ベージニオ錠 50mg
ベージニオ錠 100mg
ベージニオ錠 150mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1　臨床試験一覧 1
2.7.6.2　I3Y-MC-JPBS 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項） 8
2.7.6.2.1　試験方法 8
2.7.6.2.2　試験成績 10
2.7.6.2.2.1　被験者の内訳 10
2.7.6.2.2.2　被験者背景 10
2.7.6.2.2.3　薬物動態 11
2.7.6.2.2.4　安全性 15
2.7.6.2.2.4.1　有害事象 15
2.7.6.2.2.4.2　臨床検査値 16
2.7.6.2.2.4.3　バイタルサイン 17
2.7.6.2.2.4.4　心電図 17
2.7.6.2.3　結論 21
2.7.6.3　I3Y-MC-JPCC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項） 22
2.7.6.3.1　試験方法 22
2.7.6.3.2　試験成績 29
2.7.6.3.2.1　被験者の内訳 29
2.7.6.3.2.2　被験者背景 29
2.7.6.3.2.3　薬物動態 30
2.7.6.3.2.4　安全性 43
2.7.6.3.2.4.1　有害事象 43
2.7.6.3.2.4.2　臨床検査値 47
2.7.6.3.2.4.3　バイタルサイン 47
2.7.6.3.2.4.4　心電図 47
2.7.6.3.2.4.5　腎機能の指標に対するアベマシクリブの影響 47
2.7.6.3.3　結論 50
2.7.6.4　I3Y-MC-JPBG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項） 52
2.7.6.4.1　試験方法 52
2.7.6.4.2　試験成績 54
2.7.6.4.2.1　被験者の内訳 54
2.7.6.4.2.2　被験者背景 55
2.7.6.4.2.3　薬物動態 55
2.7.6.4.2.4　安全性 68
2.7.6.4.2.4.1　有害事象 68
2.7.6.4.2.4.2　臨床検査値 70
2.7.6.4.2.4.3　バイタルサイン 70
2.7.6.4.2.4.4　心電図 72
2.7.6.4.3　結論 72
2.7.6.5　I3Y-MC-JPBU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項） 73
2.7.6.5.1　試験方法 73
2.7.6.5.2　試験成績 75
2.7.6.5.2.1　被験者の内訳 75
2.7.6.5.2.2　被験者背景 75
2.7.6.5.2.3　薬物動態 76
2.7.6.5.2.4　安全性 88
2.7.6.5.2.4.1　有害事象 89
2.7.6.5.2.4.2　臨床検査値 90
2.7.6.5.2.4.3　バイタルサイン 91

2.7.6.5.2.4.4 心電図 92
2.7.6.5.3 結論 92
2.7.6.6 I3Y-MC-JPBA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項） 94
2.7.6.6.1 試験方法 94
2.7.6.6.2 試験成績 101
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 101
2.7.6.6.2.2 被験者背景 104
2.7.6.6.2.3 有効性 104
2.7.6.6.2.4 薬物動態 109
2.7.6.6.2.5 薬力学 117
2.7.6.6.2.6 安全性 118
2.7.6.6.2.6.1 治験薬の曝露状況 118
2.7.6.6.2.6.2 有害事象の要約 121
2.7.6.6.2.6.3 有害事象 124
2.7.6.6.2.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 125
2.7.6.6.2.6.5 その他の重要な有害事象 133
2.7.6.6.2.6.5.1 投与中止に至った有害事象 133
2.7.6.6.2.6.5.2 用量制限毒性 135
2.7.6.6.2.6.6 臨床検査値 135
2.7.6.6.2.6.7 バイタルサイン 136
2.7.6.6.2.6.8 心電図 136
2.7.6.6.3 結論 136
2.7.6.7 I3Y-JE-JPBC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項） 165
2.7.6.7.1 試験方法 165
2.7.6.7.2 試験成績 170
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 170
2.7.6.7.2.2 被験者背景 171
2.7.6.7.2.3 有効性 173
2.7.6.7.2.4 薬物動態 174
2.7.6.7.2.5 薬力学 186
2.7.6.7.2.6 安全性 187
2.7.6.7.2.6.1 治験薬の曝露状況 187
2.7.6.7.2.6.2 有害事象の要約 188
2.7.6.7.2.6.3 有害事象 189
2.7.6.7.2.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 203
2.7.6.7.2.6.5 その他の重要な有害事象 203
2.7.6.7.2.6.5.1 投与中止に至った有害事象 203
2.7.6.7.2.6.5.2 用量制限毒性 203
2.7.6.7.2.6.6 臨床検査値 204
2.7.6.7.2.6.7 バイタルサイン 204
2.7.6.7.2.6.8 心電図 205
2.7.6.7.3 結論 205
2.7.6.8 I3Y-MC-JPBH 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.3 項） 206
2.7.6.8.1 試験方法 206
2.7.6.8.2 試験成績 213
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳 213
2.7.6.8.2.2 被験者背景 215
2.7.6.8.2.3 有効性 222
2.7.6.8.2.3.1 最良総合効果 222
2.7.6.8.2.3.2 無増悪生存期間 226
2.7.6.8.2.3.3 奏効までの期間 228
2.7.6.8.2.3.4 奏効期間 230

2.7.6.8.2.3.5 ヘルスアウトカム 232
2.7.6.8.2.4 薬物動態 232
2.7.6.8.2.5 安全性 239
2.7.6.8.2.5.1 治験薬の曝露状況 239
2.7.6.8.2.5.2 有害事象 243
2.7.6.8.2.5.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 244
2.7.6.8.2.5.4 その他の重要な有害事象 245
2.7.6.8.2.5.4.1 投与中止に至った有害事象 245
2.7.6.8.2.5.4.2 用量制限毒性 246
2.7.6.8.2.5.4.3 特に注目すべき有害事象 246
2.7.6.8.2.5.5 臨床検査値 248
2.7.6.8.2.5.6 心電図及びバイタルサイン 248
2.7.6.8.3 結論 248
2.7.6.9 I3Y-MC-JPBV 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項） 289
2.7.6.9.1 試験方法 289
2.7.6.9.2 試験成績 291
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳 291
2.7.6.9.2.2 被験者背景 291
2.7.6.9.2.3 薬物動態 292
2.7.6.9.2.4 安全性 318
2.7.6.9.2.4.1 有害事象 318
2.7.6.9.2.4.2 臨床検査値 320
2.7.6.9.2.4.3 バイタルサイン 321
2.7.6.9.2.4.4 心電図 321
2.7.6.9.3 結論 321
2.7.6.10 I3Y-MC-JPBE 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.1 項） 323
2.7.6.10.1 試験方法 323
2.7.6.10.2 試験成績 326
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳 326
2.7.6.10.2.2 被験者背景 328
2.7.6.10.2.3 薬物動態 328
2.7.6.10.2.4 有効性 341
2.7.6.10.2.5 安全性 342
2.7.6.10.2.5.1 有害事象 342
2.7.6.10.2.5.2 臨床検査値 349
2.7.6.10.2.5.2.1 血液生化学的検査 349
2.7.6.10.2.5.2.2 血液学的検査 349
2.7.6.10.2.5.2.3 血清クレアチニン 350
2.7.6.10.2.5.2.4 尿検査 352
2.7.6.10.2.5.3 バイタルサイン 352
2.7.6.10.2.5.4 心電図 352
2.7.6.10.3 結論 352
2.7.6.11 I3Y-MC-JPBF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.2 項） 354
2.7.6.11.1 試験方法 354
2.7.6.11.2 試験成績 356
2.7.6.11.2.1 被験者の内訳 356
2.7.6.11.2.2 被験者背景 357
2.7.6.11.2.3 薬物動態 357
2.7.6.11.2.4 安全性 363
2.7.6.11.2.4.1 有害事象 363
2.7.6.11.2.4.2 臨床検査値 368
2.7.6.11.2.4.3 バイタルサイン 368

2.7.6.11.2.4.4 心電図 370
2.7.6.11.3 結論 370
2.7.6.12 I3Y-MC-JPCK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.4.3 項） 372
2.7.6.12.1 試験方法 372
2.7.6.12.2 試験成績 377
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳 377
2.7.6.12.2.2 被験者背景 379
2.7.6.12.2.3 薬物動態 379
2.7.6.12.2.3.1 メトホルミンの薬物動態に対するアベマシクリブの影響 379
2.7.6.12.2.3.2 イオヘキソールの薬物動態及び GFR に対するアベマシクリブの影響 386
2.7.6.12.2.3.3 メトホルミン又はイオヘキソール併用投与下でのアベマシクリブの薬物動態 388
2.7.6.12.2.4 安全性 390
2.7.6.12.2.4.1 有害事象 390
2.7.6.12.2.4.1.1 有害事象プロファイル 390
2.7.6.12.2.4.1.2 死亡及び重篤な有害事象 393
2.7.6.12.2.4.1.3 有害事象による中止 393
2.7.6.12.2.4.2 臨床検査値 393
2.7.6.12.2.4.3 バイタルサイン 394
2.7.6.12.2.4.4 心電図 394
2.7.6.12.2.4.5 腎機能の指標 394
2.7.6.12.3 結論 395
2.7.6.13 I3Y-MC-JPBD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.1 項） 396
2.7.6.13.1 試験方法 396
2.7.6.13.2 試験成績 398
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳 398
2.7.6.13.2.2 被験者背景 398
2.7.6.13.2.3 薬物動態 398
2.7.6.13.2.4 安全性 403
2.7.6.13.2.4.1 有害事象 403
2.7.6.13.2.4.2 臨床検査値 404
2.7.6.13.2.4.3 バイタルサイン 404
2.7.6.13.2.4.4 心電図 404
2.7.6.13.3 結論 404
2.7.6.14 I3Y-MC-JPCA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.4.1.2 項） 406
2.7.6.14.1 試験方法 406
2.7.6.14.2 試験成績 414
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳 414
2.7.6.14.2.2 被験者背景 414
2.7.6.14.2.3 薬物動態 415
2.7.6.14.2.3.1 アベマシクリブの薬物動態 415
2.7.6.14.2.3.2 用量比例性 420
2.7.6.14.2.3.3 ロペラミドの薬物動態に対してアベマシクリブが及ぼす影響 423
2.7.6.14.2.3.4 N-desmethylloperamide の薬物動態に対してアベマシクリブが及ぼす影響 425
2.7.6.14.2.3.5 アベマシクリブの薬物動態に対してロペラミドが及ぼす影響 426
2.7.6.14.2.4 薬力学的特性 427
2.7.6.14.2.4.1 アベマシクリブの QTc 解析 427
2.7.6.14.2.4.2 QTc 間隔のカテゴリカル解析 428
2.7.6.14.2.5 薬物動態／薬力学解析 429
2.7.6.14.2.6 安全性 433

2.7.6.14.2.6.1 有害事象 433
2.7.6.14.2.6.2 臨床検査値 438
2.7.6.14.2.6.3 バイタルサイン 438
2.7.6.14.2.6.4 心電図 438
2.7.6.14.2.6.5 腎機能の指標に対するアベマシクリブの影響 438
2.7.6.14.3 結論 441
2.7.6.15 I3Y-MC-JPBL 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.1 項） 443
2.7.6.15.1 試験方法 443
2.7.6.15.2 試験成績 450
2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 450
2.7.6.15.2.2 被験者背景 452
2.7.6.15.2.3 有効性 456
2.7.6.15.2.3.1 主要評価項目 456
2.7.6.15.2.3.1.1 無増悪生存期間 456
2.7.6.15.2.3.1.2 感度分析 460
2.7.6.15.2.3.2 副次評価項目 462
2.7.6.15.2.3.2.1 全生存期間 462
2.7.6.15.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 465
2.7.6.15.2.3.2.3 奏効期間 466
2.7.6.15.2.3.2.4 無増悪生存期間及び全生存期間の部分集団解析 467
2.7.6.15.2.3.2.5 ヘルスアウトカム／Quality of Life 469
2.7.6.15.2.4 薬物動態 470
2.7.6.15.2.5 安全性 475
2.7.6.15.2.5.1 治験薬の曝露状況 475
2.7.6.15.2.5.2 有害事象の要約 480
2.7.6.15.2.5.3 有害事象 481
2.7.6.15.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 486
2.7.6.15.2.5.5 その他の重要な有害事象 490
2.7.6.15.2.5.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 490
2.7.6.15.2.5.5.2 特に注目すべき有害事象 492
2.7.6.15.2.5.5.2.1 好中球減少症 492
2.7.6.15.2.5.5.2.2 感染症 492
2.7.6.15.2.5.5.2.3 下痢 493
2.7.6.15.2.5.5.2.4 血中クレアチニン増加 493
2.7.6.15.2.5.5.2.5 肝障害 493
2.7.6.15.2.5.5.3 その他の注目すべき有害事象 494
2.7.6.15.2.5.5.3.1 肺臓炎 494
2.7.6.15.2.5.5.3.2 塞栓症（塞栓症として報告又は CTCAE でコードされた事象） 494
2.7.6.15.2.5.5.3.3 脱毛症 495
2.7.6.15.2.5.6 臨床検査値 495
2.7.6.15.2.5.7 バイタルサイン 498
2.7.6.15.2.5.8 心電図 498
2.7.6.15.3 結論 498
2.7.6.16 I3Y-MC-JPBM 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1.2 項） 704
2.7.6.16.1 試験方法 704
2.7.6.16.2 試験成績 710
2.7.6.16.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 710
2.7.6.16.2.2 被験者背景 711
2.7.6.16.2.3 有効性 713
2.7.6.16.2.3.1 主要評価項目 713
2.7.6.16.2.3.1.1 無増悪生存期間 713

2.7.6.16.2.3.1.2 感度分析 715
2.7.6.16.2.3.2 副次評価項目 717
2.7.6.16.2.3.2.1 全生存期間 717
2.7.6.16.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率 720
2.7.6.16.2.3.2.3 奏効期間 721
2.7.6.16.2.3.2.4 部分集団解析 722
2.7.6.16.2.3.2.5 ヘルスアウトカム／Quality of Life 724
2.7.6.16.2.4 薬物動態 725
2.7.6.16.2.5 安全性 725
2.7.6.16.2.5.1 治験薬の曝露状況 725
2.7.6.16.2.5.2 有害事象の要約 731
2.7.6.16.2.5.3 有害事象 732
2.7.6.16.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象 735
2.7.6.16.2.5.5 その他の重要な有害事象 739
2.7.6.16.2.5.5.1 投与中止に至った有害事象 739
2.7.6.16.2.5.5.2 投与変更に至った有害事象 742
2.7.6.16.2.5.5.3 注目すべき有害事象 742
2.7.6.16.2.5.5.3.1 好中球減少症 742
2.7.6.16.2.5.5.3.2 感染症 742
2.7.6.16.2.5.5.3.3 下痢 743
2.7.6.16.2.5.5.3.4 血中クレアチニン増加 743
2.7.6.16.2.5.5.3.5 肝障害 744
2.7.6.16.2.5.5.3.6 静脈血栓塞栓症 744
2.7.6.16.2.5.5.4 その他の注目すべき有害事象 745
2.7.6.16.2.5.5.4.1 肺臓炎及び肺線維症 745
2.7.6.16.2.5.5.4.2 脱毛症 745
2.7.6.16.2.5.6 臨床検査値 745
2.7.6.16.2.5.7 バイタルサイン 748
2.7.6.16.2.5.8 心電図 748
2.7.6.16.3 結論 748
2.7.6.17 I3Y-MC-JPBB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.1 項） 881
2.7.6.17.1 試験方法 881
2.7.6.17.2 試験成績 884
2.7.6.17.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団 884
2.7.6.17.2.2 被験者背景 885
2.7.6.17.2.3 有効性 885
2.7.6.17.2.4 薬物動態 887
2.7.6.17.2.5 薬力学 889
2.7.6.17.2.6 安全性 890
2.7.6.17.2.6.1 治験薬の曝露状況 890
2.7.6.17.2.6.2 有害事象 890
2.7.6.17.2.6.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 893
2.7.6.17.2.6.4 その他の重要な有害事象 895
2.7.6.17.2.6.4.1 投与中止に至った有害事象 895
2.7.6.17.2.6.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 895
2.7.6.17.3 結論 895
2.7.6.18 I3Y-MC-JPBN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.2.2 項） 896
2.7.6.18.1 試験方法 896
2.7.6.18.2 試験成績 899
2.7.6.18.2.1 被験者の内訳 899
2.7.6.18.2.2 被験者背景 900
2.7.6.18.2.3 有効性 901

2.7.6.18.2.4 薬物動態／薬力学 906
2.7.6.18.2.5 安全性 908
2.7.6.18.2.5.1 治験薬の曝露状況 908
2.7.6.18.2.5.2 有害事象の要約 910
2.7.6.18.2.5.3 有害事象 911
2.7.6.18.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象 917
2.7.6.18.2.5.5 その他の重要な有害事象 925
2.7.6.18.2.5.5.1 投与中止に至った有害事象 925
2.7.6.18.2.5.6 臨床検査値 925
2.7.6.18.2.5.7 バイタルサイン 926
2.7.6.18.3 結論 927
2.7.6.18.4 治験総括報告書補遺に基づく結果 928

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与さ れた被験者数	対象被験者	試験の 進行状況 報告書の種類
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBS	5.3.1.1.1	絶対的バイオアベイラビリティの推定	単施設、非盲検、単一時期	アベマシクリブ 200 mg（4×50 mg カプセル）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	11 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 I 相試験 （評価資料）	I3Y-MC-JPCC	5.3.1.2.1	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の評価 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の評価	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	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	127 例 （内訳） パート A：14 例 パート B：89 例 パート C：24 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBG	5.3.3.1.1	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の評価	無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー	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（4×50 mg カプセル）を単回経口投与（投与間隔はそれぞれ 14 日間以上）	24 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBU	5.3.3.1.2	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の評価	無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー	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（2×100 mg カプセル）を単回経口投与（投与間隔は 16 日間以上）	30 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与さ れた被験者数	対象被験者	試験の 進行状況 報告書の種類
海外第 I 相試験 （評価資料）	I3Y-MC-JPBA	5.3.3.2.1	安全性及び忍容性の評価	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： 1 日 1 回投与： アベマシクリブ 50～225 mg（25 mg 又は 150 mg カプセル）を Q24H 経口投与 1 日 2 回投与： アベマシクリブ 75～275 mg（25 mg 又は 150 mg カプセル）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）	225 例 （内訳） パート A：33 例 パート B：68 例 パート C：17 例 パート D：47 例 パート E：26 例 パート F：15 例 パート G：19 例	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）	完了 完全な報告書
国内第 I 相試験 （評価資料）	I3Y-JE-JPBC	5.3.3.2.2	安全性及び忍容性の評価	非無作為化、単群、非盲検、用量漸増	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）	12 例	日本人進行又は転移性がん患者	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与さ れた被験者数	対象被験者	試験の 進行状況 報告書の種類
海外第 Ib 相試験 （評価資料）	I3Y-MC-JPBH	5.3.3.2.3	安全性及び忍容性の評価	多施設共同、非無作為化、非盲検	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）	67 例 （内訳） パート A：20 例 パート B：16 例 パート C：16 例 パート D：15 例	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	完了 簡略化された報告書（パート A からパート D の結果）
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBV	5.3.3.3.1	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の評価	多施設共同、非盲検、単回投与	アベマシクリブ 200 mg（4×50 mg カプセル）を単回経口投与	35 例	健康被験者、肝機能障害を有する被験者（軽度、中等度、重度）	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBE	5.3.3.4.1	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の評価	非盲検、2 期、投与順固定 （安全性継続投与期間に移行）	第 1 期： アベマシクリブ 50 mg（2×25 mg カプセル）を単回経口投与 第 2 期： アベマシクリブ 50 mg（2×25 mg カプセル）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）	26 例	進行又は転移性がん患者	完了 臨床薬理試験報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与さ れた被験者数	対象被験者	試験の 進行状況 報告書の種類
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBF	5.3.3.4.2	アベマシクリブ及び その代謝物の薬物動 態に対するリファン ピシンの影響の評価	非盲検、2 期、投与順 固定	第 1 期： アベマシクリブ 200 mg（4×50 mg カプセル）を 単回経口投与（1 日目のみ） 第 2 期： アベマシクリブ 200 mg（4×50 mg カプセル）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	24 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験 報告書
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPCK	5.3.3.4.3	メトホルミンの薬物 動態に対するアベマ シクリブの影響の評 価	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	アベマシクリブ 400 mg（8×50 mg カプセル）又 はプラセボを単回経口投与 ＋ メトホルミン 1 錠（1000 mg）：メトホルミン 各投与日にアベマシクリブ又はプラセボ投与 5 時間後に経口投与 又は イオヘキソール注射液（5 mL；イオヘキソー ル 647 mg/mL 含有）：イオヘキソール各投与 日にアベマシクリブ又はプラセボ投与 8 時間後 に 15 分かけて静脈内投与	40 例 （内訳） プラセボ+メトホ ルミン：31 例 アベマシクリブ+ メトホルミン： 33 例 プラセボ+イオヘ キソール：32 例 アベマシクリブ+ イオヘキソー ル：33 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験 報告書
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBD	5.3.4.1.1	放射能及びアベマシ クリブの体内動態の 評価	非盲検、単回投与	[^{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	6 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験 報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与された被験者数	対象被験者	試験の 進行状況 報告書の種類
海外第 I 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPCA	5.3.4.1.2	アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度と QT 間隔との関連性の評価	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	コホート 1： アベマシクリブ 200、300 もしくは 400 mg（100 mg カプセル）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（100 mg カプセル）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）	35 例 （内訳） コホート 1：20 例 コホート 2：15 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
国際共同第 III 相試験 （評価資料）	I3Y-MC-JPBL （MONARCH 2）	5.3.5.1.1	PFS の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	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）	アベマシクリブ群 [a]：441 例（うち日本人 63 例） プラセボ群 [a]：223 例（うち日本人 31 例）	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	完了 完全な報告書

試験の種類 (評価・参考資料)	試験番号	試験報告書 の 添付場所	主要目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	治験薬が投与された被験者数	対象被験者	試験の 進行状況 報告書の種類
国際共同第 III 相試験 （評価資料）	I3Y-MC-JPBM （MONARCH 3）	5.3.5.1.2	PFS の評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	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）	アベマシクリブ群：326 例（うち日本人 38 例） プラセボ群：162 例（うち日本人 15 例 [b]）	全身治療歴のない HR+/HER2-の局所再発又は転移性乳癌患者	完了 完全な報告書
海外第 II 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBB	5.3.5.2.1	DCR の評価	多施設共同、非無作為化、非盲検	アベマシクリブ 200 mg（25 mg 又は 150 mg カプセル）Q12H 経口投与 （1 サイクル 28 日）	28 例	再発又は難治性 MCL 患者	完了 簡略化された報告書
海外第 II 相試験 （参考資料）	I3Y-MC-JPBN (MONARCH 1)	5.3.5.2.2	ORR の評価	多施設共同、単群、非盲検	アベマシクリブ 200 mg（4×50 mg カプセル）Q12H 経口投与 （1 サイクル 28 日）	132 例	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	完了 完全な報告書

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 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）、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）、PFS = 無増悪生存期間（progression-free survival）、Q12H = 12 時間ごと、Q24H = 24 時間ごと

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。

2.7.6.2 I3Y-MC-JPBS 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.1.1.1 項）

2.7.6.2.1 試験方法

標題

An Absolute Bioavailability Study of LY2835219 in Healthy Subjects Using the Intravenous Tracer Method

実施医療機関数及び実施国

1 施設（英国）

試験実施期間

試験開始：2015 年 1 月 [redacted] 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2015 年 2 月 [redacted] 日（最後の被験者の治験完了日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者にアベマシクリブ（LY2835219）200 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ約 0.4 mg の単回静脈内投与との比較により評価する。

＜副次的目的＞

健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ約 0.4 mg を単回静脈内投与したときの忍容性を評価する。

＜探索的目的＞

健康被験者におけるアベマシクリブ及びその代謝物の心拍数で補正した QT 間隔（QTc）への影響を評価する。

試験デザイン

本治験は健康被験者を対象とした単施設、単一時期、非盲検、第 I 相試験で、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ約 0.4 mg の単回静脈内投与との比較により評価した。

被験者数

計画例数：最大 15 例

投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：11 例

完了例数：11 例（薬物動態解析対象 8 例を含む）

対象

健康被験者男女で、年齢は 18～65 歳、body mass index（BMI）は 18～32 kg/m^2 とした。

治験薬の用量及び投与方法

経口投与用のアベマシクリブは 50 mg（[redacted]）カプセル（C3 製剤）として、総量 200 mg を経口投与した。

静脈内投与用の[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ溶液は実施医療機関で調製され、10 mM 酢酸緩衝液と 0.9%生理食塩溶液（pH 4.0）から[$^{13}C_8$]-アベマシクリブを 84 μg/mL の濃度とした。この濃度で[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ約 0.4 mg が提供され、20 mL/h の一定速度で 15 分間かけて静脈内投与した。

投与期間

被験者は投与前日（-1 日目）に実施医療機関に入院した。被験者は 1 日目にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与され、経口投与の約 6 時間後から[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を 15 分間かけて単回静脈内投与された。静脈内投与の時間は、経口投与による最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）にほぼ合わせて設定した。被験者は 9 日目の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。退院 10 日後に事後検査を行った。

評価項目

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ、その代謝物［LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）及び LSN3106729（M18）］及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブの血漿中濃度は液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

経口投与後のアベマシクリブ及びその代謝物（M2、M20 及び M18）、静脈内投与後の[$^{13}C_8$]-アベマシクリブの薬物動態パラメータをノンコパートメント法により算出した：0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、$AUC_{0\text{-}\infty}$で外挿した面積の割合（$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$）、最高血漿中濃度（$C_{max}$）、$t_{max}$、消失半減期（$t_{1/2}$）。また、経口投与では見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）を、静脈内投与ではクリアランス（CL）、分布容積（V_z）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）を算出した。

主要な薬物動態パラメータは、経口投与後及び静脈内投与後のアベマシクリブの $AUC_{0\text{-}\infty}$とした。

Metabolic ratio（MR）は M2、M20 及び M18 について算出した。アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブの静脈内投与後とアベマシクリブの経口投与後の$AUC_{0\text{-}\infty}$を比較するために用量で標準化（1 mg に標準化）し、用量で標準化した $AUC_{0\text{-}\infty}$の比（経口投与後/静脈内投与後）を被験者ごとに算出した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的所見、心電図

解析方法

＜薬物動態＞

アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティを算出するために、混合効果モデルを適用し、経口投与後のアベマシクリブ及び静脈内投与後の[$^{13}C_8$]-アベマシクリブについて用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$を対数変換して解析した。このモデルは投与方法（経口又は静脈内）を固定効果に、被験者を変量効果とした。投与方法間の差は、対数変換値を元のスケールに逆変換した最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間（CI）として示した。

＜安全性＞

有害事象の評価には有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version 4.02 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）version 17.0 を用いた。安全性項目の結果は一覧表を作成し、必要に応じて記述統計量で要約した。Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化と血漿中アベマシクリブ濃度との関係を評価するために、投与後の測定時間を一致させた血漿中アベマシクリブ濃度－QT 解析（time-matched plasma LY2835219 concentration-QT analysis）を実施した。この解析は主要代謝物である M2 及び M20 だけでなく総測定対象物に対しても実施した。また、直線回帰分析を実施した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた 11 例全例がアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与され、続いて[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与され、すべての被験者が治験を完了した。

本治験に組み入れられた 11 例のうち、8 例が薬物動態解析対象となった。3 例は嘔吐又は計画用量を投与できなかったことにより薬物動態の解析対象から除外された。薬物動態データが評価可能な 8 例は、治験目的の評価に十分な被験者数と考えられた。

2.7.6.2.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2-1 に示す。

本治験に組み入れられた健康被験者 11 例は、男性が 8 例、女性が 3 例であり、年齢の平均値は 56.0 歳（45～65 歳）であった。

表 2.7.6.2-1 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBS 試験）

		Overall (N=11)
Age (years)	Mean (SD)	56.0 (8.0)
	Range	45 - 65
Sex (n [%])	Male	8 (72.7)
	Female	3 (27.3)
Ethnicity (n [%])	Not Hispanic or Latino	11 (100.0)
Race (n [%])	White	10 (90.9)
	Black or African American	1 (9.1)
Weight (kg)	Mean (SD)	81.15 (14.54)
	Range	62.2 - 103.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.21 (2.98)
	Range	23.3 - 31.5
Country of Enrollment (n [%])	United Kingdom	11 (100.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of observations; N = number of subjects; SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBS.6.1)

2.7.6.2.2.3 薬物動態

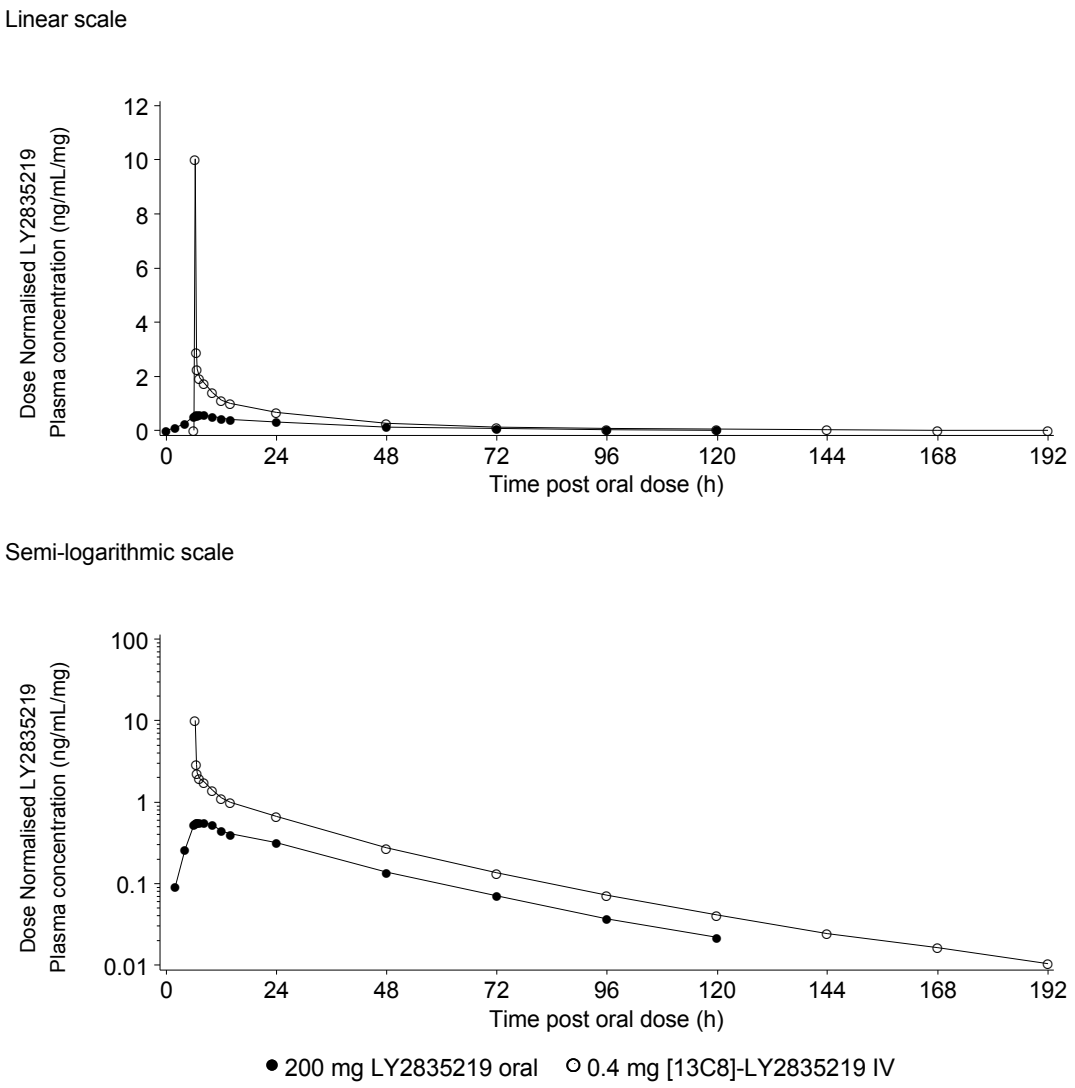
本治験に組み入れられた 11 例のうち、8 例が薬物動態解析対象となった。アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの用量で標準化したアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、アベマシクリブ及びその代謝物（M2、M18 及び M20）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、アベマシクリブ及びその代謝物、並びに[$^{13}C_8$]-アベマシクリブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示す。

アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与し、経口投与の約 6 時間後から[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を 15 分間かけて単回静脈内投与した。経口投与したアベマシクリブの薬物動態プロファイルは、吸収が緩徐であり、t_{max} の中央値は約 6.6 時間（6.5～8.3 時間）であった。C_{max} に到達後、血漿中濃度は概して二相性で消失する傾向を示した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 29.3 時間（20.5～35.8 時間）であった。

未変化体と同様に、代謝物も緩やかに血漿中に出現した。M2 の t_{max} の中央値は約 6.4 時間（6.0～6.5 時間）、M20 の t_{max} の中央値は約 7.8 時間（6.5～24.0 時間）、M18 の t_{max} の中央値は約 6.0 時間（4.0～8.3 時間）であった。未変化体に対する代謝物の相対曝露量は、MR で評価すると M2、M20 及び M18 でそれぞれ 0.411、0.848 及び 0.169 であった。M2、M20 及び M18 の $t_{1/2}$ の幾何平均値はそれぞれ 72.6 時間、35.3 時間及び 47.5 時間であった。

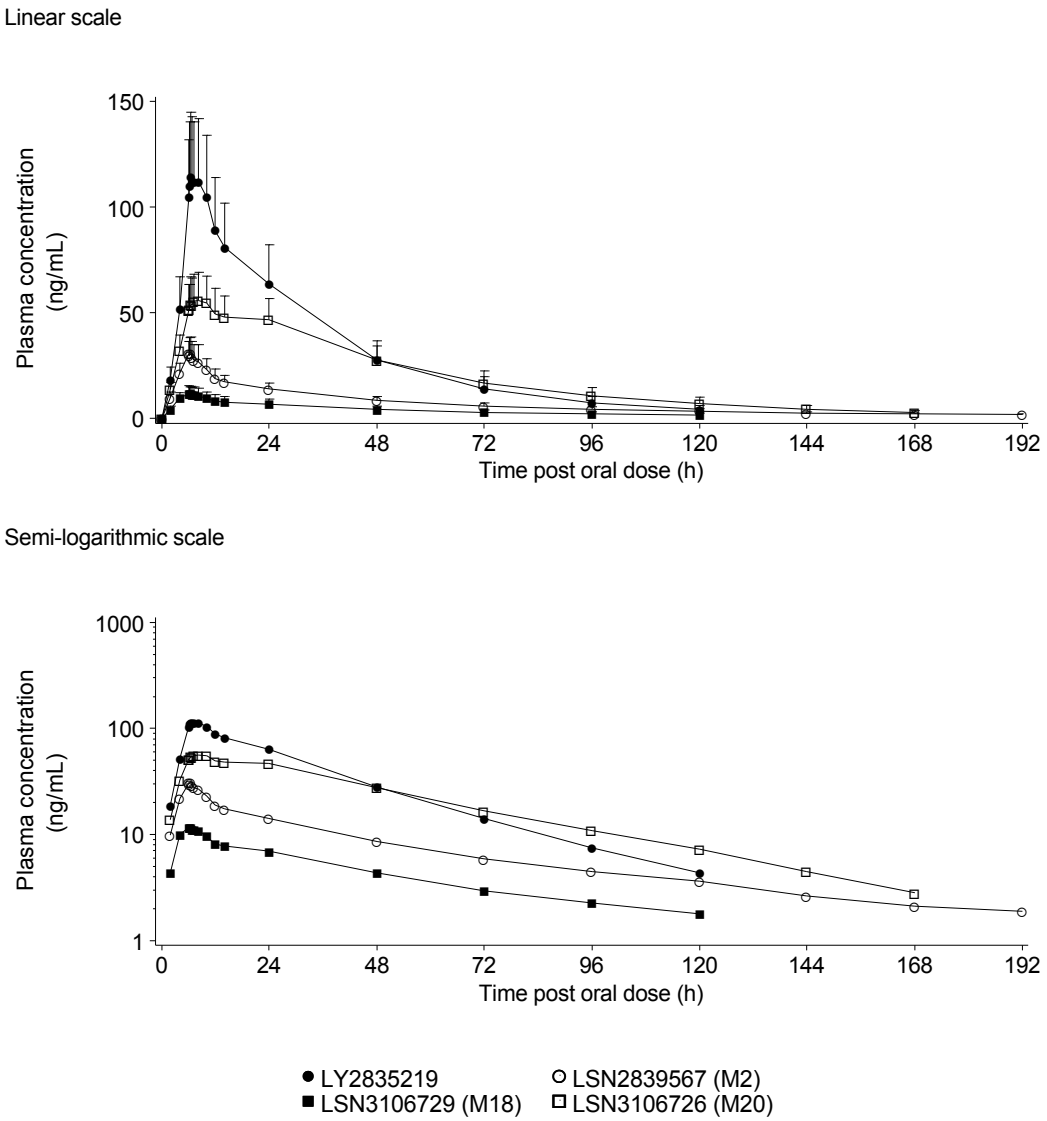
静脈内投与後、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブの血漿中濃度は、投与終了時点で最大となった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.6 時間であった。[$^{13}C_8$]-アベマシクリブの CL の幾何平均値は 24.0 L/h であり、V_{ss} の幾何平均値は 724 L であった。

幾何変動係数［geometric coefficient of variation（CV%）］による評価から、絶対的バイオアベイラビリティの個体間変動は 19%と小さかった。経口投与後のアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の個体間変動はそれぞれ 31%及び 32%で中程度であった。静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$も個体間変動は 28%で中程度であった。しかし、静脈内投与後の C_{max} は個体間変動は 83%と大きかった。



Dose normalised analyte [13C8]-LY2835219 is shown for 0.4 mg [13C8]-LY2835219 IV
(CSR: Figure JPBS.7.1)
注）IV = intravenous.

図 2.7.6.2-1 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの用量標準化したアベマシクリブの血漿中濃度推移（平均値）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBS 試験）



(CSR: Figure JPBS.7.2)
注）IV = intravenous.

図 2.7.6.2-2 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物（M2、M18 及び M20）の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（薬物動態解析対象集団）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）（JPBS 試験）

表 2.7.6.2-2 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBS 試験）

	Geometric Mean (CV%)				
Parameter (units)	LY2835219 Oral N = 8	LSN2839567 (M2) N = 8	LSN3106726 (M20) N = 8	LSN3106729 (M18) N = 8	[$^{13}C_8$]-LY2835219 IV N = 8
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	3670 (31)	1250 (19)	3160 (26)	526 (34)	15.2 (28)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	3730 (31)	1450 (19)	3260 (26)	615 (31)	15.4 (28)
Normalized AUC(0-∞) ([ng·h/mL]/mg)	18.7 (31)	7.25 (19)	16.3 (26)	3.07 (31)	41.6 (27)
%AUC(t_{last}-∞)	1.56 (20)	13.2 (26)	3.03 (36)	14.2 (16)	1.04 (23)
C_{max} (ng/mL)	114 (32)	31.7 (22)	55.7 (26)	11.5 (33)	3.03 (83)
t_{max}[a] (h)	6.63 (6.50 - 8.25)	6.38 (5.98 - 6.50)	7.79 (6.50 - 24.00)	5.98 (4.00 - 8.25)	0.25 (0.25 - 0.25)
$t_{1/2}$[b] (h)	29.3 (20.5 - 35.8)	72.6 (44.5 - 89.6)	35.3 (26.0 - 40.8)	47.5 (42.0 - 62.4)	31.6 (22.6 - 36.8)
CL/F or CL (L/h)[c]	53.6 (31)	NA	NA	NA	24.0 (27)
V_Z/F or V_Z (L)[d]	2270 (19)	NA	NA	NA	1100 (21)
V_{SS}/F or V_{SS} (L)[e]	2080 (27)	NA	NA	NA	724 (22)
F	0.448 (19)	NA	NA	NA	NA
MR	NA	0.411 (24)	0.848 (15)	0.169 (43)	NA

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL = total body clearance of drug calculated after intravenous administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; F = absolute bioavailability; IV = intravenous; max = maximum; min = minimum; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{SS} = volume of distribution at steady state after IV administration; V_{SS}/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; V_Z = volume of distribution during the terminal phase after IV administration; V_Z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Median (min - max).
[b] Geometric mean (min - max).
[c] CL/F for oral dose, CL for IV dose.
[d] V_Z/F for oral dose, V_Z for IV dose.
[e] V_{SS}/F for oral dose, V_{SS} for IV dose.
(CSR: Table JPBS.7.1)
注）CV% = geometric coefficient of variation.

アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティの統計解析結果を表 2.7.6.2-3 に、幾何変動係数（CV%）を表 2.7.6.2-4 に示す。

統計解析の結果、絶対的バイオアベイラビリティ（F）は約 0.45 であり、アベマシクリブの経口投与後、投与したアベマシクリブの約 45%（90% CI：40%～51%）が全身循環に到達することを示した。被験者ごとの絶対的バイオアベイラビリティの範囲は 30%～54%であった。個体内変動は 13.3%で、個体間変動は 25.5%であった。

表 2.7.6.2-3 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBS 試験）

	Geometric Least Squares Means (90% CI)				Ratio of Geometric Least Squares Means	90% CI for the Ratio
Parameter (units)	N	Oral	N	IV	Oral: IV	(Lower, Upper)
AUC(0-∞)[a] ([ng·h/mL]/mg)	8	18.7 (15.5, 22.4)	8	41.6 (34.6, 50.1)	0.448	(0.395, 0.508)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; IV = intravenous; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = Treatment + Subject + Random Error, where subject is fitted as a random effect.
[a] AUC(0-∞) was dose-normalized to 1 mg.
(CSR: Table JPBS.7.2)
注）IV = intravenous.

表 2.7.6.2-4 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティの幾何変動係数（薬物動態解析対象集団）（JPBS 試験）

	CV% (90% CI)	
Parameter	Within-Subject	Between-Subject
AUC(0-∞) (ng·h/mL/mg)	13.3 (9.39, 24.2)	25.5 (17.1, 54.3)

AUC(0-∞) was dose normalised to 1 mg.
Data for subjects 0001, 0002 and 0004 were not included in the analysis.
(CSR: Table JPBS.Section.11.4)
注）AUC(0-∞)= area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; CV% = geometric coefficient of variation.

2.7.6.2.2.4 安全性

本治験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 11 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.2.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2-5 に、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を表 2.7.6.2-6 に示す。

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 6 時間後から[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を 15 分かけて静脈内投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

有害事象の大多数は、重症度が軽度（CTCAE グレード 1）であり、グレード 2 は 2 例であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数は、各投与で共に少なく、静脈内投与しても経口投与後の有害事象プロファイルとは大きく異ならなかった。経口投与後かつ静脈内投与前に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（27.3%）認められ、経口投与後かつ静脈内投与後に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 例（36.4%）認められた。全体として、治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、嘔吐が 3 例（27.3%）、便秘及び頭痛が各 2 例（18.2%）であった。その他の事象は各 1 例であった。

本治験期間中、死亡又は重篤な有害事象及び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。

表 2.7.6.2-5 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBS 試験）

Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and CTC grade[a] of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and CTC grade[a] of adverse events (drug-related)	
200 mg LY2835219 oral (N=11)	3 [27.3]	1	5	3 [27.3]	1	5
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	5		Total	5
200 mg LY2835219 oral + 0.4 mg [$^{13}C_8$]-LY2835219 IV (N=11)	5 [45.5]	1	9	4 [36.4]	1	7
		2	2		2	1
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	11		Total	8

Abbreviations: CTC = Common Terminology Criteria; N = number of subjects.
Note: Only the maximum CTC grade of each adverse event is reported.
[a] CTCAE Grades: 1= Mild; 2= Moderate; 3= Severe; 4= Life threatening; 5= Fatal.
(CSR: Table JPBS.8.1)
注）IV = intravenous.

表 2.7.6.2-6 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
（安全性解析対象集団）（JPBS 試験）

基本語[a]	MedDRA Preferred Term[a]	Number of adverse events [number of subjects with adverse events]		
		200 mg LY2835219 oral (N=11)	200 mg LY2835219 oral + 0.4 mg [$^{13}C_8$]-LY2835219 IV (N=11)	Overall (N=11)
嘔吐	Vomiting	1 [1]	2 [2]	3 [3]
便秘	Constipation		2 [2]	2 [2]
頭痛	Headache	2 [2]		2 [2]
上腹部痛	Abdominal pain upper		1 [1]	1 [1]
食欲減退	Decreased appetite	1 [1]		1 [1]
浮動性めまい	Dizziness		1 [1]	1 [1]
口内乾燥	Dry mouth		1 [1]	1 [1]
冷感	Feeling cold		1 [1]	1 [1]
悪心	Nausea	1 [1]		1 [1]

Abbreviations: CTC = Common Terminology Criteria; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
Note: Adverse events with a change in CTC grade are only counted one time at the highest CTC grade.
[a] MedDRA version 17.0
(CSR: Table JPBS.8.2)
注）IV = intravenous.

2.7.6.2.2.4.2 臨床検査値

臨床検査値について臨床的に重要な変化は認められなかった。

アベマシクリブ投与後、血清クレアチニン値のベースラインからの上昇が 11 例全例で認められ、おおむね投与後 24～72 時間に最大となった。1 例を除き、血清クレアチニン値は追跡調査のための来院時（9 日目に実施医療機関から退院後 10 日）までにベースライン又はベースライン付近まで回復した。ベースライン時では 11 例全例の血清クレアチニン値は基準範囲内又は以下であった（基準範囲：女性 51～89 μmol/L、男性 67～109 μmol/L）。11 例中 4 例はアベマシクリブ投与後 24 時間で基準範囲上限を超えて上昇し、このうち 3 例は投与後 72 時間でも基準範囲上限を超えて上昇した。1 例を除くすべての被験者において血清クレアチニン値は退院前の最終評価である投与後 168 時間で基準範囲内であった。血清クレアチニン値が基準範囲上限を超えていた被験者 1 例は、アベマシクリブ投与後 24 時間から追跡調査のための来院時まで基準範囲上限を超えていたが、他の被験者と同様の傾向を示した。当該被験者の血清クレアチニン値はベースライン時及び追跡調査時でそれぞれ 97 μmol/L 及び 112 μmol/L であった。血清クレアチニン値の基準範囲上限を超えた上昇はいずれも治験担当医師により臨床的に問題ないと考えられた。

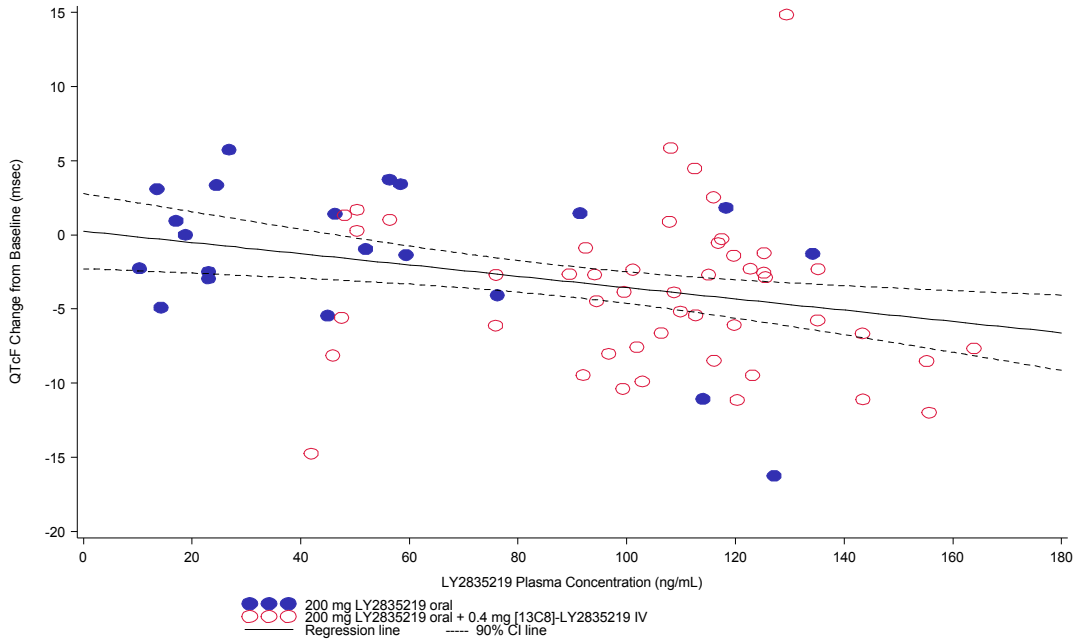
2.7.6.2.2.4.3 バイタルサイン

本治験期間中、臥位収縮期及び拡張期血圧、脈拍数について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.4 心電図

QTc 間隔のベースラインからの最大の延長を評価した。心電図検査について臨床的に重要な変化は認められなかった。すなわち、ベースラインからの延長が 30 msec を超える被験者及び QTc 間隔が 450 msec を超える被験者は認められなかった。

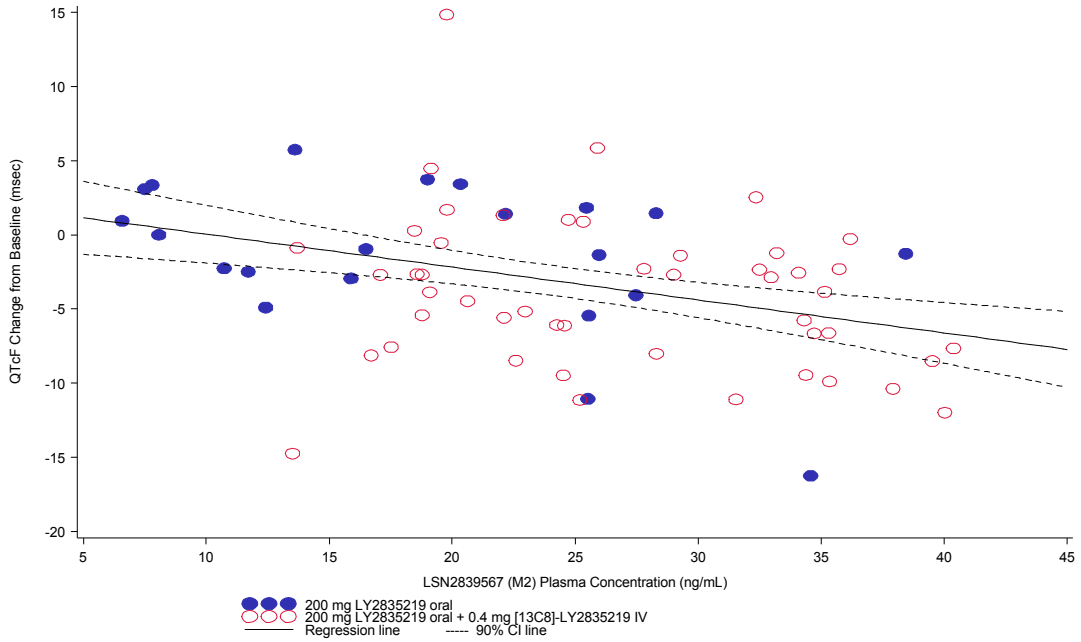
QTcF のベースラインからの変化と、アベマシクリブ、M2、M20 及び総測定対象物の血漿中濃度との関係は統計学的に有意な負の傾きを示した（図 2.7.6.2-3、図 2.7.6.2-4、図 2.7.6.2-5 及び図 2.7.6.2-6）。アベマシクリブ 200 mg 経口投与後の各測定物の C_{max} の幾何平均値を用いたとき、算出された QTcF のベースラインからの短縮はわずかに約 4～5 msec であった。QTcF のベースラインからの変化が 10 msec を超えなかったことから、この変化は臨床的に問題ないと考えられた。



Change from Baseline in QTcF = 0.25 -0.0380 * Conc
90% CI and P-value for slope: (-0.0637, -0.0124) [0.016]
Estimated QTcF value at Cmax for 200 mg LY2835219 oral = -4.10
Data for subjects [redacted], [redacted] and [redacted] were not included in the analysis
Baseline is the average of the ECG recordings from 2 hours prior to the oral dose until predose

(CSR: Figure JPBS.8.3)
注）CI = confidence interval、ECG = electrocardiogram、IV = intravenous.

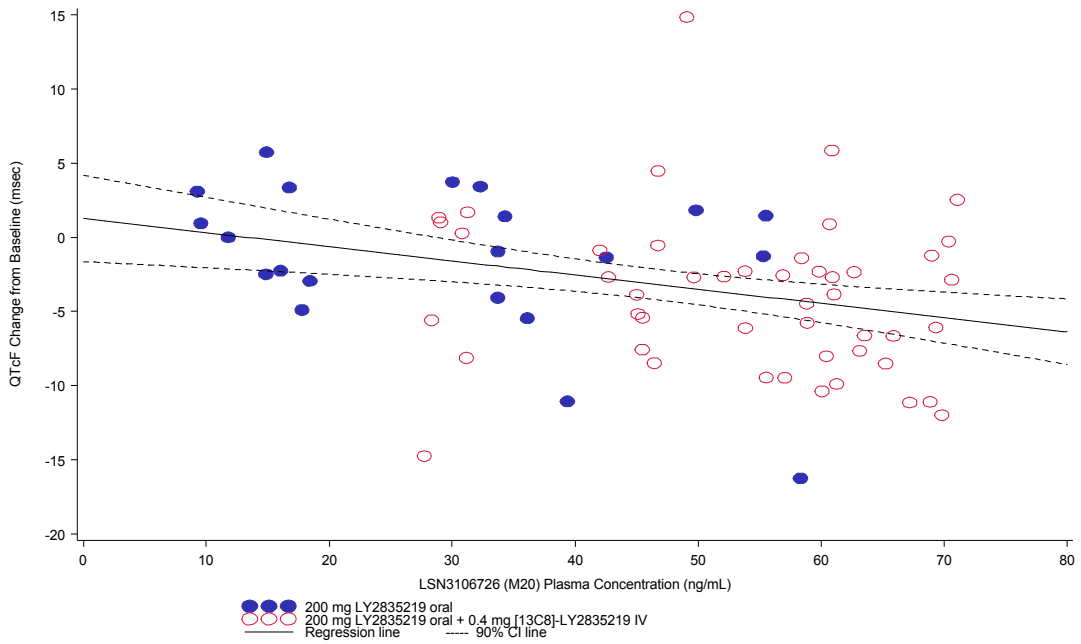
図 2.7.6.2-3 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの QTcF のベースラインからの変化とアベマシクリブの血漿中濃度との関係（安全性解析対象集団）（JPBS 試験）



Change from Baseline in QTcF = 2.26 -0.2218 * Conc
90% CI and P-value for slope: (-0.3368, -0.1068) [0.002]
Estimated QTcF value at Cmax for 200 mg LY2835219 oral = -4.78
Data for subjects [redacted], [redacted] and [redacted] were not included in the analysis
Baseline is the average of the ECG recordings from 2 hours prior to the oral dose until predose

(CSR: Figure JPBS.8.4)
注）CI = confidence interval、ECG = electrocardiogram、IV = intravenous.

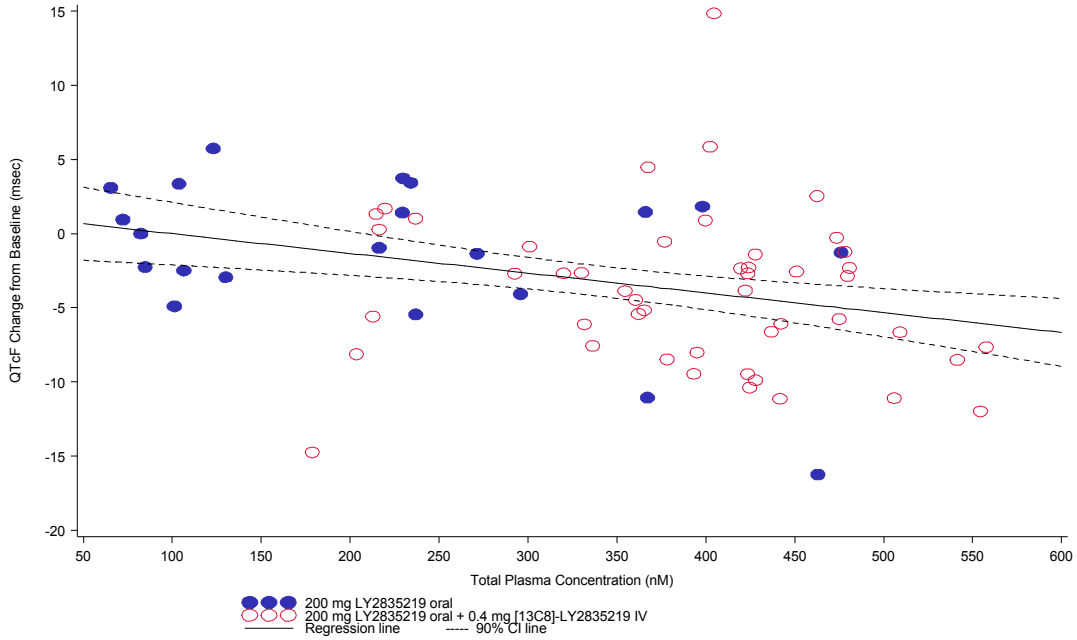
図 2.7.6.2-4 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの QTcF のベースラインからの変化と M2 の血漿中濃度との関係（安全性解析対象集団）（JPBS 試験）



Change from Baseline in QTcF = 1.27 -0.0955 * Conc
90% CI and P-value for slope: (-0.1541, -0.0369) [0.008]
Estimated QTcF value at Cmax for 200 mg LY2835219 oral = -4.05
Data for subjects[redacted] [redacted] and [redacted] were not included in the analysis
Baseline is the average of the ECG recordings from 2 hours prior to the oral dose until predose

(CSR: Figure JPBS.8.5)
注）CI = confidence interval、ECG = electrocardiogram、IV = intravenous.

図 2.7.6.2-5 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの QTcF のベースラインからの変化と M20 の血漿中濃度との関係（安全性解析対象集団）（JPBS 試験）



Change from Baseline in QTcF = 1.32 -0.0133 * Conc
90% CI and P-value for slope: (-0.0211, -0.0055) [0.006]
Estimated QTcF value at Cmax for 200 mg LY2835219 oral = -4.18
Data for subjects[redacted] [redacted] and [redacted] were not included in the analysis
Baseline is the average of the ECG recordings from 2 hours prior to the oral dose until predose

(CSR: Figure JPBS.8.6)
注）CI = confidence interval、ECG = electrocardiogram、IV = intravenous.

図 2.7.6.2-6 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与及び[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ 0.4 mg を単回静脈内投与したときの QTcF のベースラインからの変化と総測定対象物の血漿中濃度との関係（安全性解析対象集団）（JPBS 試験）

2.7.6.2.3　結論

- 静脈内トレーサー法を用いて推定したアベマシクリブ 200 mg 経口投与時の絶対的アベイラビリティ（%で表示）は約 45%（90% CI：40%～51%）であった。アベマシクリブの絶対的アベイラビリティ及び $AUC_{0-\infty}$の CV%はそれぞれ 19%及び 31%であり、個体間変動は軽度及び中程度であった。
- 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 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ときの忍容性はおおむね良好であった。静脈内投与後の有害事象プロファイルは、経口投与単独時と同様であった。
- アベマシクリブ及びその主要代謝物（M2 及び M20）は QTc 間隔を延長しなかった。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。QTcF のベースラインからの短縮は約 4～5 msec とわずかであった。この変化は臨床的に問題ないと考えられた。
- アベマシクリブの投与により約 1/3 の被験者において血清クレアチニン値が基準範囲上限を超えて上昇した。この異常は臨床的に問題ないと考えられた。血清クレアチニン値は投与後 24 時間又は 72 時間に最大となり、その後低下した。1 例を除き、投与後 168 時間の時点では血清クレアチニン値は正常値（基準範囲内）に回復した。

2.7.6.3 I3Y-MC-JPCC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.1.2.1 項）

2.7.6.3.1 試験方法

標題

A Bioequivalence Study Comparing Abemaciclib Capsule and Tablet Formulations and Effect of Food on Abemaciclib Tablet Pharmacokinetics in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

試験開始：2016 年 2 月 [redacted] 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2016 年 10 月 [redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

- 健康被験者にアベマシクリブ（LY2835219）150 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態から以下を評価する。
  - 150 mg 錠の 1 錠は 50 mg カプセル剤の 3 カプセルと生物学的に同等であるか
  - 50 mg 錠の 3 錠は 50 mg カプセル剤の 3 カプセルと生物学的に同等であるか
- 健康被験者に 150 mg 錠を 1 錠単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に対する高脂肪・高カロリー食の影響を評価する。

＜副次的目的＞

健康被験者にアベマシクリブを投与したときの忍容性を評価する。

＜探索的目的＞

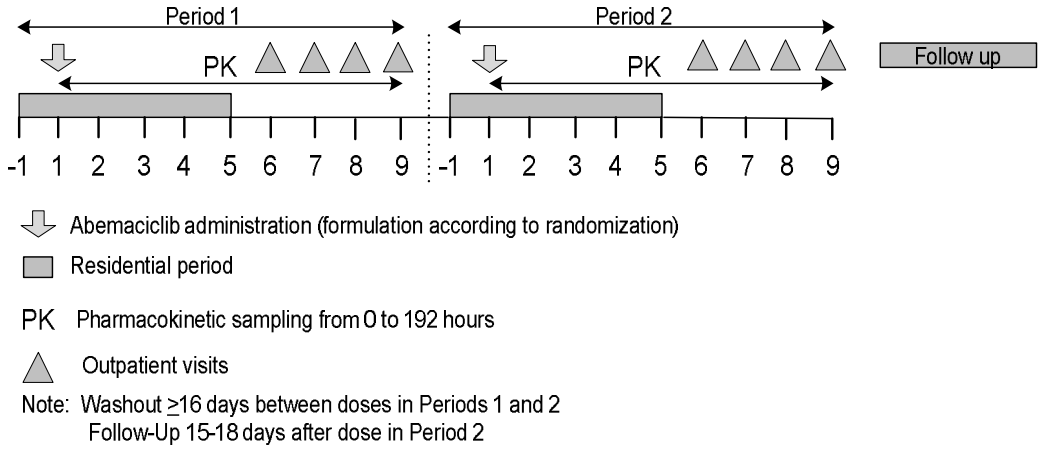
アベマシクリブの腎機能に対する影響をクレアチニン、シスタチン C、kidney injury Molecule-1（KIM-1）及び neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL）を指標に評価する。

試験デザイン

本治験は健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、3 パート、多施設共同、2 期又は 3 期クロスオーバー試験であった。被験者は各投与期の 1 日目に治験薬を投与され、投与前日から 5 日目まで実施医療機関に入院し、6 日目から 9 日目まで外来で通院した。同じパート内の各投与期（例えば Period 1 と Period 2）の間は 16 日間以上の washout 期間を設定した。

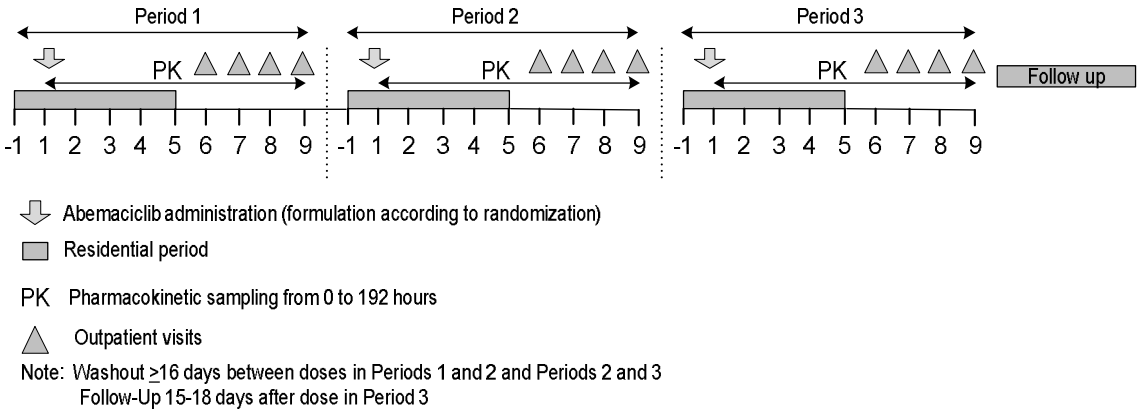
パート A は、対照製剤である 50 mg カプセル剤（C3）3 カプセル（投与量 150 mg）と 150 mg 錠（T150）1 錠（投与量 150 mg）を用いて、アベマシクリブのカプセル剤と錠剤を比較することにより、薬物動態評価用試料の採取時点が適切であるかを評価するとともに、パート B 及び C の被験者数を決定するための個体内変動を算出するパイロット試験であった。パート B は、対照

製剤である 50 mg カプセル剤（C3）3 カプセル（投与量 150 mg）に対する 150 mg 錠（T150）1 錠（投与量 150 mg）又は 50 mg 錠（T50）3 錠（投与量 150 mg）を用いて、アベマシクリブのカプセル剤と錠剤の生物学的同等性を評価した。パート C は、健康被験者を対象にアベマシクリブ 150 mg 錠（T150）1 錠（投与量 150 mg）を空腹時及び摂食時に単回経口投与したときの薬物動態に対する高脂肪・高カロリー食の影響を評価した。試験デザインを図 2.7.6.3-1（パート A）、図 2.7.6.3-2（パート B）及び図 2.7.6.3-3（パート C）に示す。また、被験者への治験薬投与の内容を表 2.7.6.3-1 に示す。



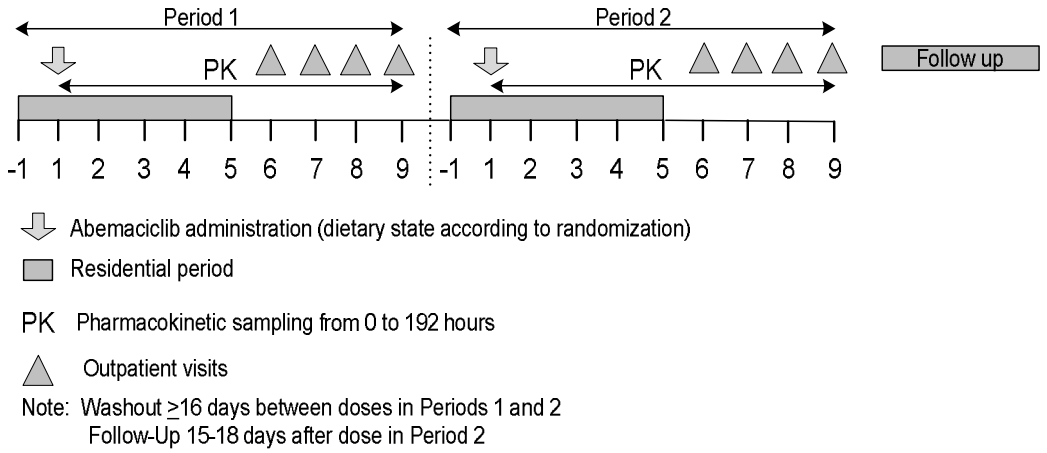
(CSR: Figure JPCC.5.1)

図 2.7.6.3-1 パート A の試験デザイン（JPCC 試験、パイロット試験）



(CSR: Figure JPCC.5.2)

図 2.7.6.3-2 パート B の試験デザイン（JPCC 試験、生物学的同等性試験）



(CSR: Figure JPCC.5.3)

図 2.7.6.3-3 パート C の試験デザイン（JPCC 試験、食事の影響試験）

表 2.7.6.3-1 被験者への治験薬投与の内容（JPCC 試験）

Part	Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
A	1	3 × 50-mg capsules Fasted	1 × 150-mg tablet Fasted	NA
A	2	1 × 150-mg tablet Fasted	3 × 50-mg capsules Fasted	NA
B	1	3 × 50-mg capsules Fasted	1 × 150-mg tablet Fasted	3 × 50-mg tablets Fasted
B	2	1 × 150-mg tablet Fasted	3 × 50-mg tablets Fasted	3 × 50-mg capsules Fasted
B	3	3 × 50-mg tablets Fasted	3 × 50-mg capsules Fasted	1 × 150-mg tablet Fasted
B	4	3 × 50-mg capsules Fasted	3 × 50-mg tablets Fasted	1 × 150-mg tablet Fasted
B	5	1 × 150-mg tablet Fasted	3 × 50-mg capsules Fasted	3 × 50-mg tablets Fasted
B	6	3 × 50-mg tablets Fasted	1 × 150-mg tablet Fasted	3 × 50-mg capsules Fasted
C	1	1 × 150-mg tablet Fed	1 × 150-mg tablet Fasted	NA
C	2	1 × 150-mg tablet Fasted	1 × 150-mg tablet Fed	NA

Abbreviation: NA = Not applicable.
(CSR: Table JPCC.5.1)

被験者数

- 計画例数　　パート A：14 例
  パート B：48 例（治験実施計画書の改訂により 90 例まで例数追加）
  パート C：24 例
- 割付け例数　　パート A：14 例
  パート B：89 例

パートC：24例

- 投与例数（治験薬が1回以上投与された被験者数）

パートA：14例

パートB：89例

パートC：24例

- 完了例数（すべての投与期で評価可能な薬物動態データが得られている被験者）

パートA：14例

パートB：85例

パートC：24例

選択基準

以下の基準をすべて満たす被験者を本治験の対象とした。

1. 既往歴及び身体所見により健康と判断された男性又は女性

1a)　男性被験者：

- 不妊手術（精管切除を含む）を受けている者

1b)　女性被験者：

- 既往歴又は閉経状況から、避妊手術（両側卵巣摘出、子宮摘出又は卵管結紮後 6 週以上）により妊娠が可能でないと判断された女性
- 閉経後の女性で、下記のいずれかに該当する者：

1) 12 ヵ月以上自然閉経状態で、神経性無食欲症などの医学的状態に起因しておらず、無月経期間中に無月経を誘発する薬剤（経口避妊薬、ホルモン剤、ゴナドトロピン放出ホルモン剤、抗エストロゲン剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター又は化学療法剤）を服用しておらず、卵胞刺激ホルモン値が 40 mIU/mL を超えている。

又は

2) 6～12 ヵ月自然閉経状態で、卵胞刺激ホルモン値が 40 mIU/mL を超えている。

2. スクリーニング時に18歳以上の者
3. body mass index（BMI）が 18～32 kg/m^2 の範囲である者
4. 臨床検査値が健康集団又は実施医療機関での基準範囲内にある者、又は治験担当医師により臨床的に重要でないと判断された許容できる逸脱を有する者。ただし、血清クレアチニン値は基準範囲上限を超えないこと。
5. 治験実施計画書の規定どおりに血液採取が可能であるように静脈アクセスが十分である者
6. 本治験期間中のスケジュールを確保でき、かつ本治験における遵守事項を守ることができる者
7. 治験依頼者及び実施医療機関を管理する治験審査委員会により承認された同意説明文書に書面による同意が得られる者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する被験者は本治験から除外した。

8. 本治験に直接携わった実施医療機関のスタッフ及びその肉親の者。肉親の者とは、血縁もしくは法的な関係のある配偶者、両親、子供又は兄弟と定義した。

9. 治験依頼者の従業員
10. 他の治験薬、承認薬又は医療機器の適応外使用を含む臨床試験に登録されていた者、又は本治験と科学的にも医学的にも両立できないと判断されるあらゆる医学研究に登録されていた者
11. 30 日以内に他の治験薬の臨床試験に参加した者。投与を受けた治験薬の半減期が長い場合は、3 ヵ月又は 5 半減期（いずれか長い方）が経過していること。
12. 過去に本治験又はその他のアベマシクリブの臨床試験を完了又は中止し、治験薬の投与を受けた者。本除外基準は、無作為割付け前に再検査しても良い被験者には適用しなかった。
13. アベマシクリブ、関連化合物又は製剤の構成成分に対してアレルギーを有することが既知である者。又は重大なアトピーの既往を有する者
14. 12 誘導心電図に異常があり、治験参加によりリスクが増大すると治験担当医師が判断した者
15. 血圧が異常であると治験担当医師が判断した者
16. 悪心、嘔吐及び下痢などの臨床的に重要な症状を引き起こす胃腸障害を有する者
17. 薬物の吸収・分布・代謝及び排泄に著しい影響を及ぼす、又は治験薬を服用したときに危険が生じる、又はデータ解釈を妨げると考えられるなどの心臓血管、呼吸器、肝、腎、消化管、内分泌、血液学的又は神経学的障害の既往があった又は当該疾患に現在罹患している者
18. 精神疾患の既往があった又は当該疾患に現在罹患している者
19. 乱用性のあることが既知の薬物を常用していた者及び／又は尿中薬物検査で陽性反応を示す者
20. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の兆候及び／又はヒト HIV 抗体に陽性を示す者
21. C 型肝炎の兆候及び／又は C 型肝炎抗体に陽性を示す者
22. B 型肝炎の兆候及び／又は B 型肝炎ウイルス表面抗原に陽性を示す者
23. 投与前 14 日以内に一般用医薬品又は処方薬及び／又はハーブ系サプリメントを使用した者又は使用しようとした者。慢性投与しても全身曝露のリスクがないような局所投与薬の使用、及びアセトアミノフェンの頓用使用は可能とした。
24. 過去 1 ヵ月以内に 500 mL を超える全血献血を行った者
25. 投与前 72 時間の間に激しい運動を控えようとしない者
26. 1 週間のアルコール平均摂取量が 21 ユニット（65 歳までの男性）又は 14 ユニット（65 歳を超える男性及び全対象年齢の女性）を超えていた者。又は各投与期において入院 48 時間前から最終の薬物動態評価用試料採取までの期間にアルコールの摂取を止めようとしなかった者（1 ユニット = 12 オンス又は 360 mL のビール、5 オンス又は 150 mL のワイン、1.5 オンス又は 45 mL の蒸留酒）
27. 各投与期において入院 48 時間前から最終の薬物動態評価用試料採取まで、キサンチン含有飲食物を摂取することを止めようとしなかった者
28. 入院前 6 ヵ月以内に喫煙者である者、又はタバコ又はニコチン代替品を使用していた者、又は尿中コチニン検査で陽性である者

29. 本治験期間中に必要栄養量／食事制限を遵守しようとしない者：(i) 入院中は提供された食事のみを摂る、(ii) 最初の投与 2 週間前から最終の薬物動態用試料採取まで、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、グレープフルーツ含有物、セビリアオレンジ、スターフルーツ又はスターフルーツジュース、ザボン、市販のリンゴジュース又はオレンジジュースを含む食料又は飲料の摂取を止めること。
30. 治験担当医師又は治験依頼者が治験への組入れに適さないと判断した者

治験薬の用量及び投与方法

アベマシクリブは 150 mg の用量で単回投与した。生物学的同等性を評価するため、50 mg カプセル剤（C3）3 カプセル、150 mg 錠（T150）1 錠、50 mg 錠（T50）3 錠のいずれかを投与した。また、150 mg 錠剤（T150）の薬物動態に対する食事の影響を評価するため、空腹時投与では 10 時間以上絶食した後、1 日目の朝にアベマシクリブを被験者に単回投与した。食後投与では 10 時間以上絶食し、1 日目の朝の投与 30 分前に高脂肪・高カロリー食を摂取した後、アベマシクリブを被験者に単回投与した。

投与期間

パート A 及び C：約 9 週間（スクリーニング及び追跡調査を含む）
パート B：約 11 週間（スクリーニング及び追跡調査を含む）

評価項目

＜生体試料分析＞

血漿検体よりアベマシクリブ及びその主要活性代謝物 LSN2839567（M2）及び LSN3106726（M20）の血漿中濃度を、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ、M2 及び M20 の薬物動態パラメータを標準的なノンコーパートメント法により算出した。主要なパラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、及び $AUC_{0\text{-}\infty}$のうち外挿された部分の割合（$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$）とした。他のパラメータは、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）及び metabolic ratio（MR）とした。

＜腎機能の指標＞

腎機能の指標に対するアベマシクリブの影響を評価するために、血液検体よりクレアチニン、シスタチン C 及び NGAL の血清中濃度を測定し、尿検体よりクレアチニン、NGAL 及び KIM-1 の尿中濃度を測定した。

＜安全性＞

有害事象、理学的所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜薬物動態＞

パート A が終了した時点でデータ解析を行い、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の個体内変動［coefficient of variation（CV）］を算出した。このデータを基に、真の比が 1.09 と仮定して幾何平均値の 90%信頼区間（90% CI）が 0.80～1.25 の範囲内に収まる確率が約 90%となる完了被験者数が得られるように適切な数の被験者を組み入れて、パート B 及びパート C を実施した。

パート B では、アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータを、錠剤（試験製剤）とカプセル剤（対照製剤）とで比較した。$AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は対数変換し、線形混合効果モデルを用いて、施設、投与期、投与順序及び処置を固定効果として、被験者を変量効果として解析した。処置間の差は逆変換して最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に収まれば、アベマシクリブの錠剤（試験製剤）とカプセル剤（対照製剤）は生物学的に同等であると判定した。

パート C では、アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータを、高脂肪・高カロリー食摂取時と空腹時とで比較した。$AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は対数変換し、線形混合効果モデルを用いて、投与期、投与順序及び処置を固定効果、被験者を変量効果として解析した。処置間の差は逆変換して最小二乗幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。

アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に収まれば、アベマシクリブ投与に対する食事の影響はないと判定した。

t_{max} はパート B 及びパート C ごとに Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。

上記の解析に加え、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の生物学的同等性のガイドライン（EMA 2010）に遵守した解析も行った。各グループの対数変換した $AUC_{0-tlast}$、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を線形固定効果モデルにより解析した。このモデルでは、投与順序、投与期、処置及び投与順序と施設でネストされた被験者を固定効果とした。各処置の最小二乗平均値、錠剤とカプセル剤の平均値の差及びそれらの 90% CI はモデルから算出し、対数変換値を元のスケールに逆変換した最小二乗幾何平均値とその比及び 90% CI を示した（パート B）。解析には、治験完了被験者（すべての投与期で評価可能な薬物動態データが得られている被験者）のみを対象とした。同様な解析法で、150 mg 錠について高脂肪・高カロリー食摂取時と空腹時との比較を行った（パート C）。

＜腎機能の探索的指標＞

アベマシクリブの腎機能への影響を評価するため、クレアチニン、シスタチン C 及び NGAL の血清中濃度、クレアチニン、NGAL 及び KIM-1 の尿中濃度について、アベマシクリブの投与前（ベースライン）と投与後の濃度を比較し、結果は記述統計量及び図を用いて要約した。

＜安全性＞

安全性に関する指標は一覧表に示し、記述統計量により要約した。

有害事象の評価には有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.03 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 18.1 を用いた。

2.7.6.3.2　試験成績

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳

パート A で 14 例、パート B で 89 例、パート C では 24 例の被験者が、投与順序（表 2.7.6.3-1）に無作為に割り付けられ、アベマシクリブの投与を 1 回以上受けた。パート A とパート C の全被験者、パート B の 89 例中 85 例の被験者が治験を完了した。パート B で中止した被験者 4 例のうち、1 例は[redacted]が発現したため、第[redacted]投与期（[redacted]）に[redacted]し、[redacted]に中止した。別の被験者 1 例は第[redacted]投与期（[redacted]）の[redacted]日目に[redacted]したために中止し、1 例は第[redacted]投与期の[redacted]日目（[redacted]）の投与前に被験者が[redacted]ため、治験担当医師が本被験者を中止させた。残る 1 例は、第[redacted]投与期において[redacted]した。治療薬について更に質問したところ、被験者は[redacted]し、直ちに治験を中止することを求めた。本被験者は、第[redacted]投与期では[redacted]が、第[redacted]投与期では[redacted]が投与されていたが、第[redacted]投与期の[redacted]日目（[redacted]）に[redacted]し、[redacted]治験を中止した。

2.7.6.3.2.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3-2 に示す。

計 127 例の健康被験者（女性 87%、白人 79%）が本治験に参加し、年齢の中央値は約 53 歳であった。

表 2.7.6.3-2 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPCC 試験）

		Pilot Study Part A	Bioequivalence Study Part B	Food Effect Study Part C
Number of subjects studied		14	89	24
Age (years)	Mean	53.6	51.8	55.5
	SD	16.9	11.6	10.6
	Median	50.5	53.0	55.0
	Minimum	20	29	29
	Maximum	77	81	73
Age category	18 – 40 years	3	17	2
	41 – 64 years	6	59	18
	65 – 75 years	4	11	4
	> 75 years	1	2	0
Sex	Male	3	11	3
	Female	11	78	21
Ethnicity	Hispanic or Latino	4	24	10
	Not Hispanic or Latino	10	65	14
Race	Black or African American	3	13	0
	White	9	69	22
	American Indian or Alaska Native	0	1	1
	Multiple	2	6	1
Site ID	001	14	36	24
	002	0	53	0
Weight (kg)	Mean	69.64	73.07	72.76
	SD	10.46	10.12	13.54
Height (cm)	Mean	164.01	163.55	164.23
	SD	7.40	8.24	9.82
Body mass index (kg/m^2)	Mean	25.88	27.28	26.81
	SD	3.28	2.89	3.12

(CSR: Table JPCC.6.1)
注）SD = standard deviation.

2.7.6.3.2.3 薬物動態

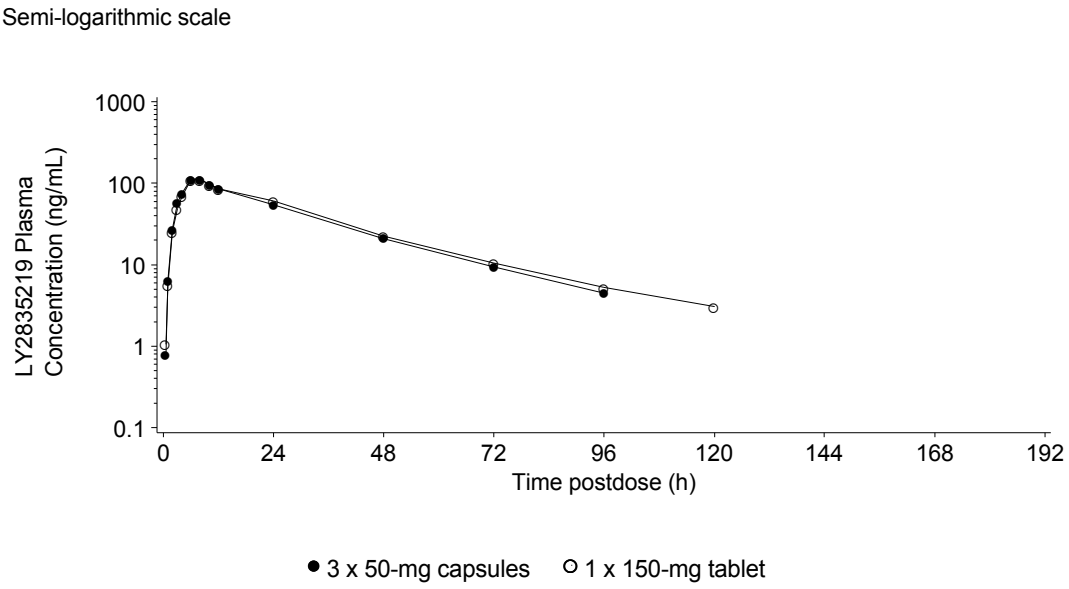
本治験に組み入れられた 127 例すべての被験者を、薬物動態解析集団とした。

＜パート A（パイロット試験）＞

パート A（パイロット試験）でアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-4 に、アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に、アベマシクリブの個体内及び個体間変動を表 2.7.6.3-4 に示す。

パート A において、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の個体内変動はそれぞれ 23.3%及び 26.7%であった。パート B（生物学的同等性試験）での真の比が 1.09 と仮定し、最も大きかった CV 値（26.7%）に基づいて、幾何平均値の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に収まる確率が約 90%となる目標被験者数は 76 例と算出された。パート C（食事の影響試験）では、目標被験者数の変更は必要ないと考えられた。

パート A において、カプセル剤及び錠剤を単回経口投与するとアベマシクリブは緩徐に吸収され、t_{max} の中央値はカプセル剤で 6.02 時間、錠剤では 8 時間であった。C_{max} の幾何平均値はカプセル剤で 101 ng/mL、錠剤では 104 ng/mL であった。C_{max} 以降、アベマシクリブの血漿中濃度は減少し、$t_{1/2}$ はカプセル剤で 24.1 時間、錠剤では 25.3 時間であった。また、CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F の幾何平均値はカプセル剤と錠剤で同程度であった。



(CSR: Figure JPCC.7.1)

図 2.7.6.3-4 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを単回経口投与したときのアベマシクリブ（LY2835219）の血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、パイロット試験）

表 2.7.6.3-3 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを単回経口投与したときの
アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、パイロット試験）

	Geometric Mean (CV%)							
	Abemaciclib		M2		M20		Total Analyte[c]	
PK Parameters	150-mg tablet	3 x 50-mg capsules	150-mg tablet	3 x 50-mg capsules	150-mg tablet	3 x 50-mg capsules	150-mg tablet	3 x 50-mg capsules
N	13	12	13	12	13	12	13	12
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	3020 (58)	2820 (57)	1110 (41)	1020 (38)	2590 (41)	2430 (40)	13400 (46)	12600 (44)
AUC(0-∞) (ng•hr/mL)	3080 (57)	2880 (56)	1290 (39)	1170 (37)	2670 (40)	2510 (39)	13700 (46)	12800 (44)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.67 (37)	1.67 (50)	13.6 (25)	12.7 (30)	2.63 (47)	2.78 (40)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	104 (52)	101 (56)	28.5 (35)	27.3 (34)	54.6 (34)	54.5 (36)	365 (42)	355 (46)
t_{max}[a] (hr)	8.00 (6.00 – 12.00)	6.02 (6.00 – 8.00)	6.00 (4.00 – 10.00)	6.00 (3.00 – 6.03)	8.00 (6.00 – 24.00)	8.00 (6.00 – 12.00)	6.00 (6.00 – 12.00)	6.00 (6.00 – 12.00)
$t_{1/2}$[b] (hr)	25.3 (19.2 – 33.6)	24.1 (17.3 – 31.1)	72.3 (48.6 – 104)	68.0 (33.5 – 90.0)	34.3 (26.2 – 41.5)	33.2 (21.5 – 41.6)	NA	NA
CL/F (L/hr)	48.7 (57)	52.2 (56)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
V_z/F (L)	1780 (48)	1810 (48)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vss/F (L)	1620 (55)	1680 (57)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MR	NA	NA	0.444 (31)	0.431 (38)	0.841 (24)	0.845 (28)	NA	NA

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug at steady state calculated after oral administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; tmax = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after oral administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

a Median (range).

b Geometric mean (range).

c Total analyte = abemaciclib + M2 + M20. Units for AUCs = nM•hr. Units for C_{max} = nM.

Note: Reference = 3 x 50-mg capsules, Test = 150-mg tablet.

(CSR: Table JPCC.7.2)

表 2.7.6.3-4 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを単回経口投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質の薬物動態パラメータの個体内及び個体間変動（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、パイロット試験）

	CV% (90% CI)							
	Abemaciclib		M2		M20		Total Analyte[a]	
PK Parameters	Within-Subject	Between-Subject	Within-Subject	Between-Subject	Within-Subject	Between-Subject	Within-Subject	Between-Subject
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	23.5 (17.0, 39.8)	52.5 (37.2, 96.7)	17.7 (12.8, 29.9)	37.2 (26.6, 66.1)	18.8 (13.6, 31.9)	38.0 (27.0, 68.4)	20.3 (14.7, 34.4)	41.9 (29.7, 75.7)
AUC(0-∞) (ng•hr/mL)	23.3 (16.9, 39.5)	51.8 (36.7, 95.3)	16.6 (12.0, 28.0)	36.4 (26.1, 63.8)	18.3 (13.2, 30.9)	37.6 (26.8, 67.2)	20.2 (14.6, 34.2)	41.9 (29.8, 75.7)
C_{max} (ng/mL)	26.7 (19.2, 45.9)	49.4 (34.4, 95.9)	17.5 (12.6, 29.7)	31.3 (22.1, 57.4)	19.0 (13.7, 32.2)	31.6 (22.1, 59.2)	22.9 (16.5, 39.2)	40.9 (28.6, 77.5)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation.

a Total analyte = abemaciclib + M2 + M20. Units for AUCs = nM•hr. Units for C_{max} = nM.

Note: Interim analysis of pilot study (Part A) data for sample size determinations was performed using nominal PK sample collection times. Data presented here is final data calculated using actual PK sample collection times. Therefore, a slight difference in results for interim versus final data is noted.

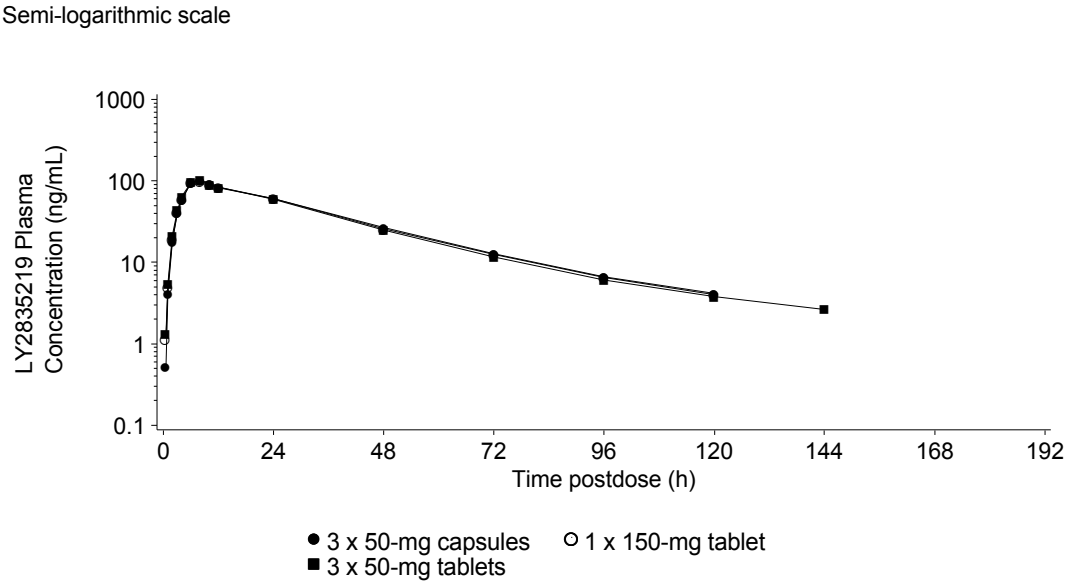
(CSR: Table JPCC.7.3)

＜パート B（生物学的同等性試験）＞

パート B（生物学的同等性試験）でアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠、50 mg 錠 3 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-5 に、アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に、アベマシクリブ 3 製剤（150 mg 錠 1 錠、50 mg 錠 3 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセル）の全身曝露量の解析結果を表 2.7.6.3-6 に示す。

パート B において、アベマシクリブのカプセル剤及び錠剤を単回経口投与したとき、アベマシクリブは緩徐に吸収され、t_{max} の中央値は 3 製剤とも 8 時間であった。C_{max} の幾何平均値は 150 mg 錠 1 錠で 95.2 ng/mL、50 mg 錠 3 錠で 97.7 ng/mL、50 mg カプセル剤 3 カプセルでは 95.8 ng/mL であった。C_{max} 以降、アベマシクリブの血漿中濃度は減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 150 mg 錠 1 錠で 26.8 時間、50 mg 錠 3 錠で 25.6 時間、50 mg カプセル剤 3 カプセルでは 26.3 時間であった。CL/F、V_z/F 及び V_{ss}/F の幾何平均値は、3 製剤とも同程度であった。アベマシクリブの全身曝露量の解析結果から、主要な薬物動態パラメータである $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に関して、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内に収まったため、50 mg 錠 3 錠と 150 mg 錠 1 錠のいずれとも 50 mg カプセル剤 3 カプセルと生物学的に同等であると考えられた。M2、M20 及び総活性物質の薬物動態パラメータは、すべての製剤間で類似した。EMA の生物学的同等性ガイドラインに基づいた解析においても、生物学的同等性が示された。

総活性物質の全身曝露量の解析結果から、主要な薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に関して、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内に収まったため、50 mg 錠 3 錠と 150 mg 錠 1 錠のいずれとも 50 mg カプセル剤 3 カプセルと生物学的に同等であると考えられた。



(CSR: Figure JPCC.7.2)

図 2.7.6.3-5 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠、50 mg 錠 3 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを単回経口投与したときのアベマシクリブ（LY2835219）の血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、生物学的同等性試験）

表 2.7.6.3-5 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠、50 mg 錠 3 錠及び 50 mg カプセル剤 3 カプセルを単回経口投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、生物学的同等性試験）

	Geometric Mean (CV%)											
	Abemaciclib			M2			M20			Total Analyte[c]		
PK Parameters	150-mg tablet	3 x 50-mg tablets	3 x 50-mg capsules	150-mg tablet	3 x 50-mg tablets	3 x 50-mg capsules	150-mg tablet	3 x 50-mg tablets	3 x 50-mg capsules	150-mg tablet	3 x 50-mg tablets	3 x 50-mg capsules
N	82	85	84	83	84	82	82	85	81	82	85	81
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	3040 (56)	3060 (53)	3060 (59)	1150[d] (29)	1200 (28)	1160[e] (31)	2520 (31)	2610 (32)	2590 (33)	13500 (39)	13700 (38)	13800 (42)
AUC(0-∞) (ng•hr/mL)	3110 (55)	3120 (52)	3130 (59)	1350 (28)	1410 (27)	1350 (30)	2610 (31)	2700 (32)	2680 (33)	13800 (40)	14100 (39)	14200 (42)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.89 (52)	1.73 (54)	1.87 (52)	13.5 (29)	14.3 (32)	14.1 (24)	3.14 (53)	2.98 (46)	3.16 (54)	NA	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	95.2 (48)	97.7 (50)	95.8 (51)	26.1 (36)	27.6 (38)	26.4 (37)	48.0 (34)	50.1 (35)	48.9 (33)	329 (40)	341 (42)	337 (41)
t_{max}[a] (hr)	8.00 (4.05 – 24.00)	8.00 (6.00 – 24.00)	8.00 (6.00 – 24.00)	6.00 (3.00 – 24.00)	6.00 (3.00 – 12.00)	6.00 (3.00 – 24.00)	8.00 (4.05 – 24.00)	8.00 (4.00 – 24.00)	8.00 (6.00 – 48.03)	8.00 4.05 – 24.00)	8.00 (4.00 – 24.00)	8.00 (6.00 – 24.00)
$t_{1/2}$[b] (hr)	26.8 (12.6 – 52.7)	25.6 (13.1 – 46.7)	26.3 (12.8 – 64.0)	71.3 (41.8 – 132)	77.0 (46.2 – 157)	72.3 (44.5 – 106)	37.3 (23.7 – 70.2)	36.0 (24.1 – 56.3)	36.7 (21.5 – 78.8)	NA	NA	NA
CL/F (L/hr)	48.2 (55)	48.1 (52)	48.0 (59)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
V_z/F (L)	1860 (47)	1770 (45)	1820 (46)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vss/F (L)	1740 (49)	1720 (49)	1740 (51)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MR	NA	NA	NA	0.455 (36)	0.477 (34)	0.451 (40)	0.815 (32)	0.838 (27)	0.815 (32)	NA	NA	NA

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug at steady state calculated after oral administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after oral administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

a Median (range).
b Geometric mean (range).
c Total analyte = abemaciclib + M2 + M20. Units for AUCs = nM•hr. Units for Cmax = nM.
d N = 82.

e N = 81.
Note: Reference = 3 x 50-mg capsules, Test = 150-mg tablet and 3 x 50-mg tablets
(CSR: Table JPCC.7.4)

表 2.7.6.3-6 アベマシクリブの錠剤（50 mg 錠 3 錠及び 150 mg 錠 1 錠）に対するカプセル剤（50 mg カプセル剤 3 カプセル）の生物学的同等性の統計解析結果（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、生物学的同等性試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means Test : Reference	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	3 x 50-mg capsules (Reference)	84	3175		
	1 x 150-mg tablet (Test)	82	3233	1.02	(0.979, 1.06)
	3 x 50-mg tablets (Test)	85	3256	1.03	(0.987, 1.07)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	3 x 50-mg capsules (Reference)	84	3241		
	1 x 150-mg tablet (Test)	83	3305	1.02	(0.982, 1.06)
	3 x 50-mg tablets (Test)	85	3320	1.02	(0.986, 1.06)
Cmax (ng/mL)	3 x 50-mg capsules (Reference)	84	99.6		
	1 x 150-mg tablet (Test)	83	99.7	1.00	(0.955, 1.05)
	3 x 50-mg tablets (Test)	85	103	1.03	(0.986, 1.08)

Model: Log(PK) = Period + Sequence + Treatment + Site + Subject + Random Error, where subject was fitted as a random effect
CI = Confidence Interval; N = Number of subjects.

Parameter	Treatment	N	Medians	Median of differences Test - Reference	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	3 x 50-mg capsules (Reference)	79	8.00			
	1 x 150-mg tablet (Test)	79	8.00	0	(0, 0)	0.6534
	3 x 50-mg capsules (Reference)	81	8.00			
	3 x 50-mg tablets (Test)	81	8.00	0	(0, 0)	0.1864

tmax analysed using the SAS procedure PROC UNIVARIATE. P-values were calculated using the Wilcoxon signed rank test.
CI = Confidence Interval; N = Number of subjects.

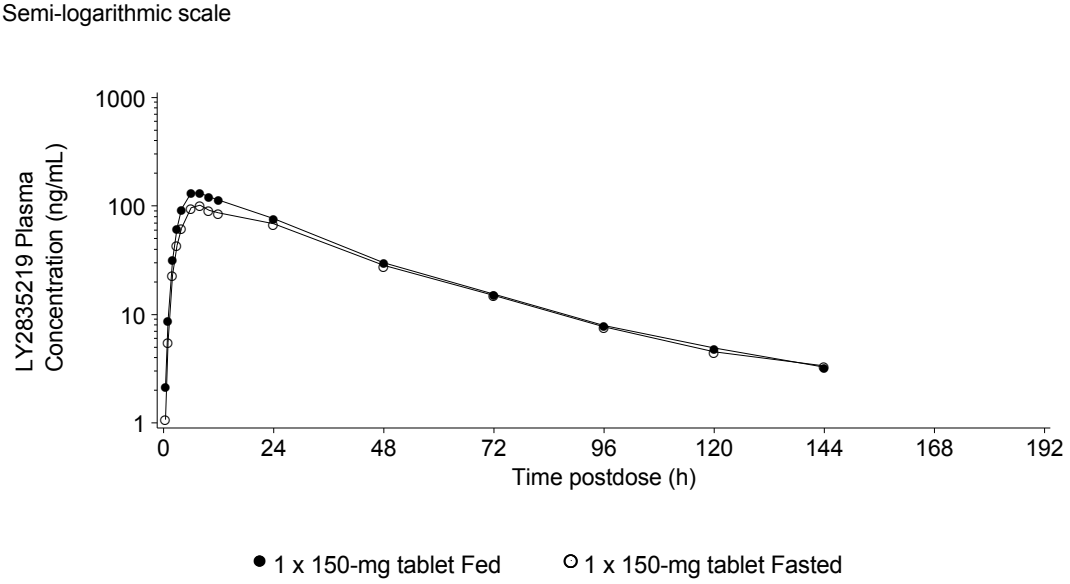
Status of Program: Production

Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000146171/dev/tables/t_pkanal1.sas
Date/Time Report Produced: [redacted]20[redacted]
(CSR: Table JPCC.7.5)

＜パート C（食事の影響試験）＞

パート C（食事の影響試験）でアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠を摂食時及び空腹時に健康被験者に単回経口投与したときのアベマシクリブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-6 に、アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-7 に、アベマシクリブの薬物動態に対する食事の影響の解析結果を表 2.7.6.3-8 に示す。

パート C において、アベマシクリブの単回投与前に高脂肪・高カロリー食を摂取すると、アベマシクリブの曝露量が増加した。すなわち、$AUC_{0-\infty}$は 13%（比：1.13、90% CI：1.05～1.22）増加し、C_{max} は 30%（比：1.30、90% CI：1.20～1.40）上昇した。しかしながら、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の個体間変動（それぞれ 36.5%、45.8%）を考慮すると、食事の影響による変化の程度はアベマシクリブの治療濃度域の範囲内であることから、摂食時のアベマシクリブの全身曝露量の増加は臨床的には重要ではないと考えられる。M2、M20 及び総活性物質の全身曝露量も増加した。アベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質の t_{max} の中央値は、摂食時と空腹時で差は見られなかった。EMA の生物学的同等性ガイドラインに基づいた解析においても、同様な結果が得られた。



(CSR: Figure JPCC.7.3)

図 2.7.6.3-6 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠を摂食時及び空腹時に単回経口投与したときのアベマシクリブ（LY2835219）の血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、食事の影響試験）

表 2.7.6.3-7 健康被験者にアベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠を摂食時及び空腹時に単回経口投与したときのアベマシクリブ、M2 及び M20 並びに総活性物質の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、食事の影響試験）

	Geometric Mean (CV%)							
	Abemaciclib		M2		M20		Total Analyte[c]	
PK Parameters	150-mg tablet Fed	150-mg tablet Fasted	150-mg tablet Fed	150-mg tablet Fasted	150-mg tablet Fed	150-mg tablet Fasted	150-mg tablet Fed	150-mg tablet Fasted
N	23	24	23	24	23	24	23	24
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	4090 (49)	3520 (45)	1390 (29)	1220 (24)	2820 (28)	2700 (27)	16700 (35)	14900 (33)
AUC(0-∞) (ng•hr/mL)	4170 (49)	3590 (45)	1590 (28)	1410 (24)	2910 (28)	2800 (27)	17000 (36)	15200 (34)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.54 (47)	1.80 (43)	11.7 (35)	12.5 (32)	2.86 (49)	2.95 (47)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	130 (44)	99.6 (36)	37.4 (32)	27.9 (30)	51.9 (26)	47.8 (25)	431 (33)	341 (29)
t_{max}[a] (hr)	8.00 (4.00 – 10.00)	8.00 (6.00 – 24.00)	6.00 (4.00 – 10.00)	6.00 (3.00 – 24.00)	10.00 (6.00 – 24.00)	8.00 (6.00 – 24.00)	8.00 (4.00 – 12.00)	8.00 (6.00 – 24.00)
$t_{1/2}$[b] (hr)	27.2 (18.1 – 47.7)	28.1 (18.6 – 50.6)	69.4 (44.4 – 110)	70.7 (46.7- 95.9)	35.6 (23.9 – 56.8)	35.9 (25.0 – 58.8)	NA	NA
CL/F (L/hr)	36.0 (49)	41.8 (45)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
V_z/F (L)	1410 (39)	1700 (40)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vss/F (L)	1290 (42)	1610 (38)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MR	NA	NA	0.403 (42)	0.415 (34)	0.678 (30)	0.756 (25)	NA	NA

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug at steady state calculated after oral administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λz) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after oral administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

a Median (range).

b Geometric mean (range).

c Total analyte = abemaciclib + M2 + M20. Units for AUCs = nM•hr. Units for C_{max} = nM.

(CSR: Table JPCC.7.7)

表 2.7.6.3-8 アベマシクリブの 150 mg 錠 1 錠を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に対する食事の影響の統計解析結果
（薬物動態解析集団）（JPCC 試験、食事の影響試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric least squares means	Ratio of geometric least squares means Test : Reference	90% CI for the ratio (Lower, Upper)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	1 x 150-mg tablet Fasted (Reference)	24	3518		
	1 x 150-mg tablet Fed (Test)	23	3991	1.13	(1.05, 1.22)
AUC(0-∞) (ng.h/mL)	1 x 150-mg tablet Fasted (Reference)	24	3588		
	1 x 150-mg tablet Fed (Test)	23	4060	1.13	(1.05, 1.22)
Cmax (ng/mL)	1 x 150-mg tablet Fasted (Reference)	24	99.6		
	1 x 150-mg tablet Fed (Test)	23	129	1.30	(1.20, 1.40)

Model: Log(PK) = Period + Sequence + Treatment + Subject + Random Error, where subject was fitted as a random effect
CI = Confidence Interval; N = Number of subjects.

Parameter	Treatment	N	Medians	Median of differences Test - Reference	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
tmax (h)	1 x 150-mg tablet Fasted (Reference)	23	8.00			
	1 x 150-mg tablet Fed (Test)	23	8.00	0	(-2.00, 0)	0.3386

tmax analysed using the SAS procedure PROC UNIVARIATE. P-values were calculated using the Wilcoxon signed rank test.
CI = Confidence Interval; N = Number of subjects.

(CSR: Table JPCC.7.8)

2.7.6.3.2.4　安全性

本治験に組み入れられた被験者 127 例を対象に安全性を解析した。

2.7.6.3.2.4.1　有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.3-9 に、いずれかの投与グループで 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有害事象の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.3-10 に示す。

健康被験者にアベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

パイロット試験（パート A）及び生物学的同等性試験（パート B）では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はカプセル剤を投与された被験者と錠剤を投与された被験者で同程度であった（表 2.7.6.3-9）。また、アベマシクリブを食後に投与すると（パート C）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数（10 件）は空腹時投与（2 件）に比べて多かった（表 2.7.6.3-9）。

- パイロット試験（パート A）の被験者 14 例のうち、9 例に有害事象が認められた。このうち、7 例 23 件にアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象が認められた。アベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断された有害事象の重症度は軽度及び中等度のみであり、軽度（グレード 1）は 21 件、中等度（グレード 2）は 2 件であった。
- 生物学的同等性試験（パート B）の被験者 89 例のうち、63 例に有害事象が認められた。このうち、37 例 107 件にアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象が認められた。アベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断された有害事象の重症度は軽度及び中等度であり、軽度（グレード 1）は 103 件、中等度（グレード 2）は 4 件であった。
- 食事の影響試験（パート C）の被験者 24 例のうち、9 例に有害事象が認められた。このうち、5 例 12 件にアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象が認められた。アベマシクリブとの因果関係が否定できないと判断された有害事象 12 件の重症度はいずれも軽度（グレード 1）であった。

表 2.7.6.3-9 有害事象の要約（安全性解析集団）（JPCC 試験）

Part	Treatment	Subjects [%] with AEs (all causalities)	Number of AEs and CTCAE grade[a] (all causalities)		Subjects [%] with AEs (drug related)	Number of AEs and CTCAE grade[a] (drug related)	
A	3 x 50-mg capsules	7 [50.0%]	1	17	4 [28.6%]	1	13
	(N = 14)		2	2		2	2
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	19		Total	15
A	1 x 150-mg tablet	6 [42.9%]	1	11	5 [35.7%]	1	8
	(N = 14)		2	0		2	0
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	11		Total	8
A	Overall	9 [64.3%]	1	28	7 [50.0%]	1	21
	(N = 14)		2	2		2	2
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	30		Total	23
B	3 x 50-mg capsules	34 [38.6%]	1	51	18 [20.5%]	1	32
	(N = 88)		2	3		2	0
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	54		Total	32
B	1 x 150-mg tablet	30 [34.5%]	1	52	19 [21.8%]	1	35
	(N = 87)		2	6		2	4
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	58		Total	39
B	3 x 50-mg tablets	34 [38.6%]	1	57	17 [19.3%]	1	36
	(N = 88)		2	6		2	0
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	63		Total	36
B	Overall	63 [70.8%]	1	160	37 [41.6%]	1	103
	(N = 89)		2	15		2	4
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	175		Total	107

Part	Treatment	Subjects [%] with AEs (all causalities)	Number of AEs and CTCAE grade[a] (all causalities)		Subjects [%] with AEs (drug related)	Number of AEs and CTCAE grade[a] (drug related)	
C	1 x 150-mg tablet	4 [16.7%]	1	5	1 [4.2%]	1	2
	(fasted)		2	0		2	0
	(N = 24)		3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	5		Total	2
C	1 x 150-mg tablet	5 [20.8%]	1	11	4 [16.7%]	1	10
	(fed)		2	0		2	0
	(N = 24)		3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	11		Total	10
C	Overall	9 [37.5%]	1	16	5 [20.8%]	1	12
	(N = 24)		2	0		2	0
			3	0		3	0
			4	0		4	0
			5	0		5	0
			Total	16		Total	12

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects.
a Only the maximum CTCAE grade of each adverse event is reported. CTCAE grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening; 5 = fatal.
(CSR: Table JPCC.8.1)

アベマシクリブ 150 mg の投与を 1 回以上受けた被験者 127 例で、多く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は悪心（39 例 39 件）、頭痛（19 例 20 件）、嘔吐（17 例 18 件）及び下痢（14 例 14 件）であった（表 2.7.6.3-10）。アベマシクリブとの因果関係が否定できない浮動性めまいが被験者 7 例に認められ、そのうち 6 例の重症度は軽度（グレード 1）であり、残りの 1 例は中等度（グレード 2）であった。いずれの被験者にも臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

本治験期間中、死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。

パート B の被験者 1 例が、第 [redacted] 投与期を終了した後に[redacted]した。本事象はアベマシクリブとの因果関係が否定され、重症度は[redacted]であり、[redacted]していた。

表 2.7.6.3-10 いずれかの投与グループで 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有害事象の発現件数及び発現例数
（安全性解析集団）（JPCC 試験）

		Number of AEs[a] [Number of Subjects with AEs]						
		Part A		Part B			Part C	
基本語[b]	MedDRA Preferred Term[b]	3 x 50-mg capsules (N = 14)	1 x 150-mg tablet (N = 14)	3 x 50-mg capsules (N = 88)	1 x 150-mg tablet (N = 87)	3 x 50-mg tablets (N = 88)	1 x 150-mg tablet (Fasted) (N = 24)	1 x 150-mg tablet (Fed) (N = 24)
悪心	Nausea	3 [3]	4 [4]	8 [8]	9 [9]	12 [12]		3 [3]
頭痛	Headache	1 [1]	1 [1]	6 [6]	6 [5]	4 [4]		2 [2]
嘔吐	Vomiting	2 [2]	1 [1]	4 [4]	5 [4]	5 [5]		1 [1]
下痢	Diarrhoea	2 [2]		4 [4]	4 [4]	3 [3]	1 [1]	
腹痛	Abdominal pain	1 [1]		2 [2]	3 [3]	4 [4]	1 [1]	
消化不良	Dyspepsia			2 [2]	1 [1]	1 [1]		
浮動性めまい	Dizziness	2 [2]	1 [1]		1 [1]	2 [2]		1 [1]
疲労	Fatigue	2 [2]		1 [1]	1 [1]	1 [1]		
傾眠	Somnolence			2 [2]	1 [1]			

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
a Adverse events with a change in CTCAE grade are only counted one time at the highest CTCAE grade.
b MedDRA Version 18.1.
(CSR: Table JPCC.8.2)

2.7.6.3.2.4.2　臨床検査値

本治験期間中に、パート B の 1 例で肝トランスアミナーゼの変動に関連した有害事象が認められた。この 1 例では、第 [redacted] 投与期の [redacted] 錠を[redacted]に[redacted]した。投与 2～7 日後にそれぞれの検査値は最高値を示し[redacted]、重症度は[redacted]（グレード [redacted]）であった。総ビリルビンは基準範囲であった。なお、本被験者では第 [redacted] 及び第 [redacted] 投与期並びに第 [redacted] 投与期の投与前においては、ALP が基準範囲より若干高かった[redacted]以外は、臨床検査値の上昇は認められなかった。

本被験者では、第 [redacted] 投与期を通して[redacted]を行った。第 [redacted] 投与期の [redacted] 日目にはこれらの検査値は無処置で低下した[redacted]。投与 [redacted] 日後に[redacted]したところ、[redacted]した[redacted]。しかし、ALP は 170 U/L 及び γ-GTP は 148 U/L と基準範囲より高かったが、重症度は[redacted]（グレード [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。本被験者は[redacted]から、同日に治験を終了した。本有害事象の転帰は「回復」と判断された。

その他に臨床的に重要な臨床検査値の変化は見られなかった。

2.7.6.3.2.4.3　バイタルサイン

本治験期間中、臨床的に重要なバイタルサインの変化は見られなかった。

2.7.6.3.2.4.4　心電図

本治験期間中、臨床的な重要な心電図パラメータの変化は見られなかった。

2.7.6.3.2.4.5　腎機能の指標に対するアベマシクリブの影響

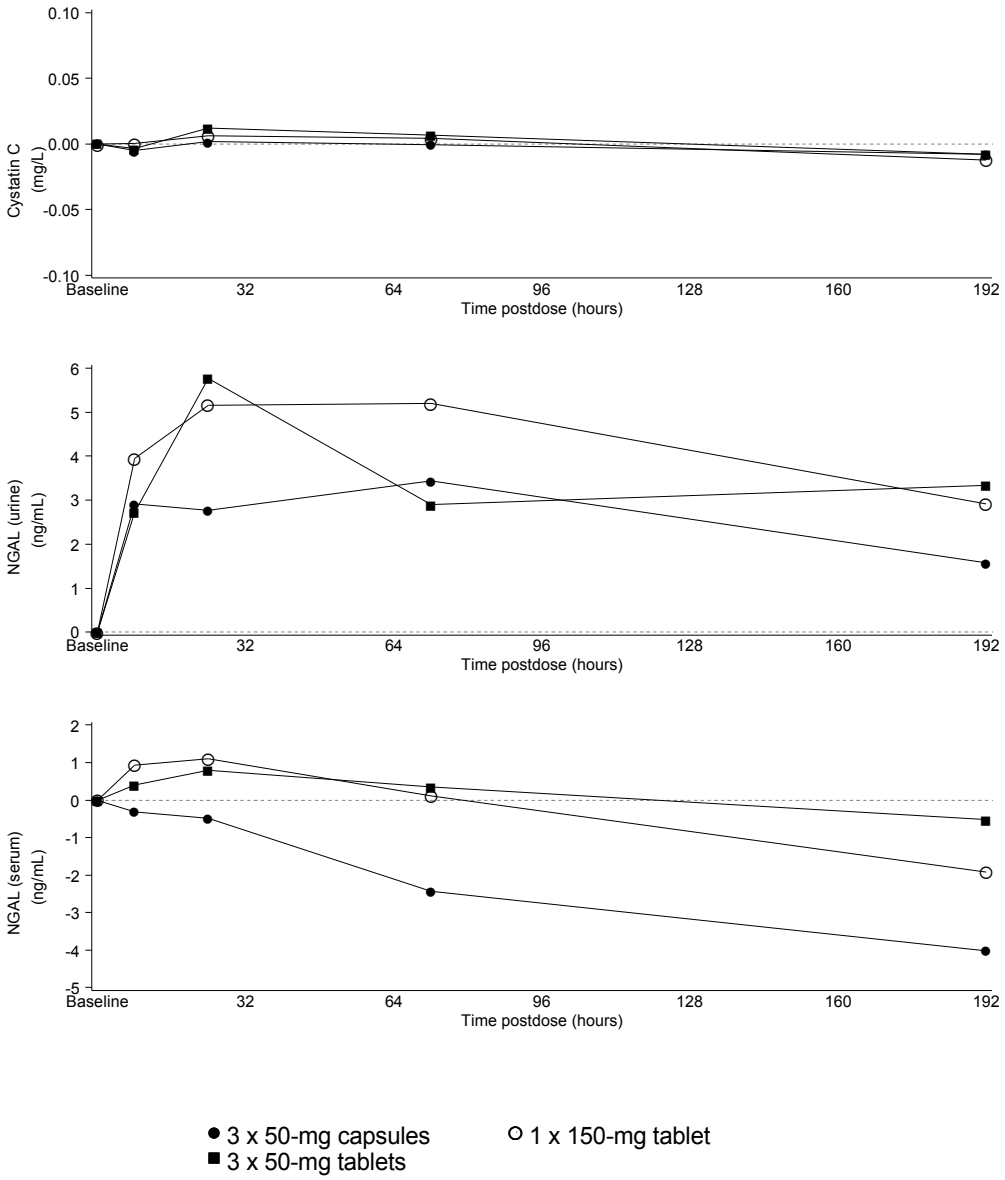
アベマシクリブの単回経口投与後、血清クレアチニン値の平均値の上昇が認められ、投与 24 時間後に最も高い値を示した後、投与 192 時間後までにベースライン値まで低下した（表 2.7.6.3-11）。

血清シスタチン C 及び NGAL 、尿中クレアチニン、NGAL 及び KIM-1 に、臨床的に重要なベースラインからの変化、関連した傾向、又は腎障害を示すパターンは認められなかった（図 2.7.6.3-7 及び図 2.7.6.3-8）。シスタチン C を除いて、これら探索的な腎臓バイオマーカーの個体間変動は大きかった。

表 2.7.6.3-11 血清クレアチニン値の平均値及びベースラインからの変化量（JPCC 試験）

	Mean (µmol/L)				
Treatment	**Day -1**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**192 h**
Part A 3 x 50-mg capsules (N=14)	69.7	79.8 (10.1)	84.1 (14.4)	83.5 (13.8)	72.1 (2.4)
Part A 1 x 150-mg tablet (N=14)	69.0	77.9 (8.9)	85.3 (16.3)	79.0 (10.0)	74.1 (5.1)
Part B 3 x 50-mg capsules (N=88)	71.2	79.9 (8.7)	86.7 (15.5)	82.1 (10.8)[a]	72.3 (1.1)[b]
Part B 1 x 150-mg tablet (N=87)	72.1	78.8 (6.7)	86.8 (14.8)	82.2 (10.1)	73.0 (0.7)[c]
Part B 3 x 50-mg tablets (N=88)	71.3	79.0 (7.7)	86.0 (15.1)[a]	82.7 (11.4)	72.4 (1.2)
Part C 1 x 150-mg tablet, fasted (N=24)	70.0	80.0 (10.0)	84.4 (14.3)	76.4 (6.4)	72.0 (2.0)
Part C 1 x 150-mg tablet, fed (N=24)	70.1	79.8 (9.7)	85.1 (15.0)	78.9 (8.8)	71.6 (1.5)

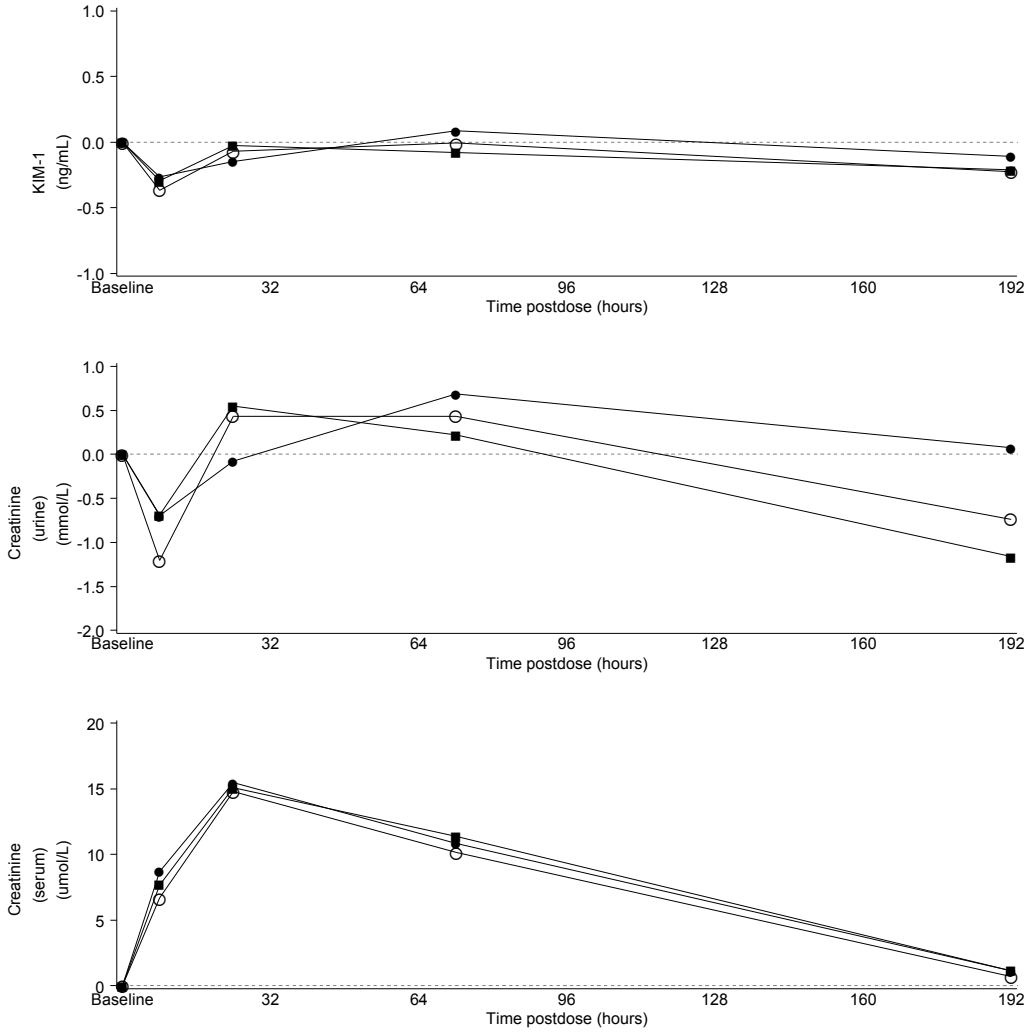
Abbreviation: h = hour.
Note: Values in parentheses () show changes from Day -1.
a N=87.
b N=82.
c N=86.
(CSR: Table JPCC.8.3)



Baseline is defined as Day -1 of each period

(CSR: Figure JPCC.8.1)

図 2.7.6.3-7 血清シスタチン C、尿中 NGAL 及び血清 NGAL のベースラインからの平均変化量（JPCC 試験、生物学的同等性試験）



Baseline is defined as Day -1 of each period

(CSR: Figure JPCC.8.2)

図 2.7.6.3-8 尿中 KIM-1 及びクレアチニン並びに血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量（JPCC 試験、生物学的同等性試験）

2.7.6.3.3 結論

- 空腹時にアベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したとき、アベマシクリブの 150 mg 錠及び 50 mg 錠 3 錠は、50 mg カプセル剤 3 カプセルと生物学的に同等であった。
- アベマシクリブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の個体間変動の大きさを考慮すると、食事の影響の程度はアベマシクリブの治療濃度域の範囲内であることから、食後にアベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときに認められた全身曝露量の変化は臨床的に重要ではないと考えられ、アベマシクリブは食事の有無にかかわらず投与しても良いと考える。摂食時と空腹時でアベマシクリブの t_{max} に差は認められなかった。

- 食事の有無にかかわらず、錠剤又はカプセル剤としてアベマシクリブ 150 mg を健康被験者に単回経口投与しても安全で忍容性は良好であった。
- 投与 24 時間後に血清クレアチニン値が上昇したが、臨床的には重要でないと考えられた。血清シスタチン C 及び NGAL、尿中クレアチニン、NGAL 及び KIM-1 に、臨床的に重要なベースラインからの変化、関連した傾向、又は腎障害を示すパターンは認められなかった。シスタチン C を除いて、これら探索的な腎臓バイオマーカーの個体間変動は大きかった。

2.7.6.4　I3Y-MC-JPBG 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.1 項）

2.7.6.4.1　試験方法

標題

Effect of Food on the Pharmacokinetics of LY2835219 in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

試験開始：2014 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2014 年 8 月 ■ 日（最後の被験者の追跡調査終了日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者にアベマシクリブ（LY2835219）200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響を評価する。

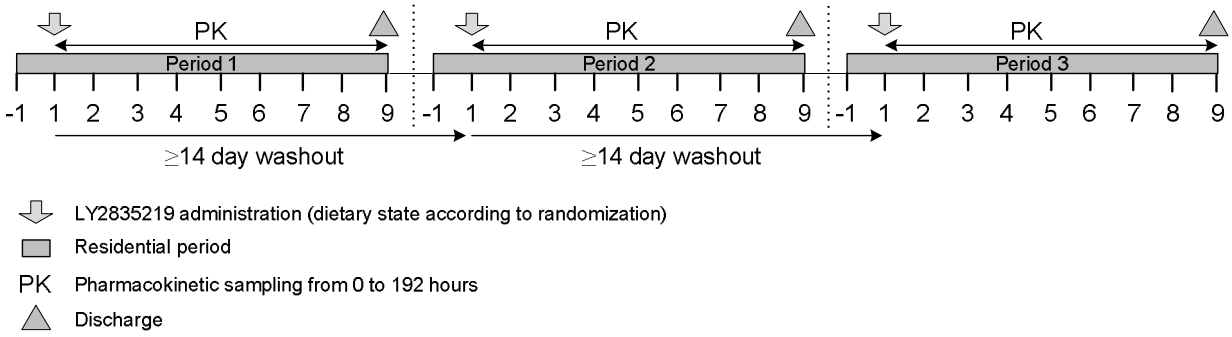
＜副次的目的＞

- アベマシクリブの薬物動態に及ぼす標準食の影響を評価する。
- アベマシクリブの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を評価する。
- 空腹時、標準食摂食後、高脂肪・高カロリー食摂食後に、健康被験者に対しアベマシクリブ 200 mg を経口投与したときの忍容性を検討する。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.4-1 に、処置順序を表 2.7.6.4-1 に示す。

本治験は健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験であった。



(CSR: Figure JPBG.5.1)

図 2.7.6.4-1 試験デザイン（JPBG 試験）

表 2.7.6.4-1 処置順序（JPBG 試験）

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1	Fasted	High-fat meal	Standard meal
2	Fasted	Standard meal	High-fat meal
3	High-fat meal	Fasted	Standard meal
4	High-fat meal	Standard meal	Fasted
5	Standard meal	Fasted	High-fat meal
6	Standard meal	High-fat meal	Fasted

(CSR: Table JPBG.5.1)

被験者数

計画例数：25 例

無作為化及び投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：24 例

完了例数：23 例

対象

健康被験者男女で、スクリーニング時の年齢は 18～65 歳、body mass index（BMI）は 18～32 kg/m^2 とした。

治験薬の用量及び投与方法

アベマシクリブ 200 mg を、4×50 mg（[redacted]）カプセル（C2 製剤）として、単回経口投与した。

なお、アベマシクリブ 200 mg の用量は非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき設定し、200 mg の 1 日 2 回投与は本治験計画当時の臨床試験にて用いられていた。

投与期間

各被験者に、空腹時、標準食摂食後及び高脂肪・高カロリー食摂食後の各 1 回、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与した。投与間隔は 14 日間以上あけることとし、空腹時の投与は 10 時間以上の一晩絶食後に実施した。摂食後の投与では 10 時間以上の一晩絶食後、薬剤投与 30 分前に高脂肪・高カロリー食又は標準食摂食を開始した。

評価項目

＜生体試料分析＞

液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて、血漿検体からアベマシクリブ及びその代謝物の LSN2839567（M2）、LSN3106729（M18）及び LSN3106726（M20）の濃度を測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物の主要な薬物動態パラメータは、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び C_{max} 到達時間（t_{max}）とした。他のパラメータは、吸収ラグタイム（tlag）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）、見かけの分布容積（V_z/F）及び metabolic ratio（MR）とした。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、理学的所見

解析方法

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータは、標準的なノンコンパートメント法により算出し、高脂肪・高カロリー食摂食後及び空腹時、標準食摂食後及び空腹時、並びに高脂肪・高カロリー食摂食後及び標準食摂食後で比較した。

C_{max} 及び AUC は対数変換し、線形混合効果モデルを用いて解析した。処置間差は元のスケールに逆変換して、最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間（CI）を算出した。t_{max} の処置間差とその 90% CI を算出し、Wilcoxon の符号付順位検定を適用し p 値を算出した。

＜安全性＞

有害事象の要約は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 16.1 の器官別大分類及び基本語、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.02 のグレードを用いて実施した。

安全性評価の結果は一覧表を作成し、必要に応じて記述統計量により要約した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた 24 例は 1 回以上治験薬を投与され、うち 23 例は治験を完了した。

治験実施計画書不遵守により治験を中止した 1 例は、第 1 期（高脂肪・高カロリー食摂食後にアベマシクリブを投与）を終了したが、喫煙による尿中コチニン陽性により第 2 期の-1 日目で中止となり、以降治験薬は投与されなかった。

2.7.6.4.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4-2 に示す。

本治験に組み入れられた健康被験者 24 例は、女性が 21 例、男性が 3 例であり、年齢は 30～64 歳であった。

表 2.7.6.4-2 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBG 試験）

		Overall (N=24)
Age (years)	Mean (SD)	53.9 (9.5)
	Range	30 – 64
Sex	Male	3 (12.5%)
	Female	21 (87.5%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	5 (20.8%)
	Not Hispanic or Latino	19 (79.2%)
Race	White	9 (37.5%)
	Black or African American	13 (54.2%)
	American Indian or Alaska Native	2 (8.3%)
Country of Enrollment	United States	24 (100%)
Weight (kg)	Mean (SD)	74.24 (9.87)
	Range	56.2 – 95.3
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.60 (2.86)
	Range	19.9 – 31.5

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBG.6.1)

2.7.6.4.2.3 薬物動態

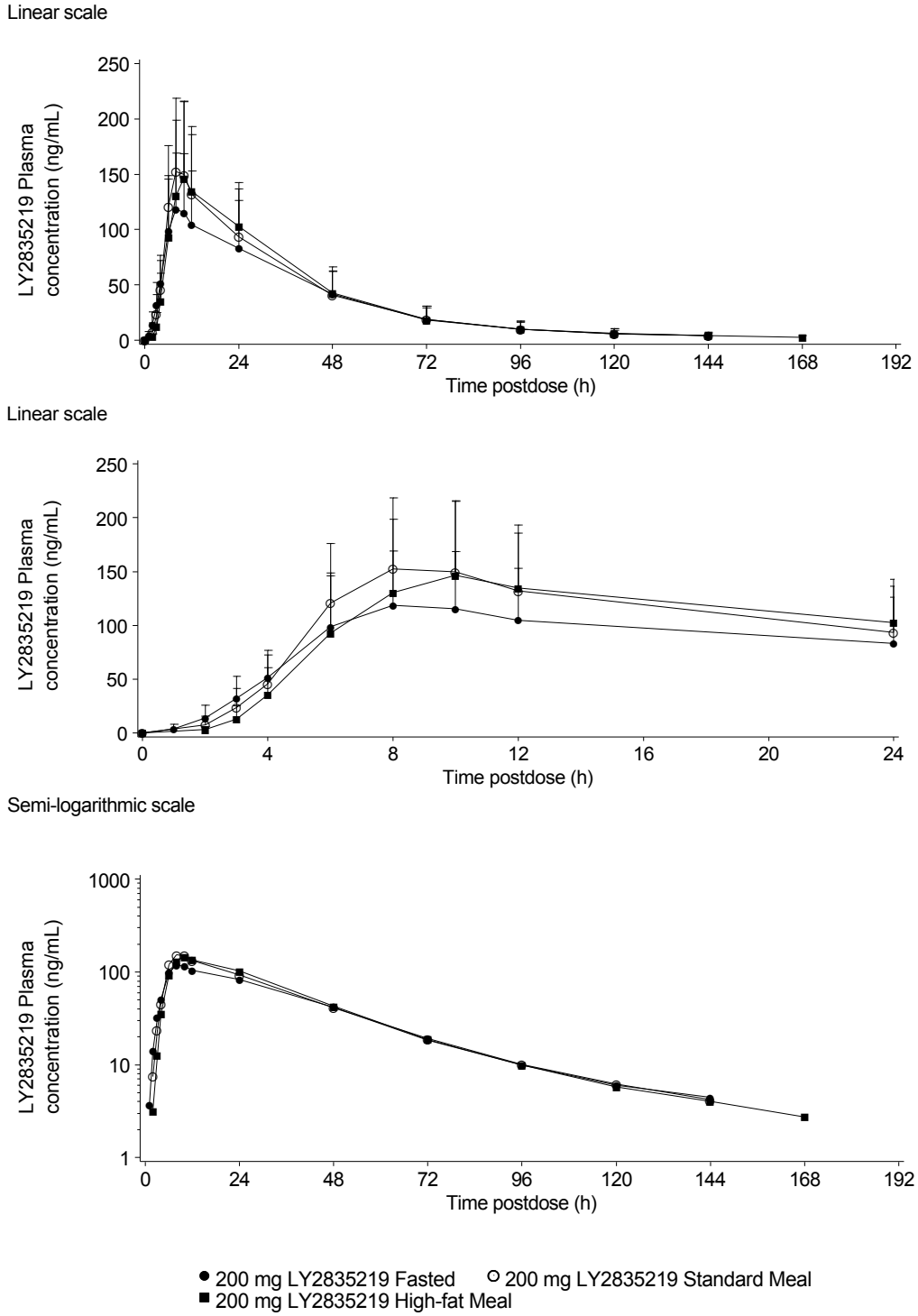
＜アベマシクリブの薬物動態＞

本治験に組み入れられた 24 例全例を薬物動態解析対象集団とした。空腹時及び摂食後（高脂肪・高カロリー食及び標準食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-3 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.4-4 に示す。

高脂肪・高カロリー食及び標準食はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさず、$AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。C_{max} は空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食及び標準食摂食後でそれぞれ 24%及び 25%増加し、両食事とも最小二乗幾何平均値の比の 90% CI の上限は 1.25 を超えた。標準食摂食後と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後ではアベマシクリブの AUC 及び C_{max} に差は認められず、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

アベマシクリブの t_{max} の中央値は、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後で約 2 時間遅延し、統計学的に有意な差が認められたが、標準食摂食後と空腹時では有意差は認められなかった。

幾何変動係数（geometric coefficient of variation：CV%）から評価すると、アベマシクリブの AUC 及び C_{max} における被験者間変動は、いずれの食事条件においても同様であり、$AUC_{0-\infty}$は 59.2%、C_{max} は 49.0%であった。



(CSR: Figure JPBG.7.1)

図 2.7.6.4-2 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差、上図：0～192 時間 普通目盛、中図：0～24 時間 普通目盛、下図：0～192 時間 片対数目盛）（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

表 2.7.6.4-3 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	200 mg LY2835219 fasted (N=23)	200 mg LY2835219 standard meal (N=22)	200 mg LY2835219 high-fat meal (N=24)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	4160 (65)	4610 (65)	4790 (57)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	4230 (65)	4680 (64)	4870 (57)
C_{max} (ng/mL)	111 (61)	141 (55)	137 (52)
t_{max}[a] (h)	8.00 (6.00-12.00)	8.00 (6.00-10.00)	10.00 (6.00-24.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	26.0 (17.6-39.3)	26.0 (16.5-35.5)	25.6 (15.3-36.8)
t_{lag}[a] (h)	0.50 (0.00-2.07)	1.00 (0.00-3.00)	1.00 (1.00-4.00)
CL/F (L/h)	47.3 (65)	42.7 (64)	41.1 (57)
V_{ss}/F (L)	1870 (55)	1610 (52)	1570 (48)
V_z/F (L)	1770 (48)	1600 (48)	1520 (44)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{lag} = time before the start of drug absorption; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBG.7.1)

表 2.7.6.4-4 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean (90% CI)	Comparison	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Fasted	23	4108 (3347, 5041)	Standard / fasted	1.09 (1.00, 1.18)
	High-fat meal	24	4664 (3802, 5721)	High-fat / fasted	1.14 (1.05, 1.23)
	Standard meal	22	4473 (3642, 5493)	High-fat / standard	1.04 (0.961, 1.13)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Fasted	23	4178 (3409, 5121)	Standard / fasted	1.09 (1.00, 1.18)
	High-fat meal	24	4734 (3864, 5800)	High-fat / fasted	1.13 (1.05, 1.23)
	Standard meal	22	4543 (3704, 5571)	High-fat / standard	1.04 (0.961, 1.13)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	23	108 (89.7, 129)	Standard / fasted	1.25 (1.12, 1.39)
	High-fat meal	24	133 (111, 160)	High-fat / fasted	1.24 (1.11, 1.38)
	Standard meal	22	134 (112, 161)	High-fat / standard	0.993 (0.890, 1.11)
Parameter	Treatment	N	Median (range)	Comparison	Median difference (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	22	8.00 (6.00, 12.00)	Standard - fasted	0.00 (-1.00, 0.93) [0.7197]
	High-fat meal	23	10.00 (6.00, 24.00)	High-fat - fasted	1.95 (1.00, 2.00) [0.0006]
	Standard meal	22	8.00 (6.00, 10.00)	High-fat - standard	2.00 (1.00, 2.04) [0.0002]

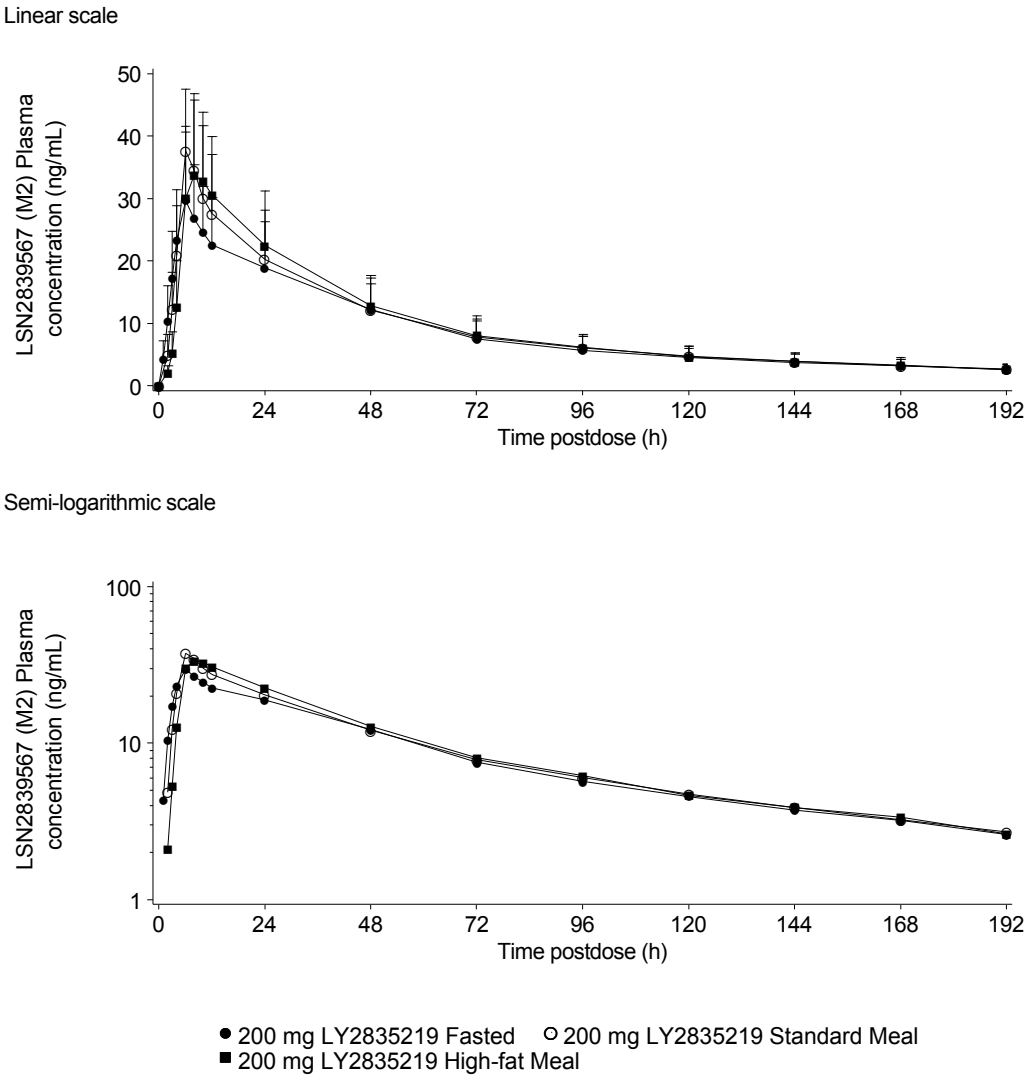
Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
(CSR: Table JPBG.7.2)

＜M2 の薬物動態＞

空腹時及び摂食後（高脂肪・高カロリー食及び標準食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.4-6 に示す。

高脂肪・高カロリー食及び標準食は M2 の曝露量に影響を及ぼさず、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。C_{max} は空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食及び標準食摂食後でそれぞれ 24%及び 29%増加し、両食事とも最小二乗幾何平均値の比の 90% CI の上限は 1.25 を超えた。標準食摂食後と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後では M2 の AUC 及び C_{max} に差は認められず、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

M2 の t_{max} の中央値は、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後で約 2 時間遅延し、統計学的に有意な差が認められたが、標準食摂食後と空腹時では有意差は認められなかった。



(CSR: Figure JPBG.7.3)

図 2.7.6.4-3 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

表 2.7.6.4-5 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	200 mg LY2835219 fasted (N=23)	200 mg LY2835219 standard meal (N=22)	200 mg LY2835219 high-fat meal (N=24)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1540 (36)	1650 (33)	1700 (34)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	1810 (36)	1950 (30)	1980 (33)
C_{max} (ng/mL)	29.2 (42)	38.1 (28)	36.3 (28)
t_{max}[a] (h)	6.00 (3.08-24.12)	6.00 (4.00-10.00)	8.00 (6.00-24.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	74.9 (57.5-117)	76.3 (57.5-116)	75.0 (56.9-110)
t_{lag}[a] (h)	0.00 (0.00-0.55)	0.50 (0.00-2.00)	0.78 (0.00-2.03)
MR	0.451 (35)	0.440 (42)	0.431 (32)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{lag} = time before the start of drug absorption; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBG.7.3)

表 2.7.6.4-6 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean (90% CI)	Comparison	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Fasted	23	1516 (1349, 1704)	Standard / fasted	1.06 (1.01, 1.12)
	High-fat meal	24	1675 (1490, 1882)	High-fat / fasted	1.10 (1.05, 1.16)
	Standard meal	22	1611 (1433, 1812)	High-fat / standard	1.04 (0.984, 1.10)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Fasted	23	1784 (1596, 1995)	Standard / fasted	1.07 (1.01, 1.13)
	High-fat meal	24	1955 (1750, 2185)	High-fat / fasted	1.10 (1.04, 1.15)
	Standard meal	22	1906 (1704, 2132)	High-fat / standard	1.03 (0.974, 1.08)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	23	28.8 (25.9, 32.1)	Standard / fasted	1.29 (1.15, 1.45)
	High-fat meal	24	35.6 (32.0, 39.7)	High-fat / fasted	1.24 (1.11, 1.38)
	Standard meal	22	37.2 (33.3, 41.6)	High-fat / standard	0.958 (0.855, 1.07)
Parameter	Treatment	N	Median (range)	Comparison	Median difference (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	22	6.00 (3.08, 24.12)	Standard - fasted	0.00 (-1.00, 1.00) [0.9397]
	High-fat meal	23	8.00 (6.00, 24.00)	High-fat - fasted	2.00 (0.96, 3.96) [0.0323]
	Standard meal	22	6.00 (4.00, 10.00)	High-fat - standard	2.00 (1.00, 3.00) [0.0003]

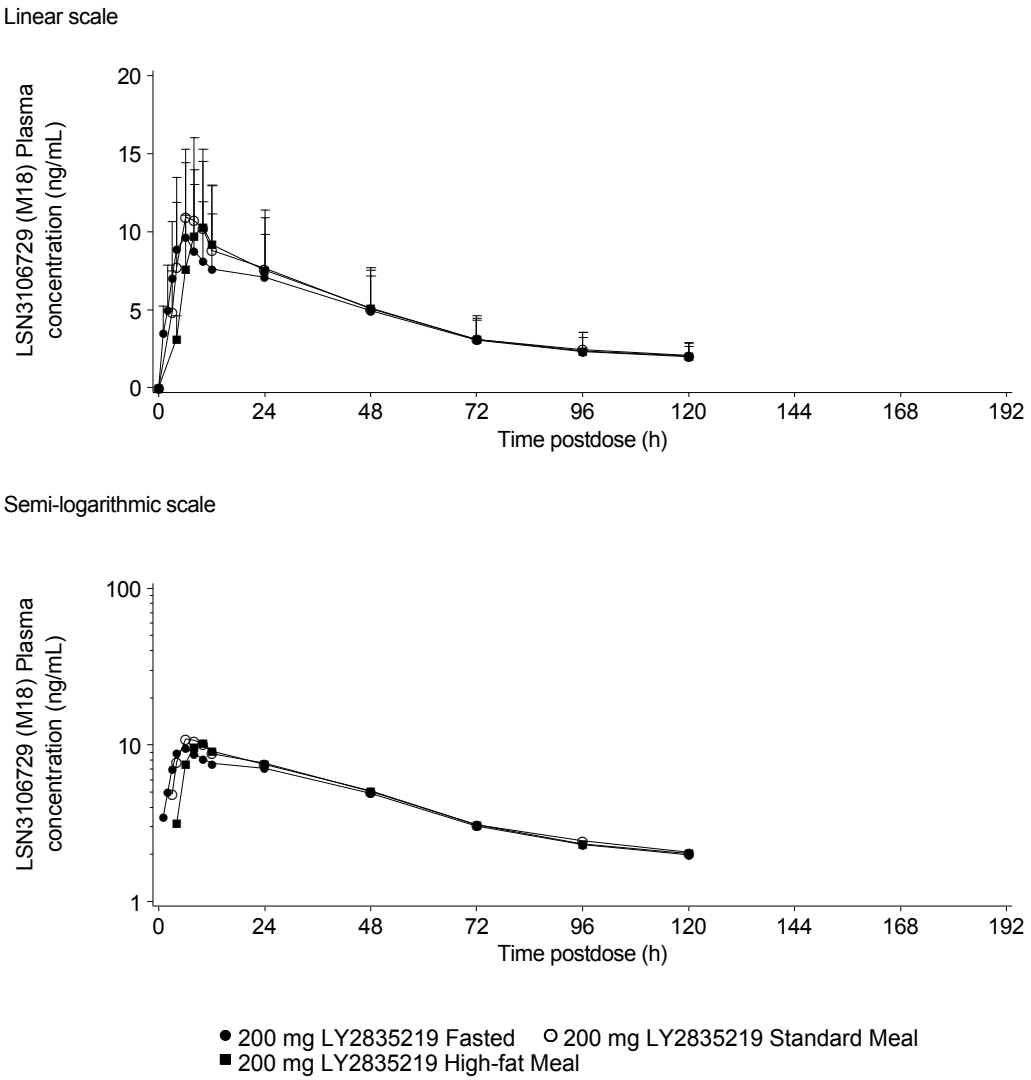
Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
(CSR: Table JPBG.7.4)

＜M18 の薬物動態＞

空腹時及び摂食後（高脂肪・高カロリー食及び標準食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.4-8 に示す。

高脂肪・高カロリー食及び標準食は M18 の曝露量に影響を及ぼさず、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。高脂肪・高カロリー食摂食後と空腹時では M18 の C_{max} に差は認められなかったが、空腹時と比較して標準食摂食後で C_{max} は 17%増加し、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI の上限は 1.25 を超えた。標準食摂食後と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後では M18 の AUC 及び C_{max} に差は認められず、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

M18 の t_{max} の中央値は、空腹時と摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）では有意差は認められなかったが、高脂肪・高カロリー食と標準食では約 2 時間の有意差が認められた。



(CSR: Figure JPBG.7.4)

図 2.7.6.4-4 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

表 2.7.6.4-7 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	200 mg LY2835219 fasted (N=23)	200 mg LY2835219 standard meal (N=22)	200 mg LY2835219 high-fat meal (N=24)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	519 (51)	549 (55)	515 (49)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	621 (46)	653 (49)	612 (44)
C_{max} (ng/mL)	9.67 (48)	11.3 (47)	10.4 (40)
t_{max}[a] (h)	6.18 (2.00-24.12)	6.02 (4.00-10.07)	10.00 (6.00-24.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	53.9 (34.6-81.2)	55.9 (39.4-74.1)	48.5 (25.9-93.4)
t_{lag}[a] (h)	0.50 (0.00-1.00)	1.00 (0.53-3.00)	3.00 (1.00-4.00)
MR	0.150 (79)	0.143 (90)	0.129 (71)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{lag} = time before the start of drug absorption; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBG.7.5)

表 2.7.6.4-8 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean (90% CI)	Comparison	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Fasted	23	514 (428, 617)	Standard / fasted	1.04 (0.943, 1.15)
	High-fat meal	24	512 (427, 615)	High-fat / fasted	0.997 (0.906, 1.10)
	Standard meal	22	534 (444, 642)	High-fat / standard	0.959 (0.870, 1.06)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Fasted	23	615 (522, 725)	Standard / fasted	1.03 (0.952, 1.12)
	High-fat meal	24	610 (518, 718)	High-fat / fasted	0.991 (0.915, 1.07)
	Standard meal	22	635 (539, 750)	High-fat / standard	0.960 (0.885, 1.04)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	23	9.56 (8.16, 11.2)	Standard / fasted	1.17 (1.02, 1.33)
	High-fat meal	24	10.3 (8.81, 12.1)	High-fat / fasted	1.08 (0.946, 1.23)
	Standard meal	22	11.1 (9.49, 13.1)	High-fat / standard	0.925 (0.810, 1.06)
Parameter	Treatment	N	Median (range)	Comparison	Median difference (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	22	6.18 (2.00, 24.12)	Standard - fasted	-2.00 (-7.11, 1.00) [0.2323]
	High-fat meal	23	10.00 (6.00, 24.00)	High-fat - fasted	1.00 (-5.06, 4.00) [0.7534]
	Standard meal	22	6.02 (4.00, 10.07)	High-fat - standard	2.00 (1.00, 3.12) [0.0024]

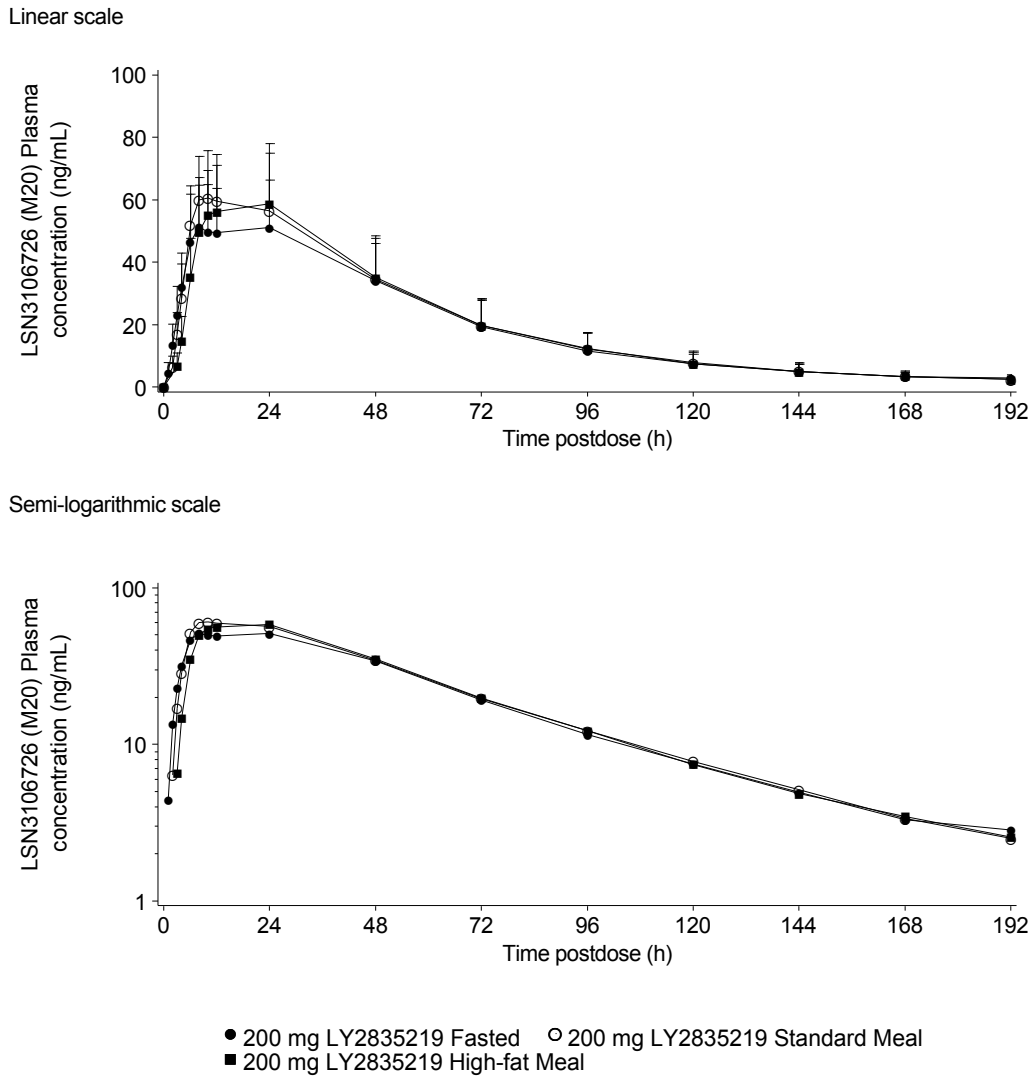
Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
(CSR: Table JPBG.7.6)

＜M20 の薬物動態＞

空腹時及び摂食後（高脂肪・高カロリー食及び標準食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-9 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.4-10 に示す。

高脂肪・高カロリー食及び標準食は M20 の曝露量に影響を及ぼさず、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後及び標準食摂食後の M20 の C_{max} に差は認められず、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。標準食摂食後と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後では M20 の AUC 及び C_{max} に差は認められず、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

M20 の t_{max} の中央値は、3 つの食事条件（空腹時、標準食摂食後及び高脂肪・高カロリー食摂食後）の間で有意差は認められなかった。



(CSR: Figure JPBG.7.5)

図 2.7.6.4-5 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

表 2.7.6.4-9 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	200 mg LY2835219 fasted (N=23)	200 mg LY2835219 standard meal (N=22)	200 mg LY2835219 high-fat meal (N=24)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	3320 (40)	3590 (35)	3510 (35)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	3430 (41)	3710 (35)	3630 (35)
C_{max} (ng/mL)	54.8 (34)	61.7 (27)	60.1 (28)
t_{max}[a] (h)	24.00 (6.00-24.17)	11.00 (6.00-24.20)	12.00 (8.00-24.12)
$t_{1/2}$[b] (h)	35.1 (26.2-44.6)	35.7 (27.2-43.3)	35.2 (25.2-45.0)
t_{lag}[a] (h)	0.50 (0.00-1.00)	1.00 (0.00-3.00)	1.50 (1.00-4.00)
MR	0.786 (27)	0.768 (32)	0.723 (26)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{lag} = time before the start of drug absorption; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBG.7.7)

表 2.7.6.4-10 空腹時及び摂食後（標準食及び高脂肪・高カロリー食）にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBG 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean (90% CI)	Comparison	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Fasted	23	3291 (2907, 3725)	Standard / fasted	1.07 (1.01, 1.13)
	High-fat meal	24	3450 (3049, 3903)	High-fat / fasted	1.05 (0.992, 1.11)
	Standard meal	22	3519 (3107, 3984)	High-fat / standard	0.980 (0.927, 1.04)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Fasted	23	3406 (3008, 3857)	Standard / fasted	1.07 (1.01, 1.13)
	High-fat meal	24	3564 (3149, 4035)	High-fat / fasted	1.05 (0.991, 1.11)
	Standard meal	22	3633 (3207, 4116)	High-fat / standard	0.981 (0.928, 1.04)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	23	53.8 (48.6, 59.5)	Standard / fasted	1.12 (1.03, 1.21)
	High-fat meal	24	59.3 (53.7, 65.6)	High-fat / fasted	1.10 (1.02, 1.19)
	Standard meal	22	60.1 (54.3, 66.6)	High-fat / standard	0.987 (0.913, 1.07)
Parameter	Treatment	N	Median (range)	Comparison	Median difference (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	22	24.00 (6.00, 24.17)	Standard - fasted	-5.00 (-7.00, 0.92) [0.1917]
	High-fat meal	23	12.00 (8.00, 24.12)	High-fat - fasted	-0.08 (-6.00, 1.99) [0.6499]
	Standard meal	22	11.00 (6.00, 24.20)	High-fat - standard	1.00 (0.00, 6.00) [0.1258]

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
(CSR: Table JPBG.7.8)

2.7.6.4.2.4 安全性

本治験に組み入れられ、アベマシクリブを 1 回以上投与された 24 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.4.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.4-11 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-12 に示す。

治験期間中に報告された有害事象はすべて軽度であった（CTCAE グレード 1）。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は各期間で少なく、食事条件間で明らかな差は認められなかった。治験期間中、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 例（33.3%）に認められた。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は悪心（4 例、16.7%）、下痢及び頭痛（各 3 例、12.5%）であり、その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は治験期間中に 1 例ずつ認められた。

本治験期間中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4-11 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBG 試験）

Treatment	Subjects [%] with adverse events (all causalities)	Number and CTC grade[a] of adverse events (all causalities)		Subjects [%] with adverse events (drug-related)	Number and CTC grade[a] of adverse events (drug-related)	
200 mg LY2835219 fasted (N=23)	7 [30.4%]	1	17	3 [13.0%]	1	4
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	17		Total	4
200 mg LY2835219 standard meal (N=23)	7 [30.4%]	1	13	5 [21.7%]	1	11
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	13		Total	11
200 mg LY2835219 high-fat meal (N=24)	5 [20.8%]	1	11	2 [8.3%]	1	4
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	11		Total	4
Overall (N=24)	12 [50.0%]	1	41	8 [33.3%]	1	19
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	41		Total	19

Abbreviations: CTC = Common Terminology Criteria; N = number of subjects.
Note: only the maximum CTC grade for each adverse event is reported.
[a] CTCAE Grades: 1 = Mild; 2 = Moderate; 3 = Severe; 4 = Life-threatening or disabling; 5 = Death
(CSR: Table JPBG.8.1)

表 2.7.6.4-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）
（JPBG 試験）

基本語	MedDRA preferred term[a]	Number of adverse events [number of subjects with adverse events] 200 mg LY2835219 Fasted (N=23)	200 mg LY2835219 Standard Meal (N=23)	200 mg LY2835219 High-fat Meal (N=24)	All (N=24)
悪心	Nausea	1 [1]	3 [3]	0	4 [4]
下痢	Diarrhoea	0	2 [2]	2 [2]	4 [3]
頭痛	Headache	1 [1]	2 [2]	0	3 [3]
味覚異常	Dysgeusia	0	1 [1]	2 [1]	3 [1]
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	1 [1]	0	1 [1]
腹痛	Abdominal pain	0	1 [1]	0	1 [1]
消化不良	Dyspepsia	1 [1]	0	0	1 [1]
口渇	Thirst	1 [1]	0	0	1 [1]
嘔吐	Vomiting	0	1 [1]	0	1 [1]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
[a] MedDRA version 16.1.
(CSR: Table JPBG.8.2)

2.7.6.4.2.4.2 臨床検査値

投与期間中の臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

各食事条件下でアベマシクリブを投与後、1 例を除くすべての被験者で血清クレアチニン値の上昇が認められ、おおむね投与後 24 時間に最高値を示し、その後低下したものの、投与後 192 時間でもベースライン（第 1 期の-1 日目）を上回っていた。大部分の被験者では血清クレアチニン値は次の投与前日（-1 日目）までにベースラインまで低下していた。被験者別のデータでは食事の順序にかかわらず各投与期間で傾向が類似していた。少なくとも 1 投与期間中に基準範囲を上回る血清クレアチニン値の上昇が 13 例で認められたが、いずれもベースラインでの血清クレアチニン値は基準範囲内（女性：39～88 µmol/L、男性：53～110 µmol/L）であった。この 13 例のうち多くは各投与期間において投与後 24 及び／又は 72 時間に基準範囲を上回っていた。うち 1 例では、第 1 期の投与後 24 時間から第 3 期の投与後 192 時間まで血清クレアチニン値が基準範囲を上回っていたが、他の被験者と同様の傾向を示し、各投与期間における 192 時間並びに第 2 期及び第 3 期の-1 日目で低下した。

2.7.6.4.2.4.3 バイタルサイン

臥位収縮期血圧、臥位拡張期血圧及び臥位脈拍数におけるベースラインからの変化を表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-14 及び表 2.7.6.4-15 に示す。

本治験期間中の臥位収縮期血圧、臥位拡張期血圧及び臥位脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。

各食事条件下では、アベマシクリブを投与後 4～8 時間で仰臥位血圧の平均値は 5.0 mmHg 低下し、仰臥位脈拍数の平均値は 4.3 bpm 増加したが、いずれも各投与期間終了までに回復した。多

くの被験者で血圧の低下及び脈拍数の増加が認められたが、1 時点又は複数時点で血圧及び脈拍数の両方が低下又は上昇した被験者も認められた。個々の被験者において投与前の血圧及び脈拍数は第 1 期、第 2 期及び第 3 期で同程度であり、次の投与期間の前にはベースラインの値に戻っていた。

本治験期間中、収縮期血圧の最大の低下が認められた被験者では、第 1 期での投与後 4～24 時間の収縮期血圧は 91～97 mmHg（ベースライン値 119 mmHg からの最大変化量は 28 mmHg 低下）であった。また、当該被験者では第 1 期に脈拍数の顕著な減少（33～41 bpm）も認められた。これらの変化による臨床症状は認められなかった。

表 2.7.6.4-13 臥位収縮期血圧におけるベースラインからの変化（mmHg）
（安全性解析対象集団）（JPBG 試験）

		Predose	4 hours	8 hours	24 hours	192 hours
200 mg LY2835219 fasted	Mean (SD)	112.8 8.7	116.2 [3.4] 9.1 [6.4]	107.7 [-5.0] 12.1 [7.9]	108.7 [-4.1] 7.8 [7.8]	112.3 [-0.4] 6.7 [8.7]
200 mg LY2835219 standard meal	Mean (SD)	112.1 9.3	111.6 [-0.6] 11.2 [6.8]	111.6 [-0.6] 11.4 [9.1]	110.3 [-1.8] 9.1 [6.6]	111.9 [-0.3] 7.2 [6.4]
200 mg LY2835219 high-fat meal	Mean (SD)	113.6 8.3	110.1 [-3.5] 7.7 [8.9]	113.0 [-0.6] 12.1 [12.6]	110.8 [-2.8] 11.3 [8.8]	110.8 [-2.8] 8.2 [7.8]

Note: Values in parentheses [] show summary of changes from Day 1 predose values of each period.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBG.8.3)

表 2.7.6.4-14 臥位拡張期血圧におけるベースラインからの変化（mmHg）
（安全性解析対象集団）（JPBG 試験）

		Predose	4 hours	8 hours	24 hours	192 hours
200 mg LY2835219 fasted	Mean (SD)	70.5 7.5	70.2 [-0.3] 6.7 [5.5]	66.2 [-4.3] 9.6 [5.8]	67.7 [-2.8] 7.2 [6.5]	70.5 [0.0] 6.5 [6.4]
200 mg LY2835219 standard meal	Mean (SD)	70.0 7.4	68.8 [-1.2] 8.8 [5.7]	67.9 [-2.1] 8.5 [5.9]	68.5 [-1.5] 6.1 [5.1]	70.2 [0.2] 6.6 [5.0]
200 mg LY2835219 high-fat meal	Mean (SD)	71.6 7.3	67.5 [-4.1] 6.1 [7.5]	67.3 [-4.3] 8.5 [8.6]	69.9 [-1.8] 7.3 [6.1]	69.9 [-1.7] 5.4 [6.1]

Note: Values in parentheses [] show summary of changes from Day 1 predose values of each period.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBG.8.4)

表 2.7.6.4-15 臥位脈拍数におけるベースラインからの変化（bpm）
（安全性解析対象集団）（JPBG 試験）

		Predose	4 hours	8 hours	24 hours	192 hours
200 mg LY2835219 fasted	Mean	58.7	57.6 [-1.1]	62.9 [4.2]	59.4 [0.7]	61.9 [3.2]
	(SD)	7.7	6.0 [7.2]	8.3 [7.7]	6.5 [5.4]	10.3 [7.6]
200 mg LY2835219 standard meal	Mean	60.9	61.0 [0.1]	65.3 [4.3]	59.1 [-1.8]	64.6 [3.7]
	(SD)	10.2	10.4 [4.6]	11.5 [12.6]	7.0 [7.8]	8.8 [7.7]
200 mg LY2835219 high-fat meal	Mean	61.5	63.2 [1.4]	64.1 [2.2]	58.4 [-3.5]	63.5 [1.4]
	(SD)	10.1	8.2 [8.8]	8.1 [11.4]	7.9 [10.2]	8.9 [10.8]

Note: Values in parentheses [] show summary of changes from Day 1 predose values of each period.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBG.8.5)

2.7.6.4.2.4.4 心電図

本治験期間中の心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

- 高脂肪・高カロリー食及び標準食はアベマシクリブの曝露量に影響を及ぼさないことが、AUC の結果から示唆された。空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食及び標準食摂食後投与ではアベマシクリブの C_{max} は約 24%～25%増加したが、アベマシクリブの標的阻害効果は C_{max} によらないこと、またアベマシクリブの薬物動態は被験者間の変動が大きいこと（$AUC_{0-\infty}$で 59.2%、C_{max} で 49.0%）を考慮すると、この差は臨床的に重要ではないと考えられた。
- アベマシクリブの t_{max} の中央値は、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後で約 2 時間遅延したが、標準食摂食後では影響は見られなかった。
- 高脂肪・高カロリー食及び標準食は、代謝物である M2、M18 及び M20 の AUC に影響を及ぼさなかった。M2 の C_{max} は空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食及び標準食摂食後で増加した。M18 の C_{max} は空腹時と比較して標準食摂食後で増加したが、高脂肪・高カロリー食摂食後では空腹時投与と差はなかった。M20 の C_{max} は 3 つの食事条件間で差はなかった。
- M2 の t_{max} の中央値は、空腹時と比較して高脂肪・高カロリー食摂食後で約 2 時間遅延したが、標準食摂食後では空腹時と比較して影響は見られなかった。M18 及び M20 の t_{max} は食事（高脂肪・高カロリー食及び標準食）による影響はなかった。
- 健康被験者に対し空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。
- アベマシクリブは食事の内容に関係なく投与可能である。

2.7.6.5 I3Y-MC-JPBU 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.1.2 項）

2.7.6.5.1 試験方法

標題

The Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Proposed Commercial Formulation of Abemaciclib in Healthy Subjects

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

試験開始：2015 年 6 月 ■ 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2015 年 9 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

健康被験者にアベマシクリブ（LY2835219）（C3 製剤）200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態に及ぼす高脂肪・高カロリー食の影響を評価する。

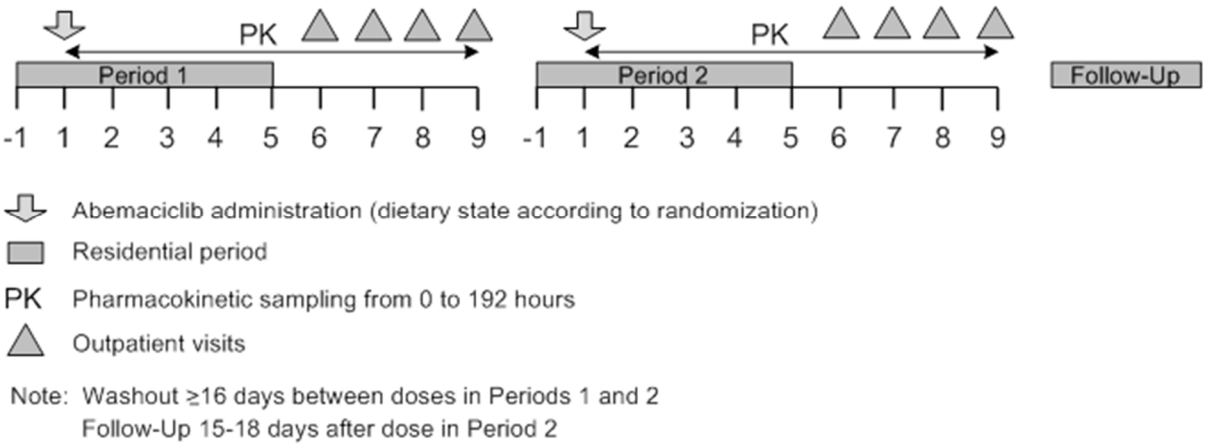
＜副次的目的＞

健康被験者にアベマシクリブ（C3 製剤）200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの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を評価する。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.5-1 に示す。

本治験は健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験であった。各投与期の 1 日目にアベマシクリブ 200 mg を経口投与し、192 時間（9 日目）まで、薬物動態用検体を採取した。



(CSR: Figure JPBU.5.1)

図 2.7.6.5-1 試験デザイン（JPBU 試験）

被験者数

計画例数：最大 36 例、完了例数が少なくとも 22 例

無作為化例数：30 例

投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：30 例

完了例数：29 例

対象

健康被験者男女で、スクリーニング時の年齢が 18 歳以上、body mass index（BMI）は 18～32 kg/m^2 とした。

治験薬の用量及び投与方法

アベマシクリブ 200 mg を、2×100 mg（[redacted]）カプセル（C3 製剤）として、2 回単回経口投与した。

投与期間

16 日以上の Washout 期間をはさんで、それぞれ 9 日間からなる 2 つの投与期に、2 回アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与した。空腹時投与は 10 時間以上の一晩絶食後に実施した。摂食後投与では 10 時間以上の一晩絶食後に、治験薬投与 30 分前に高脂肪・高カロリー食を摂食した。

評価項目

＜生体試料分析＞

血液検体を採取し、アベマシクリブ、LSN2839567（M2）及び LSN3106726（M20）の血漿中濃度を液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ、その代謝物 M2 及び M20 の薬物動態パラメータは、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）とした。

他のパラメータとして、$AUC_{0\text{-}\infty}$で外挿された面積の割合（$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$）、$C_{max}$ 到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）及び Metabolic ratio（MR）などを必要に応じて算出した。

総活性物質（アベマシクリブ+M2+M20）も適切な薬物動態パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、理学的所見

解析方法

＜薬物動態＞

主要な解析は、アベマシクリブ、代謝物（M2 及び M20）及び総活性物質の対数変換した$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 並びに未変換の t_{max} を用いて実施した。t_{max} を除くすべての薬物動態パラメータは、投与期、順序及び処置を固定効果に、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。処置間差（摂食後 vs 空腹時）は元のスケールに逆変換した最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）として示した。

t_{max} はノンパラメトリック手法として Wilcoxon の符号付順位検定により解析した。

＜安全性＞

有害事象の評価には有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version 4.02 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）version 18.0 を用いた。安全性評価項目の結果は一覧表を作成し、必要に応じて記述統計量で要約した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた 30 例全例が治験薬を 1 回以上投与され、29 例が治験を完了した。

1 例は、第 1 期（空腹時）の 1 日目に治験薬を単回経口投与されたが、5 日目にスケジュールの調整がつかないため、本人の意思により治験を中止した。

2.7.6.5.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5-1 に示す。

本治験に組み入れられた健康被験者 30 例は、男性が 11 例、女性が 19 例、年齢の平均値は 49.1 歳（25～67 歳）であった。

表 2.7.6.5-1 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBU 試験）

		Overall (N = 30)
Age (years)	Mean (SD)	49.1 (11.5)
	Range	25 - 67
Sex [number (%)]	Male	11 (36.7)
	Female	19 (63.3)
Ethnicity [number (%)]	Not Hispanic or Latino	21 (70.0)
	Hispanic or Latino	9 (30.0)
Race [number (%)]	White	22 (73.3)
	Black or African American	7 (23.3)
	Asian	1 (3.3)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.00 (13.49)
	Range	48.0 - 102.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.15 (3.74)
	Range	19.2 - 31.9
Country of enrollment [number (%)]	United States	30 (100.0)
Site ID [number (%)]	001	10 (33.3)
	002	20 (66.7)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBU.6.1)

2.7.6.5.2.3 薬物動態

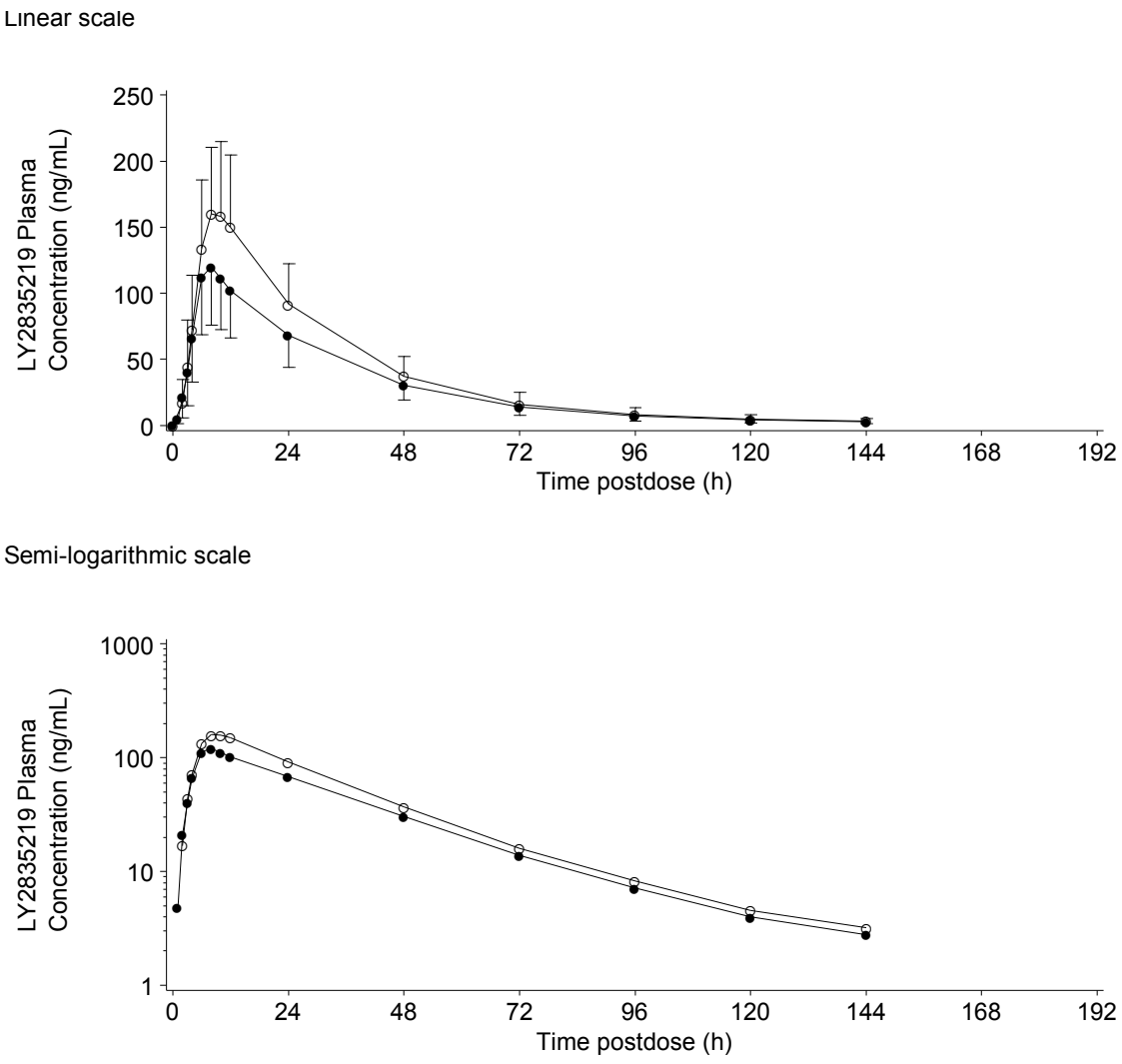
＜アベマシクリブの薬物動態＞

本治験に組み入れられた 30 例全例を薬物動態解析対象集団とした。なお、第 1 期（空腹時）の 5 日目に治験を中止した被験者 1 例では、t_{max} 及び C_{max} 以外の薬物動態パラメータは解析から除外された。また、空腹時投与後に嘔吐した被験者 2 例では、全薬物動態パラメータが空腹時の解析から除外された。

空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-2 に、被験者ごとの AUC 及び C_{max} を図 2.7.6.5-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.5-3 に示す。

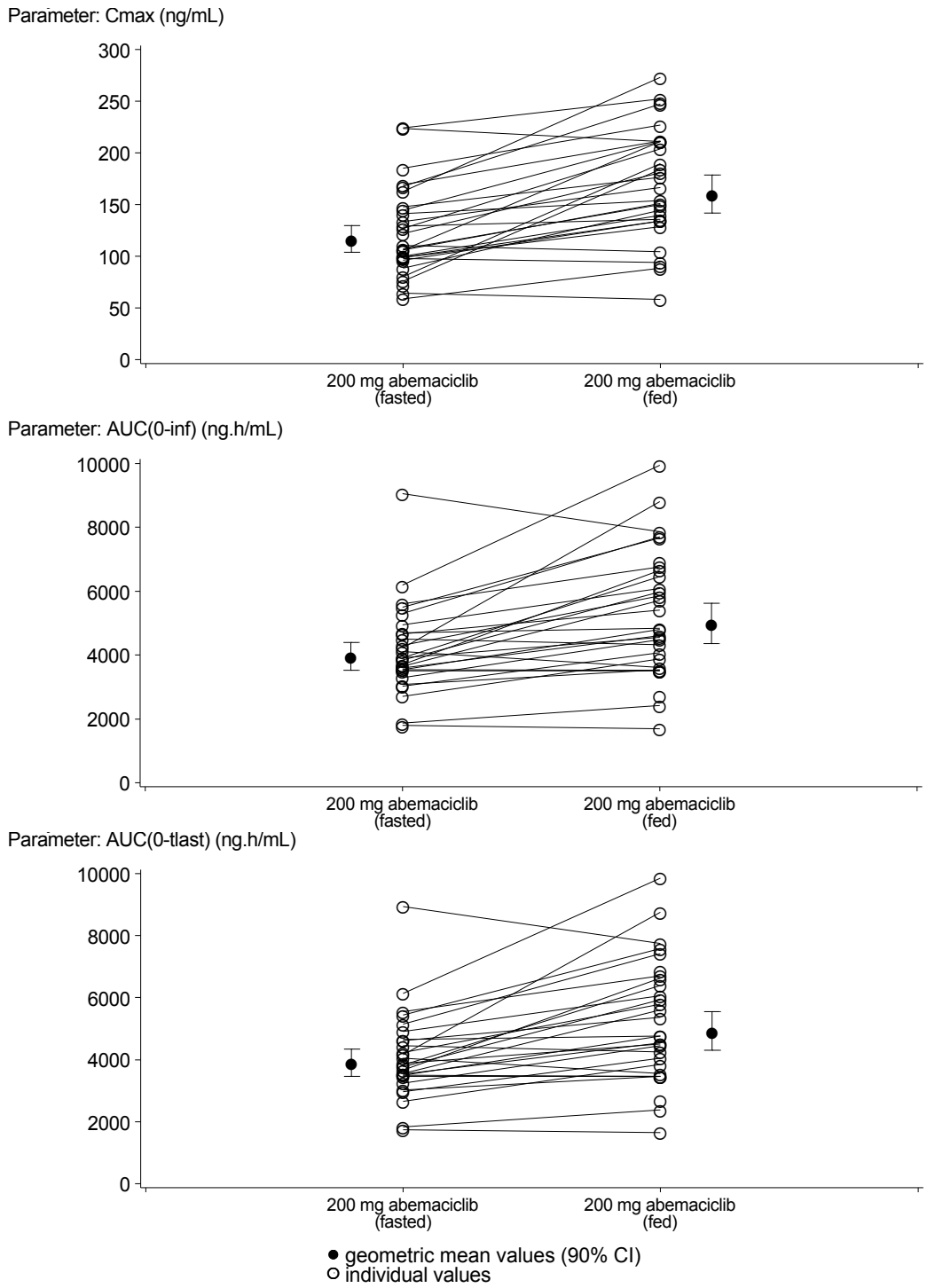
高脂肪・高カロリー食を摂食し、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したところ、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 27%及び 35%増加した。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 1.27（90% CI：1.18～1.36）及び 1.35（90% CI：1.25～1.46）であった。

空腹時と摂食後でアベマシクリブの t_{max} に差は認められなかった。また、$t_{1/2}$ の幾何平均値は、空腹時と摂食後で同程度であった。



(CSR: Figure JPBU.7.1)

図 2.7.6.5-2 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの
アベマシクリブの血漿中濃度推移
（空腹時：平均値 - 標準偏差、摂食後：平均値 + 標準偏差）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）



(CSR: Figure JPBU.7.2)

図 2.7.6.5-3 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの AUC 及び C_{max} の個別値及び幾何平均値
（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

表 2.7.6.5-2 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

	Geometric mean (CV%)	
	200 mg abemaciclib Fasted (N=27)	200 mg abemaciclib Fed (N=29)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	3880 (35)	4890 (42)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	3940 (34)	4950 (42)
%AUC(t_{last}-∞)	1.33 (46)	1.10 (56)
C_{max} (ng/mL)	116 (36)[c]	159 (38)
t_{max}[a] (h)	8.00 (6.00-12.00)[c]	8.00 (6.00-12.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	25.4 (14.5-42.2)	24.9 (14.7-45.8)
CL/F (L/h)	50.8 (34)	40.4 (42)
V_{ss}/F (L)	1830 (34)	1390 (39)
V_z/F (L)	1860 (38)	1450 (45)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug at steady state calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λ_z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after extra-vascular administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extra-vascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] N = 28.

(CSR: Table JPBU.7.1)

表 2.7.6.5-3 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの
アベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果
（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last})	Fasted	27	3848	
(ng·h/mL)	Fed	29	4879	1.27 (1.18, 1.36)
AUC(0-∞)	Fasted	27	3905	
(ng·h/mL)	Fed	29	4941	1.27 (1.18, 1.36)
C_{max}	Fasted	28	116	
(ng/mL)	Fed	29	157	1.35 (1.25, 1.46)
Parameter	Treatment	N[a]	Median (range)	Median of differences (Approximate 90% CI) [p-value]
t_{max}	Fasted	27	8.00 (6.00-12.00)	
(h)	Fed	27	8.00 (6.00-12.00)	0.00 (0.00, 2.00) [0.0173]

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

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

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

[a] Data for Subject [redacted] excluded from statistical analysis as subject withdrew from the study in Period 1.

(CSR: Table JPBU.7.2)

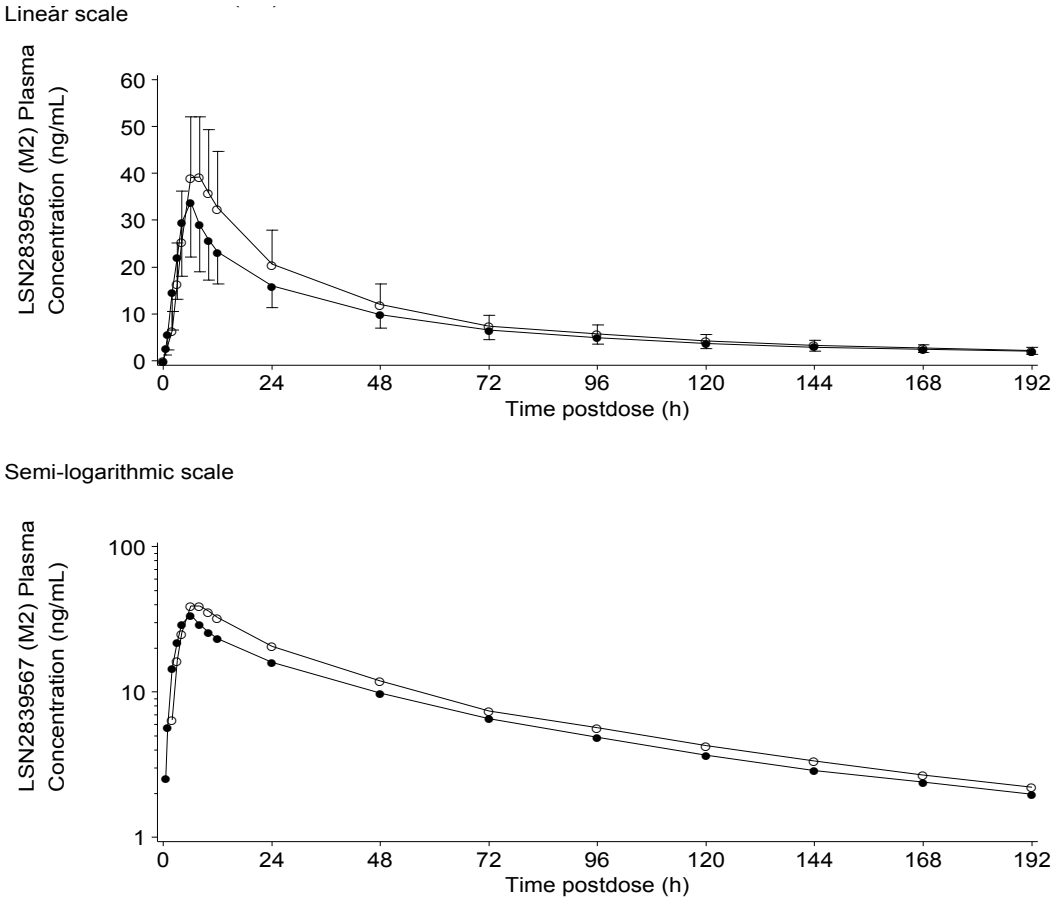
＜M2 の薬物動態＞

空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-4 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.5-5 に示す。

高脂肪・高カロリー食を摂食後、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したところ、M2 の C_{max} は 22%上昇し、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 1.22（90% CI：1.10～1.35）であった。また、M2 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はいずれも増加していたが、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

空腹時と摂食後で M2 の t_{max} に顕著な差は認められなかった。また、M2 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、空腹時と摂食後で同程度であった。

MR の結果より、空腹時及び摂食後にアベマシクリブを投与したときの M2 の $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれアベマシクリブの約 44%及び約 41%であった。



(CSR: Figure JPBU.7.3)

図 2.7.6.5-4 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移

（空腹時：平均値 - 標準偏差、摂食後：平均値 + 標準偏差）

（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）

（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

表 2.7.6.5-4 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

	Geometric mean (CV%)	
	200 mg abemaciclib Fasted (N=27)	200 mg abemaciclib Fed (N=29)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	1410 (28)	1670 (30)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	1630 (27)	1910 (28)
%AUC(t_{last}-∞)	12.7 (35)	11.7 (38)
C_{max} (ng/mL)	33.4 (36)[c]	41.4 (29)
t_{max}[a] (h)	6.00 (3.00-12.00)[c]	6.00 (4.00-12.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	75.6 (46.0-116)	72.8 (41.5-111)
MR	0.438 (30)	0.408 (36)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λ_z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] N = 28.

(CSR: Table JPBU.7.4)

表 2.7.6.5-5 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Fasted	27	1414	
	Fed	29	1664	1.18 (1.11, 1.24)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Fasted	27	1635	
	Fed	29	1903	1.16 (1.11, 1.22)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	28	33.7	
	Fed	29	41.0	1.22 (1.10, 1.35)
Parameter	Treatment	N[a]	Median (range)	Median of differences (Approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	27	6.00 (3.00-12.00)	
	Fed	27	6.00 (4.00-12.00)	2.00 (0.00, 2.00) [0.0023]

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

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

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

[a] Data for Subject [redacted] excluded from statistical analysis as subject withdrew from the study in Period 1.

(CSR: Table JPBU.7.5)

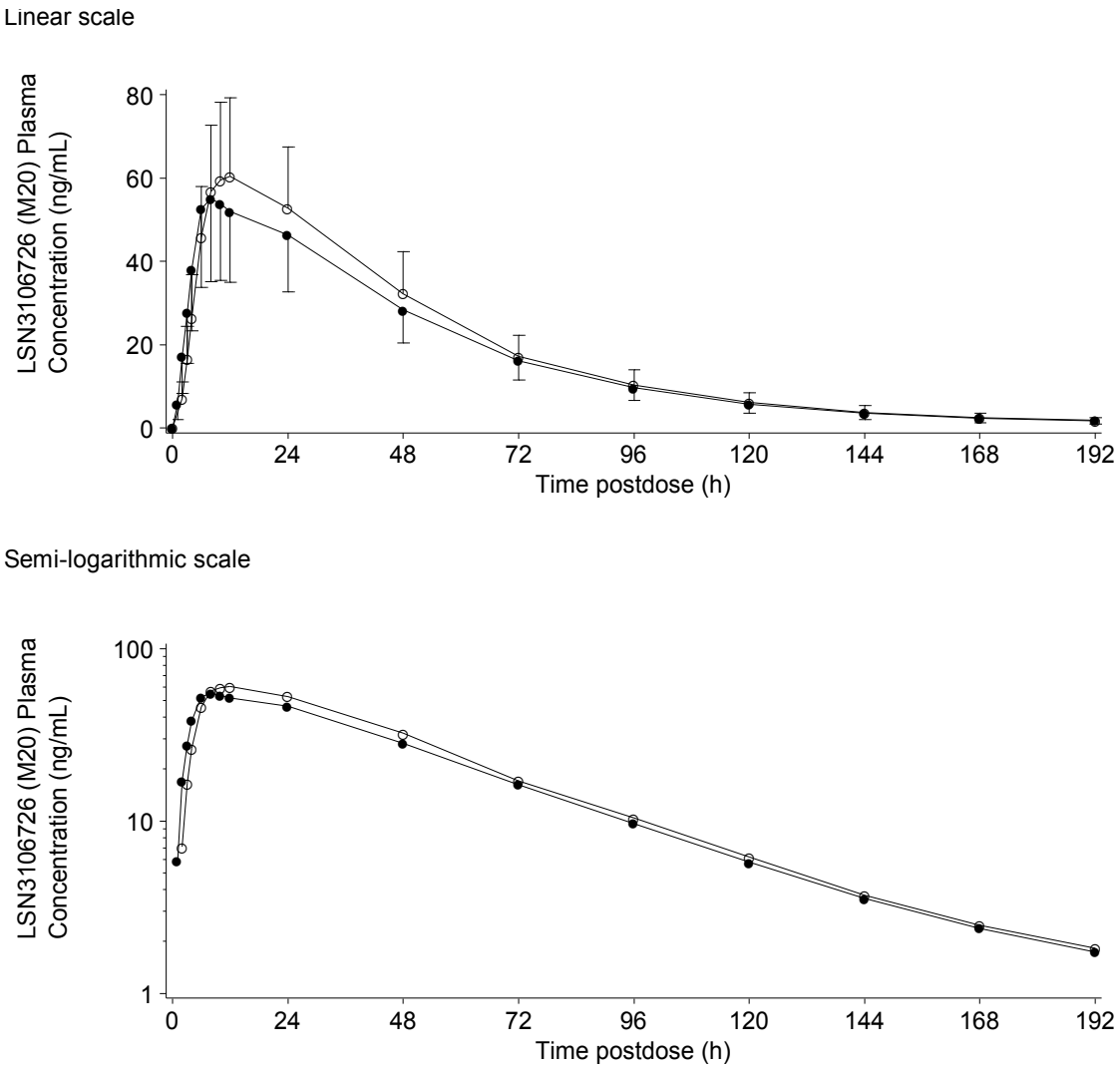
＜M20 の薬物動態＞

空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.5-7 に示す。

高脂肪・高カロリー食を摂食後、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したところ、M20 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はいずれも増加していたが、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。

空腹時と摂食後で M20 の t_{max} の中央値は同程度であった。また、M20 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、空腹時と摂食後で同程度であった。

MR の結果より、空腹時及び摂食後にアベマシクリブを投与したときの M20 の $AUC_{0-\infty}$はそれぞれアベマシクリブの約 78%及び約 67%であった。



(CSR: Figure JPBU.7.4)

図 2.7.6.5-5 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移

（空腹時：平均値 - 標準偏差、摂食後：平均値 + 標準偏差）

（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）

（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

表 2.7.6.5-6 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

	Geometric mean (CV%)	
	200 mg abemaciclib Fasted (N=27)	200 mg abemaciclib Fed (N=29)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	3090 (26)	3320 (29)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	3180 (25)	3410 (28)
%AUC(t_{last}-∞)	2.35 (60)	2.20 (62)
C_{max} (ng/mL)	55.7 (31)[c]	61.0 (29)
t_{max}[a] (h)	8.02 (6.00-24.02)[c]	10.00 (6.00-24.03)
$t_{1/2}$[b] (h)	34.0 (20.9-50.4)	32.8 (23.2-57.3)
MR	0.783 (24)	0.667 (28)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolic ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (λ_z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] N = 28.

(CSR: Table JPBU.7.7)

表 2.7.6.5-7 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Fasted	27	3066	
	Fed	29	3319	1.08 (1.03, 1.14)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Fasted	27	3151	
	Fed	29	3407	1.08 (1.03, 1.14)
C_{max} (ng/mL)	Fasted	28	56.0	
	Fed	29	60.3	1.08 (1.00, 1.16)
Parameter	Treatment	N[a]	Median (range)	Median of differences (Approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	27	8.00 (6.00-24.02)	
	Fed	27	10.0 (6.00-24.03)	0.00 (0.00, 2.03) [0.1654]

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

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

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

[a] Data for Subject [redacted] excluded from statistical analysis as subject withdrew from the study in Period 1.

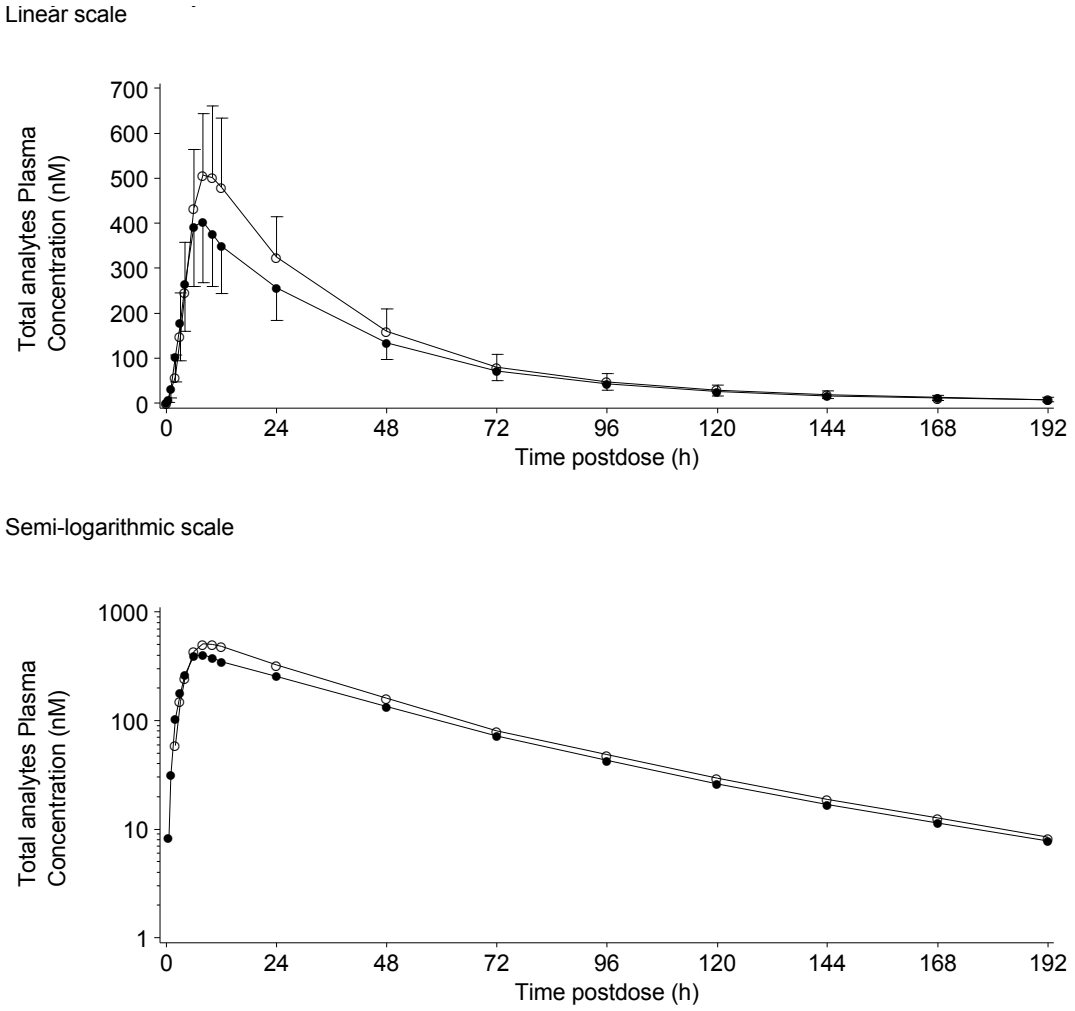
(CSR: Table JPBU.7.8)

＜総活性物質の薬物動態＞

空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総活性物質の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-8 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.5-9 に示す。

高脂肪・高カロリー食を摂食後、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したところ、総活性物質の C_{max} は 27%上昇し、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は 1.27（90% CI：1.18～1.37）であった。総活性物質の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ では、わずかな増加が認められ、最小二乗幾何平均値の比はいずれのパラメータも 1.19（90% CI：1.12～1.26）であり、90% CI の上限が 0.80～1.25 の範囲を超えていた。

空腹時と摂食後で総活性物質の t_{max} には差は認められなかった。



Total analytes = the sum of the molar concentrations of LY2835219, LSN2839567 (M2), and LSN3106726 (M20)
(CSR: Figure JPBU.7.5)

図 2.7.6.5-6 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの
総活性物質の血漿中濃度推移
（空腹時：平均値 - 標準偏差、摂食後：平均値 + 標準偏差）
（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

表 2.7.6.5-8 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総活性物質の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

	Geometric mean (CV%)	
	200 mg abemaciclib Fasted (N=27)	200 mg abemaciclib Fed (N=29)
AUC(0-t_{last}) (nM·h)	16700 (27)	19800 (32)
AUC(0-∞) (nM·h)	17200 (27)	20300 (32)
C_{max} (nM)	397 (32)[b]	513 (31)
t_{max}[a] (h)	8.00 (6.00-12.00)[b]	8.00 (6.00-12.00)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Total active species = the sum of the molar concentrations of abemaciclib, LSN2839567 (M2), and LSN3106726 (M20).
[a] Median (range).
[b] N=28.
(CSR: Table JPBU.7.10)

表 2.7.6.5-9 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総活性物質の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBU 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS means (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (nM·h)	Fasted	27	16622	
	Fed	29	19762	1.19 (1.12, 1.26)
AUC(0-∞) (nM·h)	Fasted	27	17041	
	Fed	29	20236	1.19 (1.12, 1.26)
C_{max} (nM)	Fasted	28	399	
	Fed	29	507	1.27 (1.18, 1.37)
Parameter	Treatment	N[a]	Median (range)	Median of differences (Approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Fasted	27	8.00 (6.00-12.00)	
	Fed	27	8.00 (6.00-12.00)	0.00 (0.00, 2.00) [0.0728]

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Total active species = the sum of the molar concentrations of abemaciclib, LSN2839567 (M2), and LSN3106726 (M20).
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error, where Subject was fitted as a random effect.
Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test.
[a] Data for Subject [redacted] excluded from statistical analysis as subject withdrew from the study in Period 1.
(CSR: Table JPBU.7.11)

2.7.6.5.2.4 安全性

本治験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 30 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.5.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.5-10 に、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を表 2.7.6.5-11 に示す。

空腹時及び摂食後に、アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。すべての有害事象の重症度は軽度であった（CTCAE グレード 1）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 例（16.7%）認められ、その発現割合は、摂食後 3.4%（1 例）に対して空腹時 13.3%（4 例）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、悪心が 3 例（10.0%）、嘔吐が 2 例（6.7%）であり、その他の有害事象は各 1 例認められた。第 1 期の 1 日目に、1 例が摂食後にアベマシクリブを投与した約 7.5 時間後に下痢を発現した。本事象の重症度は軽度（CTCAE グレード 1）であり、18.75 時間持続した。被験者は下痢の治療薬の併用を希望しなかった。

本治験期間中、死亡又は重篤な有害事象及び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。

表 2.7.6.5-10 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBU 試験）

Treatment	Subjects [%] with AEs (All Causalities)	Number of AEs and CTCAE Grade[a] (All Causalities)		Subjects [%] with AEs (Drug-Related)	Number of AEs and CTCAE Grade[a] (Drug-Related)	
200 mg abemaciclib (fasted) (N = 30)	5 [16.7]	1	9	4 [13.3]	1	6
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	9		Total	6
200 mg abemaciclib (fed) (N = 29)	3 [10.3]	1	9	1 [3.4]	1	6
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	9		Total	6
All (N = 30)	8 [26.7]	1	18	5 [16.7]	1	12
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	18		Total	12

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects.

[a] Only the maximum CTCAE grade of each adverse event is reported. CTCAE grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening; 5 = fatal.

(CSR: Table JPBU.8.1)

表 2.7.6.5-11 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
（安全性解析対象集団）（JPBU 試験）

基本語 b	MedDRA Preferred Termb	Number of AEsa [number of Subjects with AEs] 200 mg abemaciclib (fasted) (N = 30)	200 mg abemaciclib (fed) (N = 29)	Overall (N = 30)
悪心	Nausea	3 [3]		3 [3]
嘔吐	Vomiting	2 [2]		2 [2]
食欲減退	Decreased appetite	1 [1]		1 [1]
悪寒	Chills		1 [1]	1 [1]
下痢	Diarrhoea		1 [1]	1 [1]
味覚異常	Dysgeusia		1 [1]	1 [1]
放屁	Flatulence		1 [1]	1 [1]
頭痛	Headache		1 [1]	1 [1]
疼痛	Pain		1 [1]	1 [1]
	Overall Total	6 [4]	6 [1]	12 [5]

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
a Adverse events with a change in CTCAE grade are only counted one time at the highest CTCAE grade.
b MedDRA version 18.0
(CSR: Table JPBU.8.2)

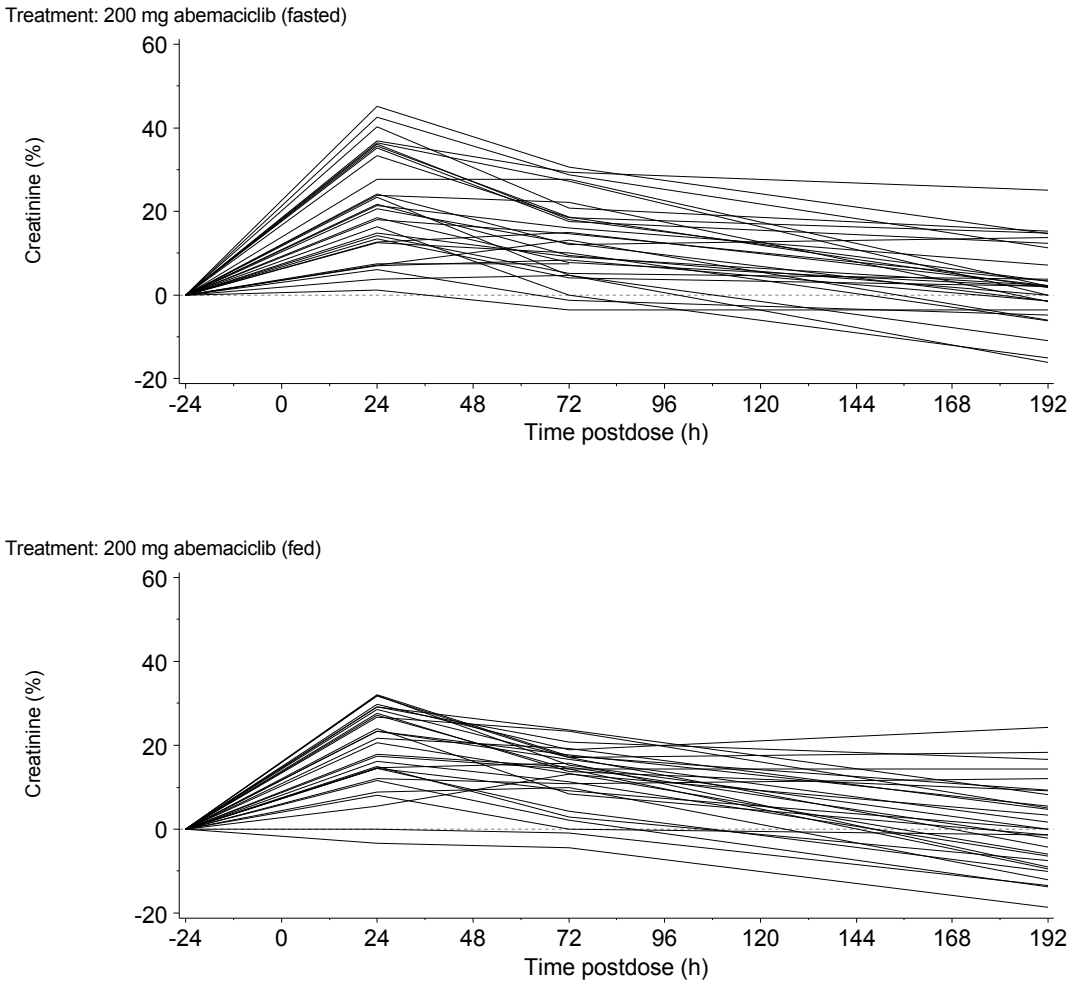
2.7.6.5.2.4.2 臨床検査値

本治験期間中、臨床検査値について臨床的に重要な所見は認められなかった。

空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの被験者ごとの血清クレアチニン値のベースラインからの変化率を図 2.7.6.5-7 に示す。

アベマシクリブ投与後 24 時間で血清クレアチニン値（平均値）のベースラインからの上昇率が最大となったが、次の期間のアベマシクリブ投与前日までに血清クレアチニン値の変化率はベースラインまで戻っていた。血清クレアチニン値の上昇は空腹時及び摂食後にかかわらず同程度であった。

血清クレアチニン値のベースラインからの上昇が多くの被験者で認められたが、臨床的に重要な上昇ではないと考えられた。



(CSR: Figure JPBU.8.1)

図 2.7.6.5-7 空腹時及び摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの被験者ごとの血清クレアチニン値のベースラインからの変化率（安全性解析対象集団）（JPBU 試験）

2.7.6.5.2.4.3　バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数におけるベースラインからの変化をそれぞれ表 2.7.6.5-12、表 2.7.6.5-13、表 2.7.6.5-14 に示す。

本治験期間中、臥位の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について臨床的に重要な変化は認められなかった。

いずれの食事条件でもアベマシクリブの投与後、臥位血圧のわずかな低下が認められた。また、いずれの食事条件においても、概してアベマシクリブの投与 4～8 時間後に脈拍数の平均値がわずかに上昇した。

表 2.7.6.5-12 臥位収縮期血圧におけるベースラインからの変化（mmHg）
（安全性解析対象集団）（JPBU 試験）

		Predose	4 hours	8 hours	24 hours	192 hours
200 mg abemaciclib fasted	Mean (SD)	115.8 11.6	114.8 [-1.1] 12.1 [9.1]	109.3 [-6.6] 10.9 [7.9]	111.7 [-4.1] 9.0 [7.8]	115.9 [-0.5] 9.4 [10.7]
200 mg abemaciclib fed	Mean (SD)	115.2 10.6	113.7 [-1.5] 11.6 [8.6]	113.7 [-1.5] 9.1 [9.1]	112.1 [-3.1] 10.7 [9.2]	116.2 [1.0] 8.2 [8.5]

Note: Values in parentheses [ ] show summary of changes from Day 1 predose values of each period.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBU.8.3)

表 2.7.6.5-13 臥位拡張期血圧におけるベースラインからの変化（mmHg）
（安全性解析対象集団）（JPBU 試験）

		Predose	4 hours	8 hours	24 hours	192 hours
200 mg abemaciclib fasted	Mean (SD)	72.0 9.8	69.4 [-2.5] 8.7 [6.0]	65.3 [-6.7] 8.7 [7.1]	68.4 [-3.5] 7.8 [6.7]	72.1 [-0.6] 8.3 [7.4]
200 mg abemaciclib fed	Mean (SD)	71.0 9.2	68.8 [-2.2] 7.8 [6.7]	66.8 [-4.3] 7.5 [7.3]	69.0 [-2.1] 7.9 [7.5]	72.3 [1.2] 7.2 [7.3]

Note: Values in parentheses [ ] show summary of changes from Day 1 predose values of each period.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBU.8.4)

表 2.7.6.5-14 臥位脈拍数におけるベースラインからの変化（bpm）
（安全性解析対象集団）（JPBU 試験）

		Predose	4 hours	8 hours	24 hours	192 hours
200 mg abemaciclib fasted	Mean (SD)	59.6 9.0	57.2 [-2.3] 7.3 [6.5]	61.2 [1.6] 7.3 [7.3]	59.4 [-0.1] 8.2 [5.1]	61.0 [1.1] 7.3 [9.3]
200 mg abemaciclib fed	Mean (SD)	60.8 8.3	63.0 [2.2] 7.1 [6.1]	62.7 [2.0] 8.0 [5.6]	59.2 [-1.5] 9.0 [6.3]	59.8 [-0.9] 6.7 [7.9]

Note: Values in parentheses [ ] show summary of changes from Day 1 predose values of each period.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBU.8.5)

2.7.6.5.2.4.4 心電図

本治験期間中、心電図検査について治験担当医師が評価した結果、臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

- 高脂肪・高カロリー食摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したとき、アベマシクリブの C_{max} は 35%（90% CI：1.25～1.46）上昇、$AUC_{0-\infty}$ は 27%（90% CI：1.18～1.36）増加した。
- 高脂肪・高カロリー食摂食後にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したとき、総活性物質の C_{max} は 27%（90% CI：1.18～1.37）上昇し、$AUC_{0-tlast}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はわずかに 19%（90% CI：1.12～1.26）増加した。

- 空腹時及び摂食後に、健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。
- アベマシクリブは食事に関係なく投与可能である。

2.7.6.6 I3Y-MC-JPBA 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.1 項）

2.7.6.6.1 試験方法

標題

Phase 1 Study of a CDK4/6 Dual Inhibitor in Patients with Advanced Cancer

実施医療機関数及び実施国

3 施設（1 ヵ国、米国）

試験実施期間

試験開始：2009 年 12 月 ■ 日（最初の被験者が本治験に組み入れられた日）

試験完了：2014 年 5 月 29 日（主要評価のためのデータカットオフ時点）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

進行がん患者にアベマシクリブ（LY2835219）を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

＜副次的目的＞

- アベマシクリブの薬物動態パラメータを評価する。
- 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）を評価する。
- アベマシクリブの抗腫瘍活性を評価する。
- 第 II 相試験における推奨用量の範囲を決定する。

試験デザイン

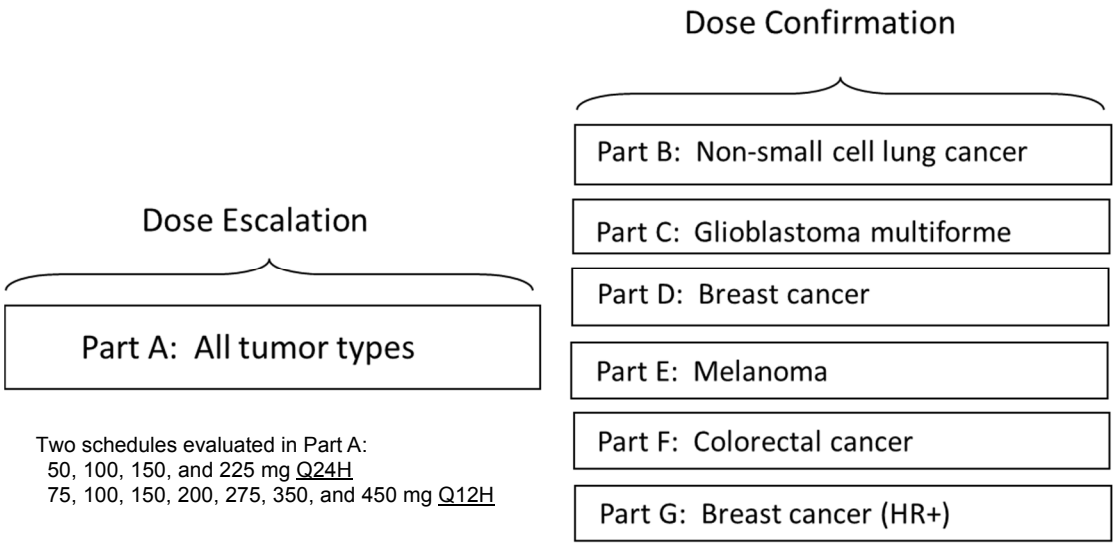
試験デザインを図 2.7.6.6-1 に示す。

本治験は、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。試験デザインは 3+3 デザインでの用量漸増フェーズ（パート A）及び特定癌腫を対象とした拡大フェーズ（パート B、C、D、E、F 及び G）で構成した。

パート A では、2 通りの用法でアベマシクリブを 33 例に投与することとした［1 日 1 回の用法：50、100、150 又は 225 mg で 24 時間ごとに投与（Q24H）、又は 1 日 2 回の用法：75、100、150、200、275、350 又は 450 mg で 12 時間ごとに投与（Q12H）］。パート A では、各コホートで被験者が用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）を発現しないことが確定するまで、次の用量に進まないこととし、少なくとも一つのスケジュールで最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）が決定するまで実施した。1 日 1 回投与では MTD を決定できず、また薬物動態解析結果から 1 日 1 回投与の曝露量の増加は用量比例性を下回ることが示唆された。そのため、パート A で、75、100、150、200、275、350 及び 450 mg 1 日 2 回の用法・用量が計画された。用量漸増フ

ェーズに登録された最後の被験者が第 1 サイクル（1 サイクルは 28 日間）を完了後、特定癌腫を対象とした拡大フェーズを開始した。

特定癌腫を対象とした拡大フェーズでは、28 日間を 1 サイクルとして、1～28 日目までアベマシクリブを MTD を超えない用量で 1 日 2 回、各パートで少なくとも 15 例、最大 45～60 例に投与することとした。



(CSR: Figure JPBA.9.1)

図 2.7.6.6-1 試験デザイン（JPBA 試験）

被験者数

計画例数：最大約 300 例

投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：合計 225 例（用量漸増フェーズ：33 例、特定癌腫を対象とした拡大フェーズ：192 例）

- 用量漸増フェーズ（パート A）：50 mg Q24H が 4 例、100 mg Q24H が 3 例、150 mg Q24H が 3 例、225 mg Q24H が 3 例、75 mg Q12H が 3 例、100 mg Q12H が 4 例、150 mg Q12H が 3 例、200 mg Q12H が 7 例及び 275 mg Q12H が 3 例であった。
- 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）：
  - パート B［非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）］：150 mg Q12H が 26 例、200 mg Q12H が 42 例
  - パート C［多形性膠芽腫（glioblastoma multiforme：GBM）］：150 mg Q12H が 2 例、200 mg Q12H が 15 例
  - パート D（乳癌）：150 mg Q12H が 25 例、200 mg Q12H が 22 例
  - パート E（黒色腫）：150 mg Q12H が 13 例、200 mg Q12H が 13 例
  - パート F（結腸直腸癌）：150 mg Q12H が 15 例
  - パート G［ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）乳癌（アベマシクリブ+フルベストラント）］：200 mg Q12H が 19 例

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本治験の対象とした。

1. 全パート：実施可能な標準治療（パート A、B、C、D、E 及び F）又はフルベストラントとの併用（パート G のみ）によって臨床的有益性が得られず、治験担当医師により試験的治療の適切な候補者と判断されている患者
   用量漸増フェーズ（パート A）：組織診又は細胞診により、進行又は転移性がん（固形がん又はリンパ腫）であることが診断されている患者
   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）：組織診又は細胞診により、以下の癌腫の一つであることが診断されている患者
   - パート B：進行又は転移性 NSCLC（あらゆる遺伝子サブタイプを含む）
   - パート C：放射線治療又は化学療法後に増悪もしくは再発した GBM
   - パート D：進行又は転移性乳癌
   - パート E：進行又は転移性黒色腫
   - パート F：進行又は転移性結腸直腸癌
   - パート G：進行又は転移性で、HR+の乳癌。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。
2. 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）Version 1.1 又は悪性リンパ腫治療効果判定基準改訂版（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma）で定義されている測定可能病変又は測定不能病変を有する患者
   パート A 及び G：測定可能病変又は測定不能病変を有する患者
   パート B、C、D、E 及び F：測定可能病変を有する患者
3. 18 歳以上の患者
4. 本治験に関する手順の実施前に、本人から文書による同意が得られている患者
5. 以下の適切な臓器機能を有する患者
   - 血液学的所見：好中球数≥1.5×10^9/L、血小板数≥100×10^9/L 及びヘモグロビン≥8 g/dL
   治験担当医師の判断によりヘモグロビン値を調整するために赤血球輸血を実施する場合は、赤血球輸血前に治験薬を投与開始してはならない。
   - 肝機能：ビリルビン ≤1.5×ULN、ALT ≤3.0×ULN
   - 腎機能：血清クレアチニン値 ≤ULN
6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが用量漸増フェーズ（パート A）では 1 以下の患者、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）では 2 以下の患者
7. パート G のフルベストラントを除き、がんに対するすべての前治療（化学療法、放射線治療、免疫療法及び治験治療を含む）を治験薬投与の 21 日前（骨髄抑制性の薬剤）又は 14 日前（非骨髄抑制性の薬剤）までにすべて中止しており、脱毛を除く急性毒性から回復している患者
8. 本治験期間中のスケジュールを確保でき、かつ本治験における遵守事項を守ることができる患者

9. 生殖能のある男性及び女性：医学的に認められている避妊法を治験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間行うことに同意している。
10. 妊娠可能な女性：治験薬の初回投与前 3 日以内に実施する血清による妊娠検査結果が陰性である。
11. 12 週間以上の生存が期待できる患者
12. カプセル剤を飲み込むことができる患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験の対象から除外した。

13. 治験薬の初回投与前 14 日以内又は 21 日以内に、非骨髄抑制性の薬剤又は骨髄抑制性の薬剤について、未承認薬剤の投与を受けた患者
14. 以下のうちいずれかの既往を有する患者：原因不明又は心血管に起因する失神又は失神寸前の状態、心室性不整脈（心室性頻脈及び心室細動を含むがこれに限定されない）、心突然死、突然心停止
15. 本治験への参加が不可能であると治験担当医師が判断する、治験開始時の重篤な疾患・症状を有する患者（胃又は小腸の大規模な切除を受けたことがあるなど）
16. 用量漸増フェーズ（パート A）：中枢神経系（central nervous system：CNS）悪性腫瘍又は脳転移を有する患者。CNS 脳転移の病歴がない無症状の患者については、スクリーニング検査は必要としない。

    特定癌腫を対象とした拡大フェーズ（パート B、D、E、F 及び G）：副腎皮質ステロイド剤投与の有無にかかわらず、治験薬投与前 14 日以内に X 線画像上又は臨床的に不安定な CNS 脳転移を有する患者

    特定癌腫を対象とした拡大フェーズ（パート C）：副腎皮質ステロイド剤投与の有無にかかわらず、治験薬投与前 14 日以内に X 線画像上又は臨床的に不安定な GBM を有する患者
17. 急性白血病の患者
18. 治験薬の初回投与前 75 日以内に自家幹細胞又は同種異系幹細胞移植を受けた患者。さらに同種異系幹細胞移植を受けた患者は、3 日目にグレード 1 を超える急性移植片対宿主病が発現しない状況のもとで、免疫抑制治療を少なくとも治験薬投与 11 日前に中止しなければならない。
19. 妊婦又は授乳中の女性
20. 活動性の細菌又は真菌感染、既知のウイルス感染（例えば、ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス抗体）を有する患者。登録のためのスクリーニング検査は必要としない。

治験薬の用量及び投与方法

＜アベマシクリブ＞

25 mg 又は 150 mg カプセル（C1 カプセル剤）を、28 日間のサイクルで Q24H では 1 サイクルあたり合計 28 回、又は Q12H では 1 サイクルあたり合計 56 回経口投与した。

Q24H の用法では、第 1 サイクルを除き、アベマシクリブを各サイクルの 1～28 日目に 24 時間ごとに投与した。第 1 サイクルでは、単回投与の薬物動態解析用採血のため、-3 日目（午前）に初回投与を、残りの投与は 1～27 日目まで 24 時間ごとに投与した。

Q12H の用法では、第 1 サイクルを除き、アベマシクリブを各サイクルの 1～28 日目に 12 時間ごとに投与した。第 1 サイクルでは、単回投与の薬物動態解析用採血のため、-3 日目に初回投与を、残りの投与は 1～27 日目まで 12 時間ごとに投与し、28 日目（午前）に単回投与として投与した。

パート A：50、100、150 又は 225 mg Q24H。もしくは 75、100、150、200 又は 275 mg Q12H

パート B、C、D、E、F 及び G：MTD（200 mg Q12H）を超えない投与量

＜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。

投与期間

投与期間は 2 サイクルとした。被験者は中止基準に該当しない限りアベマシクリブを 2 サイクル投与された。試験終了後の追跡調査期間は治験薬の最終投与日から 30 ± 7 日間であった。2 サイクル以上の投与を受けられる被験者の条件は、1）中止基準に該当せず、2）治験担当医師が治験依頼者と相談し、被験者が治験薬投与によって臨床的有益性を得られると判断した場合に限るとした。

評価項目

＜有効性＞

最良総合効果、全奏効期間、完全奏効（complete response：CR）期間、安定（stable disease：SD）期間、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、奏効率（objective response rate：ORR）及び病勢コントロール率（disease control rate：DCR）［治験期間中にベースラインと比較して SD、CR（確定）又は部分奏効（partial response：PR）を示した被験者の割合］

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ及びその代謝物の濃度測定用の血漿検体を、すべてのパートの被験者から採取し、治験依頼者が指定する検査機関に集積した。また、脳脊髄液（cerebrospinal fluid：CSF）中のアベマシクリブ及びその代謝物を探索的に測定するために、GBM 又は脳転移のある被験者から特定癌腫を対象とした拡大フェーズ中（パート B、C、D、E、F 及び G）に CSF 検体を採取し、治験依頼者が指定する検査機関で測定した。パート G のみ、フルベストラントの濃度測定用に静脈血検体も採取し、測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータを標準的なノンコンパートメント法により算出した：最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（$t_{1/2}$）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）、見かけのクリアランス（CL/F）及びその他の関連パラメータ。パート G ではフルベストラントの薬物動態パラメータも算出した。

＜薬力学＞

細胞周期バイオマーカー測定用の毛包、皮膚及び腫瘍検体を、特定癌腫を対象とした拡大フェーズ中（パート B、C、D、E、F 及び G）に採取した。測定対象のバイオマーカーは、retinoblastoma タンパク質（retinoblastoma protein：Rb）総量、リン酸化 retinoblastoma タンパク質（phosphorylated retinoblastoma protein：pRb）及びトポイソメラーゼ IIα（topoisomerase II alpha：topoIIα）とし、免疫組織学的手法を用いて発現量を算出した。

＜安全性＞

有害事象及び重篤な有害事象、DLT 及び DLT に相当する毒性、死亡、ECOG PS、併用療法、臨床検査値、バイタルサイン、輸血データ、X 線画像、理学的所見、心電図

解析方法

本治験の統計解析では記述統計量を示し、p 値は算出しなかった。データはコホート別に示し、適宜、すべての被験者を統合して示した。連続変数は、要約統計量として被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を示した。カテゴリー変数は、被験者数、頻度、割合を示した。

用量漸増フェーズ（パート A）では、すべてのデータは特に指定のない限り、コホート別に（適宜、すべての被験者を統合）要約した。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）では、すべてのデータは特定癌腫のコホート別に要約した。

＜有効性＞

有効性評価は、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）でアベマシクリブを 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。

最良総合評価、全奏効期間、SD の期間は、パート B、C、D、E、F 及び G での結果を要約した。

ORR 及び DCR とそれぞれの 95%信頼区間（CI）は Clopper-Pearson 法により推定した。全奏効期間、CR の期間、SD の期間及び PFS を含めたイベント発生までの期間について、生存曲線を Kaplan-Meier 法により推定し、中央値とその 95% CI を示した。

パート G では、組入れ前にフルベストラントを 1 サイクル以上投与された被験者も含まれ、この前治療により治験薬の効果及び疾患の増悪の解釈を困難にしている可能性があった。そのため抗腫瘍効果及びイベント発生までの期間について作表するに留めた。

＜生体試料分析＞

本治験中に採取された血漿検体は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法を用いて、アベマシクリブ及び代謝物の LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）、LSN3106729（M18）及び LSN2878851（M1）、並びに併用投与したフルベストラントを分析した。CSF 検体は、LC-MS/MS 法を用いて、アベマシクリブ及びその代謝物 M2 及び M20 を分析した。

＜薬物動態＞

薬物動態解析は、アベマシクリブを 1 回以上投与され、薬物動態パラメータを算出するための検体が採取された被験者を対象に実施した。アベマシクリブの薬物動態パラメータは WinNonlin 6.3 を用いて標準的なノンコンパートメント法により算出した。薬物動態パラメータは一覧表を

作成し、記述統計量で要約した。用量比例性の検討では、最小二乗幾何平均値とその 90% CI を用量別に示すとともに、用量で標準化した幾何平均値の比とその CI を示した。

＜薬力学＞

薬力学的バイオマーカーの解析は、薬力学的評価を受けた被験者を対象に実施した。薬力学的バイオマーカーの結果は、アベマシクリブの直近の投与からの経過時間とともに、一覧表にした。適宜、薬力学的バイオマーカーはアベマシクリブの用量別に、以下の変数を用いてプロット図を作成した。

- 血漿中濃度
- 個々の被験者での採取時間

＜安全性＞

安全性に関する解析は、アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者を対象に実施した。DLT 及び DLT に相当する毒性は、コホート別に一覧表を作成し要約した。

投与期間中に発現した有害事象及び重篤な有害事象は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）のコード（カテゴリーと用語）version 4.02 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 17.0 又は 18.0 の用語により要約した。関連する血液生化学的検査値は、CTCAE ver.4.02 のグレード分類に従い一覧表を作成し、各サイクルで最大のグレードを要約した。バイタルサイン及び心電図データは一覧表を作成し要約した。死亡例はすべて一覧表を作成し要約した。輸血データ及び X 線画像データは一覧表を作成した。

＜被験者数の設定根拠＞

特定癌腫を対象とした拡大フェーズの各パート（パート B、C、D、E、F 及び G）の組入れ被験者数は少なくとも 15 例としたが、治験依頼者の承認があれば、各パートには最大 45～60 例までを組入れ可能とした。目標被験者数（最大 45～60 例）は、腫瘍関連探索マーカー（tumor-relevant exploratory markers）の発現の有無によって、各癌腫での ORR が 5%から 34.5%～40%まで異なることに基づいている（マーカー発現ありでの ORR：34.5%～40%、マーカー発現なしでの ORR：5%）。腫瘍関連探索マーカー例として、KRAS（NSCLC、結腸直腸癌）、CDKN2A（GBM、黒色腫）、エストロゲン受容体（乳癌）がある。マーカー発現ありの被験者と発現なしの被験者を同数に設定する場合、ORR 5%と 34.5%～40%とを検出力 85%で識別するには、各パートあたり 45～60 例の被験者が必要であった（表 2.7.6.6-1 参照）。したがって、特定癌腫を対象とした拡大フェーズへの組入れでは、各パートにおいてマーカー発現ありと発現なしとのグループ間での ORR の差を識別する検出力を最大にするため、マーカー発現ありの被験者と発現なしの被験者が同数になるよう調整した。

表 2.7.6.6-1 JPBA 試験における検出力の計算（JPBA 試験）

Sample Size	$N_{marker\ absent}$	$N_{marker\ present}$	$ORR_{marker\ absent}$	$ORR_{marker\ present}$	Power[a]
N=45	~23	~23	5%	40%	85%
N=60	30	30	5%	34.5%	85%

Abbreviations: N = number of patients; ORR = objective response rate.
[a] Type I error $\alpha = 0.05$, one-sided test, Fisher's exact test.
(CSR: Table JPBA.9.6)

2.7.6.6.2　試験成績

パート A、B、C、E 及び F は治験総括報告書（データカットオフ：2014 年 5 月 29 日）に基づいた結果を示し、乳癌を対象としたパート D 及びパート G については、治験総括報告書補遺（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で更新された結果を示した。

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.6-2（2014 年 5 月 29 日時点）及び表 2.7.6.6-3（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）に示す。

本治験では、合計 282 例から文書による同意を取得し、このうち 225 例が組み入れられ、全例が 1 回以上治験薬を投与された。225 例中 33 例が用量漸増フェーズ（パート A）に、192 例が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）にそれぞれ組み入れられた。2014 年 5 月 29 日のデータカットオフ時点で 196 例が治験薬投与を中止し［大部分が原疾患の増悪のため（76.0%）］、パート B からパート G の 29 例が投与継続中であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、パート D では 42 例が治験薬投与を中止し、5 例が投与継続中であった。治験薬投与を中止した 42 例中 21 例はアベマシクリブ 150 mg Q12H を投与され、残り 21 例はアベマシクリブ 200 mg Q12H を投与された。パート G では 14 例が治験薬投与を中止し、5 例が投与継続中であった。

有効性は、特定癌腫を対象とした拡大フェーズに組み入れられ、アベマシクリブを 1 回以上投与された 192 例を対象に評価した（有効性解析対象集団）。

安全性は、本治験に組み入れられ、アベマシクリブを 1 回以上投与された 225 例（用量漸増フェーズの 33 例、特定癌種を対象とした拡大フェーズの 192 例）を対象に検討した（安全性解析対象集団）。

表 2.7.6.6-2 被験者の内訳（2014 年 5 月 29 日時点）（同意取得被験者）（JPBA 試験）

Parameter	Study Part A LY2835219 Total (N=33)	Study Part B NSCLC LY2835219 Total (N=68)	Study Part C GBM LY2835219 Total (N=17)	Study Part D Breast LY2835219 Total (N=47)	Study Part E Melanoma LY2835219 Total (N=26)	Study Part F Colorectal LY2835219 150 mg (N=15)	Study Part G Breast (HR+) LY2835219 200 mg (N=19)	Total (N=282)
Patient Population								
All Entered Patients: Patients entered (signed informed consent)	—	—	—	—	—	—	—	282
Entered but not enrolled: Patients entered but not enrolled (assigned treatment)	—	—	—	—	—	—	—	57
All Enrolled Patients: Patients enrolled and assigned treatment	33	68	17	47	26	15	19	225
Patients on Therapy: Patients enrolled and received at least 1 dose of study drug	33	68	17	47	26	15	19	225
Ongoing at time of analysis	0	6	2	8	1	0	12	29
Primary Reason for Discontinuation from study drug [n (%) of patients on therapy]								
Adverse Event	1 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.8%)	1 (6.7%)	0	4 (1.8%)
Death	0	3 (4.4%)	0	0	1 (3.8%)	0	0	4 (1.8%)
Subject Decision - Consent Withdrawn	2 (6.1%)	4 (5.9%)	0	4 (8.5%)	4 (15.4%)	1 (6.7%)	0	15 (6.7%)
Physician Decision	2 (6.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.9%)
Progressive Disease	28 (84.8%)	54 (79.4%)	15 (88.2%)	35 (74.5%)	19 (73.1%)	13 (86.7%)	7 (36.8%)	171 (76.0%)
Primary Reason for Early Study Discontinuation								
Entry Criteria Not Met	0	0	0	0	0	0	0	45
Subject Decision - Consent Withdrawn	0	0	0	0	0	0	0	12

Abbreviations: N = total population size; n = number of patients; mg = milligram.
(CSR: Table JPBA.10.1)
注）NSCLC = non-small cell lung cancer; GBM = glioblastoma multiforme; HR+ = hormone receptor positive.

表 2.7.6.6-3 被験者の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点、パート D 及び G）（同意取得被験者）（JPBA 試験）

Parameter	Study Part D Breast LY2835219 Total (N=47)	Study Part G Breast (HR+) LY2835219 200 mg (N=19)	Total (N=66)
Patient Population			
All Entered Patients: Patients entered (signed informed consent)	—	—	66
Entered but not enrolled: Patients entered but not enrolled (assigned treatment)	—	—	0
All Enrolled Patients: Patients enrolled and assigned treatment	47	19	66
Patients on Therapy: Patients enrolled and received at least 1 dose of study drug	47	19	66
Ongoing at time of analysis	5	5	10
Primary Reason for Discontinuation from study drug [n (%) of patients on therapy]			
Subject Decision - Consent Withdrawn	4 (8.5%)	1 (5.3%)	5 (7.6%)
Progressive Disease	38 (80.9%)	13 (68.4%)	51 (77.3%)
Primary Reason for Early Study Discontinuation			
Entry Criteria Not Met	0	0	0
Subject Decision - Consent Withdrawn	0	0	0

Abbreviations: N = total population size; n = number of patients; mg = milligram.
(CSR Addendum: Table JPBA.10.1)
注）HR+ = hormone receptor positive.

2.7.6.6.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6-17 に示す。

本治験に組み入れられた被験者 225 例中、白人は 212 例（94.2%）、女性は 150 例（66.7%）であった。年齢の中央値は 61.0 歳（24～85 歳）、身長の中央値は 165.0 cm（142～188 cm）、体重の中央値は 70.50 kg（43.6～175.1 kg）、body mass index（BMI）の中央値は 25.50 kg/m^2（15.8～52.9 kg/m^2）であった。腫瘍の初期診断は 182 例（80.9%）が病理組織学的に確認された。初期診断時の病期分類は、ステージ IV が 88 例（42.5%）、ステージ III が 26 例（12.6%）であった。TNM 分類では、多くの被験者は、原発腫瘍では TX が 81 例（38.6%）、T4 が 33 例（15.7%）、T2 が 28 例（13.3%）、T3 が 24 例（11.4%）であり、リンパ節転移では NX が 72 例（34.3%）、N0 が 58 例（27.6%）であり、遠隔転移では M0 が 87 例（41.2%）、MX が 65 例（30.8%）であった。

2.7.6.6.2.3 有効性

2014 年 5 月 29 日時点の有効性の結果を表 2.7.6.6-4 に示す。

アベマシクリブは特に NSCLC 及び転移性乳癌患者において臨床的な活性を示すことが示唆された。これらの集団の患者における結果の要約を以下に示す。

- パート B（NSCLC 患者）において、68 例中 2 例（2.9%）に PR が認められ、内訳はアベマシクリブ 150 mg Q12H を投与した 1 例とアベマシクリブ 200 mg Q12H を投与した 1 例であった。残りの患者の内訳は、31 例（45.6%）が SD、16 例（23.5%）が PD 及び 19 例（27.9%）が評価不能であった。NSCLC 患者について以下の部分集団解析結果も得られている。
  - 29 例の腫瘍に KRAS 変異があることが報告された。KRAS 変異集団において、1 例（3.4%）が PR、9 例（31.0%）が SD ≥24 週間、6 例（20.7%）が SD <24 週間、7 例（24.1%）が PD、6 例（20.7%）が評価不能であった。
  - 33 例の腫瘍が KRAS 野生型であることが報告された。KRAS 野生型集団において、1 例（3.0%）が PR、4 例（12.1%）が SD ≥24 週間、8 例（24.2%）が SD <24 週間、9 例（27.3%）が PD、11 例（33.3%）が評価不能であった。
  - 6 例の腫瘍に EGFR 変異があることが報告された。PR 又は SD ≥24 週間の患者はなく、3 例（50.0%）は SD <24 週間、1 例（16.7%）は PD、2 例（33.3%）は評価不能であった。
  - 55 例の腫瘍が上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）野生型であることが報告された。KRAS 野生型集団において、2 例（3.6%）が PR（1 例は扁平上皮組織型）、14 例（25.5%）が SD ≥24 週間、9 例（16.4%）が SD <24 週間、15 例（27.3%）が PD、15 例（27.3%）が評価不能であった。
- パート D（転移性乳癌患者）において、47 例中 11 例（23.4%）に PR が認められ、内訳は 150 mg Q12H を投与した 7 例と 200 mg Q12H を投与した 4 例であった。残りの患者の内訳は、22 例（46.8%）が SD、11 例（23.4%）が PD 及び 3 例（6.4%）が評価不能であった。乳癌患者について以下の部分集団解析結果も得られている。
  - 36 例は HR+転移性乳癌であることが治験責任医師より報告された。これらのうち 11 例（30.6%）が PR、11 例（30.6%）が SD ≥24 週間、7 例（19.4%）が SD <24 週間、5 例（13.9%）が PD、2 例（5.6%）が評価不能であった。

- 9 例は HR 陰性（HR-）の病変を有することが治験責任医師より報告された。これらのうち PR の患者はなく、1 例（11.1%）が SD ≥24 週間、2 例（22.2%）が SD <24 週間、6 例（66.7%）が PD であった。
- 11 例は HR+、HER2+の病変を有していた。これらのうち 4 例（36.4%）が PR、2 例（18.2%）が SD ≥24 週間、5 例（45.5%）が SD <24 週間であり、PD の患者はなかった。
- 25 例は HR+、HER2-の病変を有していた。これらのうち 7 例（28.0%）が PR、9 例（36.0%）が SD ≥24 週間、2 例（8.0%）が SD <24 週間、5 例（20.0%）が PD、2 例（8.0%）が評価不能であった。
- 5 例は HR-、HER2+の病変を有していた。これらのうち 1 例（20.0%）が SD ≥24 週間、2 例（40.0%）が SD <24 週間、2 例（40.0%）が PD であった。
- 4 例は HR-、HER2-の病変を有していた。4 例全例が PD であった。

- パート G（HR+乳癌患者、アベマシクリブをフルベストラントと併用）において、19 例中 4 例（21.1%）に PR、11 例（57.9%）に SD、4 例（21.1%）に PD が認められた。19 例中 11 例が測定可能病変を有し、4 例の PR が含まれた。測定可能病変のあった患者について、ORR は 36.4%、DCR は 72.7%であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の有効性の結果（パート D 及びパート G）を表 2.7.6.6-5 に示す。
転移性乳癌患者における結果の要約を以下に示す。

- パート D（転移性乳癌患者）において、47 例中 1 例（2.1%、150 mg Q12H を投与）に CR が認められ、11 例（23.4%）に PR が認められた。PR の内訳は 150 mg Q12H を投与した 7 例と 200 mg Q12H を投与した 4 例であった。残りの患者の内訳は、21 例（44.7%）が SD、11 例（23.4%）が PD 及び 3 例（6.4%）が評価不能であった。乳癌患者について以下の部分集団解析結果も得られている。
  - 36 例は HR+転移性乳癌であることが治験責任医師より報告された。これらのうち 1 例（2.8%）が CR、11 例（30.6%）が PR、10 例（27.8%）が SD ≥24 週間、7 例（19.4%）が SD <24 週間、5 例（13.9%）が PD、2 例（5.6%）が評価不能であった。
  - 9 例は HR 陰性（HR-）の病変を有することが治験責任医師より報告された。これらのうち CR 又は PR の患者はなく、1 例（11.1%）が SD ≥24 週間、2 例（22.2%）が SD <24 週間、6 例（66.7%）が PD であった。
  - 11 例は HR+、HER2+の病変を有していた。これらのうち 1 例（9.1%）が CR、3 例（27.3%）が PR、2 例（18.2%）が SD ≥24 週間、5 例（45.5%）が SD <24 週間であり、PD の患者はなかった。
  - 25 例は HR+、HER2-の病変を有していた。これらのうち 8 例（32.0%）が PR、8 例（32.0%）が SD ≥24 週間、2 例（8.0%）が SD <24 週間、5 例（20.0%）が PD、2 例（8.0%）が評価不能であった。
  - 5 例は HR-、HER2+の病変を有していた。これらのうち 1 例（20.0%）が SD ≥24 週間、2 例（40.0%）が SD <24 週間、2 例（40.0%）が PD であった。
  - 4 例は HR-、HER2-の病変を有していた。4 例全例が PD であった。

- パート G（HR+乳癌患者、アベマシクリブをフルベストラントと併用）において、19 例中 5 例（26.3%）に PR、10 例（52.6%）に SD 及び 4 例（21.1%）に PD が認められた。19 例中 11 例が測定可能病変を有し、5 例の PR が含まれた。測定可能病変のあった患者について、ORR は 45.5%、DCR は 72.7%であった。

表 2.7.6.6-4 有効性の結果（2014 年 5 月 29 日時点）（有効性解析対象集団）（JPBA 試験）

Cohort	Best Overall Response			Duration of Overall Response[a]	Median PFS
	Response Rate	DCR	CBR[b]		
NSCLC (Part B; N = 68)	2.9%	48.5%	–	7.5 and 7.4 months (2 pts)	2.0 months
KRAS mutant (N = 29)	3.4%	55.2%	–	7.4 months (1 pt)	2.8 months
KRAS wild type (N = 33)	3.0%	39.4%	–	7.5 months (1 pt)	1.9 months
EGFR mutant (N = 6)	0%	50.0%	–	–	2.4 months
EGFR wild type (N = 55)	3.6%	45.5%	–	7.5 and 7.4 months (2 pts)	2.0 months
LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 26)	3.8%	42.3%	–	7.5 months (1 pt)	2.0 months
LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 42)	2.4%	52.4%	–	7.4 months (1 pt)	2.6 months
GBM (Part C; N = 17)[c]	0%	17.6%	–	–	1.1 months
Breast cancer (Part D; N = 47)[d]	23.4%	70.2%	48.9%	13.4 months	5.8 months
HR+ (N = 36)	30.6%	80.6%	61.1%	13.4 months	8.8 months
HR+, HER2+ (N = 11)	36.4%	100%	54.5%	4.60, 9.95, 9.23, and 5.32 months (4 pts)	7.2 months
HR+, HER2- (N = 25)	28.0%	72.0%	64.0%	13.4 months	8.8 months
LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 25)	28.0%	68.0%	56.0%	Not reached	8.8 months
LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 22)	18.2%	72.7%	40.9%	10.05, 3.68, 5.32, and 13.37 months (4 pts)	4.1 months
Melanoma (Part E; N = 26)	3.8%	26.9%	–	5.5 months (1 pt)	2.0 months
BRAF mutant (N = 3)	0%	0%	–	–	2.0 months
BRAF wild type (N = 19)	5.3%	36.8%	–	5.5 months (1 pt)	2.0 months
Colorectal cancer (Part F; N = 15)	0%	13.3%	–	–	1.9 months
HR+ Breast cancer (Part G; N = 19)	21.1%	78.9%	63.2%	1.91, 5.13, 3.94, and 1.87 months (4 pts)	8.8 months

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; GBM = glioblastoma multiforme; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR+ = hormone receptor positive; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; pt = patient; PR = partial response; Q12H = every 12 hours; SD = stable disease.

[a] Median duration of response is reported if ≥5 patients had a response in each category. If less than 5 patients had a response, individual values are presented.

[b] CBR (percentage of patients with a PR or SD ≥24 weeks) is reported for the breast cancer cohorts (Part D and Part G) only.

[c] Notably, 1 patient who received 19 cycles of treatment and 1 patient who received 24 cycles of treatment remained on treatment with SD at data cutoff.

[d] Patients progressing on an endocrine therapy prior to study entry were allowed to continue that specific endocrine therapy upon which progression had occurred with the addition of LY2835219. Ten of the 47 patients in Part D continued an endocrine therapy upon which progression had occurred including letrozole (3 patients), fulvestrant (2 patients), tamoxifen (2 patients), exemestane (2 patients), and anastrozole (1 patient). Four of these ten patients had a best response of PR (40%) and 6 had a best response of SD (60%).

(CSR: Table JPBA.2.1)

表 2.7.6.6-5 有効性の結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点、パート D 及び G）（有効性解析対象集団）（JPBA 試験）

Cohort	Best Overall Response			Duration of Overall Response[a]	Median PFS
	Response Rate	DCR	CBR		
Breast cancer (Part D; N = 47)	25.5%	70.2%	48.9%	13.4 months	5.8 months
HR+ (N = 36)	33.3%	80.6%	61.1%	13.4 months	8.8 months
HR+, HER2+ (N = 11)	36.4%	100%	54.5%	16.8, 8.0, 9.2, and 5.3 months (4 pts)	7.2 months
HR+, HER2- (N = 25)	32.0%	72.0%	64.0%	13.4 months	8.8 months
LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 25)	32.0%	68.0%	56.0%	13.7 months	8.8 months
LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 22)	18.2%	72.7%	40.9%	21.4, 3.7, 5.3, and 13.4 months (4 pts)	4.1 months
HR+ Breast cancer (Part G; N = 19)	26.3%	78.9%	63.2%	13.6 months	9.2 months

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; DCR = disease control rate; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR+ = hormone receptor positive; PFS = progression-free survival; pt = patient; Q12H = every 12 hours.

[a] Median duration of response is reported if ≥5 patients had a response in each category. If less than 5 patients had a response, individual values are presented.

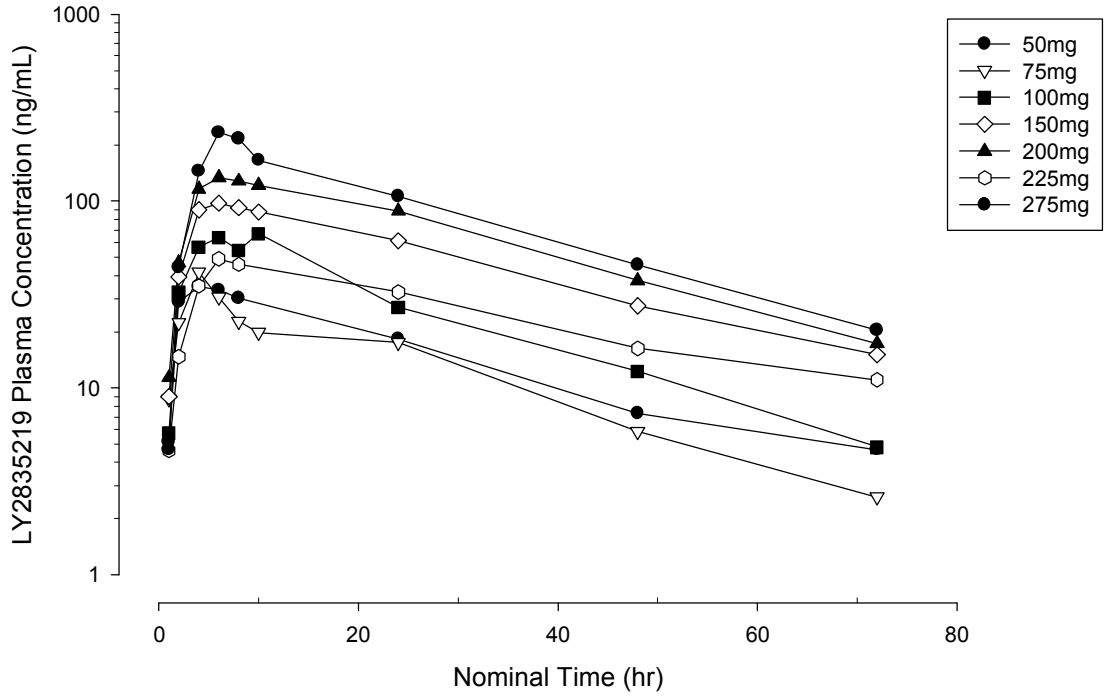
(CSR Addendum: Table JPBA.11.4 and 11.5)

2.7.6.6.2.4　　薬物動態

＜血漿中アベマシクリブの薬物動態＞

アベマシクリブ単回経口投与後の薬物動態データは 222 例から得られた。アベマシクリブ単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-6 に示す。

アベマシクリブ単回経口投与したとき、アベマシクリブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。アベマシクリブの血漿中濃度推移から、アベマシクリブの吸収は緩徐で、t_{max} は 4～6 時間であった。アベマシクリブの CL/F は 34.9～83.4 L/hr で中程度～高値を示し、V_{ss}/F は約 1300～4930 L で高値を示した。$t_{1/2}$ の平均値は 17.4～38.1 時間であり、用量に関連する一貫した傾向はなく、用量依存的なクリアランスの変化がないことが示唆された。薬物動態の変動は大きく、CV は C_{max} で最大 117%、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）で最大 96%であった。



(CSR: Figure JPBA.11.22)

図 2.7.6.6-2 アベマシクリブを 50～275 mg の用量範囲で単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（幾何平均値）（片対数目盛）（JPBA 試験）

表 2.7.6.6-6 アベマシクリブを 50～275 mg の用量範囲で単回経口投与したときの
アベマシクリブの薬物動態パラメータ（JPBA 試験）

Geometric Mean[a] (%CV)	LY2835219 Dose						
	50 mg (N = 4)	75 mg (N = 3)	100 mg (N = 7)	150 mg (N = 85)	200 mg (N = 117)	225 mg (N = 3)	275 mg (N = 3)
C_{max} (ng/mL)	39.6 (54)	41.9 (21)	68.8 (117)	114 (83)	158 (92)	49.1 (60)	246 (75)
T_{max}[b] (hr)	3.99 (2.12-4.35)	4 (2-4)	6 (4-10)	6 (2-70.53)	6.02 (1.98-72.45)	6 (6-6)	6 (6-7.92)
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng*hr/mL)	1060 (68)	878 (64)	1690 (95)	3420 (82)	4600 (96)	1820 (39)	6240 (39)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	1270 (88)	943 (64)	1880 (96)	4010 (80)	5220 (105)	2700 (17)	7890 (5)
CL/F (L/hr)	39.5 (88)	79.5 (64)	53.3 (96)	37.4 (80)	38.3 (105)	83.4 (17)	34.9 (5)
V_{ss}/F (L)	1460 (38)	2220 (62)	1660 (99)	1310 (73)	1300 (96)	4930 (84)	1360 (93)
$t_{1/2}$[c] (hr)	25.8 (17.6-44.1)	17.4 (15.9-18.5)	20.8 (11.5-29.0)	22.8 (8.92-60.8)	21.3 (11.6-63.0)	38.1 (15.5-62.7)	25.0 (12.4-63.9)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-tlast}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable plasma concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_{ss}/F = oral volume of distribution at steady state.

[a] Individual values are reported when patient numbers < 3

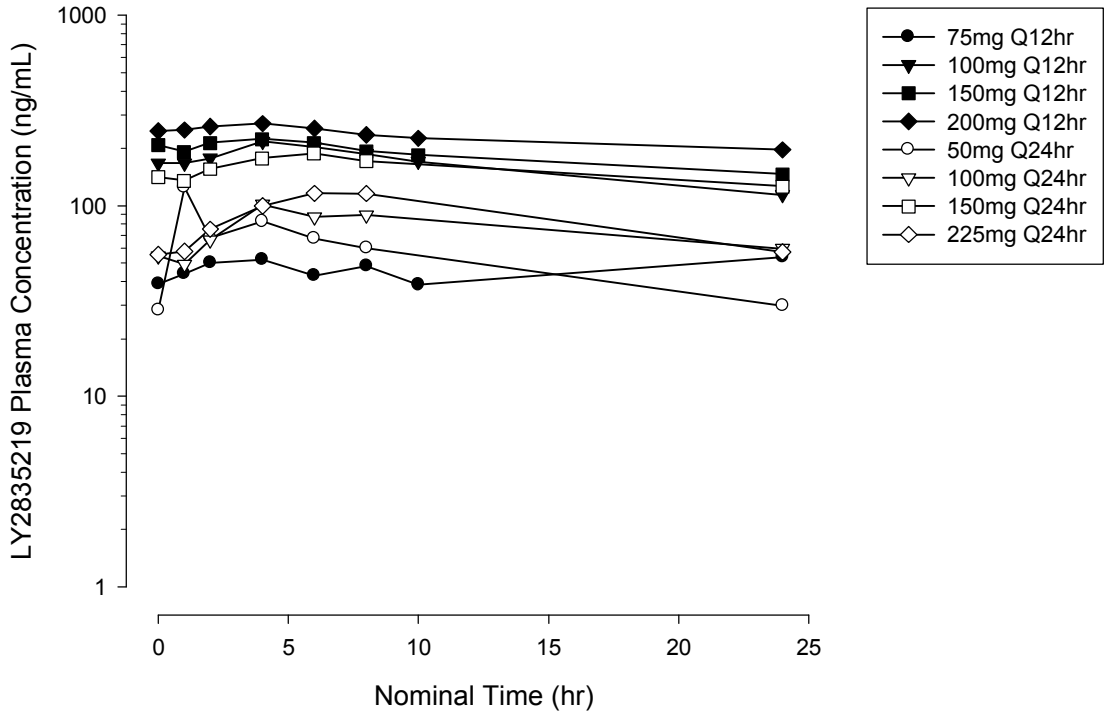
[b] Median (min-max)

[c] Geometric mean (min-max)

(CSR: Table JPBA.11.13)

アベマシクリブを反復経口投与後の薬物動態データは 146 例から得られた。アベマシクリブを反復経口投与したときの定常状態におけるアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-7 に示す。

アベマシクリブを 24 時間ごと（1 日 1 回）に反復経口投与したとき、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$）は単回経口投与時に比べてわずかに高かった。アベマシクリブを 12 時間ごと（1 日 2 回）に反復経口投与後の定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）の幾何平均値は、150 mg Q12H で 4280 ng･hr/mL、200 mg Q12H で 5520 ng･hr/mL であり、24 時間ごとの投与時に比べて増加した（$AUC_{0\text{-}24,ss}$ は、$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$ の 2 倍ではなく、第 1 サイクルの 28 日目に 1 回投与後の AUC である）。$C_{max,ss}$ 値は 24 時間ごとの投与よりも高く、t_{max} の中央値は約 4 時間であった。薬物動態の変動は中程度～高度で、CV は $C_{max,ss}$ で最大 86%、$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$ で最大 90%であった。



(CSR: Figure JPBA.11.23)

図 2.7.6.6-3 アベマシクリブを 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの
定常状態におけるアベマシクリブの血漿中濃度推移（幾何平均値）（片対数目盛）（JPBA 試験）

表 2.7.6.6-7 アベマシクリブを 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの
アベマシクリブの薬物動態パラメータ（JPBA 試験）

Geometric Mean[a] (%CV)	LY2835219 Dose							
	50 mg (N = 2)	100 mg (N = 3)	150 mg (N = 3)	225 mg (N = 3)	75 mg (N = 3)	100 mg (N = 8)	150 mg (N = 72)	200 mg (N = 52)
Tau (hr)	24	24	24	24	12	12	12	12
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	5.34,[a] 125	48.7 (168)	134 (47)	54.7 (27)	34.0 (57)	144 (61)	169 (95)	197 (82)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	28.6,[a] 254	102 (198)	189 (35)	121 (38)	58.7 (37)	226 (51)	249 (86)	298 (72)
$T_{max,ss}$[b] (hr)	1.67,[a] 4.3	4.25 (4-4.33)	6 (6-6)	6 (4-8)	4.07 (0-8)	4 (2-6.03)	3.95 (0-10.15)	4 (0-10)
$AUC_{0-\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	334,[a] 4557	1840 (172)	3448,[a] 5162	3164,[a] 1576	546 (43)	2250 (54)	2390[c] (90)	3000[c] (69)
$AUC_{0-24hr,ss}$ (ng*hr/mL)	334,[a] 4557	1840 (172)	3448,[a] 5162	3164,[a] 1576	1300 (49)	3910 (53)	4280[c] (94)	5520[c] (70)
R_{AUC}	0.76,[a] 7.80	2.46 (26)	1.86,[a] 5.82	5.16,[a] 0.981	1.85 (46)	3.01[c] (99)	2.63[c] (58)	2.53[c] (67)
R_{Cmax}	1.04,[a] 7.63	2.14 (43)	3.65 (68)	2.46 (107)	1.4 (26)	2.43[c] (94)	2.18[c] (58)	1.87[c] (58)
L	0.49,[a] 3.6	1.23 (20)	0.89,[a] 2.98	1.43,[a] 0.55	0.579 (34)	0.979[c] (90)	0.639[c] (54)	0.578[c] (46)

Abbreviations: $AUC_{0-\tau,ss}$ = area under the steady state plasma concentration-time curve over a dosing interval; $AUC_{0-24hr,ss}$ = area under the steady state plasma concentration-time curve over 24 hours; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; L = linearity index; R_{AUC} = accumulation ratio for AUC; R_{Cmax} = accumulation ratio for C_{max}; $T_{max,ss}$ = time to maximum observed plasma concentration at steady state.

[a] Individual values are reported when patient numbers <3

[b] Median (min-max)

[c] Geometric mean and CV are based on patient numbers <N

(CSR: Table JPBA.11.14)

＜用量比例性＞

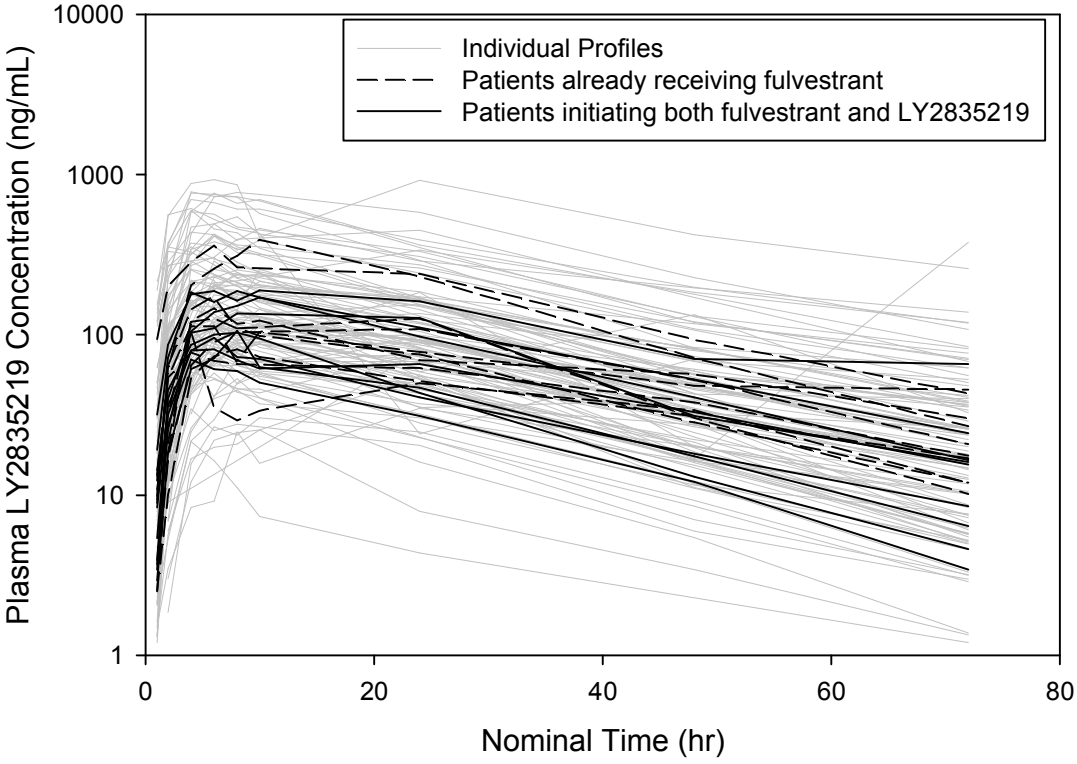
アベマシクリブを 50～275 mg の範囲で単回経口投与したときのアベマシクリブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は事前に規定した用量比例性の基準を満たさなかったが、用量で標準化した C_{max} の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.02（0.93, 1.11）から 1.11（0.64, 1.91）、用量で標準化した $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.08（0.97, 1.20）から 1.61（0.85, 3.05）であった（表 2.7.6.6-18）。図 2.7.6.6-7 及び図 2.7.6.6-8 も踏まえた上で、単回投与での曝露量はほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

アベマシクリブを 75～200 mg の範囲で 1 日 2 回反復投与したときのアベマシクリブの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ は事前に規定した用量比例性の基準を満たさなかったが、用量で標準化した $C_{max,ss}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.84（0.38, 1.83）から 0.97（0.85, 1.11）、用量で標準化した $AUC_{0-\tau,ss}$ の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.96（0.43, 2.13）から 0.99（0.87, 1.13）であった（表 2.7.6.6-19）。図 2.7.6.6-9 及び図 2.7.6.6-10 も踏まえた上で、反復投与での曝露量はほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

＜アベマシクリブ+フルベストラント＞

フルベストラントとの併用でアベマシクリブ単回経口投与後の血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-8 に、フルベストラントとの併用でアベマシクリブ反復経口投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-9 に示す。

アベマシクリブ 200 mg とフルベストラント 500 mg を併用投与するパート G に組み入れられた、進行又は転移性で HR+乳癌患者（19 例）において、アベマシクリブの曝露量は、フルベストラントの治療開始の時期に関係なく、すべての解析対象集団の曝露量と同様であった。パート G において第 1 サイクルの 28 日目に観察されたフルベストラントの血漿中トラフ濃度は、患者を対象にフルベストラントを単剤投与した文献での報告値と同様であった。



(CSR: Figure JPBA.11.24)

図 2.7.6.6-4 パート G に組み入れられた HR+乳癌患者にフルベストラント 500 mg との併用でアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの被験者別のアベマシクリブの血漿中濃度推移（黒色破線及び黒色実線）及びその他のがん患者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの被験者別のアベマシクリブの血漿中濃度推移（灰色実線）（片対数目盛）（JPBA 試験）

表 2.7.6.6-8 パート G に組み入れられた HR+乳癌患者にフルベストラント 500 mg 筋肉内投与との併用でアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（JPBA 試験）

Geometric Mean (%CV)	LY2835219 200 mg with fulvestrant 500 mg						
	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*hr/mL)	CL/F (L/hr)	V_{ss}/F (L/hr)	$t_{1/2}$[b] (hr)
Patients initiating both LY2835219 and fulvestrant (N = 9)	119 (38)	7.88 (4.05–9.83)	3540 (57)	3950 (65)	50.6 (65)	1650 (45)	19.8 (14.8-36.2)
Patients already receiving fulvestrant at the start of LY2835219 (N = 10)	144 (61)	6 (4.1-24.47)	4720 (54)	5740 (57)	34.8 (57)	1440 (74)	24.7 (13.1–63.0)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable plasma concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; HR+ = hormone receptor positive; hr = hour; N = number of patients; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration; V_{ss}/F = oral volume of distribution at steady state.

[a] Median (min-max)

[b] Geometric mean (min-max)

(CSR: Table JPBA.11.15)

表 2.7.6.6-9 パート G に組み入れられた HR+乳癌患者にフルベストラント 500 mg 筋肉内投与との併用でアベマシクリブ 200 mg を反復経口投与したときの定常状態におけるアベマシクリブの薬物動態パラメータ（JPBA 試験）

Geometric Mean[a] (%CV)	LY2835219 with fulvestrant 500 mg				
	LY2835219 Dose (mg)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$T_{max,ss}$[b] (hr)	$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$ (ng*hr/mL)
Patients who initiated LY2835219 and fulvestrant simultaneously	100 (N = 1)	97.9	152	3.92	1420
	150 (N = 6)	141 (51)	215 (65)	3.94 (1.88-9.77)	2170 (63)
	200 (N = 2)	270, 129	317, 190	4, 1.08	3458, 1863
Patients already receiving fulvestrant at the start of LY2835219	150 (N = 2)	208, 255	299, 373	3.93, 2.03	3070, 3546
	200 (N = 5)	139 (48)	264 (45)	1.12 (0-6)	2310 (40)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}\tau,ss}$ = area under the steady state plasma concentration-time curve over a dosing interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; HR+ = hormone receptor positive; hr = hour; N = number of patients; $T_{max,ss}$ = time to maximum observed plasma concentration at steady state.

[a] Individual values are reported when N <3

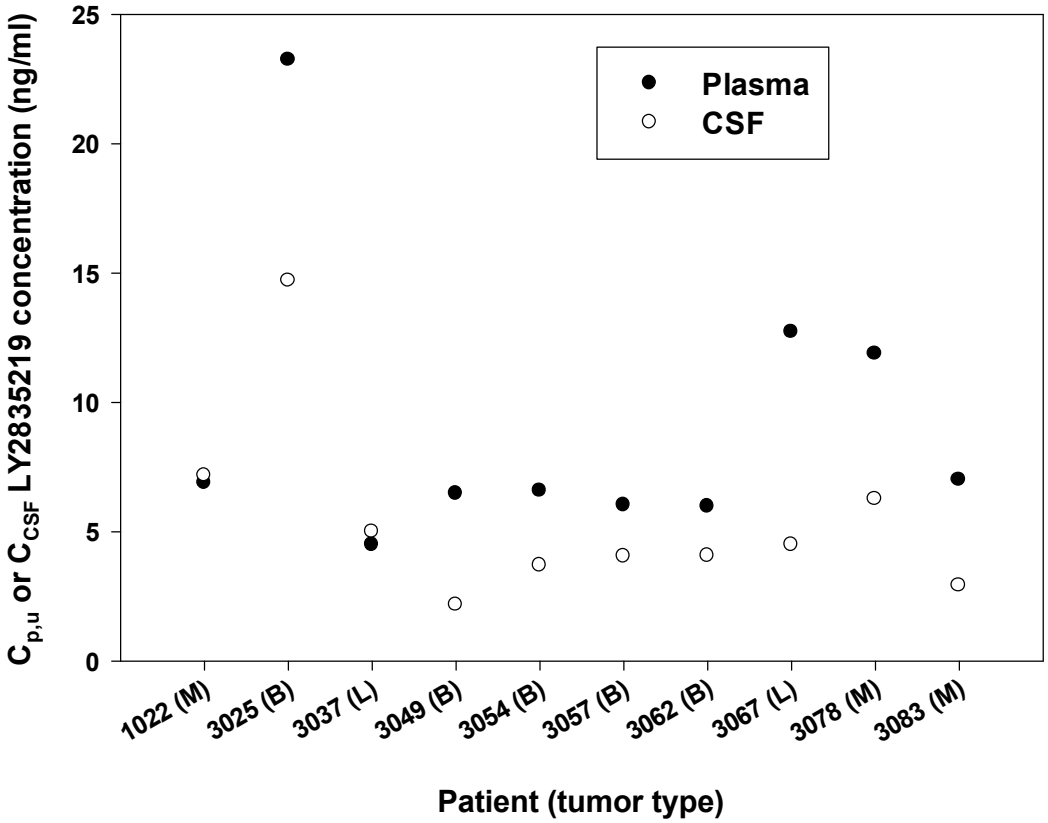
[b] Median (min-max)

(CSR: Table JPBA.11.16)

＜CSF 中アベマシクリブ濃度＞

同じ採取時点におけるアベマシクリブの CSF 中濃度と血漿中非結合型濃度の関係を図 2.7.6.6-5 に示す。

アベマシクリブを 12 時間ごとに反復経口投与後の第 1 サイクルの 15 日目に、脳転移がある 10 例から CSF 検体を採取し、アベマシクリブとその主要代謝物 M2 及び M20 の濃度を測定した。アベマシクリブの CSF 中濃度は、おおむね血漿中非結合型濃度と同様であった。代謝物の CSF 中濃度は、アベマシクリブの濃度よりも低く、一部の被験者では定量下限濃度（1 ng/mL）未満であった。



Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; C_{CSF} = drug concentration in CSF; $C_{p,u}$ = unbound drug concentration in plasma; B = breast cancer; L = non-small cell lung cancer; M = melanoma.
(CSR: Figure JPBA.11.25)

図 2.7.6.6-5 同じ採取時点におけるアベマシクリブの CSF 中濃度と血漿中非結合型濃度の関係（JPBA 試験）

＜血漿中アベマシクリブ代謝物の薬物動態＞

アベマシクリブを単回経口投与後及び反復経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-10 及び表 2.7.6.6-11 に示す。

アベマシクリブを 50～275 mg の範囲で単回経口投与後の代謝物（M20、M2 及び M18）の血漿中濃度を測定した。代謝物の t_{max} は、M20 を除きアベマシクリブと同様であり、M20 では

150 mg 及び 200 mg 投与時に t_{max} の中央値は約 10 時間と長かった。3 つの代謝物のうち M20 は最も曝露量が多く、次に M2、そして M18 の順に減少した。アベマシクリブ 200 mg を単回経口投与後の代謝物の $t_{1/2}$ の平均値は、M2 が約 36 時間、M18 が約 39 時間及び M20 が約 32 時間であり、アベマシクリブの $t_{1/2}$（約 21 時間）より長かった。代謝物の $t_{1/2}$ は用量により変化しなかった。定常状態においても M20 は最も曝露量が多い代謝物であり、未変化体に対する割合の平均は $C_{max,ss}$ で 54.6%～77.83%、$AUC_{0-\tau,ss}$ で 60.2%～96.76%であった。M2 は二番目に曝露量が多い代謝物であり、定常状態における未変化体に対する割合の平均は $C_{max,ss}$ で 31.9%～50.1%、$AUC_{0-\tau,ss}$ で 36.3%～48.5%であった。M18 の相対割合は、$C_{max,ss}$ も $AUC_{0-\tau,ss}$ も未変化体の 20%を超えなかった。未変化体に対する各代謝物の割合は用量により変化しなかった。

表 2.7.6.6-10 アベマシクリブを単回経口投与したときの代謝物 M2、M18 及び M20 の薬物動態パラメータ（JPBA 試験）

Geometric Mean[a] (%CV)	LY2835219 Dose						
	50 mg (N = 4)	75 mg (N = 3)	100 mg (N = 7)	150 mg (N = 85)	200 mg (N =117)	225 mg (N = 3)	275 mg (N = 3)
LSN2839567（M2）							
C_{max} (ng/mL)	5.02 (55)	13.1 (41)	13.9 (72)	22.8 (79)	36.3 (80)	14.6 (70)	83.1 (64)
T_{max}[b](hr)	3.05 (2-4.35)	4 (2-4)	4.1 (4-8)	4.12 (1.93-70.53)	6 (2-72.45)	6 (6-6)	6 (6-7.92)
$AUC_{0-tlast}$ (ng*hr/mL)	123 (43)	280 (38)	403 (52)	718 (71)	1140 (81)	546 (64)	2260 (25)
$t_{1/2}$[c] (hr)	49.0 (19.7-121)	27.2 (25.1-29.1)	32.4 (22.7-49.1)	44.3[d] (17.0-6470)	36.1[d] (16.3-343)	82.9 (33.5-132)	38.1 (19.1-86.8)
LSN3106729（M18）							
C_{max} (ng/mL)	1.82[d] (25)	--	4.63 (70)	8.38[d] (97)	12.4[d] (106)	4.91 (98)	28.3 (93)
T_{max}[b] (hr)	3.98[d] (2.12-4)	--	6.02 (4-24.12)	6[d] (1.97-74.4)	6.02[d] (1.83-72.5)	6 (2-6)	6 (4-7.92)
$AUC_{0-tlast}$ (ng*hr/mL)	31.2[d] (142)	--	129 (70)	290[d] (105)	429[d] (122)	211 (112)	833 (36)
$t_{1/2}$[c] (hr)	17.4[a]	--	35.3[d] (23.1-51.6)	43.7[d] (20.8-335)	38.7[d] (14.7-227)	71.1 (39.0-107)	33.9 (20.6-60.9)
LSN3106726（M20）							
C_{max} (ng/mL)	11.1 (44)	--	20.8 (106)	36.4 (73)	53.2 (80)	22.8 (76)	99.7 (73)
T_{max}[b] (hr)	4.17 (2.12-6)	--	6 (4-10)	9.7 (2-71.45)	9.83 (4-72.45)	8 (7.97-24.93)	8 (6-10)
$AUC_{0-tlast}$ (ng*hr/mL)	411 (29)	--	764 (89)	1570 (69)	2280 (80)	1110 (73)	4000 (28)
$t_{1/2}$[c] (hr)	50.5 (28.4-128)	--	31.2[d] (20.0-41.9)	32.9[d] (15.7-95.0)	32.0[d] (15.0-95.9)	25.72,[a] 113.99	36.9 (18.2-120)

Abbreviations: $AUC_{0-tlast}$ = area under the plasma concentration- time curve from time 0 to the time of last quantifiable plasma concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum observed plasma concentration.

[a] Individual values are reported when patient numbers <3

[b] Median (min-max)

[c] Geometric mean (min-max)

[d] Geometric and CV are based on patient numbers <N

(CSR: Table JPBA.11.18)

表 2.7.6.6-11 アベマシクリブを 1 日 1 回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの代謝物 M2、M18 及び M20 の薬物動態パラメータ（JPBA 試験）

Geometric Mean[a] (%CV)	LY2835219 Dose							
	50 mg (N = 2)	100 mg (N = 3)	150 mg (N = 3)	225 mg (N = 3)	75 mg (N = 3)	100 mg (N = 8)	150 mg (N = 72)	200 mg (N = 52)
Tau (hr)	24	24	24	24	12	12	12	12
LSN2839567（M2）								
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	3.91,[a] 23.41	19.9 (32)	43.6 (63)	28.3 (10)	17.5 (41)	56.0 (62)	71.6 (61)	84.8 (76)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	10.37,[a] 42.66	40.3 (41)	60.3 (64)	60.6 (17)	26.8 (35)	84.2 (51)	104 (56)	128 (56)
$T_{max,ss}$[b] (hr)	1.67,[a] 4.3	4.25 (4-4.33)	6 (6-23.67)	6 (4-6)	2 (2-8)	3.96 (2-6.03)	3.85 (0-10.15)	4 (0-10)
$AUC_{0-\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	150,[a] 771	698 (36)	1252,[a] 1978	1221,[a] 984	265 (34)	845 (53)	1030[c] (58)	1270[c] (56)
LSN3106729（M18）								
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	1.86,[a] 7.41	6.70 (14)	11.9 (131)	9.93 (44)	--	23.9 (74)	25.0 (86)	26.2 (108)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	4.44,[a] 11.61	11.7 (25)	17.0 (132)	21.9 (28)	--	33.2 (74)	36.0 (80)	39.4 (89)
$T_{max,ss}$[b] (hr)	3.67,[a] 4.3	4 (1-4.33)	4 (2-6)	6 (4-6)	--	3.96 (0-6.05)	3.94 (0-10.15)	3.95 (0-10.08)
$AUC_{0-\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	74.9,[a] 224.4	231 (20)	479,[a] 708	473,[a] 467	--	335 (72)	349 (82)	384[c] (92)
LSN3106726（M20）								
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	8.33,[a] 50.1	33.4 (143)	89.4 (79)	54.1 (33)	--	117 (46)	127 (68)	141 (70)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	22.22,[a] 75.24	55.4 (139)	122 (64)	93.9 (34)	--	152 (48)	171 (64)	197 (55)
$T_{max,ss}$[b] (hr)	1.67,[a] 8.07	4.33 (4.25-8.03)	6 (4-8)	6 (6-8)	--	5 (2.08-6.05)	3.93 (0-10)	2.07 (0-10)
$AUC_{0-\tau,ss}$ (ng*hr/mL)	323,[a] 1620	1110 (131)	2328,[a] 4504	2676,[a] 1706	--	1610 (46)	1750[c] (65)	2000[c] (56)

Abbreviations: $AUC_{0-\tau,ss}$ = area under the steady state plasma concentration-time curve over a dosing interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed trough plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; $T_{max,ss}$ = time to maximum observed plasma concentration at steady state.

[a] Individual values are reported when patient numbers <3

[b] Median (min-max)

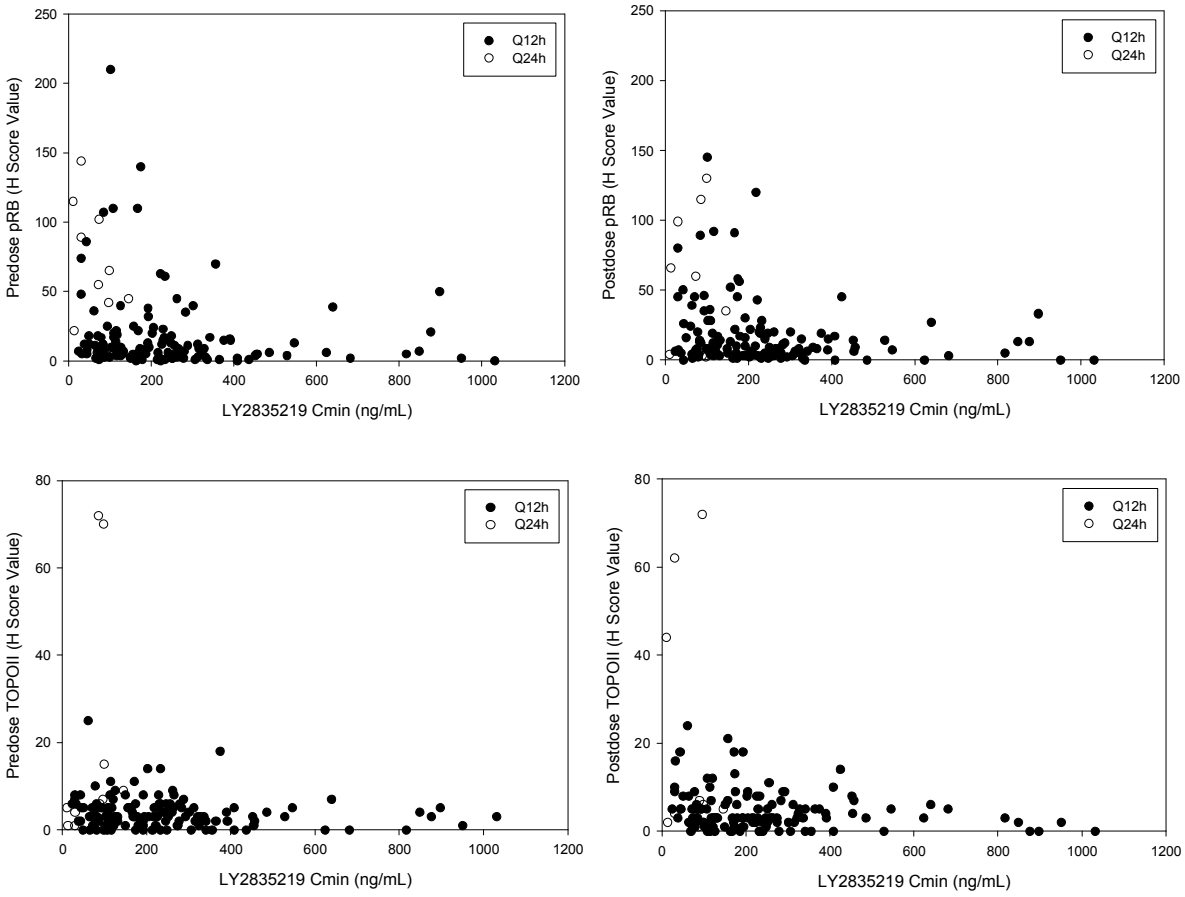
[c] Geometric mean and CV are based on patient numbers <N

(CSR: Table JPBA.11.19)

2.7.6.6.2.5 薬力学

皮膚検体を採取した 180 例のうち、第 1 サイクル 15 日目のアベマシクリブの血漿中濃度が測定できた 149 例を対象とした。第 1 サイクル 15 日目における皮膚検体中の pRb 及び topoIIα 発現量とアベマシクリブの血漿中濃度との関係を図 2.7.6.6-6 に示す。

投与前及び投与後 4 時間に採取した皮膚検体から、血漿中濃度の増加に伴い、pRb の発現量（H スコアで算出）が減少した。具体的には、定常状態でのアベマシクリブの血漿中トラフ濃度が 200 ng/mL を超えると、より一貫したサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase：CDK）4 及び 6（CDK4/6）の阻害が認められた。同様に、定常状態でのアベマシクリブの血漿中濃度が 200 ng/mL を超えると、topoIIα の発現量（H スコアで算出）が減少し、S 期の細胞密度の減少が認められた。



(CSR: Figure JPBA.11.34)

図 2.7.6.6-6 第 1 サイクル 15 日目における皮膚検体中の pRb 及び topoIIα 発現量とアベマシクリブの血漿中濃度との関係（JPBA 試験）

2.7.6.6.2.6　安全性

2.7.6.6.2.6.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.6-12 に示す。

投与期間の中央値は、パート A で 2 サイクル、パート B で 2 サイクル、パート C で 1 サイクル、パート D で 4 サイクル、パート E で 2 サイクル、パート F で 2 サイクル、パート G で 8 サイクルであった。

パート B からパート F の被験者のうち、アベマシクリブ 150 mg Q12H に割り付けられた被験者の最小用量は、100 mg Q12H が 14 例（17.3%）、50 mg Q12H が 2 例（2.5%）、25 mg Q12H が 1 例（1.2%）であった。また、アベマシクリブ 200 mg Q12H に割り付けられた被験者の最小用量は、150 mg Q12H が 33 例（35.9%）、100 mg Q12H が 6 例（6.5%）、50 mg Q12H が 1 例（1.1%）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までにパート D では、被験者は 1～29 サイクルの投与を受け、中央値は 4 サイクルであった。アベマシクリブ 150 mg Q12H の被験者の中央値は 6 サ

イクル、アベマシクリブ 200 mg Q12H の被験者の中央値は 4 サイクルであった。パート G では、被験者は 1～21 サイクルの投与を受け、中央値は 10 サイクルであった。

表 2.7.6.6-12 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

	Cycle	N	Number of Patients taken Study Drug [n (%)]	Cycle Delay* [n (%)]	Patients with at least 75% Dose Intensity [n (%)]	Median Dose Intensity
Study Part A	1	33	33 (100.0%)	0	26 (78.8%)	100.0
LY2835219	2	33	29 (87.9%)	7 (21.2%)	24 (72.7%)	96.4
Total	3	33	15 (45.5%)	3 (9.1%)	8 (24.2%)	82.1
	4	33	12 (36.4%)	1 (3.0%)	8 (24.2%)	85.7
	5	33	6 (18.2%)	4 (12.1%)	3 (9.1%)	83.3
	6	33	4 (12.1%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	66.1
	7	33	3 (9.1%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	75.0
	8	33	3 (9.1%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	103.6
	9	33	2 (6.1%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	85.7
	10	33	2 (6.1%)	0	1 (3.0%)	80.4
	11	33	2 (6.1%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	94.7
	12	33	2 (6.1%)	0	2 (6.1%)	94.7
	13	33	2 (6.1%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	94.7
	14	33	2 (6.1%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	92.9
	15	33	2 (6.1%)	0	2 (6.1%)	91.1
	16	33	2 (6.1%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	103.6
	17	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	100.0
	18	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	78.6
	19	33	1 (3.0%)	0	1 (3.0%)	89.3
	20	33	1 (3.0%)	0	1 (3.0%)	92.9
	21	33	1 (3.0%)	0	1 (3.0%)	85.7
	22	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	82.1
	23	33	1 (3.0%)	0	0	35.7
	24	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	32.1
	25	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	92.9
	26	33	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0	60.7
	Total	33	33 (100.0%)	12 (36.4%)	29 (87.9%)	96.4
Study Part B	1	68	68 (100.0%)	0	46 (67.6%)	96.4
NSCLC	2	68	48 (70.6%)	13 (19.1%)	31 (45.6%)	92.9
LY2835219	3	68	29 (42.6%)	9 (13.2%)	24 (35.3%)	98.2
Total	4	68	26 (38.2%)	8 (11.8%)	16 (23.5%)	88.4
	5	68	18 (26.5%)	4 (5.9%)	12 (17.6%)	93.8
	6	68	17 (25.0%)	2 (2.9%)	10 (14.7%)	96.4
	7	68	13 (19.1%)	4 (5.9%)	8 (11.8%)	96.4
	8	68	12 (17.6%)	3 (4.4%)	7 (10.3%)	98.2
	9	68	10 (14.7%)	2 (2.9%)	5 (7.4%)	85.1
	10	68	9 (13.2%)	2 (2.9%)	5 (7.4%)	96.4
	11	68	7 (10.3%)	3 (4.4%)	4 (5.9%)	96.4
	12	68	7 (10.3%)	1 (1.5%)	4 (5.9%)	75.0
	13	68	4 (5.9%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)	83.1
	14	68	4 (5.9%)	1 (1.5%)	4 (5.9%)	85.7
	15	68	3 (4.4%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	75.0
	16	68	3 (4.4%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	75.0
	17	68	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	86.6
	18	68	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	69.6
	19	68	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	75.0
	20	68	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	75.0

	Cycle	N	Number of Patients taken Study Drug [n (%)]	Cycle Delay* [n (%)]	Patients with at least 75% Dose Intensity [n (%)]	Median Dose Intensity
	21	68	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	75.0
	Total	68	68 (100.0%)	22 (32.4%)	46 (67.6%)	94.6
Study Part C	1	17	17 (100.0%)	0	12 (70.6%)	93.3
GBM	2	17	6 (35.3%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)	71.7
LY2835219	3	17	2 (11.8%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	87.5
Total	4	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	5	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	86.6
	6	17	2 (11.8%)	0	1 (5.9%)	84.8
	7	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	85.7
	8	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	86.6
	9	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	84.8
	10	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	11	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	12	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	13	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	14	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	15	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	16	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	17	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	18	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	19	17	2 (11.8%)	0	2 (11.8%)	87.5
	20	17	1 (5.9%)	0	1 (5.9%)	100.0
	21	17	1 (5.9%)	0	1 (5.9%)	92.9
	22	17	1 (5.9%)	0	1 (5.9%)	100.0
	23	17	1 (5.9%)	0	1 (5.9%)	100.0
	24	17	1 (5.9%)	0	1 (5.9%)	100.0
	Total	17	17 (100.0%)	2 (11.8%)	12 (70.6%)	93.1
Study Part D	1	47	47 (100.0%)	0	37 (78.7%)	100.0
Breast	2	47	37 (78.7%)	18 (38.3%)	21 (44.7%)	75.0
LY2835219	3	47	30 (63.8%)	13 (27.7%)	22 (46.8%)	90.2
Total	4	47	28 (59.6%)	8 (17.0%)	16 (34.0%)	82.2
	5	47	23 (48.9%)	10 (21.3%)	13 (27.7%)	75.0
	6	47	22 (46.8%)	10 (21.3%)	12 (25.5%)	75.0
	7	47	20 (42.6%)	6 (12.8%)	11 (23.4%)	75.0
	8	47	20 (42.6%)	6 (12.8%)	10 (21.3%)	73.7
	9	47	17 (36.2%)	6 (12.8%)	8 (17.0%)	73.7
	10	47	15 (31.9%)	3 (6.4%)	8 (17.0%)	78.6
	11	47	15 (31.9%)	3 (6.4%)	9 (19.1%)	89.3
	12	47	15 (31.9%)	7 (14.9%)	9 (19.1%)	91.1
	13	47	14 (29.8%)	9 (19.1%)	7 (14.9%)	77.9
	14	47	13 (27.7%)	3 (6.4%)	7 (14.9%)	75.0
	15	47	12 (25.5%)	8 (17.0%)	4 (8.5%)	73.5
	16	47	12 (25.5%)	2 (4.3%)	4 (8.5%)	69.5
	17	47	9 (19.1%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	73.7
	18	47	9 (19.1%)	1 (2.1%)	5 (10.6%)	75.0
	19	47	9 (19.1%)	3 (6.4%)	4 (8.5%)	66.7
	20	47	8 (17.0%)	1 (2.1%)	4 (8.5%)	78.6
	21	47	6 (12.8%)	2 (4.3%)	3 (6.4%)	75.2
	22	47	6 (12.8%)	3 (6.4%)	4 (8.5%)	83.1
	23	47	6 (12.8%)	2 (4.3%)	3 (6.4%)	76.4
	24	47	6 (12.8%)	1 (2.1%)	4 (8.5%)	84.0
	25	47	6 (12.8%)	2 (4.3%)	4 (8.5%)	87.5
	26	47	4 (8.5%)	0	2 (4.3%)	84.6
	27	47	3 (6.4%)	0	3 (6.4%)	100.0

	Cycle	N	Number of Patients taken Study Drug [n (%)]	Cycle Delay* [n (%)]	Patients with at least 75% Dose Intensity [n (%)]	Median Dose Intensity
	28	47	3 (6.4%)	0	3 (6.4%)	98.2
	29	47	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	66.7
	Total	47	47(100.0%)	31 (66.0%)	39 (83.0%)	78.6
Study Part E Melanoma LY2835219 Total	1	26	26 (100.0%)	0	17 (65.4%)	93.8
	2	26	20 (76.9%)	5 (19.2%)	15 (57.7%)	92.0
	3	26	8 (30.8%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	82.1
	4	26	6 (23.1%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	94.0
	5	26	5 (19.2%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)	80.4
	6	26	4 (15.4%)	1 (3.8%)	3 (11.5%)	94.7
	7	26	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	100.0
	8	26	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	101.8
	9	26	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	98.2
	Total	26	26 (100.0%)	8 (30.8%)	19 (73.1%)	93.8
Study Part F Colorectal LY2835219 150 mg	1	15	15 (100.0%)	0	13 (86.7%)	98.2
	2	15	9 (60.0%)	2 (13.3%)	7 (46.7%)	96.4
	3	15	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	100.0
	4	15	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	98.2
	Total	15	15 (100.0%)	2 (13.3%)	13 (86.7%)	98.2
Study Part G Breast (HR+) LY2835219 200 mg	1	19	19 (100.0%)	0	9 (47.4%)	69.2
	2	19	17 (89.5%)	7 (36.8%)	5 (26.3%)	68.3
	3	19	14 (73.7%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)	71.7
	4	19	14 (73.7%)	6 (31.6%)	4 (21.1%)	72.3
	5	19	12 (63.2%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	71.7
	6	19	12 (63.2%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)	71.7
	7	19	12 (63.2%)	2 (10.5%)	3 (15.8%)	69.7
	8	19	12 (63.2%)	3 (15.8%)	4 (21.1%)	65.6
	9	19	11 (57.9%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	56.3
	10	19	10 (52.6%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	49.1
	11	19	8 (42.1%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	53.2
	12	19	8 (42.1%)	0	2 (10.5%)	54.1
	13	19	8 (42.1%)	4 (21.1%)	1 (5.3%)	52.3
	14	19	8 (42.1%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	53.2
	15	19	7 (36.8%)	2 (10.5%)	1 (5.3%)	56.3
	16	19	7 (36.8%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	56.3
	17	19	7 (36.8%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	54.9
	18	19	7 (36.8%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	56.3
	19	19	5 (26.3%)	1 (5.3%)	0	50.0
	20	19	4 (21.1%)	0	0	52.5
	21	19	2 (10.5%)	1 (5.3%)	0	50.5
	Total	19	19 (100.0%)	16 (84.2%)	11 (57.9%)	67.0

Abbreviations: N = total population size; n = number of patients.
* Patients can be included in both Cycle Delay and another column.
(CSR: Table JPBA.12.1 and CSR Addendum: Table JPBA.12.1)
注）NSCLC = non-small cell lung cancer; GBM = glioblastoma multiforme; HR+ = hormone receptor positive.

2.7.6.6.2.6.2 有害事象の要約

有害事象は、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）、症状又は当該治験薬の使用中に発生した疾病のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。治験担当医師が治験薬との因果関係を「おそらく関連あり（Probably related）」、「関連があるかもしれない（Possibly related）」、「不明（Does

not know）」、「関連なし（Not related）」で評価し、「おそらく関連あり」、「関連があるかもしれない」及び「不明」は、治験薬との因果関係を否定できないと定義した。

有害事象の要約を表 2.7.6.6-13 に示す。

用量漸増フェーズ（パート A）ではすべての被験者に有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 27 例（81.8%）に認められた。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）では、有害事象の発現割合はすべてのコホートで同様であり、93.3%（パート F）～100%（パート D、E 及び G）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象も大部分の被験者で認められ、70.6%（パート C）～100%（パート E 及び G）であった。

表 2.7.6.6-13 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

	Number (%) of Patients						
Adverse Event[a]	Study Part A N = 33 n (%)	Study Part B NSCLC N = 68 n (%)	Study Part C GBM N = 17 n (%)	Study Part D Breast N = 47 n (%)	Study Part E Melanoma N = 26 n (%)	Study Part F Colorectal N = 15 n (%)	Study Part G Breast (HR+) N = 19 n (%)
Deaths							
All deaths	1	16	6	3	6	0	2
Study drug-related deaths	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse events (SAEs)							
All SAEs	7 (21.2)	20 (29.4)	4 (23.5)	11 (23.4)	9 (34.6)	3 (20.0)	3 (15.8)
Study drug related SAEs	2 (6.1)	3 (4.4)	1 (5.9)	4 (8.5)	1 (3.8)	1 (6.7)	1 (5.3)
Discontinuations due to an AE							
All discontinuations due to an AE	1 (3.0)	1 (1.5)	0	0	1 (3.8)	1 (6.7)	0
Study drug related discontinuations due to an AE	1 (3.0)	1 (1.5)	0	0	0	0	0
TEAEs							
All TEAEs	33 (100.0)	67 (98.5)	16 (94.1)	47 (100.0)	26 (100.0)	14 (93.3)	19 (100.0)
Study drug related TEAEs	27 (81.8)	63 (92.6)	12 (70.6)	44 (93.6)	26 (100.0)	12 (80.0)	19 (100.0)

Abbreviations: AE = adverse events; GBM = glioblastoma multiforme; HR+ = hormone receptor positive; NSCLC = non-small cell lung cancer; TEAE = treatment-emergent adverse events.

[a] Patients may be counted in more than one category.

(CSR: Table JPBA.12.6 and CSR Addendum: Table JPBA.12.4)

2.7.6.6.2.6.3 有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-20 に、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 2.7.6.6-21 に示す。

パート A（33 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢（18 例、54.5%）、疲労（14 例、42.4%）、悪心（12 例、36.4%）、腹痛（9 例、27.3%）、嘔吐及び貧血（各 8 例、24.2%）、好中球減少症（7 例、21.2%）、食欲減退及び斑状丘疹状皮疹（各 6 例、18.2%）、悪寒、血中クレアチニン増加、咳嗽及び尿路感染（各 5 例、15.2%）、低カリウム血症、低ナトリウム血症及び白血球減少症（各 4 例、12.1%）であった。

パート B（68 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢（43 例、63.2%）、疲労（38 例、55.9%）、悪心（34 例、50.0%）、嘔吐（25 例、36.8%）、食欲減退及び貧血（各 24 例、35.3%）、便秘及び高血糖（各 14 例、20.6%）、脱水（13 例、19.1%）、低アルブミン血症、血小板減少症、血中クレアチニン増加、体重減少及び呼吸困難（各 12 例、17.6%）、洞性頻脈（11 例、16.2%）、低ナトリウム血症及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 10 例、14.7%）、低カリウム血症、好中球減少症及び白血球数減少（各 9 例、13.2%）、白血球減少症（8 例、11.8%）、腹痛、リンパ球数減少、味覚異常及び咳嗽（各 7 例、10.3%）であった。

パート C（17 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢（9 例、52.9%）、疲労（6 例、35.3%）、悪心、貧血、失語症及び痙攣（各 3 例、17.6%）、嘔吐、末梢性浮腫、発熱、食欲減退、低カリウム血症、白血球減少症、白血球数減少、血小板数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、運動失調、筋力低下、高血圧及び不安（各 2 例、11.8%）であった。

パート D（47 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢（36 例、76.6%）、悪心（29 例、61.7%）、疲労（24 例、51.1%）、嘔吐（23 例、48.9%）、血小板減少症（15 例、31.9%）、貧血及び好中球減少症（各 12 例、25.5%）、低カリウム血症（10 例、21.3%）、脱水、好中球数減少及び咳嗽（各 9 例、19.1%）、食欲減退、高血糖及び白血球数減少（各 8 例、17.0%）、腹痛、体重減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい、呼吸困難、背部痛及び腫瘍疼痛（各 7 例、14.9%）、便秘、口内炎、発熱、白血球減少症、頭痛及び洞性頻脈（各 6 例、12.8%）、腹部膨満、口内乾燥、末梢性浮腫、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、リンパ球数減少及び上気道感染（各 5 例、10.6%）であった。

パート E（26 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢（22 例、84.6%）、悪心（13 例、50.0%）、疲労（9 例、34.6%）、貧血及び血中クレアチニン増加（各 7 例、26.9%）、頭痛（6 例、23.1%）、食欲減退、高血糖及び白血球減少症（各 5 例、19.2%）、白血球数減少及び浮動性めまい（各 4 例、15.4%）、嘔吐、腹痛、便秘、低カリウム血症、脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、血小板減少症、好中球減少症、好中球数減少、血小板数減少、呼吸困難、肺塞栓症及び転倒（各 3 例、11.5%）であった。

パート F（15 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、疲労（8 例、53.3%）、下痢及び悪心（各 6 例、40.0%）、血小板減少症（5 例、33.3%）、食欲減退（4 例、26.7%）、貧血（3 例、20.0%）、嘔吐、低カリウム血症、血中アルカリホスファターゼ増加、咳嗽及び鼻出血（各 2 例、13.3%）であった。

パート G（19 例）での発現割合が 10%以上の有害事象は、下痢（17 例、89.5%）、疲労（14 例、73.7%）、悪心（13 例、68.4%）、嘔吐（9 例、47.4%）、腹痛、食欲減退及び低カリウム血症（各 7 例、36.8%）、好中球数減少（6 例、31.6%）、脱水、貧血及び副鼻腔炎（各 5 例、26.3%）、便秘、血中クレアチニン増加及び白血球数減少（各 4 例、21.1%）、痔核、末梢性浮腫、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アレルギー性鼻炎、膀胱炎、挫傷及び流涙増加（各 3 例、15.8%）、消化不良、胃食道逆流性疾患、大腸炎、発熱、高血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、咳嗽、筋痙縮、尿路感染、上気道感染、結膜炎、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、動悸、うつ病及び腫瘍疼痛（各 2 例、10.5%）であった。

なお、発熱性好中球減少症はパート D に 1 例のみ認められた。

2.7.6.6.2.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

有害事象による死亡一覧を表 2.7.6.6-14 に示す。

合計 34 例が死亡し、内訳はパート A で 1 例（275 mg Q12H）、パート B で 16 例、パート C で 6 例、パート D で 3 例、パート E で 6 例、パート G で 2 例であった。34 例中 29 例は原疾患による死亡で、アベマシクリブと因果関係は認められなかった。有害事象による死亡は、好中球減少性敗血症、尿路性敗血症、敗血症及び肺炎（各 1 例）であった。さらに、パート C において 1 例が治験薬投与中止後の追跡調査期間中に死亡し、剖検は実施されず、死因は特定できなかった。

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.6-15 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.6-22 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発現した症例の経過を JPBA 試験治験総括報告書 重篤な有害事象の叙述（第 5.3.3.2.1 項）に示す。

重篤な有害事象は、パート A（33 例）では 7 例（21.2%）に認められ、このうち 2 例（6.1%、腸壁気腫症及び肺炎が各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート B（68 例）では 20 例（29.4%）に認められ、このうち 3 例（4.4%、好中球減少症、低カリウム血症及び肺臓炎が各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート C（17 例）では 4 例（23.5%）に認められ、このうち 1 例（5.9%、直腸出血）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート D（47 例）では 11 例（23.4%）に認められ、このうち 4 例（8.5%、錯乱状態が 2 例、大腸炎及び下痢が各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート E（26 例）では 9 例（34.6%）に認められ、このうち 1 例（3.8%、下痢）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート F（15 例）では 3 例（20.0%）に認められ、このうち 1 例（6.7%、血小板減少症及び白血球数減少）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

パート G（19 例）では 3 例（15.8%）に認められ、このうち 1 例（5.3%、貧血及び発熱）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.6-14 有害事象による死亡一覧（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

	Patient Number	Death Occurred at Visit/Cycle	Relative Study Day*	Date of Death	Death Reason	基本語**	Preferred Term**	CTCAE Grade	Possibly Related to Study Drug?
Study Part A [redacted] LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis	[redacted]	N
Study Part B [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	尿路性敗血症	Urosepsis	[redacted]	N
LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	敗血症	Sepsis	[redacted]	N
Study Part E [redacted] LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	肺炎	Pneumonia	[redacted]	N

Abbreviations: CTCAE = common terminology crtieria for adverse event; FUP = Follow up; Q12H = every 12 hours.
* Relative study day to the first day of the study (Cycle 1 Day -3).
** MedDRA version 17.0; CTCAE version 4.02.
(CSR: Table JPBA.14.28 , Listing lpbaae.r1 and CSR Addendum: Table JPBA.14.19)
注）[redacted]

表 2.7.6.6-15 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）（JPBA 試験）

		Study Part A LY2835219 Total (N=33)				Study Part B NSCLC LY2835219 Total (N=68)				Study Part C GBM LY2835219 Total (N=17)				Study Part D Breast LY2835219 Total (N=47)			
器官別大分類	System Organ Class		All		Rel		All		Rel		All		Rel		All		Rel
基本語	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Patients with >= 1 TEAE	7	(21.2%)	2	(6.1%)	20	(29.4%)	3	(4.4%)	4	(23.5%)	1	(5.9%)	11	(23.4%)	4	(8.5%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0		0		2	(2.9%)	1	(1.5%)	0		0		1	(2.1%)	0	
貧血	Anaemia	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		1	(2.1%)	0	
好中球減少症	Neutropenia	0		0		1	(1.5%)	1	(1.5%)	0		0		0		0	
血小板減少症	Thrombocytopenia	0		0		0		0		0		0		0		0	
心臓障害	Cardiac disorders	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
心筋梗塞	Myocardial infarction	0		0		0		0		0		0		0		0	
心嚢液貯留	Pericardial effusion	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0		0		0		0		0		0		0		0	
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2	(6.1%)	1	(3.0%)	2	(2.9%)	0		1	(5.9%)	1	(5.9%)	3	(6.4%)	2	(4.3%)
大腸炎	Colitis	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	1	(2.1%)
下痢	Diarrhoea	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	1	(2.1%)
十二指腸炎	Duodenitis	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
胃前庭部毛細血管拡張症	Gastric antral vascular ectasia	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
悪心	Nausea	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
腸壁気腫症	Pneumatosis intestinalis	1	(3.0%)	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0	
直腸出血	Rectal haemorrhage	0		0		0		0		1	(5.9%)	1	(5.9%)	0		0	
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	2	(6.1%)	0		0		0		0		0		0		0	
嘔吐	Vomiting	0		0		1	(1.5%)	0		0		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	1	(3.0%)	0		1	(1.5%)	0		1	(5.9%)	0		0		0	
悪寒	Chills	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
発熱	Pyrexia	0		0		0		0		1	(5.9%)	0		0		0	

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Study Part E Melanoma LY2835219 Total (N=26) n	All (%)	Rel n	Rel (%)	Study Part F Colorectal LY2835219 150 mg (N=15) n	All (%)	Rel n	Rel (%)	Study Part G Breast (HR+) LY2835219 200 mg (N=19) n	All (%)	Rel n	Rel (%)
	Patients with >= 1 TEAE	9	(34.6%)	1	(3.8%)	3	(20.0%)	1	(6.7%)	3	(15.8%)	1	(5.3%)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0		0		1	(6.7%)	1	(6.7%)	1	(5.3%)	1	(5.3%)
貧血	Anaemia	0		0		0		0		1	(5.3%)	1	(5.3%)
好中球減少症	Neutropenia	0		0		0		0		0		0	
血小板減少症	Thrombocytopenia	0		0		1	(6.7%)	1	(6.7%)	0		0	
心臓障害	Cardiac disorders	2	(7.7%)	0		1	(6.7%)	0		0		0	
心筋梗塞	Myocardial infarction	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
心嚢液貯留	Pericardial effusion	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0		0		1	(6.7%)	0		0		0	
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1	(3.8%)	1	(3.8%)	1	(6.7%)	0		1	(5.3%)	0	
大腸炎	Colitis	0		0		0		0		0		0	
下痢	Diarrhoea	1	(3.8%)	1	(3.8%)	0		0		0		0	
十二指腸炎	Duodenitis	0		0		0		0		0		0	
胃前庭部毛細血管拡張症	Gastric antral vascular ectasia	0		0		0		0		0		0	
悪心	Nausea	0		0		1	(6.7%)	0		1	(5.3%)	0	
腸壁気腫症	Pneumatosis intestinalis	0		0		0		0		0		0	
直腸出血	Rectal haemorrhage	0		0		0		0		0		0	
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	0		0		0		0		0		0	
嘔吐	Vomiting	0		0		1	(6.7%)	0		1	(5.3%)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1	(3.8%)	0		0		0		1	(5.3%)	1	(5.3%)
悪寒	Chills	0		0		0		0		0		0	
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0		0		0		0		0		0	
発熱	Pyrexia	1	(3.8%)	0		0		0		1	(5.3%)	1	(5.3%)

		Study Part A LY2835219 Total (N=33)				Study Part B NSCLC LY2835219 Total (N=68)				Study Part C GBM LY2835219 Total (N=17)				Study Part D Breast LY2835219 Total (N=47)			
器官別大分類	System Organ Class		All		Rel		All		Rel		All		Rel		All		Rel
基本語	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	4	(12.1%)	1	(3.0%)	7	(10.3%)	0		0		0		5	(10.6%)	0	
腹壁膿瘍	Abdominal wall abscess	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
膿瘍	Abscess	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
気管支炎	Bronchitis	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
蜂巣炎	Cellulitis	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0		0		0		0		0		0		2	(4.3%)	0	
感染	Infection	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
感染性大腸炎	Infectious colitis	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
肺感染	Lung infection	2	(6.1%)	0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
骨髄炎	Osteomyelitis	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
肺炎	Pneumonia	1	(3.0%)	1	(3.0%)	3	(4.4%)	0		0		0		2	(4.3%)	0	
敗血症	Sepsis	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
尿路性敗血症	Urosepsis	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		1	(2.1%)	0	
上腕骨骨折	Humerus fracture	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		1	(2.1%)	0	
気管閉塞	Tracheal obstruction	0		0		0		0		0		0		0		0	
臨床検査	Investigations	0		0		0		0		0		0		0		0	
白血球数減少	White blood cell count decreased	0		0		0		0		0		0		0		0	
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0		0		1	(1.5%)	1	(1.5%)	0		0		0		0	
低カリウム血症	Hypokalaemia	0		0		1	(1.5%)	1	(1.5%)	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0		0		0		0		1	(5.9%)	0		1	(2.1%)	0	
背部痛	Back pain	0		0		0		0		0		0		0		0	
骨痛	Bone pain	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
頚部痛	Neck pain	0		0		0		0		1	(5.9%)	0		0		0	
変形性関節症	Osteoarthritis	0		0		0		0		0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	
腫瘍疼痛	Tumour pain	1	(3.0%)	0		0		0		0		0		0		0	

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Study Part E Melanoma LY2835219 Total (N=26) n	All (%)	Rel n	Rel (%)	Study Part F Colorectal LY2835219 150 mg (N=15) n	All (%)	Rel n	Rel (%)	Study Part G Breast (HR+) LY2835219 200 mg (N=19) n	All (%)	Rel n	Rel (%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
腹壁膿瘍	Abdominal wall abscess	0		0		0		0		0		0	
膿瘍	Abscess	0		0		0		0		0		0	
気管支炎	Bronchitis	0		0		0		0		0		0	
蜂巣炎	Cellulitis	0		0		0		0		0		0	
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0		0		0		0		0		0	
感染	Infection	0		0		0		0		0		0	
感染性大腸炎	Infectious colitis	0		0		0		0		0		0	
肺感染	Lung infection	0		0		0		0		0		0	
好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis	0		0		0		0		0		0	
骨髄炎	Osteomyelitis	0		0		0		0		0		0	
肺炎	Pneumonia	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
敗血症	Sepsis	0		0		0		0		0		0	
尿路性敗血症	Urosepsis	0		0		0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
上腕骨骨折	Humerus fracture	0		0		0		0		0		0	
気管閉塞	Tracheal obstruction	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
臨床検査	Investigations	0		0		1	(6.7%)	1	(6.7%)	0		0	
白血球数減少	White blood cell count decreased	0		0		1	(6.7%)	1	(6.7%)	0		0	
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0		0		0		0		0		0	
低カリウム血症	Hypokalaemia	0		0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(3.8%)	0		0		0		1	(5.3%)	0	
背部痛	Back pain	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
骨痛	Bone pain	0		0		0		0		0		0	
頚部痛	Neck pain	0		0		0		0		0		0	
変形性関節症	Osteoarthritis	0		0		0		0		1	(5.3%)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		0		0		0		0		0	
腫瘍疼痛	Tumour pain	0		0		0		0		0		0	

		Study Part A LY2835219 Total (N=33)				Study Part B NSCLC LY2835219 Total (N=68)				Study Part C GBM LY2835219 Total (N=17)				Study Part D Breast LY2835219 Total (N=47)			
器官別大分類	System Organ Class		All		Rel		All		Rel		All		Rel		All		Rel
基本語	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	Nervous system disorders	0		0		3	(4.4%)	0		2	(11.8%)	0		4	(8.5%)	0	
失語症	Aphasia	0		0		0		0		1	(5.9%)	0		0		0	
脳出血	Cerebral haemorrhage	0		0		0		0		0		0		0		0	
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
痙攣	Convulsion	0		0		0		0		2	(11.8%)	0		0		0	
塞栓性脳卒中	Embolic stroke	0		0		0		0		0		0		0		0	
全身性強直性間代性発作	Generalised tonic-clonic seizure	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
不全片麻痺	Hemiparesis	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
頭蓋内圧上昇	Intracranial pressure increased	0		0		0		0		0		0		0		0	
錯感覚	Paraesthesia	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
神経根障害	Radiculopathy	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
脊髄圧迫	Spinal cord compression	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
失神	Syncope	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
精神障害	Psychiatric disorders	0		0		0		0		0		0		2	(4.3%)	2	(4.3%)
錯乱状態	Confusional state	0		0		0		0		0		0		2	(4.3%)	2	(4.3%)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0		0		0		0		0		0		0		0	
水腎症	Hydronephrosis	0		0		0		0		0		0		0		0	
水尿管症	Hydroureter	0		0		0		0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		0		6	(8.8%)	1	(1.5%)	0		0		0		0	
呼吸困難	Dyspnoea	0		0		0		0		0		0		0		0	
低酸素症	Hypoxia	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
胸水	Pleural effusion	0		0		0		0		0		0		0		0	
肺臓炎	Pneumonitis	0		0		1	(1.5%)	1	(1.5%)	0		0		0		0	
気胸	Pneumothorax	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0		0		2	(2.9%)	0		0		0		0		0	
呼吸不全	Respiratory failure	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	
血管障害	Vascular disorders	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		1	(2.1%)	0	
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0		0		0		0		0		0		0		0	
低血圧	Hypotension	0		0		0		0		0		0		1	(2.1%)	0	
末梢冷感	Peripheral coldness	0		0		1	(1.5%)	0		0		0		0		0	

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred Term	Study Part E Melanoma LY2835219 Total (N=26) n	All (%)	Rel n	Rel (%)	Study Part F Colorectal LY2835219 150 mg (N=15) n	All (%)	Rel n	Rel (%)	Study Part G Breast (HR+) LY2835219 200 mg (N=19) n	All (%)	Rel n	Rel (%)
神経系障害	Nervous system disorders	3	(11.5%)	0		0		0		0		0	
失語症	Aphasia	0		0		0		0		0		0	
脳出血	Cerebral haemorrhage	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0		0		0		0		0		0	
痙攣	Convulsion	0		0		0		0		0		0	
塞栓性脳卒中	Embolic stroke	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
全身性強直性間代性発作	Generalised tonic-clonic seizure	0		0		0		0		0		0	
不全片麻痺	Hemiparesis	0		0		0		0		0		0	
頭蓋内圧上昇	Intracranial pressure increased	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
錯感覚	Paraesthesia	0		0		0		0		0		0	
神経根障害	Radiculopathy	0		0		0		0		0		0	
脊髄圧迫	Spinal cord compression	0		0		0		0		0		0	
失神	Syncope	0		0		0		0		0		0	
精神障害	Psychiatric disorders	0		0		0		0		0		0	
錯乱状態	Confusional state	0		0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
水腎症	Hydronephrosis	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
水尿管症	Hydroureter	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(7.7%)	0		1	(6.7%)	0		0		0	
呼吸困難	Dyspnoea	0		0		1	(6.7%)	0		0		0	
低酸素症	Hypoxia	0		0		1	(6.7%)	0		0		0	
胸水	Pleural effusion	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
肺臓炎	Pneumonitis	0		0		0		0		0		0	
気胸	Pneumothorax	0		0		1	(6.7%)	0		0		0	
肺塞栓症	Pulmonary embolism	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
呼吸不全	Respiratory failure	0		0		0		0		0		0	
血管障害	Vascular disorders	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1	(3.8%)	0		0		0		0		0	
低血圧	Hypotension	0		0		0		0		0		0	
末梢冷感	Peripheral coldness	0		0		0		0		0		0	

Abbreviations: N = total population size; n = number of patients; All= All Events Regardless of Relation to Study Drug; Rel = Events Possibly Related to Study Drug.
Relationship to Study Drug is Determined by the Investigator.
MedDRA version 18.0.
(CSR: Table JPBA.14.25 and CSR Addendum: Table JPBA.14.20)
注）NSCLC = non-small cell lung cancer; GBM = glioblastoma multiforme; HR+ =hormone receptor positive.

2.7.6.6.2.6.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.6.5.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.6-16 に示す。

eCRF での報告において、有害事象によって治験薬投与を中止した被験者が 4 例認められた。内訳は、グレード 3 の好中球減少症（パート A、関連あるかもしれない）、グレード 3 の悪心（パート B、関連あるかもしれない）、グレード 4 の心筋梗塞（パート E、関連なし）、グレード 3 の肺塞栓症（パート F、関連なし）が各 1 例であった。一方、Lilly Safety System にはグレード 3 の重篤な肺臓炎（パート B、関連あるかもしれない）により投与中止した 1 例が含まれている。

なお、下痢による投与中止例は認められなかった。

表 2.7.6.6-16 投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（JPBA 試験）

	Patient Number	Visit/ Cycle	Relative Study Day**	Study Treatment Discontinuation Date	Reason for Discontinuation from Study	基本語*	AE Preferred Term*
Study Part A [redacted] LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	好中球減少症	Neutropenia
Study Part B [redacted] LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	悪心	Nausea
Study Part E [redacted] LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	心筋梗塞	Myocardial infarction
Study Part F [redacted] LY2835219 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ADVERSE EVENT	肺塞栓症	Pulmonary embolism

Abbreviations: AE = adverse event; Q12H = every 12 hours; mg = milligram.
* MedDRA version 17.0.
** Relative study day to the first day of the study (Cycle 1 Day -3).
(CSR: Table JPBA.14.30 and CSR Addendum: Table JPBA.14.22)

2.7.6.6.2.6.5.2 用量制限毒性

本治験開始当初、パート A の被験者は 50、100、150、225 mg Q24H のいずれかの用量を投与された。1 日 1 回投与では MTD を決定できず、1 日 1 回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、パート A で 1 日 2 回投与の用法が導入され、75、100、150、200、275、350、450 mg Q12H の各用量が計画された。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。治験実施計画書の規定に従い、本コホートへ新たな被験者を追加せず、また更なる用量漸増は実施しなかった。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、1 日 2 回投与のスケジュールでの MTD は 200 mg Q12H と決定された。56 例の安全性中間解析結果によると、29 例がアベマシクリブとの因果関係が否定できない下痢を発現し、抗腫瘍活性は MTD 未満の用量で認められた。したがって、薬物動態、安全性及び忍容性に関する追加情報を得るために、本治験実施中に治験実施計画書を改訂し、拡大フェーズの開始用量を 150 mg Q12H に変更した。下痢が標準的な止瀉剤で管理可能であることが認められたことから、止瀉剤（ロペラミドなど）を用いた早期治療を推奨することとし、再度治験実施計画書を改訂し、開始用量を 200 mg Q12H に変更した。

2.7.6.6.2.6.6 臨床検査値

2014 年 5 月 29 日のデータカットオフ時点での臨床検査値の投与開始後のグレード（パート A～F）を JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.12.14 に示す。

パート A～F（合計 206 例）において CTCAE により判定された臨床検査値の大部分はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の項目はリンパ球数減少（27.2%）、白血球減少（10.2%）、好中球数減少（8.3%）、血小板数減少（3.9%）、低ナトリウム血症（3.4%）、低カリウム血症（2.9%）、アルカリホスファターゼ増加及び貧血（各 2.4%）、高血糖（1.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低カルシウム血症及び高カリウム血症（各 1.0%）、高カルシウム血症及び低アルブミン血症（各 0.5%）であった。グレード 4 の項目は高尿酸血症（4.4%）、貧血及びリンパ球数減少（各 1.0%）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点での臨床検査値の投与開始後のグレード（パート D 及び G）を JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Addendum Table JPBA.12.9 に示す。

パート D（47 例）において臨床検査値の大部分はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の項目は、リンパ球数減少（27.7%）、好中球数減少及び白血球減少（各 19.1%）、血小板数減少（6.4%）、アルカリホスファターゼ増加、貧血、低カリウム血症及び低ナトリウム血症（各 4.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、高カルシウム血症、高血糖、高カリウム血症及び低カルシウム血症（各 2.1%）であった。グレード 4 の項目は、高尿酸血症（4.3%）、貧血及びリンパ球数減少（各 2.1%）であった。

パート G（19 例）においても臨床検査値の大部分は、グレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 の項目は、好中球数減少（36.8%）、白血球減少（31.6%）、リンパ球数減少（26.3%）、アルカリホスファターゼ増加、貧血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各

10.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加及び高血糖（各 5.3%）であった。グレード 4 の項目は高カルシウム血症及び高尿酸血症（各 5.3%）であった。

2.7.6.6.2.6.7 バイタルサイン

本治験中、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）、脈拍数、呼吸数及び体温を含むバイタルサインを定期的に測定した。バイタルサインデータの要約を JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.14.37 に示す。有害事象として報告されたバイタルサインは第 2.7.6.6.2.6.3 項に要約した。組み入れられた 225 例中 13 例で低血圧を認め、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（1 件はグレード 3 であった）。10 例で高血圧を認めたが、いずれも治験薬との因果関係は認められなかった。全体として、アベマシクリブ投与中にバイタルサインで臨床的に重要な傾向は認められなかった。

血圧におけるベースラインからの減少は、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観察された。中央値の最大の変化は、拡張期血圧で 6 mmHg の低下（第 1 サイクルの 28 日目）、収縮期血圧で 5 mmHg の低下（第 1 サイクル 22 日目）であった。脈拍数におけるベースラインからの減少は、第 1 サイクルの 15、22 日目、第 3～6 サイクルの 28 日目に観察された。中央値の最大の変化は、6.0 bpm の減少（第 6 サイクル 28 日目）であった。呼吸数又は体温において、ベースラインからの増加又は減少は認められなかった［JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.14.38 及び Figure JPBA.14.1］。

他のバイタルサイン（身長、体重、ECOG PS）の要約を JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.14.39 に示す。体重におけるベースラインからの減少がアベマシクリブ投与後に観察され、中央値の最大の変化は 2.5 kg の減少であった（第 4 サイクル 28 日目）［JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.14.38 及び Figure JPBA.14.1］。組み入れられた 225 例中 23 例で体重減少を認め、このうち 20 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（すべてグレード 1 又はグレード 2）。全体として、アベマシクリブ投与中に他のバイタルサインで臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.6.2.6.8 心電図

心電図はベースライン時及び第 1 サイクル中（-3 日目の投与直前、投与 2 及び 4 時間後、-2 日目及び-1 日目の投与直前、15 日目の投与直前、投与 2 及び 4 時間後）に実施された。心電図データの要約を JPBA 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.1 項）Table JPBA.14.40 に示す。組み入れられた 225 例中 4 例で QT 延長を認め、このうち 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった（グレード 1）。全体として、アベマシクリブ投与中に心電図で臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

- 全体として安全性プロファイルは許容できるものであり、アベマシクリブの単独投与及びフルベストラントとの併用投与の忍容性は良好であった。本治験中にグレード 3 以上の有害事象が認められたものの、いずれの事象も適切な処置により管理可能であった。

- アベマシクリブ単回経口投与後及び反復経口投与後のいずれも、血漿中のアベマシクリブの曝露量は用量の増加に伴って増加した。用量依存的なクリアランスの変化は認められなかった。フルベストラントとの併用時もアベマシクリブの血漿中濃度に変化はなかった。脳転移がある被験者の CSF 検体からアベマシクリブが検出された。定常状態におけるアベマシクリブの 3 つの主要な代謝物の未変化体に対する割合は、いずれも用量により変化しなかった。
- 皮膚検体から濃度依存的な CDK4/6 及び細胞周期の阻害が認められた。
- アベマシクリブの単独投与はいくつかの癌腫で臨床的な活性を示した。特に本治験の有効性の結果は、KRAS 変異型 NSCLC 患者及び女性の HR+転移性乳癌患者を対象としたアベマシクリブの開発を支持するものであった。
- 今後のアベマシクリブ単独投与試験の推奨用量として、1 日 2 回投与のスケジュールでの MTD は 200 mg Q12H と確定した。フルベストラントとの併用投与試験における推奨用量は 200 mg Q12H とした。

2.7.6.6.4　付録

2.7.6.7 I3Y-JE-JPBC 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.2 項）

2.7.6.7.1 試験方法

標題

A Phase 1 Study of LY2835219 in Japanese Patients with Advanced Cancer

実施医療機関数及び実施国

1 施設（日本）

試験実施期間

試験開始：2013 年 12 月 21 日（最初の被験者が本治験に組み入れられた日）

試験完了：2015 年 4 月 1 日（主要評価のためのデータカットオフ時点）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

日本人進行がん患者を対象として、海外第 I 相試験（I3Y-MC-JPBA、以下 JPBA 試験）で決定された最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）までアベマシクリブ（LY2835219）を投与したときの安全性及び忍容性を確認する。

＜副次的目的＞

- アベマシクリブの薬物動態を評価する。
- アベマシクリブの抗腫瘍効果を評価する。

＜探索的目的＞

アベマシクリブの薬力学的バイオマーカー及び効果予測バイオマーカーを探索する。

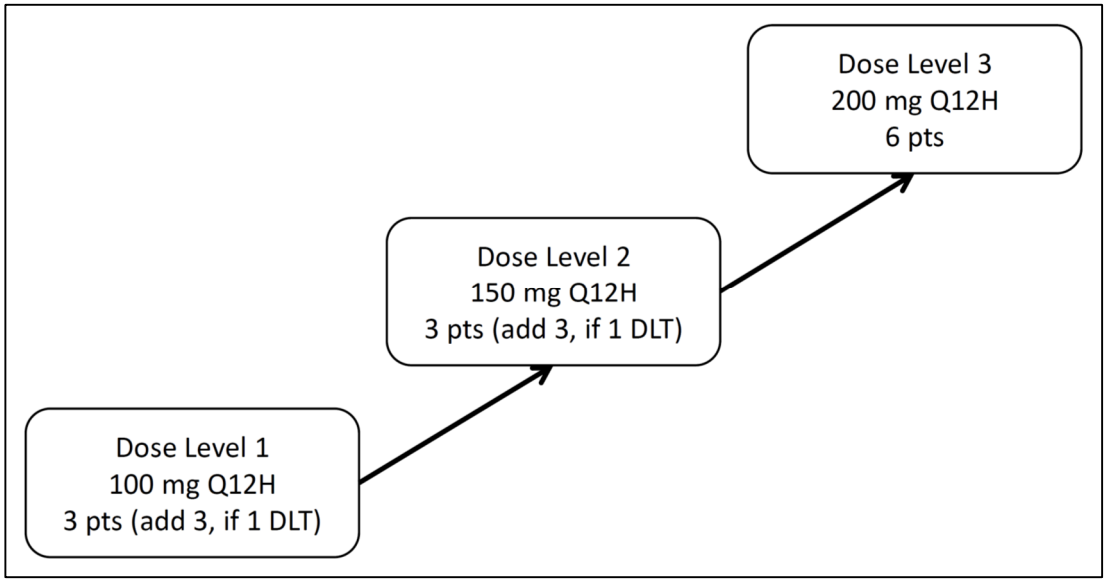
試験デザイン

本治験は、日本人進行がん患者を対象とした非無作為化、単群、非盲検、用量漸増、第 I 相試験であり、海外第 I 相試験（JPBA 試験）で決定された MTD［200 mg を 12 時間ごと（Q12H）］までアベマシクリブを投与したときの安全性及び忍容性を確認することを目的とした。JPBA 試験及び本治験では、第 1 サイクルにおける用量制限毒性（dose limiting toxicities：DLT）の発現割合が 33%未満となる最高用量を MTD と定義した。

本治験は 3 段階の用量レベル（100、150 及び 200 mg）を設定した。用量の移行は第 1 サイクルにおける DLT の発現割合に基づいて行われ、1 つのコホートで 33%以上の患者が DLT を発現するまで、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。

各用量レベルの患者数は 3 又は 6 例とし、各患者に対して 12 時間ごとにアベマシクリブを経口投与した。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、原疾患の増悪、許容できない毒性の発現、その他の中止基準に合致するまでアベマシクリブの投与を継続した。

本治験における用量漸増方法を図 2.7.6.7-1 に示す。



Abbreviations: DLT = dose-limiting toxicity; pt = patient; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Figure JPBC.9.2)

図 2.7.6.7-1 用量漸増方法（JPBC 試験）

被験者数

計画例数：12～18 例

投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：12 例

DLT 評価期間完了例数：12 例

選択基準

治験薬初回投与前のスクリーニング期間中に以下の基準をすべて満たす患者を本治験の対象とした。

1. 組織診又は細胞診により、進行又は転移性のがん（固形がん又はリンパ腫）であることが診断されている患者
2. 実施可能な標準治療によって臨床的有益性が得られず、試験的治療の適切な候補であることが治験担当医師により判断されている患者
3. 固形がん治療効果判定基準［Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Version 1.1（1.1）］又は悪性リンパ腫治療効果判定基準改訂版（Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma）で定義されている測定可能病変又は測定不能病変を有する患者
4. 20 歳以上の患者
5. 本治験に関する手順の実施前に、本人から文書による同意が得られている患者
6. 以下の適切な臓器機能を有する患者
   - 造血機能：好中球数（ANC）≥1.5×10^9/L、血小板数≥100×10^9/L、ヘモグロビン≥9 g/dL

登録前に赤血球輸血を受けている場合は、輸血から登録まで少なくとも 14 日間の間隔をあけることとした。登録前に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の投与を受けている場合は、G-CSF の投与から登録まで少なくとも 7 日間の間隔をあけることとした。

- 肝機能：ビリルビン ≤1.5×ULN、ALT 及び AST ≤3.0×ULN
- 腎機能：血清クレアチニン値 ≤1.2 mg/dL（男性）、血清クレアチニン値 ≤1.0 mg/dL（女性）

7. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）スコアが 1 以下である患者
8. がんに対するすべての前治療（化学療法、放射線治療、免疫療法及び治験治療を含む）を治験薬初回投与の 21 日前までに中止しており、急性毒性（脱毛は除く）から回復している患者。内分泌療法を受けている乳癌又は前立腺癌患者は、治験担当医師の判断により治験薬の投与中も、その内分泌療法を継続することができることとした。
9. 本治験期間中のスケジュールを確保でき、かつ本治験における遵守事項を守ることができる患者
10. 男性：医学的に認められている避妊法を治験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間行うことに同意している。精管切除術（パイプカット）を受けている男性もこの避妊法を行うこととした。

    妊娠可能な女性：医学的に認められている避妊法を治験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間行うことに同意している。治験薬の初回投与前 7 日以内に実施する血清又は尿による妊娠検査結果が陰性であり、授乳中でないこととした。授乳中の女性が授乳を中断して本治験に参加する場合、治験薬の初回投与日から最終投与の少なくとも 3 ヵ月後まで授乳を中止することとした。

    医学的に認められている避妊法は、卵管結紮術、殺精子剤を用いたバリア法（コンドーム、ペッサリーなど）、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前から留置している子宮内避妊器具（IUD）、治験薬初回投与の 3 ヵ月以上前から服用している経口避妊薬とした。

    妊娠可能な女性とは閉経前の女性と定義した。閉経後の女性とは以下のいずれかと定義した。

    1) 両側卵巣摘出術を受けて 6 週間以上経過したことが背景情報により確認されている女性又は
    2) 自然閉経により 12 ヵ月以上の無月経期間がある女性。ただし、神経性無食欲症などの病態や薬物に起因する無月経は除く。
11. 12 週間以上の生存が期待できる患者
12. カプセル剤を飲み込むことができる患者

除外基準

スクリーニング期間中に以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。

13. 治験薬の初回投与前 21 日以内に、抗がん剤以外の未承認薬剤の投与を受けた患者
14. 以下のうちいずれかの既往を有する患者：原因不明又は心血管に起因する失神又は失神寸前の状態、心室性不整脈（心室性頻脈や心室細動など）、突然心停止

15. スクリーニング時の心電図にて以下のうちいずれかの所見が認められた患者：心室性頻脈、心室細動、Bazett の補正による QT 間隔の異常（QTcB：470 msec 以上として定義）、急性の心筋虚血
16. 本治験への参加が不可能であると治験担当医師が判断した、治験開始時の重篤な疾患・症状を有する患者（胃又は小腸の大規模な切除を受けたことがあるなど）
17. 症候性の中枢神経系（central nervous system：CNS）悪性腫瘍又は脳転移を有する患者。CNS の悪性腫瘍又は脳転移の病歴がない無症状の患者については、スクリーニング検査は必要としないこととした。
18. 白血病又はその既往を有する患者
19. 幹細胞移植を受けた患者。ただし、自家幹細胞移植を受けたリンパ腫患者は、治験薬の初回投与までに 75 日間を超える間隔を設ければ登録可能とした。
20. 活動性の細菌又は真菌感染、既知のウイルス感染（例えば、ヒト免疫不全ウイルス抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原、又は C 型肝炎ウイルス抗体）を有する患者。登録のためのスクリーニング検査は必要としないこととした。

治験薬の用量及び投与方法

1 サイクルを 28 日間とし、毎日ほぼ同時刻、空腹時にアベマシクリブ（C1 製剤）を 12 時間ごとに経口投与した。

第 1 サイクル（計 56 回投与）では、治験薬の初回投与を-3 日目に行い、その後 72 時間にわたり薬物動態解析用の採血を行った。残りの 55 回の投与は 1～28 日目まで 12 時間ごとに行った。1、15 及び 22 日目には薬物動態解析用の検体を採取した。28 日目には朝 1 回のみ投与後、24 時間にわたり薬物動態解析用の採血を行った。第 2 サイクル以降は、28 日間サイクルの 1～28 日目まで投与した。

投与期間

原疾患の増悪や許容できない毒性が認められた場合など、治験実施計画書に記載されている中止基準のいずれかに該当するまで治験薬の投与を継続した。

評価項目

＜有効性＞

RECIST 1.1 又は Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma に基づく抗腫瘍効果［完全奏効（complete response：CR）又は部分奏効（partial response：PR）］とし、奏効率、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、奏効期間、最大腫瘍縮小割合を評価した。

＜生体試料分析＞

本治験中に採取した血漿検体はアベマシクリブ及びその代謝物［LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）及び LSN3106729（M18）］について、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータは Phoenix WinNonlin を用いて、標準的なノンコンパートメント法により算出した。最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau,ss}$）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけの分布容積（V/F）、見かけのクリアランス（CL/F）を報告した。

＜薬力学＞

皮膚生検により検体を採取し、retinoblastoma タンパク質（retinoblastoma protein：Rb）総量、リン酸化 retinoblastoma タンパク質（phosphorylated retinoblastoma protein：pRb）及びトポイソメラーゼ IIα（topoisomerase II alpha：topoIIα）を薬力学的指標とし、免疫組織学的手法を用いて発現量を算出した。

＜安全性＞

DLT、血液学的検査、血液生化学的検査、有害事象、重篤な有害事象、用量調整、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜被験者数の設定根拠＞

DLT を評価するために、各用量レベルの患者数は 3 又は 6 例とした。目標被験者数は統計学的な検出力による算出に基づかず、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発第 1101001 号、2005 年 11 月 1 日）」に従って、本治験は 1 コホートに 3 例のデザインを適用した。このデザインは抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験では標準的である。しかし、海外臨床試験の JPBA 試験で決定された MTD の情報に基づき、薬物動態及び安全性に関する可能な限り多くの情報を集積・蓄積するために、アベマシクリブ 200 mg Q12H 投与のコホートでは 6 例を組み入れた。

＜有効性＞

有効性解析は、アベノマシクリブを 1 回以上投与された被験者のデータを含む最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）を対象に実施した。用量群別に有効性データを一覧にした。また、データの特性に応じて頻度表又は記述統計量を用いて用量群ごとに要約した。

＜薬物動態＞

薬物動態解析は、薬物動態評価用の血液検体を採取できた被験者を対象に実施した。薬物動態パラメータは記述統計量を用いて用量群ごとに要約した。

＜薬力学＞

薬力学の評価は、皮膚生検により検体を採取できた被験者を対象に実施した。薬力学的指標は記述統計量を用いて用量群ごとに要約した。アベマシクリブ濃度と薬力学的指標との関連性を探索した。

＜安全性＞

DLT に関連した安全性解析は、DLT 評価可能例を対象に実施した。DLT 評価可能例は、第 1 サイクルの計画用量を 75%以上投与された被験者又は第 1 サイクルで DLT を発現した被験者と定義した。その他の安全性解析は、FAS を対象に実施した。

DLT の頻度を用量群別に集計し、一覧表に示した。有害事象を集計し、度数分布表に示した。有害事象の評価には有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.03 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 17.1 を用いた。臨床検査値やバイタルサインなどの安全性に関する他のデータは、記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に示す。

本治験に計 12 例が組み入れられ、内訳はコホート 1（アベマシクリブ 100 mg）が 3 例、コホート 2（アベマシクリブ 150 mg）が 3 例、コホート 3（アベマシクリブ 200 mg）が 6 例であった。全例が治験薬を 1 回以上投与され、DLT の評価が可能であった。本治験に組み入れられた 12 例中 11 例（91.7%）が治験薬投与を中止した。治験中に死亡による中止はなく、1 例は 2015 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で投与を継続し、治験進行中であった。

本治験では、第 1 サイクルの計画用量を 75%以上投与された被験者又は第 1 サイクルで DLT を発現した被験者である 12 例を DLT 評価可能例とした。安全性及び有効性の評価は、治験薬を 1 回以上投与された 12 例全例を FAS として実施した。また、薬物動態評価用の血液検体を採取できた 12 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳（FAS）（JPBC 試験）

Parameter [n (%)]	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 3)	Cohort 3 (N = 6)	Total (N = 12)
Patients Entered[a]				12
Patients Entered but not Enrolled				0
Patients Enrolled[a]	3	3	6	12
Patients Received at Least One Dose of LY2835219[b]	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
DLT Evaluable Patients[c]	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Patients who discontinued from treatment	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	11 (91.7)
Failure to Meet Randomization Criteria	0	0	0	0
Adverse Event	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
Physician Decision*	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (66.7)	10 (83.3)
Withdrawal by Subject	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0

Abbreviation: n = number of subjects in the specified category; N = number of subjects in the population.
Notes: % is calculated based on number of patients enrolled under each column.
[a] Patients entered into the study are those who sign the informed consent document. Patients enrolled in the study are those who have been assigned to a treatment.
[b] This is protocol defined full analysis set (FAS).
[c] An evaluable patient for DLT is defined as a patient who takes >=75% of planned dose in Cycle 1 or a patient who experiences DLT in Cycle 1.
* : If patient has Progressive Disease, PI decision is selected.
(CSR: Table JPBC.10.1 and 10.2)
注）FAS = Full Set Analysis

2.7.6.7.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.7-2 に示す。

年齢の平均値は 59.1 歳（37～73 歳）、体重の平均値は 55.6 kg（37.2～74.7 kg）であった。がんの罹病期間の平均値は 2.60 年で、すべての被験者は本治験組入れ時にステージ IV であった。ベースライン時の ECOG PS はすべての被験者で 0 又は 1 であり、治験実施計画書の選択基準に合致していた。すべての被験者は治験前に全身治療を 1 回以上受け、4 例（33.3%）は放射線治療を受けていた。すべての被験者には病歴又は既往歴が一つ以上あり、8 例（66.7%）に胃腸障害、5 例（41.7%）それぞれに良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、皮膚および皮下組織障害及び臨床検査（血液関連）、4 例（33.3%）それぞれに感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、神経系障害並びに呼吸器、胸痛および縦隔障害が認められた。病理学的診断では、4 例に腺癌（膵腺癌、特定不能の管状腺癌、乳腺癌及び総胆管腺癌）、3 例それぞれに癌腫［神経内分泌癌及び膵癌（2 例）］及び扁平上皮癌［子宮頚部扁平上皮癌及び食道扁平上皮癌（2 例）］、2 例に肉腫（脂肪肉腫及び粘液脂肪肉腫）が認められた。

表 2.7.6.7-2 被験者背景（組み入れられた被験者）（FAS）（JPBC 試験）

	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 3)	Cohort 3 (N = 6)	Total (N = 12)
Age (years)				
Number of patients	3	3	6	12
Mean	61.3	63.0	56.0	59.1
SD	11.06	1.00	11.70	9.77
Median	60.0	63.0	60.0	61.5
Minimum	51	62	37	37
Maximum	73	64	68	73
Sex [n (%)]				
Number of patients	3	3	6	12
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)
Weight at baseline (kg)				
Number of patients	3	3	6	12
Mean	67.7	49.2	52.7	55.6
SD	7.60	7.87	11.49	11.71
Median	68.7	47.3	53.9	55.9
Minimum	59.6	42.4	37.2	37.2
Maximum	74.7	57.8	67.2	74.7
Duration since Diagnosis (years)				
Number of patients	3	3	6	12
Mean	1.62	1.49	3.65	2.60
SD	0.699	0.975	4.268	3.119
Median	1.93	2.04	1.62	1.80
Minimum	0.82	0.37	0.04	0.04
Maximum	2.12	2.08	10.90	10.90
Disease Stage at Diagnosis [n (%)]				
Number of patients	3	3	6	12
Stage I	0	0	0	0
Stage II	0	0	0	0
Stage III	0	0	0	0
Stage IV	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Unknown	0	0	0	0
ECOG Performance Status [n (%)]				
Number of patients	3	3	6	12
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
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
Prior Systemic Therapies* [n (%)]	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Adjuvant	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
Neoadjuvant	0	0	0	0
Palliative	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Curative	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of subjects in the population; n = number of subjects in the specified category; SD = standard deviation.

Note: Duration since Diagnosis = (Inform Consent Date - Diagnosis Date + 1)/365.25.

* Patients can have more than one type of prior treatment.

(CSR: Table JPBC.11.1 and 11.2)

注）FAS = Full Set Analysis.

2.7.6.7.2.3 有効性

有効性の結果を表 2.7.6.7-3 に示す。

抗腫瘍効果（CR 又は PR）は認められなかった。コホート 3 では、1 例（神経内分泌癌）に安定（stable disease：SD）が認められ、病勢コントロール率は 16.7%であった。また、5 例に PFS が認められ、その中央値は 1.6 ヵ月であった。

測定可能病変を有するすべての被験者ごとにベースラインからの最大腫瘍縮小割合を、Waterfall プロットとして図 2.7.6.7-2 に示す。すべての被験者の最大腫瘍縮小割合は、25%増加から約 55%減少の範囲であった。コホート 3 における 2 例（神経内分泌癌及び乳癌）の最大腫瘍縮小割合は 30%以上減少であった。

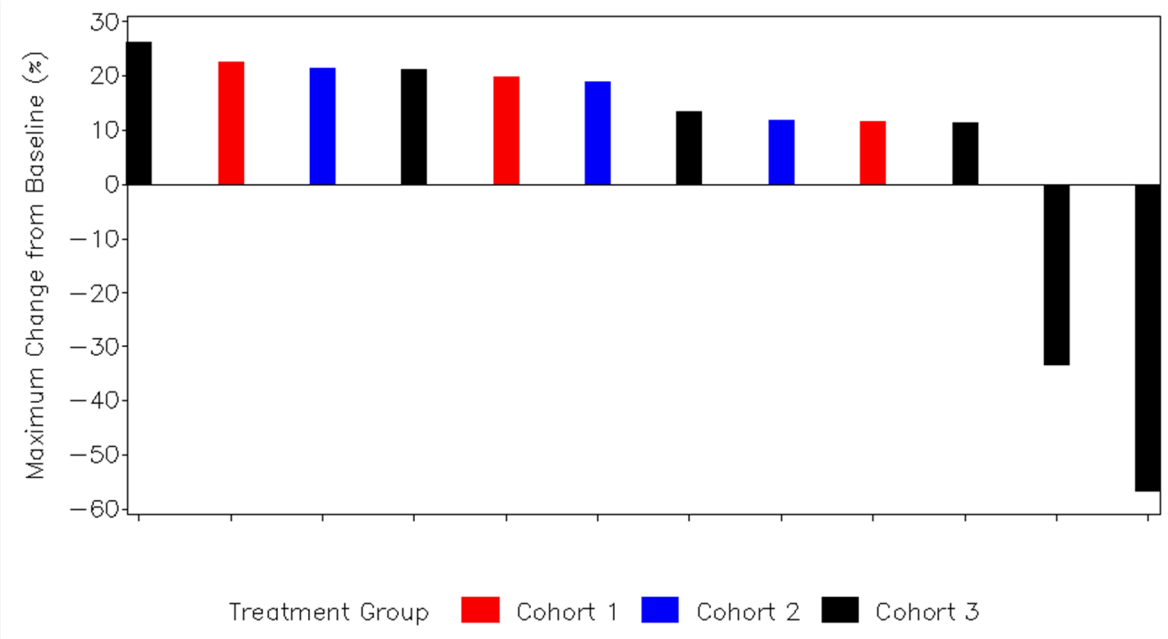
表 2.7.6.7-3 有効性の結果（FAS）（JPBC 試験）

Parameter	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 3)	Cohort 3 (N = 6)
CR	0	0	0
PR	0	0	0
SD	0	0	1
PD	3	2	4
NE	0	1	1
CR + PR [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CR + PR + SD [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Progression-free Survival Time (months)			
Number of Events	3	3	5
Censoring Rate (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Minimum	0.9	1.0	0.5
25th Percentile	0.9	1.0	1.1
Median	1.1	1.1	1.6
75th Percentile	1.9	1.1	4.2
Maximum	1.9	1.1	9.8
Duration of Response (months)			
Subjects with Best Response as CR or PR	0	0	2
Minimum			0.0
25th Percentile			0.0
Median			1.0
75th Percentile			1.9
Maximum			1.9
Mean			1.0
Standard Deviation			1.30

Abbreviations: CR = complete response; n = number of subjects in the specified category; N = number of subjects in the population; NE = Not Evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

(CSR: Table JPBC.11.5 and 11.6)

注）FAS = Full Set Analysis.



Notes: Cohort 1 = 100 mg Q12H; Cohort 2 = 150 mg Q12H; Cohort 1 = 200 mg Q12H.
(CSR: Figure JPBC.11.1)

図 2.7.6.7-2 最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロット（FAS）（JPBC 試験）

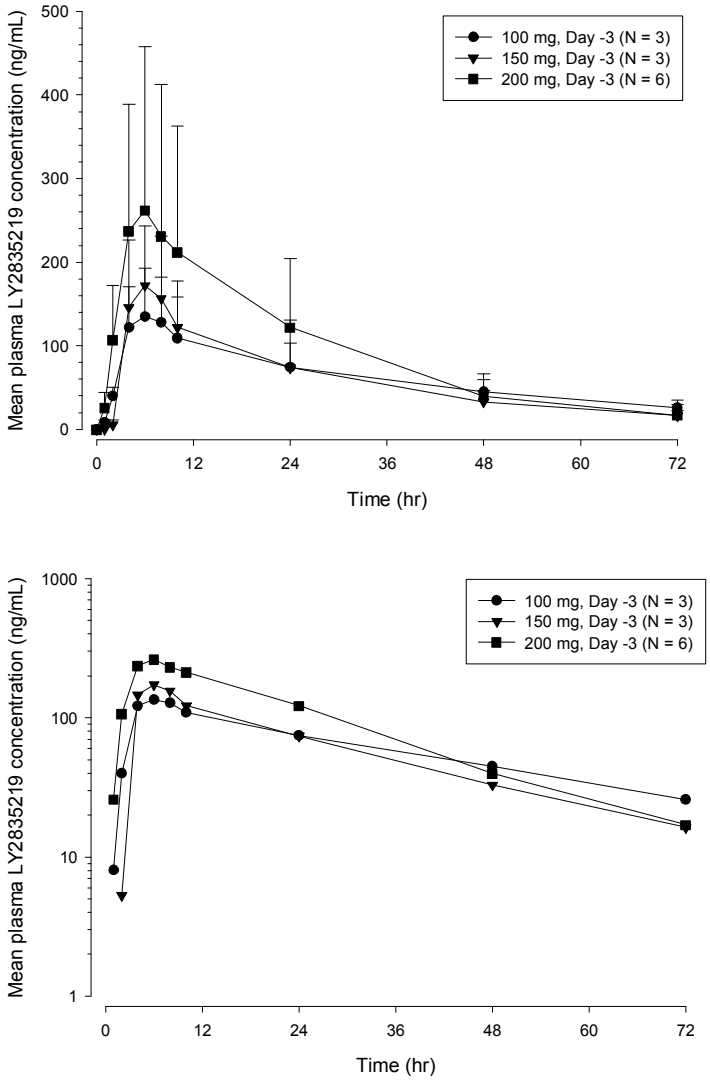
2.7.6.7.2.4　薬物動態

＜アベマシクリブの薬物動態＞

アベマシクリブ単回経口投与後の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4 に示す。また、アベマシクリブ反復経口投与後の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す。

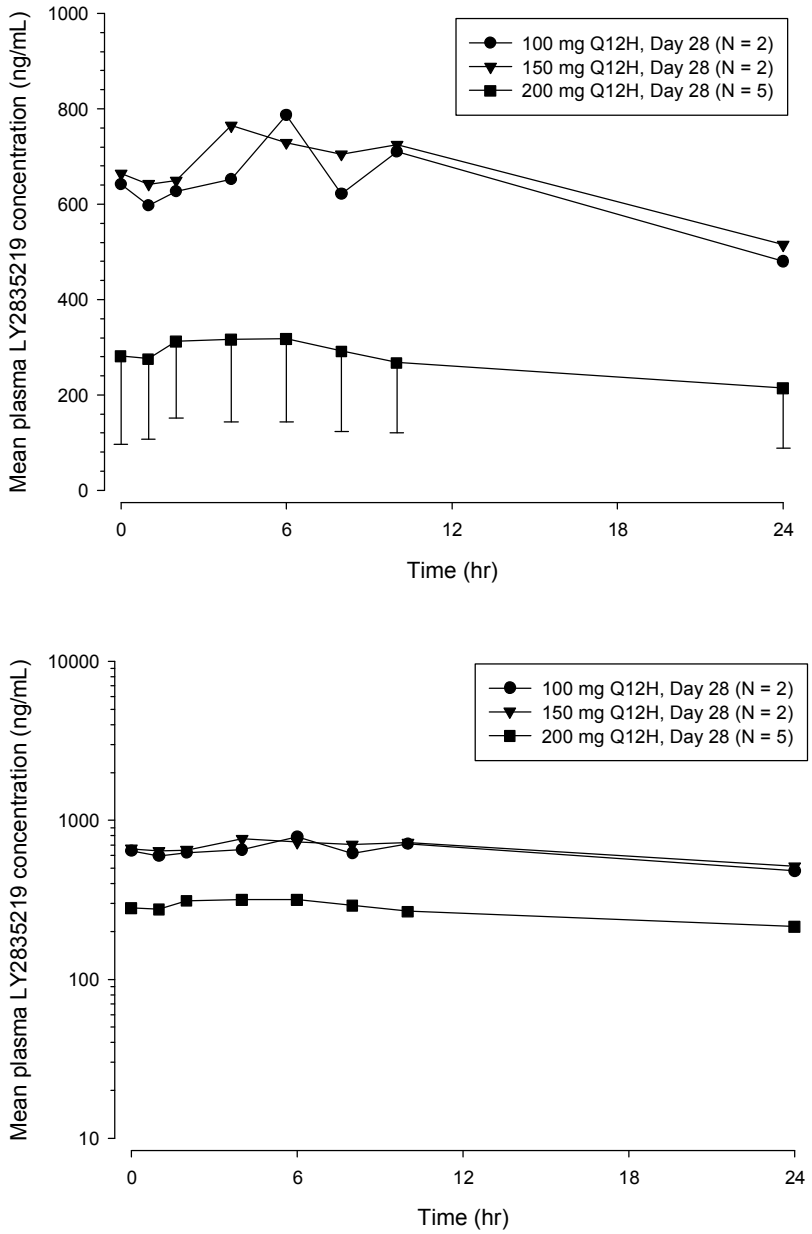
アベマシクリブの単回経口投与後の薬物動態プロファイルは、吸収が緩徐であり、t_{max} の中央値は約 5～6 時間であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 14.2～27.5 時間であった。薬物動態の個体間変動は大きく、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ の幾何変動係数（geometric coefficient of variation : CV%）はそれぞれ最大で 87%及び 94%であった。

アベマシクリブ 200 mg Q12H の反復経口投与後の薬物動態プロファイルは、吸収が緩徐であり、定常状態での t_{max} の中央値は約 4 時間であった。薬物動態の個体間変動は大きく、定常状態での C_{max}（$C_{max,ss}$）及び $AUC_{0\text{-}\tau,ss}$ の CV%は、それぞれ 64%及び 73%であった。



Abbreviations: hr = hour.
(CSR: Figure JPBC.11.2)

図 2.7.6.7-3 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移
（算術平均値 + 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）



Abbreviations: hr = hour; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Figure JPBC.11.3)

図 2.7.6.7-4 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
1 日 2 回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移
（算術平均値 - 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

表 2.7.6.7-4 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

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

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

[a] Median (range).

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

[c] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBC.11.7)

表 2.7.6.7-5 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
1 日 2 回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	100 mg Q12H	150 mg Q12H	200 mg Q12H
N	2	2	5
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	132.56, 1044.12[a]	1176.16, 102.65[a]	210 (89)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	231.58, 1379.20[a]	1381.46, 148.86[a]	298 (64)
$t_{max,ss}$[b] (hr)	3.95, 6.03[a]	3.98, 3.98[a]	4.02 (2.05 - 6.00)
$AUC_{0-\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	2070, 14100[a]	15500, 1460[a]	3020 (73)
$R_{A,AUC}$	3.32, 8.88[a]	18.1, 1.33[a]	1.74 (33)
$R_{A,Cmax}$	3.14, 7.33[a]	11.7, 0.966[a]	1.43 (40)
LI	2.18[a]	4.09, 0.432[a]	0.576 (29)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; hr = hour; LI = linearity index; N = number of patients; Q12H = every 12 hours; $R_{A,AUC}$ = accumulation ratio for AUC; $R_{A,Cmax}$ = accumulation ratio for C_{max}; $t_{max,ss}$ = time of maximum observed plasma concentration at steady state.

[a] Individual values are reported when patient numbers are <3.

[b] Median (range).

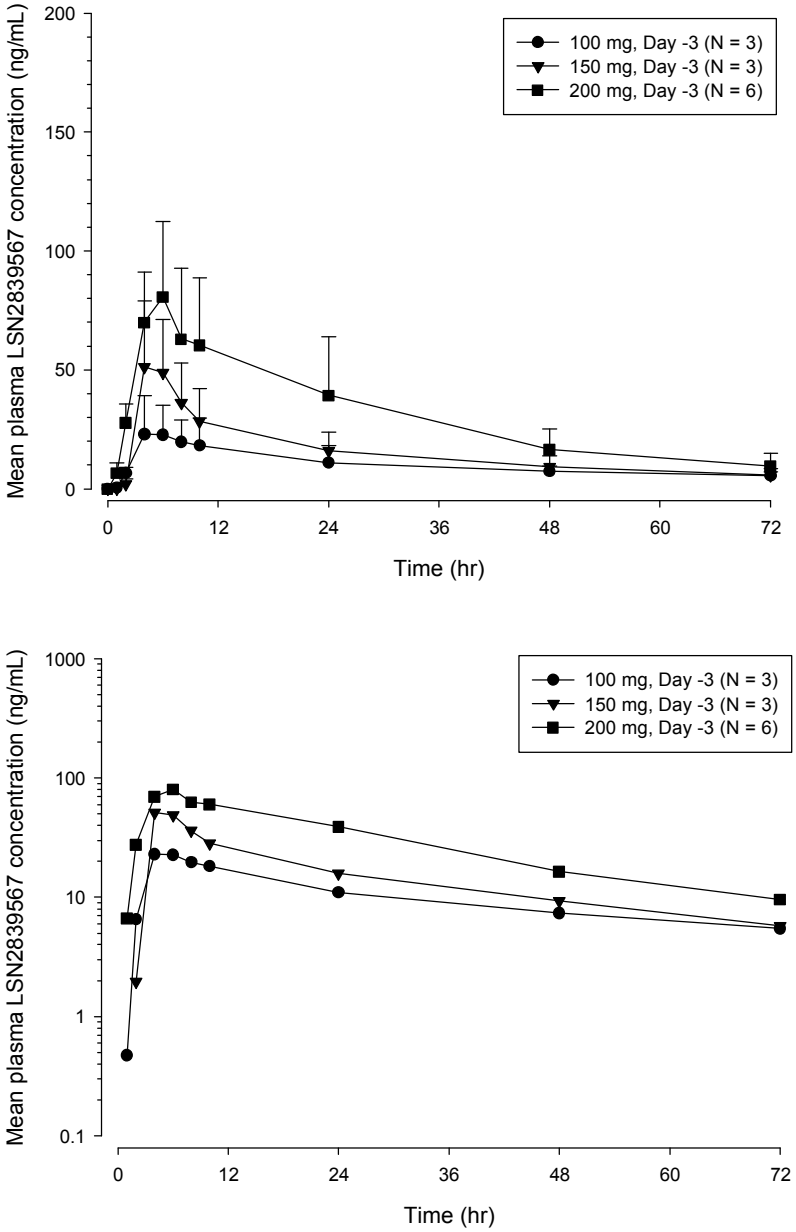
(CSR: Table JPBC.11.8)

＜代謝物の薬物動態＞

アベマシクリブ単回経口投与後の M2、M18 及び M20 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.7-5、図 2.7.6.7-6、図 2.7.6.7-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-6 に示す。また、アベマシクリブ反復経口投与後の代謝物 M2、M18 及び M20 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.7-8、図 2.7.6.7-9、図 2.7.6.7-10 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-7 に示す。

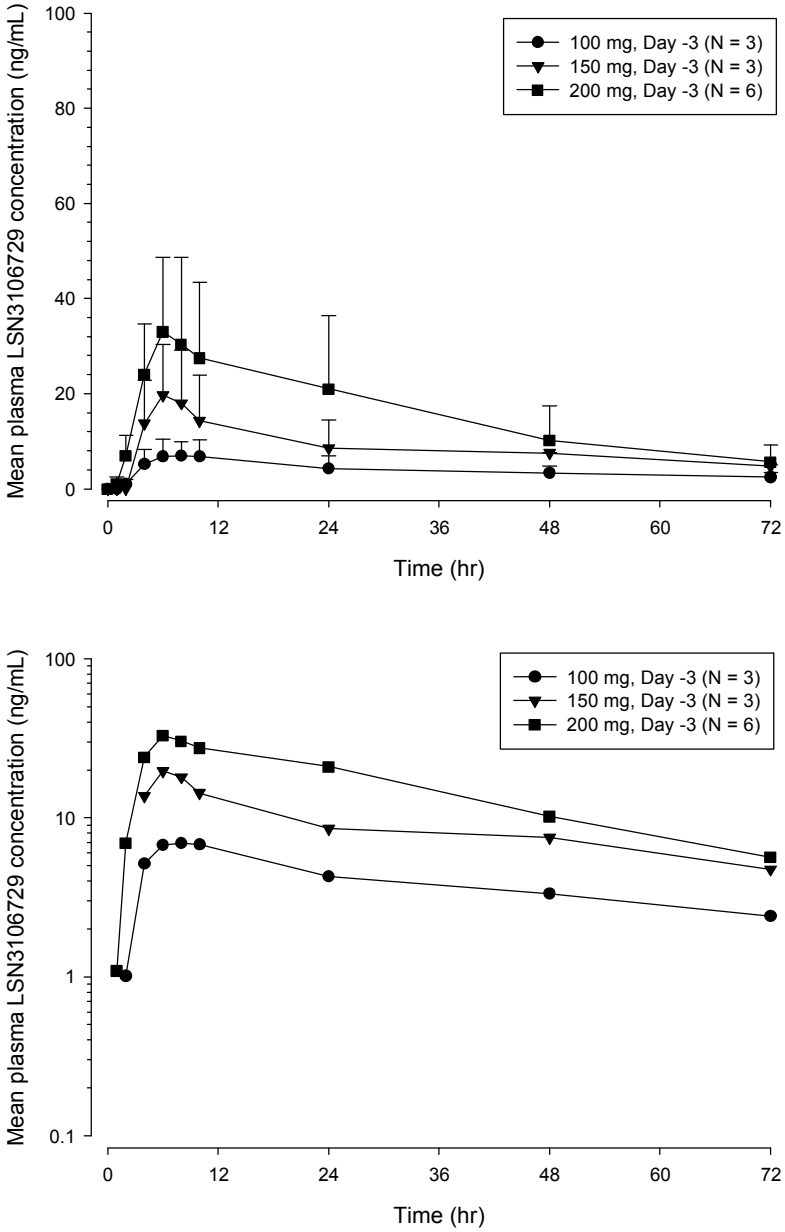
アベマシクリブの単回経口投与後における代謝物（M2、M18 及び M20）の薬物動態プロファイルは、M20 の t_{max} を除きアベマシクリブと同様であった。M20 では t_{max} の中央値は約 6～16 時間と長かった。3 つの代謝物のうち M20 は最も曝露量が多く、次いで M2、M18 の順であった。アベマシクリブ 200 mg 投与時の代謝物の $t_{1/2}$ の幾何平均値はアベマシクリブの $t_{1/2}$ より長く、M2 が 23.6 時間、M18 が 25.8 時間、M20 が 23.5 時間であった。

200 mg Q12H の反復経口投与時において、M20 は最も曝露量が多い代謝物であり、定常状態における未変化体に対する割合の平均は、$C_{max,ss}$ で 86.4%、$AUC_{\tau,ss}$ で 93.1%であった。M2 は二番目に曝露量が多い代謝物であり、定常状態における未変化体に対する割合の平均は、$C_{max,ss}$ で 68.5%、$AUC_{0-\tau,ss}$ で 67.7%であった。M18 の定常状態における未変化体に対する割合の平均は、$C_{max,ss}$ で 30.4%、$AUC_{0-\tau,ss}$ で 31.0%であった。



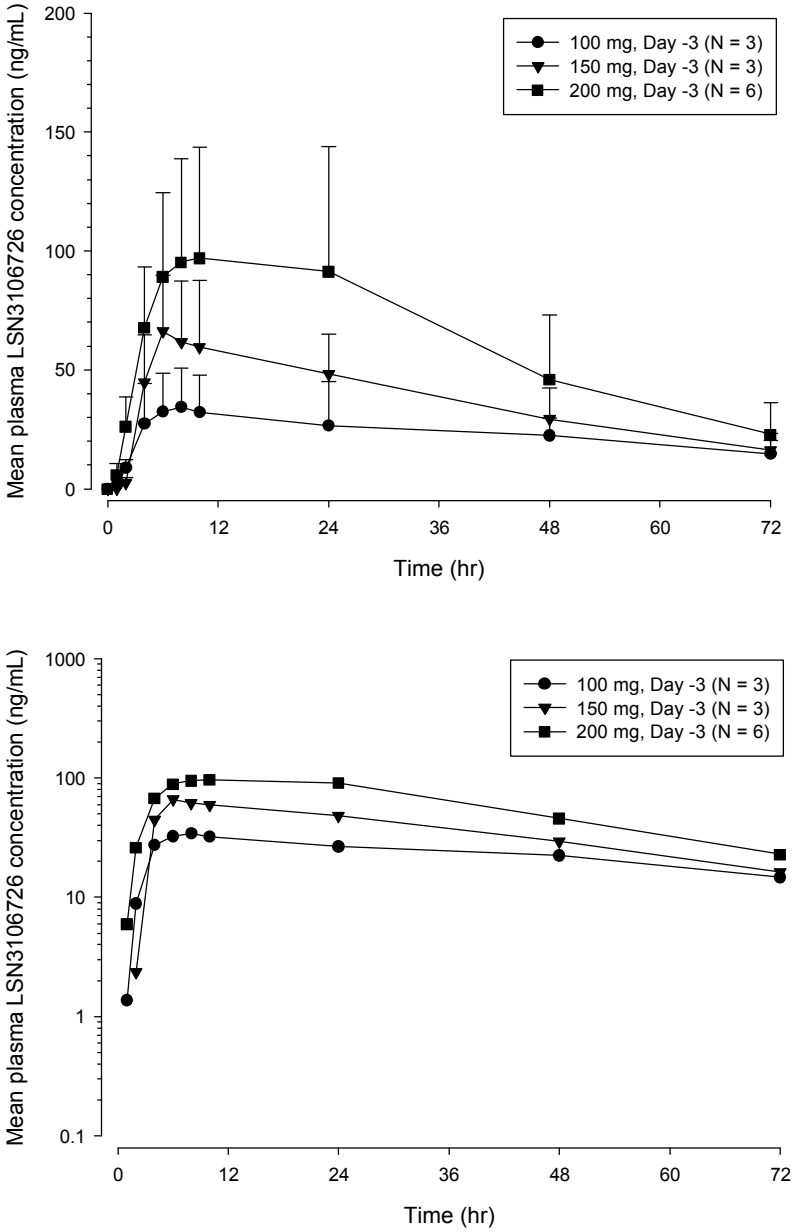
Abbreviations: hr = hour.
(CSR: Figure JPBC.11.4)

図 2.7.6.7-5 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移
（算術平均値 + 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）



Abbreviations: hr = hour.
(CSR: Figure JPBC.11.5)

図 2.7.6.7-6 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
単回経口投与したときの M18 の血漿中濃度推移
（算術平均値 + 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）



Abbreviations: hr = hour.
(CSR: Figure JPBC.11.6)

図 2.7.6.7-7 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
単回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移
（算術平均値 + 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

表 2.7.6.7-6 第 1 サイクルの-3 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
単回経口投与したときの M2、M18 及び M20 の
薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	100 mg	150 mg	200 mg
N	3	3	6
LSN2839567			
C_{max} (ng/mL)	23.3 (55)	47.8 (64)	75.5 (43)
t_{max}[a] (hr)	4.00 (3.95 - 7.98)	3.98 (3.95 - 6.05)	5.94 (4.00 - 6.00)
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	657 (60)	961 (66)	1920 (57)
$t_{1/2}$[b] (hr)	41.9, 25.9[c]	32.3 (29.9 - 34.1)	23.6 (20.9 - 25.3)
LSN3106729			
C_{max} (ng/mL)	6.95 (45)	17.1 (81)	29.8 (65)
t_{max}[a] (hr)	5.93 (5.92 - 23.50)	5.95 (5.95 - 6.05)	5.99 (5.95 - 24.00)
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	261 (49)	341 (226)	901 (78)
$t_{1/2}$[b] (hr)	55.0, 39.1[c]	25.1 (11.9 - 40.9)	25.8 (22.8 - 30.9)
LSN3106726			
C_{max} (ng/mL)	34.5 (41)	63.4 (38)	94.3 (52)
t_{max}[a] (hr)	7.97 (7.85 - 23.50)	5.95 (5.95 - 6.05)	16.01 (5.97 - 24.07)
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	1510 (59)	2440 (46)	3770 (67)
$t_{1/2}$[b] (hr)	56.5, 39.6[c]	29.8 (27.0 - 33.8)	23.5 (19.8 - 29.2)

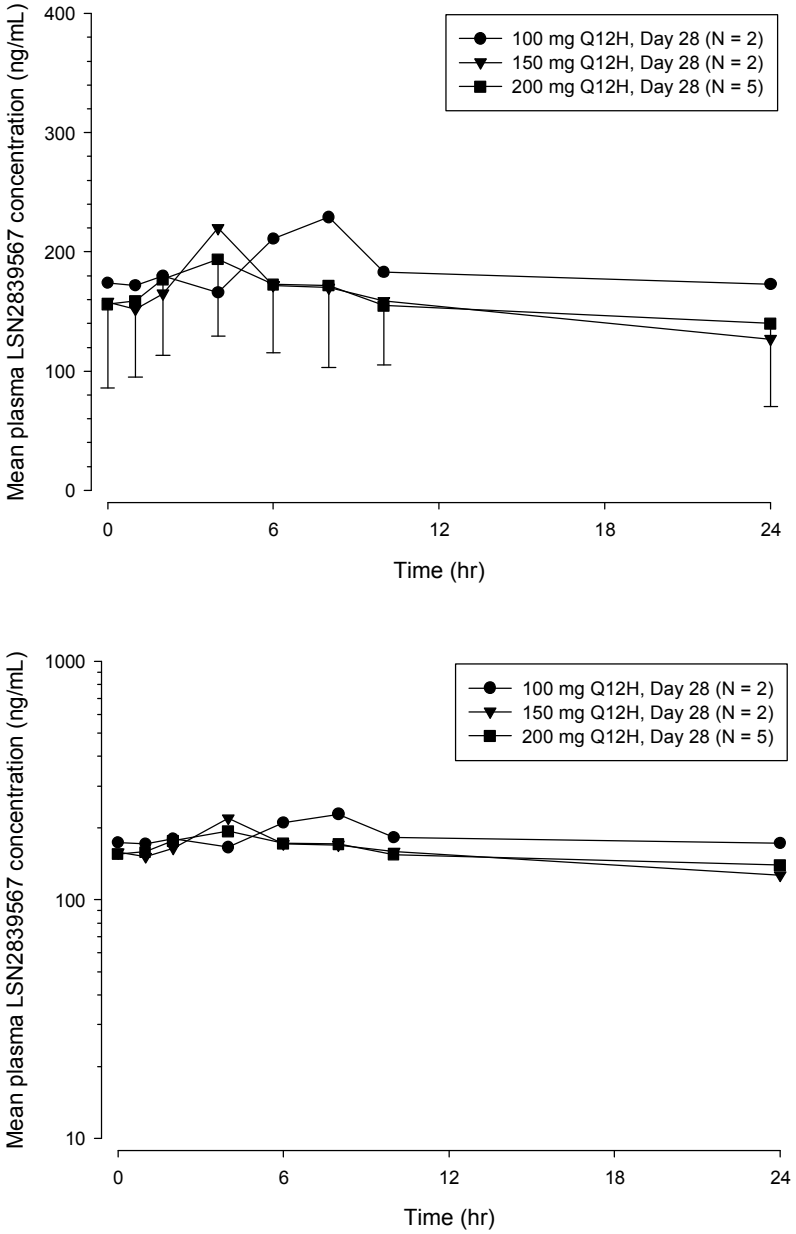
Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t_{last}, where t_{last} is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients;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

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

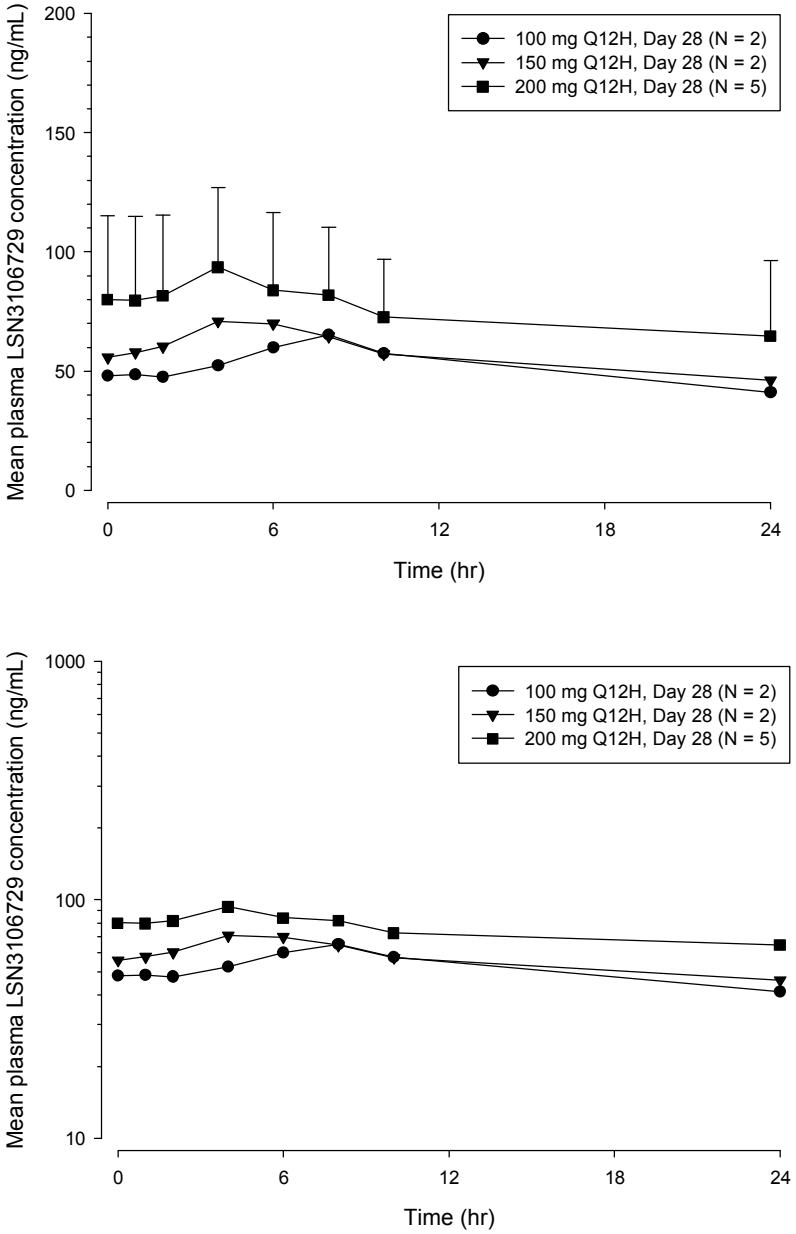
[c] Individual values are reported when patient numbers are <3.

(CSR: Table JPBC.11.9)



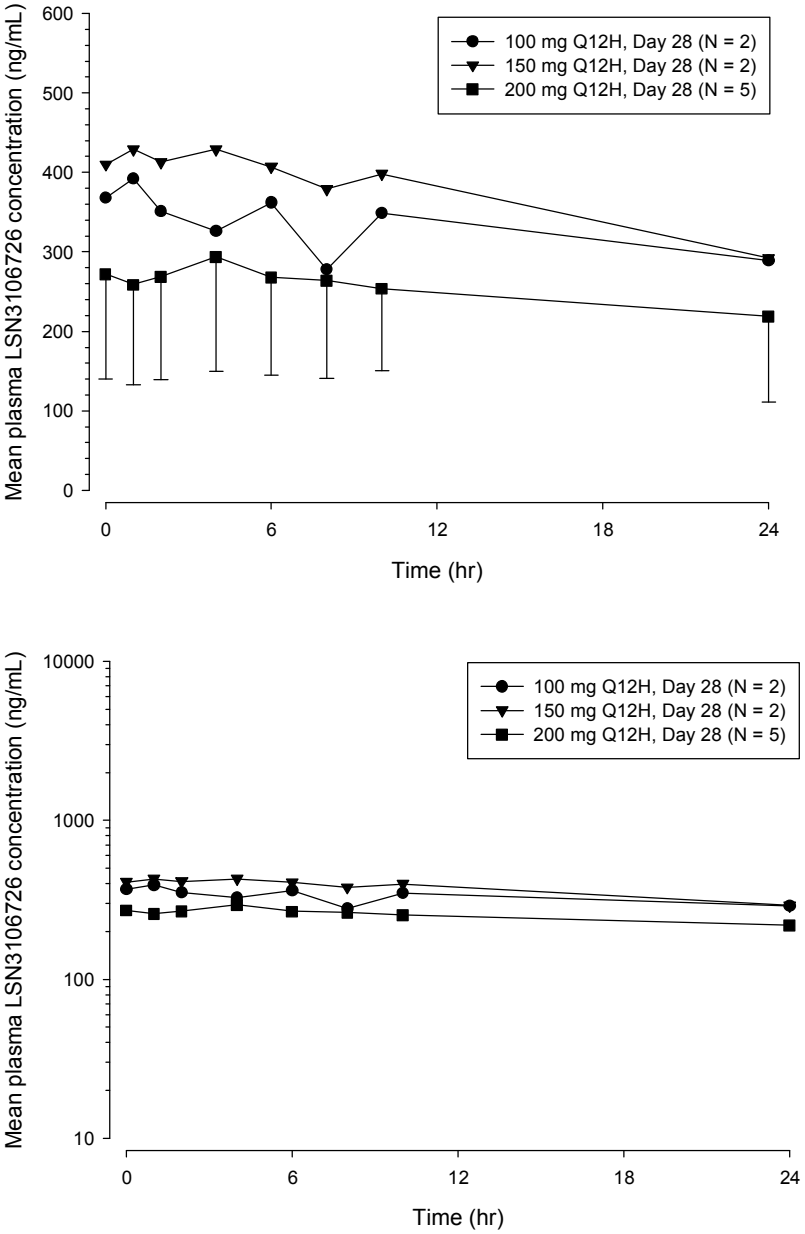
Abbreviations: hr = hour; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Figure JPBC.11.7)

図 2.7.6.7-8 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移
（算術平均値 - 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）



Abbreviations: hr = hour; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Figure JPBC.11.8)

図 2.7.6.7-9 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を
1 日 2 回経口投与したときの M18 の血漿中濃度推移
（算術平均値 + 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）



Abbreviations: hr = hour; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Figure JPBC.11.9)

図 2.7.6.7-10 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移
（算術平均値 - 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）
（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

表 2.7.6.7-7 第 1 サイクルの 28 日目にアベマシクリブ 100、150 及び 200 mg を 1 日 2 回経口投与したときの M2、M18 及び M20 の 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

	Geometric Mean (CV%)		
	100 mg Q12H	150 mg Q12H	200 mg Q12H
N	2	2	5
LSN2839567			
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	53.50, 241.59[a]	212.06, 86.58[a]	133 (50)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	90.86, 389.91[a]	281.47, 156.68[a]	193 (38)
$t_{max,ss}$[b] (hr)	3.98, 8.03[a]	3.98, 3.98[a]	4.02 (2.05 - 7.88)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	849, 3720[a]	2790, 1360[a]	1930 (39)
LSN3106729			
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	22.13, 66.91[a]	45.99, 55.42[a]	65.2 (49)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	33.55, 103.44[a]	63.65, 81.11[a]	88.3 (44)
$t_{max,ss}$[b] (hr)	3.95, 8.03[a]	3.98, 6.00[a]	3.97 (1.00 - 8.02)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	330, 1010[a]	654, 858[a]	915 (45)
LSN3106726			
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	105.41, 434.68[a]	607.78, 142.38[a]	223 (55)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	162.46, 647.71[a]	701.89, 169.95[a]	265 (59)
$t_{max,ss}$[b] (hr)	3.95, 0.97[a]	0.98, 6.00[a]	4.02 (0.00 - 9.97)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•hr/mL)	1590, 6350[a]	7850, 1860[a]	2900 (56)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during 1 dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum observed plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$ = minimum observed plasma concentration at steady state; CV = coefficient of variation; hr = hour; N = number of patients; Q12H = every 12 hours; $t_{max,ss}$ = time of maximum observed plasma concentration at steady state.

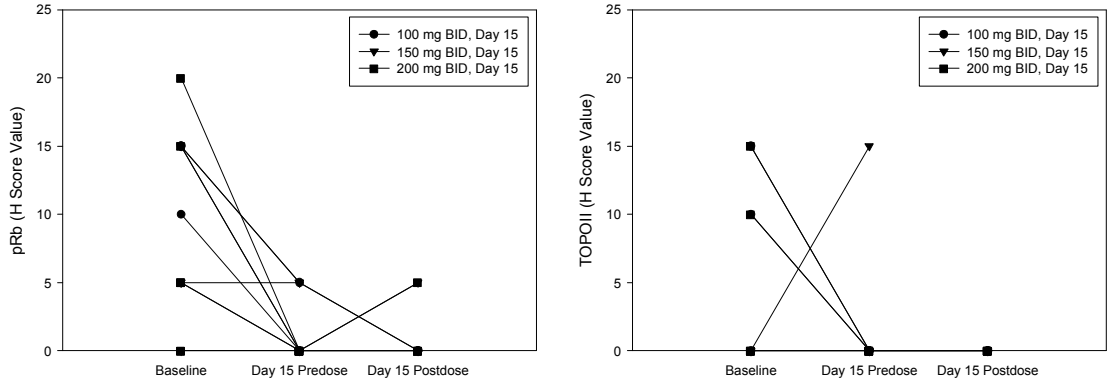
[a] Individual values are reported when patient numbers are <3.

[b] Median (range).

(CSR: Table JPBC.11.10)

2.7.6.7.2.5　薬力学

アベマシクリブの投与により pRb の発現量が減少した（図 2.7.6.7-11）。topoIIα については、ほとんどの患者のベースラインで免疫組織化学的な発現は認められなかった。本治験の結果から、アベマシクリブの血漿中濃度と、pRb 及び topoIIα の発現量との間に関連性は認められなかった。



(CSR: Figure JPBC.11.10)

図 2.7.6.7-11 投与前ベースライン（ベースライン）、第 1 サイクル 15 日目の投与前（15 日目投与前）及び第 1 サイクル 15 日目投与後 4 時間（15 日目投与後）での皮膚生検における pRb（H スコア：左）及び topoIIα（H スコア：右）の免疫組織化学的な発現（薬物動態解析対象集団）（JPBC 試験）

2.7.6.7.2.6　安全性

2.7.6.7.2.6.1　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況及び投与変更を表 2.7.6.7-8 に示す。

完了したサイクル数は 1 サイクルが 8 例（66.7%）、2 サイクル、3 サイクル及び 10 サイクルが各 1 例（8.3%）であった。

計画用量を 75%以上投与された場合、被験者はサイクルを完了したと定義した。完了したサイクル数は、コホート 1 では 1 サイクルが 2 例、2 サイクルが 1 例であった。コホート 2 では 3 例がすべて 1 サイクルであった。コホート 3 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、10 サイクルが 1 例であった。2015 年 4 月 1 日のデータカットオフ時点で 1 例が治験を継続していた。

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、投与変更は休薬が最も多かった。

表 2.7.6.7-8 治験薬の曝露状況及び投与変更（FAS）（JPBC 試験）

		Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
Maximum cycles given per patient[a]	1	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (50.0)	8 (66.7)
	2	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
	4	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	10	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Mean	1.3	1.0	3.2	2.2
	SD	0.58	0.00	3.54	2.62
	Median	1.0	1.0	1.5	1.0
	Minimum	1	1	1	1
	Maximum	2	1	10	10
Cycles completed per patient[b]	0	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	1	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (50.0)	8 (66.7)
	2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	10	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Mean	1.3	1.0	2.7	1.9
	SD	0.58	0.00	3.72	2.64
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0
	Minimum	1	1	0	0
	Maximum	2	1	10	10
Patients with >=1 Dose Adjustment		1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
Patients with >=1 Dose Reduction		0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
Adverse Event		0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
Protocol		0	0	0	0
Other		0	0	0	0
Patients with >=1 Dose Omission		1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
Adverse Event		1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
Protocol		0	0	0	0
Other		0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
Patients with >=1 Drug Resumed		0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
Adverse Event		0	0	0	0
Protocol		0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
Other		0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

Abbreviations: n = Number of Patients in the Specified Category; N = Number of Patients in Each Group; SD = Standard Deviation.

[a] A cycle is said to be given if a patient received study drug during the cycle.

[b] A cycle is said to be completed if a patient received >=75% of the study drug planned during the cycle.

(CSR: Table JPBC.12.1 and 12.2)

注）FAS = Full Set Analysis

2.7.6.7.2.6.2 有害事象の要約

有害事象は、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）、症状、又は当該治験薬の使用中に発生した疾病のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。治験担当医師は、観察した有害事象について、疾患、治験薬、治験手順、もしくはその他の併用薬又は病因のいずれと因果関係があるのかを判断し、治験薬との因果関係を「関連あり（Related）」、「関連があるかもしれない（Possibly related）」、「関連なし（Not related）」で評価した。「関連あり」及び「関連があるかもしれない」の有害事象及び重篤な有害事象は、治験薬と因果関係が否定できないと定義した。

有害事象の要約を表 2.7.6.7-9 に示す。

FAS の 12 例全例に有害事象（グレードを問わず）が 1 件以上認められた。グレード 3 以上の有害事象は、コホート 2 で 2 例（66.7%）、コホート 3 で 3 例（50.0%）認められたが、コホート 1 ではグレード 3 以上は認められなかった。

本治験期間中、死亡は認められなかった。コホート 3 の 1 例にグレード 2 の悪心が認められ、治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判断され、治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象はコホート 2 で 2 例に 3 件（胆道感染、胃癆／肺感染）、コホート 3 で 2 例に 3 件（癌疼痛／食欲減退、深部静脈血栓症）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。

表 2.7.6.7-9 有害事象の要約（FAS）（JPBC 試験）

Adverse Event[a]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (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	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (41.7)
Patients with ≥1 SAE	0	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (33.3)
Patients with ≥1 AE leading to discontinuation	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
Patients with ≥1 AE leading to death	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.

(CSR: Table JPBC.12.3)

注）FAS = Full Set Analysis

2.7.6.7.2.6.3 有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.7-10 に、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 2.7.6.7-11 に示す。

FAS の 12 例全例に有害事象（グレードを問わず）が 1 件以上認められた。各コホートでの主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 1 では血中クレアチニン増加、食欲減退及び好中球減少症が各 2 例（66.7%）であり、コホート 2 では血中クレアチニン増加及び下痢が各 2 例（66.7%）、コホート 3 では下痢が 6 例（100%）、血中クレアチニン増加が 5 例（83.3%）、嘔吐及び白血球数減少が各 4 例（66.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のほとんどはグレード 1 又は 2 であった（それぞれ 2 例及び 6 例）。グレード 3 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 例に認められ（好中球減少症、血小板減少症、下痢、白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少）、発現割合はコホート 2（33.3%、1 例）に比べてコホート 3（50.0%、3 例）で高かった。グレード 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート 3 でヘモグロビン減少が 1 例（16.7%）に認められた。

表 2.7.6.7-10 有害事象の発現例数及び割合（FAS）（JPBC 試験）

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
	Patients with >=1 TEAEs	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	3 (100.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (50.0)
	Grade 3	0	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (33.3)
	Grade 4	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (41.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	7 (58.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	3 (100.0)	0	2 (33.3)	5 (41.7)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
好中球減少症	Neutropenia	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (41.7)
	Grade 1	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
白血球減少症	Leukopenia	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (25.0)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (25.0)
	Grade 2	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
貧血	Anaemia	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
眼障害	Eye disorders	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (66.7)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (91.7)
	Grade 1	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
	Grade 2	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
	Grade 3	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
下痢	Diarrhoea	1 (33.3)	2 (66.7)	6 (100.0)	9 (75.0)
	Grade 1	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (41.7)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
嘔吐	Vomiting	1 (33.3)	0	4 (66.7)	5 (41.7)
	Grade 1	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
悪心	Nausea	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
便秘	Constipation	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
口内炎	Stomatitis	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
肛門の炎症	Anal inflammation	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
腹水	Ascites	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
胃瘻	Gastric fistula	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
胃炎	Gastritis	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
歯痛	Toothache	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
	Grade 1	0	2 (66.7)	4 (66.7)	6 (50.0)
	Grade 2	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
発熱	Pyrexia	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
疲労	Fatigue	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
倦怠感	Malaise	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 2	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
胸痛	Chest pain	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
活動状態低下	Performance status decreased	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (33.3)	7 (58.3)
	Grade 1	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 2	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)
	Grade 3/4/5	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)
胆道感染	Biliary tract infection	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
肺感染	Lung infection	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
鼻炎	Rhinitis	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 1	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
皮膚感染	Skin infection	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
臨床検査	Investigations	2 (66.7)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (91.7)
	Grade 1	2 (66.7)	0	3 (50.0)	5 (41.7)
	Grade 2	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 4	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
	Grade 1	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	6 (50.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (41.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
体重減少	Weight decreased	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
	Grade 1	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 4	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)
	Grade 1	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 1	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 1	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
白血球数増加	White blood cell count increased	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	7 (58.3)
	Grade 1	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
	Grade 2	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (25.0)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
食欲減退	Decreased appetite	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	7 (58.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 2	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 2	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 1	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
脱水	Dehydration	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
筋肉痛	Myalgia	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
癌疼痛	Cancer pain	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
腫瘍熱	Tumour associated fever	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	5 (83.3)	5 (41.7)
	Grade 1	0	0	5 (83.3)	5 (41.7)
味覚異常	Dysgeusia	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
	Grade 1	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
傾眠	Somnolence	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
頭痛	Headache	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
精神障害	Psychiatric disorders	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
不眠症	Insomnia	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
非感染性膀胱炎	Cystitis noninfective	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
蛋白尿	Proteinuria	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
呼吸困難	Dyspnoea	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
発声障害	Dysphonia	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
しゃっくり	Hiccups	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
胸水	Pleural effusion	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
そう痒症	Pruritus	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
発疹	Rash	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
血管障害	Vascular disorders	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = Number of Patients With at Least one AE for Each Preferred Term; N = Number of Patients in Each Group; TEAE = Treatment Emergent Adverse Events.

Note1: Percentages are calculated as a percentage of patients dosed in each dose group (or as a percentage of total patients dosed).

Note2: Treatment emergent adverse event is defined as (i) any AE with a new lowest level term (LLT) relative to baseline, or (ii) Any AE with a LLT term present at baseline that has worsened in severity (CTCAE grade) compared to baseline for this LLT.

[a]: Patients will be only counted once within a system organ class for each preferred term but may be counted in more than one preferred term.

[b]: For patients reporting multiple TEAEs in the row category shown, the single TEAE with highest severity is used.

MedDRA Version 17.1

(CSR: Table JPBC.14.24)

注）FAS = Full Set Analysis

表 2.7.6.7-11 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（FAS）（JPBC 試験）

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
	Patients with >=1 TEAEs	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Grade 1	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 2	3 (100.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (50.0)
	Grade 3	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3 (100.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	7 (58.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	3 (100.0)	0	2 (33.3)	5 (41.7)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
好中球減少症	Neutropenia	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (41.7)
	Grade 1	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
白血球減少症	Leukopenia	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (25.0)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
血小板減少症	Thrombocytopenia	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (25.0)
	Grade 2	2 (66.7)	0	0	2 (16.7)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
貧血	Anaemia	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (100.0)	10 (83.3)
	Grade 1	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
	Grade 2	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
下痢	Diarrhoea	1 (33.3)	2 (66.7)	6 (100.0)	9 (75.0)
	Grade 1	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (16.7)	3 (25.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (41.7)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
嘔吐	Vomiting	1 (33.3)	0	4 (66.7)	5 (41.7)
	Grade 1	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
悪心	Nausea	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
口内炎	Stomatitis	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
便秘	Constipation	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (66.7)	0	3 (50.0)	5 (41.7)
	Grade 1	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
疲労	Fatigue	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
倦怠感	Malaise	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
臨床検査	Investigations	2 (66.7)	3 (100.0)	6 (100.0)	11 (91.7)
	Grade 1	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	6 (50.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	2 (66.7)	2 (66.7)	5 (83.3)	9 (75.0)
	Grade 1	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	6 (50.0)
	Grade 2	0	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (25.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (41.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (33.3)
体重減少	Weight decreased	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
	Grade 1	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (25.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
血小板数減少	Platelet count decreased	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 3/4/5	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (66.7)	0	3 (50.0)	5 (41.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (25.0)
食欲減退	Decreased appetite	2 (66.7)	0	3 (50.0)	5 (41.7)
	Grade 1	0	0	2 (33.3)	2 (16.7)
	Grade 2	2 (66.7)	0	1 (16.7)	3 (25.0)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 1	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
神経系障害	Nervous system disorders	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
	Grade 1	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
味覚異常	Dysgeusia	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
	Grade 1	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
頭痛	Headache	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (16.7)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
発声障害	Dysphonia	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	Grade 1	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
しゃっくり	Hiccups	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)
	Grade 2	1 (33.3)	0	0	1 (8.3)

器官別大分類 基本語 [a]	System Organ Class Preferred Term[a] CTCAE Maximum Grade[b]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
	Grade 1	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n = Number of Patients With at Least one AE for Each Preferred Term; N = Number of Patients in Each Group; TEAE = Treatment Emergent Adverse Events.

Note1: Percentages are calculated as a percentage of patients dosed in each dose group (or as a percentage of total patients dosed).

Note2: Treatment emergent adverse event is defined as (i) any AE with a new lowest level term (LLT) relative to baseline, or (ii) Any AE with a LLT term present at baseline that has worsened in severity (CTCAE grade) compared to baseline for this LLT.

[a]: Patients will be only counted once within a system organ class for each preferred term but may be counted in more than one preferred term.

[b]: For patients reporting multiple TEAEs in the row category shown, the single TEAE with highest severity is used.

MedDRA Version 17.1

(CSR: Table JPBC.14.25)

注）FAS = Full Set Analysis

2.7.6.7.2.6.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.7-12 に示す。

本治験期間中、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象はコホート 2 で 2 例に 3 件（胆道感染、胃瘻／肺感染）、コホート 3 で 2 例に 3 件（癌疼痛／食欲減退、深部静脈血栓症）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。コホート 1 の 2 例（66.7%）で追跡調査期間中に原疾患による死亡が認められた。1 例は最終投与後 30 日以上経て死亡し、他の 1 例は最終投与後 30 日以内に死亡した。

表 2.7.6.7-12 重篤な有害事象（FAS）（JPBC 試験）

基本語 [a]	Preferred Term[a]	Cohort 1 (N = 3) n (%)	Cohort 2 (N = 3) n (%)	Cohort 3 (N = 6) n (%)	Total (N = 12) n (%)
Patients with >=1 SAEs		0	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (33.3)
胆道感染	Biliary tract infection	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
癌疼痛	Cancer pain	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
食欲減退	Decreased appetite	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
胃瘻	Gastric fistula	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)
肺感染	Lung infection	0	1 (33.3)	0	1 (8.3)

Abbreviations: n = Number of Patients With at Least one AE for Each Preferred Term; N = Number of Patients in Each Group; SAE = Serious Adverse Event.
Note: Percentages are calculated as a percentage of patients dosed in each dose group (or as a percentage of total patients dosed).
[a]: Patients will be only counted once within one preferred term.
MedDRA Version 17.1
(CSR: Table JPBC.12.5)
注）FAS = Full Set Analysis

2.7.6.7.2.6.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.6.5.1 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象がコホート 3 の 1 例で認められ、が第 1 サイクルにおいてグレード 2 の悪心が発現した。治験薬との因果関係は関連があるかもしれないと判断され、治験終了までに回復した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の評価により、新たな安全性に関する懸念事項は認められなかった。

2.7.6.7.2.6.5.2 用量制限毒性

用量制限毒性の要約を表 2.7.6.7-13 に示す。

コホート 3 の 1 例（16.7%）が第 1 サイクルにおいて 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 [redacted] とした。[redacted] ため、本事象のグレードはグレード [redacted] とした。一方、[redacted] こと、治験薬投与を中止したこと、[redacted] ことを考慮すると、本事象は治験担当医師によってグレード [redacted] と同程度であると判断された。

表 2.7.6.7-13 用量制限毒性の要約（DLT 評価可能例）（JPBC 試験）

Dose-Limiting Toxicity	Cohort 1 (N = 3)	Cohort 2 (N = 3)	Cohort 3 (N = 6)	Total (N = 12)
Patients with DLT	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
>=CTCAE Grade 3 nonhematological toxicity	0	0	0	0
>= CTCAE Grade 3 nausea, vomiting, diarrhea, or electrolyte disturbance that persists more than 2 days despite maximal supportive intervention	0	0	0	0
CTCAE Grade 4 hematological toxicity (except for anemia) that persists more than 5 days	0	0	0	0
Hematological toxicity that requires transfusion	0	0	0	0
>= CTCAE Grade 3 thrombocytopenia with bleeding	0	0	0	0
Febrile neutropenia	0	0	0	0
Toxicity which require dose omissions of more than 25% of planned dose during Cycle 1 and the investigator considers a dose-limiting toxicity	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)

Abbreviations: DLT = Dose-Limiting Toxicity; N = Number of Patients in Each Group.
Note 1: Patients will be included more than once if they experienced multiple events.
Note 2: CTCAE version 4.0
(CSR: Table JPBC.12.6)

2.7.6.7.2.6.6 臨床検査値

臨床検査値異常（NCI-CTCAE のグレードで定義）の要約を JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）表 JPBC.14.42 に示す。12 例全例に臨床検査値異常が 1 件以上認められた。すべてのコホートにおいて、臨床検査値異常の最大グレードの多くはグレード 1 及び 2 であった。

臨床的に重要な臨床検査値異常は、有害事象として記録された。

ベースライン以降の臨床検査値異常の最大グレードを JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）表 JPBC.12.7 に示す。グレード 3 の臨床検査値異常は、コホート 3 ではヘモグロビン値異常が 2 例（33.3%）、白血球数異常が 3 例（50.0%）、コホート 2 では血小板数異常が 1 例（33.3%）認められた。

2.7.6.7.2.6.7 バイタルサイン

バイタルサインの要約を JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）表 JPBC.14.44 に示す。

拡張期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 8、15、22 及び 29 日目、第 2～4 サイクル 28 日目に認められた。中央値での最大の低下は、拡張期血圧で 14.0 mmHg（コホート 1 の第 1 サイクル 8 日目）、収縮期血圧で 24.0 mmHg（コホート 3 での第 1 サイクル 29 日目及び第 9 サイクル 28 日目）であった。脈拍数のベースラインからの低下がコホート 1 及び 2 の第 1 サイクル 8、15 及び 29 日目、第 3 及び第 4 サイクル 28 日目に認められた。脈拍数の中央値での最大の低下は 23 bpm であった（第 1 サイクル 15 日目）。体重のベースラインからの減少はコホート 3 で認められ、中央値での最大の減少は 4.30 kg（追跡調査期間）であった。酸素飽和度、呼吸数又は体温では、ベースラインからの増加又は減少は認められなかった。

2.7.6.7.2.6.8 心電図

ベースラインからの変動を含む心拍数で補正した QT 間隔（QTc）の要約を JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）表 JPBC.12.8.に示す。

Bazett 法を用いた補正 QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）が 480 msec を超える被験者もしくは QTcB/QTcF のベースラインからの変動で 60 msec を超える被験者は認められなかった。

コホート 2 において QTcB/QTcF のベースラインからの変動で 30 msec を超える被験者が 1 例、コホート 3 において QTcB のベースラインからの変動で 30 msec を超える被験者が 1 例認められた［JPBC 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.2 項）表 JPBC.14.46 参照］。QTcF の変動とアベマシクリブ又はその代謝物の血漿中濃度との間に関連性は認められなかった。アベマシクリブ又はその代謝物の血漿中濃度に対して QTcB の変動には正の相関が認められたが、相関係数は低かった（調整済 R^2=-0.0016～0.1895）。

2.7.6.7.3 結論

- 全体として安全性プロファイルは許容できるものであり、アベマシクリブの単独投与の忍容性はおおむね良好であった。
- 200 mg Q12H のコホートで DLT が 1 例認められた。
- JPBA 試験で決定された MTD（200 mg Q12H まで）は日本人進行がん患者において忍容であった。
- アベマシクリブの抗腫瘍効果について、200 mg Q12H のコホートで、6 例中 1 例に SD が認められた。
- アベマシクリブの薬物動態プロファイルは、吸収が緩徐であり、単回経口投与後の $t_{1/2}$ は 14.2～27.5 時間であった。

2.7.6.8　I3Y-MC-JPBH 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.3.2.3 項）

2.7.6.8.1　試験方法

標題

A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Therapies for Patients with Metastatic Breast Cancer

実施医療機関数及び実施国

14 施設（1 ヵ国、米国）

試験実施期間

試験開始：2014 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者が本治験に組み入れられた日）

試験完了：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ時点）

開発の相

第 Ib 相

目的

＜主要目的＞

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-）の転移性乳癌患者を対象に併用薬存在下でアベマシクリブ（LY2835219）を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。併用薬は 1）レトロゾール、2）アナストロゾール、3）タモキシフェン、4）エキセメスタン、5）エキセメスタン＋エベロリムス、6）フルベストラント＋LY3023414[1]とする。

また、HER2 陽性（HER2 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のアベマシクリブの安全性及び忍容性を評価する。

＜副次目的＞

- 併用薬存在下でのアベマシクリブ及び併用薬の薬物動態を評価する。
- 併用薬存在下でのアベマシクリブの抗腫瘍効果を評価する。
- 併用薬存在下でのアベマシクリブ投与中におけるヘルスアウトカムの変化を評価する。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示す。

本治験は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。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 12 時間ごと（Q12H）に経口投与された。

パート A（レトロゾール）、B（アナストロゾール）、C（タモキシフェン）及び D（エキセメスタン）ではアベマシクリブ 200 mg Q12H を投与した。

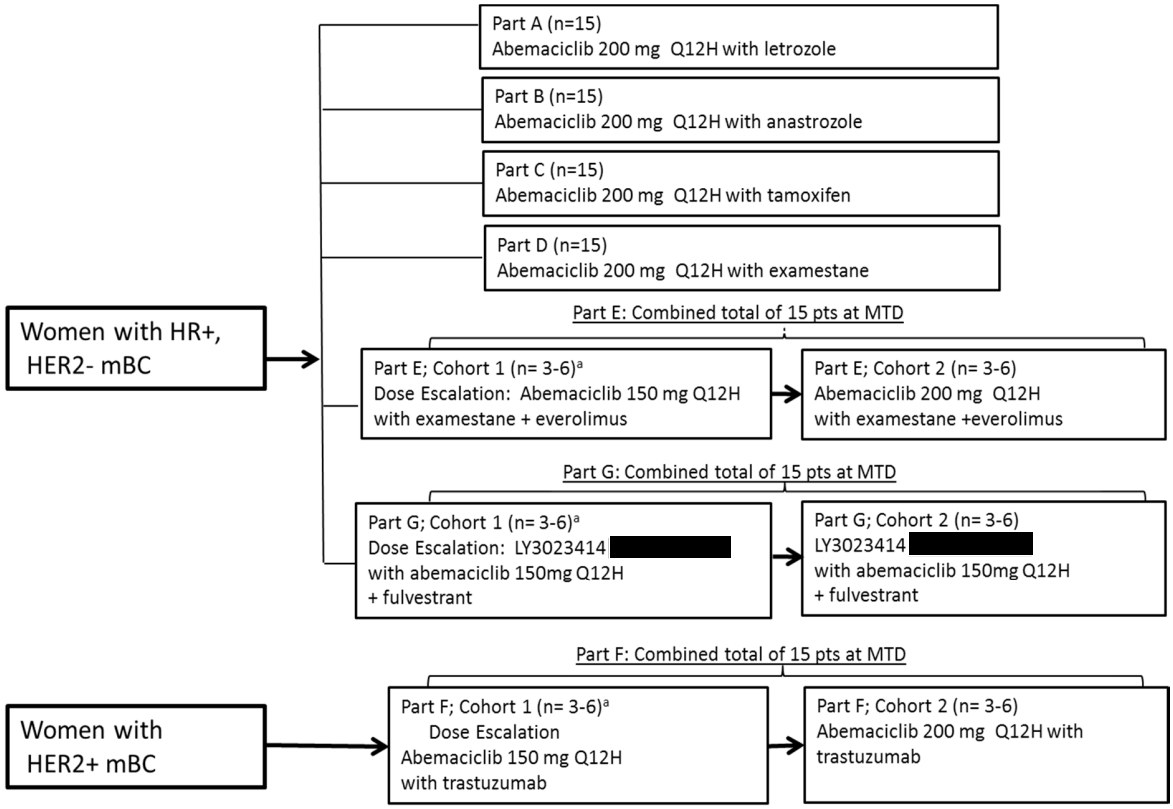
[1] LY3023414：[redacted]

パートE（エキセメスタン＋エベロリムス）のコホート1ではアベマシクリブ150 mg Q12Hで用量漸増を開始した。パートEの治療前に、パートDで少なくとも3例が第1サイクルを完了することとした。コホート2ではアベマシクリブ200 mg Q12Hを投与した。

パートF（トラスツズマブ）のコホート1ではアベマシクリブ150 mg Q12Hで用量漸増を開始した。コホート2ではアベマシクリブ200 mg Q12Hを投与した。

パートG（フルベストラント＋LY3023414）のコホート1ではLY3023414[redacted]で[redacted]した。アベマシクリブは150 mg Q12Hを固定用量とし、フルベストラントは標準の用法・用量（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を筋肉内投与）にて併用した。コホート2ではLY3023414[redacted]を投与した。

パートA、B、C、D、E及びGでは28日間を1サイクルとし、パートFでは21日間とした。



[a] If the dose level for cohort 1 exceeds the MTD of the combination MTD, then an additional Cohort 0 (100mg every 12h hours) may be enrolled.

Note: This abbreviated CSR contains results for patients in Parts A through D. An addendum to the CSR will be generated for Parts E through G when the primary outcome for those parts of the study has been achieved.
Abbreviations: CSR = clinical study report; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HER2+ = human epidermal growth factor receptor 2 positive; HR+ = hormone receptor positive; mBC = metastatic breast cancer; MTD = maximum tolerated dose; n = number; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Figure JPBH.5.1)

図 2.7.6.8-1 試験デザイン（JPBH試験）

被験者数

計画例数：各パート15例

投与例数（治験に登録された被験者）：67例

パート A（アベマシクリブ 200 mg Q12H＋レトロゾール）：20 例
パート B（アベマシクリブ 200 mg Q12H＋アナストロゾール）：16 例
パート C（アベマシクリブ 200 mg Q12H＋タモキシフェン）：16 例
パート D（アベマシクリブ 200 mg Q12H＋エキセメスタン）：15 例
なお、本項には、治験総括報告書（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づきパート A、B、C 及び D の結果を示した。

選択基準

治験薬初回投与前のスクリーニング期間中に以下の基準をすべて満たす患者を本治験の対象とした。

1.

- パート A、B、C、D、E 及び G：HR+/HER2-の転移性乳癌であることが診断されている患者。HR+を満たすには、一つ以上のホルモン受容体（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体）で免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）検査により乳癌が発現していなければならない。HER2-を満たすには、IHC 検査又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法のいずれかにより、HER2 が過剰発現していない乳癌でなければならない。
  パート F：HER2+の転移性乳癌であることが診断されている患者。HER2+の病態の要件を満たすため、腫瘍組織が IHC 検査にてスコア 3+である又は in situ ハイブリダイゼーション検査で HER2 遺伝子増幅を示していること
- パート A（アベマシクリブ＋レトロゾール）：レトロゾールによる治療中の場合を除いて、患者は転移性疾患の内分泌療法の前治療を受けていないこと
- パート B（アベマシクリブ＋アナストロゾール）：アナストロゾールによる治療中の場合を除いて、患者は転移性疾患の内分泌療法の前治療を受けていないこと
- パート C（アベマシクリブ＋タモキシフェン）：転移性疾患の内分泌療法の前治療は許容し、タモキシフェンによる治療を受けていても良いこととした。
- パート D（アベマシクリブ＋エキセメスタン）：少なくとも一剤の非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール）による転移性疾患の内分泌療法の前治療があり、エキセメスタンによる治療を受けていても良いこととした。
- パート E（アベマシクリブ＋エキセメスタン＋エベロリムス）：一剤以上の非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール）による転移性疾患の内分泌療法を受けており、エキセメスタンかエキセメスタン＋エベロリムスによる治療を受けていても良いこととした。
- パート F（アベマシクリブ＋トラスツズマブ）：一剤以上の転移性疾患の化学療法を受けており、トラスツズマブによる治療を受けていても良いこととした。心エコー又はマルチゲート収集スキャンのいずれかにより、左室駆出分画率が基準範囲内にあることとした。

- パート G（アベマシクリブ＋LY3023414＋フルベストラント）：一剤以上の非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、レトロゾール）による転移性疾患の内分泌療法の前治療を受けていても良いこととした。

2.

- パート A、B、C、D、E 及び F：固形がんの治療効果判定のためのガイドライン［Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）Version 1.1］で定義されている測定可能病変又は測定不能であるが評価が可能な骨疾患のいずれかを有する患者
- パート G：RECIST 1.1 で定義されている評価が可能な病変を有する患者

3. 18 歳以上の女性。パート F を除くすべてのパートで、閉経状態又はゴセレリンなどの黄体形成ホルモン放出ホルモン作動薬を用いた持続的又は初期の卵巣機能抑制で閉経前の状態にあること。閉経状態は、下記のいずれかに該当すること：
   - 両側卵巣摘出を受けている
   - 年齢 60 歳以上
   - 年齢 60 歳未満で、化学療法剤、タモキシフェン、トレミフェン又は卵巣機能抑制がない状態で 12 ヵ月以上無月経である、及び卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone：FSH）及びエストラジオール値が閉経後の範囲にあること
   - タモキシフェン又はトレミフェンを服用していて、60 歳未満であれば、FSH 及びエストラジオール値が閉経後の範囲にあること
4. 本治験に関する手順の実施前に、本人から文書による同意が得られている患者
5. 以下の適切な臓器機能を有する患者：
   - 血液学的所見：絶対好中球数≥1.5×10^9/L、血小板≥100×10^9/L、ヘモグロビン≥8 g/dL。治験担当医師の判断によりヘモグロビン値を調整するために赤血球輸血を実施する場合は、赤血球輸血前に治験薬を投与開始してはならない。
   - 肝機能：ビリルビン≤1.5×基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）≤3.0×ULN
   - 腎機能：血清クレアチニン値≤1.5×ULN
6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）スコアが 1 以下である患者
7. 継続中の併用療法を除き、乳癌に対するすべての前治療を治験薬投与の 21 日前（骨髄抑制性の薬剤）又は 14 日前（非骨髄抑制性の薬剤）までに中止しており、脱毛症又は末梢性ニューロパチーを除く急性毒性から回復（ベースライン又はグレード 1 のいずれかまで毒性が消失）している患者
   - パート F：トラスツズマブ エムタンシンの併用療法は禁止する。
8. 治験期間中のスケジュールを確保でき、かつ本治験の実施手順を守ることができる患者
9. 生殖能のある患者は、医学的に認められている避妊法を治験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間行うことに同意していること
10. 妊娠可能な女性は、治験薬の初回投与前 7 日以内に実施する血清妊娠テストが陰性である。
11. 12 週間以上の生存が期待できる患者
12. カプセル剤を飲み込むことができる患者

除外基準

スクリーニング期間中に以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。

13. 内臓発症、癌性リンパ管症又は髄膜癌腫症を有する転移性乳癌患者。内臓発症とは単なる内臓転移の存在ではなく、症状と兆候、臨床検査及び病態の急速な進行で評価した高度な臓器機能不全を意味する。
14. 放射線治療の前治療（全脳放射線治療又は定位的放射線治療）がない脳転移を有する患者
15. パート A、B、C、D、E 及び G：転移性疾患の全身化学療法の前治療を受けている患者。しかしながら、術前補助療法又は補助療法として化学療法の前治療を受けても良い。
16. CDK4/6 阻害剤、及びパート G ではフルベストラント又は [redacted]剤及び／又は [redacted]剤（LY3023414 を含む）を用いた治療を以前に受けた患者
17. 本治験の特定パートに関して、そのパートの標準治療薬に忍容性がない患者
18. 治験薬の最初の投与 14 日前に、治験薬の投与又は非がん適応の未承認薬又は機器（本治験で用いる治験薬／機器を除く）を使用した患者、又は本治験と科学的にも医学的にも両立できないと判断されるあらゆる医学研究に登録されている患者
19. 以下のうちいずれかの既往を有する患者：原因不明又は心血管に起因する失神又は失神寸前の状態、心室性頻脈、心室細動又は突然心停止
20. 本治験への参加が不可能であると治験担当医師が判断した重篤な医学的状態（胃又は小腸の大規模な外科的切除など）の既往を有する患者
21. 中枢神経系（central nervous system：CNS）転移を有し、治験薬投与前 14 日以内の放射線治療又は神経学的変化の進行のいずれかを有する。患者は副腎皮質ステロイドの一定量が投与されていても良い。CNS 転移の既往がない無症状の患者のスクリーニングは必要ない。
22. 妊娠又は授乳中の女性
23. 活動性の細菌又は真菌感染、もしくは既知のウイルス感染（例えば、ヒト免疫不全ウイルス又はウイルス性肝炎）に罹患している患者。登録のためのスクリーニング検査は必要としない。
24. 他のがん（非黒色腫皮膚がん又は子宮頚部上皮内がんを除く）の既往を有する患者。ただし、完全寛解にあり最低 3 年間はすべての治療を中止している場合を除く。
25. パート F：6 ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症又はニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）グレード II 以上の機能障害を含む心疾患に罹患している患者
26. パート G：1 型糖尿病に罹患している患者、又は妊娠糖尿病の既往を有する患者。2 型糖尿病患者は、経口糖尿病薬で血糖値が適切にコントロール（HbA1c が 7%未満）されていれば適格とした。
27. パート G：ベースライン心電図（-14 日から-1 日目）にて以下のうちいずれかの異常が認められた患者：心室性不整脈、急性の心筋虚血、心ブロック（いずれかの重症度）、又は QTc 延長（Bazett 法を用いた補正間隔が 450 msec 以上と定義）

治験薬の用量及び投与方法

＜パートA、B、C及びD＞

28日サイクルの1～28日目まで、アベマシクリブを200 mg Q12H経口投与し、以下に示す併用薬を1日1回投与した。

- パートA：レトロゾール2.5 mg
- パートB：アナストロゾール1 mg
- パートC：タモキシフェン20 mg
- パートD：エキセメスタン25 mg

＜パートE＞

パートEのコホート1では、28日サイクルの1～28日目まで、アベマシクリブを150 mg Q12H経口投与し、併用薬であるエキセメスタン25 mg及びエベロリムス5 mgを1日1回経口投与した。コホート2ではアベマシクリブを200 mg Q12H経口投与し、併用薬であるエキセメスタン25 mg及びエベロリムス5 mgを1日1回経口投与した。コホート1で用量制限毒性（dose-limiting toxicity：DLT）が2例以上発現した場合、追加のコホート0（100 mg Q12H）に患者を組み入れることとした。いずれのコホートでも第1サイクル終了後に治験担当医師はエベロリムスの用量を最大10 mgまで増量（1日1回経口投与）を検討しても良いこととした。

＜パートF＞

パートFの21日サイクルの1～21日目まで、アベマシクリブをコホート1では150 mg Q12H、コホート2では200 mg Q12H経口投与し、トラツズマブは1日目に初回投与量6～8 mg/kgで90分かけて静脈内投与した。トラスツズマブを試験開始時点に投与されていない被験者では、初回投与量を6 mg/kgとするように治験担当医師及び治験依頼者の臨床開発医師の間で合意された場合を除いて、初回投与量を8 mg/kgとした。一方、試験開始時点でトラスツズマブが既に投与されている場合、初回投与量は6 mg/kgとした。いずれの場合でも、二回目以降の投与は21日サイクルの1日目に6 mg/kgを30～90分かけて静脈内投与した（前回の投与の忍容性が良好であった場合）。アベマシクリブの経口投与とトラスツズマブの投与開始時間を同時とした。コホート1でDLTが2例以上発現した場合、追加のコホート0（100 mg Q12H）に患者を組み入れることとした。

＜パートG＞

パートGではアベマシクリブは150 mg Q12Hを固定用量とし、フルベストラントは標準の用法・用量（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を筋肉内投与）にて併用した。LY3023414は[redacted]で投与した。コホート1でDLTが2例以上発現した場合、追加のコホート0（LY3023414 [redacted]）に患者を組み入れることとした。フルベストラント250 mgを1～2分かけて各臀部に1本ずつ投与した（投与量は計500 mg）。ただし、治験薬投与期間中に中等度の肝機能障害（Child Pugh Class B）を認めた被験者を含め、中等度の肝機能障害（Child Pugh Class B）の被験者では、フルベストラント250 mgを1本臀部へ筋肉内投与した（投与量250 mg）。

投与期間

中止基準のうちいずれかに該当するまで治験薬の投与を継続した。

評価項目

＜安全性＞

有害事象、治験薬の投与変更状況、臨床検査、バイタルサイン、心電図、パート E 及び F での DLT、すべてのパートでの DLT に相当する毒性。DLT に相当する毒性は、サイクル 2 以降に発生した、パート E、F 又は G のサイクル 1 での DLT 基準（第 5.3.3.2.3 項 JPBH 試験治験実施計画書参照）に合致した有害事象とした。

＜有効性＞

奏効率（objective response rate：ORR）、奏効期間（duration of response：DoR）、病勢コントロール率（disease control rate：DCR）、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）及び無増悪生存率

＜生体試料分析＞

本治験中に採取された血漿検体は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて、アベマシクリブ及びその代謝物の LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）及び LSN3106729（M18）、並びに併用投与したレトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンを分析した。

＜薬物動態＞

薬物動態解析は、治験薬を 1 回以上投与され、アベマシクリブ及びその代謝物 M2、M20 及び M18、並びに併用薬（レトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタン）の薬物動態パラメータを算出するのに十分な検体が採取された被験者を対象に実施した。

最高血漿中濃度（C_{max}）、最終定量可能時点の血漿中濃度（C_{last}）、最終定量可能時点（t_{last}）、0 時間から t_{last} までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）をノンコンパートメント法により算出した。

＜ヘルスアウトカム＞

M.D.アンダーソンがんセンター版症状評価票（MD Anderson Symptom Inventory：MDASI）を用いて、「症状の強さ」、「症状による生活への支障」を評価した。

解析方法

本治験では仮説の検定は計画しなかった。統計解析では記述統計量のみを示した。データはパート別及び用量別に示した。パラメータの推定は 95%信頼区間（CI）と共に要約統計量を用いて報告した。

＜安全性＞

安全性は、1 回以上アベマシクリブを投与された被験者を対象に評価した。治験薬投与のサイクル数、投与延期、dose intensity（アベマシクリブ及び併用薬の両方）を要約した。投与変更の理由を含め、投与変更の一覧表を作成し、要約した。パート E 及び F の DLT 並びに全パートの DLT に相当する毒性の一覧表を作成した。有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ICH 国際医薬用

語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 19.0 を用いて一覧表を作成し、要約した。治験担当医師は有害事象を報告すると共に、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 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。臨床検査値の一覧表を作成し、臨床検査値の異常値は別途一覧表を作成した。CTCAE version 4.0 に従ってすべての血液学的検査値及び生化学的検査値のグレード判定を行った。体温、血圧、脈拍数、呼吸速度、体重及び ECOG PS の一覧表を作成し、要約した。心電図（異常所見を含む）の一覧表を作成した。

＜有効性＞

抗腫瘍効果データ及び PFS データを一覧表にして要約した。

組み入れられた被験者の病変データを一覧表にした。標的病変の長径和についてベースラインからの変化はサイクル別に一覧表にするとともに、waterfall プロットで図示した。

治験担当医師が評価した各被験者の抗腫瘍効果及び最良総合効果は一覧表にした。最良総合効果は治験担当医師による評価及び RECIST 1.1 に基づいて判定された。抗腫瘍効果は ORR 及び DCR により要約した。

PFS は治験薬の初回投与から進行［progressive disease：PD（画像判断による PD、又は症候性の PD）］又は死亡のどちらかが最初に認められるまでの期間として定義し、Kaplan-Meier 法を用いて要約した。3 ヵ月及び 6 ヵ月時点での無増悪生存率を 95% CI と共に推定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータは、記述統計量を用いて要約し、用量ごと（200 mg 単回投与及び 100 mg、150 mg 又は 200 mg 反復投与）並びに併用薬ごとに集計した。併用薬（レトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタン）の薬物動態パラメータを記述統計量を用いて要約し、単回投与及び反復投与後で定量可能な投与前値の有無別に集計した。

＜ヘルスアウトカム＞

MDASI のスコア及びベースラインからの変化を一覧表にした。ベースラインからの変化は治験スケジュールで明記されたベースライン以降の各時点で要約した。各時点の要約は平均値、中央値及び標準偏差で示した。

2.7.6.8.2 試験成績

本項には、治験総括報告書（データカットオフ時点：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づきパート A、B、C 及び D の結果を示した。

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

パート A から D の被験者の内訳を表 2.7.6.8-1 に示す。本治験のパート A から D に組み入れられた被験者は 67 例であり、全例に治験薬が 1 回以上投与された。各パートの内訳は、パート A が 20 例、パート B が 16 例、パート C が 16 例、パート D が 15 例であった。データカットオフ時点で、治験薬投与中止された被験者は 41 例（61.2%）であり、中止理由の内訳は、原疾患の増悪が 19 例（28.4%）、有害事象が 11 例（16.4%）、被験者の同意撤回が 6 例（9.0%）、医師の判

断が 5 例（7.5%）であった。データカットオフ時点でパート A から D で 26 例（38.8%）に治験薬が引き続き投与されていた。

表 2.7.6.8-1 パート A、B、C 及び D の被験者の内訳（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

	Part A (N=20) n (%)	Part B (N=16) n (%)	Part C (N=16) n (%)	Part D (N=15) n (%)	Parts A+B+C+D (N=67) n (%)
Patients Experienced Treatment Discontinuation					
No	5 (25.0)	10 (62.5)	7 (43.8)	4 (26.7)	26 (38.8)
Yes	15 (75.0)	6 (37.5)	9 (56.3)	11 (73.3)	41 (61.2)
Reason for Treatment Discontinuation					
Adverse Event	6 (30.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	1 (6.7)	11 (16.4)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Diarrhoea	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	5 (7.5)
Fatigue	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Neutropenia	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Obliterative bronchiolitis	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Physician Decision	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (6.7)	5 (7.5)
Progressive Disease	4 (20.0)	3 (18.8)	5 (31.3)	7 (46.7)	19 (28.4)
Withdrawal by subject	3 (15.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (13.3)	6 (9.0)
Study Disposition					
Completed	12 (60.0)	5 (31.3)	6 (37.5)	7 (46.7)	30 (44.8)
Discontinued	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.7)	4 (6.0)
Off treatment but on study	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	3 (20.0)	7 (10.4)
Reason for Study Discontinuation					
Adverse Event	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Lost to follow-up	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects in the category;
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
(CSR: Table JPBH.6.1)

2.7.6.8.2.2　被験者背景

パート A から D の被験者背景を表 2.7.6.8-2、表 2.7.6.8-3、表 2.7.6.8-4 及び表 2.7.6.8-5 に示す。

パート A から D で、被験者の多くは 65 歳未満であり（51 例、76.1%）、年齢の中央値は 57 歳であった。ほとんどの患者が白人（64 例、95.5%）であった。ECOG PS が 0（53 例、79.1%）又は 1（13 例、19.4%）の被験者が大部分を占めていた。治験開始時の病理的診断で 66 例中 23 例（34.8%）が ductal breast carcinoma、19 例（28.8%）が infiltrating ductal breast carcinoma と診断された。全身化学療法を 1 回以上投与された被験者は、パート A から D で 52 例（77.6%）であり、内訳は、パート A で 16 例（80%）、パート B で 9 例（56.3%）、パート C で 12 例（75.0%）、パート D で 15 例（100%）であった。パート A から D で、術後補助化学療法を受けていた被験者の割合は 70.1%、術前補助化学療法を受けていた被験者の割合は 23.9%、進行又は転移性疾患に対する術後補助化学療法を受けていた被験者の割合は 28.4 %であった。パート A から D で治験開始前に受けていた全身化学療法の中央値は 3 レジメンであり、進行又は転移性疾患に対しては 2 レジメンであった。

表 2.7.6.8-2 パート A、B、C 及び D のベースライン時の人口統計学的特性
（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Demographic Parameter		Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B+C+D (N=67)
Sex	n*a	20	16	16	15	67
	F	20(100.0)	16(100.0)	16(100.0)	15(100.0)	67(100.0)
Age	N	20	16	16	15	67
	Mean	58.450	54.063	58.625	54.267	56.507
	STD.DEV.	10.3134	13.4038	9.3229	10.8987	11.0102
	Min	33.00	28.00	46.00	40.00	28.00
	Median	59.000	55.500	59.500	52.000	57.000
	Max	73.00	72.00	77.00	73.00	77.00
Pooled Age Group 1	n*a	20	16	16	15	67
	<65	14(70.0)	13(81.3)	13(81.3)	11(73.3)	51(76.1)
	>=65	6(30.0)	3(18.8)	3(18.8)	4(26.7)	16(23.9)
Race	n*a	20	16	16	15	67
	Asian	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
	White	20(100.0)	14(87.5)	16(100.0)	14(93.3)	64(95.5)
	Black or african american	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)	1(6.7)	2(3.0)
Ethnicity	n*a	20	16	16	15	67
	Hispanic or latino	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)	1(6.7)	2(3.0)
	Not hispanic or latino	20(100.0)	15(93.8)	16(100.0)	14(93.3)	65(97.0)
Weight (kg)	N	20	16	16	15	67
	Mean	71.890	69.338	75.323	91.899	76.580
	STD.DEV.	17.8563	14.6719	20.7133	21.5262	20.2389
	Min	41.40	49.60	50.70	61.80	41.40
	Median	72.990	66.000	73.250	92.900	73.500
	Max	115.60	94.30	134.70	135.70	135.70
Height (cm)	N	20	16	16	15	67
	Mean	162.358	159.925	163.416	163.773	162.347
	STD.DEV.	7.0179	5.7535	6.3739	6.0455	6.3913
	Min	148.00	149.50	155.00	154.60	148.00
	Median	160.400	159.600	163.500	162.600	161.700
	Max	175.26	167.60	177.80	177.80	177.80
Body Mass Index (kg/m^2)	N	20	16	16	15	67
	MEAN	27.169	26.961	28.166	34.292	28.952
	STD.DEV.	6.1082	4.6381	7.7112	8.1060	7.1860
	Min	17.71	21.07	20.44	22.32	17.71
	Median	27.578	26.278	26.783	34.123	27.826
	Max	41.45	34.22	52.62	52.03	52.62
Country	n*a	20	16	16	15	67
	USA	20(100.0)	16(100.0)	16(100.0)	15(100.0)	67(100.0)

Abbreviations: N = number of subjects in enrolled population; n = number of subjects; NC = not calculable;
*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator;
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
(CSR: Table JPBH.6.4)

表 2.7.6.8-3 パート A、B、C 及び D の他のベースライン時の特性
（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Parameter		Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B+C+D (N=67)
Initial Pathological Diagnosis Basis of Determination n(%)	n*a	20	15	15	15	65
	Cytological	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(1.5)
	Histopathological	20(100.0)	15(100.0)	14(93.3)	15(100.0)	64(98.5)
Disease Stage n(%)	n*a	20	15	16	15	66
	STAGE 0	0(0.0)	0(0.0)	2(12.5)	1(6.7)	3(4.5)
	STAGE I	2(10.0)	1(6.7)	1(6.3)	3(20.0)	7(10.6)
	STAGE IA	1(5.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.0)
	STAGE IB	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
	STAGE II	2(10.0)	1(6.7)	1(6.3)	3(20.0)	7(10.6)
	STAGE IIA	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	1(6.7)	2(3.0)
	STAGE IIB	2(10.0)	2(13.3)	4(25.0)	1(6.7)	9(13.6)
	STAGE III	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(20.0)	4(6.1)
	STAGE IIIA	3(15.0)	2(13.3)	2(12.5)	1(6.7)	8(12.1)
	STAGE IIIC	2(10.0)	2(13.3)	0(0.0)	1(6.7)	5(7.6)
	STAGE IV	7(35.0)	5(33.3)	5(31.3)	1(6.7)	18(27.3)
Initial Pathological Diagnosis n(%)	n*a	20	15	16	15	66
	Adenocarcinoma found in ascites. The immunohistochemical profile is non-specific and does not suggest a specific primary, but would be compatible with involvement by a mullerian or breast primary	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)	1(1.5)
	Bilateral infiltrating lobular carcinoma	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
	Carcinoma in situ with ductal and lobular features	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)	1(1.5)
	Carcinoma, breast	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(13.3)	4(6.1)
	Carcinoma, cribriform breast	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)	1(1.5)
	Carcinoma, ductal breast	5(25.0)	5(33.3)	7(43.8)	6(40.0)	23(34.8)
	Carcinoma, ductal, breast in situ	0(0.0)	1(6.7)	2(12.5)	0(0.0)	3(4.5)
	Carcinoma, infiltrating ductal, breast	10(50.0)	5(33.3)	2(12.5)	2(13.3)	19(28.8)
	Carcinoma, lobular, breast	1(5.0)	2(13.3)	2(12.5)	1(6.7)	6(9.1)
	Carcinoma, lobular, breast in situ	1(5.0)	0(0.0)	1(6.3)	1(6.7)	3(4.5)
	Carcinoma, mixed cell, breast	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)	1(1.5)
	Carcinoma, mixed ductal/mucinous, breast	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
	Carcinoma, mucinous breast	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
	Infiltrating carcinoma, mixed ductal and lobular	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)	1(1.5)

Parameter		Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B+C+D (N=67)
Histopathological	n*a	20	15	15	15	65
Diagnosis Grade n(%)	G1: low combined histologic grade (favorable)	6(30.0)	4(26.7)	3(20.0)	3(20.0)	16(24.6)
	G2: intermediate combined histologic grade (mod favorable)	8(40.0)	7(46.7)	7(46.7)	5(33.3)	27(41.5)
	G3: high combined histologic grade (unfavorable)	5(25.0)	1(6.7)	1(6.7)	3(20.0)	10(15.4)
	GX: grade cannot be assessed	1(5.0)	3(20.0)	4(26.7)	4(26.7)	12(18.5)
Duration of Disease (month)*b	n*a	16	15	10	13	54
	Mean	85.79	43.08	51.63	112.33	73.99
	STD	79.931	58.460	62.245	88.355	76.836
	Median	59.61	23.54	38.32	91.07	47.61
	Min	1.2	0.5	1.3	23.5	0.5
	Max	254.8	162.9	219.3	293.4	293.4
ECOG Performance	n*a	20	16	16	15	67
Status n(%)	0	16(80.0)	13(81.3)	12(75.0)	12(80.0)	53(79.1)
	1	3(15.0)	3(18.8)	4(25.0)	3(20.0)	13(19.4)
	2	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
	3	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Abbreviations: N = number of enrolled subjects; n = number of subjects; std = standard deviation.
*a: number of subjects with non-missing data, used as denominator.
*b: the duration is defined as the time from date of initial pathological diagnosis to date of first dose of study drug.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
(CSR: Table JPBH.6.6)

表 2.7.6.8-4 パート A、B、C 及び D の既往歴（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

System Organ Class Preferred Term	Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B+C+D (N=67)
Subjects with >=1 Preexisting Condition	20 (100.0)	15 (93.8)	16 (100.0)	14 (93.3)	65 (97.0)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	4 (6.0)
Anemia	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	4 (6.0)
Cardiac disorders	4 (20.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (13.3)	8 (11.9)
Palpitations	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Ventricular extrasystoles	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
Coronary artery disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Mitral valve disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Myocardial ischaemia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Sinus tachycardia	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Factor V deficiency	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Hypoacusis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Endocrine disorders	3 (15.0)	1 (6.3)	5 (31.3)	2 (13.3)	11 (16.4)
Hypothyroidism	3 (15.0)	1 (6.3)	4 (25.0)	2 (13.3)	10 (14.9)
Thyroid disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Eye disorders	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (7.5)
Dry eye	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (4.5)
Glaucoma	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.0)
Eyelid ptosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Macular degeneration	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Visual impairment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Gastrointestinal disorders	5 (25.0)	4 (25.0)	7 (43.8)	7 (46.7)	23 (34.3)
Gastrooesophageal reflux disease	2 (10.0)	2 (12.5)	3 (18.8)	5 (33.3)	12 (17.9)
Nausea	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (13.3)	5 (7.5)
Abdominal Pain	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (4.5)
Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (4.5)
Colitis	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Dyspepsia	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Abdominal hernia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Diarrhoea	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Flatulence	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Hiatus hernia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Impaired gastric emptying	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Oesophagitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
General disorders and administration site conditions	3 (15.0)	4 (25.0)	3 (18.8)	5 (33.3)	15 (22.4)
Fatigue	3 (15.0)	4 (25.0)	2 (12.5)	4 (26.7)	13 (19.4)
Oedema peripheral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (3.0)
Thirst	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Hepatic cirrhosis	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Immune system disorders	5 (25.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (20.0)	14 (20.9)
Hypersensitivity	5 (25.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (20.0)	14 (20.9)
Infections and infestations	2 (10.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	6 (9.0)
Genital herpes simplex	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Herpes simplex	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Herpes zoster	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Lip infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Sinusitis	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Skin infection	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Investigations	1 (5.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.7)	4 (6.0)
Cardiac murmur	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Electrocardiogram T wave abnormal	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Metabolism and nutrition disorders	8 (40.0)	5 (31.3)	4 (25.0)	8 (53.3)	25 (37.3)
Hypercholesterolaemia	5 (25.0)	4 (25.0)	1 (6.3)	2 (13.3)	12 (17.9)
Obesity	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (26.7)	6 (9.0)
Glucose tolerance impaired	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (7.5)

System Organ Class Preferred Term	Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B+C+D (N=67)
Hyperlipidaemia	2 (10.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	5 (7.5)
Hyperglycaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (4.5)
Decreased appetite	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Hypovitaminosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (60.0)	8 (50.0)	7 (43.8)	7 (46.7)	34 (50.7)
Back pain	5 (25.0)	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (20.0)	13 (19.4)
Osteoporosis	4 (20.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	1 (6.7)	11 (16.4)
Arthritis	4 (20.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (13.3)	10 (14.9)
Bone pain	3 (15.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (20.0)	9 (13.4)
Arthralgia	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.7)	3 (4.5)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (4.5)
Myalgia	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (4.5)
Pain in extremity	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (4.5)
Neck pain	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
Groin pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Joint range of motion decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Joint stiffness	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Kyphosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Muscular weakness	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (15.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	3 (20.0)	12 (17.9)
Tumour pain	2 (10.0)	3 (18.8)	2 (12.5)	3 (20.0)	10 (14.9)
Breast cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Metastases to bone	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Nervous system disorders	5 (25.0)	3 (18.8)	4 (25.0)	7 (46.7)	19 (28.4)
Headache	3 (15.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (13.3)	9 (13.4)
Neuropathy	1 (5.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (13.3)	6 (9.0)
Peripheral motor neuropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.0)
Amnesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Brachial plexopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Horner's syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Intracranial aneurysm	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Memory impairment	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Sciatica	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Seizure	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Psychiatric disorders	12 (60.0)	6 (37.5)	7 (43.8)	9 (60.0)	34 (50.7)
Anxiety	7 (35.0)	3 (18.8)	6 (37.5)	5 (33.3)	21 (31.3)
Depression	7 (35.0)	2 (12.5)	4 (25.0)	6 (40.0)	19 (28.4)
Insomnia	5 (25.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	6 (40.0)	13 (19.4)
Bipolar disorder	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Mood swings	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Renal and urinary disorders	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Urinary incontinence	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Urinary retention	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Reproductive system and breast disorders	2 (10.0)	3 (18.8)	2 (12.5)	1 (6.7)	8 (11.9)
Atrophic vulvovaginitis*a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.7)	2 (3.0)
Adnexa uteri mass*a	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Breast pain	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Cervical dysplasia*a	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Pelvic pain	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Polycystic ovaries*a	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Vulvovaginal dryness*a	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (10.0)	4 (25.0)	2 (12.5)	5 (33.3)	13 (19.4)
Asthma	2 (10.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.7)	5 (7.5)
Dyspnoea	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	3 (4.5)
Sleep apnoea syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (4.5)
Cough	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.0)
Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.0)

System Organ Class Preferred Term	Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B+C+D (N=67)
Bronchial hyperreactivity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Bronchitis chronic	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Dysphonia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Emphysema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
Laryngeal inflammation	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Nasal congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.5)
Wheezing	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (10.0)	3 (18.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	6 (9.0)
Rosacea	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Alopecia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Dry skin	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Pigmentation disorder	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Pruritus	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Rash	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
Social circumstances	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Postmenopause*a	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.0)
Uncoded System Organ Class	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (4.5)
Uncoded Preferred Term	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (13.3)	3 (4.5)
Vascular disorders	8 (40.0)	7 (43.8)	8 (50.0)	9 (60.0)	32 (47.8)
Hypertension	4 (20.0)	4 (25.0)	5 (31.3)	5 (33.3)	18 (26.9)
Hot flush	4 (20.0)	2 (12.5)	3 (18.8)	5 (33.3)	14 (20.9)
Lymphoedema	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (20.0)	5 (7.5)
Embolism	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

Abbreviations: N = number of subjects in enrolled population; n = number of subjects with a preexisting condition.
*a - Denominator adjusted because gender-specific event for females: N=20 (Part A), N=16 (Part B), N=16 (Part C), N=15 (Part D), N=67 (Parts A+B+C+D);
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
CTCAE Version 4.0; MedDRA Version 19.0.
(CSR: Table JPBH.6.8)

表 2.7.6.8-5 パート A、B、C 及び D の治療歴（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

		Part A (N=20) n(%)	Part B (N=16) n(%)	Part C (N=16) n(%)	Part D (N=15) n(%)	Parts A+B+C+D (N=67) n(%)
Prior Radiotherapy		13 (65.0)	9 (56.3)	9 (56.3)	14 (93.3)	45 (67.2)
	Adjuvant	10 (50.0)	6 (37.5)	6 (37.5)	10 (66.7)	32 (47.8)
	Neoadjuvant	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (3.0)
	Advanced/Metastatic	5 (25.0)	5 (31.3)	5 (31.3)	4 (26.7)	19 (28.4)
Prior Surgery		16 (80.0)	12 (75.0)	14 (87.5)	15 (100.0)	57 (85.1)
	Palliative Intent	3 (15.0)	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (20.0)	11 (16.4)
	Curative Intent	15 (75.0)	12 (75.0)	13 (81.3)	15 (100.0)	55 (82.1)
Prior Systemic Therapies		16 (80.0)	9 (56.3)	12 (75.0)	15 (100.0)	52 (77.6)
	Any Intent	16 (80.0)	9 (56.3)	12 (75.0)	14 (93.3)	51 (76.1)
	1 Regimen	4 (20.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.7)	8 (11.9)
	2 Regimens	5 (25.0)	1 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.7)	10 (14.9)
	3 Regimens	5 (25.0)	4 (25.0)	4 (25.0)	3 (20.0)	16 (23.9)
	4 or more Regimens	2 (10.0)	2 (12.5)	4 (25.0)	9 (60.0)	17 (25.4)
	Mean	2.3	3.1	3.5	3.9	3.2
	SD	1.01	2.09	1.93	1.41	1.65
	Median	2.0	3.0	3.0	4.0	3.0
	Minimum	1	1	1	1	1
	Maximum	4	8	8	6	8
	Adjuvant	15 (75.0)	9 (56.3)	10 (62.5)	13 (86.7)	47 (70.1)
	Neoadjuvant	5 (25.0)	4 (25.0)	2 (12.5)	5 (33.3)	16 (23.9)
	Neoadjuvant plus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adjuvant						
	Advanced/Metastatic	1 (5.0)	0 (0.0)	8 (50.0)	10 (66.7)	19 (28.4)
	1 Regimen	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	6 (40.0)	8 (11.9)
	2 Regimens	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	2 (13.3)	7 (10.4)
	3 Regimens	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (3.0)
	4 or more Regimens	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (3.0)
	Mean	2.0	N/A	2.0	1.8	1.9
	SD	N/A	N/A	0.76	1.23	0.99
	Median	2.0	N/A	2.0	1.0	2.0
	Minimum	2	N/A	1	1	1
	Maximum	2	N/A	3	4	4

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects in the category;
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
(CSR: Table JPBH.6.10)

2.7.6.8.2.3 有効性

2.7.6.8.2.3.1 最良総合効果

パート A から D での測定可能病変があった被験者の最良総合効果を表 2.7.6.8-6 に、測定可能病変の有無を問わない最良総合効果を表 2.7.6.8-7 に、ベースラインからの腫瘍サイズの変化に関する Waterfall plot を図 2.7.6.8-2 に、アベマシクリブの曝露期間に関する Napoleon plot を図 2.7.6.8-3 に示す。

パート A から D で測定可能病変があった被験者は 36 例であり、そのうち完全奏効（complete response：CR）は 1 例、部分奏効（partial response：PR）は 13 例であり、ORR は 38.9%、DCR［CR+PR+安定（stable disease：SD）］は 69.4%、CBR（CR+PR+SD≥24 週）は 55.6%であった。67 例すべての登録症例（測定可能病変の有無を問わない）では、ORR は 20.9%、DCR は 73.1%、CBR は 62.7%であった。

表 2.7.6.8-6 パート A、B、C 及び D での測定可能病変があった被験者の最良総合効果（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Response Endpoint [n (%)]	Part A N=9	Part B N=9	Part C N=8	Part D N=10	Parts A+B N=18	Parts A+B+C+D N=36
Best overall response[a]						
Complete response (CR)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.8)
Partial response (PR)	2 (22.0)	3 (33.3)	3 (37.5)	5 (50.0)	5 (27.8)	13 (36.1)
Stable disease (SD)	4 (44.0)	4 (44.4)	2 (25.0)	1 (10.0)	8 (44.4)	11 (30.6)
Progressive disease	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (37.5)	1 (10.0)	3 (16.7)	7 (19.4)
Objective	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (37.5)	1 (10.0)	3 (16.7)	7 (19.4)
Clinical	0	0	0	0	0	0
Not evaluable	0	0	0	0	0	0
Unknown	1 (11.1)	1 (11.1)	0	2 (20.0)	2 (11.1)	4 (11.1)
Objective response (CR + PR)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (37.5)	6 (60.0)	5 (27.8)	14 (38.9)
Disease control (CR + PR + SD)	6 (66.7)	7 (77.8)	5 (62.5)	7 (70.0)	13 (72.2)	25 (69.4)
Clinical benefit (CR + PR + SD ≥24 weeks)	3 (33.3)	6 (66.7)	5 (62.5)	6 (60.0)	9 (50.0)	20 (55.6)

Note: Part A = abemaciclib + letrozole; Part B = abemaciclib + anastrozole; Part C = abemaciclib + tamoxifen; Part D = abemaciclib + exemestane.

Abbreviations: CR = complete response; N = number of patients in population; n = number of patients in the category; PR = partial response; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; SD = stable disease.

a Response criteria used was RECIST version 1.1. The confirmation of CR or PR was required for determination of best overall response.

(CSR: Table JPBH.7.1)

表 2.7.6.8-7 パート A、B、C 及び D での測定可能病変の有無を問わない最良総合効果（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

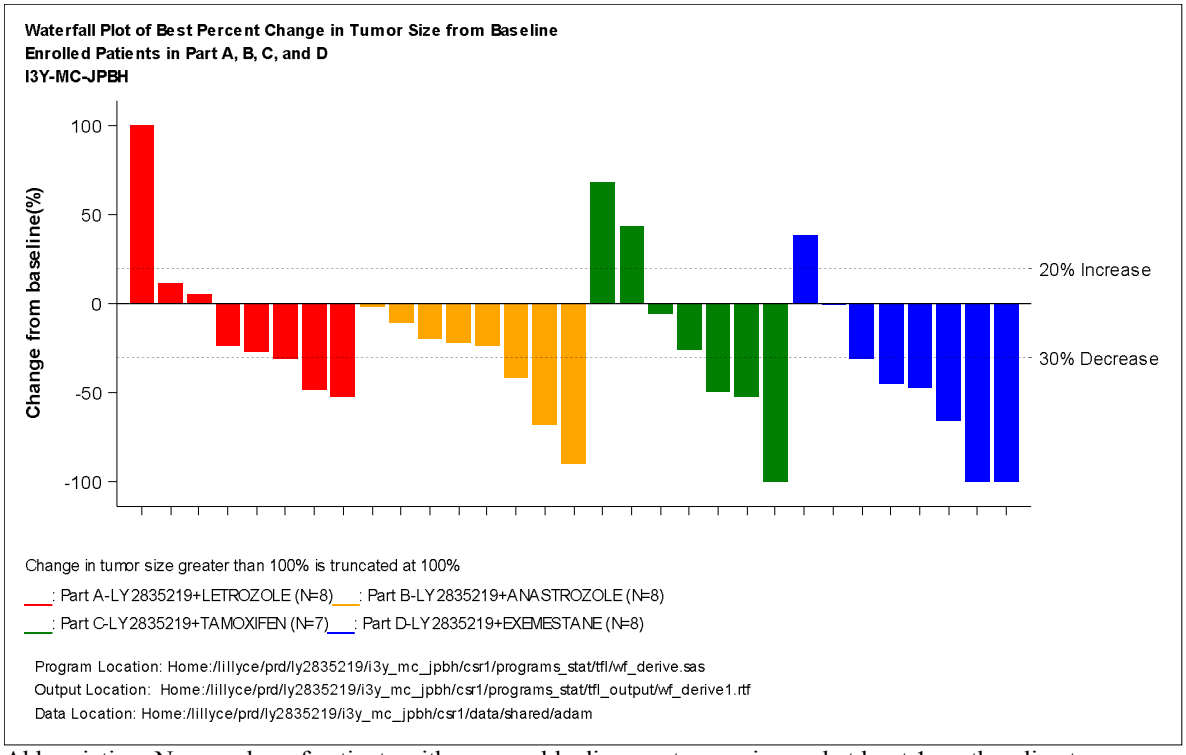
Response Endpoint [n (%)]	Part A N=20	Part B N=16	Part C N=16	Part D N=15	Parts A+B N=36	Parts A+B+C+D N=67
Best overall response[a]						
Complete response (CR)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (1.5)
Partial response (PR)	2 (10.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	5 (33.3)	5 (13.9)	13 (19.4)
Stable disease (SD)	10 (50.0)	11 (68.8)	9 (56.3)	5 (33.3)	21 (58.3)	35 (52.2)
Progressive disease	2 (10.0)	1 (6.3)	3 (18.8)	2 (13.3)	3 (8.3)	8 (11.9)
Objective	2 (10.0)	1 (6.3)	3 (18.8)	2 (13.3)	3 (8.3)	8 (11.9)
Clinical	0	0	0	0	0	0
Not evaluable	0	0	0	0	0	0
Unknown	6 (30.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (13.3)	7 (19.4)	10 (14.9)
Objective response (CR + PR)	2 (10.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	6 (40.0)	5 (13.9)	14 (20.9)
Disease control (CR + PR + SD)	12 (60.0)	14 (87.5)	12 (75.0)	11 (73.3)	26 (72.2)	49 (73.1)
Clinical benefit (CR + PR + SD ≥24 weeks)	8 (40.0)	13 (81.3)	12 (75.0)	9 (60.0)	21 (58.3)	42 (62.7)

Note: Part A = abemaciclib + letrozole; Part B = abemaciclib + anastrozole; Part C = abemaciclib + tamoxifen; Part D = abemaciclib + exemestane.

Abbreviations: CR = complete response; N = number of patients in population; n = number of patients in the category; PR = partial response; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; SD = stable disease.

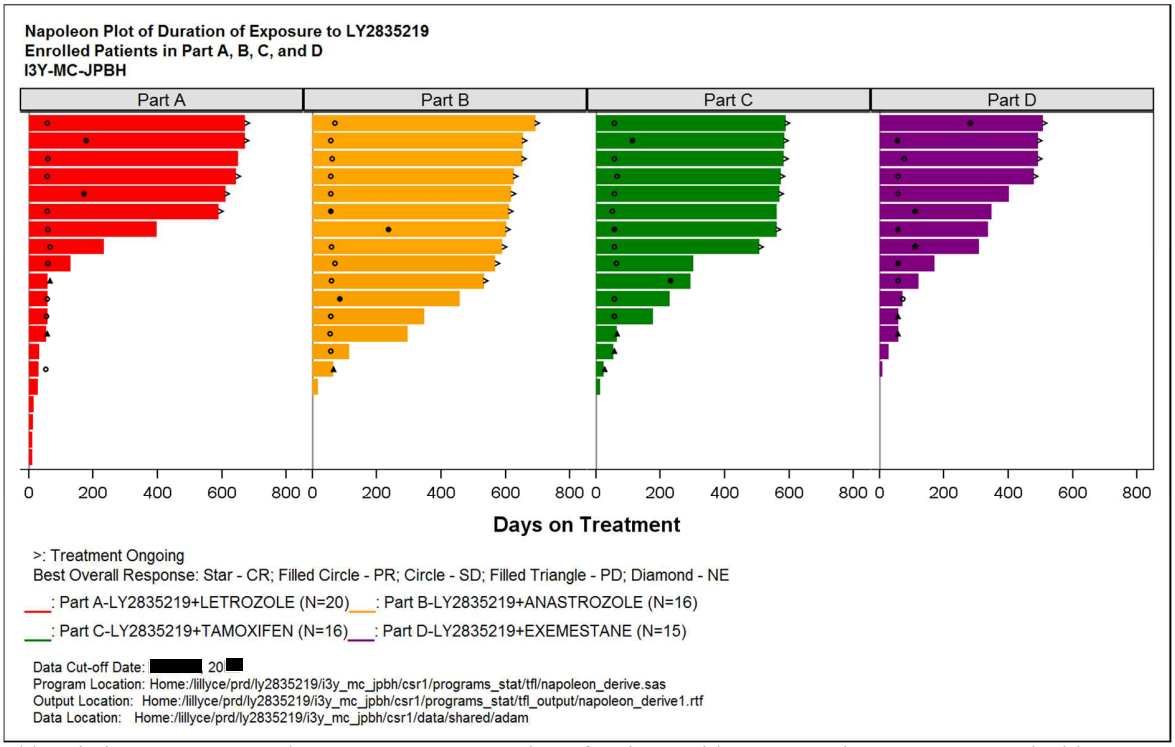
a Response criteria used was RECIST version 1.1. The confirmation of CR or PR was required for determination of best overall response.

(CSR: Table JPBH.7.2)



Abbreviation: N = number of patients with measurable disease at screening and at least 1 postbaseline tumor assessment of all target lesions.
(CSR: Figure JPBH.7.1)

図 2.7.6.8-2 パート A、B、C 及び D でのベースラインからの腫瘍サイズの変化に関する Waterfall plot（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）



Abbreviations: CR = complete response; N = number of patients with exposure data; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
(CSR: Figure JPBH.7.3)

図 2.7.6.8-3 パート A、B、C 及び D でのアベマシクリブの曝露期間に関する Napoleon plot（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

2.7.6.8.2.3.2　無増悪生存期間

パート A から D の無増悪生存期間を表 2.7.6.8-8 に示す。

パート A から D の 67 例では、19 例（28.4%）が PD となったが、死亡例はいなかった。パート A から D では、PFS は中央値にまで至らなかった。12 ヵ月無増悪生存率は 69.2%（95% CI：54.6～80.0）であった。

表 2.7.6.8-8 パート A、B、C 及び D の無増悪生存期間（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

	Part A N=20	**Part B N=16**	**Part C N=16**	**Part D N=15**	**Parts A+B N=36**	**Parts A+B+C+D N=67**
Number of Events, n (%)	4 (20.0)	3 (18.8)	7 (43.8)	5 (33.3)	7 (19.4)	19 (28.4)
PD, n (%)	4 (20.0)	3 (18.8)	7 (43.8)	5 (33.3)	7 (19.4)	19 (28.4)
Number of Patients Censored, n (%)	16 (80.0)	13 (81.3)	9 (56.3)	10 (66.7)	29 (80.6)	48 (71.6)
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	6 (30.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (13.3)	7 (19.4)	10 (14.9)
No documented PD with regular assessment, n (%)	10 (50.0)	12 (75.0)	8 (50.0)	8 (53.3)	22 (61.1)	38 (56.7)
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	0.03+	0.03+	0.03+	0.03+
25th percentile (95% CI)	12.98(1.84, -)	- (2.10, -)	5.78(0.89, 18.43)	10.09(1.87, -)	12.98(1.87, -)	9.69(2.10, 18.43)
Median (95% CI)	- (2.14, -)	- (9.69, -)	18.43(2.10, -)	- (5.55, -)	- (- , -)	- (18.00, -)
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	- (18.43, -)	- (10.78, -)	- (- , -)	- (- , -)
Maximum	21.13+	22.60+	19.12+	16.99+	22.60+	22.60+
PFS Survival Rate (%) with 95% CI						
3 - month	76.2 (42.7, 91.7)	93.3 (61.3, 99.0)	80.0 (50.0, 93.1)	84.6 (51.2, 95.9)	85.4 (65.7, 94.3)	83.7 (71.0, 91.2)
6 - month	76.2 (42.7, 91.7)	86.7 (56.4, 96.5)	73.3 (43.6, 89.1)	75.2 (40.7, 91.4)	81.5 (61.1, 91.9)	77.9 (64.3, 86.8)
9 - month	76.2 (42.7, 91.7)	86.7 (56.4, 96.5)	73.3 (43.6, 89.1)	75.2 (40.7, 91.4)	81.5 (61.1, 91.9)	77.9 (64.3, 86.8)
12 - month	76.2 (42.7, 91.7)	80.0 (50.0, 93.1)	65.2 (35.1, 83.9)	53.7 (21.0, 78.1)	77.5 (56.5, 89.2)	69.2 (54.6, 80.0)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NC = not calculable.

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 - For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

(CSR: Table JPBH.11.41)

2.7.6.8.2.3.3　　奏効までの期間

パート A から D の奏効までの期間を表 2.7.6.8-9 に示す。

パート A から D の 67 例で、奏効までの期間の平均値は 4.2 ヵ月（1.8～9.2 ヵ月）であった。

表 2.7.6.8-9 パート A、B、C 及び D の奏効までの期間（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Summary of Time to Response*a	Part A N=20	Part B N=16	Part C N=16	Part D N=15	Parts A+B N=36	Parts A+B+C+D N=67
Number of responders, n (%)	2 (10.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	6 (40.0)	5 (13.9)	14 (20.9)
Complete Response	NA	NA	NA	1 (6.7)	NA	1 (1.5)
Partial Response	2 (10.0)	3 (18.8)	3 (18.8)	5 (33.3)	5 (13.9)	13 (19.4)
Time to Response (months)						
n	2	3	3	6	5	14
Mean	5.71665	4.13963	4.40247	3.66872	4.77044	4.21942
Std. Dev.	0.139371	3.163403	2.936193	2.863373	2.398856	2.552424
Median	5.71665	2.79260	3.71250	2.74335	5.61810	3.63040
Min	5.6181	1.8727	1.8727	1.7741	1.8727	1.7741
Max	5.8152	7.7536	7.6222	9.2320	7.7536	9.2320

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with non-missing data in the category.
*a: response criteria used was RECIST1.1.
(CSR: Table JPBH.11.42 and 11.43)

2.7.6.8.2.3.4　　奏効期間

パート A から D の奏効期間を表 2.7.6.8-10 に示す。

パート A から D の 14 例で、DoR の中央値は 16.59 ヵ月（95% CI：6.47～未到達）であった。各パートでの奏効となった被験者は少なかったため、データの解釈には限界がある。

表 2.7.6.8-10 パート A、B、C 及び D の奏効期間（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Summary of Duration of Response	Part A N=2	Part B N=3	Part C N=3	Part D N=6	Parts A+B N=5	Parts A+B+C+D N=14
Number of Events, n (%)	0	0	1 (33.3)	3 (50.0)	0	4 (28.6)
PD, n (%)	NA	NA	1 (33.3)	3 (50.0)	NA	4 (28.6)
Number of Patients Censored, n (%)	2 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (100.0)	10 (71.4)
No documented PD with regular assessment, n (%)	2 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (100.0)	10 (71.4)
Minimum *a, month	5.59+	11.10+	1.97+	3.71	5.59+	1.97+
25th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	16.59(- , -)	6.47(3.71, 8.94)	- (- , -)	8.94(3.71, -)
Median (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	16.59(- , -)	8.94(3.71, -)	- (- , -)	16.59(6.47, -)
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	- (- , -)	16.59(- , -)	- (6.47, -)	- (- , -)	- (16.59, -)
Maximum	15.34+	17.28+	16.59	15.24+	17.28+	17.28+
DOR Survival Rate (%) with 95% CI						
6 - month	100.0 (- , -)	100.0 (- , -)	100.0 (- , -)	83.3 (27.3, 97.5)	100.0 (- , -)	92.3 (56.6, 98.9)
9 - month	100.0 (- , -)	100.0 (- , -)	100.0 (- , -)	31.3 (1.3, 73.4)	100.0 (- , -)	72.7 (36.3, 90.4)
12 - month	100.0 (- , -)	100.0 (- , -)	100.0 (- , -)	31.3 (1.3, 73.4)	100.0 (- , -)	72.7 (36.3, 90.4)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients.

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 - For minimum and maximum, + indicates a censored observation.

(CSR: Table JPBH.11.44)

2.7.6.8.2.3.5　　ヘルスアウトカム

MDASI のスコア及びベースラインからの変化を JPBH 試験治験総括報告書（第 5.3.3.2.3 項）Table JPBH.11.45 に示す。

MDASI への記入をスケジュールで明記された時点のすべてで完了した割合は約 93%であった。ベースラインでの高い平均値スコアの MDASI 項目は、だるさ（つかれ）、痛み、睡眠の障害、眠気（うとうとした感じ）、仕事（家事を含む）への支障、日常生活の全般的活動への支障であった。臨床的に重要なベースラインからの変化量（2 スコア以上の変化）は、MDASI の尺度又は個々の項目に対して、第 6、第 12 及び第 18 サイクルまで認められなかった。被験者から報告された痛みの平均値は、第 6、第 12 及び第 18 サイクルの時点のすべての被験者でベースラインから最も改善した項目であり、それぞれ-0.9、-1.6 及び-1.1 であった。中止後追跡調査では、すべての尺度のスコアはベースラインより増加（すなわち悪化）したが、いずれも臨床的に重要なものではなかった。

2.7.6.8.2.4　　薬物動態

併用薬存在下でアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-11 に、併用薬存在下でアベマシクリブ 100～200 mg を Q12H で反復経口投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-12 に、併用薬存在下でアベマシクリブ 200 mg を Q12H で反復経口投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物の累積係数を表 2.7.6.8-13 に、併用薬存在下でアベマシクリブ 100～200 mg を Q12H で反復経口投与したときの 15 及び 28 日目のアベマシクリブ及びその代謝物の投与前の血漿中濃度（C_{trough}）を表 2.7.6.8-14 に、併用薬存在下でアベマシクリブを単回経口投与（200 mg）、Q12H で反復経口投与（100～200 mg）したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.8-4 に示す。

アベマシクリブ及びその代謝物並びに併用薬であるアナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン及びエキセメスタンの薬物動態を評価した。アベマシクリブ及びその代謝物の曝露量は多様な併用薬の存在下でも同様であり、第 I 相試験である I3Y-MC-JPBA 試験（JPBA 試験）でアベマシクリブ 150 mg 及び 200 mg を単独で投与後の曝露量と同程度であった。また、アベマシクリブ 150 mg を Q12H で、200 mg を Q12H で反復投与したときの定常状態における曝露量は同程度であった。アベマシクリブがチトクローム P450（CYP）3A により代謝されることから予想されるように、アベマシクリブの薬物動態に対するアナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタン併用の影響は認められなかった。

また、in vitro 試験では、アベマシクリブ及びその主要代謝物は、ヒト肝臓ミクロソーム中の CYP 酵素を直接阻害しなかったが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A の mRNA の発現量の減少が認められた。この mRNA 発現量の減少の機序及びその臨床意義は解明されていないが、アベマシクリブと上述の CYP の基質との併用投与により、薬物相互作用が生じる可能性が考えられる。アナストロゾール、エキセメスタン及びレトロゾールは CYP3A の基質、タモキシフェンは CYP2D6 の基質であり、これらの併用薬の薬物動態を本治験で評価した。アベマシクリブ併用下で、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンの薬物動態に明らかな影響は認められず、in vivo で mRNA の発現量の減少が認

められたものの、アベマシクリブとアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン又はタモキシフェンを併用しても臨床的に重要な薬物相互作用は生じないことが示唆された。

表 2.7.6.8-11 併用薬存在下でアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの
アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータ（JPBH 試験）

		Geometric Mean (CV%)							
		Abemaciclib		LSN2839567		LSN3106726		LSN3106729	
Combination therapy	Abemaciclib	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)
Letrozole (2.5 mg QD)	200 mg BID (n=19)	129 (80)	608 (101)	34.9 (62)	179 (68)	51.2 (62)	249 (77)	11.8 (83)	61.5 (89)
Anastrozole (1 mg QD)	200 mg BID (n=16)	141 (99)	752 (120)	39.7 (90)	216 (107)	57.1 (87)	304 (98)	17.0 (73)[a]	91.6 (84)[a]
Tamoxifen (20 mg QD)	200 mg BID (n=15)	130 (32)	628 (43)	37.7 (41)	198 (39)	53.0 (40)	259 (42)	13.4 (61)	68.4 (59)
Exemestane (25 mg QD)	200 mg BID (n=15)	147 (84)	770 (91)	29.1 (85)	156 (94)	46.7 (77)	247 (92)	9.98 (71)[b]	53.6 (72)[b]

Abbreviations: $AUC_{(0\text{-tlast})}$ = area under the concentration versus time curve from time 0 to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed concentration; CV% = percent coefficient of variation; hr = hour; n = number of observations; QD = once daily.

a n=15.

b n=14.

(CSR: Table JPBH.7.3)

表 2.7.6.8-12 併用薬存在下でアベマシクリブ 100～200 mg を 12 時間ごとに反復経口投与したときの
アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータ（JPBH 試験）

		Geometric Mean (CV%)[a]							
		Abemaciclib		LSN2839567		LSN3106726		LSN3106729	
Combination therapy	Abemaciclib	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0\text{-tlast})}$ (hr*ng/mL)
Letrozole (2.5 mg QD)	200 mg BID (n=5)	246 (30)	1800 (34)	137 (29)	947 (29)	219 (29)	1600 (30)	45.1 (48)	323 (50)
	150 mg BID (n=4)	312 (55)	2280 (53)	138 (55)	935 (49)	198 (65)	1440 (73)	47.1 (104)	316 (105)
	100 mg BID (n=2)	99.6; 228	806; 1560	74.8; 133	602; 916	149; 188	1110; 1350	43.8; 43.3	329; 306
Anastrozole (1 mg QD)	200 mg BID (n=5)	205 (83)	1530 (87)	106 (24)	772 (38)	179 (37)	1350 (51)	37.5 (58)	272 (66)
	150 mg BID (n=6)	221 (84)	1580 (89)	119 (59)	828 (59)	180 (53)	1320 (56)	41.2 (56)	299 (57)
	100 mg BID (n=1)	199	1630	53.4	423	112	901	13.5	105
Tamoxifen (20 mg QD)	200 mg BID (n=8)	185 (104)	1280 (104)	107 (50)	755 (50)	149 (61)	1110 (59)	44.1 57	317 (58)
	150 mg BID (n=4)	277 (29)	1910 (30)	122 (34)	852 (36)	171 (24)	1240 (28)	36.2 (109)	250 (115)
	100 mg BID (n=1)	60.0	346	37.8	261	41.7	287	19.2	136
Exemestane (25 mg QD)	200 mg BID (n=7)	332 (32)	2520 (33)	125 (24)	953 (26)	212 (31)	1670 (36)	41.3 (67)	311 (71)
	150 mg BID (n=3)	289 (50)	2210 (45)	97.1 (37)	694 (26)	168 (13)	1340 (2)	24.6 (41)	180 (37)

Abbreviations: AUC(0-tlast) = area under the concentration versus time curve from time 0 to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; BID = twice daily; Cmax = maximum observed concentration; CV% = percent coefficient of variation; hr = hour; n = number of observations; QD = once daily.

a Geometric mean and geometric CV% are provided for n ≥3; otherwise actual values are provided.

(CSR: Table JPBH.7.4)

表 2.7.6.8-13 併用薬存在下でアベマシクリブ 200 mg を 12 時間ごとに反復経口投与したときの
アベマシクリブ及びその代謝物の累積係数（$R_{A, Cmax}$）（JPBH 試験）

Combination therapy	Geometric Mean (CV%)			
	Abemaciclib	LSN2839567	LSN3106726	LSN3106729
	$R_{A,Cmax}$	$R_{A,Cmax}$	$R_{A,Cmax}$	$R_{A,Cmax}$
Letrozole (2.5 mg QD)	1.88 (70) n=7	3.53 (60) n=7	3.60 (61) n=7	3.16 (64) n=7
Anastrozole (1 mg QD)	2.40 (156) n=6	4.01 (132) n=6	4.60 (154) n=6	2.51 (77) n=5
Tamoxifen (20 mg QD)	1.19 (98) n=9	2.20 (106) n=9	2.13 (103) n=9	2.64 (120) n=9
Exemestane (25 mg QD)	2.24 (93) n=7	4.41 (123) n=7	4.72 (106) n=7	3.26 (92) n=6
Abbreviations: CV% = percent coefficient of variation; n = number of observations; QD = once daily; $R_{A,Cmax}$ = accumulation ratios based on C_{max} [The accumulation ratio $R_{A,Cmax}$ was calculated as (C_{max}, multiple dose)/(C_{max}, single dose)].				

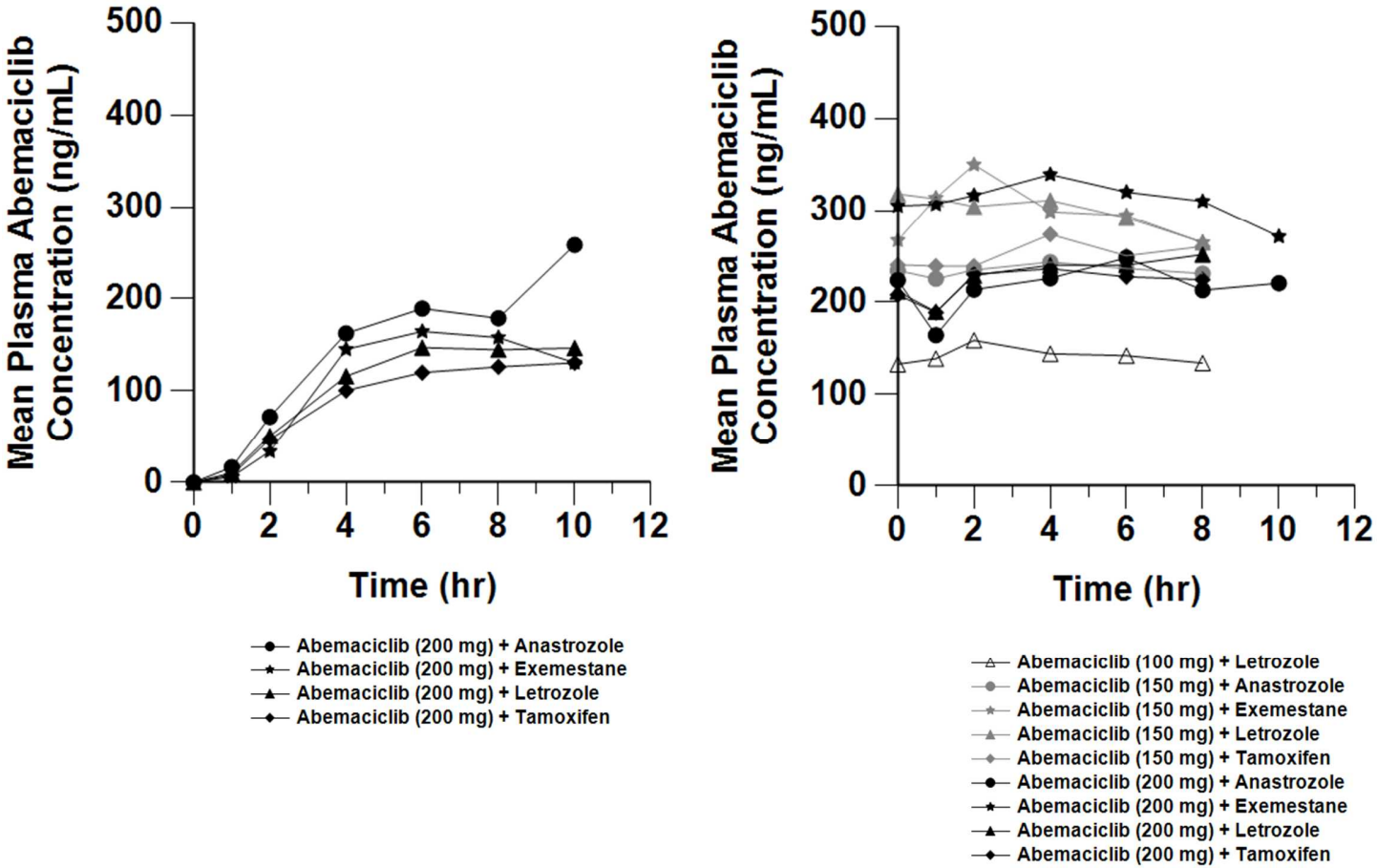
(CSR: Table JPBH.7.5)

表 2.7.6.8-14 併用薬存在下でアベマシクリブ 100～200 mg を 12 時間ごとに反復経口投与したときの
15 及び 28 日目のアベマシクリブ及びその代謝物の投与前の血漿中濃度（C_{trough}）（JPBH 試験）

Combination therapy	Day	Abemaciclib	Geometric Mean (CV%)[a]			
			Abemaciclib	LSN2839567	LSN3106726	LSN3106729
			C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)
Letrozole (2.5 mg QD)	15	200 mg BID (n=7)	241 (85)	131 (55)	233 (61)	43.0 (42)
		150 mg BID (n=1)	9.64	10.6	19.6	2.96
	28	200 mg BID (n=5)	204 (32)	105 (27)	190 (30)	36.0 (45)
		150 mg BID (n=4)	292 (50)	112 (46)	189 (63)	32.9 (112)
		100 mg BID (n=2)	99.6; 166	74.8; 92.8	149; 157	43.8; 34.9
Anastrozole (1 mg QD)	15	200 mg BID (n=7)	236 (46)	137 (33)	242 (29)	55.9 (37)
		150 mg BID (n=1)	167	59.4	104	18.0
	28	200 mg BID (n=5)	178 (87)	91.9 (31)	167 (41)	31.5 (55)
		150 mg BID (n=6)	188 (104)	96.6 (66)	160 (61)	35.9 (66)
		100 mg BID (n=1)	173	38.4	93.6	9.04
Tamoxifen (20 mg QD)	15	200 mg BID (n=8)	165 (67)	102 (53)	159 (43)	40.3 (57)
	28	200 mg BID (n=8)	150 (109)	87.6 (64)	136 (67)	37.0 (71)
		150 mg BID (n=4)	228 (40)	103 (33)	154 (34)	28.6 (106)
		100 mg BID (n=1)	2.43	9.05	6.36	5.24
Exemestane (25 mg QD)	15	200 mg BID (n=5)	397 (29)	128 (29)	233 (28)	29.5 (69)
	28	200 mg BID (n=7)	290 (36)	104 (26)	191 (38)	34.3 (79)
		150 mg BID (n=3)	244 (54)	75.6 (41)	157 (16)	19.3 (56)

Abbreviations: C_{trough} = concentration before the next dose; BID = twice daily; CV% = percent coefficient of variation; n = number of observations; QD = once daily.
a Geometric mean and geometric CV% are provided for n ≥3; otherwise actual values are provided.

(CSR: Table JPBH.7.6)



Abbreviation: hr = hour.
(CSR: Figure JPBH.7.11)

図 2.7.6.8-4 併用薬存在下でアベマシクリブを単回経口投与（200 mg、左図）、12 時間ごとに反復経口投与（100～200 mg、右図）したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（JPBH 試験）

2.7.6.8.2.5　安全性

2.7.6.8.2.5.1　治験薬の曝露状況

パート A から D のアベマシクリブの曝露状況を表 2.7.6.8-15 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 示す。

アベマシクリブは、本治験に組み入れられた 67 例全例に投与された。カットオフ時点で、パート A から D の被験者全体で平均 12 サイクル（1～25 サイクル、標準偏差 9.05）投与された。多くの被験者（57 例、85.1%）に用量調節又は休薬が 1 回以上認められ、各パートで少なくとも半数の被験者にアベマシクリブ開始用量 200 mg Q12H から 1 回又は 2 回の減量が認められた。ほぼすべての減量が有害事象によるものであり、下痢（42 件の減量、56.8%）が最も多く認められた。パート D の 1 件（1.4%）の減量理由は欠落していた。休薬の最も多かった理由は、スケジュールが合わなかったため（187 件の休薬、51.5%）であり、次いで有害事象（165 件の休薬、45.5%）であった。有害事象による休薬では下痢（80 件の休薬、22.0%）及び疲労（20 件の休薬、5.5%）が多く認められた。

表 2.7.6.8-15 パート A、B、C 及び D のアベマシクリブの曝露状況（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

	Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B (N=36)	Parts A+B+C+D (N=67)
Cycles Started per Patient						
Patients that Started >= 1 Cycle	20	16	16	15	36	67
Patients that Started >= 2 Cycles	14	15	14	13	29	56
Patients that Started >= 3 Cycles	9	14	13	10	23	46
Patients that Started >= 4 Cycles	9	14	12	10	23	45
Patients that Started >= 5 Cycles	9	13	12	9	22	43
Patients that Started >= 6 Cycles	8	13	12	9	21	42
Patients that Started >= 7 Cycles	8	13	11	8	21	40
Patients that Started >= 8 Cycles	8	13	11	8	21	40
Patients that Started >= 9 Cycles	7	13	10	8	20	38
Patients that Started >= 10 Cycles	7	13	10	8	20	38
Patients that Started >= 11 Cycles	7	13	10	8	20	38
Patients that Started >= 12 Cycles	7	12	8	7	19	34
Patients that Started >= 13 Cycles	7	12	8	6	19	33
Patients that Started >= 14 Cycles	7	11	8	5	18	31
Patients that Started >= 15 Cycles	6	11	8	4	17	29
Patients that Started >= 16 Cycles	6	11	8	4	17	29
Patients that Started >= 17 Cycles	6	11	8	3	17	28
Patients that Started >= 18 Cycles	6	10	8	3	16	27
n	20	16	16	15	36	67
Mean	9.2	17.1	13.0	9.3	12.7	12.0
Std. Dev.	10.10	8.29	8.41	6.93	10.03	9.05
Median	2.0	21.5	15.0	11.0	13.5	12.0
Min	1	1	1	1	1	1
Max	25	25	22	19	25	25
Duration of Therapy (Days)						
n	20	16	16	15	36	67
Mean	246.7	463.7	353.8	256.8	343.1	326.3
Std. Dev.	278.79	226.65	233.60	191.58	275.99	249.03
Median	56.5	578.0	403.0	306.0	370.0	336.0
Min	8	15	11	6	8	6
Max	671	692	588	505	692	692
Cumulative Dose (mg)						
n	19	16	16	15	35	66
Mean	62534.2	119768.8	102846.9	73456.7	88698.6	88664.4
Std. Dev.	72375.11	65971.66	72693.42	61446.00	74364.62	70909.94
Median	19850.0	126325.0	112450.0	72850.0	116850.0	94300.0
Min	3400	5600	4250	2400	3400	2400
Max	223650	226800	222950	190400	226800	226800

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with non-missing data in the category.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE
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.
(CSR: Table JPBH.11.1 and 11.2)

表 2.7.6.8-16 パート A、B、C 及び D のアベマシクリブの dose intensity（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

	Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B (N=36)	Parts A+B+C+D (N=67)
Dose Intensity (mg per day)						
n	19	16	16	15	35	66
Mean	269.775	269.088	304.468	290.600	269.461	282.752
Std. Dev.	89.7116	72.6613	78.7642	89.6315	81.1799	82.6716
Median	259.430	265.580	296.470	274.070	262.520	279.705
Min	86.36	158.51	126.42	142.86	86.36	86.36
Max	389.29	385.71	400.00	402.61	389.29	402.61
Relative Dose Intensity (%)						
n	19	16	16	15	35	66
Mean	67.444	67.272	76.118	72.649	67.365	70.688
Std. Dev.	22.4285	18.1640	19.6916	22.4083	20.2948	20.6681
Median	64.860	66.395	74.120	68.520	65.630	69.930
Min	21.59	39.63	31.60	35.71	21.59	21.59
Max	97.32	96.43	100.00	100.65	97.32	100.65

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects with non-missing data in the category.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE;Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
(CSR: Table JPBH.11.3 and 11.4)

表 2.7.6.8-17 パート A、B、C 及び D でのアベマシクリブの投与変更及び休薬（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

		Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B (N=36)
Number of Patients with at least 1 Dose Adjustment/Omission n(%)		16 (80.0)	16 (100.0)	14 (87.5)	11 (73.3)	57 (85.1)
Number of Patients with Dose Reduction n(%)		12 (60.0)	13 (81.3)	12 (75.0)	8 (53.3)	45 (67.2)
Patients with 1 Dose Reduction		4 (20.0)	4 (25.0)	8 (50.0)	5 (33.3)	21 (31.3)
Patients with 2 Dose Reductions		7 (35.0)	7 (43.8)	3 (18.8)	2 (13.3)	19 (28.4)
Patients with 3 or more Dose Reductions		1 (5.0)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.7)	5 (7.5)
Total Number of Dose Reductions		21	24	17	12	74
Reasons for Dose Reductions n(%)[a]						
ADVERSE EVENT		21 (100.0)	24 (100.0)	17 (100.0)	12 (100.0)	74 (100.0)
下痢	Diarrhoea	15 (71.4)	11 (45.8)	8 (47.1)	8 (66.7)	42 (56.8)
疲労 d	Fatigue[d]	5 (23.8)	3 (12.5)	4 (23.5)	1 (8.3)	13 (17.6)
疲労	Fatigue	5 (23.8)	3 (12.5)	4 (23.5)	1 (8.3)	13 (17.6)
好中球減少症 d	Neutropenia[d]	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (4.1)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (4.1)
腹痛 d	Abdominal Pain[d]	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (2.7)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
血尿 d	Haematuria[d]	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
血尿	Haematuria	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
白血球減少症 d	Leukopenia[d]	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (2.7)
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (2.7)
肛門失禁	Anal incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
貧血 d	Anemia[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
貧血	Anaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
食欲減退	Decreased appetite	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
低ナトリウム血症 d	Hyponatraemia[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.4)
Missing		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.4)
Number of Patients with Dose Omission n(%)		16 (80.0)	16 (100.0)	13 (81.3)	11 (73.3)	56 (83.6)
Total Number of Dose Omissions		127	99	74	63	363
Duration of Dose Omissions (days)[b]						
Mean		2.5	3.5	2.9	4.1	3.1
Std. Dev.		2.61	4.44	3.05	4.14	3.59
Median		1.0	1.0	1.0	2.0	1.0
Min		1	1	1	1	1
Max		14	28	17	19	28
Reasons for Dose Omissions n(%)[c]						
ADVERSE EVENT		49 (38.6)	36 (36.4)	41 (55.4)	39 (61.9)	165 (45.5)
下痢	Diarrhoea	24 (18.9)	10 (10.1)	19 (25.7)	27 (42.9)	80 (22.0)
疲労 d	Fatigue[d]	11 (8.7)	3 (3.0)	3 (4.1)	3 (4.8)	20 (5.5)
疲労	Fatigue	11 (8.7)	3 (3.0)	3 (4.1)	3 (4.8)	20 (5.5)
好中球減少症 d	Neutropenia[d]	3 (2.4)	3 (3.0)	2 (2.7)	2 (3.2)	10 (2.8)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	3 (2.4)	3 (3.0)	2 (2.7)	2 (3.2)	10 (2.8)
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	1 (1.0)	7 (9.5)	0 (0.0)	8 (2.2)
悪心	Nausea	1 (0.8)	2 (2.0)	3 (4.1)	1 (1.6)	7 (1.9)
嘔吐	Vomiting	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.8)	7 (1.9)
腹痛 d	Abdominal Pain[d]	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.7)	1 (1.6)	6 (1.7)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.6)	3 (0.8)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
消化器痛	Gastrointestinal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.4)
白血球減少症 d	Leukopenia[d]	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
発熱	Pyrexia	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
敗血症	Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (0.6)

		Part A (N=20)	Part B (N=16)	Part C (N=16)	Part D (N=15)	Parts A+B (N=36)
急性腎障害	Acute kidney injury	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	Constipation	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲減退	Decreased appetite	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
齲歯	Dental caries	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚異常	Dysgeusia	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)
血尿 [d]	Haematuria[d]	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血尿	Haematuria	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症 [d]	Hyponatraemia[d]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Missing		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)
腎不全	Renal failure	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外陰腟乾燥	Vulvovaginal dryness	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
SCHEDULING CONFLICT		73 (57.5)	60 (60.6)	31 (41.9)	23 (36.5)	187 (51.5)
TREATMENT AVAILABILITY		2 (1.6)	3 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	6 (1.7)
Missing		3 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	5 (1.4)

Abbreviations: N = number of subjects in the population; n = number of subjects in the category.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE
a: The total number of dose reductions is used as denominator.
b: The duration of dose omission is calculated based on the start and end dates of study withheld.
c: The total number of dose omissions is used as denominator.
d: Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBH.11.5 改変)

2.7.6.8.2.5.2 有害事象

パート A から D の有害事象の要約を表 2.7.6.8-18 に、有害事象を表 2.7.6.8-21 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.8-22 に示す。

パート A から D の 67 例全例に 1 件以上の有害事象が認められた。発現割合が 25%以上であった有害事象は下痢（98.5%）、疲労（統合語）（80.6%）、悪心（71.6%）、腹痛（統合語）（50.7%）、嘔吐（40.3%）、食欲減退（38.8%）、好中球減少症（統合語）（34.3%）、貧血（統合語）（32.8%）、脱毛症（31.3%）及び関節痛（25.4%）であった。ほとんどの被験者で最大重症度がグレード 2（19 例、28.4%）又はグレード 3（44 例、65.7%）であった。発現割合が 10%以上のグレード 3 の有害事象は、下痢（34.3%）、疲労（統合語）及び好中球減少症（統合語）（各 20.9%）であった。グレード 4 の有害事象を発現した被験者は 3 例［パート B で 1 例（処置による出血）、パート C で 1 例（敗血症）及びパート D で 1 例（高血圧（統合語））］認められた。

表 2.7.6.8-18 パート A、B、C 及び D の有害事象の要約（組み入れられた被験者）（JPBH 試験）

Number (%) of Patients[a]	Part A N=20	Part B N=16	Part C N=16	Part D N=15	Parts A+B N=36	Parts A+B+C+D N=67
Patients with ≥1 TEAE	20 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	36 (100.0)	67 (100.0)
Related to study treatment[b]	20 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	36 (100.0)	67 (100.0)
Patients with ≥1 CTCAE Grade≥3	14 (70.0)	13 (81.3)	12 (75.0)	8 (53.3)	27 (75.0)	47 (70.1)
Related to study treatment[b]	13 (65.0)	12 (75.0)	10 (62.5)	6 (40.0)	25 (69.4)	41 (61.2)
Patients with ≥1 SAE	2 (10.0)	5 (31.3)	4 (25.0)	1 (6.7)	7 (19.4)	12 (17.9)
Related to study treatment[b]	2 (10.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (8.3)	6 (9.0)
Patients who discontinued study treatment due to an AE	6 (30.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (6.7)	9 (25.0)	10 (14.9)
Related to study treatment[b]	6 (30.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.7)	8 (22.2)	9 (13.4)
Patients who discontinued study treatment due to an SAE	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (3.0)
Related to study treatment[b]	1 (5.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (3.0)
Patients who died due to an AE on study treatment[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to study treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Related to study treatment[b]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 enrolled population; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
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.
(CSR: Table JPBH.8.1)

2.7.6.8.2.5.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

パート A から D での重篤な有害事象を表 2.7.6.8-19 に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 2.7.6.8-20 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一覧を表 2.7.6.8-23 に示す。なお、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した症例の経過を JPBH 試験治験総括報告書 重篤な有害事象叙述（第 5.3.3.2.3 項）に示す。

データカットオフ時点では、パート A から D で死亡は認められなかった。重篤な有害事象はパート A から D で 12 例（17.9%）認められ、2 例以上認められた重篤な有害事象は、脱水 4 例（6.0%）、下痢及び皮膚感染が各 2 例（3.0%）であった。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重篤な有害事象を発現した被験者は 6 例（9.0%）であり、脱水 3 件、下痢 2 件、閉塞性細気管支炎 1 件及び口内炎 1 件が認められ、すべてグレード 3 以下の事象であった。なお、6 例のうちパート A の 1 例に下痢及び口内炎が各 1 件認められた。

表 2.7.6.8-19 パート A、B、C 及び D 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 (N=20) n(%)	Part B (N=16) n(%)	Part C (N=16) n(%)	Part D (N=15) n(%)	Parts A+B+C+D (N=67) n(%)
Subjects with >= 1 SAE		2 (10.0)	5 (31.3)	4 (25.0)	1 (6.7)	12 (17.9)
脱水	Dehydration	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	4 (6.0)
下痢	Diarrhoea	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
腹痛 [a]	Abdominal Pain[a]	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
腹痛	Abdominal pain	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
肛門失禁	Anal incontinence	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
便秘	Constipation	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
水腎症	Hydronephrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
肺感染	Lung infection	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
閉塞性細気管支炎	Obliterative bronchiolitis	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
胸水	Pleural effusion	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
処置による出血	Procedural haemorrhage	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
直腸出血	Rectal haemorrhage	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
敗血症	Sepsis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
口内炎	Stomatitis	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
CTCAE Version 4.0; MedDRA Version 19.0.
a: Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBH.11.10 改変)

表 2.7.6.8-20 パート A、B、C 及び D での治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（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 (N=20) n(%)	Part B (N=16) n(%)	Part C (N=16) n(%)	Part D (N=15) n(%)	Parts A+B+C+D (N=67) n(%)
Subjects with >= 1 SAE (Possibly Related to Study Regimen)		2 (10.0)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	6 (9.0)
脱水	Dehydration	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (4.5)
下痢	Diarrhoea	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
閉塞性細気管支炎	Obliterative bronchiolitis	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
口内炎	Stomatitis	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

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.
Part A: LY2835219-200mg+LETROZOLE; Part B: LY2835219-200mg+ANASTROZOLE;
Part C: LY2835219-200mg+TAMOXIFEN; Part D: LY2835219-200mg+EXEMESTANE.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
CTCAE Version 4.0; MedDRA Version 19.0.
(CSR: Table JPBH.11.12)

2.7.6.8.2.5.4 その他の重要な有害事象

2.7.6.8.2.5.4.1 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はパート A から D で 10 例（14.9%）認められ、このうち 9 例（13.4%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は下痢（5 例、7.5%）であった。なお、これらの症例とは

別に、パート C の 1 例で、22 日目に治験薬の投与が中止され、中止後追跡調査期間である 23 日目に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象であるグレード 3 の脱水が認められた。

2.7.6.8.2.5.4.2 用量制限毒性

パート A から D では、アベマシクリブの併用投与における最大耐量（maximum tolerated dose：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 に相当する毒性の発現割合が 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 で DLT に相当する毒性は 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 に相当する毒性はグレード 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 に相当する毒性は、疲労（統合語）（4 例、6.0%）、脱水（3 例、4.5%）及び関節痛、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（各 1 例、1.5%）であった。

アベマシクリブ 200 mg Q12H はパート A から D で忍容であった。一方、下痢の発現割合（98.5%）及び重症度（グレード 3、34.3%）並びに下痢により治験薬を休薬した患者の割合（47.0%）及び減量した患者の割合（45.5%）を考慮し、推奨用法・用量は 150 mg Q12H であると考えた。

2.7.6.8.2.5.4.3 特に注目すべき有害事象

- 好中球減少症

パート A から D で好中球減少症（統合語）は 23 例（34.3%）認められ、その内訳は、パート A で 9 例（45.0%）、パート B で 8 例（50.0%）、パート C で 2 例（12.5%）、パート D で 4 例（26.7%）であった。このうち、14 例（20.9%）はグレード 3 の好中球減少症（統合語）を発現していた［パート A で 4 例（20.0%）、パート B で 5 例（31.3%）、パート C で 2 例（12.5%）及びパート D で 3 例（20.0%）］。グレード 4 の好中球減少症（統合語）は認められなかった。

臨床検査値異常としての好中球数減少は 45 例（67.2%）認められ、このうち最悪グレードがグレード 1 であった症例は 15 例（22.4%）、グレード 2 であった症例は 21 例（31.3%）、グレード 3 であった症例は 8 例（11.9%）及びグレード 4 であった症例は 1 例（1.5%）であった。

- 感染

パート A から D で器官別大分類の「感染症および寄生虫症」を発現した被験者は 25 例（37.3%）であり、その内訳はパート A で 6 例（30.0%）、パート B で 8 例（50.0%）、パート C で 6 例（37.5%）、パート D で 5 例（33.3%）であった。認められた事象の多くはグレード 1 又は 2 であった。発現割合が 5%超の有害事象は上気道感染（11.9%、すべてグレード 1 又は 2）、副鼻腔炎（10.4%、すべてグレード 2）、尿路感染（10.4%、すべてグレード 1 又は 2）及び皮膚感染（6.0%、グレード 2 が 2 例、グレード 3 が 2 例）であった。パート C の 1 例は、グレード 3 の肺感染及びグレード 4 の敗血症（いずれも重篤な有害事象）を発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。敗血症以外に「感染症および寄生虫症」に分類されるグレード 4 の事象は認められなかった。

● 下痢

登録された被験者で1例を除き、66例の被験者に計118件の下痢が認められた。認められた下痢の内訳はグレード1（17例、25.4%）、グレード2（26例、38.8%）及びグレード3（23例、34.3%）であった。パートAからDでグレード4以上の下痢を発現した被験者は認められなかった。

下痢を1件のみ発現した被験者は66例中36例（54.5%）であり、2件発現した被験者は19例（28.8%）、3件以上発現した被験者は11例（16.7%）であった。

下痢の初発発現までの時間の中央値は、7日（1～448日）であった。

グレード2及びグレード3の下痢の継続期間の中央値は、それぞれ22日間及び7日間であった。

止瀉薬が投与された被験者は計54例（80.6%）であり、このうちロペラミド及びジフェノキシレートが投与された被験者は、それぞれ37例（55.2%）及び35例（52.2%）であった。

● 血中クレアチニン増加

血中クレアチニン増加を発現した被験者は11例（16.4%）であり、このうちグレード1が8例（11.9%）、グレード2が2例（3.0%）、グレード3が1例（1.5%）であった。

血中クレアチニン増加の臨床検査値異常を認めた被験者は65例（97.0%）であり、このうちグレード1が36例（53.7%）、グレード2が28例（41.8%）、グレード3が1例（1.5%）であった。

血中クレアチニン増加が認められる原因として、腎機能の悪化ではなくアベマシクリブ及びその主な代謝物により、有機カチオン・トランスポーター2、multidrug and toxin extrusion protein 1（MATE 1）及びMATE2-Kを介するクレアチニンの腎尿細管分泌の阻害作用が考えられる。

● 肝関連事象

＜有害事象＞

AST増加を認めた被験者は7例（10.4%）であり、内訳はパートAが2例、パートBが2例、パートCが2例、パートDが1例であった。グレード3はパートAに1例（1.5%）認められた。

ALT増加を認めた被験者は6例（9.0%）であり、内訳はパートAが1例、パートBが4例、パートCが1例であった。グレード3は2例（パートA及びパートBに各1例）に認められた。

血中ALP増加を認めた被験者は3例（4.5%）であり、内訳はパートBが2例、パートCが1例であった。

血中ビリルビン増加を認めた被験者は1例（1.5%、パートB）であった。

＜臨床検査値異常＞

AST増加を認めた被験者は13例（19.4%）であり、内訳はグレード1が10例（14.9%）、グレード2が2例（3.0%）及びグレード3が1例（1.5%）であった。グレード3はパートAであった。

ALT増加を認めた被験者は11例（16.4%）であり、内訳はグレード1が4例（6.0%）、グレード2が4例（6.0%）及びグレード3が3例（4.5%）であった。グレード3はパートA、パートB及びパートCで各1例に認められた。

ALP増加を認めた被験者は9例（13.4%）であり、内訳はグレード1が6例（9.0%）、グレード2が3例（4.5%）であった。このうち、7例にALT増加及び／又はAST増加が認められた。

血中ビリルビン増加を認めた被験者は2例（3.0%）であり、いずれもグレード1であった。

AST、ALT、ALP 又は血中ビリルビン増加の有害事象を発現した 29 例（17.2%）は試験開始時に肝臓転移を有しており、このうち 14 例（48.3%）には骨転移も認められた。

グレード 3 の ALT 増加又は AST 増加の臨床検査値異常があった被験者は 3 例であった。パート A の 1 例は、ALT 増加及び AST 増加が第 2 サイクルの 57 日目に発現し、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 であり消失した。パート B の 1 例は、グレード 3 の ALT 増加が治験薬の休薬後にグレード 1 まで低下した。パート C の 1 例は、治験薬の減量又は休薬をせずにグレード 3 の ALT がグレード 1 まで低下した。グレード 3 を発現したこれら 3 例のいずれにも試験開始時に肝臓転移又は骨転移は認められていなかった。

2.7.6.8.2.5.5 臨床検査値

臨床検査値異常の有害事象のうち、パート A から D での発現割合が 10%以上であった事象は、クレアチニン増加（97.0%）、白血球数減少（77.6%）、貧血（68.7%）、好中球数減少（67.2%）、リンパ球数減少（56.7%）、高カルシウム血症（38.8%）、血小板数減少（37.3%）、低カルシウム血症（22.4%）、高ナトリウム血症及び低リン酸血症（各 20.9%）、AST 増加（19.4%）、ALT 増加及び低ナトリウム血症（各 16.4%）、ALP 増加（13.4%）並びに低カリウム血症（10.4%）であった。

2.7.6.8.2.5.6 心電図及びバイタルサイン

バイタルサインの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。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の異常所見が認められた。パート D の 1 例は治験薬投与前に洞性徐脈が認められ、16 日目でグレード 1 の洞性不整脈が認められた。同日、洞性不整脈は消失し、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.8.3 結論

- HR+、HER2-の転移性乳癌女性患者を対象としたレトロゾール、アナストロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンと併用するアベマシクリブの推奨開始用量は、下痢の発現割合及び重症度、下痢による治験薬の休薬及び減量件数に基づき、150 mg Q12H である。
- 内分泌療法との併用で経口投与するアベマシクリブの安全性プロファイルは、許容できるものであった。
- アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンと併用時のアベマシクリブ 150 mg Q12H の定常状態における平均血漿中濃度は、マウス異種移植モデルでの標的濃度と同程度であった。
- アベマシクリブの薬物動態に対するアナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタン併用の影響は認められず、また、アナストロゾール、レトロゾール、タモキシフェン又はエキセメスタンの薬物動態に対するアベマシクリブ併用の影響も認められなかった。
- HR+、HER2-の転移性乳癌患者に対する内分泌療法とアベマシクリブの併用は、奏効及び病勢コントロールで臨床的な活性を示した。

- MDASI への記入をスケジュールで明記された時点のすべてで完了した割合は約 93%であった。患者から報告された痛みの改善が第 6、第 12 及び第 18 サイクルで認められたが、これらの時点で MDASI の尺度又は項目のいずれにおいても臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.9 I3Y-MC-JPBV 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.3.3.1 項）

2.7.6.9.1 試験方法

標題

A Single-Dose Pharmacokinetic Study of Abemaciclib (LY2835219) in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment

実施医療機関数及び実施国

5 施設（米国）

試験実施期間

試験開始：2015 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者が本治験に組み入れられた日）

試験完了：2015 年 8 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

Child-Pugh 分類で定義される肝機能障害（軽度、中等度又は重度）を有する被験者にアベマシクリブ（LY2835219）を単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその活性代謝物 LSN3106726（M20）、LSN2839567（M2）及び LSN3106729（M18）の薬物動態について、肝機能が正常な被験者（以下、健康被験者）を対照に評価する。

＜副次的目的＞

Child-Pugh 分類で定義される肝機能障害（軽度、中等度又は重度）を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブを単回経口投与したときの忍容性を評価する。

＜探索的目的＞

アベマシクリブ及びその活性代謝物の血漿タンパク結合に及ぼす肝機能障害の影響を評価する。

試験デザイン

本治験は、肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象とした単回投与、多施設共同、非盲検試験であった。1 日目にアベマシクリブ 200 mg を経口投与し、薬物動態用検体を 192 時間（9 日目）まで採取した。軽度の肝機能障害を有する被験者での安全性及び薬物動態データを評価した後に、中等度の肝機能障害を有する被験者を組み入れた。また、中等度の肝機能障害を有する被験者での安全性及び薬物動態データを評価した後に、重度の肝機能障害を有する被験者を組み入れた。

被験者数

計画例数：最大 40 例（治験完了例として、健康被験者 10～12 例、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者各 6～10 例、重度の肝機能障害を有する被験者 3～6 例を確保する）

投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：35 例
完了例数：35 例

対象

妊娠の可能性がない女性又は男性で、スクリーニング時の年齢が 18～85 歳、body mass index（BMI）は 18～40 kg/m^2 とした。グループ 1 は健康被験者、グループ 2、3 及び 4 はそれぞれ軽度、中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類による）を有する被験者とした。

治験薬の用量及び投与方法

アベマシクリブ 200 mg を、4×50 mg（[redacted]）カプセル（C3 製剤）として、単回経口投与した。

投与期間

アベマシクリブの単回経口投与を 1 回実施した。

評価項目

＜生体試料分析＞

血液検体を採取し、アベマシクリブ及びその代謝物（M2、M18 及び M20）の血漿中濃度を液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータは、0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tlast}$）、0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）とした。

他のパラメータとして、C_{max} 到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）及び Metabolite to Parent Ratio（MR）などを必要に応じて算出した。

総測定対象物（アベマシクリブ+M2+M18+M20）も適切な薬物動態パラメータを算出した。非結合型分率（fu）、0 時間から無限時間まで外挿した非結合型血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty,ub}$）及び非結合型最高血漿中濃度（$C_{max,ub}$）も算出した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、理学的所見

解析方法

＜薬物動態＞

主解析として、アベマシクリブ、その代謝物 M2、M18 及び M20、並びに総測定対象物の対数変換した $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、グループを固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。グループ間差（肝機能障害を有する各グループ vs 健康被験者グループ）は、元のスケールに逆変換した最小二乗幾何平均値の比とその 90%信頼区間（CI）として示した。

fu、$AUC_{0-\infty,ub}$ 及び $C_{max,ub}$ もこの方法により解析した。t_{max} はノンパラメトリック手法として Wilcoxon の順位和検定により解析した。

主解析に加え、対数変換した $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について、Child-Pugh スコアとの関係を線形回帰モデルを用いて解析した。結果は回帰直線及び 90% CI をプロットした。健康被験者グループをこの解析に含めた。

＜安全性＞

有害事象の要約には有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version 4.02 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA）version 17.1 を用いた。安全性の検査項目では、基準範囲外の測定値、血液生化学検査及び血液学的検査の結果を一覧表に示し、記述統計量により要約した。バイタルサインは一覧表を作成し、ベースライン（1 日目、投与前）からの変動を時点ごとに要約した。心電図の結果は一覧表に示した。有害事象は一覧表を作成し、要約した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた 35 例全例が治験薬を投与され、本治験を完了した。

2.7.6.9.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.9-1 に示す。

本治験に組み入れられた 35 例（男性 22 例、女性 13 例）のうち、健康被験者のグループ 1［平均年齢 55.0 歳（47～63 歳）］は 10 例であった。年齢、性別及び BMI において比較可能性を担保するために、グループ 1 の被験者はグループ 2 及び 3（可能な場合、グループ 4）の被験者とマッチするように選択された。軽度の肝機能障害を有するグループ 2［平均年齢 56.6 歳（49～61 歳）］が 9 例、中等度の肝機能障害を有するグループ 3［平均年齢 58.8 歳（49～65 歳）］が 10 例及び重度の肝機能障害を有するグループ 4［平均年齢 53.2 歳（46～62 歳）］が 6 例であった。

表 2.7.6.9-1 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBV 試験）

Parameter		Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
Age (years)	Mean (SD)	55.0 (4.8)	56.6 (4.4)	58.8 (5.5)	53.2 (6.2)
	Range	47-63	49-61	49-65	46-62
Sex [number (%)]	Male	5 (50.0)	6 (66.7)	7 (70.0)	4 (66.7)
	Female	5 (50.0)	3 (33.3)	3 (30.0)	2 (33.3)
Ethnicity [number (%)]	Hispanic or Latino	2 (20.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	4 (66.7)
	Not Hispanic or Latino	8 (80.0)	7 (77.8)	10 (100.0)	2 (33.3)
Race [number (%)]	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Asian	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	3 (30.0)	1 (11.1)	3 (30.0)	0 (0.0)
	White	7 (70.0)	7 (77.8)	7 (70.0)	4 (66.7)
	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Weight (kg)	Mean (SD)	82.52 (12.67)	80.54 (10.48)	90.59 (10.72)	82.05 (12.04)
	Range	62.1-97.6	68.5-100.3	63.8-103.1	68.9-101.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.65 (3.19)	28.07 (3.27)	30.11 (3.63)	28.42 (4.66)
	Range	24.0-32.9	23.8-33.6	22.6-35.0	25.0-36.1
NCI classification [number (%)]	Group A (normal)	9 (90.0)	5 (55.6)	3 (30.0)	0 (0.0)
	Group B (mild)	1 (10.0)	3 (33.3)	4 (40.0)	0 (0.0)
	Group C (moderate)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	4 (66.7)
	Group D (severe)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (33.3)
Country of enrollment [number (%)]	United States	10 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	6 (100.0)
Site ID [number (%)]	001	3 (30.0)	2 (22.2)	2 (20.0)	2 (33.3)
	002	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (20.0)	1 (16.7)
	003	1 (10.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (16.7)
	004	3 (30.0)	2 (22.2)	4 (40.0)	1 (16.7)
	005	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	1 (16.7)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; NCI = National Cancer Institute; SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBV.6.1)

2.7.6.9.2.3 薬物動態

本治験に組み入れられた 35 例全例を薬物動態解析対象集団とした。

＜アベマシクリブの薬物動態＞

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-2 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-3 に示す。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と同程度であった。重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.87 倍及び 2.09 倍であり、CL/F は健康被験者［44.8 L/h、geometric coefficient of variation（CV%）：61%］と比較し低かった（21.5 L/h、CV%：49%）。軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 1.39 倍、約 1.59 倍及び約 2.30 倍長かった。

軽度又は重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの C_{max} の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と同程度であったが、中等度の肝機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較し約 37%低かった。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者との t_{max} の差の中央値はそれぞれ 0 時間及び 2 時間であり、重度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者では 16 時間であった。

回帰分析の結果より、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアは正の関係を示し、回帰直線の傾きは 0.0482（90% CI：0.0101～0.0862）であった（図 2.7.6.9-1）。アベマシクリブの C_{max} と Child-Pugh スコアの間に関係は認められず、回帰直線の傾きは-0.0083（90% CI：-0.0477～0.0311）であった（図 2.7.6.9-2）。

表 2.7.6.9-2 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

	Geometric mean (CV%)			
Parameter	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	4410 (62)	4180 (58)	4760 (49)	8260 (40)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	4460 (61)	4280 (58)	4940 (51)	9310 (49)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	0.944 (68)	1.82 (71)	3.20 (53)	6.27 (134)
C_{max} (ng/mL)	133 (63)	109 (65)	83.9 (47)	156 (44)
t_{max}[a] (h)	7.00 (3.00-8.00)	8.00 (6.00-10.00)	9.00 (3.00-24.00)	24.00 (3.00-24.07)
$t_{1/2}$[b] (h)	23.9 (18.2-31.1)	33.1 (23.0-52.9)	38.0 (27.0-49.9)	55.0 (36.8-162)
CL/F (L/h)	44.8 (61)	46.8 (58)	40.5 (51)	21.5 (49)
V_z/F (L)	1540 (56)	2240 (62)	2220 (41)	1700 (50)
V_{ss}/F (L)	1550 (58)	2080 (56)	2280 (41)	1630 (43)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBV.7.1)

表 2.7.6.9-3 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

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

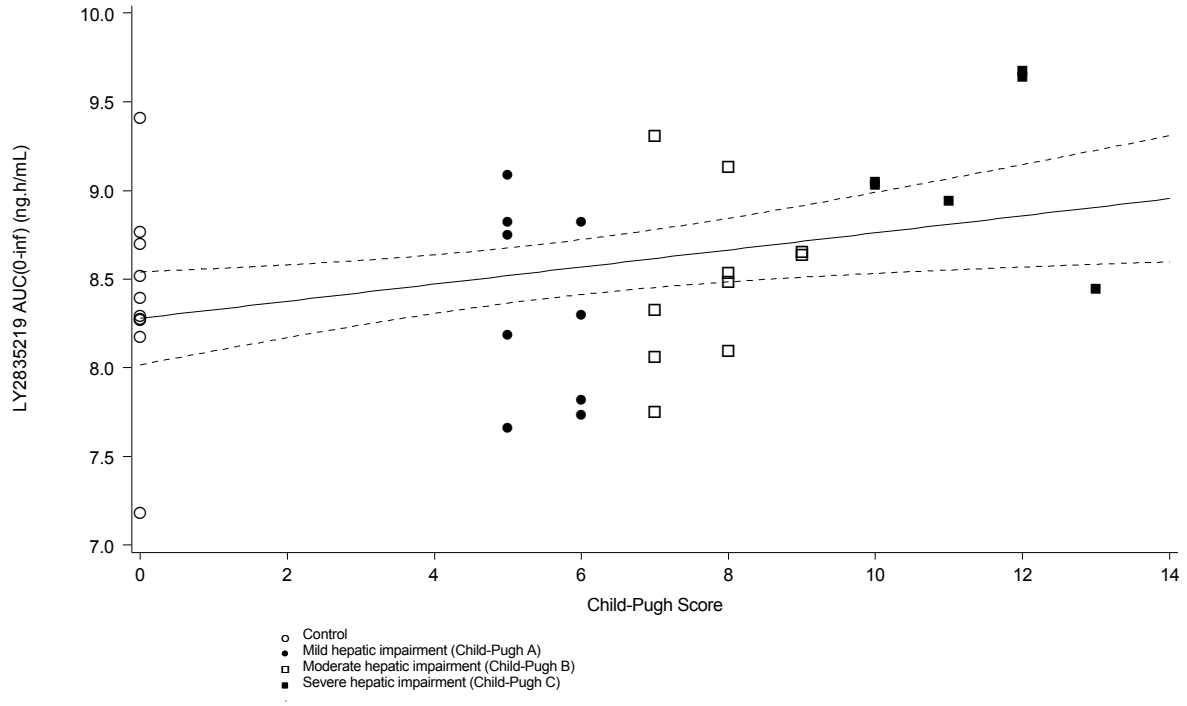
Parameter	Hepatic function group	N	Median (min, max)	Median of differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Normal hepatic function	10	7.00 (3.00, 8.00)	
	Mild hepatic impairment	9	8.00 (6.00, 10.0)	0.0667 (0, 2.02) [0.1724]
	Moderate hepatic impairment	10	9.00 (3.00, 24.0)	2.00 (0, 4.00) [0.0985]
	Severe hepatic impairment	6	24.0 (3.00, 24.1)	16.0 (-2.00, 18.0) [0.2206]

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

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

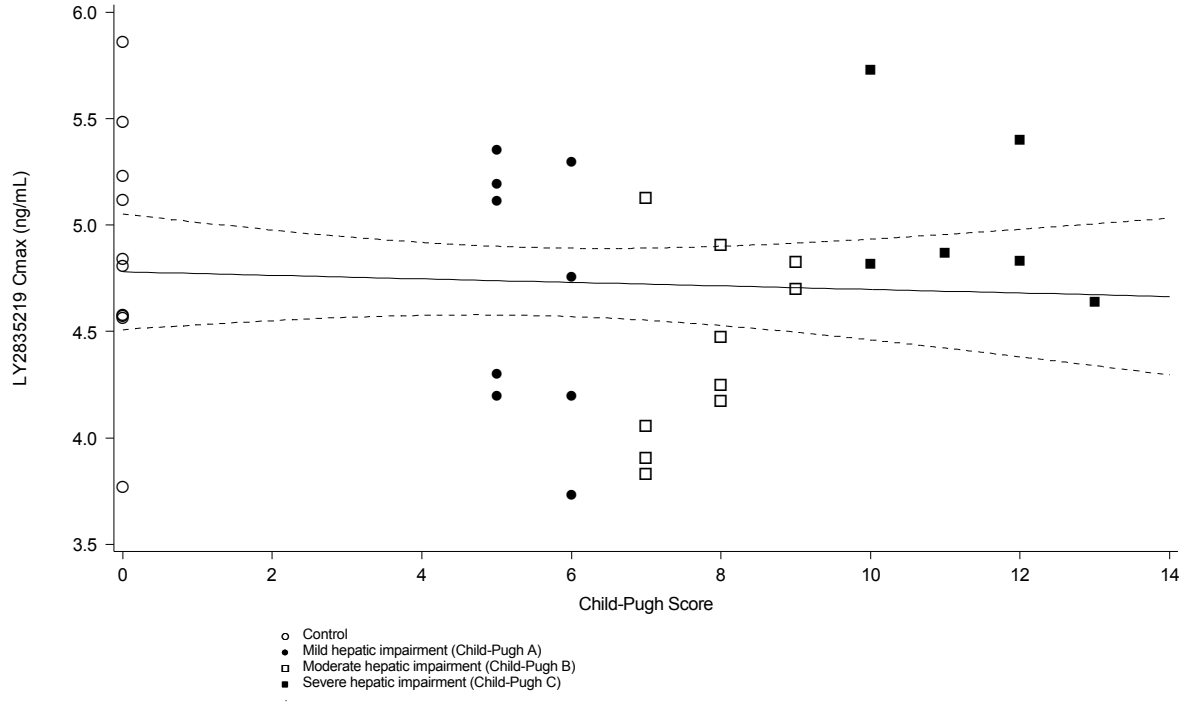
t_{max} analyzed using Wilcoxon rank sum test.

(CSR: Table JPBV.7.2)



Log(PK) = 8.28 + 0.0482*Child-Pugh; 90% CI for slope: (0.0101, 0.0862)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.2)

図 2.7.6.9-1 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの対数変換した $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）



Log(PK) = 4.78 -0.0083*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.0477, 0.0311)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.3)

図 2.7.6.9-2 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの対数変換した C_{max} と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

＜M2 の薬物動態＞

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-4 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-5 に示す。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M2 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 28%、約 43%及び約 51%減少した。また、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M2 の $AUC_{0\text{-}\infty}$の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 35%及び約 41%減少し、軽度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と同程度であった。中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M2 の C_{max} の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ 56%及び 44%低く、軽度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と同程度であった。中等度の肝機能障害を有する被験者での M2 の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較して約 1.47 倍長かったが、軽度又は重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と同程度であった。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での M2 の t_{max} の中央値は、健康被験者と同程度であったが、重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と比べて約 2 時間（90% CI：-4.0

～-1.0）早かった。健康被験者での M2 の MR の幾何平均値は 0.337 であり、肝機能障害の重症度の悪化に伴い減少した。

回帰分析の結果より、M2 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と Child-Pugh スコアは負の関係を示し、回帰直線の傾きはそれぞれ-0.0516（90% CI：-0.0786～-0.0247）及び-0.0681（90% CI：-0.1053～-0.0309）であった（図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4）。

表 2.7.6.9-4 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

	Geometric mean (CV%)			
Parameter	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	1300 (42)	937 (36)	741 (48)	631 (36)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	1420 (40)	1090 (34)	921 (46)	846 (33)[c]
%AUC(t_{last}-∞) (%)	8.29 (42)	12.6 (43)	16.8 (58)	18.5 (59)[c]
C_{max} (ng/mL)	31.2 (57)	26.0 (31)	13.6 (71)	17.4 (45)
t_{max}[a] (h)	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (3.00-10.00)	5.00 (2.00-24.00)	4.00 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	55.8 (36.8-70.5)	74.4 (45.8-197)	82.2 (49.6-163)	69.4 (29.7-149)[c]
MR	0.337 (27)	0.270 (40)	0.197 (60)	0.107 (24)[c]

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolite to parent ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] N = 5.

(CSR: Table JPBV.7.3)

表 2.7.6.9-5 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	1295 (1045, 1605)	
	Mild hepatic impairment	9	937 (747, 1174)	0.723 (0.529, 0.987)
	Moderate hepatic impairment	10	741 (598, 918)	0.572 (0.422, 0.775)
	Severe hepatic impairment	6	631 (479, 833)	0.487 (0.343, 0.692)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	1422 (1158, 1748)	
	Mild hepatic impairment	9	1089 (876, 1353)	0.766 (0.568, 1.03)
	Moderate hepatic impairment	10	921 (750, 1132)	0.648 (0.484, 0.867)
	Severe hepatic impairment	5	846 (632, 1132)	0.595 (0.416, 0.850)
C_{max} (ng/mL)	Normal hepatic function	10	31.2 (23.8, 40.8)	
	Mild hepatic impairment	9	26.0 (19.6, 34.5)	0.834 (0.564, 1.23)
	Moderate hepatic impairment	10	13.6 (10.4, 17.8)	0.438 (0.299, 0.640)
	Severe hepatic impairment	6	17.4 (12.3, 24.6)	0.558 (0.360, 0.866)
$t_{1/2}$ (h)	Normal hepatic function	10	55.8 (45.5, 68.5)	
	Mild hepatic impairment	9	74.4 (60.0, 92.3)	1.33 (0.990, 1.79)
	Moderate hepatic impairment	10	82.2 (67.0, 101)	1.47 (1.10, 1.97)
	Severe hepatic impairment	5	69.4 (52.0, 92.7)	1.24 (0.872, 1.77)

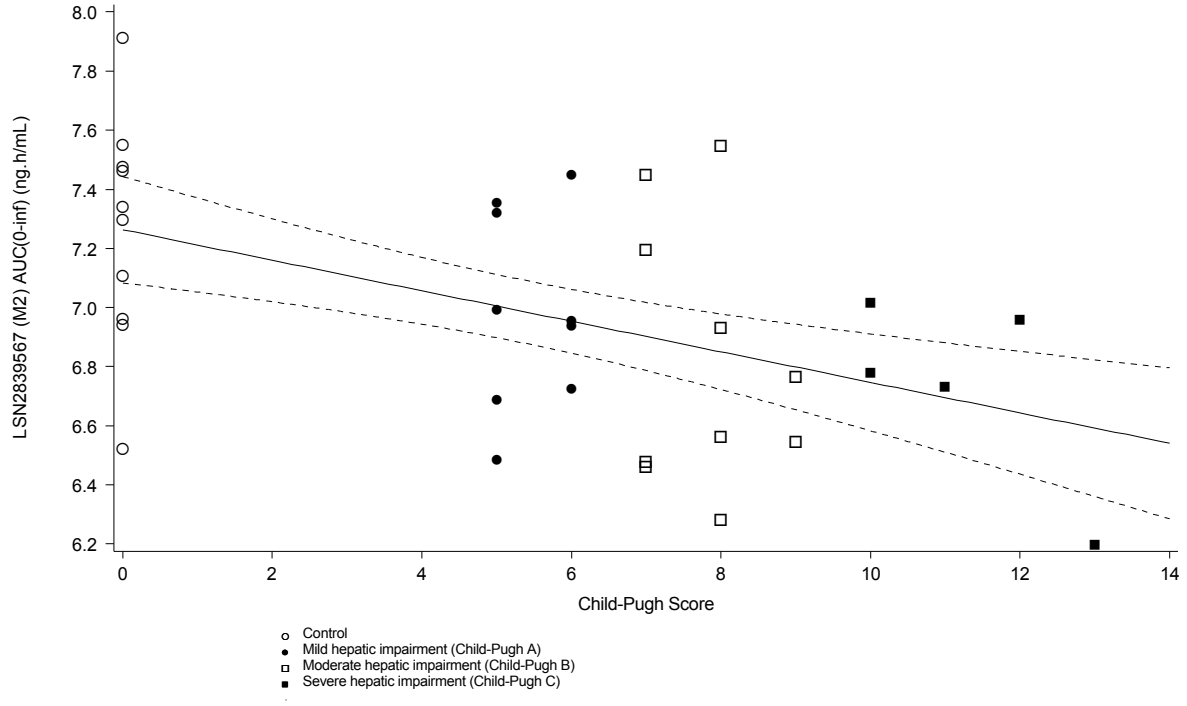
Parameter	Hepatic function group	N	Median (min, max)	Median of differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Normal hepatic function	10	6.00 (4.00, 8.00)	
	Mild hepatic impairment	9	6.00 (3.00, 10.0)	0 (-1.00, 2.00) [1.0000]
	Moderate hepatic impairment	10	5.00 (2.00, 24.0)	0 (-2.00, 16.0) [0.8769]
	Severe hepatic impairment	6	4.00 (2.00, 4.00)	-2.00 (-4.00, -1.00) [0.0068]

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

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

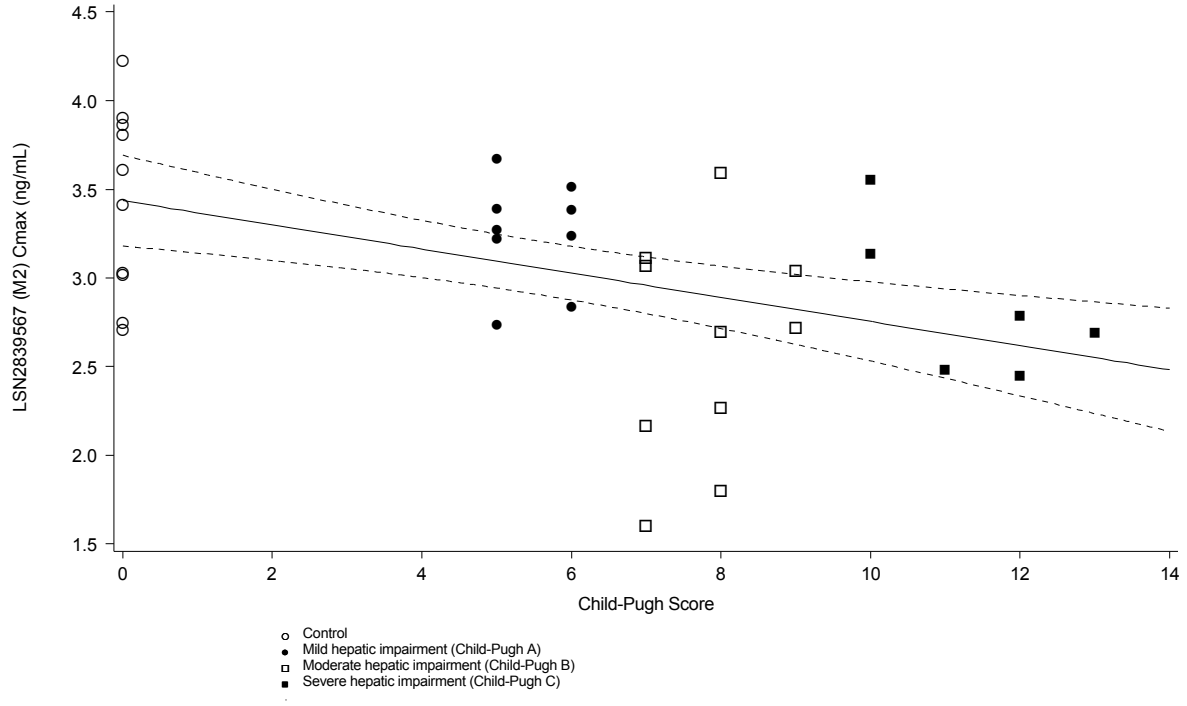
t_{max} analyzed using Wilcoxon rank sum test.

(CSR: Table JPBV.7.4)



Log(PK) = 7.26 -0.0516*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.0786, -0.0247)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.5)

図 2.7.6.9-3 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の対数変換した $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）



Log(PK) = 3.44 -0.0681*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.1053, -0.0309)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.6)

図 2.7.6.9-4 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M2 の対数変換した C_{max} と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

＜M18 の薬物動態＞

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-6 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-7 に示す。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M18 の $AUC_{0\text{-tlast}}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 58%、約 79%及び約 96%減少した。また、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での M18 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 47%及び約 56%減少した。重度の肝機能障害を有する被験者では、M18 濃度の定量可能な検体が少なかったため $AUC_{0\text{-}\infty}$ を算出できたのは 1 例のみであり、健康被験者との統計学的な比較はできなかった。軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M18 の C_{max} の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ 40%、52%及び 74%低かった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での M18 の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と同程度であった。重度の肝機能障害を有する被験者では M18 濃度の定量可能な検体が少なかったことから比較できなかった。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M18 の t_{max} の差の中央値はそれぞれ 0 時間（90% CI：-2.00～2.00）、-1.98 時間（90% CI：-3.00～0、p 値：0.1195）及び-2 時間（90%

CI：-4.00～0、p 値：0.0120）であり、重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と比較して差が有意であった。健康被験者での M18 の MR の幾何平均値は 0.110 であり、肝機能障害の重症度の悪化に伴い減少した。

回帰分析の結果より、M18 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と Child-Pugh スコアは負の関係を示し、回帰直線の傾きはそれぞれ-0.1451（90% CI：-0.2212～-0.0690）及び-0.1109（90% CI：-0.1459～-0.0759）であった（図 2.7.6.9-5 及び図 2.7.6.9-6）。

表 2.7.6.9-6 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

	Geometric mean (CV%)			
Parameter	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 8)	Severe hepatic impairment (N = 6)
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng•h/mL)	418 (59)	176 (57)	89.1 (279)	16.3 (99)[d]
$AUC(0\text{-}\infty)$ (ng•h/mL)	480 (55)	257 (42)[c]	211 (251)[d]	NC
$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ (%)	12.5 (24)	22.8 (27)[c]	20.0 (80)[d]	NC
C_{max} (ng/mL)	10.4 (47)	6.24 (27)	4.96 (90)	2.70 (41)
t_{max}[a] (h)	6.00 (4.00-24.00)	6.00 (4.00-10.00)	4.00 (2.00-8.00)	4.00 (1.00-4.00)
$t_{1/2}$[b] (h)	34.6 (24.3-58.5)	32.8 (21.1-74.6)[c]	24.7 (4.64-51.1)[d]	NC
MR	0.110 (61)	0.0570 (57)[c]	0.0410 (444)[d]	NC

Abbreviations: $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $AUC(0\text{-}\infty)$ = AUC from time zero to infinity; $\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ = percentage of $AUC(0\text{-}\infty)$ extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolite to parent ratio; N = number of subjects; NC = not calculable; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] N = 8.

[d] N = 5.

(CSR: Table JPBV.7.5)

表 2.7.6.9-7 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	418 (257, 680)	
	Mild hepatic impairment	9	176 (106, 295)	0.422 (0.208, 0.855)
	Moderate hepatic impairment	8	89.1 (51.7, 153)	0.213 (0.103, 0.442)
	Severe hepatic impairment	5	16.3 (8.18, 32.4)	0.0389 (0.0168, 0.0903)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	480 (318, 726)	
	Mild hepatic impairment	8	257 (162, 408)	0.535 (0.288, 0.995)
	Moderate hepatic impairment	5	211 (118, 379)	0.440 (0.215, 0.901)
	Severe hepatic impairment	1	NC	NC
C_{max} (ng/mL)	Normal hepatic function	10	10.4 (7.91, 13.6)	
	Mild hepatic impairment	9	6.24 (4.69, 8.30)	0.602 (0.406, 0.892)
	Moderate hepatic impairment	8	4.96 (3.67, 6.72)	0.479 (0.319, 0.719)
	Severe hepatic impairment	6	2.70 (1.91, 3.83)	0.261 (0.168, 0.406)
$t_{1/2}$ (h)	Normal hepatic function	10	34.6 (26.0, 46.2)	
	Mild hepatic impairment	8	32.8 (23.7, 45.2)	0.946 (0.614, 1.46)
	Moderate hepatic impairment	5	24.7 (16.4, 37.1)	0.712 (0.432, 1.17)
	Severe hepatic impairment	1	NC	NC

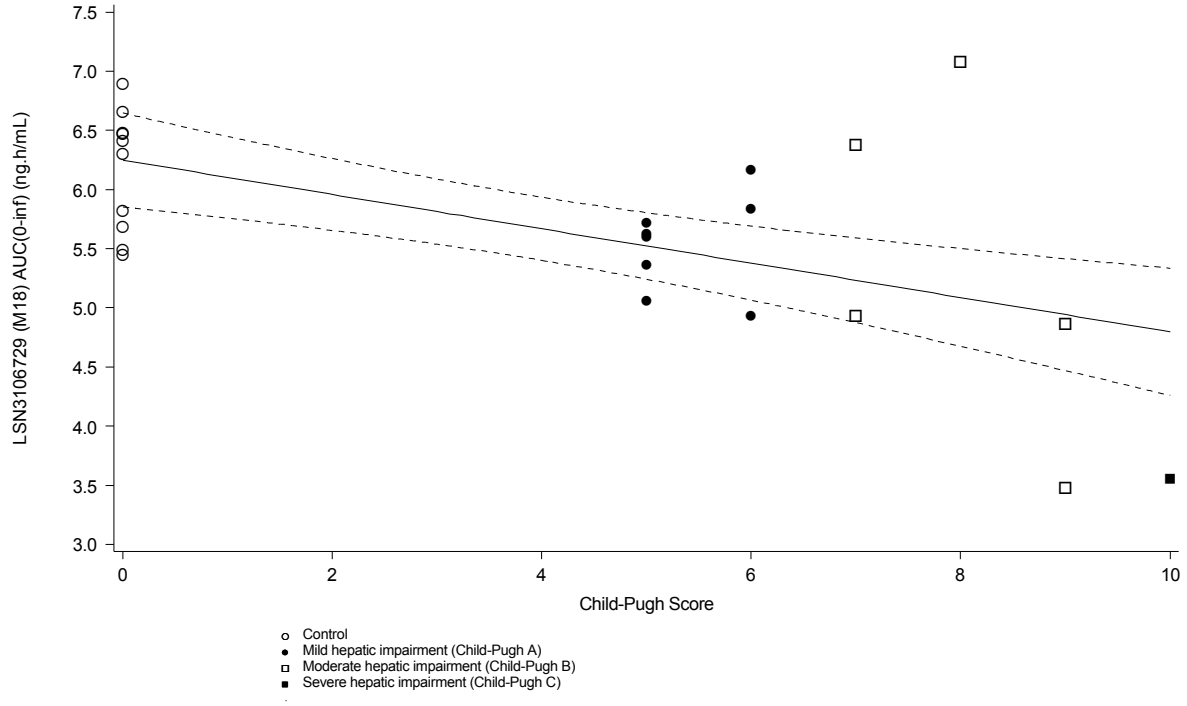
Parameter	Hepatic function group	N	Median (min, max)	Median of differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Normal hepatic function	10	6.00 (4.00, 24.0)	
	Mild hepatic impairment	9	6.00 (4.00, 10.0)	0 (-2.00, 2.00) [0.8615]
	Moderate hepatic impairment	8	4.00 (2.00, 8.00)	-1.98 (-3.00, 0) [0.1195]
	Severe hepatic impairment	6	4.00 (1.00, 4.00)	-2.00 (-4.00, 0) [0.0120]

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; NC = not calculable; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed concentration.

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

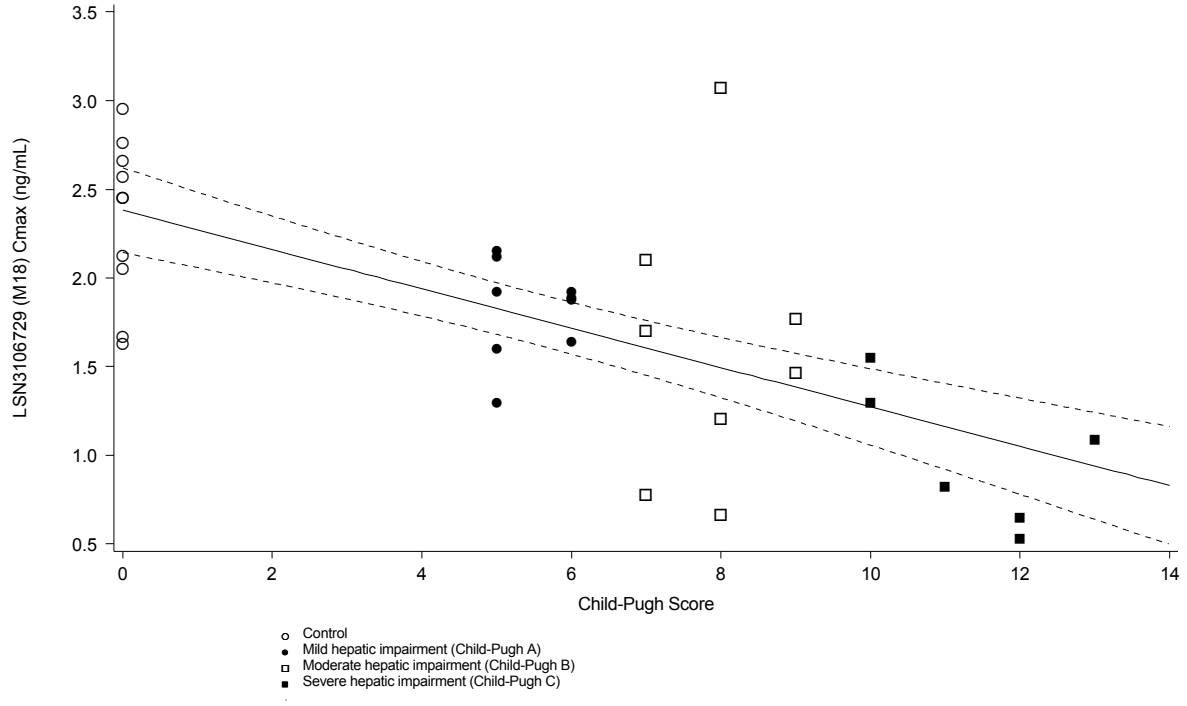
t_{max} analyzed using Wilcoxon rank sum test.

(CSR: Table JPBV.7.6)



Log(PK) = 6.25 -0.1451*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.2212, -0.0690)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.8)

図 2.7.6.9-5 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の対数変換した $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）



Log(PK) = 2.38 -0.1109*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.1459, -0.0759)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.9)

図 2.7.6.9-6 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M18 の対数変換した C_{max} と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

＜M20 の薬物動態＞

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-8 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-9 に示す。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M20 に関して、健康被験者と比較してそれぞれ、$AUC_{0\text{-}tlast}$ の最小二乗幾何平均値は約 31%、約 53%及び約 66%、$AUC_{0\text{-}\infty}$ では約 30%、約 50%及び約 62%減少した。C_{max} の最小二乗幾何平均値は、それぞれ 32%、65%及び 75%低かった。また、軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M20 の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.28 倍、1.57 倍及び 1.75 倍長かった。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での M20 の t_{max} の中央値は、健康被験者と比較して統計学的な差は認めなかった。健康被験者での M20 の MR の幾何平均値は 0.678 であり、肝機能障害の重症度の悪化に伴い減少した。

回帰分析の結果より、M20 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} と Child-Pugh スコアは負の関係を示し、回帰直線の傾きはそれぞれ-0.0891（90% CI：-0.1173～-0.0609）及び-0.1269（90% CI：-0.1587～-0.0951）であった（図 2.7.6.9-7 及び図 2.7.6.9-8）。

表 2.7.6.9-8 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

	Geometric mean (CV%)			
Parameter	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	3050 (41)	2090 (39)	1440 (57)	1040 (31)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	3120 (40)	2200 (39)	1570 (57)	1170 (30)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	1.93 (61)	4.02 (60)	7.17 (66)	10.2 (35)
C_{max} (ng/mL)	55.3 (40)	37.7 (35)	19.2 (71)	14.0 (27)
t_{max}[a] (h)	9.00 (6.00-24.00)	8.00 (6.00-24.00)	17.07 (6.00-24.00)	24.00 (3.00-24.07)
$t_{1/2}$[b] (h)	31.3 (24.5-41.2)	40.2 (31.1-65.0)	49.3 (33.2-82.1)	54.9 (44.9-78.8)
MR	0.678 (27)	0.499 (24)	0.309 (61)	0.122 (31)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; MR = metabolite to parent ratio; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

(CSR: Table JPBV.7.7)

表 2.7.6.9-9 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	3049 (2433, 3822)	
	Mild hepatic impairment	9	2094 (1650, 2656)	0.687 (0.495, 0.953)
	Moderate hepatic impairment	10	1437 (1146, 1801)	0.471 (0.342, 0.648)
	Severe hepatic impairment	6	1044 (780, 1397)	0.342 (0.237, 0.495)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	3119 (2490, 3908)	
	Mild hepatic impairment	9	2199 (1734, 2788)	0.705 (0.508, 0.978)
	Moderate hepatic impairment	10	1572 (1255, 1970)	0.504 (0.366, 0.693)
	Severe hepatic impairment	6	1171 (876, 1567)	0.376 (0.260, 0.543)
C_{max} (ng/mL)	Normal hepatic function	10	55.3 (43.5, 70.4)	
	Mild hepatic impairment	9	37.7 (29.2, 48.6)	0.681 (0.480, 0.967)
	Moderate hepatic impairment	10	19.2 (15.1, 24.5)	0.347 (0.247, 0.488)
	Severe hepatic impairment	6	14.0 (10.2, 19.1)	0.252 (0.170, 0.374)
$t_{1/2}$ (h)	Normal hepatic function	10	31.3 (27.8, 35.2)	
	Mild hepatic impairment	9	40.2 (35.5, 45.6)	1.28 (1.08, 1.53)
	Moderate hepatic impairment	10	49.3 (43.8, 55.5)	1.57 (1.33, 1.86)
	Severe hepatic impairment	6	54.9 (47.1, 64.0)	1.75 (1.44, 2.13)

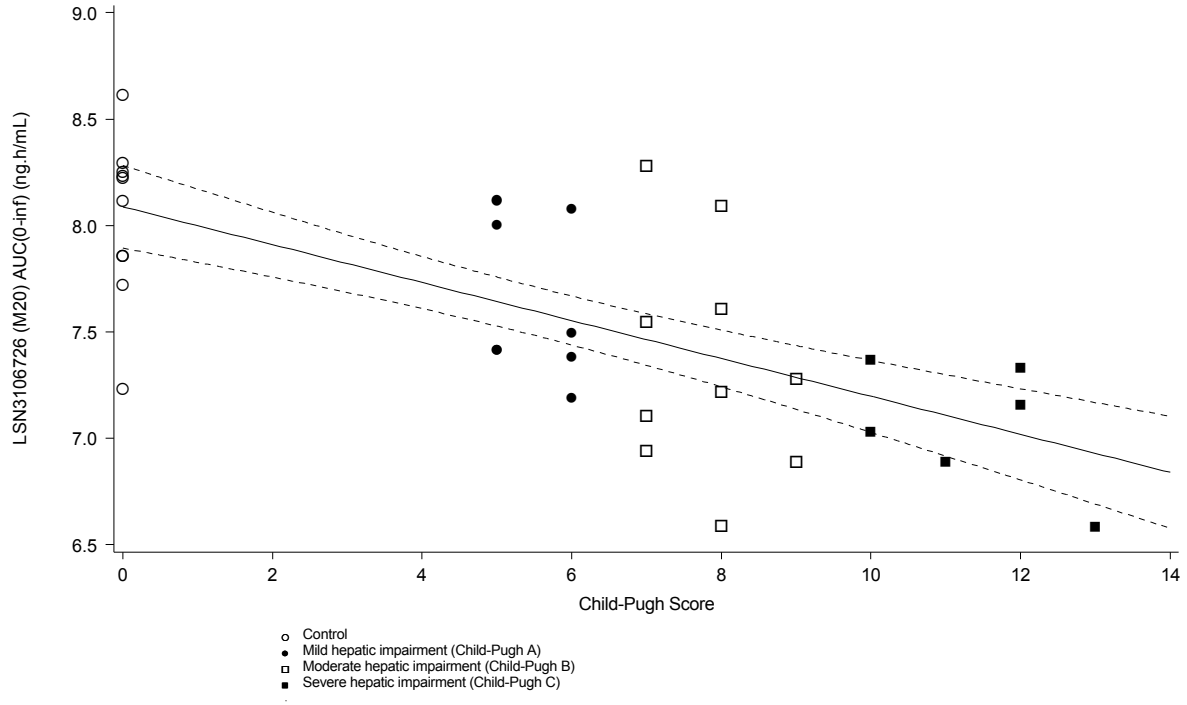
Parameter	Hepatic function group	N	Median (min, max)	Median of differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Normal hepatic function	10	9.00 (6.00, 24.0)	
	Mild hepatic impairment	9	8.00 (6.00, 24.0)	-2.00 (-14.0, 2.00) [0.3994]
	Moderate hepatic impairment	10	17.1 (6.00, 24.0)	0 (-2.00, 14.0) [0.6033]
	Severe hepatic impairment	6	24.0 (3.00, 24.1)	0 (-3.00, 16.0) [0.6081]

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

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

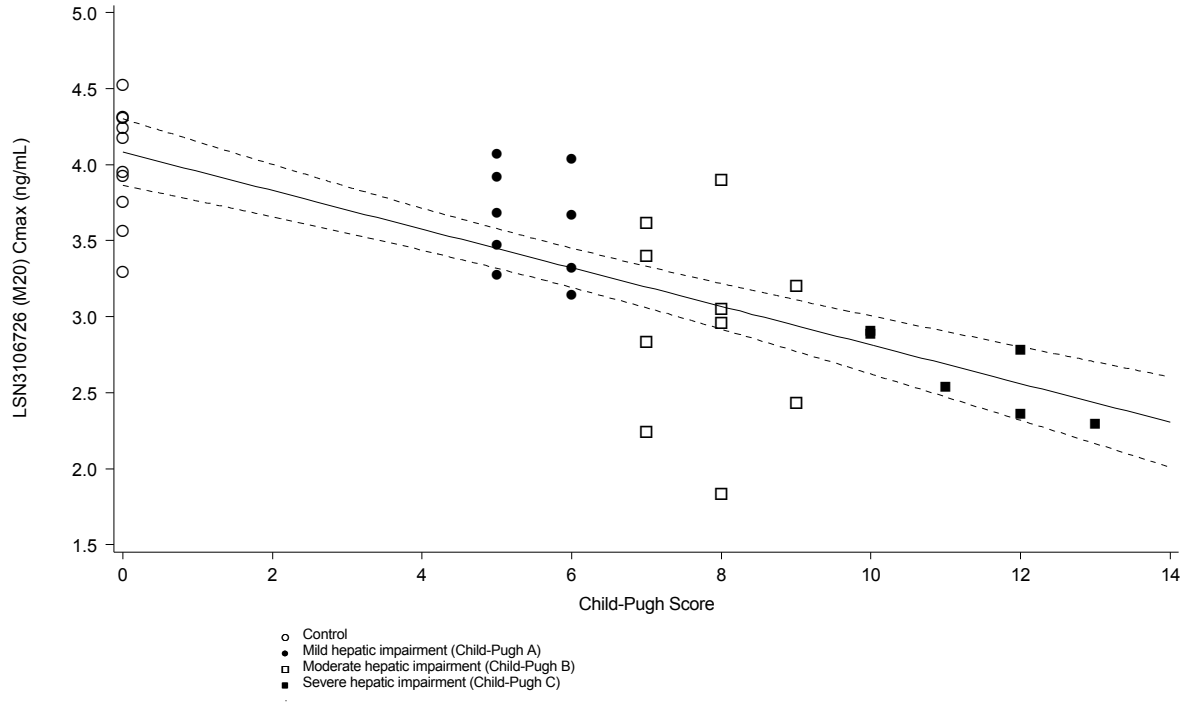
t_{max} analyzed using Wilcoxon rank sum test.

(CSR: Table JPBV.7.8)



Log(PK) = 8.09 -0.0891*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.1173, -0.0609)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.11)

図 2.7.6.9-7 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の対数変換した $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）



Log(PK) = 4.08 -0.1269*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.1587, -0.0951)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.12)

図 2.7.6.9-8 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの M20 の対数変換した C_{max} と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

＜総測定対象物の薬物動態＞

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-10 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-11 に示す。

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較して約 20%減少し、重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と比較して約 20%増加した。軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での C_{max} の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較して低かった。肝機能障害を有する被験者での総測定対象物の t_{max} の中央値は、健康被験者と比較して統計学的な差は認めなかった。

回帰分析の結果より、総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$と Child-Pugh スコアとの間に関係は認められず、回帰直線の傾きは-0.0004（90% CI：-0.0328～0.0319）であった（図 2.7.6.9-9）。総測定対象物の C_{max} と Child-Pugh スコアは負の関係を示し、回帰直線の傾きは-0.0372（90% CI：-0.0713～-0.0030）であった（図 2.7.6.9-10）。

表 2.7.6.9-10 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

	Geometric mean (CV%)			
Parameter	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
AUC(0-t_{last}) (nM•h)	18400 (48)	14800 (47)	14600 (40)	19800 (38)
AUC(0-∞) (nM•h)	18700 (48)	15300 (46)	15300 (42)	22400 (46)[b]
C_{max} (nM)	444 (54)	350 (51)	241 (43)	363 (43)
t_{max}[a] (h)	7.00 (6.00-8.00)	10.00 (6.00-24.00)	8.00 (3.00-24.00)	24.00 (3.00-24.07)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed concentration.

[a] Median (range).

[b] N = 5.

(CSR: Table JPBV.7.9)

表 2.7.6.9-11 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

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

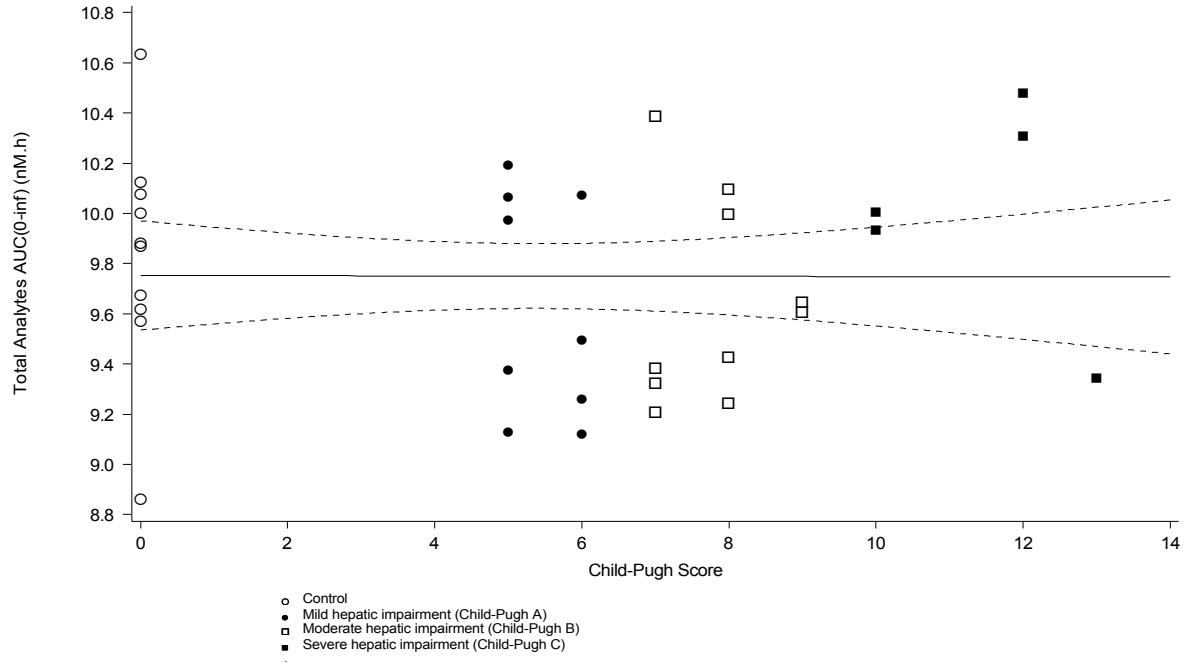
Parameter	Hepatic function group	N	Median (min, max)	Median of differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	Normal hepatic function	10	7.00 (6.00, 8.00)	
	Mild hepatic impairment	9	10.0 (6.00, 24.0)	2.00 (0, 4.00) [0.2039]
	Moderate hepatic impairment	10	8.00 (3.00, 24.0)	2.00 (0, 16.0) [0.1736]
	Severe hepatic impairment	6	24.0 (3.00, 24.1)	16.0 (-3.00, 18.0) [0.2867]

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

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

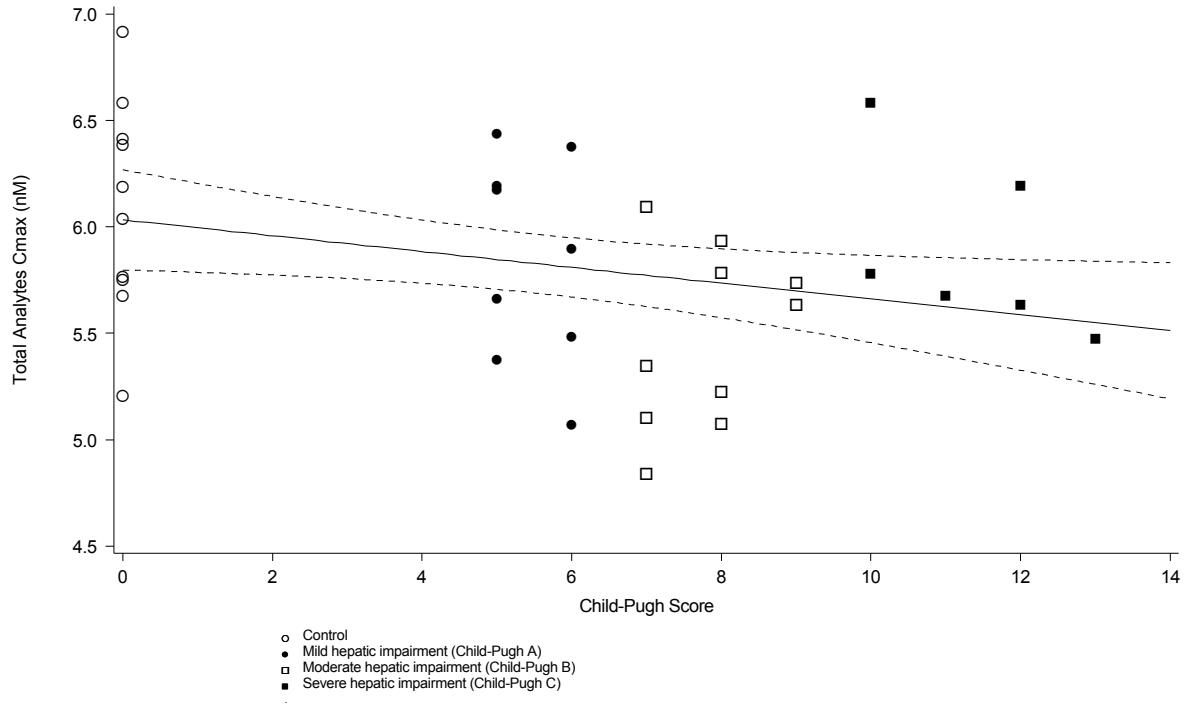
t_{max} analyzed using Wilcoxon rank sum test.

(CSR: Table JPBV.7.10)



Log(PK) = 9.75 -0.0004*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.0328, 0.0319)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.14)

図 2.7.6.9-9 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総測定対象物の対数変換した $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）



Log(PK) = 6.03 -0.0372*Child-Pugh; 90% CI for slope: (-0.0713, -0.0030)
---- = 90% Confidence Interval line, ____ = Regression line
(CSR: Figure JPBV.7.15)

図 2.7.6.9-10 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの総測定対象物の対数変換した C_{max} と Child-Pugh スコアの関係（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

＜血漿タンパク結合＞

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ、代謝物及び総測定対象物の非結合型に関する薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-12 に、薬物動態パラメータの統計解析結果を表 2.7.6.9-13～表 2.7.6.9-17 に示す。

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの fu の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較してそれぞれ約 1.43 倍、約 1.35 倍及び約 2.14 倍であった。アベマシクリブの $AUC_{0-\infty,ub}$ は、肝機能障害の重症度の悪化に伴い増加し、$C_{max,ub}$ も同様の傾向であった。軽度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $AUC_{0-\infty,ub}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と同程度であったが、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と比較してそれぞれ 1.49 倍及び 4.46 倍であった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの $C_{max,ub}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と同程度であったが、重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者より 2.52 倍であった。

代謝物の $AUC_{0-\infty,ub}$ 及び $C_{max,ub}$ の最小二乗幾何平均値は、肝機能障害を有する被験者と健康被験者との間でおおむね同程度であったが、代謝物の fu の最小二乗幾何平均値は、健康被験者と比較して肝機能障害の重症度の悪化に伴いおおむね増加した。

総測定対象物の $AUC_{0-\infty,ub}$ 及び $C_{max,ub}$ の最小二乗幾何平均値は、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者と健康被験者との間で同程度であったが、重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者と比較してそれぞれ 2.69 倍及び 1.78 倍であった。軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者での総測定対象物の fu は、健康被験者と比較してそれぞれ 1.42 倍、1.36 倍及び 2.18 倍であった。

表 2.7.6.9-12 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態パラメータ及び非結合型分率（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

		Geometric mean (CV%)			
Analyte	Parameter	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
Abemaciclib	AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	163 (43)	223 (50)	243 (67)	727 (39)
	$C_{max, ub}$ (ng/mL)	4.86 (53)	5.66 (58)	4.13 (63)	12.2 (31)
	f_u (%)	3.66 (28)	5.21 (28)	4.92 (41)	7.81 (19)
M2	AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	92.9 (28)	91.9 (32)	76.1 (31)	100 (30)[a]
	$C_{max, ub}$ (ng/mL)	2.03 (54)	2.19 (33)	1.13 (54)	2.05 (43)
	f_u (%)	6.53 (19)	8.44 (23)	8.26 (33)	11.8 (13)
M18	AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	14.7 (37)	9.80 (46)[b]	10.1 (116)[c]	NC
	$C_{max, ub}$ (ng/mL)	0.318 (45)	0.265 (35)	0.342 (34)[c]	0.387 (22)[d]
	f_u (%)	3.07 (27)	4.24 (37)	4.22 (81)[c]	10.4 (5)[d]
M20	AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	68.1 (20)	69.8 (41)	54.0 (31)	83.0 (19)
	$C_{max, ub}$ (ng/mL)	1.21 (29)	1.20 (42)	0.660 (38)	0.989 (27)
	f_u (%)	2.18 (25)	3.17 (37)	3.44 (59)	7.08 (21)
Total analytes	AUC(0-∞), ub (nM•h)	671 (32)	778 (40)	764 (43)	1800 (33)[a]
	$C_{max, ub}$ (nM)	16.4 (48)	18.3 (48)	12.0 (44)	29.2 (35)
	f_u (%)	3.68 (25)	5.24 (28)	5.01 (41)	8.04 (19)

Abbreviations: AUC(0-∞), ub = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity; $C_{max, ub}$ = maximum observed unbound concentration; CV = coefficient of variation; f_u = fraction unbound; M2 = LSN2839567; M18 = LSN3106729; M20 = LSN3106726; N = number of subjects; NC = not calculable.

[a] N = 5.

[b] N = 8.

[c] N = 4.

[d] N = 3.

(CSR: Table JPBV.7.16)

表 2.7.6.9-13 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型アベマシクリブの薬物動態パラメータ及び非結合型分率の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group: normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	163 (126, 212)	
	Mild hepatic impairment	9	223 (169, 293)	1.37 (0.935, 2.00)
	Moderate hepatic impairment	10	243 (187, 315)	1.49 (1.03, 2.15)
	Severe hepatic impairment	6	727 (519, 1018)	4.46 (2.91, 6.82)
$C_{max, ub}$ (ng/mL)	Normal hepatic function	10	4.86 (3.70, 6.37)	
	Mild hepatic impairment	9	5.66 (4.25, 7.53)	1.17 (0.785, 1.73)
	Moderate hepatic impairment	10	4.13 (3.14, 5.41)	0.850 (0.579, 1.25)
	Severe hepatic impairment	6	12.2 (8.60, 17.3)	2.52 (1.61, 3.92)
f_u (%)	Normal hepatic function	10	3.66 (3.11, 4.30)	
	Mild hepatic impairment	9	5.21 (4.39, 6.19)	1.43 (1.12, 1.81)
	Moderate hepatic impairment	10	4.92 (4.18, 5.79)	1.35 (1.07, 1.69)
	Severe hepatic impairment	6	7.81 (6.33, 9.64)	2.14 (1.64, 2.79)

Abbreviations: AUC(0-∞), ub = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; $C_{max, ub}$ = maximum observed unbound concentration; f_u = fraction unbound; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = group + random error.
(CSR: Table JPBV.7.17)

表 2.7.6.9-14 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M2 の薬物動態パラメータ及び非結合型分率の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	92.9 (79.2, 109)	
	Mild hepatic impairment	9	91.9 (77.7, 109)	0.989 (0.785, 1.25)
	Moderate hepatic impairment	10	76.1 (64.9, 89.2)	0.819 (0.654, 1.03)
	Severe hepatic impairment	5	100 (79.9, 125)	1.08 (0.818, 1.42)
$C_{max, ub}$ (ng/mL)	Normal hepatic function	10	2.03 (1.60, 2.59)	
	Mild hepatic impairment	9	2.19 (1.70, 2.83)	1.08 (0.759, 1.53)
	Moderate hepatic impairment	10	1.13 (0.885, 1.43)	0.554 (0.394, 0.778)
	Severe hepatic impairment	6	2.05 (1.50, 2.80)	1.01 (0.680, 1.49)
f_u (%)	Normal hepatic function	10	6.53 (5.76, 7.40)	
	Mild hepatic impairment	9	8.44 (7.39, 9.63)	1.29 (1.08, 1.55)
	Moderate hepatic impairment	10	8.26 (7.28, 9.36)	1.26 (1.06, 1.51)
	Severe hepatic impairment	6	11.8 (10.0, 13.9)	1.80 (1.47, 2.21)

Abbreviations: AUC(0-∞), ub = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; $C_{max, ub}$ = maximum observed unbound concentration; f_u = fraction unbound; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = group + random error.
(CSR: Table JPBV.7.18)

表 2.7.6.9-15 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M18 の薬物動態パラメータ及び非結合型分率の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	14.7 (11.1, 19.5)	
	Mild hepatic impairment	8	9.80 (7.14, 13.4)	0.665 (0.435, 1.02)
	Moderate hepatic impairment	4	10.1 (6.42, 15.7)	0.683 (0.402, 1.16)
	Severe hepatic impairment	1	NC	NC
$C_{max, ub}$ (ng/mL)	Normal hepatic function	10	0.318 (0.260, 0.388)	
	Mild hepatic impairment	9	0.265 (0.214, 0.327)	0.833 (0.622, 1.11)
	Moderate hepatic impairment	4	0.342 (0.249, 0.469)	1.07 (0.739, 1.56)
	Severe hepatic impairment	3	0.387 (0.268, 0.558)	1.22 (0.802, 1.85)
f_u (%)	Normal hepatic function	10	3.07 (2.49, 3.77)	
	Mild hepatic impairment	9	4.24 (3.41, 5.27)	1.38 (1.02, 1.87)
	Moderate hepatic impairment	4	4.22 (3.04, 5.85)	1.38 (0.934, 2.02)
	Severe hepatic impairment	3	10.4 (7.11, 15.1)	3.38 (2.20, 5.20)

Abbreviations: AUC(0-∞), ub = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; $C_{max, ub}$ = maximum observed unbound concentration; f_u = fraction unbound; LS = least squares; N = number of subjects; NC = not calculable.

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

(CSR: Table JPBV.7.19)

表 2.7.6.9-16 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 M20 の薬物動態パラメータ及び非結合型分率の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Parameter	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-∞), ub (ng•h/mL)	Normal hepatic function	10	68.1 (58.2, 79.5)	
	Mild hepatic impairment	9	69.8 (59.2, 82.2)	1.03 (0.817, 1.29)
	Moderate hepatic impairment	10	54.0 (46.2, 63.1)	0.794 (0.637, 0.990)
	Severe hepatic impairment	6	83.0 (67.8, 102)	1.22 (0.945, 1.57)
$C_{max, ub}$ (ng/mL)	Normal hepatic function	10	1.21 (1.01, 1.45)	
	Mild hepatic impairment	9	1.20 (0.986, 1.45)	0.990 (0.759, 1.29)
	Moderate hepatic impairment	10	0.660 (0.550, 0.793)	0.547 (0.422, 0.708)
	Severe hepatic impairment	6	0.989 (0.781, 1.25)	0.820 (0.608, 1.10)
f_u (%)	Normal hepatic function	10	2.18 (1.78, 2.67)	
	Mild hepatic impairment	9	3.17 (2.56, 3.93)	1.45 (1.08, 1.95)
	Moderate hepatic impairment	10	3.44 (2.80, 4.21)	1.57 (1.18, 2.10)
	Severe hepatic impairment	6	7.08 (5.45, 9.21)	3.25 (2.33, 4.53)

Abbreviations: AUC(0-∞), ub = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; $C_{max, ub}$ = maximum observed unbound concentration; f_u = fraction unbound; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = group + random error.
(CSR: Table JPBV.7.20)

表 2.7.6.9-17 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型総測定対象物の薬物動態パラメータ及び非結合型分率の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBV 試験）

Analyte	Hepatic function group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of geometric LS means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)
AUC(0-∞), ub (nM•h)	Normal hepatic function	10	671 (551, 816)	
	Mild hepatic impairment	9	778 (633, 957)	1.16 (0.872, 1.54)
	Moderate hepatic impairment	10	764 (628, 929)	1.14 (0.862, 1.50)
	Severe hepatic impairment	5	1805 (1367, 2382)	2.69 (1.91, 3.78)
$C_{max, ub}$ (nM)	Normal hepatic function	10	16.4 (13.0, 20.6)	
	Mild hepatic impairment	9	18.3 (14.4, 23.3)	1.12 (0.803, 1.56)
	Moderate hepatic impairment	10	12.0 (9.58, 15.2)	0.736 (0.532, 1.02)
	Severe hepatic impairment	6	29.2 (21.7, 39.3)	1.78 (1.23, 2.59)
f_u (%)	Normal hepatic function	10	3.68 (3.14, 4.32)	
	Mild hepatic impairment	9	5.24 (4.43, 6.20)	1.42 (1.13, 1.79)
	Moderate hepatic impairment	10	5.01 (4.27, 5.87)	1.36 (1.09, 1.70)
	Severe hepatic impairment	6	8.04 (6.55, 9.86)	2.18 (1.68, 2.83)

Abbreviations: AUC(0-∞), ub = area under the unbound concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; $C_{max, ub}$ = maximum observed unbound concentration; f_u = fraction unbound; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = group + random error.
(CSR: Table JPBV.7.21)

2.7.6.9.2.4　安全性

本治験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された 35 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.9.2.4.1　有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.9-18 に、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を表 2.7.6.9-19 に示す。

有害事象 34 件のうち 29 件は、重症度（CTCAE グレード）がグレード 1 であった。グレード 2 の腹痛、気管支炎及び肺炎が各 1 例（計 3 例、いずれも中等度の肝機能障害を有する被験者）に認められ、このうちグレード 2 の肺炎は、重篤な有害事象（[redacted]）と判断された。また、グレード 2 の腹痛を発現した被験者は、グレード [redacted] の[redacted]も認められ、これらの有害事象は投与約 3 日後に発現した。治験担当医師は[redacted]と判断し、[redacted]した。残りの治験期間中、当該被験者はグレード [redacted] の[redacted]のため、[redacted]された。また、[redacted]は発現から約 [redacted] 時間後に、腹痛は約 2 日後に回復した。グレード [redacted] の[redacted]は発現から約 [redacted] 時間後にグレード [redacted] になり、[redacted]であった。なお、当該被験者には本治験への組み入れ時にグレード [redacted] の断続的な[redacted]が認められていた。

アベマシクリブを単回投与した 35 例中 15 例にアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象が認められ、重症度はいずれもグレード 1 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、頭痛が最も多く、6 例 7 件認められた（健康被験者 3 例 3 件、軽度の肝機能障害を有する被験者 2 例 2 件、中等度の肝機能障害を有する被験者 1 例 2 件）。また、鼻出血及び味覚

異常がそれぞれ軽度の肝機能障害を有する被験者 2 例に 2 件認められ、疲労が中等度の肝機能障害を有する被験者 2 例に 2 件認められた。他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例に 1 件認められた。

鼻出血は、軽度の肝機能障害を有する被験者 2 例で発現し、いずれも重症度はグレード 1 と判断され、1 例は 1 分以内、他の 1 例は約 2 日間（治験担当医師は断続的と判断）続いた。

肝機能障害の重症度により特定の有害事象の発現及び有害事象の発現割合が増加することはなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合が最も高かったのは、軽度の肝機能障害を有する被験者であった。

表 2.7.6.9-18 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBV 試験）

Group	Subjects [%] with AEs (All Causalities)	Number of AEs by CTCAE Grade[a] (All Causalities)		Subjects [%] with AEs (Drug-Related)	Number of AEs by CTCAE Grade[a] (Drug-Related)	
Normal hepatic function (N = 10)	4 [40.0]	1	4	3 [30.0]	1	3
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	4		Total	3
Mild hepatic impairment (N = 9)	6 [66.7]	1	14	6 [66.7]	1	9
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	14		Total	9
Moderate hepatic impairment (N = 10)	8 [80.0]	1	7	5 [50.0]	1	6
		2	3		2	0
		3	2		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	12		Total	6
Severe hepatic impairment (N = 6)	3 [50.0]	1	4	1 [16.7]	1	2
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	4		Total	2
Overall (N = 35)	21 [60.0]	1	29	15 [42.9]	1	20
		2	3		2	0
		3	2		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	34		Total	20

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects.

[a] Only the maximum CTCAE grade of each adverse event is reported. CTCAE grade: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening; 5 = fatal.

(CSR: Table JPBV.8.1)

表 2.7.6.9-19 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
（安全性解析対象集団）（JPBV 試験）

		Number of adverse events[a] [number of subjects with adverse events]				
基本語 [b]	MedDRA Preferred Term[b]	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)	Overall (N = 35)
頭痛	Headache	3 [3]	2 [2]	2 [1]		7 [6]
鼻出血	Epistaxis		2 [2]			2 [2]
疲労	Fatigue			2 [2]		2 [2]
味覚異常	Dysgeusia		2 [2]			2 [2]
悪心	Nausea			1 [1]	1 [1]	2 [2]
下痢	Diarrhoea		1 [1]			1 [1]
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease		1 [1]			1 [1]
倦怠感	Malaise		1 [1]			1 [1]
流涎過多	Salivary hypersecretion				1 [1]	1 [1]
白血球数減少	White blood cell count decreased			1 [1]		1 [1]
合計	Overall Total	3 [3]	9 [6]	6 [5]	2 [1]	20 [15]

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
[a] Adverse events with a change in CTCAE grade are only counted one time.
[b] MedDRA version 17.1.
(CSR: Table JPBV.8.2)

本治験期間中に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として、[redacted]被験者 1 例に肺炎が認められた。肺炎はアベマシクリブ投与約 4 日後に発現し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、発現から約 30 日後に回復した。

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。

2.7.6.9.2.4.2　臨床検査値

本治験期間中、臨床検査値において臨床的に重要な変化は認められなかった。

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回投与したときの血清クレアチニン値の濃度推移を表 2.7.6.9-20 に示す。

ほとんどの被験者において血清クレアチニン値のベースラインからの増加が認められたが、臨床的に重要な変化ではないと判断された。

表 2.7.6.9-20 健康被験者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与したときの血清クレアチニン値の濃度推移（安全性解析対象集団）（JPBV 試験）

	Mean creatinine (µmol/L) [change from predose]			
Time point	Normal hepatic function (N = 10)	Mild hepatic impairment (N = 9)	Moderate hepatic impairment (N = 10)	Severe hepatic impairment (N = 6)
Predose	76.9	59.9	82.4[a]	56.0
24 hours	94.5 [17.6]	75.7 [15.8]	102.5 [19.7]	73.3 [15.8][b]
72 hours	93.7 [16.8]	80.7 [20.8]	107.7 [25.4]	71.0 [12.6][c]
Day 9	81.3 [4.4]	72.8 [12.9]	99.0 [15.8]	60.2 [5.4][c]
Follow-up	77.0 [0.1]	68.7 [8.8]	97.2 [15.8]	65.0 [9.0]

Abbreviations: N = number of subjects.
[a] N = 9.
[b] N = 4.
[c] N = 5.
(CSR: Table JPBV.8.3)

2.7.6.9.2.4.3 バイタルサイン

本治験期間中、バイタルサインにおいて臨床的に重要な変化は認められなかった。

アベマシクリブの投与後、肝機能障害を有する被験者において臥位収縮期血圧又は臥位拡張期血圧の平均値がわずかに低下した。また、健康被験者及び肝機能障害を有する被験者において投与 6 時間後から脈拍数の平均値が増加し、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では 96 時間にわたりベースライン値を超えていた。

2.7.6.9.2.4.4 心電図

本治験期間中、心電図検査において臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

- アベマシクリブの曝露量は、健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者において同程度であった。重度の肝機能障害を有する被験者での $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値は、健康被験者の 2.09 倍（90% CI：1.33～3.28）であった。また、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$と Child-Pugh スコアは正の関係を示した。重度の肝機能障害を有する被験者での $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、健康被験者の 2.30 倍（90% CI：1.78～2.98）長かった。重度の肝機能障害を有する被験者での $AUC_{0-\infty}$高値は CL/F が低いこと（健康被験者は平均 44.8 L/h、重度の肝機能障害を有する被験者は平均 21.5 L/h）に起因していた。
- M2、M18 及び M20 の $AUC_{0\text{-tlast}}$、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、肝機能障害の重症度の悪化に伴いおおむね減少した。回帰分析の結果、各代謝物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} と Child-Pugh スコアは有意な負の関係を示した。M2 及び M20 の $t_{1/2}$ は、健康被験者と比較して肝機能障害を有する被験者で長く、M2 及び M18 の t_{max} は、健康被験者と比較して重度の肝機能障害を有する被験者で早かった。
- 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者での総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者と比較して約 20%減少し、重度の肝機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較して

約 20%増加した。総測定対象物の C_{max} は健康被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者で低かった。回帰分析の結果、総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアとの間に関係は認められず、C_{max} と Child-Pugh スコアは負の関係を示した。

- アベマシクリブ及びその代謝物の血漿タンパク結合は肝機能障害の重症度の悪化に伴い低下した。重度の肝機能障害を有する被験者でのアベマシクリブの fu の最小二乗幾何平均値は、健康被験者の 2.14 倍（90%CI：1.64～2.79）であり、アベマシクリブの $AUC_{0-\infty,ub}$ は健康被験者の 4.46 倍（90% CI：2.91～6.82）まで増加した。総測定対象物の fu も、健康被験者と比較して肝機能障害を有する被験者で高かった。重度の肝機能障害を有する被験者での総測定対象物の $AUC_{0-\infty,ub}$ 及び $C_{max,ub}$ は、健康被験者と比較してそれぞれ 2.69 倍及び 1.78 倍であった。非結合型の総測定対象物の曝露量の変化は、非結合型のアベマシクリブ（未変化体）の曝露量の変化より小さかった。
- 軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者及び健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。有害事象の発現例数及び種類と肝機能障害の重症度により特定の有害事象の発現及び有害事象の発現割合が増加することはなかった。
- 重度の肝機能障害を有する被験者において非結合型のアベマシクリブの曝露量の増加が認められたため、重度の肝機能障害を有する患者には減量が必要となる可能性がある。