Time	Geometric Mean (CV%) Fulvestrant Concentration (ng/mL)		
		Abemaciclib 150 mg +Fulvestrant 500 mg	Abemaciclib 200 mg +Fulvestrant 500 mg	Placebo +Fulvestrant 500 mg
Cycle 1/Day 1	2- to 4-hours post fulvestrant dose	1.42 (100) n=165	1.89 (112) n=75	1.35 (105) n=87
Cycle 1/Day 15	Upon arrival and pre fulvestrant dose	10.3 (44) n=294	10.7 (54) n=126	10.8 (50) n=140
Cycle 2/Day 1	Pre fulvestrant dose	14.7 (39) n=266	14.1 (39) n=108	14.3 (41) n=132
Cycle 3/Day 1	Pre fulvestrant dose	12.2 (34) n=223	11.8 (33) n=79	12.0 (35) n=114

Abbreviations: CV% = percentage coefficient of variation; n = number of observations.

2.7.2.2.2.6.3 JPBM 試験：全身治療歴のない HR+/HER2-の局所再発又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ及びNSAIの併用投与とプラセボ及びNSAIの併用投与を比較した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験

JPBM 試験は、全身治療歴のない閉経後の HR+/HER2-の局所再発又は転移性乳癌患者を対象とした、アベマシクリブ (150 mg Q12H) 及びNSAI (アナストロゾール 1 mg/日又はレトロゾール 2.5 mg/日) の併用投与又はプラセボ及びNSAIの併用投与を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。計 488 例を組み入れ、治験薬 (アベマシクリブ又はプラセボ) を 1 回以上投与した。第 1 サイクルの 1 日目 (NSAI 及び盲検化された治験薬の投与後 2~4 時間)、第 2 サイクルの 1 日目 (NSAI 及び盲検化された治験薬の投与後 4 及び 7 時間)、第 3 サイクルの 1 日目 (投与前) に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ及びその代謝物 (M2、M18 及び M20) 並びにアナストロゾール又はレトロゾールの血漿中濃度を測定した。JPBM 試験から得られた薬物動態データ及び JPBL-PopPK 解析にて構築したモデルを用いて、JPBM 試験の解析対象集団における個々のアベマシクリブの薬物動態パラメータ及び曝露量を推定するとともに、曝露量と安全性及び有効性との関連性を評価した (第 2.7.2.3 項)。

2.7.2.2.2.6.4 JPBB 試験：再発又は難治性マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした CDK4/6 阻害剤の第 II 相試験

JPBB 試験は、再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma : MCL) 患者を対象とした、アベマシクリブの有効性を評価する多施設共同、非無作為化、非盲検、第 II 相試験であった。28 例 (男性 17 例及び女性 11 例) を組み入れ、アベマシクリブ 200 mg Q12H を 28 日間のサイクルで 1~28 日目まで 1 回以上経口投与した。第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目 (投与前、投与後 1、2、4、6、8 及び 10 時間) に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の血漿中濃度を測定した。JPBB 試験から得られた薬物動態データは、PopPK 解析 (第 2.7.2.3 項) に組み入れた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

アベマシクリブの薬物動態データの全試験を通じた比較は、PopPK 解析を用いて実施した。PopPK 解析では、(1) 癌患者及び健康被験者でのアベマシクリブの薬物動態の評価、(2) 薬物動態の被験者間変動の評価、(3) アベマシクリブの薬物動態に重要な影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の評価、(4) 曝露量-反応解析に用いる被験者ごとの曝露量の推定、(5) 日本人及び外国人癌患者におけるアベマシクリブの曝露量の比較、を実施した。

最初に、JPBN 試験を含む 9 試験 [健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験 (JPBD 試験、JPBF 試験、JPBG 試験及び JPBS 試験)、癌患者を対象にした臨床薬理試験 1 試験 (JPBE 試験)、転移性乳癌、MCL、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) を含む様々な癌腫を対象にした臨床試験 4 試験 (JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験及び JPBN 試験)] の 482 例 (健康被験者 65 例を含む) のデータを用いて、PopPK 解析 (JPBN-PopPK 解析) を実施した。また、有効性及び安全性に関して曝露量-反応関係を解析した (JPBN 曝露量-反応解析)。JPBN 曝露量-反応解析での有効性評価指標には奏効率、無増悪生存期間など、安全性評価指標には下痢、好中球減少症などを用いた。曝露量の指標には、個々の被験者で試験期間を通じた平均用量に基づく、

定常状態（56日目：第3サイクル1日目）におけるピーク濃度（ $C_{max,ss}$ ）の推定値及びトラフ濃度（ $C_{min,ss}$ ）の推定値、並びに200 mg用量の初回投与後のトラフ濃度（ $C_{min,d1}$ ）の推定値などを用いた。また、下痢の初回発現までの時間と曝露量との関係を、75～275 mg Q12H 及び 50～225 mg Q24H の用量範囲で、アベマシクリブを反復経口投与した4つの癌患者試験（JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験及びJPBN 試験）のデータを用いて評価した。

次に、JPBN-PopPK モデルを、JPBL 試験を含む臨床試験3試験（JPBL 試験、JPBU 試験及びJPBV 試験）のデータを加えて更新し、PopPK 解析（JPBL-PopPK 解析）を実施した。JPBL-PopPK 解析では、健康被験者104例（150～200 mgの単回投与）及び癌患者890例（75～275 mg Q12H 及び 50～225 mg Q24H の単回及び反復投与）のデータが用いられた。本解析では、アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態の特性を評価し、試験を通して薬物動態に影響を与える要因を検討した。これら12試験は、解析実施時点でのデータセットの利用可能性及び解析の目的を達成するためのデータの適格性に基づき選択した。また、これら12試験には、薬物動態評価用検体が少数のもの多数のもの両方が含まれていた。さらに、JPBL 試験の解析対象集団を対象として、無増悪生存期間、下痢、好中球減少症などについて曝露量－反応解析（JPBL 曝露量－反応解析）を実施した。

さらに、JPBL-PopPK モデルを、JPBM 試験で得られたアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態データに当てはめた。JPBM-PopPK 解析には、アベマシクリブ+NSAI が投与された326例の用量データ、及び326例中196例から得られたスパースサンプリングによる血漿中濃度データを用いた。JPBM 試験の解析対象集団を対象として、無増悪生存期間、下痢及び好中球減少症について曝露量－反応解析（JPBM 曝露量－反応解析）を実施した。

JPBN-PopPK 解析及び曝露量－反応解析の報告書は第5.3.3.5.1項に、JPBL-PopPK 解析及び曝露量－反応解析の報告書は第5.3.3.5.2項に、JPBM-PopPK 解析及び曝露量－反応解析の報告書は第5.3.3.5.3項に添付した。

2.7.2.3.1 一般的な薬物動態の特徴

2.7.2.3.1.1 健康被験者及び癌患者における薬物動態の比較

アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態は、腸から肝臓への0次吸収及び吸収に飽和がある複数のトランジットコンパートメントを伴う2コンパートメントからなるMechanisticモデルで良好に記述できた（図2.7.2.3-1）。アベマシクリブのクリアランスは、主要な血漿中代謝物であるM2 及び M20 への肝代謝を介したものである。最終モデルに残った統計学的に有意な共変量は製剤であり、製剤の影響は吸収ラグタイム及び最大吸収速度定数（ $K_{a,max}$ ）に認められた。製剤は統計学的に有意な共変量であったが、製剤間でAUC、 C_{max} 及び t_{max} に臨床的に重要な差は認められなかった（第2.7.1.3.3項）

各PopPK解析によるアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータのpost-hoc推定値を表2.7.2.3-1に示す。ノンコンパートメント解析により算出したアベマシクリブの薬物動態パラメータを表2.7.2.3-2に示す。アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態は、癌患者及び健康被験者において同様であり、個体間変動は、健康被験者と比較し、癌患者で大きかった。

癌患者にアベマシクリブをQ12Hで反復投与したとき、投与後約5日目に定常状態に到達した（図2.7.2.3-2）。約25時間の $t_{1/2}$ から、Q12Hで反復投与での累積性が予測された。 C_{max} 及び

AUC の累積係数はそれぞれ約 3.7 及び 5.8 であり、単回投与時のデータから反復投与時の薬物動態は予測可能であった。

JPBL-PopPK 解析結果に基づく、アベマシクリブを 50、100、150 及び 200 mg Q12H で反復投与したときの血漿中アベマシクリブ濃度の推定値の中央値及び 90% CI の経時推移を図 2.7.2.3-2 に示す。アベマシクリブは投与後緩やかに血漿中に出現し、約 6.5 時間後に C_{max} に達した後、24.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した (表 2.7.2.3-1)。

JPBN 試験での開始用量 200 mg Q12H 投与での曝露量は、実施された用量減量を考慮し、試験期間を通した平均用量 (190 mg) に基づいて算出した。JPBN-PopPK 解析結果に基づく、癌患者に開始用量 200 mg Q12H で反復投与したときのアベマシクリブの $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値の幾何平均値は、それぞれ 305 ng/mL (CV% : 37%)、253 ng/mL (CV% : 44%)、3313 ng·hr/mL (CV% : 39%) であった。

JPBL 試験での開始用量 150 mg Q12H 投与での曝露量は、実施された用量減量を考慮し、試験期間を通した平均用量 (145 mg) に基づいて算出した。JPBL-PopPK 解析結果に基づく、癌患者にフルバストラントと併用して開始用量 150 mg Q12H で反復投与したときのアベマシクリブの $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値の幾何平均値は、それぞれ 249 ng/mL (CV% : 35%)、177 ng/mL (CV% : 39%)、2520 ng·hr/mL (CV% : 35%) であった。

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

癌患者にアベマシクリブを投与したときの C_{max} 及び AUC の変動は大きかった (表 2.7.2.3-1)。 $K_{a,max}$ 、平均通過時間、及び 0 次吸収期間の個体間変動はそれぞれ 61.0%、76.9%、391%であることから、 C_{max} の変動は主に吸収のばらつきによるものと考えられた。また、AUC の変動は、アベマシクリブの固有クリアランス (個体間変動 : 44.5%) のばらつきに起因すると考えられた。

表 2.7.2.3-1 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg 及び癌患者にアベマシクリブ 150 mg 又は 200 mg を単回投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態パラメータの推定値 [幾何平均値 (CV%)] の比較 (JPBN-PopPK 解析、JPBL-PopPK 解析、JPBM-PopPK 解析)

Parameter (Units)	<i>JPBN (MONARCH 1) Meta-Analysis (200 mg)</i>			<i>JPBL (MONARCH 2) Meta-Analysis (200 mg and 150 mg)</i>		<i>JPBM (MONARCH 3) Analysis (150 mg)</i>
	Patients^a N=421	Healthy Subjects^b N=65	JPBN Patients N=132	JPBL Patients 200 mg N=142	JPBL Patients 150 mg N=326	JPBM Patients 150 mg N=322
Abemaciclib						
Bioavailability (F)	0.482 (20.1)	0.462 (17.9)	0.426 (15.3)	0.466 (16.8)	0.494 (14.5)	0.516 (12.9)
Hepatic clearance (L/hr)	21.8 (39.8)	23.8 (30.3)	24.3 (24.9)	26 (25.7)	25.1 (21.0)	23 (26.7)
Half-life (hr) ^c	24.8 (52.1)	25.5 (25.8)	25.8 (55.4)	17.7 (54.0)	17.5 (46.0)	20.3 (43)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4420 (58.6)	3890 (47.1)	3510 (38.0)	3580 (39.5)	2960 (32.2)	3360 (36.6)
C _{max} (ng/mL)	123 (77.1)	113 (48.4)	86.9 (59.4)	141 (67.5)	123 (59.9)	125 (54.6)
M2						
Apparent hepatic clearance (L/hr)	21.5 (54.3)	22.9 (28.4)	23.9 (35.3)	20.9 (48.1)	18.3 (49.9)	21.6 (50.4)
Half-life (hr)	19.3 (65.4)	21.2 (25.8)	21.3 (73.5)	16 (73.6)	17.2 (65.1)	16 (68.9)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1790 (71.6)	1690 (39.9)	1620 (55.0)	1820 (72.0)	1640 (70.2)	1290 (75.8)
C _{max} (ng/mL)	30.3 (75.7)	28.8 (36.1)	26.9 (54.7)	40.2 (73.9)	33.6 (70.4)	26.8 (68)
M20						
Apparent hepatic clearance (L/hr)	23.7 (52.1)	23.9 (23.7)	26.2 (33.5)	25.8 (43.3)	22.5 (44.3)	26 (46.4)
Half-life (hr)	17.5 (62.5)	20.3 (21.3)	19.4 (72.7)	13 (70.1)	14.0 (62.5)	13.3 (65.6)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	3240 (74.7)	3450 (34.4)	2750 (55.0)	3020 (72.8)	2870 (69.6)	2300 (74.4)
C _{max} (ng/mL)	48.8 (83.0)	49.1 (32.5)	39.4 (56.0)	66.1 (82.8)	59.3 (78.7)	45.7 (72)

Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity, assumed to equal AUC during a dosing interval at steady state;

C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = number of patients/subjects.

^a Studies JPBA, JPBB, JPBC, JPBE, and JPBN (MONARCH 1).

^b Studies JPBD, JPBF, JPBG, and JPBS.

^c Approximated as $0.693 \cdot (V_c + V_p) / CL$ where V_c is the central volume, V_p is peripheral volume and CL is the total hepatic clearance.

表 2.7.2.3-2 ノンコンパートメント解析による癌患者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ

Study ID	HS/Patient (N)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (hr)	Geometric Mean (CV%)			
				AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	V _{ss} /F (L)	t _{1/2} ^b (hr)
JPBA	P (117)	158 (92)	6.0 (2.0-72.5)	5220 (105)	38.3 (105)	1300 (96)	21.3 (11.6-63.0)
JPBC	P (6)	214 (87)	5.0 (4.0-6.0)	5480 (95)	36.5 (95)	947 (90)	16.3 (14.2-22.6)
JPBG ^c	HS (23)	111 (61)	8.0 (6.0-12.0)	4230 (65)	47.3 (65)	1870 (55)	26.0 (17.6-39.3)
JPBF ^d	HS (24)	134 (45)	8.0 (4.0-24.0)	4570 (53)	43.8 (53)	1590 (44)	25.2 (17.6-42.7)
JPBS	HS (8)	114 (32)	6.6 (6.5-8.3)	3730 (31)	53.6 (31)	2080 (27)	29.3 (20.5-35.8)
JPBV	HS (10)	133 (63)	7.0 (3.0-8.0)	4460 (61)	44.8 (61)	1550 (58)	23.9 (18.2-31.1)
JPCA	HS (19)	102 (31)	8.2 (6.1-14.1)	3680 (38)	54.4 (38)	1930 (33)	21.6 (14.2-30.0)

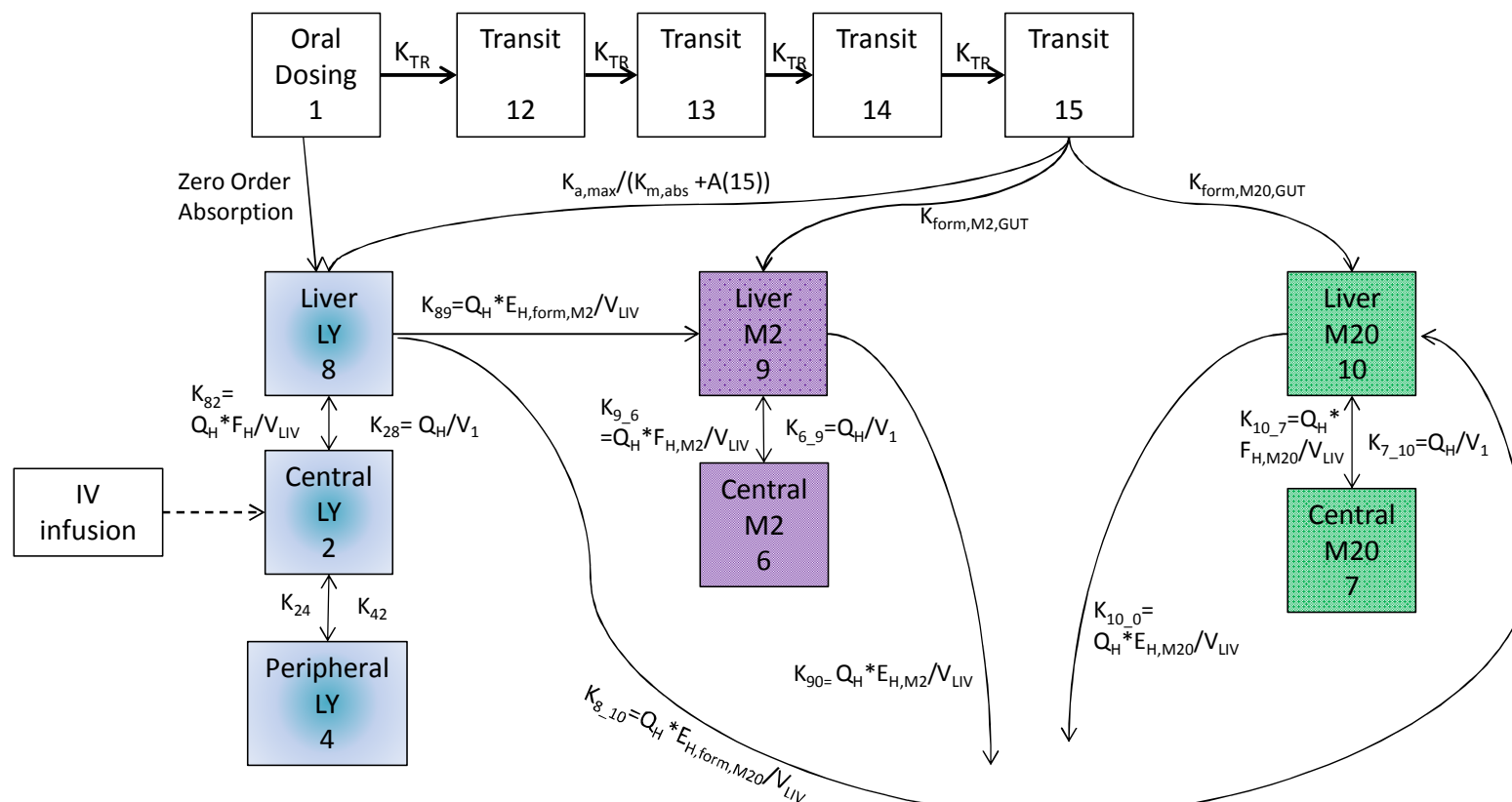
Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CL/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; HS = healthy subject; N = number of patients/subjects; P = patient; t_{1/2} = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state.

^a Median (range).

^b Geometric mean (range).

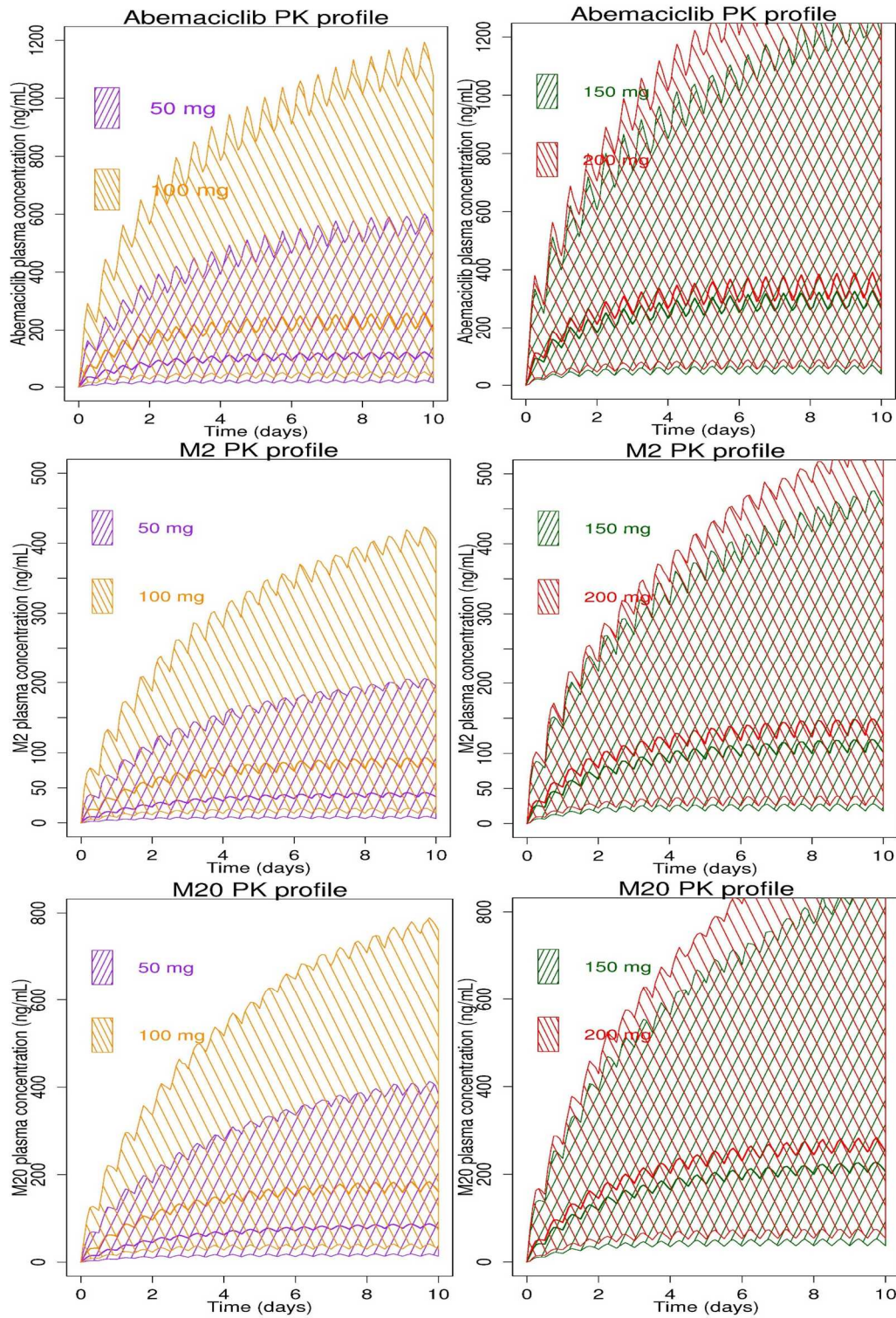
^c Fasted state.

^d Abemaciclib alone.



Abbreviations: $A(15)$ = amount in last transit compartment; E_H = extraction ratio of formation of metabolite; $F_{H,Mx}$ = fraction of parent or metabolite presented to the liver that escapes hepatic metabolism; IV = intravenous; $K_{a,max}$ = maximum absorption rate constant; $K_{m,abs}$ = saturable absorption rate constant; K_{NY} = the first order rate constant from compartment N to compartment Y; K_{82} = rate constant from compartment 8 to compartment 2; K_{TR} = Transit rate constant; LY = abemaciclib; M2 = metabolite LSN2839567; M20 = metabolite LSN3106726; Q_H = hepatic blood flow; V_1 = volume of the central compartment; V_{LIV} = liver volume.

図 2.7.2.3-1 癌患者及び健康被験者における経口投与後のアベマシクリブの PopPK モデルの概略図



Abbreviations: PK = pharmacokinetics.

The bold lines are the medians whilst the shaded areas are the 90% prediction interval.

図 2.7.2.3-2 アベマシクリブ 50、100、150 及び 200 mg を Q12H 投与したときの 10000 例のシミュレーションに基づくアベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度推移

2.7.2.3.1.2 吸収

アベマシクリブ 200 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 45% (90% CI : 40%~51%) であった (JPBS 試験)。アベマシクリブの単回及び反復経口投与後の吸収は緩徐で、投与後約 8 時間で t_{max} に到達した (JPCC 試験)。

高脂肪・高カロリー食摂取により、総活性物質 (アベマシクリブ+M2+M20) の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 9% 及び 26% 増加したが、 t_{max} の中央値は変化しなかった (JPCC 試験) (第 2.7.1.2 項)。総活性物質の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.09 (90% CI : 1.04~1.15) 及び 1.26 (90% CI : 1.19~1.34) であった。食事はアベマシクリブの曝露量に対して臨床的に重要な影響を与えないと考えられた。したがって、アベマシクリブは食事の有無に関わらず投与可能であることが示唆された。

いずれの PopPK 解析においても、吸収の飽和及び用量依存的なバイオアベイラビリティを伴うモデルがデータに良く当てはまった。

2.7.2.3.1.3 分布

アベマシクリブのヒト血漿タンパク結合率 (算術平均値 : 約 96%~98%) は高く、152~5066 ng/mL の濃度範囲では結合率は濃度に依存せずほぼ一定であった。アベマシクリブは、血清アルブミン及び AGP と結合する。活性代謝物 M2、M20 及び M18 の血漿タンパク結合率は約 89%~94% であった。

CSF 中アベマシクリブ、M2 及び M20 の濃度は血漿中の非結合型濃度とほぼ同程度であることから、アベマシクリブ、M2 及び M20 は血液脳関門を通過することが示唆された。

JPBL-PopPK 解析の結果、癌患者でのアベマシクリブの分布容積 (中央及び末梢) の推定値は約 723 L (CV% : 68%) であり、JPBS 試験における静脈投与後の定常状態における分布容積 (724 L) と同程度であった。

アベマシクリブがヒトの胎盤を通過するか、又はヒトの母乳中に排泄されるかは不明である。胎盤通過性又は乳汁移行を評価する非臨床試験は実施していない。しかしながら、ラットの試験において、アベマシクリブの投与により催奇形性が認められたため、妊娠中の女性又は授乳期間中の女性への投与の際には十分な注意が必要と考えられる。

2.7.2.3.1.4 代謝

アベマシクリブは主として CYP3A4 により広範に代謝され、主要な代謝経路は M2 を生成する経路である。CYP3A4 により代謝されたアベマシクリブの割合は約 89% と推定された。血漿中では、アベマシクリブ (34%)、M2 (13%)、M18 (5%) 及び M20 (26%) がアベマシクリブ由来曝露量の大部分を占める。In vitro 試験では、M2、M18、M20 はアベマシクリブと同程度の活性を有する。ヒト糞便中から同定されたアベマシクリブの代謝物はすべて、毒性試験に用いたラット及びイヌのうち少なくとも 1 つの動物種において同定されたものである (表 2.6.5.9B)。ヒトでのアベマシクリブの推定代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示す。

2.7.2.3.1.5 排泄

アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。マスバランス試験で投与量の 84.4%が回収され、約 81%が糞便中に、約 3.4%が尿中に排泄された (JPBD 試験)。糞便中に排泄された投与量の大部分は代謝物であった。

JPBN-PopPK 解析結果に基づく、癌患者でのアベマシクリブ肝 CL の推定値の幾何平均値は 21.8 L/hr、その個体間変動 (CV%) は 39.8%であり (表 2.7.2.3-1)、健康被験者の肝 CL 23.8 L/hr と同程度であった。JPBN-PopPK 解析結果に基づく癌患者でのアベマシクリブ $t_{1/2}$ の推定値の幾何平均値は 24.8 時間 (CV% : 52.1%) で、健康被験者の $t_{1/2}$ 25.5 時間 (CV% : 25.8%) と同程度であり、JPBL 試験の癌患者の $t_{1/2}$ 約 18 時間 (CV% : 46%) 及び JPBM 試験の癌患者の $t_{1/2}$ 約 20 時間 (CV% : 43%) と大きく違わなかった。

また、JPBN-PopPK 解析結果に基づく M2 及び M20 の $t_{1/2}$ の推定値の幾何平均値は、癌患者でそれぞれ 19.3 時間及び 17.5 時間、健康被験者でそれぞれ 21.2 時間及び 20.3 時間であり、アベマシクリブの $t_{1/2}$ (癌患者 : 24.8 時間、健康被験者 : 25.5 時間) と同程度であった。総活性物質は、アベマシクリブ投与開始後約 5 日以内に定常状態に到達すると考えられる。

2.7.2.3.1.6 用量比例性

臨床試験 2 試験 (JPBA 試験及び JPCA 試験) において、用量比例性を評価した。2 試験の結果から、概してアベマシクリブの曝露量はほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

JPBA 試験で癌患者を対象にアベマシクリブを 50~275 mg の範囲で単回経口投与したときのアベマシクリブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、事前に規定したパワーモデルによる用量比例性の判定基準を満たさなかったが、用量で標準化した C_{max} の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.02 (0.93~1.11) から 1.11 (0.64~1.91)、用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.08 (0.97~1.20) から 1.61 (0.85~3.05) であった (表 2.7.2.3-3)。図 2.7.2.3-3 も踏まえた上で、単回投与での曝露量はほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

癌患者に 75~200 mg Q12H の範囲で反復投与したときのアベマシクリブの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は、事前に規定したパワーモデルによる用量比例性の判定基準を満たさなかったが、用量で標準化した $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.84 (0.38~1.83) から 0.97 (0.85~1.11)、用量で標準化した $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.96 (0.43~2.13) から 0.99 (0.87~1.13) であった (表 2.7.2.3-4)。図 2.7.2.3-3 も踏まえた上で、反復投与での曝露量はほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

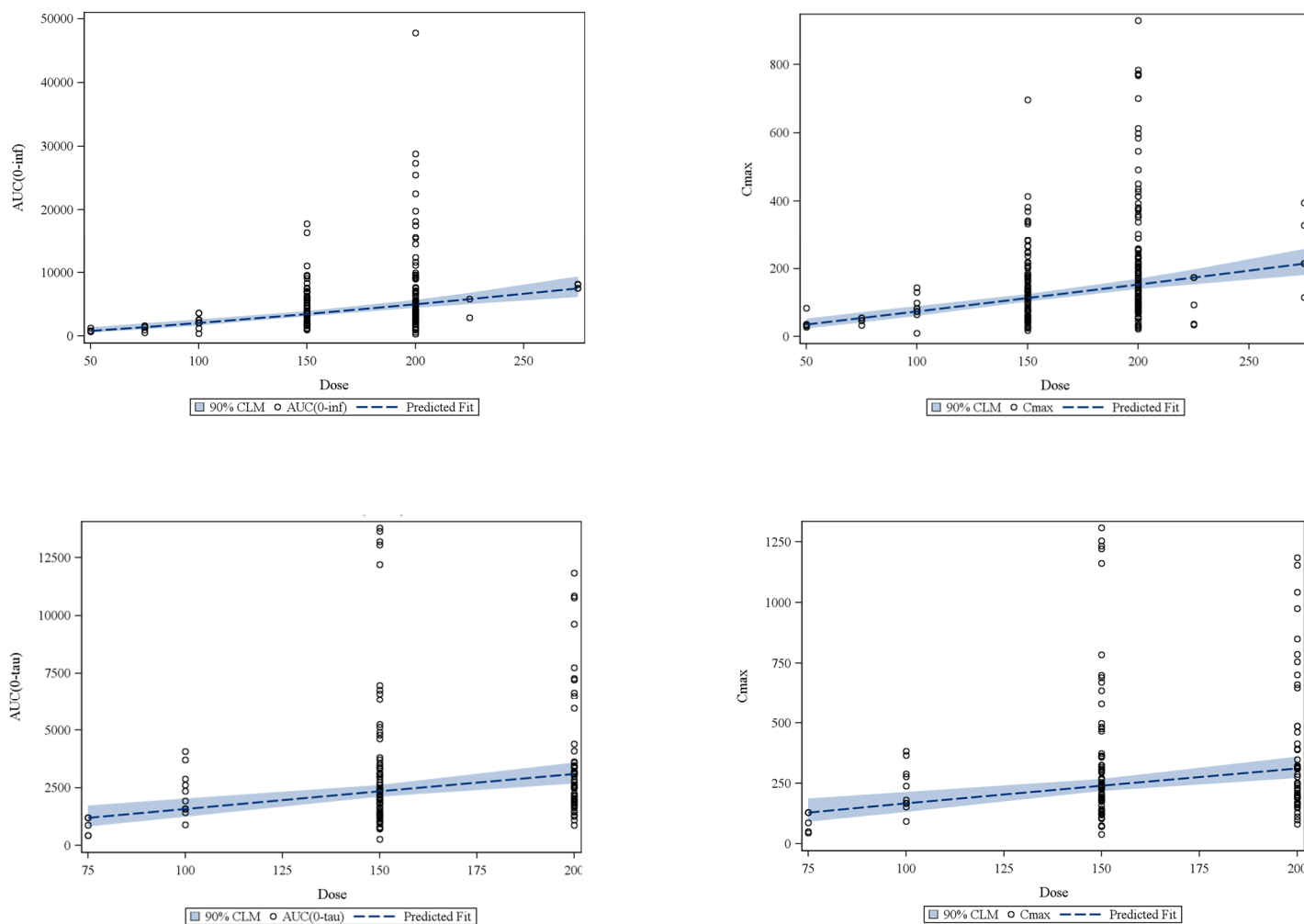
JPBA 試験における用量比例性の解析で 90% CI の幅が広がったが、個体間変動が大きかったこと、同一個体内で増量しない試験デザインであったこと、及びデータの不均衡の 3 つの要因が考えられる。JPBA 試験では C_{max} の CV% は 117%、 $AUC_{0-tlast}$ で 96% であった。JPBA 試験は、用量比例性を評価することを目的にデザインされておらず、用量レベル間のクロスオーバーは設定されていなかった。また、JPBA 試験では 150 mg (n=85) 及び 200 mg (n=117) の 2 用量で被験者数が多いが、50、75、100、225 及び 275 mg の各用量では被験者数が 3~7 例と少なく、用量間で被験者数がかなり異なっていた。

JPBA 試験に加えて、QT 間隔の曝露-反応関係を評価した JPCA 試験でも用量比例性を検討した。JPBA 試験のデザインとは対照的に、JPCA 試験は 2 つのコホートの健康被験者にアベマシク

リーブの 100 mg カプセル剤 (C3 製剤) を用いて 200~600 mg を投与する単回漸増投与、クロスオーバー試験であった。コホート 1 では、各被験者 (n=20) にアベマシクリブ 200、300 及び 400mg を投与した。コホート 2 では各被験者 (n=15) にアベマシクリブ 400 mg 及び 600 mg を投与し、各被験者には 400 mg の用量を 2 回投与した。

AUC ($AUC_{0-t_{last}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) 及び C_{max} と用量の関係をパワーモデルに当てはめてアベマシクリブの用量比例性を評価した。用量比例性の判定基準は、経験的にパワーモデルより推定した指数の 95% CI が 1 を含むことと定義した。 $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} のいずれとも 95% CI が 1 を含んでいたことから、アベマシクリブの 200~600 mg の用量範囲で用量比例性が確認された (表 2.7.2.3-5)。また、用量で標準化した C_{max} の幾何平均値の比及び 95% CI は 0.892 (0.696~1.14) から 0.959 (0.875~1.05)、用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比及び 95% CI は 1.06 (0.987~1.14) から 1.17 (0.965~1.42) であり、比の 95% CI はすべて 1 を含んでいた。

図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 も踏まえた上で、200~600 mg の用量範囲で用量比例性があると考えられた。これらの結果から、治療用量を超える 200~600 mg の用量範囲で、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はほぼ用量に比例して増加すると考えられた。



Abbreviations: $AUC_{(0-inf)}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC_{(0-tau)}$ = area under the concentration versus time curve within the dosing interval; CLM = confidence limit of the mean; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration.

図 2.7.2.3-3 癌患者にアベマシクリブの単回投与（上）及び反復投与（下）後の AUC（左：単位 $ng \cdot hr/mL$ ）及び C_{max} （右：単位 ng/mL ）の用量比例性の検討（薬物動態解析対象集団）（JPBA 試験）

表 2.7.2.3-3 癌患者にアベマシクリブを 50~275 mg の用量範囲で単回経口投与したときの薬物動態パラメータの
用量比例性の解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBA 試験）

Day	PK Parameter	Slope (90% CI) *	Ratio of Doses	Ratio of Dose Normalized Means	90% Confidence Interval
1	AUC(0-inf)	1.28 (0.90, 1.65)	1.33	1.08	(0.97, 1.20)
			1.67	1.15	(0.95, 1.40)
			2	1.21	(0.93, 1.57)
			4	1.47	(0.87, 2.48)
			5.5	1.61	(0.85, 3.05)
	AUC(0-last)	1.15 (0.83, 1.48)	1.33	1.04	(0.95, 1.15)
			1.67	1.08	(0.92, 1.28)
			2	1.11	(0.89, 1.39)
			4	1.24	(0.79, 1.94)
			5.5	1.30	(0.75, 2.26)
	Cmax	1.06 (0.74, 1.38)	1.33	1.02	(0.93, 1.11)
			1.67	1.03	(0.87, 1.22)
			2	1.04	(0.83, 1.30)
			4	1.09	(0.70, 1.69)
			5.5	1.11	(0.64, 1.91)

* From fitting a power model.

Note : Analysis of Day 28 parameters includes only those patients dosed at Q12H.

These PK parameters were analysed using a power model on the log scale. A linear regression was fitted between the log of the PK parameter and the log of the dose.

For example, for $AUC_{(0-\infty)}$, the model was:

$$\ln AUC_{(0-\infty)} = \mu + \beta \ln(\text{dose}_k) + \varepsilon_{ik}$$

where μ is the overall mean, β is the slope, k denotes the dose level, i denotes the subjects within dose level, and the residual errors ε_{ik} follow independent central normal distributions with the same variance.

表 2.7.2.3-4 癌患者にアベマシクリブを 75~200 mg の用量範囲で 1 日 2 回 (Q12H) 反復経口投与したときの薬物動態パラメータの
用量比例性の解析結果 (薬物動態解析対象集団) (JPBA 試験)

Day	PK Parameter	Slope (90% CI) *	Ratio of Doses	Ratio of Dose Normalized Means	90% Confidence Interval
28	AUC(0-tau)	0.97 (0.50, 1.44)	1.33	0.99	(0.87, 1.13)
			1.67	0.99	(0.78, 1.26)
			2	0.98	(0.71, 1.36)
			4	0.96	(0.50, 1.85)
			5.5	0.96	(0.43, 2.13)
	Cmax	0.89 (0.44, 1.35)	1.33	0.97	(0.85, 1.11)
			1.67	0.95	(0.75, 1.20)
			2	0.93	(0.68, 1.28)
			4	0.86	(0.46, 1.63)
			5.5	0.84	(0.38, 1.83)

* From fitting a power model

Note : Analysis of Day 28 parameters includes only those patients dosed at Q12H.

These PK parameters were analysed using a power model on the log scale. A linear regression was fitted between the log of the PK parameter and the log of the dose.

For example, for $AUC_{(0-\infty)}$, the model was:

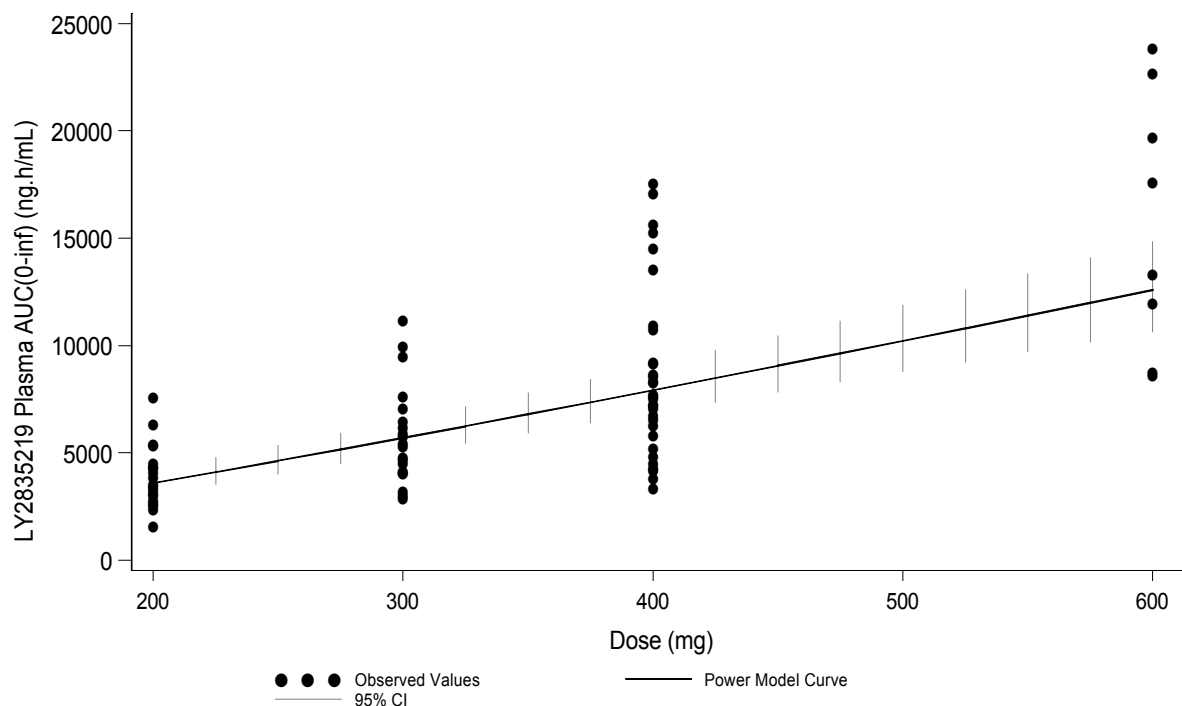
$$\ln AUC_{(0-\infty)} = \mu + \beta \ln(\text{dose}_k) + \varepsilon_{ik}$$

where μ is the overall mean, β is the slope, k denotes the dose level, i denotes the subjects within dose level, and the residual errors ε_{ik} follow independent central normal distributions with the same variance.

表 2.7.2.3-5 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの用量比例性の解析結果
(薬物動態解析対象集団) (JPCA 試験)

Parameter	Power Model Equation	95% CI of Exponent	Abemaciclib Dose (mg)	Predicted Dose Normalised Geometric Means	Ratio of Dose Normalised Geometric Means (vs 200 mg) (95% CI)
AUC(0-tlast) (ng.hr/mL)	$(e^{2.15}) * (Dose^{1.13})$	(0.960, 1.31)	200 mg	17.5	
			300 mg	18.5	1.06 (0.984, 1.13)
			400 mg	19.2	1.10 (0.972, 1.24)
			600 mg	20.3	1.16 (0.957, 1.41)
AUC(0-∞) (ng.hr/mL)	$(e^{2.13}) * (Dose^{1.14})$	(0.968, 1.32)	200 mg	17.9	
			300 mg	19.0	1.06 (0.987, 1.14)
			400 mg	19.8	1.10 (0.978, 1.25)
			600 mg	20.9	1.17 (0.965, 1.42)
Cmax (ng/mL)	$(e^{-0.162}) * (Dose^{0.896})$	(0.670, 1.12)	200 mg	0.491	
			300 mg	0.471	0.959 (0.875, 1.05)
			400 mg	0.457	0.931 (0.796, 1.09)
			600 mg	0.438	0.892 (0.696, 1.14)

Model: $\text{Log(Parameter)} = \text{Log(Dose)} + \text{Subject} + \text{Random Error}$, where Subject is fitted as a random effect.

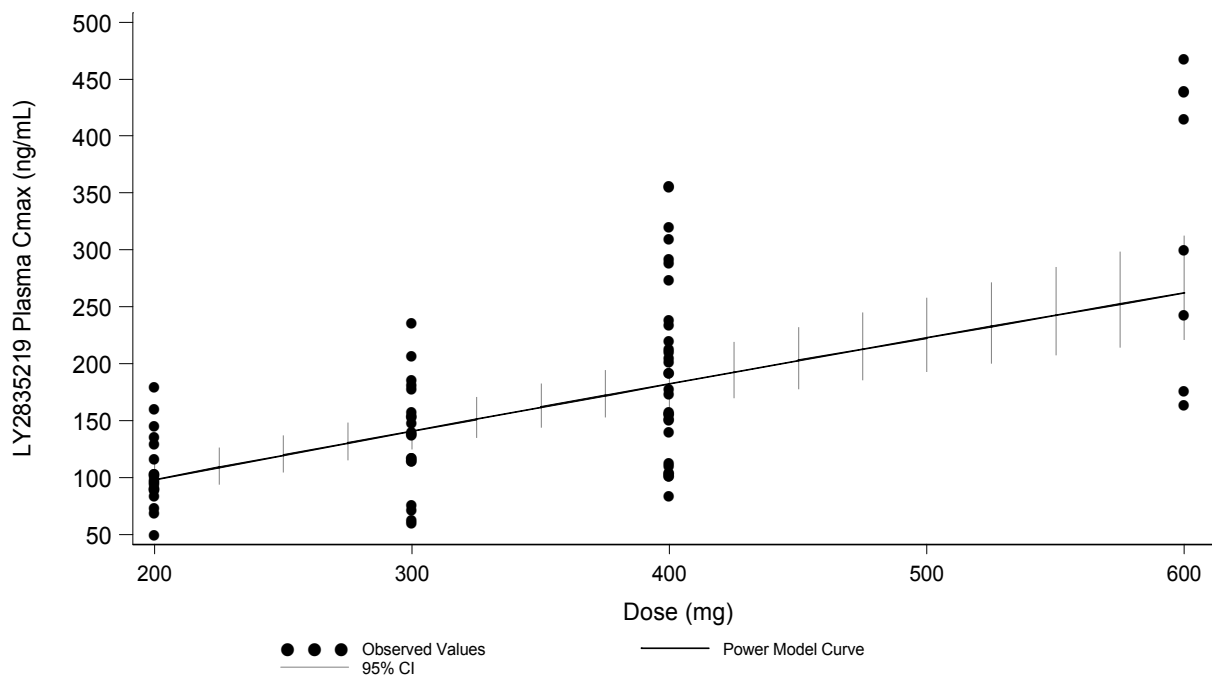


Equation of power model: $AUC(0-inf) \text{ (ng.h/mL)} = (e^{2.13}) \cdot (\text{Dose}^{1.14})$

Abbreviations: $AUC(0-inf) = AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval.

図 2.7.2.3-4 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの用量に対するアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ の散布図

(パワーモデル当てはめ直線と 95% CI) (薬物動態解析対象集団) (JPCA 試験)



Equation of power model: $C_{max} \text{ (ng/mL)} = (e^{-0.162}) \cdot (\text{Dose}^{0.896})$

Abbreviations: C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CI = confidence interval.

図 2.7.2.3-5 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの用量に対するアベマシクリブの C_{max} の散布図 (パワーモデル当てはめ直線と 95% CI) (薬物動態解析対象集団) (JPCA 試験)

2.7.2.3.1.7 時間非依存性

JPBN-PopPK 解析の結果、アベマシクリブを反復投与された患者において、時間経過に伴う曝露量の若干の減少が認められた。この時間依存性は、下痢によって引き起こされる絶対的バイオアベイラビリティの 3%の減少によって説明可能であり、その程度は小さく、臨床的に問題ないと考えられた。

CYP3A mRNA 発現量の減少を介したアベマシクリブの自己代謝阻害が起こると、曝露量が時間依存的に増加することが予測されるが、JPBN-PopPK 解析の結果では時間依存的な曝露量の増加は認められなかった。したがって、*in vitro* 試験で認められた CYP3A mRNA 発現量の減少は、臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こさないと考える。

2.7.2.3.2 曝露量－反応関係

JPBN 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験の有効性及び安全性結果を用いて、曝露量－反応関係を評価した。

JPBN 曝露量－反応解析では、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質について、曝露量の指標に 200 mg 初回投与後の最低血漿中濃度 (C_{min,d1})、並びに試験期間を通した被験者の用量平均値における C_{max,ss}、C_{min,ss} 及び AUC_{τ,ss} を用いて解析した。また、癌患者での反復投与試験

(JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験及び JPBN 試験) データを用いて、下痢の初回発現までの時間と用量又は曝露量との関係性を評価した。

JPBL 曝露量-反応解析では、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質について、6 種類の曝露量の指標 [$C_{\max,d1}$ 、 $C_{\min,d1}$ 、初回投与後の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval after a single dose : $AUC_{\tau,d1}$)、 $C_{\max,ss}$ 、 $C_{\min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$] を用いて解析した。反応性の評価指標には、無増悪生存期間、下痢、好中球減少症などを用いた。なお、曝露量の推定及び安全性の解析は、内分泌療法治療歴のない被験者を含めて実施した。

JPBM 曝露量-反応解析では、JPBL 曝露量-反応解析の結果に基づいて、アベマシクリブ及び総活性物質について、曝露量の指標を $C_{\max,d1}$ 及び $C_{\max,ss}$ に限定して解析した。

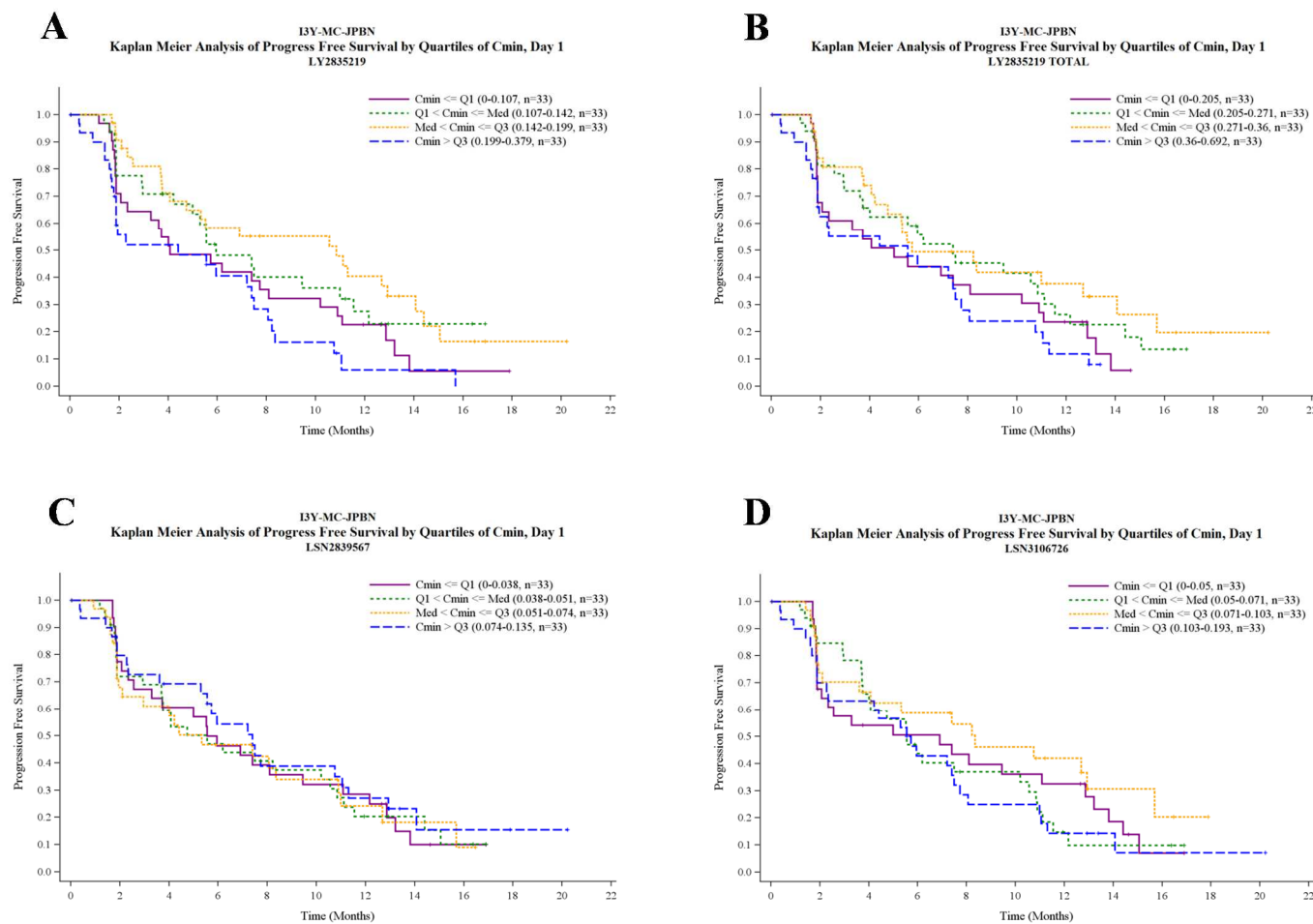
心電図に関しては、健康被験者にアベマシクリブを用量漸増により単回経口投与し、薬物動態評価用試料採取時間と一致させた心電図測定時点に収集された心電図データの曝露量-反応解析を用いて (JPCA 試験)、アベマシクリブ及びその主要な代謝物 M2 及び M20 の血漿中濃度と QT 間隔の関係性を評価した。アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度と $\Delta\Delta QTcF$ (応答変数) の関連性は、線形混合効果モデルを用いて評価した。

2.7.2.3.2.1 曝露量と有効性の関係

2.7.2.3.2.1.1 JPBN 試験

JPBN 試験において、四分位に基づく解析及びロジスティック回帰分析を用いて曝露量と奏効率との関係性を評価した。曝露量の四分位で分けた 4 つの部分集団すべてで奏効が確認された。アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の曝露量と奏効率との間に関連性は認められなかった。

評価したすべての曝露量指標及び測定対象物において、四分位別の Kaplan-Meier 推定及び Cox 回帰を実施した結果、曝露量と無増悪生存期間との間に関連性は認められなかった。 $C_{\min,d1}$ の四分位で分けた 4 つの部分集団での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 推定結果を図 2.7.2.3-6 に示す。



Abbreviations: C_{min} = trough abemaciclib concentration; Med = median; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

図 2.7.2.3-6 無増悪生存期間の四分位別 Kaplan-Meier 推定 (C_{min,d1} 分類に基づく)
[A : アベマシクリブ、B : 総活性物質 (アベマシクリブ+M2+M20)、C : M2、D : M20] (JPBN 試験)

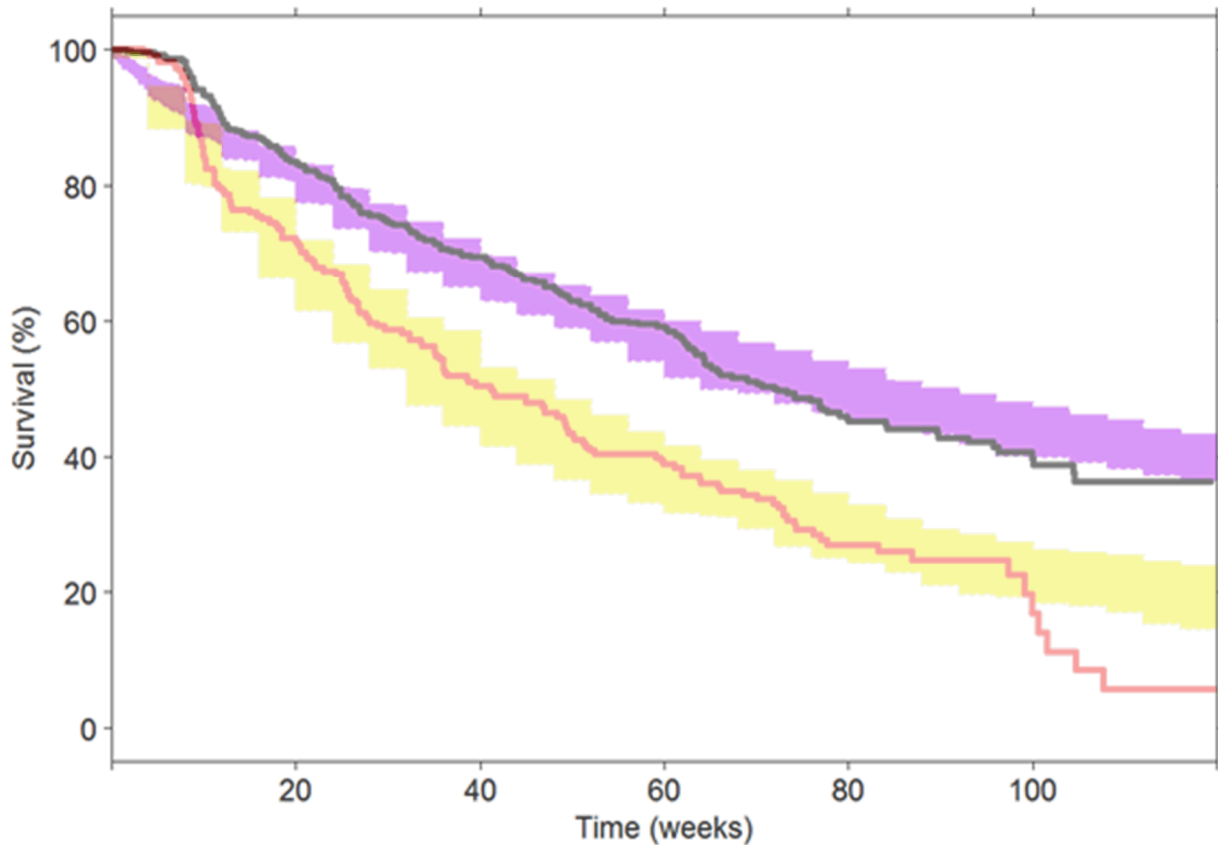
2.7.2.3.2.1.2 JPBL 試験

JPBL 試験における有効性の主要評価項目は無増悪生存期間であった。アベマシクリブの薬物動態、腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間を、用量調節を考慮した曝露量-反応モデル (dynamic モデル) に当てはめて、曝露量と有効性の関連性を評価した。用量調節 (減量等) が行われた状況では、各患者において平均用量に基づいた一定の曝露量を用いる手法 (static モデル) よりも、用量変更等を組み込んだ dynamic モデルを用いる方が、より正確かつ偏りなく、状況を反映できると考えられる。また、用量減量及び休薬の影響を受けアベマシクリブ濃度は継続的に変動するため、濃度-反応関係から用量-反応関係を予測すること目的として本モデルを用い、用量減量はなく、開始用量が高かったことは有効性又は治療抵抗性に対して影響しないとの仮定の下で、50~200 mg Q12H 投与時のシミュレーションを行った。この手法により、441 例の JPBL 解析対象集団において、発生しうるすべての曝露量を活用することができる。なお、本集団では 65 例 (14.7%) が 2 回の用量減量を行った。

本モデルに基づくシミュレーションから得られた Kaplan-Meier 曲線の 95% CI と実測値での Kaplan-Meier 曲線と一致したことから (図 2.7.2.3-7)、本モデルによりデータを適切に記述できた。また、Kaplan-Meier 曲線は、プラセボ+フルベストラント群と比較してアベマシクリブ+フルベストラント群での無増悪生存期間が延長することも示している。本モデルを用いた解析結果に基づいて、減量せずに一定用量を Q12H で投与したときの用量-反応関係をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3-8 に示す。このシミュレーションは、150 mg Q12H を開始用量とすること、また 50 mg まで減量可能とすることを支持するものであった。

さらに、アベマシクリブの薬物動態、フルベストラントの治療効果及び腫瘍サイズの変化を組み込んだ曝露量-反応モデル (dynamic モデル) に基づく結果と実測値とは良く一致し、アベマシクリブ曝露量と無増悪生存期間との間には正の関連性が認められた。

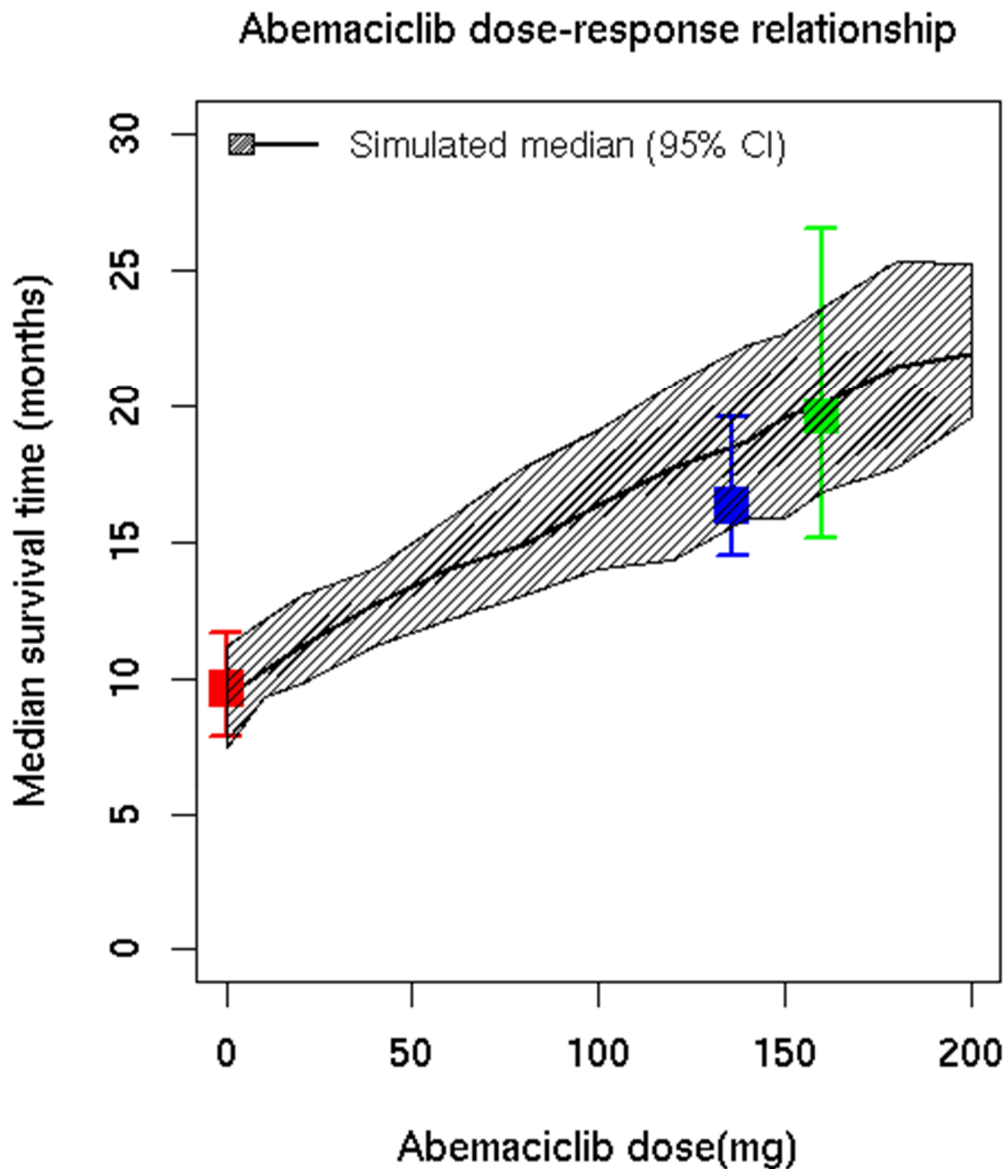
用量減量が無増悪生存期間に及ぼす影響を、モデルによるシミュレーションにより検討した。開始用量 150 mg の被験者での試験期間を通した平均用量 136 mg であったが、これと同程度である 140 mg を開始用量とし用量減量不可とした場合の無増悪生存期間は 18.7 ヶ月 (中央値) と予測され、150 mg を開始用量とし用量減量不可とした場合は 19.6 ヶ月 (中央値) と予測された。したがって、薬物動態、有効性及び忍容性のばらつきを考慮すると、JPBL 試験で実施された用量減量の開始用量 150 mg に対する全体的な影響は限定的であると考えられた。



Abbreviations: PFS = progression-free survival; VPC = visual predictive check.

Note: The solid black and red lines are Kaplan-Meier curves of the observed data for the abemaciclib and control arms, respectively, while the purple and yellow shaded areas are the 95% confidence intervals from the model simulation for the same arms. The VPC is for all the patients in the study, with and without measurable disease.

図 2.7.2.3-7 フルベストラントとアベマシクリブ又はプラセボを併用投与したときの無増悪生存期間についての最終モデルの視覚的事後予測性能評価 (JPBL 試験)



Abbreviations: CI = confidence interval; n = number of patients; PFS = progression-free survival. The continuous line is the simulated median progression-free survival time (in short, survival time) and the shaded area is the 95% confidence interval around the simulated median. The points and error bars are the observed median survival time and 95% confidence intervals, respectively, for the MONARCH 2 control arm (red, fulvestrant + placebo, n=223), the 150 mg starting dose population (blue, n=320), and the 200 mg starting dose population (green, n=121). The 150 mg observed data are positioned at 136 mg on the x-axis because it has been adjusted for the average dose intensity in that group of patients which reflects the dose reductions. For the same reason, the 200 mg observed data is positioned at 160 mg.

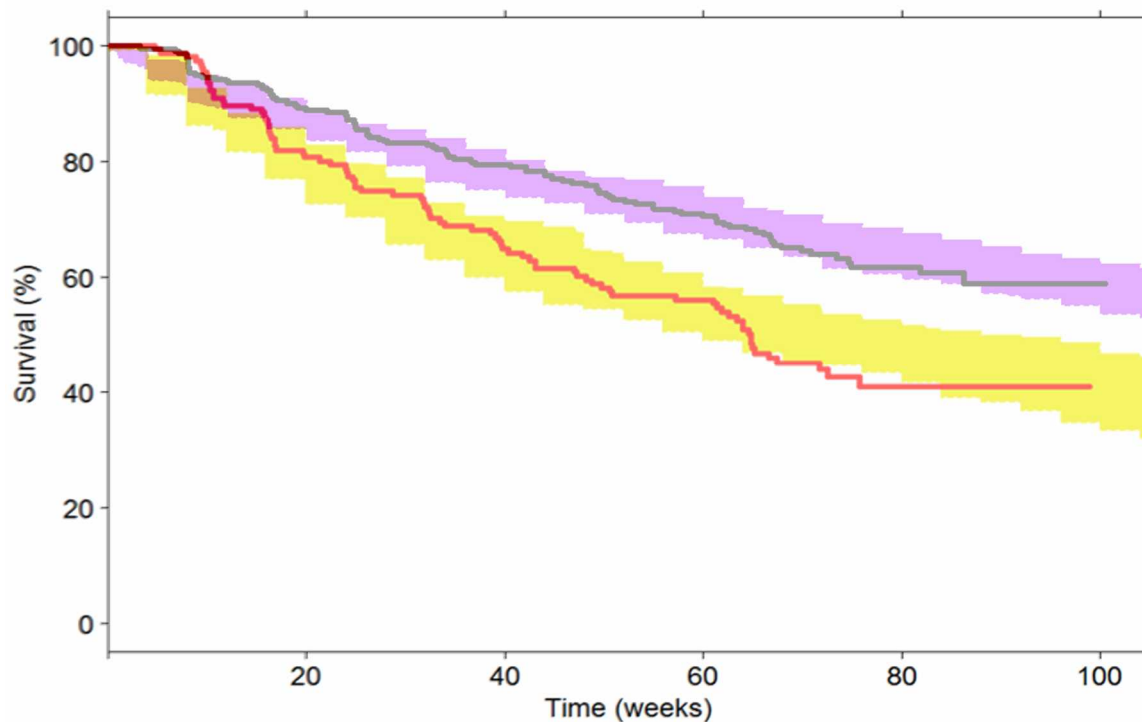
図 2.7.2.3-8. アベマシクリブの用量と無増悪生存期間の関係 (JPBL 試験)

2.7.2.3.2.1.3 JPBM 試験

JPBM 試験では、JPBL 試験と同様、用量減量及び休薬の影響を受けアベマシクリブ濃度は継続的に変動するため、アベマシクリブの薬物動態、腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間を、用量調節を考慮した曝露量-反応モデル (dynamic モデル) に当てはめて、曝露量と有効性の関連性を評価した。なお、無増悪生存期間との関係は線形モデルからデータに最も適合した E_{max} モデルに変更することにより調整して、曝露量 (第 2.7.2.3.2 項) と腫瘍サイズの変化及び無増悪生存期間との関連性を評価した。

本モデルに基づくシミュレーションから得られた Kaplan-Meier 曲線の 95% CI と実測値での Kaplan-Meier 曲線と一致したことから (図 2.7.2.3-9)、本モデルによりデータを適切に記述できた。また、Kaplan-Meier 曲線は、プラセボ+NSAI 群と比較してアベマシクリブ+NSAI 群での無増悪生存期間が延長することも示している。本モデルを用いた解析結果に基づいて、減量せずに一定用量を Q12H で投与したときの用量-反応関係をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3-10 に示す。このシミュレーションは、150 mg Q12H を開始用量とすること、また 50 mg まで減量可能とすることを支持するものであった。

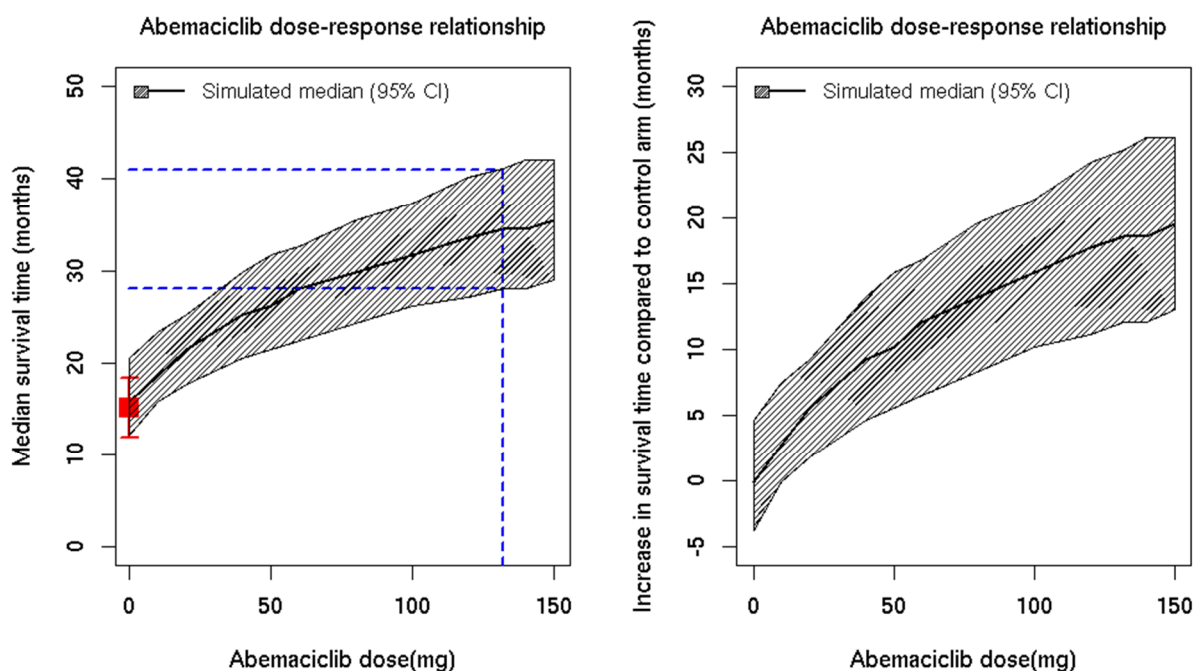
モデルによるシミュレーションを実施した結果、150 mg を開始用量とし用量減量不可とした場合の無増悪生存期間は 35.5 ヶ月 (中央値) と予測され、開始用量 150 mg の被験者での JPBM 試験期間を通じた平均用量 132 mg では生存期間は 34.5 ヶ月 (95% CI : 28.0、41.1) と予測された。したがって、開始用量 150 mg の場合での用量減量による無増悪生存期間の予測される短縮は 1 ヶ月 (2.8%) であり、実施された用量減量の全体的影響は限定的であると考えられた。



Abbreviation: PFS = progression-free survival; VPC = visual predictive check.

Note: The solid gray and red lines are Kaplan-Meier curves of the observed data for the abemaciclib and control arms respectively, whilst the purple and yellow shaded areas are the 95% confidence intervals from the model simulation for the same arms. The VPC is for all the patients in the study, with and without measurable disease.

図 2.7.2.3-9. アナストロゾール又はレトロゾールとアベマシクリブ又はプラセボを併用投与したときの無増悪生存期間についての最終モデルの視覚的事後予測性能評価 (JPBM 試験)



Abbreviations: CI = confidence interval; PFS = progression-free survival.

The continuous line is the simulated median PFS, whilst the shaded area is the 95% CI around that simulated median. The point and error bars are the observed median PFS time and 95% CIs, respectively for the placebo arm (red). The upper error bar for the placebo arm observed data could not be calculated and was assumed to be equidistant from the median as the lower 95% CI. The vertical blue dotted line is positioned at 132 mg on the x-axis, representing the average dose of abemaciclib in MONARCH 3 (Study JPBM). The corresponding horizontal blue lines are the simulated 95% CI of the median PFS of the abemaciclib arm (28.0, 41.1 months).

図 2.7.2.3-10. アベマシクリブの用量と無増悪生存期間の関係 (JPBM 試験)

2.7.2.3.2.2 曝露量と安全性の関係

2.7.2.3.2.2.1 下痢

JPBN 試験

JPBN 試験の解析対象集団では、曝露量-反応解析により、下痢の発現には用量が重要な因子であることが示された。曝露量として $C_{min,dl}$ を用い、下痢との関係をロジスティック回帰分析した結果、いずれのグレードの下痢に対しても統計学的に有意な結果 ($p < 0.05$) が M2 ($p = 0.0110$) 及び M20 ($p = 0.0232$) で得られた。M2 では-28.0、M20 では-16.4 と両代謝物で負の傾きを示したことから、代謝物濃度が高くなるほど下痢の発現が低いことが示唆された。また、未変化体が吸収前の消化管局所で下痢を引き起こし、その後体循環に移行して代謝されるために、下痢の発現が低くなると推定された。

癌患者を対象とした JPBN 試験を含む反復投与試験 4 試験 (JPBA 試験、JPBB 試験、JPBC 試験及び JPBN 試験) において、下痢の初回発現までの時間を解析した結果、アベマシクリブの C_{max} 及び AUC と下痢の発現までの時間との間に統計学的に有意な関連性は認められなかったが、用量と下痢の発現までの時間との間には統計学的に有意な関連性が認められた。特に、推定した下痢の初回発現までの時間 (中央値) は、アベマシクリブの投与が 200 mg 以上の患者で 9 日

(実測範囲：7～10日)であったのに対し、アベマシクリブの投与が150 mg以下の患者では42日間(実測範囲：31～130日)であった。

JPBL 試験

フルベストラントを併用したJPBL試験の解析対象集団では、アベマシクリブの開始用量が下痢の発現の重要な予測因子であった。下痢のリスクは、アベマシクリブ開始用量150 mgと比較した場合、プラセボ+フルベストラント群ではほぼゼロに近く、アベマシクリブ開始用量200 mgでは約45%高いと予測された。さらに、開始用量150 mgと比較して開始用量200 mgでは初回発現までの期間が短かった(150 mg：7日間、200 mg：4日間)。アベマシクリブの用量で調整した後、総活性物質の $C_{max,ss}$ と下痢との間にも関連性が認められたが、その回帰直線の傾きは負を示し、影響の程度は小さかった。具体的には、曝露量の25パーセンタイル(第1四分位数)と比較して、75パーセンタイル(第3四分位数)での下痢の確率は約3%低かった。この予期せぬ効果の方向は、試験期間での平均用量に基づくという総活性物質の $C_{max,ss}$ の算出法と下痢による用量減量との関係による可能性が考えられる。下痢は、用量減量を行う主な理由の1つであった。用量減量を行った被験者では、平均用量がより低く、したがって総活性物質の $C_{max,ss}$ が低くなったと考えられる。このことから、曝露量が高いのに下痢の確率が低いという予期せぬ関連性は、試験期間での平均用量に基づいて推定された濃度を用いた解析に限界があった可能性が考えられる。又は、未変化体が消化管局所で下痢を引き起こし、その後ほとんどが体循環に移行した可能性が考えられる。

下痢のモデルにおける他の有意な共変量は、オピオイド及び体重であった。オピオイドの使用は癌患者では一般的であり、JPBL試験の解析対象集団では、下痢のリスク及び重症度はオピオイド併用時で高かった。この理由は不明だが、オピオイドにより胃腸運動が低下したことにより、アベマシクリブによる局所刺激性が増した可能性が考えられた。体重は下痢のリスクに負の影響を与えた。体重92 kg(体重の95パーセンタイル)の患者は、中央値(64.5 kg)の患者よりも下痢のリスクが24%低く、体重46 kg(5パーセンタイル)の患者での下痢のリスクは、中央値(64.5 kg)の患者よりも16%高かった。

JPBM 試験

JPBM試験の解析対象集団では、アベマシクリブの曝露量ではなくアベマシクリブ投与が、下痢の初回発現までの期間及び下痢のグレードでの重要な予測因子であった。特にプラセボ+NSAI群と比較してアベマシクリブ+NASI群でより早期に下痢が発現した。モデルから予測された下痢の初回発現までの時間(中央値)は、アベマシクリブ+アナストロゾール群及びアベマシクリブ+レトロゾール群でそれぞれ13日及び23日であった。一方、プラセボ+アナストロゾール群又はプラセボ+レトロゾール群における下痢の初回発現までの時間(中央値)は、最終観察時点を超えていた。アベマシクリブとレトロゾールとを併用投与した場合と比較し、アベマシクリブとアナストロゾールを併用投与した場合に下痢のリスクが34%高かった。下痢のリスクは、オピオイドの併用投与時で高く、また、外国人と比較して日本人で高かった。

2.7.2.3.2.2.2 悪心及び嘔吐

JPBN 試験

グレード3の悪心が被験者の4.5%に認められたが、グレード4の悪心はなかった。グレード3の嘔吐が被験者の1.5%で認められたが、グレード4の嘔吐はなかった。すべてのグレード(グレード1~グレード3以上)の悪心を対象としたロジスティック回帰分析の結果、 $C_{min,ss}$ 又は $C_{max,ss}$ ではなく、 $C_{min,d1}$ との間で統計学的に有意な関連性が認められた(傾き:-5.68、 $p=0.0392$)。しかし、傾きが負を示したことから曝露量の増加に伴い悪心の発現が増加することではなく、グレード2以上又はグレード3以上の悪心では、アベマシクリブの曝露量との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。また、嘔吐では、すべてのグレードにおいてアベマシクリブの曝露量との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

M2、M20及び総活性物質の曝露量と悪心又は嘔吐との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。

JPBL 試験

JPBL試験では、悪心及び嘔吐は解析計画書で事前に規定された基準(アベマシクリブ+フルベストラント群においてグレード3以上の有害事象が被験者の10%以上で認められる)に合致しなかったため、曝露量-反応解析は実施されなかった。JPBL試験では、グレード3の悪心がアベマシクリブ+フルベストラント群の2.7%に認められたが、グレード4の悪心はなかった。また、グレード3の嘔吐はアベマシクリブ+フルベストラント群の0.9%に認められたが、グレード4の嘔吐はなかった。

JPBM 試験

JPBM試験でも同様に、グレード3以上の悪心及び嘔吐の発現割合はアベマシクリブ+NSAI群の10%未満であり、曝露量-反応解析は実施されなかった。

2.7.2.3.2.2.3 疲労

JPBN 試験

四分位に基づく解析及びロジスティック回帰分析の結果、曝露量と疲労との間に関連性は認められなかった。

JPBL 試験

JPBL試験では、疲労は解析計画書で事前に規定された基準(アベマシクリブ+フルベストラント群においてグレード3以上の有害事象が被験者の10%以上で認められる)に合致しなかったため、曝露量-反応解析は実施されなかった。JPBL試験では、グレード3の疲労がアベマシクリブ+フルベストラント群の2.7%に認められたが、グレード4の疲労はなかった。

JPBM 試験

JPBM試験でも同様に、グレード3以上の疲労の発現割合はアベマシクリブ+NSAI群の10%未満であり、曝露量-反応解析は実施されなかった。

2.7.2.3.2.2.4 好中球減少症

JPBN 試験

薬物動態評価用試料の採血時間と一致させた好中球値を解析した結果、アベマシクリブ（傾き：0.0004、 $p=0.1035$ ）以外は、M2（傾き：0.0017、 $p=0.0124$ ）、M20（傾き：0.0008、 $p=0.0482$ ）及び総測定代謝物（傾き：0.0003、 $p=0.0439$ ）と好中球値との間に統計学的に有意な正の関連性が認められた。傾きがわずかに正を示したことから、曝露量の増加に伴い、好中球濃度が高くなることが示唆された。JPBN 試験で評価した用量範囲においては、アベマシクリブ及びその代謝物の曝露量と好中球減少症との間における臨床的に意味のある曝露量-反応関係は認められなかった。このことは、本試験で好中球減少症のグレード及び発現割合が低かったことに起因すると考えられる。

JPBL 試験

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

好中球前駆細胞プールに対するアベマシクリブの阻害作用は非線形であった。高脂肪食摂取時の食事の影響の程度のようにアベマシクリブ曝露量が 30%増加した場合、好中球前駆細胞プールに対する阻害作用の増強は、被験者のベースラインでのアベマシクリブ曝露量に依存して 9%~15%増強すると予測された。したがって、アベマシクリブ曝露量が 30%増加した場合の臨床上的リスクは限定的で、モニタリング可能であり、また、管理可能であると考えられた。

JPBM 試験

NSAI を併用した JPBM 試験では、アベマシクリブ+NSAI 群でグレード 1、2、3 及び 4 の好中球減少症がそれぞれ 4.0%、16.2%、19.6%及び 1.5%の被験者に認められた。JPBL 試験と同様に、アベマシクリブの血漿中濃度と好中球数減少症との関連性は、Friberg モデルを好中球数のデータに当てはめて評価した。Friberg モデルから、アベマシクリブ用量 150 mg Q12H と NSAI を長期間併用投与したとき CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球減少症を発現する確率は全般的に低いと予測され、JPBM 試験の結果と一致した。

プラセボ+NSAI 群の好中球減少症の発現割合が非常に低かったため、好中球前駆細胞プールに対する NSAI の影響の程度はゼロと推定された。アベマシクリブの総活性物質の $C_{max,d1}$ 及び $C_{max,ss}$ は、第 1 サイクル及び第 2 サイクルの間、並びに第 2 サイクル以降に、好中球産生低下と正の関連性が認められ、血漿中濃度が高くなるほど阻害の程度が大きくなった。これらの結果は、

JPBL 試験での好中球減少症の解析結果と一致しており、好中球減少症に基づくアベマシクリブの用量調節の推奨が妥当であることを支持するものであった。

2.7.2.3.2.2.5 血清クレアチニン

JPBN 試験

薬物動態評価用試料の採血時間と一致させた血清クレアチニン値を解析した結果、アベマシクリブ（傾き：0.026、90% CI：0.019～0.033）、M2（傾き：0.090、90% CI：0.072～0.108）、M20（傾き：0.055、90% CI：0.044～0.067）及び総測定代謝物（傾き：0.016、90% CI：0.012～0.020）と血清クレアチニン値との間に統計学的に有意な正の関連性が認められた。アベマシクリブ（又はその代謝物）の濃度が高くなるのに伴って血清クレアチニン値が増加した。曝露量と血清クレアチニンとの間に統計学的に有意な正の関連性が認められたことは、アベマシクリブ、M2 及び M20 が OCT2、MATE1 及び MATE-2K に作用し、クレアチニンの尿細管分泌を阻害することと一致する。

JPBL 試験

JPBL 試験では、血清クレアチニンは、解析計画書で事前に規定された基準（アベマシクリブ+フルベストラント群においてグレード3以上の有害事象が被験者の10%以上で認められる）に合致しなかったため、曝露量-反応解析は実施されなかった。JPBL 試験では、グレード3の血清クレアチニン値の増加がアベマシクリブ+フルベストラント群の1.2%に認められたが、グレード4の事象はなかった。

JPBM 試験

JPBM 試験でも同様に、グレード3以上の血清クレアチニン値の増加の発現割合はアベマシクリブ+NSAI群の10%未満であり、曝露量-反応解析は実施されなかった。

JPBN 試験で実施された血清クレアチニンの曝露量-反応解析の結果は十分なものであると考えられた。アベマシクリブは GFR には影響せず、腎トランスポーターの阻害により血清クレアチニン値が上昇するというメカニズムの仮説と JPCK 試験の結果は一致してしており、アベマシクリブの曝露量と血清クレアチニンとの関係を更に精査する必要はないことが示唆された。

2.7.2.3.2.2.6 血圧及び脈拍数

JPBN 試験

アベマシクリブ、M2 及び M20 の曝露量とベースライン後の拡張期又は収縮期最低血圧との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。C_{min,ss} とベースライン後の最高脈拍数との間に統計学的に有意な関連性が認められた [アベマシクリブ（傾き：-12.01、p=0.0061）、M20（傾き：-6.25、p=0.0493）、総活性物質（傾き：-3.678、p=0.0156）] が、負の傾きであったことから、曝露量の増加に伴い脈拍数が低下することが示唆された。

JPBL 試験

JPBL 試験では、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に関して、アベマシクリブ+フルベストラント群とプラセボ+フルベストラント群との間に違いは認められず、第1サイクルの1日目から第3サイクルの1日目までの間においても違いは認められなかった。

JPBM 試験

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に関して、曝露量-反応解析は実施されなかった。

2.7.2.3.2.3 心臓電気生理学におけるアベマシクリブとその代謝物の影響

外国人健康被験者を対象とした JPCA 試験及び JPBS 試験並びに外国人進行癌患者を対象とした JPBN 試験において、アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と心電図データを評価した結果を第 2.7.2.3.2.3.1 項に記す。

また、日本人進行癌患者を対象とした JPBC 試験において、アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と心電図データを評価した結果を第 2.7.2.3.2.3.2 項に記す。

2.7.2.3.2.3.1 外国人被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と心電図データの評価の結果

JPCA 試験では、外国人健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を用量漸増により単回経口投与し、アベマシクリブ及びその主要な活性代謝物の血漿中濃度と QT 間隔の関連性を検討した。規制当局のガイダンス及び公表された勧告 (MHLW 2009 ; Darpo et al. 2015) により、本単回投与用量漸増試験では薬物動態評価用試料の採取時間と一致させたスケジュールで心電図を測定した。24 時間のホルター心電図連続モニタリング中に、投与前 (-0.25 時間)、投与後 2、4、6、8、10、12、14 及び 24 時間に 12-誘導心電図の抽出及び薬物動態評価用試料を採取した。アベマシクリブ及びその主要な活性代謝物の血漿中濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関係を、線形混合効果モデルを用いて評価した。アベマシクリブ、M2、M20 又は総活性物質の血漿中濃度から $\Delta\Delta\text{QTcF}$ への回帰直線の傾きはほとんど 0 であった (表 2.7.2.5-26)。また、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 予測値の 90% CI の上限は、アベマシクリブ (図 2.7.2.2-13)、総活性物質 (図 2.7.2.2-14)、M2 (図 2.7.2.5-2) 又は M20 (図 2.7.2.5-3) の最も高い実測血漿中濃度で 10 msec 未満であった。また、QTc 間隔データのカテゴリカル解析の結果、QTcF が 480 msec を超えた被験者又は QTcF のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者は認められなかった (第 2.7.4.4.2.1.5 項)。したがって、アベマシクリブは臨床的に問題となる程度まで QT 間隔を延長させないことが示された。

また、JPBS 試験において外国人健康被験者を、JPBN 試験において外国人進行癌患者を対象に、測定時間を一致させた血漿中濃度及び心電図データを評価した結果、曝露量増加に伴う QT 間隔の延長の兆候は認められなかった (第 2.7.2.5.5.2 項及び第 2.7.2.5.5.4 項)。

2.7.2.3.2.3.1.1 JPCA 試験結果の日本人への外挿の妥当性

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」のガイドライン [日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation : ICH) ガイドライン E14] (MHLW 2009) では、「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている」と記載されている。

外国人健康被験者を対象に実施した JPCA 試験において、広い曝露量の範囲でのアベマシクリブの心臓の再分極への作用を評価した。ICH ガイドライン E14 及び IQ-CSRC の勧告 (Darpo et al. 2015) に基づく解析の結果、検討した最高用量であるアベマシクリブ 600 mg を単回経口投与し

たとき QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。また、JPCA 試験でのアベマシクリブ 600 mg を単回投与後の C_{max} (幾何平均値) は、JPBL 試験又は JPBM 試験で日本人癌患者にアベマシクリブ 150 mg Q12H で反復投与したときの推定した $C_{max,ss}$ (幾何平均値) の 1.2~1.3 倍高かった (第 2.7.2.3.3.5.1 項)。

臨床試験を通して、アベマシクリブの薬物動態に日本人と外国人の間で大きな違いは認められず (第 2.7.2.3.3.5.1 項)、また、心電図に関連した有害事象の発現割合と重症度に日本人と外国人の間で差は認められなかった (第 2.7.4.4.2.1 項)。

以上より、日本人被験者での QT/QTc 間隔に対するアベマシクリブの影響は、外国人健康被験者を対象に実施した QT/QTc 間隔に対する影響を評価した試験 (JPCA 試験) から評価可能であり、JPCA 試験の結果は日本人に外挿可能と考えられた。

2.7.2.3.2.3.2 日本人被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と心電図データの評価の結果

日本人進行癌患者を対象とした第 I 相試験である JPBC 試験において、アベマシクリブ (図 2.7.2.5-7)、M2 (図 2.7.2.5-8) 及び M20 (図 2.7.2.5-9) の測定時間を一致させた血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった。全体として曝露量増加に伴う QT 間隔の延長の兆候はなかった。また、QTc 間隔データのカテゴリカル解析の結果、QTcF が 480 msec を超えた被験者又は QTcF のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。詳細は第 2.7.4.4.2.1.3.2 項を参照のこと。

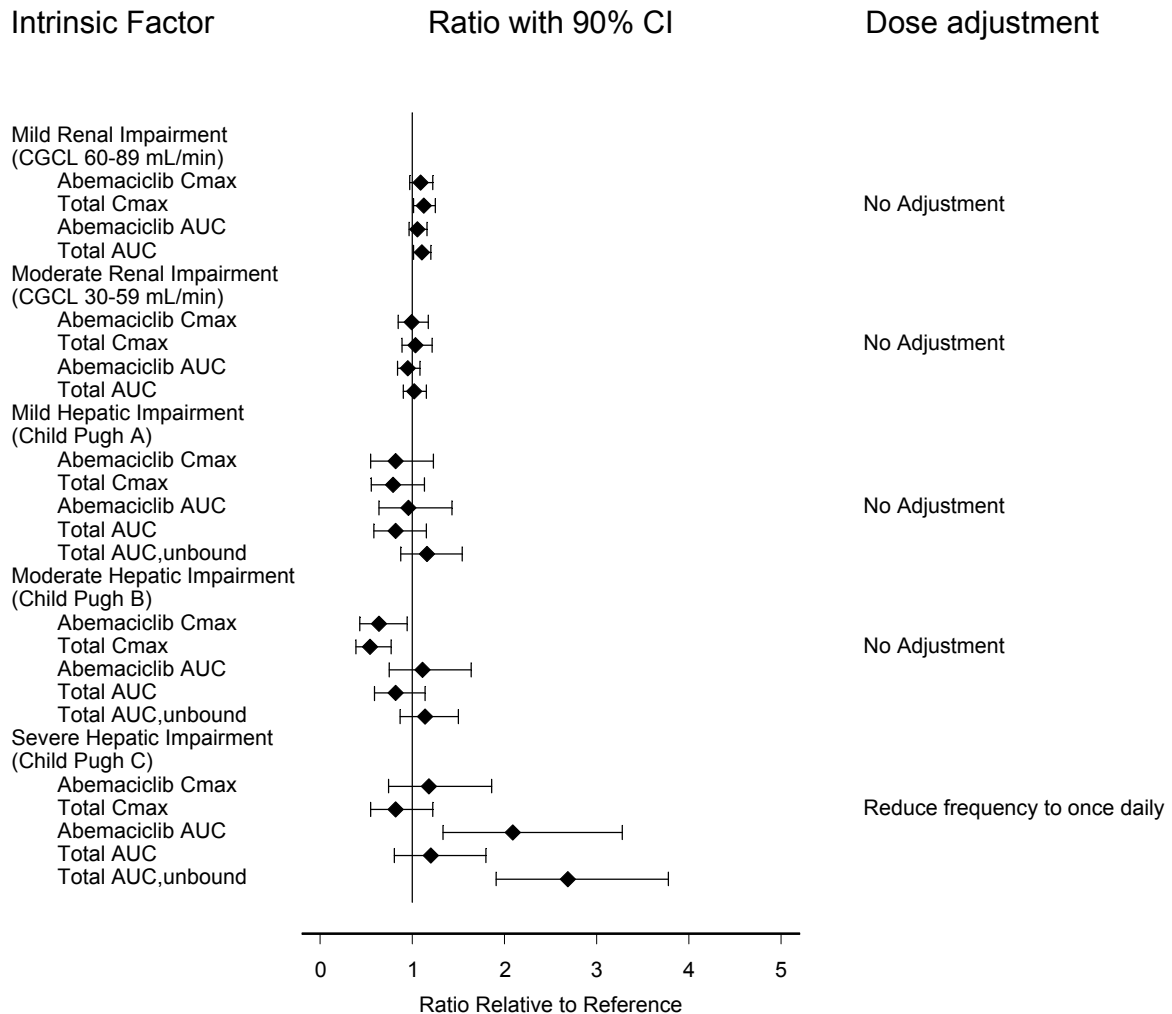
2.7.2.3.3 内因性要因の影響

アベマシクリブの薬物動態に対する内因性要因の影響を以下の手法により評価した。

- 個々の要因を評価するためにデザインした個々の臨床薬理試験
- 健康被験者及び癌患者を対象にした PopPK 解析 (主に JPBL-PopPK 解析)

特殊患者集団におけるアベマシクリブの体内動態の臨床的な意味合い及び用量検討における影響は、上述のノンコンパートメント解析及び PopPK 解析の両方の結果に基づいた。アベマシクリブの AUC 及び C_{max} に対する内因性要因 (腎機能及び肝機能) の影響は図 2.7.2.3-11 に示し、以下で考察した。年齢、性別、人種、体重及び臓器機能を含む共変量の影響は JPBL-PopPK 解析で検討した。主要な所見を以下に記載した。

Intrinsic Factors



Abbreviations: AUC = area under the drug plasma concentration versus time curve; CI = confidence interval; CGCL = Cockcroft-Gault creatinine clearance; C_{max} = maximum concentration; Total = abemaciclib + M2 + M18 + M20.

図 2.7.2.3-11 アベマシクリブ及び総測定対象物の薬物動態に対する
内因性要因の影響を示すフォレストプロット

2.7.2.3.3.1 腎機能障害

アベマシクリブ及びその代謝物は腎臓からほとんど排泄されない。JPBL-PopPK 解析データセットには、989 例（正常な腎機能 479 例、軽度の腎機能障害 383 例、中等度の腎機能障害 127 例）の薬物動態及びベースライン時の CrCl のデータが含まれた。CrCl は、JPBL-PopPK の最終モデルで統計学的に有意な共変量ではなく、アベマシクリブの曝露量に影響を与えなかった。重度の腎機能障害を有する被験者又は透析中の被験者のデータはない。

2.7.2.3.3.2 肝機能障害

アベマシクリブは肝臓で代謝され、主要な消失経路は肝クリアランスである。したがって、肝機能障害はアベマシクリブのクリアランスを変化させ、アベマシクリブの曝露量を増加させると考えられた。JPBV試験において、Child-Pugh分類（Child and Turcotte 1964 ; Pugh et al. 1973）で定義された正常、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者に対してアベマシクリブ 200 mg を単回投与した。肝機能障害はアベマシクリブの全身クリアランス、代謝及びタンパク結合率に影響した。非結合型の総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ 比における変化を、臨床的に最も重要な因子と考えた。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、非結合型の総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ 比は 1.16 及び 1.14 であり、90% CI は 1 を含んだ（表 2.7.2.3-6）ことから、軽度及び中等度の肝機能障害は、曝露量に顕著な変化はなく、用量調節は必要ないと考えた。しかし、重度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較し、非結合型の総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ 比は 2.69 倍（90% CI : 1.91~3.78）増加した。重度の肝機能障害を有する被験者はクリアランスが低く、非結合型の曝露量が高く、 $t_{1/2}$ が延長するため、用量の減量は必要と考える。重度の肝機能障害を有する被験者では、投与頻度を Q24H に減らすことが望ましいと考える。

表 2.7.2.3-6 正常肝機能被験者に対する肝機能障害被験者における薬物動態パラメータの最小二乗幾何平均値の比の要約（JPBV試験）

Hepatic Impairment (Child-Pugh Classification)	Abemaciclib $AUC_{0-\infty}$	Total Analytes $AUC_{0-\infty}$	Total Analytes Unbound $AUC_{0-\infty}$
Mild (A)	0.958 (0.641, 1.43)	0.819 (0.583, 1.15)	1.16 (0.872, 1.54)
Moderate (B)	1.11 (0.748, 1.64)	0.819 (0.589, 1.14)	1.14 (0.862, 1.50)
Severe (C)	2.09 (1.33, 3.28)	1.20 (0.800, 1.80)	2.69 (1.91, 3.78)

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity;

Total Analytes = abemaciclib + M2 + M18 + M20.

なお、米国国立癌研究所（National Cancer Institute : NCI）分類（NCI 2014）を用いて、JPBV試験における多くの被験者を再分類した結果、Child-Pugh分類を用いたときよりも重度の肝機能障害が減少した。探索的な解析から、 $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値は、NCI分類による肝機能障害のグループ間では同程度であった。

2.7.2.3.3.3 年齢

JPBL-PopPK解析において24~91歳（334例が65歳超）の範囲で評価した結果、癌患者におけるアベマシクリブの薬物動態に対して、年齢は重要な影響を与えなかった。

2.7.2.3.3.4 性別

JPBL-PopPK解析において女性859例及び男性135例を対象に評価した結果、癌患者におけるアベマシクリブの薬物動態に対して、性別は重要な影響を与えなかった。

2.7.2.3.3.5 人種

JPBL-PopPK 解析において人種 [白人 (70%)、黒人又はアフリカ系米国人 (5.6%)、アジア人 (18.1%)] を対象に評価した結果、癌患者におけるアベマシクリブの薬物動態に対して、人種は重要な影響を与えなかった。

2.7.2.3.3.5.1 日本人患者と外国人患者における薬物動態の比較

アベマシクリブを単回又は反復投与した日本人患者 (JPBC 試験) 及び外国人患者 (JPBA 試験パート A) を対象に薬物動態パラメータを比較した。

100~200 mg の用量範囲でアベマシクリブを単回投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-7 に示す。日本人患者及び外国人患者の両方において C_{max} 及び $AUC_{0-tlast}$ で大きな薬物動態の変動が認められたが、全体として、日本人患者と外国人患者との間でアベマシクリブの薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。

アベマシクリブ単回経口投与後の $AUC_{0-tlast}$ を日本人患者と外国人患者とで比較した (図 2.7.2.3-12) 結果、100~200 mg の用量範囲において日本人患者と外国人患者とで大きな差はなかった。

表 2.7.2.3-7 癌患者に単回経口投与後のアベマシクリブの薬物動態パラメータの要約
(JPBA 試験及び JPBC 試験)

Parameter	Japanese			Non-Japanese		
	100 mg (N=3)	150 mg (N=3)	200 mg (N=6)	100 mg (N=7)	150 mg (N=85)	200 mg (N=117)
C_{max}^a (ng/mL)	127 (51)	167 (40)	214 (87)	68.8 (117)	114 (83)	158 (92)
$AUC_{(0-tlast)}^a$ (ng•hr/mL)	3880 (71)	3960 (39)	5170 (94)	1690 (95)	3420 (82)	4600 (96)
t_{max}^b (h)	5.93 (5.92 - 7.98)	5.95 (3.95 - 6.05)	4.97 (3.95 - 5.95)	6 (4-10)	6 (2-70.53)	6.02 (1.98-72.45)
$t_{1/2}^c$ (h)	27.5, 24.1 ^d	21.9 (19.3 - 24.6)	16.3 (14.2 - 22.6)	20.8 (11.5-29.0)	22.8 (8.92-60.8)	21.3 (11.6-63.0)

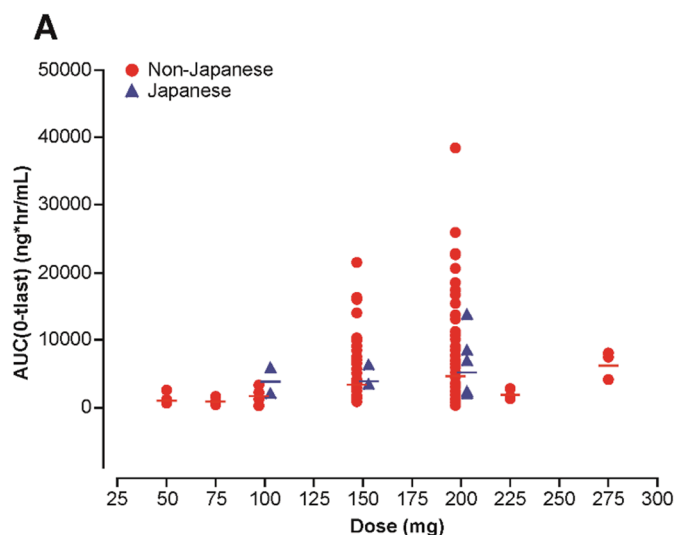
Abbreviations: $AUC_{(0-tlast)}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time tlast, where tlast is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λ_z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed plasma concentration.

a Geometric Mean (CV%).

b Median (range).

c Geometric mean (range).

d Individual values are reported when patient numbers are <3.



Japanese; n=25 (100 mg: n=3, 150 mg: n=3, 10 mg: n=6, 200 mg: n=6)
 Non-Japanese; n=209 (100 mg: n=7, 150 mg: n=85, 200 mg: n=117)

図 2.7.2.3-12 癌患者にアベマシクリブ単回経口投与後の日本人患者と外国人患者における $AUC_{0-t_{last}}$ の比較 (JPBA 試験及び JPBC 試験)

アベマシクリブを Q12H 反復投与 (用量範囲: 100~200 mg) したときの定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-8 に示す。日本人患者及び外国人患者の両方において $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ での薬物動態の変動は大きかった。100 mg 又は 150 mg を投与された日本人患者 2 例において高い曝露量が認められ、これはアベマシクリブの薬物動態における個体間変動の大きさに起因する可能性が示唆された。全体として、日本人患者と外国人患者との間でアベマシクリブの薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。

アベマシクリブを Q12H 反復投与後の定常状態における $AUC_{\tau,ss}$ を日本人患者と外国人患者で比較した (図 2.7.2.3-13) 結果、100~200 mg の用量範囲において、日本人患者と外国人患者との間で大きな差はなかった。

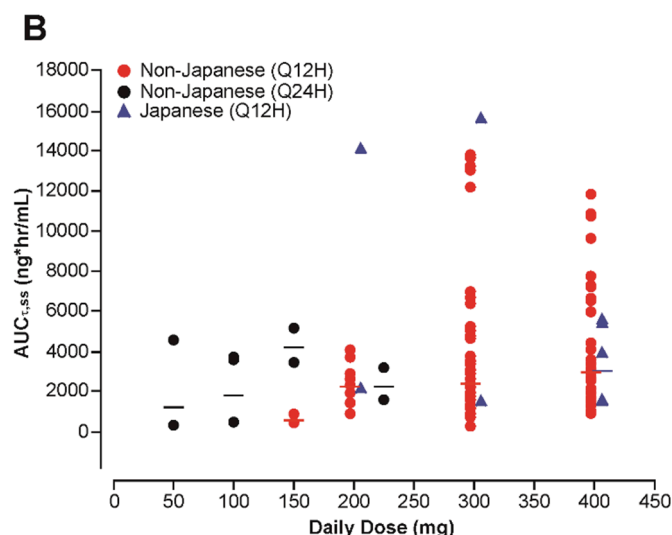
なお、JPBC 試験及び JPBA 試験での薬物動態の比較は製剤として C1 カプセル剤を用いた結果ではあるが、カプセル製剤 (C1~C3) における製剤の違いによるアベマシクリブの AUC 、 C_{max} 及び t_{max} への影響は臨床的に意味のあるものではないこと (第 2.7.1.3.3.1 項)、C3 カプセル剤と市販予定 T1 錠が生物学的に同等であることが示されている (第 2.7.1.2.4 項)。

表 2.7.2.3-8 癌患者に反復経口投与後のアベマシクリブの薬物動態パラメータの要約
(JPBA 試験及び JPBC 試験)

Geometric Mean (CV%)	Japanese			Non-Japanese		
	100 mg Q12H (N=2a)	150 mg Q12H (N=2a)	200 mg Q12H (N=5)	100 mg Q12H (N=8)	150 mg Q12H (N=72)	200 mg Q12H (N=52)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	132.56, 1044.12	1176.16, 102.65	210 (89)	144 (61)	169 (95)	197 (82)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	231.58, 1379.20	1381.46, 148.86	298 (64)	226 (51)	249 (86)	298 (72)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	2070, 14100	15500, 1460	3020 (73)	2250 (54)	2390 (90)	3000 (69)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma drug concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed plasma drug concentration at steady state; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; Q12H = every 12 hours.

^a Individual values are reported when patient numbers are <3.



Non-Japanese (Q12H); n=209 (Total daily Dose: 200 mg: n=8, 300 mg: n=72, 400 mg: n=52)

Non-Japanese (Q24H); n=209 (Daily Dose: 50 mg: n=2, 100 mg: n=3, 150 mg: n=2, 225 mg: n=2)

Japanese (Q12H); n=9 (Daily Dose: 200 mg: n=2, 300 mg: n=2, 400 mg: n=5)

図 2.7.2.3-13 癌患者にアベマシクリブ反復経口投与後の日本人患者と外国人患者における $AUC_{\tau,ss}$ の比較 (JPBA 試験及び JPBC 試験)

JPBL-PopPK 解析結果に基づく、日本人患者及び外国人患者の曝露量の post-hoc 推定値を表 2.7.2.3-9 に示す。日本人患者及び外国人患者における $C_{min,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 155 ng/mL (CV% : 46%) 及び 186 ng/mL (CV% : 43%)、 $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 2340 ng·hr/mL (CV% : 37%) 及び 2650 ng·hr/mL (CV% : 38%) であった。日本人患者及び外国人患者での定常状態のアベマシクリブの曝露量に大きな違いはなかった。また、JPBL-PopPK 解析において、日本人はアベマシクリブの薬物動態における共変量として特定されなかった。

JPBM-PopPK 解析結果に基づく、日本人患者及び外国人患者の曝露量の post-hoc 推定値を表 2.7.2.3-10 に示す。日本人患者及び外国人患者における $C_{\min,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 169 ng/mL (CV% : 63%) 及び 183 ng/mL (CV% : 45%)、 $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値はそれぞれ 2430 ng·hr/mL (CV% : 55%) 及び 2550 ng·hr/mL (CV% : 41%) であった。日本人患者及び外国人患者での定常状態のアベマシクリブの曝露量に大きな違いはなかった。また、JPBM-PopPK 解析において、日本人はアベマシクリブの薬物動態における共変量として特定されなかった。

表 2.7.2.3-9 JPBL-PopPK 解析結果に基づく日本人患者及び外国人患者の曝露量の post-hoc 推定値

Parameter Description ^a	Japanese Geometric Mean (CV%) n=65	Non-Japanese Geometric Mean (CV%) n=402
$C_{\min,ss}$ (ng/mL) ^b	155 (46)	186 (43)
$C_{\max,ss}$ (ng/mL) ^b	247 (36)	260 (38)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL) ^b	2340 (37)	2650 (38)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during a dosing interval at steady state;

$C_{\min,ss}$ = minimum/trough concentration at steady-state (Day 56); $C_{\max,ss}$ = maximum concentration at steady-state (Day 56); CV = coefficient of variation; PopPK = population pharmacokinetic.

^a Values are summarized by individual post hoc estimates.

^b Exposure estimates are based on BID doses normalized to 150 mg.

表 2.7.2.3-10 JPBM-PopPK 解析結果に基づく日本人患者及び外国人患者の曝露量の post-hoc 推定値

Parameter Description ^a	Japanese Geometric Mean (CV%) n=37	Non-Japanese Geometric Mean (CV%) n=285
$C_{\min,ss}$ (ng/mL)	169 (63)	183 (45)
$C_{\max,ss}$ (ng/mL)	243 (54)	250 (41)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	2430 (55)	2550 (41)

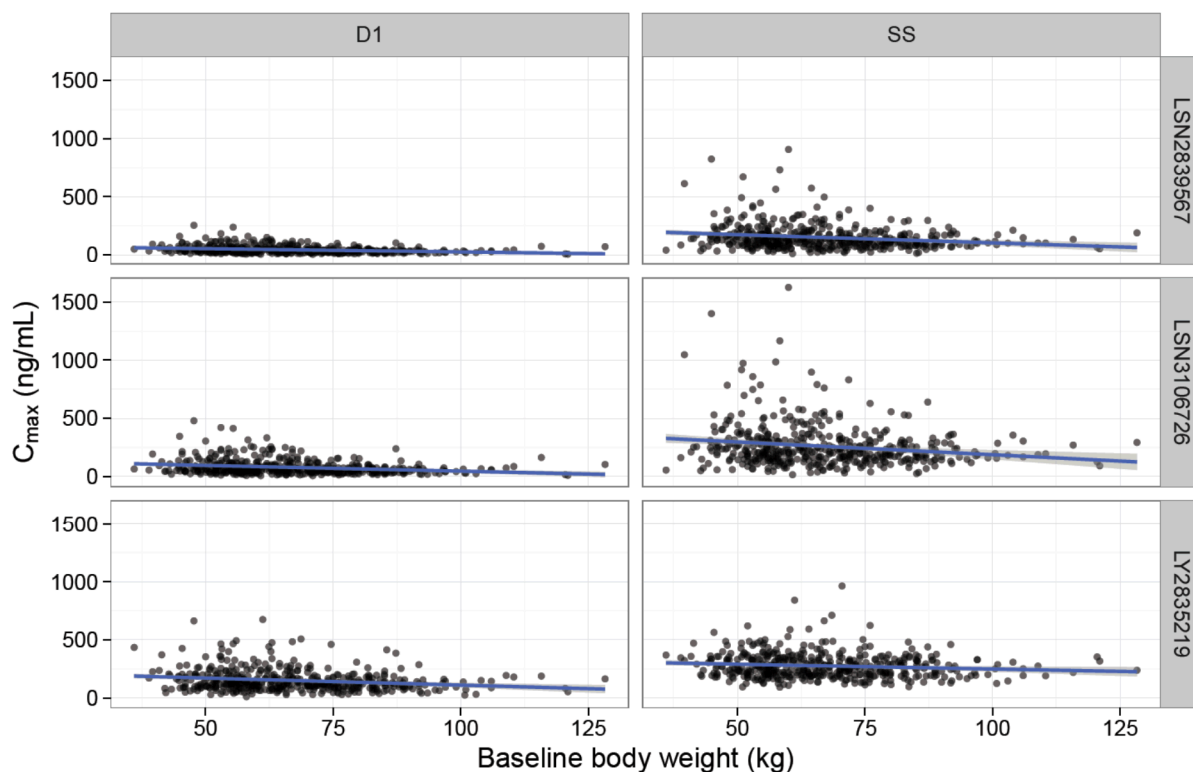
Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the concentration versus time curve during a dosing interval at steady state;

$C_{\min,ss}$ = minimum/trough concentration at steady-state (Day 56); $C_{\max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state (Day 56); CV = coefficient of variation; PopPK = population pharmacokinetic.

^a Values are summarized by individual post hoc estimates.

2.7.2.3.3.6 体重

JPBL-PopPK 解析において、体重をアロメトリックな関係性を考慮した Mechanistic PK モデルに組み込み、肝臓の容積は体表面積からの予測を可能とした。体重の中央値は 67.2 kg (36.0~175.1 kg) であった。アベマシクリブ、M2 又は M20 の曝露量に対して、体重は重要な影響を与えなかった (図 2.7.2.3-14)。



Abbreviations: CI = confidence interval; C_{\max} = maximum concentration; LY = abemaciclib; LSN2839567 = M2; LSN3106726 = M20; D1= after a single dose; SS = after multiple doses at steady state.
 Note: The solid blue line is a linear regression line and the shaded area represents the 95% CI.

図 2.7.2.3-14 単回投与後及び定常状態におけるアベマシクリブ、M2 及び M20 の C_{\max} と体重の関係 (JPBL 試験)

2.7.2.3.4 外因性要因の影響

アベマシクリブが臨床的に重要な CYP 及びトランスポーターの基質、阻害剤又は誘導剤であることを示した *in vitro* 試験での所見に基づき、アベマシクリブに対する外因性要因の影響を検討するための試験を実施した。臨床薬物相互作用試験、並びにアベマシクリブに対する CYP3A 阻害及び誘導の影響の PBPK シミュレーションの結果を図 2.7.2.3-15 に示す。

2.7.2.3.4.1 薬物相互作用：アベマシクリブに対する他剤の影響

アベマシクリブは *in vivo* において広範に代謝され、*in vitro* 試験データからアベマシクリブ、M2、M18 及び M20 の代謝に CYP3A4 が主に関与していることが示された。したがって、臨床薬物相互作用試験は、相互作用の大きさを検討するため、CYP3A 阻害剤クラリスロマイシン (JPBE 試験) 及び CYP3A 誘導剤リファンピシン (JPBF 試験) を用いて実施した。これらの試験結果に基づき、アベマシクリブ及び総測定対象物の薬物動態に対する他の CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤の影響を予測するため、PBPK モデルを構築した。

2.7.2.3.4.1.1 アベマシクリブに対する CYP3A 阻害剤の影響

JPBE 試験において、アベマシクリブ 50 mg を単独及び CYP3A 阻害剤クラリスロマイシン 500 mg Q12H 反復投与中にそれぞれ単回経口投与した。アベマシクリブ 50 mg 単独投与と比べて、併用投与時のアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} がそれぞれ約 3.37 倍及び 1.30 倍増加（図 2.7.2.3-15 及び表 2.7.2.2-11）、並びに総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ は 2.19 倍増加したが、 C_{max} はほとんど変化しなかった（比：0.93）（表 2.7.2.2-11）。

アベマシクリブ及び総測定対象物の薬物動態に対する CYP3A 阻害剤ケトコナゾール、イトラコナゾール、ジルチアゼム及びベラパミルの影響を予測するため、PBPK シミュレーションを用いた結果を表 2.7.2.2-14 に示す。

また、図 2.7.2.3-15 にアベマシクリブ 200 mg を投与したときのアベマシクリブ及び総測定対象物の AUC 又は C_{max} に対する CYP3A 薬物相互作用の影響を示す。

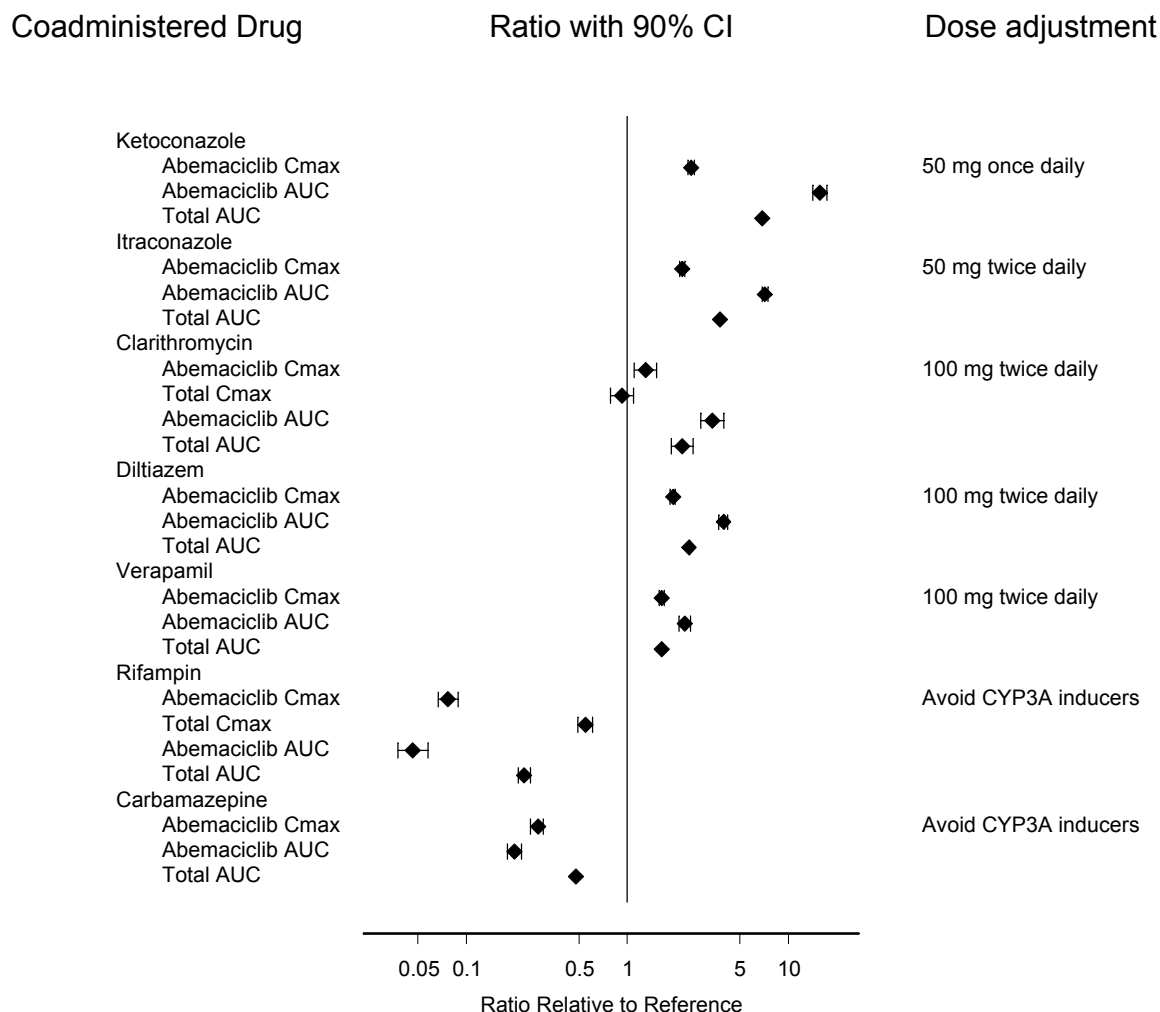
臨床試験（JPBE 試験）及び PBPK シミュレーションの以上の結果より、CYP3A 阻害剤の投与が避けられない患者に対し、アベマシクリブの用量調節は必要と考える。また、総測定対象物〔活性代謝物（M2、M18 及び M20）では相対的阻害活性に基づき補正〕の予測される非結合型曝露量の変化に基づいて検討した結果も、同様であった（表 2.5.3-1）。

曝露量－反応解析の結果より、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質は安全性及び有効性に対して同じように寄与するため、用量調節に関する検討は総活性物質又は総測定対象物の AUC 比に基づいて実施した。

2.7.2.3.4.1.2 アベマシクリブに対する CYP3A 誘導剤の影響

JPBF 試験において、リファンピシンはアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} をそれぞれ約 95% 及び 92% 減少させた（表 2.7.2.2-15）。また、リファンピシンの存在下で総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 77% 及び 45% 減少した（表 2.7.2.2-16）。PBPK シミュレーションの結果、CYP3A 誘導剤カルバマゼピンは AUC を 80% 減少、及び総測定対象物の AUC を 52% 減少させることが示唆された（表 2.7.2.2-17）。JPBF 試験及び PBPK シミュレーションの結果より、アベマシクリブとリファンピシン及びカルバマゼピンのような CYP3A 誘導剤との併用の際には注意が必要であると考えられた。なお、アベマシクリブの臨床試験では、弱い CYP3A 阻害剤であるデキサメタゾンの使用を認めている。

Extrinsic Factors



Abbreviations: AUC = area under the drug plasma concentration versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; LS = least squares.

Notes: Values are presented as the ratios of geometric LS means with 90% CIs. Total = abemaciclib + M2 + M18 + M20. Data presented for clarithromycin is for a 50 mg dose of abemaciclib.

図 2.7.2.3-15 アベマシクリブ 200 mg を投与したときのアベマシクリブ及び総測定対象物の AUC 又は C_{max} に対する CYP3A 薬物相互作用の影響

2.7.2.3.4.1.3 アベマシクリブに対する P-gp 及び BCRP 阻害剤の影響

In vitro において、アベマシクリブは P-gp 及び BCRP の基質である。In vivo では、アベマシクリブは主として肝代謝により消失する。マスバランス試験 (JPBD 試験) では投与量の約 81% が主に代謝物として糞便中に排泄され、未変化体の糞中排泄率は投与量の約 7% であったことから、P-gp 及び BCRP はアベマシクリブの経口吸収の抑制因子とはならないことが示唆される。また、全体のクリアランスに対するアベマシクリブの胆汁排泄の寄与はわずかであることから、アベマシクリブの全体のクリアランスに対する P-gp 及び BCRP の相対的な寄与は小さいと考えられる。

主に胆汁排泄される代謝物 M2 も、*in vitro* では P-gp 及び BCRP の基質である。強い CYP3A 阻害かつ P-gp の阻害作用を有するクラリスロマイシンとの併用投与（臨床で用いられる P-gp 阻害剤のほとんどは CYP3A 阻害剤でもある）により、CYP3A 阻害活性から予測されたように、M2 の C_{max} は約 68% 低下した [JPBE 試験（第 2.7.6.10 項）]。しかし、 $AUC_{0-\infty}$ は 50% 増加したことから、CYP3A による更なる代謝阻害又は P-gp を介した胆汁排泄の阻害が関連した可能性が考えられる。M2 の曝露量の割合は総曝露量の約 13% であることを考慮すれば、P-gp 阻害剤存在下での AUC の増加は臨床上的有効性又は安全性に重要な寄与はしないと考える。

以上より、排出トランスポーター P-gp 又は BCRP の阻害剤又は誘導剤がアベマシクリブ及び M2 の薬物動態に臨床的に重要な影響を与える可能性は低いと判断した。

2.7.2.3.4.1.4 アベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響

アベマシクリブ 400 mg をロペラミド 8 mg と併用して単回経口投与したとき、アベマシクリブ 400 mg を単独投与したときに比べてアベマシクリブの $AUC_{0-t_{last}}$ の最小二乗幾何平均値は 9% ($AUC_{0-t_{last}}$ 比 : 1.09、90% CI : 0.933~1.27) 増加、 $AUC_{0-\infty}$ は 9% ($AUC_{0-\infty}$ 比 : 1.09、90% CI : 0.929~1.27) 増加し、 C_{max} は 1% 減少 (C_{max} 比 : 0.99、90% CI : 0.813~1.20) した [JPCA 試験（第 2.7.6.14 項）]。しかし、いずれも 90% CI は 1.0 を含むことから、これらの変動は統計学的には有意でなかった。したがって、癌患者を対象とした臨床試験で下痢の治療に用いられているロペラミドとアベマシクリブとを併用投与しても臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないと考えられる（第 2.7.2.3.4.2.2 項）。

2.7.2.3.4.1.5 アベマシクリブの薬物動態に対する内分泌療法剤の影響

2.7.2.3.4.1.5.1 フルベストラント

JPBA 試験及び JPBL 試験において、アベマシクリブ 150 mg 又は 200 mg Q12H 投与したときの薬物動態に対して、フルベストラント（500 mg の筋肉内投与を第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、それ以降は 28 日サイクルごとの 1 日目）による明らかな影響は見られなかった。

2.7.2.3.4.1.5.2 アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタン

JPBH 試験で、アベマシクリブ 100 mg、150 mg 又は 200 mg を Q12H 投与したときの薬物動態に対して、内分泌療法剤であるアナストロゾール（1 mg Q24H）、レトロゾール（2.5 mg Q24H）、タモキシフェン（20 mg Q24H）又はエキセメスタン（25 mg Q24H）による明らかな影響は見られなかった。また、アナストロゾール又はレトロゾールを併用投与した JPBM 試験でのアベマシクリブの薬物動態は、これまでの単剤投与試験及びフルベストラントを併用投与した JPBL 試験でのアベマシクリブの薬物動態と大きな違いはなく、アナストロゾール及びレトロゾールはアベマシクリブの薬物動態に対して影響を及ぼさないという結論と一致した。

2.7.2.3.4.2 薬物相互作用：他剤／内因性基質に対するアベマシクリブの影響

2.7.2.3.4.2.1 CYP 基質に対するアベマシクリブの影響

In vitro において、アベマシクリブ、M2 及び M20 は、臨床的に重要な CYP である CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の活性を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A の mRNA を誘導しない。

臨床的に認められる濃度でのヒト肝ミクロソームを用いた標準的な *in vitro* 試験において、アベマシクリブ、M2 及び M20 は直接的な CYP 阻害活性を示さないが、アベマシクリブ、M2 及び M20 をヒト肝細胞に曝露後に、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A の mRNA 発現量が減少する。mRNA 発現量の減少のメカニズムは現時点で不明であり、その臨床的意義 (*in vitro* から *in vivo* への予測) も不明である。

また、アベマシクリブ反復投与後の時間依存的な薬物動態の変動は認められなかったことから、アベマシクリブ自身が基質薬剤として CYP3 代謝を阻害する自己阻害はないと考えられた。このことより、アベマシクリブに CYP3A 活性に対する臨床的に重要な影響はないことが示唆された。

その他の CYP については検討していないが、*in vitro* 試験の所見に基づき、臨床薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

2.7.2.3.4.2.2 P-gp 及び BCRP トランスポーター基質に対するアベマシクリブの影響

In vitro において、アベマシクリブは P-gp 及び BCRP を阻害する。アベマシクリブの臨床用量 (200 mg Q12H) 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値 [約 0.59 μ M (JPBA 試験)] を用いた static モデル計算法 (FDA 2012) の結果、アベマシクリブはジゴキシシン、ロペラミド又はロスバスタチンのような P-gp 及び BCRP の基質薬剤と併用投与したとき、*in vivo* で薬物相互作用が生じる可能性がある。JPCA 試験で、P-gp の基質であるロペラミド 8 mg をアベマシクリブ 400 mg と併用投与したとき、ロペラミドの $AUC_{0-t_{last}}$ ($AUC_{0-t_{last}}$ 比: 1.13、90% CI: 1.03~1.25) 及び $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty}$ 比: 1.09、90% CI: 1.01~1.18) はわずかであるものの統計学的に有意に増加した。しかしながら、幾何平均値の比の 90% CI は、0.80~1.25 の範囲内に収まっていた。 C_{max} の上昇も、統計学的に有意であった (C_{max} 比: 1.35、90% CI: 1.15~1.59)。ロペラミドの曝露量のわずかな増加は統計学的に有意ではあるが、ロペラミドの推奨用量を投与したとき、ロペラミドの代謝を阻害する薬剤の存在下でロペラミドの曝露量がかなり増加しても中枢神経系抑制又はオピオイド毒性の臨床症状とは関連しないことが示されていることから (Vandenbossche et al. 2010)、ロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響は臨床的な意味はないと考えられる。なお、本試験ではロペラミド 8 mg をアベマシクリブ 400 mg と併用投与したとき、被験者 2 例にグレード 1 の浮動性めまいが認められたが、アベマシクリブ 400 mg を単独で投与された被験者にもグレード 1 の浮動性めまいが認められた。したがって、アベマシクリブとロペラミドを併用投与しても明確な臨床的影響はないと考える。

ロペラミドをアベマシクリブと併用投与したとき、ロペラミドの主代謝物である N-desmethyl loperamide の $AUC_{0-t_{last}}$ ($AUC_{0-t_{last}}$ 比: 1.94、90% CI: 1.70~2.22)、 $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty}$ 比: 1.47、90% CI: 1.12~1.91) 及び C_{max} (C_{max} 比: 2.33、90% CI: 1.93~2.81) は大きく増加した。N-desmethyl loperamide の薬効はロペラミドの 1/3~1/2 であることから (Vandenbossche et al. 2010)、N-desmethyl loperamide の曝露量の増加は臨床的には重要でないと考えられる。

他の P-gp や BCRP の基質との薬物相互作用試験は実施していない。ジゴキシシンのような治療域が狭い P-gp の基質薬剤とアベマシクリブを併用投与する場合、薬物相互作用を示す可能性が考えられる。*In vitro* 試験データから IC_{50} 値は BCRP (0.3 μ M) と P-gp (0.6 μ M) で同程度であり、JPCA 試験で見られた P-gp 基質であるロペラミドの曝露量の増加は小さかったことを考慮すると、BCRP に対するアベマシクリブの影響も小さいことが示唆される。

2.7.2.3.4.2.3 肝及び腎取り込みトランスポーター基質に対するアベマシクリブの影響

In vitro において、臨床的に認められる濃度のアベマシクリブ、M2 及び M20 は、肝取り込みトランスポーター-OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった (R 値<1.25) (表 2.7.2.2-1)。また、腎取り込みトランスポーター-OAT1 及び OAT3 を阻害しなかった (アベマシクリブ、M2 及び M20 の非結合型 C_{max}/IC_{50} 比の合計 : <0.02) が、腎取り込みトランスポーター-OCT2 を阻害した (アベマシクリブ、M2 及び M20 の非結合型 C_{max}/IC_{50} 比の合計 : >0.02) (表 2.7.2.2-2)。したがって、アベマシクリブを OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質と併用投与しても、薬物相互作用が生じる可能性は低いが、OCT2 の基質と併用投与する場合、薬物相互作用が生じる可能性がある (第 2.7.2.3.4.2.4 項)。

2.7.2.3.4.2.4 腎排出トランスポーター基質に対するアベマシクリブの影響

In vitro において、アベマシクリブ、M2 及び M20 は腎頂端側にある排出トランスポーター MATE1 及び MATE2-K を阻害した。アベマシクリブ、M2 及び M20 のそれぞれの定常状態での非結合型 C_{max}/IC_{50} 比の合計が >0.02 であることから (表 2.7.2.2-3)、in vivo において、アベマシクリブはトランスポーター MATE1 及び MATE2-K に影響を及ぼすと推定された (Dong et al. 2016)。したがって、アベマシクリブ、M2 及び M20 は臨床的に認められる濃度で MATE1 及び MATE2-K の両方を阻害する可能性がある。

In vitro 試験で認められたアベマシクリブ、M2 及び M20 の MATE1、MATE2-K 及び OCT2 阻害活性に基づき、アベマシクリブは、クレアチニン、メトホルミン、ドフェチリドのようなトランスポーターの臨床的に重要な基質と in vivo で薬物相互作用が生じる可能性がある。したがって、JPCK 試験において、腎トランスポーター MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の臨床的に重要な基質であるメトホルミンの薬物動態に対するアベマシクリブの影響を健康被験者で検討した。

内因性基質であるクレアチニンは、糸球体により自然濾過されるが、腎トランスポーター OCT2 又は MATE1 及び MATE2-K を介して 10%~40%は能動的な尿細管分泌を受ける (Arya et al. 2014)。したがって、OCT2 又は MATE1 及び MATE2-K の阻害は、血清クレアチニン濃度を増加させ、クレアチニンの腎クリアランスを低下させる可能性がある。EMA により推奨された Mechanistic Static モデル (EMA 2012) 及び最近の報告 (Dong et al. 2016) に基づくと、アベマシクリブ、M2 及び M20 による OCT2 又は MATE1 及び MATE2-K の阻害活性のため、クレアチニンに対して薬物相互作用を引き起こす可能性がある (表 2.7.2.3-11)。

表 2.7.2.3-11 アベマシクリブ、M2 及び M20 によるクレアチニンの尿細管分泌に関わる OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害活性

Transporter	Unbound ^a C_{max}/IC_{50} (sum)	Clinical Interaction Potential
OCT2	0.04	Likely
MATE1	0.16	Likely
MATE2-K	0.07	Likely

Abbreviations: C_{max} = mean steady state plasma concentration at abemaciclib dose of 200 mg Q12H;
 IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; MATE1 = multiple drug and toxin extrusion protein 1;
MATE2-K = multiple drug and toxin extrusion protein 2-K; OCT2 = organic cation transporter 2.
^a Plasma unbound C_{max}/IC_{50} (sum) = combined unbound C_{max}/IC_{50} value of abemaciclib + M2 + M20.

血清クレアチニン値の上昇は、アベマシクリブを健康被験者へ単回投与後及び癌患者へ Q12H 反復投与後の両方で認められた（第 2.7.4.3 項）。血清クレアチニン値の上昇はベースラインから約 15%~40%であり、アベマシクリブの投与中止により正常値まで回復する。シメチジン及びトリメトプリムを含む幾つかの広範囲に用いられる薬剤は、ピリメタミン、ドロネダロン、ラノラジン、リルピピリン、ドルテグラビル、コビススタット及びリトナビルと同様、トランスポーターを 1 つ以上阻害し、腎機能に影響を与えずに血清クレアチニン値を上昇することが示されている（Schützer et al. 2010 ; Lepist and Ray 2012 ; Arya et al. 2014、Tivicay PI 2015 ; Zhang et al. 2015）。シスタチン C 及び血中尿素窒素（blood urea nitrogen : BUN）のような腎機能の内因性マーカーの評価と同様に、イオヘキソール、イヌリン又は他の外因性マーカーを用いて測定した上記引用文献記載の GFR から、これらの薬剤を用いた治療中における血清クレアチニンの上昇は、腎機能の低下とは相互に関連しなかった。むしろ、血清クレアチニン値の上昇は、OCT2 又は MATE1 及び MATE2-K を介した尿細管分泌に対する阻害作用と一致していた。

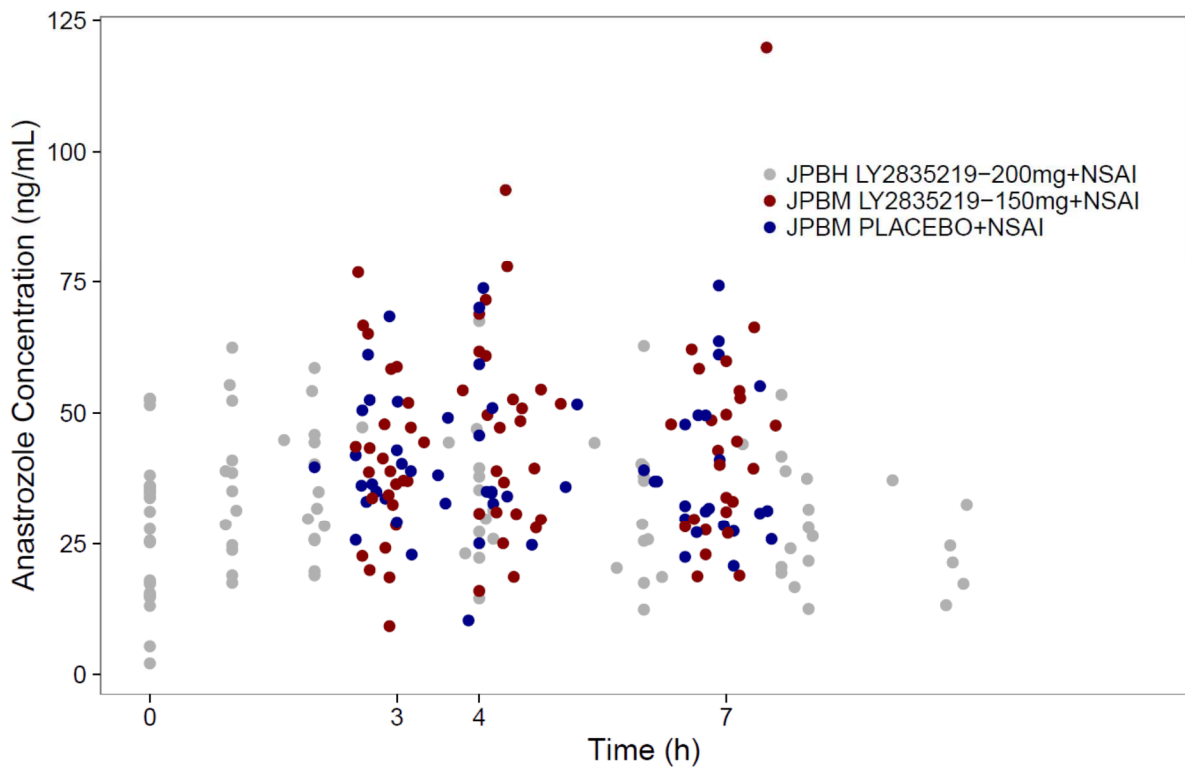
糸球体のみによって濾過される内因性ポリペプチドであるシスタチン C に対するアベマシクリブの影響は、JPBN 試験においてバイオマーカー解析用にベースライン時と 15 日目に採取した血漿検体を用いてレトロスペクティブに解析した（第 2.7.4.2.1.6.4.4 項）。本解析結果からシスタチン C は上昇しないことが示されたことから、アベマシクリブ投与後に認められた血清クレアチニン値の上昇は、GFR の減少とは関連がないことが示唆された。また、JPCA 試験において、アベマシクリブを単回投与後に平均血清クレアチニン値の上昇が認められ、投与 24 時間後に最も高い値を示したが、投与 192 時間後までにベースライン値にまで回復した。JPCA 試験でアベマシクリブを 200~600 mg の用量範囲で単回経口投与したとき及び JPCK 試験で 400 mg を単回経口投与したとき、尿中クレアチニン、シスタチン C、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、kidney injury molecule-1 (KIM-1) 値などの他の腎機能マーカーに、ベースラインからの顕著な変化、関連する傾向又は腎障害を示唆するようなパターンは認められなかった。

JPCK 試験では、アベマシクリブ 400 mg を単回経口投与したとき、血清クレアチニン値は大きく上昇し、投与後 12 時間で最高値を示した後、120 時間の検体採取期間中に徐々に減少し、ウォッシュアウト期間又は追跡調査期間の終了時点までにベースライン付近にまで戻った。血清クレアチニン値の上昇に対応して、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であるメトホルミンの腎クリアランスが減少し、この所見はアベマシクリブの腎尿細管分泌に関わるトランスポーターへの部分的な阻害作用と一致した。アベマシクリブは、イオヘキソールクリアランスを用いて測定した GFR に影響しなかったことから、血清クレアチニンの上昇は急性腎障害によるものではないことが示唆された。

したがって、アベマシクリブの臨床試験で認められた血清クレアチニン値の上昇は、腎トランスポーター-OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介したクレアチニンの尿細管分泌の阻害によるものであり、腎機能の低下によるものではないと考えられる。

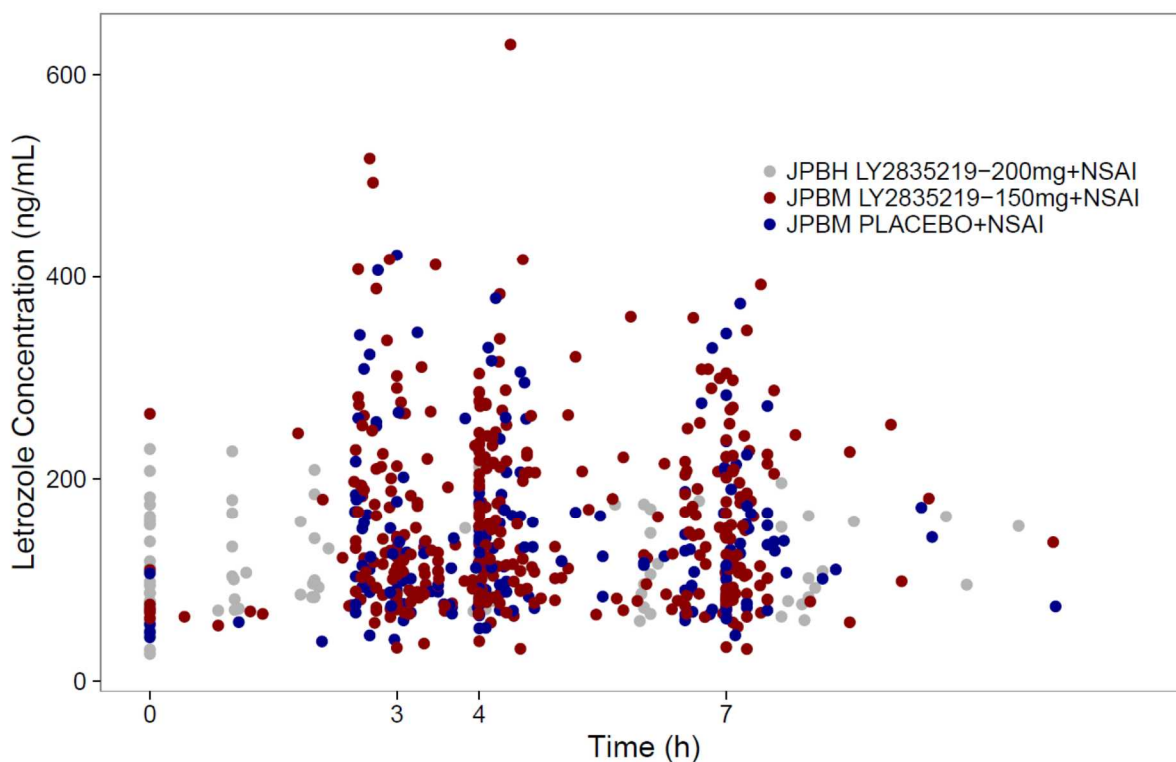
2.7.2.3.4.2.5 内分泌療法剤の薬物動態に対するアベマシクリブの影響

既知のアベマシクリブの代謝経路に基づくと、アベマシクリブは、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。JPBA 試験、JPBH 試験、JPBL 試験及び JPBM 試験において、フルベストラント（表 2.7.2.2-20）、アナストロゾール（図 2.7.2.3-16）、レトロゾール（図 2.7.2.3-17）、タモキシフェン（図 2.7.2.2-10）又はエキセメスタン（図 2.7.2.2-11）の薬物動態に対するアベマシクリブの影響は見られなかった。



Abbreviations: h= hour; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

図 2.7.2.3-16 癌患者にアベマシクリブを初回投与後のアナストロゾール濃度の時間推移
(JPBM 試験及び JPBH 試験)



Abbreviations: h= hour; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

図 2.7.2.3-17 癌患者にアベマシクリブを初回投与後のレトロゾール濃度の時間推移 (JPBM 試験及び JPBH 試験)

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

非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき、臨床で用いられる推奨用法・用量は、内分泌療法剤との併用においてアベマシクリブ 150 mg を Q12H で投与するレジメンとした。臨床薬理試験の主たる目的は、用量／曝露量－反応解析に基づき、最適なベネフィット・リスクプロファイルをもたらすようなアベマシクリブの用法・用量を適切に選択する際の判断材料となることである。推奨用法・用量を支持する薬物動態及び曝露量－反応データを以下に要約する。

アベマシクリブを単独投与したときのマウス異種移植モデルにおける薬物動態／薬力学試験から、投与間隔を通して一定の閾値濃度を超える曝露量を維持することが持続的な細胞周期の進行停止に必要であることが示された (Tate et al. 2014)。マウス Colo-205 異種移植モデルにおいて、アベマシクリブを単独投与したときの定常状態におけるアベマシクリブの $C_{min,ss}$ は約 200 ng/mL であり、pRb 及び topoII α の発現を阻害、細胞周期の進行を停止、腫瘍増殖を抑制した。

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

国内第 I 相試験である JPBC 試験において、アベマシクリブ単回投与（100～200 mg）及び Q12H 反復投与（100～200 mg Q12H）を評価した結果、JPBA 試験における外国人患者と JPBC 試験における日本人患者との間で薬物動態に大きな違いは認められなかった。

アベマシクリブ単回投与の JPBN 試験において、MTD であるアベマシクリブ 200 mg Q12H の MTD を評価した。50 mg 単位での用量減量は安全性及び忍容性により可能とした。JPBN-PopPK 解析の結果、200 mg Q12H 投与したときアベマシクリブの $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 253 ng/mL（CV%：44%）と推定された。曝露量－反応解析においては、 $C_{min,d1}$ 並びに試験期間を通した平均用量を用いて算出した $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ を曝露量の指標に用いた。曝露量－反応解析の結果はアベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質で同様であり、曝露量と奏効率又は無増悪生存期間との間に関連性はなかった。下痢を除いて、曝露量と安全性との間には明確な関連性はなかった。下痢での最も強力な予測因子は、曝露量そのものではなく、アベマシクリブの用量であった。曝露量－反応解析で認められた結果から、個々の被験者の忍容性に基づき用量減量を推奨することが裏付けられた（図 2.7.2.3-2）。

フルベストラントを併用投与した JPBL 試験において試験開始時の用法・用量は、JPBN 試験と同様、アベマシクリブ 200 mg 又はプラセボ Q12H と設定していた。治験薬を投与された最初の 90 例対象に規定の盲検下安全性評価を行った結果、投与中断又は減量が多数認められ、アベマシクリブ＋フルベストラント群でもアベマシクリブの用量が変更されていると考えられたことから、以降新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H に変更した。また、アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした（第 2.7.3.1.1.2 項）。

JPBL-PopPK 解析結果に基づき、用量減量可とし開始用量 150 mg Q12H でアベマシクリブとフルベストラントを併用投与した場合、アベマシクリブの $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 177 ng/mL（CV%：39%）と推定された。JPBL-PopPK 解析結果に基づき推定された日本人と外国人の曝露量に大きな違いはなかった。JPBL 曝露量－反応解析の結果、フルベストラントと併用投与したときのアベマシクリブの $C_{min,ss}$ を四分位で分けた 4 つの部分集団すべてにおいてプラセボ＋フルベストラント群よりも無増悪生存期間が有意に延長した。この結果から、プラセボ＋フルベストラント群と比較して無増悪生存期間の有意な延長を得るために、フルベストラントと併用時では、定常状態におけるアベマシクリブのトラフ濃度を約 200 ng/mL に維持することは必須ではないことが示唆された。曝露量－反応解析による無増悪生存期間に関する結果は、フルベストラントと併用してアベマシクリブ 150 mg を Q12H 投与する用法・用量を裏付けるものであった。

JPBM-PopPK 解析結果に基づき、用量減量可とした開始用量 150 mg Q12H でアベマシクリブと NSAID であるレトゾール又はアナストロゾールを併用投与した場合、アベマシクリブの $C_{min,ss}$ の幾何平均値は 181 ng/mL（CV%：47%）と推定された。JPBM-PopPK 解析結果に基づき推定された日本人と外国人の曝露量に大きな違いはなかった。JPBM 曝露量－反応解析の結果、無増悪生存期間の有意な延長を得るために、NSAID と併用時では定常状態におけるアベマシクリブのトラフ濃度を約 200 ng/mL に維持することは必須でないことが示唆された。曝露量－反応解析による無増悪生存期間に関する結果は、NSAID と併用してアベマシクリブ 150 mg を Q12H 投与する用法・用量を裏付けるものであった。

上述した曝露量－反応解析の結果は、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の間で同様であった。したがって、重度の肝機能障害を有する被験者又は CYP3A 阻害剤の併用が必要な患者などの特殊患者集団での用量調節は、総活性物質又は総測定対象物の AUC に基づいて検討した。

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

なお、用量調節の詳細は第 2.5.3.5.4.2 項に示した。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は本申請では該当しない。

【参考文献】

- Arya V, Yang X, Balimane P, Chinn L, Hinderling P, Vaidyanathan J, Zur AA, Witter MB, Zhang L. Creatinine as an endogenous marker for renal function-emerging role of transporters in the overall assessment of renal toxicity. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics; March 18-22, 2014; Atlanta, GA. Poster nr PII-12.
- Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N, Hammershaimb L, Rhodes GR, Rigas JR. α -1-Acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res*. 2003;9(3):1077-1082.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG. Editor. The liver and portal hypertension. Philadelphia: Saunders; 1964:p50-64.
- Darpo B, Benson C, Dota C, Ferber G, Garnett C, Green CL, Jarugula V, Johannesen L, Keirns J, Krudys K, Liu J, Ortemann-Renon C, Riley S, Sarapa N, Smith B, Stoltz RR, Zhou M, Stockbridge N. Results from the IQ-CSRC prospective study support replacement of the thorough QT study by QT assessment in the early clinical phase. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(4):326-335.
- Dong Z, Yang X, Arya V, Zhang L. Comparing various in vitro prediction criteria to assess the potential of a new molecular entity (NME) to inhibit OCT2 and MATE transporters in vivo. *Clin Pharm Ther*. 2016;99(Suppl 1):S94-S95.
- [EMA] European Medicines Agency Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions. 2012.
- [FDA] US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Clinical Pharmacology. Draft Guidance for Industry. Drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. 2012.
- Friberg LE, Henningson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol*. 2002; 20(24):4713-4721.
- Lepist EI, Ray AS. Renal drug-drug interactions: what we have learned and where we are going. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(4):433-448.
- Lutz JD and Isoherranen N. In vitro-to-in vivo predictions of drug-drug interactions involving multiple reversible inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Apr;8(4):449-466.

- [MHLW] 厚生労働省医薬食品局. 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 平成 21 年 10 月 23 日. Available at <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0011.html>. Accessed Jul 27, 2017.
- [MHLW] 厚生労働省医薬食品局. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案). 平成 26 年 7 月 8 日. Available at <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0001.html>. Accessed Jul 27, 2017.
- [NCI] National Cancer Institute. CTEP Organ Dysfunction Protocol Template. 2014.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649.
- Schützer KM, Svensson MK, Zetterstrand S, Eriksson UG, Wählander K. Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(9):903-910.
- Tate SC, Cai S, Ajamie RT, Burke T, Beckmann RP, Chan EM, De Dios A, Wishart GN, Gelbert LM, Cronier DM. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2014;20(14):3763-3774.
- Tivicay [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2015.
- Vandenbossche J, Huisman M, Xu Y, Sanderson-Bongiovanni D, Soons P. Loperamide and P-glycoprotein inhibition: assessment of the clinical relevance. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(4):401-412.
- Zhang Y, Warren MS, Zhang X, Diamond S, Williams B, Punwani N, Huang J, Huang Y, Yeleswaram S. Impact of creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(4):485-489.