ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　第 III 相試験（JPBL 試験） 7
2.7.3.1.1.1　試験デザイン 7
2.7.3.1.1.2　治験実施計画の変更 7
2.7.3.1.1.2.1　治験実施計画書変更（a） 7
2.7.3.1.1.2.2　治験実施計画書変更（b） 7
2.7.3.1.1.2.3　治験実施計画書変更（c） 8
2.7.3.1.1.2.4　治験実施計画書変更（d） 8
2.7.3.1.1.3　治験実施計画書の Japan 補遺 9
2.7.3.1.1.4　対照治療の選択 9
2.7.3.1.1.5　対象患者の選択 10
2.7.3.1.1.6　統計学的考察 11
2.7.3.1.1.6.1　解析対象集団 11
2.7.3.1.1.6.2　統計手法 12
2.7.3.1.1.6.2.1　主要解析及び副次解析 12
2.7.3.1.1.6.2.2　治験実施計画書の Japan 補遺に基づく解析 13
2.7.3.1.1.6.2.3　無増悪生存期間の感度分析 13
2.7.3.1.1.6.2.4　部分集団解析 14
2.7.3.1.1.6.3　被験者数の決定 14
2.7.3.1.1.6.4　無作為化及び盲検化 15
2.7.3.1.1.7　有効性の評価項目 16
2.7.3.1.1.7.1　主要評価項目 16
2.7.3.1.1.7.2　副次評価項目 16
2.7.3.1.1.7.3　ヘルスアウトカム／Quality of Life 16
2.7.3.1.2　第 III 相試験（JPBM 試験） 16
2.7.3.1.2.1　試験デザイン 16
2.7.3.1.2.2　治験実施計画の変更 17
2.7.3.1.2.2.1　治験実施計画書変更（a） 17
2.7.3.1.2.2.2　治験実施計画書変更（b） 17
2.7.3.1.2.3　対照治療の選択 18
2.7.3.1.2.4　対象患者の選択 18
2.7.3.1.2.5　統計学的考察 18
2.7.3.1.2.5.1　解析対象集団 18
2.7.3.1.2.5.2　統計手法 18
2.7.3.1.2.5.2.1　主要解析及び副次解析 18
2.7.3.1.2.5.2.2　無増悪生存期間の感度分析 19
2.7.3.1.2.5.2.3　部分集団解析 20
2.7.3.1.2.5.2.4　有効性中間解析 20
2.7.3.1.2.5.3　被験者数の決定 21
2.7.3.1.2.5.4　無作為化及び盲検化 21
2.7.3.1.2.6　有効性の評価項目 21
2.7.3.1.2.6.1　主要評価項目 21
2.7.3.1.2.6.2　副次評価項目 22
2.7.3.1.2.6.3　ヘルスアウトカム／Quality of Life 22
2.7.3.1.3　第 II 相試験及び第 I 相試験 22
2.7.3.1.3.1　第 II 相試験（JPBN 試験） 22
2.7.3.1.3.1.1　試験デザイン 22
2.7.3.1.3.1.1.1　対象患者の選択 23

2.7.3.1.3.1.1.2 有効性評価項目 23
2.7.3.1.3.2 第 I 相試験（JPBA 試験） 23
2.7.3.1.3.3 第 I 相試験（JPBC 試験） 24
2.7.3.1.3.4 第 I 相試験（JPBH 試験） 24
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 26
2.7.3.2.1 第 III 相試験（JPBL 試験） 26
2.7.3.2.1.1 試験対象集団 26
2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 28
2.7.3.2.1.3 有効性の結果 32
2.7.3.2.1.3.1 無増悪生存期間 32
2.7.3.2.1.3.1.1 ITT 集団 32
2.7.3.2.1.3.1.2 ITT 150 mg 集団 34
2.7.3.2.1.3.1.3 感度分析 36
2.7.3.2.1.3.2 全生存期間 38
2.7.3.2.1.3.2.1 ITT 集団 38
2.7.3.2.1.3.2.2 ITT 150 mg 集団 41
2.7.3.2.1.3.2.3 感度分析 43
2.7.3.2.1.3.3 奏効率及び病勢コントロール率 43
2.7.3.2.1.3.3.1 ITT 集団 43
2.7.3.2.1.3.3.2 ITT 150 mg 集団 44
2.7.3.2.1.3.3.3 ITT 集団（測定可能病変を有する被験者） 45
2.7.3.2.1.3.4 奏効期間 48
2.7.3.2.1.3.4.1 ITT 集団 48
2.7.3.2.1.3.4.2 ITT 150 mg 集団 49
2.7.3.2.1.3.5 無増悪生存期間及び全生存期間の部分集団解析 50
2.7.3.2.1.3.5.1 ITT 集団 50
2.7.3.2.1.3.5.2 ITT 150 mg 集団 57
2.7.3.2.1.3.6 化学療法開始までの期間 61
2.7.3.2.1.3.7 ヘルスアウトカム／Quality of Life 61
2.7.3.2.2 第 III 相試験（JPBM 試験） 62
2.7.3.2.2.1 試験対象集団 62
2.7.3.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 64
2.7.3.2.2.3 有効性の結果 66
2.7.3.2.2.3.1 無増悪生存期間 66
2.7.3.2.2.3.1.1 感度分析 68
2.7.3.2.2.3.2 全生存期間 70
2.7.3.2.2.3.2.1 感度分析 73
2.7.3.2.2.3.3 奏効率及び病勢コントロール率 73
2.7.3.2.2.3.3.1 ITT 集団 73
2.7.3.2.2.3.3.2 ITT 集団（測定可能病変を有する被験者） 74
2.7.3.2.2.3.4 奏効期間 77
2.7.3.2.2.3.5 無増悪生存期間及び全生存期間の部分集団解析 78
2.7.3.2.2.3.6 化学療法開始までの期間 80
2.7.3.2.2.3.7 ヘルスアウトカム／Quality of Life 81
2.7.3.2.3 第 II 相試験及び第 I 相試験 82
2.7.3.2.3.1 第 II 相試験（JPBN 試験） 82
2.7.3.2.3.1.1 被験者背景 82
2.7.3.2.3.1.2 有効性の結果 82
2.7.3.2.3.1.2.1 最良総合効果 82
2.7.3.2.3.1.2.2 奏効までの期間及び奏効期間 85
2.7.3.2.3.2 海外第 I 相試験（JPBA 試験） 86
2.7.3.2.3.3 国内第 I 相試験（JPBC 試験） 88

2.7.3.2.3.4 海外第 I 相試験（JPBH 試験）..... 89
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析..... 91
2.7.3.3.1 試験対象集団..... 91
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討..... 91
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較..... 91
2.7.3.3.3.1 JPBL 試験の日本人集団の結果..... 91
2.7.3.3.3.1.1 試験対象集団..... 91
2.7.3.3.3.1.2 人口統計学的及び他の疾患特性..... 94
2.7.3.3.3.1.3 有効性の結果..... 98
2.7.3.3.3.1.3.1 無増悪生存期間..... 98
2.7.3.3.3.1.3.1.1 日本人 ITT 集団..... 98
2.7.3.3.3.1.3.1.2 日本人 ITT 150 mg 集団..... 99
2.7.3.3.3.1.3.2 全生存期間..... 101
2.7.3.3.3.1.3.2.1 日本人 ITT 集団..... 101
2.7.3.3.3.1.3.2.2 日本人 ITT 150 mg 集団..... 102
2.7.3.3.3.1.3.3 奏効率及び病勢コントロール率..... 104
2.7.3.3.3.1.3.3.1 日本人 ITT 集団..... 104
2.7.3.3.3.1.3.3.2 日本人 ITT 150 mg 集団..... 104
2.7.3.3.3.1.3.4 閉経前又は閉経後状態別の部分集団解析..... 105
2.7.3.3.3.1.3.4.1 日本人 ITT 集団..... 105
2.7.3.3.3.1.3.4.2 日本人 ITT 150 mg 集団..... 109
2.7.3.3.3.1.3.5 ヘルスアウトカム／Quality of Life..... 113
2.7.3.3.3.2 JPBM 試験の日本人集団の結果..... 114
2.7.3.3.3.2.1 試験対象集団..... 114
2.7.3.3.3.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性..... 116
2.7.3.3.3.2.3 有効性の結果..... 117
2.7.3.3.3.2.3.1 無増悪生存期間..... 117
2.7.3.3.3.2.3.2 全生存期間..... 119
2.7.3.3.3.2.3.3 奏効率及び病勢コントロール率..... 120
2.7.3.3.3.2.3.4 ヘルスアウトカム／Quality of Life..... 121
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 122
2.7.3.4.1 推奨用法・用量の検討..... 122
2.7.3.4.2 日本人患者での推奨用法・用量の検討..... 124
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性..... 127

2.7.3 臨床的有効性

略語一覧

略語	定義
ASCO	米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）
BPI-sf	簡易疼痛調査票縮小版（Brief Pain Inventory, Short Form）
CDK	サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase）
CI	信頼区間（confidence interval）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
$C_{min,ss}$	trough plasma concentration at steady state
CR	完全奏効（complete response）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DMC	データモニタリング委員会（data monitoring committee）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
EN	内分泌療法治療歴のない（endocrine therapy naive）
EORTC QLQ-BR23	EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - 乳癌（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer）
EORTC QLQ-C30	EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア 30（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30）
EP	内分泌療法治療歴のある（endocrine therapy pretreated）
EQ-5D 5L	クオリティ・オブ・ライフ測定尺度 5 段階（EuroQol 5-Dimension 5 Level）
ER+	エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor positive）
ER-	エストロゲン受容体陰性（estrogen receptor negative）
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
HER2-	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
HR	ハザード比（hazard ratio）
HR+	ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive）
ITT	intent-to-treat
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン（luteinizing hormone releasing hormone）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NR	not reached
NSAI	非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor）
PD	進行（progressive disease）
PgR	プロゲステロン受容体（progesterone receptor）
PgR+	プロゲステロン受容体陽性（progesterone receptor positive）
PgR-	プロゲステロン受容体陰性（progesterone receptor negative）
PR	部分奏効（partial response）
PS	performance status
Q12H	12 時間ごと
Q24H	24 時間ごと
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）
SD	安定（stable disease）

2.7.3.1 背景及び概観

第 2.7.3 項には、以下の試験の結果を示す。有効性の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

- 第 III 相試験

I3Y-MC-JPBL（MONARCH 2）（JPBL 試験、評価資料）は、内分泌療法後に増悪した、ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）/ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative：HER2-）の切除不能な局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験である。被験者は、アベマシクリブ 150 mg 12 時間ごと（Q12H）とフルベストラントの併用投与、又はプラセボとフルベストラントの併用投与の 2 群に 2：1 の比で無作為に割り付けられた。本試験には国内からも参加した。なお、治験実施計画書初版の用法用量は、アベマシクリブ 200 mg Q12H とフルベストラントの併用投与又はプラセボとフルベストラントの併用投与であった（第 2.7.3.1.1.2.1 項）。

I3Y-MC-JPBM（MONARCH 3）（JPBM 試験、評価資料）は、全身治療歴のない、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor：NSAI、アナストロゾール又はレトロゾール）を用いる内分泌療法が適応となる、HR+/HER2-局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験である。被験者は、アベマシクリブ 150 mg Q12H と NSAI の併用投与、又はプラセボと NSAI の併用投与の 2 群に 2：1 の比で無作為に割り付けられた。本試験には国内からも参加した。第 2.7.3 項には、無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現イベント数の約 80%）認められた時点で実施した無増悪生存期間の主要解析時の有効性の結果を含めた。

- 第 II 相試験

I3Y-MC-JPBN（MONARCH 1）（JPBN 試験、参考資料）は、海外で実施された、内分泌療法後に増悪し、遠隔転移の乳癌に対して 1 又は 2 レジメンの化学療法歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、非無作為化、単群、非盲検、第 II 相試験である。被験者はアベマシクリブ 200 mg Q12H を投与された。

- 第 I 相試験

I3Y-MC-JPBA（JPBA 試験、評価資料）は、外国人進行がん患者を対象とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。アベマシクリブを投与したときの安全性及び忍容性を評価した。本試験は、用量漸増フェーズ（パート A）及び特定癌腫を対象とした 6 つの拡大フェーズ（パート B、C、D、E、F 及び G）で構成した。第 2.7.3 項には乳癌患者を対象としたパート D（進行又は転移性乳癌患者対象）及びパート G（HR+の進行又は転移性乳癌患者対象、フルベストラントを併用）の結果のみを含め、その他のパートの結果は第 2.7.6.6 項に示す。

I3Y-JE-JPBC（JPBC 試験、評価資料）は、国内の進行がん患者を対象とした、単施設、非無作為化、単群、非盲検、用量漸増、第 I 相試験である。JPBA 試験で決定された最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）である 200 mg Q12H までのアベマシクリブを投与した際の、安全性及び忍容性を確認した。

I3Y-MC-JPBH（JPBH 試験、評価資料）は、外国人転移性乳癌患者を対象にした多施設共同、非無作為化、非盲検、第 Ib 相試験である。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とき（パート A～E 及びパート G）、また HER2+の転移性乳癌患者を対象にトラスツズマブと併用投与したとき（パート F）のアベマシクリブの安全性及び忍容性を評価した。治験総括報告書には、本申請時までに得られたパート A～D の結果をまとめた。第 2.7.3 項にはアベマシクリブにレトロゾール又はアナストロゾールを併用投与したパート A 及びパート B の有効性の結果のみを提示した。パート C（タモキシフェン併用）及びパート D（エキセメスタン併用）の有効性の結果は第 2.7.6.8 項に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いたアベマシクリブの試験の一覧

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

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

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象被験者	割付例数	用法・用量	評価項目
評価	海外	I3Y-MC-JPBH	Ib	多施設共同、非無作為化、非盲検	パート A～E 及び G： HR+/HER2-転移性乳癌患者 パート F： HER2+転移性乳癌患者	67 （内訳） パート A：20 パート B：16 パート C：16 パート D：15 （本申請に使用した報告書ではパート A からパート D の結果を提示）	アベマシクリブ 200 mg（パート A、B、C 及び D）、150 及び 200 mg（パート E 及び F）、又は 150 mg（パート G）を Q12H 経口投与 ＋ レトロゾール 1 日 1 回 2.5 mg 経口投与（パート A）、アナストロゾール 1 日 1 回 1 mg 経口投与（パート B）、タモキシフェン 1 日 1 回 20 mg 経口投与（パート C）、エキセメスタン 1 日 1 回 25 mg 経口投与（パート D）、エキセメスタン 1 日 1 回 25 mg 経口投与+エベロリムス 1 日 1 回 5 mg 経口投与（パート E）、トラスツズマブ 6～8 mg/kg 静脈内投与（21 日サイクルの 1 日目、パート F）、又はフルベストラント 500 mg 筋肉内投与（第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、第 2 サイクル以降の 1 日目）及び LY3023414 [redacted] を [redacted] 経口投与（パート G） （パート F 以外：1 サイクル 28 日、パート F：1 サイクル 21 日）	主要 安全性及び忍容性 副次 併用投与時の薬物動態、抗腫瘍効果（腫瘍径、無増悪生存期間）及び患者報告アウトカム
参考	海外	I3Y-MC-JPBN (MONARCH 1)	II	多施設共同、単群、非盲検	内分泌療法歴及び 2 レジメン以上の化学療法歴を有する HR+/HER2-の局所進行、切除不能又は転移性乳癌患者	132	アベマシクリブ 200 mg Q12H 経口投与（1 サイクル 28 日）	主要 奏効率 副次 全生存期間、奏効期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率、臨床ベネフィット率、安全性及び忍容性、薬物動態並びに患者報告アウトカム

CR = 完全奏効（complete response）、CRC = 結腸・直腸癌（colorectal cancer）、GBM = 多形性膠芽腫（glioblastoma multiforme）、HER2- = ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）、HER2+ = ヒト上皮成長因子受容体 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive）、HR+ = ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive）、LY3023414 = [redacted]、MTD = 最大耐量（maximum tolerated dose）、NSCLC = 非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）、Q12H = 12 時間ごと、Q24H = 24 時間ごと、SD = 安定（stable disease）

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

b Ethnicity が Hispanic or Latino に分類される被験者が一例含まれた。

2.7.3.1.1 第 III 相試験（JPBL 試験）

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

JPBL 試験は、内分泌療法後に増悪した、HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。本試験の主要目的は、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与を、プラセボとフルベストラントの併用投与と、無増悪生存期間について比較することであった。副次目的は、全生存期間、奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、臨床ベネフィット率、安全性及び忍容性、薬物動態及び患者報告アウトカムを評価することであった。

被験者を 2:1 の比でアベマシクリブ群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。無作為化は疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした。1 サイクルを 28 日間として、1～28 日目までアベマシクリブ 150 mg 又はプラセボを Q12H で経口投与し、フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、第 2 サイクル以降は 1 日目に筋肉内投与した。画像検査による抗腫瘍効果の評価は、ベースラインで用いた方法を一貫して用いて、第 3 サイクルから第 13 サイクルまでは 2 サイクルごとに 1 日目と 7 日目の間、第 14 サイクル以降は 3 サイクルごとに 1 日目と 7 日目の間、及び、臨床的増悪が認められた日から 14 日以内に再実施した。原疾患の増悪又はその他の中止基準に抵触するまで治験薬の投与を継続した。

海外で実施した JPBA 試験で決定された MTD である 200 mg Q12H までの忍容性が、国内で実施した JPBC 試験で確認されたことなどから、本試験に国内から参加した被験者の投与量は外国人被験者と同様とした（第 2.5.1.4 項）。なお、治験実施計画書初版の用法用量は、アベマシクリブ 200 mg Q12H とフルベストラントの併用投与又はプラセボとフルベストラントの併用投与であった。開始用量変更の詳細は第 2.7.3.1.1.2.1 項に記載した。

2.7.3.1.1.2 治験実施計画の変更

試験開始後の主な治験実施計画の変更一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。

2.7.3.1.1.2.1 治験実施計画書変更（a）

治験実施計画書初版では、用法用量をアベマシクリブ 200 mg 又はプラセボを Q12H でフルベストラントに併用投与する、と設定していた。JPBL 試験で治験薬を投与された最初の 90 例について、治験薬の投与状況と安全性に関するデータを治験開始時に定めた盲検下安全性評価の一環として評価した結果、投与中断又は減量（主に第 1 サイクルでの下痢によるもの）が多数認められたことから、忍容性を向上させる目的で治験実施計画書を変更し、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。アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。なお、プラセボ群の被験者には相当量のプラセボを Q12H で投与することとした。

2.7.3.1.1.2.2 治験実施計画書変更（b）

治験実施計画書初版では、医学的見地及び医学的ニーズから、内分泌療法治療歴のない（endocrine therapy naive：EN）患者の組入れを可とし、EN 被験者及び内分泌療法治療歴のある

（endocrine therapy pretreated：EP）被験者の両者からなる集団を主要解析対象集団（intent-to-treat：ITT 集団）としていた。治験実施計画書の変更（b）では、有効性を検討するための対象集団を EP 被験者とし、主要解析対象集団である ITT 集団を、開始用量にかかわらず、無作為化されたすべての EP 被験者からなる集団とした。この変更により、新たな EN 患者の組入れを中止した。また、EP 患者に焦点をあてて症例数を再設計し、「開始用量 150mg Q12H の EP 患者」として 450 例を確保するよう組入れ予定症例数を変更した。

なお、EP 被験者とは、術後補助内分泌療法中又は術後補助内分泌療法完了後 12 ヵ月以内に進行が認められた被験者、あるいは転移性病変に対する初回内分泌療法中又は治療後に進行が認められた被験者と定義した。

2.7.3.1.1.2.3 治験実施計画書変更（c）

血液学的毒性及び下痢が発現した場合の、治験薬投与及び血球増殖因子の使用に対するガイダンスに関して、アベマシクリブの乳癌を対象とした複数の臨床試験でガイダンスを一致させ、また米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）のガイダンスに従った方法でのみ血球増殖因子を使用することを明確にするため、治験実施計画書を変更した。さらに、無増悪生存期間の中間解析を無増悪生存イベントが約 265 件及び約 353 件認められた時点で 2 回実施することとし、ハザード比の限界値をそれぞれ 0.56 及び 0.6 とした。

2.7.3.1.1.2.4 治験実施計画書変更（d）

治験実施計画書（c）では、無増悪生存期間の中間解析を無増悪生存イベントが約 265 件及び約 353 件認められた時点の 2 回実施し、最終解析を無増悪生存イベントが約 441 件認められた時点で実施すると予定していた。本試験開始後に公開されたフルベストラントと他のサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase：CDK）4 及び 6（以下、CDK4/6）阻害剤との併用投与を評価した第 III 相試験の報告より、当該併用投与が有効である可能性が示された（Cristofnilli et al. 2016）。これらの情報を参考として、最終解析時点の想定する打ち切り率を約 30%（無増悪生存イベントが約 441 件）から約 40%（無増悪生存イベントが約 378 件）に変更した。この変更をしても、目標ハザード比を 0.70 としたときの検出力は約 90%に維持される。最終解析の実施時期を早め、最終解析を約 378 件の時点で実施することに伴い、約 353 件の時点で実施予定であった 2 回目の中間解析を不要と判断し、約 265 件の時点での 1 回のみの実施に変更した。

表 2.7.3.1-2 試験開始後の主な治験実施計画の変更一覧

	組み入れる患者集団	目標症例数（うち日本人症例数）	主要解析対象集団（ITT 集団）	アベマシクリブの開始用量	PFS 中間解析時点 PFS イベント件数（HR 限界値）	PFS 最終解析時点 PFS イベント件数
初版	EP 被験者 EN 被験者	550 例 EN 被験者 100 例以下 EP 被験者 450 例 （60 例）	EP 被験者 EN 被験者	200 mg Q12H	約 270 件（0.73）	385 件
変更(a)	EP 被験者 EN 被験者	550 例 EN 被験者 100 例以下 EP 被験者 450 例 （60 例）	EP 被験者 EN 被験者	150 mg Q12H	約 270 件（0.73）	385 件
変更(b)	EP 被験者	開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者 450 例 （開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者 60 例）	EP 被験者	150 mg Q12H	約 309 件（0.745）	441 件
変更(c)	EP 被験者	開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者 450 例 （開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者 60 例）	EP 被験者	150 mg Q12H	約 265 件及び 353 件（0.56 及び 0.6）	441 件
変更(d)	EP 被験者	開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者 450 例 （開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者 60 例）	EP 被験者	150 mg Q12H	約 265 件（0.56）	378 件

略語：EN=内分泌療法治療歴のない、EP=内分泌療法治療歴のある、HR=ハザード比、ITT= intent-to-treat、PFS=無増悪生存期間、Q12H=12 時間ごと

2.7.3.1.1.3　治験実施計画書の Japan 補遺

ITT 集団（開始用量 200 mg 及び 150 mg のいずれも含む）に加えて、ITT 集団のうち開始用量が 150 mg の集団でのアベマシクリブの有効性を検証することが適切であると考え、治験実施計画書の変更（c）時に治験実施計画書の Japan 補遺を作成した。

開始用量が 150 mg の部分集団の有効性を検証するために、多重比較法を用いて全体の第 1 種の過誤を制御することとした。主要評価項目である無増悪生存期間の最終解析時に Gatekeeping 法を用いて最初に ITT 集団を対象として検定し、続いて、ITT 集団のうち開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化されたすべての被験者からなる集団（ITT 150 mg 集団）を対象として検定することとした。なお、第 2.7.3 項では、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後にプラセボ群に無作為化された被験者集団をプラセボ 150 mg 群と示す。国内での患者の組入れやその他の手順に変更はなかった（第 2.7.3.1.1.6.2 項）。

治験実施計画書の変更（d）に伴い、Japan 補遺を変更し、無増悪生存イベントが約 378 件認められた時点で無増悪生存期間の最終解析を実施することとした。

2.7.3.1.1.4　対照治療の選択

本試験で併用薬としたフルベストラントは、European Society for Medical Oncology（ESMO）及び European School of Oncology（ESO）の合同ガイドライン、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドライン、並びに日本乳癌学会のガイドラインにより、本試験の対象である、内分泌療法後に増悪した HR+乳癌患者に対する標準治療とされている（日本乳癌学会

2013; Cardoso et al. 2014; NCCN 2014）ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。フルベストラントは国内で承認された用法及び用量で投与した。

2.7.3.1.1.5 対象患者の選択

本試験の主要な選択基準は、18 歳以上の女性で、切除不能の局所進行又は転移性病変を有し、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の Performance Status（PS）が 0～1 であり、内分泌療法後（術前又は術後補助内分泌療法中、術後補助内分泌療法の完了から 1 年以内、術後補助内分泌療法の完了から 1 年を超えて進行又は再発が認められた後に転移性病変に対する内分泌療法後、もしくは転移性病変に対する初回内分泌療法後）に画像診断により進行又は再発が認められた、HR+/HER2-の乳癌患者で、十分な腎臓、肝臓、造血機能を有し、外科的／自然閉経又はゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストによる卵巣機能抑制のいずれかによる閉経後状態を有することとした。生命を脅かす内臓転移、癌性リンパ管症、又は髄膜癌腫症を有する患者、及び化学療法（術前／術後補助化学療法以外）、フルベストラント、エベロリムス、又は CDK4/6 阻害剤による治療歴がある患者は除外した。

本試験では、以下の理由から「卵巣摘出又は自然閉経後乳癌患者」に加え、「卵巣機能抑制剤により閉経状態となった乳癌患者」を本試験の対象患者に含めることを適切と考えた。なお、第 2.7.3 項では、「卵巣摘出又は自然閉経後」を「閉経後」、「卵巣機能抑制剤による閉経状態」を「閉経前」と記載する。

- NCCN ガイドラインでは、黄体形成ホルモン放出ホルモン（luteinizing hormone releasing hormone：LH-RH）作動薬などの卵巣機能抑制剤により誘発された閉経状態にある乳癌患者に対する治療は、閉経後患者に対する治療と同じであると解説されている（NCCN 2014）。
- 閉経前乳癌患者への二次内分泌治療として 26 例で LH-RH 作動薬及びフルベストラントの併用投与を評価した結果、臨床ベネフィット率は 58%、無増悪期間の中央値は 6 ヵ月であった（Bartsch, et al. 2012）。この試験で認められたグレード 3 以上の有害事象は、食欲不振（グレード 3）、血栓塞栓症（グレード 3）が 1 例ずつで、ほてり（4 例）、関節痛（3 例）以外に特記すべきものはなく、併用投与に対する患者の忍容性は十分であると考えられた。この検討結果は、フルベストラント 500 mg を単独で閉経後乳癌患者に投与した試験結果と比較し、有効性及び安全性の観点から大きな差異はなかった。
- 国内では、LH-RH 作動薬などの卵巣機能抑制剤により誘発された閉経状態にある患者へのフルベストラント投与は、HR+で閉経前の転移性又は再発乳癌に対する治療の 1 つであると試験実施当時のガイドライン（日本乳癌学会 2013）で解説されている。

なお、閉経状態の違いが本試験の治療効果に影響するか否かを確認するために、無増悪生存期間及び全生存期間に対して閉経前又は閉経後状態別の部分集団解析を実施することとした（第 2.7.3.1.1.6.2.4 項）。

2.7.3.1.1.6 統計学的考察

2.7.3.1.1.6.1 解析対象集団

有効性の解析は、ITT 集団を対象とし、割り付けられた投与群に従って実施することとした。

本試験の主な解析対象集団を図 2.7.3.1-1 に示す。第 2.7.3 項では、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後にプラセボ群に無作為化された被験者集団をプラセボ 150 mg 群と示す。

第 2.7.3 項では、ITT 集団でアベマシクリブ群とプラセボ群を比較した結果、及び ITT 150 mg 集団でアベマシクリブ 150 mg 群とプラセボ 150 mg 群を比較した結果を示す。なお、被験者の内訳には、アベマシクリブ群、アベマシクリブ 150 mg 群、及び ITT 集団のプラセボ群の結果のみ示した。

- すべての被験者集団：同意文書に署名したすべての被験者からなる集団
- ITT 集団：無作為化されたすべての EP 被験者（内分泌療法に対する一次抵抗性又は二次抵抗性のいずれかの被験者）からなる集団
- ITT 150 mg 集団：ITT 集団のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化されたすべての被験者からなる集団
- 安全性解析対象集団：無作為化されたすべての EP 被験者のうち、アベマシクリブ、プラセボ又はフルベストラントのいずれかを少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団
- 日本人 ITT 集団：ITT 集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団
- 日本人 ITT 150 mg 集団：ITT 150 mg 集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団
- EN 被験者集団：無作為化されたすべての EN 被験者からなる集団

なお、EN 被験者集団の結果は探索的なものであることから、第 2.7.3 項には含めず、JPBL 試験治験総括報告書 EN 補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示した。



Abbreviations: EN = endocrine therapy naive; EP = endocrine therapy pretreated; ITT = intent-to-treat.

図 2.7.3.1-1 解析対象集団（JPBL 試験）

2.7.3.1.1.6.2　　統計手法

2.7.3.1.1.6.2.1　　主要解析及び副次解析

本試験の主要評価項目は、治験担当医師の評価に基づく無増悪生存期間とした。無増悪生存期間についてのアベマシクリブのプラセボに対する優越性の検定は、ITT 集団を対象とし、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした層別ログランク検定を実施した。他に指定しない限り、すべての仮説検定は片側有意水準 0.025 とし、信頼区間（confidence interval：CI）はすべて 95%を用いた。

本試験では、無増悪生存期間についての中間解析を 1 回、最終解析を 1 回予定した。中間解析は、治験担当医師の評価による無増悪生存イベントが約 265 件（予測発現数の約 70%）の時点で実施することとした。第 1 種の過誤を片側 0.025 に維持するため、中間解析でαを 0.00001 使用し、残りのαは最終解析で使用した。最終解析の p 値に対する棄却限界値は Slud and Wei 法（Slud and Wei 1982）を用いて算出することとした。最終解析は、治験担当医師の評価による無増悪生存イベントが約 378 件の時点で実施することとした。

Kaplan-Meier 法（Kaplan and Meier 1958）を用いて両投与群の無増悪生存曲線を推定した。両投与群の無増悪生存曲線の第一四分位、中央値、及び第三四分位の点推定値並びに CI を推定した。3 ヵ月ごとに 15 ヵ月までの各時点の無増悪生存率を投与群間で比較した。投与群を因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル（Cox 1972）により、ハザード比及び 95%CI を推定し、Wald 検定の p 値を合わせて示した。

副次評価項目である全生存期間の解析は、無増悪生存期間の最終解析時である無増悪生存イベントが約 378 件観察された時点、及び全生存イベントが約 331 件及び約 441 件蓄積された時点で行うこととした。全生存期間の解析では、第 1 種の過誤を維持するため、Gatekeeping 法を用いた。すなわち、主要評価項目である無増悪生存期間の検定結果が有意であった場合のみ、全生存

期間に対して検証的な位置づけの検定を行うこととした。全生存期間の群間比較には、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした層別ログランク検定を実施した。複数回の解析にわたって第 1 種の過誤を片側 0.025 に維持するため、O'Brien Fleming 型の消費関数を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて両投与群の全生存曲線を推定した。両投与群の全生存曲線の第一四分位、中央値、及び第三四分位の点推定値並びに CI を推定した。投与群を因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比及び 95%CI を推定し、Wald 検定の p 値を合わせて示した。

その他の副次評価項目について、奏効率、病勢コントロール率、及び臨床ベネフィット率を各時点の効果判定に基づいて算出した。投与群ごとに点推定値及び CI を算出した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間比較を実施した。Kaplan-Meier 法を用いて両投与群の奏効期間を推定した。

2.7.3.1.1.6.2.2 治験実施計画書の Japan 補遺に基づく解析

主要評価項目である無増悪生存期間の最終解析時に、ITT 集団に加えて ITT 150 mg 集団でのアベマシクリブの有効性を検証するため、治験実施計画書の Japan 補遺を作成した（第 2.7.3.1.1.3 項）。主要解析では、Gatekeeping 法を用いて全体の第 1 種の過誤を制御することとした。最初に ITT 集団を検定し、アベマシクリブのプラセボに対する統計学的な有意差が示された場合、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）を層別因子とした層別ログランク検定を用いて ITT 150 mg 集団で解析した。この検定でアベマシクリブ 150 mg Q12H のプラセボ 150 mg Q12H に対する統計学的な有意差が示された場合、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が検証されたと判断することとした。ITT 150 mg 集団で実施するα消費関数を用いる解析は、ITT 集団と同様とした。すなわち、中間解析でαを 0.00001 使用し、残りのαは最終解析で使用した。最終解析の p 値に対する棄却限界値は Slud and Wei 法（Slud and Wei 1982）を用いて算出することとした。主要評価項目の無増悪生存期間に基づき、ITT 150 mg 集団の有効性を検証後、治験実施計画書及び統計解析計画書に従って全生存期間を解析することにより、αは 0.025 に制御されるため、本補遺による全生存期間解析への影響はない。

2.7.3.1.1.6.2.3 無増悪生存期間の感度分析

無増悪生存期間について、解析結果の頑健性を評価するため、感度分析を実施した。

- 第三者機関の判定による評価を用いた解析
- ITT 150 mg 集団を対象とした解析
- 客観的な進行（progressive disease：PD）が確認される前にその他の抗癌剤治療（試験終了後の全身性治療、放射線治療、又は外科的処置を含む）を開始した場合に、それらの治療を開始する前に最後に無増悪が確認された日で打ち切りとした解析
- 治験担当医師による臨床的増悪（病状悪化など）の判断により試験を中止した場合に、それらの臨床的増悪が認められた日を無増悪生存イベント発生日とした解析
- 規定の評価予定日以外の日に客観的な PD が認められた場合、無増悪生存期間を次回に予定されていた日まで繰り越しとした解析

- 無増悪生存期間に影響を及ぼす可能性のある予後因子を規定し、調整した解析
  予後因子には、層別因子及び第 2.7.3.1.1.6.2.4 項で規定した因子を含めた。治療効果のハザード比の解析には、可能性のあるすべての変数から選択した変数による多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた。

2.7.3.1.1.6.2.4 部分集団解析

無増悪生存期間及び全生存期間について、以下の予後因子の部分集団解析を実施した。

- 無作為化時の層別因子
- 開始用量（200 mg 又は 150 mg）
- ベースライン時の測定可能病変の有無
- 遠隔転移が認められた臓器数（1、2 又は 3 以上）
- 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）
- 地域（北米、欧州、又はアジア）
- 人種（白人、アジア人又はその他）
- プロゲステロン受容体（progesterone receptor：PgR）（陽性又は陰性）
- ベースライン時の ECOG PS（0 又は 1）
- 閉経状態（閉経前又は閉経後）

解析は部分集団ごとに実施し、さらに、部分集団を構成する因子と投与群の交互作用の検定を実施した。各部分集団でのハザード比及び CI を推定し、部分集団を構成する因子と投与群の交互作用に対する p 値とともに forest plot で示した。

必要に応じて、他の因子についての部分集団解析を実施した。

無増悪生存期間及び全生存期間への治療効果に対する閉経状態の影響を検討するために、ITT 150 mg 集団でも閉経前又は閉経後状態別の部分集団解析を実施した。

日本人部分集団解析

日本人集団での有効性を確認するため、日本、日本を除く東アジア（韓国及び台湾）、他の地域（日本と日本を除く東アジア以外のすべての参加国）及び日本以外の国（日本以外のすべての参加国）ごとの有効性の部分集団解析を実施した。日本人 ITT 集団の結果を ITT 集団の結果と比較し、日本人 ITT 150 mg 集団の結果を ITT 150 mg 集団の結果と比較した。

また、日本人での無増悪生存期間及び全生存期間への治療効果に対する閉経状態の影響を検討するために、日本人 ITT 集団及び日本人 ITT 150 mg 集団で閉経前又は閉経後状態別の部分集団解析を実施した。

日本人部分集団解析の結果を第 2.7.3.3.3.1 項に示す。

2.7.3.1.1.6.3 被験者数の決定

治験実施計画書初版では、アベマシクリブ又はプラセボの開始用量は 200 mg Q12H であった。また、EN 被験者及び EP 被験者の両者からなる集団を主要解析対象集団（ITT 集団）とし、550

例の患者（うち EN 患者 100 例以下、EP 患者 450 例）を組み入れることとしていた（表 2.7.3.1-2）。

治験実施計画書の変更（a）により、アベマシクリブの開始用量を 200 mg Q12H から 150 mg Q12H へ変更した。アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。プラセボ群の被験者には相当量のプラセボを Q12H で投与することとした。また、治験実施計画書の変更（b）により、EP 被験者のみを主要解析に含めることとし、開始用量 150 mg Q12H の EP 被験者（ITT 150 mg 集団）450 例を確保するよう組入れ予定症例数を変更した。

全 EP 被験者での解析に加え、治験実施計画書の変更（a）後に組み入れられた被験者（開始用量 150 mg Q12H）の部分集団を対象とした解析も行った。主要評価項目である無増悪生存期間の中間及び最終解析に対し、群逐次デザインを用いた。ハザード比を 0.703 と仮定し、第 1 種の過誤を片側 0.025 としてログランク検定を実施する際、検出力を約 90%担保するために必要なイベント数は 378 件となる。そのため、EP 被験者 630 例で約 378 件の無増悪生存イベントが観察された時点（打ち切り率約 40%）で無増悪生存期間の最終解析を実施すれば、プラセボ群に対するアベマシクリブ群の優越性を検証することが可能と考えた。なお、指数分布の仮定のもと、プラセボ群の真の無増悪生存期間の中央値が 6.5 ヵ月の場合、ハザード比 0.703 はアベマシクリブ群の無増悪生存期間の中央値が約 2.75 ヵ月（42%）延長することに相当した。

日本人被験者数の決定

ITT 集団と日本人 ITT 集団の有効性の一貫性を示す確率を十分確保するため、治験実施計画書初版では EN 被験者及び EP 被験者の両者からなる当初の主要解析対象集団（ITT 集団）の日本人症例数を 60 例と設定した（表 2.7.3.1-2）。治験実施計画書の変更（a）、治験実施計画書の変更（b）、及び治験実施計画書の Japan 補遺の作成に伴い、EP 被験者のみを含めた ITT 集団及び ITT 150 mg 集団がいずれも主要解析集団であることから、ITT 150 mg 集団と日本人 ITT 150 mg 集団の有効性の一貫性を示す確率を十分確保するため、開始用量 150 mg Q12H の日本人 EP 患者（日本人 ITT 150 mg 集団）60 例を確保するよう組入れ予定症例数を変更した。

2.7.3.1.1.6.4 無作為化及び盲検化

本試験は無作為化、二重盲検比較試験とした。無作為化により、患者の選択及び治療群への割り付けでの系統的バイアスを最小限にし、本試験で得られたデータに統計的推論を用いることを正当化できる。

発生しうるバイアスをさらに減少させ、解析の検出力を向上させるために、臨床的アウトカムに関連すると考えられる因子について患者を層別化した。プラセボ対照二重盲検のデザインを用いることにより、評価時に被験者の治療を知ることにより起こりうるバイアスを最小限に抑制した。

2.7.3.1.1.7 有効性の評価項目

2.7.3.1.1.7.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、治験担当医師による固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）version 1.1 を用いた判定に基づく無増悪生存期間とした。無増悪生存期間は、無作為化された日から増悪又は死亡が認められた日のうち、いずれか早い方までの期間とした。解析時点で増悪又は死亡が認められていない被験者については、判明している最後の無増悪評価時点で打ち切りとした。

2.7.3.1.1.7.2 副次評価項目

副次評価項目を表 2.7.3.1-3 に示す。完全奏効（complete response：CR）、部分奏効（partial response：PR）、安定（stable disease：SD）、及び PD の評価は、RECIST version 1.1 を用いた判定に基づいた。

表 2.7.3.1-3 副次評価項目（JPBL 試験）

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

略語：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定

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

ヘルスアウトカム評価の主な目的は、簡易疼痛調査票縮小版（modified Brief Pain Inventory, Short Form：mBPI-sf）（Cleeland 1991）を用いて、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与による疼痛緩和を評価することであった。

また、EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票‐コア 30（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）（Aaronson et al. 1993）及び EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票‐乳癌（European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer：EORTC QLQ-BR23）（Sprangers et al. 1996）を用い、健康関連 Quality of Life を評価した。

クオリティ・オブ・ライフ測定尺度 5 段階（EuroQol 5-Dimension 5 Level：EQ-5D 5L）（Janssen et al. 2008）を用いて健康状態を評価した。

2.7.3.1.2 第 III 相試験（JPBM 試験）

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

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

について比較することであった。副次目的は、全生存期間、奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、臨床ベネフィット率、安全性及び忍容性、薬物動態及び患者報告アウトカムを評価することであった。

被験者を 2:1 の比でアベマシクリブ群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。無作為化は疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び術前／術後補助内分泌療法の治療歴（アロマターゼ阻害剤療法／その他／内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした。1 サイクルを 28 日間として、1～28 日目までアベマシクリブ又はプラセボを 150 mg Q12H で経口投与し、レトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg を 24 時間ごと（Q24H）経口投与した。画像検査による抗腫瘍効果の評価は、ベースラインで用いた方法を一貫して用いて、第 2 サイクルから第 18 サイクルまでは 2 サイクルごとに 21 日目と 28 日目の間、第 19 サイクル以降は 3 サイクルごとに 21 日目と 28 日目の間、及び臨床的増悪が認められた日から 14 日以内に再実施した。原疾患の増悪又はその他の中止基準に抵触するまで治験薬の投与を継続した。

本試験に国内から参加した被験者の投与量は外国人被験者と同様とした（第 2.5.1.4 項）。

第 2.7.3 項には、無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現イベント数の約 80%）認められた時点で実施した無増悪生存期間の主要解析時の有効性の結果を含めた。

2.7.3.1.2.2 治験実施計画の変更

試験開始後の主な治験実施計画の変更を以下に示す。

2.7.3.1.2.2.1 治験実施計画書変更（a）

血液学的毒性及び下痢が発現した場合の、治験薬投与及び血球増殖因子の使用に対するガイダンスに関して、アベマシクリブの乳癌を対象とした複数の臨床試験でガイダンスを一致させ、また ASCO のガイダンスに従った方法でのみ血球増殖因子を使用することを明確にするため、治験実施計画を変更した。

さらに、統計解析計画を変更した。治験実施計画書初版では、中間解析を無増悪生存イベントが約 218 件認められた時点で実施し、最終解析を無増悪生存イベントが約 312 件認められた時点で実施すると予定していた。本試験開始後に公開されたフルベストラントと他の CDK4/6 阻害剤との併用投与を評価した第 III 相試験の報告より、CDK4/6 阻害剤と内分泌療法との併用が本試験計画時に想定していた以上に有効である可能性が示された（Finn et al. 2016a; Cristofnilli et al. 2016）。このため、想定するハザード比を 0.714（無増悪生存期間の中央値の 10 ヵ月から 14 ヵ月への延長に相当）から 0.67（無増悪生存期間の中央値の 10 ヵ月から 15 ヵ月への延長に相当）へと変更した。さらに、中間解析を無増悪生存イベントが約 189 件及び約 230 件認められた時点で 2 回実施することとし、ハザード比の限界値をそれぞれ 0.56 及び 0.6 とした。また、当初は無増悪生存イベントが約 312 件認められた時点で実施を予定していた無増悪生存期間の最終解析を約 270 件認められた時点で実施することとした。

2.7.3.1.2.2.2 治験実施計画書変更（b）

本試験開始後に公開された NSAI と他の CDK4/6 阻害剤との併用投与を評価した第 III 相試験の報告より、当該併用投与が有効である可能性が示された（Finn et al. 2016b; Hortobagyi et al.

2016）。このため、治験実施計画書の変更（a）で無増悪生存イベントが約 270 件認められた時点で実施するとしていた無増悪生存期間の最終解析を、約 240 件認められた時点で実施することとした。この変更によっても、想定するハザード比 0.67 の下で検出力を 80%以上担保することができる。最終解析を約 240 件の時点で実施することに伴い、約 230 件の時点で実施予定であった 2 回目の中間解析を不要と判断し、約 189 件の時点での 1 回のみの実施に変更した。

2.7.3.1.2.3 対照治療の選択

本試験で併用薬とした NSAI は、ESMO 及び ESO の合同ガイドライン、並びに日本乳癌学会のガイドラインにより、本試験の対象である、閉経後の HR+進行乳癌患者に対する初回治療の標準療法とされている（日本乳癌学会 2013; Cardoso et al, 2014）ことから、アベマシクリブの上乗せ効果を評価する併用薬として適切であると考えた。NSAI は国内で承認された用法及び用量で投与した。

2.7.3.1.2.4 対象患者の選択

本試験の主要な選択基準は、18 歳以上の女性で、治癒を目的とする手術切除不能、又は放射線治療不能な局所再発又は転移性病変を有し、ECOG の PS が 0～1 であり、外科的／自然閉経又は無月経（治療によるものでない）のいずれかによる閉経後状態を 12 ヵ月以上有する HR+/HER2-の乳癌患者で、十分な腎臓、肝臓、造血機能を有することとした。局所再発又は転移性乳癌に対する内分泌療法を現在受けているか、過去に受けたことがある患者、術前又は術後補助内分泌療法を受け、無病期間が治療完了から 12 ヵ月以内である患者、局所再発又は転移性乳癌に対する化学療法を現在受けているか、過去に受けたことがある患者、エベロリムス又は CDK4/6 阻害剤による治療歴がある患者は除外した。

2.7.3.1.2.5 統計学的考察

2.7.3.1.2.5.1 解析対象集団

本試験の解析対象集団を以下に示す。有効性の解析は、ITT 集団を対象とし、割り付けられた投与群に従って実施することとした。

- すべての被験者集団：同意文書に署名したすべての被験者からなる集団
- ITT 集団：無作為化されたすべての被験者からなる集団
- 安全性解析対象集団：無作為化されたすべての被験者のうち、アベマシクリブ、プラセボ又は NSAI のいずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団
- 日本人 ITT 集団：ITT 集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団

2.7.3.1.2.5.2 統計手法

2.7.3.1.2.5.2.1 主要解析及び副次解析

本試験の主要評価項目は、治験担当医師の評価に基づく無増悪生存期間とした。無増悪生存期間についてのアベマシクリブのプラセボに対する優越性の検定は、ITT 集団を対象とし、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び術前／術後補助内分泌療法の治療歴（アロマターゼ

阻害剤療法／その他／内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした層別ログランク検定を実施した。他に指定しない限り、すべての仮説検定は片側有意水準 0.025 とし、CI はすべて 95%を用いた。

本試験では、無増悪生存期間についての中間解析を 1 回、最終解析を 1 回予定した。中間解析は、治験担当医師の評価による無増悪生存イベントが約 189 件（予測発現数の約 80%）の時点で実施することとした。第 1 種の過誤を片側 0.025 に維持するため、中間解析では名目上の有意水準を 0.00025 とし、残りのαを最終解析で使用する。最終解析の p 値に対する棄却限界値は Slud and Wei 法（Slud and Wei 1982）を用いて算出することとした。最終解析は、治験担当医師の評価による無増悪生存イベントが約 240 件の時点で実施することとした。

Kaplan-Meier 法（Kaplan and Meier 1958）を用いて両投与群の無増悪生存曲線を推定した。両投与群の無増悪生存曲線の第一四分位、中央値、及び第三四分位の点推定値並びに CI を推定した。4 ヵ月ごとに 24 ヵ月までの各時点の無増悪生存率を投与群間で比較することとした。投与群を因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル（Cox 1972）により、ハザード比及び 95% CI を推定し、Wald 検定の p 値を合わせて示した。

副次評価項目である全生存期間の解析は、無増悪生存期間の主要解析時である無増悪生存イベントが約 189 件観察された時点、無増悪生存期間の最終解析である無増悪生存イベントが約 240 件観察された時点、並びに全生存イベントが約 189 件、約 252 件、及び約 315 件蓄積された時点で行うこととした。全生存期間の解析では、第 1 種の過誤を維持するため、Gatekeeping 法を用いた。すなわち、主要評価項目である無増悪生存期間の検定結果が有意であった場合のみ、全生存期間に対して検証的な位置づけの検定を行うこととした。全生存期間の群間比較には、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び術前／術後補助内分泌療法の治療歴（アロマターゼ阻害剤療法／その他／内分泌療法の治療歴なし）を層別因子とした層別ログランク検定を実施した。有効性の中間解析には、O'Brien-Fleming 型のα消費関数を用いた（O'Brien and Fleming 1979）。Kaplan-Meier 法（Kaplan and Meier 1958）を用いて両投与群の全生存曲線を推定した。両投与群の全生存曲線の第一四分位、中央値、及び第三四分位の点推定値並びに CI を推定した。投与群を因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比及び 95%CI を推定し、Wald 検定の p 値を合わせて示した。

その他の副次評価項目について、奏効率、病勢コントロール率、及び臨床ベネフィット率を各時点の効果判定に基づいて算出した。投与群ごとに点推定値及び CI を算出した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間比較を実施した。Kaplan-Meier 法を用いて両投与群の奏効期間を推定した。

2.7.3.1.2.5.2.2 無増悪生存期間の感度分析

無増悪生存期間について、解析結果の頑健性を評価するため、感度分析を実施した。

- 第三者機関の判定による評価を用いた解析
- 客観的な PD が確認される前にその他の抗癌剤治療（試験終了後の全身性治療、放射線治療、又は外科的処置を含む）を開始した場合に、それらの治療を開始する前に最後に無増悪が確認された日で打ち切りとした解析

- 治験担当医師による臨床的増悪（病状悪化など）の判断により試験を中止した場合に、それらの臨床的増悪が認められた日を無増悪生存イベント発生日とした解析
- 規定の評価予定日以外の日に客観的な PD が認められた場合、無増悪生存期間を次回に予定されていた日まで繰り越しとした解析
- 無増悪生存期間に影響を及ぼす可能性のある予後因子を規定し、調整した解析
  予後因子には、層別因子及び第 2.7.3.1.2.5.2.3 項で規定した因子を含めた。治療効果のハザード比の解析には、可能性のあるすべての変数から選択した変数による多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いた。

2.7.3.1.2.5.2.3　　部分集団解析

無増悪生存期間及び全生存期間について、以下の予後因子の部分集団解析を実施した。

- 無作為化時の層別因子
- 第 1 サイクルに投与された NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）
- 疾患状況（初回乳癌診断時の転移、再発転移又は局所再発）
- ベースライン時の測定可能病変の有無
- 遠隔転移が認められた臓器数（1、2 又は 3 以上）
- 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）
- 地域（北米、欧州、又はアジア）
- 人種（白人、アジア人又はその他）
- PgR（陽性又は陰性）
- ベースライン時の ECOG PS（0 又は 1）

解析は部分集団ごとに実施し、さらに、部分集団を構成する因子と投与群の交互作用の検定を実施した。各部分集団でのハザード比及び CI を推定し、部分集団を構成する因子と投与群の交互作用に対する p 値とともに forest plot で示した。

必要に応じて、他の因子についての部分集団解析を実施した。

日本人部分集団解析

日本人集団での有効性を確認するため、日本、日本を除く東アジア（韓国及び台湾）、他の地域（日本と日本を除く東アジア以外のすべての参加国）及び日本以外の国（日本以外のすべての参加国）ごとの有効性の部分集団解析を実施した。日本人 ITT 集団の結果を ITT 集団の結果と比較した。

日本人部分集団解析の結果を第 2.7.3.3.3.2 項に示す。

2.7.3.1.2.5.2.4　　有効性中間解析

無増悪生存期間の中間解析は、治験依頼者から独立した機関が実施し、データモニタリング委員会（data monitoring committee：DMC）に提供された。以下が観察された場合、DMC は治験依頼者に対して盲検解除を勧告することとした。

- 治験担当医師の判定による評価を用いた解析結果が、第 2.7.3.1.2.5.2.1 項で述べた有意水準で有意であり、層別のハザード比が 0.56 未満の場合、かつ、
- 第三者機関の判定による評価を用いた解析結果が、治験担当医師の判定による評価を用いた解析結果を裏付けるものである場合。

治験依頼者は、有効性の中間解析に基づいて治験を中止することはなく、すべての被験者について無増悪生存期間の最終解析まで無増悪生存を、治験が終了するまで全生存を追跡することとした。対照群に割り付けられた被験者の被験薬群へのクロスオーバーは、全生存期間の評価を困難にする可能性があるため許容しないこととした。また、試験期間中、別途規定した場合を除き、被験者の盲検性を維持することとした。

2.7.3.1.2.5.3　被験者数の決定

本試験には約 450 例の患者を組み入れ、割付比を 2:1 として無作為に割り付けた（アベマシクリブ群 300 例、プラセボ群 150 例）。

主要評価項目である無増悪生存期間の中間及び最終解析に対し、群逐次デザインを用いた。ハザード比を 0.67 と仮定し、第 1 種の過誤を片側 0.025 としてログランク検定を実施する際、検出力を約 80%担保するために必要なイベント数は 240 件となる。このため、450 例で約 240 件の無増悪生存イベントが観察された時点（打ち切り率約 47%）で無増悪生存期間の最終解析を実施すれば、プラセボ群に対するアベマシクリブ群の優越性を検証することが可能と考えた。なお、指数分布の仮定のもと、プラセボ群の真の無増悪生存期間の中央値が 10 ヵ月の場合、ハザード比 0.67 はアベマシクリブ群の無増悪生存期間の中央値が約 5 ヵ月（50%）延長することに相当した。

日本人被験者数の決定

ITT 集団と日本人 ITT 集団の有効性の一貫性を示す確率を十分確保するため、日本人 ITT 集団として 50 例を確保するよう組入れ予定症例数を設定した。

2.7.3.1.2.5.4　無作為化及び盲検化

本試験は無作為化、二重盲検比較試験とした。無作為化により、患者の選択及び治療群への割り付けでの系統的バイアスを最小限にし、本試験で得られたデータに統計的推論を用いることを正当化できる。

発生しうるバイアスをさらに減少させ、解析の検出力を向上させるために、臨床的アウトカムに関連すると考えられる因子について患者を層別化した。プラセボ対照二重盲検のデザインを用いることにより、評価時に被験者の治療を知ることにより起こりうるバイアスを最小限に抑制した。

2.7.3.1.2.6　有効性の評価項目

2.7.3.1.2.6.1　主要評価項目

有効性の主要評価項目は、治験担当医師による RECIST version 1.1 を用いた判定に基づく無増悪生存期間とした。無増悪生存期間は、無作為化された日から増悪又は死亡が認められた日のう

ち、いずれか早い方までの期間とした。解析時点で増悪又は死亡が認められていない被験者については、判明している最後の無増悪評価時点で打ち切りとした。

2.7.3.1.2.6.2 副次評価項目

副次評価項目を表 2.7.3.1-4 に示す。CR、PR、SD、及び PD の評価は、RECIST version 1.1 を用いた判定に基づいた。

表 2.7.3.1-4 副次評価項目（JPBM 試験）

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

略語：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定

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

JPBM 試験では、EORTC QLQ-C30（Aaronson et al. 1993）及び EORTC QLQ-BR23（Sprangers et al. 1996）を用いて健康関連 Quality of Life を評価し、EQ-5D 5L（van Hout et al. 2012）を用いて健康状態を評価した。

2.7.3.1.3 第 II 相試験及び第 I 相試験

2.7.3.1.3.1 第 II 相試験（JPBN 試験）

2.7.3.1.3.1.1 試験デザイン

JPBN 試験は、内分泌療法後に増悪し、遠隔転移の乳癌に対して 1 又は 2 レジメンの化学療法歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、非無作為化、単群、非盲検、第 II 相試験であった。本試験の主要目的は、アベマシクリブ単剤の奏効率を評価することであった。副次目的は、全生存期間、奏効期間、無増悪生存期間、病勢コントロール率、臨床ベネフィット率、安全性及び忍容性、薬物動態及び患者報告アウトカムを評価することであった。

1 サイクルを 28 日間として、1～28 日目までアベマシクリブを 200 mg Q12H で経口投与した。原疾患の増悪又はその他の中止基準に抵触するまで投与を継続した。ベースラインで用いた方法を一貫して用いて、2 サイクルごとに画像検査による腫瘍評価を行った。本試験は以下の理由から非無作為化、単群のデザインとした。

- いくつかの治療薬が承認されているにもかかわらず、当該患者に対する標準的な治療方法が確立されていない。
- 本試験はアベマシクリブ単剤投与を評価する試験である。

- 本試験の対象は切除不能の局所進行又は転移性病変を有し、再発が認められる乳癌患者であり、主要評価項目を腫瘍縮小効果（奏効率）とした。奏効率により、本試験の対象患者でのアベマシクリブの有効性を推定することが可能である。

2.7.3.1.3.1.1.1 対象患者の選択

本試験の主要な選択基準は、切除不能の局所進行又は転移性病変を有し、再発が認められ、HR+/HER2-乳癌と診断された 18 歳以上の女性とした。また、内分泌療法中又は内分泌療法後に増悪し、2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者で、少なくとも 1 レジメンは遠隔転移に対して受けていること、少なくとも 1 レジメンはタキサンを含むこととした。これらのレジメンにはカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、アントラサイクリン又はビノレルビンのいずれかを含むこととした。遠隔転移の乳癌治療に対する化学療法歴は 2 レジメン未満とした。また、ECOG の PS が 0～1 であり、RECIST version 1.1 に基づく測定可能病変を有することとした。

2.7.3.1.3.1.1.2 有効性評価項目

有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 に示す。CR、PR、SD、及び PD の評価は、RECIST version 1.1 を用いた判定に基づいた。

有効性の主要評価項目は治験担当医師の評価に基づく奏効率とした。

本試験の試験デザインの詳細、解析対象集団、及び解析方法は第 2.7.6.18 項に記載した。

表 2.7.3.1-5 有効性評価項目（JPBN 試験）

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

略語：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定

2.7.3.1.3.2 第 I 相試験（JPBA 試験）

JPBA 試験は、外国人進行がん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。本試験の主要目的は、アベマシクリブの安全性及び忍容性を評価することであり、副次目的はアベマシクリブの薬物動態及び抗腫瘍効果（最良総合効果、全奏効期間、CR 期間、SD 期間、無増悪生存期間、奏効率及び病勢コントロール率）を評価することであった。本試験はアベマシクリブを Q24H 又は Q12H 投与し MTD を決定する用量漸増フェーズ（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）で構成した。第 2.7.3 項には乳癌患者を対象としたパート D 及びパート G の有効性の結果のみを提示し、その

他のパートの有効性の結果は第 2.7.6.6 項に記載した。パート D 及びパート G の対象患者を以下に示す。

- パート D：進行又は転移性乳癌患者。
- パート G（フルベストラントとの併用）：HR+の進行又は転移性乳癌患者。抗エストロゲン療法後に増悪した閉経後の女性で、組入れ時にフルベストラントを投与している患者も可とした。

特定癌腫を対象とした拡大フェーズでは、各パートで少なくとも 15 例、最大 45～60 例の被験者に、1 サイクルを 28 日間（第 1 サイクルのみ 1 サイクルを 29 日間とした）として、1～28 日目までアベマシクリブを、パート A で決定した MTD である 200 mg を超えない用量で、Q12H で経口投与した。パート G に組み入れられた被験者は、アベマシクリブに加えて、フルベストラント 500 mg を第 1 サイクルの 1 日目、15 日目（フルベストラントを投与されていなかった被験者のみ）、及び 29 日目、並びに第 2 サイクル以降の 28 日目に筋肉内投与した。

本試験のデザインの詳細、解析対象集団及び解析方法は第 2.7.6.6 項に記載した。

2.7.3.1.3.3 第 I 相試験（JPBC 試験）

JPBC 試験は、進行がん患者を対象として国内で実施した、非無作為化、単群、非盲検、用量漸増、第 I 相試験であった。本試験の主要目的は、JPBA 試験で決定された MTD までのアベマシクリブを投与した際の、安全性及び忍容性を確認することであった。副次目的は、アベマシクリブの薬物動態及び抗腫瘍効果（奏効率、無増悪生存期間、奏効期間、最大腫瘍縮小割合）を評価することであった。

本試験では 3 段階のアベマシクリブの用量レベル（100、150 又は 200 mg Q12H 単剤投与）を評価した。用量は、各用量レベルの第 1 サイクル（3 又は 6 例）で用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が 33%以上発現するまで、又は計画された最高用量に到達するまで増量することとした。

本試験のデザインの詳細、解析対象集団及び解析方法の詳細は第 2.7.6.7 項に記載した。

2.7.3.1.3.4 第 I 相試験（JPBH 試験）

JPBH 試験は、外国人転移性乳癌患者を対象にした多施設共同、非無作為化、非盲検、第 Ib 相試験であった。本試験の主要目的は、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とき（パート A～E 及びパート G）、並びに HER2+の転移性乳癌患者を対象にトラスツズマブと併用投与したとき（パート F）のアベマシクリブの安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的はアベマシクリブの薬物動態及び抗腫瘍効果（最良総合効果、奏効期間、無増悪生存期間、奏効率及び病勢コントロール率）を評価することであった。本試験は併用薬ごとのパート A～G で構成し、適格患者は 7 種類の治療レジメンのうち一つと併用してアベマシクリブを Q12H で経口投与された。各パートで約 15 例、試験全体で約 123 例の被験者を組み入れることとした。

第 2.7.3 項にはアベマシクリブにレトロゾール又はアナストロゾールを併用投与したパート A 及びパート B の有効性の結果のみを提示し、パート C（タモキシフェン併用）及びパート D（エキセメスタン併用）の有効性の結果は第 2.7.6.8 項に記載した。

パート A 及び B では、1 サイクルを 28 日間として、1～28 日目までアベマシクリブを 200 mg Q12H で経口投与し、パート A ではレトロゾール 2.5 mg を、パート B ではアナストロゾール 1 mg を Q24H 投与した。

本試験のデザインの詳細、解析対象集団及び解析方法は第 2.7.6.8 項に記載した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相試験（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.1 試験対象集団

ITT 集団の被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-1 に示す。

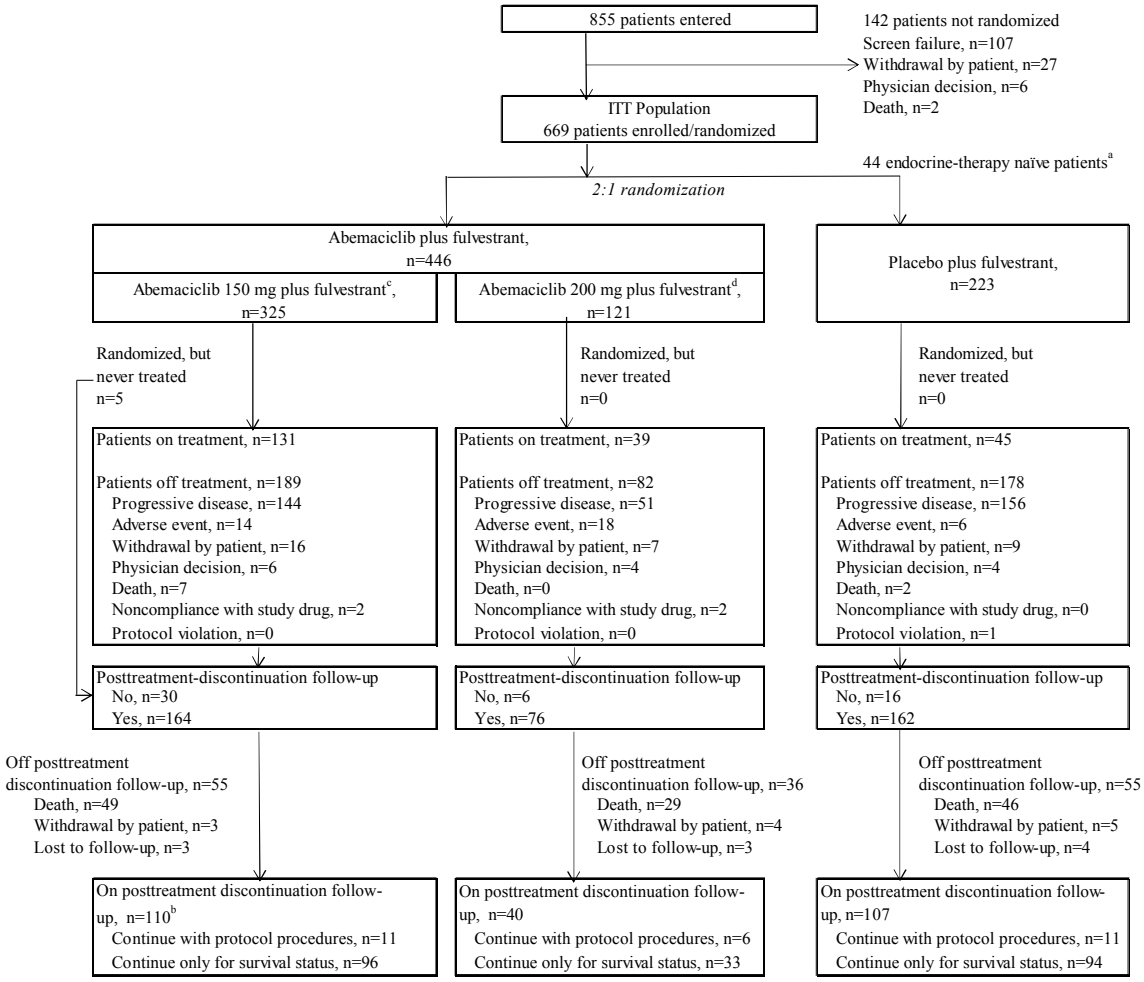
本試験には 19 ヵ国 145 施設が参加し、855 例から試験参加への同意を得た。142 例が無作為化前に試験を中止し、713 例が無作為化された。無作為化された被験者のうち、EN 被験者が 44 例であり、これらの被験者を除く EP 被験者 669 例が ITT 集団に含まれた。本試験では EN 被験者の結果は探索的なものであることから、JPBL 試験治験総括報告書 EN 補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示し、第 2.7.3 項には ITT 集団の結果を記載する。

無作為化され ITT 集団に含まれた被験者の内訳は、開始用量が 150 mg Q12H でアベマシクリブとフルベストラント群に無作為化された被験者（アベマシクリブ 150 mg 群）が 325 例、開始用量が 200 mg Q12H でアベマシクリブとフルベストラント群に無作為化された被験者（アベマシクリブ 200 mg 群）が 121 例であった。開始用量を問わずプラセボとフルベストラント群に無作為化された被験者（プラセボ群）は 223 例であった。なお、プラセボ群のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化された被験者（プラセボ 150 mg 群）は 166 例であった。

無作為化後に治験薬（アベマシクリブ／プラセボ及びフルベストラント）が投与されなかった被験者は、アベマシクリブ 150 mg 群 5 例、アベマシクリブ 200 mg 群 0 例、プラセボ群 0 例であった。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg 群 40.3%（131 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 32.2%（39 例）、プラセボ群 20.2%（45 例）であった。

投与を中止した被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg 群 58.2%（189 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 67.8%（82 例）、プラセボ群 79.8%（178 例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であり、原疾患の増悪がアベマシクリブ 150 mg 群 44.3%、アベマシクリブ 200 mg 群 42.1%、プラセボ群 70.0%、有害事象がアベマシクリブ 150 mg 群 4.3%、アベマシクリブ 200 mg 群 14.9%、プラセボ群 2.7%であった。



Note: Off post-treatment-discontinuation follow-up includes patients who were off treatment as well as patients who were randomized but never treated.

Abbreviations: CSR = clinical study report; ITT = intent-to-treat; n = number of patients within category; Q12H = every 12 hours.

a The endocrine-therapy naive population was removed in protocol amendment (b); these patients will not be included in the primary analysis. The analyses related to the endocrine-therapy naive population will be presented in a CSR addendum.

b One patient had missing treatment discontinuation date and reason but subsequently had additional follow-up prior to cutoff.

c Patients randomized after the protocol amendment (a) (the starting dose of abemaciclib was reduced from 200 mg Q12H to 150 mg Q12H).

d Patients randomized before the protocol amendment (a) (the starting dose of abemaciclib was reduced from 200 mg Q12H to 150 mg Q12H).

図 2.7.3.2-1 被験者の内訳（JPBL 試験）（すべての被験者集団）

表 2.7.3.2-1 被験者の内訳（ITT 集団）（JPBL 試験）

Disposition	Abemaciclib N=446		Placebo N=223 n (%)	Total N=669 n (%)
	Abemaciclib 150 mg N=325 n (%)	Abemaciclib 200 mg N=121 n (%)		
Randomized, but never treated	5 (1.5)	0	0	5 (0.7)
Treated	320 (98.5)	121 (100.0)	223 (100.0)	664 (99.3)
On treatment[a]	131 (40.3)	39 (32.2)	45 (20.2)	215 (32.1)
Off treatment[a]	189 (58.2)	82 (67.8)	178 (79.8)	449 (67.1)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive disease	144 (44.3)	51 (42.1)	156 (70.0)	351 (52.5)
Adverse event	14 (4.3)	18 (14.9)	6 (2.7)	38 (5.7)
Withdrawal by patient	16 (4.9)	7 (5.8)	9 (4.0)	32 (4.8)
Physician decision	6 (1.8)	4 (3.3)	4 (1.8)	14 (2.1)
Death	7 (2.2)	0	2 (0.9)	9 (1.3)
Noncompliance with study drug	2 (0.6)	2 (1.7)	0	4 (0.6)
Protocol violation	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Post-treatment-discontinuation follow-up[a,b]				
No	30 (9.2)	6 (5.0)	16 (7.2)	52 (7.8)
Yes	164 (50.5)	76 (62.8)	162 (72.6)	402 (60.1)
On post-treatment discontinuation follow-up[a,b]	110 (33.8)	40 (33.1)	107 (48.0)	257 (38.4)
Off post-treatment discontinuation follow-up[a,b]	55 (16.9)	36 (29.8)	55 (24.7)	146 (21.8)
Reasons for end of post-discontinuation follow-up				
Death	49 (15.1)	29 (24.0)	46 (20.6)	124 (18.5)
Withdrawal by patient	3 (0.9)	4 (3.3)	5 (2.2)	12 (1.8)
Lost to follow-up	3 (0.9)	3 (2.5)	4 (1.8)	10 (1.5)

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

a At the time of data cutoff.

b Includes patients who were off treatment as well as patients who were enrolled/randomized but never treated.

2.7.3.2.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.3.2-2 に、アベマシクリブの開始用量別の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.3.2-3 に示す。ITT 集団のベースライン時の疾患特性、既往歴、合併症、乳癌に対する治療歴、併用薬を、それぞれ JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.4 から Table JPBL.14.9 に、アベマシクリブの開始用量別のベースライン時の疾患特性、乳癌に対する治療歴、併用薬を、それぞれ JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.61 から Table JPBL.14.64 に示す。アベマシクリブの開始用量別の合併症を表 2.7.3.6-1 に示す。

ITT 集団の 669 例はすべて女性であった。人種は白人の割合が 55.8%、アジア人の割合は 32.0%であった。年齢の中央値は 60 歳（32～91 歳）であり、65 歳未満が 63.4%、65 歳以上が 36.6%であった。被験者が組み入れられた地域の割合は欧州が 41.7%、アジアが 31.7%、北米が 26.6%（うち米国が 18.1%）であった。組入れ時の ECOG PS は 0 が 59.8%、1 が 39.3%、2 が 0.1%であった。組入れ時の閉経状態は閉経後が 82.4%、閉経前が 17.0%であった。

ITT 集団の 99.6%が HR+、99.3%が HER2-であった。エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor positive：ER+）/プロゲステロン受容体陽性（progesterone receptor positive：PgR+）の被験者が 75.0%、ER+/プロゲステロン受容体陰性（progesterone receptor negative：PgR-）が 20.9%、エストロゲン受容体陰性（estrogen receptor negative：ER-）/PgR+が 1.2%であった。

ITT 集団の 55.8%が内臓転移を有しており、26.9%が骨転移のみを有していた。内臓転移と骨転移のみのいずれも有していない被験者が 16.9%であった。

ベースライン時に 1 ヵ所又は 2 ヵ所の転移を有する被験者が 69.7%、3 ヵ所以上の転移を有する被験者が 29.9%であり、多く見られたのは骨転移（68.9%）、リンパ節転移（37.7%）、肺転移（29.3%）、又は肝転移（26.3%）であった。

乳癌に対する内分泌治療歴がない被験者が 1.2%であった。これらの被験者は、誤って内分泌治療歴があるとして層別化され、ITT 集団に含まれた。内分泌療法に対する一次抵抗性を有する被験者が 25.3%、及び二次抵抗性を有する被験者が 73.1%であった。被験者の 72.0%が測定可能病変を有していた。

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

表 2.7.3.2-2 人口統計学的及び他のベースライン時の特性（ITT 集団）（JPBL 試験）

Demographic Parameter	**Abemaciclib N=446**	**Placebo N=223**	**Total N=669**
Sex, n (%)			
n[a]	446	223	669
Female	446 (100.0)	223 (100.0)	669 (100.0)
Age (years)			
n[a]	446	223	669
Mean (Std Dev)	59.3 (11.2)	61.1 (11.7)	59.9 (11.4)
Median (min, max)	59.0 (32.0, 91.0)	62.0 (32.0, 87.0)	60.0 (32.0, 91.0)
Pooled age group, n (%)			
n[a]	446	223	669
Age <65	291 (65.3)	133 (59.6)	424 (63.4)
Age ≥65	155 (34.8)	90 (40.4)	245 (36.6)
Race, n (%)			
n	446	223	669
White	237 (53.1)	136 (61.0)	373 (55.8)
Asian	149 (33.4)	65 (29.1)	214 (32.0)
American Indian or Alaska Native	18 (4.0)	8 (3.6)	26 (3.9)
Black or African American	9 (2.0)	5 (2.2)	14 (2.1)
Missing	31 (7.0)	9 (4.0)	40 (6.0)
Multiple	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)			
n[a]	443	223	666
Not Hispanic or Latino	303 (68.4)	162 (72.6)	465 (69.8)
Not reported	83 (18.7)	36 (16.1)	119 (17.9)
Hispanic or Latino	57 (12.9)	25 (11.2)	82 (12.3)
Region, n (%)			
Europe	179 (40.1)	100 (44.8)	279 (41.7)
Asia	147 (33.0)	65 (29.1)	212 (31.7)
North America	120 (26.9)	58 (26.0)	178 (26.6)
ECOG performance status			
0	264 (59.2)	136 (61.0)	400 (59.8)
1	176 (39.5)	87 (39.0)	263 (39.3)
2	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Missing	5 (1.1)	0	5 (1.1)
Menopausal status			
Postmenopausal	371 (83.2)	180 (80.7)	551 (82.4)
Natural	297 (66.6)	148 (66.4)	445 (66.5)
Surgical	74 (16.6)	32 (14.3)	106 (15.8)
Pre or perimenopausal (ovarian suppression)	72 (16.1)	42 (18.8)	114 (17.0)
Missing	3 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.6)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

a number of patients with non-missing data, used as denominator.

表 2.7.3.2-3 アベマシクリブ開始用量別の人口統計学的及び他のベースライン時の特性
（ITT 集団）（JPBL 試験）

Demographic Parameter	Abemaciclib N=446		Placebo N=223	Total N=669
	Abemaciclib 150 mg N=325	Abemaciclib 200 mg N=121		
Sex, n (%)				
n[a]	325	121	223	669
Female	325 (100.0)	121 (100.0)	223 (100.0)	669 (100.0)
Age (years), n				
n[a]	325	121	223	669
Mean (Std Dev)	59.4 (11.2)	58.9 (11.3)	61.1 (11.7)	59.9 (11.4)
Median (min, max)	60.0 (32.0, 91.0)	58.0 (36.0, 83.0)	62.0 (32.0, 87.0)	60.0 (32.0, 91.0)
Pooled age group, n (%)				
n[a]	325	121	223	669
Age <65	214 (65.8)	77 (63.6)	133 (59.6)	424 (63.4)
Age ≥65	111 (34.2)	44 (36.4)	90 (40.4)	245 (36.6)
Race, n (%)				
n	325	121	223	669
White	184 (56.6)	53 (43.8)	136 (61.0)	373 (55.8)
Asian	91 (28.0)	58 (47.9)	65 (29.1)	214 (32.0)
American Indian or Alaska Native	18 (5.5)	0	8 (3.6)	26 (3.9)
Black or African American	5 (1.5)	4 (3.3)	5 (2.2)	14 (2.1)
Missing	25 (7.7)	6 (5.0)	9 (4.0)	42 (6.3)
Multiple	2 (0.6)	0	0	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)				
n[a]	323	120	223	666
Not Hispanic or Latino	214 (66.3)	89 (74.2)	162 (72.6)	465 (69.8)
Not reported	63 (19.5)	20 (16.7)	36 (16.1)	119 (17.9)
Hispanic or Latino	46 (14.2)	11 (9.2)	25 (11.2)	82 (12.3)
Region, n (%)				
Europe	149 (45.8)	30 (24.8)	100 (44.8)	279 (41.7)
Asia	90 (27.7)	57 (47.1)	65 (29.1)	212 (31.7)
North America	86 (26.5)	34 (28.1)	58 (26.0)	178 (26.6)
ECOG performance status				
0	181 (55.7)	83 (68.6)	136 (61.0)	400 (59.8)
1	138 (42.5)	38 (31.4)	87 (39.0)	263 (39.3)
2	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
Missing	5 (1.5)	0	0	5 (0.7)
Menopausal status				
Postmenopausal	270 (83.1)	101 (83.5)	180 (80.7)	551 (82.4)
Natural	220 (67.7)	77 (63.6)	148 (66.4)	445 (66.5)
Surgical	50 (15.4)	24 (19.8)	32 (14.3)	106 (15.8)
Pre or perimenopausal (ovarian suppression)	52 (16.0)	20 (16.5)	42 (18.8)	114 (17.0)
Missing	3 (0.9)	0	1 (0.4)	4 (0.6)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

a number of patients with non-missing data, used as denominator.

2.7.3.2.1.3 有効性の結果

2.7.3.2.1.3.1 無増悪生存期間

2.7.3.2.1.3.1.1 ITT 集団

ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.2-4 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 に示す。

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

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

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群（16.4 ヵ月）でプラセボ群（9.3 ヵ月）に比べて 7.2 ヵ月長かった。

表 2.7.3.2-4 無増悪生存期間（ITT 集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib N=446	Placebo N=223	Treatment Effect /Difference/p-Value[d]
Number of events, n (%)	222 (49.8)	157 (70.4)	
Death without PD	11 (2.5)	4 (1.8)	
PD	211 (47.3)	153 (68.6)	
Number of patients censored, n (%)	224 (50.2)	66 (29.6)	
Death or PD after ≥2 missed tumor assessments	9 (2.0)	2 (0.9)	
No baseline tumor assessment	3 (0.7)	0	
No postbaseline tumor assessment	10 (2.2)	4 (1.8)	
No documented PD with regular assessment	202 (45.3)	60 (26.9)	
Median (95% CI) months	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 11.4)	7.2[a]
p-Value (2-sided) log rank stratified[b]			p<0.0000001
Hazard ratio (95% CI) – stratified[b]			0.553 (0.449, 0.681)
PFS rate, % (95% CI)[c]			
3 months	87.7 (84.1, 90.5)	77.0 (70.8, 82.0)	10.7 (4.3, 17.1); p=0.0011
6 months	76.8 (72.5, 80.6)	59.7 (52.8, 66.0)	17.1 (9.3, 24.8); p<0.0001
9 months	69.7 (65.0, 73.9)	50.9 (44.0, 57.4)	18.8 (10.7, 26.9); p<0.0001
12 months	61.1 (56.2, 65.6)	40.4 (33.7, 47.0)	20.7 (12.4, 28.9); p<0.0001
15 months	52.8 (47.7, 57.6)	36.0 (29.5, 42.6)	16.8 (8.5, 25.1); p<0.0001
18 months	45.6 (40.3, 50.7)	27.0 (20.7, 33.6)	18.6 (10.3, 26.9); p<0.0001

Note: Quartiles and PFS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

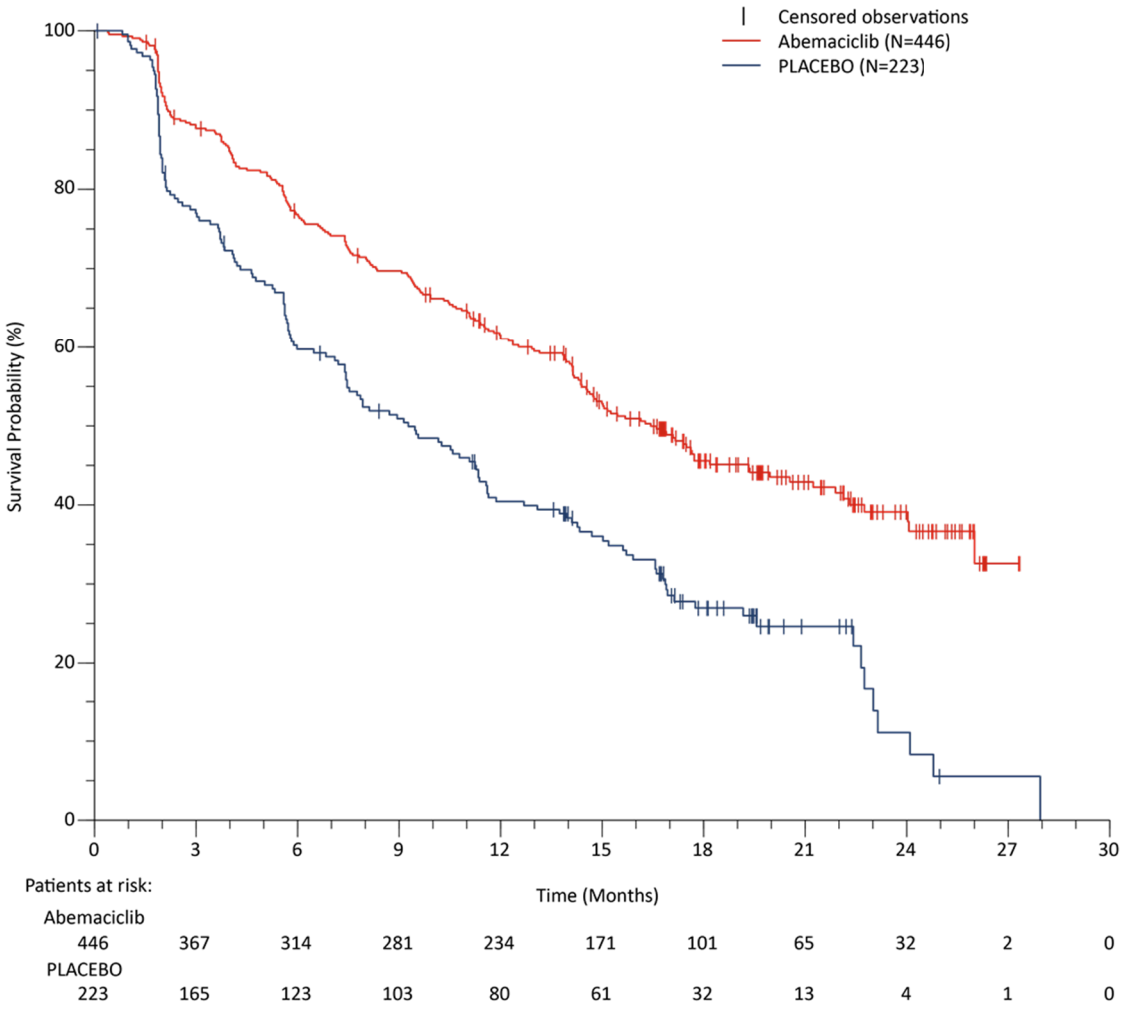
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

a Rounded from 7.17.

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

c 95% CIs and 2-sided p-values for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

d Treatment difference/effect/p-values are computed based on comparator placebo.



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

図 2.7.3.2-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.1.2　　ITT 150 mg 集団

ITT 集団でアベマシクリブとフルベストラントの併用投与により統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められたことから、Gatekeeping 法を用いて ITT 150 mg 集団についても解析を実施した（第 2.7.3.1.1.6.2.2 項）。ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.2-5 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-3 に示す。

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

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

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg 群（15.3 ヵ月）でプラセボ 150 mg 群（10.5 ヵ月）に比べて 4.7 ヵ月長かった。

表 2.7.3.2-5 無増悪生存期間（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib 150 mg N=325	**Placebo 150 mg N=166**	**Treatment Effect /Difference/p-Value[c]**
Number of events, n (%)	158 (48.6)	109 (65.7)	
Death without PD	9 (2.8)	4 (2.4)	
PD	149 (45.8)	105 (63.3)	
Number of patients censored, n (%)	167 (51.4)	57 (34.3)	
Death or PD after ≥2 missed tumor assessments	6 (1.8)	1 (0.6)	
No baseline tumor assessment	3 (0.9)	0	
No postbaseline tumor assessment	7 (2.2)	4 (2.4)	
No documented PD with regular assessment	151 (46.5)	52 (31.3)	
Median (95% CI) months	15.3 (14.1, 17.6)	10.5 (7.4, 13.1)	4.7
p-Value (2-sided) log rank stratified[a]			p=0.000023
Hazard ratio (95% CI) – stratified[a]			0.588 (0.458, 0.754)
PFS rate, % (95% CI)[b]			
3 months	87.7 (83.4, 90.9)	75.7 (68.2, 81.6)	12.0 (4.4, 19.6) p=0.0020
6 months	77.5 (72.4, 81.7)	60.6 (52.5, 67.8)	16.9 (7.9, 25.8) p=0.0002
9 months	70.8 (65.3, 75.6)	53.3 (45.1, 60.8)	17.5 (8.1, 26.9) p=0.0003
12 months	61.1 (55.4, 66.4)	42.5 (34.5, 50.2)	18.7 (9.1, 28.3) p=0.0001
15 months	50.6 (44.6, 56.4)	37.9 (30.1, 45.6)	12.8 (3.0, 22.6) p=0.0105
18 months	42.8 (36.4, 49.1)	28.7 (21.2, 36.6)	14.1 (4.0, 24.2) p=0.0060

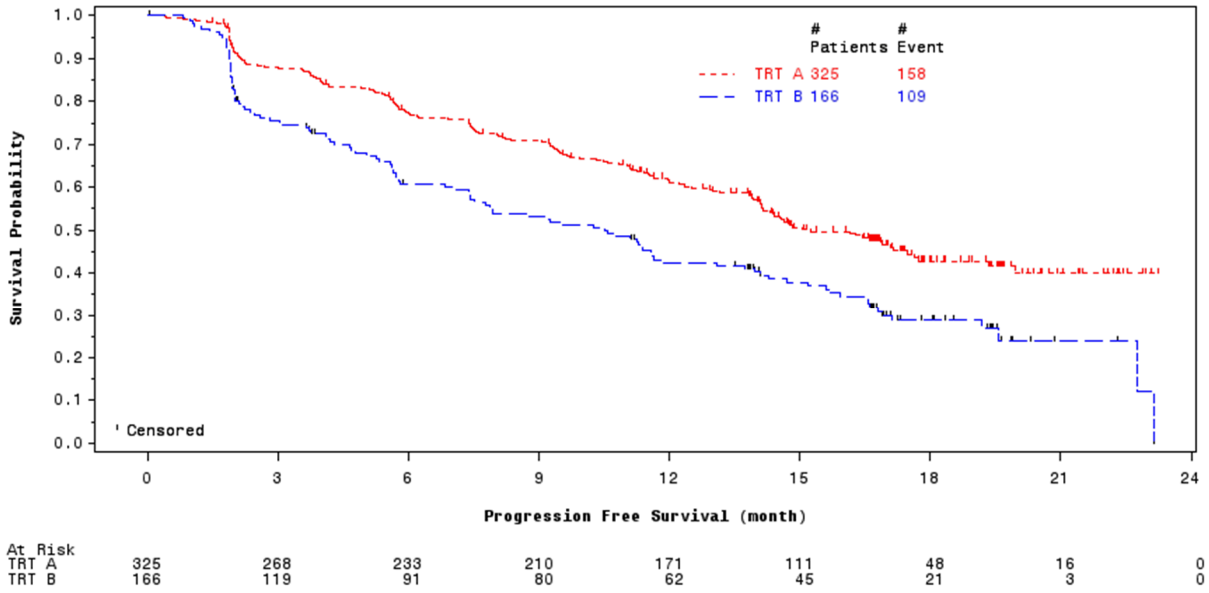
Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

Note: Quartiles and PFS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

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

b 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

c Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo-150 mg.



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

図 2.7.3.2-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.1.3　感度分析

<u>第三者機関の判定による評価を用いた解析</u>

第三者機関の判定による評価を用いた無増悪生存期間の結果を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.17 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示す。

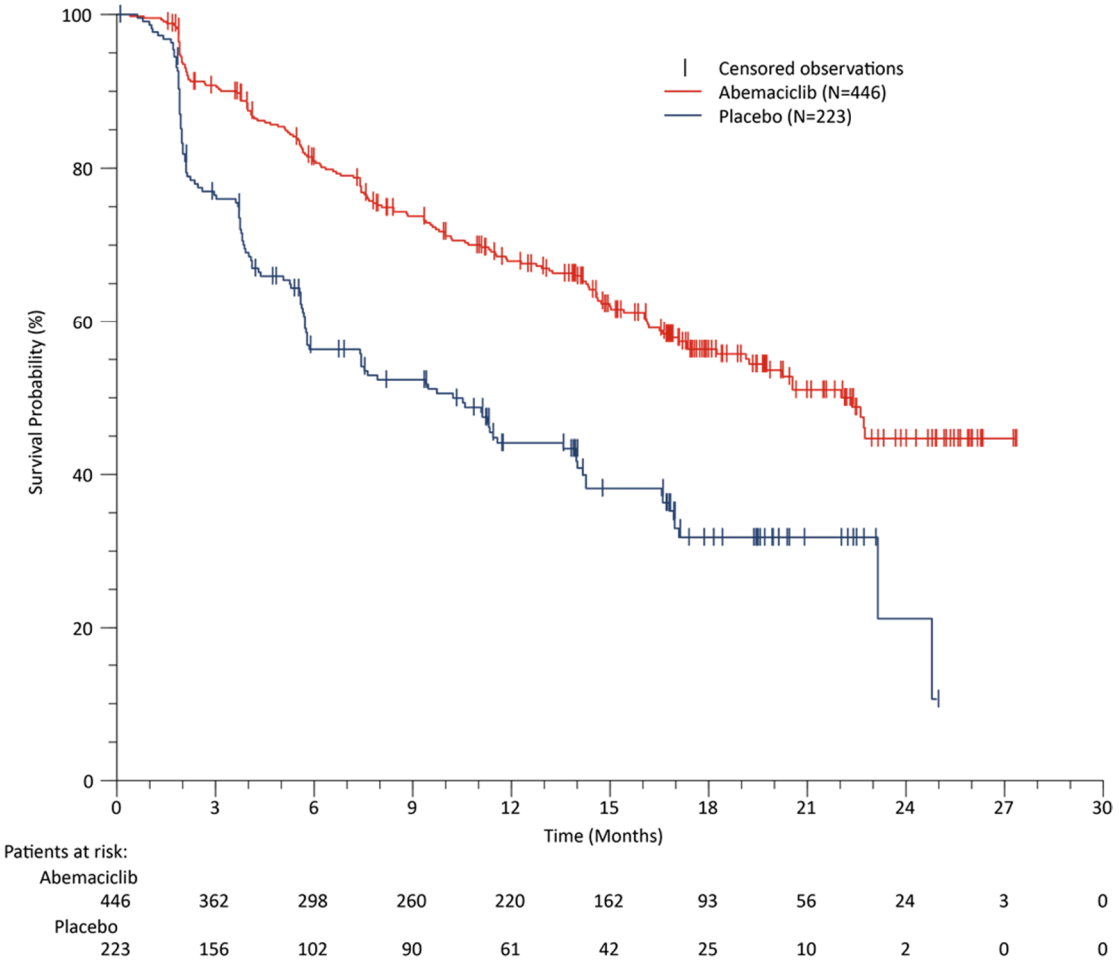
第三者機関の判定による評価では、アベマシクリブ群の 164 例（36.8%）及びプラセボ群の 124 例（55.6%）に無増悪生存イベントが認められた。アベマシクリブ群の 282 例（63.2%）及びプラセボ群の 99 例（44.4%）が打ち切りとなった。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（p<0.000001、ログランク検定）。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 54.0%減少した［ハザード比：0.460、95% CI：0.363～0.584］。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群（22.4 ヵ月）でプラセボ群（10.2 ヵ月）に比べて 12.1 ヵ月長かった。

第三者機関の判定による評価を用いた解析の結果は、治験担当医師の判定による評価を用いた解析の結果と同様であり、主要解析で示された結果の頑健性が確認された。



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

図 2.7.3.2-4 第三者機関の判定による評価を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

<u>ITT 150 mg 集団を対象とした解析</u>

ITT 集団と ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間の結果について、ハザード比、無増悪生存期間の中央値、及び Kaplan-Meier 曲線から、ITT 150 mg 集団の結果は、ITT 集団の結果と矛盾しないものであった（第 2.7.3.2.1.3.1.2 項）。

なお、ITT 集団のうち開始用量が 200 mg Q12H であった被験者集団での結果は、第 2.7.3.2.1.3.5 項に示す。

<u>その他の感度分析</u>

その他、事前に規定した無増悪生存期間の感度分析の結果を表 2.7.3.2-6 に示す。

それぞれの感度分析の結果は、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与による、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較した無増悪生存期間の延長を支持するものであり（ハザード比：0.526～0.552、いずれも $p<0.0001$）、主要解析で示された結果の頑健性が確認された。

表 2.7.3.2-6　無増悪生存期間の感度分析（ITT 集団）（JPBL 試験）

Sensitivity Analyses	Hazard Ratio (95% CI)[a]	p-Value[b]
Sensitivity analysis 1[c]	0.526 (0.424, 0.653)	p<0.0001
Sensitivity analysis 2[c]	0.542 (0.442, 0.664)	p<0.0001
Sensitivity analysis 3[c]	0.552 (0.447, 0.680)	p<0.0001
Sensitivity analysis 4[d]	0.549 (0.447, 0.675)	p<0.0001

Abbreviations: 1 = PFS was censored if a patient was initiated on another anticancer therapy prior to objective progression at the date of the last complete objective progression-free disease assessment before initiation of the new therapy; 2 = if a patient was discontinued from study treatment due to investigator determined nonobjective progression, the patient's PFS time was calculated using the date of nonobjective progression as the progression date; 3 = if a patient had objective progression at an unscheduled disease assessment, then the PFS time for that patient was forward-dated to the next scheduled disease assessment; 4 = PFS was analyzed after adjusting for selected prognostic factors; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; PFS = progression-free survival; SAP = statistical analysis plan.

a Abemaciclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant.

b p-Value based on stratified log-rank test, except the sensitivity analysis 4 using Wald test.

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

d Hazard ratio was estimated using a multivariate Cox Proportional Hazard model by stepwise selection method. The stepwise selection used p-value <0.05 as the criterion for adding a variable and p-value ≥0.10 for dropping a variable. Factors listed in SAP 6.12 were included in the stepwise model selection, the treatment and starting dose factors were not used for stepwise selection but were added in the final model. Hazard Ratio for treatment effect and corresponding 95% CI was estimated from the final model.

2.7.3.2.1.3.2　全生存期間

2.7.3.2.1.3.2.1　ITT 集団

ITT 集団の全生存期間を表 2.7.3.2-7 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-5 に示す。また、追跡調査期間の結果を第 2.7.6.15 項に示す。

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ群 85 例（19.1%）、プラセボ群 48 例（21.5%）であり、アベマシクリブ群とプラセボ群の間で、全生存期間に[redacted]（ログランク検定）。ハザード比は[redacted]であった（95% CI：[redacted]）。

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

追跡調査期間の中央値は、アベマシクリブ群 19.6 ヵ月、及びプラセボ群 19.5 ヵ月であり、両投与群で同様であった。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較して[redacted]。

表 2.7.3.2-7 全生存期間（ITT 集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib N=446	**Placebo N=223**	**Treatment Effect /Difference/p-Value[a]**
Number of deaths, n (%)	85 (19.1)	48 (21.5)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Alive	[redacted]	[redacted]	
Lost to follow-up	6 (1.3)	4 (1.8)	
Withdrawal by patient	2 (0.4)	1 (0.4)	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-Value (2-sided) – log-rank stratified[b]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – stratified[b]			[redacted]
Survival rate, % (95% CI)[c]			
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; OS = overall survival.

a Treatment effect/difference/p-values are computed based on comparator placebo.

b Stratified by sensitivity to endocrine therapy and nature of disease per the IWRS.

c 95% CIs and 2-sided p-values for the difference between rates were calculated based on normal approximation.



図 2.7.3.2-5 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置を表 2.7.3.2-8 に示す。

両投与群合わせて 51.0%（341 例）の被験者が試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った。内訳は、アベマシクリブ群 44.8%（200 例）、プラセボ群 63.2%（141 例）であった。

試験治療を中止した 449 例（アベマシクリブ群 271 例、プラセボ群 178 例）のうち、試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った被験者の割合は、アベマシクリブ群 73.8%（200/271 例）及びプラセボ群 79.2%（141/178 例）であった。試験治療中止後に化学療法を実施した被験者の割合は、アベマシクリブ群で 50.9%（138/271 例）、プラセボ群で 54.5%（97/178 例）であった。

アベマシクリブ群の 2.6%（7/271 例）及びプラセボ群の 5.1%（9/178 例）が試験治療中止後にパルボシクリブを投与され、アベマシクリブ群の 1 例（0.4%）がリボシクリブを投与された。

以上より、試験治療中止例での試験治療中止後の治療は両投与群で類似していた。

表 2.7.3.2-8 試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置（ITT 集団）（JPBL 試験）

Post-discontinuation Therapy/Surgery	Abemaciclib N=446 n (%)	Placebo N=223 n (%)	Total N=669 n (%)
Patients still on treatment[a]	170 (38.1)	45 (20.2)	215 (32.1)
Patients off treatment[a]	271 (60.8)	178 (79.8)	449 (67.1)
Systemic therapy			
Overall	200 (44.8)	141 (63.2)	341 (51.0)
Chemotherapy	138 (30.9)	97 (43.5)	235 (35.1)
Endocrine	110 (24.7)	77 (34.5)	187 (28.0)
Other	25 (5.6)	15 (6.7)	40 (6.0)
Targeted	65 (14.6)	54 (24.2)	119 (17.8)
First subsequent line	200 (44.8)	141 (63.2)	341 (51.0)
Chemotherapy	109 (24.4)	74 (33.2)	183 (27.4)
Endocrine	89 (20.0)	66 (29.6)	155 (23.2)
Other	17 (3.8)	12 (5.4)	29 (4.3)
Targeted	51 (11.4)	39 (17.5)	90 (13.5)
Surgical procedure	14 (3.1)	3 (1.3)	17 (2.5)
Radiotherapy	37 (8.3)	26 (11.7)	63 (9.4)

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

a At the time of data cutoff.

2.7.3.2.1.3.2.2 ITT 150 mg 集団

ITT 150 mg 集団の全生存期間を表 2.7.3.2-9 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-6 に示す。追跡調査期間の結果を表 2.7.3.6-2 に示す。

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ 150 mg 群 56 例（17.2%）、プラセボ 150 mg 群 29 例（17.5%）であり、両投与群の間で、[redacted]（ログランク検定）。ハザード比は[redacted]であった（95% CI[redacted]～[redacted]）。

12 ヵ月時点の生存率はアベマシクリブ 150 mg 群[redacted]%、プラセボ 150 mg 群[redacted]%であった。

追跡調査期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg 群 17.9 ヵ月及び、プラセボ 150 mg 群 18.0 ヵ月であり、両投与群で同様であった。

ITT 集団での結果と同様に、アベマシクリブ 150 mg とフルベストラントの併用投与により、プラセボ 150 mg とフルベストラントの併用投与と比較して[redacted]。

表 2.7.3.2-9 全生存期間（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib 150 mg N=325	**Placebo 150 mg N=166**	**Treatment Effect /Difference/p-Value [a]**
Number of deaths, n (%)	56 (17.2)	29 (17.5)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Alive			
Lost to follow-up	3 (0.9)	1 (0.6)	
Withdrawal by patient	2 (0.6)	1 (0.6)	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) - Log Rank Stratified[b]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [b]			[redacted]
Survival rate, % (95% CI)[c]			
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; OS = overall survival.

Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

a Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator placebo-150 mg.

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

c 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.



図 2.7.3.2-6 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.2.3　　感度分析

ITT 150 mg 集団を対象とした解析

ITT 集団と ITT 150 mg 集団の全生存期間の結果について、ハザード比、全生存期間の中央値、及び Kaplan-Meier 曲線から[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.2.2 項）。

その他の感度分析

全生存期間のその他の感度分析については、蓄積イベント数が少なかったため、結果を示していない。

2.7.3.2.1.3.3　　奏効率及び病勢コントロール率

2.7.3.2.1.3.3.1　　ITT 集団

ITT 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-10 に示す。

アベマシクリブ群の奏効率（CR+PR）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。奏効率は、アベマシクリブ群 35.2%（95% CI：30.8～39.6）、及びプラセボ群 16.1%（95% CI：11.3～21.0）であった（オッズ比：2.8）。CR が認められた被験者の割合はアベマシクリブ群 3.1%（14 例）及びプラセボ群 0.4%（1 例）であった。

アベマシクリブ群の病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.025、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。病勢コントロール率は、アベマシクリブ群 83.0%（95% CI：79.5～86.4）、及びプラセボ群 75.8%（95% CI：70.2～81.4）であった（オッズ比：1.6）。

アベマシクリブ群の臨床ベネフィット率（CR+PR+6 ヵ月以上の SD）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。臨床ベネフィット率は、アベマシクリブ群 72.2%（95% CI：68.0～76.4）、及びプラセボ群 56.1%（95% CI：49.5～62.6）であった（オッズ比：2.0）。

表 2.7.3.2-10 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 集団）（JPBL 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib (N=446)		Placebo (N=223)		Difference	Odds Ratio	p-Value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]			
Complete response (CR)	14 (3.1)	1.5, 4.8	1 (0.4)	-0.4, 1.3			
Partial response (PR)	143 (32.1)	27.7, 36.4	35 (15.7)	10.9, 20.5			
Stable disease (SD)	213 (47.8)	43.1, 52.4	133 (59.6)	53.2, 66.1			
≥6 months	165 (37.0)	32.5, 41.5	89 (39.9)	33.5, 46.3			
Progressive disease (PD)	40 (9.0)	6.3, 11.6	45 (20.2)	14.9, 25.4			
Not evaluable[d]	36 (8.1)	5.5, 10.6	9 (4.0)	1.5, 6.6			
Overall response rate (CR + PR)	157 (35.2)	30.8, 39.6	36 (16.1)	11.3, 21.0	19.1	2.8	<0.001
Disease control rate (CR + PR + SD)	370 (83.0)	79.5, 86.4	169 (75.8)	70.2, 81.4	7.2	1.6	0.025
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	322 (72.2)	68.0, 76.4	125 (56.1)	49.5, 62.6	16.1	2.0	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation.

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

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

2.7.3.2.1.3.3.2 ITT 150 mg 集団

ITT 150 mg 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-11 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群の奏効率（CR+PR）は、プラセボ 150 mg 群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。奏効率は、アベマシクリブ 150 mg 群 36.0%（95% CI：30.8～41.2）、及びプラセボ 150 mg 群 14.5%（95% CI：9.1～19.8）であった。CR が認められた被験者の割合はアベマシクリブ 150 mg 群 3.4%（11 例）、及びプラセボ 150 mg 群 0.6%（1 例）であった。

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

アベマシクリブ 150 mg 群の臨床ベネフィット率（CR+PR+6 ヵ月以上の SD）は、プラセボ 150 mg 群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。臨床ベネフィット率は、アベマシクリブ 150 mg 群 74.2%（95% CI：69.4～78.9）、及びプラセボ 150 mg 群 54.8%（95% CI：47.2～62.4）であった。

表 2.7.3.2-11 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib 150 mg (N=325)		Placebo 150 mg (N=166)		p-value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]	
Complete response (CR)	11 (3.4)	1.4, 5.4	1 (0.6)	-0.6, 1.8	
Partial response (PR)	106 (32.6)	27.5, 37.7	23 (13.9)	8.6, 19.1	
Stable disease (SD)	156 (48.0)	42.6, 53.4	99 (59.6)	52.2, 67.1	
SD Persistent for >= 6 (Month)	124 (38.2)	32.9, 43.4	67 (40.4)	32.9, 47.8	
Progressive disease (PD)	30 (9.2)	6.1, 12.4	36 (21.7)	15.4, 28.0	
Objective PD	30 (9.2)	6.1, 12.4	36 (21.7)	15.4, 28.0	
Not evaluable	22 (6.8)	4.0, 9.5	7 (4.2)	1.2, 7.3	
Objective response (CR + PR)	117 (36.0)	30.8, 41.2	24 (14.5)	9.1, 19.8	<0.001
Disease control rate (CR + PR + SD)	273 (84.0)	80.0, 88.0	123 (74.1)	67.4, 80.8	0.007
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	241 (74.2)	69.4, 78.9	91 (54.8)	47.2, 62.4	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in population; n = number of patients; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

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

a Using RECIST version 1.1.

b CIs were based on normal approximation.

c P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

2.7.3.2.1.3.3.3 ITT 集団（測定可能病変を有する被験者）

ITT 集団のうち、測定可能病変を有する被験者の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-12 に、ベースラインからの最大腫瘍縮小割合を図 2.7.3.2-7 に示す。

アベマシクリブ群の奏効率（CR+PR）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。奏効率は、アベマシクリブ群 48.1%（95% CI：42.6～53.6）、及びプラセボ群 21.3%（95% CI：15.1～27.6）であった（オッズ比：3.4）。CR が認められた被験者の割合はアベマシクリブ群 3.5%（11 例）、及びプラセボ群 0%（0 例）であった。

表 2.7.3.2-12 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 集団、測定可能病変を有する被験者）（JPBL 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib (N=318)		Placebo (N=164)		Difference	Odds Ratio	p-Value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]			
Complete response (CR)	11 (3.5)	1.5, 5.5	0	NA			
Partial response (PR)	142 (44.7)	39.2, 50.1	35 (21.3)	15.1, 27.6			
Stable disease (SD)	109 (34.3)	29.1, 39.5	84 (51.2)	43.6, 58.9			
≥6 months	80 (25.2)	20.4, 29.9	50 (30.5)	23.4, 37.5			
Progressive disease (PD)	32 (10.1)	6.8, 13.4	38 (23.2)	16.7, 29.6			
Objective PD	32 (10.1)	6.8, 13.4	38 (23.2)	16.7, 29.6			
Not evaluable[d]	24 (7.5)	4.6, 10.5	7 (4.3)	1.2, 7.4			
Overall response rate (CR + PR)	153 (48.1)	42.6, 53.6	35 (21.3)	15.1, 27.6	26.8	3.4	<0.001
Disease control rate (CR + PR + SD)	262 (82.4)	78.2, 86.6	119 (72.6)	65.7, 79.4	9.8	1.8	0.012
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	233 (73.3)	68.4, 78.1	85 (51.8)	44.2, 59.5	21.5	2.6	<0.001

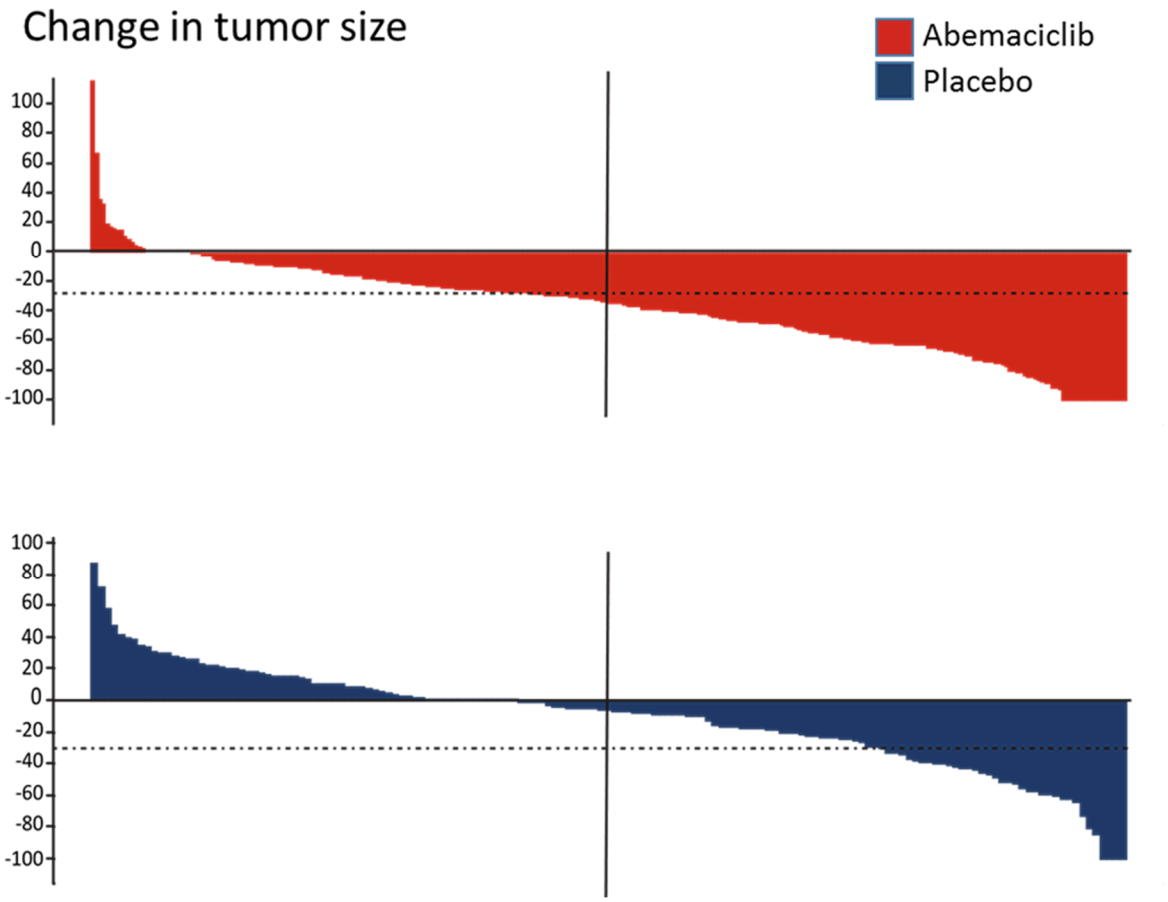
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in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

a Using RECIST version 1.1.

b CIs were based on normal approximation.

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

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

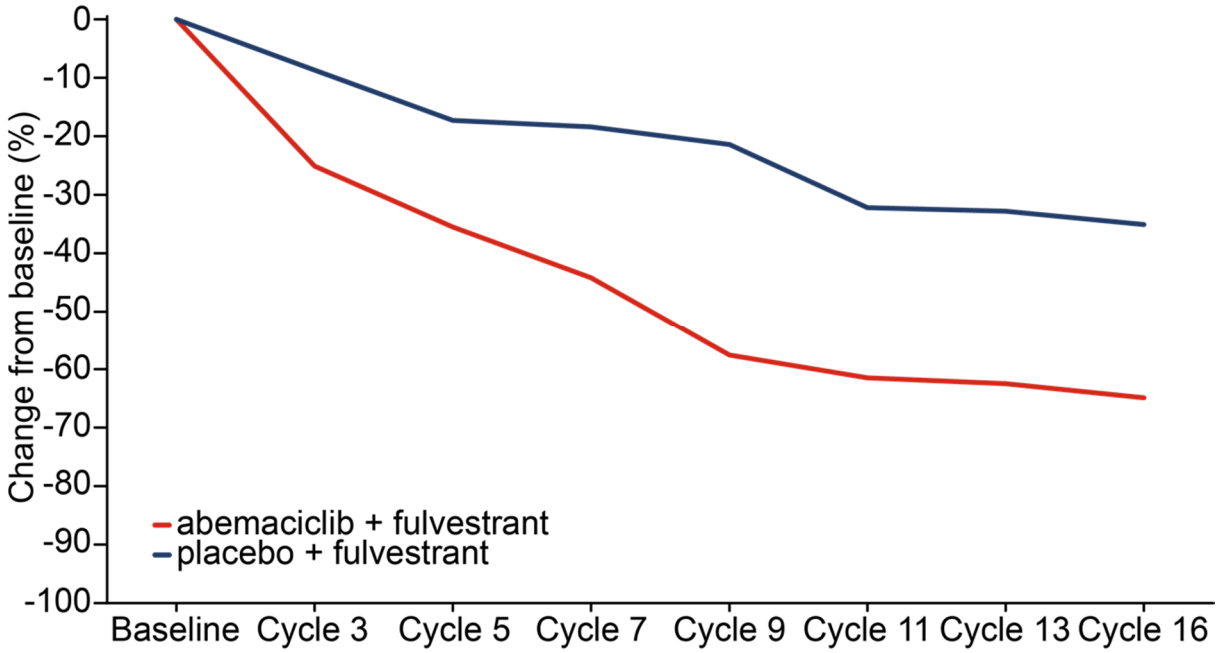


Abbreviations: ITT = intent-to-treat.

図 2.7.3.2-7 ベースラインからの最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロット
（ITT 集団、測定可能病変を有する被験者）（JPBL 試験）

ITT 集団のうち、測定可能病変を有する被験者の腫瘍縮小割合の推移を図 2.7.3.2-8 に示す。

腫瘍縮小割合の投与群間の差は、最初の腫瘍評価時である第 3 サイクルまでに認められ、第 3 サイクル時点の腫瘍縮小割合の最小二乗平均値はアベマシクリブ群－25.1%、及びプラセボ群－8.7%であった。投与群間の差は試験期間を通じて認められ、また大きくなった。第 13 サイクル時点では、腫瘍縮小割合の最小二乗平均値はアベマシクリブ群－62.5%、及びプラセボ群－32.8%であった。



Note: Cycle represents Day 1 of each cycle.
Note: A mixed model was used to estimate percent change in tumor size over time. The model used the log-ratio of tumor size to baseline tumor size as the response and an unstructured covariance matrix.
Abbreviations: ITT = intent-to-treat.

図 2.7.3.2-8 腫瘍縮小割合の推移（ITT 集団、測定可能病変を有する被験者）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.4　奏効期間

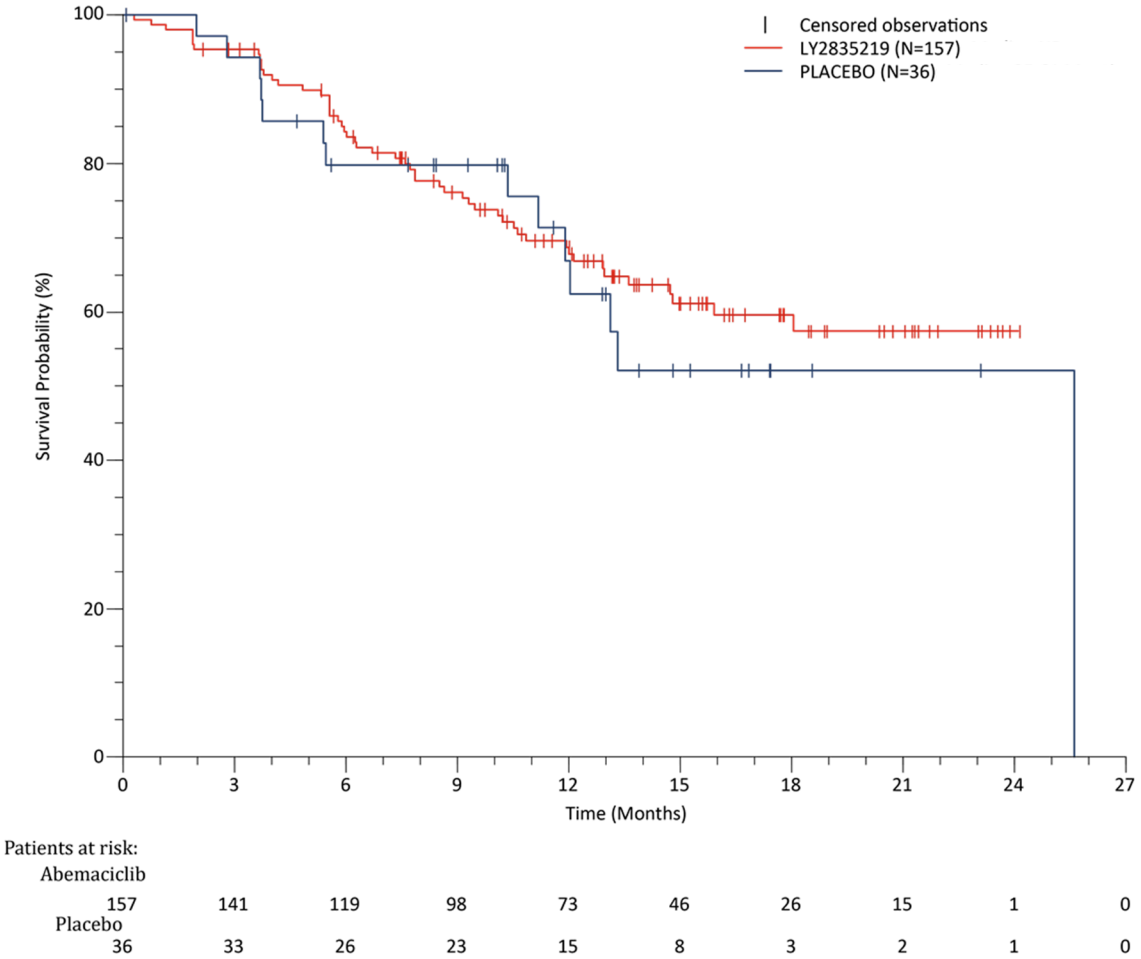
2.7.3.2.1.3.4.1　ITT 集団

ITT 集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-9 に示す。

アベマシクリブ群の奏効例 157 例のうち、PD が 49 例（31.2%）及び死亡が 3 例（1.9%）に認められた。奏効例のうち 90 例（57.3%）が投与継続中であり、奏効期間の中央値には到達しなかった［not reached（NR）、95% CI：18.1～NR］。プラセボ群の奏効例 36 例のうち、PD が 13 例（36.1%）及び死亡が 1 例（2.8%）に認められた。奏効例のうち 21 例（58.3%）が投与継続中であり、奏効期間の中央値は 25.6 ヵ月であった（95% CI：11.9～25.6）。

奏効までの期間の中央値は、アベマシクリブ群 3.7 ヵ月（1.7～16.9 ヵ月）、及びプラセボ群 4.0 ヵ月（1.9～14.7 ヵ月）であった。

奏効例のうち、奏効が認められてから 12 ヵ月時点の無増悪生存率はアベマシクリブ群 67.8%及びプラセボ群 66.9%であった。



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

図 2.7.3.2-9 治験担当医師の評価による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

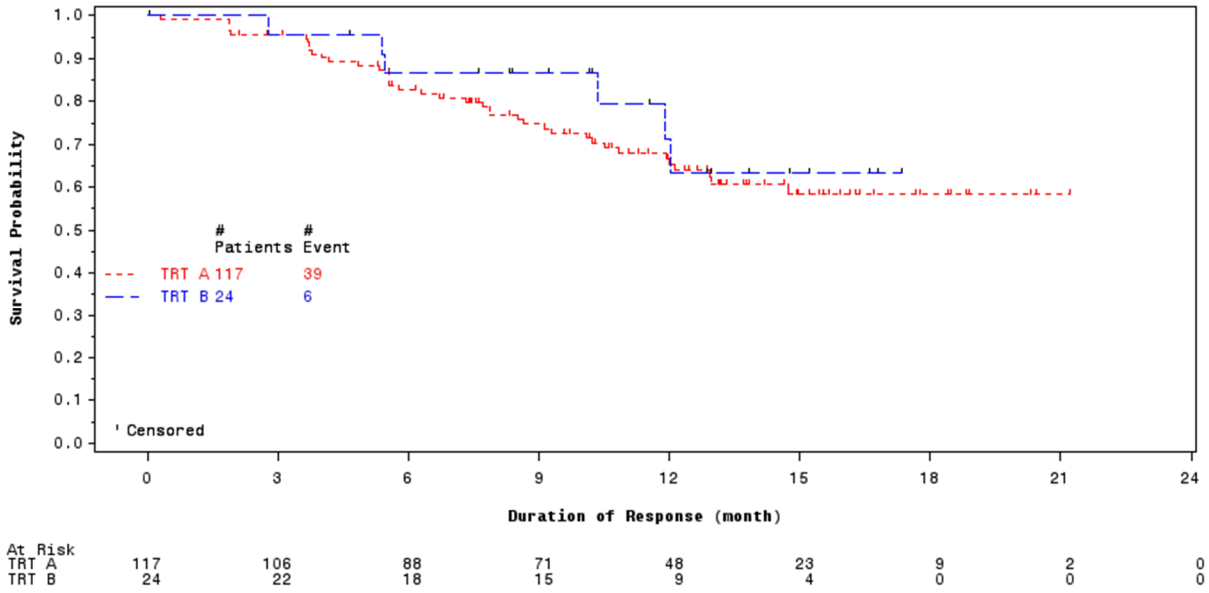
2.7.3.2.1.3.4.2　　ITT 150 mg 集団

ITT 150 mg 集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-10 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群の奏効例 117 例のうち、PD が 36 例（30.8%）及び死亡が 3 例（2.6%）に認められた。奏効期間の中央値には到達しなかった（NR、95% CI：13.0～NR）。プラセボ 150 mg 群の奏効例 24 例のうち、PD が 5 例（20.8%）及び死亡が 1 例（4.2%）に認められた。奏効期間の中央値には到達しなかった（NR、95% CI：11.9～NR）。

奏効までの期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg 群 3.7 ヵ月（1.9～16.9 ヵ月）、及びプラセボ 150 mg 群 4.0 ヵ月（1.9～14.7 ヵ月）であった。

奏効例のうち、奏効が認められてから 12 ヵ月時点の無増悪生存率はアベマシクリブ 150 mg 群 65.4%及びプラセボ 150 mg 群 71.4%であった。



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

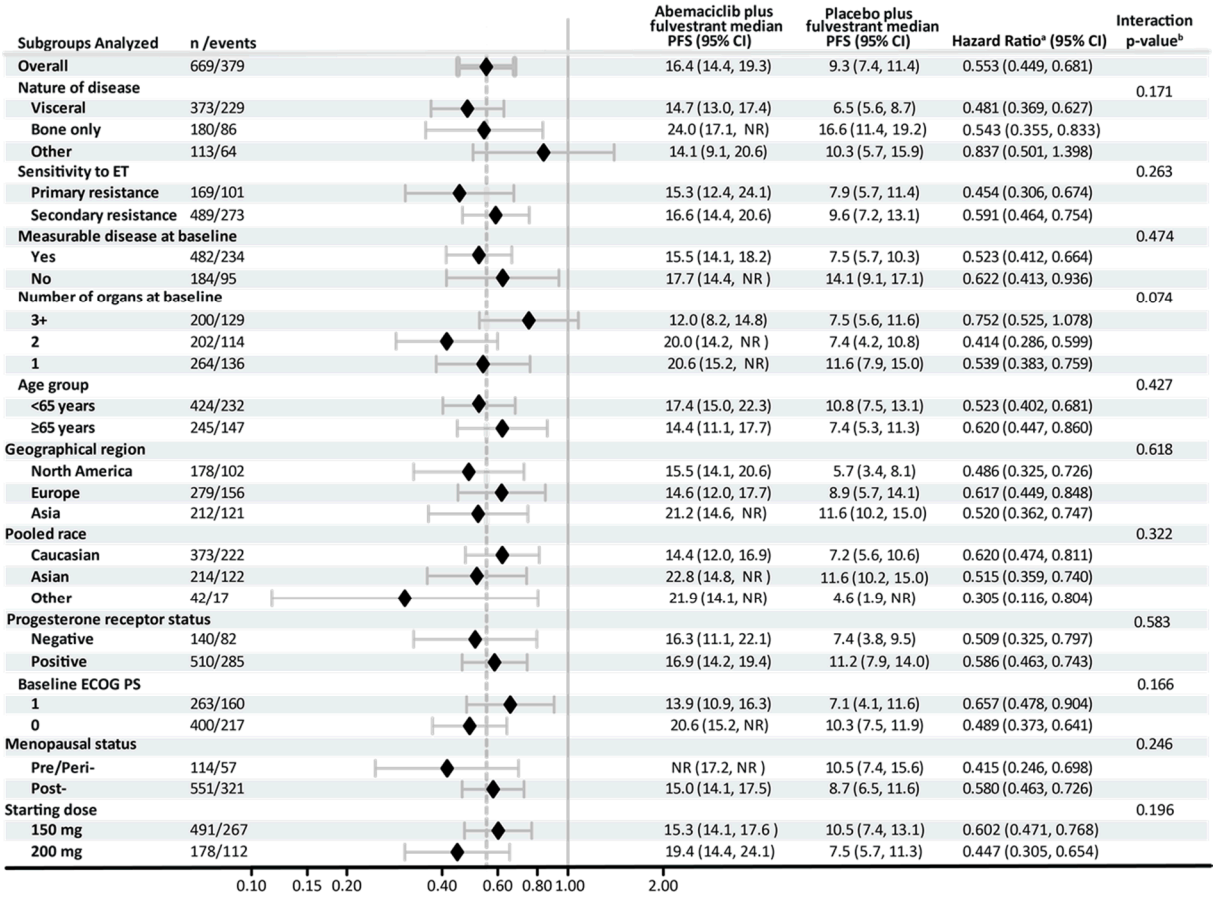
図 2.7.3.2-10 治験担当医師の評価による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.5　無増悪生存期間及び全生存期間の部分集団解析

2.7.3.2.1.3.5.1　ITT 集団

ITT 集団を対象として、無増悪生存期間及び全生存期間について、事前に規定した部分集団解析を実施した。無増悪生存期間の部分集団解析の forest plot を図 2.7.3.2-11 及び図 2.7.3.2-12 に示す。全生存期間については、現在得られている生存状況からでは詳細な部分集団解析を実施することは不可能であった。

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



Note: PFS HRs and 95% CIs are indicated by diamonds and the crossing horizontal lines, respectively. HRs are unstratified and estimated with the adjustment of arm*subgroup interaction, except the overall PFS. The overall PFS estimates were stratified by natural of disease and ET resistance. The factor levels that consisted less than 5% of randomized patients were omitted from the analysis.

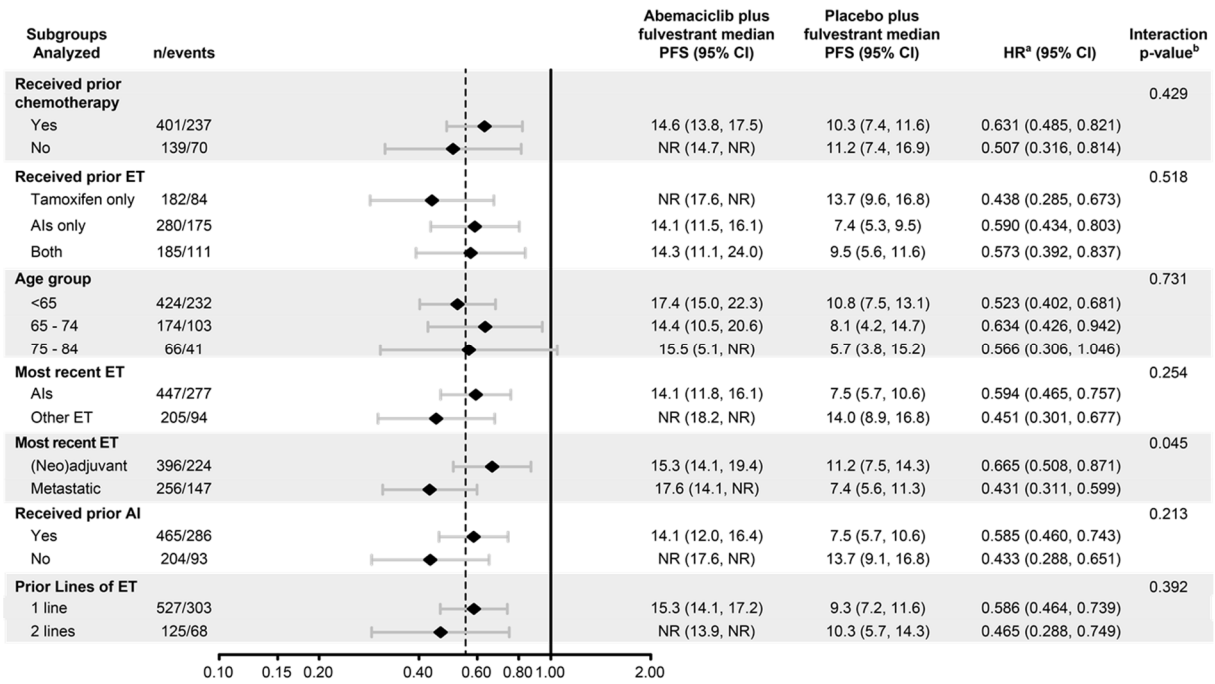
Abbreviations: CI = confidence interval; CRF = case report form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = endocrine therapy; HRs = hazard ratios; ITT = intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; NR = not reached; PFS = progression-free survival; PS = performance status.

a Abemaciclib versus placebo.

b P-value for interaction term from a model with arm, the subgroup variable and arm*subgroup interaction term.

Nature of disease and sensitivity to endocrine therapy were based on CRF values.

図 2.7.3.2-11 無増悪生存期間の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBL 試験）



Abbreviations: AIs = aromatase inhibitors; CI = confidence interval; ET = endocrine therapy; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; NR = not reached; PFS = progression-free survival.

a Abemaciclib versus placebo.

b P-Value for interaction term from a model with arm, the subgroup variable and arm*subgroup interaction term.

Note: The factor levels that comprised less than 5% of randomized patients were omitted from the analysis.

Note: The hazard ratio and log-rank test p-value were calculated based on the unstratified analysis.

図 2.7.3.2-12 無増悪生存期間のその他の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBL 試験）

ITT 集団を対象とした閉経状態別の部分集団解析

ITT 集団を対象として、無増悪生存期間及び全生存期間について、閉経状態別の部分集団解析を実施した。結果をそれぞれ表 2.7.3.2-13 及び表 2.7.3.2-14 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2-13 及び図 2.7.3.2-14 に示す。

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

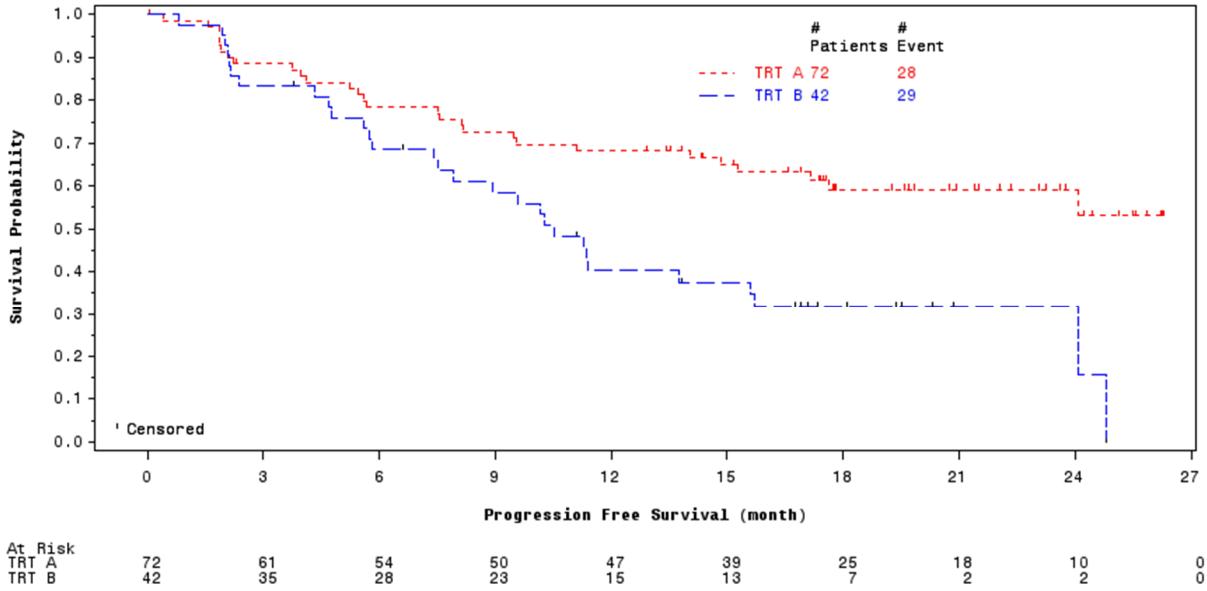
表 2.7.3.2-13 閉経状態別の無増悪生存期間（ITT 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=72	Placebo N=42	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=371	Placebo N=180	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of events, n (%)	28 (38.9)	29 (69.0)		194 (52.3)	127 (70.6)	
Number of patients censored, n (%)	44 (61.1)	13 (31.0)		177 (47.7)	53 (29.4)	
Median (95% CI)	NR (17.2, NR)	10.5 (7.4, 15.6)	NR	15.0 (14.1, 17.5)	8.7 (6.5, 11.6)	6.3
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p=0.002			p<0.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.446 (0.264, 0.754)			0.580 (0.463, 0.727)

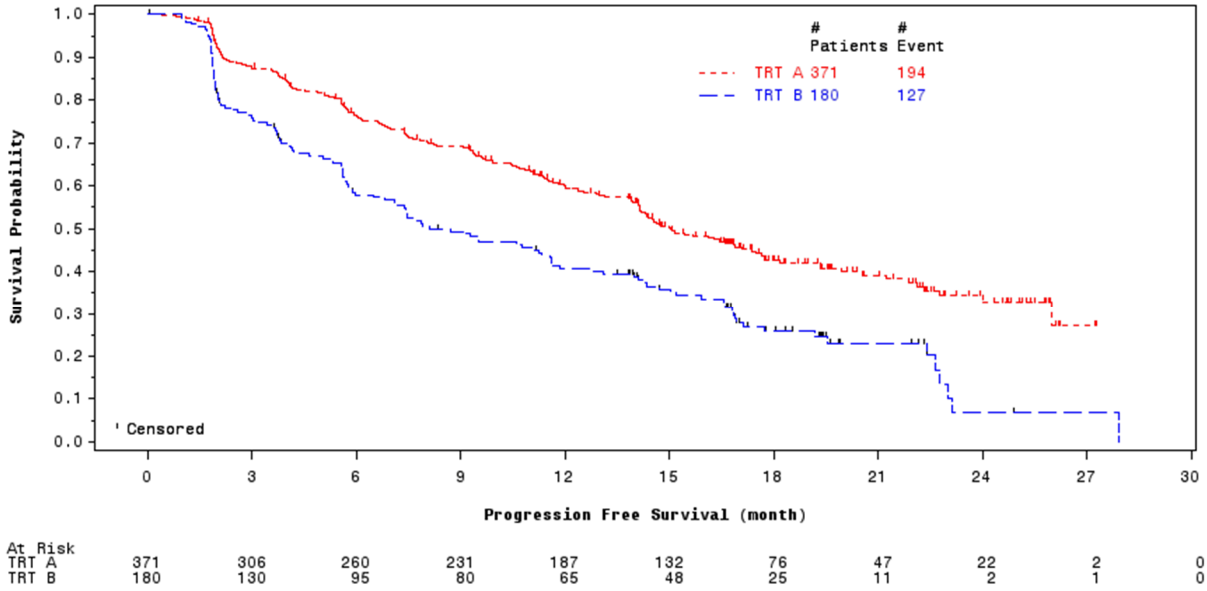
Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

閉経前



閉経後



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

図 2.7.3.2-13 閉経状態別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

表 2.7.3.2-14 閉経状態別の全生存期間（ITT 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=72	Placebo N=42	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=371	Placebo N=180	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of death, n (%)	10 (13.9)	7 (16.7)		75 (20.2)	40 (22.2)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			[redacted]			[redacted]
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			[redacted]			[redacted]

Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

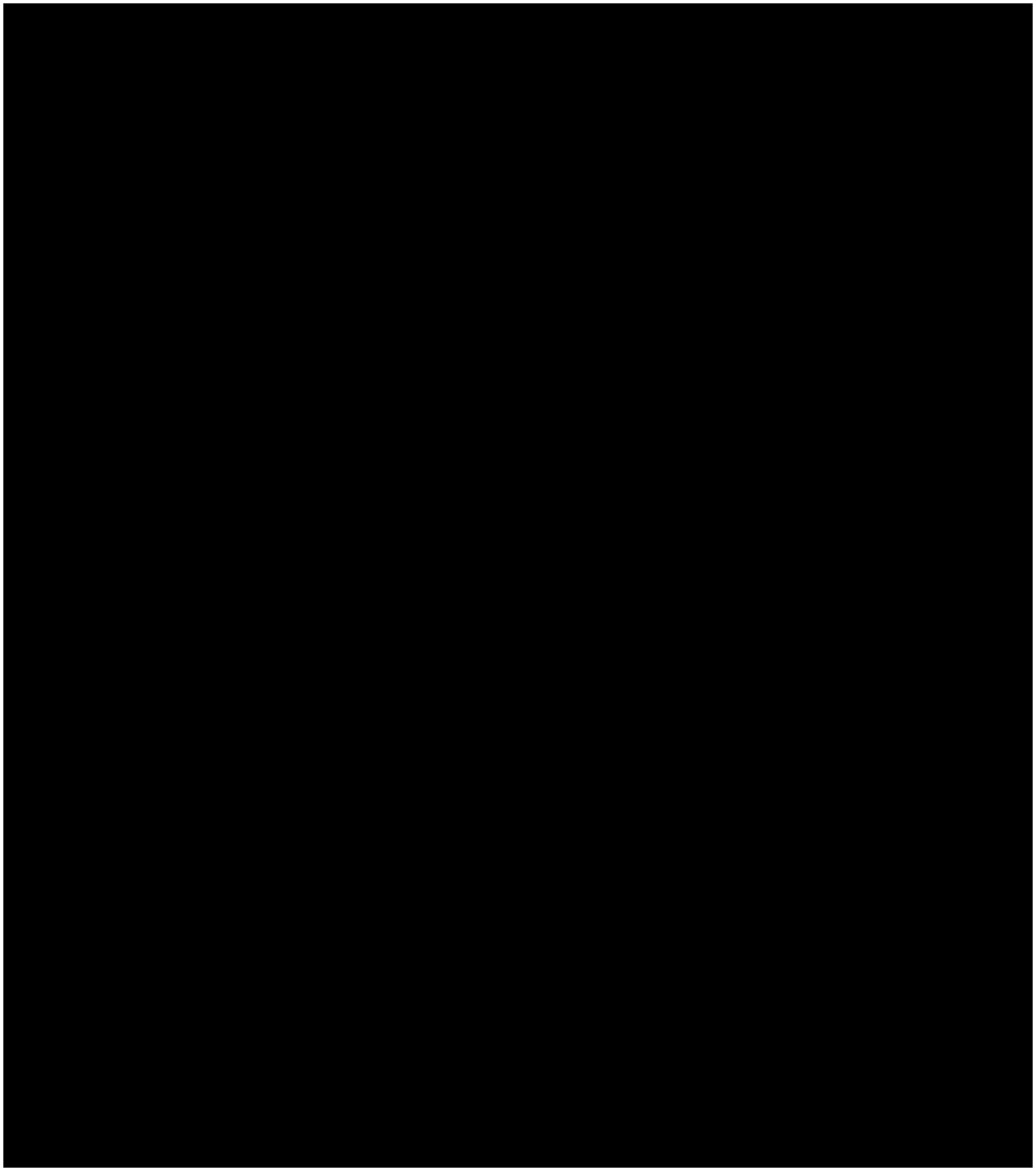


図 2.7.3.2-14 閉経状態別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.5.2　　ITT 150 mg 集団

ITT 150 mg 集団を対象とした閉経状態別の部分集団解析

ITT 150 mg 集団を対象として、無増悪生存期間及び全生存期間について、閉経状態別の部分集団解析を実施した。結果をそれぞれ表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-16 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2-15 及び図 2.7.3.2-16 に示す。

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

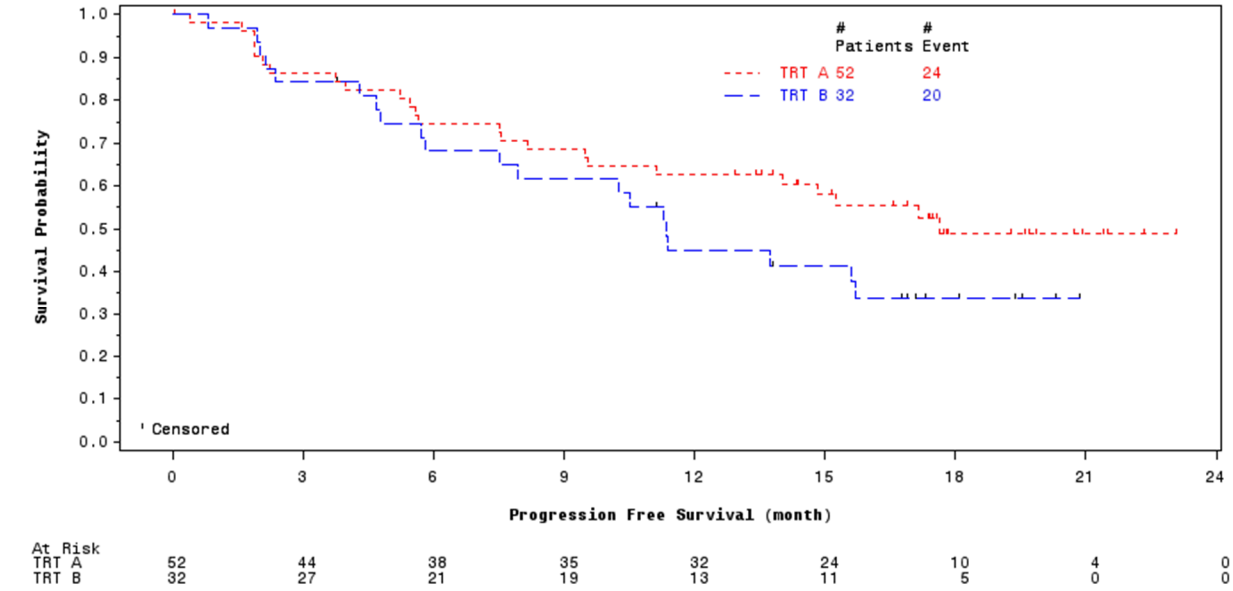
表 2.7.3.2-15 閉経状態別の無増悪生存期間（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=52	Placebo N=32	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=270	Placebo N=133	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of events, n (%)	24 (46.2)	20 (62.5)		134 (49.6)	88 (66.2)	
Number of patients censored, n (%)	28 (53.8)	12 (37.5)		136 (50.4)	45 (33.8)	
Median (95% CI)	17.6 (9.5, NR)	11.3 (5.8, NR)	6.3	14.7 (13.9, 17.5)	9.3 (5.8, 13.1)	5.5
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p=0.167			p=0.0001
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.660 (0.364, 1.197)			0.596 (0.455, 0.780)

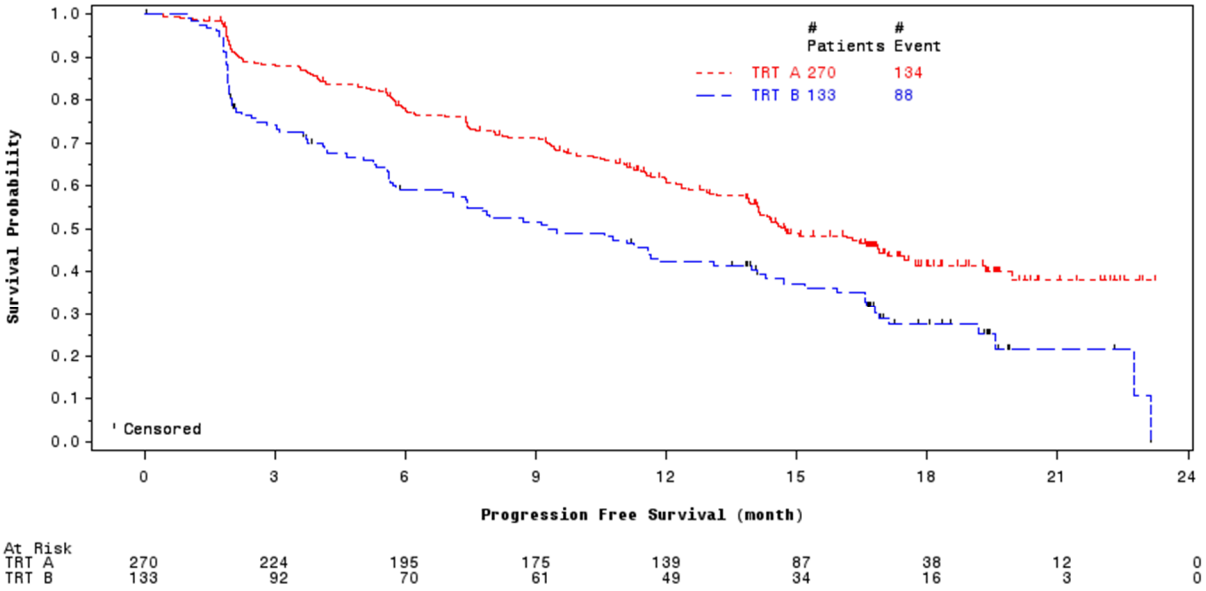
Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

閉経前



閉経後



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

図 2.7.3.2-15 閉経状態別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

表 2.7.3.2-16 閉経状態別の全生存期間（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=52	Placebo N=32	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=270	Placebo N=133	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of deaths, n (%)	7 (13.5)	3 (9.4)		49 (18.1)	25 (18.8)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			[redacted]			[redacted]
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			[redacted]			[redacted]

Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

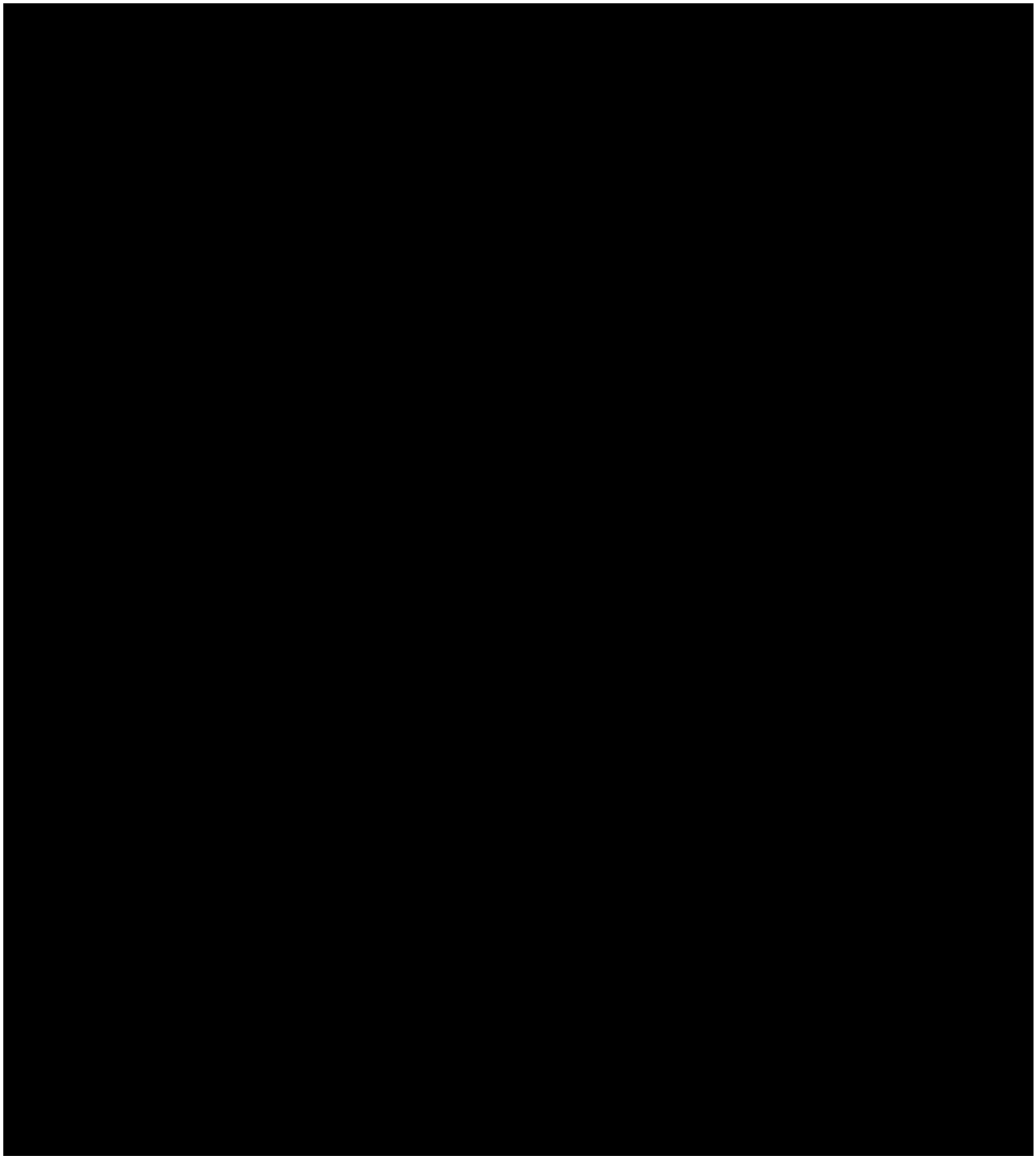


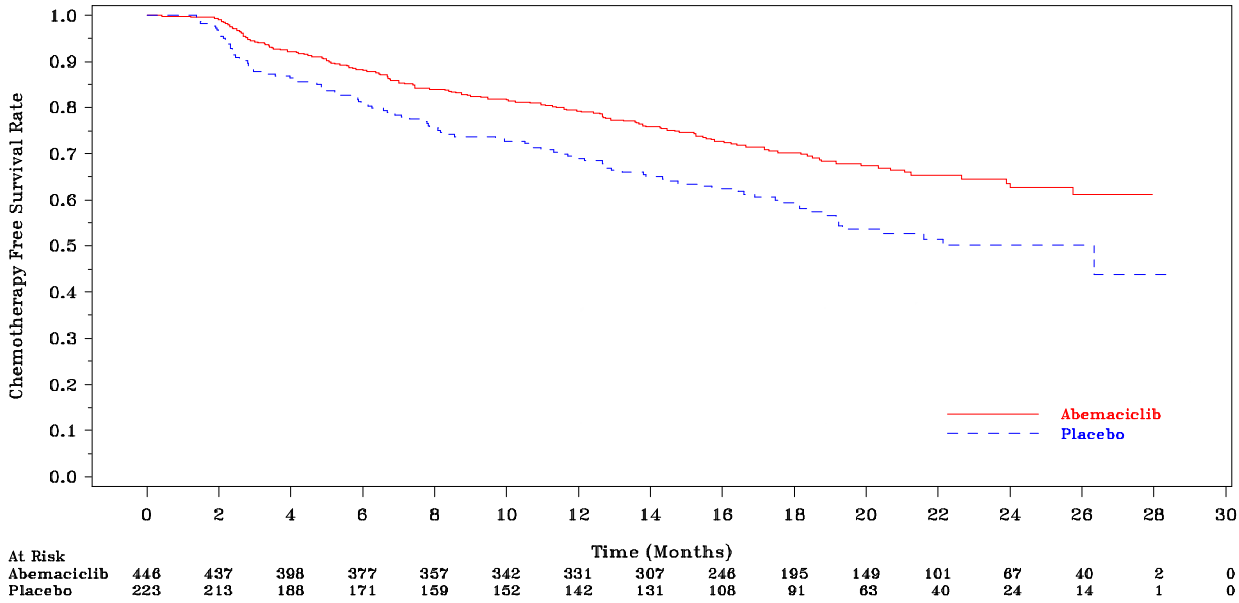
図 2.7.3.2-16 閉経状態別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.2.1.3.6　　化学療法開始までの期間

探索的解析として実施した、化学療法開始までの期間（無作為化から化学療法開始までの期間）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-17 に示す。

データカットオフ時点で投与を中止していた被験者は、アベマシクリブ群 271 例（60.8%）及びプラセボ群 178 例（79.8%）であった。このうち、試験治療中止後に化学療法を実施した被験者の割合は、アベマシクリブ群で 50.9%（138/271 例）、プラセボ群で 54.5%（97/178 例）であった（第 2.7.3.2.1.3.2.1 項）。

アベマシクリブ群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意に化学療法の開始を遅延させた（p=0.001、ログランク検定）。ハザード比は 0.651 であった（95% CI：0.502～0.845）。化学療法開始までの期間の中央値は、アベマシクリブ群では到達せず、プラセボ群は 26.3 ヵ月であった。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat.
Number (%) of events for abemaciclib: 138/446 (30.9%)
Number (%) of events for placebo: 97/223 (43.5%)
Stratified by sensitivity to endocrine therapy, nature of disease.

図 2.7.3.2-17 化学療法開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

mBPI-sf を用いた疼痛緩和の評価、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 を用いた健康関連 Quality of Life の評価、並びに EQ-5D 5L を用いた健康様態の評価をベースライン、第 2 サイクルの 1 日目、第 3 サイクルから第 13 サイクルまでは 2 サイクルごとに 1 日目、第 14 サイクル以降は 3 サイクルごとに 1 日目にそれぞれ実施した。解析は安全性解析対象集団を対象とした。

mBPI-sfを用いた疼痛緩和、EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23、及びEQ-5D 5Lの結果の要約をJPBL試験治験総括報告書HO補遺（第5.3.5.1.1項）Table JPBL.5.1.からTable JPBL.5.4に示す。

被験者報告に基づくmBPI-sfを用いた疼痛評価の「Worst pain」について、ベースライン後のすべての測定サイクルのスコアについてのアベマシクリブ群内での評価では、ベースラインからの数値的な減少が認められたが、ベースラインからの変化に投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。疼痛の増悪までの期間についてあらかじめ規定した解析の結果、アベマシクリブ群で数値的な優位性が認められたが、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

ほとんどの症状スコア及び情緒的機能スコア（EORTC QLQ-C30）は投与期間中及び短期的な追跡調査期間を通じて安定しており、両投与群で同様であった。下痢、食欲不振、悪心／嘔吐のベースラインからの変化には両投与群の間に統計学的な有意差が認められた。これらは、アベマシクリブ群でプラセボ群より発現割合が高かった有害事象であった。しかし、これらの症状スコアの悪化は一過性であり、食欲不振及び悪心／嘔吐のスコアの平均値は第5サイクル以降ベースラインに近い値に回復した。下痢の症状スコアは、投与中止後にベースラインに近い値に回復した。アベマシクリブ群の被験者の投与サイクルの中央値は15であった。このことは、これらの事象が管理可能であり可逆的であったとする非臨床及び臨床経験を支持するものであった。

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

2.7.3.2.2 第III相試験（JPBM試験）

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

2.7.3.2.2.1 試験対象集団

ITT集団の被験者の内訳を図2.7.3.2-18及び表2.7.3.2-17に示す。

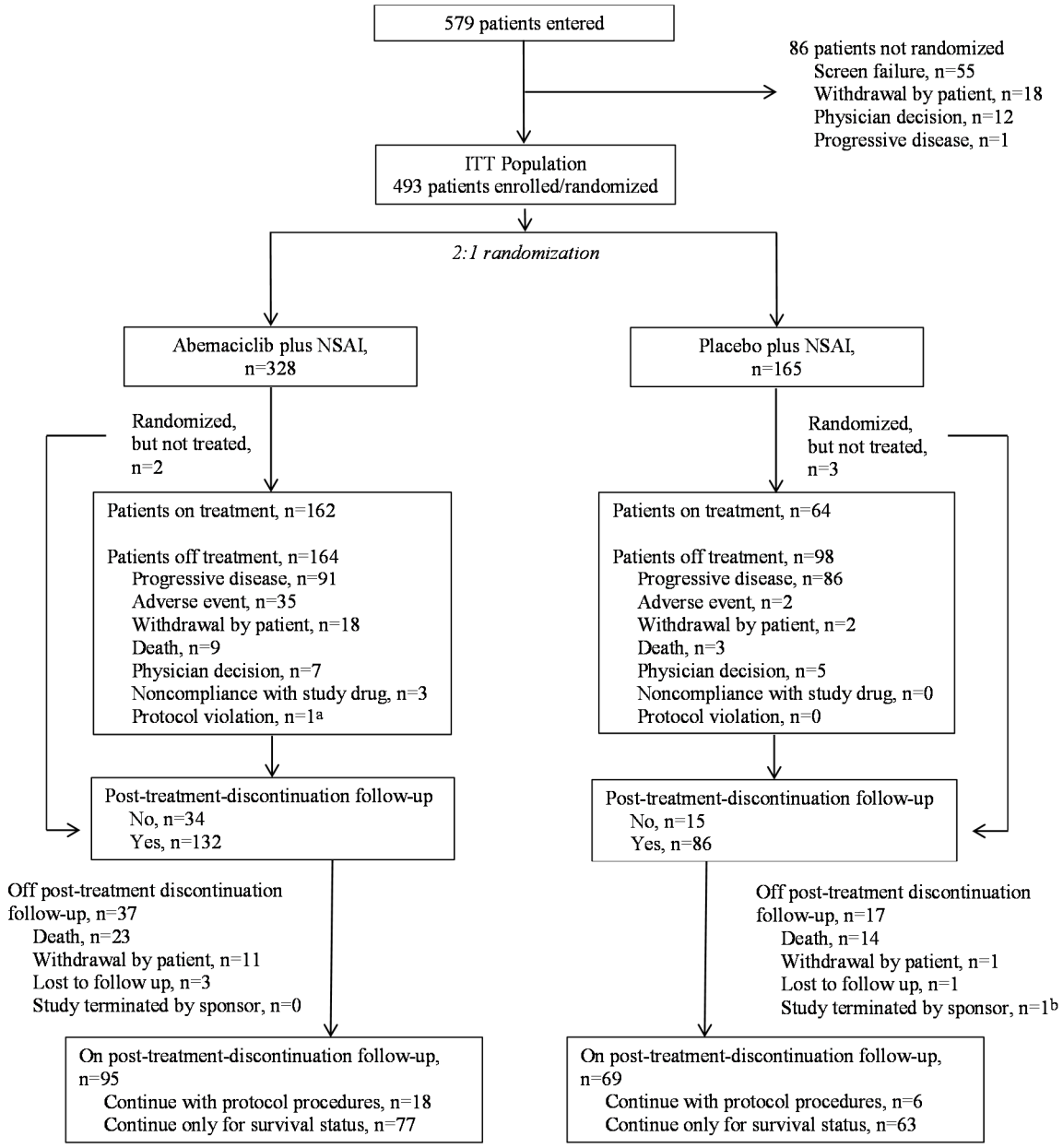
本試験には22ヵ国158施設が参加し、579例から試験参加への同意を得た。86例が無作為化前に試験を中止し、493例が無作為化されITT集団に含まれた。

ITT集団のうち、150 mg Q12HでアベマシクリブとNSAI群に無作為化された被験者（アベマシクリブ群）は328例、プラセボとNSAI群に無作為化された被験者（プラセボ群）は165例であった。NSAIは、いずれの群でも、約80%の被験者がレトロゾール、約20%の被験者がアナストロゾールを投与された。

無作為化後に治験薬（アベマシクリブ／プラセボ及びNSAI）が投与されなかった被験者は、アベマシクリブ群2例、プラセボ群3例であった。

無増悪生存期間の主要解析のデータカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ群49.4%（162例）、プラセボ群38.8%（64例）であった。

投与を中止した被験者の割合は、アベマシクリブ群50.0%（164例）、プラセボ群59.4%（98例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であり、原疾患の増悪がアベマシクリブ群27.7%、プラセボ群52.1%、有害事象がアベマシクリブ群10.7%、プラセボ群1.2%であった。



Note: Post-treatment-discontinuation follow-up includes patients who were off treatment as well as patients who were randomized but never treated.

Note: One of the treated patients in the abemaciclib plus NSAI arm was initially assigned to the placebo plus NSAI arm but received abemaciclib for 7 days due to site dispensing error and then switched to placebo; this patient was included in the placebo plus NSAI arm for all ITT analyses.

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; n = number of patients within category; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor.

a One patient was never eligible for the study due to nonmeasurable disease not only in the bone. This was listed as a protocol violation.

b One patient was incorrectly coded as being off post-discontinuation follow-up due to study terminated by sponsor. This patient is continuing on posttreatment discontinuation follow-up.

図 2.7.3.2-18 被験者の内訳（JPBM 試験）（すべての被験者集団）

表 2.7.3.2-17 被験者の内訳（ITT 集団）（JPBM 試験）

Disposition	Abemaciclib 150 mg N=328 n (%)	Placebo N=165 n (%)	Total N=493 n (%)
Randomized, but never treated	2 (0.6)	3 (1.8)	5 (1.0)
Treated	326 (99.4)	162 (98.2)	488 (99.0)
On treatment[a]	162 (49.4)	64 (38.8)	226 (45.8)
Off treatment[a]	164 (50.0)	98 (59.4)	262 (53.1)
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive disease	91 (27.7)	86 (52.1)	177 (35.9)
Adverse event	35 (10.7)	2 (1.2)	37 (7.5)
Withdrawal by patient	18 (5.5)	2 (1.2)	20 (4.1)
Death	9 (2.7)	3 (1.8)	12 (2.4)
Physician decision	7 (2.1)	5 (3.0)	12 (2.4)
Noncompliance with study drug	3 (0.9)	0	3 (0.6)
Protocol violation [c]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Post-treatment-discontinuation follow-up[a,b,d]			
No	34 (10.4)	15 (9.1)	49 (9.9)
Yes	132 (40.2)	86 (52.1)	218 (44.2)
On post-treatment discontinuation follow-up[a,b]	95 (29.0)	69 (41.8)	164 (33.3)
Off post-treatment discontinuation follow-up[a,b]	37 (11.3)	17 (10.3)	54 (11.0)
Reasons for end of post-discontinuation follow-up			
Death	23 (7.0)	14 (8.5)	37 (7.5)
Withdrawal by patient	11 (3.4)	1 (0.6)	12 (2.4)
Lost to follow-up	3 (0.9)	1 (0.6)	4 (0.8)
Study terminated by sponsor[e]	0	1 (0.6)	1 (0.1)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

Note: One of the treated patients in the abemaciclib plus NSAI arm was initially assigned to the placebo plus NSAI arm but received abemaciclib for 7 days due to site dispensing error and then switched to placebo; this patient was included in the placebo plus NSAI arm for all ITT analyses.

a At the time of data cutoff.

b Includes patients who were off treatment as well as patients who were randomized but never treated.

c One patient was never eligible for the study due to nonmeasurable disease not only in the bone. This was listed as a protocol violation.

d Includes 2 patients in the abemaciclib plus NSAI arm and 3 patients in the placebo plus NSAI arm who were randomized but never treated.

e One patient was incorrectly coded as being off post-discontinuation follow-up due to study terminated by sponsor. This patient is continuing on posttreatment discontinuation follow-up.

2.7.3.2.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.3.2-18 に示す。ITT 集団のベースライン時の疾患特性、既往歴、合併症、乳癌に対する治療歴、併用薬を、それぞれ JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.4 から Table JPBM.14.8 に示す。

ITT 集団の 493 例はすべて女性であった。人種は白人の割合が 58.4%、アジア人の割合は 30.0%であった。年齢の中央値は 63 歳（32～88 歳）であり、65 歳未満が 55.0%、65 歳以上が 45.0%であった。被験者が組み入れられた地域の割合は欧州が 52.5%、アジアが 29.2%、北米が 18.3%であった。組入れ時の ECOG PS は 0 が 60.0%、1 が 40.0%であった。

ITT 集団の 96.3%が転移性疾患を有していた。99.8%が HR+、99.8%が HER2-であった。ER+/PgR+が 77.1%、ER+/PgR-が 21.5%、ER-/PgR+が 0.4%であった。

ITT 集団の 52.9%が内臓転移（主に肺転移及び肝転移）を有しており、22.1%が骨転移のみを有していた。内臓転移と骨転移のみのいずれも有していない被験者が 24.9%であった。15.4%の被験者で病理組織学的に未分化腫瘍（グレード 3）であった。

ベースライン時に 1 ヵ所又は 2 ヵ所の転移を有する被験者が 52.9%、3 ヵ所以上の転移を有する被験者が 46.5%であり、多く見られたのは骨転移（64.7%）、リンパ節転移（54.4%）、胸部転移（36.1%）、又は肺転移（34.7%）であった。被験者の 80.5%が測定可能病変を有していた。

53.3%の被験者が術前又は術後補助内分泌療法を受けていなかった。術前又は術後補助内分泌療法として 27.4%がアロマターゼ阻害剤（ほとんどが NSAI）を投与され、19.3%がその他の内分泌療法（ほとんどがタモキシフェン）を投与されていた。

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

術後補助内分泌療法を受けた被験者での無病期間（術後補助内分泌療法終了時から同意取得時まで）の中央値に、投与群間で違いが認められた（アベマシクリブ群：50.4 ヵ月、プラセボ群：37.4 ヵ月）。この違いが治療効果に影響するか否かを検討するため、無病期間で調整した解析を実施した結果、全体的な治療効果への影響は見られなかった［詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 11.2.3 項参照］。

表 2.7.3.2-18 人口統計学的及び他のベースライン時の特性（ITT 集団）（JPBM 試験）

Demographic Parameter	Abemaciclib 150 mg N=328	Placebo N=165	Total N=493
Sex, n (%)			
n[a]	328	165	493
Female	328 (100.0)	165 (100.0)	493 (100.0)
Age (years), n			
n[a]	328	165	493
Mean (Std Dev)	63.1 (9.9)	62.9 (10.0)	63.1 (9.9)
Median (min, max)	63.0 (38.0, 87.0)	63.0 (32.0, 88.0)	63.0 (32.0, 88.0)
Pooled age group, n (%)			
n[a]	328	165	493
Age <65	180 (54.9)	91 (55.2)	271 (55.0)
Age ≥65	148 (45.1)	74 (44.8)	222 (45.0)
Race, n (%)			
n	328	165	493
American Indian or Alaska Native	4 (1.2)	3 (1.8)	7 (1.4)
Asian	103 (31.4)	45 (27.3)	148 (30.0)
Black or African American	5 (1.5)	3 (1.8)	8 (1.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Caucasian	186 (56.7)	102 (61.8)	288 (58.4)
Multiple	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)			
n[a]	328	165	493
Hispanic or Latino	32 (9.8)	12 (7.3)	44 (8.9)
Not Hispanic or Latino	230 (70.1)	125 (75.8)	355 (72.0)
Not reported	66 (20.1)	28 (17.0)	94 (19.1)
Region, n (%)	328	165	493
Europe	166 (50.6)	93 (56.4)	259 (52.5)
Asia	102 (31.1)	42 (25.5)	144 (29.2)
North America	60 (18.3)	30 (18.2)	90 (18.3)
ECOG performance status	328	165	493
0	192 (58.5)	104 (63.0)	296 (60.0)
1	136 (41.5)	61 (37.0)	197 (40.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

a number of patients with non-missing data, used as denominator.

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

2.7.3.2.2.3.1 無増悪生存期間

ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.2-19 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-19 に示す。

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

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

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

表 2.7.3.2-19 無増悪生存期間（ITT 集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib 150 mg N=328	**Placebo N=165**	**Treatment Effect /Difference/p-Value[c]**
Number of events, n (%)	108 (32.9)	86 (52.1)	
Death without PD	11 (3.4)	4 (2.4)	
PD	97 (29.6)	82 (49.7)	
Number of patients censored, n (%)	220 (67.1)	79 (47.9)	
Death or PD after ≥2 missed tumor assessments	4 (1.2)	1 (0.6)	
No baseline tumor assessment	2 (0.6)	1 (0.6)	
No post-baseline tumor assessment	8 (2.4)	5 (3.0)	
No documented PD with regular assessment	206 (62.8)	72 (43.6)	
Median (95% CI) months	NR (NR, NR)	14.7 (11.1, 17.5)	
p-Value (2-sided) log rank stratified[a]			p=0.000021
Hazard ratio (95% CI) – stratified[a]			0.543 (0.409, 0.723)
PFS rate, % (95% CI)[b]			
4 months	89.4 (85.3, 92.3)	81.0 (73.9, 86.3)	8.4 (1.4, 15.4); p=0.0193
8 months	79.9 (75.0, 84.0)	68.7 (60.8, 75.3)	11.3 (2.7, 19.8); p=0.0098
12 months	73.0 (67.5, 77.6)	56.1 (47.9, 63.5)	16.9 (7.6, 26.2); p=0.0004
16 months	65.0 (59.1, 70.3)	43.4 (35.1, 51.4)	21.6 (11.6, 31.5); p<0.0001
20 months	59.3 (52.5, 65.6)	40.3 (31.5, 48.9)	19.0 (8.1, 30.0); p=0.0006
24 months	59.3 (52.5, 65.6)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR); p= NC

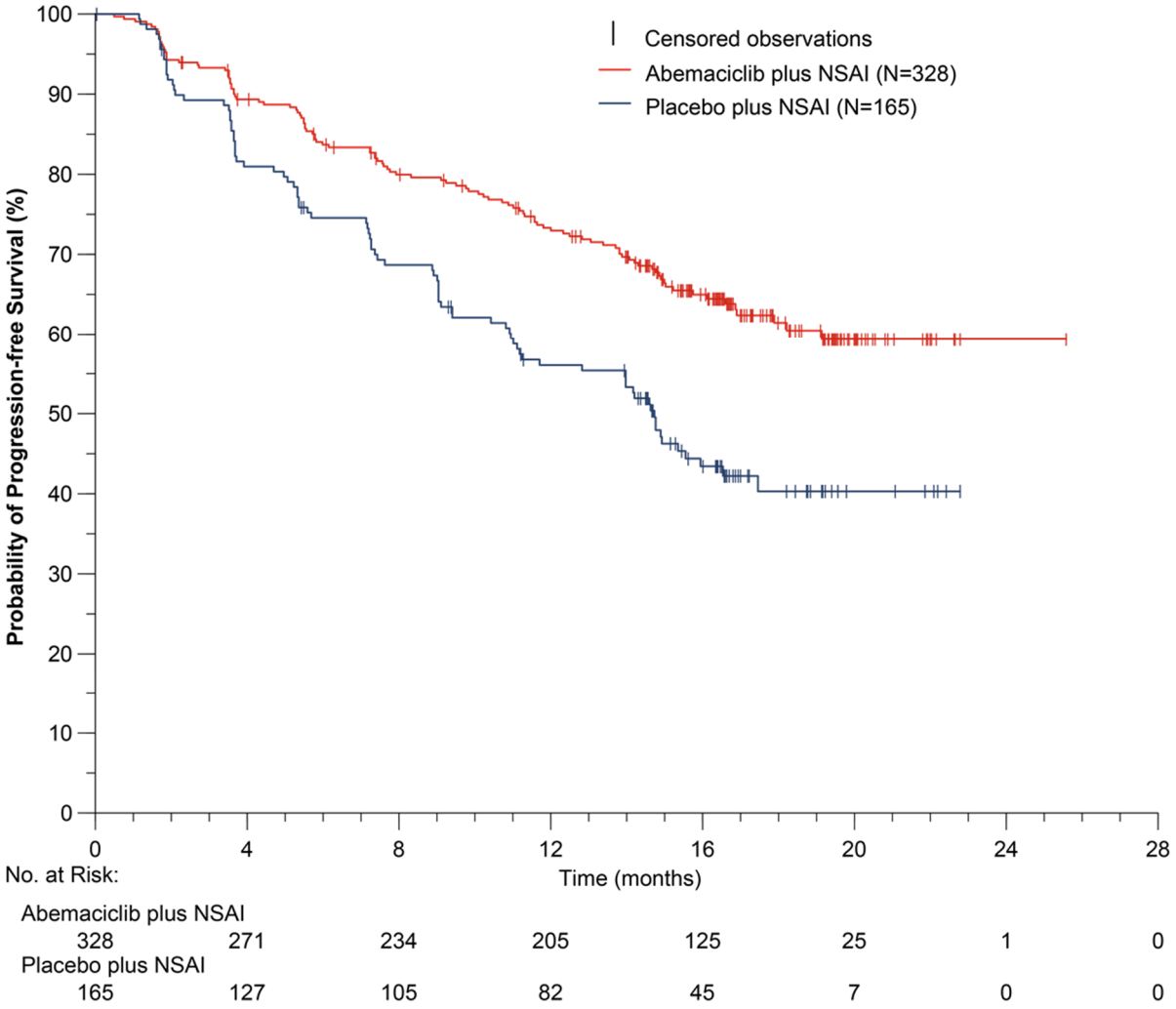
Note: Quartiles and PFS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NC = not calculable; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

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

b 95% CIs and 2-sided p-values for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

c Treatment difference/effect/p-values were computed based on comparator placebo.



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

図 2.7.3.2-19 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

2.7.3.2.2.3.1.1　感度分析

<u>第三者機関の判定による評価を用いた解析</u>

第三者機関の判定による評価を用いた無増悪生存期間の結果を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.20 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-20 に示す。

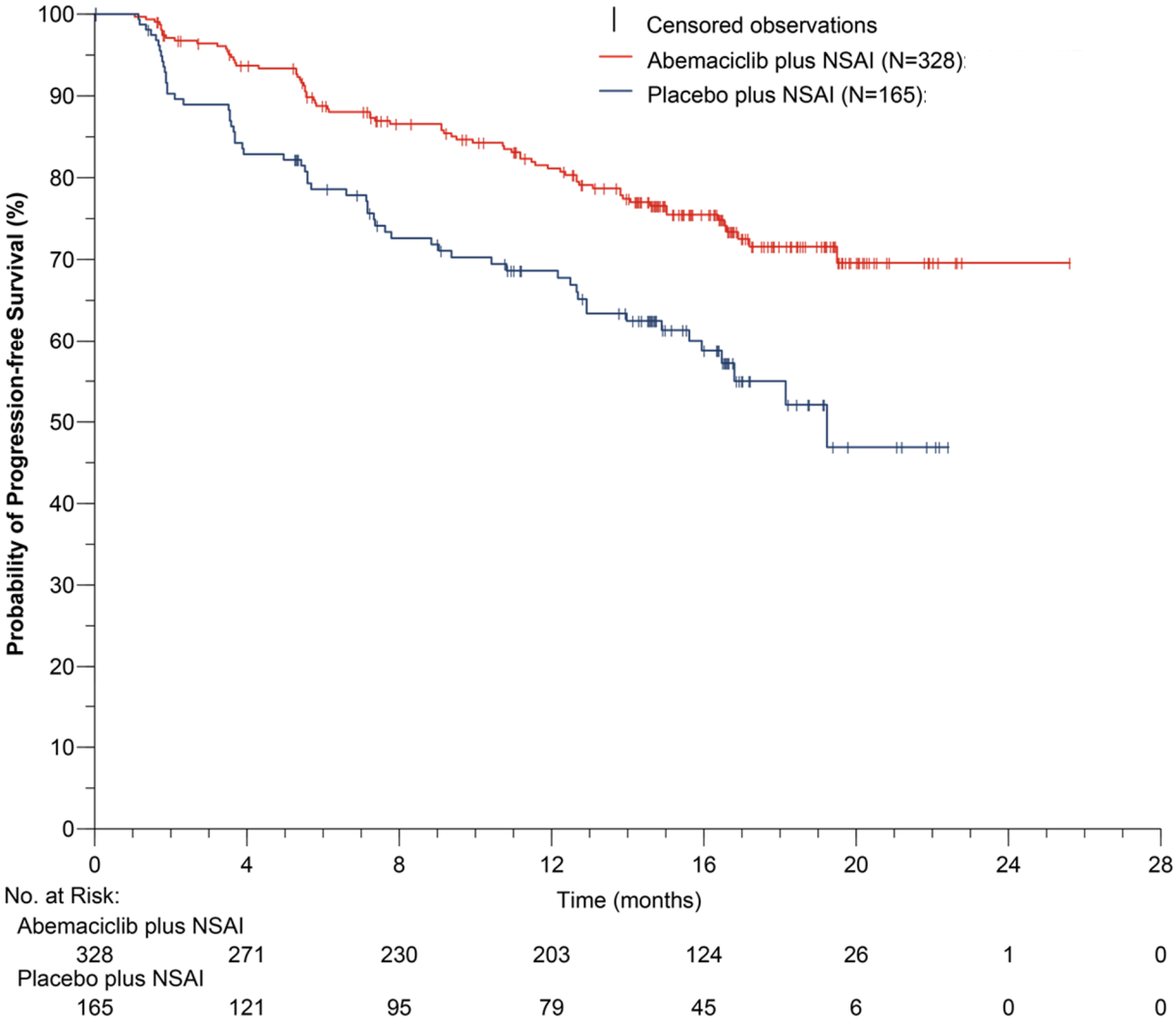
第三者機関の判定による評価では、アベマシクリブ群の 72 例（22.0%）及びプラセボ群の 59 例（35.8%）に無増悪生存イベントが認められた。アベマシクリブ群の 256 例（78.0%）及びプラセボ群の 106 例（64.2%）が打ち切りとなった。

アベマシクリブと NSAI の併用投与により、プラセボと NSAI の併用投与と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（p=0.000102、ログランク検定）。

アベマシクリブと NSAI の併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 49.2%減少した［ハザード比：0.508、95% CI：0.359～0.720］。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群は到達せず、プラセボ群は 19.2 ヵ月であった。

第三者機関の判定による評価を用いた解析の結果は、治験担当医師の判定による評価を用いた解析の結果と同様であり、主要解析で示された結果の頑健性が確認された。



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

図 2.7.3.2-20 第三者機関の判定による評価を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

その他の感度分析

その他、事前に規定した無増悪生存期間の感度分析の結果を表 2.7.3.2-20 に示す。

それぞれの感度分析の結果は、アベマシクリブと NSAI の併用投与による、プラセボと NSAI の併用投与と比較した無増悪生存期間の延長を支持するものであり（ハザード比：0.539～0.562、いずれも $p<0.0001$）、主要解析で示された結果の頑健性が確認された。

表 2.7.3.2-20 無増悪生存期間の感度分析（ITT 集団）（JPBM 試験）

Sensitivity Analyses	Hazard Ratio (95% CI)[a]	p-Value[b]
Sensitivity analysis 1[c]	0.542 (0.404, 0.727)	p<0.0001
Sensitivity analysis 2[c]	0.562 (0.427, 0.741)	p<0.0001
Sensitivity analysis 3[c]	0.539 (0.405, 0.717)	p<0.0001
Sensitivity analysis 4[d]	0.544 (0.408, 0.723)	p<0.0001

Abbreviations: 1 = PFS was censored if a patient was initiated on another anticancer therapy prior to objective progression at the date of the last complete objective progression-free disease assessment before initiation of the new therapy; 2 = if a patient was discontinued from study treatment due to investigator-determined nonobjective progression, the patient's PFS time was calculated using the date of nonobjective progression as the progression date; 3 = if a patient had objective progression at an unscheduled disease assessment, then the PFS time for that patient was forward-dated to the next scheduled disease assessment; 4 = PFS was analyzed after adjusting for selected prognostic factors; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor; PFS = progression-free survival; SAP = statistical analysis plan.

a Abemaciclib plus NSAI versus placebo plus NSAI.

b p-Value based on stratified log-rank test, except the sensitivity analysis 4 using Wald test.

c Stratified by IWRS endocrine therapy, IWRS nature of disease.

d Hazard ratio was estimated using a multivariate Cox Proportional Hazard model by stepwise selection method. The stepwise selection used p-value <0.05 as the criterion for adding a variable and p-value ≥0.10 for dropping a variable. Factors listed in SAP 6.12 were included in the stepwise model selection, the treatment factor was not used for stepwise selection but was added in the final model. Hazard Ratio for treatment effect and corresponding 95% CI was estimated from the final model.

2.7.3.2.2.3.2 全生存期間

ITT 集団の全生存期間を表 2.7.3.2-21 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-21 に示す。また、追跡調査期間を第 2.7.6.16 項に示す。

主要解析のデータカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ群 32 例（9.8%）、プラセボ群 17 例（10.3%）であり、アベマシクリブ群とプラセボ群の間で、[redacted]（ログランク検定）。ハザード比は [redacted] であった（95% CI：[redacted]）。

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

追跡調査期間の中央値は、アベマシクリブ群 17.8 ヵ月及びプラセボ群 17.6 ヵ月であり、両投与群で同様であった。

アベマシクリブと NSAI の併用投与によりプラセボと NSAI の併用投与と比較して[redacted]。

表 2.7.3.2-21 全生存期間（ITT 集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib 150 mg N=328	**Placebo N=165**	**Treatment Effect /Difference/p-Value[a]**
Number of deaths, n (%)	32 (9.8)	17 (10.3)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Alive	[redacted]	[redacted]	
Lost to follow-up	3 (0.9)	1 (0.6)	
Withdrawal by patient	3 (0.9)	0	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	
p-Value (2-sided) – log-rank stratified[b]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – stratified[b]			[redacted]
Survival rate, % (95% CI)[c]			
4 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Note: Quartiles and OS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; OS = overall survival.

a Treatment effect/difference/p-values were computed based on comparator placebo.

b Stratified by sensitivity to endocrine therapy and nature of disease per the IWRS.

c 95% CIs and 2-sided p-values for the difference between rates were calculated based on normal approximation.



図 2.7.3.2-21 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置を表 2.7.3.2-22 に示す。

両投与群合わせて 38.7%（191 例）の被験者が試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った。内訳は、アベマシクリブ群 33.8%（111 例）、プラセボ群 48.5%（80 例）であった。

試験治療を中止した 262 例（アベマシクリブ群 164 例、プラセボ群 98 例）のうち、試験治療中止後に他の全身性の抗癌剤治療を行った被験者の割合は、アベマシクリブ群 67.7%（111/164 例）及びプラセボ群 81.6%（80/98 例）であった。最もよく実施されたのは内分泌療法であり［アベマシクリブ群で 51.2%（84/164 例）、プラセボ群で 61.2%（60/98 例）］、次いで化学療法であった［アベマシクリブ群で 28.7%（47/164 例）、プラセボ群で 35.7%（35/98 例）］。

アベマシクリブ群の 1.2%（2/164 例）及びプラセボ群の 6.1%（6/98 例）が試験治療中止後にパルボシクリブを投与され、アベマシクリブ群の 9.8%（16/164 例）及びプラセボ群の 13.3%（13/98 例）がエベロリムスを投与された。リボシクリブを投与された被験者はなかった。

表 2.7.3.2-22 試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置（ITT 集団）（JPBM 試験）

Post-discontinuation Therapy	Abemaciclib 150 mg N=328	Placebo N=165	Total N=493 n (%)
Patients still on treatment[a]	162 (49.4)	64 (38.8)	226 (45.8)
Patients off treatment[a]	164 (50.0)	98 (59.4)	262 (53.1)
Systemic therapy			
Overall	111 (33.8)	80 (48.5)	191 (38.7)
Chemotherapy	47 (14.3)	35 (21.2)	82 (16.6)
Reported for ≥5% of patients			
Paclitaxel	21 (6.4)	19 (11.5)	40 (8.1)
Capecitabine	18 (5.5)	13 (7.9)	31 (6.3)
Endocrine	84 (25.6)	60 (36.4)	144 (29.2)
Reported for ≥5% of patients			
Fulvestrant	37 (11.3)	28 (17.0)	65 (13.2)
Exemestane	23 (7.0)	19 (11.5)	42 (8.5)
Letrozole	24 (7.3)	12 (7.3)	36 (7.3)
Other	10 (3.0)	14 (8.5)	24 (4.9)
Targeted	22 (6.7)	25 (15.2)	47 (9.5)
Reported for ≥5% of patients			
Everolimus	16 (4.9)	13 (7.9)	29 (5.9)
Surgical procedure	1 (0.3)	4 (2.4)	5 (1.0)
Radiotherapy	20 (6.1)	16 (9.7)	36 (7.3)

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

a At the time of data cutoff.

2.7.3.2.2.3.2.1 感度分析

全生存期間の感度分析については、蓄積イベント数が少なかったため、結果を示していない。

2.7.3.2.2.3.3 奏効率及び病勢コントロール率

2.7.3.2.2.3.3.1 ITT 集団

ITT 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-23 に示す。

アベマシクリブ群の奏効率（CR+PR）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.002、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。奏効率は、アベマシクリブ群 48.2%（95% CI：42.8～53.6）、及びプラセボ群 34.5%（95% CI：27.3～41.8）であった（オッズ比：1.8）。CR が認められた被験者の割合はアベマシクリブ群 1.5%（5 例）及びプラセボ群 0%（0 例）であった。

病勢コントロール率（CR+PR+SD）は、アベマシクリブ群 88.7%（95% CI：85.3～92.1）及びプラセボ群 86.7%（95% CI：81.5～91.9）であった。

臨床ベネフィット率（CR+PR+6 ヵ月以上の SD）は、アベマシクリブ群 78.0%（95% CI：73.6～82.5）及びプラセボ群 71.5%（95% CI：64.6～78.4）であった。

表 2.7.3.2-23 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 集団）（JPBM 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib 150 mg N=328		Placebo N=165		Unstratified Odds Ratio (95% CI)	p-Value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]		
Complete response (CR)	5 (1.5)	0.2, 2.9	0	NA		
Partial response (PR)	153 (46.6)	41.2, 52.0	57 (34.5)	27.3, 41.8		
Stable disease (SD)	133 (40.5)	35.2, 45.9	86 (52.1)	44.5, 59.7		
≥6 months	98 (29.9)	24.9, 34.8	61 (37.0)	29.6, 44.3		
Progressive disease (PD)	14 (4.3)	2.1, 6.5	12 (7.3)	3.3, 11.2		
Not evaluable[d]	23 (7.0)	4.2, 9.8	10 (6.1)	2.4, 9.7		
Overall response rate (CR + PR)	158 (48.2)	42.8, 53.6	57 (34.5)	27.3, 41.8	1.8 (1.3, 2.3)	0.002
Disease control rate (CR + PR + SD)	291 (88.7)	85.3, 92.1	143 (86.7)	81.5, 91.9	1.2 (0.8, 1.9)	0.503
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	256 (78.0)	73.6, 82.5	118 (71.5)	64.6, 78.4	1.4 (1.0, 2.0)	0.101

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

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation.

c p-Value was calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata IWRS Endocrine Therapy, IWRS Nature of Disease. Where a p-value was 'NA', the computations were not done because there were less than 2 nonmissing levels in the data.

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

2.7.3.2.2.3.3.2 ITT 集団（測定可能病変を有する被験者）

ITT 集団のうち、測定可能病変を有する被験者の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.2-24 に、ベースラインからの最大腫瘍縮小割合を図 2.7.3.2-22 に示す。

アベマシクリブ群の奏効率（CR+PR）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.004、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。奏効率は、アベマシクリブ群 59.2%（95% CI：53.3～65.1）、及びプラセボ群 43.8%（95% CI：35.3～52.4）であった（オッズ比：1.9）。CR が認められた被験者の割合はアベマシクリブ群 1.9%（5 例）、及びプラセボ群 0%（0 例）であった。

表 2.7.3.2-24 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 集団、測定可能病変を有する被験者）（JPBM 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib 150 mg N=267		Placebo N=130		Unstratified Odds Ratio (95% CI)	p-Value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]		
Complete response (CR)	5 (1.9)	0.2, 3.5	0	NA		
Partial response (PR)	153 (57.3)	51.4, 63.2	57 (43.8)	35.3, 52.4		
Stable disease (SD)	82 (30.7)	25.2, 36.2	55 (42.3)	33.8, 50.8		
≥6 months	54 (20.2)	15.4, 25.0	33 (25.4)	17.9, 32.9		
Progressive disease (PD)	11 (4.1)	1.7, 6.5	12 (9.2)	4.3, 14.2		
Not evaluable[d]	16 (6.0)	3.1, 8.8	6 (4.6)	1.0, 8.2		
Overall response rate (CR + PR)	158 (59.2)	53.3, 65.1	57 (43.8)	35.3, 52.4	1.9 (1.4, 2.5)	0.004
Disease control rate (CR + PR + SD)	240 (89.9)	86.3, 93.5	112 (86.2)	80.2, 92.1	1.5 (0.9, 2.4)	0.223
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	212 (79.4)	74.5, 84.3	90 (69.2)	61.3, 77.2	1.7 (1.2, 2.5)	0.024

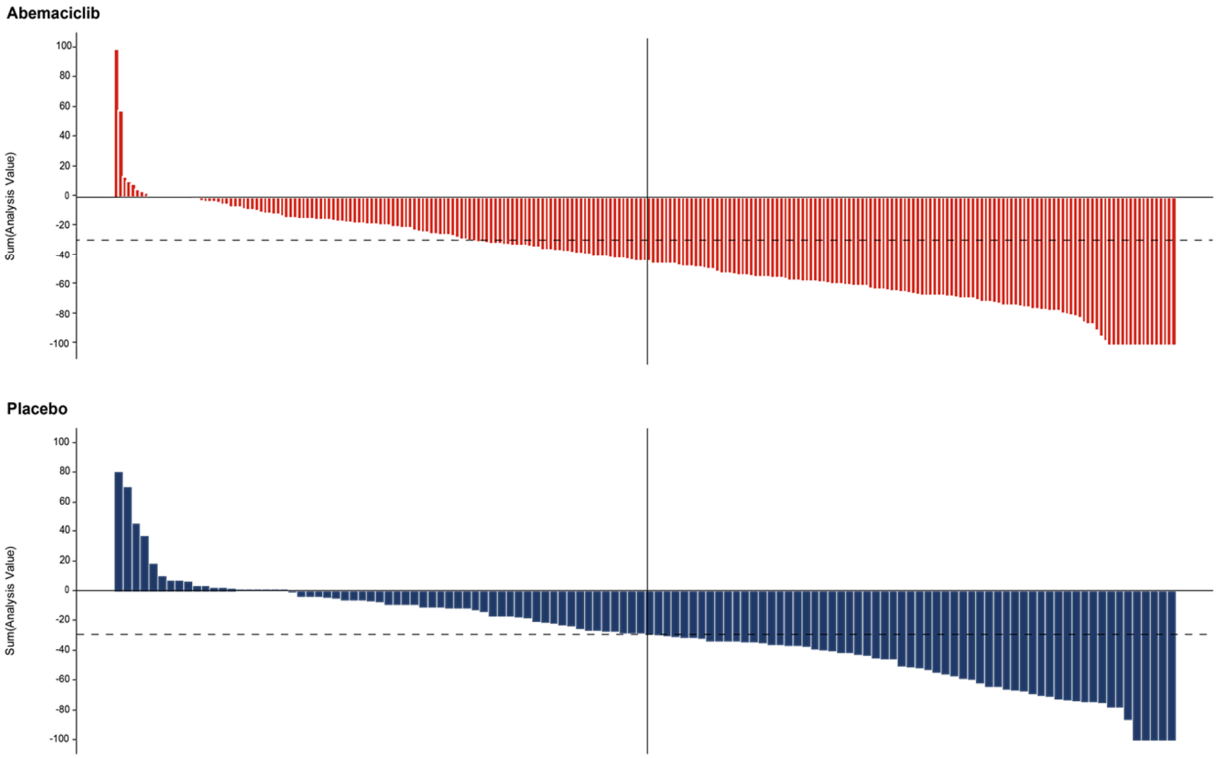
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in the population; n = number of patients; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria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

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation.

c p-Value was calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata IWRS Endocrine Therapy, IWRS Nature of Disease. Where a p-value was 'NA', the computations were not done because there were less than 2 nonmissing levels in the data.

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

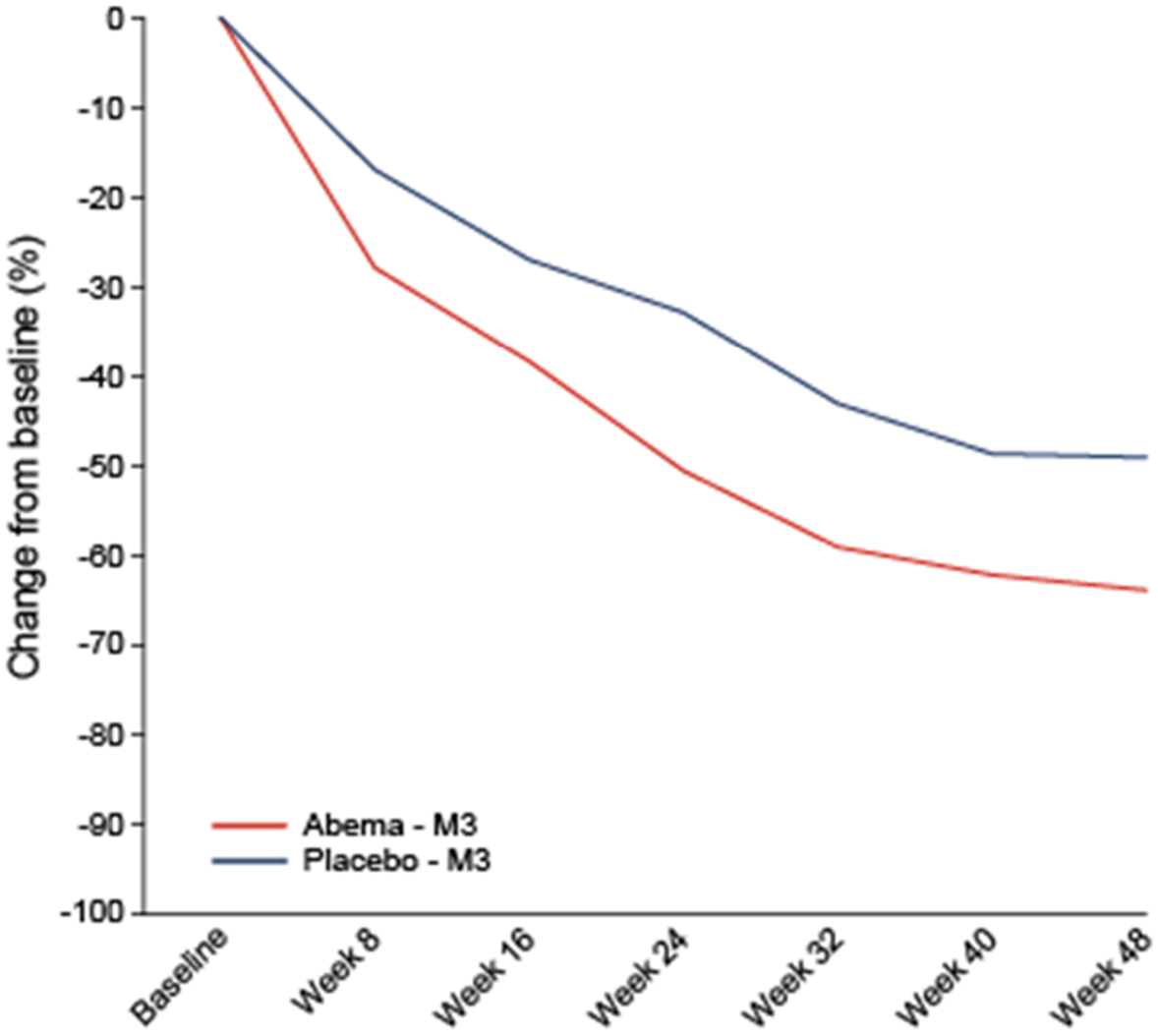


Abbreviations: ITT = intent-to-treat.

図 2.7.3.2-22 ベースラインからの最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロット
（ITT 集団、測定可能病変を有する被験者）（JPBM 試験）

ITT 集団のうち、測定可能病変を有する被験者の腫瘍縮小割合の推移を図 2.7.3.2-23 に示す。

第 2 サイクル時点の腫瘍縮小割合の最小二乗平均値は、アベマシクリブ群－27.8%、及びプラセボ群－16.9%であった。第 12 サイクル時点では、腫瘍縮小割合の最小二乗平均値はアベマシクリブ群－63.8%、及びプラセボ群－49.0%であった。腫瘍縮小割合の投与群間の差は、試験期間を通じて約 10～15%のまま推移した。



Note: Cycle represents Day 1 of each cycle.
Abbreviation: ITT = intent-to-treat; M3 = MONARCH 3.

図 2.7.3.2-23 腫瘍縮小割合の推移（ITT 集団、測定可能病変を有する被験者）（JPBM 試験）

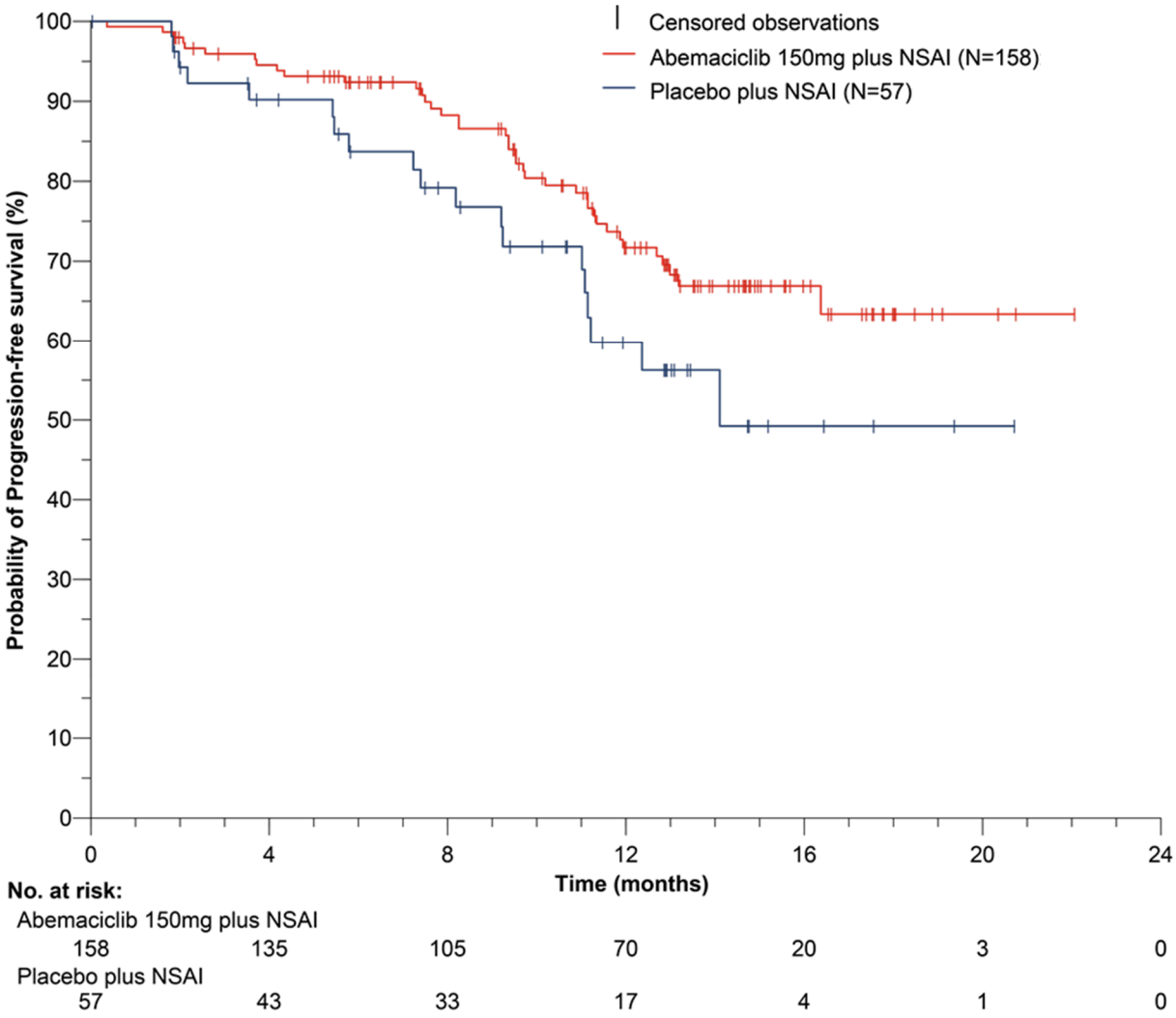
2.7.3.2.2.3.4　　奏効期間

ITT 集団の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-24 に示す。

アベマシクリブ群の奏効例 158 例のうち、PD が 36 例（22.8%）及び死亡が 3 例（1.9%）に認められた。奏効例のうち 101 例（63.9%）が投与継続中であり、奏効期間の中央値には到達しなかった（NR、95% CI：NR～NR）。プラセボ群の奏効例 57 例のうち、PD が 18 例（31.6%）及び死亡が 1 例（1.8%）に認められた。奏効例のうち 34 例（59.6%）が投与継続中であり、奏効期間の中央値は 14.1 ヵ月であった（95% CI：11.1～NR）。

奏効までの期間の中央値は、アベマシクリブ群 3.5 ヵ月（1.3～18.1 ヵ月）、及びプラセボ群 3.6 ヵ月（1.5～22.2 ヵ月）であった。

奏効例のうち、奏効が認められてから 12 ヵ月時点の無増悪生存率はアベマシクリブ群 71.7%及びプラセボ群 59.8%であった。



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

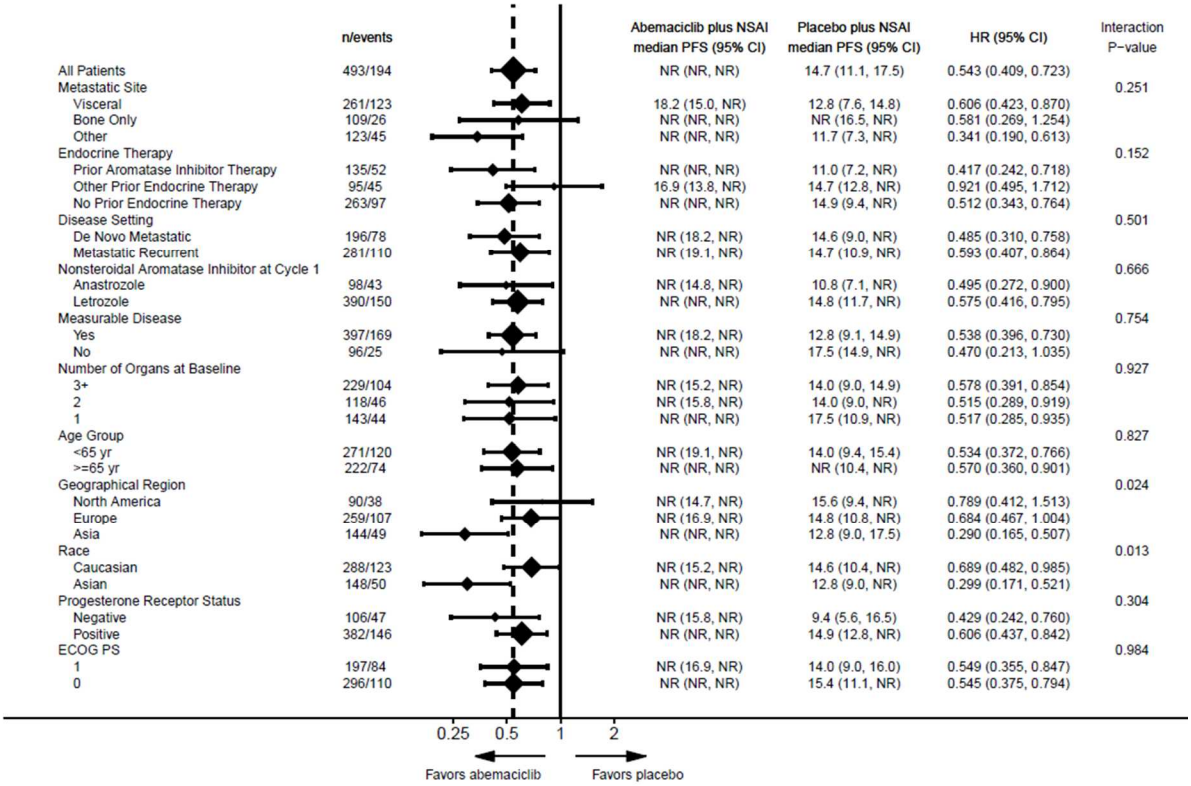
km_dor_itt_4monthscale.pdf. 図 2.7.3.2-24 治験担当医師の評価による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

2.7.3.2.2.3.5　無増悪生存期間及び全生存期間の部分集団解析

ITT 集団を対象として、無増悪生存期間及び全生存期間について、事前に規定した部分集団解析を実施した。無増悪生存期間についての forest plot を図 2.7.3.2-25 及び図 2.7.3.2-26 に示す。全生存期間については、現在得られている生存状況からでは詳細な部分集団解析を実施することは不可能であった。

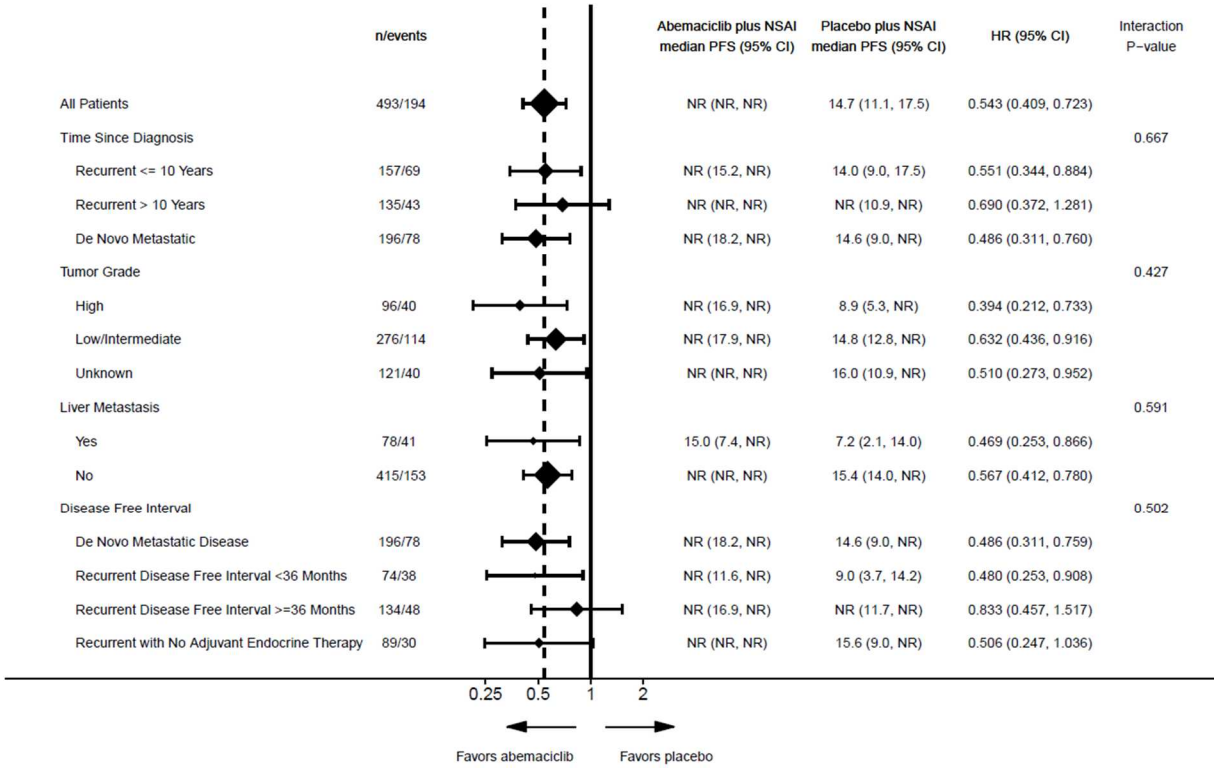
アベマシクリブと NSAI の併用投与による無増悪生存期間に対する効果は、各部分集団で同様であった。人種別の部分集団について、統計学的に有意な交互作用が認められ、アジア人で白人よりもハザード比が小さかったが、いずれの部分集団でもアベマシクリブ群で無増悪生存期間の延長が認められた。

また、一般的に予後不良な被験者集団及び内分泌療法に反応が悪い被験者集団（肝転移を有する被験者、無病期間の短い被験者、病理学的悪性度が高い被験者、及び PgR-の被験者）でも、アベマシクリブと NSAI の併用投与による無増悪生存期間に対する効果が見られた。



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NR = not reached; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor; n = number of patients in the specified population; PFS = progression-free survival; PS = performance status; yr = year.

図 2.7.3.2-25 無増悪生存期間の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBM 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NR = not reached; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor; n = number of patients in the specified population; PFS = progression-free survival.

図 2.7.3.2-26 無増悪生存期間のその他の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBM 試験）

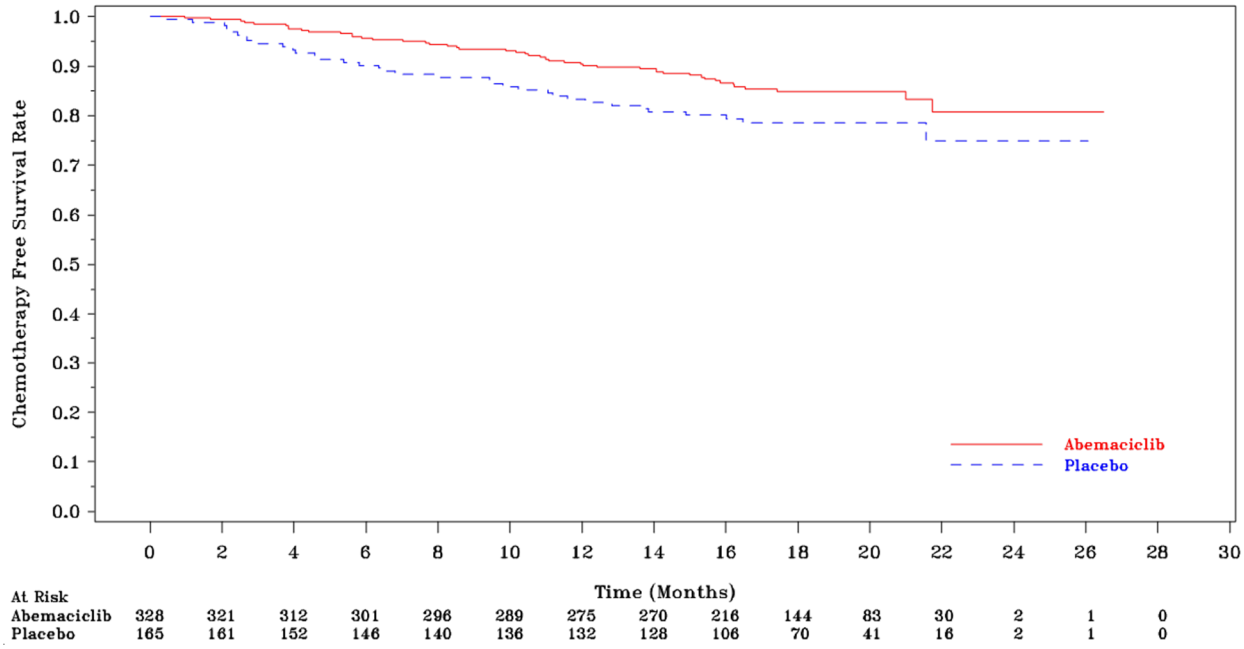
2.7.3.2.2.3.6　　化学療法開始までの期間

探索的解析として実施した、化学療法開始までの期間（無作為化から化学療法開始までの期間）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-27 に示す。

データカットオフ時点で投与を中止していた被験者は、アベマシクリブ群 164 例（50.0%）及びプラセボ群 98 例（59.4%）であった。このうち、試験治療中止後に化学療法を実施した被験者の割合は、アベマシクリブ群で 28.7%（47/164 例）、プラセボ群で 35.7%（35/98 例）であった（第 2.7.3.2.2.3.2 項）。

アベマシクリブ群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意に化学療法の開始を遅延させた（p=0.045、ログランク検定）。ハザード比は 0.639 であった（95% CI：0.411～0.991）。

化学療法開始までの期間の中央値は、いずれの群でも到達しなかった。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat.
Number (%) of events for abemaciclib: 47/328 (14.3%)
Number (%) of events for placebo: 35/165 (21.2%)
Stratified by sensitivity to endocrine therapy, nature of disease.

図 2.7.3.2-27 化学療法開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23、及び EQ-5D 5L の評価をベースライン、第 3 サイクルから第 19 サイクルまでは 2 サイクルごとに 1 日目、第 20 サイクル以降は 3 サイクルごとに 1 日目にそれぞれ実施した。解析は安全性解析対象集団を対象とした。

EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23、及び EQ-5D 5L の結果の要約を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.11.23 から Table JPBM.11.25 に示す。

EORTC QLQ-C30 の各項目について投与群別に、ベースライン後のすべての時点のスコアについて、各群内でベースラインと比較した差を軽度（small）、中等度（medium）、高度（large）を用いて評価した（Cocks et al, 2011; Cocks et al, 2012）。その結果、15 項目のうち 12 項目では、軽度の改善又は悪化とみなされる程度の変化も認められなかった。いずれの投与群でも、認知機能の軽度の悪化及び疼痛の軽度の改善が認められた。アベマシクリブ群では下痢の中等度の悪化が見られた。

各項目について投与群間のスコアの差を、ベースライン後のすべての時点のスコアについて評価した結果、15 項目のうち 13 項目では、投与群間のスコアの差は軽度の改善又は悪化とみなされる閾値を超えなかった。アベマシクリブ群では、下痢のスコアにプラセボ群と少なくとも中等度の差が見られた。プラセボ群では、Global health status の軽度の改善が見られた。

EORTC QLQ-BR23 の機能的尺度及び症状尺度のベースライン後のすべての時点のスコアについて、臨床的に意味のあるとされる 5 ポイント超の投与群間の差は認められなかった。

EQ-5D 5L について、ベースライン後のすべての時点にわたって EQ-5D 5L インデックススコアは安定しており、両投与群でおおむね同様であった。また、ベースライン後の visual analog scale スコアは両投与群でおおむね同様であった。

2.7.3.2.3 第 II 相試験及び第 I 相試験

2.7.3.2.3.1 第 II 相試験（JPBN 試験）

本項の記載は、追跡調査期間が 12 ヵ月以上となった時点で実施した主要解析のデータに基づいて記載した。全生存期間については、追跡調査期間が 18 ヵ月以上となった時点で実施した全生存期間の最終解析に基づく結果を記載した。

2.7.3.2.3.1.1 被験者背景

本試験には 4 ヵ国 35 施設が参加し、132 例が組み入れられた。組み入れられた全例がアベマシクリブ 200 mg Q12H を 1 回以上投与され、有効性解析対象集団に含まれた。

主要解析のデータカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は 9.8%（13 例）であり、90.2%（119 例）が投与を中止していた。主な理由は、原疾患の増悪が 75.8%（100 例）、有害事象が 7.6%（10 例）であった。全生存期間の最終解析時点のデータでは、投与を継続していた被験者の割合は 5.3%（7 例）であり、94.7%（125 例）が投与を中止していた。主要解析のデータカットオフ時点以降に投与を中止した 6 例の中止理由は、すべて原疾患の増悪であった。

被験者はすべて女性であり、ECOG PS は 0 が 55.3%、1 が 44.7%であった。人種は白人が 84.8%、年齢の中央値は 58 歳（36～89 歳）であった。

組み入れられた全例が HR+/HER2-転移性乳癌患者であった。ER+/PgR+の被験者が 71.2%、続いて ER+/PgR-が 26.5%、ER+/PgR unknown が 1.5%、ER-/PgR+が 0.8%であった。

被験者の 90.2%が内臓転移を有し、約 2%が骨転移のみを有していた。被験者の 85.6%が複数の転移巣を有していた。

組み入れられた全例が乳癌の遠隔転移に対する全身性抗がん剤の治療歴を有していた。全身性抗がん剤の治療レジメン数の中央値は 5 レジメンであり、乳癌の遠隔転移に対する治療レジメン数の中央値は 3 レジメンであった。被験者の 87.1%に乳癌の遠隔転移に対する内分泌療法歴があり、2 レジメン以上が 50.8%であった。すべての被験者に乳癌の遠隔転移に対する化学療法歴があった。本試験の対象患者は治療選択肢が限定されている集団であった。

2.7.3.2.3.1.2 有効性の結果

2.7.3.2.3.1.2.1 最良総合効果

有効性の結果の概要を表 2.7.3.2-25 に、各被験者のベースラインからの最大腫瘍縮小割合を図 2.7.3.2-28 に示す。

奏効率は 19.7%（95% CI：13.3～27.5）であった。CR は認められず、PR が 26 例に認められた。病勢コントロール率は 67.4%（95% CI：58.7～75.3）、臨床ベネフィット率は 42.4%（95% CI：33.9～51.3）であった。無増悪生存期間の中央値は 6.0 ヵ月（95% CI：4.2～7.5）であった。全生

存期間の最終解析時点のデータでは、全生存期間の中央値は 22.3 ヵ月（95% CI：17.7～NR）であった。

治験担当医師の判定に加えて、第三者機関の判定による評価も実施した。第三者機関の判定による評価では、奏効率は 17.4%（95% CI：11.4～25.0）であった。CR は認められず、23 例が PR と判定された。病勢コントロール率は 66.7%（95% CI：57.9～74.6）、臨床ベネフィット率は 37.9%（95% CI：29.6～46.7）であった。無増悪生存期間の中央値は 5.9 ヵ月（95% CI：3.7～8.1）であった。

表 2.7.3.2-25 有効性の結果の概要（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib200 mg (N=132)	
	Investigator Assessed	**Independent Review**
Best Overall Response[b], n (%)		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	26 (19.7)	23 (17.4)
Stable Disease (SD)	63 (47.7)	53 (40.2)
<6 months	33 (25.0)	33 (25.0)
≥6 months	30 (22.7)	20 (15.2)
NonCR/nonPD	-	12 (9.1)
NonCR/nonPD <6 months	-	5 (3.8)
NonCR/nonPD ≥6 months	-	7 (5.3)
Progressive Disease (PD)	34 (25.8)	33 (25.0)
Not Evaluable/not assessed	9 (6.8)	11 (8.3)
Objective Response Rate (CR+PR), n (%) (95% CI)[a]	26 (19.7) (13.3, 27.5)	23 (17.4) (11.4, 25.0)
Median Duration of Response, months (95% CI)[a]	8.6 (5.8, 10.2)	7.2 (5.6, NR)
Median Time to Response, months	3.7	3.9
Disease control rate[c,d], n (%) (95% CI)[a]	89 (67.4) (58.7, 75.3)	88 (66.7) (57.9, 74.6)
Clinical benefit rate[c,d], n (%) (95% CI)[a]	56 (42.4) (33.9, 51.3)	50 (37.9) (29.6, 46.7)
Median progression-free survival, months (95% CI)[a]	6.0 (4.2, 7.5)	5.9 (3.7, 8.1)
Median overall survival, months (at 18 month) (95% CI)[a]	22.3 (17.7, NR)	

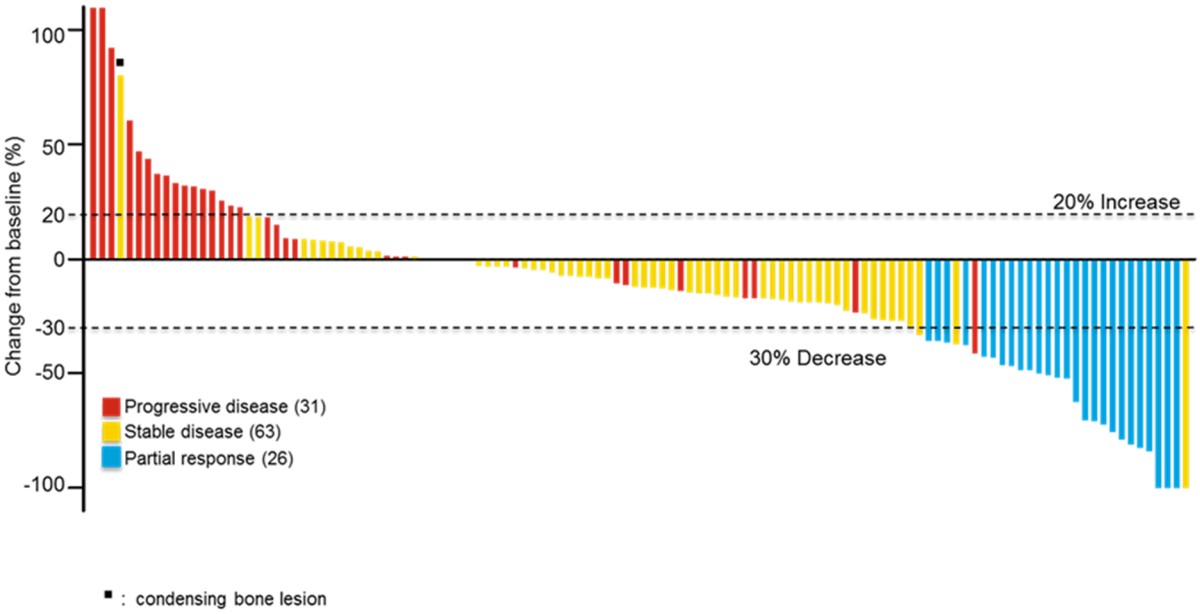
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in population; n = number of patients in category; NR = not reached; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stable disease.

a For percentages, two-sided exact 95% CI; for time-to-event endpoints, 95% CI estimated using the Kaplan-Meier method.

b Using RECIST Version 1.1. Confirmation of CR or PR was required for determination of best overall response.

c Investigator assessed: disease control rate (CR + PR + SD); clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months).

d Independent review: disease control rate (CR + PR + SD + nonCR/nonPD); clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6months + nonCR/nonPD ≥6 months).



NOTE: Three patients with progressive disease are not shown here because they did not have postbaseline target lesion measurements available.

図 2.7.3.2-28 治験担当医師の評価によるベースラインからの最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロット（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

2.7.3.2.3.1.2.2　奏効までの期間及び奏効期間

奏効例 26 例のアベマシクリブ投与期間を図 2.7.3.2-29 に示す。各被験者の最初に奏効が認められた時点を黒い四角で示した。また、奏効期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-30 に示す。

奏効までの期間の中央値は 3.7 ヵ月（1.1～14.2 ヵ月）であった。奏効例 26 例のうち、主要解析のデータカットオフ時点までに PD が 16 例、死亡が 1 例に認められ、9 例が打ち切りとなった。奏効期間の中央値は 8.6 ヵ月であった。少なくとも 6 ヵ月の効果持続の確率（6 ヵ月奏効期間率）は 70.4%であり、少なくとも 12 ヵ月の効果持続の確率（12 ヵ月奏効期間率）は 28.2%であった。追跡調査期間が 12 ヵ月以上となった主要解析時点では、奏効例 26 例のうち 15 例（57.7%）に 6 ヵ月以上の奏効が認められ、9 例（34.6%）は投与継続中であった。

全生存期間の最終解析時点では、新たな奏効例は認められなかった。全生存期間の最終解析時点のデータでは奏効例 26 例のうち 19 例（73.1%）に 6 ヵ月以上の奏効が認められた。このうち 6 例では 9.5 ヵ月～20.5 ヵ月の奏効が認められ、投与継続中であった。

第三者機関の判定による評価では、奏効までの期間の中央値は 3.9 ヵ月（1.7～9.9 ヵ月）であった。奏効例 23 例のうち、データカットオフ時点までに PD が 14 例、死亡が 1 例に認められ、8 例が打ち切りとなった。奏効期間の中央値は 7.2 ヵ月であった。

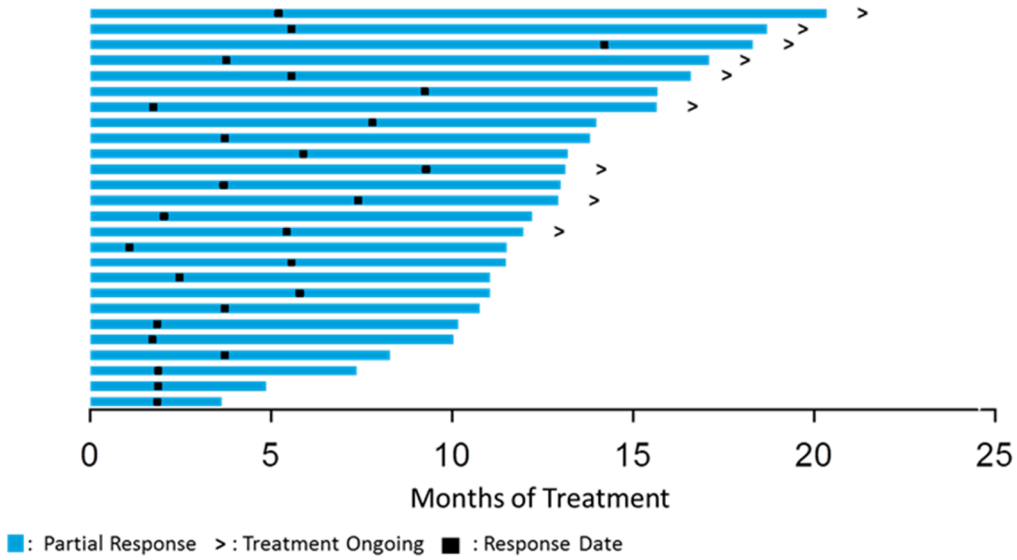
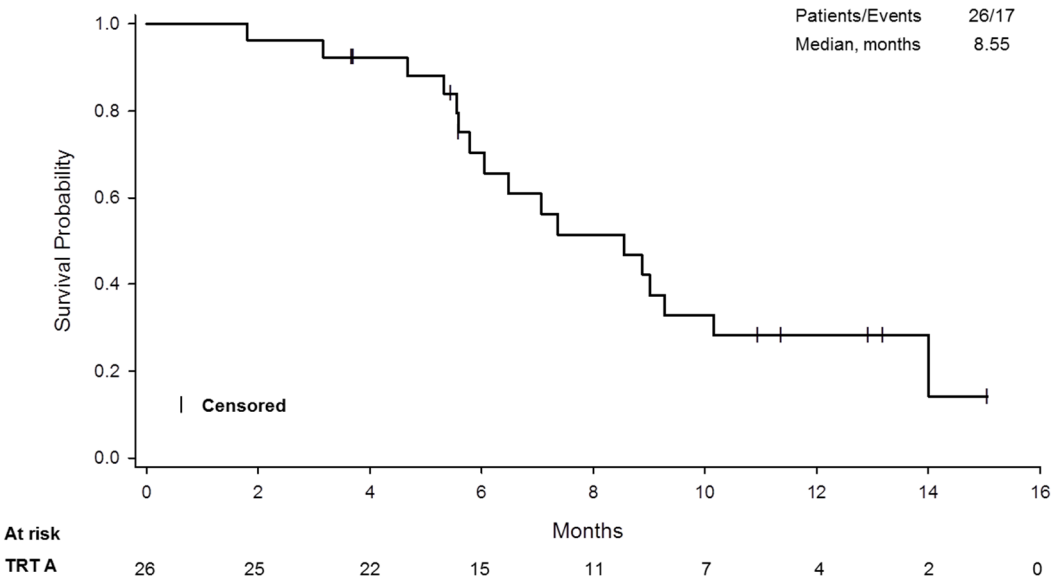


図 2.7.3.2-29 治験担当医師の評価による各奏効例のアベマシクリブ投与期間
（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）



Abbreviation: TRT A = treatment A.

図 2.7.3.2-30 治験担当医師の評価による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線
（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

2.7.3.2.3.2　海外第 I 相試験（JPBA 試験）

本試験には米国の 3 施設が参加し、225 例が用量漸増フェーズ（パート A）又は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）に組み入れられた。本項には、乳癌患

者を対象としたパート D 及びパート G の結果を示す。本試験の他のパートの結果は、第 2.7.6.6 項に記載する。なお、本項の記載は、パート D 及びパート G の結果を更新した治験総括報告書補遺のデータカットオフ時点のデータに基づいた。

パート D

パート D では進行又は転移性乳癌患者を対象として、アベマシクリブ 200 mg Q12H 又は 150 mg Q12H を評価した。

パート D には 47 例が組み入れられた。全例にアベマシクリブが 1 回以上投与され、有効性解析対象集団に含まれた。このうち、アベマシクリブの投与量が 150 mg Q12H であった被験者が 25 例、200 mg Q12H であった被験者が 22 例であった。また、HR+の被験者は 36 例であった。被験者背景は第 2.7.6.6 項に示す。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者は 5 例（150 mg Q12H が 4 例、200 mg Q12H が 1 例）であり、残る 42 例（150 mg Q12H が 21 例、200 mg Q12H が 21 例）が投与を中止していた。主な理由は、原疾患の増悪が 80.9%（38 例）であった。

アベマシクリブの投与量が 150 mg Q12H であった被験者での奏効率は 32.0%（95% CI：14.9～53.5）であった。CR が 1 例、PR が 7 例に認められた。病勢コントロール率は 68.0%（95% CI：46.5～85.1）、臨床ベネフィット率は 56.0%（95% CI：34.9～75.6）であった。奏効例 8 例のうち、データカットオフ時点までに PD が 4 例に認められ、4 例が打ち切りとなった。奏効期間の中央値は 13.7 ヵ月であった。無増悪生存期間の中央値は 8.8 ヵ月であった（95% CI：1.9～16.8）。

HR+の被験者での奏効率は 33.3%（95% CI：18.6～51.0）であった。CR が 1 例、PR が 11 例に認められた。病勢コントロール率は 80.6%（95% CI：64.0～91.8）、臨床ベネフィット率は 61.1%（95% CI：43.5～76.9）であった。奏効例 12 例のうち、データカットオフ時点までに PD が 7 例に認められ、5 例が打ち切りとなった。奏効期間の中央値は 13.4 ヵ月であった（95% CI：5.3～NR）。無増悪生存期間の中央値は 8.8 ヵ月であった（95% CI：4.2～15.7）。

パート G

パート G では HR+の進行又は転移性乳癌患者を対象として、アベマシクリブ 200 mg Q12H とフルベストラントとの併用投与を評価した。

パート G には 19 例が組み入れられた。全例がアベマシクリブを 1 回以上投与され、有効性解析対象集団に含まれた。19 例中 11 例が測定可能病変を有していた。被験者背景は第 2.7.6.6 項に示す。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者は 5 例であった。残る 14 例は投与を中止していた。主な理由は、原疾患の増悪が 68.4%（13 例）であった。

奏効率は 26.3%（95% CI：9.1～51.2）であった。CR は認められず、PR が 5 例に認められた。病勢コントロール率は 78.9%（95% CI：54.4～93.9）、臨床ベネフィット率は 63.2%（95% CI：38.4～83.7）であった。奏効例 5 例のうち、データカットオフ時点までに PD が 3 例に認められ、2 例が打ち切りとなった。奏効期間の中央値は 13.6 ヵ月であった。

測定可能病変を有していた 11 例では、奏効率は 45.5%（95% CI：16.7～76.6）であった。CR は認められず、5 例に PR が認められた。測定可能病変を有していた 11 例での病勢コントロール率は 72.7%（95% CI：39.0～94.0）、臨床ベネフィット率は 63.6%（95% CI：30.8～89.1）であった。

2.7.3.2.3.3 国内第 I 相試験（JPBC 試験）

本試験には計 12 例が組み入れられた。内訳は、コホート 1（アベマシクリブ 100 mg Q12H）が 3 例、コホート 2（アベマシクリブ 150 mg Q12H）が 3 例、コホート 3（アベマシクリブ 200 mg Q12H）が 6 例であった。全例にアベマシクリブが 1 回以上投与され、有効性解析対象集団に含まれた。

被験者背景は第 2.7.6.7 項に示す。

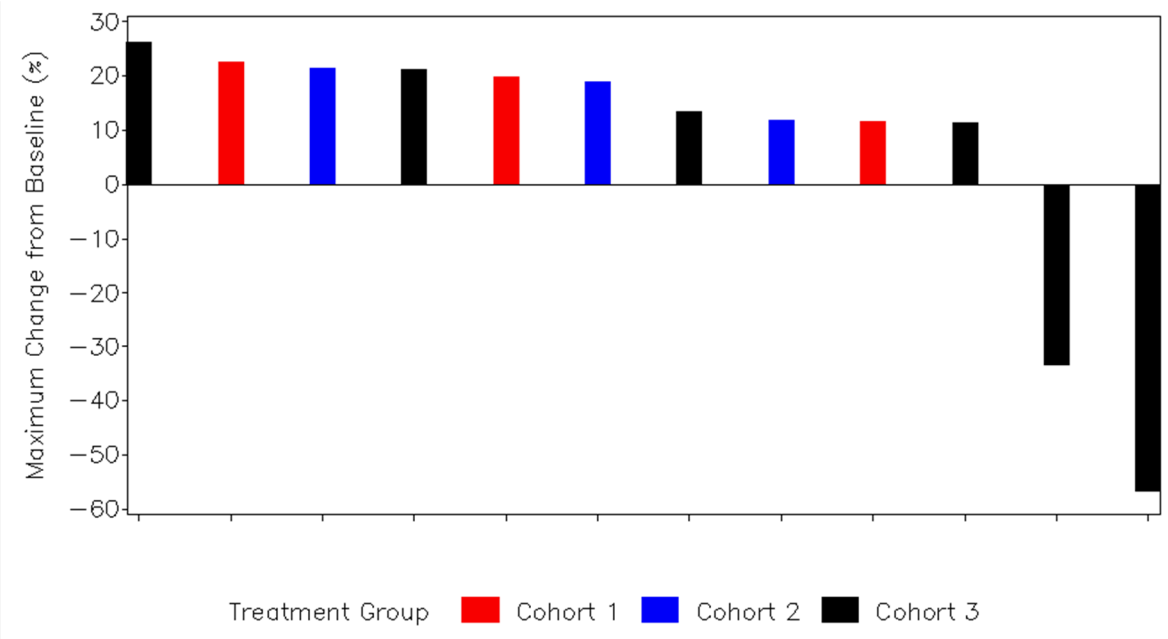
データカットオフ時点に投与を継続していた被験者は 1 例であり、残る 11 例（91.7%）が投与を中止していた。このうち、原疾患の増悪のための中止が 83.3%（10 例）、有害事象のための中止が 8.3%（1 例）であった。

各被験者のベースラインからの最大腫瘍縮小割合を図 2.7.3.2-31 に示す。

ベースラインからの最大腫瘍縮小割合は、25%増加から約 55%減少までであった。最良総合効果としての奏効（CR+PR）は認められなかった。

コホート 3 では、最大腫瘍縮小割合の 30%以上の減少が 2 例に認められた。1 例に SD が認められ、病勢コントロール率は 16.7%であった。最良効果としては PR が 2 例（神経内分泌癌及び乳癌）に認められたが、続く 4 週後の評価で効果が確定されなかった。データカットオフ時点までに 5 例に無増悪生存イベントが認められ、1 例（16.7%）が打ち切りとなった。無増悪生存期間の中央値は 1.6 ヵ月であった。

コホート 1 及び 2 では、無増悪生存イベントが各 3 例に認められ、打ち切りは認められなかった。コホート 1 及び 2 の無増悪生存期間の中央値はいずれも 1.1 ヵ月であった。



Notes: Cohort 1 = 100 mg Q12H; Cohort 2 = 150 mg Q12H; Cohort 3 = 200 mg Q12H.
Abbreviation: Q12H = every 12 hours.

図 2.7.3.2-31 各被験者のベースラインからの最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロット
（有効性解析対象集団）（JPBC 試験）

2.7.3.2.3.4　海外第 I 相試験（JPBH 試験）

本項の記載は、本申請時までに得られたパート A～D の結果をまとめた治験総括報告書のデータに基づいている（第 5.3.3.2.3 項）。

本試験のパート A からパート D には米国の 14 施設が参加し、67 例が組み入れられた。本項には、アベマシクリブにレトロゾール又はアナストロゾールを併用投与したパート A 及びパート B の結果を示す。

<u>パート A</u>

パート A では、HR+/HER2-の転移性乳癌患者を対象として、アベマシクリブ 200 mg Q12H とレトロゾールとの併用投与を評価した。

パート A には 20 例が組み入れられた。全例がアベマシクリブを 1 回以上投与され、有効性解析対象集団に含まれた。被験者背景は第 2.7.6.8 項に示す。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者は 5 例であった。残る 15 例は投与を中止していた。主な理由は、有害事象が 30.0%（6 例）及び原疾患の増悪が 20.0%（4 例）であった。

奏効率は 10.0%であった。CR は認められず、PR が 2 例に認められた。病勢コントロール率は 60.0%、臨床ベネフィット率は 40.0%であった。

<u>パート B</u>

パート B では、HR+/HER2-の転移性乳癌患者を対象として、アベマシクリブ 200 mg Q12H とアナストロゾールとの併用投与を評価した。

パート B には 16 例が組み入れられた。全例がアベマシクリブを 1 回以上投与され、有効性解析対象集団に含まれた。被験者背景は第 2.7.6.8 項に示す。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者は 10 例であった。残る 6 例は投与を中止していた。主な理由は、有害事象及び原疾患の増悪がそれぞれ 18.8%（3 例）であった。

奏効率は 18.8%であった。CR は認められず、PR が 3 例に認められた。病勢コントロール率は 87.5%、臨床ベネフィット率は 81.3%であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性の評価には、内分泌療法後に増悪した、HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントの併用投与を評価した第 III 相試験である JPBL 試験、全身治療歴のない HR+/HER2-局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブと NSAI の併用投与を評価した第 III 相試験である JPBM 試験、内分泌療法歴及び 2 レジメン以上の化学療法歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブ単剤投与を評価した JPBN 試験、国内の進行がん患者を対象とした第 I 相試験である JPBC 試験、外国人進行がん患者を対象とした第 I 相試験である JPBA 試験、及び外国人転移性乳癌患者を対象とした第 Ib 相試験である JPBH 試験の結果を用いた。試験間で治療段階、患者集団及び投与レジメンが異なることから、試験を通しての有効性の結果の比較は行わなかった。

2.7.3.3.1 試験対象集団

JPBL 試験の試験対象集団を第 2.7.3.2.1.1 項に、人口統計学的特性、治療歴及びベースライン時の疾患特性を第 2.7.3.2.1.2 項に記載した。JPBM 試験の試験対象集団を第 2.7.3.2.2.1 項に、人口統計学的特性、治療歴及びベースライン時の疾患特性を第 2.7.3.2.2.2 項に記載した。JPBN 試験の被験者背景を第 2.7.3.2.3.1.1 項に記載した。JPBA 試験、JPBC 試験及び JPBH 試験の被験者背景をそれぞれ第 2.7.6.6 項、第 2.7.6.7 項及び第 2.7.6.8 項に記載した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

JPBL 試験の結果を第 2.7.3.2.1.3 項に、JPBM 試験の結果を第 2.7.3.2.2.3 項に記載した。JPBN 試験の結果を第 2.7.3.2.3.1.2 項に記載した。JPBA 試験、JPBC 試験及び JPBH 試験の有効性の結果をそれぞれ第 2.7.3.2.3.2 項から第 2.7.3.2.3.4 項に記載した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 JPBL 試験の日本人集団の結果

本項には、JPBL 試験の日本人集団での有効性の部分集団解析の結果を示す。日本人集団での部分集団解析では、日本人 ITT 集団の結果を ITT 集団の結果と比較し、日本人 ITT 150 mg 集団の結果を ITT 150 mg 集団の結果と比較した。

2.7.3.3.3.1.1 試験対象集団

日本人 ITT 集団の被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-1 に示す。

本試験には日本から 19 施設が参加し、114 例から試験参加への同意を得た。15 例が無作為化前に試験を中止し、99 例が無作為割付された。無作為化された被験者のうち、EN 被験者が 4 例であり、これらの被験者を除く EP 被験者の 95 例が日本人 ITT 集団に含まれた。

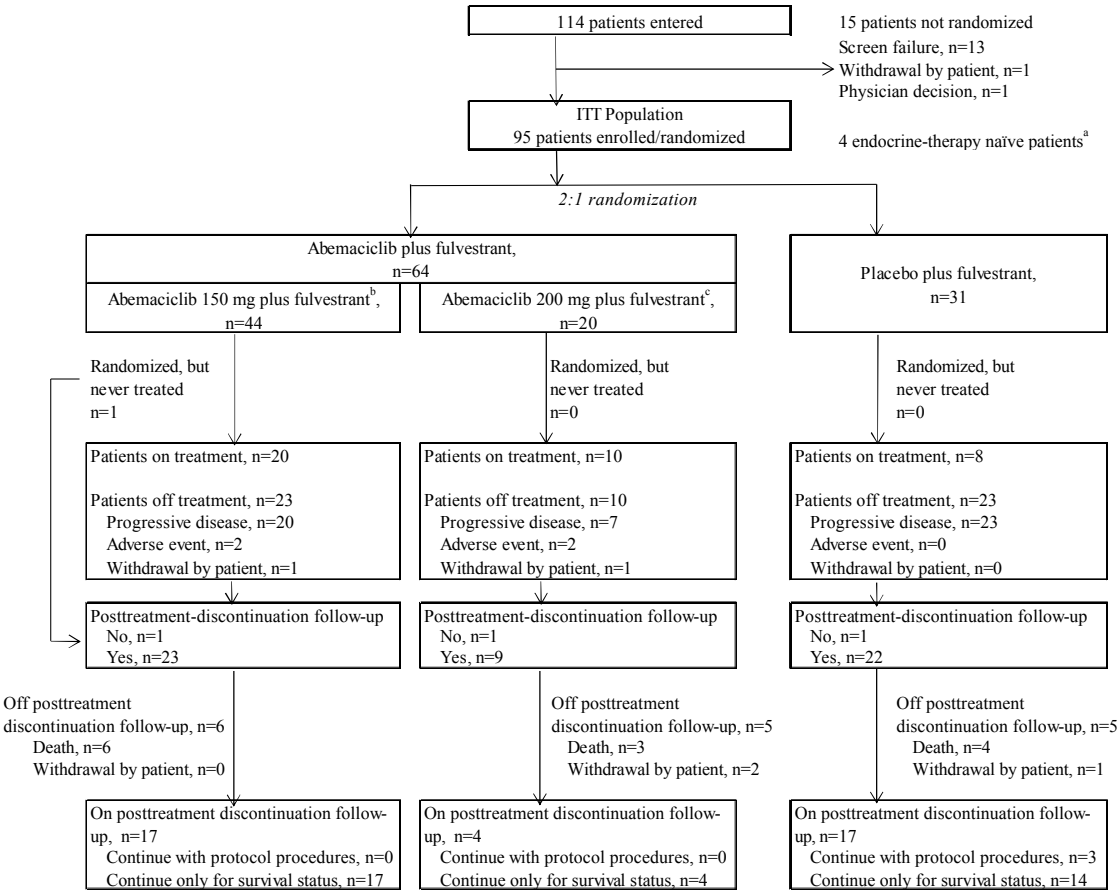
無作為化され日本人 ITT 集団に含まれた被験者の内訳は、アベマシクリブ 150 mg 群が 44 例、アベマシクリブ 200 mg 群が 20 例、プラセボ群が 31 例であった。なお、プラセボ群のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg Q12H に変更された後に無作為化された被験者（プラセボ 150 mg 群）は 21 例であった。

無作為化後に治験薬が投与されなかった被験者は、アベマシクリブ 150 mg 群 1 例であり、アベマシクリブ 200 mg 群及びプラセボ群にはいなかった。

データカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg 群 45.5%（20 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 50.0%（10 例）、プラセボ群 25.8%（8 例）であった。

投与を中止した被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg 群 52.3%（23 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 50.0%（10 例）、プラセボ群 74.2%（23 例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であり、原疾患の増悪がアベマシクリブ 150 mg 群 45.5%、アベマシクリブ 200 mg 群 35.0%、プラセボ群 74.2%、有害事象がアベマシクリブ 150 mg 群 4.5%、アベマシクリブ 200 mg 群 10.0%、プラセボ群 0%であった。

投与を継続していた被験者の割合は、ITT 集団ではアベマシクリブ 150 mg 群 40.3%、アベマシクリブ 200 mg 群 32.2%、プラセボ群 20.2%であり、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった。中止割合及び中止理由に、ITT 集団と日本人 ITT 集団で大きな違いは認められなかった。アベマシクリブの開始用量別でも同様であった（第 2.7.3.2.1.1 項）。



Note: Off post-treatment-discontinuation follow-up includes patients who were off treatment as well as patients who were randomized but never treated.

Abbreviations: CSR = clinical study report; ITT = intent-to-treat; n = number of patients within category; Q12H = every 12 hours.

a The endocrine-therapy naive population was removed in protocol amendment (b); these patients will not be included in the primary analysis. The analyses related to the endocrine-therapy naive population will be presented in a CSR addendum.

b Patients randomized after the protocol amendment (a) (the starting dose of abemaciclib was reduced from 200 mg Q12H to 150 mg Q12H).

c Patients randomized before the protocol amendment (a) (the starting dose of abemaciclib was reduced from 200 mg Q12H to 150 mg Q12H).

図 2.7.3.3-1 国内から参加した被験者の内訳（JPBL 試験）（すべての被験者集団のうち国内から参加した被験者）

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

Disposition	Abemaciclib N=64		Placebo N=31 n (%)	Total N=95 n (%)
	Abemaciclib 150 mg N=44 n (%)	Abemaciclib 200 mg N=20 n (%)		
Randomized, but never treated	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Treated	43 (97.7)	20 (100.0)	31 (100.0)	94 (98.9)
On treatment[a]	20 (45.5)	10 (50.0)	8 (25.8)	38 (40.0)
Off treatment[a]	23 (52.3)	10 (50.0)	23 (74.2)	56 (58.9)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive disease	20 (45.5)	7 (35.0)	23 (74.2)	50 (52.6)
Adverse event	2 (4.5)	2 (10.0)	0	4 (4.2)
Withdrawal by patient	1 (2.3)	1 (5.0)	0	2 (2.1)
Post-treatment-discontinuation follow-up[a,b]				
No	1 (2.3)	1 (5.0)	1 (3.2)	3 (3.2)
Yes	23 (52.3)	9 (45.0)	22 (71.0)	54 (56.8)
On post-treatment discontinuation follow-up[a,b]	17 (38.6)	4 (20.0)	17 (54.8)	38 (40.0)
Off post-treatment discontinuation follow-up[a,b]	6 (13.6)	5 (25.0)	5 (16.1)	16 (16.8)
Reasons for end of post-discontinuation follow-up				
Death	6 (13.6)	3 (15.0)	4 (12.9)	13 (13.7)
Withdrawal by patient	0	2 (10.0)	1 (3.2)	3 (3.2)

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

a At the time of data cutoff.

b Includes patients who were off treatment as well as patients who were enrolled/randomized but never treated.

2.7.3.3.3.1.2 人口統計学的及び他の疾患特性

日本人 ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を、それぞれ表 2.7.3.3-2 に、アベマシクリブの開始用量別の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.3.3-3 に示す。日本人 ITT 集団のベースライン時の疾患特性、乳癌に対する治療歴及び併用薬を、それぞれ JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.5 から Table JPBL.8.7 に、アベマシクリブの開始用量別のベースライン時の疾患特性を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.4 に示す。

日本人 ITT 集団の 95 例はすべて女性であった。年齢の中央値は 58 歳（32～81 歳）であり、65 歳未満が 72.6%、65 歳以上が 27.4%であった。組入れ時の ECOG PS は 0 が 90.5%、1 が 9.5%であった。組入れ時の閉経状態は閉経後が 60.0%、閉経前が 40.0%であった。

日本人 ITT 集団の全例が HR+/HER2-転移性乳癌患者であった。ER+/PgR+の被験者が 84.2%、ER+/PgR-が 15.8%、ER-/PgR+はいなかった。

日本人 ITT 集団の 50.5%が内臓転移を有しており、20.0%が骨転移のみを有していた。全例が内分泌治療歴があり、一次抵抗性を有する被験者が 22.1%、及び二次抵抗性を有する被験者が 77.9%であった。

ベースライン時に 1 ヵ所又は 2 ヵ所の転移を有する被験者が 64.2%、3 ヵ所以上の転移を有する被験者が 35.8%であり、多く見られたのは骨転移（67.4%）、リンパ節転移（50.5%）、肺転移（27.4%）、又は肝転移（20.0%）であった。被験者の 84.2%が測定可能病変を有していた。

日本人 ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ITT 集団と同様に、投与群間でおおむね均衡がとれていた。また、日本人 ITT 150 mg 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性も同様に投与群間でおおむね均衡がとれていた。

65 歳未満の被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（ITT 集団：63.4%、日本人 ITT 集団：72.6%、以下同順）。また、組入れ時の ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（59.8%、90.5%）。閉経前の被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（17.0%、40.0%）。その他の日本人 ITT 集団での人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ITT 集団と同様であった。アベマシクリブの開始用量別でも同様であった（第 2.7.3.2.1.2 項）。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他のベースライン時の特性（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

Demographic Parameter	Abemaciclib N=64	Placebo N=31	Total N=95
Sex, n (%)			
n[a]	64	31	95
Female	64 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)
Age (years)			
n[a]	64	31	95
Mean (Std dev)	55.8 (12.1)	57.4 (14.4)	56.3 (12.8)
Median (min-max)	56.5 (32.0-76.0)	58.0 (32.0-81.0)	58.0 (32.0-81.0)
Pooled age group, n (%)			
n[a]	64	31	95
<65	48 (75.0)	21 (67.7)	69 (72.6)
>=65	16 (25.0)	10 (32.3)	26 (27.4)
Race, n (%)			
n	64	31	95
Asian	64 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
n[a]	64	31	95
Not Hispanic or Latino	49 (76.6)	22 (71.0)	71 (74.7)
Not reported	15 (23.4)	9 (29.0)	24 (25.3)
Country, n (%)			
n[a]	64	31	95
Japan	64 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)
ECOG performance status			
0	60 (93.8)	26 (83.9)	86 (90.5)
1	4 (6.3)	5 (16.1)	9 (9.5)
Menopausal status			
Postmenopausal	38 (59.4)	19 (61.3)	57 (60.0)
Natural	37 (57.8)	17 (54.8)	54 (56.8)
Surgical	1 (1.6)	2 (6.5)	3 (3.2)
Pre or perimenopausal (ovarian suppression)	26 (40.6)	12 (38.7)	38 (40.0)
Missing	0	0	0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

a number of patients with non-missing data, used as denominator.

表 2.7.3.3-3 アベマシクリブ開始用量別の人口統計学的及び他のベースライン時の特性
（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

Demographic Parameter	Abemaciclib N=64		Placebo N=31	Total N=95
	Abemaciclib 150 mg N=44	Abemaciclib 200 mg N=20		
Sex, n (%)				
n[a]	44	20	31	95
Female	44 (100.0)	20 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)
Age (years)				
n[a]	44	20	31	95
Mean (Std dev)	55.9 (12.8)	55.7 (10.7)	57.4 (14.4)	56.3 (12.8)
Median (min-max)	56.5 (32.0-76.0)	56.5 (36.0-74.0)	58.0 (32.0-81.0)	58.0 (32.0-81.0)
Pooled age group, n (%)				
n[a]	44	20	31	95
<65	33 (75.0)	15 (75.0)	21 (67.7)	69 (72.6)
>=65	11 (25.0)	5 (25.0)	10 (32.3)	26 (27.4)
Race, n (%)				
n	44	20	31	95
Asian	44 (100.0)	20 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)
Ethnicity, n (%)				
n[a]	44	20	31	95
Not Hispanic or Latino	33 (75.0)	16 (80.0)	22 (71.0)	71 (74.7)
Not reported	11 (25.0)	4 (20.0)	9 (29.0)	24 (25.3)
Country, n (%)				
n[a]	44	20	31	95
Japan	44 (100.0)	20 (100.0)	31 (100.0)	95 (100.0)
ECOG performance status				
0	41 (93.2)	19 (95.0)	26 (83.9)	86 (90.5)
1	3 (6.8)	1 (5.0)	5 (16.1)	9 (9.5)
Menopausal status				
Postmenopausal	26 (59.1)	12 (60.0)	19 (61.3)	57 (60.0)
Natural	25 (56.8)	12 (60.0)	17 (54.8)	54 (56.8)
Surgical	1 (2.3)	0	2 (6.5)	3 (3.2)
Pre or perimenopausal (ovarian suppression)	18 (40.9)	8 (40.0)	12 (38.7)	38 (40.0)
Missing	0	0	0	0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

a number of patients with non-missing data, used as denominator.

2.7.3.3.3.1.3 有効性の結果

2.7.3.3.3.1.3.1 無増悪生存期間

2.7.3.3.3.1.3.1.1 日本人 ITT 集団

日本人 ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.3-4 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示す。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 32.8%減少した（ハザード比：0.672、95% CI：0.380～1.189）。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群（21.2 ヵ月）でプラセボ群（14.3 ヵ月）に比べて 6.9 ヵ月長かった。

ハザード比、無増悪生存期間の中央値、及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 集団の結果は、ITT 集団の結果と同様の傾向であった（第 2.7.3.2.1.3.1.1 項）。

表 2.7.3.3-4 無増悪生存期間（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

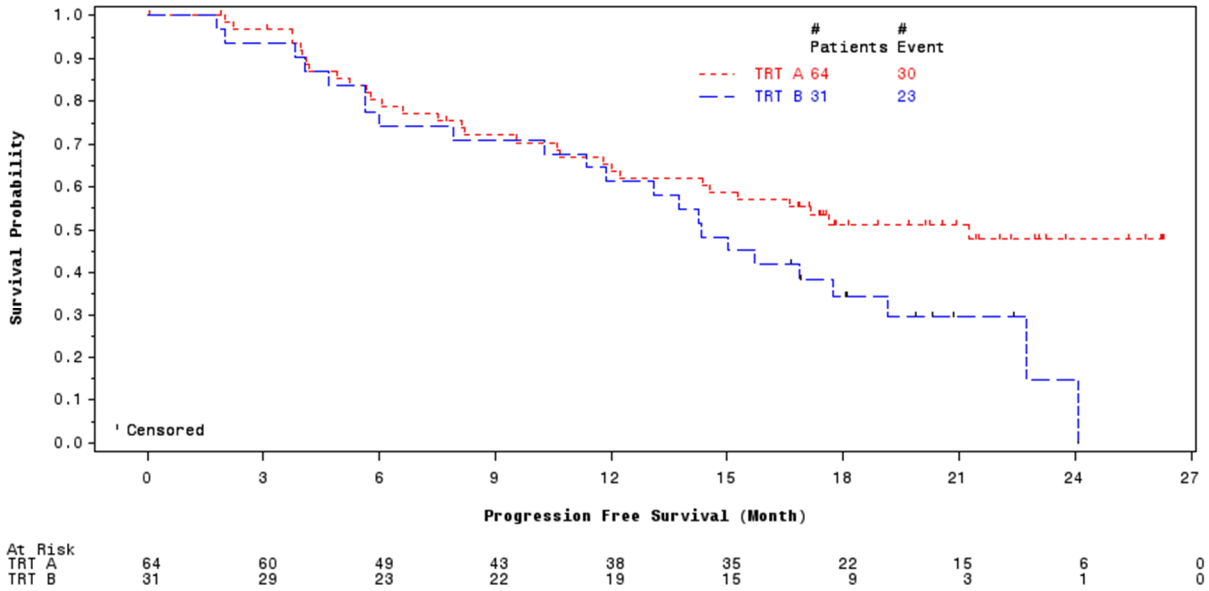
	Abemaciclib N=64	**Placebo N=31**	**Treatment Effect /Difference/p-Value [c]**
Number of events, n (%)	**30 (46.9)**	**23 (74.2)**	
PD	30 (46.9)	23 (74.2)	
Number of patients censored, n (%)	**34 (53.1)**	**8 (25.8)**	
No Post-Baseline Tumor Assessment	1 (1.6)	0	
No documented PD with regular assessment	33 (51.6)	8 (25.8)	
Median (95% CI)	21.2 (12.2, NR)	14.3 (10.3, 19.2)	6.9
p-value (2-sided) - Log Rank Stratified[a]			p=0.164
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [a]			0.672 (0.380, 1.189)
PFS rate, % (95% CI)[b]			
3 months	96.8 (87.7, 99.2)	93.5 (76.6, 98.3)	3.2 (-6.5, 12.9) p=0.515
6 months	80.4 (68.0, 88.3)	74.2 (55.0, 86.2)	6.2 (-12.2, 24.5) p=0.509
9 months	72.1 (59.0, 81.6)	71.0 (51.6, 83.7)	1.1 (-18.4, 20.7) p=0.910
12 months	63.7 (50.3, 74.4)	61.3 (42.0, 75.8)	2.4 (-18.6, 23.4) p=0.821
15 months	58.7 (45.2, 69.9)	48.4 (30.2, 64.4)	10.3 (-11.2, 31.8) p=0.349
18 months	51.3 (37.9, 63.2)	34.6 (18.5, 51.3)	16.8 (-4.6, 38.1) p=0.124

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

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

b 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

c Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo.



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

図 2.7.3.3-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.3.3.1.3.1.2　　日本人 ITT 150 mg 集団

日本人 ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.3-5 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示す。

アベマシクリブ 150 mg とフルベストラントの併用投与により、原疾患の増悪又は死亡のリスクは 8.0%減少した（ハザード比：0.920、95% CI：0.422～2.001）。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg 群（17.2 ヵ月）でプラセボ 150 mg 群（14.3 ヵ月）に比べて 2.9 ヵ月長かった。

また、日本人 ITT 150 mg 集団のアベマシクリブ 150 mg 群の結果に、日本人 ITT 集団のアベマシクリブ群の結果と大きな違いは見られなかった。

無増悪生存期間の中央値及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 150 mg 集団の結果は、アベマシクリブ 150 mg 群では ITT 150 mg 集団の結果と同様の傾向であった（第 2.7.3.2.1.3.1.2 項）。プラセボ 150 mg 群では、日本人 ITT 150 mg 集団は ITT 150 mg 集団よりも無増悪生存イベントの発生する時期が遅く、このことがハザード比の推定値に影響を与えたものの、ITT 150 mg 集団と同様に、日本人 ITT 150 mg 集団でも無増悪生存期間の中央値に投与群間で差が認められ、全体として日本人 ITT 150 mg 集団でアベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が見られた。

表 2.7.3.3-5 無増悪生存期間（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

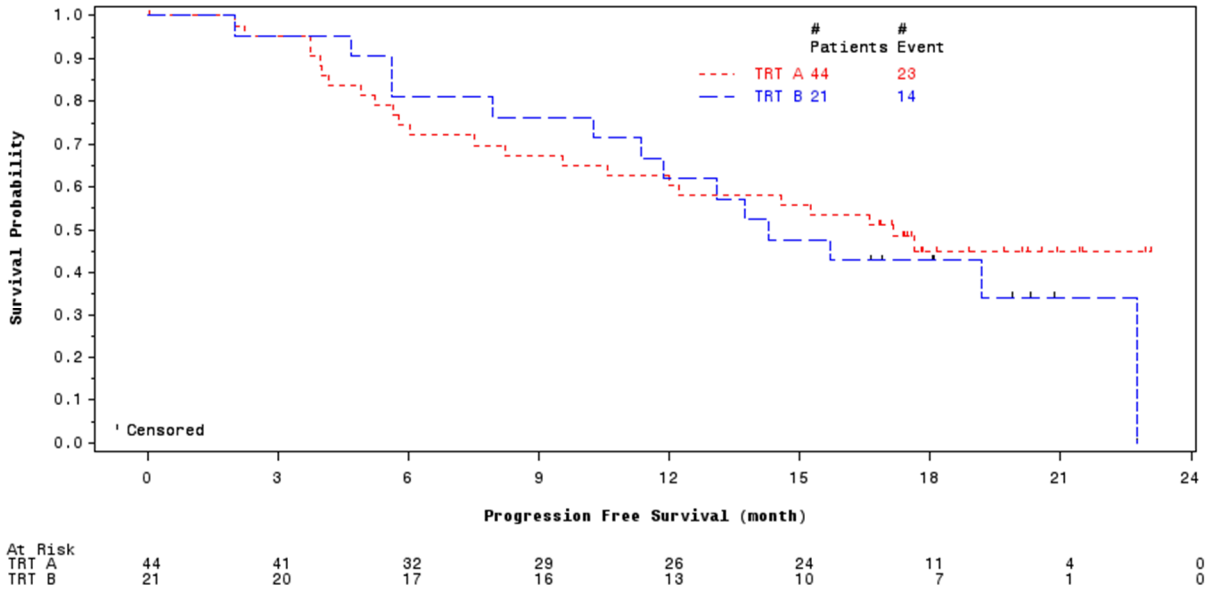
	Abemaciclib 150 mg N=44	**Placebo 150 mg N=21**	**Treatment Effect /Difference/p-Value [c]**
Number of events, n (%)	23 (52.3)	14 (66.7)	
PD	23 (52.3)	14 (66.7)	
Number of patients censored, n (%)	**21 (47.7)**	**7 (33.3)**	
No Post-Baseline Tumor Assessment	1 (2.3)	0	
No documented PD with regular assessment	20 (45.5)	7 (33.3)	
Median (95% CI)	17.2 (9.5, NR)	14.3 (10.3, 22.8)	2.9
p-value (2-sided) - Log Rank Stratified[a]			p=0.811
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [a]			0.920 (0.422, 2.001)
PFS rate, % (95% CI)[b]			
3 months	95.3 (82.7, 98.8)	95.2 (70.7, 99.3)	0.1 (-11.0, 11.2) p=0.984
6 months	74.4 (58.6, 84.9)	81.0 (56.9, 92.4)	-6.5 (-27.8, 14.7) p=0.547
9 months	67.4 (51.3, 79.3)	76.2 (51.9, 89.3)	-8.7 (-31.7, 14.2) p=0.456
12 months	60.5 (44.3, 73.3)	61.9 (38.1, 78.8)	-1.4 (-26.8, 24.0) p=0.912
15 months	55.8 (39.8, 69.1)	47.6 (25.7, 66.7)	8.2 (-17.8, 34.2) p=0.537
18 months	45.0 (29.3, 59.5)	42.9 (21.9, 62.3)	2.2 (-24.0, 28.3) p=0.872

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

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

b 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

c Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo-150 mg.



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

図 2.7.3.3-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.3.3.1.3.2　全生存期間

2.7.3.3.3.1.3.2.1　日本人 ITT 集団

日本人 ITT 集団の全生存期間を表 2.7.3.3-6 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示す。

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ群 9 例（14.1%）、プラセボ群 4 例（12.9%）であった。全生存期間のハザード比は[redacted]であった（95% CI：[redacted]～[redacted]）。

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

全生存期間の[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.2.1 項）。

表 2.7.3.3-6 全生存期間（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib N=64	**Placebo N=31**	**Treatment Effect /Difference/p-Value[a]**
Number of deaths, n (%)	9 (14.1)	4 (12.9)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Alive	[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) – log-rank stratified[b]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [b]			[redacted]
Survival rate, % (95% CI)[c]			
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

a Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo.

b Stratified by IWRS sensitivity to endocrine therapy and nature of disease per the IWRS.

c 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

[redacted]

図 2.7.3.3-4 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.3.3.1.3.2.2　　日本人 ITT 150 mg 集団

日本人 ITT 150 mg 集団の全生存期間を表 2.7.3.3-7 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-5 に示す。

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ 150 mg 群 6 例（13.6%）、プラセボ 150 mg 群 [redacted] 例（[redacted]%）であった。全生存期間のハザード比は [redacted] であった（95% CI：[redacted]）。

12 ヵ月時点の生存率は、[redacted]。

全生存期間の[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.2.2 項）。

表 2.7.3.3-7 全生存期間（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib 150 mg N=44	**Placebo 150 mg N=21**	**Treatment Effect /Difference/p-Value[a]**
Number of deaths, n (%)	6 (13.6)	[redacted]	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Alive	[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) – log-rank stratified[b]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [b]			[redacted]
Survival rate, % (95% CI)[c]			
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

a Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo-150 mg.

b Stratified by IWRS sensitivity to endocrine therapy and nature of disease per the IWRS.

c 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

[redacted]

図 2.7.3.3-5 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.3.3.1.3.3 奏効率及び病勢コントロール率

2.7.3.3.3.1.3.3.1 日本人 ITT 集団

日本人 ITT 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-8 に示す。

奏効率は、アベマシクリブ群 37.5%（95% CI：25.6～49.4）、及びプラセボ群 12.9%（95% CI：1.1～24.7）であった。

病勢コントロール率は、アベマシクリブ群 93.8%（95% CI：87.8～99.7）、及びプラセボ群 93.5%（95% CI：84.9～102.2）であり、臨床ベネフィット率は、アベマシクリブ群 78.1%（95% CI：68.0～88.3）、及びプラセボ群 74.2%（95% CI：58.8～89.6）であった。

表 2.7.3.3-8 治験担当医師の評価による最良総合効果（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib (N=64)		Placebo (N=31)		p-value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]	
Complete response (CR)	2 (3.1)	-1.1, 7.4	0	NA	
Partial response (PR)	22 (34.4)	22.7, 46.0	4 (12.9)	1.1, 24.7	
Stable disease (SD)	36 (56.3)	44.1, 68.4	25 (80.6)	66.7, 94.6	
SD Persistent for >= 6 (Month)	26 (40.6)	28.6, 52.7	19 (61.3)	44.1, 78.4	
Progressive disease (PD)	2 (3.1)	-1.1, 7.4	2 (6.5)	-2.2, 15.1	
Objective PD	2 (3.1)	-1.1, 7.4	2 (6.5)	-2.2, 15.1	
Not evaluable	2 (3.1)	-1.1, 7.4	0	NA	
Objective response rate (CR + PR)	24 (37.5)	25.6, 49.4	4 (12.9)	1.1, 24.7	0.014
Disease control rate (CR + PR + SD)	60 (93.8)	87.8, 99.7	29 (93.5)	84.9, 102.2	0.897
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	50 (78.1)	68.0, 88.3	23 (74.2)	58.8, 89.6	0.541

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

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

a Using RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation.

c P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

2.7.3.3.3.1.3.3.2 日本人 ITT 150 mg 集団

日本人 ITT 150 mg 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-9 に示す。

奏効率は、アベマシクリブ 150 mg 群 34.1%（95% CI：20.1～48.1）、及びプラセボ 150 mg 群 14.3%（95% CI：-0.7～29.3）であった。

病勢コントロール率は、アベマシクリブ 150 mg 群 90.9%（95% CI：82.4～99.4）、及びプラセボ 150 mg 群 95.2%（95% CI：86.1～104.3）であり、臨床ベネフィット率は、アベマシクリブ

150 mg 群 75.0%（95% CI：62.2～87.8）、及びプラセボ 150 mg 群 81.0%（95% CI：64.2～97.7）であった。

表 2.7.3.3-9 治験担当医師の評価による最良総合効果（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib 150 mg (N=44)		Placebo 150 mg (N=21)		p-value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]	
Complete response (CR)	2 (4.5)	-1.6, 10.7	0	NA	
Partial response (PR)	13 (29.5)	16.1, 43.0	3 (14.3)	-0.7, 29.3	
Stable disease (SD)	25 (56.8)	42.2, 71.5	17 (81.0)	64.2, 97.7	
SD Persistent for >= 6 (Month)	18 (40.9)	26.4, 55.4	14 (66.7)	46.5, 86.8	
Progressive disease (PD)	2 (4.5)	-1.6, 10.7	1 (4.8)	-4.3, 13.9	
Objective PD	2 (4.5)	-1.6, 10.7	1 (4.8)	-4.3, 13.9	
Not evaluable	2 (4.5)	-1.6, 10.7	0	NA	
Objective response rate (CR + PR)	15 (34.1)	20.1, 48.1	3 (14.3)	-0.7, 29.3	0.108
Disease control rate (CR + PR + SD)	40 (90.9)	82.4, 99.4	20 (95.2)	86.1, 104.3	0.880
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	33 (75.0)	62.2, 87.8	17 (81.0)	64.2, 97.7	0.894

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

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

a Using RECIST version 1.1.

b CIs were based on normal approximation.

c P-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

2.7.3.3.3.1.3.4 閉経前又は閉経後状態別の部分集団解析

2.7.3.3.3.1.3.4.1 日本人 ITT 集団

日本人 ITT 集団を対象として、無増悪生存期間及び全生存期間について、閉経状態別の部分集団解析を実施した。結果をそれぞれ表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.3-6 及び図 2.7.3.3-7 に示す。

日本人 ITT 集団の無増悪生存期間の結果に閉経前及び閉経後の部分集団間での大きな違いは認められなかった。これらの日本人 ITT 集団の結果は、ITT 集団の結果と同様の傾向であり、日本人集団でも、閉経状態が有効性に影響を与えているとは考えられなかった。

また、全生存期間について[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.5.1 項）。

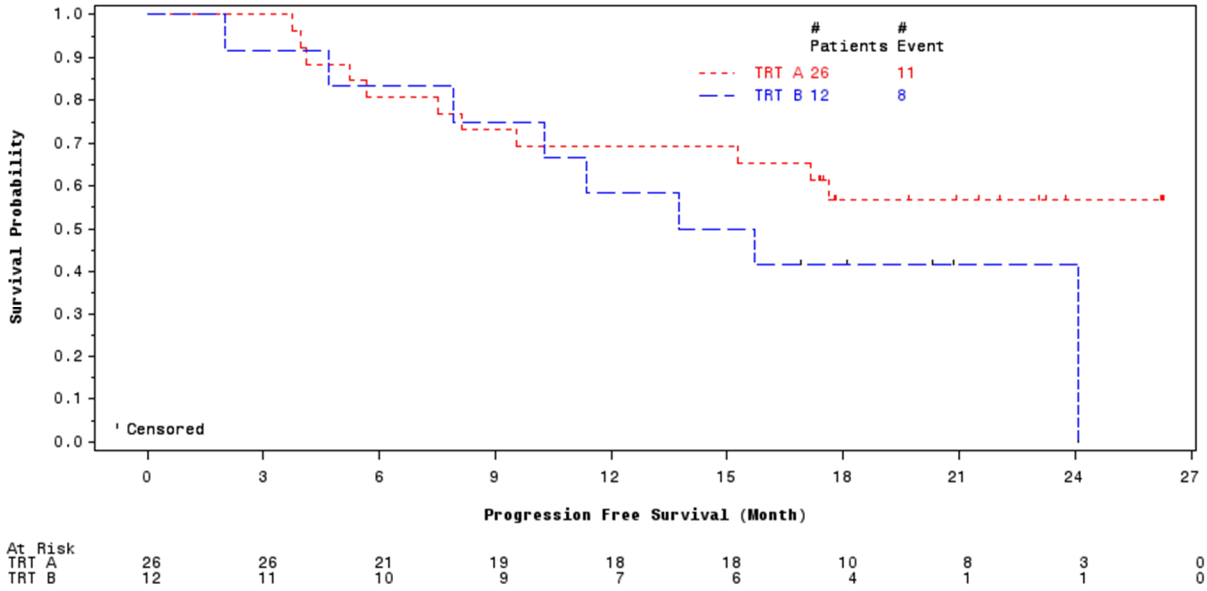
表 2.7.3.3-10 閉経状態別の無増悪生存期間（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=26	Placebo N=12	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=38	Placebo N=19	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of events, n (%)	11 (42.3)	8 (66.7)		19 (50.0)	15 (78.9)	
Number of patients censored, n (%)	15 (57.7)	4 (33.3)		19 (50.0)	4 (21.1)	
Median (95% CI)	NR (9.5, NR)	14.7 (4.7, 24.1)	NR	16.6 (10.7, NR)	14.3 (5.6, 19.2)	2.3
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p=0.219			p=0.196
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.567 (0.227, 1.416)			0.640 (0.324, 1.263)

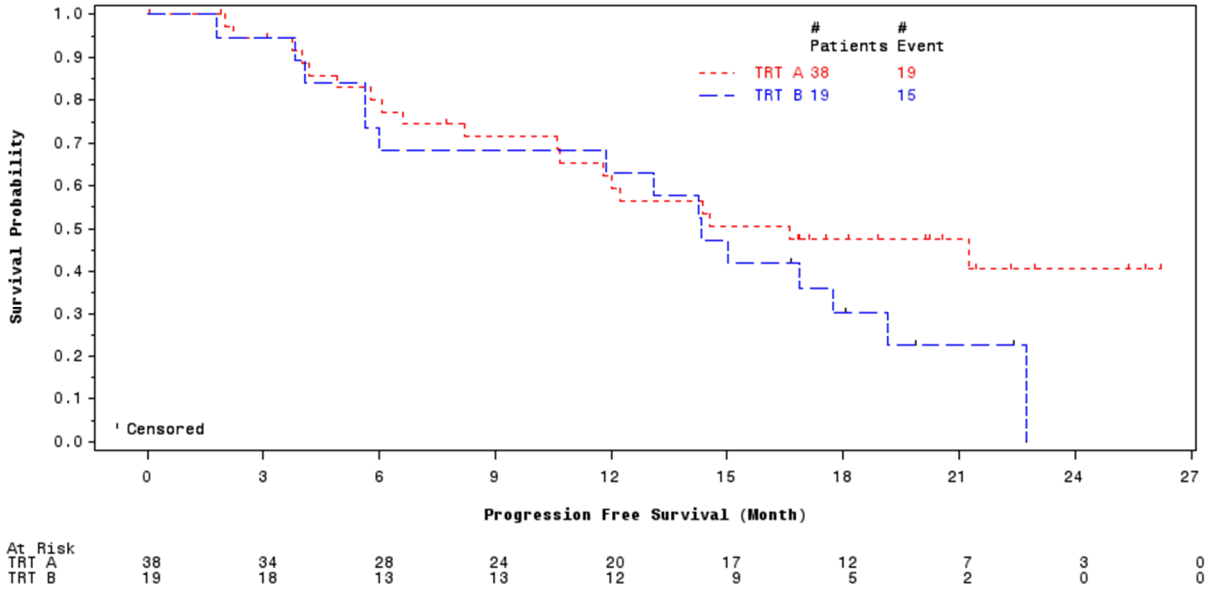
Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

閉経前



閉経後



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

図 2.7.3.3-6 閉経状態別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

表 2.7.3.3-11 閉経状態別の全生存期間（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=26	Placebo N=12	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=38	Placebo N=19	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of death, n (%)	4 (15.4)	0		5 (13.2)	4 (21.1)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			[redacted]			[redacted]
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			[redacted]			[redacted]

Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NA = not applicable; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

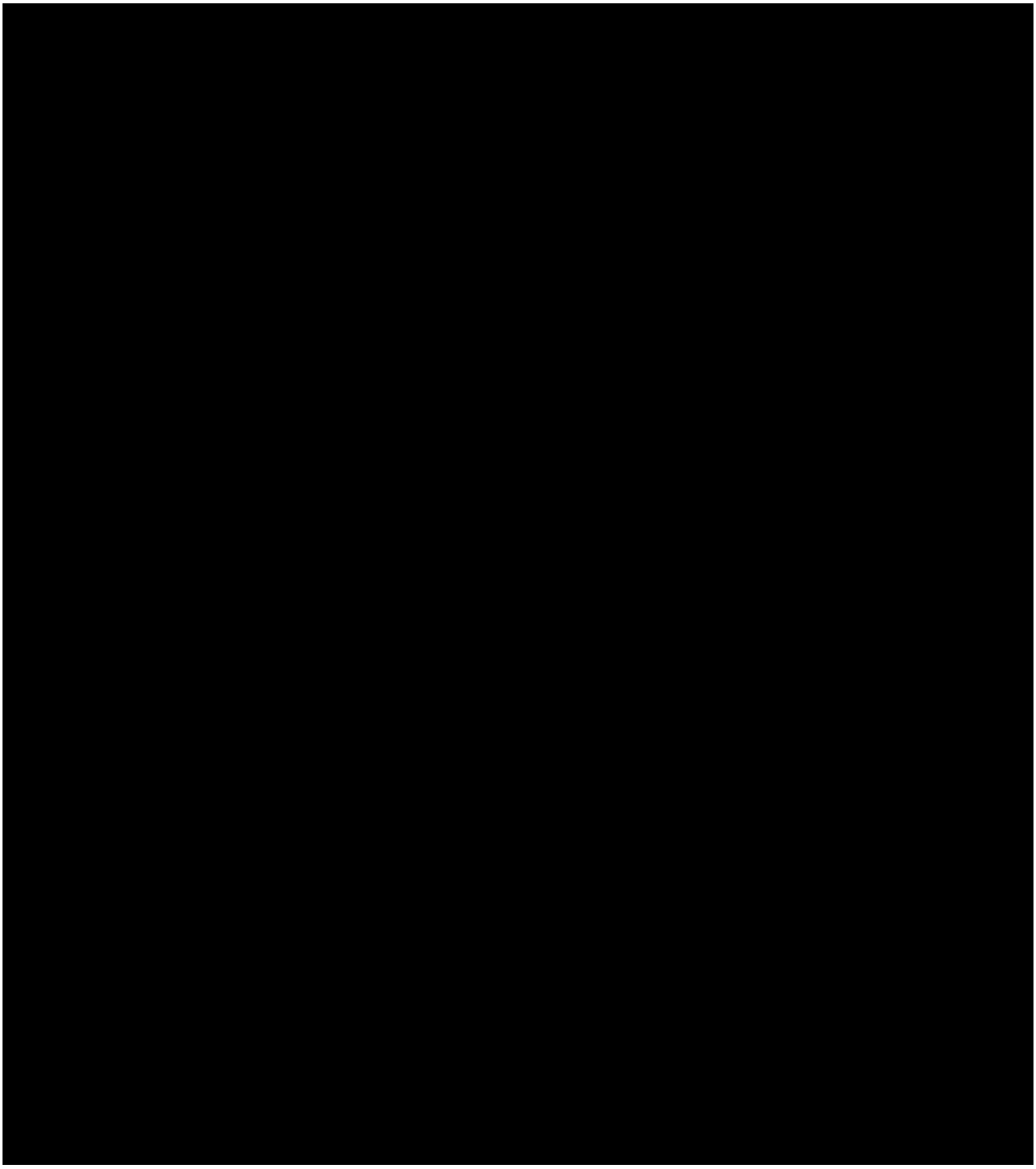


図 2.7.3.3-7 閉経状態別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）（JPBL 試験）

2.7.3.3.3.1.3.4.2　　日本人 ITT 150 mg 集団

日本人 ITT 150 mg 集団を対象として、無増悪生存期間及び全生存期間について、閉経状態別の部分集団解析を実施した。結果をそれぞれ表 2.7.3.3-12 及び表 2.7.3.3-13 に、Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.3-8 及び図 2.7.3.3-9 に示す。

ITT 150 mg 集団の結果と同様に、日本人 ITT 150 mg 集団の無増悪生存期間の結果に閉経前及び閉経後の部分集団間で違いは認められなかった。これらの日本人 ITT 150 mg 集団の結果は、ITT 150 mg 集団の結果と同様の傾向であり、日本人集団でも、閉経状態が有効性に影響を与えて

いるとは考えられなかった。また、全生存期間について[redacted]（第 2.7.3.2.1.3.5.2 項）。

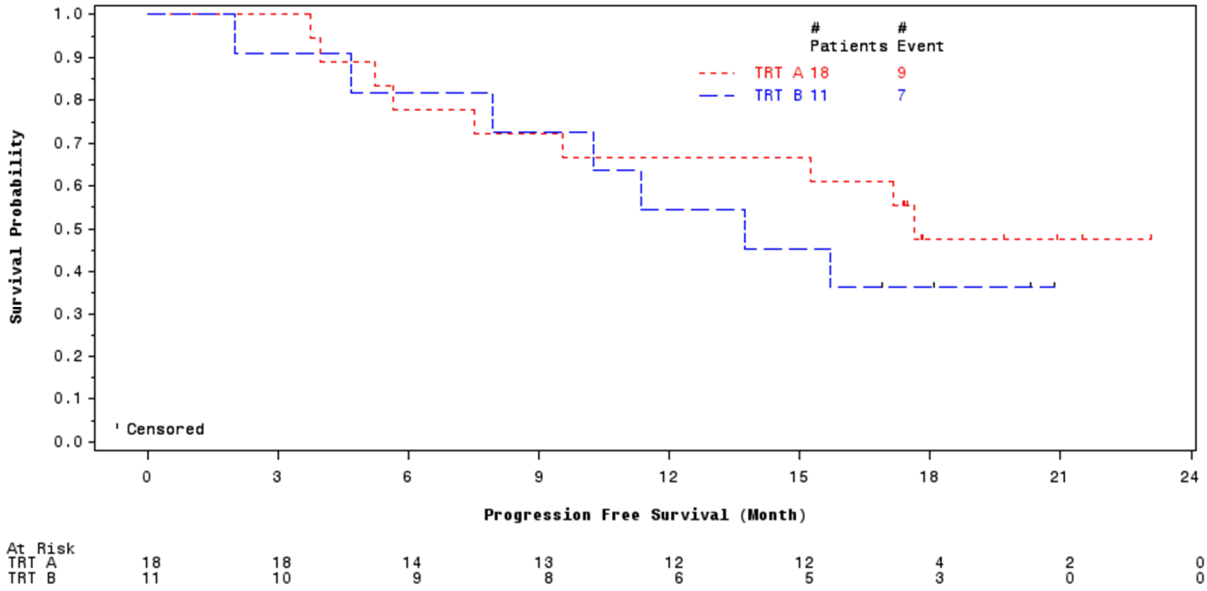
表 2.7.3.3-12 閉経状態別の無増悪生存期間（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=18	Placebo N=11	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=26	Placebo N=10	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of events, n (%)	9 (50.0)	7 (63.6)		14 (53.8)	7 (70.0)	
Number of patients censored, n (%)	9 (50.0)	4 (36.4)		12 (46.2)	3 (30.0)	
Median (95% CI)	17.6 (7.5, NR)	13.7 (4.7, NR)	3.9	14.6 (6.1, NR)	16.7 (5.6, 22.8)	-2.2
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			p=0.471			p=0.967
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			0.695 (0.257, 1.878)			0.976 (0.392, 2.427)

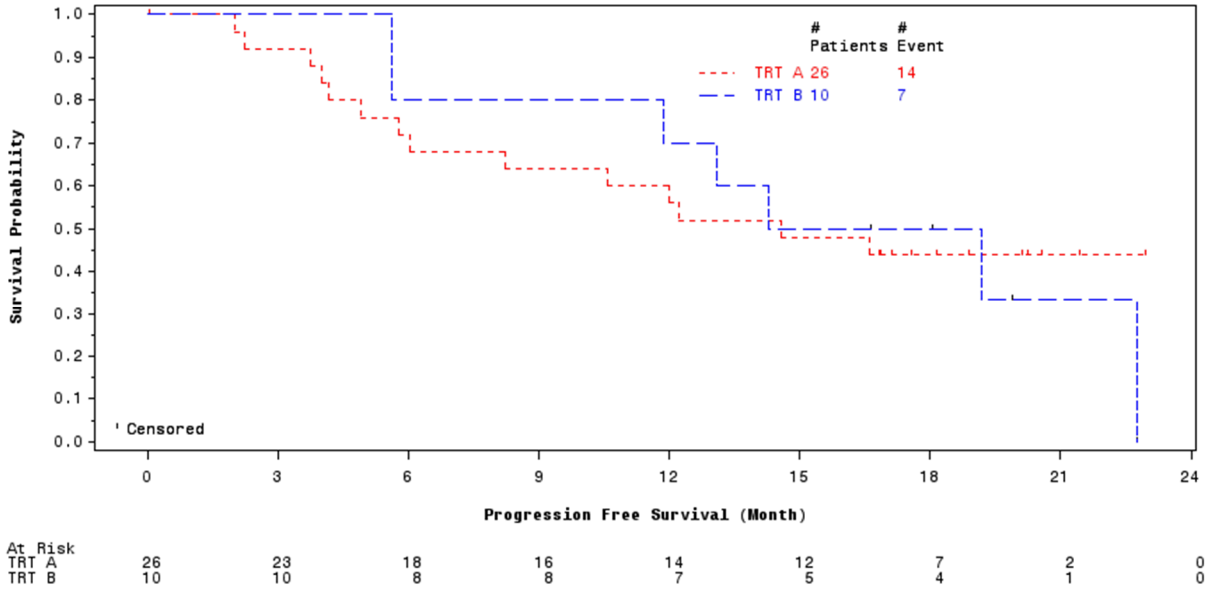
Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

閉経前



閉経後



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

図 2.7.3.3-8 閉経状態別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

表 2.7.3.3-13 閉経状態別の全生存期間（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

	Pre-Menopausal status			Post-Menopausal status		
	Abemaciclib N=18	Placebo N=11	Treatment Effect /Difference/ p-Value	Abemaciclib N=26	Placebo N=10	Treatment Effect /Difference/ p-Value
Number of death, n (%)	3 (16.7)	0		3 (11.5)	1 (10.0)	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) - Log Rank Unstratified			[redacted]			[redacted]
Hazard Ratio (95% CI) - UnStratified			[redacted]			[redacted]

Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NA = not applicable; NR = not reached.

Note: Quartiles were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley.

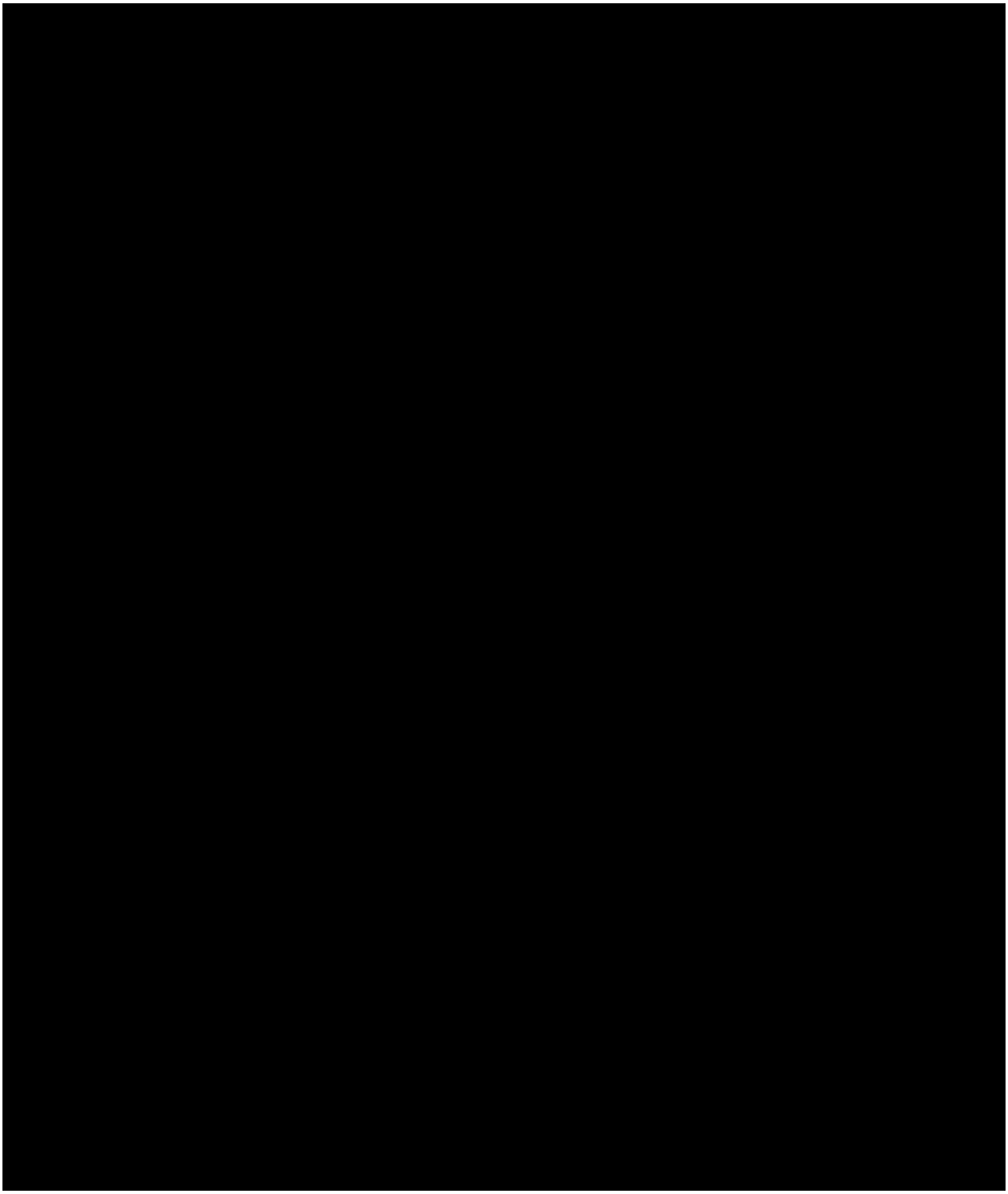


図 2.7.3.3-9 閉経状態別の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

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

mBPI-sf を用いた疼痛緩和の評価、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 を用いた健康関連 Quality of Life の評価、並びに EQ-5D 5L を用いた健康様態の評価結果を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.14 から Table JPBL.8.23 に示す。

2.7.3.3.3.2 JPBM 試験の日本人集団の結果

本項には、JPBM 試験の日本人集団での有効性の部分集団解析の結果を示す。日本人集団での部分集団解析では、日本人 ITT 集団の結果を ITT 集団の結果と比較した。本項の記載は、無増悪生存期間の主要解析時のデータに基づいて記載した。

2.7.3.3.3.2.1 試験対象集団

日本人 ITT 集団の被験者の内訳を図 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-14 に示す。

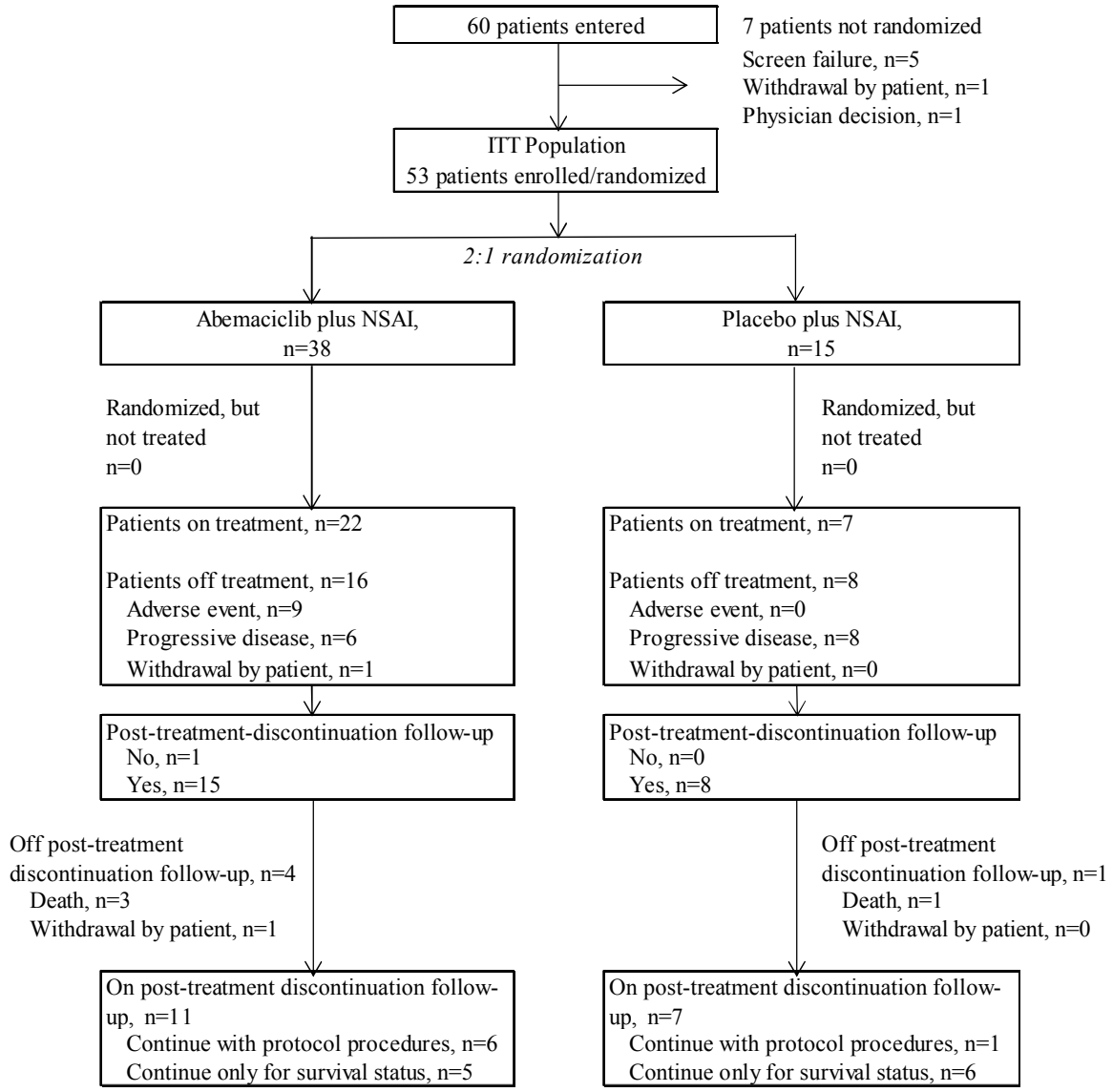
本試験には日本から 22 施設が参加し、60 例から試験参加への同意を得た。7 例が無作為化前に試験を中止し、53 例が無作為割付され日本人 ITT 集団に含まれた。

無作為化され日本人 ITT 集団に含まれた被験者の内訳は、アベマシクリブ群が 38 例、プラセボ群が 15 例であった。日本人 ITT 集団の全例が治験薬を投与された。

主要解析のデータカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ群 57.9%（22 例）、プラセボ群 46.7%（7 例）であった。

投与を中止した被験者の割合は、アベマシクリブ群 42.1%（16 例）、プラセボ群 53.3%（8 例）であった。主な中止理由は有害事象及び原疾患の増悪であり、有害事象がアベマシクリブ群 23.7%、プラセボ群 0%、原疾患の増悪がアベマシクリブ群 15.8%、プラセボ群 53.3%であった。

投与を継続していた被験者の割合は、ITT 集団ではアベマシクリブ群 49.4%、プラセボ群 38.8%であり、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった。中止理由に、ITT 集団と日本人 ITT 集団で大きな違いは認められなかった。アベマシクリブ群で有害事象のために投与を中止した被験者の割合は、日本人 ITT 集団で ITT 集団よりも高かった（第 2.7.3.2.2.1 項）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; n = number of patients within category; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor.

図 2.7.3.3-10 国内から参加した被験者の内訳（JPBM 試験）（すべての被験者集団のうち国内から参加した被験者）

表 2.7.3.3-14 被験者の内訳（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

Disposition	Abemaciclib 150 mg N=38 n (%)	Placebo N=15 n (%)	Total N=53 n (%)
Randomized, but never treated	0	0	0
Treated	38 (100.0)	15 (100.0)	53 (100.0)
On treatment[a]	22 (57.9)	7 (46.7)	29 (54.7)
Off treatment[a]	16 (42.1)	8 (53.3)	24 (45.3)
Reason for discontinuation of treatment			
Adverse event	9 (23.7)	0	9 (17.0)
Progressive disease	6 (15.8)	8 (53.3)	14 (26.4)
Withdrawal by patient	1 (2.6)	0	1 (1.9)
Post-treatment-discontinuation follow-up[a]			
No	1 (2.6)	0	1 (1.9)
Yes	15 (39.5)	8 (53.3)	23 (43.4)
On post-treatment discontinuation follow-up[a]	11 (28.9)	7 (46.7)	18 (34.0)
Off post-treatment discontinuation follow-up[a]	4 (10.5)	1 (6.7)	5 (9.4)
Reasons for end of post-discontinuation follow-up			
Death	3 (7.9)	1 (6.7)	4 (7.5)
Withdrawal by patient	1 (2.6)	0	1 (1.9)

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

a At the time of data cutoff.

2.7.3.3.3.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

日本人 ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.3.3-15 に示す。日本人 ITT 集団のベースライン時の疾患特性、乳癌に対する治療歴及び併用薬を、それぞれ JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.3 から Table JPBM.7.5 に示す。

日本人 ITT 集団の 53 例はすべて女性であった。年齢の中央値は 64 歳（47～75 歳）であり、65 歳未満が 54.7%、65 歳以上が 45.3%であった。組入れ時の ECOG PS は 0 が 83.0%、1 が 17.0%であった。

日本人 ITT 集団の全例が HR+/HER2-転移性乳癌患者であった。ER+/PgR+の被験者が 88.7%、ER+/PgR-が 11.3%、ER-/PgR+はいなかった。

日本人 ITT 集団の 45.3%が内臓転移を有しており、26.4%が骨転移のみを有していた。

ベースライン時に 1 ヵ所又は 2 ヵ所の転移を有する被験者が 58.4%、3 ヵ所以上の転移を有する被験者が 41.5%であり、多く見られたのは骨転移（69.8%）、リンパ節転移（50.9%）、胸部転移（37.7%）、又は肺転移（30.2%）であった。被験者の 77.4%が測定可能病変を有していた。

日本人 ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、ITT 集団と同様に、投与群間でおおむね均衡がとれていた。組入れ時の ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、ITT 集団より日本人 ITT 集団で高かった（ITT 集団：60.0%、日本人 ITT 集団：83.0%）（第 2.7.3.2.2.2 項）。

表 2.7.3.3-15 人口統計学的及び他のベースライン時の特性（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

Demographic Parameter	Abemaciclib 150 mg N=38	Placebo N=15	Total N=53
Sex, n (%)			
n[a]	38	15	53
Female	38 (100.0)	15 (100.0)	53 (100.0)
Age (years)			
n[a]	38	15	53
Mean (Std Dev)	62.2 (6.9)	63.1 (6.5)	62.5 (6.7)
Median (min-max)	63.0 (47.0-75.0)	64.0 (49.0-72.0)	64.0 (47.0-75.0)
Pooled age group, n (%)			
n[a]	38	15	53
<65	21 (55.3)	8 (53.3)	29 (54.7)
>=65	17 (44.7)	7 (46.7)	24 (45.3)
Race, n (%)			
n	38	15	53
Asian	38 (100.0)	15 (100.0)	53 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
n[a]	38	15	53
Hispanic or Latino	0	1 (6.7)	1 (1.9)
Not Hispanic or Latino	28 (73.7)	10 (66.7)	38 (71.7)
Not reported	10 (26.3)	4 (26.7)	14 (26.4)
Country, n (%)			
n[a]	38	15	53
Japan	38 (100.0)	15 (100.0)	53 (100.0)
ECOG performance status			
0	30 (78.9)	14 (93.3)	44 (83.0)
1	8 (21.1)	1 (6.7)	9 (17.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

a number of patients with non-missing data, used as denominator.

2.7.3.3.3.2.3 有効性の結果

2.7.3.3.3.2.3.1 無増悪生存期間

日本人 ITT 集団の無増悪生存期間を表 2.7.3.3-16 に、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-11 に示す。

データカットオフ時点の原疾患の増悪又は死亡は、アベマシクリブ群 10 例（26.3%）、プラセボ群 8 例（53.3%）であった。無増悪生存期間のハザード比は 0.417 であった（95% CI：0.152～1.146）。

無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群で到達せず、プラセボ群は 14.9 ヵ月であった。

ハザード比、無増悪生存期間の中央値、及び Kaplan-Meier 曲線に基づく日本人 ITT 集団の結果は、ITT 集団の結果と同様の傾向であった（第 2.7.3.2.2.3.1 項）。

表 2.7.3.3-16 無増悪生存期間（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

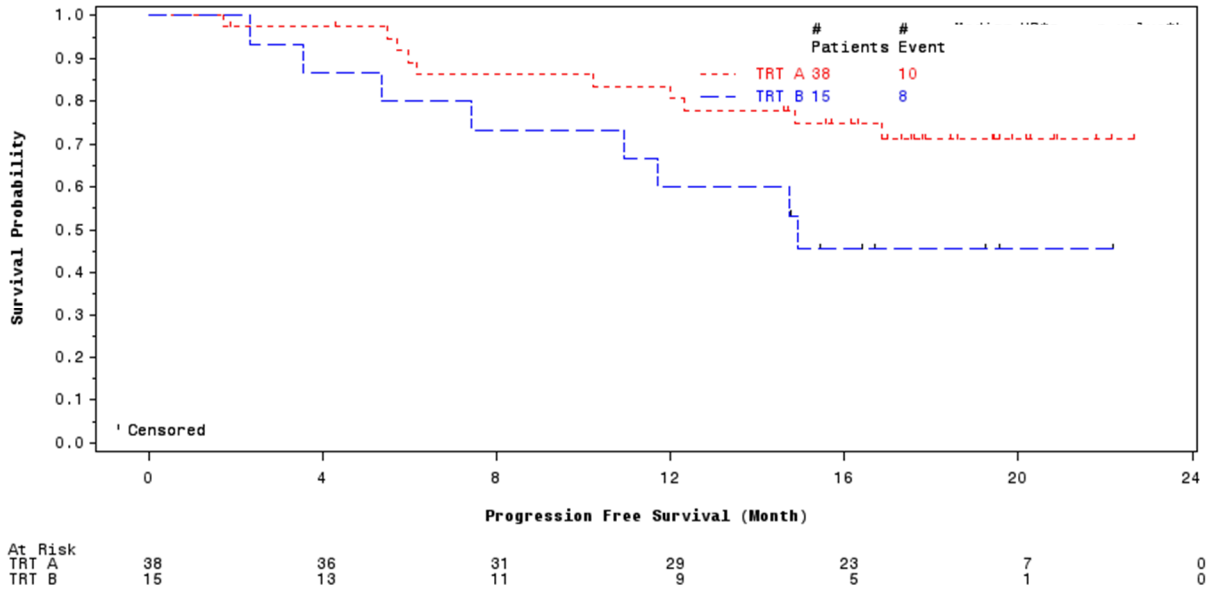
	Abemaciclib 150 mg N=38	**Placebo N=15**	**Treatment Effect /Difference/p-Value [c]**
Number of events, n (%)	**10 (26.3)**	**8 (53.3)**	
Death without PD	1 (2.6)	0	
PD	9 (23.7)	8 (53.3)	
Number of patients censored, n (%)	**28 (73.7)**	**7 (46.7)**	
No documented PD with regular assessment	28 (73.7)	7 (46.7)	
Median (95% CI) months	NR (NR, NR)	14.9 (5.4, NR)	NR
p-value (2-sided) - Log Rank Stratified[a]			p=0.082
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [a]			0.417 (0.152, 1.146)
PFS rate, % (95% CI)[b]			
4 months	97.4 (82.8, 99.6)	86.7 (56.4, 96.5)	10.7 (-7.2, 28.6) p=0.242
8 months	86.2 (70.0, 94.0)	73.3 (43.6, 89.1)	12.9 (-12.1, 37.9) p=0.312
12 months	80.7 (63.7, 90.3)	60.0 (31.8, 79.7)	20.7 (-7.3, 48.6) p=0.147
16 months	74.9 (57.3, 86.1)	45.7 (20.1, 68.3)	29.2 (-0.2, 58.5) p=0.051
20 months	71.3 (53.0, 83.5)	45.7 (20.1, 68.3)	25.6 (-4.2, 55.4) p=0.092
24 months	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR) p=NC

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NC = not calculable; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

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

b 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

c Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo.



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor; TRT A = Abemaciclib-150 mg+NSAI; TRT B = Placebo+NSAI.

図 2.7.3.3-11 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

2.7.3.3.3.2.3.2　全生存期間

日本人 ITT 集団の全生存期間を表 2.7.3.3-17 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-12 に示す。

データカットオフ時点の死亡は、アベマシクリブ群 3 例（7.9%）、プラセボ群 [redacted] 例（[redacted]%）であった。全生存期間のハザード比は [redacted] であった（95% CI：[redacted]）。

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

全生存期間の [redacted]（第 2.7.3.2.2.3.2 項）。

表 2.7.3.3-17 全生存期間（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib 150 mg N=38	Placebo N=15	Treatment Effect /Difference/p-Value[a]
Number of deaths, n (%)	3 (7.9)	[redacted]	
Number of patients censored, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Alive	[redacted]	[redacted]	
Median (95% CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
p-value (2-sided) – log-rank stratified[b]			[redacted]
Hazard ratio (95% CI) – Stratified [b]			[redacted]
Survival rate, % (95% CI)[c]			
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.

a Treatment Difference/Effect/p-values are computed based on comparator Placebo.

b Stratified by IWRS sensitivity to endocrine therapy and nature of disease per the IWRS.

c 95% CIs and 2-sided p-values for the Difference between rates were calculated based on normal approximation.

[redacted]

図 2.7.3.3-12 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

2.7.3.3.3.2.3.3 奏効率及び病勢コントロール率

日本人 ITT 集団の奏効率及び病勢コントロール率を表 2.7.3.3-18 に示す。

奏効率は、アベマシクリブ群 44.7%（95% CI：28.9～60.5）、及びプラセボ群 40.0%（95% CI：15.2～64.8）であり、アベマシクリブ群で約 5%高かった。

病勢コントロール率は、アベマシクリブ群 92.1%（95% CI：83.5～100.7）、及びプラセボ群 93.3%（95% CI：80.7～106.0）であり、臨床ベネフィット率は、アベマシクリブ群 86.8%（95% CI：76.1～97.6）、及びプラセボ群 86.7%（95% CI：69.5～103.9）であった。

表 2.7.3.3-18 治験担当医師の評価による最良総合効果（日本人 ITT 集団）（JPBM 試験）

Best Overall Response[a]	Abemaciclib 150 mg (N=38)		Placebo (N=15)		p-value[c]
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]	
Complete response (CR)	0	NA	0	NA	
Partial response (PR)	17 (44.7)	28.9, 60.5	6 (40.0)	15.2, 64.8	
Stable disease (SD)	18 (47.4)	31.5, 63.2	8 (53.3)	28.1, 78.6	
SD Persistent for >= 6 (Month)	16 (42.1)	26.4, 57.8	7 (46.7)	21.4, 71.9	
Progressive disease (PD)	0	NA	1 (6.7)	-6.0, 19.3	
Objective PD	0	NA	1 (6.7)	-6.0, 19.3	
Not evaluable	3 (7.9)	-0.7, 16.5	0	NA	
Objective response rate (CR + PR)	17 (44.7)	28.9, 60.5	6 (40.0)	15.2, 64.8	0.958
Disease control rate (CR + PR + SD)	35 (92.1)	83.5, 100.7	14 (93.3)	80.7, 106.0	0.953
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	33 (86.8)	76.1, 97.6	13 (86.7)	69.5, 103.9	0.984

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

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

a Response criteria used was RECIST 1.1

b CIs were based on normal approximation.

c P-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata IWRS Endocrine Therapy, IWRS Nature of Disease. Where a p-value is 'NA', the computations were not done because there were less than 2 non-missing levels in the data.

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

EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 を用いた健康関連 Quality of Life の評価、並びに EQ-5D 5L を用いた健康様態の評価結果を JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.9 から Table JPBM.7.15 に示す。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量の検討

アベマシクリブの推奨用法・用量は、非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき、150 mg Q12Hとした（第 2.7.2.3.5 項）。

アベマシクリブの MTD は、進行がん患者を対象に実施した用量漸増、海外第 I 相試験であるJPBA 試験で決定した。JPBA 試験では、用量漸増フェーズでアベマシクリブの 50、100、150、又は 225 mg Q24H を検討したが、MTD を決定できず、Q24H 投与での薬物動態解析結果から曝露量の増加は用量比例性を下回ることが示された。そのため、75、100、150、200、及び 275 mg Q12H を検討した。その結果、アベマシクリブ 275 mg Q12H を投与された 3 例中 2 例で、DLT に該当するグレード 3 の疲労が発現し、MTD を超えたと判断された。1 段階下の 200 mg Q12H の用量での DLT 発現が 7 例中 1 例（グレード 3 の疲労）であったため、Q12H 投与での MTD は200 mg と決定された。

JPBA 試験では、アベマシクリブの毒性は、乳癌を含む異なる 5 つの癌腫を対象とした 6 つの拡大フェーズで許容可能であった。アベマシクリブに関連した可能性のある有害事象のうち、発現割合が高かった事象は、下痢、悪心、疲労、嘔吐、及び好中球減少症であった。

JPBA 試験では、アベマシクリブは 150 mg Q12H 及び 200 mg Q12H のいずれでも転移性乳癌患者に対して抗腫瘍活性を示した。進行又は転移性乳癌患者 47 例を対象にアベマシクリブ（200 mg Q12H 又は 150 mg Q12H）を単独投与したパート D の結果、HR+の 36 例では CR が 1 例、PR が 11 例に認められ、奏効率は 33.3%であった。臨床ベネフィット率は 61.1%、奏効期間の中央値は 13.4 ヵ月であった。パート D でアベマシクリブの投与量が 150 mg Q12H であった被験者では、CR が 1 例、PR が 7 例に認められ、奏効率は 32.0%であった。臨床ベネフィット率は56.0%、奏効期間の中央値は 13.7 ヵ月であった。

HR+の進行又は転移性乳癌患者 19 例を対象にアベマシクリブ 200 mg Q12H とフルベストラントを併用したパート G の結果、PR が 5 例に認められ、奏効率は 26.3%であった。臨床ベネフィット率は 63.2%、奏効期間の中央値は 13.6 ヵ月であった（第 2.7.3.2.3.2 項）。

これらの結果から、HR+の進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブとフルベストラントの併用投与を検討することが支持された。

JPBL 試験は、アベマシクリブのフルベストラントへの上乗せ投与の効果を検討した第 III 相試験である。JPBL 試験でのアベマシクリブの用法・用量は、治験実施計画書初版では JPBA 試験のパート G の結果に基づき 200 mg Q12H とした。JPBA 試験のパート G では、有害事象による投与中止はなく、またグレード 4 以上の事象も認められなかった（第 2.7.4 項）。

JPBH 試験は、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海外第 Ib 相試験である。JPBH 試験のパート A 及び B では、HR+/HER2-の転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブ 200 mg Q12H と NSAI を併用した。JPBL 試験より遅れて開始した JPBM 試験開始前の時点で得られていた、JPBH 試験の安全性データから、下痢のために治療を早い段階で中止する被験者が認められ、またアベマシクリブ 200 mg Q12H では多くの被験者が第 1 サイクルを完了せずに治験薬を中止又は減量していた。このため、JPBL 試験でも治験開始時に定めた盲検下安全性評価を実施した。この結果、投与中断又は減量が多数認められたことから、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（第 2.7.3.1.1.2.1 項）。

JPBL 試験の有効性評価の結果、アベマシクリブをフルベストラントに併用することにより、統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（p<0.0000001）。アベマシクリブ群ではプラセボ群と比較して原疾患の増悪又は死亡のリスクは 44.7%減少した（ハザード比：0.553）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群（16.4 ヵ月）でプラセボ群（9.3 ヵ月）に比べて 7.2 ヵ月長かった。これを踏まえ、事前の計画に従い、Gatekeeping 法を用いて ITT 150 mg 集団についても解析を実施した結果、アベマシクリブ 150 mg Q12H をフルベストラントに併用することにより、プラセボ 150 mg Q12H とフルベストラントの併用投与と比較して、統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められ、アベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が示された（p=0.000023）。アベマシクリブ 150 mg 群ではプラセボ 150 mg 群と比較して原疾患の増悪又は死亡のリスクは 41.2%減少した（ハザード比：0.588）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ 150 mg 群（15.3 ヵ月）でプラセボ 150 mg 群（10.5 ヵ月）に比べて 4.7 ヵ月長かった（第 2.7.3.2.1.3 項）。

全生存期間については[redacted]（第 2.7.3.2.1.3 項）。

JPBL 試験での 50～200 mg Q12H を含んだ用量範囲でのシミュレーションの結果は、フルベストラントと併用時のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H とすることを支持するものであった（第 2.7.2.3.2.1.2 項）。

JPBM 試験は、アベマシクリブの NSAI への上乗せ投与の効果を検討した第 III 相試験である。JPBM 試験開始前の時点で得られていた、海外第 Ib 相試験である JPBH 試験の安全性データから、アベマシクリブ 200 mg Q12H と NSAI を併用したときの有害事象プロファイルは、JPBA 試験で進行又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブを単独投与したときと同様であったが、アベマシクリブ 200 mg Q12H ではグレード 3 の下痢の発現割合は NSAI と併用した JPBH 試験でアベマシクリブを単独投与した JPBA 試験よりも高かった（それぞれ 25.7%、13.6%）。したがって、これらの JPBH 試験の安全性データ、並びに JPBA 試験の安全性及び抗腫瘍活性の結果から、JPBM 試験でのアベマシクリブの用法・用量は 150 mg Q12H が妥当であると考えられた。

JPBM 試験の主要解析時のデータに基づく有効性評価の結果、アベマシクリブを NSAI に併用することにより、プラセボ＋NSAI と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（p=0.000021）。アベマシクリブ群ではプラセボ群と比較して原疾患の増悪又は死亡のリスクは 45.7%減少した（ハザード比：0.543）。無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群は到達せず、プラセボ群は 14.7 ヵ月であった。

全生存期間については[redacted]（第 2.7.3.2.2.3 項）。

JPBM 試験での 50～150 mg Q12H を含んだ用量範囲でのシミュレーションの結果は、NSAI と併用時のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H とすることを支持するものであった（第 2.7.2.3.2.1.3 項）。

JPBL 及び JPBM 試験で認められた安全性プロファイルは臨床上許容できるものであった。グレード 3 以上の有害事象の発現割合はプラセボ＋内分泌療法群と比較して、アベマシクリブ＋内分泌療法群で高かったものの、投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。アベマシクリブと内分泌療法を併用した際に認められた有害事象は可逆性であり、適切なモニタリングにより検出することで、休薬又は減量などにより事象からの回復が可能であった。

以上、ベネフィット・リスクの観点から、内分泌療法剤と併用する際のアベマシクリブの用法用量は 150 mg Q12H が妥当であると判断された。母集団薬物動態解析の結果から、年齢、性別、体重又は人種ごとに用量を調節する必要はないが、重度の肝機能障害を有する患者及びチトクローム P450 3A 阻害剤の服用が必要な患者では用量や投与頻度を減らすなどの必要があると考える（第 2.5.3.5.4.2 項）。なお、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者では用量を調節する必要はないが、重度の腎機能障害、末期腎不全患者、又は透析が必要な患者でのデータはない。

2.7.3.4.2 日本人患者での推奨用法・用量の検討

国内では、JPBL 試験及び JPBM 試験への参加の妥当性を事前に検討した。その結果、外因性要因（乳癌の疫学及び医療環境）並びにフルベストラント及び NSAI 併用投与時のアベマシクリブの薬物動態プロファイルに大きな民族的差異は生じないと考えられたことから、国際共同第 III 相試験へ参加することは妥当と判断した（第 2.5.1.4 項）。国際共同第 III 相試験へ参加するにあたり、海外第 I 相試験である JPBA 試験で決定したアベマシクリブの推奨用法・用量（200 mg Q12H）までの忍容性を確認することを主要目的として、国内で進行がん患者を対象とした第 I 相試験である JPBC 試験を実施した。JPBC 試験では、進行がん患者を対象として国内でアベマシクリブの 100、150 又は 200 mg Q12H を検討した。その結果、200 mg Q12H の 1 例（16.7%）が第 1 サイクルで DLT としてグレード 2 の悪心を発現し、予定された投与量の 25%以上の休薬を必要とした（第 2.7.6.7.2.6.5.2 項）。その他に DLT の発現は認められず、200 mg Q12H までの忍容性が国内で実施した JPBC 試験でも確認された（第 2.7.4.2.1.2.1.3.2 項）。

JPBL 試験の有効性評価の結果、日本人 ITT 集団ではアベマシクリブ群でプラセボ群より原疾患の増悪又は死亡のリスクが 32.8%減少し（ハザード比：0.672）、無増悪生存期間の中央値はアベマシクリブ群（21.2 ヵ月）でプラセボ群（14.3 ヵ月）より 6.9 ヵ月長かった。これらの結果は、ITT 集団の結果（ハザード比：0.553、無増悪生存期間の中央値：アベマシクリブ群及びプラセボ群でそれぞれ 16.4 ヵ月及び 9.3 ヵ月、以降同順）と同様の傾向であった。また、日本人 ITT 150 mg 集団の結果（無増悪生存期間の中央値：17.2 ヵ月及び 14.3 ヵ月）は、アベマシクリブ 150 mg 群では ITT 150 mg 集団の結果（無増悪生存期間の中央値：15.3 ヵ月及び 10.5 ヵ月）と同様の傾向であった。ITT 150 mg 集団と同様に、日本人 ITT 150 mg 集団でも無増悪生存期間の中央値に投与群間で差が認められ、全体として日本人 ITT 150 mg 集団でアベマシクリブ 150 mg Q12H の有効性が見られた（第 2.7.3.3.3.1 項）。

全生存期間については、データカットオフ時点では[redacted]。また、全生存期間の日本人 ITT 150 mg 集団の結果は、[redacted]（第 2.7.3.3.3.1 項）。日本人 ITT 集団の奏効率は、アベマシクリブ群 37.5%及びプラセボ群 12.9%であり、アベマシクリブ群で約 25%高かった。日本人 ITT 150 mg 集団でも、奏効率はアベマシクリブ 150 mg 群 34.1%及びプラセボ 150 mg 群 14.3%であり、アベマシクリブ 150 mg 群で約 20%高かった。以上のことから、日本人患者に対しても、ITT 集団及び ITT 150 mg 集団と同様のアベマシクリブとフルベストラントの併用投与による有効性が期待できると考える。

JPBL 試験の日本人集団のアベマシクリブ又はプラセボの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 231.2 mg/day、アベマシクリブ 150 mg 群で 218.1 mg/day、プラセボ群で 298.3 mg/day であり、全体集団の dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 273.1 mg/day、アベマシクリブ 150 mg 群で 272.4 mg/day、プラセボ群で 298.2 mg/day であった。日本人集団のアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群で 15 サイクル、プラセボ群で 16 サイクルであり、全体集団（アベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群で 13 サイクル、プラセボ群で 9 サイクル）よりも長かった。安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で認められた有害事象プロファイルは同様であり、定期的なモニタリングにより管理可能であった（第 2.5.5.2.6.1 項）。

JPBM 試験の主要解析時のデータに基づく有効性評価の結果、日本人 ITT 集団ではデータカットオフ時点の原疾患の増悪又は死亡は、アベマシクリブ群 10 例（26.3%）、プラセボ群 8 例（53.3%）であった。無増悪生存期間のハザード比は 0.417（95% CI：0.152～1.146）、無増悪生存期間の中央値は、アベマシクリブ群で到達せず、プラセボ群は 14.9 ヵ月であった。これらの結果は、ITT 集団の結果（ハザード比：0.543、無増悪生存期間の中央値：アベマシクリブ群及びプラセボ群でそれぞれ到達せず及び 14.7 ヵ月）と同様の傾向であった（第 2.7.3.3.3.2 項）。

全生存期間については、データカットオフ時点では[redacted]（第 2.7.3.3.3.2 項）。奏効率は、アベマシクリブ群 44.7%及びプラセボ群 40.0%であり、アベマシクリブ群で約 5%高かった。以上のことから、日本人患者に対しても、ITT 集団と同様のアベマシクリブと NSAI の併用投与による有効性が期待できると考える。

JPBM 試験の日本人集団のアベマシクリブ又はプラセボの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 208.1 mg/day、プラセボ群で 295.7 mg/day であり、全体集団の dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 257.0 mg/day 、プラセボ群で 294.3 mg/day であった。日本人集団のアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ群及びプラセボ群のいずれも 17 サイクルであり、全体集団（アベマシクリブ群で 16 サイクル、プラセボ群で 15 サイクル）よりも長かった。安全性解析対象集団と日本人安全性解析対象集団で認められた有害事象プロファイルは同様であり、定期的なモニタリングにより管理可能であった（第 2.5.5.2.6.2 項）。

また、JPBL 試験及び JPBM 試験の母集団薬物動態解析の結果から、アベマシクリブの薬物動態に日本人と外国人とで大きな違いは認められなかった（第 2.7.2.3.3.5.1 項）。

以上の結果から、日本人患者に対しても、内分泌療法剤と併用する際のアベマシクリブの用法用量は 150 mg Q12H が妥当であると判断された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性に関するデータはない。

【参考文献】

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.

Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, DeVries C, Pluschnig U, Dubsky P, Rudas M, Mader RM, Rottenfusser A, Fitzal F, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:1932-1938.

Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Pagani O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomssen C, Van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-1888.

Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G Jr, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1713-1721.

Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):89-96.

Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osoba D(ed). Effect of Cancer on Quality of Life, Chapter 21. CRC Press, Boca Raton FL. 1991.

Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. Wiley-Blackwell. 1972;34(2):187-220.

Cristofnilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theal KP, Jiang Y, Barlett CH, Koehler M, Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-439.

Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, Pinter T, Boer K, Patel R, Randolph S, Kim ST, Huang X, Schnell P, Nadanaciva S, Bartlett CH, Slamon DJ. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016a;18(1):67.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016b;375(20):1925-1936.

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-1748.

Janssen MF, Birnie E, Haagsma JA, Bonsel GJ. Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version. *Value Health.* 2008;11(2):275-284.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation of incomplete observations. *J Amer Stat Assoc*. 1958;53:457-481.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer version 3. 2014.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer version 2. 2017.

O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35(3):549-556.

Slud E, Wei LJ. Two-sample repeated significance tests based on the modified Wilcoxon statistic. *J Amer Stat Assoc*. 1982;77(380):862-868.

Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, Franzini L, Williams A, de Haes HC, Hopwood P, Cull A, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2756-2768.

van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-715.

日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版.

日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン 2015 年版. Available at: http://jbcs.gr.jp/guidline/guideline/. Accessed July 25, 2017.

ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の一覧 3
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた試験のデザイン 10
2.7.4.1.1.3 総括的安全性評価計画 10
2.7.4.1.1.3.1 安全性解析対象集団 10
2.7.4.1.1.3.2 有害事象 12
2.7.4.1.1.3.3 臨床検査、バイタルサイン、他の身体的所見 14
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 16
2.7.4.1.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 22
2.7.4.1.2.3 患者を対象とした第 I 相試験 28
2.7.4.1.2.3.1 JPBA 試験（海外） 28
2.7.4.1.2.3.2 JPBC 試験（国内） 29
2.7.4.1.2.3.3 JPBH 試験（海外） 29
2.7.4.1.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 31
2.7.4.1.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 31
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.1.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 31
2.7.4.1.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 31
2.7.4.1.3.3 患者を対象とした第 I 相試験 32
2.7.4.1.3.3.1 JPBA 試験（海外） 32
2.7.4.1.3.3.2 JPBC 試験（国内） 33
2.7.4.1.3.3.3 JPBH 試験（海外） 34
2.7.4.1.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 34
2.7.4.1.3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 34
2.7.4.2 有害事象 36
2.7.4.2.1 有害事象の解析 36
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 36
2.7.4.2.1.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 36
2.7.4.2.1.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 37
2.7.4.2.1.1.3 患者を対象とした第 I 相試験 39
2.7.4.2.1.1.3.1 JPBA 試験（海外） 39
2.7.4.2.1.1.3.2 JPBC 試験（国内） 40
2.7.4.2.1.1.3.3 JPBH 試験（海外） 41
2.7.4.2.1.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 43
2.7.4.2.1.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 43
2.7.4.2.1.2 有害事象 44
2.7.4.2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象 44
2.7.4.2.1.2.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 44
2.7.4.2.1.2.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 50
2.7.4.2.1.2.1.3 患者を対象とした第 I 相試験 53
2.7.4.2.1.2.1.3.1 JPBA 試験（海外） 53
2.7.4.2.1.2.1.3.2 JPBC 試験（国内） 57
2.7.4.2.1.2.1.3.3 JPBH 試験（海外） 66
2.7.4.2.1.2.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 70
2.7.4.2.1.2.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 71
2.7.4.2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 72

2.7.4.2.1.2.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 72
2.7.4.2.1.2.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 76
2.7.4.2.1.2.2.3 患者を対象とした第 I 相試験 78
2.7.4.2.1.2.2.3.1 JPBA 試験（海外） 78
2.7.4.2.1.2.2.3.2 JPBC 試験（国内） 80
2.7.4.2.1.2.2.3.3 JPBH 試験（海外） 85
2.7.4.2.1.2.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 85
2.7.4.2.1.2.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 85
2.7.4.2.1.2.3 用量制限毒性 86
2.7.4.2.1.3 死亡 88
2.7.4.2.1.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 88
2.7.4.2.1.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 91
2.7.4.2.1.3.3 患者を対象とした第 I 相試験 91
2.7.4.2.1.3.3.1 JPBA 試験（海外） 91
2.7.4.2.1.3.3.2 JPBC 試験（国内） 92
2.7.4.2.1.3.3.3 JPBH 試験（海外） 92
2.7.4.2.1.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 92
2.7.4.2.1.3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 92
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 93
2.7.4.2.1.4.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 93
2.7.4.2.1.4.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 98
2.7.4.2.1.4.3 患者を対象とした第 I 相試験 101
2.7.4.2.1.4.3.1 JPBA 試験（海外） 101
2.7.4.2.1.4.3.2 JPBC 試験（国内） 101
2.7.4.2.1.4.3.3 JPBH 試験（海外） 103
2.7.4.2.1.4.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 103
2.7.4.2.1.4.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 104
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 104
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 104
2.7.4.2.1.5.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 104
2.7.4.2.1.5.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 109
2.7.4.2.1.5.1.3 患者を対象とした第 I 相試験 112
2.7.4.2.1.5.1.3.1 JPBA 試験（海外） 112
2.7.4.2.1.5.1.3.2 JPBC 試験（国内） 112
2.7.4.2.1.5.1.3.3 JPBH 試験（海外） 112
2.7.4.2.1.5.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 112
2.7.4.2.1.5.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 112
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与変更に至った有害事象 113
2.7.4.2.1.5.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 113
2.7.4.2.1.5.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 113
2.7.4.2.1.5.2.3 患者を対象とした第 I 相試験 113
2.7.4.2.1.5.2.3.1 JPBA 試験（海外） 113
2.7.4.2.1.5.2.3.2 JPBC 試験（国内） 117
2.7.4.2.1.5.2.3.3 JPBH 試験（海外） 121
2.7.4.2.1.5.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 121
2.7.4.2.1.5.3 入院 121
2.7.4.2.1.5.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 121
2.7.4.2.1.5.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 121
2.7.4.2.1.5.3.3 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 122
2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象 122
2.7.4.2.1.6.1 好中球減少症 122
2.7.4.2.1.6.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 122

2.7.4.2.1.6.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 124
2.7.4.2.1.6.1.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 125
2.7.4.2.1.6.1.3.1 JPBA 試験（海外） 125
2.7.4.2.1.6.1.3.2 JPBC 試験（国内） 126
2.7.4.2.1.6.1.3.3 JPBH 試験（海外） 126
2.7.4.2.1.6.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 126
2.7.4.2.1.6.2 感染症..... 126
2.7.4.2.1.6.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 126
2.7.4.2.1.6.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 128
2.7.4.2.1.6.2.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 130
2.7.4.2.1.6.2.3.1 JPBA 試験（海外） 130
2.7.4.2.1.6.2.3.2 JPBC 試験（国内） 131
2.7.4.2.1.6.2.3.3 JPBH 試験（海外） 131
2.7.4.2.1.6.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 131
2.7.4.2.1.6.3 下痢..... 132
2.7.4.2.1.6.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 132
2.7.4.2.1.6.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 134
2.7.4.2.1.6.3.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 136
2.7.4.2.1.6.3.3.1 JPBA 試験（海外） 136
2.7.4.2.1.6.3.3.2 JPBC 試験（国内） 136
2.7.4.2.1.6.3.3.3 JPBH 試験（海外） 136
2.7.4.2.1.6.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 136
2.7.4.2.1.6.4 血中クレアチニン増加..... 137
2.7.4.2.1.6.4.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 137
2.7.4.2.1.6.4.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 138
2.7.4.2.1.6.4.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 140
2.7.4.2.1.6.4.3.1 JPBA 試験（海外） 140
2.7.4.2.1.6.4.3.2 JPBC 試験（国内） 140
2.7.4.2.1.6.4.3.3 JPBH 試験（海外） 140
2.7.4.2.1.6.4.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 141
2.7.4.2.1.6.5 肝障害..... 141
2.7.4.2.1.6.5.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 141
2.7.4.2.1.6.5.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 148
2.7.4.2.1.6.5.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 152
2.7.4.2.1.6.5.3.1 JPBA 試験（海外） 152
2.7.4.2.1.6.5.3.2 JPBC 試験（国内） 153
2.7.4.2.1.6.5.3.3 JPBH 試験（海外） 153
2.7.4.2.1.6.5.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 154
2.7.4.2.1.6.6 静脈血栓塞栓事象..... 154
2.7.4.2.1.6.6.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 154
2.7.4.2.1.6.6.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 155
2.7.4.2.1.6.6.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 156
2.7.4.2.1.6.6.3.1 JPBA 試験（海外） 156
2.7.4.2.1.6.6.3.2 JPBC 試験（国内） 157
2.7.4.2.1.6.6.3.3 JPBH 試験（海外） 157
2.7.4.2.1.6.6.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 157
2.7.4.2.1.7 その他の注目すべき有害事象..... 157
2.7.4.2.1.7.1 肺臓炎..... 157
2.7.4.2.1.7.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 157
2.7.4.2.1.7.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 158
2.7.4.2.1.7.1.3 患者を対象とした第 I 相試験..... 159
2.7.4.2.1.7.1.3.1 JPBA 試験（海外） 159

2.7.4.2.1.7.1.3.2 JPBC 試験（国内） 159
2.7.4.2.1.7.1.3.3 JPBH 試験（海外） 159
2.7.4.2.1.7.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 159
2.7.4.2.1.7.2 間質性肺疾患 160
2.7.4.2.1.7.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 160
2.7.4.2.1.7.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 161
2.7.4.2.1.7.2.3 患者を対象とした第 I 相試験 162
2.7.4.2.1.7.2.3.1 JPBA 試験（海外） 162
2.7.4.2.1.7.2.3.2 JPBC 試験（国内） 162
2.7.4.2.1.7.2.3.3 JPBH 試験（海外） 162
2.7.4.2.1.7.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 162
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 162
2.7.4.3 臨床検査値の評価 163
2.7.4.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 163
2.7.4.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 168
2.7.4.3.3 患者を対象とした第 I 相試験 171
2.7.4.3.3.1 JPBA 試験（海外） 171
2.7.4.3.3.2 JPBC 試験（国内） 174
2.7.4.3.3.3 JPBH 試験（海外） 174
2.7.4.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 174
2.7.4.3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 174
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 181
2.7.4.4.1 バイタルサイン 181
2.7.4.4.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 181
2.7.4.4.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 181
2.7.4.4.1.3 患者を対象とした第 I 相試験 181
2.7.4.4.1.3.1 JPBA 試験（海外） 181
2.7.4.4.1.3.2 JPBC 試験（国内） 181
2.7.4.4.1.3.3 JPBH 試験（海外） 181
2.7.4.4.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 181
2.7.4.4.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 182
2.7.4.4.2 心血管に関する安全性 184
2.7.4.4.2.1 心電図及び心臓関連の有害事象 184
2.7.4.4.2.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 184
2.7.4.4.2.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 185
2.7.4.4.2.1.3 患者を対象とした第 I 相試験 185
2.7.4.4.2.1.3.1 JPBA 試験（海外） 185
2.7.4.4.2.1.3.2 JPBC 試験（国内） 185
2.7.4.4.2.1.3.3 JPBH 試験（海外） 186
2.7.4.4.2.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 186
2.7.4.4.2.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 186
2.7.4.4.2.2 血圧 188
2.7.4.4.2.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験） 188
2.7.4.4.2.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験） 189
2.7.4.4.2.2.3 患者を対象とした第 I 相試験 190
2.7.4.4.2.2.3.1 JPBA 試験（海外） 190
2.7.4.4.2.2.3.2 JPBC 試験（国内） 190
2.7.4.4.2.2.3.3 JPBH 試験（海外） 191
2.7.4.4.2.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外） 191
2.7.4.4.2.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外） 191
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 192
2.7.4.5.1 内因性要因 192

2.7.4.5.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）.....192
2.7.4.5.1.1.1 年齢別.....192
2.7.4.5.1.1.2 人種別（白人／アジア人／その他の人種）.....192
2.7.4.5.1.1.3 閉経状態別（閉経前／閉経後）.....192
2.7.4.5.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）.....203
2.7.4.5.1.2.1 年齢別.....203
2.7.4.5.1.2.2 人種別（白人／アジア人／その他の人種）.....203
2.7.4.5.2 外因性要因：地域.....204
2.7.4.5.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）.....204
2.7.4.5.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）.....204
2.7.4.5.3 日本人部分集団の安全性（JPBL 試験）.....204
2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況.....204
2.7.4.5.3.2 人口統計学的及び他の特性.....210
2.7.4.5.3.2.1 人口統計学的及びベースライン特性.....210
2.7.4.5.3.3 有害事象.....210
2.7.4.5.3.3.1 有害事象の要約.....210
2.7.4.5.3.3.2 有害事象.....211
2.7.4.5.3.3.2.1 比較的よく見られる有害事象.....211
2.7.4.5.3.3.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象.....217
2.7.4.5.3.3.3 死亡.....222
2.7.4.5.3.3.4 その他の重篤な有害事象.....222
2.7.4.5.3.3.5 その他の重要な有害事象.....226
2.7.4.5.3.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象.....226
2.7.4.5.3.3.5.2 治験薬の投与変更に至った有害事象.....231
2.7.4.5.3.3.6 特に注目すべき有害事象.....231
2.7.4.5.3.3.6.1 好中球減少症.....231
2.7.4.5.3.3.6.2 感染症.....231
2.7.4.5.3.3.6.3 下痢.....235
2.7.4.5.3.3.6.4 血中クレアチニン増加.....239
2.7.4.5.3.3.6.5 肝障害.....239
2.7.4.5.3.3.6.6 静脈血栓塞栓事象.....245
2.7.4.5.3.3.7 その他の注目すべき有害事象.....245
2.7.4.5.3.3.7.1 肺臓炎.....245
2.7.4.5.3.3.7.2 間質性肺疾患.....245
2.7.4.5.3.3.8 特別な患者集団及び状況下での安全性.....246
2.7.4.5.3.3.8.1 内因性要因.....246
2.7.4.5.4 日本人部分集団の安全性（JPBM 試験）.....256
2.7.4.5.4.1 全般的な曝露状況.....256
2.7.4.5.4.2 人口統計学的及び他の特性.....262
2.7.4.5.4.2.1 人口統計学的及びベースライン特性.....262
2.7.4.5.4.3 有害事象.....262
2.7.4.5.4.3.1 有害事象の要約.....262
2.7.4.5.4.3.2 有害事象.....263
2.7.4.5.4.3.2.1 比較的よく見られる有害事象.....263
2.7.4.5.4.3.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象.....266
2.7.4.5.4.3.3 死亡.....269
2.7.4.5.4.3.4 その他の重篤な有害事象.....269
2.7.4.5.4.3.5 その他の重要な有害事象.....271
2.7.4.5.4.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象.....271
2.7.4.5.4.3.5.2 治験薬の投与変更に至った有害事象.....274
2.7.4.5.4.3.6 特に注目すべき有害事象.....274
2.7.4.5.4.3.6.1 好中球減少症.....274

2.7.4.5.4.3.6.2 感染症 274
2.7.4.5.4.3.6.3 下痢 276
2.7.4.5.4.3.6.4 血中クレアチニン増加 278
2.7.4.5.4.3.6.5 肝障害 278
2.7.4.5.4.3.6.6 静脈血栓塞栓事象 281
2.7.4.5.4.3.7 その他の注目すべき有害事象 281
2.7.4.5.4.3.7.1 肺臓炎 281
2.7.4.5.4.3.7.2 間質性肺疾患 283
2.7.4.5.4.3.8 特別な患者集団及び状況下での安全性 284
2.7.4.5.4.3.8.1 内因性要因 284
2.7.4.5.5 薬物相互作用 284
2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用 285
2.7.4.5.7 過量投与 285
2.7.4.5.8 薬物乱用 285
2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象 285
2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 285
2.7.4.6 市販後データ 286

2.7.4 臨床的安全性

略語一覧

略語	定義
AESI	特に注目すべき有害事象（adverse events of special interest）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ASCO	米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
BUN	血中尿素窒素（blood urea nitrogen）
CDK	サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinases）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma concentration）
CRC	結腸・直腸癌（colorectal cancer）
CRF	case report form
CRP	臨床開発医師（Clinical Research Physician）
CTCAE	有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）
DDI	薬物相互作用（Drug drug interaction）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group）
ER+	エストロゲン受容体陽性（estrogen receptor positive）
G-CSF	顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor：G-CSF）
GFR	糸球体濾過量（glomerular filtration rate）
HER2-	ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative）
HER2+	ヒト上皮成長因子受容体 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive）
HR+	ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive）
IDB	Integrated Data Base
ITT	intention-to-treat
KIM-1	kidney injury Molecule-1
LLT	下層語（Lower Level Term）
LSS	Lilly 安全性データベース（Lilly Safety System database）
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCI	National Cancer Institute
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NSAI	非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor）

NSCLC	非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer）
OCT	有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）
PgR+	プロゲステロン受容体陽性（progesterone receptor positive）
PS	performance status
PT	基本語（Preferred Term）
QTc	補正 QT 間隔（corrected QT interval）
QTcF	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（Fridericia's corrected QT interval）
Q12H	12 時間ごと
Q24H	24 時間ごと
SAC	安全性評価委員会（Safety Assessment Committee）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standard MedDRA queries）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の一覧

安全性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

本申請では、手術不能又は再発の乳癌患者に対するフルベストラント併用下でのアベマシクリブの有効性及び安全性を評価した国際共同第 III 相臨床試験の I3Y-MC-JPBL（MONARCH 2）（JPBL 試験）、及び全身治療歴のない閉経後のホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）/ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative：HER2-）局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者に対する非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor：NSAI）併用下でのアベマシクリブの有効性及び安全性を評価した国際共同第 III 相臨床試験の I3Y-MC-JPBM（MONARCH 3）（JPBM 試験）を主な安全性評価に用いた。また、アベマシクリブの用量設定の根拠として用いた海外第 I 相臨床試験の I3Y-MC-JPBA（JPBA 試験）、国内第 I 相臨床試験の I3Y-JE-JPBC（JPBC 試験）及び海外第 Ib 相臨床試験の I3Y-MC-JPBH（JPBH 試験）並びにアベマシクリブ単剤での有効性及び安全性を評価した海外第 II 相臨床試験の I3Y-MC-JPBN（MONARCH 1）（JPBN 試験）の結果も本項に示した。JPBA 試験及び JPBC 試験については Integrated Data Base（IDB）を構築し、試験間でデータの取り扱いを統一した（第 2.7.4.1.1.3 項参照）。健康被験者を対象とした海外第 I 相試験である 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-JPBV（JPBV 試験）、I3Y-MC-JPCA（JPCA 試験）、I3Y-MC-JPCC（JPCC 試験）及び I3Y-MC-JPCK（JPCK 試験）についても IDB を用いて統合したデータを本項に示した。

なお、IDB を用いた試験に関しては、第 2.7.4 項と第 2.7.6 項（治験総括報告書に基づく記載）とでデータの取り扱いが異なるため、集計結果が異なる場合がある（詳細は第 2.7.4.1.1.3.2 項に示す）。

その他の試験［I3Y-MC-JPBB（JPBB 試験）、I3Y-MC-JPBE（JPBE 試験）］の安全性の結果については、既述の試験で認められた知見に影響を与える情報が得られなかったことから、各試験の第 2.7.6 項のみに提示した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた試験の一覧

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた試験のデザイン

JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験の試験デザインは、それぞれ第 2.7.3.1.1 項、第 2.7.3.1.2 項、第 2.7.3.1.3.2 項、第 2.7.3.1.3.3 項、第 2.7.3.1.3.4 項及び第 2.7.3.1.3.1 項に示し、その他の試験の試験デザインは第 2.7.6 項に示した。

2.7.4.1.1.3 総括的安全性評価計画

2.7.4.1.1.3.1 安全性解析対象集団

【JPBL 試験】

JPBL 試験の解析に用いた主な解析対象集団を図 2.7.4.1-1 に示す。

- 主要解析対象集団（intention-to-treat 集団：ITT 集団）：無作為割付されたすべての被験者のうち、内分泌療法の治療歴を有する被験者（内分泌既治療例）からなる集団
- 安全性解析対象集団：主要解析対象集団のうち、アベマシクリブ、プラセボ又はフルベストラントを 1 回以上投与された被験者からなる集団
- 安全性解析対象 150 mg 集団：安全性解析対象集団のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg であった被験者からなる集団
- 日本人安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団
- 日本人安全性解析対象 150 mg 集団：安全性解析対象集団のうち、アベマシクリブの開始用量が 150 mg であった国内から参加したすべての被験者からなる集団
- 内分泌未治療安全性解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち、内分泌療法の治療歴がなく、アベマシクリブ、プラセボ又はフルベストラントを 1 回以上投与されたすべての被験者からなる集団［結果は JPBL 試験治験総括報告書 EN 補遺（第 5.3.5.1.1 項参照）］

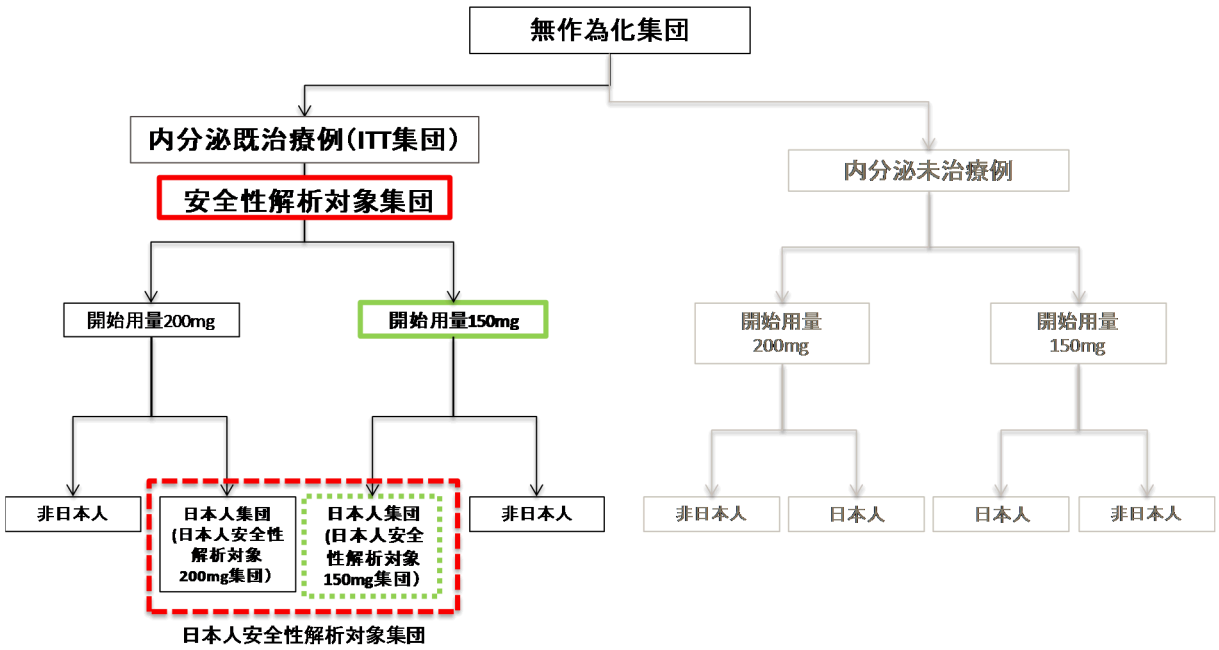


図 2.7.4.1-1 解析対象集団（JPBL 試験）

曝露状況、被験者背景及び安全性の解析に用いたグループは以下の通りであった。

- アベマシクリブ（開始用量を問わない）を投与されたすべての被験者（アベマシクリブ群）
- 開始用量 200 mg でアベマシクリブを投与された被験者（アベマシクリブ 200 mg 群）
- 開始用量 150 mg でアベマシクリブを投与された被験者（アベマシクリブ 150 mg 群）
- プラセボを投与された被験者（プラセボ群）

第 2.7.4 項では主に安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団のアベマシクリブ群及びプラセボ群、並びに安全性解析対象 150 mg 集団（アベマシクリブ 150 mg 群）の結果を記載した。

【JPBM 試験】

すべての安全性の要約及び解析において、無作為割付されたすべての被験者のうち、アベマシクリブ、プラセボ又は NSAI を 1 回以上投与された被験者からなる集団を安全性解析対象集団とした。また、安全性解析対象集団のうち、国内から参加したすべての被験者からなる集団を日本人安全性解析対象集団とした。

【JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験、JPBN 試験、JPCK 試験及び IDB を用いた健康被験者を対象とした試験（9 試験）】

安全性解析対象集団：アベマシクリブを 1 回以上投与されたすべての被験者からなる集団

2.7.4.1.1.3.2 有害事象

第 2.7.4 項で用いる有害事象関連用語の定義を以下に示す。

1）有害事象の定義

【JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験】

有害事象の定義は、投与開始日から投与終了後 30 日（又は重篤で治験薬との因果関係が否定できない場合は発現した時点まで）の間に発現したすべての事象、又は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）のグレードが増悪した現病歴に関連する臨床所見とした。

治験担当医師は有害事象を報告すると共に、CTCAE バージョン 4.0 を用いて有害事象の用語の選択及び重症度のグレード判定を行った。また、治験依頼者は医師報告用語を ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）内の対応する用語に分類した。詳細を以下に示す。

- CTCAE バージョン 4.0 では、各 CTCAE の用語は MedDRA 下層語（Lower Level Term：LLT）と一致している（CTCAE の用語に対応しない有害事象を除く）。
- 治験担当医師が CTCAE バージョン 4.0 を用いて選択した用語を MedDRA LLT に割り当て、次に上位の基本語（Preferred Term：PT）及び器官別大分類（System Organ Class：SOC）に分類した（CTCAE の用語に対応しない有害事象を除く）。
- CTCAE の用語に対応しない有害事象であった場合、CTCAE バージョン 4.0 を用いずに報告された医師報告用語を MedDRA LLT、PT 及び SOC に分類した。
- 臨床的に同義である事象が異なる報告用語で報告されることにより関連がある安全性の群間差を見落とす可能性があるため、臨床的に同義である複数の PT をまとめて一つにした用語（統合語）を用いて集計した（例えば「無力症／Asthenia」（PT）及び「疲労／Fatigue」（PT）は「疲労／Fatigue」（統合語）としてまとめた）。各統合語に含まれる PT の一覧を表 2.7.4.7-1（JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験）及び表 2.7.4.7-2（JPBL 試験及び JPBM 試験）に示し、PT 別の集計結果は各試験の第 2.7.6 項又は治験総括報告書に示した。

【IDB を用いた健康被験者を対象とした試験（9 試験）】

有害事象は、治験薬投与後に発現した事象、又は治験薬投与前に発現し投与後により重症化した事象と定義した。

治験担当医師は有害事象を報告すると共に、CTCAE バージョン 4.0 を用いて有害事象の用語の選択を行った。CTCAE バージョン 4.0 を用いて報告された事象名は MedDRA に変換され、SOC/PT 分類別に治験薬及び投与量ごとに報告された。CTCAE の用語に対応しない有害事象であった場合、最も適した MedDRA 事象名を対応させた。

2）治験薬と有害事象の因果関係の評価

【JPBL 試験、JPBM 試験、JPBC 試験、JPBH 試験、JPBN 試験及び IDB を用いた健康被験者を対象とした試験（9 試験）】

治験薬と有害事象の因果関係は「因果関係あり」及び「因果関係なし」の 2 段階で評価した。

【JPBA 試験】

有害事象の治験薬との因果関係について以下の基準に従って評価した。

- Probably related：おそらく関連あり
- Possibly related：関連があるかもしれない
- Does not know：不明
- Not related：関連なし

「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」、「不明」と判断された有害事象は、治験薬との因果関係を否定できないと定義した。

3）NCI-CTCAE 及び MedDRA の適用バージョン

JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験、JPBN 試験及び IDB を用いた健康被験者を対象とした試験（9 試験）で用いた NCI-CTCAE 及び MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 各試験で用いた NCI-CTCAE 及び MedDRA のバージョン

試験	NCI-CTCAE のバージョン	MedDRA のバージョン
JPBL 試験	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 19.1
JPBM 試験	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 19.1
IDB を用いた JPBA 試験 [a]	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 18.0
IDB を用いた JPBC 試験 [a]	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 18.0
JPBH 試験	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 19.0
JPBN 試験	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 19.0
IDB を用いた健康被験者を対象とした試験（9 試験）[a]	NCI-CTCAE ver. 4.0	MedDRA ver. 18.0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDB = Integrated Data Base; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute.

[a] 各試験の治験総括報告書及び第 2.7.6 項では、治験総括報告書作成時の MedDRA 及び NCI-CTCAE バージョンを用いた。

4）特に注目すべき有害事象

他のサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinases：CDK）4/6 阻害剤との関連が示唆されている事象、もしくはアベマシクリブの非臨床試験又は初期臨床試験においてその発現が認められている事象（明確な因果関係がないものも含む）の中で、臨床的に重要な事象を特に注目すべき有害事象（adverse events of special interest：AESI）として評価した。アベマシクリブの AESI として好中球減少症、感染症、下痢、血中クレアチニン増加、肝障害及び静脈血栓塞栓事象を評価の対象とし、各評価には以下の PT を含めた。

- 好中球減少症：好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）
- 感染症：SOC の「感染症および寄生虫症」に分類される PT
- 下痢：該当の PT のみ
- 血中クレアチニン増加：該当の PT のみ
- 肝障害：アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（PT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST）（PT）、血中ビリルビン増加（PT）及び血中アルカリホスファターゼ増加（PT）
- 静脈血栓塞栓事象：CTCAE で「塞栓症（Embolism）」として報告された事象（動脈血栓症又は表在性血栓症、もしくは血栓性静脈炎又は静脈炎の症例は、静脈血栓塞栓事象の評価から除外）

上記に加えて、その他の注目すべき有害事象として肺臓炎及び間質性肺疾患についても安全性データを調査した。

肺臓炎の有害事象は迅速な発見と治療が必要になるため、注意すべき事象である。また、間質性肺疾患は、致死的な経過をとることが多く、その発現割合は欧米諸国と比較して日本で高いことが報告されている（Cohen. et al. 2003）。

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

2.7.4.1.1.3.3 臨床検査、バイタルサイン、他の身体的所見

JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験では、臨床検査、バイタルサイン、理学的所見及び心電図を評価した。

JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験では、臨床検査値の重症度は CTCAE Version 4.0 に基づいてグレード分類し、有害事象となる臨床検査値の異常変動は CTCAE 毒性グレードに基づいて、ベースライン以降の全治験期間を通して最大となるグレードで結果を要約した。JPBC 試験は少数例のため臨床検査値のグレード分類の評価を実施しなかった。JPBL 試験及び JPBM 試験の臨床的に重要と考えられるバイタルサインの結果は、表 2.7.4.1-3 に示す範囲を用いて要約した。

表 2.7.4.1-3 潜在的臨床的に重要なバイタルサインの範囲（JPBL 及び JPBM 試験）

Vital Sign	Low	High
Arterial Pulse (bpm)	<50 and decrease ≥15	>100 and increase ≥15
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≤90 and decrease ≥20	≥140 and increase ≥20
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	≤50 and decrease ≥10	≥90 and increase ≥10
Temperature (ºC)	≤35	>39
Respiration Rate (/min)	<10	>25

Abbreviations: bpm = beats per minute; mmHg = millimeters of mercury; ºC = degrees Celsius; /min = per minute.

健康被験者を対象とした試験では、臨床検査、バイタルサイン、心電図及びその他の測定結果から臨床的に重要な所見は有害事象として評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

JPBL 試験では、プラセボ又は開始用量 150 mg のアベマシクリブを、28 日間サイクルの 1～28 日目まで 12 時間ごと（Q12H）に経口投与した。併用するフルベストラントは、第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、第 2 サイクル以降の 1 日目に、500 mg を 2 回に分けて 250 mg ずつ筋肉内投与した。本試験の安全性解析対象集団は無作為割付された内分泌既治療例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 664 例であり、その内訳はアベマシクリブ群 441 例、プラセボ群 223 例であった。アベマシクリブ群 441 例のうち、アベマシクリブ 150 mg 群は 320 例（72.5%）であった。残りの 121 例（27.5%）の被験者は、アベマシクリブ 200 mg 群であった。そのうち 25 例は用量を 150 mg Q12H に変更する前に投与を中止した。

アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.1-4 に、フルベストラントの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.1-5 に示す。

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

投与期間（中央値）はアベマシクリブ群で 51.86 週、アベマシクリブ 150 mg 群で 54.65 週、プラセボ群で 34.14 週であった。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 273.06 mg/day、アベマシクリブ 150 mg 群で 272.35 mg/day、プラセボ群で 298.22 mg/day であった。フルベストラントの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 130.95 mg/week、アベマシクリブ 150 mg 群で 131.15 mg/week、プラセボ群で 135.42 mg/week であった。アベマシクリブ又はプラセボの relative dose intensity（中央値）はアベマシクリブ群で 79.82%、アベマシクリブ 150 mg 群で 90.79%、プラセボ群で 97.39%であった。フルベストラントの relative dose intensity（中央値）はアベマシクリブ群で 97.72%、アベマシクリブ 150 mg 群で 97.95%、プラセボ群で 99.78%であった。

表 2.7.4.1-4 アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び Dose Intensity
（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients	**Abemaciclib + Fulvestrant Total N=441**	**Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=320**	**Placebo + Fulvestrant N=223**
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%)[a]	441 (100.0)	320 (100.0)	223 (100.0)
Cycles received per patient[b]			
Median	13.00	13.00	9.00
Q1 – Q3	4.00 – 19.00	4.50 – 18.00	4.00 – 18.00
Min – max	1.00 – 29.00	1.00 – 25.00	1.00 – 30.00
Mean (Std Dev)	12.33 (8.43)	12.00 (7.31)	10.75 (7.74)
Duration of therapy (weeks)			
Median	51.86	54.65	34.14
Q1 – Q3	14.57 – 79.00	17.07 – 75.86	13.00 – 72.00
Min – max	0.14 – 120.57	0.14 – 104.00	1.00 – 121.99
Mean (Std Dev)	50.68 (35.44)	49.12 (30.69)	42.81 (31.95)
Cumulative dose (mg)			
Median	76450.00	77975.00	72150.00
Q1 – Q3	25750.00 – 133700.00	30450.00 – 129175.00	27000.00 – 144850.00
Min – max	150.00 – 269400.00	150.00 – 212850.00	1650.00 – 263650.00
Mean (Std Dev)	86611.24 (65407.28)	82732.67 (56471.21)	89482.74 (66094.57)
Dose intensity (mg/day)[c]			
Median	273.06	272.35	298.22
Q1 – Q3	202.90 – 296.22	200.77 – 294.08	289.39 – 314.97
Min – max	76.56 – 2100.00	76.56 – 2100.00	103.13 – 1200.00
Mean (Std Dev)	260.80 (138.42)	255.10 (145.93)	309.26 (75.31)
Relative dose intensity (%)[d]			
Median	79.82	90.79	97.39
Q1 – Q3	63.19 – 96.70	66.92 – 98.03	90.16 – 99.61
Min – max	23.73 – 700.00	25.52 – 700.00	25.78 – 400.00
Mean (Std Dev)	80.63 (44.65)	85.03 (48.64)	95.89 (24.81)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 dose of abemaciclib or placebo either partial or complete.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of abemaciclib or placebo either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity was calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%

表 2.7.4.1-5 フルベストラントの曝露状況及び Dose Intensity
（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=441	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=320	Placebo + Fulvestrant N=223
Number of patients who received fulvestrant, n (%)[a]	441 (100.0)	320 (100.0)	223 (100.0)
Cycles received per patient [b]			
Median	15.00	15.00	9.00
Q1 – Q3	5.00 – 19.00	6.00 – 19.00	4.00 – 17.00
Min – max	1.00 – 29.00	1.00 – 25.00	1.00 – 30.00
Mean (Std Dev)	13.04 (8.33)	12.66 (7.13)	10.79 (7.72)
Duration of therapy (weeks)			
Median	60.14	60.86	36.00
Q1 – Q3	20.00 – 80.71	24.14 – 76.07	16.00 – 71.86
Min – max	2.00 – 120.57	2.00 – 104.00	2.00 – 121.14
Mean (Std Dev)	53.94 (34.64)	52.14 (29.48)	43.83 (31.49)
Cumulative dose (mg)			
Median	7500.00	7500.00	5000.00
Q1 – Q3	3000.00 – 10000.00	3500.00 – 10000.00	2500.00 – 9000.00
Min – max	500.00 – 1500.00	500.00 – 13000.00	500.00 – 15500.00
Mean (Std Dev)	6942.18 (4187.62)	6729.69 (3579.42)	5856.50 (3882.30)
Dose intensity (mg/week)[c]			
Median	130.95	131.15	135.42
Q1 – Q3	125.83 – 145.83	125.95 – 140.82	130.00 –154.87
Min – max	80.46 – 280.00	80.46 – 259.26	113.64 – 250.00
Mean (Std Dev)	142.8 (33.03)	140.20 (29.02)	146.48 (26.78)
Relative dose intensity (%)[d]			
Median	97.72	97.95	99.78
Q1 – Q3	94.07 – 100.00	94.12 – 100.00	97.78 – 100.00
Min – max	50.00 – 112.00	50.00 – 104.19	66.67 – 118.31
Mean (Std Dev)	95.66 (6.73)	95.61 (7.01)	97.88 (4.98)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least one dose of study drug Fulvestrant either partial or complete.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least one dose of study drug Fulvestrant either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per week.

d Relative dose intensity was calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.

治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.1-6 に示し、以下にアベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群における投与変更状況の詳細を記載する。

- アベマシクリブ群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 189 例（42.9%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 18.8%（83 例）及び好中球減少症（統合語）10.0%（44 例）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 256 例（58.0%）であり、有害事象により休薬に至った被験者は 229 例（51.9%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、下痢 18.8%（83 例）及び好中球減少症（統合語）16.3%（72 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 7.38%と低かった。フルベストラントを減量した被験者は 3 例（0.7%）、休薬した被験者は 21 例（4.8%）であった。
- アベマシクリブ 150 mg 群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 121 例（37.8%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 14.1%（45 例）及び好中球減少症（統合語）8.8%（28 例）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 170 例（53.1%）であり、有害事象により休薬に至った被験者は 154 例（48.1%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、下痢 14.7%（47 例）及び好中球減少症（統合語）15.0%（48 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 6.44%と低かった。フルベストラントを減量した被験者は 2 例（0.6%）、休薬した被験者は 15 例（4.6%）であった。
- 治験実施計画書では、減量をした被験者は、治験担当医師が治験依頼者の社内医師と相談のうえ、減量前の用量に戻すことが可能であった。アベマシクリブ群では、フルベストラントを再増量した被験者は 3 例（0.7%）、アベマシクリブを再増量した被験者は 5 例（1.1%）であった。アベマシクリブ 150 mg 群では、フルベストラント及びアベマシクリブを再増量した被験者が各 2 例（0.6%）であった。また、プラセボ群ではプラセボを再増量した被験者は 2 例（0.9%）であった。

表 2.7.4.1-6 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Parameter	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441		Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320		Placebo+ Fulvestrant N = 223	
	Abemaciclib	Fulvestrant	Abemaciclib	Fulvestrant	Placebo	Fulvestrant
Patients with at least 1 dose adjustment, n (%)	300 (68.0)	26 (5.9)	194 (60.6)	19 (5.9)	86 (38.6)	16 (7.2)
Number of patients with dose reduction, n (%)	**218 (49.4)**	**3 (0.7)**	**122 (38.1)**	**2 (0.6)**	**47 (21.1)**	**1 (0.4)**
1 dose reduction	132 (29.9)	3 (0.7)	75 (23.4)	2 (0.6)	46 (20.6)	1 (0.4)
2 dose reductions	65 (14.7)	0	46 (14.4)	0	1 (0.4)	0
≥3 dose reductions	21 (4.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	189 (42.9)	3 (0.7)	121 (37.8)	2 (0.6)	3 (1.3)	1 (0.4)
Diarrhea	83 (18.8)	2 (0.5)	45 (14.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	0
Neutropenia[c]	44 (10.0)	0	28 (8.8)	0	0	0
Other reasons[a]	42 (9.5)	0	1 (0.3)	0	44 (19.7)	0
Number of patients with dose omission, n (%)	**256 (58.0)**	**21 (4.8)**	**170 (53.1)**	**15 (4.7)**	**49 (22.0)**	**15 (6.7)**
1 dose omission	106 (24.0)	21 (4.8)	76 (23.8)	15 (4.7)	27 (12.1)	15 (6.7)
2 dose omissions	57 (12.9)	0	36 (11.3)	0	12 (5.4)	0
≥3 dose omissions	93 (21.1)	0	58 (18.1)	0	10 (4.5)	0
Reasons leading to dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse event	229 (51.9)	4 (0.9)	154 (48.1)	2 (0.6)	26 (11.7)	1 (0.4)
Diarrhea	83 (18.8)	0	47 (14.7)	0	0	0
Neutropenia[c]	72 (16.3)	0	48 (15.0)	0	1 (0.4)	0
Other reasons[b]	77 (17.5)	17 (3.9)	43 (13.4)	13 (4.1)	28 (12.6)	14 (6.3)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)						
Median	7.38	29.17	6.44	19.79	2.23	16.67
Q1 – Q3	3.01 – 16.00	15.63 – 33.33	2.79 – 13.81	6.25 – 33.33	1.19 – 9.29	16.67 – 16.67
Min, max	0.22, 70.00	6.25, 33.33	0.22, 52.80	6.25, 33.33	0.10, 33.73	16.67, 16.67
Mean (Std Dev)	12.05 (13.06)	24.48 (12.77)	10.99 (11.89)	19.79 (19.15)	6.65 (8.75)	16.67 (NC)

Parameter	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441		Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320		Placebo+ Fulvestrant N = 223	
	Abemaciclib	**Fulvestrant**	**Abemaciclib**	**Fulvestrant**	**Placebo**	**Fulvestrant**
Number of patients with dose increase, n (%)	**5 (1.1)**	**3 (0.7)**	**2 (0.6)**	**2 (0.6)**	**2 (0.9)**	**0**
Reasons leading to dose increase						
Per protocol	5 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients in the specified category; NC = statistics could not be calculated because only 1 patient with dose omission due to AE was present in the group; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Other reasons for dose reductions on the case report form are per protocol.

b Other reasons for dose omissions on the case report form include scheduling conflicts, treatment availability, and other.

The percentage = total omission duration / treatment duration * 100

c Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.1.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

JPBM 試験では、プラセボ又は開始用量 150 mg のアベマシクリブを、28 日間サイクルの 1～28 日目まで 12 時間ごとに経口投与した。併用する NSAI（レトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg）は、28 日間サイクルの 1～28 日目まで 1 日 1 回、経口投与した。本試験の安全性解析対象集団は無作為割付された全身治療歴のない被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与された 488 例であり、その内訳はアベマシクリブ及び NSAI を投与された被験者（以後、アベマシクリブ群）が 327 例、プラセボ及び NSAI を投与された被験者（以後、プラセボ群）が 161 例であった。併用する NSAI の内訳は、アベマシクリブ群では、レトロゾールを投与された被験者が 266 例、アナストロゾールを投与された被験者が 65 例であり、プラセボ群では、レトロゾールを投与された被験者が 125 例、アナストロゾールを投与された被験者が 37 例であった。

アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者は 326 例（99.7%）であり、プラセボを 1 回以上投与された被験者は 161 例（100.0%）であった。アベマシクリブを 1 回以上投与された 326 例のうちの 1 例は、無作為化後にプラセボ群に割り当てられたが、施設での処方間違いによりアベマシクリブが 7 日間投与され、その後プラセボに切り替えられたため、安全性解析対象集団ではアベマシクリブ群に含めて集計した。なお、有効性の ITT 集団ではプラセボ群として集計した。アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.1-7 に、NSAI の曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.1-8 に示す。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ群で 16 サイクル、プラセボ群で 15 サイクルであった。アベマシクリブ群におけるレトロゾール又はアナストロゾールのサイクル数（中央値）はいずれも 16 サイクルであり、プラセボ群におけるレトロゾール又はアナストロゾールのサイクル数（中央値）は、それぞれ 15 サイクル及び 11 サイクルであった。

投与期間（中央値）はアベマシクリブ群で 65.71 週、プラセボ群で 60.29 週であった。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 256.99 mg/day、プラセボ群で 294.34 mg/day であった。アベマシクリブ又はプラセボの relative dose intensity（中央値）はアベマシクリブ群で 85.67%、プラセボ群で 98.11%であった。

表 2.7.4.1-7 アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び Dose Intensity
（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + NSAI N=327	Placebo + NSAI N=161
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%)[a]	326 (99.7)	161 (100.0)
Cycles received per patient[b]		
Median	16.00	15.00
Q1 – Q3	5.00 – 20.00	6.00 – 19.00
Min, max	1.00, 29.00	1.00, 25.00
Mean (Std Dev)	13.10 (7.80)	12.81 (7.25)
Duration of therapy (weeks)[c]		
Median	65.71	60.29
Q1 – Q3	20.00 – 80.00	23.57 – 76.14
Min, max	0.71, 118.86	1.57, 102.00
Mean (Std Dev)	54.09 (32.30)	51.80 (29.80)
Cumulative dose (mg)		
Median	89100.00	109200.00
Q1 – Q3	33450.00 – 139300.00	47100.00 – 152550.00
Min, max	900.00, 217850.00	5850.00, 209850.00
Mean (Std Dev)	90796.47 (60563.20)	102964.29 (60337.45)
Dose intensity (mg/day)[d]		
Median	256.99	294.34
Q1 – Q3	195.63 – 294.12	279.65 – 298.78
Min, max	51.52, 387.69	163.64, 763.64
Mean (Std Dev)	240.21 (61.51)	288.73 (51.71)
Relative dose intensity (%)[e]		
Median	85.67	98.11
Q1 – Q3	65.21 – 98.04	93.22 – 99.59
Min, max	17.17, 129.23	54.55, 254.55
Mean (Std Dev)	80.07 (20.50)	96.24 (17.24)

Note: One patient in the abemaciclib plus NSAI arm was excluded from all exposure reporting except duration of therapy because no drug accountability records were entered. Duration of therapy is reported from exposure records.

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 capsule of abemaciclib or placebo either partial or complete.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 capsule of abemaciclib or placebo either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.

表 2.7.4.1-8 NSAI の曝露状況及び Dose Intensity（安全性解析対象集団）
（JPBM 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + NSAI N=327		Placebo + NSAI N=161	
Number (%) of patients	Letrozole[a] 266 (81.3)	Anastrozole[a] 65 (19.9)	Letrozole[a] 125 (77.6)	Anastrozole[a] 37 (23.0)
Cycles received per patient[b]				
Median	16.00	16.00	15.00	11.00
Q1 – Q3	6.00 – 20.00	6.00 – 20.00	6.00 – 19.00	4.00 – 20.00
Min, max	1.00, 29.00	1.00, 26.00	1.00, 25.00	1.00, 24.00
Mean (Std Dev)	13.49 (7.43)	13.34 (7.80)	12.94 (7.04)	11.86 (7.64)
Duration of therapy (weeks)				
Median	67.29	69.50	64.00	44.00
Q1 – Q3	25.14 – 80.00	24.86 – 82.57	24.00 – 75.43	16.43 – 81.00
Min, max	1.29, 118.86	1.86, 107.29	1.57, 102.00	2.86, 96.14
Mean (Std Dev)	56.10 (30.83)	56.13 (32.96)	52.47 (29.06)	48.10 (31.01)
Cumulative dose (mg)				
Median	1151.25	450.00	1070.00	306.00
Q1 – Q3	437.50 – 1400.00	167.00 – 562.00	420.00 – 1330.00	115.00 – 562.00
Min, max	35.00, 2165.00	1.00, 882.00	25.00, 2235.00	21.00, 1204.00
Mean (Std Dev)	977.05 (540.40)	386.88 (234.89)	938.24 (525.33)	364.89 (272.00)
Dose intensity (mg/day)[c]				
Median	2.49	0.99	2.49	1.00
Q1 – Q3	2.39 – 2.51	0.93 – 1.00	2.44 – 2.53	0.99 – 1.01
Min, max	1.25, 8.06	0.07, 6.90	1.97, 7.16	0.41, 2.26
Mean (Std Dev)	2.53 (0.60)	1.05 (0.77)	2.60 (0.53)	1.04 (0.26)
Relative dose intensity (%)[d]				
Median	99.56	98.65	99.64	99.84
Q1 – Q3	95.54 – 100.51	92.79 – 100.15	97.42 – 101.23	98.98 – 100.84
Min, max	50.00, 322.22	7.22, 690.48	76.79, 286.21	40.58, 225.89
Mean (Std Dev)	101.34 (23.90)	104.81 (76.87)	103.86 (21.16)	104.46 (26.52)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Patients may have received both letrozole and anastrozole after switch for other reason than disease progression. The data included for these patients reflects the actual amount received for each drug.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of letrozole or anastrozole either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.

治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.1-9 に示し、以下にアベマシクリブ群における投与変更状況の詳細を記載する。

- アベマシクリブ群
  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 142 例（43.4%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 12.8%（42 例）及び好中球減少症（統合語）11.3%（37 例）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 203 例（62.1%）であり、有害事象により休薬に至った被験者は 184 例（56.3%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、好中球減少症（統合語）15.6%（51 例）及び下痢 15.3%（50 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 6.10%と低くかった。NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）を減量した被験者は見られず、休薬した被験者はレトロゾールが 78 例（23.9%）、アナストロゾールが 18 例（5.5%）であった。
- 治験実施計画書では、アベマシクリブ又はプラセボを減量した被験者は、治験担当医師が治験依頼者の社内医師と相談のうえ、アベマシクリブ又はプラセボを減量前の用量に戻すことが可能であった。アベマシクリブ群においてアベマシクリブを再増量した被験者は 4 例（1.2%）であり、プラセボ群においてプラセボを再増量した被験者は 2 例（1.2%）であった。

表 2.7.4.1-9 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Parameter	Abemaciclib + NSAI N=327			Placebo + NSAI N=161		
	Abemaciclib	**Letrozole**	**Anastrozole**	**Placebo**	**Letrozole**	**Anastrozole**
Patients with ≥1 dose adjustment, n (%)[a]	212 (64.8)	78 (23.9)	18 (5.5)	46 (28.6)	16 (9.9)	9 (5.6)
Number (%) of patients with dose reduction	**143 (43.7)**	**N/A**	**N/A**	**11 (6.8)**	**N/A**	**N/A**
1 dose reduction	91 (27.8)	–	–	11 (6.8)	–	–
2 dose reductions	51 (15.6)	–	–	0	–	–
3 dose reductions	1 (0.3)[b]	–	–	0	–	–
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	142 (43.4)	–	–	10 (6.2)	–	–
Diarrhea	42 (12.8)	–	–	3 (1.9)	–	–
Neutropenia[d]	37 (11.3)	–	–	1 (0.6)	–	–
Number (%) of patients with dose omission	**203 (62.1)**	**78 (23.9)**	**18 (5.5)**	**44 (27.3)**	**16 (9.9)**	**9 (5.6)**
1 dose omission	89 (27.2)	56 (17.1)	9 (2.8)	36 (22.4)	13 (8.1)	7 (4.3)
2 dose omissions	47 (14.4)	13 (4.0)	2 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
≥3 dose omissions	67 (20.5)	9 (2.8)	7 (2.1)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
Reasons leading to dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	184 (56.3)	52 (15.9)	16 (4.9)	31 (19.3)	10 (6.2)	4 (2.5)
Diarrhea	50 (15.3)	9 (2.8)	3 (0.9)	3 (1.9)	0	2 (1.2)
Neutropenia[d]	51 (15.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Other reasons[c]	56 (17.1)	37 (11.3)	6 (1.8)	14 (8.7)	6 (3.7)	5 (3.1)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)						
Median	6.10	4.84	4.25	1.81	3.20	9.33
Q1 – Q3	2.08 – 13.10	1.46 – 14.87	0.93 – 9.43	0.85 – 6.28	0.47 – 6.24	0.69 – 38.48
Min, max	0.08, 75.06	0.31, 37.14	0.17, 29.82	0.26, 50.97	0.22, 18.57	0.27, 59.42
Mean (Std Dev)	10.53 (12.27)	9.00 (10.07)	6.52 (7.90)	6.91 (11.84)	5.61 (6.98)	19.59 (27.72)
Number (%) of patients with dose increase	**4 (1.2)**	**N/A**	**N/A**	**2 (1.2)**	**N/A**	**N/A**

Note: “N” is the denominator for all analyses in each arm, regardless of the study drug. Approximately 80% of patients received letrozole and 20% received anastrozole.
Abbreviations: AE = adverse event; CRP = clinical research physician; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients within category; N/A = not applicable; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Q12H = every 12 hours; Std Dev = standard deviation.

a Patients could have been counted more than once (a dose reduction and a dose omission).

b One patient was dose reduced to abemaciclib 100 mg Q12H, then reduced to abemaciclib 50 mg Q12H, re-escalated to abemaciclib 100 mg Q12H after consultation with the Lilly CRP, and dose reduced again to abemaciclib 50 mg Q12H.

c Other reasons for dose omissions on the case report form include scheduling conflicts, treatment availability, and other.

d Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.1.2.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.1.2.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

JPBA 試験のパート G は、進行又は転移性の HR+乳癌を有する患者を対象とした。抗エストロゲン療法で増悪した閉経後の女性で、組入れ時にフルベストラントを投与している患者も可とした。本パートではアベマシクリブ 200 mg を 28 日間サイクルの 1～28 日目まで 12 時間ごとに経口投与した。またフルベストラントを第 1 サイクルの 1、15 及び 29 日目、第 2 サイクル以降の 28 日目に 500 mg を 2 回に分けて 250 mg ずつ筋肉内投与した。

パート G での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。

パート G では、投与されたアベマシクリブのサイクル数は中央値（最小値～最大値、以下同様）で、10.0（1.0～21.0）であった。パート G に組み入れられた 19 例中 17 例（89.5%）が減量し、投与変更の理由はすべて有害事象であった［JPBA 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.12.3］。

表 2.7.4.1-10 治験薬の曝露状況（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

Variable (unit)	Part G Combination Therapy, Breast N = 19
Cycles Received per Subjects[a]	
Median	10.00
Quartile 1 - Quartile 3	2.00 – 19.00
Minimum - Maximum	1.00 – 21.00
Mean	10.74
Standard Deviation	7.77
Duration of Therapy (weeks)	
Median	40.43
Quartile 1 - Quartile 3	10.00 – 81.57
Minimum - Maximum	7.00 – 87.29
Mean	46.11
Standard Deviation	32.13

Abbreviation: N = number of subjects in Abemaciclib Combination Therapy for Breast Cancer (I3Y-MC-JPBA Part G).
a Subject is considered to have received a treatment cycle after receiving at least one dose of study drug abemaciclib either partial or complete.

2) パート A～F

本試験のパート A は進行又は転移性のがん（固形がん又はリンパ腫）を有する患者を対象とした用量漸増フェーズであり、パート B～F は特定癌腫を対象とした拡大フェーズであった。

パート A～F におけるアベマシクリブのサイクル数の中央値は、2.0（1.0～37.0）であり、投与期間の中央値は 8.6 週（1.0～149.1 週）であった（表 2.7.4.7-3）。

パート B～F において、アベマシクリブの投与予定用量が 150 mg Q12H であった被験者の最小用量は、100 mg Q12H 投与が 14 例（17.3%）、50 mg Q12H 投与が 2 例（2.5%）、25 mg Q12H 投与が 1 例（1.2%）であった。また、アベマシクリブの投与予定用量が 200 mg Q12H である被験

者の最小用量は、150 mg Q12H 投与が 33 例（35.9%）、100 mg Q12H 投与が 6 例（6.5%）、50 mg Q12H 投与が 1 例（1.1%）であった。［JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.12.3］

パート B～F において、アベマシクリブの 150 mg Q12H を割り当てられた被験者のうち 45 例（55.6%）、アベマシクリブの 200 mg Q12H を割り当てられた被験者のうち 64 例（69.6%）で治験薬の休薬が認められた。休薬期間の中央値は、アベマシクリブの 150 mg Q12H 及び 200 mg Q12H の被験者で、それぞれ 2 日及び 4 日であった。［JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.12.5］

2.7.4.1.2.3.2 JPBC 試験（国内）

JPBC 試験は日本人進行がん患者を対象としたアベマシクリブ単剤投与の非盲検試験であった。本試験は 3 段階の用量（100、150 及び 200 mg）を設定し、各患者にアベマシクリブを 12 時間ごとに経口投与した。1 サイクルは 28 日間（第 1 サイクルに限り 32 日間）で構成された。

治験薬の曝露状況及び投与変更を表 2.7.6.7-8 に示す。

各サイクルの完了例は、試験全体で 1 サイクルが 8 例（66.7%）、2 サイクル、3 サイクル及び 10 サイクルがそれぞれ 1 例（8.3%）であった。コホート 1（アベマシクリブ 100 mg）では 1 サイクルが 2 例、2 サイクルが 1 例、コホート 2（アベマシクリブ 150 mg）では 3 例すべて 1 サイクルであった。コホート 3（アベマシクリブ 200 mg）では 0 サイクルが 1 例、1 サイクルが 3 例、3 サイクルが 1 例、最大の 10 サイクル完了例が 1 例であった。主要評価のデータカットオフ時点で治験を継続していた被験者が 1 例認められた。

1 回以上投与変更を行った被験者の割合はコホート 1 及び 2（両コホートとも 33.3%）と比べて、コホート 3（66.7%）で高かった。全体を通して、投与変更で最も多い方法は休薬であった。

2.7.4.1.2.3.3 JPBH 試験（海外）

JPBH 試験は 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とき（パート A～E 及びパート G）、またヒト上皮成長因子受容体 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive : HER2+）の転移性乳癌患者を対象にトラスツズマブと併用投与したとき（パート F）のアベマシクリブの安全性及び忍容性を評価した試験であった。本項では、アベマシクリブ 200 mg Q12H 投与下で、NSAI に分類されるレトロゾール及びアナストロゾールが併用薬として投与されたパート A 及びパート B の結果を示した［パート C（タモキシフェン併用）及びパート D（エキセメスタン併用）の安全性の結果は第 2.7.6.8 項参照］。

パート A 及びパート B のアベマシクリブの曝露状況を表 2.7.4.1-11 に、アベマシクリブの dose intensity を表 2.7.6.8-16 に、アベマシクリブの投与変更及び休薬を表 2.7.6.8-17 に示す。

データカットオフ時点で、投与されたサイクル数（中央値）はパート A が 2.0 サイクル、パート B が 21.5 サイクルであった。

パート A では 12 例（60.0%）に 21 件の治験薬の減量が発生し、いずれも有害事象によるものであった。治験薬減量の理由として 3 件以上で認められた有害事象は下痢 15 件（71.4%）及び疲労（統合語）5 件（23.8%）であった。また、16 例（80.0%）に 127 件の治験薬の休薬が発生し、うち 49 件が有害事象によるものであった。治験薬休薬の理由として 3 件以上で認められた有害

事象は下痢 24 件（18.9%）、疲労（統合語）11 件（8.7%）、好中球減少症、嘔吐、発熱が各 3 件（2.4%）であった。

パート B では 13 例（81.3%）に 24 件の治験薬の減量が発生し、いずれも有害事象によるものであった。治験薬減量の理由として 3 件以上で認められた有害事象は下痢 11 件（45.8%）及び疲労（統合語）3 件（12.5%）であった。また、16 例全例に 99 件の治験薬の休薬が発生し、うち 36 件が有害事象によるものであった。治験薬休薬の理由として 3 件以上で認められた有害事象は下痢 10 件（10.1%）、皮膚感染 5 件（5.1%）、疲労（統合語）、好中球減少症（統合語）、腹痛（統合語）及び白血球減少症（統合語）が各 3 件（3.0%）であった。

表 2.7.4.1-11 治験薬の曝露状況（パート A 及びパート B）（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

	Part A Abemaciclib 200 mg + LETROZOLE (N=20)	**Part B Abemaciclib 200 mg + ANASTROZOLE (N=16)**
Cycles Started per Patient		
n	20	16
Mean	9.2	17.1
Std. Dev.	10.10	8.29
Median	2.0	21.5
Min	1	1
Max	25	25
Duration of Therapy (Days)		
n	20	16
Mean	246.7	463.7
Std. Dev.	278.79	226.65
Median	56.5	578.0
Min	8	15
Max	671	692
Cumulative Dose (mg)		
n	19	16
Mean	62534.2	119768.8
Std. Dev.	72375.11	65971.66
Median	19850.0	126325.0
Min	3400	5600
Max	223650	226800

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with non-missing data in the category.
Number of cycles started and Duration of Therapy are based on exposure,treatment disposition and drug accountability records
Treatment duration is equal to 1 day if the patient had not yet returned the bottles dispensed at the beginning of Cycle 1
Cumulative Dose is based on drug accountability records only.

2.7.4.1.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

JPBN 試験は、治療歴のある HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象とした非盲検のアベマシクリブの単剤試験であった。本試験では、アベマシクリブ 200 mg を 28 日間サイクルの 1～28 日目まで 12 時間ごとに経口投与した。アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者は 132 例であり、サイクル数（中央値）は 5.0、投与期間（中央値）は 138.5 日であった。Dose intensity（中央値）は 356.8 mg/day、relative dose intensity（中央値）は 89.2%であった。治験薬の曝露状況を表 2.7.6.18-6 に、投与変更状況を表 2.7.6.18-7 に示す。

2.7.4.1.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

9 試験（JPBD 試験、JPBF 試験、JPBG 試験、JPBS 試験、JPBU 試験、JPBV 試験、JPCA 試験 JPCC 試験及び JPCK 試験）で治験薬を 1 回以上投与された被験者は計 332 例であり、そのうち健康被験者は 307 例、Child-Pugh 分類で定義される肝機能障害を有する被験者は 25 例（JPBV 試験）であった。肝機能障害を有する被験者の安全性評価は第 2.7.6.9 項（JPBV 試験）に示し、本項では IDB に含めた 9 試験の健康被験者 307 例の統合データの結果を示した。

9 試験の健康被験者 307 例うち、アベマシクリブを 1 回以上投与された 303 例の被験者の統合データにおける治験薬の曝露状況を表 2.7.4.7-4 に示す。

307 例のうち、JPCK 試験の 4 例はアベマシクリブの投与を受けずに治験を中止した。アベマシクリブ 150 mg を投与された被験者は 133 例、200 mg を投与された被験者は 119 例、300 mg を投与された被験者は 20 例、400 mg を投与された被験者は 71 例、600 mg を投与された被験者は 15 例であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

主な人口統計学的及びベースライン特性を第 2.7.3.2.1.2 項に示した。また、既往歴、前治療、併用薬に関しては JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.11.7.から Table JPBL.11.13 に示した。

アベマシクリブ群の 98.4%及びプラセボ群の 97.8%が併用薬を使用しており、最も使用割合が高かったものはロペラミド（それぞれ 71.4%及び 12.6%）であり、次いでパラセタモール（それぞれ 28.1%及び 22.0%）、デノスマブ（それぞれ 25.4%及び 28.3%）であった。

2.7.4.1.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

主な人口統計学的及びベースライン特性を第 2.7.3.2.2.2 項に示した。また、既往歴、前治療、併用薬に関しては JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM. 14.5.から Table JPBM. 14.9.に示した。

アベマシクリブ群の 98.5%及びプラセボ群の 91.3%が併用薬を使用しており、最も使用割合が高かったものはロペラミド（それぞれ 66.4%及び 15.5%）であり、次いでパラセタモール（それぞれ 32.4%及び 29.2%）であった。

2.7.4.1.3.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.1.3.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-12 に示す。

19 例全例が女性であり、18 例（94.7%）が白人、年齢の中央値は 57 歳（範囲：39～80 歳）であった。また、全例がエストロゲン受容体陽性（estrogen receptor positive：ER+）であり、プロゲステロン受容体陽性（progesterone receptor positive：PgR+）が 14 例（73.7%）、HER2-が 18 例（94.7%）（1 例は HER2 発現状況が不明）であった［JPBA 試験治験総括報告書補遺（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.11.3］。

表 2.7.4.1-12 主な人口統計学的及びベースライン特性（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

Variable (unit)	Part G Combination Therapy, Breast N = 19
Sex n (%)	
Female	19 (100.0)
Male	0
Race n (%)	
Asian	1 (5.3)
White	18 (94.7)
Age (years)	
Median	57.0
Range	39 - 80
Age categories n (%)	
<65 years	12 (63.2)
≥65 years	7 (36.8)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients.

また、既往歴、前治療、併用薬に関しては JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA. 14.1.から Table JPBA. 14.3.に示した。

19 例全例で治験中に併用薬が投与された。被験者の 25%以上で投与された併用薬は、オンダンセトロン 14 例（73.7%）、塩化ナトリウム 11 例（57.9%）、リドカイン及びロペラミド塩酸塩が各 10 例（52.6%）、デノスマブ 7 例（36.8%）、インフルエンザワクチン、塩化カリウム、ビタミン D NOS 及びゾレドロン酸が各 6 例（31.6%）及びアルプラゾラム、フィルグラスチム、ヒドロコドン、レボチロキシンナトリウム及びビタミン NOS が各 5 例（26.3%）であった。

2) パート A～F

主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-13 に示す。

被験者の大多数は白人（94.2%）であり、65 歳未満（60.2%）で、米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）performance status （PS）は 1（58.3%）であった。

表 2.7.4.1-13 主な人口統計学的及びベースライン特性（パート A～F）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

Variable (unit)	Part A Dose Escalation N = 33	Parts B, C, E, F Multiple Indications N = 126	Part D Advanced Breast N = 47	Total N = 206
Sex n (%)				
Female	22 (66.7)	63 (50.0)	46 (97.9)	131 (63.6)
Male	11 (33.3)	63 (50.0)	1 (2.1)	75 (36.4)
Race n (%)				
White	32 (97.0)	118 (93.7)	44 (93.6)	194 (94.2)
Black	0	3 (2.4)	2 (4.3)	5 (2.4)
Asian	1 (3.0)	5 (4.0)	1 (2.1)	7 (3.4)
Age (years)				
Median	60.0	64.0	55.0	61.0
Range	44 – 73	24 – 85	28 - 80	24 - 85
Age Group n (%)				
<65 years	22 (66.7)	65 (51.6)	37 (78.7)	124 (60.2)
≥65 years	11 (33.3)	61 (48.4)	10 (21.3)	82 (39.8)
ECOG PS n (%)				
0	14 (42.4)	41 (32.5)	19 (40.4)	74 (35.9)
1	19 (57.6)	74 (58.7)	27 (57.4)	120 (58.3)
2	0	11 (8.7)	1 (2.1)	12 (5.8)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PS = performance status.

2.7.4.1.3.3.2 JPBC 試験（国内）

主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

年齢の中央値は 61.5 歳（37～73 歳）であり、ベースライン時の ECOG PS は 0 又は 1 であった。

表 2.7.4.1-14 主な人口統計学的及びベースライン特性（Full Analysis Set）（JPBC 試験）

Variable (unit)	Cohort 1 Abemaciclib 100 mg N = 3	Cohort 2 Abemaciclib 150 mg N = 3	Cohort 3 Abemaciclib 200 mg N = 6	Total N = 12
Sex n (%)				
Female	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (83.3)	7 (58.3)
Male	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (16.7)	5 (41.7)
Race n (%)				
Asian	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Japanese	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Age (years)				
Median	60.0	63.0	60.0	61.5
Range	51 – 73	62 – 64	37 – 68	37 – 73
ECOG PS n (%)				
0	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	11 (91.7)
1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
2	0	0	0	0

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PS = performance status.

また、前治療、既往歴、併用薬に関しては JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Table JPBC. 11.2、Table JPBC. 11.3 及び Table JPBC.14.4 に示した。

治験期間中、高頻度で使用された併用薬はロペラミド塩酸塩 8 例（66.7%）、ロキソプロフェンナトリウム 6 例（50.0%）、パラセタモール 5 例（41.7%）、インドメタシン、オキシコドン塩酸塩及びメトクロプラミドが各 4 例（33.3%）であった。

2.7.4.1.3.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A 及びパート B の主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-15 に示す。

パート A は 20 例全例が白人の女性であり、年齢の中央値は 59 歳（33～73 歳）であった。パート B は 16 例全例が女性であり、ほとんどが白人であった。その他のベースラインの特性、既往歴、治療歴を表 2.7.6.8-3、表 2.7.6.8-4 及び表 2.7.6.8-5 に示した。

表 2.7.4.1-15 主な人口統計学的及びベースライン特性（パート A 及びパート B）（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Variable (unit)	Part A Abemaciclib 200 mg + LETROZOLE N=20	Part B Abemaciclib 200 mg + ANASTROZOLE N=16
Sex n (%)		
n*[a]	20	16
Female	20 (100.0)	16 (100.0)
Race n (%)		
n*[a]	20	16
Asian	0 (0.0)	1 (6.3)
White	20 (100.0)	14 (87.5)
Black or African American	0 (0.0)	1 (6.3)
Age (years)		
Median	59.000	55.500
Range	33.00 – 73.00	28.00 – 72.00
Age Group n (%)		
<65 years	14 (70.0)	13 (81.3)
≥65 years	6 (30.0)	3 (18.8)

Abbreviations: N = number of subjects in enrolled population; n = number of subjects.

*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

2.7.4.1.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

主な人口統計学的及びベースライン特性を第 2.7.3.2.3.1.1 項に示した。また、既往歴、前治療及び併用薬に関しては、それぞれ JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN.11.5、Table JPBN.11.7 及び Table JPBN 14.5 に示した。

2.7.4.1.3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

9 試験の健康被験者 307 例の統合データにおける主な人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.1-16 に示す。

組み入れられた 307 例中 246 例（80.1%）が女性であり、220 例（71.7%）は白人であった。年齢の中央値は 53 歳（20～81 歳）であった。

表 2.7.4.1-16 主な人口統計学的及びベースライン特性（健康被験者：9 試験統合データ）

Variable (unit)		Healthy subjects
Number of subjects		307
Age (years)	Mean	52.7
	SD	10.9
	Median	53.0
	Minimum	20
	Maximum	81
Sex	Male	61 (19.9%)
	Female	246 (80.1%)
Race	American Indian or Alaska Native	4 (1.3%)
	Asian	4 (1.3%)
	Black or African American	67 (21.8%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
	White	220 (71.7%)
	Multiple	12 (3.9%)
	Other	0 (0.0%)
Weight (kg)	Mean	73.97
	SD	11.57
	Median	73.80
	Minimum	48.0
	Maxmum	105.1
Height (cm)	Mean	164.88
	SD	8.75
	Median	163.90
	Minimum	144.1
	Maxmum	187.0
Body mass index (kg/m^2)	Mean	27.13
	SD	3.04
	Median	27.60
	Minimum	19.2
	Maxmum	32.9

Studies included: JPBD, JPBF, JPBG, JPBS, JPBU, JPBV, JPCA, JPCC, JPCK

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

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

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ群 441 例中 435 例（98.6%）、プラセボ群 223 例中 199 例（89.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 420 例（95.2%）、プラセボ群 134 例（60.1%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はアベマシクリブ群 276 例（62.6%）、プラセボ群 53 例（23.8%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 232 例（52.6%）、プラセボ群 13 例（5.8%）に認められた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群 99 例（22.4%）、プラセボ群 24 例（10.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群 39 例（8.8%）、プラセボ群 3 例（1.3%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 38 例（8.6%）、プラセボ群 7 例（3.1%）で、治験薬との因果関係が否定できない治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 30 例（6.8%）、プラセボ群 4 例（1.8%）に認められた。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ群 18 例（4.1%）、プラセボ群 3 例（1.3%）に認められ、このうちアベマシクリブ群 12 例（2.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 6 例（1.4%）、プラセボ群 1 例（0.4%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡はアベマシクリブ群 4 例（0.9%）に認められた。治験治療の中止から 30 日以内に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 3 例（0.7%）、プラセボ群 1 例（0.4%）で、このうちアベマシクリブ群の 1 例（0.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

安全性解析対象 150 mg 集団

安全性解析対象 150 mg 集団（アベマシクリブ 150 mg 群）において、有害事象は 320 例中 315 例（98.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 302 例（94.4%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 190 例（59.4%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 154 例（48.1%）に認められた。

重篤な有害事象は 70 例（21.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 25 例（7.8%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象は 20 例（6.3%）で、治験薬との因果関係が否定できない治験治療の中止に至った有害事象は 14 例（4.4%）に認められた。治験治療の中止に至った重篤な

有害事象は 10 例（3.1%）に認められ、このうち 6 例（1.9%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡は 6 例（1.9%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡は 4 例（1.3%）に認められた。治験治療の中止から 30 日以内に発現した死亡は 1 例（0.3%）で、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

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

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

a Patients may be counted in >1 category.

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

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

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

2.7.4.2.1.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

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

安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ群 327 例中 322 例（98.5%）、プラセボ群 161 例中 145 例（90.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 307 例（93.9%）、プラセボ群 88 例（54.7%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はアベマシクリブ群 188 例（57.5%）、プラセボ群 37 例（23.0%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 155 例（47.4%）、プラセボ群 9 例（5.6%）に認められた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群 90 例（27.5%）、プラセボ群 24 例（14.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群 36 例（11.0%）、プラセボ群 4 例（2.5%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 42 例（12.8%）、プラセボ群 4 例（2.5%）で、このうちアベマシクリブ群の 28 例（8.6%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ群 17 例（5.2%）、プラセボ群 3 例（1.9%）に認められ、このうちアベマシクリブ群 9 例（2.8%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 7 例（2.1%）、プラセボ群 2 例（1.2%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡はアベマシクリブ群 2 例（0.6%）に認められた。治験治療の中止から 30 日以内に発現した死亡はアベマシクリブ群 1 例（0.3%）で、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

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

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

a Patients may be counted in >1 category.

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

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

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

2.7.4.2.1.1.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.1.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

パート G では有害事象は 19 例全例に認められ、グレード 3 又は 4 の有害事象を発現したのは 15 例（78.9%）であった。重篤な有害事象は 3 例（15.8%）に認められ、このうち 1 例（5.3%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。有害事象による死亡又は有害事象による治験薬投与中止例は認められなかった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

Number of Subjects*a	**Part G Combination Therapy, Breast N = 19 n (%)**
Subjects with >= 1 TEAE	19 (100.0)
Related to Study Treatment*b	19 (100.0)
Subjects with >=1 CTCAE Grade 3/4 TEAE	15 (78.9)
Related to Study Treatment*b	11 (57.9)
Subjects with >=1 SAE	3 (15.8)
Related to Study Treatment*b	1 (5.3)
Subjects who discontinued study treatment due to AE	0 (0.0)
Related to Study Treatment*b	0 (0.0)
Subjects who discontinued study treatment due to SAE	0 (0.0)
Related to Study Treatment*b	0 (0.0)
Subjects who died due to AE on study treatment	0 (0.0)
Related to Study Treatment*b	0 (0.0)
Subjects who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment	0 (0.0)
Related to Study Treatment*b	0 (0.0)

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

*a Subjects may be counted in more than one category.

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

2) パート A～F

有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

パート A～F では有害事象は 206 例中 203 例（98.5%）に認められ、グレード 3 又は 4 の有害事象は 122 例（59.2%）であった。重篤な有害事象は 57 例（27.7%）に認められた。有害事象によるアベマシクリブ投与中止例は 6 例（2.9%）であったが、進行又は転移性乳癌患者を対象としたパート D では、有害事象によるアベマシクリブ投与中止例は認められなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の要約（パート A～F）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

	Part A Dose Escalation N = 33 n (%)	Parts B, C, E, F Multiple solid tumors N = 126 n (%)	Part D Advanced Breast N = 47 n (%)	Total N = 206 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	33 (100.0)	123 (97.6)	47 (100.0)	203 (98.5)
Related to study treatment[a]	27 (81.8)	113 (89.7)	44 (93.6)	184 (89.3)
Patients with ≥ 1 Grade 3/4 TEAE	17 (51.5)	76 (60.3)	29 (61.7)	122 (59.2)
Related to study treatment[a]	9 (27.3)	42 (33.3)	23 (48.9)	74 (35.9)
Patients with ≥1 SAE	7 (21.2)	39 (31.0)	11 (23.4)	57 (27.7)
Related to study treatment[a]	2 (6.1)	6 (4.8)	4 (8.5)	12 (5.8)
Patients with TEAE that led to discontinuation of abemaciclib	1 (3.0)	5 (4.0)	0 (0.0)	6 (2.9)
Related to study treatment[a]	1 (3.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.5)
Patients with TEAE with an outcome of death[b]	1 (3.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.9)
Related to study treatment[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in population; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a As reported by the investigator.

b On treatment or up to 30 days after last dose of study treatment.

2.7.4.2.1.1.3.2 JPBC 試験（国内）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に示す。

有害事象は 12 例全例に認められ、グレード 3 以上の有害事象は 5 例（41.7%）であった。重篤な有害事象は 4 例に認められたが、いずれもアベマシクリブとの因果関係は否定された。有害事象による死亡は認められず、グレード 4 又は 5 でアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-5 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBC 試験）

Adverse Event[a]	Cohort 1 Abemaciclib 100 mg N = 3 n (%)	Cohort 2 Abemaciclib 150 mg N = 3 n (%)	Cohort 3 Abemaciclib 200 mg N = 6 n (%)	Total N = 12 n (%)
Patients with ≥1 AE	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Patients with ≥1 TEAE[b]	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (41.7)
Patients with ≥1 SAE	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (33.3)
Patients with ≥1 AE leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (8.3)
Patients with ≥1 AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Advrse Events; N = total number of treated patients; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in more than one category.

b Treatment-emergent adverse event is defined as: (i) any AE with a new CTCAE term relative to baseline, or (ii) any AE with a CTCAE term present at baseline that has worsened in severity (CTCAE grade) compared to baseline for this CTCAE term.

2.7.4.2.1.1.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A 及びパート B の有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 に示す。

パート A では有害事象は 20 例全例に認められ、グレード 3 以上の有害事象は 14 例（70.0%）に認められた。重篤な有害事象は 2 例（10.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬の中止に至った有害事象は 6 例（30.0%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬の中止に至った重篤な有害事象は 1 例（5.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート B では有害事象は 16 例全例に認められ、グレード 3 以上の有害事象は 13 例（81.3%）に認められた。重篤な有害事象は 5 例（31.3%）に認められ、うち 1 例（6.3%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬の中止に至った有害事象は 3 例（18.8%）に認められ、うち 2 例（12.5%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。治験薬の中止に至った重篤な有害事象は 1 例（6.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート A 及び B において、データカットオフ時点で死亡例は認められなかった。

表 2.7.4.2-6 有害事象の要約（パート A 及びパート B）（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Number (%) of Patients[a]	Part A Abemaciclib 200mg + LETROZOLE N=20	Part B Abemaciclib 200mg + ANASTROZOLE N=16
Patients with ≥1 TEAE	20 (100.0)	16 (100.0)
Related to study treatment[b]	20 (100.0)	16 (100.0)
Patients with ≥1 CTCAE Grade≥3	14 (70.0)	13 (81.3)
Related to study treatment[b]	13 (65.0)	12 (75.0)
Patients with ≥1 SAE	2 (10.0)	5 (31.3)
Related to study treatment[b]	2 (10.0)	1 (6.3)
Patients who discontinued study treatment due to an AE	6 (30.0)	3 (18.8)
Related to study treatment[b]	6 (30.0)	2 (12.5)
Patients who discontinued study treatment due to an SAE	1 (5.0)	1 (6.3)
Related to study treatment[b]	1 (5.0)	1 (6.3)
Patients who died due to an AE on study treatment[c]	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to study treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[c]	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to study treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)

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

a Patients may be counted in >1 category.

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

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

2.7.4.2.1.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-7 に示す。

有害事象は 132 例全例で認められ、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は 129 例（97.7%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 90 例（68.2%）に認められ、このうちアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は 76 例（57.6%）であった。

重篤な有害事象は 32 例（24.2%）に認められ、このうち 13 例（9.8%）はアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。

有害事象によるアベマシクリブ投与中止例は 10 例（7.6%）であり、このうち 8 例（6.1%）はアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。10 例中 2 例（1.5%）は重篤な有害事象による投与中止例であり、このうち 1 例（0.8%）はアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。

アベマシクリブ投与期間中に認められた有害事象による死亡は 2 例（1.5%）であり、1 例（0.8%）はアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。また、アベマシクリブ投与中止 30 日以内に有害事象により 1 例（0.8%）が死亡したが、アベマシクリブとの因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

Number of Patients[a]	Abemaciclib 200 mg N = 132 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	132 (100.0)
Related to study treatment[b]	129 (97.7)
Patients with ≥1 SAE	32 (24.2)
Related to study treatment[b]	13 (9.8)
Patients who discontinued study treatment due to an AE	10 (7.6)
Related to study treatment[b]	8 (6.1)
Patients who discontinued study treatment due to an SAE	2 (1.5)
Related to study treatment[b]	1 (0.8)
Patients who died due to an AE on study treatment[c]	2 (1.5)
Related to study treatment[b]	1 (0.8)
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[c]	1 (0.8)
Related to study treatment[b]	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the Enrolled Population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events.

a Patients may be counted in more than 1 category.

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

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

2.7.4.2.1.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-8 に示す。

有害事象は 303 例中 168 例（55.4%）に認められ、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は 114 例（37.6%）に認められた。グレード 3 又は 4 の有害事象は 2 例（0.7%）に認められ、いずれもアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は 1 例（0.3%）に認められ、アベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。

有害事象によるアベマシクリブ投与中止例は 7 例（2.3%）で、このうち 5 例（1.7%）はアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象によるアベマシクリブ投与中止例及び試験期間中の死亡は認められなかった。

表 2.7.4.2-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（健康被験者：9 試験統合データ）

Number of Subjects *	Healthy subjects N = 303 n (%)
Subjects with >= 1 TEAE	168 (55.4%)
Possibly Related to Study Drug	114 (37.6%)
Subjects with >=1 Grade 3/4 CTCAE	2 (0.7)
Possibly Related to Study Drug	2 (0.7)
Subjects with >=1 SAE	1 (0.3%)
Possibly Related to Study Drug	1 (0.3%)
Subjects who discontinued due to AE	7 (2.3%)
Possibly Related to Study Drug	5 (1.7%)
Subjects who discontinued due to SAE	0 (0.0)
Possibly Related to Study Drug	0 (0.0)
Subjects who died during study	0 (0.0)
Possibly Related to Study Drug	0 (0.0)

Studies included: JPBD, JPBF, JPBG, JPBS, JPBU, JPBV, JPCA, JPCC, JPCK
Includes drug interaction studies where LY2835219 was coadministered with probe drug
Subjects in JPBS received 200 mg LY2835219 + 0.4 mg [13C8]LY2835219
The 150 mg dose includes data for both tablet (Test) and capsule (Reference) formulations used in JPCC
Subjects in JPCK received 400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin and 400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol
Abbreviations: N = total safety population, n = number of subjects with at least one adverse event per event type, AE = Any event that is temporally associated with administration of study treatment, SAE = Serious Adverse Event; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
* Subjects will only be counted once in each category but may be counted in more than one category
TEAE is defined as (i) any AE with a new LLT MedDRA term (or CTCAE term) relative to baseline, or (ii) any AE with a LLT MedDRA term (or CTCAE term) present at baseline that has an increased severity (CTCAE grade) compared to baseline for this MedDRA term
MedDRA version 18.0; CTCAE v4.0

2.7.4.2.1.2 有害事象

2.7.4.2.1.2.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-9 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.30 に示す。

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

プラセボ群において、グレード 3 の有害事象は 46 例（20.6%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は 5 例（2.2%）に、グレード 5 の有害事象は 2 例（0.9%）に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、悪心、疲労（統合語）、腹痛（統合語）、貧血（統合語）、白血球減少症（統合語）、食欲減退、嘔吐、味覚異常、脱毛症、血小板減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）のみであった。下痢及び好中球減少症（統合語）に関しては、AESI として第 2.7.4.2.1.6 項に詳細を記載した。

なお、各統合語に含まれる PT 別の有害事象の発現例数及び割合は、表 2.7.6.15-26 に提示した。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-10 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合（開始用量別）を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.79 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群において、グレード 3 の有害事象は、170 例（53.1%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は、好中球減少症（統合語）（21.6%）及び下痢（11.3%）であった。グレード 4 の有害事象は 13 例（4.1%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（2.2%）であった。グレード 5 の有害事象は 7 例（2.2%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.9%）のみであった。

アベマシクリブ 150 mg 群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、疲労（統合語）、悪心、腹痛（統合語）、貧血（統合語）、白血球減少症（統合語）、食欲減退、嘔吐、味覚異常、脱毛症及び血中クレアチニン増加であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）のみであった。

表 2.7.4.2-9 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	435	(98.6)	276	(62.6)	199	(89.2)	53	(23.8)
下痢	Diarrhoea	381	(86.4)	59	(13.4)	55	(24.7)	1	(0.4)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	203	(46.0)	117	(26.5)	9	(4.0)	4	(1.8)
悪心	Nausea	199	(45.1)	12	(2.7)	51	(22.9)	2	(0.9)
疲労[a]	Fatigue[a]	176	(39.9)	12	(2.7)	60	(26.9)	1	(0.4)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	156	(35.4)	11	(2.5)	35	(15.7)	2	(0.9)
貧血[a]	Anaemia[a]	128	(29.0)	32	(7.3)	8	(3.6)	2	(0.9)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	125	(28.3)	39	(8.8)	4	(1.8)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	117	(26.5)	5	(1.1)	27	(12.1)	2	(0.9)
嘔吐	Vomiting	114	(25.9)	4	(0.9)	23	(10.3)	4	(1.8)
頭痛	Headache	89	(20.2)	3	(0.7)	34	(15.2)	1	(0.4)
味覚異常	Dysgeusia	79	(17.9)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	69	(15.6)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	69	(15.6)	15	(3.4)	6	(2.7)	1	(0.4)
口内炎	Stomatitis	67	(15.2)	2	(0.5)	23	(10.3)	0	(0.0)
便秘	Constipation	60	(13.6)	3	(0.7)	30	(13.5)	1	(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	59	(13.4)	18	(4.1)	12	(5.4)	4	(1.8)
咳嗽	Cough	59	(13.4)	0	(0.0)	25	(11.2)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	57	(12.9)	0	(0.0)	13	(5.8)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214200.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term [redacted]20[redacted]
Safety Population **PDPM**
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
浮動性めまい	Dizziness	55	(12.5)	3	(0.7)	13	(5.8)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	54	(12.2)	10	(2.3)	15	(6.7)	6	(2.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	52	(11.8)	4	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	51	(11.6)	1	(0.2)	32	(14.3)	1	(0.4)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	51	(11.6)	0	(0.0)	15	(6.7)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	49	(11.1)	5	(1.1)	10	(4.5)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	49	(11.1)	0	(0.0)	17	(7.6)	2	(0.9)
呼吸困難	Dyspnoea	48	(10.9)	12	(2.7)	25	(11.2)	3	(1.3)
発熱	Pyrexia	48	(10.9)	3	(0.7)	13	(5.8)	1	(0.4)
筋力低下	Muscular weakness	47	(10.7)	4	(0.9)	13	(5.8)	0	(0.0)
ほてり[a]	Hot flush[a]	46	(10.4)	0	(0.0)	22	(9.9)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	46	(10.4)	1	(0.2)	5	(2.2)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214200.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.2-10 アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=320)				LY2835219-200mg (N=121)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	315	(98.4)	190	(59.4)	120	(99.2)	86	(71.1)	199	(89.2)	53	(23.8)
下痢	Diarrhoea	267	(83.4)	36	(11.3)	114	(94.2)	23	(19.0)	55	(24.7)	1	(0.4)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	137	(42.8)	76	(23.8)	66	(54.5)	41	(33.9)	9	(4.0)	4	(1.8)
疲労[a]	Fatigue[a]	131	(40.9)	10	(3.1)	45	(37.2)	2	(1.7)	60	(26.9)	1	(0.4)
悪心	Nausea	131	(40.9)	5	(1.6)	68	(56.2)	7	(5.8)	51	(22.9)	2	(0.9)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	106	(33.1)	5	(1.6)	50	(41.3)	6	(5.0)	35	(15.7)	2	(0.9)
貧血[a]	Anaemia[a]	87	(27.2)	20	(6.3)	41	(33.9)	12	(9.9)	8	(3.6)	2	(0.9)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	83	(25.9)	28	(8.8)	42	(34.7)	11	(9.1)	4	(1.8)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	71	(22.2)	4	(1.3)	46	(38.0)	1	(0.8)	27	(12.1)	2	(0.9)
頭痛	Headache	70	(21.9)	2	(0.6)	19	(15.7)	1	(0.8)	34	(15.2)	1	(0.4)
嘔吐	Vomiting	69	(21.6)	2	(0.6)	45	(37.2)	2	(1.7)	23	(10.3)	4	(1.8)
味覚異常	Dysgeusia	55	(17.2)	0	(0.0)	24	(19.8)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	49	(15.3)	0	(0.0)	20	(16.5)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)
便秘	Constipation	41	(12.8)	2	(0.6)	19	(15.7)	1	(0.8)	30	(13.5)	1	(0.4)
咳嗽	Cough	41	(12.8)	0	(0.0)	18	(14.9)	0	(0.0)	25	(11.2)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	41	(12.8)	1	(0.3)	26	(21.5)	1	(0.8)	23	(10.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	39	(12.2)	13	(4.1)	20	(16.5)	5	(4.1)	12	(5.4)	4	(1.8)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214203.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
Preferred Term [redacted]20[redacted]
Safety Population **PDPM**
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=320)				LY2835219-200mg (N=121)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	39	(12.2)	6	(1.9)	15	(12.4)	4	(3.3)	15	(6.7)	6	(2.7)
そう痒症	Pruritus	39	(12.2)	0	(0.0)	18	(14.9)	0	(0.0)	13	(5.8)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	38	(11.9)	7	(2.2)	31	(25.6)	8	(6.6)	6	(2.7)	1	(0.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	38	(11.9)	0	(0.0)	11	(9.1)	0	(0.0)	17	(7.6)	2	(0.9)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	37	(11.6)	3	(0.9)	15	(12.4)	1	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	37	(11.6)	1	(0.3)	18	(14.9)	2	(1.7)	13	(5.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	37	(11.6)	0	(0.0)	14	(11.6)	0	(0.0)	15	(6.7)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	34	(10.6)	4	(1.3)	15	(12.4)	1	(0.8)	10	(4.5)	0	(0.0)
ほてり[a]	Hot flush[a]	33	(10.3)	0	(0.0)	13	(10.7)	0	(0.0)	22	(9.9)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	32	(10.0)	1	(0.3)	19	(15.7)	0	(0.0)	32	(14.3)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214203.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.1.2　　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-11 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.43 に示す。

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

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

アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、悪心、腹痛（統合語）、貧血（統合語）、嘔吐、脱毛症、食欲減退、白血球減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は好中球減少症（統合語）のみであった。好中球減少症（統合語）に関しては、AESI として第 2.7.4.2.1.6 項に詳細を記載した。

なお、各統合語に含まれる PT 別の有害事象の発現例数及び割合は、表 2.7.6.16-19 に提示した。

表 2.7.4.2-11 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	322	(98.5)	188	(57.5)	145	(90.1)	37	(23.0)
下痢	Diarrhoea	266	(81.3)	31	(9.5)	48	(29.8)	2	(1.2)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	135	(41.3)	69	(21.1)	3	(1.9)	2	(1.2)
疲労[a]	Fatigue[a]	131	(40.1)	6	(1.8)	51	(31.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	126	(38.5)	3	(0.9)	32	(19.9)	2	(1.2)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	95	(29.1)	4	(1.2)	19	(11.8)	2	(1.2)
貧血[a]	Anaemia[a]	93	(28.4)	19	(5.8)	8	(5.0)	2	(1.2)
嘔吐	Vomiting	93	(28.4)	4	(1.2)	19	(11.8)	3	(1.9)
脱毛症	Alopecia	87	(26.6)	0	(0.0)	17	(10.6)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	80	(24.5)	4	(1.2)	15	(9.3)	1	(0.6)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	68	(20.8)	25	(7.6)	4	(2.5)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	62	(19.0)	7	(2.1)	6	(3.7)	0	(0.0)
便秘	Constipation	52	(15.9)	2	(0.6)	20	(12.4)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	51	(15.6)	20	(6.1)	11	(6.8)	3	(1.9)
頭痛	Headache	51	(15.6)	2	(0.6)	24	(14.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	48	(14.7)	11	(3.4)	12	(7.5)	2	(1.2)
発疹[a]	Rash[a]	47	(14.4)	3	(0.9)	8	(5.0)	0	(0.0)
咳嗽	Cough	43	(13.1)	0	(0.0)	15	(9.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.

Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225056.sas

Output Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225056_t225058.rtf

Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-MC-JPBM
Data cutoff: [redacted]JAN2017

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	Pruritus	43	(13.1)	0	(0.0)	14	(8.7)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	42	(12.8)	0	(0.0)	27	(16.8)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	39	(11.9)	2	(0.6)	24	(14.9)	1	(0.6)
呼吸困難	Dyspnoea	39	(11.9)	3	(0.9)	9	(5.6)	1	(0.6)
浮動性めまい	Dizziness	37	(11.3)	1	(0.3)	15	(9.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	37	(11.3)	0	(0.0)	17	(10.6)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	34	(10.4)	0	(0.0)	13	(8.1)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	34	(10.4)	9	(2.8)	3	(1.9)	1	(0.6)
体重減少	Weight decreased	33	(10.1)	2	(0.6)	5	(3.1)	1	(0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225056.sas
Output Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225056_t225058.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.1.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.2.1.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-12 に示す。有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7 に示した。

発現割合が 25%以上であった有害事象は、下痢 17 例（89.5%）、疲労（統合語）14 例（73.7%）、悪心 13 例（68.4%）、嘔吐 9 例（47.4%）、腹痛（統合語）及び好中球減少症（統合語）が各 8 例（42.1%）、食欲減退、低カリウム血症（統合語）及び白血球減少症（統合語）が各 7 例（36.8%）、貧血（統合語）、脱水及び副鼻腔炎が各 5 例（26.3%）であった。

グレード 3 の有害事象は、好中球減少症（統合語）6 例（31.6%）、白血球減少症（統合語）5 例（26.3%）、貧血（統合語）3 例（15.8%）、嘔吐、腹痛（統合語）及び AST 増加が各 2 例（10.5%）、下痢、疲労（統合語）、悪心、低カリウム血症（統合語）、膀胱炎、関節炎、血中アルカリホスファターゼ増加、低血糖症（統合語）、感染、失神及び蕁麻疹が各 1 例（5.3%）であった。グレード 4 及び 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-12 発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（パート G）
（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part G Combination Therapy, Breast N = 19	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
	Subjects with >= 1 TEAE	19 (100.0)	15 (78.9)
下痢	Diarrhoea	17 (89.5)	1 (5.3)
疲労 [a]	Fatigue[a]	14 (73.7)	1 (5.3)
悪心	Nausea	13 (68.4)	1 (5.3)
嘔吐	Vomiting	9 (47.4)	2 (10.5)
腹痛 [a]	Abdominal Pain[a]	8 (42.1)	2 (10.5)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	8 (42.1)	6 (31.6)
食欲減退	Decreased appetite	7 (36.8)	0 (0.0)
低カリウム血症 [a]	Hypokalaemia[a]	7 (36.8)	1 (5.3)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	7 (36.8)	5 (26.3)
貧血 [a]	Anemia[a]	5 (26.3)	3 (15.8)
脱水	Dehydration	5 (26.3)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	5 (26.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (21.1)	0 (0.0)
便秘	Constipation	4 (21.1)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3 (15.8)	2 (10.5)
挫傷	Contusion	3 (15.8)	0 (0.0)
膀胱炎	Cystitis	3 (15.8)	1 (5.3)
痔核	Haemorrhoids	3 (15.8)	0 (0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	3 (15.8)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	3 (15.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	3 (15.8)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	3 (15.8)	0 (0.0)
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	3 (15.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (10.5)	0 (0.0)
脱毛症	Alopecia	2 (10.5)	0 (0.0)
関節炎	Arthritis	2 (10.5)	1 (5.3)
大腸炎	Colitis	2 (10.5)	0 (0.0)
結膜炎	Conjunctivitis	2 (10.5)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	2 (10.5)	0 (0.0)
うつ病	Depression	2 (10.5)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	2 (10.5)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part G Combination Therapy, Breast N = 19	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (10.5)	0 (0.0)
頭痛	Headache	2 (10.5)	0 (0.0)
高血糖 a	Hyperglycaemia[a]	2 (10.5)	0 (0.0)
動悸	Palpitations	2 (10.5)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	2 (10.5)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	2 (10.5)	0 (0.0)
腫瘍疼痛	Tumour pain	2 (10.5)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (10.5)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (10.5)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with treatment-emergent adverse event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.0
a Consolidated term (See 表 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2) パート A～F

パート A～F では有害事象は 206 例中 203 例（98.5%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-13 に示す。有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.17 に示した。

発現割合が 20%以上であった有害事象は下痢 135 例（65.5%）、疲労（統合語）100 例（48.5%）、悪心 98 例（47.6%）、嘔吐 64 例（31.1%）、貧血（統合語）62 例（30.1%）、食欲減退、好中球減少症（統合語）及び血小板減少症（統合語）が各 49 例（23.8%）、白血球減少症（統合語）48 例（23.3%）であった。

グレード 3 以上の有害事象のうち、好中球減少症（統合語）のみ発現割合が 10%以上であった。グレード 4 の有害事象は好中球減少症（統合語）2 例（1.0%）、血小板減少症（統合語）、低カリウム血症（統合語）、リンパ球減少症（統合語）、塞栓症、血中ビリルビン増加、心嚢液貯留、敗血症、発熱性好中球減少症、偶発的過量投与、心筋梗塞（統合語）、呼吸不全及び気管閉塞が各 1 例（0.5%）であった。グレード 5 の有害事象は敗血症 2 例（1.0%）、肺感染及び血管確保合併症が各 1 例（0.5%）であった。

表 2.7.4.2-13 発現割合が 10%以上（Total）の有害事象の発現例数及び割合（パート A～F）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

統合語/基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part A Dose Escalation N = 33 n (%)		Parts B, C, E, F Multiple Indications N = 126 n (%)		Part D Advanced Breast N = 47 n (%)		Total (N = 206) n (%)	
		Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 TEAE	33 (100.0)	17 (51.5)	123 (97.6)	77 (61.1)	47 (100.0)	29 (61.7)	203 (98.5)	123 (59.7)
下痢	Diarrhoea	18(54.5)	1 (3.0)	80 (63.5)	5 (4.0)	37 (78.7)	5 (10.6)	135 (65.5)	11 5.3)
疲労 [a]	Fatigue[a]	14 (42.4)	3 (9.1)	62 (49.2)	7 (5.6)	24 (51.1)	2 (4.3)	100 (48.5)	12 (5.8)
悪心	Nausea	12 (36.4)	1 (3.0)	57 (45.2)	3 (2.4)	29 (61.7)	2 (4.3)	98 (47.6)	6 (2.9)
嘔吐	Vomiting	8 (24.2)	0 (0.0)	33 (26.2)	2 (1.6)	23 (48.9)	1 (2.1)	64 (31.1)	3 (1.5)
貧血 [a]	Anemia[a]	8 (24.2)	2 (6.1)	40 (31.7)	7 (5.6)	14 (29.8)	5 (10.6)	62 (30.1)	14 (6.8)
食欲減退	Decreased appetite	6 (18.2)	0 (0.0)	35 (27.8)	1 (0.8)	8 (17.0)	0 (0.0)	49 (23.8)	1 (0.5)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	7 (21.2)	2 (6.1)	22 (17.5)	9 (7.1)	20 (42.6)	10 (21.3)	49 (23.8)	21 (10.2)
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	2 (6.1)	1 (3.0)	31 (24.6)	7 (5.6)	16 (34.0)	5 (10.6)	49 (23.8)	13 (6.3)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	4 (12.1)	2 (6.1)	30 (23.8)	11 (8.7)	14 (29.8)	6 (12.8)	48 (23.3)	19 (9.2)
腹痛 [a]	Abdominal Pain[a]	10 (30.3)	0 (0.0)	16 (12.7)	0 (0.0)	8 (17.0)	0 (0.0)	34 (16.5)	0 (0.0)
高血糖 [a]	Hyperglycaemia[a]	3 (9.1)	0 (0.0)	21 (16.7)	1 (0.8)	8 (17.0)	0 (0.0)	32 (15.5)	1 (0.5)
低カリウム血症 [a]	Hypokalaemia[a]	4 (12.1)	1 (3.0)	18 (14.3)	7 (5.6)	10 (21.3)	4 (8.5)	32 (15.5)	12 (5.8)
呼吸困難	Dyspnoea	4 (12.1)	0 (0.0)	20 (15.9)	3 (2.4)	7 (14.9)	1 (2.1)	31 (15.0)	4 (1.9)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	5 (15.2)	1 (3.0)	20 (15.9)	0 (0.0)	5 (10.6)	0 (0.0)	30 (14.6)	1 (0.5)
脱水	Dehydration	2 (6.1)	0 (0.0)	19 (15.1)	0 (0.0)	9 (19.1)	0 (0.0)	30 (14.6)	0 (0.0)
便秘	Constipation	2 (6.1)	0 (0.0)	19 (15.1)	0 (0.0)	6 (12.8)	0 (0.0)	27 (13.1)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	5 (15.2)	0 (0.0)	11 (8.7)	0 (0.0)	9 (19.1)	0 (0.0)	25 (12.1)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	2 (6.1)	0 (0.0)	14 (11.1)	0 (0.0)	7 (14.9)	0 (0.0)	23 (11.2)	0 (0.0)
低アルブミン血症 [a]	Hypoalbuminaemia[a]	1 (3.0)	0 (0.0)	17 (13.5)	0 (0.0)	4 (8.5)	0 (0.0)	22 (10.7)	0 (0.0)
低ナトリウム血症 [a]	Hyponatraemia[a]	4 (12.1)	2 (6.1)	14 (11.1)	6 (4.8)	4 (8.5)	0 (0.0)	22 (10.7)	8 (3.9)

Abbreviations: N = number of subjects in Abemaciclib Single-Agent Therapy (I3Y-MC-JPBA Parts A-F); n = number of subjects with treatment-emergent adverse event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.0

[a] Consolidated term (See 表 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.1.3.2 JPBC 試験（国内）

発現割合が 10%以上（Total）の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-14 に示す。有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.7-5 に示した。

発現割合が 25%以上であった有害事象は血中クレアチニン増加及び下痢が各 9 例（75.0%）、白血球減少症（統合語）8 例（66.7%）、食欲減退及び好中球減少症（統合語）が各 7 例（58.3%）、貧血（統合語）、血小板減少症（統合語）及び嘔吐が各 5 例（41.7%）、悪心、発熱及び体重減少が各 4 例（33.3%）、便秘、味覚異常及び疲労（統合語）が各 3 例（25.0%）であった。

グレード 3 の有害事象は 4 例に認められ、その内訳は白血球減少症（統合語）4 例（33.3%）、好中球減少症（統合語）2 例（16.7%）、貧血（統合語）、血小板減少症（統合語）、リンパ球減少症（統合語）、下痢、胃瘻、活動状態低下、胆道感染、肺感染、食欲減退、腫瘍疼痛、呼吸困難及び胸水が各 1 例（8.3%）であった。グレード 4 の有害事象は貧血（統合語）1 例（8.3%）であった。グレード 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-14 発現割合が 10%以上（Total）の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBC 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	100mgQ12H (N=3)				150mgQ12H (N=3)				200mgQ12H (N=6)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	3	(100.0)	0	(0.0)	3	(100.0)	2	(66.7)	6	(100.0)	3	(50.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	5	(83.3)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	6	(100.0)	1	(16.7)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	5	(83.3)	3	(50.0)
食欲減退	Decreased appetite	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	4	(66.7)	1	(16.7)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	4	(66.7)	1	(16.7)
貧血[a]	Anaemia[a]	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	3	(50.0)	2	(33.3)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	Total (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	12	(100.0)	5	(41.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	9	(75.0)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	9	(75.0)	1	(8.3)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	8	(66.7)	4	(33.3)
食欲減退	Decreased appetite	7	(58.3)	1	(8.3)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	7	(58.3)	2	(16.7)
貧血[a]	Anaemia[a]	5	(41.7)	2	(16.7)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	5	(41.7)	1	(8.3)
嘔吐	Vomiting	5	(41.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	100mgQ12H (N=3)				150mgQ12H (N=3)				200mgQ12H (N=6)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	Nausea	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
便秘	Constipation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆道感染	Biliary tract infection	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
非感染性膀胱炎	Cystitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	Total (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)
悪心	Nausea	4	(33.3)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	4	(33.3)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	4	(33.3)	0	(0.0)
便秘	Constipation	3	(25.0)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	3	(25.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	3	(25.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2	(16.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2	(16.7)	0	(0.0)
胆道感染	Biliary tract infection	2	(16.7)	1	(8.3)
非感染性膀胱炎	Cystitis noninfective	2	(16.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	100mgQ12H (N=3)				150mgQ12H (N=3)				200mgQ12H (N=6)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸困難	Dyspnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(16.7)
低アルブミン血症[a]	Hypoalbuminaemia[a]	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
低ナトリウム血症[a]	Hyponatraemia[a]	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
不眠症	Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	Total (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)
呼吸困難	Dyspnoea	2	(16.7)	1	(8.3)
低アルブミン血症[a]	Hypoalbuminaemia[a]	2	(16.7)	0	(0.0)
低ナトリウム血症[a]	Hyponatraemia[a]	2	(16.7)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	2	(16.7)	0	(0.0)
不眠症	Insomnia	2	(16.7)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	2	(16.7)	1	(8.3)
倦怠感	Malaise	2	(16.7)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	2	(16.7)	0	(0.0)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	2	(16.7)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	2	(16.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	100mgQ12H (N=3)				150mgQ12H (N=3)				200mgQ12H (N=6)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傾眠	Somnolence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
腫瘍疼痛	Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term
Safety Population
I3Y-JE-JPBC

[redacted]20[redacted]
PDPM

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	Total (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)
傾眠	Somnolence	2	(16.7)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	2	(16.7)	0	(0.0)
腫瘍疼痛	Tumour pain	2	(16.7)	1	(8.3)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207844.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.1.3.3　　JPBH 試験（海外）

パート A 及びパート B で認められた有害事象の発現例数と割合を表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 にそれぞれ示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合は JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.17 に示す。

パート A において、発現割合が 25%以上であった有害事象は下痢 20 例（100.0%）、疲労（統合語）17 例（85.0%）、悪心 15 例（75.0%）、食欲減退 10 例（50.0%）、好中球減少症（統合語）9 例（45.0%）、嘔吐 8 例（40.0%）、腹痛（統合語）7 例（35.0%）、脱毛症、貧血（統合語）、味覚異常、白血球減少症（統合語）、口内炎及び血小板減少症（統合語）が各 5 例（25.0%）であり、発現割合が 10%以上のグレード 3 の有害事象は、下痢 9 例（45.0%）、疲労（統合語）及び好中球減少症（統合語）が各 4 例（20.0%）、悪心 3 例（15.0%）、嘔吐 2 例（10.0%）であった。グレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

パート B において、発現割合が 25%以上であった有害事象は下痢 16 例（100.0%）、疲労（統合語）13 例（81.3%）、悪心 12 例（75.0%）、腹痛（統合語）、食欲減退及び好中球減少症（統合語）が各 8 例（50.0%）、関節痛 7 例（43.8%）、脱毛症、脱水及び嘔吐が各 6 例（37.5%）、貧血（統合語）、背部痛、不眠症、ニューロパチー（統合語）及び発疹（統合語）が各 5 例（31.3%）、ALT 増加、咳嗽、うつ病、皮膚乾燥、頭痛、ほてり及び血小板減少症（統合語）が各 4 例（25.0%）であり、発現割合が 10%以上のグレード 3 の有害事象は、下痢及び好中球減少症（統合語）が各 5 例（31.3%）、疲労（統合語）3 例（18.8%）、皮膚感染及び浮動性めまいが各 2 例（12.5%）であった。グレード 4 の有害事象として処置による出血が 1 例認められた。

パート A 及び B のいずれにおいてもグレード 5 の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-15 発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（パート A）（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part A Abemaciclib 200 mg + LETROZOLE N = 20 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 TEAE	20 (100.0)	14 (70.0)
下痢	Diarrhoea	20 (100.0)	9 (45.0)
疲労 [a]	Fatigue[a]	17 (85.0)	4 (20.0)
悪心	Nausea	15 (75.0)	3 (15.0)
食欲減退	Decreased appetite	10 (50.0)	1 (5.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	9 (45.0)	4 (20.0)
嘔吐	Vomiting	8 (40.0)	2 (10.0)
腹痛 [a]	Abdominal Pain[a]	7 (35.0)	1 (5.0)
脱毛症	Alopecia	5 (25.0)	0 (0.0)
貧血 [a]	Anemia[a]	5 (25.0)	0 (0.0)
味覚異常	Dysgeusia	5 (25.0)	0 (0.0)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	5 (25.0)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	5 (25.0)	1 (5.0)
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	5 (25.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	4 (20.0)	1 (5.0)
咳嗽	Cough	4 (20.0)	0 (0.0)
高血糖 [a]	Hyperglycaemia[a]	4 (20.0)	0 (0.0)
低カリウム血症 [a]	Hypokalaemia[a]	4 (20.0)	0 (0.0)
発疹 [a]	Rash[a]	4 (20.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3 (15.0)	0 (0.0)
脱水	Dehydration	3 (15.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	3 (15.0)	1 (5.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	3 (15.0)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	3 (15.0)	0 (0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	2 (10.0)	0 (0.0)
肛門失禁	Anal incontinence	2 (10.0)	0 (0.0)
不安	Anxiety	2 (10.0)	0 (0.0)
関節痛	Arthralgia	2 (10.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (10.0)	1 (5.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2 (10.0)	0 (0.0)
悪寒	Chills	2 (10.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	Dermatitis acneiform	2 (10.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	2 (10.0)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (10.0)	0 (0.0)
鼓腸	Flatulence	2 (10.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	2 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	2 (10.0)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	2 (10.0)	0 (0.0)
高血圧 [a]	Hypertension[a]	2 (10.0)	1 (5.0)
低カルシウム血症 [a]	Hypocalcaemia[a]	2 (10.0)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part A Abemaciclib 200 mg + LETROZOLE N = 20 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3
低リン酸血症 a	Hypophosphataemia[a]	2 (10.0)	1 (5.0)
リンパ球減少症 a	Lymphopenia[a]	2 (10.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	2 (10.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	Protein total decreased	2 (10.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	2 (10.0)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	2 (10.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (10.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (10.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	2 (10.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects in the specified category;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

a Consolidated term (See Table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.2-16 発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（パート B）
（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part B Abemaciclib 200 mg + ANASTROZOLE N = 16 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 TEAE	16 (100.0)	13 (81.3)
下痢	Diarrhoea	16 (100.0)	5 (31.3)
疲労 [a]	Fatigue[a]	13 (81.3)	3 (18.8)
悪心	Nausea	12 (75.0)	0 (0.0)
腹痛 [a]	Abdominal Pain[a]	8 (50.0)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	8 (50.0)	0 (0.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	8 (50.0)	5 (31.3)
関節痛	Arthralgia	7 (43.8)	1 (6.3)
脱毛症	Alopecia	6 (37.5)	0 (0.0)
脱水	Dehydration	6 (37.5)	1 (6.3)
嘔吐	Vomiting	6 (37.5)	1 (6.3)
貧血 [a]	Anemia[a]	5 (31.3)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	5 (31.3)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	5 (31.3)	0 (0.0)
ニューロパチー[a]	Neuropathy[a]	5 (31.3)	0 (0.0)
発疹 [a]	Rash [a]	5 (31.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	4 (25.0)	1 (6.3)
咳嗽	Cough	4 (25.0)	0 (0.0)
うつ病	Depression	4 (25.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	4 (25.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	4 (25.0)	0 (0.0)
ほてり	Hot flush	4 (25.0)	0 (0.0)
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	4 (25.0)	0 (0.0)
悪寒	Chills	3 (18.8)	0 (0.0)
便秘	Constipation	3 (18.8)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	3 (18.8)	0 (0.0)
鼓腸	Flatulence	3 (18.8)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (18.8)	0 (0.0)
高カルシウム血症 [a]	Hypercalcaemia[a]	3 (18.8)	0 (0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	3 (18.8)	0 (0.0)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	3 (18.8)	1 (6.3)
皮膚感染	Skin infection	3 (18.8)	2 (12.5)
口内炎	Stomatitis	3 (18.8)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	3 (18.8)	0 (0.0)
外陰腟乾燥	Vulvovaginal dryness	3 (18.8)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	3 (18.8)	0 (0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	2 (12.5)	0 (0.0)
不安	Anxiety	2 (12.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (12.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	2 (12.5)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part B Abemaciclib 200 mg + ANASTROZOLE N = 16 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2 (12.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	Dizziness	2 (12.5)	2 (12.5)
眼乾燥	Dry eye	2 (12.5)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	2 (12.5)	0 (0.0)
味覚異常	Dysgeusia	2 (12.5)	0 (0.0)
嚥下障害	Dysphagia	2 (12.5)	0 (0.0)
冷感	Feeling cold	2 (12.5)	0 (0.0)
血尿 [a]	Haematuria[a]	2 (12.5)	1 (6.3)
痔核	Haemorrhoids	2 (12.5)	0 (0.0)
低カリウム血症 [a]	Hypokalaemia[a]	2 (12.5)	0 (0.0)
爪の障害	Nail disorder	2 (12.5)	0 (0.0)
鼻閉	Nasal congestion	2 (12.5)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	2 (12.5)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (12.5)	0 (0.0)
皮膚剥脱	Skin exfoliation	2 (12.5)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (12.5)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects in the specified category;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
a Consolidated term (See Table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-17 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.6.18-9 に示す。

発現割合が 25%以上であった有害事象は、下痢 119 例（90.2%）、疲労（統合語）86 例（65.2%）、悪心 85 例（64.4%）、食欲減退 60 例（45.5%）、腹痛（統合語）51 例（38.6%）、好中球減少症（統合語）49 例（37.1%）、嘔吐 46 例（34.8%）、貧血（統合語）33 例（25.0%）であった。

発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は下痢 26 例（19.7%）、好中球減少症（統合語）25 例（18.9%）及び疲労（統合語）17 例（12.9%）であった。グレード 4 の有害事象は好中球減少症（統合語）7 例（5.3%）、急性腎不全、呼吸困難、てんかん、発熱性好中球減少症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高トリグリセリド血症（統合語）及び白血球減少症（統合語）が各 1 例（0.8%）にみられた。グレード 5 の有害事象は 3 例（2.3%）に発現し、肺感染、肺臓炎及び敗血症が各 1 例（0.8%）であった。

表 2.7.4.2-17 発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）
（JPBN 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib 200 mg N = 132	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
	Patients with ≥ 1 event	132 (100.0)	90 (68.2)
下痢	Diarrhea	119 (90.2)	26 (19.7)
疲労 [a]	Fatigue[a]	86 (65.2)	17 (12.9)
悪心	Nausea	85 (64.4)	6 (4.5)
食欲減退	Decreased appetite	60 (45.5)	4 (3.0)
腹痛 [a]	Abdominal pain[a]	51 (38.6)	3 (2.3)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	49 (37.1)	32 (24.2)
嘔吐	Vomiting	46 (34.8)	2 (1.5)
貧血 [a]	Anemia[a]	33 (25.0)	6 (4.5)
頭痛	Headache	27 (20.5)	0 (0.0)
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	27 (20.5)	5 (3.8)
疼痛	Pain	26 (19.7)	2 (1.5)
咳嗽	Cough	25 (18.9)	0 (0.0)
便秘	Constipation	23 (17.4)	1 (0.8)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	23 (17.4)	8 (6.1)
呼吸困難	Dyspnea	19 (14.4)	5 (3.8)
口内乾燥	Dry mouth	18 (13.6)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	18 (13.6)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	18 (13.6)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	17 (12.9)	1 (0.8)
脱毛症	Alopecia	16 (12.1)	0 (0.0)
味覚異常	Dysgeusia	16 (12.1)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	15 (11.4)	1 (0.8)
浮動性めまい	Dizziness	15 (11.4)	0 (0.0)
発熱	Pyrexia	14 (10.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.
MedDRA version 19.0
[a] Consolidated term (See 表 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-18 に示す。また、グレード別及び用量別の有害事象の発現例数及び割合をそれぞれ第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.42 及び Table APP.2.7.4.43 に示す。

発現割合が 10%以上であった有害事象は悪心が 66 例（21.8%）、下痢が 48 例（15.8%）、頭痛が 44 例（14.5%）、嘔吐が 37 例（12.2%）であり、その多くはグレード 1 であった。グレード 3 の有害事象は ALT 増加及び AST 増加が各 2 例（0.7%）に認められた。

表 2.7.4.2-18 発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）
（健康被験者：9 試験統合データ）

基本語	Preferred Term	Healthy subjects N=303	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
	Patients with ≥ 1 event	168 (55.4)	2 (0.7)
悪心	Nausea	66 (21.8)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	48 (15.8)	0 (0.0)
頭痛	Headache	44 (14.5)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	37 (12.2)	0 (0.0)

Studies included: JPBD, JPBF, JPBG, JPBS, JPBU, JPBV, JPCA, JPCC, JPCK
N = Number of subjects included in the safety population
MedDRA version 18.0; CTCAE v4.0

2.7.4.2.1.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2.7.4.2.1.2.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-19 に示す。また、グレード別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.32 に示す。

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

プラセボ群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 12 例（5.4%）に認められ、発現割合が 10%以上であった事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 の有害事象は 1 例（0.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、悪心、疲労（統合語）、腹痛（統合語）、白血球減少症（統合語）、貧血（統合語）、食欲減退、嘔吐、味覚異常、血小板減少症（統合語）及び脱毛症であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）のみであった。下痢及び好中球減少症（統合語）に関しては、AESI として第 2.7.4.2.1.6 項に詳細を記載した。

なお、各統合語に含まれる PT 別の有害事象の発現例数及び割合は、表 2.7.6.15-27 に提示した。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-20 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は、140 例（43.8%）に認められ、発現割合が 10%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（21.6%）及び下痢（10.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 の有害事象は 10 例（3.1%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は、好中球減少症（統合語）（2.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象は 4 例（1.3%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.6%）のみであった（表 2.7.4.7-6）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、アベマシクリブ 150 mg 群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、悪心、疲労（統合語）、腹痛（統合語）、白血球減少症（統合語）、貧血（統合語）、食欲減退、味覚異常及び脱毛症であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢及び好中球減少症（統合語）のみであった。

表 2.7.4.2-19 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	420	(95.2)	232	(52.6)	134	(60.1)	13	(5.8)
下痢	Diarrhoea	368	(83.4)	55	(12.5)	37	(16.6)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	197	(44.7)	115	(26.1)	7	(3.1)	2	(0.9)
悪心	Nausea	169	(38.3)	9	(2.0)	28	(12.6)	1	(0.4)
疲労[a]	Fatigue[a]	140	(31.7)	10	(2.3)	39	(17.5)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	127	(28.8)	9	(2.0)	12	(5.4)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	120	(27.2)	39	(8.8)	4	(1.8)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	99	(22.4)	22	(5.0)	7	(3.1)	2	(0.9)
食欲減退	Decreased appetite	97	(22.0)	2	(0.5)	14	(6.3)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	75	(17.0)	4	(0.9)	9	(4.0)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	66	(15.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	61	(13.8)	13	(2.9)	3	(1.3)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	58	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	49	(11.1)	2	(0.5)	13	(5.8)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214227.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214227_t214230.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.2-20 アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=320)				LY2835219-200mg (N=121)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	302	(94.4)	154	(48.1)	118	(97.5)	78	(64.5)	134	(60.1)	13	(5.8)
下痢	Diarrhoea	256	(80.0)	34	(10.6)	112	(92.6)	21	(17.4)	37	(16.6)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	133	(41.6)	76	(23.8)	64	(52.9)	39	(32.2)	7	(3.1)	2	(0.9)
悪心	Nausea	110	(34.4)	4	(1.3)	59	(48.8)	5	(4.1)	28	(12.6)	1	(0.4)
疲労[a]	Fatigue[a]	99	(30.9)	8	(2.5)	41	(33.9)	2	(1.7)	39	(17.5)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	88	(27.5)	4	(1.3)	39	(32.2)	5	(4.1)	12	(5.4)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	78	(24.4)	28	(8.8)	42	(34.7)	11	(9.1)	4	(1.8)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	65	(20.3)	13	(4.1)	34	(28.1)	9	(7.4)	7	(3.1)	2	(0.9)
食欲減退	Decreased appetite	58	(18.1)	2	(0.6)	39	(32.2)	0	(0.0)	14	(6.3)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	46	(14.4)	0	(0.0)	20	(16.5)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	43	(13.4)	2	(0.6)	32	(26.4)	2	(1.7)	9	(4.0)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	41	(12.8)	0	(0.0)	17	(14.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	34	(10.6)	6	(1.9)	27	(22.3)	7	(5.8)	3	(1.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214227.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214227_t214228.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-21 に示す。また、グレード別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.45 に示す。

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

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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、疲労（統合語）、悪心、貧血（統合語）、脱毛症、腹痛（統合語）、食欲減退、白血球減少症（統合語）、嘔吐及び血中クレアチニン増加であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は好中球減少症（統合語）のみであった。

なお、各統合語に含まれる PT 別の有害事象の発現例数及び割合は、表 2.7.6.16-20 に提示した。

表 2.7.4.2-21 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	307	(93.9)	155	(47.4)	88	(54.7)	9	(5.6)
下痢	Diarrhoea	258	(78.9)	29	(8.9)	30	(18.6)	2	(1.2)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	128	(39.1)	65	(19.9)	2	(1.2)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	104	(31.8)	6	(1.8)	35	(21.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	99	(30.3)	3	(0.9)	13	(8.1)	1	(0.6)
貧血[a]	Anaemia[a]	79	(24.2)	15	(4.6)	4	(2.5)	1	(0.6)
脱毛症	Alopecia	68	(20.8)	0	(0.0)	14	(8.7)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	65	(19.9)	3	(0.9)	8	(5.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	65	(19.9)	4	(1.2)	6	(3.7)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	64	(19.6)	24	(7.3)	3	(1.9)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	61	(18.7)	4	(1.2)	8	(5.0)	2	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	41	(12.5)	19	(5.8)	6	(3.7)	2	(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	40	(12.2)	10	(3.1)	6	(3.7)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	40	(12.2)	4	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225083.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225083_t225085.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.2.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.2.2.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-22 に示す。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を第 5.3.5.3.1 項、Table APP 2.7.4.9 に示した。

発現割合が 25%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 16 例（84.2%）、疲労（統合語）13 例（68.4%）、悪心 12 例（63.2%）、好中球減少症（統合語）及び嘔吐が各 8 例（42.1%）、白血球減少症（統合語）7 例（36.8%）、食欲減退 6 例（31.6%）、腹痛（統合語）及び低カリウム血症（統合語）が各 5 例（26.3%）であった。

治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は、好中球減少症（統合語）6 例（31.6%）、白血球減少症（統合語）5 例（26.3%）、貧血（統合語）及び腹痛（統合語）が各 2 例（10.5%）、下痢、嘔吐、疲労（統合語）、感染、失神が各 1 例（5.3%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 及び 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-22 発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

器官別大分類 統合語/ 基本語	System Organ Class Consolidated Term/ Preferred Term	Part G Combination Therapy, Breast N = 19	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	19 (100.0)	11 (57.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	9 (47.4)	6 (31.6)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	8 (42.1)	6 (31.6)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	7 (36.8)	5 (26.3)
貧血 a	Anemia[a]	3 (15.8)	2 (10.5)
血小板減少症 a	Thrombocytopenia[a]	3 (15.8)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	3 (15.8)	0 (0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	3 (15.8)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	18 (94.7)	4 (21.1)
下痢	Diarrhoea	16 (84.2)	1 (5.3)
悪心	Nausea	12 (63.2)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	8 (42.1)	1 (5.3)
腹痛 a	Abdominal pain[a]	5 (26.3)	2 (10.5)
大腸炎	Colitis	2 (10.5)	0 (0.0)
便秘	Constipation	2 (10.5)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	2 (10.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	14 (73.7)	1 (5.3)
疲労 a	Fatigue[a]	13 (68.4)	1 (5.3)
臨床検査	Investigations	3 (15.8)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2 (10.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	13 (68.4)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	6 (31.6)	0 (0.0)
低カリウム血症 a	Hypokalaemia[a]	5 (26.3)	0 (0.0)
脱水	Dehydration	4 (21.1)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Abemaciclib Combination Therapy for Breast Cancer (I3Y-MC-JPBA Part G); n = number of subjects with treatment-emergent adverse event; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
a Consolidated term (See 表 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2) パート A～F

パート A～F ではアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は 206 例中 184 例（89.3%）に認められた。アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.7-7 に示した。

発現割合が 20%以上であったアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は、下痢 123 例（59.7%）、悪心 86 例（41.7%）、疲労（統合語）79 例（38.3%）、嘔吐 49 例（23.8%）、好中球減少症（統合語）48 例（23.3%）、白血球減少症（統合語）47 例（22.8%）、血小板減少症（統合語）42 例（20.4%）であった。

発現割合が 5%以上であったアベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は、好中球減少症（統合語）及び白血球減少症（統合語）が各 19 例（9.2%）、血小板減少症（統合語）12 例（5.8%）、リンパ球減少症（統合語）11 例（5.3%）であった。アベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 4 の有害事象は好中球減少症（統合語）2 例（1.0%）、リンパ球減少症（統合語）1 例（0.5%）であり、グレード 5 は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.2.3.2 JPBC 試験（国内）

発現割合が 10%以上のアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-23 に示す。アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.7-8 に示した。

発現割合が 25%以上であったアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は、血中クレアチニン増加及び下痢が各 9 例（75.0%）、白血球減少症（統合語）が 8 例（66.7%）、好中球減少症（統合語）が 7 例（58.3%）、食欲減退、血小板減少症（統合語）及び嘔吐が各 5 例（41.7%）、悪心 4 例（33.3%）、貧血（統合語）、味覚異常、疲労（統合語）及び体重減少が各 3 例（25.0%）であった。

アベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 4 例に認められ、その内訳は白血球減少症（統合語）4 例（33.3%）、好中球減少症（統合語）2 例（16.7%）、血小板減少症（統合語）、貧血（統合語）、リンパ球減少症（統合語）及び下痢が各 1 例（8.3%）であった。アベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 4 及び 5 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-23 発現割合が 10%以上のアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JPBC 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	100mgQ12H (N=3)				150mgQ12H (N=3)				200mgQ12H (N=6)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	3	(100.0)	0	(0.0)	3	(100.0)	1	(33.3)	6	(100.0)	3	(50.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	5	(83.3)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	6	(100.0)	1	(16.7)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	5	(83.3)	3	(50.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	4	(66.7)	1	(16.7)
食欲減退	Decreased appetite	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(33.3)	2	(33.3)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(66.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Treatment by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	Total (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	12	(100.0)	4	(33.3)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	9	(75.0)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	9	(75.0)	1	(8.3)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	8	(66.7)	4	(33.3)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	7	(58.3)	2	(16.7)
食欲減退	Decreased appetite	5	(41.7)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	5	(41.7)	1	(8.3)
嘔吐	Vomiting	5	(41.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	4	(33.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Treatment by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	100mgQ12H (N=3)				150mgQ12H (N=3)				200mgQ12H (N=6)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
貧血[a]	Anaemia[a]	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(33.3)	1	(16.7)
味覚異常	Dysgeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Related to Study Treatment by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term [redacted]20[redacted]
Safety Population PDPM
I3Y-JE-JPBC

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	Total (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)
貧血[a]	Anaemia[a]	3	(25.0)	1	(8.3)
味覚異常	Dysgeusia	3	(25.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	3	(25.0)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	3	(25.0)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	2	(16.7)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	2	(16.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; CI = Confidence Interval; NC = not calculable;
MedDRA Version 18.0; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
J:¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p207840_t207842.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT085¥prd¥ly2835219¥integrations¥idbq42015subset¥data¥shared¥adam¥japan_specific
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.2.2.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A 及びパート B で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数と割合を表 2.7.6.8-22 に示す。

パート A において、発現割合が 25%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢 20 例（100.0%）、疲労（統合語）16 例（80.0%）、悪心 15 例（75.0%）、食欲減退 9 例（45.0%）、好中球減少症（統合語）8 例（40.0%）、嘔吐 7 例（35.0%）、腹痛（統合語）6 例（30.0%）、貧血（統合語）、白血球減少症（統合語）、血小板減少症（統合語）及び味覚異常が各 5 例（25.0%）であり、発現割合が 10%以上のグレード 3 の事象は、下痢 9 例（45.0%）、好中球減少症（統合語）、悪心及び疲労（統合語）が各 3 例（15.0%）、嘔吐 2 例（10.0%）であった。

パート B において、発現割合が 25%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢 16 例（100.0%）、疲労（統合語）13 例（81.3%）、悪心 11 例（68.8%）、好中球減少症（統合語）8 例（50.0%）、腹痛（統合語）7 例（43.8%）、食欲減退及び脱毛症が各 6 例（37.5%）、貧血（統合語）、嘔吐及び関節痛が各 5 例（31.3%）であり、発現割合が 10%以上のグレード 3 の事象は、好中球減少症（統合語）及び下痢が各 5 例（31.3%）、疲労（統合語）3 例（18.8%）であった。

パート A 及び B のいずれにおいても、治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 以上の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

発現割合が 10%以上であったアベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は、下痢及び好中球減少症（統合語）が各 25 例（18.9%）、疲労（統合語）14 例（10.6%）であった（表 2.7.6.18-10）。また、アベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 4 の有害事象は、好中球減少症（統合語）7 例（5.3%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高トリグリセリド血症（統合語）及び白血球減少症（統合語）が各 1 例（0.8%）であり、アベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象は肺臓炎 1 例（0.8%）であった。

2.7.4.2.1.2.2.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.7-9 に示した。

発現割合が 10%以上であったアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は悪心が 63 例（20.8%）、下痢が 43 例（14.2%）、嘔吐が 36 例（11.9%）、頭痛が 33 例（10.9%）であったが、ほとんどがグレード 1 であった。グレード 3 の事象は ALT 増加及び AST 増加が各 2 例（0.7%）に認められた。

2.7.4.2.1.2.3 用量制限毒性

1) 海外第 I 相 JPBA 試験（パート A）

用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）は、パート A に組み入れられた被験者で第 1 サイクルの-3 日目から 29 日目までに発現し、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象で、NCI-CTCAE Version 4.0 に基づいて、以下のいずれかの基準を満たすものと定義した。

- CTCAE グレード 3 又は 4 の非血液学的毒性。ただし、悪心、嘔吐、下痢又は電解質異常は除く。
- 最大限の支持療法にもかかわらず 2 日を超えて持続する CTCAE グレード 3 又は 4 の悪心、嘔吐、下痢又は電解質異常
- 5 日を超えて持続する CTCAE グレード 4 の血液学的毒性
- 出血を伴う CTCAE グレード 3 又は 4 の血小板減少症
- 発熱を伴う CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球減少症

投与期間中の被験者に血液学的毒性の増大がみられ、被験者を過度な危険性にさらすことなく投与完了は困難であることが明白になった場合、治験責任医師は治験依頼者の臨床開発医師（Clinical Research Physician：CRP）と協議し、DLT とすることができることとした。

また、最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）は第 1 サイクルで DLT の発現割合が 33%を超えない最高用量と定義した。

パート A に組み入れられた 33 例中 3 例（9.1%）で、DLT に該当するグレード 3 の疲労（PT）が認められ、その内訳はコホート 8（アベマシクリブ 200 mg Q12H）で 1 例、コホート 9（アベマシクリブ 275 mg Q12H）で 2 例であった。いずれもアベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。DLT カテゴリーは 3 例すべて「CTCAE Version 4.0 による判定でグレード 3 の非血液学的毒性（悪心、嘔吐、下痢又は電解質異常を除く）」であった。

- コホート 8 で発現した被験者は、[redacted]にグレード[redacted]の疲労（PT）が[redacted]あり、第 1 サイクル中にグレード 3 となった。本事象はアベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断され、[redacted]で未回復であった。
- コホート 9 で発現した被験者も[redacted]にグレード[redacted]の疲労（PT）が[redacted]あり、第 1 サイクル中にグレード 3 となった。本事象はアベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断され、[redacted]で未回復であった。
- コホート 9 で発現した被験者は、第 1 サイクルの 6 日目にグレード 3 の疲労（PT）を発現した。本事象はアベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断され、第 1 サイクルの 25 日目に回復した。

JPBA 試験のパート A では、50、100、150、225 mg を 24 時間ごと（Q24H）及び 75、100、150、200、275 mg Q12H の用法・用量を検討したが、Q24H スケジュールでは DLT は認められず、MTD は決定できなかった。DLT に該当する疲労（グレード 3）が 200 mg Q12H で 1 例、275 mg Q12H で 2 例認められたため、MTD は 200 mg Q12H と決定された。

2) 国内第 I 相 JPBC 試験

DLT は、第 1 サイクルの-3 日目から 29 日目の間に発現し、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象で、NCI-CTCAE Version 4.03 に基づいて、以下のいずれかの基準を満たすものと定義した。

- CTCAE グレード 3 以上の非血液学的毒性。ただし、以下の場合は除外する。
  - 治療によりコントロール可能な悪心、嘔吐、下痢、電解質異常又は腫瘍崩壊症候群
- 最大限の支持療法にもかかわらず 2 日を超えて持続する CTCAE グレード 3 以上の悪心、嘔吐、下痢又は電解質異常
- 5 日を超えて持続する CTCAE グレード 4 の血液学的毒性（ただし貧血は除く）
- 輸血の必要な血液学的毒性
- 出血を伴う CTCAE グレード 3 以上の血小板減少症
- 発熱性好中球減少症
- 第 1 サイクルの所定用量の 25%を超える休薬を要し、かつ治験担当医師が DLT と判断した毒性

DLT は最終的に治験依頼者と治験責任医師によって合意決定され、必要に応じて安全性評価委員会（Safety Assessment Committee：SAC）に見解を求めた。第 1 サイクルにおける DLT の発現頻度が 33%未満であった最大投与量を MTD と定義した。DLT は各コホートの DLT 規準によって要約された。

コホート [redacted]（[redacted]）の [redacted] 例（[redacted]%）で、第 1 サイクルで DLT に該当するグレード [redacted] の[redacted]が認められ、投与予定用量の [redacted]%以上の[redacted]を必要とした［JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）Table JPBC.12.6 参照］。[redacted]などの処置を[redacted]が[redacted]ため、悪心はグレード [redacted] と評価された。しかし、[redacted]こと、[redacted]こと、[redacted]ことから、治験担当医師は本事象の重症度をグレード 3 と同程度であると考えた。最終的に治験依頼者と治験責任医師との合意により DLT と決定され、SAC に報告された。

3) 海外第 I 相 JPBH 試験

パート A、B、C 及び D では、アベマシクリブの併用投与における MTD は、アベマシクリブ単独投与の MTD である 200 mg Q12H を超えず、DLT 相当の毒性の発現割合が 33%より低い用量のうち、最も高い用量とした。パート A から D の治験依頼者による盲検下での安全性評価は、各パートの被験者の第 1 サイクル完了後、四半期ごとに開催され、被験者が DLT 相当の毒性に該当するかを確認した。

パート A から D において、DLT 相当の毒性は 18 例（26.9%）認められ、その内訳は、パート A で 6 例（30.0%）、パート B で 5 例（31.3%）、パート C で 4 例（25.0%）、パート D で 3 例（20.0%）であった。パート A から D で最も多く認められた DLT 相当の毒性はグレード 3 の下痢（11 例、16.4%）であり、その内訳はパート A で 4 例、パート B で 3 例、パート C で 2 例、パート D で 2 例であった。その他の DLT 相当の毒性は、疲労 4 例（6.0%）、脱水 3 例（4.5%）、

関節痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血尿、悪心及び口内炎が各 1 例（1.5%）であった。

被験者ごとの DLT 相当の毒性一覧及びアベマシクリブの減量を JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.8.14 に示す。DLT 相当の毒性を発現したすべての被験者で、CTCAE version 4.0 による判定でグレード 3 の非血液学的毒性、十分な処置にもかかわらず 2 日以上持続したグレード 3 の悪心及び下痢を認めた。このうち 5 例の DLT 相当の下痢への処置については、以下の理由により一覧に記載しなかった。

- 1 例目は、第 1 サイクルで発現した下痢に対して [redacted] 日目に [redacted] と [redacted] の投与を開始し、[redacted] ため、第 3 サイクル（75 日目）及び第 9 サイクル（245 日目）で発現した DLT 相当の下痢に対する処置を受けなかった。
- 2 例目は、[redacted] 日目に [redacted] の投与を開始し、投与を [redacted] ため、第 1 サイクル（2 日目）で発現した DLT 相当の下痢に対する処置を受けなかった。
- 3 例目は、事前に発現した [redacted] に対して [redacted] 日目に [redacted] の投与を開始し、投与を [redacted] ため、第 4 サイクル（125 日目）で発現した DLT 相当の下痢に対する処置を受けなかった。
- 4 例目は、第 1 サイクルで発現した DLT 相当の下痢に対して [redacted] 及び [redacted] をそれぞれ [redacted] 日目及び [redacted] 日目に投与を開始し、投与を [redacted] ため、第 [redacted] サイクル（[redacted] 日目）で発現した DLT 相当の [redacted] に対する処置を受けなかった。
- 5 例目は、第 1 サイクル（10 日目）で発現した DLT 相当の下痢に対する処置を受けなかった。

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

死亡の要約を表 2.7.4.2-24 に示す。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団における死亡はアベマシクリブ群で 441 例中 84 例（19.0%）、アベマシクリブ 150 mg 群で 320 例中 55 例（17.2%）、プラセボ群で 223 例中 48 例（21.5%）認められた。アベマシクリブ群で死亡した 84 例中 14 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 9 例は有害事象［敗血症（3 例）、塞栓症、肝不全、肝機能異常、肺感染（統合語）、多臓器機能不全症候群及び肺臓炎（各 1 例）］、5 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 9 例のうち、5 例［敗血症（2 例）、肝不全、肺感染（統合語）及び肺臓炎（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.45］。

プラセボ群で死亡した 48 例中 10 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 2 例は有害事象（食欲減退及び心停止が各 1 例）、7 例は原疾患の増悪に起因しており、1 例は死因不明であった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で死亡した 55 例中 10 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 7 例は有害事象［敗血症（3 例）、塞栓症、肺感染（統合語）、多臓器機能不全症候群及び肺臓炎（各 1 例）］、3 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 7 例のうち、4 例［敗血症（2 例）、肺感染（統合語）及び肺臓炎（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.81］。

死亡に至った有害事象を発現した各被験者の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.3.1 項に示した。

表 2.7.4.2-24 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	**Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441 n (%)**	**Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320 n (%)**	**Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)**
	All Deaths	84 (19.0)	55 (17.2)	48 (21.5)
	Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	**14 (3.2)**	**10 (3.1)**	**10 (4.5)**
	Reasons for death			
	Adverse events	9 (2.0)	7 (2.2)	2 (0.9)
敗血症	Sepsis	3 (0.7)	3 (0.9)	0 (0.0)
塞栓症 [a]	Embolism[a]	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝不全	Hepatic failure	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染 [b,d]	Lung infection[b,d]	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心停止	Cardiac arrest	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
	Study disease	5 (1.1)	3 (0.9)	7 (3.1)
	Not reported	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)[c]

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.

a Cerebral infarct coded as embolism per CTCAE term.

b Cryptogenic organizing pneumonia coded as lung infection per CTCAE term.

c The patient died after discontinuation from treatment due to progressive disease. No further information on the cause of death is available.

d Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

MedDRA Version 19.1

2.7.4.2.1.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

死亡の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。

アベマシクリブ群で死亡した 32 例中 11 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 8 例は有害事象［肺感染（統合語）（3 例）、塞栓症（2 例）、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全（各 1 例）］、3 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 8 例のうち、4 例［肺感染（統合語）、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.56］。

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

死亡に至った有害事象を発現した各被験者の詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 12.3.1 項に示した。

表 2.7.4.2-25 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	Placebo + NSAI N=161 n (%)
	All deaths	32 (9.8)	16 (9.9)
	Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	**11 (3.4)**	**3 (1.9)**
	Reasons for death		
	Adverse events	8 (2.4)	2 (1.2)
肺感染 c	Lung infection[c]	3 (0.9)	0
塞栓症	Embolism[a]	2 (0.6)	0
脳虚血	Cerebral ischemia	1 (0.3)	0
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.3)	0
呼吸不全	Respiratory failure[b]	1 (0.3)	0
全身健康状態低下	General physical health deterioration	0	1 (0.6)
突然死	Sudden death	0	1 (0.6)
	Study disease	3 (0.9)	1 (0.6)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

a Reported terms for embolism were thromboembolism no further information (1 patient) and pulmonary embolism (1 patient).

b The patient with respiratory failure had also a possible pulmonary embolism as cause of death.

c Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.3.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.3.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

パート G において、治験薬投与期間中及び投与中止 30 日以内に有害事象による死亡例は認められなかった（表 2.7.4.2-3）。

追跡調査期間中に死亡が 2 例認められたが、いずれも原疾患による死亡であった。

2)　パート A～F

パート A～F において、3 例が治験中又は投与中止 30 日以内に有害事象による死亡と報告されたが、アベマシクリブとの因果関係は否定された（表 2.7.6.6-14）。

- パート A（アベマシクリブ [redacted]）の 1 例（[redacted]）は、追跡調査期間中にグレード [redacted] の好中球減少性敗血症により[redacted]した。アベマシクリブとの因果関係は否定された。
- パート B の 1 例（[redacted]）は、追跡調査期間中にグレード [redacted] の尿路性敗血症により[redacted]した。アベマシクリブとの因果関係は否定された。
- パート E の 1 例（[redacted]）は、第 [redacted] サイクル中にグレード [redacted] の肺炎により[redacted]した。アベマシクリブとの因果関係は否定された。

上記に加えて、パート B の 1 例（[redacted]）でグレード [redacted] の敗血症が重篤な有害事象（未回復）として報告されたが、アベマシクリブとの因果関係は否定された。本被験者は表 2.7.4.2-4 では[redacted]として集計されているが、Lilly 安全性データベース（LSS）における症例の叙述では[redacted]と記載されている。

2.7.4.2.1.3.3.2　　JPBC 試験（国内）

有害事象による死亡例は認められなかった（表 2.7.4.2-5）。

コホート 1 の 2 例（66.7%）が追跡調査期間中に原疾患により死亡した。2 例中 1 例は投与終了後 30 日以降に死亡し、残りの 1 例は投与終了後 30 日以内に死亡した。

2.7.4.2.1.3.3.3　　JPBH 試験（海外）

データカットオフ時点で死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.4　　患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

アベマシクリブ投与期間中、投与中止から 30 日以内及び投与中止から 30 日以降の死亡が 47 例（35.6%）認められた。死亡した 47 例中 44 例は原疾患の増悪による死亡であり、2 例はアベマシクリブ投与期間中に発現した有害事象（敗血症及び肺臓炎が各 1 例）、1 例は投与中止から 30 日以内に発現した有害事象（肺感染）によるものであった（表 2.7.6.18-11）。

2.7.4.2.1.3.5　　健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-26 に示す。

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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 39 例（8.8%）、プラセボ群で 3 例（1.3%）に認められた。アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢が 6 例（1.4%）、悪心及び敗血症が各 3 例（0.7%）、腹痛（統合語）、急性腎障害、脱水、薬物性肝障害、呼吸困難、塞栓症、発熱性好中球減少症、肝不全、筋力低下、肺臓炎及び嘔吐が各 2 例（0.5%）であった。プラセボ群では悪心、塞栓症、高血糖（統合語）及び過敏症が各 1 例（0.4%）に認められた。（一覧表は表 2.7.6.15-29 を参照）

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-27 に示す。

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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ 150 mg 群で 25 例（7.8%）に認められた。アベマシクリブ 150 mg 群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢が 6 例（1.9%）、脱水、発熱性好中球減少症、悪心、肺臓炎、敗血症、嘔吐が各 2 例（0.6%）であった。（一覧表は表 2.7.6.15-29 を参照）

表 2.7.4.2-26 アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	99	(22.4)	89	(20.2)	24	(10.8)	22	(9.9)
塞栓症	Embolism	9	(2.0)	8	(1.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
下痢	Diarrhoea	7	(1.6)	6	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺感染[a]	Lung infection[a]	7	(1.6)	6	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	6	(1.4)	6	(1.4)	2	(0.9)	2	(0.9)
敗血症	Sepsis	6	(1.4)	6	(1.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	5	(1.1)	3	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
悪心	Nausea	5	(1.1)	5	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.4)
貧血[a]	Anaemia[a]	4	(0.9)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	4	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3	(0.7)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆嚢炎	Cholecystitis	3	(0.7)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	Dehydration	3	(0.7)	3	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
骨折	Fracture	3	(0.7)	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.4)
発熱	Pyrexia	3	(0.7)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	Skin infection	3	(0.7)	3	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
創合併症	Wound complication	3	(0.7)	3	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎障害	Acute kidney injury	2	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; SAE = Serious Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214255.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214255_t214259.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of SAE by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心房細動	Atrial fibrillation	2	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.9)	2	(0.9)
浮動性めまい	Dizziness	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	Fall	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	2	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝不全	Hepatic failure	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋力低下	Muscular weakness	2	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸水	Pleural effusion	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(2.2)	4	(1.8)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; SAE = Serious Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214255.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214255_t214259.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.2-27 アベマシクリブ 150 mg 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=320)				LY2835219-200mg (N=121)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	70	(21.9)	65	(20.3)	29	(24.0)	24	(19.8)	24	(10.8)	22	(9.9)
下痢	Diarrhoea	7	(2.2)	6	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
塞栓症	Embolism	7	(2.2)	7	(2.2)	2	(1.7)	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
肺感染[a]	Lung infection[a]	6	(1.9)	6	(1.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	5	(1.6)	5	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.9)	2	(0.9)
敗血症	Sepsis	5	(1.6)	5	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	4	(1.3)	2	(0.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
貧血[a]	Anaemia[a]	4	(1.3)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨折	Fracture	3	(0.9)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
悪心	Nausea	3	(0.9)	3	(0.9)	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
皮膚感染	Skin infection	3	(0.9)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
創合併症	Wound complication	3	(0.9)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	Dehydration	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
転倒	Fall	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; SAE = Serious Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214255.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214255_t214258.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of SAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
Preferred Term [redacted]20[redacted]
Safety Population **PDPM**
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=320)				LY2835219-200mg (N=121)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; SAE = Serious Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214255.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214255_t214258.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.4.2　　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-28 に示す。

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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 36 例（11.0%）、プラセボ群で 4 例（2.5%）に認められた。アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢及び貧血（統合語）が各 5 例（1.5%）、脱水及び肺感染（統合語）が各 4 例（1.2%）、急性腎障害及び肺臓炎が各 3 例（0.9%）、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症（統合語）及び嘔吐が各 2 例（0.6%）であった。プラセボ群では嘔吐が 2 例（1.2%）に認められた。（一覧表は表 2.7.6.16-22 を参照）

表 2.7.4.2-28 アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	90	(27.5)	78	(23.9)	24	(14.9)	19	(11.8)
肺感染[a]	Lung infection[a]	9	(2.8)	8	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
塞栓症	Embolism	8	(2.4)	8	(2.4)	1	(0.6)	1	(0.6)
貧血[a]	Anaemia[a]	5	(1.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	5	(1.5)	4	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎障害	Acute kidney injury	4	(1.2)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱水	Dehydration	4	(1.2)	4	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3	(0.9)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	3	(0.9)	3	(0.9)	1	(0.6)	1	(0.6)
股関節部骨折	Hip fracture	3	(0.9)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	3	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
心不全[a]	Cardiac failure[a]	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆嚢炎	Cholecystitis	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨折	Fracture	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.6)	1	(0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects with a serious adverse event;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225110.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225110_t225113.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of SAE by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term [redacted]20[redacted]
Safety Population **PDPM**
I3Y-MC-JPBM
Data cutoff: [redacted]JAN2017

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全身健康状態低下	General physical health deterioration	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
高カリウム血症[a]	Hyperkalaemia[a]	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症[a]	Hyponatraemia[a]	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects with a serious adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225110.sas
Output Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225110_t225113.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.4.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.4.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-29 に示す。

重篤な有害事象は 3 例（15.8%）に認められ、その有害事象は貧血（統合語）、関節炎、悪心、発熱及び嘔吐が各 1 例（5.3%）であった。このうち貧血（統合語）及び発熱は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2-29 重篤な有害事象の発現例数及び割合（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part G Combination Therapy, Breast N = 19	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	3 (15.8)	3 (15.8)
貧血 a	Anaemia[a]	1 (5.3)	1 (5.3)
関節炎	Arthritis	1 (5.3)	1 (5.3)
悪心	Nausea	1 (5.3)	1 (5.3)
発熱	Pyrexia	1 (5.3)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	1 (5.3)	1 (5.3)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in Abemaciclib Combination Therapy for Breast Cancer (I3Y-MC-JPBA Part G); n = number of subjects in the specified category; SAE = Serious Adverse Events; TEAE =Treatment-Emergent Adverse Events.

Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.

MedDRA Version 18.0

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2) パート A～F

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-10 に示した。

重篤な有害事象は 56 例（27.2%）に認められた。発現例数が 3 例以上の重篤な有害事象は肺感染 9 例（4.4%）、塞栓症、痙攣発作、敗血症及び嘔吐が各 3 例（1.5%）であった。また、アベマシクリブとの因果関係ができない重篤な有害事象は 12 例に認められ、発現例数が 2 例以上であった事象は錯乱状態及び下痢が各 2 例（1.0%）であった（表 2.7.4.7-11）。

2.7.4.2.1.4.3.2 JPBC 試験（国内）

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-30 に示す。

重篤な有害事象は 4 例（33.3%）に認められ、胆道感染、食欲減退、塞栓症、胃癆、肺感染及び腫瘍疼痛が各 1 例であった。いずれもアベマシクリブとの因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-30 重篤な有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBC 試験）

基本語	Preferred Term	Cohort 1 Abemaciclib 100 mg (N = 3)		Cohort 2 Abemaciclib 150 mg (N = 3)		Cohort 3 Abemaciclib 200 mg (N = 6)		Total (N = 12)	
		Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade>=3 n (%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)
胆道感染	Biliary tract infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
塞栓症	Embolism	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
胃瘻	Gastric fistula	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
肺感染	Lung infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
腫瘍疼痛	Tumour pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N =number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category; SAE = Serious Adverse Events; TEAE =Treatment-Emergent Adverse Events.
Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.1.4.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A 及び B に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-31 に示す。

重篤な有害事象はパート A で 2 例（10.0%）、パート B で 5 例（31.3%）認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート A で下痢 2 例（10.0%）、パート B で皮膚感染 2 例（12.5%）であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象はパート A で 2 例（10.0%）、パート B で 1 例（6.3%）認められ、その内訳はパート A で下痢 2 例（10.0%）及び口内炎 1 例（5.0%）、パート B で閉塞性細気管支炎 1 例（6.3%）であった（表 2.7.6.8-20）。

表 2.7.4.2-31 パート A 及び B での重篤な有害事象（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Part A Abemaciclib 200 mg + LETROZOLE (N=20) n(%)	Part B Abemaciclib 200 mg + ANASTROZOLE (N=16) n(%)
	Subjects with >= 1 SAE	2 (10.0)	5 (31.3)
脱水	Dehydration	0 (0.0)	1 (6.3)
下痢	Diarrhoea	2 (10.0)	0 (0.0)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	2 (12.5)
腹痛 a	Abdominal Pain[a]	1 (5.0)	0 (0.0)
肛門失禁	Anal incontinence	1 (5.0)	0 (0.0)
便秘	Constipation	1 (5.0)	0 (0.0)
水腎症	Hydronephrosis	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	Lung infection	0 (0.0)	0 (0.0)
閉塞性細気管支炎	Obliterative bronchiolitis	0 (0.0)	1 (6.3)
胸水	Pleural effusion	0 (0.0)	1 (6.3)
処置による出血	Procedural haemorrhage	0 (0.0)	1 (6.3)
直腸出血	Rectal haemorrhage	0 (0.0)	1 (6.3)
敗血症	Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	1 (5.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = Serious Adverse Event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
CTCAE Version 4.0 MedDRA Version 19.0
Data Cut-off Date: [redacted], 20[redacted]
a Consolidated term (See Table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.2.1.4.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

重篤な有害事象は 32 例（24.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血中クレアチニン増加が 4 例（3.0%）、腹痛（統合語）、脱水及び悪心が各 3 例（2.3%）、呼吸困難、塞栓症、肺感染、筋力低下、好中球減少症（統合語）及び胸水が各 2 例（1.5%）であった（表 2.7.6.18-12）。

13 例（9.8%）にアベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 件以上認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血中クレアチニン増加が 3 例（2.3%）、腹痛（統合語）及び好中球減少症（統合語）が各 2 例（1.5%）であった（表 2.7.6.18-13）。

2.7.4.2.1.4.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

JPBF 試験で重篤な有害事象として失神が 1 例認められた。アベマシクリブとリファンピシンの併用投与との因果関係が否定されなかった。本事象は発現翌日に回復した（詳細は第 2.7.6.11.2.4.1 項参照）。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

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

<u>安全性解析対象集団</u>

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-32 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 70 例（15.9%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢、好中球減少症（統合語）、敗血症及び ALT 増加であった。プラセボ群で 7 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 38 例（8.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢及び敗血症であった。プラセボ群で 7 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 33 例（7.5%）認められ、3 例以上に認められた事象は好中球減少症（統合語）及び下痢であった。プラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。

<u>安全性解析対象 150 mg 集団</u>

アベマシクリブ 150 mg 群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-33 に示す。

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

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 22 例（6.9%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢及び好中球減少症（統合語）であった。

表 2.7.4.2-32 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)
投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合			
治験薬 1)		70 (15.9)	7 (3.1)
治験治療 2)		38 (8.6)	7 (3.1)
アベマシクリブ／プラセボ 3)		33 (7.5)	0 (0.0)
フルベストラント 4)		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	13 (2.9)	0 (0.0)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	7 (1.6)	0 (0.0)
敗血症	Sepsis	4 (0.9)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (0.7)	1 (0.4)
悪心	Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.5)	1 (0.4)
体重減少	Weight decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
肺感染 a	Lung infection[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	2 (0.5)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.5)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	2 (0.5)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	6 (1.4)	0 (0.0)
敗血症	Sepsis	4 (0.9)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)
肺感染 a	Lung infection[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	2 (0.5)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.5)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	7 (1.6)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	7 (1.6)	0 (0.0)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.5)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	2 (0.5)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

1) 治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち 1 剤以上を投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
2) 治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含む）
3) アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
4) フルベストラントの投与中止：フルベストラントを先に中止した場合

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1

表 2.7.4.2-33 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団：アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)
投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合			
治験薬 1)		41 (12.8)	7 (3.1)
治験治療 2)		20 (6.3)	7 (3.1)
アベマシクリブ／プラセボ 3)		22 (6.9)	0 (0.0)
フルベストラント 4)		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	5 (1.6)	0 (0.0)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	3 (0.9)	0 (0.0)
敗血症	Sepsis	3 (0.9)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.6)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)	1 (0.4)
肺感染 a	Lung infection[a]	2 (0.6)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	2 (0.6)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	2 (0.6)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象（2 例以上）			
敗血症	Sepsis	3 (0.9)	0 (0.0)
肺感染 a	Lung infection[a]	2 (0.6)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	4 (1.3)	0 (0.0)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	3 (0.9)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.6)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	2 (0.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

1) 治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち 1 剤以上を投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
2) 治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含む）
3) アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
4) フルベストラントの投与中止：フルベストラントを先に中止した場合

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1

2.7.4.2.1.5.1.2　　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

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

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-34 に示す。

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

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

表 2.7.4.2-34 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N = 327 n (%)	Placebo + NSAI N = 161 n (%)
投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合			
治験薬 1)		64 (19.6)	5 (3.1)
治験治療 2)		42 (12.8)	4 (2.5)
アベマシクリブ／プラセボ 3)		25 (7.6)	0 (0.0)
NSAI4)		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	6 (1.8)	0 (0.0)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	6 (1.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	6 (1.8)	0 (0.0)
悪心	Nausea	5 (1.5)	0 (0.0)
肺感染 a	Lung infection[a]	5 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (1.2)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	4 (1.2)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	3 (0.9)	0 (0.0)
貧血 a	Anaemia[a]	2 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.6)	0 (0.0)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	2 (0.6)	0 (0.0)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2 (0.6)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	2 (0.6)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象（2 例以上）			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (1.5)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	5 (1.5)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N = 327 n (%)	Placebo + NSAI N = 161 n (%)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	3 (0.9)	0 (0.0)
肺感染 [a]	Lung infection[a]	4 (1.2)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	4 (1.2)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)	0 (0.0)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	2 (0.6)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
悪心	Nausea	5 (1.5)	0 (0.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	3 (0.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3 (0.9)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (0.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

1) 治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又は NSAI）のうち 1 剤以上を投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
2) 治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含む）
3) アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
4) NSAI の投与中止：NSAI を先に中止した場合

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1

2.7.4.2.1.5.1.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.5.1.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) パート A～F

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-12 に示した。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 6 例（2.9%）認められ、塞栓症、肺感染、心筋梗塞、悪心、好中球減少症（統合語）及び肺臓炎が各 1 例であった。進行又は転移性乳癌患者を対象としたパート D ではアベマシクリブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.1.3.2 JPBC 試験（国内）

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はコホート 3 で 1 例認められ、第 1 サイクルで発現したグレード 2 の悪心であった（第 2.7.4.2.1.2.3 項参照）。本事象はアベマシクリブとの因果関係は否定されなかったが、治験終了までに回復した。

2.7.4.2.1.5.1.3.3 JPBH 試験（海外）

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象を JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.15 に示す。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は下痢 5 例（7.5%）が最も多く、それ以外は疲労（統合語）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球減少症（統合語）、閉塞性細気管支炎及び外陰腟乾燥が各 1 例（1.5%）であった。治験薬の投与中止に至った下痢の 5 例中 4 例はパート A に組み入れられた被験者で、残りの 1 例はパート D に組み入れられた被験者であった。

2.7.4.2.1.5.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 10 例（7.6%）認められ、腹痛（統合語）、AST 増加、血中クレアチニン増加、慢性腎臓病、下痢、心電図 QT 延長、塞栓症、疲労（統合語）、股関節部骨折及びリンパ球減少症（統合語）が各 1 例であった。このうち、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は、腹痛（統合語）、AST 増加、血中クレアチニン増加、慢性腎臓病、心電図 QT 延長、塞栓症、疲労（統合語）及びリンパ球減少症（統合語）の 8 例であった。

2.7.4.2.1.5.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象の一覧を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.40 に示した。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 4 例に認められ、JPBF 試験で 2 例、JPCC 試験で 1 例、JPCK 試験で 1 例であった。

- JPBF 試験でアベマシクリブ [redacted] mg を投与された 1 例は、グレード [redacted] の[redacted]によりアベマシクリブの投与を中止した。治験担当医師によりアベマシクリブとの因果関係は否定された。
- JPBF 試験でアベマシクリブ [redacted] mg と[redacted] mg を投与された 1 例は、グレード [redacted] の[redacted]によりアベマシクリブの投与を中止した。治験担当医師によりアベマシクリブ[redacted]との因果関係が否定されなかった。
- JPCC 試験でアベマシクリブ [redacted] mg を投与された 1 例は、グレード [redacted] の[redacted]によりアベマシクリブの投与を中止した。治験担当医師によりアベマシクリブとの因果関係は否定された。
- JPCK 試験でアベマシクリブ [redacted] mg と[redacted] mg を投与された 1 例は、グレード [redacted] の肝酵素の増加[redacted]によりアベマシクリブの投与を中止した。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.4.2.1.5.2　治験薬の投与変更に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1　国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団及び安全性解析対象 150 mg 集団における治験薬の投与変更に至った有害事象を表 2.7.4.1-6 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.2　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団における治験薬の投与変更に至った有害事象を表 2.7.4.1-9 に示した。

2.7.4.2.1.5.2.3　患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.5.2.3.1　JPBA 試験（海外）

1)　パート G（乳癌患者対象）

治験薬の投与変更に至った有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.2-35 に示す。なお、本一覧表は治験総括報告書を引用し、有害事象の用語は MedDRA の PT を使用している。

治験薬の減量に至った有害事象は、下痢 6 例（31.6%）、疲労 4 例（21.1%）、好中球数減少、腹痛及び胃食道逆流性疾患が各 2 例（10.5%）、食道炎、血中クレアチニン増加、好中球減少症、貧血及び白血球減少症が各 1 例（5.3%）であった。

表 2.7.4.2-35 治験薬の投与変更に至った有害事象を発現した被験者一覧（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

Patient Number	Cycle	Relative Study Day*	Drug Adjusted	Previous Dose (mg)	New Dose (mg)	Reason for Dose Adjustment	Preferred Term	基本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	FATIGUE	疲労
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
		[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	FATIGUE	疲労
	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	ABDOMINAL PAIN, FATIGUE	腹痛、疲労
	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	FATIGUE	疲労
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	OESOPHAGITIS	食道炎
	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢

Abbreviations: mg = milligram; Q12H = every 12 hours; Q24H = every 24 hours.
* Relative study day to the first day of the study (Cycle 1 Day -3).

List of Dose Adjustments (Part G Only)　　Page 2 of 3
(All Enrolled Patients)　　[redacted]20[redacted]
I3Y-MC-JPBA　　PDPM

Study Part: G　LY2835219 Assigned Dose Frequency: 200 mg Q12H BREAST CANCER (HR+)

Patient Number	Cycle	Relative Study Day*	Drug Adjusted	Previous Dose (mg)	New Dose (mg)	Reason for Dose Adjustment	Preferred Term	基本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	NEUTROPENIA	好中球減少症
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
		[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患
	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	FATIGUE	疲労
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	ABDOMINAL PAIN	腹痛
	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	FATIGUE	疲労
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	ANAEMIA	貧血

Abbreviations: mg = milligram; Q12H = every 12 hours; Q24H = every 24 hours.
* Relative study day to the first day of the study (Cycle 1 Day -3).

List of Dose Adjustments (Part G Only)　　Page 3 of 3
(All Enrolled Patients)　　[redacted]20[redacted]
I3Y-MC-JPBA　　PDPM

Study Part: G　LY2835219 Assigned Dose Frequency: 200 mg Q12H BREAST CANCER (HR+)

Patient Number	Cycle	Relative Study Day*	Drug Adjusted	Previous Dose (mg)	New Dose (mg)	Reason for Dose Adjustment	Preferred Term	基本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	ANAEMIA	貧血
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	DIARRHOEA	下痢
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少
[redacted]	[redacted]	[redacted]	LY2835219[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	LEUKOPENIA	白血球減少症

Abbreviations: mg = milligram; Q12H = every 12 hours; Q24H = every 24 hours.
* Relative study day to the first day of the study (Cycle 1 Day -3).

2) パート A～F

パート A～F ではアベマシクリブの投与変更のデータは収集されなかった。

2.7.4.2.1.5.2.3.2 JPBC 試験（国内）

アベマシクリブの投与変更に至った有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.2-36 に示す。なお、本一覧表は治験総括報告書を引用し、有害事象の用語は MedDRA の PT を使用している。

治験薬の減量に至った有害事象は、白血球数減少及び下痢が各 1 例（8.3%）であった。また、治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 2 例（16.7%）、食欲減退、発熱、胃瘻、頭痛、好中球減少症、嘔吐及び悪心が各 1 例（8.3%）であった。

表 2.7.4.2-36 アベマシクリブの投与変更に至った有害事象を発現した被験者一覧（安全性解析対象集団）（JPBC 試験）

Cohort	LY2835219 Assigned Dose Frequency	Patient Number	Cycle	Dose Adjust Type	Dose Date Time	Single Treatment Dose (mg)	Reason for Dose Adjustments	AEID	AE Preferred Term	基本語
									Decreased appetite	食欲減退
									Pyrexia	発熱
									Gastric fistula	胃瘻
									Headache	頭痛
									Diarrhoea	下痢
									Neutropenia	好中球減少症

Abbreviations: AE = adverse events; mg = milligram; Q12H = every 12 hours.
MedDRA Version 17.1

Listing of Dose Adjustments
Full Analysis Set
Final Analysis
I3Y-JE-JPBC

Cohort	LY2835219 Assigned Dose Frequency	Patient Number	Cycle	Dose Adjust Type	Dose Date Time	Single Treatment Dose (mg)	Reason for Dose Adjustments	AEID	AE Preferred Term	基本語
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]								[redacted]	Vomiting	嘔吐
[redacted]										
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	White blood cell count decreased	白血球数減少
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nausea	悪心
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nausea	悪心
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Diarrhoea	下痢
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Diarrhoea	下痢

Abbreviations: AE = adverse events; mg = milligram; Q12H = every 12 hours.
MedDRA Version 17.1

Listing of Dose Adjustments
Full Analysis Set
Final Analysis
I3Y-JE-JPBC

Cohort	LY2835219 Assigned Dose Frequency	Patient Number	Cycle	Dose Adjust Type	Dose Date Time	Single Treatment Dose (mg)	Reason for Dose Adjustments	AEID	AE Preferred Term	基本語
[redacted]									Diarrhoea	下痢
									Diarrhoea	下痢
									Diarrhoea	下痢
									Diarrhoea	下痢
									Diarrhoea	下痢

Abbreviations: AE = adverse events; mg = milligram; Q12H = every 12 hours.
MedDRA Version 17.1

2.7.4.2.1.5.2.3.3 JPBH 試験（海外）

治験薬の投与変更に至った有害事象を第 2.7.4.1.2.3.3 項に示した。

2.7.4.2.1.5.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

発現割合 5%以上の治験薬の減量に至った有害事象は、下痢 20.5%（27 例）、好中球減少症（統合語）10.6%（14 例）及び疲労（統合語）9.1%（12 例）であった。また、発現割合 5%以上の治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 23.5%（31 例）、好中球減少症（統合語）15.9%（21 例）、疲労（統合語）9.8%（13 例）、嘔吐 6.1%（8 例）及び悪心 5.3%（7 例）であった（表 2.7.6.18-7）。

2.7.4.2.1.5.3 入院

2.7.4.2.1.5.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団において、治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内に入院した被験者の割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.40 に示す。

入院した被験者はアベマシクリブ群で 441 例中 93 例（21.1%）、プラセボ群で 223 例中 24 例（10.8%）であり、いずれの投与群も有害事象による入院が多かった。

入院期間の中央値はアベマシクリブ群で 8 日（範囲：1～55 日）、プラセボ群で 9 日（範囲：1～79 日）であり、被験者あたりの入院回数の中央値はいずれの投与群も 1 回（範囲：アベマシクリブ群 1～4 回、プラセボ群 1～3 回）であった。投与群間で入院期間及び入院回数は類似しており、有害事象により入院した被験者及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象により入院した被験者においても、投与群間での入院期間及び入院回数は類似していた。

入院に至った有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.41 に示す。

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

2.7.4.2.1.5.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団において、治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内に入院した被験者の割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.34 に示す。

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

入院期間の中央値はアベマシクリブ群で 9 日（範囲：2～76 日）、プラセボ群で 6 日（範囲：1～57 日）であり、被験者あたりの入院回数の中央値はいずれの投与群も 1 回（範囲：アベマシクリブ群 1～5 回、プラセボ群 1～4 回）であった。投与群間で入院期間及び入院回数は類似しており、有害事象により入院した被験者及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象により入院した被験者においても、投与群間での入院期間及び入院回数は類似していた。

入院に至った有害事象の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.35 に示す。

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

2.7.4.2.1.5.3.3 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

入院した被験者の割合を JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN.12.10 に示す。

有害事象のため入院した被験者は 29 例（22.0%）であり、内訳は 1 回入院が 19 例（14.4%）、2 回入院が 8 例（6.1%）、3 回入院が 2 例（1.5%）であった。有害事象による入院期間の中央値は 6 日（1～32 日）であり、それは治療期間の中央値に対して 4.5%であった。入院に至った有害事象で最も多かったのは血中クレアチニン増加［3 例（2.3%）］であった。

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象

JPBL 試験、JPBM 試験、JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験の AESI の評価を本項に示す。なお、以下の項では、治験薬との因果関係を問わない有害事象について記載した。

2.7.4.2.1.6.1 好中球減少症

2.7.4.2.1.6.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

<u>安全性解析対象集団</u>

安全性解析対象集団での好中球減少症（統合語）はアベマシクリブ群で 203 例（46.0%）に認められ、グレード 3 は 104 例（23.6%）、グレード 4 は 13 例（2.9%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.5］。プラセボ群では 9 例（4.0%）に認められ、グレード 3 は 3 例（1.3%）、グレード 4 は 1 例（0.4%）であった。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症（統合語）を発現するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 29.0 日間、プラセボ群で 120.5 日間だった。

臨床検査値異常としての好中球数減少に関して、臨床検査値のベースライン及び 1 つ以上の治験薬投与後の値を有していたのはアベマシクリブ群で 441 例中 426 例、プラセボ群で 223 例中 218 例であった。アベマシクリブ群で 371 例（87.1%）に臨床検査値異常としての好中球数減少が認められ、グレード 1 は 73 例（17.1%）、グレード 2 は 161 例（37.8%）、グレード 3 は 122 例（28.6%）、グレード 4 は 15 例（3.5%）であった。プラセボ群では 66 例（30.3%）に認められ、グレード 1 は 41 例（18.8%）、グレード 2 は 16 例（7.3%）、グレード 3 は 8 例（3.7%）、グレード 4 は 1 例（0.5%）であった（表 2.7.4.3-1）。

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常としての好中球数減少を発現するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 29 日間、プラセボ群で 223 日間だった。グレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現したアベマシクリブ群 137 例及びプラセボ群 9 例のうち、最初の 2 サイクル以内に初発したのはアベマシクリブ群で 98 例（71.5%）、プラセボ群で 1 例（11.1%）であった。

アベマシクリブ群において、治療を継続し、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現していない被験者 252 例のうち、残りの試験期間でグレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現した被験者は 33 例（13.1%）であった（表 2.7.4.7-13）。

重篤な有害事象としての好中球減少症（統合語）は、アベマシクリブ群で 1 例（0.2%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.47］。アベマシクリブ群での事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

好中球減少症（統合語）による治験薬の投与変更は表 2.7.4.1-6 に示した。好中球減少症（統合語）の発現により、アベマシクリブ群では 44 例（10.0%）がアベマシクリブを減量し、72 例（16.3%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では好中球減少症（統合語）の発現によって減量した被験者はおらず、1 例（0.4%）がプラセボの投与を休薬した。

アベマシクリブ群で 7 例（1.6%）が好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止し、全例がアベマシクリブの投与を中止した。プラセボ群では好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

アベマシクリブ群で顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF）を投与された被験者は 31 例（7.0%）であった。G-CSF を投与した理由として、治験治療中に起こった好中球減少症（統合語）の治療目的が 29 例（6.6%）、治験治療中に起こった発熱性好中球減少症の治療目的が 1 例（0.2%）、治験治療中に起こった白血球減少症（統合語）の治療目的が 1 例（0.2%）であった。プラセボ群で G-CSF を投与された被験者は 2 例（0.9%）で、好中球減少症（統合語）の治療が目的であった。

発熱性好中球減少症はアベマシクリブ群 441 例中 6 例（1.4%）で報告され、グレード 2 が 1 例（0.2%）、グレード 3 が 4 例（0.9%）、グレード 4 が 1 例（0.2%）であった。これらのうち、グレード 3 及び 4 の各 1 例は重篤な有害事象として報告された。

これら 6 例のうちグレード 2 の 1 例は、実際には発熱のない好中球減少症を発現したが、CTCAE の発熱性好中球減少症のコードで報告された。また、グレード 4 の発熱性好中球減少症はアベマシクリブ中止後約 1 ヵ月の長期追跡期間において報告された（本被験者は治験中止後の治療にパクリタキセルの投与を受けていた）。プラセボ群では発熱性好中球減少症の発現は見られなかった。

アベマシクリブ群において発熱性好中球減少症を発現した 6 例の被験者の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.3.3.2.1.1 項に示した。

<u>安全性解析対象 150 mg 集団</u>

アベマシクリブ 150 mg 群で好中球減少症（統合語）は 137 例（42.8%）に認められ、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）は 76 例（23.8%）に認められた（表 2.7.4.2-10）。

好中球数減少に関して、臨床検査値のベースライン及び 1 つ以上の治験薬投与後の値を有していたのは 320 例中 310 例であった。アベマシクリブ 150 mg 群で 271 例（87.4%）に臨床検査値異常としての好中球数減少が認められ、グレード 1 は 60 例（19.4%）、グレード 2 は 118 例（38.1%）、グレード 3 は 86 例（27.7%）、グレード 4 は 7 例（2.3%）であった（表 2.7.4.3-2）。

重篤な有害事象としての好中球減少症（統合語）が 1 例（0.3%）認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table 14.83］。

好中球減少症（統合語）による治験薬の投与変更は表 2.7.4.1-6 に示した。アベマシクリブ 150 mg 群では 28 例（8.8%）が好中球減少症（統合語）の発現によりアベマシクリブを減量し、

48 例（15.0%）がアベマシクリブを休薬した。また、3 例（0.9%）が好中球減少症（統合語）によりアベマシクリブの投与を中止した。

アベマシクリブ 150 mg 群で G-CSF を投与された被験者は 18 例（5.6%）であった。

発熱性好中球減少症はアベマシクリブ 150 mg 群 320 例中 5 例（1.6%）で報告され、グレード 2 が 1 例（0.3%）、グレード 3 が 3 例（0.9%）、グレード 4 が 1 例（0.3%）であった。

2.7.4.2.1.6.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団での好中球減少症（統合語）はアベマシクリブ群で 135 例（41.3%）に認められ、グレード 3 は 64 例（19.6%）、グレード 4 は 5 例（1.5%）であった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.6］。プラセボ群では 3 例（1.9%）に認められ、グレード 3 は 1 例（0.6%）、グレード 4 は 1 例（0.6%）であった。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症（統合語）を発現するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 33.0 日間、プラセボ群で 176.5 日間だった。

好中球数減少に関して、臨床検査値のベースライン及び 1 つ以上の治験薬投与後の値を有していたのはアベマシクリブ群で 327 例中 313 例、プラセボ群で 161 例中 156 例であった。アベマシクリブ群で 251 例（80.2%）に臨床検査値異常としての好中球数減少が認められ、グレード 1 は 62 例（19.8%）、グレード 2 は 120 例（38.3%）、グレード 3 は 60 例（19.2%）、グレード 4 は 9 例（2.9%）であった。プラセボ群で 32 例（20.5%）に認められ、グレード 1 は 24 例（15.4%）、グレード 2 は 4 例（2.6%）、グレード 3 は 4 例（2.6%）であった（表 2.7.4.3-3）。

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常としての好中球数減少を発現するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 33.0 日間、プラセボ群で 104.0 日間だった。グレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現したアベマシクリブ群 69 例及びプラセボ群 4 例のうち、最初の 2 サイクル以内に初発したのはアベマシクリブ群で 41 例（59.4%）であり、プラセボ群では認められなかった

アベマシクリブ群において、治療を継続し、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現していない被験者 232 例のうち、残りの試験期間でグレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現した被験者は 24 例（10.3%）であった（表 2.7.4.7-14）。

最初の 3 サイクル及び 6 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の好中球数減少を発現した被験者における、残りの期間での好中球数減少のグレード別の再発状況を解析した。

最初の 3 サイクル以内では 41 例にグレード 3 以上の好中球数減少が報告され、そのうち 23 例（56.1%）が残りの試験期間にグレード 3 以上を再発した［うちグレード 4 は 3 例（7.3%）］。最初の 6 サイクル以内では 43 例にグレード 3 以上の好中球数減少が報告され、そのうち 18 例（41.9%）が残りの試験期間にグレード 3 以上を再発した［うちグレード 4 は 2 例（4.7%）］。

重篤な有害事象としての好中球減少症（統合語）を発現した被験者は、アベマシクリブ群で 2 例（0.6%）であり、プラセボ群ではいなかった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.57］。

好中球減少症（統合語）による治験薬の投与変更は表 2.7.4.1-9 に示した。アベマシクリブ群において、好中球減少症（統合語）の発現により、37 例（11.3%）がアベマシクリブを減量し、51

例（15.6%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群において、好中球減少症（統合語）の発現により、1 例（0.6%）がプラセボを減量し、1 例（0.6%）がプラセボを休薬した。

アベマシクリブ群において、好中球減少症（統合語）により 6 例（1.8%）に治験薬の投与中止が認められ、うち 3 例は治験治療の中止、残りの 3 例はアベマシクリブのみを先に中止した。これら 6 例が発現した事象の内訳は、4 例がグレード 3 の好中球減少症（統合語）、1 例がグレード 2 の好中球減少症（統合語）、残り 1 例がグレード 2 の好中球減少症（統合語）及びグレード 3 の白血球減少症（統合語）であった。プラセボ群では好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

試験開始前に G-CSF の投与歴があった被験者は 3 例（アベマシクリブ群：2 例、プラセボ群：1 例）であった。アベマシクリブ群で試験期間中に G-CSF を投与された被験者は 14 例（4.3%）であった（うち 2 例は試験開始前に G-CSF の投与歴あり）。G-CSF を投与した理由として、予防目的が 1 例、治験治療中に起こった好中球減少症（統合語）の治療目的が 11 例（3.4%）、治験治療中に起こった白血球減少症（統合語）の治療目的が 3 例（0.9%）（うち 1 例は好中球減少症の治療目的も含まれている）であった。プラセボ群で試験期間中に G-CSF を投与された被験者は 1 例（0.6%）で、好中球減少症（統合語）の治療が目的であった。

発熱性好中球減少症はアベマシクリブ群 327 例中 1 例でのみ報告された。本被験者は治験開始 32 日後にグレード 3 の発熱性好中球減少症を発現したが、翌日に回復した。治験責任医師により本事象は治験薬との因果関係が否定された。本被験者の詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 12.3.3.2.1.1 項に示した。

2.7.4.2.1.6.1.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.6.1.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

好中球減少症（統合語）は 8 例（42.1%）に認められ、グレード 3 は 6 例（31.6%）であった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.7）。臨床検査値異常としての好中球数減少は 16 例（84.2%）に認められ、グレード 3 は 6 例（31.6%）、グレード 4 は 1 例（5.3%）であった（表 2.7.4.3-4）。

2) パート A～F

好中球減少症（統合語）は 49 例（23.8%）に認められ、グレード 3 は 19 例（9.2%）、グレード 4 は 2 例（1.0%）であった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.17）。臨床検査値異常としての好中球数減少は 110 例（53.4%）に認められ、グレード 3 は 23 例（11.2%）、グレード 4 は 2 例（1.0%）であった。

パート B（NSCLC）で 1 例（0.5%）に重篤な有害事象として好中球減少症（統合語）が認められた（表 2.7.4.7-10）。

パート A で 1 例（0.5%）が好中球減少症（統合語）によりアベマシクリブ投与を中止した（表 2.7.4.7-12）。

2.7.4.2.1.6.1.3.2 JPBC 試験（国内）

好中球減少症（統合語）は 7 例（58.3%）に認められ、グレード 3 は 2 例（16.7%）であった（表 2.7.4.7-5）。

2.7.4.2.1.6.1.3.3 JPBH 試験（海外）

好中球減少症（統合語）はパート A で 9 例（45.0%）、パート B で 8 例（50.0%）に認められた（表 2.7.6.8-21）。このうち、パート A の 4 例（20.0%）、パート B の 5 例（31.3%）はグレード 3 の好中球減少症（統合語）を発現していた。グレード 4 の好中球減少症（統合語）は認められなかった。

パート A における臨床検査値異常としての好中球数減少は 14 例（70.0%）認められ、そのうちグレード 1 は 4 例（20.0%）、グレード 2 は 8 例（40.0%）、グレード 3 は 2 例（10.0%）であった［JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.26］。パート B における臨床検査値異常としての好中球数減少は 13 例（81.3%）認められ、そのうちグレード 1 は 2 例（12.5%）、グレード 2 は 7 例（43.8%）、グレード 3 は 4 例（25.0%）であった［JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.27］。

2.7.4.2.1.6.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

好中球減少症（統合語）は 49 例（37.1%）に認められ、グレード 3 は 25 例（18.9%）、グレード 4 は 7 例（5.3%）であった（表 2.7.6.18-9）。臨床検査値異常の好中球数減少は 114 例（87.7%）に認められ、グレード 3 は 29 例（22.3%）、グレード 4 は 6 例（4.6%）であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少症（統合語）は、細胞毒性化学療法の治療歴がある患者集団でベースラインの好中球数が低値であったことと関連していた。

追跡調査期間中（アベマシクリブ投与中止 19 日後、細胞毒性化学療法開始 8 日後）、グレード 4 の発熱性好中球減少症が 1 例に認められた。

好中球減少症（統合語）により治験薬を投与変更（減量又は休薬）した被験者は 35 例（26.5%）であった。G-CSF の使用は低く、9 例が G-CSF を投与され、このうち 2 例は米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）ガイドラインに従って G-CSF を投与された。好中球減少症（統合語）により治験薬を投与中止した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2 感染症

2.7.4.2.1.6.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象はアベマシクリブ群で 188 例（42.6%）、プラセボ群で 55 例（24.7%）に認められた。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であり、投与群間の発現割合の差はアベマシクリブ群においてグレード 2 の事象の発現割合が高かったことによるものであった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.31］。

発現割合が 5%以上であった事象はアベマシクリブ群で上気道感染 11.1%（49 例）及び尿路感染 8.8%（39 例）であり、プラセボ群では上気道感染 7.6%（17 例）のみであった。

アベマシクリブ群において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当するグレード 3 以上の事象は 29 例（6.6%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 以上の事象は肺感染（統合語）及び敗血症が各 6 例（1.4%）、尿路感染（統合語）及び皮膚感染が各 3 例（0.7%）、感染性小腸結腸炎及び軟部組織感染が各 2 例（0.5%）であった。プラセボ群ではグレード 3 以上の事象は 8 例（3.6%）に認められ、2 例以上に認められたグレード 3 の事象は上気道感染及び皮膚感染が各 2 例（0.9%）であった。

アベマシクリブ群において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は 26 例（5.9%）で報告され、3 例以上で認められたのは肺感染（統合語）7 例（1.6%）、敗血症 6 例（1.4%）及び皮膚感染 3 例（0.7%）であった。プラセボ群では 5 例（2.2%）で報告されたが、2 例以上で認められた事象はなかった。

3 例が敗血症により死亡し、1 例が敗血症に伴う多臓器機能不全症候群により死亡した（すべてアベマシクリブ 150 mg 群）。これらの被験者の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.3.1 項及び第 12.3.3.2.2 項に示した。

アベマシクリブ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象によって治験薬を減量した被験者はいなかったが、18 例（4.1%）が治験薬を休薬し、その内訳は肺感染（統合語）5 例（1.1%）、尿路感染（統合語）3 例（0.7%）、皮膚感染 2 例（0.5%）、結膜炎（統合語）、感染性小腸結腸炎、胃腸炎（統合語）、歯肉炎、帯状疱疹、咽頭炎、敗血症及び気管炎（統合語）が各 1 例（0.2%）であった。プラセボ群でも治験薬を減量した被験者は認められず、1 例（0.4%）が肺感染（統合語）により治験薬を休薬した（JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.29）。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はアベマシクリブ群で 7 例（1.6%）であり、その内訳は敗血症 4 例（0.9%）、肺感染（統合語）2 例（0.5%）及び感染性小腸結腸炎 1 例（0.2%）であった。

プラセボ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

本試験期間中に SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現した 243 例（アベマシクリブ群：188 例、プラセボ群：55 例）のうち、146 例（アベマシクリブ群：137 例、プラセボ群：9 例）が試験期間のいくつかの時点でグレード 3 以上の好中球数減少（臨床検査値異常）を発現していた。これらアベマシクリブ群 137 例のうち、14 例で認められた SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象（グレード 1：5 例、グレード 2：8 例、グレード 3：1 例）はグレード 3 の好中球数減少の発現の 1 週間以内に発現していた。

さらに、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現した 243 例（アベマシクリブ群：188 例、プラセボ群：55 例）のうち、121 例（アベマシクリブ群：117 例、プラセボ群：4 例）がグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）（有害事象）を発現していた。これらアベマシクリブ群 117 例のうち、18 例で認められた SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象（グレード 1：3 例、グレード 2：12 例、グレード 3：2 例、グレード 5：1 例）はグレード 3 の好中球減少症（統合語）の発現の 1 週間以内に発現していた。

本試験において、重度の好中球減少症（統合語）と重度の感染症の発現に関連性は認められなかった。

本試験期間中に SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現した 243 例（アベマシクリブ群：188 例、プラセボ群：55 例）のうち、アベマシクリブ群の 14 例がグレード 3 以上のリンパ球減少症（統合語）を発現していた。14 例のうち 1 例において、リンパ球減少症（統合語）の発現の 1 週間以内にグレード 1 の SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現していたが、その他の被験者については認められなかった。本試験において、重度のリンパ球減少症（統合語）と感染症の発現に関連性は認められなかった。

安全性解析対象 150 mg 集団

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象はアベマシクリブ 150 mg 群で 126 例（39.4%）に認められた。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.4.7-15）。

発現割合が 5%以上であった事象はアベマシクリブ 150 mg 群で上気道感染 11.9%（38 例）及び尿路感染（統合語）5.9%（19 例）であった。

アベマシクリブ 150 mg 群において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当するグレード 3 以上の事象は 23 例（7.2%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 以上の事象は肺感染（統合語）6 例（1.9%）、敗血症 5 例（1.6%）、尿路感染（統合語）及び皮膚感染が各 3 例（0.9%）であった。

アベマシクリブ 150 mg 群において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は 20 例（6.3%）で報告され、3 例以上で認められたのは肺感染（統合語）6 例（1.9%）、敗血症 5 例（1.6%）及び皮膚感染 3 例（0.9%）であった。

アベマシクリブ 150 mg 群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象によって治験薬を減量した被験者はいなかったが、12 例（3.8%）が治験薬を休薬し、その内訳は肺感染（統合語）4 例（1.3%）、皮膚感染 2 例（0.6%）、結膜炎（統合語）、感染性小腸結腸炎、胃腸炎（統合語）、尿路感染（統合語）、咽頭炎及び敗血症が各 1 例（0.3%）であった（JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の Table JPBL.14.78）。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はアベマシクリブ 150 mg 群で 5 例（1.6%）であり、その内訳は敗血症 3 例（0.9%）、肺感染（統合語）2 例（0.6%）であった。

2.7.4.2.1.6.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象はアベマシクリブ群で 128 例（39.1%）、プラセボ群で 46 例（28.6%）に認められた。ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table 14.44］。

発現割合が 5%以上であった事象はアベマシクリブ群で上気道感染 31 例（9.5%）、尿路感染（統合語）30 例（9.2%）及び肺感染（統合語）19 例（5.8%）であり、プラセボ群では尿路感染（統合語）16 例（9.9%）及び上気道感染 8 例（5.0%）であった。

アベマシクリブ群において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当するグレード 3 以上の事象は 19 例（5.8%）に認められた。2 例以上に認められたグレード 3 の事象は肺感染（統合語）5 例（1.5%）、蜂巣炎及び尿路感染（統合語）が各 2 例（0.6%）であった。グレード 4 の事象は 3 例に認められ、その内訳は肺感染（統合語）、胸膜感染及び敗血症が各 1 例（0.3%）であった。また、グレード 5 の肺感染（統合語）が 3 例に認められた（詳細は第 2.7.4.2.1.3.2 項参照）。

プラセボ群ではグレード 3 以上の事象は 5 例（3.1%）に認められ、2 例以上に認められたグレード 3 の事象はなかった。グレード 4 の事象は 1 例（0.6%）に認められ、その事象は敗血症であった。グレード 5 の事象の報告はなかった。

アベマシクリブ群において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は 19 例（5.8%）で報告され、2 例以上で認められたのは肺感染（統合語）9 例（2.8%）、尿路感染（統合語）3 例（0.9%）、蜂巣炎 2 例（0.6%）であった。プラセボ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は 5 例（3.1%）で報告されたが、2 例以上で認められた事象はなかった。

アベマシクリブ群で重篤な有害事象としての肺感染（統合語）を発現した 9 例［1 例は 2 件の肺感染（統合語）を報告］のうち、3 例は死亡に至った。治験責任医師により、死亡に至った 3 例のうち 1 例の肺感染（統合語）は治験薬と因果関係ありと判断され、残り 2 例は因果関係が否定された。また重篤な有害事象として報告された他の 6 例の肺感染（統合語）のうち、3 例は治験責任医師により因果関係ありと判断され、残り 3 例は因果関係が否定された。これら 6 例のうち 4 例が同用量又は減量でアベマシクリブの投与を再開し、肺感染（統合語）の再発は見られなかった。9 例のうち 8 例は、肺感染（統合語）を発現時に好中球減少症を併発しなかった、もしくは発現したがグレードが低く、治療中に回復したことから、これらの被験者の肺感染（統合語）は好中球減少症（統合語）に起因したものである可能性は低いと考えられた。これら 9 例の被験者の詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 14.3.6 項に示した。

試験期間中にアベマシクリブ群及びプラセボ群でグレード 4 の敗血症がそれぞれ 1 例ずつ認められたが、いずれも治験責任医師及び治験依頼者によって治験薬との因果関係が否定された。いずれの被験者も敗血症を発現時に好中球減少症（統合語）の併発は認められずに回復し、治験薬の投与を継続した［詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 14.3.6 項参照］。

アベマシクリブ群では肺感染（統合語）及び膿疱性皮疹［各 1 例（0.3%）］により 2 例が治験薬を減量した。また、11 例が治験薬を休薬し、その内訳は肺感染（統合語）4 例（1.2%）、尿路感染（統合語）2 例（0.6%）、熱性感染症、鼻咽頭炎、皮膚感染、上気道感染及び膿疱性皮疹が各 1 例（0.3%）であった。プラセボ群では胃腸炎（統合語）及び敗血症［各 1 例（0.6%）］により 2 例が治験薬を減量した。また、5 例が治験薬を休薬し、その内訳は胃腸炎（統合語）2 例（1.2%）、敗血症、尿路感染（統合語）及び創傷感染が各 1 例（0.6%）であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はアベマシクリブ群で 5 例（1.5%）であり、すべて肺感染（統合語）によるものであった。4 例（1.2%）は治験治療を中止し、残りの 1 例（0.3%）はアベマシクリブのみを中止した。

プラセボ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

本試験期間中に SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現した 174 例（アベマシクリブ群：128 例、プラセボ群：46 例）のうち、75 例（アベマシクリブ群：71 例、プラセボ群：4 例）が試験期間のいくつかの時点でグレード 3 以上の好中球数減少（臨床検査値異常）を発現していた。いずれの SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象も好中球数減少の発現 1 週間以内には発現しておらず、時間的な関連性は見られなかった。

さらに、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現した 174 例（アベマシクリブ群：128 例、プラセボ群：46 例）のうち、71 例（アベマシクリブ群：69 例、プラセボ群：2 例）がグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）（有害事象）を発現していた。アベマシクリブ群の 4 例で認められた SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象（グレード 2）はグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現の 1 週間以内に発現した。

本試験において時間的な関連性が認められた事象の件数は少なく、重度の好中球減少症（統合語）と重度の感染症の発現に関連性はないと考える。

本試験期間中に SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象を発現したアベマシクリブ群 128 例のうち、8 例がグレード 3 以上のリンパ球減少症（統合語）を発現していたが、いずれもリンパ球減少症（統合語）の発現 1 週間以内には発現していなかった。本試験では重度のリンパ球減少症（統合語）と感染症の発現に関連性は見られなかった。

2.7.4.2.1.6.2.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.6.2.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象は 10 例（52.6%）に認められ、その内訳は呼吸器感染（副鼻腔炎、上気道感染）7 例（36.8%）、尿路感染（尿路感染、膀胱炎）5 例（26.3%）、その他の感染症 12 例（63.2%）であった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.8）。グレード 1 は 2 事象、グレード 2 は 20 事象、グレード 3 は 2 事象（膀胱炎及び感染）であった。グレード 3 の感染を発現した被験者でのみ好中球減少症（統合語）も同時に認められた。

2) パート A～F

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象は 51 例（24.8%）に認められ、大多数はグレード 2 であった（表 2.7.4.7-16）。発現割合 5%以上の感染症は、尿路感染 6.3%（13 例：1 例を除きグレード 2）、肺感染 5.8%（12 例：グレード 2 が 3 例、グレード 3 が 8 例、グレード 5 が 1 例）であった。その他のグレード 3 の感染症は皮膚感染、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、医療機器関連感染、感染性腸炎、腹部感染、膿瘍、感染性小腸結腸炎、感染、骨髄炎及び腹膜炎が各 1 例（0.5%）であった。敗血症はグレード 4 が 1 例、グレード 5 が 2 例認められた。グレード 5 の事象については第 2.7.4.2.1.3.3.1 項で考察した。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は 17 例（8.3%）認められた（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.18）。主な重篤な有害事象（2 例以上）は、肺感染 9 例（4.4%）、敗血症 3 例（1.5%）であった。

肺感染によるアベマシクリブの投与中止が 1 例（0.5%）認められた（表 2.7.4.7-12）。

グレード 3 の気管支炎の 1 例（卵巣癌患者）、グレード 3 の感染性腸炎の 1 例（転移性乳癌患者）及びグレード 4 の敗血症の 1 例（NSCLC 患者）では、グレード 3 の好中球減少症（統合語）が同時又は 7 日以内に認められた。

2.7.4.2.1.6.2.3.2 JPBC 試験（国内）

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象は 4 例（33.3%）に認められ、グレード 2 が 2 事象、グレード 3 が 2 事象であった（表 2.7.4.7-5）。グレード 3 の 2 事象（肺感染及び胆道感染）は重篤な有害事象であり、治験担当医師によりアベマシクリブとの因果関係は否定された（第 2.7.4.2.1.4.3.2 項参照）。グレード 3 の胆道感染の 1 例（胆道癌患者）では、グレード 3 のリンパ球減少症（統合語）が同時に認められた。

2.7.4.2.1.6.2.3.3 JPBH 試験（海外）

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象を発現した被験者はパート A で 6 例（30.0%）、パート B で 8 例（50.0%）であった（表 2.7.6.8-21）。認められた事象の多くはグレード 1 又は 2 であった。

パート A において発現割合が 10%以上の有害事象は上気道感染 2 例（10.0%）（すべてグレード 1 又は 2）、副鼻腔炎 2 例（10.0%）（すべてグレード 2）及び尿路感染 2 例（10.0%）（すべてグレード 1 又は 2）であった。パート B において発現割合が 10%以上の有害事象は尿路感染 3 例（18.8%）（すべてグレード 2）、皮膚感染 3 例（18.8%）（すべてグレード 2 又は 3）、上気道感染及び副鼻腔炎が各 2 例（12.5%）（いずれの事象もすべてグレード 2）であった。グレード 3 の皮膚感染 2 例は治験薬との因果関係が否定された。

2.7.4.2.1.6.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象は 41 例（31.1%）で認められ、大多数はグレード 1 又は 2 であった。最も多く発現した感染症は尿路感染及び上気道感染が各 10 例（7.6%）であった［JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN.12.13］。

グレード 3 以上の好中球減少症（中央検査機関で検出）を発現した 35 例中 14 例が、本治験参加中のいずれかの時点で感染症を発現した。そのうち 5 例はグレード 3 の好中球減少症（統合語）発現後 7 日以内に感染症を発現したが、いずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。本治験において、高度の好中球減少症（統合語）と感染症の間に関連性はないと推察された。

グレード 3 又は 4 のリンパ球減少症（統合語）を発現した 18 例中 4 例が、アベマシクリブ投与期間中に軽度の感染症を発現した。4 例中 3 例はグレード 3 のリンパ球減少症（統合語）発現後 7 日以内に感染症を発現せず、残りの 1 例はグレード 1 のインフルエンザを発現した日にグレード 3 のリンパ球減少症（統合語）が回復した。本治験では、重度のリンパ球減少症（統合語）と感染症の間に関連性はないと推察された。

2.7.4.2.1.6.3 下痢

2.7.4.2.1.6.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

下痢はアベマシクリブ群において最も発現割合の高い事象であった。

安全性解析対象集団において、下痢はアベマシクリブ群で 381 例（86.4%）、プラセボ群で 55 例（24.7%）に認められた（表 2.7.4.2-9）。ほとんどの下痢はグレード 1 又は 2（アベマシクリブ群：73.0%、プラセボ群：24.2%）であり、グレード 3 の下痢はアベマシクリブ群で 59 例（13.4%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）に認められた。グレード 4 の下痢を発現した被験者はいずれの群でも認められなかった。［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.5］

重篤な有害事象としての下痢は、アベマシクリブ群で 7 例（1.6%）に認められた（すべてアベマシクリブ 150 mg 群）（表 2.7.4.2-26）。これらのうち 4 例は下痢のために入院し、うち 3 例は下痢の回復後も治験を継続した。残りの 3 例は他の重篤な有害事象（下気道感染、食中毒による腹痛と下痢、下痢に伴う脱水）を主な理由として入院し、3 例とも回復後も治験を継続した。下痢のために入院した 4 例及び他の重篤な有害事象を主な理由として入院した 3 例の被験者の詳細を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.3.3.2.3 項に示す。

下痢の詳細な解析を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL 12.14 に示した。

なお、本解析では下痢はグレードの変動にかかわらず持続的に発現した事象とした。

アベマシクリブ群で下痢は 381 例に認められた。381 例中 1 件発現が 185 例（48.6%）、2 件発現が 90 例（23.6%）、3 件以上発現が 106 例（27.8%）であった。995 件中 848 件（85.2%）はデータカットオフ日までに回復し、6 件（0.6%）は後遺症を伴う回復、28 件（2.8%）は回復中、1 件（0.1%）は不明、106 件（10.7%）は未回復であった。プラセボ群で下痢は 55 例に認められた。55 例中 1 件発現が 42 例（76.4%）、2 件発現が 7 例（12.7%）、3 件以上発現が 6 例（10.9%）であった。81 件中 69 件（85.2%）はデータカットオフ日までに回復し、3 件（3.7%）は回復中、8 件（9.9%）は未回復であった。

投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は、アベマシクリブ群で 6.0 日、プラセボ群で 57.0 日であった。グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値は、アベマシクリブ群でそれぞれ 9.0 日及び 6.0 日、プラセボ群でそれぞれ 2.5 日及び 7.0 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は、アベマシクリブ群で 29.0 日、プラセボ群で 96.0 日であった。

アベマシクリブ群での止瀉薬（ロペラミド等）の使用は 333 例（75.5%）であった。

アベマシクリブ群で下痢の発現が認められた被験者のうち止瀉薬を使用したのは、グレード 1 の 126 例（69.2%）、グレード 2 の 112 例（80.0%）、グレード 3 の 52 例（88.1%）であった。プラセボ群で下痢の発現が認められた被験者のうち止瀉薬を使用したのは、グレード 1 の 11 例（25.6%）、グレード 2 の 6 例（54.5%）、グレード 3 の 1 例（100.0%）であった。

アベマシクリブ群の 5%以上の被験者で使用されていた止瀉薬はロペラミド 302 例（68.5%）、ジオスメクタイト（diosmectite：日本未承認）24 例（5.4%）及び Lomotil®23 例（5.2%）であった。プラセボ群の 5%以上の被験者で使用されていた止瀉薬はロペラミド 28 例（12.6%）であった。

アベマシクリブ群では下痢は 381 例に認められ、下痢によって 83 例（18.8%）がアベマシクリブを減量し、2 例（0.5%）がフルベストラントを減量した。また 83 例（18.8%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では下痢は 55 例に認められ、1 例（0.4%）が治験薬を減量し、休薬した被験者はいなかった。

アベマシクリブ群で 13 例（2.9%）が下痢によって治験薬の投与を中止した。7 例はアベマシクリブの投与を中止し、フルベストラントの投与は継続した。6 例はアベマシクリブ及びフルベストラントの両方の投与を中止した。プラセボ群で下痢によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

サイクル別の下痢の最大グレードを JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL 12.15 に示す。また、サイクル別のグレード 2 又は 3 の下痢の発現割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure JPBL.12.3 に示した。

アベマシクリブ群でグレードの高い下痢は第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。第 4 サイクル以降はグレード 2 の割合は 5%未満であり、第 5 サイクル以降はグレード 3 の割合は 1%未満であった。プラセボ群でグレード 2 の割合はすべてのサイクルで 2%未満であり、グレード 3 は見られなかった。

アベマシクリブ群において、初発がグレード 3 でその後にグレード 2 を再発したのは 18 例（4.1%）、グレード 3 を再発したのは 5 例（1.1%）であった。初発がグレード 2 でその後にグレード 2 を再発したのは 42 例（9.5%）、グレード 3 を再発したのは 22 例（5.0%）であった。

プラセボ群では初発がグレード 3 であった 1 例はその後再発せず、初発がグレード 2 であった 12 例（5.4%）のうち 1 例がグレード 3 を再発した。アベマシクリブ群において、第 2 サイクルまでにグレード 2 又は 3 の下痢が認められたのは 145 例で、グレード 2 が 110 例（このうち第 2 サイクル以降にグレード 2 の再発 27 例、グレード 3 の再発 8 例）、グレード 3 が 35 例（このうち第 2 サイクル以降にグレード 2 の再発 7 例、グレード 3 の再発 1 例）であった。プラセボ群において、1 例で第 2 サイクルまでにグレード 2 の下痢が認められたが、再発はなかった。第 2 サイクルまでにグレード 2 又は 3 の下痢が認められた被験者のうち、ほとんどの被験者（75.2%）は同じ又はより高いグレードの下痢を再発することはなかった。

アベマシクリブ群において、グレード 3 又は 4 の好中球減少症（統合語）（有害事象）の発現と同時、もしくはグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）（有害事象）の発現 1 週間以内にグレード 2 の下痢が 8 例（1.8%）で認められたが、グレード 3 の下痢を発現した被験者はいなかった。下痢を発現した被験者の中で重度の好中球減少症（統合語）又は感染症を併発した被験者はいなかった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で下痢は 267 例（83.4%）に認められた（表 2.7.4.2-10）。ほとんどの下痢はグレード 1 又は 2（72.2%）であり、グレード 3 の下痢は 36 例（11.3%）に認められた。

グレード 4 の下痢を発現した被験者は認められなかった。［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.79］

重篤な有害事象としての下痢は、アベマシクリブ 150 mg 群で 7 例（2.2%）に認められた。これら 7 例の被験者の詳細を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.3.3.2.3 項に示す。

安全性解析対象 150 mg 集団での下痢の詳細な解析を表 2.7.4.7-17 に示した。

アベマシクリブ 150 mg 群で下痢は 267 例に 663 件認められた。267 例中 1 件発現が 143 例（53.6%）、2 件発現が 58 例（21.7%）、3 件以上発現が 66 例（24.7%）であった。663 件中 558 件（84.2%）はデータカットオフ日までに回復し、3 件（0.5%）は後遺症を伴う回復、19 件（2.9%）は回復中、1 件（0.2%）は不明、78 件（11.8%）は未回復であった。

アベマシクリブ 150 mg 群において、投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は 7.0 日であった。グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値は、それぞれ 9.0 日及び 6.0 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は 38.0 日であった。

アベマシクリブ 150 mg 群での止瀉薬（ロペラミド等）の使用は 229 例（71.6%）であった（JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.64）。アベマシクリブ 150 mg 群で下痢の発現が認められた被験者のうち止瀉薬を使用したのは、グレード 1 の 97 例（67.4%）、グレード 2 の 70 例（80.5%）、グレード 3 の 31 例（86.1%）であった。

アベマシクリブ 150 mg 群の 5%以上の被験者で使用されていた止瀉薬はロペラミド［206 例（64.4%）］及びジオスメクタイト［16 例（5.0%）］であった。

アベマシクリブ 150 mg 群では下痢は 267 例に認められ、下痢によって 45 例（14.1%）がアベマシクリブを減量し、1 例（0.3%）がフルベストラントを減量した。また、47 例（14.7%）がアベマシクリブを休薬した。［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.78 参照］

アベマシクリブ 150 mg 群で 5 例（1.6%）が下痢によって治験薬の投与を中止した。4 例はアベマシクリブの投与を中止し、フルベストラントの投与は継続した。1 例はアベマシクリブ及びフルベストラントの両方の投与を中止した。

サイクル別の下痢の最大グレードを表 2.7.4.7-18 に示す。

アベマシクリブ群でグレードの高い下痢（グレード 2 又は 3）は主に第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。

アベマシクリブ群において、初発がグレード 3 でその後にグレード 2 を再発したのは 8 例（2.5%）、グレード 3 を再発したのは 3 例（0.9%）であった。初発がグレード 2 でその後にグレード 2 を再発したのは 23 例（7.2%）、グレード 3 を再発したのは 10 例（3.1%）であった。

2.7.4.2.1.6.3.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

下痢はアベマシクリブ群において最も発現割合の高い事象であった。

下痢はアベマシクリブ群で 266 例（81.3%）、プラセボ群で 48 例（29.8%）に認められた（表 2.7.4.2-11）。ほとんどの下痢はグレード 1 又は 2（アベマシクリブ群：71.9%、プラセボ群：

28.6%）であり、グレード 3 の下痢はアベマシクリブ群で 31 例（9.5%）、プラセボ群で 2 例（1.2%）に認められた。グレード 4 の下痢を発現した被験者はいずれの群でも認められなかった。［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.43］

重篤な有害事象としての下痢は、アベマシクリブ群で 5 例（1.5%）に 7 件認められた（1 例で 3 件の下痢が報告された）（表 2.7.4.2-28）。重篤な有害事象としての下痢により治験治療を中止した被験者はいなかった。これら 5 例の被験者の詳細を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 12.3.3.2.3 項に示す。

下痢の詳細な解析を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.15 に示した。

なお、本解析では下痢はグレードの変動にかかわらず持続的に発現した事象とした。

アベマシクリブ群で下痢は 266 例に認められた。266 例中 1 件発現が 132 例（49.6%）、2 件発現が 51 例（19.2%）、3 件以上発現が 83 例（31.2%）であった。754 件中 664 件（88.1%）はデータカットオフ日までに回復し、5 件（0.7%）は後遺症を伴う回復、12 件（1.6%）は回復中、70 件（9.3%）は未回復であった。プラセボ群で下痢は 48 例に認められた。48 例中 1 件発現が 31 例（64.6%）、2 件発現が 12 例（25.0%）、3 件以上発現が 5 例（10.4%）であった。ほとんどの事象［72 件（92.3%）］はデータカットオフ日までに回復した。

投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は、アベマシクリブ群で 8.0 日、プラセボ群で 59.5 日であった。グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値は、アベマシクリブ群でそれぞれ 10.5 日及び 8.0 日、プラセボ群でそれぞれ 6.0 日及び 2.0 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は、アベマシクリブ群で 37.5 日、プラセボ群で 51.0 日であった。

アベマシクリブ群での止瀉薬（ロペラミド等）の使用は 266 例中 195 例（73.3%）であった。

アベマシクリブ群で下痢の発現が認められた被験者のうち止瀉薬を使用したのは、グレード 1 の 98 例（67.1%）、グレード 2 の 72 例（80.9%）、グレード 3 の 25 例（80.6%）であった。プラセボ群で下痢の発現が認められた被験者のうち止瀉薬を使用したのは、グレード 1 の 8 例（22.9%）、グレード 2 の 5 例（45.5%）、グレード 3 の 2 例（100.0%）であった。

ITT 集団において、最もよく使用されていた止瀉薬はロペラミド［アベマシクリブ群：209 例（63.9%）、プラセボ群：25 例（15.5%）］であった。

アベマシクリブ群では下痢によって 42 例（12.8%）がアベマシクリブを減量し、50 例（15.3%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では 3 例（1.9%）が下痢によって治験薬を減量及び休薬した。

アベマシクリブ群で 6 例（1.8%）が下痢によって治験薬の投与を中止した。5 例（1.5%）は治験治療を中止し、1 例（0.3%）はアベマシクリブの投与を先に中止した。プラセボ群で下痢によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

サイクル別の下痢の最大グレードを JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.16 に示す。また、サイクル別のグレード 2 又は 3 の下痢の発現割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Figure JPBM.12.3 に示した。

アベマシクリブ群でグレードの高い下痢（グレード 2 又は 3）は主に第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。グレード 2 の割合はほとんどのサイクルで 10%未満であり、第 3 サイクル

以降のグレード 3 の割合は 1%未満であった。プラセボ群でグレード 2 の割合はほとんどのサイクルで 2%未満であり、グレード 3 の割合はわずかであった。

初発がグレード 3 であった被験者のうち、9 例（2.8%）の被験者がグレード 2 を再発し、5 例（1.5%）の被験者がグレード 3 を再発した。初発がグレード 2 であった被験者のうち、31 例（9.5%）の被験者がグレード 2 を再発し、17 例（5.2%）の被験者がグレード 3 を再発した。プラセボ群ではグレード 3 を初発した 1 例（0.6%）はその後再発せず、初発がグレード 2 であった 13 例（8.1%）のうち、2 例（1.2%）がグレード 3 を再発した。

2.7.4.2.1.6.3.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.6.3.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

下痢は 17 例（89.5%）に認められ、グレード 3 の下痢は 1 例（5.3%）であった（表 2.7.4.2-12）。

2) パート A～F

下痢は 135 例（65.5%）に認められ、大多数はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の下痢は 11 例（5.3%）であった。グレード 4 及び 5 の下痢は認められなかった（表 2.7.4.2-13）。

2.7.4.2.1.6.3.3.2 JPBC 試験（国内）

下痢は 9 例（75.0%）に認められ、グレード 3 の下痢は 1 例であった（表 2.7.4.2-14）。

2.7.4.2.1.6.3.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A の 20 例全例及びパート B の 16 例全例に下痢が認められた（表 2.7.6.8-21）。

パート A で認められた下痢において、グレード 1 が 3 例（15.0%）、グレード 2 が 8 例（40.0%）グレード 3 が 9 例（45.0%）であり、グレード 4 及び 5 の下痢は認められなかった。パート B で認められた下痢において、グレード 1 が 5 例（31.3%）、グレード 2 が 6 例（37.5%）グレード 3 が 5 例（31.3%）であり、グレード 4 及び 5 の下痢は認められなかった。

パート A の 2 例において重篤な有害事象としての下痢が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。パート B では重篤な有害事象としての下痢は見られなかった。

2.7.4.2.1.6.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

下痢は 119 例（90.2%）で認められ、大多数はグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 の下痢は 26 例（19.7%）であった。グレード 4 及び 5 の下痢は認められなかった（表 2.7.6.18-9）。

下痢の詳細な解析を JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN.12.14 に示した。本解析では下痢はグレードの変動にかかわらず持続的に発現した事象とした。下痢は 119 例に 263 件認められた。119 例中 1 件発現が 60 例（50.4%）、2 件発現が 29 例（24.4%）、3 件以上発現が 30 例（25.2%）であった。263 件中 244 件（92.8%）はデータカットオフ日までに回復し、2 件（0.8%）は後遺症を伴う回復、2 件（0.8%）は不明、15 件（5.7%）は未回復であった。

投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は 7.0 日（1～228 日）であった。グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値はそれぞれ 7.5 日及び 4.5 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は 28 日（9～286 日）であった。

止瀉薬は投与可能とした。止瀉薬の使用は 80 例（60.6%）であった。主な止瀉薬はロペラミド 75 例（56.8%）及びジフェノキシラート 12 例（9.1%）であった。

下痢を発現した 119 例中 86 例（72.3%）は、下痢によるアベマシクリブの投与変更はなかった。下痢による治験薬の休薬は 31 例（26.1%）であり、休薬 1 回は 18 例、2 回は 4 例、3 回以上は 9 例であった。下痢による治験薬の減量は 27 例（22.7%）であり、減量 1 回は 23 例、2 回は 4 例であった。下痢によるアベマシクリブの投与中止は 1 例（0.8%）であった。重篤な有害事象としての下痢は認められなかったが、下痢の後遺症と思われる重篤な有害事象が 4 例認められ、脱水、低カリウム血症（統合語）／脱水、血中クレアチニン増加、心電図異常が各 1 例であった。

サイクル別の下痢の最大グレードを JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN.12.15 に示した。グレードの高い下痢（グレード 2 又は 3）は主に第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。第 4 サイクル以降では下痢はほとんどがグレード 1 であり、グレード 2 の割合はほとんどのサイクルで 15%未満であり、グレード 3 の割合は 5%未満であった。

2.7.4.2.1.6.4 血中クレアチニン増加

2.7.4.2.1.6.4.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において、血中クレアチニン増加はアベマシクリブ群で 52 例（11.8%）に認められ、グレード 3 の血中クレアチニン増加は 4 例（0.9%）、グレード 4 の血中クレアチニン増加を発現した被験者はいなかった。プラセボ群で 1 例（0.4%）認められ、グレード 1 であった。［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.5］

血中クレアチニン増加に関して、臨床検査値のベースライン及び 1 つ以上の治験薬投与後の値を有していたのはアベマシクリブ群で 441 例中 434 例、プラセボ群で 223 例中 219 例であった。アベマシクリブ群で 427 例（98.4%）に臨床検査値異常としての血中クレアチニン増加が認められ、グレード 1 は 231 例（53.2%）、グレード 2 は 191 例（44.0%）、グレード 3 は 5 例（1.2%）であった。プラセボ群で 161 例（73.5%）に認められ、グレード 1 は 154 例（70.3%）、グレード 2 は 7 例（3.2%）であった（表 2.7.4.3-1）。

血中クレアチニン増加が腎損傷、腎機能不全又は腎機能障害と関連があるかを評価するために SMQ による急性腎不全の検討を実施した［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL 12.18］。急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者はアベマシクリブ群で 62 例（14.1%）であり、このうち血中クレアチニン増加は 52 例（11.8%）であった。プラセボ群では 1 例（0.4%）が急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した。

急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した 62 例において、投与後の血中クレアチニンと血中尿素窒素（blood urea nitrogen : BUN）の最大値の相関関係を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure JPBL.12.4 に示した。血中クレアチニンが基準範囲上限（ULN）の 2 倍以上で BUN が ULN 内であった 5 例について被験者のデータを包括的に評価した結果、これらの被験者が急性腎不全又は腎障害である確証は得られなかった。

急性腎障害の有害事象が報告されたアベマシクリブ群の 6 例の被験者の詳細を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 12.3.3.2.4 項に示した。

重篤な有害事象としての血中クレアチニン増加は、アベマシクリブ群で 3 例（0.7%）に認められた（表 2.7.4.2-26）。3 例のうち、1 例（0.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。これら 3 例の被験者の詳細を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 12.3.3.2.4 項に示した。

血中クレアチニン増加の発現により、アベマシクリブ群では 2 例（0.5%）がアベマシクリブを減量し、6 例（1.4%）がアベマシクリブを休薬した（JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL 14.29）。プラセボ群では血中クレアチニン増加の発現によって治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった。

安全性解析対象集団において、血中クレアチニン増加による治験薬の投与中止例は認められなかった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で血中クレアチニン増加は 37 例（11.6%）に認められ、グレード 3 の血中クレアチニン増加は 3 例（0.9%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.79］。

血中クレアチニン増加に関して、臨床検査値のベースライン及び 1 つ以上の治験薬投与後の値を有していたのはアベマシクリブ 150 mg 群で 320 例中 315 例であり、臨床検査値異常としての血中クレアチニン増加は 310 例（98.4%）に認められた。グレード 1 は 169 例（53.7%）、グレード 2 は 137 例（43.5%）、グレード 3 は 4 例（1.3%）であった（表 2.7.4.3-2）。

急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者はアベマシクリブ 150 mg 群で 44 例（13.8%）であり、このうち血中クレアチニン増加は 37 例（11.6%）であった（表 2.7.4.7-19）。

重篤な有害事象としての血中クレアチニン増加は、2 例（0.6%）に認められた（表 2.7.4.2-27）。2 例のうち、1 例（0.3%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

血中クレアチニン増加の発現により、1 例（0.3%）がアベマシクリブを減量し、5 例（1.6%）がアベマシクリブを休薬した（JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL 14.78）。

2.7.4.2.1.6.4.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団において、血中クレアチニン増加はアベマシクリブ群で 62 例（19.0%）に認められ、グレード 3 の血中クレアチニン増加は 7 例（2.1%）、グレード 4 の血中クレアチニン増加を発現した被験者はいなかった。プラセボ群で 6 例（3.7%）認められ、いずれもグレード 1 又は 2 であった。［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.6］

血中クレアチニン増加に関して、臨床検査値のベースライン及び 1 つ以上の治験薬投与後の値を有していたのはアベマシクリブ群で 327 例中 314 例、プラセボ群で 161 例中 156 例であった。アベマシクリブ群で 308 例（98.1%）に臨床検査値異常としての血中クレアチニン増加が認められ、グレード 1 は 135 例（43.0%）、グレード 2 は 166 例（52.9%）、グレード 3 は 7 例（2.2%）

であった。プラセボ群では 131 例（84.0%）に認められ、グレード 1 は 124 例（79.5%）、グレード 2 は 7 例（4.5%）であった（表 2.7.4.3-3）。アベマシクリブ群において、臨床検査値異常としての血中クレアチニン増加が認められた被験者のほとんど［192 例（61.1%）］の治験薬投与後の血中クレアチニンの値は、グレードに関係なく、ULN と同等かそれ以下であった。またプラセボ群でも臨床検査値異常としての血中クレアチニン増加が認められた 115 例（73.7%）の被験者が同様の結果を示した。

血中クレアチニン増加が腎損傷、腎機能不全又は腎機能障害と関連があるかを評価するために SMQ による急性腎不全の検討を実施した［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.19］。急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者はアベマシクリブ群で 70 例（21.4%）であり、このうち血中クレアチニン増加は 62 例（19.0%）であった。プラセボ群では 6 例（3.7%）が急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現し、いずれも血中クレアチニン増加であった。

急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現したアベマシクリブ群 70 例において、投与後の血中クレアチニンと BUN の最大値の相関関係を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Figure JPBM.12.4 に示した。血中クレアチニンが ULN 2 倍以上で BUN が ULN 内であった 10 例について被験者のデータを包括的に評価した結果、急性腎障害であると報告された被験者はいなかった。10 例のうち 3 例（0.9%）の血中クレアチニン増加は重篤な有害事象として報告され、3 例中 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。これら 3 例の被験者の詳細を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 12.3.3.2.4 項に示した。これら 3 例の血中クレアチニン増加は下痢及び血液量減少によるものであり、アベマシクリブ投与による腎損傷、腎機能不全又は腎機能障害によるものであるという確証は得られなかった。

また、10 例のうち 9 例では臨床検査値異常を招く可能性のある下痢、悪心、脱水及び嘔吐といった時間的に関連性のある事象が見られた。残りの 1 例はベースラインの時点で血清クレアチニン及び BUN の上昇が認められ、アベマシクリブの投与中止後も数週間にわたって臨床検査値の上昇が継続した。これら 10 例の被験者が腎不全又は腎損傷である確証は得られなかった。

血中クレアチニン増加を伴う急性腎障害を発現した被験者はアベマシクリブ群で 7 例、プラセボ群で 1 例であった（各被験者の詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 14.3.8 項参照）。アベマシクリブ群の 7 例（うち 4 例は重篤）は後遺症なく回復し、腎損傷、腎機能不全又は腎機能障害は認められなかった。したがって、低グレードの下痢を併発した被験者で報告された、BUN 上昇の有無にかかわらない血中クレアチニン増加を伴う急性腎障害は、腎前性の急性腎障害というよりは下痢によるものであり、腎機能損傷の結果ではない可能性が高い。

血中クレアチニン増加の発現により、アベマシクリブ群では 8 例（2.4%）がアベマシクリブを減量し、6 例（1.8%）がアベマシクリブを休薬した（JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.42）。プラセボ群では血中クレアチニン増加の発現によって治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった。

血中クレアチニン増加による治験薬の投与中止例はアベマシクリブ群で 4 例（1.2%）に認められ、1 例は治験治療を中止し、3 例はアベマシクリブのみを先に中止した。プラセボ群では血中クレアチニン増加の発現によって治験薬を中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.6.4.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.6.4.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

血中クレアチニン増加は 4 例（21.1%）に認められ、グレード 1 が 2 例（10.5%）、グレード 2 が 2 例（10.5%）であった。臨床検査値異常の血中クレアチニン増加は 19 例全例に認められ、グレード 1 が 4 例（21.1%）、グレード 2 が 15 例（78.9%）であった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.10）。

2) パート A～F

血中クレアチニン増加は 30 例（14.6%）に認められ、グレード 3 の血中クレアチニン増加が 1 例（0.5%）であり、グレード 4 の血中クレアチニン増加は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.17）。臨床検査値異常の血中クレアチニン増加は 200 例（97.1%）に認められ、大多数はグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 は 3 例（1.5%）であった（表 2.7.4.7-25）。

急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者は 35 例（17.0%）であり、このうち血中クレアチニン増加は 30 例（14.6%）であった（表 2.7.4.7-20）。

重篤な有害事象としての血中クレアチニン増加は認められなかった。また、血中クレアチニン増加によるアベマシクリブの投与中止例は認められなかった。

第 1 サイクル中、BUN の測定値は概して安定しており、用量依存性は認められなかった（図 2.7.4.7-1）。

2.7.4.2.1.6.4.3.2 JPBC 試験（国内）

血中クレアチニン増加は 11 例（91.7%）に認められ、グレード 1 又はグレード 2 であった（表 2.7.4.2-14）。

2.7.4.2.1.6.4.3.3 JPBH 試験（海外）

血中クレアチニン増加はパート A で 2 例（10.0%）、パート B で 2 例（12.5%）に認められ、すべてグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.6.8-21）。

パート A における臨床検査異常としての血中クレアチニン増加は 20 例全例に認められ、グレード 1 が 16 例（80.0%）及びグレード 2 が 4 例（20.0%）であった［JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.26 及び Table JPBH.11.27］。パート B における臨床検査異常としての血中クレアチニン増加は 16 例全例に認められ、グレード 1 が 7 例（43.8%）及びグレード 2 が 9 例（56.3%）であった。血中クレアチニン増加による治験薬の投与中止又は投与変更は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.4.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

有害事象としての血中クレアチニン増加は 17 例（12.9%）に認められ、グレード 3 の血中クレアチニン増加が 1 例（0.8%）であり、グレード 4 及び 5 の血中クレアチニン増加は認められなかった（表 2.7.6.18-9 参照）。臨床検査値異常としての血中クレアチニン増加は 128 例（98.5%）に認められ、大多数はグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 は 1 例（0.8%）であった。グレード 1 又は 2 を発現した被験者のうち 67.7%の被験者は、治験薬投与後の血中クレアチニンの最大値が正常範囲内だった。

急性腎不全（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者は 20 例（15.2%）に認められ、17 例（12.9%）が血中クレアチニン増加を発現した（表 2.7.4.7-21）。

重篤な有害事象としての血中クレアチニン増加は 4 例に認められ、うち 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象として急性腎障害が 1 例に報告された。詳細は JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）第 12.3.3.2.4 項に示した。

血中クレアチニン増加の発現は第 1 サイクルで認められ、アベマシクリブ投与中はクレアチニン値が増加したままであったが、アベマシクリブ投与中止後（追跡調査期間）に減少したことから血中クレアチニン増加は可逆的であることを示している。個々の被験者で BUN の変動は認められなかった。

シスタチン C の解析はバイオマーカー解析用にベースライン時及びアベマシクリブ投与 15 日目に採取した血漿検体を用いて、後ろ向き評価として実施した。副次解析の糸球体濾過率はシスタチン C の測定値に基づき算出した。この解析から、シスタチン C の増加又は糸球体濾過率の低下は認められず、アベマシクリブ投与後に観察される血清中のクレアチニン増加は糸球体濾過率の変動との関連性はないことが示された。

2.7.4.2.1.6.5 肝障害

2.7.4.2.1.6.5.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において認められた肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.2-37 に示した。

肝機能に関する有害事象

グレード 3 又は 4 の肝機能に関する有害事象を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった。

- グレード 3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ群で 57.0 日、プラセボ群で 64.5 日
- グレード 3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ群で 185.0 日、プラセボ群で 77.5 日

グレード 3 以上の ALT 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 14.0 日、プラセボ群で 24.5 日であり、グレード 3 以上の AST 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 13.0 日、プラセボ群で 15.0 日であった。

アベマシクリブ群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 70 例（15.9%）のうち、13 例（2.9%）が肝機能に関する有害事象により治験薬を中止し、その内訳は ALT 増加が 3 例（0.7%）、AST 増加及び薬物性肝障害が各 2 例（0.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、肝不全、肝機能異常及び肝病変が各 1 例（0.2%）であった。有害事象を理由にアベマシクリブを減量したアベマシクリブ群 189 例（42.9%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 7 例（1.6%）、AST 増加 2 例（0.5%）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（0.2%）であった。プラセボ群では肝機能に関する有害事象による治験薬の減量は見られなかった。有害事象を理由にアベマシクリブを休薬したアベマシクリブ群 229 例（51.9%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 14 例（3.2%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（0.7%）、AST 増加 2 例（0.5%）、薬物性肝障害及び肝機能異常が各 1 例（0.2%）であった。

薬物性肝障害（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.20 に示す。

薬物性肝障害（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者はアベマシクリブ群で 86 例（19.5%）、プラセボ群で 22 例（9.9%）であった。アベマシクリブ群で発現割合が 10%以上であった事象は ALT 増加 59 例（13.4%）、AST 増加 54 例（12.2%）であった。

アベマシクリブ群で 7 例（1.6%）の被験者に薬物性肝障害（SMQ）に含まれる重篤な有害事象が認められ、その内訳は薬物性肝障害（2 例）、肝不全（2 例）及び肝機能異常（3 例）であった。複数の肝機能関連の事象が報告され、それぞれの事象で AST 又は ALT 増加が報告された。これらの被験者の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 14.3.6 項に示した。

<u>肝機能に関する臨床検査値異常</u>

グレード 3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった

- グレード 3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ群で 60.5 日、プラセボ群で 84.0 日
- グレード 3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ群で 178.0 日、プラセボ群で 57.0 日

グレード 3 以上の ALT 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 28.5 日、プラセボ群で 40.0 日であり、グレード 3 以上の AST 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 29.0 日、プラセボ群で 17.5 日であった。

アベマシクリブ群において、治療を継続し、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の ALT 増加を発現していない 343 例のうち、残りの試験期間でグレード 3 又は 4 の ALT 増加を発現した被験者は 7 例のみであり、その内訳はグレード 3 が 6 例（1.7%）、グレード 4 が 1 例（0.3%）であった（表 2.7.4.2-39）。サイクルごとの解析では、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現していない被験者の 98.0%は残りの試験期間にグレード 3 以上の ALT 増加を発現しなかった。

アベマシクリブ群において、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現し、治療を継続しているのは 9 例であり、そのうち残りの試験期間にグレード 3 の ALT 増加を発現したのは 1 例（11.1%）だった（表 2.7.4.2-40）。プラセボ群で最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現したのは 1 例であり、本被験者は再発しなかった。

肝機能に関する臨床検査値異常を発現した被験者を包括的に評価した。グレード 3 以上の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の詳細を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.57 に、グレード 2 以上の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の一覧を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.58 に示した。

AST 又は ALT に関する臨床検査値異常（AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、10 倍以上、AST 又は ALT が ULN 3 倍以上で総ビリルビン値が ULN 2 倍以上、もしくは AST 又は ALT が ULN 5 倍以上で総ビリルビン値が ULN 2 倍以上）の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.19 に要約した。

ALT 値が ULN 5 倍以上又は ULN 10 倍以上であった被験者の割合は、アベマシクリブ群でそれぞれ 4.4%又は 2.3%、プラセボ群でそれぞれ 0.9%又は 0.9%であった。AST 値が ULN 5 倍以上又は ULN 10 倍以上であった被験者の割合は、アベマシクリブ群でそれぞれ 3.9%又は 1.6%、プラセボ群でそれぞれ 4.6%又は 0.5%であった。

また、血清ビリルビンの投与後最大値と ALT 又は AST の相関図（eDISH plots）を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure JPBL.14.2 及び Figure JPBL.14.3 に示した。

4 例の被験者が AST 又は ALT が ULN 3 倍以上で総ビリルビン値が ULN 2 倍以上の基準を満たした［各被験者の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 14.3.6 項参照］。

- アベマシクリブ群の 1 例は[redacted]を患っており、[redacted]の必要なく[redacted]した
- アベマシクリブ群の 1 例は[redacted]し、これが[redacted]された
- プラセボ群の 1 例は[redacted]を患っており、試験開始[redacted]日後に[redacted]した
- プラセボ群の 1 例は[redacted]ため、[redacted]した

有害事象又は臨床検査値異常として報告された ALT 又は AST 増加の発現割合はいずれもプラセボ群に比べてアベマシクリブ群で高かった。全般的に、これら事象は治験薬の減量や休薬によって管理可能であり、治験治療を中止すると回復した。単発的に ALT 及び AST が上昇した被験者に関しては、治験薬の投与変更の必要なく回復に至った。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群において認められた肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.2-38 に示した。

アベマシクリブ 150 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 41 例（12.8%）のうち、9 例（2.8%）が肝機能に関する有害事象により治験薬を中止し、その内訳は ALT 増加及び AST 増加が各 2 例（0.6%）、薬物性肝障害、血中アルカリホスファターゼ増加、γーグルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常及び肝病変が各 1 例（0.3%）であった。有害事象を理由にアベマシクリブを減量したアベマシクリブ 150 mg 群 121 例（37.8%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 3 例（0.9%）、AST 増加 2 例（0.6%）及びγーグルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（0.3%）であった。有害事象を理由にアベマシクリブを休薬したアベマシクリブ 150 mg 群 154 例（48.1%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加 11 例（3.4%）、γーグルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（0.9%）、AST 増加 2 例（0.6%）であった。

また、アベマシクリブ 150 mg 群での薬物性肝障害（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者の発現例数及び割合を表 2.7.4.7-22 に示す。

薬物性肝障害（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者はアベマシクリブ 150 mg 群で 58 例（18.1%）であった。アベマシクリブ 150 mg 群で発現割合が 10%以上であった事象は ALT 増加及び AST 増加が各 39 例（12.2%）であった。アベマシクリブ 150 mg 群で 3 例（0.9%）の被験者に薬物性肝障害（SMQ）に含まれる重篤な有害事象が認められ、その内訳は腹水、薬物性肝障害及び肝機能異常（各 1 例）であった 。

表 2.7.4.2-37　肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=441 n (%)						Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1[a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1[a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased												
TEAE	441	23 (5.2)	18 (4.1)	17 (3.9)	1 (0.2)	59 (13.4)	223	5 (2.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	0 (0.0)	12 (5.4)
Laboratory Tests	434	123 (28.3)	35 (8.1)	17 (3.9)	3 (0.7)	178 (41.0)	219	59 (26.9)	9 (4.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	71 (32.4)
Aspartate aminotransferase increased												
TEAE	441	25 (5.7)	19 (4.3)	10 (2.3)	0 (0.0)	54 (12.2)	223	7 (3.1)	2 (0.9)	6 (2.7)	0 (0.0)	15 (6.7)
Laboratory Tests	433	130 (30.0)	15 (3.5)	17 (3.9)	0 (0.0)	162 (37.4)	219	41 (18.7)	5 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	55 (25.1)
Blood alkaline phosphatase increased												
TEAE	441	11 (2.5)	4 (0.9)	5 (1.1)	0 (0.0)	20 (4.5)	223	6 (2.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)
Laboratory Tests	434	53 (12.2)	21 (4.8)	4 (0.9)	0 (0.0)	78 (18.0)	219	25 (11.4)	10 (4.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	38 (17.4)
Blood bilirubin increased												
TEAE	441	0 (0.0)	3 (0.7)	4 (0.9)	0 (0.0)	7 (1.6)	223	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Laboratory Tests	434	6 (1.4)	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	14 (3.2)	219	6 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.7)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in safety population; N1 = number of patients evaluated; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse events.

a N1 is used as the denominator when calculating percentage.

表 2.7.4.2-38 肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団：アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N= 320 n (%)						Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1[a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1[a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased												
TEAE	320	13 (4.1)	13 (4.1)	12 (3.8)	1 (0.3)	39 (12.2)	223	5 (2.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	0 (0.0)	12 (5.4)
Laboratory Tests	315	87 (27.6)	22 (7.0)	11 (3.5)	2 (0.6)	122 (38.7)	219	59 (26.9)	9 (4.1)	3 (1.4)	0 (0.0)	71 (32.4)
Aspartate aminotransferase increased												
TEAE	320	19 (5.9)	14 (4.4)	6 (1.9)	0 (0.0)	39 (12.2)	223	7 (3.1)	2 (0.9)	6 (2.7)	0 (0.0)	15 (6.7)
Laboratory Tests	314	96 (30.6)	11 (3.5)	10 (3.2)	0 (0.0)	117 (37.3)	219	41 (18.7)	5 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	55 (25.1)
Blood alkaline phosphatase increased												
TEAE	320	7 (2.2)	1 (0.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	12 (3.8)	223	6 (2.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)
Laboratory Tests	315	34 (10.8)	18 (5.7)	4 (1.3)	0 (0.0)	56 (17.8)	219	25 (11.4)	10 (4.6)	3 (1.4)	0 (0.0)	38 (17.4)
Blood bilirubin increased												
TEAE	320	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.3)	223	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Laboratory Tests	315	3 (1.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.5)	219	6 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.7)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in safety population; N1 = number of patients evaluated; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse events.
a N1 is used as the denominator when calculating percentage.

表 2.7.4.2-39 最初の 4 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の ALT 増加を発現していない被験者における第 4 サイクル以降の ALT 増加（臨床検査値異常）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib + Fulvestrant N=441 n (%)	**Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)**
Patients with ≥1 baseline and postbaseline assessment	434	219
Patients only experience Grade ≤2 ALT increased by Cycle 4[a]	343	169
Patients experience Grade ≥3 ALT increased after Cycle 4	7 (2.0)	1 (0.6)
Patients experience Grade 3 ALT increased after Cycle 4	6 (1.7)	1 (0.6)
Patients experience Grade 4 ALT increased after Cycle 4	1 (0.3)	0

Note: Percentages are based on the number of patients who had both a baseline and postbaseline assessment with the additional condition that they experienced Grade ≤2 ALT increased and on-study treatment by Cycle 4.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; N = number of patients in the population; n = number of patients in category.
a Includes Grade 0 ALT increased.

表 2.7.4.2-40 最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現した被験者における第 4 サイクル以降の ALT 増加（臨床検査値異常）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib + Fulvestrant N=441 n (%)	**Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)**
Patients with ≥1 baseline and postbaseline assessment	434	219
Patients experienced Grade ≥3 ALT increased by Cycle 4	9	1
Patients experienced Grade ≥3 ALT increased after Cycle 4	1 (11.1)	0
Patients experienced Grade 3 ALT increased after Cycle 4	1 (11.1)	0
Patients experienced Grade 4 ALT increased after Cycle 4	0	0

Note: Percentages are based on the number of patients who had both a baseline and postbaseline assessment with the additional condition that they experienced Grade ≥3 ALT increased and on-study treatment by the Cycle 4.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category.

2.7.4.2.1.6.5.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団において認められた肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.2-41 に示した。

肝機能に関する有害事象

グレード 3 又は 4 の肝機能に関する有害事象を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった。

- グレード 3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ群で 60.5 日、プラセボ群で 421.0 日
- グレード 3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ群で 71.0 日、プラセボ群で 478.0 日

グレード 3 以上の ALT 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 14.0 日、プラセボ群で 8.0 日であり、グレード 3 以上の AST 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 14.5 日、プラセボ群で 8.0 日であった。

アベマシクリブ群において、ALT 増加及び AST 増加によってそれぞれ 6 例（1.8%）及び 2 例（0.6%）が治験薬を中止した。治験治療を中止した被験者は ALT 増加及び AST 増加でそれぞれ 5 例及び 2 例であり、残りの 1 例は ALT 増加によりアベマシクリブのみを先に中止した。プラセボ群では ALT 増加又は AST 増加によって治験薬を中止した被験者はいなかった。

薬物性肝障害（SMQ）に含まれる有害事象を発現した被験者の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.23 に示す。薬物性肝障害（SMQ）に含まれる有害事象はアベマシクリブ群で 76 例（23.2%）、プラセボ群で 20 例（12.4%）に認められた。アベマシクリブ群において 3 例に肝機能異常が認められたが非重篤であり、グレードは低かった。アベマシクリブ群で 2 例（0.6%）の被験者に薬物性肝障害（SMQ）に含まれる重篤な有害事象が認められた。1 例では ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加が報告され、他の 1 例では中毒性肝炎が報告された。いずれの事象も最初の 2 サイクル以内の発現であった。これらの被験者の詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 12.3.3.2.5.2 項に示した。

肝機能に関する臨床検査値異常

グレード 3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった

- グレード 3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ群で 67.0 日、プラセボ群で 421.0 日
- グレード 3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ群で 62.0 日、プラセボ群で 535.0 日

グレード 3 以上の ALT 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 28.0 日、プラセボ群で 12.0 日であり、グレード 3 以上の AST 増加がグレード 2 以下に回復するまでの期間（中央値）はアベマシクリブ群で 21.0 日、プラセボ群で 7.0 日であった。

アベマシクリブ群において、治療を継続し、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の ALT 増加を発現していない 264 例のうち、残りの試験期間でグレード 3 又は 4 の ALT 増加を発現した被験者は 6 例（2.3%）のみであった（表 2.7.4.2-42）。サイクルごとの解析では、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現していない被験者の 97.7%は残りの試験期間にグレード 3 以上の ALT 増加を発現しなかった。

アベマシクリブ群において、最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現し、治療を継続しているのは 9 例であり、そのうち残りの試験期間にグレード 3 の ALT 増加を発現したのは 1 例（11.1%）のみだった（表 2.7.4.2-43）。プラセボ群で最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現した被験者はいなかった。

肝機能に関する臨床検査値異常を発現した被験者を包括的に評価した。グレード 3 以上の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の詳細を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.70 に、グレード 2 以上の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の一覧を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.71 に示した。

アベマシクリブ群 4 例、プラセボ群 1 例の計 5 例において、非重篤のグレート 3 又は 4 の ALT 増加又は AST 増加の発現、かつ ULN10 倍以上の値が認められた（アベマシクリブ群の 4 例中 3 例は ULN20 倍以上であった）。これら 5 例のベースライン時の ALT 及び AST の値は正常範囲内に収まっており、試験期間を通して ULN を上回るビリルビン増加は報告されなかった。また 5 例はベースライン時に肝転移を有しておらず、ALT 増加又は AST 増加を発現した際にも新たな肝転移は報告されていなかった。アベマシクリブ群の 4 例中 1 例は Day 29 に ALT 増加及び AST 増加を発現したが、中央測定による臨床検査値では正常範囲内に収まっており、被験者は治験治療を継続した。残りの 3 例はアベマシクリブの中止後に肝酵素レベルが低下したため、アベマシクリブとの関連性は見いだせなかった。

全般的に、これらの事象は単発の肝酵素の増加（ULN を上回るビリルビン増加は報告なし）であり、治験薬の減量や休薬によって管理可能で、治験治療を中止すると回復に至った。

AST 又は ALT に関する臨床検査値異常［AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、10 倍以上、AST 又は ALT が ULN 3 倍以上で総ビリルビン値が ULN 2 倍以上、もしくは AST 又は ALT が ULN 5 倍以上で総ビリルビン値が ULN 2 倍以上］の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.22 に要約した。また、血清ビリルビンの投与後最大値と ALT 又は AST の相関図（eDISH plots）を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Figure JPBM.14.28 及び Figure JPBM.14.29 に示した。

AST が ULN 3 倍以上で総ビリルビン値が ULN 2 倍以上の基準を満たした被験者はいなかったが、アベマシクリブ群で第 [redacted] サイクル以降に [redacted]、[redacted]の基準を満たした被験者が 1 例認められた。[redacted]ため、本被験者はアベマシクリブの投与変更なく[redacted]まで治験を継続し、治験責任医師によりこれら肝機能に関する事象と治験薬の因果関係はないと評価された。

有害事象又は臨床検査値異常として報告された ALT 又は AST 増加の発現割合はいずれもプラセボ群に比べてアベマシクリブ群で高かった。全般的に、これら事象は治験薬の減量や休薬によって管理可能であり、治験治療を中止すると回復した。単発的に ALT 及び AST が上昇した被験者に関しては、治験薬の投与変更の必要なく回復に至った。

表 2.7.4.2-41　肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)						Placebo + NSAI N=161 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased												
TEAE	327	19 (5.8)	12 (3.7)	19 (5.8)	1 (0.3)	51 (15.6)	161	6 (3.7)	2 (1.2)	3 (1.9)	0 (0.0)	11 (6.8)
Laboratory Tests	313	98 (31.3)	29 (9.3)	20 (6.4)	2 (0.6)	149 (47.6)	155	33 (21.3)	3 (1.9)	3 (1.9)	0 (0.0)	39 (25.2)
Aspartate aminotransferase increased												
TEAE	327	24 (7.3)	13 (4.0)	11 (3.4)	0 (0.0)	48 (14.7)	161	8 (5.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	12 (7.5)
Laboratory Tests	313	91 (29.1)	12 (3.8)	12 (3.8)	0 (0.0)	115 (36.7)	155	29 (18.7)	6 (3.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	36 (23.2)
Blood alkaline phosphatase increased												
TEAE	327	10 (3.1)	3 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	15 (4.6)	161	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (3.1)
Laboratory tests	314	45 (14.3)	8 (2.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	54 (17.2)	156	17 (10.9)	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	21 (13.5)
Blood bilirubin increased												
TEAE	327	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.5)	161	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
Laboratory tests	313	11 (3.5)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	16 (5.1)	155	7 (4.5)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.8)

Note: For laboratory abnormalities, CTCAE grade is based on a textbook reference range.

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the safety population; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4.2-42 最初の 4 サイクル以内にグレード 3 又は 4 の ALT 増加を発現していない被験者における第 4 サイクル以降の ALT 増加（臨床検査値異常）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	**Placebo + NSAI N=161 n (%)**
Patients with ≥1 baseline and postbaseline assessment	313	155
Patients only experience Grade ≤2 ALT increased by Cycle 4[a]	264	135
Patients experience Grade ≥3 ALT increased after Cycle 4	6 (2.3)	3 (2.2)
Patients experience Grade 3 ALT increased after Cycle 4	6 (2.3)	3 (2.2)
Patients experience Grade 4 ALT increased after Cycle 4	0	0

Note: Percentages are based on the number of patients who had both a baseline and postbaseline assessment with the additional condition that they experienced Grade ≤2 ALT increased and on-study treatment by Cycle 4.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.
[a] Includes Grade 0 ALT increased.

表 2.7.4.2-43 最初の 4 サイクル以内にグレード 3 以上の ALT 増加を発現した被験者における第 4 サイクル以降の ALT 増加（臨床検査値異常）の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	**Placebo + NSAI N=161 n (%)**
Patients with ≥1 baseline and postbaseline assessment	313	155
Patients experienced Grade ≥3 ALT increased by Cycle 4	9	0
Patients experienced Grade ≥3 ALT increased after Cycle 4	1 (11.1)	0
Patients experienced Grade 3 ALT increased after Cycle 4	1 (11.1)	0
Patients experienced Grade 4 ALT increased after Cycle 4	0	0

Note: Percentages are based on the number of patients who had both a baseline and postbaseline assessment with the additional condition that they experienced Grade ≥3 ALT increased and on-study treatment by the Cycle 4.
Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

2.7.4.2.1.6.5.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.6.5.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

19 例中、ALT 増加及び AST 増加はそれぞれ 2 例及び 3 例に認められ、AST 増加の発現を認めた 3 例中 2 例がグレード 3 であった。肝障害に関する臨床検査値異常において、ALT 増加及び

AST 増加が 10 例（52.6%）及び 8 例（42.1%）に認められ、グレード 3 の ALT 増加及び AST 増加が各 1 例に認められた。

肝障害に関する事象によって治験を中止した被験者はいなかった。また、重篤又は死亡の原因となるような肝障害に関する事象は認められなかった。

2) パート A～F

肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.7-23 に示した。血清ビリルビンの投与後最大値と ALT 又は AST の相関図（eDISH plots）を第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.19 及び Figure APP.2.7.4.20 に示す。

- 試験登録時に[redacted]いた 1 例はアベマシクリブ投与中止 [redacted] 日後にグレード [redacted] の AST 増加及びグレード [redacted] のビリルビン増加を発現した。
- 試験登録時に[redacted]いた別の 1 例はアベマシクリブ投与中止 [redacted] 日後にグレード [redacted] の ALT 増加及びグレード [redacted] のビリルビン増加を発現した。
- 被験者は Day 79 でグレード [redacted] の ALT 増加及び AST 増加、グレード [redacted] のビリルビン増加を発現した。Day 87 にはすべての肝酵素の値が正常値に回復していた。Day 102 にグレード [redacted] の ALT 増加及び AST 増加を[redacted]したが Day [redacted] で正常値まで戻った。本被験者は [redacted] 以上の治療を経て、アベマシクリブの投与を中止した。
- 被験者は Day 31 にグレード [redacted] の ALT 増加及びグレード [redacted] の AST 増加を発現し、[redacted]のため同日に[redacted]した。

肝障害に関する事象によって治験を中止した被験者はいなかった。また、重篤又は死亡の原因となるような肝障害に関する事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.5.3.2 JPBC 試験（国内）

本試験における血清ビリルビンの投与後最大値と ALT 又は AST の相関図（eDISH plots）を第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.21 及び Figure APP.2.7.4.22 に示す。治験担当医師によって報告された臨床検査値の最悪グレードでは ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加及びビリルビン増加はグレード 1 であった。肝障害に関する事象によって治験を中止した被験者はいなかった。胆道感染が重篤な有害事象として 1 例に報告されたが、本被験者は胆管癌を患っていた。死亡の原因となるような肝障害に関する事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.5.3.3 JPBH 試験（海外）

肝機能に関する有害事象として、パート A において AST 増加が 2 例（10.0%）、ALT 増加が 1 例（5.0%）に認められた。グレード 3 の事象は AST 増加及び ALT 増加が各 1 例であり、グレード 4 の事象は認められなかった。肝機能に関する臨床検査異常として、パート A において AST 増加が 4 例（20.0%）、ALT 増加が 2 例（10.0%）に認められた。グレード 3 は AST 増加及び ALT 増加が各 1 例に認められ、グレード 4 は認められなかった。グレード 3 の AST 増加及び ALT 増加を発現した 1 例は第 2 サイクルの 57 日目にこれら事象を発現し、治験薬の減量又は休薬をせず、中止後追跡調査では ALT 増加がグレード 1 まで低下し、AST 増加はグレード 0 であり消失していた。

肝機能に関する有害事象として、パート B において AST 増加が 2 例、ALT 増加が 4 例、血中アルカリホスファターゼ増加が 2 例、血中ビリルビン増加が 1 例認められた。グレード 3 の事象は ALT 増加の 1 例であり、グレード 4 の事象は認められなかった。肝機能に関する臨床検査異常として、パート B において AST 増加及び ALT 増加が各 5 例（31.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加が 4 例（25.0%）、血清中ビリルビン増加が 1 例（6.3%）に認められた。グレード 3 は ALT 増加の 1 例に認められ、グレード 4 は認められなかった。グレード 3 の ALT 増加が認められた 1 例は、治験薬の休薬後、グレード 1 まで低下した。

2.7.4.2.1.6.5.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.7-24 に示した。本試験中に肝機能に関する異常（ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加又はビリルビン増加）のうち 2 つ以上の事象を有していたのは 68 例であった。68 例中 50 例（73.5%）が試験登録時点で肝転移を有していた。

臨床検査値異常としての血中アルカリホスファターゼ増加を発現した 34 例のうち、ベースライン時点で 14 例が骨転移、29 例が肝転移、21 例が ALT 増加又は AST 増加を有していた。

6 例に臨床検査値異常としてのグレード 3 の ALT 増加又は AST 増加が報告された。3 例は肝臓における原疾患が悪化、1 例は腹水を発症していた。また他の 1 例は単発のグレード 3 の ALT 増加及び AST 増加を発現したが投与変更の必要なく回復し、残りの 1 例は原疾患の悪化により治験薬の投与中止後 22 日後に ALT 増加を発現していた。

さらに 1 例の被験者は AST 及び ALT が ULN 3 倍以上、総ビリルビン値が ULN 2 倍以上を同時に発現した。本被験者はこれらの事象が発現した際に肝臓における疾患が進行していた。

2.7.4.2.1.6.6 静脈血栓塞栓事象

2.7.4.2.1.6.6.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

静脈血栓塞栓事象は肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含み、後者は脚で最も頻繁に見られるが、腕や大脳静脈のような他の静脈も影響を受け得る（Di Nisio et al. 2016）。

第 2.7.4.1.1.3.2 項に示したように治験担当医師は有害事象を報告すると共に、CTCAE バージョン 4.0 を用いて有害事象の用語の選択を行った（各 CTCAE の用語は MedDRA LLT と一致）。表中の PT は選択された CTCAE に対応している。CTCAE バージョン 4.0 では血栓塞栓症が「塞栓症」に分類され、それには深部静脈血栓症、肺塞栓症、静脈炎、表在性静脈血栓症、脳梗塞、脳静脈洞血栓症も含まれていた。CTCAE 用語による「塞栓症」で報告された有害事象の多くは静脈血栓塞栓症であった（JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.22）。動脈血栓症又は表在性血栓症、もしくは血栓性静脈炎又は静脈炎の症例は、静脈血栓塞栓事象の評価から除外した。

<u>安全性解析対象集団</u>

安全性解析対象集団において、静脈血栓塞栓事象はアベマシクリブ群で 21 例（4.8%）に認められ、グレード 1 は 3 例（0.7%）、グレード 2 及び 3 は各 8 例（1.8%）、グレード 4 及び 5 は各 1 例（0.2%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.30］。静脈血

栓塞栓事象によって治験薬を中止した被験者は 21 例中 2 例であった。プラセボ群では塞栓症は 2 例（0.9%）に認められた［グレード 1 及び 3 が各 1 例（0.4%）］。

さらに、SOC「血管障害」において、1 例が鎖骨下静脈血栓症及び右腋窩静脈血栓症を発現し、3 例が表在性血栓性静脈炎を発現した。表在性血栓性静脈炎を発現した 3 例中 1 例は「深部静脈血栓症 左脚」（報告用語）を発現し、静脈血栓塞栓事象の評価に含まれた。

深部静脈血栓症を発現したアベマシクリブ群の 10 例（6 例：下肢、2 例：腋窩または腕、1 例：脳静脈洞血栓症、1 例：下大静脈）のうち、4 例が重篤な有害事象として報告された。10 例中 8 例が抗凝固剤治療を受け、その多くは低分子量ヘパリンを投与された。脳静脈洞血栓症を発現した 1 例はその事象のために治験を中止した。プラセボ群では 2 例が深部静脈血栓症を発現したが、うち 1 例が重篤な有害事象として報告された。

アベマシリブ群の 11 例において肺塞栓症の発現が認められたが、事象はいずれも致死的ではなかった。アベマシリブ群の 4 例で肺塞栓症が重篤な有害事象として報告されたが、うち 3 例は事象発現後もアベマシクリブの投与を継続した。残りの 1 例は原疾患による治験中止後の経過観察中に肺塞栓症を発現した。肺塞栓症を発現した 11 例すべての被験者が抗凝固剤治療を受け、その多くは低分子量ヘパリンを投与された。プラセボ群では肺塞栓症を発現した被験者はいなかった。

被験者の背景に関して、静脈血栓塞栓事象の発現に関与があると思われる以下の危険因子（Goldhaber 2010）について検討し、JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.22 に要約した。いずれの群の被験者においても、転移性乳癌に加えて、静脈血栓塞栓症の発症の素因となる可能性がある既存のリスク因子があり、リスク要因は群間でのバランスが取れていた。全般的に静脈血栓塞栓事象の発現割合は低く［アベマシクリブ群：21 例（4.8%）］、静脈血栓塞栓事象を予測する可能性のある特定の危険因子は同定されなかった。

<u>安全性解析対象 150 mg 集団</u>

アベマシクリブ 150 mg 群で塞栓症は 16 例（5.0%）に認められ、グレード 1 は 1 例（0.3%）、グレード 2 は 6 例（1.9%）、グレード 3 は 7 例（2.2%）、グレード 4 及び 5 は各 1 例（0.3%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.79］。

重篤な有害事象としての塞栓症は、アベマシクリブ 150 mg 群で 7 例（2.2%）に認められ、その内訳は肺塞栓症が 3 例、深部静脈血栓症が 2 例、脳梗塞及び脳静脈洞血栓症が各 1 例であった。

2.7.4.2.1.6.6.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

静脈血栓塞栓事象はアベマシクリブ群で 16 例（4.9%）に認められ、グレード 1 は 1 例（0.3%）、グレード 2 及び 3 は各 5 例（1.5%）、グレード 4 は 2 例（0.6%）、グレード 5 は 3 例（0.9%）であった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.72］。プラセボ群では静脈血栓塞栓事象は 1 例（0.6%）に認められた（グレード 4）。

重篤な有害事象としての静脈血栓塞栓事象は、アベマシクリブ群で 9 例（2.8%）に認められ、その内訳は肺塞栓症が 5 例（うち 1 例は LSS 上で深部静脈血栓症の発現も報告）、深部静脈血栓

症が 2 例、血栓塞栓症が 1 例（本被験者は LSS 上で肺塞栓症及び深部静脈血栓症も報告）及び血栓塞栓症［no further information（NFI）］が 1 例であった。プラセボ群で 1 例に肺塞栓症が認められた。

深部静脈血栓症はアベマシクリブ群で 8 例（2.4%）に認められ、うち 3 例は「血栓塞栓事象」が報告用語として用いられていた（JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.24）。深部静脈血栓症を発現した 8 例のうち、4 例は重篤な有害事象として報告されていた。そのうち 2 例は深部静脈血栓症と肺塞栓症の両方を発現しており、うち 1 例は深部静脈血栓症が報告用語として用いられていたが LSS 上では両方を発現していた。他の 4 例は非重篤な深部静脈血栓症であり、うち 1 例は肺塞栓症も発現していた。プラセボ群では深部静脈血栓症を発現した被験者はいなかった。

アベマシリブ群の 10 例（3.1%）において肺塞栓症の発現が認められ、うち 3 例は肺塞栓症と深部静脈血栓症の両方を発現していた。残る 7 例のうち、4 例の肺塞栓症は重篤な有害事象として報告され、そのうち 3 例は肺塞栓症が報告用語として用いられたが、1 例は呼吸不全が報告用語として用いられており、本被験者は死亡に至った。他の 3 例は非重篤であった。プラセボ群では 1 例で肺塞栓症が重篤な有害事象として報告された（グレード 4）。

静脈血栓塞栓事象によって治験を中止した被験者はアベマシクリブ群で 16 例中 4 例であった（うち 3 例は死亡に至り、残りの 1 例では本事象は回復したが治験を中止）。また他の 1 例では静脈血栓塞栓事象は回復したが、引っ越しのために治験薬を中止した。残りの 11 例はアベマシクリブを休薬する等して治験を継続した。

被験者の背景に関して、静脈血栓塞栓事象の発現に関与があると思われる以下の危険因子（Goldhaber 2010）について検討し、JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.24 に要約した。いずれの群の被験者においても、静脈血栓塞栓症の発症の素因となる可能性がある既存のリスク因子を有していた。喫煙状態を除き、これらのリスク要因は群間でバランスが取れていた。

2.7.4.2.1.6.6.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.6.6.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

パート G の 1 例で Day 109 から Day 164 にグレード 2 の肺塞栓症が報告されたが、本事象は非重篤であり、治験薬との因果関係が否定された。本被験者は投与変更せずに回復し、被験者の意思で治験を中止した Day 414 まで治療を継続していた。

2) パート A～F

パート A～F では 14 例で「塞栓症」に分類された有害事象が報告された。ほとんどがパート B（NSCLC）での発現であり、パート B の患者集団はその原疾患の特性から乳がん患者や結腸・直腸癌（colorectal cancer：CRC）患者よりも静脈血栓塞栓事象を発症するリスクが高いことが報告されている（Khorana et al. 2008）。重篤な有害事象は 14 例中 3 例のみで、静脈血栓塞栓事象により治験を中止したのは 1 例（非重篤、グレード 3 の肺塞栓症）のみであった。

2.7.4.2.1.6.6.3.2　　JPBC 試験（国内）

深部静脈血栓症が 1 例認められたが、原疾患の進行によるものであると考えられ、アベマシクリブとの因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.6.6.3.3　　JPBH 試験（海外）

パート A 及びパート B において、静脈血栓塞栓事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.6.4　　患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

本試験では静脈血栓塞栓事象は 5 例（グレード 2：2 例、グレード 3：3 例）に報告され、その内訳は肺塞栓症が 3 例、血栓塞栓症が 1 例、動脈血栓症が 1 例であった。肺塞栓症を発現した 3 例のうち 2 例はグレード 3（非重篤）で、1 例はグレード 2 で重篤な有害事象として報告された。3 例いずれも治験薬との因果関係は否定された。血栓塞栓症はグレード 2 であり、アベマシクリブとの因果関係は否定されなかったが、重篤な有害事象ではなかった。

2.7.4.2.1.7　その他の注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.7.1　肺臓炎

肺臓炎は迅速な発見と安全性管理が必要となるため注目されるべき有害事象である。実施した臨床試験では肺臓炎の発現割合は低く、ほとんどがグレード 1 又は 2 で非重篤なものであった。複数の被験者においては、肺への癌の浸潤や放射線治療が施されていたため、アベマシクリブとの関連性を確認することが難しいと判断された。

2.7.4.2.1.7.1.1　　国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において、肺臓炎はアベマシクリブ群で 9 例（2.0%）に認められ、グレード 1 が 2 例（0.5%）、グレード 2 が 5 例（1.1%）、グレード 4 が 1 例（0.2%）、グレード 5 が 1 例（0.2%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.30］。プラセボ群では肺臓炎は 1 例（0.4%）に認められた（グレード 1）。

重篤な有害事象としての肺臓炎は、アベマシクリブ群で 4 例（0.9%）に認められた［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.47］。上記 4 例の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.3.3.3.1 項に示した。

治験担当医師により肺臓炎とされた放射線による肺の変化が認められた 10 例の被験者のうち、両側性の変化は 7 例に、限局性の変化は 9 例に認められた［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.12.21］。両側性の変化が見られた 7 例のうち、1 例は微小限局性、2 例は限局性、3 例は進展型限局性であり、両側性及び進展型限局性の変化が見られた 3 例のうち 1 例は、ベースライン時に肺線維症及び胸水を有していた。また、両側性及びびまん性の変化が 1 例で見られたが、当該被験者はベースライン時に斑状の肺線維症、気管支拡張症及び胸膜疾患を有していた。

第三者機関による胸部 CT スキャンのレビューの結果、限局性及び片側性の放射線による変化の特徴が認められたが、薬剤性の肺臓炎に特徴的なものではないと考えられた。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群において、肺臓炎は 6 例（1.9%）に認められ、グレード 1 が 1 例（0.3%）、グレード 2 が 4 例（1.3%）、グレード 5 が 1 例（0.3%）であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.79］。

重篤な有害事象としての肺臓炎は、アベマシクリブ群で 2 例（0.6%）に認められた（表 2.7.4.2-27）。

2.7.4.2.1.7.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

肺臓炎はアベマシクリブ群で 7 例（2.1%）に認められ、グレード 1 は 1 例（0.3%）、グレード 2 は 5 例（1.5%）、グレード 5 は 1 例（0.3%）であった。プラセボ群では肺臓炎は 1 例（0.6%）に認められた（グレード 1）［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.43］。さらに、肺線維症がアベマシクリブ群で 4 例（1.2%）に認められ、グレード 1 は 1 例（0.3%）、グレード 2 は 2 例（0.6%）、グレード 3 は 1 例（0.3%）であった。プラセボ群では肺線維症は認められなかった。

重篤な有害事象としての肺臓炎は、アベマシクリブ群で 3 例（0.9%）に認められ、プラセボ群では認められなかった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.57］。重篤な有害事象としての肺線維症は、アベマシクリブ群で 1 例（0.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。これらの被験者についての要約を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）の第 12.3.3.3.1 項に示した。

治験薬の投与変更及び休薬に至った有害事象を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.42 に示した。アベマシクリブ群では、肺臓炎の有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 1 例（0.3%）であり、アベマシクリブを休薬した被験者は 2 例（0.6%）であった。プラセボ群では、肺臓炎の有害事象により治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった。アベマシクリブ群及びプラセボ群で、肺線維症により治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった。

肺臓炎によりいずれかの治験薬の投与を中止した被験者は、アベマシクリブ群では、2 例（0.6%）であり、そのうち 1 例はアベマシクリブのみの投与を中止した。プラセボ群では、肺臓炎により治験治療の中止又はいずれかの治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。肺線維症により治験治療を中止した被験者は、アベマシクリブ群で 2 例（0.6%）認められ、プラセボ群では認められなかった。

肺臓炎又は肺線維症が認められた被験者の胸部 CT スキャンについて、第三者機関による盲検下レビューを実施した。肺臓炎とされた放射線による肺の変化が認められた 8 例及び肺線維症とされた 4 例のうち、12 例中 11 例と大半がグレード 1 又はグレード 2 の事象であった。これらの被験者のベースライン時及びベースライン後の CT スキャンについて、第三者機関によるレビューを実施した結果、大半の被験者がベースライン画像で肺繊維の特徴が見られた。肺臓炎を発現した被験者の大半（8 例中 6 例）では両側性及び限局性の変化であり、非薬物性の肺臓炎であることが示唆された。肺線維症を発現した被験者 4 例全例で、ベースライン時に肺繊維の特徴が見

られ、その変化は両側性及び限局性であった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.12.25］。肺線維症の有害事象により治験治療を中止した被験者は 2 例であった。

2.7.4.2.1.7.1.3　　患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.7.1.3.1　　JPBA 試験（海外）

1)　パート G（乳癌患者対象）

パート G では、肺臓炎は認められなかった。

2)　パート A～F

肺臓炎は、2 例（1.0%）で認められた。グレード 2 が 1 例（0.5%）、グレード 3 が 1 例（0.5%）であった。

パート B の[redacted]を有する[redacted]歳[redacted]性は、第 12 サイクルに[redacted]と[redacted]の症状が見られ、翌日、[redacted]の結果で[redacted]肺臓炎[redacted]が認められたため、[redacted]となった。[redacted]及び[redacted]が行われた。[redacted]日後に[redacted]実施した結果、[redacted]がみられ、[redacted]の可能性が考えられた。当該被験者は[redacted]となり、[redacted]及び[redacted]を継続した。[redacted]ことから、[redacted]ことはできなかった。治験担当医師は、肺臓炎とアベマシクリブとの因果関係は「関連があるかもしれない」と判断した。治験依頼者は、被験者には[redacted]及び[redacted]があり、これらによっても[redacted]が引き起こされる可能性があるとされていることから、肺臓炎とアベマシクリブの因果関係を裏付けるにはエビデンスが不足していると判断した。

2.7.4.2.1.7.1.3.2　　JPBC 試験（国内）

肺臓炎は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.1.3.3　　JPBH 試験（海外）

肺臓炎はパート B で 1 例に認められ（グレード 1、非重篤、281 日目）、505 日目に回復した。当該被験者において、本事象による治験薬の減量、休薬又は投与中止はなかった。パート A では肺臓炎の報告はなかった。

2.7.4.2.1.7.1.4　　患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

肺臓炎は、3 例（2.3%）で認められた。グレード 1 の 1 例（0.8%）及びグレード 2 の 1 例（0.8%）はアベマシクリブとの因果関係は否定された。

グレード[redacted]が[redacted]例（[redacted]%）で認められた。当該被験者は、試験開始後およそ[redacted]ヵ月後に[redacted]のため[redacted]となり、[redacted]による治療を受けた。退院 3 日後、[redacted]肺臓炎の兆候が見られたため、[redacted]となった。[redacted]が行われた。[redacted]した。[redacted]した。[redacted]

[redacted]られた。治験担当医師は、本事象とアベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断した。一方、[redacted]から、本事象とアベマシクリブとの因果関係を示すエビデンスが十分ではないと治験依頼者は評価した。

2.7.4.2.1.7.2 間質性肺疾患

2.7.4.2.1.7.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、間質性肺疾患（SMQ）に含まれる事象を発現したのはアベマシクリブ群で肺臓炎 9 例（2.0%）及びサルコイドーシス 1 例（0.2%）、プラセボ群で肺臓炎 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4.2-44）。グレード 3 以上の間質性肺疾患関連事象は、アベマシクリブ群の肺臓炎 2 例（0.5%）及びサルコイドーシス 1 例（0.3%）であった。

重篤な有害事象としての肺臓炎はアベマシクリブ群に 4 例で認められ、これら 4 例の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）第 12.3.3.3.1 項に示した。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、間質性肺疾患（SMQ）に含まれる事象を発現したのは肺臓炎 6 例（1.9%）及びサルコイドーシス 1 例（0.3%）であった（表 2.7.4.2-45）。グレード 3 以上の間質性肺疾患関連事象は、肺臓炎及びサルコイドーシス各 1 例（0.2%）であった。

重篤な有害事象としての肺臓炎はアベマシクリブ 150 mg 群に 2 例認められ、どちらも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2-44 間質性肺疾患の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

		Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 441 n (%)		Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)	
基本語	Preferred Term	Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 ILD	**10 (2.3)**	**3 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
肺臓炎	Pneumonitis	9 (2.0)	2 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
サルコイドーシス	Sarcoidosis	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = Interstitial Lung Disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category.
Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA Version 19.1

表 2.7.4.2-45 間質性肺疾患の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団：アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

基本語	Preferred Term	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N =320 n (%)		Placebo + Fulvestrant N = 223 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 ILD	**7 (2.2)**	**2 (0.6)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**
肺臓炎	Pneumonitis	6 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
サルコイドーシス	Sarcoidosis	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = Interstitial Lung Disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category.
Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA Version 19.1

2.7.4.2.1.7.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、間質性肺疾患（SMQ）に含まれる事象を発現したのはアベマシクリブ群で肺臓炎 7 例（2.1%）及び肺線維症 4 例（1.2%）、プラセボ群で肺臓炎 1 例（0.6%）であった（表 2.7.4.2-46）。グレード 3 以上の間質性肺疾患関連事象は、肺臓炎 1 例（0.3%）及び肺線維症 1 例（0.3%）であった。

アベマシクリブ群の肺臓炎 3 例及び肺線維症 1 例は重篤な有害事象として報告された。これら 4 例の詳細は JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）第 12.3.3.3.1 項に示した。

表 2.7.4.2-46 間質性肺疾患の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

基本語	Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)		Placebo + NSAI N=161 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 ILD	**11 (3.4)**	**2 (0.6)**	**1 (0.6)**	**0 (0.0)**
肺臓炎	Pneumonitis	7 (2.1)	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	4 (1.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = Interstitial Lung Disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.
Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA Version 19.1

2.7.4.2.1.7.2.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.2.1.7.2.3.1 JPBA 試験（海外）

本試験において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

また、SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、パート B 及びパート D で肺臓炎が各 1 例認められた。パート B の 1 例に見られた肺臓炎（グレード 3）は重篤な有害事象として報告され、アベマシクリブとの因果関係が否定されなかった。本被験者の詳細は第 2.7.4.2.1.7.1.3.1 項に示した。

2.7.4.2.1.7.2.3.2 JPBC 試験（国内）

本試験において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。また、SMQ による間質性肺疾患関連事象を発現した被験者もいなかった。

2.7.4.2.1.7.2.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A 及び B において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、パート B において閉塞性細気管支炎（グレード 2）及び肺臓炎（グレード 1）が各 1 例（6.3%）に認められた。閉塞性細気管支炎は重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係が否定されなかった。本事象により被験者は治験薬を中止した。パート A では SMQ による間質性肺疾患関連事象を発現した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.7.2.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

本試験において間質性肺疾患（PT）は認められなかったが、肺臓炎が 3 例で認められた。本被験者の詳細を第 2.7.4.2.1.7.1.4 項に示す。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

JPBL 試験及び JPBM 試験の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の叙述は、第 5.3.5.4.1 項を参照。また、その他の試験の重要な症例の叙述は各治験総括報告書を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

安全性解析対象集団及び安全性解析対象集団 150 mg での CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を表 2.7.4.3-1 及び表 2.7.4.3-2 に示す。

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

なお、好中球減少症（統合語）及び好中球数減少については第 2.7.4.2.1.6.1.1 項、血中クレアチニン増加については第 2.7.4.2.1.6.4.1 項、肝機能に関する臨床検査値異常については第 2.7.4.2.1.6.5.1 項にそれぞれ詳述した。

表 2.7.4.3-1　CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=441 n (%)						**Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)**					
	CTCAE Grade						**CTCAE Grade**					
	N1	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Total n (%)**	**N1**	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Total n (%)**
Patients with ≥1 CTCAE term	434	41 (9.4)	178 (41.0)	187 (43.1)	28 (6.5)	434 (100)	219	127 (58.0)	62 (28.3)	23 (10.5)	4 (1.8)	216 (98.6)
Creatinine increased[a,b]	434	231 (53.2)	191 (44.0)	5 (1.2)	0	427 (98.4)	219	154 (70.3)	7 (3.2)	0	0	161 (73.5)
White blood cell count decreased	426	103 (24.2)	182 (42.7)	96 (22.5)	3 (0.7)	384 (90.1)	218	46 (21.1)	23 (10.6)	2 (0.9)	0	71 (32.6)
Neutrophil count decreased	426	73 (17.1)	161 (37.8)	122 (28.6)	15 (3.5)	371 (87.1)	218	41 (18.8)	16 (7.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	66 (30.3)
Anemia	426	140 (32.9)	206 (48.4)	11 (2.6)	0	357 (83.8)	218	55 (25.2)	17 (7.8)	1 (0.5)	0	73 (33.5)
Lymphocyte count decreased	426	110 (25.8)	106 (24.9)	51 (12.0)	1 (0.2)	268 (62.9)	218	40 (18.3)	25 (11.5)	4 (1.8)	0	69 (31.7)
Platelet count decreased	425	188 (44.2)	29 (6.8)	4 (0.9)	5 (1.2)	226 (53.2)	218	30 (13.8)	2 (0.9)	0	0	32 (14.7)
Alanine aminotransferase increased	434	123 (28.3)	35 (8.1)	17 (3.9)	3 (0.7)	178 (41.0)	219	59 (26.9)	9 (4.1)	3 (1.4)	0	71 (32.4)
Aspartate aminotransferase increased	433	130 (30.0)	15 (3.5)	17 (3.9)	0	162 (37.4)	219	41 (18.7)	5 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	55 (25.1)
Hyponatremia	434	136 (31.3)	0	17 (3.9)	0	153 (35.3)	219	56 (25.6)	0	6 (2.7)	0	62 (28.3)

	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=441 n (%)						Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Hypokalemia	434	115 (26.5)	0	30 (6.9)	1 (0.2)	146 (33.6)	219	24 (11.0)	0	1 (0.5)	0	25 (11.4)
Hypercalcemia	434	127 (29.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	132 (30.4)	219	68 (31.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	70 (32.0)
Hypocalcemia	434	81 (18.7)	19 (4.4)	2 (0.5)	3 (0.7)	105 (24.2)	219	36 (16.4)	7 (3.2)	0	0	43 (19.6)
Alkaline phosphatase increased	434	53 (12.2)	21 (4.8)	4 (0.9)	0	78 (18.0)	219	25 (11.4)	10 (4.6)	3 (1.4)	0	38 (17.4)
Hypoalbuminemia	434	46 (10.6)	14 (3.2)	0	0	60 (13.8)	219	10 (4.6)	10 (4.6)	0	0	20 (9.1)
Hyperkalemia	434	22 (5.1)	5 (1.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	31 (7.1)	219	20 (9.1)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	26 (11.9)
Hypernatremia	434	15 (3.5)	0	0	0	15 (3.5)	219	5 (2.3)	0	0	0	5 (2.3)
Blood bilirubin increased	434	6 (1.4)	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	14 (3.2)	219	6 (2.7)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.7)
Lymphocyte count increased	426	0	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	218	0	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)
Hemoglobin increased	426	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.5)	218	12 (5.5)	0	0	0	12 (5.5)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the population; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; n = number of patients with graded laboratory value; ULN = upper limit of normal.

a Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion of creatinine (inhibitor of organic cation transporter 2 [OCT2], multidrug and toxin extrusion protein 1 [MATE1], and MATE2-K) without affecting glomerular function.

b CTCAE version 4.0 defines Grade 1 creatinine increased as >1 - 1.5 x baseline or >ULN - 1.5 x ULN.

表 2.7.4.3-2 CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常（アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 320 n (%)						**Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)**					
	CTCAE Grade						**CTCAE Grade**					
	N1	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Total n (%)**	**N1**	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Total n (%)**
Patients with ≥1 CTCAE term	315	26 (8.3)	139 (44.1)	133 (42.2)	17 (5.4)	315 (100.0)	219	127 (58.0)	62 (28.3)	23 (10.5)	4 (1.8)	216 (98.6)
Creatinine increased[a,b]	315	169 (53.7)	137 (43.5)	4 (1.3)	0	310 (98.4)	219	154 (70.3)	7 (3.2)	0	0	161 (73.5)
White blood cell count decreased	310	78 (25.2)	137 (44.2)	67 (21.6)	2 (0.6)	284 (91.6)	218	46 (21.1)	23 (10.6)	2 (0.9)	0	71 (32.6)
Neutrophil count decreased	310	60 (19.4)	118 (38.1)	86 (27.7)	7 (2.3)	271 (87.4)	218	41 (18.8)	16 (7.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	66 (30.3)
Anemia	310	103 (33.2)	148 (47.7)	6 (1.9)	0	257 (82.9)	218	55 (25.2)	17 (7.8)	1 (0.5)	0	73 (33.5)
Lymphocyte count decreased	310	83 (26.8)	81 (26.1)	39 (12.6)	1 (0.3)	204 (65.8)	218	40 (18.3)	25 (11.5)	4 (1.8)	0	69 (31.7)
Platelet count decreased	310	130 (41.9)	18 (5.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	152 (49.0)	218	30 (13.8)	2 (0.9)	0	0	32 (14.7)
Alanine aminotransferase increased	315	87 (27.6)	22 (7.0)	11 (3.5)	2 (0.6)	122 (38.7)	219	59 (26.9)	9 (4.1)	3 (1.4)	0	71 (32.4)
Aspartate aminotransferase increased	314	96 (30.6)	11 (3.5)	10 (3.2)	0	117 (37.3)	219	41 (18.7)	5 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	55 (25.1)
Hyponatremia	315	98 (31.1)	0	14 (4.4)	0	112 (35.6)	219	56 (25.6)	0	6 (2.7)	0	62 (28.3)

	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=320 n (%)						Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Hypokalemia	315	81 (25.7)	0	19 (6.0)	1 (0.3)	101 (32.1)	219	24 (11.0)	0	1 (0.5)	0	25 (11.4)
Hypercalcemia	315	95 (30.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	99 (31.4)	219	68 (31.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	70 (32.0)
Hypocalcemia	315	59 (18.7)	14 (4.4)	1 (0.3)	3 (1.0)	77 (24.4)	219	36 (16.4)	7 (3.2)	0	0	43 (19.6)
Alkaline phosphatase increased	315	34 (10.8)	18 (5.7)	4 (1.3)	0	56 (17.8)	219	25 (11.4)	10 (4.6)	3 (1.4)	0	38 (17.4)
Hypoalbuminemia	315	29 (9.2)	9 (2.9)	0	0	38 (12.1)	219	10 (4.6)	10 (4.6)	0	0	20 (9.1)
Hyperkalemia	315	13 (4.1)	5 (1.6)	3 (1.0)	1 (0.3)	22 (7.0)	219	20 (9.1)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	26 (11.9)
Hypernatremia	315	12 (3.8)	0	0	0	12 (3.8)	219	5 (2.3)	0	0	0	5 (2.3)
Blood bilirubin increased	315	3 (1.0)	5 (1.6)	0	0	8 (2.5)	219	6 (2.7)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.7)
Lymphocyte count increased	310	0	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	218	0	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)
Hemoglobin increased	310	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	218	12 (5.5)	0	0	0	12 (5.5)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the population; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; n = number of patients with graded laboratory value; ULN = upper limit of normal.

a Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion of creatinine (inhibitor of organic cation transporter 2 [OCT2], multidrug and toxin extrusion protein 1 [MATE1], and MATE2-K) without affecting glomerular function.

b CTCAE version 4.0 defines Grade 1 creatinine increased as >1 - 1.5 x baseline or >ULN - 1.5 x ULN.

2.7.4.3.2　国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

安全性解析対象集団での CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を表 2.7.4.3-3 に示す。

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

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

表 2.7.4.3-3　CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N=327						Placebo + NSAI N=161					
	CTCAE Grade											
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Patients with ≥1 CTCAE term	316	27 (8.5)	146 (46.2)	121 (38.3)	21 (6.6)	315 (99.7)	158	97 (61.4)	38 (24.1)	14 (8.9)	1 (0.6)	150 (94.9)
Creatinine increased[a,b]	314	135 (43.0)	166 (52.9)	7 (2.2)	0	308 (98.1)	156	124 (79.5)	7 (4.5)	0	0	131 (84.0)
White blood cell count decreased	313	84 (26.8)	134 (42.8)	40 (12.8)	0	258 (82.4)	156	30 (19.2)	11 (7.1)	1 (0.6)	0	42 (26.9)
Neutrophil count decreased	313	62 (19.8)	120 (38.3)	60 (19.2)	9 (2.9)	251 (80.2)	156	24 (15.4)	4 (2.6)	4 (2.6)	0	32 (20.5)
Anemia	313	129 (41.2)	122 (39.0)	5 (1.6)	0	256 (81.8)	156	29 (18.6)	14 (9.0)	0	0	43 (27.6)
Lymphocyte count decreased	313	77 (24.6)	63 (20.1)	23 (7.3)	2 (0.6)	165 (52.7)	156	22 (14.1)	15 (9.6)	3 (1.9)	0	40 (25.6)
Platelet count decreased	312	97 (31.1)	10 (3.2)	4 (1.3)	2 (0.6)	113 (36.2)	155	17 (11.0)	0	1 (0.6)	0	18 (11.6)
Alanine aminotransferase increased	313	98 (31.3)	29 (9.3)	20 (6.4)	2 (0.6)	149 (47.6)	155	33 (21.3)	3 (1.9)	3 (1.9)	0	39 (25.2)
Aspartate aminotransferase increased	313	91 (29.1)	12 (3.8)	12 (3.8)	0	115 (36.7)	155	29 (18.7)	6 (3.9)	1 (0.6)	0	36 (23.2)
Hyponatremia	314	74 (23.6)	0	15 (4.8)	1 (0.3)	90 (28.7)	156	37 (23.7)	0	0	0	37 (23.7)

	Abemaciclib + NSAI N=327						Placebo + NSAI N=161					
	CTCAE Grade											
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Hypokalemia	314	69 (22.0)	0	22 (7.0)	1 (0.3)	92 (29.3)	155	18 (11.6)	0	0	0	18 (11.6)
Hypercalcemia	314	94 (29.9)	0	0	2 (0.6)	96 (30.6)	156	49 (31.4)	1 (0.6)	0	0	50 (32.1)
Hypocalcemia	314	60 (19.1)	10 (3.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	72 (22.9)	156	24 (15.4)	3 (1.9)	0	1 (0.6)	28 (17.9)
Alkaline phosphatase increased	314	45 (14.3)	8 (2.5)	1 (0.3)	0	54 (17.2)	156	17 (10.9)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	21 (13.5)
Hypoalbuminemia	314	6 (1.9)	5 (1.6)	0	0	11 (3.5)	156	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	3 (1.9)
Hyperkalemia	314	14 (4.5)	10 (3.2)	0	3 (1.0)	27 (8.6)	155	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	8 (5.2)
Hypernatremia	314	14 (4.5)	0	0	0	14 (4.5)	156	5 (3.2)	0	0	0	5 (3.2)
Blood bilirubin increased	313	11 (3.5)	4 (1.3)	1 (0.3)	0	16 (5.1)	155	7 (4.5)	2 (1.3)	0	0	9 (5.8)
Lymphocyte count increased	313	0	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)	156	0	0	0	0	0
Hemoglobin increased	313	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)	156	6 (3.8)	0	0	0	6 (3.8)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the safety population; n = number of patients with graded laboratory value; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; ULN = upper limit of normal.

a Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion of creatinine (inhibitor of organic cation transporter 2 [OCT2], multidrug and toxin extrusion protein 1 [MATE1], and MATE2-K) without affecting glomerular function.

b CTCAE version 4.0 defines Grade 1 creatinine increased as >1 - 1.5 x baseline or >ULN - 1.5 x ULN.

2.7.4.3.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.3.3.1 JPBA 試験（海外）

1) パート G（乳癌患者対象）

CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を表 2.7.4.3-4 に示す。

臨床検査値異常の多くがグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 は好中球数減少 6 例（31.6%）、白血球減少及びリンパ球数減少が各 5 例（26.3%）、貧血 2 例（10.5%）、ALT 増加、低カリウム血症、血中アルカリホスファターゼ増加及び AST 増加が各 1 例（5.3%）であった。グレード 4 は白血球減少、好中球数減少、高尿酸血症及び高カルシウム血症が各 1 例（5.3%）であった。

表 2.7.4.3-4 CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常（パート G）（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

CTCAE Term	**Part G Combination Therapy, Breast N = 19 n (%)**
Subjects with ≥1 CTCAE Term	
Any Grade	19 (100.0)
Grade 3	7 (36.8)
Grade 4	2 (10.5)
Grade 5	0 (0.0)
Creatinine increased	
Any Grade	19 (100.0)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)
White blood cell decreased	
Any Grade	18 (94.7)
Grade 3	5 (26.3)
Grade 4	1 (5.3)
Anemia	
Any Grade	17 (89.5)
Grade 3	2 (10.5)
Grade 4	0 (0.0)
Neutrophil count decreased	
Any Grade	16 (84.2)
Grade 3	6 (31.6)
Grade 4	1 (5.3)
Lymphocyte count decreased	
Any Grade	14 (73.7)
Grade 3	5 (26.3)
Grade 4	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	
Any Grade	10 (52.6)
Grade 3	1(5.3)
Grade 4	0 (0.0)
Hypokalemia	
Any Grade	9 (47.4)
Grade 3	1 (5.3)
Grade 4	0 (0.0)
Alkaline phosphatase increased	
Any Grade	8 (42.1)
Grade 3	1 (5.3)
Grade 4	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	
Any Grade	8 (42.1)
Grade 3	1 (5.3)
Grade 4	0 (0.0)

CTCAE Term	Part G Combination Therapy, Breast N = 19 n (%)
CPK increased	
Any Grade	8 (42.1)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)
Hyperuricemia	
Any Grade	8 (42.1)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	1 (5.3)
Platelet count decreased	
Any Grade	8 (42.1)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)
Hypercalcemia	
Any Grade	5 (26.3)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	1 (5.3)
Hypocalcemia	
Any Grade	5 (26.3)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	
Any Grade	2 (10.5)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)
Hyponatremia	
Any Grade	2 (10.5)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)
Hypernatremia	
Any Grade	1 (5.3)
Grade 3	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects in safety population; n = number of subjects with graded lab value.

2) パート A～F

CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を表 2.7.4.7-25 に示した。

臨床検査値異常の多くがグレード 1 又はグレード 2 であり、発現割合 10%以上のグレード 3 はリンパ球数減少 42 例（20.4%）、白血球減少 27 例（13.1%）、好中球数減少 23 例（11.2%）であった。グレード 4 はリンパ球数減少 9 例（4.4%）、好中球数減少 2 例（1.0%）、白血球減少、血小板数減少及び低カリウム血症が各 1 例（0.5%）であった。

2.7.4.3.3.2 JPBC 試験（国内）

CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.32 に示す。

臨床検査値異常の多くがグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 は白血球減少 3 例（25.0%）、貧血 2 例（16.7%）、血小板数減少 1 例（8.3%）であった。グレード 4 は認められなかった。

臨床検査値異常の結果について、新たな安全性上の懸念はなかった。

2.7.4.3.3.3 JPBH 試験（海外）

CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.26（パート A）及び Table JPBH.11.27（パート B）に示す。

パート A において臨床検査値異常の多くがグレード 1 又はグレード 2 であり、グレード 3 は、好中球数減少 2 例（10.0%）、リンパ球数減少、AST 増加、ALT 増加及び低リン酸血症が各 1 例（5.0%）であった。グレード 4 は認められなかった。

パート B において臨床検査値異常の多くがグレード 2 であり、グレード 3 は、白血球減少 5 例（31.3%）、好中球数減少 4 例（25.0%）、リンパ球数減少 2 例（12.5%）、ALT 増加 1 例（6.3%）であった。グレード 4 は認められなかった。

2.7.4.3.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

治験実施計画書の指示に従い、治験担当医師は臨床的に重要であると判断した臨床検査値異常のみを有害事象として報告した。そのため、有害事象として報告された臨床検査値異常の発現割合は、中央臨床検査機関の評価に基づく臨床検査値異常の発現割合よりも低かった。

CTCAE 最悪グレード別の臨床検査値異常を表 2.7.6.18-16 に示す。

肝機能検査値異常（ALT 増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加）は 68 例（約 50%）で認められ、68 例中 50 例（73.5%）が本治験組入れ時に肝転移を有していた。

2.7.4.3.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

臨床検査は各試験の治験実施計画書で定められたスケジュールに従って実施し、詳細な結果は各試験の第 2.7.6 項及び治験総括報告書に示した。ここでは血液学的検査、肝機能及び腎機能の安全性に注目して記載する。

健康被験者を対象とした試験において、臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常は認められなかった。

血液学的検査：

血液学的検査のシフトテーブルを第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.45 に添付した。いくつかの項目で基準範囲を超える変化を示していたが、臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常は認められなかった。

肝機能における安全性：

ビリルビン、AST、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ及び血中アルカリホスファターゼにおけるシフトテーブルを第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.46 に添付した。アベマシクリブ投与後に肝酵素が基準値上限の 3 倍を超えた健康被験者の要約を以下に示す。

JPCC 試験のパート B の [redacted] 例において、投与 [redacted] 日後に肝酵素検査値[redacted]の増加[redacted]が認められた。投与 [redacted] 日後に[redacted]を実施したところ、[redacted] は[redacted]し、[redacted]が、重症度は[redacted]であり、治験担当医師は臨床的には重要でないと判断した。[redacted]であった。本被験者は治験を完了し、肝機能に関する有害事象は回復したと判断された（詳細は第 2.7.6.3.2.4.2 項参照）。

JPCA 試験ではコホート 2 の第 4 投与期におけるロペラミドとの薬物相互作用（DDI）評価中に、4 例で ALT 及び AST 増加に起因する有害事象が認められた。総ビリルビンはすべての被験者で正常範囲であった。

- [redacted] 歳[redacted]性の被験者は[redacted] 及び[redacted]の投与 [redacted]が認められ、[redacted]も認められた。[redacted]し、[redacted]していることが確認された。第 [redacted] 投与期（アベマシクリブ [redacted] mg）の投与 [redacted] 時間後では[redacted]が認められたが、[redacted]した。
- [redacted] 歳[redacted]性の被験者は[redacted] 及び[redacted]の投与 [redacted]が認められた。[redacted]であった。[redacted]は投与 [redacted] 時間後までに[redacted]した。その後アベマシクリブ [redacted] mg 及び [redacted] mg が[redacted]されたが、これらの[redacted]は[redacted]であった。
- [redacted] 歳[redacted]性の被験者は[redacted] 及びアベマシクリブ [redacted] の投与 24 時間後に ALT 及び AST 増加[redacted]が認められ、血中アルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加も認められた。すべての値が投与 [redacted] 時間後までに正常範囲に回復した。その後アベマシクリブ [redacted] mg 及び [redacted] mg が[redacted]されたが、これらの臨床検査値は正常範囲内であった。
- [redacted] 歳[redacted]性の被験者は[redacted] 及びアベマシクリブ [redacted] の投与 24 時間後に ALT 及び AST 増加[redacted]が認められ、血中アルカリホスファターゼ及びγ-グ

ルタミルトランスフェラーゼ増加も認められた。ALT、AST 及び血中アルカリホスファターゼは投与 [redacted] 時間後までに正常範囲に回復し、γ-グルタミルトランスフェラーゼの値は投与後約 [redacted] 日で正常範囲に回復していることが確認された。その後アベマシクリブ [redacted] mg 及び [redacted] mg が[redacted]されたが、これらの臨床検査値は正常範囲内であった。

これら 4 例において、肝酵素に関する有害事象によって治験を中止した被験者はいなかった。

これら 4 例全例が胆嚢切除の既往を有していることに治験担当医師が偶然気付いたが、それがアベマシクリブ又はロペラミドの吸収又は毒性に影響を及ぼしたかどうかは不明である。薬物動態の結果からは、アベマシクリブ投与中のロペラミドの血中濃度の上昇はわずかであった（第 2.7.2.2.2.2.2.1 項）。

JPCK 試験では、第 [redacted] 期に[redacted]及び[redacted]を[redacted]投与、第 2 期にアベマシクリブ及び[redacted]を[redacted]投与された 1 例で、第 2 期の治験薬投与約 14 日後に ALT、AST、血中アルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加[redacted]が認められ、本被験者はこれらの事象により治験を中止した。回復に要した期間はそれぞれ[redacted]が約 [redacted] 日間、[redacted]が約 [redacted] 日間、[redacted]が約 [redacted] 日間、[redacted]が約 [redacted] 日間であり、総ビリルビン値は正常範囲内であった（詳細は第 2.7.6.12.2.4.2 項参照）。

<u>腎機能における安全性：</u>

健康被験者を対象とした試験において血清クレアチニン増加が認められているが、これはアベマシクリブが腎トランスポーターである有機カチオントランスポーター（organic cation transporter：OCT）2、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2-K を介したクレアチニンの尿細管分泌を阻害することによって生じると考えられる（第 2.7.2.3.4.2.4.項）。

9 試験の統合データにおいて、アベマシクリブ 150 mg～600 mg の投与 24 時間後に血清クレアチニンの平均値はピークに達し、ベースライン値を約 20%～35%上回ったが、投与約 336 時間（14 日）後にベースライン値にまで回復した（図 2.7.4.3-1、図 2.7.4.3-2、第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.1 及び Figure APP.2.7.4.2）。アベマシクリブ 150 mg～400 mg の投与では血清クレアチニン増加（グレード 1）を発現した被験者割合の増加が認められたが、アベマシクリブ 600 mg の投与では増加は見られなかった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.47）。

しかしながら、アベマシクリブ 400 mg 又は 600 mg を投与された被験者は低用量を投与された被験者より、投与 24～192 時間後で血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化率が高かった（図 2.7.4.3-1）。

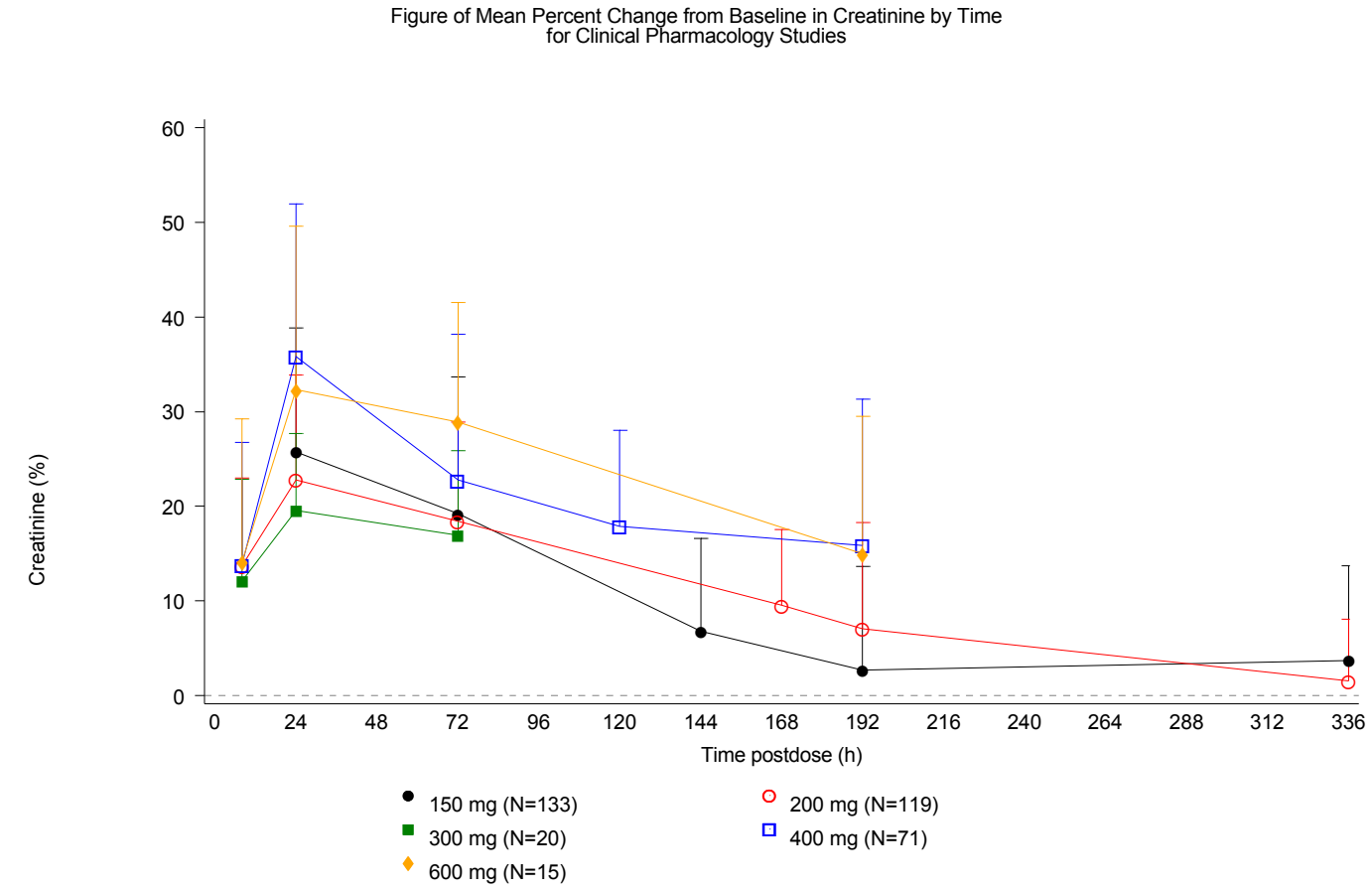
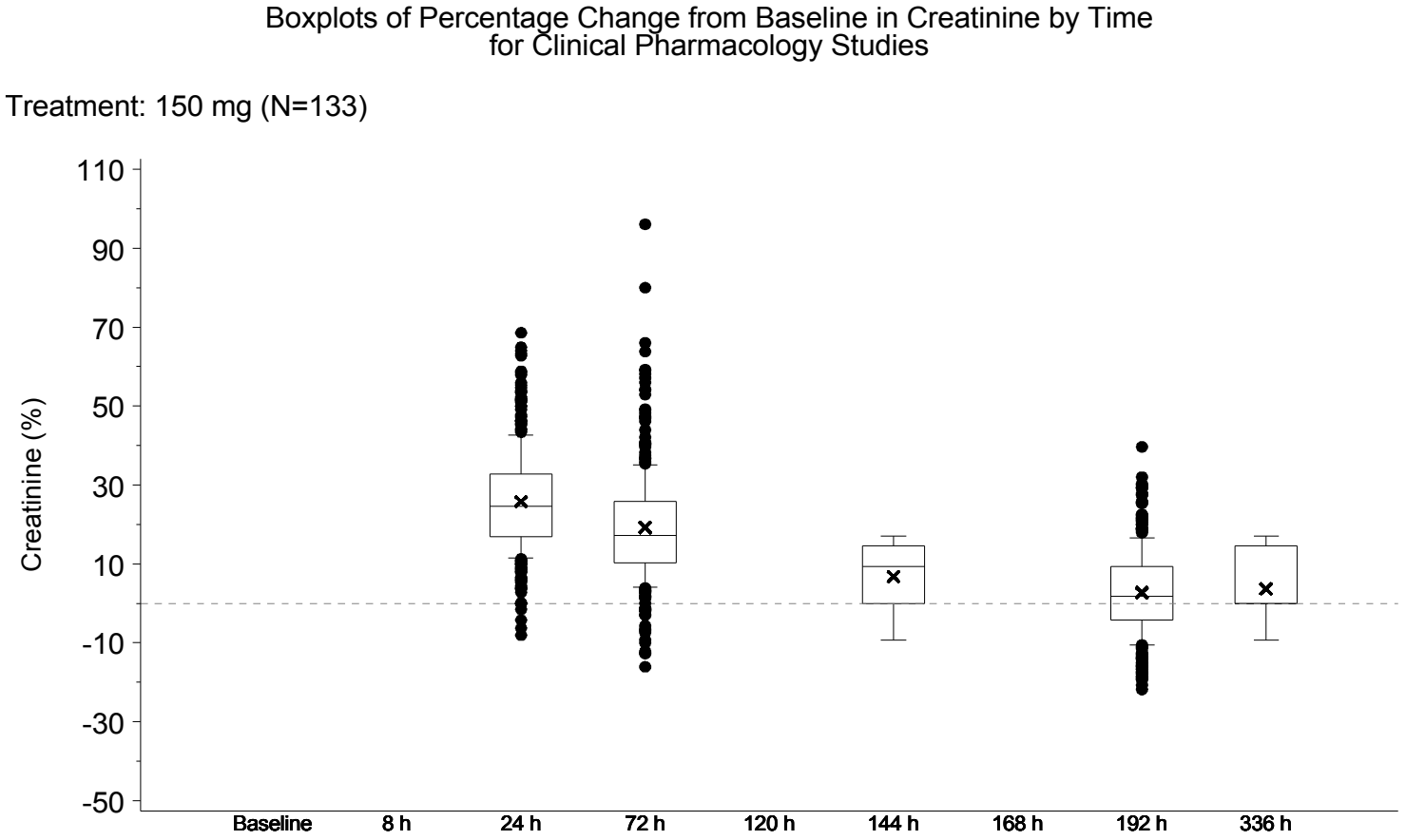


図 2.7.4.3-1　　血清クレアチニンのベースラインからの平均変化率（健康被験者：9 試験統合データ）


Boxplots of Percentage Change from Baseline in Creatinine by Time
for Clinical Pharmacology Studies
Treatment: 150 mg (N=133)
Creatinine (%)
110
90
70
50
30
10
-10
-30
-50
Baseline
8 h
24 h
72 h
120 h
144 h
168 h
192 h
336 h

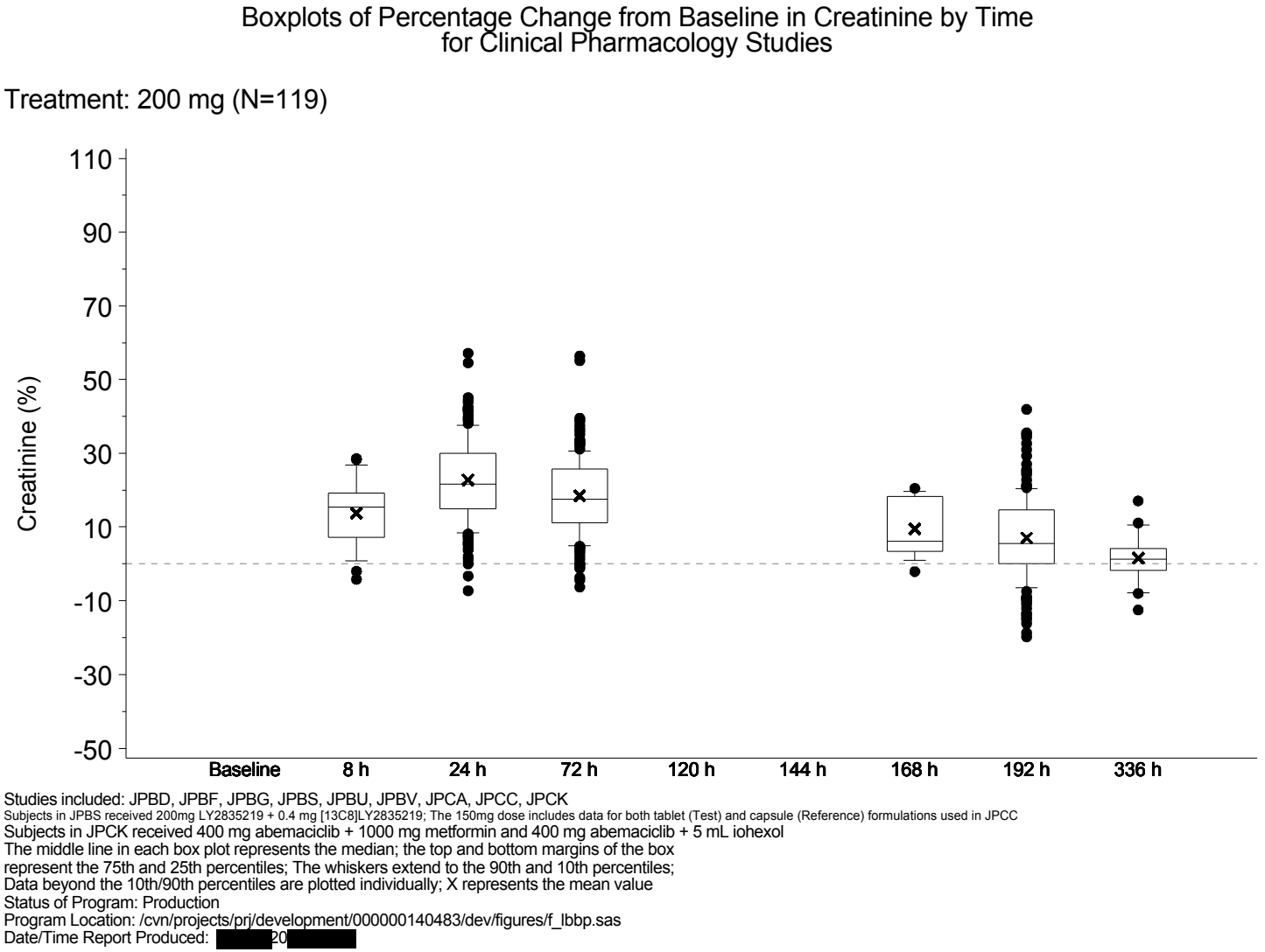


図 2.7.4.3-2　　血清クレアチニンのベースラインからの平均変化率（健康被験者：9 試験統合データ）

JPBV 試験において、肝機能障害による薬物動態への影響を評価した各集団（正常／軽度／中等度／重度）で血清クレアチニン値の増加が認められ、その程度はアベマシクリブ 200 mg 投与後 24 時間及び 72 時間で同程度であった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.48）。正常な肝機能を有する集団では追跡調査来院時にはベースライン値まで回復したが、肝機能障害を有する各集団ではベースライン値を上回ったままであった。ただし、個々の被験者における血清クレアチニン値の増加は臨床的に意味のある変化と考えられず、有害事象として報告されたものはなかった。

全般的に、健康被験者を対象とした試験において血清クレアチニン値の増加が認められたものの、9 試験の統合データ及び個々の試験の尿検査値における BUN 上昇や重篤又は非重篤な有害事象の評価において、腎機能に関して臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

9 試験の統合データにおいて、アベマシクリブ 150 mg 又は 200 mg を投与した被験者において、アベマシクリブ 150 mg 投与 144 時間後及びアベマシクリブ 200 mg 投与 168 時間後で BUN の平均値がピークに達したが、試験を通してベースラインからの変化量に血清クレアチニン値で見られたような増加傾向は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.3）。BUN 上昇で最も多いのはグレード 1 だった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.49）。

9 試験の統合データにおいて腎機能に関連する有害事象は見られなかった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.50）。これら 9 試験のうち、急性腎障害の可能性を示唆したのは JPBF 試験の 1 例のみであった。

本被験者の[redacted]において、[redacted]が認められ、[redacted]が確認された。本被験者では他に[redacted]も認められており、解釈が困難ではあるが、[redacted]も考えられるためアベマシクリブによる急性腎障害の可能性は低いと考えられる。

JPCA、JPCC 及び JPCK 試験において、その他の腎機能障害の指標となる腎マーカー［kidney injury Molecule-1（KIM-1）、neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL）及びシスタチン C］の探索的な評価を行った。

JPCA 及び JPCC 試験ではアベマシクリブを投与した際に、シスタチン C、血清/尿中 NGAL、尿クレアチニン、尿 KIM-1 において、ベースラインからの顕著な変化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（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.4～ Figure APP.2.7.4.7）。しかし、シスタチン C を除き、これらの指標は個々の被験者間でばらつきが大きかった。

JPCK 試験では NGAL 及び KIM-1 の尿中濃度は尿中クレアチニン濃度で標準化した。全般的に、血清クレアチニンの増加は見られたものの、尿検査値及び血清 NGAL 濃度では顕著な変化は見られなかった（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.8）。JPCK 試験でアベマシクリブの投与後に見られる血清クレアチニン値の上昇は、腎尿細におけるクレアチニン分泌の可逆的な阻害作用と一致することから、急性腎障害や糸球体濾過量（glomerular filtration rate : GFR）低下を示すものではないことが示唆された（第 2.7.2.3.4.2.4 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

来院ごとのバイタルサインの変動を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Figure JPBL.14.1 に示した。試験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

来院ごとのバイタルサインの変動を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Figure JPBM.14.27 に示した。試験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.4.1.3.1 JPBA 試験（海外）

パート G では 19 例中 1 例に低血圧（グレード 2）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。全体として、アベマシクリブ投与中に臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

パート A～F では全体として、アベマシクリブ投与中に臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.3.2 JPBC 試験（国内）

有害事象として報告されたバイタルサインは、グレード 1 の体重減少が第 1 サイクルで 2 例、第 5 サイクルで 1 例に認められた。

拡張期血圧、収縮期血圧、酸素飽和度、脈拍数、呼吸数又は体温では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.3.3 JPBH 試験（海外）

パート A で有害事象として報告されたバイタルサインは、発熱 2 例（いずれもグレード 1）、体重減少 3 例（グレード 1 が 2 例及びグレード 2 が 1 例）、高血圧が 2 例（グレード 2 及び 3 が各 1 例）であった。

パート B で有害事象として報告されたバイタルサインは、発熱 1 例（グレード 2）及び体重減少 3 例（いずれもグレード 2）であった。

全体として、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

来院ごとのバイタルサインの変動を JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Figure JPBN.14.3 に示した。全体として、アベマシクリブ投与中に臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.5　健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

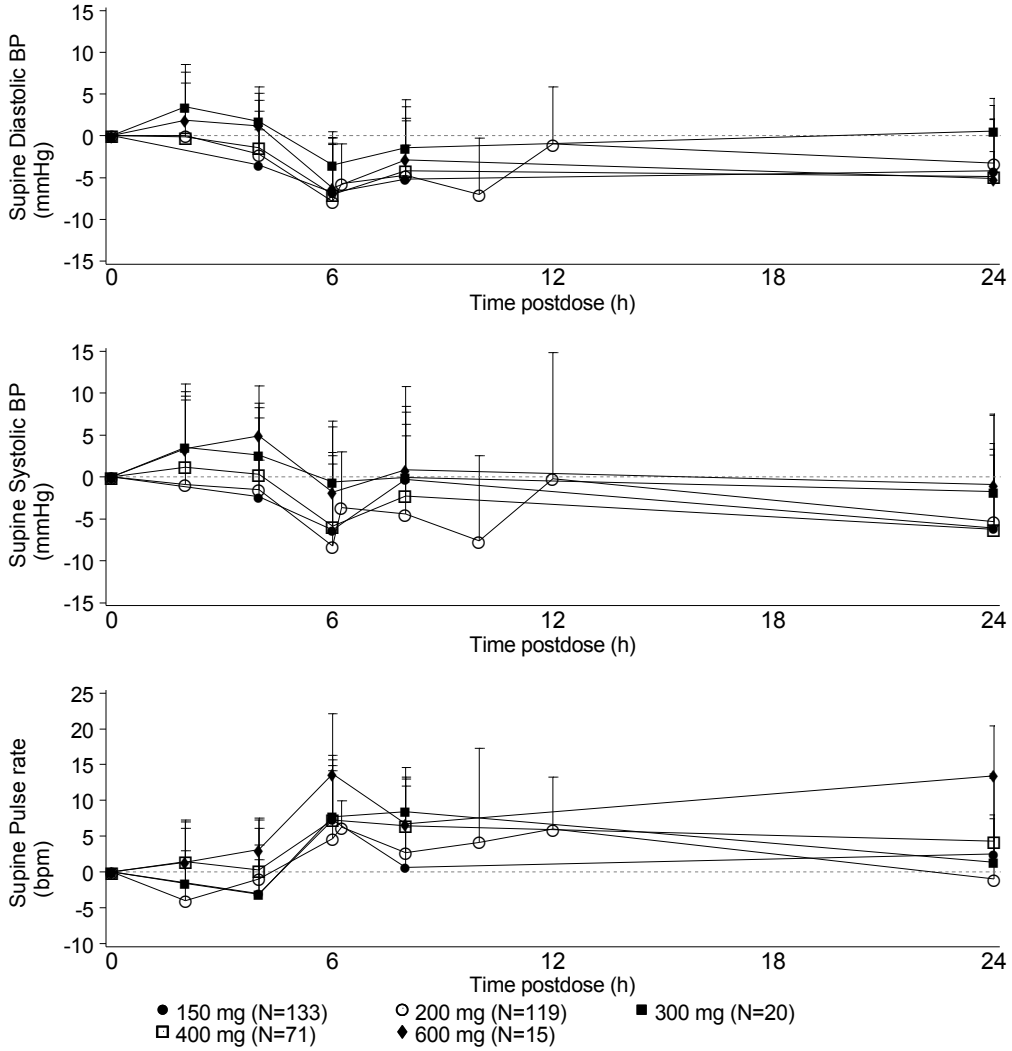
臨床薬理試験では、仰臥位血圧及び脈拍数を投与後 24 時間までの複数時点、及び 48、72、96 及び 192 時間の時点で測定した（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.51）。

9 試験の統合データにおいて、収縮期及び拡張期血圧の平均値の低下、並びに脈拍数の平均値の増加が認められた。これらの変動はアベマシクリブ単独投与 6 時間～10 時間後に多く観察され（図 2.7.4.4-1）、これはアベマシクリブ 200 mg を単独投与した健康被験者におけるアベマシクリブとその主な代謝物の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の幾何平均値と一致していた（第 2.7.2.2.2.4.2.1 項）。

収縮期及び拡張期血圧、並びに脈拍数は、ベースラインからの平均変化量を見ると、アベマシクリブ 200 mg の単独投与 24 時間後にはベースライン値にまで回復し（図 2.7.4.4-1）、すべての用量（150～600 mg）においても投与 192 時間後まで同様の回復傾向が持続していた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.9 ～Figure APP.2.7.4.11）。

JPCC 試験において、摂食時及び空腹時投与のいずれにおいても収縮期及び拡張期血圧の平均値の低下が認められ、投与 6 時間後にそれぞれ最大 7 mmHg 及び 12 mmHg の低下が見られた（第 5.3.5.3.1 項、Figure APP.2.7.4.13）。脈拍数の平均値は摂食時及び空腹時投与でおおむね同じであり、投与 6 時間後にそれぞれ最大 6 bpm 及び 4 bpm の増加が認められた。摂食時及び空腹時投与のいずれにおいても、拡張期血圧及び脈拍数は投与 24 時間後、収縮期血圧は投与 192 時間後にはベースライン値に近い値まで回復した。

Figure of Mean Change from Baseline Vital Signs by Time for Clinical Pharmacology Studies



Baseline is defined as predose
Note: the 6.25h was in JPBS only
Studies included: JPBD, JPBF, JPBG, JPBS, JPBU, JPBV, JPCA, JPCC, JPCK
Subjects in JPBS received 200mg LY2835219 + 0.4 mg [13C8]LY2835219
The 150mg dose includes data for both tablet (Test) and capsule (Reference) formulations used in JPCC
Subjects in JPCK received 400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin and 400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol
Status of Program: Production
Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000140483/dev/figures/f_pvs.sas
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]

Abbreviations: BP = blood pressure

図 2.7.4.4-1 バイタルサインのベースラインからの変化量（健康被験者：9 試験統合データ）

2.7.4.4.2 心血管に関する安全性

本項では、アベマシクリブの心血管に関する安全性を評価するため QT 延長、他の心血管系事象及び血圧に注目し、以下のデータを含めた。

- 各臨床試験における心電図及びそれに関連する有害事象
- アベマシクリブ及びその活性代謝物による潜在的な QT/QTc 延長を評価するための測定時間を一致させた心電図及び血漿中濃度データ
- 各臨床試験におけるバイタルサイン及びそれに関連する有害事象

2.7.4.4.2.1 心電図及び心臓関連の有害事象

全体として、臨床薬理試験及び臨床試験データから、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となる QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。更に、重篤な有害事象発現症例の評価ではアベマシクリブが QTc 延長又は他の心毒性の原因となる結果は示されなかった（第 2.7.4.4.2.1.4 項参照）。臨床試験の詳細なデータを以下に示す。

2.7.4.4.2.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

JPBL 試験では試験期間中、心電図データを以下の時点で収集した。

- ベースライン時（Day -14 から Day -1）
- 第 1 サイクル（1 日目のアベマシクリブ投与 2～4 時間後）
- 第 1 サイクル（15 日目来院時かつフルベストラント投与前）
- 第 4 サイクル（1 日目のアベマシクリブ投与 2～4 時間後）
- 短期追跡調査期間

来院ごとの心電図の結果を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.55 に示した。心電図に関連した有害事象として、アベマシクリブ群では 1 例に重篤な有害事象が、4 例に有害事象が認められ、プラセボ群では 2 例に有害事象が認められた。アベマシクリブ群の重篤な有害事象を発現した 1 例の詳細を以下に示し、それ以外の被験者の詳細は JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）の第 12.5.2 項に示す。

アベマシクリブ群の 1 例に重篤な有害事象として心電図 QT 延長が認められた。被験者は[redacted]歳で、[redacted]があり、[redacted]していた。[redacted]であった。[redacted]日目に[redacted]を実施し、[redacted]日目に[redacted]したものの、アベマシクリブの投与は継続した。[redacted]日目に[redacted]し[redacted]し、[redacted]し、[redacted]であった。[redacted]した。被験者の[redacted]、[redacted]したが、QT 延長の転帰は不明である。[redacted]日後に実施した[redacted]が認められ、その[redacted]日後に[redacted]した。[redacted]あった。治験担当医師及び治験依頼者により、心電図 QT 延長、[redacted]の事象と治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4.2.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

JPBM 試験では試験期間中、心電図データを以下の時点で収集した。

- ベースライン時（Day -14 から Day -1）
- 第 1 サイクル（1 日目のアベマシクリブ投与 2～4 時間後）
- 第 2 サイクル（1 日目来院時）
- 第 4 サイクル（1 日目のアベマシクリブ投与 2～4 時間後）
- 追跡調査期間

来院ごとの心電図の結果を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.66 に示した。治験責任医師の判断により、心電図所見に基づく臨床的に重要な有害事象が第 1 サイクルでアベマシクリブ群に 1 例（心筋梗塞）、第 2 サイクルでアベマシクリブ群に 1 例（心筋虚血）及びプラセボ群に 1 例（洞性頻脈）報告された。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。試験期間を通して、臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった。

2.7.4.4.2.1.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.4.2.1.3.1 JPBA 試験（海外）

各被験者でアベマシクリブ投与前から定常状態までの補正 QT 間隔（QTc）の変化を評価した。心電図はベースライン時及び第 1 サイクル中（-3 日目の投与前、投与 2 及び 4 時間後、-2 日目、-1 日目、15 日目の投与前、投与 2 及び 4 時間後）に実施された。Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）の延長が-3 日目の投与前から 15 日目の投与前までに認められた。これらの被験者の多く（72 例）は、0～30 msec の QTcF 延長であった。30 msec 以上の QTcF 延長は 4 例であったが、60 msec 以上の延長は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.56）。QTcF 間隔異常（30 msec 超及び 60 msec 以下の QTcF 延長を含む）とされた心電図所見のある被験者は 25 例であった。このうち 10 例に投与後 QTcF 間隔異常（男性 450 msec 超、女性 470 msec 超）が認められた（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.57）。

進行がん患者にアベマシクリブを投与した際に QTcF 間隔異常は認められたものの、心電図所見及び安全性データの評価において臨床的に問題となる所見は認められなかった。

試験期間中に心臓障害又は非心臓障害［失神、痙攣発作又は低カリウム血症（統合語）］による死亡は認められなかった。用量漸増フェーズ（パート A）に組み入れられた 33 例では、心臓障害又は非心臓障害［失神、痙攣発作又は低カリウム血症（統合語）］による重篤な有害事象は認められなかった。パート B～F に組み入れられた 173 例では、心臓障害及び非心臓障害は 8 例認められた。これらの事象とアベマシクリブとの因果関係は否定された。

2.7.4.4.2.1.3.2 JPBC 試験（国内）

12 誘導心電図はベースライン時及び第 1 サイクル中（-3 日目の投与前、投与 2、4、6 及び 8 時間後、1 日目の投与前、28 日目の投与前、投与 2、4、6 及び 8 時間後）に収集された。アベマシクリブ 150 mg 投与の 1 例で QTcF が 450 msec を超え、ベースラインからの変化が 30 msec を超えたが、QTc 間隔が 480 msec を超えた被験者又は QTcF のベースラインからの変化が 60 msec を超えた被験者は認められなかった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.58）。

現時点で利用可能な安全性データを検討した結果、QT/QTcF の変動、心血管系の有害事象又は電解質の異常値において臨床的に重要な所見は認められなかった。更に、アベマシクリブ又はその活性代謝物（M2 及び M20）の血漿中濃度増加に伴う QT 間隔の延長の徴候は認められなかった（第 2.7.2.3.2.3.2 項参照）。

2.7.4.4.2.1.3.3 JPBH 試験（海外）

心電図は実施医療機関においてベースライン時及び第 1 サイクルの 15 日目に収集された。中央測定機関による記録及び判読は実施されなかったため、既往歴又は有害事象のいずれかを示す異常値以外のデータは収集されなかった。被験者ごと及び来院ごとの心電図の結果を JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.39 に示した。パート A の 1 例及びパート B の 2 例では、既往歴として心電図異常所見が認められた。

2.7.4.4.2.1.4 患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

12 誘導心電図は試験期間中の以下の時点で 3 回繰り返しの測定データが収集された。

- ベースライン時
- 第 1 サイクル（1 日目の投与 4～6 時間後、15 日目の来院時）
- 第 2 サイクル（1 日目の投与 3 ± 0.5 時間後）
- 第 3 サイクル以降（1 日目）

全体として、すべてのサイクル及び追跡調査期間を通してベースラインから一貫性のある変化は認められなかった。投与後最大の QTcF 間隔を解析した結果、ベースラインからの QTc 変化が 30 msec を超えた被験者は 46 例（35.7%）であり、60 msec を超えた被験者は認められなかった［JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN.12.21］。投与後最大の QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者は 2 例であった。2 例中 1 例は、第二度房室ブロック及び左室機能不全の既往歴があり、30 msec を超える延長が認められた（心電図 QT 延長はアベマシクリブとの因果関係が否定できないグレード 2 の有害事象として報告され、この有害事象のためアベマシクリブ投与を中止した）。もう 1 例は、治験前から心房細動を有し、第 1 サイクル 15 日目に 30 msec を超える延長が認められた（本被験者はアベマシクリブの服薬コンプライアンスが不良であったため、投与を中止した）。

試験期間中、心臓障害又は非心臓障害［失神、痙攣発作又は低カリウム血症（統合語）］による死亡は認められなかった。アベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象データのレビューから、グレード 3 の低カリウム血症（統合語）及びグレード 3 の洞性頻脈が各 1 例認められたが、いずれも回復した。

心電図データからは QT/QTc 間隔の延長に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。更に、アベマシクリブ又はその主要な活性代謝物（M2 及び M20）の血漿中濃度増加に伴う QT 間隔の延長の徴候は認められなかった（第 2.7.2.5.5.4 項参照）。

2.7.4.4.2.1.5 健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

臨床薬理試験では、安全性を評価する目的で治験スケジュールに従って各被験者の 12 誘導心電図データを収集し、各実施医療機関にて心電図判読可能な医師によって判読された。心電図の

中央判読は実施されず、case report form（CRF）にも記録されなかった。各試験で心電図に関する安全性を評価した結果、臨床的に重要な心電図パラメータの変化は見られなかった。

アベマシクリブ及び活性代謝物による QT 延長の可能性を評価するため、JPCA 及び JPBS 試験において連続 12 誘導デジタルホルター心電図を測定し、中央判読データに基づき測定時間を一致させた血漿中濃度と QT 間隔との関連性を評価した（第 2.7.2.5.5.1 項及び第 2.7.2.5.5.2 項参照）。

JPCA 試験

JPCA 試験の主要評価項目はアベマシクリブ 200、300、400 又は 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその主な活性代謝物（M2 及び M20）の血漿中濃度と QT 間隔との関連性を評価することであった。本試験で評価された最も高い用量レベル（600 mg）において、アベマシクリブの最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値は 308 ng/mL（45%CV）であり、これは乳癌患者にアベマシクリブ 200 mg を 1 日 2 回経口反復投与後の定常状態における C_{max} と同程度であった［C_{max} の幾何平均値は 258 ng/mL（50%CV）（JPBN 試験）］（第 2.7.2.3.1.1 項参照）。本試験ではアベマシクリブ 600 mg 用量レベルで DLT が認められたため、アベマシクリブを CYP3A 阻害薬と併用した際と同程度の曝露量となり得る最大投与量（900 mg）は評価できなかった。

アベマシクリブの血漿中濃度と 12 誘導心電図の反復測定記録を治験薬投与前、投与後 2、4、6、8、10、12、14 及び 24 時間にて評価した。アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を健康被験者に投与したときの t_{max} の中央値は、アベマシクリブで 8～10 時間、M2 で 6～10 時間、M20 で 9～24 時間であった。

いずれの用量においても臨床的に重要な心拍数の増加は認められなかったため［心拍数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（ΔΔHR）は 10 bpm 未満（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.54）］、曝露量－反応解析の主解析は QTcF に基づいて実施した。

全般的に、JPCA 試験の心電図パラメータ評価において臨床的に問題となる変化は認められなかった。投与後 24 時間までの 8 時点における評価で、アベマシクリブ 600 mg の投与 10 時間後を除いて、QTcF のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTcF）の両側 90% CI の上限は 10 msec を下回り、アベマシクリブ 600 mg の投与 10 時間後では、両側 90% CI の上限が 11 msec であった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.54）。QTc 間隔データのカテゴリカル解析の結果、QTcF が 480 msec を超えた被験者はおらず、QTcF のベースラインからの延長が 60 msec を超えた被験者もいなかった（第 5.3.5.3.1 項、Table APP.2.7.4.55）。アベマシクリブ 400 mg が投与された被験者 35 例中 2 例、アベマシクリブ 600 mg が投与された被験者 15 例中 1 例で、QTcF が 450 msec を超えた。アベマシクリブ 600 mg が投与された被験者 15 例中 1 例で、QTcF のベースラインからの延長が 30 msec を超えた。また、アベマシクリブ 600 mg が投与された被験者 15 例中 1 例で、PR 間隔が 200 msec を超えた。

さらに、アベマシクリブが心電図の波形に及ぼす作用も評価したが、臨床的に重要な変化は認められなかった。

主要な曝露量－反応解析において、アベマシクリブ及びその主な代謝物の血漿中濃度と ΔΔQTcF 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 ΔΔQTcF への回帰直線の傾きは 0 と統計学的に有意に異ならず（p>0.05）、各用量の C_{max} で予測される ΔΔQTcF の平均値の 90% CI の上限は、10 msec を下回った（第 2.7.6.14.2.5 項参照）。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。

JPBS 試験

健康被験者における絶対的バイオアベイラビリティを評価した JPBS 試験において、探索的目的として、健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与し、経口投与約 6 時間後から [$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を 15 分かけて単回静脈内投与した際のアベマシクリブ及びその代謝物の QTc への影響を評価した。

アベマシクリブ及びその主な代謝物の血漿中濃度を測定し、主要活性代謝物である M2 及び M20 の t_{max}（中央値：6～10 時間）を含むように、投与前及び投与後 2 時間ごとを投与後 12 時間まで測定時間を一致させて連続 12 誘導心電図データを各 3 回測定した。

アベマシクリブ単回静脈内投与及び単回経口投与後の各時点において、QTcF のベースラインからの延長が 30 msec を超える被験者及び QTcF 間隔が 450 msec を超える被験者は認められなかった。

さらに他の心電図パラメータ（PR、QT、QRS、RR）や心電図の波形（ST セグメント、T 波及び U 波）に対するアベマシクリブの影響を評価した結果、臨床的に重要な変化は認められなかった。

曝露量－反応解析において、QTcF のベースラインからの変化と、アベマシクリブ、M2、M20 及び総測定対象物の血漿中濃度との関係は統計学的に有意な負の傾きを示した（第 2.7.6.2.2.4.4 項参照）。JPBS 試験において、アベマシクリブ 200 mg を経口投与した際のアベマシクリブ、M2、M20 及び総測定対象物の C_{max} での QTcF のベースラインからの推定変化量はそれぞれ-4.10、-4.78、-4.05 及び-4.18 msec であった。QTcF のベースラインからの変化が 10 msec を超えなかったことから、この変化は臨床的に問題ないと考えられた。

2.7.4.4.2.2 血圧

健康被験者を対象とした臨床薬理試験データ、並びに患者を対象とした JPBL 試験、JPBM 試験 JPBA 試験、JPBC 試験、JPBH 試験及び JPBN 試験の臨床試験データから、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となる血圧及び脈拍数の所見は認められなかった。臨床試験の詳細なデータについて以下に示した。

2.7.4.4.2.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

試験期間中に認められたバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）異常の一覧を表 2.7.4.4-1 に示した。

アベマシクリブ群 436 例中、収縮期血圧の高値は 59 例（13.5%）、収縮期血圧の低値は 12 例（2.8%）、拡張期血圧の高値は 58 例（13.3%）及び拡張期血圧の低値は 32 例（7.3%）に認められた。プラセボ群では 221 例中、収縮期血圧の高値は 30 例（13.6%）、収縮期血圧の低値は 3 例

（1.4%）、拡張期血圧の高値は 26 例（11.8%）及び拡張期血圧の低値は 7 例（3.2%）に認められた。

また、脈拍数の高値はアベマシクリブ群 90 例（20.6%）及びプラセボ群 25 例（11.3%）、脈拍数の低値はアベマシクリブ群 1 例（0.2%）及びプラセボ群 3 例（1.4%）に認められた。

表 2.7.4.4-1 バイタルサインの異常の一覧（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Vital Sign (Unit) Abnormality	Abemaciclib + Fulvestrant Total		Placebo + Fulvestrant	
	N	n (%)	N	n (%)
Systolic blood pressure (mm Hg)				
Low: ≤90 and decrease ≥20	436	12 (2.8)	221	3 (1.4)
High: ≥140 and increase ≥20	436	59 (13.5)	221	30 (13.6)
Diastolic blood pressure (mm Hg)				
Low: ≤50 and decrease ≥10	436	32 (7.3)	221	7 (3.2)
High: ≥90 and increase ≥10	436	58 (13.3)	221	26 (11.8)
Pulse (beats/min)				
Low: ≤50 and decrease ≥15	436	1 (0.2)	221	3 (1.4)
High: ≥100 and increase ≥15	436	90 (20.6)	221	25 (11.3)
Temperature (°C)				
Low: ≤35	434	13 (3.0)	221	3 (1.4)
High: >39	434	0	221	0
Respiratory rate (breaths/min)				
Low: <10	430	2 (0.5)	219	0
High: >25	430	13 (3.0)	219	1 (0.5)

Abbreviations: °C = degrees centigrade; min = minute; mm Hg = millimeters of mercury; N = number of patients in the population who had non-missing values at baseline and at least one postbaseline; n = number of patients in the specified category.

Note: Decrease is from lowest value prior to first dose, and increase is from highest value prior to first dose.

2.7.4.4.2.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

試験期間中に認められたバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）異常の一覧を表 2.7.4.4-2 に示した。

アベマシクリブ群 320 例中、収縮期血圧の高値は 83 例（25.9%）、収縮期血圧の低値は 15 例（4.7%）、拡張期血圧の高値は 66 例（20.6%）及び拡張期血圧の低値は 24 例（7.5%）に認められた。プラセボ群では 159 例中、収縮期血圧の高値は 50 例（31.5%）、収縮期血圧の低値は 8 例（5.0%）、拡張期血圧の高値は 42 例（26.4%）及び拡張期血圧の低値は 7 例（4.4%）に認められた。

また、脈拍数の高値はアベマシクリブ群 61 例（19.1%）及びプラセボ群 16 例（10.1%）、脈拍数の低値はアベマシクリブ群でのみ 2 例（0.6%）に認められた。いずれの群においても、臨床的に問題となる脈拍数のベースラインからの変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-2 バイタルサインの異常の一覧（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Vital Sign (Unit) Abnormality	Abemaciclib + NSAI N=327		Placebo + NSAI N=161	
	N1	n (%)	N1	n (%)
Systolic blood pressure (mm Hg)				
Low: ≤90 and decrease ≥20	320	15 (4.7)	159	8 (5.0)
High: ≥140 and increase ≥20	320	83 (25.9)	159	50 (31.5)
Diastolic blood pressure (mm Hg)				
Low: ≤50 and decrease ≥10	320	24 (7.5)	159	7 (4.4)
High: ≥90 and increase ≥10	320	66 (20.6)	159	42 (26.4)
Pulse (beats/min)				
Low: ≤50 and decrease ≥15	320	2 (0.6)	159	0
High: ≥100 and increase ≥15	320	61 (19.1)	159	16 (10.1)
Temperature (°C)				
Low: ≤35	318	11 (3.5)	159	4 (2.5)
High: >39	318	0	159	0
Respiratory rate (breaths/min)				
Low: <10	312	2 (0.6)	155	1 (0.7)
High: >25	312	6 (1.9)	155	3 (1.9)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in category; N1 = number of patients who had nonmissing values at baseline and at least 1 postbaseline visit; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

2.7.4.4.2.2.3 患者を対象とした第 I 相試験

2.7.4.4.2.2.3.1 JPBA 試験（海外）

225 例中 13 例に低血圧（統合語）が認められ、このうち 5 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（うち 1 事象はグレード 3）。10 例に高血圧（統合語）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。ベースラインからの血圧低下は、第 1 サイクルの 8、15、22、28 日目、第 2～6 サイクルの 28 日目で、アベマシクリブ投与後に認められた。最大の変化の中央値は、拡張期血圧で 6 mmHg 低下（第 1 サイクル 28 日目）、収縮期血圧で 5 mmHg 低下（第 1 サイクル 22 日目）であった。ベースラインからの脈拍数減少は、第 1 サイクルの 15、22 日目、第 3～6 サイクルの 28 日目に認められた。最大の変化の中央値は、6.0 bpm の減少（第 6 サイクル 28 日目）であった。

全体として、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.3.2 JPBC 試験（国内）

血圧に関する有害事象の報告はなかった。拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインからの低下が第 1 サイクルの 8、15、22 及び 29 日目、第 2～4 サイクルの 28 日目に認められた。最大の変化の中央値は、拡張期血圧で 14.0 mmHg 低下（コホート 1 の第 1 サイクル 8 日目）、収縮期血圧で 24.0 mmHg 低下（コホート 3 の第 1 サイクル 29 日目及び第 9 サイクル 28 日目）であった。ベースラインからの脈拍数減少は、コホート 1 及び 2 の第 1 サイクルの 8、15 及び 29 日目、第 3

及び第 4 サイクルの 28 日目に認められた。最大の変化の中央値は、23 bpm の減少であった（第 1 サイクルの 15 日目）。

全体として、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.3.3　JPBH 試験（海外）

パート A において高血圧（統合語）が 2 例（グレード 2 及び 3 が各 1 例）に認められた。グレード 2 の事象については治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート A 及びパート B の欠測データのない 36 例のうち、収縮期血圧が高値（≥140 mm Hg 及びベースラインより≥20 mm Hg の上昇）であった被験者は 8.3%であり、拡張期血圧が高値（≥90 mm Hg 及びベースラインより≥10 mm Hg の上昇）であった被験者は 2.8%であった。

2.7.4.4.2.2.4　患者を対象とした第 II 相試験（JPBN 試験：海外）

血圧は第 1 サイクルの 1 日目及び 15 日目、第 2 サイクル以降の 1 日目に測定された。

130 例中、収縮期血圧の高値が 18 例（13.9%）、拡張期血圧の高値が 12 例（9.2%）及び脈拍数の増加が 12 例（9.2%）認められた（JPBN 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.2 項）Table JPBN 12.20）。収縮期血圧が高値となった 18 例中 16 例は 1 サイクル（12 例）又は 2 サイクル（4 例）の一過性の上昇であった。1 例では[redacted]、[redacted]したが、その後の[redacted]となった。本被験者は治験組み入れ前から試験期間中に[redacted]を約[redacted]年間、[redacted]を約[redacted]年間投与しており、心血管系の有害事象又は重篤な有害事象の発現はなかった。また別の被験者において、[redacted]サイクル及び[redacted]にわたって[redacted]が認められた。本被験者は第[redacted]サイクルでグレード[redacted]の[redacted]を発現し、第[redacted]サイクルまでに[redacted]した。心血管系の有害事象又は重篤な有害事象の発現はなかった。

全体として、アベマシクリブ投与に伴う臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.5　健康被験者を対象とした第 I 相試験（海外）

健康被験者にアベマシクリブを投与した臨床薬理試験において、収縮期及び拡張期血圧の平均値の低下、並びに脈拍数の平均値の増加が認められ、そのピークは投与 6 時間～10 時間後であった（第 2.7.4.4.1.5 項）。これはアベマシクリブ 200 mg を単独投与した健康被験者におけるアベマシクリブとその主要活性代謝物の t_{max} の幾何平均値と一致していた（第 2.7.2.2.2.4.2.1 項）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

2.7.4.5.1.1.1 年齢別

安全性解析対象集団で 65 歳未満は 420 例（アベマシクリブ群 287 例、プラセボ群 133 例）、65 歳以上は 244 例（アベマシクリブ群 154 例、プラセボ群 90 例）であった。

年齢別（65 歳未満／65 歳以上）有害事象の要約を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.36 に示す。また、年齢別の臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.37 に示す。

下痢、好中球減少症（統合語）、肝酵素増加（ALT 及び AST 増加）並びに SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合において、年齢別の集団間で大きな違いは見られなかった。また、臨床検査値異常に関しても、年齢別の集団間で大きな違いは見られなかった。

2.7.4.5.1.1.2 人種別（白人／アジア人／その他の人種）

安全性解析対象集団で白人は 370 例（アベマシクリブ群 234 例、プラセボ群 136 例）、アジア人は 213 例（アベマシクリブ群 148 例、プラセボ群 65 例）、その他の人種は 41 例（アベマシクリブ群 28 例、プラセボ群 13 例）であった。

人種別（白人／アジア人／その他の人種）有害事象の要約を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.34 に示す。また、人種別の臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.35 に示す。

アベマシクリブ群において、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）及び好中球数減少（臨床検査値異常）の発現割合は、アジア人以外の被験者と比較し、アジア人で高かった（好中球減少症：アジア人 44.6% vs アジア人以外 17.6%、好中球数減少：アジア人 50.4% vs アジア人以外 24.3%）。このうち、アベマシクリブの投与を中止したのは、好中球減少症（統合語）によるアジア人 3 例及びアジア人以外の被験者 4 例であった。

グレード 3 以上の肝機能検査値異常の発現割合は、アジア人以外の被験者と比較し、アジア人で高かった（有害事象としての ALT 増加：アジア人 6.8% vs アジア人以外 2.7%、AST 増加：アジア人 4.7% vs アジア人以外 1.1%、臨床検査値異常としての ALT 増加：アジア人 7.6% vs アジア人以外 2.7%、AST 増加：アジア人 6.9% vs アジア人以外 1.9%］。肝機能検査値異常によりアベマシクリブ又は治験治療を中止したのはアジア人及びアジア人以外で各 5 例（うち治験治療を中止した 2 例はプラセボ群）であった。

下痢、血中クレアチニン増加及び SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合は、人種別の集団間で大きな違いは見られなかった。

2.7.4.5.1.1.3 閉経状態別（閉経前／閉経後）

JPBL 試験では、「卵巣摘出又は自然閉経後乳癌患者」に加え、「卵巣機能抑制剤により閉経状態となった乳癌患者」を対象患者として含めていた。閉経状態による安全性プロファイルの違いがないことを確認するため、閉経状態別の部分集団解析を実施した。なお、本項では「卵巣摘出又は自然閉経後」を「閉経後」、「卵巣機能抑制剤による閉経状態」を「閉経前」と定義した。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団で閉経前集団は 113 例（アベマシクリブ群 71 例、プラセボ群 42 例）、閉経後集団は 550 例（アベマシクリブ群 370 例、プラセボ群 180 例）であった。安全性解析対象集団での閉経前集団及び閉経後集団における有害事象の発現例数及び割合（10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示す。また、閉経前集団及び閉経後集団における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合はそれぞれ表 2.7.4.7-26 及び表 2.7.4.7-27 に示した。

アベマシクリブ群において、閉経前集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 62 例（87.3%）、好中球減少症（統合語）42 例（59.2%）、白血球減少症（統合語）31 例（43.7%）、腹痛（統合語）25 例（35.2%）、貧血（統合語）及び頭痛が各 24 例（33.8%）であった。また、閉経前集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは下痢 61 例（85.9%）、好中球減少症（統合語）42 例（59.2%）白血球減少症（統合語）31 例（43.7%）、腹痛（統合語）23 例（32.4%）及び貧血（統合語）18 例（25.4%）であった。

アベマシクリブ群において、閉経後集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 319 例（86.2%）、悪心 179 例（48.4%）、疲労（統合語）167 例（45.1%）、好中球減少症（統合語）161 例（43.5%）及び腹痛（統合語）131 例（35.4%）であった。また、閉経後集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは下痢 307 例（83.0%）、好中球減少症（統合語）155 例（41.9%）、悪心 153 例（41.4%）、疲労（統合語）133 例（35.9%）及び腹痛（統合語）104 例（28.1%）であった。

好中球減少症（統合語）の発現割合は閉経後集団に比べて、閉経前集団で高かった（閉経前集団：59.2% vs 閉経後集団：43.5%）ものの、SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合には差がなかった。血中クレアチニン増加の発現割合は閉経前集団に比べて、閉経後集団で高かった（閉経前集団：4.2% vs 閉経後集団：13.2%）が、グレード 3 以上の血中クレアチニン増加の発現割合に大きな違いは見られなかった（閉経前集団：0% vs 閉経後集団：1.1%）。

下痢、ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、閉経状態別の集団間で大きな違いは見られなかった。

安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群において閉経前集団は 51 例、閉経後集団は 269 例であった。

アベマシクリブ 150 mg 群での閉経前集団及び閉経後集団における有害事象の発現例数及び割合（10%以上）を表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4 にそれぞれ示す。また、閉経前集団及び閉経後集団における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（開始用量別）をそれぞれ表 2.7.4.7-28 及び表 2.7.4.7-29 に示す。

閉経前集団において認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 43 例（84.3%）、好中球減少症（統合語）28 例（54.9%）、白血球減少症（統合語）23 例（45.1%）、頭痛 19 例（37.3%）、腹痛（統合語）及び貧血（統合語）が各 17 例（33.3%）であった。また、閉経前集団において認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象上位 5 つは下痢 42 例（82.4%）、好中球減少症（統合語）28 例（54.9%）、白血球減少症（統合語）23 例（45.1%）、腹痛（統合語）16 例（31.4%）、貧血（統合語）及び悪心が各 13 例（25.5%）であった。

閉経後集団において認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 224 例（83.3%）、疲労（統合語）123 例（45.7%）、悪心 115 例（42.8%）、好中球減少症（統合語）109 例（40.5%）及び腹痛（統合語）89 例（33.1%）であった。また、閉経後集団において認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは下痢 214 例（79.6%）、好中球減少症（統合語）105 例（39.0%）、悪心 97 例（36.1%）、疲労（統合語）93 例（34.6%）及び腹痛（統合語）72 例（26.8%）であった。

表 2.7.4.5-1　閉経前集団におけるアベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=71)				PLACEBO (N=42)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	70	(98.6)	45	(63.4)	40	(95.2)	7	(16.7)
下痢	Diarrhoea	62	(87.3)	8	(11.3)	10	(23.8)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	42	(59.2)	30	(42.3)	3	(7.1)	1	(2.4)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	31	(43.7)	12	(16.9)	2	(4.8)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	25	(35.2)	0	(0.0)	5	(11.9)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	24	(33.8)	7	(9.9)	1	(2.4)	0	(0.0)
頭痛	Headache	24	(33.8)	0	(0.0)	13	(31.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	23	(32.4)	1	(1.4)	3	(7.1)	1	(2.4)
悪心	Nausea	20	(28.2)	1	(1.4)	10	(23.8)	1	(2.4)
そう痒症	Pruritus	13	(18.3)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	13	(18.3)	0	(0.0)	6	(14.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	13	(18.3)	0	(0.0)	9	(21.4)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	12	(16.9)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	11	(15.5)	3	(4.2)	2	(4.8)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	11	(15.5)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	11	(15.5)	0	(0.0)	3	(7.1)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	10	(14.1)	1	(1.4)	7	(16.7)	0	(0.0)
便秘	Constipation	10	(14.1)	1	(1.4)	7	(16.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214039.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
for Patients with Pre-menopausal Status [redacted]20[redacted]
Preferred Term PDPM
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=71)				PLACEBO (N=42)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚乾燥	Dry skin	10	(14.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	10	(14.1)	0	(0.0)	5	(11.9)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	9	(12.7)	0	(0.0)	10	(23.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	9	(12.7)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	8	(11.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	8	(11.3)	1	(1.4)	4	(9.5)	0	(0.0)
ほてり[a]	Hot flush[a]	8	(11.3)	0	(0.0)	3	(7.1)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	8	(11.3)	0	(0.0)	6	(14.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214039.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-2　閉経後集団におけるアベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=370)				PLACEBO (N=180)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	365	(98.6)	231	(62.4)	158	(87.8)	46	(25.6)
下痢	Diarrhoea	319	(86.2)	51	(13.8)	44	(24.4)	1	(0.6)
悪心	Nausea	179	(48.4)	11	(3.0)	41	(22.8)	1	(0.6)
疲労[a]	Fatigue[a]	167	(45.1)	12	(3.2)	49	(27.2)	1	(0.6)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	161	(43.5)	87	(23.5)	6	(3.3)	3	(1.7)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	131	(35.4)	11	(3.0)	30	(16.7)	2	(1.1)
食欲減退	Decreased appetite	110	(29.7)	5	(1.4)	24	(13.3)	2	(1.1)
貧血[a]	Anaemia[a]	104	(28.1)	25	(6.8)	7	(3.9)	2	(1.1)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	94	(25.4)	27	(7.3)	2	(1.1)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	91	(24.6)	3	(0.8)	20	(11.1)	3	(1.7)
味覚異常	Dysgeusia	72	(19.5)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
頭痛	Headache	65	(17.6)	3	(0.8)	21	(11.7)	1	(0.6)
脱毛症	Alopecia	61	(16.5)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	57	(15.4)	13	(3.5)	6	(3.3)	1	(0.6)
口内炎	Stomatitis	54	(14.6)	2	(0.5)	14	(7.8)	0	(0.0)
咳嗽	Cough	53	(14.3)	0	(0.0)	21	(11.7)	0	(0.0)
便秘	Constipation	50	(13.5)	2	(0.5)	23	(12.8)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	49	(13.2)	4	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214042.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
for Patients with Post-menopausal Status [redacted]20[redacted]
Preferred Term **PDPM**
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=370)				PLACEBO (N=180)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	48	(13.0)	15	(4.1)	10	(5.6)	4	(2.2)
浮動性めまい	Dizziness	48	(13.0)	3	(0.8)	10	(5.6)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	46	(12.4)	9	(2.4)	11	(6.1)	6	(3.3)
呼吸困難	Dyspnoea	45	(12.2)	11	(3.0)	24	(13.3)	3	(1.7)
そう痒症	Pruritus	44	(11.9)	0	(0.0)	11	(6.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	42	(11.4)	0	(0.0)	13	(7.2)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	42	(11.4)	1	(0.3)	5	(2.8)	1	(0.6)
関節痛	Arthralgia	41	(11.1)	0	(0.0)	25	(13.9)	1	(0.6)
筋力低下	Muscular weakness	41	(11.1)	4	(1.1)	11	(6.1)	0	(0.0)
ほてり[a]	Hot flush[a]	38	(10.3)	0	(0.0)	19	(10.6)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	38	(10.3)	4	(1.1)	10	(5.6)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	38	(10.3)	0	(0.0)	14	(7.8)	2	(1.1)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214042.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-3　閉経前集団におけるアベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=51)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=42)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	50	(98.0)	32	(62.7)	20	(100.0)	13	(65.0)	40	(95.2)	7	(16.7)
下痢	Diarrhoea	43	(84.3)	5	(9.8)	19	(95.0)	3	(15.0)	10	(23.8)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	28	(54.9)	19	(37.3)	14	(70.0)	11	(55.0)	3	(7.1)	1	(2.4)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	23	(45.1)	8	(15.7)	8	(40.0)	4	(20.0)	2	(4.8)	0	(0.0)
頭痛	Headache	19	(37.3)	0	(0.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	13	(31.0)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	17	(33.3)	0	(0.0)	8	(40.0)	0	(0.0)	5	(11.9)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	17	(33.3)	4	(7.8)	7	(35.0)	3	(15.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
悪心	Nausea	16	(31.4)	1	(2.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	10	(23.8)	1	(2.4)
嘔吐	Vomiting	15	(29.4)	1	(2.0)	8	(40.0)	0	(0.0)	3	(7.1)	1	(2.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	10	(19.6)	3	(5.9)	1	(5.0)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	9	(17.6)	0	(0.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	6	(14.3)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	9	(17.6)	1	(2.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	9	(17.6)	0	(0.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	9	(21.4)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	8	(15.7)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	8	(15.7)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	10	(23.8)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	8	(15.7)	0	(0.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	8	(15.7)	1	(2.0)	4	(20.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214040.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
for Patients with Pre-menopausal Status [redacted]20[redacted]
Preferred Term **PDPM**
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=51)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=42)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8	(15.7)	0	(0.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(7.1)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	7	(13.7)	1	(2.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	7	(16.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	7	(13.7)	1	(2.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	4	(9.5)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	6	(11.8)	0	(0.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	5	(11.9)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	6	(11.8)	0	(0.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	2	(4.8)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214040.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-4　閉経後集団におけるアベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=269)				LY2835219-200mg (N=101)				PLACEBO (N=180)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	265	(98.5)	158	(58.7)	100	(99.0)	73	(72.3)	158	(87.8)	46	(25.6)
下痢	Diarrhoea	224	(83.3)	31	(11.5)	95	(94.1)	20	(19.8)	44	(24.4)	1	(0.6)
疲労[a]	Fatigue[a]	123	(45.7)	10	(3.7)	44	(43.6)	2	(2.0)	49	(27.2)	1	(0.6)
悪心	Nausea	115	(42.8)	4	(1.5)	64	(63.4)	7	(6.9)	41	(22.8)	1	(0.6)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	109	(40.5)	57	(21.2)	52	(51.5)	30	(29.7)	6	(3.3)	3	(1.7)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	89	(33.1)	5	(1.9)	42	(41.6)	6	(5.9)	30	(16.7)	2	(1.1)
貧血[a]	Anaemia[a]	70	(26.0)	16	(5.9)	34	(33.7)	9	(8.9)	7	(3.9)	2	(1.1)
食欲減退	Decreased appetite	69	(25.7)	4	(1.5)	41	(40.6)	1	(1.0)	24	(13.3)	2	(1.1)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	60	(22.3)	20	(7.4)	34	(33.7)	7	(6.9)	2	(1.1)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	54	(20.1)	1	(0.4)	37	(36.6)	2	(2.0)	20	(11.1)	3	(1.7)
味覚異常	Dysgeusia	51	(19.0)	0	(0.0)	21	(20.8)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
頭痛	Headache	51	(19.0)	2	(0.7)	14	(13.9)	1	(1.0)	21	(11.7)	1	(0.6)
脱毛症	Alopecia	44	(16.4)	0	(0.0)	17	(16.8)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
便秘	Constipation	36	(13.4)	1	(0.4)	14	(13.9)	1	(1.0)	23	(12.8)	1	(0.6)
咳嗽	Cough	36	(13.4)	0	(0.0)	17	(16.8)	0	(0.0)	21	(11.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	35	(13.0)	3	(1.1)	14	(13.9)	1	(1.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	34	(12.6)	1	(0.4)	14	(13.9)	2	(2.0)	10	(5.6)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214044.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
for Patients with Post-menopausal Status　　[redacted]20[redacted]
Preferred Term　　PDPM
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=269)				LY2835219-200mg (N=101)				PLACEBO (N=180)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	32	(11.9)	5	(1.9)	14	(13.9)	4	(4.0)	11	(6.1)	6	(3.3)
口内炎	Stomatitis	32	(11.9)	1	(0.4)	22	(21.8)	1	(1.0)	14	(7.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	31	(11.5)	0	(0.0)	11	(10.9)	0	(0.0)	13	(7.2)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	31	(11.5)	0	(0.0)	13	(12.9)	0	(0.0)	11	(6.1)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	30	(11.2)	6	(2.2)	27	(26.7)	7	(6.9)	6	(3.3)	1	(0.6)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	30	(11.2)	0	(0.0)	8	(7.9)	0	(0.0)	14	(7.8)	2	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	29	(10.8)	10	(3.7)	19	(18.8)	5	(5.0)	10	(5.6)	4	(2.2)
ほてり[a]	Hot flush[a]	29	(10.8)	0	(0.0)	9	(8.9)	0	(0.0)	19	(10.6)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	27	(10.0)	7	(2.6)	18	(17.8)	4	(4.0)	24	(13.3)	3	(1.7)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214044.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.1.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

2.7.4.5.1.2.1 年齢別

安全性解析対象集団で 65 歳未満は 268 例（アベマシクリブ群 179 例、プラセボ群 89 例）、65 歳以上は 220 例（アベマシクリブ群 148 例、プラセボ群 72 例）であった。

年齢別（65 歳未満／65 歳以上）有害事象の要約を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.49 に示す。また、年齢別の臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.50 に示す。

下痢、好中球減少症（統合語）、肝酵素増加（ALT 及び AST 増加）並びに SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合において、年齢別の集団間で大きな違いは見られなかった。

2.7.4.5.1.2.2 人種別（白人／アジア人／その他の人種）

安全性解析対象集団で白人は 285 例（アベマシクリブ群 185 例、プラセボ群 100 例）、アジア人は 148 例（アベマシクリブ群 103 例、プラセボ群 45 例）、その他の人種は 16 例（アベマシクリブ群 11 例、プラセボ群 5 例）であった。

人種別（白人／アジア人／その他の人種）有害事象の要約を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.47 に示す。また、人種別の臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.48 に示す。アベマシクリブ群において、グレード 3 以上の好中球減少症（統合語）の発現割合は、アジア人及びその他の人種で高かった［好中球減少症（統合語）：アジア人 27.2%、その他の人種 27.3%、白人 16.8%］。臨床検査値異常としてのグレード 3 以上の好中球数減少は、アジア人で高かった（アジア人 31.0%、その他の人種 20.0%、白人 18.3%）。グレード 3 以上の貧血（統合語）は、アジア人（9.7%）及びその他の人種（9.1%）で高かった。好中球減少症（統合語）により 3 例（アジア人 2 例、白人 1 例）が治験薬の投与を中止した。グレード 3 以上の肝機能に関する臨床検査値異常（ALT 及び AST 増加）の発現割合は、アジア人で高かった（有害事象としての ALT 増加：アジア人 12.6% vs 白人 3.2% vs その他の人種 0%、AST 増加：アジア人 7.8% vs 白人 1.6% vs その他の人種 0%、臨床検査値異常としての ALT 増加：アジア人 14.9% vs 白人 2.9% vs その他の人種 0%、AST 増加：アジア人 9.9% vs 白人 1.1% vs その他の人種 0%）。血中ビリルビン増加の発現割合は、人種別の集団間で大きな差は見られなかった。肝機能検査異常により 7 例（アジア人 6 例、白人 1 例）が治験治療を中止した。SOC「胃腸障害」は人種間の差が顕著であり、グレード 3 以上の下痢の発現割合は、アジア人（4.9%）と比較し、白人（11.9%）及びその他の人種（9.1%）で高かった。下痢で治験治療又はアベマシクリブを中止したのは白人で 4 例（2.2%）、アジア人で 2 例（1.9%）、その他の人種では認められなかった。血中クレアチニン増加又は SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は人種別の集団間で大きな差は見られなかった。肺臓炎は、白人 2 例（1.1%）（グレード 2 及び 5 が各 1 例）、アジア人 5 例（4.9%）（グレード 1 が 1 例、グレード 2 が 4 例）に認められた。

2.7.4.5.2 外因性要因：地域

2.7.4.5.2.1 国際共同第 III 相試験（JPBL 試験）

地域別（北米／欧州／アジア）有害事象の要約を JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.38 に示す。また、地域別の臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.39 に示す。

「北米及び欧州」と「アジア」で見られた有害事象の発現割合の投与群間差は、人種別のアジア人以外とアジア人で見られた投与群間差と同様であった。

2.7.4.5.2.2 国際共同第 III 相試験（JPBM 試験）

地域別（北米／欧州／アジア）有害事象の要約を JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.51 に示す。また、地域別の臨床検査値の投与開始後の最悪グレードを JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.52 に示す。

「北米及び欧州」と「アジア」で見られた有害事象の発現割合の投与群間差は、人種別のアジア人以外とアジア人で見られた投与群間差と同様であった。

2.7.4.5.3 日本人部分集団の安全性（JPBL 試験）

2.7.4.5.3.1 全般的な曝露状況

安全性解析対象集団 664 例のうち、94 例が日本人安全性解析対象集団に含まれ、その内訳はアベマシクリブ群で 63 例、プラセボ群で 31 例であった。また、日本人安全性解析対象集団のアベマシクリブ群のうち、アベマシクリブ 150 mg 群は 43 例であった。

日本人安全性解析対象集団でのアベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.5-5 に、フルベストラントの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.5-6 に示す。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群ともに 15 サイクル、プラセボ群は 16 サイクルであった。各群におけるフルベストラント投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群で 18 サイクル、プラセボ群は 16 サイクルであった。投与期間（中央値）はアベマシクリブ群で 64.71 週、アベマシクリブ 150 mg 群で 63.00 週、プラセボ群で 65.00 週であった。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 231.16 mg/day、アベマシクリブ 150 mg 群で 218.06 mg/day、プラセボ群で 298.30 mg/day であった。フルベストラントの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 126.07 mg/week、アベマシクリブ 150 mg 群で 126.67 mg/week、プラセボ群で 130.95 mg/week であった。アベマシクリブ又はプラセボの relative dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 69.73%、アベマシクリブ 150 mg 群で 72.69%、プラセボ群で 95.02%であった。フルベストラントの relative dose intensity（中央値）はアベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群で 95.00%、プラセボ群で 98.11%であった。

表 2.7.4.5-5 アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity
（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients	**Abemaciclib + Fulvestrant Total N=63**	**Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=43**	**Placebo + Fulvestrant N=31**
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%)[a]	63 (100.0)	43 (100.0)	31 (100.0)
Cycles received per patient[b]			
Median	15.00	15.00	16.00
Q1 – Q3	4.00 – 21.00	3.00 – 20.00	7.00 – 19.00
Min – max	1.00 – 27.00	1.00 – 25.00	2.00 – 26.00
Mean (Std Dev)	13.54 (9.16)	12.07 (8.43)	14.52 (7.16)
Duration of therapy (weeks)			
Median	64.71	63.00	65.00
Q1 – Q3	17.00 – 92.14	16.00 – 85.14	25.57 – 83.00
Min – max	2.14 – 114.00	2.14 – 104.00	6.29 – 106.00
Mean (Std Dev)	57.71 (38.88)	51.49 (35.95)	59.24 (30.28)
Cumulative dose (mg)			
Median	76050.00	63500.00	134100.00
Q1 – Q3	26400.00 – 148550.00	16200.00 – 133700.00	57050.00 – 165050.00
Min – max	4350.00 – 229050.00	4350.00 – 212850.00	16000.00 – 224400.00
Mean (Std Dev)	91675.40 (70348.36)	78938.37 (62895.56)	122783.87 (61442.15)
Dose intensity (mg/day)[c]			
Median	231.16	218.06	298.30
Q1 – Q3	165.29 – 284.48	146.77 – 284.48	285.56 – 306.46
Min – max	76.56 – 310.53	76.56 – 310.53	270.63 – 390.79
Mean (Std Dev)	222.96 (67.75)	216.51 (71.51)	302.88 (25.91)
Relative dose intensity[d]			
Median	69.73	72.69	95.02
Q1 – Q3	48.86 – 90.43	48.92 – 94.83	87.17 – 99.41
Min – max	25.52 – 103.51	25.52 – 103.51	73.47 – 112.53
Mean (Std Dev)	68.05 (22.06)	72.17 (23.84)	92.23 (9.70)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 dose of abemaciclib or placebo either partial or complete.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of abemaciclib or placebo either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity was calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%

表 2.7.4.5-6 フルベストラントの曝露状況及び dose intensity
（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=63	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=43	Placebo + Fulvestrant N=31
Number of patients who received fulvestrant, n (%)[a]	63 (100.0)	43 (100.0)	31 (100.0)
Cycles received per patient[b]			
Median	18.00	18.00	16.00
Q1 – Q3	6.00 – 22.00	5.00 – 20.00	7.00 – 19.00
Min – max	1.00 – 27.00	1.00 – 25.00	2.00 – 26.00
Mean (Std Dev)	14.73 (8.66)	13.53 (7.78)	14.55 (7.15)
Duration of therapy (weeks)			
Median	75.00	74.00	65.00
Q1 – Q3	23.86 – 92.14	21.71 – 85.71	29.00 – 82.29
Min – max	2.00 – 114.00	2.00 – 104.00	8.00 – 106.00
Mean (Std Dev)	62.56 (36.49)	57.46 (33.01)	59.98 (29.56)
Cumulative dose (mg)			
Median	9500.00	9500.00	8500.00
Q1 – Q3	3500.00 – 11500.00	3000.00 – 10500.00	4000.00 – 10000.00
Min – max	500.00 – 14000.00	500.00 – 13000.00	1500.00 – 13500.00
Mean (Std Dev)	7849.21 (4340.95)	7244.19 (3902.64)	7774.19 (3577.33)
Dose intensity (mg/week)[c]			
Median	126.07	126.67	130.95
Q1 – Q3	123.08 – 138.16	123.32 – 141.89	126.81 – 137.93
Min – max	102.47 – 250.00	102.47 – 250.00	121.53 – 187.50
Mean (Std Dev)	136.43 (30.10)	137.55 (29.87)	134.97 (14.33)
Relative dose intensity (%)[d]			
Median	95.00	95.00	98.11
Q1 – Q3	92.31 – 97.30	92.31 – 97.87	95.52 – 100.00
Min – max	61.54 – 100.60	76.19 – 100.60	91.67 – 100.00
Mean (Std Dev)	93.87 (6.33)	94.31 (5.30)	97.38 (2.62)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 dose of study drug Fulvestrant either partial or complete.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of a study drug Fulvestrant either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per week.

d Relative dose intensity was calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.

日本人安全性解析対象集団での治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.5-7 に示し、以下にアベマシクリブ群及びアベマシクリブ 150 mg 群の詳細を記載する。

- アベマシクリブ群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 34 例（54.0%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 15 例（23.8%）、好中球減少症（統合語）8 例（12.7%）及び悪心 5 例（7.9%）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 53 例（84.1%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、好中球減少症（統合語）21 例（33.3%）、下痢 14 例（22.2%）、貧血（統合語）7 例（11.1%）、ALT 増加 6 例（9.5%）、悪心 6 例（9.5%）、白血球減少症（統合語）5 例（7.9%）、血小板減少症（統合語）5 例（7.9%）、血中クレアチニン増加及びリンパ球減少症（統合語）が各 4 例（6.3%）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 10.3%であった。フルベストラントを減量した被験者はおらず、休薬した被験者は 2 例（3.2%）であった。

- アベマシクリブ 150 mg 群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 21 例（48.8%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 8 例（18.6%）及び好中球減少症（統合語）5 例（11.6%）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 34 例（79.1%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、好中球減少症（統合語）14 例（32.6%）、下痢 8 例（18.6%）、貧血（統合語）5 例（11.6%）、ALT 増加 5 例（11.6%）、血小板減少症（統合語）4 例（9.3%）、悪心 3 例（7.0%）、白血球減少症（統合語）3 例（7.0%）、及び血中クレアチニン増加 3 例（7.0%）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 10.7%であった。フルベストラントを減量及び休薬した被験者はいなかった。

- 治験実施計画書では、減量をした被験者は、治験担当医師が治験依頼者の社内医師と相談のうえ、減量前の用量に戻すことが可能であった。アベマシクリブ群では、アベマシクリブを再増量した被験者は 1 例（1.6%）であった。フルベストラントを再増量した被験者はいなかった。アベマシクリブ 150 mg 群では、フルベストラントを再増量した被験者及びアベマシクリブを再増量した被験者はいなかった。また、プラセボ群ではプラセボを再増量した被験者は 1 例（3.2%）であった。

表 2.7.4.5-7 治験薬の投与変更状況（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Parameter	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63		Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 43		Placebo + Fulvestrant N = 31	
	Abemaciclib	**Fulvestrant**	**Abemaciclib**	**Fulvestrant**	**Placebo**	**Fulvestrant**
Patients with at least 1 dose adjustment, n (%)	53(84.1)	2(3.2)	34 (79.1)	0	19 (61.3)	2 (6.5)
Number of patients with dose reduction, n (%)	**40(63.5)**	**0**	**21 (48.8)**	**0**	**10 (32.3)**	**0**
1 dose reduction	25(39.7)	0	13 (30.2)	0	10 (32.3)	0
2 dose reductions	11(17.5)	0	8 (18.6)	0	0	0
≥3 dose reductions	4 (6.3)	0	0	0	0	0
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	34 (54.0)	0	21 (48.8)	0	1 (3.2)	0
Diarrhea	15 (23.8)	0	8 (18.6)	0	0	0
Neutropenia[c]	8 (12.7)	0	5 (11.6)	0	0	0
Nausea	5 (7.9)	0	2 (4.7)	0	1 (3.2)	0
Other reasons[a]	8 (12.7)	0	0	0	9 (29.0)	0
Number of patients with dose omission, n (%)	**53 (84.1)**	**2 (3.2)**	**34 (79.1)**	**0**	**12 (38.7)**	**2 (6.5)**
1 dose omission	13 (20.6)	2(3.2)	10 (23.3)	0	6 (19.4)	2 (6.5)
2 dose omissions	11 (17.5)	0	6 (14.0)	0	3 (9.7)	0
≥3 dose omissions	29 (46.0)	0	18 (41.9)	0	3 (9.7)	0
Reasons leading to dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	52 (82.5)	1(1.6)				
Neutropenia[c]	21 (33.3)	0	14 (32.6)	0	0	0
Diarrhea	14 (22.2)	0	8 (18.6)	0	0	0
Anaemia[c]	7 (11.1)	0	5 (11.6)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	6 (9.5)	0	5 (11.6)	0	1 (3.2)	0
Nausea	6 (9.5)	0	3 (7.0)	0	1 (3.2)	0
Leukopenia[c]	5 (7.9)	0	3 (7.0)	0	0	0
Thrombocytopenia[c]	5 (7.9)	0	4 (9.3)	0	0	0
Lymphopenia[c]	4 (6.3)	0	2 (4.7)	0	0	0

Parameter	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63		Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 43		Placebo + Fulvestrant N = 31	
	Abemaciclib	**Fulvestrant**	**Abemaciclib**	**Fulvestrant**	**Placebo**	**Fulvestrant**
Blood creatinine increased	4 (6.3)	0	3 (7.0)	0	0	0
Other reasons[b]	15 (23.8)	1 (1.6)	8 (18.6)	0	9 (29.0)	2 (6.5)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)						
Median	10.30	33.33	10.72	NC	1.44	NC
Q1 – Q3	3.87 – 21.38	33.33 – 33.33	4.58 – 24.75	NC – NC	0.13 – 2.08	NC – NC
Min – max	0.87 – 59.38	33.33 – 33.33	0.87 – 52.20	NC – NC	0.10 – 4.82	NC – NC
Mean (Std Dev)	15.20 (15.35)	33.33 (NC)	16.47 (15.97)	NC (NC)	1.67 (1.74)	NC (NC)
Number of patients with dose increase, n (%)	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**0**
Reasons leading to dose increase						
Per protocol	1 (1.6)	0	0	0	1 (3.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients in the specified category; NC = statistics could not be calculated because only 1 patient with dose omission due to AE was present in the group; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Other reasons for dose reductions on the case report form are per protocol.

b Other reasons for dose omissions on the case report form include scheduling conflicts, treatment availability, and other.

The percentage = total omission duration / treatment duration * 100

c Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.3.2 人口統計学的及び他の特性

2.7.4.5.3.2.1 人口統計学的及びベースライン特性

主な人口統計学的及び他のベースライン時の特性は第 2.7.3.3.3.1.2 項に示した。また、乳癌に対する治療歴及び併用薬をそれぞれ JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL 8.6 及び Table JPBL 8.7 に示した。

日本人安全性解析集団において、アベマシクリブ群及びプラセボ群ともに全被験者が併用薬を使用しており、最も使用割合が高かったものはロペラミドがそれぞれ 87.3%及び 16.1%、次いでロキソプロフェンがそれぞれ 52.4%及び 71.0%、デノスマブがそれぞれ 41.3%及び 45.2%であった。

2.7.4.5.3.3 有害事象

2.7.4.5.3.3.1 有害事象の要約

日本人安全性解析対象集団での有害事象の要約を表 2.7.4.5-8 に示す。

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

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ群及びプラセボ群の全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 63 例（100.0%）、プラセボ群 22 例（71.0%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はアベマシクリブ群 47 例（74.6%）、プラセボ群 7 例（22.6%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 47 例（74.6%）、プラセボ群 2 例（6.5%）に認められた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群 10 例（15.9%）、プラセボ群 3 例（9.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群 7 例（11.1%）、プラセボ群 1 例（3.2%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 4 例（6.3%）に認められ、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ群 2 例（3.2%）に認められ、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では、治験治療の中止に至った有害事象はなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群及びプラセボ群ともに認められなかった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群において有害事象は全例に認められ、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。グレード 3 以上の有害事象は 31 例（72.1%）に認められ、すべて治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は 4 例（9.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 例（7.0%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象は 2 例（4.7%）で、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験治療の中止に至った重篤な有害事象は 1 例（2.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡は認められなかった。

表 2.7.4.5-8 有害事象の要約（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients[a]	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63 n (%)	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 43 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)
Patients with >= 1 TEAE	63 (100.0)	43 (100.0)	31 (100.0)
Related to Study Treatment[b]	63 (100.0)	43 (100.0)	22 (71.0)
Patients with >=1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	47 (74.6)	31 (72.1)	7 (22.6)
Related to Study Treatment[b]	47 (74.6)	31 (72.1)	2 (6.5)
Patients with >=1 SAE	10 (15.9)	4 (9.3)	3 (9.7)
Related to Study Treatment[b]	7 (11.1)	3 (7.0)	1 (3.2)
Patients who discontinued study treatment due to AE[c]	4 (6.3)	2 (4.7)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	4 (6.3)	2 (4.7)	0 (0.0)
Patients who discontinued study treatment due to SAE[c]	2 (3.2)	1 (2.3)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	2 (3.2)	1 (2.3)	0 (0.0)
Patients who died due to AE on study treatment[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

a Patients may be counted in >1 category.

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

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

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

2.7.4.5.3.3.2 有害事象

2.7.4.5.3.3.2.1 比較的よく見られる有害事象

日本人安全性解析対象集団

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-9 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.53 に示す。

アベマシクリブ群において、グレード 3 の有害事象は 43 例（68.3%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）（42.9%）、白血球減少症（統合語）（20.6%）及び下痢（14.3%）であった。グレード 4 の有害事象は 4 例（6.3%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）、ALT 増加、血小板減少症（統合語）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1.6%）であった。グレード 5 の有害事象はなかった。

プラセボ群において、グレード 3 の有害事象は 7 例（22.6%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象、並びにグレード 4 及びグレード 5 の有害事象はなかった。

アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、貧血（統合語）、悪心、ALT 増加、血小板減少症（統合語）、腹痛（統合語）、AST 増加、味覚異常、嘔吐、血中クレアチニン増加、発熱、発疹（統合語）及びリンパ球減少症（統合語）であり、このうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢、好中球減少症（統合語）及び白血球減少症（統合語）であった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-10 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.52 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群において、グレード 3 の有害事象は 28 例（65.1%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）（41.9%）、白血球減少症（統合語）（23.3%）並びに下痢及び ALT 増加（各 11.6%）であった。グレード 4 の有害事象は 3 例（7.0%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は ALT 増加、血小板減少症（統合語）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2.3%）であった。グレード 5 の有害事象はなかった。

アベマシクリブ 150 mg 群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、貧血（統合語）、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血小板減少症（統合語）、腹痛（統合語）、味覚異常、発疹（統合語）、嘔吐、そう痒症、発熱及び上気道感染であり、このうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）及び ALT 増加であった。

表 2.7.4.5-9 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=63)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	63	(100.0)	47	(74.6)	31	(100.0)	7	(22.6)
下痢	Diarrhoea	60	(95.2)	9	(14.3)	8	(25.8)	1	(3.2)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	50	(79.4)	28	(44.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	42	(66.7)	13	(20.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	29	(46.0)	6	(9.5)	1	(3.2)	1	(3.2)
悪心	Nausea	23	(36.5)	3	(4.8)	7	(22.6)	1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	22	(34.9)	6	(9.5)	1	(3.2)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	21	(33.3)	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	20	(31.7)	0	(0.0)	5	(16.1)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	19	(30.2)	4	(6.3)	2	(6.5)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	18	(28.6)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	18	(28.6)	1	(1.6)	7	(22.6)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	17	(27.0)	1	(1.6)	3	(9.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	15	(23.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	15	(23.8)	2	(3.2)	5	(16.1)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	15	(23.8)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	15	(23.8)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
頭痛	Headache	14	(22.2)	1	(1.6)	8	(25.8)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	12	(19.0)	0	(0.0)	4	(12.9)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214201.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term for Japanese Patients　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=63)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	Pruritus	11	(17.5)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10	(15.9)	0	(0.0)	10	(32.3)	1	(3.2)
体重減少	Weight decreased	9	(14.3)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
便秘	Constipation	8	(12.7)	0	(0.0)	6	(19.4)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	8	(12.7)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8	(12.7)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	7	(11.1)	1	(1.6)	5	(16.1)	0	(0.0)
不眠症	Insomnia	7	(11.1)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	7	(11.1)	6	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	7	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214201.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-10 アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=43)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	43	(100.0)	31	(72.1)	20	(100.0)	16	(80.0)	31	(100.0)	7	(22.6)
下痢	Diarrhoea	40	(93.0)	5	(11.6)	20	(100.0)	4	(20.0)	8	(25.8)	1	(3.2)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	34	(79.1)	18	(41.9)	16	(80.0)	10	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	28	(65.1)	10	(23.3)	14	(70.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	21	(48.8)	4	(9.3)	8	(40.0)	2	(10.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	15	(34.9)	6	(14.0)	7	(35.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	14	(32.6)	4	(9.3)	5	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	13	(30.2)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	13	(30.2)	1	(2.3)	5	(25.0)	0	(0.0)	7	(22.6)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	13	(30.2)	2	(4.7)	8	(40.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	12	(27.9)	0	(0.0)	8	(40.0)	0	(0.0)	5	(16.1)	0	(0.0)
頭痛	Headache	11	(25.6)	1	(2.3)	3	(15.0)	0	(0.0)	8	(25.8)	0	(0.0)
悪心	Nausea	11	(25.6)	2	(4.7)	12	(60.0)	1	(5.0)	7	(22.6)	1	(3.2)
味覚異常	Dysgeusia	10	(23.3)	0	(0.0)	8	(40.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	10	(23.3)	0	(0.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214202.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
Preferred Term for Japanese Patients [redacted]20[redacted]
Safety Population PDPM
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=43)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嘔吐	Vomiting	10	(23.3)	1	(2.3)	7	(35.0)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	9	(20.9)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	9	(20.9)	0	(0.0)	6	(30.0)	0	(0.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	7	(16.3)	2	(4.7)	8	(40.0)	0	(0.0)	5	(16.1)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	7	(16.3)	0	(0.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	4	(12.9)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7	(16.3)	0	(0.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	10	(32.3)	1	(3.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	7	(16.3)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	5	(11.6)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214199.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214199_t214202.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.3.3.2.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

日本人安全性解析対象集団

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-11 に示す。また、グレード別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.55 に示す。

アベマシクリブ群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 43 例（68.3%）に認められ、発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（42.9%）、白血球減少症（統合語）（20.6%）及び下痢（14.3%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 の有害事象は 4 例（6.3%）に認められ、その内訳は好中球減少症（統合語）、ALT 増加、血小板減少症（統合語）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例（1.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象はなかった。

プラセボ群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 2 例（6.5%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の事象はなかった。また、治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 及び 5 の有害事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、貧血（統合語）、悪心、ALT 増加、血小板減少症（統合語）、AST 増加、腹痛（統合語）、口内炎、味覚異常、血中クレアチニン増加、食欲減退、発疹（統合語）、嘔吐、発熱、皮膚乾燥及びリンパ球減少症（統合語）であり、このうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢、好中球減少症（統合語）及び白血球減少症（統合語）であった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-12 に示す。また、グレード別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.54 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 28 例（65.1%）に認められ、発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（41.9%）、白血球減少症（統合語）（23.3%）並びに下痢及び ALT 増加（各 11.6%）であった。グレード 4 の有害事象は 3 例（7.0%）に認められ、その内訳は ALT 増加、血小板減少症（統合語）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 例（2.3%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、アベマシクリブ 150 mg 群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、貧血（統合語）、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチニン増加、血小板減少症（統合語）、口内炎、腹痛（統合語）、悪心、発疹（統合語）、味覚異常及び嘔吐であり、このうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）及び ALT 増加であった。

表 2.7.4.5-11 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=63)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	63	(100.0)	47	(74.6)	22	(71.0)	2	(6.5)
下痢	Diarrhoea	60	(95.2)	9	(14.3)	3	(9.7)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	50	(79.4)	28	(44.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	42	(66.7)	13	(20.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	28	(44.4)	6	(9.5)	1	(3.2)	1	(3.2)
悪心	Nausea	23	(36.5)	3	(4.8)	2	(6.5)	1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	22	(34.9)	6	(9.5)	1	(3.2)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	21	(33.3)	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	19	(30.2)	4	(6.3)	2	(6.5)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	17	(27.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	17	(27.0)	1	(1.6)	4	(12.9)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	16	(25.4)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	15	(23.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	15	(23.8)	1	(1.6)	2	(6.5)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	15	(23.8)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	14	(22.2)	1	(1.6)	1	(3.2)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	11	(17.5)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
頭痛	Headache	10	(15.9)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214227.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214227_t214231.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE Related to Study Treatment by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term for Japanese Patients　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=63)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚乾燥	Dry skin	8	(12.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	8	(12.7)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	7	(11.1)	5	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	7	(11.1)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214227.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214227_t214231.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-12 アベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=43)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	43	(100.0)	31	(72.1)	20	(100.0)	16	(80.0)	22	(71.0)	2	(6.5)
下痢	Diarrhoea	40	(93.0)	5	(11.6)	20	(100.0)	4	(20.0)	3	(9.7)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	34	(79.1)	18	(41.9)	16	(80.0)	10	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	28	(65.1)	10	(23.3)	14	(70.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	20	(46.5)	4	(9.3)	8	(40.0)	2	(10.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	15	(34.9)	6	(14.0)	7	(35.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	14	(32.6)	4	(9.3)	5	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	13	(30.2)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	13	(30.2)	2	(4.7)	8	(40.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	12	(27.9)	1	(2.3)	5	(25.0)	0	(0.0)	4	(12.9)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	11	(25.6)	0	(0.0)	6	(30.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
悪心	Nausea	11	(25.6)	2	(4.7)	12	(60.0)	1	(5.0)	2	(6.5)	1	(3.2)
発疹[a]	Rash[a]	10	(23.3)	0	(0.0)	5	(25.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214227.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214227_t214229.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE Related to Study Treatment by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
Preferred Term for Japanese Patients [redacted]20[redacted]
Safety Population PDPM
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=43)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
味覚異常	Dysgeusia	8	(18.6)	0	(0.0)	8	(40.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	8	(18.6)	1	(2.3)	6	(30.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	7	(16.3)	1	(2.3)	8	(40.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
頭痛	Headache	7	(16.3)	0	(0.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	5	(11.6)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	4	(12.9)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	5	(11.6)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	5	(11.6)	0	(0.0)	6	(30.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214227.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214227_t214229.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.3.3.3 死亡

日本人安全性解析対象集団での死亡の要約を表 2.7.4.5-13 に示す。

死亡はアベマシクリブ群で 8 例（12.7%）、アベマシクリブ 150 mg 群で 5 例（11.6%）、プラセボ群で 4 例（12.9%）に認められた。これらはすべて治験治療の中止から 30 日以降の死亡であり、原疾患の増悪に起因していた。アベマシクリブ群及びプラセボ群のいずれにおいても治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡はなかった。

表 2.7.4.5-13 死亡の要約（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63 n (%)	**Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 43 n (%)**	**Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)**
All Deaths	8 (12.7)	5 (11.6)	4 (12.9)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths after 30 days of treatment discontinuation	8 (12.7)	5 (11.6)	4 (12.9)
Reason for death			
Study disease	8 (12.7)	5 (11.6)	4 (12.9)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.

2.7.4.5.3.3.4 その他の重篤な有害事象

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-14 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.62 に示す。

日本人安全性解析対象集団において、重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 10 例（15.9%）、プラセボ群で 3 例（9.7%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、アベマシクリブ群で薬物性肝障害が 2 例（3.2%）であり、プラセボ群で悪心、食道痛、胸水及び皮膚感染が各 1 例（3.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 7 例（11.1%）、プラセボ群で 1 例（3.2%）に認められた。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、アベマシクリブ群で薬物性肝障害が 2 例（3.2%）、プラセボ群で悪心が 1 例（3.2%）であった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群における重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-15 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.63 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群では重篤な有害事象は 4 例（9.3%）に認められた。その内訳は、脳血管発作、播種性血管内凝固、薬物性肝障害、肝機能異常、悪心及び嘔吐が各 1 例（2.3%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 例（7.0%）に認められた。その内訳は、薬物性肝障害、肝機能異常、悪心及び嘔吐が各 1 例（2.3%）であった。

表 2.7.4.5-14 重篤な有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese MedDRA Preferred Term	MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=63)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	10	(15.9)	8	(12.7)	3	(9.7)	3	(9.7)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2	(3.2)	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆管炎	Cholangitis	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
結腸癌	Colon cancer	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	Nausea	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(3.2)	1	(3.2)
発熱	Pyrexia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
食道痛	Oesophageal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
胸水	Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
皮膚感染	Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214255.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214255_t214262.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam

表 2.7.4.5-15 重篤な有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese MedDRA Preferred Term	MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=43)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	4	(9.3)	4	(9.3)	6	(30.0)	4	(20.0)	3	(9.7)	3	(9.7)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1	(2.3)	1	(2.3)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	Nausea	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
嘔吐	Vomiting	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆管炎	Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結腸癌	Colon cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食道痛	Oesophageal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
胸水	Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)
発熱	Pyrexia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.2)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214255.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214255_t214256.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam

2.7.4.5.3.3.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.5.3.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

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

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-16 に示す。

日本人安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 11 例（17.5%）認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加、AST 増加及び薬物性肝障害であった。治験治療の中止に至った有害事象は 4 例（6.3%）認められ、2 例以上に認められた事象は薬物性肝障害であった。アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 7 例（11.1%）に認められたが、2 例以上で認められた有害事象はなかった。フルベストラントの投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-17 に示す。

アベマシクリブ 150 mg 群において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（18.6%）認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加であった。治験治療の中止に至った有害事象は 2 例（4.7%）認められ、2 例以上に認められた有害事象はなかった。アベマシクリブの投与中止に至った有害事象は 6 例（14.0%）認められ、2 例以上で認められた有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-16　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)
投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合			
治験薬 1)		11 (17.5)	0 (0.0)
治験治療 2)		4 (6.3)	0 (0.0)
アベマシクリブ／プラセボ 3)		7 (11.1)	0 (0.0)
フルベストラント 4)		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (3.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (3.2)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2 (3.2)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.6)	0 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (1.6)	0 (0.0)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	1 (1.6)	0 (0.0)
結腸癌	Colon cancer	1 (1.6)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	1 (1.6)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象			
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2 (3.2)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (1.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (1.6)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (1.6)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (1.6)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.6)	0 (0.0)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	1 (1.6)	0 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (1.6)	0 (0.0)
結腸癌	Colon cancer	1 (1.6)	0 (0.0)
発疹 [a]	Rash[a]	1 (1.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
1)　治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち 1 剤以上を投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
2)　治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含む）
3)　アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
4)　フルベストラントの投与中止：フルベストラントを先に中止した場合
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1

表 2.7.4.5-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団：アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 43 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)
投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合			
治験薬 1)		8 (18.6)	0 (0.0)
治験治療 2)		2 (4.7)	0 (0.0)
アベマシクリブ／プラセボ 3)		6 (14.0)	0 (0.0)
フルベストラント 4)		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (4.7)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (2.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.3)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (2.3)	0 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (2.3)	0 (0.0)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	1 (2.3)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	1 (2.3)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象			
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	1 (2.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (2.3)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1 (2.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1 (2.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラー	Gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.3)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N = 43 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)
ゼ増加			
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	1 (2.3)	0 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (2.3)	0 (0.0)
発疹 a	Rash[a]	1 (2.3)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
1)　治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち 1 剤以上の投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
2)　治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡例も含む）
3)　アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
4)　フルベストラントの投与中止：フルベストラントを先に中止した場合
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1

2.7.4.5.3.3.5.2 治験薬の投与変更に至った有害事象

日本人安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象 150 mg 集団における治験薬の投与変更に至った有害事象を表 2.7.4.5-7 に示し、第 2.7.4.5.3.1 項に結果を要約した。

2.7.4.5.3.3.6 特に注目すべき有害事象

本試験の日本人安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象 150 mg 集団における AESI に関して、主に有害事象の発現割合による評価を本項に示した。

2.7.4.5.3.3.6.1 好中球減少症

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団での好中球減少症（統合語）はアベマシクリブ群で 50 例（79.4%）に認められ、グレード 3 は 27 例（42.9%）、グレード 4 は 1 例（1.6%）であった。プラセボ群では好中球減少症（統合語）を発現した被験者は見られなかった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.53］

日本人安全性解析対象集団において重篤な有害事象としての好中球減少症（統合語）を発現した被験者はいなかった。また、好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。

好中球減少症（統合語）による治験薬の投与変更は表 2.7.4.5-7 に示した。好中球減少症（統合語）の発現により、アベマシクリブ群では 8 例（12.7%）がアベマシクリブを減量し、21 例（33.3%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では好中球減少症（統合語）の発現によって投与変更した被験者はいなかった。

日本人安全性解析対象集団において G-CSF を服用した被験者は認められなかった。また、発熱性好中球減少症を発現した被験者も認められなかった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で好中球減少症（統合語）は 34 例（79.1%）に認められ、グレード 3 は 18 例（41.9%）であった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.52］。

好中球減少症（統合語）による治験薬の投与変更は表 2.7.4.5-7 に示した。好中球減少症（統合語）の発現により、アベマシクリブ 150 mg 群では 5 例（11.6%）がアベマシクリブを減量し、14 例（32.6%）がアベマシクリブを休薬した。

2.7.4.5.3.3.6.2 感染症

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象はアベマシクリブ群で 32 例（50.8%）に認められ、すべての事象がグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.4.5-18）。発現割合が 5%以上であった事象はアベマシクリブ群で鼻咽頭炎 15.9%（10 例）、上気道感染 12.7%（8 例）及び尿路感染（統合語）7.9%（5 例）であった。プラセボ群では SOC

「感染症および寄生虫症」に該当する事象は 13 例（41.9%）に認められ、そのうちグレード 3 以上の事象を発現したのは 2 例（6.5%）であった。

日本人安全性解析対象集団において、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象は報告されなかった。また、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

アベマシクリブ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象によって治験薬を減量した被験者はいなかったが、8 例（12.7%）が治験薬を休薬し、その内訳は肺感染 2 例（3.2%）、皮膚感染、感染性小腸結腸炎、歯肉炎、帯状疱疹、気管炎（統合語）及び尿路感染（統合語）が各 1 例（1.6%）であった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.41］。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象はアベマシクリブ 150 mg 群で 19 例（44.2%）に認められ、すべての事象がグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.4.5-19）。

発現割合が 5%以上であった事象はアベマシクリブ 150 mg 群で鼻咽頭炎及び上気道感染が各 16.3%（7 例）、口唇感染 7.0%（3 例）であった。

アベマシクリブ 150 mg 群で 3 例（7.0%）が SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬を休薬し、その内訳は肺感染（統合語）、皮膚感染及び感染性小腸結腸炎が各 1 例（2.3%）であった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.40］。

表 2.7.4.5-18　器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese MedDRA System Organ Class Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	MedDRA System Organ Class Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=63)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	32	(50.8)	0	(0.0)	13	(41.9)	2	(6.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10	(15.9)	0	(0.0)	10	(32.3)	1	(3.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	8	(12.7)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	5	(7.9)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
結膜炎[a]	Conjunctivitis[a]	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	Gingivitis	3	(4.8)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
口唇感染	Lip infection	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺感染[a]	Lung infection[a]	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎[a]	Gastroenteritis[a]	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	Hordeolum	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
マイコプラズマ感染	Mycoplasma infection	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨髄炎	Osteomyelitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	Rash pustular	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	Rhinitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	Skin infection	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(9.7)	1	(3.2)
歯感染	Tooth infection	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管炎[a]	Tracheitis[a]	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アニサキス症	Anisakiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p251963.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p251963_t251966.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-19　器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese MedDRA System Organ Class / Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	MedDRA System Organ Class / Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=43)				LY2835219-200mg (N=20)				PLACEBO (N=31)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	19	(44.2)	0	(0.0)	13	(65.0)	0	(0.0)	13	(41.9)	2	(6.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7	(16.3)	0	(0.0)	3	(15.0)	0	(0.0)	10	(32.3)	1	(3.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	7	(16.3)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
口唇感染	Lip infection	3	(7.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎[a]	Conjunctivitis[a]	2	(4.7)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	Gingivitis	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
麦粒腫	Hordeolum	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺感染[a]	Lung infection[a]	1	(2.3)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	Rash pustular	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	Rhinitis	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	Skin infection	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(9.7)	1	(3.2)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	1	(2.3)	0	(0.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
アニサキス症	Anisakiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎[a]	Gastroenteritis[a]	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
マイコプラズマ感染	Mycoplasma infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨髄炎	Osteomyelitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯感染	Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管炎[a]	Tracheitis[a]	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p251963.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p251963_t251965.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.3.3.6.3 下痢

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団において、下痢はアベマシクリブ群で 60 例（95.2%）、プラセボ群で 8 例（25.8%）に認められた（表 2.7.4.5-9）。ほとんどの下痢はグレード 1 又は 2（アベマシクリブ群：85.0%、プラセボ群：87.5%）であり、グレード 3 の下痢はアベマシクリブ群で 9 例（14.3%）、プラセボ群で 1 例（3.2%）に認められた。グレード 4 の下痢を発現した被験者はいずれの群でも認められなかった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.53］

日本人安全性解析対象集団において、重篤な有害事象としての下痢はいずれの群でも認められなかった。

日本人安全性解析対象集団における下痢の詳細な解析を表 2.7.4.5-20 に示した。

アベマシクリブ群で下痢は 60 例に 110 件認められた。60 例中 1 件発現が 33 例（55.0%）、2 件発現が 16 例（26.7%）、3 件以上発現が 11 例（18.3%）であった。110 件中 86 件（78.2%）はデータカットオフ日までに回復し、1 件（0.9%）は回復中、22 件（20.0%）は未回復であった。プラセボ群で下痢は 8 例に 16 件認められた。8 例中 1 件発現が 5 例（62.5%）、2 件発現が 1 例（12.5%）、3 件以上発現が 2 例（25.0%）であった。16 件中 14 件（87.5%）はデータカットオフ日までに回復し、2 件（12.5%）は未回復であった。

投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は、アベマシクリブ群で 4.0 日、プラセボ群で 110.0 日であった。グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値は、アベマシクリブ群でそれぞれ 9.0 日及び 4.0 日、プラセボ群でそれぞれ 2.0 日及び 7.0 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は、アベマシクリブ群で 29.0 日であった。日本人安全性解析対象集団における下痢の安全性プロファイルは、安全性解析対象集団で見られたものと同様の傾向であった（第 2.7.4.2.1.6.3.1 項）。

アベマシクリブ群で下痢を発現した 60 例のうち、15 例（23.8%）が下痢によりアベマシクリブを減量し、14 例（22.2%）が下痢によりアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では 8 例に下痢が認められたが、治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった。日本人安全性解析対象集団で下痢によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

サイクル別の下痢の最大グレードを JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.71 に示す。

アベマシクリブ群でグレードの高い下痢（グレード 2 又は 3）は主に第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で下痢は 40 例（93.0%）に認められた（表 2.7.4.5-10）。ほとんどの下痢（87.5%）はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の下痢はアベマシクリブ 150 mg 群で 5 例（11.6%）に認められた。グレード 4 の下痢を発現した被験者は認められなかった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.52］

日本人安全性解析対象 150 mg 集団における下痢の詳細な解析を表 2.7.4.5-21 に示した。

アベマシクリブ 150 mg 群で下痢は 40 例に 62 件認められた。40 例中 1 件発現が 28 例（70.0%）、2 件発現が 7 例（17.5%）、3 件以上発現が 5 例（12.5%）であった。62 件中 46 件（74.2%）はデータカットオフ日までに回復し、1 件（1.6%）は回復中、14 件（22.6%）は未回復であった。

投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は 4.0 日で、グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値はそれぞれ 9.0 日及び 4.0 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は 32.0 日であった。日本人安全性解析対象 150 mg 集団における下痢の安全性プロファイルは、日本人安全性解析対象集団で見られたものと同様の傾向であった。

アベマシクリブ 150 mg 群では下痢は 60 例に認められ、下痢によって 8 例（18.6%）がアベマシクリブを減量し、8 例（18.6%）がアベマシクリブを休薬した。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団で下痢によって治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

サイクル別の下痢の最大グレードを JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.70 に示す。

アベマシクリブ群でグレードの高い下痢（グレード 2 又は 3）は主に第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。

表 2.7.4.5-20 下痢の詳細な解析（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Characteristics	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=63	Placebo + Fulvestrant N=31
Number of events	110	16
Incidences per patient, n (%)	60	8
1	33 (55.0)	5 (62.5)
2	16 (26.7)	1 (12.5)
≥3	11 (18.3)	2 (25.0)
Outcome, number (%) of events	110	16
Not recovered or not resolved	22 (20.0)	2 (12.5)
Recovering or resolving	1 (0.9)	0 (0.0)
Recovered or resolved	86 (78.2)	14 (87.5)
Treatment change, n (%)	60	8
None	44 (73.3)	8 (100.0)
Dose reduction due to diarrhea	15 (25.0)	0 (0.0)
Dose omission due to diarrhea	14 (23.3)	0 (0.0)
Treatment discontinuation due to diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)
Dose omission due to diarrhea, n (%)	60	8
1	10 (16.7)	0 (0.0)
2	3 (5.0)	0 (0.0)
≥3	1 (1.7)	0 (0.0)
Duration of omission due to diarrhea/treatment duration		
Patients with diarrhea event, n	60	8
Mean (Std Dev)	1.6 (7.06)	0.0
Median (range)	0.0 (0.0 – 51.6)	0.0 (0.0 – 0.0)
Patients with omission due to diarrhea, n	14	0
Mean (Std Dev)	7.0 (13.63)	0 (0.0)
Median (range)	2.1 (0.3 – 51.6)	0.0 (0.0 – 0.0)
Days to first dose reduction due to diarrhea, n	15	0
Mean	26.8	0.0
Median (range)	29.0 (4.0 – 84.0)	0.0 (0.0 – 0.0)
Q1 – Q3	15.0 – 34.0	0.0 – 0.0
Time to onset of first diarrhea adverse event, n	60	8
Median (range)	4.0 (1.0 – 59.0)	110.0 (4.0 – 271.0)
Duration of diarrhea[a], median (range)		
Grade 1	54.5 (2.0 – 614.0)	14.0 (1.0 – 394.0)
Grade 2	9.0 (2.0 – 131.0)	2.0 (2.0 – 3.0)
Grade 3	4.0 (1.0 – 12.0)	7.0 (7.0 – 7.0)

Abbreviations: N = number of patients in the Safety population; n = number of patients with diarrhea events, which is used as denominator for percentage calculation; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a For duration of diarrhea: for events with no start date or start date prior to treatment, treatment start date was used. For events with no end date, treatment discontinuation date was used. If multiple records for a single grade were available for a patient, the longest record was used.

表 2.7.4.5-21 下痢の詳細な解析

（日本人安全性解析対象集団：アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

Characteristics	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=43	Placebo + Fulvestrant N=31
Number of events	62	16
Incidences per patient, n (%)	40	8
1	28 (70.0)	5 (62.5)
2	7 (17.5)	1 (12.5)
≥3	5 (12.5)	2 (25.0)
Outcome, number (%) of events	62	16
Not recovered or not resolved	14 (22.6)	2 (12.5)
Recovering or resolving	1 (1.6)	0 (0.0)
Recovered or resolved	46 (74.2)	14 (87.5)
Treatment change, n (%)	40	8
None	32 (80.0)	8 (100.0)
Dose reduction due to diarrhea	8 (20.0)	0 (0.0)
Dose omission due to diarrhea	8 (20.0)	0 (0.0)
Treatment discontinuation due to diarrhea		
Dose omission due to diarrhea, n (%)	40	8
1	6 (15.0)	0 (0.0)
2	2 (5.0)	0 (0.0)
Duration of omission due to diarrhea/treatment duration		
Patients with diarrhea event, n	40	8
Mean (Std Dev)	2.2 (8.59)	0 (0.0)
Median (range)	0.0 (0.0 – 51.6)	0.0 (0.0 – 0.0)
Patients with omission due to diarrhea, n	8	0
Mean (Std Dev)	11.1 (17.26)	0 (0.0)
Median (range)	3.6 (0.5 – 51.6)	0 (0.0 – 0.0)
Days to first dose reduction due to diarrhea, n	8	0
Mean	35.9	0
Median (range)	32.0 (15.0 – 84.0)	0 (0.0 – 0.0)
Q1 – Q3	25.5 – 36.5	0.0 – 0. 0
Time to onset of first diarrhea adverse event, n	40	8
Median (range)	4.0 (1.0 – 59.0)	110.0 (4.0 – 271.0)
Duration of diarrhea[a], median (range)		
Grade 1	39.5 (2.0 – 581.0)	14.0 (1.0 – 394.0)
Grade 2	9.0 (2.0 – 131.0)	2.0 (2.0 – 3.0)
Grade 3	4.0 (1.0 – 9.0)	7.0 (7.0 – 7.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients with diarrhea events, which is used as denominator for percentage calculation; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a For duration of diarrhea: for events with no start date or start date prior to treatment, treatment start date was used. For events with no end date, treatment discontinuation date was used. If multiple records for a single grade were available for a patient, the longest record was used.

2.7.4.5.3.3.6.4　　血中クレアチニン増加

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団での血中クレアチニン増加はアベマシクリブ群で 15 例（23.8%）に認められ、すべての事象がグレード 1 又は 2 であった。プラセボ群で血中クレアチニン増加を発現した被験者は認められなかった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.53］

日本人安全性解析対象集団において、重篤な有害事象としての血中クレアチニン増加は認められなかった。また、血中クレアチニン増加により治験薬の投与を中止した被験者もいなかった。

血中クレアチニン増加の発現により、アベマシクリブ群では 1 例（1.6%）がアベマシクリブを減量し、4 例（6.3%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では血中クレアチニン増加の発現によって治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.41］。

日本人安全性解析対象集団において、急性腎不全、ネフローゼ症候群、タンパク尿、血尿を発現した被験者は認められなかった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で血中クレアチニン増加は 13 例（30.2%）に認められ、すべての事象がグレード 1 又は 2 であった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.52］。

血中クレアチニン増加の発現により、アベマシクリブ 150 mg 群では 1 例（2.3%）がアベマシクリブを減量し、3 例（7.0%）がアベマシクリブを休薬した［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.40］。

2.7.4.5.3.3.6.5　　肝障害

日本人安全性解析対象集団及びアベマシクリブ 150 mg 群において認められた肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）をそれぞれ表 2.7.4.5-22 及び表 2.7.4.5-23 に示した。

肝機能に関する有害事象

日本人安全性解析対象集団

肝機能に関する有害事象として、アベマシクリブ群で ALT 増加 22 例（34.9%）、AST 増加 19 例（30.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（3.2%）が認められた。このうち、グレード 3 は ALT 増加 5 例（7.9%）、AST 増加 4 例（6.3%）であり、グレード 4 は ALT 増加 1 例（1.6%）であった。プラセボ群では ALT 増加 1 例（3.2%）、AST 増加 2 例（6.5%）が認められ、グレード 3 以上の事象は見られなかった。

肝機能に関する重篤な有害事象として、薬物性肝障害が 2 例（3.2%）及び肝機能異常が 1 例（1.6%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.62］。

また、アベマシクリブ群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 11 例（17.5%）のうち、8 例（12.7%）が肝機能に関する有害事象により治験薬を中止し、その内訳は ALT 増加、AST 増加及び薬物性肝障害が各 2 例（3.2%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常が各 1 例（1.6%）であった（表 2.7.4.5-16）。

有害事象を理由に治験薬を減量したアベマシクリブ群 34 例（54.0%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 2 例（3.2%）、AST 増加 1 例（1.6%）であった。プラセボ群では肝機能に関する有害事象による治験薬の減量は見られなかった。有害事象を理由に治験薬を休薬したアベマシクリブ群 52 例（82.5%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 6 例（9.5%）、AST 増加 2 例（3.2%）、薬物性肝障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常が各 1 例（1.6%）であった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.41］

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

肝機能に関する有害事象として、アベマシクリブ 150 mg 群で ALT 増加 15 例（34.9%）、AST 増加 14 例（32.6%）、血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（2.3%）が認められた。このうち、グレード 3 は ALT 増加 5 例（11.6%）、AST 増加 4 例（9.3%）であり、グレード 4 は ALT 増加 1 例（2.3%）であった。

肝機能に関する重篤な有害事象として、薬物性肝障害及び肝機能異常が各 1 例（2.3%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.63］。

また、アベマシクリブ 150 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 8 例（18.6%）のうち、6 例が肝機能に関する有害事象により治験薬を中止し、その内訳は AST 増加が 2 例（4.7%）、ALT 増加、薬物性肝障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常が各 1 例（2.3%）であった（表 2.7.4.5-17）。

アベマシクリブ 150 mg 群で有害事象を理由に治験薬を減量した 21 例（48.8%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加及び AST 増加が各 1 例（2.3%）であった。アベマシクリブ 150 mg 群で有害事象を理由に治験薬を休薬した 34 例（79.1%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 5 例（11.6%）、AST 増加が 2 例（4.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例（2.3%）であった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.40］

肝機能に関する臨床検査値異常

肝機能に関する臨床検査値異常として、アベマシクリブ群で ALT 増加 30 例（48.4%）、AST 増加 31 例（50.0%）、血中アルカリホスファターゼ増加 12 例（19.4%）、血中ビリルビン増加 2 例（3.2%）が認められた。このうち、グレード 3 は ALT 増加 6 例（9.7%）、AST 増加 7 例（11.3%）であり、グレード 4 は ALT 増加 1 例（1.6%）であった。アベマシクリブ 150 mg 群では ALT 増加 20 例（47.6%）、AST 増加 22 例（52.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加 7 例（16.7%）、血中ビリルビン増加 1 例（2.4%）が認められた。このうち、グレード 3 は ALT 増加 4 例（9.5%）、AST 増加 5 例（11.9%）であり、グレード 4 は ALT 増加 1 例（2.4%）であった。

プラセボ群ではグレード 3 以上の肝機能に関する臨床検査値異常は見られなかった。

日本人安全性解析対象集団でグレード 2、3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常が認められた被験者における、各事象を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった。

- グレード 2、3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ 150 mg 群（11 例）で 57.0 日（範囲：29.0～232.0）、アベマシクリブ 200 mg 群（4 例）で 135.5 日（範囲：36.0～501.0）、プラセボ群は発現なし
- グレード 2、3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ 150 mg 群（8 例）で 50.0 日（範囲：29.0～232.0）、アベマシクリブ 200 mg 群（3 例）で 183.0 日（範囲：36.0～501.0）、プラセボ群（1 例）は 225.0 日（範囲：225.0～225.0）

なお、日本人を含む安全性解析対象集団でグレード 2、3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常が認められた被験者における、各事象を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった。

- グレード 2、3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ 150 mg 群（35 例）で 59.0 日（範囲：29.0～449.0）、アベマシクリブ 200 mg 群（20 例）で 105.0 日（範囲：29.0～633.0）、プラセボ群（12 例）は 89.0 日（範囲：15.0～227.0）
- グレード 2、3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ 150 mg 群（21 例）で 57.0 日（範囲：29.0～372.0）、アベマシクリブ 200 mg 群（11 例）で 183.0 日（範囲：29.0～633.0）、プラセボ群（14 例）は 76.5 日（範囲：15.0～548.0）

血中ビリルビンの投与後最大値と ALT 又は AST の相関図（eDISH plots）を図 2.7.4.7-2 及び図 2.7.4.7-3 に示した。日本人安全性解析対象集団において、総ビリルビン値が ULN 2 倍以上になった被験者は認められず、血中ビリルビン増加の有害事象の報告もなかった。4 例の被験者が ALT 及び AST がともに ULN 10 倍以上であった。

- アベマシクリブ [redacted] 群の [redacted] 歳の被験者は Day 43 に肝機能異常（グレード [redacted]）を理由に [redacted]、重篤な有害事象として報告された。[redacted]のみ投与再開後に同事象は発現しなかったことから、治験担当医師により盲検下の薬剤（アベマシクリブ）との因果関係ありと判断された。Day 34～Day [redacted] の期間はアベマシクリブを休薬し、[redacted] のみ中止した。Day [redacted] に本被験者は[redacted]した。
- アベマシクリブ [redacted] 群の [redacted] 歳の被験者はグレード [redacted] の ALT 増加（Day 29、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）及びグレード [redacted] の AST 増加（Day 85、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を複数回発現し、Day 85～Day 120 の期間はアベマシクリブを休薬し、Day [redacted] に[redacted] のみ中止した。本被験者は[redacted]いた。
- アベマシクリブ 200 mg 群の [redacted] 歳の被験者は ALT 増加及び AST 増加（グレード [redacted]）を発現（ALT 増加：Day 183 及び [redacted]、AST 増加：Day 183）し、Day 183～Day 203 の期間はアベマシクリブを休薬した。Day [redacted] に本被験者は[redacted]した。
- アベマシクリブ 150 mg 群の [redacted] 歳の被験者はグレード [redacted] の ALT 増加（Day 29）及びグレード [redacted] の AST 増加（Day 29、[redacted] 及び [redacted]）を発現し、Day 29～Day 57 の期間はアベマシクリ

ブを休薬し、[redacted]のみ中止した。Day [redacted] に本被験者は[redacted]し、Day [redacted] に[redacted]した。

日本人安全性解析対象集団における ALT 及び AST の臨床検査値の経時的推移（開始用量別）をそれぞれ図 2.7.4.7-4 及び図 2.7.4.7-5 に示した。

以上の結果から、日本人安全性解析対象集団においてアベマシクリブ投与期間では定期的な肝機能のモニタリングが重要と考えられる。

表 2.7.4.5-22　肝機能に関する有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib + Fulvestrant Total N=63 n (%)						Placebo + Fulvestrant N=31 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1[a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1 [a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased												
TEAE	63	5 (7.9)	11 (17.5)	5 (7.9)	1 (1.6)	22 (34.9)	31	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
Laboratory Tests	62	15 (24.2)	8 (12.9)	6 (9.7)	1 (1.6)	30 (48.4)	31	9 (29.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (29.0)
Aspartate aminotransferase increased												
TEAE	63	8 (12.7)	7 (11.1)	4 (6.3)	0 (0.0)	19 (30.2)	31	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
Laboratory Tests	62	20 (32.3)	4 (6.5)	7 (11.3)	0 (0.0)	31 (50.0)	31	5 (16.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
Blood alkaline phosphatase increased												
TEAE	63	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laboratory Tests	62	11 (17.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (19.4)	31	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
Blood bilirubin increased												
TEAE	63	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laboratory Tests	62	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in safety population; N1 = number of patients evaluated; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse events.

a N1 is used as the denominator when calculating percentage.

表 2.7.4.5-23 肝機能に関する有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団：アベマシクリブ 150 mg 群／プラセボ群）（JPBL 試験）

	Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant N=43 n (%)						Placebo + Fulvestrant N=31 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1[a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1 [a]	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased												
TEAE	43	2 (4.7)	7 (16.3)	5 (11.6)	1 (2.3)	15 (34.9)	31	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
Laboratory Tests	42	9 (21.4)	6 (14.3)	4 (9.5)	1 (2.4)	20 (47.6)	31	9 (29.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (29.0)
Aspartate aminotransferase increased												
TEAE	43	5 (11.6)	5 (11.6)	4 (9.3)	0 (0.0)	14 (32.6)	31	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)
Laboratory Tests	42	14 (33.3)	3 (7.1)	5 (11.9)	0 (0.0)	22 (52.4)	31	5 (16.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)
Blood alkaline phosphatase increased												
TEAE	43	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laboratory Tests	42	6 (14.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (16.7)	31	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
Blood bilirubin increased												
TEAE	63	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laboratory Tests	42	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	31	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in safety population; N1 = number of patients evaluated; n = number of patients in category; TEAE = treatment-emergent adverse events.

a N1 is used as the denominator when calculating percentage.

2.7.4.5.3.3.6.6 静脈血栓塞栓事象

日本人安全性解析対象集団において、CTCAE 用語で「塞栓症」に分類される有害事象を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.5.3.3.7 その他の注目すべき有害事象

日本人安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象 150 mg 集団におけるその他の注目すべき有害事象に関して、主に有害事象の発現割合による評価を本項に示した。

2.7.4.5.3.3.7.1 肺臓炎

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団において、肺臓炎がアベマシクリブ群で 1 例（1.6%）に認められた（グレード 1）。プラセボ群では肺臓炎を発現した被験者は見られなかった。また、肺線維症の発現はいずれの群においても見られなかった。［JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.53］

重篤な有害事象としての肺臓炎又は肺線維症を発現した被験者はいなかった。また、肺臓炎又は肺線維症の発現により治験薬の投与中止又は投与を変更した被験者もいなかった 。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群で肺臓炎及び肺線維症を発現した被験者は見られなかった。

2.7.4.5.3.3.7.2 間質性肺疾患

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、間質性肺疾患（SMQ）に含まれる事象を発現したのはアベマシクリブ群で肺臓炎 1 例（1.6%）のみであり、グレード 3 以上は認められなかった（表 2.7.4.5-24）。

なお、アベマシクリブ 150 mg 群では間質性肺疾患関連事象は認められなかった。

表 2.7.4.5-24 間質性肺疾患（SMQ）の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

基本語	Preferred Term	Abemaciclib + Fulvestrant Total N = 63 n (%)		Placebo + Fulvestrant N = 31 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 ILD	**1 (1.6)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
肺臓炎	Pneumonitis	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = Interstitial Lung Disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category.
Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA Version 19.1

2.7.4.5.3.3.8 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.7.4.5.3.3.8.1 内因性要因

1) 年齢別

日本人安全性解析対象集団で 65 歳未満は 68 例（アベマシクリブ群 47 例、プラセボ群 21 例）、65 歳以上は 26 例（アベマシクリブ群 16 例、プラセボ群 10 例）であった。

日本人安全性解析対象集団での年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の要約を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.56 に示す。

発現割合が 65 歳未満の集団に比べて 65 歳以上の集団で 10%以上高かった事象は結膜炎（統合語）、蜂巣炎、四肢痛、肝機能異常であった。

下痢、好中球減少症（統合語）及び SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は年齢別の集団間で差は見られなかった。

2) 閉経状態別（閉経前／閉経後）

日本人安全性解析対象集団

日本人安全性解析対象集団で閉経前集団は 37 例（アベマシクリブ群 25 例、プラセボ群 12 例）、閉経後集団は 57 例（アベマシクリブ群 38 例、プラセボ群 19 例）であった。

日本人安全性解析対象集団での閉経前集団及び閉経後集団における有害事象の発現例数及び割合（10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5-25 及び表 2.7.4.5-26 に示す。また、閉経状態別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.8.65 に示す。アベマシクリブの有害事象プロファイルに閉経状態別の集団間で大きな違いは認められなかった。

アベマシクリブ群において、閉経前集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 24 例（96.0%）、好中球減少症（統合語）22 例（88.0%）、白血球減少症（統合語）19 例（76.0%）、腹痛（統合語）12 例（48.0%）、貧血（統合語）、頭痛及び口内炎各 10 例（40.0%）であった。閉経前集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは、下痢 24 例

（96.0%）、好中球減少症（統合語）22 例（88.0%）、白血球減少症（統合語）19 例（76.0%）、腹痛（統合語）11 例（44.0%）、貧血（統合語）及び口内炎各 10 例（40.0%）であった。

アベマシクリブ群において、閉経後集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 36 例（94.7%）、好中球減少症（統合語）28 例（73.7%）、白血球減少症（統合語）23 例（60.5%）、貧血（統合語）19 例（50.0%）、味覚異常及び悪心各 16 例（42.1%）であった。閉経後集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは、下痢 36 例（94.7%）、好中球減少症（統合語）28 例（73.7%）、白血球減少症（統合語）23 例（60.5%）、貧血（統合語）18 例（47.4%）及び悪心 16 例（42.1%）であった。

好中球減少症（統合語）の発現割合は閉経後集団に比べて、閉経前集団で高かった（閉経前集団：88.0% vs 閉経後集団：73.7%）ものの、SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象の発現割合には差がなかった。血中クレアチニン増加の発現割合は閉経前集団に比べて、閉経後集団で高かった（閉経前集団：12.0% vs 閉経後集団：31.6%）が、いずれの集団においてもグレード 3 以上の血中クレアチニン増加の発現はなかった。

下痢、ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、閉経状態別の集団間で大きな違いは見られなかった。

日本人安全性解析対象 150 mg 集団

アベマシクリブ 150 mg 群において閉経前集団は 17 例、閉経後集団は 26 例であった。

アベマシクリブ 150 mg 群での閉経前集団及び閉経後集団における有害事象の発現例数及び割合（10%以上）をそれぞれ表 2.7.4.5-27 及び表 2.7.4.5-28 に示す。また、閉経状態別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（開始用量別）を JPBL 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL. 8.67 に示す。アベマシクリブの有害事象プロファイルに閉経状態別の集団間で大きな違いは認められなかった。

閉経前集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 16 例（94.1%）、好中球減少症（統合語）15 例（88.2%）、白血球減少症（統合語）13 例（76.5%）、頭痛 8 例（47.1%）、腹痛（統合語）、ALT 増加及び口内炎各 7 例（41.2%）であった。閉経前集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは、下痢 16 例（94.1%）、好中球減少症（統合語）15 例（88.2%）、白血球減少症（統合語）13 例（76.5%）、腹痛（統合語）、ALT 増加及び口内炎各 7 例（41.2%）、貧血（統合語）、AST 増加及び発疹（統合語）各 6 例（35.3%）であった。

閉経後集団で認められた有害事象の上位 5 つは、下痢 24 例（92.3%）、好中球減少症（統合語）19 例（73.1%）、貧血（統合語）及び白血球減少症（統合語）各 15 例（57.7%）、血中クレアチニン増加 11 例（42.3%）及び味覚異常 9 例（34.6%）あった。閉経後集団で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の上位 5 つは下痢 24 例（92.3%）、好中球減少症（統合語）19 例（73.1%）、白血球減少症（統合語）15 例（57.7%）、貧血（統合語）14 例（53.8%）及び血中クレアチニン増加 11 例（42.3%）であった。

表 2.7.4.5-25　閉経前集団におけるアベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合

（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=25)				PLACEBO (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	25	(100.0)	22	(88.0)	12	(100.0)	2	(16.7)
下痢	Diarrhoea	24	(96.0)	4	(16.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	22	(88.0)	14	(56.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	19	(76.0)	7	(28.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	12	(48.0)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	10	(40.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	10	(40.0)	0	(0.0)	4	(33.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	10	(40.0)	0	(0.0)	5	(41.7)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	9	(36.0)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	8	(32.0)	3	(12.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	8	(32.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	7	(28.0)	1	(4.0)	2	(16.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	7	(28.0)	1	(4.0)	3	(25.0)	1	(8.3)
発疹[a]	Rash[a]	7	(28.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	7	(28.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	7	(28.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	5	(20.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	4	(16.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214053.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
for Japanese Patients with Pre-menopausal Status [redacted]20[redacted]
Preferred Term PDPM
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=25)				PLACEBO (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	4	(16.0)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4	(16.0)	0	(0.0)	4	(33.3)	1	(8.3)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	4	(16.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	4	(16.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3	(12.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	Constipation	3	(12.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	3	(12.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	Gingivitis	3	(12.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
低カリウム血症[a]	Hypokalaemia[a]	3	(12.0)	2	(8.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	3	(12.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	3	(12.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	3	(12.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214053.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-26　閉経後集団におけるアベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=38)				PLACEBO (N=19)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	38	(100.0)	25	(65.8)	19	(100.0)	5	(26.3)
下痢	Diarrhoea	36	(94.7)	5	(13.2)	5	(26.3)	1	(5.3)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	28	(73.7)	14	(36.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	23	(60.5)	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	19	(50.0)	4	(10.5)	1	(5.3)	1	(5.3)
味覚異常	Dysgeusia	16	(42.1)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
悪心	Nausea	16	(42.1)	2	(5.3)	4	(21.1)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	14	(36.8)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	14	(36.8)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	13	(34.2)	2	(5.3)	4	(21.1)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	12	(31.6)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	12	(31.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	10	(26.3)	1	(2.6)	2	(10.5)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	8	(21.1)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	8	(21.1)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	8	(21.1)	1	(2.6)	2	(10.5)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6	(15.8)	0	(0.0)	6	(31.6)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	6	(15.8)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214047.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
for Japanese Patients with Post-menopausal Status [redacted]20[redacted]
Preferred Term PDPM
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=38)				PLACEBO (N=19)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発熱	Pyrexia	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	6	(15.8)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
便秘	Constipation	5	(13.2)	0	(0.0)	4	(21.1)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	5	(13.2)	1	(2.6)	3	(15.8)	0	(0.0)
不眠症	Insomnia	5	(13.2)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	5	(13.2)	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	4	(10.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	4	(10.5)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	4	(10.5)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	4	(10.5)	1	(2.6)	4	(21.1)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	4	(10.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	4	(10.5)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214047.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-27　閉経前集団におけるアベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=17)				LY2835219-200mg (N=8)				PLACEBO (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	17	(100.0)	15	(88.2)	8	(100.0)	7	(87.5)	12	(100.0)	2	(16.7)
下痢	Diarrhoea	16	(94.1)	3	(17.6)	8	(100.0)	1	(12.5)	3	(25.0)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	15	(88.2)	9	(52.9)	7	(87.5)	5	(62.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	13	(76.5)	5	(29.4)	6	(75.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	8	(47.1)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	4	(33.3)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	7	(41.2)	0	(0.0)	5	(62.5)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	7	(41.2)	3	(17.6)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	7	(41.2)	0	(0.0)	3	(37.5)	0	(0.0)	5	(41.7)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	6	(35.3)	1	(5.9)	4	(50.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	6	(35.3)	1	(5.9)	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	6	(35.3)	0	(0.0)	3	(37.5)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	6	(35.3)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位反応	Injection site reaction	5	(29.4)	0	(0.0)	3	(37.5)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	5	(29.4)	1	(5.9)	2	(25.0)	0	(0.0)	3	(25.0)	1	(8.3)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	5	(29.4)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214048.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
for Japanese Patients with Pre-menopausal Status　　[redacted]20[redacted]
Preferred Term　　PDPM
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=17)				LY2835219-200mg (N=8)				PLACEBO (N=12)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
嘔吐	Vomiting	5	(29.4)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	4	(23.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	3	(17.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	3	(17.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	3	(17.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	3	(17.6)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2	(11.8)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低カリウム血症[a]	Hypokalaemia[a]	2	(11.8)	2	(11.8)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)
口唇感染	Lip infection	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	2	(11.8)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(25.0)	0	(0.0)	4	(33.3)	1	(8.3)
疼痛	Pain	2	(11.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214048.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

表 2.7.4.5-28　閉経後集団におけるアベマシクリブ 150 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団、開始用量別）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=26)				LY2835219-200mg (N=12)				PLACEBO (N=19)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	26	(100.0)	16	(61.5)	12	(100.0)	9	(75.0)	19	(100.0)	5	(26.3)
下痢	Diarrhoea	24	(92.3)	2	(7.7)	12	(100.0)	3	(25.0)	5	(26.3)	1	(5.3)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	19	(73.1)	9	(34.6)	9	(75.0)	5	(41.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	15	(57.7)	3	(11.5)	4	(33.3)	1	(8.3)	1	(5.3)	1	(5.3)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	15	(57.7)	5	(19.2)	8	(66.7)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	11	(42.3)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	9	(34.6)	0	(0.0)	7	(58.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	8	(30.8)	3	(11.5)	6	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	8	(30.8)	3	(11.5)	4	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	8	(30.8)	2	(7.7)	6	(50.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	7	(26.9)	2	(7.7)	6	(50.0)	0	(0.0)	4	(21.1)	0	(0.0)
悪心	Nausea	6	(23.1)	1	(3.8)	10	(83.3)	1	(8.3)	4	(21.1)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	6	(23.1)	1	(3.8)	2	(16.7)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	5	(19.2)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214051.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories by starting dose of Abemaciclib
for Japanese Patients with Post-menopausal Status　　[redacted]20[redacted]
Preferred Term　　**PDPM**
Safety Population
I3Y-MC-JPBL

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg (N=26)				LY2835219-200mg (N=12)				PLACEBO (N=19)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5	(19.2)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	6	(31.6)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	5	(19.2)	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	5	(19.2)	1	(3.8)	5	(41.7)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	4	(15.4)	0	(0.0)	4	(33.3)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	4	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
便秘	Constipation	3	(11.5)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	4	(21.1)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	3	(11.5)	1	(3.8)	2	(16.7)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	3	(11.5)	2	(7.7)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	3	(11.5)	1	(3.8)	1	(8.3)	0	(0.0)	4	(21.1)	0	(0.0)
四肢痛	Pain in extremity	3	(11.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	3	(11.5)	0	(0.0)	3	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p214038.sas
Output Execution Location:
¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p214038_t214051.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango¥sddext.grp¥SDDEXT034¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbl¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.4 日本人部分集団の安全性（JPBM 試験）

2.7.4.5.4.1 全般的な曝露状況

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

日本人安全性解析対象集団でのアベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.5-29 に、NSAI の曝露状況及び dose intensity を表 2.7.4.5-30 に示す。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ群で 17 サイクル、プラセボ群で 17 サイクルであった。各群における NSAI 投与のサイクル数（中央値）は、アベマシクリブ群でレトロゾールが 13 サイクル、アナストロゾールが 20 サイクル、プラセボ群でレトロゾールが 17 サイクル、アナストロゾールが 14 サイクルであった。投与期間（中央値）は、アベマシクリブ群で 73.43 週、プラセボ群で 69.00 週であった。アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 208.11 mg/day、プラセボ群で 295.73 mg/day であった。NSAI の dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群でレトロゾールが 2.45 mg/day、アナストロゾールが 0.96 mg/day、プラセボ群でレトロゾールが 2.45 mg/day、アナストロゾールが 1.00 mg/day であった。アベマシクリブ又はプラセボの relative dose intensity（中央値）は、アベマシクリブ群で 69.37%、プラセボ群で 98.58%であった。NSAI の relative dose intensity（中央値）はアベマシクリブ群でレトロゾールが 97.82%、アナストロゾールが 96.20%、プラセボ群でレトロゾールが 98.02%、アナストロゾールが 99.71%であった。

表 2.7.4.5-29 アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity
（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + NSAI N=38	Placebo + NSAI N=15
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%)[a]	38 (100.0)	15 (100.0)
Cycles received per patient[b]		
Median	17.00	17.00
Q1 – Q3	4.00 – 22.00	8.00 – 21.00
Min, max	1.00, 26.00	2.00, 25.00
Mean (Std Dev)	13.92 (8.75)	15.00 (7.23)
Duration of therapy (weeks)		
Median	73.43	69.00
Q1 – Q3	20.00 – 92.00	32.86 – 84.00
Min, max	4.14, 107.29	10.00, 101.00
Mean (Std Dev)	60.00 (36.36)	60.86 (28.94)
Cumulative dose (mg)		
Median	80025.00	144500.00
Q1 – Q3	18450.00 – 133950.00	68700.00 – 173850.00
Min, max	8400.00, 211950.00	16650.00, 207750.00
Mean (Std Dev)	88893.42 (61453.45)	124643.33 (59798.51)
Dose intensity (mg/day)[c]		
Median	208.11	295.73
Q1 – Q3	186.67 – 248.35	290.45 – 298.70
Min, max	109.50, 300.63	237.86, 299.33
Mean (Std Dev)	215.56 (56.38)	289.96 (15.74)
Relative dose intensity (%)[d]		
Median	69.37	98.58
Q1 – Q3	62.22 – 82.78	96.82 – 99.57
Min, max	36.50, 100.21	79.29, 99.78
Mean (Std Dev)	71.85 (18.79)	96.65 (5.25)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 capsule of abemaciclib or placebo either partial or complete.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 capsule of abemaciclib or placebo either partial or complete.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%.

表 2.7.4.5-30 NSAI の曝露状況及び dose intensity（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + NSAI N=38		Placebo + NSAI N=15	
Number (%) of patients	Letrozole 28 (73.7)	Anastrozole 10 (26.3)	Letrozole 11 (73.3)	Anastrozole 4 (26.7)
Cycles received per patient[a]				
Median	13.00	20.00	17.00	14.00
Q1 – Q3	2.50 – 20.50	17.00 – 22.00	12.00 – 21.00	6.00 – 21.00
Min, max	1.00, 25.00	16.00, 26.00	2.00, 25.00	4.00, 22.00
Mean (Std Dev)	11.93 (8.75)	20.10 (3.18)	15.55 (6.96)	13.50 (8.85)
Duration of therapy (weeks)				
Median	58.43	90.50	69.00	56.93
Q1 – Q3	13.57 – 87.29	78.00 – 93.00	50.14 – 84.00	24.43 – 85.00
Min, max	5.86, 101.00	70.57, 107.29	10.00, 101.00	16.00, 89.00
Mean (Std Dev)	51.77 (36.32)	88.26 (10.96)	63.09 (27.71)	54.72 (35.79)
Cumulative dose (mg)				
Median	1010.00	581.50	1210.00	386.00
Q1 – Q3	177.50 – 1496.25	517.00 – 634.00	867.50 – 1427.50	170.50 – 582.50
Min, max	70.00, 1770.00	465.00, 882.00	142.50, 1732.50	112.00, 622.00
Mean (Std Dev)	892.95 (632.17)	608.60 (123.17)	1081.14 (476.75)	376.50 (244.75)
Dose intensity (mg/day)[b]				
Median	2.45	0.96	2.45	1.00
Q1 – Q3	2.34 – 2.50	0.93 – 0.99	2.43 – 2.50	0.98 – 1.00
Min, max	1.56, 4.26	0.78, 1.40	2.04, 2.51	0.96, 1.00
Mean (Std Dev)	2.37 (0.47)	0.99 (0.16)	2.42 (0.13)	0.99 (2.0E-02)
Relative Dose intensity (%)[c]				
Median	97.82	96.20	98.02	99.71
Q1 – Q3	93.27 – 99.71	92.78 – 98.66	97.11 – 100.00	97.67 – 99.92
Min, max	62.22, 170.33	78.49, 140.00	81.43, 100.60	95.77, 100.00
Mean (Std Dev)	94.93 (18.92)	98.55 (15.82)	96.88 (5.30)	98.80 (2.02)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of letrozole or anastrozole either partial or complete.

b Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

c Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%.

日本人安全性解析対象集団での治験薬の投与変更状況を表 2.7.4.5-31 に示し、以下にアベマシクリブ群における投与変更状況の詳細を記載する。

- アベマシクリブ群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 21 例（55.3%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 15.8%（6 例）、ALT 増加 13.2%（5 例）、好中球減少症（統合語）10.5%（4 例）及び食欲減退 5.3%（2 例）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 27 例（71.1%）であり、有害事象により休薬に至った被験者は 23 例（60.5%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、好中球減少症（統合語）15.8%（6 例）、ALT 増加 13.2%（5 例）、下痢 13.2%（5 例）、AST 増加 7.9%（3 例）、低カリウム血症（統合語）及び肺臓炎が各 5.3%（2 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 12.52%であった。NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）を減量した被験者は見られず、休薬した被験者はレトロゾールが 10 例（26.3%）、アナストロゾールが 4 例（10.5%）であった。

- 治験実施計画書では、アベマシクリブ又はプラセボを減量した被験者は、治験担当医師が治験依頼者の社内医師と相談のうえ、アベマシクリブ又はプラセボを減量前の用量に戻すことが可能であったが、再増量した被験者はいなかった。

表 2.7.4.5-31 治験薬の投与変更状況（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Parameter	Abemaciclib + NSAI N=38			Placebo + NSAI N=15		
	Abemaciclib	**Letrozole**	**Anastrozole**	**Placebo**	**Letrozole**	**Anastrozole**
Patients with ≥1 dose adjustment, n (%)[a]	30 (78.9)	10 (26.3)	4 (10.5)	5 (33.3)	4 (26.7)	0 (0.0)
Number (%) of patients with dose reduction	**21 (55.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (13.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
1 dose reduction	13 (34.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 dose reductions	8 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	21 (55.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	5 (13.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutropenia[a]	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number (%) of patients with dose omission	**27 (71.1)**	**10 (26.3)**	**4 (10.5)**	**5 (33.3)**	**4 (26.7)**	**0 (0.0)**
1 dose omission	11 (28.9)	6 (15.8)	0 (0.0)	4 (26.7)	4 (26.7)	0 (0.0)
2 dose omissions	6 (15.8)	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥3 dose omissions	10 (26.3)	1 (2.6)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reasons leading to dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	23 (60.5)	7 (18.4)	3 (7.9)	5 (33.3)	4 (26.7)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	5 (13.2)	2 (5.3)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (7.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breast cancer metastatic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
Diarrhoea	5 (13.2)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatigue[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
Hypokalaemia[a]	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Parameter	Abemaciclib + NSAI N=38			Placebo + NSAI N=15		
	Abemaciclib	**Letrozole**	**Anastrozole**	**Placebo**	**Letrozole**	**Anastrozole**
Neutropenia[a]	6 (15.8)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonitis	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urticaria[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
Vertigo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)
Others	9 (23.7)	4 (10.5)	2 (5.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)						
Median	12.52	24.39	4.82	0.75	0.52	NC
Q1 – Q3	4.49 – 28.21	4.17 – 29.11	3.98 – 5.87	0.56 – 4.07	0.45 – 9.57	NC – NC
Min, max	0.78, 37.08	1.95, 30.95	3.98, 5.87	0.43, 18.98	0.42, 18.57	NC, NC
Mean (Std Dev)	14.96 (12.44)	17.76 (13.18)	4.89 (0.95)	4.96 (7.98)	5.01 (9.04)	NC

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NC = statistics could not be calculated because no subjects with dose omissions were present in the group; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.4.2 人口統計学的及び他の特性

2.7.4.5.4.2.1 人口統計学的及びベースライン特性

主な人口統計学的及び他のベースライン時の特性は第 2.7.3.3.3.2.2 項に示した。また、乳癌に対する治療歴及び併用薬をそれぞれ JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM. 7.4 及び Table JPBM.7.5 に示した。

日本人安全性解析集団において、アベマシクリブ群及びプラセボ群ともに全被験者が併用薬を使用しており、最も使用割合が高かったものはロペラミドがそれぞれ 76.3%及び 26.7%、次いでロキソプロフェンがそれぞれ 52.6%及び 66.7%、SUPER CAL600-MG300（カルシウム／天然型ビタミン D_3／マグネシウム配合剤）がそれぞれ 42.1%及び 53.3%であった。

2.7.4.5.4.3 有害事象

2.7.4.5.4.3.1 有害事象の要約

日本人安全性解析対象集団での有害事象の要約を表 2.7.4.5-32 に示す。

日本人安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ群 38 例中 38 例（100.0%）、プラセボ群 15 例中 15 例（100.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 37 例（97.4%）、プラセボ群 12 例（80.0%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はアベマシクリブ群 25 例（65.8%）、プラセボ群 4 例（26.7%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 24 例（63.2%）、プラセボ群 1 例（6.7%）に認められた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群 5 例（13.2%）、プラセボ群 3 例（20.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 3 例（7.9%）、プラセボ群では認められなかった。

治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 9 例（23.7%）に認められ、そのうち 8 例（21.1%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 2 例（5.3%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。プラセボ群では治験治療の中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群及びプラセボ群ともに認められなかった。

表 2.7.4.5-32 有害事象の要約（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients[a]	Abemaciclib + NSAI N = 38 n (%)	Placebo + NSAI N = 15 n (%)
Patients with >= 1 TEAE	38 (100.0)	15 (100.0)
Related to Study Treatment[b]	37 (97.4)	12 (80.0)
Patients with >=1 CTCAE Grade 3/4 TEAE	25 (65.8)	4 (26.7)
Related to Study Treatment[b]	24 (63.2)	1 (6.7)
Patients with >=1 SAE	5 (13.2)	3 (20.0)
Related to Study Treatment[b]	3 (7.9)	0 (0.0)
Patients who discontinued study treatment due to AE	9 (23.7)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	8 (21.1)	0 (0.0)
Patients who discontinued study treatment due to SAE	2 (5.3)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	2 (5.3)	0 (0.0)
Patients who died due to AE on study treatment[c]	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment[c]	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to Study Treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)

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

a Patients may be counted in >1 category.

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

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

2.7.4.5.4.3.2 有害事象

2.7.4.5.4.3.2.1 比較的よく見られる有害事象

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-33 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.28 に示す。

アベマシクリブ群において、グレード 3 の有害事象は 22 例（57.9%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）及び ALT 増加（各 21.1%）、白血球減少症（統合語）（18.4%）、AST 増加（13.2%）及び下痢（10.5%）であった。グレード 4 の有害事象は 3 例（7.9%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は ALT 増加、血小板減少症（統合語）、呼吸困難、播種性血管内凝固、低ナトリウム血症、肺感染（統合語）及び胸膜感染（各 2.6%）であった。グレード 5 の有害事象はなかった。

プラセボ群において、グレード 3 の有害事象は 3 例（20.0%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は白血球減少症（統合語）が 1 例（6.7%）に認められ、グレード 5 の有害事象はなかった。

アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、AST 増加、ALT 増加、貧血（統合語）、脱毛症、味覚異常、食欲減退、腹痛（統合語）、血中クレアチニン増加、そう痒症、咳嗽、血中アルカリホスファターゼ増加、爪線状隆起、歯周病、血小板減少症（統合語）及び体重減少であり、このうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、AST 増加及び ALT 増加であった。

表 2.7.4.5-33 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=38)				PLACEBO+NSAI (N=15)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	38	(100.0)	25	(65.8)	15	(100.0)	4	(26.7)
下痢	Diarrhoea	36	(94.7)	4	(10.5)	7	(46.7)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	26	(68.4)	8	(21.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	21	(55.3)	7	(18.4)	3	(20.0)	1	(6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	19	(50.0)	5	(13.2)	2	(13.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	18	(47.4)	9	(23.7)	3	(20.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	17	(44.7)	3	(7.9)	1	(6.7)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	15	(39.5)	0	(0.0)	3	(20.0)	0	(0.0)
悪心	Nausea	12	(31.6)	0	(0.0)	4	(26.7)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	11	(28.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	11	(28.9)	0	(0.0)	6	(40.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	9	(23.7)	1	(2.6)	1	(6.7)	1	(6.7)
発疹[a]	Rash[a]	9	(23.7)	0	(0.0)	3	(20.0)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	8	(21.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	8	(21.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	7	(18.4)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	7	(18.4)	0	(0.0)	4	(26.7)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	6	(15.8)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.

Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225056.sas

Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225056_t225057.rtf

Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term for Japanese Patients　　[redacted]20[redacted]
Safety Population　　**PDPM**
I3Y-MC-JPBM
Data cutoff: [redacted]JAN2017

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=38)				PLACEBO+NSAI (N=15)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6	(15.8)	0	(0.0)	3	(20.0)	0	(0.0)
便秘	Constipation	5	(13.2)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
咳嗽	Cough	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	5	(13.2)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
頭痛	Headache	5	(13.2)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	5	(13.2)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり[a]	Hot flush[a]	4	(10.5)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	4	(10.5)	2	(5.3)	1	(6.7)	0	(0.0)
爪線状隆起	Nail ridging	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯周病	Periodontal disease	4	(10.5)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	4	(10.5)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225056.sas
Output Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225056_t225057.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.4.3.2.2　　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-34 に示す。また、グレード別の有害事象の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM. 7.29 に示す。

アベマシクリブ群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 21 例（55.3%）に認められ、発現割合が 10%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（21.1%）、ALT 増加（18.4%）、白血球減少症（統合語）（15.8%）、AST 増加（13.2%）及び下痢（10.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 の有害事象は 3 例（7.9%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は ALT 増加、低ナトリウム血症及び肺感染（統合語）（各 2.6%）であった。治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象はなかった。

プラセボ群において、治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 の有害事象は 1 例（6.7%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の事象はなかった。また、治験薬との因果関係が否定できないグレード 4 及び 5 の有害事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、ALT 増加、AST 増加、貧血（統合語）、味覚異常、脱毛症、食欲減退、悪心、腹痛（統合語）、血中クレアチニン増加、倦怠感、血中アルカリホスファターゼ増加及び体重減少であり、このうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は下痢、好中球減少症（統合語）、白血球減少症（統合語）、ALT 増加及び AST 増加であった。

表 2.7.4.5-34 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=38)				PLACEBO+NSAI (N=15)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	37	(97.4)	24	(63.2)	12	(80.0)	1	(6.7)
下痢	Diarrhoea	36	(94.7)	4	(10.5)	5	(33.3)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	26	(68.4)	8	(21.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	21	(55.3)	6	(15.8)	2	(13.3)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	17	(44.7)	8	(21.1)	1	(6.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	17	(44.7)	5	(13.2)	1	(6.7)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	16	(42.1)	2	(5.3)	1	(6.7)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	11	(28.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	9	(23.7)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	9	(23.7)	1	(2.6)	1	(6.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	9	(23.7)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	7	(18.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	7	(18.4)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	6	(15.8)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	6	(15.8)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225083.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225083_t225084.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

Summary of TEAE Related to Study Treatment by Maximum CTCAE Grade Categories
Preferred Term for Japanese Patients [redacted]20[redacted]
Safety Population PDPM
I3Y-MC-JPBM
Data cutoff: [redacted]JAN2017

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=38)				PLACEBO+NSAI (N=15)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労[a]	Fatigue[a]	4	(10.5)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
頭痛	Headache	4	(10.5)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
リンパ球減少症[a]	Lymphopenia[a]	4	(10.5)	2	(5.3)	1	(6.7)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225083.sas
Output Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225083_t225084.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.4.3.3 死亡

日本人安全性解析対象集団での死亡の要約を表 2.7.4.5-35 に示す。

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

表 2.7.4.5-35 死亡の要約（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N = 38 n (%)	**Placebo + NSAI N = 15 n (%)**
All deaths	3 (7.9)	1 (6.7)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	1 (2.6)	0 (0.0)
Reasons for death		
Study disease	1 (2.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

2.7.4.5.4.3.4 その他の重篤な有害事象

日本人安全性解析対象集団における重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-36 に示す。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現例数及び割合を JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.36 に示す。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 5 例（13.2%）、プラセボ群で 3 例（20.0%）に認められた。アベマシクリブ群で認められた重篤な有害事象は、心房頻脈、播種性血管内凝固、呼吸困難、塞栓症、骨折、肺感染（統合語）及び肺臓炎が各 1 例（2.6%）であり、プラセボ群では遠隔転移を伴う乳癌、食欲減退、脱水及び回転性めまいが各 1 例（6.7%）であった。

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

表 2.7.4.5-36 重篤な有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=38)				PLACEBO+NSAI (N=15)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	5	(13.2)	4	(10.5)	3	(20.0)	2	(13.3)
心房頻脈	Atrial tachycardia	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
塞栓症	Embolism	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨折	Fracture	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺感染[a]	Lung infection[a]	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う乳癌	Breast cancer metastatic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(6.7)
脱水	Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
回転性めまい	Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	1	(6.7)

Abbreviations: N = number of subjects in Preferred Term; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.

Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225110.sas

Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225110_t225118.rtf

Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.4.3.5　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.4.3.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

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

日本人安全性解析対象集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-37 に示す。

日本人安全性解析対象集団では治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群にのみ 11 例（28.9%）に認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加及び AST 増加であった。そのうち、治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 9 例（23.7%）認められ、2 例以上に認められた事象は ALT 増加及び AST 増加であった。アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 2 例（5.3%）認められたが、2 例以上で認められた有害事象はなかった。NSAI の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.5-37　治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N = 38 n (%)	Placebo + NSAI N = 15 n (%)
投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合			
治験薬 1)		11 (28.9)	0 (0.0)
治験治療 2)		9 (23.7)	0 (0.0)
アベマシクリブ／プラセボ 3)		2 (5.3)	0 (0.0)
NSAI 4)		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (7.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (5.3)	0 (0.0)
リンパ球減少症 a	Lymphopenia[a]	1 (2.6)	0 (0.0)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	1 (2.6)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (2.6)	0 (0.0)
肺感染 a	Lung infection[a]	1 (2.6)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	1 (2.6)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	1 (2.6)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (7.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (5.3)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	1 (2.6)	0 (0.0)
好中球減少症 a	Neutropenia[a]	1 (2.6)	0 (0.0)
肺感染 a	Lung infection[a]	1 (2.6)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N = 38 n (%)	Placebo + NSAI N = 15 n (%)
塞栓症	Embolism	1 (2.6)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象			
リンパ球減少症 [a]	Lymphopenia[a]	1 (2.6)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	1 (2.6)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

1) 治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又は NSAI）のうち 1 剤以上を投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
2) 治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含む）
3) アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
4) NSAI の投与中止：NSAI を先に中止した場合

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1

2.7.4.5.4.3.5.2 治験薬の投与変更に至った有害事象

日本人安全性解析対象集団における治験薬の投与変更に至った有害事象を表 2.7.4.5-31 に示し、第 2.7.4.5.4.1 項に結果を要約した。

2.7.4.5.4.3.6 特に注目すべき有害事象

本試験の日本人安全性解析対象集団における AESI に関しては、主に有害事象の発現割合による評価を本項に示した。

2.7.4.5.4.3.6.1 好中球減少症

日本人安全性解析対象集団での好中球減少症（統合語）はアベマシクリブ群で 26 例（68.4%）に認められ、グレード 3 は 8 例（21.1%）で、グレード 4 の報告はなかった。プラセボ群では好中球減少症（統合語）を発現した被験者は見られなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.28］

重篤な有害事象としての好中球減少症（統合語）を発現した被験者はいなかった。

好中球減少症（統合語）による治験薬の投与変更は表 2.7.4.5-31 に示した。好中球減少症（統合語）の発現により、アベマシクリブ群では 4 例（10.5%）がアベマシクリブを減量し、6 例（15.8%）がアベマシクリブを休薬し、1 例（2.6%）がレトロゾールを休薬した。プラセボ群では好中球減少症（統合語）の発現によって投与変更した被験者はいなかった。

好中球減少症（統合語）により治験薬の投与を中止した被験者はアベマシクリブ群にのみ 1 例（2.6%）認められた（表 2.7.4.5-37）。

日本人安全性解析対象集団において G-CSF を服用した被験者は認められなかった。また、発熱性好中球減少症を発現した被験者は認められなかった。

2.7.4.5.4.3.6.2 感染症

日本人安全性解析対象集団における SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.5-38 に示す。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象はアベマシクリブ群で 17 例（44.7%）に認められ、ほとんどの事象がグレード 1 又は 2 であった。発現割合が 5%以上であった事象はアベマシクリブ群で鼻咽頭炎 6 例（15.8%）、上気道感染 5 例（13.2%）、尿路感染（統合語）3 例（7.9%）、胃腸炎（統合語）及び咽頭炎各 2 例（5.3%）であった。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象として、アベマシクリブ群に肺感染が 1 例（グレード 4）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.36］。SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象により治験薬の投与を中止した被験者は本被験者のみであった（表 2.7.4.5-37）。

アベマシクリブ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象によって治験薬を減量した被験者はいなかったが、肺感染（統合語）及び鼻咽頭炎により各 1 例がアベマシクリブを休薬し、肺感染（統合語）により 1 例がレトロゾールを休薬した。プラセボ群では SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象によって投与変更した被験者はいなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.22］

表 2.7.4.5-38　器官別大分類「感染症および寄生虫症」に該当する事象の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese MedDRA System Organ Class / Japanese Consolidated Term / Japanese MedDRA Preferred Term	MedDRA System Organ Class / Consolidated Term / MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=38)				PLACEBO+NSAI (N=15)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	17	(44.7)	2	(5.3)	11	(73.3)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6	(15.8)	0	(0.0)	3	(20.0)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	5	(13.2)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	3	(7.9)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
胃腸炎[a]	Gastroenteritis[a]	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	2	(5.3)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
結膜炎[a]	Conjunctivitis[a]	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(13.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	Influenza	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
肺感染[a]	Lung infection[a]	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	Paronychia	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸膜感染	Pleural infection	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
唾液腺炎	Sialoadenitis	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚感染	Skin infection	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
口唇感染	Lip infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
粘膜感染	Mucosal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category;
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location:
A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p301344_t301345.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p301344_t301345.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

2.7.4.5.4.3.6.3 下痢

日本人安全性解析対象集団において、下痢はアベマシクリブ群で 36 例（94.7%）、プラセボ群で 7 例（46.7%）に認められた。ほとんどの下痢はグレード 1 又は 2（アベマシクリブ群：88.9%、プラセボ群：100%）であり、グレード 3 の下痢はアベマシクリブ群で 4 例（10.5%）に認められた。グレード 4 の下痢を発現した被験者はいずれの群でも認められなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.28］

重篤な有害事象としての下痢はいずれの群でも認められなかった。

日本人安全性解析対象集団における下痢の詳細な解析を表 2.7.4.5-39 に示した。

アベマシクリブ群で下痢は 36 例に 85 件認められた。36 例中 1 件発現が 20 例（55.6%）、2 件発現が 7 例（19.4%）、3 件以上発現が 9 例（25.0%）であった。85 件中 73 件（85.9%）はデータカットオフ日までに回復し、1 件（1.2%）は回復中、11 件（12.9%）は未回復であった。プラセボ群で下痢は 7 例に 10 件認められた。7 例中 1 件発現が 4 例（57.1%）、2 件発現が 3 例（42.9%）、3 件以上発現した被験者はいなかった。10 件いずれもデータカットオフ日までに回復した。

投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は、アベマシクリブ群で 6.0 日、プラセボ群で 77.0 日であった。アベマシクリブ群でのグレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間（中央値）はそれぞれ 6.0 日及び 10.0 日であり、プラセボ群でのグレード 2 の下痢の期間は（中央値）1.0 日であった。下痢により初めて減量に至った日数の中央値は、アベマシクリブ群で 39.5 日であった。日本人安全性解析対象集団における下痢の安全性プロファイルは、安全性解析対象集団で見られたものと同様の傾向であった（第 2.7.4.2.1.6.3.2 項）。

アベマシクリブ群で下痢を発現した 36 例のうち、下痢によって 6 例（16.7%）がアベマシクリブを減量し、5 例（13.9%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では 7 例に下痢の発現が認められたが、治験薬を減量又は休薬した被験者はいなかった。

下痢によって治験薬の投与を中止した被験者はアベマシクリブ群で 1 例に認められた。

サイクル別の下痢の最大グレードを JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.32 に示す。

アベマシクリブ群でグレードの高い下痢（グレード 2 又は 3）は主に第 1 サイクルから第 3 サイクルに認められた。

表 2.7.4.5-39 下痢の詳細な解析（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Characteristics	Abemaciclib + NSAI N = 38	Placebo + NSAI N = 15
Number of events	85	10
Incidences per patient, n (%)	36	7
1	20 (55.6)	4 (57.1)
2	7 (19.4)	3 (42.9)
≥3	9 (25.0)	0 (0.0)
Outcome, number (%) of events	85	10
Not recovered or not resolved	11 (12.9)	0 (0.0)
Recovering or resolving	1 (1.2)	0 (0.0)
Recovered or resolved	73 (85.9)	10 (100.0)
Treatment change, n (%)	36	7
None	28 (77.8)	7 (100.0)
Dose reduction due to diarrhea	6 (16.7)	0 (0.0)
Dose omission due to diarrhea	5 (13.9)	0 (0.0)
Treatment discontinuation due to diarrhea	1 (2.8)	0 (0.0)
Dose omission due to diarrhea, n (%)	36	7
1	3 (8.3)	0 (0.0)
2	1 (2.8)	0 (0.0)
≥3	1 (2.8)	0 (0.0)
Duration of omission due to diarrhea/treatment duration		
Patients with diarrhea event, n	36	7
Mean (Std Dev)	0.7 (2.88)	0.0 (0.00)
Median (range)	0.0 (0.0 – 16.7)	0.0 (0.0 – 0.0)
Patients with omission due to diarrhea, n	5	0
Mean (Std Dev)	5.3 (6.52)	0 (0.0)
Median (range)	2.5 (0.6 – 16.7)	0.0 (0.0 – 0.0)
Days to first dose reduction due to diarrhea, n	6	0
Mean	139.2	0.0
Median (range)	39.5 (29.0 – 372.0)	0.0 (0.0 – 0.0)
Q1 – Q3	32.0 – 323.0	0.0 – 0.0
Time to onset of first diarrhea adverse event, n	36	7
Median (range)	6.0 (2.0 – 85.0)	77.0 (2.0 – 272.0)
Duration of diarrhea,[a] median (range)		
Grade 1	51.0 (1.0 – 576.0)	4.0 (2.0 – 127.0)
Grade 2	6.0 (1.0 – 36.0)	1.0 (1.0 – 1.0)
Grade 3	10.0 (1.0 – 34.0)	0.0 (0.0 – 0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients with diarrhea events, which is used as denominator for percentage calculation; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1–Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a For duration of diarrhea: for events with no start date or start date prior to treatment, treatment start date was used. For events with no end date, treatment discontinuation date was used. If multiple records for a single grade were available for a patient, the longest record was used.

2.7.4.5.4.3.6.4 血中クレアチニン増加

日本人安全性解析対象集団での血中クレアチニン増加はアベマシクリブ群で 8 例（21.1%）に認められ、すべての事象がグレード 1 又は 2 であった。プラセボ群で血中クレアチニン増加を発現した被験者は認められなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.28］

日本人安全性解析対象集団において、重篤な有害事象としての血中クレアチニン増加は認められなかった。また、血中クレアチニン増加による治験薬の投与中止例は認められなかった。

血中クレアチニン増加の発現により、アベマシクリブ群で 1 例（2.6%）がアベマシクリブを減量し、1 例（2.6%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では血中クレアチニン増加の発現によって投与変更した被験者はいなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.22］

2.7.4.5.4.3.6.5 肝障害

安全性解析対象集団において認められた肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（グレード別）を表 2.7.4.5-40 に示した。

<u>肝機能に関する有害事象</u>

肝機能に関する有害事象として、アベマシクリブ群で ALT 増加 18 例（47.4%）、AST 増加 19 例（50.0%）、血中アルカリホスファターゼ増加 4 例（10.5%）、及び血中ビリルビン増加 1 例（2.6%）が認められた。このうち、グレード 3 は ALT 増加 8 例（21.1%）、AST 増加 5 例（13.2%）であり、グレード 4 は ALT 増加 1 例（2.6%）であった。プラセボ群では ALT 増加 3 例（20.0%）、AST 増加 2 例（13.3%）が認められ、グレード 3 以上の事象は見られなかった。

肝機能に関する重篤な有害事象は認められなかった。アベマシクリブ群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した 11 例（28.9%）のうち、5 例［ALT 増加：3 例（7.9%）、AST 増加：2 例（5.3%）］が肝機能に関する有害事象のために治験治療を中止した（表 2.7.4.5-37）。

有害事象を理由に治験薬を減量したのはアベマシクリブ群で 21 例（55.3%）であり、そのうち肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加 5 例（13.2%）であった。プラセボ群では肝機能に関する有害事象による治験薬の減量は見られなかった。有害事象を理由にアベマシクリブを休薬した 23 例（60.5%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加が 5 例（13.2%）、AST 増加 3 例（7.9%）及び肝機能異常が 1 例（2.6%）であった。また有害事象を理由にレトロゾールを休薬した 7 例（18.4%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加及び AST 増加が各 2 例（5.3%）であり、有害事象を理由にアナストロゾールを休薬した 3 例（7.9%）のうち、肝機能に関する有害事象によるものは ALT 増加 2 例（5.3%）及び肝機能異常が 1 例（2.6%）であった。プラセボ群では肝機能に関する有害事象による治験薬の休薬は見られなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.22］

<u>肝機能に関する臨床検査値異常</u>

肝機能に関する臨床検査値異常として、アベマシクリブ群で ALT 増加 26 例（70.3%）、AST 増加 26 例（70.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加 4 例（10.8%）、血中ビリルビン増加 1

例（2.7%）が認められた。このうち、グレード 3 は ALT 増加 8 例（21.6%）、AST 増加 5 例（13.5%）であり、グレード 4 は ALT 増加 1 例（2.7%）であった。プラセボ群ではグレード 3 以上の肝機能に関する臨床検査値異常は見られなかった。

日本人安全性解析対象集団では、グレード 2、3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常が認められた被験者における、各事象を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった。

- グレード 2、3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ群（13 例）で 64.0 日（範囲：29.0～172.0）、プラセボ群（1 例）は 58.0 日（範囲：58.0～58.0）
- グレード 2、3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ群（11 例）で 64.0 日（範囲：29.0～172.0）、プラセボ群は発現なし

なお、日本人を含む安全性解析対象集団でグレード 2、3 又は 4 の肝機能に関する臨床検査値異常が認められた被験者における、各事象を発現するまでの期間（中央値）はそれぞれ以下のとおりであった。

- グレード 2、3 又は 4 の ALT 増加：アベマシクリブ群（51 例）で 92.0 日（範囲：29.0～540.0）、プラセボ群（6 例）は 326.5 日（範囲：58.0～535.0）
- グレード 2、3 又は 4 の AST 増加：アベマシクリブ群（24 例）で 104.0 日（範囲：29.0～520.0）、プラセボ群（7 例）は 309.0 日（範囲：139.0～535.0）

血清ビリルビンの投与後最大値と ALT 又は AST の相関図（eDISH plots）を図 2.7.4.7-6 及び図 2.7.4.7-7 に示した。日本人集団において、総ビリルビン値が ULN 2 倍以上になった被験者は認められず、血中ビリルビン増加の有害事象が認められたのは 1 例（グレード 2）のみであった。ALT 及び AST がともに ULN 10 倍以上であったのは 1 例のみであった。

- アベマシクリブ群（レトロゾール併用）の [redacted] 歳の被験者は Day 29 に ALT 増加（グレード [redacted]）及び AST 増加（グレード [redacted]）を発現した。治験薬との因果関係は否定されなかった。肝転移の既往はなかった。Day 29～Day 49 の期間は治験薬を休薬し、Day [redacted] より ALT 増加を理由に[redacted]を 100 mg に減量した。その後 Day [redacted]～Day [redacted] の期間に ALT 及び AST ともにグレード [redacted] に改善した。本被験者は肝酵素上昇を再発することなく、[redacted]いた。血清ビリルビン値は正常範囲のままであった。

日本人集団における ALT 及び AST の臨床検査値の経時的推移をそれぞれ図 2.7.4.7-8 及び図 2.7.4.7-9 に示した。

以上の結果から、日本人安全性解析対象集団において本剤投与期間では定期的な肝機能のモニタリングが重要と考えられる。

表 2.7.4.5-40　肝機能に関する有害事象及び臨床検査値異常の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N=38 n (%)						Placebo + NSAI N = 15 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased												
TEAE	38	7 (18.4)	2 (5.3)	8 (21.1)	1 (2.6)	18 (47.4)	15	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
Laboratory Tests	37	13 (35.1)	4 (10.8)	8 (21.6)	1 (2.7)	26 (70.3)	15	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
Aspartate aminotransferase increased												
TEAE	38	10 (26.3)	4 (10.5)	5 (13.2)	0 (0.0)	19 (50.0)	15	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
Laboratory Tests	37	15 (40.5)	6 (16.2)	5 (13.5)	0 (0.0)	26 (70.3)	15	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (40.0)
Blood alkaline phosphatase increased												
TEAE	38	3 (7.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.5)	15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laboratory Tests	37	2 (5.4)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.8)	15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased												
TEAE	38	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	15	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Laboratory Tests	37	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	15	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

Note: For laboratory abnormalities, CTCAE grade is based on a textbook reference range.

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the safety population; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.4.3.6.6 静脈血栓塞栓事象

日本人安全性解析対象集団において、CTCAE 用語で「塞栓症」に分類される有害事象を発現した被験者はアベマシクリブ群で 2 例認められ、グレード 2 及び 3 が各 1 例であった。グレード 3 の塞栓症は重篤な有害事象として報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.6.16-22）。本被験者は肺塞栓症及び深部静脈血栓症の両方が報告用語として報告されており、本被験者はこれらの事象により治験治療を中止した。

2.7.4.5.4.3.7 その他の注目すべき有害事象

日本人安全性解析対象集団におけるその他の注目すべき有害事象に関して、主に有害事象の発現割合による評価を本項に示した。

2.7.4.5.4.3.7.1 肺臓炎

日本人安全性解析対象集団での肺臓炎はアベマシクリブ群で 3 例（7.9%）に認められ、グレード 1 が 1 例（2.6%）、グレード 2 が 2 例（5.3%）であった。プラセボ群では肺臓炎は 1 例（6.7%）に認められた（グレード 1）。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.28］また、日本人安全性解析対象集団において肺線維症の発現は見られなかった。

肺臓炎が認められた日本人被験者の一覧を表 2.7.4.5-41 に示す。

重篤な有害事象としての肺臓炎は、アベマシクリブ群で 1 例（グレード 2）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった（表 2.7.6.16-22）。本被験者の詳細を以下に示す。

- [redacted]歳女性（レトロゾール併用）の被験者は Day 211 にグレード[redacted]の肺臓炎（報告用語：[redacted]）により[redacted]し、重篤な有害事象として報告された。本被験者は[redacted]の既往を有し、ベースライン時点で[redacted]に[redacted]いた。[redacted]、[redacted]と、[redacted]、[redacted]が認められたため、Day [redacted]にアベマシクリブは中止、レトロゾールは継続投与された。Day 230 に退院し、本事象はアベマシクリブ投与中止及びステロイド投与により Day 337 に回復した。治験薬との因果関係が否定されなかった。本事象はステロイドの投与により回復した。

肺臓炎の発現により、アベマシクリブ群で 1 例（2.6%）がアベマシクリブを減量し、2 例（5.3%）がアベマシクリブを休薬した。プラセボ群では、肺臓炎の発現により投与変更した被験者はいなかった。［JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.22］

肺臓炎により治験薬の投与を中止した被験者はアベマシクリブ群にのみ 1 例（2.6%）で認められた（表 2.7.4.5-37）。

表 2.7.4.5-41 肺臓炎が認められた日本人被験者の一覧（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Treatment Arm	Age (years)	Day of Study Drug D/C	AE Start Day	AE Stop Day	Grade	Related (Y/N)	SAE (Y/N)	Preferred Term	Bsl Disease Type	Focal/ Diffuse	Uni/ Bi-lateral	Multi/ Single Lobular	Risk Factors for Pneumonitis / Overall Response at Time of Event
								Pneumonitis Pneumonitis Pneumonitis Pneumonitis					
								Pneumonitis					
								Pneumonitis[a]					
								Pneumonitis					

Note: None of the patients in the table above had subsequent or progressive effusions. None of the patients had disease progression at the time of the pneumonitis event.

Abbreviations: AE = adverse event; Bsl = baseline; D = Day; D/C = discontinuation; Gr = Grade; N = no; NA = not applicable; PR = partial response; SAE = serious adverse event; SD = stable disease; Y = yes.

a The reported term for this event in the clinical database was interstitial pneumonia.

2.7.4.5.4.3.7.2　　間質性肺疾患

日本人安全性解析対象集団において間質性肺疾患（PT）は認められなかった。

SMQ による間質性肺疾患関連事象を検討した結果、間質性肺疾患（SMQ）に含まれる事象を発現したのはアベマシクリブ群で肺臓炎 3 例（7.9%）、プラセボ群 1 例（6.7%）であったが、グレード 3 以上は認められなかった（表 2.7.4.5-42）。

本試験中、アベマシクリブ群で肺臓炎及び肺感染を発現した各 1 例は間質性肺疾患疑いが認められた。肺臓炎を発現した被験者の詳細は第 2.7.4.5.4.3.7.1 項に示し、以下に肺感染を発現した被験者の詳細を示す。

- [redacted] 歳女性（レトロゾール併用）の被験者は Day 30 にグレード [redacted] の肺感染（報告用語：[redacted]）が重篤な有害事象として認められた。アベマシクリブとレトロゾールの投薬は同日中止されたが、その後 Day [redacted] に[redacted]した。肺感染は治験薬との因果関係が否定されなかった。本被験者はベースライン時点で[redacted]を有していた。事象発現時の[redacted]、[redacted]と[redacted]が認められた。急激に症状が悪化したため、[redacted]の可能性が考えられたが、間質性肺炎や原疾患の増悪の可能性も最終的に完全に否定はできなかった。

また、データカットオフ後にアベマシクリブ群 1 例で間質性肺炎の疑いが報告された。

- [redacted] 歳女性（レトロゾール併用）の被験者は治験薬の最初の投与から 627 日後に間質性肺疾患（グレード [redacted]）を発現し、[redacted]した。治験薬との因果関係は否定されなかった。本被験者は治験薬を開始して[redacted]後に[redacted]（統合語）（非重篤）、[redacted]（非重篤）、[redacted]（統合語）（非重篤）により治験薬を減量し、その[redacted]に[redacted]（非重篤）及び[redacted]（非重篤）によりさらに治験薬を減量した。治験薬を開始して[redacted]、薬剤性又は疾患進行による間質性肺炎の疑いのため、[redacted]となった。本事象はステロイド治療により軽快した。本被験者は[redacted]により、[redacted]した。治験開始前にはなかった[redacted]が治験薬投与開始後に両肺に出現していることから、薬剤性間質性肺炎は否定できないと考え、治験薬による薬剤性の間質性肺臓炎と診断された。

表 2.7.4.5-42 間質性肺疾患（SMQ）の発現例数及び割合（日本人安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

基本語	Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N = 38 n (%)		Placebo + NSAI N = 15 n (%)	
		Any Grade	Grade>=3	Any Grade	Grade>=3
	Subjects with >= 1 ILD	**3 (7.9)**	**0 (0.0)**	**1 (6.7)**	**0 (0.0)**
肺臓炎	Pneumonitis	3 (7.9)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD = Interstitial Lung Disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in safety population; n = number of subjects in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.
Note: a patient was only counted once according to the event with the worst CTCAE grade. Missing grades are included in Any Grade.
MedDRA Version 19.1

2.7.4.5.4.3.8 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.7.4.5.4.3.8.1 内因性要因

1) 年齢別

日本人安全性解析対象集団で 65 歳未満は 29 例（アベマシクリブ群 21 例、プラセボ群 8 例）、65 歳以上は 24 例（アベマシクリブ群 17 例、プラセボ群 7 例）であった。

日本人安全性解析対象集団での試験の年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の有害事象の要約を JPBM 試験治験総括報告書 Japan 補遺（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.7.30 に示す。

発現割合が 65 歳未満の集団に比べて 65 歳以上の集団で 10%以上高かった事象は歯周病、血中クレアチニン増加、咳嗽であった。

下痢、好中球減少症（統合語）及び SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は年齢別の集団間で差は見られなかった。

2.7.4.5.5 薬物相互作用

アベマシクリブは主に CYP3A により代謝される。さらにアベマシクリブの主要な活性代謝物である LSN2839567（M2）及び LSN3106726（M20）も主に CYP3A4 により代謝される。薬物相互作用試験は CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシン（JPBE 試験）及び CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（JPBF 試験）を用いて実施した。JPBE 試験は患者を対象に実施し、安全性の結果は第 2.7.6.10 項で示した。JPBF 試験は健康被験者を対象に実施し、安全性の結果は本項で健康被験者を対象とした第 I 相試験の統合した解析に含めた。両試験ともにアベマシクリブの単剤投与の忍容性はおおむね良好であり、有害事象プロファイルはアベマシクリブ単独投与時又は併用薬剤との併用投与時で同様であった。

全体として、臨床試験及び生理学的薬物動態シミュレーションから、CYP3A 阻害剤及び誘導剤のいずれも、アベマシクリブとの併用時においてアベマシクリブの薬物動態に臨床的に重要な影響を示した。

アベマシクリブと強い CYP3A 阻害剤との併用投与はアベマシクリブの曝露量が増加するため、併用には注意が必要であり、強い CYP3A 阻害剤との併用投与が避けられない場合は、アベマシクリブを減量することが推奨される。

アベマシクリブとリファンピシンのような CYP3A 誘導剤との併用投与はアベマシクリブ及びその活性代謝物の曝露量が減少するため CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替等の注意が必要と考えられた。

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態に対する他剤の影響、他剤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に関する詳細は、第 2.7.2.3.4 項に示す。

2.7.4.5.6 妊娠及び授乳時の使用

アベマシクリブの臨床試験では妊娠中又は授乳中の女性を除外したため、利用可能なデータはない。

2.7.4.5.7 過量投与

アベマシクリブの既知の解毒剤はない。アベマシクリブの過量投与に対して一般的な支持療法を行うことが適切である。

2.7.4.5.8 薬物乱用

該当なし。

2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作において、アベマシクリブが影響を及ぼすことを示唆するデータは得られていない。なお、これらの影響を評価する試験は実施していない。

2.7.4.6　　市販後データ

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

【参考文献】

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist.* 2003;8(4):303-306.

Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063):3060-3073.

Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1):1-7.

Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-4907.

ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5 参考文献..... 1

2.7.5 参考文献

（1）2.7.1 で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

（2）2.7.2 で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

（3）2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

（4）2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

（5）2.7.6 で引用した文献

なし