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）

2.7.6.10.1　試験方法

標題

Effects of CYP3A Inhibition by Clarithromycin on the Pharmacokinetics of LY2835219 and Its Metabolites in Cancer Patients

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 4 月 ■ 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

薬物相互作用評価期間完了：2015 年 2 月 ■ 日（最後の被験者が薬物相互作用評価期間を完了した日）

試験完了：2015 年 8 月 ■ 日（最後の被験者が安全性継続投与期間を中止した日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

固形がん患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並びにその代謝物 LSN3106726（M20）、LSN2839567（M2）、LSN3106729（M18）及び LSN2878851（M1）の薬物動態に対する CYP3A 阻害作用を有するクラリスロマイシンの影響を評価する。

＜副次的目的＞

- がん患者にアベマシクリブを単独又はクラリスロマイシン併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 安全性継続投与期間でのアベマシクリブの安全性及び忍容性を評価する。
- 安全性継続投与期間でのアベマシクリブの長期投与期間中の抗腫瘍効果を評価する。

試験デザイン

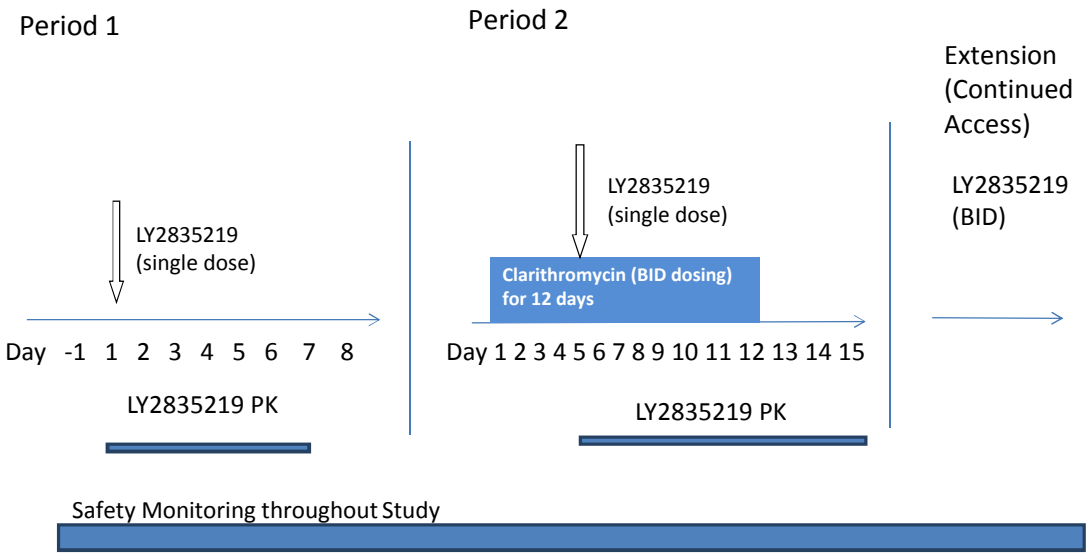
試験デザインを図 2.7.6.10-1 に示す。

本治験は進行又は転移性がん患者を対象とし、投与順序を定めた 2 期からなる非盲検の試験であった。薬物相互作用評価期間では、アベマシクリブの代謝に対しクラリスロマイシンによる CYP3A 阻害の影響を評価し、続いて安全性継続投与期間では安全性及び忍容性を評価した。

アベマシクリブ 50 mg を 2 つの期間でそれぞれ単回経口投与した。第 1 期は 1 日目にアベマシクリブを単独で経口投与した。第 2 期はクラリスロマイシン 500 mg を 12 時間ごと（Q12H）4 日間投与した後、5 日目にアベマシクリブをクラリスロマイシンと併用で経口投与した。その後、引き続きクラリスロマイシンを Q12H で 7 日間投与した（クラリスロマイシン Q12H 投与は合計

12 日間）。薬物相互作用評価期間として第 1 期及び第 2 期それぞれでアベマシクリブ投与後 168 時間及び 240 時間にわたり血液検体を経時的に採取し、アベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度を測定した。

薬物相互作用評価期間の第 2 期を完了した後、適格例は安全性継続投与期間に移行し、アベマシクリブ 200 mg Q12H 投与を 28 日間サイクルで、中止基準（第 5.3.3.4.1 項 JPBE 試験治験実施計画書参照）に該当するまで継続した。安全性継続投与期間で投与を中止した場合、最終投与約 10 日後に追跡調査を行った。



Abbreviations: BID = twice daily (every 12 hours); PK = pharmacokinetic.
(CSR Addendum: Figure JPBE.5.1)

図 2.7.6.10-1 試験デザイン（JPBE 試験）

被験者数

計画例数：最大 40 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）：26 例

薬物相互作用評価期間完了例数：20 例

安全性継続投与期間での投与例数（アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者）：20 例

対象

年齢が 18 歳以上で、組織診又は細胞診により、進行又は転移性がん（固形がん）と診断され、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 0 から 2 の患者

治験薬の用量及び投与方法

薬物相互作用評価期間

アベマシクリブ 50 mg を、2 回×25 mg カプセル（C1 製剤）として、第 1 期の 1 日目及び第 2 期の 5 日目に投与した。

クラリスロマイシン 500 mg を、1 回×500 mg 錠として、Q12H で 12 日間（第 2 期の 1～12 日目）投与した。

安全性継続投与期間

アベマシクリブ 200 mg を、25 mg 及び 150 mg カプセル（C1 製剤）並びに 50 mg カプセル（C2 製剤）として、Q12H 投与を 28 日間サイクルで中止基準に該当するまで継続した。治験実施計画書に予め規定された基準に従って、治験担当医師の判断によりサイクル内及びサイクル間でアベマシクリブの投与量を 50 mg Q12H 単位で減量した。

投与期間

被験者は以下の順序で各投与を受けた。

薬物相互作用評価期間

第 1 期：1 日目にアベマシクリブ 50 mg を単回経口投与した。

第 2 期：クラリスロマイシン 500 mg を Q12H 12 日間（1～12 日目）経口投与し、5 日目にクラリスロマイシン投与後 30 分（±15 分）で、アベマシクリブ 50 mg を単回経口投与した。

安全性継続投与期間

アベマシクリブを 200 mg Q12H までの用量で、28 日間サイクルで中止基準に該当するまで継続投与した。

評価項目

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ並びにその代謝物である M1、M2、M18 及び M20 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（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法を用いて測定した。

クラリスロマイシンの血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

単独投与及び併用投与後のアベマシクリブ、代謝物及び総測定対象物（アベマシクリブ+代謝物の総和）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：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}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、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）、見かけの分布容積（V_z/F）、Metabolic Ratio（MR）、見かけのクリアランス（CL/F）。

＜有効性＞

安全性継続投与期間に移行した被験者で、通常の癌の治療で行われる画像評価の間隔で腫瘍を評価した。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 を用いて、腫瘍縮小効果及び腫瘍進行度を評価した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

解析方法

＜薬物動態＞

アベマシクリブ、その代謝物及び総測定対象物の AUC 及び C_{max} は対数変換し、処置（クラリスロマイシン+アベマシクリブ及びアベマシクリブ単独）を固定効果、被験者を変量効果として線形混合効果モデルを用いて解析した。各処置の最小二乗平均値と処置間の差を 90%信頼区間（CI）とともに推定し、元のスケールに逆変換して、最小二乗幾何平均値の比（クラリスロマイシン併用/アベマシクリブ単独）とその 90% CI を算出した。

アベマシクリブの t_{max} は Wilcoxon の符号付順位検定により処置間で比較した。中央値の処置間差として Hodges-Lehmann 推定値と 90% CI を算出した。

＜有効性＞

腫瘍縮小効果のデータ（標的及び非標的病変、最良総合効果を含む）を一覧表で示した。

＜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 16.1 を用いた。尿検査及び心電図の結果は一覧表を作成した。他の安全性に関わるデータは一覧表を作成し、記述統計量により要約した。

2.7.6.10.2　試験成績

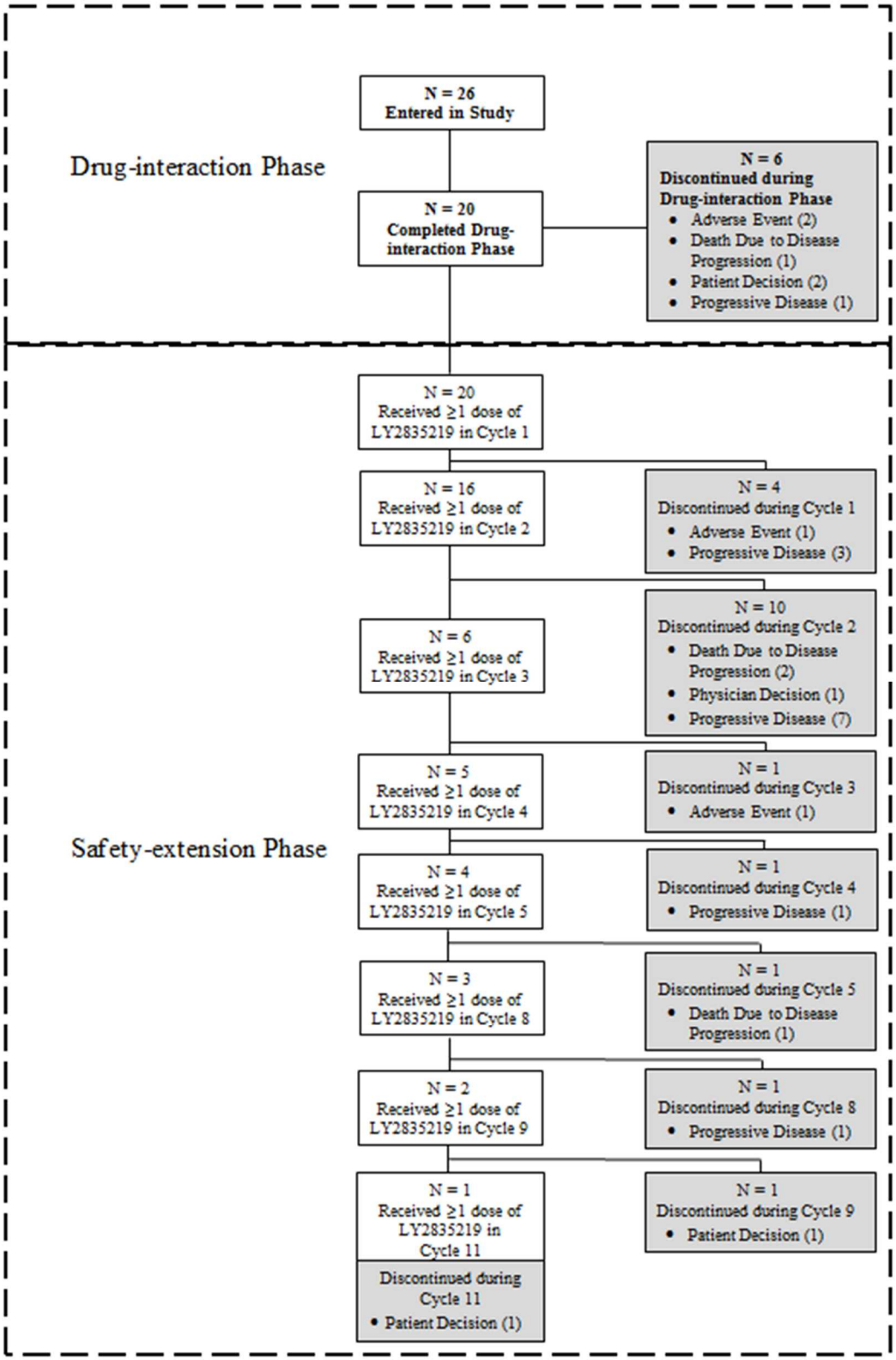
2.7.6.10.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-2 に示す。

本治験に 26 例が組み入れられ、20 例が薬物相互作用評価期間を完了し、安全性継続投与期間に移行した。

薬物相互作用評価期間で 6 例が治験を中止した。各被験者の中止理由は、第 2 期に原疾患の増悪のため、第 2 期に原疾患の増悪による死亡のため、第 2 期に有害事象（痙攣）のため、第 2 期に本治験の継続参加を望まなかったため、第 1 期に有害事象（血中クレアチニン増加）のため、第 1 期に治験からの離脱を希望したためであった。

安全性継続投与期間に移行した 20 例のうち、12 例が原疾患の増悪のため、3 例が死亡のため、2 例が有害事象のため、2 例が本治験の継続参加を望まなかったため、1 例が治験担当医師の判断により治験を中止した（図 2.7.6.10-2）。安全性継続投与期間での投与期間の中央値は 2 サイクル（1～11 サイクル）であった。



(CSR Addendum: Figure JPBE.6.1)

図 2.7.6.10-2 被験者の内訳（JPBE 試験）

2.7.6.10.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.10-1 に示す。

本治験に組み入れられた進行又は転移性がん患者は 26 例であり、男性が 7 例、女性が 19 例であった。年齢の平均値は 60.0 歳（37～78 歳）であった。ほとんどの患者（22 例、84.6%）は疾患の病理組織学的診断が実施されており、他の患者（4 例、15.4%）は細胞学的診断が実施されていた。26 例全例が治験前に全身療法を受けており、22 例は手術歴を有し、16 例は放射線治療を受けていた。スクリーニング時すべての患者で ECOG PS は 0（18 例、69.2%）又は 1（8 例、30.8%）であった。

安全性継続投与期間に移行した 20 例のうち、5 例は乳癌、4 例は卵巣癌、子宮癌又は類内膜癌（うち 2 例は子宮類内膜腺癌、1 例は卵管の嚢胞腺癌、1 例は卵巣癌）、3 例は肺癌（うち 2 例は腺癌、1 例は小細胞癌）、2 例は結腸・直腸癌（うち 1 例は結腸腺癌、1 例は直腸癌）、6 例はその他の癌種［粘液腺癌（2 例）、神経膠芽細胞腫（1 例）、神経内分泌癌（1 例）、黒色腫（1 例）及び肉腫（1 例）］に罹患していた。

表 2.7.6.10-1 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBE 試験）

		Overall (N=26)
Age (years)	Mean (SD)	60.0 (9.2)
	Range	37 - 78
Sex (n [%])	Male	7 (26.9)
	Female	19 (73.1)
Ethnicity (n [%])	Hispanic or Latino	1 (3.8)
	Not Hispanic or Latino	25 (96.2)
Race (n [%])	White	19 (73.1)
	Black or African American	6 (23.1)
	Asian	1 (3.8)
Weight (kg)	Mean (SD)	78.70 (22.78)
	Range	46.8 - 138.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.62 (6.04)
	Range	18.3 - 42.1
ECOG Scale at Screening (n [%])	0	18 (69.2)
	1	8 (30.8)

Abbreviations: BMI = body mass index; n = number of observations; N = number of patients; SD = standard deviation.
Baseline weight and height were not collected and BMI was not calculated for Patient 1011.
(CSR: Table JPBE.6.1)
注）ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

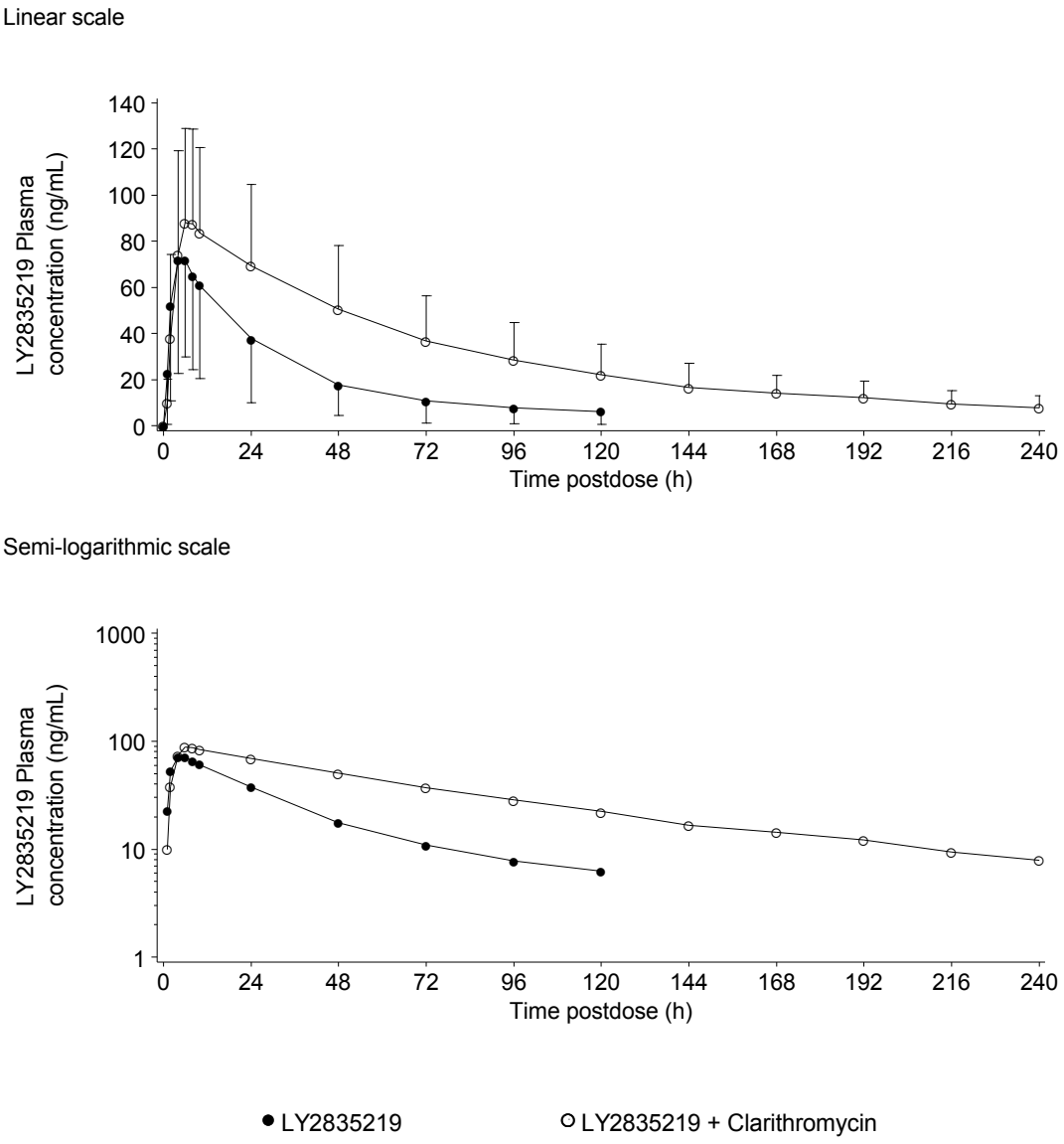
2.7.6.10.2.3 薬物動態

＜アベマシクリブの薬物動態に対するクラリスロマイシンの影響＞

本治験に組み入れられた 26 例全例を薬物動態解析対象集団とした。なお、M1 はほとんどの被験者で定量できなかったため、M1 に関する解析は実施しなかった。

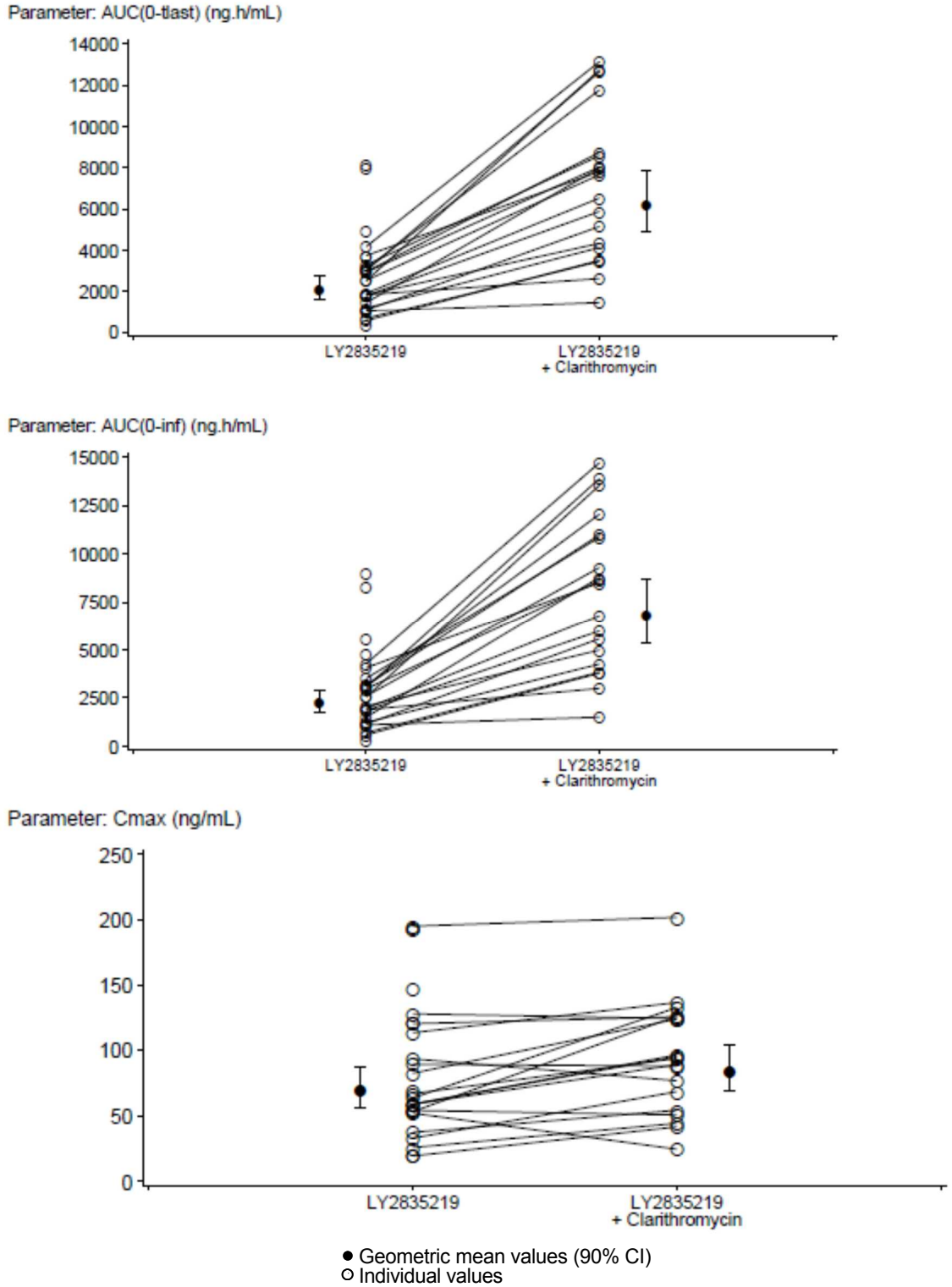
アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-3 に、被験者ごとの AUC 及び C_{max} を図 2.7.6.10-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2 に、統計解析結果を表 2.7.6.10-3 に示す。

アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（クラリスロマイシン併用/アベマシクリブ単独）はそれぞれ 3.37（90% CI：2.85～3.99）及び 1.30（90% CI：1.10～1.52）であった。t_{max} の中央値は約 2 時間遅延した。



(CSR: Figure JPBE.7.1)

図 2.7.6.10-3 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（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）（JPBE 試験）



(CSR addendum: page 2242-2243)

図 2.7.6.10-4 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの 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）（JPBE 試験）

表 2.7.6.10-2 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	50 mg LY2835219 (N=26)	50 mg LY2835219 + 500 mg Clarithromycin (Q12H) (N=19)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	2120 (91)	6220 (65)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	2230 (93)	6850 (66)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	3.69 (98)	7.17 (84)
C_{max} (ng/mL)	70.0 (73)	84.3 (55)
t_{max} (h)[a]	4.03 (2.00-23.78)	8.00 (4.00-24.00)
$t_{1/2}$ (h)[b]	28.8 (12.2-79.2)	63.6 (30.1-108)
CL/F (L/h)	22.4 (93)	7.30 (66)
V_z/F (L)[b]	931 (245-2920)	670 (262-1910)
V_{ss}/F (L)[b]	882 (265-2810)	671 (260-1970)

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 of drug; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; 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; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated.

[a] Median (min - max)

[b] Geometric mean (min - max)

(CSR: Table JPBE.7.1)

表 2.7.6.10-3 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of geometric LS Means LY2835219 + Clarithromycin : LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last})	LY2835219	26	2116 (1640, 2731)	
(ng·h/mL)	LY2835219 + Clarithromycin	19	6758 (5173, 8828)	3.19 (2.70, 3.78)
AUC(0-∞)	LY2835219	26	2234 (1722, 2897)	
(ng·h/mL)	LY2835219 + Clarithromycin	19	7526 (5734, 9877)	3.37 (2.85, 3.99)
C_{max}	LY2835219	26	70.0 (56.9, 86.2)	
(ng/mL)	LY2835219 + Clarithromycin	19	90.9 (72.8, 113)	1.30 (1.10, 1.52)

Parameter	Treatment	N	Median (Min, Max)	Median Difference (LY2835219 + Clarithromycin) - LY2835219 (approximately 90% CI) [p-value]
t_{max}	LY2835219	19	6.00 (2.00, 23.78)	
(h)	LY2835219 + Clarithromycin	19	8.00 (4.00, 24.00)	1.92 (1.00, 2.15) [0.0020]

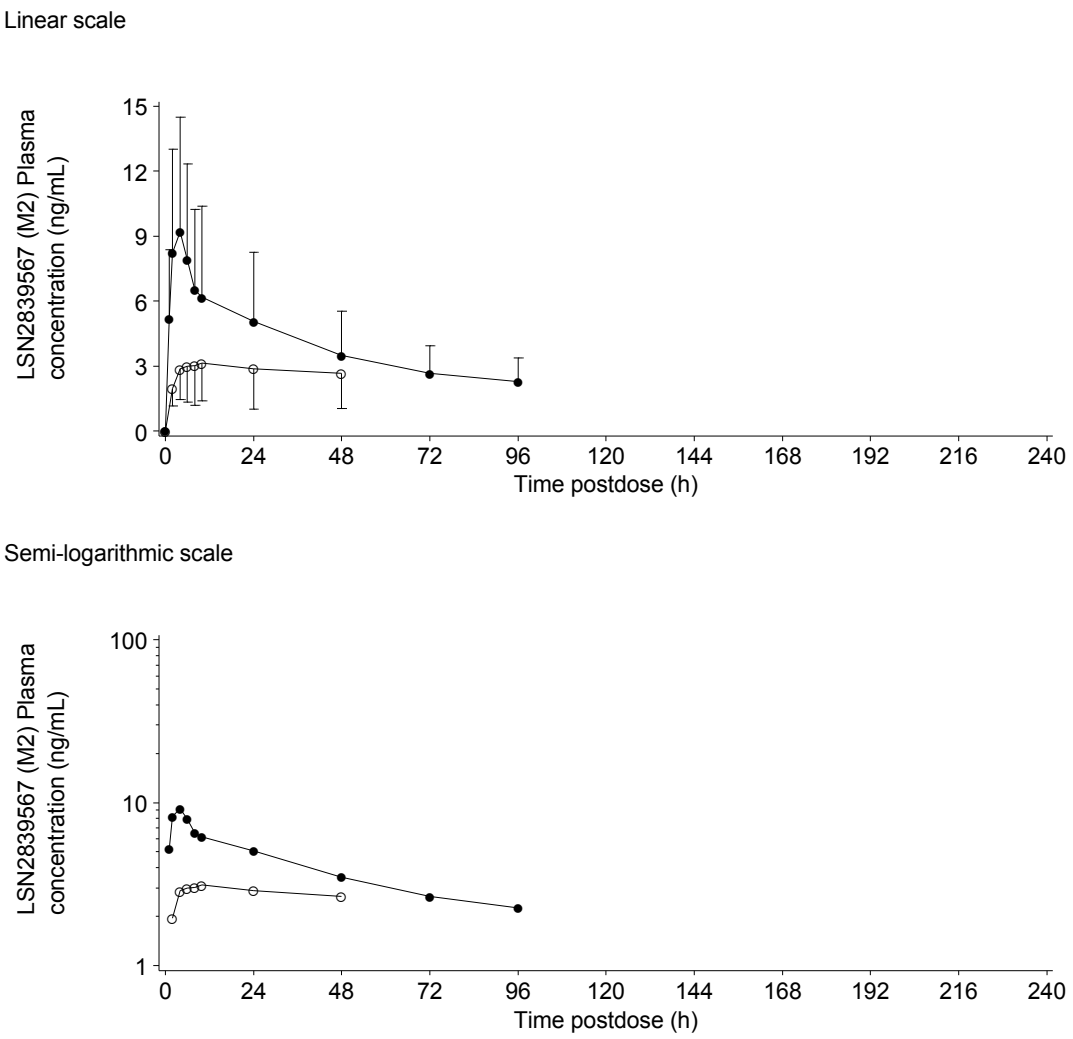
Abbreviations: AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients studied; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.
(CSR: Table JPBE.7.2)

＜M2 の薬物動態に対するクラリスロマイシンの影響＞

アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの M2 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に、統計解析結果を表 2.7.6.10-5 に示す。

M2 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（クラリスロマイシン併用/アベマシクリブ単独）は、それぞれ 1.32（90% CI：1.14～1.53）及び 0.326（90% CI：0.268～0.397）であった。M2 の $t_{1/2}$ はアベマシクリブ単独投与時の解析に含まれた 26 例中 2 例で算出できず、クラリスロマイシンとの併用投与時の解析に含まれた 18 例中 7 例で算出できなかった。ほとんどの被験者で M2 の $AUC_{0-\infty}$は $AUC_{0-tlast}$ に比較して外挿部分が 20%超を示し、2 処置（アベマシクリブ単独投与及びクラリスロマイシンとの併用投与）とも算出に用いた最終定量可能時点（t_{last}）が短い（$t_{1/2}$ の 2 倍未満）ため、いずれも信頼性は高くないと考える。

M2 の t_{max} の中央値は、アベマシクリブ単独投与と比較して、クラリスロマイシン 500 mg Q12H の併用投与により約 7 時間遅延した。



(CSR: Figure JPBE.7.3)

図 2.7.6.10-5 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの 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）（JPBE 試験）

表 2.7.6.10-4 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	50 mg LY2835219 (N=26)	50 mg LY2835219 + 500 mg Clarithromycin (Q12H) (N=18)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	358 (84)	280 (114)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	509 (75)[a]	767 (47)[b]
%AUC(t_{last}-∞) (%)	23.2 (48)[a]	36.9 (55)[b]
C_{max} (ng/mL)	9.11 (70)	2.93 (57)
t_{max} (h)[c]	4.00 (1.00-24.50)	8.00 (2.00-121.67)
$t_{1/2}$ (h)[d]	60.1 (10.8-200)[a]	154 (60.3-328)[b]
Metabolic ratio	0.239 (48)[a]	0.103 (39)[b]

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; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] N = 24

[b] N = 11

[c] Median (min - max)

[d] Geometric mean (min - max)

(CSR: Table JPBE.7.3)

表 2.7.6.10-5 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの 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）（JPBE 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of geometric LS Means LY2835219 + Clarithromycin : LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	LY2835219	26	358 (273, 470)	
	LY2835219 + Clarithromycin	18	291 (218, 388)	0.812 (0.666, 0.991)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	LY2835219	24	508 (409, 630)	
	LY2835219 + Clarithromycin	11	671 (530, 848)	1.32 (1.14, 1.53)
C_{max} (ng/mL)	LY2835219	26	9.11 (7.49, 11.1)	
	LY2835219 + Clarithromycin	18	2.97 (2.39, 3.71)	0.326 (0.268, 0.397)

Parameter	Treatment	N	Median (Min, Max)	Median Difference (LY2835219 + Clarithromycin) - LY2835219 (approximately 90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	LY2835219	18	4.00 (1.00, 23.78)	
	LY2835219 + Clarithromycin	18	8.00 (2.00, 121.67)	7.13 (3.00, 13.08) [0.0082]

Abbreviations: AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; 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; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.

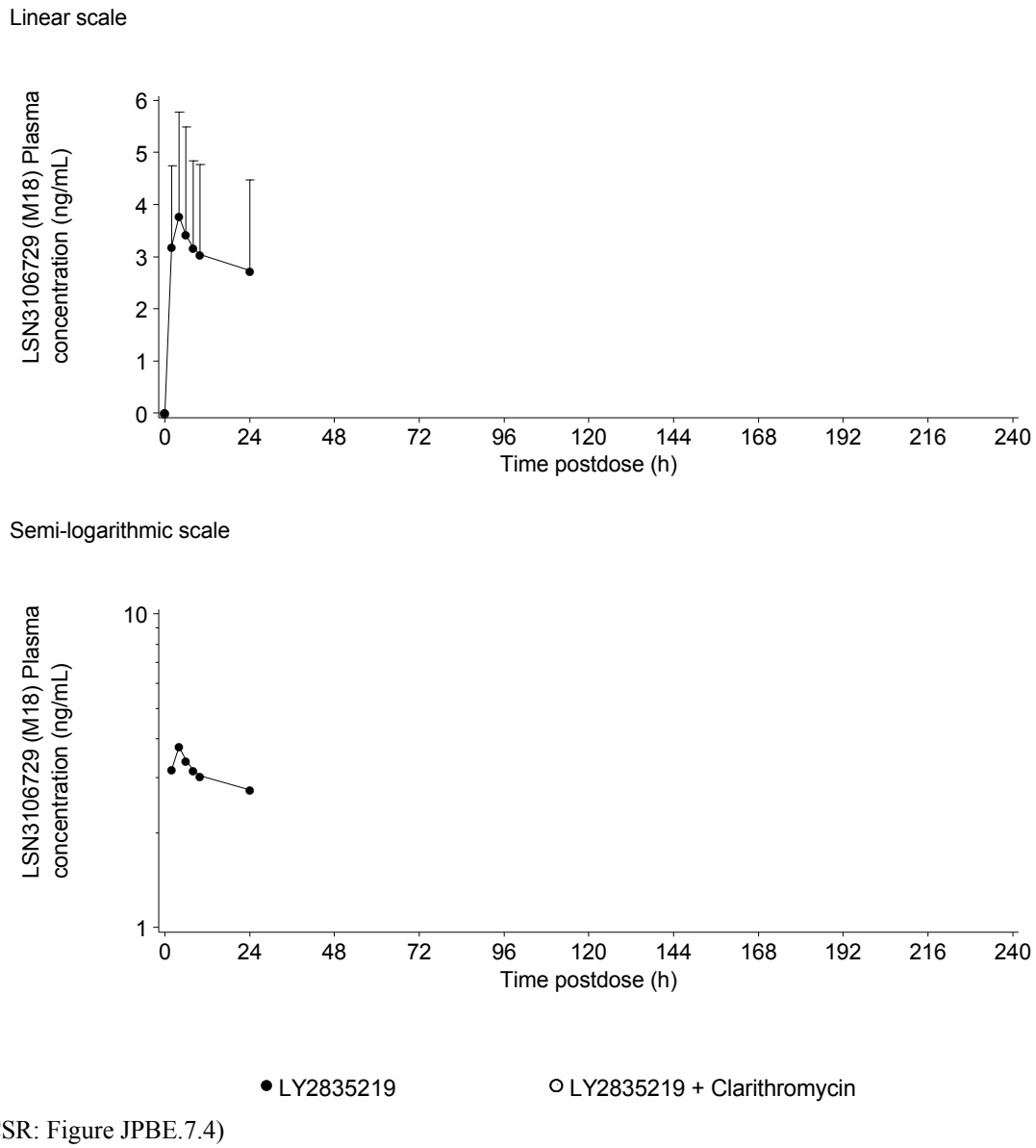
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

(CSR: Table JPBE.7.4)

＜M18 の薬物動態に対するクラリスロマイシンの影響＞

アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの M18 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7 に示す。

アベマシクリブ単独投与時の 2 例で M18 の血漿中濃度が定量できなかった。アベマシクリブ単独投与と比較してアベマシクリブとクラリスロマイシンの併用投与で M18 の血漿中濃度は低かったが、アベマシクリブとクラリスロマイシンの併用投与時の M18 の血漿中濃度は、2 例（1 例は投与後 24、48 時間で定量可能、1 例は投与後 2 時間で定量可能）を除き、すべて定量下限未満であったために処置間の差を評価できなかった。第 1 期でのすべての薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。なお、第 2 期で定量可能な血漿中濃度ではなかったため、M18 の統計解析は実施しなかった。



(CSR: Figure JPBE.7.4)

図 2.7.6.10-6 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの 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）（JPBE 試験）

表 2.7.6.10-6 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	50 mg LY2835219 (N=24)	50 mg LY2835219 + 500 mg Clarithromycin (N=2)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	87.1 (214)	NC
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	196 (176)[a]	NC
%AUC(t_{last}-∞) (%)	33.3 (48)[a]	NC
C_{max} (ng/mL)	3.53 (61)	NC
t_{max} (h)[b]	4.00 (1.00-74.27)	NC
$t_{1/2}$ (h)[c]	38.0 (4.18-151)[a]	NC
Metabolic ratio	0.0933 (232)[a]	NC

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; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] N = 15

[b] Median (min - max)

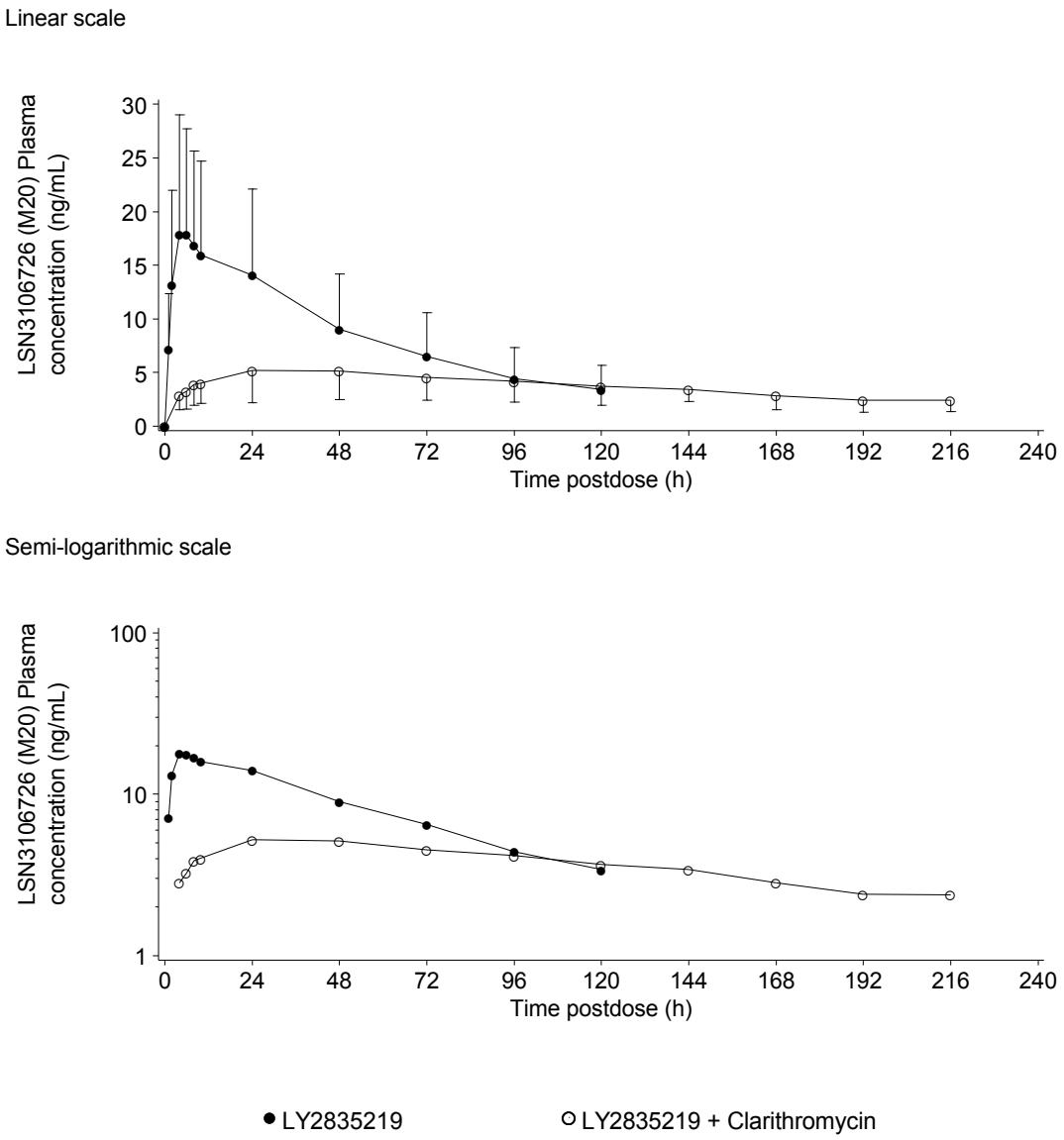
[c] Geometric mean (min - max)

(CSR: Table JPBE.7.5)

＜M20 の薬物動態に対するクラリスロマイシンの影響＞

アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの M20 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-7 に、統計解析結果を表 2.7.6.10-8 に示す。

M20 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（クラリスロマイシン併用/アベマシクリブ単独）は、それぞれ 0.944（90% CI：0.842～1.06）及び 0.268（90% CI：0.214～0.337）であった。M20 の t_{max} の中央値は約 27 時間遅延した。



(CSR: Figure JPBE.7.5)

図 2.7.6.10-7 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの 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）（JPBE 試験）

表 2.7.6.10-7 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの M20 の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	50 mg LY2835219 (N=26)	50 mg LY2835219 + 500 mg Clarithromycin (N=19)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	962 (66)	646 (76)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	1090 (63)	969 (61)[a]
%AUC(t_{last}-∞) (%)	9.72 (67)	25.0 (44)[a]
C_{max} (ng/mL)	18.1 (66)	4.84 (57)
t_{max} (h)[b]	6.00 (2.00-24.50)	24.43 (2.00-120.58)
$t_{1/2}$ (h)[c]	43.0 (19.7-94.8)	98.8 (62.4-223)[a]
Metabolic ratio	0.474 (49)	0.141 (37)[a]

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; %AUC(t_{last}-∞) = fraction of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] N = 15

[b] Median (min - max)

[c] Geometric mean (min - max)

(CSR: Table JPBE.7.6)

表 2.7.6.10-8 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの 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）（JPBE 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of geometric LS Means LY2835219 + Clarithromycin : LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last})	LY2835219	26	962 (777, 1192)	
(ng·h/mL)	LY2835219 + Clarithromycin	19	647 (510, 820)	0.673 (0.540, 0.838)
AUC(0-∞)	LY2835219	26	1092 (897, 1329)	
(ng·h/mL)	LY2835219 + Clarithromycin	15	1031 (838, 1269)	0.944 (0.842, 1.06)
C_{max}	LY2835219	26	18.1 (15.0, 21.9)	
(ng/mL)	LY2835219 + Clarithromycin	19	4.86 (3.91, 6.03)	0.268 (0.214, 0.337)

Parameter	Treatment	N	Median (Min, Max)	Median Difference (LY2835219 + Clarithromycin) - LY2835219 (approximately 90% CI) [p-value]
t_{max}	LY2835219	19	6.00 (2.00, 24.00)	
(h)	LY2835219 + Clarithromycin	19	24.43 (2.00, 120.58)	26.85 (17.25, 33.83) [0.0002]

Abbreviations: AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; 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; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.

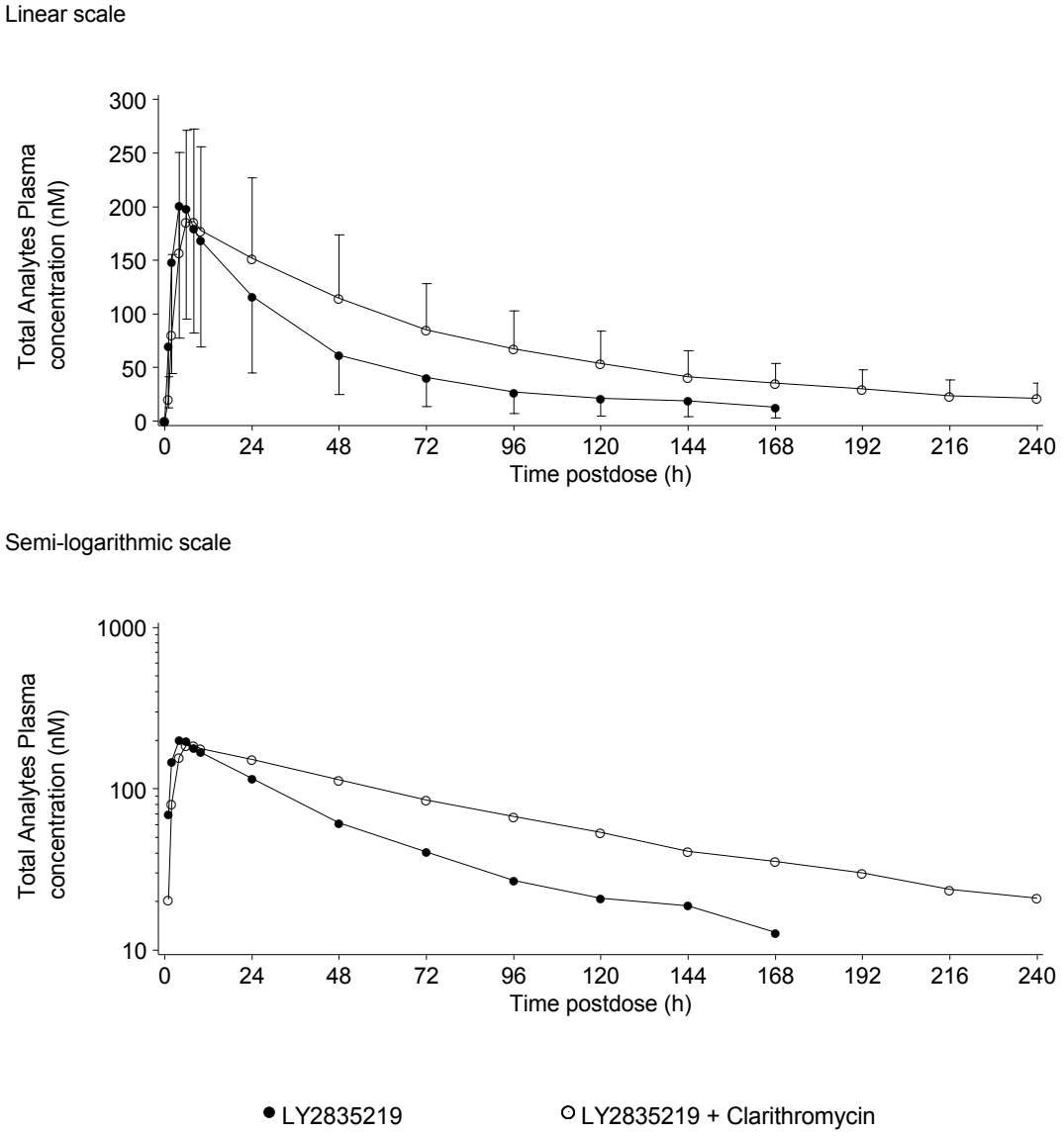
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

(CSR: Table JPBE.7.7)

＜総測定対象物の薬物動態に対するクラリスロマイシンの影響＞

アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-9 に、統計解析結果を表 2.7.6.10-10 に示す。

総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（クラリスロマイシン併用/アベマシクリブ単独）は、それぞれ 2.19（90% CI：1.87～2.56）及び 0.927（90% CI：0.790～1.09）であった。総測定対象物の t_{max} の中央値は約 2 時間遅延した。



(CSR: Figure JPBE.7.6)

図 2.7.6.10-8 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の血漿中濃度推移（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）（JPBE 試験）

表 2.7.6.10-9 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	50 mg LY2835219 (N=26)	50 mg LY2835219 + 500 mg Clarithromycin (N=19)
AUC(0-t_{last}) (nM·h)	7350 (74)	14300 (65)
AUC(0-∞) (nM·h)	7840 (77)	16100 (69)
C_{max} (nM)	202 (62)	178 (55)
t_{max} (h)[a]	4.00 (2.00-23.78)	8.00 (4.00-24.00)

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; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Total analytes = LY2835219 + LSN2839567 + LSN3106729 + LSN3106726
[a] Median (min - max)
(CSR: Table JPBE.7.8)

表 2.7.6.10-10 アベマシクリブ 50 mg を単独又はクラリスロマイシン 500 mg Q12H と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータの統計解析結果（薬物動態解析対象集団）（JPBE 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of geometric LS Means LY2835219 + Clarithromycin : LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last})	LY2835219	26	7347 (5870, 9197)	
(nM·h)	LY2835219 + Clarithromycin	19	15059 (11897, 19063)	2.05 (1.76, 2.39)
AUC(0-∞)	LY2835219	26	7844 (6213, 9904)	
(nM·h)	LY2835219 + Clarithromycin	19	17148 (13428, 21898)	2.19 (1.87, 2.56)
C_{max}	LY2835219	26	202 (167, 244)	
(nM)	LY2835219 + Clarithromycin	19	187 (153, 229)	0.927 (0.790, 1.09)

Parameter	Treatment	N	Median (Min, Max)	Median Difference (LY2835219 + Clarithromycin) - LY2835219 (approximately 90% CI) [p-value]
t_{max}	LY2835219	19	4.05 (2.00, 23.78)	
(h)	LY2835219 + Clarithromycin	19	8.00 (4.00, 24.00)	2.00 (1.00, 3.00) [0.0143]

Abbreviations: AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; 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; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Model: Log(PK) = treatment + subject + random error.
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.
(CSR: Table JPBE.7.9)

2.7.6.10.2.4 有効性

安全性継続投与期間で、浸潤性乳管癌を有する被験者 1 例がサイクル 10（最終腫瘍評価時点）の間に部分奏効を示した。5 例で安定が認められ、最短 2 サイクル、最長 9 サイクル持続した（表 2.7.6.10-11）。

表 2.7.6.10-11 最良総合効果の要約（JPBE 試験、安全性継続投与期間）

	Safety Extension						
	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 7	Cycle 9	Cycle 10
Number of patients studied with best overall response	2	8	1	1	1	1	1
Complete Response							
Partial Response							1 (100.0%)
Stable Disease		1 (12.5%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	
Progressive Disease	2 (100.0%)	7 (87.5%)					

(CSR Addendum: Table JPBE.7.10)

2.7.6.10.2.5 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 26 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.10.2.5.1 有害事象

薬物相互作用評価期間

本治験の薬物相互作用評価期間で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.10-12 に示す。いずれかの治験薬（アベマシクリブ又はクラリスロマイシンもしくはその両方）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 2.7.6.10-13 に示す。

本治験の薬物相互作用評価期間でのアベマシクリブ 50 mg の単回投与の忍容性は、クラリスロマイシン併用投与の有無にかかわらず、進行又は転移性がん患者においておおむね良好であり、有害事象プロファイルは各投与で同様であった。

有害事象の大多数は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。クラリスロマイシン単独投与後に発現したグレード 4 の低血糖症は、治験担当医師によりクラリスロマイシンと関連ありと判断され、また、まれではあるが、転移性疾患に続発する肝臓への大きな負荷も関連していた可能性があると考えられた。クラリスロマイシン単独投与後に発現したグレード 5 の原疾患の増悪及びアベマシクリブ及びクラリスロマイシン併用投与後に発現したグレード 4 の敗血症を含め、グレード 2 以上の他の有害事象はすべて治験薬との関連はないと判断された。

重症度がグレード 3 の有害事象はアベマシクリブ単独投与で 3 例（呼吸困難が 1 例、貧血が 2 例）、アベマシクリブとクラリスロマイシン併用投与で 1 例（蜂巣炎）に認められ、いずれも治験薬との関連はないと判断された。

いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数は、それぞれアベマシクリブ単独投与で 1 例（3.8%）、クラリスロマイシン単独投与で 5 例（20.8%）及びアベマシクリブ及びクラリスロマイシン併用投与で 4 例（19.0%）であった。以下のように嘔吐が最も多く 4 例であった。

- 第 1 期でアベマシクリブ単独投与 9 日目にグレード 1 の嘔吐が 1 例認められた。
- 第 2 期でクラリスロマイシン単独投与 1 日目にグレード 1 の嘔吐が 2 例認められた。
- 第 2 期でアベマシクリブとクラリスロマイシン併用投与 7 日目にグレード 1 の嘔吐が 1 例認められた。

いずれかの治験薬との因果関係が否定できない疲労は 2 例認められ、クラリスロマイシン単独投与後及びアベマシクリブとクラリスロマイシン併用投与後で各 1 例であった。その他、いずれ

かの治験薬との因果関係が否定できない有害事象はクラリスロマイシン単独投与後及びアベマシクリブとクラリスロマイシン併用投与後で各 1 例認められた。

表 2.7.6.10-12 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBE 試験、薬物相互作用評価期間）

Treatment	Patients (%) with Adverse Events (All Causalities)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (All Causalities)		Patients (%) with Adverse Events (Treatment-Related)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (Treatment-Related)	
LY2835219 (N=26)	15 (57.7)	1	22	1 (3.8)	1	1
		2	13		2	0
		3	3		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	38		Total	1
Clarithromycin only (N=24)	9 (37.5)	1	9	5 (20.8)	1	6
		2	3		2	0
		3	0		3	0
		4	1		4	1
		5	1		5	0
		Total	14		Total	7
LY2835219 + Clarithromycin (N=21)	11 (52.4)	1	14	4 (19.0)	1	4
		2	9		2	0
		3	1		3	0
		4	1		4	0
		5	0		5	0
		Total	25		Total	4

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients.
Note: 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 JPBE.8.1)

表 2.7.6.10-13 治験薬（アベマシクリブ又はクラリスロマイシンもしくはその両方）との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBE 試験、薬物相互作用評価期間）

		Number of Adverse Events (Number of Patients with Adverse Events)		
基本語 [a]	MedDRA Preferred Term[a]	LY2835219 (N=26)	Clarithromycin only (N=24)	LY2835219 + Clarithromycin (N=21)
嘔吐	Vomiting	1 (1)	2 (2)	1 (1)
疲労	Fatigue		1 (1)	1 (1)
腹部膨満	Abdominal distention		1 (1)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased			1 (1)
下痢	Diarrhoea			1 (1)
鼓腸	Flatulence		1 (1)	
低血糖症	Hypoglycaemia		1 (1)	
悪心	Nausea		1 (1)	

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

本治験の薬物相互作用評価期間で死亡が 1 例認められた。被験者は治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]を有していた。第 [redacted] 期の [redacted] 日目［[redacted]］に原疾患の増悪のため死亡した。治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。

本治験の薬物相互作用評価期間で重篤な有害事象が 3 例認められ、うち 1 例の低血糖症は治験担当医師によりクラリスロマイシンと関連ありと判断された。本症例の詳細は後述する。残りの 2 例の重篤な有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。

薬物相互作用評価期間で、治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例認められた。1 例はグレード [redacted] の[redacted]により第 [redacted] 期の [redacted] 日目（[redacted]）に治験を中止した。治験担当医師により本事象は治験薬との関連はないと判断された。他の 1 例はグレード [redacted] の[redacted]により第 [redacted] 期の [redacted] 日目に治験を中止した。治験担当医師により本事象は他の健康状態と関連し、治験薬との関連はないと判断された。

安全性継続投与期間

本治験の安全性継続投与期間で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.10-14 に示す。被験者の 10%以上で認められた治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.10-15 に示す。

安全性継続投与期間で有害事象は 19 例（95.0%）に、治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できない有害事象は 18 例（90.0%）に発現した。原疾患に起因すると考えられたグレード 5 の有害事象が 3 例に認められた。また、グレード 4 の有害事象が 5 例に認められ、その大多数は原疾患又は他の健康状態に関連すると考えられたが、グレード 4 の 1 件（貧血）は治験担当医師により治験薬（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。さらに、治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できないグレード [redacted] の貧血が 1 例に認められ、本事象は

サイクル 1 の 22 日目に発現し、15 日以内に重症度がグレード [redacted] にまで軽減したが、追跡調査中に重症度がグレード [redacted] まで悪化し、治験完了時点で未回復であった。安全性継続投与期間で発現した有害事象の大多数は、重症度がグレード 1～3 であった。

安全性継続投与期間で、治験担当医師により治験薬（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主な有害事象は、下痢（13 例）、疲労（11 例）、好中球数減少（9 例）、嘔吐（7 例）、悪心（7 例）、貧血（9 例）、低カリウム血症（6 例）及び血中クレアチニン増加（5 例）であった。被験者の 10%以上で認められた治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できないその他の有害事象として、血小板数減少、食欲減退及び味覚異常がいずれも 3 例、脱水、無力症、頭痛、低マグネシウム血症、低血圧及び口内炎がいずれも 2 例認められた（表 2.7.6.10-15）。それ以外の有害事象は、各 1 例認められた。

表 2.7.6.10-14 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBE 試験、安全性継続投与期間）

Treatment	Patients (%) with Adverse Events (All Causalities)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (All Causalities)		Patients (%) with Adverse Events (Treatment-Related)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (Treatment-Related)	
Safety-extension Phase (N=20)	19 (95.0)	1	130	18 (90.0)	1	67
		2	86		2	45
		3	63		3	27
		4	5		4	1
		5	3		5	0
		Total	287		Total	140

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients.
Note: 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 Addendum: Table JPBE.8.1)

表 2.7.6.10-15 10%以上の被験者で認められた治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBE 試験、安全性継続投与期間）

基本語 [a]	MedDRA Preferred Term[a]	Number of Adverse Events (Number of Patients with Adverse Events) LY2835219 (N=20)
下痢	Diarrhoea	18 (13)
疲労	Fatigue	15 (11)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	17 (9)
嘔吐	Vomiting	11 (7)
悪心	Nausea	11 (7)
貧血	Anaemia	10 (9)
低カリウム血症	Hypokalaemia	7 (6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	6 (5)
血小板数減少	Platelet count decreased	4 (3)
脱水	Dehydration	4 (2)
食欲減退	Decreased appetite	3 (3)
味覚異常	Dysgeusia	3 (3)
無力症	Asthenia	2 (2)
頭痛	Headache	2 (2)
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	2 (2)
低血圧	Hypotension	2 (2)
口内炎	Stomatitis	2 (2)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients.
[a] MedDRA version 16.1
(CSR Addendum: Table JPBE.8.3)

本治験の安全性継続投与期間で死亡が 3 例認められた。

- 1 例目は、治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、アベマシクリブを [redacted] サイクル投与後の追跡調査中に原疾患の増悪のため死亡した。治験担当医師により本事象は原疾患に起因し、治験薬（アベマシクリブ）との関連はないと判断された。
- 2 例目は、治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、サイクル [redacted] の [redacted] 日目に原疾患の増悪のため死亡した。治験担当医師により本事象は[redacted]し、治験薬（アベマシクリブ）との関連はないと判断された。
- 3 例目は、治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、サイクル [redacted] の [redacted] 日目に原疾患の増悪のため死亡した。治験担当医師により本事象は原疾患に起因し、治験薬（アベマシクリブ）との関連はないと判断された。

本治験の薬物相互作用評価期間で重篤な有害事象が 3 例認められ、安全性継続投与期間では 15 例認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない 4 例の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.10-16 に示す。

表 2.7.6.10-16 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（安全性解析対象集団）（JPBE 試験）

期	投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	基本語*	Preferred Term*	有害事象発現日（投与●日目）	持続期間（発現日／消失日）	CTCAE Grade	転帰
安全性継続投与期間	アベマシクリブ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	難治性嘔吐	Intractable vomiting	サイクル 1 の 10 日目（10 日目）**	[redacted]	[redacted]	回復
							難治性下痢	intractable diarrhea	サイクル 1 の 10 日目（10 日目）**	[redacted]	[redacted]	回復
							難治性悪心	intractable nausea	サイクル 1 の 10 日目（10 日目）**	[redacted]	[redacted]	回復
安全性継続投与期間	アベマシクリブ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	脱水	Dehydration	サイクル 5 の 22 日目（141 日目）**	[redacted]	[redacted]	回復
安全性継続投与期間	アベマシクリブ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	無力症	Asthenia	サイクル 2 の 35 日目（67 日目）**	[redacted]	[redacted]	未回復
薬物相互作用評価期間	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	低血糖症	Hypoglycemia	第 2 期の 5 日目（5 日目）***	[redacted]	[redacted]	回復

Abbreviations: AA = American African; BID = twice daily; CTCAE = common terminology criteria for adverse event; Q12H = every 12 hours

*MedDRA version 16.1; CTCAE version 4.02.

**安全性継続投与期間でのアベマシクリブ投与開始日（Cycle 1 Day 1）を 1 日目として起算（症例番号[redacted]：[redacted] 20[redacted]、症例番号[redacted]：[redacted] 20[redacted]、症例番号[redacted]：[redacted] 20[redacted]）。

***薬物相互作用評価期間での[redacted]投与開始日（Period 2 Day 1）を 1 日目として起算（症例番号[redacted]：[redacted] 20[redacted]）。重篤な有害事象が発現したため、[redacted]。

(CSR Addendum: Section 11.1 Narratives for Notable Patient)

- 1 例目は治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、重篤な有害事象としてサイクル 1 の 10 日目に難治性嘔吐、難治性下痢及び難治性悪心[redacted]を、サイクル [redacted] の [redacted] 日目にグレード [redacted] の[redacted]を発現した。治験担当医師により難治性の嘔吐、下痢及び悪心は治験薬（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。これらの事象は発現から 5～6 日以内に回復した。[redacted]と判断され、発現から [redacted] 日以内に[redacted]した。
- 2 例目は、治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、重篤な有害事象としてサイクル 1 の 26 日目に脱水[redacted]を、サイクル 5 の 22 日目に[redacted]を発現した。治験担当医師は、これらの事象は[redacted]と判断した。本被験者ではサイクル [redacted] の [redacted] 日目にグレード [redacted] の脱水が再発し、治験担当医師により本事象は治験薬（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。これらの事象はいずれも発現から 1～2 日以内に回復した。
- 3 例目は、治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、重篤な有害事象としてサイクル [redacted] の [redacted] 日目に[redacted]を発現した。治験担当医師は、[redacted]し、[redacted]と判断した。また、サイクル 2 の 35 日目に、[redacted]無力症[redacted]が発現した。治験担当医師は、[redacted]と判断したが、無力症は治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できないと判断した。これらの事象は、[redacted]であった。
- 4 例目は、治験登録時 [redacted] 歳の[redacted]性で、[redacted]し、薬物相互作用評価期間の第 2 期の 5 日目にグレード [redacted] の低血糖症を発現した。治験担当医師により本事象は[redacted]と判断された。本事象は発現から 5 日以内に回復した。本被験者では[redacted]のサイクル [redacted] の [redacted] 日目にグレード [redacted] の[redacted]したが、治験担当医師により本重篤な有害事象は[redacted]と判断され、発現から [redacted] 日以内に[redacted]した。また、サイクル [redacted] の [redacted] 日目に重篤な有害事象としてグレード [redacted] の[redacted]及びグレード [redacted] の[redacted]が認められたが、治験担当医師により[redacted]と判断された。[redacted]は発現から [redacted] 日以内に、[redacted]は発現から [redacted] 日以内に[redacted]した。

安全性継続投与期間では、被験者 2 例が有害事象により治験を中止した。1 例目はサイクル [redacted] の [redacted] 日目に発現したグレード [redacted] の[redacted]により治験を中止した。治験担当医師により本事象は[redacted]し、治験薬（アベマシクリブ）との関連はないと判断された。本被験者が治験を中止する前に（発現から [redacted] 日以内）重症度はグレード [redacted] に[redacted]した。2 例目はサイクル [redacted] の [redacted] 日目に発現した[redacted]により治験を中止した。治験担当医師により本事象は[redacted]し、治験薬（アベマシクリブ）との関連はないと判断された。

2.7.6.10.2.5.2 臨床検査値

2.7.6.10.2.5.2.1 血液生化学的検査

前述のように、重篤な有害事象として薬物相互作用評価期間の第 2 期のクラリスロマイシン単独投与後にグレード 4 の低血糖症が 1 例認められた。本被験者では、安全性継続投与期間のサイクル 2 の間に重篤な有害事象としてグレード 4 の低血糖症が再発した。

薬物相互作用評価期間

薬物相互作用評価期間では、低血糖症（重篤な有害事象、クラリスロマイシンと関連あり）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［第 2 期の 5 日目にアベマシクリブとクラリスロマイシン併用投与後に AST が上昇（75 U/L）、アベマシクリブと関連あり］を除き、臨床的に臨床的に重要な生化学検査値異常は、いずれも治験担当医師により治験薬との関連はないと判断された。

その他の生化学検査値異常（グレード 1 又は 2）として、高カルシウム血症（1 例）、高カリウム血症（2 例）、低カリウム血症（1 例）、低マグネシウム血症（1 例）、ナトリウム減少（1 例）、高尿酸血症（2 例）、クレアチニン増加（3 例）、抱合ビリルビン増加（1 例）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 例）が認められた。

安全性継続投与期間

安全性継続投与期間で、治験担当医師により治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できない主な生化学検査値異常は、低カリウム血症（6 例）、クレアチニン増加（5 例）及び低マグネシウム血症（2 例）であった。また、アラニントランスアミナーゼ増加、ビリルビン増加、高カルシウム血症、高血糖及び低ナトリウム血症が、それぞれ 1 例認められた。

2.7.6.10.2.5.2.2 血液学的検査

薬物相互作用評価期間

薬物相互作用評価期間で貧血が 5 例認められた。いずれの被験者もベースライン時でグレード 1 又はグレード 2 の貧血を有しており、治験中に重症度が悪化した。いずれも治験担当医師により原疾患又は他の健康状態と関連し、治験薬との関連はないと判断された。このうちの 1 例は組入れ時にグレード 1 の貧血を有しており、第 2 期の 7 日目にグレード 2 に悪化し、原疾患に起因する重篤な有害事象と判断された。

第 2 期のクラリスロマイシン単独投与後にグレード 1 の好中球数減少が 1 例認められたが、治験薬との関連はないと判断された。

安全性継続投与期間

安全性継続投与期間で貧血が 13 例認められ、そのうちの 9 例では治験担当医師により治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できない事象と判断された。貧血が発現した被験者 13 例のうち、7 例は投与前から貧血を有していた。7 例中 6 例では治験中に貧血の重症度が悪化し、このうちの 1 例ではサイクル 1 の 56 日目に重症度がグレード 3 に悪化し、原疾患に起因する重篤な有害事象と判断された。残りの 1 例では貧血は治験薬（アベマシクリブ）投与前に回復したものの、治験中に再発した。

安全性継続投与期間でグレード 1～3 の好中球数減少が 9 例認められ、グレード 3 の好中球減少症が 1 例認められた。いずれも治験担当医師により治験薬（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。好中球数減少が認められた 1 例で、発熱性好中球減少症が併発したが、治験担当医師により他の健康状態と関連すると判断された。

安全性継続投与期間で、治験担当医師により治験薬（アベマシクリブ）との因果関係が否定できなかった臨床的に重要な血液学的検査値異常は、グレード 1 又は 2 の血小板数減少（3 例）、グレード 1 のヘモグロビン減少（1 例）及びグレード 3 の白血球数減少（1 例）であった。

2.7.6.10.2.5.2.3　血清クレアチニン

治験期間中の平均血清クレアチニン値を表 2.7.6.10-17 に示す。

薬物相互作用評価期間

第 1 期の 7 日目（アベマシクリブを投与後 6 日目）で、平均血清クレアチニン値はベースライン値から 18.6%上昇したが、第 2 期の 5 日目の投与前ではベースライン値よりも 8.3%高い程度にまで回復した。しかし、第 2 期の 5 日目の投与後 24 時間ではベースライン値に比べて 23.2%高かった（表 2.7.6.10-17）。

安全性継続投与期間

安全性継続投与期間開始時点（サイクル 1）で、アベマシクリブ 200 mg Q12H の初回投与前の平均血清クレアチニン値はベースライン値に比べて 6.9%高かった（表 2.7.6.10-17）。サイクル 2 及び 3 における平均血清クレアチニン値はベースライン値からそれぞれ 37.4%、72.7%上昇した。アベマシクリブを投与継続中の被験者では血清クレアチニン値は高値のままであり、平均血清クレアチニン値はベースライン値から約 37%～81%上昇した。アベマシクリブの投与を中止すると、血清クレアチニン値はベースライン値付近に回復したことから、血清クレアチニン値の上昇は可逆的であることが示唆された。トランスポーター阻害試験の予備的なデータでは、アベマシクリブ及びその主要代謝物は MATE1（multidrug and toxin extrusion transporter 1）を阻害した。したがって、血清クレアチニン値の一過性の上昇はクレアチニンの尿細管分泌の阻害に起因するものと考えられる。治験期間を通して、いずれの被験者にも急性腎障害は認められなかった。

表 2.7.6.10-17 治験期間中の平均血清クレアチニン値（μmol/L）（JPBE 試験）

		Period 1	Period 2		Safety Extension											
	Baseline	Day 7	Day 5 predose	Day 5 24 h post LY dose	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Cycle 10	Cycle 11	Follow-up
Mean	70.8	84.0	76.7	87.2	75.7	97.3	122.3	106.0	128.0	97.3	114.7	112.0	NC	NC	NC	80.6
SD	19.8	42.3	20.8	23.8	19.1	32.1	59.7	35.9	34.3	23.4	46.2	41.6	NC	NC	NC	37.0
% Change from Baseline	---	18.6	8.3	23.2	6.9	37.4	72.7	49.7	80.8	37.4	62.0	58.2	NC	NC	NC	13.8
Median	62.0	71.0	71.0	80.0	71.0	88.0	106.0	106.0	128.0	88.0	88.0	97.0	NC	NC	NC	62.0
Minimum	44	44	44	44	53	62	62	62	88	80	88	80	80	186	186	44
Maximum	115	256	124	150	115	168	212	159	168	124	168	159	168	186	186	203
N	25	24	21	20	20	16	6	5	4	3	3	3	2	1	1	18

Abbreviations: NC = Not calculated; SD = standard deviation.
Baseline is defined as up to -7 days prior to Day 1, Period 1
% Change from Baseline is the percent change in mean creatinine at each time point from the mean creatinine at baseline.
(CSR Addendum: Figure JPBE.8.4)

2.7.6.10.2.5.2.4　尿検査

薬物相互作用評価期間

薬物相互作用評価期間で尿検査の項目で臨床的に意義のある異常は認められなかった。

安全性継続投与期間

安全性継続投与期間では重篤な有害事象として血尿が 1 例認められた。本被験者は、[redacted]の治験薬（アベマシクリブ）投与前にグレード [redacted] の[redacted]いたが、[redacted]のサイクル [redacted] で重症度がグレード [redacted] まで[redacted]した。治験担当医師により本事象は他の健康状態と関連すると判断された。本被験者では、サイクル 3（グレード [redacted]、[redacted]）及びサイクル 4［グレード [redacted]、治験薬（アベマシクリブ）との因果関係は否定できない］の間に尿路感染も発現した。

サイクル 2 で重篤な有害事象として尿路感染（グレード 3）及び水腎症（グレード 3）が 1 例認められた。治験担当医師により、これらの事象は他の健康状態と関連すると判断された。

また、グレード 1 の尿路感染が別の 2 例で発現したが、治験担当医師により他の健康状態と関連すると判断された。

2.7.6.10.2.5.3　バイタルサイン

薬物相互作用評価期間

薬物相互作用評価期間でのバイタルサインパラメータの平均値のベースラインからの著しい変化又は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されるようなバイタルサイン異常は認められなかった。

安全性継続投与期間

安全性継続投与期間では、サイクル 1 でグレード 2 の低血圧が 2 例に、サイクル 8 でグレード 1 の発熱が 1 例に認められた。治験担当医師によりこれらの事象は、治験薬（アベマシクリブ）との因果関係は否定できないと判断された。

別の 3 例では、治験薬（アベマシクリブ）との関連がない低血圧が認められた。うち 1 例では、追跡調査中に重篤な有害事象として低血圧（グレード 3）、洞性頻脈（グレード 3）及び肺塞栓症（グレード 4）が発現した。治験担当医師によりこれらの事象は原疾患に起因すると判断された。これらの 3 例では、治験薬（アベマシクリブ）との関連がない発熱も認められ、うち 1 例では追跡調査中に発熱（グレード 2）、胃腸出血（グレード 3）及び心房細動（グレード 4）が認められた。発熱及び心房細動は他の健康状態と関連すると判断され、胃腸出血は原疾患に起因すると判断された。

2.7.6.10.2.5.4　心電図

本治験期間中、心電図において治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断されるような臨床的に重要な心電図パラメータの変化は認められなかった。

2.7.6.10.3　結論

- アベマシクリブと強力な CYP3A 阻害剤であるクラリスロマイシンとの併用投与により以下の結果を得た。

- アベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（クラリスロマイシン併用/アベマシクリブ単独）は、それぞれ 3.37（90% CI：2.85～3.99）及び 1.30（90% CI：1.10～1.52）であった。
- M2 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.32（90% CI：1.14～1.53）及び 0.326（90% CI：0.268～0.397）であった。
- M20 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.944（90% CI：0.842～1.06）及び 0.268（90% CI：0.214～0.337）であった。
- 総測定対象物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 2.19（90% CI：1.87～2.56）及び 0.927（90% CI：0.790～1.09）であった。

- 本治験の薬物相互作用評価期間でのアベマシクリブ 50 mg の単回経口投与は、クラリスロマイシン併用投与の有無にかかわらず、進行又は転移性がん患者において忍容性はおおむね良好であった。
- 本治験の進行又は転移性がん患者におけ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。
- アベマシクリブは強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は避ける必要がある。CYP3A 阻害剤との併用投与が避けられない場合はアベマシクリブを減量することが推奨される。

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）

2.7.6.11.1　試験方法

標題

Effects of CYP3A Induction by Rifampin on the Pharmacokinetics of LY2835219 and its Metabolites 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 10 月 [redacted] 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2014 年 11 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＞

健康被験者にアベマシクリブ（LY2835219）を単独又は CYP3A 誘導体であるリファンピシン併用下で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 LSN3106726（M20）、LSN2839567（M2）、LSN3106729（M18）及び LSN2878851（M1）の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

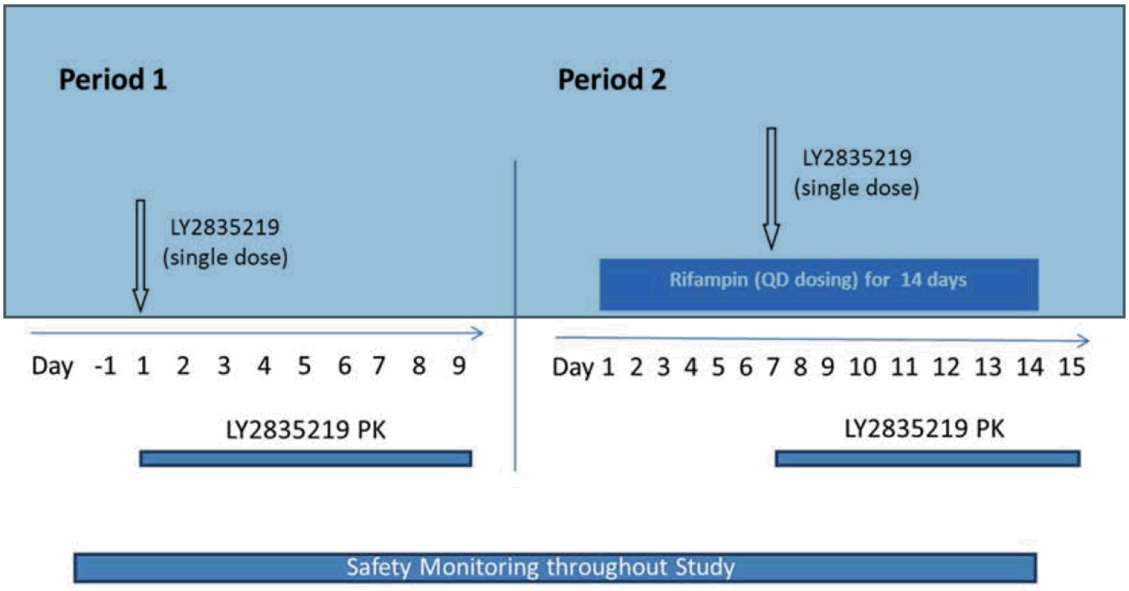
＜副次的目的＞

健康被験者にアベマシクリブを単独又はリファンピシン併用下で単回経口投与したときの忍容性を評価する。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.11-1 に示す。

本治験は健康被験者を対象とし、投与順序を定めた 2 期からなる非盲検の試験であった。アベマシクリブ 200 mg を 2 期でそれぞれ単回経口投与した。第 1 期は 1 日目にアベマシクリブを単独投与した。第 2 期はリファンピシンを 1 日 1 回 6 日間投与した後、7 日目にアベマシクリブをリファンピシンと併用投与した。いずれの期でもアベマシクリブ及びその代謝物の血漿中濃度を測定するために、アベマシクリブ投与後 192 時間まで採血した。



Abbreviations: PK = pharmacokinetics; QD = once-daily.
(CSR: Figure JPBF.5.1)

図 2.7.6.11-1 試験デザイン（JPBF 試験）

被験者数

計画例数：24 例

登録例数：24 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）：24 例

完了例数：22 例

対象

健康被験者男女で、スクリーニング時の年齢は 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、4×50 mg（[redacted]）カプセル（C3 製剤）として、2 つの期間（第 1 期の 1 日目、第 2 期の 7 日目）で投与した。

リファンピシン 600 mg を、2×300 mg カプセルとして、1 日 1 回 14 日間（第 2 期の 1～14 日目）投与した。

投与期間

被験者は以下の順序で各投与を受けた。

第 1 期：1 日目にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与した。

第 2 期：リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 14 日間（1～14 日目）経口投与し、7 日目にアベマシクリブ 200 mg を単回経口投与した。

評価項目

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ及びその代謝物である M1、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／薬力学＞

アベマシクリブ単独投与及び併用投与後のアベマシクリブ、代謝物及び総測定対象物（アベマシクリブ+代謝物の総和）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、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。

＜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／薬力学＞

アベマシクリブ、代謝物及び総測定対象物の $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は対数変換し、処置（リファンピシン+アベマシクリブ及びアベマシクリブ単独）を固定効果、被験者を変量効果として線形混合効果モデルを用いて解析した。最小二乗平均値の点推定値は、元のスケールに逆変換して最小二乗幾何平均値とした。最小二乗幾何平均値の比（リファンピシン+アベマシクリブ／アベマシクリブ単独）とその 90%信頼区間（CI）を算出した。自由度の推定は Kenward-Roger 法をモデルに指定した。

第 1 期及び第 2 期におけるアベマシクリブ及びその代謝物の 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。両期間で t_{max} の薬物動態パラメータデータを有する被験者のみを解析対象とした。

＜安全性＞

有害事象の要約は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.02 の内容に従い、CTCAE の用語、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 17.0 の器官別大分類及び基本語、CTCAE のグレードを用いて実施した。

尿検査及び心電図の結果は一覧表を作成した。他の安全性評価の結果は一覧表を作成し、記述統計量により要約した。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

本治験に組み入れられた 24 例は 1 回以上アベマシクリブを投与され、うち 23 例は 1 回以上リファンピシンを投与された。22 例は治験を完了し（そのうち 1 例は 8 日目の投与後リファンピシン投与を中止したが、第 2 期での薬物動態用検体は投与後 24 時間まで採取していること、安全

性手順に従い追跡調査のために来院していることから治験を完了したとみなした）、2 例は有害事象により中止となり、治験を完了しなかった。

2.7.6.11.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.11-1 に示す。

本治験に組み入れられた健康被験者は 24 例であり、男性が 3 例、女性が 21 例であった。年齢は 44～70 歳であった。

表 2.7.6.11-1 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBF 試験）

		Overall (N = 24)
Age (years)	Mean (SD)	58.8 (7.4)
	Range	44 – 70
Sex	Male	3 (12.5%)
	Female	21 (87.5%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	10 (41.7%)
	Not Hispanic or Latino	14 (58.3%)
Race	Black or African American	6 (25.0%)
	Multiple	3 (12.5%)
	White	15 (62.5%)
Weight (kg)	Mean (SD)	71.95 (10.56)
	Range	50.3 – 93.7
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.81 (2.84)
	Range	21.5 – 31.3

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

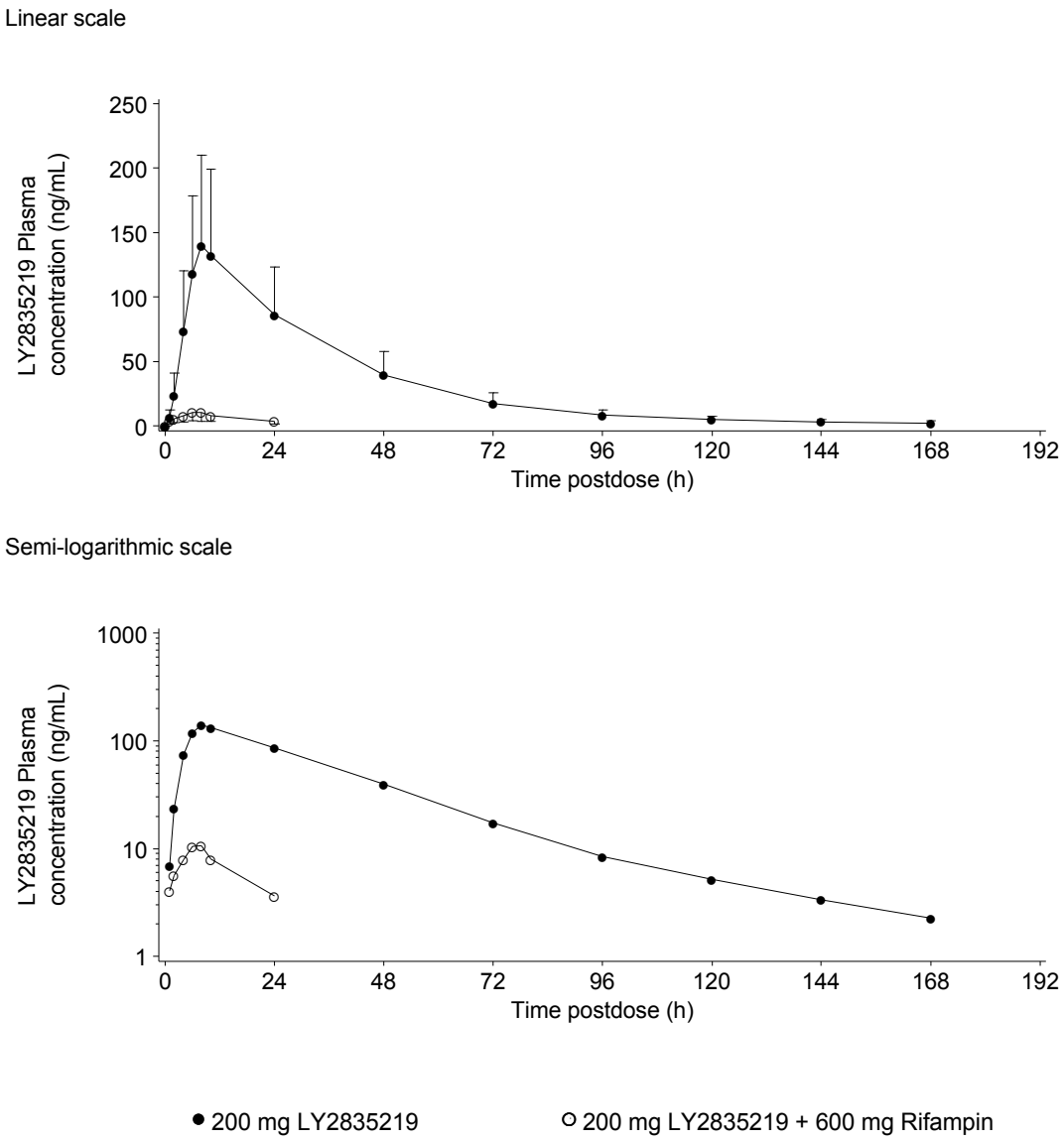
2.7.6.11.2.3 薬物動態

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。

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用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を図 2.7.6.11-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-2 に示す。

リファンピシンの CYP3A 誘導によりアベマシクリブの曝露量が減少したことから、アベマシクリブは CYP3A の基質であることが示された。アベマシクリブ単独投与と比較してリファンピシンの併用投与によりアベマシクリブの $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 96%、約 95%及び約 92%減少した。t_{max} の中央値は約 2 時間短縮した。

なお、第 1 期では有害事象で治験を中止した 1 例の $AUC_{0\text{-}tlast}$ を過小評価の可能性により除外した（$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は解析に含めた）。第 2 期では、前述の 1 例を含む有害事象による治験中止例 2 例、及び有害事象でリファンピシン投与を中止した 1 例の全薬物動態パラメータ、並びに消失半減期（$t_{1/2}$）が算出できなかった 7 例の $AUC_{0\text{-}\infty}$を解析から除外した。



(CSR: Figure JPBF.7.1)

図 2.7.6.11-2 アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用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（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）（JPBF 試験）

表 2.7.6.11-2 アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回経口投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBF 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin : 200 mg LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	LY2835219	23[a]	4413 (3643, 5345)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	156 (128, 190)	0.0353 (0.0294, 0.0424)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	LY2835219	24	4569 (3855, 5416)	
	LY2835219 + Rifampin	14[c]	213 (173, 264)	0.0467 (0.0376, 0.0581)
C_{max} (ng/mL)	LY2835219	24	134 (113, 158)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	10.3 (8.68, 12.3)	0.0771 (0.0671, 0.0886)

Parameter	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin – 200 mg LY2835219 (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	LY2835219	21[b]	8.00 (4.00, 24.00)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	6.00 (2.00, 10.00)	-2.00 (-3.00, -1.00) [<0.0001]

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 zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; t_{max} = time of C_{max}.
Model: Log(PK) = subject + treatment + random error.
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.
(CSR: Table JPBF.7.2)
a 治験を中止した 1 例を除外
b リファンピシン又は治験を中止した 3 例を除外
c リファンピシン又は治験を中止した 3 例、及び $t_{1/2}$ が算出できなかった 7 例を除外

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回経口投与したときの M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-3 に、M20 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-4 に示す。

リファンピシンの CYP3A 誘導により M2 及び M20 の曝露量も減少した。アベマシクリブ単独投与と比較して、アベマシクリブとリファンピシンの併用投与により $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は M2 ではそれぞれ約 66%及び約 65%、M20 ではいずれも約 80%減少した。C_{max} は M20 では約 36%減少したが、M2 では減少しなかった。t_{max} の中央値は M2 及び M20 でそれぞれ約 3.75 時間及び約 8 時間短縮した。

なお、1 例の被験者で第 2 期の投与前 M2 濃度が C_{max} の約 7%と高く、第 1 期の投与からのキャリーオーバーが疑われたため、この被験者の全薬物動態パラメータを第 2 期の解析から除外した。

表 2.7.6.11-3 アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で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）（JPBF 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin : 200 mg LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	LY2835219	23[a]	1573 (1385, 1787)	
	LY2835219 + Rifampin	20[b]	538 (472, 613)	0.342 (0.310, 0.377)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	LY2835219	24	1783 (1583, 2008)	
	LY2835219 + Rifampin	20[b]	626 (553, 707)	0.351 (0.322, 0.382)
C_{max} (ng/mL)	LY2835219	24	35.0 (30.0, 40.8)	
	LY2835219 + Rifampin	20[b]	33.5 (28.4, 39.5)	0.957 (0.807, 1.13)

Parameter	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin – 200 mg LY2835219 (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	LY2835219	20[b]	6.06 (4.00, 24.00)	
	LY2835219 + Rifampin	20[b]	3.00 (1.00, 6.00)	-3.75 (-4.03, -3.00) [<0.0001]

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 zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic.

Model: Log(PK) = subject + treatment + random error.

t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

(CSR: Table JPBF.7.4)

a 治験を中止した 1 例を除外

b リファンピシン又は治験を中止した 3 例、及び M2 の投与前値が高かった 1 例を除外

表 2.7.6.11-4 アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で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）（JPBF 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin : 200 mg LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	LY2835219	23[a]	3574 (3176, 4022)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	720 (639, 811)	0.201 (0.188, 0.216)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	LY2835219	24	3759 (3354, 4212)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	763 (679, 857)	0.203 (0.190, 0.217)
C_{max} (ng/mL)	LY2835219	24	62.6 (55.5, 70.6)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	40.2 (35.4, 45.6)	0.642 (0.564, 0.731)

Parameter	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin – 200 mg LY2835219 (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	LY2835219	21[b]	10.00 (4.00, 24.00)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	6.00 (2.00, 10.00)	-8.00 (-10.00, -3.00) [<0.0001]

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 zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic.
Model: Log(PK) = subject + treatment + random error.
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.
(CSR: Table JPBF.7.8)
a 治験を中止した 1 例を除外
b リファンピシン又は治験を中止した 3 例を除外

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回経口投与したときの M18 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-5 に示す。

リファンピシンの CYP3A 誘導により M18 の曝露量は増加した。アベマシクリブ単独投与と比較して、アベマシクリブとリファンピシンの併用投与により M18 の $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 48%、約 31%及び約 326%増加し、t_{max} の中央値は約 3 時間短縮した。

表 2.7.6.11-5 アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で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）（JPBF 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin : 200 mg LY2835219 (90% CI)
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng•h/mL)	LY2835219	23[a]	531 (454, 620)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	785 (669, 920)	1.48 (1.32, 1.66)
$AUC(0\text{-}\infty)$ (ng•h/mL)	LY2835219	23[c]	659 (583, 745)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	861 (759, 976)	1.31 (1.18, 1.44)
C_{max} (ng/mL)	LY2835219	24	11.6 (9.66, 14.0)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	49.6 (40.6, 60.5)	4.26 (3.42, 5.31)

Parameter	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin – 200 mg LY2835219 (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	LY2835219	21[b]	6.05 (4.00, 24.00)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	4.00(2.00, 6.00)	-3.03 (-6.00, -2.00) [<0.0001]

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 zero to infinity; $\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ = percentage of $AUC(0\text{-}\infty)$ extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic.
Model: Log(PK) = subject + treatment + random error.
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.
(CSR: Table JPBF.7.6)
a 治験を中止した 1 例を除外
b リファンピシン又は治験を中止した 3 例を除外
c M18 の $t_{1/2}$ が算出できなかった 1 例を除外

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-6 に示す。

アベマシクリブ単独投与と比較して、アベマシクリブとリファンピシンの併用投与により総測定対象物の曝露量は減少し、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 77%、約 77%及び約 45%減少した。

表 2.7.6.11-6 アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回経口投与したときの総測定対象物の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（JPBF 試験）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin : 200 mg LY2835219 (90% CI)
AUC(0-t_{last}) (nM•h)	LY2835219	23[a]	20367 (18069, 22958)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	4692 (4154, 5300)	0.230 (0.211, 0.251)
AUC(0-∞) (nM•h)	LY2835219	24	21464 (19057, 24175)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	4924 (4358, 5563)	0.229 (0.210, 0.250)
C_{max} (nM)	LY2835219	24	479 (420, 546)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	262 (229, 301)	0.548 (0.492, 0.610)

Parameter	Treatment	N	Median (Range)	Median Difference 200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin – 200 mg LY2835219 (90% CI) [p-value]
t_{max} (h)	LY2835219	21[b]	8.00 (4.00, 24.00)	
	LY2835219 + Rifampin	21[b]	4.00 (2.00, 10.00)	-4.00 (-6.00, -3.00) <0.0001

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 zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic.
Model: Log(PK) = subject + treatment + random error.
t_{max} analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.
(CSR: Table JPBF.7.10)
a 治験を中止した 1 例を除外
b リファンピシン又は治験を中止した 3 例を除外

2.7.6.11.2.4 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。

2.7.6.11.2.4.1 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.11-7 に、治験薬（アベマシクリブ又はリファンピシンもしくはその両方）との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.11-8 に示す。

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。第 1 期及び第 2 期における有害事象のプロファイルは類似していた。安全性解析対象 24 例のうち、有害事象は 16 例（66.7%）に認められ、大部分が軽度（CTCAE グレード 1）であり、胃腸障害が多かった。すべての有害事象のうち中等度の事象は失神（CTCAE グレード 2）の 1 例であり、アベマシクリブ 200 mg+リファンピシン 600 mg 群で認められ、因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告された。

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 19 件認められ、主なものは、悪心、下痢及び頭痛（各 3 例、12.5%）であった。悪心の発現状況は治験薬の投与期間を通じて同程度であったが、下痢はアベマシクリブ単独投与時に 2 例、リファンピシン単独投与時に 1 例発現し、アベマシクリブとリファンピシンの併用投与時には認められなかった。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各事象 1 例ずつ認められた（表 2.7.6.11-8）。嘔吐の 1 例は、第 1 期 1 日目のアベマシクリブ投与 25 分後及び第 2 期 7 日目のアベマシクリブ投与約 2.25 時間後に認められた。

なお、上気道感染が 4 例（16.7%）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。上気道感染の 1 例及び便秘の 1 例を除き、すべての有害事象は治験終了までに回復した。

表 2.7.6.11-7 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBF 試験）

Treatment	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Drug-Related)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (Drug-Related)	
200 mg LY2835219 (N = 24)	14 [58.3%]	1	24	6 [25.0%]	1	8
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	24		Total	8
600 mg Rifampin (N = 23)	6 [26.1%]	1	9	3 [13.0%]	1	4
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	9		Total	4
200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin (N = 23)	6 [26.1%]	1	9	3 [13.0%]	1	6
		2	1		2	1
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	10		Total	7
Overall (N = 24)	16 [66.7%]	1	42	8 [33.3%]	1	18
		2	1		2	1
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	43		Total	19

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects.
Note: 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 JPBF.8.1)

表 2.7.6.11-8 治験薬（アベマシクリブ又はリファンピシンもしくはその両方）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）（JPBF 試験）

基本語	MedDRA Preferred Term[a]	Number of Adverse Events [Number of Subjects with Adverse Events] 200 mg LY2835219 (N = 24)	600 mg Rifampin (N = 23)	200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin (N = 23)	Overall (N = 24)
悪心	Nausea	1 [1]	1 [1]	2 [2]	4 [3]
下痢	Diarrhoea	2 [2]	1 [1]	0	3 [3]
頭痛	Headache	1 [1]	0	2 [2]	3 [3]
嘔吐	Vomiting	1 [1]	0	1 [1]	2 [1]
背部痛	Back pain	1 [1]	0	0	1 [1]
食欲減退	Decreased appetite	1 [1]	0	0	1 [1]
浮動性めまい	Dizziness	0	0	1 [1]	1 [1]
消化不良	Dyspepsia	0	1 [1]	0	1 [1]
疲労	Fatigue	0	1 [1]	0	1 [1]
恥骨上痛	Suprapubic pain	1 [1]	0	0	1 [1]
失神	Syncope	0	0	1 [1]	1 [1]
	Overall	8 [6]	4 [3]	7 [3]	19 [8]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; N = number of subjects.
[a] MedDRA version 17.0.
(CSR: Table JPBF.8.2)

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.11-9 に示す。

本治験期間中、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として失神が 1 例に認められた。第[redacted]期[redacted]日目の[redacted]約[redacted]時間後（[redacted]日目のアベマシクリブと[redacted]約[redacted]時間後）に[redacted]が発現した。[redacted]発現中の[redacted]を評価するために、[redacted]測定を実施したところ、[redacted]認められ、アベマシクリブと[redacted]との因果関係はありと判定された。[redacted]測定で[redacted]とき、[redacted]した。この被験者では、[redacted]が発現する[redacted]時間前から[redacted]も発現していたが、[redacted]した。[redacted]後、被験者は[redacted]した。[redacted]約[redacted]時間後の[redacted]測定では、[redacted]したが、[redacted]た。さらに、[redacted]以内に[redacted]を行った結果、[redacted]であったが、[redacted]が認められた。このため被験者は[redacted]失神は重篤な有害事象として報告された。[redacted]医師は、因果関係ははっきりしないが、[redacted]判断した。[redacted]期間中、[redacted]が、[redacted]は認められず、被験者は翌[redacted]日目に[redacted]した。[redacted]は[redacted]日目の投与以降中止となった。被験

者は実施医療機関にて事後検査として[redacted]が、[redacted]本治験を終了した。

表 2.7.6.11-9 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JPBF 試験）

症例番号	人種	投与量	性別	年齢	基本語*	Preferred Term*	有害事象発現日**（投与●日目）	持続期間	CTC Grade	転帰
[redacted]	[redacted]	[redacted] LY2835219[redacted] LY2835219[redacted]	男性	[redacted]	失神	Syncope	17	[redacted]	[redacted]	回復

Abbreviations: CTC = common terminology criteria; CTC grade: 2 = Moderate
* MedDRA version 17.0 and CTC version 4.0.
** 有害事象発現日は、投与開始日（第 1 期 1 日目）を 1 日目として起算
(CSR: Appendix Adverse Event Listing and Appendix Demographic Data)

2 例の被験者が有害事象により治験を中止した。

1 例は軽度（CTCAE グレード 1）の上気道感染により、もう 1 例は軽度（CTCAE グレード 1）の嘔吐により治験を中止した。

2.7.6.11.2.4.2 臨床検査値

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回投与したとき、2 例を除くすべての被験者において血清クレアチニン値がベースラインから増加した。ほとんどの値は基準値の範囲内であり、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.11.2.4.3 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 2.7.6.11-10、表 2.7.6.11-11 及び表 2.7.6.11-12 に示す。

アベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシン 600 mg と併用で単回投与したとき、t_{max} 付近で、血圧の平均値がわずかに低下した。また、リファンピシンとの併用投与 6 及び 10 時間後に、脈拍数の平均値がわずかに増加した。アベマシクリブ単独投与では脈拍数の平均値に変化は認められなかった。

表 2.7.6.11-10 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）（JPBF 試験）

		Treatment	
Time point		200 mg LY2835219 (Period 1, Day 1)	200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin (Period 2, Day 7)
Predose	Mean	123.8	119.5
	SD	10.9	9.8
	Range	106-143	108-148
2 hours	Mean	121.0 [-2.8]	120.7 [1.2]
	SD	10.2 [10.0]	11.1 [6.5]
	Range	105-144 [-24 to 18]	97-149 [-12 to 12]
4 hours	Mean	119.5 [-4.3]	121.0 [1.5]
	SD	9.9 [7.8]	9.9 [6.3]
	Range	107-147 [-18 to 12]	105-149 [-10 to 23]
6 hours	Mean	112.5 [-11.3]	113.7 [-5.8]
	SD	8.1 [8.6]	10.9 [8.0]
	Range	98-130 [-28 to 5]	95-144 [-21 to 9]
8 hours	Mean	113.6 [-10.2]	113.3 [-6.2]
	SD	9.0 [8.3]	9.5 [6.0]
	Range	98-131 [-26 to 3]	98-141 [-16 to 8]
10 hours	Mean	114.5 [-9.3]	114.5 [-5.0]
	SD	9.9 [9.8]	11.8 [9.7]
	Range	100-141 [-31 to 8]	90-143 [-24 to 21]
24 hours	Mean	107.8 [-16.0]	116.8 [-1.8]
	SD	7.8 [9.8]	10.5 [6.1]
	Range	97-132 [-33 to 4]	96-150 [-14 to 10]

Note: Values in parentheses [] show summary of changes from Day 1 predose in Period 1, and Day 7 predose in Period 2.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBF.8.3)

表 2.7.6.11-11 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）（JPBF 試験）

		Treatment	
Time point		200 mg LY2835219 (Period 1, Day 1)	200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin (Period 2, Day 7)
Predose	Mean	75.7	73.0
	SD	8.8	8.5
	Range	58-94	60-94
2 hours	Mean	73.3 [-2.3]	74.7 [1.7]
	SD	8.4 [8.1]	10.1 [4.8]
	Range	58-92 [-21 to 11]	56-100 [-8 to 14]
4 hours	Mean	71.7 [-4.0]	71.8 [-1.2]
	SD	8.9 [7.6]	8.5 [3.8]
	Range	56-92 [-16 to 17]	59-91 [-9 to 8]
6 hours	Mean	64.3 [-11.4]	66.7 [-6.3]
	SD	7.7 [8.5]	7.0 [5.4]
	Range	46-78 [-26 to 4]	57-85 [-18 to 6]
8 hours	Mean	70.0 [-5.7]	70.3 [-2.7]
	SD	7.9 [8.6]	7.6 [6.2]
	Range	54-85 [-18 to 13]	54-82 [-15 to 8]
10 hours	Mean	68.6 [-7.1]	66.9 [-6.1]
	SD	7.0 [7.6]	8.6 [5.5]
	Range	54-84 [-27 to 14]	51-85 [-20 to 4]
24 hours	Mean	67.0 [-8.6]	71.9 [-0.2]
	SD	7.0 [8.1]	8.2 [4.9]
	Range	54-80 [-23 to 10]	58-90 [-13 to 8]

Note: Values in parentheses [] show summary of changes from Day 1 predose in Period 1, and Day 7 predose in Period 2.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBF.8.4)

表 2.7.6.11-12 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）（JPBF 試験）

Time point		Treatment	
		200 mg LY2835219 (Period 1, Day 1)	200 mg LY2835219 + 600 mg Rifampin (Period 2, Day 7)
Predose	Mean	70.9	65.0
	SD	13.3	9.5
	Range	50-109	50-82
2 hours	Mean	62.4 [-8.3]	63.5 [-1.5]
	SD	7.5 [12.9]	7.2 [5.0]
	Range	52-82 [-55 to 7]	51-76 [-12 to 7]
4 hours	Mean	63.5 [-7.5]	64.1 [-0.9]
	SD	9.1 [13.8]	6.9 [5.6]
	Range	49-79 [-58 to 16]	53-79 [-13 to 8]
6 hours	Mean	73.0 [2.0]	76.2 [11.1]
	SD	8.8 [14.9]	7.9 [7.9]
	Range	59-88 [-48 to 27]	55-85 [-1 to 31]
8 hours	Mean	70.1 [-0.8]	67.5 [2.5]
	SD	9.3 [14.3]	7.9 [5.8]
	Range	52-93 [-50 to 23]	53-86 [-13 to 9]
10 hours	Mean	71.2 [0.3]	74.2 [9.2]
	SD	9.6 [15.7]	9.1 [7.1]
	Range	55-91 [-54 to 24]	61-98 [-1 to 27]
24 hours	Mean	69.0 [-2.0]	64.5 [-0.3]
	SD	9.9 [15.2]	8.0 [6.8]
	Range	55-86 [-53 to 27]	50-82 [-15 to 14]

Note: Values in parentheses [] show summary of changes from Day 1 predose in Period 1, and Day 7 predose in Period 2.
Abbreviations: SD = standard deviation.
(CSR: Table JPBF.8.5)

2.7.6.11.2.4.4 心電図

投与期間中の心電図について臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.11.3 結論

- 健康被験者にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 6 日間投与後、リファンピシン 600 mg とアベマシクリブ 200 mg を併用投与したとき、アベマシクリブ単独投与と比較して、アベマシクリブの $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 96%、約 95%及び約 92%減少し、t_{max} は短縮した。
- リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 6 日間投与後、リファンピシン 600 mg とアベマシクリブ 200 mg を併用投与したとき、アベマシクリブ単独投与と比較して、M2 及び M20 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は約 65%～80%減少した。リファンピシンとの併用投与により C_{max} は M20 では約 36%減少したが、M2 では減少しなかった。
- リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 6 日間投与後、リファンピシン 600 mg とアベマシクリブ 200 mg を併用投与したとき、アベマシクリブ単独投与と比較して、M18 の $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 48%、約 31%及び約 326%増加した。

- リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 6 日間投与後、リファンピシン 600 mg とアベマシクリブ 200 mg を併用投与したとき、総測定対象物の $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} はそれぞれ約 77%、約 77%及び約 45%減少した。
- 健康被験者にアベマシクリブ 200 mg を単独又はリファンピシンと併用で単回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。
- アベマシクリブの曝露量が大幅に減少するため、アベマシクリブはリファンピシンのような強力な CYP3A 誘導体と併用投与すべきではない。

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）

2.7.6.12.1　試験方法

標題

Effect of Abemaciclib on Metformin Pharmacokinetics and Iohexol Clearance

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：2016 年 8 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：2016 年 12 月 [redacted] 日（最後の被験者の来院日）

開発の相

第 I 相

目的

＜主要目的＞

有機カチオントランスポーター2（organic cation transporter 2：OCT2）、multidrug and toxin extrusion protein 1（MATE1）及び multidrug and toxin extrusion protein 2（MATE2-K）の基質であるメトホルミンの薬物動態（血中濃度、尿細管分泌、糸球体濾過）に対するアベマシクリブ（LY2835219）の影響を評価する。

＜副次目的＞

- 糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR）の指標であるイオヘキソール静脈内投与時のクリアランスに対するアベマシクリブの影響を評価する。
- 健康被験者にアベマシクリブ 400 mg を単回投与したときの忍容性を評価する。

＜探索的目的＞

- neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL）、kidney injury molecule-1（KIM-1）及びクレアチニンなどの尿中の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。
- シスタチン C、NGAL 及びクレアチニンなどの血清中の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。

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.12-1 に示す。

本治験は健康被験者を対象とする単施設、単盲検、無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。被験者は 4 つの投与順序のうち 1 つに無作為に割り付けられた。被験者への治験薬投与の内容を表 2.7.6.12-1 に示す。

クロスオーバー各期の-3 日目（投与 3 日前）から被験者は食事の時間と量を一定にするために、実施医療機関に入院した。1 日目のアベマシクリブ又はプラセボの単回投与の前に 8 時間一晩絶食後、完全排尿した後に 1 日目の朝の投与までに事前に設定した時間で腎機能の指標評価用の尿

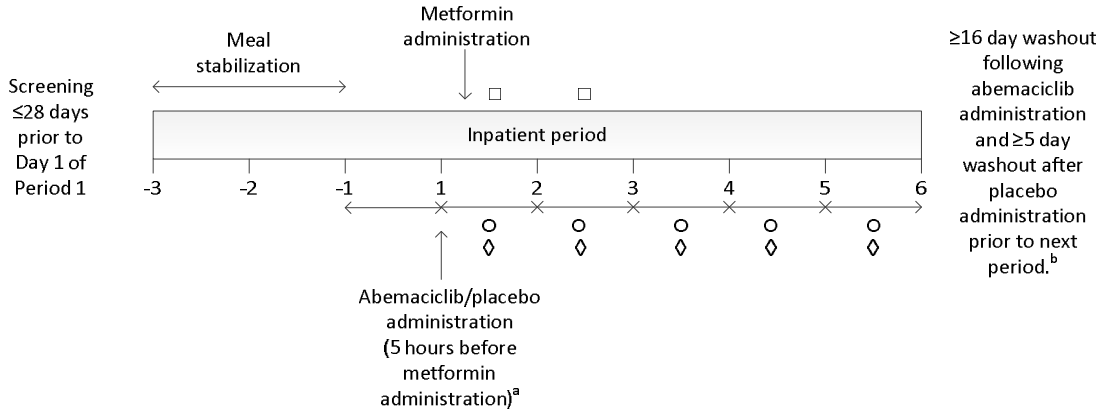
を採取した。アベマシクリブ又はプラセボ投与の 2 時間後に食事を摂取した。血液検体は 120 時間（6 日目）まで事前に設定した時間に採取し、アベマシクリブの薬物動態及び血清中腎機能の指標を評価した。被験者は投与後 120 時間の血液検体採取後に治験担当医師の判断で実施医療機関を退院した。

メトホルミン評価期間では、アベマシクリブ投与後からメトホルミン投与前までの期間中の尿をすべて採取し、腎機能の指標及びメトホルミン投与前の薬物動態を評価した。アベマシクリブ又はプラセボ投与約 5 時間後にメトホルミン 1000 mg を経口投与した。血液検体はメトホルミン投与後 36 時間（2 日目）まで採取し、メトホルミンの薬物動態を評価した。尿はメトホルミン投与後 120 時間（6 日目）まで事前に設定した期間に蓄尿し、メトホルミンの薬物動態及び尿中腎機能の指標を評価した。

イオヘキソール評価期間では、アベマシクリブ投与後からイオヘキソール投与前までの期間中の尿をすべて採取し、イオヘキソール静脈内投与前の腎機能の指標を評価した。イオヘキソールは、アベマシクリブ又はプラセボ投与約 8 時間後に開始し、約 15 分かけて静脈内投与した。血液検体はイオヘキソール静脈内投与後 6 時間まで事前に設定した時間に採取し、イオヘキソールの薬物動態を評価した。尿はイオヘキソール静脈内投与後 120 時間（6 日目）まで事前に設定した期間に蓄尿し、腎機能の指標を評価した。

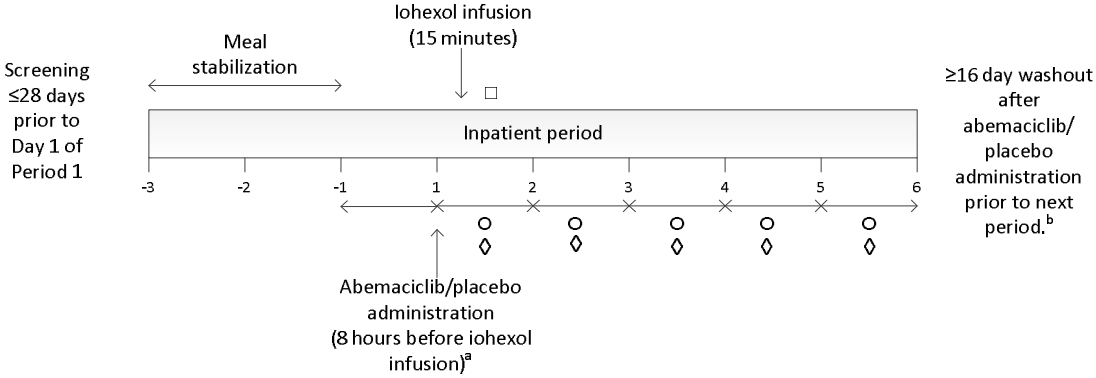
被験者はアベマシクリブ又はプラセボの最終投与後 16～20 日目に追跡調査のため来院した。

Metformin Assessment Periods



○ Total urine output collected over each period for metformin PK and/or renal biomarkers.
◊ Separate blood samples collected for abemaciclib PK and serum renal biomarkers.
□ Blood samples collected for metformin PK.
[a] Administered after ≥8 hour fast. A meal was provided 2 hours post-abemaciclib/placebo dose.
[b] Follow-up/early discontinuation visit was 16 to 20 days after last abemaciclib/placebo dose.

Iohexol Assessment Periods



○ Total urine output collected over each period for renal biomarkers.
◊ Separate blood samples collected for abemaciclib PK and serum renal biomarkers.
□ Blood samples collected for iohexol PK.
[a] Administered after ≥8 hour fast. A meal was provided 2 hours post-abemaciclib/placebo dose.
[b] Follow-up/early discontinuation visit was 16 to 20 days after last abemaciclib/placebo dose.

(CSR: Figure JPCK.5.1)

図 2.7.6.12-1 試験デザイン（JPCK 試験）

表 2.7.6.12-1 被験者への治験薬投与の内容（JPCK 試験）

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	Placebo + metformin	Abemaciclib + metformin	Placebo + iohexol	Abemaciclib + iohexol
2	Abemaciclib + metformin	Placebo + metformin	Abemaciclib + iohexol	Placebo + iohexol
3	Placebo + iohexol	Abemaciclib + iohexol	Placebo + metformin	Abemaciclib + metformin
4	Abemaciclib + iohexol	Placebo + iohexol	Abemaciclib + metformin	Placebo + metformin

There was a ≥16 day washout following each abemaciclib/placebo dose in iohexol or metformin assessment periods, except after placebo dosing in the metformin assessment period when there was ≥5 day washout.
(CSR: Table JPCK.5.2)

被験者数

計画例数：約 36 例

組入れ例数：40 例

投与例数：（治験薬が 1 回以上投与された被験者数）

- プラセボ＋メトホルミン：33 例（メトホルミンのみ投与された 2 例を含む）
- アベマシクリブ＋メトホルミン：35 例（メトホルミンのみ投与された 2 例を含む）
- 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

完了例数（評価可能な薬物動態データが得られている被験者）

- プラセボ＋メトホルミン：30 例
- アベマシクリブ＋メトホルミン：32 例
- プラセボ＋イオヘキソール：32 例
- アベマシクリブ＋イオヘキソール：33 例

追跡調査完了例数：25 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/m² とした。Cockcroft-Gault 式によって得られた推算クレアチニンクリアランスが ≥70 mL/min であり、スクリーニング時の血清クレアチニン値が基準値の範囲内にある者とした。

治験薬の用量及び投与方法

＜アベマシクリブ又はプラセボ＞

アベマシクリブ［（50 mg、[redacted]）（C3 製剤）］8 カプセル（計 400 mg）又はプラセボ 8 カプセルを経口投与した。

＜メトホルミン＞

メトホルミン錠（1000 mg）1 錠を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 時間後に経口投与した。

＜イオヘキソール＞

オムニパーク 300 注（5 mL；イオヘキソール 647 mg/mL 含有）を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 時間後に約 15 分かけて静脈内投与した。

投与期間

アベマシクリブ及びプラセボは、メトホルミン評価期間及びイオヘキソール評価期間でそれぞれ単回経口投与した。連続したアベマシクリブ又はプラセボ投与の間には少なくとも 16 日間の Washout 期間を設定し、上昇した血清クレアチニン値をベースラインまで下げるようにした。ただし、メトホルミン評価期間でのプラセボ投与後にクレアチニン上昇は予想されないこと、次の投与に移行する前にすべての検体採取を完了する目的から、メトホルミン評価期間でのプラセボ投与後の Washout 期間は少なくとも 5 日間とした。

評価項目

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ、メトホルミン及びイオヘキソールの血漿中濃度並びにメトホルミンの尿中濃度はバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ：薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）、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（$AUC_{0-\infty}$）、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（$AUC_{0-tlast}$）、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）及び定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}/F）とした。

メトホルミン：主要なパラメータは C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び腎クリアランス（CL_R）とした。他のパラメータは、$AUC_{0-tlast}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、V_{ss}/F 及びメトホルミンの尿細管分泌クリアランス（CL_{RS}）とした。

イオヘキソール：クリアランス（CL）

＜腎機能の指標＞

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、KIM-1 及び NGAL の尿中濃度を測定した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、理学的所見

解析方法

＜薬物動態＞

メトホルミン及びアベマシクリブ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。

メトホルミンの薬物動態に対するアベマシクリブの影響を評価した。メトホルミンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$、CL_R 及び CL_{RS} を対数変換し、線形混合効果モデルにより時期、順序及び処置（メトホルミン＋アベマシクリブとメトホルミン＋プラセボ）を固定効果、被験者を変量効果として解析

した。処置間差は逆変換し、メトホルミン＋プラセボに対するメトホルミン＋アベマシクリブの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。メトホルミンの t_{max} は Wilcoxon の符号付順位検定により解析し、t_{max} の処置間差の中央値とその 90% CI 及び p 値を算出した。

メトホルミンの薬物動態と同様の方法を用いて、GFR に対するアベマシクリブの影響を評価した。なお、プラセボ＋イオヘキソールを対照として、アベマシクリブ＋イオヘキソールを評価した。

＜腎機能の指標＞

クレアチニン、シスタチン C、KIM-1 及び NGAL の血清中濃度及び尿中濃度、クレアチニンクリアランスについて、ベースライン（投与前）とアベマシクリブ投与後を比較し、記述統計量により結果を要約した。

＜安全性＞

有害事象は一覧にし、安全性データは記述形式で要約した。各処置による症状の発現は程度別、治験担当医師評価による治験薬との因果関係別に示した。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 19.0 を用いた。臨床検査項目、バイタルサイン及び心電図は一覧にして、記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

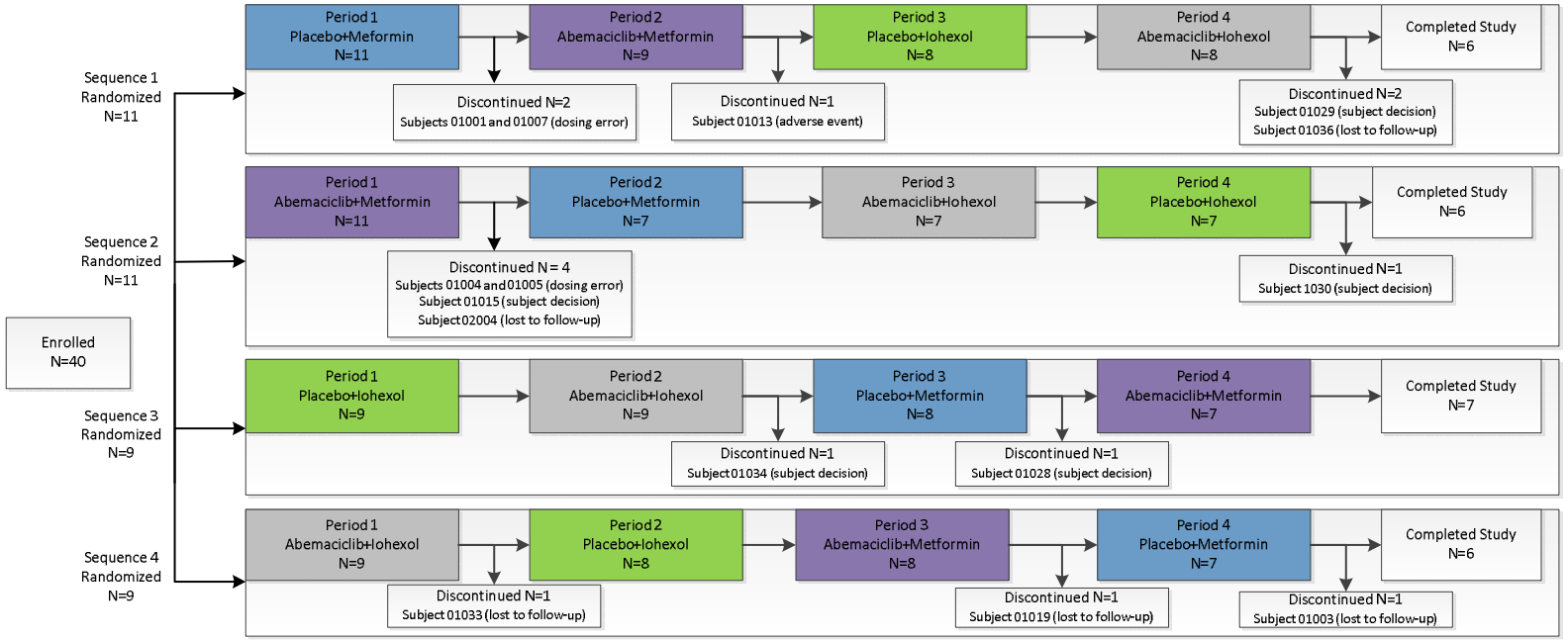
被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示す。

本治験に組み入れられた被験者 40 例すべてが無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された。25 例は治験を完了し、15 例は治験を中止した。

第 1 期の 1 日目に、被験者 4 例でプラセボ又はアベマシクリブの代わりにメトホルミンが誤って投与された。この誤投与に直ちに気が付き、薬物動態評価試料は採取されなかった。これらの被験者は治験を中止し、新たに被験者 4 例が治験に組み入れられた。

治験期間中に、被験者 1 例が第 2 期の 15 日目に発現した有害事象により治験を中止した（2.7.6.12.2.4.1.3 項参照）。

また、治験期間中に被験者 5 例が本人の意思により治験を中止した。



	Placebo+Metformin	Abemaciclib+Metformin	Placebo+Iohexol	Abemaciclib+Iohexol
Subjects with evaluable safety data (subjects dosed)	N = 33[a]	N = 35[b]	N = 32	N = 33
Subjects with evaluable PK data (including emesis)	N = 30[c]	N = 32[d]	N = 32	N = 33
Subjects with evaluable PK data (excluding emesis)	N = 30	N = 28[e]	N = 32	N = 30[f]

Abbreviations: PK = pharmacokinetic; N = number of subjects.
a Includes 2 patients (dosing error – received metformin only).
b Includes 2 patients (dosing error – received metformin only).
c Excludes 2 patients (dosing error), and 1 patient (large sampling time deviations).
d Excludes 2 patients (dosing error), and 1 patient (anomalous PK profile).
e Excludes 4 patients (emesis).
f Excludes 3 patients (emesis).
(CSR: Figure JPCK.6.1)

図 2.7.6.12-2 被験者の内訳（組み入れられた被験者）（JPCK 試験）

2.7.6.12.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.12-2 に示す。

男性が 4 例、女性が 36 例であり、年齢は 23～69 歳であった。

表 2.7.6.12-2 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPCK 試験）

		Overall (N = 40)
Age (years)	Mean (SD)	50.4 (10.6)
	Range	23 – 69
Age group number (%)	21-30 years	1 (2.5%)
	31-40 years	6 (15.0%)
	41-50 years	13 (32.5%)
	51-60 years	12 (30.0%)
	61-70 years	8 (20.0%)
Sex number (%)	Male	4 (10.0%)
	Female	36 (90.0%)
Ethnicity number (%)	Hispanic or Latino	8 (20.0%)
	Not Hispanic or Latino	32 (80.0%)
Race number (%)	Asian	3 (7.5%)
	Black or African American	18 (45.0%)
	White	19 (47.5%)
Weight (kg)	Mean (SD)	73.56 (11.22)
	Range	54.7 – 99.2
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	27.25 (3.06)
	Range	20.4 – 31.8

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

2.7.6.12.2.3 薬物動態

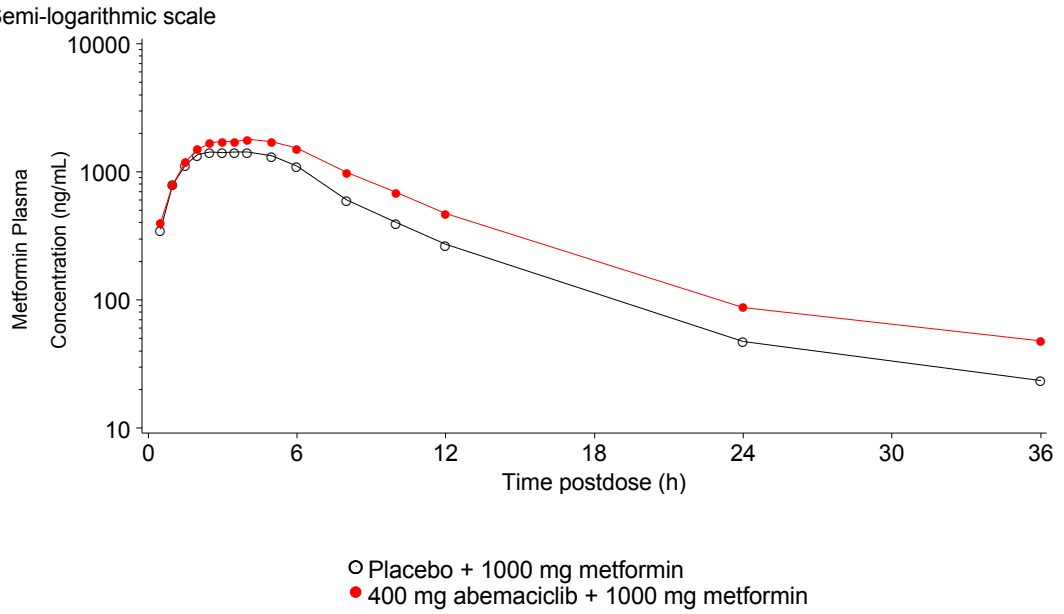
2.7.6.12.2.3.1 メトホルミンの薬物動態に対するアベマシクリブの影響

アベマシクリブ又はプラセボとの併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときのメトホルミンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-3 に示す。

アベマシクリブ又はプラセボとの併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときの t_{max} の中央値はプラセボとの併用投与下で 3.03 時間、アベマシクリブとの併用投与下で 3.50 時間であり、以後血漿中濃度は多相性に減少し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は共に約 6 時間であった（図 2.7.6.12-3）。メトホルミンの CL/F はプラセボ併用投与下では 83.0 L/h であり、アベマシクリブ併用投与下では 59.6 L/h であった。メトホルミンの V_{ss}/F はプラセボ併用投与下では 634 L であり、アベマシクリブ併用投与下では 526 L であった（表 2.7.6.12-3）。メトホルミンはほとんどが未変化体のまま腎排泄されることから、投与後 0～36 時間のメトホルミンの尿中排泄量（$Ae_{0\text{-}36}$）を用量で割ることにより算出したバイオアベイラビリティ（%）はアベマシクリブ併用投与下では 19.5%、プラセボ併用投与下では 25.5%であった（表 2.7.6.12-4）。

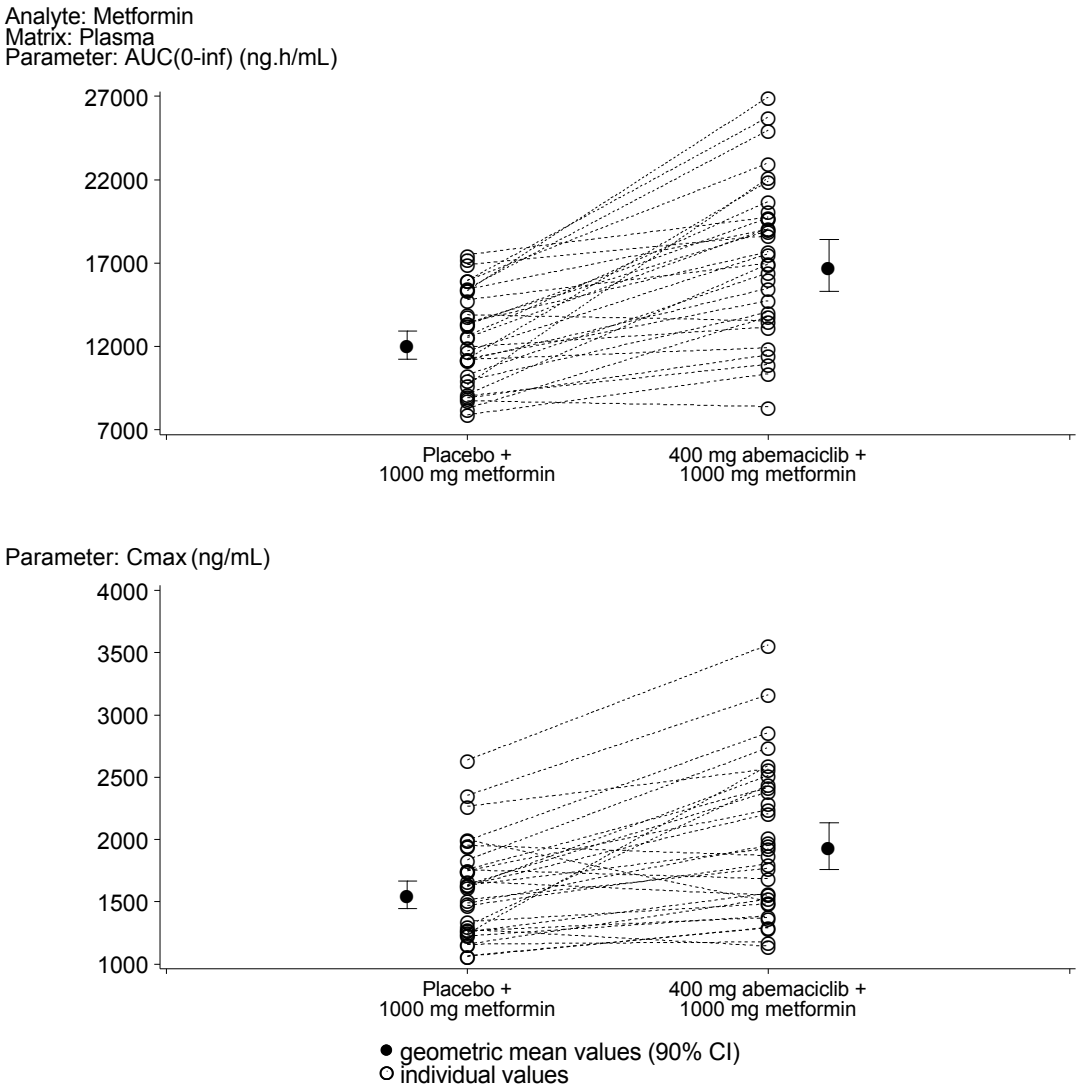
アベマシクリブ 400 mg を併用投与したときのメトホルミンの $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は、プラセボ併用投与下と比べてそれぞれ 37%［最小二乗幾何平均値の比 1.37（90% CI：1.28～1.46）］及び 22%［最小二乗幾何平均値の比 1.22（90% CI：1.13～1.30）］と統計学的に有意に増加した（表 2.7.6.12-5 及び図 2.7.6.12-4）。アベマシクリブとの併用投与下で、メトホ

ルミンの t_{max} はプラセボ併用投与下と比べ約 0.5 時間延長した（p = 0.070）（表 2.7.6.12-5 及び図 2.7.6.12-5）。アベマシクリブ 400 mg 併用投与下でのメトホルミンの CL_R 及び CL_{RS} はプラセボ併用投与下と比べてそれぞれ 45%［最小二乗幾何平均値の比 0.550（90% CI：0.504～0.600）］及び 62%［最小二乗幾何平均値の比 0.381（90% CI：0.323～0.450）］と統計学的に有意に減少した（表 2.7.6.12-5 及び図 2.7.6.12-6）。また、メトホルミン投与後 0～36 時間の未変化体の尿中排泄率（fe_{0-36}）はアベマシクリブ併用投与下（19.5%）で、プラセボ併用投与下（25.5%）よりも低かった（表 2.7.6.12-4）。



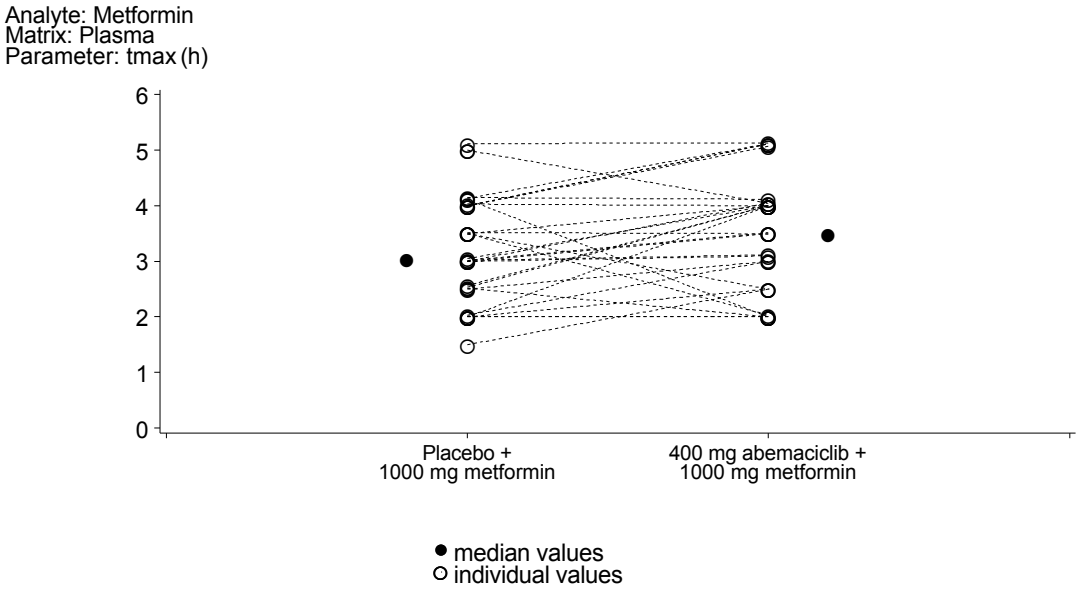
(CSR: Figure JPCK.7.1)

図 2.7.6.12-3 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときのメトホルミンの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）



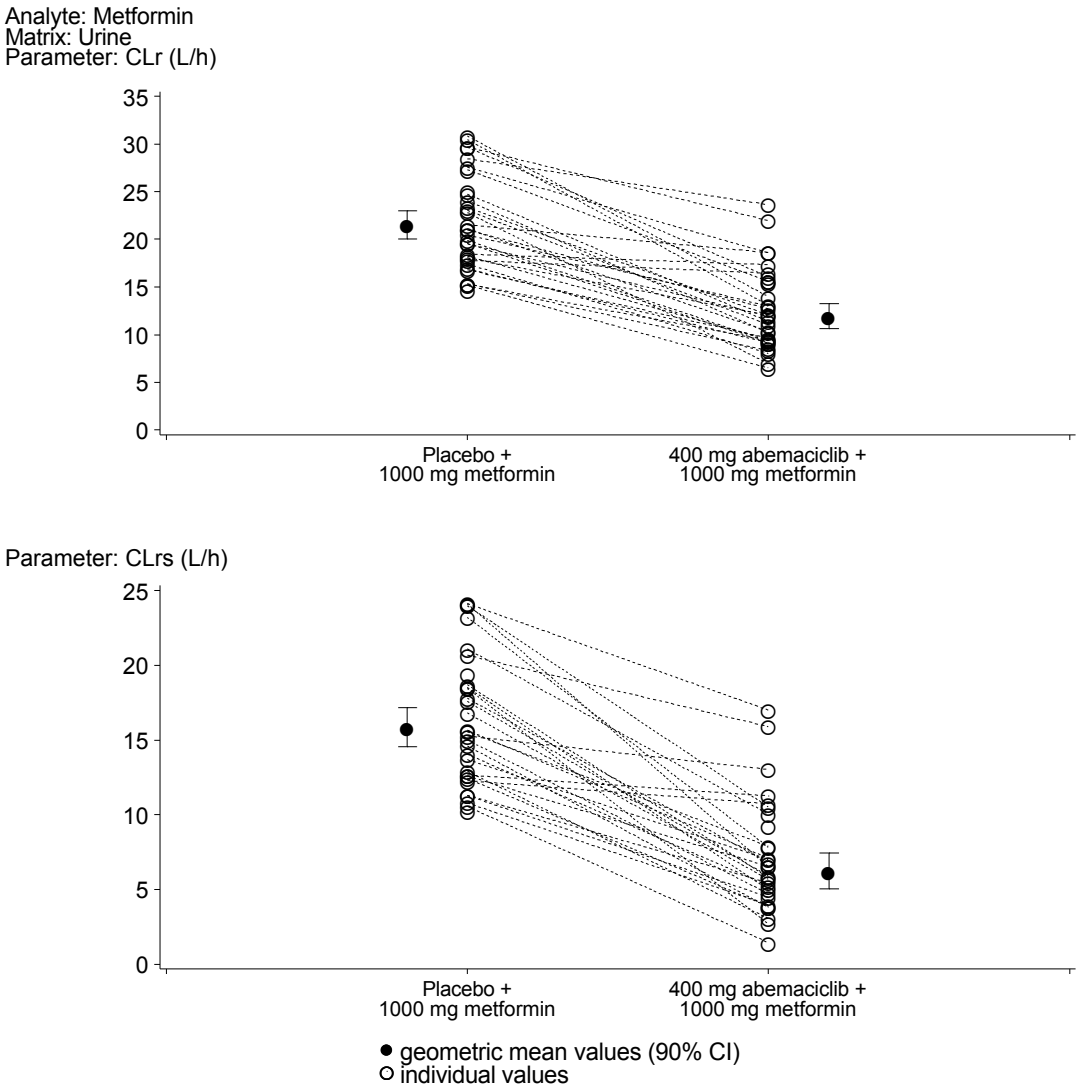
(CSR: Figure JPCK.7.2)

図 2.7.6.12-4 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときのメトホルミンの $AUC_{0-\infty}$（上図）並びに C_{max}（下図）の個別値及び幾何平均値（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）



(CSR: Figure JPCK.7.3)

図 2.7.6.12-5 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときのメトホルミンの t_{max} の個別値及び中央値（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）



(CSR: Figure JPCK.7.4)

図 2.7.6.12-6 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときのメトホルミンの CL_R（上図）並びに CL_{RS}（下図）の個別値及び幾何平均値（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

表 2.7.6.12-3 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Placebo + 1000 mg metformin (N = 30)	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (N = 28)
AUC_{0-36} (ng.h/mL)	11900 (23%)	16500 (29%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng.h/mL)	11900 (23%)	16500 (29%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	12100 (23%)	16800 (30%)
$\%AUC_{tlast-\infty}$ (%)	1.18 (60%)	1.73 (44%)
C_{max} (ng/mL)	1550 (23%)	1940 (31%)
t_{max}[a] (h)	3.03 (1.50-5.12)	3.50 (2.00-5.13)
$t_{1/2}$[b] (h)	5.99 (4.44-8.36)	6.16 (4.92-8.66)
CL/F (L/h)	83.0 (23%)	59.6 (30%)
V_z/F (L)	717 (29%)	530 (34%)
V_{ss}/F (L)	634 (22%)	526 (27%)

Abbreviations: $\%AUC_{tlast-\infty}$ = percentage of $AUC_{0-\infty}$ extrapolated; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC_{0-36} = area under the concentration versus time curve from time zero to time 36 hours postdose; $AUC_{0-tlast}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects studied; $t_{1/2}$ = 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 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).

(CSR: Table JPCK.7.2)

表 2.7.6.12-4 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときの尿中メトホルミンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	Placebo + 1000 mg metformin (N = 30)	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (N = 28)
CL_R (L/h)	21.5 (22%)	11.9 (35%)
CL_{RS} (L/h)	15.8[a] (26%)	6.14[b] (62%)
Ae_{0-36} (mg)	255 (20%)	195 (30%)
fe_{0-36} (%)	25.5 (20%)	19.5 (30%)

Abbreviations: Abbreviations: Ae_{0-36} = amount of drug excreted from time zero to time 36 hours postdose; CL_R = renal clearance; CL_{RS} = renal secretion clearance; CV = coefficient of variation; fe_{0-36} = fraction of dose excreted unchanged from time zero to time 36 hours postdose; N = number of subjects.

a N = 29.

b N = 25.

(CSR: Table JPCK.7.3)

表 2.7.6.12-5 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、メトホルミン 1000 mg を単回経口投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

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

Parameter	Treatment	N	Medians	Median of differences Test - Reference	Approximate 90% CI for the difference (Lower, Upper)	P-value
t_{max} (h)	Placebo + 1000 mg metformin (Reference)	24	3.03			
	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (Test)	24	3.76	0.500	(0, 0.983)	0.070

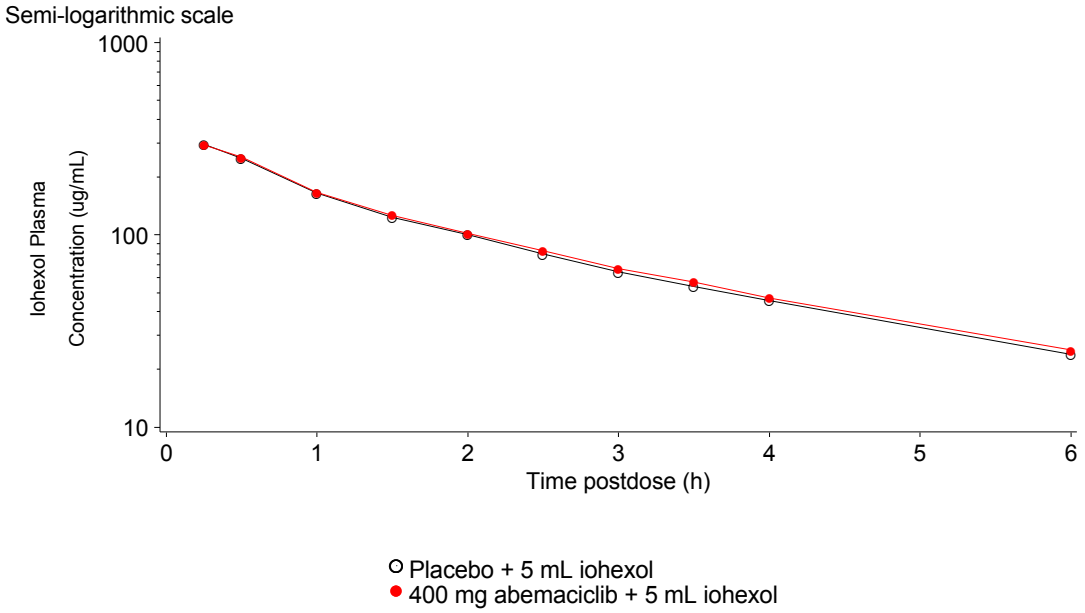
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CL_R = renal clearance; CL_{RS} = renal secretion clearance; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed concentration.
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect
t_{max} analyzed using a Wilcoxon signed rank test
(CSR: Table JPCK.7.4)

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

アベマシクリブ又はプラセボとの併用投与下で、イオヘキソールを静脈内投与したときのイオヘキソールの血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-6 に示す。

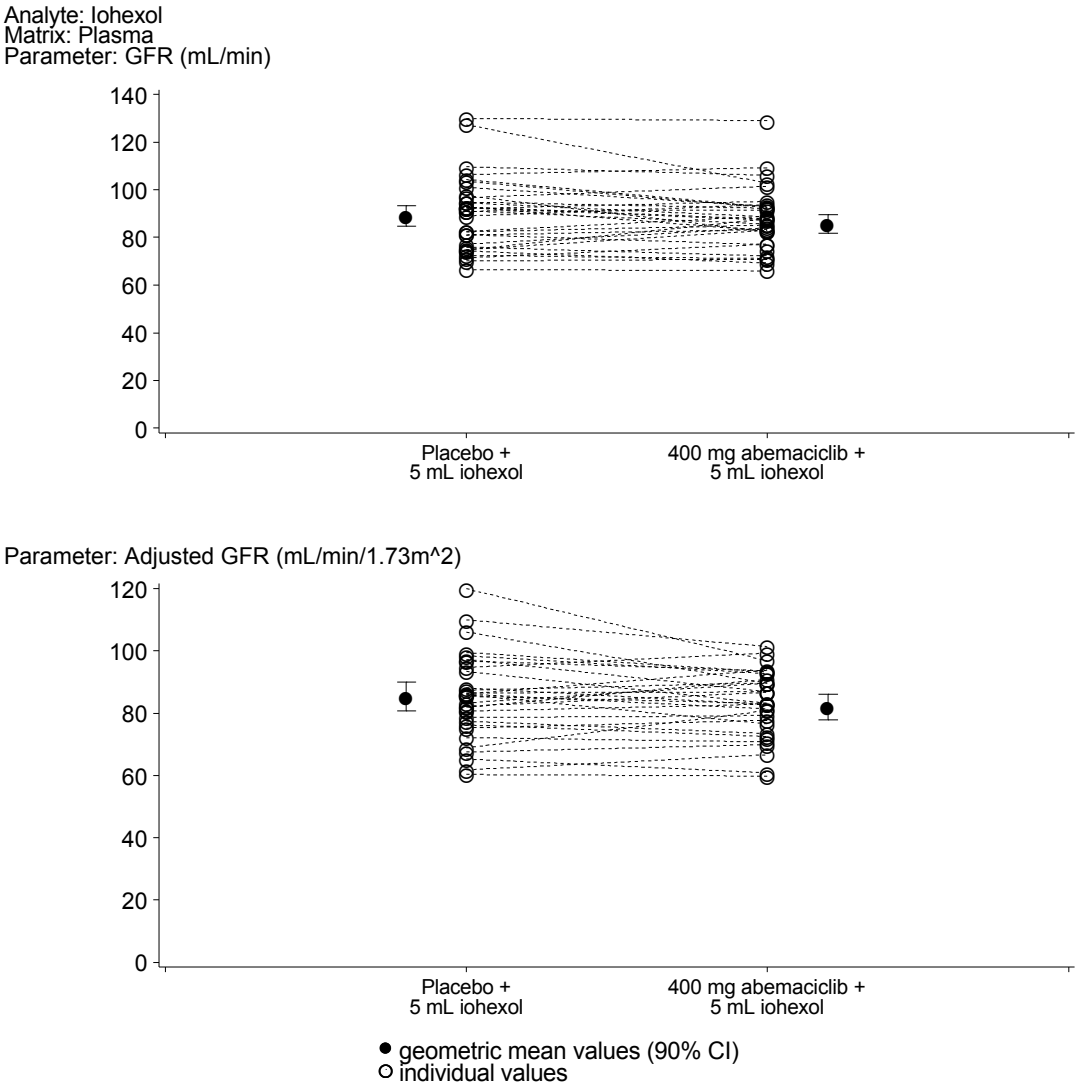
アベマシクリブ又はプラセボとの併用投与下で、イオヘキソールの静脈内投与終了後、イオヘキソールの血漿中濃度は二相性に減少し、血漿中濃度推移は重なっていた（図 2.7.6.12-7）。イオヘキソールのクリアランス（GFR）はアベマシクリブ又はプラセボとの併用投与下で同程度であった（表 2.7.6.12-6）。

アベマシクリブ又はプラセボとの併用投与下でのイオヘキソールの GFR の最小二乗幾何平均値の比は 0.982（90% CI：0.958～1.01）（最小二乗幾何平均値はプラセボ併用時 88.8 mL/min、アベマシクリブ併用時 87.2 mL/min）であった（表 2.7.6.12-7 及び図 2.7.6.12-8）。



(CSR: Figure JPCK.7.5)

図 2.7.6.12-7 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、イオヘキソール 3235 mg を単回静脈内投与したときのイオヘキソールの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）



(CSR: Figure JPCK.7.6)

図 2.7.6.12-8 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、イオヘキソール 3235 mg を単回静脈内投与したときの GFR（上図）並びに体表面積で補正した GFR（下図）の個別値及び幾何平均値（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

表 2.7.6.12-6 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、イオヘキソール 3235 mg を単回静脈内投与したときのイオヘキソールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**Placebo + 5 mL iohexol (N = 32)**	**400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (N = 30)**
C_{max} (μg/mL)	307 (21%)	317 (24%)
V (mL)	13600 (13%)	13300 (15%)
Kel (1/min)	0.00963 (28%)	0.00961 (28%)
CL (mL/min)	89.0 (17%)	85.6 (14%)
GFR (mL/min)	89.0 (17%)	85.6 (14%)
Adj GFR (mL/min/1.73m^2)	85.2 (18%)	81.6 (16%)

Abbreviations: Adj GFR = glomerular filtration rate adjusted for body surface area; CL = clearance; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GFR = glomerular filtration rate; Kel = elimination rate constant; N = number of subjects; V = volume of distribution.
Note: 5 mL of 647 mg/mL iohexol is equivalent to 3235 mg.
(CSR: Table JPCK.7.5)

表 2.7.6.12-7 健康被験者にプラセボ又はアベマシクリブ 400 mg の単回経口併用投与下で、イオヘキソール 3235 mg を単回静脈内投与したときの GFR の統計解析（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

Parameter	**Treatment**	**N**	**Geometric LS means**	**Ratio of geometric LS means test : reference**	**90% CI for the ratio(lower, upper)**
GFR (mL/min)	Placebo + 5 mL iohexol (Reference)	32	88.8		
	400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (Test)	30	87.2	0.982	(0.958, 1.01)

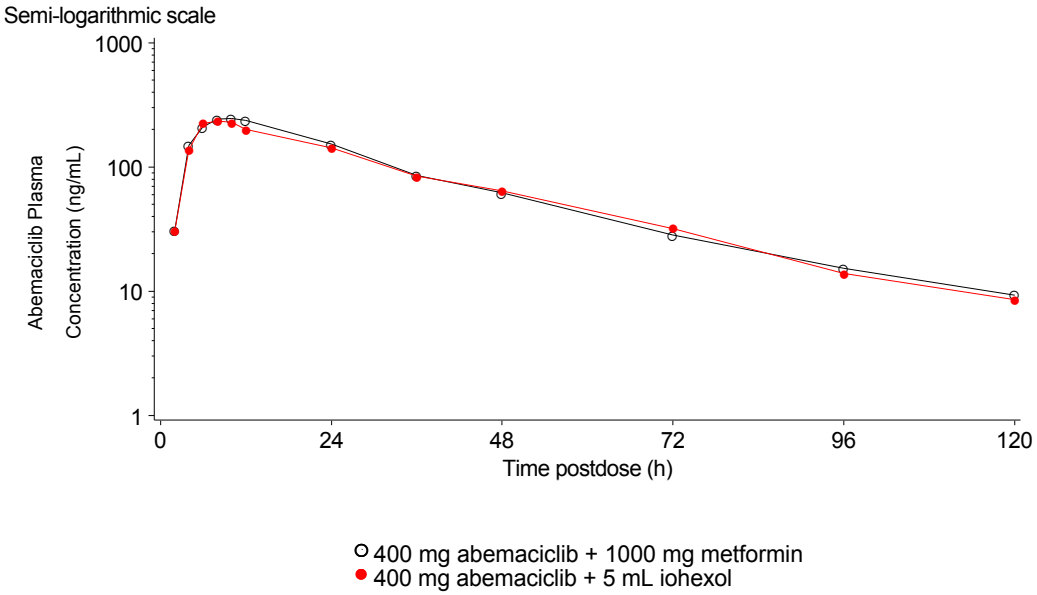
Abbreviations: CI = confidence interval; GFR = glomerular filtration rate; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect.
Note: 5 mL of 647 mg/mL iohexol is equivalent to 3235 mg.
(CSR: Table JPCK.7.6)

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

メトホルミン又はイオヘキソール併用投与下でアベマシクリブ 400 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 2.7.6.12-9 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-8 に示す。

メトホルミン又はイオヘキソール併用投与下でアベマシクリブ 400 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はメトホルミン併用投与下で 7540 ng･h/mL、イオヘキソール併用投与下で 7490 ng･h/mL であり、C_{max} の幾何平均値はメトホルミン併用投与下で 235 ng/mL、イオヘキソール併用投与下で 230 ng/mL であった（表 2.7.6.12-8）。これらの曝露量はアベマシクリブ

200 mg の 1 日 2 回投与で予測される定常状態における曝露量と同程度であった。メトホルミン及びイオヘキソール併用投与下での t_{max} の中央値はそれぞれ 9.06 時間及び 7.90 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 23.5 時間及び 21.7 時間であった（表 2.7.6.12-8）。



(CSR: Figure JPCK.7.7)

図 2.7.6.12-9 健康被験者にメトホルミン 1000 mg の単回経口投与又はイオヘキソール 3235 mg の単回静脈内投与下で、アベマシクリブ 400 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

表 2.7.6.12-8 健康被験者にメトホルミン 1000 mg の単回経口投与又はイオヘキソール 3235 mg の単回静脈内投与下で、アベマシクリブ 400 mg を単回経口投与したときの血漿中アベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCK 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
Parameter	**400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (N = 28)**	**400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (N = 30)**
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng.h/mL)	7290 (63%)	7040 (51%)[c]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng.h/mL)	7540 (65%)	7490 (56%)
$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$ (%)	2.55 (77%)	2.37 (109%)
C_{max} (ng/mL)	235 (59%)	230 (45%)
t_{max}[a] (h)	9.06 (6.00-24.30)	7.90 (5.98-24.07)
$t_{1/2}$[b] (h)	23.5 (13.0-48.6)	21.7 (12.4-41.3)
CL/F (L/h)	53.0 (65%)	53.4 (56%)
V_z/F (L)	1790 (48%)	1670 (39%)
V_{ss}/F (L)	1770 (52%)	1800 (41%)

Abbreviations: $\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$ = percentage of $AUC_{0\text{-}\infty}$ extrapolated; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; $AUC_{0\text{-}tlast}$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CL/F = apparent total body clearance calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects studied; $t_{1/2}$ = 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 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 = 29.
(CSR: Table JPCK.7.7)

2.7.6.12.2.4 安全性

2.7.6.12.2.4.1 有害事象

2.7.6.12.2.4.1.1 有害事象プロファイル

有害事象の要約を表 2.7.6.12-9 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.12-10 に示す。

治験薬を 1 回以上投与された被験者 40 例のうち、有害事象を発現した被験者の割合は 53%であり、治験担当医師により因果関係が否定されないと判断された有害事象を発現した被験者の割合は 45%であった。プラセボ及びメトホルミンの併用投与期間で治験担当医師により因果関係が否定されないと判断された有害事象を発現した被験者の割合は 24%、アベマシクリブ及びメトホルミンの併用投与期間では 34%、プラセボ及びイオヘキソールの併用投与期間では 0%、アベマシクリブ及びイオヘキソールの併用投与期間では 21%であった。ほぼすべての有害事象が軽度（グレード 1）であったが、中等度（グレード 2）が 4 例認められた（表 2.7.6.12-9）。

2 例以上の被験者に認められた有害事象は胃腸関連事象であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。最も発現割合が高かった有害事象は下痢（プラセボ及びメトホルミンの併用投与で 21%、アベマシクリブ及びメトホルミンの併用投与で 20%、アベマシクリブ及びイオヘキソールの併用投与で 9%）であり、次いで認められた有害事象は悪心（プラセボ及びメトホル

ミンの併用投与で 6%、アベマシクリブ及びメトホルミンの併用投与で 11%、アベマシクリブ及びイオヘキソールの併用投与で 12%）、嘔吐（アベマシクリブ及びメトホルミンの併用投与で 11%、アベマシクリブ及びイオヘキソールの併用投与で 9%）、腹痛（プラセボ及びメトホルミンの併用投与で 3%、アベマシクリブ及びメトホルミンの併用投与で 11%）、鼓腸（プラセボ及びメトホルミンの併用投与で 6%、アベマシクリブ及びメトホルミンの併用投与で 3%）であった（表 2.7.6.12-10）。

表 2.7.6.12-9 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPCK 試験）

Treatment	Subjects [%] with Adverse Events (All Causalities)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (All Causalities)		Subjects [%] with Adverse Events (Drug-Related)	Number and CTCAE Grade of Adverse Events (Drug-Related)	
Placebo + 1000 mg metformin (N = 33)	9 [27.3%]	1	19	8 [24.2%]	1	15
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	19		Total	15
400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (N = 35)	13 [37.1%]	1	25	12 [34.3%]	1	24
		2	4		2	4
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	29		Total	28
Placebo + 5 mL iohexol (N = 32)	1 [3.1%]	1	2	0 [0.0%]	1	0
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	2		Total	0
400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (N = 33)	9 [27.3%]	1	13	7 [21.2%]	1	11
		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	13		Total	11
Overall (N = 40)	21 [52.5%]	1	59	18 [45.0%]	1	50
		2	4		2	4
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	63		Total	54

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of subjects.
Note: Only the maximum CTCAE grade of each adverse event is reported.
CTC Grade: 1 = Mild; 2 = Moderate; 3 = Severe; 4 = Life Threatening; 5 = Fatal.
CTCAE version 4.03.
Treatments shown are planned treatments for that period, 2 subjects received metformin without placebo and 2 subjects received metformin without abemaciclib.
(CSR: Table JPCK.8.1)

表 2.7.6.12-10 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）
（JPCK 試験）

基本語	MedDRA Preferred Term[b]	Number of Adverse Events[a] [Number of Subjects with Adverse Events] Placebo + 1000 mg metformin (N = 33)	400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (N = 35)	Placebo + 5 mL iohexol (N = 32)	400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (N = 33)	Overall (N = 40)
下痢	Diarrhoea	7 [7]	7 [7]		3 [3]	17 [12]
悪心	Nausea	2 [2]	5 [4]		4 [4]	11 [7]
嘔吐	Vomiting		4 [4]		3 [3]	7 [4]
腹痛	Abdominal pain	1 [1]	4 [4]			5 [5]
鼓腸	Flatulence	2 [2]	1 [1]			3 [3]

Abbreviations: N = number of subjects studied.
a Adverse events with a change in CTC grade are only counted one time.
Treatments shown are planned treatments for that period, 2 subjects received metformin without placebo and 2 subjects received metformin without abemaciclib.
b MedDRA version 19.0.
(CSR: Table JPCK.8.2)

2.7.6.12.2.4.1.2　死亡及び重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は本治験では認められなかった。

2.7.6.12.2.4.1.3　有害事象による中止

被験者 1 例が有害事象のため治験を中止した。当該被験者は第 [redacted] 期で[redacted]、第 2 期でアベマシクリブ及び[redacted]し、第 2 期の 15 日目に ALP 増加、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加が認められた。これらの事象のため、第 [redacted] 期で当該被験者は治験を中止した。アベマシクリブの曝露量は[redacted]であった。

2.7.6.12.2.4.2　臨床検査値

肝臓酵素検査値の増加で治験中止に至った被験者 1 例を除いては、臨床的に重要な臨床検査値の異常変動は認められなかった。

肝臓酵素検査値の増加の有害事象を発現した被験者は第 [redacted] 期に[redacted]、第 2 期にアベマシクリブ及び[redacted]された。第 2 期の投与後約 14 日で[redacted]の ALP 増加、ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加が認められ、第 [redacted] 期は[redacted]た。第 [redacted] 期及び第 [redacted] 期の [redacted]であったが、第 [redacted] 期の入院後検査では[redacted]していた。[redacted]は第 [redacted] 期のアベマシクリブ及び[redacted]の投与後 [redacted] 日であり、[redacted]ため有害事象として報告された。[redacted]まで約 [redacted] 日を要した。[redacted]は第 [redacted] 期の投与前 [redacted] 日でそれぞれ [redacted] であったが、同日に再測定し、[redacted]た。第 [redacted] 期及び第 [redacted] 期の [redacted]であったが、第 [redacted] 期の [redacted] 日目に [redacted]し、[redacted] 日後の[redacted]していた。[redacted]

[redacted]第[redacted]期開始時の検査では[redacted]おり、翌日（第[redacted]期のアベマシクリブ及び[redacted]の投与後[redacted]日）にそれぞれ[redacted]し、有害事象として報告された。[redacted]したが、[redacted]するのにそれぞれ約[redacted]日及び約[redacted]日を要した。総ビリルビンは全期で基準範囲内であった。[redacted]は第[redacted]期[redacted]日目に[redacted]の約[redacted]倍まで[redacted]した。[redacted]は、第[redacted]期のアベマシクリブ及び[redacted]の投与後[redacted]日に、[redacted]の約[redacted]倍になり、有害事象として報告された。[redacted]するのに約[redacted]日を要した。当該被験者はこれらの有害事象が認められている間、無症候性であり、薬剤による治療を行わず回復した。

2.7.6.12.2.4.3　バイタルサイン

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。

2.7.6.12.2.4.4　心電図

心電図パラメータにおいて臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.12.2.4.5　腎機能の指標

メトホルミン又はイオヘキソールとプラセボ又はアベマシクリブを併用投与したときの最高血清中クレアチニン濃度及び同じ時間に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）を表 2.7.6.12-11 に示す。

アベマシクリブ投与後に血清クレアチニン濃度が最も高くなる時間で、CKD-Epi 式を用いて算出した推算 GFR（eGFR）値は、高いクレアチニン値に対応して減少を示した。一方で、同時点でシスタチン C を用いて算出した eGFR は変化しなかった（表 2.7.6.12-11）。プラセボ又はアベマシクリブをメトホルミン又はイオヘキソールと併用投与しても、シスタチン C、NGAL 又は KIM-1 の血清中及び尿中濃度に腎障害を示唆するような傾向は認められなかった。シスタチン C を除いて、これらの探索的な腎機能の指標には大きな個体間変動が認められた。治験期間中治験薬投与後に血中尿素窒素の重要な変化は認められなかった。

表 2.7.6.12-11 健康被験者にメトホルミン 1000 mg の単回経口投与又はイオヘキソール 3235 mg の単回静脈内投与下で、プラセボ又はアベマシクリブ 400 mg を単回経口投与したときの最高血清中クレアチニン濃度及び同じ時間に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）（JPCK 試験）

	Geometric Mean (CV%)			
Parameter	**Placebo + 1000 mg metformin (N = 31)**	**400 mg abemaciclib + 1000 mg metformin (N = 33)**	**Placebo + 5 mL iohexol (N = 32)**	**400 mg abemaciclib + 5 mL iohexol (N = 33)**
Maximum serum creatinine(mg/dL)	1.08 (14%)	1.21 (14%)	1.12 (16%)	1.26 (14%)
eGFR (CKD-Epi) (mL/min/1.73 m^2)	65.4 (20%)	57.2 (16%)	62.2 (21%)	53.6 (19%)
eGFR (per serum cystatin C) (mL/min/1.73 m^2)	113 (14%)	114 (12%)	115 (12%)	117 (12%)
Actual GFR			89.0 (17%)	86.7 (14%)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GFR = glomerular filtration rate; N = number of subjects.
(CSR: Table JPCK.8.3)

2.7.6.12.3 結論

- メトホルミンは腎トランスポーターである OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であるため、アベマシクリブとメトホルミンを併用投与すると、アベマシクリブが OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、メトホルミンの曝露量の有意な増加とメトホルミンの腎クリアランスの有意な減少が認められた。アベマシクリブとメトホルミンを併用する際には注意して投与することが推奨される。
- イオヘキソールのクリアランスの結果から、アベマシクリブは GFR に影響しなかった。
- 血清クレアチニン（CKD-Epi 式）を用いて算出した eGFR はアベマシクリブの投与により減少したが、実際の GFR 値を反映していない。一方、シスタチン C 値から計算した eGFR はアベマシクリブを投与しても変化はなく、実際の GFR 値とより一致していた。
- メトホルミン 1000 mg 又はイオヘキソール 3235 mg とアベマシクリブ 400 mg の併用投与は、健康被験者への忍容性は良好であった。

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）

2.7.6.13.1 試験方法

標題

Disposition of [^{14}C]-LY2835219 Following Oral Administration 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：2013 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2013 年 10 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＞

健康被験者に[^{14}C]-LY2835219（[^{14}C]-アベマシクリブ）150 mg（約 5 μCi）を単回経口投与したときの放射能及びアベマシクリブの体内動態を評価する。

＜副次的目的＞

- [^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg（約 5 μCi）を単回経口投与したときの血漿中の総放射能、アベマシクリブとその代謝物である LSN2878851（M1）、LSN2839567（M2）、LSN3106729（M18）及び LSN3106726（M20）の薬物動態を評価する。
- 尿、便及び（可能であれば）呼気中に排泄される放射能よりマスバランスを評価する。
- 血漿、尿及び便中のアベマシクリブの主な代謝物を同定する。
- 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安全性及び忍容性を探索的に評価する。

試験デザイン

本治験は健康被験者を対象とした非盲検、第 I 相試験であり、[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg（約 5 μCi）を単回経口投与したときの放射性標識アベマシクリブの体内動態を評価した。

被験者数

計画例数：最大 8 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）：6 例

完了例数：6 例

対象

健康被験者男女で、年齢は 18～65 歳、body mass index（BMI）は 18～29 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 150 mg を経口液剤として単回投与した。治験薬には非標識及び放射性標識アベマシクリブが含有されており、有効成分 150 mg 中に約 5 μCi の放射能が含まれていた。

投与期間

被験者は投与前日（-1 日目）に治験実施医療機関に入院した。被験者は 1 日目の午前に単回経口投与され、その後、最長で投与後 14 日間（15 日目まで）入院した。なお、被験者は投与後 8 日目から投与後 15 日目の間に、投与された放射能（実際の用量に基づく）の 90%以上が尿又は便から回収された場合、退院することとした。

評価項目

＜薬物動態解析及び代謝物プロファイリング＞

総放射能、アベマシクリブ及びその代謝物（M1、M2、M18 及び M20）の血漿中濃度を測定するために、投与後 336 時間まで静脈血検体を採取した。なお、代謝物プロファイリング用に投与後 72 時間まで静脈血検体を採取した。

＜マスバランス及び代謝物プロファイリング＞

投与後 168 時間までの尿及び便を連続的に採取し、その後は設定した採取終了基準に達するまで 24 時間ごとに採取した。また、$^{14}CO_2$ 分析のため、投与後 48 時間まで呼気を採取した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ及びその代謝物（M1、M2、M18 及び M20）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（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法を用いて測定した。血漿中放射能濃度は、加速器質量分析法により測定した。

＜薬物動態＞

最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、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 $AUC_{0\text{-}\infty}$で外挿された面積の割合（$\%AUC_{tlast\text{-}\infty}$）を算出した。また、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）、アベマシクリブに対する代謝物の $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づく metabolic ratio（MR AUC）及び C_{max} に基づく metabolic ratio（MR C_{max}）を算出した。

＜排泄及びマスバランス＞

尿、便及び呼気（可能であれば）中に排泄された総放射能の割合（%）を算出した。

＜代謝物プロファイル及びその同定＞

血漿、尿及び便中の代謝物プロファイルは高速液体クロマトグラフィー加速器質量分析法及び液体クロマトグラフィー質量分析法（liquid chromatography - mass spectrometry：LC-MS）により

行った。Accurate mass LC-MS 及び LC-MS/MS を用いて、血漿及び便中のアベマシクリブ及びその代謝物の同定を行った。

＜安全性＞

有害事象の要約は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.02 の内容に従い、CTCAE の用語、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）Version 16.0 の器官別大分類及び基本語、CTCAE 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、必要に応じて標準的な記述統計量により要約した。

＜統計解析＞

薬物動態、代謝物プロファイリング又は安全性データは一覧表を作成し、必要に応じて要約した。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

6 例の健康被験者が組み入れられ、[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg（約 5 μCi）を単回経口投与され、全例が治験を完了した。

2.7.6.13.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.13-1 に示す。

組み入れられた健康被験者は 6 例であり、男性が 3 例、女性が 3 例であった。年齢は 28～59 歳であり、BMI は 21.2～28.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.13-1 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPBD 試験）

Subject Number	Age (years)	Sex	Race	Height[a] (cm)	Weight[a] (kg)	Body Mass Index (kg/m^2)
[redacted]						

[a] Screening height and weight.
(CSR: Table JPBD.6.1)

2.7.6.13.2.3 薬物動態

＜薬物動態の要約＞

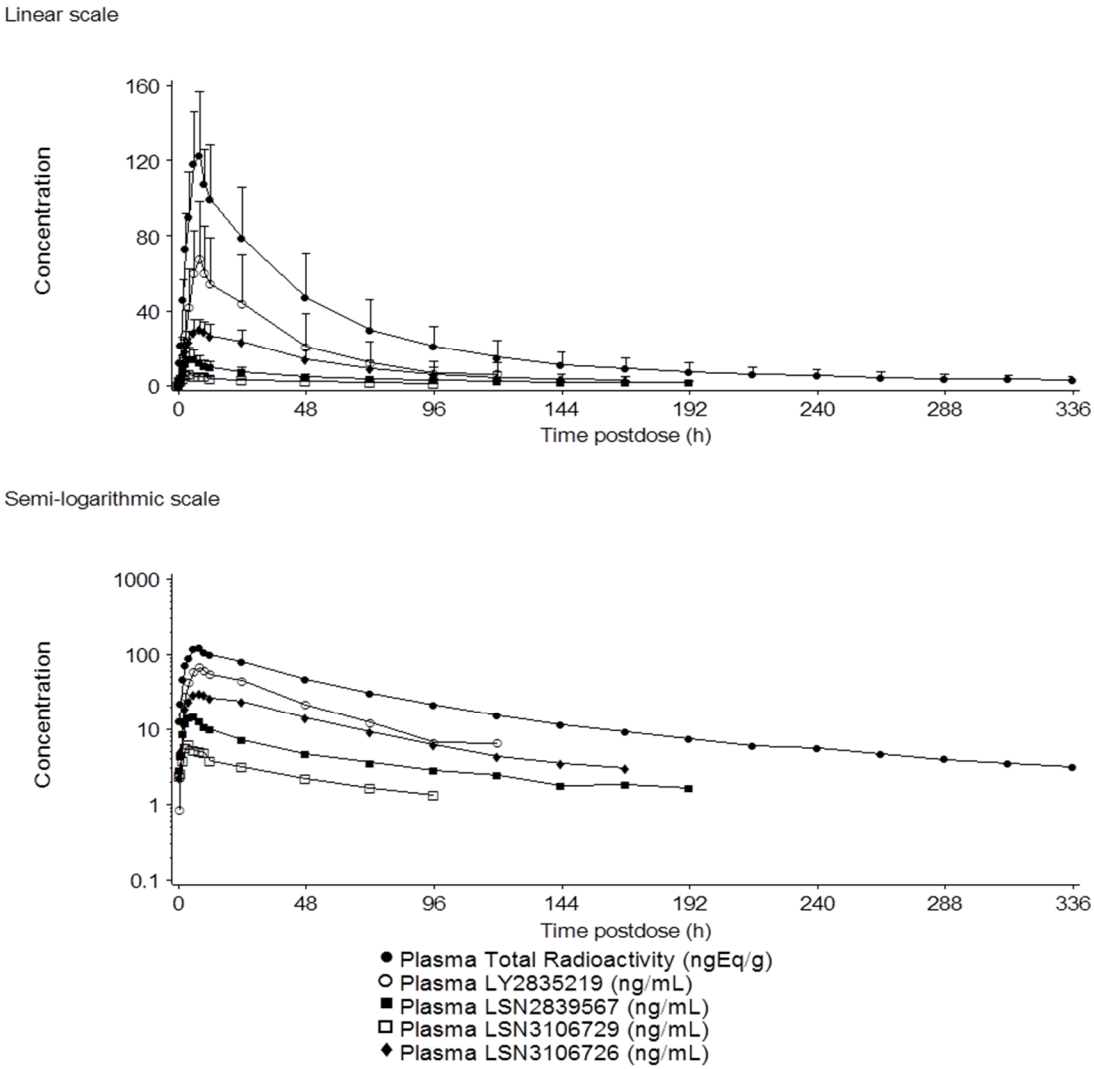
[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg（約 5 μCi）を単回経口投与したときのアベマシクリブ、その代謝物及び総放射能の血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-1 に、アベマシクリブ、その代謝物及び総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-2 に示す。

経口投与後、アベマシクリブは緩やかに吸収され、投与後 8 時間（t_{max} の中央値）に最高値に達した後、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 29 時間であった。血漿中総放射能は投与後 8 時間（t_{max} の中央値）に最高値を示した後、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 108 時間であった。

血漿中総放射能に対するアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ約 34%及び約 52%であったことから、アベマシクリブの代謝物の存在が示唆された。

代謝物である LSN3106726（M20）、LSN2839567（M2）及び LSN3106729（M18）の定量分析の結果、血漿中総放射能に対する代謝物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、M20 が約 26%及び約 25%、M2 が約 13%及び約 12%、M18 が約 5%及び約 5%であった。M1 の血漿中濃度は、採血期間を通しておおむね定量下限濃度付近又はそれより低値であった。アベマシクリブ（未変化体）及びその代謝物の $AUC_{0-\infty}$の総和は、血漿中総放射能の約 78%であった。定性的 LC-MS プロファイリングの結果から、上記の未変化体及びその代謝物に加え、新たな血漿中代謝物として M22（N-脱イソプロピル体）が同定された。M22 はすべての被験者の血漿中に検出された。

MR の結果から、代謝物のうち M20 が血漿中で最も多く、MR AUC 及び MR C_{max} の平均値はそれぞれ 0.707 及び 0.444 であった。次いで M2 が多く、MR AUC 及び MR C_{max} の平均値はそれぞれ 0.416 及び 0.250 であり、M18 は最も少なく、それぞれ 0.149 及び 0.0978 であった。



(CSR: Figure JPBD.7.1)

図 2.7.6.13-1 健康被験者に[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ、その代謝物及び総放射能の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（上図：普通目盛、下図：片対数目盛）（JPBD 試験）

表 2.7.6.13-2 健康被験者に[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ、その代謝物及び総放射能の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］（JPBD 試験）

Parameter	Plasma LY2835219 (N = 6)	Plasma LSN2839567 (M2) (N = 6)	Plasma LSN3106729 (M18) (N = 6)	Plasma LSN3106726 (M20) (N = 6)	Plasma Total Radioactivity[a] (N = 6)
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	2310 (85)	756 (40)	242 (21)	1760 (43)	6580 (41)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	2370 (83)	930 (37)	344 (13)	1830 (42)	7010 (42)
%AUC (t_{last}-∞)[b]	2.10 (1.24-3.79)	18.5 (14.9-24.3)	28.1 (22.7-43.1)	3.78 (2.72-5.82)	5.83 (3.37-7.43)
C_{max} (ng/mL)	63.7 (49)	15.0 (31)	6.08 (35)	30.9 (19)	123 (27)
t_{max} (h)[c]	8.00 (6.00-8.00)	6.00 (4.00-6.00)	4.00 (0.50-8.00)	8.00 (6.00-10.00)	8.00 (6.00-10.00)
$t_{1/2}$ (h)[b]	29.0 (18.7-61.3)	104 (65.2-158)	55.9 (34.5-81.0)	43.1 (28.4-71.5)	108 (75.2-131)
CL/F (L/h)	63.4 (83)	NA	NA	NA	NA
V_z/F (L)	2650 (35)	NA	NA	NA	NA
V_{ss}/F (L)	2590 (44)	NA	NA	NA	NA
MR AUC	NA	0.416 (41)	0.149 (88)	0.707 (35)	NA
MR C_{max}	NA	0.250 (42)	0.0978 (68)	0.444 (37)	NA

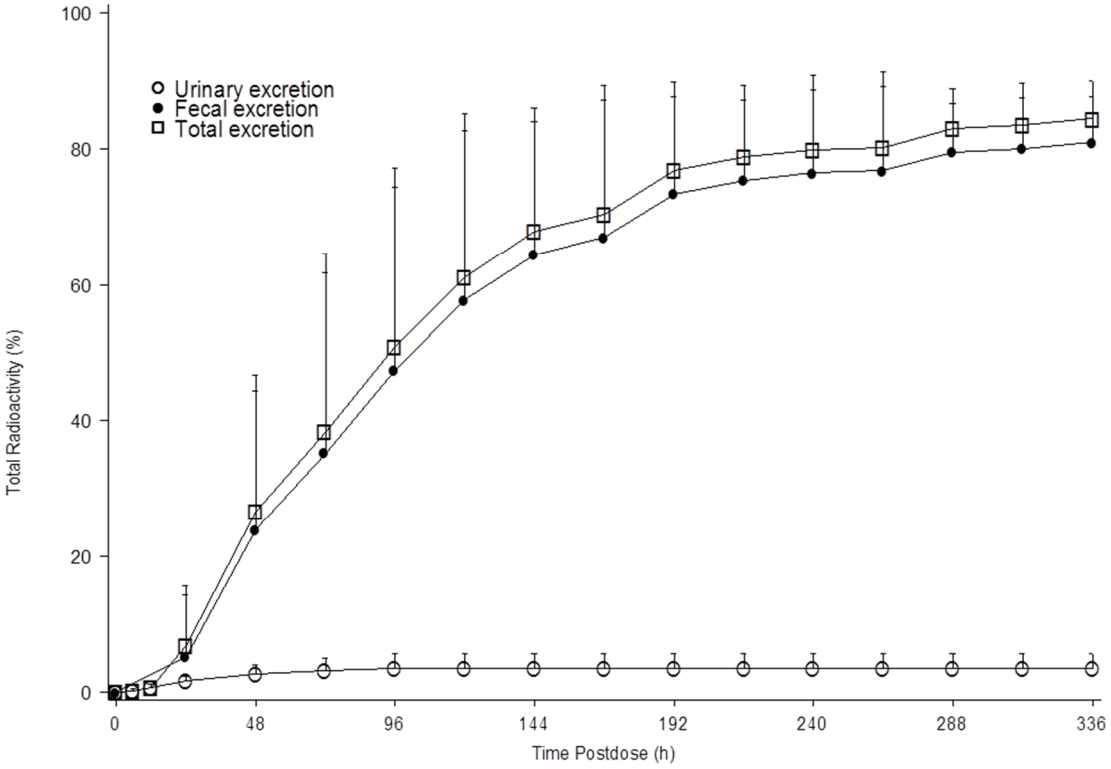
Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; %AUC(t_{last}-∞) = percentage of AUC(0-∞) extrapolated; C_{max} = maximum observed drug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

[a] Data presented in ng equivalents per gram
[b] Geometric mean (min-max) data
[c] Median (min-max) data
(CSR: Table JPBD.7.3)

＜排泄及びマスバランス＞

投与後 336 時間までの尿及び便中における累積総放射能排泄率を図 2.7.6.13-2 に示す。

投与後 336 時間までの尿及び便中における総放射能回収率の平均値（±標準偏差、以下同様）は 84.4%（±5.51%）、被験者別の総放射能回収率の範囲は 75.2%～91.1%であった。総放射能回収率が 75.2%であった 1 例の被験者では、最終採取期間（312～336 時間）での排泄が完全ではなかったが、全体的な排泄傾向は他の被験者と類似していた。投与後 336 時間までに便中から回収された総放射能の平均値は 81.0%（±6.71%）、尿中から回収された総放射能の平均値は 3.43%（±2.20%）であった。呼気への排泄は認められなかった。したがって、アベマシクリブ及びその代謝物の主な排泄経路は便中排泄であり、投与後 192 時間までの便中における総放射能回収率は 73.4%であった。



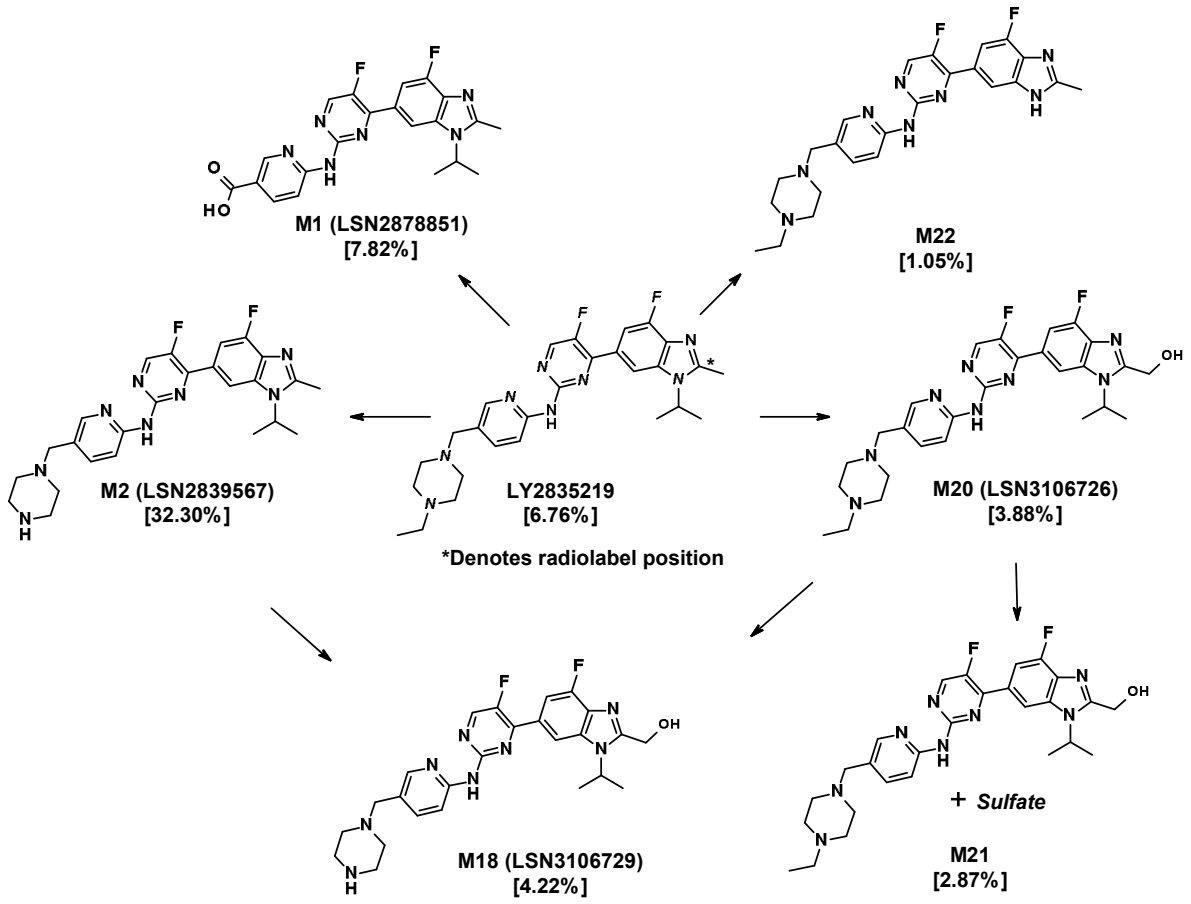
(CSR: Figure JPBD.7.3)

図 2.7.6.13-2 健康被験者に[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときの尿及び便中における累積総放射能排泄率（平均値 + 標準偏差）（JPBD 試験）

＜代謝物プロファイリング及びその同定＞

[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときのヒト血漿中及び／又は便中から未変化体及び 6 種の代謝物が検出された。尿中に排泄された総放射能量は低かったため、尿検体では評価しなかった。血漿中の代謝物プロファイルは被験者間で定性的には類似しており、未変化体及び 5 種の代謝物（M1、M2、M18、M20 及び M22）が検出された。未変化体及び 3 種の代謝物（M2、M18 及び M20）の $AUC_{0-\infty}$の総和は、血漿中総放射能の約 78%であった。未変化体及び血漿中で検出された代謝物に加え、便中では M20 の硫酸抱合体（M21）が検出された。便中におけるアベマシクリブ及びその代謝物の概要は図 2.7.6.13-3 のように推定された。

投与後 216 時間までに投与量の 75.4%が便中に排泄され、便中では投与量の約 7%が未変化体として、52%が代謝物として同定された。したがって、経口投与後、アベマシクリブは主に酸化的代謝によって消失し、次いで主要な消失経路として、N-脱エチル化された代謝物が胆汁中に排泄された。



（CSR: Figure JPBD.9.2）

図 2.7.6.13-3 健康被験者に [^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときの便中のアベマシクリブ及びその代謝物の推定放射能量（%）（JPBD 試験）

2.7.6.13.2.4　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 6 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.13.2.4.1　有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.13-3 に示す。

[^{14}C]-アベマシクリブを投与した 6 例中 1 例に[^{14}C]-アベマシクリブと因果関係がある頭痛が認められたが、それ以外は健康状態によるもの、又は治験手順との因果関係ありと判断された。重症度は、中等度の事象が 1 件（息詰まり）認められたことを除き、すべて軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。すべての有害事象は処置なしで回復した。

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 2.7.6.13-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（JPBD 試験）

基本語	MedDRA Preferred Term[a]	Number of Adverse Events [Number of Subjects with Adverse Events]
血管穿刺部位血腫	Vessel puncture site haematoma	2 [2]
血管穿刺部位疼痛	Vessel puncture site pain	1 [1]
血管穿刺部位腫脹	Vessel puncture site swelling	1 [1]
毛包炎	Folliculitis	1 [1]
擦過傷	Excoriation	1 [1]
四肢痛	Pain in extremity	1 [1]
頭痛	Headache	1 [1]
息詰まり	Choking	1 [1]
	Total	9 [4]

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
[a] MedDRA version 16.0.
(CSR: Table JPBD.8.1)

2.7.6.13.2.4.2 臨床検査値

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。臨床検査値が基準値から外れた被験者が認められたが、臨床的に重要なものではなかった。

[redacted] 1 例の被験者ではベースラインとなる[redacted]日目の[redacted]であった。投与約[redacted]時間後、[redacted]し、[redacted]であった。[redacted]時間までに[redacted]し、[redacted]日目も[redacted]であった。退院時、[redacted]した。

2.7.6.13.2.4.3 バイタルサイン

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。

2.7.6.13.2.4.4 心電図

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。

2.7.6.13.3 結論

- 健康被験者に[^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg（約 5 μCi）を単回経口投与したときの血漿中アベマシクリブの薬物動態は、投与後 8 時間（t_{max} の中央値）に最高値に達した後、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 29 時間であった。血漿中総放射能は投与後 8 時間（t_{max} の中央値）に最高値を示した後、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 108 時間であった。
- 血漿中総放射能に対するアベマシクリブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ約 34%及び約 52%であったことから、アベマシクリブの代謝物の存在が示唆された。代謝物である M20、M2 及び M18 の定量分析の結果、血漿中総放射能に対する代謝物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、M20 が約 26%及び約 25%、M2 が約 13%及び約 12%、M18 が約 5%及び約 5%であった。未変化体及びその代謝物の $AUC_{0-\infty}$の総和は、血漿中総放射能の約 78%であった。定性的

LC-MS プロファイリングの結果から、上記の未変化体及びその代謝物に加え、すべての被験者の血漿中に代謝物 M22（N-脱イソプロピル体）が検出された。

- 定量的なマスバランスにより、投与後 336 時間までの尿及び便中における総放射能回収率の平均値（±標準偏差、以下同様）は 84.4%（±5.51%）、被験者別の回収率の範囲は 75.2%～91.1%であった。投与後 336 時間までに便中から回収された総放射能の平均値は 81.0%（±6.71%）、尿中から回収された総放射能の平均値は 3.43%（±2.20%）であった。呼気への排泄は認められなかった。したがって、アベマシクリブ及びその代謝物の主な排泄経路は便中排泄であり、投与後 192 時間までの便中における総放射能回収率は 73.4%であった。
- [^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときのヒト血漿及び便中から未変化体及び 6 種の代謝物が検出された。投与後 216 時間までに投与量の 75.4%が便中に排泄され、便中で投与量の約 7%が未変化体として、52%が代謝物として同定された。したがって、経口投与後、アベマシクリブは主に酸化的代謝によって消失し、次いで主要な消失経路として、N-脱エチル化された代謝物が胆汁中に排泄された。
- [^{14}C]-アベマシクリブ 150 mg を単回経口投与したときの健康被験者における忍容性は良好であった。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図検査において臨床的に重大な安全性上の懸念は認められなかった。

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）

2.7.6.14.1 試験方法

標題

A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Determine the Exposure-Response Relationship between Abemaciclib and QT Interval 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 ■ 日（最初の被験者の文書による同意取得日）

試験完了：2016 年 7 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＞

アベマシクリブ（LY2835219）を用量漸増により単回経口投与したときのアベマシクリブ及びその代謝物［LSN2839567（M2）及び LSN3106726（M20）］の血漿中濃度と QT 間隔との関連性を評価する。

＜副次目的＞

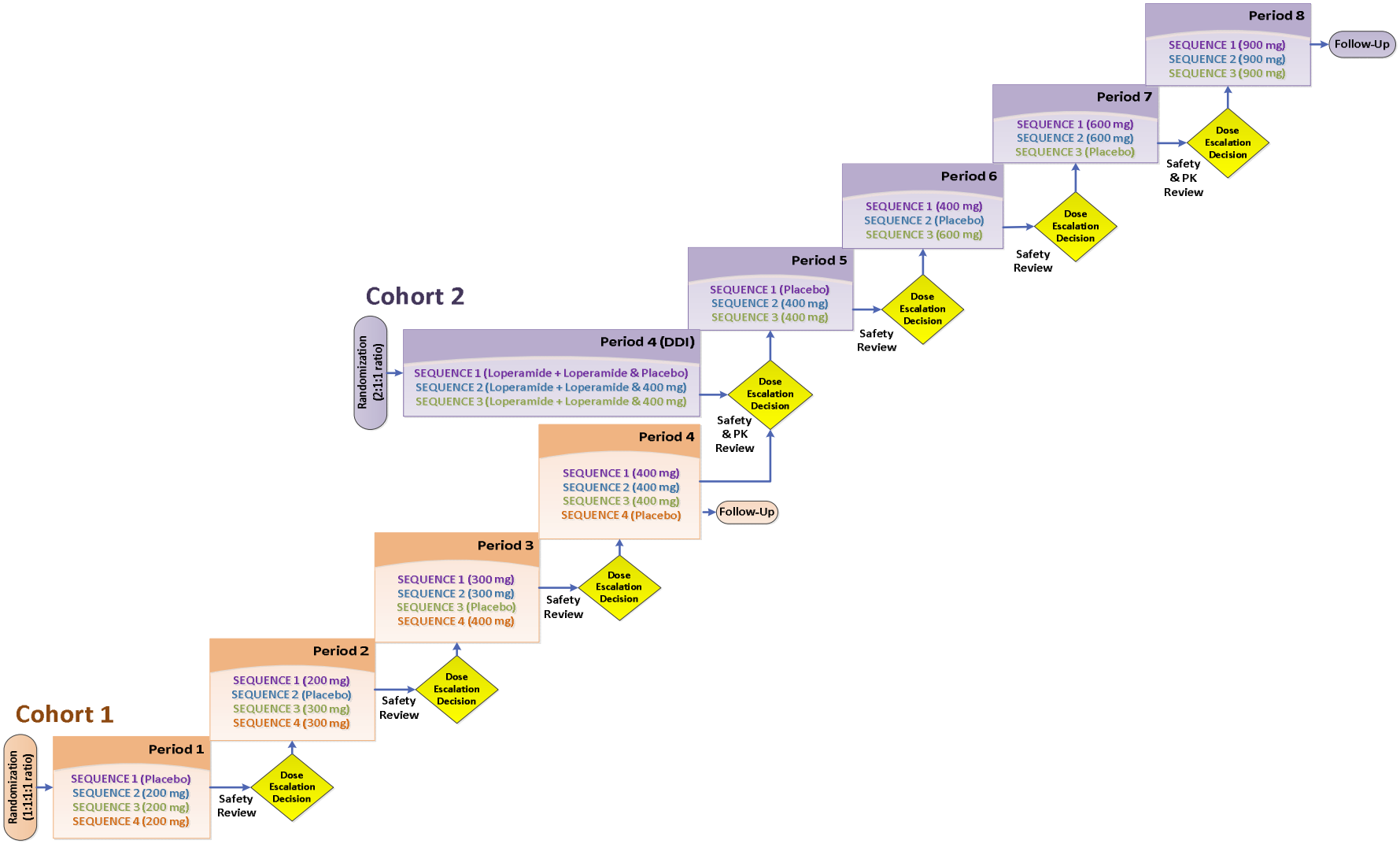
- アベマシクリブを用量漸増により単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アベマシクリブを用量漸増により単回経口投与したときの薬物動態を評価する。
- P-糖タンパク質（P-glycoprotein：P-gp）の基質であるロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響を評価する。

＜探索的目的＞

- アベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響を評価する。
- 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。

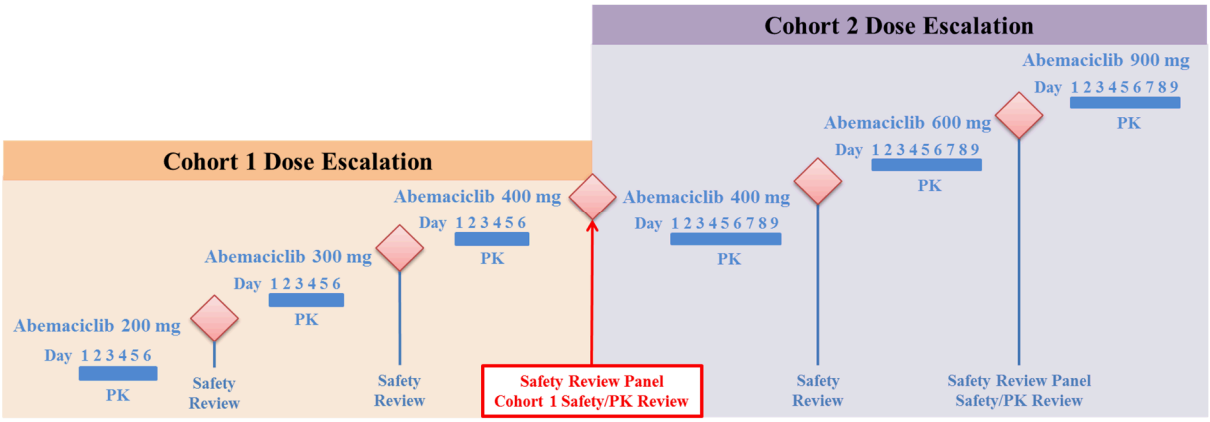
試験デザイン

本治験の試験デザインを図 2.7.6.14-1 に、単回漸増投与による用量増量スキーム及び薬物動態評価用採血日を図 2.7.6.14-2 に示す。



Abbreviations: DDI = drug-drug-interaction; PK = pharmacokinetics.
(CSR: Figure JPCA.5.1)

図 2.7.6.14-1 試験デザイン（JPCA 試験）



Abbreviations: PK = pharmacokinetics.
(CSR: Figure JPCA.5.2)

図 2.7.6.14-2 単回漸増投与による用量増量スキーム及び薬物動態評価用採血日（JPCA 試験）

本治験は、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増によるクロスオーバー、第 I 相単回投与試験であった。本治験は 2 つのコホートから構成され、各コホートでは適格性を確認するために組入れの前 28 日以内にスクリーニング検査を行った。

＜コホート 1＞

コホート 1 に組み入れられた被験者への治験薬投与の内容を表 2.7.6.14-1 に示す。

コホート 1 は、アベマシクリブ 200、300 及び 400 mg を用量漸増により単回経口投与したときの曝露量と QT 間隔との関連性を評価するために計画された。コホート 1 の被験者を 4 つの投与順序（Sequence 1、2、3 及び 4）のうち 1 つに無作為に割り付け（1:1:1:1 の比）、連続する各投与期（第 1、2、3 及び 4 投与期）の 1 日目に、割付けに従って治験薬を単回経口投与した。治験薬は被験者に対して盲検下で投与された。各投与の間には 5 日間以上の washout 期間を設定した。

表 2.7.6.14-1 コホート 1 に組み入れられた被験者への治験薬投与の内容（JPCA 試験）

Period (Day)	Sequence(s)	Dose	Number of Capsules	
			Abemaciclib*	Placebo
Period 1 (Day 1)	SEQ 1	Placebo	0	2
	SEQ 2, 3, & 4	Abemaciclib (200 mg)	2	0
Period 2 (Day 1)	SEQ 1	Abemaciclib (200 mg)	2	1
	SEQ 2	Placebo	0	3
	SEQ 3 & 4	Abemaciclib (300 mg)	3	0
Period 3 (Day 1)	SEQ 1 & 2	Abemaciclib (300 mg)	3	1
	SEQ 3	Placebo	0	4
	SEQ 4	Abemaciclib (400 mg)	4	0
Period 4 (Day 1)	SEQ 1, 2, & 3	Abemaciclib (400 mg)	4	0
	SEQ 4	Placebo	0	4

Abbreviations: SEQ = sequence.
*Abemaciclib capsules 100-mg strength (C3).
(CSR: Table JPCA.5.1)

被験者は投与前日（-1 日目）に入院した。1 日目の治験薬投与約 2 時間前に 12 誘導デジタルホルター心電図を装着して連続モニタリングを開始し、投与 24 時間後まで継続した。バイタルサイン、臨床検査値、腎機能の指標、12 誘導心電図、身体所見及び有害事象に基づいて、安全性及び忍容性の評価を行った。24 時間のホルター心電図モニタリング（1 及び 2 日目）中に、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度測定用の血液試料を採取した。3 日目（投与 48 時間後）に安全性評価及び薬物動態評価用試料を採取後、被験者は退院し、各投与期の 4、5 及び 6 日目に安全性評価及び薬物動態評価用試料採取のために再来院した。また、治験薬の最終投与約 21 日後に、被験者は事後検査のために来院した。

＜コホート 2＞

コホート 2 に組み入れられた被験者への治験薬投与を表 2.7.6.14-2 に示す。

コホート 2 は、アベマシクリブと P-gp の基質であるロペラミドとの薬物相互作用（drug-drug interaction：DDI）及び高用量のアベマシクリブを用量漸増により単回経口投与したときの曝露量と QT 間隔との関連性を評価するために計画された。コホート 2 の被験者を 3 つの投与順序（Sequence 1、2 及び 3）のうちの 1 つに無作為に割り付け（2:1:1 の比）、連続する各投与期（第 4、5、6、7 及び 8 投与期）の 1 日目に、割付けに従って治験薬を単回経口投与した。各投与の間には 8 日間以上の washout 期間を設定した。

表 2.7.6.14-2 コホート 2 に組み入れられた被験者への治験薬投与（JPCA 試験）

Period (Day)	Sequence(s)	Dose	Number of Capsules		
			LOP	Abemaciclib*	Placebo
Period 4 (Day -3)	SEQ 1, 2, & 3	LOP (8 mg)	4	0	0
(Day 1)	SEQ 1	LOP (8 mg)+Placebo	4	0	4
	SEQ 2 & 3	LOP (8 mg)+Abemaciclib (400 mg)	4	4	0
Period 5 (Day 1)	SEQ 1	Placebo	NA	0	4
	SEQ 2 & 3	Abemaciclib (400 mg)	NA	4	0
Period 6 (Day 1)	SEQ 1	Abemaciclib (400 mg)	NA	4	2
	SEQ 2	Placebo	NA	0	6
	SEQ 3	Abemaciclib (600 mg)	NA	6	0
Period 7 (Day 1)	SEQ 1 & 2	Abemaciclib (600 mg)	NA	6	0
	SEQ 3	Placebo	NA	0	6
Period 8 (Day 1)	SEQ 1, 2, & 3	Abemaciclib (900 mg)	NA	9	0

Abbreviations: LOP = loperamide; NA = not applicable; SEQ = sequence.
*Abemaciclib capsules 100-mg strength (C3).
(CSR: Table JPCA.5.2)

コホート 2 の第 4 投与期（DDI 評価）

コホート 2 の第 4 投与期は、コホート 1 の第 3 投与期の安全性データを評価後に開始した。

コホート 2 の被験者は、第 4 投与期中の DDI 評価に参加するところから治験を開始した。アベマシクリブ及びプラセボは被験者に対して盲検下で投与された。被験者は第 4 投与期の-4 日目に

入院した。-3 日目に、ロペラミド 8 mg を単回経口投与した。-3 日目から-1 日目まで、ロペラミド及びその代謝物である N-desmethylloperamide の血漿中濃度測定用に血液試料を採取した。1 日目では、ロペラミド 8 mg の単回経口投与とアベマシクリブ 400 mg 又はプラセボの単回経口投与を併用し、投与約 2 時間前に 12 誘導デジタルホルター心電図の連続モニタリングを開始した。バイタルサイン、臨床検査値、腎機能の指標、12 誘導心電図、身体所見及び有害事象に基づいて、安全性及び忍容性の評価を行った。24 時間のホルター心電図モニタリング（1 及び 2 日目）中、3 日目の退院前（投与 48 時間後）及び 4 日目（投与 72 時間後）に、ロペラミド、N-desmethylloperamide、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度測定用に血液試料を採取した。5、6、7、8 及び 9 日目に、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定するために引き続き採血を行った。また、4 及び 9 日目では、腎機能の指標を評価するために血液及び尿を採取した。

コホート 2 の第 5、6、7 及び 8 投与期

コホート 2 の第 5、6、7 及び 8 投与期の期間中は、コホート 1 の被験者と同一の手順で被験者は入院し、3 日目（投与 48 時間後）に安全性評価及び薬物動態評価用の試料を採取後に退院した。4、5、6、7、8 及び 9 日目に安全性評価及び血漿中濃度測定用の採血、4 及び 9 日目に腎機能の指標を評価するための採血及び採尿のため、再来院した。また、治験薬の最終投与約 21 日後に、被験者は事後検査のために来院した。

被験者数

- 計画例数　コホート 1：16 例以上が完了するように 20 例
  コホート 2：20 例
- 割付け例数　コホート 1：20 例
  コホート 2：15 例
- 投与例数（治験薬が 1 回以上投与された被験者数）
  コホート 1：20 例
  コホート 2：15 例
- 完了例数　コホート 1：19 例
  コホート 2：15 例

対象

健康被験者男女で、スクリーニング時の年齢は 18～70 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 100 mg カプセル（[redacted]）（C3 製剤）
  コホート 1：アベマシクリブ 200、300 及び 400 mg の用量漸増による単回経口投与
  コホート 2：アベマシクリブ 400、600 及び 900 mg の用量漸増による単回経口投与
- プラセボ：アベマシクリブカプセルとサイズ及び外観が同じカプセルとした。

両コホートとも、10 時間以上絶食した後、各投与期の 1 日目の朝にアベマシクリブ又はプラセボを絶食下で単回経口投与した。各投与期で被験者に対する盲検性を確保するため、被験者には投与順序にかかわらず各投与期間内で同じ数のカプセルが投与された。

- ロペラミド：ロペラミドは 2 mg カプセルを用いて、8 mg をコホート 2 の第 4 投与期のみに経口投与した。-3 日目にロペラミド 8 mg を単回経口投与し、1 日目ではアベマシクリブ 400 mg 又はプラセボと併用して単回経口投与した。

投与期間

約 11 週間（コホート 1）又は 17 週間（コホート 2）（スクリーニング及び追跡調査を含む）

- アベマシクリブ：4 つの連続した各投与期の 1 日目に単回投与した。
- ロペラミド：1 つの投与期の-3 日目と 1 日目に単回経口投与した（コホート 2 のみ）

評価項目

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ及びその代謝物 M2 及び M20 の血漿中濃度を液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。ロペラミド及びその代謝物 N-desmethylloperamide も LC-MS/MS 法を用いて測定した。

コホート 1 の全投与期及びコホート 2 の第 5、6 及び 7 投与期では、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定するために、各投与期の 1 日目の投与前（-0.25 時間）、投与後 2、4、6、8、10、12、14、24、48、72、96 及び 120 時間に静脈血試料を採取した。コホート 2 では投与後 144、168 及び 192 時間にも採血した（図 2.7.6.14-2）。

コホート 2 の DDI 評価期間（第 4 投与期のみ）では、ロペラミド及び N-desmethylloperamide の血漿中濃度を測定するために、-3 日目の投与前、投与後 1、2、4、6、8、12、14、24 及び 48 時間に静脈血試料を採取した。また、アベマシクリブ、M2 及び M20、ロペラミド及び N-desmethylloperamide の血漿中濃度を測定するために、1 日目の投与前（-0.25 時間）、投与後 1、2、4、6、8、10、12、14、24、48 及び 72 時間に静脈血試料を採取した。さらに、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度を測定するために、投与後 96、120、144、168 及び 192 時間にも引き続き静脈血試料を採取した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物 M2 及び M20、ロペラミド及びその代謝物 N-desmethylloperamide 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。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。

＜薬力学＞

主解析用の QT 間隔測定のため、各投与期の 1 日目の投与約 2 時間前から投与 24 時間後まで 12 誘導デジタルホルター心電計を用いて被験者ごとに心電図連続モニタリングを実施した。

心電図中央測定機関において、連続ホルター心電図記録から、治験薬投与前 2、1.5、1、0.5、0.25 時間から投与後 2、4、6、8、10、12、14 及び 24 時間の各時点で最大 10 回の 14 秒間隔 12 誘導心電図の反復測定記録を TQT Plus ECG 抽出法［thorough QT Plus electrocardiogram（ECG）extraction method］を用いて抽出した。10 回の心電図反復測定記録よりすべての分析可能な拍動について高精度解析による QT 間隔評価を実施した。10 回の心電図反復測定記録について、それぞれの QT 間隔、補正 QT 間隔（QTc）及び RR 間隔の中央値を算出し、各時点で得られたすべての中央値より平均値を求め、各被験者の測定値とした。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び理学的所見

＜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、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 の尿中濃度を測定した。

解析方法

＜薬物動態＞

ロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響

ロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響を検討するために、コホート 2 の第 4 投与期の薬物動態パラメータを算出した。-3 日目の投与からのキャリーオーバーのために 1 日目の投与前の薬物動態評価用血漿試料中にロペラミド及び N-desmethlloperamide が検出されたことから、1 日目の投与後に得られたロペラミドと N-desmethlloperamide の血漿中濃度は、キャリーオーバーを差し引いて補正した。ロペラミドの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を対数変換し線形混合効果モデルを用いて、処置（ロペラミド+アベマシクリブ、並びにロペラミド単独及びロペラミド+プラセボ）を固定効果、被験者を変量効果として解析した。処置ごとの最小二乗幾何平均値及び処置間の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれの 90%信頼区間（CI）とともに算出した。また、個体間及び個体内変動係数も示した。

ロペラミドの t_{max} は処置間の統計学的な差を Wilcoxon の符号付順位検定（アベマシクリブ 400 mg+ロペラミド 8 mg とロペラミド 8 mg 単独）及び Wilcoxon の順位和検定（アベマシクリブ 400 mg+ロペラミド 8 mg とロペラミド 8 mg+プラセボ）を用いて分析した。処置間（ロペラミド+アベマシクリブとロペラミド単独又はロペラミド+プラセボとの比較）の差の中央値、差の中央値の 90% CI 及び p 値を算出した。

アベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響

アベマシクリブの薬物動態に対するロペラミドの影響を検討するために、コホート 1（第 4 投与期、アベマシクリブのみ）及びコホート 2（第 4 投与期：アベマシクリブ+ロペラミドのみ、第 5 投与期：アベマシクリブのみ）の薬物動態パラメータを算出した。

アベマシクリブの C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を対数変換し線形混合効果モデルを用いて、処置（アベマシクリブ+ロペラミド及びアベマシクリブ単独）を固定効果、被験者を変量効果と

して解析した。処置ごとの最小二乗幾何平均値及び処置間の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれの 90% CI とともに算出した。

アベマシクリブの t_{max} は処置間の統計学的な差を Wilcoxon の順位和検定を用いて分析した。処置間の差の中央値、差の中央値の 90% CI 及び p 値を算出した。

アベマシクリブの用量比例性

アベマシクリブの用量比例性は、C_{max}、$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$と用量の関係をパワーモデルに当てはめて評価した。用量比例性を判定するため、パワーモデルより推定した指数の 95% CI を用いた。また、用量で標準化後の幾何平均値及び用量 200 mg に対する比を算出して 200 mg 投与群と比較した。

＜薬力学＞

治験薬投与後の各時点で、反復測定した各々のデータに対して Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（QTcF）を算出し、QTcF の算術平均値を被験者及び投与期別に算出した。1 日目の投与前のすべての時点（いずれも反復測定）で被験者及び投与期別に QTcF の平均値を算出し、各投与期に固有なベースラインとした。各時点において、被験者のベースライン QTcF からの変化量（ΔQTcF）を算出した。主解析は、QTcF のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTcF）に基づいて実施した。しかし、投与後のいずれかの時点で心拍数（HR）が顕著に変化し、HR のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔHR）の平均値の最大値が 10 bpm を超えた場合は、1 拍ごとの QT 間隔［beat-to-beat QT（QTbtb）］のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTbtb）を主解析に用いることとした。

QTc 間隔データのカテゴリカル解析を実施して、QTc 間隔絶対値の延長（>450 msec、>480 msec 及び>500 msec）、QTc 間隔の投与前値からの変化（>30 msec 及び>60 msec）並びに PR 及び QRS 間隔絶対値の延長（PR 間隔：>200 msec、QRS 間隔：>110 msec）について日米 EU 医薬品規制調和国際会議 E14 ガイダンス（ICH 2005）により推奨されている基準に合致している又は基準を上回っている被験者の数及び割合を示した。

ベースラインからの変化値、ΔΔHR、QTcF、QTbtb、QTbtb の外れ値、及び QT に関して、記述統計量を各処置及び時点別に算出した。PR 及び QRS 間隔に対しては要約統計量のみを示し、CI は算出しなかった。

＜薬物動態／薬力学＞

心電図測定スケジュール期間中に収集された心電図データの曝露量－反応解析を行い、QT 間隔に対するアベマシクリブ、代謝物 M2 及び M20 の影響を評価した。1 日目の治験薬投与前（-0.25 時間）、投与後 2、4、6、8、10、12、14 及び 24 時間に、ホルター心電計から 12-誘導心電図を抽出するとともに、薬物動態評価用試料を採取した。QT 間隔に対するロペラミドの潜在的な影響を排除するため、ロペラミドが投与された被験者から得られたデータについては薬物動態／薬力学解析を実施しなかった。

アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関連性を、線形混合効果モデルを用いて評価した。反応変数は ΔΔQTcF とし、被験者を変量効果、血漿中濃度を固定効果とした。モデル解析から、回帰直線の切片及び傾きをそれぞれ 90% CI とともに示した。また、本治験の最高用量で算出された C_{max} を用いた予測値を、90%予測区間とともに示した。血漿中濃度に対

する ΔΔQTcF の散布図を回帰直線とともに示した。最も高い血漿中濃度で予測される ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限が 10 msec を下回れば、アベマシクリブは臨床的に重要な QTcF の延長を引き起こさないと判定した。

＜次用量への移行＞

コホート 1 における次用量への移行は、安全性データに基づき、治験担当医師及び治験依頼者が決定した。

コホート 2 における次用量への移行は、安全性データ、腎機能の指標及び必要に応じて薬物動態データに基づき、安全性評価委員会（治験担当医師、治験依頼者の医学専門家及び薬物動態担当者）が決定した。最大耐量（maximum tolerated dose：MTD）に達するまで、又はアベマシクリブの曝露量の増加がプラトーになるまで、継続的にデータを評価した。忍容性がある最高用量を MTD と定義した。

＜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。脈拍数に及ぼすアベマシクリブの影響を評価するために、コホート 1 と 2 の両方において、用量別に各時点で平均値、中央値及び標準偏差（standard deviation：SD）などの記述統計量を算出した。ΔHR の要約統計量を算出するとともに、脈拍数及び ΔHR の箱ひげ図を示した。

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 18.0 を用いた。

＜腎機能の指標＞

アベマシクリブの腎機能への影響を評価するために、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プロットを用いて要約した。

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

計 35 例の被験者が本治験に参加し、そのうちコホート 1 の被験者 20 例及びコホート 2 の被験者 15 例が無作為に投与順序に割り当てられ、治験薬の投与を 1 回以上受けた。計 34 例の被験者が治験を完了し、そのうちコホート 1 の 19 例が第 1～4 投与期を完了し、コホート 2 の 15 例全例が第 4～7 投与期を完了した。第 7 投与期（アベマシクリブ 600 mg 投与）の安全性評価により増量を中止し、治験は終了となった。コホート 1 で中止した被験者 1 例は、家族の急病によるもので、割り当てられた 4 回の投与順序のうち 3 回の投与を受けた。

2.7.6.14.2.2 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.14-3 に示す。

全体では計 35 例の健康被験者が本治験に参加し、男性が 7 例、女性が 28 例で、年齢は 32～70 歳であった。コホート 1 には被験者 20 例が割り当てられ、男女別では男性 25.0%、女性 75.0%で、平均年齢（SD）は 48.9（7.9）歳、民族別では 50%がヒスパニック系又はラテン系であった。コ

ホート 2 には被験者 15 例が割り当てられ、男女別では男性 13.3%、女性 86.7%で、平均年齢（SD）は 58.0（7.5）歳、ヒスパニック系又はラテン系は 0%であった。本治験は 2 施設で実施され、コホート 1 の被験者は 1 施設で、コホート 2 の被験者は別の 1 施設で組み入れられた。

表 2.7.6.14-3 被験者背景（組み入れられた被験者）（JPCA 試験）

		Cohort 1	Cohort 2	Overall
Number of subjects studied		20	15	35
Age (years)	Mean	48.9	58.0	52.8
	SD	7.9	7.5	8.9
	Median	50.5	56.0	53.0
	Minimum	32	43	32
	Maximum	59	70	70
Sex	Male	5	2	7
	Female	15	13	28
Ethnicity	Hispanic or Latino	10	0	10
	Not Hispanic or Latino	10	15	25
Race	Black or African American	2	1	3
	White	18	14	32
Site ID	002	0	15	15
	003	20	0	20
Weight (kg)	Mean	72.87	75.73	74.10
	SD	13.88	10.33	12.40
Height (cm)	Mean	164.31	165.55	164.84
	SD	9.08	7.81	8.46
Body mass index (kg/m^2)	Mean	26.80	27.55	27.12
	SD	3.15	2.35	2.82

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

2.7.6.14.2.3 薬物動態

2.7.6.14.2.3.1 アベマシクリブの薬物動態

本治験に組み入れられた 35 例すべての被験者を、薬物動態解析集団とした。

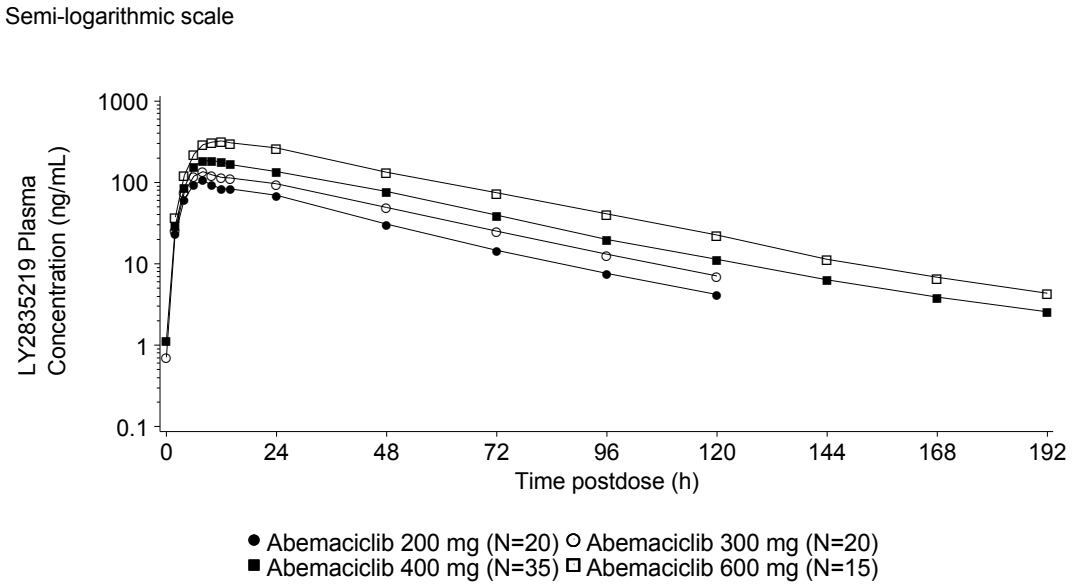
健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ（LY2835219）の血漿中濃度推移を図 2.7.6.14-3 に、アベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-4、表 2.7.6.14-5、表 2.7.6.14-6 及び表 2.7.6.14-7 に示す。用量の増加に伴ってアベマシクリブ、M2、M20 及び総活性物質の曝露量は増加した。

アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの t_{max} の中央値は 8.10～10.08 時間（表 2.7.6.14-4）、M2 で 6.10～10.05 時間（表 2.7.6.14-5）、M20 で

9.17～24.05 時間（表 2.7.6.14-6）、総活性物質では 8.10～10.08 時間（表 2.7.6.14-7）であった。個々の被験者においてアベマシクリブの血漿中濃度は C_{max} に達した後、概して一相性に減少した（図 2.7.6.14-3）。M2、M20 及び総活性物質の血漿中濃度も、同様に一相性に減少した。アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 21.6～27.6 時間、M2 で 46.7～53.0 時間、M20 で 30.6～35.2 時間であった。アベマシクリブの CL/F の幾何平均値は 40.6～55.3 L/hr であったが、用量と一貫した傾向は認められず、CL/F は用量に依存しないことが示唆された。アベマシクリブの V_{ss}/F の幾何平均値は 1840～2140 L であった。

最高用量（600 mg）では、アベマシクリブの C_{max} の範囲は 164.66～468.04 ng/mL（幾何平均値は 308 ng/mL）で、$AUC_{0-\infty}$の最大値は 23900 ng·hr/mL であった。同様に、M2 の C_{max} の範囲は 55.01～140.77 ng/mL（幾何平均値は 96.0 ng/mL）で、$AUC_{0-\infty}$の最大値は 9830 ng·hr/mL、M20 の C_{max} の範囲は 68.36～243.90 ng/mL（幾何平均値は 132 ng/mL）で、$AUC_{0-\infty}$の最大値は 15900 ng·hr/mL、総活性物質の C_{max} の範囲は 546.99～1533.11 nM（幾何平均値は 1030 nM）で、$AUC_{0-\infty}$の最大値は 97900 nM·hr であった。

本治験の最高単回用量（600 mg）におけるアベマシクリブの C_{max} の幾何平均値 308 ng/mL（CV%：45%）は、JPBA 試験でアベマシクリブ 200 mg を 1 日 2 回反復投与したときの $C_{max,ss}$ と同程度であった［$C_{max,ss}$ の幾何平均値は 298 ng/mL（CV%：72%）］。



400 mg treatment has data present from both cohorts 1 and 2
(CSR: Figure JPCA.7.5)

図 2.7.6.14-3 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブ（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）（JPCA 試験）

表 2.7.6.14-4 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与又はロペラミド 8 mg と併用投与したときのアベマシクリブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

	Geometric Mean (CV%)				
PK Parameters	**Abemaciclib 200 mg**	**Abemaciclib 300 mg**	**Abemaciclib 400 mg[c]**	**Abemaciclib 600 mg**	**Abemaciclib 400 mg with Loperamide (8 mg)**
N	19	20	31	8	7
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng•hr/mL)	3560 (38)	5210 (37)	7610 (46)	14600 (42)	9420 (57)
$AUC(0\text{-}\infty)$ (ng•hr/mL)	3680 (38)	5420 (40)	7840 (47)	14800 (42)	9520 (57)
$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ (%)	2.68 (72)	2.99 (91)	1.96 (108)	0.887 (80)	0.830 (72)
C_{max} (ng/mL)	102 (31)	130 (40)	182 (42)	308 (45)	199 (55)
t_{max}[a] (hr)	8.23 (6.10 – 14.10)	8.10 (6.10 – 24.10)	10.05 (6.05 – 24.13)	10.08 (10.05 – 14.07)	10.07 (6.05 – 12.07)
$t_{1/2}$[b] (hr)	21.6 (14.2 – 30.0)	22.6 (12.7 – 32.9)	25.0 (14.8 – 36.6)	27.6 (23.3 – 33.8)	26.5 (21.9 – 30.6)
CL/F (L/hr)	54.4 (38)	55.3 (40)	51.0 (47)	40.6 (42)	42.0 (57)
V_z/F (L)	1700 (31)	1800 (28)	1840 (40)	1610 (47)	1610 (58)
Vss/F (L)	1930 (33)	2140 (33)	2120 (41)	1840 (48)	1870 (60)

Abbreviations: $AUC(0\text{-}\infty)$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ = percentage of $AUC(0\text{-}\infty)$ 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; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = 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 Includes both Cohort 1, Period 4 and Cohort 2, Period 5 400-mg abemaciclib data.
(CSR: Table JPCA.7.6)
注）CV% = geometric coefficient of variation percentage

表 2.7.6.14-5 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与又はロペラミド 8 mg と併用投与したときの M2 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

	Geometric Mean (CV%)				
PK Parameters	**Abemaciclib 200 mg**	**Abemaciclib 300 mg**	**Abemaciclib 400 mg[c]**	**Abemaciclib 600 mg**	**Abemaciclib 400 mg with Loperamide (8 mg)**
N	19	13	22	8	7
$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng•hr/mL)	1190 (21)	2080 (24)	2810 (46)	5210 (42)	3320 (53)
$AUC(0\text{-}\infty)$ (ng•hr/mL)	1460 (19)	2490 (24)	3170 (45)	5650 (42)	3610 (51)
$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ (%)	17.2 (35)	15.6 (28)	11.0 (30)	7.17 (41)	7.50 (45)
C_{max} (ng/mL)	28.1 (27)	48.1 (40)	58.2 (48)	96.0 (37)	67.2 (46)
t_{max}[a] (hr)	6.10 (4.10 – 24.10)	8.10 (4.13 – 14.10)	8.09 (4.05 – 14.10)	10.05 (6.05 – 14.07)	10.05 (6.05 – 12.07)
$t_{1/2}$[b] (hr)	49.4 (35.6 – 91.4)	46.7 (36.5 – 60.1)	52.0 (33.2 – 77.9)	53.0 (41.4 – 64.5)	54.5 (43.1 – 64.4)
MR	0.419 (29)	0.485 (33)	0.439 (33)	0.404 (19)	0.402 (18)

Abbreviations: $AUC(0\text{-}\infty)$ = area under the concentration versus time curve from time zero to infinity; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; $\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$ = percentage of $AUC(0\text{-}\infty)$ 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 (λz) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

a Median (range).
b Geometric mean (range).
c Includes both Cohort 1 and Cohort 2 400-mg abemaciclib data.
(CSR: Table JPCA.7.7)

表 2.7.6.14-6 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与又はロペラミド 8 mg と併用投与したときの M20 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

	Geometric Mean (CV%)				
PK Parameters	**Abemaciclib 200 mg**	**Abemaciclib 300 mg**	**Abemaciclib 400 mg[c]**	**Abemaciclib 600 mg**	**Abemaciclib 400 mg with Loperamide (8 mg)**
N	19	17	26	8	7
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	2860 (20)	4140 (24)	5430 (40)	10100 (38)	6430 (54)
AUC(0-∞) (ng•hr/mL)	3130 (21)	4590 (25)	5790 (41)	10400 (38)	6610 (55)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	7.59 (62)	8.33 (65)	4.73 (85)	2.96 (60)	2.28 (71)
C_{max} (ng/mL)	52.1 (24)	70.3 (35)	83.1 (41)	132 (40)	89.6 (55)
t_{max}[a] (hr)	9.17 (6.10 – 24.18)	12.10 (4.10 – 24.12)	11.10 (6.05 – 48.00)	24.05 (10.05 – 24.25)	12.08 (6.05 – 48.00)
$t_{1/2}$[b] (hr)	30.6 (20.5 – 43.3)	31.6 (20.2 – 52.2)	32.8 (18.1 – 48.0)	35.2 (30.1 – 48.0)	33.2 (26.7 – 45.3)
MR	0.826 (22)	0.852 (23)	0.772 (25)	0.683 (21)	0.674 (15)

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 (λz) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

a Median (range).
b Geometric mean (range).
c Includes both Cohort 1 and Cohort 2 400-mg abemaciclib data.
(CSR: Table JPCA.7.8)

表 2.7.6.14-7 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与又はロペラミド 8 mg と併用投与したときの総活性物質（アベマシクリブ＋M2＋M20）の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

	Geometric Mean (CV%)				
PK Parameters	**Abemaciclib 200 mg**	**Abemaciclib 300 mg**	**Abemaciclib 400 mg[b]**	**Abemaciclib 600 mg**	**Abemaciclib 400 mg with Loperamide (8 mg)**
N	19	18	29	8	7
AUC(0-t_{last}) (nM•hr)	15100 (26)	22600 (27)	31600 (41)	59400 (40)	38000 (55)
AUC(0-∞) (nM•hr)	16200 (27)	24400 (29)	33400 (42)	61100 (40)	38900 (55)
C_{max} (nM)	354 (26)	473 (37)	639 (40)	1030 (40)	697 (51)
t_{max}[a] (hr)	8.10 (6.10 – 24.10)	8.10 (6.10 – 24.10)	10.05 (6.05 – 14.10)	10.08 (8.23 – 24.25)	10.05 (6.05 – 12.07)

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.

a Median (range).

b Includes both Cohort 1 and Cohort 2 400-mg abemaciclib data.

(CSR: Table JPCA.7.9)

2.7.6.14.2.3.2　用量比例性

本治験において、健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときのアベマシクリブの用量比例性を検討した。

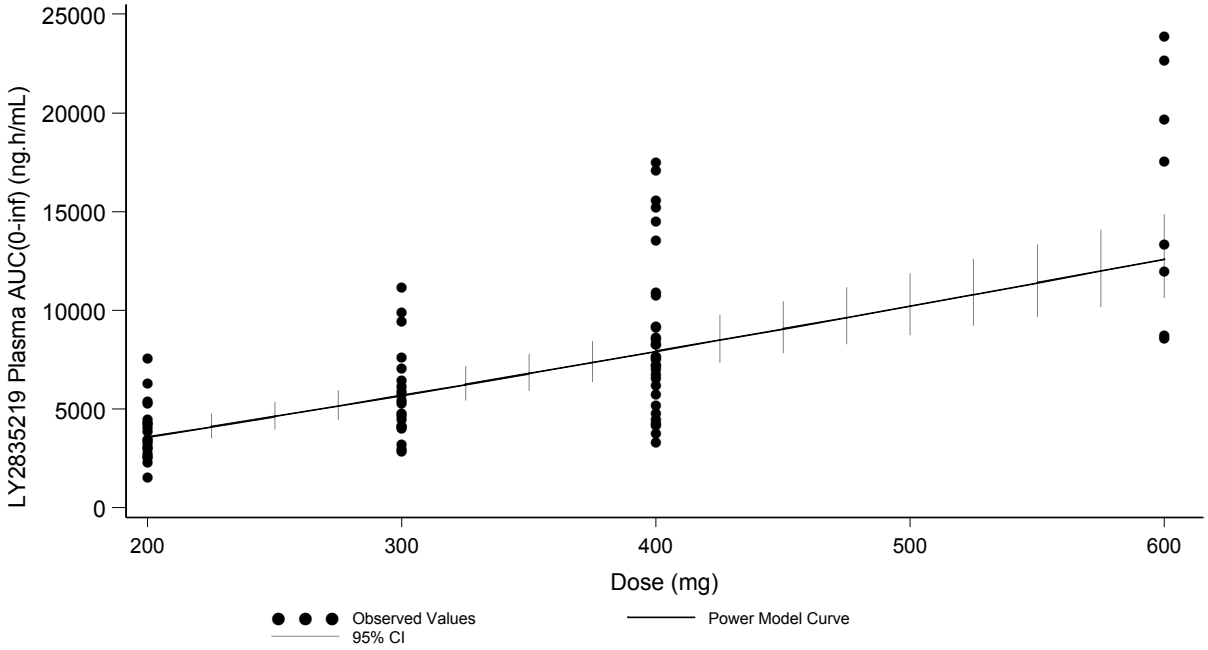
パワーモデルで解析した結果、アベマシクリブの $AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} のパワーモデルより推定した指数の 95% CI が 1 を含むことから（表 2.7.6.14-8）、200～600 mg の用量範囲で用量比例性が統計学的に確認された。$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の用量に対する散布図を、パワーモデル当てはめ直線とともに図 2.7.6.14-4 及び図 2.7.6.14-5 に示す。また、用量で標準化後の幾何平均値及び用量 200 mg に対する比を算出し、200 mg 投与群と比較した。用量で標準化した C_{max} の幾何平均値の比及び 90% CI は 0.892（0.696～1.14）から 0.959（0.875～1.05）、用量で標準化した $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.06（0.987～1.14）から 1.17（0.965～1.42）であり、比の 95% CI は 1 を含んでいた（表 2.7.6.14-8）。図 2.7.6.14-4 及び図 2.7.6.14-5 も踏まえた上で、200～600 mg の用量範囲で用量比例性があると考えられた。

単回経口投与した 200～600 mg の用量範囲で、吸収の飽和は認められなかった。

表 2.7.6.14-8 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの用量比例性の統計解析結果
（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

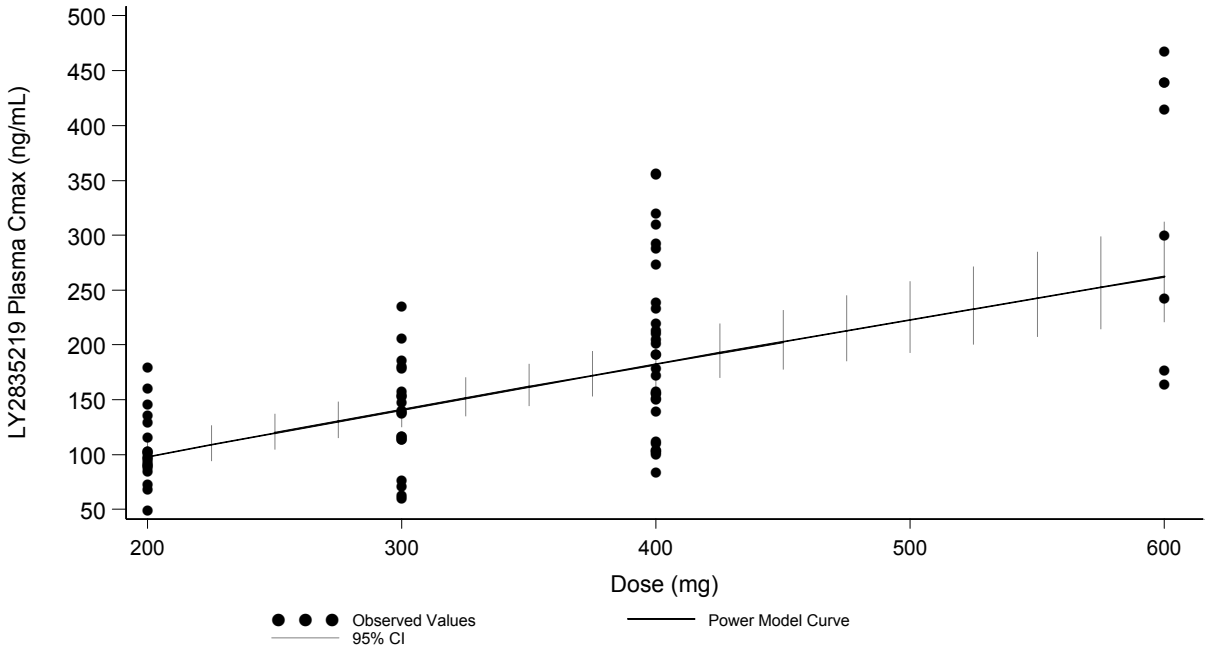
Parameter	Power Model Equation	95% CI of Exponent	Abemaciclib Dose (mg)	Predicted Dose Normalised Geometric Means	Ratio of Dose Normalised Geometric Means (vs 200 mg) (95% CI)
AUC(0-tlast) (ng.h/mL)	(e^2.15)*(Dose^1.13)	(0.960, 1.31)	200 mg	17.5	
			300 mg	18.5	1.06 (0.984, 1.13)
			400 mg	19.2	1.10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

Model: Log(Parameter) = Log(Dose) + Subject + Random Error, where Subject is fitted as a random effect
(CSR: Table JPCA.7.10)



Equation of power model: AUC(0-inf) (ng.h/mL) = (e^2.13)*(Dose^1.14)
(CSR: Figure JPCA.7.10)

図 2.7.6.14-4 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの用量に対するアベマシクリブ（LY2835219）の $AUC_{0-\infty}$の散布図
（パワーモデル当てはめ直線と 95% CI）（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）



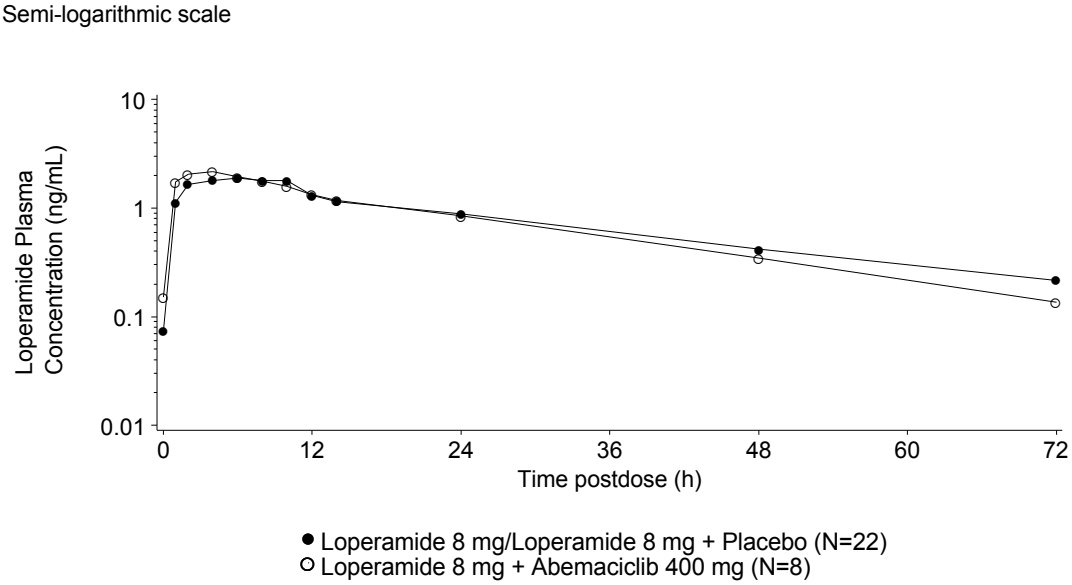
Equation of power model: Cmax (ng/mL) = (e^-0.162)*(Dose^0.896)
(CSR: Figure JPCA.7.11)

図 2.7.6.14-5 健康被験者にアベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したときの用量に対するアベマシクリブ（LY2835219）の C_{max} の散布図（パワーモデル当てはめ直線と 95% CI）（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

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

健康被験者にロペラミド 8 mg を投与したとき（単独及びプラセボとの併用）、又はロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg を併用して単回経口投与したときのロペラミドの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.14-6 に、ロペラミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-9 に示す。

P-gp の基質であるロペラミド 8 mg をアベマシクリブ 400 mg と併用投与すると、ロペラミドの $AUC_{0\text{-}tlast}$（AUC 比：1.13、90% CI：1.03～1.25）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（AUC 比：1.09、90% CI：1.01～1.18）は小さいものの統計学的に有意に増加した。しかしながら、幾何平均値の比の 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内に収まっていた。C_{max} の上昇も、統計学的に有意であった（C_{max} 比：1.35、90% CI：1.15～1.59）。ロペラミドの曝露量の小さな増加は統計学的に有意ではあるが、ロペラミドの推奨用量を投与したとき、ロペラミドの代謝を阻害する薬剤の存在下でロペラミドの曝露量がかなり増加しても中枢神経系抑制又はオピオイド毒性の臨床症状とは関連しないことが示されていることから、ロペラミドの薬物動態に対するアベマシクリブの影響は臨床的な意味はないと考えられる。なお、本治験ではロペラミド 8 mg をアベマシクリブ 400 mg と併用投与すると、被験者 2 例にグレード 1 の浮動性めまいが認められたが、アベマシクリブ 400 mg を単独で投与された被験者にもグレード 1 の浮動性めまいが認められた。したがって、アベマシクリブとロペラミドを併用投与しても明確な臨床的影響はないと考える。



(CSR: Figure JPCA.7.12)

図 2.7.6.14-6 健康被験者にロペラミド 8 mg を投与したとき（単独及びプラセボとの併用）、
又はロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg を併用して単回経口投与したときの
ロペラミドの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）
（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

表 2.7.6.14-9 健康被験者におけるロペラミド及び N-desmethylloperamide の薬物動態パラメータ（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

PK Parameters	Geometric Mean (CV%)			
	Loperamide		N-desmethylloperamide	
	8 mg Loperamide (alone and with placebo[c])	8 mg Loperamide + 400 mg Abemaciclib[c]	8 mg Loperamide (alone and with placebo[c])	8 mg Loperamide + 400 mg Abemaciclib[c]
N	18	7	13	7
AUC(0-t_{last}) (ng•hr/mL)	46.1 (47)	47.3 (53)	88.7[d] (29)	193 (33)
AUC(0-∞) (ng•hr/mL)	52.3 (48)	50.7 (53)	144 (32)	251 (35)
%AUC(t_{last}-∞) (%)	11.1 (33)	6.38 (37)	35.4 (22)	22.3 (27)
C_{max} (ng/mL)	1.83 (56)	2.17 (49)	1.90[d] (35)	4.77 (31)
T_{max}[a] (hr)	6.00 (1.18 – 8.00)	4.17 (1.13 – 6.18)	8.00[d] (6.00 – 24.02)	10.18 (6.18 – 10.18)
$t_{1/2}$[b] (hr)	23.2 (18.7 – 33.5)	18.6 (15.5 – 21.3)	47.0 (32.5 – 62.1)	32.2 (25.7 – 38.6)
CL/F (L/hr)	153 (48)	158 (53)	NA	NA
V_z/F (L)	5120 (46)	4240 (56)	NA	NA
Vss/F (L)	5050 (48)	4150 (55)	NA	NA
MR	NA	NA	2.95 (28)	5.11 (21)

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 Plasma concentrations adjusted for carryover from Period 4 for loperamide + placebo and loperamide + 400 mg abemaclclib.

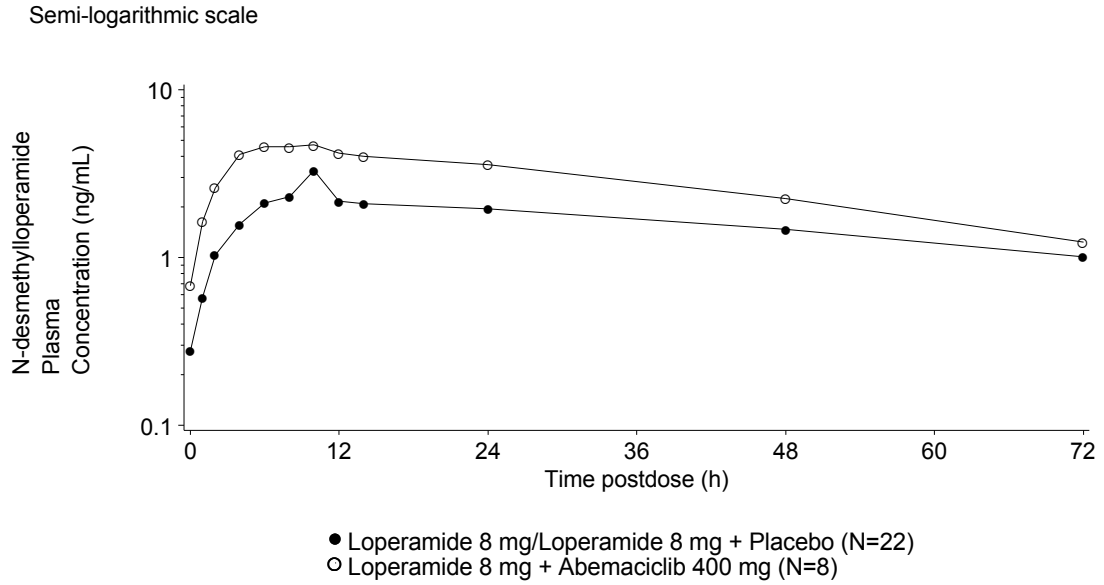
d N = 16.

(CSR: Table JPCA.7.15)

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

健康被験者にロペラミド 8 mg を投与したとき（単独及びプラセボとの併用）、又はロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg を併用して単回経口投与したときの N-desmethylloperamide の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.14-7 に、N-desmethylloperamide の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-9 に示す。

ロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg を併用投与すると、ロペラミドの主代謝物である N-desmethylloperamide の $AUC_{0\text{-}tlast}$（AUC 比 1.94、90% CI：1.70～2.22）、$AUC_{0\text{-}\infty}$（AUC 比 1.47、90% CI：1.12～1.91）及び C_{max}（C_{max} 比 2.33、90% CI：1.93～2.81）は大きく増加した。N-desmethylloperamide の薬効はロペラミドの約 1/3～1/2 であることから、N-desmethylloperamide の曝露量の増加は臨床的には重要でないと考えられる。



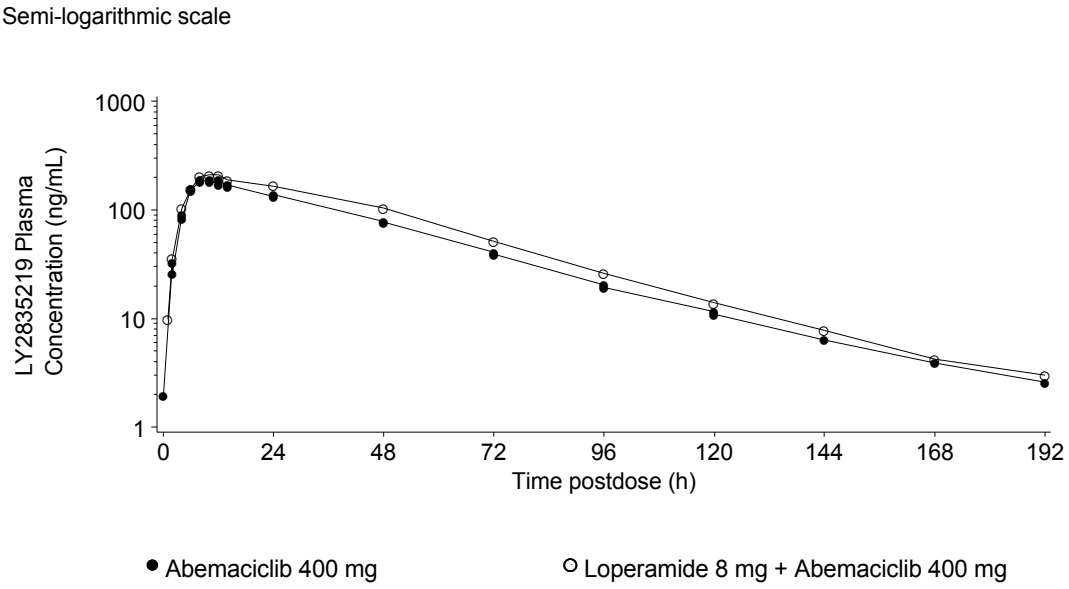
(CSR: Figure JPCA.7.13)

図 2.7.6.14-7 健康被験者にロペラミド 8 mg を投与したとき（単独及びプラセボとの併用）、又はロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg を併用して単回経口投与したときの N-desmethylloperamide 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）（JPCA 試験）

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

健康被験者にアベマシクリブ 400 mg を単独で投与したとき、又はアベマシクリブ 400 mg とロペラミド 8 mg を併用して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 2.7.6.14-8 に示す。

アベマシクリブ 400 mg とロペラミド 8 mg を併用投与すると、アベマシクリブの $AUC_{0\text{-tlast}}$（AUC 比：1.09、90% CI：0.933～1.27）、$AUC_{0\text{-}\infty}$（AUC 比：1.09、90% CI：0.929～1.27）は増加し、C_{max}（C_{max} 比：0.990、90% CI：0.813～1.20）はわずかに減少した。しかし、いずれも 90% CI は 1.0 を含むことから、これらの変動は統計学的には有意でなかった。t_{max} に差は認められなかった。



(CSR: Figure JPCA.7.14)

図 2.7.6.14-8 健康被験者にアベマシクリブ 400 mg を単独で投与したとき、又はアベマシクリブ 400 mg とロペラミド 8 mg を併用して単回経口投与したときのアベマシクリブの血漿中濃度推移（算術平均値、片対数目盛）（薬物動態解析集団）（JPCA 試験）

2.7.6.14.2.4　薬力学的特性

2.7.6.14.2.4.1　アベマシクリブの QTc 解析

アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を単回経口投与したとき、ホルター心電図の中央測定機関の解析により、いずれの時点においても ΔΔHR の平均値の最大値は 10 bpm を超えず、HR への顕著な影響は認められなかった。したがって、主解析は ΔΔQTbtb ではなく ΔΔQTcF に基づいて実施した。

投与後 24 時間までの 8 時点における評価で、600 mg の投与 10 時間後を除いて、測定時間を一致させた ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は 10 msec を下回った（表 2.7.6.14-10）。600 mg の投与 10 時間後では、両側 90% CI の上限が 11 msec であった。

表 2.7.6.14-10 プラセボによる調整後の心拍数及び QTcF のベースラインからの変化量の 90% CI（JPCA 試験）

	90% Confidence Interval – Heart Rate (bpm)							
Abemaciclib Dose	**2 hrs postdose**	**4 hrs postdose**	**6 hrs postdose**	**8 hrs postdose**	**10 hrs postdose**	**12 hrs postdose**	**14 hrs postdose**	**24 hrs postdose**
200 mg	(-0.7, 3.6)	(-3.4, 0.9)	(-3.5, 0.0)	(-4.5, 1.2)	(-4.6, 0.2)	(-7.7, -2.7)	(-6.0, 0.2)	(-5.7, -0.6)
300 mg	(0.7, 3.5)	(-1.6, 3.9)	(-3.0, 1.1)	(-2.9, 2.7)	(-1.7, 0.7)	(-4.0, 1.2)	(-5.6, 0.1)	(-3.6, 1.2)
400 mg	(0.7, 3.4)	(-0.1, 2.8)	(-2.0, 1.6)	(-3.4, 0.2)	(-0.7, 2.5)	(-3.3, 0.2)	(-4.7, -0.7)	(-2.0, 0.7)
600 mg	(-1.5, 5.2)	(0.4, 6.9)	(-3.4, 3.1)	(-4.5, 2.1)	(-3.4, 4.1)	(-6.6, 2.0)	(-0.7, 3.7)	(-4.1, 9.0)

	90% Confidence Interval – QTcF (msec)							
Abemaciclib Dose	**2 hrs postdose**	**4 hrs postdose**	**6 hrs postdose**	**8 hrs postdose**	**10 hrs postdose**	**12 hrs postdose**	**14 hrs postdose**	**24 hrs postdose**
200 mg	(-0.4, 4.8)	(-5.1, 1.6)	(-1.5, 5.2)	(0.7, 6.4)	(0.6, 5.1)	(-4.7, 5.6)	(1.4, 7.9)	(-1.2, 5.5)
300 mg	(-2.1, 4.3)	(-4.5, 0.8)	(-5.8, 1.2)	(-3.1, 4.0)	(-3.7, 1.7)	(-6.6, 0.8)	(-2.1, 4.1)	(-0.7, 4.8)
400 mg	(-3.7, 1.3)	(-4.9, 0.6)	(-5.9, -0.1)	(-1.8, 3.5)	(-2.4, 2.1)	(-4.4, 0.1)	(-3.9, 2.6)	(-4.7, 1.3)
600 mg	(-7.3, 0.6)	(-9.9, -0.9)	(-10.3, -0.8)	(-3.9, 5.8)	(-2.8, 11.0)	(-0.9, 7.2)	(-4.4, 5.4)	(-7.1, 4.6)

Note: 400-mg abemaciclib data includes both Cohort 1 and Cohort 2.
(CSR: Table JPCA.7.1)

2.7.6.14.2.4.2　QTc 間隔のカテゴリカル解析

QTc 間隔データのカテゴリカル解析の結果、QTcF が 480 msec を超えた被験者はおらず、ベースラインからの QTcF の増加が 60 msec を超えた被験者もいなかった（表 2.7.6.14-11）。アベマシクリブ 400 mg が投与された被験者 35 例中 2 例、アベマシクリブ 600 mg が投与された被験者 15 例中 1 例で、QTcF が 450 msec を超えた。アベマシクリブ 600 mg が投与された被験者 15 例中 1 例で、ベースラインからの QTcF の増加が 30 msec を超えた。また、アベマシクリブ 600 mg が投与された被験者 15 例中 1 例で、PR 間隔が 200 msec を超えた。QRS 間隔が 110 msec を超えた被験者はいなかった。用量に関連した PR、RR、QT（未補正）又は QRS 間隔の延長又は短縮は認められなかった。

表 2.7.6.14-11 QTc 間隔データのカテゴリカル解析（JPCA 試験）

	QTcF interval (msec)			Maximum increase in QTcF interval (msec)[a]		PR (msec)	QRS (msec)
Dose	>450 n (%)	>480 n (%)	>500 n (%)	>30 n (%)	>60 n (%)	>200 n (%)	>110 n (%)
Placebo (N=34)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abemaciclib 200 mg (N=20)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abemaciclib 300 mg (N=20)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abemaciclib 400 mg (N=35)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abemaciclib 600 mg (N=15)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)

n = Number of subjects; N = Number of subjects studied.
a Baseline is defined as the mean of the predose measurements.
(CSR: Table JPCA.7.2)

2.7.6.14.2.5 薬物動態／薬力学解析

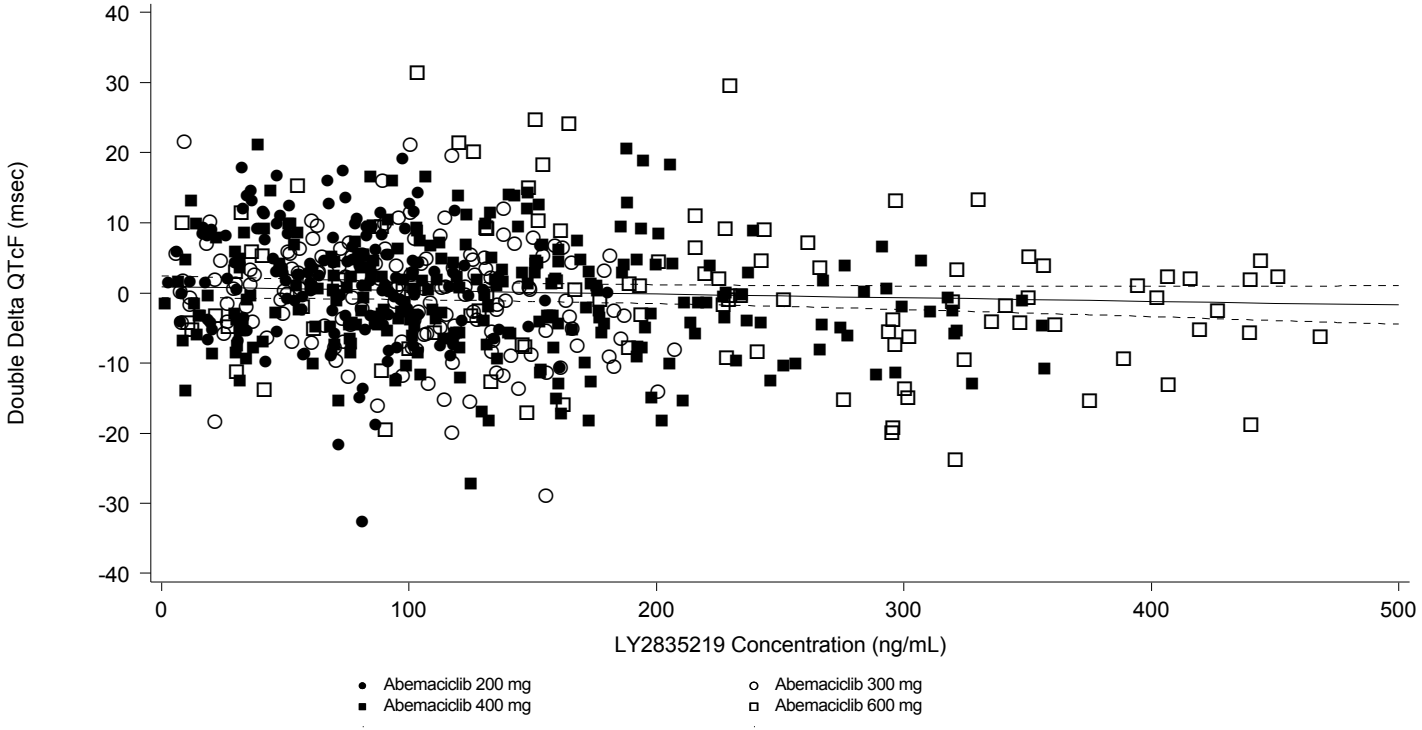
綿密な心電図測定スケジュール期間に得られた心電図データ及び測定時間を一致させた薬物動態データを用いて曝露量－反応解析を実施し、QT 間隔に対するアベマシクリブ、M2 及び M20 の影響を検討した。

アベマシクリブ及びその主代謝物の血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係を、線形混合効果モデルを用いて評価した。アベマシクリブ（図 2.7.6.14-9）、M2、M20 又は総活性物質（図 2.7.6.14-10）の血漿中濃度から ΔΔQTcF への回帰直線の傾きはほとんど 0 であり、各用量の C_{max} で予測される ΔΔQTcF の平均値の 90% CI の上限は、10 msec を下回った（表 2.7.6.14-12）。曝露量－反応解析から、ΔΔQTc 予測値の両側 90% CI の上限は、アベマシクリブ、M2、M20 又は総活性物質の最も高い実測血漿中濃度で 10 msec 未満であった。したがって、アベマシクリブは臨床的に問題となる程度まで QT 間隔を延長させないことが示された。

表 2.7.6.14-12 曝露量－反応解析結果（JPCA 試験）

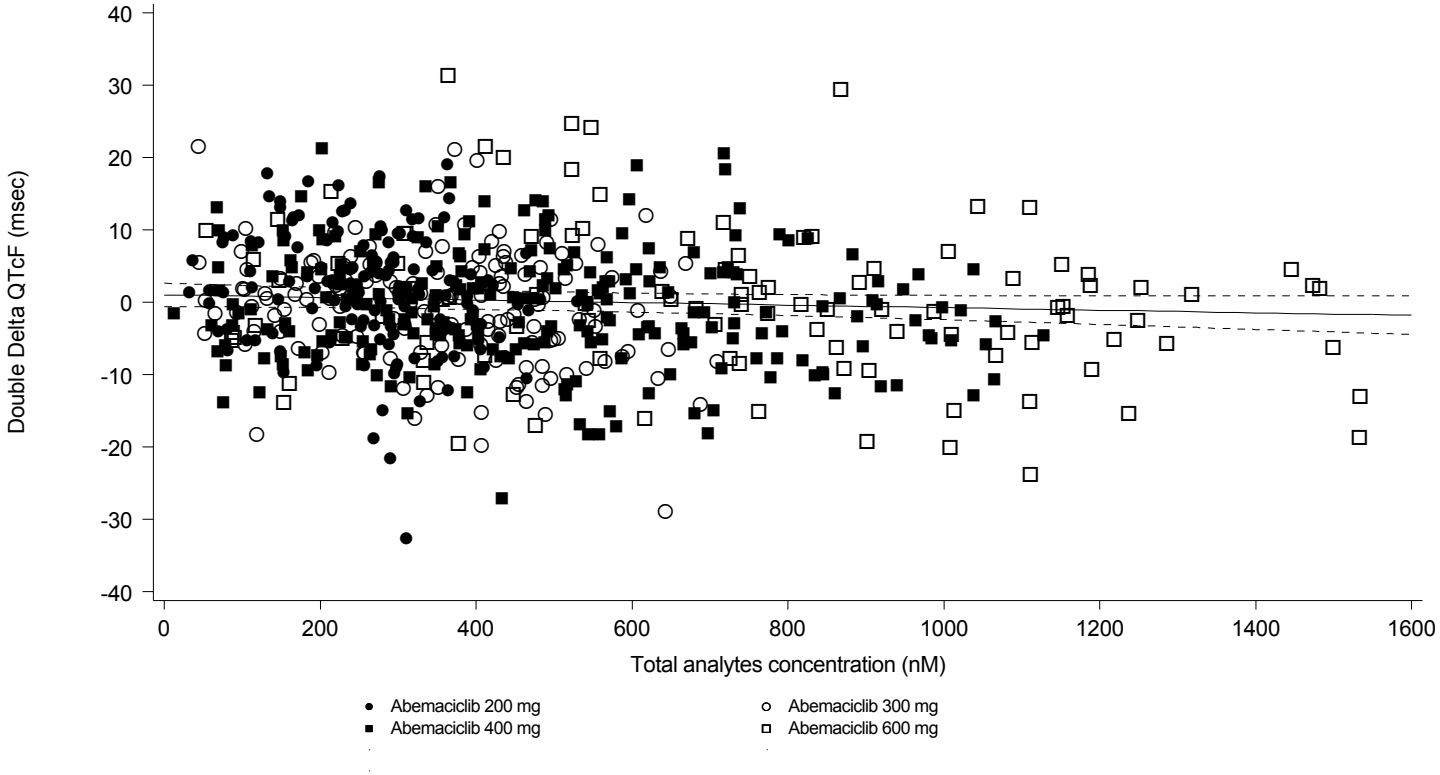
	Fitted line			Predicted mean placebo-adjusted change from baseline ΔΔQTcF at Cmax and its 2-sided 90% CI (msec)			
	Slope	**90% CI**	**p-value**	**200 mg**	**300 mg**	**400 mg**	**600 mg**
Abemaciclib	-0.005	(-0.012, 0.001)	0.2017	0.36 (-0.95, 1.68)	0.21 (-1.08, 1.50)	-0.08 (-1.40, 1.24)	-0.63 (-2.27, 1.00)
M2	-0.032	(-0.056, -0.009)	0.0252	0.64 (-0.68, 1.96)	0.33 (-0.95, 1.61)	-0.26 (-1.57, 1.05)	-1.33 (-3.00, 0.34)
M20	-0.009	(-0.025, 0.008)	0.3867	0.27 (-1.06, 1.60)	0.16 (-1.16, 1.47)	-0.01 (-1.36, 1.35)	-0.33 (-1.94, 1.28)
Total analyte	-0.002	(-0.004, 0.000)	0.1612	0.40 (-0.92, 1.72)	0.22 (-1.07, 1.51)	-0.11 (-1.43, 1.22)	-0.70 (-2.34, 0.93)

Abbreviations: CI = confidence interval.
(CSR: Table JPCA.7.3)



Double delta QTcF = 0.86 -005*LY2835219 Conc + Subject, where Subject is fitted as a random effect.
P-value for slope: 0.2017, 90% CI for slope: (-0.012, 0.001).
Double delta change (90% CI) at Cmax at dose: 200 mg=0.36 (-0.95, 1.68); 300 mg = 0.21 (-1.08, 1.50); 400 mg = -0.08 (-1.40, 1.24); 600 mg = -0.63 (-2.27, 1.00).
Dashed lines represent the 90% confidence intervals.
Double delta changes are based on an individual subjects baseline and placebo data.
Baseline is defined as the mean of the predose measurements.
BLQ plasma concentrations were set to missing.
(CSR: Figure JPCA.7.1)

図 2.7.6.14-9 QTcF のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTcF）とアベマシクリブの血漿中濃度との関係（JPCA 試験）



Double delta QTcF = 1.00 -0.002*Total analytes Conc + Subject, where Subject is fitted as a random effect.
P-value for slope: 0.1612, 90% CI for slope: (-0.004, 0.000).
Double delta change (90% CI) at Cmax at dose: 200 mg=0.40 (-0.92, 1.72); 300 mg = 0.22 (-1.07, 1.51); 400 mg = -0.11 (-1.43, 1.22); 600 mg = -0.70 (-2.34, 0.93).
Dashed lines represent the 90% confidence intervals.
Double delta changes are based on an individual subjects baseline and placebo data.
Baseline is defined as the mean of the predose measurements.
BLQ plasma concentrations were set to missing.
(CSR: Figure JPCA.7.4)

図 2.7.6.14-10 QTcF のベースラインからの変化量のアベマシクリブ投与時とプラセボ投与時の差（ΔΔQTcF）と総活性物質の血漿中濃度との関係
（JPCA 試験）

2.7.6.14.2.6 安全性

本治験に組み入れられた被験者 35 例を対象に安全性を解析した。

2.7.6.14.2.6.1 有害事象

アベマシクリブのみを投与された被験者のうち、200 又は 300 mg を投与された被験者の 25%、400 mg を投与された被験者の 49%、600 mg を投与された被験者の 80%に有害事象が認められた（表 2.7.6.14-13）。有害事象が認められた被験者のうち、80%～100%の被験者に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。認められた事象の多く（92%以上）は重症度が軽度（グレード 1）で、残りは中等度（グレード 2）であった（表 2.7.6.14-13）。

アベマシクリブ 200 又は 300 mg を単回経口投与したとき、2 例以上で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心及び下痢であった。アベマシクリブ 400 又は 600 mg を単回経口投与したときに 2 例以上で認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢、悪心、頭痛、嘔吐、腹痛及び消化不良であった（表 2.7.6.14-14）。

コホート 2 の第 4 投与期でロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg が併用投与された被験者 8 例中 3 例、ロペラミド 8 mg とプラセボが投与された被験者 7 例中 3 例に有害事象が認められた（表 2.7.6.14-13）。有害事象が認められた 6 例全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められ、その多く（19 件中 13 件）の重症度は軽度（グレード 1）で、1 件は中等度（グレード 2）であった。残り 5 件の有害事象（肝トランスアミナーゼの上昇）は高度（グレード 3）であり、ロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg の併用投与時に 4 件、ロペラミド 8 mg とプラセボの併用投与時に 1 件発現した（表 2.7.6.14-13）。

コホート 2 の第 4 投与期で、被験者 15 例中 4 例で認められた肝トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の上昇について、治験担当医師及び安全性評価委員会が治験実施計画書に定められた基準及び臨床判断に基づいて精査した。AST 及び ALT の上昇が認められた被験者 4 例のうち、2 例にはロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg が、2 例にはロペラミド 8 mg とプラセボが投与されていた。他の交絡因子は特定できなかったが、治験担当医師による精査の結果、被験者 4 例全例が胆嚢切除の既往を有していることが判明した。しかしながら、胆嚢切除の既往がアベマシクリブ又はロペラミドの吸収又は毒性に影響を及ぼしたかどうかは不明である。第 4 投与期の予備的な薬物動態データでは、薬物動態の外れ値や、4 例で認められた肝トランスアミナーゼの上昇を説明できるほどのアベマシクリブ又はロペラミドの曝露量は認められなかった。安全性評価委員会は、次の投与期（コホート 2 の第 5 投与期）でロペラミドを併用せずにアベマシクリブ 400 mg を再投与することを勧告した。

コホート 2 の第 5 投与期において、アベマシクリブ 400 mg を単独で再投与した。また、第 6 投与期で 400 mg を投与した（図 2.7.6.14-1 参照）。その結果、投与約 1～7 時間後に下痢が発現し、その多くは軽度（グレード 1）であった。しかしながら、臨床的に重要な有害事象、有害事象の増加又は臨床検査値の異常は認められなかった。第 4 投与期で AST 及び ALT が上昇した被験者 4 例では、アベマシクリブ 400 mg 又はプラセボとロペラミド 8 mg を併用していたが、アベマシクリブ 400 mg 又は 600 mg を単独投与したところ、肝トランスアミナーゼの上昇は認められなかった。本追加データから、アベマシクリブ 400 mg の単回投与の忍容性は良好であることが確認された。

アベマシクリブ 600 mg を単回経口投与したとき、1 日目に中等度（グレード 2）の下痢が被験者 3 例に認められた。下痢は投与約 2～6 時間後に発現し、最高 4 時間持続した。この被験者 3 例では、軽度（グレード 1）の下痢も間欠的に認められ、投与約 40 分～6 時間後に発現し、最高 19 時間持続した。他の 8 例の被験者にも 1、2、3 及び 5 日目に軽度（グレード 1）の下痢が認められた。

以上より、健康被験者にアベマシクリブ 200、300 及び 400 mg を単回経口投与したとき、因果関係が否定できない有害事象（主に下痢及び悪心）の発現割合は低く、その多くの重症度は軽度（グレード 1）であったため、忍容性は良好であると考えられた。しかしながら、600 mg を単回経口投与すると、因果関係が否定できない消化管事象（主に下痢、悪心及び嘔吐）の割合が増加し、重症度も上がった。600 mg の用量では被験者 3 例に中等度の下痢が認められ、治験担当医師は日常活動を著しく妨げると判断した。さらに、安全性評価委員会はこれらの忍容性の問題は治験実施計画書に規定された増量の中止基準に合致すると判断した。そのため、第 8 投与期は中止され、アベマシクリブ 900 mg は被験者に投与されなかった。したがって、本治験では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 MTD は 400 mg と判定された。

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。

本治験期間中、有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.6.14-13 有害事象の要約（安全性解析集団）（JPCA 試験）

Dose	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)	
Placebo	13 [38.2%]	1	23	3 [8.8%]	1	5
(N = 34)		2	2		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	25		Total	5
Abemaciclib 200 mg	5 [25.0%]	1	8	4 [20.0%]	1	7
(N = 20)		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	8		Total	7
Abemaciclib 300 mg	5 [25.0%]	1	7	4 [20.0%]	1	5
(N = 20)		2	0		2	0
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	7		Total	5
Abemaciclib 400 mg[b]	17 [48.6%]	1	31	17 [48.6%]	1	29
(N = 35)		2	3		2	2
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	34		Total	31
Abemaciclib 600 mg	12 [80.0%]	1	38	12 [80.0%]	1	36
(N = 15)		2	5		2	3
		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	43		Total	39
Loperamide 8 mg +	3 [37.5%]	1	9	3 [37.5%]	1	7
Abemaciclib 400 mg		2	1		2	1
(N = 8)		3	4		3	4
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	14		Total	12
Loperamide 8 mg +	3 [42.9%]	1	9	3 [42.9%]	1	6
Placebo		2	0		2	0
(N = 7)		3	1		3	1
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	10		Total	7
Loperamide 8 mg	5 [33.3%]	1	3	2 [13.3%]	1	1
(alone)		2	3		2	2
(N = 15)		3	0		3	0
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	6		Total	3

Dose	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)	
Overall	26 [74.3%]	1	128	24 [68.6%]	1	96
(N = 35)		2	14		2	8
		3	5		3	5
		4	0		4	0
		5	0		5	0
		Total	147		Total	109

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.

b Includes both cohort 1 and cohort 2 400-mg abemaciclib data.

(CSR: Table JPCA.8.1)

表 2.7.6.14-14 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）（JPCA 試験）

基本語 [b]	MedDRA Preferred Term[b]	Number of AEs[a] [Number of Subjects with AEs]							
		Placebo (N = 34)	Abemaciclib 200 mg (N = 20)	Abemaciclib 300 mg (N = 20)	Abemaciclib 400 mg[c] (N = 35)	Abemaciclib 600 mg (N = 15)	Loperamide 8 mg + Abemaciclib 400 mg (N = 8)	Loperamide 8 mg + Placebo (N = 7)	Loperamide 8 mg Alone (N = 15)
下痢	Diarrhoea	1 [1]	1 [1]	4 [4]	11 [11]	13 [11]			
悪心	Nausea		3 [3]		6 [6]	9 [8]	2 [2]	1 [1]	
頭痛	Headache		1 [1]		3 [3]	4 [4]			
嘔吐	Vomiting		1 [1]		2 [2]	6 [6]	1 [1]		
腹痛	Abdominal pain				1 [1]	2 [1]	2 [2]		1 [1]
消化不良	Dyspepsia				2 [2]		1 [1]		
おくび	Eructation				1 [1]				
放屁	Flatulence	1 [1]				1 [1]		1 [1]	
消化器痛	Gastrointestinal pain					1 [1]			
口内炎	Stomatitis	1 [1]							
便秘	Constipation							1 [1]	2 [2]
倦怠感	Malaise					1 [1]			
浮動性めまい	Dizziness				1 [1]	1 [1]	2 [2]		
アカシジア	Akathisia				1 [1]				
錯感覚	Paraesthesia					1 [1]			
傾眠	Somnolence				1 [1]				
嗜眠	Lethargy		1 [1]						
鼻閉	Nasal congestion	1 [1]							
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 [1]							
背部痛	Back pain			1 [1]					
点状出血	Petechiae				1 [1]				
潮紅	Flushing				1 [1]				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased						2 [2]	2 [2]	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased						2 [2]	2 [2]	

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.
c Includes both cohort 1 and cohort 2 400-mg abemaciclib data.
(CSR: Table JPCA.8.2)

2.7.6.14.2.6.2 臨床検査値

治験期間中に、コホート 2 の第 4 投与期におけるロペラミドとの DDI 評価中に、トランスアミナーゼの変動に起因する有害事象が認められた。

第 4 投与期で、ロペラミド 8 mg とプラセボ又はロペラミド 8 mg とアベマシクリブ 400 mg の併用のいずれかが投与された 15 例中 4 例（各群 2 例）で、肝トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の上昇が認められた。AST 及び ALT は投与 192 時間後までに正常範囲に回復しており、その後アベマシクリブ 400 mg（第 5 投与期）及び 600 mg（第 6 投与期）が単独投与されたが、肝トランスアミナーゼ（AST 及び ALT）の上昇は認められなかった。

臨床検査値では、その他の臨床的に重要な変化は見られなかった。

2.7.6.14.2.6.3 バイタルサイン

本治験期間中に個々の被験者でバイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）に関して臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.14.2.6.4 心電図

本治験期間中に、心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。ホルター心電図データから、HR の顕著な変化は認められなかった。アベマシクリブ投与後に見られた変動は、活動性及び食事を考慮すると健康被験者で予測された最頻値の範囲内であった。

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

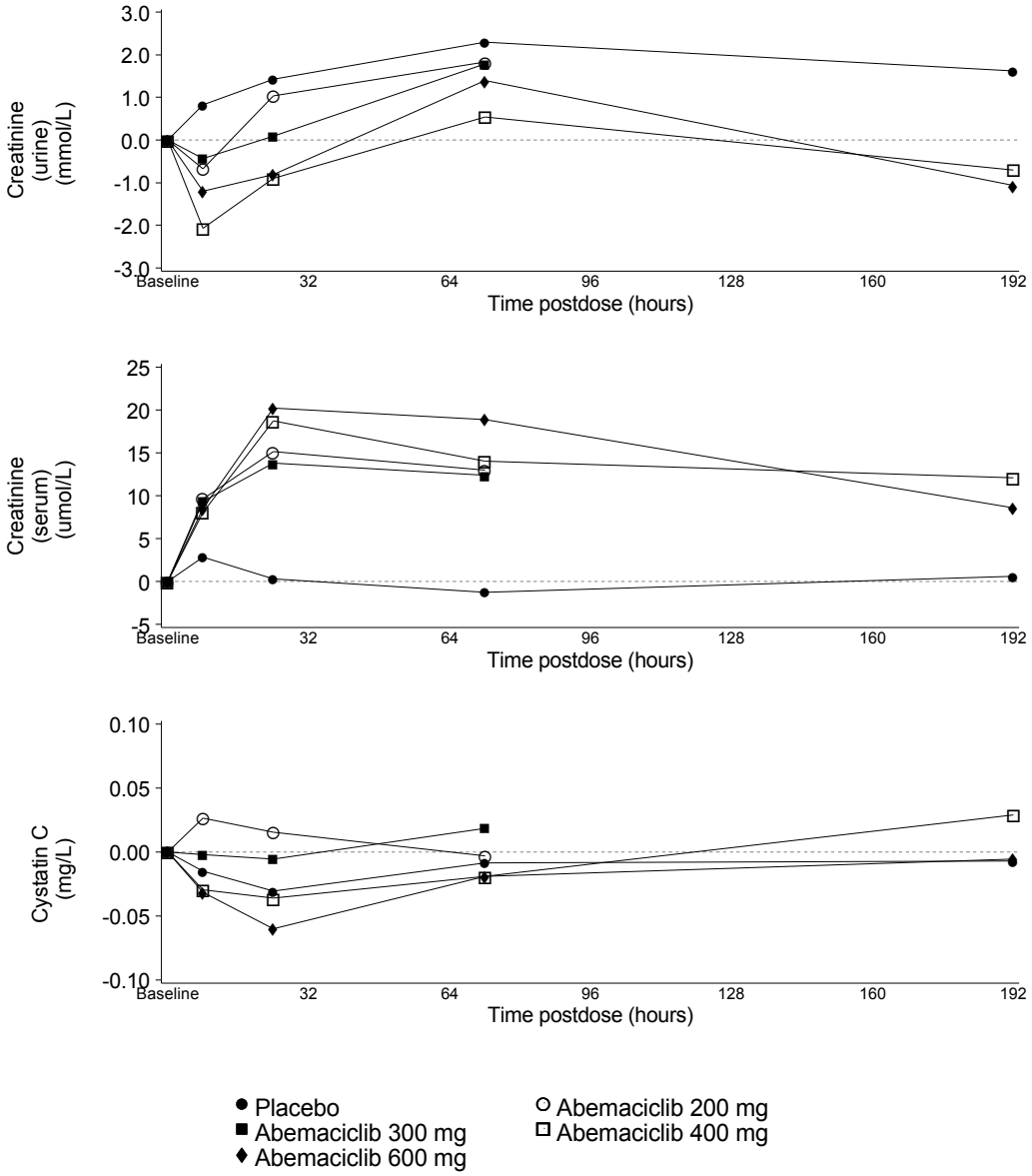
アベマシクリブ投与後に血清クレアチニン値の平均値の上昇が認められ、投与 24 時間後に最も高い値を示したが、投与 192 時間後までにベースライン値にまで回復した（表 2.7.6.14-15）。

アベマシクリブ 200、300、400 及び 600 mg を投与したとき、血清シスタチン C 及び NGAL 値並びに尿中クレアチニン、NGAL 及び KIM-1 値に、ベースラインからの顕著な変化、関連する傾向又は腎障害を示唆するようなパターンは認められなかった（図 2.7.6.14-11 及び図 2.7.6.14-12）。しかしながら、これらの指標に大きな個体間変動が認められた。

表 2.7.6.14-15 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（JPCA 試験）

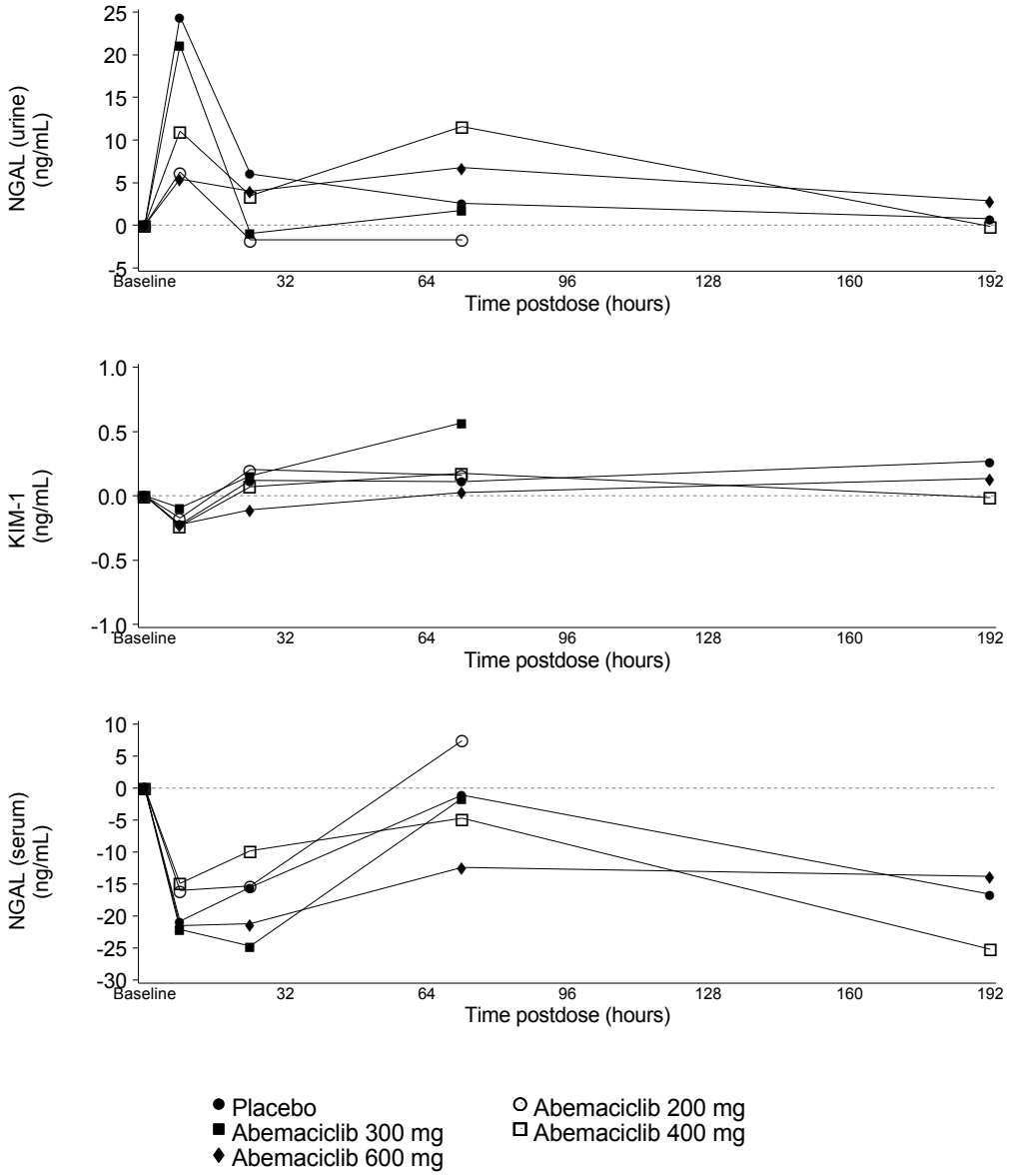
	Mean (µmol/L)				
Dose	**Day -1**	**8 h**	**24 h**	**72 h**	**192 h**
Placebo (N=19) Cohort 1	72.8	76.3 (3.4)[a]	72.9 (0.1)	71.6 (-1.2)	ND
Placebo (N=15) Cohort 2	69.3	71.5 (2.1)	69.9 (0.6)	68.1 (-1.3)	69.9 (0.6)[c]
Abemaciclib 200 mg (N=20)	66.2	75.8 (9.7)[b]	81.3 (15.2)	79.2 (13.0)	ND
Abemaciclib 300 mg (N=20)	71.5	80.9 (9.4)[b]	85.3 (13.8)	83.9 (12.4)	ND
Abemaciclib 400 mg (N=20) Cohort 1	74.4	81.6 (7.3)[b]	89.4 (15.1)	85.4 (11.1)	ND
Abemaciclib 400 mg (N=15) Cohort 2	65.6	74.8 (9.2)	89.3 (23.7)	83.6 (18.0)	77.7 (12.1)
Abemaciclib 600 mg (N=15)	69.0	77.5 (8.5)	89.3 (20.3)	87.9 (18.9)	77.6 (8.6)

Abbreviations: h = hour; N = number of subjects; ND = Not done.
Note: Values in parentheses () show changes from Day -1.
a N=38.
b N=40.
c N=14.
(CSR: Table JPCA.8.3)



Baseline is defined as Day -1 of each treatment period
400 mg treatment has data present from both cohorts 1 and 2
(CSR: Figure JPCA.8.3)

図 2.7.6.14-11 尿中クレアチニン、血清クレアチニン及び血清シスタチン C のベースラインからの平均変化量（JPCA 試験）



Baseline is defined as Day -1 of each treatment period
400 mg treatment has data present from both cohorts 1 and 2
(CSR: Figure JPCA.8.4)

図 2.7.6.14-12 尿中 NGAL 及び KIM-1 並びに血清 NGAL のベースラインからの平均変化量（JPCA 試験）

2.7.6.14.3 結論

- アベマシクリブ及びその代謝物 M2 及び M20 並びに総活性物質の最も高い濃度で、予測 ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限が 10 msec 未満であったことから、健康被験者においてアベマシクリブは臨床的に重要な QTcF の延長を引き起こさないと考えられた。
- アベマシクリブ 200～600 mg を単回漸増経口投与したとき、アベマシクリブ及びその代謝物 M2 及び M20 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関連は認められなかった。

- 健康被験者にアベマシクリブを単回漸増投与したとき、400 mg までの忍容性は良好であった。アベマシクリブ 600 mg を投与すると、消化管事象の割合が増加し、重症度が上がった。したがって、健康被験者に単回経口投与したときの MTD は 400 mg と判断された。
- 健康被験者にアベマシクリブを 200～600 mg の用量範囲で単回経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の用量比例性が統計的に結論づけられた。曝露量に飽和は見られなかった。
- アベマシクリブをロペラミドと併用投与すると、ロペラミド及びその代謝物 N-desmethylloperamide の全身曝露量が増加したが、これらの増加は臨床的に重要ではないと考えられた。ロペラミドはアベマシクリブの薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった。
- ロペラミド及び N-desmethylloperamide の全身曝露量がわずかに増加したことから、アベマシクリブはヒトにおいて in vivo で P-gp を阻害することが示唆された。
- 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。アベマシクリブ 200～600 mg を単回経口投与したとき、血清シスタチン C 及び NGAL 値並びに尿中クレアチニン、NGAL 及び KIM-1 値に、ベースラインからの顕著な変化、関連する傾向又は腎障害を示唆するようなパターンは認められなかった。しかしながら、これらの指標に大きな個体間変動が認められた。

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）

2.7.6.15.1　試験方法

標題

MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

実施医療機関数及び実施国

145 施設（19 ヵ国、オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、韓国、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、スイス、台湾、米国）

試験実施期間

試験開始：2014 年 8 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：2017 年 2 月 14 日（主要評価のためのデータカットオフ時点）

開発の相

第 III 相

目的

＜主要目的＞

ホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）／ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative：HER2-）の局所進行又は転移性乳癌患者を対象として、アベマシクリブ（LY2835219）及びフルベストラントの併用投与とプラセボ及びフルベストラントの併用投与を無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）に関して比較する。

＜副次目的＞

アベマシクリブ及びフルベストラントの併用投与とプラセボ及びフルベストラントの併用投与を以下の各項目に関して比較する。

- 全生存期間（overall survival：OS）
- 1 年、2 年及び 3 年の各時点における生存率
- 奏効率（objective response rate：ORR）［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］
- 奏効期間（duration of response：DoR）（CR+PR）
- 病勢コントロール率（disease control rate：DCR）［CR+PR+安定（stable disease：SD）］
- 臨床ベネフィット率（clinical benefit rate：CBR）［CR+PR+6 ヵ月以上の SD］
- 安全性及び忍容性
- 簡易疼痛調査用紙（Brief Pain Inventory：BPI）、EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア 30（the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）、EORTC QLQ-BR23（乳癌）質問票及び欧州 5

項目のクオリティ・オブ・ライフ測定尺度 5 段階（EuroQol 5-Dimension 5 Level：EQ-5D 5L）の健康状態スコアを用いた疼痛及び症状の負荷

- アベマシクリブ及びその代謝物並びにフルベストラントの薬物動態

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.15-1 に示す。

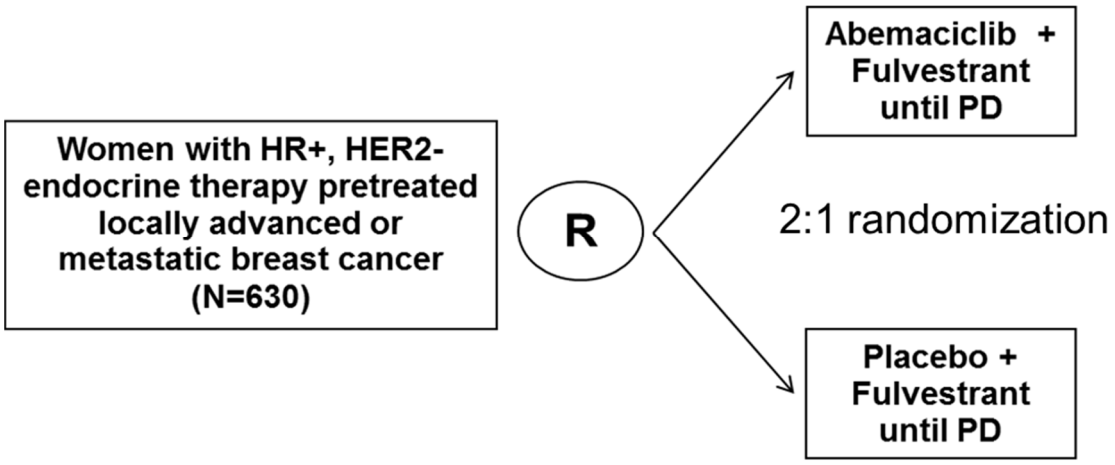
本治験は内分泌療法歴を有する閉経後の HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。

本治験では、用法・用量をアベマシクリブ 200 mg 又はプラセボを 12 時間ごと（Q12H）に投与する、としていた。JPBL 試験で治験薬を投与された最初の 90 例について、治験薬の投与状況と安全性に関するデータを規定の盲検下安全性評価の一環として治験依頼者が評価した結果、投与中断又は減量（主に第 1 サイクルでの下痢によるもの）が多数認められ、アベマシクリブ投与群でもアベマシクリブの投与量が変更されていると考えられたことから、忍容性を向上させる目的で治験実施計画書を変更し、以降新たに試験に組み入れられる患者のアベマシクリブの開始用量を 150 mg Q12H に変更した［JPBL 治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 9.8.1.1 参照］。アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、150 mg Q12H に減量することとした。なお、プラセボ群の被験者には相当量のプラセボを Q12H で投与することとした。

また、本治験では、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（endocrine therapy naive：EN）患者の組入れを可とし、EN 被験者及び内分泌療法治療歴のある（endocrine therapy pretreated：EP）被験者の両者からなる集団を主要解析対象集団としていたが、治験実施計画書を変更し［JPBL 試験実施計画書（第 5.3.5.1.1 項）Section 5.2 参照］、EP 被験者のみを組み入れ、主要解析に含めることとした。

これらの治験実施計画書の変更の結果、EP 被験者約 630 例を 2:1 の比で 2 群［アベマシクリブ＋フルベストラント（アベマシクリブ群）、プラセボ＋フルベストラント（プラセボ群）］に無作為に割り付け、EP 被験者が投与開始用量として 150 mg Q12H に約 450 例組み入れられた時点で登録を終了することとした。以下の層別因子を用いて無作為割付した：疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）。内臓転移は、無作為割付時点における肺、肝臓、胸膜又は腹膜への転移の有無により判断した。内分泌療法に対する一次抵抗性は以下の定義とした：1）術後内分泌療法の場合、術後内分泌療法開始後 2 年以内に、内分泌療法継続中に再発すること、又は 2）局所進行又は転移に対する内分泌療法の場合、一次内分泌療法開始後 6 ヵ月以内に、内分泌療法継続中に増悪すること。内分泌療法の治療歴があり、一次抵抗性の定義に該当しない患者は、二次抵抗性であるとした。

本治験には EN 被験者も含まれたが、本項では EP 被験者の結果のみを示した。EN 被験者の結果は、JPBL 試験治験総括報告書 EN 補遺（第 5.3.5.1.1 項）に示した。



Abbreviations: HR+ = hormone receptor positive; HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; N = number; PD = progressive disease; R = randomized.
(CSR: Figue JPBL.9.1)

図 2.7.6.15-1 試験デザイン（JPBL 試験）

被験者数

計画例数：EP 被験者 630 例（アベマシクリブ群 420 例、プラセボ群 210 例）

組入れ例数：669 例（アベマシクリブ群 446 例、プラセボ群 223 例）

投与例数：664 例（アベマシクリブ群 441 例、プラセボ群 223 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. HR+/HER2-乳癌と診断された患者

   HR+の乳癌の必要条件を満たすには、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）／米国病理学会（College of American Pathologists：CAP）のガイドラインの定義に基づき、免疫組織化学検査（immunohistochemistry：IHC）により、少なくとも 1 種類のホルモン受容体［エストロゲン受容体（estrogen receptor：ER）又はプロゲステロン受容体（progesterone receptor：PgR）］の発現が認められなければならない。

   HER2-の乳癌の必要条件を満たすためには、初回診断又はその後の生検で、ASCO／CAP のガイドラインの定義に基づき、IHC 又は in-situ ハイブリダイゼーションのいずれかにより HER2 の過剰発現がないことが示される必要がある。治験手順としては必要ではないが、新たな転移性病変を有する患者は、治験への組入れ前に HER2 の状態を再評価するための生検が可能か否かを、臨床上の必要性を鑑みて考慮すること。
2. 切除不能の局所進行又は転移性病変を有する患者。さらに、以下の基準のうち 1 つを満たさなければならない。
   - 術前又は術後内分泌療法中に、画像診断により進行又は再発が認められ、進行後は内分泌療法を受けていない。
   - 術後内分泌療法の完了から 1 年以内に、画像診断により進行又は再発が認められ、進行後は内分泌療法を受けていない。

- 術後内分泌療法の完了から 1 年を超えて、画像診断により進行又は再発が認められ、その後、転移性病変に対して一次内分泌療法として抗エストロゲン剤又はアロマターゼ阻害剤のいずれかによる治療を行った後に、画像診断により進行又は再発が認められる。転移性病変に対して二次内分泌療法以降の治療を受けておらず、化学療法を受けていない。
- 初回乳癌診断時に転移性病変を呈し、転移性病変に対する一次内分泌療法として抗エストロゲン剤又はアロマターゼ阻害剤のいずれかによる治療を行った後に、画像診断により進行又は再発が認められる。転移性病変に対して二次内分泌療法以降の治療を受けておらず、化学療法を受けていない。

3. 外科的／自然閉経又はゴセレリンなどのゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone：GnRH）アゴニストによる卵巣機能抑制（第 1 サイクルの 1 日目の 28 日以上前に開始している）のいずれかによる閉経後状態を有する患者。外科的／自然閉経による閉経後状態は、少なくとも以下の 1 つを満たす。
   - 両側卵巣摘出術を受けている。
   - 60 歳以上である。
   - 60 歳未満である場合には、12 ヵ月間以上の無月経期間があり（化学療法、タモキシフェン、トレミフェン、又は卵巣機能抑制剤を使っていない条件下で）、かつ卵胞刺激ホルモン値及びエストラジオール値が閉経後範囲内にある。
4. 閉経後状態が GnRH アゴニストを用いた卵巣機能抑制によるものである場合、ベースライン時（無作為割付前 14 日以内）に血清による妊娠検査が陰性であり、医学的に認められている避妊法を治験薬投与期間中及びアベマシクリブの最終投与から 12 週間行うことに同意する患者
5. 測定可能病変又は測定不能骨病変のみのいずれかを有する患者。測定可能病変又は測定不能病変は、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（v1.1）］に基づく定義とする。測定不能骨病変のみには、以下のすべてを含めてよい。造骨性骨病変、測定可能な軟部組織成分を含まない溶骨性骨病変、又は測定可能な軟部組織成分を含まない溶骨性造骨性混合骨病変
6. 18 歳以上の女性患者
7. 治験に固有のいずれかの手順が開始される前に、文書による同意が得られている患者
8. 以下の臓器機能が十分な患者
   - 血液：好中球数 1.5×10^9/L 以上、血小板数 100×10^9/L 以上、ヘモグロビン 8 g/dL 以上。治験責任医師又は治験分担医師の判断によって、ヘモグロビン 8 g/dL を維持するための赤血球輸血を受けている患者も組入れ可能とするが、治験薬の初回投与は、赤血球輸血日の翌日以降とする。
   - 肝臓：ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が ULN の 3.0 倍以下
   - 腎臓：血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍以下
9. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance Status（PS）スコアが 1 以下の患者

10. 抗がん治療（具体的には、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン剤、化学療法、放射線療法、及び免疫療法など）を終了し、治験薬投与までに骨髄抑制作用のある薬剤の場合 21 日以上、骨髄抑制作用のない薬剤の場合 14 日以上経過しており、治療による副作用（ただし、脱毛又はニューロパチーを除く）からベースライン又は少なくともグレード 1 まで回復している患者
11. 本治験期間中参加する意思があり、本治験における遵守事項を守ることができる患者
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抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

13. 治験で治験薬の投与を現在受けている、又は、科学的もしくは医学的に本治験と同時に参加することが適切でないと判断される他の医学研究に現在組み入れられている患者。機器の適用外使用に関する治験に現在組み入れられている場合、治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の臨床開発医師により適格性を判断する必要がある。
14. 生命を脅かす内臓転移、癌性リンパ管症、又は髄膜癌腫症を有する患者。生命を脅かす内臓転移とは、単に内臓転移があるだけでなく、症状、身体徴候、臨床検査所見、及び疾患の急速な増悪などを総合評価して、重度の臓器機能不全と判断された状態を意味する。
15. 中枢神経系転移の臨床的なエビデンス又は既往を有する患者。登録のためのスクリーニング検査は必要としない。
16. 化学療法（術前／術後化学療法以外）、フルベストラント、エベロリムス、又はサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase：CDK）4 及び CDK6 阻害剤による治療歴がある患者
17. 適応症を問わず未承認であり、骨髄抑制作用のない薬剤又は骨髄抑制作用のある薬剤の投与をそれぞれ治験薬の無作為割付前 14 又は 21 日以内に受けた患者
18. 黄熱ワクチンを無作為割付前 28 日以内に接種した患者
19. 治験薬の無作為割付前 14 日以内に大手術を受けた患者。この根拠は手術創又は手術部位の術後回復をもたらすためとする。
20. 過去 12 ヵ月以内に以下のいずれかの既往を有する患者：心血管に起因する失神、心室性頻脈、心室細動、又は突然心停止
21. 本治験への参加が不可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断する、重篤な合併症を有する患者（胃又は小腸の大規模な切除を受けたことがあるなど）
22. 炎症性乳癌を有する患者又はその他のがん（非黒色腫性皮膚癌又は子宮頚部上皮内癌を除く）の既往を有する患者。ただし、治療を受けずに 3 年以上、完全寛解が維持されている場合を除く。
23. 自家幹細胞移植又は同種幹細胞移植を受けたことがある患者
24. 活動性の細菌もしくは真菌感染、又は検出可能なウイルス感染（例えば、ヒト免疫不全ウイルス又はウイルス肝炎）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。
25. 妊娠中又は授乳中の患者

26. 無作為割付前 7 日未満の時点でビスホスホネート又は承認されている RANK リガンド（RANK-L）を標的とする薬剤（例：デノスマブ）の使用を開始した患者

治験薬の用量及び投与方法

＜アベマシクリブ＞

カプセル剤として提供され、28 日サイクルの 1～28 日目まで 150 mg Q12H で経口投与した。

- アベマシクリブを 200 mg Q12H で投与開始していた被験者は、盲検下安全性評価結果に基づく治験実施計画書の変更に伴い、150 mg Q12H に減量した。

＜プラセボ＞

カプセル剤として提供され、28 日サイクルの 1～28 日目まで Q12H で経口投与した。

- アベマシクリブ 200 mg 相当のプラセボを Q12H で投与開始していた被験者は、盲検下安全性評価結果に基づく治験実施計画書の変更に伴い、アベマシクリブ 150 mg 相当のプラセボを Q12H に減量した。

＜フルベストラント＞

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 を注射 2 回に分けて 250 mg ずつ左右の殿部へゆっくり（注射 1 回あたり 1～2 分）筋肉内投与した。

投与期間

投与期間：増悪又はその他の中止基準を満たすまで

短期追跡調査（中止後）：30 日間

長期追跡調査（中止後）：死亡まで

評価項目

＜有効性＞

PFS、OS、1 年、2 年及び 3 年生存率、ORR、DoR、DCR、CBR

＜ヘルスアウトカム＞

- BPI：治験薬投与中に時期を問わずベースラインと比較して「最悪の疼痛」が 2 ポイント以上上昇した患者の割合
- EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23：腫瘍による症状の変化
- EQ-5D 5L：健康状態の変化

＜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フルベストラントを分析した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその主要活性代謝物 M2 及び M20 並びにフルベストラントの血漿中濃度

＜安全性＞

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜被験者数の変更の経緯＞

治験実施計画書初版では EP 被験者 450 例を組み入れることとしていた。治験実施計画書変更（a）では治験薬の投与開始用量を 200 mg Q12H から 150 mg Q12H へ変更した。安全性解析は、全 EP 被験者を含む安全性解析対象集団における安全性プロファイルを明らかにすることに加え、治験実施計画書変更（a）後に組み入れられた患者（投与開始用量 150 mg Q12H）の部分集団を対象とした解析も行った。本部分集団においても安全性プロファイルを説明可能とするため、本治験への登録は、開始用量 150 mg Q12H の EP 患者が 450 例登録されるまで継続した。治験実施計画書変更（a）の発効時点で開始用量 200 mg Q12H の EP 患者約 180 例が登録されていた。これらの 180 例を含めて、EP 患者の最終症例数は約 450 例+180 例=630 例とした。なお、EN 被験者は治験実施計画書変更（b）で組入れを不可とした。

＜被験者数の設定根拠＞

群逐次デザインで、治験責任医師又は治験分担医師が評価する PFS イベントが EP 被験者に約 265 件及び 378 件（中間解析 1 回及び最終解析 1 回打切り率 40%として EP 被験者 630 例の組入れが必要）認められた時点で解析を実施した。第 1 種の過誤を片側 0.025 に維持するため、中間解析時に消費される α を固定した α 消費関数を使用した。ハザード比（hazard ratio : HR）を 0.703 と仮定し、第 1 種の過誤を片側 0.025 としてログランク検定を実施する際、検出力を約 90%担保するために必要なイベントは 378 件となる。そのため、EP 被験者で 378 件の PFS イベントが観察された時点（打切り率 40%）で PFS の最終解析を実施すれば、プラセボ群に対するアベマシクリブ群の優越性を検証することが可能と考えた。

＜有効性＞

有効性の解析は ITT 集団［ウェブ自動応答システム（interactive web-response system : IWRS）に基づき EP 被験者（内分泌療法に対する一次抵抗性又は二次抵抗性のいずれか）で無作為化されたすべての患者］を対象に実施した。

PFS 及び OS におけるアベマシクリブのプラセボに対する優越性の検定には、層別因子［IWRS に基づく、疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び内分泌療法に対する感受性（一次抵抗性／二次抵抗性）］による層別ログランク検定を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて PFS 曲線及び生存曲線を推定し、PFS 率及び生存率を求めた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて PFS 及び OS の HR 及び 95%信頼区間（CI）を推定した。 PFS の部分集団解析及び感度分析を実施した。ORR、DCR 及び CBR は全被験者の奏効及び進行のデータに基づいた。なお、骨転移のみの測定可能病変がない被験者は最良総合効果が PR にならないため、ORR は ITT 集団と測定可能病変ありの被験者で解析した。投与群ごとに ORR、DCR 及び CBR の点推定値及び 95%信頼区間を求めた。Kaplan-Meier 法により DoR 曲線を推定した。

PFS の最終解析時に、Gatekeeping 法を用いて全体の第 1 種の過誤を制御した上で、全 EP 患者に加えて治験実施計画書変更（a）の変更後に組み入れられた患者（投与開始用量 150 mg Q12H）の部分集団でも優越性の検定を実施した。

OS は、PFS の検定が有意であった場合のみ検定する。最終 OS 解析は OS イベントが EP 被験者に約 441 件認められた時点で実施することとした。

＜ヘルスアウトカム＞

BPI の「最悪の疼痛」及び EORTC 複合スコアについて、ベースラインからの最大の変化を計算し、要約した。欠測及び不完全な質問票／評価の回数及び理由を質問票ごと及び投与群ごとに要約した。

＜薬物動態＞

各採血時点のアベマシクリブ及びその代謝物（M2 及び M20）並びにフルベストラントの血漿中濃度の幾何平均値及び幾何変動係数（coefficient of variation：CV%）を算出し、薬物動態評価用試料採取直前の実際の用量ごとに要約した。

アベマシクリブ並びにその代謝物である M2 及び M20 の薬物動態パラメータ（クリアランス、曝露量、分布容積及び消失半減期）及び個体間変動を、NONMEM で非線形混合効果モデルを用いて算出した。得られたデータより適切と判断された場合には、フルベストラントの薬物動態パラメータ及び個体間変動も、NONMEM で非線形混合効果モデルを用いて算出することとした。

＜安全性＞

すべての安全性の要約及び解析は、安全性解析対象集団（無作為化され、アベマシクリブ、プラセボ、フルベストラントのいずれかを 1 回以上投与されたすべての EP 被験者）を対象に行った。被験者は第 1 サイクルに受けた治療に基づいて群分けした。曝露に関して、アベマシクリブ又はプラセボは錠剤数に基づいて要約し、フルベストラントは電子症例報告書の投与のデータからサイクルごとに要約した。アベマシクリブ／プラセボ、及びフルベストラントの投与変更及び休薬について、それぞれの理由と共に要約した。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 4.0 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 19.1 を用いた。有害事象及びその重症度は、治験担当医師が CTCAE を用いて報告した。また、医師報告用語は治験依頼者が MedDRA を用いてコーディングした。集計には、臨床的に同義である複数の MedDRA 基本語（Preferred Term：PT）をまとめて一つにした用語（統合語）を用いた。臨床検査値のグレード評価は CTCAE version 4.0 を用いて実施され、サイクルごとに最大グレードを要約した。バイタルサインはサイクルごと、心電図はサイクルごと及び試験期間全体で集計した。死亡例の一覧を作成した。

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

ITT 集団の被験者の内訳を図 2.7.6.15-2 及び表 2.7.6.15-23 に示す。

本治験には 19 ヵ国 145 施設が参加し、855 例から試験参加への同意を得た。142 例が無作為化前に試験を中止し、713 例が無作為化された。無作為化された被験者のうち、EN 被験者が 44 例であり、これらの被験者を除く EP 被験者 669 例が ITT 集団に含まれた。本試験では EP 被験者のみを主要解析に含め、EN 被験者の結果は探索的なものとしたため、本項の結果は ITT 集団について記載する。

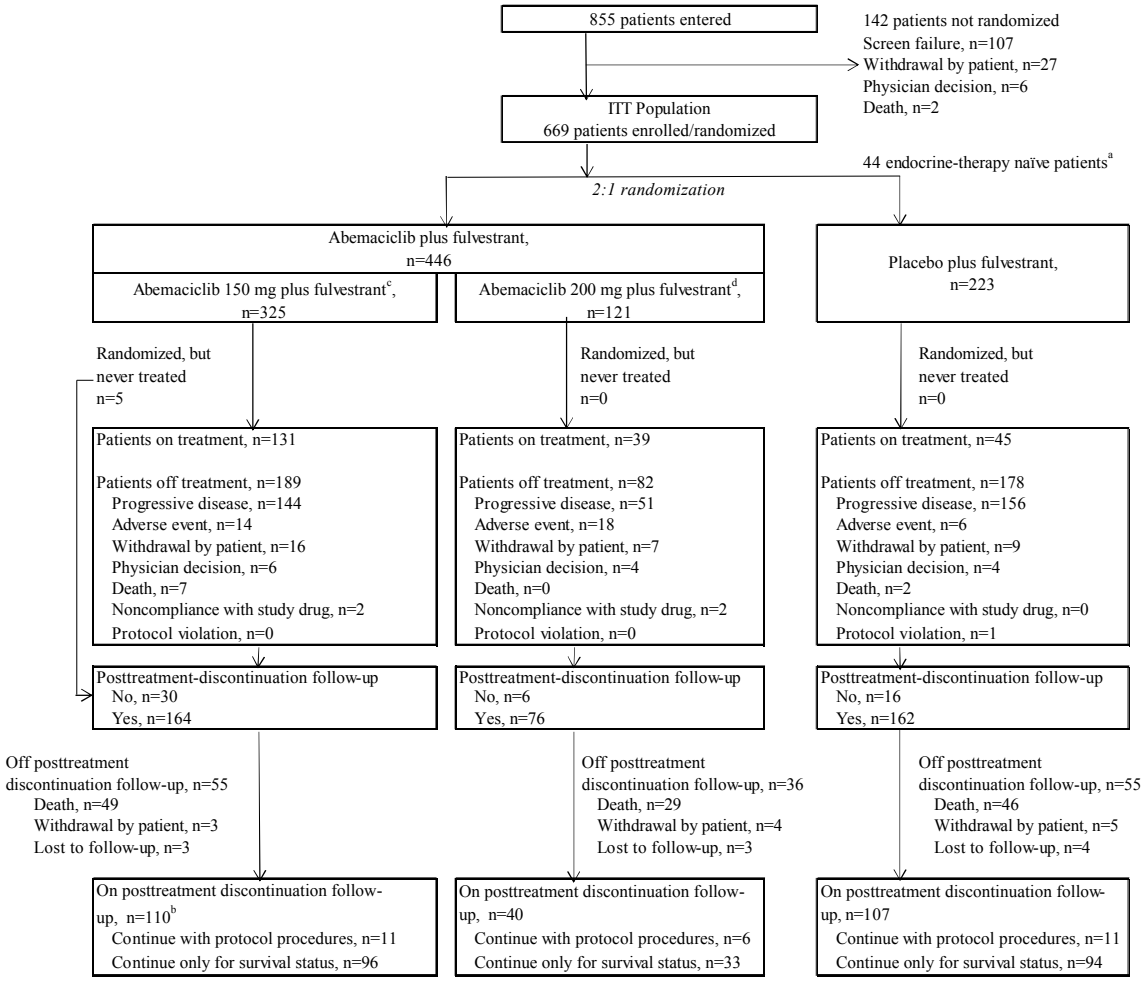
無作為化され ITT 集団に含まれた被験者の内訳は、開始用量が 150 mg Q12H でアベマシクリブ＋フルベストラント群に無作為化された被験者（アベマシクリブ 150 mg 群）が 325 例、開始用

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

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

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

投与を中止した被験者の割合は、アベマシクリブ 150 mg 群 58.2%（189 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 67.8%（82 例）、プラセボ群 79.8%（178 例）であった。主な中止理由は原疾患の増悪及び有害事象であり、原疾患の増悪がアベマシクリブ 150 mg 群 44.3%（144 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 42.1%（51 例）、プラセボ群 70.0%（156 例）、有害事象がアベマシクリブ 150 mg 群 4.3%（14 例）、アベマシクリブ 200 mg 群 14.9%（18 例）、プラセボ群 2.7%（6 例）であった。



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

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

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

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

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

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

(CSR: Figure JPBL.10.1 and Table JPBL.14.59 改変)

図 2.7.6.15-2 被験者の内訳（JPBL 試験）（すべての被験者集団）

2.7.6.15.2.2　被験者背景

ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.6.15-1 に、アベマシクリブの開始用量別の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.6.15-2 に示す。ITT 集団のベースライン時の疾患特性、既往歴、合併症、乳癌に対する治療歴、併用薬を、それぞれ JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.4～Table JPBL.14.9 に示す。

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

罹病期間（初回診断時から無作為化までの期間）の中央値は 61.0 ヵ月（0.4～447.4 ヵ月）であった。組入れ時のステージは局所進行が 2.7%、転移性が 96.9%であった。

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

ITT 集団の 55.8%が内臓転移を有しており、26.9%が骨転移のみを有していた。内臓転移と骨転移のみ以外の病変を有する被験者が 16.9%であった。

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

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

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

表 2.7.6.15-1 人口統計学的及び他のベースライン時の特性（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

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

(CSR: Table JPBL.11.1 改変)

表 2.7.6.15-2 アベマシクリブ開始用量別の人口統計学的及び他のベースライン時の特性（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

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

(CSR: Table JPBL.14.60 and 14.61 改変)

2.7.6.15.2.3 有効性

2.7.6.15.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.15.2.3.1.1 無増悪生存期間

ITT 集団の PFS を表 2.7.6.15-3 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-3 に示す。

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与により、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較して、統計学的に有意な PFS の延長が認められ（p<0.0000001、ログランク検定）、本試験の主要目的を達成した。

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

PFS の中央値は、アベマシクリブ群（16.4 ヵ月）でプラセボ群（9.3 ヵ月）に比べて 7.2 ヵ月長かった。

表 2.7.6.15-3 無増悪生存期間（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

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

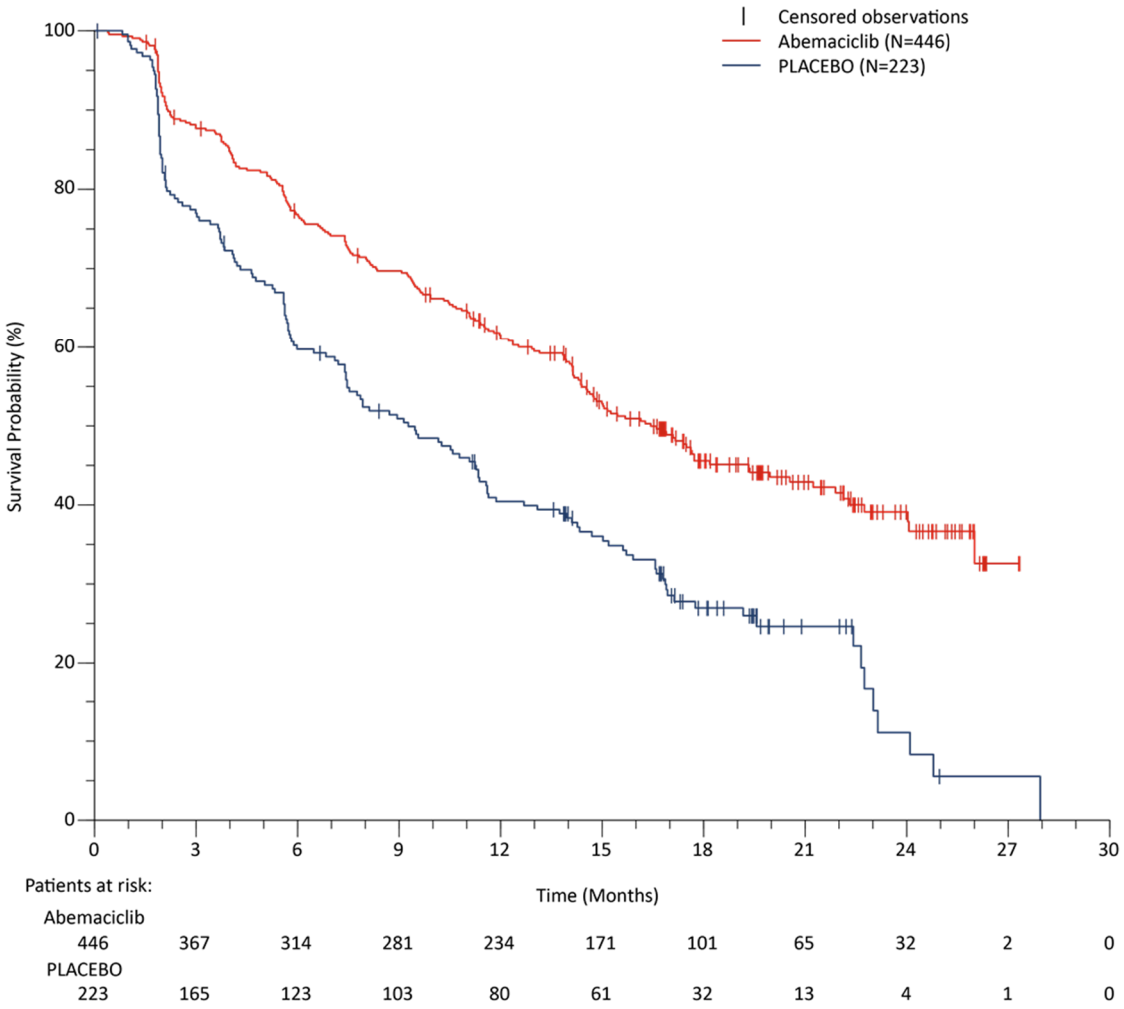
a Rounded from 7.17.

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

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

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

(CSR: Table JPBL.11.15 改変)



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population.
(CSR: Figure JPBL.11.1 改変)

図 2.7.6.15-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

ITT 集団でアベマシクリブとフルベストラントの併用投与により統計学的に有意な PFS の延長が認められたことから、Gatekeeping 法を用いて ITT 150 mg 集団についても解析を実施した。ITT 150 mg 集団の PFS を表 2.7.6.15-4 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-4 に示す。

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

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

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

表 2.7.6.15-4 無増悪生存期間（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

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

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

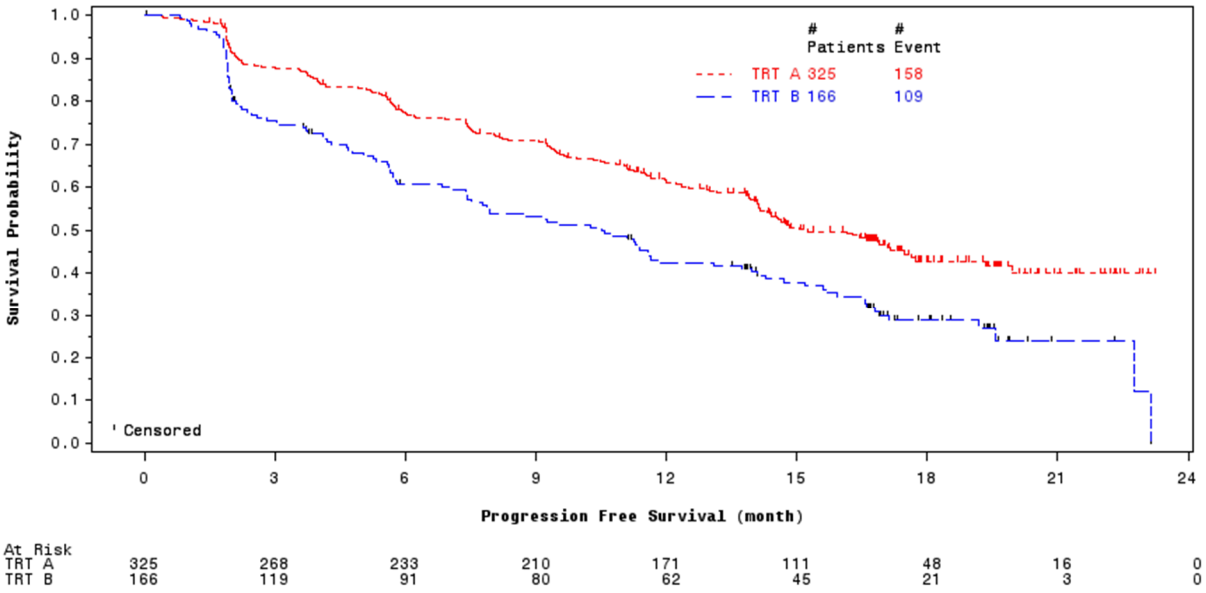
Note: Quartiles and PFS rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

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

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

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

(CSR Japan addendum: Table JPBL.7.1 改変)



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; TRT A = Abemaciclib-150 mg; TRT B = Placebo-150 mg.
(CSR Japan addendum: Figure JPBL.7.1 改変)

図 2.7.6.15-4 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 150 mg 集団）（JPBL 試験）

2.7.6.15.2.3.1.2　感度分析

第三者機関の判定による評価を用いた解析

第三者機関の判定による評価を用いた PFS の結果を表 2.7.6.15-24 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-5 に示す。

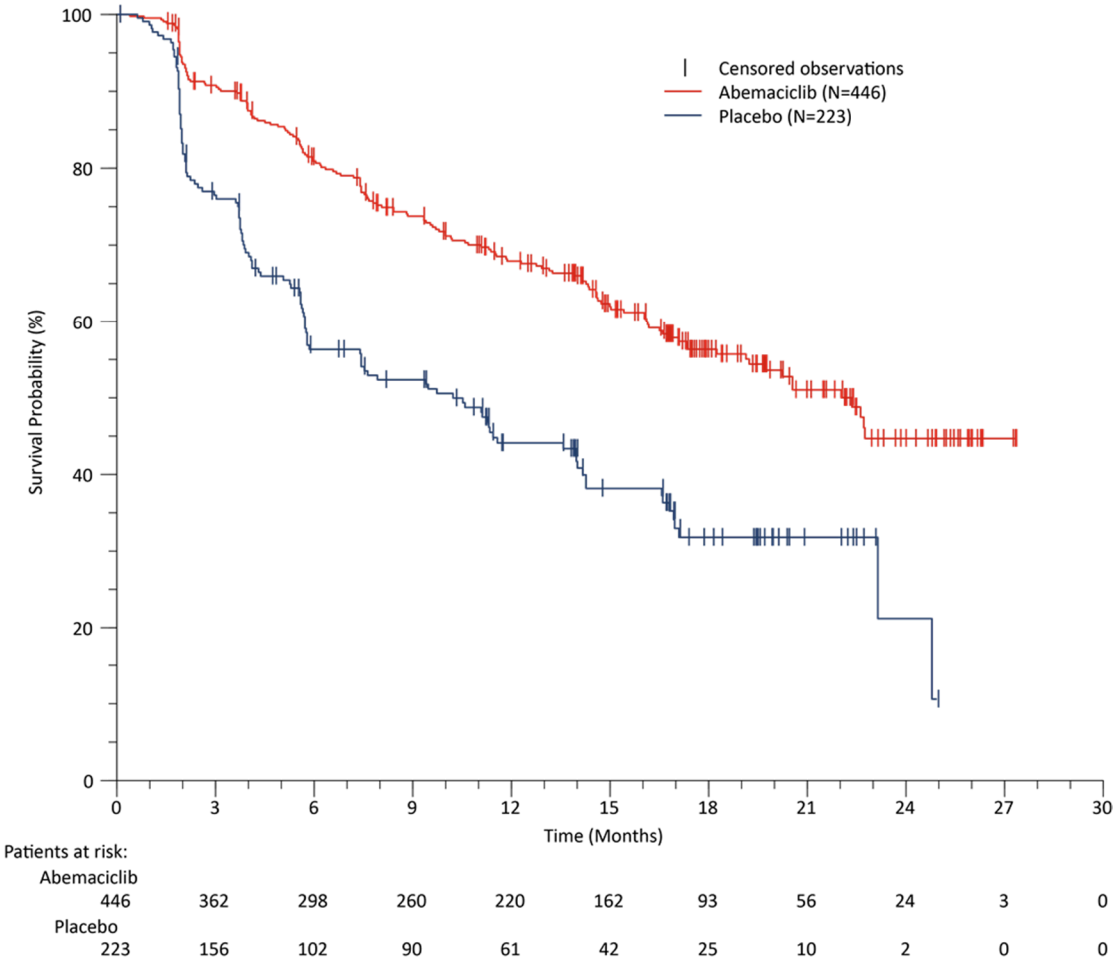
第三者機関の判定による評価では、アベマシクリブ群の 164 例（36.8%）及びプラセボ群の 124 例（55.6%）に無増悪生存イベントが認められた。アベマシクリブ群の 282 例（63.2%）及びプラセボ群の 99 例（44.4%）が打ち切りとなった。

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

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

PFS の中央値は、アベマシクリブ群（22.4 ヵ月）でプラセボ群（10.2 ヵ月）に比べて 12.1 ヵ月長かった。

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



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population.
(CSR: Figure JPBL.11.9 改変)

図 2.7.6.15-5 第三者機関の判定による評価を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

ITT 150 mg 集団を対象とした解析

ITT 集団と ITT 150 mg 集団の PFS の結果について、HR、PFS の中央値及び Kaplan-Meier 曲線から、ITT 150 mg 集団の結果は、ITT 集団の結果と矛盾しないものであった。

その他の感度分析

その他、事前に規定した PFS の感度分析の結果を表 2.7.6.15-5 に示す。

それぞれの感度分析の結果は、プラセボとフルベストラントの併用投与と比較して、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与による PFS の延長を支持するものであり（HR：0.0526～0.552、いずれも $p<0.0001$）、主要解析で示された結果の頑健性が確認された。

表 2.7.6.15-5 無増悪生存期間の感度分析（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

a Abemaciclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant.

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

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

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

(CSR: Table JPBL.11.20 改変)

2.7.6.15.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.15.2.3.2.1 全生存期間

ITT 集団の OS を表 2.7.6.15-6 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-6 に示す。また、追跡調査期間の結果を表 2.7.6.15-25 に示す。

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

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

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

表 2.7.6.15-6 全生存期間（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

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

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

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

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

(CSR: Table JPBL.11.18 改変)



図 2.7.6.15-6 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置を表 2.7.6.15-7 に示す。

データカットオフ時点で試験治療を中止した被験者は、両群合わせて 67.1%（449/669 例）であった。そのうち、他の全身性の抗癌剤治療を行った被験者の割合は、アベマシクリブ群 73.8%（200/271 例）及びプラセボ群 79.2%（141/178 例）並びに化学療法を実施した被験者の割合は、アベマシクリブ群 50.9%（138/271 例）及びプラセボ群 54.5%（97/178 例）であった。

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

以上より、試験治療中止後の治療は両投与群で類似していた。

表 2.7.6.15-7 試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients in the specified category.
a At the time of data cutoff.
(CSR: Table JPBL.11.19)

2.7.6.15.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率

ITT 集団の ORR 及び DCR を表 2.7.6.15-8 に示す。

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

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

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

測定可能病変がある被験者での ORR は、アベマシクリブ群で 48.1%（95% CI：42.6～53.6、CR が認められた被験者 11 例を含む）、プラセボ群で 21.3%（95% CI：15.1～27.6）であった（オッズ比：3.4）。アベマシクリブ群とプラセボ群の間で、最初の腫瘍評価（第 3 サイクルの 1 日目）で腫瘍縮小率に差が見られ、その差は以降の来院でも同様に認められた。第 12 サイクルでは、アベマシクリブ群の腫瘍の大きさの変化は-62.5%であり、プラセボ群では-32.8%であった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Section 11.4.3.2.1.2 参照］。

表 2.7.6.15-8 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation.

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

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

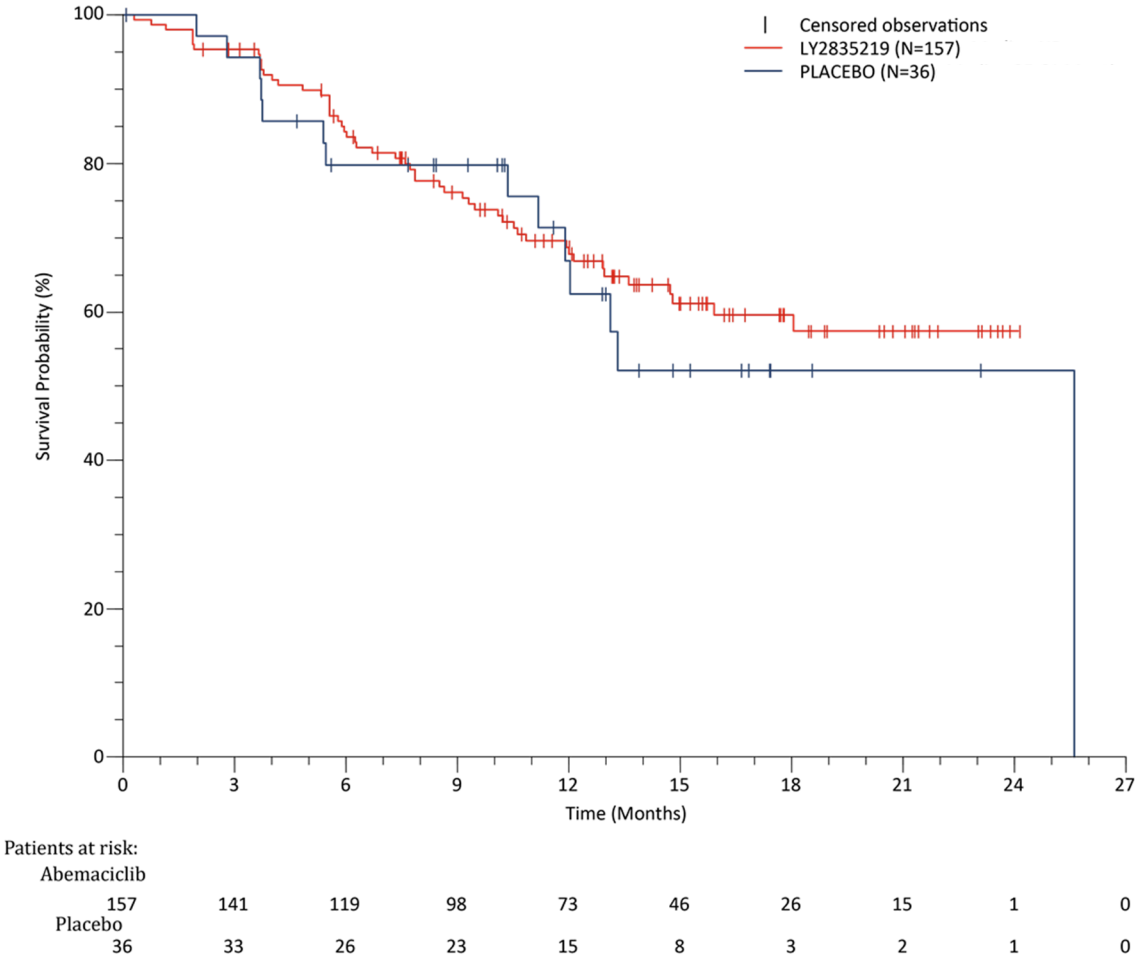
(CSR: Table JPBL.11.16 改変)

2.7.6.15.2.3.2.3 奏効期間

ITT 集団の DoR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.15-7 に示す。

アベマシクリブ群の奏効例 157 例のうち、PD が 49 例（31.2%）及び死亡が 3 例（1.9%）に認められた。奏効例のうち 90 例（57.3%）が投与継続中であり、DoR の中央値には到達しなかった［not reached（NR）、95% CI：18.05～NR］。プラセボ群の奏効例 36 例のうち、PD が 13 例（36.1%）及び死亡が 1 例（2.8%）に認められた。奏効例のうち 21 例（58.3%）が投与継続中であり、DoR の中央値は 25.6 ヵ月であった（95% CI：11.9～25.6）。

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



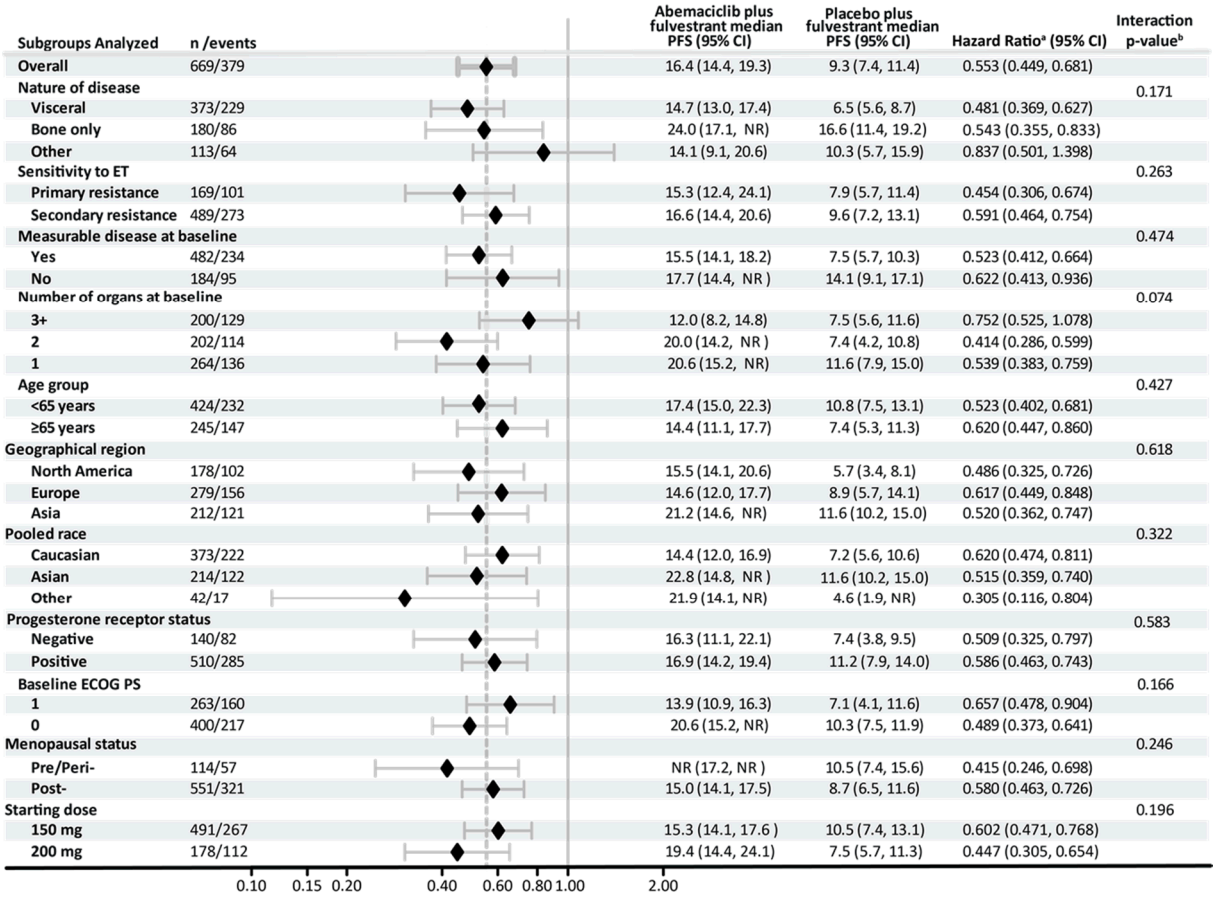
Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population.
(CSR: Figure JPBL.11.5 改変)

図 2.7.6.15-7 治験担当医師の評価による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBL 試験）

2.7.6.15.2.3.2.4　無増悪生存期間及び全生存期間の部分集団解析

ITT 集団を対象として、PFS 及び OS について、事前に規定した部分集団解析を実施した。PFS についての forest plot を図 2.7.6.15-8 及び図 2.7.6.15-9 に示す。なお、OS は、[redacted]不可能であった。

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



Subgroups Analyzed	n /events	Abemaciclib plus fulvestrant median PFS (95% CI)	Placebo plus fulvestrant median PFS (95% CI)	Hazard Ratio[a] (95% CI)	Interaction p-value[b]
Overall	669/379	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 11.4)	0.553 (0.449, 0.681)	
Nature of disease					0.171
Visceral	373/229	14.7 (13.0, 17.4)	6.5 (5.6, 8.7)	0.481 (0.369, 0.627)	
Bone only	180/86	24.0 (17.1, NR)	16.6 (11.4, 19.2)	0.543 (0.355, 0.833)	
Other	113/64	14.1 (9.1, 20.6)	10.3 (5.7, 15.9)	0.837 (0.501, 1.398)	
Sensitivity to ET					0.263
Primary resistance	169/101	15.3 (12.4, 24.1)	7.9 (5.7, 11.4)	0.454 (0.306, 0.674)	
Secondary resistance	489/273	16.6 (14.4, 20.6)	9.6 (7.2, 13.1)	0.591 (0.464, 0.754)	
Measurable disease at baseline					0.474
Yes	482/234	15.5 (14.1, 18.2)	7.5 (5.7, 10.3)	0.523 (0.412, 0.664)	
No	184/95	17.7 (14.4, NR)	14.1 (9.1, 17.1)	0.622 (0.413, 0.936)	
Number of organs at baseline					0.074
3+	200/129	12.0 (8.2, 14.8)	7.5 (5.6, 11.6)	0.752 (0.525, 1.078)	
2	202/114	20.0 (14.2, NR)	7.4 (4.2, 10.8)	0.414 (0.286, 0.599)	
1	264/136	20.6 (15.2, NR)	11.6 (7.9, 15.0)	0.539 (0.383, 0.759)	
Age group					0.427
<65 years	424/232	17.4 (15.0, 22.3)	10.8 (7.5, 13.1)	0.523 (0.402, 0.681)	
≥65 years	245/147	14.4 (11.1, 17.7)	7.4 (5.3, 11.3)	0.620 (0.447, 0.860)	
Geographical region					0.618
North America	178/102	15.5 (14.1, 20.6)	5.7 (3.4, 8.1)	0.486 (0.325, 0.726)	
Europe	279/156	14.6 (12.0, 17.7)	8.9 (5.7, 14.1)	0.617 (0.449, 0.848)	
Asia	212/121	21.2 (14.6, NR)	11.6 (10.2, 15.0)	0.520 (0.362, 0.747)	
Pooled race					0.322
Caucasian	373/222	14.4 (12.0, 16.9)	7.2 (5.6, 10.6)	0.620 (0.474, 0.811)	
Asian	214/122	22.8 (14.8, NR)	11.6 (10.2, 15.0)	0.515 (0.359, 0.740)	
Other	42/17	21.9 (14.1, NR)	4.6 (1.9, NR)	0.305 (0.116, 0.804)	
Progesterone receptor status					0.583
Negative	140/82	16.3 (11.1, 22.1)	7.4 (3.8, 9.5)	0.509 (0.325, 0.797)	
Positive	510/285	16.9 (14.2, 19.4)	11.2 (7.9, 14.0)	0.586 (0.463, 0.743)	
Baseline ECOG PS					0.166
1	263/160	13.9 (10.9, 16.3)	7.1 (4.1, 11.6)	0.657 (0.478, 0.904)	
0	400/217	20.6 (15.2, NR)	10.3 (7.5, 11.9)	0.489 (0.373, 0.641)	
Menopausal status					0.246
Pre/Peri-	114/57	NR (17.2, NR)	10.5 (7.4, 15.6)	0.415 (0.246, 0.698)	
Post-	551/321	15.0 (14.1, 17.5)	8.7 (6.5, 11.6)	0.580 (0.463, 0.726)	
Starting dose					0.196
150 mg	491/267	15.3 (14.1, 17.6)	10.5 (7.4, 13.1)	0.602 (0.471, 0.768)	
200 mg	178/112	19.4 (14.4, 24.1)	7.5 (5.7, 11.3)	0.447 (0.305, 0.654)	

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

Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = endocrine therapy; HRs = hazard ratios; n = number of patients in the specified category; PFS = progression-free survival; PS = performance status.

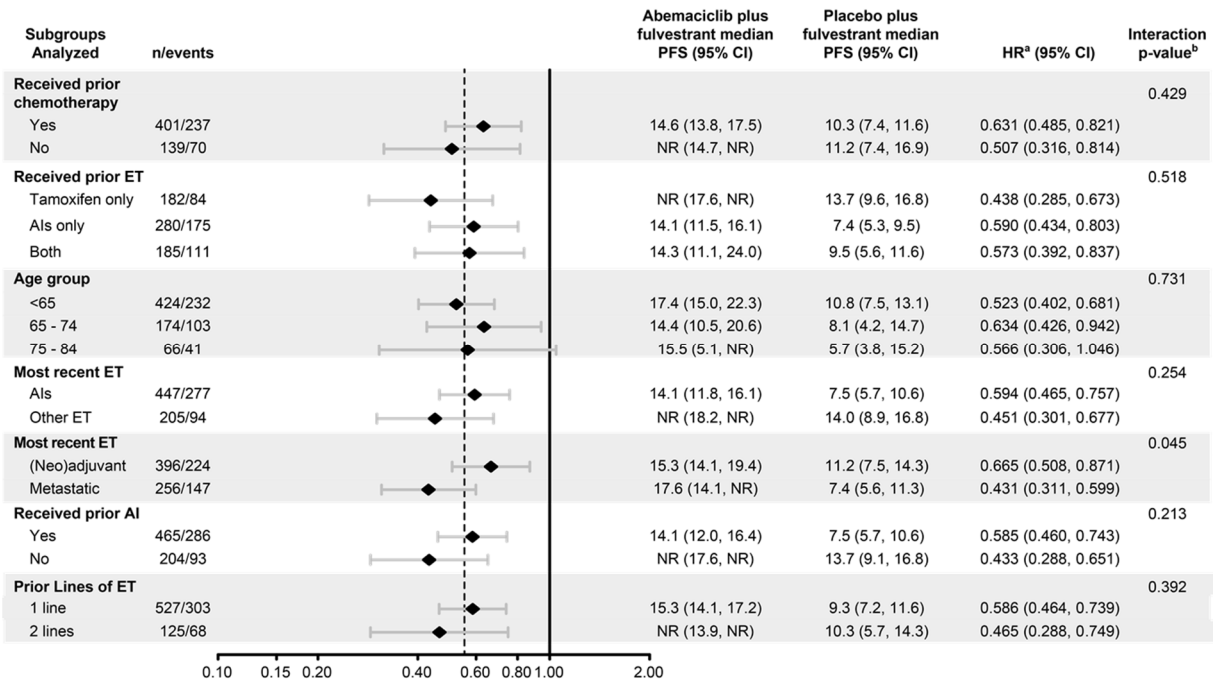
a abemaciclib versus placebo.

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

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

(CSR: Figure JPBL.11.7 改変)

図 2.7.6.15-8 無増悪生存期間の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBL 試験）



Abbreviations: AIs = aromatase inhibitors; CI = confidence interval; ET = endocrine therapy; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; n = number of patients in the specified category; NR = not reached; PFS = progression-free survival.
a Abemaciclib versus placebo.
b P-Value for interaction term from a model with arm, the subgroup variable and arm*subgroup interaction term.
Note: The factor levels that comprised less than 5% of randomized patients were omitted from the analysis.
Note: The hazard ratio and log-rank test p-value were calculated based on the unstratified analysis.
(CSR: Figure JPBL.11.8 改変)

図 2.7.6.15-9 無増悪生存期間のその他の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBL 試験）

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

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

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

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

ほとんどの症状スコア及び情緒的機能スコア（EORTC QLQ-C30）は投与期間中及び短期的な追跡調査期間を通じて安定しており、両投与群で同様であった。下痢、食欲不振、悪心／嘔吐のベースラインからの変化には両投与群の間に統計学的な有意差が認められた。これらは、アベマシクリブ群でプラセボ群より発現割合が高かった有害事象であった。しかし、これらの症状スコアの悪化は一過性であり、食欲不振及び悪心／嘔吐のスコアの平均値は第 5 サイクル以降ベース

ラインに近い値に回復した。下痢の症状スコアは、投与中止後にベースラインに近い値に回復した。アベマシクリブ群の被験者の投与サイクルの中央値は 15 であった。このことは、これらの事象が管理可能であり可逆的であったとする非臨床及び臨床経験を支持するものであった。

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

2.7.6.15.2.4　薬物動態

アベマシクリブ並びにその代謝物である M2 及び M20 の血漿中濃度を、開始用量別、検体採取時期別、サイクル別に表 2.7.6.15-9、表 2.7.6.15-10 及び表 2.7.6.15-11 に示す。

フルベストラントの血漿中濃度は投与群別、アベマシクリブの開始用量別、検体採取時期別に、表 2.7.6.15-12 に示した。

第 1 サイクルの 1 日目（投与約 2～4 時間後）及び 15 日目（投与約 4 及び 7 時間後）、第 2 サイクルの 1 日目（投与前と投与約 3 時間後）並びに第 3 サイクルの 1 日目（投与前）に静脈血検体を採取した。アベマシクリブの測定可能な検体は第 1 サイクルの 1 日目に 416 例から採取した。第 3 サイクルの 1 日目では、297 例から検体を採取した。アベマシクリブの投与を 50 mg 1 日 2 回投与まで減量した被験者からの検体採取も行った。アベマシクリブの個体間変動は大きく、被験者背景、検体採取時間、検体採取前の治験薬の減量及び投与の延期が影響していると考えられる（表 2.7.6.15-9、表 2.7.6.15-10 及び表 2.7.6.15-11）。

アベマシクリブ及び代謝物の血漿中濃度は他の試験結果と同程度であり、フルベストラントはアベマシクリブの薬物動態に影響しなかった。

アベマシクリブ開始用量 150 mg Q12H 投与の被験者では、第 2 サイクルの 1 日目及び第 3 サイクルの 1 日目の投与前の血漿中濃度の幾何平均値はそれぞれ、194 ng/mL（CV%：92.1%）及び 191 ng/mL（CV%：89.7%）であった（表 2.7.6.15-10 及び表 2.7.6.15-11）。アベマシクリブ開始用量 200 mg Q12H 及び 150 mg Q12H では、血漿中濃度にかなりの重なりが認められた。総活性物質（アベマシクリブ + M2 + M20）の血漿中濃度は、アベマシクリブの血漿中濃度の約 2 倍であった。他の試験結果と同様、アベマシクリブ、M2 及び M20 の血漿中濃度には大きな個体間変動が認められた。

フルベストラントの血漿中濃度はアベマシクリブ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.6.15-12）。第 2 サイクルの 1 日目で認められたフルベストラントの血漿中トラフ濃度は、フルベストラント 500 mg が投与された被験者で報告されている値と同程度であった。したがって、アベマシクリブはフルベストラントの薬物動態に影響を及ぼさないと考える。

表 2.7.6.15-9 第 1 サイクルのアベマシクリブ及びその代謝物 M2、M20 並びに総活性物質の血漿中濃度（JPBL 試験）

			Geometric Mean (CV%) *n*/ Starting Dose mg							
			Abemaciclib (ng/mL)		M2 (ng/mL)		M20 (ng/mL)		Total Abemaciclib[b] (μmol/L)	
	Sampling Time	Actual Dose[a] (mg)	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F
Cycle 1 Day 1	2 to 4 h after fulvestrant and abemaciclib dose	150 or 200, as assigned	40.0 (153)	39.7 (156)	16.5 (98.4)	17.4 (105)	18.2 (97.8)	18.4 (96.4)	0.158 (110)	0.157 (118)
		n	*286*	*128*	*285*	*128*	*286*	*128*	*284*	*128*
Cycle 1 Day 15	Upon arrival at site but prior to fulvestrant dose (ie, at least 4 h after taking abemaciclib dose at home)	100	236 (94.6)		62.9 (259)		179 (63.3)		1.04 (69.8)	
		n	*7*		*8*		*7*		*7*	
		150	263 (84.5)	217 (59.9)	122 (60.5)	112 (59.2)	199 (60.9)	172 (58.7)	1.18 (66.9)	1.01 (54.8)
		n	*287*	*15*	*287*	*15*	*287*	*15*	*287*	*15*
		200		259 (129)		128 (93.0)		204 (85.0)		1.22 (91.7)
		n		*114*		*115*		*114*		*114*
Cycle 1 Day 15	3 ± 0.5 h after PK sample number 2 (ie, at least 7 ± 0.5 h after abemaciclib dose at home)	100	219 (131)		61.1 (327)		177 (77.8)		0.999 (93.8)	
		n	*7*		*8*		*7*		*7*	
		150	254 (72.3)	224 (51.4)	117 (52.3)	114 (54.4)	197 (49.5)	181 (55.8)	1.14 (56.0)	1.04 (50.1)
		n	*280*	*11*	*280*	*11*	*280*	*11*	*280*	*11*
		200		271 (90.6)		129 (77.9)		210 (58.5)		1.25 (66.7)
		n		*109*		*110*		*109*		*109*

Abbreviations: CV% = coefficient of variation; F = fulvestrant; h = hour; M2 = LSN2839567; M20 = LSN3106726; *n* = number of observations; PK = pharmacokinetic.

[a] Abemaciclib dose amount administered prior to the PK sample.

[b] Total abemaciclib = abemaciclib + M2 + M20.

(CSR: Table JPBL.11.23)

表 2.7.6.15-10 第 2 サイクルのアベマシクリブ及びその代謝物 M2、M20 並びに総活性物質の血漿中濃度（JPBL 試験）

			Geometric Mean (CV%) *n*/ Starting Dose mg							
			Abemaciclib (ng/mL)		M2 (ng/mL)		M20 (ng/mL)		Total Abemaciclib[b] (μmol/L)	
	Sampling Time	Actual Dose[a] (mg)	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F
Cycle 2 Day 1	Prior to fulvestrant and abemaciclib dose	100	86.4 (523)	225 (7.36)	43.4 (190)	59.5 (29.8)	72.5 (258)	116 (29.3)	0.458 (251)	0.798 (11.4)
		n	*23*	*3*	*25*	3	*24*	3	*23*	3
		150	194 (92.1)	135 (347)	87.0 (53.7)	79.9 (137)	156 (53.7)	129 (195)	0.887 (63.5)	0.711 (199)
		n	*236*	*41*	*236*	*41*	*236*	*41*	*236*	*41*
		200		157 (194)		83.1 (99.8)		134 (122)		0.767 (129)
		n		*64*		*64*		*64*		*64*
Cycle 2 Day 1	3 ± 0.5 h after abemaciclib dose	100	130 (112)		68.5 (67.4)		103 (105)		0.609 (93.2)	
		n	*19*		*19*		*19*		*19*	
		150	206 (75.3)	151 (108)	96.3 (48.5)	82.3 (78.4)	159 (55.9)	123 (99.7)	0.932 (57.5)	0.721 (93.0)
		n	*212*	*36*	*212*	*36*	*212*	*36*	*212*	*36*
		200		179 (120)		98.8 (66.1)		145 (83.9)		0.858 (87.4)
		n		*43*		*43*		*43*		*43*

Abbreviations: CV% = coefficient of variation; F = fulvestrant; h = hour; M2 = LSN2839567; M20 = LSN3106726; *n* = number of observations; PK = pharmacokinetic.

[a] Abemaciclib dose amount administered prior to the PK sample.

[b] Total abemaciclib = abemaciclib + M2 + M20.

(CSR: Table JPBL.11.24)

表 2.7.6.15-11 第 3 サイクルのアベマシクリブ及びその代謝物 M2、M20 並びに総活性物質の血漿中濃度（JPBL 試験）

			Geometric Mean (CV%) *n*/Starting Dose mg							
			Abemaciclib (ng/mL)		M2 (ng/mL)		M20 (ng/mL)		Total Abemaciclib[b] (μmol/L)	
	Sampling Time	Actual Dose[a] (mg)	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F	150 mg + F	200 mg + F
Cycle 3 Day 1	Prior to fulvestrant and abemaciclib dose	50	122 (42.9)		43.9 (55.5)		78.8 (50.3)		0.490 (43.7)	
		n	*7*		*7*		*7*		*7*	
		100	153 (167)	67.4 (511)	69.5 (62.5)	37.3 (286)	120 (78.3)	68.7 (330)	0.705 (89.1)	0.351 (360)
		n	*28*	*9*	*28*	*9*	*28*	*9*	*28*	*9*
		150	191 89.7	117 (142)	76.2 (70.7)	63.1 (96.8)	145 (69.0)	107 (90.9)	0.850 (63.0)	0.581 (107)
		n	*182*	*34*	*185*	*34*	*183*	*34*	*182*	*34*
		200		144 (203)		55.7 (214)		111 (202)		0.805 (85.4)
		n		*30*		33		31		29

Abbreviations: CV% = coefficient of variation; F = fulvestrant; h = hour; M2 = LSN2839567; M20 = LSN3106726; *n* = number of observations; PK = pharmacokinetic.

a Abemaciclib dose amount administered prior to the PK sample.

b Total abemaciclib = abemaciclib + M2 + M20.

(CSR: Table JPBL.11.25)

表 2.7.6.15-12 フルベストラントの血漿中濃度（JPBL 試験）

Cycle (C) and Day (D)	Sampling Time	Fulvestrant Concentration (ng/mL)[a]		
		Abemaciclib 150 mg + Fulvestrant 500 mg	**Abemaciclib 200 mg + Fulvestrant 500 mg**	**Placebo + Fulvestrant 500 mg**
C1D1	2 to 4 h after fulvestrant	1.42 (100) n=165	1.89 (112) n=75	1.35 (105) n=87
C1D15	Upon arrival at site and prior to fulvestrant dose	10.3 (44) n=294	10.7 (54) n=126	10.8 (50) n=140
C2D1	Pre fulvestrant dose	14.7 (39) n=266	14.1 (39) n=108	14.3 (41) n=132
C3D1	Pre fulvestrant dose	12.2 (34) n=223	11.8 (33) n=79	12.0 (35) n=114

Abbreviations: C = Cycle; CV% = percentage coefficient of variation; D = Day; h = hour; n = number of observations.

[a] Geometric mean (CV%).

(CSR: Table JPBL.11.26)

2.7.6.15.2.5 安全性

2.7.6.15.2.5.1 治験薬の曝露状況

本治験では無作為割付された EP 被験者 664 例が安全性解析対象集団に含まれ、その内訳はアベマシクリブ（開始用量を問わない）及びフルベストラントを投与された被験者（アベマシクリブ群）で 441 例、プラセボ及びフルベストラントを投与された被験者（プラセボ群）で 223 例であった。

アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.6.15-13 に、フルベストラントの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.6.15-14 に示す。

被験者 1 例あたりのアベマシクリブ投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ群で 13 サイクルであった。プラセボ群における被験者 1 例あたりのプラセボ投与のサイクル数の中央値は 9 サイクルであった。被験者 1 例あたりのフルベストラント投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ群で 15 サイクル、プラセボ群で 9 サイクルであった。

投与期間の中央値はアベマシクリブ群で 51.86 週、プラセボ群で 34.14 週であった。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 273.06 mg/day、プラセボ群で 298.22 mg/day であった。フルベストラントの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 130.95 mg/week、プラセボ群で 135.42 mg/week であった。アベマシクリブ又はプラセボの relative dose intensity の中央値はアベマシクリブ群で 79.82%、プラセボ群で 97.39%であった。フルベストラントの relative dose intensity の中央値はアベマシクリブ群で 97.72%、プラセボ群で 99.78%であった。

表 2.7.6.15-13 アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び Dose Intensity
（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients	Abemaciclib Total N=441	Placebo N=223
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%)[a]	441 (100.0)	223 (100.0)
Cycles received per patient[b]		
Median	13.00	9.00
Q1-Q3	4.00 – 19.00	4.00 – 18.00
Min, max	1.00 – 29.00	1.00 – 30.00
Mean (Std Dev)	12.33 (8.43)	10.75 (7.74)
Duration of therapy (weeks)		
Median	51.86	34.14
Q1-Q3	14.57 – 79.00	13.00 – 72.00
Min, max	0.14 – 120.57	1.00 – 121.99
Mean (Std Dev)	50.68 (35.44)	42.81 (31.95)
Cumulative dose (mg)		
Median	76450.00	72150.00
Q1-Q3	25750.00 – 133700.00	27000.00 – 144850.00
Min, max	150.00 – 269400.00	1650.00 – 263650.00
Mean (Std Dev)	86611.24 (65407.28)	89482.74 (66094.57)
Dose intensity (mg/day)[c]		
Median	273.06	298.22
Q1-Q3	202.90 – 296.22	289.39 – 314.97
Min, max	76.56 – 2100.00	103.13 – 1200.00
Mean (Std Dev)	260.80 (138.42)	309.26 (75.31)
Relative dose intensity[d]		
Median	79.82	97.39
Q1-Q3	63.19-96.70	90.16-99.61
Min, max	23.73-700.00	25.78-400.00
Mean (Std Dev)	80.63 (44.65)	95.89 (24.81)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

[a] Number of patients who received at least 1 dose of abemaciclib or placebo.

[b] Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of abemaciclib or placebo.

[c] Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

[d] Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%

(CSR: Table JPBL.12.1 and 14.26 改変)

表 2.7.6.15-14 フルベストラントの曝露状況及び Dose Intensity
（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients	Abemaciclib Total N=441	Placebo N=223
Number of patients who received fulvestrant, n (%)[a]	441 (100.0)	223 (100.0)
Cycles received per patient		
Median	15.00	9.00
Q1-Q3	5.00 – 19.00	4.00 – 17.00
Min, max	1.00 – 29.00	1.00 – 30.00
Mean (Std Dev)	13.04 (8.33)	10.79 (7.72)
Duration of therapy (weeks)		
Median	60.14	36.00
Q1-Q3	20.00 – 80.71	16.00 – 71.86
Min, max	2.00 – 120.57	2.00 – 121.14
Mean (Std Dev)	53.94 (34.64)	43.83 (31.49)
Cumulative dose (mg)		
Median	7500.00	5000.00
Q1-Q3	3000.00 – 10000.00	2500.00 – 9000.00
Min, max	500.00 – 1500.00	500.00 – 15500.00
Mean (Std Dev)	6942.18 (4187.62)	5856.50 (3882.30)
Dose intensity (mg/week)[c]		
Median	130.95	135.42
Q1-Q3	125.83 – 145.83	130.00 –154.87
Min, max	80.46 – 280.00	113.64 – 250.00
Mean (Std Dev)	142.8 (33.03)	146.48 (26.78)
Relative dose intensity (%)[d]		
Median	97.72	99.78
Q1-Q3	94.07 – 100.00	97.78 – 100.00
Min, max	50.00 – 112.00	66.67 – 118.31
Mean (Std Dev)	95.66 (6.73)	97.88 (4.98)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 dose of abemaciclib or placebo.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of abemaciclib or placebo.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity was calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.

(CSR: Table JPBL.12.2)

治験薬の投与変更状況を表 2.7.6.15-15 に示す。

アベマシクリブ群における投与変更状況の詳細を以下に記載する。

- アベマシクリブ群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 189 例（42.9%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 18.8%（83 例）及び好中球減少症（統合語）10.0%（44 例）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 256 例（58.0%）であり、有害事象により休薬に至った被験者は 229 例（51.9%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、下痢 18.8%（83 例）及

び好中球減少症（統合語）16.3%（72 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 7.38%と低かった。フルベストラントを減量した被験者は 3 例（0.7%）、休薬した被験者は 21 例（4.8%）であった。

- 治験実施計画書では、減量をした被験者は、治験担当医師が治験依頼者の社内医師と相談のうえ、減量前の用量に戻すことが可能であった。アベマシクリブ群では、フルベストラントを再増量した被験者は 3 例（0.7%）、アベマシクリブを再増量した被験者は 5 例（1.1%）であった。また、プラセボ群ではプラセボを再増量した被験者は 2 例（0.9%）であった。

表 2.7.6.15-15 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Parameter	LY2835219 Total N = 441 n (%)		Placebo N = 223 n (%)	
	Abemaciclib n (%)	Fulvestrant n (%)	Placebo n (%)	Fulvestrant n (%)
Patients with at least 1 dose adjustment, n (%)	300 (68.0)	26 (5.9)	86 (38.6)	16 (7.2)
Number of patients with dose reduction, n (%)	**218 (49.4)**	**3 (0.7)**	**47 (21.1)**	**1 (0.4)**
1 dose reduction	132 (29.9)	3 (0.7)	46 (20.6)	1 (0.4)
2 dose reductions	65 (14.7)	0	1 (0.4)	0
≥3 dose reductions	21 (4.8)	0	0	0
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)				
Adverse event	189 (42.9)	3 (0.7)	3 (1.3)	1 (0.4)
Diarrhea	83 (18.8)	2 (0.5)	1 (0.4)	0
Neutropenia[c]	44 (10.0)	0	0	0
Neutrophil count decreased	44 (10.0)	0	0	0
Other reasons[a]	42 (9.5)	0	44 (19.7)	0
Number of patients with dose omission, n (%)	**256 (58.0)**	**21 (4.8)**	**49 (22.0)**	**15 (6.7)**
1 dose omission	106 (24.0)	21 (4.8)	27 (12.1)	15 (6.7)
2 dose omissions	57 (12.9)	0	12 (5.4)	0
≥3 dose omissions	93 (21.1)	0	10 (4.5)	0
Reasons for dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)				
Adverse event	229 (51.9)	4 (0.9)	26 (11.7)	1 (0.4)
Diarrhea	83 (18.8)	0	0	0
Neutropenia[c]	72 (16.3)	0	1 (0.4)	0
Neutrophil count decreased	72 (16.3)	0	1 (0.4)	0
Other reasons[b]	77 (17.5)	17 (3.9)	28 (12.6)	14 (6.3)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)				
Median	7.38	29.17	2.23	16.67
Q1-Q3	3.01 – 16.00	15.63 – 33.33	1.19 – 9.29	16.67 – 16.67
Min-max	0.22, 70.00	6.25, 33.33	0.10, 33.73	16.67, 16.67
Mean (Std Dev)	12.05 (13.06)	24.48 (12.77)	6.65 (8.75)	16.67 (NC)
Number (%) of patients with dose increase	**5 (1.1)**	**3 (0.7)**	**2 (0.9)**	**0**
Reasons leading to dose increase				
Per protocol	5 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients in the specified category; NC = statistics could not be calculated because only 1 patient with dose omission due to AE was present in the group; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Other reasons for dose reductions on the case report form are per protocol.

b Other reasons for dose omissions on the case report form include scheduling conflicts, treatment availability, and other.

The percentage = total omission duration / treatment duration * 100

c Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

(CSR: Table JPBL.12.3 改変)

2.7.6.15.2.5.2　有害事象の要約

有害事象の定義は、投与開始日から投与終了後 30 日（又は重篤で治験薬との因果関係が否定できない場合は発現した時点まで）の間に発現したすべての事象、又は既往歴で投与開始日から投与終了後 30 日（又は重篤で治験薬との因果関係が否定できない場合は確認した時点まで）の間で CTCAE のグレードが増悪した臨床所見とした。

有害事象の治験薬との因果関係について「因果関係あり」及び「因果関係なし」の 2 段階で評価した。治験薬との因果関係に関する分類が欠落している場合は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

有害事象の要約を表 2.7.6.15-16 に示す。なお、本治験では「治験治療の中止」は 2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡例も含めた。

安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ群 441 例中 435 例（98.6%）、プラセボ群 223 例中 199 例（89.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 420 例（95.2%）、プラセボ群 134 例（60.1%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はアベマシクリブ群 276 例（62.6%）、プラセボ群 53 例（23.8%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 232 例（52.6%）、プラセボ群 13 例（5.8%）に認められた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群 99 例（22.4%）、プラセボ群 24 例（10.8%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群 39 例（8.8%）、プラセボ群 3 例（1.3%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 38 例（8.6%）、プラセボ群 7 例（3.1%）で、治験薬との因果関係が否定できない治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 30 例（6.8%）、プラセボ群 4 例（1.8%）に認められた。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ群 18 例（4.1%）、プラセボ群 3 例（1.3%）に認められ、このうちアベマシクリブ群 12 例（2.7%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 6 例（1.4%）、プラセボ群 1 例（0.4%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡はアベマシクリブ群 4 例（0.9%）に認められた。治験治療の中止から 30 日以内に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 3 例（0.7%）、プラセボ群 1 例（0.4%）で、このうちアベマシクリブ群の 1 例（0.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.15-16 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Number of Patients[a]	LY2835219 Total N = 441 n (%)	Placebo N = 223 n (%)
Patients with >= 1 TEAE	435 (98.6)	199 (89.2)
Related to Study Treatment[b]	420 (95.2)	134 (60.1)
Patients with >=1 CTCAE >=Grade 3 TEAE	276 (62.6)	53 (23.8)
Related to Study Treatment[b]	232 (52.6)	13 (5.8)
Patients with >=1 SAE	99 (22.4)	24 (10.8)
Related to Study Treatment[b]	39 (8.8)	3 (1.3)
Patients who discontinued study treatment due to AE[c]	38 (8.6)	7 (3.1)
Related to Study Treatment[b]	30 (6.8)	4 (1.8)
Patients who discontinued study treatment due to SAE[c]	18 (4.1)	3 (1.3)
Related to Study Treatment[b]	12 (2.7)	0
Patients who died due to AE on study treatment[d]	6 (1.4)	1 (0.4)
Related to Study Treatment[b]	4 (0.9)	0
Patients who died due to AE within 30 days of discontinuation from study treatment[d]	3 (0.7)	1 (0.4)
Related to Study Treatment[b]	1 (0.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the Safety Population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients may be counted in >1 category.

b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

c Patients who died on study treatment with primary cause as AE or SAE are also included as discontinuations.

d Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

(CSR: Table JPBL.12.4)

2.7.6.15.2.5.3 有害事象

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.15-17 に示す。発現割合が 10%未満の事象を含むすべての有害事象の発現例数及び割合（SOC/PT 別）及び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（SOC/PT 別）を表 2.7.6.15-26 及び表 2.7.6.15-27 に添付した。

アベマシクリブ群において、グレード 3 の有害事象は 241 例（54.6%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）（23.6%）及び下痢（13.4%）であった。グレード 4 の有害事象は 26 例（5.9%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（2.9%）及び血小板減少症（統合語）（1.4%）であった。グレード 5 の有害事象は 9 例（2.0%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.7%）のみであった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.30 参照］。

プラセボ群において、グレード 3 の有害事象は 46 例（20.6%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は 5 例（2.2%）に、グレード 5 の有害事象は 2 例（0.9%）に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.15-18 に示す。

アベマシクリブ群において、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 208 例（47.2%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は好中球減少症（統合語）（23.1%）及び下痢（12.5%）であった。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 19 例（4.3%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（2.9%）及び血小板減少症（統合語）（1.1%）であった。グレード 5 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 例（1.1%）に認められ、2 例以上に認められた事象は敗血症（0.5%）のみであった［JPBL 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.1 項）Table JPBL.14.32 参照］。

プラセボ群において、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 12 例（5.4%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。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 1 例（0.4%）に認められ、グレード 5 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.7.6.15-17 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	435	(98.6)	276	(62.6)	199	(89.2)	53	(23.8)
下痢	Diarrhoea	381	(86.4)	59	(13.4)	55	(24.7)	1	(0.4)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	203	(46.0)	117	(26.5)	9	(4.0)	4	(1.8)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	203	(46.0)	117	(26.5)	9	(4.0)	4	(1.8)
悪心	Nausea	199	(45.1)	12	(2.7)	51	(22.9)	2	(0.9)
疲労[a]	Fatigue[a]	176	(39.9)	12	(2.7)	60	(26.9)	1	(0.4)
疲労	Fatigue	176	(39.9)	12	(2.7)	60	(26.9)	1	(0.4)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	156	(35.4)	11	(2.5)	35	(15.7)	2	(0.9)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Abdominal pain	118	(26.8)	8	(1.8)	25	(11.2)	2	(0.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	51	(11.6)	3	(0.7)	12	(5.4)	0	(0.0)
消化器痛	Gastrointestinal pain	11	(2.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	128	(29.0)	32	(7.3)	8	(3.6)	2	(0.9)
貧血	Anaemia	128	(29.0)	32	(7.3)	8	(3.6)	2	(0.9)
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	125	(28.3)	39	(8.8)	4	(1.8)	0	(0.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	125	(28.3)	39	(8.8)	4	(1.8)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	117	(26.5)	5	(1.1)	27	(12.1)	2	(0.9)
嘔吐	Vomiting	114	(25.9)	4	(0.9)	23	(10.3)	4	(1.8)
頭痛	Headache	89	(20.2)	3	(0.7)	34	(15.2)	1	(0.4)
味覚異常	Dysgeusia	79	(17.9)	0	(0.0)	6	(2.7)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	69	(15.6)	0	(0.0)	4	(1.8)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	69	(15.6)	15	(3.4)	6	(2.7)	1	(0.4)
血小板数減少	Platelet count decreased	69	(15.6)	15	(3.4)	6	(2.7)	1	(0.4)
口内炎	Stomatitis	67	(15.2)	2	(0.5)	23	(10.3)	0	(0.0)
便秘	Constipation	60	(13.6)	3	(0.7)	30	(13.5)	1	(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	59	(13.4)	18	(4.1)	12	(5.4)	4	(1.8)
咳嗽	Cough	59	(13.4)	0	(0.0)	25	(11.2)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	57	(12.9)	0	(0.0)	13	(5.8)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	55	(12.5)	3	(0.7)	13	(5.8)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	54	(12.2)	10	(2.3)	15	(6.7)	6	(2.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	52	(11.8)	4	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	51	(11.6)	1	(0.2)	32	(14.3)	1	(0.4)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	51	(11.6)	0	(0.0)	15	(6.7)	0	(0.0)
発疹[a]	Rash[a]	49	(11.1)	5	(1.1)	10	(4.5)	0	(0.0)
発疹	Rash	5	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	44	(10.0)	5	(1.1)	9	(4.0)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	49	(11.1)	0	(0.0)	17	(7.6)	2	(0.9)
呼吸困難	Dyspnoea	48	(10.9)	12	(2.7)	25	(11.2)	3	(1.3)

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発熱	Pyrexia	48	(10.9)	3	(0.7)	13	(5.8)	1	(0.4)
筋力低下	Muscular weakness	47	(10.7)	4	(0.9)	13	(5.8)	0	(0.0)
ほてり[a]	Hot flush[a]	46	(10.4)	0	(0.0)	22	(9.9)	0	(0.0)
ほてり	Hot flush	45	(10.2)	0	(0.0)	22	(9.9)	0	(0.0)
潮紅	Flushing	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	46	(10.4)	1	(0.2)	5	(2.2)	1	(0.4)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

(CSR: Table JPBL.12.5 and 14.30 改変)

表 2.7.6.15-18 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)				PLACEBO (N=223)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE Related to Study Treatment	420	(95.2)	232	(52.6)	134	(60.1)	13	(5.8)
下痢	Diarrhoea	368	(83.4)	55	(12.5)	37	(16.6)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	197	(44.7)	115	(26.1)	7	(3.1)	2	(0.9)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	197	(44.7)	115	(26.1)	7	(3.1)	2	(0.9)
悪心	Nausea	169	(38.3)	9	(2.0)	28	(12.6)	1	(0.4)
疲労[a]	Fatigue[a]	140	(31.7)	10	(2.3)	39	(17.5)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	140	(31.7)	10	(2.3)	39	(17.5)	0	(0.0)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	127	(28.8)	9	(2.0)	12	(5.4)	0	(0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Abdominal pain	98	(22.2)	7	(1.6)	8	(3.6)	0	(0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	37	(8.4)	2	(0.5)	7	(3.1)	0	(0.0)
消化器痛	Gastrointestinal pain	8	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	120	(27.2)	39	(8.8)	4	(1.8)	0	(0.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	120	(27.2)	39	(8.8)	4	(1.8)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	99	(22.4)	22	(5.0)	7	(3.1)	2	(0.9)
貧血	Anaemia	99	(22.4)	22	(5.0)	7	(3.1)	2	(0.9)
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	97	(22.0)	2	(0.5)	14	(6.3)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	75	(17.0)	4	(0.9)	9	(4.0)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	66	(15.0)	0	(0.0)	5	(2.2)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	61	(13.8)	13	(2.9)	3	(1.3)	0	(0.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	61	(13.8)	13	(2.9)	3	(1.3)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	58	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	49	(11.1)	2	(0.5)	13	(5.8)	0	(0.0)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)

(CSR: Table JPBL.14.32 改変)

2.7.6.15.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡の要約を表 2.7.6.15-19 に、治験薬との因果関係が否定できない死亡一覧を表 2.7.6.15-28 に示す。また、アベマシクリブ群で治験薬との因果関係が否定できない死亡例の経過を JPBL 試験治験総括報告書 重篤な有害事象叙述（第 5.3.5.1.1 項）に添付した。

死亡はアベマシクリブ群で 441 例中 84 例（19.0%）、プラセボ群で 223 例中 48 例（21.5%）認められた。アベマシクリブ群で死亡した 84 例中 14 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 9 例は有害事象［敗血症（3 例）、塞栓症、肝不全、肝機能異常、肺感染（統合語）、多臓器機能不全症候群及び肺臓炎（各 1 例）］、5 例は原疾患の増悪に起因していた。プラセボ群で死亡した 48 例中 10 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 2 例は有害事象（食欲減退及び心停止が各 1 例）、7 例は原疾患の増悪に起因しており、1 例は死因不明であった。

表 2.7.6.15-19 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	**LY2835219 Total N = 441 n (%)**	**Placebo N = 223 n (%)**
	All Deaths	84 (19.0)	48 (21.5)
	Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	**14 (3.2)**	**10 (4.5)**
	Reasons for death		
	Adverse events	9 (2.0)	2 (0.9)
敗血症	Sepsis	3 (0.7)	0 (0.0)
塞栓症 [a]	Embolism[a]	1 (0.2)	0 (0.0)
肝不全	Hepatic failure	1 (0.2)	0 (0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
肺感染 [b,d]	Lung infection[b,d]	1 (0.2)	0 (0.0)
肺感染	Lung infection	1 (0.2)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.2)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	1 (0.4)
心停止	Cardiac arrest	0 (0.0)	1 (0.4)
	Study disease	5 (1.1)	7 (3.1)
	Not reported	0 (0.0)	1 (0.4)[c]

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.
a Cerebral infarct coded as embolism per CTCAE term.
b Cryptogenic organizing pneumonia coded as lung infection per CTCAE term.
c The patient died after discontinuation from treatment due to progressive disease. No further information on the cause of death is available.
d Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1
(CSR: Table JPBL.12.6 改変)

安全性解析対象集団でのアベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.15-20 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

2.7.6.15-29 に示す。また、アベマシクリブ群で治験薬との因果関係が否定できないかつアベマシクリブの投与中止に至った重篤な有害事象を発現した症例の経過を JPBL 試験治験総括報告書 重篤な有害事象叙述（第 5.3.5.1.1 項）に添付した。

安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 441 例中 99 例（22.4%）、プラセボ群で 223 例中 24 例（10.8%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、アベマシクリブ群で塞栓症が 9 例（2.0%）、プラセボ群で胸水が 5 例（2.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 39 例（8.8%）、プラセボ群で 3 例（1.3%）に認められた。アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢が 6 例（1.4%）、悪心及び敗血症が各 3 例（0.7%）、腹痛（統合語）、急性腎障害、脱水、薬物性肝障害、呼吸困難、塞栓症、発熱性好中球減少症、肝不全、筋力低下、肺臓炎及び嘔吐が各 2 例（0.5%）であった。プラセボ群では悪心、塞栓症、高血糖（統合語）及び過敏症が各 1 例（0.4%）に認められた。

表 2.7.6.15-20 アベマシクリブ群で 2 例以上認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441) Any grade n	(%)	PLACEBO (N=223) Any grade n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	99	(22.4)	24	(10.8)
塞栓症	Embolism	9	(2.0)	1	(0.4)
下痢	Diarrhoea	7	(1.6)	0	(0.0)
肺感染[a]	Lung infection[a]	7	(1.6)	0	(0.0)
肺感染	Lung infection	7	(1.6)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	6	(1.4)	2	(0.9)
敗血症	Sepsis	6	(1.4)	1	(0.4)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	5	(1.1)	1	(0.4)
腹痛	Abdominal pain	5	(1.1)	1	(0.4)
悪心	Nausea	5	(1.1)	1	(0.4)
貧血[a]	Anaemia[a]	4	(0.9)	0	(0.0)
貧血	Anaemia	4	(0.9)	0	(0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	4	(0.9)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3	(0.7)	0	(0.0)
胆嚢炎	Cholecystitis	3	(0.7)	0	(0.0)
脱水	Dehydration	3	(0.7)	1	(0.4)
骨折	Fracture	3	(0.7)	1	(0.4)
発熱	Pyrexia	3	(0.7)	0	(0.0)
皮膚感染	Skin infection	3	(0.7)	1	(0.4)
創合併症	Wound complication	3	(0.7)	0	(0.0)
急性腎障害	Acute kidney injury	2	(0.5)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	2	(0.5)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	2	(0.5)	2	(0.9)
浮動性めまい	Dizziness	2	(0.5)	0	(0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2	(0.5)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	2	(0.5)	0	(0.0)
転倒	Fall	2	(0.5)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	2	(0.5)	0	(0.0)
頭痛	Headache	2	(0.5)	0	(0.0)
肝不全	Hepatic failure	2	(0.5)	0	(0.0)
肝機能異常	Hepatic function abnormal	2	(0.5)	0	(0.0)
筋力低下	Muscular weakness	2	(0.5)	0	(0.0)
胸水	Pleural effusion	2	(0.5)	5	(2.2)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	2	(0.5)	0	(0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	2	(0.5)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	2	(0.5)	0	(0.0)

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219 (N=441)		PLACEBO (N=223)	
		Any grade		Any grade	
		n	(%)	n	(%)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; SAE = Serious Adverse Events.
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBL.14.47 改変)

2.7.6.15.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.15.2.5.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止は、いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち 1 剤以上の投与中止（治験治療の中止を含む）とする。また、治験治療の中止は、2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡も含めた。

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.15-21 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 70 例（15.9%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢、好中球減少症（統合語）、敗血症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。プラセボ群で 7 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 38 例（8.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢及び敗血症であった。プラセボ群で 7 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 33 例（7.5%）認められ、3 例以上に認められた事象は好中球減少症（統合語）及び下痢であった。プラセボの投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.15-21 アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	**LY2835219 Total N = 441 n (%)**	**Placebo N = 223 n (%)**
投与中止に至った有害事象の発現例数			
治験薬		70 (15.9)	7 (3.1)
治験治療		38 (8.6)	7 (3.1)
アベマシクリブ／プラセボ		33 (7.5)	0 (0.0)
フルベストラント		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	13 (2.9)	0 (0.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	7 (1.6)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	7 (1.6)	0 (0.0)
敗血症	Sepsis	4 (0.9)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	3 (0.7)	1 (0.4)
悪心	Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.5)	1 (0.4)
体重減少	Weight decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
肺感染 [a]	Lung infection[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
肺感染	Lung infection	2 (0.5)	0 (0.0)
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	2 (0.5)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.5)	0 (0.0)
発疹 [a]	Rash[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	2 (0.5)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	2 (0.5)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	6 (1.4)	0 (0.0)
敗血症	Sepsis	4 (0.9)	0 (0.0)
肺感染 [a]	Lung infection[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
肺感染	Lung infection	2 (0.5)	0 (0.0)
薬剤性肝障害	Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
筋力低下	Muscular weakness	2 (0.5)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.5)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	7 (1.6)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	7 (1.6)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	7 (1.6)	0 (0.0)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2 (0.5)	0 (0.0)
発疹 [a]	Rash[a]	2 (0.5)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	2 (0.5)	0 (0.0)

治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又はフルベストラント）のうち、一剤以上を投与中止した場合（治験治療の中止を含む）。
治験治療の中止：2剤を同時に投与中止した場合、又は継続している残り1剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡例も含む）。
アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合。
フルベストラントの投与中止：フルベストラントを先に中止した場合。

a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
MedDRA Version 19.1
(CSR: Table JPBL.12.8 and 12.9 改変)

2.7.6.15.2.5.5.2 特に注目すべき有害事象

2.7.6.15.2.5.5.2.1 好中球減少症

グレード 3 及びグレード 4 の好中球減少症（統合語）は、それぞれ、アベマシクリブ群で23.6%及び2.9%、プラセボ群で1.3%及び0.4%であった。

グレード 3 及びグレード 4 の臨床検査値の好中球数減少は、それぞれ、アベマシクリブ群で28.6%及び3.5%、プラセボ群で3.7%及び0.5%であった。

発熱性好中球減少症はアベマシクリブ群で 441 例中 6 例（1.4%）に認められた。この 6 例のうち 1 例は、実際には発熱のない好中球減少症を発現したが、CTCAE の発熱性好中球減少症のコードで報告された。また、6 例のうち、別の 1 例はアベマシクリブの投与が中止された後の長期追跡調査期間にて、後治療としてパクリタキセルの投与時に発現した事象であった。プラセボ群では発熱性好中球減少症は認められなかった。なお、発熱性好中球減少症に関連した重症感染症は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.5.2.2 感染症

器官別大分類での「感染症および寄生虫症」の有害事象はアベマシクリブ群で 42.6%、プラセボ群で 24.7%に認められた。認められた多くの事象は、グレードの低い感染症であった（アベマシクリブ群 36.1%、プラセボ群 21.1%）。いずれの群でも最も発現割合が高かった事象は上気道感染（アベマシクリブ群 11.1%、プラセボ群 7.6%）であり、次いで尿路感染（統合語）（アベマシクリブ群 8.8%、プラセボ群 2.7%）であった。

グレード 3 の「感染症および寄生虫症」はアベマシクリブ群で 5.0%、プラセボ群で 3.1%であった。2 例以上に認められたグレード 3 の事象は、アベマシクリブ群では尿路感染（統合語）、肺感染（統合語）及び皮膚感染が各 3 例（0.7%）、感染性小腸結腸炎及び軟組織感染が各 2 例（0.5%）であり、プラセボ群では上気道感染症及び皮膚感染が各 2 例（0.9%）であった。

グレード 4 の事象はアベマシクリブ群で敗血症が 3 例及び肺感染（統合語）が 2 例、プラセボ群で敗血症が 1 例認められた。

グレード 5 の事象は、アベマシクリブ群で敗血症が 3 例及び肺感染（統合語）が 1 例認められた。

2.7.6.15.2.5.5.2.3　　下痢

下痢はアベマシクリブ群で 86.4%、プラセボ群で 24.7%の被験者に認められた。多くの下痢はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 の下痢を認めた被験者の割合はアベマシクリブ群で 13.4%、プラセボ群で 0.4%であった。なお、グレード 4 の下痢はいずれの群にも認められなかった。

アベマシクリブ群及びプラセボ群にて、投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は、それぞれ 6.0 日及び 57.0 日であった。

アベマシクリブ群及びプラセボ群にて、グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値は、それぞれ 9.0 日及び 2.5 日、6.0 日及び 7.0 日であった。また、アベマシクリブ群及びプラセボ群にて、下痢により初めて減量に至った日数の中央値はそれぞれ 29.0 日及び 96.0 日であった。

アベマシクリブ群及びプラセボ群で下痢を認め、止瀉薬を使用した被験者の割合はそれぞれ 76.1%及び 32.7%であった。

2.7.6.15.2.5.5.2.4　　血中クレアチニン増加

治験担当医師の評価により血中クレアチニン増加の事象が発現した被験者の割合はアベマシクリブ群では 11.8%、プラセボ群では 0.4%であった。臨床検査値によるクレアチニン増加はアベマシクリブ群では 98.4%、プラセボ群では 73.5%であった。臨床検査値のクレアチニン値異常の多くはグレード 1 又は 2 であった。血中クレアチニン増加により治験薬の投与中止に至った事象はいずれの群でも認められなかった。アベマシクリブは糸球体機能への影響を与えず、腎細管分泌の阻害により血中クレアチニンを増加させることが知られている。血中クレアチニン増加は最初の 28 日間サイクルで発現し、その後も増加したままであるが投与期間を通して一定の増加であり、投与を中止することで減少する。急性腎不全の MedDRA 標準検索式による有害事象（重篤及び非重篤）を評価したが、アベマシクリブによる腎不全及び腎損傷は示唆されなかった。

2.7.6.15.2.5.5.2.5　　肝障害

アベマシクリブ群で有害事象として認められた、ALT 増加は 13.4%（グレード 1、5.2%；グレード 2、4.1%；グレード 3、3.9%；グレード 4、0.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）増加は 12.2%（グレード 1、5.7%；グレード 2、4.3%；グレード 3、2.3%）、血中アルカリホスファターゼ増加は 4.5%（グレード 1、2.5%；グレード 2、0.9%；グレード 3、1.1%）、血中ビリルビン増加は 1.6%（グレード 2、0.7%；グレード 3、0.9%）の被験者に認められた。

プラセボ群で有害事象として認められた、ALT 増加は 5.4%（グレード 1、2.2%；グレード 2、1.3%；グレード 3、1.8%）、AST 増加は 6.7%（グレード 1、3.1%；グレード 2、0.9%；グレード 3、2.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加は 3.1%（グレード 1、2.7%；グレード 2、0.4%）、血中ビリルビン増加は 0.9%（グレード 1、0.4%；グレード 2、0.4%）の被験者に認められた。

アベマシクリブ群で認められた臨床検査値異常（最悪グレード）において、ALT 増加は 425 例中 178 例（41.0%；グレード 1、28.3%；グレード 2、8.1%；グレード 3、3.9%；グレード 4、0.7%)、AST 増加は 433 例中 162 例（37.4%；グレード 1、30.0%；グレード 2、3.5%；グレード 3、3.9%）、血中アルカリホスファターゼ増加は 434 例中 78 例（18.0%；グレード 1、12.2%；グレ

ード 2、4.8%；グレード 3、0.9%）、血中ビリルビン増加は 434 例中 15 例（3.5%、すべてグレード 1）の被験者に認められた。

プラセボ群で認められた臨床検査値異常（最悪グレード）において、ALT 増加は 219 例中 71 例（32.4%；グレード 1、26.9%；グレード 2、4.1%；グレード 3、1.4%）、AST 増加は 219 例中 55 例（25.1%；グレード 1、18.7%；グレード 2、2.3%；グレード 3、3.7%；グレード 4、0.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加は 219 例中 38 例（17.4%；グレード 1、11.4%；グレード 2、4.6%；グレード 3、1.4%）、血中ビリルビン増加は 219 例中 5 例（2.3%、すべてグレード 1）の被験者に認められた。

アベマシクリブ群及びプラセボ群で、投与後グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常を初めて認めた日数の中央値は、ALT 増加ではそれぞれ 60.5 日及び 84.0 日、AST 増加では 178.0 日及び 57.0 日、血中ビリルビン増加では 439.5 日及び 46.5 日であった。

有害事象及び中央測定機関での検査結果で認められた ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、プラセボ群よりもアベマシクリブ群で高かった。おおむね、これらの事象は減量又は休薬によって管理可能であり、治験薬の投与中止により回復した。

2.7.6.15.2.5.5.3 その他の注目すべき有害事象

本治験でその他の注目すべき有害事象を以下に述べる。

2.7.6.15.2.5.5.3.1 肺臓炎

肺臓炎はアベマシクリブ群で 9 例に認められた（グレード 1：2 例、グレード 2：5 例、グレード 4：1 例、グレード 5：1 例）。プラセボ群ではグレード 1 が 1 例認められた。

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）

治験担当医師の報告用語及び CTCAE で血栓塞栓症事象、深部静脈血栓症、肺塞栓症、静脈炎、表在性静脈血栓症、脳梗塞及び脳静脈洞血栓症にコードされた事象を対象とした。

- 深部静脈血栓症：深部静脈血栓症はアベマシクリブ群では 6 例（5 例は治験担当医師の報告用語、1 例は CTCAE で深部静脈血栓症にコードされた事象）に認められた（グレード 2：4 例、グレード 3：1 例、グレード 4：1 例）。プラセボ群では治験担当医師の報告用語として 2 例（グレード 1：1 例、グレード 3：1 例）に認められた。
- 肺塞栓症：アベマシクリブ群では 11 例（8 例は治験担当医師の報告用語、3 例は CTCAE で肺塞栓症にコードされた事象）に認められた（グレード 1：3 例、グレード 2：2 例、グレード 3：6 例）。プラセボ群では認められなかった。
- 他の塞栓症としてコードされた事象：グレード 5 の脳梗塞（治験担当医師の報告用語）により 1 例が死亡した。1 例はグレード 3 の脳静脈洞血栓症（治験担当医師の報告用語）を認めた。1 例はグレード 2 の表在性静脈血栓症左腓（治験担当医師の報告用語）を認めた。1 例はグレード 2 の静脈炎（CTCAE でのコード）を認めた。

塞栓症としてコードされた事象は、プラセボ群よりもアベマシクリブ群で多く認められた（アベマシクリブ群 21 例、プラセボ群 2 例）。これらの事象の多くは、静脈性の有害事象であった。

治験薬の投与中止に至った塞栓症関連事象は、アベマシクリブ群で 21 例中 3 例であり、ベースライン時に本事象のリスク因子を認めていた被験者は 23 例中 21 例であった。

2.7.6.15.2.5.5.3.3 脱毛症

脱毛症はアベマシクリブ群で 15.9%（グレード 1：13.6%、グレード 2：2.0%）、プラセボ群で 1.8%（グレード 1）の被験者に認められた。

2.7.6.15.2.5.6 臨床検査値

安全性解析対象集団での CTCAE グレード分類による臨床検査値異常を表 2.7.6.15-22 に示す。

治験担当医師は、「臨床的に重要である」と判断した臨床検査値異常のみを有害事象として報告したため、臨床検査値異常の有害事象を発現した被験者割合は、臨床検査値異常を報告された被験者割合より少なかった。

表 2.7.6.15-22 CTCAE グレード分類による臨床検査値異常（安全性解析対象集団）（JPBL 試験）

	Abemaciclib N=441 n (%)						Placebo N=223 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Patients with ≥1 CTCAE term	434	41 (9.4)	178 (41.0)	187 (43.1)	28 (6.5)	434 (100)	219	127 (58.0)	62 (28.3)	23 (10.5)	4 (1.8)	216 (98.6)
Creatinine increased[a,b]	434	231 (53.2)	191 (44.0)	5 (1.2)	0	427 (98.4)	219	154 (70.3)	7 (3.2)	0	0	161 (73.5)
White blood cell decreased	426	103 (24.2)	182 (42.7)	96 (22.5)	3 (0.7)	384 (90.1)	218	46 (21.1)	23 (10.6)	2 (0.9)	0	71 (32.6)
Neutrophil count decreased	426	73 (17.1)	161 (37.8)	122 (28.6)	15 (3.5)	371 (87.1)	218	41 (18.8)	16 (7.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	66 (30.3)
Anemia	426	140 (32.9)	206 (48.4)	11 (2.6)	0	357 (83.8)	218	55 (25.2)	17 (7.8)	1 (0.5)	0	73 (33.5)
Lymphocyte count decreased	426	110 (25.8)	106 (24.9)	51 (12.0)	1 (0.2)	268 (62.9)	218	40 (18.3)	25 (11.5)	4 (1.8)	0	69 (31.7)
Platelet count decreased	425	188 (44.2)	29 (6.8)	4 (0.9)	5 (1.2)	226 (53.2)	218	30 (13.8)	2 (0.9)	0	0	32 (14.7)
Alanine aminotransferase increased	434	123 (28.3)	35 (8.1)	17 (3.9)	3 (0.7)	178 (41.0)	219	59 (26.9)	9 (4.1)	3 (1.4)	0	71 (32.4)
Aspartate aminotransferase increased	433	130 (30.0)	15 (3.5)	17 (3.9)	0	162 (37.4)	219	41 (18.7)	5 (2.3)	8 (3.7)	1 (0.5)	55 (25.1)
Hyponatremia	434	136 (31.3)	0	17 (3.9)	0	153 (35.3)	219	56 (25.6)	0	6 (2.7)	0	62 (28.3)

	Abemaciclib N=441 n (%)						Placebo N=223 n (%)					
	CTCAE Grade						CTCAE Grade					
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Hypokalemia	434	115 (26.5)	0	30 (6.9)	1 (0.2)	146 (33.6)	219	24 (11.0)	0	1 (0.5)	0	25 (11.4)
Hypercalcemia	434	127 (29.3)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	132 (30.4)	219	68 (31.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	70 (32.0)
Hypocalcemia	434	81 (18.7)	19 (4.4)	2 (0.5)	3 (0.7)	105 (24.2)	219	36 (16.4)	7 (3.2)	0	0	43 (19.6)
Alkaline phosphatase increased	434	53 (12.2)	21 (4.8)	4 (0.9)	0	78 (18.0)	219	25 (11.4)	10 (4.6)	3 (1.4)	0	38 (17.4)
Hypoalbuminemia	434	46 (10.6)	14 (3.2)	0	0	60 (13.8)	219	10 (4.6)	10 (4.6)	0	0	20 (9.1)
Hyperkalemia	434	22 (5.1)	5 (1.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	31 (7.1)	219	20 (9.1)	5 (2.3)	1 (0.5)	0	26 (11.9)
Hypernatremia	434	15 (3.5)	0	0	0	15 (3.5)	219	5 (2.3)	0	0	0	5 (2.3)
Blood bilirubin increased	434	6 (1.4)	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	14 (3.2)	219	6 (2.7)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (3.7)
Lymphocyte count increased	426	0	4 (0.9)	0	0	4 (0.9)	218	0	3 (1.4)	0	0	3 (1.4)
Hemoglobin increased	426	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.5)	218	12 (5.5)	0	0	0	12 (5.5)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the population; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; n = number of patients with graded laboratory value; ULN = upper limit of normal.

a Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion of creatinine (inhibitor of organic cation transporter 2 [OCT2], multidrug and toxin extrusion protein 1 [MATE1], and MATE2-K) without affecting glomerular function.

b CTCAE version 4.0 defines Grade 1 creatinine increased as >1 - 1.5 x baseline or >ULN - 1.5 x ULN.

(CSR: Table: JPBL.12.23)

2.7.6.15.2.5.7 バイタルサイン

治験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.6.15.2.5.8 心電図

JPBL 試験では治験期間中、心電図データを以下の時点で収集した。

- ベースライン時（-14 日目から-1 日目）
- 第 1 サイクル（1 日目のアベマシクリブ投与 2～4 時間後）
- 第 1 サイクル（15 日目来院時かつフルベストラント投与前）
- 第 4 サイクル以降（1 日目のアベマシクリブ投与 2～4 時間後）
- 短期追跡調査の来院時

心電図に関連した有害事象として、アベマシクリブ群では 1 例に重篤な有害事象が、4 例に有害事象が認められ、プラセボ群では 2 例に有害事象が認められた。

2.7.6.15.3 結論

アベマシクリブとフルベストラントの併用投与は PFS 及び ORR でプラセボ群と比較して統計的学的に有意な差が認められた。本治験で認められた PFS の中央値の延長及び奏効率の改善は、内分泌療法施行後の HR+/HER2-の進行又は転移性乳癌患者にて報告されている中でも最も高い値であり、14 例（3.1%）の被験者に CR が認められた。また、アベマシクリブとフルベストラントの併用投与の安全性及び忍容性は許容できるものであり、認められた主な有害事象は予測でき、管理可能であった。したがって、内分泌療法施行後の HR+/HER2-の進行又は転移性乳癌患者に対してアベマシクリブとフルベストラントの併用投与のベネフィットリスクは良好であった。

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）

2.7.6.16.1　試験方法

標題

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting

実施医療機関数及び実施国

158 施設（22 ヵ国、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、韓国、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、イギリス、米国）

試験実施期間

試験開始：2014 年 11 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：2017 年 1 月 [redacted] 日（主要評価のためのデータカットオフ時点）

開発の相

第 III 相

目的

＜主要目的＞

全身治療歴のない閉経後のホルモン受容体陽性（hormone receptor positive：HR+）／ヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative：HER2-）の局所再発又は転移性乳癌患者を対象に、アベマシクリブ（LY2835219）及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（Non-steroidal aromatase inhibitor：NSAI）の併用投与とプラセボ及び NSAI の併用投与を無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）に関して比較する。

＜副次目的＞

アベマシクリブ及び NSAI の併用投与とプラセボ及び NSAI の併用投与を以下の各項目に関して比較する。

- 全生存期間（overall survival：OS）及び 1 年、2 年及び 3 年の各時点における生存率
- 奏効率（objective response rate：ORR）［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］
- 奏効期間（duration of response：DoR）（CR+PR）
- 病勢コントロール率（disease control rate：DCR）［CR+PR+安定（stable disease：SD）］
- 臨床ベネフィット率（clinical benefit rate：CBR）［CR+PR+6 ヵ月以上の SD］
- 安全性及び忍容性
- EORTC クオリティ・オブ・ライフ質問票 - コア 30（the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）、EORTC

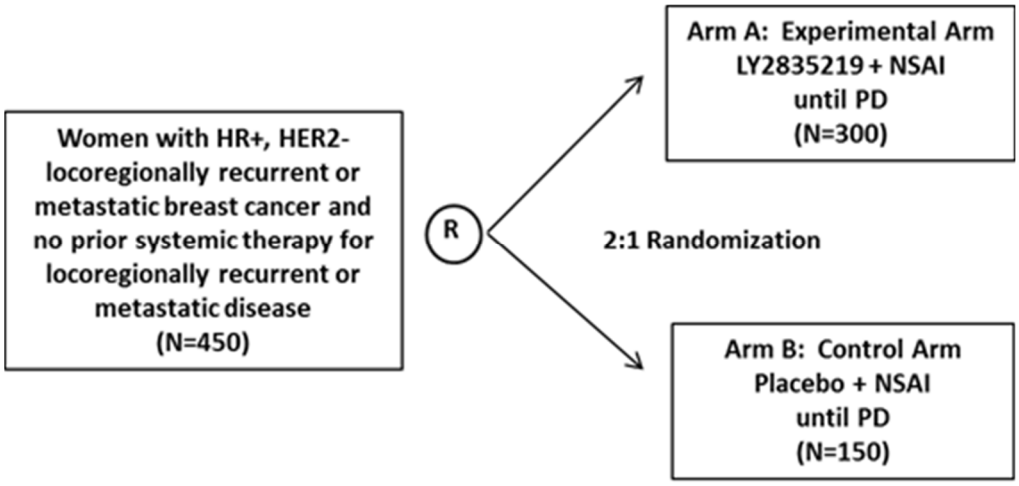
QLQ BR23（乳癌）質問票及び欧州 5 項目のクオリティ・オブ・ライフ測定尺度 5 段階（EuroQol 5-Dimension 5 Level：EQ-5D 5L）の健康状態スコアを用いた症状の負荷

- アベマシクリブ及びその代謝物並びに NSAI の薬物動態

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.16-1 に示す。

本治験は、全身治療歴のない閉経後の HR+/HER2-局所再発（根治的治療不能）又は転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブ及び NSAI の併用投与又はプラセボ及び NSAI の併用投与を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。患者約 450 例を 2:1 の割合で 2 群［アベマシクリブ+NSAI（アベシクリブ群）、プラセボ+NSAI（プラセボ群）］に無作為に割り付けた。以下の層別因子を用いて無作為割付した：疾患の性質（内臓転移／骨転移のみ／その他）及び術前／術後内分泌療法の治療歴（アロマターゼ阻害剤療法／その他／内分泌療法の治療歴なし）。内臓転移は、無作為割付時点における肺、肝臓、胸膜、腹膜又は副腎への転移の有無により判断した。



Abbreviations: HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor positive; N = number; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; PD = progressive disease; R = randomized.
(CSR: Figure JPBM.9.1)

図 2.7.6.16-1 試験デザイン（JPBM 試験）

被験者数

計画例数：450 例（アベマシクリブ群 300 例、プラセボ群 150 例）

組入れ例数：493 例（アベマシクリブ群 328 例、プラセボ群 165 例）

投与例数：488 例（アベマシクリブ群 327 例、プラセボ群 161 例）

選択基準

以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とした。

1. HR+/HER2-乳癌と診断された患者。治験手順としては必要ではないが、転移性病変を有する患者は、HR 及び HER2 の状態を再評価するための生検が可能か否かを、臨床上の必要性を鑑みて考慮すること。
   - HR+の乳癌の必要条件を満たすには、米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology：ASCO）／米国病理学会（College of American Pathologists：CAP）のガイドラインの定義に基づき、免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）により、少なくとも 1 種類のホルモン受容体［エストロゲン受容体（estrogen receptor：ER）又はプロゲステロン受容体（progesterone receptor：PgR）］の発現を認めること。
   - HER2-の乳癌の必要条件を満たすためには、初回診断又はその後の生検で、ASCO／CAP のガイドラインの定義に基づき、IHC 又は in-situ ハイブリダイゼーションのいずれかにより HER2 の過剰発現がないことが示されること
2. 治癒を目的とした手術切除不能、又は放射線治療不能な局所再発又は転移性病変を有する患者
3. 以下のいずれかを満たす閉経後状態を有する患者
   - 両側卵巣摘出術を受けている。
   - 60 歳以上である。
   - 60 歳未満である場合には、12 ヵ月間以上の無月経期間があり（タモキシフェン、トレミフェン、卵巣機能抑制剤、又は化学療法を使っていない条件下で）、かつ卵胞刺激ホルモン値及びエストラジオール値が閉経後範囲内にある。
4. 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（v1.1）］の定義に従って以下のいずれかを有する患者
   - 測定可能病変
   - 測定不能骨病変のみ。測定不能骨病変のみには、以下のすべてを含めてよい。造骨性骨病変、測定可能な軟部組織成分を含まない溶骨性骨病変、又は測定可能な軟部組織成分を含まない溶骨性造骨性混合骨病変
5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）スコアが 1 以下の患者
6. 以下に示すように臓器機能が十分保持されている患者
   - 血液：絶対好中球数 1.5×10^9/L 以上、血小板数 100×10^9/L 以上、ヘモグロビン 8 g/dL 以上。治験責任医師又は治験分担医師の判断によって、ヘモグロビン 8 g/dL を維持するための赤血球輸血を受けている患者も組み入れ可能とするが、治験薬の初回投与は、赤血球輸血日の翌日以降とする。
   - 肝臓：ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 1.5 倍以下並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）が ULN の 3.0 倍以下（肝転移が認められる場合は ALT 及び AST が ULN の 5 倍以下）
   - 腎臓：血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下

7. 緩和目的又は骨折リスクのある溶骨性病変に対する局所放射線療法を無作為割付の 2 週間以上前に中止し、短期的な治療の影響から回復している患者（毒性がベースライン又は少なくともグレード 1 に回復するまで）。ただし、脱毛又は末梢性ニューロパチーを除く。
8. 18 歳以上の女性患者
9. カプセル剤を飲み込むことができる患者
10. 治験に固有の手順のいずれかが開始される前に、文書による同意が得られている患者
11. 信頼でき、本治験期間を通して継続参加する意思があり、本治験における遵守事項を守ることができる患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。

12. 生命を脅かす内臓転移、癌性リンパ管症、又は髄膜癌腫症を有する患者。生命を脅かす内臓転移とは、単に内臓転移があるだけでなく、症状、身体徴候、臨床検査所見、及び疾患の急速な増悪などを総合評価して、重度の臓器機能不全と判断された状態を意味する。
13. 炎症性乳癌を有する患者
14. 中枢神経系転移の臨床的なエビデンス又は既往を有する患者。登録のためのスクリーニング検査は必要としない。
15. 局所再発又は転移性乳癌に対する内分泌療法を現在受けているか、過去に受けたことがある患者［注：過去に局所疾患に対する術前／術後内分泌療法（抗エストロゲン又はアロマターゼ阻害剤など）を受けたことがある患者は組み入れ可能である。また、スクリーニング直前の当該疾患に対する NSAI 投与期間が 2 週間以内で、治験治療開始まで NSAI を中止することに同意した患者も組み入れ可能である］
16. 術前／術後内分泌療法（抗エストロゲン又はアロマターゼ阻害剤など）を受けたことがあり、無病期間が治療完了から 12 ヵ月以内である患者
17. 局所再発又は転移性乳癌に対する化学療法を現在受けている、又は過去に受けたことがある患者［注：過去に局所疾患に対して術前／術後化学療法を受けたことがある患者は組み入れ可能である］
18. エベロリムスによる治療歴がある患者
19. CDK4 及び CDK6 阻害剤による治療歴がある患者（もしくは、治療割付が依然盲検化されたままの CDK4 及び CDK6 阻害剤の臨床試験に参加したことがある患者）
20. 無作為割付前 7 日未満の時点で、ビスホスホネート又は承認されている RANK リガンドを標的とする薬剤（例：デノスマブ）の投与を開始した患者
21. 他の治験での治験薬の投与を現在受けている、もしくは、科学的・医学的に本治験と同時に参加することが適切でないと判断される医学研究に現在組み入れられている患者。機器の適用外使用に関する治験に現在組み入れられている場合、治験責任医師又は治験分担医師及び治験依頼者の臨床開発医師（clinical research physician：CRP）により適格性を判断する必要がある。
22. 適応症を問わず未承認であり、骨髄抑制作用のない薬剤又は骨髄抑制作用のある薬剤の投与をそれぞれ治験薬の無作為割付前 14 又は 21 日以内に受けた患者

23. 治験薬の無作為割付前 14 日以内に侵襲性の高い手術を受けた患者。この根拠は手術創又は手術部位の術後回復をもたらすためとする。
24. 黄熱ワクチンを最近（無作為割付前 28 日以内）接種した患者
25. 本治験への参加が不可能であると治験責任医師又は治験分担医師が判断する、重篤な合併症（胃又は小腸の大規模な切除を受けたことがある、クローン病や潰瘍性大腸炎の合併など）を有する患者
26. 12 ヵ月以内に以下のいずれかの既往を有する患者：心血管に起因する失神、心室性頻脈、心室細動、又は突然心停止
27. その他のがん（非黒色腫性皮膚癌又は子宮頚部上皮内癌を除く）の既往を有する患者。ただし、治療を受けずに 3 年以上、完全寛解が維持されている場合を除く。
28. 自家幹細胞移植又は同種幹細胞移植を受けたことがある患者
29. 活動性の細菌又は真菌感染、又は検出可能なウイルス感染（臨床的に重要なウイルス感染、例えば、ヒト免疫不全ウイルス又はウイルス肝炎）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＞

カプセル剤として提供され、28 日サイクルの 1～28 日目まで 150 mg を 12 時間ごと（Q12H）経口投与した。

＜プラセボ＞

カプセル剤として提供され、28 日サイクルの 1～28 日目まで Q12H で経口投与した。

＜非ステロイド性アロマターゼ阻害剤＞

28 日サイクルの 1～28 日目までアナストロゾール 1 mg 又はレトロゾール 2.5 mg を 24 時間ごとに経口投与した。

投与期間

投与期間：増悪又はその他の中止基準を満たすまで

短期追跡調査（中止後）：30 日間

長期追跡調査（中止後）：死亡又は治験完了まで

評価項目

＜有効性＞

PFS、OS、1 年、2 年及び 3 年生存率、ORR、DoR、DCR、CBR

＜ヘルスアウトカム＞

- EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23：腫瘍による症状の負荷の変化を明らかにする
- EQ-5D 5L：健康状態の変化を明らかにする

＜薬物動態＞

アベマシクリブ及びその代謝物、並びにアナストロゾール及びレトロゾールの血漿中濃度

＜安全性＞

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜被験者数の設定根拠＞

本治験に組み入れる 450 例（アベマシクリブ群 300 例、プラセボ群 150 例）について、主要評価項目である PFS に対し群逐次デザインで解析を実施する。本治験では中間解析及び最終解析をそれぞれ 1 回実施した。中間解析の時期は、治験責任医師及び治験分担医師が評価する PFS イベントが約 189 件認められた時点とした。最終解析の時期は、PFS イベントが 240 件（打切り率 47%として 450 例の組入れが必要）認められた時点とした。ハザード比（hazard ratio：HR）を 0.67 と仮定し、第 1 種の過誤を片側 0.025 としてログランク検定を実施する際、検出力を約 80%担保するために必要なイベントは 240 件となる。そのため、約 240 件の無増悪生存イベントが観察された時点（打切り率 47%）で PFS の最終解析を実施すれば、プラセボ群に対するアベマシクリブ群の優越性を検証することが可能と考えた。生存時間が指数分布に従うという仮定のもとで、プラセボ群の真の PFS の中央値が 10 ヵ月の場合、HR が 0.67 であることはアベマシクリブ群の PFS の中央値が約 5 ヵ月（50%）延長することに相当する。

＜有効性＞

有効性の解析は ITT 集団を対象に実施した。Kaplan Meier 法を用いて PFS 曲線及び生存曲線を推定し、PFS 率及び生存率を求めた。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて PFS 及び OS の HR 及び 95%信頼区間（CI）を推定した。PFS の部分集団解析及び感度解析を実施した。ORR、DCR 及び CBR は全被験者の奏効及び進行のデータに基づいた。投与群ごとに ORR、DCR 及び CBR の点推定値及び 95% CI を求めた。Kaplan-Meier 法により DoR 曲線を推定した。

＜ヘルスアウトカム＞

EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-BR23 及び EQ-5D-5L について、疼痛及び症状の負荷の変化を記述的に解析し、適宜繰り返し測定モデルを用いて投与群を比較した。欠測及び不完全な質問票／評価の回数及び理由を質問票ごと及び投与群ごとに要約した。

＜薬物動態＞

アベマシクリブの薬物動態パラメータ（クリアランス、曝露量、分布容積及び消失半減期）及びその個体間変動を、NONMEM で非線形混合効果モデルを用いて推定した。得られたデータより適切と判断された場合には、アベマシクリブの代謝物及びアナストロゾール又はレトロゾールの薬物動態パラメータ及びその個体間変動も、NONMEM で非線形混合効果モデルを用いて推定することとした。

＜安全性＞

すべての安全性の要約及び解析は、1 回以上いずれかの治験薬の投与を受けたすべての組み入れ患者として定義される安全性解析対象集団を対象に行った。曝露に関しては投与された錠数を要約した。アベマシクリブ、プラセボ及び NSAI の投与変更及び休薬について、それぞれの理由と共に要約した。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 4.0 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 19.1 を用いた。有害事象及びその重症度は、治験担当医師が

CTCAE を用いて報告した。また、医師報告用語は治験依頼者が MedDRA を用いてコーディングした。集計には、臨床的に同義である複数の MedDRA 基本語（Preferred Term：PT）をまとめて一つにした用語（統合語）を用いた。

2.7.6.16.2　試験成績

2.7.6.16.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

ITT 集団（無作為化されたすべての患者からなる集団）の被験者の内訳を図 2.7.6.16-2 及び表 2.7.6.16-16 に示す。

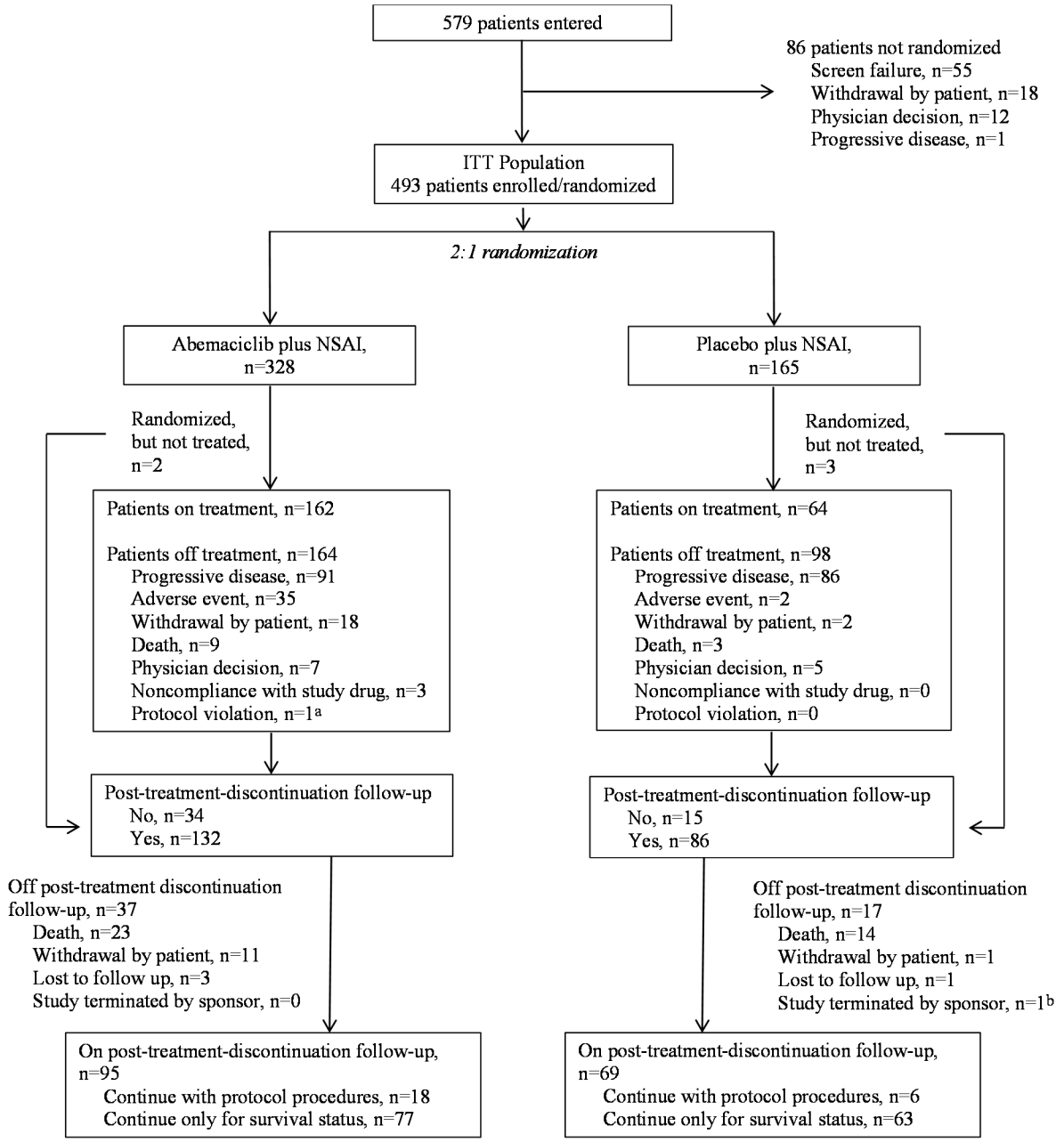
本治験には 22 ヵ国 158 施設が参加し、579 例から試験参加への同意を得た。86 例が無作為化前に試験を中止し、493 例が無作為化され ITT 集団に含まれた。

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

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

PSF イベントが約 189 件認められた時点で実施した PFS の主要解析のデータカットオフ時点に投与を継続していた被験者の割合は、アベマシクリブ群 49.4%（162 例）、プラセボ群 38.8%（64 例）であった。

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



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

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

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

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

(CSR: Figure JPBM 10.1)

図 2.7.6.16-2 被験者の内訳（すべての被験者集団）（JPBM 試験）

2.7.6.16.2.2 被験者背景

ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性を表 2.7.6.16-1 に示す。

ITT 集団のベースライン時の疾患特性、既往歴、合併症、乳癌に対する治療歴、併用薬を、それぞれ JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.3 から Table JPBM.14.9 に示す。

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

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

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

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

ITT 集団の人口統計学的及び他のベースライン時の特性はアベマシクリブ群とプラセボ群で類似していた。

表 2.7.6.16-1 人口統計学的及び他のベースライン時の特性（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

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

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

(CSR: Table JPBM.11.1 改変)

2.7.6.16.2.3 有効性

2.7.6.16.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.16.2.3.1.1 無増悪生存期間

ITT 集団の PFS を表 2.7.6.16-2 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.16-3 に示す。

アベマシクリブと NSAI の併用投与により、プラセボと NSAI の併用投与と比較して、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（p=0.000021、ログランク検定）。

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

PFS の中央値は、アベマシクリブ群は到達せず、プラセボ群は 14.7 ヵ月であった。

表 2.7.6.16-2 無増悪生存期間（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

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

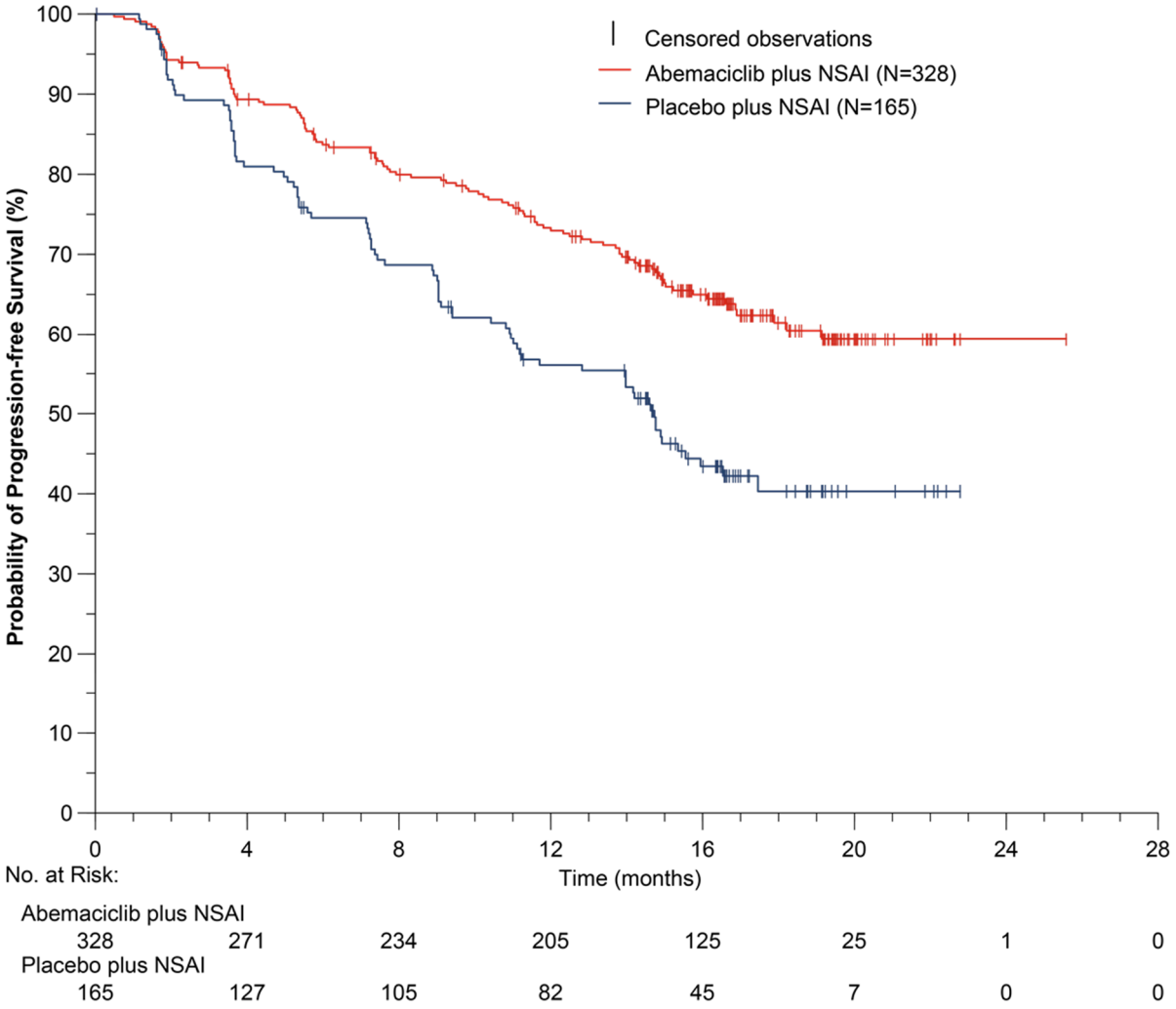
Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NC = not calculable; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

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

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

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

(CSR: Table JPBM.11.14 改変)



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor.
(CSR: Figure JPBM.11.1 改変)

図 2.7.6.16-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

2.7.6.16.2.3.1.2　感度分析

<u>第三者機関の判定による評価を用いた解析</u>

第三者機関の判定による評価を用いた PFS の結果を表 2.7.6.16-17 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.16-4 に示す。

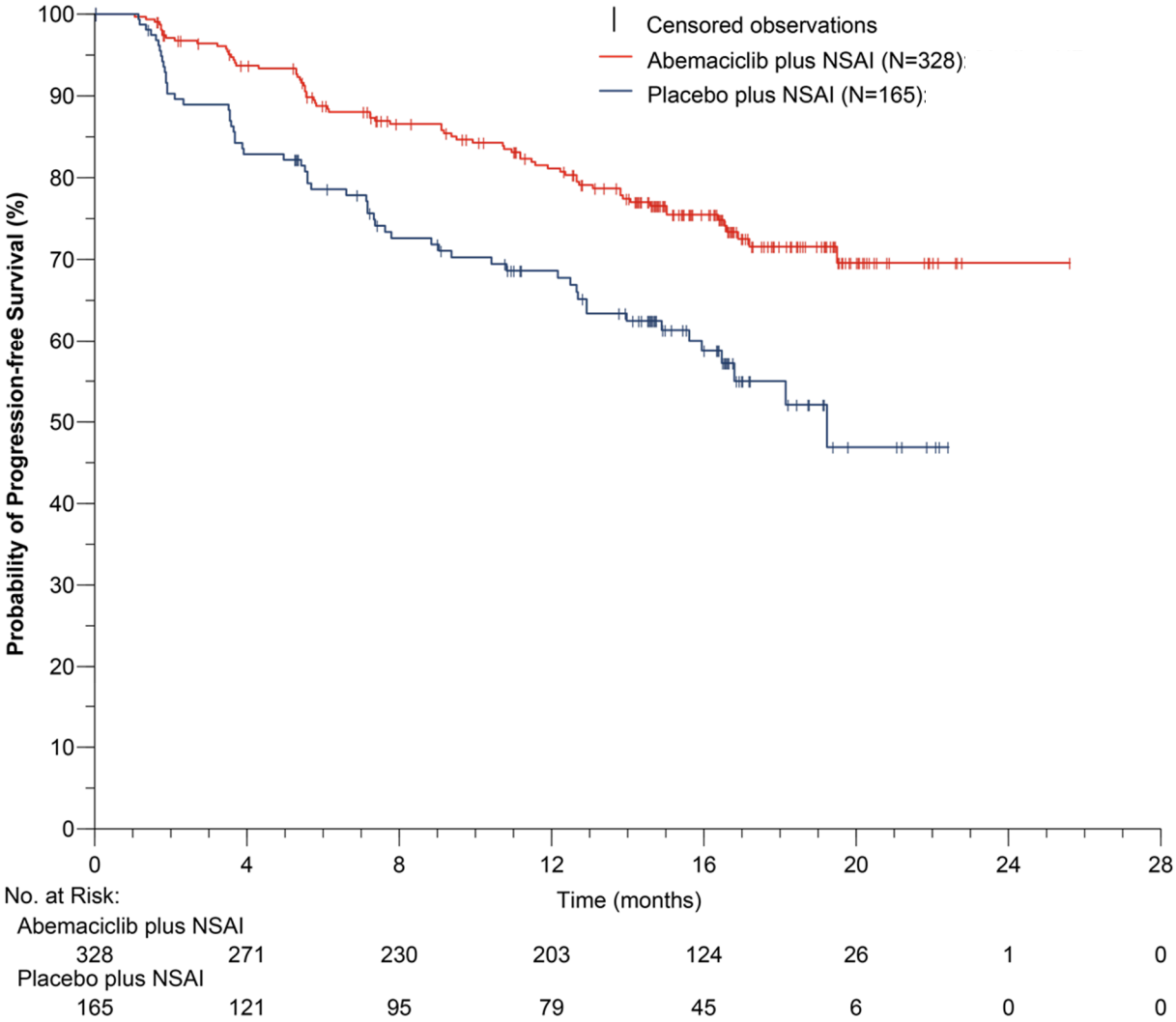
第三者機関の判定による評価では、アベマシクリブ群の 72 例（22.0%）及びプラセボ群の 59 例（35.8%）に無増悪生存イベントが認められた。アベマシクリブ群の 256 例（78.0%）及びプラセボ群の 106 例（64.2%）が打ち切りとなった。

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

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

PFS の中央値は、アベマシクリブ群は到達せず、プラセボ群は 19.2 ヵ月であった。

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



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the population; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor.
(CSR: Figure JPBM.11.8 改変)

図 2.7.6.16-4 第三者機関の判定による評価を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

<u>その他の感度分析</u>

その他、事前に規定した PFS の感度分析の結果を表 2.7.6.16-3 に示す。

その他の事前に規定した PFS の感度分析は以下の通りであった。

- 客観的な PD が確認される前にその他の抗癌剤治療（試験終了後の全身性治療、放射線治療、又は外科的処置を含む）を開始した場合に、それらの治療を開始する前に最後に無増悪が確認された日で打ち切りとした解析
- 治験担当医師による臨床的増悪（病状悪化など）の判断により試験を中止した場合に、それらの非客観的な PD が認められた日を無増悪生存イベント発生日とした解析

- 規定の評価予定日以外の日に客観的な PD が認められた場合、その被験者の無増悪生存期間を次回に予定されていた日まで繰り越しとした解析
- 無増悪生存期間に影響を及ぼす可能性のある予後因子を規定し、調整した解析。

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

表 2.7.6.16-3 無増悪生存期間の感度分析（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

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

a Abemaciclib plus NSAI versus placebo plus NSAI.

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

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

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

(CSR: Table JPBM.11.20 改変)

2.7.6.16.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.16.2.3.2.1 全生存期間

ITT 集団の OS を表 2.7.6.16-4 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.16-5 に示す。また、追跡調査期間を表 2.7.6.16-18 に示す。

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

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

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

主要解析のデータカットオフ時点では、アベマシクリブと NSAI の併用投与によりプラセボと NSAI の併用投与と比較して[redacted]。

表 2.7.6.16-4 全生存期間（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

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

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

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

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

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

(CSR: Table JPBM.11.17 改変)



図 2.7.6.16-5 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置

試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置を表 2.7.6.16-5 に示す。

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

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

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

表 2.7.6.16-5 試験治療中止後の全身性の抗癌剤治療及び外科的処置（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the ITT population; n = number of patients in the specified category.
a At the time of data cutoff.
(CSR: Table JPBM.11.18 改変)

2.7.6.16.2.3.2.2 奏効率及び病勢コントロール率

ITT 集団の ORR 及び DCR を表 2.7.6.16-6 に示す。

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

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

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

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

表 2.7.6.16-6 治験担当医師の評価による最良総合効果（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

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

a Response criteria used was RECIST version 1.1.

b CIs were based on the normal approximation.

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

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

(CSR: Table JPBM.11.15 改変)

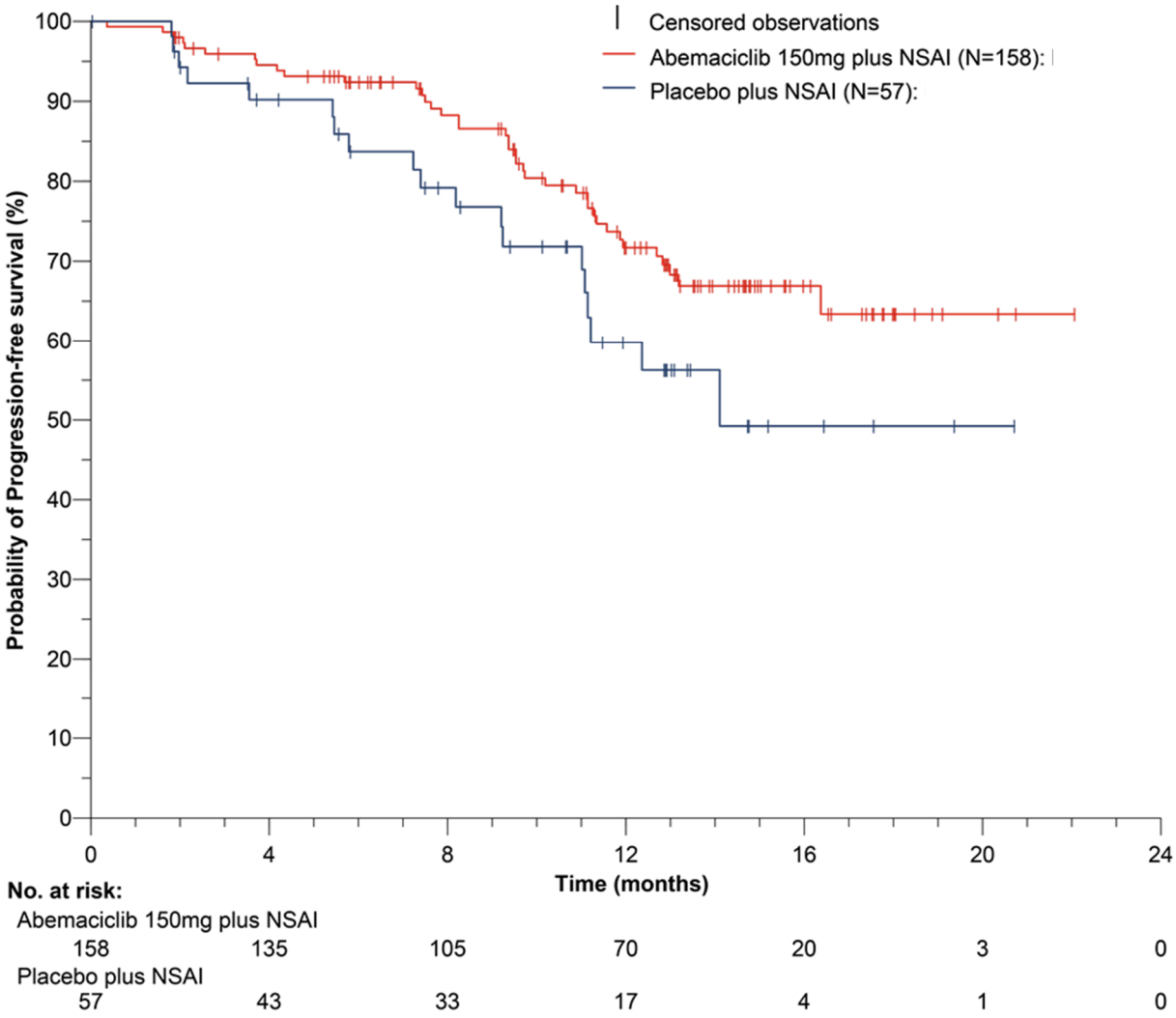
2.7.6.16.2.3.2.3 奏効期間

ITT 集団の DoR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.16-6 に示す。

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

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

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



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

km_dor_itt_4monthscale.pdf.（CSR: Figure JPBM.11.4 改変）

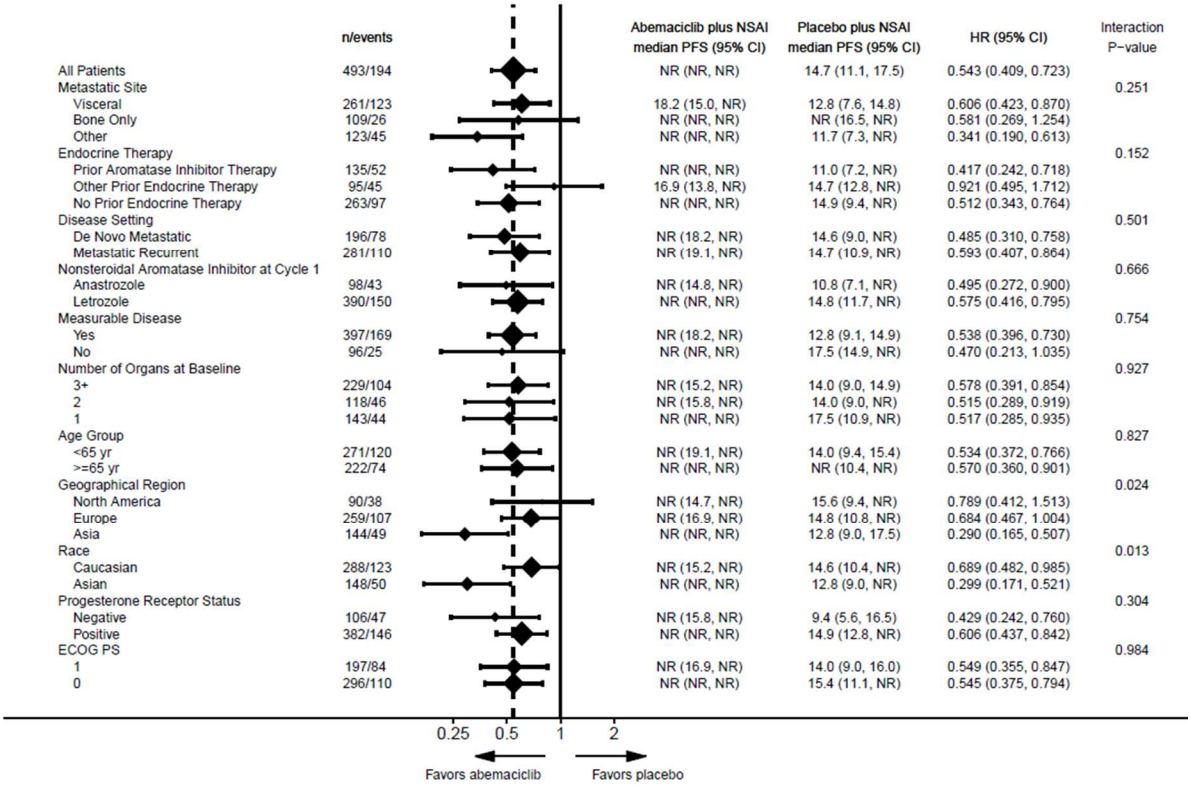
図 2.7.6.16-6 治験担当医師の評価による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（JPBM 試験）

2.7.6.16.2.3.2.4　部分集団解析

ITT 集団を対象として、PFS について、層別無作為割付に用いた因子、治験中に投与された NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）、疾患状況（初回乳癌診断時の転移、再発転移又は局所再発）、ベースライン時の測定可能病変の有無、遠隔転移が認められた臓器数（1、2 又は 3 以上）、年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）、地域（北米、欧州、アジア）、人種（白人、アジア人又はその他）、PgR（陽性又は陰性）、ベースライン時の ECOG PS（0 又は 1）ごとの部分集団解析を実施した。forest plot を図 2.7.6.16-7 及び図 2.7.6.16-8 に示す。なお、OS については[redacted]結果を示していない。

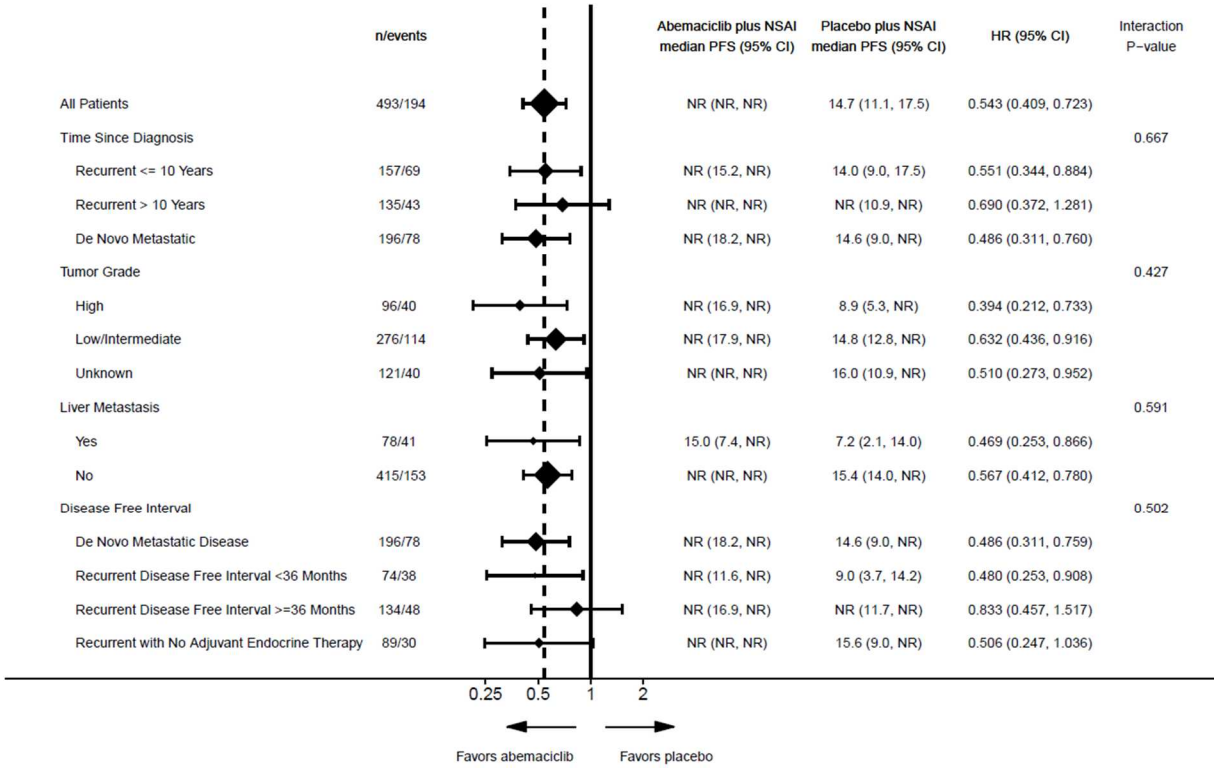
アベマシクリブと NSAI の併用投与による PFS に対する効果は、各部分集団で同様であった。人種別の部分集団について、統計学的に有意な交互作用が認められ、アジア人で白人よりも HR が小さかったが、いずれの部分集団でもアベマシクリブ群で PFS の延長が認められた。

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



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NR = not reached; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor; n = number of patients in the specified population; PFS = progression-free survival; PS = performance status; yr = year.
(CSR: Figure JPBM.11.6 改変)

図 2.7.6.16-7 無増悪生存期間の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBM 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NR = not reached; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor; n = number of patients in the specified population; PFS = progression-free survival.
(CSR: Figure JPBM.11.7 改変)

図 2.7.6.16-8 無増悪生存期間のその他の部分集団解析の Forest plot（ITT 集団）（JPBM 試験）

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

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

EORTC QLQ-C30 の評価の結果、ベースラインの Global health status、機能的尺度及び症状尺度は、両投与群でおおむね同様であった。各項目について投与群別に、ベースライン後のすべての時点のスコアについて各群内で評価した結果、15 項目のうち 12 項目では、軽度の改善又は悪化とみなされる程度の変化も認められなかった。いずれの投与群でも、認知機能の軽度の悪化及び疼痛の軽度の改善が認められた。アベマシクリブ群では下痢の中等度の悪化が見られた。

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

EORTC QLQ-BR23 の評価の結果、ベースラインの機能的尺度及び症状尺度は、両投与群でおおむね同様であった。機能的尺度及び症状尺度のベースライン後のすべての時点のスコアについて、臨床的に意味のあるとされる 5 ポイント超の投与群間の差は認められなかった。

EQ-5D 5L の評価の結果、ベースラインの EQ-5D 5L インデックススコアは、両投与群でおおむね同様であった。また、ベースライン後のすべての時点にわたって EQ-5D 5L インデックススコアは安定しており、両投与群でおおむね同様であった。ベースラインの Your health today の visual analog scale （VAS）スコアについても、両投与群でおおむね同様であった。また、ベースライン後も Your health today の VAS スコアは両投与群でおおむね同様であった。

2.7.6.16.2.4 薬物動態

第 1 サイクルの 1 日目（投与 2～4 時間後）、第 2 サイクルの 1 日目（投与 4 時間後及び投与 7 ± 0.5 時間後）及び第 3 サイクルの 1 日目（投与前及び投与 3 ± 0.5 時間後）に静脈血検体を採取し、アベマシクリブ、その代謝物［LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）、LSN3106729（M18）］、アナストロゾール及びレトロゾールの血漿中濃度を測定した。

これらの測定値を含めて実施した母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析の結果は MONARCH 3 Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report に示す。

2.7.6.16.2.5 安全性

安全性は、ITT 集団のうち、アベマシクリブ、プラセボ又は NSAI を 1 回以上投与されたすべての被験者 488 例を対象に検討した。

2.7.6.16.2.5.1 治験薬の曝露状況

JPBM 試験では、プラセボ又は開始用量 150 mg のアベマシクリブを、28 日間サイクルの 1～28 日目まで Q12H で経口投与した。併用する NSAI（レトロゾール 2.5 mg 又はアナストロゾール 1 mg）は、28 日間サイクルの 1～28 日目まで 1 日 1 回、経口投与した。

本試験では無作為割付された全身治療歴のない患者 488 例が安全性解析対象集団に含まれ、その内訳はアベマシクリブ及び NSAI を投与された被験者（以後、アベマシクリブ群）で 327 例、プラセボ及び NSAI を投与された被験者（以後、プラセボ群）で 161 例であった。併用する NSAI の内訳は、アベマシクリブ群では、レトロゾールを投与された被験者が 266 例、アナストロゾールを投与された被験者が 65 例であり、プラセボ群では、レトロゾールを投与された被験者が 125 例、アナストロゾールを投与された被験者が 37 例であった。

アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者は 326 例（99.7%）であり、プラセボを 1 回以上投与された被験者は 161 例（100.0%）であった。アベマシクリブ群の 326 例のうち、1 例は無作為化後にプラセボ群に割り当てられたが、施設での処方間違いによりアベマシクリブが 7 日間投与され、その後プラセボに切り替えられた。当該被験者は安全性解析対象集団ではアベマシクリブ群として、ITT 集団ではプラセボ群として集計した。

アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity を表 2.7.6.16-7 に、NSAI の曝露状況及び dose intensity を表 2.7.6.16-8 に示す。

各群におけるアベマシクリブ又はプラセボ投与のサイクル数の中央値は、アベマシクリブ群で 16 サイクル、プラセボ群で 15 サイクルであった。

アベマシクリブ又はプラセボの投与期間の中央値はアベマシクリブ群で 65.71 週、プラセボ群で 60.29 週であった。

アベマシクリブ又はプラセボの dose intensity の中央値は、アベマシクリブ群で 256.99 mg/day、プラセボ群で 294.34 mg/day であった。アベマシクリブ又はプラセボの relative dose intensity の中央値はアベマシクリブ群で 85.67%、プラセボ群で 98.11%であった。

レトロゾール及びアナストロゾールの被験者 1 例あたりのサイクル数の中央値は、アベマシクリブ群でそれぞれ 16 サイクル、プラセボ群でそれぞれ 15 サイクル及び 11 サイクルであった。

表 2.7.6.16-7 アベマシクリブ又はプラセボの曝露状況及び dose intensity
（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients	**Abemaciclib + NSAI N=327**	**Placebo + NSAI N=161**
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%)[a]	326 (99.7)	161 (100.0)
Cycles received per patient[b]		
Median	16.00	15.00
Q1-Q3	5.00 – 20.00	6.00 – 19.00
Min, max	1.00, 29.00	1.00, 25.00
Mean (Std Dev)	13.10 (7.80)	12.81 (7.25)
Duration of therapy (weeks)		
Median	65.71	60.29
Q1-Q3	20.00 – 80.00	23.57 – 76.14
Min, max	0.71, 118.86	1.57, 102.00
Mean (Std Dev)	54.09 (32.30)	51.80 (29.80)
Cumulative dose (mg)		
Median	89100.00	109200.00
Q1-Q3	33450.00 – 139300.00	47100.00 – 152550.00
Min, max	900.00, 217850.00	5850.00, 209850.00
Mean (Std Dev)	90796.47 (60563.20)	102964.29 (60337.45)
Dose intensity (mg/day)[c]		
Median	256.99	294.34
Q1-Q3	195.63 – 294.12	279.65 – 298.78
Min, max	51.52, 387.69	163.64, 763.64
Mean (Std Dev)	240.21 (61.51)	288.73 (51.71)
Relative dose intensity (%)[d]		
Median	85.67	98.11
Q1-Q3	65.21 – 98.04	93.22 – 99.59
Min, max	17.17, 129.23	54.55, 254.55
Mean (Std Dev)	80.07 (20.50)	96.24 (17.24)

Note: One patient in the abemaciclib plus NSAI arm was excluded from all exposure reporting except duration of therapy because no drug accountability records were entered. Duration of therapy is reported from exposure records.

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Number of patients who received at least 1 capsule of abemaciclib or placebo.

b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 capsule of abemaciclib or placebo.

c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.

d Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.

(CSR: Table JPBM.12.1)

表 2.7.6.16-8 NSAI の曝露状況及び dose intensity（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients	Abemaciclib + NSAI N=327		Placebo + NSAI N=161	
Number (%) of patients	Letrozole[a] 266 (81.3)	Anastrozole[a] 65 (19.9)	Letrozole[a] 125 (77.6)	Anastrozole[a] 37 (23.0)
Cycles received per patient[b]				
Median	16.00	16.00	15.00	11.00
Q1-Q3	6.00 – 20.00	6.00 – 20.00	6.00 – 19.00	4.00 – 20.00
Min, max	1.00, 29.00	1.00, 26.00	1.00, 25.00	1.00, 24.00
Mean (Std Dev)	13.49 (7.43)	13.34 (7.80)	12.94 (7.04)	11.86 (7.64)
Duration of therapy (weeks)				
Median	67.29	69.50	64.00	44.00
Q1-Q3	25.14 – 80.00	24.86 – 82.57	24.00 – 75.43	16.43 – 81.00
Min, max	1.29, 118.86	1.86, 107.29	1.57, 102.00	2.86, 96.14
Mean (Std Dev)	56.10 (30.83)	56.13 (32.96)	52.47 (29.06)	48.10 (31.01)
Cumulative dose (mg)				
Median	1151.25	450.00	1070.00	306.00
Q1-Q3	437.50 – 1400.00	167.00 – 562.00	420.00 – 1330.00	115.00 – 562.00
Min, max	35.00, 2165.00	1.00, 882.00	25.00, 2235.00	21.00, 1204.00
Mean (Std Dev)	977.05 (540.40)	386.88 (234.89)	938.24 (525.33)	364.89 (272.00)
Dose intensity (mg/day)[c]				
Median	2.49	0.99	2.49	1.00
Q1-Q3	2.39 – 2.51	0.93 – 1.00	2.44 – 2.53	0.99 – 1.01
Min, max	1.25, 8.06	0.07, 6.90	1.97, 7.16	0.41, 2.26
Mean (Std Dev)	2.53 (0.60)	1.05 (0.77)	2.60 (0.53)	1.04 (0.26)
Relative dose intensity (%)[d]				
Median	99.56	98.65	99.64	99.84
Q1-Q3	95.54 – 100.51	92.79 – 100.15	97.42 – 101.23	98.98 – 100.84
Min, max	50.00, 322.22	7.22, 690.48	76.79, 286.21	40.58, 225.89
Mean (Std Dev)	101.34 (23.90)	104.81 (76.87)	103.86 (21.16)	104.46 (26.52)

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.
a Patients may have received both letrozole and anastrozole after switch for other reason than disease progression. The data included for these patients reflects the actual amount received for each drug.
b Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 capsule of letrozole or anastrozole.
c Dose intensity was defined as actual cumulative amount of mg per day.
d Relative dose intensity is calculated as (actual amount of drug taken/amount of drug prescribed)*100%.
(CSR: Table JPBM.12.2)

治験薬の投与変更状況を表 2.7.6.16-9 に示す。

以下に、アベマシクリブ群における投与変更状況の詳細を記載する。

- アベマシクリブ群

  有害事象によりアベマシクリブを減量した被験者は 142 例（43.4%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの減量に至った有害事象は、下痢 12.8%（42 例）及び好中球減少症（統合語）11.3%（37 例）であった。1 回以上アベマシクリブを休薬した被験者は 203 例（62.1%）であり、有害事象により休薬に至った被験者は 184 例（56.3%）であった。5%以上に認められたアベマシクリブの休薬に至った有害事象は、好中球減少症（統合語）15.6%（51 例）及び下痢 15.3%（50 例）であった。有害事象によりアベマシクリブを休薬

した被験者において、アベマシクリブの休薬期間の割合（Percentage of doses omitted due to AEs）は 6.10%と低かった。NSAI（レトロゾール又はアナストロゾール）を減量した被験者は見られず、休薬した被験者はレトロゾールが 78 例（23.9%）、アナストロゾールが 18 例（5.5%）であった。

- 治験実施計画書では、アベマシクリブ又はプラセボを減量した被験者は、治験担当医師が治験依頼者の社内医師と相談のうえ、アベマシクリブ又はプラセボを減量前の用量に戻すことが可能であった。アベマシクリブ群においてアベマシクリブを再増量した被験者は 4 例（1.2%）であり、プラセボ群においてプラセボを再増量した被験者は 2 例（1.2%）であった。

表 2.7.6.16-9 治験薬の投与変更状況（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Parameter	Abemaciclib + NSAI N=327			Placebo + NSAI N=161		
	Abemaciclib	**Letrozole**	**Anastrozole**	**Placebo**	**Letrozole**	**Anastrozole**
Patients with ≥1 dose adjustment, n (%)[a]	212 (64.8)	78 (23.9)	18 (5.5)	46 (28.6)	16 (9.9)	9 (5.6)
Number (%) of patients with dose reduction	143 (43.7)	N/A	N/A	11 (6.8)	N/A	N/A
1 dose reduction	91 (27.8)	–	–	11 (6.8)	–	–
2 dose reductions	51 (15.6)	–	–	0	–	–
3 dose reductions	1 (0.3)[b]	–	–	0	–	–
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	142 (43.4)	–	–	10 (6.2)	–	–
Diarrhea	42 (12.8)	–	–	3 (1.9)	–	–
Neutropenia[d]	37 (11.3)	–	–	1 (0.6)	–	–
Neutrophil count decreased	37 (11.3)	–	–	1 (0.6)	–	–
Number (%) of patients with dose omission	203 (62.1)	78 (23.9)	18 (5.5)	44 (27.3)	16 (9.9)	9 (5.6)
1 dose omission	89 (27.2)	56 (17.1)	9 (2.8)	36 (22.4)	13 (8.1)	7 (4.3)
2 dose omissions	47 (14.4)	13 (4.0)	2 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
≥3 dose omissions	67 (20.5)	9 (2.8)	7 (2.1)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
Reasons leading to dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	184 (56.3)	52 (15.9)	16 (4.9)	31 (19.3)	10 (6.2)	4 (2.5)
Diarrhea	50 (15.3)	9 (2.8)	3 (0.9)	3 (1.9)	0	2 (1.2)
Neutropenia[d]	51 (15.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Neutrophil count decreased	51 (15.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Other reasons[c]	56 (17.1)	37 (11.3)	6 (1.8)	14 (8.7)	6 (3.7)	5 (3.1)

Parameter	Abemaciclib + NSAI N=327			Placebo + NSAI N=161		
	Abemaciclib	**Letrozole**	**Anastrozole**	**Placebo**	**Letrozole**	**Anastrozole**
Percentage of doses omitted due to AEs (%)						
Median	6.10	4.84	4.25	1.81	3.20	9.33
Q1-Q3	2.08 – 13.10	1.46 – 14.87	0.93 – 9.43	0.85 – 6.28	0.47 – 6.24	0.69 – 38.48
Min, max	0.08 – 75.06	0.31 – 37.14	0.17 – 29.82	0.26 – 50.97	0.22 – 18.57	0.27 – 59.42
Mean (Std Dev)	10.53 (12.27)	9.00 (10.07)	6.52 (7.90)	6.91 (11.84)	5.61 (6.98)	19.59 (27.72)
Number (%) of patients with dose increase	4 (1.2)	N/A	N/A	2 (1.2)	N/A	N/A

Note: “N” is the denominator for all analyses in each arm, regardless of the study drug. Approximately 80% of patients received letrozole and 20% received anastrozole.
Abbreviations: AE = adverse event; CRP = clinical research physician; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the safety population; n = number of patients within category; N/A = not applicable; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Q1-Q3 = interquartile range; Q12H = every 12 hours; Std Dev = standard deviation.
a Patients could have been counted more than once (a dose reduction and a dose omission).
b One patient was dose reduced to abemaciclib 100 mg Q12H, then reduced to abemaciclib 50 mg Q12H, re-escalated to abemaciclib 100 mg Q12H after consultation with the Lilly CRP, and dose reduced again to abemaciclib 50 mg Q12H.
c Other reasons for dose omissions on the case report form include scheduling conflicts, treatment availability, and other.
d Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBM.12.4 改変)

2.7.6.16.2.5.2　有害事象の要約

有害事象の定義は、投与開始日から投与終了後 30 日（又は重篤で治験薬との因果関係が否定できない場合は発現した時点まで）の間に発現したすべての有害事象、又は既往歴で投与開始日から投与終了後 30 日（又は重篤で治験薬との因果関係が否定できない場合は確認した時点まで）の間で CTCAE のグレードが増悪した臨床所見とした。

有害事象の治験薬との因果関係について「因果関係あり」及び「因果関係なし」の 2 段階で評価した。治験薬との因果関係に関する分類が欠落している場合は治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

有害事象の要約を表 2.7.6.16-10 に示す。なお、本試験では「治験治療の中止」は 2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合とし、治験薬投与中に発現した有害事象による死亡例も含めた。

安全性解析対象集団において、有害事象はアベマシクリブ群 327 例中 322 例（98.5%）、プラセボ群 161 例中 145 例（90.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 307 例（93.9%）、プラセボ群 88 例（54.7%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象はアベマシクリブ群 188 例（57.5%）、プラセボ群 37 例（23.0%）に認められ、グレード 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はアベマシクリブ群 155 例（47.4%）、プラセボ群 9 例（5.6%）に認められた。

重篤な有害事象はアベマシクリブ群 90 例（27.5%）、プラセボ群 24 例（14.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群 36 例（11.0%）、プラセボ群 4 例（2.5%）に認められた。

治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群 42 例（12.8%）、プラセボ群 4 例（2.5%）で、このうちアベマシクリブ群の 28 例（8.6%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験治療の中止に至った重篤な有害事象はアベマシクリブ群 17 例（5.2%）、プラセボ群 3 例（1.9%）に認められ、このうちアベマシクリブ群 9 例（2.8%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬投与中に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 7 例（2.1%）、プラセボ群 2 例（1.2%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡はアベマシクリブ群 2 例（0.6%）に認められた。治験治療の中止から 30 日以内に発現した有害事象による死亡はアベマシクリブ群 1 例（0.3%）で、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.16-10 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Number of Patients[a]	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	Placebo + NSAI N=161 n (%)
Patients with ≥1 TEAE	322 (98.5)	145 (90.1)
Related to study treatment[b]	307 (93.9)	88 (54.7)
Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	188 (57.5)	37 (23.0)
Related to study treatment[b]	155 (47.4)	9 (5.6)
Patients with ≥1 SAE	90 (27.5)	24 (14.9)
Related to study treatment[b]	36 (11.0)	4 (2.5)
Patients who discontinued study treatment due to an AE[c]	42 (12.8)	4 (2.5)
Related to study treatment[b]	28 (8.6)	0
Patients who discontinued study treatment due to an SAE[c]	17 (5.2)	3 (1.9)
Related to study treatment[b]	9 (2.8)	0
Patients who died due to an AE on study treatment[d]	7 (2.1)	2 (1.2)
Related to study treatment[b]	2 (0.6)	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[d]	1 (0.3)	0
Related to study treatment[b]	1 (0.3)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a Patients may be counted in >1 category.
b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.
c Patients who died on study treatment with primary cause as AE or SAE were also included as discontinuations.
d Deaths were also included as SAEs and discontinuations due to AEs.
(CSR: Table JPBM.12.5 改変)

2.7.6.16.2.5.3 有害事象

アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.16-11 に示す。発現割合が 10%未満の事象を含むすべての有害事象の発現例数及び割合（SOC/PT 別）及び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（SOC/PT 別）を付録（表 2.7.6.16-19 及び表 2.7.6.16-20）に添付した。

アベマシクリブ群において、グレード 3 の有害事象は 159 例（48.6%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象は好中球減少症（統合語）（19.6%）のみであった。グレード 4 の有害事象は 21 例（6.4%）に認められ、発現割合が 1%以上であった事象は好中球減少症（統合語）（1.5%）のみであった。グレード 5 の有害事象は 8 例（2.4%）に認められ、2 例以上に認められた事象は肺感染（統合語）（0.9%）、塞栓症（0.6%）であった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.43］。

プラセボ群において、グレード 3 の有害事象は 32 例（19.9%）に認められ、発現割合が 10%以上であったグレード 3 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は 3 例（1.9%）に、グレード 5 の有害事象は 2 例（1.2%）に認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。

全グレードの有害事象のうち、アベマシクリブ群の発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった有害事象は、下痢、好中球減少症（統合語）、悪心、腹痛（統合語）、貧血（統合語）、嘔吐、脱毛症、食欲減退、白血球減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であり、そのうちグレード 3 以上でもプラセボ群より 10%以上高かった事象は好中球減少症（統合語）のみであった。

表 2.7.6.16-11 アベマシクリブ群での発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 TEAE	322	(98.5)	188	(57.5)	145	(90.1)	37	(23.0)
下痢	Diarrhoea	266	(81.3)	31	(9.5)	48	(29.8)	2	(1.2)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	135	(41.3)	69	(21.1)	3	(1.9)	2	(1.2)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	135	(41.3)	69	(21.1)	3	(1.9)	2	(1.2)
疲労[a]	Fatigue[a]	131	(40.1)	6	(1.8)	51	(31.7)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	131	(40.1)	6	(1.8)	51	(31.7)	0	(0.0)
悪心	Nausea	126	(38.5)	3	(0.9)	32	(19.9)	2	(1.2)
腹痛[a]	Abdominal pain[a]	95	(29.1)	4	(1.2)	19	(11.8)	2	(1.2)
腹痛	Abdominal pain	66	(20.2)	4	(1.2)	13	(8.1)	2	(1.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	21	(6.4)	1	(0.3)	4	(2.5)	0	(0.0)
消化器痛	Gastrointestinal pain	13	(4.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血[a]	Anaemia[a]	93	(28.4)	19	(5.8)	8	(5.0)	2	(1.2)
貧血	Anaemia	92	(28.1)	19	(5.8)	8	(5.0)	2	(1.2)
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	93	(28.4)	4	(1.2)	19	(11.8)	3	(1.9)
脱毛症	Alopecia	87	(26.6)	0	(0.0)	17	(10.6)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	80	(24.5)	4	(1.2)	15	(9.3)	1	(0.6)
白血球減少症[a]	Leukopenia[a]	68	(20.8)	25	(7.6)	4	(2.5)	1	(0.6)
白血球数減少	White blood cell count decreased	68	(20.8)	25	(7.6)	4	(2.5)	1	(0.6)
白血球減少症	Leukopenia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	62	(19.0)	7	(2.1)	6	(3.7)	0	(0.0)
便秘	Constipation	52	(15.9)	2	(0.6)	20	(12.4)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	51	(15.6)	20	(6.1)	11	(6.8)	3	(1.9)
頭痛	Headache	51	(15.6)	2	(0.6)	24	(14.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	48	(14.7)	11	(3.4)	12	(7.5)	2	(1.2)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225056.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225056_t225058.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBM.12.6 and 14.43 改変)

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)				PLACEBO+NSAI (N=161)			
		Any grade		Grade 3/4/5		Any grade		Grade 3/4/5	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹[a]	Rash[a]	47	(14.4)	3	(0.9)	8	(5.0)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	23	(7.0)	2	(0.6)	6	(3.7)	0	(0.0)
発疹	Rash	23	(7.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.6)	0	(0.0)
紅斑性皮疹	Rash erythematous	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	Cough	43	(13.1)	0	(0.0)	15	(9.3)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	43	(13.1)	0	(0.0)	14	(8.7)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	42	(12.8)	0	(0.0)	27	(16.8)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	39	(11.9)	2	(0.6)	24	(14.9)	1	(0.6)
呼吸困難	Dyspnoea	39	(11.9)	3	(0.9)	9	(5.6)	1	(0.6)
浮動性めまい	Dizziness	37	(11.3)	1	(0.3)	15	(9.3)	0	(0.0)
口内炎	Stomatitis	37	(11.3)	0	(0.0)	17	(10.6)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	34	(10.4)	0	(0.0)	13	(8.1)	0	(0.0)
血小板減少症[a]	Thrombocytopenia[a]	34	(10.4)	9	(2.8)	3	(1.9)	1	(0.6)
血小板数減少	Platelet count decreased	34	(10.4)	9	(2.8)	3	(1.9)	1	(0.6)
体重減少	Weight decreased	33	(10.1)	2	(0.6)	5	(3.1)	1	(0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects in the specified category.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225056.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225056_t225058.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBM.12.6 and 14.43 改変)

2.7.6.16.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡の要約を表 2.7.6.16-12 に示す。治験薬との因果関係が否定できない死亡一覧を表 2.7.6.16-21 に示す。また、アベマシクリブ群で治験薬との因果関係が否定できない死亡例の経過を JPBM 試験治験総括報告書 重篤な有害事象叙述（第 5.3.5.1.2 項）に添付した。

死亡はアベマシクリブ群で 327 例中 32 例（9.8%）、プラセボ群で 161 例中 16 例（9.9%）認められた。

アベマシクリブ群で死亡した 32 例中 11 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 8 例は有害事象［肺感染（統合語）（3 例）、塞栓症（2 例）、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全（各 1 例）］、3 例は原疾患の増悪に起因していた。有害事象により死亡した 8 例のうち、4 例［肺感染（統合語）[1]（1 例）、脳虚血、肺臓炎及び呼吸不全（各 1 例）］は治験薬との因果関係が否定されなかった［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.56］。

プラセボ群で死亡した 16 例中 3 例は治験薬投与期間中又は治験治療の中止から 30 日以内の死亡であり、このうち 2 例は有害事象（全身健康状態低下及び突然死）、1 例は原疾患の増悪に起因していた［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.56］。

[1] 肺感染（統合語）の 1 例は死亡の直前までグレード 4 の治験薬との因果関係が否定できない事象として発現していたが、死亡時に同事象はグレード 5 の治験薬との因果関係が否定された事象として新たに報告されている。JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.56 では肺感染（統合語）を一連の有害事象として用いたが、表 2.7.6.16-21 では死亡時に報告された事象を用いた。そのため、表 2.7.6.16-21 では当該事象の治験薬との因果関係は否定されている。

表 2.7.6.16-12 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	Placebo + NSAI N=161 n (%)
	All deaths	32 (9.8)	16 (9.9)
	Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	**11 (3.4)**	**3 (1.9)**
	Reasons for death		
	Adverse events	8 (2.4)	2 (1.2)
肺感染 c	Lung infection[c]	3 (0.9)	0
肺感染	Lung infection	3 (0.9)	0
塞栓症	Embolism[a]	2 (0.6)	0
脳虚血	Cerebral ischemia	1 (0.3)	0
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.3)	0
呼吸不全	Respiratory failure[b]	1 (0.3)	0
全身健康状態低下	General physical health deterioration	0	1 (0.6)
突然死	Sudden death	0	1 (0.6)
	Study disease	3 (0.9)	1 (0.6)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.
a Reported terms for embolism were thromboembolism no further information (1 patient) and pulmonary embolism (1 patient).
b The patient with respiratory failure had also a possible pulmonary embolism as cause of death.
c Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBM.12.7 改変)

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.16-13 に示す。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 2.7.6.16-22 に示す。また、アベマシクリブ群で治験薬との因果関係が否定できないかつアベマシクリブの投与中止に至った重篤な有害事象の経過を JPBM 試験治験総括報告書 重篤な有害事象叙述（第 5.3.5.1.2 項）に添付した。

安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 327 例中 90 例（27.5%）、プラセボ群で 161 例中 24 例（14.9%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、アベマシクリブ群で肺感染（統合語）が 9 例（2.8%）、プラセボ群で脱水及び嘔吐が各 2 例（1.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアベマシクリブ群で 36 例（11.0%）、プラセボ群で 4 例（2.5%）に認められた［JPBM 試験治験総括報告書（第 5.3.5.1.2 項）Table JPBM.14.60］。アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢及び貧血（統合語）が各 5 例（1.5%）、脱水及び肺感染（統合語）が各 4 例（1.2%）、急性腎障害及び肺臓炎が各 3 例（0.9%）、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症（統合語）及び嘔吐が各 2 例（0.6%）であった。プラセボ群では嘔吐が 2 例（1.2%）に認められた。

表 2.7.6.16-13 アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)		PLACEBO+NSAI (N=161)	
		Any grade		Any grade	
		n	(%)	n	(%)
	Subjects with >= 1 Serious TEAE	90	(27.5)	24	(14.9)
肺感染[a]	Lung infection[a]	9	(2.8)	0	(0.0)
肺感染	Lung infection	9	(2.8)	0	(0.0)
塞栓症	Embolism	8	(2.4)	1	(0.6)
貧血[a]	Anaemia[a]	5	(1.5)	0	(0.0)
貧血	Anaemia	5	(1.5)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	5	(1.5)	0	(0.0)
急性腎障害	Acute kidney injury	4	(1.2)	0	(0.0)
脱水	Dehydration	4	(1.2)	2	(1.2)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3	(0.9)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	3	(0.9)	1	(0.6)
股関節部骨折	Hip fracture	3	(0.9)	0	(0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	3	(0.9)	0	(0.0)
尿路感染[a]	Urinary tract infection[a]	3	(0.9)	1	(0.6)
尿路感染	Urinary tract infection	3	(0.9)	1	(0.6)
心房細動	Atrial fibrillation	2	(0.6)	0	(0.0)
心不全[a]	Cardiac failure[a]	2	(0.6)	0	(0.0)
心不全	Cardiac failure	1	(0.3)	0	(0.0)
うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	1	(0.3)	0	(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	2	(0.6)	0	(0.0)
胆嚢炎	Cholecystitis	2	(0.6)	0	(0.0)
骨折	Fracture	2	(0.6)	1	(0.6)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects with a serious adverse event.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225110.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225110_t225113.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBM.12.8 and 14.57 改変)

Japanese Consolidated Term/ Japanese MedDRA Preferred Term	Consolidated Term/ MedDRA Preferred Term	LY2835219-150mg+NSAI (N=327)		PLACEBO+NSAI (N=161)	
		Any grade		Any grade	
		n	(%)	n	(%)
全身健康状態低下	General physical health deterioration	2	(0.6)	1	(0.6)
高カリウム血症[a]	Hyperkalaemia[a]	2	(0.6)	0	(0.0)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	2	(0.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症[a]	Hyponatraemia[a]	2	(0.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	2	(0.6)	0	(0.0)
好中球減少症[a]	Neutropenia[a]	2	(0.6)	0	(0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2	(0.6)	0	(0.0)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	2	(0.6)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	2	(0.6)	2	(1.2)

Abbreviations: N = number of subjects in Safety Population; n = number of subjects with a serious adverse event.
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event;
MedDRA Version 19.1; CTCAE Version 4.
Program Execution Location: A:¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl¥run_all_p225110.sas
Output Execution Location:
¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥programs_stat¥tfl_output¥o_ae_pt_soc_maxgrdgp_jp_2_p225110_t225113.rtf
Data Set Execution Location: ¥¥mango.am.lilly.com¥sddext.grp¥SDDEXT056¥prd¥ly2835219¥i3y_mc_jpbm¥misc2¥data¥adam
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
(CSR: Table JPBM.12.8 and 14.57 改変)

2.7.6.16.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.16.2.5.5.1　投与中止に至った有害事象

安全性解析対象集団において、アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止［いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又は NSAI）のうち 1 剤以上の投与中止（治験治療の中止を含む）］に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.16-14 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 64 例（19.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は下痢、好中球減少症（統合語）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心、肺感染（統合語）、血中クレアチニン増加、塞栓症及び呼吸困難であった。プラセボ群で 5 例（3.1%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。治験治療の中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 42 例（12.8%）認められ、3 例以上に認められた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢、好中球減少症（統合語）、肺感染（統合語）及び塞栓症であった。プラセボ群で 4 例（2.5%）認められ、3 例以上に認められた事象はなかった。

アベマシクリブの投与中止に至った有害事象はアベマシクリブ群で 25 例（7.6%）認められ、3 例以上に認められた事象は悪心、好中球減少症（統合語）及び血中クレアチニン増加であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.16-14 アベマシクリブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合
（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	**Abemaciclib + NSAI N = 327 n (%)**	**Placebo + NSAI N = 161 n (%)**
投与中止に至った有害事象の発現例数			
治験薬		64 (19.6)	5 (3.1)
治験治療		42 (12.8)	4 (2.5) [b]
アベマシクリブ／プラセボ		25 (7.6)	0 (0.0)
NSAI		0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
下痢	Diarrhoea	6 (1.8)	0 (0.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	6 (1.8)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	6 (1.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	6 (1.8)	0 (0.0)
悪心	Nausea	5 (1.5)	0 (0.0)
肺感染 [a]	Lung infection[a]	5 (1.5)	0 (0.0)
肺感染	Lung infection	5 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (1.2)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	4 (1.2)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	3 (0.9)	0 (0.0)
貧血 [a]	Anaemia[a]	2 (0.6)	0 (0.0)
貧血	Anaemia	2 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)	0 (0.0)
肺臓炎	Pneumonitis	2 (0.6)	0 (0.0)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	2 (0.6)	0 (0.0)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2 (0.6)	0 (0.0)
発疹 [a]	Rash[a]	2 (0.6)	0 (0.0)

統合語/ 基本語	Consolidated Term/ Preferred Term	**Abemaciclib + NSAI N = 327 n (%)**	**Placebo + NSAI N = 161 n (%)**
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1 (0.3)	0 (0.0)
治験治療の中止に至った有害事象（2 例以上）			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5 (1.5)	0 (0.0)
下痢	Diarrhoea	5 (1.5)	0 (0.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	3 (0.9)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	3 (0.9)	0 (0.0)
肺感染 [a]	Lung infection[a]	4 (1.2)	0 (0.0)
肺感染	Lung infection	4 (1.2)	0 (0.0)
塞栓症	Embolism	4 (1.2)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2 (0.6)	0 (0.0)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	2 (0.6)	0 (0.0)
アベマシクリブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象（2 例以上）			
悪心	Nausea	5 (1.5)	0 (0.0)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	3 (0.9)	0 (0.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	3 (0.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3 (0.9)	0 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (0.6)	0 (0.0)

治験薬の投与中止：いずれかの治験薬（アベマシクリブ／プラセボ又は NSAI）のうち 1 剤以上の投与中止した場合（治験治療の中止を含む）
治験治療の中止：2 剤を同時に投与中止した場合又は継続している残り 1 剤を投与中止した場合（治験薬投与中に発現した有害事象による死亡例も含む）
アベマシクリブ又はプラセボの中止：アベマシクリブ又はプラセボを先に中止した場合
NSAI の投与中止：NSAI を先に中止した場合
a Consolidated term (See table 2.7.4.7-2 for PT included in each consolidated term)
b Reasons for study treatment discontinuation in the placebo plus NSAI arm were urinary tract obstruction, general physical health deterioration, non-cardiac chest pain, and sudden death (1 patient each).
MedDRA Version 19.1
(CSR: Table JPBM.12.9 and 12.10 改変)

2.7.6.16.2.5.5.2 投与変更に至った有害事象

安全性解析対象集団での治験薬の投与変更に至った有害事象の発現例数及び割合を第2.7.6.16.2.5.1項に示した。

2.7.6.16.2.5.5.3 注目すべき有害事象

2.7.6.16.2.5.5.3.1 好中球減少症

グレード3及びグレード4の好中球減少症（統合語）は、それぞれ、アベマシクリブ群で19.6%及び1.5%、プラセボ群で0.6%及び0.6%であった。

グレード3及びグレード4の臨床検査値の好中球数減少は、それぞれ、アベマシクリブ群で19.2%及び2.9%、プラセボ群で2.6%及び0%であった。

好中球減少症（統合語）の有害事象によるいずれかの治験薬の投与中止はアベマシクリブ群で1.8%であり、プラセボ群では認められなかった。

アベマシクリブ群では臨床検査値の好中球数減少が第2サイクルで認められ、治験薬が投与されている間継続していた。一方、ベースラインの来院時と比べて好中球数減少が認められたが、好中球数の平均値は後の来院では安定し、正常範囲内であった。好中球数の平均値は治験薬の投与を中止すると回復した。 グレード3又はグレード4の好中球数減少はアベマシクリブ群で69例に認められ、そのうち59.4%は、第2サイクルまでに発現していた。

発熱性好中球減少症はアベマシクリブ群で327例中1例に認められ、治験担当医師により非重篤と判断された。本被験者の発熱性好中球減少症は、アベマシクリブ最終投与5日後に発現した。本被験者はグレード2の尿路感染（統合語）を治療するための抗生物質を併用していた。本被験者の発熱性好中球減少症は翌日に回復し、尿路感染（統合語）は8日後に回復した。治験担当医師により両事象共に治験薬との因果関係が否定された。プラセボ群にて発熱性好中球減少症は認められなかった。

顆粒球コロニー刺激因子は好中球減少症（統合語）の一対策として、アベマシクリブ群では14例（4.3%）に、プラセボ群では2例（1.2%）に投与された。

2.7.6.16.2.5.5.3.2 感染症

器官別大分類での「感染症および寄生虫症」の有害事象はアベマシクリブ群で39.1%、プラセボ群で28.6%に認められた。認められた多くの事象は、グレードの低い感染症であった（アベマシクリブ群 33.3%、プラセボ群 25.5%）。いずれの群でも最も発現割合が高かった事象は上気道感染（アベマシクリブ群 9.5%、プラセボ群 5.0%）であり、次いで尿路感染（統合語）（アベマシクリブ群9.2%、プラセボ群9.9%）であった。

グレード3の「感染症および寄生虫症」はアベマシクリブ群で4.0%、プラセボ群で2.5%であった。2例以上に認められたグレード3の事象は、アベマシクリブ群では肺感染（統合語）5例（1.5%）、尿路感染（統合語）及び蜂巣炎が各2例（0.6%）であり、プラセボ群では2例以上に発現したグレード3の有害事象は認められなかった。

グレード4の事象はアベマシクリブ群で肺感染（統合語）、胸膜感染及び敗血症が各1例、プラセボ群で敗血症が1例認められた。

グレード 5 の事象は、アベマシクリブ群で肺感染（統合語）が 3 例認められ、そのうち 2 例が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。なお、プラセボ群ではグレード 5 の事象は認められなかった。

器官別大分類での「感染症および寄生虫症」の有害事象によるいずれかの治験薬の投与中止は、アベマシクリブ群では 1.5%であり、プラセボ群では認められなかった。

感染が認められた 174 例中 71 例（アベマシクリブ群 69 例、プラセボ群 2 例）は、グレード 3 以上の好中球減少症を発現していた。アベマシクリブ群でグレード 2 の感染を発現した 4 例では、時間的に関連のあるグレード 3 以上の好中球減少症（統合語）を発現していた。時間的な関連性が認められた事象の件数は少なく、重度の好中球減少症（統合語）と重度の感染症の発現に関連性は認められなかった。

2.7.6.16.2.5.5.3.3 下痢

下痢はアベマシクリブ群で 81.3%、プラセボ群で 29.8%の被験者に認められた。多くの下痢はグレード 1 又はグレード 2 であった（アベマシクリブ群で 71.9%、プラセボ群で 28.6%）。グレード 3 の下痢を認めた被験者の割合はアベマシクリブ群で 9.5%、プラセボ群で 1.2%であった。なお、グレード 4 の下痢はいずれの群にも認められなかった。

アベマシクリブ群及びプラセボ群にて、投与開始日から最初の下痢発現までの期間の中央値は、それぞれ 8.0 日及び 59.5 日であった。

アベマシクリブ群及びプラセボ群にて、グレード 2 又はグレード 3 の下痢の期間の中央値は、それぞれ 10.5 日及び 6.0 日、8.0 日及び 2.0 日であった。

アベマシクリブ群及びプラセボ群にて、下痢により初めて減量に至った日数の中央値はそれぞれ 37.5 日及び 51.0 日であった。

アベマシクリブ群では、グレードのより高い下痢が第 1 サイクル～第 3 サイクルに認められた。第 4 サイクル以降では、グレード 2 の下痢の発現割合は 10%未満であり、グレード 3 の下痢の発現割合は 1%未満であった。また、下痢の初発がグレード 2 又はグレード 3 であった患者はそれぞれ 14.7%及び 1.5%であり、同じ又はより高いグレードの下痢の再発を経験していた。

アベマシクリブ群及びプラセボ群で下痢を認め、止瀉薬を使用した被験者の割合はそれぞれ 73.3%及び 31.3%であった。ITT 集団で、最も使用割合が高かった止瀉薬はロペラミドであった（アベマシクリブ群で 63.9%、プラセボ群で 15.5%）。

アベマシクリブ群では 15.8%の被験者にアベマシクリブの減量が認められ、19.2%の被験者にアベマシクリブの休薬が認められた。プラセボ群ではプラセボの減量又は休薬に至った被験者はそれぞれ 6.3%であった。下痢によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者は、アベマシクリブ群で 1.8%であったが、プラセボ群では認められなかった。

2.7.6.16.2.5.5.3.4 血中クレアチニン増加

治験担当医師の評価により血中クレアチニン増加の事象が発現した被験者の割合はアベマシクリブ群では 19.0%、プラセボ群では 3.7%であった。臨床検査値によるクレアチニン増加はアベマシクリブ群では 98.1%、プラセボ群では 84.0%であった。臨床検査値のクレアチニン値異常の多くはグレード 1 又はグレード 2 であった。

アベマシクリブ群では、血中クレアチニン増加により 1.2%の被験者がいずれかの治験薬の投与を中止した。プラセボ群では、血中クレアチニン増加によりいずれかの治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

アベマシクリブは糸球体機能への影響を与えず、腎細管分泌の阻害により血中クレアチニンを増加させることが知られている。血中クレアチニン増加は最初の 28 日間サイクルで発現し、その後も増加したままであるが投与期間を通して一定の増加であり、投与を中止することで減少した。急性腎不全の MedDRA 標準検索式による有害事象（重篤及び非重篤）を評価したが、アベマシクリブによる腎不全及び腎損傷は示唆されなかった。

2.7.6.16.2.5.5.3.5 肝障害

アベマシクリブ群で認められた臨床検査値異常（最悪グレード）において、ALT 増加は 47.6%（グレード 3、6.4% ; グレード 4、0.6%)、AST 増加は 36.7%（グレード 3、3.8%）、アルカリホスファターゼ増加は 17.2%（グレード 3、0.3%）、血中ビリルビン増加は 5.1%（グレード 3、0.3%）の被験者に認められた。

プラセボ群で認められた臨床検査値異常（最悪グレード）において、ALT 増加は 25.2%（グレード 3、1.9%）、AST 増加は 23.2%（グレード 3、0.6%）、アルカリホスファターゼ増加は 13.5%（グレード 3、0.6%）、血中ビリルビン増加は 5.8%（グレード 3 以上は認められず）の被験者に認められた。

治験担当医師によって報告された臨床的に重要な肝の臨床検査値の有害事象の発現傾向は、臨床検査値異常と同様であり、アベマシクリブ群でプラセボ群より高かった。

投与後にグレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常を初めて認めた日数の中央値は、ALT 増加ではアベマシクリブ群及びプラセボ群でそれぞれ 67.0 日及び 421.0 日、AST 増加では 62.0 日及び 535.0 日であった。

有害事象及び中央測定機関での検査結果で認められた ALT 増加及び AST 増加の発現割合は、プラセボ群よりもアベマシクリブ群で高かった。おおむね、これらの事象は減量又は休薬によって管理可能であった。

アベマシクリブ群では、ALT 増加又は AST 増加によるいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、それぞれ 1.8%及び 0.6%であり、プラセボ群ではいずれも認められなかった。

2.7.6.16.2.5.5.3.6 静脈血栓塞栓症

治験担当医師の報告用語及び CTCAE で深部静脈血栓症及び肺塞栓症、骨盤静脈血栓症、詳細情報のない血栓塞栓症を含む血栓塞栓症事象にコードされた事象を対象とした。

血栓塞栓症事象にコードされた事象は、アベマシクリブ群では 16 例（4.9%）に認められ、内訳はグレード 1 が 1 例（0.3%、深部静脈血栓症）、グレード 2 が 5 例（1.5%、肺塞栓症 3 件、深部静脈血栓症 3 件）、グレード 3 が 5 例（1.5%、肺塞栓症 3 件、深部静脈血栓症 3 件、骨盤静脈血栓症 1 件）グレード 4 が 2 例（0.6%、肺塞栓症 2 件）、グレード 5 が 3 例（0.9%、肺塞栓症 2 件、深部静脈血栓症 1 件、詳細情報のない血栓塞栓症 1 件）であった。プラセボ群ではグレード 4 の肺塞栓症が 1 例（0.6%）に認められた。

アベマシクリブ群ではプラセボ群より血栓塞栓症事象が多く認められた。アベマシクリブ群で認められた事象は、肺塞栓症 10 例（呼吸不全を伴ったグレード 5 の 1 例を含む）、深部静脈血栓症 8 例（肺塞栓症を併発した 3 例を含む）、詳細情報のない血栓塞栓症 1 例であった。プラセボ群では肺塞栓症が 1 例認められた。アベマシクリブ群で 16 例中 4 例が本事象によりいずれかの治験薬の投与を中止していた（死亡例 3 例、事象が回復したが中止した 1 例）が、おおむね、これらの事象は静脈血栓塞栓症の発生の素因と考えられる危険因子を有していたことによるものであると考える。アベマシクリブ群では 16 例中 11 例に、治験薬投与後 4 ヵ月以内に静脈血栓塞栓症が認められた。

2.7.6.16.2.5.5.4　その他の注目すべき有害事象

本試験でその他の注目すべき有害事象を以下に述べる。

2.7.6.16.2.5.5.4.1　肺臓炎及び肺線維症

肺臓炎はアベマシクリブ群で 7 例（グレード 1、1 例；グレード 2、5 例；グレード 5、1 例）に認められた。プラセボ群ではグレード 1 が 1 例認められた。肺線維症はアベマシクリブ群で 4 例（グレード 1、1 例；グレード 2、2 例；グレード 3、1 例）に認められた。これらの患者に対するベースライン時及びベースライン後の胸部スキャンの第三者機関の評価では、多くの被験者がベースライン画像で肺線維の特徴を有していた。肺臓炎を発現した被験者の大半は両側性及び限局性の変化が認められ、非薬物性の肺臓炎であることが示唆された。肺臓炎によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者はアベマシクリブ群で 2 例（0.6%、1 例はアベマシクリブのみ投与中止）であった。肺線維症を発現した 4 例は、ベースライン時に繊維化の特徴を有しており、4 例中 3 例は両側性及び限局性の変化があり、4 例中 2 例は肺線維症により治験治療を中止していた。

2.7.6.16.2.5.5.4.2　脱毛症

脱毛症はアベマシクリブ群では 26.6%（グレード 1、25.1%；グレード 2、1.5%）、プラセボ群では 10.6%（すべてグレード 1）の被験者に認められた。

2.7.6.16.2.5.6　臨床検査値

安全性解析対象集団での CTCAE グレード分類による臨床検査値異常を表 2.7.6.16-15 に示す。

治験担当医師は「臨床的に重要である」と判断した臨床検査値異常のみを有害事象として報告したため、臨床検査値異常の有害事象を発現した被験者割合は臨床検査値異常を報告された被験者割合より少なかった。

表 2.7.6.16-15 CTCAE グレード分類による臨床検査値の異常（安全性解析対象集団）（JPBM 試験）

	Abemaciclib + NSAI N=327						Placebo + NSAI N=161					
	CTCAE Grade											
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Patients with ≥1 CTCAE term	316	27 (8.5)	146 (46.2)	121 (38.3)	21 (6.6)	315 (99.7)	158	97 (61.4)	38 (24.1)	14 (8.9)	1 (0.6)	150 (94.9)
Creatinine increased[a,b]	314	135 (43.0)	166 (52.9)	7 (2.2)	0	308 (98.1)	156	124 (79.5)	7 (4.5)	0	0	131 (84.0)
WBC decreased	313	84 (26.8)	134 (42.8)	40 (12.8)	0	258 (82.4)	156	30 (19.2)	11 (7.1)	1 (0.6)	0	42 (26.9)
Neutrophil count decreased	313	62 (19.8)	120 (38.3)	60 (19.2)	9 (2.9)	251 (80.2)	156	24 (15.4)	4 (2.6)	4 (2.6)	0	32 (20.5)
Anemia	313	129 (41.2)	122 (39.0)	5 (1.6)	0	256 (81.8)	156	29 (18.6)	14 (9.0)	0	0	43 (27.6)
Lymphocyte count decreased	313	77 (24.6)	63 (20.1)	23 (7.3)	2 (0.6)	165 (52.7)	156	22 (14.1)	15 (9.6)	3 (1.9)	0	40 (25.6)
Platelet count decreased	312	97 (31.1)	10 (3.2)	4 (1.3)	2 (0.6)	113 (36.2)	155	17 (11.0)	0	1 (0.6)	0	18 (11.6)
ALT increased	313	98 (31.3)	29 (9.3)	20 (6.4)	2 (0.6)	149 (47.6)	155	33 (21.3)	3 (1.9)	3 (1.9)	0	39 (25.2)
AST increased	313	91 (29.1)	12 (3.8)	12 (3.8)	0	115 (36.7)	155	29 (18.7)	6 (3.9)	1 (0.6)	0	36 (23.2)

	Abemaciclib + NSAI N=327						Placebo + NSAI N=161					
	CTCAE Grade											
	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)	N1	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Hyponatremia	314	74 (23.6)	0	15 (4.8)	1 (0.3)	90 (28.7)	156	37 (23.7)	0	0	0	37 (23.7)
Hypokalemia	314	69 (22.0)	0	22 (7.0)	1 (0.3)	92 (29.3)	155	18 (11.6)	0	0	0	18 (11.6)
Hypercalcemia	314	94 (29.9)	0	0	2 (0.6)	96 (30.6)	156	49 (31.4)	1 (0.6)	0	0	50 (32.1)
Hypocalcemia	314	60 (19.1)	10 (3.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	72 (22.9)	156	24 (15.4)	3 (1.9)	0	1 (0.6)	28 (17.9)
Alkaline phosphatase increased	314	45 (14.3)	8 (2.5)	1 (0.3)	0	54 (17.2)	156	17 (10.9)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	21 (13.5)
Hypoalbuminemia	314	6 (1.9)	5 (1.6)	0	0	11 (3.5)	156	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0	3 (1.9)
Hyperkalemia	314	14 (4.5)	10 (3.2)	0	3 (1.0)	27 (8.6)	155	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	8 (5.2)
Hypernatremia	314	14 (4.5)	0	0	0	14 (4.5)	156	5 (3.2)	0	0	0	5 (3.2)
Blood bilirubin increased	313	11 (3.5)	4 (1.3)	1 (0.3)	0	16 (5.1)	155	7 (4.5)	2 (1.3)	0	0	9 (5.8)
Lymphocyte count increased	313	0	4 (1.3)	0	0	4 (1.3)	156	0	0	0	0	0
Hemoglobin increased	313	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)	156	6 (3.8)	0	0	0	6 (3.8)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the safety population; n = number of patients with graded laboratory value; N1 = number of patients with at least a baseline result and 1 postbaseline result, used as denominators for the percentages; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; ULN = upper limit of normal; WBC = white blood cell.

a Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion of creatinine (inhibitor of organic cation transporter 2 [OCT2], multidrug and toxin extrusion protein 1 [MATE1], and MATE2-K) without affecting glomerular function.

b CTCAE version 4.0 defines Grade 1 creatinine increased as >1 - 1.5 x baseline or >ULN - 1.5 x ULN.

(CSR Table JPBM.12.26)

2.7.6.16.2.5.7 バイタルサイン

試験期間を通して臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.7.6.16.2.5.8 心電図

試験期間を通して、臨床的に問題となる心電図所見は認められず、QT 延長も認められなかった。

2.7.6.16.3 結論

本試験の主要解析の結果、アベマシクリブと NSAI の併用投与は、PFS 及び ORR で対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた。アベマシクリブと NSAI の併用投与の安全性及び忍容性は許容できるものであり、認められた主な有害事象はこれまで認められている有害事象と同様であり、管理可能であった。

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）

2.7.6.17.1 試験方法

標題

Phase 2 Study of a CDK4/6 Inhibitor for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma

実施医療機関数及び実施国

8 施設（2 ヵ国、フランス、ドイツ）

試験実施期間

試験開始：2013 年 [redacted] 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 9 月 [redacted] 日（主要評価のためのデータカットオフ時点）

開発の相

第 II 相

目的

＜主要目的＞

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma：MCL）患者にアベマシクリブ（LY2835219）を経口投与したときの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、完全奏効（complete response：CR）+不確定完全奏効（complete response, unconfirmed：CRu）+部分奏効（partial response：PR）+安定（stable disease：SD）を示した被験者の割合］を評価する。

＜副次的目的＞

- 再発又は難治性の MCL 患者にアベマシクリブを経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アベマシクリブの薬物動態を評価する。
- 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。
- 健康関連クオリティ・オブ・ライフ（health-related quality of life：HRQoL）を探索する。
- Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma（FACT-Lym）の質問票を用いて、アベマシクリブが投与された再発又は難治性の MCL 患者の症状を探索する。
- 再発又は難治性 MCL 患者における奏効率、奏効期間、event-free survival、無増悪期間（time to progression：TTP）、disease-free survival、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）及び全生存期間（overall survival：OS）を評価する。

試験デザイン

本治験は、再発又は難治性 MCL 患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、第 II 相試験であった。

被験者数

計画例数：約 20 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）：28 例

主な選択除外基準

＜主な選択基準＞

実施可能な標準治療終了後に再発した MCL 患者又は実施可能な標準治療に対して難治性の MCL 患者を対象とした。

実施可能な標準治療は国により異なるが、用量を強化した治療法（例：幹細胞移植）、免疫化学療法［例：CHOP（シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン）+リツキシマブ又はベンダムスチン+リツキシマブ］、又は単独化学療法（例：ボルテゾミブ又はテムシロリムス）が該当する。しかし、合併症などにより標準治療（又はレジメンを構成する薬剤の一つ以上）の投与に耐えられない患者又は投与できない患者は、特定の標準治療（又はレジメンを構成する特定の薬剤）終了後の再発又は難治性の MCL という要件は不要とした。

18 歳以上の男性又は女性で、非ホジキンリンパ腫（Non-Hodgkin’s Lymphoma：NHL）の治療効果判定基準により、測定可能病変を有する患者とした。

適切な臓器機能を有した患者で、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）が 0、1 又は 2 とした。

治験薬投与前に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、骨髄抑制性の薬剤の場合は少なくとも 21 日間、非骨髄抑制性の薬剤の場合は少なくとも 14 日前までに中止した患者で、脱毛を除く急性毒性から回復（ベースラインまでの回復）している患者とした。

＜主な除外基準＞

中枢神経系への症候性転移がある患者、治験薬の投与開始前 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（同種異系幹細胞移植を受けた患者は、サイクル 1 の 1 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、免疫抑制剤を少なくとも治験薬投与開始 14 日前に中止しなければならない）とした。

また、ベースライン時の心電図で心室頻拍、心室細動、Bazett の補正式（男性は 450 msec 以上、女性は 470 msec 以上と定義）を用いた補正 QT 間隔の異常又は急性心筋虚血の所見が認められた患者とした。

治験薬の用量及び投与方法

アベマシクリブ 200 mg を、C1 製剤（25 mg カプセル、150 mg カプセル）として、28 日間のサイクルで 1～28 日目までの 12（±2）時間ごと（Q12H）に経口投与した。

投与期間

投与期間：原疾患の増悪が認められるまで又は中止基準に該当するまで

短期追跡調査期間（中止後）：約 30 ± 14 日

長期追跡調査期間（中止後）：死亡又は追跡不能になるまで

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：非ホジキンリンパ腫の治療効果判定基準（骨髄検査を含む）に基づく DCR

副次評価項目：奏効率、奏効期間、event-free survival、TTP、disease-free survival、PFS 及び OS

＜薬物動態／薬力学＞

薬物動態：アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態

薬力学：皮膚及び保存腫瘍検体の免疫組織化学検査（immunohistochemistry：IHC）によるリン酸化 retinoblastoma タンパク質（phosphorylated retinoblastoma protein：pRb）、retinoblastoma タンパク質（retinoblastoma protein：Rb）総量及びトポイソメラーゼ IIα（topoisomerase II alpha：topoIIα）、並びにフローサイトメトリーによる循環血漿中のリンパ腫細胞の pRb、サイクリン依存性キナーゼ（CDK4/6）の経路及び MCL に関連した他のバイオマーカー

＜安全性＞

有害事象、血液学的検査及び血液生化学的検査

解析方法

DCR などの順序尺度を二分して評価する項目では点推定値と信頼区間（CI）を示した。イベント発生までの期間は Kaplan-Meier 法により推定した。

＜有効性＞

主解析：適格症例を対象に DCR と Clopper-Pearson 法で 95% CI を推定した。

副次解析：適格症例を対象に奏効率と Clopper-Pearson 法で 95% CI を推定した。効果判定は NHL の治療効果判定基準の標準化国際ワークショップレポートを用いて評価した。奏効期間は Kaplan-Meier 法で推定した。被験者が増悪前に他の抗悪性腫瘍剤を投与された場合、投与開始日に本症例の観察は打ち切りとした。奏効期間の解析集団は奏効例のみとした。PFS は Kaplan-Meier 法で解析した。被験者が増悪前に他の抗悪性腫瘍剤を投与された場合、その薬剤の投与開始日に打ち切りとした。PFS は四分位値及び中央値の 95% CI を算出した。OS は Kaplan-Meier 法で推定し、四分位値及び中央値の 95% CI を算出した。

Event-free survival：レスポンダー（CR、CRu 又は PR の被験者）に限定した集団で定義。Event-free survival は、投与開始日を起算日とし、治療不成功又はあらゆる原因による死亡をイベントとし、起算日よりイベント到達日までの期間と定義した。治療不成功は、あらゆる理由による投与中止を意味する［例：原疾患の増悪、有害事象（毒性）、被験者の希望、新規治療の開始（原疾患の増悪に関係なし）］。

TTP：投与開始日を起算日とし、客観的な増悪を確認した日までの期間とした。以下に該当する場合は打ち切りの扱いとした。

- ベースライン時の病態評価が不完全な場合、原疾患の客観的な増悪確認の有無に関係なく、該当する被験者は起算日に打ち切りとした。
- 解析のためのデータカットオフ時点で客観的な増悪が不明である場合、該当する被験者の TTP は客観的な腫瘍評価の最終日で打ち切りとした。

Disease-free survival：レスポンダー（CR、CRu 又は PR の被験者）に限定した集団で定義。Disease-free survival は、CR、CRu 又は PR が最初に認められた日を起算日とし、再発を確定した日までの期間と定義した。データカットオフ時点で再発したか不明である場合、該当する被験者の disease-free survival は客観的な腫瘍評価の最終日で打ち切りとした。

＜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法を用いて、アベマシクリブ及びその代謝物である LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）並びに LSN3106729（M18）を測定した。

＜薬物動態／薬力学＞

薬物動態：薬物動態解析は治験薬が 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）の薬物動態パラメータを算出するために十分な検体が得られた被験者を対象とした。アベマシクリブ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（$AUC_{0\text{-}tlast}$）及びデータから算出できる他の関連あるパラメータ。

薬力学／バイオマーカー：投与前（ベースライン）及び第 1 サイクルの 15 日目に皮膚検体を採取し、IHC の H スコアにより Rb、pRb 及び topoIIαの発現量を算出した。さらに皮膚の pRb のベースラインからの変化率に応じて、腫瘍サイズの最大変化率を評価した。第 1 サイクルの 1 日目の単回投与から第 1 サイクルの 15 日目まで連続して採取した循環血漿中のリンパ腫細胞の pRb をフローサイトメトリーにより測定した。ベースラインで採取した保存腫瘍検体では、CDK4/6 の経路及び MCL の発症／増悪と関連の可能性のあるバイオマーカーを分析した。IHC による結果として、Rb 総量、pRb、topoIIα及び Ki-67 を要約した。また、IHC による検査で過剰発現したサイクリン D1 並びに細胞遺伝学的方法、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）及び他の方法により検討した染色体転座 t(11;14)(q13;q32)の結果を要約した。

＜安全性＞

1 日あたりの平均投与量を、各サイクル及び全試験期間を通して、記述統計量により要約した。投与期間中又は最終投与 30 日以内に発現した有害事象は、因果関係に関係なく要約した。

有害事象の要約は有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.03 の内容に従い、CTCAE の用語、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 18.0 の器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語、CTCAE のグレードを用いて実施した。上述と同様に、要約は治験薬との関連性：関連なし、関連があるかもしれない、を表示した。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が投与期間中又は最終投与 30 日以内に発現した場合は、因果関係に関係なく要約した。有害事象の頻度表及び割合は CTCAE の内容に従い、CTCAE の用語、MedDRA の SOC 及び基本語、CTCAE のグレードを表示した。有害事象一覧を作成した。

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.17-1 に示す。

本治験では、合計 33 例から文書による同意を取得し、このうち 28 例が組み入れられ、全例が 1 回以上治験薬を投与された。データカットオフ時点までに 25 例が治験薬投与を中止した。内訳は原疾患の増悪が 13 例（46.43%）、有害事象が 8 例（28.57%）、死亡が 3 例（10.71%）及び治験担当医師の判断による中止が 1 例（3.57%）であった。

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団と定義した。

表 2.7.6.17-1 被験者の内訳（同意取得被験者）（JPBB 試験）

Parameter [n (%)]	LY2835219 200 mg Q12H (N=33)
Patient Population	
Patients Entered	33
Patients Enrolled	28
Patients Entered but not Enrolled	5
Primary Reason for Discontinuation from study drug [n (%) of all enrolled patient]	
Adverse Event	8 (28.57%)
Death	3 (10.71%)
Study Disease	1
Adverse Event (Other Causes)	2
Physician Decision	1 (3.57%)
Progressive Disease	13 (46.43%)

Abbreviations: mg = milligrams; N = total population size; n = number of patients; Q12H = every 12 hours.
(CSR: Table JPBB.6.1)

2.7.6.17.2.2 被験者背景

本治験に組み入れられた被験者 28 例中、女性は 11 例（39.29%）、男性は 17 例（60.71%）であった。年齢の中央値は 70.0 歳（53.0～83.0 歳）であった。白人は 27 例（96.43%）であり、大部分を占めていた。ECOG PS は 1 の被験者が 14 例（50.0%）、0 の被験者が 12 例（42.9%）であり、多くが 0 又は 1 であった。全例が初期に病理学的に MCL と診断され、このうち 24 例（85.7%）は病理組織学的診断結果に基づいていた。初期診断時の病期分類は、ステージ IV が 11 例（39.3%）、ステージ IVB が 6 例（21.4%）であり、ステージ IV 又は IVB の被験者が大部分を占めていた。B 症状として多汗症が 5 例（17.9%）に認められた。簡略化 MCL international prognostic index（MIPI）及び bulky mass（少なくとも直径 10 cm の腫瘍）パラメータから、intermediate risk 群が 11 例（39.29%）、high risk 群が 7 例（25.00%）、low risk 群が 6 例（21.43%）、不明が 4 例（14.29%）であった。

2.7.6.17.2.3 有効性

DCR 及び最良総合効果の概要を表 2.7.6.17-2 に、奏効期間の概要を表 2.7.6.17-3 に示す。

アベマシクリブの初回投与量は 200 mg とし、12 時間ごとに投与した。全サイクルにおいて、28 例中 CR が 1 例（3.6%）、CRu が 1 例（3.6%）、PR が 8 例（28.6%）、SD が 10 例（35.7%）、進行（progression disease：PD）が 2 例（7.1%）及び治験薬投与後の腫瘍評価を実施しなかった症例が 6 例（21.4%）であった。アベマシクリブを減量した被験者は 28 例中 22 例であった。奏効（CR、CRu 又は PR）を示した被験者 10 例中、第 1 サイクルで減量した被験者は 8 例であった。

DCR は 71.4%（95% CI：51.3～86.8）であり、奏効率は 35.7%（95% CI：18.6～55.9）であった。奏効期間の中央値は 12.39 ヵ月、TTP の中央値は 12.85 ヵ月、disease-free survival の中央値は 9.20 ヵ月、PFS の中央値は 8.18 ヵ月、OS の中央値は 16.03 ヵ月、event-free survival の中央値は 11.29 ヵ月であった。

ヘルスアウトカム及び QOL の結果については JPBB 試験治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）を参照。

表 2.7.6.17-2 DCR 及び最良総合効果の概要（有効性解析対象集団）（JPBB 試験）

Response [n (%)] Confidence Interval	All Cycles N=28
Best overall response	
Complete response	1 (3.6)
95% Confidence interval	0.1 – 18.3
Complete response unconfirmed	1 (3.6)
95% Confidence interval	0.1 – 18.3
Partial response	8 (28.6)
95% Confidence interval	13.2 – 48.7
Stable disease	10 (35.7)
95% Confidence interval	18.6 – 55.9
Progressive disease	2 (7.1)
95% Confidence interval	0.9 – 23.5
Not done	6 (21.4)
Disease control rate (CR + CRu + PR + SD)	20 (71.4)
95% Confidence interval	51.3 – 86.8
Overall response rate (CR + CRu + PR)	10 (35.7)
95% Confidence interval	18.6 – 55.9

Abbreviations: CR = complete response; CRu = complete response, unconfirmed;
N = total population size; n = number of patients; PR = partial response; SD = stable disease.
(CSR: Table JPBB.7.1)

表 2.7.6.17-3 奏効期間の概要（有効性解析対象集団）（JPBB 試験）

Summary, n (%)	All Cycles N=28
Duration of overall response - months	10
Number (%) of events	6 (60.00)
Number (%) of censored	4 (40.00)
Minimum	3.19
25th Percentile	6.67
Median (95% CI)	12.39 (3.19, -)
75th Percentile	14.36
Maximum	19.35

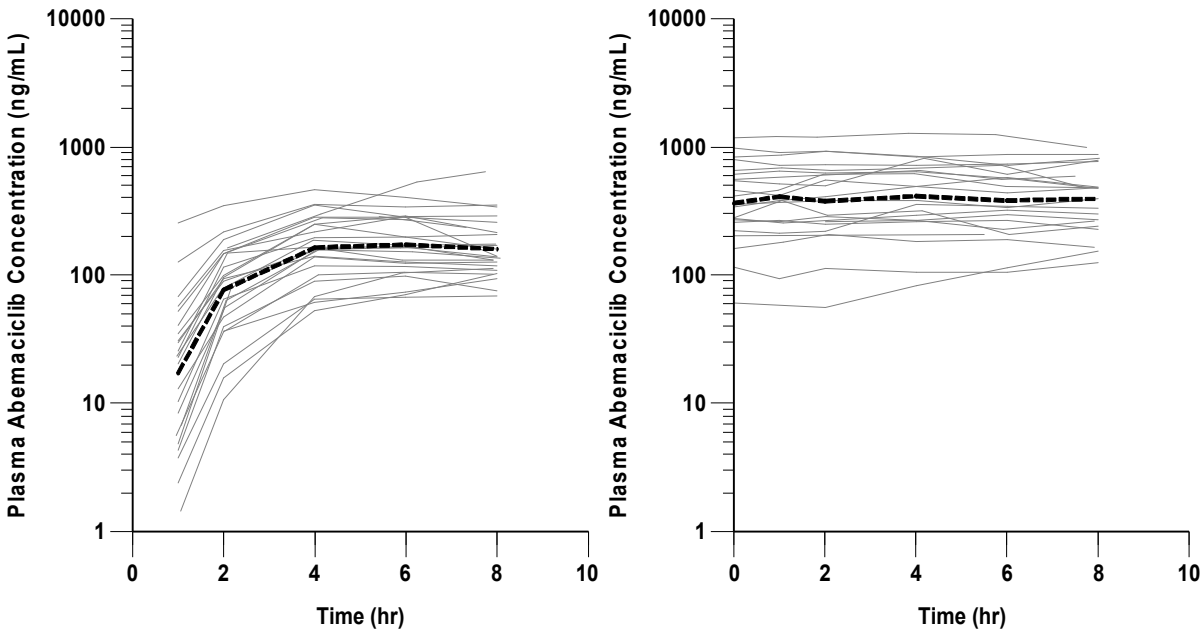
Abbreviations: CI = confidence interval; N = total population size; n = number of patients.
(CSR: Table JPBB.7.2)

2.7.6.17.2.4 薬物動態

アベマシクリブ 200 mg を単回及び 12 時間ごとに反復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 2.7.6.17-1 に、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 2.7.6.17-4 に示す。

アベマシクリブ単回及び反復経口投与後の薬物動態データは、それぞれ 26 例及び 21 例から得られた。アベマシクリブ反復経口投与時の薬物動態は、12 日目（n=1）、14 日目（n=10）、15 日目（n=9）及び 16 日目（n=1）を評価した。アベマシクリブの t_{max} の中央値は、単回経口投与で 5.70 時間（3.92～8.00 時間）であった。定常状態でのアベマシクリブの血漿中トラフ濃度の平均値は 364 ng/mL［%変動係数（percent coefficient of variation : %CV）：85%］であり、曝露量の個体間変動が大きかった。定常状態でのアベマシクリブの血漿中濃度推移は比較的一定であった。

アベマシクリブ単回並びに反復経口投与後の代謝物 M2、M20 及び M18 の血漿中濃度推移は未変化体と類似していた。アベマシクリブの C_{max} に基づく累積係数は 2.14 であり、代謝物の累積係数はアベマシクリブより高く、範囲は 3.91～5.17 であった。



(CSR: Figure JPBB.7.8)

図 2.7.6.17-1 アベマシクリブ 200 mg を単回（左図）及び 12 時間ごとに反復経口投与（右図）したときの血漿中アベマシクリブ濃度推移（実線：個々の被験者の値、破線：幾何平均値）（JPBB 試験）

表 2.7.6.17-4 アベマシクリブ 200 mg を単回及び 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（JPBB 試験）

Dose	Analyte	Geometric Mean (CV%)				
		C_{max} (ng/mL) (n=26)	t_{max}[a] (hr) (n=26)	$AUC_{(0\text{-last})}$ (hr*ng/mL) (n=26)	C_{trough} (ng/mL) (n=21)	RA, C_{max} (n=20)
Single	Abemaciclib	189 (59)	5.70 (3.92 – 8.00)	978 (61)	NA	NA
	LSN2839567	42.6 (58)	4.06 (3.33 – 8.00)	221 (59)	NA	NA
	LSN3106726	54.4 (55)	6.04 (3.97 – 8.00)	275 (64)	NA	NA
	LSN3106729	13.8 (90)	6.00 (3.92 – 8.00)	68.0 (97)	NA	NA
Multiple[b]	Abemaciclib	449 (71)[c]	4.00 (0.00 – 8.00)[c]	3090 (77)[c]	364 (85)	2.14 (74)
	LSN2839567	198 (42)[c]	4.00 (1.05 – 8.00)[c]	1350 (45)[c]	156 (53)	3.91 (70)
	LSN3106726	323 (45)[c]	2.00 (0.00 – 8.00)[c]	2280 (48)[c]	282 (55)	5.17 (68)
	LSN3106729	86.2 (60)[c]	3.97 (0.00 – 8.00)[c]	585 (61)[c]	64.9 (71)	5.02 (79)

Abbreviations: AUC = area under the concentration time curve; $AUC_{(0\text{-last})}$ = AUC from time 0 to last observed concentration; C_{max} = maximum observed plasma concentration; C_{trough} = observed plasma concentration prior to next dose; CV = coefficient of variation; hr = hour; NA = not applicable; n = number of observations; PK = pharmacokinetic; RA, C_{max} = accumulation ratio based on C_{max}; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Median and range.

[b] Multiple dose PK parameters calculated on Day 12 (n=1), Day 14 (n=10), Day 15 (n=9), or Day 16 (n=1).

[c] n=21.

(CSR: Table JPBB.7.5)

2.7.6.17.2.5 薬力学

評価可能なベースラインの皮膚検体を採取できた被験者は Rb 総量で 25 例、pRb で 24 例、topoIIαで 24 例であり、評価可能な投与後の皮膚検体を採取できた被験者は Rb 総量で 24 例、pRb で 23 例、topoIIαで 24 例であった。IHC の結果、pRb が被験者の 50%（9/18 例）で、topoIIαが被験者の 67%（12/18 例）で、投与前に比べて投与後で減少した。Rb 総量は投与前と投与後で同程度であった。pRb が 40%超減少した被験者はいずれも SD 又は奏効（PR 又は CR/CRu）であった。ただし、pRb が増加したにもかかわらず PR が 2 例、SD が 2 例認められた。

保存腫瘍検体の IHC の結果、ベースラインの循環血漿中のリンパ腫細胞の pRb、topoIIα及び Ki-67 の発現量は低かった。一方、Rb 総量はベースラインで高かった。25 例中 20 例でサイクリン D1 の過剰発現が認められ、評価可能な検体が得られた 5 例全例で染色体転座 t(11;14)(q13;q32)が認められた。

第 1 サイクル 1 日目単回経口投与後の 25 例から、第 1 サイクル 15 日目反復経口投与後の 26 例からフローサイトメトリーの結果が得られた。しかし、CD5+/CD19+/CD14-リンパ腫細胞中の pRb 発現の変動については正確な結論は得られなかった。

2.7.6.17.2.6 安全性

2.7.6.17.2.6.1 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.17-5 に示す。

治験薬投与が完了したサイクル数の中央値は 6 サイクル（1～32 サイクル）であった。アベマシクリブの減量が 28 例中 22 例（78.6%）に認められ、奏効（CR、CRu 又は PR）が認められた 10 例中 8 例が第 1 サイクルで減量した。アベマシクリブの休薬が 21 例（75.0%）に、投与延期が 12 例（42.9%）に認められた。Relative-dose intensity の中央値は 87.5%であった。

表 2.7.6.17-5 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（JPBB 試験）

Parameter	LY2835219 200 mg Q12H (N=28)
Cycles of Study Drug Received	
Mean	7.9
SD	7.3
Minimum	1.0
Median	5.5
Maximum	32.0
Missing	0
Patient with any dose adjustment	
Patients with any dose reduction	22 (78.6)
Patients with any dose omission	21 (75.0)
Patients with any dose delay	12 (42.9)
Overall relative dose intensity[#]	
Median	87.5
% of patients >75%	19 (67.9)
% of patients >65%	25 (89.3)

Abbreviations: mg = milligrams; N = total population size; n = number of patients; SD = standard deviation; Q12H = every 12 hours.

[#] calculation of dose intensity =(total dispense dose - total return dose)/ total planned dose (CSR: Table JPBB.8.1)

2.7.6.17.2.6.2 有害事象

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）」、「関連性が不明（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「関連性が不明」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。

有害事象の発現例数及び割合（10%以上）を表 2.7.6.17-6 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（10%以上）を表 2.7.6.17-7 に示す。

安全性解析対象集団 28 例全例で有害事象が認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢（21 例、75.0%）、血小板減少症（11 例、39.3%）、貧血及び疲労（各 10 例、35.7%）、悪

心（9 例、32.1%）、嘔吐（8 例、28.6%）、好中球減少症及び血中クレアチニン増加（各 7 例、25.0%）、末梢性浮腫（6 例、21.4%）であった。

安全性解析対象集団 28 例全例で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢（19 例、67.9%）、血小板減少症（11 例、39.3%）、嘔吐（8 例、28.6%）、悪心、好中球減少症及び疲労（各 7 例、25.0%）、貧血及び血中クレアチニン増加（各 6 例、21.4%）、好中球数減少（4 例、14.3%）、腹痛、白血球減少症及び血小板数減少（各 3 例、10.7%）であった。

表 2.7.6.17-6 有害事象の発現例数及び割合（10%以上）（安全性解析対象集団）（JPBB 試験）

器官別大分類 基本語	Patient Category System Organ Class Preferred Term	Total LY2835219 200 mg Q12H (N=28) n (%)
	Patients with at least 1 Event	28 (100.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	24 (85.7)
下痢	Diarrhoea	21 (75.0)
悪心	Nausea	9 (32.1)
嘔吐	Vomiting	8 (28.6)
腹痛	Abdominal pain	4 (14.3)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	19 (67.9)
血小板減少症	Thrombocytopenia	11 (39.3)
貧血	Anaemia	10 (35.7)
好中球減少症	Neutropenia	7 (25.0)
白血球減少症	Leukopenia	3 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	18 (64.3)
疲労	Fatigue	10 (35.7)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	6 (21.4)
発熱	Pyrexia	5 (17.9)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	18 (64.3)
気管支炎	Bronchitis	5 (17.9)
結膜炎	Conjunctivitis	4 (14.3)
尿路感染	Urinary tract infection	4 (14.3)
臨床検査	Investigations	13 (46.4)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	7 (25.0)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (14.3)
血小板数減少	Platelet count decreased	3 (10.7)
神経系障害	Nervous system disorders	11 (39.3)
浮動性めまい	Dizziness	4 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (39.3)
脱毛症	Alopecia	3 (10.7)
そう痒症	Pruritus	3 (10.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (28.6)
呼吸困難	Dyspnoea	5 (17.9)
咳嗽	Cough	4 (14.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	7 (25.0)
食欲減退	Decreased appetite	4 (14.3)

Abbreviations: mg = milligrams; N = total population size; n = number of patients; Q12H = every 12 hours.
Note: Patients are counted only once within each term at the maximum severity, but may be counted more than once with each System Organ Class.
MedDRA version 18.0
(CSR: Table JPBB.11.4)

表 2.7.6.17-7 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（10%以上）（安全性解析対象集団）（JPBB 試験）

器官別大分類 基本語	Patient Category System Organ Class Preferred Term	Total LY2835219 200 mg Q12H (N=28) n (%)
	Patients with at least 1 Event	28 (100.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	22 (78.6)
下痢	Diarrhoea	19 (67.9)
嘔吐	Vomiting	8 (28.6)
悪心	Nausea	7 (25.0)
腹痛	Abdominal pain	3 (10.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	16 (57.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	11 (39.3)
好中球減少症	Neutropenia	7 (25.0)
貧血	Anaemia	6 (21.4)
白血球減少症	Leukopenia	3 (10.7)
臨床検査	Investigations	10 (35.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	6 (21.4)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	4 (14.3)
血小板数減少	Platelet count decreased	3 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	9 (32.1)
疲労	Fatigue	7 (25.0)

Abbreviations: mg = milligrams; N = total population size; n = number of patients; Q12H = every 12 hours.
Note: Patients are counted only once within each term at the maximum severity, but may be counted more than once with each System Organ Class.
MedDRA version 18.0
(CSR: Table JPBB.11.5)

2.7.6.17.2.6.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

2015 年 9 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までの死亡は 17 例であった。このうち 12 例は原疾患による死亡であった。有害事象による死亡が 5 例に認められ、その内訳は髄膜炎（治験薬との関連なし）、敗血症性ショック（治験薬との関連なし）、肺感染（治験薬との関連があるかもしれない）、敗血症（治験薬との関連があるかもしれない）、進行性多巣性白質脳症（治験薬との関連なし）が各 1 例であった。

重篤な有害事象は 12 例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の内訳は、大葉性肺炎／肺感染が 1 例、脱水／発熱が 1 例、悪心が 1 例、敗血症が 1 例及び傾眠が 1 例であった（表 2.7.6.17-8 参照）。

表 2.7.6.17-8 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（JPBB 試験）

症例番号	人種	投与量	性別	年齢	基本語*	Preferred Term*	有害事象発現日**（投与●日目）	持続期間	CTCAE Grade	転帰
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	大葉性肺炎	Lobar Pneumonia	55	[redacted]	[redacted]	回復
					肺感染	Lung Infection	111	[redacted]	[redacted]	死亡
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	脱水	Dehydration	26	[redacted]	[redacted]	回復
					発熱	Pyrexia	36	[redacted]	[redacted]	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	悪心	Nausea	317	[redacted]	[redacted]	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	敗血症	Sepsis	39	[redacted]	[redacted]	死亡
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	傾眠	Somnolence	5	[redacted]	[redacted]	回復

Abbreviations: CTCAE = common terminology criteria for adverse event; mg = milligrams; Q12H = every 12 hours.
*MedDRA version 18.0 and CTCAE version 4.0.
**有害事象発現日は、投与開始日（第 1 サイクル 1 日目）を 1 日目として起算
(CSR: Table JPBB 11.2 and Appendix Demographic Data)

2.7.6.17.2.6.4　その他の重要な有害事象

2.7.6.17.2.6.4.1　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の要約を表 2.7.6.17-1 に示す。

治験薬の投与を中止した被験者は 25 例であり、そのうち有害事象による投与中止が 8 例、死亡が 3 例であった。投与中止に至った有害事象は、血小板減少症が 4 例、悪心、血小板数減少、進行性多巣性白質脳症及び皮膚潰瘍が各 1 例であった。死亡した 3 例は、原疾患による死亡が 1 例、有害事象（敗血症及び敗血症性ショック）による死亡が 2 例であった。

2.7.6.17.2.6.5　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

ベースライン時と比較して、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。また、臨床的に重要な心電図の異常所見も認められなかった。

2.7.6.17.3　結論

- DCR は 71.4%であり、アベマシクリブ単独投与が MCL 患者に対して臨床的な活性を有することが示唆された。
- 他の有効性評価項目（奏効率、奏効期間、event-free survival、TTP、dsease-free survival、PFS 及び OS）も、アベマシクリブ単独投与が MCL 患者に対して臨床的な活性を有するという観察結果を支持していた。
- 本治験で観察されたアベマシクリブ単独投与の安全性プロファイルは許容できるものであった。本治験ではアベマシクリブ 200 mg を開始用量として 12 時間ごとに投与し、個々の被験者の忍容性に合わせ、必要な場合に減量した。
- 個体間変動が大きいにもかかわらず、MCL 患者に対してアベマシクリブ 200 mg を 1 日 2 回投与したときのアベマシクリブ及び主要な活性代謝物の曝露量は、臨床的な活性が期待できる範囲であった。
- 皮膚検体の IHC の結果、pRb が被験者の 50%（9/18 例）で、topoIIαが被験者の 67%（12/18 例）で、投与前に比べて投与後で減少した。Rb 総量は投与前と投与後で同程度であった。
- 保存腫瘍検体中の pRb、topoIIα及び Ki-67 の発現量は低かった。一方、Rb 総量は高かった。

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）

2.7.6.18.1 試験方法

標題

A Phase 2 Study of LY2835219 for Patients with Previously Treated Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer

実施医療機関数及び実施国

35 施設（4 ヵ国、ベルギー、フランス、スペイン、米国）

試験実施期間

試験開始：2014 年 6 月 10 日（最初の被験者が本治験に組み入れられた日）

試験完了：2016 年 4 月 30 日（主要評価のためのデータカットオフ時点）

開発の相

第 II 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アベマシクリブ（LY2835219）について、腫瘍評価及び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 に基づき、奏効率（objective response rate：ORR）［完全奏効（complete response：CR）+部分奏効（partial response：PR）］を評価する。

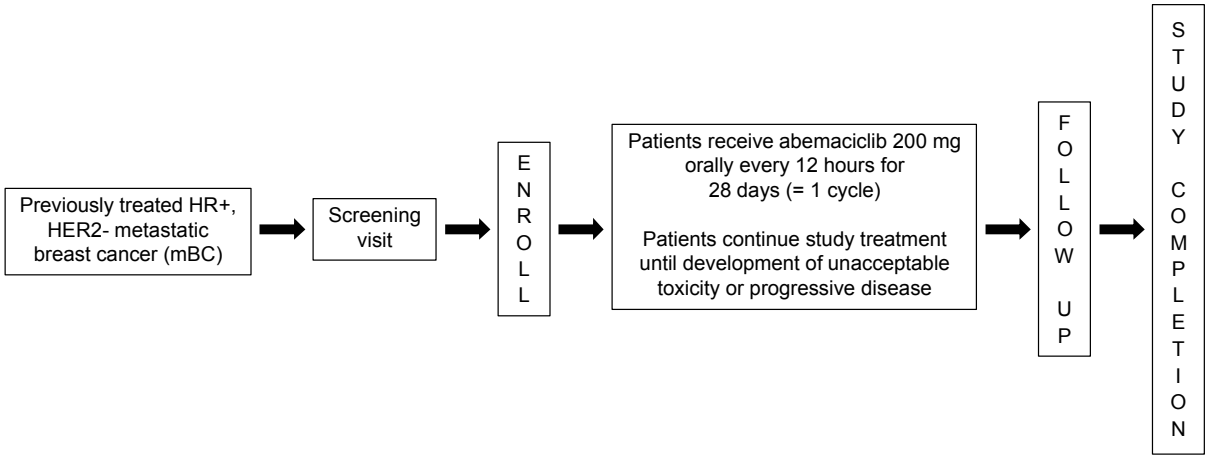
＜副次的目的＞

- 米国国立癌研究所（National Cancer Institute：NCI）の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.03 を用いてアベマシクリブの安全性及び忍容性を評価する。
- 全生存期間（overall survival：OS）
- 奏効期間（duration of response：DoR）（CR+PR）
- 無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）
- 病勢コントロール率（disease control rate：DCR）［CR+PR+安定（stable disease：SD）］
- 臨床ベネフィット率（clinical benefit rate：CBR）（CR+PR+6 ヵ月以上の SD）
- 改訂簡易疼痛評価（縮小版）（Brief Pain Inventory modified short form：mBPI-sf）及び European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）を用いた疼痛、症状、生活の質における効果
- アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態

試験デザイン

試験デザインを図 2.7.6.18-1 に示す。

本治験は、内分泌療法後に増悪し、遠隔転移の乳癌に対して 1 又は 2 レジメンの化学療法歴を有する HR+/HER2-転移性乳癌患者を対象にアベマシクリブの抗腫瘍効果を評価する多施設共同、単群、非盲検試験であった。



Abbreviations: HER2- = human epidermal growth factor receptor negative; HR+ = hormone receptor positive, mBC = metastatic breast cancer.
(CSR: Figure JPBN.9.1)

図 2.7.6.18-1 試験デザイン（JPBN 試験）

被験者数

計画例数：128 例

同意取得例数：184 例

組入れ例数：132 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）：132 例

主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞

18 歳以上の女性。HR+/HER2-の乳癌と診断され、再発、局所進行が認められ、切除不能又は転移性の患者。抗エストロゲン療法中又は療法後に増悪した患者。化学療法歴を少なくとも 2 レジメン有する患者。そのうち少なくとも 1 レジメンは遠隔転移の乳癌に対する治療であること、少なくとも 1 レジメンはタキサンを含むこと。またこれらのレジメンにはカペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、アントラサイクリン又はビノレルビンなどが含まれること。遠隔転移の乳癌に対する化学療法歴が 2 レジメン以下の患者。RECIST version 1.1 により定義される測定可能病変を有する患者。米国東海岸癌臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group：ECOG）の患者の一般状態を表す指標（Performance status：PS）スコアが 0 又は 1 の患者。

治験薬の用量及び投与方法

28 日間サイクルの 1～28 日目にアベマシクリブ 200 mg を、4×50 mg（[redacted]）カプセル（C3 製剤）として、12 時間ごと（Q12H）に経口投与した。

投与期間

原疾患の増悪又は許容不可の有害事象のいずれか（又は両方）が発現するまで治験薬を投与した。

短期追跡調査（治験薬投与中止後）：30 日

長期追跡調査（治験薬投与中止後）：被験者の死亡又は本治験全体の終了まで

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：RECIST version 1.1 による治験担当医師の画像評価に基づく ORR とした。ORR の最終有効性解析は、最終患者登録から 12 ヵ月後に実施した。

副次的評価項目：DoR、DCR、CBR、PFS 及び OS とした。ORR、DoR、DCR、CBR 及び PFS は治験担当医師及び第三者機関の両者による画像評価に基づいて評価した。

＜生体試料分析＞

アベマシクリブ及びその代謝物［LSN2839567（M2）、LSN3106726（M20）及び LSN3106729（M18）］の血漿中濃度を測定した。

＜薬物動態／薬力学＞

アベマシクリブ及びその代謝物の薬物動態解析は、アベマシクリブを 1 回以上投与され、薬物動態用検体を得られた被験者を対象に実施した。

＜安全性＞

有害事象、重篤な有害事象、併用療法、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

解析方法

＜被験者数の設定根拠＞

帰無仮説（H_0）としてアベマシクリブの真の ORR を≤15%、対立仮説（H_a）としてアベマシクリブの真の ORR を>15%と設定し、二項検定を用いて検定する試験を設定した。転移性癌治療の適用で承認された化学療法で予測される ORR の過去のデータに基づいて、H_0 として 15%が選択された。ORR の最終解析は最終患者登録から 12 ヵ月後に実施した。アベマシクリブの真の反応率を 25%と仮定すると、本治験デザインでは全体を通して片側αが 0.025 のとき、検出力は 82%となる。

＜有効性＞

本治験に組み入れられ、アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者を有効性解析対象集団として実施した。

- ORR の点推定値及び H_0：ORR ≤15%（H_a：ORR >15%）の二項検定の p 値

- DoR は、最良効果が CR 又は PR に到達した被験者に限定し、最初に CR 又は PR と評価された時点から最初に進行（progressive disease：PD）又は死亡と評価された時点までの期間と定義した。DoR に対する Kaplan-Meier 曲線を推定した。
- PFS 及び OS は組み入れられたすべての被験者を対象に定義し、PFS 及び OS に対する Kaplan-Meier 曲線を推定した。
- DCR 及び CBR は組み入れられたすべての被験者を対象に奏効及び進行データに基づいて定義した。DCR 及び CBR の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。

なお、有効性の中間解析として、最終患者登録から 8 ヵ月後に ORR の解析を実施した。

＜生体試料分析＞

治験中に採取したヒト血漿検体は、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分析され、アベマシクリブ及びその代謝物の濃度を測定した。

＜薬物動態／薬力学＞

アベマシクリブ及びその代謝物（M2 及び M20）について各時点の幾何平均濃度及び幾何変動係数（geometric coefficient of variation：CV%）を算出し、投与量別に要約した。母集団薬物動態解析結果は別途報告した。

＜安全性＞

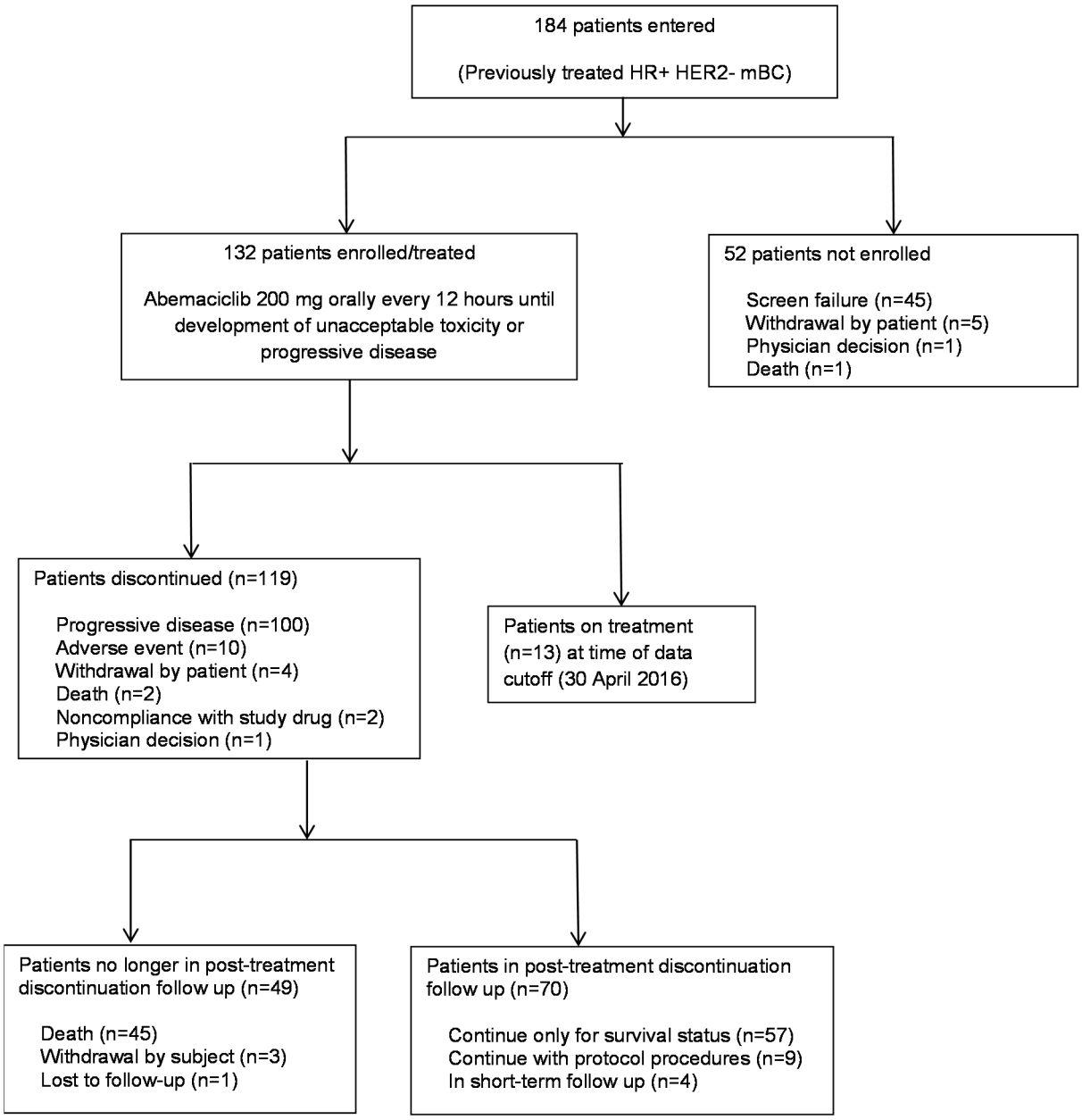
本治験に組み入れられ、アベマシクリブを 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団として実施した。用量調節及び休薬は、その理由と共に要約した。有害事象の評価には有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version 4.03 及び ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）version 19.0 を用いた。有害事象及びその重症度は、治験担当医師が CTCAE を用いて報告した。また、医師報告用語は治験依頼者が MedDRA を用いてコーディングした。集計には、臨床的に同義である複数の MedDRA 基本語（Preferred Term：PT）をまとめて一つにした用語（統合語）を用いた。臨床的に重要な血液学的検査値及び血液生化学的検査値は CTCAE version 4.03 によるグレードで評価し、全試験期間を通して投与後の最大のグレードを要約した。バイタルサイン及び心電図の所見はサイクル別に要約した。治験中の死亡はすべて一覧にて要約した。

2.7.6.18.2 試験成績

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.18-2 に示す。

本治験では、合計 184 例から文書による同意を取得し、このうち 52 例が組入れから除外された。132 例が組み入れられ、全例がアベマシクリブ 200 mg Q12H を 1 回以上投与された。最終患者登録から 12 ヵ月後に実施した最終解析のデータカットオフ時点（2016 年 4 月 30 日）では、119 例（90.2%）が投与を中止し、13 例（9.8%）が投与を継続していた。



Abbreviations: HER2- = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor positive; mBC = metastatic breast cancer; n = number of patients within category.
(CSR: Figure JPBN.10.1)

図 2.7.6.18-2 被験者の内訳（同意取得被験者）（JPBN 試験）

2.7.6.18.2.2 被験者背景

本治験に組み入れられた 132 例は、進行又は転移性乳癌に対する多くの前治療歴があり、測定可能病変を有するステージ IV の HR+/HER2-の女性患者からなり、84.8%が白人、年齢の中央値は 58 歳であった。132 例のうち 119 例（90.2%）は内臓転移を有し、3 例（2.3%）は骨転移のみ有していた。患者には転移部位が 2 ヵ所の患者は 46 例（34.8%）又は 3 ヵ所以上の患者は 67 例（50.8%）認められ、転移した臓器は 2 ヵ所（59 例、44.7%）又は 3 ヵ所以上（49 例、37.1%）であった。

すべての患者が乳癌の遠隔転移に対する全身性抗がん剤の治療歴があり、中央値は 3.0 レジメンであった。すべての患者が内分泌療法を受けており、そのうち 115 例（87.1%）は遠隔転移の乳癌に対する治療としてであった。また、67 例（50.8%）がフルベストラントを投与されていた。遠隔転移の乳癌に対する内分泌療法の治療歴の中央値は 2.0 レジメンであった。局所進行又は遠隔転移の乳癌に対する内分泌療法の治療歴がない患者のうち、ほとんどは術後内分泌療法施行中又は施行後 1 年以内に PD になっていた。すべての患者は遠隔転移の乳癌に対する化学療法歴があり、1 レジメンが 67 例（50.8%）、2 レジメンが 64 例（48.5%）、3 レジメンが 1 例（0.8%）であった。遠隔転移の乳癌に対してカペシタビンの治療歴がある患者は 73 例（55.3%）であった。

2.7.6.18.2.3 有効性

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 132 例を対象に有効性を検討した。ベースラインからの最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロットを図 2.7.6.18-3 に、最良総合効果の要約を表 2.7.6.18-1 に、奏効期間の要約を表 2.7.6.18-2 に、無増悪生存期間の要約を表 2.7.6.18-3 に、全生存期間の要約を表 2.7.6.18-4 に示す。

治験担当医師の画像評価に基づくと、CR は確認されなかったが、PR が 26 例認められ、確定した ORR は 19.7%［95% CI：13.3～27.5］であった。95% CI の下限は 15%を超えなかった。残りの患者では、SD が最良総合効果であった被験者は 63 例（47.7%）であり、このうち 6 ヵ月未満の SD は 33 例（25.0%）、6 ヵ月以上の SD は 30 例（22.7%）であった。PD が最良総合効果であった被験者は 34 例（25.8%）であり、評価不能例は 9 例（6.8%）であった（ベースライン以降の画像評価ができなかったため）。

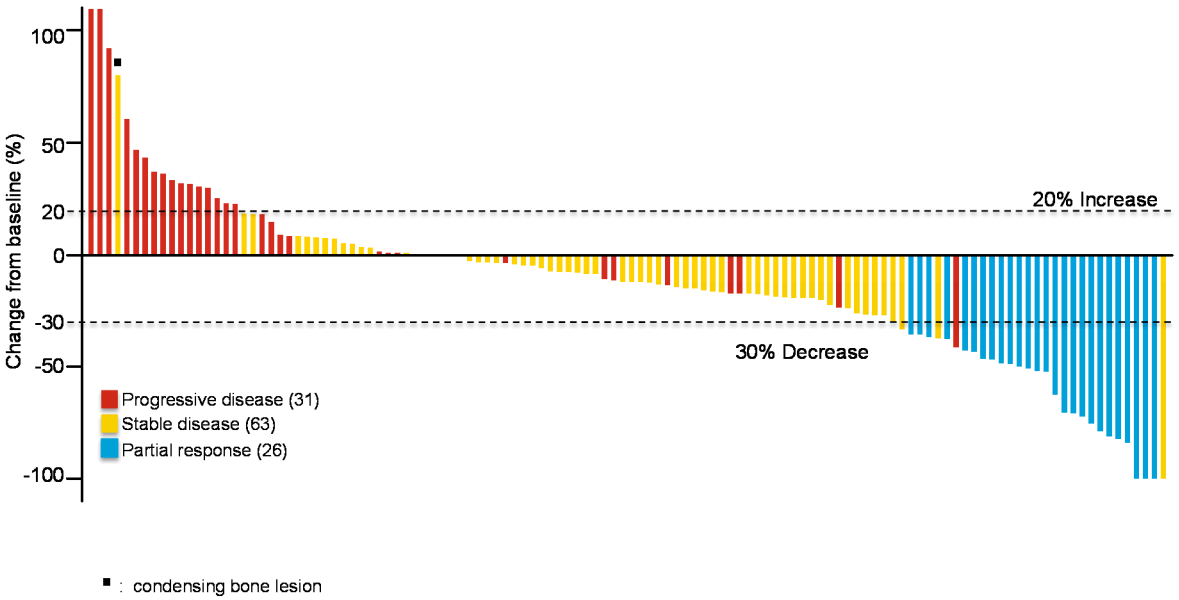
- 26 例のレスポンダー（RECIST version 1.1 により確定した CR 又は PR を示した患者）のベースラインの特性は全体の集団の特性と同様であった。全身治療歴の中央値は 5.5 レジメンであり、遠隔転移の乳癌に対する治療としては 3.5 レジメンであった。12 例（46.2%）は転移性乳癌に対して 2 レジメン以上の化学療法歴があり、16 例（61.5%）はカペシタビンを投与され、15 例（57.7%）はフルベストラントを投与されていた。24 例（92.3%）は内臓転移を有し、20 例（76.9%）に肝転移、7 例（26.9%）に肺転移が認められた。16 例（61.5%）には骨転移が認められた。12 例（46.2%）に転移部位が 3 ヵ所以上あった。
- データカットオフ時点で、4 例は治験薬投与中であり、治験担当医師の評価による最良総合効果はいずれも SD であった。

治験担当医師の評価では、奏効までの期間の中央値は 3.7 ヵ月（1.1～14.2 ヵ月）、DoR の中央値は 8.6 ヵ月、少なくとも 6 ヵ月の効果持続の確率（6 ヵ月 DoR 率）は 70.4%であり、少なくとも 12 ヵ月の効果持続の確率（12 ヵ月 DoR 率）は 28.2%であった。26 例中 15 例（57.7%）は 6 ヵ月以上の効果があり、9 例（34.6%）はデータカットオフ時点で治験薬投与中であるが DoR は 3.7+～15.1+ヵ月の範囲であった（治療中のため途中経過を“+”で表示）。

PFS の中央値は 6.0 ヵ月であり、PFS 率は 6 ヵ月時点で 48.5%、12 ヵ月時点で 25.0%であった。OS の中央値は 17.7 ヵ月であり、生存率は 12 ヵ月時点で 72.7%であった。

第三者機関での画像評価に基づく ORR、DCR、CBR、DoR、PFS は治験担当医師での評価と同様であった。

ORR 及び DoR について、部分集団で解析した結果は全集団での結果と大きな違いはなかった。



Note: Three patients with progressive disease are not shown here because they did not have postbaseline target lesion measurements available.
(CSR: Figure JPBN.11.1)

図 2.7.6.18-3 ベースラインからの最大腫瘍縮小割合の Waterfall プロット
（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

表 2.7.6.18-1 最良総合効果の要約（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib 200 mg (N=132)			
	Investigator Assessed		Independent Review	
	n (%)	95% CI[b]	n (%)	95% CI[b]
Best overall response[a]				
Complete response (CR)	0		0	
Partial response (PR)	26 (19.7)		23 (17.4)	
Stable disease (SD)	63 (47.7)		53 (40.2)	
<6 months	33 (25.0)		33 (25.0)	
≥6 months	30 (22.7)		20 (15.2)	
NonCR/nonPD	-		12 (9.1)	
NonCR/nonPD <6 months	-		5 (3.8)	
NonCR/nonPD ≥6 months	-		7 (5.3)	
Progressive disease	34 (25.8)		33 (25.0)	
Not evaluable/not assessed	9 (6.8)		11 (8.3)	
Objective response rate (CR + PR)	26 (19.7)	(13.3, 27.5)	23 (17.4)	(11.4, 25.0)
Disease control rate[c,d]	89 (67.4)	(58.7, 75.3)	88 (66.7)	(57.9, 74.6)
Clinical benefit rate[c,d]	56 (42.4)	(33.9, 51.3)	50 (37.9)	(29.6, 46.7)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in population; n = number of patients in category; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

[a] Using RECIST version 1.1. Confirmation of CR or PR is required for determination of best overall response.

[b] Two-sided exact 95% CI, expressed as a percentage.

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

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

(CSR: Table JPBN.11.11)

表 2.7.6.18-2 奏効期間の要約（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib 200 mg (N=132)	
	Investigator Assessed	Independent Review
Responders, n	26	23
Number of events, n (%)	17 (65.4)	15 (65.2)
Death without PD	1 (3.8)	1 (4.3)
PD	16 (61.5)	14 (60.9)
Number of patients censored, n (%)	9 (34.6)	8 (34.8)
No documented PD with regular assessment	9 (34.6)	8 (34.8)
Minimum[a], month	1.8	3.7
25th Percentile (95% CI)	5.8 (3.2, 7.1)	5.6 (3.7, 6.7)
Median (95% CI)	8.6 (5.8, 10.2)	7.2 (5.6, NR)
75th Percentile (95% CI)	14.0 (8.9, NR)	NR (7.2, NR)
Maximum[a]	15.1+	16.7+
DoR survival rate (%) with 95% CI		
3 months	96.2 (75.7, 99.4)	100.0 (NR, NR)
6 months	70.4 (47.5, 84.7)	64.3 (41.0, 80.3)
9 months	42.2 (21.8, 61.4)	32.1 (14.4, 51.5)
12 months	28.2 (11.6, 47.5)	32.1 (14.4, 51.5)

Note: Quartiles and survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Abbreviations: CI = confidence interval; DoR = duration of response; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; PD = progressive disease.
[a] For minimum and maximum, + indicates a censored observation.
(CSR: Table JPBN.11.12)

表 2.7.6.18-3 無増悪生存期間の要約（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib 200 mg (N=132)	
	Investigator Assessed	Independent Review
Number of events, n (%)	97 (73.5)	86 (65.2)
Death without PD	10 (7.6)	9 (6.8)
PD	87 (65.9)	77 (58.3)
Number of patients censored, n (%)	35 (26.5)	46 (34.8)
Death or PD after ≥2 missed tumor assessments	3 (2.3)	9 (6.8)
No postbaseline tumor assessment	4 (3.0)	4 (3.0)
No documented PD with regular assessment	27 (20.5)	32 (24.2)
Withdrawal by patient	1 (0.8)	1 (0.8)
Minimum[a], month	0.0	0.0
25th Percentile (95% CI)	1.9 (1.8, 3.0)	1.9 (1.8, 3.5)
Median (95% CI)	6.0 (4.2, 7.5)	5.9 (3.7, 8.1)
75th Percentile (95% CI)	12.2 (10.8, 14.1)	11.1 (9.4, NR)
Maximum[a]	20.2+	20.2+
PFS survival rate, % (95% CI)		
3 months	67.5 (58.4, 75.0)	67.4 (58.2, 75.0)
6 months	48.5 (39.2, 57.1)	49.8 (40.2, 58.6)
9 months	36.5 (27.8, 45.3)	38.0 (28.7, 47.2)
12 months	25.0 (17.4, 33.4)	22.1 (14.3, 30.9)

Note: Quartiles and survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Abbreviations: CI = confidence interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.
[a] For minimum and maximum, + indicates a censored observation.
(CSR: Table JPBN.11.13)

表 2.7.6.18-4 全生存期間の要約（有効性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib 200 mg N=132
Number of deaths, n (%)	47 (35.6)
Number of patients censored, n (%)	85 (64.4)
Alive	81 (61.4)
Withdrawal by subject	3 (2.3)
Lost to follow-up	1 (0.8)
Minimum[a], month	0.4
25th Percentile (95% CI)	11.2 (9.2, 13.9)
Median (95% CI)	17.7 (16.0, NR)
75th Percentile (95% CI)	NR (18.4, NR)
Maximum[a]	21.2+
Survival rate (%) with 95% CI	
6 Months	88.6 (81.8, 93.0)
12 Months	72.7 (64.1, 79.6)
18 Months	48.5 (30.9, 64.1)

Note: Quartiles and survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Abbreviations: CI = confidence interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached.
[a] For minimum and maximum, + indicates a censored observation.
(CSR: Table JPBN.11.14)

2.7.6.18.2.4 薬物動態／薬力学

アベマシクリブ及び主要な代謝物の血漿中濃度の要約を表 2.7.6.18-5 に示す。

定常状態を示すことを目的に、アベマシクリブ濃度測定用検体を、反復投与後の第 1 サイクル 15 日目、第 2 サイクル 1 日目及び第 3 サイクル 1 日目に採取した。第 1 サイクル 15 日目で 113 例のデータが得られ、第 3 サイクル 1 日目の薬物動態用検体採取までに 93 例のデータが得られた。200 mg から 150、100 又は 50 mg 1 日 2 回への用量減量後に薬物動態用検体を採取した被験者が数例いた。

アベマシクリブ 200 又は 150 mg を 12 時間ごとに投与された被験者における第 3 サイクル 1 日目投与直前のアベマシクリブ濃度の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 174 ng/mL（82%）又は 132 ng/mL（147%）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、200 mg 投与で 4420 ng·h/mL、150 mg 投与で 3320 ng·h/mL であった。アベマシクリブ濃度における個体間変動は大きく、体内動態における変動、用量減量のタイミング、薬物動態用検体採取の遅れを反映していた。

総活性物質（アベマシクリブ+M2+M20）の曝露量は、アベマシクリブのみの曝露量の約 2 倍であった。乳癌患者集団におけるアベマシクリブ 50～200 mg の 12 時間ごとの投与による総活性物質の定常状態での曝露量の平均値は、JPBA 試験で観察された曝露量の平均値と同様であった。また、この曝露量は、サイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase：CDK）4/6 の阻害、網膜芽細胞腫タンパク質のリン酸化阻害及び G1 期から S 期への細胞周期の進行阻害を可能とする値であった。

表 2.7.6.18-5 アベマシクリブ及び主要な代謝物の血漿中濃度の要約（薬物動態解析対象集団）（JPBN 試験）

PK Sample Number	Cycle (C) and Day (D)	Sampling Time	Scheduled Time from Dose (h)	Dose (mg)	Abemaciclib Concentration (ng/mL)[a]	M2 Concentration (ng/mL)[a]	M20 Concentration (ng/mL)[a]	n for Each
1	C1D1	Predose (0 h)	0		0	0	0	123
2	C1D15	Upon arrival at site	4	150	257 (40)	94.8 (48)	163 (27)	8
				200	312 (61)	149 (43)	242 (43)	105
3	C1D15	3 ± 0.5 h after PK sample number 2	7	150	257 (53)	95.4 (59)	162 (31)	8
				200	301 (65)	140 (46)	237 (45)	99
4	C2D1	Predose	0	50	134	18.8	50.9	1
				100	36.3 (1845)	28.9 (178)	39.7 (401)	3
				150	69.1 (355)	42 (145)	72.4 (171)	26, 28, 27
				200	133 (213)	72.7 (109)	124 (144)	81, 82, 82
5	C2D1	3 ± 0.5 h after abemaciclib dose	3	100	83.1 (141)	38.7 (55)	50.3 (195)	2
				150	131 (72)	59.9 (77)	85.5 (110)	25
				200	184 (76)	94.8 (58)	151 (61)	80
6	C3D1	Predose	0	50	215	21.4	56.1	1
				100	116 (74)	41.2 (73)	102 (24)	2
				150	132 (147)	60.7 (110)	111 (128)	29, 30, 30
				200	174 (82)	84.1 (62)	153 (56)	60

Abbreviations: C = Cycle; CV% = percentage coefficient of variation; D = Day; h = hour; M2 = LSN2839567; M20 = LSN3106726; n = number of individuals; PK = pharmacokinetic.

[a] Geometric mean (CV%).

(CSR: Table JPBN.11.17)

2.7.6.18.2.5 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 132 例を対象に安全性を検討した。

2.7.6.18.2.5.1 治験薬の曝露状況

薬剤の曝露及び Relative dose intensity の要約を表 2.7.6.18-6 に、用量調節及び休薬の要約を表 2.7.6.18-7 に示す。

被験者 1 例あたりのサイクル数の中央値は 5.00（1～22 サイクル）であった。32 例（24.2%）は 12 サイクル以上投与された。投与期間の中央値は 138.50 日であった［四分位範囲（Q1～Q3）：57.00～326.00 日］。Relative dose intensity の中央値は 89.20 %（Q1～Q3：71.57～98.01%）であった。

100 例（75.8%）が用量調節を 1 回以上行い、このうち 65 例（49.2%）が計 85 回の減量を行った。減量の理由はすべて有害事象の発現であった。発現割合 5%以上の減量に至った有害事象は下痢 27 例（20.5%）、好中球減少症（統合語）14 例（10.6%）及び疲労（統合語）12 例（9.1%）であった。95 例（72.0%）は休薬を 1 回以上行った。休薬理由が有害事象の発現である患者は 87 例（65.9%）であり、発現割合 5%以上の休薬に至った有害事象は下痢 31 例（23.5%）、好中球減少症（統合語）21 例（15.9%）、疲労（統合語）13 例（9.8%）、嘔吐 8 例（6.1%）及び悪心 7 例（5.3%）であった。

表 2.7.6.18-6 薬剤の曝露及び Relative dose intensity の要約
（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

Number of Patients	Abemaciclib 200 mg N=132
Number of patients who received abemaciclib, n (%)[a]	132 (100.0)
Cycles received per patient[b]	
Median	5.00
Q1-Q3	2.00 - 11.00
Min, max	1.00, 22.00
Mean (Std Dev)	6.68 (5.26)
Duration of therapy (days)	
Median	138.50
Q1-Q3	57.00 - 326.00
Min, max	8.00, 619.00
Mean (Std Dev)	188.55 (152.60)
Cumulative dose (mg)	
Median	39300.00
Q1-Q3	22,100.00 - 94,025.00
Min, max	5200.00, 208,600.00
Mean (Std Dev)	60,562.12 (51073.79)
Dose intensity (mg/day)[c]	
Median	356.79
Q1-Q3	286.29 - 392.04
Min, max	109.46, 1400.00
Mean (Std Dev)	352.31 (156.87)
Relative dose intensity (%)[d]	
Median	89.20
Q1-Q3	71.57 - 98.01
Min, max	27.36, 350.00
Mean (Std Dev)	88.08 (39.22)

Abbreviations: N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients in the specified category; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

[a] Number of patients who received at least 1 dose of abemaciclib, either a partial or complete dose.

[b] Patient was considered to have received a treatment cycle after receiving at least 1 dose of abemaciclib, either a partial or complete dose.

[c] Dose intensity was defined as actual cumulative amount of milligrams per day.

[d] Relative dose intensity was calculated as (actual amount of drug taken / amount of drug prescribed)*100%.

(CSR: Table JPBN.12.1)

表 2.7.6.18-7 用量調節及び休薬の要約（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

Number of Patients	Abemaciclib 200 mg N=132
Patients with at least 1 dose adjustment, n (%)	100 (75.8)
Number of patients with dose reduction, n (%)	65 (49.2)
Patients with 1 dose reduction	46 (34.8)
Patients with 2 dose reductions	18 (13.6)
Patients with ≥3 dose reductions	1 (0.8)
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)	
Adverse event	65 (49.2)
Diarrhea（下痢）	27 (20.5)
Neutropenia（好中球減少症）	14 (10.6)
Fatigue（疲労）	12 (9.1)
Number of patients with dose omission, n (%)	95 (72.0)
Patients with 1 dose omission	35 (26.5)
Patients with 2 dose omissions	23 (17.4)
Patients with ≥3 dose omissions	37 (28.0)
Reasons for dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)	
Adverse event	87 (65.9)
Diarrhea（下痢）	31 (23.5)
Neutropenia（好中球減少症）	21 (15.9)
Fatigue（疲労）	13 (9.8)
Vomiting（嘔吐）	8 (6.1)
Nausea（悪心）	7 (5.3)
Other reasons	19 (14.4)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)	
Median	6.50
Q1-Q3	3.31 – 16.93
Min, max	0.29, 137.50
Mean (Std Dev)	14.41 (23.32)

Abbreviations: N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients in the specified category; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.
MedDRA Version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.2 及び updated_ctd_dosechg_relall_bn)

2.7.6.18.2.5.2 有害事象の要約

有害事象と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（Unrelated）」で評価し、「関連あり」、「関連があるかもしれない」と評価されたすべての有害事象を、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象と定義した。

有害事象の要約を表 2.7.6.18-8 に示す。

治験期間中、有害事象は 132 例全例（100%）に認められた。アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は 129 例（97.7%）に認められた。グレード 3 以上の有害事象は 90 例（68.2%）に認められ、グレード 3 以上のアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は 76 例（57.6%）に認められた。

重篤な有害事象は 32 例（24.2%）に認められ、このうち 13 例（9.8%）はアベマシクリブとの因果関係が否定できなかった。

有害事象によるアベマシクリブ投与中止例は 10 例（7.6%）であり、このうち 8 例（6.1%）はアベマシクリブとの因果関係が否定できなかった。また、10 例中 2 例（1.5%）は重篤な有害事象による投与中止例であり、このうち 1 例（0.8%）はアベマシクリブとの因果関係が否定できなかった。

アベマシクリブ投与期間中に認められた有害事象による死亡は 2 例（1.5%）であり、1 例（0.8%）はアベマシクリブとの因果関係が否定できなかった。また、アベマシクリブ投与中止 30 日以内に有害事象により 1 例（0.8%）が死亡した。アベマシクリブとの因果関係は認められなかった。

表 2.7.6.18-8 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Number (%) of Patients
Number of Patients[a]	Abemaciclib 200 mg N=132
Patients with ≥1 TEAE	132 (100.0)
Related to study treatment[b]	129 (97.7)
Patients with ≥1 SAE	32 (24.2)
Related to study treatment[b]	13 (9.8)
Patients who discontinued study treatment due to an AE	10 (7.6)
Related to study treatment[b]	8 (6.1)
Patients who discontinued study treatment due to an SAE	2 (1.5)
Related to study treatment[b]	1 (0.8)
Patients who died due to an AE on study treatment[c]	2 (1.5)
Related to study treatment[b]	1 (0.8)
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment[c]	1 (0.8)
Related to study treatment[b]	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the Enrolled Population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Patients may be counted in >1 category.

[b] Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

[c] Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

(CSR: Table JPBN.12.4)

2.7.6.18.2.5.3 有害事象

発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.18-9 に、発現割合が 10%以上のアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.18-10 に示す。

データカットオフ時点（2016 年 4 月 30 日）までに、有害事象は 132 例（100.0%）全例に 1 件以上認められた。発現割合が 25%以上の有害事象は下痢 119 例（90.2%）、疲労（統合語）86 例（65.2%）、悪心 85 例（64.4%）、食欲減退 60 例（45.5%）、腹痛（統合語）51 例（38.6%）、好中球減少症（統合語）49 例（37.1%）、嘔吐 46 例（34.8%）及び貧血（統合語）33 例（25.0%）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 26 例（19.7%）、好中球減少症（統合語）25 例（18.9%）及び疲労（統合語）17 例（12.9%）であった。グレード 4 の有害事象は好中球減少症（統合語）7 例（5.3%）、急性腎障害、呼吸困難、てんかん、発熱性好中球減少症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、高トリグリセリド血症（統合語）及び白血球減少症

（統合語）が各 1 例（0.8%）であった。グレード 5 の有害事象は 3 例（2.3%）に認められ、敗血症、肺臓炎及び肺感染が各 1 例（0.8%）であった。

以下の有害事象をアベマシクリブの注目すべき有害事象とした。

- 好中球減少症
  - 好中球減少症（統合語）は 49 例（37.1%）に認められ、このうちグレード 3 が 25 例（18.9%）、グレード 4 が 7 例（5.3%）であった。
  - 臨床検査値異常の好中球数減少は 130 例中 114 例（87.7%）に認められ、グレード 3 が 29 例（22.3%）、グレード 4 が 6 例（4.6%）であった。グレード 3 又は 4 の好中球数減少は、細胞毒性化学療法歴のある患者集団で、好中球数のベースライン値が低かったことと関連していた。
- 感染症
  - 41 例（31.1%）に器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象が認められ、大多数は軽度であった。「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象では発現割合が 10%以上の事象は認められなかった。発現割合が 5%を超える感染症は、上気道感染［10 例（7.6%）、グレード 1 又は 2 が 9 例、グレード 3 が 1 例］及び尿路感染［10 例（7.6%）、すべてグレード 2］であった。上気道感染以外のグレード 3 の感染症は、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、腎感染、骨髄炎及び皮膚感染（各 1 例）であった。グレード 5 の感染症は 2 例認められ、敗血症及び肺感染（各 1 例）であった。
- 下痢
  - 119 例（90.2%）に 263 件の下痢が認められたが、大多数はグレード 1 又はグレード 2 であった。グレード 3 が 26 例（19.7%）に認められたが、グレード 4 又は 5 は認められなかった。119 例中 60 例（50.4%）は 1 回、29 例（24.4%）は 2 回、30 例（25.2%）は 3 回以上発現した。
  - 初回投与から最初の下痢発現までの期間の中央値は 7.0 日（1.0～228.0 日）であった。
  - グレード 2 及びグレード 3 の下痢の期間の中央値はそれぞれ 7.5 日及び 4.5 日であった。
  - 止瀉剤の使用例は 80 例（60.6%）であった。
- 血中クレアチニン増加
  - 血中クレアチニン増加は 17 例（12.9%）に認められた。グレード 3 が 1 例（0.8%）に認められたが、グレード 4 は認められなかった。
  - 臨床検査値異常のクレアチニン増加は 130 例中 128 例（98.5%）に認められ、グレード 1 が 61 例（46.9%）、グレード 2 が 66 例（50.8%）、グレード 3 が 1 例（0.8%）であった。
  - クレアチニン増加は第 1 サイクル中に発現し、治験薬投与中、増加した値を維持した。クレアチニンは治験薬投与中止後（追跡調査期間）に減少したことから、血清中のクレアチニン増加は可逆的であることを示している。個々の被験者で血中尿素窒素（BUN）の変動は認められなかった。シスタチン C の増加及び糸球体濾過速度の低下は認められなかったことから、アベマシクリブ投与後に認められた血清中のクレアチニン増加は、糸球体機能の変化と関連はないことが示された。

表 2.7.6.18-9 発現割合が 10%以上の有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	CTCAE Grade (N=132)					
		Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
	Patients with ≥1 event	7 (5.3)	35 (26.5)	75 (56.8)	12 (9.1)	3 (2.3)	132 (100.0)
下痢	Diarrhea	55 (41.7)	38 (28.8)	26 (19.7)	0	0	119 (90.2)
疲労 [a]	Fatigue[a]	28 (21.2)	41 (31.1)	17 (12.9)	0	0	86 (65.2)
疲労	Fatigue	28 (21.2)	41 (31.1)	17 (12.9)	0	0	86 (65.2)
無力症	Asthenia	0	0	0	0	0	0
悪心	Nausea	52 (39.4)	27 (20.5)	6 (4.5)	0	0	85 (64.4)
食欲減退	Decreased appetite	37 (28.0)	19 (14.4)	4 (3.0)	0	0	60 (45.5)
腹痛 [a]	Abdominal pain[a]	29 (22.0)	19 (14.4)	3 (2.3)	0	0	51 (38.6)
腹痛	Abdominal pain	21 (15.9)	18 (13.6)	2 (1.5)	0	0	41 (31.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	8 (6.1)	0	1 (0.8)	0	0	9 (6.8)
消化器痛	Gastrointestinal pain	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	0	5 (3.8)
下腹部痛	Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	2 (1.5)	15 (11.4)	25 (18.9)	7 (5.3)	0	49 (37.1)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (1.5)	15 (11.4)	25 (18.9)	7 (5.3)	0	49 (37.1)
好中球減少症	Neutropenia	0	0	0	0	0	0
嘔吐	Vomiting	30 (22.7)	14 (10.6)	2 (1.5)	0	0	46 (34.8)
貧血 [a]	Anemia[a]	11 (8.3)	16 (12.1)	6 (4.5)	0	0	33 (25.0)
貧血	Anaemia	11 (8.3)	16 (12.1)	6 (4.5)	0	0	33 (25.0)
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	0	0	0	0	0	0
頭痛	Headache	18 (13.6)	9 (6.8)	0	0	0	27 (20.5)
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	13 (9.8)	9 (6.8)	5 (3.8)	0	0	27 (20.5)
血小板数減少	Platelet count decreased	13 (9.8)	9 (6.8)	5 (3.8)	0	0	27 (20.5)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0
疼痛	Pain	15 (11.4)	9 (6.8)	2 (1.5)	0	0	26 (19.7)
咳嗽	Cough	20 (15.2)	5 (3.8)	0	0	0	25 (18.9)
便秘	Constipation	17 (12.9)	5 (3.8)	1 (0.8)	0	0	23 (17.4)

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	CTCAE Grade (N=132)					
		Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	3 (2.3)	12 (9.1)	7 (5.3)	1 (0.8)	0	23 (17.4)
白血球数減少	White blood cell count decreased	3 (2.3)	12 (9.1)	7 (5.3)	1 (0.8)	0	23 (17.4)
白血球減少症	Leukopenia	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	Dyspnea	7 (5.3)	7 (5.3)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	19 (14.4)
口内乾燥	Dry mouth	16 (12.1)	2 (1.5)	0	0	0	18 (13.6)
口内炎	Stomatitis	15 (11.4)	3 (2.3)	0	0	0	18 (13.6)
体重減少	Weight decreased	13 (9.8)	5 (3.8)	0	0	0	18 (13.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	6 (4.5)	10 (7.6)	1 (0.8)	0	0	17 (12.9)
脱毛症	Alopecia	13 (9.8)	3 (2.3)	0	0	0	16 (12.1)
味覚異常	Dysgeusia	14 (10.6)	2 (1.5)	0	0	0	16 (12.1)
背部痛	Back pain	9 (6.8)	5 (3.8)	1 (0.8)	0	0	15 (11.4)
浮動性めまい	Dizziness	13 (9.8)	2 (1.5)	0	0	0	15 (11.4)
発熱	Pyrexia	13 (9.8)	1 (0.8)	0	0	0	14 (10.6)

a: Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.
MedDRA version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.5)

表 2.7.6.18-10 発現割合が 10%以上のアベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び割合（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	CTCAE Grade (N=132)					
		Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
	Patients with ≥1 event	12 (9.1)	41 (31.1)	66 (50.0)	9 (6.8)	1 (0.8)	129 (97.7)
下痢	Diarrhea	58 (43.9)	34 (25.8)	25 (18.9)	0	0	117 (88.6)
悪心	Nausea	49 (37.1)	25 (18.9)	4 (3.0)	0	0	78 (59.1)
疲労 [a]	Fatigue[a]	25 (18.9)	36 (27.3)	14 (10.6)	0	0	75 (56.8)
疲労	Fatigue	25 (18.9)	36 (27.3)	14 (10.6)	0	0	75 (56.8)
無力症	Asthenia	0	0	0	0	0	0
食欲減退	Decreased appetite	32 (24.2)	16 (12.1)	4 (3.0)	0	0	52 (39.4)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	1 (0.8)	15 (11.4)	25 (18.9)	7 (5.3)	0	48 (36.4)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	1 (0.8)	15 (11.4)	25 (18.9)	7 (5.3)	0	48 (36.4)
好中球減少症	Neutropenia	0	0	0	0	0	0
腹痛 [a]	Abdominal pain[a]	22 (16.7)	16 (12.1)	2 (1.5)	0	0	40 (30.3)
腹痛	Abdominal pain	16 (12.1)	15 (11.4)	1 (0.8)	0	0	32 (24.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	5 (3.8)	0	1 (0.8)	0	0	6 (4.5)
消化器痛	Gastrointestinal pain	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	0	5 (3.8)
下腹部痛	Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0
嘔吐	Vomiting	27 (20.5)	11 (8.3)	1 (0.8)	0	0	39 (29.5)
貧血 [a]	Anemia[a]	10 (7.6)	13 (9.8)	5 (3.8)	0	0	28 (21.2)
貧血	Anaemia	10 (7.6)	13 (9.8)	5 (3.8)	0	0	28 (21.2)
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	Red blood cell count decreased	0	0	0	0	0	0
血小板減少症 [a]	Thrombocytopenia[a]	13 (9.8)	8 (6.1)	4 (3.0)	0	0	25 (18.9)
血小板数減少	Platelet count decreased	13 (9.8)	8 (6.1)	4 (3.0)	0	0	25 (18.9)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	3 (2.3)	12 (9.1)	7 (5.3)	1 (0.8)	0	23 (17.4)

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	CTCAE Grade (N=132)					
		Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
白血球数減少	White blood cell count decreased	3 (2.3)	12 (9.1)	7 (5.3)	1 (0.8)	0	23 (17.4)
白血球減少症	Leukopenia	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	Dry mouth	15 (11.4)	1 (0.8)	0	0	0	16 (12.1)
味覚異常	Dysgeusia	14 (10.6)	2 (1.5)	0	0	0	16 (12.1)
脱毛症	Alopecia	11 (8.3)	3 (2.3)	0	0	0	14 (10.6)
口内炎	Stomatitis	12 (9.1)	2 (1.5)	0	0	0	14 (10.6)

a: Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.
MedDRA version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.6)

2.7.6.18.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象

死亡の要約を表 2.7.6.18-11 に示す。

治験期間中（投与期間、投与中止後 30 日以内、投与中止後 30 日以降）の死亡は 47 例（35.6%）であった。そのうち 44 例（33.3%）は原疾患の乳癌に起因していた。

投与期間中の有害事象による死亡は 2 例（1.5%）であった。

1 例は敗血症に起因する死亡とされ、治験担当医師による評価ではアベマシクリブとの因果関係は否定されたが、治験依頼者の評価ではアベマシクリブによる影響は完全に排除できないという結論に達した。

他の 1 例は肺臓炎による死亡とされ、治験担当医師による評価ではアベマシクリブとの因果関係は否定されなかったが、治験依頼者の評価では因果関係は否定された。治験担当医師による[redacted]では、すべての[redacted]が示された（表 2.7.6.18-15 参照）。

また、投与中止後 30 日以内の有害事象による死亡は 1 例（0.8%）認められ、肺感染に起因し、治験担当医師及び治験依頼者の評価ではアベマシクリブとの因果関係は否定された。

表 2.7.6.18-11 死亡の要約（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib 200 mg N=132 n (%)
All deaths	47 (35.6)
Deaths on therapy	2 (1.5)
Reason for death	
Adverse events	2 (1.5)
Pneumonitis（肺臓炎）	1 (0.8)
Sepsis（敗血症）	1 (0.8)
Adverse events related to study treatment	1 (0.8)
Pneumonitis（肺臓炎）	1 (0.8)
Deaths within 30 days of treatment discontinuation	7 (5.3)
Reason for death	
Study disease	6 (4.5)
Adverse events	1 (0.8)
Lung infection（肺感染）	1 (0.8)
Deaths after 30 days of treatment discontinuation	38 (28.8)
Reason for death	
Study disease	38 (28.8)

Abbreviations: N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients within category.
MedDRA Version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.7)

重篤な有害事象を表 2.7.6.18-12 に、アベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 2.7.6.18-13 に、入院例の要約を表 2.7.6.18-14 に、アベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の一覧を表 2.7.6.18-15 に示す。

重篤な有害事象は 32 例（24.2%）に認められ、2 例以上に発現した重篤な有害事象は血中クレアチニン増加が 4 例（3.0%）、腹痛（統合語）、脱水及び悪心が各 3 例（2.3%）、呼吸困難、塞

栓症、肺感染、筋力低下、好中球減少症（統合語）及び胸水が各 2 例（1.5%）であった。13 例（9.8%）にアベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 件以上認められた。有害事象のため 29 例（22.0%）が入院し、このうち入院 1 回が 19 例（14.4%）、入院 2 回が 8 例（6.1%）、入院 3 回が 2 例（1.5%）であった。有害事象のため入院した期間の中央値は 6 日（1～32 日）であった。

表 2.7.6.18-12 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	Abemaciclib 200 mg N=132 n (%)
	Patients with ≥1 serious adverse event	32 (24.2)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	4 (3.0)
腹痛 [a]	Abdominal pain[a]	3 (2.3)
腹痛	Abdominal pain	2 (1.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.8)
下腹部痛	Abdominal pain lower	0
消化器痛	Gastrointestinal pain	0
脱水	Dehydration	3 (2.3)
悪心	Nausea	3 (2.3)
呼吸困難	Dyspnoea	2 (1.5)
塞栓症	Embolism	2 (1.5)
肺感染	Lung infection	2 (1.5)
筋力低下	Muscular weakness	2 (1.5)
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	2 (1.5)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (1.5)
好中球減少症	Neutropenia	0
胸水	Pleural effusion	2 (1.5)
急性腎障害	Acute kidney injury	1 (0.8)
背部痛	Back pain	1 (0.8)
骨痛	Bone pain	1 (0.8)
伝導障害	Conduction disorder	1 (0.8)
便秘	Constipation	1 (0.8)
食欲減退	Decreased appetite	1 (0.8)
てんかん	Epilepsy	1 (0.8)
転倒	Fall	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1 (0.8)
血液毒性	Haematotoxicity	1 (0.8)
股関節部骨折	Hip fracture	1 (0.8)
低カリウム血症 [a]	Hypokalaemia[a]	1 (0.8)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1 (0.8)
血中カリウム減少	Blood potassium decreased	0
腸閉塞 [a]	Intestinal obstruction[a]	1 (0.8)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	1 (0.8)
胃腸管閉塞	Gastrointestinal obstruction	0
腸閉塞	Intestinal obstruction	0
大腸閉塞	Large intestinal obstruction	0

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	Abemaciclib 200 mg N=132 n (%)
白血球減少症 a	Leukopenia[a]	1 (0.8)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (0.8)
白血球減少症	Leukopenia	0
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	1 (0.8)
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	1 (0.8)
膵炎	Pancreatitis	1 (0.8)
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.8)
気胸	Pneumothorax	1 (0.8)
発熱	Pyrexia	1 (0.8)
発疹 a	Rash[a]	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	1 (0.8)
剥脱性発疹	Exfoliative rash	0
皮膚粘膜発疹	Mucocutaneous rash	0
発疹	Rash	0
紅斑性皮疹	Rash erythematous	0
毛孔性皮疹	Rash follicular	0
全身性皮疹	Rash generalized	0
斑状皮疹	Rash macular	0
斑水疱性皮疹	Rash maculovesicular	0
麻疹様発疹	Rash morbilliform	0
丘疹性皮疹	Rash papular	0
丘疹落屑性皮疹	Rash papulosquamous	0
そう痒性皮疹	Rash pruritic	0
膿疱性皮疹	Rash pustular	0
小水疱性皮疹	Rash vesicular	0
外陰膣発疹	Vulvovaginal rash	0
敗血症	Sepsis	1 (0.8)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	1 (0.8)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1 (0.8)
皮膚感染	Skin infection	1 (0.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (0.8)
嘔吐	Vomiting	1 (0.8)

a: Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)
Abbreviations: N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients with a serious adverse event.
MedDRA version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.8)

表 2.7.6.18-13 アベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

統合語/ 基本語	Consolidated term/ Preferred Term	Abemaciclib 200 mg N=132 n (%)
	Patients with ≥1 serious adverse event	13 (9.8)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3 (2.3)
腹痛 [a]	Abdominal pain[a]	2 (1.5)
腹痛	Abdominal pain	1 (0.8)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.8)
下腹部痛	Abdominal pain lower	0
消化器痛	Gastrointestinal pain	0
好中球減少症 [a]	Neutropenia[a]	2 (1.5)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	2 (1.5)
好中球減少症	Neutropenia	0
伝導障害	Conduction disorder	1 (0.8)
食欲減退	Decreased appetite	1 (0.8)
脱水	Dehydration	1 (0.8)
塞栓症	Embolism	1 (0.8)
血液毒性	Haematotoxicity	1 (0.8)
低カリウム血症 [a]	Hypokalaemia[a]	1 (0.8)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1 (0.8)
血中カリウム減少	Blood potassium decreased	0
白血球減少症 [a]	Leukopenia[a]	1 (0.8)
白血球数減少	White blood cell count decreased	1 (0.8)
白血球減少症	Leukopenia	0
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	1 (0.8)
肺感染	Lung infection	1 (0.8)
悪心	Nausea	1 (0.8)
膵炎	Pancreatitis	1 (0.8)
肺臓炎	Pneumonitis	1 (0.8)
皮膚感染	Skin infection	1 (0.8)
嘔吐	Vomiting	1 (0.8)

a: Consolidated term (See table 2.7.4.7-1 for PT included in each consolidated term)
Abbreviations: N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients with a serious adverse event considered to be related to study treatment.
MedDRA version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.9)

表 2.7.6.18-14 入院例の要約（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

	Abemaciclib 200 mg N=132
Patients hospitalized, n (%)	29 (22.0)
Hospitalizations due to AE, n (%)	29 (22.0)
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	3 (2.3)
Abdominal pain（腹痛）	2 (1.5)
Dehydration（脱水）	2 (1.5)
Dyspnoea（呼吸困難）	2 (1.5)
Embolism（塞栓症）	2 (1.5)
Muscular weakness（筋力低下）	2 (1.5)
Pleural effusion（胸水）	2 (1.5)
Acute kidney injury（急性腎障害）	1 (0.8)
Back pain（背部痛）	1 (0.8)
Conduction disorder（伝導障害）	1 (0.8)
Constipation（便秘）	1 (0.8)
Decreased appetite（食欲減退）	1 (0.8)
Epilepsy（てんかん）	1 (0.8)
Febrile neutropenia（発熱性好中球減少症）	1 (0.8)
Hip fracture（股関節部骨折）	1 (0.8)
Hypokalaemia（低カリウム血症）	1 (0.8)
Intestinal obstruction（腸閉塞）	1 (0.8)
Nausea（悪心）	1 (0.8)
Oesophageal varices haemorrhage（食道静脈瘤出血）	1 (0.8)
Pancreatitis（膵炎）	1 (0.8)
Pneumothorax（気胸）	1 (0.8)
Pyrexia（発熱）	1 (0.8)
Rash（発疹）	1 (0.8)
Sepsis（敗血症）	1 (0.8)
Sinus tachycardia（洞性頻脈）	1 (0.8)
Skin infection（皮膚感染）	1 (0.8)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1 (0.8)
Vomiting（嘔吐）	1 (0.8)
Number of hospitalizations due to AE, n (%)	
1	19 (14.4)
2	8 (6.1)
3	2 (1.5)
Duration of hospitalization due to AE during treatment (days)	
n	16[a]
Mean (Std Dev)	8.1 (7.6)
Median (min, max)	6 (1, 32)
Total duration of hospitalization due to AE during treatment relative to duration of treatment (%)	
n	16[a]
Mean (Std Dev)	11.1 (20.8)
Median (min, max)	4.5 (0.3, 84.6)

Note: This table only summarizes the duration of hospitalization that occurred during treatment. If the treatment was still ongoing, treatment duration was calculated based on the cutoff date.

Abbreviations: AE = adverse event; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category; Std Dev = standard deviation.

a Thirteen of the 29 patients were hospitalized after abemaciclib was discontinued.
MedDRA Version 19.0.
(CSR: Table JPBN.12.10)

表 2.7.6.18-15 アベマシクリブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の一覧
（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

症例番号	人種	投与量	性別	年齢	基本語*	Preferred Term*	有害事象発現日（投与●日目）**	持続期間	CTCAE Grade	転帰
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	好中球減少症	Neutropenia	18	[redacted]	[redacted]	未回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	好中球減少症	Neutropenia	27	[redacted]	[redacted]	未回復
					好中球減少症	Neutropenia	69	[redacted]	[redacted]	未回復
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					脱水	Dehydration	20	[redacted]	[redacted]	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	30	[redacted]	[redacted]	軽快
					血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	57	[redacted]	[redacted]	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	塞栓症	Embolism	351	[redacted]	[redacted]	回復

症例番号	人種	投与量	性別	年齢	基本語*	Preferred Term*	有害事象発現日（投与●日目）**	持続期間	CTCAE Grade	転帰
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	腹痛	Abdominal pain	3	[redacted]	[redacted]	未回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	腹痛	Abdominal pain	27	[redacted]	[redacted]	回復
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	51	[redacted]	[redacted]	回復
					肺感染	Lung infection	51	[redacted]	[redacted]	回復
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	悪心	Nausea	97	[redacted]	[redacted]	未回復
					[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	127	[redacted]	[redacted]	軽快

Abbreviations: CTCAE = common terminology criteria for adverse event; Q12H = every 12 hours.
* MedDRA version 19.0; CTCAE version 4.03.
** 投与開始日（Cycle 1 Day 1）を 1 日目として起算
(CSR: Table JPBN.14.19 and Listing lsbc)

2.7.6.18.2.5.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.18.2.5.5.1 投与中止に至った有害事象

有害事象によりアベマシクリブ投与を中止した被験者は 10 例（7.6%）であった。投与中止に至った有害事象は、腹痛（統合語）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中クレアチニン増加、慢性腎臓病、下痢、心電図 QT 延長、塞栓症、疲労（統合語）、股関節部骨折及びリンパ球減少症（統合語）が各 1 例であった。このうち、アベマシクリブとの因果関係が否定できない有害事象は、腹痛（統合語）、AST 増加、血中クレアチニン増加、慢性腎臓病、心電図 QT 延長、塞栓症、疲労（統合語）及びリンパ球減少症（統合語）の 8 例であった。

2.7.6.18.2.5.6 臨床検査値

臨床検査値異常の要約を表 2.7.6.18-16 に示す。

CTCAE グレード分類による臨床検査値異常で発現割合 10%以上又は注目すべき項目は、クレアチニン増加 128 例（98.5%）、白血球減少 118 例（90.8%）、好中球数減少 114 例（87.7%）、貧血 89 例（68.5%）、リンパ球数減少 55 例（42.3%）、血小板数減少 53 例（41.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 40 例（30.8%）、AST 増加 39 例（30.0%）、アルカリホスファターゼ（ALP）増加 34 例（26.2%）、低カリウム血症 34 例（26.2%）、低ナトリウム血症 27 例（20.8%）、低アルブミン血症 22 例（16.9%）、低カルシウム血症 15 例（11.5%）、血中ビリルビン増加 7 例（5.4%）であった。

なお、アベマシクリブ投与開始後、又は治験期間中に肝機能検査値異常（AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加）を示した 68 例中 50 例（73.5%）は、本治験組入れ時に肝転移を有していた。本治験期間中にグレード 3 の ALT 増加又はグレード 3 の AST 増加が 6 例に認められた。このうち 3 例は肝臓に PD が認められ、1 例は腹水が発現し、1 例はグレード 3 の ALT 増加及び AST 増加が休薬又は用量減量を実施することもなく回復し、1 例は PD のため治験薬投与中止後 22 日間グレード 3 の ALT 増加が続いた。また、更に 1 例で基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び AST の上昇と共に、基準値上限の 2 倍を超えるビリルビンの上昇が認められた。この被験者はこれらのイベントが発生した時点で肝臓に PD を認めた。

表 2.7.6.18-16 臨床検査値異常の要約（安全性解析対象集団）（JPBN 試験）

CTCAE 用語	CTCAE Term	N1	CTCAE Grade (N=132)				
			Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
	Patients with ≥1 CTCAE term	130	7 (5.4)	55 (42.3)	60 (46.2)	7 (5.4)	129 (99.2)
クレアチニン増加	Creatinine increased	130	61 (46.9)	66 (50.8)	1 (0.8)	0	128 (98.5)
白血球減少	White blood cell decreased	130	24 (18.5)	58 (44.6)	36 (27.7)	0	118 (90.8)
好中球数減少	Neutrophil count decreased	130	23 (17.7)	56 (43.1)	29 (22.3)	6 (4.6)	114 (87.7)
貧血	Anemia	130	39 (30.0)	50 (38.5)	0	0	89 (68.5)
リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	130	6 (4.6)	31 (23.8)	17 (13.1)	1 (0.8)	55 (42.3)
血小板数減少	Platelet count decreased	128	37 (28.9)	13 (10.2)	3 (2.3)	0	53 (41.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	130	30 (23.1)	6 (4.6)	4 (3.1)	0	40 (30.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	130	32 (24.6)	2 (1.5)	5 (3.8)	0	39 (30.0)
アルカリホスファターゼ増加	Alkaline phosphatase increased	130	22 (16.9)	10 (7.7)	2 (1.5)	0	34 (26.2)
低カリウム血症	Hypokalemia	130	0	27 (20.8)	7 (5.4)	0	34 (26.2)
低ナトリウム血症	Hyponatremia	130	23 (17.7)	0	4 (3.1)	0	27 (20.8)
低アルブミン血症	Hypoalbuminemia	130	15 (11.5)	7 (5.4)	0	0	22 (16.9)
低カルシウム血症	Hypocalcemia	130	7 (5.4)	7 (5.4)	1 (0.8)	0	15 (11.5)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	130	4 (3.1)	3 (2.3)	0	0	7 (5.4)
高カルシウム血症	Hypercalcemia	130	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
高カリウム血症	Hyperkalemia	130	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0; N = number of patients in the population; N1 = number of patients with a nonmissing baseline result and a nonmissing postbaseline result, used as denominators for the percentages; n = number of patients with graded laboratory value.

(CSR: Table JPBN.12.17)

2.7.6.18.2.5.7 バイタルサイン

バイタルサインの変化について臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図データからは、QT/QTc 間隔の延長に対するアベマシクリブの臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.18.3 結論

本治験は前治療歴を有する HR+/HER2-の乳癌患者で、内臓転移（119 例、90.2%）、肝機能障害（93 例、70.5%）があり、転移部位が 3 ヵ所以上（67 例、50.8%）認められる予後不良の患者が組み入れられた。患者は遠隔転移の乳癌に対する複数の前治療歴（前治療の中央値は 3 レジメン）があり、遠隔転移の乳癌に対する化学療法歴は 1 又は 2 レジメンであった。このような患者では、10～20%の効果が認められるが重度の毒性があることが知られている標準化学療法が用いられる。したがって、本治験の対象となった患者集団は、細胞毒性を有する抗癌剤療法を受け、かつ内分泌療法が適切でない状態であった。このような患者には、新しい作用機序を有する治療が望ましく、高いアンメットメディカルニーズがある。その患者集団において、アベマシクリブは単独投与によって有効であることが示唆された。

本治験は単群試験であるが、本治験の有効性の結果は、既存の細胞毒性化学療法で得られている有効性の結果と同様であった。本治験に組み入れられた 132 例において、最終患者登録から 12 ヵ月時点での治験担当医師の画像評価に基づく確定した ORR は 19.7%（95% CI：13.3～27.5）であった。95% CI の下限は、遠隔転移の乳癌に対する治療として承認された化学療法で期待される ORR の過去のデータに基づき設定した 15%を超えなかった。治験担当医師の画像評価に基づく ORR は第三者機関の画像評価に基づく結果と同様であった（第三者機関の画像評価に基づく ORR は 17.4%）。DoR の中央値は 8.6 ヵ月、奏効までの期間の中央値は 3.7 ヵ月（1.1～14.2 ヵ月）であり、効果が持続することが確認された。CBR は 42.4%、DCR は 67.4%、PFS の中央値は 6.0 ヵ月で、OS の中央値は 17.7 ヵ月であった。ORR は、部分集団で解析した結果とも一致した。組み入れた患者集団と同様に、レスポンダーは腫瘍量に差異はなく、多くの前治療歴を有していた。

アベマシクリブ及びその主な活性代謝物の血漿中濃度を評価したとき、曝露量は変動が大きく、第 I 相の JPBA 試験の結果と同様であった。本治験で得られた定常状態での曝露量の平均値は、CDK4 及び CDK6 の阻害、retinoblastoma タンパク質のリン酸化阻害及び G1 期から S 期への細胞周期の進行阻害を期待できる濃度範囲内であった。

JPBN 試験で示された安全性プロファイルから、アベマシクリブ 200 mg 1 日 2 回の継続投与は前治療歴の多い患者集団において良好な安全性プロファイルを有することが示された。主な有害事象（発現割合 25%以上）は、下痢、疲労（統合語）、悪心、食欲減退、腹痛（統合語）、好中球減少症（統合語）、嘔吐及び貧血（統合語）であった。グレード 3 の有害事象（発現割合 10%以上）は、下痢（19.7%）、好中球減少症（統合語）（18.9%）及び疲労（統合語）（12.9%）であり、主なグレード 4 の有害事象は好中球減少症（統合語）（5.3%）であった。有害事象による中止の割合は低く（7.6%）、有害事象による死亡は 3 例であった。

アベマシクリブ単剤（200 mg Q12H）の継続投与は、遠隔転移の乳癌に対する治療として承認されている既存の細胞毒性化学療法と比較しても、その安全性プロファイルは忍容であった。本治験は単群で実施されたが、本治験における ORR、DoR 及び PFS の結果から、アベマシクリブ単剤投与は、既存の細胞毒性化学療法よりも、好ましいベネフィット・リスク・プロファイルを提供できる可能性が示唆された。

2.7.6.18.4　治験総括報告書補遺に基づく結果

治験総括報告書補遺（最後の被験者の登録から 18 ヵ月時点）では、治験総括報告書（最後の被験者の登録から 12 ヵ月時点）からの主な有効性及び安全性の結果を更新した。

治験総括報告書補遺に基づく結果を以下に示す。

＜被験者の内訳及び被験者背景＞

12 ヵ月時点で 13 例（9.8%）が投与を受けていたが、18 ヵ月時点では 7 例（5.3%）が投与を継続していた。12 ヵ月投与の治験総括報告書のためのデータカットオフ時点以降に投与を中止した 6 例全例が、PD による中止であった。18 ヵ月時点で 125 例（94.7%）が投与を中止し、多くは PD に起因する中止であった［106 例（80.3%）］。

＜有効性の結果＞

OS の最終解析（18 ヵ月時点）で 62 例が死亡し、OS の中央値は 22.3 ヵ月（95% CI：17.7～NR）であった。生存率は 12 ヵ月時点で 72.3%（95% CI：63.7～79.2）、18 ヵ月時点で 58.7%（95% CI：49.6～66.7）であった。18 ヵ月時点での DoR の中央値は 8.9 ヵ月（95% CI：6.1～14.0）であり、奏効が認められた 26 例中 19 例（73.1%）は、6 ヵ月以上の奏効を示した。また、6 例は治験薬を継続投与中であり、DoR は 9.5+～20.5+ヵ月の範囲であった。

ORR、DCR、CBR 及び PFS は、12 ヵ月時点と 18 ヵ月時点で同様であった。

＜安全性の結果＞

安全性所見において、12 ヵ月時点と比較し、18 ヵ月時点で新規又は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 200 mg 1 日 2 回の継続投与は、前治療歴の多い患者集団において良好な安全性プロファイルを有することが示唆された。

＜結論＞

18 ヵ月時点の結果は、アベマシクリブ単剤の継続投与が既存の細胞毒性化学療法よりも好ましいベネフィット・リスク・プロファイルを提供できる可能性が示唆されたというこれまでの結論を支持するものであった。